

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE QUIMICA

DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
SECRETARIA GENERAL

T
478

Queda registrada esta Tesis Doctoral
al folio 240 número 75 del libro
correspondiente.

Sevilla, 9 SET 1993

El Jefe del Negociado de Tesis,

Flora Raffello

**"Reacciones nitroaldólicas promovidas por cloruros de trialkilsililo.
Aplicación a la síntesis de nitro- y aminoazúcares de cadena larga."**



[Handwritten signature]

Memoria presentada por el Licenciado
José Eduardo Vílchez López para optar al
grado de Doctor en Química Organica.

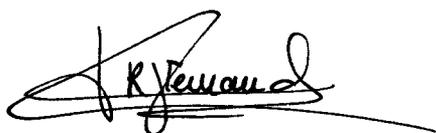
Sevilla, Septiembre de 1993

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE QUIMICA

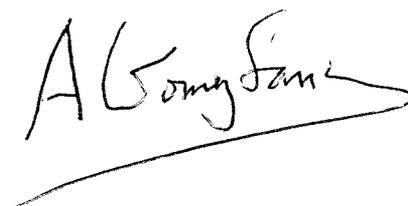
DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA

V°B° La Directora de la Tesis



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

V°B° El Director de la Tesis



Fdo. Dr. Antonio Gómez Sánchez,
Profesor de Investigación
del C.S.C.I.C.

Indices

Índice de materias.

	pag.
I. Introducción.	1
II. Antecedentes.	8
II.1. Reacción de Henry y relacionadas.	9
II.1.1. Empleo de diferentes catalizadores básicos.	11
II.2. Reacciones nitroaldólicas <i>via</i> ésteres nitrónicos de trial- quilsililo.	14
II.2.1. Síntesis de ésteres nitrónicos de trialquilsililo.	15
II.2.2. Condensación de ésteres nitrónicos de trialquilsililo con al- dehídos.	16
II.3. Reacciones nitroaldólicas <i>via</i> ésteres nitrónicos de litio.	18
III. Resultados y discusión.	22
III.1. Procedimiento de reacción nitroaldólica promovida por cloruro de <i>terc</i> -butildimetilsililo.	23
III.1.1. Descripción del procedimiento.	24
III.1.2. Elección de las condiciones de reacción.	26
III.1.2.1. Orden de adición de los diferentes reactivos.	27
III.1.2.2. Proporción de los diferentes reactivos.	29
III.1.2.3. Temperatura de adición.	32
III.1.2.4. Empleo de Me ₃ SiCl.	32
III.1.2.5. Empleo de Bu ₄ NF.	34
III.1.3. Estudio comparativo del procedimiento de reacción promovida por CITBDMS con otras metodologías nitroaldólicas.	34
III.1.3.1. Reacción entre benzaldehído (11) y 1,1-dietoxi-2-nitroetano (12) empleando diversos catalizadores básicos.	38
III.1.3.2. Reacción entre benzaldehído (11) y los ésteres nitrónicos de trimetil- (26) y <i>terc</i> -butildimetilsililo (14) del 1,1-dietoxi-2-ni- troetano.	38

III.1.3.2.1. Síntesis de los ésteres nitrónicos de trimetil- (26) y <i>terc</i> -butildimetilsililo (14) del 1,1-dietoxi-2-nitroetano.	41
III.1.3.2.2. Reacción del éster nitrónico de trimetilsililo 26 con benzaldehído (11).	42
III.1.3.2.3. Reacción del éster nitrónico de <i>terc</i> -butildimetilsililo 14 con benzaldehído (11).	42
III.1.3.3. Reacción entre benzaldehído (11) y 1,1-dietoxi-2-nitroetano (12) <i>via</i> el α -litio-nitronato de litio.	43
III.1.4. Eficacia del procedimiento de reacción nitroaldólica promovida por CITBDMS.	45
III.1.5. Consideraciones mecanísticas.	47
III.2. Asignación configuracional en β -nitroalcoholes derivados del 1,1-dietoxi-2-nitroetano.	55
III.2.1. Introducción.	55
III.2.2. Asignación configuracional en base a los valores de las constantes de acoplamiento $J_{\text{CH(OH),CH(NO}_2)}$, $J_{\text{CH(NO}_2)\text{,CH(OE)}_2}$ y $J_{\text{CH,OH}}$	61
III.2.2.1. Aspectos teóricos.	61
III.2.2.2. Cálculo de las constantes de acoplamiento de los diversos tipos de confórmers.	65
III.2.2.3. Cálculo de las poblaciones conformacionales, discusión y asignación configuracional.	74
III.2.2.4. Extensión del estudio a los β -nitroalcoholes 40-42 y 44.	87
III.2.3. Asignación configuracional en base a pruebas químicas.	90
III.2.3.1. Discusión de los resultados.	95
III.3. Reacciones entre <i>aldehído</i> -azúcares y diversos nitrocompuestos.	100
III.3.1. Condensaciones de <i>aldehído</i> -azúcares con 1,1-dietoxi-2-nitroetano (12).	100
III.3.1.1. Condensación de 1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilidén- α -D- <i>galacto</i> -hexodialdo-1,5-piranos (49) con 1,1-dietoxi-2-nitroetano (12).	102
III.3.1.1.1. Condensación asistida por CITBDMS.	102
III.3.1.1.2. Condensaciones mediante otros procedimientos.	105

III.3.1.1.3. Obtención de 7-amino-7-desoxi-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilidén-7-nitro- α -D- <i>galacto</i> -octodialdo-1,5-piranosal dietilacetil (55) y 4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> -4-(dietoximetil)-5-(1',2':3',4'-di- <i>O</i> -isopropilidén- α -D- <i>galacto</i> -hexoaldo-1',5'-piranosil)-2-metil-2-oxazolina (56).	109
III.3.1.2. Condensación de 3- <i>O</i> -bencil-1,2- <i>O</i> -isopropilidén- α -D- <i>xilo</i> -heptodialdo-1,4-furanosa (50) con 1,1-dietoxi-2-nitroetano (12).	111
III.3.1.3. Condensación de 2,3- <i>O</i> -isopropilidén-D-gliceraldehído (51) con 1,1-dietoxi-2-nitroetano (12).	113
III.3.2. Condensación de 1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilidén- α -D- <i>galacto</i> -hexodialdo-1,5-piranosal (49) con 1-nitropropano (18).	114
III.3.2.1. Comparación con otros procedimientos de reacción nitroaldólica.	115
III.3.3. Condensaciones de los <i>aldehído</i> -azúcares 1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilidén- α -D- <i>galacto</i> -hexodialdo-1,5-piranosal (49) y 2,3-di- <i>O</i> -isopropilidén gliceraldehído (51) con nitroacetato de metilo (52).	117
III.3.4. Discusión sobre aspectos estereoquímicos y asignación configuracional.	118
III.4. Reacciones de condensación entre aldehídos y nitroazúcares.	128
III.4.1. Condensación de 6-desoxi-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilidén-6-nitro- α -D- <i>galacto</i> -hexoaldo-1,5-piranosal (64) con acetaldehído (37).	128
III.4.1.1. Síntesis de 6,8-didesoxi-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilidén-6-nitro- α -D- <i>galacto</i> -octoaldo-1,5-piranosal (67).	130
III.4.1.2. Reducción y <i>N</i> -acetilación de los β -nitroalcoholes 67a,b, 67c y 67d.	131
III.4.2. Condensación de 1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilidén- α -D- <i>galacto</i> -hexodialdo-1,5-piranosal (49) con 3- <i>O</i> -bencil-5,6-didesoxi-1,2- <i>O</i> -isopropilidén-6-nitro- α -D- <i>xilo</i> -aldohexo-1,4-furanosa (79).	139
IV. Parte experimental.	143
IV.1. Métodos generales.	144
IV.2. Materias primas.	148
IV.2.1. Productos comerciales.	148

IV.2.2. Reactivos y disolventes.	150
IV.2.3. Sustancias de partida.	151
IV.3. Nuevas experiencias.	154
IV.3.1. Nuevo procedimiento de reacción nitroaldólica promovida por cloruro de <i>terc</i> -butildimetilsililo.	154
IV.3.2. Reacciones de condensación entre aldehídos sencillos y nitrocom- puestos simples y funcionalizados promovidas por CITBDMS.	155
IV.3.2.1. Síntesis de los β -nitroalcoholes 20-25	155
IV.3.2.2. Síntesis de los β -nitroalcoholes 13, 40-44	156
IV.3.3. Estudio detallado de la reacción entre el benzaldehído (11) y el 1,1-dietoxi-2-nitroetano (12). Síntesis y estereoquímica del 3,3-die- toxi-1-fenil-2-nitro-1-propanol (13) y derivados.	161
IV.3.3.1. Síntesis de 3,3-dietoxi-1-fenil-2-nitro-1-propanol (13).	161
IV.3.3.1.1. Mediante reacción nitroaldólica promovida por CITBDMS. ...	161
IV.3.3.1.2. Mediante reacción de Henry catalizada por diferentes bases. ..	161
IV.3.3.1.3. <i>Via</i> el α -litio-nitronato de litio del 1,1-dietoxi-2-nitroetano. ...	163
IV.3.3.1.4. A través de ésteres nitrónicos de trialquilsililo.	164
IV.3.3.1.4.1. Síntesis del éster de trimetilsililo del 1,1-dietoxi-2- <i>aci</i> -ni- troetano (26).	164
IV.3.3.1.4.2. Reacción del ester de trimetilsililo del 1,1-dietoxi-2- <i>aci</i> -ni- troetano (26) con benzaldehído (11). Síntesis de 3,3-dietoxi-1-fe- nil-1-trimetilsililoxi-2-nitropropano (27).	165
IV.3.3.1.4.3. Síntesis del éster de <i>terc</i> -butildimetilsililo del 1,1-dietoxi- 2- <i>aci</i> -nitroetano (14).	166
IV.3.3.1.4.4. Síntesis de 1- <i>terc</i> -butildimetilsililoxi-3,3-dietoxi-1-fenil-2- nitropropano (28).	166
IV.3.3.1.4.4.1. <i>Via</i> el éster nitrónico de <i>terc</i> -butildimetilsililo (14).	167
IV.3.3.1.4.4.2. <i>Terc</i> -butildimetilsililación del β -nitroalcohol 13	167
IV.3.3.2. Síntesis de 2-amino-1- <i>terc</i> -butildimetilsililoxi-3,3-dietoxi-1-fe- nilpropano (45).	168
IV.3.3.3. Síntesis de 2-amino-3,3-dietoxi-1-fenil-1-propanol (46).	169

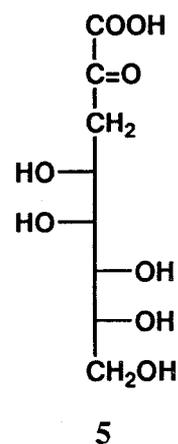
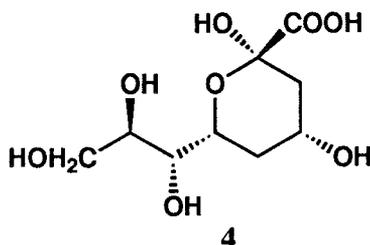
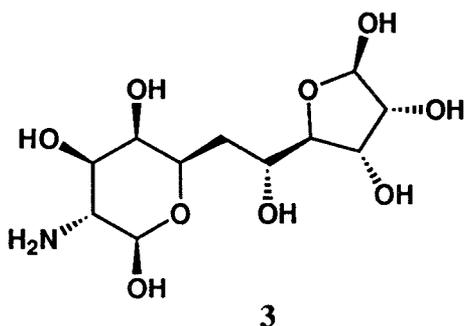
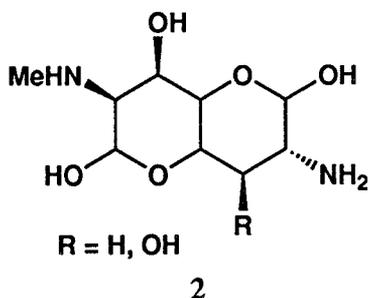
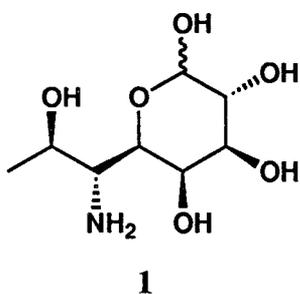
IV.3.3.3.1. Mediante reducción de 3,3-dietoxi-1-fenil-2-nitro-1-trimetilsililoxipropano (27).	169
IV.3.3.3.2. Mediante <i>O</i> -desililación de 2-amino-3,3-dietoxi-1-fenil-2-nitro-1- <i>terc</i> -butildimetilsililoxipropano (45).	172
IV.3.3.4. Síntesis de 2-acetamido-3,3-dietoxi-1-fenil-1-propanol (48).	173
IV.3.3.5. Síntesis de 4-dietoximetil-5-fenil-2-metil-2-oxazolina (47).	174
IV.3.3.6. Enriquecimiento estereoisomérico de 3,3-dietoxi-1-fenil-2-nitro-1-propanol (13).	175
IV.3.4. Reacciones de condensación entre <i>aldehído</i> -azúcares y nitrocompuestos promovidas por cloruro de <i>terc</i> -butildimetilsililo.	175
IV.3.4.1. Reacción entre 1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilidén- α -D- <i>galacto</i> -hexodialdo-1,5-piranosas (49) y 1,1-dietoxi-2-nitroetano (12). Síntesis de 7-desoxi-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilidén-7-nitro- α -D- <i>galacto</i> -octodialdo-1,5-piranosas dietil acetal (53a,53b,53c) y derivados.	177
IV.3.4.1.1. Síntesis de 7-desoxi-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilidén-7-nitro- α -D- <i>galacto</i> -octodialdo-1,5-piranosas dietil acetal (53a,53b,53c).	177
IV.3.4.1.1.1. Mediante reacción nitroaldólica promovida por CITBDMS. ..	177
IV.3.4.1.1.2. Mediante reacción de Henry catalizada por $\text{Bu}_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ a -78°C	178
IV.3.4.1.1.3. <i>Via</i> el α -litio-nitronato de litio del 1,1-dietoxi-2-nitroetano. ..	178
IV.3.4.1.1.4. Reacción catalizada por sílica-gel.	179
IV.3.4.1.2. Reducción de 7-desoxi-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilidén-7-nitro- <i>L-treo</i> - α -D- <i>galacto</i> -octodialdo-1,5-piranosas dietil acetal (53a). Síntesis de 7-amino-7-desoxi-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilidén- α -D- <i>galacto</i> -octodialdo-1,5-piranosas dietil acetal (55a,55b).	183
IV.3.4.1.3. Transformación de la 7-amino-7-desoxi-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilidén- <i>L-treo</i> - α -D- <i>galacto</i> -octodialdo-1,5-piranosas dietil acetal (55a) en 4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> -4-(dietoximetil)-5-(1',2':3',4'-di- <i>O</i> -isopropilidén- α -D- <i>galacto</i> -hexoaldo-1',5'-piranosil)-2-metil-2-oxazolina (56).	184
IV.3.4.2. Reacción entre 3- <i>O</i> -bencil-1,2- <i>O</i> -isopropilidén- α -D- <i>xilo</i> -pentodialdo-1,4-furanosa (50) y 1,1-dietoxi-2-nitroetano (12). Síntesis de 3- <i>O</i> -bencil-6-desoxi-1,2-di- <i>O</i> -isopropilidén-6-nitro- α -D- <i>xilo</i> -heptodialdo-1,4-furanosa dietil acetal (57a,57b) y derivado.	186

IV.3.4.2.1. Síntesis de 3- <i>O</i> -bencil-6-desoxi-1,2-di- <i>O</i> -isopropilidén-6-nitro- α -D- <i>xilo</i> -heptodialdo-1,4-furanosa dietilacetal (57a,57b) mediante reacción promovida por CITBDMS.	186
IV.3.4.2.2. Transformación de 3- <i>O</i> -bencil-6-desoxi-1,2-di- <i>O</i> -isopropilidén-6-nitro-D- <i>eritro</i> - α -D- <i>xilo</i> -heptodialdo-1,4-furanosa dietilacetal (57b) en 4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> -5-(3'- <i>O</i> -bencil-1',2'- <i>O</i> -isopropilidén- α -D- <i>xilo</i> -pentualdo-1,4-furanosil)-4-(1',1'-di- <i>o</i> -ximetil)-2-metil-2-oxazolina (58). . .	189
IV.3.4.3. Reacción entre 2,3- <i>O</i> -isopropilidén-D-gliceraldehído (51) y 1,1-dietoxi-2-nitroetano. Síntesis de 2-desoxi-4,5- <i>O</i> -isopropilidén-2-nitro-4,5-D- <i>glicero</i> -al-dopentosa dietilacetal (59a,59b,59d).	190
IV.3.4.4. Reacción entre 1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilidén- α -D- <i>galacto</i> -hexodialdo-1,5-piranosas (49) y 1-nitropropano (18). Síntesis de 7,8,9-tridesoxi-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilidén-7-nitro- α -D- <i>galacto</i> -nonoaldo-1,5-piranosas (60a,60b).	193
IV.3.4.4.1. Reacción promovida por CITBDMS.	193
IV.3.4.4.2. Reacción catalizada por sílica-gel.	193
IV.3.4.5. Reacción entre 1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilidén- α -D- <i>galacto</i> -hexodialdo-1,5-piranosas (49) y nitroacetato de metilo (52). Síntesis de 7-desoxi-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilidén-7-nitro- α -D- <i>galacto</i> -octopiranuronato de metilo (62a,62b).	196
IV.3.4.6. Reacción entre 2,3- <i>O</i> -isopropilidén-D-gliceraldehído (51) y nitroacetato de metilo (52). Síntesis de 2-desoxi-4,5- <i>O</i> -isopropilidén-2-nitro-D- <i>glicero</i> -pentouronato de metilo (63a,63b).	196
IV.3.5. Reacciones de condensación entre nitroazúcares y aldehídos promovida por CITBDMS.	197
IV.3.5.1. Reacción entre 6-desoxi-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilidén-6-nitro- α -D- <i>galacto</i> -hexoaldo-1,5-piranosas (64) y acetaldehído (37). Síntesis de 6,8-didesoxi-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilidén-6-nitro- α -D- <i>galacto</i> -octoaldo-1,5-piranosas (67a,67b,67c,67d) y derivados.	197
IV.3.5.1.1. Síntesis de 6,8-didesoxi-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilidén-6-nitro- α -D- <i>galacto</i> -octoaldo-1,5-piranosas (67a,67b,67c,67d).	197

IV.3.5.1.2. Reducción de 6,8-didesoxi-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilidén-6-nitro- <i>D</i> - <i>treo</i> - α - <i>D</i> - <i>galacto</i> -octoaldo-1,5-piranososa (67c). Síntesis de 6- <i>N</i> -acetil-6,8-didesoxi-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilidén- <i>D</i> - <i>treo</i> - α - <i>D</i> - <i>galacto</i> -octoaldo-1,5-piranososa (69c).	201
IV.3.5.1.3. Reducción de 6,8-didesoxi-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilidén-6-nitro- <i>L</i> - <i>eritro</i> - α - <i>D</i> - <i>galacto</i> -octoaldo-1,5-piranososa (67d). Síntesis de 6- <i>N</i> -acetil-6,8-didesoxi-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilidén- <i>L</i> - <i>eritro</i> - α - <i>D</i> - <i>galacto</i> -octoaldo-1,5-piranososa (69d).	205
IV.3.5.1.4. Reducción de 6,8-didesoxi-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilidén-6-nitro- <i>D</i> - <i>eritro</i> - y <i>L</i> - <i>treo</i> - α - <i>D</i> - <i>galacto</i> -octoaldo-1,5-piranososa (67a,b).	206
IV.3.5.2. Reacción de condensación entre 3- <i>O</i> -bencil-5,6-didesoxi-1,2- <i>O</i> -isopropilidén-6-nitro- α - <i>D</i> - <i>xilo</i> -aldohexo-1,4-furanosa (79) y 1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilidén- α - <i>D</i> - <i>galacto</i> -hexodialdo-1,5-piranososa (49).	208
IV.3.5.2.1. Síntesis de 3- <i>O</i> -bencil-5,6-didesoxi-1,2- <i>O</i> -isopropilidén-6-nitro- α - <i>D</i> - <i>xilo</i> -aldohexo-1,4-furanosa (79).	208
IV.3.5.2.2. Síntesis de 7,8-didesoxi-8-(3'- <i>O</i> -bencil-1',2'- <i>O</i> -isopropilidén- α - <i>D</i> - <i>xilo</i> -pentoaldo-1',4'-furanosil)-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilidén-7-nitro- α - <i>D</i> - <i>galacto</i> -octoaldo-1,5-piranososa (81a,81b) mediante condensación promovida por CITBDMS.	210
V. Conclusiones.	250
VI. Bibliografía.	259

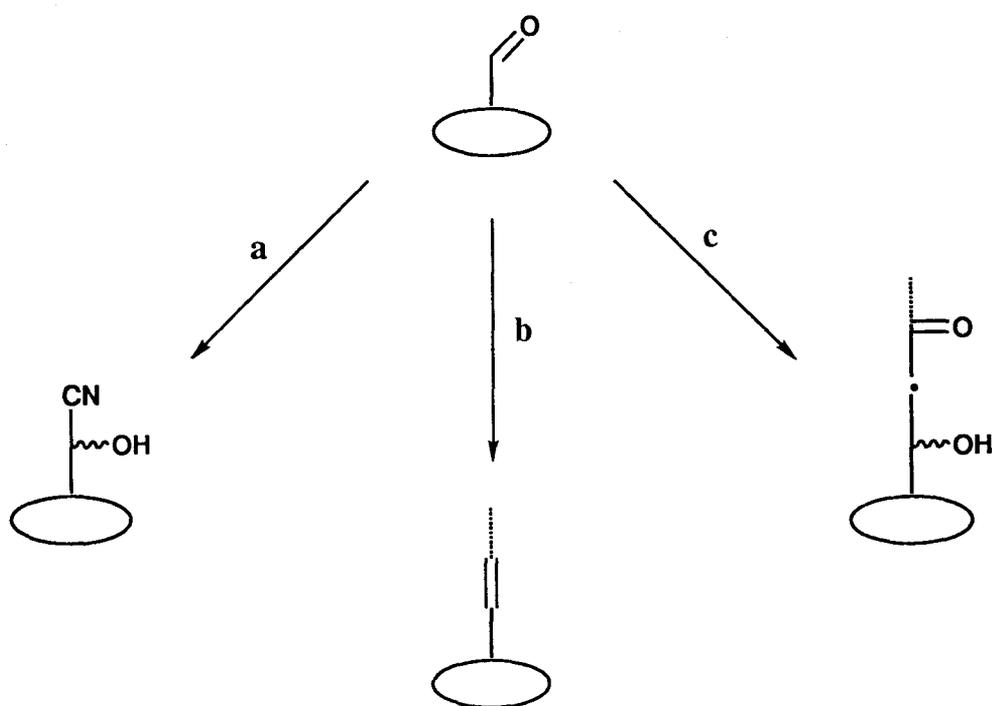
I. Introducción

Los nitroazúcares han sido reconocidos en los últimos tiempos como sustancias de gran interés, tanto por ser componentes de antibióticos tales como las evernomicina, rubradirina, kijanomicina etc., como por la posibilidad de utilizarlos como intermedios en la preparación de diversos tipos de compuestos con actividad biológica o farmacológica. Entre ellos se encuentran sustancias que son o contienen en su estructura azúcares de cadena carbonada de más de seis átomos de carbono, funcionalizados en distintas posiciones con grupos nitro u otras funciones en las que este grupo se puede transformar. Pueden servir de ejemplo la amino-octosa lincosamina (1), componente del antibiótico lincomicina, las diferentes amino-octodiosas 2, contenidas en la apramicina y oxiapramicina, la undecosa tunicamina (3), componente de los antibióticos antitumorales tunicamicinas, el ácido neuramínico (4), constituyente de las sialoproteínas, el ácido 2-desoxi-D-*mano*-octulosónico (KDO) (5), y un gran número de fármacos de amplio espectro (daunosamina, ristosamina, fucosamina, etc.).



Muchas de estas sustancias no se extraen fácilmente a partir de muestras naturales. Por este motivo y con objeto además de disponer de variantes de las mismas con propiedades farmacológicas mejoradas y poder llevar a cabo estudios sobre relaciones estructura-actividad, resulta conveniente desarrollar nuevos métodos de síntesis que las haga accesibles a partir de productos comerciales o que se obtengan con facilidad.

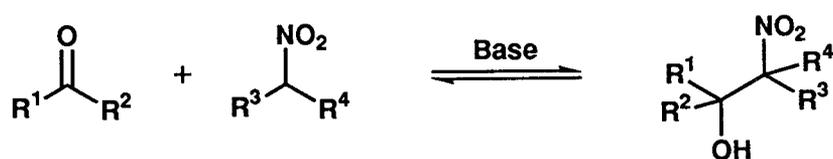
Una posible ruta sintética podría consistir en el alargamiento de la cadena carbonada de una pentosa o hexosa añadiendo un fragmento que contenga dos a seis átomos de carbono y un grupo amino o nitro. Procedimientos clásicamente empleados para alargar la cadena de un azúcar por su extremo reductor son: la síntesis cianhídrica de Kiliani-Fischer¹ (*Esquema 1,a*), que añade un nuevo átomo de carbono, la reacción de Wittig² (*Esquema 1,b*), mediante la cual se introducen normalmente dos átomos de carbono y una insaturación, y la condensación aldólica y relacionadas³ (*Esquema 1,c*).



Esquema 1.

Aunque estos procedimientos son de gran utilidad, presentan limitaciones particularmente en lo que concierne a la introducción simultánea de una función nitrogenada y alargamiento de la cadena en más de dos átomos de carbono.

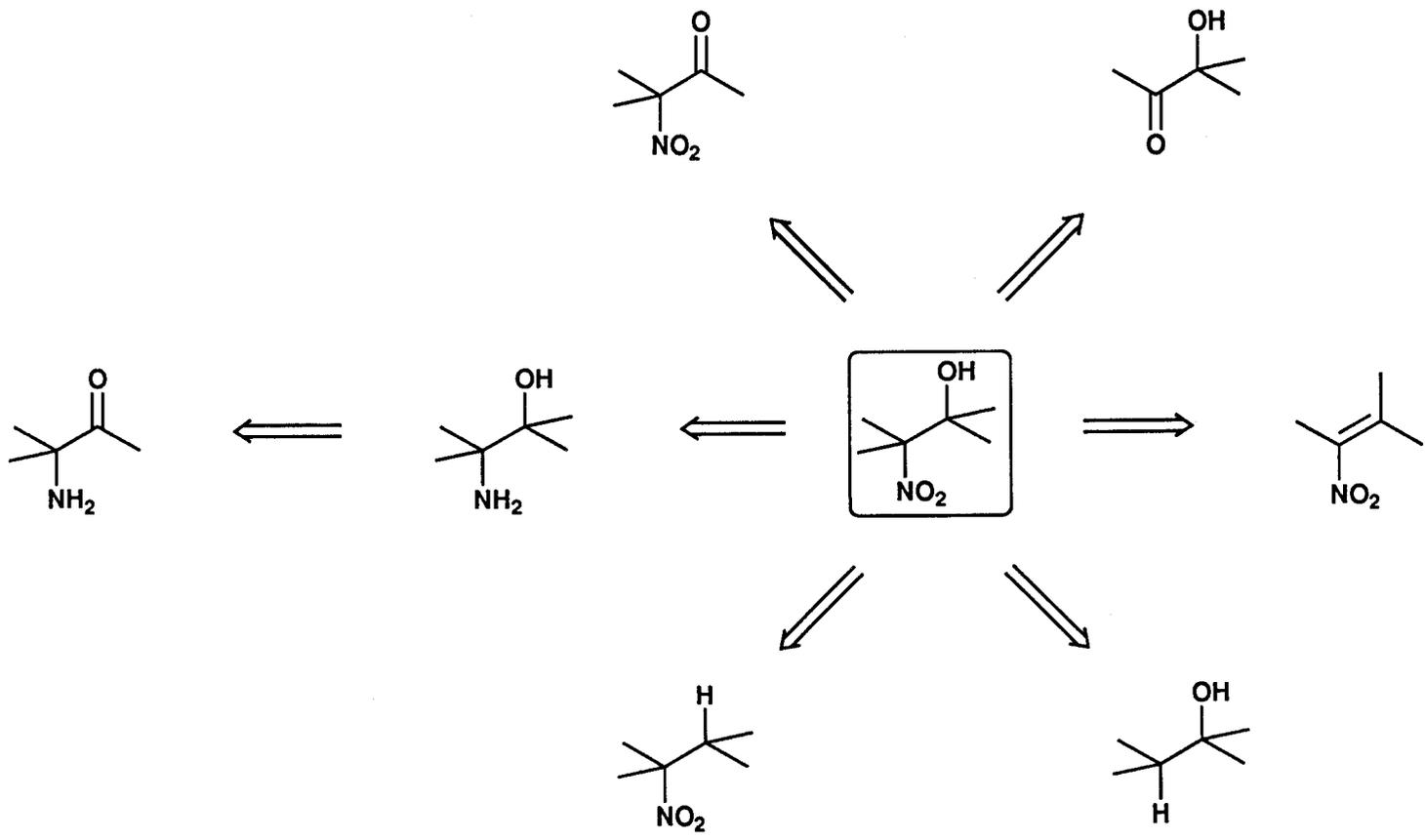
En la actualidad, uno de los procedimientos más extendidos para la síntesis de nitroazúcares saturados lo constituye la reacción de Henry⁴ o nitroaldólica (*Esquema 2*), que consiste en la condensación catalizada por una base de un compuesto carbonílico, normalmente un aldehído, con un nitrocompuesto.



Esquema 2.

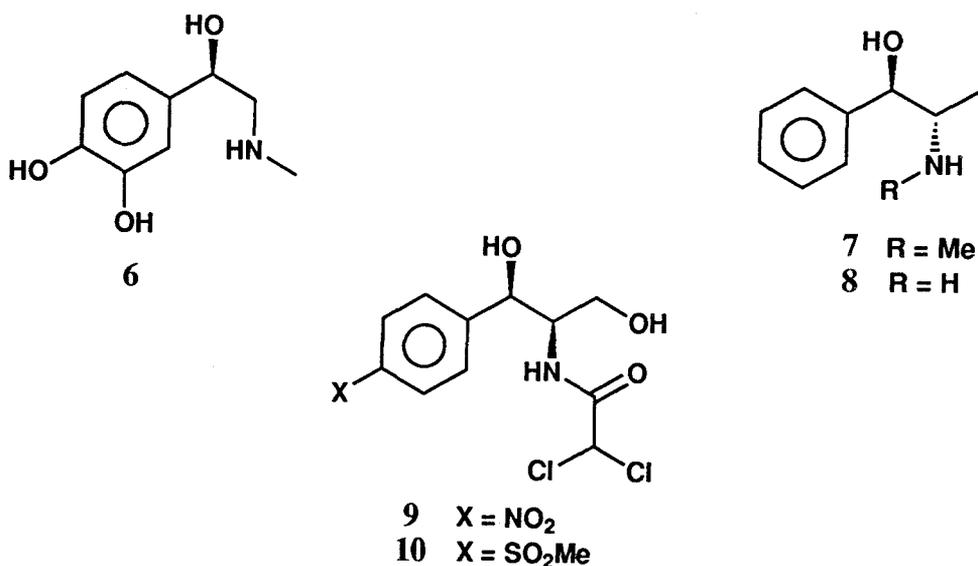
Los productos de esta reacción son β -nitroalcoholes, precursores inmediatos de los correspondientes aminoderivados por reducción del grupo nitro, e intermedios útiles para la síntesis de β -nitrocetonas, nitroolefinas y de una variada gama de compuestos diferentemente funcionalizados por transformación del grupo nitro o su sustitución por hidrógeno (*Esquema 3*).

A pesar de su reconocida utilidad, la reacción de Henry presenta inconvenientes, como rendimientos no siempre buenos, largos tiempos de reacción y la obtención con frecuencia de mezclas de productos, debido fundamentalmente a la reversión en medio básico, o a la posterior transformación de los mismos en el proceso de purificación. Además, el procedimiento resulta difícil de extender a nitrocompuestos superiores y funcionalizados. En los últimos años se han desarrollado mejoras que permiten obtener β -nitroalcoholes, o un inmediato precursor, con altos rendimientos y un mayor control sobre la estereoquímica. Sin embargo estos métodos no tienen carácter general, y en muchos casos requieren un cuidado crítico de las condiciones de reacción, siendo experimentalmente complicados para preparaciones en gran escala.



Esquema 3

En la presente Tesis Doctoral, que forma parte de un Proyecto de Investigación dirigido a la síntesis de nitro- y aminoazúcares de cadena larga con interés biológico y tecnológico, se ha desarrollado un nuevo procedimiento experimentalmente sencillo para la preparación de β -nitroalcoholes con rendimientos elevados y cortos tiempos de reacción. En este método la condensación entre el nitrocompuesto y el aldehído se lleva a cabo con fluoruro de tetrabutilamonio trihidrato ($\text{Bu}_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$) como catalizador y transcurre mediante la asistencia de cloruro de *tert*-butildimetilsililo ($t\text{BuMe}_2\text{SiCl}$). El procedimiento resulta ser eficaz tanto en sustratos sencillos, lo que permitiría el acceso a sustancias, del tipo de la adrenalina (6), efedrina (7), norefedrina (8) y compuestos relacionados, cloranfenicol (9) y tiofenicol (10), con actividad sobre el sistema nervioso simpático, así como en el campo de los azúcares anteriormente comentado.



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

1) Desarrollo y optimización de las condiciones del procedimiento de reacción nitroaldólica promovida por CITBDMS, propuesta de una posible ruta mecanística y realización

de un estudio comparativo con otras metodologías nitroaldólicas utilizando como modelo la reacción entre benzaldehído y 1,1-dietoxi-2-nitroetano (Apartado III.1.).

2) Estudio sobre aspectos estereoquímicos y asignación configuracional en β -nitroalcoholes derivados del 1,1-dietoxi-2-nitroetano, basado en la combinación de análisis conformacional y cálculos teóricos a partir de las constantes de acoplamiento, así como en pruebas de tipo químico (Apartado III.2.).

3) Síntesis de nitrozúcares de cadena larga mediante reacciones de condensación promovidas por CITBDMS entre *aldehído*-azúcares *O*-protegidos y diversos nitrocompuestos simples y funcionalizados. Estudio de la estereoquímica observada y comparación con otras metodologías nitroaldólicas (Apartado III.3.).

4) Experimentos de condensación empleando nitrozúcares, que han permitido la síntesis de β -nitroalcoholes precursores de la lincosamina así como de un ($\omega \rightarrow \omega$)-disacárido mediante la condensación de un *aldehído*-azúcar y un nitrozúcar (Apartado III.4.).

Los Antecedentes se reúnen en el Apartado II; la Parte Experimental constituye el Apartado IV; en el Apartado V se recogen las Conclusiones, y finalmente en el Apartado VI se presenta la Bibliografía utilizada.

II. Antecedentes

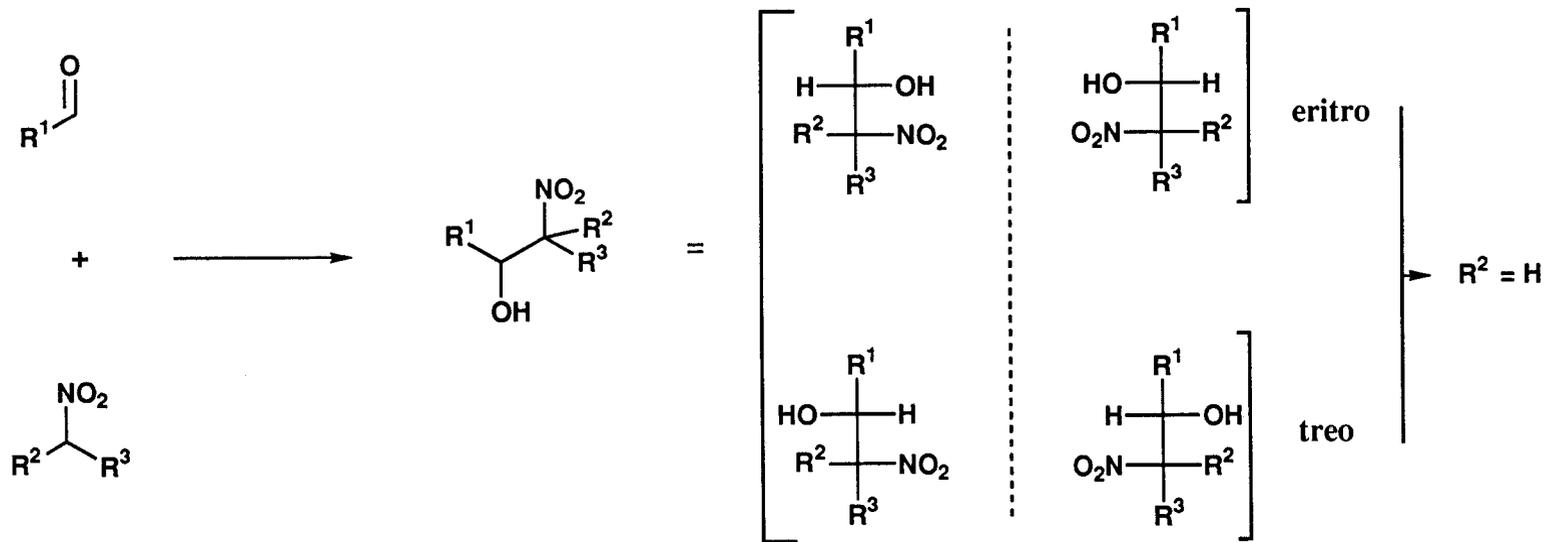
II.1. Reacción de Henry y relacionadas.

Las primeras experiencias sobre reacciones entre nitrocompuestos y aldehídos para obtener β -nitroalcoholes fueron realizadas por L. Henry⁴ en 1895. Se limitaban a reacciones de nitroalcanos primarios sencillos (fundamentalmente nitrometano) con aldehídos alifáticos catalizadas por NaOH. En el transcurso de la primera mitad del siglo XX las experiencias se extendieron a nitrocompuestos secundarios, cetonas y aldehídos aromáticos, y se amplió notablemente el número de bases utilizadas: $\text{Ca}(\text{OH})_2$, NaHCO_3 , K_2CO_3 , KOH-ROH , NaOR-ROH , $\text{Na/Et}_2\text{O}$, $\text{Al}(\text{OEt})_3$, $\text{Mg}[\text{Al}(\text{OEt})_3]$.

La reacción de Henry^{4,5} puede expresarse, para el caso más frecuente en que el compuesto carbonílico es un aldehído, según la ecuación del *Esquema 4*. Supone la formación de un nuevo enlace C-C, con la posibilidad de creación de dos centros quirales y la formación de hasta cuatro estereoisómeros (dos parejas *treo* y *eritro*).

En general, el proceso resulta muy adecuado en el caso del nitrometano, adicionando incluso más de una molécula de aldehído (en el caso del formaldehído reaccionan hasta tres moléculas por cada una de nitrometano), por lo que es necesario controlar la reacción si se quiere evitar la formación de dímeros, trímeros, etc. En general, los nitrocompuestos primarios son más reactivos que los secundarios (los terciarios no reaccionan) y los aldehídos aromáticos son bastante menos reactivos que los alifáticos, a pesar de que se han ensayado catalizadores más específicos (ZnCl_2 , adición de NaHSO_4 , etc.).

Los primeros resultados favorables en el campo de los azúcares se deben a las experiencias de J.C. Sowden y col⁶ (1950), que consistían en el alargamiento de la cadena carbonada de algunos *aldehído*-azúcares por condensación con nitrometano, catalizada por NaOMe. Los rendimientos eran moderados (19-70%) y la estereoselectividad baja, pero el procedimiento resultaba competitivo con la síntesis cianhídrica de Kiliani-Fischer⁷, único proceso para el alargamiento de la cadena carbonada de *aldehído*-azúcares conocido hasta entonces. Existen publicaciones recientes^{8,9} en las que aún



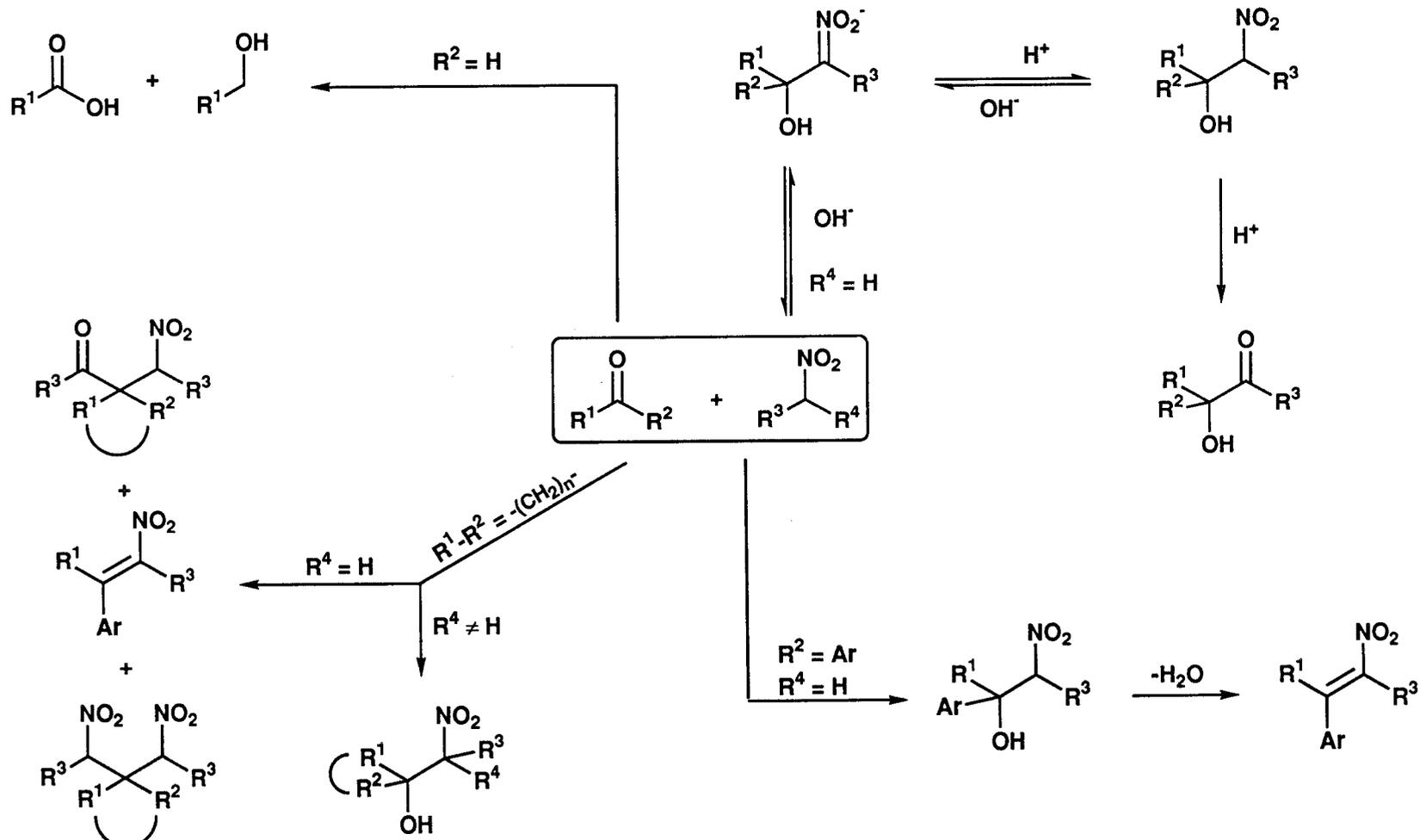
Esquema 4

se describe el uso de NaOMe como catalizador en reacciones de Henry aplicadas a azúcares.

Uno de los problemas clásicos de las reacciones tipo Henry (*Esquema 5*) es la reversibilidad del producto de condensación. Para liberar el β -nitroalcohol se requiere una etapa final de acidificación, con el consiguiente peligro de provocar una reacción de Nef. También puede presentar problemas el tipo y concentración de base empleada, por la posibilidad de originar reacciones no deseadas en el aldehído, como por ejemplo reacciones de Cannizzaro. Todos estos inconvenientes provocan la necesidad de un control cuidadoso de las condiciones de reacción, especialmente del pH, para conseguir resultados aceptables. Además, en el caso de aldehídos aromáticos el aislamiento de los correspondientes β -nitro- α -hidroxifenilalcanos es extremadamente difícil debido a la espontánea formación de nitroestirenos. Las cetonas son poco reactivas, excepto la acetona y las cetonas cíclicas, pudiendo originarse nitroolefinas, dinitroalcanos y nitrocetonas.

II.1.1. Empleo de diferentes catalizadores básicos.

En los últimos años se ha utilizado la reacción clásica de Henry adaptándola a problemas sintéticos concretos, empleando modificaciones que resuelvan las dificultades encontradas en cada caso, sin ser necesariamente válidos con carácter general. Las mejoras se han orientado fundamentalmente al uso de catalizadores básicos más suaves que eviten en parte los inconvenientes anteriormente comentados. Entre ellos cabe destacar los siguientes:



Esquema 5

- **Fluoruros.**

Un gran número de catalizadores empleados recientemente se han basado en el poder nucleófilo del ión fluoruro. Las condiciones y contraiones empleados para exaltar la eficacia de dicho ión han sido muy diversos.

Los primeras experiencias positivas fueron realizadas por Kambe y Yasuda¹⁰ en 1968 utilizando cantidades catalíticas de KF en THF. Posteriormente, Wollenberg y col.¹¹ mejoraron los resultados utilizando *i*PrOH como disolvente y adicionando cantidades catalíticas de éter 18-corona-6. También el acetonitrilo ha mostrado ser un buen disolvente en la reacción de condensación de algunos *aldehído*-azúcares con nitrocompuestos funcionalizados^{12,13}.

Por otra parte, Suami y col. han llevado a cabo diversas reacciones entre *aldehído*-azúcares y nitroazúcares utilizando KF en tolueno en presencia de sales de tetraalquilamonio¹⁴ [KF/Bu₄NX, X = Cl, I], obteniendo mejores resultados que con NaOMe⁹. En algún caso más reciente también han descrito el uso de CsF¹⁵. A. Vasella y col.¹⁶ han utilizado Bu₄NF/CH₂Cl₂ en reacciones del mismo tipo. V. Jäger y col. han obtenido óptimos resultados empleando Bu₄NF·3H₂O/0°C en las reacciones de un derivado del 3-nitrobutanal con acetaldehído, propanal y 2,3-*O*-isopropilidén-D-gliceraldehído,¹⁷ y más recientemente mediante el empleo de Bu₄NF·3H₂O/-78°C en la reacción del 2-*O*-bencilgliceraldehído con 1,1-dietoxi-2-nitroetano¹⁸.

Las cantidades de ión fluoruro empleadas varían desde catalíticas^{10,11} (0.05 eq), a semicatalíticas (0.2-0.6 eq)^{12-14,16-18} e incluso equimolares¹⁵.

- **Catalizadores en fase sólida.**

El uso de Al₂O₃¹⁹ como catalizador en ausencia de disolvente ha sido introducido por Rosini y col., obteniéndose buenos resultados en la condensación de diversos nitrocompuestos y aldehídos alifáticos, y resultados aceptables con sustratos

sensibles a ácidos y bases. Los tiempos de reacción pueden acortarse y la reacción extenderse a aldehídos aromáticos empleando $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ (KF adsorbido en la alúmina)²⁰. Recientemente en nuestro grupo de investigación se ha encontrado que la sílica-gel también es eficaz en este tipo de catálisis para condensaciones entre *aldehído*-azúcares y nitroacetato de metilo²¹.

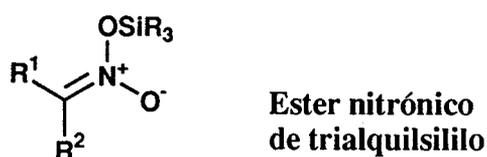
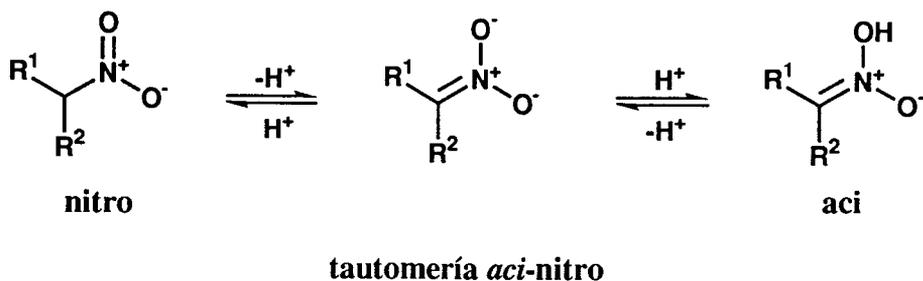
- **Otros catalizadores.**

Además de los anteriormente expuestos, actualmente se encuentra descrito el uso de una amplia variedad de catalizadores, destacando entre ellos: K^tBuO (en cantidad catalítica²² o equimolar²³), $\text{NH}_4\text{OAc}/\text{DMF}$ ²⁴, $\text{Et}_4\text{NOH}/\text{DMF}$ ²⁵, DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno)²⁶ y Et_3N ²⁶.

II.2. Reacciones nitroaldólicas *via* ésteres nitrónicos de trialquilsililo.

Recientemente se ha desarrollado una importante variante de la reacción nitroaldólica que consiste en la utilización de ésteres nitrónicos de trialquilsililo, en lugar de los correspondientes nitrocompuestos. De esta forma se consiguen superar algunos de los inconvenientes de la reacción clásica de Henry expuestos anteriormente, mejorando notablemente en algunos casos la estereoselectividad.

Los ésteres nitrónicos son formalmente *O*-derivados de los ácidos nitrónicos o *aci*-nitrocompuestos, que constituyen una de las formas de la tautomería *aci*-nitro²⁷ (*Esquema 6*). En general son compuestos inestables que sufren frecuentemente reacciones de adición a diversos tipos de electrófilos^{27,28}.



Esquema 6.

En este caso el procedimiento implica la síntesis inicial del éster nitrónico que posteriormente se adiciona al aldehído.

II.2.1. Síntesis de ésteres nitrónicos de trialquilsililo.

Los primeros nitronatos de trialquilsililo fueron detectados, aunque no aislados, por J.F. Klebe²⁹ en 1964 al sililar nitrometano con N-trimetilsilil-N,N'-difenilurea. Más recientemente han sido preparados y estudiados como reactivos 1,3-dipolares por S.L. Ioffe y col.³⁰ y K.B.G. Torssell y col.³¹ El método de S.L. Ioffe para preparar nitronatos de trialquilsililo consiste en la calefacción del nitroalcano apropiado con BSA [N,O-bis(trimetilsilil)acetamida]; aunque se consiguen buenos rendimientos se producen inevitables contaminaciones de productos de descomposición del agente sililante, y se describe un rango limitado de compuestos. K.B.G. Torssell y col. emplean, además del

método anterior, $\text{Me}_3\text{SiCl}/\text{Et}_3\text{N}$ ³¹, obteniendo buenos resultados en la preparación de ésteres nitrónicos de trimetilsililo de nitroalcanos primarios sencillos (no se describe la reacción con nitrocompuestos secundarios ni primarios superiores al nitropropano).

Estos procedimientos han sido superados por D. Seebach y col.^{32,33} mediante el desarrollo de un método eficaz y versátil que permite la obtención de ésteres nitrónicos de trimetil y *tert*-butildimetilsililo de una amplia gama de nitrocompuestos primarios y secundarios. El método consiste en el tratamiento del nitrocompuesto adecuado con $\text{Li}^i\text{Pr}_2\text{N}$ a -78°C y posterior sililación del nitronato de litio formado con Me_3SiCl o $^i\text{BuMe}_2\text{SiCl}$. A pesar de los buenos resultados obtenidos, el método resulta experimentalmente complicado y requiere un cuidado crítico de las condiciones de reacción (deben ser rigurosamente anhidras y en atmósfera inerte).

C. Palomo y col.³⁴ obtienen óptimos resultados en la síntesis de ésteres nitrónicos de trialquilsililo empleando $\text{DBU}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ y varios agentes sililantes que permiten la introducción de los grupos Me_3Si , $^i\text{BuMe}_2\text{Si}$, $^i\text{Pr}_3\text{Si}$ y Ph_2MeSi .

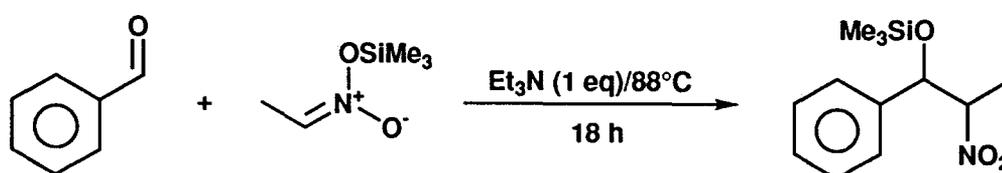
Más recientemente V. Jäger y col.¹⁷ han utilizado NaH en THF a 0°C y posterior sililación del nitronato sódico formado con $^i\text{BuMe}_2\text{SiCl}$, como un método simple y barato de preparación de nitronatos de *tert*-butildimetilsililo de nitrocompuestos primarios y secundarios.

II.2.2. Condensación de ésteres nitrónicos de trialquilsililo con aldehídos.

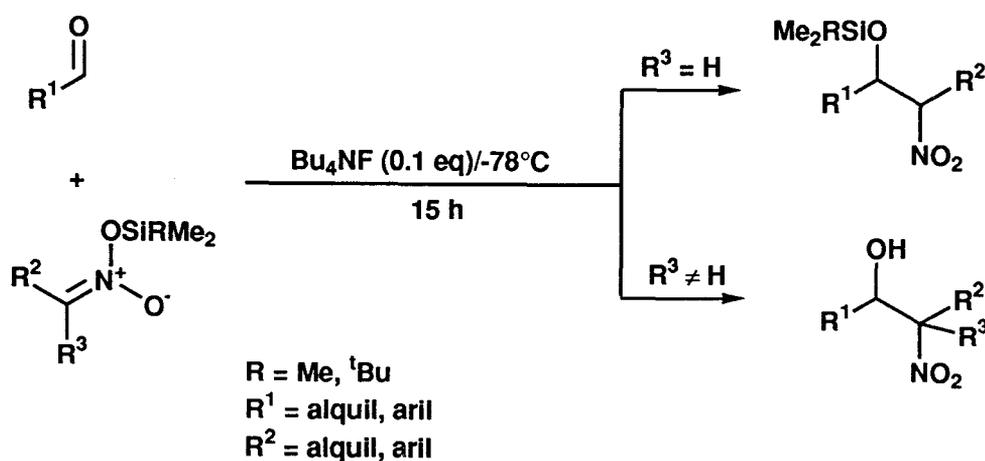
El primer ejemplo de condensación de un éster nitrónico de trialquilsililo con un aldehído fue descrito por K.B.G. Torssell y col.³¹. Consistía en la reacción entre el nitronato de trimetilsililo del nitroetano y benzaldehído, empleando Et_3N como catalizador (*Esquema 7*) obteniéndose el correspondiente trimetilsililéter con rendimiento moderado (42%).

Posteriormente Seebach y col.^{33,35} han desarrollado un nuevo procedimiento basado en el uso como catalizador del Bu_4NF a -78°C , lo que permite la obtención del

trialquilsilil éter del correspondiente β -nitroalcohol en el caso de nitronatos derivados de nitrocompuestos primarios, o del propio β -nitroalcohol en el caso de nitronatos derivados de nitrocompuestos secundarios, con rendimientos aceptables (20-70%) (*Esquema 7*). En estas condiciones se obtiene con alta estereoselectividad el estereoisómero *eritro* (hasta en proporción 95/5) respecto al *treo*.



Condiciones de K.B.G. Torssell



Condiciones de D. Seebach

Esquema 7

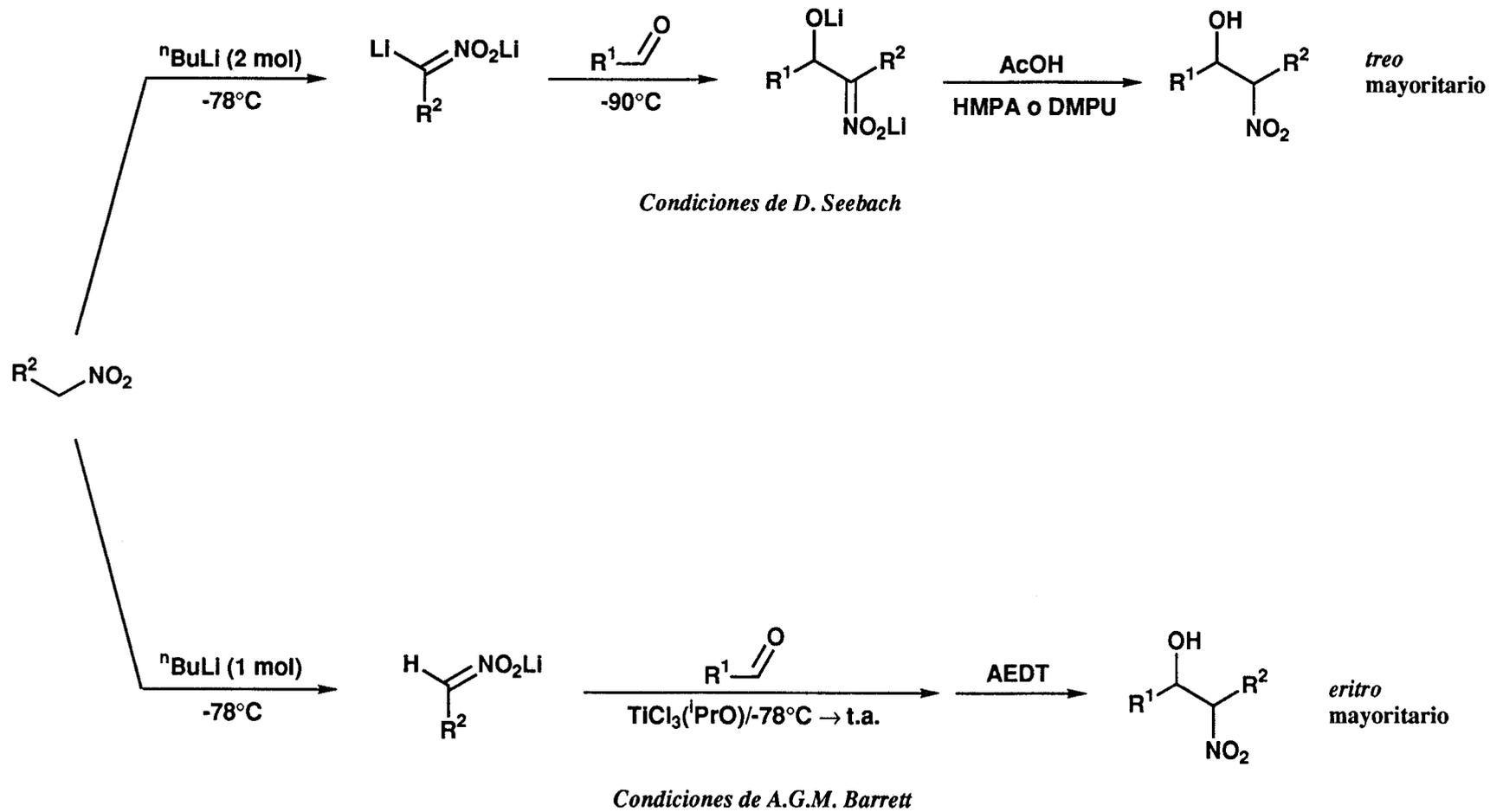
V. Jäger y col.¹⁷ han empleado este procedimiento en reacciones entre nitronatos derivados del 3-nitrobutanal con aldehídos sencillos, obteniendo mejores resultados mediante el uso de $\text{Bu}_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ que con Bu_4NF .

Las primeras experiencias sobre condensaciones nitroaldólicas *via* ésteres nitrónicos de trialquilsililo en el campo de los azúcares han sido llevadas a cabo por

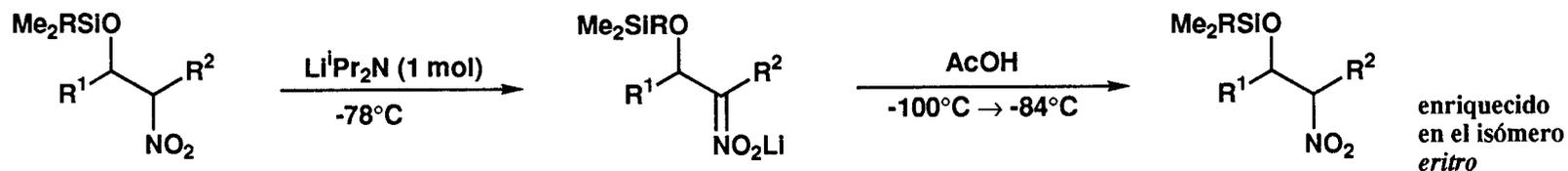
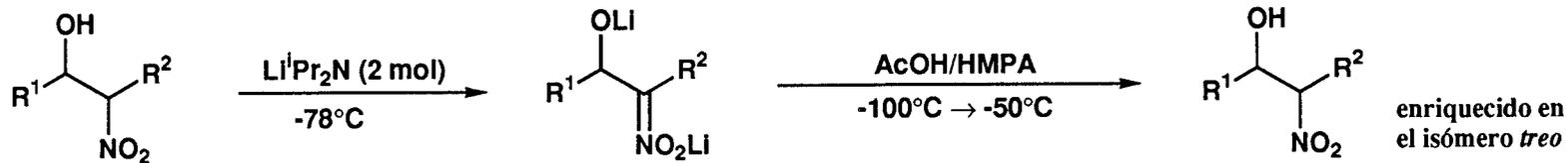
O.R. Martin y col.³⁶. Las reacciones entre *aldehído*-azúcares y nitronatos derivados de nitrocompuestos sencillos han permitido obtener los correspondientes β -nitroalcoholes con rendimientos globales aceptables (50-60%). Las condensaciones entre ésteres nitrónicos derivados de nitroazúcares y aldehídos sencillos transcurren en cambio con mayores problemas, no aislándose los β -nitroalcoholes sino las correspondientes nitroolefinas (30-40%) en algunos casos, y no observándose reacción en aquellos ésteres nitrónicos con algún tipo de impedimento estérico (entre los que se encuentran los derivados de 1-nitroazúcares).

II.3. Reacciones nitroaldólicas *via* ésteres nitrónicos de litio.

Desde las primeras descripciones de nitronatos y de α -litionitronatos de litio³⁷ obtenidos por tratamiento de nitrocompuestos con ${}^n\text{BuLi}$ a -78°C , aparecen descritas reacciones con aldehídos como parte del estudio de sus propiedades químicas. De esta forma, Seebach y col.^{33,37,38} han desarrollado un procedimiento de reacción nitroaldólica basado en la generación "in situ" de α -litio-nitronatos de litio (nitrocompuestos doblemente desprotonados) por tratamiento del nitrocompuesto con dos equivalentes de ${}^n\text{BuLi}$ a -95°C , seguido de la reacción con el aldehído a -78°C , y posterior protonación con AcOH a -95°C (*Esquema 8*). El procedimiento permite la obtención, en algunos casos con buenos rendimientos (20-75%), de β -nitroalcoholes sencillos con alta estereoselectividad en el estereoisómero *treo*; para asegurar dicho transcurso estereoquímico es crítica la presencia de cosolventes polares como HMPA (hexametilfosforicotriamida) o DMPU (dimetil-propilenurea). Es posible también el enriquecimiento en alguno de los estereoisómeros de los productos de condensación de una reacción nitroaldólica mediante el mencionado proceso de desprotonación-protonación a baja temperatura (*Esquema 9*)³³. El método consiste en el tratamiento del



Esquema 8



desprotonación

protonación

Esquema 9

producto de condensación (mezcla de diastereoisómeros) con $n\text{BuLi}/i\text{Pr}_2\text{NH}$ (desprotonación), y posterior protonación con AcOH. Si se parte de un β -nitroalcohol se enriquece la mezcla en el estereoisómero *treo* mientras que si se parte del derivado *O-terc-butildimetilsililado* se enriquece en el *eritro*. Para obtener una alta estereoselectividad partiendo de β -nitroalcoholes es asimismo crítica la presencia del cosolvente HMPA.

Recientemente A.G.M. Barret y col.³⁹ han modificado el procedimiento anterior empleando un solo equivalente de $n\text{BuLi}$ (con lo que se genera el nitronato de litio en lugar del α -litionitrato de litio correspondiente), dejando evolucionar la reacción hasta temperatura ambiente, y utilizando $\text{TiCl}_3/i\text{PrO}$ como catalizador (*Esquema 8*). De esta forma se consigue obtener β -nitroalcoholes con estereoselectividad *eritro*. Este método resulta particularmente adecuado para aldehídos deficientes en electrones (aldehídos aromáticos) mientras que con aldehídos alifáticos los resultados son mediocres; este tipo de reactividad resulta contraria a la tendencia observada en los otros métodos de condensación vía ésteres nitrónicos y en la reacción de Henry en general.

Los avances más recientes en el campo de las reacciones nitroaldólicas consisten en el desarrollo de catalizadores asimétricos que permitan la obtención de un determinado tipo de enantiómero en los β -nitroalcoholes productos de reacción. En este sentido Shibasaki y col.⁴⁰ emplean con éxito diversos complejos de La y otras tierras raras, si bien las experiencias se limitan de momento, a condensaciones de aldehídos aromáticos con nitrometano.

III. Resultados y discusión

III.1. Procedimiento de reacción nitroaldólica promovida por cloruro de *tert*-butildimetilsililo.

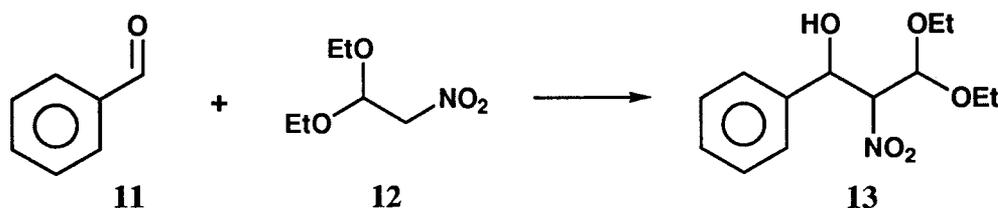
Nuestra investigación se ha centrado en el estudio y desarrollo de un nuevo procedimiento que, permitiendo el acceso a sustancias de interés que posean en su molécula el fragmento de β -nitroalcohol (o sus derivados), supere los inconvenientes que este tipo de reacciones presentan en muchos casos. Las ventajas que un nuevo procedimiento debe aportar son fundamentalmente:

- 1) Ser válido para reacciones en gran escala sin necesidad de grandes complicaciones experimentales.
- 2) Ser un procedimiento aplicable a un variado tipo de sustratos.
- 3) Que proporcione buenos resultados en las reacciones en las que intervienen nitrocompuestos funcionalizados.

En el curso de esta investigación, se ha desarrollado un nuevo procedimiento experimentalmente sencillo para la preparación de β -nitroalcoholes a partir de nitrocompuestos y aldehídos con la asistencia de cloruros de *trial*quilsililo. Su desarrollo es consecuencia de una serie de experiencias encaminadas a encontrar una vía que permitiera mantener las ventajas aportadas por las condensaciones a través de ésteres nitrónicos de *trial*quilsililo, evitando en lo posible sus desventajas. Interesaba fundamentalmente que el proceso transcurriera en una sola etapa.

En este contexto y en una primera etapa de la investigación se ha estudiado en profundidad distintos procedimientos de condensación entre benzaldehído (11) y 1,1-dietoxi-2-nitroetano (12) (*Esquema 10*). Esta reacción ha sido elegido como modelo por varias razones. Por una parte el nitrocompuesto 12 presenta un particular interés, puesto que introduce en el β -nitroalcohol resultante 13 una funcionalidad latente de aldehído. Por otra parte, ambos sustratos tienen la característica de ser poco reactivos en

reacciones de este tipo, con lo que resulta más fácil la comparación de las metodologías ensayadas.



Esquema 10

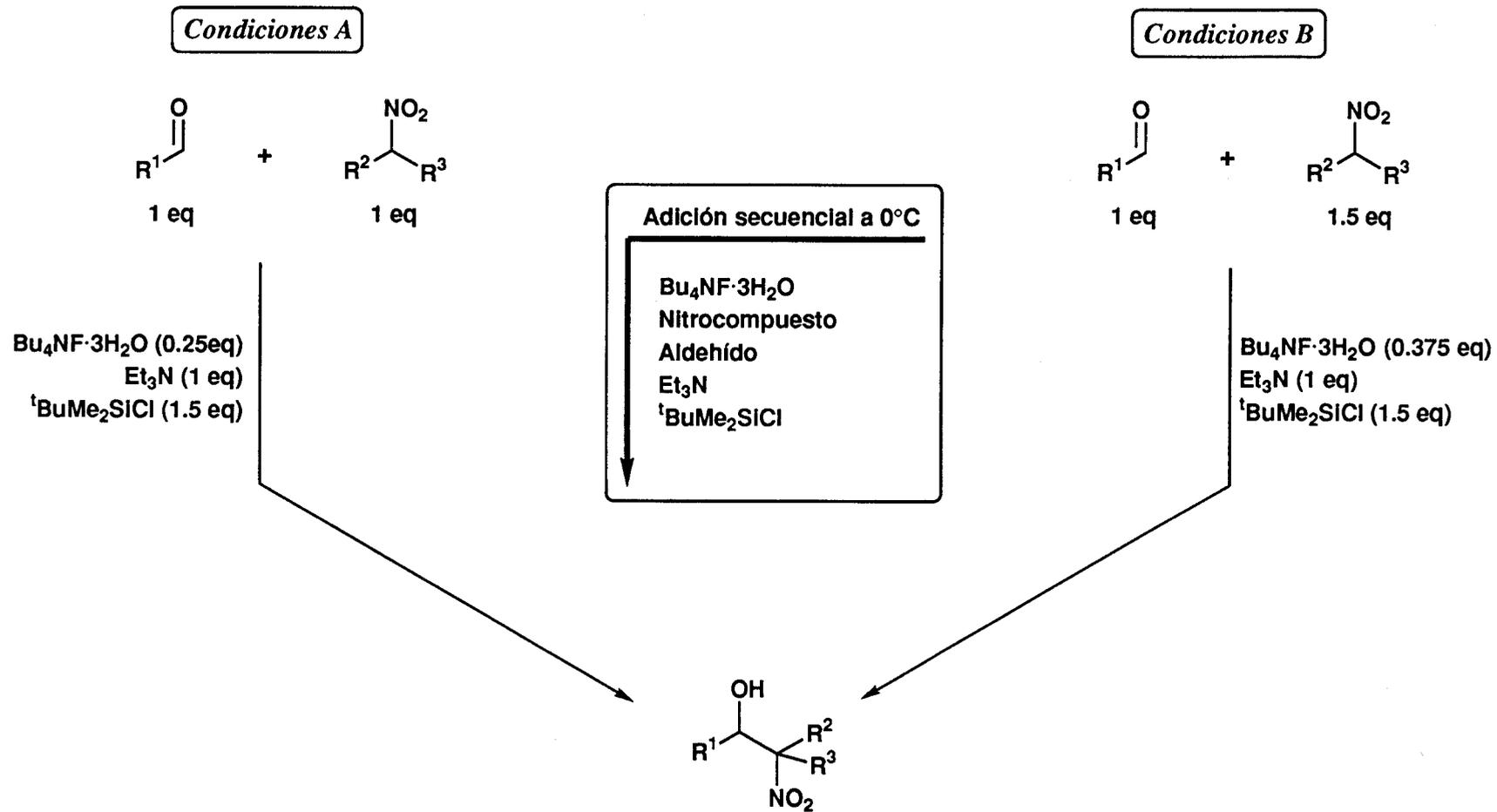
Se ha establecido la extensión y aplicabilidad del procedimiento mediante la síntesis de una serie de β -nitroalcoholes simples descritos en la literatura, y mediante la comparación de las diversas metodologías empleadas en la reacción modelo. Posteriormente se ha llevado a cabo estudio de la aplicabilidad del procedimiento en el campo de los azúcares mediante las reacciones de diversos *aldehído*- y nitrozúcares.

III.1.1. Descripción del procedimiento.

El procedimiento consiste (*Esquema 11*) en la condensación entre el nitrocompuesto (1 o 1.5 eq) y el aldehído (1 eq), catalizada por $\text{Bu}_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (0.25 o 0.375 eq), en presencia de Et_3N (1 eq) y asistida o promovida por ${}^t\text{BuMe}_2\text{SiCl}$ (1.5 eq). La adición de estos reactivos se realiza a 0°C y debe llevarse a cabo según el siguiente orden:

$\text{Bu}_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$, Nitrocompuesto, Aldehído, Et_3N y ${}^t\text{BuMe}_2\text{SiCl}$

Se han observado las siguientes características inherentes al procedimiento:



Esquema 11

- 1) La reacción es prácticamente inmediata. En todas las experiencias llevadas a cabo se observa que aproximadamente un 90% de la conversión final ocurre en los primeros 5 min.
- 2) El proceso transcurre en una sola etapa y se obtienen siempre los correspondientes β -nitroalcoholes como productos de reacción. No se detectan intermedios ni productos *O*-trialquilsililados.
- 3) No es necesario emplear atmósfera inerte para que la reacción marche correctamente.
- 4) Se han diferenciado dos tipos de condiciones dentro del procedimiento general (*Esquema 11*). La única diferencia entre ellas consiste en la proporción en que se emplean nitrocompuesto y $\text{Bu}_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ respecto al aldehído:

Condiciones A: 1 eq Nitrocompuesto/0.25 $\text{Bu}_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ /1 Aldehído

Condiciones B: 1.5 eq Nitrocompuesto/0.375 $\text{Bu}_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ /1 Aldehído

Como se explicará más adelante, mediante el método *B* se obtienen mayores conversiones y rendimientos (aprox. 10-15% de media). El método *A*, aporta en cambio mayores estereoselectividades.

III.1.2. Elección de las condiciones de reacción.

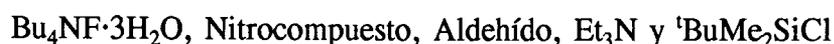
Como ya se ha indicado, las condiciones óptimas de reacción se han deducido de un pormenorizado estudio de la reacción entre benzaldehído (11) y 1,1-dietoxi-2-nitroetano (12) (*Esquema 10*). El estudio ha consistido en la realización de una serie de ensayos en los que se han modificado distintos aspectos del procedimiento. A

continuación se detallan los resultados obtenidos en estas experiencias. Las conversiones indicadas se han estimado integrando determinadas señales del espectro de $^1\text{H-RMN}$ en CDCl_3 de muestras extraídas de la mezcla de reacción a diferentes tiempos. Los tiempos de reacción se han medido tomando como cero el instante en que se añadió el último reactivo.

III.1.2.1. Orden de adición de los diferentes reactivos.

Se han realizado una serie de ensayos de la reacción modelo variando el orden de adición de los reactivos. Del análisis de los resultados obtenidos, que se recogen en el *Esquema 12* se pueden extraer las siguientes conclusiones:

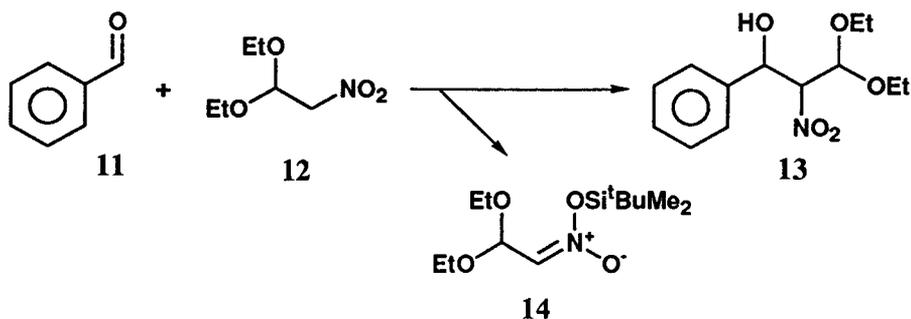
1) El orden de adición óptimo es (*exp.12.a*):



2) Las alteraciones de este orden, sobre todo en lo que respecta a la secuencia $\text{Bu}_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$, Nitrocompuesto, $^t\text{BuMe}_2\text{SiCl}$ hacen que la reacción marche mal (*exp.12.b, 12.c y 12.d*), no produciéndose la habitual conversión en torno al 60% a los 5 min de reacción.

3) La presencia de Et_3N no es crítica para que se produzca la reacción (*exp.12.e*) pero su adición en el orden correcto parece favorecer el progreso de la misma (aprox. en un 10%) tal como se muestra en el siguiente cuadro:

	5 min	2 h
<i>exp.12.a</i> (con Et_3N):	56% (13)	62% (13)
ensayo análogo sin Et_3N :	54% (13)	53% (13)



Tiempo	Adiciones sucesivas controladas por ¹ H-RMN	Observaciones
exp 12.a (modelo)		
0	Bu ₄ NF·3H ₂ O (0.25 eq) + 12	Ligero desdoblamiento en las señales de CH ₂ -NO ₂
	+ 11 (1 eq)	Trazas de 13
	+ Et ₃ N (1 eq)	Sin variación
	+ ^t BuMe ₂ SiCl (1.5 eq)	56% de 13
5 min		
24 h		62% de 13
exp 12.b		
0	12 (1 eq) + Et ₃ N (1 eq)	No hay reacción
	+ ^t BuMe ₂ SiCl (1.5 eq)	~10% del nitronato 14
	+ Bu ₄ NF·3H ₂ O (0.25 eq)	No hay reacción
	+ 11 (1 eq)	Desaparece 14. No hay reacción
5 min		
24 h		18% de 13
exp 12.c		
0	8a (1 eq) + Et ₃ N (1 eq) + Bu ₄ NF·3H ₂ O (0.25 eq)	No hay reacción
	+ ^t BuMe ₂ SiCl (1.5 eq)	~5% del nitronato 14
	+ 11 (1 eq)	No hay reacción
5 min		
24 h		16% de 13
exp 12.d		
0	8a (1 eq) + Et ₃ N (1 eq) + ^t BuMe ₂ SiCl (1.5 eq)	No hay reacción
	+ 11 (1 eq)	~10% del nitronato 14.
	+ Bu ₄ NF·3H ₂ O	Desaparece 14. No hay reacción
5 min		
1 h		No hay reacción
exp 12.e		
0	Bu ₄ NF·3H ₂ O (0.25 eq) + 12 (1 eq)	
	+ 11 (1 eq) + ^t BuMe ₂ SiCl (1.5 eq)	54% de 13
	+ Et ₃ N	54% de 13 + ~5% de 14
5 min		
24 h		52% de 13. Desaparece 14

Esquema 12. Experimentos de cambio de orden en la adición de los diferentes reactivos.

4) En algunos ensayos se advierte la formación de cierta cantidad del β -nitroalcohol **13** (*exp.12.b*: 18%, *exp.12.c*: 16%) después de 24 h. Estos resultados no pueden atribuirse al tipo de reacción que se está estudiando, ya que ni el tiempo de reacción (24 h en vez de 5 min), ni la conversión final detectada (18% en lugar de aprox. 60%) son los habitualmente observados (*exp.12.a*). Más bien parecen ser fruto de la reacción clásica tipo "Henry", catalizada por $\text{Bu}_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ o Et_3N .

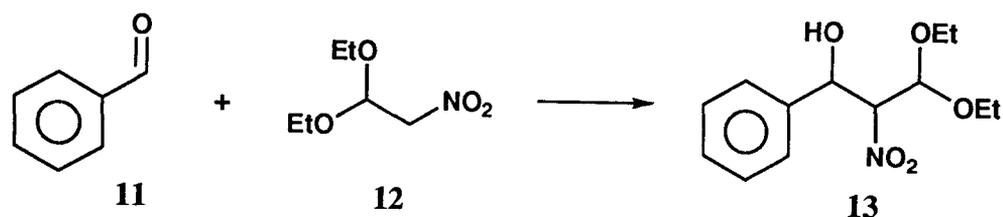
5) En algunas de las etapas de los procesos de adición se detecta la presencia de cantidades moderadas (5-10%) del éster de *tert*-butildimetilsililo del 1,1-dietoxi-2-*aci*-nitroetano (**14**). La formación de **14** parece estar catalizada por la adición de Et_3N al nitrocompuesto **12** en presencia de ${}^t\text{BuMe}_2\text{SiCl}$ (*exp.12.b*, *12.c*, *12.d* y *12.e*). Esto no es sorprendente, ya que esas condiciones son están descritas en la literatura para la síntesis de ésteres nitrónicos de trialquilsililo³¹. En ninguno estos casos el ester nitrónico **14** experimenta condensación (ni siquiera cuando a continuación se añade el aldehído), sino que simplemente se descompone. Por otra parte, no se detecta la presencia de **14** en los experimentos con resultados más favorables (*exp.12.a* y *exp.12.e* antes de añadir Et_3N).

III.1.2.2. Proporción de los diferentes reactivos.

En el *Esquema 13* se recogen los resultados de una serie de experimentos que consisten en la variación de la proporción de los reactivos $\text{Bu}_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (*exp.13.a*), ${}^t\text{BuMe}_2\text{SiCl}$ (*exp.13.b*) y Et_3N (*exp.13.c*) en la reacción modelo. En los experimentos de variación de la cantidad de $\text{Bu}_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ no se incluye Et_3N para evitar la formación del éster nitrónico **14**.

Los resultados resumidos en el *Esquema 13* indican lo siguiente:

1) El $\text{Bu}_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ juega un papel semicatalítico (requiere al menos 0.25 eq).



exp 13.a

Variación de la cantidad de $\text{Bu}_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$

Condiciones	X (eq)	% 13		
		5 min	2 h	24 h
Bu ₄ NF·3H ₂ O (X eq) + 12 (1 eq) + 11 (1 eq) + ^t BuMe ₂ SiCl (1.5 eq) (tiempo 0)	0.05	12	12	10
	0.15	31	31	30
	0.25	54	54	52
	0.75	59	59	59

exp 13.b

Variación de la cantidad de ^tBuMe₂SiCl

Condiciones	X (eq)	% 13		
		5 min	2 h	23 h
Bu ₄ NF·3H ₂ O (0.25 eq) + 12 (1 eq) + 11 (1 eq) + Et ₃ N (1 eq) + ^t BuMe ₂ SiCl (X eq) (tiempo 0)	0.1	15	13	8
	0.8	50	52	24
	1.5	56	62	6

exp 13.c

Variación de la cantidad de Et₃N

Condiciones	X (eq)	% 13		
		5 min	2 h	24 h
Bu ₄ NF·3H ₂ O (0.25 eq) + 12 (1 eq) + 11 (1 eq) + Et ₃ N (X eq) + ^t BuMe ₂ SiCl (1.5 eq) (tiempo 0)	0	54	54	52
	0.5	50	53	52
	1	56	62	62
	1.5	54	44	9

Esquema 13. Experimentos de variación de las cantidades de $\text{Bu}_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (13.a), ^tBuMe₂SiCl (13.b) y Et₃N (13.c).

2) El $t\text{BuMe}_2\text{SiCl}$ debe encontrarse al menos en cantidad equimolar, aunque un exceso favorece la buena marcha de la reacción y evita la reversión del producto final.

3) Se confirma que la presencia de Et_3N (*exp.12.e*) no es crítica, pero favorece la marcha de la reacción si se encuentra en proporción equimolar. Un exceso es perjudicial porque cataliza la reversión de la reacción.

4) Se comprueba que la reacción progresa aprox. un 90% en los primeros 5 min; la evolución posterior podría estar relacionada con la presencia de Et_3N (*exp.13.c*). El seguimiento de los experimentos que han dado resultados más favorables indica que el tiempo de reacción final óptimo es aprox. de 2 h.

5) En el experimento *13.a* se observa como a partir de 0.25 eq de $\text{Bu}_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$, la conversión aumenta aunque de forma moderada. Por otra parte, experimentos realizados con esta cantidad de catalizador y un exceso de nitrocompuesto (1.5 eq) no mejoran la conversión (50% a las 2 h). Es decir, parece existir una adecuación entre 1 eq de nitrocompuesto y 0.25 eq de catalizador, de forma que el aumento independiente de alguna de las proporciones no mejora los resultados. Esto lleva a considerar un segundo tipo de condiciones (método *B*) en el que se aumentan (x 1.5) las proporciones de nitrocompuesto y $\text{Bu}_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$. Estas condiciones mejoran sustancialmente la conversión, si bien la estereoselectividad resulta inferior a la conseguida con el método *A*:

Condiciones A (1 eq Nitrocompuesto, 0.25 eq $\text{Bu}_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$):

56% de conversión (2 h); *treo/eritro*, 70/30

Condiciones B (1.5 eq Nitrocompuesto, 0.375 eq $\text{Bu}_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$):

75% de conversión (2 h); *treo/eritro*, 62/38

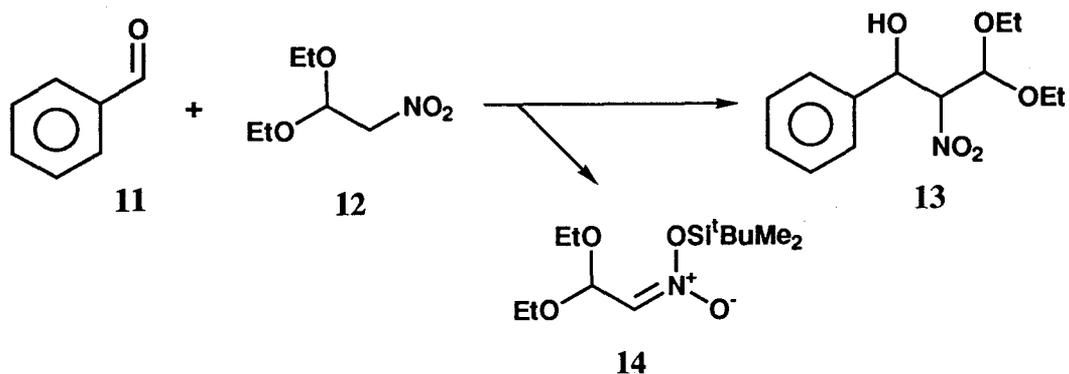
III.1.2.3. Temperatura de adición.

Con objeto de estudiar la influencia de la temperatura de adición en el procedimiento, y en particular si adiciones a baja temperatura pudieran originar mejores estereoselectividades, se han llevado a cabo una serie de ensayos de la reacción modelo realizando las adiciones a -60°C^* , cuyos resultados se resumen en el *Esquema 14*. Se intentó en primer lugar la reacción con $\text{Bu}_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (*exp.14.a*), pero en los primeros instantes se detectó la formación del éster nitrónico **14** y sólo después de alcanzarse los 20°C aparecieron pequeñas cantidades del β -nitroalcohol **13**. Los otros dos ensayos (*exp.14.b* y *exp.14.c*) realizados con Bu_4NF [obtenido por tratamiento a vacío de $\text{Bu}_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ comercial ($90^{\circ}\text{C}/0.04$ mbar/6 h)^{35c}] en previsión de que el catalizador trihidratado fuese inactivo a baja temperatura, tampoco resultaron positivos. Se confirma que la presencia de Et_3N (*exp.14.b*) puede catalizar la formación de importantes cantidades del éster nitrónico de TBDMS **14** (hasta un 48%), que sin embargo no llega a condensar (aunque la temperatura alcance los 20°C). Cuando se emplea Bu_4NF en ausencia de Et_3N (*exp.14.c*) no se produce ningún tipo de reacción (ni siquiera se detecta la formación del éster nitrónico **14**).

III.1.2.4. Empleo de Me_3SiCl .

Se han realizado experiencias con la reacción modelo empleando Me_3SiCl como promotor de la reacción en lugar de ${}^t\text{BuMe}_2\text{SiCl}$. Los resultados han sido ligeramente inferiores en cuanto a reactividad (59% de conversión final mediante las condiciones *A*) y similares en cuanto a estereoselectividad. Dado que el uso de Me_3SiCl es bastante más crítico desde el punto de vista experimental (requiere purificación previa y manejo en atmósfera inerte), se optó por el empleo de ${}^t\text{BuMe}_2\text{SiCl}$.

* Temperatura medida tras la adición del último reactivo.



exp 14.a

Condiciones	tiempo					
	0	5'	80'	24 h	6 días	
Bu₄NF·3H₂O (0.25 eq) + 12 (1 eq) + 11 (1 eq) + Et ₃ N (1 eq) + ^t BuMe ₂ SiCl (1.5 eq) (tiempo 0)	temp.	-60°	-45°	+8°	+20°	t.a.
	% 12		86	91	93	93
	% 14		14	9	0	0
	% 13		0	0	7	7

exp 14.b

Condiciones	tiempo					
	0	5'	80'	3 h	3 días	
Bu₄NF (0.25 eq) + 12 (1 eq) + 11 (1 eq) + Et ₃ N (1 eq) + ^t BuMe ₂ SiCl (1.5 eq) (tiempo 0)	temp.	-60°	-40°	+10°	+20°	t.a.
	% 12		78	52	52	100
	% 14		22	48	48	0
	% 13		0	0	0	0

exp 14.c

Condiciones	tiempo					
	0	5'	80'	3 h	3 días	
Bu₄NF (0.25 eq) + 12 (1 eq) + 11 (1 eq) + Et ₃ N (0 eq) + ^t BuMe ₂ SiCl (1.5 eq) (tiempo 0)	temp.	-60°	-40°	+10°	+20°	t.a.
	% 12		100	100	100	100
	% 14		0	0	0	0
	% 13		0	0	0	0

Esquema 14. Experimentos de variación de la temperatura de adición.

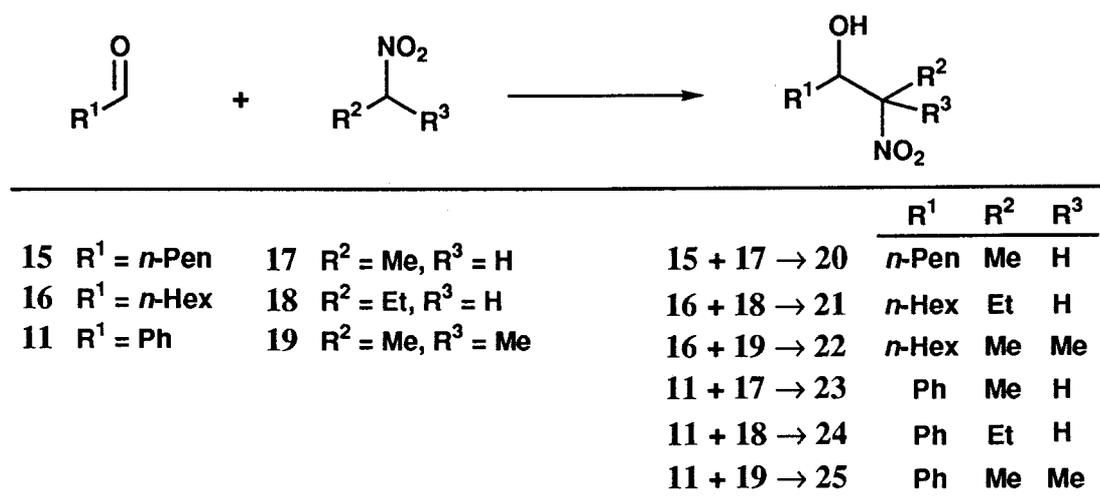
III.1.2.5. Empleo de Bu₄NF.

Además de lo ya comentado en las experiencias a baja temperatura (*exp.14.b* y *exp.14.c*), cuando se lleva a cabo la reacción modelo (adición a 0°C) empleando Bu₄NF^{35c} en lugar de su análogo trihidratado, se observa un descenso notable de la conversión (10% en lugar de aprox. 60% a los 5 min de reacción).

III.1.3. Estudio comparativo del procedimiento de reacción promovida por CITBDMS con otras metodologías nitroaldólicas.

Se han realizado dos tipos de comparaciones:

En **primer lugar**, las condiciones de reacción deducidas mediante la reacción modelo entre benzaldehído (11) y 1,1-dietoxi-2-nitroetano (12) se han extendido a una serie de condensaciones entre varios aldehídos [benzaldehído (11), hexanal (15), heptanal (16)] y nitrocompuestos comerciales [nitroetano (17), 1-nitropropano (18) y 2-nitropropano (19)] (*Esquema 15*).



Esquema 15.

Estas reacciones originan los β -nitroalcoholes **20-25**, cuya síntesis se encuentra descrita en la literatura mediante distintos procedimientos. En la *Tabla 1* se recogen los resultados obtenidos mediante la condensación promovida por CITBDMS en las *condiciones A y B* comparados con los resultados obtenidos mediante otras metodologías. La asignación configuracional *treo* y *eritro* se ha realizado en base a los datos de la literatura.

En **segundo lugar**, se ha llevado a cabo la reacción modelo entre benzaldehído (**11**) y 1,1-dietoxi-2-nitroetano (**12**) utilizando distintos procedimientos, con los resultados que se recogen en la *Tabla 2*. La asignación configuracional *treo/eritro* en el β -nitroalcohol **13** se ha realizado en base a experiencias que se detallan en el Apartado **III.2** de esta Memoria. Las metodologías ensayadas, cuyos resultados se han comparado con los obtenidos mediante condensación nitroaldólica promovida por CITBDMS (*condiciones A y B*) son las siguientes:

- 1) Condensaciones de Henry utilizando diferentes catalizadores básicos (NaOH, Al₂O₃, silica-gel, Et₃N, Bu₄NF·3H₂O/0°C, Bu₄NF·3H₂O/-78°C, Bu₄NF/KI).
- 2) Reacciones de los correspondientes ésteres nitrónicos de trimetil- (**26**) y *terc*-butildimetilsililo (**14**) del 1,1-dietoxi-2-nitroetano con benzaldehído (**11**).
- 3) Reacción nitroaldólica *via* el correspondiente α -litio-nitronato de litio del 1,1-dietoxi-2-nitroetano.

A continuación se comentan algunos aspectos de estas experiencias.

Tabla 1

	$\text{R}^1\text{-CHO} + \text{R}^2\text{R}^3\text{CH-NO}_2$ 11,15,16 17-19			\longrightarrow	$\text{R}^1\text{-CHOH-CR}^2\text{R}^3\text{-NO}_2$ 20-25		
Reacción	R ¹	R ²	R ³	Condiciones (tiempo)	Rendimiento % ^a (Conversión %) ^b	Treo/Eritro	Rendimiento lit. %
15 + 17 → 20	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	Me	H	A (5 min)	92 (100)	33/67	47 ^c 52 ^d 71 ^e
				B (5 min)	96 (100)	40/60	
16 + 18 → 21	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	Et	H	A (2 h)	84 (95)	40/60 ^f	13 ^g 28 ^g
				B (5 min)	92 (100)	45/55 ^f	
16 + 19 → 22	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	Me	Me	A (2 h)	63 (75)	-	9 ^h
				B (5 min)	91 (100)	-	
11 + 17 → 23	Ph	Me	H	A (2 h)	80 (85)	60/40 ⁱ	27 ^j
				B (5 min)	95 (100)	53/47 ⁱ	
11 + 18 → 24	Ph	Et	H	A (2 h)	75 (85)	65/35	26 ^d 41 ^g 58 ^c 61 ^g 65 ^e 78 ^c
				B (5 min)	90 (100)	56/44	
11 + 19 → 25	Ph	Me	Me	A (2 h)	58 (70)	-	8 ^h
				B (2 h)	70 (85)	-	

a) Del producto puro aislado. b) Según seguimiento por ¹H-RMN. c) Obtenido como *t*-butildimetilsililéter por reacción catalizada por Bu₄NF del éster nitrónico de TBDMS con el aldehído; rendimiento a partir del nitrocompuesto. (dos etapas); ref. 33. d) Catalizada por NaOH; ref. 33. e) "Via" el nitroalcano doblemente metalado; ref. 33. f) Asignación por analogía con 20 (pueden estar intercambiadas). g) "Via" el nitronato de litio del nitrocompuesto, en presencia de TiCl₃(ⁱPrO); ref. 39. h) Reacción del éster nitrónico de TBDMS del nitrocompuesto con el aldehído, catalizada por Bu₄NF; ref. 35c. i) Asignación por analogía con 24. j) Obtenido como trimetilsililéter por reacción catalizada por Et₃N del éster nitrónico de trimetilsililo con el aldehído; rendimiento a partir del nitrocompuesto(dos etapas); ref. 31.

Tabla 2

Ph-CHO (11) +		(EtO) ₂ CH-CH=NO ₂ Si ^t BuMe ₂ (14) (EtO) ₂ CH-CH ₂ NO ₂ (12) (EtO) ₂ CH-CH=NO ₂ SiMe ₃ (26)	→	Ph-CH(OSi ^t BuMe ₂)-CH(NO ₂)-CH(OEt ₂) (28) Ph-CH(OH)-CH(NO ₂)-CH(OEt ₂) (13) Ph-CH(OSiMe ₃)-CH(NO ₂)-CH(OEt ₂) (27)		
Nitrocompuesto	Tiempo de reacción	Condiciones	Producto	Rendimiento % ^a (Conversión %) ^b	Treo/Eritro (a/b)	
12	24 h	Al ₂ O ₃ ^c	13	15 (21)	70/30	
12	48 h	Sílica-gel ^d	13	(<5)	-	
12	6 días	Bu ₄ NF·3H ₂ O, 0°C ^e	13	9 (24)	68/32	
12	17 h	Bu ₄ NF·3H ₂ O ^f -78°C → -5°C	13	29 (40)	60/40	
12	4 días	KF/Bu ₄ NI ^g	13	(<5)	-	
12	7 días	Et ₃ N, 0°C → t.a.	13	6 (17)	70/30	
12	3 días	NaOH ^h	13	8 (14)	63/37	
26	36 h	Et ₃ N, 40°C ⁱ	27	30 ^j	62/38	
14	24 h	Bu ₄ NF, 0°C ^k	28	21 ^j	58/42	
12	4 h	i) ⁿ BuLi, <-90°C ^l ii) PhCHO, -76°C iii) AcOH, <-90°C	con HMPA 13 sin HMPA 13	35 33 (46)	10/90 10/90	
12	2 h	A (^t BuMe ₂ SiCl)	13	41 (66)	70/30	
12	2 h	B (^t BuMe ₂ SiCl)	13	51 (75)	62/38	

a) Del producto puro aislado; b) Según seguimiento por ¹H-RMN; c) Ref. 19; d) Ref. 21; e) Ref. 17; f) Ref. 18; g) Ref. 13; h) Ref. 33; i) Optimización de las condiciones de Torssell; ref. 31; j) Rendimiento a partir de 8a. k) Optimización de las condiciones de Seebach; ref. 33, 35; l) Ref. 37, 38.

III.1.3.1. Reacción entre benzaldehído (11) y 1,1-dietoxi-2-nitroetano (12) empleando diversos catalizadores básicos.

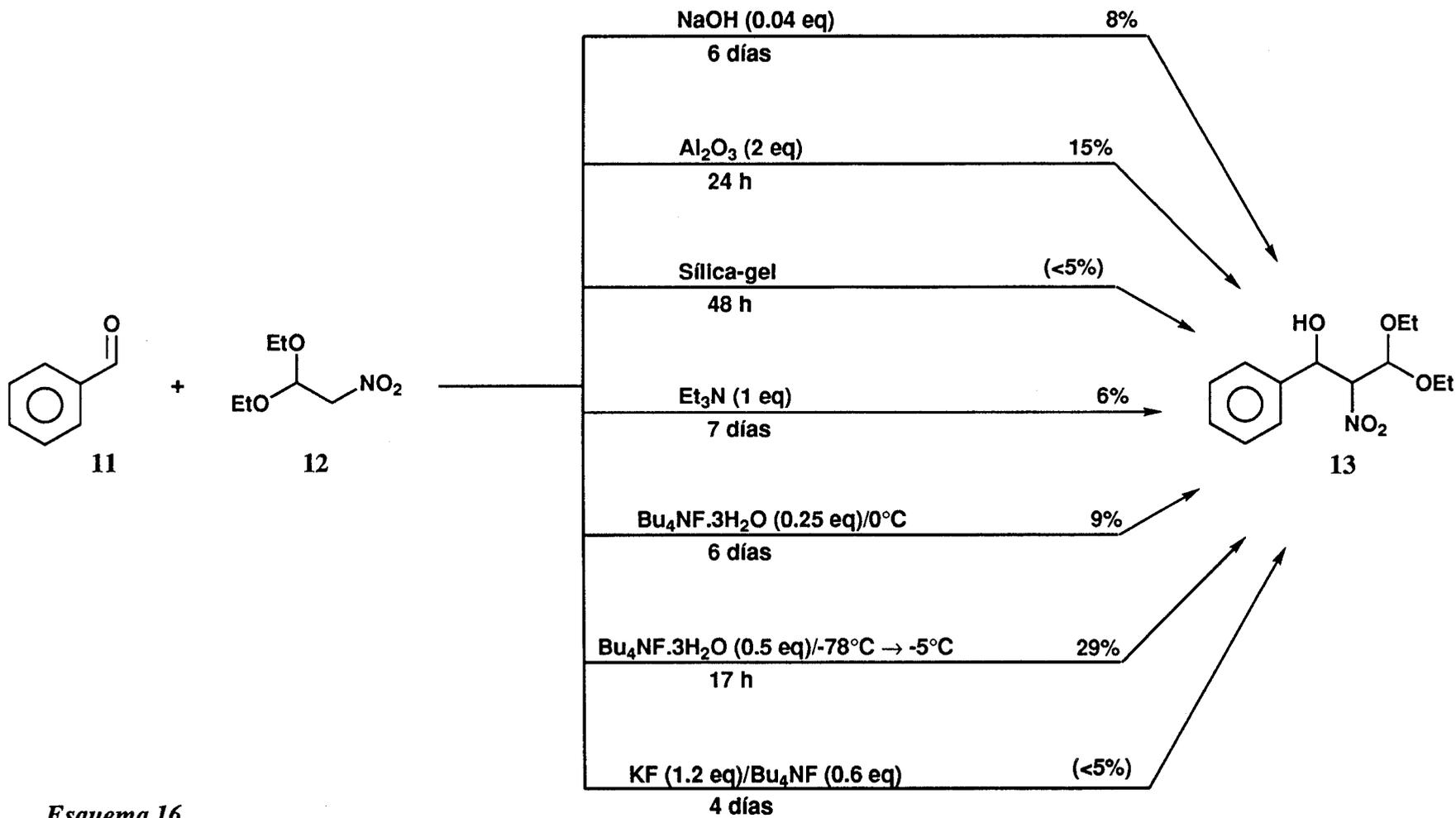
Los distintos catalizadores básicos y las condiciones de reacción son los indicados en el *Esquema 16*: NaOH³³, Al₂O₃¹⁹, silica-gel²¹, Et₃N, Bu₄NF·3H₂O/O°C¹⁷, Bu₄NF·3H₂O/-78°C¹⁸, Bu₄NF/KI¹⁴. Se han empleado las condiciones descritas en la literatura o ligeras modificaciones de las mismas.

Las proporciones de base utilizada varían desde cantidades catalíticas (NaOH, Bu₄NF·3H₂O/O°C) o semicatalíticas (Bu₄NF·3H₂O/-78°C, Bu₄NF/KI) hasta cantidades equimolares (Et₃N) o en exceso (Al₂O₃, silica-gel).

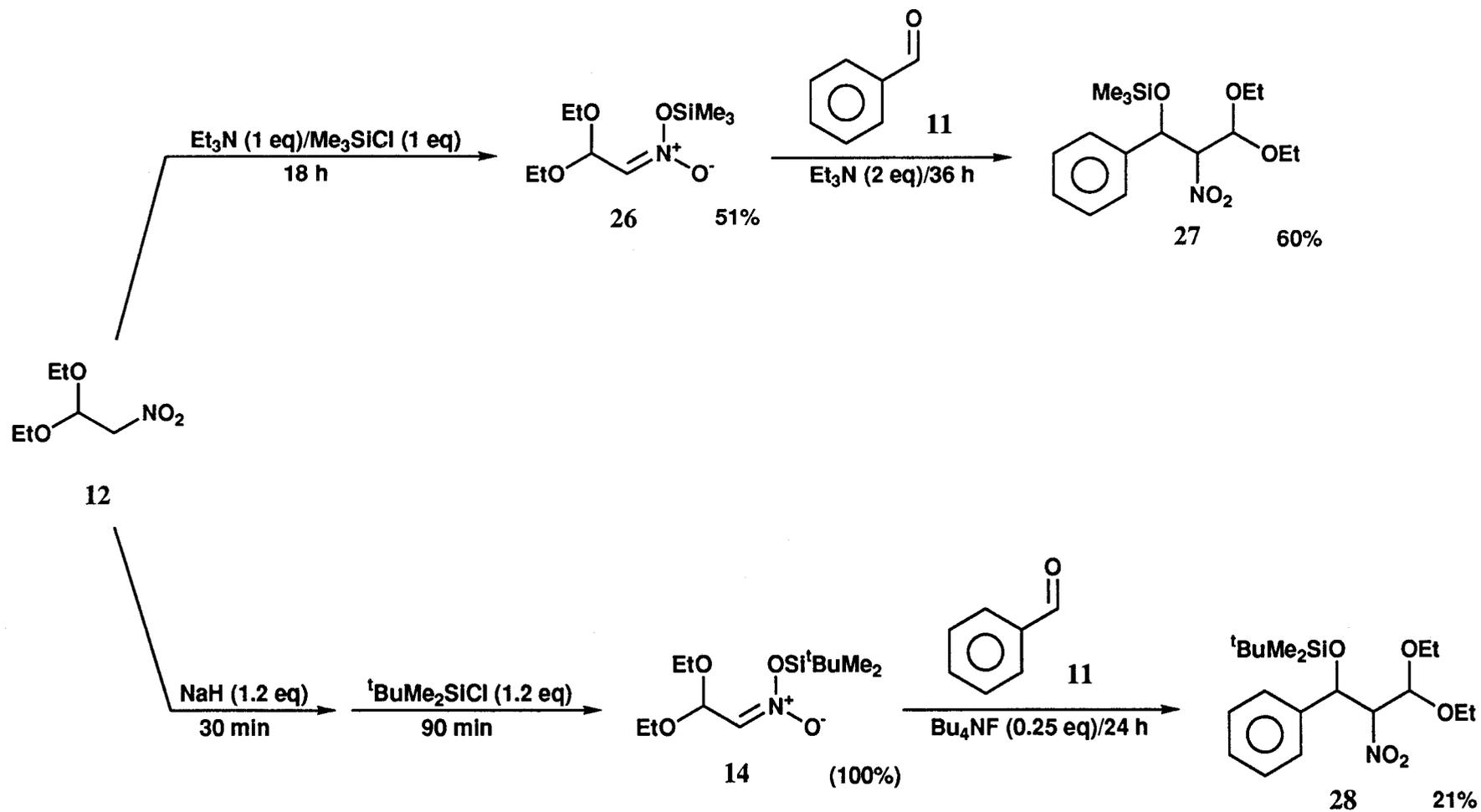
Como se puede observar en el *Esquema 16* la aplicación de estas metodologías a la reacción modelo requiere en general largos tiempos de reacción y ofrecen resultados pobres [(<5%)-29%]. Es de destacar sin embargo el empleo de Bu₄NF·3H₂O a baja temperatura que obtiene los mejores resultados de este tipo de procedimientos (29% de rendimiento en 17 h de reacción).

III.1.3.2. Reacción entre benzaldehído (11) y los ésteres nitrónicos de trimetil- (26) y *terc*-butildimetilsililo (14) del 1,1-dietoxi-2-nitroetano.

El proceso se lleva a cabo en dos etapas: 1^a) Síntesis de los correspondientes ésteres nitrónicos de *terc*-butildimetil- (14) y trimetilsililo (26) a partir de 1,1-dietoxi-2-nitroetano (12). 2^a) Condensación de 14 y 26 con benzaldehído (11) (*Esquema 17*).



Esquema 16



Esquema 17

III.1.3.2.1. Síntesis de los ésteres nitrónicos de trimetil- (26) y *terc*-butildimetilsililo (14) del 1,1-dietoxi-2-nitroetano.

Se han empleado para ello procedimientos descritos en la literatura. Así, para el caso del compuesto **26**, se decidió emplear el método más clásico³¹, que parece ser específico para nitronatos de trimetilsililo. El método consiste en la sililación del nitrocompuesto con Me₃SiCl en presencia de Et₃N (en proporción equimolar), a temperatura ambiente (*Esquema 17*). A pesar de la aparente simplicidad el proceso es experimentalmente complicado, ya que debido a la labilidad del éster nitrónico **26**, tanto la reacción como el procesado de la misma debe llevarse a cabo en rigurosa atmósfera inerte. Asimismo, los reactivos y disolventes requieren estar extremadamente secos. Esto es especialmente crítico en el caso del agente sililante Me₃SiCl, que debe utilizarse recién purificado. Se consigue así obtener el éster de trimetilsililo del 1,1-dietoxi-2-*aci*-nitroetano (**26**) con moderado rendimiento (51%). El nitronato **26** resulta ser, como la mayoría de los ésteres nitrónicos de trimetilsililo, bastante inestable. Se descompone al calentar por encima de los 40-50°C, originando entre otros productos 1-etoxi-2-nitroetileno, por lo que no es posible su purificación por destilación. También se descompone en presencia de ácidos, siendo sensible a la humedad y al paso del tiempo. Por otra parte, parece estabilizarse en presencia de Et₃N.

En cuanto al éster nitrónico de *terc*-butildimetilsililo **14**, se ha elegido el procedimiento que en principio plantea una mayor simplicidad experimental. Consiste en el tratamiento del nitrocompuesto **12** con NaH, y posterior sililación con ^tBuMe₂SiCl¹⁷ (*Esquema 17*). El procedimiento da excelentes resultados (100% de conversión en sólo 2 h) y requiere condiciones de reacción menos críticas (aunque también se desarrolla el proceso en atmósfera inerte), ya que el éster nitrónico **14** resulta más estable que su análogo de trimetilsililo **26**, pudiéndose además emplear el agente sililante ^tBuMe₂SiCl sin necesidad de purificación previa.

III.1.3.2.2. Reacción del éster nitrónico de trimetilsililo 26 con benzaldehído (11).

Una vez que se dispone del éster nitrónico, se aborda la segunda etapa del procedimiento que consiste en la reacción con el correspondiente aldehído. En el caso de la reacción entre el éster de trimetilsililo del 1,1-dietoxi-2-*aci*-nitroetano (26) y benzaldehído (11) (*Esquema 17*) se ha realizado modificando las condiciones de la literatura para optimizar los resultados³¹, fundamentalmente empleando temperaturas más suaves (~40°C) para evitar la descomposición del éster nitrónico 26. Otra importante modificación ha consistido en el empleo de doble cantidad de Et₃N, con lo que además de catalizar la condensación, se evita la descomposición de 26 previa a la reacción. En estas condiciones, se obtiene después de 36 h el 3,3-dietoxi-1-fenil-2-nitro-1-trimetilsililoxipropano (27) con rendimiento aceptable (60%).

III.1.3.2.3. Reacción del éster nitrónico de *terc*-butildimetilsililo 14 con benzaldehído (11).

La reacción nitroaldólica desarrollada por Seebach y col. y posteriores modificaciones utilizan Bu₄NF como catalizador de las reacciones entre ésteres nitrónicos de *terc*-butildimetilsililo y aldehídos^{17,33,35}. En nuestro caso se han ensayado varias condiciones para la reacción entre el éster nitrónico 14 y benzaldehído (11):

- a) 0.1 eq Bu₄NF/-78°C^{33,35}
- b) 0.25 eq Bu₄NF·3H₂O/0°C¹⁷
- c) 0.25 eq Bu₄NF/0°C

Ha sido la última de ellas (c) la que ha producido mejores resultados (*Esquema 17*). La reacción se lleva a cabo en atmósfera inerte, obteniéndose el 1-*terc*-butildimetilsililoxi-3,3-dietoxi-1-fenil-2-nitropropano (28) con un rendimiento pobre (21%).

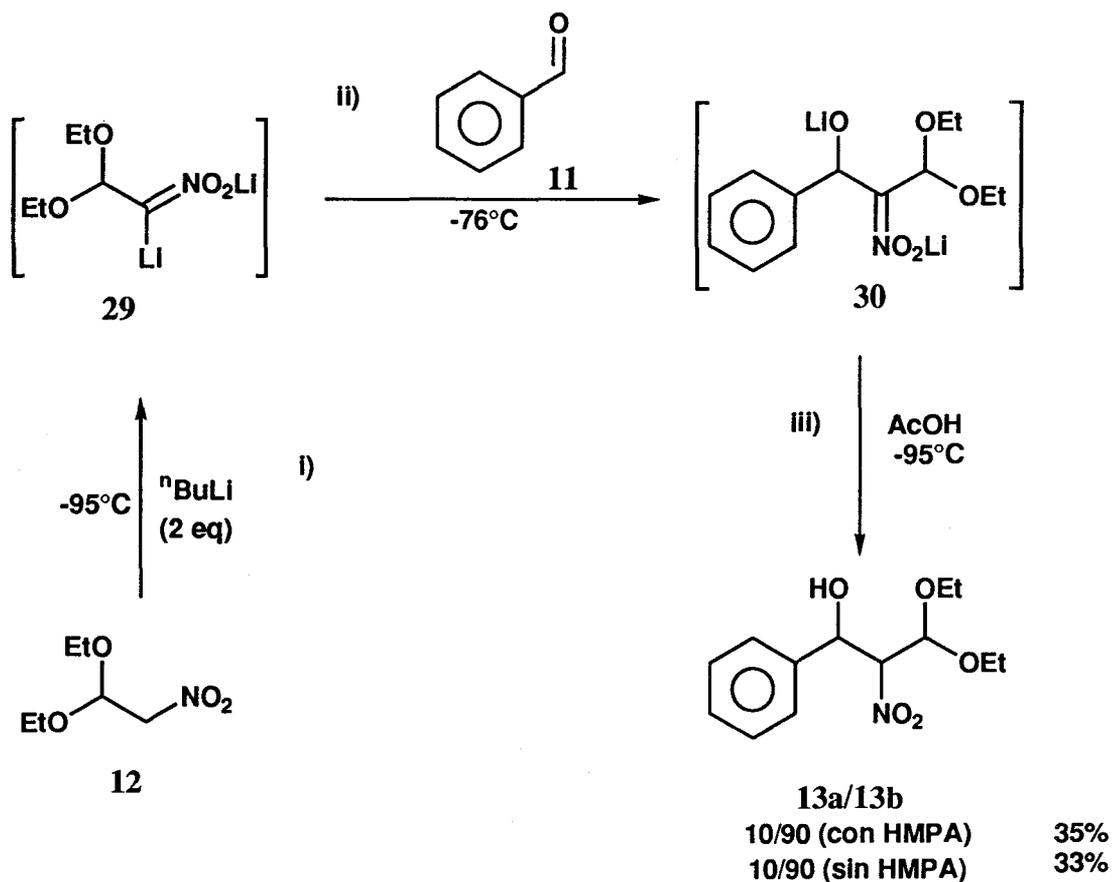
Los resultados globales aportados por las condensaciones a través de los ésteres nitrónicos de *tert*-butildimetil- (14) y trimetilsililo (26) (Tabla 2) son mediocres. El discreto aumento en los rendimientos globales respecto a las metodologías de catálisis básica no compensa la mayor complicación experimental de estos procedimientos, que requieren dos etapas y el aislamiento de un intermedio. Además no se observa ninguna mejora en cuanto a la estereoselectividad.

III.1.3.3. Reacción entre benzaldehído (11) y 1,1-dietoxi-2-nitroetano (12) *via* el α -litio-nitronato de litio.

Como ya se ha comentado anteriormente, esta metodología origina preferentemente β -nitroalcoholes de configuración *treo* con buenos rendimientos a partir de aldehídos y nitrocompuestos sencillos. Se han empleado las condiciones descritas en la literatura^{33,37,38} que en el caso de la reacción modelo se representan en el Esquema 18. El proceso se divide en tres etapas:

- i) Formación del α -litio-nitronato de litio 29: Tratamiento de 1,1-dietoxi-2-nitroetano (12) con una disolución comercial de ⁿBuLi (2 eq) en hexano a -95°C en presencia de HMPA.
- ii) Condensación: Adición del benzaldehído sobre el anión dilitiado a -76°C.
- iii) Protonación del condensado dilitiado formado 30 con AcOH a -95°C. Finalmente se deja evolucionar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente.

Todo el proceso se lleva a cabo en rigurosa atmósfera inerte y con un estricto control de la temperatura. Se consigue así obtener el β -nitroalcohol 13 con alta estereoselectividad (*treo/eritro*, 13a/13b, 10/90) y moderado rendimiento (35%). Cuando se lleva a cabo el proceso sin cosolvente (HMPA) se obtienen resultados parecidos (33% de rendimiento; *treo/eritro*, 13a/13b, 10/90).



Esquema 18

Estos resultados presentan gran interés al compararlos con los del resto de procedimientos con los que se ha llevado a cabo la reacción modelo (Tabla 2). El rendimiento (35%) se ve sólo superado por los de la condensación asistida por CITBDMS (aunque conlleva una mayor complicación experimental). La estereoselectividad es la mejor de las comparadas, obteniéndose de forma mayoritaria, el estereoisómero que resulta minoritario en el resto de procedimientos (*treo/eritro*, 10/90). Así pues, el uso alternativo de la condensación *via* α -litio-nitronato de litio y nuestro procedimiento permitiría el acceso a ambos tipos de estereoisómeros en las reacciones de 1,1-dietoxi-2-nitroetano (12) con aldehídos.

El hecho de que en el caso del 1,1-dietoxi-2-nitroetano (**12**) se obtenga preferentemente el estereoisómero *eritro* en lugar de los *treo* obtenidos en las experiencias realizadas por Seebach y col.³³ con nitroalcanos sencillos, y que los resultados estereoquímicos sean idénticos llevando a cabo la reacción con y sin cosolvente HMPA, será comentado en el Apartado **III.2.** de esta Memoria.

III.1.4. Eficacia del procedimiento de reacción nitroaldólica promovida por CITBDMS.

Mediante el análisis y valoración de los resultados expuestos en la *Tabla 1* (comparación con los resultados recogidos en la literatura en la síntesis de los β -nitroalcoholes sencillos **20-25**) y en la *Tabla 2* (comparación de diversas metodologías aplicadas a la reacción modelo) pueden deducirse las siguientes conclusiones:

1) En todos los casos los **rendimientos y conversiones** obtenidos con el procedimiento de reacción nitroaldólica promovida por CITBDMS (métodos *A* o *B*) son superiores a los del resto de metodologías. Los procedimientos objeto de comparación son muy diversos, abarcando desde condensaciones de Henry clásicas mediante bases próticas fuertes (NaOH) hasta los más recientes y de mayor complejidad. Esta variedad revaloriza aún más los resultados obtenidos con nuestro procedimiento, cuyos rendimientos son superiores o semejantes a los de los métodos sofisticados pero conservando una mayor **simplicidad experimental**.

El hecho de que los resultados de los métodos que se basan en la reacción de ésteres nitrónicos de trialquilsililo sean ampliamente superados resulta curioso, teniendo en cuenta que esta metodología ha servido de base para el desarrollo del presente procedimiento de reacción promovida por CITBDMS, y que ambos procesos comparten algunos de los reactivos utilizados ($t\text{BuMe}_2\text{SiCl}$, Bu_4NF , Et_3N).

2) En cuanto a los **tiempos de reacción** la diferencia es aún más marcada. En bastantes casos se alcanza un 100% de conversión (*Tabla 1*) a los 5 min de reacción (sobre todo al emplear las condiciones *B*). En general se sigue observando que la reacción avanza un 90% en los primeros 5 min y que puede considerarse terminada a las 2 h. Se mejoran ampliamente los tiempos de reacción descritos en la literatura (*Tabla 1*) y los observados en la reacción modelo mediante otros procedimientos (*Tabla 2*) (en general varias horas e incluso días).

3) De la comparación de los resultados obtenidos por las variaciones *A* y *B* del procedimiento, se deduce que el método *B* produce mayores conversiones y rendimientos [en algún caso como el compuesto **22** (*Tabla 1*) la diferencia roza el 30%].

4) La **estereoselectividad** observada con nuestro procedimiento es del mismo orden de la observada en los métodos clásicos (catalizadores básicos) o algunas condensaciones *via* ésteres nitrónicos de trialquilsililo. En cambio, resulta inferior a las de otros procedimientos desarrollados específicamente para obtener un determinado estereoisómero como son las reacciones de ésteres nitrónicos de litio (catalizadas por TiCl_3iPr)³⁹, nitrocompuestos doblemente litiados³³ o en ciertas condensaciones *via* ésteres nitrónicos de trialquilsililo³³ (*Tabla 1*), que por contra presentan menos rendimientos.

En el caso del β -nitroalcohol modelo **13** (*Tabla 2*), las estereoselectividades obtenidas por los diversos procedimientos son del mismo orden (*treo/eritro*, **13a/13b**, 70/30 a 58/42), con la excepción de la reacción *via* el nitrocompuesto dilitiado, con la que se obtiene la estereoselectividad más alta y en el sentido opuesto a las del resto de metodologías (*treo/eritro*, **13a/13b**, 10/90).

5) Los resultados contenidos en las *Tablas 1* y *2* permiten también esbozar un **índice de reactividades** en las reacciones nitroaldólicas promovidas por CITBDMS. Los aldehídos alifáticos parecen ser más reactivos que los aromáticos (mejores rendimientos y menos tiempos de reacción) en sus reacciones con el mismo nitrocompuesto. En cuanto a los

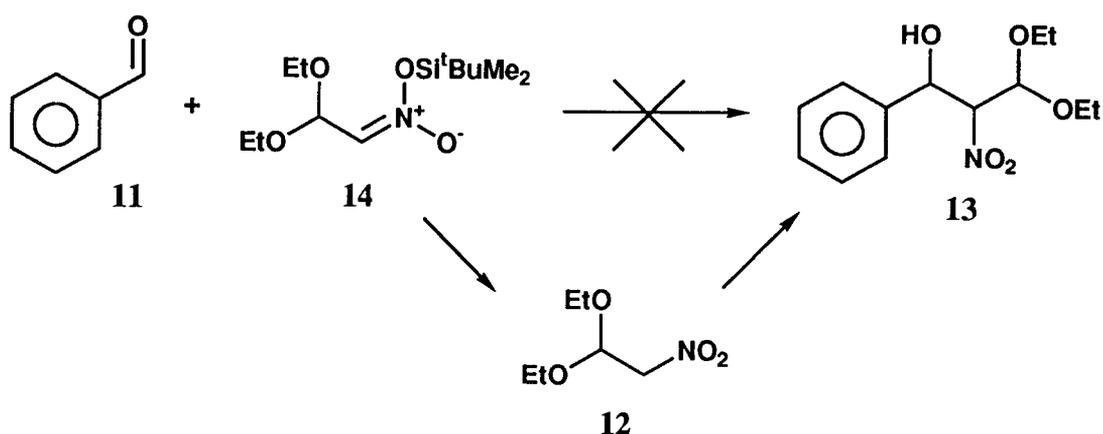
nitrocompuestos, se observa que la reactividad disminuye conforme aumentan el número de átomos de la cadena y la funcionalización. Así el orden de reactividad en nuestro caso (para la reacción con el mismo aldehído) es:



III.1.5. Consideraciones mecanísticas.

La posible ruta mecanística a proponer debe dar cuenta de una serie de hechos observados en el curso de los ensayos secuenciales realizados para la reacción modelo, resumidos en el *Esquema 12*, al variar la proporción de cada uno de los reactivos (*Esquema 13*), junto con los observados al sustituir el nitrocompuesto **12** por el éster nitrónico **14** (*Esquema 19*). Estos hechos son los siguientes:

- 1) Si se lleva a cabo la reacción en presencia de $\text{Bu}_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ sin adicionar el CITBSMSi se observa sólo un progreso lento de la reacción de condensación y un bajo rendimiento (9%; 24% de conversión en 24 h).
- 2) De todos los reactivos que intervienen, el $\text{Bu}_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ debe encontrarse en el medio en presencia del aldehído y del nitrocompuesto previamente a la adición del CITBDMSi. En caso contrario se observan conversiones notablemente inferiores (~20%) y largos tiempos de reacción (*Esquema 12*).
- 3) Cuando la reacción se lleva a cabo con $\text{Bu}_4\text{NF}^{35\text{c}}$ en presencia de ${}^t\text{BuMe}_2\text{SiCl}$ se observa un rápido avance de la misma en un espacio corto de tiempo (~5 min), y a partir de este momento una estabilización en una conversión del orden del 10%.



Tiempo	Adiciones sucesivas controladas por $^1\text{H-RMN}$	Observaciones
exp 19.a		
0	$\text{Bu}_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (0.25 eq) + 11 (1 eq) + 14 (0.7 eq)	100 % de 12 (0.7 eq). Desaparece 14. No hay reacción con 11.
5 min	+ $^t\text{BuMe}_2\text{SiCl}$ (0.8 eq)	42 % de 13 (los 0.7 eq de 12 reaccionan en la forma habitual).
2 h		No hay variación.
exp 19.b		
0	$\text{Bu}_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (0.25 eq) + 11 (1 eq) + 14 (1.2 eq)	
5 min		100% de 12. No hay reacción con 11.
2 h		Trazas de 13 (<5%).
24 h		No hay variación.

Esquema 19. Prueba negativa de la actuación del éster nitrónico 14 como intermedio de la reacción nitroaldólica promovida por CITBDMS.

4) Cuando se lleva a cabo la reacción a partir del correspondiente nitronato de trialquilsililo previamente sintetizado en lugar del nitrocompuesto, manteniendo el resto de las condiciones de reacción, se produce una reversión y el nitrocompuesto regenerado condensa de la forma habitual.

5) El $\text{Bu}_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ juega un papel casi catalítico (*Esquema 13, exp.13.a*).

6) El $^t\text{BuMe}_2\text{SiCl}$ debe encontrarse al menos en cantidad equimolecular (*exp.13.b*).

7) A diferencia de lo que ocurre en las reacciones de condensación de nitronatos de trialquilsililo con aldehídos, los productos de estas reacciones son siempre los β -nitroalcoholes, no detectándose los trialquilsililéteres correspondientes, incluso cuando se usa Bu_4NF (tras tratamiento a vacío del $\text{Bu}_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ comercial^{35c}).

El posible camino de reacción que se propone (*Esquema 20*) supone la actuación inicial del ión fluoruro como base sobre el nitrocompuesto. Existen considerables evidencias que indican que el ión fluoruro actúa como base por formación de enlaces de hidrógeno fuertes con una gran variedad de compuestos con un enlace carbono-hidrógeno aceptor de electrones⁴¹. La fuerza como base del anión fluoruro depende del disolvente, de la cantidad de agua presente (que puede solvatar y enmascarar al ión fluoruro) y del contraión. El empleo de un catión grande blando, como el Bu_4N^+ , permite hacer un uso más efectivo de las propiedades nucleófilas del ión fluoruro, dado que este ión se une fuertemente con la mayoría de los cationes metálicos corrientes.

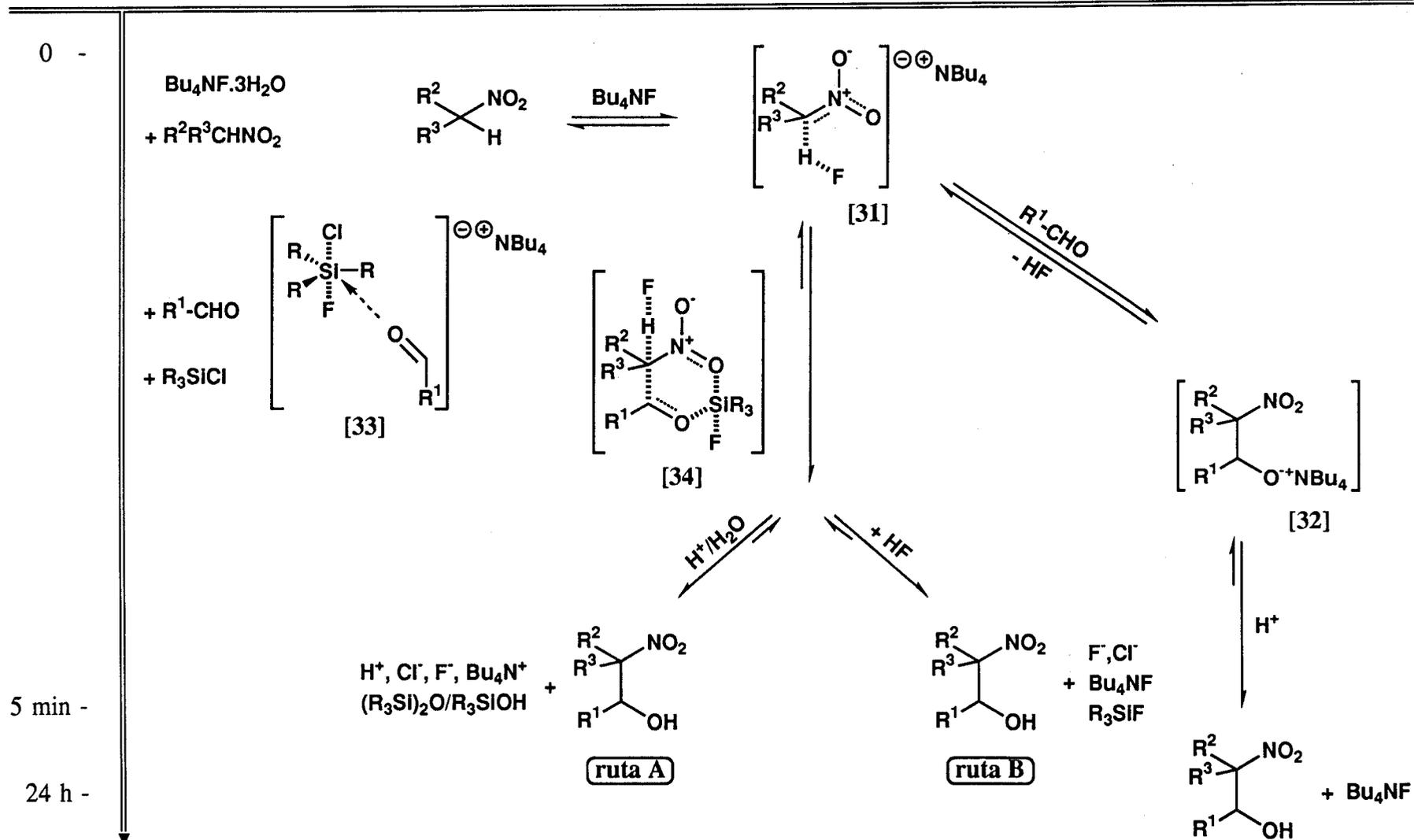
Los nitrocompuestos primarios y secundarios poseen una posición adecuada para formar enlace de hidrógeno con el fluoruro: el hidrógeno directamente unido al carbono que porta el grupo nitro, y a través de la tautomería nitro-*aci*, poseen una posición aceptora de electrones en un enlace de hidrógeno especialmente poderosa (el hidrógeno N-hidroxfílico)⁴². La formación de este enlace de hidrógeno trae como resultado la transferencia de densidad electrónica del anión al nitrocompuesto, aumentando por tanto

Tiempo

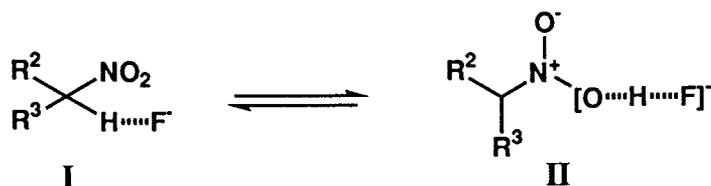
Adición de reactivos

Reacción promovida por CITBDMS

Reacción de Henry clásica



la nucleofilia de este último, mientras que al mismo tiempo se reduce la nucleofilia del fluoruro. Por otra parte, se sabe que el ión fluoruro favorece la tautomerización de otros compuestos con metilenos activos⁴³.



Esquema 21.

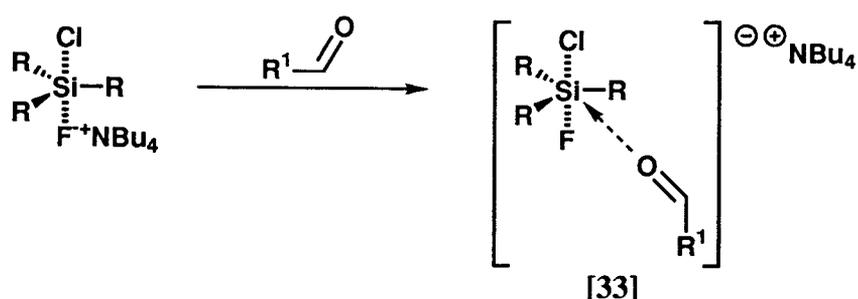
En un equilibrio como el indicado en el *Esquema 21*, las proporciones relativas de las especies **I** y **II** dependen de la concentración de fluoruro. En disoluciones concentradas en fluoruro [3:1] el equilibrio a temperatura ambiente recae casi enteramente a favor de **II**, mientras que para una proporción 1:2 sólo se observa del orden de un 20% de **II**⁴³. Sin embargo, trazas de agua deben afectar a la cantidad real de fluoruro disponible en el medio.

El posible camino de reacción que proponemos consistiría en un conjunto de equilibrios muy móviles. Suponemos la existencia inicial en el medio de una cierta proporción de la especie [31] del tipo **I**, especie en la que el carbono α al grupo nitro tiene potenciado su poder nucleófilo, estando activada para el ataque o adición nucleofílica sobre el grupo carbonilo del aldehído. Los espectros de ¹H-RMN de la mezcla de reacción en este estadio (adición del nitrocompuesto a la disolución que contiene Bu₄NF·3H₂O) muestran un cierto desdoblamiento de las señales de los protones H_A y H_B del 1,1-dietoxi-2-nitroetano (*exp. 12.a*), pudiendo corresponder las nuevas señales a los protones del siguiente complejo:

Si esta fuese la especie realmente reactiva, se explicaría por qué el fluoruro y el nitrocompuesto deben ser puestos en contacto al comienzo de la reacción.

La adición del aldehído en este punto de la reacción, en ausencia del haluro de trialquilsililo, correspondería al transcurso de una reacción de Henry clásica, que llevaría a la formación del β -nitroalcohol, probablemente a través de una especie del tipo [32], a la que se llegaría a través de un equilibrio no muy favorable para su formación. La protólisis de [32] (HF liberado en la etapa anterior), podría ser el proceso esencialmente irreversible que supondría la fuerza impulsora de la reacción, que lleva a conversiones de $\sim 20\%$ en una reacción lenta.

Sin embargo, si tras la adición del aldehído se añade el ${}^t\text{BuMe}_2\text{SiCl}$, la situación es completamente distinta. Es conocido que los haluros de trialquilsililo aceleran algunas reacciones por activación del grupo carbonilo⁴⁴. Pero también sería posible que el ión fluoruro presente en el medio jugase el papel de activante del átomo de silicio del haluro de trialquilsililo por coordinación aniónica, para dar una especie [33] con un átomo de silicio pentacoordinado (*Esquema 22*), en la que el enlace silicio-cloro se debilitaría, produciendo un aumento de la carga negativa del grupo saliente (Cl^-)⁴⁵. Esta especie podría comportarse como un ácido de Lewis, y activar al compuesto carbonílico para el ataque nucleofílico del nitrocompuesto (a su vez activado).



Esquema 22.

Ambas especies activadas [31] y [33] podrían aproximarse en la forma representada por [34] (*Esquema 20*), presentando unas interacciones que recuerdan a las

propuestas para los estados de transición de las reacciones de condensación aldólica de sililenoéteres⁴⁶, dando lugar a una especie compleja cuya hidrólisis rápida e irreversible por el H₂O presente en el medio (Bu₄NF·3H₂O), análoga a la hidrólisis de éteres catalizada por ácidos, llevaría a la formación del β-nitroalcohol, (tBuMe₂Si)₂O y/o tBuMe₂SiOH, liberándose globalmente protones en el medio de reacción. La formación de las especies sililadas anteriormente indicadas explicarían la necesidad de que el tBuMe₂SiCl se encuentre al menos en cantidad equimolar. Por otra parte, la hidrólisis del exceso de este reactivo provocaría un aumento de la acidez del medio.

Sería, pues, esta reacción de hidrólisis ácida la que explicaría que en ningún caso se detecten ni aislen los trialquilsililéteres de los β-nitroalcoholes productos de la reacción, a diferencia de lo observado en las reacciones de condensación *via* nitronatos de trialquilsililo. Por otra parte, se liberaría en esta última etapa Bu₄NF, lo que explicaría el papel casi catalítico de dicho reactivo.

Se descarta la posibilidad de que la reacción transcurra a través de los nitronatos de trialquilsililo, dado que la formación de estas especies en presencia de 0.75 eq de H₂O parece poco probable. Esta suposición se ve apoyada por los experimentos resumidos en el *Esquema 19*, en los que el éster de *tert*-butildimetilsililo del 1,1-dietoxi-2-*aci*-nitroetano (**14**) en presencia de Bu₄NF·3H₂O y benzaldehído regenera el nitrocompuesto **12** (*exp.19.a* y *exp.19.b*); si el experimento se lleva a cabo con estos reactivos en las proporciones en las que quedaría **14** si fuese un intermedio de la reacción, tras la adición de la correspondiente cantidad de tBuMe₂SiCl (*exp.19.a*), el nitrocompuesto **12** regenerado condensa de la forma habitual.

Por otra parte, se ha observado que la presencia de Et₃N parece favorecer la conversión final del proceso en ~10% (*Esquema 13, exp.13.c*). Es posible que la Et₃N, actuando como segunda base (además del ión fluoruro), ejerza de alguna forma un efecto favorable sobre la formación de alguna de las especies implicadas en la reacción, dados los antecedentes del efecto estabilizante que se sabe que ejerce sobre los nitronatos de trialquilsililo³¹.

Cuando la reacción se lleva a cabo con $\text{Bu}_4\text{NF}^{35\text{c}}$ (*Esquema 20*, ruta **B**) la etapa final de hidrólisis debe producirse, al no existir H_2O , por la acción protolítica del medio ácido existente (HF), originándose igualmente el β -nitroalcohol **13**, junto con ${}^t\text{BuMe}_2\text{SiF}$ y Bu_4NF . En estas condiciones se observa una reacción rápida pero que lleva a conversiones bajas ($\sim 10\%$ tras 5 min), lo cual podría ser debido a que el ión fluoruro se vería incapacitado para ejercer sus propiedades básicas sobre el nitrocompuesto una vez se ha enlazado covalentemente al fragmento SiR_3 . Por tanto, sería el consumo de ión fluoruro el verdadero limitante de la reacción, cuya máxima conversión podría ser del 25% (ya que existen 0.25 eq de Bu_4NF).

También utilizando $\text{Bu}_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ se detecta en el medio la presencia de ${}^t\text{BuMe}_2\text{SiF}$, si bien en este último caso en menor proporción, lo cual indica que la reacción debe marchar al menos en parte por esta segunda ruta, lo que explicaría el consumo de ión fluoruro observado en la reacción y el papel por tanto no totalmente catalítico del Bu_4NF .

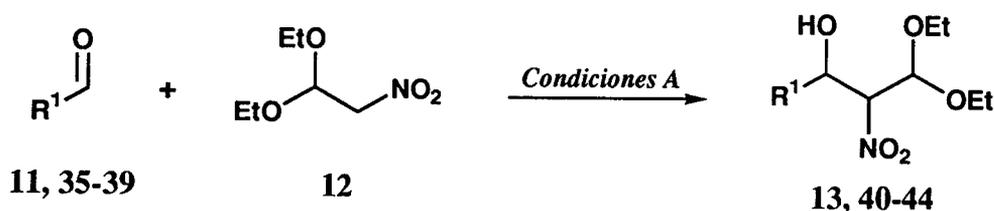
III.2. Asignación configuracional en β -nitroalcoholes derivados del 1,1-dietoxi-2-nitroetano.

III.2.1. Introducción.

La actividad de muchos β -nitroalcoholes y derivados de importancia biológica está estrechamente ligada a la configuración en los centros CH-OH y CH-NO₂. De ahí que sea de vital importancia el conocimiento del transcurso estereoquímico en las reacciones nitroaldólicas y la configuración absoluta en los estereoisómeros productos de reacción. Los estudios de difracción de rayos X y las pruebas químicas que permiten la transformación de los β -nitroalcoholes en derivados de configuración conocida a través de procesos cuyo transcurso estereoquímico esté totalmente establecido, constituyen los argumentos más definitivos, si bien no siempre es posible disponer de ellos. Por otra parte, la deducción de la configuración en β -nitroalcoholes a partir de sus propiedades físicas y espectroscópicas no es inmediata, y en la mayoría de los casos plantea serias dificultades. La información que puede extraerse no suele ser de carácter general y sólo es aplicable para determinadas familias de compuestos. Aunque eventualmente se han usado propiedades físicas como la dispersión óptica rotatoria y dicroísmo circular (aplicados en el campo de los azúcares para β -nitroalcoholes derivados de nitrometano)⁴⁷, el instrumento más empleado para ayudar a la determinación configuracional ha sido la resonancia magnética nuclear. Así Seebach y col.³³ han podido relacionar los valores de los desplazamientos químicos de los carbonos CH-OH y CH-NO₂ en β -nitroalcoholes y sus *O*-trialquilsililéteres con la configuración *treo* y *eritro*. Sin embargo esta asignación sólo resulta válida en compuestos sencillos, derivados de aldehídos alifáticos, y aun así aparecen excepciones. Más fundamentado resulta el estudio de los valores de las constantes de acoplamiento $^3J_{H,H}$ en los espectros de ¹H-RMN. Es sabido que estas constantes de acoplamiento están relacionadas con el correspondiente ángulo diedro, por lo que teniendo en cuenta las conformaciones más probables para cada estereoisómero, sería posible en principio relacionar los valores de

las constantes con cada uno de ellos. No obstante en la práctica este tipo de estudios resulta complicado en β -nitroalcoholes debido a que no es fácil estimar la importancia relativa de las distintas conformaciones y a que es necesario considerar otra serie de factores como efectos anisotrópicos de los sustituyentes, interacciones dipolares, posibles puentes de hidrógeno, etc. El estudio se simplifica en el caso de β -aminoalcoholes debido a la mayoritaria participación demostrada para las conformaciones en que puedan formarse puentes de hidrógeno $\text{NH}_2\text{-OH}$, cumpliéndose en β -aminoalcoholes sencillos (alifáticos y aromáticos) que $J_{\text{CHOH-CHNH}_2}(\textit{treo}) > J_{\text{CHOH-CHNH}_2}(\textit{eritro})$ ³³. Esta relación no es extensible de manera inmediata a β -aminoalcoholes funcionalizados, donde puedan existir otras posibles interacciones que compitan con el mencionado puente de hidrógeno.

En nuestro caso, resulta de interés el estudio de la estereoquímica en β -nitroalcoholes derivados del 1,1-dietoxi-2-nitroetano. Con este objeto, se han sintetizado una serie de β -nitroalcoholes (13, 40-44) mediante condensación promovida por CITBDMS del 1,1-dietoxi-2-nitroetano (12) con diversos aldehídos sencillos (35-39), empleando para ello las *condiciones A** (Esquema 23).



Compuesto	11/13	35/40	36/41	37/42	38/43	39/44
R^1	Ph	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	<i>p</i> -O ₂ N-C ₆ H ₄	Me	ⁱ Pr	<i>c</i> -Hex

Esquema 23

* En el caso del acetaldehído se añaden 4 eq para asegurar su presencia en el medio de reacción dado la alta volatilidad de este reactivo (P.e. 21°C).

La purificación mediante destilación en horno de bolas permite la obtención de los β -nitroalcoholes **13**, **42-44** como mezclas de dos estereoisómeros*. Los compuestos **40** y **41**, derivados respectivamente del *p*-metoxi- (**35**) y *p*-nitro-benzaldehído (**36**) resultan ser relativamente inestables y todo intento de purificación (por destilación en horno de bolas o mediante cromatografía en columna) lleva a la parcial descomposición de los mismos. Sin embargo ha sido posible la obtención de fracciones mezclas de los β -nitroalcoholes **40** y **41** con los aldehídos correspondientes, permitiendo la identificación de cada uno de los estereoisómeros y su estudio por $^1\text{H-RMN}$.

Los resultados obtenidos en la síntesis de los correspondientes β -nitroalcoholes **13**, **40-44** se resumen en la *Tabla 3*.

Los análisis cuidadosos de los espectros de $^1\text{H-RMN}$ y $^{13}\text{C-RMN}$ muestran que los estereoisómeros obtenidos se pueden agrupar en dos series, "a" y "b", coincidiendo la primera de ellas con los obtenidos mayoritariamente en cada reacción y la segunda con los minoritarios. Los estereoisómeros pertenecientes a cada una de estas series presentan características espectroscópicas similares entre si y distintas a los de la otra serie (*Tablas 4 y 5*). Parece razonable suponer que estas dos series difieran en la disposición relativa en el fragmento $\text{CH(OH)-CH(NO}_2\text{)}$, es decir, que una de ellas corresponda a estereoisómeros con configuración *treo* y la otra a configuración *eritro*.

El estudio esteroquímico se ha llevado a cabo siguiendo dos vías. La primera se ha basado en el análisis conformacional y la realización de cálculos teóricos de las constantes de acoplamiento $J_{\text{CH,CH}'}$ mediante las ecuaciones de Altona y Gandour (Apartado III.2.2) y la segunda ha consistido en una serie de transformaciones químicas del β -nitroalcohol modelo **13**.

* Se trata en realidad de dos parejas de enantiómeros.

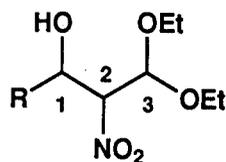
Tabla 3



Compuesto	R ¹	Condiciones	Tiempo de reacción	Rendimiento % ^a (Conversión %) ^b	Estereoselectividad a/b
13	Ph	A	2 h	41 (66)	70/30
		B	2 h	51 (75)	62/38
40	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	A	2 h	(24)	67/33
41	<i>p</i> -O ₂ N-C ₆ H ₄	A	2 h	(74)	77/23
42	Me	A ^c	2 h	60 (76)	63/37
43	ⁱ Pr	A	2 h	39 (58)	82/18
44	<i>ciclo</i> -Hex	A	2 h	40 (58)	80/20

a) Del producto puro aislado; b) Según seguimiento por ¹H-RMN; c) Adición de 4 eq de acetaldehído.

Tabla 4. Datos^a espectroscópicos de ¹H-RMN de los compuestos 13, 40-44.

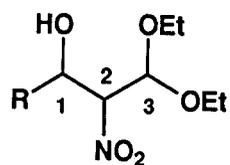


Compuesto	13	40	41	42	43	44
R	Ph	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	<i>p</i> -O ₂ N-C ₆ H ₄	Me	ⁱ Pr	<i>c</i> -Hex

Compuesto	H-1 ^b	H-2 ^b	H-3 ^b	O-H	OCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	R	<i>J</i> _{1,2}	<i>J</i> _{2,3}	<i>J</i> _{1,OH}	<i>J</i> _{1,R}	<i>J</i> _{Me,CH}
13a	5.26 dd	4.87 dd	5.04 d	3.18 d	3.5-3.8 m	1.17 t, 1.18 t	7.35 m	4.7	7.3	8.1	-	-
13b	5.15 dd	4.82 t	5.16 d	3.89 d		1.30 t		7.6	7.5	1.6	-	-
40a	5.22 dd	4.84 dd	5.01 d	3.09 d	3.5-3.8 m	1.1-1.3 m	3.77 s	4.9	7.3	7.7	-	-
40b	5.10 dd	4.78 dd	5.15 d	←3.5-3.8 m→			3.76 s	8.1	7.7	1.5	-	-
41a	5.42 dd	4.85 dd	5.13 d	←3.5-3.9 m→		1.19 t, 1.23 t	7.54 d	4.0	6.9	7.6	-	-
41b	5.29 dd	4.77 dd	5.19 d	3.89 d	3.5-3.9 m	1.25 t	8.23 d	7.5	7.4	1.3	-	-
42a	4.2-4.3 m	4.49 dd	5.09 d	2.50 d	3.4-3.9 m	1.17 t, 1.24 t	1.30 d	3.3	7.6	9.3	6.7	-
42b		4.52 dd	5.06 d	3.30 d		1.27 t		7.5	6.8	1.5		-
43a	3.70 m	4.74 dd	5.12 d	2.46 d	3.5-3.8 m	1.16 t, 1.24 t	0.96 d, 1.04 d	2.9	7.8	10.6		6.7, 6.5
43b	3.90 ddd	4.64 t	5.09 d	3.60 d		1.20 t, 1.26 t	0.95 d, 0.99 d	7.5	7.5	1.5	3.7	6.9, 6.7
44a	3.70 m	4.74 dd	5.12 d	2.48 d	3.5-3.8 m	0.9-1.3 m	1.3 m 1.7 m 2.0 m	2.8	7.8	10.0		-
44b	3.87 ddd	4.69 t	5.08 d	3.38 d				7.5	7.5	1.5	3.6	-

a) Espectro realizado en CDCl₃; valores de δ en ppm referidos al TMS; valores de *J* en Hz; b) Con objeto de poder mostrar conjuntamente los datos de todos los compuestos, se ha adoptado una numeración única para los protones.

Tabla 5. Datos^a espectroscópicos de ¹³C-RMN de los compuestos 13, 42-44.



Compuesto	13	42	43	44
R	Ph	Me	ⁱ Pr	<i>c</i> -Hex

Compuesto	C-1 ^b	C-2 ^b	C-3 ^b	OCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	R
13a	71.8	92.6	99.8	63.6, 64.1	14.8, 14.8	125.5, 126.7, 128.4
13b	73.0	91.7	101.6	64.2	14.9	128.6, 128.8, 138.2
42a	65.6	92.8	100.1	58.3, 63.5	14.9	18.6
42b	66.6	91.6	101.5	64.1, 64.2	15.1	19.9
43a	75.1	89.5	100.4	63.9, 64.2	14.9	31.8 18.9, 19.0
43b	74.7	88.6	102.2	64.7	15.1	29.8 19.5
44a	74.1	89.1	100.3	63.9, 64.2	14.9	39.7 25.4, 25.5, 25.7, 25.8
44b	74.6	88.1	102.1	64.7, 68.5	15.1	41.0 25.9, 26.0, 26.1, 29.0 29.1, 29.6

a) Espectro realizado en CDCl₃; valores de δ en ppm referidos al TMS; b) Con objeto de poder mostrar conjuntamente los datos de todos los compuestos, se ha adoptado una numeración única para los carbonos.

III.2.2. Asignación configuracional en base a los valores de las constantes de acoplamiento $J_{\text{CH(OH),CH(NO}_2)}$, $J_{\text{CH(NO}_2)\text{,CH(OEt)}_2}$ y $J_{\text{CH,OH}}$.

El estudio ha consistido en comprobar la posible adecuación de los valores de las constantes de acoplamiento experimentales $J_{1,2}$, $J_{2,3}$ y $J_{1,\text{OH}}$ de los estereoisómeros de las series "a" y "b" en los β -nitroalcoholes del tipo $\text{R-CH}^1(\text{OH})\text{-CH}^2(\text{NO}_2)\text{-CH}^3(\text{OEt})_2$ (13, 40-44), con las predecibles para las configuraciones *treo* y *eritro* atendiendo al comportamiento conformacional esperado para cada estereoisómero en disolución. Para ello ha sido necesario realizar un detenido estudio conformacional para determinar las conformaciones más pobladas en cada caso, así como una buena estimación de las constantes de acoplamiento $J_{\text{CH,CH}}$ teóricas de las mismas, teniendo en cuenta que los valores experimentales observados para las constantes de acoplamiento deben corresponder a la media ponderada de las de cada tipo de conformero participante en el equilibrio conformacional.

III.2.2.1. Aspectos teóricos.

El factor principal que incide en el valor de las constantes de acoplamiento vecinales $^3J_{\text{CH,CH}}$ es el ángulo diedro entre los protones que se acoplan (*Figura 1*).

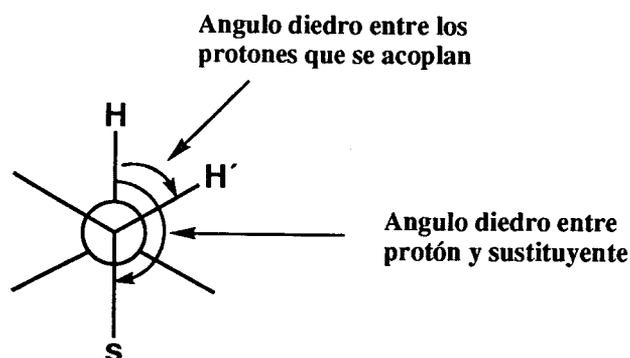


Figura 1

También se ha comprobado la importante influencia que ejercen los sustituyentes, dependiente de efectos estereoelectrónicos y de su disposición relativa con cada protón (*Figura 1*). Otros factores como las longitudes y ángulos de los enlaces, y los aspectos vibracionales de la molécula se han revelado como menos influyentes.

El pionero en este tipo de estudios fue Karplus⁴⁸, que realizó una primera estimación teórica mediante su conocida relación cuadrática entre el coseno del ángulo diedro y las constantes de acoplamiento entre los protones en fragmentos de etano (ecuación [1]):

$${}^3J_{\text{CH,CH}'} = A \cos^2 \theta + B \cos \theta + C \quad [1]$$

Tanto esta ecuación como posteriores mejoras⁴⁹ tienen el inconveniente de no incluir el importante efecto de los sustituyentes⁵⁰. Entre los numerosos intentos⁵¹ de cuantificar este efecto cabe destacar en cuanto a eficacia y generalidad los llevados a cabo por Pachler⁵² utilizando la escala de electronegatividad de Huggins y realizando parametrizaciones a partir de un importante número de constantes de acoplamiento observadas. Basándose en los estudios de Pachler, Altona y col.⁵³ han desarrollado una ecuación bastante fiable (ecuación [2]), que incorpora la estimación de la influencia de la posición relativa entre el protón y el sustituyente, así como la influencia de sustituyentes en posición β , en el cálculo de la electronegatividad de un determinado grupo.

$${}^3J_{\text{CH,CH}'} = P_1 \cos^2 \phi + P_2 \cos \phi + P_3 + \sum \Delta \chi_i [P_4 + P_5 \cos^2 (\xi_i \phi + P_6 |\Delta \chi_i|)] \quad [2]$$

- P_1 a P_6 son parámetros cuyo valor depende del tipo de sustitución en el fragmento de etano.
- ϕ representa el ángulo diedro entre los protones H y H'.
- $\Delta \chi_i$ es la diferencia entre la electronegatividad de cada sustituyente y la del hidrógeno. En el caso de grupos con sustituyentes en β la electronegatividad de

grupo puede calcularse a partir de las electronegatividades de cada sustituyente según la siguiente ecuación:

$$\Delta\chi (\text{grupo}) = \Delta\chi (\text{sust. en } \alpha) - P_7 \sum \Delta\chi_i (\text{sust. en } \beta) \quad [3]$$

o ξ_i es un operador cuyo valor -1 o +1 indica la orientación del sustituyente en relación al sentido de la medición del ángulo diedro.

Para el caso de fragmentos de etano 1,1,2,2-tetrasustituídos los valores de P_i , ϕ y ξ según las diversas conformaciones (Figura 2) son los siguientes⁵³:

$$P_1 = 13.24, P_2 = -0.91, P_3 = 0, P_4 = 0.53, P_5 = -2.41, P_6 = 15.5^\circ, P_7 = 0.19.$$

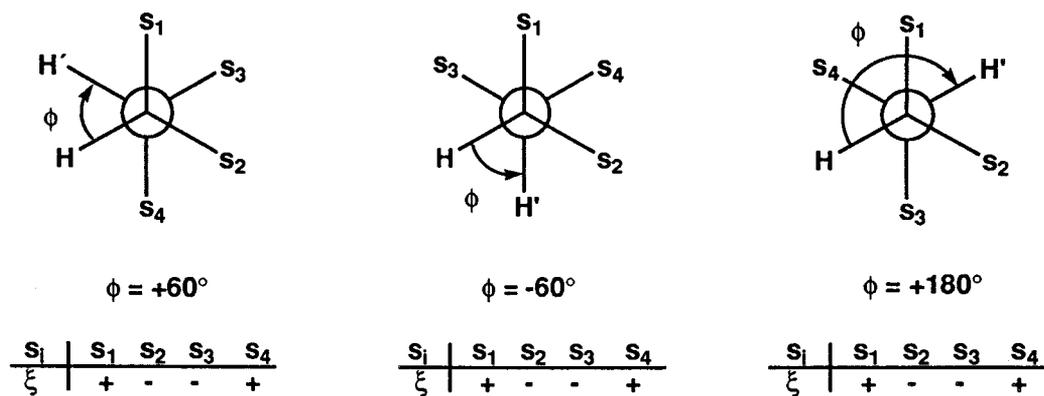


Figura 2

Más recientemente Gandour y col.⁵⁴ han desarrollado una ecuación ([4]) que evalúa el efecto de los sustituyentes desde un punto de vista diferente.

$${}^3J_{CH,CH'} = A + B \cos \theta + C \cos 2\theta + \sum \Delta S_i \cos \theta \cos \phi_{HX_i} \quad [4]$$

La ecuación [4] incluye los factores más importantes que inciden en el valor de las constantes de acoplamiento; es decir, el ángulo diedro entre los protones (θ), los efectos de los sustituyentes, cuantificados mediante los parámetros ΔS_i (calculados semiempíricamente), y la orientación de los sustituyentes respecto a los protones que se

acoplan (ϕ_{HX_i}).

Para hacer práctico el uso de la ecuación [4] hay que establecer una serie de convenios. Se elige una proyección de Newman cualquiera de la conformación a estudiar (Figura 3). Al carbono posterior se le asignan los sustituyentes impares y al anterior los pares, numerados según el sentido de las agujas del reloj. El ángulo θ se define desde el hidrógeno posterior hacia el anterior en el sentido de las agujas del reloj. De esta forma, en el caso de fragmentos de etano 1,1,2,2-tetrasustituídos, y suponiendo conformaciones perfectamente alternadas, los valores de los ángulos ϕ_{HX_i} son los siguientes:

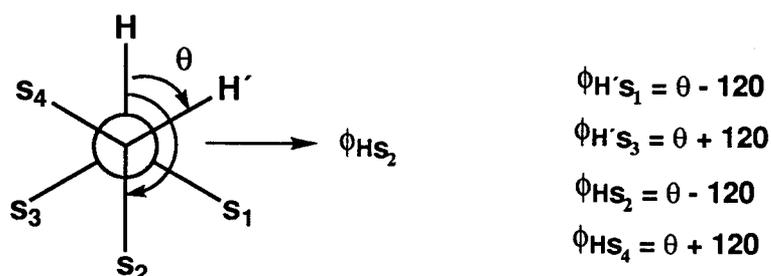


Figura 3

Sustituyendo estos valores en la ecuación [4] y agrupando términos resulta una expresión más apropiada para el cálculo al depender sólo de θ e ΔS_i :

$${}^3J_{\text{CH},\text{CH}'} = A + B \cos \theta + C \cos 2\theta + [(\Delta S_1 + \Delta S_4) \cos (\theta - 120) + (\Delta S_2 + \Delta S_3) \cos (\theta + 120)] \cos \theta \quad [5]$$

Las constantes A, B y C son independientes del compuesto y han sido determinadas por los autores mediante ajuste de la ecuación [4] a una serie de valores experimentales⁵⁴: A = 8.17, B = -1.96, C = 6.54.

Los parámetros ΔS_i que estiman la influencia de los sustituyentes se obtienen a partir de los valores experimentales de las constantes de acoplamiento en fragmentos de

etano monosustituidos mediante la ecuación [6]:

$$\Delta S_i = 4 (A - J_i) \quad [6]$$

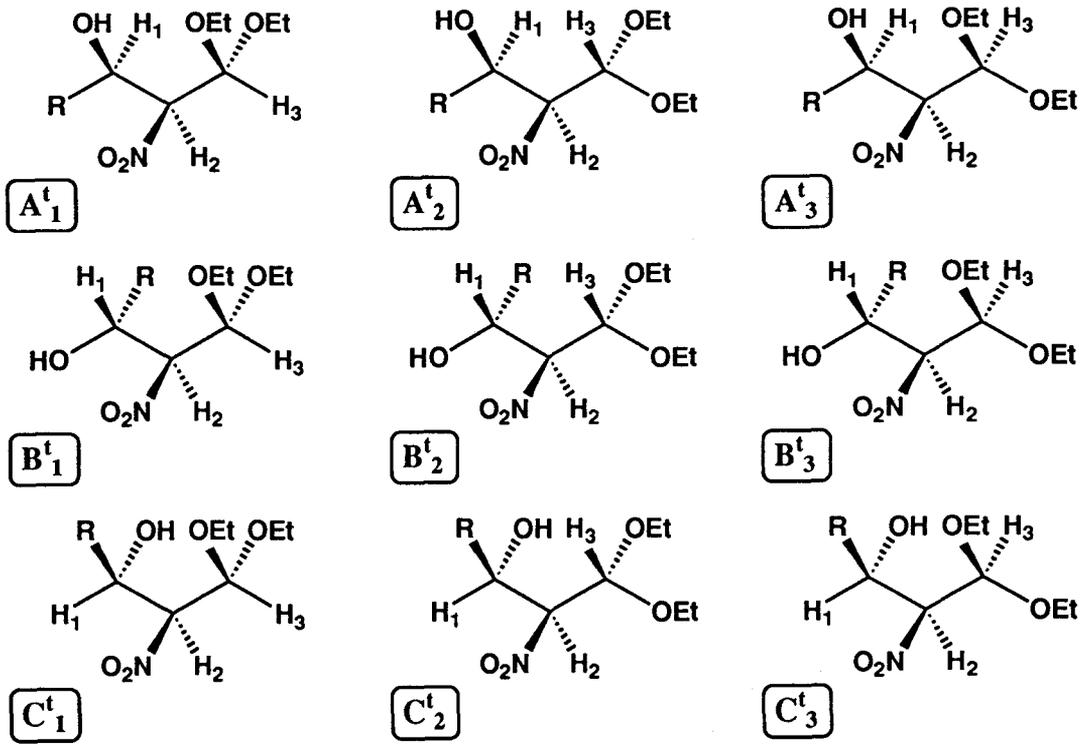
La constante de acoplamiento J_i es la observada en el fragmento de etano donde sólo existe el sustituyente X_i , es decir, $J_{\text{CH}_3\text{CH}_2}$ en el compuesto $\text{CH}_3\text{CH}_2X_i$. Esta es la diferencia esencial entre la ecuación de Gandour y las anteriores (incluida la ecuación de Altona), ya que en el efecto de los sustituyentes sobre las constantes de acoplamiento no sólo se considera la electronegatividad sino efectos anisotrópicos de toda índole. La ecuación de Gandour presenta además en su favor su gran simplicidad. Por contra, para poder ser aplicada necesita la medición de las constantes $J_{\text{CH}_3\text{CH}_2X_i}$ que en muchos casos no están tabuladas. La ecuación de Altona, aunque más complicada, es en principio aplicable a un mayor número de compuestos puesto que únicamente es necesario conocer la electronegatividad de un determinado sustituyente evaluada a partir de escalas de electronegatividades previamente existentes.

III.2.2.2. Cálculo de las constantes de acoplamiento de los diversos tipos de confórmeros.

Para conseguir el estudio de la correlación entre los valores de las constantes de acoplamiento $J_{1,2}$, $J_{2,3}$ y $J_{1,\text{OH}}$ con las configuraciones *treo* o *eritro* en los β -nitroalcoholes derivados del 1,1-dietoxi-2-nitroetano [$\text{R}-\text{CH}^1(\text{OH})-\text{CH}^2(\text{NO}_2)-\text{CH}^3(\text{OEt})_2$] hay que considerar las conformaciones originadas a partir de la rotación en torno a los enlaces C_1-C_2 y C_2-C_3 . Como puede comprobarse en la *Figura 4* serían nueve para cada tipo estereoisómero*. Las rotaciones en torno a los enlaces C_1-C_2 originan tres tipos de

* En la *Figura 4* sólo se representan las conformaciones correspondientes a uno de los enantiómeros. Existirían otras nueve *treo* y nueve *eritro* enantioméricas, con exactamente las mismas posiciones relativas entre los grupos y las mismas interacciones.

Estereoisómero *treo*



Estereoisómero *eritro*

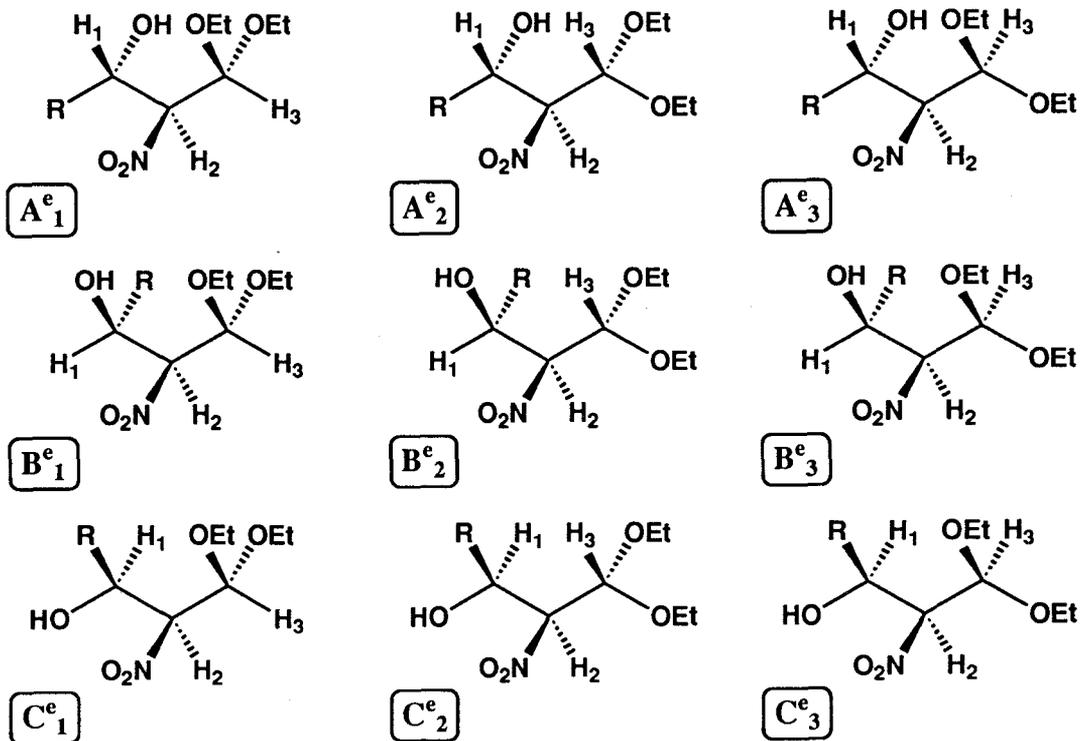


Figura 4

conformeros para el estereoisómero *treo* (A^t , B^t , C^t) y otros tres para el *eritro* (A^e , B^e , C^e) (Figura 5), que corresponden a las diferentes filas de la Figura 4.

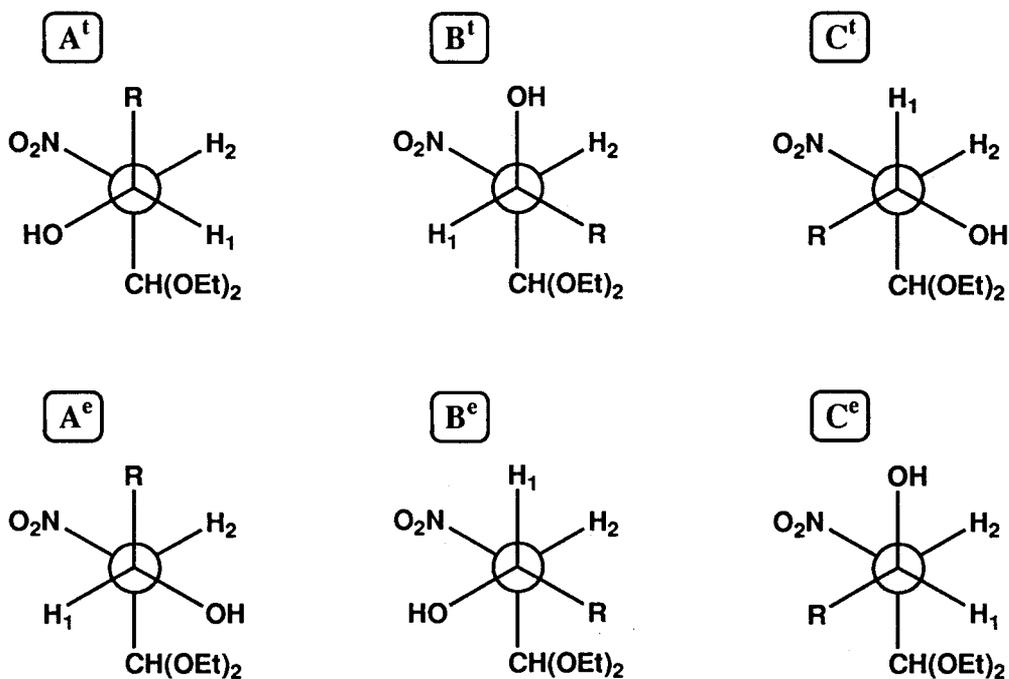


Figura 5

Las rotaciones en torno a C_2-C_3 originan tres tipos de conformeros [X_1 , X_2 , X_3 , $X = A, B$ o C] (Figura 6), comunes a ambos tipos de estereoisómeros, y que corresponden a las tres columnas de la Figura 4.

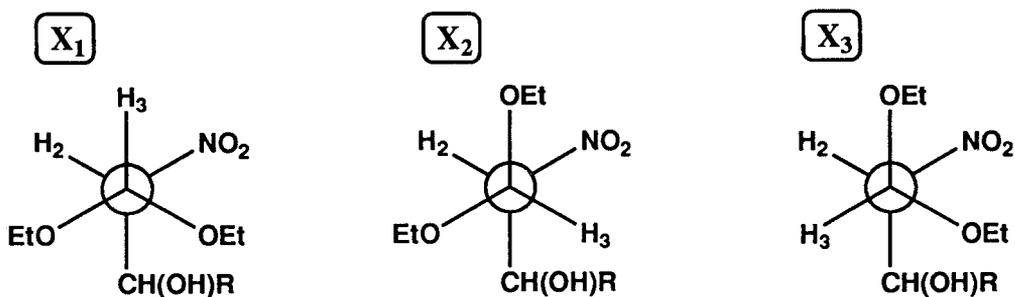


Figura 6

En este estudio se ha realizado el cálculo de las constantes de acoplamiento $J_{1,2}(A^t)$, $J_{1,2}(B^t)$, $J_{1,2}(C^t)$, $J_{1,2}(A^e)$, $J_{1,2}(B^e)$, $J_{1,2}(C^e)$, $J_{2,3}(X_1)$, $J_{2,3}(X_2)$ y $J_{2,3}(X_3)$ tanto

mediante la ecuación de Altona como la de Gandour para los β -nitroalcoholes **13**, **40-44** derivados del 1,1-dietoxi-2-nitroetano. Se han empleado para ello respectivamente las ecuaciones [2] (con los parámetros P_1 - P_6 correspondientes a fragmentos de etano 1,1,2,2-tetrasustituídos) y [5] (incluyendo los valores de las constantes, $A = 8.17$, $B = -1.96$ y $C = 6.54$):

- $$J_{CH,CH'} = 13.24 \cos^2 \phi - 0.91 \cos \phi + \sum \Delta \chi_i [0.53 - 2.41 \cos^2 (\xi_i \phi + 15.5 |\Delta \chi_i|)] \quad [2']$$

Los valores de $\Delta \chi_i$ utilizados en la ecuación [2'] se recogen en la *Tabla 6*:

Tabla 6

S_i :	Me	ⁱ Pr	c-Hex	Ph	<i>p</i> -O ₂ N-C ₆ H ₄	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	OH	OEt	NO ₂ ^a	CH
$\Delta \chi_i$ ^b :	0.4	0.25	0.25	0.4	0.46	0.35	1.4	1.32	1.5	0.4
S_i :	Ph-CH(OH)	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ -CH(OH)	<i>p</i> -O ₂ N-C ₆ H ₄ -CH(OH)	Me-CH(OH)	ⁱ Pr-CH(OH)	c-Hex-CH(OH)	CH(OEt) ₂			
$\Delta \chi_i$ ^c :	0.06	0.0675	0.0466	0.058	0.0865	0.0865	-0.1			

a) Ref. 55; b) $\Delta \chi_i = \chi_i - \chi_H$: escala de electronegatividad de Pauling; c) Calculadas mediante ec. [3].

- $$J_{CH,CH'} = 8.17 - 1.96 \cos \theta + 6.54 \cos 2\theta + [(\Delta S_1 + \Delta S_4) \cos (\theta - 120) + (\Delta S_2 + \Delta S_3) \cos (\theta + 120)] \cos \theta \quad [5']$$

Los valores de ΔS_i utilizados en la ecuación [5'] se recogen en la *Tabla 7*.

Tabla 7

S_i :	Ph ^a	ⁱ Pr ^b	Ph-CH(OH) ^b	ⁱ Pr-CH(OH) ^b	OH ^a	OEt ^a	NO ₂ ^a	CH(OEt) ₂ ^b
ΔS_i :	2.32	3.0	3.08	2.8	5.2	4.6	3.2	2.6

a) Ref. 54; b) Calculados mediante ec. [6].

Los valores de ϕ , ξ , (ecuación de Altona, [2']), θ , así como la asignación de los sustituyentes s_i (ecuación de Gandour, [5']) para cada conformación se indican en la *Figura 7*.

Los resultados obtenidos para las constantes de acoplamiento teóricas mediante las ecuaciones de Altona (ecuación [2']) y Gandour (ecuación [5']) se recogen respectivamente en las *Tablas 8 y 9*.

Tabla 8 (Ec. Altona)

R	$J_{1,2}(A^l)$	$J_{1,2}(B^l)$	$J_{1,2}(C^l)$	$J_{1,2}(A^e)$	$J_{1,2}(B^e)$	$J_{1,2}(C^e)$	$J_{2,3}(X_1)$	$J_{2,3}(X_2)$	$J_{2,3}(X_3)$
Ph	0.05	9.17	4.16	9.17	2.33	1.88	3.01	7.59	0.75
<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	0.035	9.26	4.19	9.26	2.32	1.90	3.01	7.58	0.75
<i>p</i> -O ₂ N-C ₆ H ₄	0.07	9.06	4.12	9.06	2.35	1.84	3.01	7.61	0.75
Me	0.05	9.17	4.16	9.17	2.33	1.88	3.01	7.59	0.75
ⁱ Pr	0.01	9.44	4.23	9.44	2.29	1.95	3.01	7.54	0.75
<i>c</i> -Hex	0.01	9.44	4.23	9.44	2.29	1.95	3.01	7.54	0.75

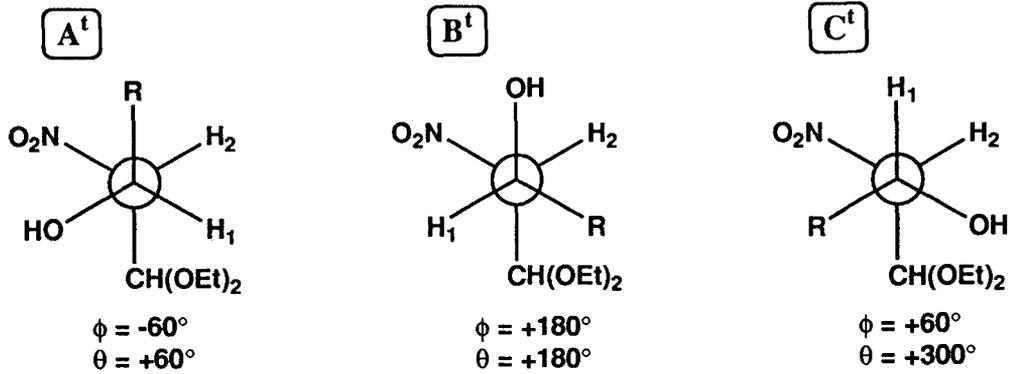
Tabla 9 (Ec. Gandour)

R	$J_{1,2}(A^l)$	$J_{1,2}(B^l)$	$J_{1,2}(C^l)$	$J_{1,2}(A^e)$	$J_{1,2}(B^e)$	$J_{1,2}(C^e)$	$J_{2,3}(X_1)$	$J_{2,3}(X_2)$	$J_{2,3}(X_3)$
Ph ^a	0.95	10.01	3.56	10.01	1.40	3.11	2.03	8.93	1.94
<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ ^b	0.95	10.01	3.56	10.01	1.40	3.11	2.03	8.93	1.94
<i>p</i> -O ₂ N-C ₆ H ₄ ^b	0.95	10.01	3.56	10.01	1.40	3.11	2.03	8.93	1.94
Me ^c	1.12	9.67	3.22	9.67	1.57	2.77	2.17	9.07	1.87
ⁱ Pr ^a	1.12	9.67	3.22	9.67	1.57	2.77	2.17	9.07	1.87
<i>c</i> -Hex ^c	1.12	9.67	3.22	9.67	1.57	2.77	2.17	9.07	1.87

a) Calculados mediante ec. [5']; b) Por analogía con las calculadas para 13 ($R = Ph$); c) Por analogía con las calculadas para 43 ($R = {}^iPr$).

Como ya se ha comentado, al existir más de una conformación en disolución la constante de acoplamiento observada experimentalmente corresponderá a la media ponderada de los valores de dichas constantes en cada una de las conformaciones que participan en el equilibrio conformacional (ecuación [7]).

$$J_{ij}(\text{exp}) = \sum X_n J_{ij}(n) \quad [7]^{56}$$

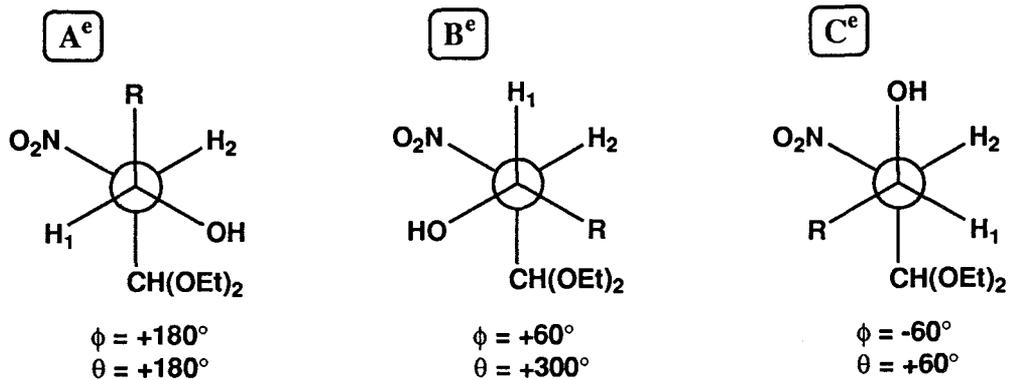


Ec. [2'] (Altona)

S _i	R	OH	NO ₂	CH(OEt) ₂
ξ	-	+	+	-

Ec. [5'] (Gandour)

S _i	R	OH	NO ₂	CH(OEt) ₂
	S ₁	S ₂	S ₃	S ₄

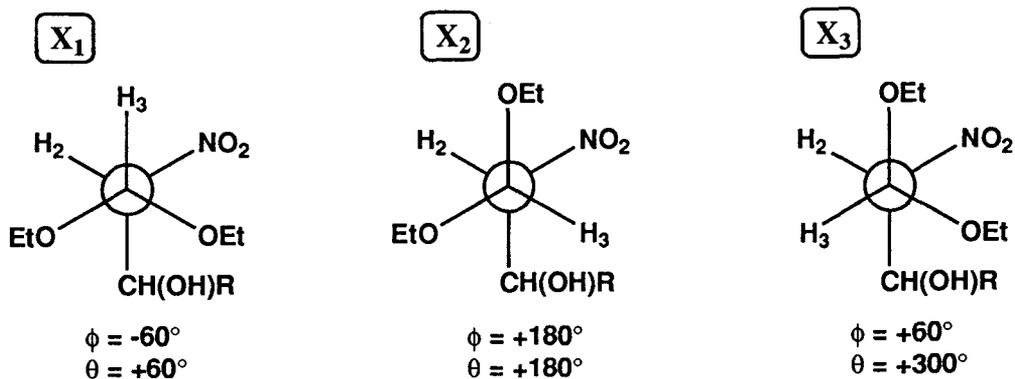


Ec. [2'] (Altona)

S _i	R	OH	NO ₂	CH(OEt) ₂
ξ	+	-	+	-

Ec. [5'] (Gandour)

S _i	R	OH	NO ₂	CH(OEt) ₂
	S ₂	S ₄	S ₃	S ₁



Ec. [2'] (Altona)

S _i	OEt	NO ₂	CH(OH)R
ξ	+	-	+

Ec. [5'] (Gandour)

S _i	OEt	NO ₂	CH(OH)R
	S ₂	S ₄	S ₃

Figura 7

De esta forma, las constantes experimentales observadas $J_{1,2}(\text{exp})$ y $J_{2,3}(\text{exp})$, pueden expresarse para cada estereoisómero atendiendo a la ecuación [7] mediante combinación lineal de las constantes teóricas anteriormente calculadas (*Tablas 8 y 9*), siendo cada coeficiente el valor de la población relativa de cada conformación:

$$J_{1,2}(\text{treo}) = J_{1,2}(A^t) \cdot (\Sigma A^t_i) + J_{1,2}(B^t) \cdot (\Sigma B^t_i) + J_{1,2}(C^t) \cdot (\Sigma C^t_i) \quad [8]$$

$$J_{2,3}(\text{treo}) = J_{2,3}(X_1) \cdot (\Sigma X^t_1) + J_{2,3}(X_2) \cdot (\Sigma X^t_2) + J_{2,3}(X_3) \cdot (\Sigma X^t_3) \quad [9]$$

$$\Sigma X^t_i = 1 \quad [10]$$

$$X^t = A^t, B^t, C^t ; i = 1, 2, 3$$

$$J_{1,2}(\text{eritro}) = J_{1,2}(A^e) \cdot (\Sigma A^e_i) + J_{1,2}(B^e) \cdot (\Sigma B^e_i) + J_{1,2}(C^e) \cdot (\Sigma C^e_i) \quad [11]$$

$$J_{2,3}(\text{eritro}) = J_{2,3}(X_1) \cdot (\Sigma X^e_1) + J_{2,3}(X_2) \cdot (\Sigma X^e_2) + J_{2,3}(X_3) \cdot (\Sigma X^e_3) \quad [12]$$

$$\Sigma X^e_i = 1 \quad [13]$$

$$X^e = A^e, B^e, C^e ; i = 1, 2, 3$$

En las expresiones [8]-[13], las constantes de acoplamiento $J_{1,2}(X^{t,e}_i)$ y $J_{2,3}(X^{t,e}_i)$ son las calculadas (*Tablas 8 y 9*) para cada tipo de conformación obtenida por rotaciones en torno a los enlaces C_1-C_2 y C_2-C_3 respectivamente y los coeficientes X^t_i y X^e_i representan las diferentes poblaciones (expresadas en tantos por uno) de las 18 conformaciones (9 *treo* y 9 *eritro*) posibles para el fragmento estudiado (*Figura 4*). En las ecuaciones [10] y [13] se expresa el requisito de que la suma de las contribuciones poblacionales de todas las conformaciones implicadas debe ser 1.

El análisis de los valores obtenidos mediante estos sistemas de ecuaciones para las poblacionales de las distintas conformaciones debe permitir evaluar la consistencia o inconsistencia de la asignación configuracional propuesta. No obstante, es imposible realizar ningún cálculo que incluya a las nueve conformaciones para cada configuración, por lo que se hace necesario una aproximación para descartar a priori las más improbables en cada caso. Para ello se ha hecho uso de las siguientes consideraciones

generales:

1) Las interacciones 1,3-paralelas [(x/y)_{1,3-p}] entre grupos distintos de hidrógeno son altamente desestabilizantes⁵⁷ si no están compensadas por un puente de hidrógeno entre ambos grupos, o por una atracción electrostática favorable que minimize la repulsión estérica.

2) La existencia de puentes de hidrógeno (OH/OEt) permite estabilizar una determinada conformación⁵⁸ incluso, como ya se ha comentado, cuando dichos grupos se encuentran en disposición (OH/OEt)_{1,3-p}.

3) Los posibles puentes de hidrógeno (OH/NO₂)_{1,2-g} se describen para β-nitroalcoholes en disolución como muy débiles o inexistentes⁵⁹ y no determinantes de la estabilidad de una conformación. Por otra parte, la presencia del grupo NO₂ en disposición intermedia entre grupos OH y OEt, manteniendo con estos disposiciones (OH/NO₂)_{1,2-g} y (NO₂/OEt)_{1,2-g} (Figura 8) puede ser desestabilizante por inhibir la formación del puente de hidrógeno (OH/OEt)_{1,3-p} tal como sucede en 1,3-*cis*-dioles^{59,60}.

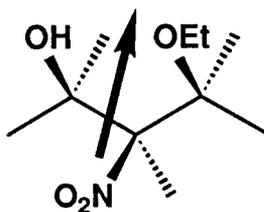


Figura 8

4) Es conocido que en β-nitroalcoholes en disolución las disposiciones relativas *gauche* de los grupos OH y NO₂ resultan ser estereoelectrónicamente más favorables^{59,61}, por lo que para nuestro propósito disposiciones (NO₂/OR)_{1,2-g} se han considerado como estabilizantes de una conformación.

La consideración del postulado (1) permite descartar aquellas conformaciones de la *Figura 4* que presentan interacciones (x/y)_{1,3-p} desestabilizantes que no puedan compensarse por la formación de puentes de hidrógeno (OH/OEt). Es decir: B^t₁, B^t₂, C^t₁, C^t₃, B^e₁, B^e₂, C^e₁ y C^e₃, ya que poseen disposiciones (R/OEt)_{1,3-p}. Teniendo en cuenta pues las otras cinco conformaciones para cada estereoisómero en las ecuaciones [8]-[13] resultan los siguientes sistemas de ecuaciones (uno por cada estereoisómero):

$$J_{1,2}(treo) = J_{1,2}(A^t) \cdot (A^t_1 + A^t_2 + A^t_3) + J_{1,2}(B^t) \cdot (B^t_3) + J_{1,2}(C^t) \cdot (C^t_2) \quad [8']$$

$$J_{2,3}(treo) = J_{2,3}(X_1) \cdot (A^t_1) + J_{2,3}(X_2) \cdot (A^t_2 + C^t_2) + J_{2,3}(X_3) \cdot (A^t_3) \quad [9']$$

$$A^t_1 + A^t_2 + A^t_3 + B^t_3 + C^t_2 = 1 \quad [10']$$

$$J_{1,2}(eritro) = J_{1,2}(A^e) \cdot (A^e_1 + A^e_2 + A^e_3) + J_{1,2}(B^e) \cdot (B^e_3) + J_{1,2}(C^e) \cdot (C^e_2) \quad [11']$$

$$J_{2,3}(eritro) = J_{2,3}(X_1) \cdot (A^e_1) + J_{2,3}(X_2) \cdot (A^e_2 + C^e_2) + J_{2,3}(X_3) \cdot (A^e_3) \quad [12']$$

$$A^e_1 + A^e_2 + A^e_3 + B^e_3 + C^e_2 = 1 \quad [13']$$

Se dispone en cada caso de tres ecuaciones y cinco incógnitas, por lo que para hacer viable el cálculo hay que llevar a cabo posteriores aproximaciones.

Las constantes de acoplamiento observadas $J_{1,OH}(exp)$ también podrían estimarse como combinación lineal de las respectivas constantes teóricas para cada conformación. No obstante, este tipo de constantes quedan fuera del ámbito de aplicación de las ecuaciones de Altona o Gandour (desarrolladas para fragmentos de etanos sustituidos).

Respecto a los acoplamientos H₁-OH las conformaciones consideradas se pueden dividir en dos tipos: a) Confórmeros en los que existe puente de hidrógeno (OH/OEt)_{1,3-p} con disposiciones (H₁/OH)_{gauche} o (H₁/OH)_{anti}; b) Confórmeros en los que no se pueden formar puentes de hidrógeno (OH/OEt)_{1,3-p}. En el primer caso las constantes de acoplamiento $J_{1,OH}$ para cada conformación pueden estimarse mediante ecuaciones tipo Karplus como la siguiente⁶²:

$$J_{1,OH} = 10.6 \cos^2 \theta - 1.4 \cos \theta \quad [14]$$

La ecuación [14] lleva a valores $J_{1,\text{OH}}(\textit{gauche}) = 1.9 \text{ Hz}$ y $J_{1,\text{OH}}(\textit{anti}) = 12 \text{ Hz}$ suponiendo ángulos diedros $\theta = 60^\circ$ y $\theta = 180^\circ$ para las disposiciones $(\text{H}_1/\text{OH})_{\textit{gauche}}$ (A^t_1 , A^t_3 , A^e_1 y A^e_2) y $(\text{H}_1/\text{OH})_{\textit{anti}}$ (C^t_2 y B^e_3) respectivamente. En el caso de los confórmeros que no permiten la existencia de puentes de hidrógeno (A^e_3) o sólo de puentes de hidrógeno débiles (OH/NO_2) (A^t_2 , B^t_3 y C^e_2), puede considerarse (para disoluciones en CDCl_3) la existencia de libre giro, y por tanto de valores de la constante de acoplamiento $J_{\text{H-OH}} \approx 4\text{-}6 \text{ Hz}^{59}$. Teniendo esto en cuenta las constantes de acoplamiento $J_{1,\text{OH}}$ experimentales se pueden expresar según las siguientes combinaciones lineales:

$$J_{1,\text{OH}}(\textit{treo}) = 1.9 (\text{A}^t_1 + \text{A}^t_3) + 6 (\text{A}^t_2 + \text{B}^t_3) + 12 (\text{C}^t_2) \quad [15]$$

$$J_{1,\text{OH}}(\textit{eritro}) = 1.9 (\text{A}^e_1 + \text{A}^e_3) + 6 (\text{C}^e_2 + \text{A}^e_3) + 12 (\text{B}^e_3) \quad [16]$$

Estas ecuaciones no se han incluido en el cálculo de las poblaciones conformacionales ya que son mucho menos fiables que las análogas para $J_{1,2}$ y $J_{2,3}$ ($[[8']\text{-}[9']$, $[[11']\text{-}[12']$). Esto es debido a que no incluyen el importante efecto de los sustituyentes; además se han supuesto exclusivamente ángulos diedros de 60° y 180° (ec [14]). Por tanto, las ecuaciones [15] y [16] se emplearán sólo de forma orientativa como apoyo a la consistencia o inconsistencia de los resultados obtenidos para las poblaciones conformacionales.

III.2.2.3. Cálculo de las poblaciones conformacionales, discusión y asignación configuracional.

En la *Tabla 4* (Apartado III.2.1) se recogen los valores de las constantes de acoplamiento $J_{1,2}$, $J_{2,3}$ y $J_{1,\text{OH}}$ observadas en el espectro de ^1H -RMN en CDCl_3 para los β -nitroalcoholes 13, 40-44 obtenidos a partir del 1,1-dietoxi-2-nitroetano. Como puede

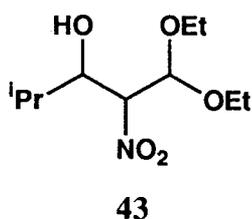
observarse, las constantes de acoplamiento $J_{1,\text{OH}}$ en los estereoisómeros de la serie "a" presentan valores altos: $J_{1,\text{OH}}(\mathbf{a}) = 7.6\text{-}10.6$ Hz. Esto indica una importante participación de conformeros donde existan puentes de hidrógeno (OH/OEt) con disposiciones $(\text{H}_1/\text{OH})_{\text{anti}}$ ^{58,59,62,63}. En el caso de los estereoisómeros de la serie "b" los valores observados son muy bajos: $J_{1,\text{OH}}(\mathbf{b}) = 1.3\text{-}1.6$ Hz. Los conformeros con puentes de hidrógeno (OH/OEt) y disposiciones $(\text{H}_1/\text{OH})_{\text{gauche}}$ deben tener en este caso una participación muy importante^{58,59,62,63}. Esto se confirma en el caso del compuesto **13** al comparar los valores de las constantes $J_{1,2}$ y $J_{1,\text{OH}}$ en CDCl_3 y DMSO:

	$J_{1,2}$	$J_{1,\text{OH}}$		$J_{1,2}$	$J_{1,\text{OH}}$
13a (CDCl_3)	4.7	8.1	13b (CDCl_3)	7.6	1.6
13a (DMSO)	7.1	4.8	13b (DMSO)	6.2	5.1

El drástico cambio de los valores de las constantes de acoplamiento al variar el disolvente indica la previa existencia de puentes de hidrógeno intramoleculares en disolución de CDCl_3 y su inhibición en DMSO⁵⁹.

A continuación y basándonos en todas las consideraciones previamente expuestas, se discuten las dos posibles asignaciones configuracionales a las series "a" y "b", en base a los resultados del cálculo de poblaciones conformacionales obtenidas para cada una de ellas. Los cálculos realizados para las cuatro posibles combinaciones resultantes han sido llevados a cabo con el β -nitroalcohol **43**, en el que el efecto anteriormente comentado sobre los puentes de hidrógeno es especialmente marcado en los dos estereoisómeros [$J_{1,\text{OH}}(\mathbf{43a}) = 10.6$ Hz, $J_{1,\text{OH}}(\mathbf{43b}) = 1.5$ Hz], lo que debe simplificar el estudio. Los resultados obtenidos para las distintas asignaciones y aproximaciones que a continuación se discuten de forma detallada, se recogen en la *Tabla 10*.

Tabla 10



Asignación	Aproximación	Cálculos ec. Altona ^a				Cálculos ec. Gandour ^b			
		Poblaciones ^c			$J_{1,OH}^d$ ($J_{1,OH}^{exp}$)	Poblaciones ^c			$J_{1,OH}^d$ ($J_{1,OH}^{exp}$)
<i>Eritro/43b</i>	$A^e_3 \approx B^e_3 \approx 0$	A^e_1 1	A^e_2 73	C^e_2 26	3.0 (1.5)	A^e_1 23	A^e_2 46	C^e_2 31	3.2 (1.5)
	$A^e_1 \approx A^e_3 \approx 0$	A^e_1 74	B^e_3 0.5	C^e_2 25.5	3.0 (1.5)	A^e_1 72	B^e_3 22	C^e_2 6	4.3 (1.5)
<i>Eritro/43a</i>	$A^e_1 \approx A^e_3 \approx 0$	A^e_2 13	B^e_3 -4	C^e_2 91	5.2 (10.6)	A^e_2 5	B^e_3 17.5	C^e_2 77.5	6.9 (10.6)
	$A^e_1 \approx A^e_2,$ $A^e_3 \approx 0$	$A^e_{1,2}$ 6.5	B^e_3 -8	C^e_2 95	5.0 (10.6)	$A^e_{1,2}$ 2	B^e_3 16	C^e_2 80	6.7 (10.6)
<i>Treo/43a</i>	$A^t_1 \approx A^t_2 \approx A^t_3$	$A^t_{1,2,3}$ 5	B^t_3 -12	C^t_2 97	11.4 (10.6)	$A^t_{1,2,3}$ 8	B^t_3 2	C^t_2 74	9.8 (10.6)
	$A^t_1 \approx A^t_3,$ $A^t_2 \approx 0$	$A^t_{1,3}$ 6.5	B^t_3 -15	C^t_2 102	11.6 (10.6)	$A^t_{1,3}$ 8.5	B^t_3 1	C^t_2 82	10.2 (10.6)
	$A^t_1 \approx A^t_2 \approx 0$	A^t_3 12	B^t_3 -16	C^t_2 104	11.7 (10.6)	A^t_3 17	B^t_3 0.5	C^t_2 82.5	10.2 (10.6)
<i>Treo/43b</i>	$A^t_1 \approx A^t_3,$ $C^t_2 \approx 0$	$A^t_{1,3}$ -47	A^t_2 115	B^t_3 79	9.9 (1.5)	$A^t_{1,3}$ -27	A^t_2 79	B^t_3 75	8.2 (1.5)
	$A^t_1 \approx C^t_2 \approx 0$	A^t_2 99.5	A^t_3 -79.5	B^t_3 79	9.2 (1.5)	A^t_2 78	A^t_3 -53	B^t_3 75	8.2 (1.5)
	$A^t_1 \approx A^t_3,$ $A^t_2 \approx 0$	$A^t_{1,3}$ -19	B^t_3 32	C^t_2 106	13.9 (1.5)	$A^t_{1,3}$ -17	B^t_3 55	C^t_2 79	12.1 (1.5)
	$A^t_2 \approx A^t_3,$ $A^t_1 \approx 0$	$A^t_{2,3}$ -23.5	B^t_3 24	C^t_2 123	14.4 (1.5)	$A^t_{2,3}$ -26	B^t_3 50	C^t_2 102	13.2 (1.5)
	$A^t_1 \approx A^t_2 \approx 0$	A^t_3 -34	B^t_3 35	C^t_2 99	13.4 (1.5)	A^t_3 -33.5	B^t_3 55.5	C^t_2 78	12.1 (1.5)
	$A^t_1 \approx A^t_3 \approx 0$	A^t_2 -76.5	B^t_3 0.5	C^t_2 176	16.5 (1.5)	A^t_2 -137	B^t_3 22	C^t_2 215	18.9 (1.5)

a) Cálculos realizados mediante los sistemas de ecuaciones [8']-[9']-[10'] o [11']-[12']-[13'] y valores de J recogidos en Tabla 8; b) Idem. Tabla 9; c) Expresadas en tantos por ciento; d) Calculadas mediante las ecuaciones [15] o [16].

• Asignación *eritro*/43b.

Se intentará en primer lugar relacionar las constantes de acoplamiento observadas en el estereoisómero **43b** con la configuración *eritro*. Como ya se ha comentado al descartar las conformaciones con interacciones $(R/OEt)_{1,3-p}$ las conformaciones que hay que considerar son las siguientes: A^e_1 , A^e_2 , A^e_3 , B^e_3 y C^e_2 (Figura 9).

El compuesto **43b** presenta una constante de acoplamiento $J_{1,OH} = 1.5$ y por tanto deben ser muy importantes los conformeros que presenten la posibilidad de formación de puentes de hidrógeno (OH/OEt) y disposiciones $(H_1/OH)_{gauche}$. Los valores de las constantes de acoplamiento $J_{1,2}$ y $J_{2,3}$ son medios-altos por lo que deben existir en proporciones equilibradas conformaciones con interacciones (H_1/H_2) y (H_2/H_3) *gauche* y *anti*.

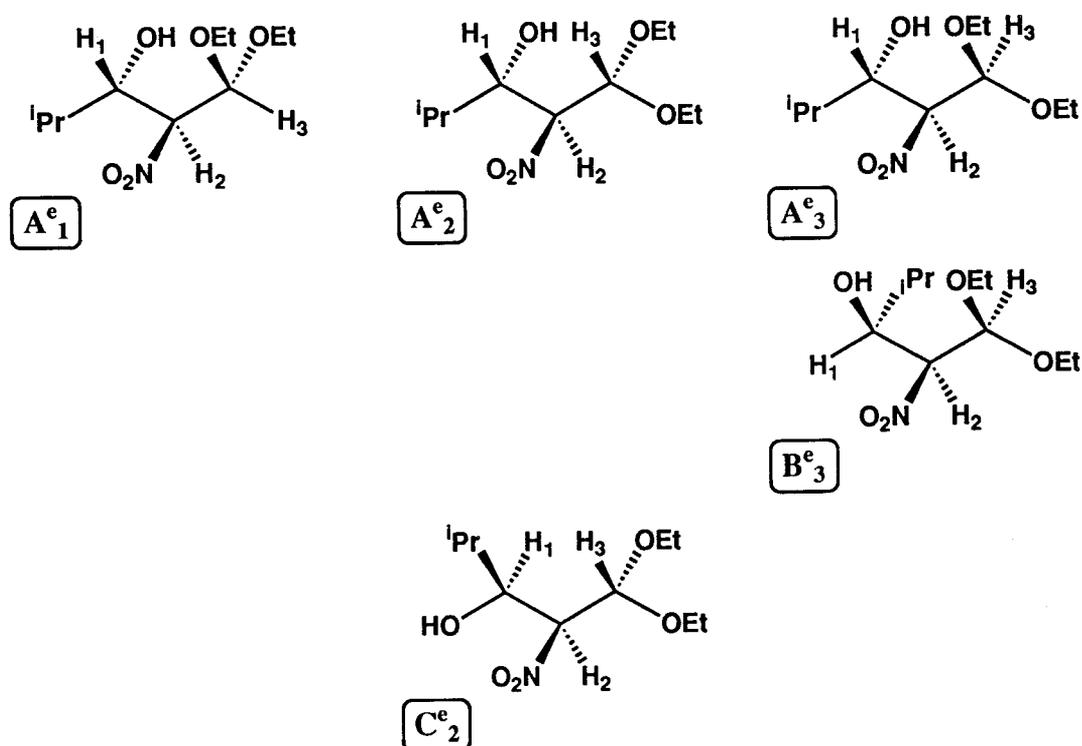


Figura 9

Observando las conformaciones representadas en la Figura 9 se deduce lo

siguiente:

1) En las conformaciones A^e_1 y A^e_2 es posible la formación de puentes de hidrógeno (OH/OEt) con disposiciones $(H_1/OH)_{\text{gauche}}$ por lo que deben, en conjunto participar en alto grado. Ambas presentan además interacciones estabilizantes $(OEt/NO_2)_{1,2-g}$. La única diferencia entre ellas en cuanto a estabilidad es la presencia de una interacción $(H_1/OEt)_{1,3-p}$ ligeramente desestabilizante en A^e_1 que no aparece en A^e_2 , por lo que esta última debe participar en mayor cuantía en el equilibrio conformacional.

2) La participación de A^e_3 debe ser despreciable frente a A^e_1 y A^e_2 , ya que no presenta posibilidad de formación de puente de hidrógeno. La única interacción favorable que presenta es una disposición $(OEt/NO_2)_{1,2-g}$.

3) La posible formación de un puente de hidrógeno (OH/OEt) en B^e_3 (que como ya se indicó puede quedar inhibida por la presencia intermedia del grupo NO_2^{60}), originaría una disposición $(H_1/OH)_{\text{anti}}$ y por lo tanto una constante de acoplamiento $J_{1,OH}$ muy diferente a la observada, por lo que B^e_3 debería descartarse.

4) La conformación C^e_2 sólo presenta la posibilidad de formación de puentes de hidrógeno (OH/ NO_2), que como ya se ha comentado no son importantes. Existen interacciones estabilizantes $(HO/NO_2)_{1,2-g}$ y $(EtO/NO_2)_{2,3-g}$. Al ser la única conformación que contribuye con disposición $(H_1/H_2)_{1,2-g}$ no es descartable pero no debe ser mayoritaria.

Por tanto, una de las posibles aproximaciones consistiría en descartar A^e_3 y B^e_3 , con lo que quedarían como más probables las conformaciones A^e_1 , A^e_2 y C^e_2 . Ahora sí es posible resolver el sistema de ecuaciones [11']-[12']-[13'] desarrollado para la configuración *eritro* (tres ecuaciones y tres incógnitas). Incluyendo las constantes de acoplamiento observadas de **43b** (Tabla 4) y empleando las correspondientes constantes

de acoplamiento teóricas calculadas mediante las ecuaciones de Altona (*Tabla 8*) y Gandour (*Tabla 9*), el sistema de ecuaciones quedaría:

$$J_{1,2}(43b) = 7.5 = 9.44 (A_1^e + A_2^e) + 1.95 C_2^e \quad [11']$$

$$J_{2,3}(43b) = 7.5 = 3.01 A_1^e + 7.54 (A_2^e + C_2^e) \quad [12'] \quad \text{Altona}$$

$$A_1^e + A_2^e + C_2^e = 1 \quad [13']$$

$$J_{1,2}(43b) = 7.5 = 9.67 (A_1^e + A_2^e) + 2.77 C_2^e \quad [11']$$

$$J_{2,3}(43b) = 7.5 = 2.17 A_1^e + 9.07 (A_2^e + C_2^e) \quad [12'] \quad \text{Gandour}$$

$$A_1^e + A_2^e + C_2^e = 1 \quad [13']$$

La resolución de este sistema lleva a las siguientes poblaciones para las tres conformaciones consideradas (expresadas en tantos por ciento):

43b/ <i>eritro</i>	A_1^e	A_2^e	C_2^e	$J_{1,OH}$ (ec. [16])
Altona	1.5%	77%	21.5%	2.9
Gandour	21%	44%	35%	3.2

Tanto los cálculos realizados a partir de la ecuación de Altona como con la de Gandour indican una participación mayoritaria de los conformeros tipo A^e (78,5% y 65% respectivamente) frente a C_2^e . En ambos cálculos se obtiene como conformación mayoritaria A_2^e tal como se dedujo tras el análisis conformacional cualitativo realizado a partir de las consideraciones iniciales. Los cálculos con la ecuación de Altona discriminan mucho más a este respecto que los realizados a partir de la de Gandour (estos reparten más la población de los conformeros tipo A^e entre A_1^e y A_2^e). El cálculo de las constantes de acoplamiento $J_{1,OH}$ mediante la ecuación [16] a partir de estas poblaciones, origina valores algo altos (2.9 Hz y 3.2 Hz vs $J_{1,OH}(\text{exp}) = 1.5$ Hz). No

son malas aproximaciones si se tiene en cuenta las características anteriormente comentadas de las ecuaciones [15] y [16], que además parten de valores $J_{1,\text{OH}}(\textit{gauche}) = 1.9$ Hz mayores que los experimentales.

Otra posible aproximación consistiría en considerar A^e_2 como única conformación de tipo A^e e incluir en el cálculo B^e_3 (ya que sus interacciones estabilizantes y desestabilizantes no difieren mucho de C^e_2 ($A^e_1 \approx A^e_3 \approx 0$)). Los resultados obtenidos en este caso (*Tabla 10*) confirman a la conformación tipo A^e como mayoritaria (74-72% para A^e_2) y al resto como minoritarias.

Se concluye pues que las constantes experimentales observadas para el estereoisómero **43b** son compatibles con la configuración relativa *eritro* según el análisis conformacional y los cálculos realizados.

• Asignación *eritro*/43a.

El siguiente paso consiste en el intento de asignación contraria a la anteriormente discutida, es decir la asignación de la configuración *eritro* a las constantes de acoplamiento observadas para el estereoisómero **43a** (*Tabla 4*). La constante $J_{1,\text{OH}} = 10.6$ Hz indica una alta participación de conformeros con puentes de hidrógeno $(\text{OH/OEt})_{1,3\text{-p}}$ y disposición $(\text{H}_1/\text{OH})_{\text{anti}}$. Los valores de las otras constantes indican la existencia mayoritaria de disposiciones $(\text{H}_1/\text{H}_2)_{1,2\text{-g}}$ ($J_{1,2} = 2.9$ Hz) y un cierto equilibrio entre conformaciones con disposiciones $(\text{H}_2/\text{H}_3)_{2,3\text{-g}}$ y $(\text{H}_2/\text{H}_3)_{2,3\text{-a}}$ ($J_{2,3} = 7.8$ Hz).

Teniendo esto en cuenta y observando las posibles conformaciones para la configuración *eritro* [una vez descartadas las que poseen interacciones $(\text{R/OEt})_{1,3\text{-p}}$] (*Figura 9*) puede deducirse lo siguiente:

1) La conformación A^e_1 no debe existir en un porcentaje apreciable en el equilibrio, ya que el puente de hidrógeno $(\text{OH/OEt})_{1,3\text{-p}}$ que se puede formar implicaría una disposición $(\text{H}_1/\text{OH})_{\text{gauche}}$ en lugar de *anti*. Además las disposiciones $(\text{H}_1/\text{H}_2)_{1,2\text{-a}}$ y

$(H_2/H_3)_{2,3-g}$ que presenta no son coherentes con las esperadas. Por razones similares, la participación de A^e_2 debe ser pequeña, aunque como posee una disposición $(H_1/H_2)_{1,2-g}$ no es totalmente descartable. La conformación A^e_3 está en la misma situación respecto a las disposiciones $(H_1/H_2)_{1,2-a}$ y $(H_2/H_3)_{2,3-g}$ que A^e_1 ; además no tiene posibilidad de formación de puente de hidrógeno alguno por lo que también es descartable.

2) En la conformación C^e_2 tampoco puede existir puente de hidrógeno OH/OEt [sólo podría existir un puente de hidrógeno $(OH/NO_2)_{1,2-g}$]. No obstante, las disposiciones $(H_1/H_2)_{1,2-g}$ y $(H_2/H_3)_{2,3-a}$ sí serían adecuadas para relacionarlas con las constantes de acoplamiento observadas en 43a por lo que no debe descartarse.

3) La conformación mayoritaria debe ser B^e_3 , ya que es la única que presenta posibilidad de formación del puente de hidrógeno $(OH/OEt)_{1,3-p}$ requerido (si bien éste podría estar inhibido por la presencia intermedia del grupo NO_2)^{59,60}.

Así pues, considerando A^e_2 , B^e_3 y C^e_2 y las correspondientes constantes de acoplamiento teóricas calculadas mediante las ecuaciones de Altona (Tabla 8) y Gandour (Tabla 9) en la resolución del sistema de ecuaciones [11']-[12']-[13'], se obtienen los siguientes resultados para las poblaciones conformacionales:

43a/ <i>eritro</i>	A^e_2	B^e_3	C^e_2	$J_{1,OH}$ (ec. [15])
Altona	13%	-4%*	91%	5.2 Hz
Gandour	5%	17.5%	77.5%	6.9 Hz

* La obtención en el cálculo de valores para los tanto por ciento poblaciones ligeramente negativos, puede interpretarse como participación despreciable o nula de la conformación en cuestión.

Los resultados obtenidos no coinciden en modo alguno con los esperados del análisis conformacional cualitativo. La conformación B^e_3 , que debería ser mayoritaria, resulta tener muy poca participación (incluso es la minoritaria, con valor negativo en los cálculos realizados mediante la ecuación de Altona). Como conformación mayoritaria se obtiene C^e_2 , en la que no existe posibilidad de formación de puente de hidrógeno $(OH/OEt)_{1,3-p}$. Además, los valores estimados mediante la ecuación [16] para la constante de acoplamiento $J_{1,OH}$ resultan bastante alejados del experimental (5.2 y 6.9 Hz vs 10.6 Hz).

El resultado no mejora al admitir para el cálculo otras conformaciones. Así, si se considera la aproximación $A^e_1 \approx A^e_2$, $A^e_3 \approx 0$, se sigue obteniendo C^e_2 como conformación mayoritaria y escasa o nula participación de B^e_3 (Tabla 10).

Existen, por lo tanto, muchas dificultades para adecuar las constantes de acoplamiento experimentales del estereoisómero **43a** con la configuración *eritro*. Para aceptar la asignación como correcta habría que admitir como mayoritaria la conformación C^e_2 y la formación por tanto de un puente de hidrógeno $(OH/NO_2)_{1,2-g}$ de gran fuerza, contradiciendo las evidencias existentes sobre la debilidad de dichos puentes de hidrógeno para β -nitroalcoholes en disolución⁵⁹.

• Asignación *treo*/43a.

Como ya se ha comentado, las constantes de acoplamiento observadas para **43a** indican una mayoritaria participación de conformaciones con disposiciones $(H_1/H_2)_{1,2-g}$ y puentes de hidrógeno $(OH/OEt)_{1,3-p}$ que impliquen disposiciones $(H_1/OH)_{anti}$, así como participación equilibrada de conformaciones con disposiciones $(H_2/H_3)_{2,3-a}$ y $(H_2/H_3)_{2,3-g}$.

Descartando los conformeros con interacciones $(R/OEt)_{1,3-p}$ quedarían los siguientes como más probables: A^t_1 , A^t_2 , A^t_3 , B^t_3 y C^t_2 (Figura 10).

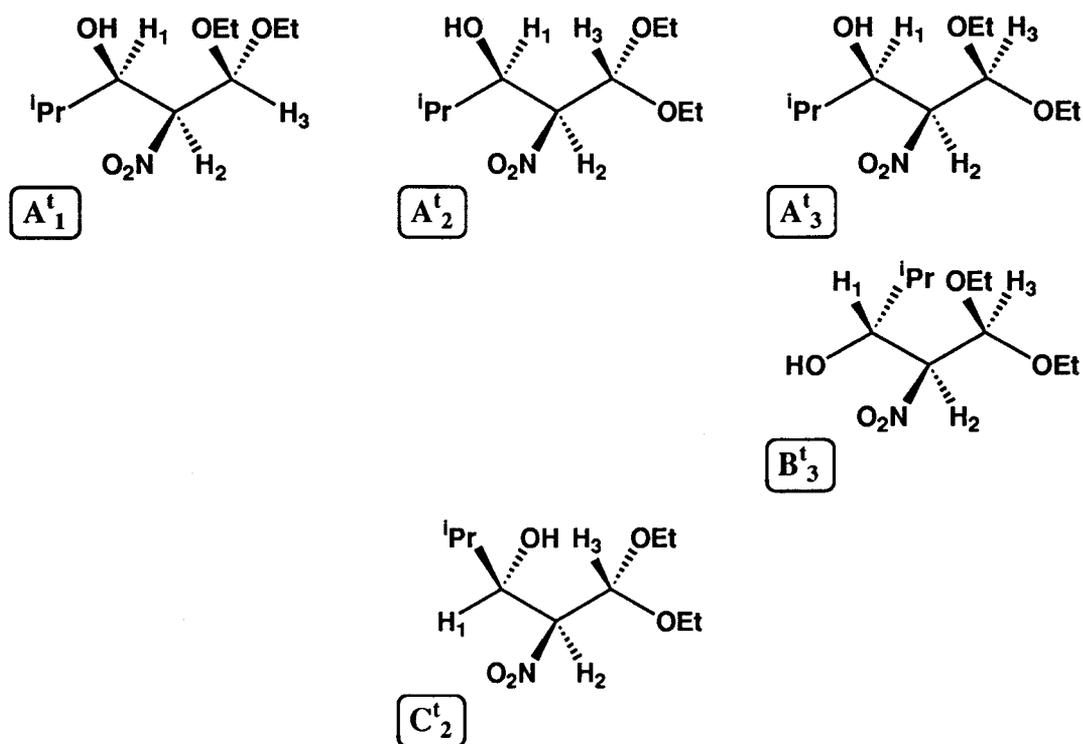


Figura 10

- 1) Las conformaciones de tipo A^t no deben participar mayoritariamente, ya que en ninguna de ellas se puede formar el puente de hidrógeno $(OH/OEt)_{1,3-p}$ requerido con disposición $(H_1/OH)_{anti}$. En A^t_1 y A^t_3 la posible formación de puentes de hidrógeno $(OH/OEt)_{1,3-p}$ (que podrían estar inhibidos por la presencia intermedia del grupo NO_2)⁶⁰ implicaría disposiciones $(H_1/OH)_{gauche}$. En A^t_2 sólo podría formarse un puente de hidrógeno débil $(OH/NO_2)_{1,2-g}$. Por otra parte, A^t_3 debe ser algo más importante que A^t_1 , ya que esta última posee una interacción $(H_1/OEt)_{1,3-p}$ ligeramente desestabilizante que no existe en A^t_3 , mientras que esta posee una interacción estabilizante $(EtO/NO_2)_{2,3-g}$ adicional.
- 2) La conformación B^t_3 debe tener igualmente una pequeña participación, ya que sólo presenta la posibilidad de un débil puente de hidrógeno $(OH/NO_2)_{1,2-g}$. La disposición

$(H_1/H_2)_{1,2-a}$ tampoco esta de acuerdo con lo observado. Como factores estabilizantes pueden mencionarse la existencia de interacciones $(EtO/NO_2)_{2,3-g}$ y $(OH/NO_2)_{1,2-g}$.

3) La conformación C^t_2 debe ser sin lugar a dudas la mayoritaria, ya que es la única que permite la formación del puente de hidrógeno (OH/OEt) con disposición $(H_1/OH)_{anti}$. Presenta además disposiciones $(H_1/H_2)_{1,2-g}$ y $(H_2/H_3)_{2,3-a}$ coherentes con los valores de las constantes de acoplamiento observadas para 43a.

Considerando la aproximación $A^t_1 \approx A^t_2 \approx A^t_3$ se podrían incluir en el cálculo las cinco conformaciones. La resolución del sistema de ecuaciones desarrollado para la configuración *treo* [8']-[9']-[10'], empleando las constantes teóricas calculadas mediante las ecuaciones de Altona (Tabla 8) y Gandour (Tabla 9) lleva a los siguientes resultados para las poblaciones conformacionales:

43a/ <i>treo</i>	$A^t_{1,2,3}$	B^t_3	C^t_2	$J_{1,OH}$ (ec. [15])
Altona	5%	-12%	97%	11.4 Hz
Gandour	8%	2%	74%	9.8 Hz

Con ambos tipos de cálculo se obtiene como conformación mayoritaria la conformación C^t_2 . Las conformaciones de tipo A^t participan en su conjunto con poblaciones del orden de un 15-25%, mientras que la B^t_3 es la que menos participa (incluso toma valor negativo con los cálculos a partir de la ecuación de Altona). Con estos valores se aproxima bastante bien la constante de acoplamiento observada $J_{1,OH}(exp) = 10.6$ Hz (11.5 Hz y 9.8 Hz calculados mediante la ecuación [15]).

Otras aproximaciones coherentes, en las que se descartan las distintas conformaciones minoritarias ($A^t_1 \approx A^t_2 \approx 0$; $A^t_1 \approx A^t_3$, $A^t_2 \approx 0$) llevan al mismo tipo de resultado (C^t_2 mayoritaria y el resto de conformaciones con participación <25%),

proporcionando asimismo buenas estimaciones de la constante de acoplamiento $J_{1,\text{OH}}$ (Tabla 10).

Se puede asignar por tanto sin problemas las constantes de acoplamiento del estereoisómero **43a** a la configuración *treo*, obteniéndose para las poblaciones valores coherentes con lo esperado tras el análisis conformacional cualitativo.

- **Asignación *treo*/43b.**

Para completar el estudio se ha intentado la asignación de las constantes de acoplamiento del estereoisómero **43b** a la configuración *treo*. Como ya se ha comentado anteriormente, las constantes de acoplamiento de **43b** (Tabla 4) indican principalmente la participación mayoritaria de conformeros en los que existan puentes de hidrógeno $(\text{OH}/\text{OEt})_{1,3\text{-p}}$ con disposiciones $(\text{H}_1/\text{OH})_{\text{gauche}}$ ($J_{1,\text{OH}} = 1.5 \text{ Hz}$). Observando las conformaciones representadas en la Figura 10 puede deducirse lo siguiente:

- 1) Debe existir una alta participación de las conformaciones A^t_1 y A^t_3 , ya que son las únicas en la que es posible dicho puente de hidrógeno (si bien podría estar inhibido debido a la presencia del grupo NO_2).
- 2) Las conformaciones A^t_2 y B^t_3 no son totalmente descartables, aunque no deben tener una gran participación [en ellas sólo existe la posibilidad de formación de débiles puentes de hidrógeno $(\text{OH}/\text{NO}_2)_{1,2\text{-g}}$].
- 3) La conformación C^t_2 no debe existir prácticamente en el equilibrio, ya que implicaría la existencia de un puente de hidrógeno $(\text{OH}/\text{OEt})_{1,3\text{-p}}$ con una disposición $(\text{H}_1/\text{OH})_{\text{anti}}$ totalmente incompatible con la constante de acoplamiento observada ($J_{1,\text{OH}} = 1.5 \text{ Hz}$).

La participación mayoritaria de A^t_1 y A^t_3 con disposiciones $(\text{H}_1/\text{H}_2)_{1,2\text{-g}}$ y

$(H_2/H_3)_{2,3-g}$ llevaría a valores más bajos que los observados en las constantes de acoplamiento $J_{1,2}(\text{exp.}) = 7.5 \text{ Hz}$ y $J_{2,3}(\text{exp.}) = 7.5 \text{ Hz}$, que no aumentarían apreciablemente aumentados por la participación minoritaria de B_3^t $[(H_1/H_2)_{\text{anti}}]$ y A_2^t $[(H_2/H_3)_{\text{anti}}]$. Si se prosigue a pesar de esto el cálculo de las poblaciones conformacionales, sería en principio coherente la aproximación $A_1^t \approx A_3^t$, $C_2^t \approx 0$. La resolución en estas condiciones del sistema de ecuaciones desarrollado para la configuración *treo* [8']-[9']-[10'], empleando las correspondientes constantes teóricas calculadas mediante las ecuaciones de Altona (Tabla 8) y Gandour (Tabla 9) lleva a los siguientes resultados:

43b/ <i>treo</i>	$A_{1,3}^t$	A_2^t	B_3^t	$J_{1,\text{OH}}$ (ec. [15])
Altona	-47%	115%	79%	9.9 Hz
Gandour	-27%	79%	75%	8.2 Hz

Estos resultados son totalmente incongruentes. No pueden considerarse una buena resolución del sistema por existir valores negativos muy altos para algunas poblaciones. Por otra parte, son totalmente absurdos desde el punto de vista del análisis conformacional. Se obtienen como conformaciones mayoritarias (A_2^t y B_3^t) aquellas que deberían participar en menor cuantía. Por contra, las conformaciones que según el análisis conformacional realizado deberían ser mayoritarias (A_1^t y A_3^t) son precisamente las que tras el cálculo resultan con valores poblacionales altamente negativos. La estimación con estos resultados de la constante de acoplamiento $J_{1,\text{OH}}$ mediante la ecuación [15] también lleva a valores totalmente alejados del experimental (9.9 Hz y 8.2 Hz, vs 1.5 Hz).

Otras posibles aproximaciones de diversa índole ($A_1^t \approx A_2^t \approx 0$; $A_1^t \approx A_3^t \approx 0$; $A_1^t \approx A_3^t$, $A_2^t \approx 0$; $A_1^t \approx C_2^t \approx 0$; $A_2^t \approx A_3^t$, $A_1^t \approx 0$) no mejoran los resultados en ninguno de los aspectos anteriormente indicados (Tabla 10). La adecuación por tanto de

las constantes de acoplamiento experimentales del estereoisómero **43b** a la configuración *treo*, resulta totalmente imposible tanto desde el punto de vista del análisis conformacional, como de los cálculos realizados.

Si se lleva a cabo el mismo tipo de discusión y cálculo para el β -nitroalcohol modelo **13**, considerando las mismas aproximaciones para en las conformaciones que participan en cada caso, se obtienen los resultados indicados en la *Tabla 11*. Como puede comprobarse son totalmente análogos a los del β -nitroalcohol **43** (*Tabla 10*), por lo que apoyan el mismo tipo de conclusiones sobre la asignación configuracional.

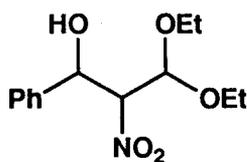
En resumen, existe pues la posibilidad de asignación de las constantes de acoplamiento de los estereoisómeros **13b** y **43b** a la configuración *eritro*, y de las de **13a** y **43a** a la configuración *treo*. Por otra parte, mientras que la asignación de los estereoisómeros **13a** y **43a** a la configuración *eritro* contradice las evidencias existentes sobre la debilidad de los puentes de hidrógeno (OH/NO₂) en β -nitroalcoholes en disolución, la asignación de los estereoisómeros **13b** y **43b** a la configuración *treo* es totalmente imposible.

III.2.2.4. Extensión del estudio a los β -nitroalcoholes **40-42** y **44**.

Como ya se ha comentado, los valores de las constantes de acoplamiento $J_{1,\text{OH}}(\mathbf{a}) = 7.6-10.6$ Hz y $J_{1,\text{OH}}(\mathbf{b}) = 1.3-1.6$ Hz en los β -nitroalcoholes **13**, **40-44** indican la probabilidad alta y muy alta de participación de conformaciones con puentes de hidrógeno (OH/OEt)_{1,3-p} que impliquen disposiciones (H₁/OH)_{anti} y (H₁/OH)_{gauche} respectivamente. Parece por tanto razonable asumir para el resto de compuestos (**40-42**, **44**) el mismo tipo de discusión realizada para **43** y extendida posteriormente a **13**.

En la *Tabla 12* se recogen los resultados obtenidos para los compuestos **13**, **40-44** en el cálculo de las poblaciones empleando las mejores aproximaciones para cada tipo

Tabla 11

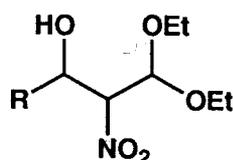


13

Asignación	Aproximación	Cálculos ec. Altona ^a			$J_{1,OH}^d$ ($J_{1,OH} \text{ exp}$)	Cálculos ec. Gandour ^b			$J_{1,OH}^d$ ($J_{1,OH} \text{ exp}$)
		Poblaciones ^c				Poblaciones ^c			
<i>Eritro/13b</i>	$A^e_3 \approx B^e_3 \approx 0$	A^e_1 0.5	A^e_2 78	C^e_2 21.5	2.8 (1.6)	A^e_1 21	A^e_2 44	C^e_2 35	3.3 (1.6)
	$A^e_1 \approx A^e_3 \approx 0$	A^e_1 78.5	B^e_3 1.5	C^e_2 20	2.9 (1.6)	A^e_1 70	B^e_3 21	C^e_2 9	4.3 (1.6)
<i>Eritro/13a</i>	$A^e_1 \approx A^e_3 \approx 0$	A^e_2 39	B^e_3 4	C^e_2 57	4.7 (8.1)	A^e_2 29	B^e_3 23	C^e_2 48	6.9 (8.1)
	$A^e_1 \approx A^e_2,$ $A^e_3 \approx 0$	$A^e_{1,2}$ 20	B^e_3 -9	C^e_2 69	3.9 (8.1)	$A^e_{1,2}$ 13	B^e_3 10.5	C^e_2 63.5	5.6 (8.1)
<i>Treo/13a</i>	$A^t_1 \approx A^t_2 \approx A^t_3$	$A^t_{1,2,3}$ -1.5	B^t_3 7	C^t_2 97.5	12.0 (8.1)	$A^t_{1,2,3}$ 2	B^t_3 20	C^t_2 74	10.3 (8.1)
	$A^t_1 \approx A^t_3,$ $A^t_2 \approx 0$	$A^t_{1,3}$ -2	B^t_3 8	C^t_2 96	11.9 (8.1)	$A^t_{1,3}$ 2	B^t_3 19	C^t_2 77	10.4 (8.1)
	$A^t_1 \approx A^t_2 \approx 0$	A^t_3 -4	B^t_3 8	C^t_2 96	11.9 (8.1)	A^t_3 4	B^t_3 19	C^t_2 77	10.4 (8.1)
<i>Treo/13b</i>	$A^t_1 \approx A^t_3,$ $C^t_2 \approx 0$	$A^t_{1,3}$ -49	A^t_2 115	B^t_3 83	10.0 (1.6)	$A^t_{1,3}$ -26.5	A^t_2 80	B^t_3 73	8.2 (1.6)
	$A^t_1 \approx C^t_2 \approx 0$	A^t_2 98.5	A^t_3 -81.5	B^t_3 83	9.3 (1.6)	A^t_2 79.5	A^t_3 -53	B^t_3 73.5	8.2 (1.6)
	$A^t_1 \approx A^t_3,$ $A^t_2 \approx 0$	$A^t_{1,3}$ -20	B^t_3 35	C^t_2 105	14.0 (1.6)	$A^t_{1,3}$ -15	B^t_3 50	C^t_2 80	12.0 (1.6)
	$A^t_2 \approx A^t_3,$ $A^t_1 \approx 0$	$A^t_{2,3}$ -25.5	B^t_3 27	C^t_2 124	14.5 (1.6)	$A^t_{2,3}$ -23.5	B^t_3 44	C^t_2 103	13.1 (1.6)
	$A^t_1 \approx A^t_2 \approx 0$	A^t_3 -37	B^t_3 38	C^t_2 99	13.5 (1.6)	A^t_3 -30	B^t_3 50.5	C^t_2 79.5	12.0 (1.6)
	$A^t_1 \approx A^t_3 \approx 0$	A^t_2 -82	B^t_3 1.5	C^t_2 180.5	16.9 (1.6)	A^t_2 -104	B^t_3 20	C^t_2 184	17.0 (1.6)

a) Cálculos realizados mediante los sistemas de ecuaciones [8']-[9']-[10'] o [11']-[12']-[13'] y valores de J recogidos en Tabla 8; b) Idem. Tabla 9; c) Expresadas en tantos por ciento; d) Calculadas mediante las ecuaciones [15] o [16].

Tabla 12



13, 40-44

Resultados

			Cálculos ec. Altona ^a				Cálculos ec. Gandour ^b			
Asignación			Poblaciones ^c				Poblaciones ^c			
Aproximación	R	Compuesto				$J_{1,OH}^d$ ($J_{1,OH}^{exp}$)				$J_{1,OH}^d$ ($J_{1,OH}^{exp}$)
Eritro/b			A^e_1	A^e_2	C^e_2		A^e_1	A^e_2	C^e_2	
$A^e_3 \approx B^e_3 \approx 0$	Ph	13	0.5	78	21.5	2.8 (1.6)	21	44	35	3.3 (1.6)
	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	40	-3	87	16	2.5 (1.5)	18	54.5	27.5	3.0 (1.5)
	<i>p</i> -O ₂ N-C ₆ H ₄	41	4.5	74	21.5	2.8 (1.3)	22	41.5	36.5	3.4 (1.3)
	Me	42	17	60	23	2.8 (1.5)	33	36	31	3.2 (1.5)
	ⁱ Pr	43	1	73	26	3.0 (1.5)	23	46	31	3.2 (1.5)
	<i>c</i> -Hex	44	1	73	26	3.0 (1.5)	23	46	31	3.2 (1.5)
Eritro/a			A^e_2	B^e_3	C^e_2		A^e_2	B^e_3	C^e_2	
$A^e_1 \approx A^e_3 \approx 0$	Ph	13	38.5	4	57	4.7 (8.1)	29	23	48	6.2 (8.1)
	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	40	41	4	55	4.6 (7.7)	32	23	45	6.1 (7.7)
	<i>p</i> -O ₂ N-C ₆ H ₄	41	29	10.5	60.5	5.4 (7.6)	20	29	51	6.9 (7.6)
	Me	42	19	0	81	5.2 (9.3)	11	20.5	68.5	6.8 (9.3)
	ⁱ Pr	43	13	-4	91	5.2 (10.6)	5	17.5	77.5	6.9 (10.6)
	<i>c</i> -Hex	44	11.5	-4	92.5	5.3 (10.0)	3.5	17.5	79	6.9 (10.0)
Treo/a			$A^t_{1,2,3}$	B^t_3	C^t_2		$A^t_{1,2,3}$	B^t_3	C^t_2	
$A^t_1 \approx A^t_2 \approx A^t_3$	Ph	13	-1.5	7	97.5	11.9 (8.1)	2	20	74	10.3 (8.1)
	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	40	-2.5	8.5	99	12.3 (7.7)	0.5	21.5	76	10.4 (7.7)
	<i>p</i> -O ₂ N-C ₆ H ₄	41	3	5	86	10.7 (7.6)	7	15	64	8.8 (7.6)
	Me	42	4	-7	95	11.1 (9.3)	6.5	7.5	73	9.4 (9.3)
	ⁱ Pr	43	5	-12	97	11.5 (10.6)	8	2.5	74	9.8 (10.6)
	<i>c</i> -Hex	44	5.5	-13	96	10.9 (10.0)	5.5	7	76.5	9.8 (10.0)
Treo/b			$A^t_{1,3}$	A^t_2	B^t_3		$A^t_{1,3}$	B^t_3	C^t_2	
$A^t_1 \approx A^t_3,$ $C^t_2 \approx 0$	Ph	13	-49	115	83	10.0 (1.6)	-26.5	80	73	8.2 (1.6)
	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	40	-53	119	87	10.4 (1.5)	-31	83	79	8.5 (1.5)
	<i>p</i> -O ₂ N-C ₆ H ₄	41	-47.5	113	82	9.9 (1.3)	-25	78	72	8.1 (1.3)
	Me	42	-42	102	82	9.4 (1.5)	-22	69	75	7.8 (1.5)
	ⁱ Pr	43	-47	115	79	9.9 (1.5)	-27	79	75	8.2 (1.5)
	<i>c</i> -Hex	44	-47	115	79	9.9 (1.5)	-27	79	75	8.2 (1.5)

a) Cálculos realizados mediante los sistemas de ecuaciones [8']-[9']-[10'] o [11']-[12']-[13'] y valores de J recogidos en Tabla 8; b) Idem. Tabla 9; c) Expresadas en tantos por ciento; d) Calculadas mediante las ecuaciones [15] o [16].

de asignación*. Como puede comprobarse, los resultados obtenidos con los compuestos 40-42 y 44 son totalmente análogos a los de 13 y 43, por lo que apoyan el mismo tipo de conclusiones sobre la asignación configuracional.

Por tanto, como **conclusión global** del estudio realizado a partir de los valores observados en las constantes de acoplamiento $J_{1,2}$, $J_{2,3}$ y $J_{1,OH}$ en los β -nitroalcoholes derivados del 1,2-dietoxi-2-nitroetano 13, 40-44, puede decirse que los estereoisómeros de la serie "a" (obtenidos mayoritariamente mediante condensación promovida por CITBDMS) poseen configuración relativa *treo* y los de la serie "b" (minoritarios mediante condensación promovida por CITBDMS) configuración relativa *eritro*.

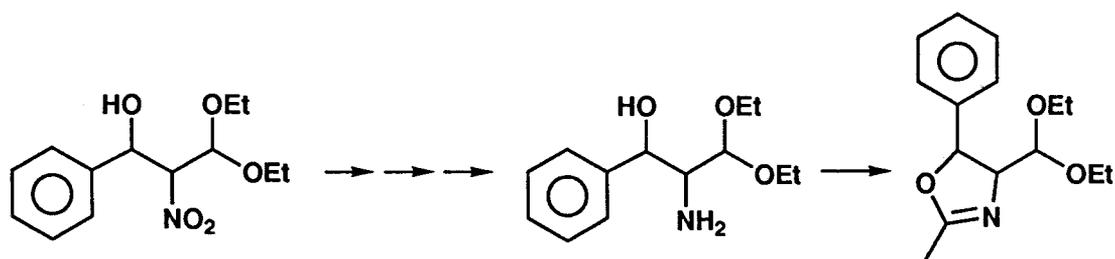
III.2.3. Asignación configuracional en base a pruebas químicas.

Con objeto de obtener una confirmación de tipo químico de las conclusiones del estudio teórico desarrollado en el Apartado anterior sobre las configuraciones de los β -nitroalcoholes derivados del 1,1-dietoxi-2-nitroetano (12) y aldehídos sencillos, se han llevado a cabo una serie de experiencias basadas en la transformación del β -nitroalcohol modelo 13 en la correspondiente 2-metil-2-oxazolina (*Esquema 24*).

Este proceso resulta ser adecuado puesto que puede llevarse a cabo a través de una serie de etapas de estereoquímica conocida, y el valor de la constante de acoplamiento $J_{4,5}$ ⁶⁴ del producto final suministra información definitiva sobre la estereoquímica del fragmento CH(OH)-CH(NO₂). Así, valores $J_{4,5} \approx 10$ Hz son típicos de *cis*-oxazolinas, mientras que a las *trans*-oxazolinas les corresponden valores inferiores del orden de $J_{4,5} = 4.5-8$ Hz (5.5-6.5 Hz, como valores típicos). Mediante

* Se han empleado en cada caso las correspondientes constantes de acoplamiento teóricas calculadas o aproximadas mediante las ecuaciones de Altona (*Tabla 8*) y Gandour (*Tabla 9*).

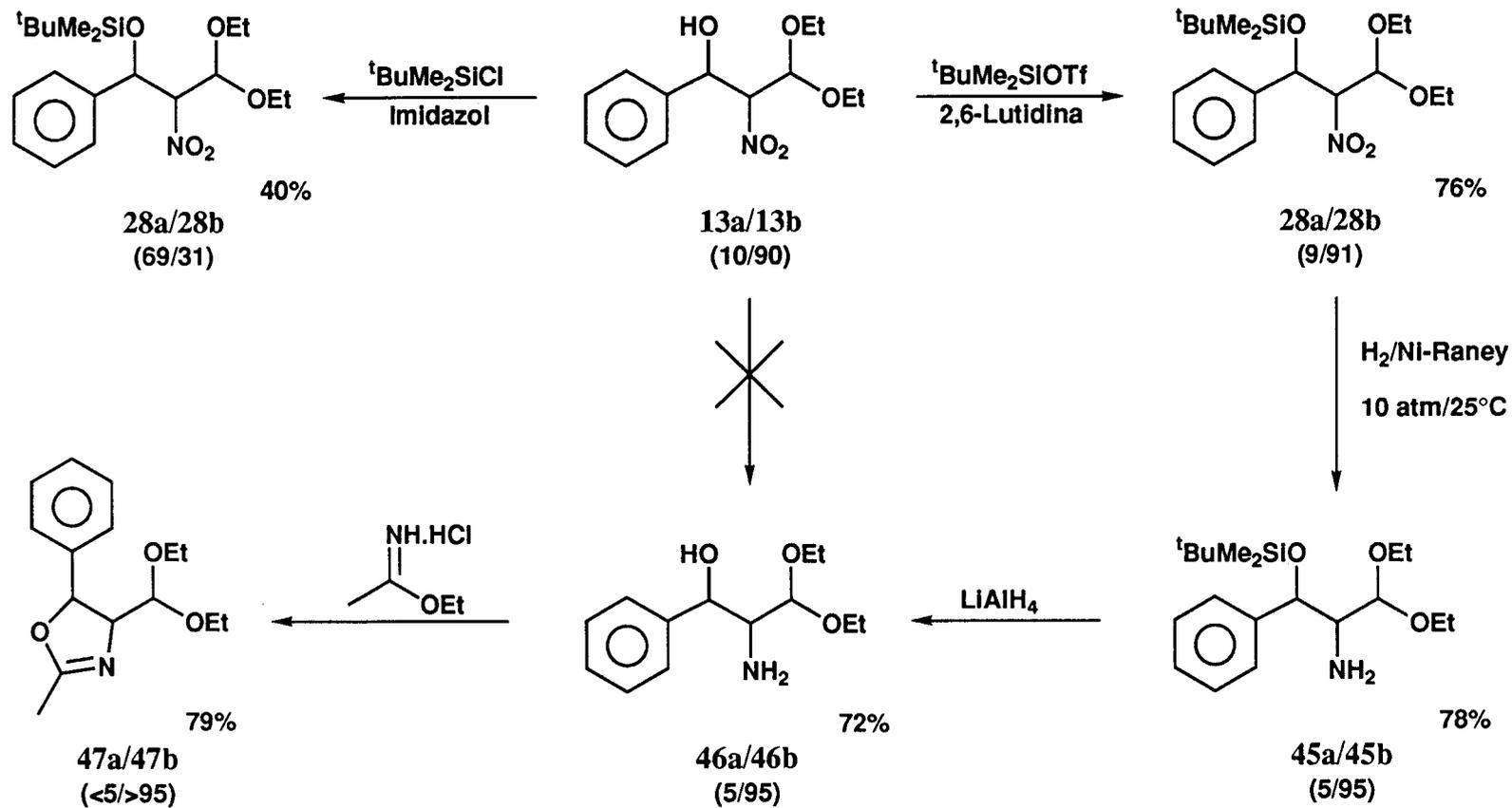
procedimientos que transcurran con retención de la configuración, a partir de β -nitroalcoholes *trans* se obtendrán oxazolinas *trans*, mientras que las *cis* procederán de β -nitroalcoholes *eritro*.



Esquema 24

La ruta más directa para la obtención de la 2-metil-2-oxazolina (**47**) consistiría en la reducción del β -nitroalcohol **13** y tratamiento del β -aminoalcohol obtenido (**46**), con clorhidrato de iminoacetato de etilo⁶⁴ (Esquema 25). Sin embargo, los intentos de reducción de **13** bajo diferentes condiciones que permiten el transcurso de la reacción con retención de la configuración [H_2/Ni -Raney (50°C/50 atm/20 h), 50°C/20 atm/14 h, 20°C/4 atm/30 min), $NH_4HCOO/Pd-C$ ⁶⁵, etc.], han sido infructuosos debido a la descomposición del β -nitroalcohol de partida. Es por ello que se ha elegido una ruta alternativa indicada en el Esquema 25. La primera etapa consiste en la protección del grupo hidroxilo y la consiguiente formación del *tert*-butildimetilsililéter **28**. Los mejores resultados se han obtenido empleando ${}^tBuMe_2SiOTf/2,6$ -lutidina³³, descartándose la utilización de ${}^tBuMe_2SiCl/imidazol$ ³³ por conducir a racemización. La posterior reducción (H_2/Ni -Raney), desililación ($LiAlH_4$)³³, y formación de la 2-metil-2-oxazolina **47** a partir del β -aminoalcohol **46** transcurren con buenos rendimientos (72-79%) y retención de la configuración.

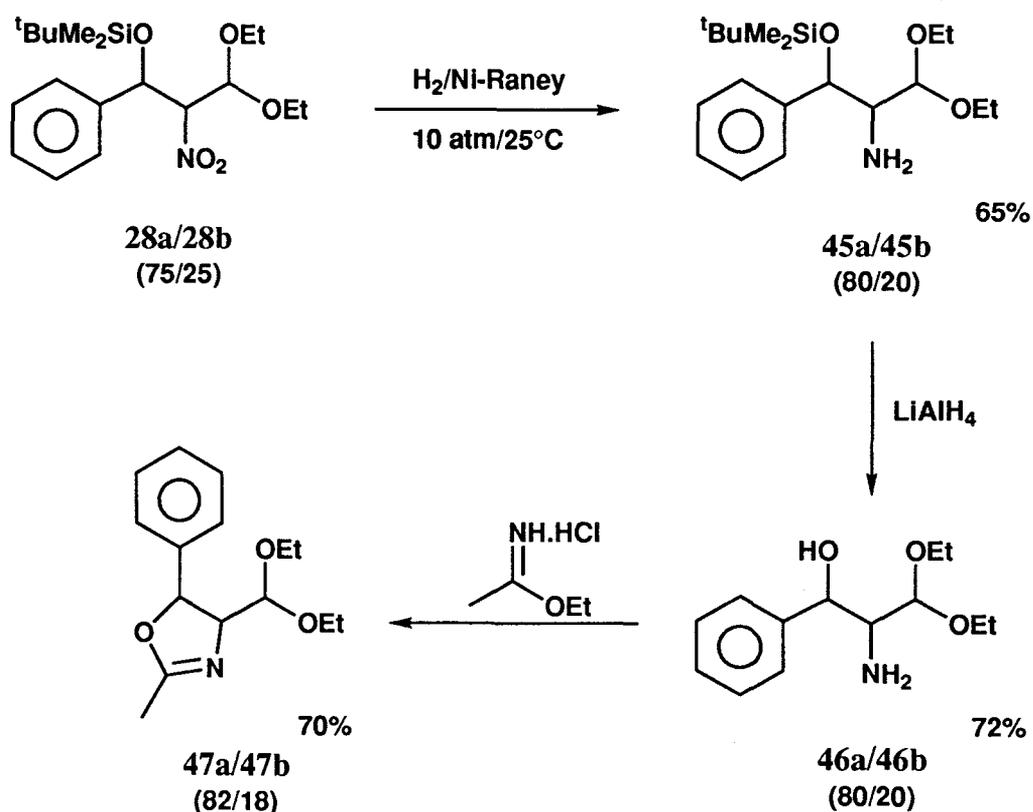
Cuando se lleva a cabo esta secuencia de reacciones partiendo de una mezcla enriquecida en el β -nitroalcohol **13b**, obtenido mediante condensación *via* α -litió-nitronato de litio (**13a/13b**, 10/90) (Apartado III.1.3.3) se llega a 2-metil-2-oxazolina **47** (**47a/47b**, <5/>95). La constante de acoplamiento, $J_{4,5} = 10.2$ Hz observada para



Esquema 25

47b es típica de una *cis*-oxazolina⁶⁴. Esto indica una disposición relativa *eritro* en el β-nitroalcohol **13b**, del cual debe proceder, así como de todos los estereoisómeros de tipo "b" que aparecen en la secuencia de reacciones.

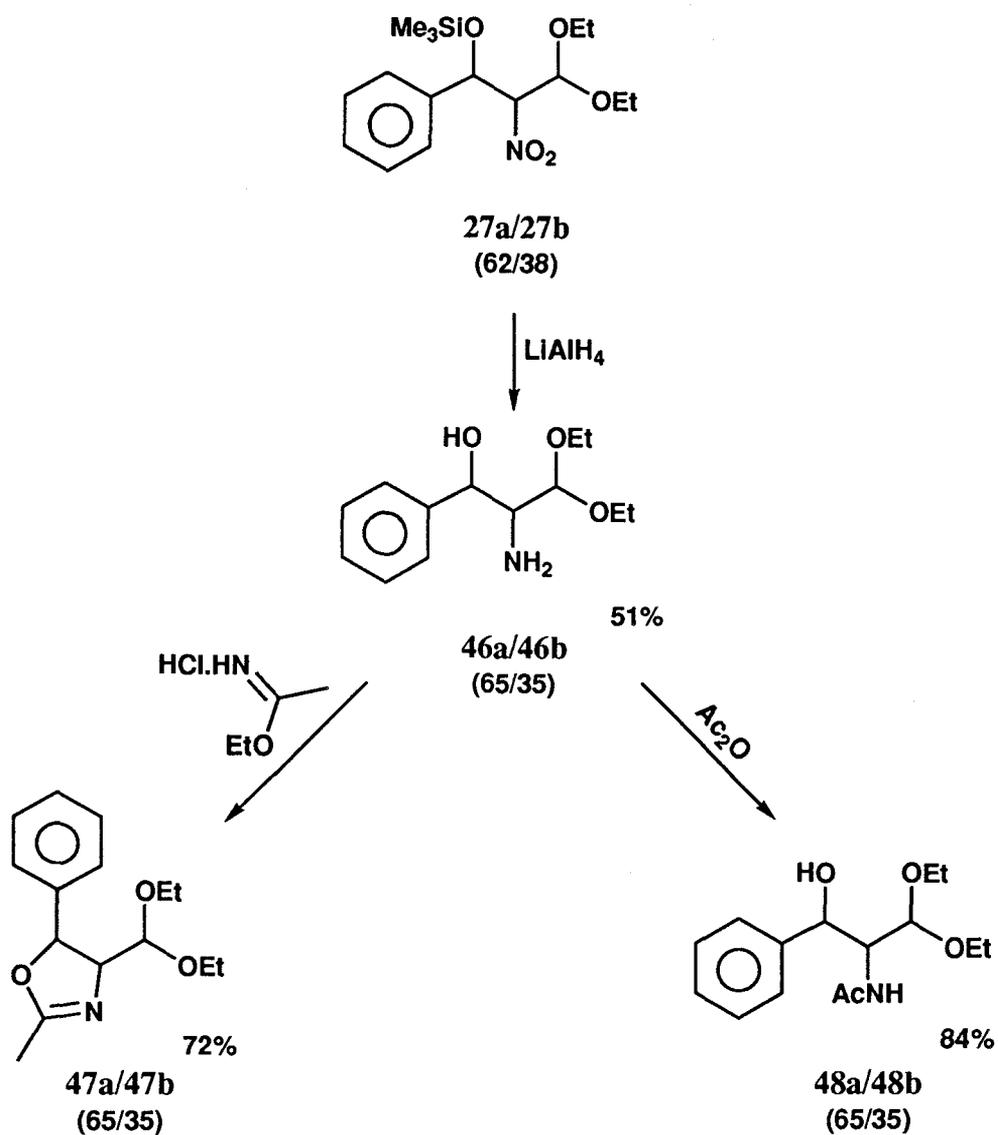
Adicionalmente, partiendo de una mezcla del *tert*-butildimetilsililéter **28** enriquecido en el estereoisómero **28a** (**28a/28b**, 75/25) (*Esquema 26*), se llega mediante la misma secuencia de reacciones indicada en el *Esquema 25* a la 2-metil-2-oxazolina **47** como mezcla de dos estereoisómeros (**47a/47b**, 82/18) en la que la *cis*-oxazolina **47b**, identificada en el experimento anterior resulta ser minoritaria. El valor de la constante de acoplamiento $J_{4,5} = 6.4$ Hz para **47a** indica que se trata de una *trans*-oxazolina y por tanto el β-nitroalcohol **13a** del que procede debe poseer configuración *treo*, así como el resto de compuestos de tipo "a" de dicha secuencia.



Esquema 26

Por último, cuando se lleva a cabo la reducción-desililación con LiAlH_4 del

trimetilsililéter **27** (**27a/27b**, 62/38), obtenido mediante la condensación del correspondiente éster nitrónico de trimetilsililo (**26**) con benzaldehído (**11**) (Apartado **III.1.3.2.2**) (*Esquema 27*), se llega al β -aminoalcohol **46** sin aparente isomerización (**46a/46b**, 65/35) (en la literatura no se encuentra establecido el transcurso estereoquímico de este tipo de procesos^{33,35}). La mezcla de β -aminoalcoholes **46** es igualmente transformada en las correspondientes 2-metil-2-oxazolinas **47** (**47a/47b**, 65/35) anteriormente sintetizadas.



Esquema 27

Admitiendo la retención de la configuración en el proceso de formación de **46** a partir de **27**, estos resultados permitirían asignar configuraciones *treo* para **27a** y *eritro* para **27b**. Esta asignación es coherente con la semejanza observada en los datos espectroscópicos de $^1\text{H-RMN}$ y $^{13}\text{C-RMN}$ de **27a** y **27b** con sus correspondientes análogos *terc*-butildimetilsilados **28a** y **28b** respectivamente (*Tabla 13*), cuyas configuraciones han sido previamente establecidas (*Esquemas 25 y 26*).

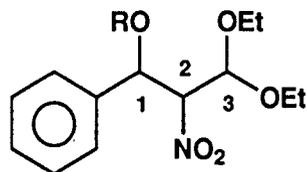
Es importante destacar que la secuencia sintética anteriormente expuesta y utilizada con fines estereoquímicos posibilita el acceso a los β -aminoalcoholes **46**, cuya síntesis directa a partir de los β -nitroalcoholes **13** como ya se ha indicado no es posible. El tratamiento con Ac_2O del β -aminoalcohol **46** (**46a/46b**, 65/35) obtenido en esta última experiencia (*Esquema 27*), lleva a la formación del correspondiente *N*-acetil derivado **48** (**48a/48b**, 60/40), sustancia de interés por su semejanza estructural con el cloranfenicol y otros fármacos simpaticomiméticos (Apartado D).

III.2.3.1. Discusión de los resultados.

Las pruebas químicas realizadas sobre el β -nitroalcohol modelo **13** indican una configuración *treo* para el estereoisómero **13a** y *eritro* para **13b**. Este resultado coincide con lo deducido mediante el estudio teórico a partir de las constantes de acoplamiento de los β -nitroalcoholes **13**, **40-44** derivados del 1,1-dietoxi-2-nitroetano.

Por otra parte, cuando se lleva a cabo la condensación entre benzaldehído (**11**) y 1,1-dietoxi-2-nitroetano (**12**) *via* α -litio-nitronato de litio en las condiciones establecidas por Seebach y col.^{33,37}, se obtiene una alta estereoselectividad en el estereoisómero *eritro*, **13b** (**13a/13b**, 10/90) (Apartado III.1.3.3). Este resultado es contrario al observado en las experiencias realizadas por los autores al aplicar el procedimiento a una serie de nitroalcanos y aldehídos sencillos, que llevan a la obtención de β -nitroalcoholes de configuración *treo* con alta estereoselectividad (ver *Esquema 8*). Adicionalmente, Seebach y col. describen enriquecimientos notables en el estereoisómero *treo* mediante

Tabla 13. Datos^a espectroscópicos de ¹H-RMN y ¹³C-RMN de los compuestos 27 y 28.



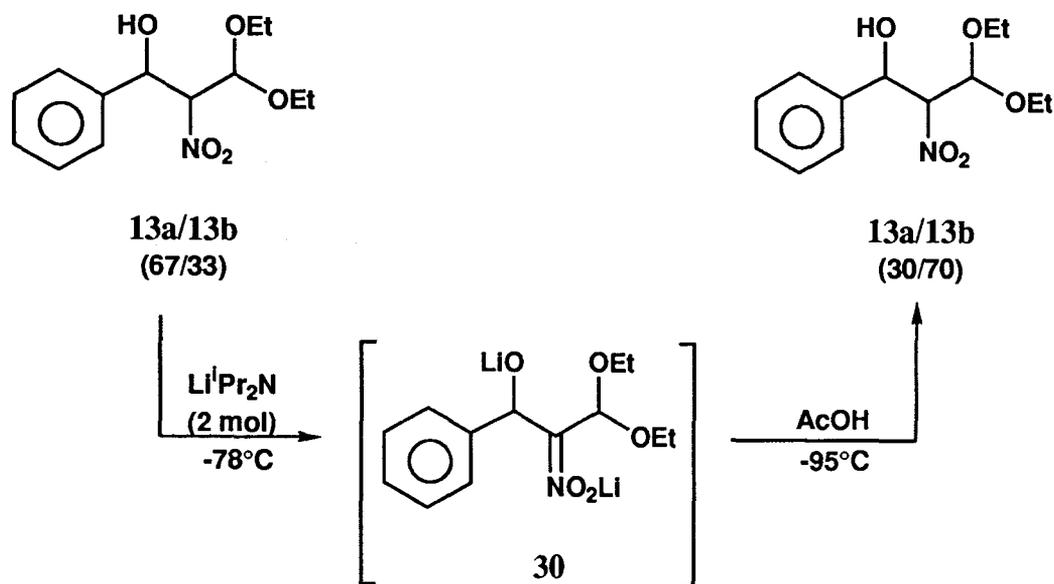
Compuesto 27 28
R Me₃Si ^tBuMe₂Si

Compuesto	H-1	H-2	H-3	OCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	Ph	R	J _{1,2}	J _{2,3}	
27a	5.21 d	4.81 dd	4.61 d	3.4-3.9 m	0.94 t, 1.16 t	7.32 s	-0.02 s	7.5	6.7	
27b	5.21 d	4.82 dd	4.81 d		1.17 t, 1.18 t	7.33 s	0.05 s	5.0	7.2	
28a	5.19 d	4.83 dd	4.62 d	3.4-3.9 m	0.89 t, 1.13 t	7.32 s	0.81 s	-0.28 s, 0.01 s	7.6	6.7
28b	5.20 d	4.90 dd	4.71 d		1.15 t, 1.25 t	7.31 s	0.90 s	-0.14 s, 0.08 s	5.0	7.6

Compuesto	C-1	C-2	C-3	2 x CH ₂ O	2 x CH ₃	Ph	R
27a	73.6	93.7	98.9	62.1, 62.5	14.3, 14.4	125.3, 125.5, 126.6	0.6
27b	72.8	92.6	99.1	64.1, 64.7	14.6	127.5, 127.9, 128.1 128.3, 138.3, 138.9	-0.4
28a	74.0	93.8	99.2	62.1, 62.3	14.5, 14.7	125.3, 126.7, 127.0	-4.9, -5.1
28b	72.7	92.8	99.6	64.1, 64.7	14.9, 15.0	127.7, 127.8, 128.2 128.4, 138.4, 139.1	-5.6, -5.9

a) Espectro realizado en CDCl₃; valores de δ en ppm referidos al TMS; valores de J en Hz.

experiencias de desprotonación-protonación en β -nitroalcoholes del mismo tipo³³ (ver *Esquema 9*, Apartado II.3). Cuando se lleva a cabo dicho experimento de desprotonación-protonación con el β -nitroalcohol modelo 13 (*Esquema 28*), partiendo de una mezcla 13a/13b, 67/33*, el β -nitroalcohol resultante queda asimismo enriquecido en el estereoisómero 13b (13a/13b, 30/70).

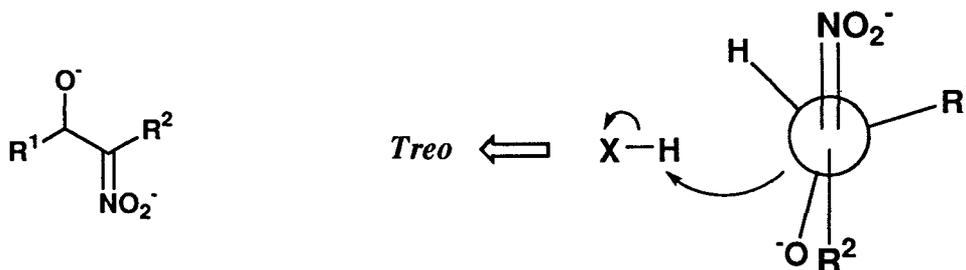


Esquema 28

La explicación ofrecida en la literatura³³ para la formación con alta estereoselectividad de β -nitroalcoholes *trans*, se basa en la protonación preferente del dianión formado tras la etapa de condensación, u obtenido a partir del β -nitroalcohol en el proceso de desprotonación-protonación. Considerando como más probable la conformación en la que los dos centros cargados negativamente se encuentren lo más alejados posible, hecho que debe ser especialmente cierto en presencia de cosolventes polares como HMPA o DMPU, la protonación preferente se producirá por la cara menos impedida, que lleva a β -nitroalcoholes *trans* (*Esquema 29*). Una disminución en la

* Obtenido mediante condensación promovida por ClTBDMS.

proporción de cosolvente conlleva un descenso en la estereoselectividad, llegando incluso a proporciones *treo/eritro*, 50/50 en ausencia del mismo, probablemente debido a la mayor contribución de otras conformaciones.

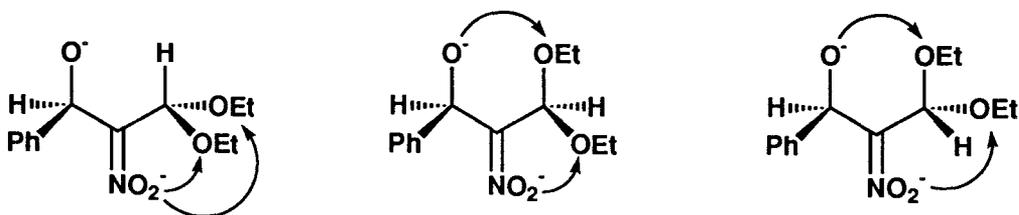


$R^1 = C_3H_7, C_5H_{11}, ^iPr, Ph, ^tBu, p\text{-MeO-C}_6H_4, p\text{-NO}_2\text{-C}_6H_4, o\text{-F-C}_6H_4, p\text{-F-C}_6H_4$

$R^2 = Me, Et$

Esquema 29

No obstante, es importante resaltar que los razonamientos anteriores se han establecido para β -nitroalcoholes sencillos derivados de nitrocompuestos alifáticos en los que $R^2 = Me, Et$. En el caso del β -nitroalcohol 13 la presencia del grupo dietil acetal ($R^2 = CH(OEt)_2$) debe suponer una influencia notable sobre el equilibrio conformacional en el correspondiente dianión debido a factores estéricos y estereoelectrónicos (Esquema 30). En este caso podría no ser necesariamente la conformación indicada en el Esquema 29 la más probable.



Esquema 30

Los resultados obtenidos para el β -nitroalcohol **13** podrían ser pues debidos al predominio de conformaciones en las que fuese más favorable la protonación por la cara *pro-eritro*. El hecho de que los resultados estereoquímicos obtenidos cuando se lleva a cabo la condensación *via* α -litio-nitronato de litio del 1,1-dietoxi-2-nitroetano (**12**) con benzaldehído (**11**) sean idénticos tanto en presencia como en ausencia de HMPA constituye un apoyo a la existencia de un transcurso estereoquímico a través de conformaciones diferentes a las propuestas por Seebach y col.

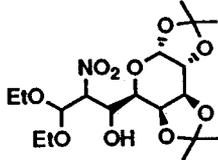
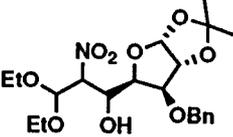
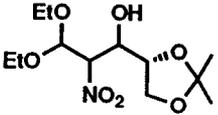
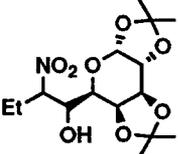
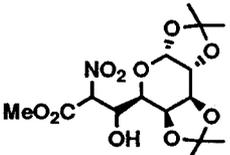
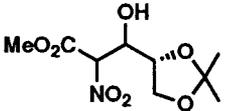
III.3. Reacciones entre *aldehído*-azúcares y diversos nitrocompuestos.

Una vez establecida la eficacia del procedimiento de condensación nitroaldólica promovida por CITBDMS aplicada a aldehídos sencillos (alifáticos y aromáticos), se ha estudiado la posible aplicación del procedimiento como vía para la síntesis de nitro- y aminoazúcares de cadena larga, empleando en una primera aproximación *aldehído*-azúcares [1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén- α -D-*galacto*-hexodialdo-1,5-piranososa (**49**), 3-*O*-bencil-1,2-*O*-isopropilidén- α -D-*xilo*-pentodialdo-1,4-furanosa (**50**), 2,3-*O*-isopropilidén-D-gliceraldehído (**51**)] y nitrocompuestos simples [1-nitropropano (**18**)] y funcionalizados [nitroacetato de metilo (**52**) y 1,1-dietoxi-2-nitroetano (**12**)].

III.3.1. Condensaciones de *aldehído*-azúcares con 1,1-dietoxi-2-nitroetano (**12**).

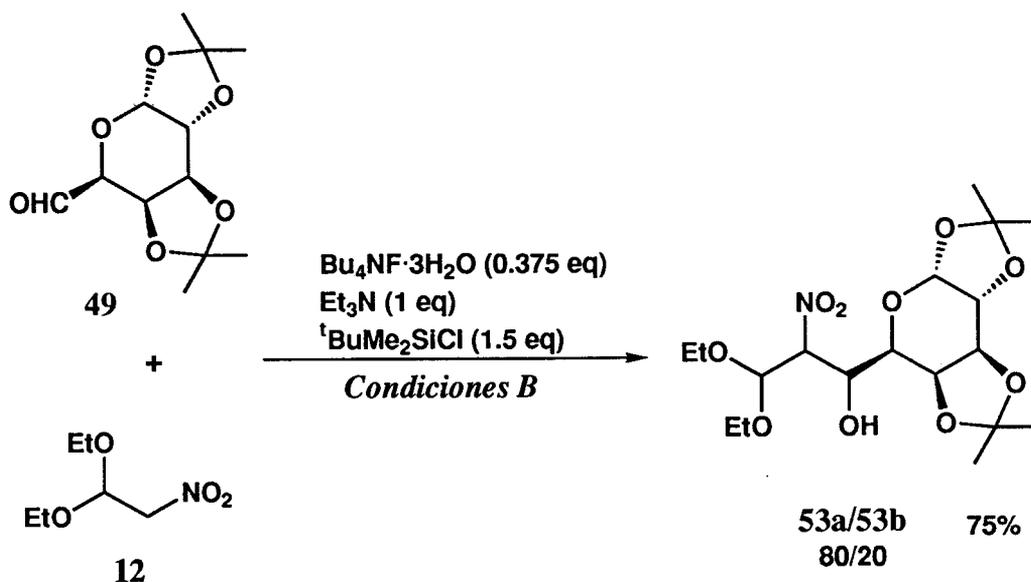
Los resultados descritos en los Apartados III.1 y III.2 correspondientes a las reacciones asistidas por CITBDMS entre 1,1-dietoxi-2-nitroetano (**12**) y aldehídos sencillos han llevado a acometer la síntesis de precursores de 2-amino-2-desoxialdosas mediante la condensación de este nitrocompuesto con *aldehído*-azúcares *O*-protegidos. Este tipo de reacción supone el alargamiento de la cadena del azúcar en dos átomos de carbono, con la introducción simultánea de la función nitro y la funcionalidad latente de aldehído [CH(OEt)₂] en el extremo de la cadena. Estas experiencias, cuyos resultados en lo referente a conversiones, rendimientos, tiempos de reacción y estereoselectividad se recogen en la *Tabla 14* y se comentan de manera detallada en los siguientes Apartados de esta Memoria, se han llevado a cabo empleando las *Condiciones B* descritas en el Apartado III.1, con la salvedad de que en este caso los *aldehído*-azúcares han de ser añadidos disueltos en THF.

Tabla 14

Producto de reacción	Tiempo de reacción	Rend. global (%) ^a (Conversión %) ^b	Diastereoselectividad ^c	Diastereois. aislado, %
	5 min	75 (100)	53a/53b 80/20	53a, 58
	2 h	73 (95)	57a/57b 75/25	57a, 41 57b, 12
	2 h	60 (75)	59a/59b/59c 70/20/10	59a, 15
	5 min	85 ^d 80 ^e (100)	60a/60b 60/40	60a, 36 60b, 17
	5 min	72 (100)	62a/62b^f 55/45	-
	5 min	70 (100)	63a/63b^f 60/40	-

a) Del producto puro aislado; b) Según seguimiento por ¹H-RMN; c) Determinada en el bruto de reacción; d) Aislamiento mediante destilación en horno de bolas; e) Aislamiento mediante cromatografía en columna para separación de diastereoisómeros; f) Ref. 21.

III.3.1.1. Condensación de 1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén- α -D-galacto-hexodialdo-1,5-piranosas (49) con 1,1-dietoxi-2-nitroetano (12).



Esquema 31

Esta reacción, que lleva a la síntesis del β -nitroalcohol 7-desoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-7-nitro- α -D-galacto-octodialdo-1,5-piranosas dietilacetals (53), ha sido objeto de un detallado estudio comparativo empleando el procedimiento de condensación promovida por CITBDMS y aquellos procedimientos que resultaron ser más ventajosos en el caso de la reacción modelo entre benzaldehído (11) y 1,1-dietoxi-2-nitroetano (12).

III.3.1.1.1. Condensación asistida por CITBDMS.

Cuando se lleva a cabo la reacción en estas condiciones se observa un 100% de conversión a los 5 min de reacción y la formación del correspondiente β -nitroalcohol 53. Al igual que ocurre en las reacciones de condensación con aldehídos sencillos, no se detectan ni aislan productos o intermedios *O*-trialquilsililados. Este hecho es común a los

restantes experimentos de condensación promovida por CITBDMS llevados a cabo con otros *aldehído*-azúcares y con nitroazúcares, que serán descritos en otros Apartados de esta Memoria.

El producto de condensación **53** se obtiene como una mezcla de diastereoisómeros **53a** y **53b** en proporción 80/20. Por cristalización fraccionada de la mezcla de reacción y posterior cromatografía en columna de las aguas madres es posible aislar el diastereoisómero mayoritario puro **53a** (58%) y una fracción mezcla de **53a** y **53b** (20/80, 17%), lo que supone un rendimiento global del 75%.

Un estudio de difracción de rayos X⁶⁶ de una muestra cristalina de **53a** ha proporcionado evidencia de la esteoquímica completa (*Figura 11*).

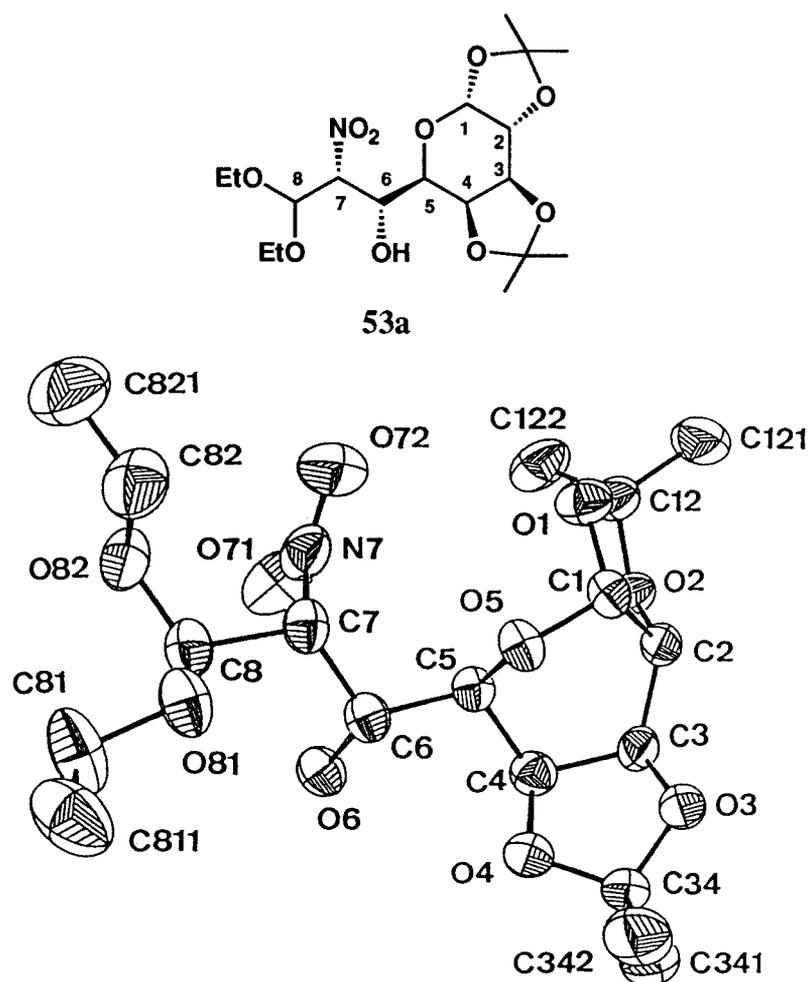


Figura 11

Los datos de difracción indican que la quiralidad tanto en C-6 como en C-7 es *R*, lo que supone configuración absoluta *L-treo* (*6R,7R*) para dicho fragmento.

Además, tal como se muestra en la *Figura 11*, el fragmento C₄-C₈ adopta una disposición plana en zigzag [máxima desviación del plano medio 0.026(3)Å]. El átomo de hidrógeno del grupo HO-6 está enlazado al O(71) del grupo NO₂ mediante un enlace de hidrógeno intramolecular (según se deduce del valor de la distancia O-6...O-72 = 2.834Å), ayudando así a la planaridad del fragmento C₄-C₈. Este plano resulta estar girado 25.6(2)° a partir del plano medio de la conformación "bote torcido" del anillo de piranosa.

Según se observa en las proyecciones de Newman C₅-C₆, C₆-C₇ y C₇-C₈ (*Figura 12*) la molécula se dispone de forma que coincide fundamentalmente con el conformero ideal tipo A₂(*treo*) de los 9 posibles teniendo en cuenta las rotaciones en torno a los enlaces C₆-C₇ y C₇-C₈ (*Figura 12*).

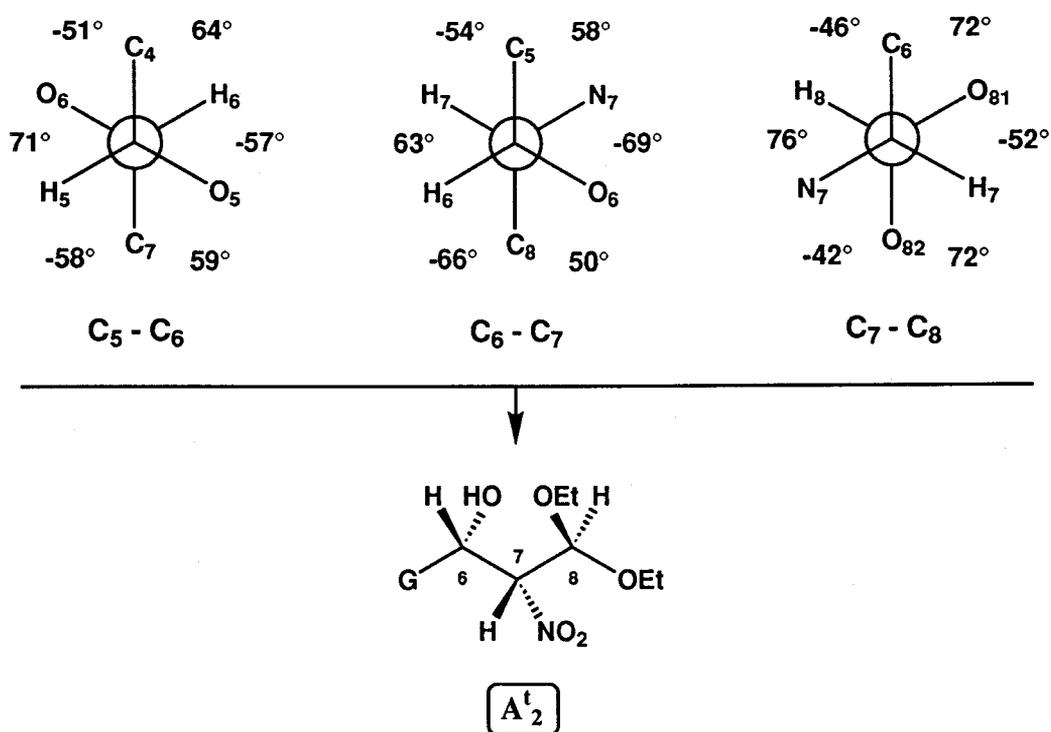


Figura 12

III.3.1.1.2. Condensaciones mediante otros procedimientos.

Del estudio comparativo realizado utilizando diferentes metodologías aplicadas a la reacción entre benzaldehído (11) y 1,1-dietoxi-2-nitroetano (12) (Apartado III.1.2) destacan los resultados obtenidos en la condensación asistida por CITBDMS (mejores rendimientos y tiempos de reacción más cortos), la reacción catalizada por $\text{Bu}_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ a baja temperatura¹⁸ (los mejores resultados dentro de las condensaciones que emplean catalizadores tipo Henry) y la condensación *via* α -litio-nitronatos de litio³³ (de estereoquímica totalmente diferente al del resto de procedimientos), mostrándose menos favorables las condensaciones *via* ésteres nitrónicos de trialquilsililo y el resto de condensaciones de Henry (ver *Tabla 2*, Apartado III.1.4). Nos ha parecido pues de interés la aplicación de estas metodologías en la reacción entre el *aldehído*-azúcar 49 y 1,1-dietoxi-2-nitroetano (12) (*Esquema 32*). Se ha incluido asimismo la reacción catalizada mediante sílica-gel, procedimiento recientemente desarrollado en nuestro Grupo de Investigación, y que ha dado buenos resultados en las condensaciones de los *aldehído*-azúcares 49 y 51 con nitroacetato de metilo (52)²¹.

Las reacciones se han llevado a cabo siguiendo las condiciones descritas en la literatura^{18,21,33} o con ligeras modificaciones (en el caso de la condensación *via* α -litio-nitronato de litio el *aldehído*-azúcar debe añadirse disuelto en THF). La metodología de los nitrocompuestos doblemente litiados es la que requiere una mayor complicación experimental, ya que debe llevarse a cabo en rigurosa atmósfera inerte y exige un cuidadoso control de la temperatura. También la condensación catalizada por $\text{Bu}_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ requiere un cambio controlado de la temperatura. La reacción catalizada por sílica-gel es con diferencia el procedimiento más simple de los comparados desde el punto de vista experimental.

Los resultados obtenidos se recogen comparativamente en la *Tabla 15*, y de su observación pueden deducirse las siguientes conclusiones:

1) Nuevamente en cuanto a reactividad vuelven a obtenerse los mejores resultados con



Esquema 32

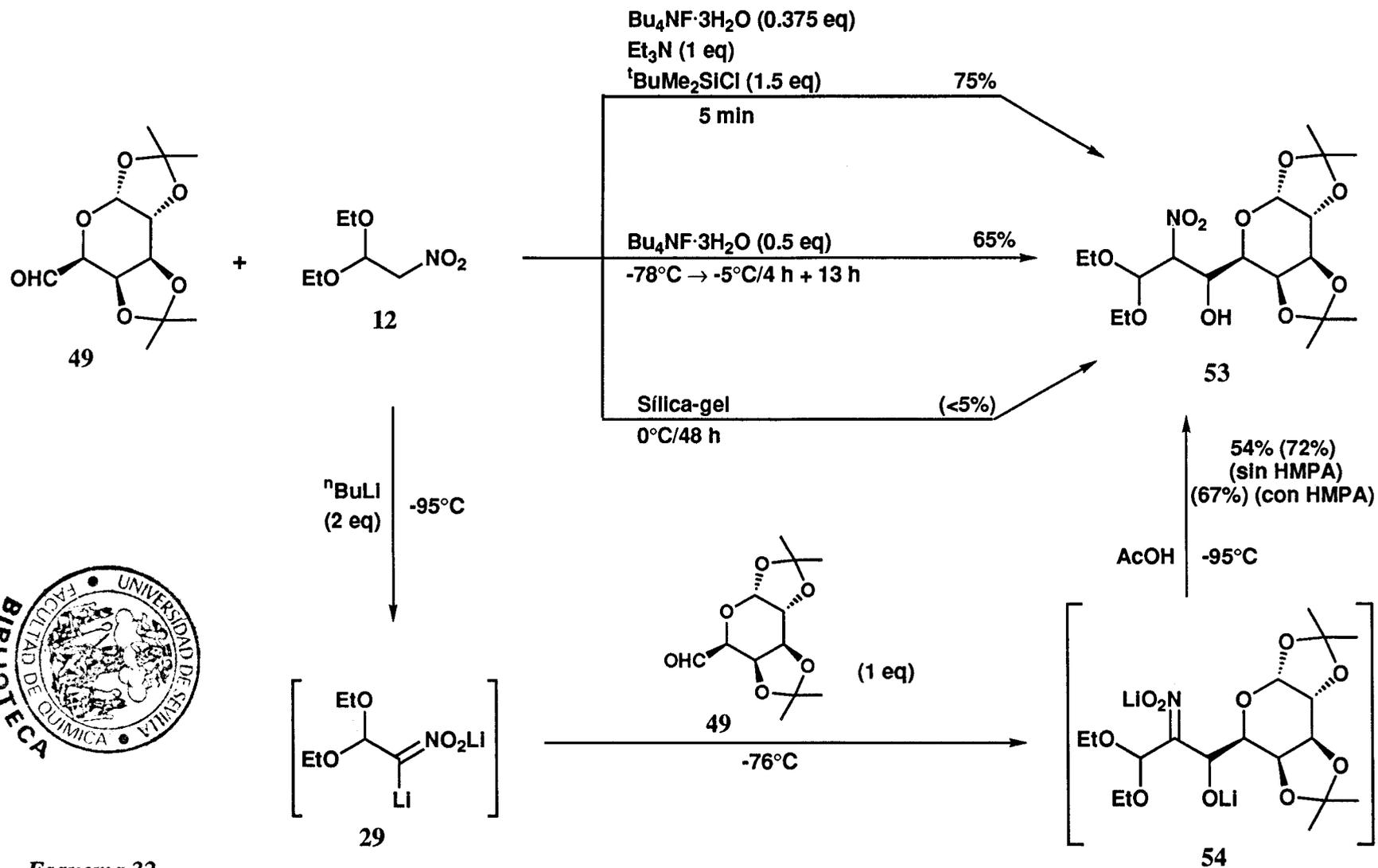
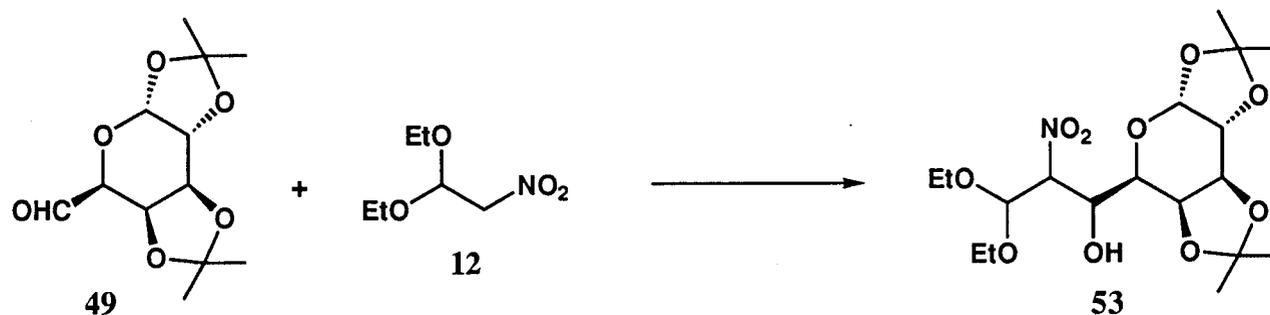


Tabla 15



Metodología	Condiciones de reacción	Tiempo de reacción	Rendimiento (%) ^a (Conversión %) ^b	Diastereoselectividad ^c
Reacción promovida por CITBDMS	Bu ₄ NF·3H ₂ O (0.375 eq) Et ₃ N (1 eq) ^t BuMe ₂ SiCl (1.5 eq)	5 min	75 (100)	53a/53b, 80/20
Catálisis de Bu ₄ NF·3H ₂ O a baja temperatura ^d	Bu ₄ NF·3H ₂ O (0.5 eq) -78°C → -5°C	4 h + 13 h	65 (81)	53a/53b, 80/20
Catálisis mediante sílica-gel ^e	Sílica-gel t.a.	30 h	(<5)	-
Condensación <i>via</i> α-litio-nitronato de litio ^f	i) 12 + ⁿ BuLi (2 eq), <-90°C ii) 49, -76°C iii) AcOH, <-90°C	1.2 h + 1.5 h	(67) con HMPA 54 (72) sin HMPA	53a/53b, 60/40 53a/53b/53c, 5/35/60

a) Del producto puro aislado; b) Según seguimiento por ¹H-RMN; c) Determinada en el bruto de reacción; d) Ref. 18; e) Ref. 21; f) Ref. 33, 37, 38.

la reacción promovida por CITBDMS (100% de conversión y 75% de rendimiento global).

2) La comparación resulta aun más favorable en cuanto a los tiempos de reacción, que en el caso de la reacción promovida por CITBDMS es de 5 min, mientras que las otras metodologías requieren varias horas.

3) Es de destacar los buenos resultados obtenidos mediante la catálisis de $\text{Bu}_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ a baja temperatura. Aunque con mayor tiempo de reacción, se acercan bastante a los de la condensación promovida por CITBDMS (81% de conversión y 65% de rendimiento).

4) En los dos procedimientos anteriormente comentados se observa una estereoselectividad similar. Se obtienen los mismos diastereoisómeros en prácticamente la misma proporción: **53a/53b**, 80/20.

5) Tampoco en este caso se obtiene ningún resultado empleando sílica-gel como catalizador (<5% de conversión en 30 h).

6) Los resultados obtenidos mediante el procedimiento *via* α -litio-nitronato de litio, de cuya aplicación en el campo de los azúcares no existen precedentes, merecen un detenido comentario. En primer lugar hay que destacar que la reacción de condensación avanza significativamente (67% de conversión con HMPA y 72% de conversión sin HMPA).

En cuanto a la estereoselectividad observada es muy diferente al llevar a cabo la reacción en presencia o en ausencia de HMPA. En el primer caso se obtiene una mezcla de los mismos diastereoisómeros obtenidos mediante el resto de metodologías, en proporción **53a/53b**, 60/40. Este resultado es singular por dos razones:

a) No se obtiene una alta estereoselectividad a favor del estereoisómero que resulta minoritario en el resto de procedimientos (**53b** en este caso) a diferencia de lo observado en la reacción modelo entre benzaldehído (**11**) y 1,1-dietoxi-2-nitroetano (**12**) *via* α -litio-

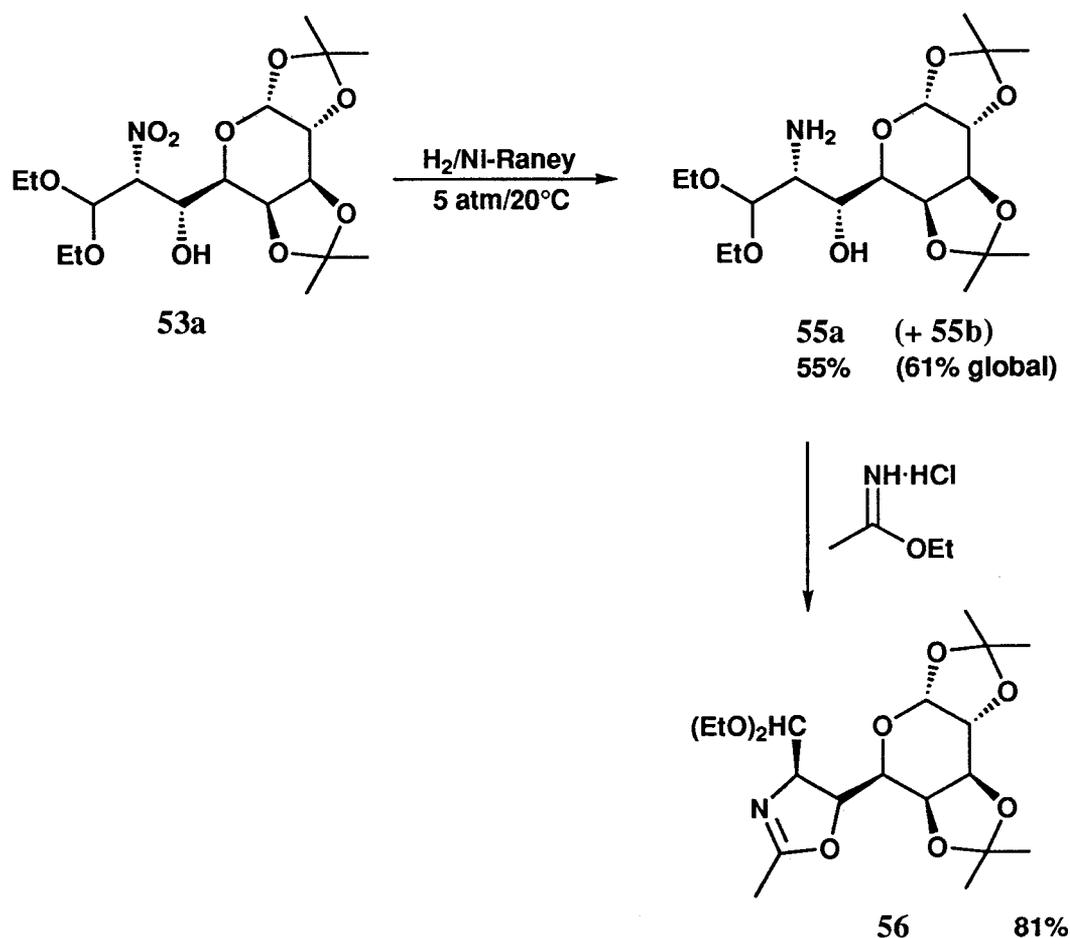
nitronato de litio tanto en presencia como en ausencia de HMPA. b) Se obtiene mayoritariamente el diastereoisómero **53a** de configuración relativa *treo*, que sería el esperable si la reacción siguiese el transcurso estereoquímico propuesto por Seebach y col.³³ para este tipo de reacciones (ver apdo. II.3), pero sin la alta estereoselectividad observada por estos autores en el caso de aldehídos y nitrocompuestos sencillos.

En ausencia de HMPA los resultados son totalmente distintos, apareciendo de forma mayoritaria un nuevo diastereoisómero **53c** no detectado hasta ahora (**53a/53b/53c**, 5/35/60). Este resultado presenta una cierta analogía con el observado en la reacción del 1,1-dietoxi-2-nitroetano (**12**) con benzaldehído (**11**) (*Tabla 2*). Las posibles implicaciones estereoquímicas de estos resultados serán discutidas en el Apartado III.3.4 de esta Memoria.

III.3.1.1.3. Obtención de 7-amino-7-desoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-7-nitro- α -D-*galacto*-octodialdo-1,5-piranosas dietilacetales (**55**) y 4*R*,5*R*-4-(dietoximetil)-5-(1',2':3',4'-di-*O*-isopropilidén- α -D-*galacto*-hexoaldo-1',5'-piranosil)-2-metil-2-oxazolinas (**56**).

Con objeto de obtener un inmediato precursor de una 2-amino-2-desoxialdosa, sustancias que presentan gran interés desde el punto de vista químico y bioquímico, y para cuya síntesis no existen muchos procedimientos eficaces^{18,67}, se ha llevado a cabo la reducción del nitrozúcar **53a**. Los mejores resultados se han obtenido mediante hidrogenación en presencia de Ni-Raney (5 atm H₂/20°C/30 h). Tras purificación mediante cromatografía en columna se obtiene el correspondiente β -aminoalcohol 7-amino-7-desoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-7-nitro-L-*treo*- α -D-*galacto*-octodialdo-1,5-piranosas dietilacetales (**55a**) y una mezcla de **55a** y otro diastereoisómero **55b** (6%) (*Esquema 33*). Para confirmar la retención de la configuración en el proceso de hidrogenación de **53a**, y por tanto la estereoquímica asignada a **55a**, se ha transformado este último compuesto en su correspondiente 2-metil-2-oxazolina **56** mediante tratamiento

con clorhidrato de iminoacetato de etilo (*Esquema 33*)⁶⁴.

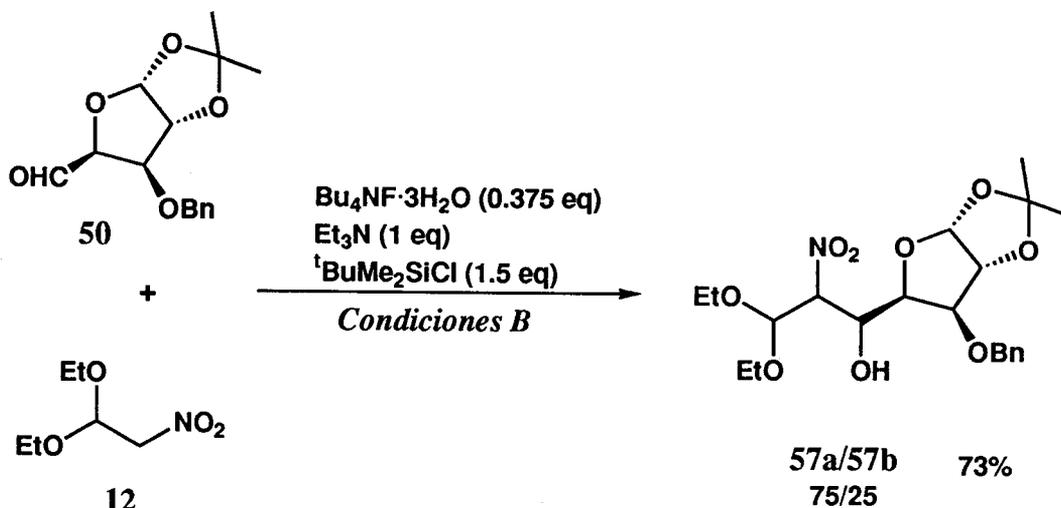


Esquema 33

La asignación de la configuración relativa en C-4 y C-5 se puede realizar (tal como se hizo en el caso de los compuestos **13a** y **13b**) en base al valor de la constante de acoplamiento $J_{4,5}$ (5.0 Hz), que es coherente con una disposición *trans* de H_4 y H_5 y demasiado alejado del esperado para una *cis*-oxazolina (en torno a 10 Hz)⁶⁴. Este resultado supone la asignación de una disposición espacial relativa H_6, H_7 -*trans* en **55a**, y constituye al mismo tiempo una prueba química sobre la configuración *L-trans* del β -

nitroalcohol 53a.

III.3.1.2. Condensación de 3-*O*-bencil-1,2-*O*-isopropilidén- α -D-xilo-heptodialdo-1,4-furanosa (50) con 1,1-dietoxi-2-nitroetano (12).



Esquema 34

Cuando se lleva a cabo la reacción entre el *aldehído*-azúcar 50 con 1,1-dietoxi-2-nitroetano (12) se observa al cabo de 2 h de reacción un 95% de conversión y la formación de la 3-*O*-bencil-6-desoxi-1,2-*O*-isopropilidén-6-nitro- α -D-xilo-heptodialdo-1,4-furanosa dietil acetal (57) como mezcla de dos diastereoisómeros 57a/57b en proporción 75/25 (Esquema 34). Por cristalización fraccionada de la mezcla de reacción es posible obtener puro el diastereoisómero mayoritario 57a. La posterior cromatografía en columna de las aguas madres permite asimismo la obtención de 57b, fracciones mezclas de 57a y 57b y cantidades adicionales de 57a. El rendimiento global es del 73% y el aislamiento de ambos diastereoisómeros del 41% para 57a y 12% para 57b.

Un estudio de difracción de Rayos X⁶⁸ de una muestra cristalina de 57a ha

permitido asignar la configuración absoluta $5R,6R$ y por tanto *L-treo* (Figura 13), análoga a la observada en el mismo fragmento $\text{CH(OH)-CH(NO}_2\text{)}$ en el caso del compuesto **53a**. Se observa además la adopción de una conformación tipo "sobre" en el anillo de xilosa así como una disposición plana en zigzag para el fragmento $\text{C}_4\text{-C}_7$.

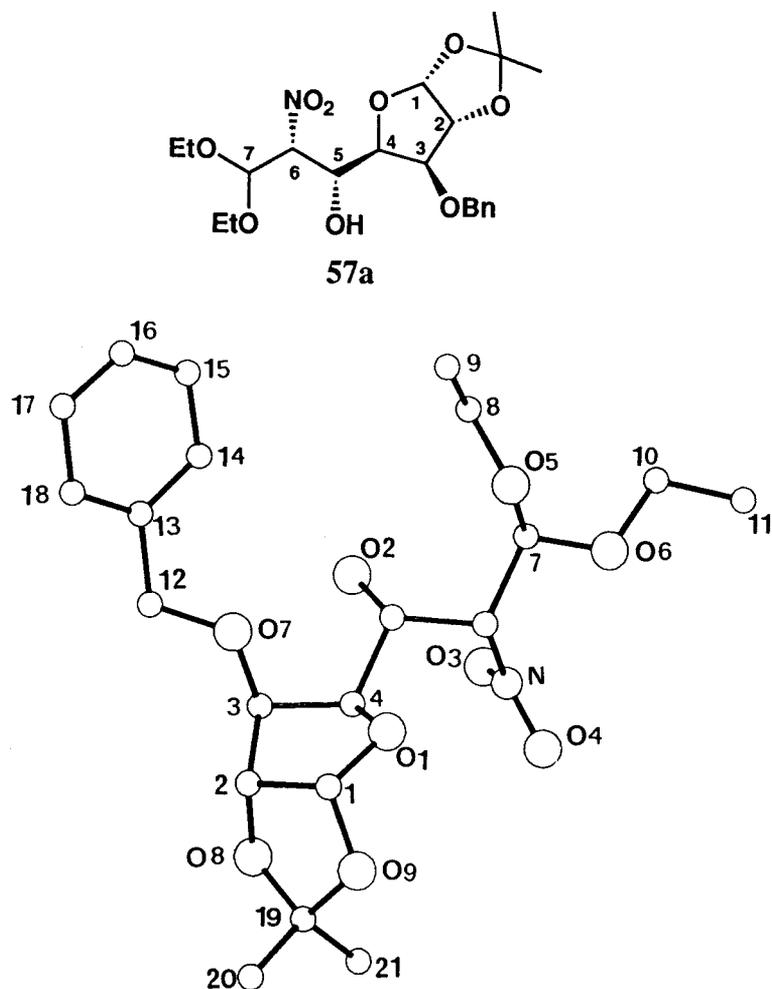
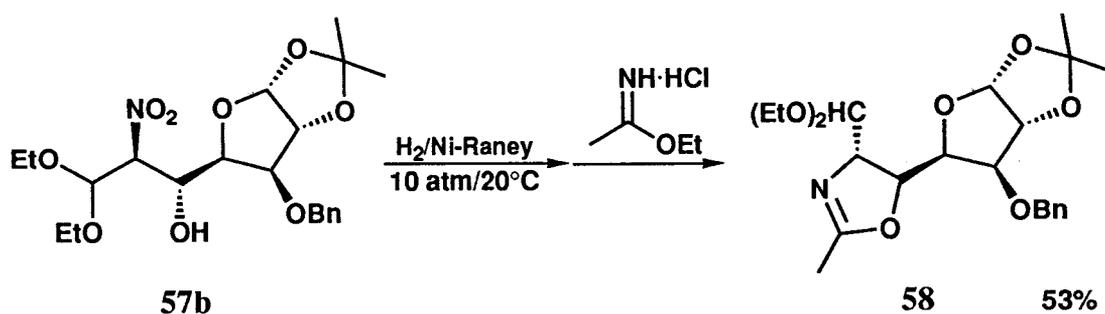


Figura 13

Con objeto de obtener información complementaria sobre la estereoquímica de los β -nitroalcoholes productos de esta reacción, se ha llevado a cabo la transformación de **57b** en la correspondiente 2-metil-2-oxazolina (**58**) mediante una secuencia de transformaciones análogas a las descritas en el Apartado III.3.1.1.3. Así, la

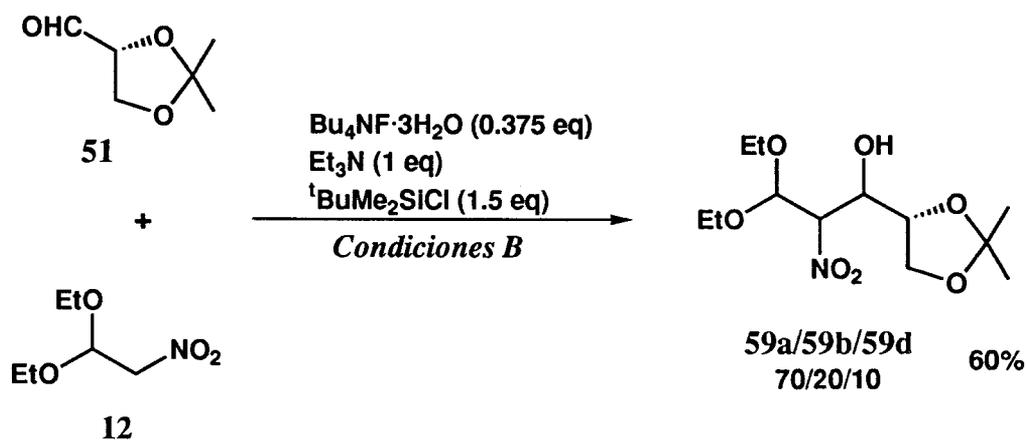
hidrogenación de **57b** en presencia de Ni-Raney (10 atm H₂/20°C/27 h) y posterior tratamiento del crudo β-aminoalcohol resultante con clorhidrato de iminoacetato de etilo lleva a la formación de la 2-metil-2-oxazolina **58** (Esquema 35).



Esquema 35

El valor de la constante de acoplamiento $J_{4,5} = 9.9$ Hz es típico de una *cis*-oxazolina⁶⁴. Este resultado constituye una prueba de una configuración relativa H₅,H₆-*eritro* en el β-nitroalcohol de partida **57b**.

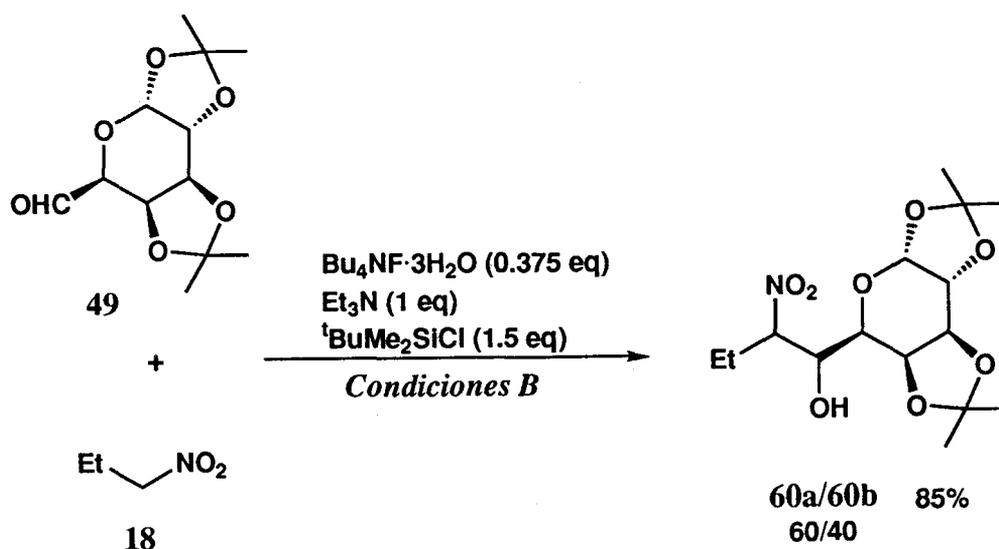
III.3.1.3. Condensación de 2,3-*O*-isopropilidén-D-gliceraldehído (51) con 1,1-dietoxi-2-nitroetano (12).



Esquema 36

La reactividad en este caso es algo inferior a la observada en las condensaciones anteriores (75 % de conversión en 2 h de reacción). El correspondiente β -nitroalcohol **59** se obtiene como mezcla de tres diastereoisómeros **59a/59b/59d** en proporción 70/20/10. La cromatografía en columna de la mezcla de reacción lleva a un rendimiento global del 60% para **59**, pudiéndose aislar el diastereoisómero mayoritario **59a** con un rendimiento del 15%. La asignación tentativa de la configuración de los compuestos **59a**, **59b** y **59d** así como el transcurso estereoquímico de la reacción será discutido en el Apartado III.3.4.

III.3.2. Condensación de 1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén- α -D-galacto-hexodialdo-1,5-piranososa (**49**) con 1-nitropropano (**18**).



Esquema 37

La reacción del *aldehído*-azúcar **49** con un nitrocompuesto sencillo como el 1-nitropropano (**18**) ha sido llevada a cabo por permitir la comparación directa del procedimiento de reacción nitroaldólica promovida por CITBDMS con el único ejemplo

de la aplicación de la metodología de condensación *via* ésteres nitrónicos de trialquilsililo descrito en la literatura en el campo de los azúcares³⁶.

Se han empleado las *condiciones B* (añadiendo el *aldehído*-azúcar disuelto en THF), obteniéndose al cabo de 5 min con un 100% de conversión la correspondiente 7-nitrononosa **60** como mezcla de dos diastereoisómeros **60a** y **60b** en proporción 60/40 (*Esquema 37*). El aislamiento del producto se puede llevar a cabo alternativamente por destilación en horno de bolas o mediante cromatografía en columna. En el primer caso se obtiene un rendimiento del 85% en la mezcla **60a/60b** y en el segundo (80% de rendimiento global) es posible separar y caracterizar cada uno de los dos diastereoisómeros obtenidos **60a** (36%) y **60b** (17%).

Los resultados obtenidos para la reacción entre el *aldehído*-azúcar **49** y el 1-nitropropano (**18**) se resumen junto con los de las demás reacciones entre *aldehído*-azúcares y nitrocompuestos en la *Tabla 14*.

III.3.2.1. Comparación con otros procedimientos de reacción nitroaldólica.

Como ya se ha comentado, ésta reacción permite comparar el procedimiento de reacción nitroaldólica asistida por CITBDMS con el proceso *via* éster nitrónico de trialquilsililo descrito en la literatura³⁶. Los resultados de estas experiencias junto con los de la condensación catalizada por sílica-gel se recogen en la *Tabla 16*.

Como puede observarse, la condensación asistida por CITBDMS supera ampliamente en rendimiento al descrito para la condensación del éster nitrónico de trimetilsililo del 1-nitropropano (**61**) (85% vs 50%), presentando además una mayor simplicidad experimental (1 etapa vs 3 etapas). En este caso tampoco se observa reacción alguna mediante catálisis de sílica-gel (< 5% de conversión después de 30 h), lo que apunta aún más en el sentido de una posible catálisis específica de la sílica-gel en condensaciones en las que interviene el nitroacetato de metilo (**52**).

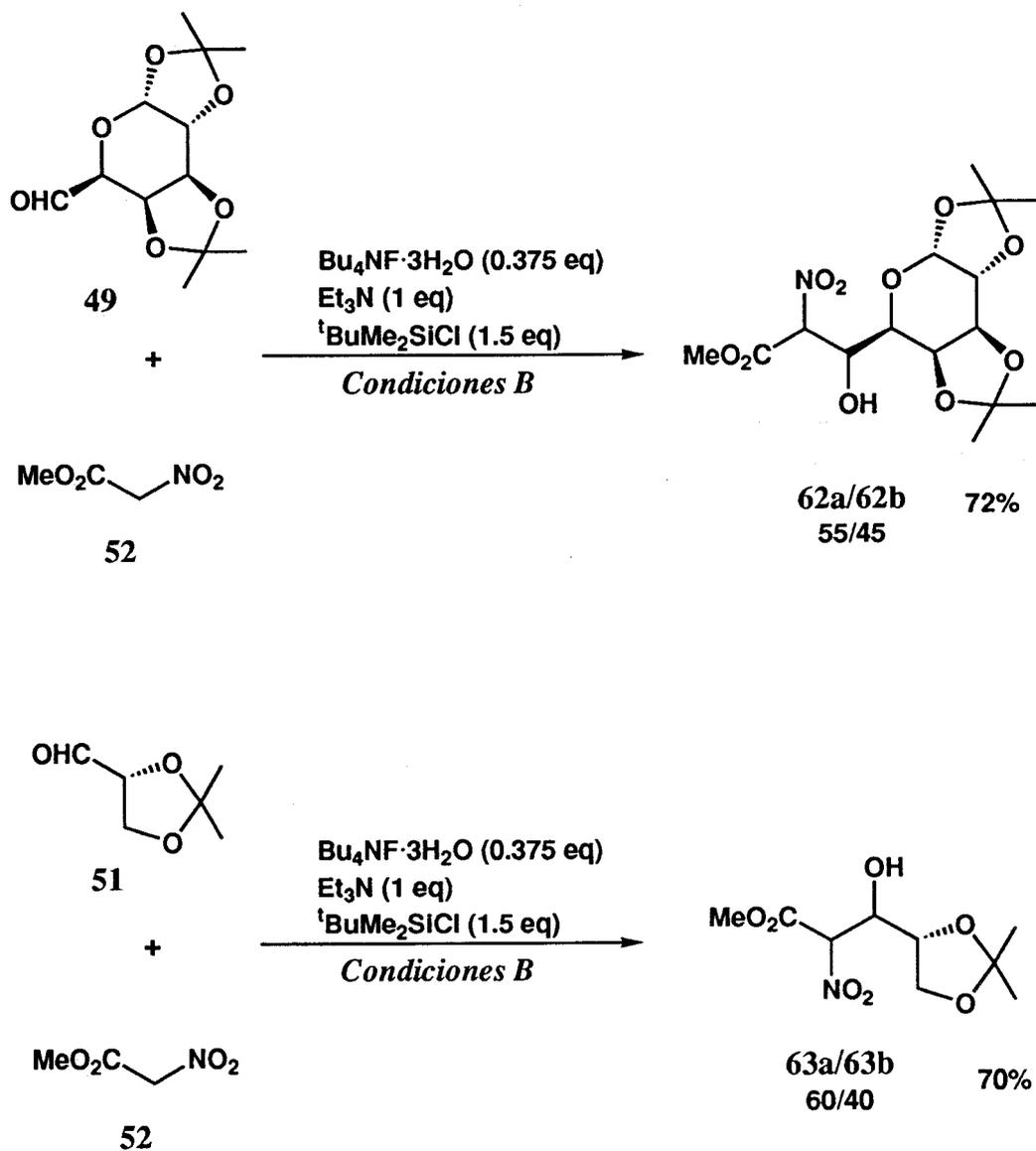
Tabla 16



Metodología	Condiciones de reacción	Tiempo de reacción	Rendimiento (%) ^a (Conversión %) ^b	Diastereoselectividad ^c
Reacción promovida por CITBDMS	Bu ₄ NF·3H ₂ O (0.375 eq) Et ₃ N (1 eq) ^t BuMe ₂ SiCl (1.5 eq)	5 min	85 ^d (100) 80 ^e	60a/60b, 60/40
Condensación <i>via</i> ésteres nitrónicos de trialquilililo ^f	i) 18 → 61 (CITMS, Li ⁺ Pr ₂ N) ii) 49 + 61 [Bu ₄ NF (0.1 eq), -78C] iii) H ₂ O	3 h + 12 h	50 ^g	-
Catálisis mediante sílica-gel ^h	Sílica-gel	30 h	(<5)	-

a) Del producto puro aislado; b) Según seguimiento por ¹H-RMN; c) Determinada en el bruto de reacción; d) Aislamiento mediante destilación en horno de bolas; e) Aislamiento mediante cromatografía en columna para separación de diastereoisómeros; f) Ref. 36; g) Rendimiento a partir de 18; h) Ref. 21.

III.3.3. Condensaciones de los *aldehído*-azúcares 1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén- α -D-*ga*-*lacto*-hexodialdo-1,5-piranososa (49) y 2,3-di-*O*-isopropilidén gliceraldehído (51) con nitroacetato de metilo (52).



Esquema 38

Se ha aplicado el procedimiento de reacción nitroaldólica promovida por CITBDMS a las condensaciones de los *aldehído*-azúcares 49 y 51 con nitroacetato de

metilo (**52**) (*Esquema 38*). Los β -nitroalcoholes productos de estas condensaciones (**62** y **63** respectivamente) resultan alargados en dos átomos de carbono, incorporando además una nueva funcionalidad en el extremo de la cadena (-CO₂Me). Los compuestos **62** y **63** han sido también preparados mediante catálisis de sílica-gel, y objeto de un estudio paralelo dentro del Proyecto de Investigación en el que se enmarca este Trabajo, como potenciales precursores de ácidos urónicos y derivados²¹.

Las reacciones se han llevado a cabo en las *condiciones B* (añadiendo los *aldehído*-azúcares disueltos en THF). En ambas condensaciones se observa un 100% de conversión a los 5 min y se obtienen los correspondientes β -nitroalcoholes tras purificación mediante cromatografía en columna (72% de rendimiento para **62** y 70% para **63**) como mezclas de dos diastereoisómeros de los cuatro posibles en cada caso (**62a/62b**, 55/45; **63a/63b**, 60/40). La asignación de las configuraciones (*6R,7R-treo*, **62a**; *6R,7S-eritro*, **62b** y *2S,3S-treo*, **63a**; *2R,3S-eritro*, **63b**) se ha llevado a cabo por comparación con los datos obtenidos en el estudio paralelo anteriormente mencionado²¹ y son coherentes con los ataques preferenciales según el modelo de Felkin-Ahn.

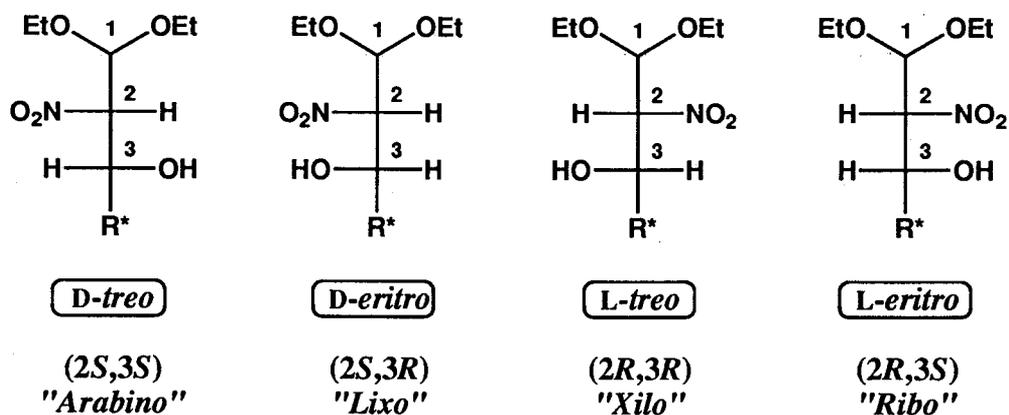
Los resultados globales obtenidos (rendimientos, tiempos de reacción, proporción de diastereoisómeros etc.) se resumen comparados con los del resto de reacciones entre *aldehído*-azúcares y nitrocompuestos en la *Tabla 14*.

III.3.4. Discusión sobre aspectos estereoquímicos y asignación configuracional.

En la reacción nitroaldólica se pueden generar dos nuevos centros quirales, que en el caso de condensaciones que involucren a aldehídos quirales como **49**, **50** y **51** posibilita la formación de cuatro diastereoisómeros, dos de ellos con disposición espacial relativa *treo* en el fragmento CH(OH)-CH(NO₂) y otros dos con disposición *eritro*.

En el *Esquema 39* se representan los cuatro posibles tipos de diastereoisómeros para el caso de las reacciones entre los *aldehído*-azúcares **49**, **50** y **51**, y 1,1-dietoxi-2-

nitroetano (12), que trataremos en primer lugar de forma global. Atendiendo a la configuración en el centro adyacente al grupo CH(OEt)₂ (función latente de aldehído), se han denominado *D-treo* (2*S*,3*S*), *D-eritro* (2*S*,3*R*), *L-treo* (2*R*,3*R*) y *L-eritro* (2*R*,3*S*)*.

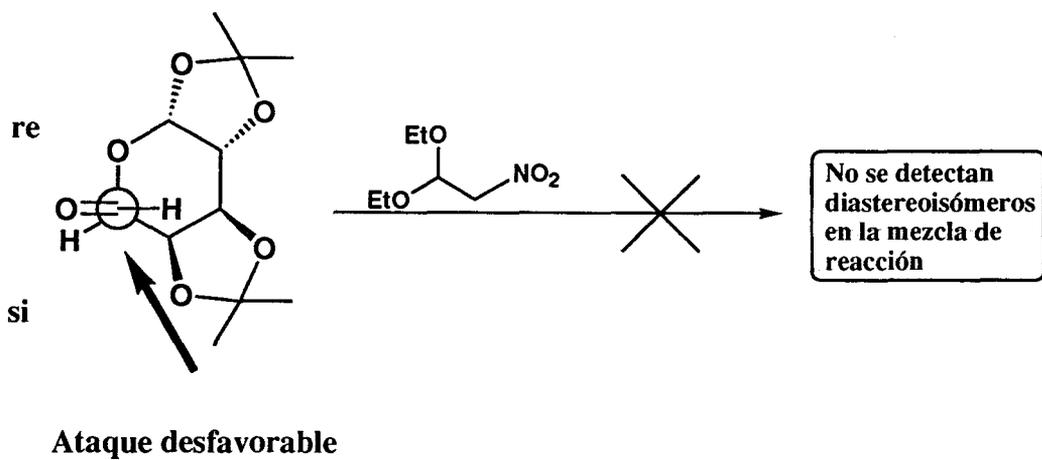
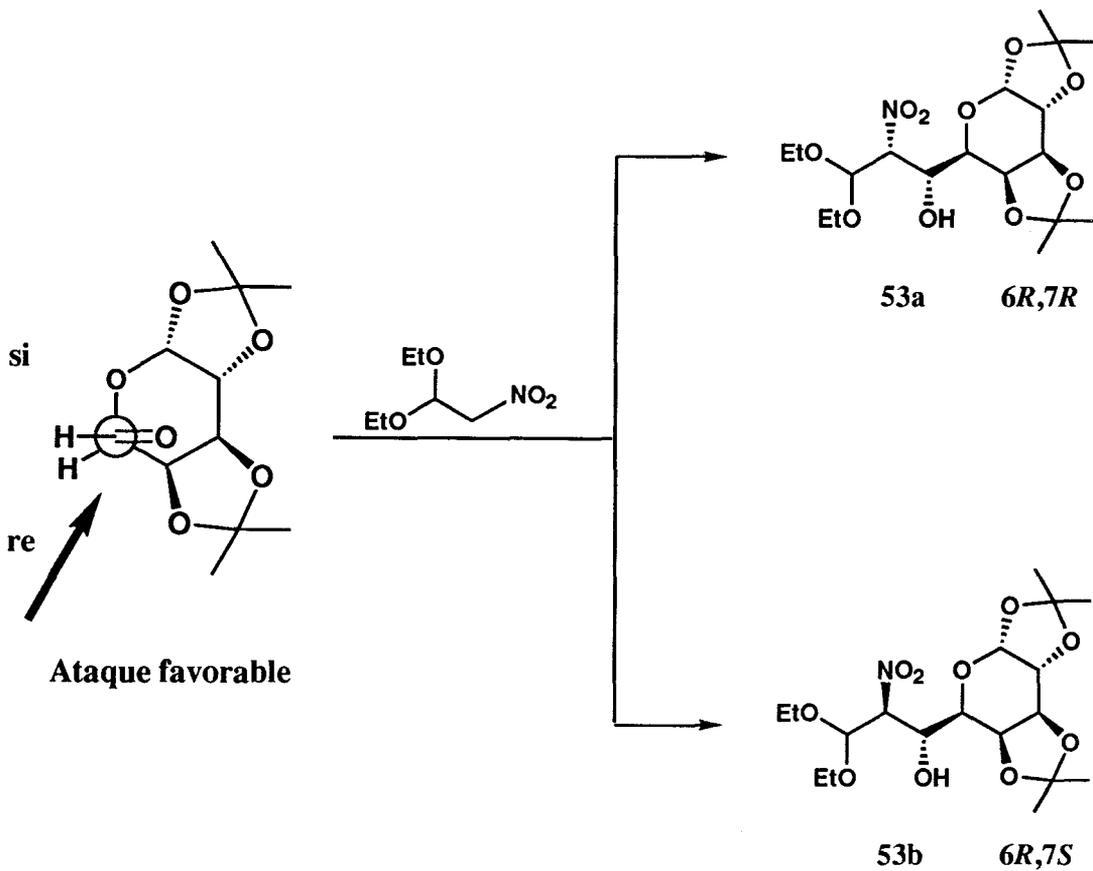


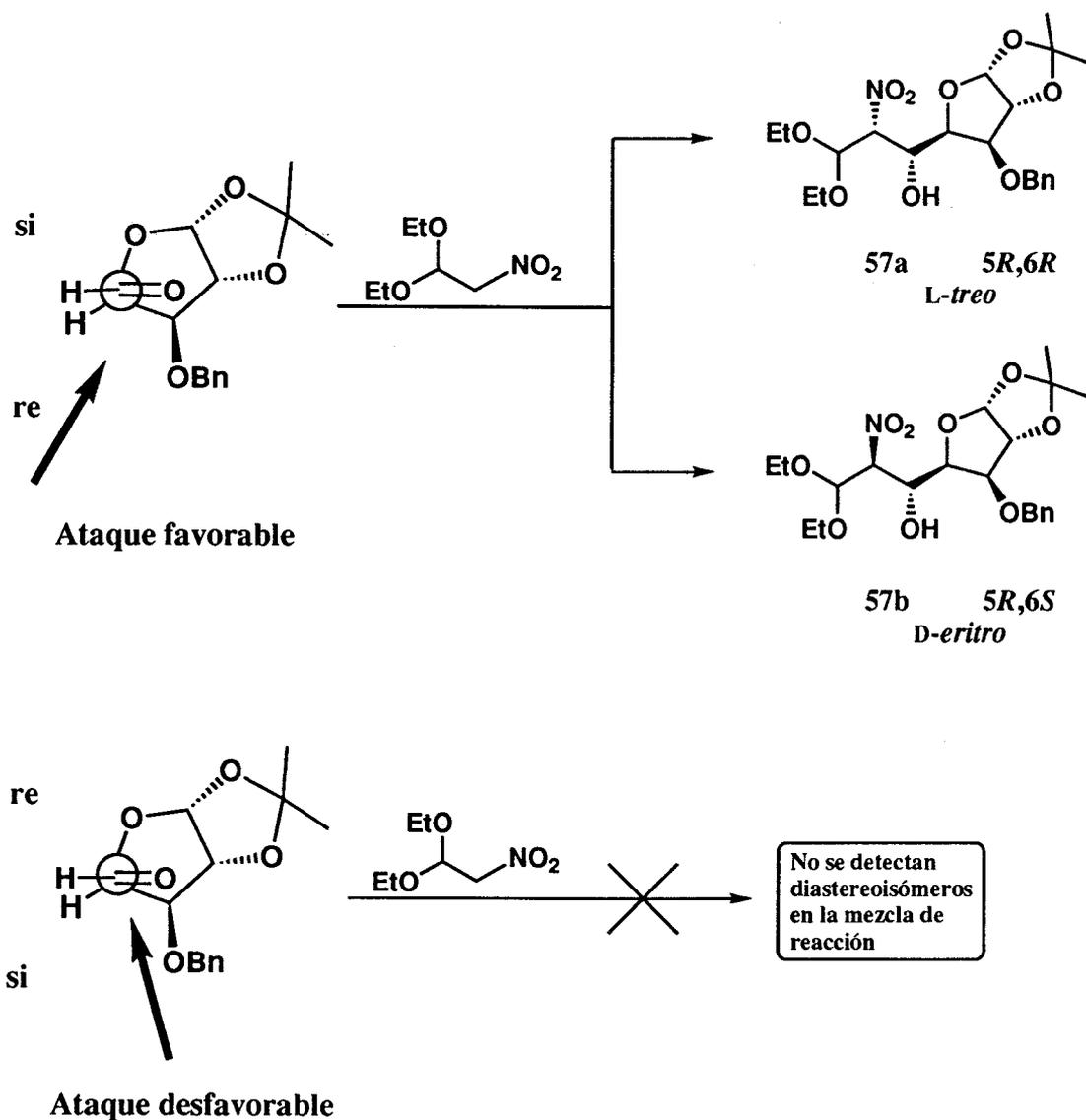
Esquema 39

Los datos disponibles para llevar a cabo la asignación configuracional de los diferentes diastereoisómeros obtenidos en las reacciones que llevan a la formación de **53**, **57** y **59** son los siguientes:

- En primer lugar, los estudios de difracción de rayos X de los compuestos **53a** y **57a** indican la existencia de configuraciones *L-treo* (6*R*,7*R* en **53a** y 5*R*,6*R* en **57a**). Las configuraciones de tipo *R* en el centro CH(OH) son coherentes con el ataque preferencial del nitrocompuesto por la cara menos impedida *re* del carbonilo de los *aldehído*-azúcares **49** y **51** en sus respectivas conformaciones preferidas según el modelo de Felkin-Ahn⁶⁹ (*Esquemas 40* y *41* respectivamente).

* Por simplicidad y uniformidad de criterios, en el *Esquema 39* y sus comentarios se ha numerado la cadena carbonada comenzando por el grupo CH(OEt)₂.





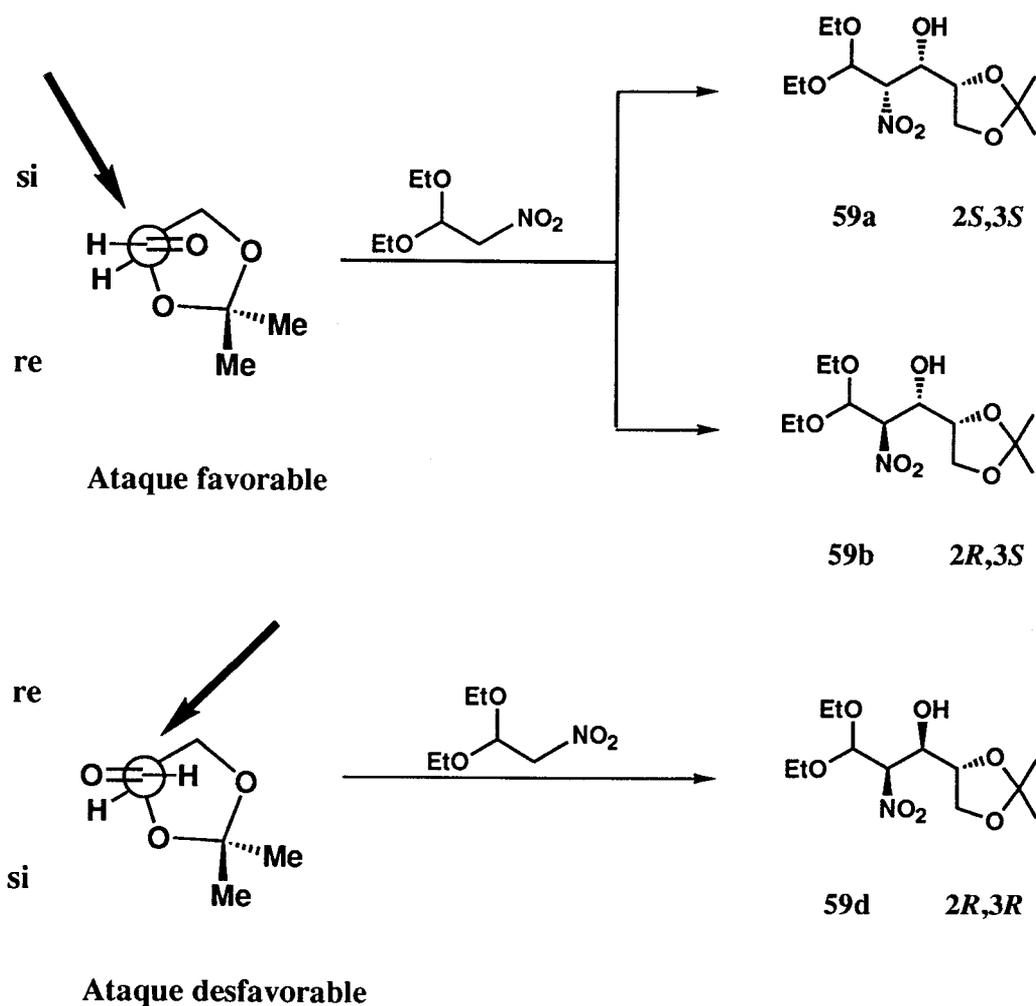
Esquema 41

Existen un buen número de precedentes que confirman el buen comportamiento del modelo de Felkin-Ahn para explicar la configuración obtenida en el centro que proviene del carbono aldehídico de un *aldehído*-azúcar, tanto en reacciones nitroaldólicas^{14-18,25}, como en el ataque de otro tipo de nucleófilos⁷⁰.

Adicionalmente, la configuración relativa *treo* de 53a y 57a, confirmada además

con el valor de la constante de acoplamiento $J_{4,5} = 5.0$ Hz de la 2-metil-2-oxazolina **56** (obtenida a partir de **53a**), es coherente con la obtención de estereoisómeros mayoritarios *treo* observada en las condensaciones del nitrocompuesto **12** con aldehídos sencillos (Apartado III.2.).

Parecería en principio admisible suponer un transcurso similar en la reacción que lleva a la formación de **59a**, diastereoisómero mayoritario en la condensación del 2,3-*O*-isopropilidén-D-gliceraldehído (**51**) con 1,1-dietoxi-2-nitroetano (**12**). La aplicación del mismo tipo de ataque preferencial lleva a proponer una configuración 3*S* en **59a** (Esquema 42).



Esquema 42

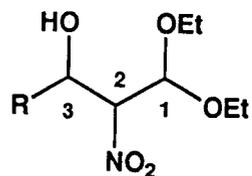
Esta configuración está de acuerdo además con la esperada para el ataque del nitrocompuesto a la conformación descrita como más probable en disolución para el *aldehído*-azúcar **51**⁷¹. Si se admite además la formación preferente de estereoisómeros *treo*, se podría asignar de forma tentativa la configuración *2S,3S* (*D-treo*) para **59a**.

- Por otra parte, de la observación de las constantes de acoplamiento $J_{\text{CH(OH)-CHNO}_2}$, $J_{\text{CH(NO}_2\text{)-CH(OEt)}_2}$ y $J_{\text{CH,OH}}$ en los compuestos **53b**, **57b** y **59b** (*Tabla 17*), segundos más abundantes en sus respectivas reacciones, se deduce que parecen constituir asimismo una serie, con valores análogos entre sí, y distintos a los encontrados en la serie denominada "a" anteriormente comentada, sobre todo en lo referente a los valores de $J_{\text{CH,OH}}$.

La formación de la *cis*-2-metil-2-oxazolina **58** a partir del β -nitroalcohol **57b** indica la configuración relativa *eritro* para el fragmento CH(OH)-CH(NO)_2 en este compuesto. Admitiendo esta misma disposición relativa en el resto de los diastereoisómeros de la serie "b", y suponiendo como parece razonable, que **53b**, **57b** y **59b** provengan también del ataque preferente del nitrocompuesto **12** por la cara más favorecida según el modelo de Felkin-Ahn (*Esquemas 40-42*), se podría asignar para ellos la misma configuración que sus correspondientes diastereoisómeros de la serie "a" en el carbono que soporta el grupo hidroxílico, diferenciándose de estos en la configuración en el carbono que porta el grupo nitro. De este tipo de comportamientos existen por otra parte diversos precedentes en la literatura^{17,18,21}. De esta forma se podrían asignar tentativamente las configuraciones absolutas *6R,7S* para **53b** y *5R,6S* para **57b** (ambos correspondientes a una disposición *D-eritro*) y *2R,3S* para **59b** (*L-eritro*).

- Quedaría pues por asignar la estereoquímica de los compuestos **53c**, obtenido a partir del *aldehído*-azúcar **49** mediante condensación *via* el α -litio-nitronato de litio del 1,1-dietoxi-2-nitroetano en ausencia de HMPA (Apartado III.3.1.1.2.) y **59d**, obtenido de forma minoritaria en la condensación asistida por CITBDMS con 2,3-*O*-isopropilidén-*D*-gliceraldehído (Apartado III.3.1.3.). Si se admite para los compuestos de

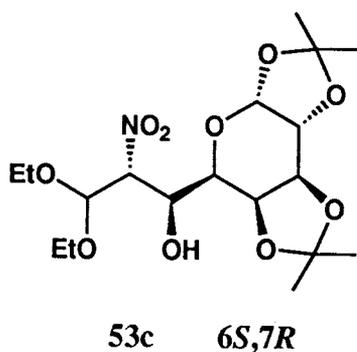
Tabla 17



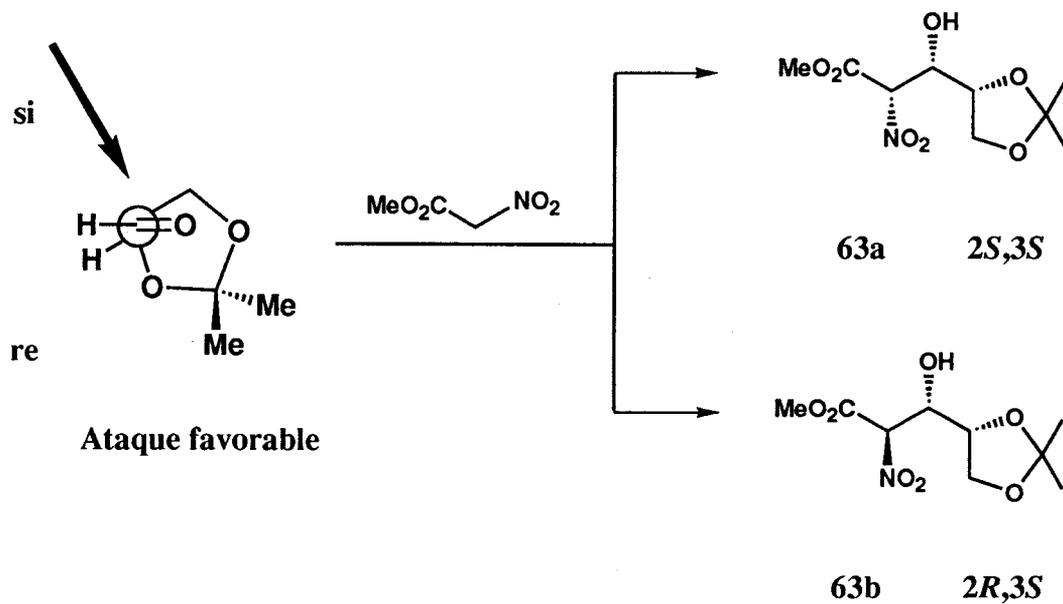
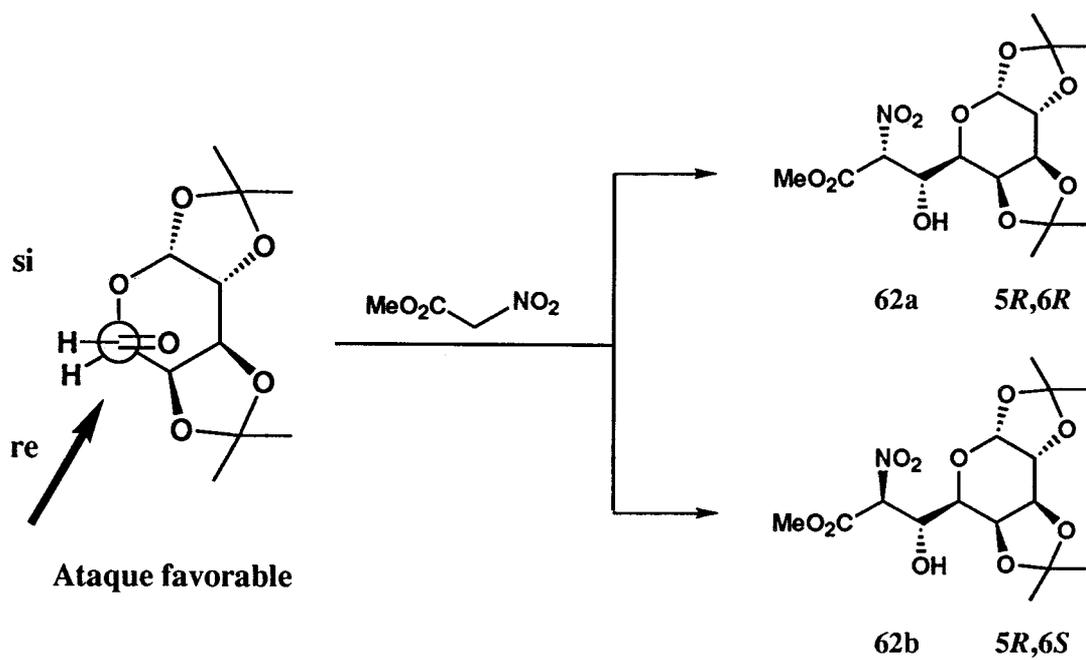
β -nitroalcohol	R	a			b			c			d		
		$J_{1,2}^a$	$J_{2,3}^b$	$J_{3,\text{OH}}^c$	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,\text{OH}}$	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,\text{OH}}$	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,\text{OH}}$
53		7.3	2.2	8.9	7.3	2.9	5.4	5.6	5.7	1.9			
57		7.6	3.0	9.2	7.1	2.1	5.2						
59		6.8	1.8	8.1	7.0	2.7	4.4				7.5	4.3	9.4

a) $J_{1,2} = J_{\text{CHNO}_2, \text{CH(OEt)}_2}$; b) $J_{2,3} = J_{\text{CHOH}, \text{CHNO}_2}$; c) $J_{\text{CH}, \text{OH}}$.

las series "a" y "b" la configuración en el carbono CH(OH) explicable a partir del ataque preferente según el modelo de Felkin-Ahn, **53c** y **59d** deben poseer configuración opuesta en dicho centro. Es decir **53c** debe presentar configuración *6S* y **59d**, *3R*. Como por otra parte los valores de las constantes de acoplamiento $J_{\text{CH(OH)-CHNO}_2}$, $J_{\text{CH(NO}_2\text{)-CH(OEt)}_2}$ y $J_{\text{CH,OH}}$ en ambos compuestos son muy distintos entre sí (*Tabla 17*), cabría esperar que las disposiciones espaciales relativas del fragmento CH(OH)-CH(NO₂) en ambos sean diferentes; es decir, para uno de ellos existiría configuración *treo* y para otro *eritro*. Si se admite la formación preferente de estereoisómeros *treo* en las condensaciones de 1,1-dietoxi-2-nitroetano (**12**) promovidas por CITBDMS, sería esperable dicha configuración para **59d** como primer diastereoisómero que no responde al ataque según el modelo de Felkin-Ahn, de lo cual existe algún precedente⁷². Se le podría asignar por tanto de forma tentativa configuración *2R,3R* (*L-treo*) (*Esquema 42*). Este razonamiento llevaría a proponer una disposición espacial relativa *eritro* para **53c** y por tanto la configuración *6S,7R* (*L-eritro*), lo cual es coherente con el comportamiento observado en la condensación del 1,1-dietoxi-2-nitroetano (**12**) con benzaldehído (**11**) *via* α -litio-nitronato de litio (Apartado III.2).



En lo que se refiere al transcurso estereoquímico de las reacciones de los *aldehído-azúcares* **49** y **51** con nitroacetato de metilo (**52**), las configuraciones de los productos aislados resultan ser concordantes con las observadas en las reacciones de estos mismos azúcares con 1,1-dietoxi-2-nitroetano (**12**). Es decir, se obtienen productos cuya estereoquímica es explicable mediante el ataque preferente del nitrocompuesto según el modelo de Felkin-Ahn, siendo mayoritarios los de configuración relativa *treo* (**62a**,



Esquema 43

6R,7R, L-*treo* y **63a**, 2S,3S, D-*treo*), y minoritarios los *eritro* (**62b**, 6R,7S, D-*eritro* y **63b**, 2R,3S, L-*eritro*) (*Esquema 43*).

Por último, en el caso de la condensación del *aldehído-azúcar* **49** con 1-nitropropano (**18**), dado los antecedentes expuestos sería razonable suponer un comportamiento análogo, que llevaría a proponer tentativamente las configuraciones 6R,7R (L-*treo*) para el diastereoisómero mayoritario **60a** y 6R,7S (D-*eritro*) para el minoritario **60b**.

III.4. Reacciones de condensación entre aldehídos y nitroazúcares.

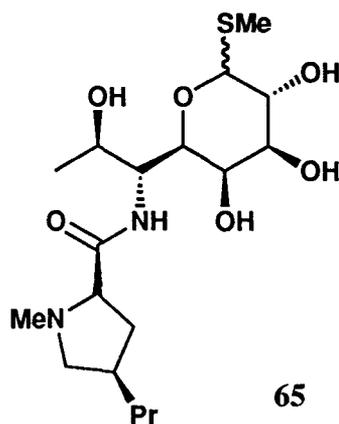
La segunda aproximación en el estudio de la aplicabilidad del procedimiento de reacción nitroaldólica promovida por CITBDMS en el campo de los azúcares ha consistido en el empleo de nitrocompuestos azucarados. Se han realizado dos tipos de experiencias:

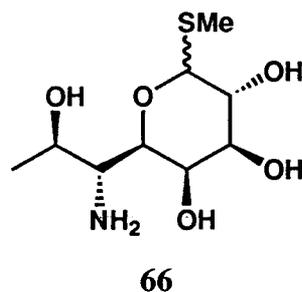
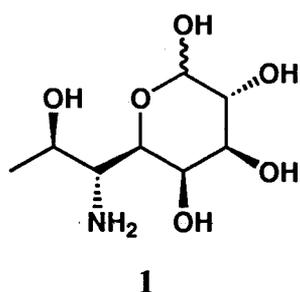
1^a) Condensación del nitroazúcar 6-desoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-6-nitro- α -D-*galacto*-hexoaldo-1,5-piranososa (64) con acetaldehído (35), que permite la síntesis de β -nitroalcoholes de interés por ser precursores de lincosamínidos (III.4.1).

2^a) Condensación entre un *aldehído*-azúcar y un nitroazúcar que lleva a la formación de un ($\omega \rightarrow \omega$)-C-disacárido.

III.4.1. Una nueva ruta de síntesis de lincosamínidos. Condensación de 6-desoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-6-nitro- α -D-*galacto*-hexoaldo-1,5-piranososa (64) con acetaldehído (37).

La lincomicina (65) es un antibiótico natural efectivo contra la mayoría de los agentes patógenos gram-positivos. Existen numerosas aproximaciones sintéticas a la porción azucarada de la lincomicina, la 1-tiometil-lincosamina (66), así como al azúcar libre lincosamina (1) y sus correspondientes diastereoisómeros.

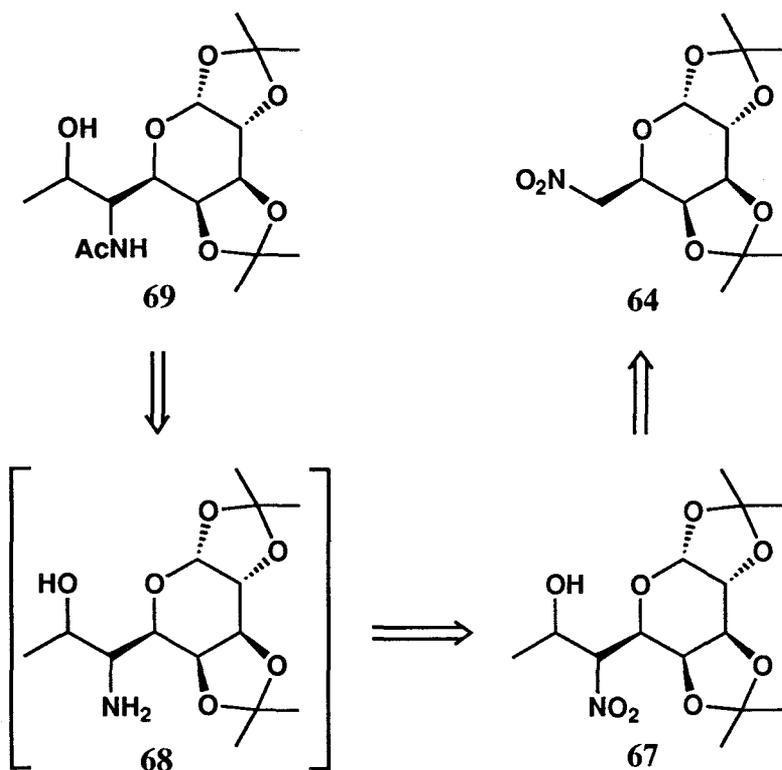




Aunque existen algunos procedimientos recientes de síntesis totales que suponen un control sobre el transcurso estereoquímico en los centros quirales implicados⁷³, la mayoría de los procedimientos descritos parten del fragmento de galactosa, que es objeto de una serie de transformaciones para la introducción de dos átomos de carbono en C-6 y obtener el correspondiente fragmento de β-aminoalcohol⁷⁴⁻⁷⁶. Si bien estos procesos requieren la separación de estereoisómeros, tienen la ventaja sobre las síntesis totales de transcurrir en menos pasos y con mayores rendimientos globales. No obstante, no existen entre ellos muchos ejemplos del uso de la reacción nitroaldólica para alargar la cadena del fragmento de galactosa, a pesar de que este método supone un ahorro de etapas en la secuencia sintética. Esto puede ser debido a los problemas inherentes a las reacciones de Henry clásicas ya comentados, que llevan a resultados pobres previos a la separación de estereoisómeros tanto partiendo de un *aldehído-azúcar*⁷⁵ como de un nitroazúcar⁷⁶ adecuado.

El empleo de un procedimiento de reacción nitroaldólica eficaz como el desarrollado en esta investigación, potenciaría pues este tipo de síntesis clásicas y permitiría sacar partido de su gran simplicidad, tal como se observa en la retrosíntesis expuesta en el *Esquema 44*. La condensación del nitroazúcar *O*-protegido 6-desoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-6-nitro-α-*D*-galacto-hexoaldo-1,5-piranosas (**64**)⁷⁷ con acetaldehído (**37**), permite obtener los β-nitroalcoholes **67**, precursores inmediatos de los correspondientes lincosamínidos **68** (el proceso se ha completado en sólo dos pasos a partir del nitroazúcar **64**). Por otra parte la obtención de los *N*-acetil derivados **69**

permite la caracterización e identificación de los diferentes diastereoisómeros obtenidos por comparación con los datos existentes en la literatura⁷⁴.



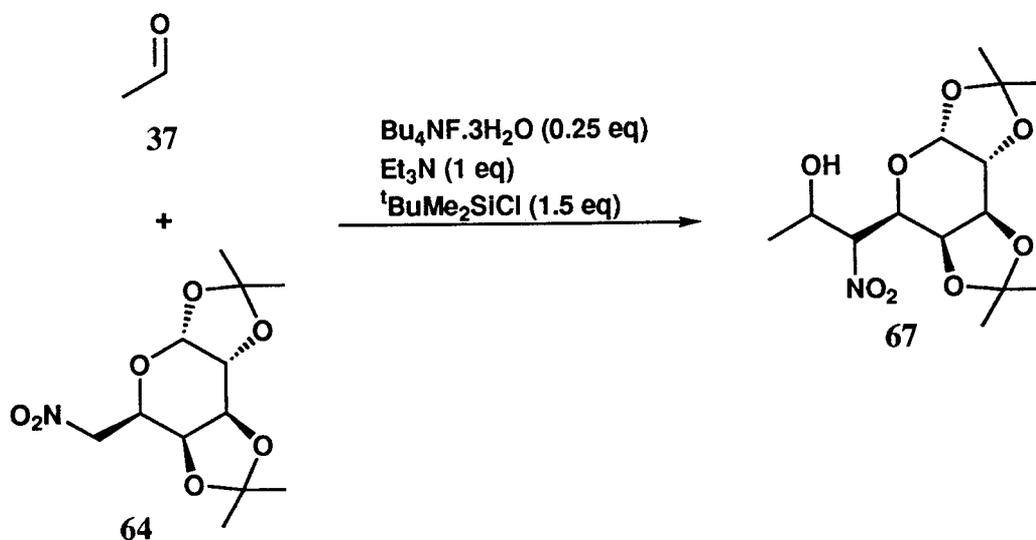
Esquema 44

III.4.1.1. Síntesis de 6,8-didesoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-6-nitro- α -D-galacto-oc- toaldo-1,5-piranososa (67).

La condensación entre acetaldehído (37) y el nitrocompuesto 64 se ha llevado a cabo empleando las *condiciones A* del procedimiento de condensación asistida por CITBDMS con ligeras modificaciones* (Esquema 45). Se detecta una vez más un 100%

* El nitrozúcar se añade disuelto en THF. Se añaden 4 eq de acetaldehído (37) al igual que en la condensación de este aldehído con 1,1-dietoxi-2-nitroetano (12) (Apartado III.2.).

de conversión a los 5 min de reacción, obteniéndose el β -nitroalcohol **67** como mezcla de los cuatro posibles diastereoisómeros (**67a/67b/67c/67d**, 17/26/31/26). El rendimiento global de **67** tras purificación mediante cromatografía en columna es del 90%, consiguiéndose además la separación de los diastereoisómeros **67a/67b** (60/40, 23%), **67c** (27%) y **67d** (19%).

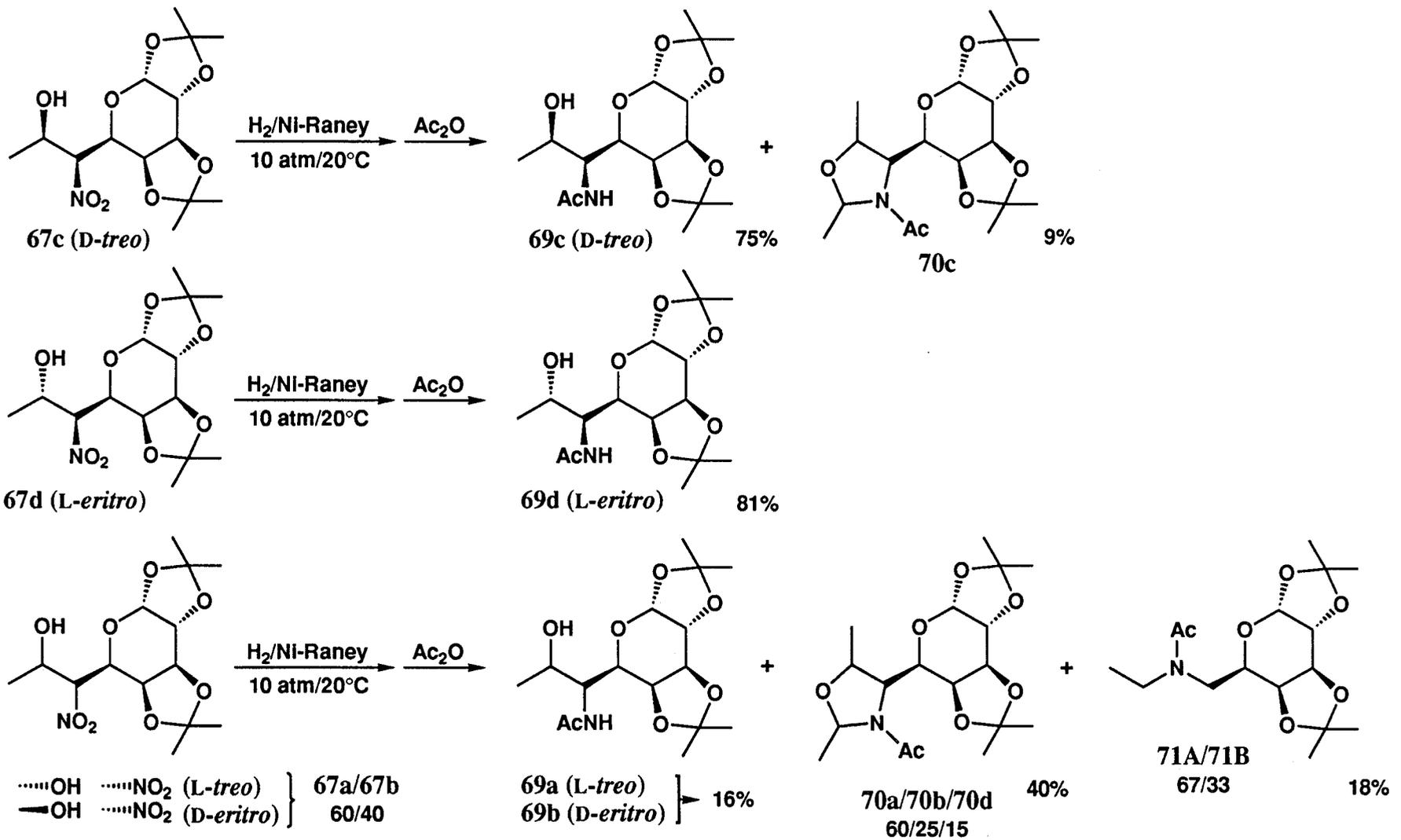


Esquema 45

III.4.1.2. Reducción y *N*-acetilación de los β -nitroalcoholes **67a,b**, **67c** y **67d**.

El siguiente paso ha consistido en la reducción de los diferentes diastereoisómeros de **67** aislados, mediante hidrogenación en presencia de Ni-Raney (10 atm H₂/20°C/25 h), y posterior *N*-acetilación (Ac₂O/MeOH) del crudo resultante.

Tal como se muestra en el Esquema 46, cuando se parte de los β -nitroalcoholes **67c** y **67d** puros se obtienen los correspondientes *N*-acetil-lincosamínidos **69c** (75%) y **69d** (81%), detectándose en el caso de la reducción de **67c** la aparición de la 2-metil-2-oxazolidina **70c** como producto minoritario (9%). Las constantes físicas y espectroscópicas de los compuestos **69c** y **69d** indican, según los datos disponibles en la



Esquema 46

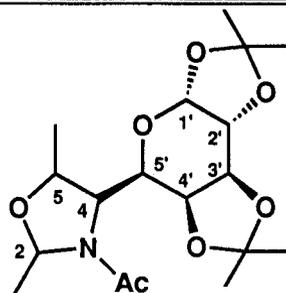
literatura⁷⁴, las configuraciones *D-treo* (6*S*,7*R*) para **69c** y *L-eritro* (6*S*,7*S*) para **69d**. Esto supone las configuraciones *D-treo* de **67c** y *L-eritro* de **67d**. En cuanto a la estructura del compuesto **70c** ha sido establecida en base a sus datos analíticos y espectroscópicos (*Tabla 18 y 19*), que no permiten sin embargo la determinación de la estereoquímica en los centros C-2, C-4 y C-5.

Por otra parte, cuando se lleva a cabo la hidrogenación de la mezcla **67a/67b**, que deben poseer configuraciones *L-treo* y *D-eritro*, los correspondientes *N*-acetil-lincosamínidos [**69a** (*L-treo*) y **69b** (*D-eritro*)] se obtienen como productos minoritarios. En este caso los productos mayoritarios resultan ser la *N*-acetil-4-(1',2':3',4'-di-*O*-isopropilidén- α -*D-galacto*-hexoaldo-1',5'-piranosil)-2,5-dimetil-2-oxazolidina(**70**)(40%), obtenida como mezcla de tres estereoisómeros (**70a/70b/70d**, 60/30/10) y la 6-(*N,N*-acetil-etilamin)-6-desoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén- α -*D-galacto*-hexoaldo-1,5-pi-ranosa (**71**) (18%), obtenida como mezcla de dos isómeros geométricos *E/Z* (relativos al grupo acetilo) (**71A/71B**, 67/33). La estructura de **71** ha sido igualmente establecida en base a sus datos analíticos y espectroscópicos (*Tabla 20*).

Los bajos rendimientos obtenidos en la síntesis de los *N*-acetil-lincosamínidos **69a** y **69b** mediante hidrogenación de **67a,b**, así como la formación de los compuestos del tipo **70** y **71** puede explicarse según se indica en el *Esquema 47*. Si se admite la posible reversión de la reacción nitroaldólica en el medio de reacción, los β -nitroalcoholes **67** regenerarían en una cierta extensión el nitrozúcar **64** y acetaldehído (**37**). El compuesto **64** podría por hidrogenación originar el correspondiente 6-amino derivado **72**, que se encontraría en presencia del acetaldehído (**37**) regenerado en la retroaldolización, en las condiciones descritas para la aminación reductiva de aldehídos y cetonas (H_2 /catalizador metálico)^{78,79}, formándose la α -hidroxilamina [**73**] y/o la imina [**74**]. La hidrogenólisis ([**73**]) o hidrogenación ([**74**]) de estas especies llevaría a la obtención de la amina secundaria **75** y tras *N*-acetilación de la misma al compuesto **71**. La formación de este tipo de productos se ha observado con anterioridad en reacciones de hidrogenación catalítica de β -nitroalcoholes que contienen restos de azúcar⁸⁰.

Por otra parte, también el β -aminoalcohol **68**, formado por reducción del β -ni-

Tabla 18. Datos^a espectroscópicos de ¹H-RMN de los compuestos 70a-d.

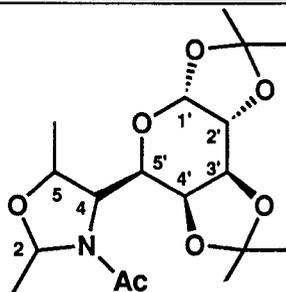


Compuesto	H-1'	H-2'	H-3'	H-4'	H-5'	H-2	H-4	H-5	CH ₃ -C ²	CH ₃ -C ⁵	(CH ₃) ₂ C	CH ₃ CO	
70a	5.51 d	4.2-4.3 m	4.62 dd	4.25 d	3.79 d	5.44 c	3.69 d	4.52 c	1.40 d	1.14 d	1.32 s, 1.33 s	2.25 s	
70b	5.54 d					3.84 dd	5.34 c	3.98 d	3.96 c	1.41 d	1.44 d	1.46 s, 1.52 s	2.06 s
70d	5.55 m			4.60 d	4.37 d			5.38 m		1.50 d	1.31 d	1.58 s	
70c	5.54 d	4.33 dd	4.63 dd	4.24 dd	3.71 dd	5.45 c	3.92 dd	4.28 c	1.46 d	1.21 d	1.31 s, 1.34 s 1.45 s, 1.50 s	2.13 s	

Compuesto	J _{1',2'}	J _{2',3'}	J _{3',4'}	J _{4',5'}	J _{5',4}	J _{4,5}	J _{2,Me}	J _{5,Me}
70a	4.7	2.0	7.9	0	9.8	0	5.3	6.5
70b	5.0	2.0	7.8	1.5	10.1	0	5.3	6.5
70d			7.0				5.6	6.5
70c	5.2	2.4	7.8	1.8	10.0	0	5.3	6.4

a) Espectro realizado en CDCl₃; valores de δ en ppm referidos al TMS; valores de J en Hz.

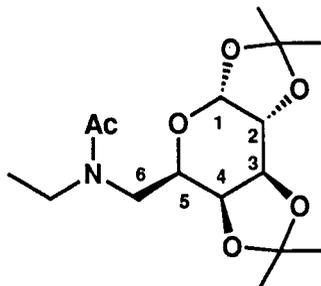
Tabla 19. Datos^a espectroscópicos de ¹³C-RMN de los compuestos 70a-d.



Compuesto	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	C-2	C-4	C-5	CH ₃ -C ²	CH ₃ -C ⁵	(CH ₃) ₂ C	(CH ₃) ₂ C	CH ₃ CO	C=O
70a	96.4	69.6	◁ 70.8, 71.0 ▷		66.9	84.7	62.2	74.7	21.7	17.4	25.0	108.8, 109.2	23.9	171.4
70b	96.8		◁ 70.4, 70.6 ▷		64.6	85.6	59.4	77.0	22.4	14.9	25.7	108.7	24.0	
70d	96.0				66.4	85.6	62.7		22.6	19.7	25.8	108.9	24.9	
											26.0			
70c	96.4	69.9	◁—71.0—▷		68.1	84.8	62.2	74.2	20.9	18.4	24.5, 24.7	108.6, 109.5	23.0	170.5
											25.6, 26.0			

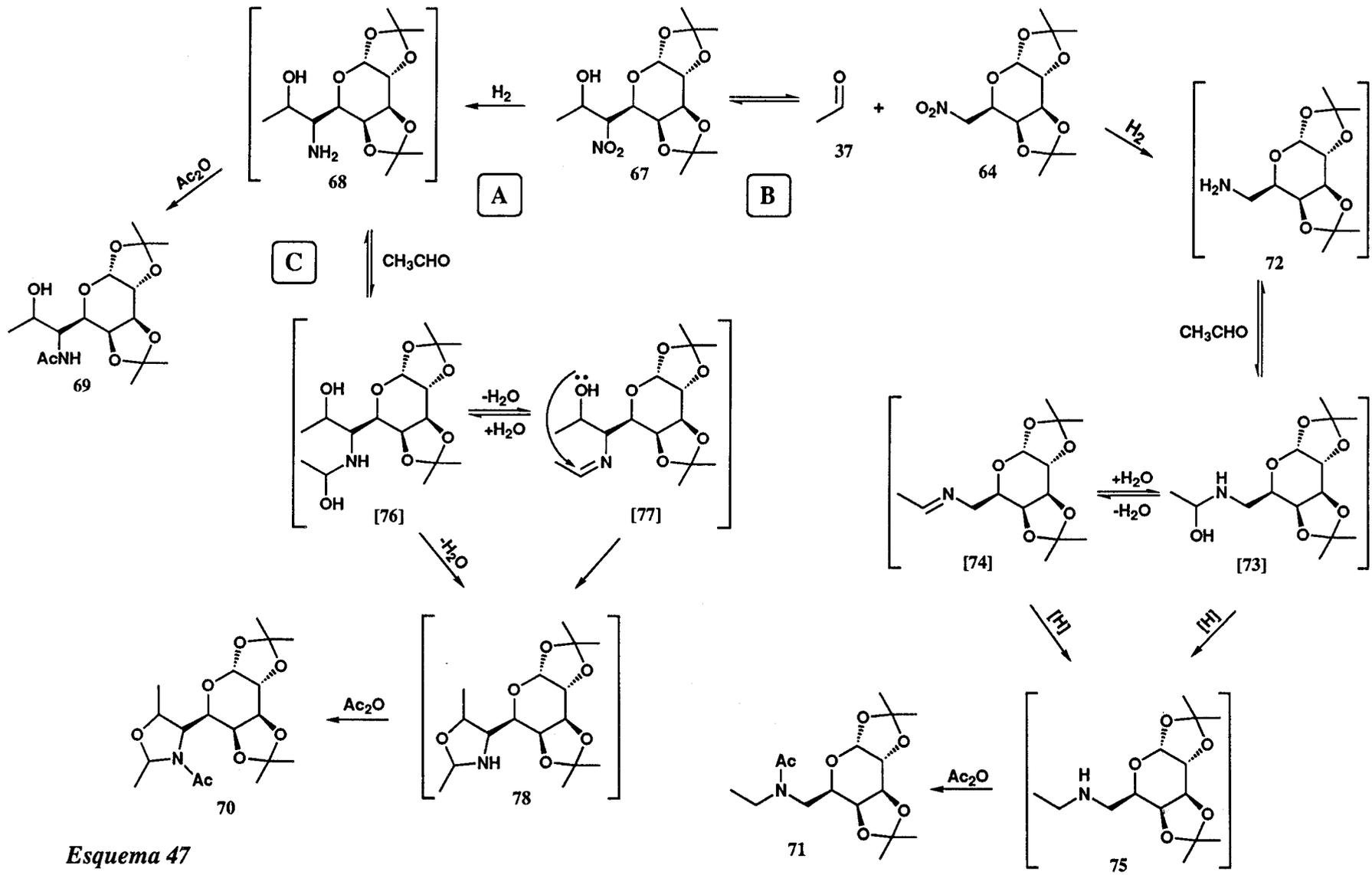
a) Espectro realizado en CDCl₃; valores de δ en ppm referidos al TMS.

Tabla 20. Datos^a espectroscópicos de ¹H-RMN y ¹³C-RMN de los compuestos 71A,B.



Compuesto	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'	H-7	H-7'	CH ₃	(CH ₃) ₂ C	CH ₃ CO
71A	5.48 d	4.26 dd	4.57 dd	4.25 dd	4.13 ddd	3.07 dd	3.83 dd	← 3.44 c →		1.17 t	1.30 s, 1.34 s 1.46 s, 1.47 s	2.09 s
71A	5.51 d	4.31 dd	4.62 dd	4.15 dd	3.90 ddd	3.42 dd	3.55 dd	3.29 dc	3.54 dc	1.13 t	1.32 s, 1.34 s 1.46 s, 1.49 s	2.13 s
Compuesto	J _{1,2}	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}	J _{5,6}	J _{5,6'}	J _{6,6'}	J _{7,Me}	J _{7',Me}	J _{7,7'}		
71A	4.9	2.3	7.9	1.4	8.6	3.0	14.0	7.1	7.1	0		
71B	5.0	2.3	7.9	1.8	5.3	7.6	15.2	7.0	7.0	13.7		
Compuesto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	(CH ₃) ₂ C	(CH ₃) ₂ C	CH ₃ CO	C=O
71A	96.2	70.5	70.7	71.7	66.6	46.9	45.2	13.9	24.2, 24.3	108.5	21.1	170.4
71A	96.2	70.3	70.7	71.2	65.8	48.2	40.8	12.5	24.7, 25.0 25.9	108.6 109.1	21.7	170.9

a) Espectro realizado en CDCl₃; valores de δ en ppm referidos al TMS; valores de J en Hz.



Esquema 47

troalcohol **67**, puede reaccionar con el acetaldehído (**37**) presente en el medio para generar las correspondientes α -hidroxilamina [**76**] y/o la imina [**77**]. El ataque nucleófilo del oxígeno hidroxílico sobre el carbono deficiente en electrones situado en posición α al átomo de nitrógeno llevaría a la formación de la 2-metil-2-oxazolidina **78**, y a partir de ella los correspondientes *N*-acetil derivados de tipo **70**, cuya formación no ha sido previamente observada en este tipo de reacciones.

El hecho de que se formen preferentemente los *N*-acetil-lincosamínidos de tipo **69** o los productos procedentes de la aminación reductiva **70** y **71**, debe depender fundamentalmente de la relación existente entre las velocidades de reacción de las secuencias A, B y C (*Esquema 47*). En el caso de **67c** y **67d** la velocidad de la reducción del β -nitroalcohol para originar el β -aminoalcohol de tipo **68** (ruta A) debe ser mucho mayor que las velocidades de las rutas B (retroaldolización) y C, por lo que tras la *N*-acetilación se obtienen como productos mayoritarios de la reacción (único en el caso de **67d**) los *N*-acetil-lincosamínidos **69c** y **69d**. En la reducción de **67a,b** en cambio, la velocidad de las secuencias B y C debe ser comparable con la de A; esto llevaría por una parte a la formación del compuesto **71** y por otra, a la relativamente rápida reacción del β -aminoalcohol **68** con acetaldehído (**37**) que lleva finalmente a la formación de **70**. También en la reducción de **67c** se pone de manifiesto la existencia de estas reacciones secundarias que llevan a la formación, aunque de forma minoritaria, de **70c**.

En la formación de los compuestos **70a**, **70b** y **70d** (a partir de **67a,b**) y **70c** (a partir de **67c**) no se afectan los centros quirales C-6 y C-7 (según el camino de reacción expuesto en el *Esquema 47*), por lo que podría pensarse que estos centros conservarían la configuración original en las 2-oxazolidinas finales (C-4 y C-5). No obstante, dado que existen varios equilibrios conectados en última instancia a la retroaldolización, que tras ciclar se crea un nuevo centro quiral (C-2), y que existe la posibilidad de formación de isómeros geométricos debidos al grupo *N*-acetilo, no es posible establecer con los datos disponibles la configuración absoluta de los compuestos **70a-d**.

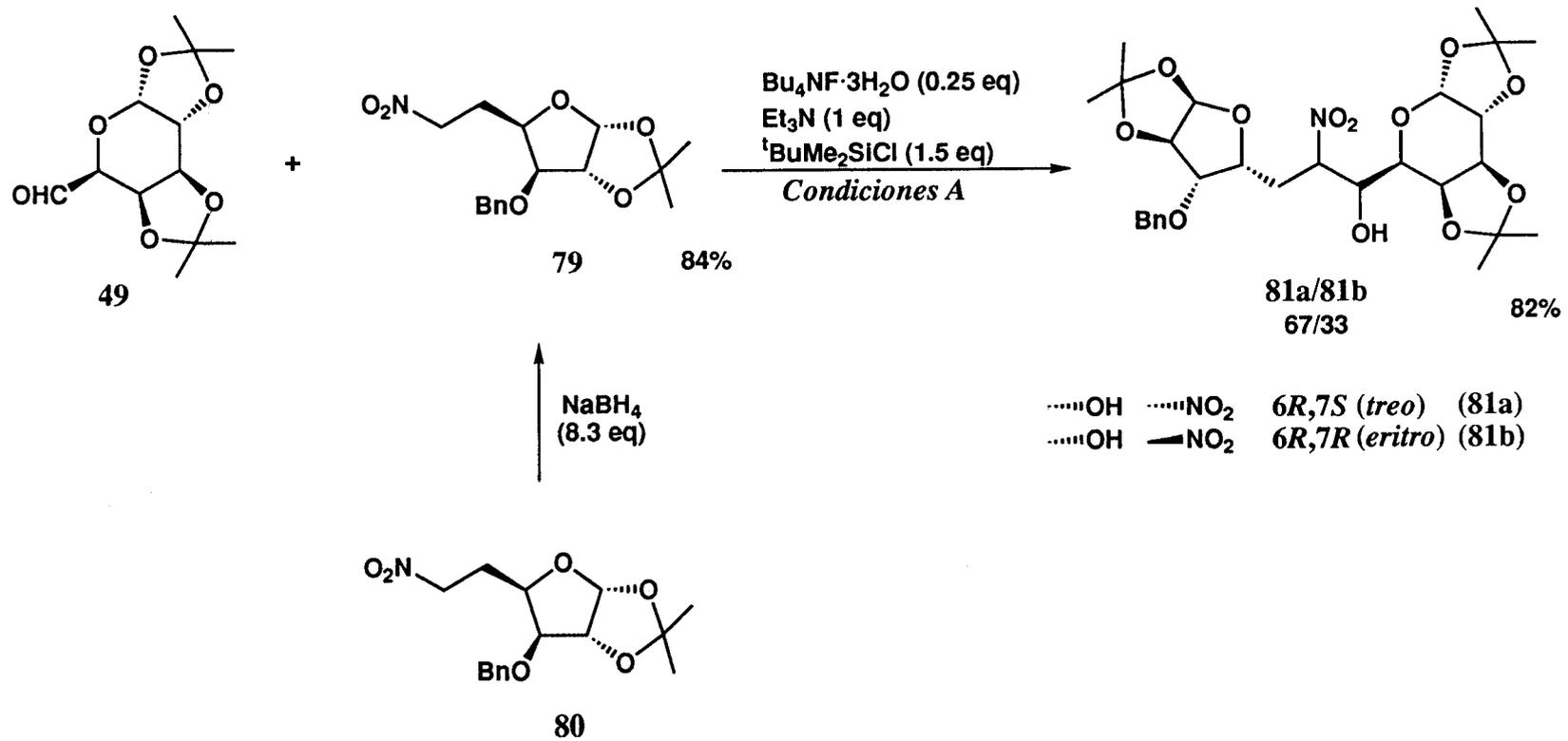
III.4.2. Síntesis de un nuevo ($\omega \rightarrow \omega$)-C-disacárido. Condensación de 1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén- α -D-*galacto*-hexodialdo-1,5-piranososa (49) con 3-*O*-bencil-5,6-didesoxi-1,2-*O*-isopropilidén-6-nitro- α -D-*xilo*-aldohexo-1,4-furanosa (79).

La condensación nitroaldólica entre dos monosacáridos que incorporen respectivamente las funciones nitro y aldehídica constituye una vía para la obtención de disacáridos^{12-14,16,25}. En estos casos la unión entre los fragmentos de monosacáridos se realiza mediante un enlace carbono-carbono, tratándose por tanto de C-disacáridos. Si el aldehído es una aldosa de cadena abierta, se obtienen C-disacáridos enlazados de forma (1 \rightarrow 1) a ($\omega \rightarrow$ 1), dependiendo de la posición del grupo nitro en el nitrozúcar. Si se parte en cambio de ω -aldehído-azúcares (es decir dialdosas en forma hemiacetálica con un grupo aldehído en el extremo terminal), se obtienen (1 $\rightarrow\omega$)- a ($\omega \rightarrow \omega$)-C-disacáridos.

Como ejemplo de la utilidad del procedimiento de reacción promovida por CITBDMS en este tipo de aplicación de la reacción nitroaldólica se ha llevado a cabo la condensación del *aldehído*-azúcar 1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén- α -D-*galacto*-hexodialdo-1,5-piranososa (49) con el nitrozúcar 3-*O*-bencil-5,6-didesoxi-1,2-*O*-isopropilidén-6-nitro- α -D-*xilo*-aldohexo-1,4-furanosa (49) (*Esquema 48*).

El nitrozúcar de partida 79 se obtiene por tratamiento del 5-*O*-acetil-*xilo*-derivado 80 con BH_4Na en las condiciones descritas en la literatura para este tipo de reacciones¹⁴. La condensación se realiza según las condiciones detalladas en el *Esquema 48*, obteniéndose el ($\omega \rightarrow \omega$)-C-disacárido 7,8-didesoxi-8-(3'-*O*-bencil-1',2'-*O*-isopropilidén- α -D-*xilo*-pentoaldo-1',4'-furanosil)-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-7-nitro- α -D-*galacto*-octoaldo-1,5-piranososa (81) con un 95% de conversión (2 h de reacción), como mezcla de dos diastereoisómeros (81a/81b, 63/37). Tras purificación mediante cromatografía en columna se consigue la separación de los diastereoisómeros 81a (43%) y 81b (25%), y un buen rendimiento global del 82%.

Muestras cristalinas obtenidas a partir del diastereoisómero minoritario 81b han permitido realizar un estudio de difracción de rayos X⁶⁸. Tal como se observa en la



Esquema 48

Figura 14, el compuesto **81b** presenta una configuración absoluta *6R,7R-eritro*, para los centros CH(OH)-CH(NO₂) implicados en la reacción nitroaldólica. Se observa además que la unidad de cristalización incorpora una molécula de H₂O. Los anillos de xilosa y galactosa adoptan respectivamente conformaciones tipo "sobre" y "bote torcido".

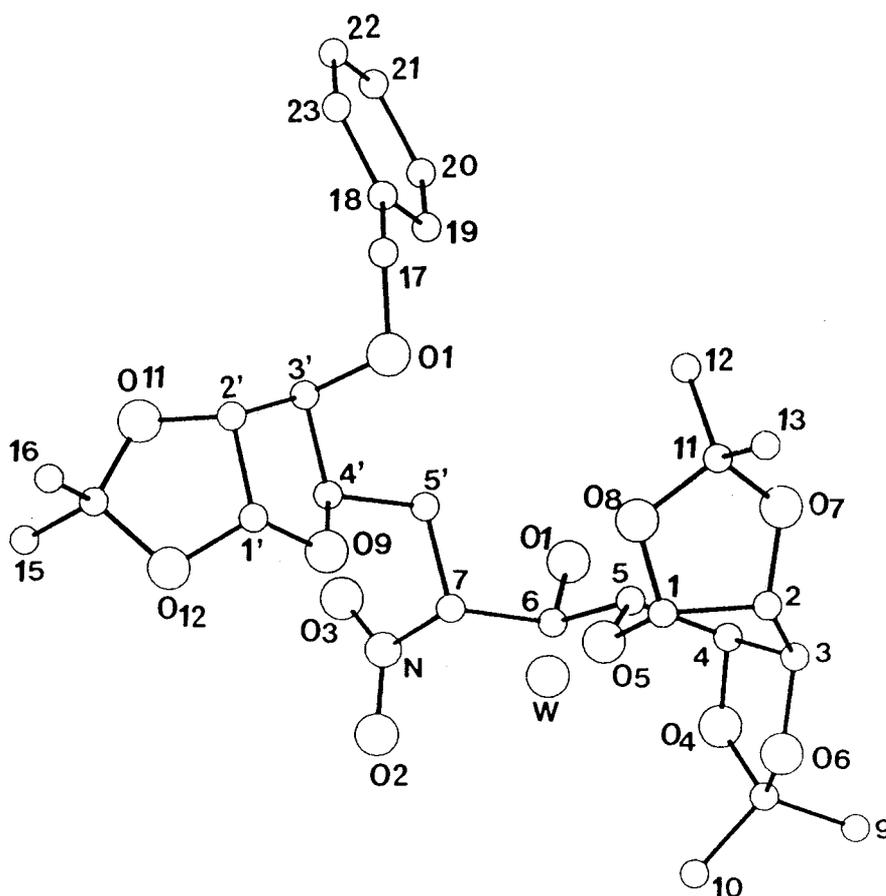
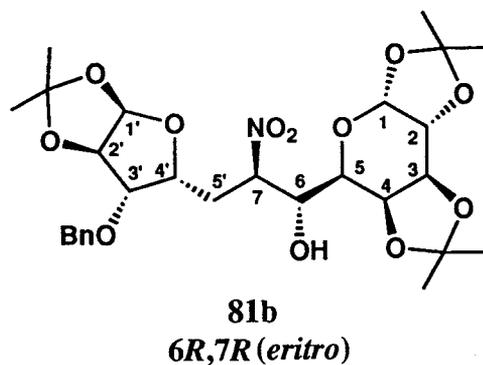


Figura 14

La configuración $6R$ es la esperada para el ataque del nitroazúcar por la cara *re* del carbonilo en la conformación preferida según el modelo de Felkin-Ahn⁶⁹. Este hecho unido a lo anteriormente discutido para las reacciones de *aldehído*-azúcares (Apartado III.3.4) lleva a proponer el mismo tipo de ataque para la formación del diastereoisómero mayoritario **81a**, que debería poseer por tanto la misma configuración *R* en C-6, diferenciándose en la configuración en el centro C-7. La configuración absoluta propuesta para **81a** sería pues $6R,7S$ -*treo*.

Por otra parte, el hecho de que la configuración absoluta del compuesto **81b** sea $6R,7R$ indica que el diastereoisómero minoritario de la reacción es *eritro* y cumple el modelo de Felkin-Ahn, apoyando por tanto lo argumentado al respecto en el Apartado III.3.4 sobre la estereoquímica de las condensaciones entre *aldehído*-azúcares y nitrocompuestos.

IV. Parte experimental

IV.1. Métodos generales.

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

Para el trabajo en atmósfera inerte se ha utilizado N₂ comercial calidad "U", y Ar comercial calidad "N-48".

Las hidrogenaciones se han llevado a cabo en un reactor de presión de sobremesa *Parr*, empleando H₂ comercial calidad "N-50".

Las ozonolisis se han realizado empleando un generador de ozono *Fischer 502* alimentado por O₂ comercial calidad "N-50".

El seguimiento de las reacciones se ha realizado por control cualitativo mediante cromatografía sobre capa fina (c.c.f.) y/o control por ¹H-RMN en CDCl₃ de muestras tomadas de la mezcla de reacción a determinados tiempos y congeladas inmediatamente en aire líquido. Para la c.c.f. se emplearon cromatoplatos comerciales *Merck 60 F₂₅₄* y la detección de las sustancias se realizó por exposición de los cromatoplatos a una fuente de luz UV ($\lambda = 254$ nm), y por revelado con H₂SO₄ al 50%, vapores de yodo o revelador de anisaldehído (450 mL de EtOH al 96%, 25 mL de anisaldehído, 25 mL de H₂SO₄, y 1 mL de AcOH).

Las purificaciones de los compuestos obtenidos se han llevado a cabo mediante las siguientes técnicas:

a) Destilación en un horno de bolas *Büchi GKR 51* adaptado a una bomba de vacío de doble etapa *Edwards E2M5*. Los puntos de ebullición se han descrito midiendo la temperatura del baño de aire, y midiendo la presión en el sistema mediante una unidad *Edwards Pirani 501* adaptada a un cabezal de medida *Edwards PRE 10K*. b) Croma-

tografía en columna empleando como relleno silica-gel *Merck 60* (tamaño de poro 0.063-0.200 nm/70-230 mesh ASTM) y eluyendo por gravedad (en algunos casos ayudada por una ligera presión). c) Cristalizaciones a partir de disolventes adecuados.

La **determinación de las proporciones en las mezclas de estereoisómeros** se han realizado mediante integración de determinadas señales en los espectros de ^1H -RMN, complementada en algunos casos por los valores de las intensidades relativas de las señales del espectro de ^{13}C -RMN.

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

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

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

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

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

intensidades relativas de las bandas según las siguientes abreviaturas: a (ancha), d (débil), m (media), f (fuerte) y F (muy fuerte).

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (^1H -RMN) se han registrado en espectrómetros *Varian XL 200* (200 MHz), *Bruker AC 200* (200 MHz), *Bruker AMX 300* (300 MHz) y *Bruker AMX 500* (500 MHz). Se han usado disoluciones en CDCl_3 . El disolvente se ha utilizado en el estado suministrado por las casas comerciales, o bidestilado sobre P_2O_5 y K_2CO_3 (en el caso de los espectros de los ésteres nitrónicos de trialquilsililo y en algunos β -nitroalcoholes para observar el acoplamiento CH-OH). La asignación de las señales se ha completado mediante la realización de irradiaciones, experimentos de doble dimensión protón-protón (COSY), o por adición de D_2O en protones intercambiables por deuterio. Los valores de los desplazamientos químicos (δ) se dan en p.p.m. usando el tetrametilsilano (TMS) como referencia interna (excepto en el caso de los espectros realizados en CDCl_3 bidestilado en los que se usa el propio disolvente como referencia); los valores de las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hz. Las abreviaturas empleadas para indicar la multiplicidad de las señales son: s (singulete), d (doblete), t (triplete), c (cuartete) y m (multiplete).

Los espectros de resonancia magnética nuclear de carbono-13 (^{13}C -RMN) se han registrado a 50.3, 75.5 o 125.5 MHz, en los mismos espectrómetros indicados para los de ^1H -RMN. Asimismo, se han usado disoluciones en CDCl_3 y TMS como referencia interna. Para la interpretación de algunas señales se registraron espectros acoplados y parcialmente desacoplados, se realizaron experimentos de correlación heteronuclear carbono-protón (XHCORR) y se emplearon las técnicas de "off resonance", APT y DEPT.

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

Los espectros de masa (EM) se han realizado en un espectrómetro *Kratos MS-80*

RFA y se han empleado como complemento a la caracterización de los compuestos. Las muestras se introdujeron mediante una sonda de sólidos calentada de 30 a 280°C. La temperatura de la fuente de ionización fue de 150 a 250°C, según las experiencias realizadas, que fueron las siguientes:

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

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

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

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

IV.2. Materias primas.

IV.2.1. Productos comerciales.

Se han empleado los siguientes:

Acetaldehído (*Merck*)

Aceto acetato de metilo (*Merck*)

Acido nicotínico (*Merck*)

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

Alúmina básica (actividad I) (*Merck*)

Anhídrido acético (*Panreac*)

Azida sódica (*Merck*)

Benzaldehído (*Merck*)

Borohidruro sódico (*Merck*)

Bromuro de bencilo (*Merck*)

n-Butil-litio (*Merck*)

Ciclohexanocarbaldehído (*Merck*)

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

Cloruro de tosilo (*Merck*)

Cloruro de trimetilsililo (*Merck*)

Cloruro de zinc (*Panreac*)

Diisopropilamina (*Merck*)

N,N-Dimetilanilina (*Merck*)

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

Fluoruro de tetrabutilamonio trihidrato (*Merck*)

Fluoruro potásico (*Merck*)

D-Galactosa (*Merck*)

n-Hexanal (*Sigma*)

n-Heptanal (*Merck*)

Hidruro de aluminio y litio (*Merck*)
Hidruro de aluminio y litio (disolución 1 M en éter) (*Aldrich*)
Hidruro sódico (*Merck*)
Imidazol (*Merck*)
Ioduro de tetrabutilamonio (*Merck*)
Ioduro sódico (*Panreac*)
Isobutiraldehído (*Merck*)
2,6-Lutidina (*Merck*)
D-Manitol (*Merck*)
Metaperyodato sódico (*Panreac*)
2-Metoxipropeno (*Fluka*)
p-Metoxibenzaldehído (*Merck*)
Niquel-Raney (*Aldrich*)
p-Nitrobenzaldehído (*Merck*)
Nitroetano (*Merck*)
Nitrometano (*Merck*)
1-Nitropropano (*Merck*)
2-Nitropropano (*Merck*)
Ortoformiato de etilo (*Merck*)
Oxido de cromo (VI) (*Merck*)
Resina de intercambio amberlita IR-120 (H⁺) (*BDH*)
Silica-gel 60 (60-200 nm) (*Merck*)
Trietilamina (*Merck*)
Trifenilfosfina (*Merck*)
Triflato de *terc*-butildimetilsililo (*Aldrich*)

IV.2.2. Reactivos y disolventes.

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

- **Eter y hexano:**

Se han usado siempre destilados sobre Na.

- **CH₂Cl₂, CHCl₃ y CDCl₃ secos:**

Se han obtenido mediante destilaciones sucesivas sobre P₂O₅ y K₂CO₃, y se han utilizado recién purificados.

- **THF:**

Se ha purificado mediante reflujo sobre LiAlH₄ (1 h) y posterior destilación en atmósfera inerte.

- **Benceno:**

Se ha usado siempre destilado sobre Na.

- **ZnCl₂:**

El ZnCl₂ se ha secado fundiéndolo en cápsula de porcelana, y se ha utilizado finamente granulado.

- **Me₃SiCl:**

El Me₃SiCl comercial se ha destilado en atmósfera inerte sobre *N,N*-dimetilanilina (20% en moles), y se ha utilizado inmediatamente.

- **Bu₄NF·3H₂O:**

El Bu₄NF·3H₂O comercial se ha utilizado previo tratamiento a 20°C/1 Torr durante 30 min.

- **Bu₄NF:^{35c}**

Se ha obtenido por tratamiento a vacío de Bu₄NF·3H₂O comercial (90°C/0.04 mbar) durante 6 h (para 1.25 mmol).

- **Ni-Raney:**

El Ni-Raney comercial se ha activado lavando con H₂O hasta pH 6, y luego con EtOH o MeOH. Se ha empleado siempre recién activado.

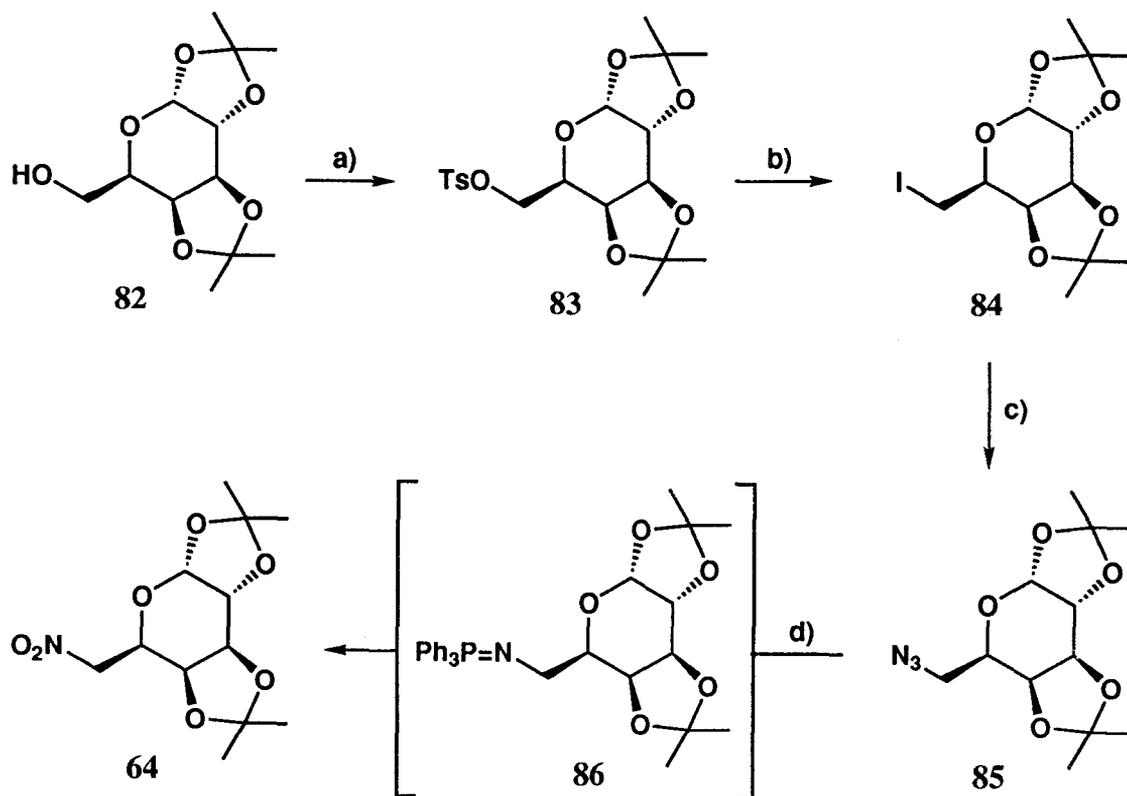
Los siguientes reactivos se han preparado según procedimientos de la literatura:

- Clorhidrato de iminoacetato de etilo [HCl·HN=C(OEt)CH₃⁸¹]
- Dicromato de nicotinio⁸²
- LiN₃⁸³

IV.2.3. Sustancias de partida.

- 6-Desoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-6-nitro- α -D-galacto-hexoaldo-1,5-piranososa (64).

Se ha sintetizado según la siguiente ruta:



Esquema 49

a) 1,2:3,4-Di-*O*-isopropilidén-6-*O*-tosil- α -D-*galacto*-hexoaldo-1,5-piranososa (83):

A una disolución agitada de 1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén- α -D-*galacto*-hexoaldo-1,5-piranososa⁸⁴ (82) (14.5 g, 55.8 mmol) en piridina (260 mL), se añade cloruro de tosilo (17.6 g, 92.3 mmol). Se mantiene la agitación a t.a. durante 20 h y se vierte entonces la mezcla sobre H₂O-hielo (2 L). Tras filtrar, se disuelve el sólido obtenido en AcOEt (260 mL), se lava la disolución con H₂O (3 x 25 mL), y se seca la fase orgánica (MgSO₄). Tras evaporar el disolvente se obtiene el tosil derivado 83 (21.5 g, 93%), que posee constantes físicas idénticas a las de la literatura⁸⁵.

b) 6-Desoxi-6-iodo-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén- α -D-*galacto*-hexoaldo-1,5-piranososa (84):

A una disolución agitada del compuesto 83 (5 g, 12 mmol) en DMF (23 mL), se añade NaI (5.7 g, 38 mmol). La mezcla se calienta a 135°C y se continúa la agitación durante 2 h. Se elimina entonces la DMF (30-60°C/1 Torr) y se disuelve el residuo en AcOEt (600 mL). Se lava la disolución con H₂O (5 x 100 mL), se seca la fase orgánica (MgSO₄) y se evapora el disolvente obteniéndose el iodo derivado 84 (4.36 g, 98%), cuyas constantes físicas son idénticas a las de la literatura^{85,86}.

c) 6-Azido-6-desoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén- α -D-*galacto*-hexoaldo-1,5-piranososa (85)⁷⁷:

A una disolución agitada del compuesto 84 (2.3 g, 6 mmol) en DMF (5 mL), se añade LiN₃ (1.3 g, 26.5 mmol). La mezcla se calienta a 120°C y se continúa la agitación durante 24 h. Se elimina entonces la DMF (30-60°C/1 Torr) y se disuelve el residuo en CHCl₃ (400 mL). Se lava la disolución con H₂O (6 x 80 mL), se seca la fase orgánica (MgSO₄) y se evapora el disolvente, obteniéndose el azido derivado 85 (1.63 g, 92%).

d) 6-Desoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-6-nitro- α -D-*galacto*-hexoaldo-1,5-piranososa (64)⁷⁷:

A una disolución agitada del azido derivado 85 (370 mg, 1.3 mmol) en CH₂Cl₂ seco (0.5 mL), se añade en atmósfera inerte una disolución de Ph₃P (372 mg, 1.42

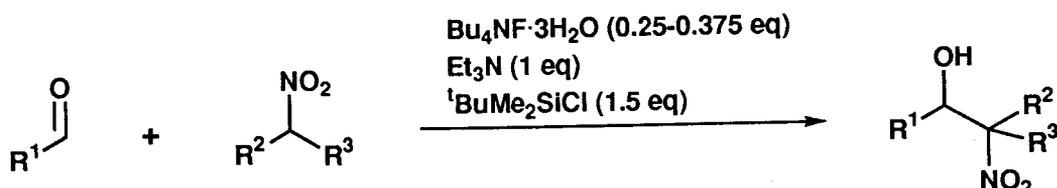
mmol) en CH₂Cl₂ seco (0.5 mL). Después de 5 h (se observa la total formación de la iminofosfina por c.c.f.), la mezcla de reacción se diluye añadiendo más CH₂Cl₂ (4 mL) y se añade gota a gota mediante tubo de transferencia, a una disolución saturada de O₃ (4.23 mmol) en CH₂Cl₂ (106 mL) enfriada a -78°C. Se deja evolucionar la mezcla hasta temperatura ambiente y se evapora el disolvente. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (éter/hexano, 1:3), obteniéndose el nitroazúcar **64** (0.21 g, 57%).

Se han preparado según procedimientos descritos en la literatura:

- **1,1-Dietoxi-2-nitroetano (12)**⁸⁷
- **Nitroacetato de metilo (52)**⁸⁸
- **1,2:3,4-Di-O-isopropilidén- α -D-galacto-hexoaldo-1,5-piranososa (82)**⁸⁴
- **1,2:3,4-Di-O-isopropilidén- α -D-galacto-hexodialdo-1,5-piranososa (49)**⁸²
- **2,3-O-Isopropilidén-D-gliceraldehído (51)**⁸⁹
- **3-O-Bencil-1,2-O-isopropilidén- α -D-xilo-pentodialdo-1,4-furanosa (50)**⁹⁰
- **5-O-Acetil-4-O-bencil-6-desoxi-1,2-di-O-isopropilidén-6-nitro- α -D-xilo-aldohexo-1,4-furanosa (87)**⁹¹

IV.3. Nuevas experiencias.

IV.3.1. Nuevo procedimiento de reacción nitroaldólica promovida por cloruro de *tert*-butildimetilsililo.



Esquema 50

Condiciones A:

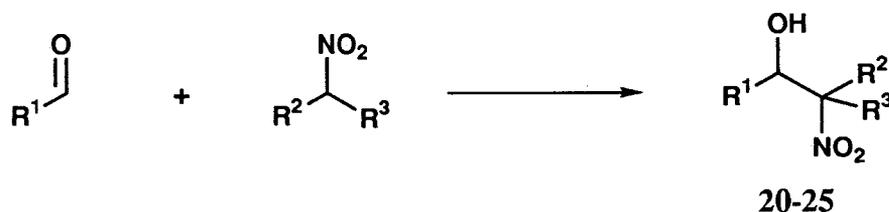
A una disolución agitada de $\text{Bu}_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (2 g, 6.25 mmol) en THF (25 mL) enfriada a 0°C se añaden, en el siguiente orden, el nitrocompuesto (25 mmol), el aldehído (25 mmol), Et_3N (3.5 mL, 25 mmol) y ${}^t\text{BuMe}_2\text{SiCl}$ (5.65 g, 37.5 mmol) en THF (25 mL). Se suspende el enfriamiento y se mantiene la agitación. Después de 2 h, o al detectar un 100% de conversión por ${}^1\text{H-RMN}$, la suspensión se filtra a vacío, el filtrado se vierte sobre una mezcla de éter/hexano, 1:3 (600 mL) y se lava con H_2O (2 x 50 mL). La fase orgánica se seca (MgSO_4), se evapora el disolvente, y el residuo resultante se purifica para obtener el correspondiente β -nitroalcohol.

Condiciones B:

A una disolución agitada de $\text{Bu}_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (2.96 g, 9.375 mmol) en THF (25 mL) enfriada a 0°C , se añaden en el siguiente orden, el nitrocompuesto (37.5 mmol), el aldehído (25 mmol), Et_3N (3.5 mL, 25 mmol) y ${}^t\text{BuMe}_2\text{SiCl}$ (5.65 g, 37.5 mmol) en THF (25 mL). Se prosigue como en las *condiciones A*, para obtener el correspondiente β -nitroalcohol.

IV.3.2. Reacciones de condensación entre aldehídos sencillos y nitrocompuestos simples y funcionalizados promovidas por CITBDMS.

IV.3.2.1. Síntesis de los β-nitroalcoholes 20-25.



Compuesto	R ¹	R ²	R ³
20	<i>n</i> -Pen	Me	H
21	<i>n</i> -Hex	Et	H
22	<i>n</i> -Hex	Me	Me
23	Ph	Me	H
24	Ph	Et	H
25	Ph	Me	Me

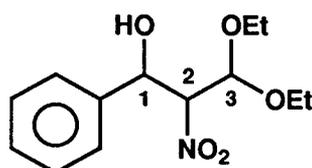
Esquema 51

Se sintetizaron siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado IV.3.1. utilizando las condiciones A y B. Los β-nitroalcoholes 20-25 se purificaron por destilación en horno de bolas, obteniéndose como mezclas de estereoisómeros *treo/eritro*. Los rendimientos, conversiones, proporciones de estereoisómeros y tiempos de reacción de estos compuestos se recogen en la *Tabla 1* (Apartado III.1.4) comparados con los datos de la literatura.

IV.3.2.2. Síntesis de los β -nitroalcoholes 13, 40-44.

Se han sintetizado siguiendo el procedimiento general (Apartado IV.3.1.). En todos los casos el tiempo de reacción es de 2 h y se obtiene el β -nitroalcohol como mezcla de estereoisómeros *treo/eritro*.

- Síntesis de 3,3-dietoxi-1-fenil-2-nitro-1-propanol (13).



13

La reacción se lleva a cabo siguiendo las condiciones *A*, detectándose un 66% de conversión. La purificación se realiza por destilación en horno de bolas, obteniéndose el β -nitroalcohol 13 con un 41% de rendimiento como mezcla de estereoisómeros *treo/eritro*, 13a/13b, 70/30. Mediante las condiciones *B*, la conversión es del 75% y el compuesto se obtiene con un 51% de rendimiento como mezcla de estereoisómeros *treo/eritro*, 13a/13b, 62/38.

P.e. 115°C/0.04 mbar.

Los datos espectroscópicos del compuesto 13 son los siguientes:

IR: ν_{\max} (pelic.): 3600-3400 cm^{-1} af (O-H), 2980 f (C-H), 1562 F (C-NO₂), 1370 f (C-NO₂), 1064 F (C-O), 700 f (Ph).

¹H-RMN y ¹³C-RMN: Ver *Tablas 4 y 5* respectivamente (Apartado III.2.1).

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 252 (3%), 224 (2), 206 (40), 189 (71), 177 (13), 117 (65), 105 (99), 77 (100).

EM (AR): m/z 252.1154 (obs.), 252.1236 (calc. para [M-OH]⁺, error = -0.0032%)

m/z 224.0905 (obs.), 224.0923 (calc. para $[M-OEt]^+$, error = -0.0008%)

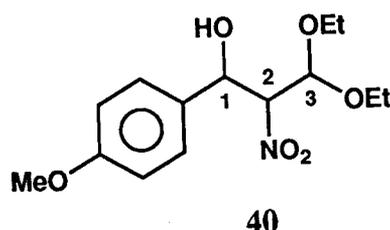
m/z 223.1338 (obs.), 223.1334 (calc. para $[M-NO_2]^+$, error = 0.0002%)

EM (FAB): m/z 292 (15%, $[M+Na]^+$), 270 (2, $[M+1]^+$), 118 (56), 104 (100).

EM (HRFAB): m/z 402.0329 (obs.), 402.0317 (calc. para $[M+Cs]^+$, error = 0.0003%)

m/z 354.0384 (obs.), 354.0380 (calc. para $[M+Rb]^+$, error = 0.0001%)

- Síntesis de 3,3-dietoxi-1-*p*-metoxifenil-2-nitro-1-propanol (**40**).



La reacción se lleva a cabo siguiendo las condiciones *A*. Se detecta una conversión del 24%, y la formación de los estereoisómeros *treo/eritro* en proporción **40a/40b**, 67/33. Los intentos de aislamiento del compuesto mediante destilación en horno de bolas o cromatografía en columna llevan a la descomposición parcial del mismo regenerando el aldehído y nitrocompuesto de partida, por lo que la identificación espectroscópica se ha llevado a cabo en fracciones enriquecidas en **40**.

Los datos espectroscópicos de **40** son los siguientes:

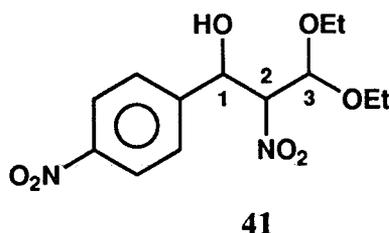
1H -RMN: Ver *Tabla 4* (Apartado **III.2.1**).

EM (FAB): m/z 322 (20%, $[M+Na]^+$), 299 (8, M^+)

EM (HRFAB): m/z 432.0413 (obs.), 432.0422 (calc. para $[M+Cs]^+$, error = -0.0002%)

m/z 384.0498 (obs.), 384.0486 (calc. para $[M+Rb]^+$, error = 0.0003%)

- Síntesis de 3,3-dietoxi-2-nitro-1-*p*-nitrofenil-1-propanol (41).



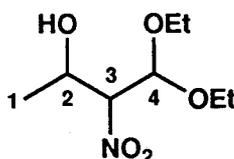
La reacción se lleva a cabo siguiendo las condiciones A, detectándose una conversión del 74%. y la formación de los estereoisómeros *treo*/*eritro* en proporción 41a/41b, 77/23. Los intentos de aislamiento del compuesto mediante destilación en horno de bolas o cromatografía en columna llevan a la descomposición parcial del mismo regenerando el aldehído y nitrocompuesto de partida, aunque permitieron la identificación los estereoisómeros en fracciones enriquecidas en fracciones enriquecidas en cada uno de ellos.

Los datos espectroscópicos de 41 son los siguientes:

¹H-RMN: Ver *Tabla 4* (Apartado III.2.1).

EM (FAB): *m/z* 337 (10%, [M+Na]⁺), 315 (2, [M+1]⁺)

- Síntesis de 4,4-dietoxi-3-nitro-2-butanol (42).



Se añaden en este caso 4 equivalentes de acetaldehído (el resto de los reactivos según las condiciones A), debido a la alta volatilidad de este reactivo (P.e. 21°C). La

conversión detectada es del 76%. La purificación se realiza por destilación en horno de bolas, obteniéndose el compuesto **42** con un rendimiento del 60% y una proporción *treoleritro*, **42a/42b**, 63/37. P.e. 65°C/0.08 mbar.

Los datos espectroscópicos de **42** son los siguientes:

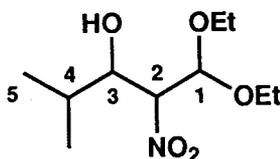
IR: ν_{\max} (pelic.) 3600-3400 cm^{-1} a (O-H), 2980 f (C-H), 1555 F y 1375 f (C-NO₂), 1090 F (C-O).

¹H-RMN y ¹³C-RMN: Ver *Tablas 4 y 5* respectivamente (Apartado **III.2.1**).

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 207 (1%, M⁺), 162 (3), 145 (11), 118 (78), 103 (90), 87 (12), 75 (65), 47 (100).

EM (AR): m/z 162.0757 (obs.), 162.0766 (calc. para [M-OEt]⁺, error = -0.0005%).

- **Síntesis de 1,1-dietoxi-4-metil-2-nitro-3-pentanol (43).**



43

La reacción se lleva a cabo siguiendo las condiciones *A*, detectándose una conversión del 58%. La purificación se realiza por destilación en horno de bolas, obteniéndose el compuesto **43** con un rendimiento del 39% y una proporción *treoleritro*, **43a/43b**, 82/18. P.e. 70°C/0.15 mbar.

Los datos espectroscópicos de **43** son los siguientes:

IR: ν_{\max} (pelic.) 3650-3500 cm^{-1} a (O-H), 2976 m (C-H), 1553 f y 1373 f (C-NO₂), 1090 F (C-O).

¹H-RMN y ¹³C-RMN: Ver *Tablas 4 y 5* respectivamente (Apartado **III.2.1**).

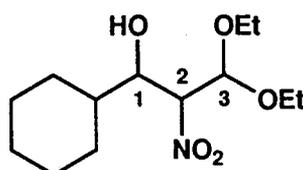
EM (IE): m/z (intensidad relativa): 235 (1%, M^+), 221 (2), 189 (2), 146 (13), 118 (60), 103 (100), 75 (47).

EM (AR): m/z 234.1367 (obs), 234.1341 (calc. para $[M-1]^+$, error = 0.0011%).

EM (FAB): m/z 258 (56%, $[M+Na]^+$), 236 (10, $[M+1]^+$), 235 (15, M^+), 118 (100).

EM (HRFAB): m/z 320.0557 (obs.), 320.0537 (calc. para $[M+Rb]^+$, error = 0.0006%)

- Síntesis de 1-ciclohexil-3,3-dietoxi-2-nitro-1-propanol (**44**).



La reacción se lleva a cabo siguiendo las condiciones *A*, detectándose una conversión del 58%. La purificación se realiza por destilación en horno de bolas, obteniéndose el compuesto **44** con un rendimiento del 40% y una proporción *treo/eritro*, **44a/44b**, 80/20. P.e. 95°C/0.08 mbar.

Los datos espectroscópicos de **44** son los siguientes:

IR: ν_{\max} (pelic.) 3600-3400 cm^{-1} a (O-H), 2978 m (C-H), 1555 f y 1375 f (C-NO₂), 1090 F (C-O).

¹H-RMN y ¹³C-RMN: Ver *Tablas 4 y 5* respectivamente (Apartado **III.2.1**).

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 275 (1%, M^+), 235 (1), 230 (2), 212 (2), 189 (3), 118 (100), 113 (23), 103 (40), 95 (61), 83 (20), 75 (10).

EM (AR): m/z 275.1721 (obs.), 275.1733 (calc. para M^+ , error = -0.0004%)

IV.3.3. Estudio detallado de la reacción entre el benzaldehído (11) y el 1,1-dietoxi-2-nitroetano (12). Síntesis y estereoquímica del 3,3-dietoxi-1-fenil-2-nitro-1-propanol (13) y derivados.

IV.3.3.1. Síntesis de 3,3-dietoxi-1-fenil-2-nitro-1-propanol (13).

IV.3.3.1.1. Mediante reacción nitroaldólica promovida por CITBDMS.

Ver apartado IV.3.2.2.

IV.3.3.1.2. Mediante reacción de Henry catalizada por diferentes bases.

- **NaOH:**

A una mezcla agitada de 1,1-dietoxi-2-nitroetano (12) (3.26 g, 20 mmol), etanol (0.78 mL) y disolución acuosa de NaOH 10 N (0.04 mL, 0.4 mmol), se añade benzaldehído (11) (2 mL, 20 mmol), manteniendo la temperatura entre 30°C y 35°C. Cuando se han añadido aproximadamente dos tercios del aldehído, se adiciona el resto de la disolución acuosa de NaOH 10N (0.04 mL, 0.4 mmol) y H₂O (0.15 mL). Después de completar la adición del aldehído se continúa la agitación durante 3 días a 38°C. Se trata entonces la mezcla con disolución acuosa de HCl 2N hasta pH 7 y se extrae con hexano (60 mL). El extracto orgánico se lava con H₂O (3x5 mL) y disolución acuosa saturada de NaCl (5 mL), se seca (MgSO₄) y se evapora el disolvente. El residuo resultante se destila en horno de bolas, obteniéndose el compuesto 13 (0.43 g, 8%) como una mezcla de estereoisómeros *treo/eritro*, 13a/13b (63/37).

- **Al₂O₃:**

A una mezcla de 1,1-dietoxi-2-nitroetano (12) (0.82 g, 5 mmol) y benzaldehído (11) (0.5 mL, 5 mmol) agitada durante 3 min a 0°C, se añade alúmina cromatográfica

básica (actividad I, 1 g), y se continúa la agitación a 20°C durante 24 h. Se lava entonces la suspensión con CH₂Cl₂ (3x4 mL) y se filtra. Se evapora el disolvente del filtrado y el residuo resultante se destila en horno de bolas, obteniéndose el compuesto **13** (0,196 g, 15%) como una mezcla de estereoisómeros *treo/eritro*, **13a/13b** (70/30).

- **Silica-gel:**

A una mezcla agitada de benzaldehído (**11**) (0.5 mL, 5 mmol) y 1,1-dietoxi-2-nitroetano (**12**) (0.82 g, 5 mmol) enfriada a 0°C, se añade silica-gel (0.6 g) y se mantiene la agitación a temperatura ambiente. A las 48 h se comprueba que no se ha producido reacción (<5% de conversión, ¹H-RMN).

- **Et₃N:**

A una disolución agitada de Et₃N (0.7 mL, 5 mmol) en C₆H₆ (5 mL) enfriada a 0°C, se añaden en este orden, 1,1-dietoxi-2-nitroetano (**12**) (0,82 g, 5 mmol) y benzaldehído (**11**) (0.5 mL, 5 mmol). Se continúa la agitación a 20°C durante 7 días. Se eliminan el disolvente y la Et₃N, y el residuo se destila en horno de bolas, obteniéndose el compuesto **13** (0.081 g, 6%) como una mezcla de estereoisómeros *treo/eritro*, **13a/13b** (70/30).

- **Bu₄NF·3H₂O/0°C:**

A una disolución agitada de Bu₄NF·3H₂O (1.2 g, 3.8 mmol) en THF (15 mL) enfriada a 0°C, se añaden en este orden, 1,1-dietoxi-2-nitroetano (**12**) (4.08 g, 15 mmol) y benzaldehído (**11**) (1.5 mL, 15 mmol). Se continúa la agitación a 20°C durante 6 días. Se vierte entonces la mezcla de reacción sobre una mezcla de éter/hexano, 1:3 (600 mL) y se lava con H₂O (2x30 mL). La fase orgánica se seca (MgSO₄) y se evapora el disolvente. El residuo resultante se destila en horno de bolas, obteniéndose el compuesto **13** (0.37 g, 9%) como una mezcla de estereoisómeros *treo/eritro*, **13a/13b** (68/32).

- **Bu₄NF·3H₂O/-78°C:**

A una disolución agitada de 1,1-dietoxi-2-nitroetano (**12**) (0.33g, 2 mmol) y benzaldehído (**11**) (0.2 mL, 2 mmol) en THF (2 mL) enfriada a -78°C, se añade en atmósfera inerte una disolución de Bu₄NF·3H₂O (0.32 g, 1 mmol) en THF (3 mL). Se continúa la agitación dejando evolucionar la temperatura hasta -5°C (4 h), y otras 13 h a -5°C. Se trata entonces la mezcla con Buffer PO₄H₂⁻/PO₄H⁼ (5 mL) y se extrae con éter (3 x 4 mL). La fase orgánica se lava con H₂O (2 x 1 mL), se seca (MgSO₄) y se evapora el disolvente. El residuo se destila en horno de bolas, obteniéndose el β-nitroalcohol **13** (0.16 g, 30%) como mezcla de estereoisómeros *treo/eritro*, **13a/13b** (60/40).

- **KF/Bu₄NI:**

A una disolución agitada de 1,1-dietoxi-2-nitroetano (**12**) (0.82 g, 5 mmol) en tolueno (4.2 mL), se añaden en este orden, benzaldehído (**11**) (0.8 mL, 8 mmol), KF (0.35 g, 6 mmol) y Bu₄NI (1.05 g, 2.84 mmol). Se continúa la agitación a 20°C durante 4 días, detectándose solamente trazas del β-nitroalcohol esperado **13**.

IV.3.3.1.3. *Via* el α-litio-nitronato de litio del 1,1-dietoxi-2-nitroetano.

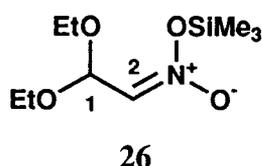
Todo el proceso que se describe a continuación se lleva a cabo en atmósfera inerte. A una disolución agitada de 1,1-dietoxi-2-nitroetano (**12**) (1.3 g, 8 mmol) en una mezcla de THF/HMPA, 4:1 (48 mL) enfriada a -95°C, se añade gota a gota una solución de ⁿBuLi en hexano al 15% (10.1 mL, 16.4 mmol). Se deja que la mezcla evolucione hasta -60°C durante 1 h y 15 min, se enfría entonces a -76°C y se añade benzaldehído (**11**) (0.8 mL, 8 mmol). Después de continuar la agitación 1.5 h, manteniendo la temperatura entre -60°C y -70°C, se enfría la mezcla rápidamente a -95°C y se acidifica con AcOH/THF, 3.5:3 (5.2 mL). Se deja evolucionar entonces hasta temperatura ambiente y se vierte sobre éter/H₂O, 3:1 (320 mL). Tras separar, la fase

orgánica se lava con H₂O (8 x 64 mL), se seca (MgSO₄) y se evapora el disolvente. El residuo resultante se destila en horno de bolas, obteniéndose el β-nitroalcohol **13** (0.75 g, 35%) como mezcla de estereoisómeros *treo/eritro*, **13a/13b** (10/90).

Llevando a cabo la reacción sin cosolvente HMPA se obtiene el β-nitroalcohol **13** con 33% de rendimiento y resultados estereoquímicamente idénticos: *treo/eritro*, **13a/13b**, 10/90.

IV.3.3.1.4. A través de ésteres nitrónicos de trialquilsililo.

IV.3.3.1.4.1. Síntesis del éster de trimetilsililo del 1,1-dietoxi-2-*aci*-nitroetano (**26**).

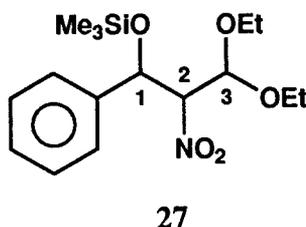


Todo el proceso que a continuación se describe se lleva a cabo en atmósfera inerte. A una disolución agitada de 1,1-dietoxi-2-nitroetano (**12**) (8.15 g, 50 mmol) en benceno (25 mL), se añaden en éste orden, Et₃N (7 mL, 50 mmol) y Me₃SiCl (6.3 mL, 50 mmol) recién purificado. Se mantiene la mezcla fuertemente agitada y tras 18 h se filtra la suspensión, se lava el sólido con benceno (2 x 5 mL) y el filtrado se concentra. El residuo se introduce en un horno de bolas y tras eliminar el 1,1-dietoxi-2-nitroetano (**12**) remanente (40-50°C, 0.05-0.06 mbar), se obtiene el compuesto **26** (5.96 g, 51%). Todo intento de destilar **26** calentando por encima de los 50°C lleva a la descomposición parcial del mismo, originándose entre otros productos de descomposición 1-etoxi-2-nitroetileno.

¹H-RMN: δ 6.26 (d, 1 H, *J*_{1,2} 5.9 Hz, H-2), 5.34 (d, 1 H, H-1), 3.57 y 3.67 (2 dc, 2 H, *J*_{H,H'} 9.3 Hz, OCH₂CH₃), 1.21 (t, 3 H, OCH₂CH₃), 0.30 (s, 9 H,

$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$.

IV.3.3.1.4.2. Reacción del éster de trimetilsililo del 1,1-dietoxi-2-*aci*-nitroetano (26) con benzaldehído (11). Síntesis de 3,3-dietoxi-1-fenil-1-trimetilsililoxi-2-nitropropano (27).



A una disolución agitada de Et_3N (3.2 mL, 23 mmol) y benzaldehído (11) (1.2 mL, 12 mmol) en benceno (7 mL), dispuesta en un matraz de dos bocas al que se adapta un refrigerante de reflujo, se adiciona en atmósfera inerte el éster de trimetilsililo del 1,1-dietoxi-2-*aci*-nitroetano (26) (2.75 g, 12 mmol) recién preparado. Después de mantener la mezcla a 40°C durante 36 h, se evapora el disolvente. El residuo resultante se destila en horno de bolas, obteniéndose el compuesto **27** (2.35 g, 60%), como una mezcla de estereoisómeros *treo/eritro*, **27a/27b** (62/38). P.e. $105^\circ\text{C}/0.05$ mbar.

Los datos espectroscópicos de **27** son los siguientes:

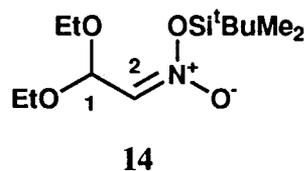
IR: ν_{max} (pelic.): 2978 f (C-H), 1556 F (C- NO_2), 1371 f (C- NO_2), 1250 f (Si- CH_3), 1120 m (Si-O), 1068 f (C-O), 842 f (Si-C), 752 m y 700 f (Ph).

^1H -RMN y ^{13}C -RMN: Ver *Tabla 13* (Apartado III.2.3).

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 341 (1%, M^+), 326 (1), 280 (6), 250 (17), 249 (63), 205 (21), 179 (100), 105 (22), 103 (80), 75 (24), 73 (18).

EM (AR): m/z 326.1447 (obs.) 326.1424 (calc. para $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, error = 0.0007%).

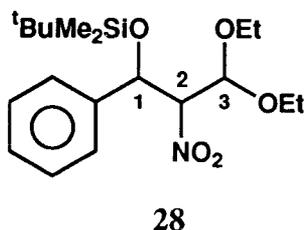
IV.3.3.1.4.3. Síntesis del éster de *tert*-butildimetilsililo del 1,1-dietoxi-2-*aci*-nitroetano (14).



Todo el proceso que a continuación se describe se lleva a cabo en atmósfera inerte. A una disolución agitada de 1,1-dietoxi-2-nitroetano (**12**) (0.9 g, 5.5 mmol) en THF (17 mL), se añade poco a poco NaH (0,2 g de suspensión comercial al 80% en parafina, 6.67 mmol). La mezcla se mantiene fuertemente agitada durante 30 min, añadiéndose entonces una disolución de ^tBuMe₂SiCl (1 g, 6.6 mmol) en THF (5 mL). Transcurridos 90 min más, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un residuo que contiene el compuesto **14** en conversión cuantitativa.

¹H-RMN: δ 6.26 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 5.9 Hz, H-2), 5.34 (d, 1 H, H-1), 3.59 y 3.69 (2 dc, 2 H, $J_{H,H'}$ 9.3 Hz, OCH₂CH₃), 1.22 (t, 3 H, OCH₂CH₃), 0.92 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 0.31 (s, 6 H, Si(CH₃)₂).

IV.3.3.1.4.4. Síntesis de 1-*tert*-butildimetilsililoxi-3,3-dietoxi-1-fenil-2-nitropropano (28).



IV.3.3.1.4.4.1. *Via* el éster nitrónico de *terc*-butildimetilsililo (14).

A una disolución agitada de Bu_4NF (0.33 g, 1.25 mmol) en THF (4 mL) enfriada a 0°C , se añaden en atmósfera inerte, benzaldehído (11) (0.5 mL, 5 mmol) y una disolución que contiene el éster de *terc*-butildimetilsililo del 1,1-dietoxi-2-*aci*-nitroetano (14) (1.39 g, 5 mmol) recientemente preparado, en THF (8 mL). Se mantiene la mezcla fuertemente agitada, y se deja evolucionar hasta 20°C . A las 24 h se vierte sobre hexano (100 mL) y se lava con H_2O (3 x 10 mL). La fase orgánica se seca (MgSO_4) y se evapora el disolvente. El residuo resultante se destila en horno de bolas, obteniéndose el compuesto **28** (0,402 g, 21%), como una mezcla de estereoisómeros *treo/eritro*, **28a/28b** (58/42). P.e. $115^\circ\text{C}/0.05$ mbar.

IV.3.3.1.4.4.2. *Terc*-butildimetilsililación del β -nitroalcohol 13.

a) Con ${}^t\text{BuMe}_2\text{SiCl}$ /Imidazol: Una mezcla de 3,3-dietoxi-1-fenil-2-nitro-1-propanol (**13**) (0.90 g, 3.35 mmol; *treo/eritro*, **13a/13b**, 70/30), ${}^t\text{BuMe}_2\text{SiCl}$ (0.61 g, 4 mmol), imidazol (0.57 g, 8.37 mmol) y DMF (0.85 mL) se mantiene agitada durante 19 h. Transcurrido ese tiempo se vierte la mezcla de reacción sobre H_2O (100 mL) y se extrae con hexano (5 x 60 mL). La fase orgánica se lava con disolución acuosa saturada de NaCl (2 x 10 mL), se seca (MgSO_4) y se evapora el disolvente. El residuo resultante se destila en horno de bolas, obteniéndose el sililéter **28** (0.51 g, 40%) como mezcla de estereoisómeros *treo/eritro*, **28a/28b** (75/25). P.e. $120^\circ\text{C}/0.08$ mbar.

Partiendo de una mezcla *treo/eritro*, **13a/13b**, 10/90 se llega a una mezcla *treo/eritro*, **28a/28b**, 69/31 del sililéter **28**.

b) Con ${}^t\text{BuMe}_2\text{SiTf}$ /2,6-lutidina: A una disolución agitada de 3,3-dietoxi-1-fenil-2-nitro-1-propanol (**13**) (0.8 g, 3 mmol; *treo/eritro*, **13a/13b**, 10/90) en CH_2Cl_2 (10 mL) enfriada a 0°C , se añade en atmósfera de inerte ${}^t\text{BuMe}_2\text{SiOTf}$ (0.94 mL, 4.1 mmol)

seguido de 2,6-lutidina (0.65 mL, 5.6 mmol). Se mantiene la agitación a 0°C durante 1.5 h y se vierte entonces la mezcla sobre éter/H₂O, 4:1 (52 mL). Tras separar, la fase orgánica se lava con H₂O (3 x 26 mL), disolución acuosa 1N de HCl (1 x 16 mL) y H₂O (3 x 26 mL), se seca (MgSO₄) y se evapora el disolvente. El residuo resultante se destila en horno de bolas obteniéndose el sililéter **28** (0.86, 76%) como mezcla de estereoisómeros *treo/eritro*, **28a/28b** (9/91). P.e. 115°C/0.15 mbar.

Los datos espectroscópicos de **28** son los siguientes:

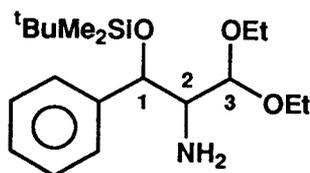
IR: ν_{\max} (pelic.): 2978 cm⁻¹ f (C-H), 1556 F (C-NO₂), 1371 f (C-NO₂), 1250 f (Si-CH₃), 1120 m (Si-O), 1070 f (C-O), 840 f (Si-C), 752 m y 700 f (Ph).

¹H-RMN y ¹³C-RMN: Ver *Tabla 13* (Apartado III.2.3).

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 337 (2%), 326 (5), 280 (6), 252 (7), 221 (43), 209 (51), 190 (30), 177 (33), 103 (100), 75 (93).

EM (AR): m/z 326.1497 (obs.), 326.1424 (calc. para [M-¹Bu]⁺, error = 0.0022%)

IV.3.3.2. Síntesis de 2-amino-1-*terc*-butildimetilsililoxi-3,3-dietoxi-1-fenilpropano (45).



45

A una disolución de 1-*terc*-butildimetilsililoxi-3,3-dietoxi-1-fenil-2-nitropropano (**28**) (0.4 g, 1.04 mmol; *treo/eritro*, **28a/28b**, 9/91) en EtOH (20 mL) se añade Ni-Raney neutro recién activado (0.8 g). La suspensión se dispone convenientemente agitada en un reactor a 10 atm. de presión de H₂ y 25°C. Después de 15 h, la mezcla se filtra a través de *celita* y el filtrado se concentra a sequedad. El residuo resultante se destila en horno

de bolas, obteniéndose el sililoxi-amino compuesto **45** (0.29 g, 78%) como mezcla de estereoisómeros *treo/eritro*, **45a/45b** (5/95). P.e. 85°C/0.07 mbar.

Cuando se parte de una mezcla *treo/eritro*, **28a/28b**, 75/25 se llega al aminosililéter **45** (65% de rendimiento) con proporción *treo/eritro*, **45a/45b**, 80/20. P.e. 95°C/0.07 mbar.

Los datos espectroscópicos de **45** son los siguientes:

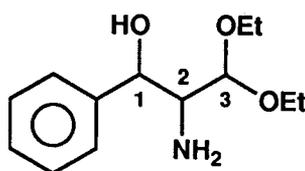
IR: ν_{\max} (pelic.): 3500-3300 cm^{-1} aF (N-H), 2957 f (C-H), 1255 m (Si-CH₃), 1090 F (C-O), 1068 f (C-O), 837 f (Si-C), 777 m y 700 m (Ph).

¹H-RMN y ¹³C-RMN: Ver *Tablas 21* y *22* respectivamente.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 353 (1%, M⁺), 324 (1), 308 (1), 307 (1), 296 (5), 278 (40), 250 (55), 221 (56), 160 (61), 132 (73), 103 (75), 75 (82), 58 (100).

EM (AR): m/z 353.2453 (obs.), 353.2386 (calc. para M⁺, error = 0.0019%)
 m/z 308.2046 (obs.), 308.2046 (calc. para [M-OEt]⁺, error = 0.00002%)
 m/z 296.1674 (obs.), 296.1682 (calc. para [M-^tBu]⁺, error = -0.0003%)

IV.3.3.3. Síntesis de 2-amino-3,3-dietoxi-1-fenil-1-propanol (**46**).

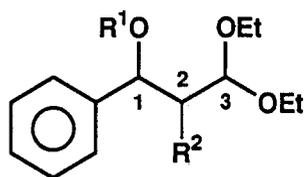


46

IV.3.3.3.1. Mediante reducción de 3,3-dietoxi-1-fenil-2-nitro-1-trimetilsililoxi-propano (**27**).

A una suspensión agitada de LiAlH₄ (0.93 g, 24,4 mmol) en éter (12 mL) se

Tabla 21. Datos^a espectroscópicos de ¹H-RMN de los compuestos 45, 46 y 48.

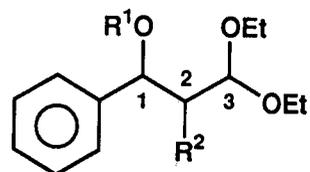


Compuesto	45	46	48] a <i>treo</i> b <i>eritro</i>
R ¹	^t BuMe ₂ Si	H	H	
R ²	NH ₂	NH ₂	NHCOCH ₃	

Compuesto	H-1	H-2	H-3	OCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	Ph	R ¹	R ²	J _{1,2}	J _{2,3}	J _{1,OH}	J _{2,NH}	
45a	4.88 d	2.81 dd	4.27 d	3.4-3.8 m	1.18 t, 1.21 t	7.30 m	-0.21 s, 0.05 s	0.92 s	1.6 a	3.2	6.6	-	-
45b	4.67 d	3.09 dd	4.37 d		1.23 t, 1.24 t		-0.25 s, 0.03 s	0.88 s		6.6	4.5	-	-
46a	4.84 d	2.96 dd	4.38 d	3.5-3.9 m	1.24 t	7.35 s	← 1.5 ^b →		3.7	4.5	-	-	
46b	4.71 d	3.10 dd	4.39 d		1.25 t	7.37 s			7.2	5.3	-	-	
48a	5.26 t	4.15 dt	4.54 d	3.4-3.9 m	1.22 m	7.32-	3.81 d	6.2 d 1.94 s	2.5	2.5	2.5	8.5	
48b	4.92 dd	4.49 ddd	4.34 d			7.37 m	4.03 d	5.9 d 1.98 s	5.1	3.3	7.1	8.6	

a) Espectro realizado en CDCl₃; valores de δ en ppm referidos al TMS; valores de J en Hz; b) Como un singulete ancho que engloba las señales de NH₂ y OH.

Tabla 22. Datos^a espectroscópicos de ¹³C-RMN de los compuestos 45, 46 y 48.



Compuesto	45	46	48] → a <i>treo</i> b <i>eritro</i>
R ¹	^t BuMe ₂ Si	H	H	
R ²	NH ₂	NH ₂	NHCOCH ₃	

Compuesto	C-1	C-2	C-3	OCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	Ph	R ¹	R ²	
45a	74.0	59.6	103.1	61.1, 62.3	15.2	126.3, 126.8, 127.0	-4.5, -5.4	18.0 25.7	-
45b	75.4	58.2	103.5	62.4, 63.2	15.4	127.3, 127.5 127.6, 127.7	-4.7, -5.6		-
46a	71.1	58.4	103.0	62.5, 62.8	14.4, 14.5	125.2, 126.1, 126.3	-		-
46b	74.2	56.7	104.1	63.6	14.6	126.8, 127.4 140.6, 141.4	-		-
48a	70.4	56.1	103.2	63.2, 63.5	15.0, 15.1	125.6, 125.8, 127.3	-		23.0 170.5
48b	74.2	54.6	101.0	64.3, 64.9	15.2	127.4, 128.1, 128.2 140.6, 140.7	-		23.2 170.3

a) Espectro realizado en CDCl₃; valores de δ en ppm referidos al TMS.

adiciona gota a gota una disolución de 3,3-dietoxi-1-fenil-1-trimetilsililoxi-2-nitropropano (**27**) (2.08 g, 6.1 mmol; *treo/eritro*, **27a/27b**, 62/38) en éter (12 mL). La mezcla se mantiene a reflujo suave (40°C) durante 5 h. Se enfría entonces a 0°C y se trata con una disolución acuosa saturada de Na₂SO₄ hasta que la suspensión grisácea adquiere color blanco. La disolución etérea sobrenadante se decanta y el sólido se extrae con AcOEt (4 x 60 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con H₂O (25 mL) y con disolución acuosa saturada de NaCl (25 mL), se secan (MgSO₄) y se evapora el disolvente. El residuo resultante se destila en horno de bolas, obteniéndose el compuesto **46** (0,74 g, 51 %) como una mezcla de estereoisómeros *treo/eritro*, **46a/46b** (65/35). P.e. 105°C/0.03 mbar.

IV.3.3.3.2. Mediante *O*-desililación de 2-amino-3,3-dietoxi-1-fenil-2-nitro-1-*terc*-butildimetilsililoxipropano (**45**).

A una disolución agitada del aminosililéter **45** (150 mg, 0.42 mmol; *treo/eritro*, **45a/45b**, 5/95) en éter (7.5 mL), se añade una solución comercial de LiAlH₄ 1 M (1 mL, 1 mmol) en éter. La suspensión se mantiene agitada, calentando suavemente a reflujo durante 1 h. Se enfría entonces a 0°C y se trata sucesivamente con H₂O (57 μL), disolución acuosa saturada de NaOH (96 μL) y H₂O (57 μL). Se decanta el líquido sobrenadante y el residuo se lava con éter (2 x 5 mL). Las fases etéreas reunidas se secan (MgSO₄), se evapora el disolvente y el residuo resultante se purifica según se describe en el apartado anterior obteniéndose el β-aminoalcohol **46** (73 mg, 72 %) como mezcla de estereoisómeros *treo/eritro*, **46a/46b** (5/95).

Partiendo de una mezcla *treo/eritro*, **45a/45b**, 80/20, se llega al β-aminoalcohol **46** (72 % de rendimiento) con proporción *treo/eritro*, **46a/46b**, 80/20.

Los datos espectroscópicos de **46** son los siguientes:

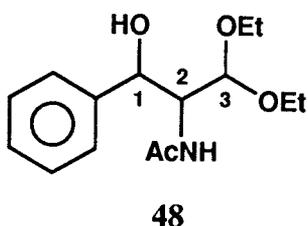
IR: ν_{\max} (pelic.): 3500-3300 cm^{-1} aF (N-H y O-H), 2976 f (C-H), 1585 m (N-H), 1114 f (C-N), 1062 F (C-O), 763 m y 702 f (Ph).

$^1\text{H-RMN}$ y $^{13}\text{C-RMN}$: Ver *Tablas 21* y *22* respectivamente.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 238 (1%, $[\text{M}-1]^+$), 236 (7), 224 (5), 175 (11), 161 (6), 136 (20), 132 (100), 119 (23), 117 (6), 103 (82), 91 (13), 75 (16).

EM (AR): m/z 238.1328 (obs.), 238.1443 (calc. para $[\text{M}-1]^+$, error = -0.0048%)
 m/z 236.1334 (obs.), 236.1287 (calc. para $[\text{M}-3]^+$, error = 0.0020%)

IV.3.3.4. Síntesis de 2-acetamido-3,3-dietoxi-1-fenil-1-propanol (**48**).



A una disolución de 2-amino-3,3-dietoxi-1-fenil-1-propanol (**46**) (0.35 g, 1.46 mmol; *treo/eritro*, **46a/46b**, 65/35) en MeOH (1.8 mL) se añade Ac_2O (180 μL , 1.9 mmol). Se agita la mezcla durante 24 h y luego se evapora el disolvente. El residuo resultante se destila en horno de bolas, obteniéndose el compuesto **48** (0.165 g, 84%) como una mezcla de estereoisómeros *treo/eritro*, **48a/48b**, (65/35). P.e. 120°/0.03 mbar.

Los datos espectroscópicos de **48** son los siguientes:

IR: ν_{\max} (pelic.) 3435 cm^{-1} af (N-H), 3290 af (O-H), 2976 f (C-H), 1640 (banda I de amida), 1560 f (banda II de amida), 1296 m (C-N y N-H), 1062 (C-O), 765 m y 702 f (Ph).

$^1\text{H-RMN}$ y $^{13}\text{C-RMN}$: Ver *Tablas 21* y *22* respectivamente.

EM (IE): m/z (intensidad relativa): 281 (4%, M^+), 264 (6), 236 (5), 218 (12), 129

(93), 105 (72), 103 (100), 75 (95).

EM (AR): m/z 281.1609 (obs), 281.1627 (calc. para M^+ , error = -0.0006%)

IV.3.3.5. Síntesis de 4-dietoximetil-5-fenil-2-metil-2-oxazolina (47).



47

A una disolución agitada de 2-amino-3,3-dietoxi-1-fenil-1-propanol (**46**) (60 mg, 0.25 mmol; *treo/eritro*, **46a/46b**, 5/95) en CH_2Cl_2 (1.5 mL) enfriada a 0°C , se añade clorhidrato de iminoacetato de etilo (40 mg, 0.32 mmol). La mezcla se agita a 0°C durante 4 h y se vierte entonces sobre H_2O fría (3 mL). Tras separar, la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (2 x 3 mL). Las fases orgánicas reunidas se secan (MgSO_4) y se concentran a sequedad obteniéndose la 2-metiloxazolina **47** (52 mg, 79%) como mezcla de estereoisómeros *trans/cis*, **47a/47b** (<5/>95).

Partiendo de una mezcla *treo/eritro*, **46a/46b**, 65/35, se llega a la 2-metil-2-oxazolina **47** (72% de rendimiento) con proporción *trans/cis*, **47a/47b**, 65/35. Partiendo de una mezcla *treo/eritro*, **46a/46b**, 80/20, se llega a la 2-metil-2-oxazolina **47** (70%) con proporción *trans/cis*, **47a/47b**, 82/18.

Los intentos de una purificación posterior mediante cromatografía en columna llevan a la parcial descomposición e isomerización del producto.

Los datos espectroscópicos de **47** son los siguientes:

IR: ν_{max} (pelic.) 2974 cm^{-1} f (C-H), 1665 (C=N), 1560 f, 1065 F (C-O), 754 m y 700 m (Ph).

¹H-RMN y ¹³C-RMN: Ver *Tabla 23*.

EM (IE): *m/z* (intensidad relativa): 263 (1%, M⁺), 218 (3), 217 (3), 187 (5), 173 (4), 145 (9), 128 (12), 106 (60), 105 (80), 103 (100), 91 (13), 77 (75).

EM (AR): *m/z* 263.1521 (obs.), 263.1521 (calc. para M⁺, error = -0.00001%)
m/z 218.1192 (obs.), 218.1181 ([M-OEt]⁺, error = 0.0005%)

IV.3.3.6. Enriquecimiento estereoisomérico de 3,3-dietoxi-1-fenil-2-nitro-1-propanol (**13**).

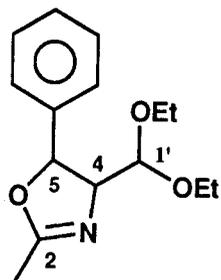
A una disolución agitada de ⁱPr₂NH (0.9 ml, 6.3 mmol) en THF (13.5 mL) enfriada a -78°C, se añade una disolución de ⁿBuLi en hexano al 15% (2.8 mL, 6.5 mmol) y se continúa la agitación a 0°C durante 40 min. Se vuelve a enfriar la mezcla a -78°C, se añade HMPA (3 mL) y el β-nitroalcohol **13** (810 mg, 3 mmol; *treo/eritro*, **13a/13b**, 67/33). Se mantiene la agitación 1 h más, se enfría el baño a -100°C y se añade una mezcla de AcOH/THF, 2:1 (3 mL). Se deja evolucionar la temperatura hasta -50°C (1.5 h) y se vierte entonces la mezcla sobre éter/H₂O 7:2 (120 mL). Tras separar, la fase orgánica se lava con H₂O (8 x 24 mL), se seca (MgSO₄) y se evapora el disolvente. En el residuo resultante se detecta (mediante ¹H-RMN) la presencia de un 10% del β-nitroalcohol **13** y una proporción *treo/eritro*, **13a/13b**, 30/70.

IV.3.4. Reacciones de condensación entre *aldehído*-azúcares y nitrocompuestos promovidas por cloruro de *terc*-butildimetilsililo.

El siguiente procedimiento general es una adaptación del descrito en el Apartado IV.3.1., empleando las *condiciones B*:

A una disolución agitada de Bu₄NF·3H₂O (1.18 g, 3.75 mmol) en THF (7 mL)

Tabla 23. Datos^a espectroscópicos de ¹H-RMN y ¹³C-RMN de los compuestos 47a,b.



a *trans*
b *cis*

Compuesto	H-4	H-5	H-1'	OCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	CH ₃ -C ²	Ph	J _{4,5}	J _{4,1'}	⁵ J _{4,Me}
47a	4.08 ddc	5.46 d	4.55 d	3.5-3.8 m	1.19 t, 1.21 t	2.09 d	7.32 m	6.4	4.4	1.2
47b	4.45 ddc	5.55 d	3.93 d							

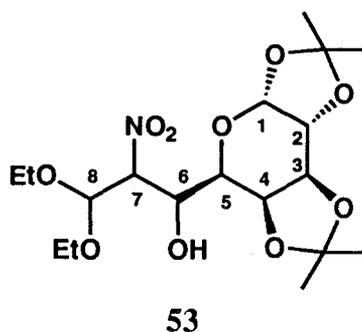
Compuesto	C-4	C-5	C-1'	C-2	OCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	CH ₃ -C ²	Ph
47a	74.1	81.3	103.2	170.3	60.1, 62.3	14.6, 15.0	13.9	125.4, 125.9, 127.0, 127.5
47b	71.4	82.6	101.2	166.2				
								136.7, 140.8

a) Espectro realizado en CDCl₃; valores de δ en ppm referidos al TMS; valores de J en Hz.

enfriada a 0°C, se añaden en el siguiente orden el nitrocompuesto (15 mmol), una disolución del *aldehído*-azúcar (10 mmol) en THF (5 mL), Et₃N (1.4 mL, 10 mmol) y una disolución de ^tBuMe₂SiCl (2.26 g, 15 mmol) en THF (8 mL). Se suspende el enfriamiento y se mantiene la agitación. Después de 2 h, o al detectar un 100% de conversión por ¹H-RMN, la suspensión se filtra, el filtrado se vierte sobre una mezcla de éter-hexano, 1:3 (250 mL) y se lava con H₂O (2 x 20 mL). La fase orgánica se seca (MgSO₄), se evapora el disolvente y el residuo resultante se purifica según se describe en cada caso.

IV.3.4.1. Reacción entre 1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén- α -D-*galacto*-hexodialdo-1,5-piranososa (49) y 1,1-dietoxi-2-nitroetano (12). Síntesis de 7-desoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-7-nitro- α -D-*galacto*-octodialdo-1,5-piranososa dietil acetal (53a,53b,53c) y derivados.

IV.3.4.1.1. Síntesis de 7-desoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-7-nitro- α -D-*galacto*-octodialdo-1,5-piranososa dietil acetal (53a,53b,53c).



IV.3.4.1.1.1. Mediante reacción nitroaldólica promovida por CITBDMS.

La reacción se lleva a cabo siguiendo el procedimiento descrito en el apartado IV.3.4., observándose un 100% de conversión a los 5 min. El residuo resultante, que contiene dos diastereoisómeros (53a/53b, 80/20), se recrystaliza de EtOH/H₂O, 1/1,

obteniéndose el diastereoisómero *L-treo* puro (**53a**) (2.11 g, 50%). Las aguas madres se fraccionan mediante cromatografía en columna (éter/hexano, 1:3), obteniéndose una primera fracción mezcla de **53a** y **53b** (720 mg, 17%; **53a/53b**, 20/80), y una cantidad adicional de **53a** (340 mg, 8%). Rendimiento global de **53**: 75%.

IV.3.4.1.1.2. Mediante reacción de Henry catalizada por $\text{Bu}_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ a -78°C .

A una disolución agitada de 1,1-dietoxi-2-nitroetano (**12**) (160 mg, 0.97 mmol) y 1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén- α -D-galacto-hexodialdo-1,5-piranososa (**49**) (250 mg, 0.97 mmol) en THF (1.5 mL) enfriada a -78°C , se añade en atmósfera inerte una disolución de $\text{Bu}_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (0.15 g, 0.49 mmol) en THF (1.5 mL). Se continúa la agitación dejando evolucionar la temperatura hasta -5°C (4 h), y se mantiene 13 h a -5°C . Se trata entonces la mezcla con Buffer $\text{PO}_4\text{H}_2^-/\text{PO}_4\text{H}^-$ (3 mL) y se extrae con éter (3 x 2 mL). La fase orgánica se lava con H_2O (2 x 0.5 mL), se seca (MgSO_4) y se evapora el disolvente. El residuo resultante, que contiene los diastereoisómeros **53a** y **53b** (**53a/53b**, 80/20), se purifica por cromatografía en columna (gradiente de elución éter/hexano, 1:4 a 1:3), obteniéndose una primera fracción de **53b** (5 mg, 1%), una fracción mezcla de **53a** y **53b** (70 mg, 17%; **53a/53b**, 45/55) y una última fracción que contiene el diastereoisómero *L-treo* (**53a**) (192 mg, 47%). Rendimiento total de **53**: 65%.

IV.3.4.1.1.3. *Via* el α -litio-nitronato de litio del 1,1-dietoxi-2-nitroetano.

Todo el proceso que se describe a continuación se lleva a cabo en atmósfera inerte. A una disolución agitada de 1,1-dietoxi-2-nitroetano (**12**) (215 mg, 1.32 mmol) en THF/HMPA, 4:1 (7 mL) enfriada a -95°C , se añade gota a gota una solución de $^n\text{BuLi}$ en hexano al 15% (1.65 mL, 2.64 mmol). Se deja que la mezcla evolucione hasta -60°C durante 1 h y 15 min, se enfría entonces a -76°C y se añade una disolución de

1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén- α -D-*galacto*-hexodialdo-1,5-piranososa (**49**) (340 mg, 1.32 mmol) en THF (2 mL). Después de continuar la agitación durante 1.5 h, manteniendo la temperatura entre -60°C y -70°C, se enfría rápidamente a -95°C y se acidifica con AcOH/THF, 3.5:3 (0.9 mL). Se deja evolucionar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vierte sobre éter/H₂O, 3/1 (40 mL). Tras separar, la fase orgánica se lava con H₂O (8 x 10 mL), se seca (MgSO₄) y se evapora el disolvente. Un estudio por ¹H-RMN del residuo resultante permite estimar un 67% de conversión en el β -nitroalcohol **53**, así como la existencia de los diastereoisómeros **53a** y **53b** en proporción 60/40.

Cuando se lleva a cabo la reacción en ausencia de cosolvente HMPA se observa una conversión del 72% y la formación de los diastereoisómeros **53a**, **53b** y **53c**, (**53a/53b/53c**, 5/35/60). El residuo se fracciona mediante cromatografía en columna (gradiente de elución éter/hexano, 1:4 a 1:3), obteniéndose una primera fracción de **53b** (33 mg, 6%), una fracción mezcla de **53a**, **53b** y **53c** (215 mg, 39%; **53a/53b/53c**, 10/25/65) y una fracción de **53c** (52 mg, 9%). Rendimiento global de **53**: 54%.

IV.3.4.1.1.4. Reacción catalizada por silica-gel.

A una mezcla agitada de 1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén- α -D-*galacto*-hexodialdo-1,5-piranososa (**49**) (65 mg, 0.25 mmol) y 1,1-dietoxi-2-nitroetano (**12**) (42 mg, 0.25 mmol), homogeneizada con la mínima cantidad posible de CH₂Cl₂ y enfriada a 0°C, se añade silica-gel (30 mg) y se continúa la agitación a t.a. A las 30 h se comprueba que no se ha producido reacción (<5% de conversión, ¹H-RMN).

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de los compuestos **53a**, **53b** y **53c** son los siguientes:

Datos de 53a:

P.f. 114-117°C

$[\alpha]^{25} -56^\circ$ (c1, CHCl₃)

IR: ν_{\max} (KBr) 3508 cm⁻¹ m (O-H), 2984 m (C-H), 1553 f y 1385 f (C-NO₂), 1098 F y 1065 F (C-O).

¹H-RMN y ¹³C-RMN: Ver respectivamente *Tablas 24 y 25*.

EM (IE): m/z 406 (3%), 376 (1), 243 (63), 199 (20), 185 (25), 171 (15), 141 (100), 113 (40), 103 (44), 90 (45) y 71 (83).

EM (AR): m/z 406.1694 (obs.), 406.1713 (calc. para [M-CH₃]⁺, error = -0.0005%)

Análisis elemental:

Calc. para C₁₈H₃₁NO₁₀: C 51.30%, H 7.41%, N 3.32%

Enc. C 51.50% H, 7.53%, N 3.40%

Datos de 53b:

$[\alpha]^{25} -62^\circ$ (c1, CHCl₃)

IR: ν_{\max} (pelic.) 3500-3450 cm⁻¹ a (O-H), 2982 m (C-H), 1555 f y 1373 f (C-NO₂), 1090 F y 1067 F (C-O).

¹H-RMN y ¹³C-RMN: Ver *Tablas 24 y 25* respectivamente.

EM (IE): m/z 406 (1%), 243 (4), 185 (2), 141 (6), 113 (3), 103 (5), 90 (45), 71 (8) y 58 (100).

EM (AR): m/z 406.1700 (obs.), 406.1713 (calc. para [M-CH₃]⁺, error = -0.0003%)

Análisis elemental:

Calc. para C₁₈H₃₁NO₁₀: C 51.30%, H 7.41%, N 3.32%

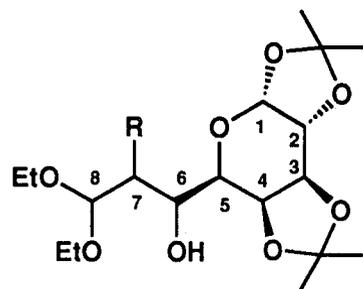
Enc. C 51.41% H, 7.40%, N 3.41%

Datos de 53c:

$[\alpha]^{25} -59^\circ$ (c0.55, CHCl₃)

IR: ν_{\max} (pelic.) 3500-3450 cm⁻¹ a (O-H), 2982 m (C-H), 1557 f y 1377 f (C-NO₂), 1090 F (C-O).

Tabla 24. Datos^a espectroscópicos de ¹H-RMN de los compuestos 53 y 55.



Compuesto
R

53
NO₂

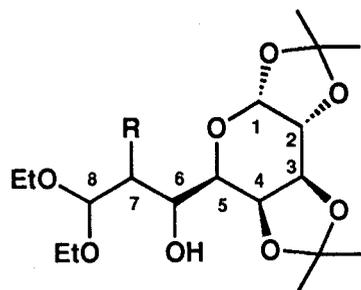
55
NH₂

a L-treo
b D-eritro
c L-eritro

Compuesto	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-7	H-8	OCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	(CH ₃) ₂ C	O-H	R
53a	5.50 d	4.33 dd	4.65 dd	4.44 dd	3.72 m	4.27 ddd	5.00 dd	5.19 d	3.5-3.8 m	1.18 t 1.25 t	1.32 s, 1.38 s 1.46 s, 1.50 s	3.14 d	-
53b	5.47 d	4.30 dd	4.63 dd	4.39 dd	4.06 dd	4.30 ddd	4.86 dd	5.19 d	3.5-3.8 m	1.17 t 1.22 t	1.32 s, 1.33 s 1.36 s, 1.44 s	3.05 d	-
53c	5.57 d	4.32 dd	4.61 dd	4.42 dd	3.79 dd	4.51 ddd	4.92 dd	5.09 d	3.6-3.9 m	1.21 t 1.23 t	1.31 s, 1.34 s 1.46 s, 1.47 s	3.48 d	-
55a	5.51 d	4.31 dd	4.63 dd	4.48 dd	3.80 dd	4.00 dd	3.16 dd	4.52 d	3.5-3.8 m	1.22 t	1.33 s, 1.38 s 1.47 s, 1.56 s	←1.7 ^b →	
55b	5.56 d	4.32 dd	4.63 dd	4.54 dd	3.84 dd	3.95 dd	3.04 dd	4.66 d	3.5-3.8 m	1.23 t	1.33 s, 1.34 s 1.46 s, 1.55 s	←2.0 ^b →	
Compuesto	J _{1,2}	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}	J _{5,6}	J _{6,7}	J _{6,OH}	J _{7,8}					
53a	5.1	2.6	8.0	2.1	≈ 0	2.3	8.9	7.3					
53b	5.0	2.3	8.0	1.8	9.1	2.9	5.4	7.3					
53c	5.0	2.4	8.0	1.8	4.5	5.7	1.9	5.6					
55a	5.1	2.3	8.0	1.9	9.1	1.6	-	4.8					
55b	5.1	2.2	8.1	1.6	7.9	5.6	-	4.1					

a) Espectro realizado en CDCl₃; valores de δ en ppm referidos al TMS; valores de J en Hz; b) Como un singulete ancho que engloba las señales de NH₂ y OH.

Tabla 25. Datos^a espectroscópicos de ¹³C-RMN de los compuestos 53 y 55.



Compuesto
R

53
NO₂

55
NH₂

a L-treo
b D-eritro
c L-eritro

Compuesto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	OCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	(CH ₃) ₂ C	(CH ₃) ₂ C
53a	96.0	70.4	70.4	70.2	66.8	67.7	86.6	99.2	63.0, 63.7	14.8, 15.0	24.3, 24.7 25.5, 25.7	108.9, 109.4
53b	95.9	70.3	70.3	70.2	66.8	69.5	88.7	100.1	63.4, 64.7	14.9, 15.0	24.2, 24.6 25.5, 25.6	108.8, 109.1
53c	96.3	70.3	70.9	72.1	66.6	70.7	87.2	99.3	64.0, 65.4	14.9, 15.0	24.0, 24.7 25.7	108.8, 109.8
55a	96.3	70.6	70.6	70.5	66.7	67.9	51.7	104.6	62.5, 63.7	15.1, 15.2	24.2, 24.8 25.8	108.4, 108.9
55b	96.5	70.5	70.5	70.3	67.6	70.9	55.5	103.6	63.7, 64.0	15.2, 15.3	24.4, 24.7 25.8	108.1, 108.9

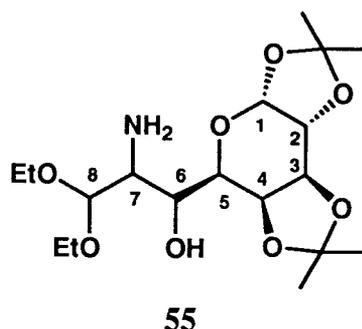
a) Espectro realizado en CDCl₃; valores de δ en ppm referidos al TMS.

^1H -RMN y ^{13}C -RMN: Ver respectivamente *Tablas 24 y 25*.

EM (IE): m/z 406 (1%), 360 (1), 243 (30), 185 (15), 141 (40), 113 (18), 103 (16), 90 (20), 71 (45), 58 (38) y 43 (100).

EM (AR): m/z 406.1696 (obs.), 406.1713 (calc. para $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, error = -0.0004%)

IV.3.4.1.2. Reducción de 7-desoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-7-nitro-*L*-treo- α -D-galacto-octodialdo-1,5-piranos dietil acetal (53a). Síntesis de 7-amino-7-desoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén- α -D-galacto-octodialdo-1,5-piranos dietil acetal (55a,55b).



A una disolución de **53a** (250 mg, 0.6 mmol) en EtOH (15 mL) se añade Ni-*Raney* recién activado (0.5 g). La suspensión se dispone convenientemente agitada en un reactor a una presión de 5 atm. de H_2 y 20°C durante 30 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla se filtra a través de *Celita* y el filtrado se evapora a sequedad. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 -MeOH, 60:1), obteniéndose una primera fracción del β -aminoalcohol de configuración *L*-treo (**55a**) (128 mg, 55%) y una fracción mezcla de **55a** y otro diastereoisómero **55b** (14 mg, 6%; **55a/55b**, 20/80). Rendimiento global de **55**: 61%.

Las constantes físicas y datos espectroscópicos de los compuestos **55a** y **55b** son los siguientes:

Datos de 55a:

$[\alpha]^{30} -55^\circ$ (*c*1, CHCl₃)

IR: ν_{\max} (pelic.) 3700-3400 cm⁻¹ a (O-H, N-H), 2976 f (C-H), 1570 m (N-H), 1167 m (C-N), 1089 F y 1003 f (C-O).

¹H-RMN y ¹³C-NMR: Ver respectivamente *Tablas 24 y 25*.

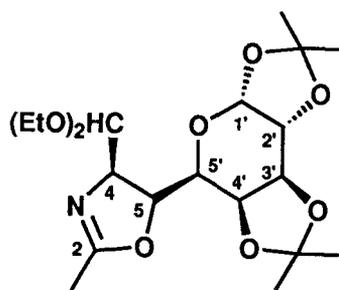
EM (IE): *m/z* 391 (1%, M⁺), 376 (5), 346 (12), 330 (20), 316 (10), 288 (90), 271 (18), 243 (8), 230 (20), 171 (12), 149 (18), 132 (10), 103 (100), 86 (23) y 75 (38).

EM (AR): *m/z* 391.2247 (obs.), 391.2206 (calc. para [M]⁺, error = 0.0010%)

Datos de 55b:

¹H-RMN y ¹³C-NMR: Ver respectivamente *Tablas 24 y 25*.

IV.3.4.1.3. Transformación de la 7-amino-7-desoxi-1,2:3,4-di-O-isopropilidén-L-treo- α -D-galacto-octodialdo-1,5-piranos dietil acetal (55a) en 4*R*,5*R*-4-(dietoximetil)-5-(1',2':3',4'-di-O-isopropilidén- α -D-galacto-hexoaldo-1',5'-piranosil)-2-metil-2-oxazolina (56).



56

A una disolución agitada del β -aminoalcohol 55a (60 mg, 0.15 mmol) en CH₂Cl₂ (1.2 mL), enfriada a 0°C, se añade clorhidrato de iminoacetato de etilo (25 mg, 0.20 mmol). Se continúa la agitación durante 9 h y se vierte entonces la mezcla sobre H₂O fría (3 mL). Tras separar, la fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (2 x 3 mL) y las fases

orgánicas reunidas se secan (MgSO₄). Por evaporación del disolvente se obtiene la oxazolina **56** (52 mg, 82%).

Las constantes físicas y datos espectroscópicos de **56** son los siguientes:

$[\alpha]^{30} -136^\circ$ (c1, CHCl₃)

IR: ν_{\max} (pelic.) 2976 cm⁻¹ f (C-H), 1676 f (C=N), 1089 F y 1072 F cm⁻¹ (C-O).

¹H-RMN: δ 4.95 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 5.0 Hz, H-1'), 4.62 (dd, 1 H, $J_{2',3'}$ 2.5, $J_{3',4'}$ 7.8 Hz, H-3'), 4.62 (dd, 1 H, $J_{5',5}$ 8.8, $J_{4,5}$ 5.0 Hz, H-5), 4.39 [d, 1 H, $J_{4,CH}$ 4.0 Hz, CH(OEt)₂], 4.33 (dd, 1 H, $J_{4',5'}$ 1.6 Hz, H-4'), 4.32 (dd, 1 H, H-2'), 4.17 (ddq, 1 H, $^5J_{4,Me}$ 1.3 Hz, H-4), 3.8-3.5 (m, 4 H, 2 OCH₂CH₃), 3.56 (d, 1 H, H-5'), 1.98 (d, 3 H, CH₃C=N), 1.44, 1.36 y 1.31 (3 s, 12 H, 4 CCH₃), 1.21 y 1.18 (2 t, 4 x 3 H, 2 OCH₂CH₃).

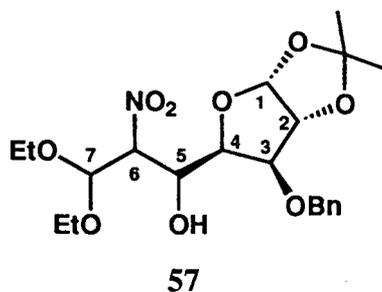
¹³C-RMN: δ 165.1 (C-2), 109.3 y 108.4 [2 C(Me)₂], 102.7 [CH(OEt)₂], 96.1 (C-1'), 77.0 (C-5), 71.5 (C-4), 70.5 (C-2'), 70.5 (C-3'), 70.4 (C-4'), 67.9 (C-5'), 63.0 y 62.8 (2 OCH₂CH₃), 25.9, 24.8, 24.7 y 24.3 (4 CCH₃), 15.1 y 15.0 (2 OCH₂CH₃) y 13.9 (CH₃C=N).

EM (IE): m/z 415 (2%, M⁺), 414 (3), 400 (11), 354 (4), 254 (9), 208 (10), 171 (10), 149 (13), 112 (21), 103 (100) y 75 (86).

EM (AR): m/z 415.2198 (obs.), 415.2206 (calc. para M⁺, error = -0.0002%)

IV.3.4.2. Reacción entre 3-O-bencil-1,2-O-isopropilidén- α -D-xilo-pentodialdo-1,4-furanosa (50) y 1,1-dietoxi-2-nitroetano (12). Síntesis de 3-O-bencil-6-desoxi-1,2-di-O-isopropilidén-6-nitro- α -D-xilo-heptodialdo-1,4-furanosa dietil acetal (57a,57b) y derivado.

IV.3.4.2.1. Síntesis de 3-O-bencil-6-desoxi-1,2-di-O-isopropilidén-6-nitro- α -D-xilo-heptodialdo-1,4-furanosa dietilacetal (57a,57b) mediante reacción promovida por CITBDMS.



La reacción se lleva a cabo siguiendo el procedimiento descrito en el apartado IV.3.4., observándose un 95% de conversión a las 2 h. El residuo resultante, que contiene dos diastereoisómeros (57a/57b, 75/25), se recrystaliza de MeOH/H₂O 1:1, obteniéndose el diastereoisómero *L-treo* puro (57a) (1.28 g, 29%). Las aguas madres se fraccionan mediante cromatografía en columna (hexano/éter/CH₂Cl₂, 12:3:1), obteniéndose una primera fracción de 57b (530 mg, 12%), una fracción mezcla de 57a y 57b (882 mg, 20%; 57a/57b, 76/24), y una cantidad adicional de 57a (528 mg, 12%). Rendimiento global de 57: 73%.

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de los compuestos 57a y 57b son los siguientes:

Datos de 57a:

P.f. 100-102°C

$[\alpha]^{20}$ -16° (c1, CHCl₃)

IR: ν_{\max} (KBr) 3450 cm^{-1} a (O-H), 2974 m (C-H), 1649 m (Ph), 1541 f y 1371 f (C-NO₂), 1222 m (C-OPh), 1090 F y 1071 F (C-O), 741 m y 700 f (Ph).

¹H-RMN y ¹³C-RMN: Ver *Tabla 26*.

EM (IE): m/z 264 (4%), 263 (15), 250 (8), 249 (50), 140 (5), 118 (12), 105 (38), 91 (100), 77 (46).

EM (FAB): m/z 464 ([M+Na]⁺, 66%), 442 ([M+1]⁺, 18), 428 (40), 396 (100), 350 (47).

Análisis elemental:

Calc. para C₂₁H₃₁NO₉: C 57.13%, H 7.08%, N 3.17%

Enc. C 57.13%, H 6.86%, N 3.17%

Datos de 57b:

$[\alpha]^{20}$ -32° (c0.88, CHCl₃)

IR: ν_{\max} (pelic.) 3550-3450 cm^{-1} a (O-H), 2980 m (C-H), 1643 m (Ph), 1553 f y 1375 f (C-NO₂), 1217 m (C-OPh), 1090 F y 1028 F (C-O), 737 m y 700 f (Ph).

¹H-RMN y ¹³C-RMN: Ver *Tabla 26*.

EM (IE): m/z 271 (2%), 250 (8), 249 (50), 150 (5), 118 (11), 105 (36), 91 (100), 77 (41).

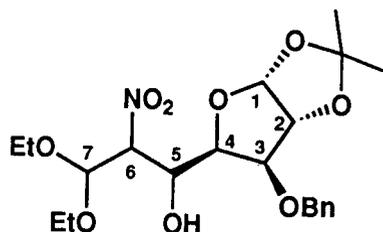
EM (FAB): m/z 464 ([M+Na]⁺, 22%), 442 ([M+1]⁺, 5), 396 ([M-OEt]⁺, 100), 350 (34), 260 (27), 145 (40).

Análisis elemental:

Calc. para C₂₁H₃₁NO₉: C 57.13%, H 7.08%, N 3.17%

Enc. C 57.17%, H 7.28%, N 3.27%

Tabla 26. Datos^a espectroscópicos de ¹H-RMN y ¹³C-RMN de los compuestos 57a,b.



57a L-treo
57b D-eritro

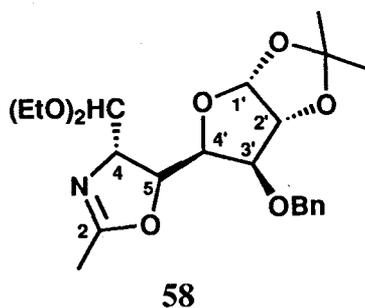
Compuesto	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-7	O-H	OCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	(CH ₃) ₂ C	OCH ₂ Ph	Ph
57a	5.92 d	4.60 d	4.12 d	4.10 dd	4.47 ddd	4.85 dd	5.14 d	3.15 d	3.4-3.9 m	1.18 t 1.24 t	1.32 s 1.46 s	4.60 d 4.70 d	7.36 s
57b	5.91 d	4.59 d	4.09 d	4.40 dd	4.56 ddd	4.93 dd	5.26 d	3.26 d	3.4-3.9 m	1.18 t 1.23 t	1.32 s 1.48 s	4.58 d 4.70 d	7.35 s

Compuesto	J _{1,2}	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}	J _{5,6}	J _{5,OH}	J _{6,7}	J _{H,H'} (CH ₂ OPh)
57a	3.6	0	3.3	7.5	3.0	9.2	7.6	11.6
57b	3.7	0	3.2	9.3	2.1	5.2	7.1	11.8

Compuesto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	OCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	(CH ₃) ₂ C	(CH ₃) ₂ C	OCH ₂ Ph	Ph
57a	105.0	82.2	81.2	79.2	67.4	88.6	99.6	63.6 64.2	14.9 15.0	26.3 26.8	112.2	72.4	127.9, 128.1 128.5, 136.9
57b	105.1	82.1	81.2	78.9	68.7	88.0	99.7	63.4 64.0	14.9 15.1	26.3 26.8	111.9	72.4	127.8, 128.1 128.6, 137.1

a) Espectro realizado en CDCl₃; valores de δ en ppm referidos al TMS; valores de J en Hz.

IV.3.4.2.2. Transformación de 3-O-bencil-6-desoxi-1,2-di-O-isopropilidén-6-nitro-D-eritro- α -D-xilo-heptodialdo-1,4-furanosa dietilacetil (57b) en 4S,5R-5-(3'-O-bencil-1',2'-O-isopropilidén- α -D-xilo-pentoaldo-1,4-furanosil)-4-(1',1'-dietoximetil)-2-metil-2-oxazolina (58).



A una disolución del β -nitroalcohol **57b** (120 mg, 0.27 mmol) en EtOH (10 mL) se añade Ni-Raney recién activado (0.3 g). La suspensión se dispone convenientemente agitada en un reactor a una presión de 10 atm. de H₂ y 20°C durante 27 h. La mezcla se filtra a través de *Celita* y el filtrado se evapora a sequedad. El residuo resultante se disuelve en CH₂Cl₂ (1.5 mL), se enfría la disolución a 0°C, y se añade clorhidrato de iminoacetato de etilo (30 mg, 0.25 mmol). Se agita la mezcla durante 9 h y se vierte entonces sobre H₂O fría (6 mL). Tras separar, la fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (2 x 6 mL). Las fases orgánicas reunidas se secan (MgSO₄) y se evapora el disolvente, obteniéndose la oxazolina **58** (62 mg, 53%).

Las constantes físicas y datos espectroscópicos de **58** son los siguientes:

$[\alpha]^{25} +15^\circ$ (c0.85, CHCl₃)

IR: ν_{\max} (pelic.) 2972 cm⁻¹ f y 2924 f (C-H), 1678 f (C=N), 1088 F y 1078 F (C-O), 739 m y 698 m (Ph).

¹H-RMN: δ 7.32 (s, 5 H, Ph), 5.92 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 3.8 Hz, H-1'), 4.78 (dd, 1 H, $J_{4',5}$ 9.7, $J_{4,5}$ 9.9 Hz, H-5), 4.76 [d, 1 H, $J_{4,CH}$ 2.8 Hz, CH(OEt)₂], 4.68 y 4.59 (2 d, 2 H, $J_{H,H'}$ 11.7 Hz, CH₂Ph), 4.58 (d, 1 H, $J_{2',3'}$ 0 Hz, H-2'), 4.48 (dd, 1 H, $J_{3',4'}$ 3.0 Hz, H-4'), 4.29 (ddq, 1 H, $^5J_{4,Me}$ 1.3 Hz, H-4),

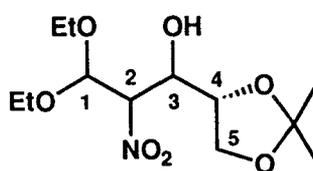
3,99 (d, 1 H, H-3'), 3.85-3.5 (m, 4 H, 2 OCH₂CH₃), 1.96 (d, 3 H, CH₃C=N), 1.46 y 1.30 (2 s, 6 H, 2 CCH₃), 1.21 y 1.18 (2 t, 6 H, 2 OCH₂CH₃).

¹³C-NMR: δ 165.1 (C=N), 137.4, 130.8, 128.7, 128.3, 127.8 y 127.7 (Ph), 111.4 [C(Me)₂], 105.3 (C-1'), 100.9 [CH(OEt)₂], 82.2 (C-2'), 82.1 (C-3'), 77.0 (C-4'), 76.2 (C-5), 72.3 (CH₂Ph), 69.9 (C-4), 64.1 y 62.5 (2 OCH₂CH₃), 26.4 y 25.9 (2 CCH₃), 15.4 y 15.3 (2 OCH₂CH₃) y 13.9 (CH₃C=N).

EM (IE): *m/z* 420 (3%), 390 (6), 334 (12), 149 (9), 103 (100), 91 (80), 75 (40).

EM (AR): *m/z* 420.2007 (obs.), 420.2022 (calc. para [M-CH₃]⁺, error = -0.0004%)

IV.3.4.3. Reacción entre 2,3-*O*-isopropilidén-D-gliceraldehído (51) y 1,1-dietoxi-2-nitroetano. Síntesis de 2-desoxi-4,5-*O*-isopropilidén-2-nitro-4,5-D-*glicero*-aldopentosa dietilacetal (59a,59b,59d).



59

La reacción se lleva a cabo siguiendo el procedimiento descrito en el apartado IV.3.4., observándose un 75% de conversión a las 2h. El residuo resultante, que contiene tres diastereoisómeros (59a/59b/59d, 70/20/10) se purifica mediante cromatografía en columna (gradiente de elución éter/hexano, 1:5 a 1:3) obteniéndose una primera fracción mezcla de 59a, 59b y 59d (1.32 g, 45%, 59a/59b/59d, 55/28/17), y una segunda fracción que contiene el diastereoisómero 59a puro (440 mg, 15%). Rendimiento global de 59: 60%.

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de los compuestos 59a, 59b

y **59d** son los siguientes:

Datos de 59a:

$[\alpha]^{30} -7^\circ$ (c1, CHCl₃)

IR: ν_{\max} (pelic.) 3500-3300 cm⁻¹ a (O-H), 2958 m (C-H), 1557 f y 1375 f (C-NO₂),
1090 F (C-O).

¹H-RMN y ¹³C-RMN: Ver *Tabla 27*.

EM (IE): m/z 293 (1%), 291(4), 278 (4), 263 (10), 236 (8), 213 (15), 201 (10), 186
(8), 151 (17), 118 (25), 115 (25), 103 (48), 101 (100), 90 (21) y 75 (19).

EM (AR): m/z 293.1430 (obs.), 293.1474 (calc. para M⁺, error = -0.0015%)

Datos de 59a,59b,59d:

IR: ν_{\max} (pelic.) 3500-3300 cm⁻¹ a (O-H), 2982 f (C-H), 1556 f y 1375 f (C-NO₂),
1090 F (C-O).

¹H-RMN y ¹³C-RMN: Ver *Tabla 27*.

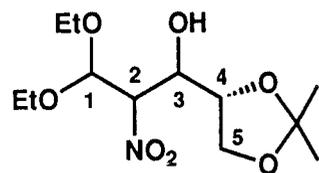
EM (IE): m/z 278 (2), 263 (1), 248 (2), 201 (2), 186 (1), 151 (3), 118 (10), 115
(22), 103 (45), 101 (100), 90 (14) y 75 (22).

EM (FAB): m/z 316 (6%, [M+Na]⁺), 294 (2, [M+1]⁺), 278 (10), 248 (55), 104
(100).

EM (HRFAB): m/z 426.0532 (obs.), 426.0528 (calc. para [M+Cs]⁺, error = 0.0001%)
 m/z 378.0613 (obs.), 378.0591 (calc. para [M+Rb]⁺, error = 0.0006%)



Tabla 27. Datos^a espectroscópicos de ¹H-RMN y ¹³C-RMN de los compuestos 59a,b,d.



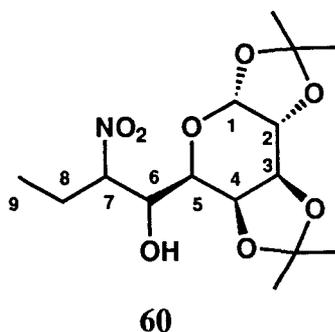
59a D-treo
59b L-eritro
59d L-treo

Compuesto	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5,5'	O-H	OCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	(CH ₃) ₂ C	J _{1,2}	J _{2,3}	J _{3,OH}
59a	5.13 d	4.88 d	< 3.9-4.1 >		4.0-4.2 m	3.01 d	3.5-4.1 m	1.20 t, 1.26 t	1.35 s, 1.42 s	6.8	1.8	8.1
59b	5.22 d	4.88 d	< 3.9-4.1 >		4.0-4.2 m	3.25 d	3.5-3.9 m	1.20 t, 1.26 t	1.36 s, 1.45 s	7.0	2.7	4.4
59d	5.22 d	4.88 d				2.89 d		1.19 t, 1.25 t	1.36 s, 1.41 s	7.5	4.3	9.4

Compuesto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	OCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	(CH ₃) ₂ C	(CH ₃) ₂ C
59a	99.6	87.3	70.2	74.7	66.5	64.0, 64.2	14.8, 15.0	24.8, 26.6	109.8
59b	99.9	87.8	72.6	75.1	67.2	63.5, 64.1	14.8, 15.0	24.8, 24.9	109.7
59b	100.0	89.9	68.9	75.4	65.8	64.2, 64.5	15.2	26.0, 26.6	110.0

a) Espectro realizado en CDCl₃; valores de δ en ppm referidos al TMS; valores de J en Hz.

IV.3.4.4. Reacción entre 1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén- α -D-galacto-hexodialdo-1,5-piranososa (49) y 1-nitropropano (18). Síntesis de 7,8,9-tridesoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-7-nitro- α -D-galacto-nonoaldo-1,5-piranososa (60a,60b).



IV.3.4.4.1. Reacción promovida por CITBDMS.

La reacción se lleva a cabo siguiendo el procedimiento descrito en el Apartado IV.3.4., observándose un 100% de conversión a los 5 min. El residuo resultante, que contiene dos diastereoisómeros (**60a,b**) se purifica mediante dos procedimientos alternativos: A) por destilación en horno de bolas, obteniéndose el β -nitroalcohol **60** (2.95 g, 85%) como una mezcla **60a/60b**, 60/40. P.e. 120°C/0.04 mbar. B) mediante cromatografía en columna (éter/hexano, 1:5), obteniéndose sucesivamente una primera fracción de **60b** (590 mg, 17%), una fracción mezcla de **60a** y **60b** (936 mg, 27%; **60a/60b**, 4/5) y una última fracción que contiene **60a** (1.25 g, 36%). Rendimiento global de **60**: 80%.

IV.3.4.4.2. Reacción catalizada por silica-gel.

A una mezcla agitada de 1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén- α -D-galacto-hexodialdo-1,5-piranososa (**49**) (65 mg, 0.25 mmol) y 1-nitropropano (**18**) (23 μ L, 0.25 mmol), homogeneizada con la mínima cantidad posible de CH₂Cl₂ y enfriada a 0°C, se añade silica-gel (30 mg) y se continúa la agitación a t.a. A las 30 h se comprueba que no se

ha producido reacción (<5% de conversión, $^1\text{H-RMN}$).

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de los compuestos **60a** y **60b** son los siguientes:

Datos de 60a:

$[\alpha]^{30} -59^\circ$ (c1, CHCl_3)

IR: ν_{max} (pelic.) 3700-3500 cm^{-1} (O-H), 2984 m (C-H), 1551 f y 1377 f (C- NO_2), 1167 f (O-H) 1090 F y 1069 F (C-O).

$^1\text{H-RMN}$ y $^{13}\text{C-RMN}$: Ver *Tabla 28*.

EM (IE): m/z 333 (10%), 332 (58), 243 (76), 199 (23), 185 (32), 141 (100), 122 (18), 113 (46), 100 (51), 85 (36) y 71 (50).

EM (AR): m/z 332.1313 (obs.), 332.1346 (calc. para $[\text{M-CH}_3]^+$, error = 0.0010%)

Datos de 60b:

$[\alpha]^{30} -69^\circ$ (c1, CHCl_3)

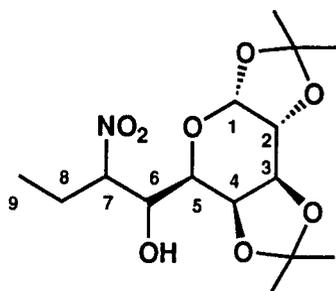
IR: ν_{max} (pelic.) 3700-3500 cm^{-1} a (O-H), 2986 m (C-H), 1549 f y 1379 f (C- NO_2), 1169 m (O-H), 1090 F (C-O).

$^1\text{H-RMN}$ y $^{13}\text{C-RMN}$: Ver *Tabla 28*.

EM (IE): m/z 347 (1%, M^+), 333(22), 332 (100), 274 (10), 243 (40), 185 (23), 141 (61), 122 (42), 113 (69), 100 (91), 85 (47) y 71 (48).

EM (AR): m/z 347.1615 (obs.), 347.1580 (calc. para M^+ , error = 0.0010%)

Tabla 28. Datos^a espectroscópicos de ¹H-RMN y ¹³C-RMN de los compuestos 60a,b.



60a L-treo
60b D-eritro

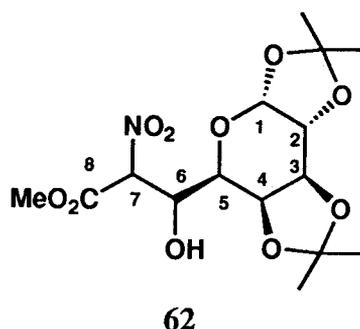
Compuesto	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-7	O-H	C ⁸ H ₂	C ⁹ H ₃	(CH ₃) ₂ C
60a	5.49 d	4.32 dd	4.65 dd	4.45 dd	3.66 dd	4.00 ddd	4.77 ddd	3.01 d	1.9-2.3 m	1.02 t	1.32 s, 1.37 s 1.45 s, 1.49 s
60b	5.50 d	4.34 dd	4.65 dd	4.41 dd	3.69 dd	4.38 ddd	4.70 ddd	3.09 d	1.8-2.6 m	1.02 t	1.33 s, 1.37 s 1.46 s, 1.52 s

Compuesto	J _{1,2}	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}	J _{5,6}	J _{6,7}	J _{6,OH}	J _{7,8}	J _{7,8'}
60a	5.1	2.5	7.9	1.8	9.2	3.3	9.4	5.3	9.6
60b	5.0	2.5	7.9	1.8	9.2	2.8	4.2	3.0	10.7

Compuesto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	(CH ₃) ₂ C	(CH ₃) ₂ C
60a	96.1	70.4	70.4	70.3	67.3	69.8	89.3	24.0	10.3	24.2, 24.7, 25.6, 25.7	108.9, 109.4
60b	96.2	◁ 70.4, 70.5 ▷		70.3	66.4	70.6	90.2	19.9	10.4	24.3, 24.7, 25.7, 25.8	108.7, 109.5

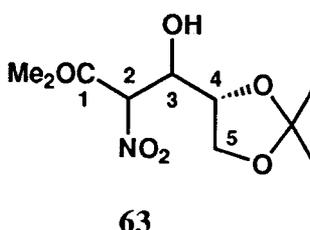
a) Espectro realizado en CDCl₃; valores de δ en ppm referidos al TMS; valores de J en Hz.

IV.3.4.5. Reacción entre 1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén- α -D-galacto-hexodialdo-1,5-piranososa (49) y nitroacetato de metilo (52). Síntesis de 7-desoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-7-nitro- α -D-galacto-octopirauronato de metilo (62a,62b).



La reacción se lleva a cabo siguiendo el procedimiento descrito en el apartado IV.3.4., observándose un 100% de conversión a los 5 min. El residuo resultante, que contiene dos diastereoisómeros (62a,b) se purifica mediante cromatografía en columna (éter/hexano, 1:3), obteniéndose el β -nitroalcohol **62** (2.7 g, 72%) como mezcla de diastereoisómeros *L-treo*/*D-eritro*, **32a/32b** (55/45). Estos compuestos son idénticos a los obtenidos mediante la reacción catalizada por silica gel²¹.

IV.3.4.6. Reacción entre 2,3-*O*-isopropilidén-D-gliceraldehído (51) y nitroacetato de metilo (52). Síntesis de 2-dexoxi-4,5-*O*-isopropilidén-2-nitro-D-glicero-pentouronato de metilo (63a,63b).



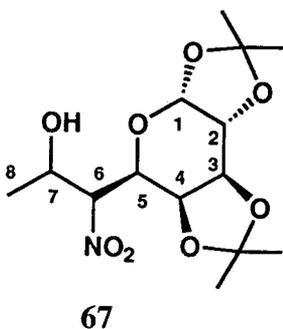
La reacción se lleva a cabo siguiendo el procedimiento descrito en el apartado IV.3.4., observándose un 100% de conversión a los 5 min. El residuo resultante, que

contiene dos diastereoisómeros (**63a,b**) se purifica mediante cromatografía en columna (éter/hexano, 2:5), obteniéndose el β -nitroalcohol **33** (1.74 g, 70%) como mezcla de diastereoisómeros L-*treo* (*arabino*)/D-*eritro* (*ribo*), **63a/63b** (60/40). Estos compuestos son idénticos a los obtenidos mediante la reacción catalizada por sílica gel²¹.

IV.3.5. Reacciones de condensación entre nitroazúcares y aldehídos promovida por CITBDMS.

IV.3.5.1. Reacción entre 6-desoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-6-nitro- α -D-*galacto*-hexoaldo-1,5-piranososa (**64**) y acetaldehído (**37**). Síntesis de 6,8-didesoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-6-nitro- α -D-*galacto*-octoaldo-1,5-piranososa (**67a,67b,67c,67d**) y derivados.

IV.3.5.1.1. Síntesis de 6,8-didesoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-6-nitro- α -D-*galacto*-octoaldo-1,5-piranososa (**67a,67b,67c,67d**).



A una disolución agitada de $\text{Bu}_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (117 mg, 0.37 mmol) en THF (1.5 mL) enfriada a 0°C , se añaden en el siguiente orden, una disolución de 6-desoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-6-nitro- α -D-*galacto*-hexoaldo-1,5-piranososa (**64**) (420 mg, 1.45 mmol) en THF (1.5 mL), acetaldehído (327 μL , 5.8 mmol), Et_3N (201 μL , 1.45 mmol) y una disolución de $^t\text{BuMe}_2\text{SiCl}$ (328 mg, 2.18 mmol) en THF (1.5 mL). Después de 5 min

se observa un 100% de conversión y la formación de cuatro diastereoisómeros (**67a/67b/67c/67d**, 17/26/31/26). La suspensión se filtra, el filtrado se vierte sobre una mezcla de éter/hexano, 1:3 (50 mL) y se lava con H₂O (3 x 5 mL). La fase orgánica se seca (MgSO₄) y se evapora el disolvente. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (con gradiente de elución éter/hexano, 1:4 a 1:3), obteniéndose las siguientes fracciones:

1^a) mezcla de diastereoisómeros **67a/67b**, 60/40 (111 mg, 23%); 2^a) mezcla **67a/67b/67c**, 12/76/12 (77 mg, 16%); 3^a) diastereoisómero **67c** (*D-treo*) (135 mg, 27%); 4^a) mezcla **67c/67d**, 33/67 (19 mg, 4%); 5^a) diastereoisómero **67d** (*L-eritro*) (92 mg, 19%). Rendimiento global de **67**: 90%.

Las constantes físicas y datos espectroscópicas de los compuestos **67a**, **67b**, **67c** y **67d** son los siguientes:

Datos de **67a,67b**:

IR: ν_{\max} (pelic.) 3600-3400 cm⁻¹ a (O-H), 2988 f (C-H), 1551 F y 1381 f (C-NO₂), 1090 F y 1068 F (C-O).

¹H-RMN y ¹³C-RMN: Ver *Tablas 29* y *30* respectivamente.

EM (IE): m/z 318 (9%), 275(10), 274 (81), 216 (14), 156 (10), 113 (13), 100 (21), 81 (28), 59 (31) y 43 (100).

EM (AR): m/z 318.1188 (obs.), 318.1189 (calc. para [M-CH₃]⁺, error = -0.00001%)

EM (FAB): m/z 356 (100%, [M+Na]⁺), 334 (32%, [M+1]⁺), 318 (53), 154 (85).

Análisis elemental:

Calc. para C₁₄H₂₃NO₈: C 50.44%, H 6.95%, N 4.20%

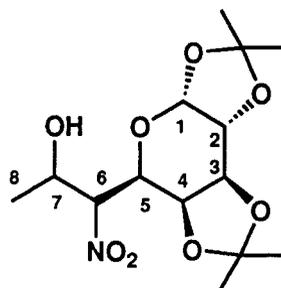
Enc. C 50.26% H, 7.11%, N 3.97%

Datos de **67c**:

P.f. 134-136°C

$[\alpha]^{30}$ -54° (c1, CHCl₃)

Tabla 29. Datos^a espectroscópicos de ¹H-RMN de los compuestos 67a-d.



67a }
67b } → L-treo, D-eritro

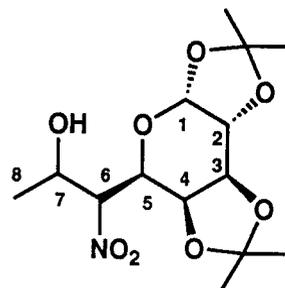
67c D-treo
67d L-eritro

Compuesto	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-7	O-H	CH ⁸ ₃	(CH ₃) ₂ C
67a	5.54 d	4.38 dd	4.64 dd	4.18 dd	4.38 dd	4.84 dd	4.38 ddc	2.82 d	1.30 d	1.31 s, 1.35 s 1.45 s, 1.59 s
67b	5.55 d	4.38 dd	4.66 dd	4.18 dd	4.55 dd	4.75 dd	4.38 ddc	2.51 d	1.31 d	1.31 s, 1.35 s 1.45 s, 1.61 s
67c	5.48 d	4.35 dd	4.67 dd	4.47 dd	4.59 dd	4.63 dd	4.27 m	2.40 d	1.32 d	1.32 s, 1.34 s 1.46 s, 1.56 s
67d	5.49 d	4.36 dd	4.67 dd	4.36 dd	4.39 dd	4.76 dd	4.38 ddc	2.53 d	1.34 d	1.33 s, 1.35 s 1.47 s, 1.59 s

Compuesto	J _{1,2}	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}	J _{5,6}	J _{6,7}	J _{7,8}	J _{7,OH}
67a	4.9	2.6	7.9	1.7	9.8	4.9	6.5	5.4
67b	5.0	2.5	7.9	1.5	9.8	3.0	6.5	7.3
67c	4.9	2.6	7.9	1.6	9.7	2.5	6.5	11.6
67d	4.9	2.7	7.7	1.7	9.2	5.0	6.9	5.3

a) Espectro realizado en CDCl₃; valores de δ en ppm referidos al TMS; valores de J en Hz.

Tabla 30. Datos^a espectroscópicos de ¹³C-RMN de los compuestos 67a-d.



67a }
67b } → L-treo, D-eritro

67c D-treo
67d L-eritro

Compuesto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	(CH ₃) ₂ C	(CH ₃) ₂ C
67a	96.3	70.2	70.4	70.1	65.5	88.7	68.1	18.3	24.2, 24.8 25.8, 25.8	109.4, 110.0
67b	96.5	70.4	70.6	70.1	65.2	88.7	67.0	18.7	24.1, 24.8 25.7, 25.8	109.5, 110.0
67c	95.8	70.2	70.5	69.9	67.6	92.7	64.9	20.1	24.1, 24.8 25.6	109.1, 109.8
67d	95.8	70.3	70.4	70.1	67.0	92.4	65.9	18.9	24.2, 24.7 25.6, 25.6	109.2, 110.0

a) Espectro realizado en CDCl₃; valores de δ en ppm referidos al TMS.

IR: ν_{\max} (KBr) 3518 cm^{-1} f (O-H), 2982 f (C-H), 1555 F y 1375 f (C-NO₂), 1103 F y 1078 F (C-O).

¹H-RMN y ¹³C-RMN: Ver respectivamente *Tablas 29 y 30*.

EM (IE): m/z 318 (9%), 274 (66), 216 (12), 156 (9), 113 (12), 100 (18), 81 (23), 59 (28) y 43 (100).

EM (AR): m/z 318.1185 (obs.), 318.1189 (calc. para [M-CH₃]⁺, error = -0.0001%)

Análisis elemental:

Calc. para C₁₄H₂₃NO₈: C 50.44%, H 6.95%, N 4.20%

Enc. C 50.44% H, 6.98%, N 4.14%

Datos de 67d:

P.f. 108-110°C

[α]³⁰ -68° (c1, CHCl₃)

IR: ν_{\max} (KBr) 3200-3300 cm^{-1} a (O-H), 2990 m (C-H), 1559 f y 1383 f (C-NO₂), 1087 F y 1078 F (C-O).

¹H-RMN y ¹³C-RMN: Ver *Tablas 29 y 30* respectivamente.

EM (IE): m/z 318 (1%), 274 (60), 216 (10), 156 (7), 113 (10), 100 (15), 81 (23), 59 (26) y 43 (100).

EM (AR): m/z 318.1178 (obs.), 318.1189 (calc. para [M-CH₃]⁺, error = -0.0003%)

Análisis elemental:

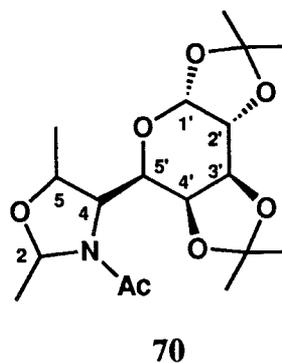
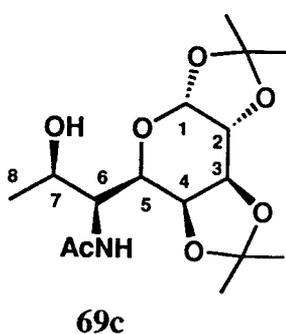
Calc. para C₁₄H₂₃NO₈: C 50.44%, H 6.95%, N 4.20%

Enc. C 50.23% H, 7.07%, N 3.98%

IV.3.5.1.2. Reducción de 6,8-didesoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-6-nitro-*D*-*treo*- α -*D*-galacto-octoaldo-1,5-piranososa (67c). Síntesis de 6-*N*-acetil-6,8-didesoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-*D*-*treo*- α -*D*-galacto-octoaldo-1,5-piranososa (69c).

A una disolución de 6,8-didesoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-6-nitro-*D*-*treo*- α -*D*-

galacto-octoaldo-1,5-piranososa (**67c**) (300 mg, 0.9 mmol) en EtOH (25 mL) se añade Ni-Raney recién activado (1.2 g). La suspensión se dispone convenientemente agitada en un reactor a una presión de 10 atm. de H₂ y 20°C. Después de 25 h se filtra a través de *Celita* y el filtrado se evapora a sequedad. El residuo obtenido se disuelve en MeOH (25 mL) y se trata con Ac₂O (0.6 mL). La disolución se agita durante 24 h, se añade entonces piridina (1.5 mL) y se evapora a sequedad. El residuo se disuelve en CHCl₃ (20 mL) y se lava con disolución acuosa de H₂SO₄ 2N (2 mL), disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 mL) y H₂O (2 x 5 mL). La fase orgánica se seca (MgSO₄) y se evapora el disolvente. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano, 5:1), obteniéndose uno de los posibles diastereoisómeros de la *N*-acetil-4-(1',2':3',4'-di-*O*-isopropilidén- α -D-*galacto*-hexoaldo-1,5-piranosil)-2,5-dimetil-2-oxazolidina (**70c**) (31 mg, 9%) y la 6-*N*-acetil-6,8-didesoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-D-*treo*- α -D-*galacto*-octoaldo-1,5-piranososa (**69c**) (233 mg, 75%) cuyas constantes físicas y datos espectroscópicos coinciden con los previamente descritos en la literatura⁷⁴.



Datos de **69c**:

$[\alpha]^{20} -56^\circ$ (c1.2, CHCl₃), $[\alpha]^{20} -28^\circ$ (c1, AcOEt); lit^{74a}: $[\alpha]^{21} -91^\circ$ (c1.1, CHCl₃), lit^{74b}: $[\alpha]^{21} -59^\circ$ (c5.3, CHCl₃), lit^{74c}: $[\alpha]^{20} -61^\circ$ (c0.9, CHCl₃)

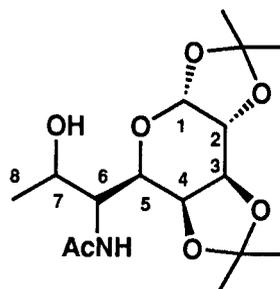
¹H-RMN y ¹³C-RMN: Ver *Tablas 31* y *32* respectivamente.

Datos de **70c**:

$[\alpha]^{20} -19^\circ$ (c1.6, CHCl₃)

IR: ν_{\max} (pelic.) 2986 cm⁻¹ f y 2934 f (C-H), 1642 f (amida terciaria), 1090 F y 1032

Tabla 31. Datos^a espectroscópicos de ¹H-RMN de los compuestos 69a-d.



69a L-treo
69b D-eritro

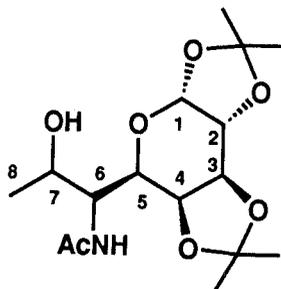
69c D-treo
69d L-eritro

Compuesto	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-7	O-H	N-H	C ⁸ H ₃	(CH ₃) ₂ C	CH ₃ CO
69a	5.53 d	4.30 dd	4.59 dd	4.33 dd	3.95 dd	4.25 m	4.03 m	2.82 d	6.21 d	1.15 d	1.32 s, 1.34 s 1.47 s, 1.49 s	2.03 s
69b	5.53 d	4.30 dd	4.60 dd	4.45 d	4.28 d	4.14 m	4.02 m	2.92 d	6.49 d	1.24 d	1.32 s, 1.35 s 1.49 s, 1.51 s	2.00 s
69c	5.51 d	4.29 dd	4.60 dd	4.38 dd	4.19 dd	3.74 ddd	4.16 ddc	4.28 d	6.11 d	1.17 d	1.31 s, 1.33 s 1.45 s, 1.53 s	2.03 s
69d	5.52 d	4.27 dd	4.59 dd	4.23 dd	4.01 dd	4.09 m	3.80 ddc	3.61 d	6.06 d	1.18 d	1.27 s, 1.30 s 1.40 s, 1.50 s	1.97 s

Compuesto	J _{1,2}	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}	J _{5,6}	J _{6,7}	J _{6,NH}	J _{7,8}	J _{7,OH}
69a	4.9	2.2	7.9	1.1	3.6		7.6	6.5	3.1
69b	4.9	2.2	8.0	0	7.7		7.3	6.4	
69c	4.9	2.2	8.0	1.4	6.6	2.3	7.4	6.5	5.0
69d	4.9	2.1	7.9	1.3	3.7		6.9	6.4	6.7

a) Espectro realizado en CDCl₃; valores de δ en ppm referidos al TMS; valores de J en Hz.

Tabla 32. Datos^a espectroscópicos de ¹³C-RMN de los compuestos 69c,d.



69c D-treo
69d L-eritro

Compuesto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	(CH ₃) ₂ C	(CH ₃) ₂ C	CH ₃ CO	C=O
69c	96.4	70.7	70.8	71.0	64.8	56.5	65.9	20.2	24.0, 24.9 25.7, 25.9	109.0, 109.2	23.2	171.3
69d	96.5	70.7	71.0	72.5	64.9	55.9	69.1	19.1	23.7, 24.7 25.8, 25.8	108.7, 109.1	23.2	171.4

a) Espectro realizado en CDCl₃; valores de δ en ppm referidos al TMS.

F (C-O).

$^1\text{H-RMN}$ y $^{13}\text{C-RMN}$: Ver *Tablas 18* y *19* respectivamente (Apartado III.4.1.2).

EM (IE): m/z 371 (1%, M^+), 356 (18), 328 (2), 314 (24), 254 (17), 142 (23), 100 (100), y 71 (20).

EM (AR): m/z 371.1934 (obs.), 371.1944 (calc. para M^+ , error = -0.0003%)

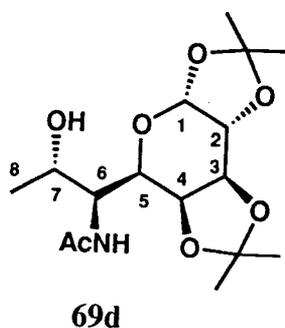
EM (FAB): m/z 394 (95%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 372 (100, $[\text{M}+1]^+$), 328 (35, $[\text{M}-\text{COCH}_3]^+$).

Análisis elemental:

Calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_7$: C 58.20%, H 7.87%, N 3.77%

Enc. C 58.09% H, 7.59%, N 3.76%

IV.3.5.1.3. Reducción de 6,8-didesoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-6-nitro-*L*-eritro- α -*D*-galacto-octoaldo-1,5-piranos (67d). Síntesis de 6-*N*-acetil-6,8-didesoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-*L*-eritro- α -*D*-galacto-octoaldo-1,5-piranos (69d).



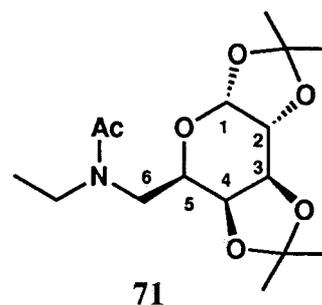
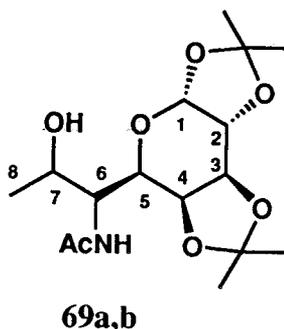
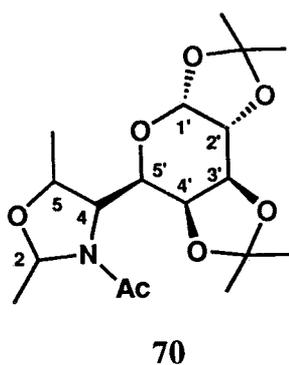
A una disolución de 6,8-didesoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-6-nitro-*L*-eritro- α -*D*-galacto-octoaldo-1,5-piranos (67d) (300 mg, 0.9 mmol) en EtOH (25 mL) se añade Ni-Raney recién activado (1.2 g). Se prosigue de la misma forma que en el apartado IV.3.5.1.2. obteniéndose el *N*-acetil lincosamínido 69d (252 mg, 81%), cuyas constantes físicas y datos espectroscópicos son idénticos a los del previamente descrito en la literatura⁷⁴.

$[\alpha]^{25} -73^\circ$ (c1.5, CHCl_3), $[\alpha]^{25} -72^\circ$ (c1, AcOEt); lit.^{74c} $[\alpha]^{20} -74^\circ$ (c1.2, AcOEt).

^1H -RMN y ^{13}C -RMN: Ver *Tablas 31* y *32* respectivamente.

IV.3.5.1.4. Reducción de 6,8-didesoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-6-nitro-*D*-eritro- y *L*-treo- α -*D*-galacto-octoaldo-1,5-piranososa (67a,b).

A una mezcla de los nitroazúcares **67a** y **67b** (150 mg, 0.45 mmol; **67a/67b**, 45/55) en EtOH (15 mL) se añade Ni-Raney recién activado (0.5 g). La suspensión se dispone convenientemente agitada en un reactor a una presión de 10 atm. de H_2 y 20°C . Después de 25 h la mezcla se filtra a través de *Celita* y el filtrado se evapora a sequedad. El crudo obtenido se disuelve en MeOH (15 mL) y se trata con Ac_2O (0.4 mL). La disolución se agita durante 24 h, se añade entonces piridina (1 mL) y se evapora a sequedad. El concentrado se disuelve en CHCl_3 (10 mL) y se lava con disolución acuosa de H_2SO_4 2N (1 mL), disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (1 mL) y H_2O (2 x 2 mL). La fase orgánica se seca (MgSO_4) y se evapora el disolvente. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (CH_2Cl_2 /hexano, 2:1), obteniéndose sucesivamente una primera fracción mezcla de tres de los posibles diastereoisómeros de la *N*-acetil-4-(1',2':3',4'-di-*O*-isopropilidén- α -*D*-galacto-hexoaldo-1,5-piranosil)-2,5-dimetil-2-oxazolidina (**70a,b,d**) (66 mg, 40%; **70a/70b/70d**, 60/25/15), una segunda fracción que contiene la 6-(*N,N*-acetil-etilamin)-6-desoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén- α -*D*-galacto-hexoaldo-1,5-piranososa como mezcla de dos isómeros geométricos (**71A,B**) (30 mg, 18%; **71A/71B**, 67/33), una tercera fracción mezcla de los *N*-acetil-lincosamínidos de configuración *L*-eritro (**69d**) y *L*-treo (**69a**) (9 mg, 6%; **69a/69d**, 80/20), y finalmente una mezcla de los *N*-acetil-lincosamínidos de configuración *L*-treo (**69a**) y *D*-eritro (**69b**) (15 mg, 10%, **69a/69b**, 20/80).



Datos de 70a,70b,70d:

IR: ν_{\max} (pelic.) 2984 cm^{-1} f y 2933 f (C-H), 1657 f y 1649 f (amida terciaria), 1090 F y 1071 F (C-O).

$^1\text{H-RMN}$ y $^{13}\text{C-RMN}$: Ver *Tablas 18* y *19* respectivamente (Apartado **III.4.1.2**).

EM (IE): m/z 371 (1%, M^+), 356 (18), 328 (5), 314 (6), 254 (5), 142 (21), 100 (100), y 71 (24).

EM (AR): m/z 371.1944 (obs.), 371.1944 (calc. para M^+ , error = -0.00001%)

EM (FAB): m/z 394 (37%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 372 (100, $[\text{M}+1]^+$), 328 (50, $[\text{M}-\text{COCH}_3]^+$).

Análisis elemental:

Calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_7$: C 58.20%, H 7.87%, N 3.77%

Enc. C 58.09% H, 7.87%, N 3.75%

Datos de 71:

IR: ν_{\max} (pelic.) 2984 f y 2934 f cm^{-1} (C-H), 1643 f (amida terciaria), 1088 F y 1071 F (C-O).

$^1\text{H-RMN}$ y $^{13}\text{C-RMN}$: Ver *Tabla 20* (**III.4.1.2**).

EM (IE): m/z 329 (1%, M^+), 314 (32), 253 (22), 171 (12), 100 (88), 71 (74), 58 (100), 43 (82).

EM (AR): m/z 329.1816 (obs.), 329.1838 (calc. para M^+ , error = -0.0007%)

m/z 314.1605 (obs.), 314.1603 (calc. para $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, error = 0.00003%)

EM (FAB): m/z 352 (100%, $[M+Na]^+$), 330 (48, $[M+1]^+$), 272 (10).

Análisis elemental:

Calc. para $C_{18}H_{27}NO_6$: C 58.34%, H 8.26%, N 4.25%

Enc. C 58.29% H, 8.31%, N 3.84%

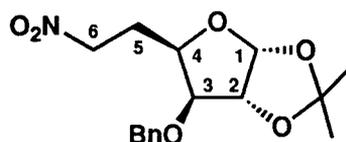
Datos de 69a y 69b:

1H -RMN: Ver *Tablas 31* y *32* respectivamente.

Datos de 69d: Ver apartado IV.3.5.1.3.

IV.3.5.2. Reacción de condensación entre 3-*O*-bencil-5,6-didesoxi-1,2-*O*-isopropilidén-6-nitro- α -D-xilo-aldohexo-1,4-furanosa (79) y 1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén- α -D-galacto-hexodialdo-1,5-piranososa (49).

IV.3.5.2.1. Síntesis de 3-*O*-bencil-5,6-didesoxi-1,2-*O*-isopropilidén-6-nitro- α -D-xilo-aldohexo-1,4-furanosa (79).



79

A una disolución agitada de 5-*O*-acetil-4-*O*-bencil-6-desoxi-1,2-*O*-isopropilidén-6-nitro- α -D-xilo-aldohexo-1,4-furanosa (80) (4.5 g, 11.8 mmol) en EtOH (130 mL) enfriada a 0°C, se añade $NaBH_4$ (3.7 g, 97.9 mmol) en pequeñas porciones. Se mantiene la agitación a 0-1°C durante 20 min (se observa el cese en el desprendimiento de H_2 y una conversión completa por c.c.f.). Se neutraliza la disolución con resina *Amberlita IR-120* (H^+), se filtra y el filtrado se evapora a sequedad. El residuo resultante se

purifica mediante cromatografía en columna (CH₂Cl₂/hexano, 2:1), obteniéndose el nitroazúcar **79** (3.2 g, 84%).

Las constantes físicas y datos espectroscópicos de **79** son los siguientes:

$[\alpha]^{25}_{-40}$ (c1, CHCl₃)

IR: ν_{\max} (pelic.) 3032 cm⁻¹ m (Ph), 2986 f y 2936 f (C-H), 1551 f y 1377 f (C-NO₂), 1090 F (C-O), 739 f y 700 f (Ph).

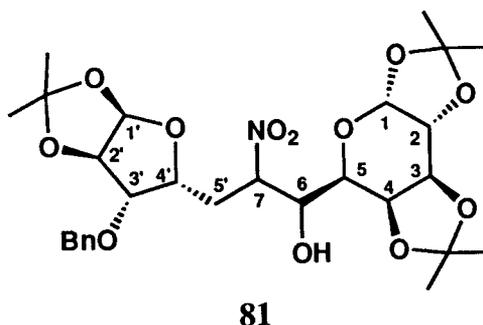
¹H-RMN: δ 7.34 (m, 5 H, Ph), 5.90 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 4.0 Hz, H-1), 4.72 y 4.48 (2 d, 2 H, $J_{H,H}$ 11.9 Hz, CH₂Ph), 4.64 (d, 1 H, $J_{2,3}$ 0 Hz, H-2), 4.48 (t, 2 H, $J_{5,6}$ 7.0 Hz, 2 H-6), 4.24 (ddd, 1 H, $J_{3,4}$ 3.2, $J_{4,5}$ 4.4, $J_{4,5}$ 8.3 Hz, H-4), 3.85 (d, 1 H, H-3), 2.3-2.4 (m, 2 H, 2 H-5), 1.48 y 1.33 (2 s, 6 H, 4 CCH₃).

¹³C-RMN: δ 136.9, 128.5, 128.1 y 127.7 (Ph), 111.6 [C(Me)₂], 104.6 (C-1), 82.0 (C-2), 81.8 (C-3), 76.5 (C-4), 72.3 (C-6), 71.7 (CH₂Ph), 26.6 y 26.0 (2 CCH₃) y 26.2 (C-5).

EM (IE): m/z (intensidad relativa) 309 (5%), 308 (25), 162 (6), 158 (17), 149 (16), 129 (33), 92 (42), 91 (100), 65 (13), 43 (25).

EM (AR): m/z 308.1139 (obs.), 308.1134 (calc. para [M-CH₃]⁺, error = 0.00016%).

IV.3.5.2.2. Síntesis de 7,8-didesoxi-8-(3'-*O*-bencil-1',2'-*O*-isopropilidén- α -D-xilo-pentoaldo-1',4'-furanosil)-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-7-nitro- α -D-galacto-oc-toaldo-1,5-piranososa (81a,81b) mediante condensación promovida por CITBDMS.



A una disolución agitada de $\text{Bu}_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (230 mg, 0.73 mmol) en THF (1.4 mL) enfriada a 0°C , se añaden en el siguiente orden, una disolución de 3-*O*-bencil-5,6-didesoxi-1,2-*O*-isopropilidén-6-nitro- α -D-xilo-hexoaldo-1,4-furanosa (**79**) (940 mg, 2.91 mmol) en THF (1.5 mL), una disolución de 1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén- α -D-galacto-hexodialdo-1,5-piranososa (**49**) (750 mg, 2.91 mmol) en THF (2.2 mL), Et_3N (0.4 mL, 2.88 mmol) y una disolución de ${}^t\text{BuMe}_2\text{SiCl}$ (660 mg, 4.38 mmol) en THF (2 mL). Después de 2 h se observa una conversión del 95% y la formación de dos diastereoisómeros (**81a/81b**, 63/37). La suspensión se filtra, el filtrado se vierte sobre una mezcla de éter/hexano, 1:3 (85 mL) y se lava con H_2O (3 x 7 mL). La fase orgánica se seca (MgSO_4) y se evapora el disolvente. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna (éter/hexano, 1:4), obteniéndose sucesivamente una primera fracción que contiene **81b** (6*R*,7*R*-*eritro*) (430 mg, 25%), una fracción mezcla de **81a** y **81b** (244 mg, 14%; **81a/81b**, 65/35) y una última fracción de **81a** (6*R*,7*S*-*eritro*) (725 mg, 43%). Rendimiento global de **81**: 82%.

Las constantes físicas y datos espectroscópicos de los compuestos **81a** y **81b** son los siguientes:

Datos de 81a:

P.f. 60-65°C

$[\alpha]^{30} -73^\circ$ (c1, CHCl₃)

¹H-RMN y ¹³C-RMN: Ver *Tablas 33 y 34* respectivamente.

IR: ν_{\max} (KBr) 3650-3450 cm⁻¹ a (O-H), 2988 m (C-H), 1551 f y 1375 f (C-NO₂), 1649 m (Ph), 1213 f (C_{ar}-OPh), 1088 F, 1074 f y 1007 f (C-O), 739 m y 700 m (Ph).

EM (FAB): m/z 605 ([M+1+Na]⁺, 26%), 604([M+Na]⁺, 83), 590 (10), 514 (12), 437 (17), 373 (31), 313 (38), 287 (28), 265 (96), 173 (77), 137 (100).

EM (HRFAB): m/z 581.2519 (obs.), 581.2472 (calc. para M⁺, error = 0.0008%)

Análisis elemental:

Calc. para C₂₈H₃₉NO₁₂: C 57.82%, H 6.76%, N 2.41%

Enc. C 57.66% H, 6.75%, N 2.12%

Datos de 81b:

P.f. 58-60°C

$[\alpha]^{30} -56^\circ$ (c1, CHCl₃)

¹H-RMN y ¹³C-RMN: Ver *Tablas 33 y 34* respectivamente.

IR: ν_{\max} (KBr) 3600-3420 cm⁻¹ a (O-H), 2988 m (C-H), 1549 f y 1375 f (C-NO₂), 1649 m (Ph), 1213 f (C-OPh), 1088 F, 1040 f y 1006 f (C-O), 740 m y 700 m (Ph).

EM (FAB): m/z 605 ([M+1+Na]⁺, 28%), 604 ([M+Na]⁺, 87), 590 (14), 514 (10), 373 (16), 357 (20), 313 (17), 287 (14), 265 (39), 155 (100), 137 (60).

EM (HRFAB): m/z 581.2389 (obs.), 581.2472 (calc. para M⁺, error = -0.0014%)

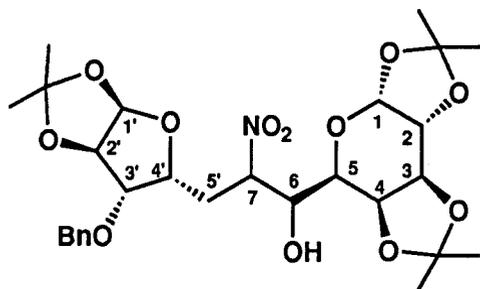
m/z 582.2538 (obs.), 582.2550 (calc. para [M+1]⁺, error = -0.0002%).

Análisis elemental:

Calc. para C₂₈H₃₉NO₁₂: C 57.82%, H 6.76%, N 2.41%

Enc. C 57.92% H, 6.75%, N 2.33%

Tabla 33. Datos^a espectroscópicos de ¹H-RMN de los compuestos 81a,b.



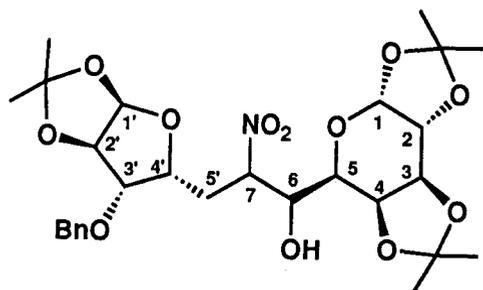
81a 6*R*,7*R*

81b 6*R*,7*S*

Compuesto	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-7	O-H	H-5',5''	H-4'	H-3'	H-2'	H-1'			
81a	5.49 d	4.32 dd	4.64 dd	4.45 dd	3.73 dd	4.41 ddd	5.04 ddd	2.99 d	2.35 ddd, 2.44 ddd	4.22 d	3.85 d	4.59 d	5.89 d			
81b	5.49 d	4.32 dd	4.64 dd	4.45 dd	3.77 dd	4.09 ddd	4.99 ddd	3.27 d	2.32 ddd, 2.59 ddd	4.36 d	3.92 d	4.63 d	5.90 d			
	(CH ₃) ₂ C				(CH ₃) ₂ C		OCH ₂ Ph		Ph							
81a	1.36 s, 1.40 s, 1.45 s, 1.46 s				1.28 s, 1.30 s		4.51 d, 4.63 d		7.27-7.36 m							
81b	1.36 s, 1.43 s, 1.45 s, 1.50 s				1.31 s, 1.31 s		4.51 d, 4.70 d		7.27-7.35 m							
Compuesto	J _{1,2}	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}	J _{5,6}	J _{6,7}	J _{6,OH}	J _{7,5'}	J _{7,5''}	J _{5',5''}	J _{4',5'}	J _{4',5''}	J _{3',4'}	J _{2',3'}	J _{1',2'}	J _{H,H'} (OCH ₂ Ph)
81a	5.0	2.5	7.9	1.9	8.6	3.1	5.2	2.6	10.7	15.4	9.2	3.9	3.3	0	3.8	11.8
81b	4.9	2.4	7.9	1.8	9.3	2.5	9.2	5.5	7.8	14.7	5.3	8.0	3.2	0	3.8	11.8

a) Espectro realizado en CDCl₃; valores de δ en ppm referidos al TMS; valores de J en Hz.

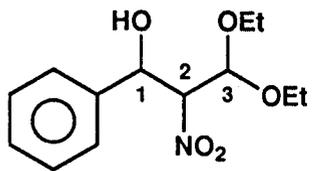
Tabla 34. Datos^a espectroscópicos de ¹³C-RMN de los compuestos 81a,b.



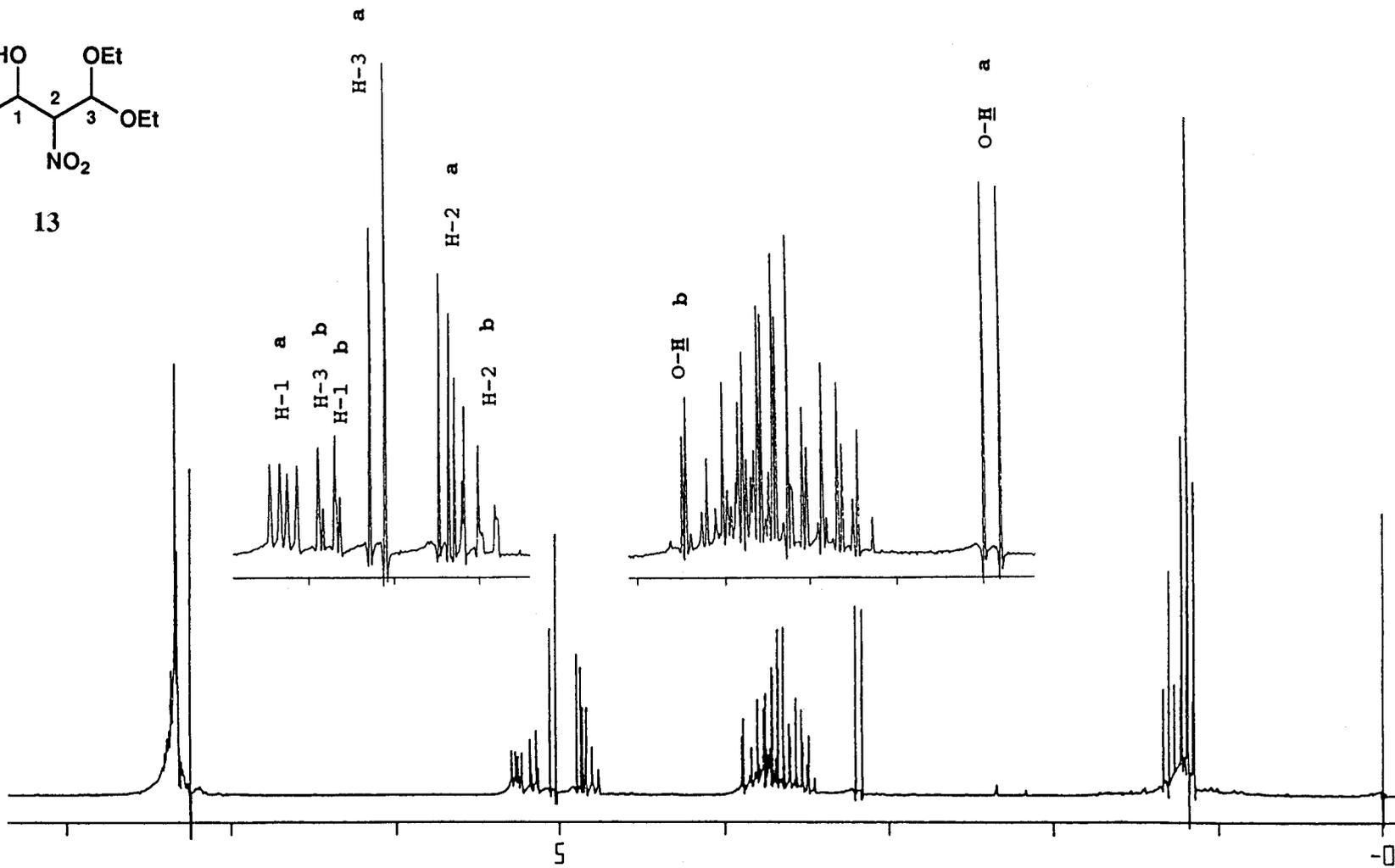
81a 6*R*,7*R*
81b 6*R*,7*S*

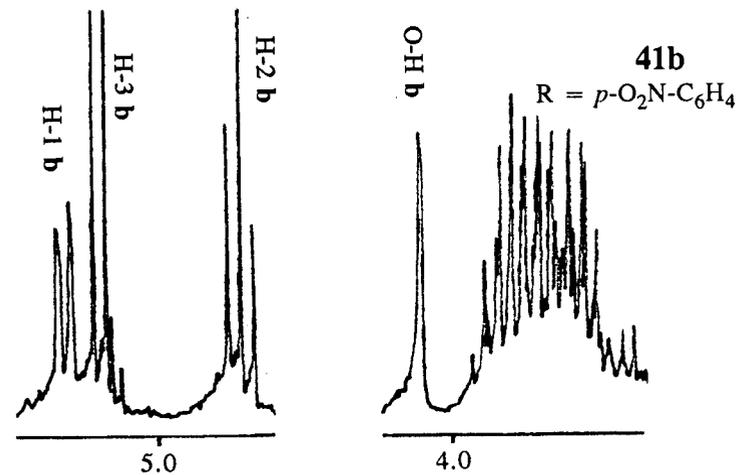
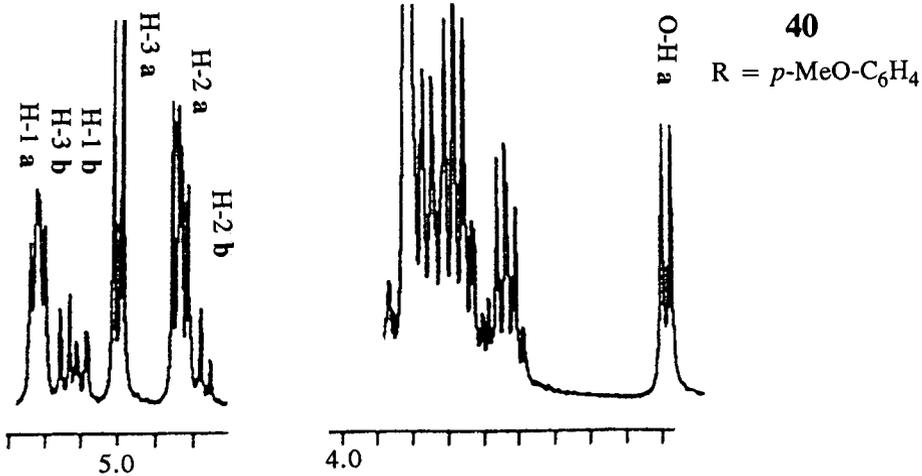
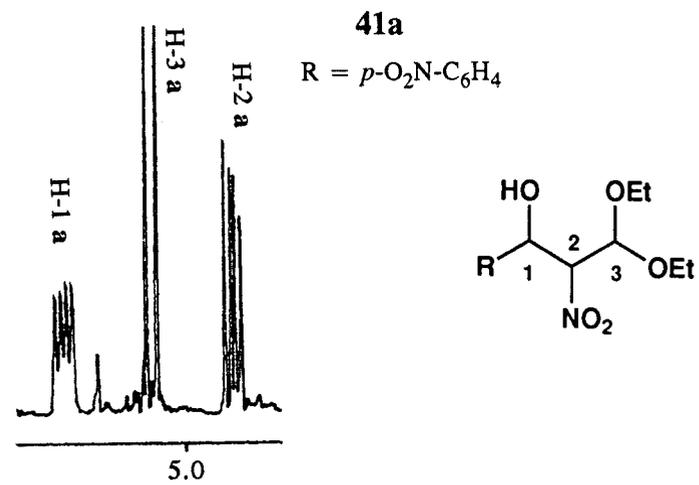
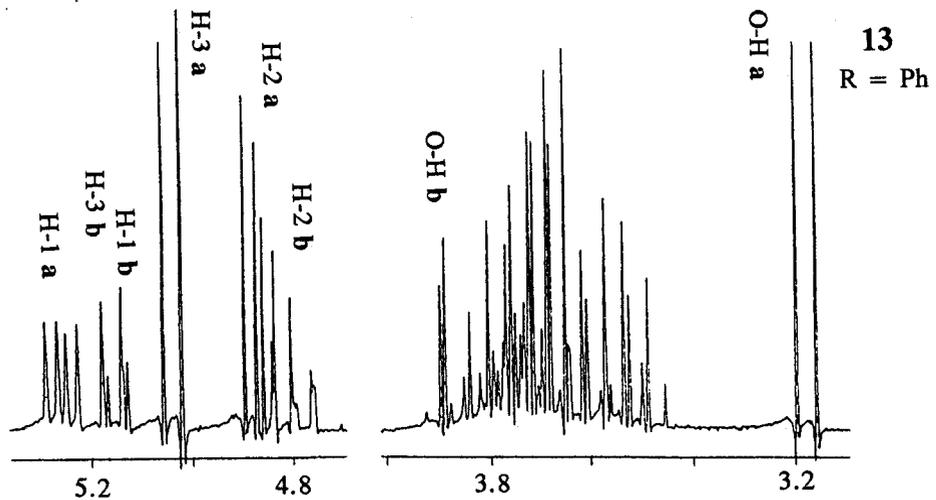
Compuesto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-5'	C-4'	C-3'	C-2'	C-1'
81a	96.2	70.3	70.6	70.6	66.4	71.0	86.1	26.4	76.6	82.3	82.3	104.6
81b	96.1	70.4	70.5	70.5	67.1	69.8	84.0	29.5	76.4	81.8	82.0	104.7
	(CH ₃) ₂ C		(CH ₃) ₂ C		(CH ₃) ₂ C		(CH ₃) ₂ C		OCH ₂ Ph		Ph	
81a	25.7, 25.8, 26.3, 26.7		108.7, 109.6		24.4, 24.8		111.6		71.7		127.6, 127.8, 128.4, 137.3	
81b	25.6, 25.8, 26.3, 26.7		109.0, 109.3		24.3, 24.8		111.7		71.8		127.7, 128.0, 128.5, 137.0	

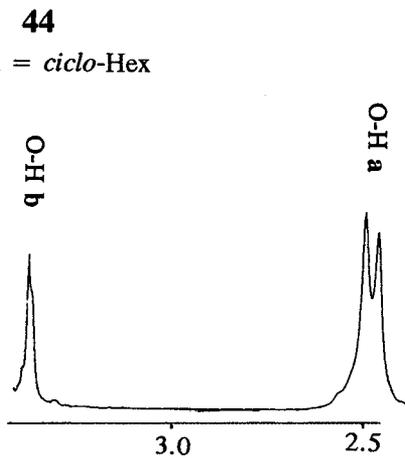
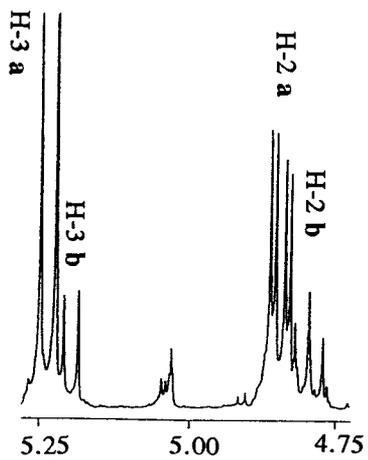
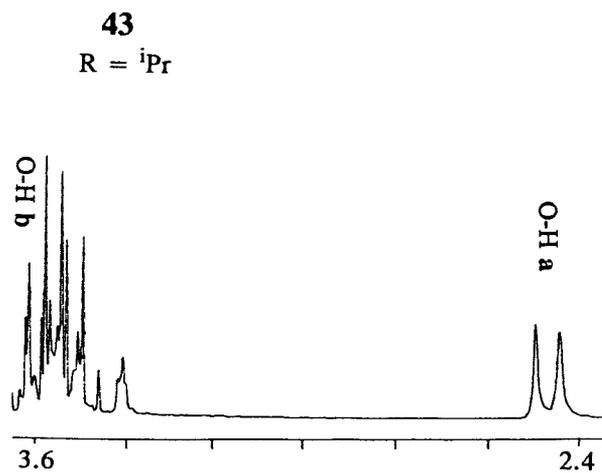
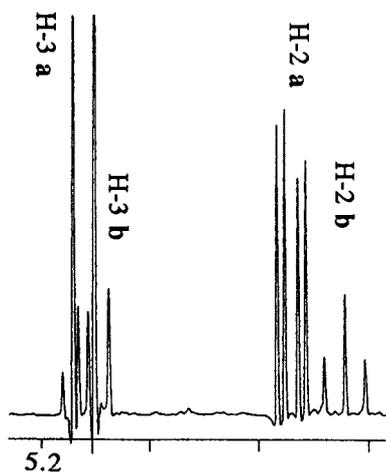
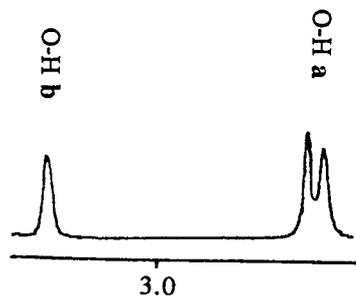
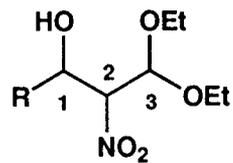
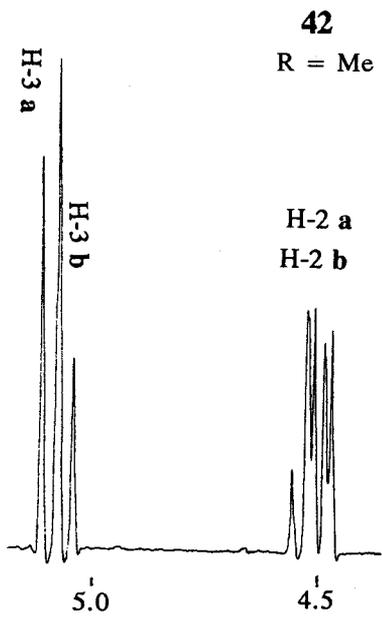
a) Espectro realizado en CDCl₃; valores de δ en ppm referidos al TMS.

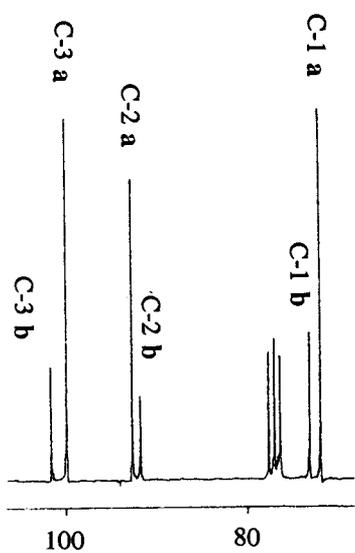
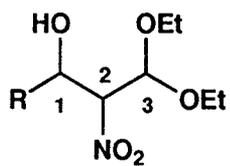


13

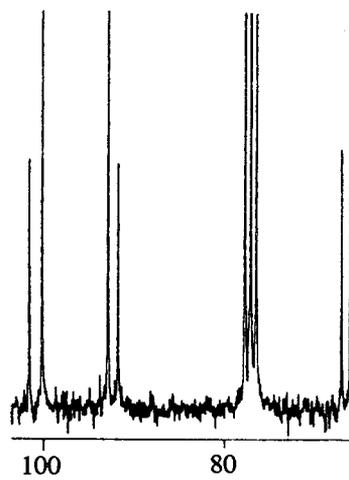




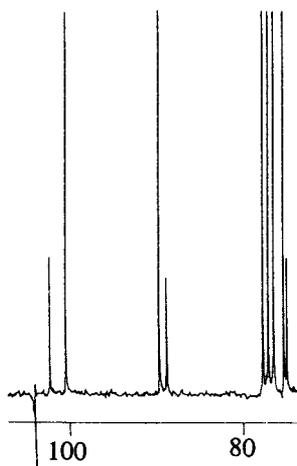




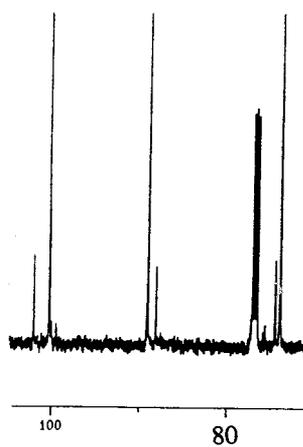
13
R = Ph



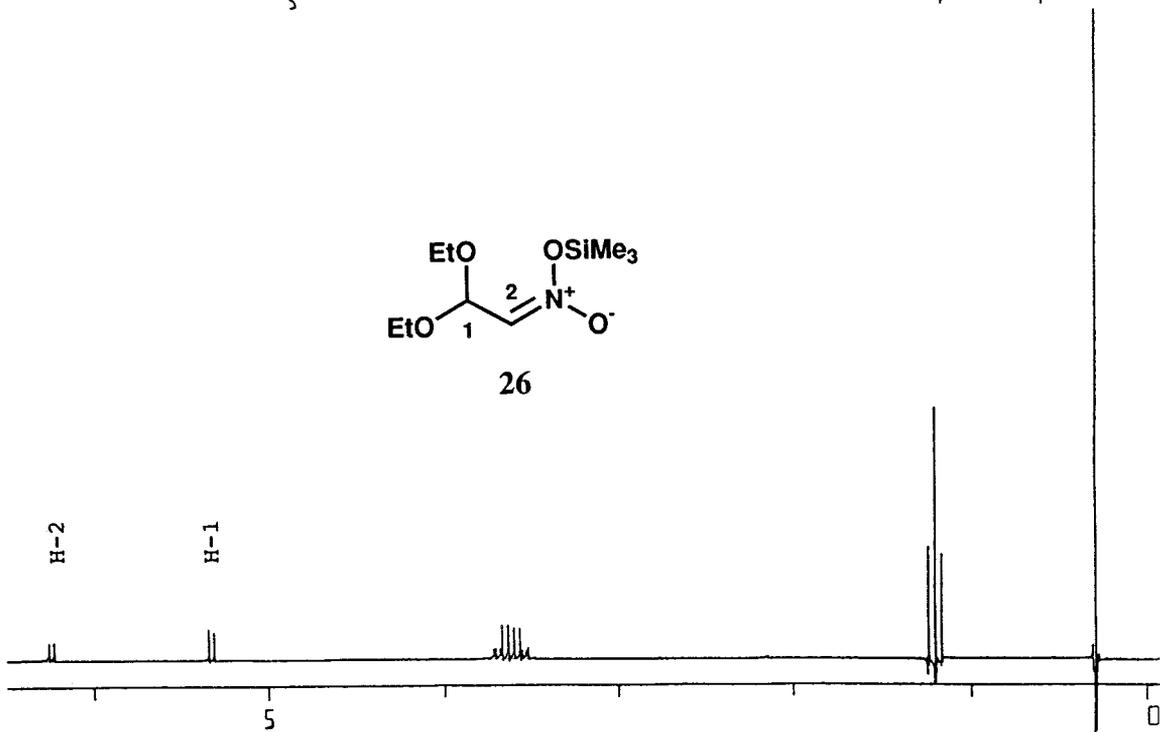
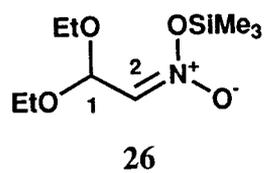
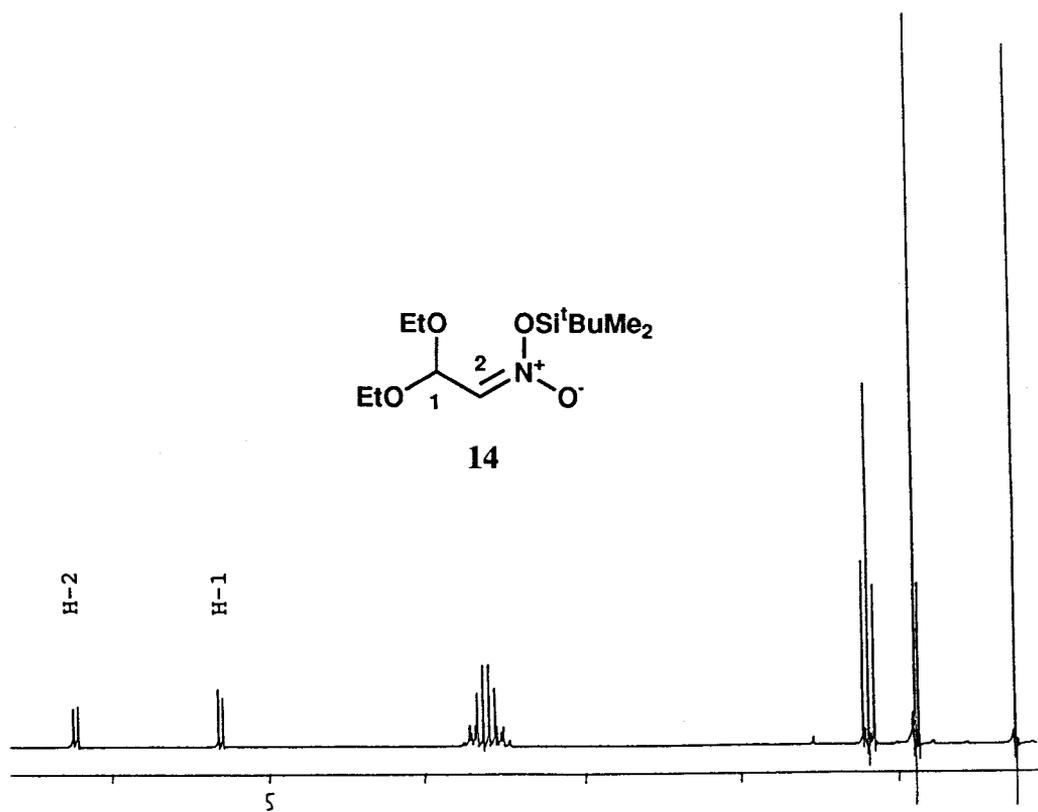
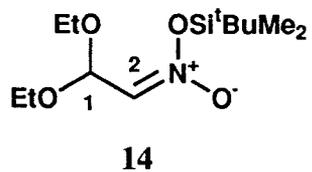
42
R = Me

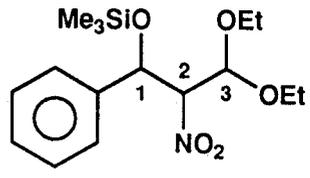


43
R = ⁱPr

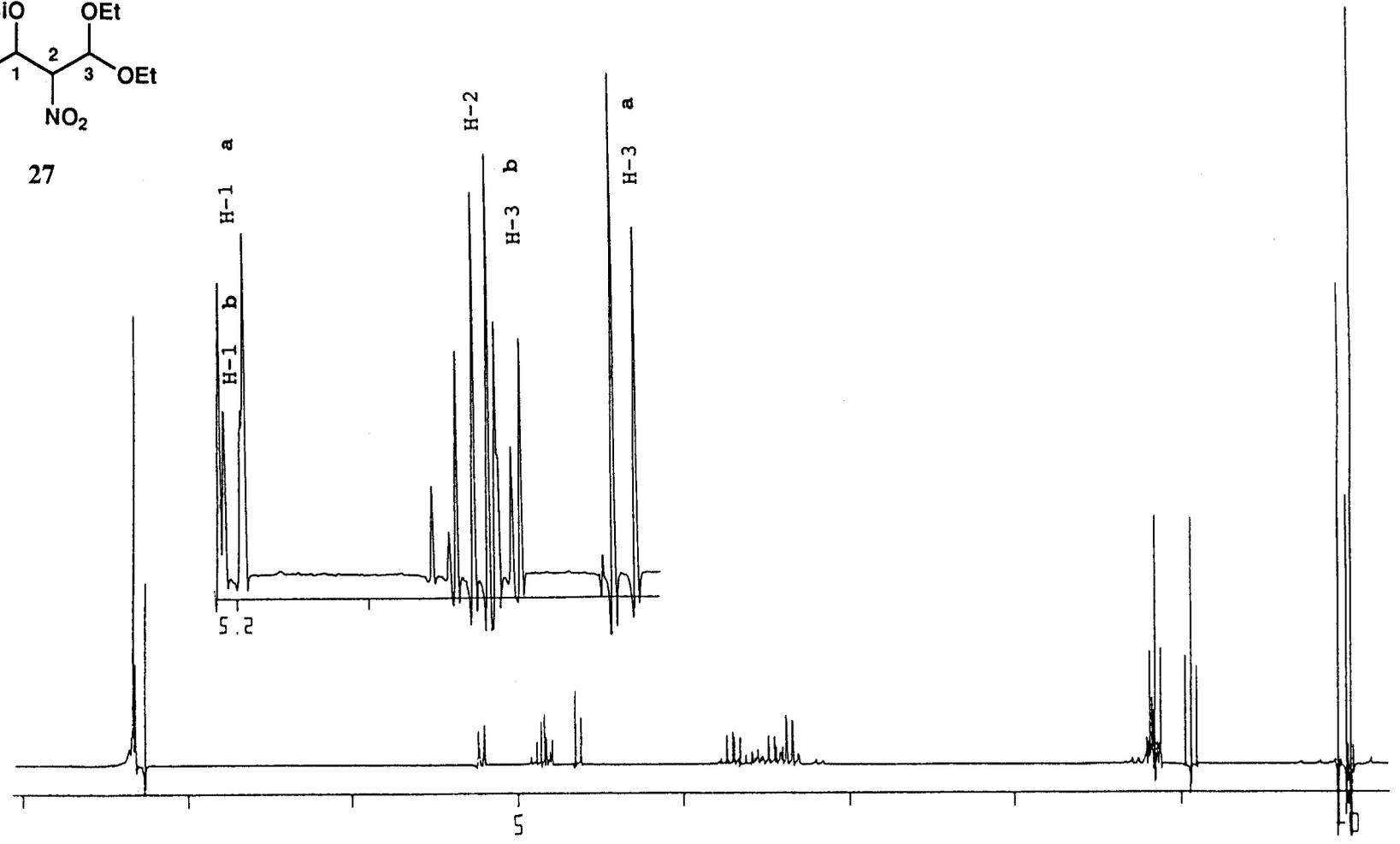


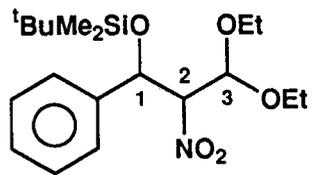
44
R = ciclo-Hex



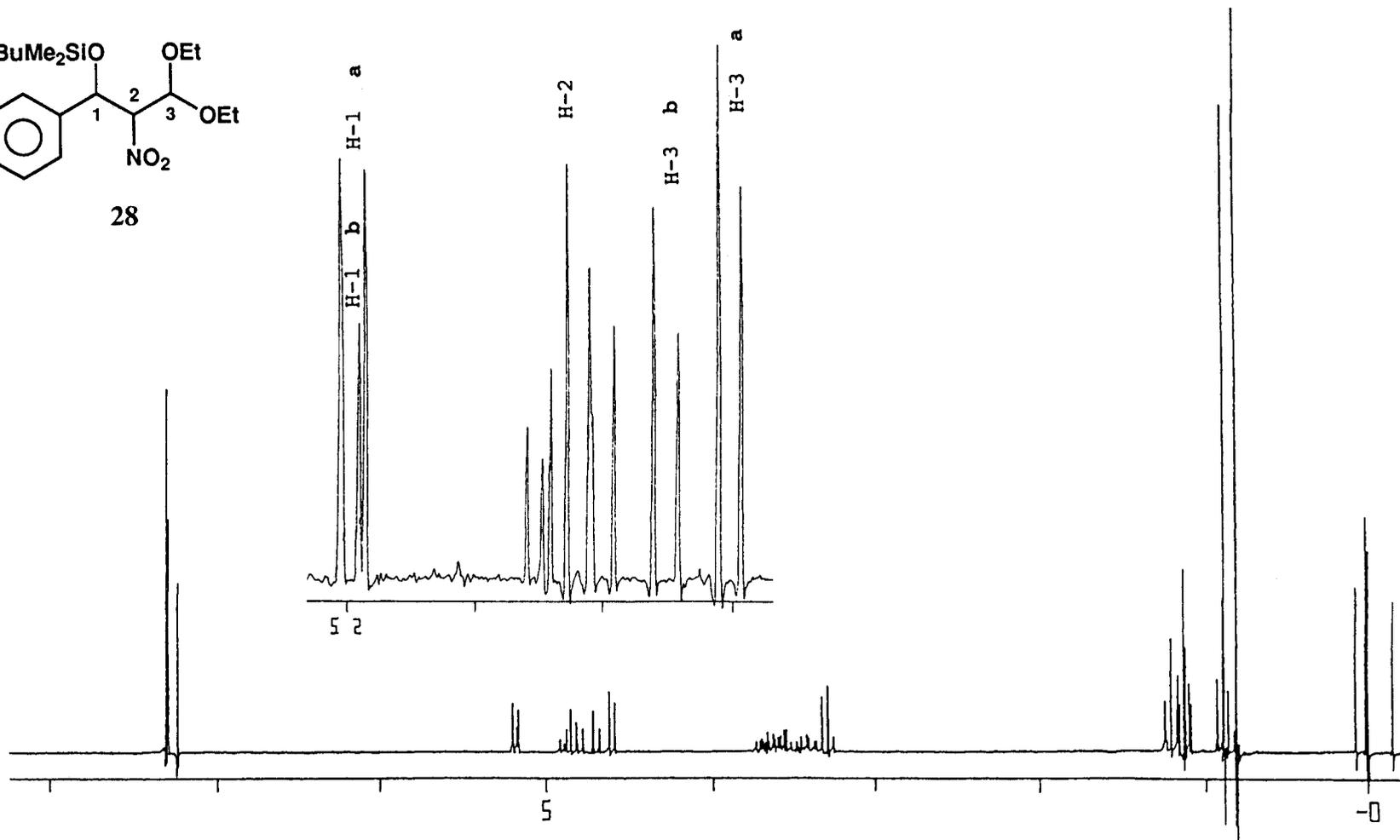


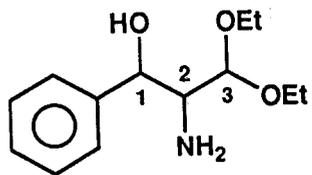
27



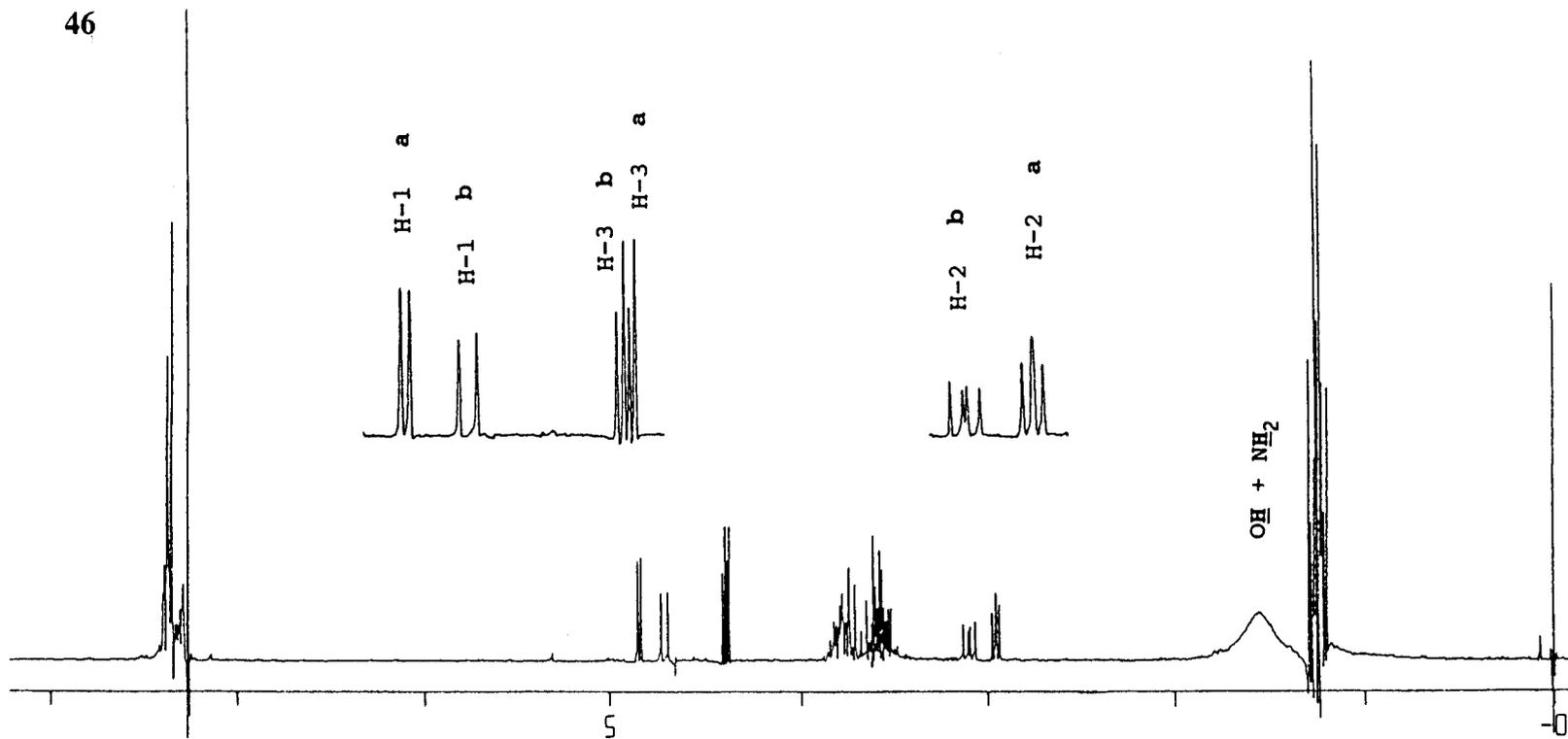


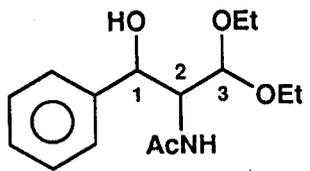
28



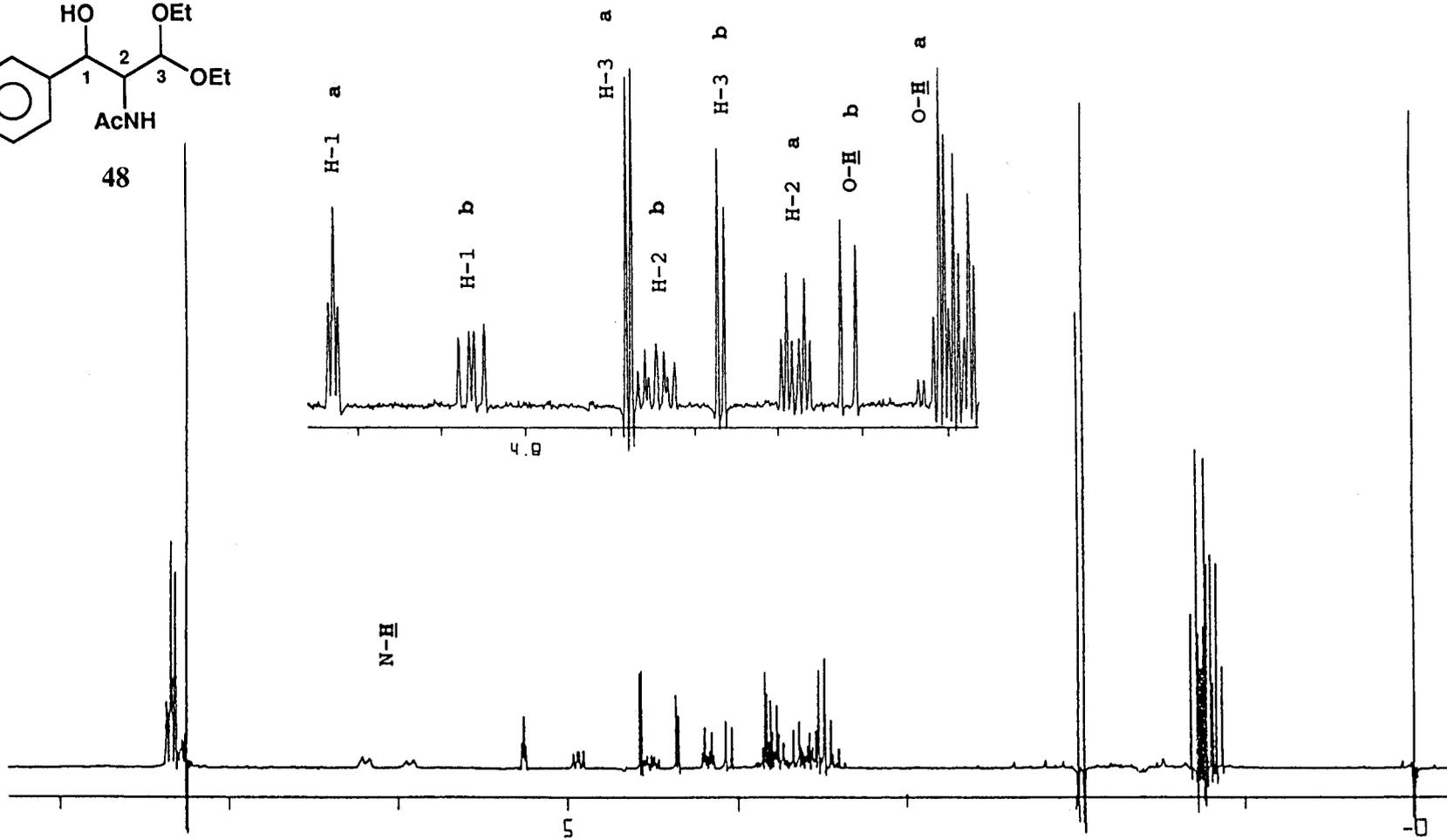


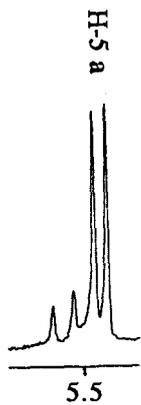
46



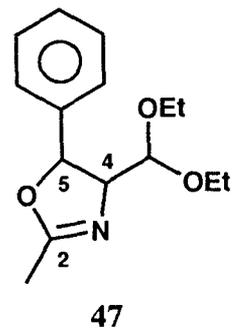
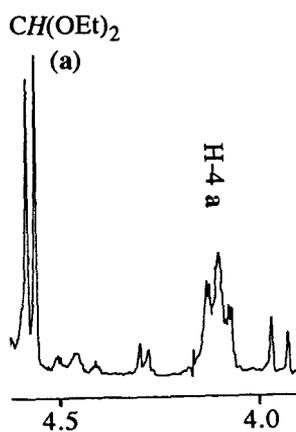


48



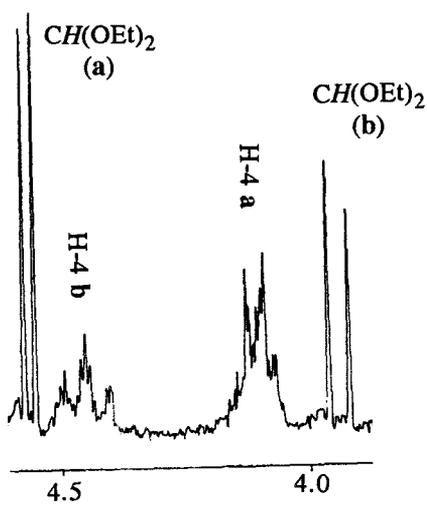


$$J_{4,5(a)} = 6.4 \text{ Hz}$$

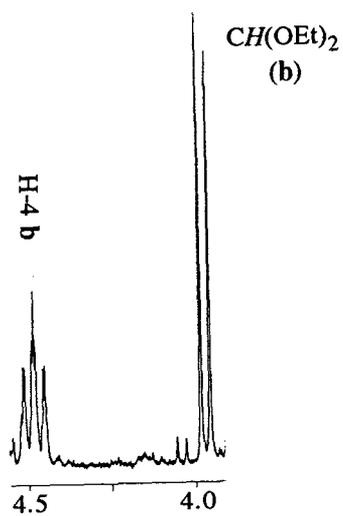


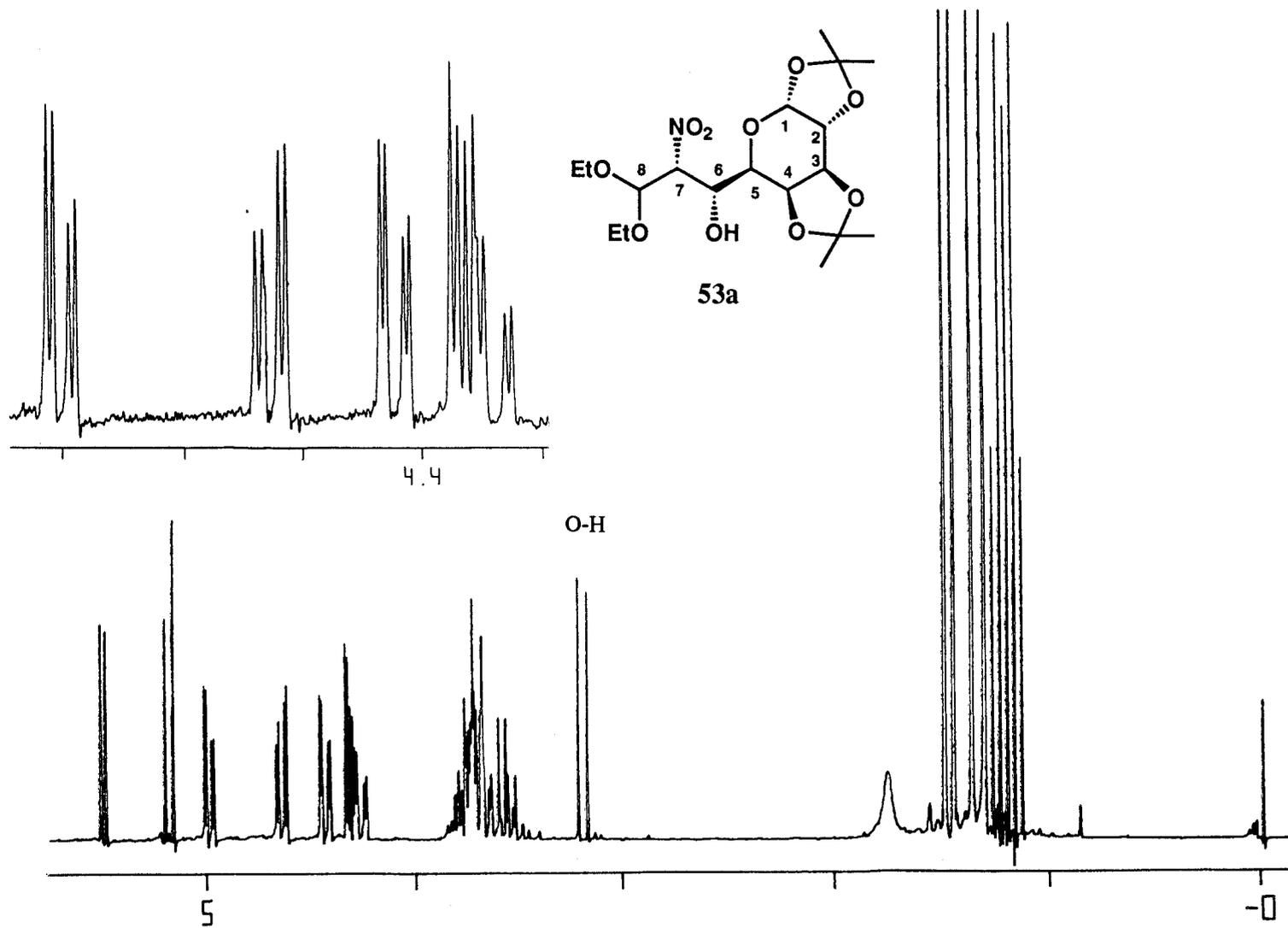
$$J_{4,5(a)} = 6.4 \text{ Hz}$$

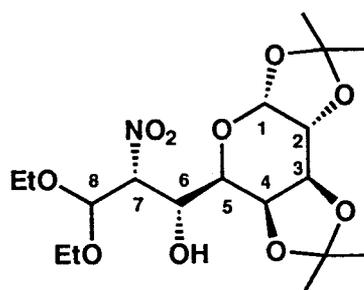
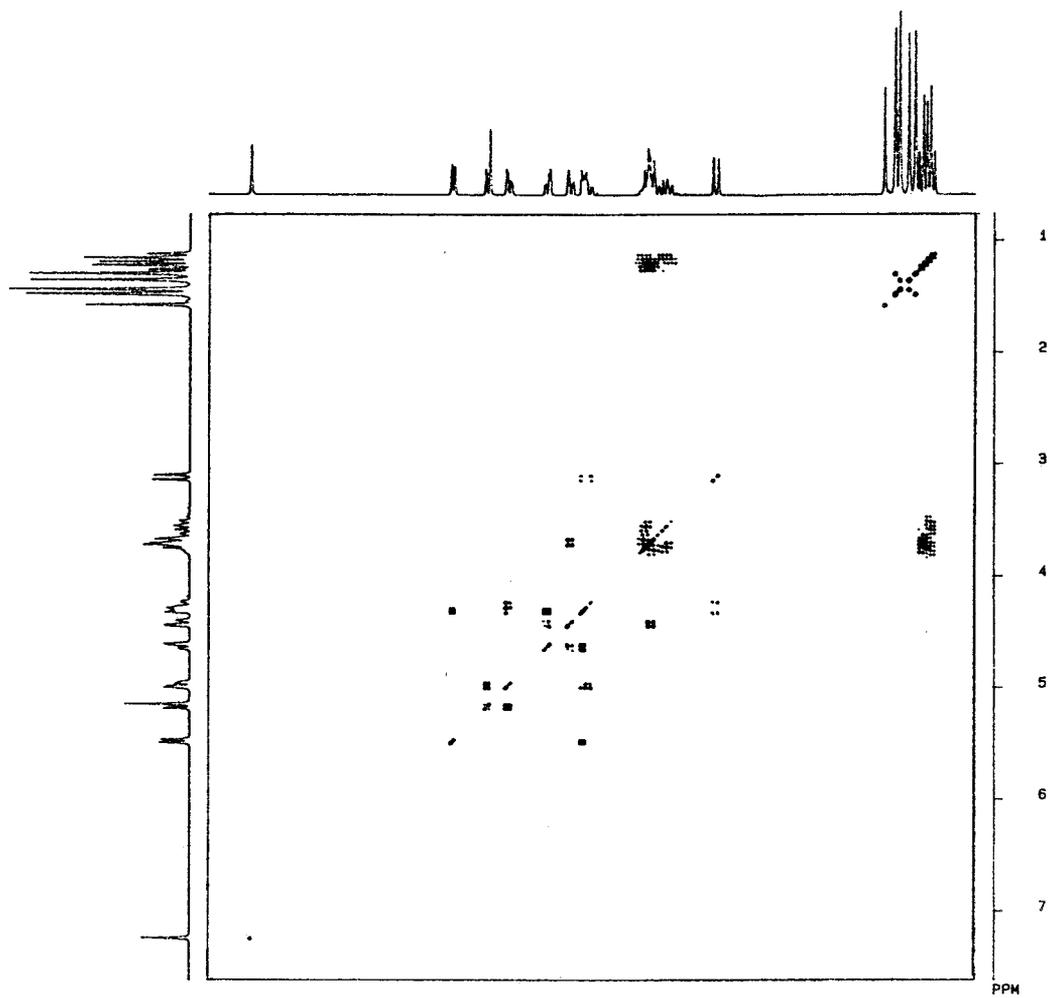
$$J_{4,5(b)} = 10.2 \text{ Hz}$$



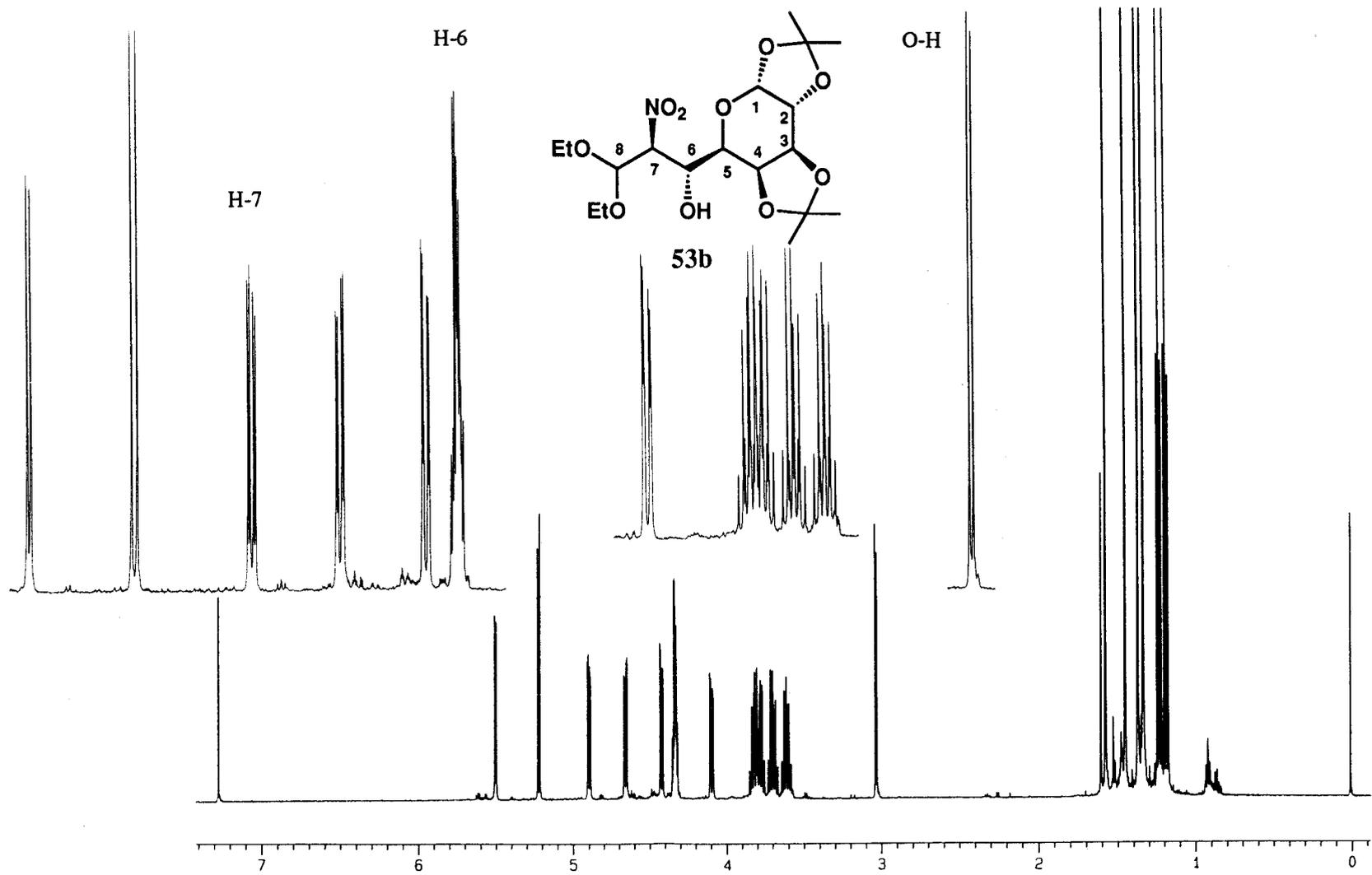
$$J_{4,5(b)} = 10.2 \text{ Hz}$$

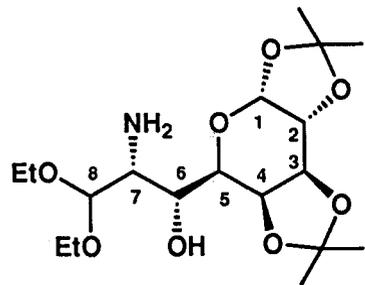




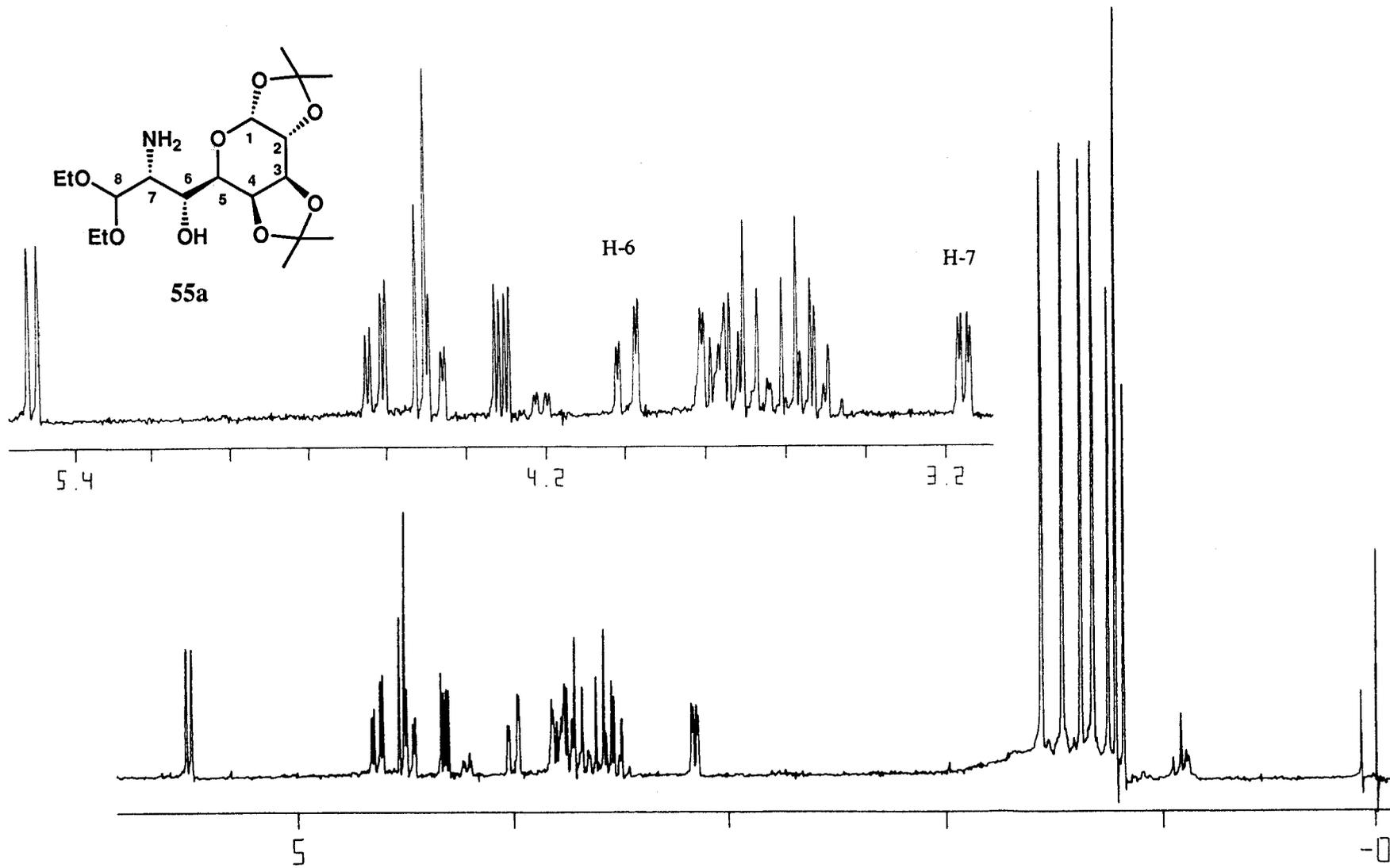


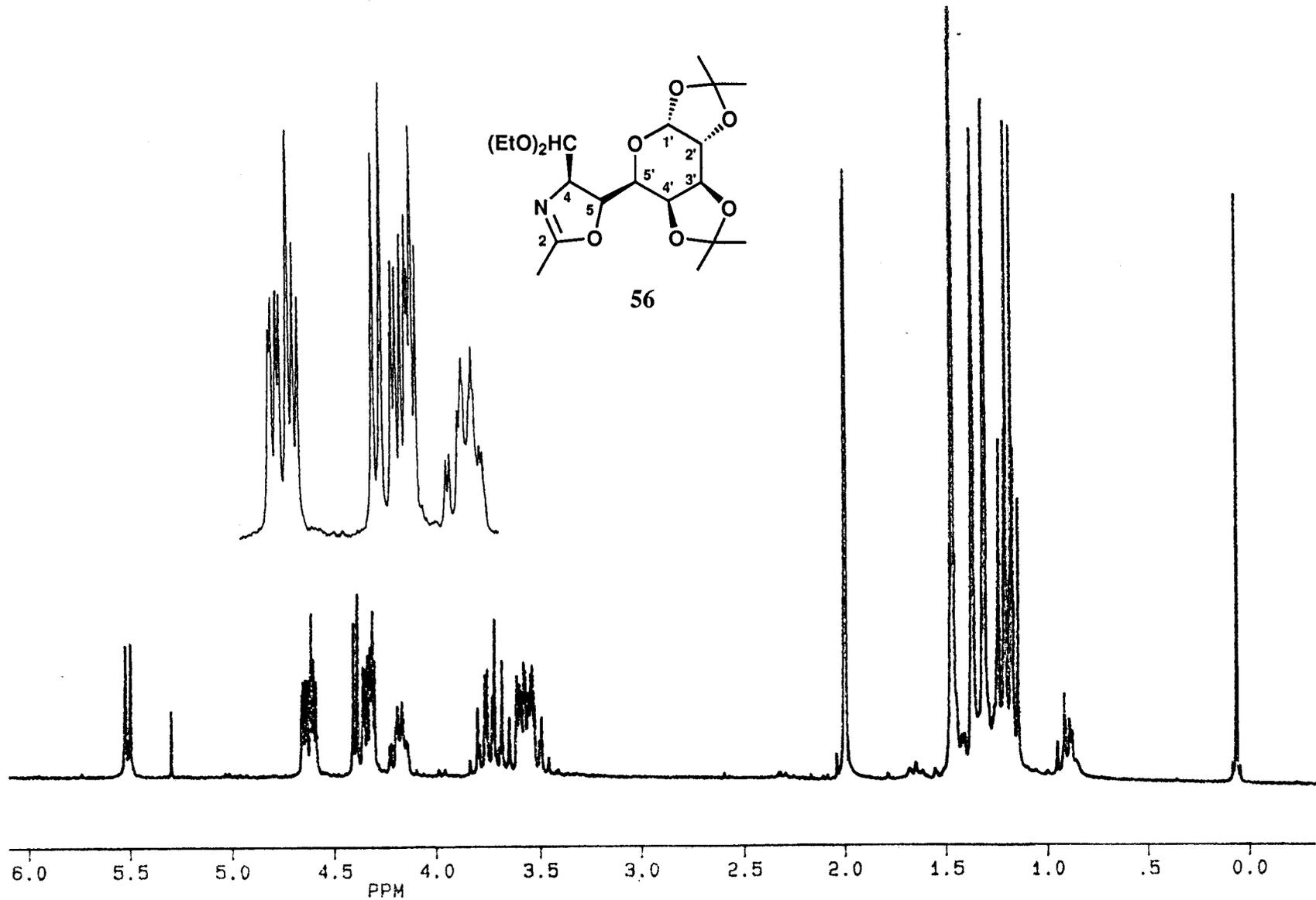
53a

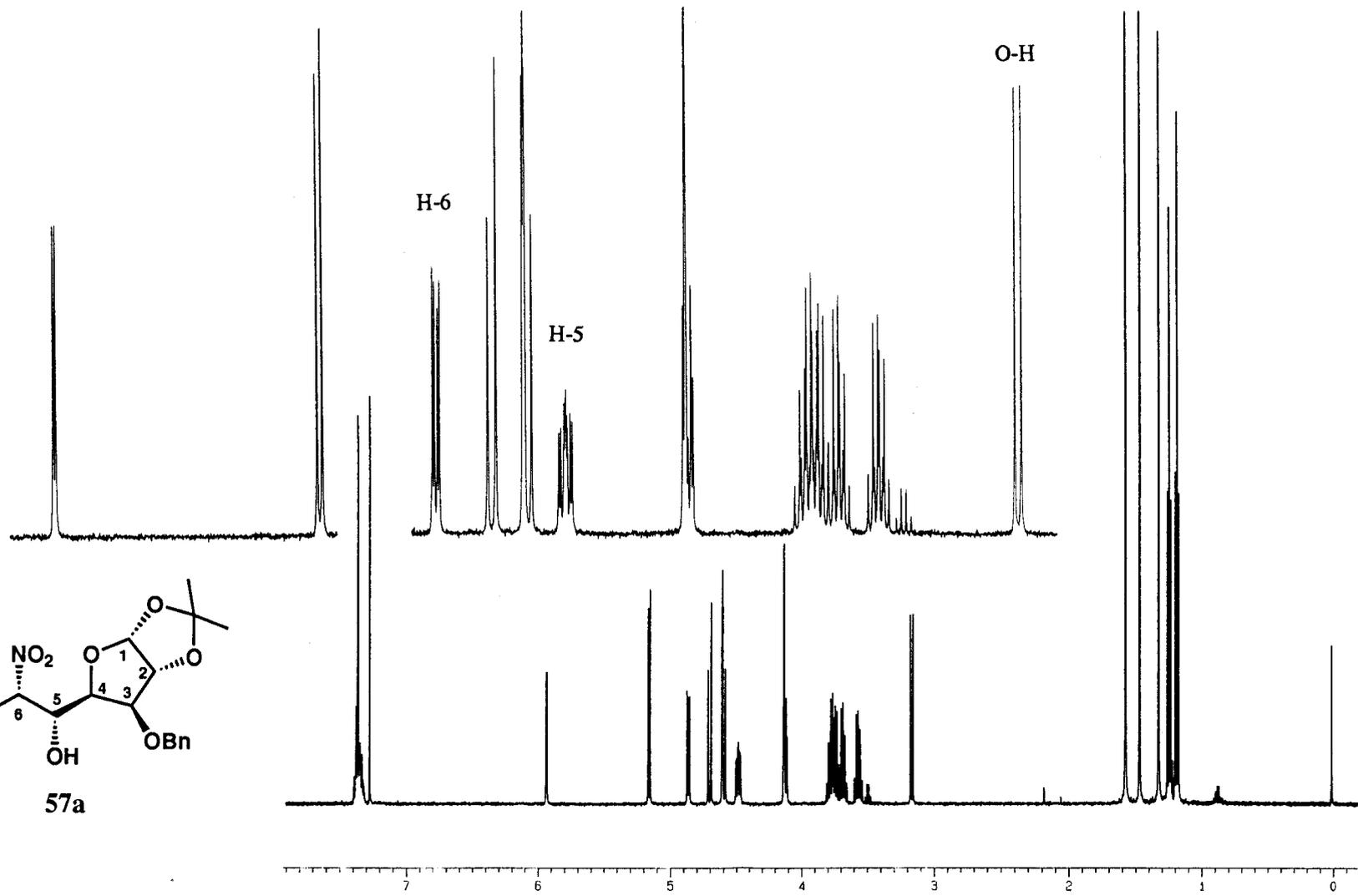
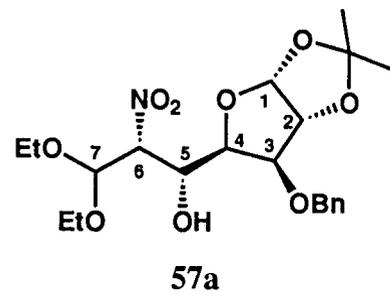


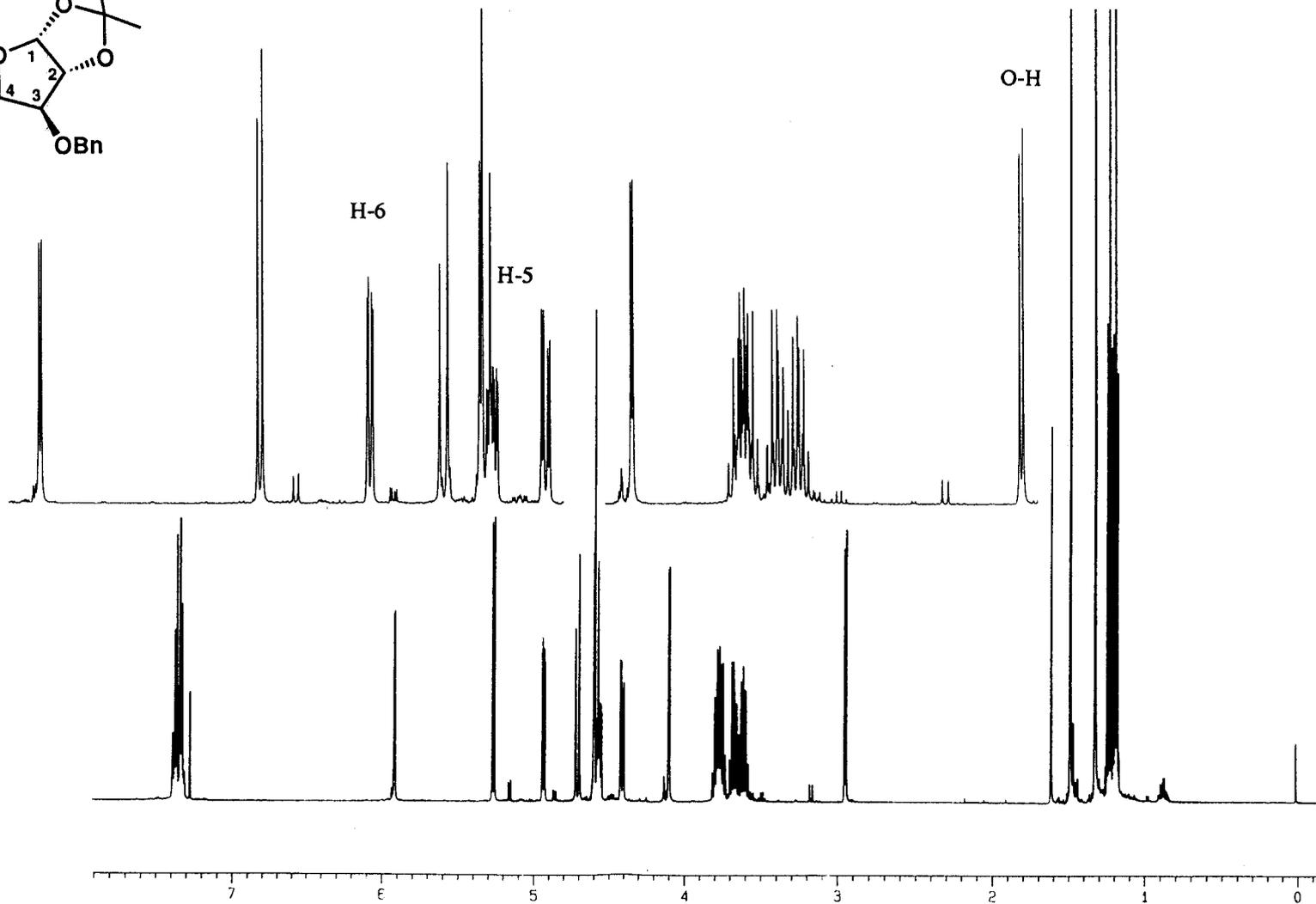
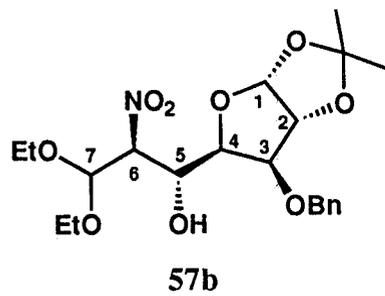


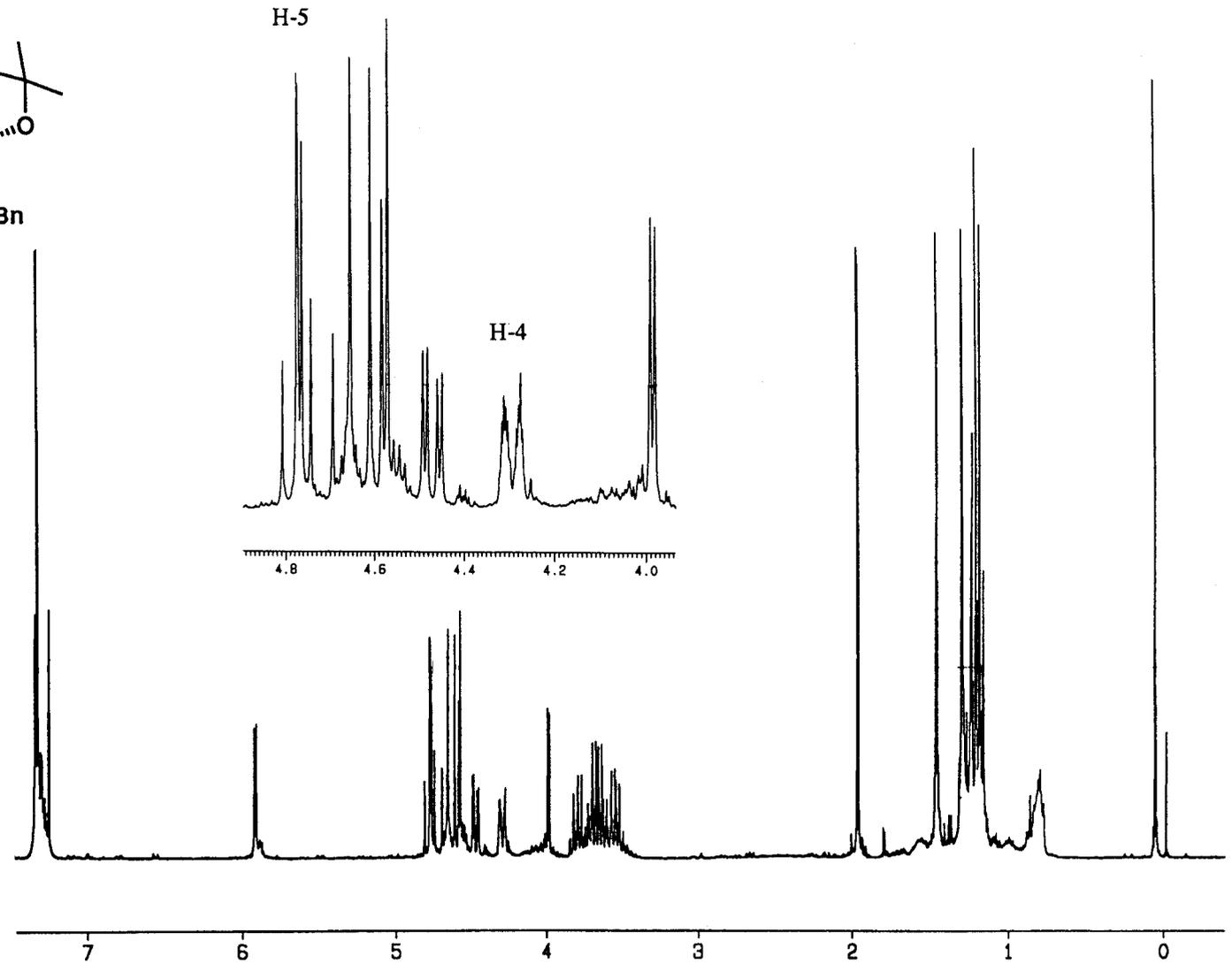
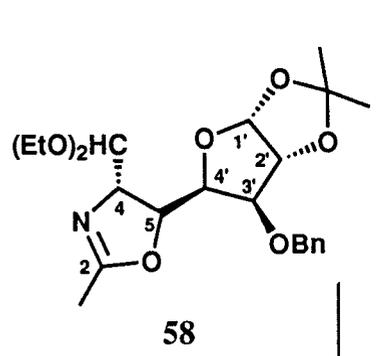
55a

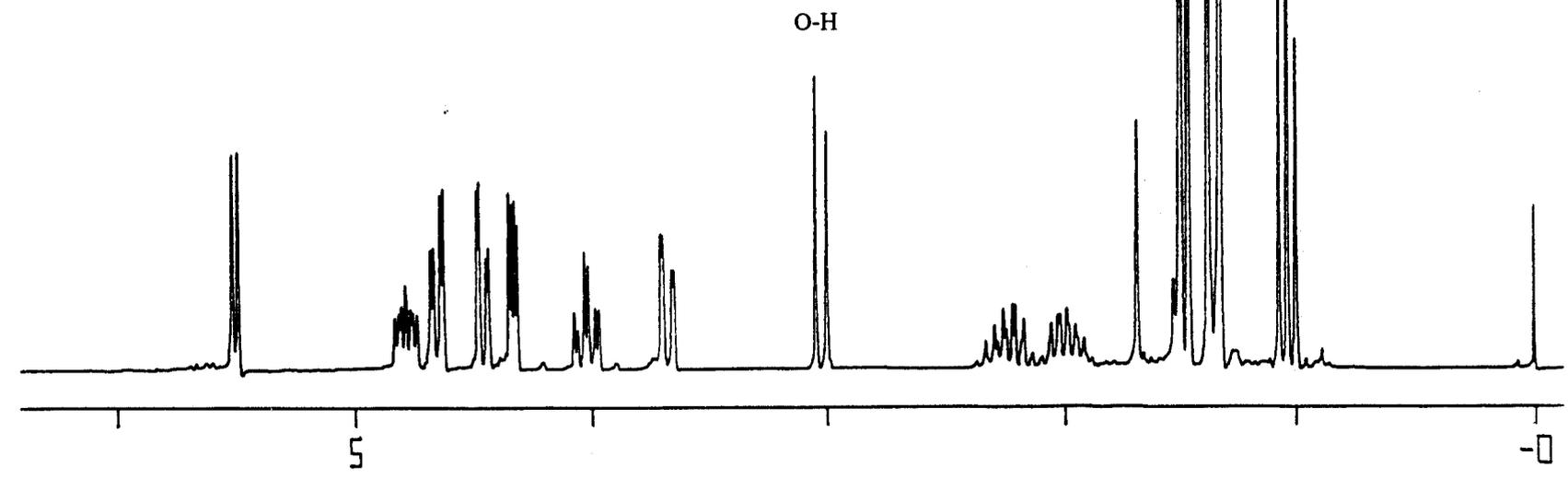
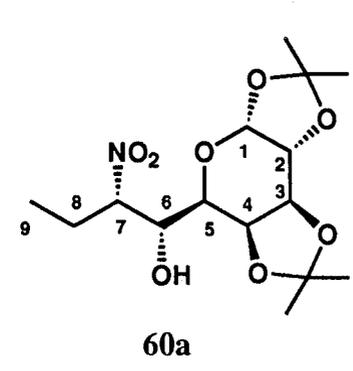
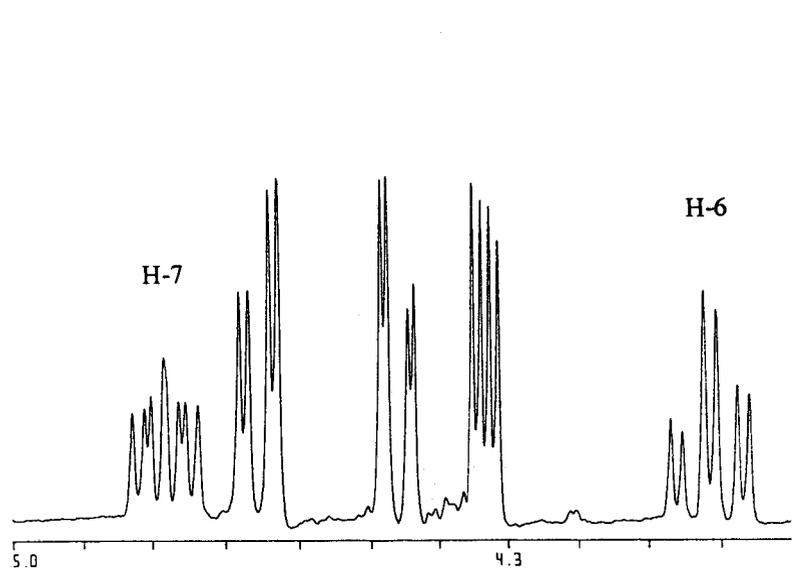


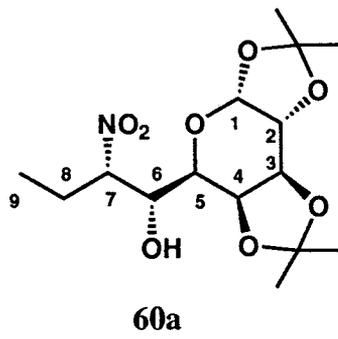
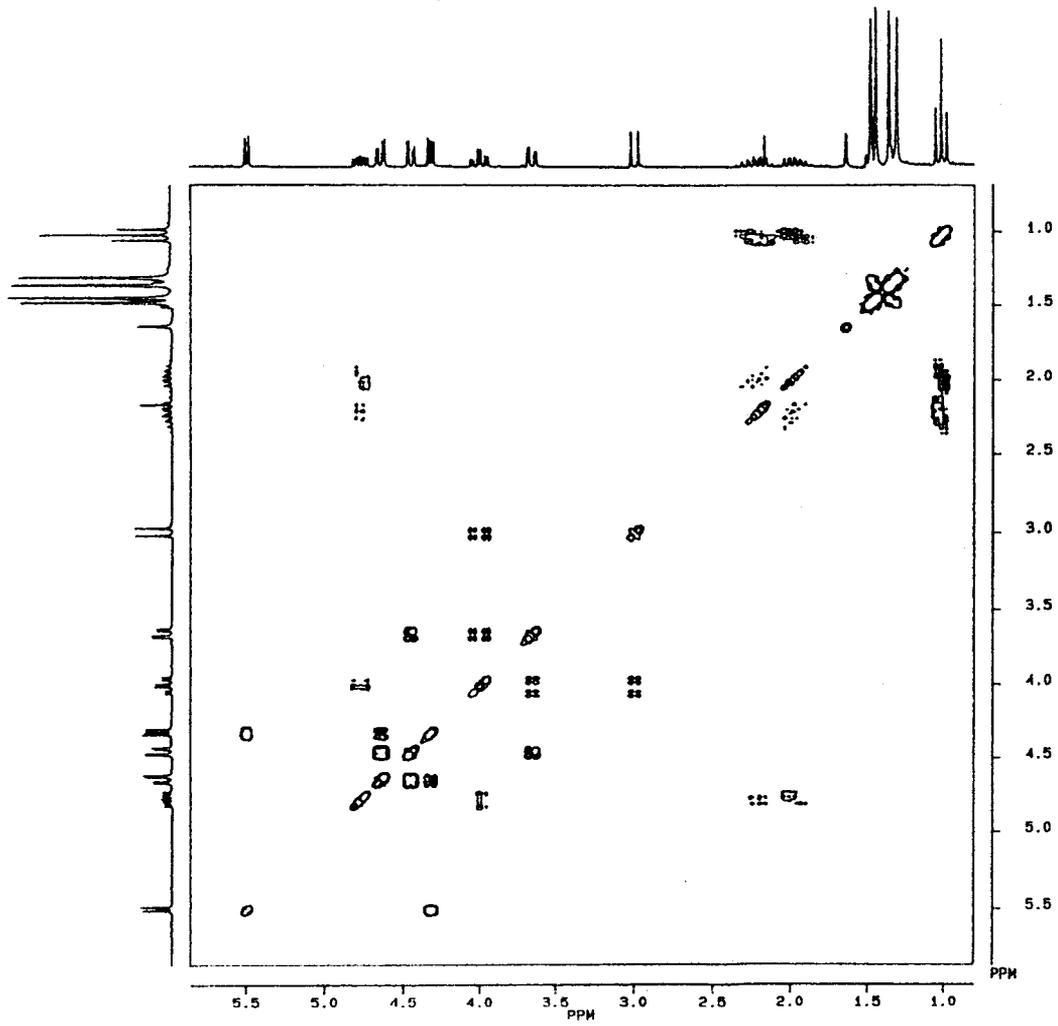


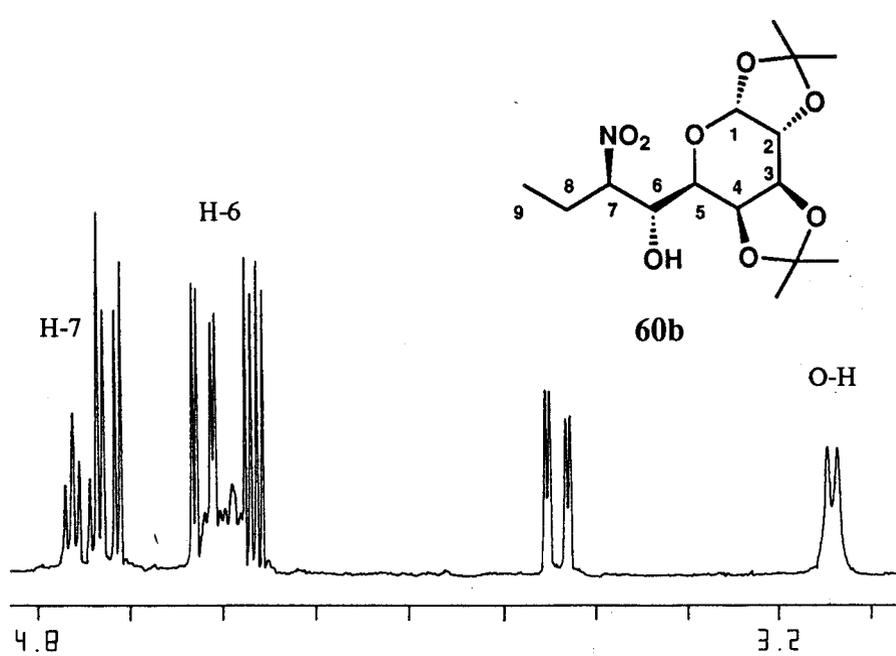
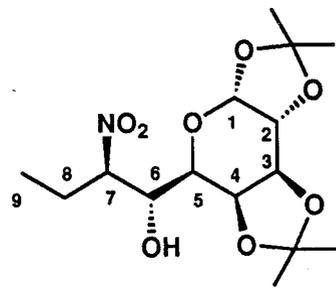


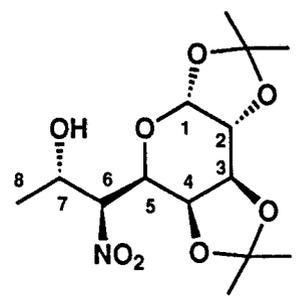
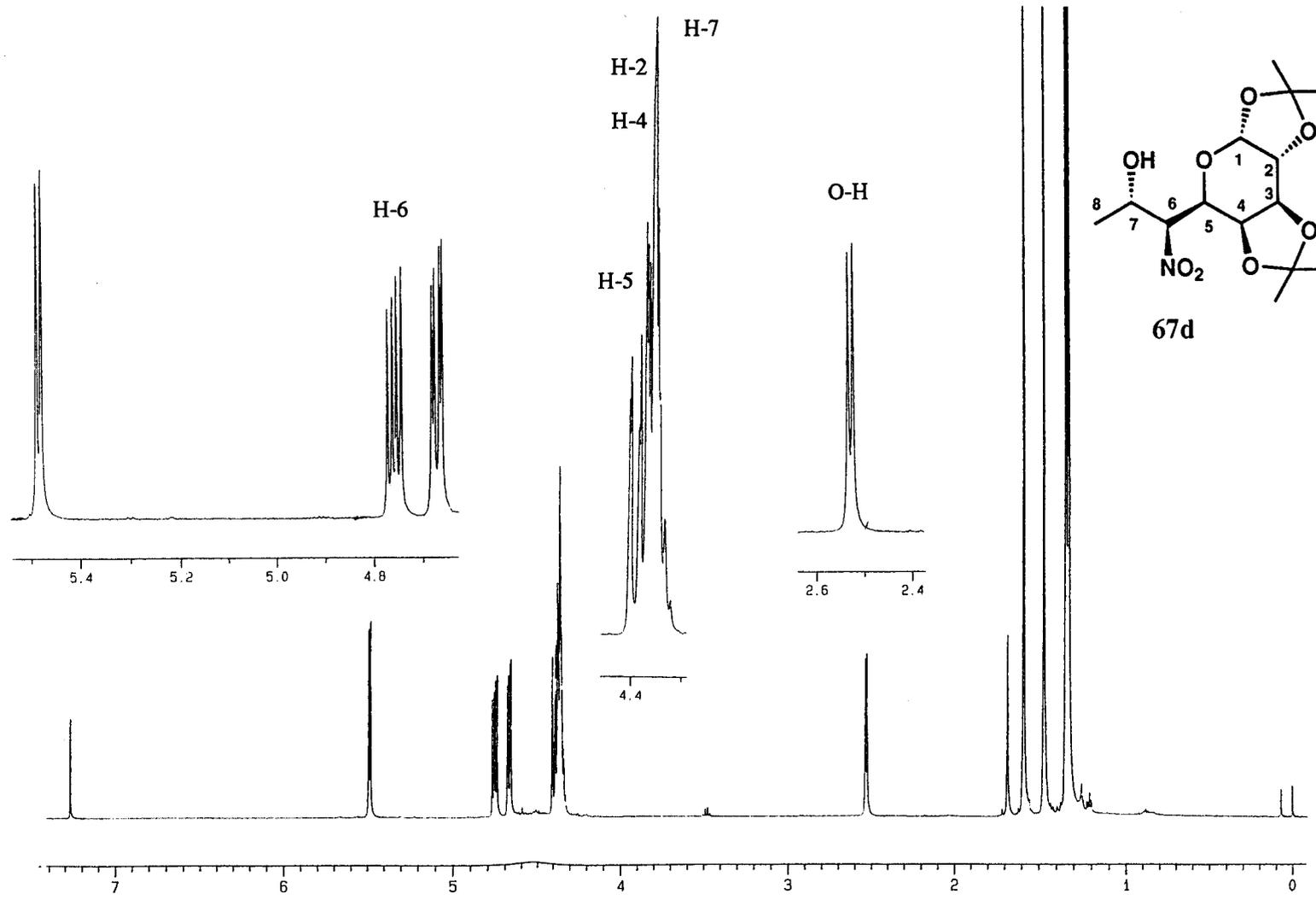




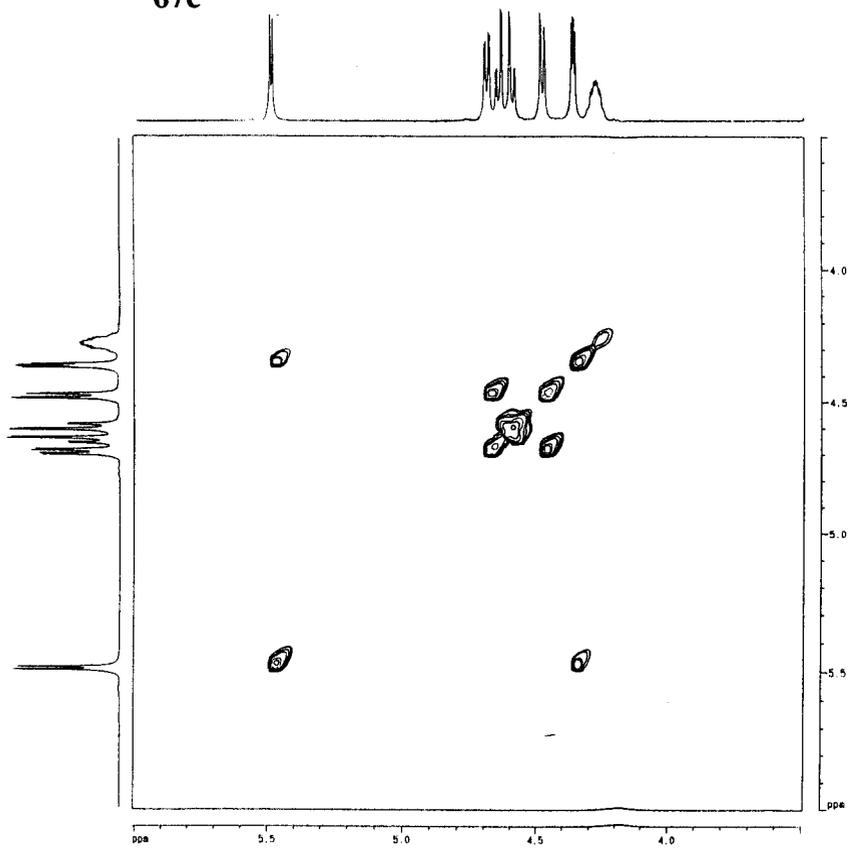




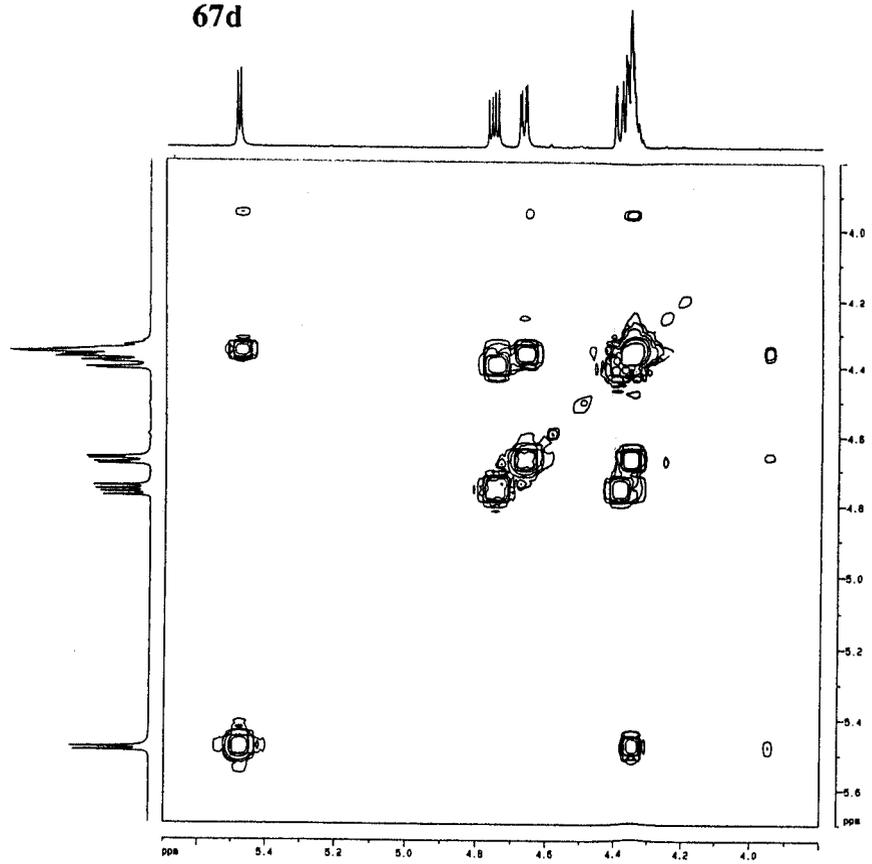


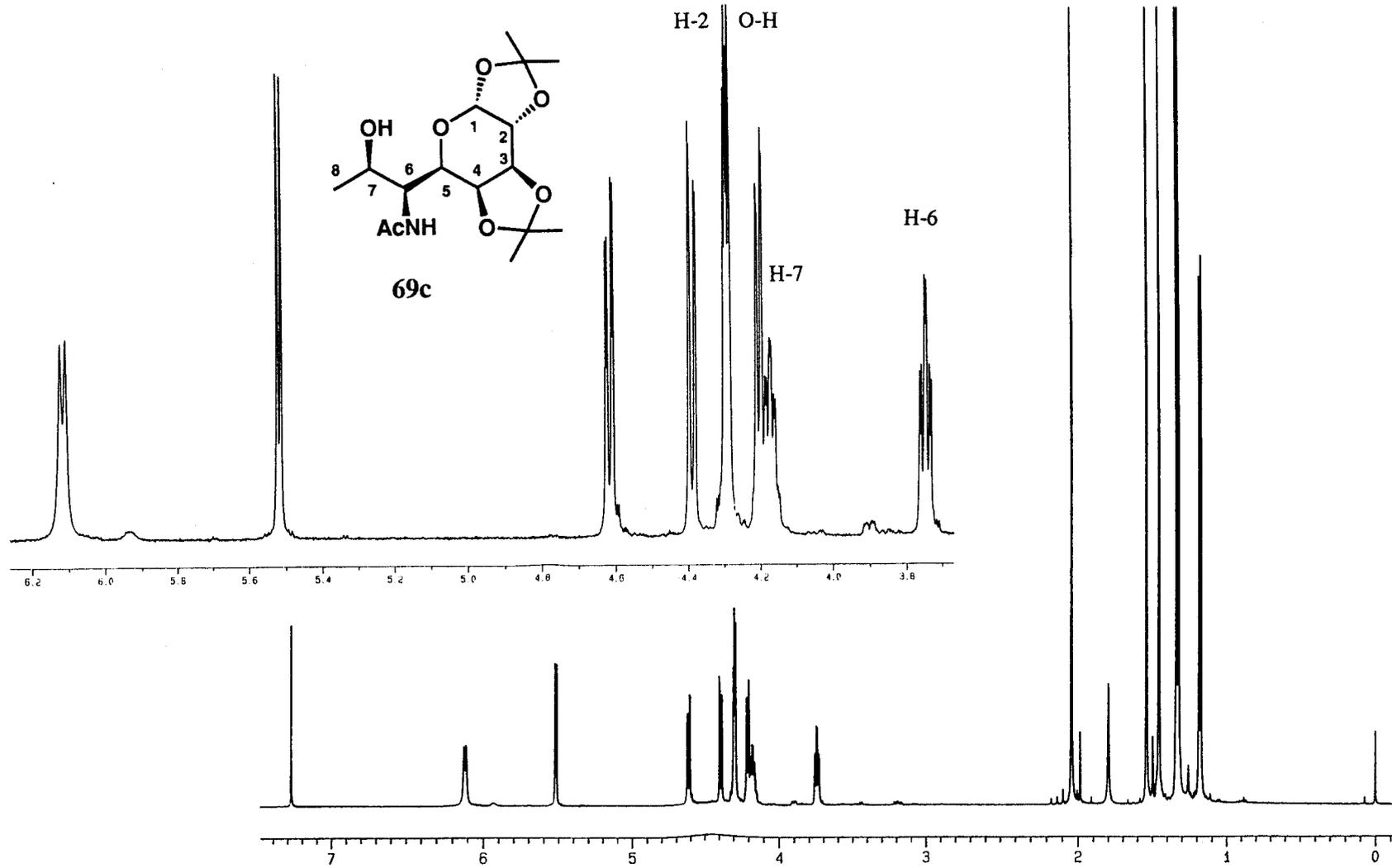


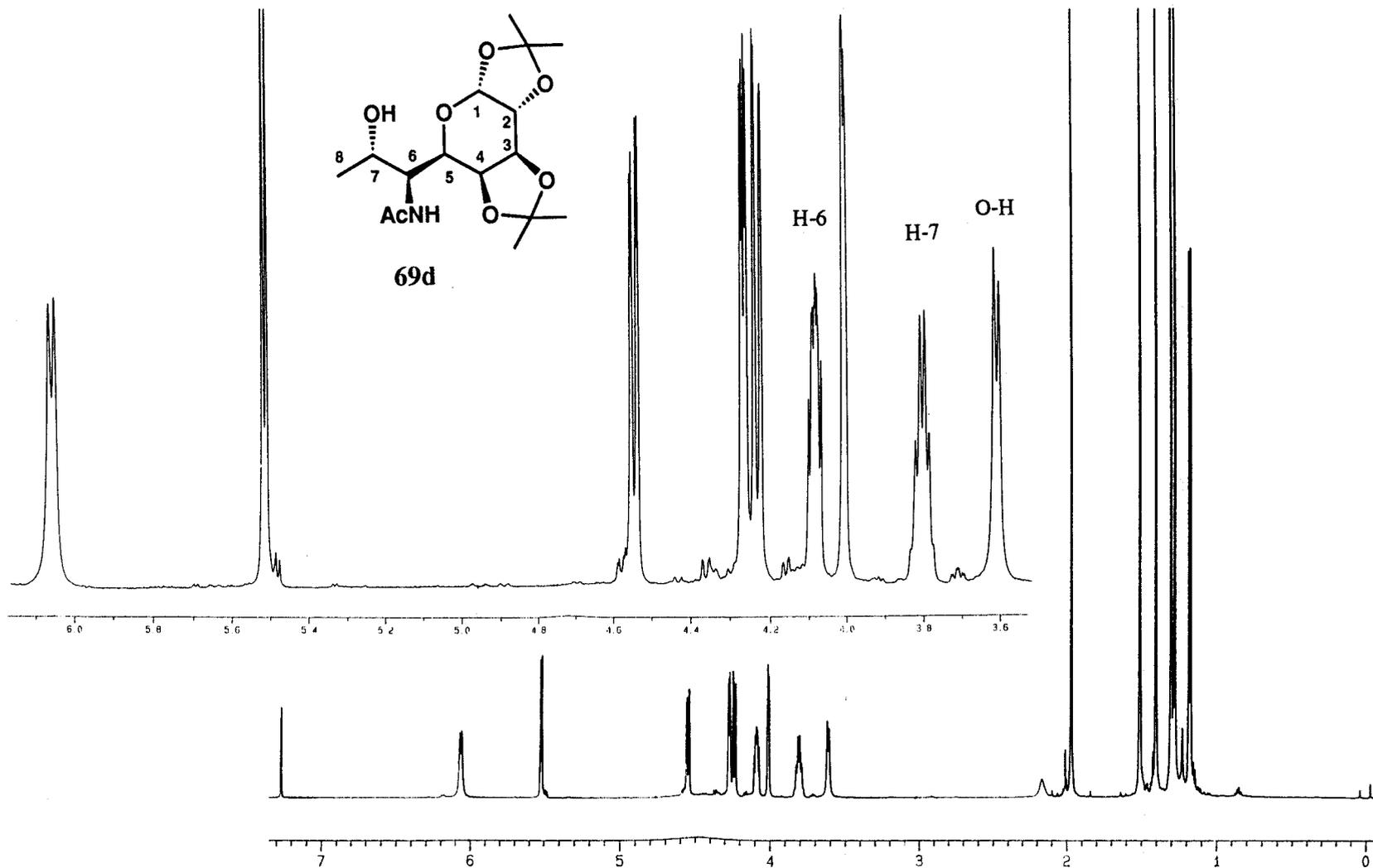
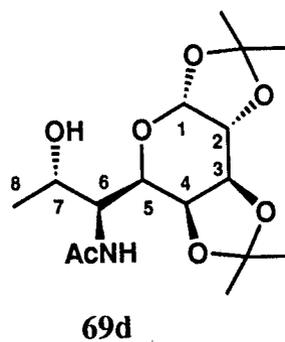
67c

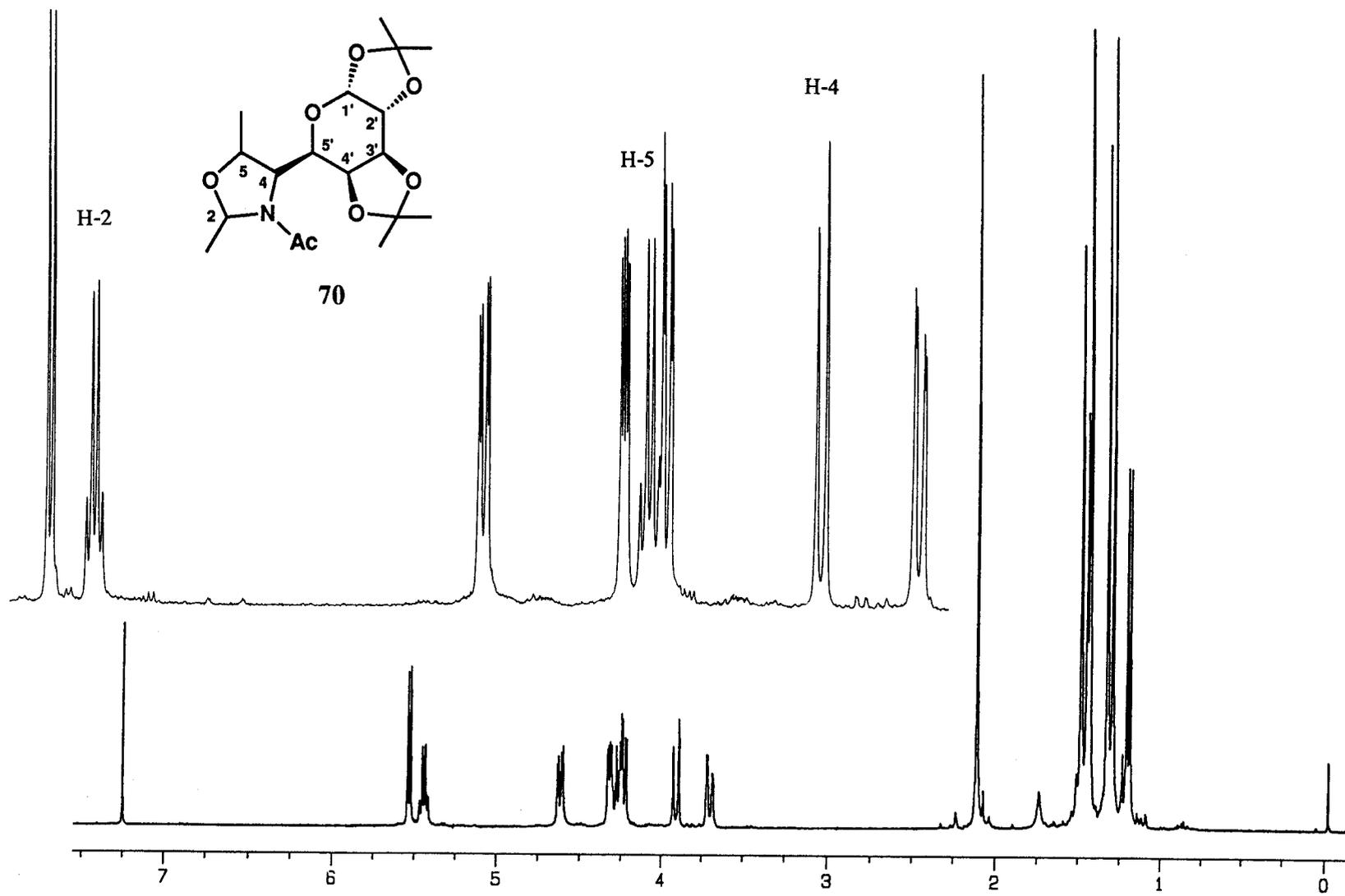


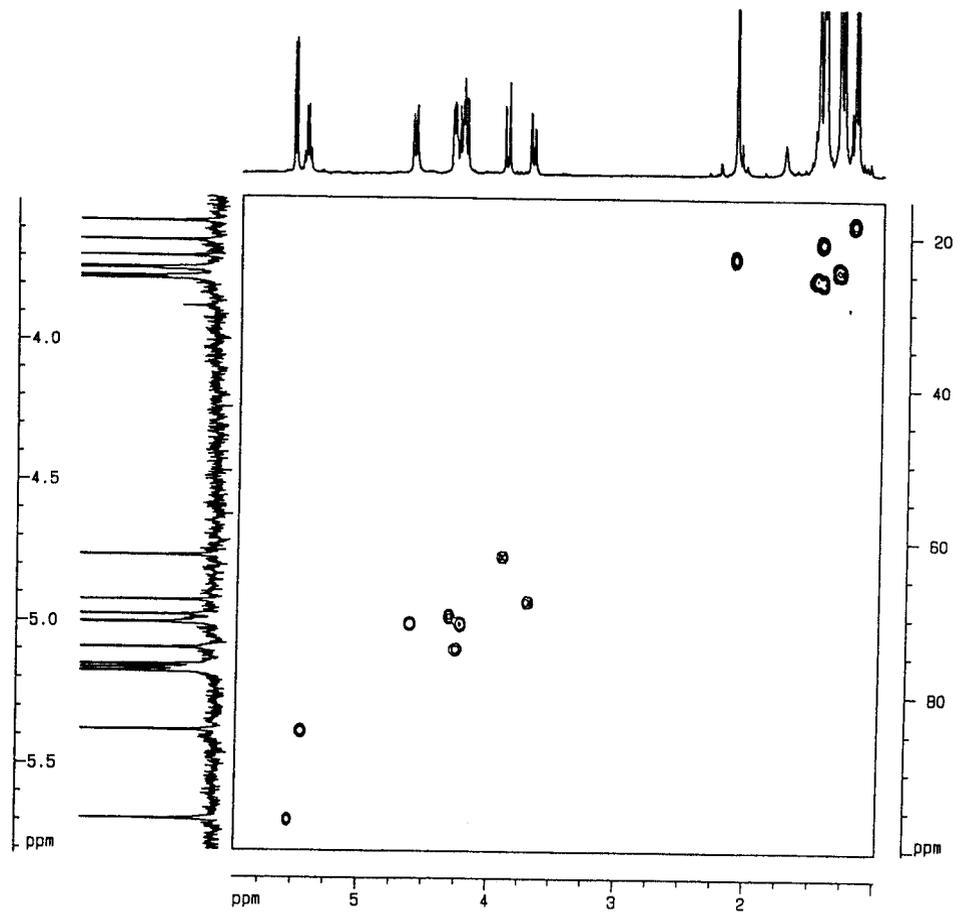
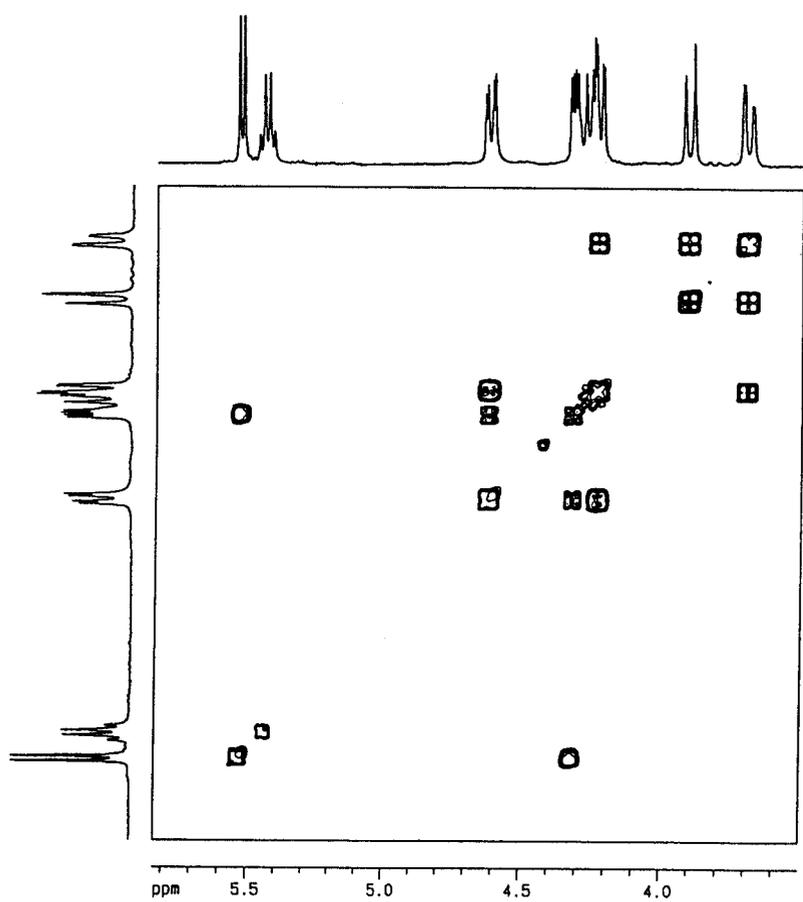
67d

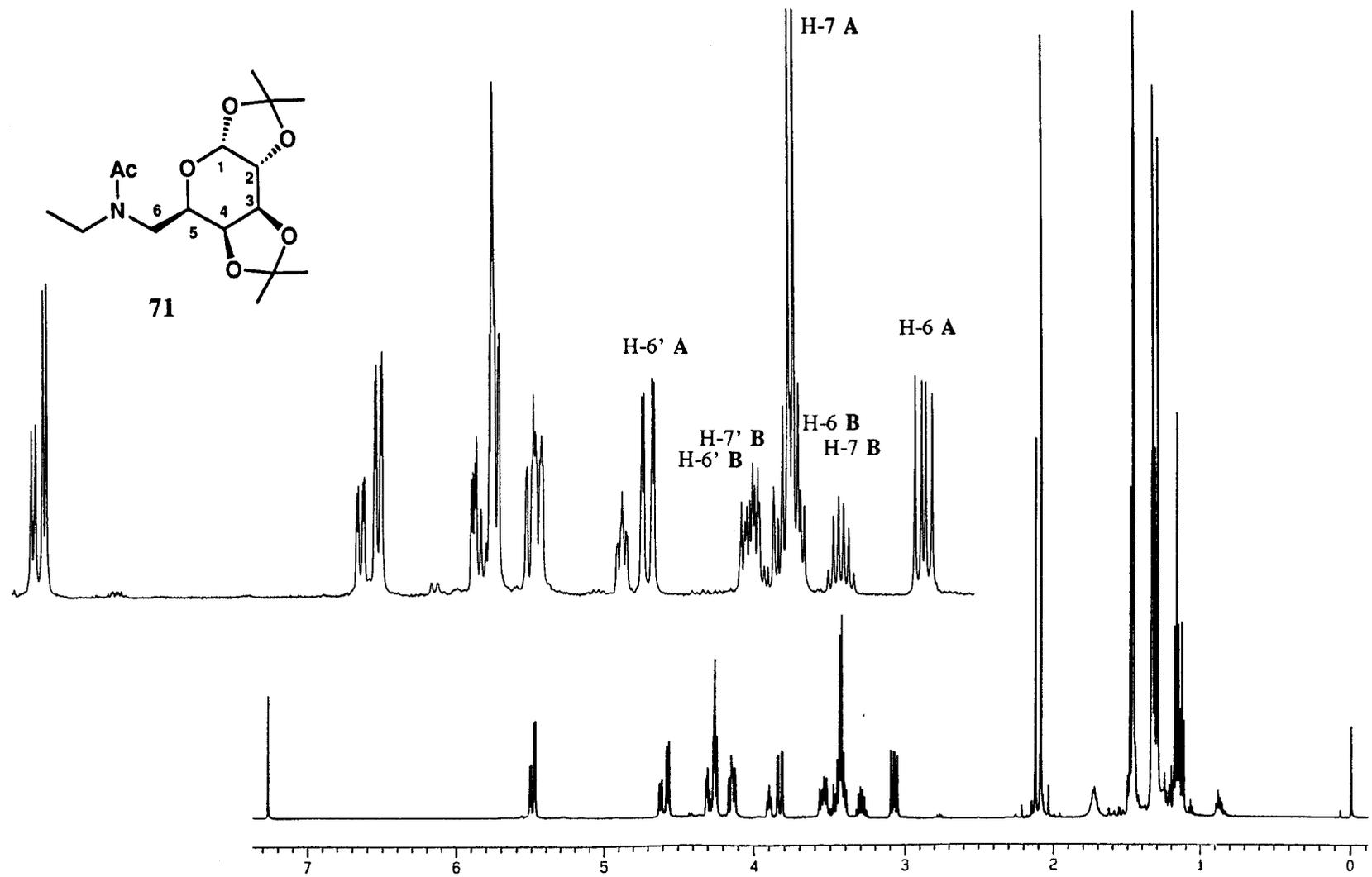


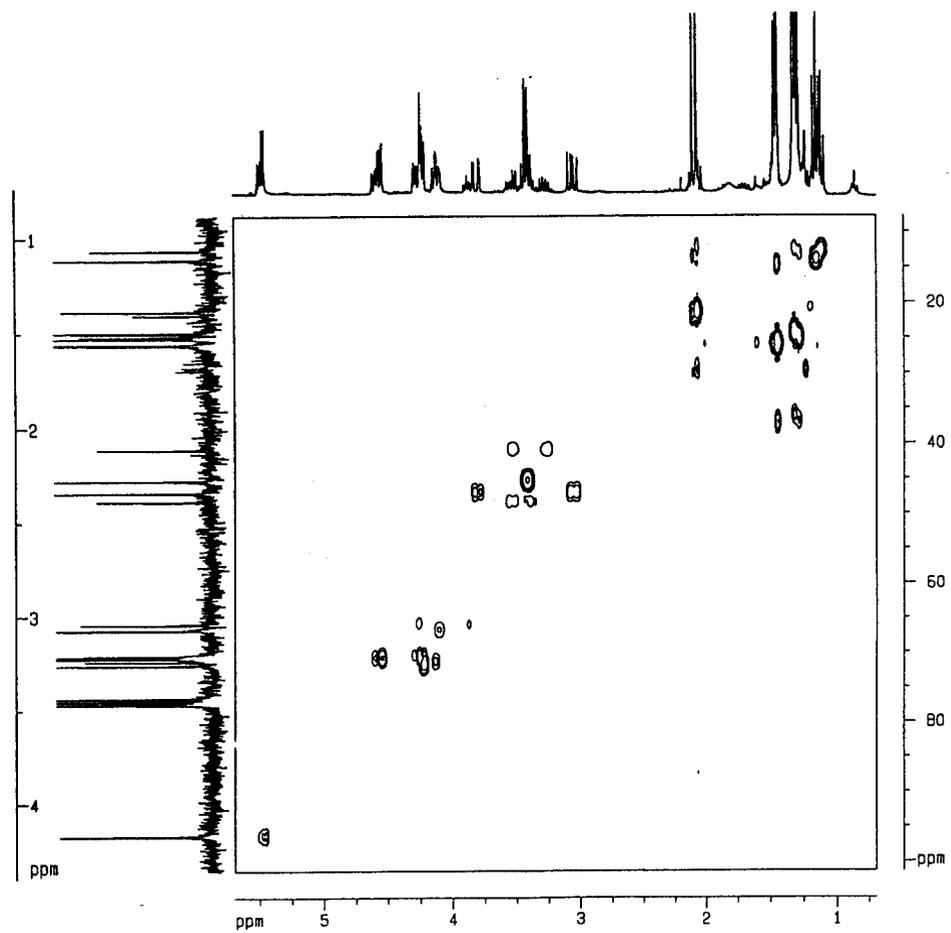
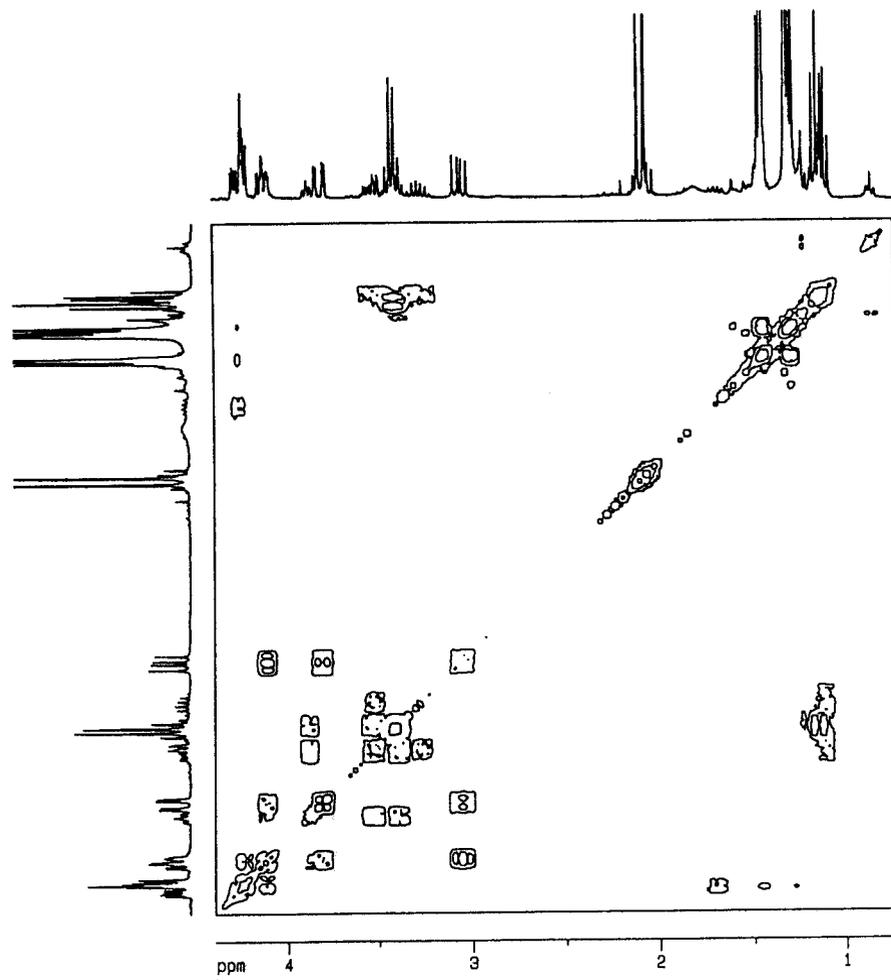


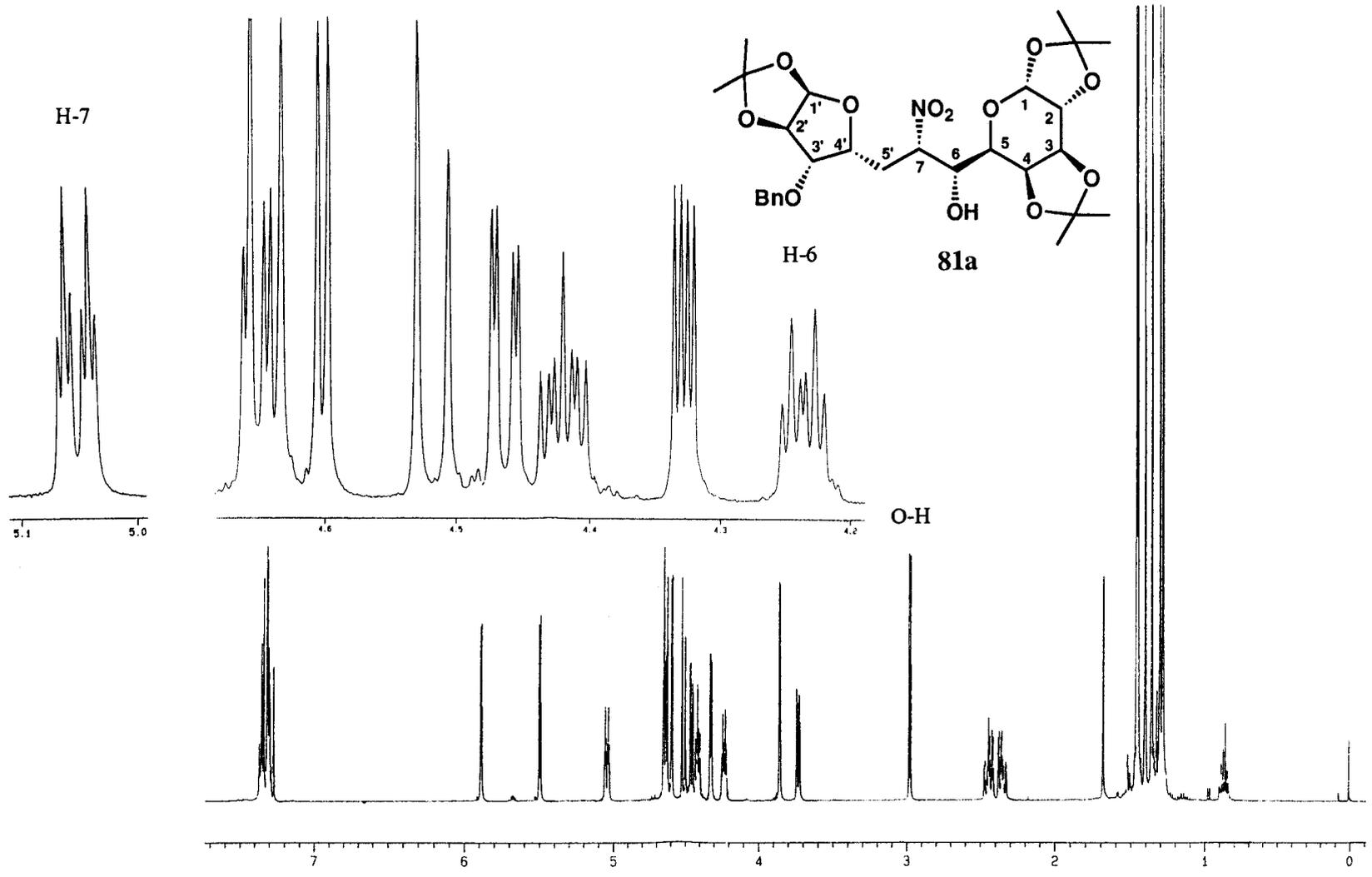


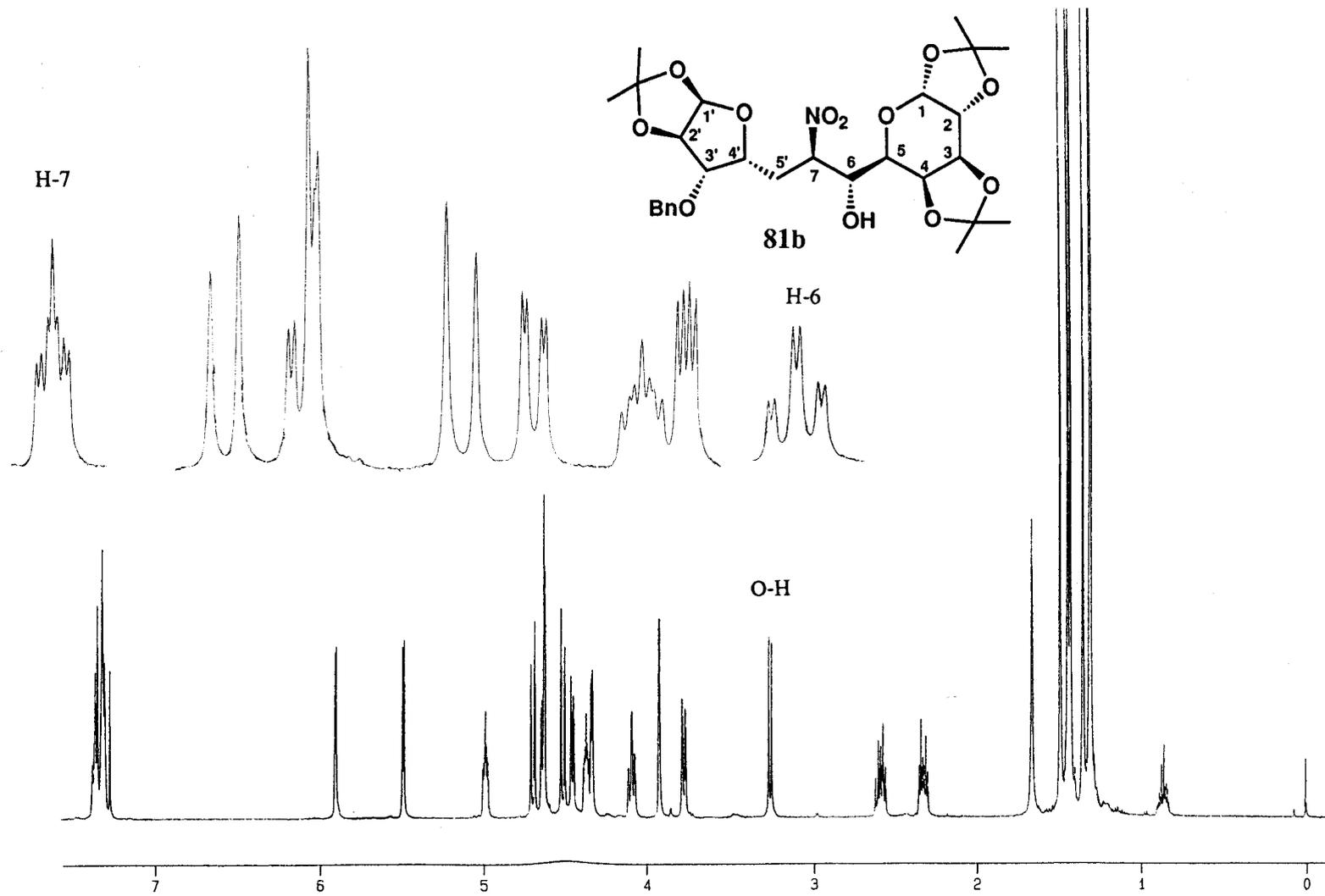


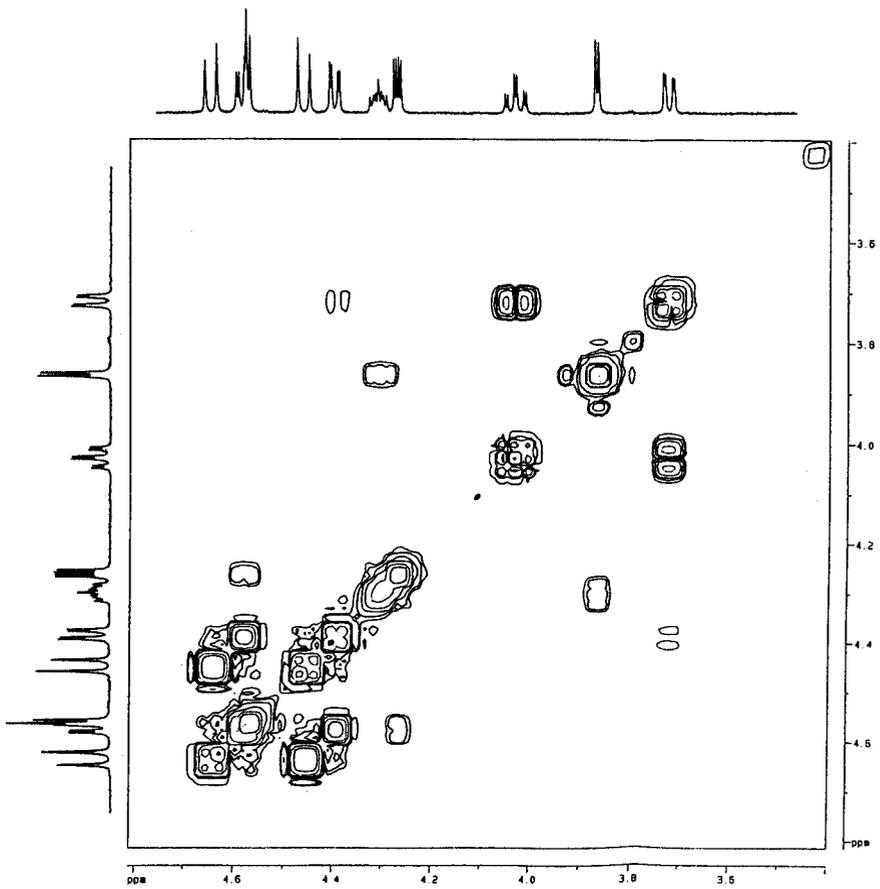
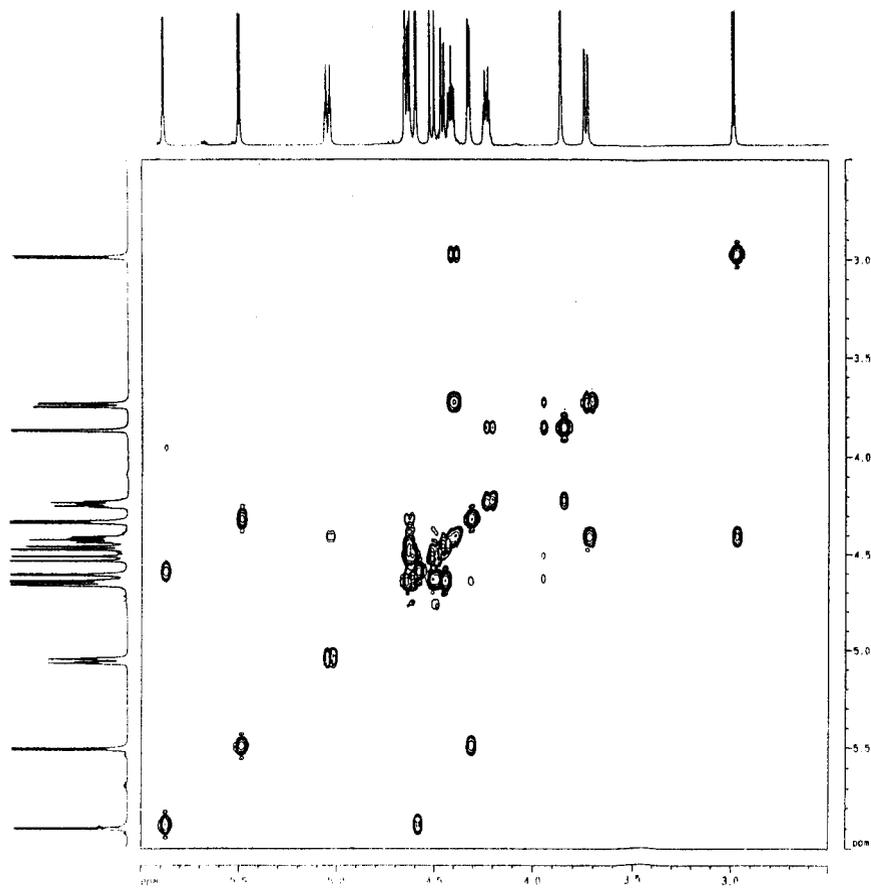












V. Conclusiones

- **Primera:**

Se ha desarrollado un nuevo procedimiento de reacción nitroaldólica que consiste en la condensación entre el nitrocompuesto y el aldehído a 0°C, catalizada por $\text{Bu}_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$, en presencia de Et_3N y que transcurre con la asistencia de ${}^t\text{BuMe}_2\text{SiCl}$. El procedimiento resulta ser eficaz tanto en sustratos sencillos como en el campo de los azúcares, obteniéndose en cortos tiempos de reacción los correspondientes β -nitroalcoholes sin detectarse la presencia de intermedios ni productos *O*-trialquilsililados.

- **Segunda:**

Las reacciones nitroaldólicas promovidas por CITBDMS entre una serie de aldehídos alifáticos y aromáticos [benzaldehído (11), hexanal (15), heptanal (16)] y nitrocompuestos simples y funcionalizados [1,1-dietoxi-2nitroetano (12), 1-nitropropano (18) y 2-nitropropano (19)], originan con altos rendimientos y cortos tiempos de reacción los correspondientes β -nitroalcoholes (13, 20-25) como mezclas de estereoisómeros *treo/eritro*. En los casos en los que es posible comparar se han mejorado los rendimientos descritos en la literatura para las mismas condensaciones por una variada gama de procedimientos, acortándose notablemente los tiempos de reacción.

- **Tercera:**

Experiencias llevadas a cabo sobre la reacción entre benzaldehído (11) y 1,1-dietoxi-2-nitroetano (12), elegida como modelo, han permitido establecer las siguientes condiciones en cuanto a orden de adición y proporciones de los reactivos en la condensación promovida por CITBDMS:

$\text{Bu}_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (0.25-0.375 eq), Nitrocompuesto (1-1.5 eq), Aldehído (1 eq),
 Et_3N (1 eq) y ${}^t\text{BuMe}_2\text{SiCl}$ (1.5 eq) / 0°C

Se han diferenciado dos tipos de condiciones dentro del procedimiento general atendiendo a las proporciones con las que se emplean el catalizador y el nitrocompuesto. Así, con las denominadas *condiciones A* (0.25 eq $\text{Bu}_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ /1 eq Nitrocompuesto/1

eq Aldehído) se obtiene una mayor estereoselectividad, mientras que las *condiciones B* (0.375 eq Bu₄NF·3H₂O/1.5 eq Nitrocompuesto/1 eq Aldehído), aportan mejores rendimientos.

- **Cuarta:**

Los experimentos en los que se ha hecho reaccionar en lugar del 1,1-dietoxi-2-nitroetano (12), el correspondiente éster nitrónico de *tert*-butildimetilsililo 14 con benzaldehído (11), en las condiciones de reacción nitroaldólica promovida por CITBDMS, han dado resultados negativos. Este hecho constituye una prueba de que el éster nitrónico de trialquilsililo no es un intermedio de dicha reacción. Teniendo en cuenta los experimentos realizados se propone un posible camino de reacción para la condensación asistida por CITBDMS que se basa en la doble activación del nitrocompuesto por el Bu₄NF y del aldehído por el ^tBuMe₂SiCl.

- **Quinta:**

Se han comparado diversas metodologías de condensación nitroaldólica en la reacción modelo entre benzaldehído (11) y 1,1-dietoxi-2-nitroetano (12). Los resultados de la condensación promovida por CITBDMS mejoran, en cuanto a rendimientos y tiempos de reacción, tanto los obtenidos mediante diversos catalizadores básicos (Al₂O₃, Sílica-gel, NaOH, Et₃N, Bu₄NF·3H₂O/0°C, Bu₄NF·3H₂O/-78°C, KF/Bu₄NI), como los obtenidos a través de los ésteres nitrónicos de *tert*-butildimetil (14) y trimetilsililo (26), y *via* el α-litio-nitronato de litio. La estereoselectividad es del mismo orden en todos los procedimientos (*treo/eritro*, 58/42 a 70/30), excepto en la condensación *via* el α-litio-nitronato de litio, en la que se observa la mayor estereoselectividad y en sentido contrario al observado en el resto de procedimientos (*treo/eritro*, 10/90).

- **Sexta:**

Mediante condensación nitroaldólica promovida por CITBDMS de varios aldehídos [benzaldehído (11), *p*-metoxibenzaldehído (35), *p*-nitrobenzaldehído (36),

acetaldehído (37), isobutiraldehído (38) y ciclohexanocarbaldehído (39)] con 1,1-dietoxi-2-nitroetano (12) (*condiciones A*), se han obtenido los β -nitroalcoholes 13, 40-44 como mezclas de estereoisómeros *treo/eritro*. Los estereoisómeros obtenidos pueden agruparse, atendiendo a sus propiedades espectroscópicas, en dos series "a" y "b", estando constituida la primera de ellas por los obtenidos mayoritariamente en cada reacción y la segunda por los minoritarios. Admitiendo que estas dos series difieran en la disposición relativa en el fragmento CH(OH)-CH(NO₂), una de ellas debe corresponder a estereoisómeros con configuración *treo* y otra a estereoisómeros con configuración *eritro*.

- **Séptima:**

Se ha llevado a cabo un estudio sobre los β -nitroalcoholes 13, 40-44, consistente en establecer la relación entre las constantes de acoplamiento $J_{\text{CH(OH),CH(NO}_2)}$, $J_{\text{CH(NO}_2),\text{CH(OEt)}_2}$ y $J_{\text{CH,OH}}$ con las esperables para las configuraciones *treo* y *eritro*, en base a un detenido análisis conformacional y cálculos de las constantes de acoplamiento teóricas para cada tipo de conformero mediante las ecuaciones de Altona y Gandour. Este estudio ha permitido relacionar adecuadamente los valores de las constantes de acoplamiento de los estereoisómeros pertenecientes a la serie "a" con la configuración *treo* y los de la serie "b" con la configuración *eritro*, siendo incompatibles las asignaciones contrarias.

- **Octava:**

Pruebas químicas realizadas a partir del β -nitroalcohol 3,3-dietoxi-2-nitro-1-fenil-1-propanol (13), consistentes en su transformación en la correspondiente 2-metil-2-oxazolona 47 mediante procesos que transcurren con retención de la configuración, confirman la configuración relativa *treo* en 13a y *eritro* en 13b.

- **Novena:**

La obtención con alta estereoselectividad del estereoisómero 13b de configuración

eritro (13a/13b, 10/90) mediante condensación *via* α -litio-nitronato de litio entre benzaldehído (11) y 1,1-dietoxi-2-nitroetano (12) contrariamente a lo observado por Seebach y col. al emplear este procedimiento en nitrocompuestos sencillos (nitroetano, 1-nitropropano), debe atribuirse a la presencia del fragmento CH(OEt)₂ que modifica, en este caso, el transcurso estereoquímico.

- **Décima:**

La reacción nitroaldólica promovida por CITBDMS (*condiciones B*) de los *aldehído*-azúcares 1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén- α -D-*galacto*-hexodialdo-1,5-piranosas (49), 3-*O*-bencil-1,2-*O*-isopropilidén- α -D-*xilo*-pentodialdo-1,4-furanosa (50) y 2,3-*O*-isopropilidén-D-gliceraldehído (51), con 1,1-dietoxi-2-nitroetano (12), lleva en cortos tiempos de reacción a la obtención de los correspondientes β -nitroalcoholes (precursores de 2-amino-2-desoxialdosas) 53, 57 y 59 respectivamente. Los β -nitroalcoholes 53 y 57 se obtienen como mezclas de dos diastereoisómeros (53a/53b, 80/20 y 57a/57b, 75/25), consiguiéndose el aislamiento y separación de estereoisómeros mediante cristalización y cromatografía en columna, con buenos rendimientos globales (75% y 73% respectivamente). El β -nitroalcohol 59 se obtiene como mezcla de tres diastereoisómeros (59a/59b/59d, 70/20/10) con un rendimiento tras purificación mediante cromatografía en columna, del 60%.

- **Undécima:**

Un estudio de difracción de rayos X del compuesto 53a ha demostrado su configuración absoluta 6*R*,7*R* (*L-treo*). La hidrogenación en presencia de Ni-*Raney* de este compuesto, permite la obtención del correspondiente β -aminoalcohol 55a (55%) de especial interés por ser una potencial 2-amino-2-desoxialdosa. Por tratamiento de 55a con clorhidrato de iminoacetato de etilo se obtiene una 2-metil-2-oxazolina (56, 82%), cuya constante de acoplamiento $J_{4,5} = 5.0$ Hz indica una disposición H₄,H₅-*trans*, y por tanto una configuración relativa H₆,H₇-*treo* en el β -aminoalcohol 55a. Este hecho constituye una prueba química de la estereoquímica del β -nitroalcohol de partida 53a y demuestra

la retención de la configuración en el proceso de reducción.

- **Duodécima:**

Un estudio de difracción de rayos X del compuesto **57a** ha demostrado su configuración absoluta *5R,6R* (*L-treo*). Por otra parte, la hidrogenación en presencia de Ni-Raney de su diastereoisómero **57b** y posterior tratamiento del crudo resultante con clorhidrato de iminoacetato de etilo lleva a la obtención de la correspondiente 2-metil-2-oxazolina **58** (53%). El valor de la constante de acoplamiento $J_{4,5} = 9.9$ Hz de **58**, indica en este caso una disposición H_4, H_5 -*cis*, y constituye una prueba química de la configuración relativa H_6, H_7 -*eritro* en el β -nitroalcohol de partida **55b**.

- **Décimotercera:**

La reacción nitroaldólica promovida por CITBDMS (*condiciones B*) del *aldehído*-azúcar **59** con 1-nitropropano (**18**), origina en 5 min el correspondiente β -nitroalcohol **60** como mezcla de dos diastereoisómeros (**60a/60b**, 60/40) y rendimientos del 85% (destilación en horno de bolas) o del 80% (cromatografía en columna), consiguiéndose en este último caso la separación de los diastereoisómeros y superándose ampliamente los resultados descritos para esta misma reacción a través de ésteres nitrónicos de trialquilsililo.

- **Décimocuarta:**

La reacción nitroaldólica promovida por CITBDMS (*condiciones B*) de los *aldehído*-azúcares **49** y **51** con nitroacetato de metilo (**52**), lleva a la obtención en 5 min de los correspondientes β -nitroalcoholes **62** y **63**, como mezclas de dos diastereoisómeros (**62a/62b**, 55/45 y **63a/63b**, 60/40) y rendimientos del 72% y 70% respectivamente.

- **Décimoquinta:**

Los estudios de difracción de rayos X de **53a** y **57a**, las pruebas químicas realizadas consistentes en la obtención de las 2-metil-2-oxazolinas **56** y **58**, y la

comparación de los valores de las constantes de acoplamiento $J_{\text{CH(OH),CH(NO}_2)}$, $J_{\text{CH(NO}_2)\text{,CH(OEt)}_2}$ y $J_{\text{CH,OH}}$, en los compuestos **53a,b**, **57a,b** y **59a,b,d** permite explicar la estereoquímica observada, en base al ataque preferencial del nitrocompuesto por la cara menos impedida del *aldehído*-azúcar en su conformación preferida según el modelo de Felkin-Ahn, y a la obtención preferente de estereoisómeros de configuración relativa *treo* frente a los *eritro* (tal como ocurre en las condensaciones con aldehídos sencillos).

- **Décimosexta:**

Las experiencias llevadas a cabo (o descritas en la literatura) en las reacciones del *aldehído*-azúcar **49** con 1,1-dietoxi-2-nitroetano (**12**) y 1-nitropropano (**18**), empleando diversas metodologías nitroaldólicas, indican que los mejores resultados en cuanto a rendimientos, estereoselectividad, tiempos de reacción y simplicidad experimental se obtienen mediante condensación promovida por CITBDMS. De entre el resto de metodologías comparadas hay que destacar los resultados obtenidos mediante catálisis de $\text{Bu}_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ a baja temperatura (rendimiento algo inferior y similar estereoselectividad en la condensación con el nitrocompuesto **12**) y *via* α -litio-nitronato de litio. Con este último procedimiento los resultados son estereoquímicamente diferentes al llevar a cabo la condensación con el nitrocompuesto **12** en presencia de cosolvente HMPA o en ausencia del mismo; mientras que en el primer caso se obtienen con escasa estereoselectividad los mismos diastereoisómeros que en el resto de procedimientos (**53a/53b**, 60/40), en el segundo aparece de forma mayoritaria un nuevo diastereoisómero (**53a/53b/53c**, 5/35/60), cuya configuración se asigna de forma tentativa como *L-eritro*.

- **Decimoséptima:**

La reacción promovida por CITBDMS de la 6-desoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén-6-nitro- α -D-*galacto*-hexoaldo-1,5-piranososa (**64**) con acetaldehído (**37**) origina el correspondiente β -nitroalcohol **67** como mezcla de cuatro diastereoisómeros (**67a/67b/67c/67d**, 17/26/31/26). La purificación mediante cromatografía en columna permite la separación de fracciones de los diastereoisómeros **67a/67b**, **67c** y **67d** con un

rendimiento global del 90%.

- **Décimooctava:**

La hidrogenación en presencia de Ni-Raney de los β -nitroalcoholes **67c** y **67d**, y posterior tratamiento del crudo resultante con Ac₂O lleva a la obtención (como productos mayoritarios) de los correspondientes *N*-acetil-lincosamínidos de configuración *D*-*treo* (**69c**, 75%) y *L*-*eritro* (**69d**, 81%) respectivamente, indicativos de las configuraciones *D*-*treo* para **67c** y *L*-*eritro* para **67d**.

- **Décimonovena:**

La hidrogenación en presencia de Ni-Raney de una mezcla de los diastereoisómeros **67a/67b** (45/55) y posterior tratamiento con Ac₂O del crudo resultante origina una mezcla de tres de los posibles estereoisómeros de la *N*-acetil-4-(1',2':3',4'-di-*O*-isopropilidén- α -*D*-galacto-hexoaldo-1,5-piranosil)-2,5-dimetil-2-oxazolidina (**70a,b,d**) (40%; **70a/70b/70d**, 65/25/15), y la 6-(*N,N*-acetil-etil-amin)-6-desoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén- α -*D*-galacto-hexoaldo-1,5-piranososa (**71**) como mezcla de dos isómeros geométricos (18%; **71A/71B**, 67/33), apareciendo de forma muy minoritaria los correspondientes *N*-acetil-lincosamínidos de configuraciones *L*-*treo* (**69a**) y *D*-*eritro* (**69b**). La formación de las especies **70** y **71** puede explicarse en base a la potencial reversión nitroaldólica en presencia de Ni-Raney y al posterior proceso de aminación reductiva a partir del acetaldehído regenerado y los aminocompuestos presentes en el medio de reacción. En el caso de **67c**, la reducción debe seguir en parte esta vía ya que se detecta la formación aunque minoritaria de la oxazolidina **70c** (9%).

- **Vigésima:**

La reacción nitroaldólica promovida por CITBDMS entre el *aldehído*-azúcar **49** y el nitroazúcar 3-*O*-bencil-5,6-didesoxi-1,2-*O*-isopropilidén-6-nitro- α -*D*-xilo-hexoaldo-1,4-furanosa (**79**) origina el correspondiente ($\omega \rightarrow \omega$)-*C*-disacárido **81** como mezcla de dos diastereoisómeros (**81a/81b**, 67/33), consiguiéndose la separación de los mismos

mediante cromatografía en columna con un rendimiento global del 82%. Un estudio de difracción de rayos X del diastereoisómero minoritario **81b** ha demostrado su configuración absoluta *6R,7R-eritro*, lo que lleva a proponer una configuración *6R,7S-treo* para **81a**, y constituye un apoyo a la estereoquímica propuesta para las condensaciones entre *aldehído-azúcares* y nitrocompuestos basada en el ataque preferente del nitrocompuesto por la cara menos impedida del aldehído en su conformación preferida según el modelo de Felkin-Ahn, y a la formación mayoritaria de diastereoisómeros de configuración relativa *treo* frente a los *eritro*.

VI. Bibliografía

1. J.M. Webber, *Adv. Carbohydr. Chem.*, **1962**, *17*, 15.
2. Yu.A. Zhudanov, Yu.E. Alexeev y V.G. Alexeeva, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **1972**, *27*, 227.
3. F.M. Unger, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **1981**, *38*, 323.
4. L. Henry, *Compt. Rend.*, **1895**, *120* 1265; L. Henry, *Bull. Chem. Soc. Chim. France*, **1895**, 999.
5. H.H. Baer y L. Urbas, *The Chemistry of the nitro and nitroso groups*, **1970**, ed. H. Feuer, Interscience Publishers, New York, Part 2, p.p. 75-148.
6. J.C. Sowden, *Adv. Carbohydr. Chem.*, **1950**, *6*, 29.
7. C.S. Hudson, *Adv. Carbohydr. Chem.*, **1945**, *1*, 1.
8. A.R. Moorman, T. Martin y R.T. Borchardt, *Carbohydr. Res.*, **1983**, *113*, 233.
9. Y. Fukuda, H. Sasai y T. Suami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1981**, *54*, 1830; Y. Fukuda, H. Kitasato, H. Sasai y T. Suami, *ibid.*, **1982**, *55*, 880; Y. Fukuda, H. Sasai y T. Suami, *ibid.*, **1982**, *55*, 1574.
10. J. Kambe y H. Yasuda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1968**, *41*, 1444.
11. R.H. Wollenberg y S.J. Miller, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 3219.
12. M.P. Maguire, P.L. Feldman, y H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 948.
13. O.R. Martin y W. Lai, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 5188.
14. T. Suami, Y. Fukuda, J. Yamamoto, Y. Saito, M. Ito y S. Ohba, *J. Carbohydrate Chemistry*, **1982**, *1*, 9; O. Sakanaka, T. Ohmori, S. Kozaki, T. Suami, T. Ishii, S. Ohba y Y. Saito, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1986**, *59*, 1753; S. Kozaki, O. Sakanaka, T. Yasuda, T. Shimizu, S. Ogawa y T. Suami, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 281.
15. K. Kanai, J. Nishigaki, T. Taki, S. Ogawa y T. Suami, *Carbohydr. Res.*, **1987**, *170*, 47.
16. B. Aebischer, J.H. Bieri, R. Prewo y A. Vasella, *Helv. Chim. Acta*, **1982**, *65*, 2251.
17. R. Öhrlein y V. Jäger, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 6083.
18. V. Wehner y V. Jäger, *Angew. Chem.*, **1990**, *29*, 1169.

19. G. Rosini, R. Ballini y P. Sorrenti, *Synthesis*, **1983**, 1014; G. Rosini, R. Galarini, E. Marotta y P. Righi., *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 781
20. J.M. Mélot, F. Texier-Boullet y A. Foucaud, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 493.
21. P. Borrachero, M. Gómez-Guillén y A. Gómez-Sánchez, resultados sin publicar.
22. S. Hanessian y J. Kloss, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 1261.
23. S. Brandänge y B. Lindqvist, *Acta Chemica Scandinavica*, **1985**, *B 39*, 589.
24. A. Rosenthal y B.L. Cliff, *Carbohydr. Res.*, **1980**, *79*, 63; A. Rosenthal y B.L. Cliff, *J. Carbohydr. Nucleos. Nucleot.*, **1975**, *2*, 263.
25. R. Julina, I. Müller, A. Vasella y R. Wyler, *Carbohydr. Res.*, **1987**, *164*, 415.
26. N. Ono, H. Kawamura, M. Bougachi y K. Maruyama, *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 7483.
27. A.T. Nielsen, *The chemistry of functional groups*, **1969**, ed. H. Feuer, Wiley-Interscience Publishers, London, Part 1.
28. K.B.G. Torssell, *Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis*, **1988**, ed H. Feuer, VCH Publishers Inc, New York.
29. J.F. Klebe, *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 3399.
30. M.V. Kashutina, S.L. Ioffe y V.A. Tartakovskii, *Dokl. Akad. Nauk. SSSR*, **1974**, *218*, 109; M. V. Kashutina, S.L. Ioffe y V.A. Tartakovskii, *Russian Chemical Reviews*, **1975**, *44*, 733; S.L. Ioffe, L.M. Leonteva y V.A. Tartakovskii, *ibid.*, **1977**, *46*, 872.
31. K. Torssell y O. Zeuthen, *Acta Chem. Scand.*, **1978**, *B 32*, 118; S.C. Sharma y K.B.G. Torssell, *ibid.*, **1979**, *B 33*, 379; S.K. Mujerki y K.B.G. Torssell, *ibid.*, **1981**, *B 35*, 643; S.H. Andersen, N.B. Das, R.D. Jorgensen, G. Kjeldsen, J.S. Knudsen, S.C. Sharma y K.B.G. Torssell, *ibid.*, **1982**, *B 36*, 1.
32. E.W. Colvin, A.K. Beck, B. Bastani, D. Seebach, Y. Kai y J.D. Dunitz, *Helv. Chim. Acta*, **1980**, *63*, 697.
33. D. Seebach, A.K. Beck, T. Mukhopadhyay y E. Thomas, *Helv. Chim. Acta*, **1982**, *65*, 1101.
34. J.M. Aizpurua, M. Oiarbide y C. Palomo, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 5361.

35. a) E.W. Colvin y D. Seebach, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1978**, 689; b) D. Seebach, A.K. Beck, F. Lehr, T. Weller y E.W. Colvin, *Angew. Chem.*, **1981**, *20*, 397; c) E.W. Colvin, A.K. Beck y D. Seebach, *Helv. Chim. Acta*, **1981**, *64* 397.
36. O.R. Martin, F.E. Khamis, H.A. El-Shenawy y S.P. Rao, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 6139; O.R. Martin, F.E. Khamis y S.P. Rao, *ibid.*, **1989**, *30* 6143.
37. D. Seebach y F. Lehr, *Helv. Chim. Acta*, **1979**, *62*, 2239; F. Lehr, J. Gonnermann y D. Seebach, *ibid.*, **1979**, *62*, 2258.
38. M. Eyer, D. Seebach, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 3601.
39. A.G.M. Barrett, C. Robyr y C.D. Spilling, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 1234.
40. H. Sasai, T. Suzuki, N. Itoh y M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 851; *ibid*, 855; H. Sasai, T. Suzuki, N. Itoh, S. Arai y M. Shibasaki, *ibid*, 2657.
41. J.H. Clark, *Chem. Rev.*, **1980**, *80*, 429.
42. J.H. Clark, J.M. Miller y K.-H. So, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1978**, 941.
43. J.H. Clark y J.M. Miller, *J. Chem. Soc. Chem. Comun.*, **1977**, 64; J.H. Clark y J.M. Miller, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1977**, 1743.
44. H. Oshino, E. Nakamura e I. Kuwajima, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 2804; T.V. RajanBabu, *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 2083.
45. R.J.P. Corriu, R. Perz y C. Reye, *Tetrahedron*, **1983**, *39*, 999.
46. I. Kuwajima y E. Nakamura, *Accounts Chem. Res.*, **1985**, 181 y referencias allí citadas.
47. C. Satoh, A. Kiyomoto y T. Okuda, *Carbohydr. Res.*, **1967**, *5*, 140.
48. M. Karplus, *J. Chem. Phys.*, **1959**, *30*, 11; M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 2870.
49. H. Booth, *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 411; M. Barfield, I. Burfitt y D. Doddrell, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 2631; K.D. Kopple, G.R. Wiley y R. Tauke, *Biopolymers*, **1973**, *12*, 627.
50. N.S. Bhacca y D. H. Williams, *Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry*, Ed. Holden-Day, San Francisco, **1964**.

51. J.B. Lambert, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 1836; H.R. Buijs, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1969**, *88*, 1003; K.N. Slessor y A.S. Tracey, *Can. J. Chem.*, **1971**, *49*, 2874; G.E. Maciel, J.W. Molver, N.S. Ostlund y J.A. Pople, *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 4497; P.L. Durette y D. Horton, *Org. Magn. Res.*, **1971**, *3*, 417; J.M. André, J.B. Nagy, E.G. Derouane, J.G. Fripiat, y D.P. Vercauteren, *J. Magn. Res.*, **1977**, *26*, 317.
52. K.G.R. Pachler, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1972**, 1936.
53. C.A.G. Haasnoot, F.A.A.M. de Leeuw y C. Altona, *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 2783.
54. J. Colucci, S.J. Jungk y R.D. Gandour, *Magnetic Resonance in Chemistry*, **1985**, *23*, 335.
55. J.C. Muller, *Bull. Soc. Chim. France*, **1964**, 1815.
56. E.L. Eliel, *Chem. Ind. (London)*, **1959**, 568.
57. E.L. Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds*, Ed. McGraw-Hill, New York, **1962**; E.L. Eliel, N.L. Allinger, S.J. Angyal y G.A. Morrison, *Conformational Analysis*, Ed. Interscience, New York, **1965**; J. Dale, *Stereochemistry and Conformational Analysis*, Ed. Universitetsforlaget, Oslo, **1978**.
58. M. Tichy, *The Determination of Intramolecular Hydrogen Bonding by Infrared Spectroscopy and its Applications in Stereochemistry*, in *Advances in Organic Chemistry*, vol. 5, Ed. R.A. Raphael, E.C. Taylor y H. Wynberg, New York, **1965**; E. Brunet y E.L. Eliel, *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 677.
59. C.A. Kingsbury, A.E. Sopchik, G. Underwood y S. Rajan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, **1982**, 867.
60. H.E. Ungnade y L.W. Kissinger, *Tetrahedron*, Suppl. 1, **1963**, *19*, 121; H.E. Ungnade, E.D. Loughran y L.W. Kissinger, *J. Phys. Chem.*, **1962**, *66*, 2643.
61. T. Urbanski, *J. Sci. Ind. Res.*, **1974**, *33*, 124 y referencias allí citadas.
62. R.D. Stolow y A.A. Gallo, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 3331.
63. R.R. Fraser, M. Kaufman y P. Morand, *Can. J. Chem.*, **1969**, *47*, 403; G.P. Schilling y R. Maier, *Liebigs Ann. Chem.*, **1985**, 2229.
64. S. Futugawa, T. Inui y T. Shiba, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1973**, *46*, 3308; A.I. Meyers, G. Knaus, K. Kamata y M.E. Ford, *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 567.
65. A.G.M. Barrett y C.D. Spilling, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 5733.

66. R. Fernández, C. Gasch, A. Gómez-Sánchez, J.E. Vílchez, A. López-Castro, M.J. Diáñez, M.D. Estrada, y S. Pérez-Garrido, 1993, aceptado para su publicación en *Carbohydr. Res.*, UKB 129.
67. D. Horton y J.D. Wander, *The Carbohydrates. Chemistry and Biochemistry*, Vol IB, ed. W. Pigman y D. Horton, Academic Press Inc, New York, 1980, pp 644-760; R. Kuhn, D. Weiser y H. Fischer, *Ann.*, 1959, 628, 207; *ibid*, 1961, 644, 117; S. Ohdan, T. Okamoto, S. Maeda, T. Ichikawa, Y. Araki y Y. Ishido, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1973, 46, 981.
68. R. Fernández, C. Gasch, A. Gómez-Sánchez, J.E. Vílchez y A. Perales, resultados sin publicar.
69. M. Cherest, H. Felkin y N. Prudent, *Tetrahedron Lett.*, 1968, 2199; M. Cherest y H. Felkin, *ibid.*, 1968, 2205; N.T. Ahn y O. Eisenstein, *Nouv. J. Chem.*, 1977, 1, 61; A.E. Dorigo y K.J. Morokuma, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, 111, 6524.
70. M.V. Fernández, P. Durante-Lanes y F.J. López-Herrera, *Tetrahedron*, 1990, 46, 7911.
71. S. Hagen, T. Anthonsen y L. Kilaas, *Tetrahedron*, 1979, 35, 2583.
72. T. Suami, K. Tadano, A. Suga y Y. Ueno, *J. Carbohydrate Chemistry*, 1984, 3, 429.
73. S.J. Danishefsky, E. Larson y J.P. Springer, *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, 107, 1274; A. Golebiowski y J. Jurczak, *Tetrahedron*, 1991, 47, 1037.
74. a) G.B. Howarth, W.A. Szarek y J.K.N. Jones, *J. Chem. Soc. (C)*, 1970, 2218; b) H. Saeki y E. Ohki, *Chem. Pharm. Bull.*, 1970, 18, 789; c) S.M. David y J.C. Fischer, *Carbohydr. Res.*, 1976, 50, 239; d) D.G. Lance, W.A. Szarek, J.K.N. Jones y G.B. Howarth, *Can. J. Chem.*, 1969, 47, 2871; T. Atsumi, T. Fukumaru, T. Ogawa y M. Matsui, *Agr. Biol. Chem.*, 1973, 37, 2621; *ibid.*, 1973, 37, 2627; G.R. Woolard, E.B. Rathbone, W.A. Szarek y J.K.N. Jones, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1976, 950; A. Gateau-Olesker, A.M. Sepulchre, G. Vass y S.D. Géro, *Tetrahedron*, 1977, 33, 393; I. Hoppe y U. Schöllkopf, *Liebigs Ann. Chem.*, 1980, 1474; S. Czernecki y J.M. Valery, *Carbohydr. Res.*, 1988, 184, 121.
75. G.B. Howarth, D.G. Lance, W.A. Szarek y J.K.N. Jones, *Can. J. Chem.*, 1969, 47, 75.
76. B.J. Magerlein, *Tetrahedron Lett.*, 1970, 1, 33.

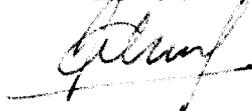
77. E.J. Corey, B. Samuelsson y F.A. Luzzio, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 3682.
78. Le Bris, Lefebvre, y Coussemant, *Bull. Soc. chim. France*, **1964**, 1366, 1374, 1584, 1594.
79. W.S. Emerson, *Organic Reactions*, **1948**, *4*, 174.
80. H. Paulsen, M. Brieden y V. Sinnwell, *Libigs Ann. Chem.*, **1985**, 113.
81. A.W. Dox, *Organic Synthesis*, **1932**, *Coll. Vol. 1*, 5.
82. F. Roldan, A. González y C. Palomo, *Carbohydr. Res.*, **1986**, *149*, C1.
83. N. Hofmann-Bang, *Acta Chem. Scand.*, **1957**, *11*, 581; R. Huisgen y I. Ugi, *Chem. Ber.*, **1957**, *90*, 2914; W. Hoth y G. Pyl, *Z. Angew. Chem.*, **1929**, *42*, 888.
84. D. Horton, M. Nakaudate y J.M. Tronchet, *Carbohydr. Res.*, **1968**, *7*, 56.
85. A.L. Raymond y E.F. Schroeder, *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, *70*, 2785.
86. R.W. Binkley, M.G. Ambrose y D.G. Hehemann, *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 4387.
87. L. Rene y R. Royer, *Synthesis*, **1981**, 878.
88. S. Sifniades, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3562.
89. J.L. Debost, J. Gelas y D. Horton, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1381; D.Y. Jackson, *Synthetic Communications*, **1988**, *18*, 337.
90. D. Horton y F.O. Swanson, *Carbohydr. Res.* **1970**, *14*, 159, y referencias allí citadas.
91. T. Iida, M. Funabashi y J. Yoshimura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 3203.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes en el día de la fecha, para juzgar la Tesis doctoral de D. José Eduardo Velchez López titulada Reacciones nitroaldólicas promovidas por cloruro de trialkilsililo. Aplicación a la síntesis de nitro- y aminoazúcares de cadena larga acordó otorgarle la calificación de Apto "cum laude" por unanimidad

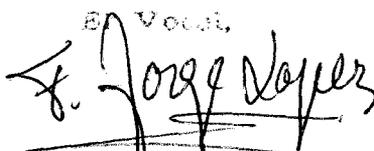
Sevilla, 13 de Octubre 1993

El Vocal,



El Presidente

El Vocal,

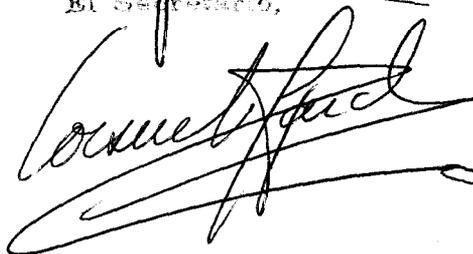


El Secretario,

El Vocal,



El Doctorado,



500410289