

121429133

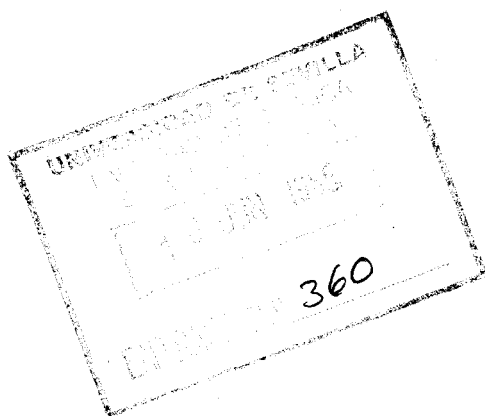
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE QUIMICA

DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA

1/12/74

REACCIONES DE NITROOLEFINAS CON COMPUESTOS
1,3-DICARBONILICOS Y CON ESTERES 3-AMINO -
CROTONICOS. ESTEREOQUIMICA Y MECANISMO.



Memoria presentada por la Licen -
ciada Rosario Fernández Fernández
para optar al Grado de Doctora en
Ciencias Químicas.

Rosario Fernández

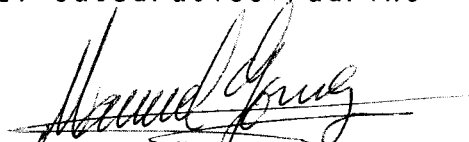
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE QUIMICA

DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA

Vº Bº

El Catedrático Padrino



Fdo: Manuel Gómez Guillén.

Catedrático del Dpto. de
Química Orgánica de la Fa-
cultad de Química de Sevi-
lla.

Vº Bº

El Director de la Tesis



Fdo: Antonio Gómez Sánchez.

Profesor de Investigación
del C.S.I.C.

La autora desea expresar su agradecimiento:

Al Dr. D. Manuel Gómez Guillén, Padrino de esta Tesis.

Al Dr. D. Antonio Gómez Sánchez, por su dirección y constante ayuda.

Al Dr. D. Manuel Rico Sarompas, del Instituto de Estructura de la Materia del C.S.I.C., por la realización de los espectros de R.M.N. de ^1H y ^{13}C , y la colaboración en su interpretación.

Al Dr. D. Conrado Pascual, del Instituto de Química Orgánica General del C.S.I.C., por la realización de los espectros de R.M.N. de ^1H , ^{13}C y Masas, y la colaboración en su interpretación.

A la Dra. Dña. Juana Bellanato, del Instituto de Optica del C.S.I.C., por su colaboración en la realización e interpretación de los espectros I.R. y Raman.

Al Dr. D. Juan Galbis, por la realización de experimentos de doble resonancia en los espectros de R.M.N. de ^1H .

Al Instituto de Química Orgánica General, por la realización de los análisis elementales.

A la Dra. Dña. Amparo López Castro y la Licenciada Dña. Maria Jesús Dianez, del Departamento de Optica de la Facultad de Física de la Universidad de Sevilla, y a la Dra. Dña. Felicia-Florencio, del Instituto Rocasolano, por los resultados de sus estudios cristalográficos.

A los compañeros del Departamento de Química Orgánica, por su colaboración y ayuda, en especial al Licenciado D. Francisco Javier Hidalgo, por la realización de los espectros de R.M.N. de ^1H y ^{13}C .

INDICES

INDICE DE MATERIAS

| | |
|---|-------|
| Indice de materias | i |
| Indice de fórmulas | xiii |
| Indice de tablas | xviii |
| I. INTRODUCCION | 1 |
| II. PARTE TEORICA | |
| II.1. Reacciones de Michael de eteres acetoacé- ticos y 2,4-pentanodiona con β -nitroesti- reno | |
| II.1.1. Antecedentes | 11 |
| II.1.2. Nuevos estudios | 13 |
| II.1.2.1. Obtención de las (2 <u>R</u> ,3 <u>R</u> ,2' <u>S</u> ,3' <u>S</u>)- -bis-(4-acil-3-fenil-2,3-dihidro- -5-metil-2-furil)hidroxilaminas XVIII | 15 |
| II.1.2.2. Acetilación de las (2 <u>R</u> ,3 <u>R</u> ,2' <u>S</u> ,3' <u>S</u>)- -bis-(4-acil-3-fenil-2,3-dihidro- -5-metil-2-furil)hidroxilaminas XVIII | 16 |
| II.1.2.3. Estructura de las (2 <u>R</u> ,3 <u>R</u> ,2' <u>S</u> ,3' <u>S</u>)- -bis-(4-acil-3-fenil-2,3-dihidro- -5-metil-2-furil)hidroxilaminas XVIII | 17 |
| II.1.2.4. Conversión de las (2 <u>R</u> ,3 <u>R</u> ,2' <u>S</u> ,3' <u>S</u>)- -bis-(4-acil-3-fenil-2,3-dihidro- -5-metil-2-furil)hidroxilaminas XVIII en los 3-acilpirroles XX. | 38 |

| | |
|--|----|
| II.1.2.5. Estereoquímica de las (<u>2R</u> , <u>3R</u> , <u>2'S</u> , <u>3'S</u>)-bis-(4-acil-3-fenil-2,3-dihidro-5-metil-2-furil)hidroxilaminas XVIII | 44 |
| II.1.2.6. Mecanismo de formación de las (<u>2R</u> , <u>3R</u> , <u>2'S</u> , <u>3'S</u>)-bis-(4-acil-3-fenil-2,3-dihidro-5-metil-2-furil)hidroxilaminas XVIII | 49 |
| II.2. Reacción del acetoacetato de metilo con 1-fenil-2-nitropropeno | |
| II.2.1. Antecedentes | 53 |
| II.2.2. Estudio de la reacción de acetoacetato de metilo con 1-fenil-2-nitropropeno | |
| II.2.2.1. Obtención del ácido 5-oxo-3-fenil-4-metoxicarbonilhexano-2-nitrónico (XLIX) | 61 |
| II.2.3. Propiedades del ácido nitrónico XLIX | 65 |
| A. Transformación en dimetilsulfóxido | 65 |
| B. Tratamiento con metilamina en solución acuosa | 70 |
| C. Transformación en cloroformo | 80 |
| D. Transformación en disolución etérea conteniendo trifluoruro de boro- <u>o</u> -etearato | 81 |
| E. Tratamiento con cloruro de hidrógeno en éter | 89 |

| | |
|--|-----|
| II.2.4. Discusión de los resultados | 90 |
| II.3. Adiciones de ésteres 3-aminocrotónicos a nitroolefinas de azúcares | |
| II.3.1. Antecedentes | 96 |
| II.3.2. Adiciones de ésteres 3-aminocrotónicos a nitroolefinas de azúcares | 98 |
| II.3.3. Discusión de los resultados | 131 |
| II.4. Hidrólisis ácida de aductos de ésteres 3-aminocrotónicos y nitroolefinas de azúcares | |
| II.4.1. Antecedentes | 137 |
| II.4.2. Hidrólisis ácida del (Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-amino-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-D-ido-2-noneno (Xa) | |
| Procedimiento A | 140 |
| Procedimiento B | 142 |
| II.4.2.1. Estructura del (3R)-3-(D-glucopentaacetoxipentil)-2,3-dihidro-2-hidroxiimino-5-metil-4-furoato de metilo (LXIX) | 145 |
| II.4.2.2. Estructura y propiedades de la bis-[(2S,3R)-3-(D-glucopentaacetoxipentil)-2,3-dihidro-5-metil-4-metoxicarbonil-2-furil]hidroxilamina (LXX) | 152 |

| | |
|---|-----|
| II.4.3. Hidrólisis ácida del (Z)-5,6,7,8,9- -pentaacetoxi-2-amino-3-metoxicarbo- nil-4-nitrometil- <u>D</u> - <u>glicero</u> - <u>D</u> - <u>gulo</u> - -2-noneno (Xb) | 161 |
| II.4.3.1. Estructura de la bis-[(2R,3S)- -3-(<u>D</u> - <u>gluco</u> -pentaacetoxipentil)- -2,3-dihidro-5-metil-4-metoxi- carbonil-2-furil]hidroxilamina (LXXII) | 167 |
| II.4.4. Discusión de los resultados | 169 |
| II.5. Reacciones de ésteres acetoacéticos con nitroolefinas de azúcares | |
| II.5.1. Antecedentes | 172 |
| II.5.2. Reacción de acetoacetato de metilo (IIa) con 3,4,5,6,7-penta- <u>O</u> -acetil- -1,2-didesoxi-1-nitro- <u>D</u> - <u>gluco</u> -hept- -1-enitol (IV) | 173 |
| II.5.3. Reacción de acetoacetato de metilo (IIa) con 3,4,5,6,7-penta- <u>O</u> -acetil- -1,2-didesoxi-1-nitro- <u>D</u> - <u>galacto</u> -hept- -1-enitol (V) | 175 |
| II.5.3.1. Estructura de la bis-[(2S,3R)- -3-(<u>D</u> - <u>galacto</u> -pentaacetoxipen- til)-2,3-dihidro-5-metil-4-me- toxicarbonil-2-furil]hidroxil- amina (LXXVI) | 176 |

| | |
|--|-----|
| II.5.4. Discusión de los resultados | 178 |
| III. DISCUSION GENERAL | 182 |
| IV. PARTE EXPERIMENTAL | |
| IV.1. Métodos generales | 186 |
| IV.2. Sustancias | |
| IV.2.1. Productos comerciales | 189 |
| IV.2.2. Sustancias preparadas segun procedimientos descritos en la literatura | 189 |
| IV.2.2.1. Nitroolefinas | 189 |
| IV.2.2.2. Esteres 3-aminocrotónicos | 190 |
| IV.3. Reacciones de compuestos 1,3-dicarbonílicos (II) con β -nitroestireno (XI) | |
| IV.3.1. Formación de los aductos de Michael XV | 191 |
| IV.3.2. Síntesis de las (<u>2R</u> , <u>3R</u> , <u>2'S</u> , <u>3'S</u>)-bis-(4-acil-3-fenil-2,3-dihidro-5-metil-2-furil)hidroxilaminas XVIII | 193 |
| IV.3.3. Obtención de los <u>O</u> -acetilderivados de (<u>2R</u> , <u>3R</u> , <u>2'S</u> , <u>3'S</u>)-bis-(4-acil-3-fenil-2,3-dihidro-5-metil-2-furil)hidroxilamina XIX | 195 |
| IV.3.4. Transformación de los aductos normales XVa-c en las (<u>2R</u> , <u>3R</u> , <u>2''S</u> , <u>3'S</u>)-bis-(4-acil-3-fenil-2,3-dihidro-5-metil-2-furil)hidroxilaminas XVIIIa-c | 197 |

| | |
|--|-----|
| IV.3.5. 3-Acil-4-fenil-2-metilpirroles XX | 198 |
| IV.4. Reacción de acetoacetato de metilo con 1-fenil-2-nitropropeno | |
| IV.4.1. Acido 5-oxo-3-fenil-4-metoxicarbo- nilhexano-2-nitrónico (XLIX) | 201 |
| IV.4.2. Transformaciones del ácido 5-oxo-3- -fenil-4-metoxicarbonilhexano-2-ni- trónico (XLIX) | |
| A. En disolución de dimetilsulfóxido. Formación de 4-fenil-3-metoxicar- bonil-5-nitrohexan-2-ona (L) y 4- -fenil-2,5-dimetil-3-furoato de me- tilo (LI) | 203 |
| B. Tratamiento con metilamina en diso- lución acuosa. Formación de (3-fe- nil-2,3-dihidro-2,5-dimetil-4-me- toxicarbonil-2-furilazo)metano (LIII) y 1,3,5-trimetil-3-pirrolcar- boxilato de metilo (LIV) | 206 |
| C. En disolución clorofórmica. Forma- ción de los 2-acetil-3-fenil-4-oxo- pentanoatos de metilo isómeros (LV) | 209 |
| D. En disolución etérea conteniendo trifluoruro de boro-eterato. Forma- ción de los 2-acetil-3-fenil-4-oxo- pentanoatos de metilo (LV) y el 4- -fenil-1-hidroxi-2,5-dimetil-3-pi- rrolcarboxilato de metilo (LVI) | 210 |

- E. Tratamiento con cloruro de hidrógeno en éter. Formación de 4-fenil-2,5-dimetil-3-furoato de metilo (LI), 2-acetil-3-fenil-4-oxopentanoatos de metilo (LV) y 4-fenil-1-hidroxi-2,5-dimetil-3-pirrolcarboxilato de metilo (LVI) 212
- IV.4.3. Obtención del 4-fenil-2,5-dimetil-3-furoato de metilo (LI) a partir de los 2-acetil-3-fenil-4-oxopentanoatos de metilo diastereómeros (LV) 214
- IV.4.4. Acido 4-fenil-2,5-dimetil-3-furoico (LII) 215
- IV.5. Reacciones de adición de ésteres 3-aminocrotónicos a nitroolefinas de azúcares
- IV.5.1. Adiciones de 3,4,5,6,7-penta-0-acetil-1,2-didesoxi-1-nitro-D-glucohept-1-enitol (IV) a ésteres 3-aminocrotónicos
- IV.5.1.1. Adición al 3-aminocrotonato de metilo. Formación de (Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-amino-3-metoxycarbonil-4-nitrometil-D-glicero-D-ido-2-noneno (Xa) y (Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-

-2-amino-3-metoxicarbonil-4-
-nitrometil-D-glicero-D-gulo-
-2-noneno (Xb)

217

IV.5.1.2. Adición al 3-aminocrotonato de etilo. Formación de (Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-amino-3-etoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-D-ido-2-noneno (LXIIa) y (Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-amino-3-etoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-D-gulo-2-noneno (LXIIb)

220

IV.5.2. Adiciones de 3,4,5,6,7-penta-o-acetil-1,2-didesoxi-1-nitro-D-galacto-hept-1-enitol (V) a ésteres 3-aminocrotónicos

IV.5.2.1. Adición al 3-aminocrotonato de metilo. Formación de (Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-amino-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-L-gluco-2-noneno (LXIIIa) y (Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-amino-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-L-mano-2-noneno (LXIIIb)

222

IV.5.2.2. Adición al 3-aminocrotonato de etilo. Formación de (Z)-

-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-amino-3-etoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-L-gluco-2-noneno (LXIVa) y (Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-amino-3-etoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-L-mano-2-noneno (LXIVb)

224

IV.5.2.3. Adición al 3-aminocrotonato de ter-butilo. Formación de (Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-amino-3-ter-butoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-L-gluco-2-noneno (LXVa) y (Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-amino-3-ter-butoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-L-mano-2-noneno (LXVb)

226

IV.5.2.4. Adición al 3-(n-butilamino)-crotonato de etilo. Formación de (Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-(n-butilamino)-3-etoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-L-gluco-2-noneno (LXVIa)

228

IV.5.3. Adición de 3,4,5,6-tetra-O-acetil-1,2-didesoxi-1-nitro-D-xilo-hex-1-enitol (LVIII) al 3-aminocrotonato de metilo. Formación de (Z)-5,6,7,

8-tetraacetoxi-2-amino-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-ido-2-octeno (LXVIIa) y (Z)-5,6,7,8-tetraacetoxi-2-amino-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-gulo-2-octeno (LXVIIb)

230

IV.6. Hidrólisis ácida de aductos de ésteres 3-aminocrotónicos y nitroolefinas de azúcares.

IV.6.1. Hidrólisis del (Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-amino-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-D-ido (Xa)

IV.6.1.1. Procedimiento A. Formación de 5,6,7,8,9-penta-O-acetil-1,3,4-tridesoxi-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-eritro-L-ido (y L-gulo) nonulosa (LXVIII)

232

IV.6.1.2. Procedimiento B. Formación de (3R)-3-(D-gluco-pentaacetoxipentil)-2,3-dihidro-2-hidroxiimino-5-metil-4-furoato de metilo (LXIX) y la bis-[(2S,3R)-3-(D-gluco-pentaacetoxipentil)-2,3-dihidro-5-metil-4-metoxicarbonil-2-furil]hidroxilamina (LXX)

235

IV.6.1.2.1. Acetato de bis-[(2S,3R)-3-(D-gluco-pentaacetoxi-

pentil)-2,3-dihidro-5-me-
til-4-metoxicarbonil-2-fu-
ril]hidroxilamina (LXXI)

237

IV.6.2. Hidrólisis ácida de (Z)-5,6,7,8,9-
pentaacetoxi-2-amino-3-metoxicarbo-
nil-4-nitrometil-D-glicero-D-gulo-
-2-noneno (Xb). Aislamiento de la
bis-[(2R,3S)-3-(D-gluco-pentaacetoxi
pentil)-2,3-dihidro-5-metil-4-meto-
xicarbonil-2-furil]hidroxilamina
(LXII)

239

IV.7. Reacciones de ésteres acetoacéticos con
nitroolefinas de azúcares

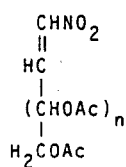
IV.7.1. Reacción de acetoacetato de metilo
con 3,4,5,6,7-penta-0-acetil-1,2-di-
desoxi-1-nitro-D-gluco-hept-1-enitol
(IV). Formación de 5,6,7,8,9-penta-
-0-acetil-1,3,4-tridesoxi-3-metoxi-
carbonil-4-nitrometil-D-eritro-L-ido
(y L-gulo)-nonulosa (LXVIII) y la
bis-[(2S,3R)-3-(D-gluco-pentaacetoxi
pentil)-2,3-dihidro-5-metil-4-metoxi
carbonil-2-furil]hidroxilamina (LXX)

241

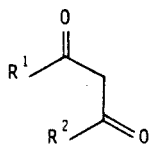
IV.7.2. Reacción de acetoacetato de metilo
con 3,4,5,6,7-penta-0-acetil-1,2-di-
desoxi-1-nitro-D-galacto-hept-1-eni-
tol (V). Formación de bis-[(2S,3R)-

| | | |
|--------------|---|-----|
| | -3-(<u>D</u> -galacto-pentaacetoxipentil)- -2,3-dihidro-5-metil-4-metoxicarbo- nil-2-furil]hidroxilamina (LXXVI) | 243 |
| CONCLUSIONES | | 245 |
| BIBLIOGRAFIA | | 251 |

INDICE DE FORMULAS

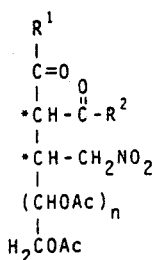


I

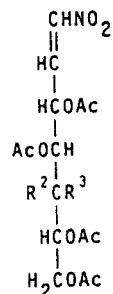


II

- a, $\text{R}^1=\text{OMe}$, $\text{R}^2=\text{Me}$
- b, $\text{R}^1=\text{OEt}$, $\text{R}^2=\text{Me}$
- c, $\text{R}^1=\text{OBu}^t$, $\text{R}^2=\text{Me}$
- d, $\text{R}^1-\text{R}^2=(\text{CH}_2)_3$
- e, $\text{R}^1-\text{R}^2=\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$
- f, $\text{R}^1=\text{OEt}$, $\text{R}^2=\text{OEt}$
- g, $\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^2=\text{Me}$
- h, $\text{R}=\text{Me}$, $\text{R}=\text{Ph}$

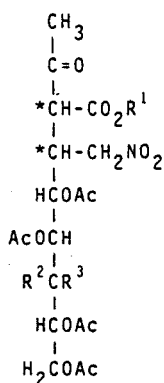


III



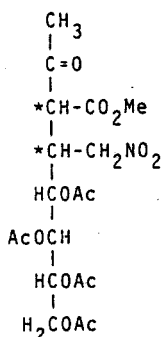
IV, $\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}^3=\text{OAc}$

V, $\text{R}^2=\text{OAc}$, $\text{R}^3=\text{H}$

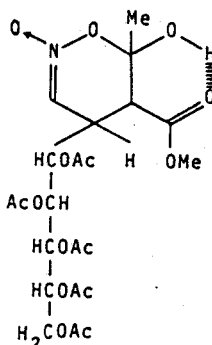


VI

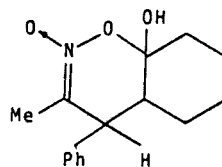
- a, $\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}^3=\text{OAc}$
- b, $\text{R}^1=\text{Et}$, $\text{R}^2=\text{OAc}$, $\text{R}^3=\text{H}$
- c, $\text{R}^1=\text{Bu}^t$, $\text{R}^2=\text{OAc}$, $\text{R}^3=\text{H}$



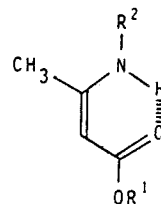
VI d



VII

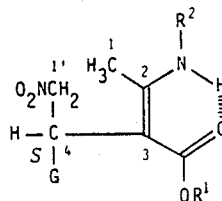


VIII

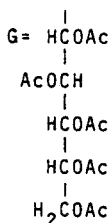


IX

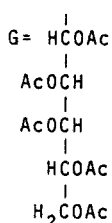
- a, $\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^2=\text{H}$
- b, $\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^2=\text{Me}$
- c, $\text{R}^1=\text{Et}$, $\text{R}^2=\text{H}$
- d, $\text{R}^1=\text{Bu}^t$, $\text{R}^2=\text{H}$
- e, $\text{R}^1=\text{Et}$, $\text{R}^2=\text{Bu}^n$



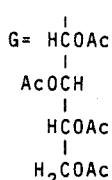
Xa, $\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^2=\text{H}$, $\text{G}=\underline{\text{D-gluc}}-(\text{CHOAc})_4\text{CH}_2\text{OAc}$



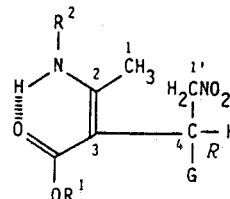
D-gluc



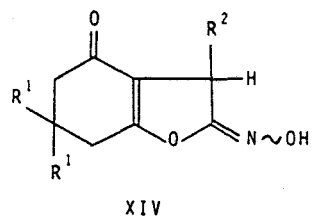
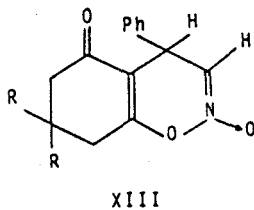
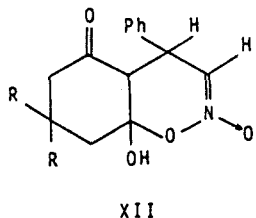
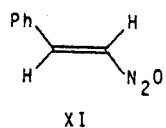
D-galacto



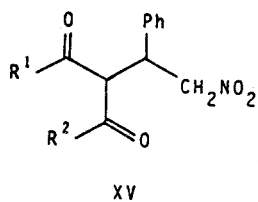
D-xilo



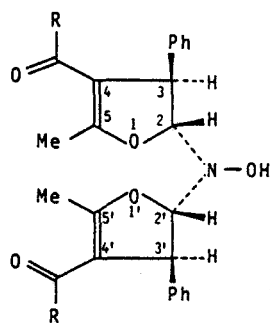
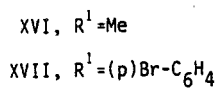
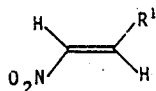
Xb, $\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^2=\text{H}$, $\text{G}=\underline{\text{D-gluc}}-(\text{CHOAc})_4\text{CH}_2\text{OAc}$



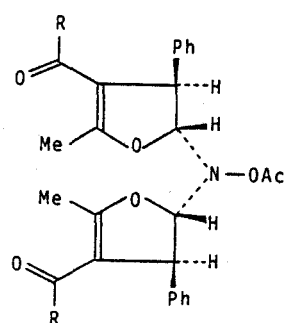
- a, $R^1 = H, R^2 = Ph$
 b, $R^1 = H, R^2 = Me$
 c, $R^1 = Me, R^2 = Ph$
 d, $R^1 = H, R^2 = p\text{-}Br\text{-}C_6H_4$



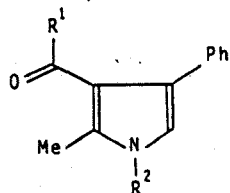
- a, $R = OMe$
 b, $R = OEt$
 c, $R = Me$



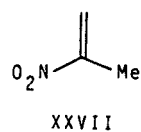
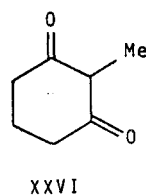
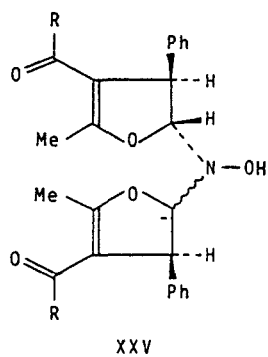
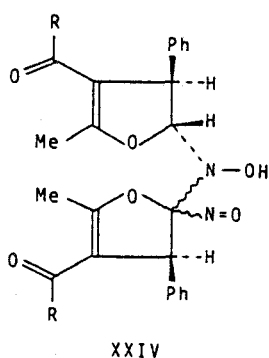
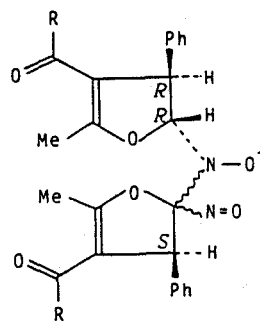
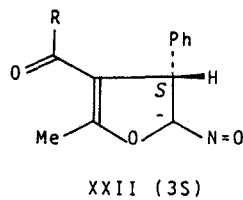
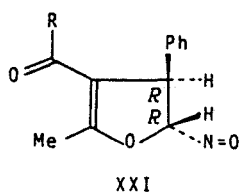
- a, $R = OMe$
 b, $R = OEt$
 c, $R = Me$

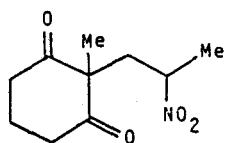


- a, $R = OMe$
 b, $R = OEt$
 c, $R = Me$

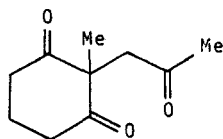


- a, $R^1 = OMe, R^2 = H$
 b, $R^1 = OEt, R^2 = H$
 c, $R^1 = Me, R^2 = H$
 d, $R^1 = OMe, R^2 = Bn$
 e, $R^1 = OMe, R^2 = Ph$
 f, $R^1 = OBut, R^2 = H$

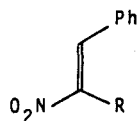




XXVIII

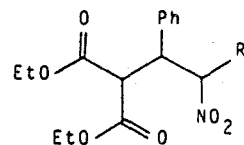


XXIX



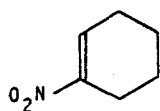
XXX, R=Ph

XXXI, R=Me

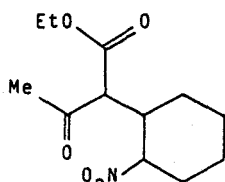


XXXII, R=Ph

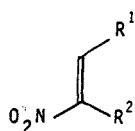
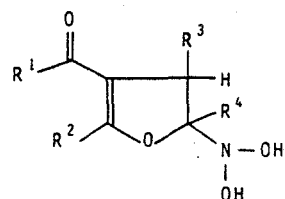
XXXIII, R=Me



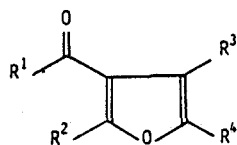
XXXIV



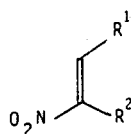
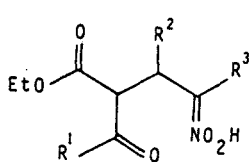
XXXV

XXXVI, R¹=H, R²=EtXXXVII, R¹=R²=Me

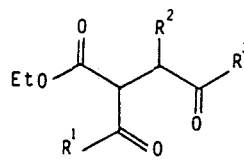
XXXVIII



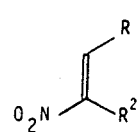
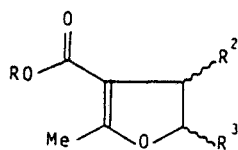
XXXIX

a, R¹=R²=R⁴=Me, R³=Hb, R¹-R²=(CH₂)₃, R³=H, R⁴=Mec, R¹-R²=CH₂-C(CH₃)₂-CH₂, R³=H, R⁴=Med, R¹-R²=CH₂-C(CH₃)₂-CH₂, R³=R⁴=Mee, R¹-R²=CH₂-C(CH₃)₂-CH₂, R³=H, R⁴=Etf, R¹=OEt, R²=R⁴=Me, R³=Hg, R¹=OEt, R²=Me, R³=H, R⁴=Eth, R¹=OEt, R²=R³=R⁴=Mei, R¹-R²=CH₂-C(CH₃)₂-CH₂, R³=Ph, R⁴=Mej, R¹=OEt, R²=R⁴=Me, R³=Hk, R¹=OEt, R²=Me, R³=Ph, R⁴=Mel, R¹=OEt, R²=Et, R³=Ph, R⁴=Mem, R¹=OEt, R²=C₅H₁₁, R³=Ph, R⁴=Men, R¹=OEt, R²=Alqu₁₁, R³-R⁴=(CH₂)_n, n=4-6ñ, R¹=OMe, R²=R⁴=Me, R³=Pho, R¹=OMe, R²=Me, R³=(p)Cl-C₆H₄, R⁴=Php, R¹=OBu^t, R²=R⁴=Me, R³=PhXL, R¹=Ph, R²=EtXLI, R¹-R²=(CH₂)_n, n=4-6

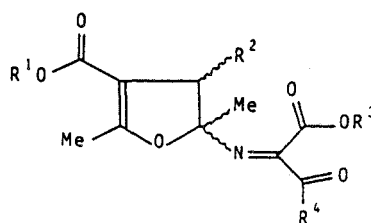
XLII



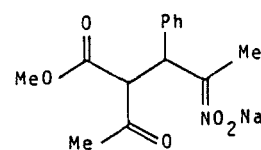
XLIII

XLIV, R¹=(p)Cl-C₆H₄, R²=PhXLV, R¹=C₆H₃Cl₂(o,p), R²=Me

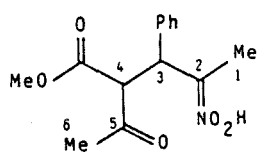
XLVI

a, R=Et, R²=Ph, R³=Phb, R=Me, R²=(p)Cl-C₆H₄, R³=Ph

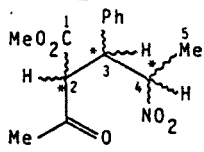
XLVII

a, R¹=Bu^t, R²=Ph, R³=Et, R⁴=OEtb, R¹=R³=R⁴=Me, R²=C₆H₃Cl₂(o,p)

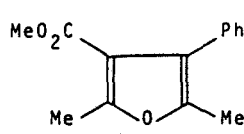
XLVIII



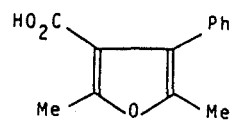
XLIX



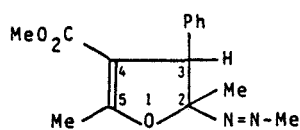
L



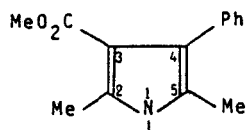
LI



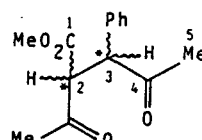
LII



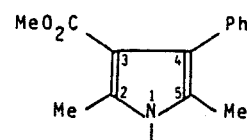
LIII



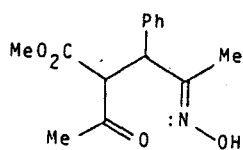
LIV



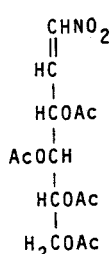
LV



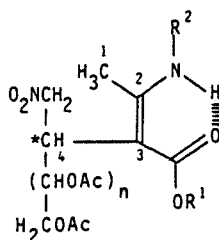
LVI



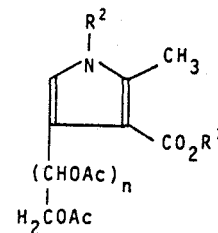
LVII



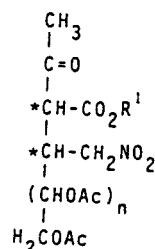
LVIII



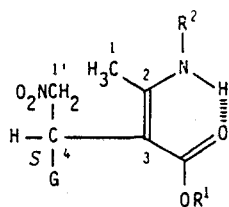
LIX



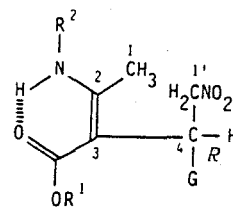
LX



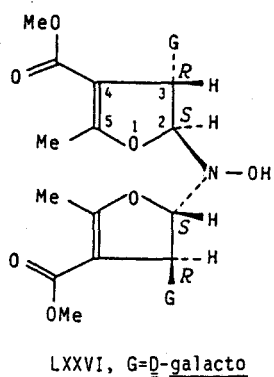
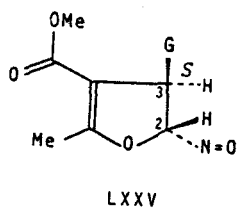
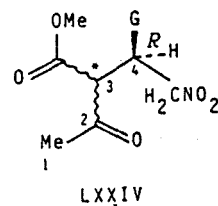
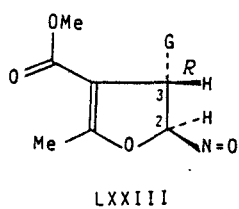
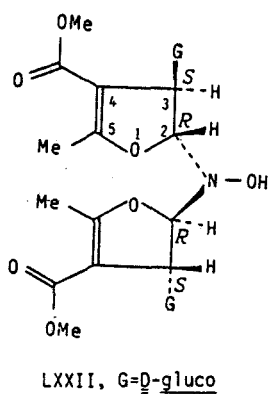
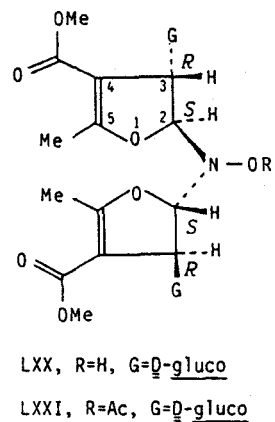
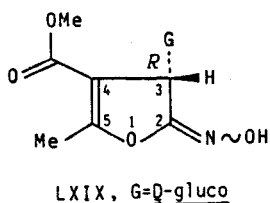
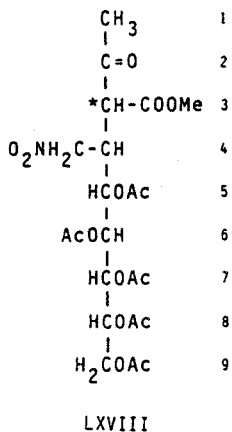
LXI



- LXIIa, $R^1 = \text{Et}$, $R^2 = \text{H}$, $G = \underline{\text{D-gluco}}-(\text{CHOAc})_4\text{CH}_2\text{OAc}$
 LXIIIa, $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$, $G = \underline{\text{D-galacto}}-(\text{CHOAc})_4\text{CH}_2\text{OAc}$
 LXIVa, $R^1 = \text{Et}$, $R^2 = \text{H}$, $G = \underline{\text{D-galacto}}-(\text{CHOAc})_4\text{CH}_2\text{OAc}$
 LXVa, $R^1 = \text{Bu}^t$, $R^2 = \text{H}$, $G = \underline{\text{D-galacto}}-(\text{CHOAc})_4\text{CH}_2\text{OAc}$
 LXVIa, $R^1 = \text{Et}$, $R^2 = \text{Bu}^n$, $G = \underline{\text{D-galacto}}-(\text{CHOAc})_4\text{CH}_2\text{OAc}$
 LXVIIa, $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$, $G = \underline{\text{D-xilo}}-(\text{CHOAc})_3\text{CH}_2\text{OAc}$



- LXIIb, $R^1 = \text{Et}$, $R^2 = \text{H}$, $G = \underline{\text{D-gluco}}-(\text{CHOAc})_4\text{CH}_2\text{OAc}$
 LXIIIb, $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$, $G = \underline{\text{D-galacto}}-(\text{CHOAc})_4\text{CH}_2\text{OAc}$
 LXIVb, $R^1 = \text{Et}$, $R^2 = \text{H}$, $G = \underline{\text{D-galacto}}-(\text{CHOAc})_4\text{CH}_2\text{OAc}$
 LXVb, $R^1 = \text{Bu}^t$, $R^2 = \text{H}$, $G = \underline{\text{D-galacto}}-(\text{CHOAc})_4\text{CH}_2\text{OAc}$
 LXVIIb, $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$, $G = \underline{\text{D-xilo}}-(\text{CHOAc})_3\text{CH}_2\text{OAc}$



INDICE DE TABLAS

| | | |
|-----------|---|----|
| TABLA 1. | Constantes físicas, rendimientos y datos analíticos de los compuestos XVIII y XIX | 18 |
| TABLA 2. | Datos de U.V. e I.R. de los compuestos XVIII y XIX | 20 |
| TABLA 3. | Datos de R.M.N. de ^1H (90 MHz) de los compuestos XVIII y XIX | 23 |
| TABLA 4. | Datos de R.M.N. de ^{13}C (25.5 MHz) de los compuestos XVIII y XIX | 26 |
| TABLA 5. | Datos de los espectros de masas de los compuestos XIX | 33 |
| TABLA 6. | Constantes físicas, rendimientos y datos analíticos de los aductos XV | 35 |
| TABLA 7. | Datos de U.V. e I.R. de los aductos XV | 36 |
| TABLA 8. | Datos de R.M.N. de ^1H (60 MHz) de los aductos XV | 37 |
| TABLA 9. | Constantes físicas, rendimientos y datos analíticos de los pirroles XX | 39 |
| TABLA 10. | Datos de U.V. e I.R. de los pirroles XX | 42 |
| TABLA 11. | Datos de R.M.N. de ^1H (60 MHz) de los pirroles XX | 43 |
| TABLA 12. | Estereoisómeros posibles de los compuestos XVIII | 47 |
| TABLA 13. | Datos de I.R. del ácido nítrónico XLIX | 63 |
| TABLA 14. | Datos de R.M.N. de ^1H (80 MHz) del ácido nítrónico XLIX | 65 |

| | |
|--|-----------|
| TABLA 15. Datos de I.R. del nitrocompuesto L | 67 |
| TABLA 16. Datos de R.M.N. de ^1H (200 MHz) y ^{13}C (50.2 MHz) del nitrocompuesto L | 69 |
| TABLA 17. Datos de I.R. del pirrol LIV | 71 |
| TABLA 18. Datos de R.M.N. de ^1H (200 MHz) y ^{13}C (50.2 MHz) del pirrol LIV | 72 |
| TABLA 19. Datos del espectro de masas del azocom- puesto LIII | 73 |
| TABLA 20. Datos de I.R. y Raman del azocompuesto LIII | 74 |
| TABLA 21. Datos de R.M.N. de ^1H (80 MHz) y ^{13}C (25.5 MHz) del azocompuesto LIII | 76 |
| TABLA 22. Datos de I.R. de las dicetonas LV | 81 |
| TABLA 23. Datos de R.M.N. de ^1H (200 MHz) y ^{13}C (50.2 MHz) de las dicetonas LV | 82 |
| TABLA 24. Datos del espectro de masas del N-hidro- xipirrol LVI | 84 |
| TABLA 25. Datos de I.R. del N-hidroxipirrol LVI | 84 |
| TABLA 26. Datos de R.M.N. de ^1H (80 MHz) y ^{13}C (25.5 MHz) del N-hidroxipirrol LVI | 86 |
| TABLA 27. Constantes físicas y rendimientos de los compuestos X y LXII-LXVII | 101 |
| TABLA 28. Datos de I.R. de los compuestos Xa, Xb y LXIIa-LXVIIa | 102 |
| TABLA 29. Datos de R.M.N. de ^1H de los compuestos Xa,b, LXIIa,b-LXVa,b, LXVIa y LXVIIa,b | 103 y 104 |
| TABLA 30. Datos de R.M.N. de ^{13}C (50.2 MHz) de los compuestos Xa,b, LXIIa,b-LXVa,b y LXVIa | 105 |

| | |
|--|-----|
| TABLA 31. Datos de R.M.N. de ^1H (200 MHz) y ^{13}C (50.2 MHz) del compuesto LXVIII | 143 |
| TABLA 32. Datos de I.R. y Raman de la oxima LXIX | 145 |
| TABLA 33. Datos de R.M.N. de ^1H (360 MHz) de la oxima LXIX | 147 |
| TABLA 34. Datos de R.M.N. de ^{13}C (50.2 MHz) de la oxima LXIX | 150 |
| TABLA 35. Constantes físicas, rendimientos y datos analíticos de los compuestos LXX-LXII y LXXVI | 156 |
| TABLA 36. Datos de I.R. de los compuestos LXX-LXII y LXXVI | 157 |
| TABLA 37. Datos de R.M.N. de ^1H de los compuestos LXX-LXXII y LXXVI | 159 |
| TABLA 38. Datos de R.M.N. de ^{13}C de los compuestos LXX-LXXII y LXXVI | 161 |
| TABLA 39. Datos de R.M.N. de ^1H (200 MHz) y ^{13}C (50.2 MHz) del éster furoico LI | 205 |
| TABLA 40. Datos de R.M.N. de ^1H (200 MHz) y ^{13}C (50.2 MHz) del ácido furoico LII | 216 |

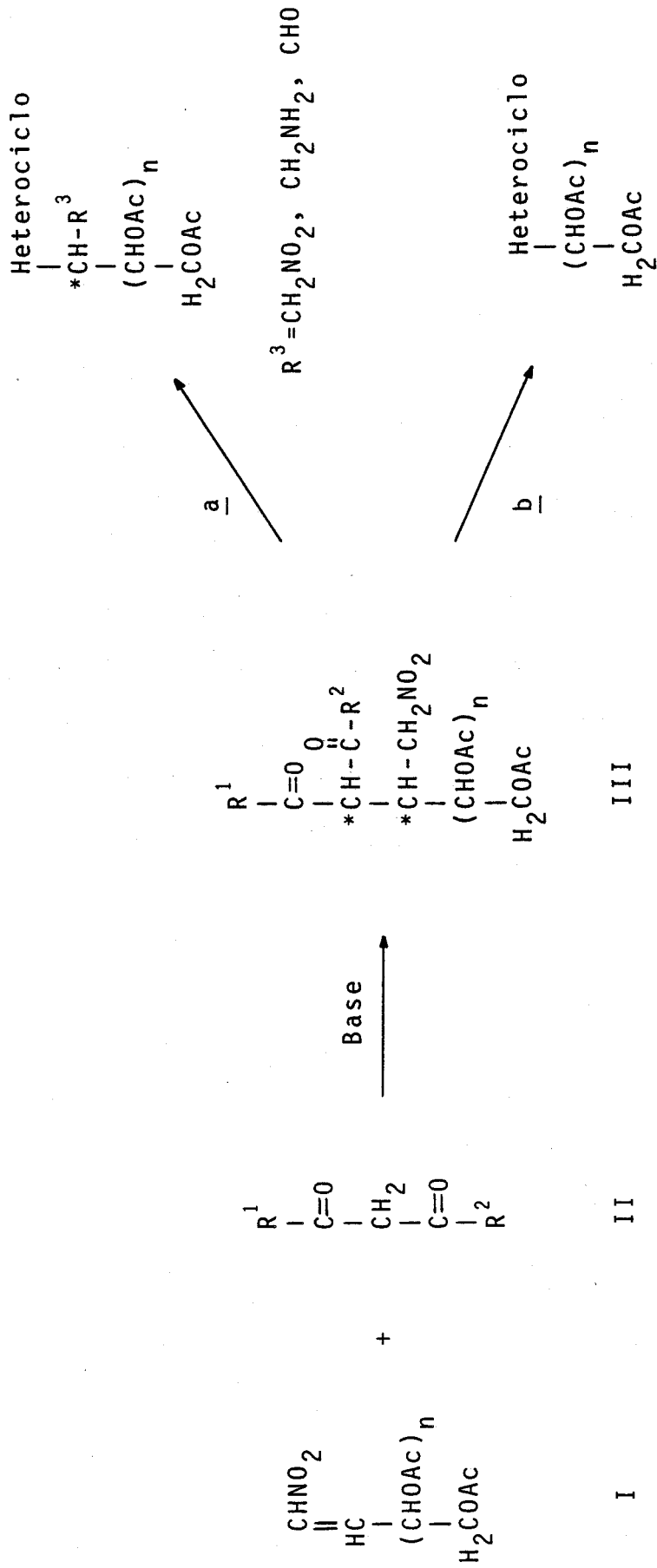
I. INTRODUCCION

I. INTRODUCCION.

En los últimos años la química de los nitrocompuestos alifáticos ha despertado un gran interés en síntesis orgánica, dado que estas sustancias se pueden obtener con facilidad y pueden servir de intermedios en la preparación de otros compuestos nitrados ó bien desprovistos ya de la función nitro.¹ En este sentido, existe un "Proyecto de Investigación" en vía de desarrollo en este Departamento, encaminado a la síntesis de nitroalditoles funcionalizados de cadena ramificada y, a partir de estos compuestos, C-alditolil y C-glicosil derivados de compuestos heterocíclicos análogos de C-nucleósidos. Las sustancias de partida son las nitroolefinas de azúcares I de cadena abierta, fácilmente asequibles. La adición de Michael a estas nitroolefinas de un nucleófilo apropiado, por ejemplo, compuestos 1,3-dicarbonílicos (II), originaría los nitroalditoles C-sustituídos III (Esquema 1). Los compuestos III así obtenidos podrían ser transformados en derivados heterocíclicos de dos maneras distintas:

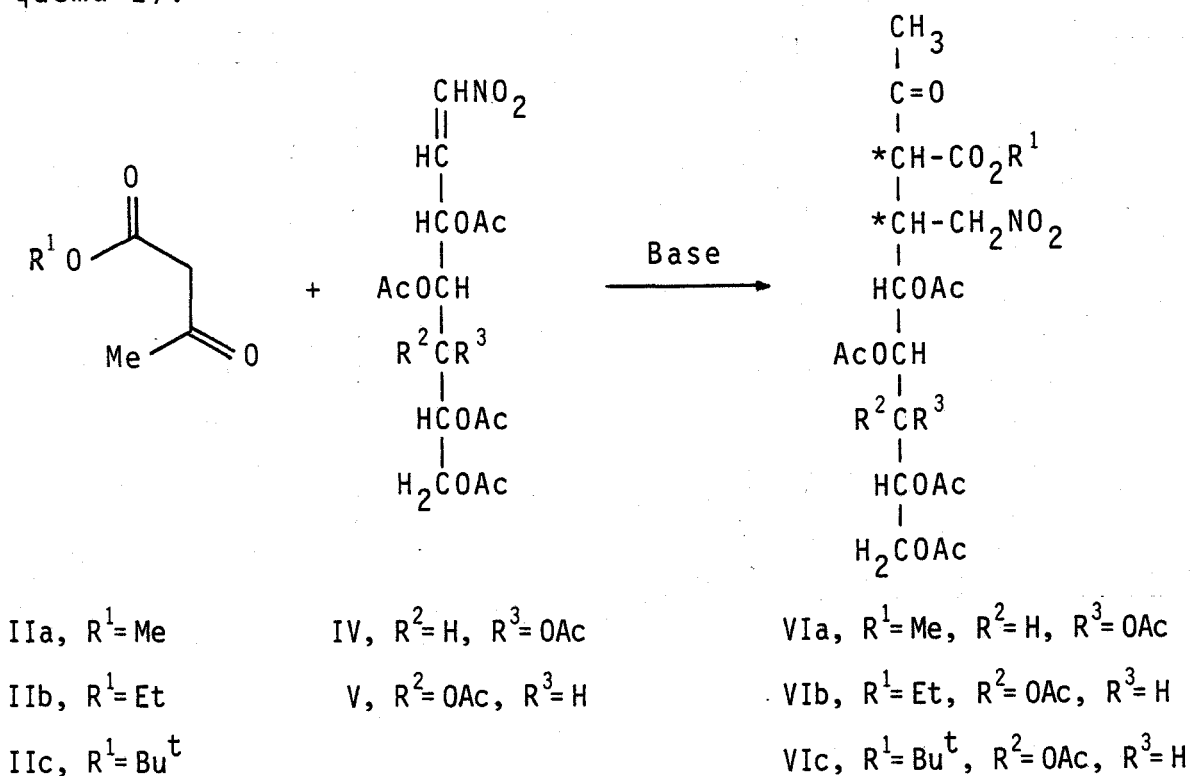
a) Utilizando sólo grupos funcionales que existían en el grupo nucleófilo introducido, con lo que se obtendría un azúcar con un sustituyente heterocíclico en posición 2.

b) Utilizando grupos funcionales del nucleófilo y el grupo nitrometilo u otros grupos (CH_2NH_2 , CHO) en que éste podría transformarse, obteniéndose en este caso C-alditol-1-il ó C-glicosil derivados de heterociclos.



Esquema 1

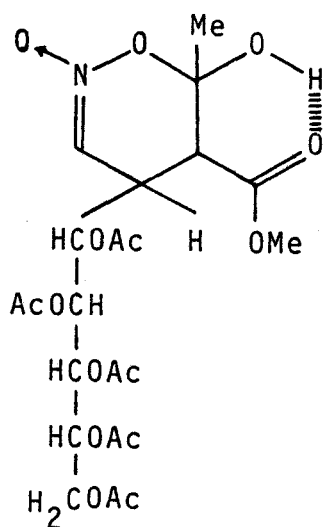
En este contexto, en las Tesis Doctorales de F. Rosado² y M. Mancera³ se intentó la síntesis de ésteres 2-C-(1-nitrometilalditol-1-il)-3-oxo-butanoicos (VI, R¹=Alquil) mediante una reacción de Michael de ésteres acetoacéticos (IIa-c) y las nitroolefinas IV y V de azúcar, en presencia de cantidades catalíticas de metóxido sódico (Esquema 2).



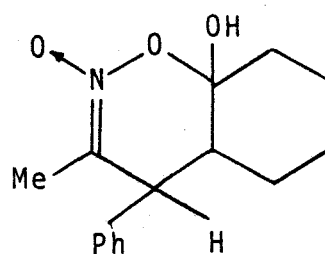
Esquema 2

En las reacciones de los acetoacetatos de etilo y ter-butilo con la nitroolefina V, de configuración D-ga-lacto, los únicos productos aislados fueron los aductos de Michael esperados (VIb y VIc, respectivamente).³ En el caso de la reacción² de acetoacetato de metilo con la nitroolefina IV, de configuración D-gluco, se aisló, además del

aducto de Michael VIa esperado, un producto "anómalo" minoritario, al que se asignó provisionalmente la estructura del éster nitrónico cíclico VII, que es una forma tautómera de VIa. La asignación se llevó a cabo en base a propiedades espectroscópicas que presentaban cierta similitud con las de los aductos de Michael "anómalos" obtenidos⁴ en la reacción de ciclohexanona con 1-fenil-2-nitropropeno; a estos aductos anómalos se les había asignado la estructura VIII.



VII



VIII

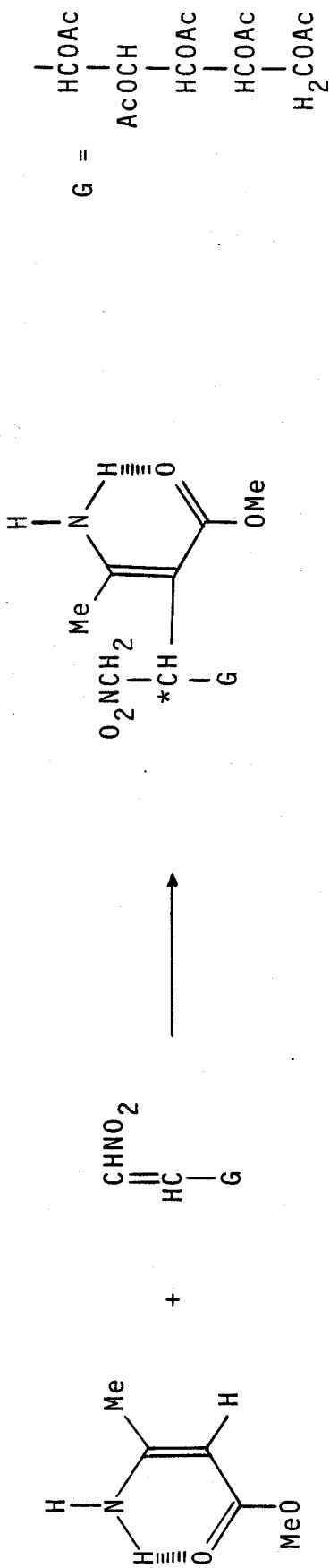
Por otra parte, F. Rosado y M. Mancera también estudiaron las reacciones de adición de ésteres 3-aminocrotonícos a las nitroolefinas IV y V. Usando el 3-aminocrotonato de metilo (IXa) y la nitroolefina IV, de configuración D-glucó, se aislaron² los dos aductos X diastereóme-

ros previstos, debido al nuevo centro quiral creado en la reacción. Uno de ellos, producto mayoritario de la reacción, se obtuvo en forma siruposa, mientras que el otro cristalizó fácilmente y sus propiedades se estudiaron con cierto detalle. La hidrólisis ácida, en condiciones suaves, de este aducto X cristalino originó el mismo β -cetoéster VIa y el producto anómalo VII obtenidos en la adición de acetoacetato de metilo a la nitroolefina IV. La relación entre los dos tipos de reacción se ha representado en el Esquema 3.

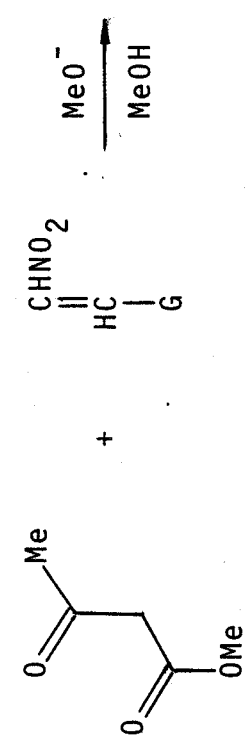
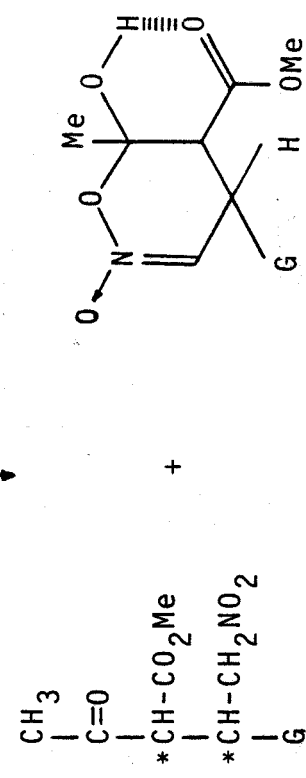
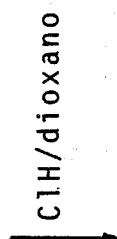
En las investigaciones^{2,3} anteriores citadas quedaron sin aclarar ciertos puntos que consideramos de interés:

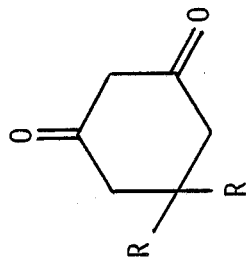
a) La propia estructura del aducto "anómalo", provisionalmente formulado como VII. Los datos analíticos obtenidos para este compuesto no se correspondían, dentro de los errores permisibles, con los calculados para VII. Por otra parte, ciertos productos "anómalos" obtenidos⁵⁻¹⁰ en reacciones de Michael de las 1,3-ciclohexanodionas IID-e y β -nitroestireno (XI), que primeramente^{5,6} se formularon como los ésteres nitrónicos cíclicos XIII, formados a través de intermedios XII similares a VII, han sido posteriormente⁸⁻¹¹ reformulados como las furanonaoximas XIV (Esquema 4).

b) La estereoquímica de las reacciones de adición de los ésteres 3-aminocrotónicos y acetoacéticos a las nitroolefinas de azúcar. En el primer caso se pueden formar



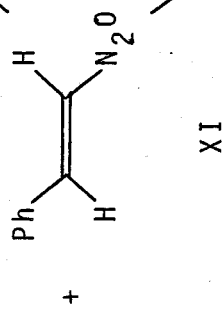
X (Isómero cristalino)



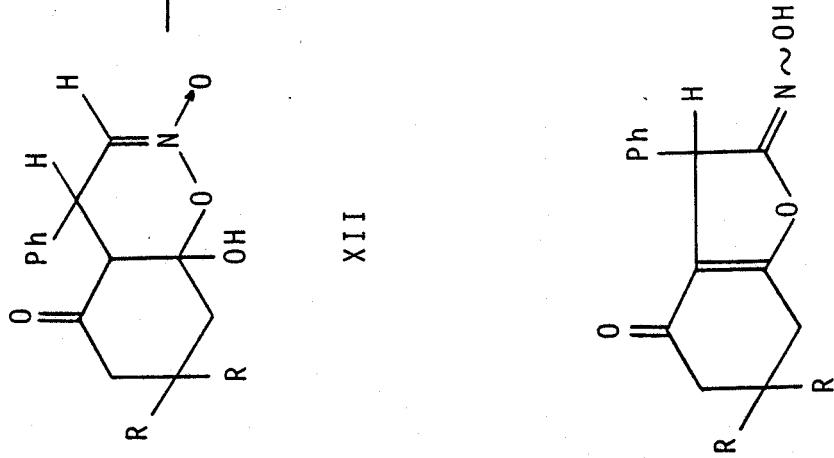


II d, R=H

II e, R=Me



XI



XII

XIII

XIV

los dos epímeros en C-4, que, como ya se ha indicado, se aislaron en la reacción del 3-aminocrotonato de metilo (IXa) con la nitroolefina IV (Esquema 3). En las reacciones de los β -cetoésteres, la estereoquímica es aún más compleja porque en los aductos hay dos centros quirales de nueva creación y, en principio, se podrían formar cuatro estereoisómeros diferentes.

c) La relación existente entre el transcurso estereoquímico de las dos reacciones en cuestión. En principio esta relación se puede establecer, ya que los productos obtenidos en la adición con los ésteres 3-aminocrotonícos se pueden transformar en los productos obtenidos con los ésteres acetoacéticos, como se ha indicado antes (ver Esquema 3).

d) Los mecanismos que llevan a la formación del producto "anómalo" (provisionalmente VII) y otros productos anómalos que se forman en reacciones de Michael en que el aceptor es una nitroolefina.

En esta Tesis se aborda el estudio de estas cuestiones.

En primer lugar, y con objeto de clarificar el transcurso complejo observado para la reacción de acetoacetato de metilo (IIa) y la nitroolefina IV, de configuración D-glucó, y establecer la estructura de la sustancia anómala formulada como VII, se ha llevado a cabo un estudio de la reacción de compuestos 1,3-dicarbonílicos con nitroolefinas de estructura más sencilla, concretamente β -ni

troestireno y 1-fenil-2-nitropropeno. Los resultados obtenidos se recogen en las Secciones II.1 y II.2 respectivamente.

En segundo lugar, se ha realizado un estudio más detallado de las reacciones de adición de ésteres 3-aminocrotónicos a los 3,4,5,6,7-penta-0-acetil-1,2-didesoxi-1-nitro-hept-1-enitales de configuraciones D-gluco y D-galacto y el 3,4,5,6-tetra-0-acetil-1,2-didesoxi-1-nitro-D-xilo-hex-1-enitol. Se ha observado en la mayoría de los casos la formación de los dos aductos epímeros esperados en C-4, que han sido caracterizados por sus propiedades espectrales, estableciéndose la configuración en C-4 para cada epímero. Este estudio constituye la Sección II.3.

Por otra parte, se ha llevado a cabo la hidrólisis ácida en condiciones suaves de los dos aductos epímeros X, de configuración establecida en C-4, del 3-aminocrotonato de metilo (IXa) y la nitrolefina IV. Estas hidrólisis originan los γ -nitrocetoésteres VIa, en los que queda ya determinada la quiralidad C-4, y los compuestos "anormales" formulados anteriormente como VII, cuya estructura, incluyendo su estereoquímica, ha podido ser ahora rigurosamente demostrada. Este estudio constituye la Sección II.4 de la Tesis.

Por último, se han estudiado las reacciones de adición del acetoacetato de metilo a los 3,4,5,6,7-penta-0-acetil-1,2-didesoxi-1-nitro-hept-1-enitales de configuración D-gluco y D-galacto, que originan los γ -nitrocetoésteres

res VI y los compuestos "anormales", y se ha establecido la estereoquímica de los mismos por comparación con los resultados obtenidos en las hidrólisis de los aductos X, de estereoquímica conocida. Estas experiencias se recogen en la Sección II.5.

En la Sección III se hace una discusión general del mecanismo y transcurso estereoquímico de las reacciones de nitroolefinas con compuestos 1,3-dicarbonílicos y con ésteres 3-aminocrotónicos.

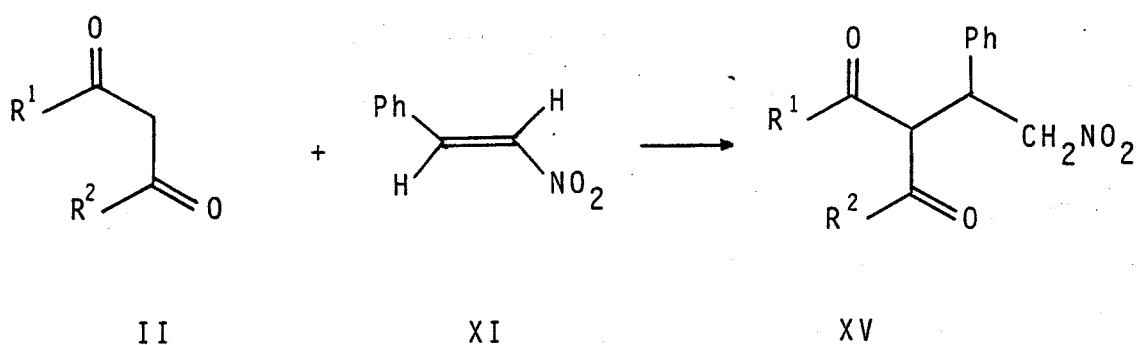
La PARTE EXPERIMENTAL se ha subdividido siguiendo el mismo esquema de la PARTE TEORICA.

II. PARTE TEORICA

II.1. Reacciones de Michael de ésteres acetoacéticos y 2,4-pentanodiona con β -nitroestireno.

II.1.1. Antecedentes.

V. V. Perekalin y A. S. Sopova¹² han estudiado la reacción de β -nitroestireno (XI) con sustancias que contienen átomos de hidrogeno activos, tales como acetoacetato de etilo (IIb), malonato de dietilo (IIf), acetilacetona (IIg) y benzoilacetona (IIh). La reacción del β -nitroestireno con cada una de estas sustancias, llevada a cabo en metanol o benceno, en frío y en caliente, en presencia de catalizadores básicos (MeONa ó MeOK en cantidades catalíticas y Et₃N), conduce a la formación de los aductos XV (Esquema 5).



b, R¹=OEt, R²=Me

f, R¹=OEt, R²=OEt

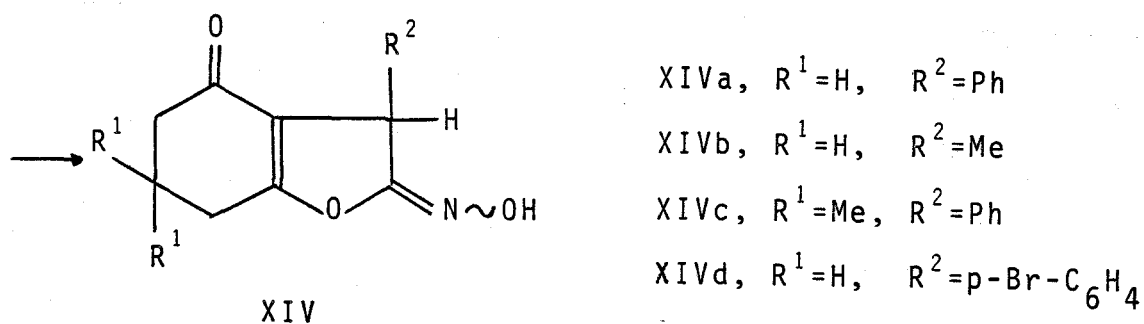
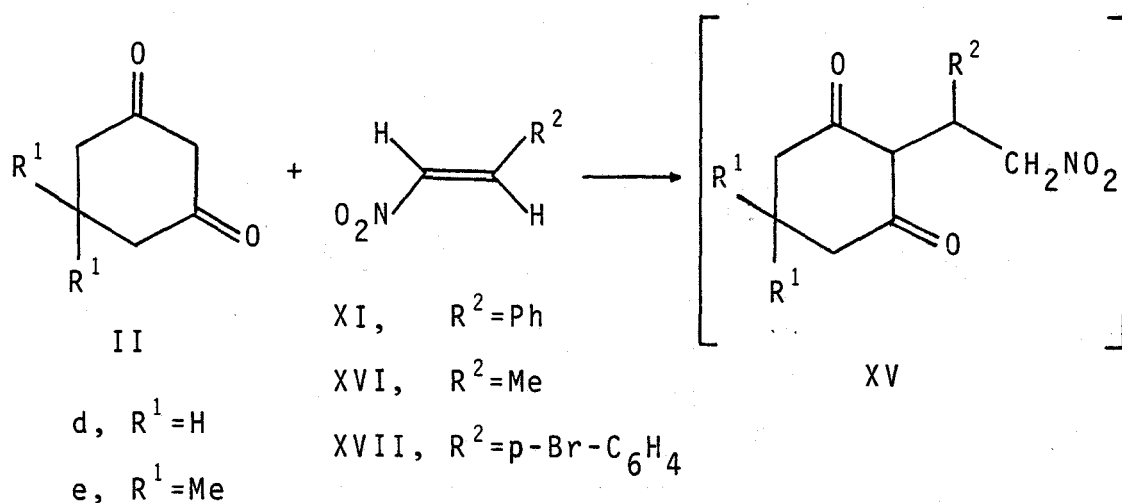
g, R¹=Me, R²=Me

h, R¹=Me, R²=Ph

Esquema 5

Estos autores no dan indicación alguna de la formación de otros productos o subproductos.

El único tipo de producto anómalo descrito en la bibliografía en reacciones de compuestos 1,3-dicarbonílicos con β -nitroestireno son las 2-hidroxiimino-4(5H)-benzofuranonas XIV, que se obtienen en las reacciones de 1,3-ciclohexanodionas II d-e con β -nitroestireno (XI), 1-nitropropano (XVI) y p-bromo- β -nitroestireno (XVII), en presencia de una base⁵⁻¹⁰ (Esquema 6).



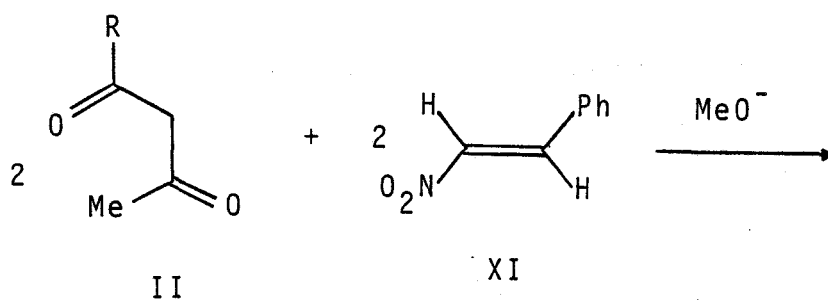
Esquema 6

La oxima XIVc, que se produce en la reacción de dimedona y β -nitroestireno, se puede obtener igualmente por acción de bases (NaHCO_3 , Et_3N) sobre el correspondiente aducto normal XVc de estos mismos reactivos. Esto pone de manifiesto que los productos anormales provienen de una reacción de ciclación intramolecular del aducto normal ó de una forma tautómera derivada de él.

II.1.2. Nuevos estudios de reacciones de Michael de ésteres acetoacéticos y 2,4-pentanodiona con β -nitroestireno.

En la presente investigación hemos encontrado que en las reacciones de acetoacetato de metilo (IIa), acetoacetato de etilo (IIb) y acetilacetona (IIg) con β -nitroestireno (XI), en solución metanólica de MeONa , se forma un nuevo tipo de productos de Michael de estructura anormal, a saber, (2R,3R,2'S,3'S)-bis-(4-acil-3-fenil-2,3-dihidro-5-metil-2-furil)hidroxilamina (XVIII) (Esquema 7).

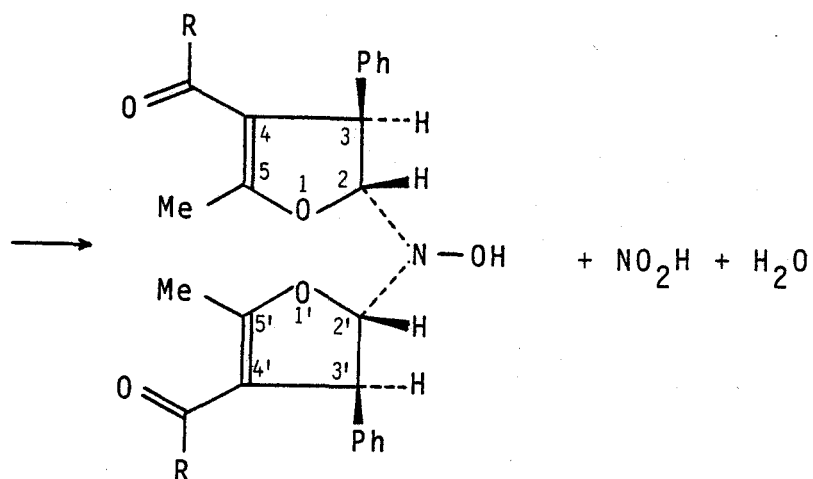
A continuación se describe la obtención de estas sustancias y de sus derivados acetilados, y se hace un estudio de sus propiedades y estructura.



a, R=OMe

b, R=OEt

g, R=Me



XVIIIa, R=OMe

XVIIIb, R=OEt

XVIIIc, R=Me

Esquema 7

II.1.2.1. Obtención de las (2R,3R,2'S,3'S)-bis-(4-acil-3-fenil-2,3-dihidro-5-metil-2-furil)hidroxilaminas XVIII.

La síntesis de estos compuestos se consiguió con máximos rendimientos disolviendo 0.02 mol de sodio metálico en metanol absoluto (3 ml), y añadiendo a la disolución de MeONa así obtenida 0.01 mol del compuesto 1,3-dicarbonílico y 0.01 mol de β -nitroestireno. Tras dejar transcurrir la reacción a temperatura ambiente un tiempo variable (5 min para XVIIIa, 1 h para XVIIIb y 24 h para XVIIIc), cristalizó del medio un sólido blanco-amarillento, mezcla de la bisdihidrofurilhidroxilamina XVIII y una pequeña proporción del aducto de Michael XV. La obtención de los productos anormales XVIII puros se consiguió tras sucesivas recristalizaciones de metanol ó metanol-agua. Las disoluciones metanólicas procedentes del lavado y las sucesivas recristalizaciones, concentradas, originan cristales de productos que se caracterizaron, por sus puntos de fusión y propiedades espectrales, como los aductos normales de Michael XV, descritos en la bibliografía.

Cuando la reacción se llevó a cabo disminuyendo progresivamente la cantidad de base se obtuvieron mezclas cada vez más enriquecidas en el aducto de Michael, siendo este producto el mayoritario cuando se emplearon cantidades catalíticas de MeONa.

Cuando las reacciones de los compuestos 1,3-dicarbonílicos con el β -nitroestireno se llevan a cabo en

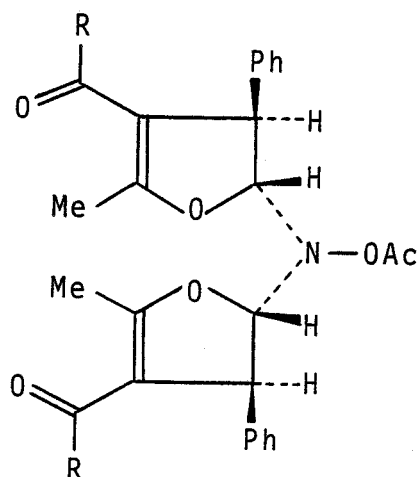
benceno en presencia de Et_3N , según el procedimiento descrito en la literatura,¹² los aductos son los únicos productos de la reacción.

Por otra parte, los aductos normales XV pueden convertirse en los compuestos anormales XVIII con rendimientos elevados, por tratamiento con MeONa en metanol.

En todos los casos, la formación de los productos anormales XVIII va acompañada por la aparición del ión nitrito en el medio de reacción. Este punto se confirmó mediante la prueba de Griess-Ilosvay,¹³ llevada a cabo en placa de ensayo.

Los rendimientos, constantes físicas y datos analíticos de los compuestos anormales XVIII se encuentran en la Tabla 1. Los datos espectroscópicos se resumen en las Tablas 2, 3 y 4.

II.1.2.2. Acetilación de los compuestos anormales XVIII.



XIX

Los productos anormales XVIII se acetilan fácilmente con Ac_2O en piridina a temperatura ambiente. Se obtuvieron de esta manera los correspondientes O-acetil derivados XIX. Los rendimientos, constantes físicas y datos analíticos de estos acetatos se encuentran en la Tabla 1. Los datos espectroscópicos se recogen en las Tablas 2, 3, 4 y 5.

II.1.2.3. Estructura.

Los análisis elementales de los nuevos productos anormales y sus derivados acetilados, unidos a los datos proporcionados por los espectros de masas (Tabla 5), en los que pueden apreciarse los iones moleculares, condujeron a las fórmulas empíricas de los compuestos XVIII y XIX, recogidas en la Tabla 1. La comparación de estos pesos moleculares y fórmulas empíricas con los correspondientes a los aductos normales de Michael XV (Tabla 6), indica claramente que en el curso de la reacción ocurre un proceso de "dimerización", con pérdida de ácido nitroso y agua, como se ha formulado anteriormente. Esto está de acuerdo con la aparición del ión nitrito en el medio de reacción.

La determinación de las estructuras de estos compuestos se ha hecho básicamente a partir de los datos espectroscópicos.

En primer lugar, los espectros U.V. de los nuevos compuestos anormales XVIII y sus acetatos XIX (Tabla

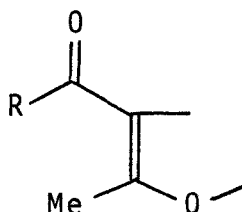
TABLA 1. Constantes físicas, rendimientos y datos analíticos de los compuestos XVIII y XIX.

Análisis

| Compuesto | P.f. (°) (Disolvente de cristalización) | R _f ^a | Rdto. (%) | Fórmula | Análisis | | | | | |
|-----------|---|-----------------------------|--------------|---|-----------|------|-----|------------|-----|-----|
| | | | | | Calculado | | | Encontrado | | |
| | | | | | C | H | N | C | H | N |
| XVIIIa | 160-161 (MeOH) | 0.22 ^b | 71 | C ₂₆ H ₂₇ NO ₇ | 67.1 | 5.85 | 3.0 | 67.1 | 5.9 | 3.2 |
| XIXa | 121-122 (MeOH-H ₂ O) | 0.33 ^b | 92 | C ₂₈ H ₂₉ NO ₈ | 66.25 | 5.8 | 2.8 | 66.5 | 5.7 | 2.7 |
| XVIIIb | 148-149 (MeOH-H ₂ O) | 0.29 ^b | 74 | C ₂₈ H ₃₁ NO ₇ | 68.1 | 6.3 | 2.8 | 68.3 | 6.3 | 2.9 |
| XIXb | 128-129 (MeOH-H ₂ O) | 0.39 ^b | 96 | C ₃₀ H ₃₃ NO ₈ | 67.3 | 6.2 | 2.6 | 67.35 | 6.4 | 2.9 |
| XVIIIc | 158-159 (MeOH-H ₂ O) | 0.26 ^c | 68 | C ₂₆ H ₂₇ NO ₅ | 72.0 | 6.3 | 3.2 | 72.2 | 6.3 | 3.3 |
| XIXc | ^d (Hexano) | 0.37 ^c | 87 | C ₂₈ H ₂₉ NO ₆ | 70.7 | 6.1 | 2.9 | 70.7 | 6.5 | 2.9 |

^a C.c.f. sobre sílica gel. ^b Eluyente: éter-hexano (1:1). ^c Eluyente: éter-hexano (5:1). ^d Sólido amorfo de intervalo amplio

2) presentan un máximo intenso a longitud de onda muy próxima a la observada en los aductos normales XV (Tabla 7), y bastante próxima a la de los compuestos 1,3-dicarbonílicos de partida II.¹⁴ La absorción en U.V. de estos dos últimos compuestos es de bastante menor intensidad que la de los compuestos XVIII, y se considera¹⁴ debida a sus correspondientes formas enólicas. De aquí se deduce que los compuestos XVIII y XIX deben contener el mismo grupo cromóforo que los compuestos II y XV, concretamente la agrupación:



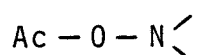
Los espectros de I.R. de los compuestos XVIII y XIX apoyan esta conclusión. En ellos aparecen bandas de grupos carbonílicos a aproximadamente 1700 cm^{-1} para los ésteres XVIIIa y XVIIIb, y aproximadamente 1670 cm^{-1} para la cetona XVIIIc, desplazadas hacia frecuencias más bajas de las normales. También aparecen bandas en la zona de los dobles enlaces, de intensidad fuerte y comparable a la de los grupos carbonílicos. Todo ello es característico de los ésteres y cetonas α,β -insaturados, que en posición β tienen un sustituyente que puede ceder electrones,¹⁵ tal como un grupo OR, como el que se ha supuesto existente en la molécula.

TABLA 2. Datos de los espectros de U.V. e I.R. de los compuestos XVIII y XIX.

| Compuesto | Absorción ^a U.V. | | Absorciones I.R. (cm ⁻¹) | | | | | | | | | |
|-----------|--------------------------------------|----------------|--------------------------------------|--------|-------------|-------------|----------------|---------------|----------------|--|---------------|--|
| | λ_{max} (log ϵ) | ν (OH) | OAC | | ν (C=O) | | ν (C=C) | | Anillo benceno | | Anillo furano | |
| | | | libre | ligado | ν (C=O) | ν (C=C) | Anillo benceno | Anillo furano | | | | |
| XVIIIa | 255 (4.36) | 3490m | KBr | 1709F | 1658h | 1604d | 1587D | 977f | 931f | | | |
| | | | | 1698F | 1645F | 1494d | 1453d | | | | | |
| XIXa | 255 (4.26) | 3560D 3463D | KBr | 1773f | 1642F | 1603d | 1585D | 978m | 972m | | | |
| | | | | 1778f | 1650F | 1496d | 1456d | 921m | | | | |
| XVIIIb | 255 (4.35) | 3412f | KBr | 1698F | 1646f | 1600d | 1583D | 962f | 924m | | | |
| | | | | 1669F | 1493d | 1453m | | | | | | |
| XIXb | 252 (4.26) | 3555D 3455D | CDCl ₃ | 1696F | 1649F | 1602d | 1584D | 959m | 924m | | | |
| | | | | | | 1493d | 1453m | | | | | |
| XVIIIc | 282 (4.29) | 3300D | KBr | 1772f | 1648F | 1602d | 1586D | 959m | 924m | | | |
| | | | | 1778f | 1652F | 1496d | 1454m | | | | | |
| XIXc | 274 (4.32) | 3565D 3465D | KBr | 1670f | 1591F | 1497m | 1457m | 980d | 943f | | | |
| | | | | 1670f | 1582F | 1495m | 1455m | 975d | | | | |
| XIXc | 274 (4.32) | 1779f | KBr | 1674f | 1629f | 1494m | 1454m | 979d | 930f | | | |
| | | | | 1776f | 1604F | 1493m | 1453m | 980d | | | | |

^a - En etanol. ^b - Oculta por el medio.

Por otra parte, los compuestos XVIII presentan una banda fuerte en I.R. sobre $3500-3300\text{ cm}^{-1}$, que se asigna a la vibración de tensión de un grupo O-H. En los espectros en disolución diluida en CDCl_3 y CL_4C , aparecen bandas de $\nu(\text{OH})$ libre y asociado, lo que indica que este grupo -OH se encuentra parcialmente en forma de quelato. Estas bandas $\nu(\text{OH})$ desaparecen al deuterar. En los acetatos XIX no existen estas absorciones, apareciendo en su lugar una banda fuerte a 1780 cm^{-1} , correspondiente a la $\nu(\text{C}=\text{O})$ de un grupo C=O de acetato. El número de ondas a que aparece esta absorción es más alto de lo normal, lo cual es indicativo¹⁶ de la presencia de la agrupación:



y sugiere, en principio, como posibles las estructuras de oxima o hidroxilamina para los compuestos XVIII.

También aparecen en los espectros de I.R. de XVIII y XIX las absorciones correspondientes a la respiración de anillo aromático ($1600-1450\text{ cm}^{-1}$) para grupos fenilo monosustituídos.

En cuanto a los espectros de R.M.N. de ^1H y ^{13}C , es de destacar que son extremadamente simples, frente a lo que cabría esperar para moléculas con un elevado número de átomos de carbono e hidrógeno, según las fórmulas empíricas (Tabla 1). Esta simplicidad ha de ser necesariamente consecuencia de la existencia de un elemento de simetría molecular (plano ó eje) en los compuestos XVIII y XIX, lo que apoya la suposición, indicada anteriormente, de una

dimerización en el curso de la reacción. Estas consideraciones han sido fundamentales para el establecimiento de las estructuras.

En los espectros de R.M.N. de ^1H de XVIII (Tabla 3) aparece una señal bastante aguda para un protón a δ 8.7, sensible al intercambio con deuterio, que se asigna al grupo OH, y que debe corresponderse con la absorción que en I.R. aparece entre $3500\text{-}3300\text{ cm}^{-1}$. Esta señal desaparece en los acetatos XIX, que muestran en su lugar una señal a δ 2.1, de intensidad 3 H, correspondiente al nuevo grupo O-Ac.

Los espectros de R.M.N. de ^1H confirman la presencia en la molécula de la agrupación cromófora acusada por los espectros de U.V.. Existen en ellos señales que, atendiendo a sus desplazamientos químicos, intensidades y multiplicidades, pueden asignarse fácilmente a dos grupos COR magnéticamente equivalentes, y a dos grupos metilo, igualmente equivalentes, unidos a átomos de carbono olefínicos, y con un sustituyente oxigenado OR en posición α .

A aproximadamente δ 7.2 aparecen señales, con intensidad 10 H, asignables a dos anillos bencénicos monosustituidos, magnéticamente equivalentes. Las restantes señales de los espectros de ^1H se asignan a dos fragmentos del tipo:

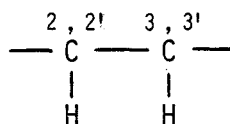


TABLA 3: Datos^a de los espectros de R.M.N. de ¹H (90 MHz) de los compuestos XVIII y XIX

| Compuesto | Disolvente | H-2,2' | H-3,3' | Ph | COR | 5,5'-Me | NOH(Ac) |
|-----------|------------------------------------|-------------------|--------------------------|-----------|-----------------------------------|-----------------|----------|
| XVIIIa | (CD ₃) ₂ SO | 5.38(2)d J 4.8 | 4.32(2)dc J 4.8, J' 1 | 7.18(10)m | 3.44(6)s | 2.26(6)d J 1 | 8.70(1)s |
| XIXa | CDCl ₃ | 5.38(2)d J 4.8 | 4.22(2)dc J 4.8, J' 1 | 7.22(10)m | 3.53(6)s | 2.30(6)d J 1 | 2.07(3)s |
| XVIIIB | (CD ₃) ₂ SO | 5.40(2)d J 4.8 | 4.31(2)dc J 4.8, J' 1 | 7.25(10)m | 0.98(6)t 3.92(4)m ^b | 2.27(6)d J 1 | 8.69(1)s |
| XIXb | CDCl ₃ | 5.41(2)d J 4.8 | 4.22(2)dc J 4.8, J' 1 | 7.22(10)m | 1.03(6)t 4.00(4)m ^b | 2.30(6)d J 1 | 2.17(3)s |
| XVIIIc | (CD ₃) ₂ SO | 5.34(2)d J 4.8 | 4.44(2)dc J 4.8, J' 1 | 7.25(10)m | 1.90(6)s J 7 | 2.31(6)d J 1 | |
| XIXc | CDCl ₃ | 5.34(2)d J 4.8 | 4.28(2)dc J 4.8, J' 1 | 7.27(10)m | 1.91(6)s | 2.36(6)d J 1 | 2.08(3)s |

^a Valores de δ en p.p.m. referidos al TMS. J en Hz. Entre paréntesis, intensidad relativa. ^b Porción AB de un sistema ABX₃

Los espectros de XVIII y XIX presentan un doble cuartete a δ 4.3 ($J_{2,3}$ 4.8 Hz, $J_{3,5-Me}$ 1 Hz), que se asigna a los protones H-3,3', magnéticamente equivalentes, y un doblete ($J_{2,3}$ 4.8 Hz) a δ 5.3 asignado a los H-2,2', también magnéticamente equivalentes. Los experimentos de doble resonancia llevados a cabo confirmaron el acoplamiento $J_{2,3}$, y que el pequeño acoplamiento observado para los H-3,3' es un acoplamiento homoalílico de estos protones con los del grupo Me-C=, que aparece como un doblete a δ 2.3, con un espaciado de 1 Hz.

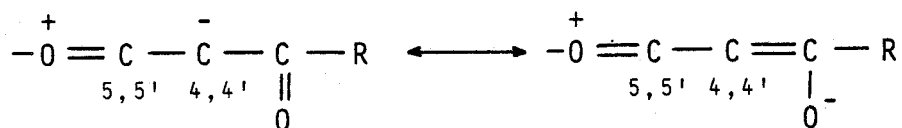
En los espectros de R.M.N. de ^{13}C (Tabla 4) de los compuestos XVIII y XIX, al igual que en los de 1H , aparecen claramente asignables las señales correspondientes a los grupos COR y Me-C=. Además, aparecen en ellos señales a δ 167-168 que pueden asignarse a los carbonos olefínicos C-5 y C-5', magnéticamente equivalentes, sustituidos por oxígeno y Me, y con un grupo acilo y otro alquilo como sustituyentes en posición α .

Las señales a δ 105-106 (en los ésteres XVIIIa,b y XIXa,b) y δ 116 (en las cetonas XVIIIc y XIXc) se asignan a los carbonos olefínicos C-4 y C-4', magnéticamente equivalentes, con un grupo alquilo y un acilo como sustituyentes y un grupo OR en posición α . Los fuertes desplazamientos paramagnéticos y diamagnéticos que, respectivamente, presentan los C-5 y C-4, de hibridación sp^2 , pueden quedar explicados considerando las contribuciones de las siguientes estructuras resonantes dipolares:

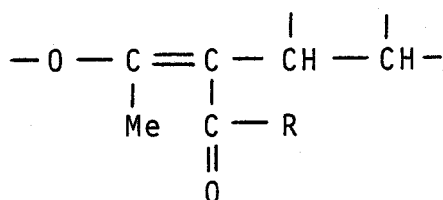
TABLA 4. Datos^a de los espectros de R.M.N. de ¹³C (25.5 MHz) de los compuestos XVIII y XIX.

| Compuesto | Disolvente | C-2,2' | C-3,3' | C-4,4' | C-5,5' | Ph | COR | 5,5'-Me | NOAc |
|-----------|------------------------------------|--------|--------|--------|--------|----------------------------------|------------------------|---------|-----------------|
| XVIIIa | (CD ₃) ₂ SO | 102.2d | 51.1d | 104.9s | 167.9s | 126.4d, 127.0d 128.2d, 142.4s | 50.2c 164.7s | 14.1c | |
| XIXa | CDCl ₃ | 100.4d | 51.5d | 106.4s | 167.6s | 127.1d, 127.1d 128.6d, 141.0s | 50.7c 165.0s | 13.9c | 18.7c 169.0s |
| XVIIIb | (CD ₃) ₂ SO | 102.1d | 51.1d | 105.2s | 167.5s | 126.3d, 127.1d 128.1d, 142.5s | 14.0c, 58.4t 164.0s | 14.0c | |
| XVIIIc | (CD ₃) ₂ SO | 103.4d | 52.7d | 115.7s | 168.0s | 127.3d, 127.3d 128.8d, 141.7s | 29.5c 194.7s | 15.1c | |

^a Se dan los valores de δ en p.p.m. referidos al TMS.



Las consideraciones anteriores llevan a la conclusión de que los compuestos XVIII y XIX contienen dos agrupaciones:



magnéticamente equivalentes.

Al igual que en los espectros de 1H , aparecen en los espectros de ^{13}C de los acetatos XIX las señales esperadas para un grupo $\underline{CH}_3 - \underline{CO} - O - N -$ a δ 18.7 (c) y 169.0 (s), que no se observan en los espectros de los compuestos XVIII.

Las señales correspondientes a los átomos de carbono de los anillos bencénicos aparecen claramente a δ 126-143, e indican nuevamente que se trata de anillos monosustituidos. De estas señales la que aparece a campo más bajo (δ 141-143) es la correspondiente al átomo de carbono sustituido. El número de señales observadas (3 en XVIIIc y XIXa, y 4 en XVIIIa,b) indica la equivalencia de los dos fenilos.

Las señales que aparecen a aproximadamente δ 52 se asignan a los C-3,3'. Los desplazamientos químicos de

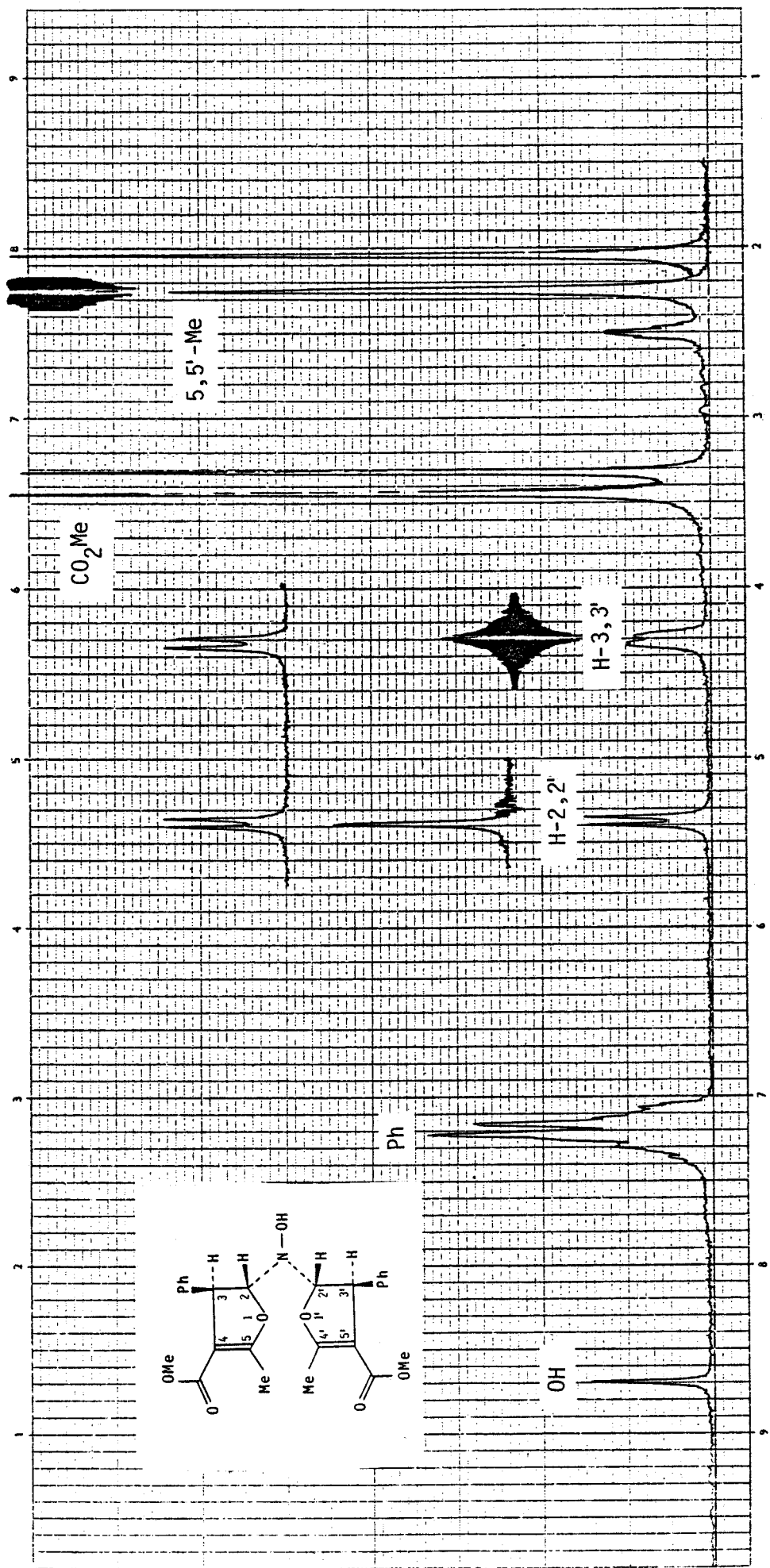


Figura 1. Espectro de R.M.N. (60 MHz) del compuesto XVIIIa.

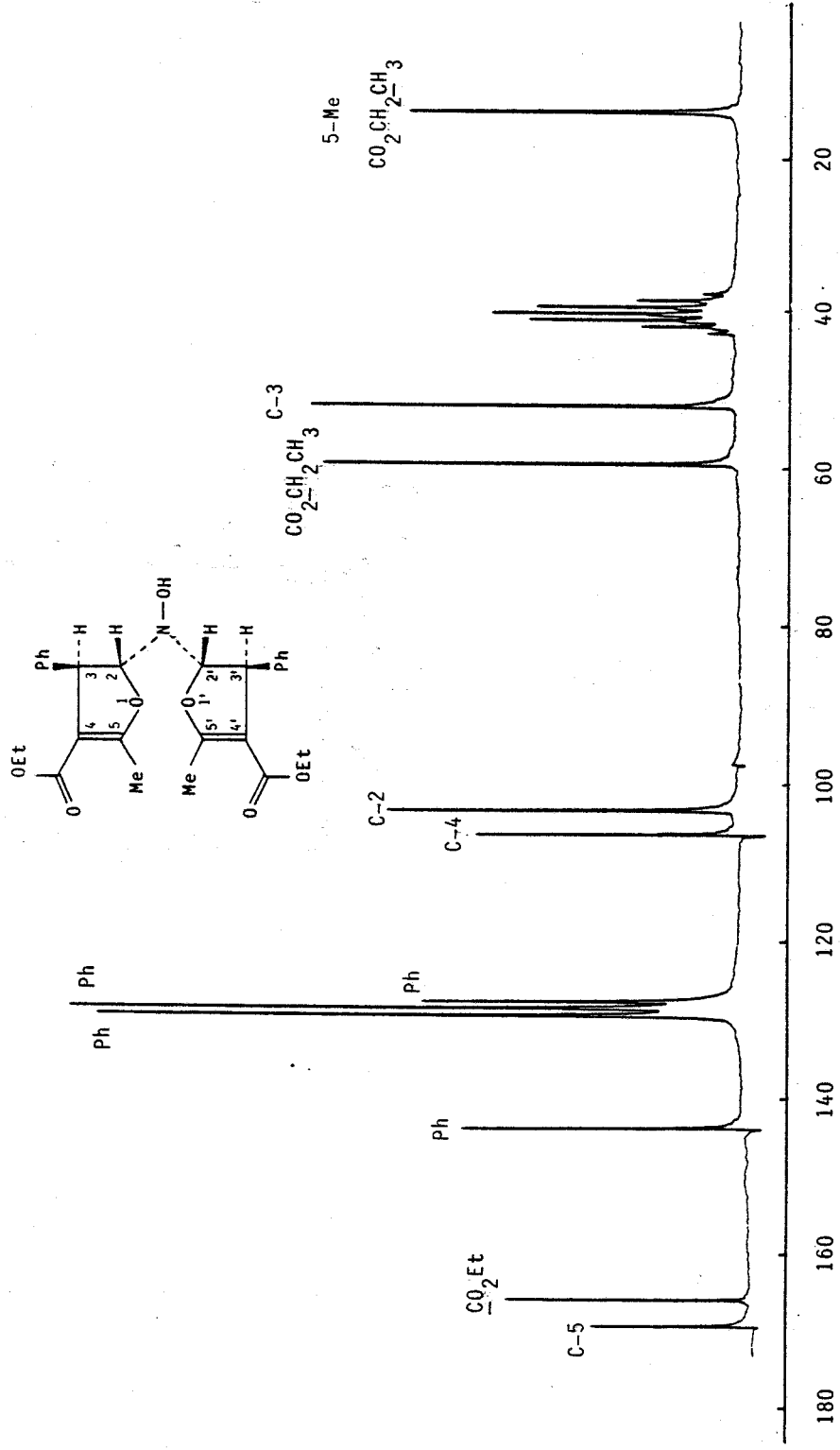


Figura 2. Espectro de R.M.N. de ^{13}C (25.5 MHz) del compuesto XVIIIb

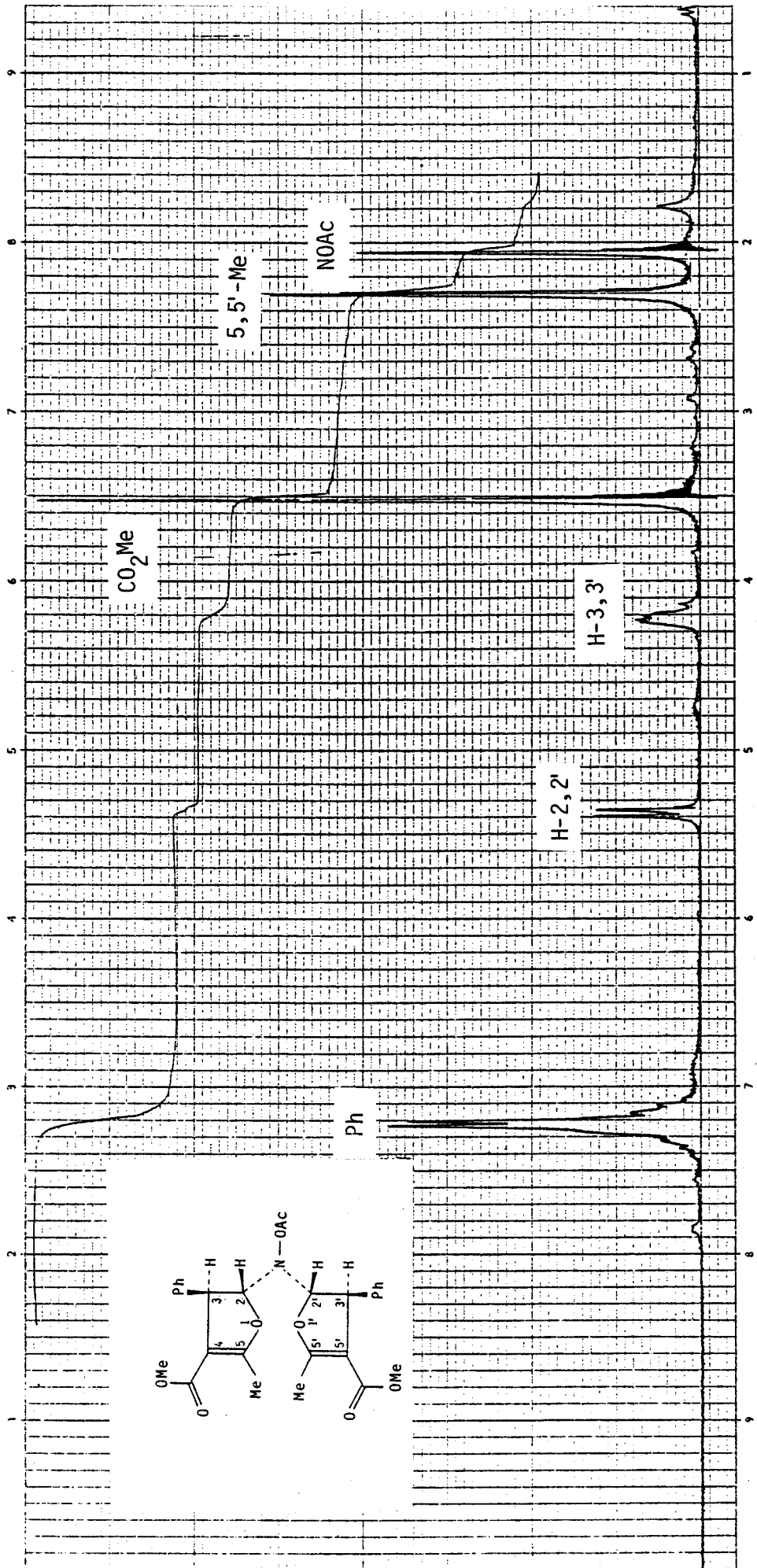


Figura 3. Espectro de R.M.N. de ^1H (60 MHz) del compuesto XIXa

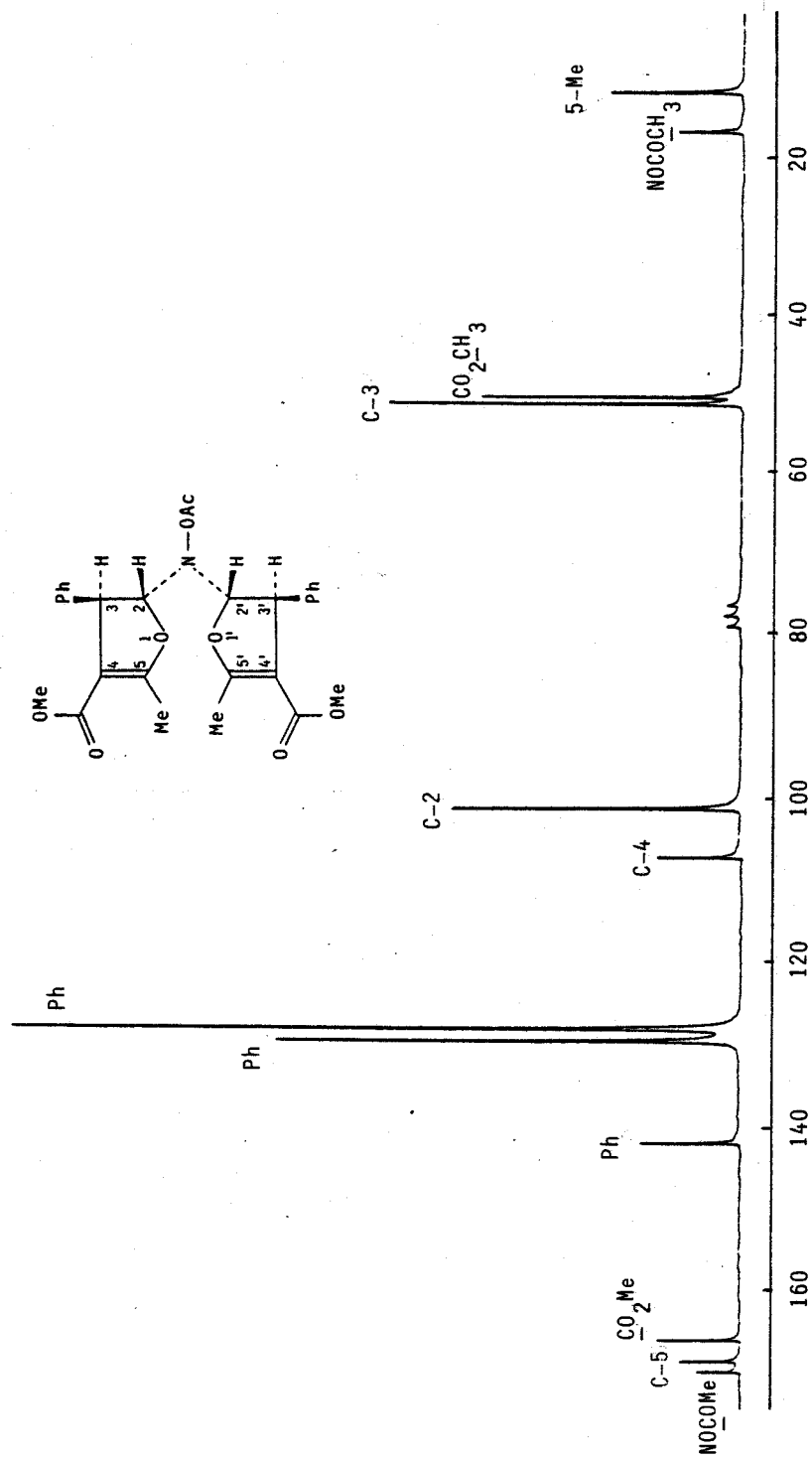


Figura 4. Espectro de R.M.N. de ^{13}C (25.5 MHz) del compuesto XIXa.

de estos átomos de carbono, así como los encontrados para los correspondientes protones H-3,3' (δ 4.2-4.4), permiten localizar los grupos fenilos sobre dichos carbonos. (El valor calculado por la regla de Shoolery¹⁷ para los H-3,3' con esta suposición es δ 4.1). Por otra parte, esta localización es congruente con el hecho ya indicado, de que los productos anormales XVIII pueden obtenerse a partir de los aductos normales XV.

Las únicas señales que quedan por considerar en estos espectros son las que aparecen a aproximadamente δ 101, asignadas a los C-2,2'. La observación de la resonancia a campo bajo de estos átomos de carbono, así como la de los H-2,2' (δ 5.3), sugiere la existencia de la agrupación $-O-CH-N<$.

De esta consideración y las anteriores se deduce que los compuestos XVIII y XIX deben tener estructura de 2,3-dihidro-2-hidroxilaminofurano. Han de existir pues en la molécula dos anillos de dihidrofurano dispuestos simétricamente, dada la total equivalencia magnética de las dos mitades de los compuestos XVIII y XIX; y por tanto, existe un elemento de simetría, plano o eje binario, que contiene el único átomo de nitrógeno presente en cada molécula de los compuestos, y, en consecuencia, los grupos $>N-OH$ ó $>N-O-Ac$. Esta simetría es posible aún teniendo en cuenta la estructura piramidal del grupo $>N-OH$, ya que la inversión de la configuración del nitrógeno piramidal a temperatura ambiente es un proceso muy rápido en la esca

la de tiempo de la R.M.N.,¹⁸ observándose por ello el espectro promediado, correspondiente a una estructura plana de tipo trigonal.

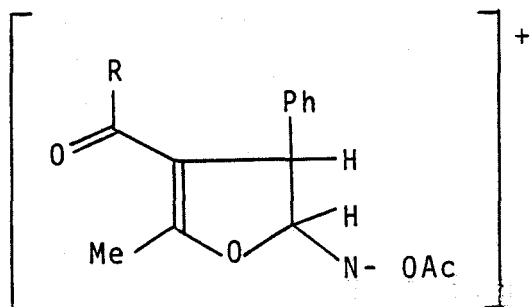
La existencia de los anillos de dihidrofurano es consistente con el número de insaturaciones de los compuestos XVIII (F=14, siete en cada mitad de la molécula) y XIX (F=15, siete en cada mitad y una para el grupo N-O-Ac).

Las integrales de los espectros de ^1H y las multiplicidades de las señales de los carbonos, obtenidas según la técnica de desacoplamiento parcial de protones en los espectros de ^{13}C , están en total acuerdo con la anterior interpretación.

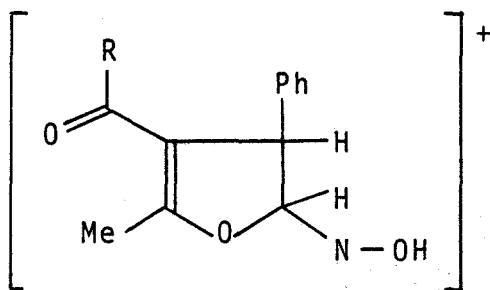
También los espectros de masas de los compuestos XVIII y XIX son consistentes con la estructura propuesta. Además de los iones moleculares, aparecen en los espectros de los acetatos XIX (Tabla 5) los picos correspondientes a M^+-42 (pérdida de cetena), M^+-43 (pérdida de acetilo) y M^+-60 (pérdida de ácido acético). La ausencia en los espectros de los acetatos XIX de picos en el intervalo desde M^+-60 hasta $\text{M}^+/2$ es significativa, y puede explicarse admitiendo la fragmentación de los iones iniciales, con estructura de "dímero", en dos partes casi iguales, dando lugar a fragmentos tales como A, B, C y el pico base D, cuya estabilidad puede explicarse mediante las formas de resonancia del furano protonado. Finalmente, es de interés hacer notar que, a partir de ciertos estados de la degradación, coinciden los valores de m/e de los picos proporcionados

TABLA 5. Datos de los espectros de masas de los compuestos XIX.

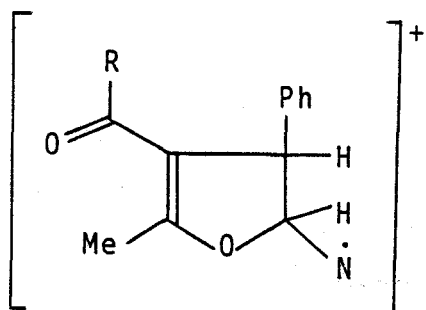
| Asignación | m/e (Intensidad relativa) | | |
|--|---------------------------|-------------|-------------|
| | XIXa | XIXb | XIXc |
| M ⁺ | 507 (0.3) | 535 (0.3) | 475 (0.7) |
| M ⁺ - cetena | 465 (0.3) | 493 (0.3) | 433 (0.7) |
| M ⁺ - Ac | 464 (0.5) | 492 (0.3) | - |
| M ⁺ - AcOH | 447 (3.0) | 475 (2.5) | 415 (1.3) |
| A | - | - | 275 (3.5) |
| B | 248 (17.0) | 262 (21.0) | 232 (11.0) |
| C | 231 (5.0) | 245 (5.0) | 215 (5.0) |
| D | 217 (100.0) | 231 (100.0) | 201 (100.0) |
| - | - | 203 (16.0) | - |
| E | 185 (15.0) | 185 (15.0) | 185 (11.0) |
| F | 158 (15.0) | 158 (24.0) | - |
| C ₉ H ₇ ⁺ | 115 (16.0) | 115 (18.0) | 115 (10.5) |
| Ac ⁺ | 43 (65.0) | 43 (85.0) | 43 (70.0) |



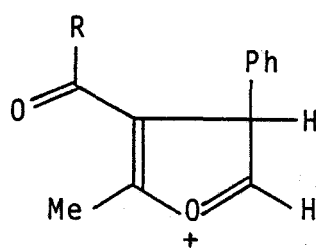
A



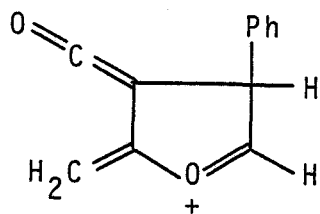
B



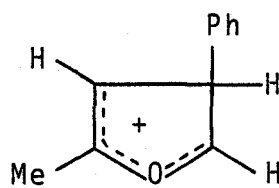
C



D



E



F

por los compuestos XIXa, XIXb y XIXc, como puede también observarse en la Tabla 5, encontrándose entre ellos E y F.

TABLA 6. Constantes físicas, rendimientos y datos analíticos de los aductos XV

| Compuesto | P.f. (°) (Disolvente de cristalización) | R _f ^a | Rdto. (%) | Fórmula | Análisis | | | | | |
|-----------|---|-----------------------------|--------------|---|-----------|-----|-----|------------|-----|-----|
| | | | | | Calculado | | | Encontrado | | |
| | | | | | C | H | N | C | H | N |
| XVa | 89-90 (MeOH) | 0.29 ^d | 90 | C ₁₃ H ₁₅ N ₀ ⁵ | 58.9 | 5.7 | 5.3 | 58.6 | 5.8 | 5.1 |
| XVb | 74-75 ^b (EtOH) | 0.35 ^d | 85 | C ₁₄ H ₁₇ N ₀ ⁵ | | | | | | |
| XVc | 113-114 ^c (EtOH) | 0.45 ^e | 97 | C ₁₃ H ₁₅ N ₀ ⁴ | | | | | | |

^a C.c.f. sobre sílica gel. ^b En la literatura¹² P.f. 76°. ^c En la literatura¹² P.f. 114°. ^d Eluyente: éter-hexano (1:1).

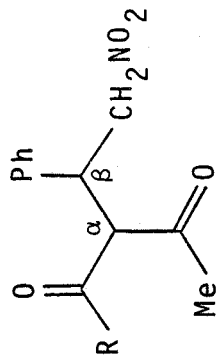
^e Eluyente: éter-hexano (5:1).

TABLA 7. Datos de los espectros de U.V. e I.R. de los aductos XV.

| Compuesto | Absorción ^a U.V. | | Absorciones I.R. (cm ⁻¹) | | | | Ph | | |
|-----------|-----------------------------|-------------------|--------------------------------------|--------------------------|-------|--|--------|--------------------------------|----------------|
| | λ_{\max} (nm) | (log ϵ) | Medio | $\nu(\text{C}=\text{O})$ | COR | COMe | | $\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$ | |
| XVa | 254 (2.80) | | KBr | 1745f | 1720f | | 1555f | 1605f 1496D | 1585d 1455D |
| XVb | 255 (2.89) | | KBr | 1737af | 1714f | | 1563af | 1605d 1498D | 1585d 1455D |
| XVc | 277 (2.82) | | KBr | | | 1732f ^b 1702f ^b | 1543f | 1602d 1496d | 1580d 1450d |

^a En etanol. ^b Vibraciones correspondientes a los grupos carbonilos de los dos COMe diastereotópicos.

TABLA 8. Datos^a de los espectros de R.M.N. de ¹H (60 MHz) de los aductos XV.

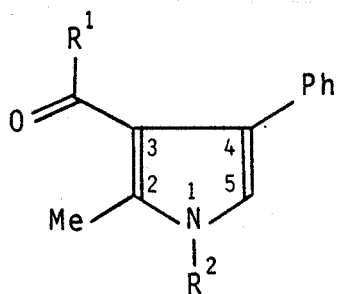


| Compuesto | COR | H- α , H- β | CH ₂ NO ₂ | COMe | Ph |
|-----------|---------------------------|--------------------------|---------------------------------|---------------------------|-------|
| XVa | 3.35s, 3.80s ^b | 4.20m | 4.85m | 2.08s, 2.30s ^b | 7.30m |
| XVb | 0.92t, 3.95c J 6.8 | 4.20m | 4.75m | 2.26s | 7.20m |
| XVc | 1.90s ^c | 4.30m | 4.55m | 2.25s ^c | 7.20m |

^a En CDCl₃. Valores de δ en p.p.m. referidos a TMS. J en Hz. ^b Intensidad total de los dos singuletes 3H, correspondiente cada uno a un diastereómero de los dos que existen en distinta proporción. ^c Las asignaciones de estas dos señales, cada una de intensidad 3H, son en principio intercambiables.

II.1.2.4. Conversión de las (2R,3R,2'S,3'S)-bis-(4-acil-3-fenil-2,3-dihidro-5-metil-2-furil)hidroxilaminas XVIII en los 3-acilpirroles XX.

Los compuestos XVIII pueden considerarse como 4-oxoaldehídos enmascarados, y podría por tanto esperarse que reaccionasen como tales. Para confirmar esta suposición, y obtener al mismo tiempo una confirmación química de las estructuras propuestas, se hicieron reaccionar los compuestos XVIII con NH_3 y aminas, esperando obtener los pirroles XX. Es bien sabido que los compuestos 1,4-dicarbónílicos dan pirroles al reaccionar con NH_3 y aminas.



XX

- a, $\text{R}^1 = \text{OMe}$, $\text{R}^2 = \text{H}$
- b, $\text{R}^1 = \text{OEt}$, $\text{R}^2 = \text{H}$
- c, $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{H}$
- d, $\text{R}^1 = \text{OMe}$, $\text{R}^2 = \text{Bn}$
- e, $\text{R}^1 = \text{OMe}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$
- f, $\text{R}^1 = \text{OBu}^t$, $\text{R}^2 = \text{H}$

La reacción de los compuestos XVIII con NH_3 se realizó suspendiendo el producto en metanol, y haciendo pasar en frío una corriente de NH_3 por la suspensión. Después de algún tiempo de refrigeración se evaporó la solución a casi sequedad. En el caso de los ésteres XVIIIa,b, el tratamiento con NH_3 dió los pirroles XXa,b como productos únicos, que se aislaron con rendimientos elevados. La reacción de XVIIIc con NH_3 dió el pirrol XXc y otro produc

TABLA 9. Constantes físicas, rendimientos y datos analíticos de los pirroles XX.

Análisis

| Compuesto | P. f. (°) (Disolvente de cristalización) | R _f ^a | Rdto. (%) | Fórmula | Análisis | | | | | |
|-----------|---|-----------------------------|--------------|---|-----------|-----|-----|------------|-----|-----|
| | | | | | Calculado | | | Encontrado | | |
| | | | | | C | H | N | C | H | N |
| XXa | 128-129 (MeOH) | 0.32 ^f | 93 (83) | C ₁₃ H ₁₃ NO ₂ | 72.5 | 6.1 | 6.5 | 72.8 | 6.3 | 6.4 |
| XXb | 103-104 ^c (MeOH-H ₂ O) | 0.36 ^f | 90 (81) | C ₁₄ H ₁₅ NO ₂ | | | | | | |
| XXc | 150-151 ^d (MeOH) | 0.43 ^g | 60 (52) | C ₁₃ H ₁₃ NO | | | | | | |
| XXd | 63-64 (EtOH) | 0.41 ^f | 34 | C ₂₀ H ₁₉ NO ₂ | 78.7 | 6.3 | 4.6 | 79.0 | 6.5 | 4.8 |
| XXe | ^e | 0.53 ^h | 25 | C ₁₉ H ₁₇ NO ₂ | 78.3 | 5.9 | 4.8 | 78.0 | 6.5 | 4.9 |
| XXf | 171-172 (MeOH) | 0.36 ^f | (82) | C ₁₆ H ₁₉ NO ₂ | 74.7 | 7.4 | 5.4 | 74.9 | 7.7 | 5.3 |

^a C.c.f. sobre sílica gel. ^b Entre paréntesis, rendimientos por el procedimiento b). ^c En la literatura²² P.f. 105°.

^d En literatura²³ P.f. 151°. ^e Sirupo después de cromatografía en columna. ^f Eluyente: éter-hexano (1:1).

^g Eluyente: éter-hexano (5:1). ^h Eluyente: éter-hexano (1:2).

to minoritario de mayor movilidad cromatográfica, y que, al igual que el primero, dió positiva la prueba de Ehrlich para pirroles. La estructura de este segundo compuesto no ha sido investigada. La purificación de XXc fué, por tanto, más difícil, y el producto se aisló con menores rendimientos. Las reacciones similares de XVIIIa con anilina y benzilamina son más lentas, siendo preciso calentar la mezcla a reflujo a la temperatura de ebullición del etanol, disolvente en el que se llevaron a cabo estos ensayos. En estos casos, se formaron junto con los pirroles XXd y XXe, pequeñas cantidades de un segundo producto que también dió positiva la reacción con Ehrlich, lo cual hizo necesaria la purificación cromatográfica.

Los rendimientos, constantes físicas y datos analíticos de los pirroles XX se encuentran en la Tabla 9. Los datos espectroscópicos se resumen en las Tablas 10 y 11.

La reacción descrita proporciona un procedimiento nuevo y sencillo para obtener 3-acilpirroles a partir de materias primas fácilmente asequibles, como son los compuestos 1,3-dicarbonílicos y el β -nitroestireno, a través de los compuestos anormales de Michael XVIII. En la práctica, y dado que dichos productos son casi los únicos formados en la reacción de la nitroolefina y el compuesto 1,3-dicarbonílico, no es necesario su aislamiento y purificación. De hecho, los pirroles XXa,b,c se pueden obtener también por reacción del correspondiente compuesto 1,3-dicar-

bonílico con β -nitroestireno, y posterior tratamiento de la mezcla de reacción con NH_3 . Este procedimiento, que puede realizarse en su totalidad en un solo recipiente ("one pot"), fué empleado para sintetizar el pirrol XXf a partir de acetoacetato de ter-butilo (IIc) y β -nitroestireno, sin haberse aislado aún el correspondiente compuesto XVIII.

Las pruebas de las estructuras de estos 3-acilpirroles son las siguientes:

Sus espectros U.V. (Tabla 10) presentan máximos a valores de longitudes de onda sobre 260 nm, que coinciden con los esperados¹⁹ para compuestos de este tipo.

Los espectros I.R. (Tabla 10) de XXa,b,c,f presentan una banda aguda ($3500\text{-}3300\text{ cm}^{-1}$), característica de la vibración de tensión del grupo N-H, posiblemente ligado; los espectros de XXa-f presentan una banda intensa $\nu(\text{C}=\text{O})$ a los valores de frecuencia previsibles²⁰ teniendo en cuenta la conjugación con el anillo pirrólico. Entre 1600 y 1450 cm^{-1} aparecen las bandas correspondientes a las vibraciones $\nu(\text{C}=\text{C})$ de los anillos bencénico y pirrólico, detalladas en la Tabla 10.

En los espectros de R.M.N. de ^1H (Tabla 11) aparecen señales que pueden asignarse con facilidad a los grupos $\text{Me}-\text{C}=\text{C}$ (singulete de intensidad 3 H a δ 2.4-2.5) y COR^1 . En los espectros de XXa,b,c,f aparece a campo bajo una señal ancha, con integral para 1 H, que se asigna al protón del grupo NH. La anchura de la banda queda explicada si se tiene en cuenta el valor unidad del número de spin I del

Tabla 10. Datos de U.V. e I.R. de los pirroles XX.

| Compuesto | Absorción ^a U.V. | | Absorciones I.R. (cm ⁻¹) | | | | | | | |
|-----------|-----------------------------|-------------------|--------------------------------------|------------|-------------|-------------------------------|---------------|--------------------------|---------|------|
| | λ_{\max} (nm) | (log ϵ) | Medio | ν (NH) | ν (C=O) | Anillo benceno ν (C=C) | Anillo pirrol | γ (=CH) Pirrol | Benceno | |
| XXa | 254 | (4.20) | KBr | 3365F | 1681F | 1602d | 1588D | 1560D | 803d | 759m |
| | 266h | | | | | | | | | |
| XXb | 255 | (4.13) | KBr | 3370f | 1675F | 1607d | 1590D | 1570D | 789m | 757m |
| | 266h | | | | | | | | | |
| XXc | 234 | (3.92) | KBr | 3297f | 1621F | 1608h | 1585D | 1555D | 789d | 759f |
| | 255h | | | | | | | | | |
| | 284h | | | | | | | | | |
| XXd | 255 | (4.05) | KBr | 1691F | 1606d | 1578D | 1552d | 788m | 757m | |
| | 267h | | | | | | | | | |
| XXe | 260 | (4.10) | KBr | 1701F | 1598f | 1501f | 1550d | 807d | 750m | |
| | 270h | | | | | | | | | |
| XXf | 258 | (4.21) | KBr | 3335f | 1665F | 1611d | 1568d | 800m | 752f | |
| | 264h | | | | | | | | | |

^a En etanol.

TABLA 11. Datos^a de los espectros de R.M.N. de ¹H (60 MHz) de los pirroles XX.

| Compuesto | H-5 | NR ² | 2-Me | COR ¹ | Ph |
|-----------|---------------------------|------------------------------|-------|---------------------|---------------------|
| XXa | 6.45d ^b J 2 | 8.72a | 2.50s | 3.71s | 7.32m |
| XXb | 6.44d ^b J 2 | 8.65a | 2.45s | 1.16t, 4.17c J 7 | 7.31m |
| XXc | 6.52d ^b J 2 | 9.19a | 2.51s | 2.08s | 7.32m |
| XXd | 6.65s | 5.03s 7-7.5m ^c | 2.47s | 3.67s | 7-7.5m ^c |
| XXe | 6.65s | 7.30m ^c | 2.45s | 3.65s | 7.30m ^c |
| XXf | 6.50d ^b J 2 | 9.13a | 2.45s | 1.38s | 7.28m |

^a En CDCl₃. Valores de δ en p.p.m. ^b Singulete después de la deuteración. ^c Multiplete complejo de intensidad total 10 H.

núcleo de ^{14}N , y la existencia, por tanto, de momento cuadrupolar nuclear en el mismo. Esta señal desaparece al deuterar. Para estos mismos pirroles (XXa,b,c,f) aparece a δ 6,5 un doblete (J 2 Hz) que se asigna al H-5; esta señal se transforma en singulete al deuterar, lo que indica que existe acoplamiento entre el protón de dicho grupo y el del NH. En los pirroles XXd,e esta señal aparece como singulete.

Las restantes señales que aparecen en los espectros son las correspondientes a los grupos fenilo a δ 7.3.

II.1.2.5. Estereoquímica de las (2R,3R,2'S,3'S)-bis-(4-acil-3-fenil-2,3-dihidro-5-metil-2-furil)hidroxilaminas XVIII.

La medida de la constante de acoplamiento entre H-2 y H-3 (así como entre H-2' y H-3'), cuyo valor es 4.8 Hz en todos los casos, no permite en principio establecer de forma inequívoca la relación geométrica entre H-2,2' y H-3,3'. La aplicación de la regla de Karplus lleva a los valores de $\phi_1=39^\circ$ y $\phi_2=137^\circ$. El examen de modelos moleculares de los compuestos hace ver que sólo son posibles ángulos de aproximadamente 0° (disposición cis) ó aproximadamente 120° (disposición trans). Parece por tanto probable una disposición trans de los H-2 y H-3 (H-2' y H-3'). Sin embargo, es de prever que los impedimentos estéricos, que indudablemente existen en estas moléculas, lleven a una de

formación de los anillos de dihidrofurano, lo que haría que las consideraciones anteriores no fueran del todo definitivas.

Por otra parte, un estudio comparativo de las constantes de acoplamiento vecinales cis y trans en algunos 2,3-dihidrofuranos-2,3-disustituidos,²¹ revelan que existe una gran diferencia entre los valores de las constantes de acoplamiento cis y trans, y que estos valores dependen de la naturaleza de los sustituyentes. Sin embargo, los valores observados de las constantes cis, que se encuentran entre 9 y 11 Hz, son siempre mayores que los de las constantes de acoplamiento trans, que van de 6 a 8 Hz. En base a estos datos parece también razonable aceptar una relación trans entre H-2 y H-3.

Como ya se ha indicado anteriormente, la total equivalencia de las dos mitades de los compuestos XVIII y XIX indica la presencia en las mismas de un eje binario ó un plano de simetría. Teniendo en cuenta que a temperatura ambiente la velocidad de inversión de la configuración del átomo de nitrógeno del grupo hidroxilamino debe ser bastante alta en la escala de tiempo de la R.M.N., en la práctica observaremos el promedio de las configuraciones posibles sobre dicho átomo, lo que correspondería a una estructura plana de tipo trigonal para el átomo de nitrógeno del grupo hidroxilamino.

En estas estructuras existen cuatro centros quirales de nueva formación, equivalentes dos a dos (2 a 2' y 3 a 3'). El número de estereoisómeros posibles son:

Nº de isómeros quirales = $2^{4-1} = 8$.

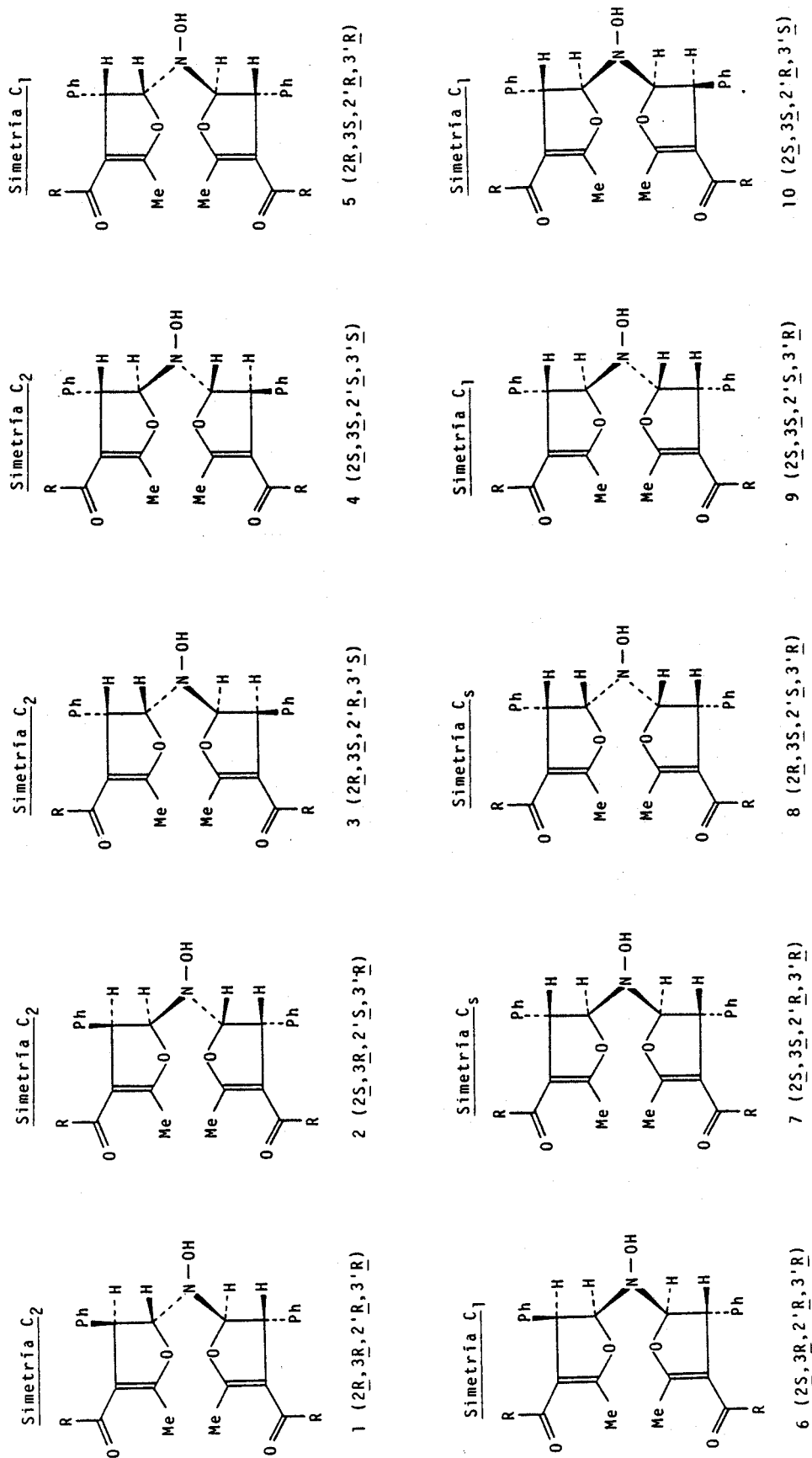
Nº de isómeros aquirales = $2^{4-2/2} = 2$ (Formas meso).

Son en total 10 isómeros que se presentan en la Tabla 12, con las configuraciones posibles en los diferentes átomos de carbono. Dos de ellos (7 y 8) son formas meso (aquirales), con simetría C_s , y otras cuatro (1, 2, 3 y 4) presentan simetría C_2 , y forman dos pares de enantiómeros (1 y 4, 2 y 3); las cuatro restantes, que también forman dos pares de enantiómeros (5 y 9, 6 y 10), son asimétricas (simetría C_1), y no tienen pues que considerarse.

Si se admite la disposición trans, como parece probable, entre H-2,2' y H-3,3', sólo son compatibles con los resultados experimentales una forma meso (7), de configuración ($2R, 3R, 2'S, 3'S$), y una pareja de enantiómeros (1 y 4) de configuraciones ($2R, 3R, 2'R, 3'R + 2S, 3S, 2'S, 3'S$). El análisis de los espectros no nos permite decidir entre una forma u otra. La decisión definitiva de la estereoquímica se ha hecho en base al estudio cristalográfico por rayos X, llevado a cabo por investigadores en el Instituto Rocasolano del C.S.I.C. (Madrid),²⁴ el cual ha confirmado las estructuras XVIII propuestas, la disposición trans de los protones H-2|H-3 y H-2'|H-3', y ha mostrado que la simetría es C_s , y por tanto la configuración es ($2R, 3R, 2'S, 3'S$), es decir, la forma 7.

Conviene indicar que en los espectros de R.M.N. de 1H de los compuestos XVIIIb y XIXb los protones H_a y

TABLA 12. Estereoisómeros posibles de los compuestos XVIII.



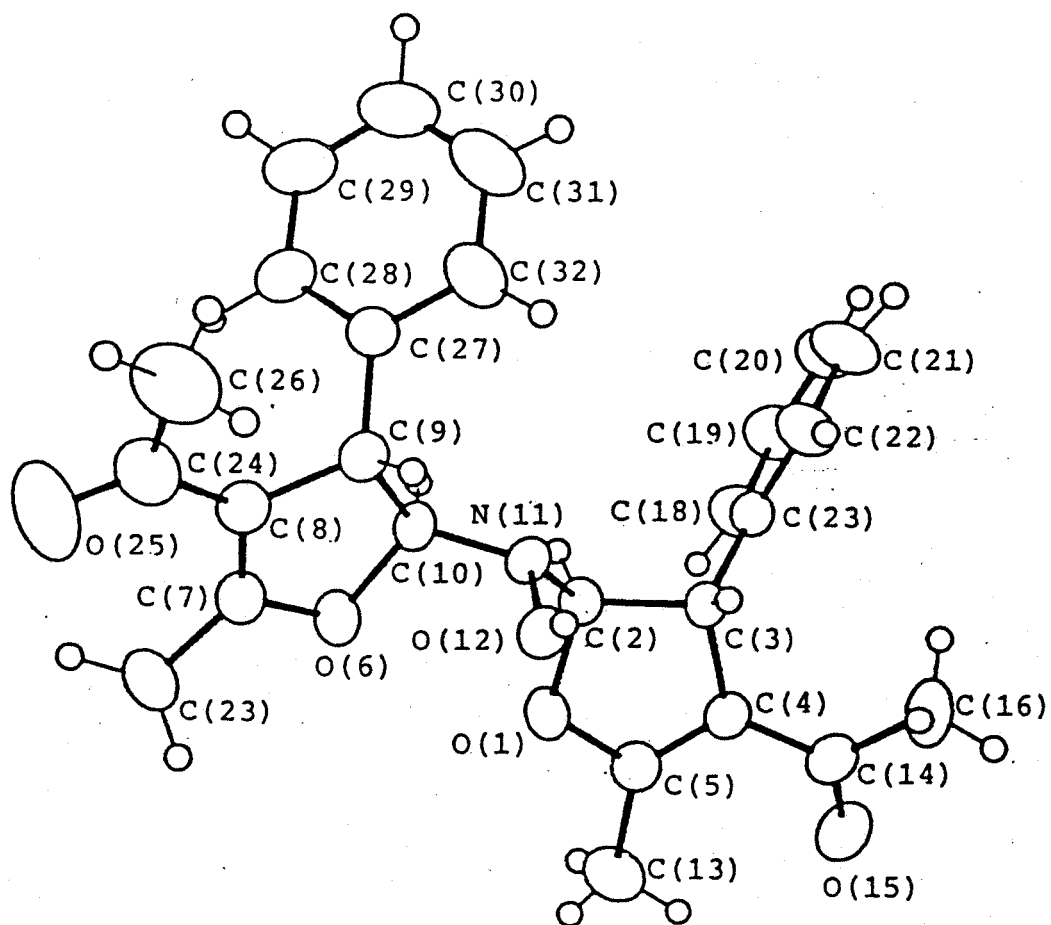
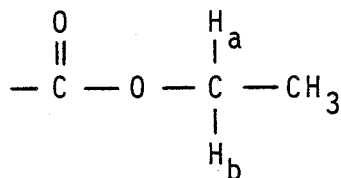


Figura 5. Visión esquemática de disposición espacial de los átomos de la molécula del compuesto XVIIIc, deducida del estudio cristalográfico de rayos X.

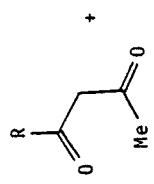
H_b del grupo metileno del éster



dan un multiplete complejo, correspondiente a un sistema ABX₃. Esto es consecuencia de la proximidad al grupo metileno de una estructura de baja simetría, que hace que los protones H_a y H_b sean diasterotópicos, y magnéticamente no equivalentes.

II.1.2.6. Mecanismo de formación de las (2R,3R,2'S,3'S)-bis-4-acil-3-fenil-2,3-dihidro-5-metil-2-furil) hidroxilaminas XVIII.

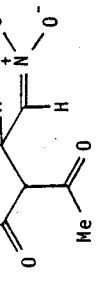
Aunque no existe evidencia total de las vías mecanísticas que originan los compuestos XVIII, proponemos como mecanismo probable el que se indica en el Esquema 8. Los productos de Michael anormales XVIII se formarían probablemente a partir de los aniones nitronatos, que son los productos primarios de la adición de Michael. La C-protonación de estos aniones origina el producto de Michael normal XV. Por otra parte, la O-protonación da lugar al ácido nitrónico isómero. Este ácido nitrónico puede estar, en el medio básico de la reacción, en equilibrio con el anión de la forma enólica del sistema β-dicarbonílico. La ciclación de este anión, para dar el 2,3-dihidrofurilnitroso deriva-



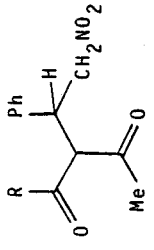
II



XI



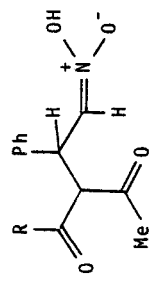
Ión nitronato



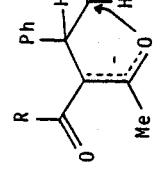
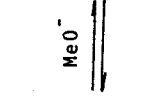
Aducto normal XV

C-protonación

O⁻-protonación

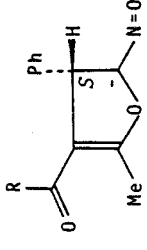


Acido nitronico

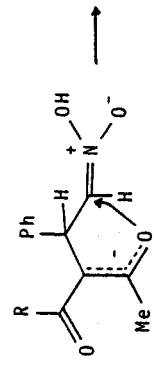


XXIII

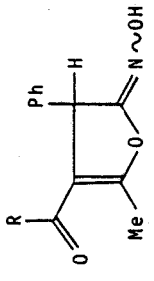
XXIV



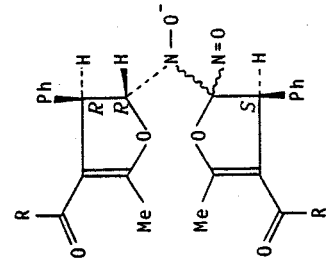
XXII (3S)



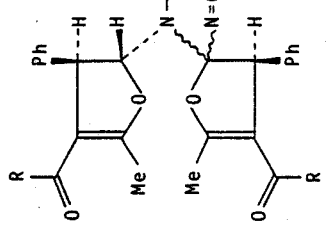
XXI (par d,l; en la figura un enantiómero)



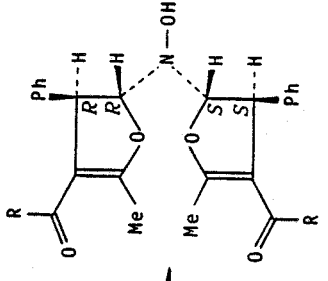
Furanoaxoxima XIV



XXVIII



XXV



XXVII

do intermedio XXI, ocurre por el ataque del oxígeno enólico, con una densidad electrónica alta, sobre el átomo de carbono (C- α), deficiente de electrones. Este intermedio XXI es similar al propuesto en la bibliografía¹⁰ para explicar la formación de las 2-hidroxiiminobenzofuranonas XIV. La reacción de dimerización del intermedio XXI se puede formular como una adición de su carbanión en C-2 XXII al doble enlace N=O de una segunda molécula del nitroso derivado XXI, en una reacción análoga a la primera etapa de una condensación aldólica. Se produce de esta manera el anión XXIII de los C-nitrosohidroxilamino derivados XXIV, cuya desnitrosación llevaría a XXV, y al producto final XVIII.

Por otra parte, la formación de los productos XVIII a partir de los aductos normales de Michael XV, puede explicarse fácilmente en base al mecanismo propuesto.

La estereoquímica de XVIII implica una disposición geométrica trans de los grupos fenilo y nitroso en XXI. Es de prever, por simples consideraciones energéticas y teniendo en cuenta antecedentes de la literatura,²⁵ que el cierre del anillo se realice más fácilmente a través de un estado de transición en el que los dos sustituyentes voluminosos se encuentren en disposición trans. Además, en el caso de que se formara también una cierta cantidad del isómero de XXI con los sustituyentes en cis, energéticamente menos estable, éste debe transformarse en el isómero trans en el medio básico de la reacción, mediante un equilibrio

de protonación-desprotonación sobre la posición C-2.

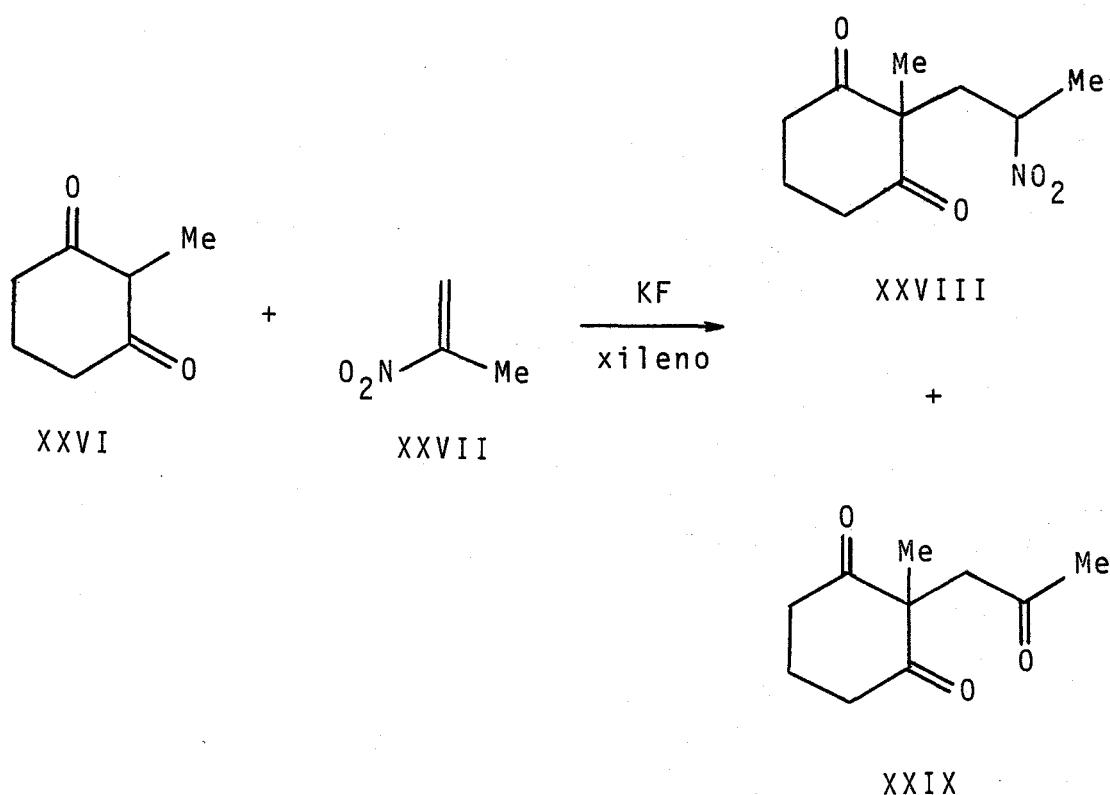
Por otra parte, cada una de las dos formas posibles enantiómeras del intermedio XXI parece que elige un enantiómero determinado del anión XXII de la segunda molécula de XXI en el proceso reversible de dimerización, concretamente aquél que presenta en C-3 una configuración opuesta a la suya. Así, XXI(2R,3R) se combina con XXII(3S), y XXI(2S,3S) con XXII(3R), dando ambas combinaciones el mismo producto final XVIII, con la configuración correspondiente a la forma meso 7 (Tabla 12), es decir, (2R,3R,2'S,3'S). La aparente estereoespecificidad es probablemente debida a que estas dos combinaciones ocurren, posiblemente por razones estéricas, mucho más rápidamente que las otras dos posibles, a saber: XXI(2R,3R) con XXII(3R), y XXI(2S,3S) con XXII(3S), que llevarían al par d,l (formas 1 y 4, Tabla 12).

Según esto, debería producirse una acumulación de XXIII y XXIV con las configuraciones adecuadas antes de que tenga lugar la desnitrosación lenta que origina el anión XXV. La C-protonación, rápida y reversible, de este anión XXV, de configuración (2R,3R,3'S), y su correspondiente enantiómero, conduciría al producto más estable termodinámicamente (7, mesoforma), con una disposición trans de los sustituyentes fenilo e hidroxilamino en los dos anillos.

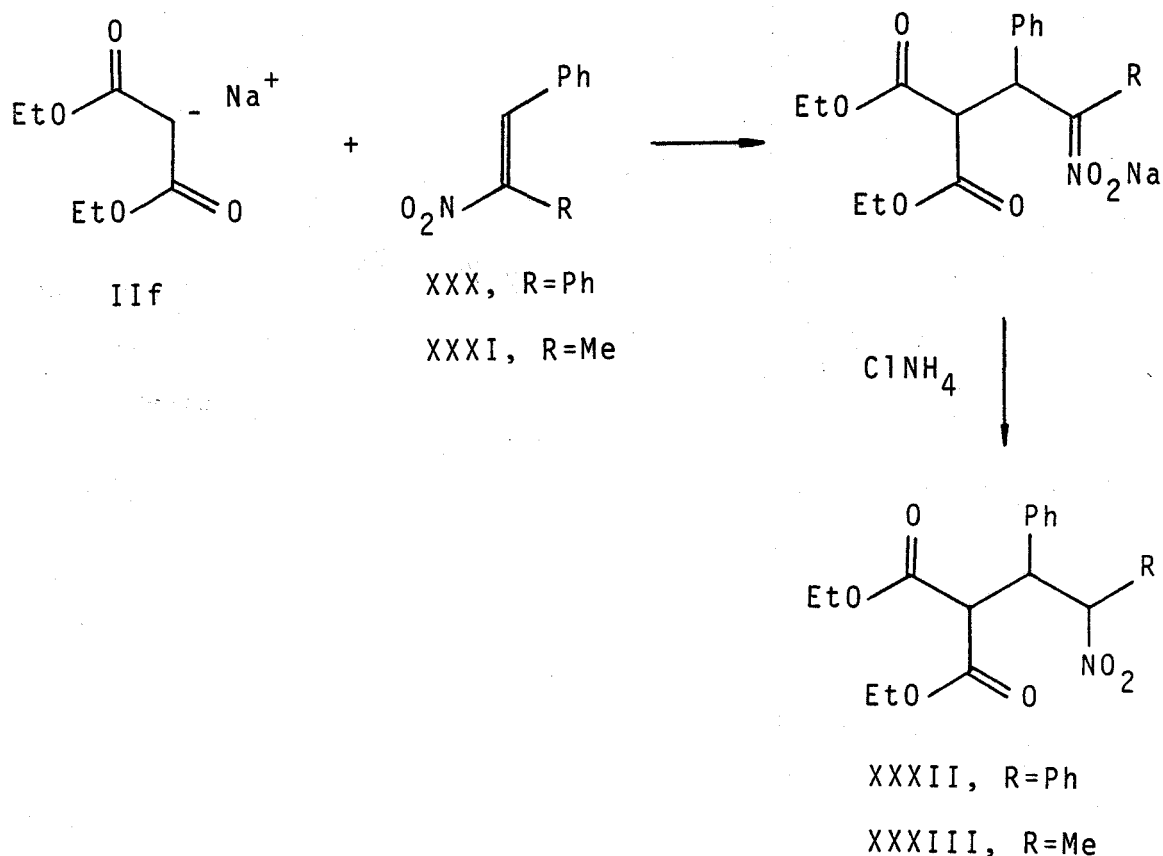
II.2. Reacción del acetoacetato de metilo con 1-fenil-2-nitropropeno.

II.2.1. Antecedentes.

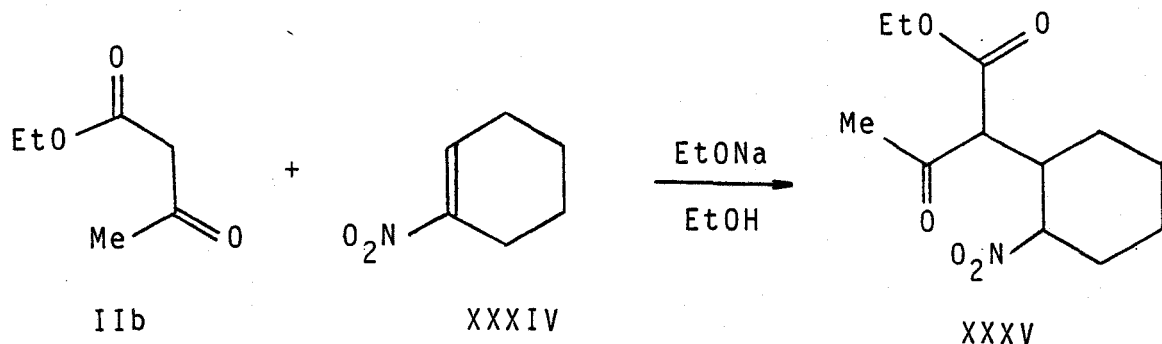
Aparecen descritos algunos ejemplos de reacciones de compuestos 1,3-dicarbonílicos con nitroolefinas con el grupo nitro sobre un carbono secundario que originan los aductos normales de Michael. Por ejemplo, la reacción²⁶ de la 2-metil-1,3-ciclohexanodiona (XXVI) con 2-nitropropeno (XXVII), en presencia de KF, origina el aducto XXVIII; como subproducto de la reacción se forma la tricetona XXIX, que se puede considerar que proviene de la reacción de Nef, catalizada por el ión F^- , del aducto XXXIII.²⁷



Con malonato de dietilo (II f) y las nitroolefinas α -nitroestilbeno (XXX) y 1-fenil-2-nitropropeno (XXXI) se han obtenido los aductos correspondientes XXXII y XXXIII.²⁸ La reacción de la sal sódica del malonato de dietilo con la nitroolefina originó la sal sódica del aducto, cuyo tratamiento con ClNH_4 en éter llevó a los nitroderivados XXXII y XXXIII. Los mismos resultados se obtuvieron haciendo reaccionar el éster malónico y la nitroolefina en etanol, con EtONa como catalizador. Siguiendo éste último

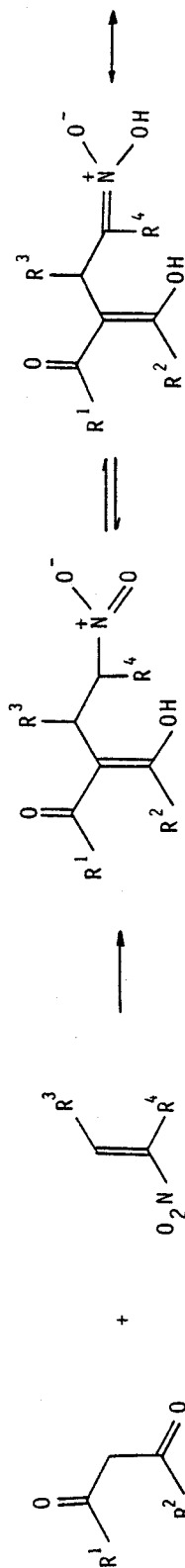


procedimiento se ha obtenido el aducto XXXV por reacción del acetoacetato de etilo (II b) con 1-nitrociclohexeno (XXXIV).²⁹



Sin embargo, se encuentran en la literatura un gran número de reacciones de nitroolefinas con grupo nitro sobre carbono secundario con compuestos 1,3-dicarbonílicos que presentan un transcurso anormal, conduciendo finalmente a la formación de los 3-acilfuranos XXXIX. Yanami y col.²⁶ encontraron que las reacciones de acetoacetato de etilo (I Ib), 1,3-ciclohexanodiona (I Id), 5,5-dimetilciclohexano-1,3-diona (dimedona, I Ie) y 2,4-pentanodiona (I Ig) con 2-nitropropeno (XXVII), 2-nitrobuteno-1 (XXXVI) y 2-nitrobuteno-2 (XXXVII), usando KF como catalizador, llevan a la formación de los 3-acilfuranos XXXIXa-h. En el mecanismo propuesto para estas reacciones (Esquema 9) se supone la existencia de un intermedio, XXXVIII, similar a XXIII, formulado para la formación de las bis-dihidrofurilhidroxilaminas XVIII (Sección II.1.2.5.).

Similarmente, Nielsen y Archibald³⁰ han encontrado que la reacción, catalizada con MeONa, de la dimedona (I Ie) con 1-fenil-2-nitropropeno (XXXI) origina el furano



XXVII, $R^3 = H, R^4 = Me$

XXXVI, $R^3 = H, R^4 = Et$

XXXVII, $R^3 = R^4 = Me$

II

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

d, $R^1 - R^2 = (CH_2)_3$

e, $R^1 - R^2 = CH_2 - C(CH_3)_2 - CH_2$

g, $R^1 = R^2 = Me$

a, $R^1 = R^2 = R^4 = Me, R^3 = H$

b, $R^1 - R^2 = (CH_2)_3, R^3 = H, R^4 = Me$

c, $R^1 - R^2 = CH_2 - C(CH_3)_2 - CH_2, R^3 = H, R^4 = Me$

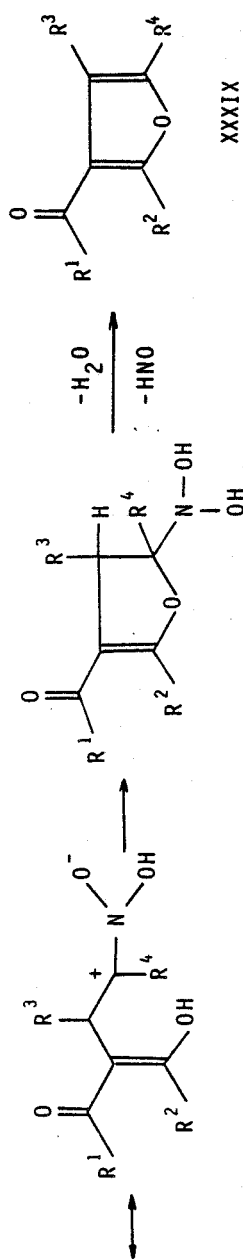
d, $R^1 - R^2 = CH_2 - C(CH_3)_2 - CH_2, R^3 = R^4 = Me$

e, $R^1 - R^2 = CH_2 - C(CH_3)_2 - CH_2, R^3 = H, R^4 = Et$

f, $R^1 = OEt, R^2 = R^4 = Me, R^3 = H$

g, $R^1 = OEt, R^2 = Me, R^3 = H, R^4 = Et$

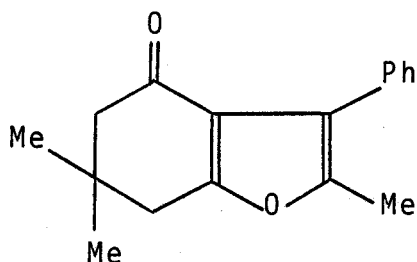
h, $R^1 = OEt, R^2 = R^3 = R^4 = Me$



XXXIX

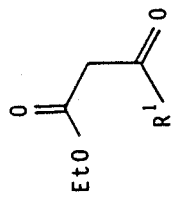
XXXVIII

XXXIXi. El mecanismo propuesto por estos autores es análogo al formulado por Yanami y col..



XXXIXi

Por otra parte, Boberg y col.^{29,31} han descrito las reacciones de los β -cetoésteres I Ib,i,j con 1-fenil-2-nitropropeno (XXXI), 1-fenil-2-nitrobuteno-1 (XL) y los 1-nitrocicloalquenos XLI, que conducen a los aductos de Michael en la forma tautómera de ácido nitrónico. La calefacción de estos ácidos con urea origina los ésteres furoicos XXXIXj-n. En el mecanismo propuesto inicialmente por estos autores (Esquema 10) se supone que los furanos XXXIX se forman a través de las dicetonas intermedias XLIII, productos de la reacción de Nef de los ácidos nitrónicos XLII, que han sido aisladas en algunos casos como productos secundarios. En trabajos más recientes,³²⁻³⁴ Boberg y col. han descrito la formación de los 3-acilfuranos XXXIXñ,o en el tratamiento de los correspondientes ácidos nitrónicos XLII con disolución alcohólica de un hidróxido alcalino. En estas reacciones se aíslan también los 2,3-dihidrofuranos XLVI. El mecanismo propuesto³⁴ (Esquema 11) explica la

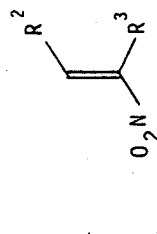


II

a, R¹=Me

b, R¹=Et

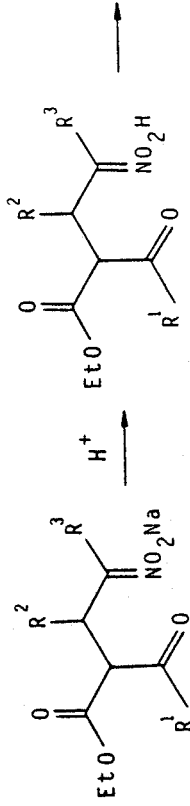
c, R¹=C₅H₁₁



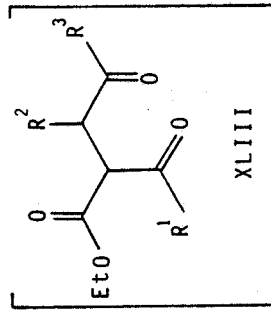
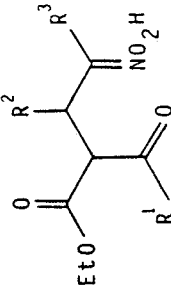
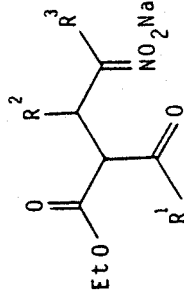
XXXI, R²=Ph, R³=Me

XL, R²=Ph, R³=Et

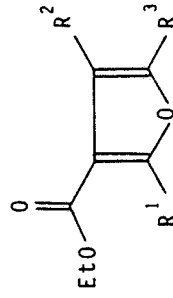
XLII, R²=R³=(CH₂)_n, n=4-6



XLII



XLIII



XXXIX

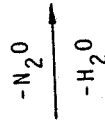
j, R¹=R³=Me, R²=Ph

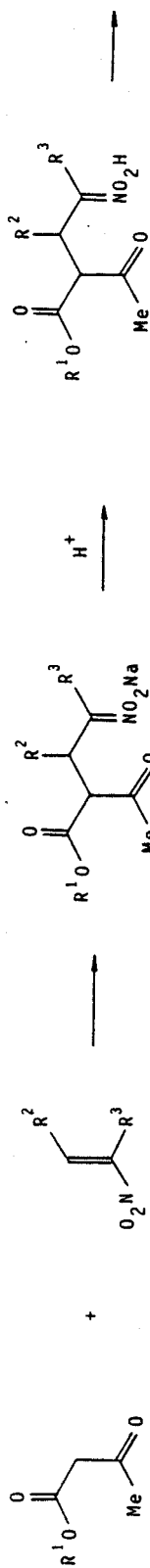
k, R¹=Me, R²=Ph, R³=Me

l, R¹=Et, R²=Ph, R³=Me

m, R¹=C₅H₁₁, R²=Ph, R³=Me

n, R¹=Alqui1, R²=R³=(CH₂)_n, n=4-6

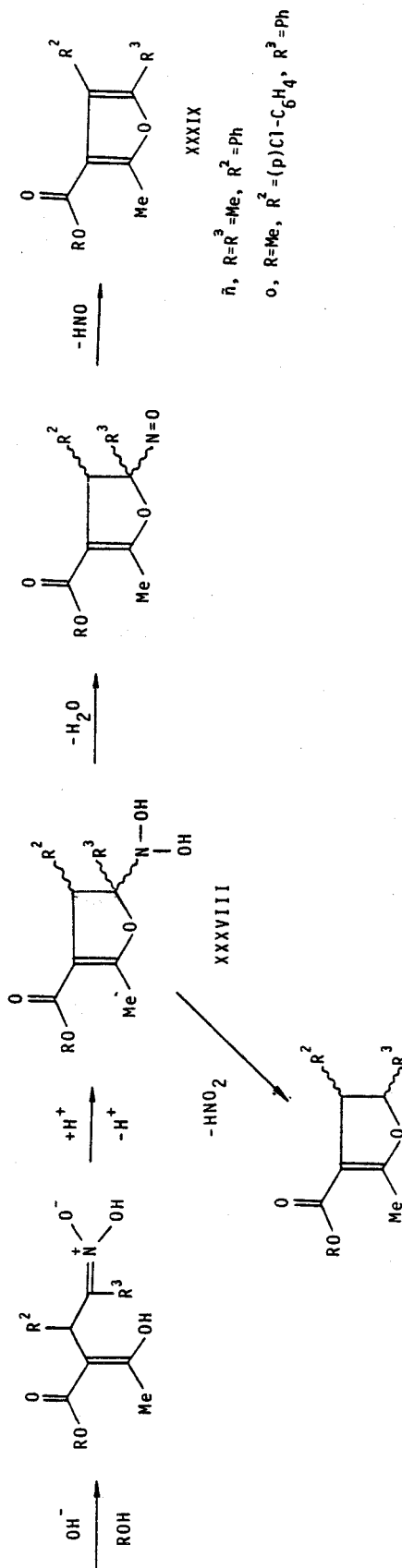




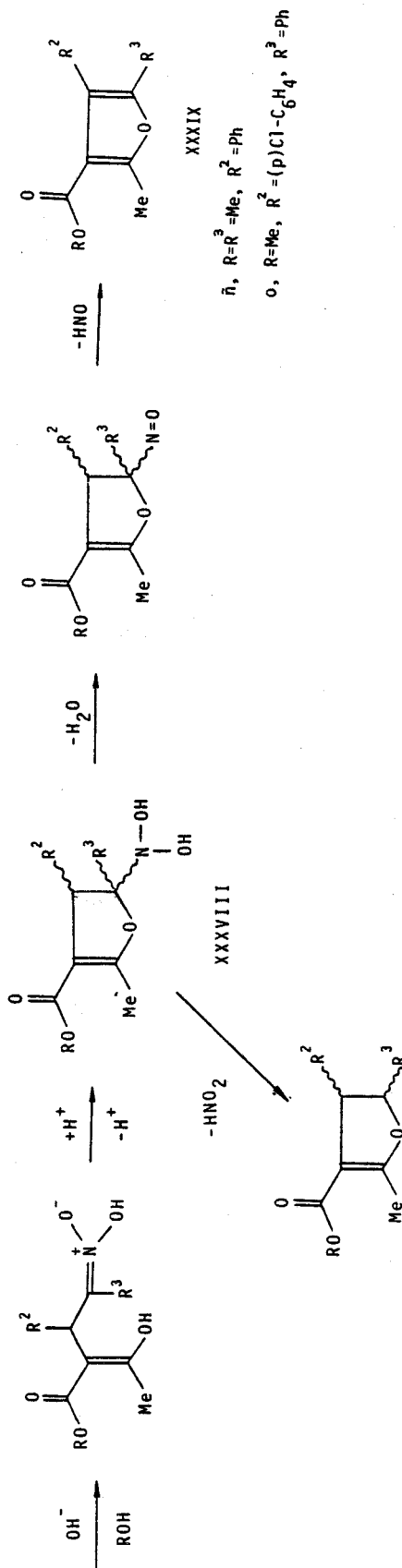
II

XXX, R²=Ph, R³=PhXXXI, R²=Ph, R³=MeXLIV, R²=(p)Cl-C₆H₄, R³=PhXLV, R²=C₆H₃Cl₂(o,p), R³=Me

XLII

ñ, R¹=Et, R²=Ph, R³=Pho, R¹=Et, R²=Ph, R³=Mep, R¹=Et, R²=(p)Cl-C₆H₄, R³=Phq, R¹=Bu^t, R²=Ph, R³=Mer, R¹=Me, R²=C₆H₃Cl₂(o,p), R³=Me

XLVI

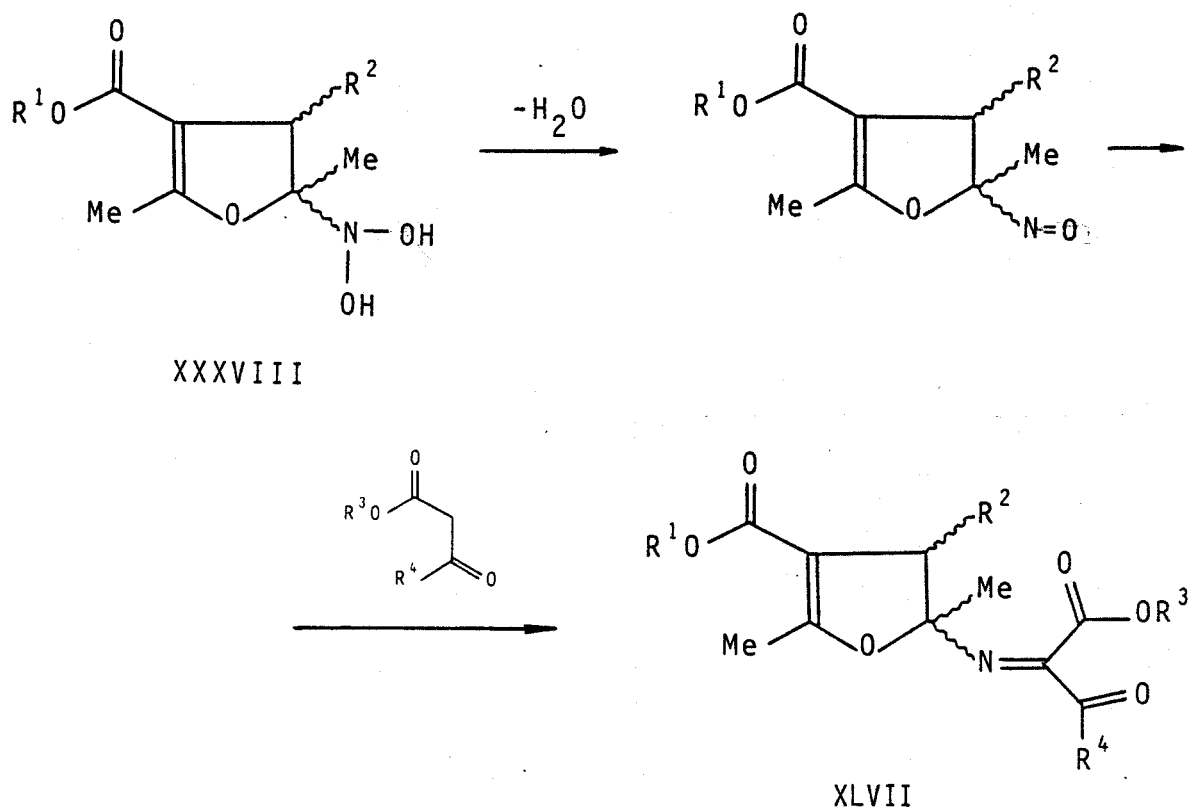
a, R=Et, R²=Ph, R³=Phb, R=Me, R²=(p)Cl-C₆H₄, R³=Ph

XXXVIII

XXXIX

ñ, R=R³=Me, R²=Pho, R=Me, R²=(p)Cl-C₆H₄, R³=Ph

formación de los compuestos XXXIX y XLVI a través de un intermedio, XXXVIII, similar al formulado anteriormente por otros autores. La formación de los compuestos XLVII, que han sido aislados por reacción del correspondiente ácido nitrónico XLII con un compuesto 1,3-dicarbonílico,³⁴ queda explicada también a través de este intermedio, mediante una reacción de Sachs (Esquema 12).

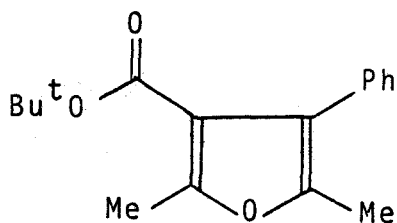


a, $R^1 = \text{Bu}^t$, $R^2 = \text{Ph}$, $R^3 = \text{Et}$, $R^4 = \text{OEt}$

b, $R^1 = R^3 = R^4 = \text{Me}$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2(o,p)$

Esquema 12

Finalmente, por calentamiento del ácido nitrónico XLIIq con urea en etanol se ha obtenido el 3-acilfurano

XXXIXp.³⁴

XXXIXp

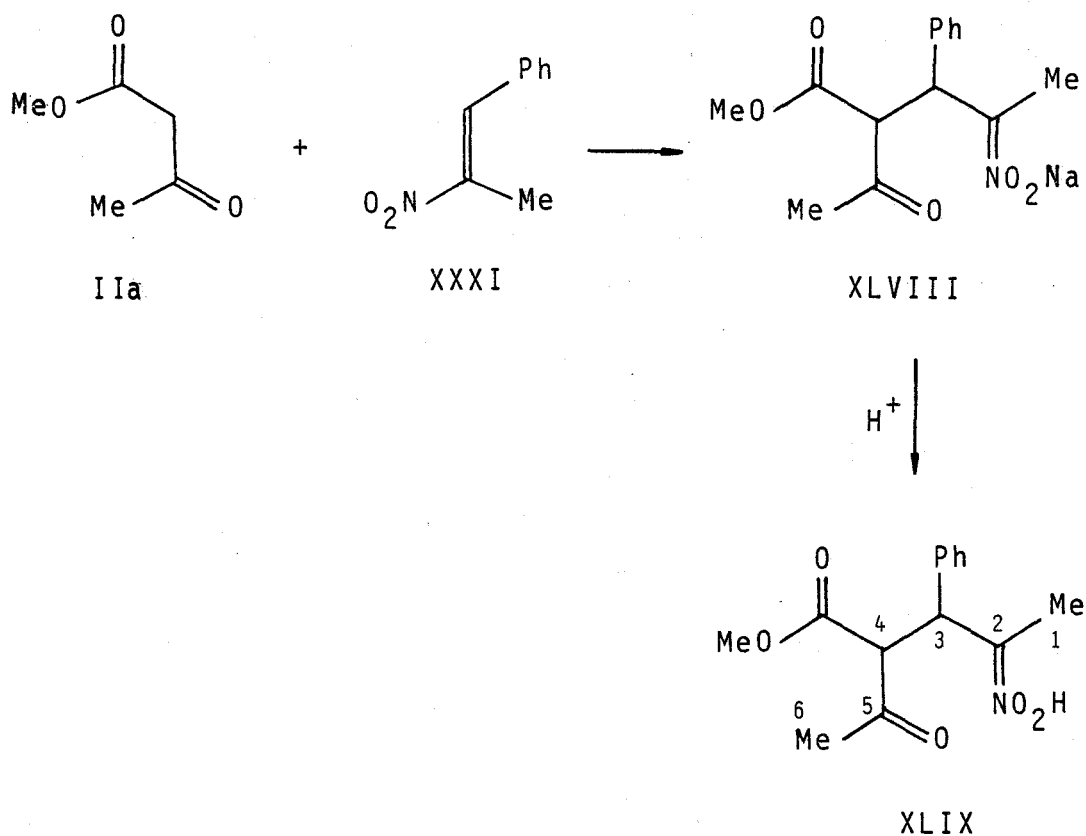
Dados estos antecedentes, y las posibles relaciones de los mecanismos de las reacciones mencionadas con el propuesto anteriormente para explicar la formación de las (2R,3R,2'S,3'S)-bis-(4-acil-3-fenil-2,3-dihidro-5-metil-2-furil)hidroxilaminas XVIII, y las reacciones que se describen en las Secciones siguientes de esta Tesis, hemos procedido a una investigación de la reacción de Michael del acetoacetato de metilo con 1-fenil-2-nitropropeno.

II.2.2. Estudio de la reacción de acetoacetato de metilo con 1-fenil-2-nitropropeno.

II.2.2.1. Obtención del ácido 5-oxo-3-fenil-4-metoxicarbonylhexano-2-nitrónico (XLIX).

Cuando el acetoacetato de metilo (IIa) se trató con una cantidad equivalente de 1-fenil-2-nitropropeno (XXXI) en metanol, en presencia de cantidades catalíticas de MeONa, se formó una mezcla compleja de productos. Se

ensayaron otras condiciones de reacción (disoluciones de MeONa en metanol de mayor concentración, catálisis con Bu^n_4NF en tetrahidrofurano, etc.) con resultados similares. Finalmente, la reacción de adición tuvo lugar, con buen rendimiento, utilizando la sal sódica del acetoacetato de metilo, preparada "in situ" por adición del compuesto 1,3-dicarbonílico a una suspensión etérea que contenía una cantidad equivalente de sodio metálico. A la suspensión de la sal sódica se adicionó, bajo agitación y enfriamiento, una disolución etérea de 1-fenil-2-nitropropeno. La sal sódica XLVIII del aducto de Michael cristalizó del medio, y tratada con HCl al 20% a 0°C dió lugar al ácido nitrónico XLIX con un rendimiento del 67%.



El ácido nitrónico XLIX se aisló como un sólido estable, cuya purificación se llevó a cabo por transformación en su sal potásica (KOH N) y posterior acidulación de la misma (HCl 20\%). Se obtuvo de esta manera un producto cuyo análisis elemental estuvo de acuerdo con la fórmula XLIX. La asignación de la estructura de XLIX se hizo en base a sus propiedades espectroscópicas. En su espectro de I.R. (Tabla 13) no aparecen bandas asignables al grupo ni-

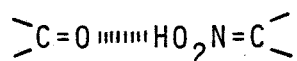
TABLA 13. Absorciones en I.R. del ácido nitrónico XLIX.

| Medio | $\nu(\text{OH})$ | CO_2Me | $\nu(\text{C=N})$ | Ph | |
|-------------------|------------------|------------------------|-------------------|-------|-------|
| KBr | 3070af | 1745F | 1615f | 1495d | 1455m |
| CDCl_3^* | 3120af | 1745F | 1630f | 1490d | 1450m |

(*) Bandas observadas en la disolución recién preparada. El espectro cambia dejando estar la disolución.

tro. A 1745 cm^{-1} presenta una banda muy intensa, a la frecuencia esperada para el grupo CO_2Me . En la zona correspondiente a las vibraciones $\nu(\text{OH})$ aparece una banda intensa, ancha y compleja, con máximo a 3070 cm^{-1} , análoga a la que aparece en los ácidos carboxílicos asociados intermolecularmente, que asignamos a la vibración $\nu(\text{OH})$ de la agrupación de ácido nitrónico $=\text{NO}_2\text{H}$, muy perturbada por la formación de un enlace de hidrógeno fuerte. En la región de los dobles enlaces aparece, además de la banda del gru-

po éster mencionada, una banda intensa, a 1615 cm^{-1} en KBr y 1630 cm^{-1} en la disolución recién preparada en CDCl_3 , que asignamos a una vibración $\nu(\text{C}=\text{O})$, también fuertemente perturbada por la formación de un enlace de hidrógeno, muy probablemente con la agrupación $=\text{NO}_2\text{H}$. Esta banda debe englobar también la banda de tensión $\nu(\text{C}=\text{N})$ de ácido nitrónico que, según la bibliografía,³⁵ aparece a $1620\text{-}1680\text{ cm}^{-1}$. En la red cristalina el ácido nitrónico adopta probablemente una estructura polimérica, en que las diferentes moléculas se asocian a través de enlaces de hidrógeno intermoleculares del tipo:



lo que da estabilidad al compuesto en estado cristalino.

El ácido nitrónico XLIX no es estable en disolución, como lo demuestra el que el espectro I.R. de la disolución en CDCl_3 cambie rápidamente con el tiempo. Su espectro de R.M.N. de ^1H en CDCl_3 ha podido ser registrado en una disolución inmediatamente después de su preparación. En este espectro (Tabla 14) se observa, de acuerdo con la estructura propuesta, una señal ancha a $\delta 4.30$, de intensidad 1 H, que asignamos al protón del grupo $=\text{NO}_2\text{H}$. A $\delta 4.41$ aparece un doble cuartete, asignado al protón H-3, y un doblete a $\delta 3.13$, asignado al protón H-4. Ambos protones se encuentran acoplados, con una constante $J_{3,4}$ 10.6 Hz; el acoplamiento pequeño observado para H-3 es de este protón con los del grupo Me-C= , que aparece como un doblete a $\delta 1.88$, con una constante $^4J_{1,3}$ 1.4 Hz. Las señales corres

TABLA 14. Datos^a de los espectros de R.M.N. de ¹H (80 MHz) del ácido nitrónico XLIX.

| OH | H-1 | H-3 | H-4 | H-6 | Ph | CO ₂ Me |
|-------|-----------------------------------|-----------------------|-------|--------------------|-------|--------------------|
| 4.30a | 1.88d ^b | 4.41dc | 3.13d | 1.83s ^b | 7.30m | 3.65s |
| | ⁴ J _{1,3} 1.4 | J _{3,4} 10.6 | | | | |

^a-Espectro registrado de una disolución recién preparada en CDCl₃. Valores de δ en p.p.m. referidos a TMS. J en Hz. ^b Señal de intensidad 3 H.

pondientes a los grupos metoxicarbonilo, acetilo y fenilo aparecen a los valores de desplazamiento y con las multiplicidades esperadas.

II.2.3. Propiedades del ácido nitrónico XLIX.

Como se ha indicado, el ácido nitrónico XLIX es muy inestable en disolución, originando productos cuya estructura dependió del medio utilizado. A continuación de describen las transformaciones que han sido objeto de estudio.

A. Transformación en dimetilsulfóxido.

Al disolver el ácido nitrónico XLIX en dimetilsulfóxido se produjo una reacción acompañada de una inten-

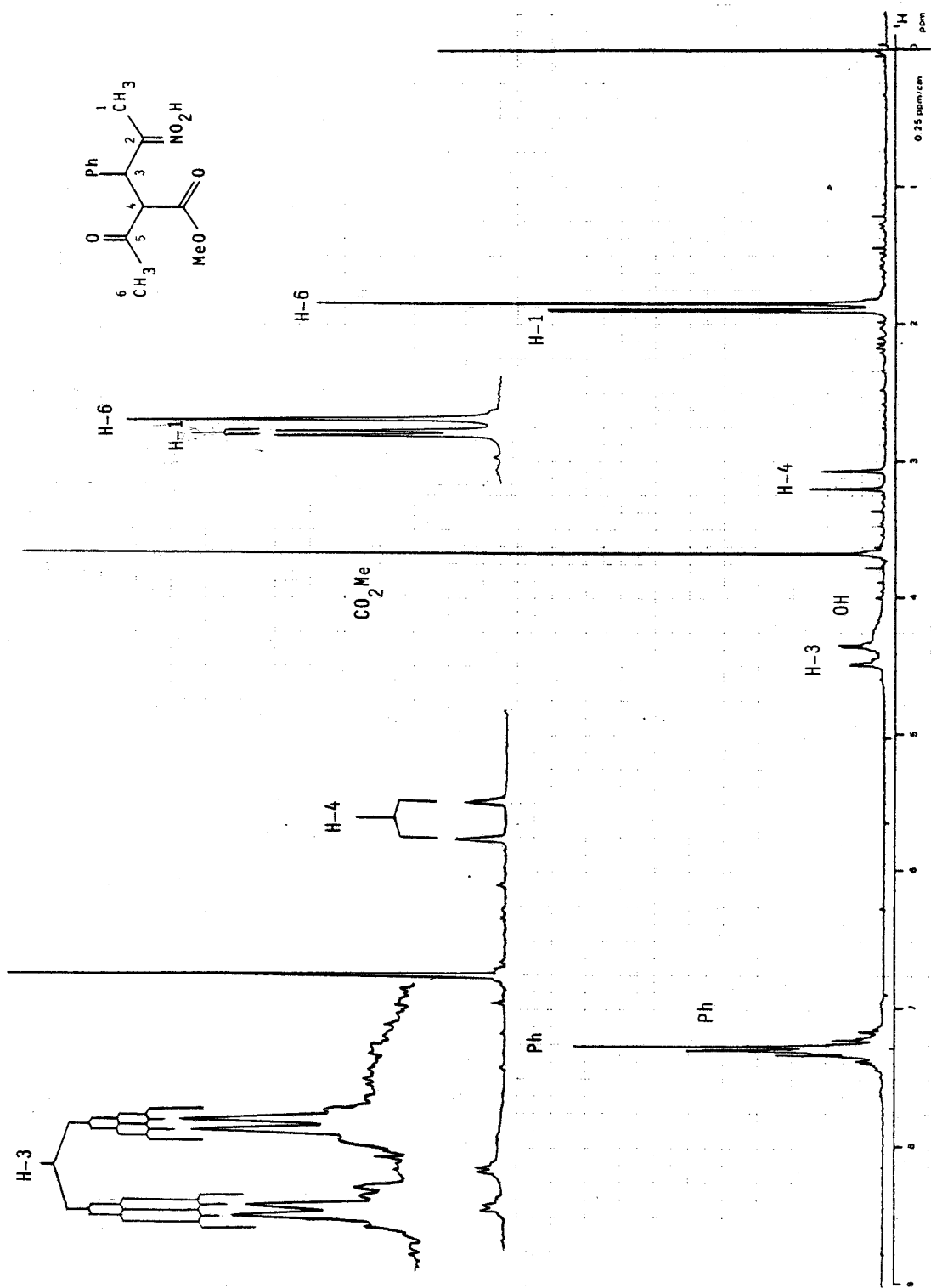
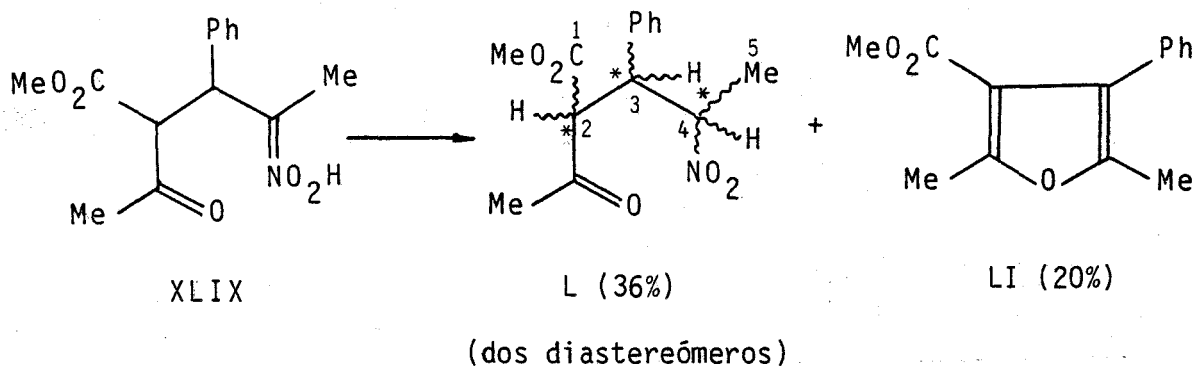


Figura 6. Espectro de R.M.N. de ^1H (80 MHz) del ácido nitrónico XLIX.

sa coloración azul, originando el nitrocompuesto L y el éster furoico LI. El nitrocompuesto L posee tres centros qui



rales no equivalentes, y por tanto pueden existir $2^3=8$ estereoisómeros, que forman tres parejas de enantiómeros. El producto obtenido, de P.f. $83-104^\circ$, fué una mezcla de dos productos de R_f 0.57 y 0.59 en c.c.f., que deben ser dos diastereómeros, cuya existencia se puso de manifiesto en los espectros de R.M.N..

La estructura de L se estableció en base a sus datos espectroscópicos. En el espectro de I.R. en KBr (Tabla 15) aparece la banda $\nu_{as}(\text{NO}_2)$ del grupo nitro a 1545 cm^{-1} ; a 1745 cm^{-1} presenta una banda muy fuerte del gru-

TABLA 15. Absorciones en I.R. (cm^{-1}) en KBr del nitrocompuesto L.

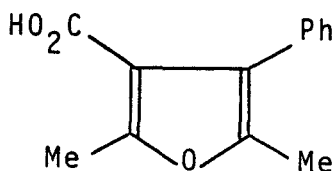
| CO_2Me | C=O cetónico | $\nu_{as}(\text{NO}_2)$ | Ph | |
|------------------------|-----------------------|-------------------------|-------|-------|
| 1740F | 1710m | 1545F | 1600d | 1580d |
| | 1700f | | 1490d | 1450d |

po CO_2Me , y a $1700\text{-}1710\text{ cm}^{-1}$ aparece una banda doble, de menor intensidad, correspondiente al $\text{C}=\text{O}$ cetónico; el desdoblamiento se puede explicar por la existencia de los dos diastereómeros.

En los espectros de R.M.N. de ^1H y ^{13}C (Tabla 16) se distinguen las señales correspondientes a los dos diastereómeros (cada forma diastereómera puede estar a su vez constituida por una pareja de enantiómeros). La proporción relativa, deducida de la integral del espectro de R.M.N. de ^1H , es $\sim 3:1$. En los espectros de ^1H y ^{13}C aparecen señales fácilmente asignables a los grupos CO_2Me , COMe , Ph y H-5 . De las tres agrupaciones metínicas de la molécula la más desapantallada es C^4H , y la que aparece a campo más alto es C^5H , como era previsible.

El ester furoico LI se obtuvo como un sólido cristalino, de P.f. 62° (literatura,³³ P.f. 62°). Sus propiedades espectrales, que han sido ahora estudiadas con detalle y se recogen en la Parte Experimental, están de acuerdo con la estructura de LI.

La saponificación del éster furoico XXV condujo al correspondiente ácido LII, de P.f. $182\text{-}183^\circ$ (literatura,³¹ P.f. 182°). Sus propiedades espectrales han sido



LII

TABLA 16. Datos^a de los espectros de R.M.N. del nitrocompuesto L.

Datos del espectro de R.M.N. de ¹H (a 200 MHz).

| Disolvente | Diastereómero (%) | CO ₂ Me | H-2 | H-3 | H-4 | H-5 ^b | CO ₂ Me | Ph |
|------------------------------------|-------------------|--------------------|-------|--------|--------|------------------|--------------------|-------|
| CDCl ₃ | A (76) | 3.44s | 4.55d | 3.82dd | 4.94dc | 1.34d | 2.46s | 7.15m |
| | B (23) | 3.83s | 4.52d | 3.80dd | 5.14dc | 1.37d | 2.02s | 7.15m |
| (CD ₃) ₂ SO | A (76) | 3.36s | 4.57d | 3.89dd | 5.02dc | 1.33d | 2.01s | 7.23m |
| | B (23) | 3.76s | 4.60d | 3.88dd | 5.10dc | 1.32d | 2.35s | 7.23m |

Datos del espectro de R.M.N. de ¹³C (50.2 MHz).

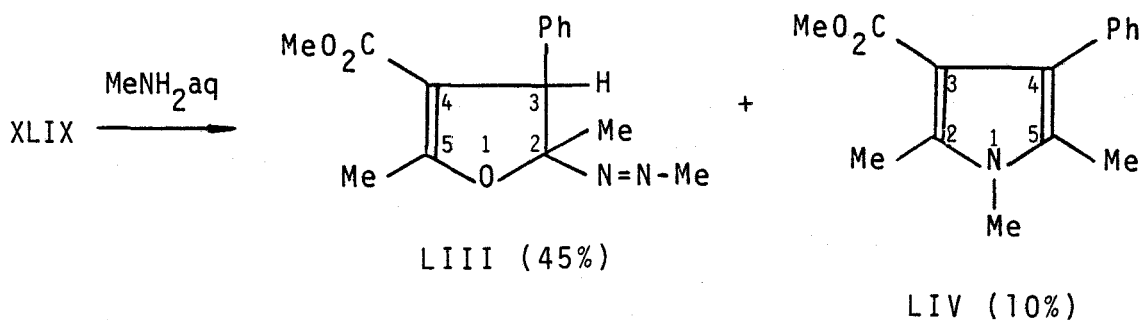
| Disolvente | Diastereómero (%) | CO ₂ Me | C-2 | C-3 | C-4 | C-5 | CO ₂ Me | Ph |
|------------------------------------|-------------------|--------------------|-------|-------|-------|-------|--------------------|---------------|
| CDCl ₃ | A (76) | 52.7c | 61.7d | 47.8d | 81.9d | 16.6c | 30.5c | 128.4d 128.6d |
| | B (23) | 53.0c | 60.7d | 48.5d | 82.6d | 16.7c | 31.2c | 128.6d 128.8d |
| (CD ₃) ₂ SO | A (76) | 52.8c | 59.8d | 47.6d | 83.6d | 13.7c | 30.1c | 127.8d 128.3d |
| | B (23) | 52.3c | 60.9d | 47.2d | 83.7d | 14.3c | 29.5c | 127.8d 128.2d |

^a Valores de δ en p.p.m. referidos al TMS, J en Hz. ^b Señal de intensidad 3H

igualmente estudiadas (ver Parte Experimental), y son acordes con la estructura de LII.

B. Tratamiento con metilamina en disolución acuosa.

El tratamiento del ácido nitrónico XLIX con una disolución acuosa de MeNH_2 , en proporción 1:4, y posterior cromatografía en columna de la mezcla resultante, condujo a la formación del azoderivado LIII (producto mayoritario, 45%) y el N-metilpirrol LIV (10%).



Cuando la reacción se llevó a cabo con una proporción 1:40 se aisló como producto mayoritario el N-metilpirrol LIV, con un rendimiento del 65%.

El compuesto LIV se aisló como un sólido cristalino, de P.f. 95-96°. La asignación de su estructura se hizo en base a sus datos espectroscópicos. En su espectro de U.V. aparece un máximo a una longitud de onda de 260 nm, que coincide con los esperados¹⁹ para compuestos de este tipo, y con los observados para los pirroles XX descritos en la Sección II.1.2.4..

Su espectro de I.R. (Tabla 17) presenta una banda intensa $\nu(\text{C}=\text{O})$ de éster a 1690 cm^{-1} , desplazada, como

TABLA 17. Absorciones en I.R. (cm^{-1}) en KBr del pirrol LIV.

| $\nu(\text{C}=\text{O})$ | Anillo pirrol | Ph | |
|--------------------------|---------------|-------|-------|
| 1690F | 1560m | 1600d | 1578d |
| | 1530F | 1490d | 1440m |

es previsible,²⁰ hacia frecuencias más bajas por la conjugación con el anillo pirrólico.

En los espectros de R.M.N. de ^1H y ^{13}C (Tabla 18) aparecen las señales de los grupos presentes en la molécula a los valores de δ y con las multiplicidades esperadas. El grupo metilo en posición 1 origina en el espectro de ^1H un singulete a δ 3.45, y en ^{13}C un cuartete a δ 30.3.

Se ha llevado a cabo una síntesis inequívoca del pirrol LIV usando un procedimiento establecido anteriormen

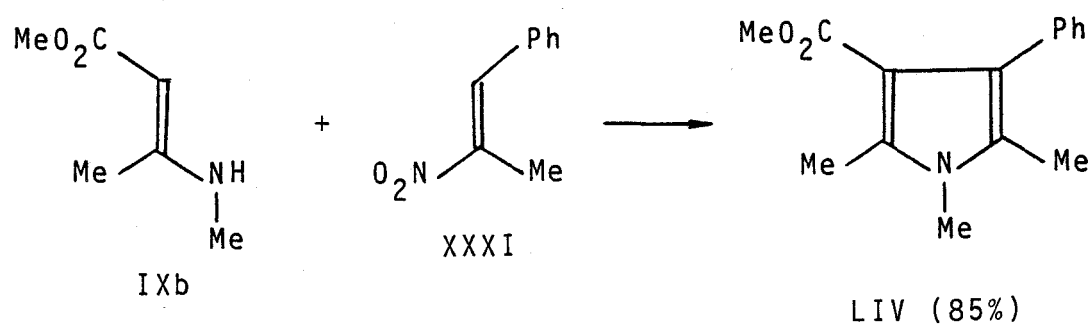


TABLA 18. Datos^a de los espectros de R.M.N. del pirrol LIV.

Datos del espectro de R.M.N. de ^1H (200 MHz).

| 1-Me | 2-Me | CO ₂ Me | Ph | 5-Me |
|-------|-------|--------------------|-------|-------|
| 3.45s | 2.54s | 3.56s | 7.26m | 2.10s |

Datos del espectro de R.M.N. de ^{13}C (50.2 MHz).

| C-2 | C-3 | C-4 | C-5 | 1-Me | 2-Me | CO ₂ Me | Ph | 5-Me |
|--------|--------|--------|--------|-------|-------|--------------------|--------|--------|
| 134.8s | 109.5s | 121.9s | 125.9s | 30.3c | 11.5c | 50.0c | 125.6d | 127.2d |
| | | | | | | 166.1s | 130.2d | 136.4s |
| | | | | | | | | 10.3c |

^a En CDCl₃. Valores δ en p.p.m. referidos al TMS. J en Hz.

te,³⁶ por reacción del 3-metilaminocrotonato de metilo (IXb) con 1-fenil-2-nitropropeno. El producto LIV así obtenido fué idéntico al procedente del ácido nitrónico XLIX.

El azoderivado LIII fué un sólido cristalino, de P.f. 64-65°. El análisis elemental estuvo de acuerdo con una estequiometría $C_{15}H_{18}N_2O_3$. En el espectro de masas (Tabla 19) no aparece el ión molecular, pero existen picos a

TABLA 19. Datos^a de los espectros de masas del azocompuesto LIII.

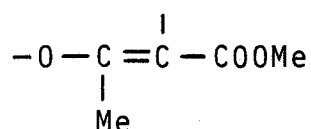
Valores de m/e de los fragmentos observados.

| | | |
|----------|----------|----------|
| 231 (58) | 157 (13) | 102 (6) |
| 215 (2) | 154 (5) | 91 (6) |
| 203 (4) | 143 (14) | 77 (13) |
| 199 (20) | 139 (6) | 59 (13) |
| 188 (2) | 129 (27) | 51 (13) |
| 181 (6) | 123 (4) | 43 (100) |
| 172 (19) | 115 (9) | 39 (6) |
| 171 (22) | 105 (8) | |

^a Entre paréntesis intensidades relativas al pico base (m/e 43)

valores de m/e 231 ($M^+ - N=N-Me$), 199 ($M^+ - N=N-Me - CO_2Me$), 154 ($M^+ - N=N-Me - Ph$) y el pico base 43 (Ac^+).

Su espectro U.V. presenta un máximo intenso con $\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$ 248 nm ($\log \epsilon$ 3.98), muy similar al observado en los compuestos XVIIIa,b y XIXa,b ($\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$ 252 nm, $\log \epsilon$ 4.3), y bastante próximo al del acetoacetato de metilo ($\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$ 246 nm, $\log \epsilon$ 3.3). La absorción de este último compuesto es más débil debido a la pequeña proporción de forma enólica. Estos datos sugieren que el compuesto LIII contiene el grupo cromóforo:



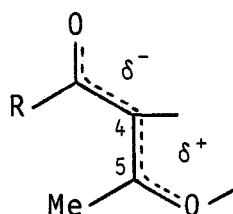
El espectro I.R. (Tabla 20) apoya esta conclusión. En la zona de los dobles enlaces presenta, como los compuestos XVIIIa,b y XIXa,b, los máximos a $\sim 1700 \text{ cm}^{-1}$ y $\sim 1650 \text{ cm}^{-1}$, característicos¹⁵ de un éster α,β -insaturado con un grupo alcoxi en posición β .

TABLA 20. Absorciones^a en I.R. (cm^{-1}) del azocompuesto LIII.

| Medio | $\nu(\text{C}=\text{O})$ | $\nu(\text{C}=\text{C})$ | $\nu(\text{N}=\text{N})$ | Ph | |
|-----------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------|--------|
| KBr | 1705F | 1645F | 1555D | 1600m | 1583d |
| | | | | 1497m | 1455f |
| | (1704D) | (1650F) | (1560D) | (1600f | 1585m) |
| | | | | (1495f | 1452f) |
| CDCl_3 | 1695F | 1645F | 1550D | 1490d | 1450m |

^a Entre paréntesis absorciones en Raman.

En los espectros de ^1H y ^{13}C (Tabla 21) aparecen las señales correspondientes a los grupos CO_2Me y Me unidos a carbonos olefínicos. En el espectro de ^{13}C aparece un singulete a δ 168.1, que se asigna al C-5, y otro a δ 109.5, asignado al C-4. La gran diferencia de desplazamientos químicos observado entre los dos átomos de carbono del doble enlace se considera debida, como se indicó para los compuestos XVIII y XIX, al sistema de carga deslocalizada:



Los datos espectroscópicos (I.R. y R.M.N.) revelan la presencia de un grupo fenilo monosustituido.

En el espectro de ^1H aparece un cuartete a δ 4.11 con un espaciado de 1.3 Hz, asignado al H-3 acoplado homolíticamente con los protones del grupo metilo en posición 5. La localización del grupo fenilo en C-3 se hace en base a los desplazamientos químicos de este carbono y al encontrado para H-3 (δ 4.11) (El valor calculado por la regla de Shoolery¹⁷ para H-3 con esta suposición es δ 4.1). El singulete que aparece en ^{13}C a δ 106.1 se asigna al C-2. El alto valor de este desplazamiento químico sugiere la existencia de la agrupación $-\text{O}-\text{CHN}-$, y de ello se deduce la estructura de 2,3-dihidrofurano con un sustituyente nitroge-

TABLA 21. Datos^a de los espectros de R.M.N. del azocompuesto LIII.

Datos del espectro de R.M.N. de ¹H (80 MHz).

| H-3 | 2-Me | Ph | CO ₂ Me | 5-Me | Me-N= |
|-------|-------|-------|--------------------|-------|-------|
| 4.11c | 1.00s | 7.27m | 3.51s | 2.47d | 3.85s |

J_{3,5-Me} 1.3

Datos del espectro de R.M.N. de ¹³C (25.2 MHz).

| C-2 | C-3 | C-4 | C-5 | 2-Me | Ph | CO ₂ Me | 5-Me | Me-N= |
|--------|-------|--------|--------|-------|--------|--------------------|--------|-------|
| 106.1s | 54.5d | 109.5s | 168.1s | 19.9c | 127.3d | 128.5d | 14.1c | 56.7c |
| | | | | | 138.7s | | 165.5s | |

^a En CDCl₃. Valores de δ p.p.m. referidos al IMS. J en Hz.

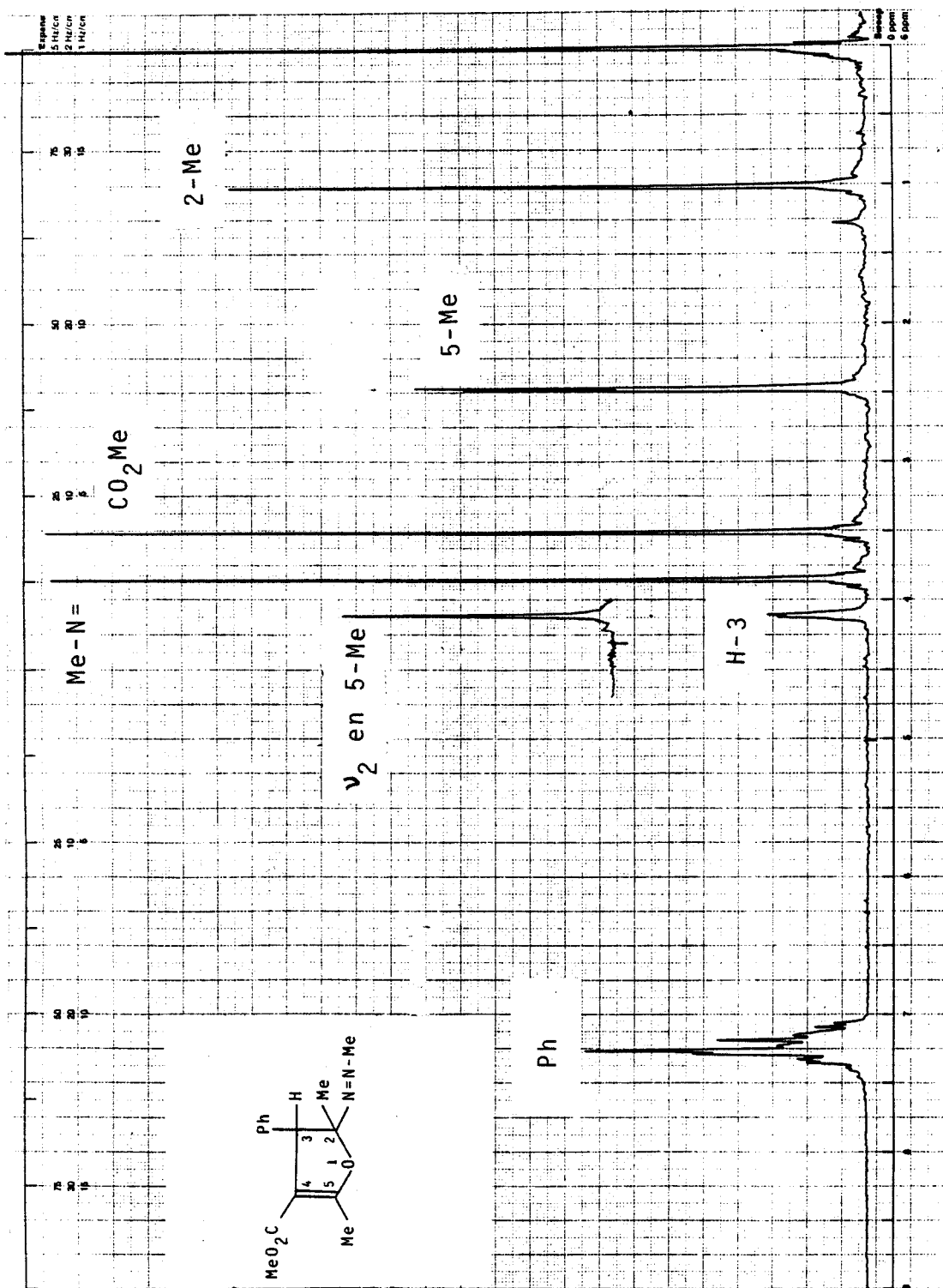


Figura 7. Espectro de R.M.N. de ¹H (80 MHz) del azocompuesto LIII.

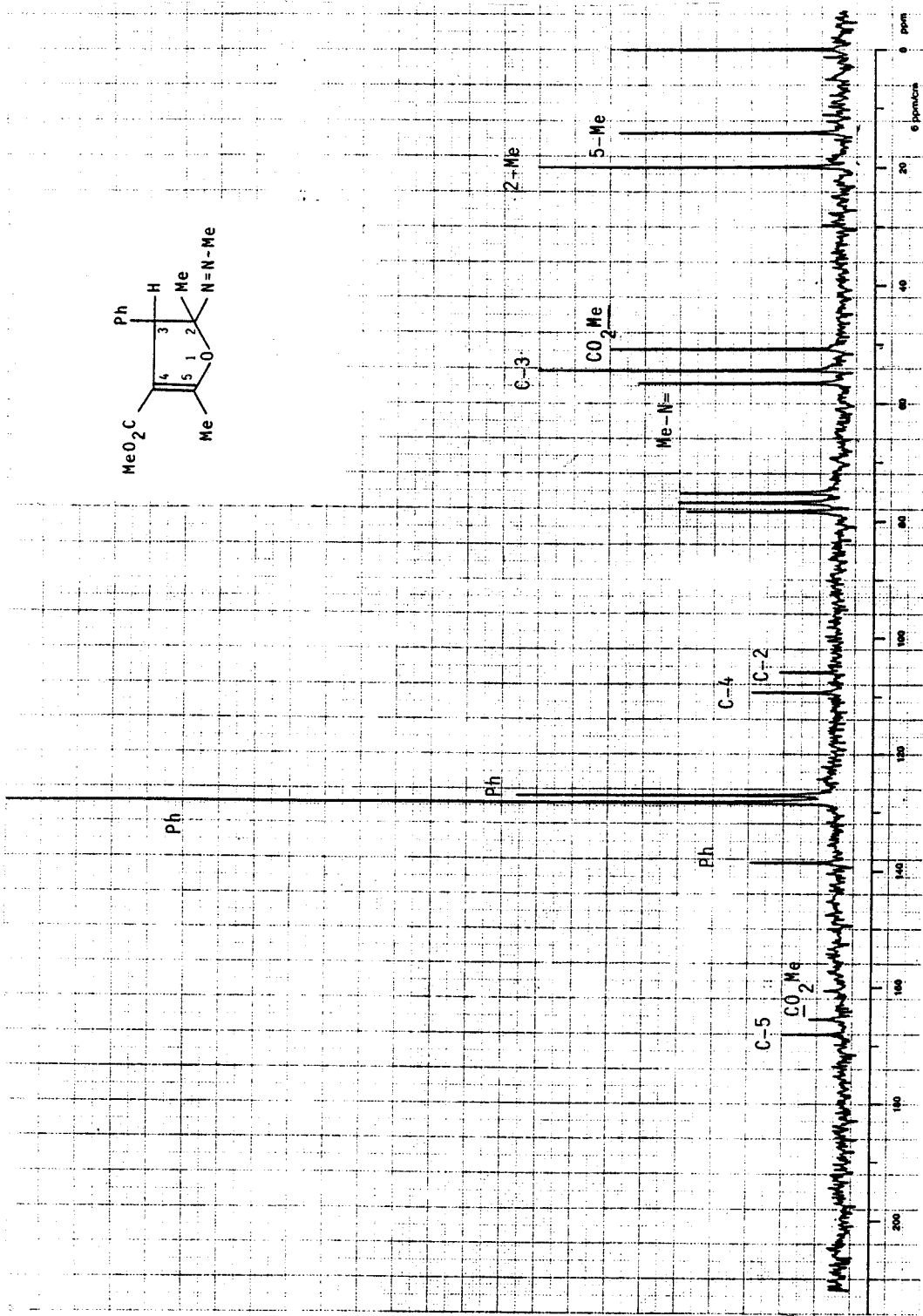
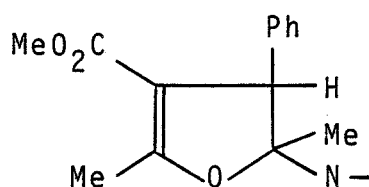


Figura 8. Espectro de R.M.N. de ^{13}C (25.2 MHz) del azocompuesto LIII

nado en posición 2. El grupo metilo que origina en ^1H un singulete a δ 1.00 y en ^{13}C un cuartete a δ 19.9 se asigna al metilo en posición 2, unido a carbono alifático. Con estos datos se llega a la estructura parcial A:



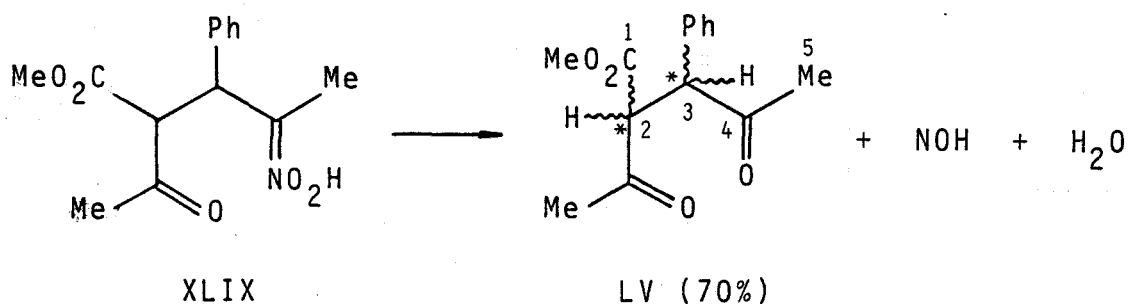
(A)

Las únicas señales que quedan por considerar son el singulete para 3 H que aparece a δ 3.85, y que en ^{13}C se corresponde con el cuartete a δ 56.7, que se asigna a la agrupación NMe que queda de la molécula. Uniendo este fragmento y el fragmento A se llega a la fórmula del azo-compuesto LIII.

La banda correspondiente al grupo azo sólo se detecta débilmente en I.R. y en Raman, como ocurre en otros azoderivados asimétricamente sustituidos.³⁷ De acuerdo con la bibliografía, el espectro Raman del azometano tiene una banda $\nu(\text{N}=\text{N})$ a 1576 cm^{-1} , y en otros compuestos azo no armáticos puede esperarse en la región $1555\text{-}1580\text{ cm}^{-1}$.³⁷ En el espectro I.R. de LIII se observa una banda muy débil en la región esperada ($\sim 1555\text{ cm}^{-1}$), que se corresponde con una banda Raman, también muy débil, en la misma región (1560 cm^{-1}), parcialmente solapada por las bandas aromáticas muy intensas.

C. Transformación en cloroformo.

Cuando el ácido nitrónico XLIX se disolvió en HCCl_3 la c.c.f. indicó la formación de las dicetonas LV, que se aislaron con un rendimiento del 70% por evaporación del disolvente.



El compuesto LV contiene dos centros quirales no equivalentes, y son posibles $2^2=4$ estereoisómeros, que forman dos parejas de enantiómeros. El producto obtenido, de P.f. $96-120^\circ$, fué, en efecto, una mezcla de dos sustancias de R_f 0.57 y 0.59 en c.c.f..

La estructura de LV se estableció en base a los datos espectroscópicos. El espectro de I.R. (Tabla 22) muestra una banda muy intensa a 1743 cm^{-1} en KBr. A 1703 cm^{-1} aparece una segunda banda, también muy intensa, que se asigna a los carbonilos cetónicos. La relación de intensidades entre las bandas $\nu(\text{C}=\text{O})$ cetónica y de éster en este compuesto es mucho mayor que en el nitroderivado L, lo que se puede atribuir a la presencia de un segundo carbonilo cetónico. Estos resultados son concordantes con los de Raman, en donde la banda a $\sim 1710\text{ cm}^{-1}$ es ancha y compleja,

TABLA 22. Absorciones en I.R. (cm^{-1}) de las dicetonas LV.

| Medio | CO_2Me | C=O cetónico | $\delta(\text{CH}_3)$ | Ph | |
|-----------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|-------|-------|
| KBr | 1743F | 1703F | 1357f | 1600D | 1585D |
| | | | | 1495d | 1455d |
| CCl_4 | 1752f | 1720F | 1355m | 1600D | |
| | | | | 1490d | 1450d |
| CDCl_3 | 1745f | 1720F | 1358m | 1600D | |
| | | | | 1490d | 1455d |

contrastando con la banda de éster, estrecha y aguda. En los espectros en disolución en CCl_4 y CDCl_3 (Tabla 22) los resultados son comparables a los obtenidos en fase sólida.

En los espectros de R.M.N. de ^1H y ^{13}C (Tabla 23) se distinguen las señales correspondientes a cada una de las dos formas diastereómeras. La proporción relativa de ambas, deducida de la integral del espectro de ^1H , fué $\sim 2:1$. Estos espectros son acordes con la estructura propuesta.

D. Transformación en disolución etérea conteniendo trifluoruro de boro-etearato.

El tratamiento del ácido nitrónico XLIX con $\text{F}_3\text{B:OEt}_2$ en disolución etérea originó la formación de las dicetonas LV como producto mayoritario, y un segundo com-

TABLA 23. Datos^a de los espectros de R.M.N. de las dicetonas LV.

Datos del espectro de R.M.N. de ¹H (a 200 MHz).

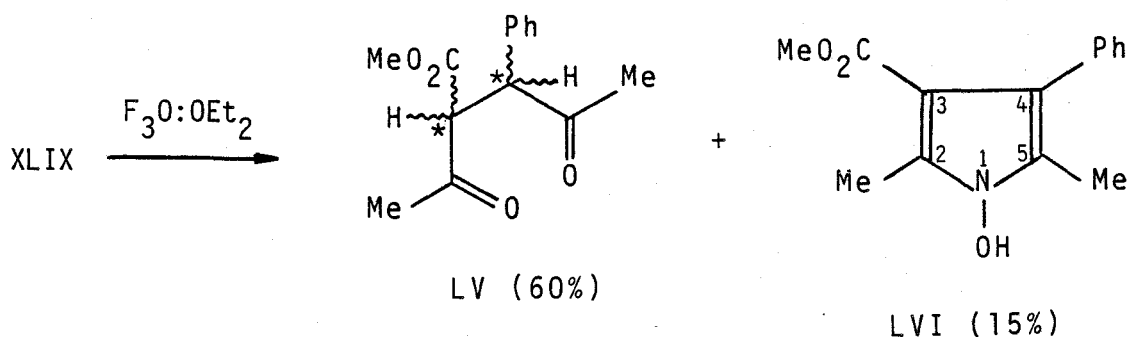
| Diastereómero | (%) | CO ₂ Me | H-2 | H-3 | H-5 | COMe | Ph |
|---------------|-----|--------------------|-----------------------|-------|-------|-------|-------|
| A | 66 | 3.48s | 4.53d | 4.40d | 2.10s | 2.34s | 7.27m |
| | | | J _{3,4} 11.4 | | | | |
| B | 34 | 3.73s | 4.47d | 4.46d | 1.91s | 2.13s | 7.27m |
| | | | J _{3,4} 6 | | | | |

Datos del espectro de R.M.N. de ¹³C (a 50.2 MHz).

| Diastereómero | (%) | CO ₂ Me | C-2 | C-3 | C-4 | C-5 | COMe | Ph |
|---------------|-----|--------------------|-------|-------|--------|-------|--------|---------------|
| A | 66 | 52.4c | 62.5 | 58.0d | 206.0s | 28.8c | 29.7c | 128.1d 128.8d |
| | | 167.7s | | | | | 201.2s | 129.1d 134.6s |
| B | 34 | 52.7c | 61.0d | 57.7d | 206.0s | 28.8c | 29.8c | 128.3d 128.8d |
| | | 168.6s | | | | | 201.2s | 129.3d 134.1s |

^a En CDCl₃. Valores de δ en p.p.m. referidos al TMS. J en Hz. ^b Señal de intensidad 3H.

puesto al que asignamos la estructura de N-hidroxipirrol LVI.



Los compuestos LV y LVI se obtuvieron, tras una cromatografía en columna, con rendimientos del 60 y 15% respectivamente. El compuesto LV se identificó con las dicetonas descritas en el apartado anterior.

El N-hidroxipirrol LVI se aisló como un sólido cristalino, de P.f. 157°, que dió reacción de Ehrlich positiva en caliente. Su fórmula molecular se dedujo de su análisis elemental y de su espectro de masas (Tabla 24), que dió el ión molecular a m/e 245. En este espectro aparecen además picos a 229 ($M^+ - O$), 213 ($M^+ - \text{OMe}$), 186 ($M^+ - \text{CO}_2\text{Me}$) y 168 ($M^+ - \text{Ph}$). La estructura se dedujo de sus restantes datos espectroscópicos.

En U.V. presenta máximos a 220 y 250 nm, en la misma región que los pirroles XX y LIV, anteriormente descritos.

En el espectro de I.R. (Tabla 25) presenta a 1655 cm^{-1} una absorción intensa, que se asigna al grupo carbonilo de éster conjugado con el anillo pirrólico. El grupo CO_2Me origina en el espectro de R.M.N. de ^1H (Tabla

TABLA 24. Datos^a de los espectros de masas del N-hidroxi-
pirrol LVI.

Valores de m/e de los fragmentos observados.

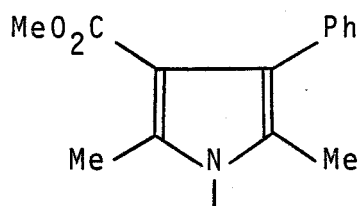
| | | |
|-----------|----------|---------|
| 246 (9) | 163 (4) | 102 (6) |
| 245 (74) | 154 (4) | 77 (9) |
| 229 (15) | 144 (3) | 75 (3) |
| 214 (15) | 141 (4) | 63 (4) |
| 212 (3) | 131 (5) | 59 (2) |
| 196 (100) | 127 (18) | 51 (6) |
| 186 (2) | 122 (3) | 43 (11) |
| 184 (2) | 115 (8) | 40 (14) |
| 168 (10) | | |

^a Entre paréntesis intensidades relativas al pico base.

TABLA 25. Absorciones en I.R. (cm^{-1}) en KBr del N-hidroxi-
pirrol LVI.

| $\nu(\text{OH})$ | $\nu(\text{C}=\text{O})$ | Anillo pirrol | Ph | |
|------------------|--------------------------|---------------|-------|-------|
| 3160f | 1655F | 1525f | 1605f | 1570d |
| | | | 1505m | 1450f |

26) el singulete a δ 3.48, y en ^{13}C (Tabla 26) el singulete a δ 164.9 y el cuartete a δ 49.8. Los dos grupos metilo en posiciones 2 y 5 aparecen como dos singuletes a δ 2.43 y 2.04, respectivamente, en el espectro de ^1H , y como dos cuartetos a δ 10.25 y 8.85 en el espectro de ^{13}C . A 1525 cm^{-1} aparece en I.R. una banda correspondiente al anillo de pirrol. Los carbonos de este anillo aparecen en el espectro de ^{13}C como cuatro singuletes entre δ 104.0 y 130.5. De ellos, el más desapantallado debe ser C-2, y consecuentemente el más apantallado C-3. En el espectro de I.R. aparecen las bandas del anillo de fenilo, que origina en los espectros de R.M.N. de ^1H y ^{13}C señales a los valores de δ y con las multiplicidades esperadas. Con estos datos se llega a la estructura parcial B:



(B)

El compuesto LVI presenta una banda intensa $\nu(\text{OH})$ en I.R. a 3150 cm^{-1} , y una señal para ^1H a δ 11.04. Estas señales desaparecen al deuterar, y se asignan al grupo OH que queda por considerar en la molécula, y que probablemente se encuentra ligado intermolecularmente. Uniendo este fragmento y el fragmento B se llega a la fórmula del N-hidroxipirrol LVI.

TABLA 26. Datos^a de los espectros de R.M.N. del N-hidroxi-pirrol LVI.

Datos del espectro de R.M.N. de ¹H (80 MHz).

| 1-OH | 2-Me | CO ₂ Me | Ph | 5-Me |
|--------|-------|--------------------|-------|-------|
| 11.04s | 2.43s | 3.48s | 7.23m | 2.04s |

Datos del espectro de R.M.N. de ¹³C (25.2 MHz).

| C-2 | C-3 | C-4 | C-5 | 2-Me | CO ₂ Me | Ph | 5-Me |
|--------|--------|--------|--------|--------|--------------------|--------|--------|
| 130.5s | 104.0s | 117.3s | 122.9s | 10.25c | 49.8c | 125.6d | 127.2d |
| | | | | | 164.9s | 130.2d | 135.8s |
| | | | | | | | 8.85c |

^a En (CD₃)₂SO. Valores de δ en p.p.m. referidos al TMS. J en Hz.

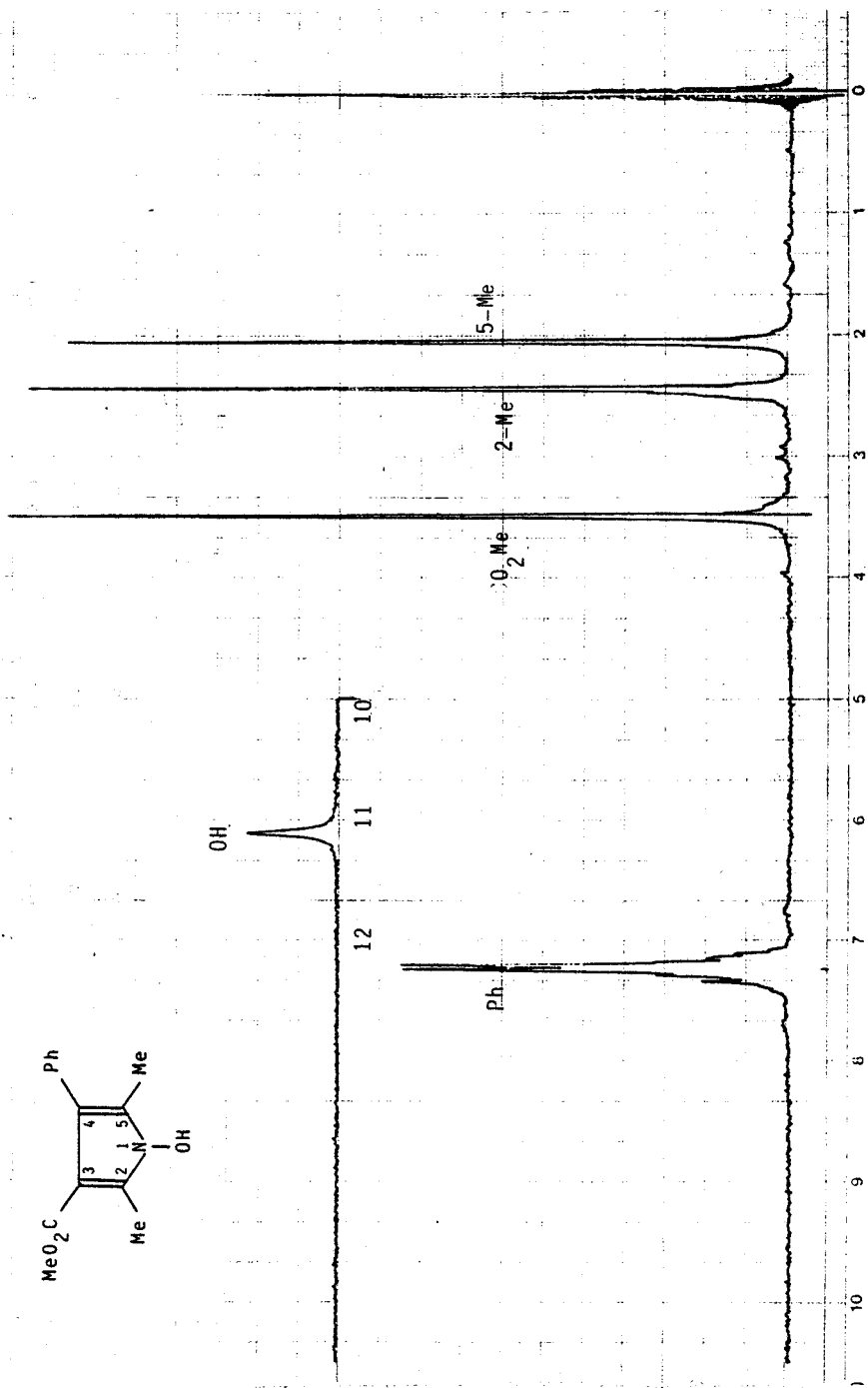


Figura 9. Espectro de R.M.N. de ^1H (80 MHz) del N-hidroxi-pirrol LVI.

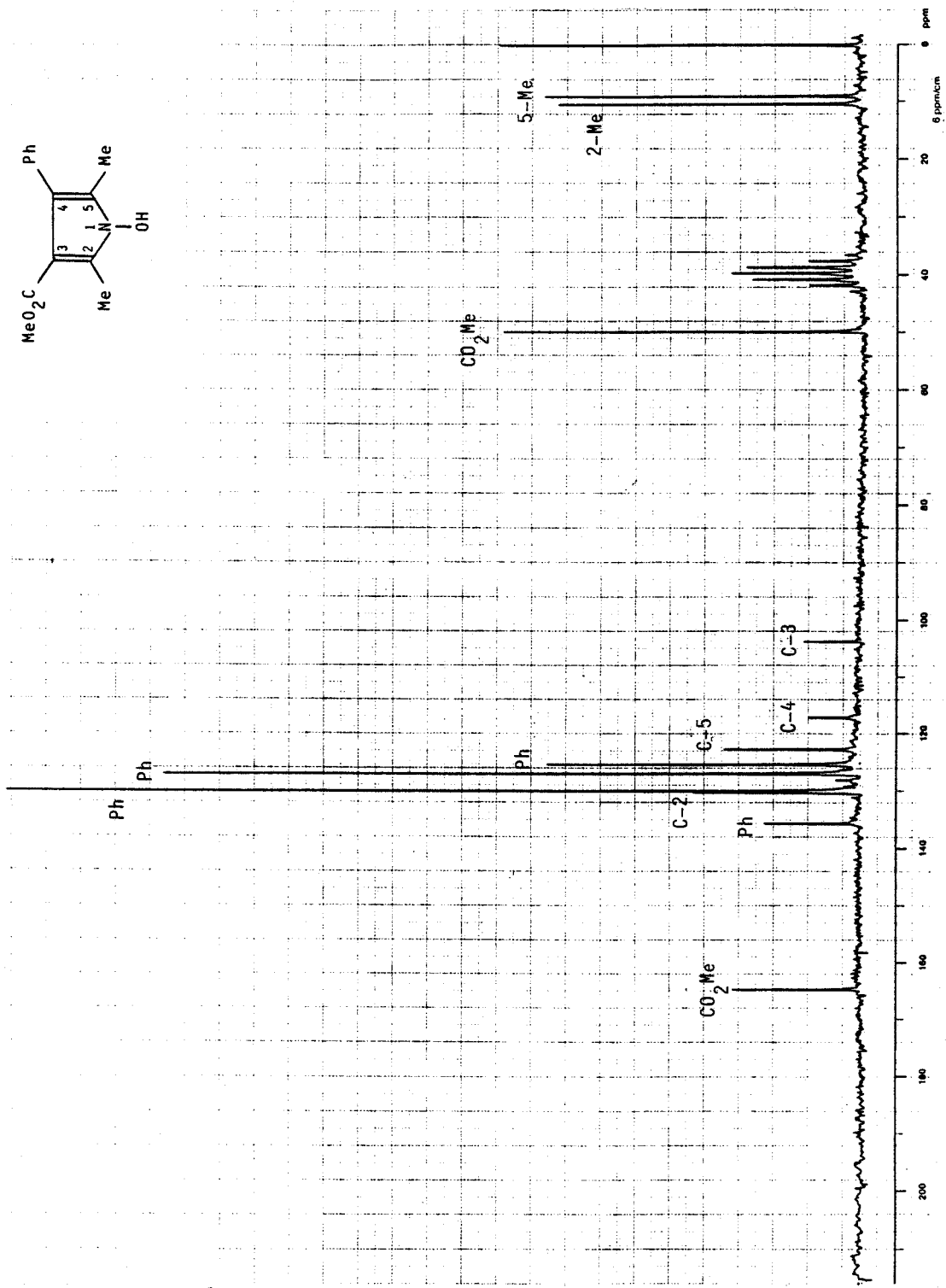
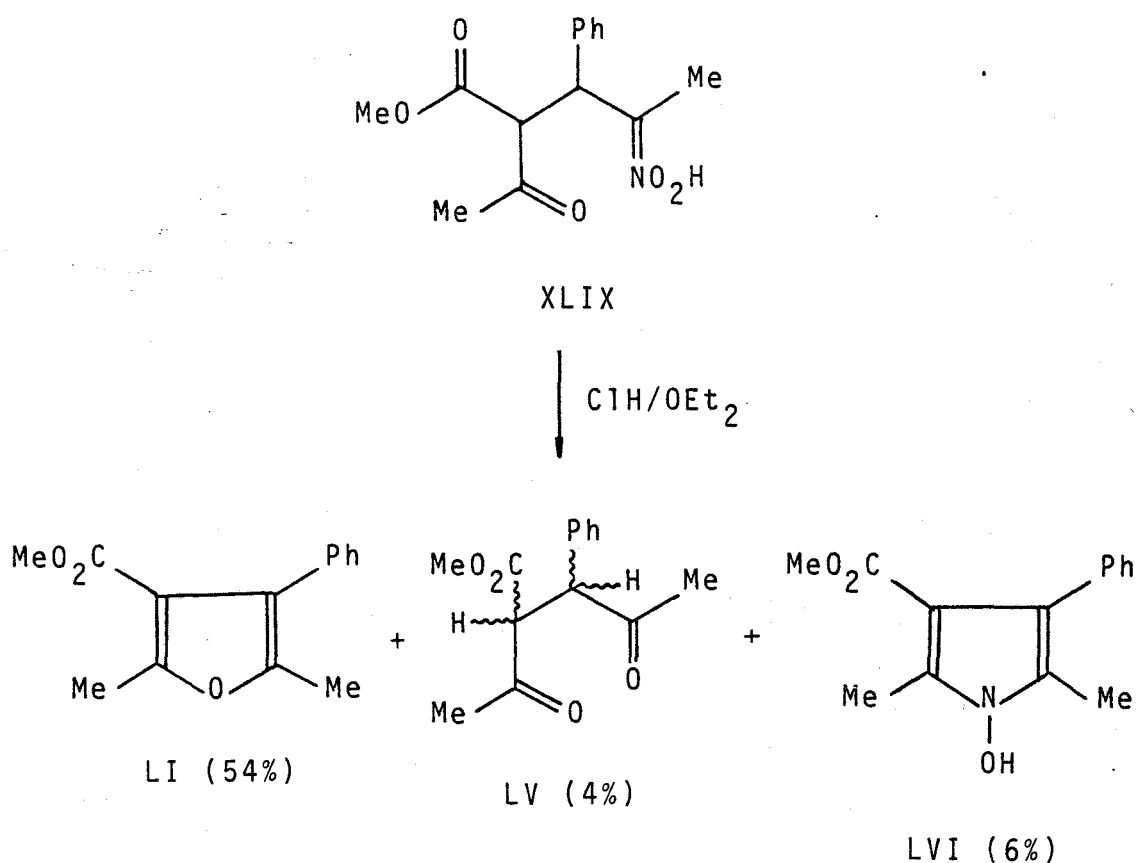


Figura 10. Espectro de R.M.N. de ^{13}C (25.2 MHz) del N-hidroxipirrol LVI

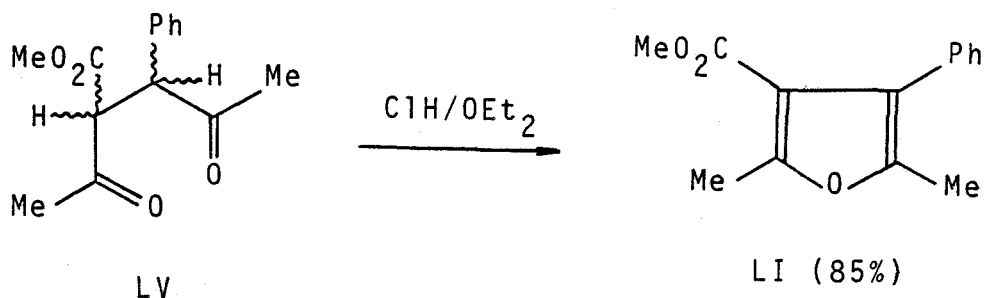
E. Tratamiento con cloruro de hidrógeno en éter.

El tratamiento del ácido nitrónico XLIX con una disolución de éter anhidro saturado de HCl, y la posterior cromatografía en columna de la mezcla de productos resultante, originó el éster furoico LI (producto mayoritario, 54%), las dicetonas LV (4%) y el N-hidroxipirrol LVI (6%), idénticos a los descritos en apartados anteriores.



Por otra parte, el tratamiento de las dicetonas LV con éter anhidro saturado de HCl condujo a la formación del éster furoico LI, que se aisló con un rendimiento del 85%. Este rendimiento es el mayor de los obtenidos en el aislamiento de este compuesto en las experiencias realiza-

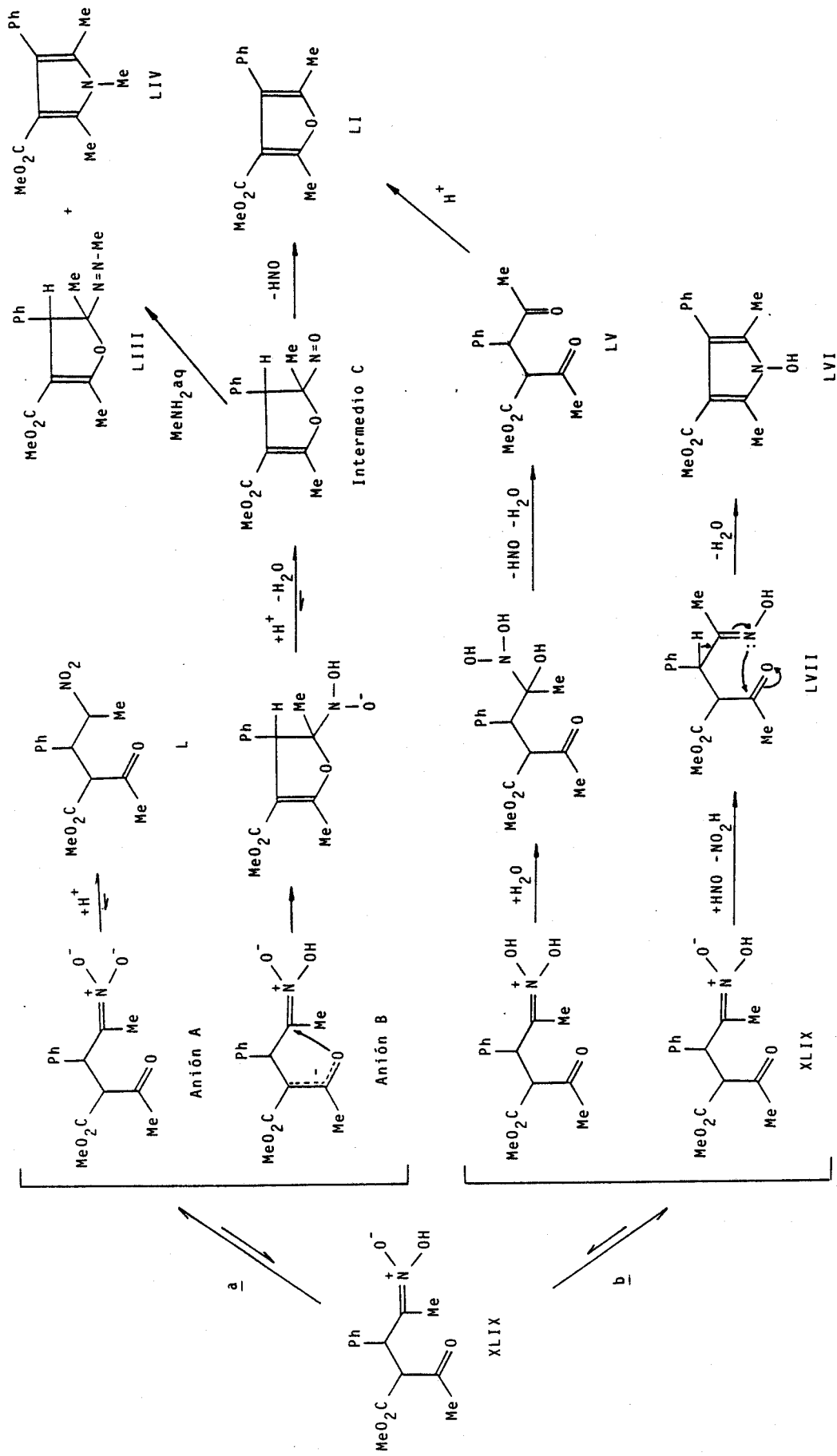
das.



II.2.4. Discusión de los resultados.

Todas las transformaciones estudiadas del ácido nitrónico XLIX se pueden dividir en dos grupos: las que ocurren en medio básico (MeNH_2 , DMSO) y las que ocurren en presencia de un ácido, bien sea añadido (HCl/OEt_2 , $\text{F}_3\text{B:OEt}_2$) ó no (HCl presumiblemente presente en el HCCl_3 , ó el propio ácido nitrónico), como se indica en el Esquema 13.

En las reacciones que ocurren en medio básico el primer paso consiste, probablemente, en la abstracción de un protón. En la molécula de XLIX existen dos centros ácidos que se pueden tomar en consideración: el grupo $=\text{NO}_2\text{H}$ y el metino (posición 2) de la agrupación 1,3-dicarbonílica. Cuando la reacción se lleva a cabo en DMSO, se produce la ruptura de los enlaces de hidrógeno intermoleculares del ácido nitrónico XLIX, y se forman nuevos puentes de hidrógeno entre el átomo de oxígeno del disolvente y el gru-



a: DMSO, MeNH₂aq

b: HClI₃, HCl/OEt₂, F₃B·OEt₂

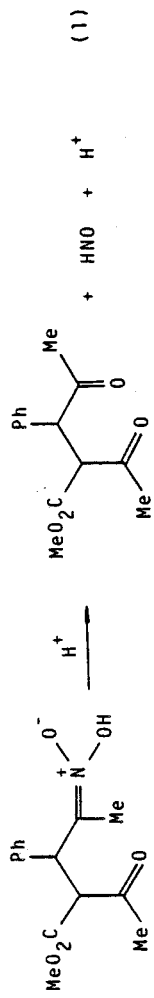
po =NO₂H. Esto posibilita la abstracción de un protón. Si este protón procede del grupo =NO₂H se produce el anión A, que no se estabiliza, en relación al ácido nitrónico, por su incapacidad de formar puentes de hidrógeno con el disolvente. Esto haría que la acidez de este grupo fuese menor en DMSO en relación a la que tendría en agua. La abstracción de un protón del otro centro ácido de la molécula originaría el anión enolato B, que se estabilizaría mediante interacciones dipolares con el DMSO; por consiguiente, su acidez sería mayor que la que tendría en agua. En consecuencia, ambos centros ácidos deben tener pK_a más próximos en DMSO que en agua, y la reacción de ionización transcurre a través de ambos. La C-protonación del ión nitronato A lleva al nitrocompuesto; el resultado es la prototropía habitual ácido nitrónico → nitrocompuesto. Por otra parte, el ataque del oxígeno enólico sobre el C-α al grupo ácido nitrónico origina el dihidrofurilnitroso intermedio C, similar al intermedio XXI, propuesto para explicar la formación de los compuestos XVIII (Sección II.1.2.6.), y a los propuestos por otros autores ya comentados (Sección II.2.1.). La pérdida de los elementos del ácido hiponitroso en C origina el éster furoico LI.

La reacción con MeNH₂ transcurre a través del anión B, para dar el nitroso intermedio C. La adición de una molécula de MeNH₂ y posterior pérdida de agua origina el azoderivado LIII, y la reacción de éste, ó del intermedio C, con la propia MeNH₂ lleva al N-metilpirrol LIV.

Las reacciones observadas en medio ácido son una reacción de Nef³⁸ típica, que transcurren más fácilmente que lo habitualmente observado, originando las dicetonas LV. En el caso de la reacción en HCCl_3 , la acidez del medio puede proporcionarla, bien el HCl habitualmente presente en este disolvente, ó bien el propio ácido nítrónico que se autoprotionaría. El ácido de Lewis F_3B actúa de forma análoga a como lo hace el protón, coordinando el oxígeno con densidad de carga negativa de la agrupación de ácido nítrónico.

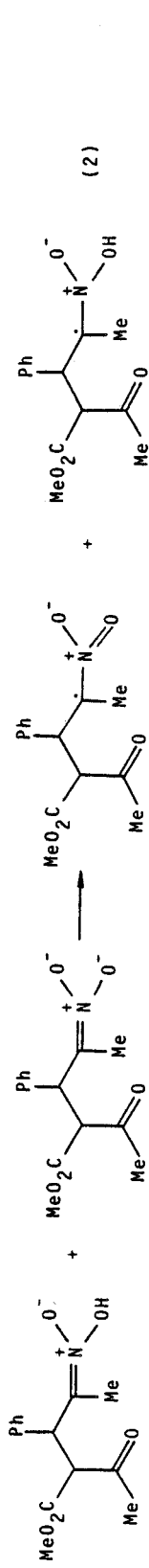
Las dicetonas LV, en medio ácido, originan el éster furoico LI, aislado en la reacción con HCl en Et_2O .

El mecanismo de la formación del N-hidroxipirrol LVI es incierto. Un posible camino de reacción a considerar se puede basar en un proceso de autooxidación-reducción, catalizado por ácido, observado en ácidos nítrónicos,³⁹ particularmente en los secundarios. En este mecanismo (Esquema 14) el primer paso es la reacción de Nef (ecuación 1), y el ácido hiponitroso originado es el agente reductor. La reducción del ácido nítrónico se inicia por una transferencia electrónica entre este ácido nítrónico y su anión (ecuación 2). La reducción subsiguiente del anión-radical intermedio D así formado transcurre como se indica en las ecuaciones 3-5. Primeramente, el anión-radical D se disocia para dar el ión oximato E y el radical hidroxilo (ecuación 3). La protonación del ión E lleva a la oxima LVII; en una segunda etapa (ecuación 4) el radical hidroxilo



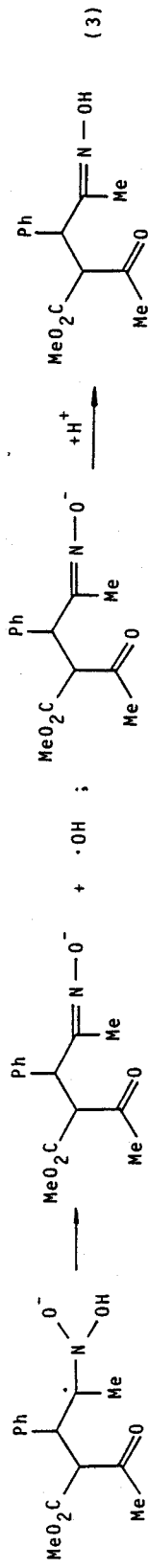
LV

XLIX



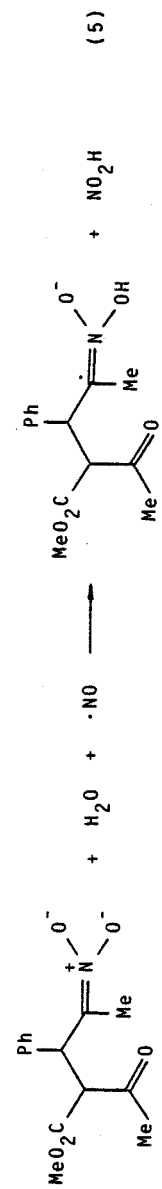
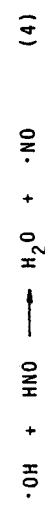
D

XLIX



LVII

E



A

D

lo se reduce por el ácido hiponitroso. Finalmente, un nuevo intercambio electrónico regeneraría el anión-radical D, y continuaría la cadena (ecuación 5).

El proceso global de oxidación-reducción del ácido nitrónico (Esquema 13) conduciría a la oxima LVII. La ciclación para la formación del N-hidroxipirrol LVI ocurriría por ataque del par de electrones del átomo de nitrógeno del grupo oxima sobre el carbono carbonílico, y posterior pérdida de agua.

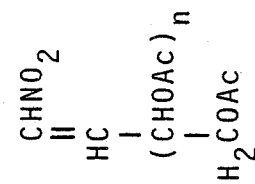
II.3. Adiciones de ésteres 3-aminocrotónicos a nitroolefinas de azúcares.

II.3.1. Antecedentes.

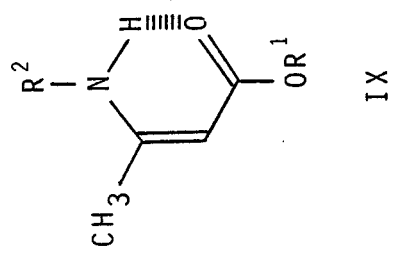
Como ya se ha indicado en la Introducción, en las Tesis Doctorales de F. Rosado² y M. Mancera³ se estudiaron las reacciones de ésteres 3-aminocrotónicos con grupo amino primario y secundario con las nitroolefinas IV, V y LVIII. Estas reacciones son procesos complejos, cuya primera etapa consiste en la adición del éster 3-aminocrotónico a la nitroolefina, originando los compuestos LIX (Esquema 15). La estabilidad de estos aductos depende del sustituyente R² en el grupo amino; cuando R² es alquílico el aducto experimenta fácilmente una reacción de ciclación, produciéndose los 3-(pentaacetoxipentil)pirroles LX.^{2,3,40}

En la reacción de adición se forma un nuevo centro quiral en C-4, y se pueden originar, por tanto, dos diastereómeros. En la reacción de 3-aminocrotonato de metilo (IXa) y la nitroolefina de configuración D-glucó (IV), se aislaron ambos epímeros,² pero no fué posible la determinación de su estereoquímica. En las reacciones llevadas a cabo con las nitroolefinas V y LVIII, de configuraciones D-galacto y D-xilo respectivamente, las cromatografías pusieron de manifiesto la presencia de los dos epímeros,³ pero sólo se logró aislar, en cada caso, un isómero puro de estereoquímica desconocida.

Por otra parte, los aductos LIX se pueden trans-

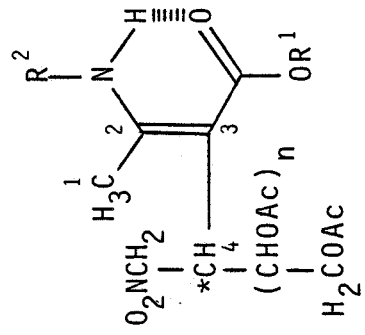


+



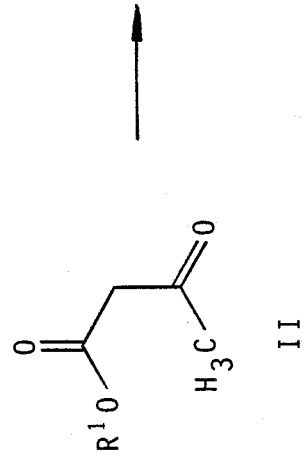
n=3,4

$\xrightarrow{\text{R}^2 = \text{alquilo}}$

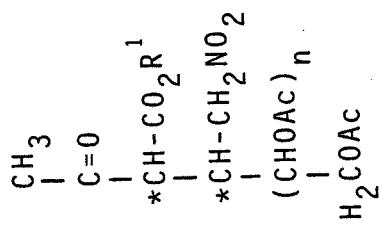


LIX

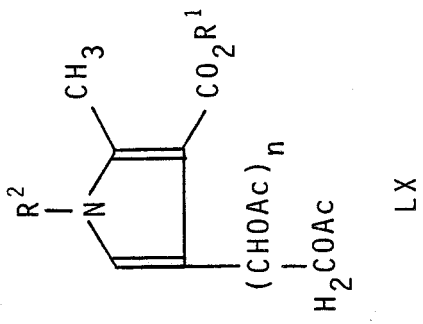
$\xrightarrow{\text{H}^+}$



+



LXI



LX

formar, por hidrólisis, en los β -cetoésteres LXI (Esquema 15). La configuración en C-4 de los β -cetoésteres resultantes de estas hidrólisis viene determinada por la correspondiente en C-4 del aducto LIX del que proviene. Los β -cetoésteres LXI también pueden obtenerse mediante una reacción de Michael de los correspondientes ésteres acetoacéticos y nitroolefinas. En los compuestos LXI obtenidos por este último procedimiento existen dos centros quirales de nueva formación, y son posibles, por tanto, cuatro estereoisómeros.

En esta Tesis hemos realizado un estudio de la estereoquímica de las reacciones de adición de ésteres 3-aminocrotónicos a las nitroolefinas IV, V y LVIII, y de la estereoquímica de los β -cetoésteres resultantes de las reacciones de hidrólisis de los aductos obtenidos.

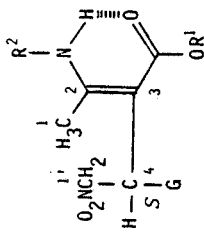
II.3.2. Adiciones de ésteres 3-aminocrotónicos a nitroolefinas de azúcares.

Las reacciones de los 3,4,5,6-penta-0-acetil-1,2-didesoxi-1-nitro-hept-1-enitales de configuraciones D-gluco (IV) y D-galacto (V), y el 3,4,5,6-tetra-0-acetil-1,2-didesoxi-1-nitro-D-xilo-hex-1-enitol (LVIII) con los ésteres 3-aminocrotónicos IXa,c-e se llevaron a cabo empleando cantidades equimoleculares de los reactivos, en metanol ó etanol 96%, a temperatura ambiente en el caso de las nitroolefinas IV y LVIII, y a $\sim 35^\circ$ para la nitroolefina V. La

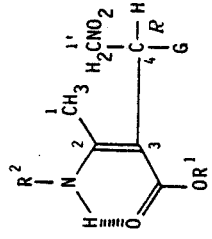
c.c.f. permitió seguir la transformación de las sustancias de partida en los aductos esperados, productos prácticamente únicos en el caso de las reacciones con ésteres 3-amino crotónicos con grupo amino primario IXa,c,d, y mayoritario en el caso del 3-(n-butilamino)crotonato de etilo (IXe) (Esquema 16). En esta última reacción se aisló como producto secundario el correspondiente pirrol LX [$R^1=Et$, $R^2=Bu^N$, $G=D$ -galacto-(CHOAc)₄CH₂OAc], ya descrito.⁴⁰

La cromatografía en columna del producto bruto de la reacción permitió obtener las mezclas de los epímeros (Xa,b, LXIIa,b-LXVIIa,b) en C-4 de los aductos. Los epímeros no difieren, en la mayoría de los casos, en sus propiedades cromatográficas. Sin embargo, ha sido posible la separación y purificación de los aductos Xa, Xb, y LXIIa-LXVIIa por cristalización fraccionada. En la Tabla 27 se recogen los rendimientos obtenidos de la mezcla de los dos epímeros, del (ó de los) epímero(s) puro(s) aislado(s), los porcentajes de cada epímero en la mezcla (deducidos de los espectros de R.M.N. de ¹H) y las constantes físicas del (ó de los) epímero(s) obtenido(s) isoméricamente puro(s). Las bandas más características de los espectros de I.R. de éstos epímeros puros se recogen en la Tabla 28.

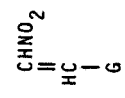
Los espectros de R.M.N. de ¹H y ¹³C (Tablas 29 y 30) de los aductos demostraron la existencia de los dos epímeros en todos los casos, excepto en el aducto obtenido a partir del 3-(n-butilamino)crotonato de etilo (IXe) y la



- Xa, R¹ = Me, R² = H, G = D-gluco-(CHOAc)₄CH₂OAc
 LXIIa, R¹ = Et, R² = H, G = D-gluco-(CHOAc)₄CH₂OAc
 LXIIIa, R¹ = Me, R² = H, G = D-galacto-(CHOAc)₄CH₂OAc
 LXIVa, R¹ = Et, R² = H, G = D-galacto-(CHOAc)₄CH₂OAc
 LXVa, R¹ = Bu^t, R² = H, G = D-galacto-(CHOAc)₄CH₂OAc
 LXVIa, R¹ = Et, R² = Buⁿ, G = D-galacto-(CHOAc)₄CH₂OAc
 LXVIIa, R¹ = Me, R² = H, G = D-xilo-(CHOAc)₃CH₂OAc



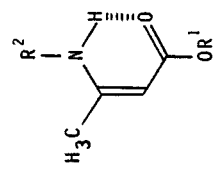
- Xb, R¹ = Me, R² = H, G = D-gluco-(CHOAc)₄CH₂OAc
 LXIIb, R¹ = Et, R² = H, G = D-gluco-(CHOAc)₄CH₂OAc
 LXIIIb, R¹ = Me, R² = H, G = D-galacto-(CHOAc)₄CH₂OAc
 LXIVb, R¹ = Et, R² = H, G = D-galacto-(CHOAc)₄CH₂OAc
 LXVb, R¹ = Bu^t, R² = H, G = D-galacto-(CHOAc)₄CH₂OAc
 LXVIIb, R¹ = Me, R² = H, G = D-xilo-(CHOAc)₃CH₂OAc



- IV, G = D-gluco-(CHOAc)₄CH₂OAc
 V, G = D-galacto-(CHOAc)₄CH₂OAc
 LVIII, G = D-xilo-(CHOAc)₃CH₂OAc

- G = HCOAc
 ACOCH
 R³CR⁴
 HCOAc
 H₂COAc
 H₂COAc
D-xilo

- D-gluco, R³ = H, R⁴ = OAc
D-galacto, R³ = OAc, R⁴ = H



- IX
 a, R¹ = Me, R² = H
 c, R¹ = Et, R² = H
 d, R¹ = Bu^t, R² = H
 e, R¹ = Et, R² = Buⁿ

TABLA 27. Constantes físicas y rendimientos de los compuestos X, LXII - LXVII.

| Compuesto | Rdto. global (%) ^a | Rdto. (%) ^b | Composición mezcla (%) ^d | P. f. (°) ^e | $ \alpha _D^{20}$ (°) | λ_{max} (nm) |
|-----------|-------------------------------|------------------------|-------------------------------------|------------------------|-----------------------|----------------------|
| Xa | 82 | 35 ^c | 60 | - | - | - |
| Xb | | 25 | 40 | 102-103 | +4.5 ^f | 277 (4.29) |
| LXIIa | 85 | 38 | 55 | 124-125 | -8.6 ^f | 280 (4.25) |
| LXIIb | | - | 45 | - | - | - |
| LXIIIa | 74 | 38 | 65 | 109-110 | -40 ^g | 279 (4.36) |
| LXIIIb | | - | 35 | - | - | - |
| LXIVa | 72 | 43 | 78 | 116-117 | -70 ^g | 280 (4.43) |
| LXIVb | | - | 22 | - | - | - |
| LXVa | 85 | 54 | 82 | 141-142 | -83 ^g | 280 (4.52) |
| LXVb | | - | 18 | - | - | - |
| LXVIa | 50 | 50 | 100 | 111-113 | -100 ^g | 294 (4.18) |
| LXVIIa | 70 | - | 54 | 117-121 | - | 279 (4.20) |
| LXVIIb | | | 46 | | | |

^a Rendimientos de la mezcla de epímeros tras su purificación cromatográfica. ^b Rendimientos tras la separación de diastereómeros puros. ^c Compuesto con un 97% de riqueza en dicho diastereómero. ^d Porcentaje deducido de los espectros de R.M.N. de protones de la mezcla inicial de los epímeros. ^e Recristalización de

TABLA 28. Absorciones en I.R. (cm^{-1}) de los aductos Xa, Xb, LXIIa - LXVIIa.

| Compuesto | Medio | $\nu(\text{NH})$ | | | | $\nu(\text{C}=\text{O})$ | COOR | C=C-NH | $\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$ |
|-----------|-----------------|------------------|-----------|----------------|-----------------------------|--------------------------|--------------|--------------|--------------------------------|
| | | Libre | | Ligado | | | | | |
| | | Intermol. | Intramol. | Intermol. | Intramol. | | | | |
| Xa | KBr | 3448m | 3320d | 1752F | 1668f | 1614f | 1522m | 1554f | |
| | CDCl_3 | 3505f | 3398D | 1750F | 1665m | 1605m | 1522d | 1555f | |
| | CCl_4 | 3508d | 3405D | 1755F | 1670m | 1605m | ^a | ^a | |
| | KBr | 3460m | 3320d | 1752F | 1670m | 1614f | 1522m | 1554f | |
| Xb | CDCl_3 | 3500d | 3398D | 1750F | 1700h ^b 1665m | 1605m | 1520d | 1553f | |
| | CCl_4 | 3508d | 3295D | 1754F | 1715h ^b 1673m | 1605m | 1520d | ^a | |
| | KBr | 3440m | 3325d | 1752F 1742F | 1705d ^b 1660f | 1613m | 1528m | 1554F | |
| | CDCl_3 | 3503d | 3400D | 1750F | 1700h ^b 1662m | 1604m | 1520d | 1554f | |
| LXIIa | CCl_4 | 3508d | 3405D | 1754D | 1715h ^b 1668m | 1604m | 1518d | ^a | |
| | KBr | 3445f | 3320d | 1752F | 1660f | 1610f | 1520m | 1550f | |
| | CDCl_3 | 3450f | 3330d | 1752F | 1660f | 1604f | | 1550f | |
| | KBr | 3450f | 3320d | 1752F | 1660f | 1610f | 1525d | 1550f | |
| LXIVa | CCl_4 | 3510F | 3290d | 1751F | 1675f | 1604f | | 1560f | |
| | KBr | 3430f | 3320d | 1750F | 1660f | 1615f | 1520m | 1555f | |
| | CDCl_3 | 3500f | 3300d | 1751F | 1660f | 1600f | | 1550f | |
| | KBr | 3455f | 3240d | 1755F 1745F | 1640m | 1600m | | 1555f | |
| LXVIIa | KBr | 3455f | 3300d | 1750F | 1668F | 1611F | 1530m | 1557f | |

^a Oculta por el medio.

^b Asignada a una pequeña proporción del isómero (t).

TABLA 29. Datos^a de los espectros de R.M.N. de ¹H de los compuestos Xa,b y LXIIa,b-LXVIIa,b.

| Protón | Epímero | Configur. en C-4 | χ ^b | Compuesto | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------------|---------|---------------------|----------------|-------------------|----------------------|--------------------|------------|-------------------|------------------------------------|------------------|------|-------------------|------|--------------------|------|------|
| | | | | LXII ^c | | LXIII ^c | | LXIV ^c | | LXV ^c | | LXVI ^c | | LXVII ^b | | |
| H-1'a | a | <u>S</u> | 4.64 | 4.67 | 4.56 | 4.64 | 4.71 | 4.64 | 4.58 | | | | | | | |
| | b | <u>R</u> | 5.02 | 5.05 | 5.02 | 5.06 | 5.05 | 4.96 | | | | | | | | |
| H-1'b | a | <u>S</u> | 4.50 | 4.50 | 4.46 | 4.47 | 4.42 | 4.46 | 4.50 | | | | | | | |
| | b | <u>R</u> | 4.55 | 4.56 | 4.63 | 4.64 | 4.62 | 4.56 | | | | | | | | |
| H-4 | a | <u>S</u> | 3.68 | 3.69 | 3.50 | 3.52 | 3.44 | 3.57 | 3.65 | | | | | | | |
| | b | <u>R</u> | 3.57 | 3.56 | 3.40 | 3.40 | 3.36 | 3.54 | | | | | | | | |
| H-5 | a | <u>S</u> | 5.55 | 5.66 | 5.74 | 5.83 | 5.81 | 5.84 | 5.74 | | | | | | | |
| | b | <u>R</u> | 5.60 | 5.62 | 5.50 | 5.54 | 5.54 | 5.57 | | | | | | | | |
| H-6 | a | <u>S</u> | 5.07 | 5.11 | 5.17 | 5.25 | 5.33 | 5.24 | 5.23 | | | | | | | |
| | b | <u>R</u> | 5.36 | 5.34 | 5.32 | 5.33 | 5.20-5.30m | 5.30 | | | | | | | | |
| H-7 | a | <u>S</u> | 5.12 | 5.16 | 5.10 | 5.15 | 5.18 | 5.12 | 4.99 | | | | | | | |
| | b | <u>R</u> | 5.48 | 5.49 | 5.26 | 5.27 | 5.20-5.30m | 5.19 | | | | | | | | |
| H-8 | a | <u>S</u> | 5.04 | 5.05 | 5.05 | 5.03 | 4.49 | 5.00 | 4.37 | | | | | | | |
| | b | <u>R</u> | 4.98 | 5.04 | 5.24 | 5.26 | 5.20-5.30m | 4.39 | | | | | | | | |
| H-8' | a | <u>S</u> | | | | | | | 4.03 | | | | | | | |
| | b | <u>R</u> | | | | | | | 4.10 | | | | | | | |
| H-9 | a | <u>S</u> | 4.18 | 4.17 | 4.23 | 4.24 | 4.22 | 4.23 | | | | | | | | |
| | b | <u>R</u> | 4.42 | 4.35 | 4.31 | 4.32 | 4.33 | | | | | | | | | |
| H-9' | a | <u>S</u> | 4.08 | 4.10 | 3.78 | 3.80 | 3.81 | 3.78 | | | | | | | | |
| | b | <u>R</u> | 4.09 | 4.14 | 3.79 | 3.80 | 3.79 | | | | | | | | | |
| CH ₃ -C= y OAc | a | <u>S</u> | 2.14 | 2.11 | 2.14 | 2.11 | 2.11 | 2.10 | 2.13 | 2.11 | 2.11 | 2.10 | 2.11 | 2.10 | 2.15 | 2.13 |
| | | | 2.11 | 2.09 | 2.09 | 2.08 | 2.08 | 2.04 | 2.09 | 2.05 | 2.10 | 2.04 | 2.08 | 2.04 | 2.04 | 2.02 |
| | | | 2.06 | 2.02 | 2.05 | 2.02 | 2.00 | 1.92 | 2.02 | 1.93 | 2.02 | 1.90 | 2.01 | 1.91 | 2.01 | |
| | b | <u>R</u> | 2.17 | 2.12 | 2.11 | 2.10 | 2.20 | 2.10 | 2.20 | 2.11 | 2.19 | 2.12 | | | 2.19 | 2.10 |
| | | | 2.09 | 2.05 | 2.08 | 2.05 | 2.09 | 2.02 | 2.09 | 2.02 | 2.10 | 2.02 | | | 2.07 | 2.04 |
| | | | 2.05 | 2.01 | 2.04 | 2.02 | 2.02 | 1.92 | 2.01 | 1.92 | 1.98 | 1.95 | | | 2.03 | |
| COOR ¹ | a | <u>S</u> | 3.76 | 1.35 | 3.75 | 1.40 | 1.60 | 1.39 | 3.73 | | | | | | | |
| | | | | J 7.1 | J ¹ -10.7 | J 7.1 | J 7.1 | | | | | | | | | |
| | b | <u>R</u> | 3.73 | 1.32 | 3.71 | 1.35 | 1.54 | 3.71 | | | | | | | | |
| | | | | J 7.1 | J 7.1 | J 7.1 | | | | | | | | | | |
| NHR ² | a | <u>S</u> | 8.84 | 9.00 | 8.85 | 8.85 | 8.85 | 9.87 | 8.87 | | | | | | | |
| | | | | | | | | | J _{NH,CH₂} 5.1 | | | | | | | |
| | b | <u>R</u> | 8.80 | 9.00 | 8.85 | 8.86 | 8.85 | 3.06-3.26 | 8.87 | | | | | | | |
| | | | | | | | | | J _{H,CH₃} 7.1 | | | | | | | |

TABLA 29. (Continuación)

| Constantes | Epimero | Configuración en C-4 | X | LXII | LXIII | LXIV | LXV | LXVI | LXVII |
|----------------------|---------|-------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | | | | | | | | |
| J _{1'a,1'b} | a | S | -12.2 | -12.2 | -12.2 | -12.2 | -11.8 | -12.1 | -12.3 |
| | b | R | -12.4 | -12.5 | -12.4 | -12.2 | -12.2 | | -12.2 |
| J _{1'a,4} | a | S | 8.0 | 7.7 | 7.8 | 7.9 | 8.5 | 7.7 | 6.8 |
| | b | R | 10.6 | 10.2 | 11.0 | 10.8 | 11.1 | | 10.5 |
| J _{1'b,4} | a | S | 5.9 | 6.0 | 6.0 | 5.9 | 5.4 | 5.9 | 6.2 |
| | b | R | 4.0 | 4.1 | 3.6 | 3.7 | 4.2 | | 4.1 |
| J _{4,5} | a | S | 10.0 | 10.3 | 9.9 | 10.1 | 9.7 | 10.1 | 10.2 |
| | b | R | 10.0 | 10.3 | 10.7 | 10.8 | 10.9 | | 10.2 |
| J _{5,6} | a | S | 3.3 | 3.0 | 1.2 | 1.4 | 1.6 | 1.3 | 1.5 |
| | b | R | 2.5 | 2.6 | 1.3 | 1.0 | <1 | | 1.8 |
| J _{6,7} | a | S | 4.8 | 5.4 | 9.1 | 9.2 | 9.5 | 9.3 | 8.0 |
| | b | R | 7.6 | 7.3 | 9.9 | 10.1 | - | | 8.1 |
| J _{7,8} | a | S | 6.0 | 5.8 | 2.2 | 2.1 | 1.9 | 2.2 | 3.2 |
| | b | R | 3.7 | 3.8 | 1.5 | 1.4 | <1 | | 3.0 |
| J _{7,8'} | a | S | | | | | | | 5.0 |
| | b | R | | | | | | | 5.0 |
| J _{8,8'} | a | S | | | | | | | -12.5 |
| | b | R | | | | | | | -12.6 |
| J _{8,9} | a | S | 3.1 | 3.4 | 4.8 | 5.0 | 5.3 | 5.0 | |
| | b | R | 4.3 | 4.1 | 4.6 | 4.6 | 4.4 | | |
| J _{8,9'} | a | S | 6.1 | 6.2 | 6.9 | 6.9 | 6.8 | 6.9 | |
| | b | R | 6.3 | 6.6 | 7.6 | 7.5 | 7.5 | | |
| J _{9,9'} | a | S | -12.4 | -12.2 | -11.8 | -11.7 | -11.6 | -11.7 | -11.7 |
| | b | R | -12.2 | -12.3 | -11.6 | -11.7 | -11.8 | -11.8 | |

^a En CDC₃. Valores de δ en p.p.m. referidos al IMS. J en Hz. ^b A 360 MHz. ^c A 200 MHz.

TABLA 30. Datos^a de los espectros de R.M.N. de ¹³C de los compuestos Xa,b, LXIIa,b-LXVa,b y LXVIa.

| Carbono | Epímero | Configur. en C-4 | Compuesto. | | | | | | | | | | | | | |
|--|---------|---------------------|------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|
| | | | X | | LXII | | LXIII | | LXIV | | LXV | | LXVI | | | |
| C-1 | a | <u>S</u> | 41.0 | | 40.8 | | 39.4 | | 39.8 | | 40.4 | | 39.8 | | | |
| | b | <u>R</u> | 39.3 | | 39.3 | | 38.5 | | 38.4 | | 38.4 | | | | | |
| C-2 | a | <u>S</u> | 162.3 | | 162.2 | | 161.7 | | 161.6 | | 160.6 | | 163.9 | | | |
| | b | <u>R</u> | 161.7 | | 161.5 | | 161.5 | | 161.4 | | 160.6 | | | | | |
| C-3 | a | <u>S</u> | 86.6 | | 86.6 | | 87.0 | | 87.3 | | 88.4 | | 84.8 | | | |
| | b | <u>R</u> | 86.6 | | 86.8 | | 87.4 | | 86.8 | | 87.7 | | | | | |
| C-4 - C-5 | a | <u>S</u> | 69.1 | 69.2 | 69.2 | 69.9 | 67.6 | 68.0 | 67.8 | 68.2 | 67.7 | 68.0 | 67.6 | 67.8 | | |
| | | | 69.7 | 70.0 | 70.0 | | 68.1 | 70.5 | 68.2 | 70.8 | 68.1 | 71.2 | 68.1 | 68.2 | | |
| | b | <u>R</u> | 69.4 | 69.5 | 69.4 | 69.7 | 67.5 | 67.7 | 67.5 | 67.6 | 67.7 | 67.6 | | | | |
| | | | 69.8 | 70.6 | 69.9 | 70.4 | 68.1 | 68.9 | 68.1 | 68.9 | 68.1 | 69.0 | | 71.0 | | |
| C-9 | a | <u>S</u> | 61.3 | | 61.3 | | 62.0 | | 62.1 | | 61.9 | | 62.1 | | | |
| | b | <u>R</u> | 61.4 | | 61.5 | | 62.4 | | 62.4 | | 62.5 | | | | | |
| C-1' | a | <u>S</u> | 77.7 | | 77.7 | | 77.6 | | 77.9 | | 77.7 | | 78.1 | | | |
| | b | <u>R</u> | 75.3 | | 75.4 | | 75.0 | | 75.0 | | 75.0 | | | | | |
| R ¹ (COOR ¹) | a | <u>S</u> | 50.8 | | 59.8 | | 50.3 | | 59.5 | | 70.8 | | 59.2 | | | |
| | | | | | 14.2 | | | | 14.4 | | 26.5 | | 14.4 | | | |
| | b | <u>R</u> | 50.5 | | 59.4 | | 50.5 | | 59.2 | | 79.9 | | | | | |
| | | | | | 14.3 | | | | 14.4 | | 28.4 | | | | | |
| COO (COOR ¹) y COO (5-9) | a | <u>S</u> | 169.0 | 169.7 | 168.6 | 169.7 | 168.9 | 169.3 | 168.7 | 169.3 | 168.2 | 168.8 | 169.0 | 169.8 | | |
| | | | 169.9 | 170.3 | 169.7 | 169.9 | 169.7 | 170.2 | 169.9 | 170.4 | 169.9 | 170.2 | 170.4 | 170.5 | | |
| | b | <u>R</u> | 170.6 | | 170.4 | 170.6 | 170.3 | 170.7 | 170.5 | 171.0 | 170.5 | 171.3 | 171.0 | | | |
| | | | 169.9 | 169.7 | 168.7 | 169.5 | 169.1 | 169.4 | 168.7 | 169.7 | 168.1 | 168.9 | | | | |
| Me OAc(5-9) | a | <u>S</u> | 20.6 | 21.5 | 20.6 | 21.3 | 20.5 | 20.7 | 20.7 | 20.9 | 20.7 | 20.8 | 20.0 | 20.7 | | |
| | | | | | | | 20.8 | 20.9 | 21.0 | 21.1 | 20.9 | 21.1 | 20.8 | 20.9 | | |
| | b | <u>R</u> | 20.4 | 20.5 | 20.4 | 20.5 | 20.3 | 20.7 | 20.5 | 20.6 | 20.4 | 20.5 | | | | |
| | | | 20.6 | 20.7 | 20.6 | 20.7 | 20.8 | 21.2 | 20.8 | 21.0 | 20.6 | 20.8 | | | | |
| NR ² | a | <u>S</u> | | | | | | | | | | | | 13.7 | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | 20.0 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | 31.9 |
| | | | | | | | | | | | | | | | | 43.4 |

^a En CCl₃ a 50.2 MHz. Valores de δ en p.p.m. referidos al TMS.

nitroolefina de configuración D-galacto (V), en que sólo se aisló el epímero LXVIa, de configuración 4S. La proporción de cada epímero se obtuvo de la integral del espectro de R.M.N. de ^1H de la mezcla. Los espectros de R.M.N. de los epímeros obtenidos puros fueron idénticos a los observados en su mezcla con el otro epímero.

El examen de los espectros de R.M.N. de ^1H y ^{13}C muestran que los aductos epímeros constituyen dos series bien definidas: serie a y serie b. Los epímeros de la serie a poseen propiedades espectroscópicas muy similares entre sí, y diferentes de las de los epímeros de la serie b, que también tienen espectros muy similares. Estas características que permiten diferenciar una y otra serie son:

| Serie <u>a</u> | | Serie <u>b</u> |
|-------------------------|---|-------------------------|
| $\delta_{\text{H-4}}$ | > | $\delta_{\text{H-4}}$ |
| $\delta_{\text{H-1'a}}$ | < | $\delta_{\text{H-1'a}}$ |
| $\delta_{\text{H-1'b}}$ | < | $\delta_{\text{H-1'b}}$ |
| $\delta_{\text{C-1}}$ | > | $\delta_{\text{C-1}}$ |
| $\delta_{\text{C-1'}}$ | > | $\delta_{\text{C-1'}}$ |
| $\delta_{\text{H-7}}$ | < | $\delta_{\text{H-7}}$ |
| $\delta_{\text{H-9}}$ | < | $\delta_{\text{H-9}}$ |
| $\delta_{\text{C-9}}$ | < | $\delta_{\text{C-9}}$ |
| $J_{1'a,4}$ | < | $J_{1'a,4}$ |
| $J_{1'b,4}$ | > | $J_{1'b,4}$ |

Las características espectrales de una y otra serie son especialmente acusadas en los compuestos que pre-

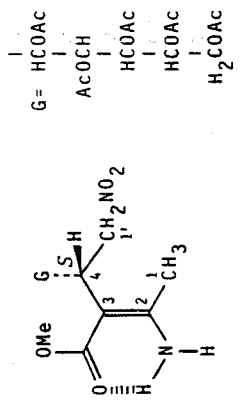
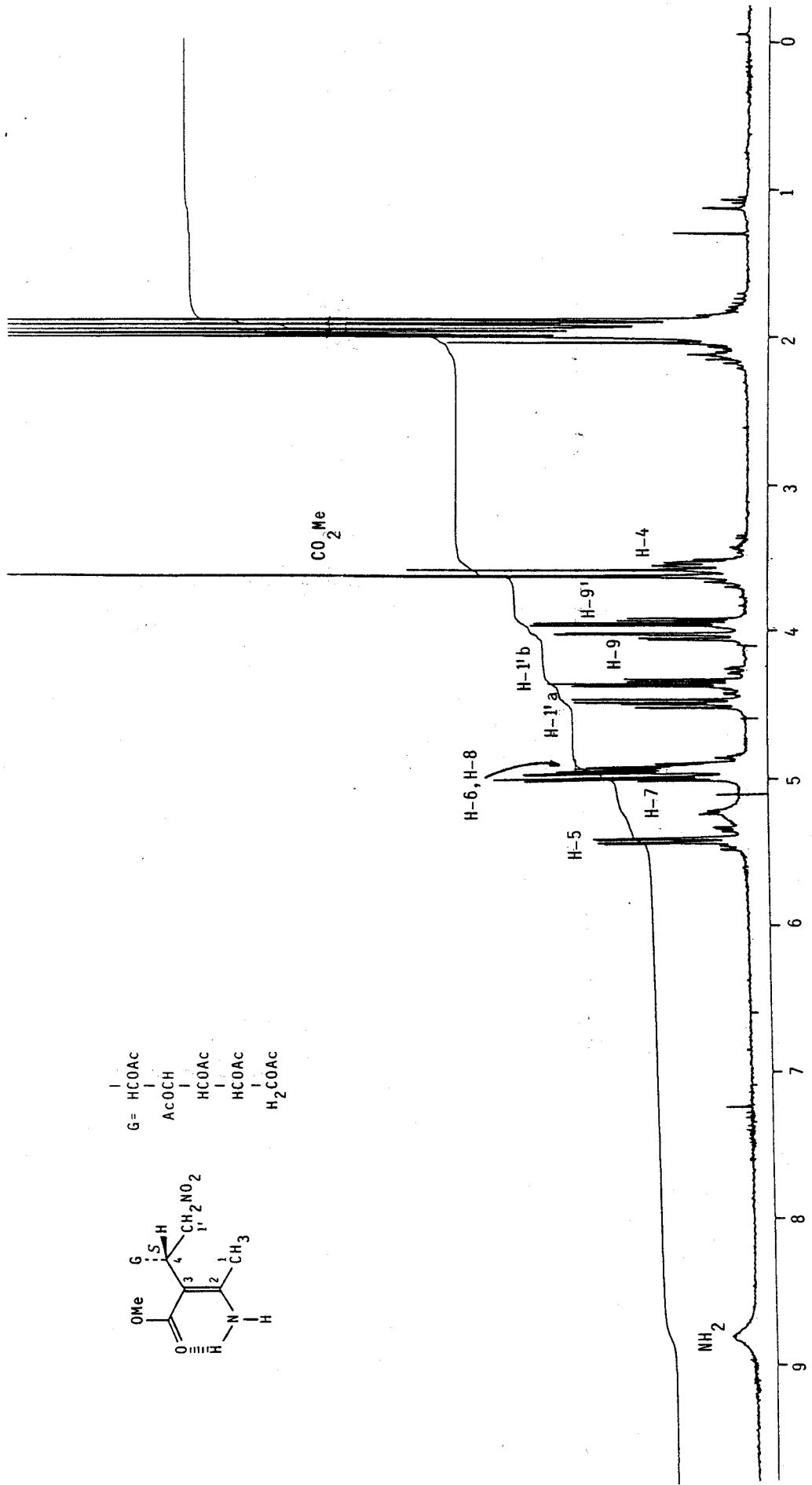


Figura 11. Espectro de R.M.N. de ¹H (360 MHz) del compuesto Xa.

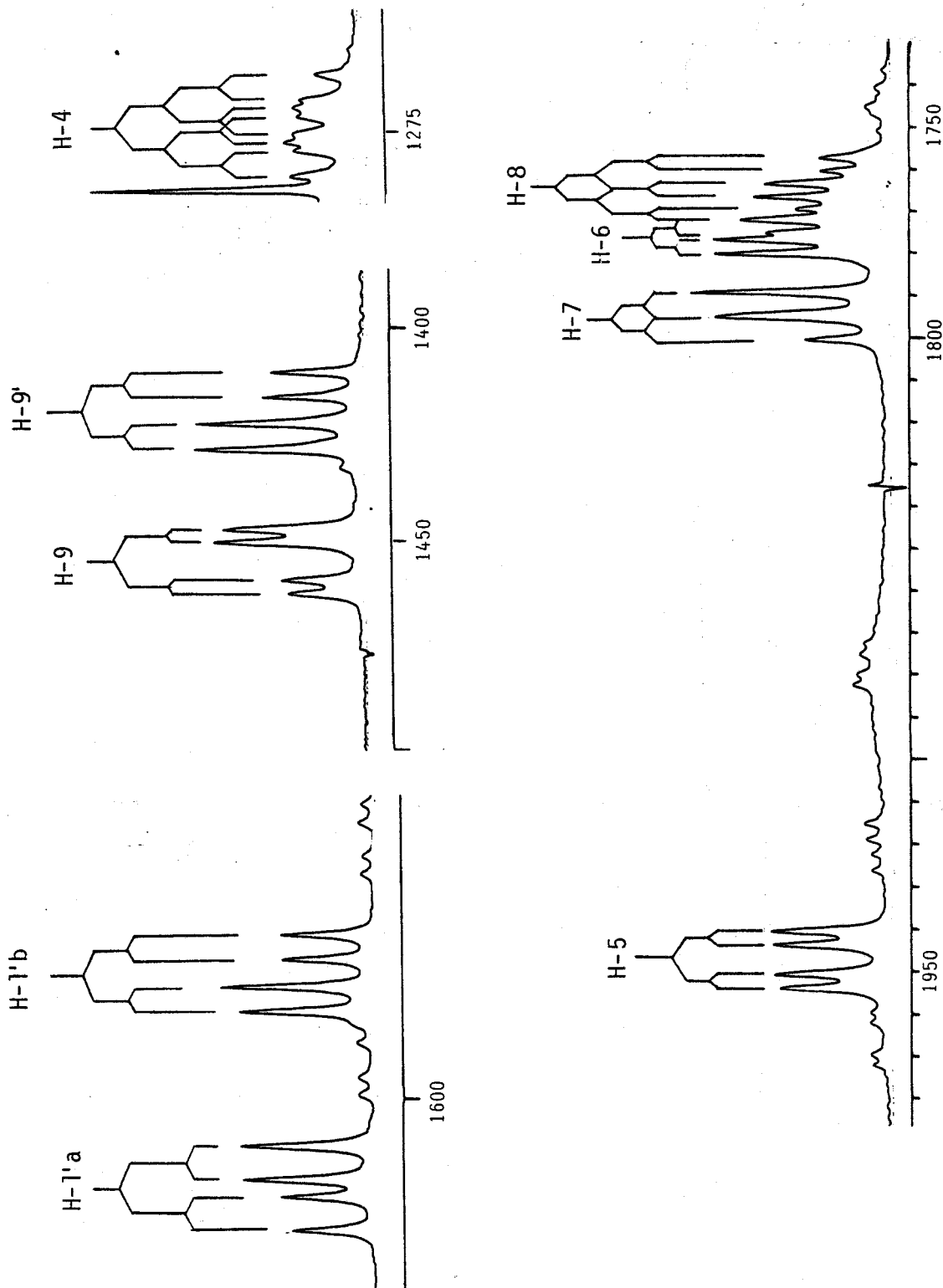


Figura 12. Espectro de R.M.N. de ^1H (360 MHz) del compuesto Xa (ampliación intervalo 2-6 p.p.m.)

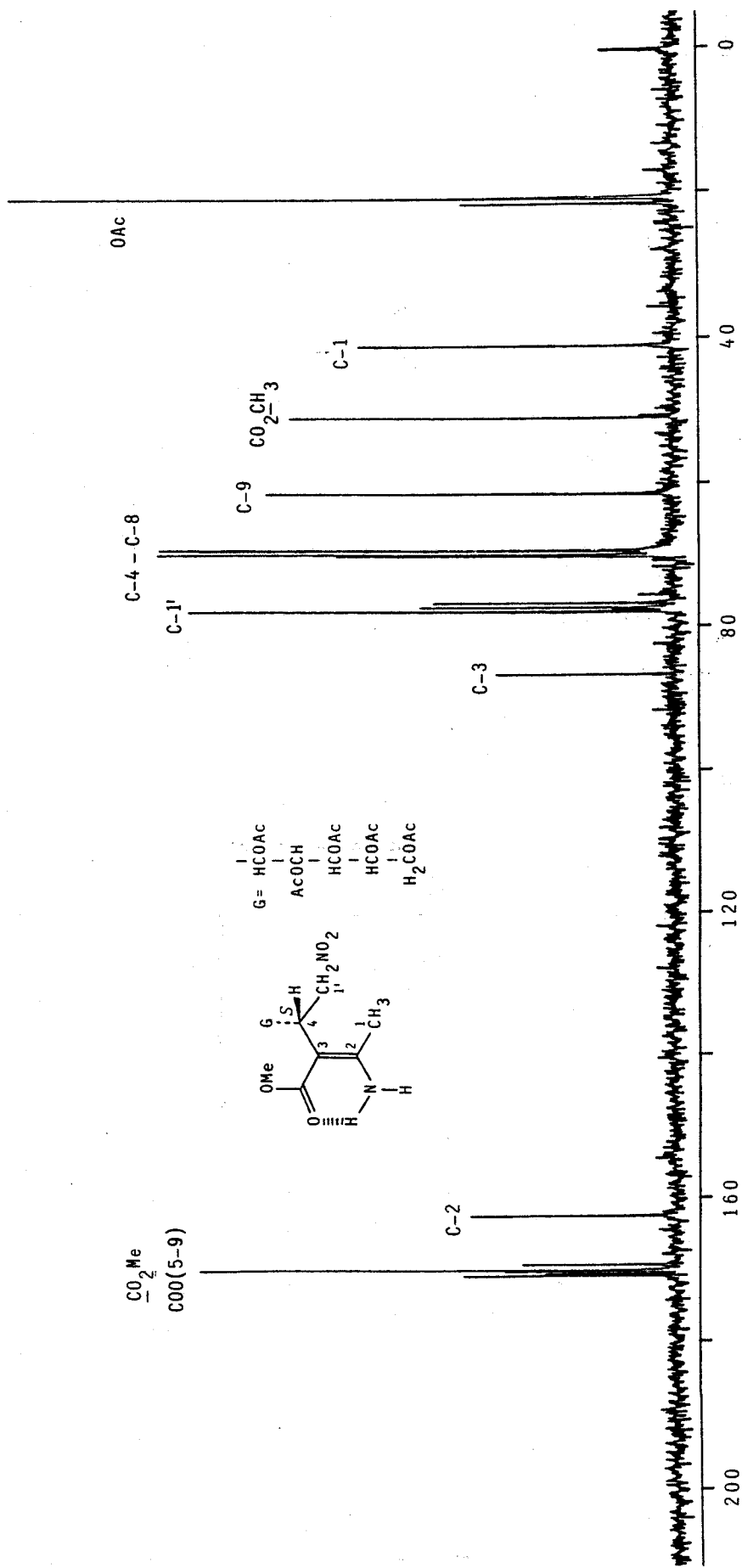


Figura 13. Espectro de R.M.N. de ¹³C (50.2 MHz) del compuesto Xa.

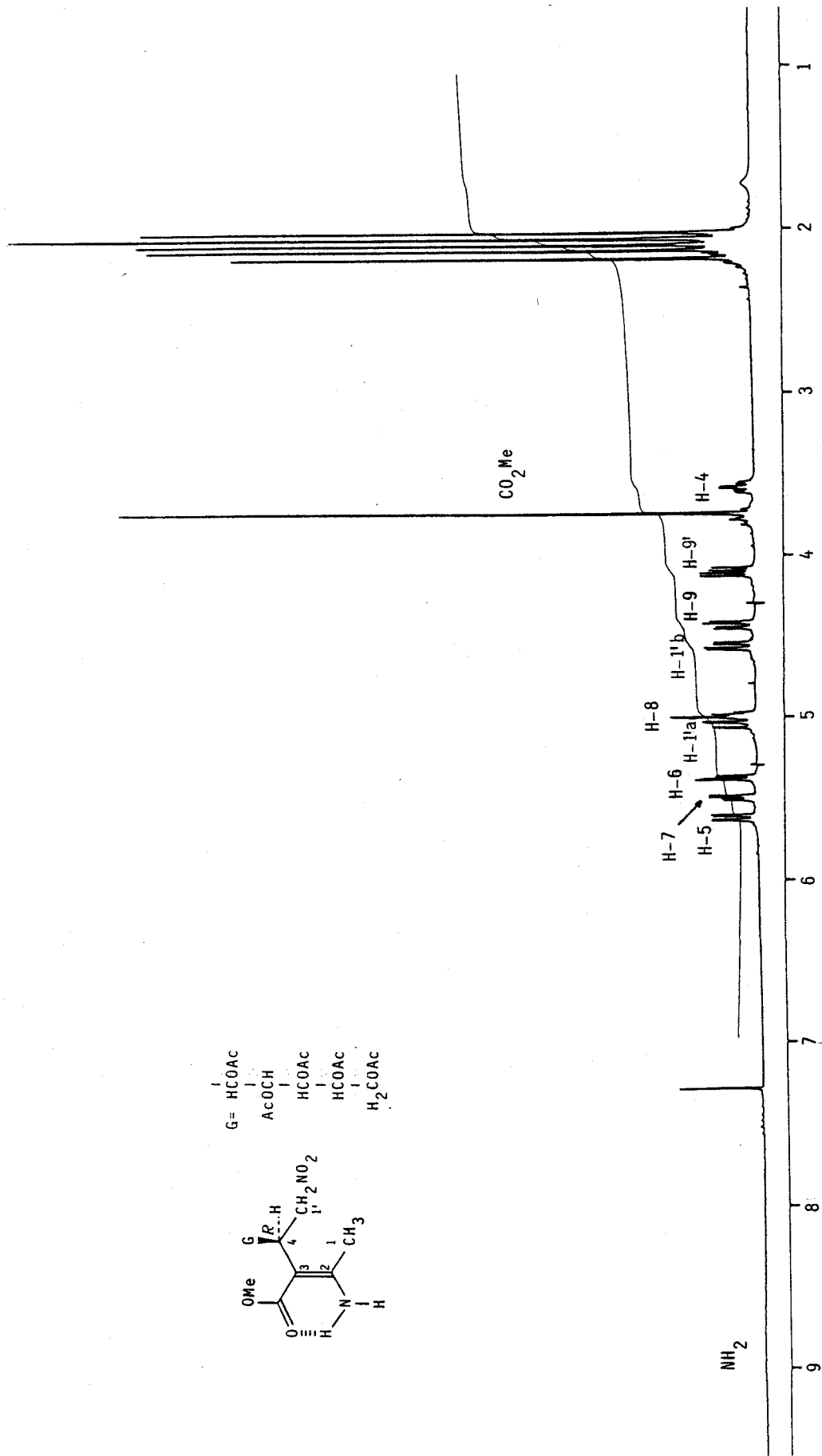


Figura 14. Espectro de R.M.N. de ¹H (360 MHz) del compuesto Xb.

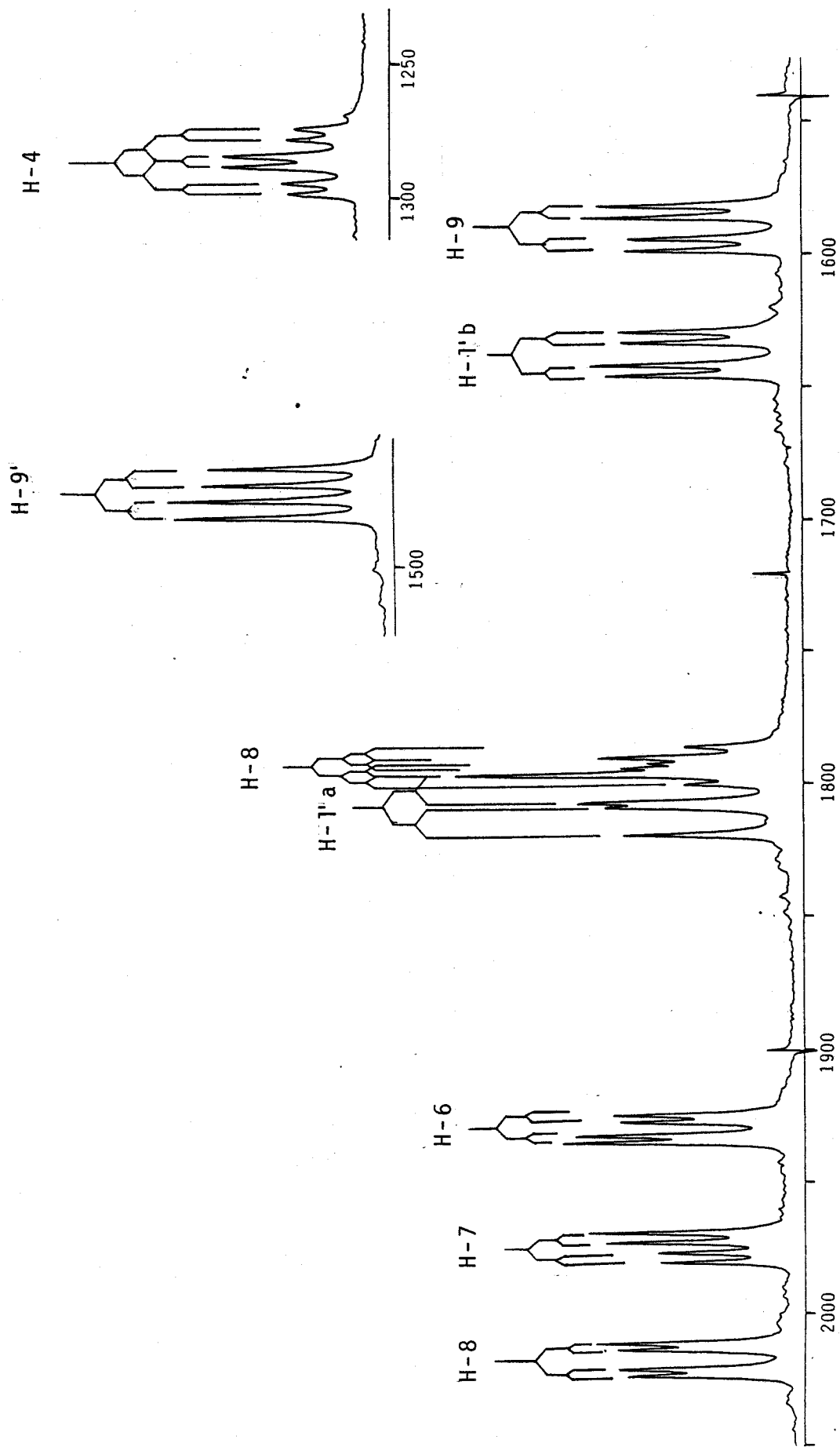


Figura 15. Espectro de R.M.N. de ^1H (360 MHz) del compuesto Xb (ampliación intervalo 2-6 p.p.m.)

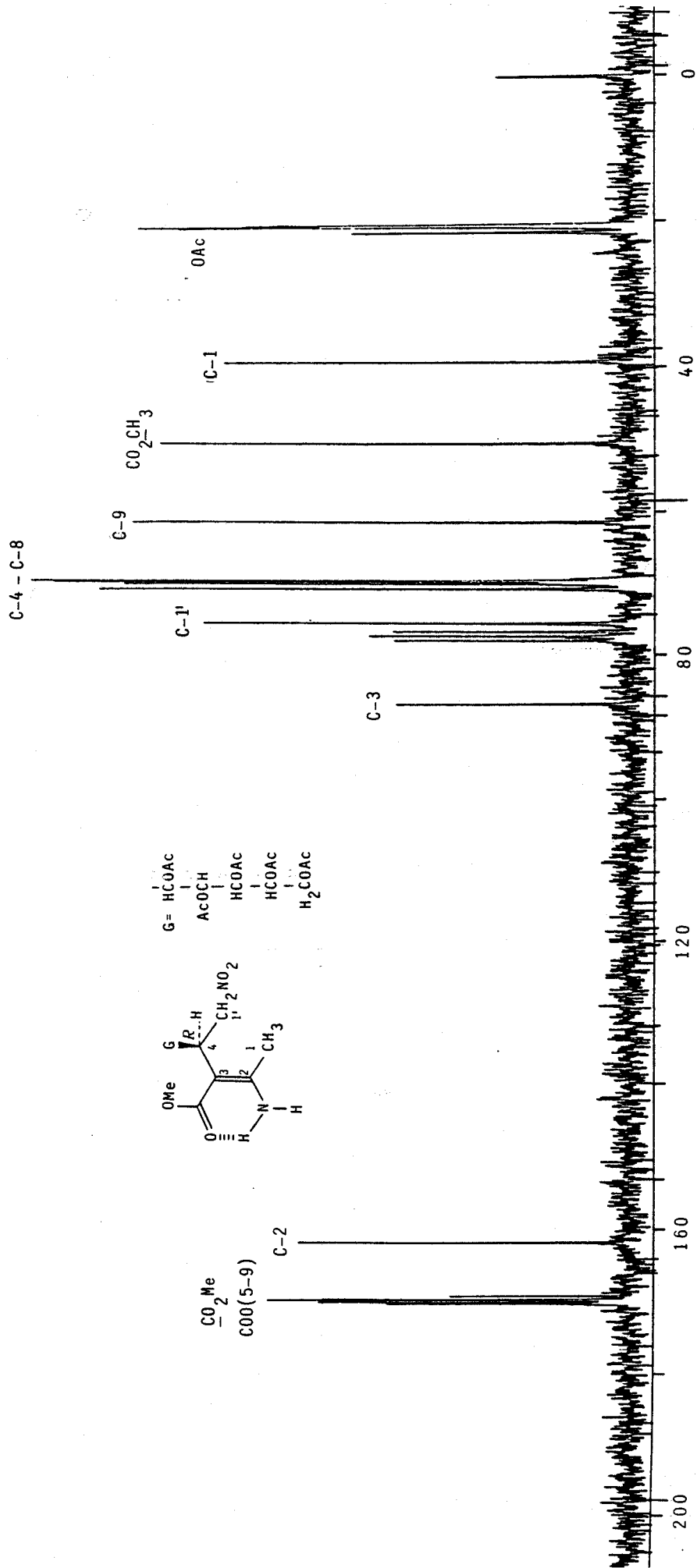


Figura 16. Espectro de R.M.N. de ^{13}C (50.2 MHz) del compuesto Xb.

sentan además igual configuración en los restantes carbonos de la cadena de azúcar, como ocurre con los compuestos X, LXII (ambos de configuración D-gluco) y LXVII (de configuración D-xilo) por una parte, y LXIII-LXV (de configuración D-galacto) por otra. De esta manera, ha sido posible incluir dentro de la serie a al aducto único observado en la reacción de 3-(n-butilamino)crotonato de etilo (IXe) y la nitroolefina V.

Sin embargo, no se puede establecer la configuración en C-4 para cada serie en base a los datos espectroscópicos. Esto ha sido posible en base a un estudio cristalográfico de rayos X^{41} de tres compuestos, LXIIa, LXIIIa y LXVIa, de la serie a, llevado a cabo, paralelamente a nuestra investigación, en el Departamento de Optica de la Facultad de Física de la Universidad de Sevilla. Este estudio, además de confirmar las estructuras asignadas a estos compuestos, ha demostrado que todos ellos poseen quiralidad S en C-4. En base a la similitud de los datos espectroscópicos, asignamos esta misma quiralidad para todos los compuestos de la serie a y, por exclusión, la configuración R en C-4 para los aductos de la serie b, conforme han sido ya formulados en el Esquema 16.

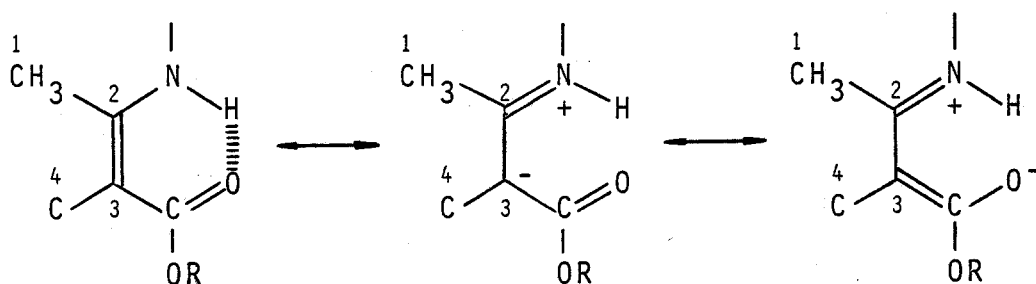
Los datos espectroscópicos de los epímeros puros indican que éstos se presentan, tanto en estado sólido como en disolución, en forma de enaminoéster de configuración (Z) en torno al doble enlace C(2)-C(3), que posibilita la formación del enlace de hidrógeno intramolecular. Sus

espectros U.V. (Tabla 27) e I.R. (Tabla 28) son similares a los de los ésteres 3-aminocrotónicos de partida,⁴² y a los de otros aductos^{40, 43-47} que se presentan en la forma (Z) quelatada. Las bandas que en I.R. aparecen a 3300 cm^{-1} , debida a la vibración $\nu(\text{NH})$, a $\sim 1650\text{ cm}^{-1}$, asignada a la vibración $\nu(\text{C}=\text{O})$ de éster insaturado de la agrupación de enamina, y las que aparecen a $1600\text{-}1615\text{ cm}^{-1}$ y $1515\text{-}1530\text{ cm}^{-1}$, correspondientes a las vibraciones del esqueleto $\text{-C}=\text{C}\text{-NH}$, son las características^{40, 43-47} de β -aminoésteres α,β -insaturados en forma quelatada. La posición de estas bandas no varía prácticamente con la polaridad del medio ni con la dilución.

En los espectros de R.M.N. de ^1H (Tabla 29), los dos protones amínicos de los aductos con grupo amino primario (Xa,b, LXIIa,b-LXVa,b, LVIIa,b) dan lugar a una señal ancha, a campo muy bajo (δ 8.8-9.0), de acuerdo con la existencia de puente de hidrógeno intramolecular.⁴⁸ En el caso del compuesto LXVIa, el único protón amínico del grupo amino secundario resuena a campo más bajo (δ 9.0), como ocurre en los ésteres 3-(monoalquilamino)crotónicos con estructura (Z) quelatada.⁴⁸ En este caso, la señal es un triplete con una constante de acoplamiento $J_{\text{NH},\text{CH}_2}$ 5.1 Hz.

Los protones metínicos y metilénicos de la cadena de azúcar aparecen a los valores de δ y con las multiplicidades previsibles. De todos ellos, el protón H-4, que se halla directamente unido al carbono que porta el sustituyente nucleófilo, es el que aparece a campo más alto (δ 3.36-3.96).

Los espectros de ^{13}C presentan señales a los valores de desplazamiento químico y con las multiplicidades previsibles. De los carbonos olefínicos, el que aparece a campo más bajo (δ 160.6-163.9) se asigna al C-2, que está fuertemente desapantallado por el sustituyente amínico y por la deslocalización de carga previsible en este sistema:



El otro carbono olefínico, C-3, afectado de manera opuesta por la deslocalización, aparece a campo notablemente más alto (δ 84.8-88.4).

El análisis de los valores de las constantes de acoplamiento de los protones de la cadena de azúcar permite establecer la conformación del esqueleto carbonado entre C-4 y C-9. De los valores observados para $J_{4,5}$, $J_{5,6}$, $J_{6,7}$ y $J_{7,8}$ en los compuestos LXIIIa,b-LVa,b y LVIIa, de configuración D-galacto, se deduce una disposición anti-periplanar para las parejas de protones H-4|H-5 y H-6|H-7, y gauche para H-5|H-6 y H-7|H-8, características de una conformación plana en zig-zag para la cadena de azúcar y C-4, análoga a la observada en otros derivados de azúcar de configuración D-galacto.⁴⁹⁻⁵⁵ Esta disposición se encuentra

estabilizada por carecer de interacciones 1,3-paralelas. Los valores de las constantes de acoplamiento $J_{8,9}$ y $J_{8,9'}$ no indican la disposición de los protones implicados, lo que puede ser debido al mayor grado de libertad rotacional en torno al enlace C(8)-C(9) en disolución.

De este análisis se deduce que los compuestos LXIIIa-LXVIa, que poseen quiralidad S en C-4, adoptan en disolución la conformación indicada en la figura 17.

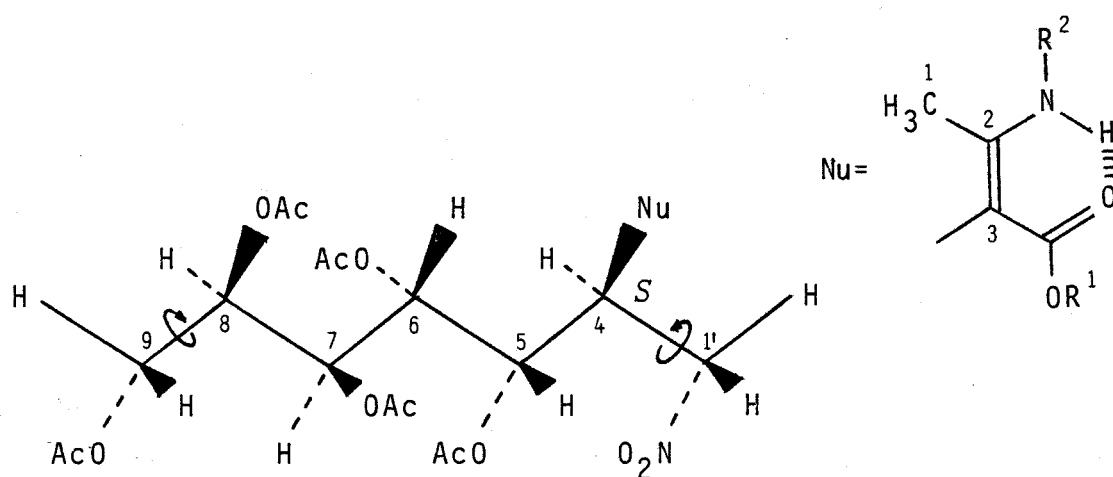


Figura 17*

* En la figura, las flechas indican la probable libertad rotacional.

Los estudios por cristalografía de rayos X de LXIIIa^{41a} y LXVIa^{41b} indican que en estado sólido la conformación es la misma que la que el compuesto presenta en disolución. En la figura 18 se presentan en un diagrama las distancias y los ángulos de enlace para la molécula del compuesto LXIIIa. En ella se observa que la longitud

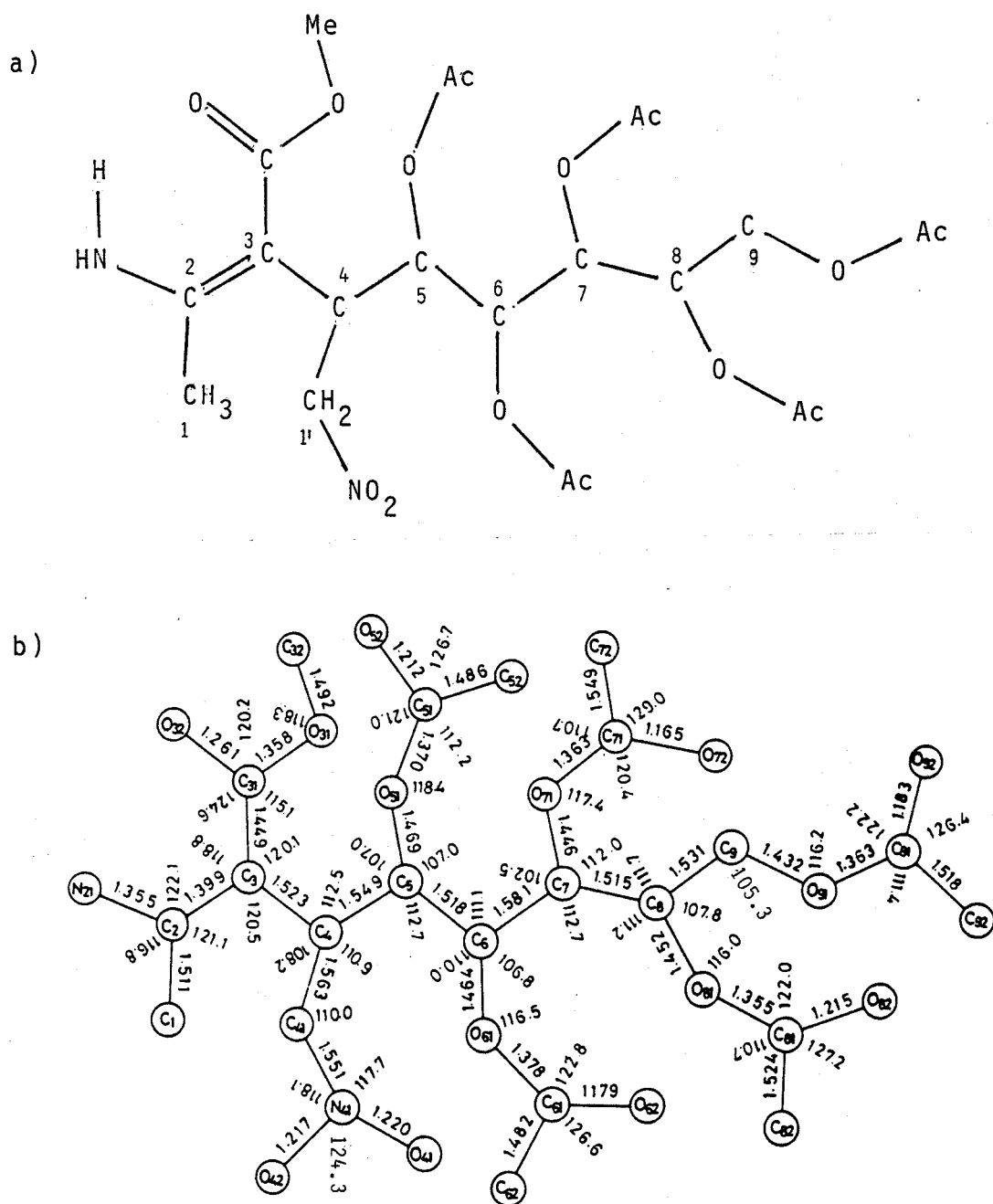


Figura 18. Esqueleto de la molécula del compuesto LXIIIa:

- a) Con la numeración utilizada en el texto
 b) Con las distancias y los ángulos de enlace y la numeración utilizada por el cristalógrafo

del enlace C(2)-C(3) (1.399 Å) es superior a la característica de un enlace doble (1.34 Å), como consecuencia de la deslocalización electrónica. El enlace C(3)-C(31) queda afectado de manera opuesta por la deslocalización, y su longitud (1.449 Å) es inferior a la típica de un enlace simple (1.54 Å). El valor de la distancia entre los átomos nitrógeno y oxígeno de los grupos amino y carbonilo, respectivamente, N(21)···O(32), de 2.60 Å, indica la existencia de enlace de hidrógeno intramolecular, confirmando la estructura de quelato.

En la figura 19 se representan las proyecciones de Newman correspondientes a los enlaces C-C de la cadena de noneno y el enlace C(4)-C(41), siendo éste último átomo el que venimos designando como C-1'. En ellas se observa que las parejas de átomos C(41)|C(6), C(4)|C(7), C(5)|C(8) y C(6)|C(9) se encuentran en disposición anti-periplanar. Por tanto, los átomos C(41), C(4), C(5), C(6), C(7), C(8) y C(9) se encuentran en un mismo plano, en una disposición en zig-zag, como se muestra en la figura 17. Por otra parte, en la proyección correspondiente al enlace C(2)-C(3) se observa que la agrupación de éster aminocrotónico es también prácticamente plana. El esqueleto carbonado se dispone, pues, en dos planos unidos por el enlace C(3)-C(4). En la proyección correspondiente a dicho enlace se observa que el ángulo formado por ambos planos es C(2)|C(3)|C(4)|C(5) 136°. La proyección correspondiente al enlace C(4)-C(5), en la que se puede observar la orientación de los sustit-

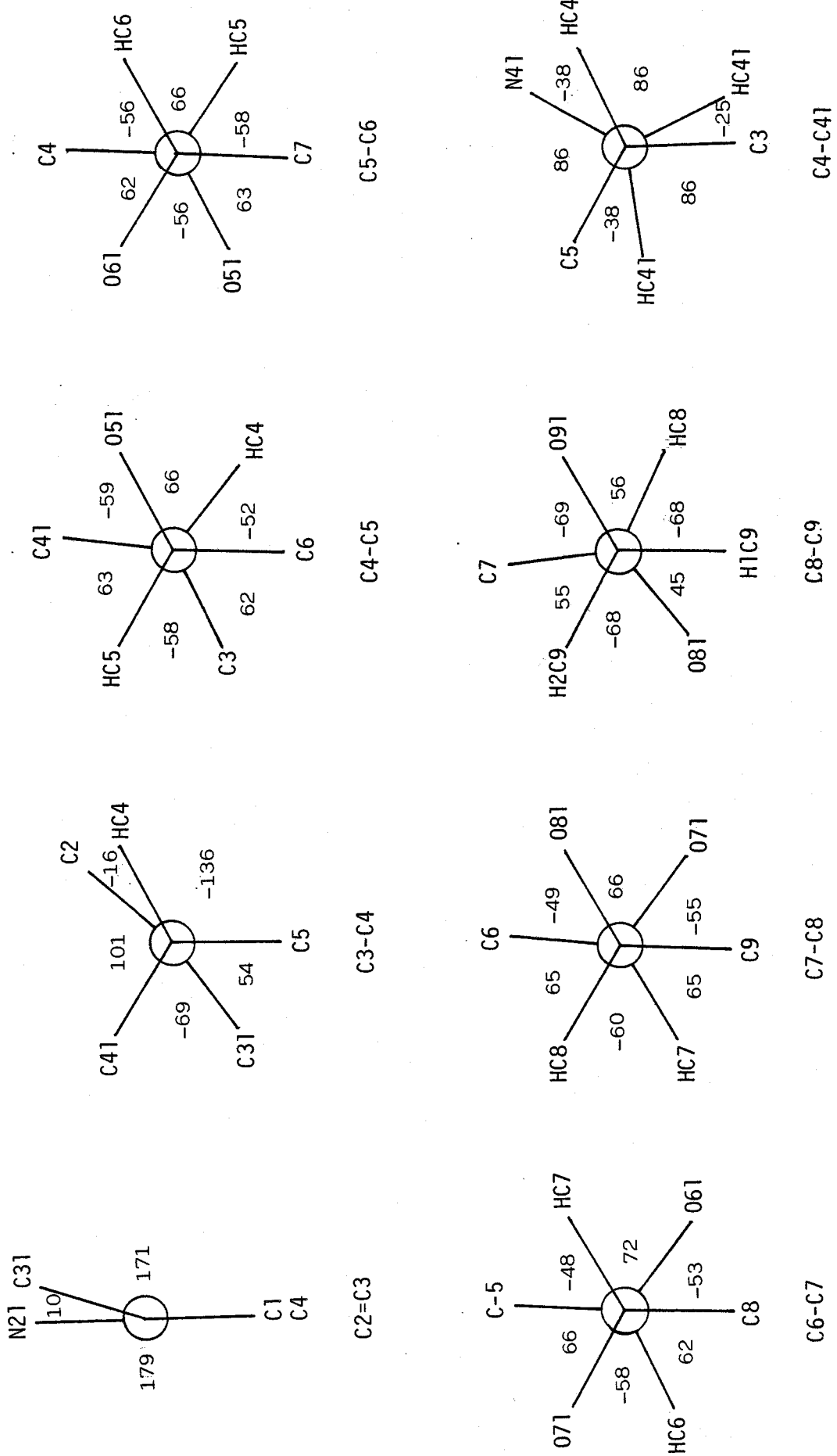


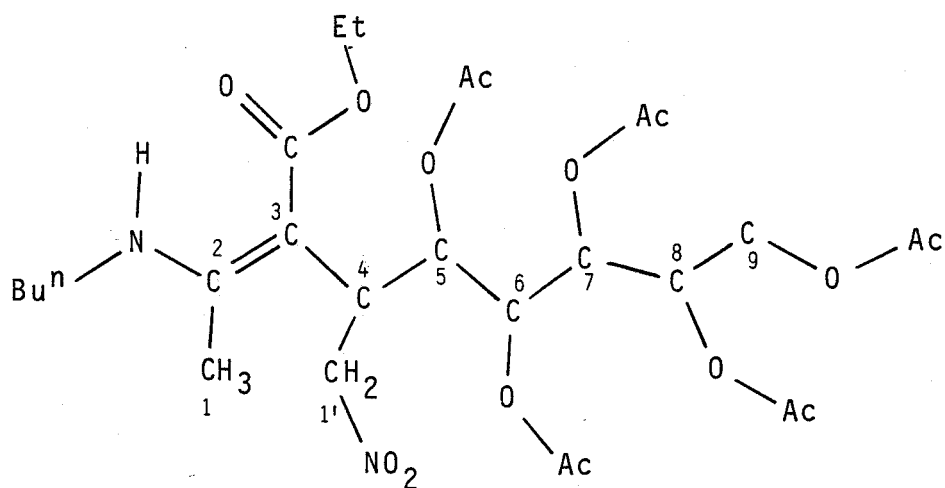
Figura 19: Proyecciones de Newman del compuesto LXIIIa.

yentes C(5), C(41), C(3) y HC(4) en torno a C(4), indica la configuración S en dicho centro. Por último, las proyecciones correspondientes a C(4)-C(41) y C(8)-C(9) indican las disposiciones de los grupos 1'-NO₂ y 9-OAc, que son, aproximadamente, las representadas en la figura 17.

Los resultados obtenidos para el compuesto LXVIa son similares. En la figura 20 se representan en un diagrama las distancias y los ángulos de enlace. En este caso, la longitud del doble enlace C(2)-C(3) (1.419 Å) es aún mayor que la observada en el aducto LXIIIa (1.399 Å) y, contrariamente, la longitud del enlace C(3)-C(31) (1.414 Å) es inferior a la que presenta dicho aducto (1.449 Å), lo cual sugiere que la deslocalización electrónica es mayor en LXVIa, con grupo amino secundario, que en el aducto LXIIIa, con grupo amino primario, como se ponía de manifiesto en los espectros de I.R. y R.M.N.. Los valores de las distancias N(21)···O(32)=2.607, N(21)···HN(21)=1.094 y HN(21)···O(32)=1.768 Å, y el ángulo HN(21)|O(32)|N(21)=31° indican la existencia de enlace de hidrógeno intramolecular, y confirman la estructura de quelato.

Las proyecciones de Newman están representadas en la figura 21. De ellas se deduce que, al igual que en el compuesto LXIIIa, la cadena carbonada en LXVIa se dispone en dos planos. El primero contiene los carbonos C(41) (es decir, C-1'), C(4), C(5), C(6), C(7), C(8) y C(9). La agrupación de éster aminocrotónico se encuentra contenida en un segundo plano, según se deduce de la proyección co-

a)



b)

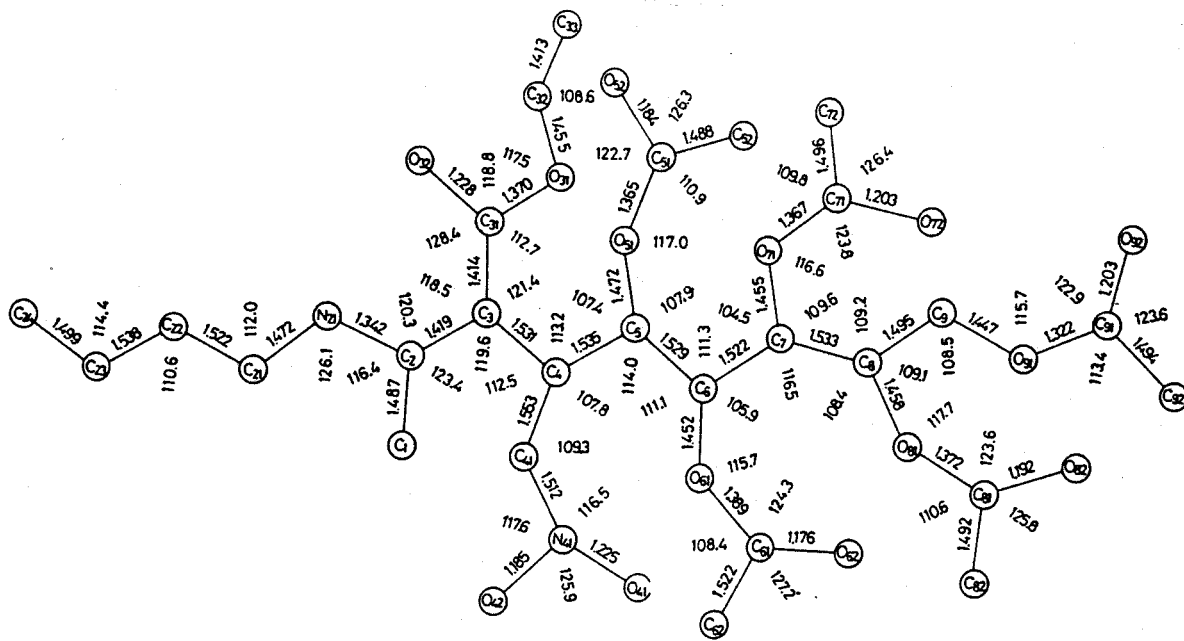


Figura 20. Esqueleto de la molécula del compuesto LXVIa:

a) Con la numeración utilizada en el texto

b) Con las distancias y los ángulos de enlace y la numeración utilizada por el cristalógrafo.

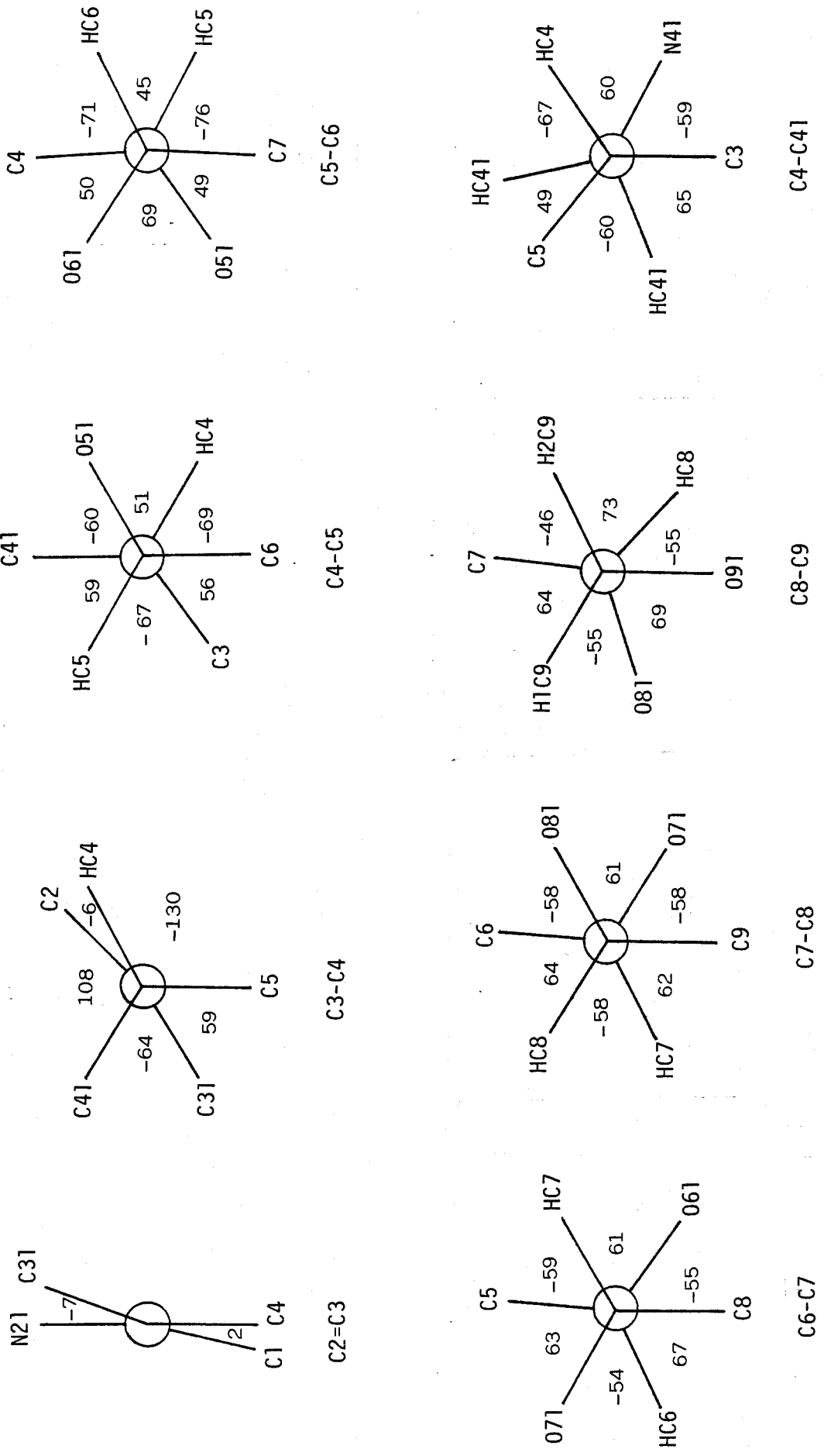


Figura 21: Proyecciones de Newman del compuesto LXVIA.

rrespondiente a C(2)-C(3), presentando sólo ligeras desviaciones de la planaridad. El ángulo que forman ambos planos, indicado en la proyección correspondiente a C(4)-C(5), permite establecer la configuración S en torno a C(4). Las disposiciones de los grupos 1'-NO₂ y 9-OAc se deducen de las proyecciones correspondientes a C(4)-C(41) y C(8)-C(9) respectivamente, y presentan algunas variaciones con las observadas en el compuesto LXIIIa.

Las constantes de acoplamiento medidas en los epímeros LXIIIb-LXVb, con quiralidad R en C-4, indican que la conformación predominante en disolución es una de las dos representadas en la figura 22.

Las dos posibles disposiciones en torno al enlace C(4)-C(41) quedan definidas por los valores de las constantes $J_{1'a,4}$ y $J_{1'b,4}$. En todos los casos, $J_{1'a,4}$ presenta valores en torno a los 11 Hz, lo que es indicativo de una disposición anti-periplanar para H-4|H-1'a. Los valores de $J_{1'b,4}$ se encuentran en torno a los 4 Hz, compatible con una disposición gauche para H-4|H-1'b.

Un análisis similar de las constantes de acoplamiento medidas entre los protones de la cadena de azúcar en los compuestos Xa y LXIIa, de configuración D-gluco, no permite sacar conclusiones sobre la conformación predominante en disolución. Sin embargo, se ha podido establecer la conformación en estado sólido para el compuesto LXIIa en base a un estudio cristalográfico.^{41c} En la figura 23 se han recogido en diagrama las distancias y los ángulos

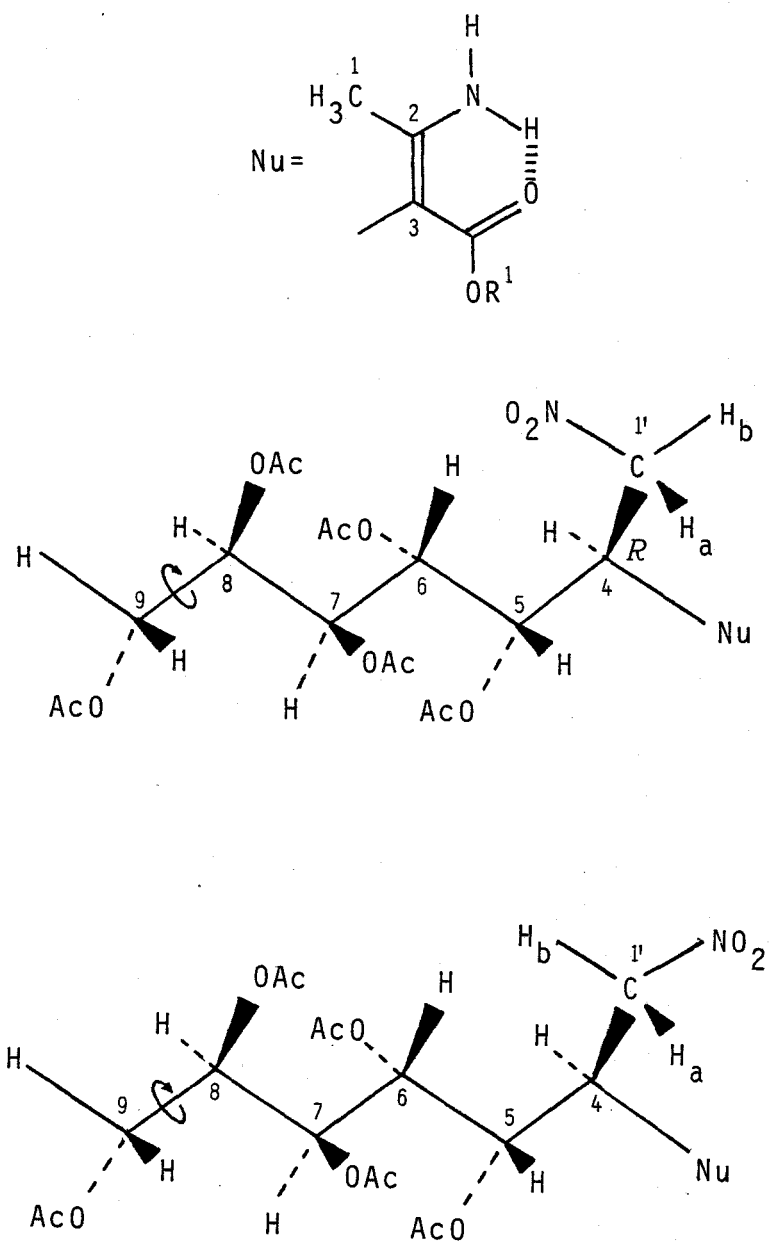


Figura 22^{*}

* En la figura, las flechas indican probable libertad rotacional.

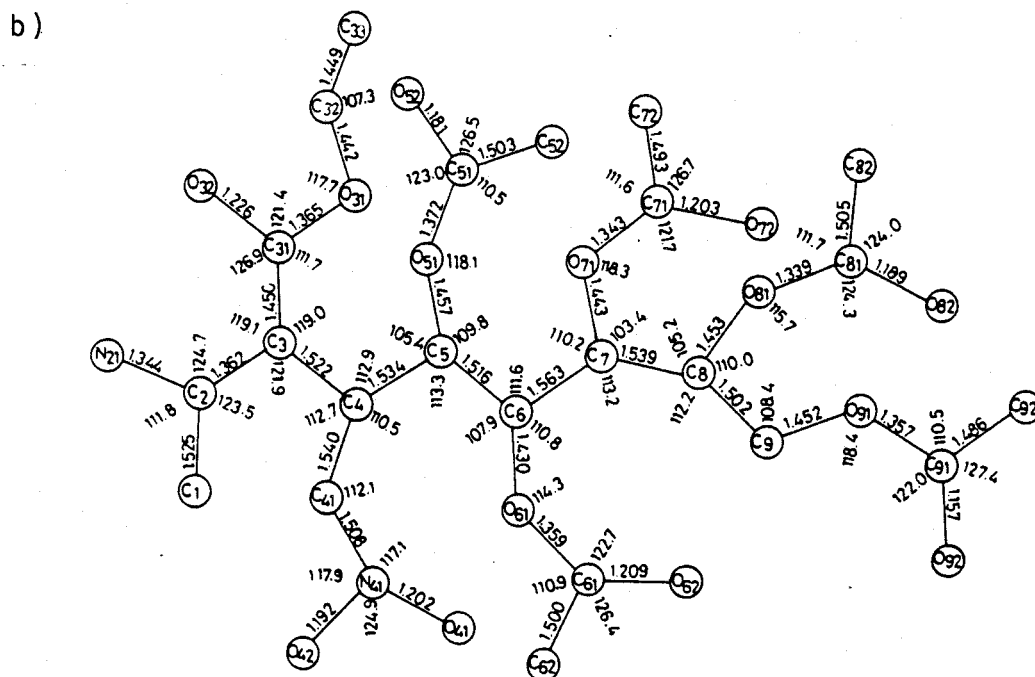
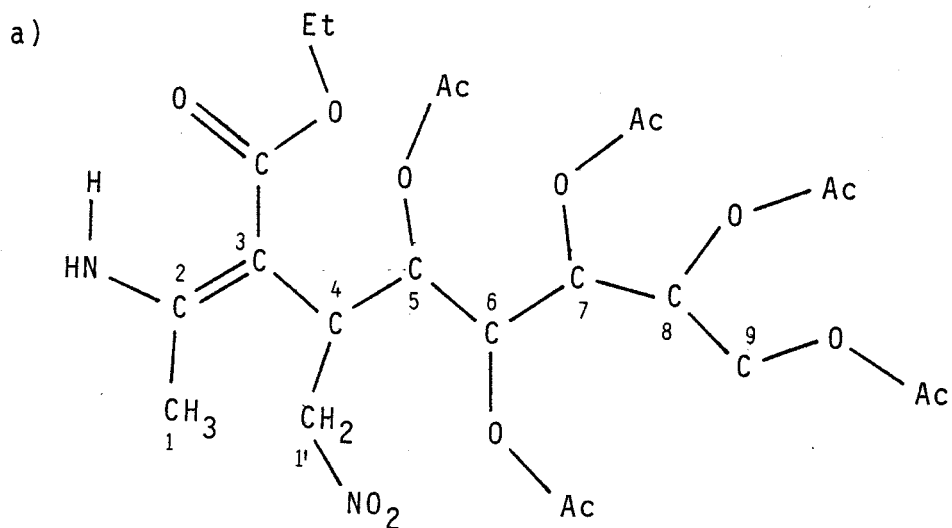


Figura 23. Esqueleto de la molécula del compuesto LXIIa:

- a) Con la numeración utilizada en el texto
 b) Con las distancias y los ángulos de enlace y la numeración utilizada por el cristalógrafo.

de enlace. El valor de la longitud del enlace C(2)-C(3) (1.362 Å) está más próximo al característico de un enlace doble (1.34 Å) que en los casos anteriormente comentados, lo que indica que en este caso la deslocalización electrónica debe ser menor. Las distancias N(21)···O(32)=2.664 Å, HN(21)···O(32)=1.786 Å y el ángulo N(21)|HN(21)|O(32)=134.7° demuestran la existencia de enlace de hidrógeno intramolecular.

En la figura 24 se representan las proyecciones de Newman de la cadena de noneno y de C(4)-C(41). En ellas se observa que las parejas de átomos C(41)|C(6) y C(4)|C(7) se encuentran en disposición anti-periplanar. Por tanto, los átomos C(41), C(4), C(5), C(6) y C(7) se encuentran en un mismo plano, existiendo un segundo plano determinado por los átomos C(7), C(8) y C(9). La cadena carbonada se dispone, pues, en zig-zag en dos planos, cuyo ángulo de torsión viene determinado por el valor del ángulo C(5)|C(6)|C(7)|C(8)=118°, indicado en la proyección correspondiente a C(6)-C(7). En la conformación totalmente plana en zig-zag el valor de dicho ángulo sería de 180°. La conformación real se obtiene por un giro de 62° en torno al enlace C(6)-C(7), con lo que se evitan las interacciones 1,3-paralelas entre los acetoxilos en C(5) y C(7), que existen en la conformación totalmente extendida (figura 25).

La proyección correspondiente a C(2)-C(3) indica que la agrupación de éster aminocrotónico es también prácticamente plana. El ángulo C(2)|C(3)|C(4)|C(5)=117°, medi-

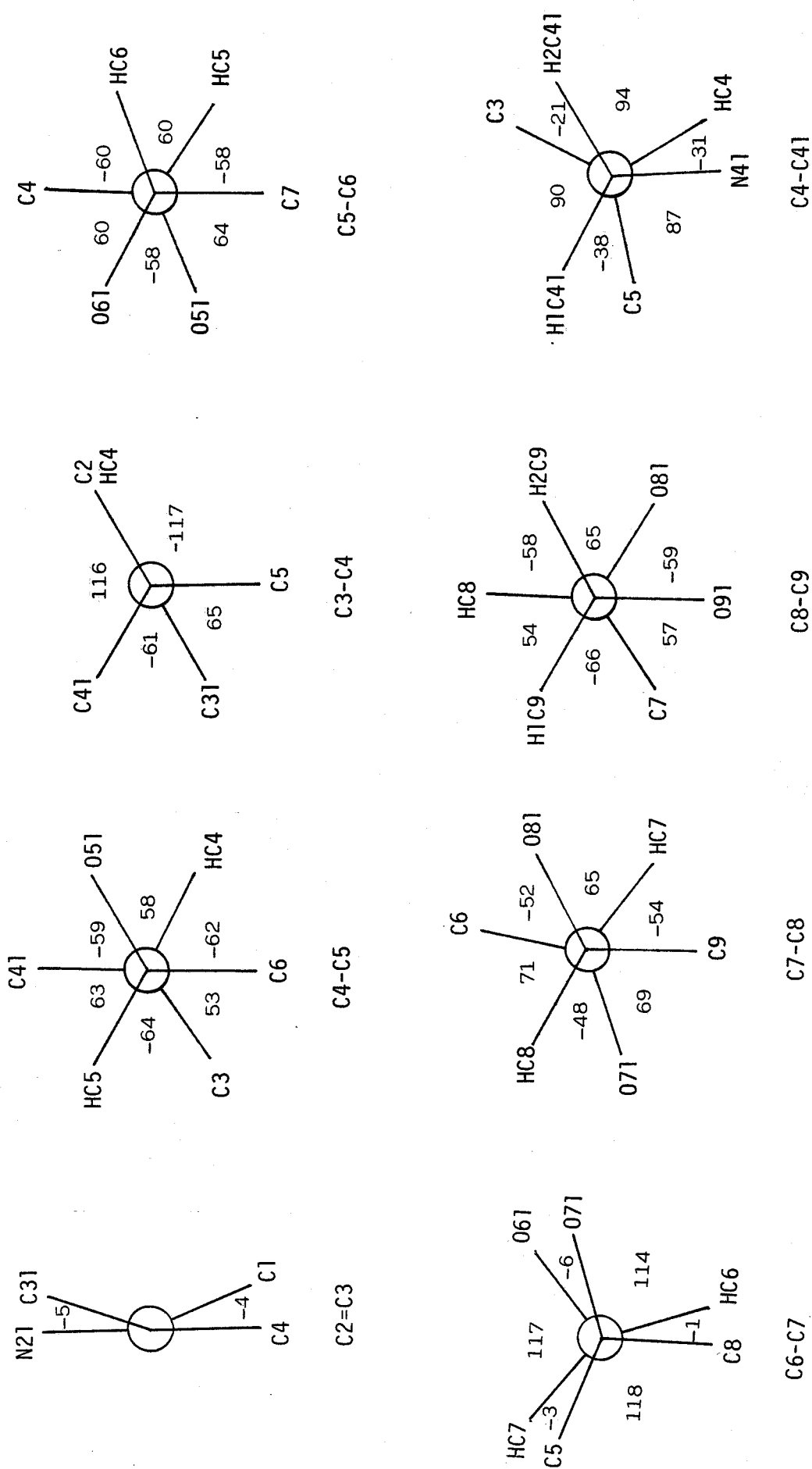


Figura 24. Proyecciones de Newman del compuesto LXIIa.

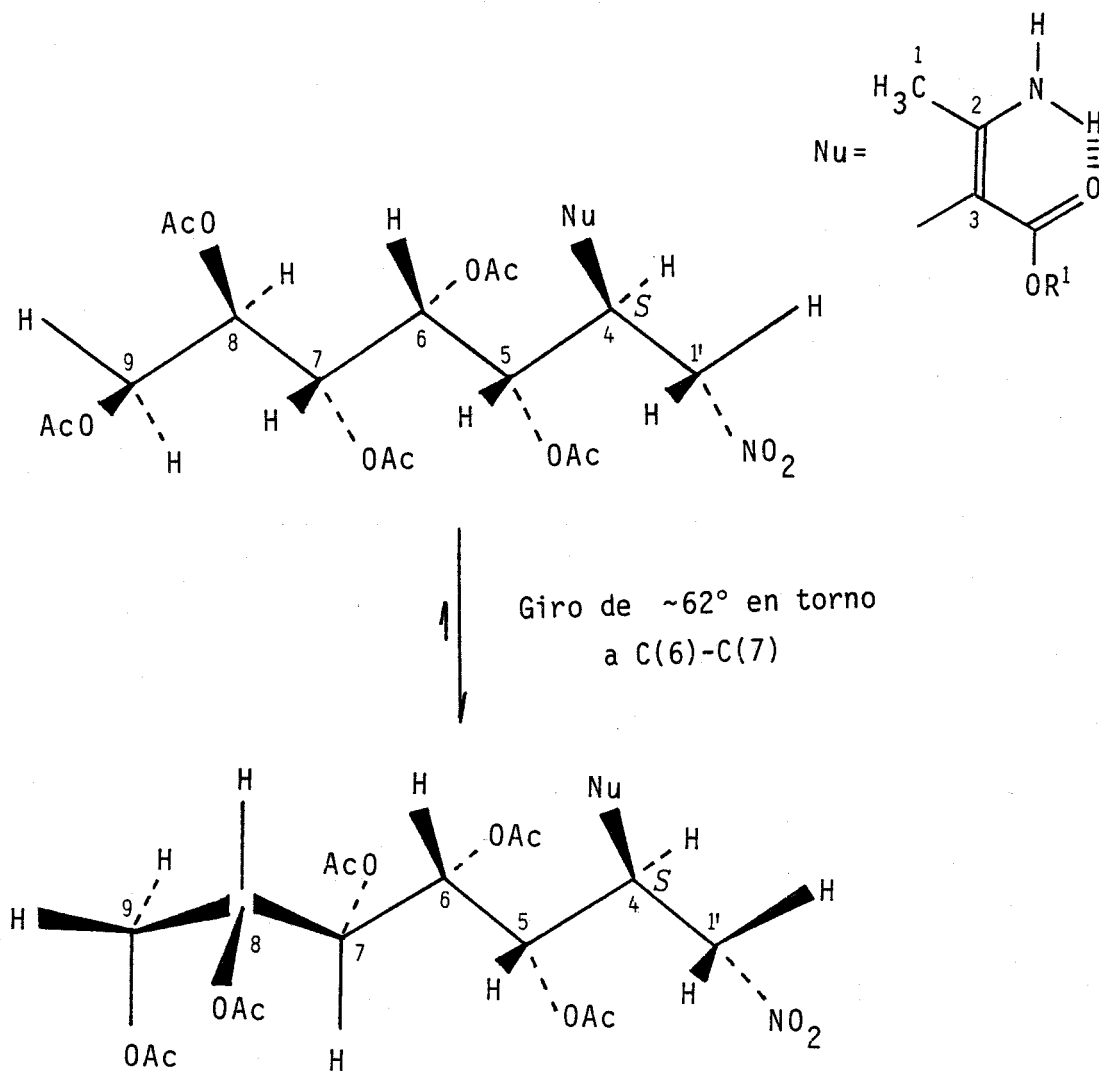


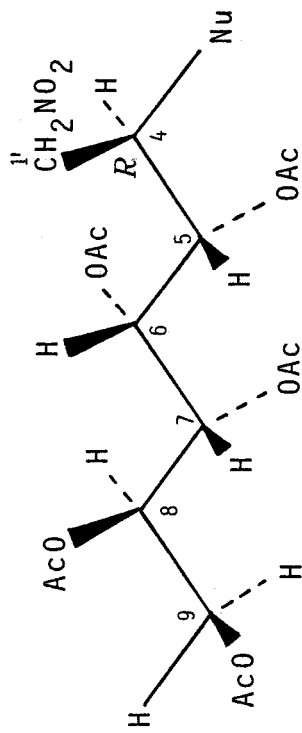
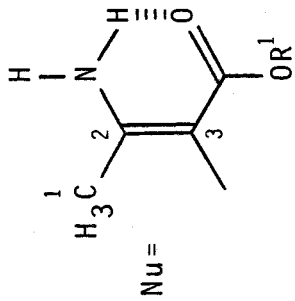
Figura 25

do en la proyección correspondiente a C(3)-C(4), indica el ángulo de torsión de este plano y el plano contiguo de la cadena de azúcar.

La proyección correspondiente a C(4)-C(5) indica la configuración S en C-4, y las de C(4)-C(41) y C(8)-C(9) determinan las disposiciones de los grupos 1'-NO₂ y 9-OAc, que son, aproximadamente, las representadas en la figura 25.

En los epímeros Xb y LXIb, de configuración D-gluco y quiralidad R en C-4, los valores de $J_{4,5}$ y $J_{6,7}$ indican una disposición preferentemente anti-periplanar para H-4|H-5 y H-6|H-7, mientras que los valores de $J_{5,6}$ y $J_{7,8}$ son indicativos de una disposición gauche para H-5|H-6 y H-7|H-8. Por otra parte, los valores de $J_{1'a,4}$ y $J_{1'b,4}$, análogos a los ya comentados para los compuestos de la misma quiralidad R en C-4 pero de configuración D-galacto, permiten hacer consideraciones similares en relación a las dos disposiciones posibles del grupo nitrometilo. Todo esto nos lleva a concluir que la conformación predominante en el equilibrio debe ser una de las dos indicadas en la figura 26, quizás acompañada de otros conformeros en inferior proporción. En la conformación que se muestra en la figura, las interacciones 1,3-paralelas entre los acetoxilos en C(5) y C(7), que existen en la conformación totalmente extendida en zig-zag, se alivian por giros de 120° en torno a los enlaces C(6)-C(7) y C(7)-C(8).⁵⁰ Como en los casos anteriores, los valores de $J_{8,9}$ y $J_{8,9'}$ no indican claramente una disposición gauche ni anti-periplanar para los protones considerados, lo que puede ser debido al mayor grado de libertad rotacional en torno al enlace C(8)-C(9).

Por último, en los compuestos LXVIIa,b, con cadena de configuración D-xilo, los valores de $J_{4,5}$ y $J_{6,7}$ indican una disposición predominantemente anti-periplanar para las parejas de protones H-4|H-5 y H-6|H-7, mientras que el valor observado para la constante de acoplamiento $J_{5,6}$



Giros de 120° en torno a
C(6)-C(7) y C(7)-C(8)

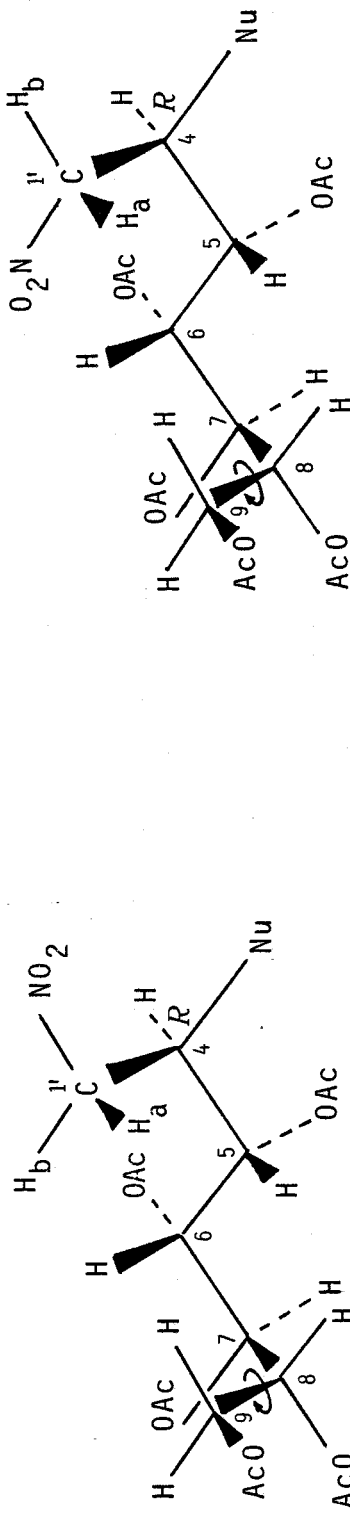
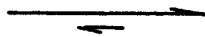


Figura 26*

* En la figura, las flechas indican probable libertad rotacional.

indica una disposición gauche para H-5|H-6. De ello se deduce que en estos aductos las interacciones 1,3-paralelas, que existen en la conformación totalmente extendida en zig-zag para los acetoxilos en C(5) y C(7), se evitan mediante un giro de 120° en torno al enlace C(6)-C(7) para el confórmero mayoritario. En la figura 27 se representa en forma esquemática la conformación propuesta como predominante para el compuesto LXVIIa, de configuración S en C-4. En la figura 28 se han representado las dos conformaciones posibles, dentro de los mismos supuestos, para el epímero LVIIb, de quiralidad R en C-4, atendiendo a las dos posibles disposiciones del grupo nitrometilo, deducidas de los valores de $J_{1'a,4}$ y $J_{1'b,4}$. Para ambos aductos, nuevamente se pone de manifiesto la libertad rotacional en torno al enlace C(7)-C(8) en disolución, según se deduce de los valores intermedios de $J_{7,8}$ y $J_{7,8'}$.

II.3.3. Discusión de los resultados.

Del análisis de las proporciones relativas en que ambos epímeros, de configuraciones 4S y 4R, se encuentran en las mezclas iniciales (Tabla 27) se deduce que estas reacciones de adición presentan una cierta estereoselectividad, produciéndose mayoritariamente los epímeros con quiralidad S en C-4. Estos productos serían los esperados si la reacción de adición siguiese la regla de Cram,⁵⁶ es decir, si la nitroolefina de azúcar I, en la

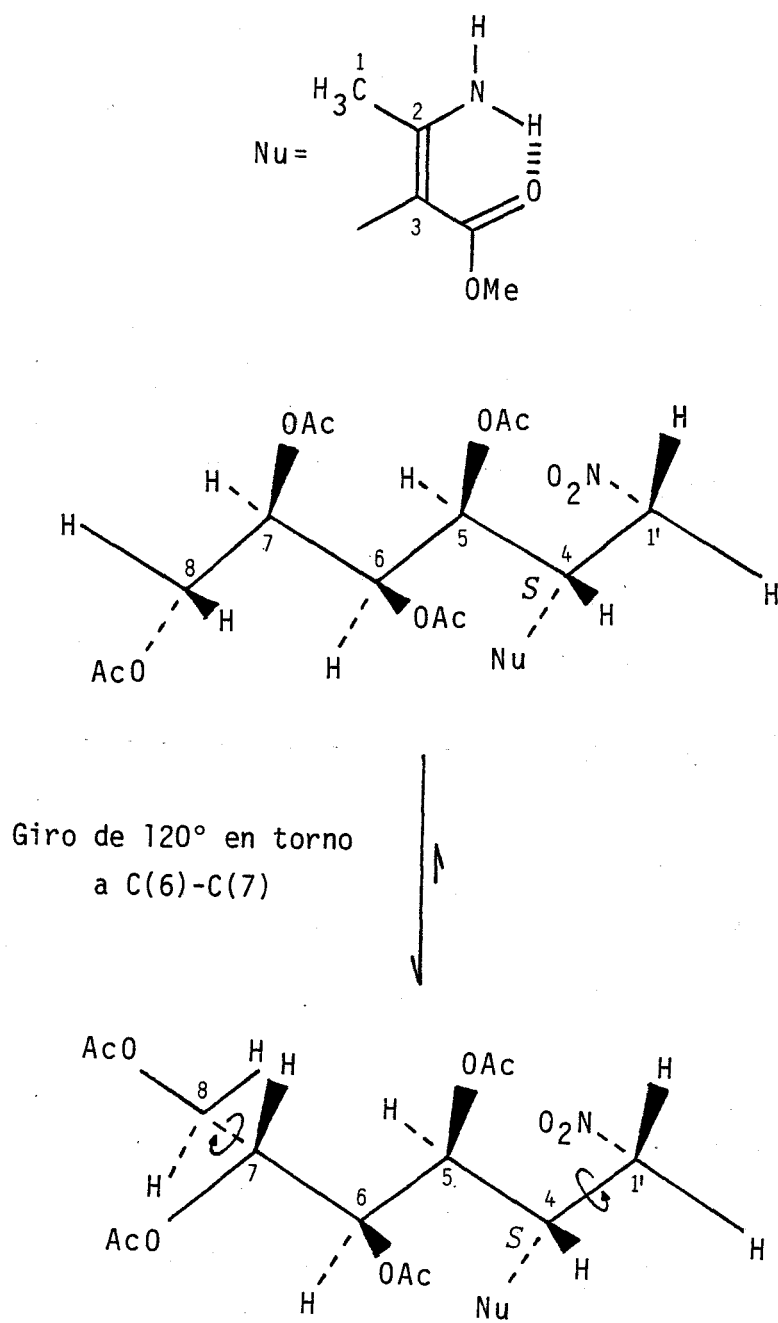
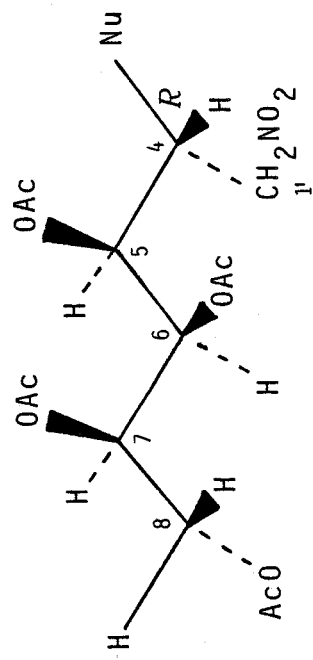
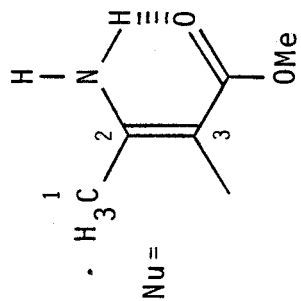


Figura 27 *

* En la figura, las flechas indican probable libertad rotacional.



Giro de 120° en torno
 a C(6)-C(7)

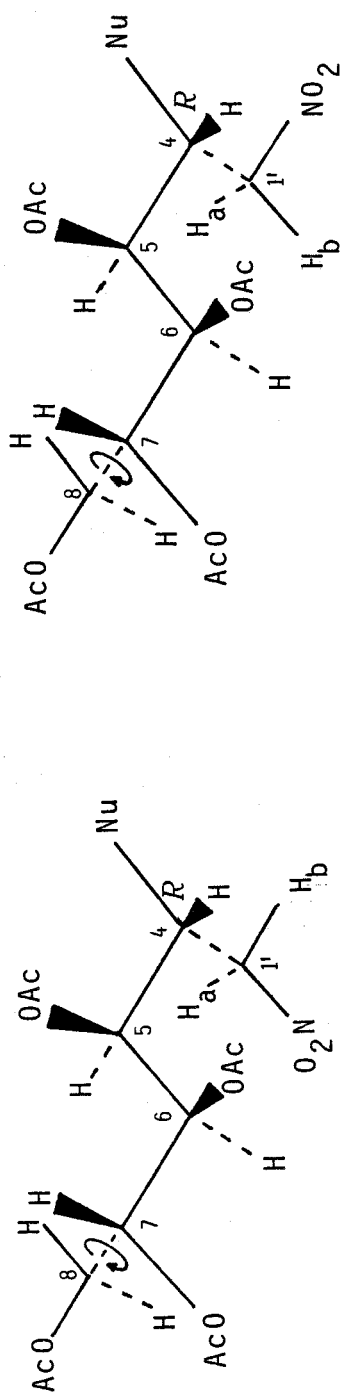
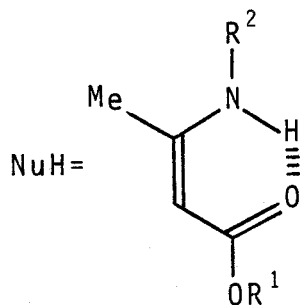
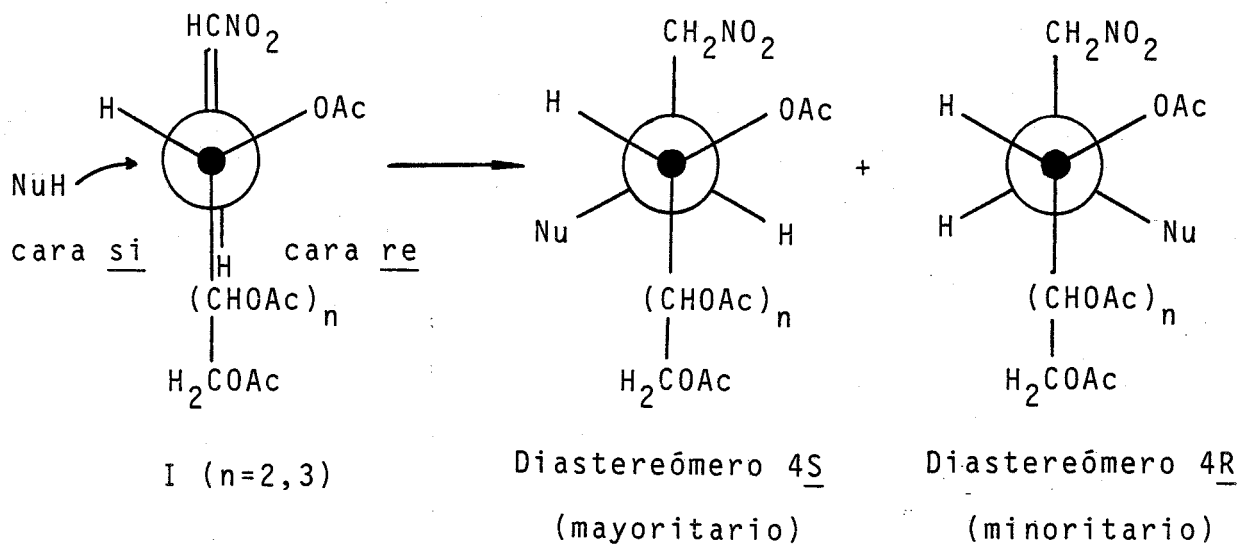


Figura 28*

* En la figura, las flechas indican probable libertad rotacional.

conformación que se representa en el Esquema 17, fuese atacada preferentemente por el nucleófilo por la cara si, que presenta menor impedimento estérico.

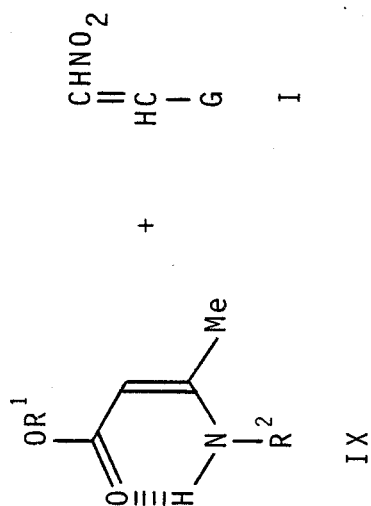
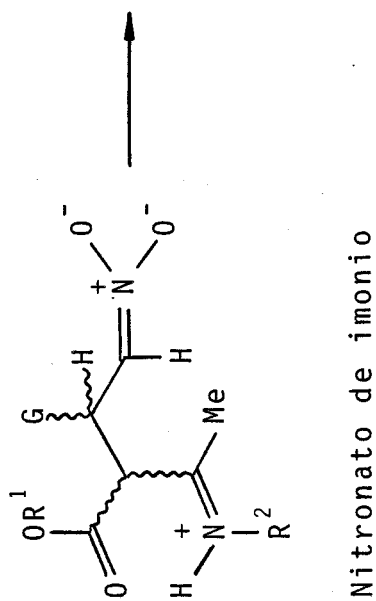
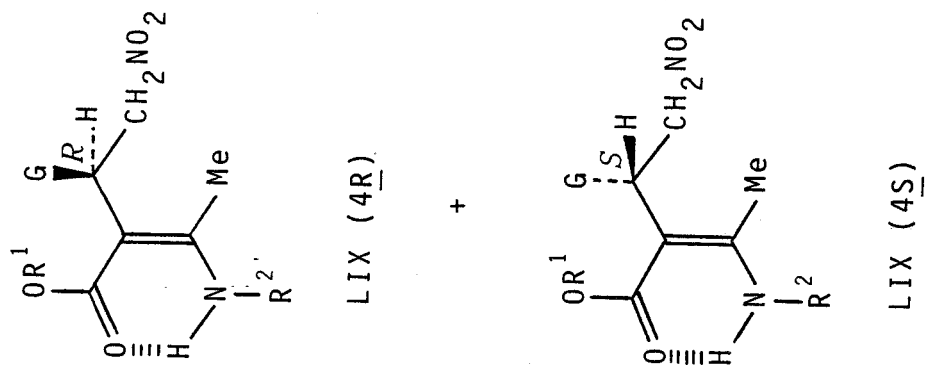


Esquema 17

La estereoselectividad de estas adiciones resulta ser más pronunciada cuanto mayor es el volumen del grupo R^1 del éster, y aparece más marcada en los productos de adición con la nitroolefina de configuración D-galacto V. En el caso del aducto LXVIa de 3-(n-butilamino)crotonato de etilo (IXe) y la nitroolefina V, el único epímero que se detecta y aísla es el que presenta quiralidad S en C-4.

El producto primario de estas reacciones de adi-

ción deben ser los nitronatos de imonio (Esquema 18), que deben transformarse por un cambio prototrópico rápido, en las nitroenaminas. Esta última etapa es, muy probablemente, irreversible, dado que la reversión implicaría la protonación del sistema enamínico (base muy débil) por el metileno que porta al grupo nitro (ácido muy débil). Consiguientemente, la estereoquímica del producto final está determinada cinéticamente, y sigue la regla de Cram.



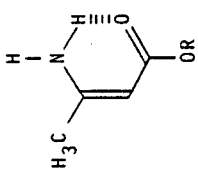
G = (CHOAc)_nCH₂OAc, n=3,4

II.4. Hidrólisis ácida de aductos de ésteres 3-aminocrotónicos y nitroolefinas de azúcares.

II.4.1. Antecedentes.

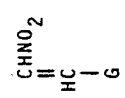
Como ya hemos indicado en la Introducción, en las Tesis de F. Rosado² y M. Mancera³ se estudiaron las hidrólisis ácidas, en condiciones suaves, de algunos de los aductos obtenidos en las reacciones de las nitroolefinas IV, V y LVIII con ésteres 3-aminocrotónicos. En las hidrólisis de los aductos LXIV, LXV y LXVII, obtenidos como sólidos cristalinos a partir de los ésteres 3-aminocrotónicos IIa,c,d y las nitroolefinas V y LVIII, de configuraciones D-galacto y D-xilo respectivamente, se observó la formación de varios productos, de los cuales sólo se aislaron los β -cetoésteres VIb-d³ (Esquema 19).

En la reacción del 3-aminocrotonato de metilo (IXa) y la nitroolefina IV, de configuración D-gluco, se aislaron² los dos aductos diastereómeros previstos X, debido al nuevo centro quiral creado en la reacción; uno de ellos, producto mayoritario de la reacción, se obtuvo en forma siruposa, mientras que el otro cristalizó fácilmente y sus propiedades se estudiaron con cierto detalle. La hidrólisis ácida de este aducto cristalino también condujo al β -cetoéster VIa como producto mayoritario, aislándose un segundo producto "anómalo", al que se asignó provisionalmente la estructura del éster nitrónico cíclico VII, que es una forma tautómera de VIa (ver Esquema 3 en Intro-

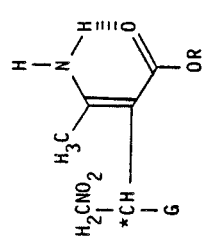


IX

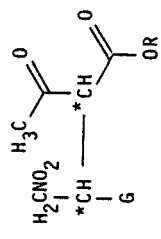
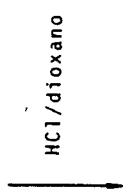
- a, R=Me
- c, R=Et
- d, R=Bu^t



- V, G=D-galacto-(CHOAc)₄CH₂OAc
- LVIII, G=D-xilo-(CHOAc)₃CH₂OAc

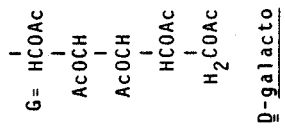
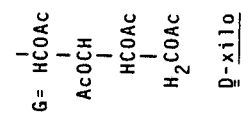


- LXIV, R=Et, G=D-galacto-(CHOAc)₄CH₂OAc
- LXV, R=Bu^t, G=D-galacto-(CHOAc)₄CH₂OAc
- LXVII, R=Me, G=D-xilo-(CHOAc)₃CH₂OAc



VI

- b, R=Et, G=D-galacto-(CHOAc)₄CH₂OAc
- c, R=Bu^t, G=D-galacto-(CHOAc)₄CH₂OAc
- d, R=Me, G=D-xilo-(CHOAc)₃CH₂OAc



ducción). Por otra parte, la reacción del acetoacetato de metilo (IIa) con la nitroolefina IV originó el mismo β -cetoéster VIa y el producto "anómalo" formulado como VII (Esquema 3).

Sin embargo, en estas investigaciones quedaron sin aclarar ciertos puntos de interés, como la propia estructura de aducto "anómalo", los mecanismos que conducen a su formación y la relación existente entre el transcurso estereoquímico de las reacciones de adición de ésteres acetacéticos y ésteres 3-aminocrotónicos a nitroolefinas de azúcares.

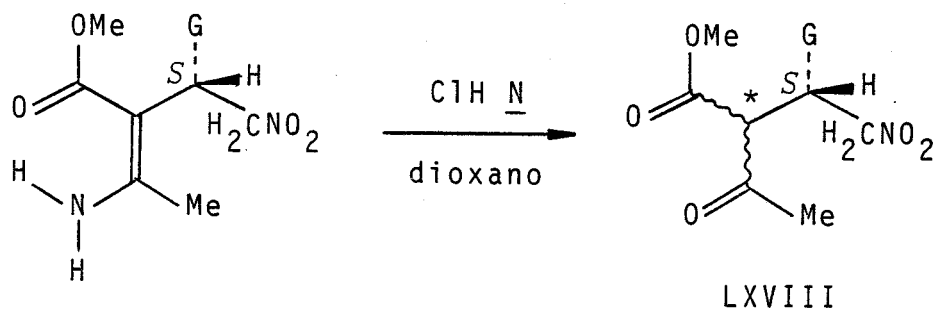
Con objeto de clarificar estas cuestiones, en esta Tesis hemos llevado a cabo la hidrólisis ácida, en condiciones suaves, de los dos aductos epímeros Xa y Xb, de configuración ya establecida en C-4 (Sección II.3), del 3-aminocrotonato de metilo (IXa) y la nitroolefina IV. Las hidrólisis se han realizado con una muestra del isómero siruposo mayoritario Xa, de configuración S en C-4, con un 97% de pureza isomérica, deducida del espectro de R.M.N. de ^1H , y con una muestra del 100% de pureza del isómero cristalino minoritario Xb, de configuración R en C-4.

II.4.2. Hidrólisis ácida del (Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-amino-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-D-ido-2-noneno (Xa).

Procedimiento A:

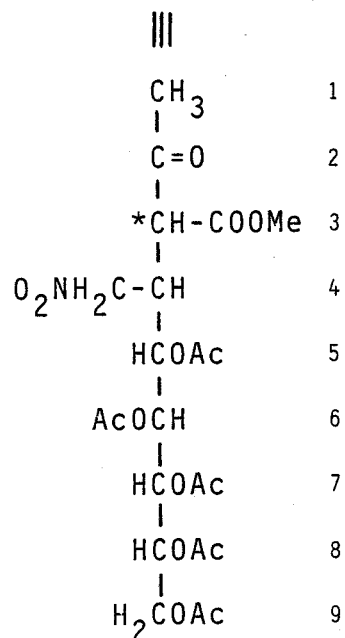
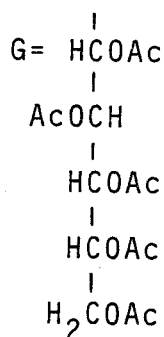
La hidrólisis de Xa se llevó a cabo en dioxano, con HCl N. Cuando por c.c.f. se observó la transformación total de la sustancia de partida en un producto mayoritario de R_f 0.36 se eliminó el disolvente de la disolución débilmente ácida. La purificación, por cromatografía en columna, de la mezcla de reacción llevó al aislamiento de la 5,6,7,8,9-penta-O-acetil-1,3,4-tridesoxi-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-nonulosa LXVIII (Esquema 20). Este compuesto posee un centro quiral de nueva formación, C-3. El C-4 no participa en la reacción de hidrólisis, y su configuración debe quedar inalterada. Las dos configuraciones posibles sobre C-3 permiten la existencia de dos diastereómeros. En efecto, el producto LXVIII se aisló como una mezcla de los dos epímeros en C-3, de configuraciones D-eritro-L-ido y D-eritro-L-gulo.

La asignación de la estructura se hace en base a los datos analíticos y propiedades espectroscópicas. La fórmula molecular se dedujo del análisis elemental. Su espectro U.V. presenta un máximo a un valor de longitud de onda de 254 nm, muy próximo al que presentan los ésteres acetoacéticos,¹⁴ y próximo también a los de los compuestos XV y L, anteriormente descritos (Secciones II.1. y II.2.3.)



Xa

LXVIII



Esquema 20

y que presentan estructura de β -cetoéster α -sustituido.

Su espectro de I.R. en KBr presenta una banda intensa a 1750 cm^{-1} , que engloba la vibración $\nu(\text{C}=\text{O})$ del grupo CO_2Me y la de los grupos acetoxilo. La banda $\nu(\text{C}=\text{O})$ cetónica aparece a 1715 cm^{-1} ; el grupo nitro origina una banda intensa $\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$ a 1555 cm^{-1} . Las absorciones débiles que aparecen a 1640 y 1605 cm^{-1} se atribuyen a la presencia de una pequeña proporción de la forma enólica, presente en mezcla con la forma cetónica predominante.

En los espectros de R.M.N. de ^1H y ^{13}C (Tabla 31) se aprecian señales correspondientes a los dos diastereómeros presentes, cuya proporción relativa, deducida de la integral del espectro de ^1H , es $\sim 3:2$.

En el espectro de R.M.N. de ^1H , el grupo CO_2Me origina dos singuletes de intensidad total 3 H a δ 3.74 y 3.79; los otros dos singuletes, también para un total de 3 H, a $\delta \sim 2.21$ y 2.31 corresponden a los H-1. Los grupos OAc dan lugar a una serie de singuletes de intensidad total 15 H entre δ 2.01 y 2.13. Los protones de la cadena y los del grupo CH_2NO_2 originan una serie de multipletes complejos en la zona δ 3.20-5.50.

Los espectros de R.M.N. de ^{13}C están de acuerdo con la estructura de LXVIII. Los carbonos de la cadena de azúcar originan señales a los valores de δ y con las multiplicidades previsibles. Casi todas las señales se encuentran duplicadas, lo que confirma la existencia de los dos diastereómeros.

Procedimiento B:

La hidrólisis ácida del aducto Xa según se ha descrito en el procedimiento anterior (HCl N/dioxano), y posterior neutralización de la mezcla de reacción con NH_4OH N, condujo a la formación de dos productos mayoritarios, que se han caracterizado como el (3R)-3-(D-gluco-pentaacetoxipentil)-2,3-dihidro-2-hidroxiimino-5-metil-4-furato de metilo (LXIX) y la bis-[(2S,3R)-3-(D-gluco-pentaace

TABLA 31. Datos^a de los espectros de R.M.N. de ¹H (200 MHz) del compuesto LXVIII

Datos del espectro de R.M.N. de ¹H (200 MHz).

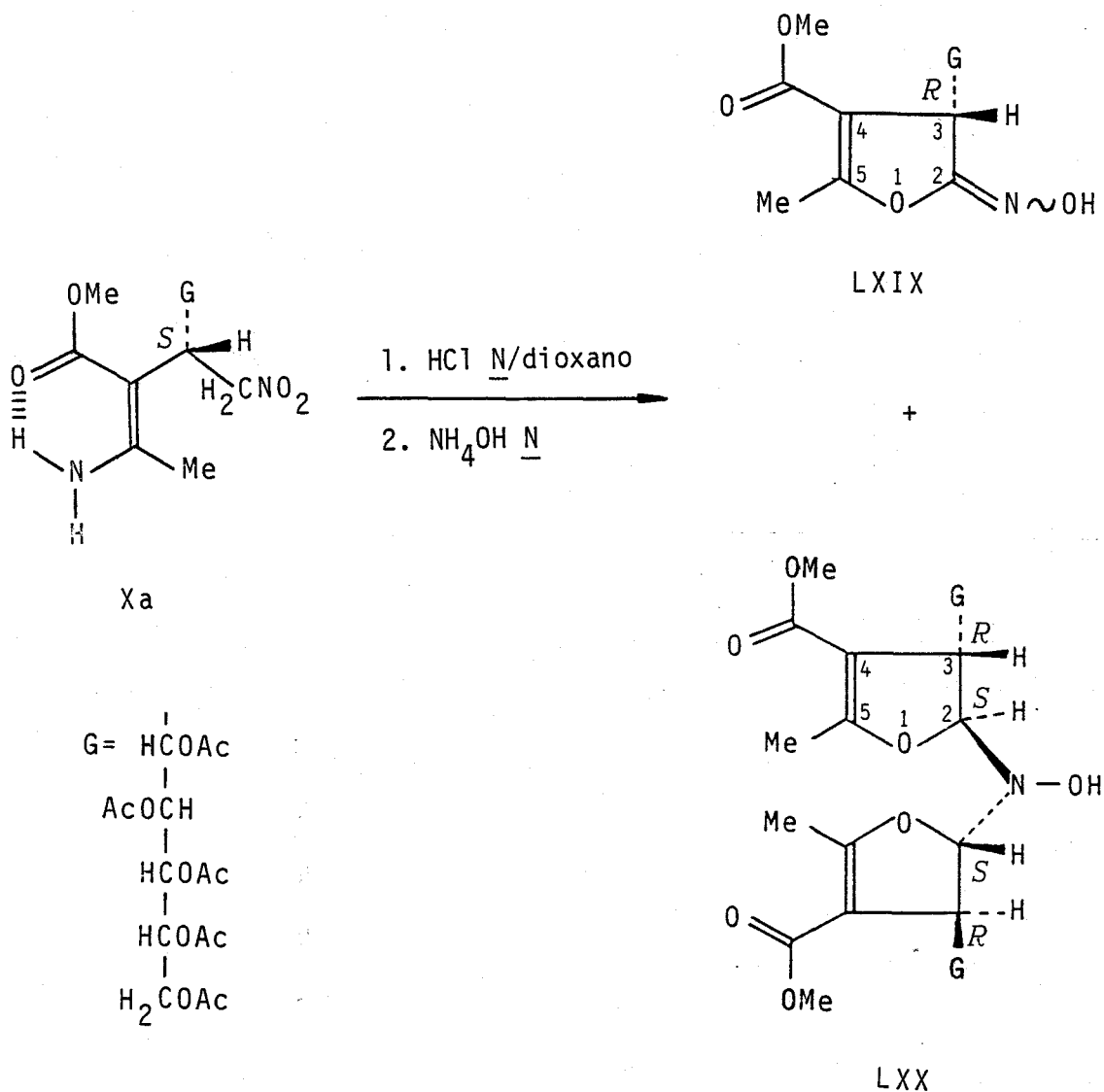
| Isómero | H-1 | CO ₂ Me | OAc | H-4 | H-5, H-6, H-7, H-8 | H-3, H-9, H-9' | CH ₂ NO ₂ |
|-------------|-------|--------------------|-------------------------------------|--------------|--------------------|----------------|---------------------------------|
| Mayoritario | 2.21s | 3.74s | 2.03s 2.06s 2.07s 2.09s 2.10s | 3.20 - 3.45m | 4.70 - 5.50m | 3.70 - 4.20m | 4.20 - 4.70m |
| Minoritario | 2.32s | 3.79s | 2.01s 2.06s 2.08s 2.12s 2.13s | | | | |

Datos del espectro de R.M.N. de ¹³C (50.2 MHz).

| Isómero | C-1 | C-2 | C-3 | C-4 | C-5 - C-8 | C-9 | CO ₂ Me | CH ₂ NO ₂ | COO (5 - 9) | Me(OAc) |
|-------------|-------|--------|-------|-------|----------------------------|-------|--------------------|---------------------------------|--------------------------------|-------------|
| Mayoritario | 29.6c | 200.3s | 59.7d | 36.7d | 68.1d 68.6d 69.2d 69.4d | 61.5t | 53.1c 167.6s | 72.7t | 169.9s 170.0s 170.3s 170.7s | 20.4c 20.7c |
| Minoritario | 30.3c | 201.2s | 59.0d | 37.3d | 67.8d 68.9d 69.0d 69.4d | 61.2t | 53.2c 167.7s | 72.6t | 169.8s 170.2s | 20.8c |

^a En CDCl₃. Valores de δ en p.p.m. referidos al TMS.

toxipentil)-2,3-dihidro-5-metil-4-metoxicarbonil-2-furil] hidroxilamina (LXX) (Esquema 21).



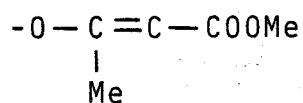
Esquema 21

Las estructuras de estas nuevas sustancias se asignan en base a sus propiedades, que se discuten a continuación.

II.4.2.1. Estructura del (3R)-3-(D-gluco-pentaacetoxipentil)-2,3-dihidro-2-hidroxiimino-5-metil-4-furoato de metilo (LXIX).

La fórmula molecular de LXIX se dedujo de su análisis elemental. La estructura se establece en base a sus propiedades espectroscópicas.

De la concordancia del máximo de absorción en U.V. (250 nm) con los de los ésteres acetoacéticos¹⁴ y con los que presentan los compuestos XVIIIa,b y LIII se deduce la existencia del mismo sistema cromóforo:



En el espectro de I.R. (Tabla 32) aparecen las absorciones características de los ésteres α,β -insaturados- β -alcoxisustituídos,¹⁵ análogas a las observadas en los

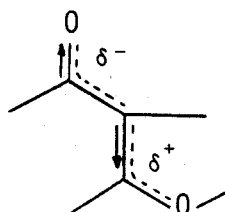
TABLA 32. Absorciones^a en I.R. (cm^{-1}) de la oxima LXIX.

| Medio | $\nu(OH)$ | AcO | $\nu(C=O)(CO_2Me)$ | $\nu(C=C)$ | $\nu(C=N)$ |
|----------|-----------|-------|---|------------------|------------------|
| KBr | 3400f | 1749F | 1715f 1692m (1749d) (1715d) (1689d) | 1645m (1647f) | 1658m (1655h) |
| $CDCl_3$ | 3575d | 1750f | 1707m | 1660d | |

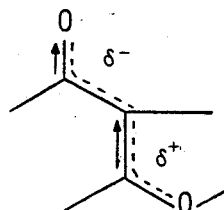
^a Entre paréntesis absorciones en Raman.

compuestos XVIIIa,b y LIII. En el espectro registrado en KBr aparece una banda $\nu(\text{OH})$ a $\sim 3400 \text{ cm}^{-1}$, que se desplaza a $\sim 3575 \text{ cm}^{-1}$ en disolución en CDCl_3 , lo que es indicativo de la existencia de enlaces de hidrógeno intermoleculares.

De la comparación de las intensidades de las bandas $\nu(\text{C=O})$ (fuerte y media en I.R., débil en Raman) y $\nu(\text{C=C})$ (media en I.R., fuerte en Raman) en los espectros I.R. y Raman, se deduce que las bandas asignadas como $\nu(\text{C=C})$ y $\nu(\text{C=O})$ corresponden en realidad a vibraciones mixtas del grupo C=C con el grupo más polar C=O;¹⁵ este resultado permite además concluir⁵⁷ que la banda de más alta frecuencia corresponde a la vibración $\nu(\text{C=O}) + \nu(\text{C=C})$ asimétrica ("fuera de fase"), y la de frecuencia más baja al correspondiente modo simétrico ("en fase") en el sistema deslocalizado:



Vibración asimétrica
("fuera de fase")
 $\nu(\text{C=O}) + \nu(\text{C=C})$



Vibración simétrica
("en fase")
 $\nu(\text{C=O}) + \nu(\text{C=C})$

En el espectro de R.M.N. de ^1H (Tabla 33) se observa que la mayoría de las señales se encuentran duplicadas, lo que se considera debido a la existencia en disolución de las dos formas isómeras E y Z de la oxima. De la integral de este espectro se deduce la abundancia relativa de cada forma isómera en la mezcla.

Los dos singuletes de intensidad total 1 H, que

TABLA 33. Datos^a del espectro de R.M.N. de ¹H (360 MHz) de la oxima LXIX.

| Isómero ^b | OH | H-3 | H-1' | H-2' | H-3' | H-4' | H-5' | H-5" | OAC | CO ₂ Me | 5-Me |
|----------------------|---------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|------|--------------------|------|
| E (63%) | 7.23 | 4.32 | 5.59 | 5.76 | 5.98 | 5.13 | 4.22 | 4.13 | 2.28 | 2.08 | 2.29 |
| | | | | | | | | 2.01 | 1.93 | | |
| Z (37%) | 7.23 | 4.03 | 5.54 | 5.54 | 5.93 | 5.19 | 4.27 | 4.12 | 2.24 | 2.11 | 2.34 |
| | | | | | | | | 2.03 | 1.93 | | |
| Isómero | J _{3,5-Me} | J _{3,1'} | J _{1',2'} | J _{2',3'} | J _{3',4'} | J _{4',5'} | J _{4',5"} | J _{5',5"} | | | |
| E (63%) | 1.7 | 1.3 | 9.5 | 1.8 | 8.1 | 2.6 | 5.7 | -12.5 | | | |
| Z (37%) | 1.8 | 1.7 | 9.0 | 1.8 | 9.3 | 3.0 | 5.3 | -12.4 | | | |

^a En CDCl₃. Valores δ en p.p.m. referidos al TMS. J en Hz. ^b Entre paréntesis abundancia relativa de cada forma isómera E o Z.

aparecen a campo más bajo (δ 7.23) se asignan a los OH de las dos formas isómeras E y Z. Estas señales desaparecen al deuterar. El proton H-3 aparece en los dos isómeros como un doblete de cuartete, debido al acoplamiento homoalílico con los protones del grupo 5-Me, que aparece como un doblete a δ 2.3 ($J_{3,5-Me}$ 1.8 Hz), y al acoplamiento con el protón vecino H-1' de la cadena de azúcar ($J_{3,1'}$ 1.3-1.7 Hz). Los protones de los grupos CO_2Me y los de la cadena de azúcar aparecen a los valores de δ y con las multiplicidades previsibles.

De los valores observados para $J_{1',2'}$, $J_{2',3'}$ y $J_{3',4'}$, se deduce una disposición anti-periplanar para las parejas de protones H-1'|H-2' y H-3'|H-4', y gauche para H-2'|H-3', características de una conformación plana en zig-zag para los carbonos C-1' a C-5', y gauche para C-3 y C-3'.

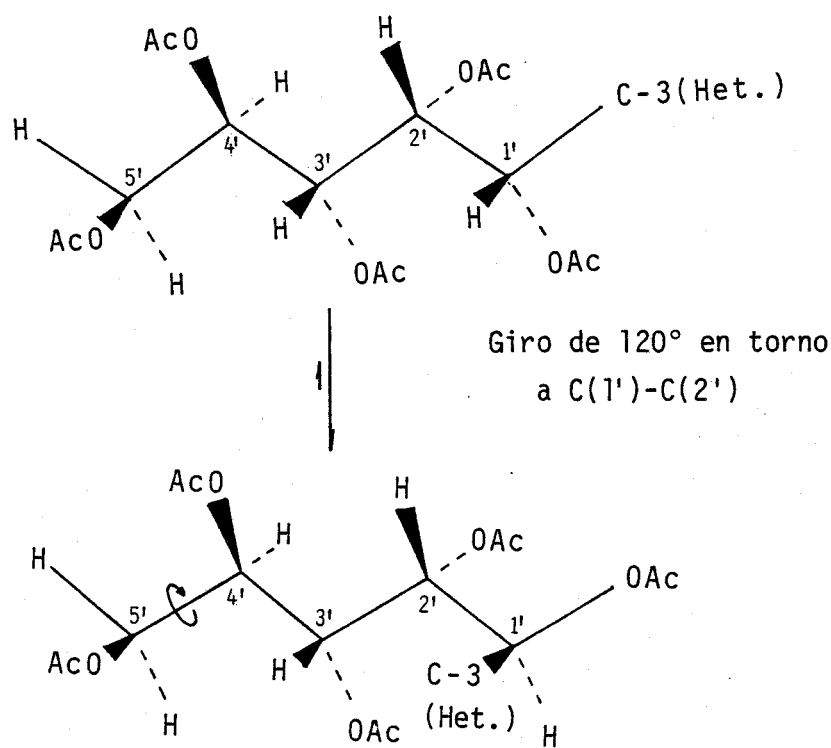


Figura 29*

* En la figura, la flecha indica probable libertad rotacional.

Esta disposición corresponde a un giro de 120° en torno al enlace C(1')-C(2') en la conformación totalmente extendida en zig-zag para los carbonos C-3 y C-1' a C-5', con lo que se evitan las interacciones 1,3-paralelas que en ella existen (figura 29). Los valores de $J_{4',5'}$ y $J_{4',5''}$ no son indicativos de una disposición claramente anti-periplanar ni gauche para H-4'|H-5' y H-4'|H-5'', lo que puede atribuirse al mayor grado de libertad rotacional en torno al enlace C(4')-C(5') en disolución.

El valor de la constante $J_{3,1'}$ permite determinar el ángulo de torsión de la cadena de azúcar y el anillo de dihidrofurano. Este valor, de 1.3 a 1.7 Hz, sugiere la existencia en disolución de uno de los dos rotámeros en torno al enlace C(3)-C(1'), con ángulos C(2)|C(3)|C(1')|C(2') próximos a 60° , representados en la figura 30.

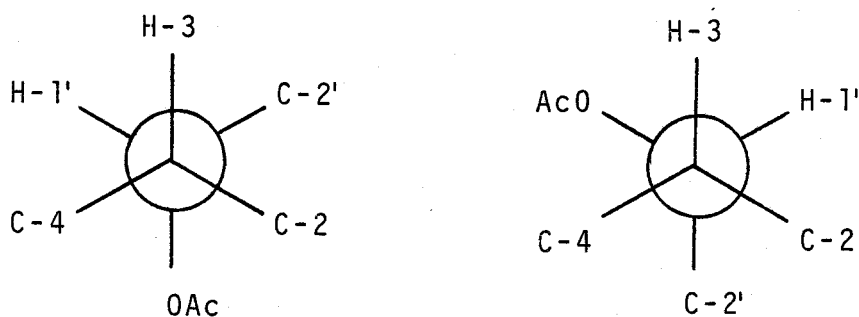


Figura 30

En el espectro de R.M.N. de ^{13}C (Tabla 34) se observa una gran diferencia entre los desplazamientos químicos de los singletes de los carbonos olefinicos C-4 y C-5.

TABLA 34. Datos^a del espectro de R.M.N. de ¹³C (50.2 MHz) de la oxima LXIX.

| Isómero (%) | C-2 | C-3 | C-4 | C-5 | C(1'-5') | C(1'-5') | Me(OAc) | CO ₂ Me | 5-Me |
|-------------|--------|-------|--------|--------|----------|----------|---------|--------------------|-------|
| E (63%) | 163.2s | 43.8d | 105.7s | 153.4s | 71.5d | 171.0s | 21.0c | 51.6c | 13.9c |
| | | | | | 68.8d | 170.6s | 20.9c | 165.0s | |
| | | | | | 68.0d | 170.2s | 20.8c | | |
| | | | | | 62.1t | 170.0s | 20.7c | | |
| | | | | | | 169.8s | | | |
| Z (37%) | 163.1s | 44.2d | 105.3s | 153.4s | 70.2d | 171.0s | 20.8c | 51.7c | 13.7c |
| | | | | | 69.1d | 170.3s | 20.4c | 164.9s | |
| | | | | | 68.7d | 170.2s | 20.3c | | |
| | | | | | 68.0d | 170.0s | 20.2c | | |
| | | | | | 62.0t | 169.9s | | | |

^a En CDCl₃. Valores δ en p.p.m. referido al TMS.

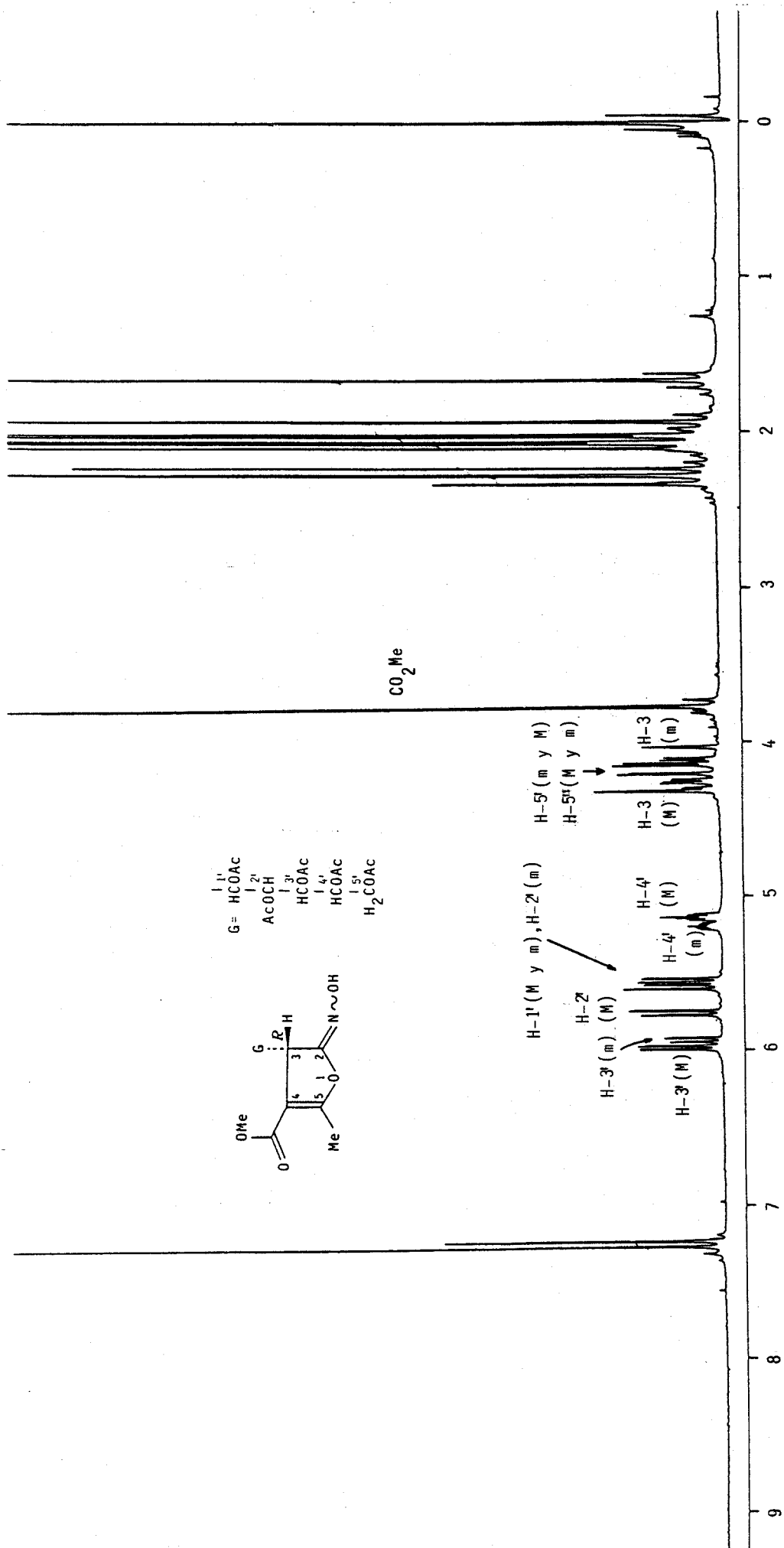


Figura 31. Espectro de R.M.N. de ^1H (360 MHz) de la oxima LXIX.

¹³C
 G = HCOAC
 |_{2'}
 ACOCH
 |_{3'}
 HCOAC
 |_{4'}
 HCOAC
 |_{5'}
 H₂COAC

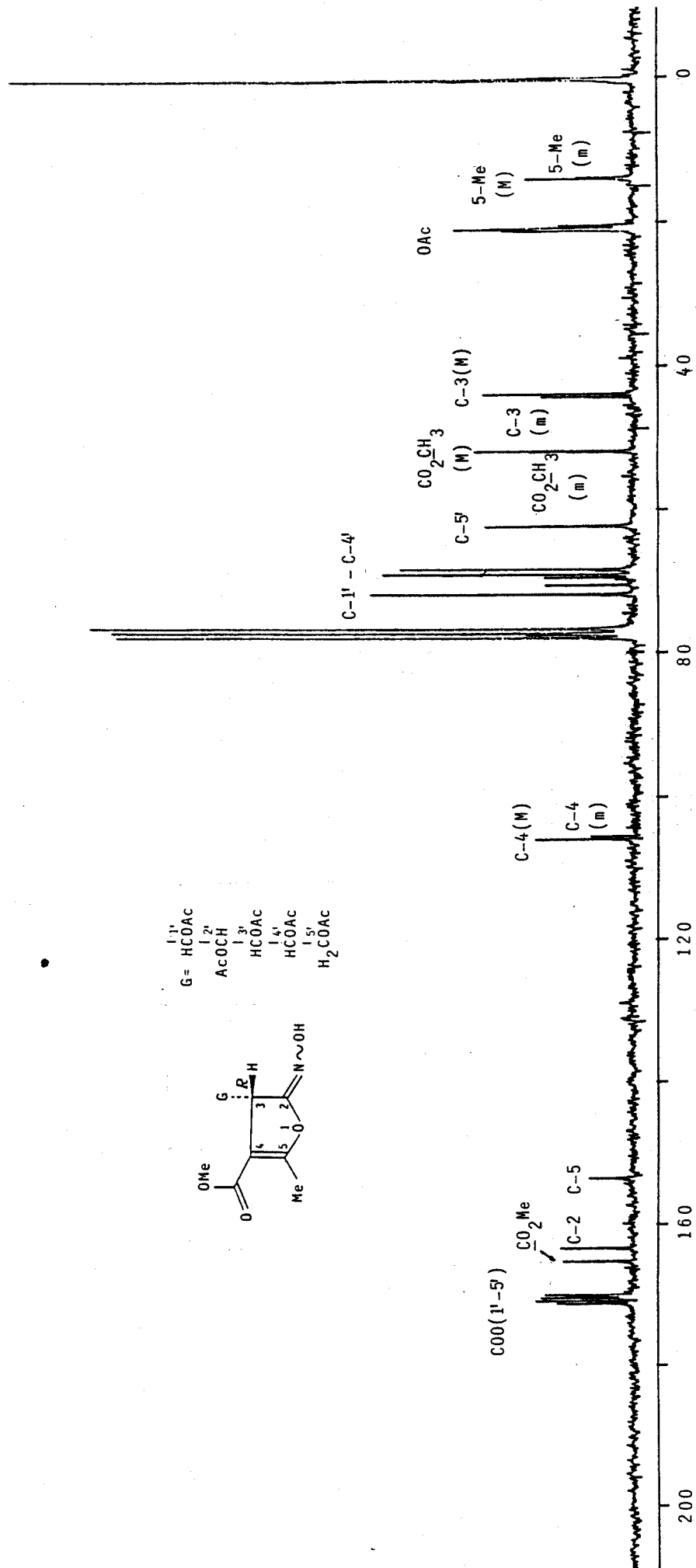
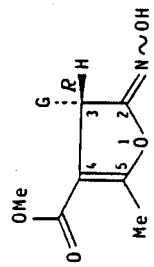
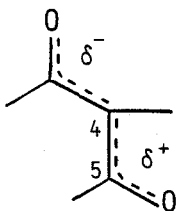


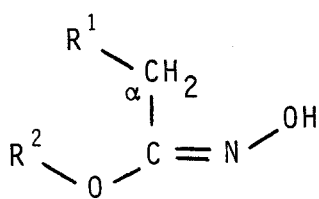
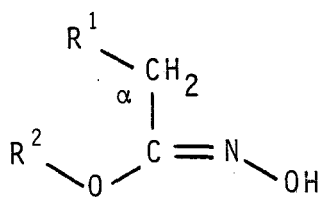
Figura 32. Espectro de R.M.N. de ¹³C (50.2 MHz) de la oxima LXIX.

Al igual que ocurre en los compuestos XVIIIa,b y LIII, con un sistema insaturado similar, el C-5 se encuentra fuertemente desapantallado ($\delta \sim 153$), mientras que el C-4, afectado de manera opuesta por la deslocalización, aparece a campo más alto ($\delta \sim 105$).



El C-2, unido a la función oxima y a un grupo alcoxi, queda muy desapantallado, y aparece como un singulete a δ 163. El resto de los átomos de carbono originan señales a los valores de δ y con las multiplicidades previsibles.

Del estudio comparativo⁵⁸ de los desplazamientos químicos de ^1H y ^{13}C en varias parejas de isómeros E-Z de oximas de estructuras:

Isómero EIsómero Z

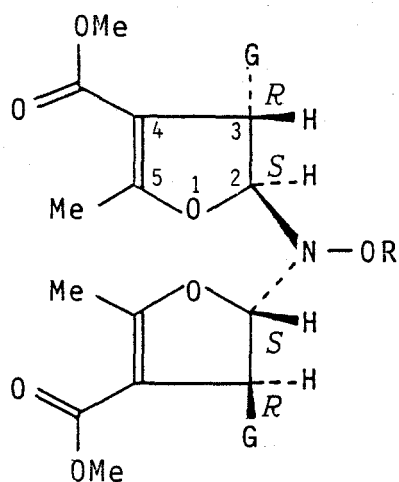
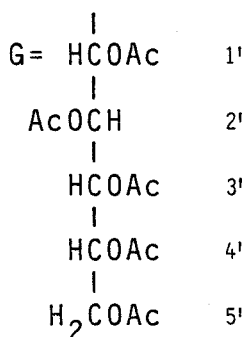
se deduce que el isómero E se caracteriza por un mayor desapantallamiento (mayor δ) de los protones en α y del átomo

mo de carbono de hibridación sp^2 que porta la función oxima (H-3 y C-2, respectivamente, en LXIX). Contrariamente, el átomo de carbono en α (C-3 en LXIX) se encuentra más apantallado (menor δ) en el isómero E. La aplicación de estas conclusiones ha permitido la asignación de la configuración E para la forma isómera mayoritaria de LXIX (Tablas 33 y 34).

Por último, la configuración R en C-3 se deduce teniendo en cuenta que dicho centro no debe participar en la reacción que origina LXIX a partir de Xa, en el que dicha configuración estaba establecida (Esquema 21).

II.4.2.2. Estructura y propiedades de la bis-[(2S,3R)-3-(D-gluco-pentaacetoxipentil)-2,3-dihidro-5-metil-4-metoxicarbonil-2-furil]hidroxilamina (LXX).

El compuesto LXX se puede transformar fácilmente en el acetato de hidroxilamina LXXI, al ser tratado con Ac_2O en piridina.



LXX, R=H

LXXI, R=Ac

Las fórmulas moleculares de LXX y LXXI se deducen de los análisis elementales (Tabla 35). La comparación de estas fórmulas con la correspondiente al aducto LXVIII indica que en el curso de la reacción ocurre un proceso de "dimerización", análogo al comentado para la formación de los compuestos XVIII (Sección II.1.).

En el espectro U.V. (Tabla 35) presentan máximos a longitudes de onda próximas a los de los compuestos XVIIIa,b, LIII y LXIX, lo que indica la existencia del mismo sistema cromóforo de éster α,β -insaturado β -alcoxisustituido.

En el espectro I.R. (Tabla 36) se observan, al igual que en los compuestos análogos ya comentados, las bandas características¹⁵ de dicho sistema cromóforo: una a $\sim 1710\text{ cm}^{-1}$ y otra a 1630 cm^{-1} , asignables a las vibraciones $\nu(\text{C}=\text{O})$ y $\nu(\text{C}=\text{C})$ respectivamente. Las absorciones que en el compuesto LXX aparecen sobre $3570\text{-}3265\text{ cm}^{-1}$ se asignan a la vibración de tensión del grupo O-H, libre y asociado inter e intramolecularmente. Estas bandas $\nu(\text{OH})$ desaparecen al deuterar. En el acetato LXXI no aparecen estas absorciones, presentando en su lugar una banda muy intensa a 1770 cm^{-1} , típica¹⁶ de una vibración $\nu(\text{C}=\text{O})$ de la agrupación >N-OAc , de acetato de oxima o hidroxilamina.

Los espectros de R.M.N. de ^1H y ^{13}C (Tablas 37 y 38) son muy simples, con un número limitado de señales, frente a lo esperado para las fórmulas moleculares de LXX y LXXI. Esta simplicidad en los espectros es también análogo

TABLA 35. Constantes físicas, rendimientos y datos analíticos de los compuestos LXX - LXXII, LXVI.

| Compuesto | P. f. (°) | Rdto. (%) | $[\alpha]^{24}(\text{°})^a$ | λ_{max} (nm) (log ϵ) | Fórmula | Análisis | C | H | N |
|-----------|---------------------|----------------------|-----------------------------|--|--|-------------------|----------------|--------------|--------------|
| LXX | 157-59 ^c | 56 (15) ^e | +168.4 ^f | 248 (4.02) | C ₄₄ H ₅₉ NO ₂₇ | Calc. Encontr. | 51.10 51.44 | 5.76 5.83 | 1.36 1.66 |
| LXXI | 88-90 ^d | 85 | +186.3 ^f | 245 (4.02) | C ₄₆ H ₆₁ NO ₂₈ | Calc. Encontr. | 51.34 51.39 | 5.71 5.74 | 1.30 1.35 |
| LXXII | 98-100 ^c | 20 | -104.5 ^g | 247 (4.15) | C ₄₄ H ₅₉ NO ₂₇ | Calc. Encontr. | 51.10 51.22 | 5.76 6.00 | 1.36 1.51 |
| LXXVI | 113-115 | 29 | +108.0 ^f | 249 (4.38) | C ₄₄ H ₅₉ NO ₂₇ | Calc. Encontr. | 51.10 50.82 | 5.76 6.05 | 1.36 1.51 |

^a En cloroformo. ^b En etanol. ^c Purificado mediante cromatografía. ^d Recristalizado de metanol-agua. ^e Entre paréntesis rendimiento obtenido por el procedimiento de hidrólisis del aducto (Xa). ^f $\lambda = 5461\text{Å}$. ^g $\lambda = 5893\text{Å}$.

ga a la observada en los compuestos XVIII, y sugiere, por tanto, la existencia de un elemento de simetría molecular en los compuestos LXX y LXXI.

En el espectro de R.M.N. de ^1H de LXX (Tabla 37) aparece un singulete para un protón a δ 7.3, sensible al intercambio con deuterio, que se asigna al protón del grupo hidroxilo identificado en el espectro de I.R.. Esta señal desaparece en el acetato LXXI, en cuyo espectro aparece una señal a δ 2.5 de intensidad 3 H, debida al nuevo grupo OAc.

Las intensidades de las restantes señales del espectro, referidas a las de las señales de N-OH y N-OAc, demuestran la estructura dimérica simétrica, y que el elemento de simetría debe contener al único átomo de nitrógeno presente en la molécula y al grupo OH. El resto de los protones deben encontrarse duplicados, ocupando posiciones simétricas en la estructura. El elemento de simetría no puede ser un plano, como ocurría en los compuestos XVIII, ya que las dos cadenas de azúcar G tienen configuración D-gluco debido a la génesis del compuesto, y un plano de simetría requeriría la existencia de un grupo de configuración L-gluco. Por tanto, el elemento de simetría debe ser un eje de simetría de orden 2 (simetría C_2) Como ya se indicó anteriormente (Sección II.1.2.3.) esta simetría es posible aún teniendo en cuenta la estructura piramidal del grupo >N-OH .

La existencia de un sistema de 4-acil-2,3-dihi-

TABLA 37. Datos^a de R.M.N. de ¹H de los compuestos LXX, LXXI, LXXII y LXXVI.

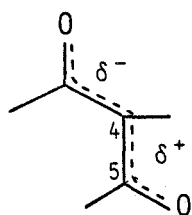
| Compuesto | OH ^b | H-2 ^c | H-3 ^c | H-1' ^c | H-2' ^c | H-3' ^c | H-4' ^c | H-5' ^c | H-5'' ^c | CO ₂ Me ^d | 5-Me ^d | OAc ^d | NOCOMe ^e |
|--------------------|-----------------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|---------------------------------|-------------------|--------------------------------|---------------------|
| LXX ^f | 7.28 | 5.58 | 3.39 | 5.52 | 5.52 | 5.34 | 5.02 | 4.20 | 3.91 | 3.64 | 2.20 | 2.18 1.97 1.96 1.92 1.89 | |
| LXXI ^f | | 5.85 | 3.37 | 5.52 | 5.44 | 5.36 | 5.16 | 4.24 | 4.12 | 3.71 | 2.26 | 2.20 2.07 2.06 2.03 1.97 | 2.48 |
| LXXII ^g | | 5.47 | 3.72 | 5.41 | 5.41 | 5.54 | 5.03 | 4.21 | 4.15 | 3.78 | 2.19 | 2.09 2.07 2.06 2.05 2.03 | |
| LXXVI ^f | 5.47 | 5.65 | 3.56 | 5.56 | 5.39 | 5.35 | 5.29 | 4.28 | 3.85 | 3.74 | 2.22 | 2.09 2.05 2.03 2.00 1.99 | |

| Compuesto | J _{2,3} | J _{3,1'} | J _{3,5-Me} | J _{H2'} | J _{2',3'} | J _{3',4'} | J _{4',5'} | J _{4',5''} | J _{5',5''} |
|-----------|------------------|-------------------|---------------------|------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------|---------------------|
| LXX | 3.8 | 1.2 | 1.0 | 7.6 | 2.1 | 8.5 | 2.9 | 5.4 | -12.5 |
| LXXI | 3 | 1 | 0.6 | 8.1 | 3.0 | 8.5 | 2.8 | 5.5 | -12.4 |
| LXXII | 4.2 | 1 | 1.1 | 7.6 | 5.0 | 5.7 | 3.8 | 5.6 | -11.7 |
| LXXVI | 3.6 | 1.2 | 1.3 | 4.0 | 8.6 | 2.4 | 4.7 | 7.1 | -11.8 |

^a En CDCI₃. Valores de δ en p.p.m. referidos al TMS. J en Hz. ^b Señal de intensidad 1H. ^c Señal de intensidad 2H. ^d Señal de intensidad 6H.

^e Señal de intensidad 3H. ^f A 360 MHz. ^g A 200 MHz.

drofurano en LXX y LXXI, similar al que presentan los compuestos XVIII, LIII y LXIX, es consistente con las señales que aparecen en los espectros de R.M.N. de ^1H y ^{13}C (Tablas 37 y 38). Los singuletes que aparecen en el espectro de ^{13}C a δ 102 y 165 se asignan a los carbonos C-4 y C-5, de acuerdo con la existencia de un sistema de carga deslocalizada:



Los carbonos C-2 y C-3 aparecen como dobletes a δ 92 y 47 respectivamente. El protón H-2 origina el doblete a δ 5.58-5.85 y el protón H-3 el multiplete complejo a δ 3.4. El acoplamiento medido entre estos protones ($J_{2,3}$ 3-3.8 Hz) permite deducir²¹ una disposición trans. El protón H-3 se encuentra además acoplado con el protón H-1' de la cadena de azúcar con una constante $J_{3,1'}$ \sim 1 Hz, y homoa_lilicamente con los protones del grupo 5-Me, que originan un doblete a δ 2.2 con un espaciado de 1 Hz.

Al igual que en el espectro de ^1H , en el espectro de ^{13}C del acetato LXXI aparecen las señales esperadas para un grupo $>\text{N-OAc}$ a δ 18.7 (cuartete) y 168.6 (singulete), que no se observan en el espectro del compuesto LXX.

Los protones y carbonos del grupo CO_2Me y de la cadena de azúcar originan señales a los valores de δ y con las multiplicidades previsibles. De los valores de las

TABLA 38. Datos^a de R.M.N. de ¹³C de los compuestos LXX, LXXI, LXXII y LXXVI.

| Compuesto | C-2 | C-3 | C-4 | C-5 | CO ₂ Me | 5-Me | C(1'-5') | COO(1'-5') | OAc | N-OAc |
|--------------------|-------|-------|--------|--------|--------------------|-------|----------|------------|-------|--------|
| LXX ^b | 91.8d | 47.4d | 101.9s | 164.9s | 51.0c 168.5s | 14.0c | 69.9d | 170.7s | 20.8c | |
| | | | | | | | 69.3d | 170.7s | 20.6c | |
| | | | | | | | 68.6d | 170.0s | 20.6c | |
| LXXI ^b | 93.0d | 46.7d | 101.9s | 164.5s | 51.1c 168.4s | 14.0c | 69.0d | 170.6s | 20.7c | 18.7c |
| | | | | | | | 68.9d | 169.9s | 20.7c | 168.6s |
| | | | | | | | 68.6d | 169.8s | 20.6c | |
| | | | | | | | 67.8d | 169.7s | 20.6c | |
| LXXII ^c | 95.5d | 46.3d | 101.2s | 162.6s | 51.2c 165.4s | 13.9c | 71.4d | 170.6s | 21.0c | |
| | | | | | | | 69.8d | 170.6s | 20.8c | |
| | | | | | | | 69.8d | 170.3s | 20.8c | |
| LXXVI ^b | 92.9d | 48.3d | 102.9s | 165.0s | 51.1c 167.9s | 14.0c | 69.3d | 170.5s | 21.0c | |
| | | | | | | | 69.1d | 170.5s | 20.8c | |
| | | | | | | | 68.9d | 170.2s | 20.7c | |
| | | | | | | | 67.9d | 170.0s | 20.7c | |
| | | | | | | 62.2t | 169.7s | 20.4c | | |

^a Valores de δ en p.p.m. referidos al IMS. ^b A 90 MHz. ^c A 50.2 MHz.

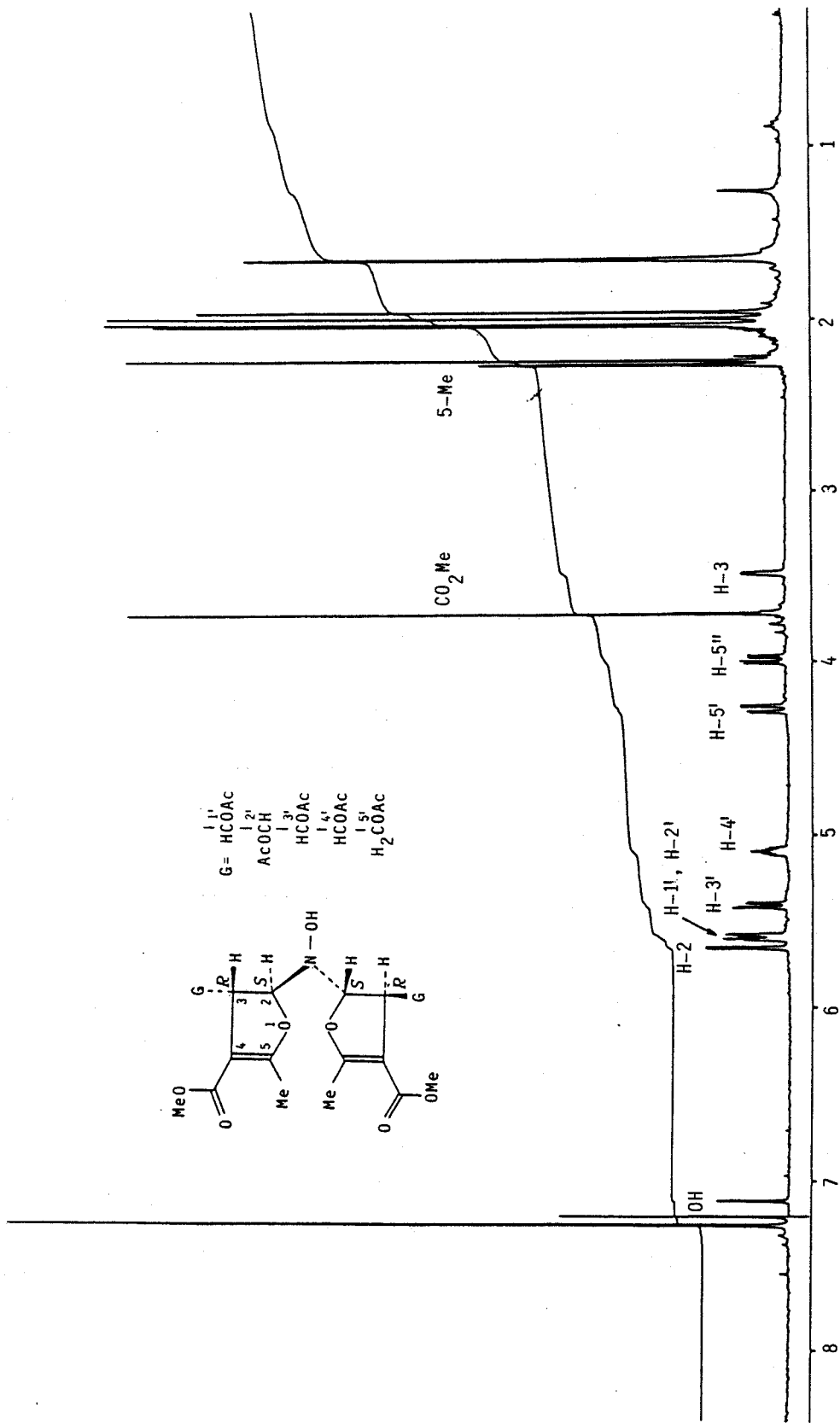


Figura 33. Espectro de R.M.N. de ^1H (360 MHz) del compuesto LXX.

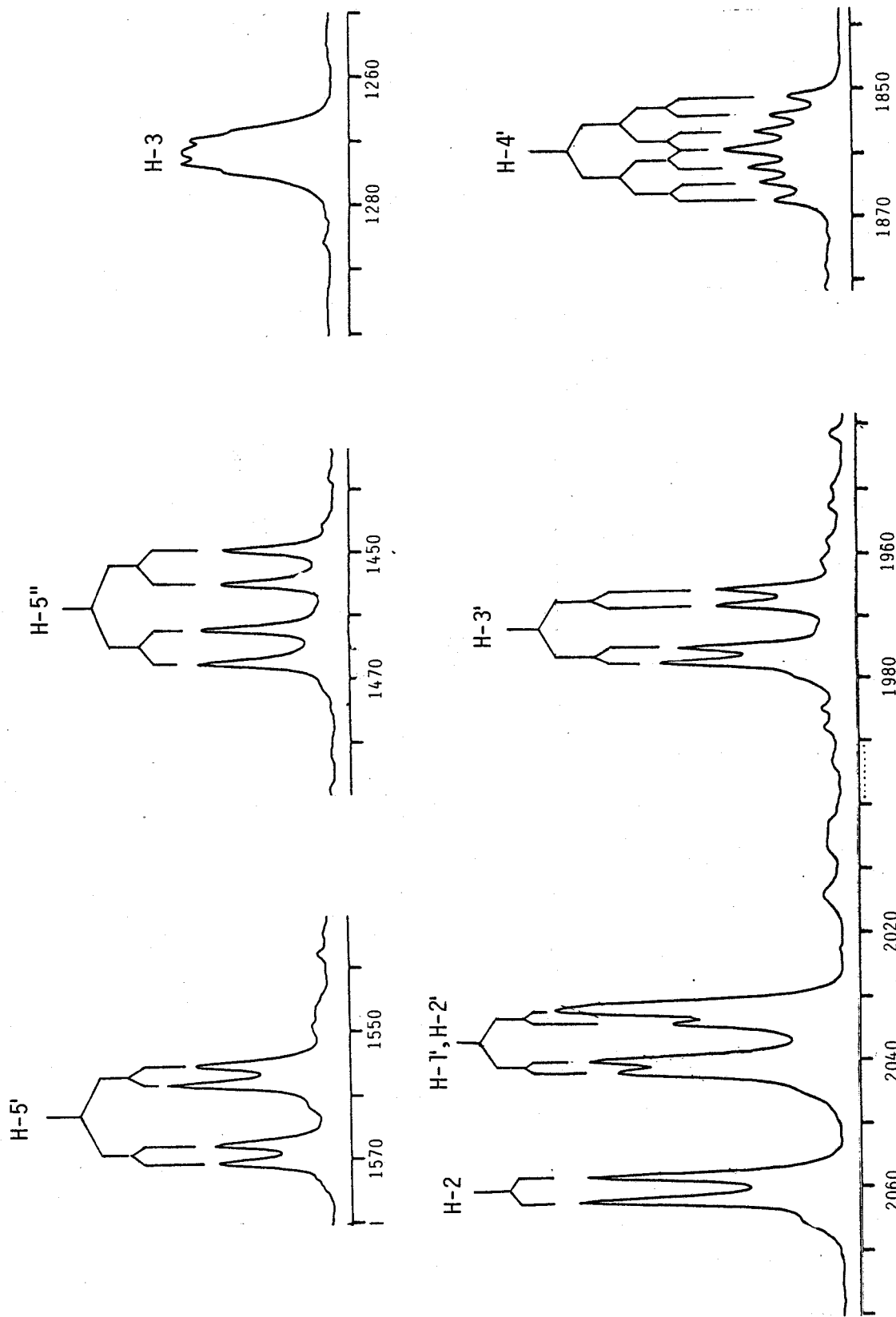


Figura 34: Espectro de R.M.N. de ^1H (360 MHz) del compuesto LXX (ampliación intervalo 2-6 p.p.m.)

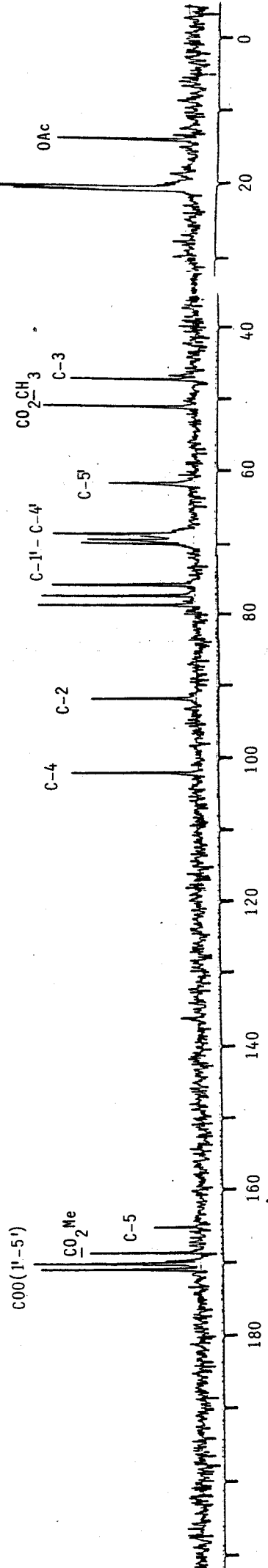
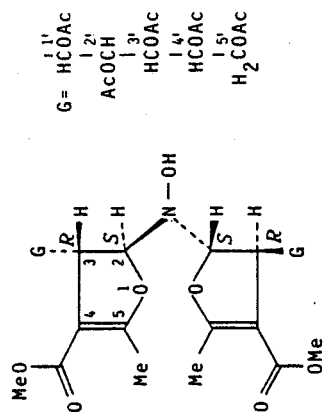


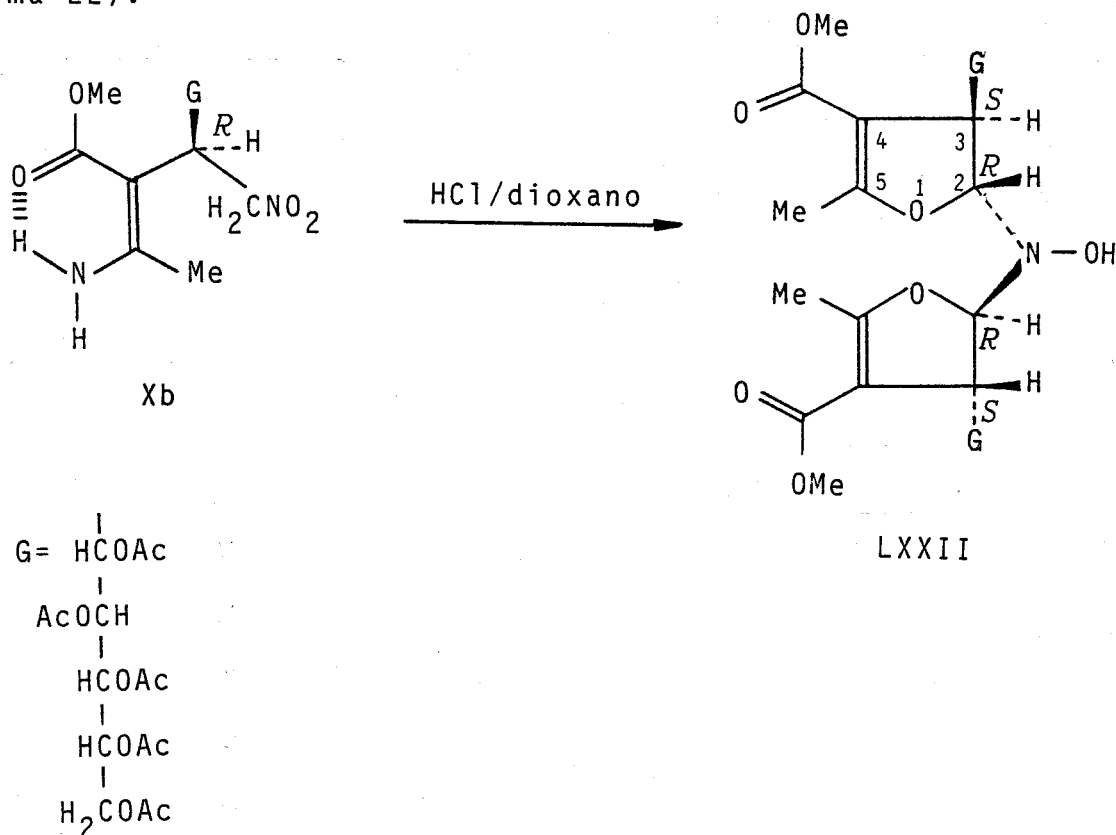
Figura 35. Espectro de R.M.N. de ^{13}C (50.2 MHz) del compuesto LXX.

constantes de acoplamiento de los protones de la cadena de azúcar, H-1'-H-5' y H-3, se deduce que la conformación del esqueleto carbonado entre el C-3 y el conjunto de carbonos C-1' a C-5' en los compuestos LXX y LXXI es similar a la deducida para el compuesto LXIX. Se trata de una disposición en zig-zag en un plano para los carbonos C-1' a C-5', y una orientación gauche entre C-3 y C-3' (figura 29, p. 148). El valor de la constante $J_{3,1'}$ \sim 1 Hz sugiere la existencia en disolución de uno de los dos rotámeros en torno al enlace C(3)-C(1'), con ángulos C(2)|C(3)|C(1')|C(2') próximos a 60° (figura 30, p. 149).

La estereoquímica se establece en base a distintas consideraciones. En primer lugar, en el aducto Xa la configuración en C-4 es S. La reacción de hidrólisis no debe afectar la quiralidad de este centro y, por tanto, C-3 y C-3' deben tener quiralidad R (Esquema 21, p. 144). Como ya hemos indicado, la total equivalencia de las dos mitades en los compuestos LXX y LXXI indica la presencia de un elemento de simetría. Si se admite la disposición trans, como parece probable, entre H-2 y H-3, sólo es compatible con los resultados experimentales el estereoisómero de configuración (2S,3R) en ambos anillos de dihidrofurano.

II.4.3. Hidrólisis ácida del (Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-amino-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-D-gulo-2-noneno (Xb).

Cuando se llevó a cabo la hidrólisis de Xb con HCl N en dioxano, se observó (c.c.f., éter-hexano 10:1) la formación de un producto mayoritario de R_f 0.36, cuya purificación cromatográfica no fué posible, dada su tendencia a transformarse en un segundo producto de R_f 0.22. Esta mezcla de productos es la misma que se obtuvo cuando la hidrólisis se llevó a cabo seguida de neutralización con NH_4OH N. El producto de R_f 0.22 se caracterizó como la bis-[(2R,3S)-3-(D-gluco-pentaacetoxipentil)-2,3-dihidro-5-metil-4-metoxicarbonil-2-furil]hidroxilamina (LXXII) (Esquema 22).



Esquema 22

II.4.3.1. Estructura de la bis-[(2R,3S)-3-(D-gluco-pentaacetoxipentil)-2,3-dihidro-5-metil-4-metoxycarbonil-2-furil]hidroxilamina (LXXII).

La fórmula molecular de LXXII se dedujo de su análisis elemental, y sugiere una estructura dimérica análoga a la de LXX y LXXI. La estructura se establece en base a sus propiedades espectroscópicas. El compuesto LXXII contiene la agrupación de éster α,β -insaturado β -alcoxi sustituido, como evidencian sus espectros de U.V. (Tabla 35) e I.R. (Tabla 36), similares a los de los compuestos de estructura análoga anteriormente comentados. Los espectros de R.M.N. de ^1H y ^{13}C (Tablas 37 y 38) confirman los resultados anteriores y sugieren la existencia de un elemento de simetría en la molécula, dado el número limitado de señales que presentan. En los espectros aparecen las señales correspondientes a dos grupos CO_2Me equivalentes y dos grupos Me también equivalentes unidos a carbonos olefínicos. Estos últimos originan en el espectro de ^{13}C dos singuletes: el primero de ellos, a δ 162.6, corresponde a C-5, y el otro, a δ 101.2, se asigna a C-4.

El compuesto LXXII presenta una banda $\nu(\text{OH})$ en I.R. y una señal ancha para un protón a δ 5.64; estas absorciones desaparecen al deuterar, lo que sugiere la existencia de la agrupación N-OH, contenida en el elemento de simetría anteriormente comentado.

Los protones H-2 y H-3 originan el doblete a δ 5.50 y el multiplete complejo a δ 3.72 ($J_{2,3}$ 4.2, $J_{3,1'}$ 1,

$J_{3,5-Me}$ 1.1 Hz), respectivamente. Los altos valores de desplazamiento químico para C-2 (δ 95.5) y H-2 (δ 5.47) están de acuerdo con la existencia de un fragmento del tipo -O-CH-N-, consecuentemente, con la estructura de 2,3-dihidro-2-hidroamilaminofurano. La presencia de los dos anillos de dihidrofurano es, por otra parte, consistente con el número de insaturaciones deducidas para LXXII a partir de su fórmula molecular. Del valor de la constante $J_{2,3}$ se deduce una disposición trans para H-2|H-3.

Los protones y carbonos de la cadena de azúcar originan señales a los valores de δ y con las multiplicidades esperadas. Sin embargo, los valores intermedios de las constantes de acoplamiento de estos protones no permite determinar la conformación predominante del esqueleto carbonado. El valor de $J_{1',2'}$ indica una disposición preferentemente anti-periplanar para H-1'|H-2', y del valor de $J_{3,1'}$ se deduce el ángulo de torsión de la cadena de azúcar y el anillo de dihidrofurano. Este valor, de ~ 1 Hz, sugiere nuevamente la existencia en disolución de uno de los dos rotámeros en torno al enlace C(3)-C(1') representados en la figura 36, con ángulos C(4)|C(3)|C(1')|C(2') próximos a 60° .

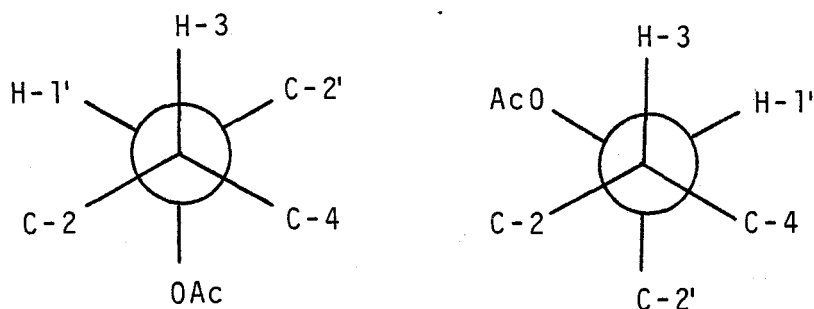
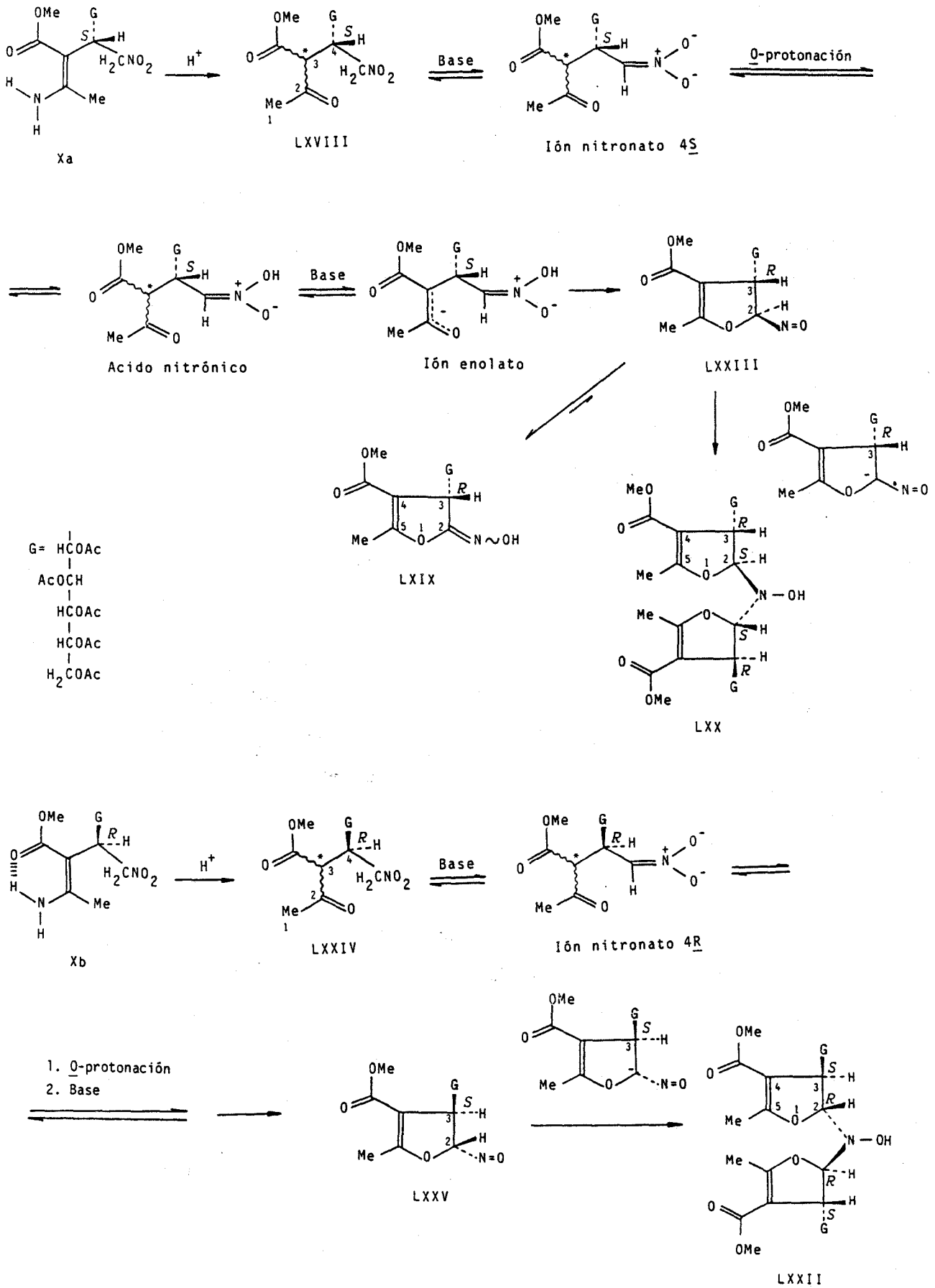


Figura 36

Por último, la estereoquímica de LXXII se establece teniendo en cuenta que en el aducto Xb, a partir del cual se obtiene LXXII, el centro quiral C-4 tiene configuración R establecida (Sección II.3). Dado que la reacción de hidrólisis no debe afectar la quiralidad de este centro, C-3 y C-3' deben ser de configuración S. La equivalencia de las dos mitades del compuesto LXXII indica la presencia de un elemento de simetría, que no puede ser un plano, dado que las dos cadenas de azúcar poseen configuración D-glucó, y que, por tanto, debe ser un eje binario de simetría. Admitiendo la disposición trans entre H-2 y H-3, sólo es compatible con los resultados experimentales el estereoisómero de configuración (2R,3S) en ambos anillos de dihidrofuranó.

II.4.4. Discusión de los resultados.

Los productos esperados de las hidrólisis de los compuestos Xa y Xb son los correspondientes γ -nitrocetoésteres LXVIII, que ha sido aislado como la mezcla de epímeros en C-2 previsible, y LXXIV, que no ha sido aislado puro (Esquema 23). Cuando el medio de reacción se lleva a pH neutro ó ligeramente básico se produce la abstracción de un protón de los aductos formados, originándose los aniones nitronato, cuyas configuraciones en C-3 vienen determinadas por las que poseían los respectivos aductos de partida. La O-protonación de estos aniones conduce a los 2,3-di



Esquema 23

hidrofurilnitroso derivados intermedios LXXIII y LXXV, según los pasos indicados en el Esquema 23. Estos intermedios son similares a los formulados anteriormente para explicar la formación de las hidroxilaminas XVIII (Sección II.1.2.6.) y las transformaciones del ácido nítrico XLIX (Sección II.2.4.). El paso que precede a la formación de estos intermedios (ataque nucleofílico sobre el carbono deficiente en electrones que porta la función nitrogenada) debe tener lugar en ambos, preferentemente, en el sentido en que queda favorecida una disposición trans entre los sustituyentes más voluminosos.²⁵ La configuración de los centros quirales C-3 en los nitroso intermedios LXXIII y LXXV viene, pues, determinada por la que posea el correspondiente aducto de partida. La existencia de estos nitroso intermedios queda demostrada por el aislamiento y caracterización de la oxima LXIX, que es una forma tautómera del intermedio LXXIII; por otra parte, la adición de estos nitroso intermedios a su forma carbaniónica en C-2, seguida de los pasos comentados para la formación de los compuestos XVIII (Sección II.1.2.6.), lleva a las hidroxilaminas de estructura casi dímera LXX y LXXII. Cada uno de los aductos, Xa y Xb, lleva a un nitroso intermedio diferente, LXXIII y LXXV respectivamente, de quiralidades establecidas en C-3. En cada caso, la especie carbaniónica en C-2, que se origina en el curso de la reacción, posee la misma quiralidad en dicho centro que el nitroso derivado del que proviene, lo que determina la existencia de un eje de simetría de orden 2 en los compuestos LXX, LXXI y LXXII.

II.5. Reacciones de ésteres acetoacéticos con nitroolefinas de azúcares.

II.5.1. Antecedentes.

Como ya indicamos en la Introducción, en las reacciones de acetoacetato de etilo (IIb) y acetoacetato de ter-butilo (IIc) con la nitroolefina V, de configuración D-galacto, en presencia de cantidades catalíticas de MeONa, los únicos productos aislados fueron los aductos de Michael esperados VIb y VIc, respectivamente (Esquema 2). En cambio, en la reacción de acetoacetato de metilo (IIa) con la nitroolefina IV, de configuración D-gluco, se aisló, además del aducto VIa, un producto de estructura "anómala". Esta misma mezcla de productos se obtuvo en la hidrólisis ácida del aducto X cristalino de 3-aminocrotonato de metilo (IXa) y la nitroolefina IV (Esquema 3).

En general, en los β -cetoésteres LXI obtenidos en las adiciones de ésteres acetoacéticos a nitroolefinas de azúcares existen dos centros quirales de nueva formación y, en principio, se podrían formar cuatro estereoisómeros diferentes. Sin embargo, la configuración en C-4 de los β -cetoésteres LXI resultantes de las hidrólisis de los aductos LIX viene determinada por la correspondiente en C-4 del aducto del que procede; en ellos existe un sólo centro quiral de nueva formación y son, por tanto, posibles dos epímeros en C-3 en cada caso (Esquema 15, p. 97).

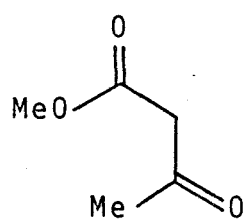
Con objeto de esclarecer la relación existente

entre el transcurso estereoquímico de las reacciones de adición de los ésteres 3-aminocrotónicos y acetoacéticos a nitroolefinas de azúcares, hemos estudiado las reacciones de acetoacetato de metilo (IIa) con las nitroolefinas IV y V, de configuraciones D-gluco y D-galacto.

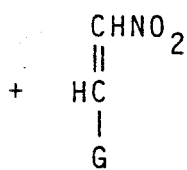
II.5.2. Reacción de acetoacetato de metilo (IIa) con 3,4,5,6,7-penta-0-acetil-1,2-didesoxi-1-nitro-D-gluco-hept-1-enitol (IV).

En la reacción de acetoacetato de metilo (IIa) con la nitroolefina IV, llevada a cabo con cantidades equimoleculares de los reactivos, en presencia de 0.2 mol de MeONa, se obtuvo como producto mayoritario la bis-
-[(2S,3R)-3-(D-gluco-pentaacetoxipentil)-2,3-dihidro-5-metil-4-metoxicarbonil-2-furil]hidroxilamina (LXX), y como producto secundario las 5,6,7,8,9-penta-0-acetil-1,3,4-tri-desoxi-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-2-nonulosas diastereómeras, de configuraciones D-eritro-L-ido y D-eritro-L-gulo (LXVIII) (Esquema 24).

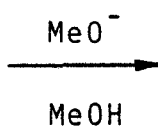
Estos compuestos fueron idénticos a los aislados en la reacción de hidrólisis del (Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-amino-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-D-ido-2-noneno (Xa), descritos en la Sección II.4.2..



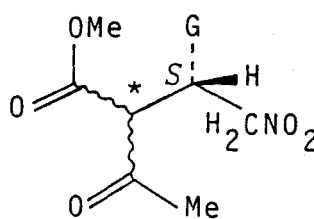
IIa



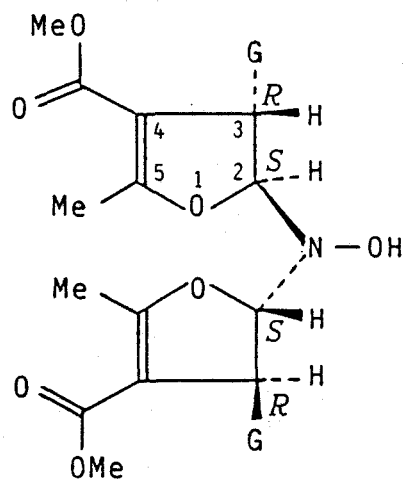
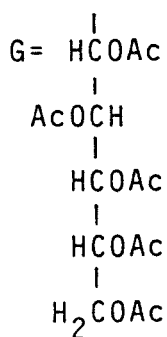
IV



+



LXVIII

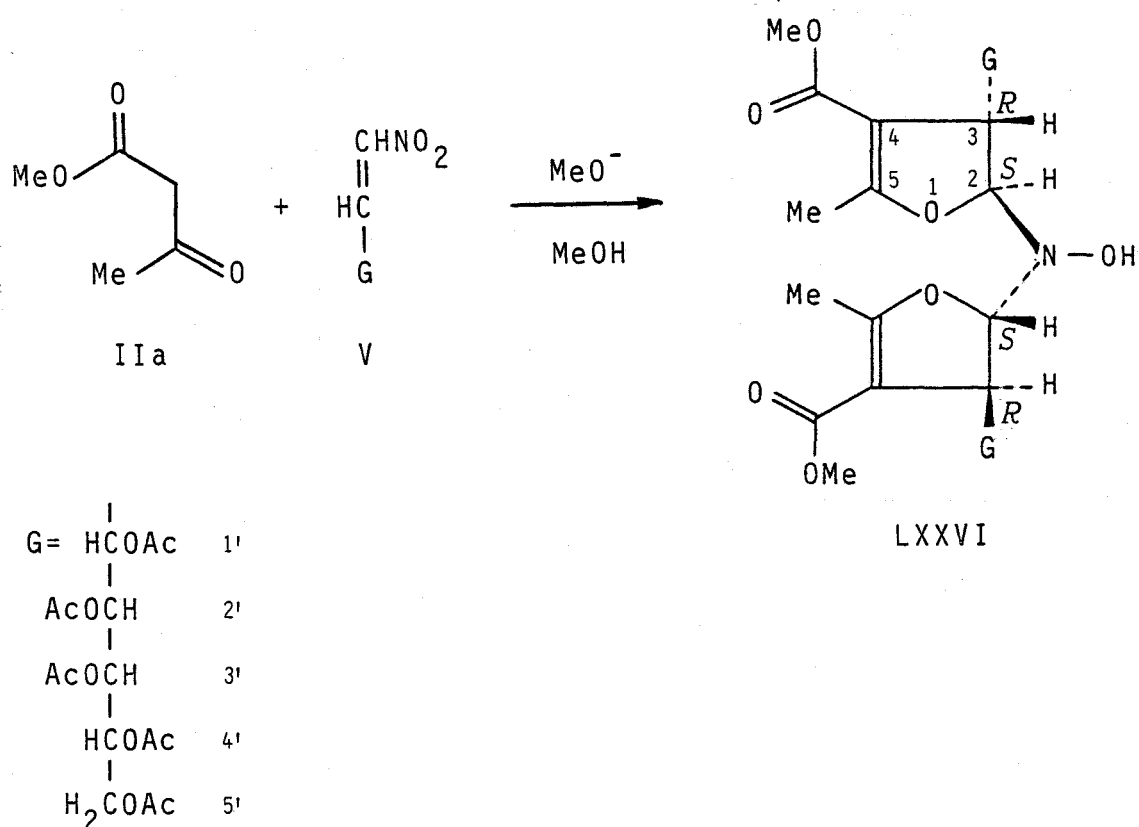


LXX

Esquema 24

II.5.3. Reacción de acetoacetato de metilo (IIa) con
3,4,5,6,7-penta-O-acetil-1,2-didesoxi-1-nitro-D-
-galacto-hept-1-enitol (V).

La reacción de acetoacetato de metilo (IIa) con la nitroolefina V, llevada a cabo con cantidades equimoleculares de los reactivos en presencia de 0.2 mol de MeONa, condujo a una mezcla compleja de productos, de los que se aisló, tras una cromatografía en columna, la bis-[(2S,3R)-3-(D-galacto-pentaacetoxipentil)-2,3-dihidro-5-metil-4-metoxicarbonil-2-furil]hidroxilamina (LXXVI) (Esquema 25).



Esquema 25

II.5.3.1. Estructura de la bis-[(2S,3R)-3-(D-galacto-penta-acetoxipentil)-2,3-dihidro-5-metil-4-metoxicarbo-nil-2-furil]hidroxilamina (LXXVI).

La fórmula molecular se dedujo del análisis elemental (Tabla 35), y sugiere una estructura dimérica para LXXVI. Los datos espectroscópicos llevan al establecimiento de la estructura. Los espectros U.V. (Tabla 35) e I.R. (Tabla 36) indican la existencia de la agrupación de éster α , β -insaturado β -alcoxi sustituido. Los espectros de R.M.N. de ^1H y ^{13}C (Tablas 37 y 38) confirman estos resultados y, dada su simplicidad, sugieren la existencia de un elemento de simetría, que debe ser un eje binario, por las consideraciones expuestas anteriormente para los compuestos LXX y LXXII.

En los espectros de I.R. aparece una banda $\nu(\text{OH})$, y en el espectro de ^1H una señal ancha para un protón a δ 5.5, señales que desaparecen al deuterar, y que corresponden a la agrupación N-OH contenida en el elemento de simetría. El resto de las señales en los espectros de R.M.N. de ^1H y ^{13}C son perfectamente asignables, y aparecen a los valores de δ esperados, teniendo en cuenta los observados para los compuestos LXX y LXXI, de estructura análoga pero de configuración D-gluco. El valor de la constante $J_{2,3'}$, de 3.6 Hz, permite deducir una disposición trans para los protones H-2|H-3.

De los valores de $J_{1',2'}$, $J_{2',3'}$ y $J_{3',4'}$ se deduce una disposición preferentemente gauche para las parejas de

protones H-1'|H-2' y H-3'|H-4', y anti-periplanar para H-2'|H-3', características de una conformación plana en zig-zag para los carbonos C-1' a C-5', y gauche para C-3 y C-3', análoga a la observada en otros derivados de azúcar de configuración D-galacto.⁴⁹⁻⁵⁵ Los valores de $J_{4,5'}$ y $J_{4,5''}$ no son indicativos de una disposición claramente gauche ni anti-periplanar para H-4'|H-5' y H-4'|H-5'', lo que puede ser debido al mayor grado de libertad rotacional en torno al enlace C(4')-C(5') en disolución (figura 37).

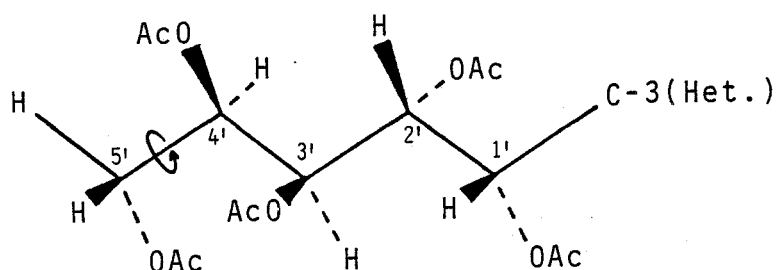


Figura 37*

* En la figura, las flechas indican probable libertad rotacional.

El valor de $J_{1',2'}$ (4.0 Hz) sugiere la posible contribución de otros rotámeros en torno al enlace C(1')-C(2'), con ángulos ligeramente distintos al considerado.

El valor de $J_{3,1'}$ permite determinar el ángulo que indica la torsión de la cadena de azúcar y el anillo de dihidrofurano. Este valor (1.2 Hz) sugiere la existencia en disolución de uno de los dos rotámeros en torno al enlace C(3)-C(1') representados en la figura 38, con ángulos

C(2)|C(3)|C(1')|C(2') próximos a 60°.

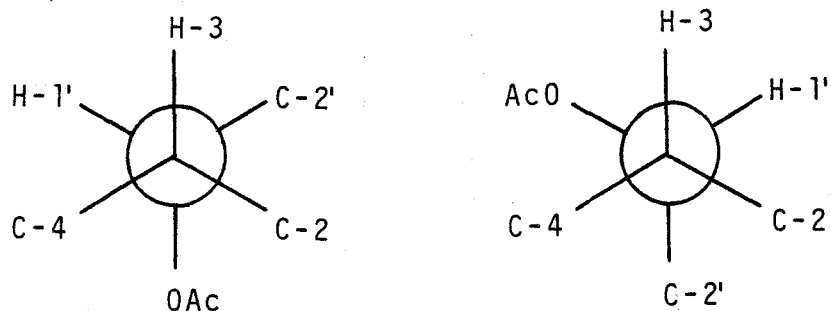


Figura 38

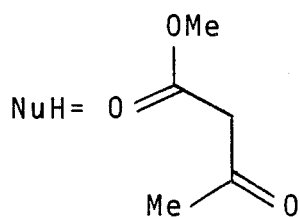
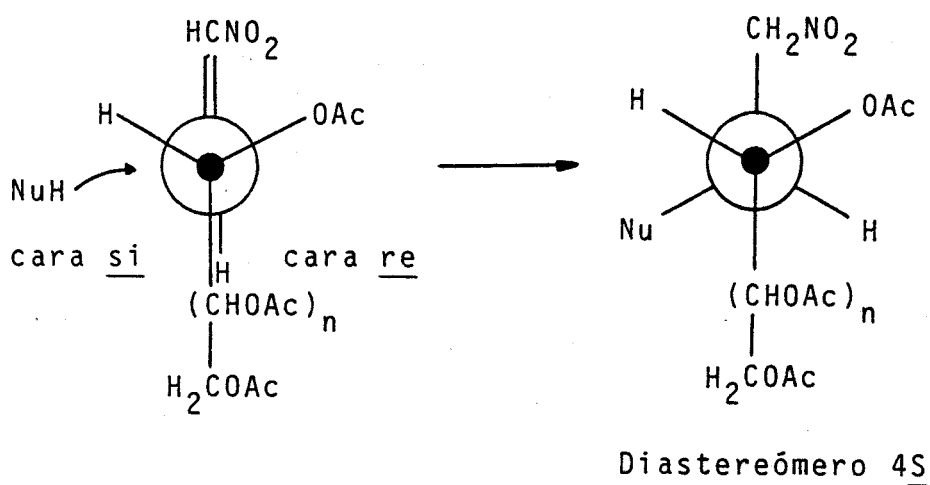
La asignación de la estereoquímica se hace en base a los resultados obtenidos en la reacción de acetoacetato de metilo (IIa) y la nitroolefina IV de configuración D-gluco (Sección II.5.2.)

II.5.4. Discusión de los resultados.

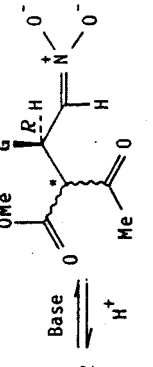
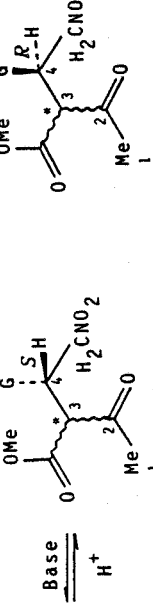
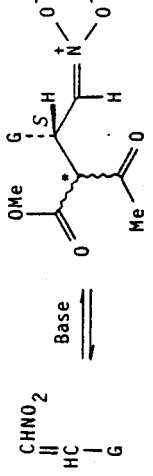
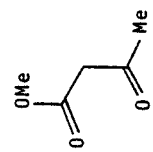
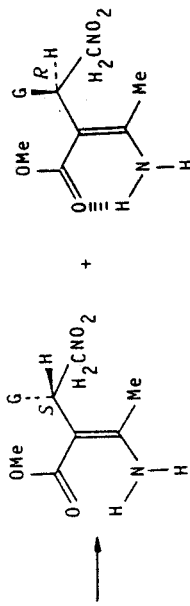
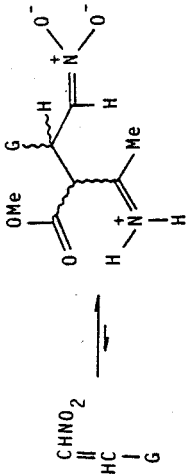
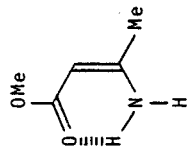
Como ya hemos indicado (Sección II.1.2.6.), el producto primario de la adición de Michael son los aniones nitronato, cuya C-protonación conduce a los aductos normales (Esquema 26). Estos aductos poseen dos nuevos centros quirales en C-3 y C-4, y son, por tanto, posibles $2^2=4$ estereoisómeros. En la reacción de acetoacetato de metilo (IIa) y la nitroolefina IV se aislaron los aductos LXVIII, epímeros en C-3, cuya configuración S en C-4 se establece en base a que estos mismos aductos son los productos de la hidrólisis del aducto Xa del 3-aminocrotonato de metilo y la nitroolefina IV, cuya configuración en C-4 es S. La relación

entre ambos tipos de reacciones se ha representado en el Esquema 26.

En estas reacciones de adición no se aislan los aductos LXXIV de configuración R en C-4, ni ningún producto procedente de su transformación. Estos resultados indican que la adición de los compuestos 1,3-dicarbonílicos a las nitroolefinas de azúcares presenta una mayor estereoselectividad que la de los éstres 3-aminocrotónicos, anteriormente estudiada. Los productos que se forman son los esperados si la reacción de adición estuviese controlada cinéticamente y siguiese la regla de Cram;⁵⁶ la nitroolefina de azúcar, en la conformación que se muestra en el Esquema 27, sería atacada preferentemente por la cara si, menos impedida estéricamente.



Esquema 27

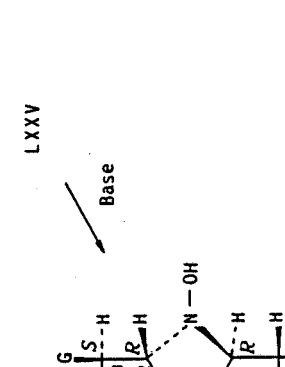
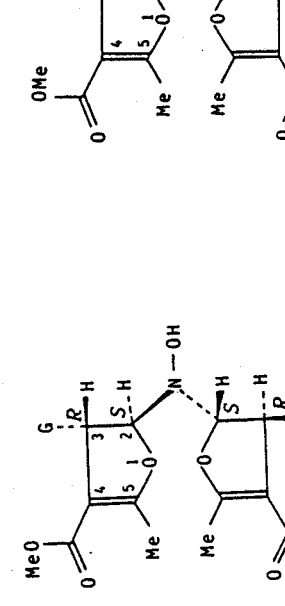
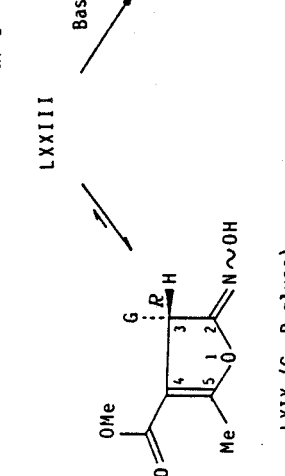
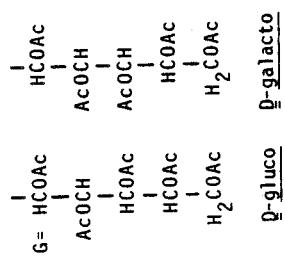
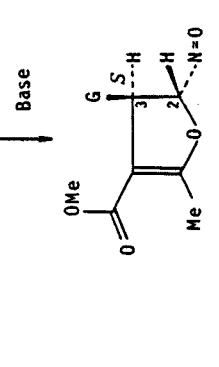
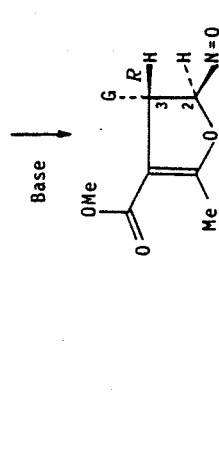


Iia

Ión nitronato 4S

LXXIV

Ión nitronato 4R



LXIX (G= D-glucos)

LXX (G= D-glucos)

LXXVI (G= D-galacto)

LXXII (G= D-glucos)

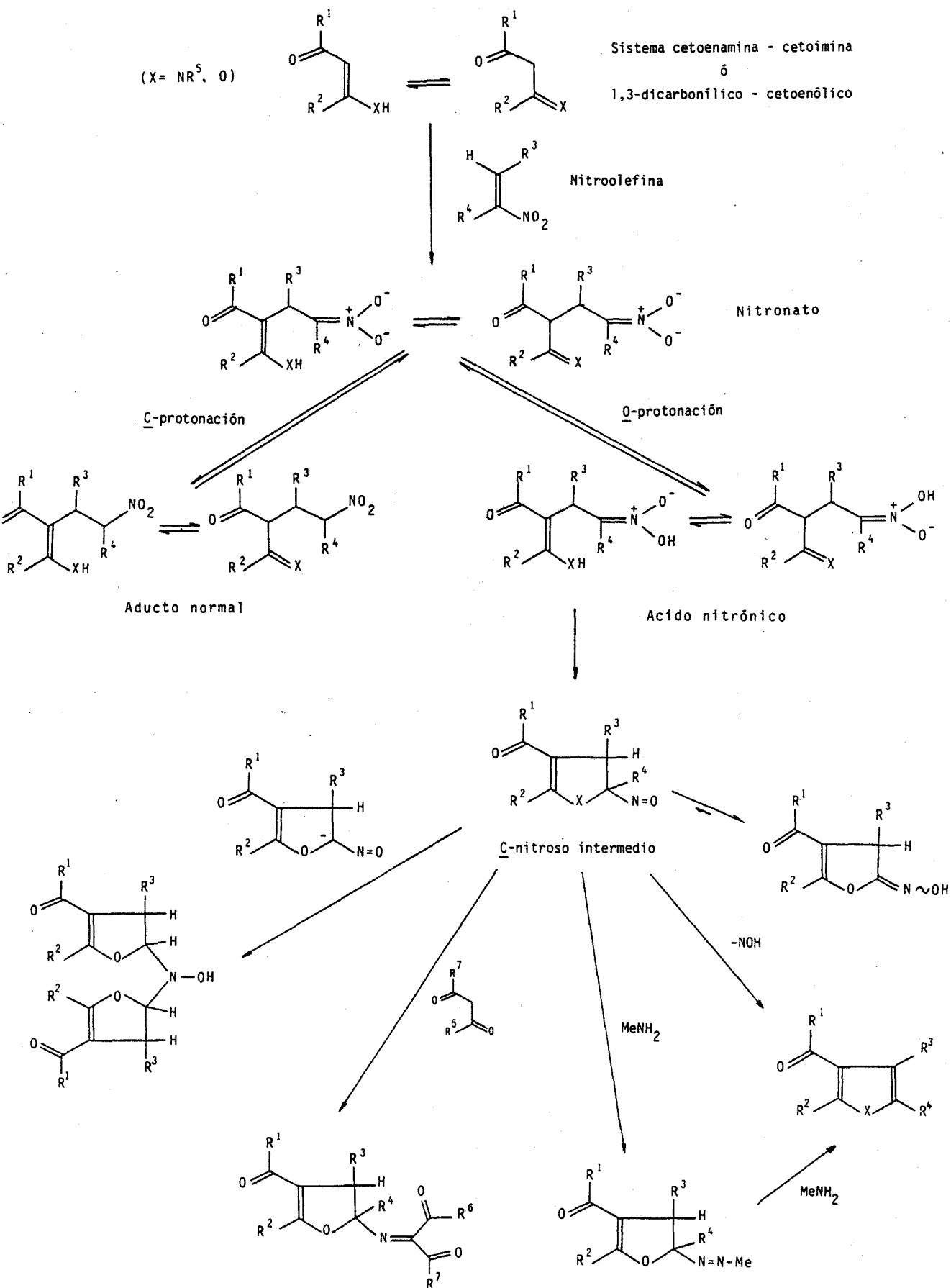
Es posible que, en el caso de que se forme también una proporción del isómero 4R, éste se transforme en el isómero 4S, más estable termodinámicamente, mediante la reversión rápida del proceso de adición. Esto llevaría al producto del control termodinámico de la reacción que, en este caso, coincidiría con el producto del control cinético.

Por otra parte, la O-protonación del ión nitronato inicialmente formado conduce a la formación del 2,3-dihidrofuril nitroso derivado intermedio LXXIII, según los pasos indicados en el Esquema 23 y comentados en la Sección II.4.4.. De él derivan los productos anormales LXX y LXXVI aislados en estas reacciones. La configuración del centro quiral C-3 en el intermedio LXXIII viene determinada por la que posee en C-4 el ión nitronato inicialmente formado. Los resultados obtenidos indican una quiralidad S en C-4 para dicho ión y, por consiguiente, la quiralidad R en el C-3 del intermedio LXXIII, que luego se reproduce en los compuestos LXX y LXXVI derivados de éste.

III. DISCUSION GENERAL

Las adiciones de compuestos 1,3-dicarbonílicos (II), ó los enaminoésteres isólogos (IX), a nitroolefinas ocurren a través de nitronatos intermedios tautomerizables (Esquema 28). Estos nitronatos pueden estabilizarse por C-protonación, originando los aductos normales de Michael, de los que son ejemplos los compuestos XVa-c y L, obtenidos a partir de compuestos 1,3-dicarbonílicos, y X y LXII-LXVII a partir de ésteres 3-aminocrotónicos.

Por otra parte, la O-protonación de estos nitronatos conduce a los correspondientes ácidos nitrónicos. Los tautómeros con estructura de ácido nitrónico son en estos sistemas polifuncionales más estables que en otros sistemas simples por razones no claras, y en algunos casos, como el del compuesto XLIX descrito en esta Tesis (Sección II.2.2.1.) y otros que aparecen en la literatura,^{29, 31-34} se pueden aislar. En todos los casos, el sistema es relativamente inestable, y su posterior transformación mediante un ataque nucleofílico del grupo X, en la forma enólica o imínica, sobre el carbono que porta la función nitro, conduce a los intermedios con estructura de C-nitrosodihidrofurano ó C-nitrosodihidropirrolina. Esta etapa elemental es formalmente análoga, desde el punto de vista mecanístico, a una reacción de Nef³⁸ que, como es sabido, consiste en una hidrólisis del ácido nitrónico por el disolvente, normalmente agua. En nuestro caso, la reacción es intramolecular, y por esta razón debe ser especialmente favorable.



Esquema 28

Los C-nitroso intermedios son inestables y sufren una posterior transformación, cuya naturaleza depende de su estructura. El caso más simple es su aislamiento en forma de oxima, que tiene lugar siempre cuando se parte de un compuesto 1,3-dicarbonílico que es una 1,3-ciclohexanodiona.^{5-10,59} Otro ejemplo lo constituye la oxima LXIX, aislada en este trabajo (Sección II.4.2.).

Más frecuentemente, la estabilización termina por eliminación de ácido hiponitroso, que conduce a furanos, como LI (Sección II.2.3.) y otros que aparecen en la literatura,^{26,29-34} o bien a pirroles⁴³ cuando $R^5 \neq H$.

La reacción más compleja de adición de un metile no activo de un compuesto 1,3-dicarbonílico, seguida de eliminación de H_2O origina compuestos con estructura de azometino,^{34,59} mediante una reacción de Ehrlich-Sachs. La adición de una molécula de base presente en el medio, por ejemplo una amina, origina compuestos del tipo del metilazoderivado LIII, descrito en la Sección II.2.3.. La adición del C-nitroso intermedio a su propio carbanión en C-2 origina un dímero, que posteriormente evoluciona para dar las bis-dihidrofurilhidroxilaminas XVIII, LXX, LXXII y LXXVI descritas en esta Tesis. Los factores estructurales de los que depende el que la reacción tome uno u otro camino no están claras.

En el caso en que la nitroolefina tiene un centro quiral, los resultados de esta Tesis y los obtenidos por J. Galán⁵⁹ indican que hay estereoselectividad en la

reacción de adición primaria, y que ésta es más marcada en la adición de compuestos 1,3-dicarbonílicos que en la de los ésteres 3-aminocrotónicos. Esta diferencia se puede atribuir a que, mientras que en el segundo caso debe existir un control cinético de la reacción, en el primer caso la reacción tiene un control termodinámico, originando el producto de estereoquímica $4S$, termodinámicamente más estable que su epímero $4R$, y este epímero más estable es el que se forma también más rápidamente.

IV. PARTE EXPERIMENTAL

IV.1. Métodos generales.

Los puntos de fusión (P.f.) se determinaron en un aparato de la casa Buchi (pat. 320.388) modelo Dr. Tottoli; están sin corregir y se refieren a muestras secadas sobre Cl_2Ca a vacío ó sobre P_2O_5 en la pistola de desecación, a temperatura $< 80^\circ$.

El secado de las disoluciones se llevó a cabo por adición de NaSO_4 anhidro.

Las evaporaciones de disolventes se efectuaron a temperatura $< 50^\circ$ a presión reducida (15 a 25 mm de Hg, si no se indicó lo contrario).

Las rotaciones ópticas se midieron en un polarímetro automático Perkin-Elmer modelo 241 MC, empleando luz verde de Hg (λ 5461 Å) y luz de Na (λ 5893 Å). Las notaciones utilizadas para los poderes rotatorios específicos a estas longitudes de onda son, respectivamente, $|\alpha|_\lambda^t$ y $|\alpha|_D^t$.

Los análisis elementales se han realizado en el Instituto de Química Orgánica General del C.S.I.C. (Madrid).

Los disolventes para espectroscopía se utilizaron sin purificar, en el estado suministrado por las casas comerciales.

Espectros U.V.

Se realizaron en espectrofotómetros Beckman DB-GT y Perkin Elmer 554. Se usaron disoluciones en EtOH absolu

to, si no se indica lo contrario, de concentraciones comprendidas entre 10^{-4} y 10^{-5} M.

Espectros I.R.

Se registraron en espectrofotómetros Perkin-Elmer modelos 299, 1310 y 599B. Los espectros de muestras sólidas se realizaron en pastilla de KBr seco (Merck p.a.) o en disolución, utilizando como disolventes los que se indican en las tablas correspondientes, en celdas de 0.1 a 1 mm y concentraciones del 0.3 al 2%. Los espectros de muestras siruposas se tomaron de una película de sustancia pura incluida entre dos placas de NaCl.

En las tablas se dan los valores de los números de onda (ν) en cm^{-1} , indicándose la intensidad de las bandas con las abreviaturas: F (muy fuerte), f (fuerte), m (media), d (débil), D (muy débil), h (hombro) y a (ancha).

Espectros Raman

Se realizaron en muestras sólidas en un espectrofotómetro Ramanor U-1000 (5145 A).

Espectros de R.M.N. de ^1H

Se registraron en espectrómetros Perkin-Elmer R-12B (60 MHz) y R-32 (90 MHz), Bruker WM 360 (360 MHz), Varian XL-200 (200 MHz) y Varian FT-80 (80 MHz). Se usaron disoluciones de CDCl_3 y DMSO-d_6 . En las tablas se dan los valores de desplazamientos químicos (δ) en p.p.m. usando el tetrametilsilano (TMS) como referencia interna, y los valores de constantes de acoplamiento (J) en Hz. Las abre-

viaturas utilizadas para indicar la multiplicidad de las señales son: s (singulete), d (doblete), t (triplete), c (cuartete), a (ancha).

Espectros de R.M.N. de ^{13}C

Se registraron en espectrómetros Varian XL-100-15FT (25.1 MHz), Bruker WM-360 (90.5 MHz), Varian XL-200 (50.3 MHz) y Varian FT-80 (20.1 MHz). Se usaron disoluciones de CDCl_3 ó DMSO-d_6 , y TMS como referencia interna.

Espectros de masas

Se registraron en espectrómetros Hitachi Perkin-Elmer RMU-6M y AEI-VG MS-30-SB.

Cromatografía de capa fina (c.c.f.)

En la preparación de las placas, según la técnica de Stahl y col.,⁶⁰ se utilizó gel de sílice 60 HF₂₅₄ (Merck). La detección de sustancias con absorción en el ultravioleta se realizó por exposición de los cromatoplatos a la luz de una lámpara Uvatón, con λ_{max} 254 nm, y/ó con H_2SO_4 al 50% y calefacción durante unos minutos a 150-200°. Los derivados del pirrol se detectaron con reactivo Ehrlich.⁶¹ Los eluyentes empleados se indican en cada caso.

Cromatografía en columna

Se usó con fines de separación y purificación, con gel de sílice Merck (0.063-0.200 cm) como soporte, en proporción de 25 a 30 g de absorbente por g de mezcla. Como eluyentes se usaron diferentes mezclas de éter-hexano. El control de la separación se realizó mediante c.c.f..

IV.2. Sustancias.

IV.2.1. Productos comerciales.

Se usaron los siguientes:

Acetoacetato de metilo (Merck)

Acetoacetato de etilo (Merck)

Acetoacetato de ter-butilo (Fluka)

2,4-Pentanodiona (Merck)

Nitrometano (Merck)

Nitroetano (Merck)

Benzaldehído (Merck)

Anhídrido acético (Panreac)

Anilina (Panreac)

Bencilamina (Merck)

Metilamina en solución acuosa al 40% (Merck)

Trifluoruro de boro-eteurato (Merck)

D-Glucosa (Panreac)

D-Galactosa (Panreac)

D-Xilosa (Schuchardt)

IV.2.2. Sustancias preparadas según procedimientos descritos en la literatura.

IV.2.2.1. Nitroolefinas.

Se prepararon las siguientes por el método descri

to en la bibliografía indicado en cada caso:

- β -Nitroestireno,⁶²
- 1-Fenil-2-nitropropeno,⁶³
- 3,4,5,6,7-Penta-0-acetil-1,2-didesoxi-1-nitro-D-gluco-hept-1-enitol,^{64, 65}
- 3,4,5,6,7-Penta-0-acetil-1,2-didesoxi-1-nitro-D-galacto-hept-1-enitol,⁶⁴
- 3,4,5,6-Tetra-0-acetil-1,2-didesoxi-1-nitro-D-xilo-hex-1-enitol.⁶⁶

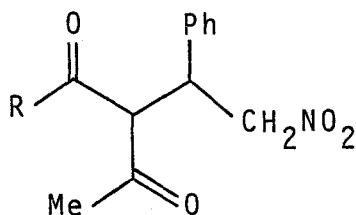
IV.2.2.2. Esteres 3-aminocrotónicos.

Se sintetizaron los siguientes:

- 3-Aminocrotonato de metilo,⁶⁷
- 3-Aminocrotonato de etilo,⁶⁸
- 3-Aminocrotonato de ter-butilo,⁶⁹
- 3-(n-Butilamino)crotonato de etilo,⁷⁰
- 3-Metilaminocrotonato de metilo.⁶⁷

IV.3. Reacciones de compuestos 1,3-dicarbonílicos (II) con β -nitroestireno (XI).

IV.3.1. Formación de los aductos de Michael XV.



XV

a, R=OMe

b, R=OEt

c, R=Me

A una disolución de acetoacetato de metilo (1.16 g, 10 mmol) y β -nitroestireno (1.49 g, 10 mmol) en MeOH (5 ml), se añadieron con agitación cinco gotas de una disolución 0.7 M de MeONa en MeOH. Se formó un precipitado cristalino blanco que, recristalizado de MeOH, dió el 2-acetil-3-fenil-4-nitrobutanoato de metilo (XVa).

Por este mismo procedimiento se sintetizaron los siguientes compuestos:

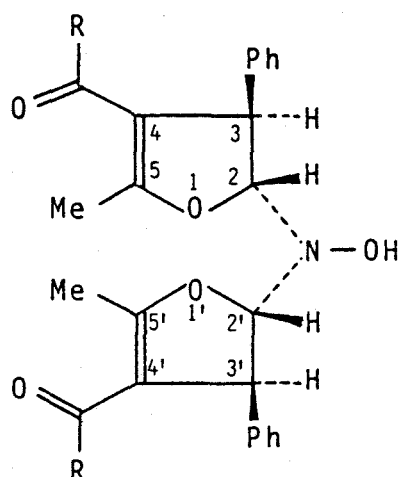
- 2-Acetil-3-fenil-4-nitrobutanoato de etilo (XVb), a partir de acetoacetato de etilo y β -nitroestireno,

- 3-Acetil-4-fenil-5-nitro-2-pentanona (XVc), a partir de 2,4-pentanodiona y β -nitroestireno.

Las constantes físicas, disolventes de cristali-

zación, rendimientos y datos analíticos de los aductos XVa-c se encuentran en la Tabla 6. Los datos espectroscópicos se resumen en las Tablas 7 y 8.

IV.3.2. Síntesis de las (2R,3R,2'S,3'S)-bis-(4-acil-3-fenil-2,3-dihidro-5-metil-2-furil)hidroxilaminas XVIII.



XVIII

a, R=OMe

b, R=OEt

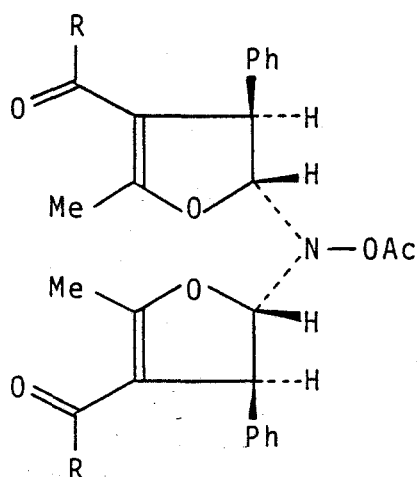
c, R=Me

A 3 ml de una disolución 0.7 M de MeONa en MeOH enfriada, se añadió con agitación el compuesto 1,3-dicarbónico (IIa,b,g) (10 mmol) y el β -nitroestireno (1.49 g, 10 mmol). Se continuó la agitación hasta que se observó (c.c.f.) que la reacción no progresaba más (5 min para XVIIIa, 1 h para XVIIIb y 24 h para XVIIIc). En el transcurso de este tiempo se separó de la disolución un sólido blanco amarillento cristalino, que se filtró y lavó con MeOH frío. La c.c.f. de este sólido indicó la presencia de XVIII como producto mayoritario y una pequeña proporción

de XV. Por recristalización de MeOH ó MeOH-H₂O se obtuvo el producto XVIII puro. Las disoluciones metanólicas procedentes del lavado y las sucesivas recristalizaciones, concentradas y enfriadas, dieron una mezcla enriquecida en el compuesto XV, obteniéndose el producto puro por recristalización de MeOH.

Los rendimientos, constantes físicas y datos analíticos de los compuestos XVIIIa-c se encuentran en la Tabla 1; los datos espectroscópicos se resumen en las Tablas 2, 3 y 4.

IV.3.3. Obtención de los 0-acetilderivados de (2R,3R,2'S,3'S)-bis-(4-aci-3-fenil-2,3-dihidro-5-metil-2-furil)hidroxilamina XIX.



XIX

- a, R=OMe
- b, R=OEt
- c, R=Me

Una muestra del correspondiente compuesto XVIII (0.5 g) disuelta en piridina (5 ml) se trató con Ac_2O (0.5 ml) durante tres h, al cabo de las cuales la mezcla se vertió sobre hielo machacado.

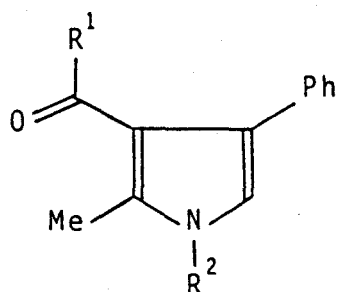
Los compuestos XIXa y XIXb se separaron como sólidos cristalinos que se recrystalizaron con facilidad. El compuesto XIXc originó un precipitado gomoso que se extrajo con Et_2O . La disolución etérea se lavó sucesivamente con H_2SO_4 diluido, NaHCO_3 al 5% y H_2O hasta pH neutro, y

se secó. Por evaporación del disolvente se obtuvo XIXc en forma de un sólido blanco amorfo.

La recristalización de los acetatos XIXa-c de los disolventes indicados en la Tabla 1 proporcionaron las correspondientes muestras analíticas. Las constantes físicas, rendimientos y datos analíticos de estos compuestos se encuentran en la Tabla 1; los datos espectroscópicos aparecen recogidos en las Tablas 2, 3, 4 y 5.

IV.3.4. Transformación de los aductos normales XVa-c en las (2R,3R,2'S,3'S)-bis-(4-acil-3-fenil-2,3-dihidro-5-metil-2-furil)hidroxilaminas XVIIIa-c.

A una suspensión del aducto XV (0.50 g) en MeOH (3 ml) se añadió, gota a gota con agitación, una disolución 0.7 M de MeONa en MeOH (1.2 a 2.0 ml), hasta que se observó (c.c.f.) que la reacción no progresaba más. La disolución resultante se concentró a mitad de su volumen y se refrigeró, separándose cristalinos los compuestos XVIIIa-c, con rendimientos del 70, 68 y 70%, respectivamente.

IV.3.5. 3-Acil-4-fenil-2-metilpirroles XX.

XX

- a, $R^1 = \text{OMe}$, $R^2 = \text{H}$
 b, $R^1 = \text{OEt}$, $R^2 = \text{H}$
 c, $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$
 d, $R^1 = \text{OMe}$, $R^2 = \text{Bn}$
 e, $R^1 = \text{OMe}$, $R^2 = \text{Ph}$
 f, $R^1 = \text{OBu}^t$, $R^2 = \text{H}$

Procedimiento A.- Se hizo burbujear NH_3 a través de una suspensión del correspondiente compuesto XVIIIa-c (1.00 g) en MeOH (10 ml) durante 0.5 h, y la disolución resultante se mantuvo aproximadamente a 0° durante 5 h. La c.c.f. de estas disoluciones indicó que XVIIIa y XVIIIb se habían transformado cuantitativamente en los pirroles XXa y XXb respectivamente; la evaporación de las disoluciones proporcionaron XXa y XXb puros.

En la reacción con XVIIIc, la c.c.f. (éter-hexano 5:1) indicó la formación de XXc (producto mayoritario, R_f 0.43) y de un segundo producto de R_f 0.71, que también dió reacción positiva con el reactivo de Ehrlich. La evaporación de esta disolución originó un residuo, que se cromatografió en una columna de 30 g de gel de sílice, usando éter-hexano 1:1 como eluyente. La evaporación de las fracciones conteniendo el compuesto de R_f 0.43 dió el compuesto XXc puro, que se recristalizó de MeOH.

Procedimiento B.- A 3 ml de una disolución 0.7 M de MeONa en MeOH, se añadió con agitación el correspondiente compuesto 1,3-dicarbonílico IIa-c (10 mmol), continuándose la agitación un tiempo variable (5 min para XVIIIa, 1 h para XVIIIb y 24 h para XVIIIc) durante el cual se separó un producto sólido. La suspensión se diluyó con MeOH (10 ml) y se hizo burbujear por ella NH_3 seco hasta saturación. El tratamiento de la disolución resultante como se ha indicado en el Procedimiento A llevó al aislamiento de los pirroles XXa-c puros, idénticos a los obtenidos por el Procedimiento anterior.

De la misma manera se sintetizó el 4-fenil-2-metil-3-pirrolcarboxilato de ter-butilo (XXf) a partir de acetoacetato de ter-butilo y β -nitroestireno.

Procedimiento C.- Una suspensión de XVIIIa (1.00 g, 2.15 mmol) y bencilamina (0.46 g, 4.3 mmol) en EtOH absoluto (30 ml) se calentó a reflujo durante 12 h, después de las cuales la c.c.f. (éter-hexano 1:1) indicó la transformación total de los productos de partida y la formación del pirrol XXd (R_f 0.41, producto mayoritario) y un segundo producto de R_f 0.26 con reacción positiva de Ehrlich. La mezcla de reacción se evaporó, y el residuo siruposo se extrajo con H_2CCl_2 . La disolución se lavó con HCl diluido, NaHCO_3 saturado y H_2O hasta pH neutro, y se secó. La cromatografía en una columna seca de 45 g de gel de sílice,

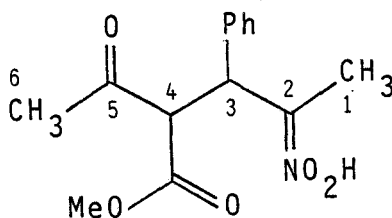
usando éter-hexano 1:4 como eluyente, suministró el pirrol XXd como un sólido blanco que se recristalizó de EtOH.

Por este mismo procedimiento se sintetizó el 1,4-difenil-2-metil-3-pirrolcarboxilato de metilo (XXe) a partir de XVIIIa y anilina. La c.c.f. de la mezcla de reacción (éter-hexano 1:1) indicó la formación de XXe (R_f 0.53, producto mayoritario) y un segundo producto de R_f 0.27 que también dió reacción positiva de Ehrlich. La cromatografía en columna seca de gel de sílice (45 g), usando éter-hexano 1:2 como eluyente, permitió el aislamiento de XXe cromatográficamente puro, en forma de sirupo amarillento que no se logró cristalizar.

Los rendimientos, disolventes de cristalización, constantes físicas y datos analíticos de los pirroles XXa-f se encuentran en la Tabla 9; los datos espectroscópicos se resumen en las Tablas 10 y 11.

IV.4. Reacción de acetoacetato de metilo con 1-fenil-2-nitropropeno.

IV.4.1. Acido 5-oxo-3-fenil-4-metoxycarbonilhexano-2-nitrónico. (XLIX).



XLIX

A 150 ml de Et₂O anhidro conteniendo 2.30 g (0.1 mol) de Na metálico en láminas, se añadió, poco a poco y con agitación, 11.60 g (0.1 mol) de acetoacetato de metilo. Se observó un progresivo enturbiamiento de la disolución a medida que se iba formando la sal sódica del acetoacetato de metilo. Se continuó la agitación y se calentó finalmente a reflujo hasta el total consumo del Na. Se enfrió entonces la suspensión a 0° y se dejó gotear sobre ella, con agitación, una disolución de 16.30 g (0.1 mol) de 1-fenil-2-nitropropeno en 125 ml de Et₂O durante ~10 min. Una vez terminada la adición se continuó la agitación durante 2 h más. Se añadieron entonces 250 ml de agua helada, y se agitó hasta disolución total de las sales sódicas formadas. La fase orgánica presentaba una intensa tonalidad azul. La fase acuosa se extrajo con Et₂O (3x75 ml); tras ello se en

frió, lo más rápidamente posible, a 0°, y se adicionó HCl al 20%, con agitación, hasta pH ácido. El producto precipitó como un sólido blanco azulado, que se recogió por filtración, lavándose con abundante H₂O fría y finalmente con Et₂O; rendimiento, 18.6 g (66.6%). La purificación se realizó por tratamiento del producto con una cantidad equivalente de disolución de KOH N enfriada a 0°. Se eliminó por filtración el sólido no disuelto y la disolución acuosa, mantenida a 0°, se aciduló por adición de HCl al 20% gota a gota hasta pH ácido. El sólido blanco formado se recogió por filtración y se lavó con H₂O fría y Et₂O, obteniéndose por este procedimiento la muestra analítica de P.f. 104-105° (con descomposición).

Análisis elemental

Calculado para C₁₄H₁₇NO₅: C 60.20, H 6.13, N 5.01

Encontrado: C 59.93, H 6.13, N 5.05

Espectro U.V. (en H₂O)

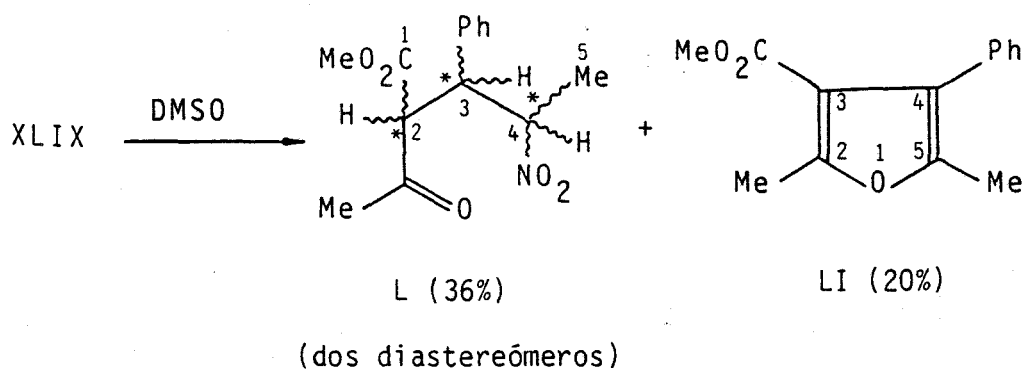
λ_{max} 251 nm (log ϵ 3.61)

Datos de los espectros de I.R. en Tabla 13.

Datos de los espectros de R.M.N. de ¹H en Tabla 14.

IV.4.2. Transformaciones del ácido 5-oxo-3-fenil-4-metoxi-carbonilhexano-2-nitrónico (XLIX).

A.- En disolución de dimetilsulfóxido. Formación de 4-fenil-3-metoxycarbonil-5-nitrohexan-2-ona (L) y 4-fenil-2,5-dimetil-3-furoato de metilo (LI).



Se disolvieron 2.79 g de XLIX en 14 ml de DMSO. La c.c.f. (éter-hexano 1:1) de la disolución de color azul mostró la transformación total de XLIX en el nitrocompuesto L (dos diastereómeros, R_f 0.57 y 0.59) y el éster furóico LI (R_f 0.85), junto con trazas de un producto de R_f 0.37. Una vez eliminada la mayor parte del disolvente por destilación a 1 mm de presión, se diluyó el residuo resultante con H_2O , y la disolución obtenida se extrajo con Et_2O (4x 15 ml). Los extractos etéreos se secaron y se concentraron a pequeño volumen. La disolución etérea se refrigeró, cristalizando un sólido blanco cristalino (0.85 g, 30%) formado por la mezcla de los dos diastereómeros de L (R_f 0.57 y 0.59). La recristalización de metanol dió la muestra ana

lítica, de P.f. 83-104°.

Análisis elemental

Calculado para $C_{14}H_{17}NO_5$: C 60.20, H 6.13, N 5.01

Encontrado C 60.45, H 6.32, N 5.02

Espectro U.V. (en EtOH)

λ_{\max} 240 nm (log ϵ 2.99)

Datos del espectro de I.R. en Tabla 15

Datos de los espectros de R.M.N. de 1H y ^{13}C

en Tabla 16.

Las aguas madres de la cristalización de L se evaporaron a sequedad, obteniéndose un residuo siruposo (1.25 g) que se cromatografió en una columna de gel de sílice (35 g) con éter-hexano 1:4 como eluyente. Se eluyó la mezcla de los nitroderivados L (R_f 0.57 y 0.59) (0.17 g, rdmtó. total 36%), y el éster furoico LI (R_f 0.85), que se obtuvo como un sólido blanco (0.46 g. 20%). Recristalizado de hexano presentó P.f. 61-62° (literatura,³³ P.f. 62°).

Espectro U.V. (en EtOH)

λ_{\max} 249 nm (log ϵ 3.74)

Espectro I.R. (en KBr)

ν_{\max} : 1710 [$\nu(C=O)$ ester furoico], 1608, 1590, 1580, 1505, 1450 cm^{-1} (bandas aromáticas).

Datos de los espectros de R.M.N. de 1H y ^{13}C

en Tabla 39.

TABLA 39. Datos^a de los espectros de R.M.N. del éster furoico LI.

Datos del espectro de R.M.N. de ¹H (a 200 MHz).

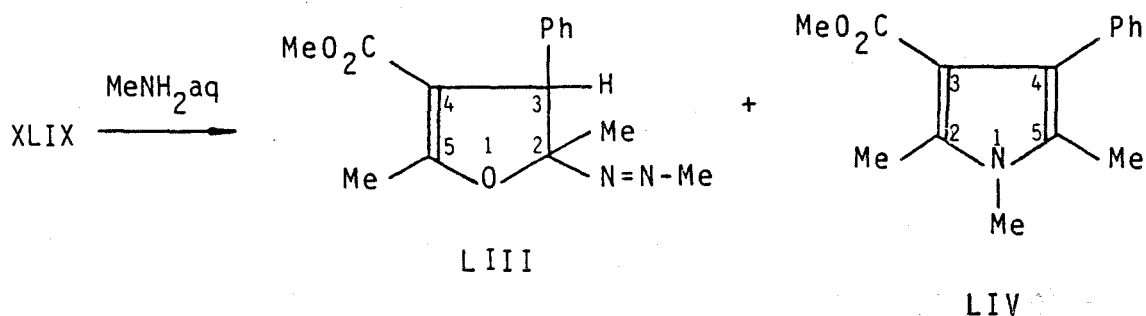
| 2-Me | CO ₂ Me | Ph | 5-Me |
|-------|--------------------|-------|-------|
| 2.57s | 3.65s | 7.33m | 2.20s |

Datos del espectro de R.M.N. de ¹³C (a 50.2 MHz).

| C-2 | C-3 | C-4 | C-5 | 2-Me | CO ₂ Me | Ph | 5-Me |
|--------|--------|--------|--------|-------|--------------------|--------|--------|
| 157.5s | 113.2s | 121.3s | 147.2s | 14.1c | 50.9c | 126.8d | 127.6d |
| | | | | | 164.7s | 129.9d | 133.1s |
| | | | | | | | 11.7c |

^a En CDCl₃. Valores de δ en p.p.m. referidos al TMS. J en Hz.

B.- Tratamiento con metilamina en disolución acuosa. Formación de (3-fenil-2,3-dihidro-2,5-dimetil-4-metoxicarbonil-2-furilazo)metano (LIII) y 1,3,5-trimetil-3-pirrolcarboxilato de metilo (LIV).



1) Se agitó una suspensión de 2.79 g (0.01 mol) del ácido nitrónico XLIX en 3.5 ml de una disolución acuosa de MeNH_2 al 40% (~ 0.04 mol) durante 3 h. Al cabo de este tiempo, la c.c.f. (éter-hexano 1:1) mostró la presencia del (3-fenil-2,3-dihidro-2,5-dimetil-4-metoxicarbonil-2-furilazo)metano (LIII) (R_f 0.69, producto mayoritario) y el 1,3,5-trimetil-3-pirrolcarboxilato de metilo (LIV) (R_f 0.54, reacción positiva de Ehrlich). La suspensión se extrajo con Et_2O (3x15 ml), la fase orgánica se secó y el disolvente se eliminó por evaporación. El residuo siruposo obtenido se fraccionó en una columna de gel de sílice (éter-hexano 1:4).

El azocompuesto LIII (1.23 g, 45%) se obtuvo como un sólido blanco que se recristalizó de $\text{MeOH-H}_2\text{O}$, presentando P.f. 64-65°.

Análisis elemental

Calculado para $C_{15}H_{18}N_2O_3$: C 65.67, H 6.61, N 10.21

Encontrado: C 65.93, H 6.82, N 10.36

Espectro de U.V. (en EtOH)

λ_{\max} 248 nm (log ϵ 3.98)

Datos del espectro de masas en Tabla 19.

Datos del espectro de I.R. en Tabla 20.

Datos de los espectros de R.M.N. de 1H y ^{13}C en

Tabla 21.

El pirrol LIV (0.24 g, 10%) se obtuvo como un sólido blanco cristalino. Su recristalización de MeOH dió la muestra analítica, de P.f. 95-96°.

Análisis elemental

Calculado para $C_{15}H_{17}NO_2$: C 74.05, H 7.04, N 5.76

Encontrado: C 73.82, H 7.15, N 5.77

Espectro U.V. (en EtOH)

λ_{\max} 260 nm (log ϵ 4.22)

Datos del espectro de I.R. en Tabla 17.

Datos de los espectros de R.M.N. de 1H y ^{13}C en

Tabla 18.

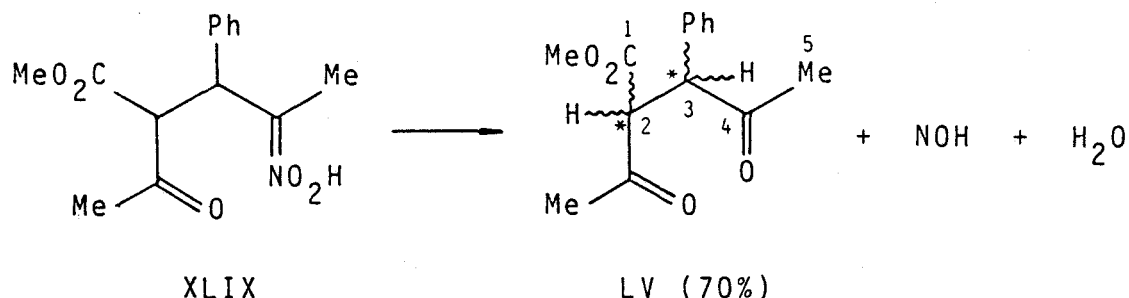
2) Se agitaron 2.79 g (0.01 mol) del ácido nítrico XLIX en 40 ml de una disolución acuosa de $MeNH_2$ al 40% (~ 0.45 mol) durante 24 h, al cabo de las cuales la

c.c.f. mostró la presencia del pirrol LIV (R_f 0.54, producto mayoritario); se extrajo la mezcla de reacción con Et_2O (3x20 ml), y los extractos se secaron y se concentraron a sequedad. El residuo se cristalizó de MeOH, obteniéndose el pirrol LIV (1.57 g 65%) como un sólido blanco cristalino, idéntico al preparado según el método descrito en el apartado anterior.

3) Síntesis del 1,3,5-trimetil-3-pirrolcarboxilato de metilo (LIV).

A una disolución de 0.52 g (4 mmol) de 3-aminocrotonato de metilo en MeOH (4 ml) se añadieron, con agitación, 0.65 g (4 mmol) de 1-fenil-2-nitropropeno. La disolución presentaba en principio una tonalidad verde que desapareció con el tiempo. La c.c.f. (éter-hexano 1:1) mostró la presencia del pirrol LIV (R_f 0.54) como único producto. La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente 24 h, y se refrigeró después durante varias horas. El pirrol LIV se separó (0.83 g, 85%) como un sólido blanco cristalino, que se mostró idéntico a los productos preparados como se ha descrito en los apartados 1) y 2).

C.- En disolución clorofórmica. Formación de los 2-acetil-3-fenil-4-oxopentanoatos de metilo isómeros (LV).



Se disolvió 1.00 g de XLIX en 10 ml de HCCl₃. La c.c.f. (éter-hexano 1:1) de la disolución rojiza resultante indicó la transformación de XLIX en dos diastereómeros del 2-acetil-3-fenil-4-oxopentanoato de metilo (LV) de R_f 0.57 y 0.59. Se concentró la disolución a sequedad, añadiéndose al residuo una pequeña cantidad de Et₂O. Dejado estar varias horas a ~0°, cristalizó la mezcla de las dicetonas LV como un sólido blanco rosáceo (0.78 g, 70%). Por recristalización de MeOH se obtuvo la muestra analítica, de P.f. 96-120°, como un sólido blanco cristalino.

Análisis elemental

Calculado para C₁₄H₁₆O₄: C 67.75, H 6.50

Encontrado: C 67.79, H 6.84

Espectro U.V. (en EtOH)

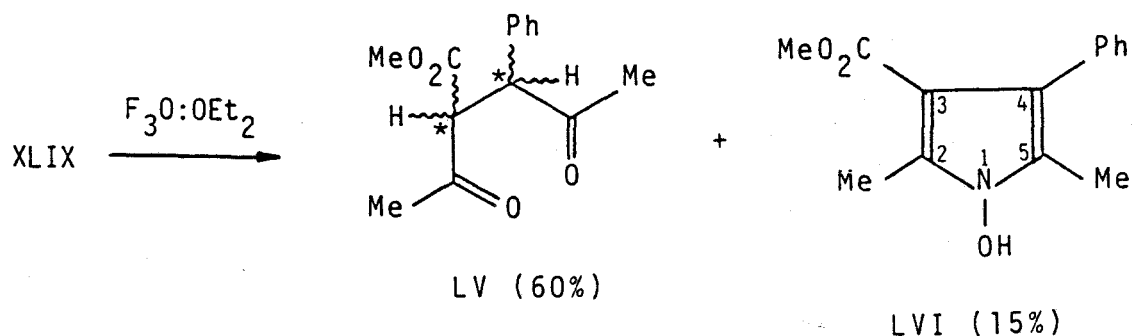
λ_{\max} 252 nm (log ϵ 2.86)

Datos de los espectros de I.R. en Tabla 22.

Datos de los espectros de R.M.N. de ¹H y ¹³C en

Tabla 23.

D.- En disolución etérea conteniendo trifluoruro de boro-
etearato. Formación de los 2-acetil-3-fenil-4-oxopen-
tanoatos de metilo (LV) y el 4-fenil-1-hidroxi-2,5-di-
metil-3-pirrolcarboxilato de metilo (LVI).



Se suspendieron 2.79 g (0.01 mol) del ácido ni-
trónico XLIX en 50 ml de Et_2O anhidro y se añadieron 1.25
ml de $\text{F}_3\text{B}:\text{OEt}_2$. La suspensión fué tomando progresivamente
color rojizo, observándose (c.c.f., éter-hexano 1:1) la
transformación cuantitativa de XLIX en tres productos mayo-
ritarios de R_f 0.59, 0.57 y 0.43. Después de 1 h, se con-
centró la disolución a pequeño volumen y se dejó estar va-
rias horas en el congelador, separándose la mezcla de las
dicetonas (R_f 0.57 y 0.59) como un sólido blanco rosáceo,
que se filtró y recristalizó de MeOH, obteniéndose 1.25 g
(50.3%). Este producto fué idéntico al descrito en el apar-
tado C. Las aguas madres de la cristalización se concentra-
ron a sequedad, obteniéndose un residuo siruposo que se
cromatografió en una columna de gel de sílice (éter-hexano
1:4). Se consiguió así una cantidad adicional (0.24 g,

rdmto. total 60%), y el 4-fenil-1-hidroxi-2,5-dimetil-3-pi
rrolcarboxilato de metilo (LVI) (R_f 0.43) (0.38 g, 15%) co
mo un sólido blanco rosáceo. Su purificación se llevó a ca
bo mediante una segunda cromatografía de columna (éter-he
xano 1:1). El pirrol LVI puro fué un sólido blanco, de
P.f. 157-158°.

Análisis elemental

Calculado para $C_{14}H_{15}NO_3$: C 68.55, H 6.16, N 5.71

Encontrado: C 68.85, H 6.22, N 5.74

Espectro U.V. (en EtOH)

λ_{max} 250 nm ($\log \epsilon$ 3.94), 220 nm ($\log \epsilon$ 4.07)

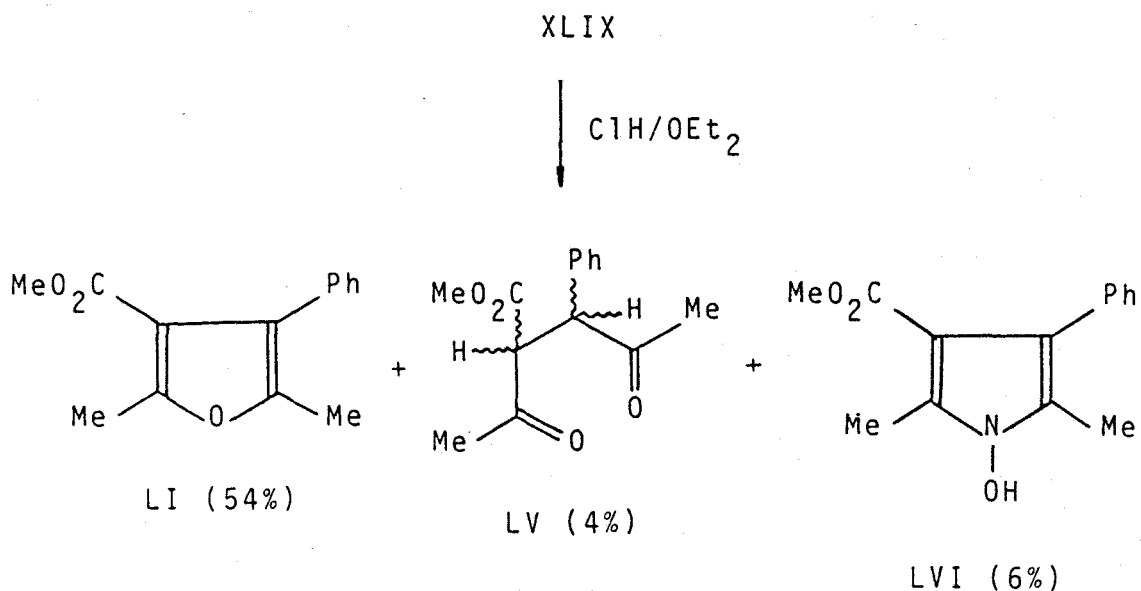
Datos del espectro de masas en Tabla 24.

Datos del espectro de I.R. en Tabla 25.

Datos de los espectros de R.M.N. de 1H y ^{13}C

en Tabla 26.

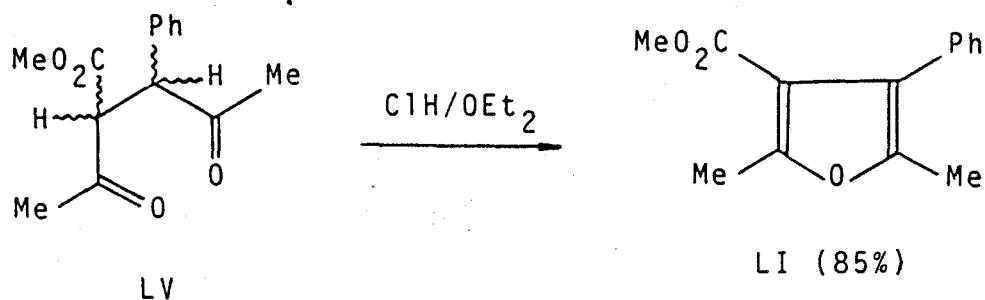
E.- Tratamiento con cloruro de hidrógeno en éter. Formación de 4-fenil-2,5-dimetil-3-furoato de metilo (LI), 2-acetil-3-fenil-4-oxopentanoatos de metilo (LV) y 4-fenil-1-hidroxi-2,5-dimetil-3-pirrolcarboxilato de metilo (LVI).



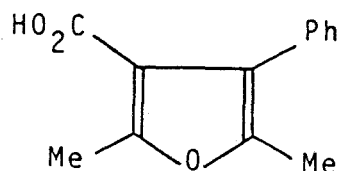
Se adicionaron 2.79 g (0.01 mol) del ácido nítrico LXIX a 50 ml de Et₂O anhidro saturado de HCl. La disolución resultante tomó una coloración verde que desapareció a los pocos minutos. La c.c.f. (éter-hexano 1:1) indicó la formación del éster furoico LI (R_f 0.85, producto mayoritario), las dicetonas diastereómeras LV (R_f 0.57 y 0.59) y el N-hidroxipirrol LVI (R_f 0.43). Se diluyó la disolución con Et₂O (20 ml) y se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó y se concentró a sequedad, obteniéndose un sirupo que, cromatografiado en una columna de gel de sílice (éter-hexano 1:4), suministró

el furano LI (1.25 g, 54%), las dicetonas LV (0.10 g, 4%) y el N-hidroxipirrol LVI (0.14 g, 6%). Todos estos productos se identificaron con los obtenidos según se ha descrito en los Apartados A, C y D de esta misma Sección.

IV.4.3. Obtención del 4-fenil-2,5-dimetil-3-furoato de metilo (LI) a partir de los 2-acetil-3-fenil-4-oxo-pentanoatos de metilo (LV).



Una suspensión de las dicetonas LV (1.24 g, 5 mmol) en 10 ml de Et₂O anhidro saturado de HCl se agitó durante 3 h. La c.c.f. (éter-hexano 1:1) indicó la transformación cuantitativa de LV en el éster furoico LI (R_f 0.85). La disolución etérea se diluyó con Et₂O (10 ml) y se lavó con una disolución saturada de Na₂CO₃. La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad, obteniéndose un sólido que, recristalizado de hexano, suministró el éster furoico LI (0.97 g, 85%), idéntico al anteriormente descrito (Sección IV.4.2).

IV.4.4. Acido 4-fenil-2,5-dimetil-3-furoico (LII).

LII

A una disolución de 1.00 g (18 mmol) de KOH en 4 ml de MeOH-H₂O (1:1) se añadieron 2.30 g (10 mmol) del éster furoico LI. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h, y después se diluyó con 25 ml de H₂O. La mezcla de reacción se extrajo varias veces con porciones de 5 ml de Et₂O. La fase acuosa, agitada y enfriada a 0°, se acidificó dejando gotear sobre ella HCl conc. hasta pH ácido. El sólido precipitado se filtró y lavó con abundante H₂O fría. Se obtuvieron 1.90 g (83%) del ácido furoico LII que, recristalizado de MeOH, tuvo P.f. 182-183° (literatura,³¹ P.f. 182°).

Espectro U.V. (en EtOH)

λ_{\max} 249 nm (log ϵ 3.67)

Espectro I.R. (en KBr)

ν_{\max} : 3200-2650 (OH), 1675 (C=O), 1625, 1600, 1570, 1495 y 1440 cm⁻¹ (bandas aromáticas).

Datos de los espectros de R.M.N. de ¹H y ¹³C en Tabla 40.

TABLA 40. Datos^a de los espectros de R.M.N. del ácido furoico LII

Datos del espectro de R.M.N. de ¹H (200 MHz).

| 2-Me | CO ₂ H | Ph | 5-Me |
|-------|-------------------|-------|-------|
| 2.51s | 12.27sa | 7.28m | 2.15s |

Datos del espectro de R.M.N. de ¹³C (50.2 MHz).

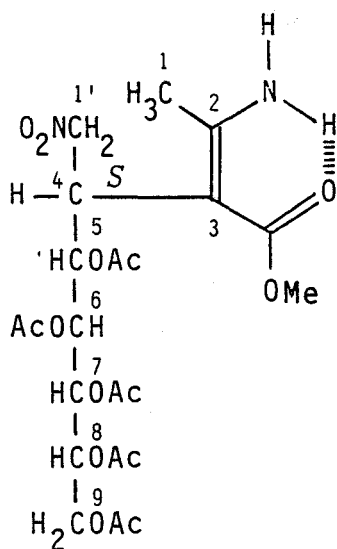
| C-2 | C-3 | C-4 | C-5 | 2-Me | CO ₂ H | Ph | 5-Me |
|--------|--------|--------|--------|-------|-------------------|--------|--------|
| 156.7s | 113.7s | 121.1s | 146.8c | 13.8c | 169.9s | 126.7d | 127.7d |
| | | | | | | | 11.6c |
| | | | | | | | 129.9d |
| | | | | | | | 132.9s |

^a En (CD₃)₂SO. Valores de δ en p.p.m. referidos al TMS. J en Hz.

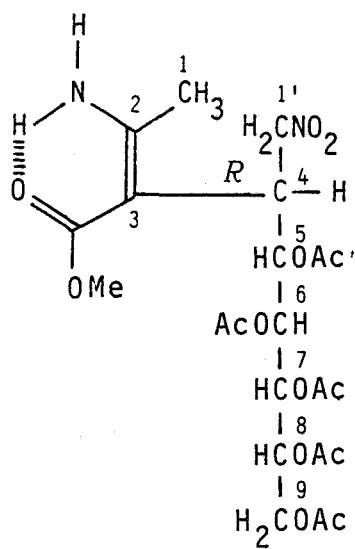
IV.5. Reacciones de adición de ésteres 3-aminocrotónicos a nitroolefinas de azúcares.

IV.5.1. Adiciones de 3,4,5,6,7-penta-O-acetil-1,2-didesoxi-1-nitro-D-gluco-hept-1-enitol (IV) a ésteres 3-aminocrotónicos.

IV.5.1.1. Adición al 3-aminocrotonato de metilo. Formación de (Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-amino-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-D-ido-2-noneno (Xa) y (Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-amino-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-D-gulo-2-none-no (Xb).



Xa



Xb

Una suspensión del nitroalditol IV (2.17 g, 5 mmol) en EtOH del 96% (5 ml) que contenía disuelto 3-aminocrotonato de metilo (0.58 g, 5 mmol) se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. La disolución obtenida al cabo de este

tiempo contenía (c.c.f., éter-hexano 7:1) como únicos productos los aductos Xa,b, que no difieren en movilidad cromatográfica (R_f 0.36). El disolvente se eliminó por evaporación, y el residuo (2.80 g) se pasó por una columna de gel de sílice, que se eluyó con éter-hexano 4:1. Las fracciones que contenían los productos Xa,b (R_f 0.36) reunidas se evaporaron, obteniéndose la mezcla de los aductos epímeros Xa y Xb (2.24 g, 82%), en la proporción $\sim 3:2$, deducida de los espectros de R.M.N. de ^1H .

Análisis elemental

Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_{14}$: C 48.17, H 5.88, N 5.10

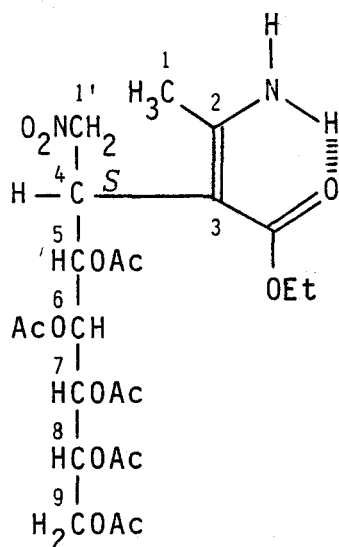
Encontrado: C 48.12, H 6.23, N 4.68

La separación de los epímeros se consiguió de la manera siguiente:

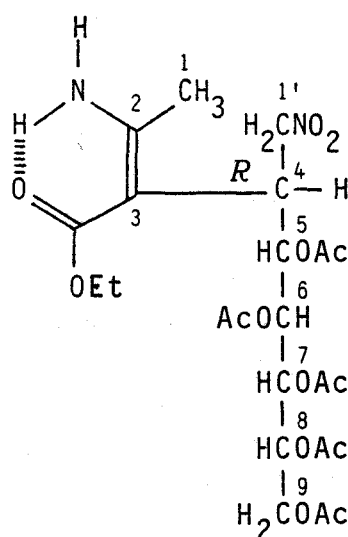
Se disolvió la mezcla de Xa y Xb en la mínima cantidad de EtOH del 96% caliente y la disolución se refrigeró durante 2 días. Se separó un sólido cristalino que, por sucesivas recristalizaciones de EtOH del 96%, suministró el epímero Xb puro de configuración 4R. Las aguas madres procedentes de la purificación del compuesto Xb, reunidas, se concentraron a sequedad, originando un sólido blanco amorfo higroscópico, muy enriquecido en el epímero Xa, de configuración 4S. Por sucesivos tratamientos con EtOH del 96% para separar por cristalización el epímero Xb, y tras una segunda cromatografía en columna, se obtuvo una muestra de Xa con un 97% de riqueza, deducida de su espectro de R.M.N. de ^1H .

Constantes físicas y rendimientos en Tabla 27.
Datos de los espectros de I.R. en Tabla 28. Datos de los
espectros de R.M.N. de ^1H y ^{13}C en Tablas 29 y 30, respec-
tivamente.

IV.5.1.2. Adición al 3-aminocrotonato de etilo. Formación De (Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-amino-3-etoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-D-ido-2-noneno (LXIIa) y (Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-amino-3-etoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-D-gulo-2-noneno (LXIIb).



LXIIa



LXIIb

Una suspensión del nitroalditol IV (2.17 g, 5 mmol) en EtOH del 96% (5 ml) que contenía disuelto 3-aminocrotonato de etilo (0.65 g, 5 mmol) se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. En el transcurso de este tiempo se separó un sólido blanco cristalino. La c.c.f. (éter-hexano 7:1) mostró la transformación cuantitativa de los reactivos en la mezcla de los aductos LXIIa,b, que no difieren en movilidad cromatográfica (R_f 0.41). El disolvente se eliminó por evaporación, y el residuo (2.95 g) se pasó por

una columna de gel de sílice, que se eluyó con éter-hexano 4:1. Las fracciones que contenían los productos LXIIa,b (R_f 0.41) reunidas se evaporaron, obteniéndose la mezcla de los aductos epímeros LXIIa y LXIIb (2.39 g, 85%), en la proporción ~11:9, deducida de los espectros de R.M.N. de ^1H .

Análisis elemental

Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_{14}$: C 49.11, H 6.09, N 4.98

Encontrado: C 49.19, H 6.11, N 4.96

El epímero LXIIa se obtuvo puro como sigue:

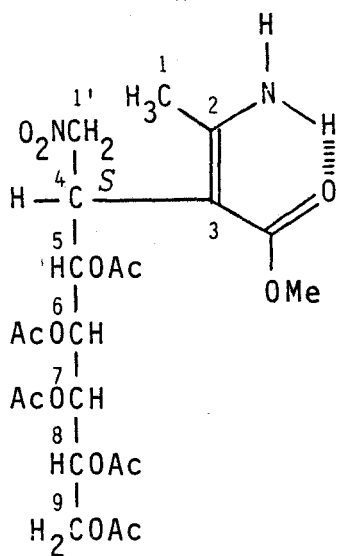
La mezcla de LXIIa y LXIIb se disolvió en la mínima cantidad de EtOH del 96% caliente, y la disolución se refrigeró durante varios días. Se separó un sólido blanco cristalino que, por sucesivas recristalizaciones de EtOH del 96%, suministró el epímero LXIIa puro, de configuración 4S.

Las aguas madres procedentes de la purificación del compuesto LXIIa reunidas, se concentraron a sequedad, originando un sólido blanco amorfo, conteniendo una mayor proporción del epímero LXIIb.

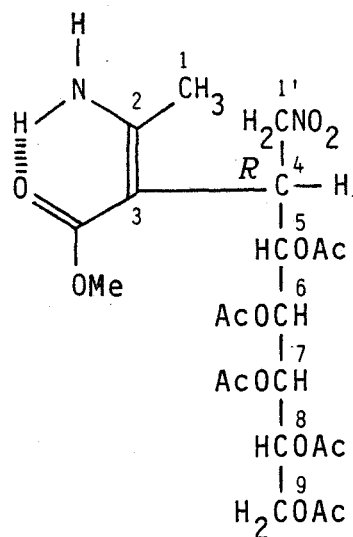
Constantes físicas y rendimientos en Tabla 27. Datos de los espectros de I.R. en Tabla 28. Datos de los espectros de R.M.N. de ^1H y ^{13}C en Tablas 29 y 30, respectivamente.

IV.5.2. Adiciones de 3,4,5,6,7-penta-0-acetil-1,2-didesoxi-1-nitro-D-galacto-hept-1-enitol (V) a ésteres 3-aminocrotónicos.

IV.5.2.1. Adición al 3-aminocrotonato de metilo. Formación de (Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-amino-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-L-gluco-2-noneno (LXIIIa) y (Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-amino-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-L-mano-2-noneno (LXIIIb).



LXIIIa



LXIIIb

Una suspensión del nitroalditol V (2.17 g, 5 mmol) en MeOH (35 ml) que contenía disuelto 3-aminocrotonato de metilo (0.58 g, 5 mmol) se agitó durante 4 días a $\sim 35^\circ$. La c.c.f. (éter-hexano 5:1) indicó que aún quedaba producto de partida sin reaccionar, y la formación de los aductos LXIIIa,b, que no difieren en movilidad cromatográfica

(R_f 0.34). El disolvente se eliminó por evaporación, y el residuo (2.82 g) se fraccionó en una columna de gel de sílice (éter-hexano 3:1), obteniéndose un sólido blanco amorfo (2.03 g, 74%), constituido por la mezcla de LXIIIa y LXIIIb en la proporción $\sim 2:1$, según se dedujo del espectro de R.M.N. de ^1H .

Análisis elemental

Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_{14}$: C 48.17, H 5.88, N 5.10

Encontrado: C 47.82, H 5.89, N 4.90

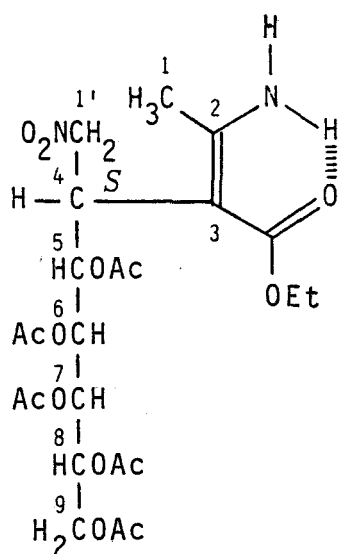
El epímero LXIIIa se obtuvo puro como sigue:

La mezcla de LXIIIa y LXIIIb se disolvió en la mínima cantidad de EtOH del 96% caliente, y la disolución se refrigeró durante 4 días. Se separó un sólido blanco cristalino que, por sucesivas recristalizaciones de EtOH del 96%, suministró el epímero LXIIIa puro, de configuración 4S.

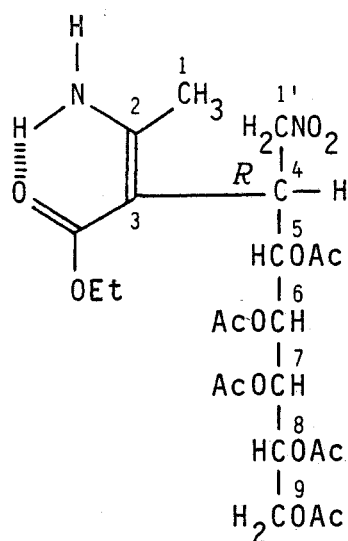
Las aguas madres procedentes de la purificación del compuesto LXIIIa, reunidas, se concentraron a sequedad, obteniéndose un sólido blanco amorfo conteniendo una mayor proporción del epímero LXIIIb.

Constantes físicas y rendimientos en Tabla 27. Datos de los espectros de I.R. en Tabla 28. Datos de los espectros de R.M.N. de ^1H y ^{13}C en Tablas 29 y 30, respectivamente.

IV.5.2.2. Adición al 3-aminocrotonato de etilo. Formación de (Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-amino-3-etoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-L-gluco-2-noneno (LXIVa) y (Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-amino-3-etoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-L-mano-2-noneno (LXIVb).



LXIVa



LXIVb

Una suspensión del nitroalditol V (2.17 g, 5 mmol) en MeOH (35 ml) que contenía disuelto 3-aminocrotonato de etilo (0.65 g, 5 mmol) se agitó durante 4 días a $\sim 35^\circ$. La c.c.f. (éter-hexano 5:1) indicó el consumo casi total de las sustancias de partida, y la formación de los aductos LXIVa,b, indistinguibles cromatográficamente (R_f 0.39). El disolvente se eliminó por evaporación, y el residuo (2.93 g) se fraccionó en una columna de gel de sílice (éter-hexano 3:1), obteniéndose un sólido blanco amorfo

(2.03 g, 72%), constituido por la mezcla de LXIVa y LXIVb en la proporción ~7:1, según se dedujo del espectro de R.M.N. de ^1H .

Análisis elemental

Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_{14}$: C 49.11, H 6.09, N 4.98

Encontrado: C 48.85, H 5.85, N 5.12

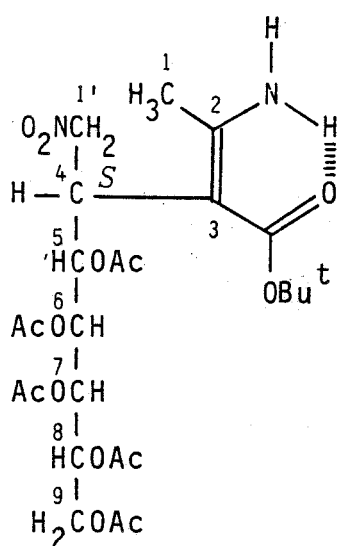
El epímero LXIVa se obtuvo puro como sigue:

La mezcla de LXIVa y LXIVb se disolvió en la mínima cantidad de EtOH del 96% caliente, y la disolución se refrigeró durante 5 días. Se separó un sólido blanco cristalino que, por sucesivas recristalizaciones de EtOH del 96%, suministró el epímero LXIVa puro, de configuración 4S.

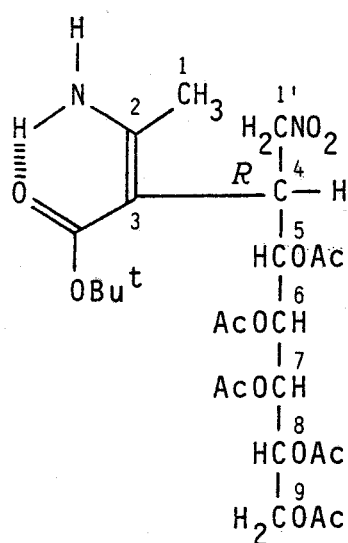
Las aguas madres procedentes de la purificación del epímero LXIVa reunidas, se concentraron a sequedad, obteniéndose un sólido blanco amorfo conteniendo una mayor proporción del epímero LXIVb.

Constantes físicas y rendimientos en Tabla 27. Datos de los espectros de I.R. en Tabla 28. Datos de los espectros de R.M.N. de ^1H y ^{13}C en Tablas 29 y 30, respectivamente.

IV.5.2.3. Adición al 3-aminocrotonato de ter-butilo. Formación de (Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-amino-3-ter-butoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-L-gluco-2-noneno (LXVa) y (Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-amino-3-ter-butoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-L-mano-2-noneno (LXVb).



LXVa



LXVb

Una suspensión del nitroalditol V (2.17 g, 5 mmol) en MeOH (35 ml) que contenía disuelto 3-aminocrotonato de ter-butilo (0.85 g, 5 mmol) se agitó durante 5 días a temperatura ambiente. La c.c.f. (éter-hexano 5:1) indicó la transformación total de las sustancias de partida en los aductos LXVa y LXVb (R_f 0.47 y 0.55). El disolvente se eliminó por evaporación, y el residuo (3.20 g) se pasó por una columna de gel de sílice (éter-hexano 3:1). Se obtuvo un sólido blanco (2.51 g, 85%), mezcla de los aductos epí-

meros LXVa y LXVb en la proporción ~9:1, según se dedujo del espectro de R.M.N. de ^1H .

Análisis elemental

Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_{14}$: C 50.84, H 6.48, N 4.74

Encontrado: C 50.65, H 6.63, N 4.63

El epímero LXVa se obtuvo puro como sigue:

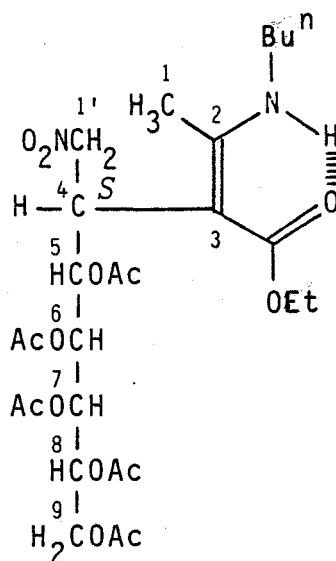
La mezcla de LXVa y LXVb se disolvió en la mínima cantidad de EtOH del 96% caliente, y la disolución se refrigeró durante varios días. Se separó un sólido blanco-amarillento muy enriquecido en LXVa (R_f 0.47). Por sucesivas recristalizaciones de EtOH del 96% se obtuvo el epímero LXVa puro, de configuración 4S.

Las aguas madres procedentes de la purificación del epímero LXVa reunidas, se concentraron a sequedad, obteniéndose un sólido blanco-amarillento conteniendo una mayor proporción del epímero LXVb (R_f 0.55).

Constantes físicas y rendimientos en Tabla 27. Datos de los espectros de I.R. en Tabla 28. Datos de los espectros de R.M.N. de ^1H y ^{13}C en Tablas 29 y 30, respectivamente.

IV.5.2.4. Adición al 3-(n-butilamino)crotonato de etilo.

Formación de (Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-(n-butilamino)-3-etoxicarbonil-4-nitrometil-D-glucero-L-gluco-2-noneno (LXVIa).



LXVIa

Una suspensión del nitroalditol V (2.17 g, 5 mmol) en MeOH (20 ml) que contenía disuelto 3-(n-butilamino)crotonato de etilo (0.93 g, 5 mmol) se agitó durante 12 días a temperatura ambiente. La c.c.f. (éter-hexano 5:1) mostró la formación de LXVIa (R_f 0.69) como producto mayoritario, y el 4-(D-galacto-pentaacetoxipentil)-1-(n-butil)-3-etoxicarbonil-2-metilpirrol (LX, R =Et, R =Buⁿ, G=D-galacto) (R_f 0.55), descrito en la literatura,⁴⁰ que dió coloración violeta con el reactivo de Ehrlich. El disolvente se eliminó por evaporación y el residuo resultante (3.25 g) se fraccionó en una columna de gel de sílice (éter-hexano 2:1). El aducto LXVIa (1.55g, 50%) se obtuvo isoméricamen-

te puro como un sólido blanco cristalino. Constantes físicas y rendimiento en Tabla 27.

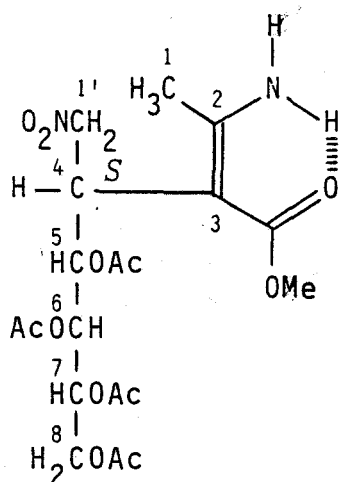
Análisis elemental

Calculado para $C_{27}H_{42}N_2O_{14}$: C 52.42, H 6.84, N 4.53

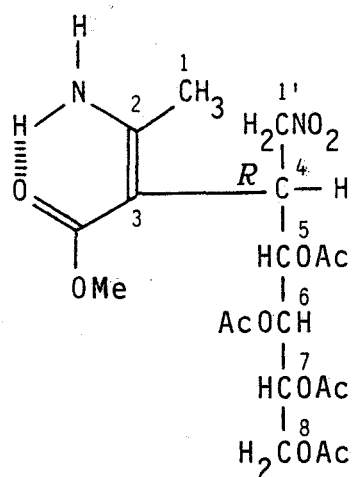
Encontrado: C 52.18, H 6.70, N 4.72

Datos de I.R. en Tabla 28. Datos de los espectros de R.M.N. de 1H y ^{13}C en Tablas 29 y 30, respectivamente.

IV.5.3. Adición de 3,4,5,6-tetra-O-acetil-1,2-didesoxi-1-nitro-D-xilo-hex-1-enitol (LVIII) al 3-aminocrotonato de metilo. Formación de (Z)-5,6,7,8-tetraacetoxi-2-amino-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-ido-2-octeno (LXVIIa) y (Z)-5,6,7,8-tetraacetoxi-2-amino-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-gulo-2-octeno (LXVIIb).



LXVIIa



LXVIIb

Una suspensión del nitroalditol LVIII (1.81 g, 5 mmol) en MeOH (35 ml) que contenía disuelto 3-aminocrotonato de metilo (0.58 g, 5 mmol) se agitó durante 9 días a temperatura ambiente. La c.c.f. (éter-hexano 3:1) indicó la transformación cuantitativa de las sustancias de partida, y la formación de los aductos LXVIIa,b, indistinguibles cromatográficamente (R_f 0.25). El disolvente se eliminó por evaporación, y el residuo (2.50 g) se pasó por una columna de gel de sílice (éter-hexano 1:1). Las fracciones

que contenían los productos LXVIIa,b (R_f 0.25) reunidas se evaporaron, obteniéndose la mezcla de los aductos epímeros LXVIIa y LXVIIb (1.67 g, 70%), en la proporción $\sim 7:6$, deducida de los espectros de R.M.N. de ^1H .

Análisis elemental

Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_{12}$: C 47.90, H 5.92, N 5.88

Encontrado: C 48.14, H 6.00, N 5.69

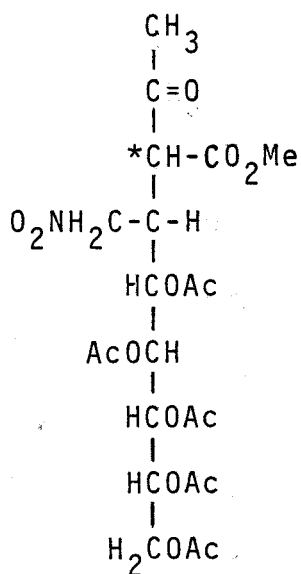
En este caso no fué posible la separación de los epímeros por cristalización fraccionada.

Rendimientos en Tabla 27. Datos de los espectros de I.R. en Tabla 28. Datos de los espectros de R.M.N. de ^1H en Tabla 29.

IV.6. Hidrólisis ácida de aductos de ésteres 3-aminocrotónicos y nitroolefinas de azúcares.

IV.6.1. Hidrólisis del (Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-amino-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-D-ido-2-noneno (Xa).

IV.6.1.1. Procedimiento A. Formación de 5,6,7,8,9-penta-O-acetil-1,3,4-tridesoxi-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-eritro-L-ido (y L-gulo)-nonulosa (LXVIII).



LXVIII

A una disolución de Xa (1.10 g, 2 mmol) en dioxano (5 ml) se añadieron unas gotas de HCl N hasta pH ligeramente ácido. La disolución se agitó a temperatura ambiente, y la c.c.f. (éter-hexano 10:1) indicó la progresiva transfor

mación de la sustancia de partida, y la formación de LXVIII (R_f 0.36) como producto mayoritario. Se mantuvo la acidez de la disolución por sucesivas adiciones de HCl N, dándose la reacción por terminada al observarse (c.c.f.) la total transformación del aducto de partida. Se eliminó entonces el disolvente por evaporación a presión reducida (2 mm). El residuo se extrajo con Et₂O, quedando un resto cristalino blanco (NH₄Cl). La disolución etérea se secó y se concentró a sequedad, fraccionándose posteriormente el extracto en una columna de gel de sílice (éter-hexano 4:1). Se obtuvo de esta manera el producto LXVIII (R_f 0.36) como un sólido amorfo, cuya posterior purificación se llevó a cabo mediante una segunda cromatografía de columna. La muestra analítica (0.22 g, 20%) así obtenida de los diastereómeros de la 5,6,7,8,9-penta-0-acetil-1,3,4-tridesoxi-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-nonulosa de configuraciones D-eritro-L-ido y D-eritro-L-gulo (LXVIII), fué un sólido blanco amorfo con $[\alpha]_{\lambda}^{28} +113.3$ (c 0.6 en HCCl₃). El espectro de R.M.N. de ¹H indicó que la proporción relativa de los dos diastereómeros era ~3:2.

Análisis elemental

Calculado para C₂₂H₃₁NO₁₅: C 48.08, H 5.68, N 2.54

Encontrado: C 48.39, H 5.67, N 2.47

Espectro U.V. (en EtOH)

λ_{\max} 254 nm (log ϵ 3.73)

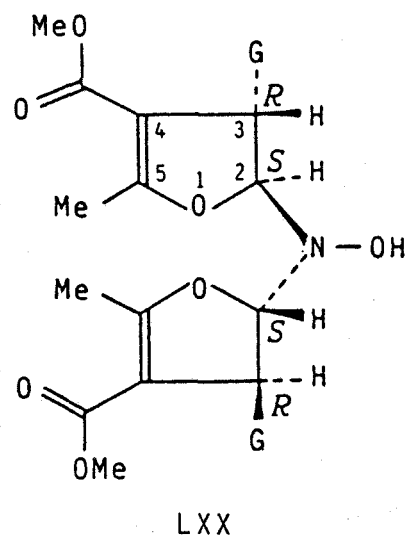
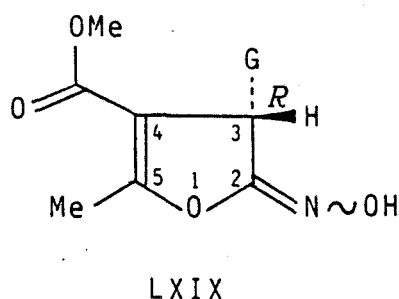
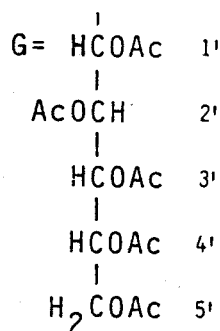
Espectro I.R. (en KBr)

ν_{\max} : 1750af (C=O éster), 1715h (C=O cetónico),

1555f [$\nu_{as}(\text{NO}_2)$] y 1370 cm^{-1} [$\nu_s(\text{NO}_2)$ y $\delta_s(\text{CH}_3)$].

Datos de los espectros de R.M.N. de ^1H y ^{13}C en
Tabla 31.

IV.6.1.2. Procedimiento B. Formación de (3R)-3-(D-glucopentaacetoxipentil)-2,3-dihidro-2-hidroxiimino-5-metil-4-furoato de metilo (LXIX) y la bis-[(2S,3R)-3-(D-glucopentaacetoxipentil)-2,3-dihidro-5-metil-4-metoxicarbonil-2-furil]hidroxilamina (LXX).



Se llevó a cabo la hidrólisis de una muestra (1.10 g, 2 mmol) de Xa en dioxano (5 ml) con HCl N como se ha descrito en el procedimiento A. Tras observarse (c.c.f.) el total consumo de la sustancia de partida y comprobar la acidez de la disolución, se añadió NH₄OH N hasta pH ligeramente básico. La c.c.f. (éter-hexano 10:1) indicó entonces la formación de LXIX (R_f 0.36) y LXX (R_f 0.22) como productos mayoritarios. Se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida (2 mm) y el residuo se extrajo con Et₂O, quedando un resto cristalino blanco (NH₄Cl). La disolución

etérea se secó y se concentró a sequedad. El residuo se fraccionó mediante cromatografía en columna (éter-hexano 4:1), obteniéndose LXIX como un sólido blanco cristalino (0.19 g, 18%), cuya purificación se llevó a cabo por recristalización de MeOH-H₂O. La muestra analítica así obtenida presentó P.f. 173-175° y $[\alpha]_D^{22} +168^\circ$ (c 1, en HCCl₃)

Análisis elemental

Calculado para C₂₂H₂₉NO₁₄: C 49.72, H 5.50, N 2.63

Encontrado: C 49.64, H 5.40, N 2.58

Espectro U.V. (en EtOH)

λ_{\max} 250 nm (log ϵ 4.25)

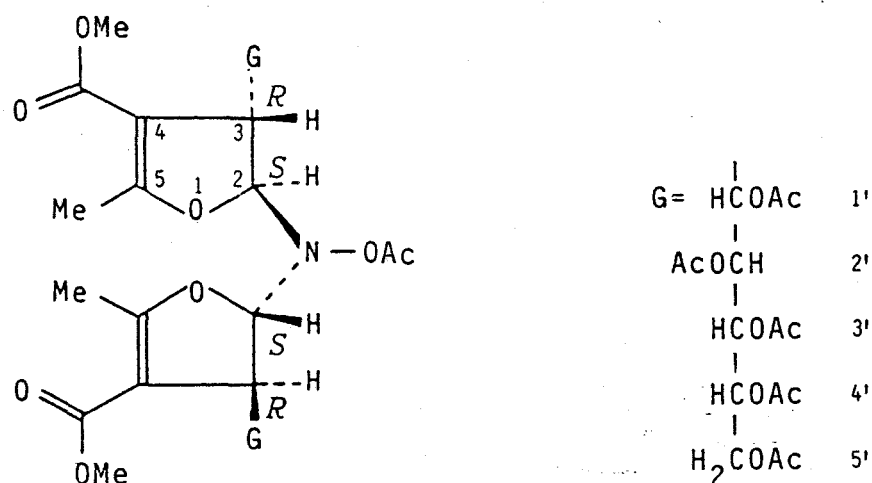
Datos del espectro de I.R en Tabla 32.

Datos de los espectros de R.M.N. de ¹H y ¹³C en Tablas 33 y 34, respectivamente.

El compuesto LXX se obtuvo como un sólido amorfo, que se recristalizó de éter-hexano. La muestra analítica se obtuvo después de una segunda cromatografía en columna.

Constantes físicas, rendimientos y datos analíticos en Tabla 35. Datos de los espectros I.R. en Tabla 36. Datos de los espectros de R.M.N. de ¹H y ¹³C en Tablas 37 y 38, respectivamente.

IV.6.1.2.1. Acetato de bis-[(2S,3R)-3-(D-glucopentaacetoxipentil)-2,3-dihidro-5-metil-4-metoxicarbonil-2-furil]hidroxilamina (LXXI).

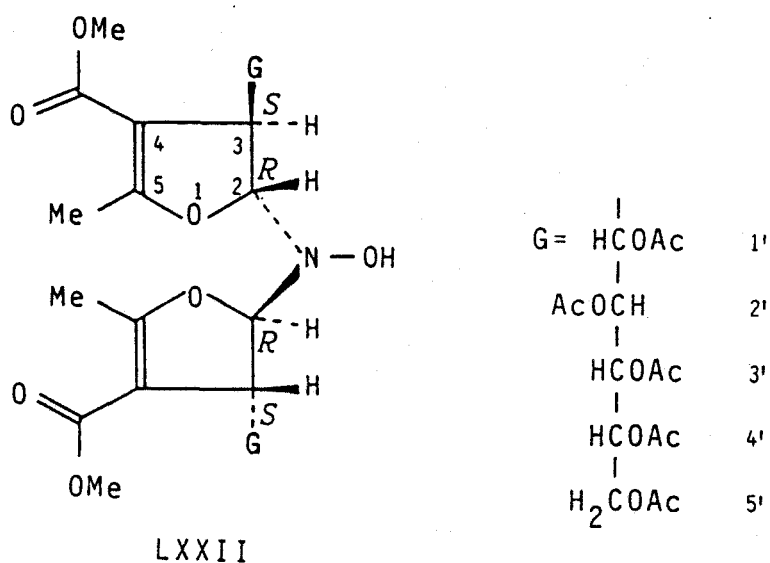


LXXI

Se disolvieron 0.52 g (0.5 mmol) de la bis-[(2S, 3R)-3-(D-glucopentaacetoxipentil)-2,3-dihidro-5-metil-4-metoxicarbonil-2-furil]hidroxilamina (LXX) en piridina anhidra (5 ml), y se trató la disolución con Ac_2O (2.5 ml) durante 48 h a temperatura ambiente. Al cabo de este tiempo se vertió la mezcla de reacción sobre hielo-agua (40 ml), originándose un precipitado gomoso que se extrajo con HCCl_3 . La disolución clorofórmica se lavó sucesivamente con H_2SO_4 diluido, NaHCO_3 al 5% y H_2O hasta pH neutro, y finalmente se secó. Por evaporación del disolvente se obtuvo un sólido, cuya c.c.f. (éter-hexano 10:1) indicó que se trataba de un producto único de R_f 0.30. La purificación se llevó a cabo por recristalización de $\text{MeOH-H}_2\text{O}$.

Constantes físicas, rendimiento y datos analíticos en Tabla 35. Datos de I.R. en Tabla 36. Datos de los espectros de R.M.N. de ^1H y ^{13}C en Tablas 37 y 38, respectivamente.

IV.6.2. Hidrólisis ácida de (Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-amino-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-D-gulo-2-noneno (Xb). Aislamiento de la bis-[(2R, 3S)-3-(D-gluco-pentaacetoxipentil)-2,3-dihidro-5-metil-4-metoxicarbonil-2-furil]hidroxilamina (LXXII).



A una disolución de Xb (1.10 g, 2 mmol) en dioxano (5 ml) se añadieron unas gotas de HCl N hasta pH ligeramente ácido, manteniéndose la disolución bajo agitación a temperatura ambiente. La c.c.f. (éter-hexano 10:1) indicó la formación de un producto de R_f 0.36. Tras observarse el total consumo de la sustancia de partida, a la disolución, débilmente ácida, se añadió NH_4OH N hasta pH ligeramente básico. La c.c.f. indicó la presencia del producto de R_f 0.36, y la formación de LXXII (R_f 0.22) como nuevo producto. Se eliminó el disolvente por evaporación a presión reduci

da (2 mm), y el residuo se extrajo con Et_2O , quedando un resto cristalino blanco (NH_4Cl). La disolución etérea se secó y se concentró a sequedad. El residuo así obtenido, conteniendo LXXII y el producto de R_f 0.36, se fraccionó mediante una cromatografía de columna.

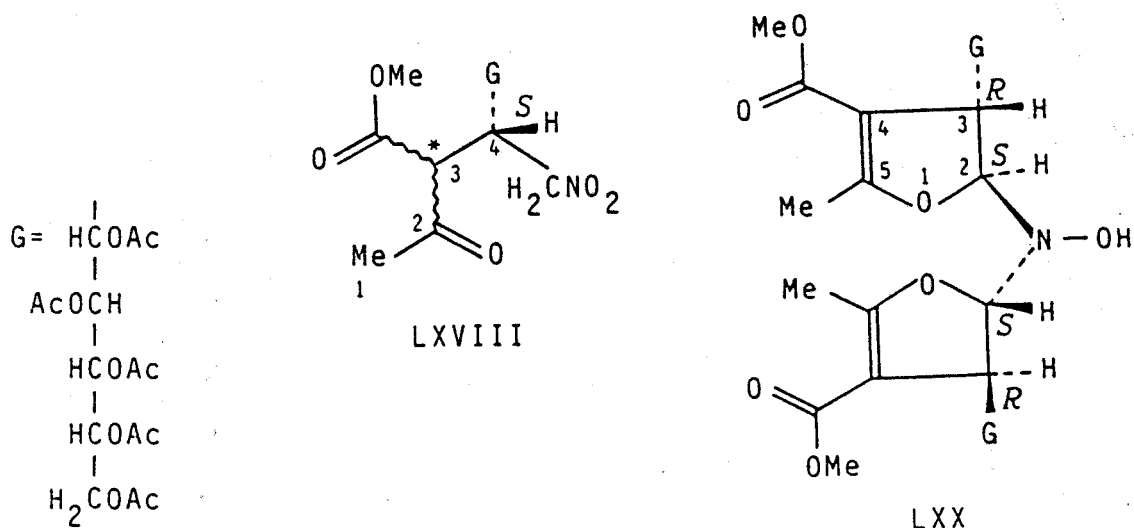
El compuesto LXXII (R_f 0.22) se obtuvo como un sólido amorfo, que se recristalizó de éter-hexano. La muestra analítica se obtuvo después de una segunda cromatografía en columna.

Constantes físicas, rendimiento y datos analíticos en Tabla 35. Datos de I.R. en Tabla 36. Datos de los espectros de R.M.N. de ^1H y ^{13}C en Tablas 37 y 38, respectivamente.

No fué posible obtener puro el compuesto de R_f 0.36 dada su tendencia a transformarse en el producto LXXII en el curso de la separación.

IV.7. Reacciones de ésteres acetoacéticos con nitroolefi-
nas de azúcares.

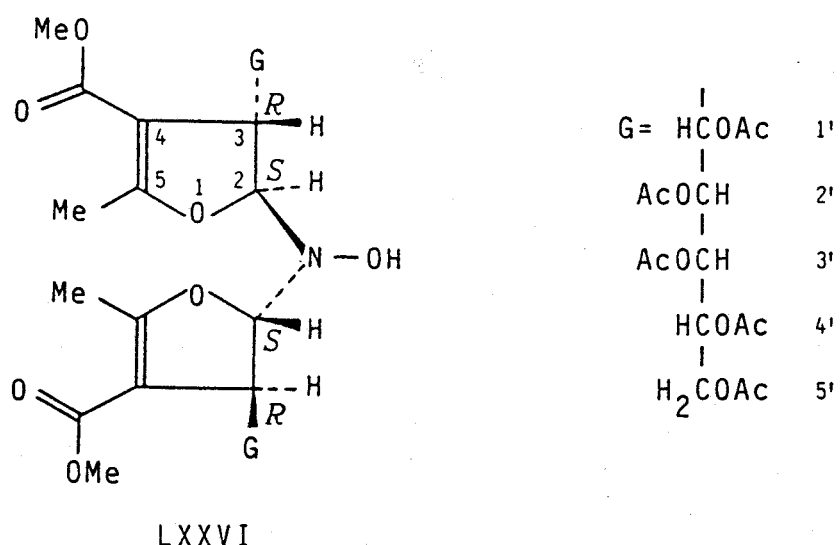
IV.7.1. Reacción de acetoacetato de metilo con 3,4,5,6,7-
-penta-0-acetil-1,2-didesoxi-1-nitro-D-gluco-hept-
-1-enitol (IV). Formación de 5,6,7,8,9-penta-0-ace-
til-1,3,4-tridesoxi-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-
-D-eritro-L-ido (y L-gulo)-nonulosa (LXVIII) y la
bis- [(2S,3R)-3-(D-gluco-pentaacetoxipentil)-2,3-di-
hidro-5-metil-4-metoxicarbonil-2-furil]hidroxilami-
na (LXX).



A 5 ml de una disolución 0.2 M de MeONa en MeOH se añadieron con agitación 0.58 g (5 mmol) de acetoacetato de metilo y 2.17 g (5 mmol) del nitroalditol IV. La reacción se siguió por c.c.f. (éter-hexano 10:1), observándose la transformación cuantitativa de las sustancias de partida

en LXVIII (R_f 0.36) y LXX (R_f 0.22). Al cabo de 6 h, la disolución resultante se desionizó con Amberlita IR-120(H) y se concentró a sequedad. El residuo siruposo obtenido se fraccionó en una columna de gel de sílice (eluyente, éter-hexano 4:1). El compuesto LXVIII (0.22 g, 8%) se obtuvo como un sólido amorfo, que se mostró idéntico a la mezcla de diasterémeros 5,6,7,8,9-penta-0-acetil-1,3,4-tridesoxi-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-nonulosa de configuraciones D-eritro-L-ido y D-eritro-L-gulo, descrita en la Sección IV.6.1.1.. El compuesto LXX (1.45 g, 56%) se identificó con la bis- [(2S,3R)-3-(D-gluco-pentaacetoxipentil)-2,3-dihidro-5-metil-4-metoxicarbonil-2-furil]hidroxilamina descrita en la Sección IV.6.1.2..

IV.7.2. Reacción de acetoacetato de metilo con 3,4,5,6,7-
-penta-0-acetil-1,2-didesoxi-1-nitro-D-galacto-
-hept-1-enitol (V). Formación de bis-[(2S,3R)-3-
 -(D-galacto-pentaacetoxipentil)-2,3-dihidro-5-me-
 til-4-metoxicarbonil-2-furil]hidroxilamina (LXXVI).



A 5 ml de una disolución 0.2 M de MeONa en MeOH se añadieron con agitación 0.58 g (5 mmol) de acetoacetato de metilo y 2.17 g (5 mmol) del nitroalditol V. La reacción se siguió por c.c.f. (éter-hexano 10:1), observándose la formación de LXXVI (R_f 0.22) como producto mayoritario, y otros cuatro productos de R_f 0.32, 0.43, 0.46 y 0.55. La reacción se detuvo al cabo de 5 h, se diluyó con 3 ml de MeOH y se filtró el nitroalditol V que quedaba sin consumir (1.04 g). La disolución se desionizó con Amberlita IR-120(H) y se concentró a sequedad. El residuo siruposo obtenido se fraccionó en una columna de gel de sílice (elu

yente, éter-hexano 4:1).

El compuesto LXXVI se obtuvo como un sólido amorfo, que se recristalizó de éter-hexano. La muestra con pureza analítica se obtuvo mediante una segunda cromatografía en columna.

Constantes físicas, rendimiento y datos analíticos en Tabla 35. Datos de I.R. en Tabla 36. Datos de los espectros de R.M.N. de ^1H y ^{13}C en Tablas 37 y 38, respectivamente.

CONCLUSIONES

Primera. Las reacciones de Michael de los ésteres acetoacéticos y 2,4-pentanodiona con el β -nitroestireno, en presencia de cantidades catalíticas de base, origina los aductos normales de Michael. Cuando se aumenta la proporción de base se obtienen como productos mayoritarios las (2R,3R,2'S,3'S)-bis-(4-acil-2,3-dihidro-3-fenil-5-metil-2-furil)hidroxilaminas XVIII. Estas sustancias constituyen un nuevo tipo de productos sobre los que no existen antecedentes en la literatura. Los aductos de Michael normales se pueden convertir con altos rendimientos en las bis-dihidrofurilhidroxilaminas XVIII por tratamiento con base. Son, por tanto, productos intermedios en la reacción de Michael anormal.

Segunda. Las bis-dihidrofurilhidroxilaminas XVIII se transforman con facilidad en sus correspondientes O-acetatos XIX mediante una acetilación convencional.

Tercera. Las bis-dihidrofurilhidroxilaminas XVIII reaccionan con amoníaco y aminas para dar 3-acil-4-fenil-2-metilpirroles. Estas reacciones constituyen un nuevo y fácil procedimiento de síntesis de 3-acilpirroles, con rendimientos elevados. La obtención de estos 3-acilpirroles se puede llevar a cabo como un proceso "one pot", partiendo de los compuestos 1,3-dicarbonílicos y la nitroolefina.

Cuarta. En la reacción de acetoacetato de metilo con 1-fenil-2-nitropropeno se aísla el aducto normal de

Michael en la forma de ácido nitrónico, esto es, el ácido 5-oxo-3-fenil-4-metoxicarbonilhexano-2-nitrónico (LXIX), con un rendimiento del 67%.

Quinta. El ácido nitrónico XLIX es estable en estado sólido, pero muy inestable en disolución, originando productos cuya estructura depende del medio utilizado. Se han observado las siguientes transformaciones:

A) Al disolverse en dimetilsulfóxido se convierte en la 4-fenil-3-metoxicarbonil-5-nitrohexan-2-ona (L, 36%), mezcla de dos diastereómeros, y el 4-fenil-2,5-dimetil-3-furoato de metilo (LI, 20%).

B) Por tratamiento con metilamina acuosa se transforma en el (3-fenil-2,3-dihidro-2,5-dimetil-4-metoxicarbonil-2-furilazo)metano (LIII, 45%), y en el 1,3,5-trimetil-3-pirrolcarboxilato de metilo (LIV, 10%). Este último producto es el mayoritario cuando se emplea una mayor proporción de metilamina, obteniéndose con un rendimiento del 65%.

C) La disolución del ácido nitrónico XLIX en cloroformo origina el 2-acetil-3-fenil-4-oxopentanoato de metilo (LV, 70%), mezcla de dos diastereómeros.

D) El tratamiento con trifluoruro de boro-etearato origina la formación de las dicetonas diastereómeras LV (60%) y el 4-fenil-1-hidroxi-2,5-dimetil-3-pirrolcarboxilato de metilo (LVI, 15%).

E) El tratamiento con una disolución de éter anhidro saturado de ácido clorhídrico conduce al éster fu-

roico LI (54%), las dicetonas diastereómeras LV (4%) y el N-hidroxipirrol LVI (6%). Las dicetonas LV, sometidas a este mismo tratamiento, originan el éster furoico LI, aislado con un rendimiento del 85%.

Sexta. Las reacciones de los 3,4,5,6,7-penta-0-acetil-1,2-didesoxi-1-nitro-hept-1-enitales de configuraciones D-gluco (IV) y D-galacto (V) y el 3,4,5,6-tetra-0-acetil-1,2-didesoxi-1-nitro-D-xilo-hex-1-enitol (LVIII) con ésteres 3-aminocrotónicos (IX) originan como producto prácticamente único los aductos esperados, que se aíslan como mezclas de los dos epímeros en C-4. Los aductos Xa y LXIIa-LXVIa, de configuración S en C-4, se han obtenido isoméricamente puros por cristalización fraccionada.

Séptima. Los epímeros S y R en C-4 se pueden diferenciar por sus espectros de R.M.N. de ^1H y ^{13}C y, en base a estos espectros y a los datos cristalográficos obtenidos para algunos de estos compuestos, se ha podido establecer la configuración absoluta de todos estos aductos. En el caso del 3-(n-butilamino)crotonato de etilo (IXe) y la nitroolefina V, de configuración D-galacto, el único epímero aislado es el 4S.

Octava. Los datos espectroscópicos y los de cristalografía de rayos X de los epímeros puros indican además que éstos se presentan, tanto en estado sólido como en disolución, en forma de enaminoéster de configuración (Z) en torno al doble enlace C(2)-C(3), que posibilita la forma-

ción de enlace de hidrógeno intramolecular. Los estudios de R.M.N. de ^1H de todos los aductos ha permitido establecer las conformaciones que las cadenas de azúcar adoptan en disolución.

Novena. Del análisis de las proporciones relativas en que ambos epímeros se encuentran en las mezclas iniciales se deduce que estas reacciones de adición son estereoselectivas, produciéndose mayoritariamente los epímeros con quiralidad S en C-4. Estos son los productos esperados si la adición estuviese controlada cinéticamente y siguiese la regla de Cram.

Décima. La hidrólisis ácida del aducto Xa del 3-aminocrotonato de metilo (IXa) y la nitroolefina IV, de configuración D-gluco, conduce a la 5,6,7,8,9-penta-0-acetil-1,3,4-tridesoxi-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-nonulosa LXVIII, aislada como la mezcla de epímeros en C-3, de configuraciones D-eritro-L-ido y D-eritro-L-gulo. Cuando la reacción de hidrólisis es seguida de neutralización con NH_4OH N, los productos aislados son el (3R)-3-(D-gluco-pentaacetoxipentil)-2,3-dihidro-2-hidroxiimino-5-metil-4-furoato de metilo (LXIX) y la bis-[(2S,3R)-3-(D-gluco-pentaacetoxipentil)-2,3-dihidro-5-metil-4-metoxicarbonil-2-furil]hidroxilamina (LXX). Este último compuesto se puede transformar fácilmente en el acetato de hidroxilamina LXXI.

Undécima. En la hidrólisis ácida del aducto Xb del 3-aminocrotonato de metilo (IXa) y la nitroolefina IV,

epímero en C-4 del aducto Xa anteriormente mencionado, seguida de neutralización con NH_4OH N, se aísla la bis-[(2R, 3S)-3-(D-gluco-pentaacetoxipentil)-2,3-dihidro-5-metil-4-metoxicarbonil-2-furil]hidroxilamina (LXXII).

Duodécima. La reacción de acetoacetato de metilo con la nitroolefina IV, de configuración D-gluco, en metanol con metóxido sódico como catalizador, conduce a la bis-[(2S, 3R)-3-(D-gluco-pentaacetoxipentil)-2,3-dihidro-5-metil-4-metoxicarbonil-2-furil]hidroxilamina (LXX) como producto mayoritario, y la 5,6,7,8,9-penta-0-acetil-1,3,4-tridesoxi-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-nonulosa, aislada como la mezcla de diastereómeros de configuraciones D-eritro-L-ido y D-eritro-L-gulo. Estos productos son idénticos a los aislados en la hidrólisis del aducto Xa.

Decimotercera. En la reacción similar de acetoacetato de metilo con la nitroolefina V, de configuración D-galacto, se aísla de la mezcla compleja de productos formada, la bis-[(2S, 3R)-3-(D-galacto-pentaacetoxipentil)-2,3-dihidro-5-metil-4-metoxicarbonil-2-furil]hidroxilamina (LXXVI).

Decimocuarta. Se formula un mecanismo general que explica la formación de todos los compuestos mencionados, en el que el intermedio clave es un C-nitroso dihidrofurano ó dihidropirrolina, que proviene de la ciclación del aducto en la forma tautómera ácido nitrónico-enol ó ácido nitrónico-enamina. Esta ciclación transcurre en me-

dio básico en los derivados de tipo enólico. En los compuestos enamínicos con grupo amino secundario transcurre en medio neutro.

Se concluye, por consiguiente, que los compuestos nitrados que contienen en la posición γ con respecto al grupo nitro un grupo carbonilo ó imino constituyen sistemas inestables, que se estabilizan mediante una ciclación intramolecular, originando compuestos heterocíclicos.

Decimoquinta. Las adiciones de compuestos 1,3-dicarbonílicos y enaminas a nitroolefinas quirales son estereoselectivas. En el caso de las adiciones de ésteres 3-aminocrotónicos, el isómero que se forma preferentemente es el que tiene la configuración S en el nuevo centro quiral en posición 4. En el caso de los aductos de compuestos 1,3-dicarbonílicos parece que se forma exclusivamente el diastereómero de configuración S en C-4 y configuraciones S y R en el otro centro quiral de nueva formación C-3. De ésto se deduce que la primera reacción tiene un control preferentemente cinético, mientras que en la segunda existe control termodinámico, aunque en ambos casos los productos formados tengan igual configuración en C-4.

Decimosexta. Las estructuras de los nuevos compuestos descritos en esta Tesis se han demostrado en base a sus espectros U.V., I.R., Masas, R.M.N. de ^1H y ^{13}C y, en algunos casos, mediante estudios cristalográficos de rayos X.

BIBLIOGRAFIA

1. D. Seebach, E. W. Colvin, F. Lehr y T. Weller, Chimia, 33 (1979) 1-18.
2. F. Rosado Martín, Tesis Doctoral, Universidad de Sevilla (1978).
3. M. Mancera Clavería, Tesis Doctoral, Universidad de Sevilla (1978).
4. E. B. Hodge y R. Abbot, J. Org. Chem., 27 (1962) 2254-2255.
5. H. Stetter y K. Hoehne, Chem. Ber., 91 (1958) 1344-1347.
6. V. M. Berestovitskaya, A. S. Sopova y V. V. Perekalin, Khim. Geterotsikl. Soedin., 3 (1967) 396-401. [Chem. Abs., 68 (1968) 2854-2855, ref. 29501d].
7. A. T. Nielsen y T. G. Archibald, Tetrahedron, 25 (1969) 2393-2400.
8. H. O. Larson, T. -C. Ooi, A. K. Q. Siu, K. H. Hollenbeak y F. L. Cue, Tetrahedron, 25 (1969) 4005-4010.
9. S. J. Dominiani, M. O. Chaney y N. D. Jones, Tetrahedron Lett., 54 (1970) 4735-4736.
10. G. B. Ansell, D. W. Moore y A. T. Nielsen, Chem. Comm., (1970) 1602-1603; G. B. Ansell, D. W. Moore y A. T. Nielsen, J. Chem. Soc. (B), (1971) 2376-2382.
11. N. D. Jones y M. O. Chaney, Acta Cryst. B 28, (1972) 3190-3196.
12. V.V, Perekalin y A. S. Sopova, J. Gen. Chem. USSR, 24 (1954) 523-526.
13. Arthur I. Vogel, "Química Analítica Cualitativa", Edi-

- torial Kapelusz S.A., Buenos Aires, 5ª edición (1974) p. 264.
14. A. E. Gillam y E. S. Stern, "An Introduction to Electronic Absorption Spectroscopy in Organic Chemistry", Edward Arnold, London, 2ª edición (1957) p.257.
 15. M. Avram y G. D. Mateescu, "Spectroscopie Infrarouge. Applications en Chemie Organique", Dunod, Paris (1970) pp. 477-481, 447-452 y 524-525.
 16. J. P. Freeman, J. Am. Chem. Soc., 80 (1958) 5954-5956.
 17. R. J. Abraham y P. Loftus, "Proton and Carbon-13 N.M.R. Spectroscopy. An Integrated Approach", Heyden, London (1978) p. 16.
 18. I. O. Sutherland, "Annual Reports on N.M.R. Spectroscopy", E. F. Mooney, Londodn, Vol 4 (1971) p. 176.
 19. G. H. Cookson, J. Chem. Soc., (1953) 2789-2795; U. Eisner y P. H. Gore, J. Chem. Soc., (1958) 922-927.
 20. U. Eisner y R. L. Erskine, J. Chem. Soc., (1958) 971-976.
 21. J. Badin y G. Descotes, Bull. Soc. Chim. Fr., (1970) 1949-1951; C. Botteghi, G. Consiglio, G. Ceccarelli y A. Stefani, J. Org. Chem., 37 (1972) 1835-1837.
 22. H. Fischer y O. Orth, "Die Chemie des Pyrrols", Akademische Verlagsgesellschaft M. B. H., Leipzig, Vol. 1, (1934) p. 248.
 23. Referencia 22, p. 190.
 24. F. Florencio, P. Smith-Verdier y S. García Blanco, Z. f. Kristallografie, 163 (1983) 159-166.

25. E. L. Eliel in "Steric Effects in Organic Chemistry", M. S. Newman, ed., John Wiley & Sons, Inc., New York (1956) p. 120.
26. T. Yanami, M. Kato y A. Yoshikoshi, J. Chem. Soc., Chem. Commun., (1975) 726-727; T. Yanami, A. Ballatore, M. Miyashita, M. Kato y A. Yoshikoshi, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, (1978) 1144-1146.
27. J. H. Clark, J. M. Miller y Kwok-Hung So, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, (1978) 941-946.
28. F. Boberg y R. Schultze, Chem. Ber., 88 (1955) 74-77.
29. F. Boberg y A. Kieso, Liebigs Ann. Chem., 626 (1959) 71-82.
30. A. T. Nielsen y T. G. Archibald, Tetrahedron, 25 (1969) 2393-2400.
31. F. Boberg y R. Schultze, Chem. Ber., 90 (1957) 1215-1225.
32. F. Boberg, A. Marei y R. Schultze, Liebigs Ann. Chem., 655 (1962) 102-109.
33. F. Boberg, A. Marei y K. Kirchhoff, Liebigs Ann. Chem., 708 (1967) 142-147.
34. F. Boberg, M. Ruhr y A. Garming, Liebigs Ann. Chem., (1984) 223-227.
35. A. T. Nielsen, "The Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups", ed. H. Feuer, Interscience Publishers, Part 1 (1969) p. 383.
36. A. Gómez-Sánchez, M. Mancera y F. J. Caballero, An. Quim., 79 (1983) 175-183.

37. L. J. Bellamy, "The Infrared Spectra of Complex Molecules", ed. John Wiley & Sons, Inc., New York, 2ª edición (1958) pp. 271-273.
38. W. E. Noland, Chem. Reviews, 55 (1955) 137-155.
39. Referencia 35, p. 400.
40. A. Gómez-Sánchez, M. Mancera, F. Rosado y J. Bellanato, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, (1980) 1199-1205.
41. a) R. Vega, A. López-Castro y R. Marquez, Acta Cryst. C39 (1983) 464-466.
b) R. Vega, A. López-Castro y R. Marquez, ibid., C40 (1984) 1941-1944.
c) R. Vega, M. J. Dianez, A. López-Castro y R. Marquez, ibid., C40 (1984) 1941-1944.
42. A. Gómez-Sánchez, A. M. Valle y J. Bellanato, J. Chem. Soc., B, (1971) 2330-2335.
43. A. Gómez-Sánchez, M. Mancera, F. J. Caballero y J. Bellanato, An. Quím., 79 (1983) 175-183.
44. C. A. Grob y K. Camenisch, Helv. Chim. Acta, 36 (1953) 49-58.
45. J. Dabrowski y U. Dabrowska, Chem. Ber., 101 (1968) 2365-2374.
46. J. Bellanato, A. Gómez-Sánchez y E. Toledano, An. Quím., 73 (C) (1977) 269-277.
47. A. Gómez-Sánchez, A. M. Valle y J. Bellanato, J. Chem. Soc., Perkin II, (1973) 15-20.
48. A. Gómez-Sánchez, M. Tena Aldave y U. Scheidegger, J. Chem. Soc., (C), (1968) 2570-2573.

49. J. M. Williams, Carbohydr. Res., 11 (1968) 437- 445.
50. S. J. Angyal, R. Le Fur y D. Gagnaire, Carbohydr. Res., 23 (1972) 121-134; ibid., 23 (1972) 135-138.
51. M. Blanc-Muesser, J. Defaye y D. Horton, Carbohydr. Res., 87 (1980) 71-86; D. Horton y J. D. Wander, Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 32 (1976) 16-123.
52. F. García González, M. Gómez Guillén, J. A. Galbis Pérez y P. Areces Bravo, An. Quím., 75 (C) (1979) 756-760.
53. F. García González, M. Gómez Guillén, J. A. Galbis Pérez, P. Areces Bravo y E. Román Galán, An. Quím., 76 (C) (1980) 130-135.
54. F. García González, M. Gómez Guillén, J. A. Galbis Pérez y E. Román Galán, Carbohydr. Res., 78 (1980) 17-23.
55. E. Román Galán, J. A. Galbis Pérez y M. A. Arévalo Arévalo, Carbohydr. Res., 116 (1983) 252-262.
56. H. H. Baer y L. Urbas, "The Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups", ed. H. Feuer, Interscience Publishers, New York, Part 2 (1980) pp. 179-181.
57. J. Dabrowski y J. Terpinski, J. Org. Chem., 31 (1966) 2159-2163.
58. A. Kjaer, I. K. Larsen y P. Sivertsen, Acta Chem. Scand. B, 31 (1977) 415-423.
59. J. Galán Cortés, Tesis Doctoral, Universidad de Sevilla (1985).
60. J. M. Bobbit, "Thin Layer Chromatography", Reinhold Publishing Co., New York and London (1963).

61. F. García González, A. Gómez Sánchez y M. I. Goñi de Rey, Carbohydr. Res., 1 (1965) 261-273.
62. J. H. Clark, J. M. Miller y Kwok-Hung So, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, (1978) 941-946.
63. H. B. Bass, A. G. Susie y R. L. Heider, J. Org. Chem., 15 (1950) 8-14.
64. J. C. Sowden y D. R. Strobach, J. Am. Chem. Soc., 82 (1960) 954-955.
65. D. T. Williams y M. B. Perry, Can. J. Chem., 47 (1969) 2763-2765; ibid., 47 (1969) 4493-4495.
66. J. C. Sowden y H. O. L. Fischer, J. Am. Chem. Soc., 69 (1947) 1048-1050.
67. P. C. Anderson y B. Staskun, J. Org. Chem., 30 (1965) 3033-3037; G. O. Dudek, ibid., 30 (1965) 548-552.
68. A. D. Josey, E. L. Jenner, J. Org. Chem., 27 (1962) 2466-2470.
69. A. M. Valle Cabrera, Tesis de Licenciatura, Universidad de Sevilla (1969).
70. F. García González, A. Gómez Sánchez y J. Gasch Gómez, An. Quím., 54B (1958) 513-518.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

Resolución de la Junta de Gobierno por los abajo firmantes
en el día de la fecha, para otorgar la Tesis Doctoral de

de Rosario Fernández Fernández
titulada "Reacciones de nitroolefinas con compuestos
1,3-dicarbocíclicos y con ésteres 3-amino-cetónicos.
Estereoquímica y mecanismo"

en el campo de la especialidad de Appt
"Am. Jauide"

Sevilla, 8 de julio de 1985

El Vocal,

El Presidente,

El Vocal

El Secretario,

El Vocal

El Doctorado,