



TESIS DOCTORAL

**ANFÍFILOS Y BOLAANFÍFILOS A PARTIR DE
AZÚCARES REDUCTORES Y POLIACILHIDRAZIDAS**

Ana María Sánchez León

Departamento de Química Orgánica e Inorgánica

Conformidad de los directores

Fdo: Dr. Juan Carlos Palacios Albarrán

Fdo: Dr. Reyes Babiano Caballero

2017



TESIS DOCTORAL

**ANFÍFILOS Y BOLAANFÍFILOS A PARTIR DE
AZÚCARES REDUCTORES Y POLIACILHIDRAZIDAS**

Departamento de Química Orgánica e Inorgánica

Memoria presentada por la Licenciada

D^a Ana María Sánchez León

para optar al Grado de

Doctor Internacional en Ciencias

Fdo: D^a Ana María Sánchez León

2017

Agradecimientos

A mi director, Dr. D. Juan Carlos Palacios Albarrán por su constante orientación, consejos y ayuda para poder realizar esta Tesis Doctoral.

A mi director, Dr. D. Reyes Babiano Caballero por su dirección y ayuda cuando la he necesitado.

A los Dres. D^a. Pilar Areces, D. Martín Ávalos, D. José Luis Bravo, D. Pedro Cintas, D^a. M^a Victoria Gil, D. José Luis Jiménez, D. Emilio Román y D. José Antonio Serrano porque siempre han estado ahí cuando los he necesitado.

A la Dra. D^a Esther M^a Soledad Pérez por la realización de los experimentos de resonancia magnética nuclear, espectros Raman y análisis elementales.

A D^a. Isabel M^a Cruz por el registro de los espectros de infrarrojo y la obtención de datos polarimétricos que se incluyen en este trabajo. Además de por su simpatía y predisposición a ayudarme en todo lo que he necesitado.

A mis compañeros de laboratorio: Abraham, Concha, Esther, Pilar y Verónica por su ayuda y porque siempre he podido contar con ellos cuando lo he necesitado.

A mis padres porque siempre han creído en mí y me han enseñado que puedo conseguir todo lo que me proponga. Y a mi hermano y a Marta por su constante preocupación y por sus innumerables: ¿Qué tal la tesis? Que me animaban a seguir con mi objetivo.

A Lolo por animarme y apoyarme tanto en los buenos como en los malos momentos. Y sobre todo, por comportarse como un “superpadre” este último año en el que he estado inmersa en la finalización de la tesis.

A mis amigas Alicia, Nieves y Yeyi, por su cariño y apoyo emocional. Gracias por estar ahí, a pesar de la distancia.

Y, especialmente, a mi hijo Noah, porque, aunque él aún no sea consciente de ello, me ha dado fuerzas todos y cada uno de los días que hemos compartido desde que nació. Gracias por ayudarme a conseguir cualquier cosa y en especial a terminar la tesis tras 6 años de esfuerzo.

El trabajo presentado en esta Tesis Doctoral se ha desarrollado gracias a la financiación proporcionada por:

- El Ministerio de Ciencia e Innovación (MICINN) y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) a través de la concesión del proyecto de referencia CTQ2010-18938/BQU.

- La Universidad de Extremadura por el contrato de Técnico de Apoyo a la Investigación financiado por el grupo QUOREX.

- El Centro de Investigación, Innovación Tecnológica y Supercomputación (CenitS) de Extremadura por su apoyo en el uso del Supercomputador LUSITANIA.

- La Asociación Universitaria Iberoamericana de Posgrado (AUIP) a través de la concesión de una beca para realizar la estancia de investigación en Argentina.

- La Universidad de Buenos Aires (UBA) por acogerme para la realización de la estancia de investigación.

- Los Servicios de Apoyo a la Investigación de la Universidad de Extremadura (SAIUEx) por los análisis realizados.

- El Centro de Investigación Tecnológica e Innovación de la Universidad de Sevilla (CITIUS) por la realización de espectros de masas.



Todo esfuerzo tiene su recompensa

ÍNDICE

Resumen (Summary)	1
1. INTRODUCCIÓN	9
Bibliografía	31
2. ANTECEDENTES	35
2.1. Derivados hidrazínicos de monosacáridos	37
2.2. Azoalquenos conjugados	39
2.2.1. Introducción	40
2.2.2. Métodos de síntesis de azoalquenos conjugados	41
2.2.3. Reactividad de los azoalquenos conjugados	45
2.2.3.1. Adiciones nucleofílicas 1,4	45
2.2.3.2. Reacciones de cicloadición	58
2.2.3.2.1. Cicloadiciones [4 + 2]	58
2.2.3.2.2. Cicloadiciones [3 + 2]	63
2.2.3.2.3. Cicloadiciones [2 + 2]	66
2.2.3.2.4. Cicloadiciones [4 + 1]	66
2.2.3.3. Otras reacciones de los azoalquenos conjugados	68
2.2.3.3.1. <i>Isomerizaciones</i>	68
2.2.3.3.2. <i>Oxidaciones</i>	69
2.2.3.3.3. <i>Reducciones</i>	69
2.2.3.3.4. <i>Eliminaciones</i>	70
2.2.3.3.5. <i>Fragmentaciones</i>	70
2.2.3.3.6. <i>Termólisis</i>	71
2.2.4. Los azoalquenos en la química de los carbohidratos	71

2.2.5. Síntesis y reactividad de azoalquenos de carbohidratos	77
2.2.5.1. Azoalquenos derivados de carbohidratos cíclicos	77
2.2.5.2. Azoalquenos derivados de carbohidratos acíclicos	79
2.2.5.2.1. Síntesis	79
2.2.5.2.2. Reactividad	81
Bibliografía	86
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	95
3.1. Nuevos anfífilos y bolaanfífilos por reacción con D-manosa con bis-acilhidrazidas	97
3.1.1. Introducción	97
3.1.2. Condensación de <i>bis</i> -glicosilhidrazidas con D-manosa	97
3.1.3. Determinación estructural	99
3.1.4. Especies implicadas en los equilibrios anillo-cadena abierta y anomería α - β	108
3.1.5. Mecanismo de formación de las hidrazonas y glicosilhidrazidas	113
3.1.6. Estudio computacional de la estabilidad de las glicosilhidrazidas e hidrazonas	115
3.1.6.1. Estabilidad de los derivados de la carbohidrazida	116
3.1.6.2. Estabilidad de los derivados de la oxalil bis-hidrazida	123
3.1.6.3. Estabilidad de los derivados de bis-hidrazidas de ácidos α,ω -polimetilén dicarboxílicos	129
3.1.7. Síntesis y determinación estructural de compuestos acetilados	133
Bibliografía	140

3.2. Síntesis de hidrazonas anfífilas y bolanfífilas con restos de carbohidratos	143
3.2.1. <i>Bis</i>-hidrazonas derivadas de D-glucuronolactona	143
3.2.1.1. Síntesis de las <i>bis</i> -hidrazonas	145
3.2.1.2. Determinación estructural	146
3.2.2. Hidrazonas derivadas de la 1,2-O-ciclohexiliden-α-D-xilopentodialdo-1,4-furanosa	152
3.2.2.1. Síntesis de las <i>bis</i> -hidrazona de la adípicohidrazida	153
3.2.3. <i>Bis</i>-hidrazonas derivadas del β-alopiranosido de 4-formilfenilo y de la helicina	153
3.2.3.1. Síntesis de las <i>bis</i> -hidrazonas	154
3.2.3.2. Determinación estructural	155
3.2.4. Hidrazonas derivadas de la D-<i>glicero</i>-L-<i>gulo</i>-heptonohidrazida y hexosas	162
3.2.4.1. Síntesis y determinación estructural de la D- <i>glicero</i> -L- <i>gulo</i> -heptonohidrazida	163
3.2.4.2. Síntesis de hidrazonas derivadas de la D- <i>glicero</i> -L- <i>gulo</i> -heptónohidrazida	165
3.2.4.3. Determinación estructural	166
Bibliografía	169
3.3. <i>Bis</i>-hidrazonas de aldehídos aromáticos y alifáticos	171
3.3.1. Síntesis de hidrazidas	171
3.3.2. Determinación estructural	172
3.3.3. Síntesis de <i>bis</i> -hidrazonas	179
3.3.3.1 <i>Bis</i> -hidrazonas derivadas de aldehídos alifáticos	179
3.3.3.2. Determinación estructural	181

3.3.3.3 <i>Bis</i> -hidrazonas derivadas de aldehídos aromáticos	189
3.3.3.4. Determinación estructural	190
Bibliografía	195
3.4. Equilibrios estereoisoméricos en <i>bis</i>-acilhidrazidas	197
3.4.1. Introducción	197
3.4.2. Puentes de hidrógeno intramoleculares	199
3.4.3. RMN dinámica. Termodinámica de los equilibrios	204
3.4.4. Viabilidad teórica de la existencia de puentes de hidrógeno	210
3.4.5. Inconsistencias de la hipótesis de puentes de hidrógeno intramoleculares	214
3.4.6. Rotación restringida del enlace de amida	217
3.4.7. Barreras a la interconversión de estereoisómeros de <i>bis</i> -hidrazonas	220
3.4.8. Isomerización del enlace C=N en <i>bis</i> -hidrazonas	226
3.4.9. Estabilidad termodinámica de los estereoisómeros de <i>bis</i> -hidrazonas	230
3.4.10. Comportamiento en disolución de estereoisómeros de <i>bis</i> -hidrazonas	242
Bibliografía	246
3.5. Propiedades surfactantes y actividad biológica de <i>bis</i>-hidrazonas de la D-manosa	249
3.5.1. Introducción	249
3.5.2. Gelificación de <i>bis</i> -hidrazonas	251
3.5.3. Asociación supramolecular en los geles	253
3.5.4. Propiedades surfactantes	255
3.5.5. Determinación de la actividad antimicrobiana	257

Bibliografía	258
3.6. Thermal and photochemical isomerizations of chiral monosaccharidic azoalkenes	259
3.6.1. Introduction	259
3.6.2. Structure and stereochemistry of monosaccharidic azoalkenes	259
3.6.3. Dynamics of chiral azoalkenes in solution	265
3.6.4. Photoisomerization of azoalkenes	268
3.6.5. Stability of azoalkene stereoisomers	271
3.6.6. Conformational analysis	274
3.6.7. On the mechanism of azoalkene stereomutation	278
3.6.7.1. The conrotatory ring-closure mechanism	278
3.6.7.2. The acid catalyzed mechanism	281
3.6.8. Summary	284
References	285
3.7. Construction of acyclic pyrazole C-nucleosides	289
3.7.1. Introduction	289
3.7.2. Syntheses of pyrazoles and unsaturated hydrazones	290
3.7.3. Structural elucidation	294
3.7.4. Pyrazole formation mechanism	298
3.7.5. Tautomerization of azoalkenes into α,β-unsaturated hydrazones	303
3.7.5.1. [1,5]-Sigmatropic transposition mechanism	303
3.7.5.2. Acid and base-catalyzed mechanisms	307
3.7.6. Tautomerization of azoalkenes derived from formazans	308

3.7.7. Epimerization mechanisms	314
3.7.7.1. Epimerization reactions by allylic isomerization	314
3.7.7.2. Epimerization reactions via azodienes	318
3.7.8. From α,β -unsaturated hydrazones to pyrazoles: A global picture	323
3.7.9. Summary	325
References	325
4. PARTE EXPERIMENTAL	331
4.1. Métodos generales	333
4.2. Reactivos y disolventes	335
4.3. Nuevas investigaciones	336
4.3.1. Síntesis de hidrazida y glicosilhidrazidas	336
4.3.2. Síntesis de compuestos acetilados	343
4.3.3. Síntesis de bis-hidrazonas derivadas de D-glucuronolactona	346
4.3.4. Síntesis de bis-hidrazona derivada de 1,2-O-ciclohexiliden- α -D-xilopentodialdo-1,4-furanosa	351
4.3.5. Síntesis de <i>bis</i> -hidrazonas derivadas del β -alopiranosido de 4-formilfenilo y de la helicina	352
4.3.6. Síntesis de <i>bis</i> -hidrazona derivada de la helicina	359
4.3.7. Síntesis de hidrazonas derivadas de la D- <i>glicero</i> -L- <i>gulo</i> -heptónohidrazida	360
4.3.8. Síntesis de hidrazidas	362
4.3.9. Síntesis de <i>bis</i> -hidrazonas derivadas de aldehídos alifáticos y aromáticos	365
5. CONCLUSIONES	393

Resumen
(Summary)

La presente Tesis aborda la preparación, caracterización estructural, estudio conformacional y evaluación de aplicaciones potenciales de una serie de compuestos hidrazínicos anfífilos y bolanfífilos (moléculas que combinan un resto hidrofílico con otro hidrofóbico), parte de ellos derivados de hidratos de carbono. Estas últimas son las biomoléculas más abundantes y constituyen alrededor del 95% de la biomasa. Representan por tanto, una fuente de material renovable y biodegradable; lo que combinado con tecnologías de bajo impacto ambiental y medios de reacción de baja o nula toxicidad, hacen que este trabajo se pueda enmarcar dentro de la denominada *Química Sostenible o Química Verde*.

Se han sintetizado derivados de D-manosa con acilhidrazidas, obteniéndose una amplia gama de glicosilhidrazidas y/o acilhidrazonas. También se prepararon los correspondientes derivados acetilados. Toda esta gama de compuestos han dado paso a un amplio estudio estructural y conformacional de las especies implicadas en los equilibrios que se establecen en disolución: de anillo-cadena abierta; anómeria α,β ; isomería *Z/E* tanto del enlace C=N de hidrazona como del enlace de amida, etc. La parte hidrofóbica de la molécula está formada por una variedad de *bis*-acilhidrazidas que van desde espaciadores rígidos de uno o dos miembros, como pueden ser la carbohidrazida o la oxalil dihidrazida, hasta espaciadores amplios y flexibles proporcionados por *bis*-hidrazidas con cadenas hidrocarbonadas, pasando por puentes aromáticos carbo- o hetero-cíclicos.

La condensación de *bis*-acilhidrazidas derivadas de D-glucurono- γ -lactona y la 1,2-O-ciclohexilidén- α -D-xilo-pentodialdofuranosa, nos permitió obtener una gran variedad de *bis*-acilhidrazonas bolanfífilas terminadas en fragmentos de γ -lactona o de acetales furanósicos. Además, estos compuestos resultan sintéticamente atractivos, ya que se podría aprovechar, tanto la apertura del fragmento de lactona como la liberación del grupo aldehídico acetálico, para formar polímeros. De forma similar se han obtenido *bis*-acilhidrazonas bolaanfífilas derivadas del β -D-alopiranosido del 4-hidroxibenzaldehído o de su isómero la helicina.

También se realizaron los primeros ensayos de condensación de hidrazidas de ácidos aldónicos con monosacáridos, para dar lugar a largas moléculas lineales de hidrazonas o de glicosilhidrazidas altamente polihidroxiadas. En concreto se utilizó la D-glicero-D-gulo-heptonhidrazida con los monosacáridos D-galactosa, D-glucosa y D-manosa.

Con el fin de extender y simplificar el estudio del comportamiento conformacional observado en las acilhidrazonas anteriores, se preparó una amplia serie de acilhidrazonas de aldehídos sencillos, tanto alifáticos como aromáticos, Además de utilizar diversas *bis*-acilhidrazidas comerciales se sintetizaron otras no disponibles comercialmente; en concreto, las derivadas de los ácidos dimetilsuccínico e itacónico, que pueden permitir obtener *bis*-acilhidrazonas lineales no simétricas, y las derivadas de los ácidos 1,3,5-bencenotricarboxílico y 1,1,2,2-etanotetracarboxílico, que conducirían a *tris* y *tetra*-acilhidrazonas, respectivamente.

Las estructuras anfífilas y bolanfífilas que presentan los nuevos compuestos sintetizados los hace candidatos ideales para formar geles con disolventes polares, tanto próticos como apróticos. Se estudió la capacidad de gelificación de algunas muestras escogidas, junto con otras propiedades típicas de este tipo de sustancias, como su agregación molecular mediante las técnicas microscópicas SEM y TEM, propiedades surfactantes (concentración micelar crítica, formación de cristales líquidos, etc.) y la actividad biológica, determinándose la actividad antimicrobiana frente a microorganismos *Gram* positivos, *Gram* negativos y el hongo *Candida albicans*. La poca actividad antimicrobiana mostrada indica una baja toxicidad medioambiental; es decir, que su posible uso respetaría los microorganismos ambientales.

Otros derivados hidrazínicos con los que hemos trabajado fueron los azoalquenos o (1*E*,3*E*)-1,2-diaza-1,3-butadienos, derivados de D-manosa y D-galactosa. Se realizó un amplio estudio estructural de los productos formados en la estereoisomerización de este grupo de compuestos, que conduce por vía térmica a los estereoisómeros (1*E*,3*Z*) y por vía fotoquímica a los (1*Z*,3*E*). Además, hemos comprobado que los anteriores 1,2-diaza-1,3-butadienos pueden convertirse en derivados del pirazol por calentamiento en *N,N*-dimetilformamida. Su formación incluye la transformación secuencial de los (1*E*,3*E*)-1,2-diaza-1,3-butadienos en sus estereoisómeros (1*E*,3*Z*) y de estos en hidrazonas α,β -insaturadas, que finalmente ciclan y se aromatizan generando los correspondientes pirazoles. Este mecanismo de formación de pirazoles se sustenta en el aislamiento de intermedios de reacción.

Finalmente, mediante cálculos DFT usando el programa Gaussian09 con el conjunto de bases 6-311G(d,p) y el método M06-2X, se llevaron a cabo estudios teóricos de las estabilidades relativas de las posibles especies participantes y de los

estados de transición de los posibles mecanismos implicados en las reacciones anteriores.

SUMMARY

This PhD Thesis deals with the synthesis, structural characterization, conformational analysis, and evaluation of potential applications in a series of hydrazinic compounds, with amphiphilic or bolamphiphilic character (i.e. molecules combining both hydrophilic and hydrophobic moieties), some derived from carbohydrates. These represent the most abundant biomolecules, accounting for ca. 95% of the entire biomass. Accordingly, they constitute renewable and biodegradable resources, a fact that together with the use of environmentally benign methods and friendly reaction media, place the present work within the framework of *Green or Sustainable chemistry*.

Some glycosyl hydrazides and/or acyl hydrazones have been synthesized by reaction of D-mannose with acyl hydrazides. The corresponding acetylated derivatives could also be obtained. The structures and conformational behavior of such compounds were thoroughly characterized by spectroscopic methods, which unveil the existence of numerous equilibria in solution, namely: ring-open chain; α,β -anomerization; *Z/E*-isomerization involving both the hydrazone C=N bond and the amide linkage, etc. The hydrophobic residue comprises a variety of *bis*-acyl hydrazides ranging from one- or two-membered rigid spacers (e.g. carbonyl dihydrazide or oxalyl dihydrazide) to flexible ones provided by *bis*-hydrazides bearing hydrocarbon side chains, and aromatic or heteroaromatic linkers.

The condensation of *bis*-acyl hydrazides derived from D-glucurono- γ -lactone and 1,2-*O*-cyclohexyliden- α -D-xylo-pentodialdofuranose allowed us to prepare a wide variety of bolamphiphilic *bis*-acyl hydrazones ended in γ -lactone or furanoid acetal fragments. Moreover, such compounds are synthetically appealing because, either by opening of the lactone ring or unmasking of the acetal aldehyde group, the formation of polymeric structures could be envisaged. Similarly, other bolamphiphilic *bis*-acyl hydrazones derived from 4-hydroxybenzaldehyde β -D-allopyranoside or its isomer helicine were synthesized as well.

Furthermore, we have also carried out the condensation of aldonic acid hydrazides with monosaccharides, thereby giving rise to long linear chains of highly

polyhydroxylated hydrazones or glycosyl hydrazides. In particular, the reaction of D-*glycero-D-gluco*-heptonohydrazide with D-galactose, D-glucose, and D-mannose have been reported herein.

In order to enlarge and, at the same time, simplify the conformational patterns observed in the above-mentioned acyl hydrazones, structurally simpler acyl hydrazones derived from aliphatic and aromatic aldehydes have also been obtained. Along with commercially available *bis*-acyl hydrazides as reaction precursors, other non-commercially available derivatives, such as those of dimethyl succinic and itaconic acids, were prepared, which afforded linear and non-symmetrical *bis*-acyl hydrazones. Likewise, hydrazides derived from 1,3,5-benzenetricarboxylic and 1,1,2,2-ethanetetra-carboxylic acids led to *tris*- and *tetra*-acyl hydrazones, respectively.

The fact that all the new compounds reported in this Thesis show amphiphilic and bolamphiphilic structures make them potential low-molecular weight organogelators capable of immobilizing both protic and aprotic polar solvents. The gel-forming ability of some selected compounds was assessed through SEM and TEM images, measurements of critical micellar concentrations, or generation of mesogenic phases, which evidence molecular aggregation characteristic of gels and surfactants. Biological assays were also tested against *Gram*-positive and *Gram*-negative bacteria, as well as against *Candida albicans* fungus. In all cases, low or null cytotoxicity was observed. While this result discourages the use of such compounds as antibacterial agents, they could however be safely employed as green surfactants causing little environmental impact.

Other hydrazinic derivatives studied through this Thesis are azoalkenes, or more precisely (1*E*,3*E*)-1,2-diaza-1,3-butadienes, derived from D-mannose and D-galactose. An exhaustive study on the structures generated by stereoisomerization of such substances, leading to (1*E*,3*Z*)-isomers under thermal conditions and (1*Z*,3*E*)-isomers under photochemical irradiation, has been accomplished. In addition, it was corroborated that the above 1,2-diaza-1,3-butadienes could be converted into pyrazoles by heating in *N,N*-dimethylformamide. Their formation involves a sequential transformation of (1*E*,3*E*)-1,2-diaza-1,3-butadienes into the corresponding (1*E*,3*Z*)-isomers, and then into α,β -unsaturated hydrazones, which ultimately cyclize and undergo further aromatization to pyrazoles. This mechanism is supported by the isolation of reaction intermediates.

Finally, theoretical DFT calculations, using the Gaussian set of programs at the M06-2X/6-311G(d,p) level, have been performed to investigate the relative stability of the stationary points and transition structures of all possible mechanisms involved in the above-mentioned transformations.

1. Introducción

Uno de los tipos de sustancias químicas que ha sido objeto de mayor atención en las últimas décadas es el de los detergentes o surfactantes, ya que poseen un amplio uso a nivel doméstico e industrial y se emplean asimismo en preparaciones agroalimentarias.¹ Tales sustancias pueden generarse fácilmente a partir de biomoléculas como péptidos, ácidos grasos y azúcares.^{2,3}

Un surfactante es una molécula capaz de disminuir la tensión superficial de un líquido, o bien la tensión interfacial que existe entre dos líquidos o entre un sólido y un líquido. Pueden clasificarse a su vez en función de sus propiedades reológicas en detergentes, humectantes, emulsificantes, espumantes o dispersantes, entre otros. Desde el punto de vista estructural, se caracterizan por su naturaleza anfipática, es decir, combinan en una misma molécula un resto hidrofílico (grupo de cabeza polar) con un resto hidrofóbico (cadena de alquilo) (Figura 1.1). Un surfactante puede poseer a su vez una naturaleza monopolar o bipolar, dependiendo del número de resto hidrofílicos presentes en la molécula. Así, normalmente se hace uso de ciertos anglicismos como anfífilo y bolaanfífilo, éste último puede ser susceptible de posterior modificación hidrofóbica dando lugar a lo que se conoce como surfactante gemelo (gemini surfactants).

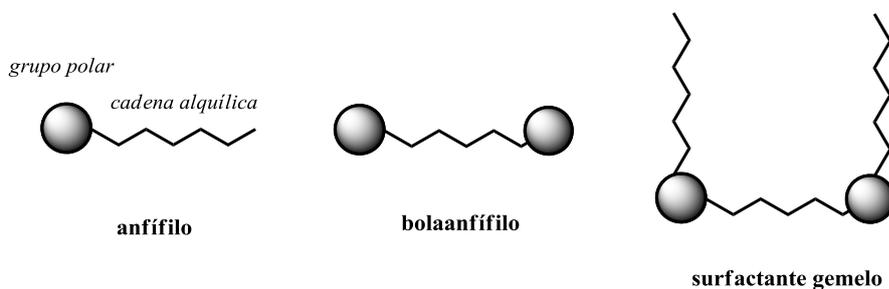


Figura 1.1. Representación esquemática de surfactantes mono y bipolares.

Otra clasificación útil de los surfactantes considera la carga eléctrica en disolución acuosa. Se dividen así en cuatro grupos: aniónico (carga negativa), catiónico (carga positiva), no iónico (sin carga), o anfótero (las moléculas contienen tanto cargas positivas como negativas). Los surfactantes aniónicos son los que conocemos tradicionalmente, a los que pertenecen, entre otros, los jabones comunes. Los no iónicos representan una fracción pequeña desde el punto de vista industrial, pero son los que más rápido crecimiento están experimentando. Por último, los otros dos grupos son comparativamente pequeños en el mercado. Las propiedades de los surfactantes están condicionadas por la longitud de la cadena alquímica y de su parte

1. Introducción

hidrofóbica; así los agentes humectantes presentan cadenas de 8 a 10 átomos de carbono, los detergentes de 12 a 16 y los emulsionantes de 18 a 22 átomos de carbono.

La agregación de surfactantes puede inmovilizar una cantidad sustancial de moléculas de disolvente, dando lugar a estructuras poliméricas con un elevado grado de cruzamiento, a las que denominamos geles o hidrogeles si el proceso ocurre en medio acuoso. Así, las aplicaciones que presentan los geles e hidrogeles con determinados tipos de uniones (amida, urea, tiourea), junto con la presencia de un particular residuo hidrofóbico o hidrófilo, son inmensas. Basta considerar la posibilidad de respuestas a estímulos como el pH, temperatura (termocrómicos), luz (fotocrómicos) y agentes químicos. Esto último es especialmente interesante en el caso de geles que presentan respuestas a aniones y pueden servir como sensores y/o conmutadores químicos.⁴

Probablemente el aspecto más abierto de los procesos de gelificación, es comprender y, sobre todo predecir, las bases moleculares del mismo; es decir, si una molécula será capaz de gelificar en un disolvente en particular. Las correlaciones entre estructura y actividad requieren obviamente la preparación de grandes bibliotecas de compuestos y un escrutinio minucioso de las variaciones estructurales, pero estos estudios se encuentran aún en sus comienzos.⁵ Las sustancias anfipáticas pueden generar, a partir de una determinada concentración, cristales líquidos liotrópicos. Las superestructuras más frecuentes son las hexagonales y columnares, y en un rango más estrecho de temperatura, las cúbicas. Sin embargo, también se conocen fases termotrópicas para cristales líquidos de compuestos polihidroxilados en los que, al igual que para los procesos de gelificación, este comportamiento está inducido fundamentalmente por dos factores: 1) la formación de enlaces de hidrógeno entre grupos hidroxilo y 2) la (nano)segregación entre secciones lipófilas y estructuras bidimensionales enlazadas por puentes de hidrógeno. La presencia de otras uniones que favorecen el enlace de hidrógeno (amidas, bis-amidas o ureas) promueven igualmente la formación de agregados. Se han establecido algunas correlaciones entre el comportamiento mesomórfico y la hidro- o lipofilia de los grupos presentes, aunque no existen reglas generales.⁶

Una gran cantidad de sustancias de enorme interés económico e industrial, entre las que se encuentran muchos productos farmacéuticos, cosméticos,

detergentes, etc., son ópticamente activas (más del 50% de los fármacos lo son).⁷ Algunas se extraen de fuentes naturales como aminoácidos, carbohidratos, terpenos o alcaloides, o se preparan de una forma inmediata a partir de éstos. Sin embargo, los carbohidratos son, en términos de volumen producido, los compuestos orgánicos más importantes a nivel mundial y representan alrededor del 95% de la biomasa anual renovable, estimada en unos 200 billones de toneladas. Tan sólo un 3% de esta biomasa es usada por el hombre, el resto se recicla a través de procesos naturales.⁸

Los polisacáridos, mayoritariamente celulosa y almidón, constituyen el mayor volumen de los carbohidratos de la biomasa renovable, aunque su utilización está confinada a la industria textil, del papel y del embalaje. Por ello, es deseable realizar esfuerzos en el desarrollo de la química de los monosacáridos y disacáridos, que son los más prometedores para obtener productos que puedan sustituir a los materiales derivados del petróleo. Los hidratos de carbono son por otra parte la reserva energética por antonomasia en los seres vivos. Y en este contexto, la utilización de biomasa como fuente de energía renovable aprovecha su alto contenido en azúcares que pueden transformarse en etanol y otros materiales hidrocarbonados, sirviendo así de combustibles.^{9,10} La utilización de biocombustibles ha llegado a ser un concepto útil para la popularización de la ciencia, con connotaciones tanto socio-económicas como políticas.

La materia vegetal, y especialmente su alto contenido en hidratos de carbono, deberían tener otros fines que los hacen mucho más atractivos y competitivos frente a la materia fósil derivada del carbón y el petróleo. Y dicha aplicación es obviamente su transformación en productos de alto valor añadido, que pueden derivatizarse hasta conseguir nuevos materiales, plásticos, detergentes o fármacos.

Nuestra línea de investigación se enmarca dentro de los principios de la denominada “Química Verde”, que trata de desarrollar procesos medioambientalmente benignos a partir de recursos renovables, como los carbohidratos, la utilización de tecnologías de bajo impacto ambiental por su bajo nivel de contaminación y el uso de síntesis de alta economía atómica y sin el empleo de grupos protectores.^{11,12} La característica principal de los materiales poliméricos procedentes de la biomasa es su biodegradabilidad,¹³ aunque esta propiedad puede conseguirse en muchos materiales sintéticos que pueden adecuarse a propiedades específicas.¹⁴

1. Introducción

Por ello, un campo de investigación muy atractivo dentro de la química orgánica y biológica es la funcionalización de los hidratos de carbono con la intención de preparar nuevos derivados que puedan tener un amplio espectro de aplicaciones tecnológicas y biológicas. Los monosacáridos y otros hidratos de carbono, debido a sus grupos hidroxilos, constituyen una excelente fuente de restos hidrofílicos, mientras que el extremo hidrofóbico es generalmente suministrado por cadenas alquílicas o arílicas de diferente naturaleza y grado de sustitución. La fabricación de surfactantes basados en carbohidratos pretende aprovechar al máximo el concepto de material obtenido de fuentes renovables. El fragmento polar procede generalmente de un mono o disacárido mientras que las cadenas hidrofóbicas pueden obtenerse de diversas fuentes.

El autoensamblaje, a diferentes escalas, es el elemento que unifica la mayoría de los sistemas biológicos (membranas, células, fluidos organizados, emulsiones) y no biológicos (cristales, coloides, estructuras macro- y mesoscópicas, monocapas, etc.). El ensamblaje puede a su vez encuadrarse en diferentes categorías de formación: estática, dinámica o de plantilla.¹⁵ Aunque los estudios de agregación con derivados de carbohidratos se conocen desde hace muchas décadas, los estudios rigurosos a nivel molecular, que van más allá de la caracterización reológica y aplicación en tecnologías como la agroalimentaria, son bastante más recientes. Así, los primeros estudios que demuestran la formación de geles los realizaron Pfannemüller y Welte,¹⁶ quienes mostraron que las *N*-alquil-D-gluconamidas son capaces de formar geles con estructura helicoidal ordenada a concentraciones tan bajas como el 1% (Figura 1.2).

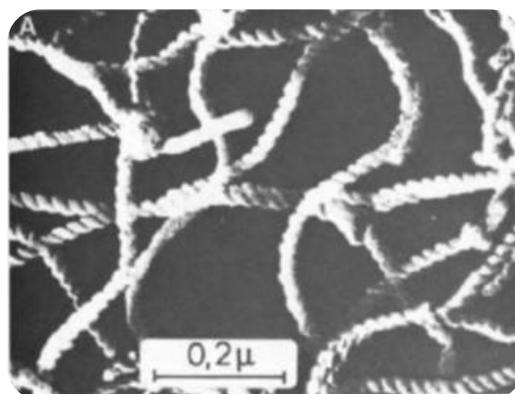


Figura 1.2. Micrografía electrónica de la *N*-octilgluconamida (gel al 1%).

Con posterioridad, el grupo de Fuhrhop llevó a cabo estudios con aldonamidas de configuraciones tanto D como L.¹⁷ En estos materiales, los enlaces de hidrógeno de los grupos amida dirigen la formación supramolecular de ordenaciones helicoidales. Los enantiómeros puros forman agregados de forma estereoespecífica, mientras que una mezcla racémica de D- y L-*n*-octilgalactonamida forma plaquetas no helicoidales (Figura 1.3).

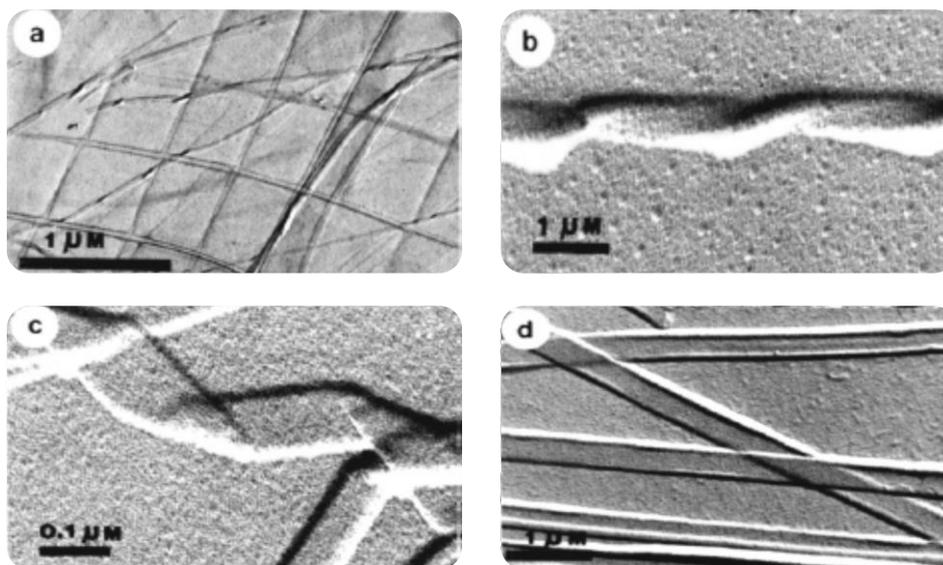
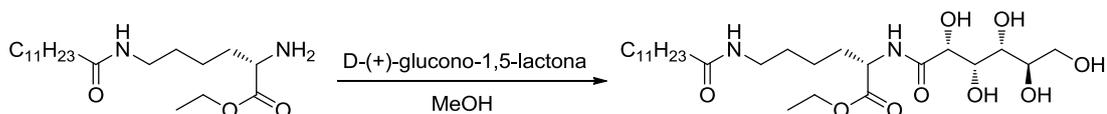


Figura 1.3. Micrográficas electrónicas de fibras en geles de *N*-octilgalactonamida en agua: (a) visión global del gel de la *N*-octil-*D*-galactonamida; (b) hélice a la izquierda de la *N*-octil-*D*-galactonamida; (c) hélice a la derecha de la *N*-octil-*L*-galactonamida; (d) plaquetas de la *N*-octilgalactonamida racémica.

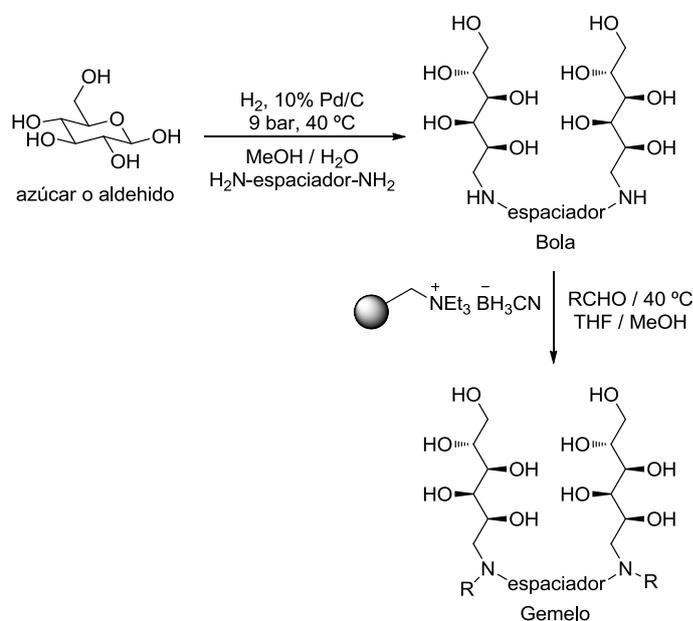
El enlace amida aparece como elemento estructural recurrente debido a la importancia de los sistemas peptidomiméticos, que pueden experimentar procesos de agregación, enrollamiento, etc. Se han descrito síntesis sencillas de glicoamidas de aminoácidos que se comportan como hidrogeles; por ejemplo, se han preparado gluconamidas de L-lisina a partir de las correspondientes D-gluconolactonas (Esquema 1.1).¹⁸ Asimismo representan modelos de membranas e interfases combinando extremos polares (glicopiranosas no protegidas) y colas hidrofóbicas.¹⁹



Esquema 1.1. Síntesis de una aldonamida derivada de la L-lisina.

1. Introducción

Son igualmente interesantes los bolaanfífilos y las estructuras gemelas que pueden generarse a partir de azúcares reducidos y espaciadores del tipo α,ω -diaminoalcanos, tal como los desarrollados por Engberts y *col.* (Esquema 1.2).²⁰



Esquema 1.2. Síntesis de un bolaanfífilo y un surfactante gemelo en dos etapas, una aminación reductiva y una alquilación reductiva.

También se han creado hidrogeles con espaciadores de poliéter por reacción de polisacáridos con glicidil éteres. En algún caso, junto a la capacidad de gelificar moléculas de agua, se ha observado el carácter tixotrópico (reducción de la viscosidad con la aplicación de tensión mecánica) de estos derivados.²¹

Junto con el grupo amida, ampliamente distribuido en sustancias naturales, otros espaciadores son igualmente atractivos y biomiméticos. Así, la función urea puede considerarse un sustituto isostérico de la unión amida. La auto-asociación de ureas implica la formación de dos puentes de hidrógeno y es, por tanto, más fuerte que la generada por amidas y uretanos. De hecho, el espaciador ureídico se ha empleado extensamente en la formación de geles orgánicos de bajo peso molecular, así como en el diseño de estructuras oligoméricas capaces de formar hélices y otros tipos de enrollamiento molecular.²²

Aunque las ureas derivadas de carbohidratos son conocidas, los métodos para acceder a su preparación no son siempre sencillos. Nuestro grupo ha puesto a punto

un protocolo para la síntesis de isocyanatos de azúcares y su diversificación molecular por reacción con otros aminoazúcares.²³ Empleando precursores similares, Hamilton y col. han preparado un grupo de bisureas (**1**), que forman fibras en condiciones supercríticas de CO₂ (Figura 1.4).²⁴

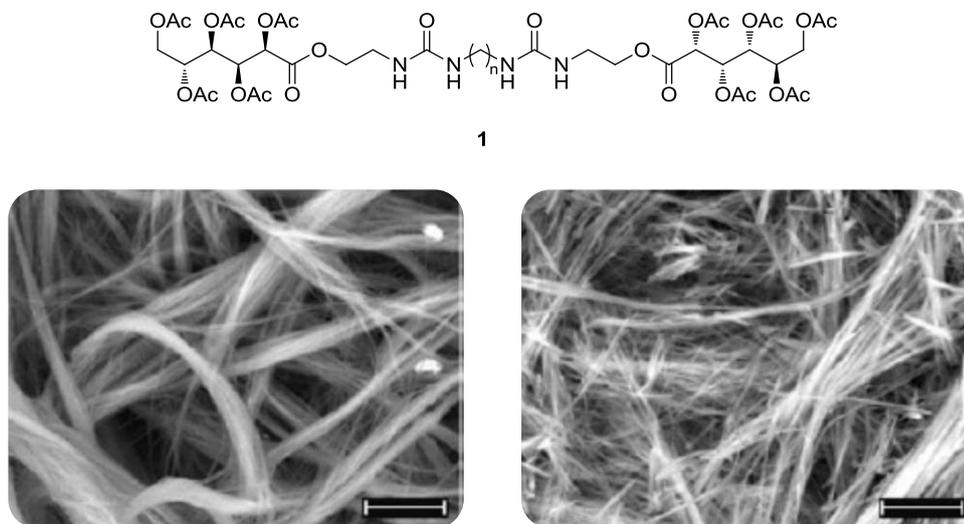
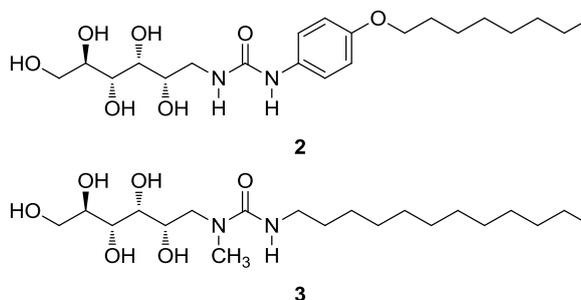


Figura 1.4. Micrografías electrónicas de las fibras que forma **1** ($n = 4$) en CO₂ supercrítico a 62 MPa y 25 °C (izquierda) y 37.5 °C (derecha). Las barras situadas en la esquina inferior derecha de ambas imágenes representan una distancia de 10 μm.

Por otra parte, hemos desarrollado una fácil estrategia sintética que permite acceder a anfífilos y bola-anfífilos derivados de aminopolioles unidos por un espaciador de urea. Dichas sustancias pueden formar hidrogeles a bajas concentraciones (1-2%) y en algunos casos se observa la aparición de cristales líquidos liotrópicos (Figura 1.5).²⁵



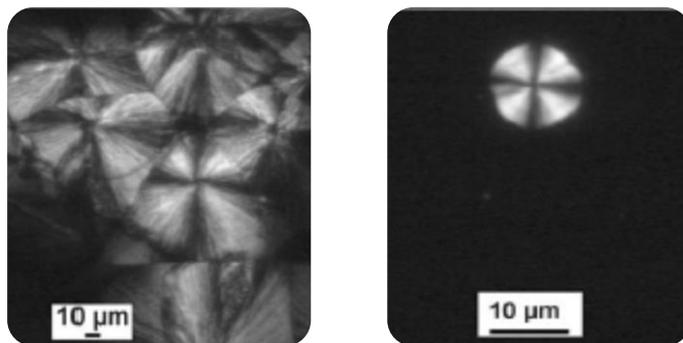


Figura 1.5. Texturas típicas de sistemas binarios agua / anfífilo observadas bajo luz polarizada: hexagonal (2, izquierda) y laminar (3, derecha).

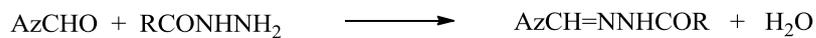
Por todo ello, la idea de utilizar sustancias bioactivas derivadas de carbohidratos con estructura aminopoliólica o acíclica o, alternativamente, productos naturales o fármacos que puedan experimentar reacciones de conjugación en procesos reversibles, tal como es el caso de las glicoiminas, parecen *a priori* estrategias atractivas. En este contexto, nuestro grupo trata de desarrollar métodos sintéticos que permitan acceder a una amplia gama de estructuras quirales, anfipáticas y bola-anfipáticas, a partir de glicoureas, glicotioureas, glicoiminas y glicohidrazonas, y evaluar sus propiedades.

Hasta la fecha se han investigado poco con estos fines las hidrazonas derivadas de azúcares reductores, tanto de monosacáridos (hexosas, pentosas, etc.) como de polisacáridos. Muchos de estos carbohidratos son comerciales y se obtienen industrialmente en grandes cantidades.

La utilización de las hidrazonas de azúcares reductores puede presentar algunas ventajas interesantes sobre otros derivados de carbohidratos: fácil disponibilidad sintética, mayor estabilidad hidrolítica que las iminas o bases de Schiff derivadas de aminas, posibilidad de llevar a cabo reacciones sin el uso de grupos protectores y materias de partida accesibles en grandes cantidades; todo ello unido a su biodegradabilidad los hace sustratos sintéticamente atractivos para diversos fines.

Por ello, una de nuestras líneas de investigación está enfocada a la síntesis de sustancias anfífilas y bolaanfífilas a partir de derivados hidrazínicos de carbohidratos con estructuras lineales, ramificadas o tridimensionales que pueden comportarse como geles. Es decir, hidrazonas que responden a los siguientes esquemas estructurales $AzCH=NNHCOR$, $(AzCH=NNHCO)_2R$, $(AzCH=NNHCO)_3R$ y $(AzCH=NNHCO)_4R$

[AzCHO = monosacárido]. La síntesis puede realizarse por reacción de los azúcares reductores con monohidrazidas y polihidrazidas (Esquema 1.3).



Esquema 1.3. Síntesis de hidrazonas.

La preparación de hidrazonas de naturaleza anfipática debe permitir acceder a materiales glicoorgánicos dotados de propiedades interesantes. Así, hemos iniciado la síntesis de mono y *bis*-hidrazonas que responden a las estructuras generales que se presentan en la Figura 1.6.

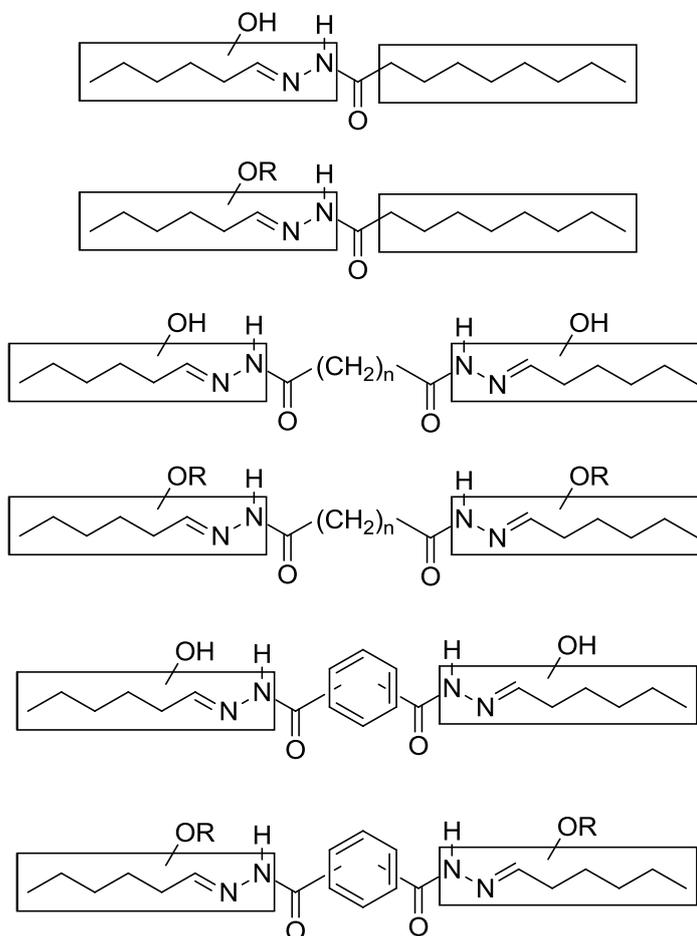
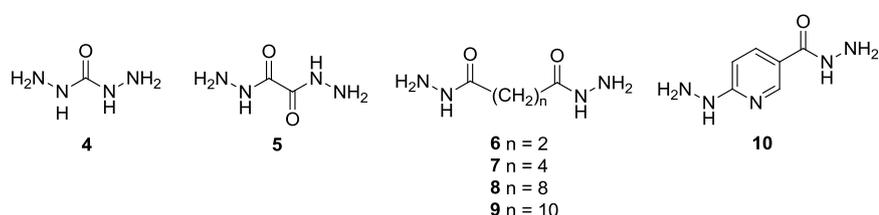


Figura 1.6. Esquema estructural de sustancias anfífilas y bolaanfífilas con espaciadores de hidrazonas.

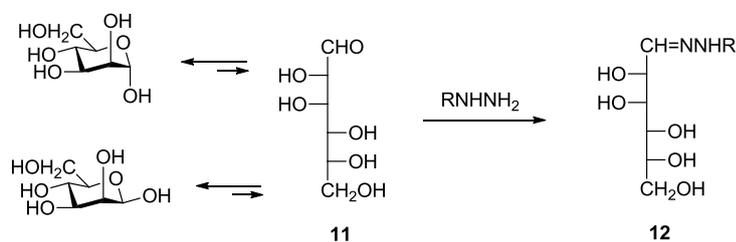
1. Introducción

Esta representación simplificada de anfífilos y bolaanfífilos combina fragmentos de carbohidratos protegidos y no protegidos con restos de hidrocarburos de cadena larga o aromáticos, a través de un espaciador de hidrazona. Dichos glicoconjugados deben ser susceptibles de auto-agregación por puentes de hidrógeno. Por tanto, nos propusimos la síntesis de este tipo de compuestos y el estudio de sus capacidades gelificantes.

Iniciamos la investigación que recoge esta Tesis Doctoral sintetizando una amplia variedad de *bis*-hidrazonas lineales a partir de α,ω -*bis*-hidrazinas lineales. En concreto, preparamos las derivadas de los ácidos carbónico, oxálico, succínico, adípico, sebácico y dodecanodióico (**4-9**), y de la 6-hidrazinonicotinohidrazida (**10**).

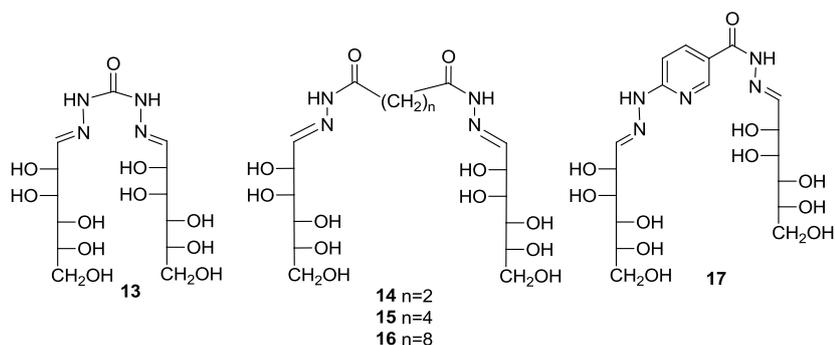


Como monosacárido reductor escogimos la D-manosa (**11**) por su conocida tendencia a formar hidrazonas acíclicas (**12**) (Esquema 1.4).

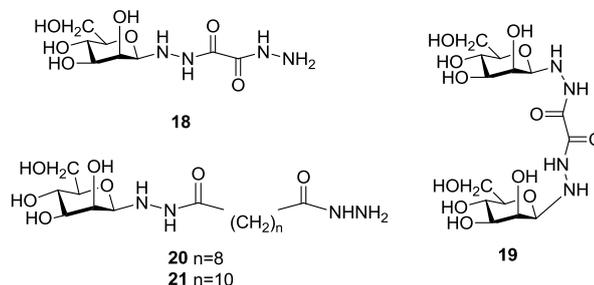


Esquema 1.4. Equilibrio de D-manosa y posterior formación de hidrazona.

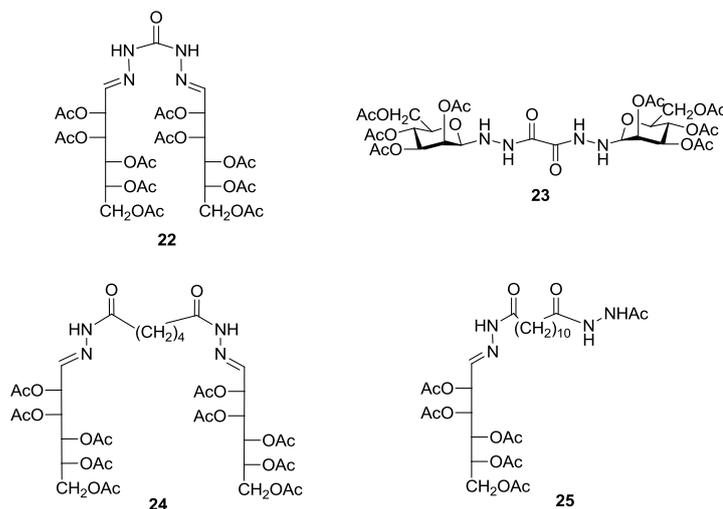
Dependiendo de los reactivos de partida y de las condiciones de reacción utilizadas se obtuvieron diversas *bis*-hidrazonas (**13-17**).



También se obtuvieron glicosilhidrazidas, como **18-21**, en las que los restos de azúcares son cíclicos.



La acetilación convencional de las sustancias anteriores permite invertir las propiedades anfífilas y bola-anfífilas al transformar los grupos hidroxílicos hidrofílicos en grupos acetato hidrofóbicos. De esta forma se obtuvieron los per-*O*-acetatos **22-25**.



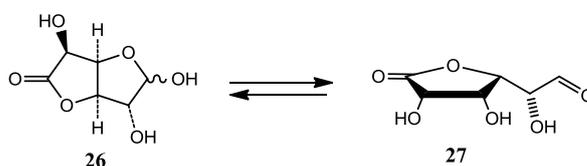
Todas estas acilhidrazonas muestran un interesante comportamiento conformacional: los isómeros *E/Z* del enlace CONH de la agrupación de acilhidrazona se presentan con una estabilidad similar ya que las poblaciones de ambos estereoisómeros son similares. Este comportamiento contrasta con el de las amidas de glicosilaminas o de aminoazúcares,^{citas} para las que el isómero *E* es muy mayoritario.

En segundo lugar prepararemos sustancias bolaanfífilas por reacción de las *bis*-hidrazidas con D-glucurono- γ -lactona o (2*R*)-2-[(2*S*,3*R*,4*S*)-3,4-dihidroxi-5-oxo-tetrahydrofuran-2-il]-2-hidroxiacetaldehído (**26**). La D-glucurono- γ -lactona es una sustancia química que se puede encontrar en la naturaleza (sobre todo en las resinas

1. Introducción

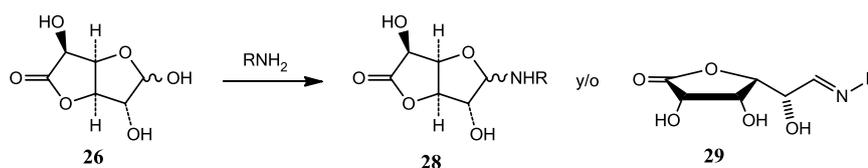
y en la savia de muchas plantas) y en algunos alimentos (la fuente más rica es el vino, con cantidades de hasta 20 mg/dl); se produce naturalmente en el hígado humano a través del metabolismo de la D-glucosa y actúa en los procesos de generación de la estructura de muchos de los tejidos conectivos fibrosos (por ejemplo, tendones, ligamentos y cartílagos) de los seres humanos y animales.

Esta sustancia bicíclica posee una unión de lactona y al mismo tiempo un grupo aldehídico enmascarado bajo la forma de una unión hemiacetálica. En disolución se establece un equilibrio con la forma aldehídica libre (**27**) (Esquema 1.5).



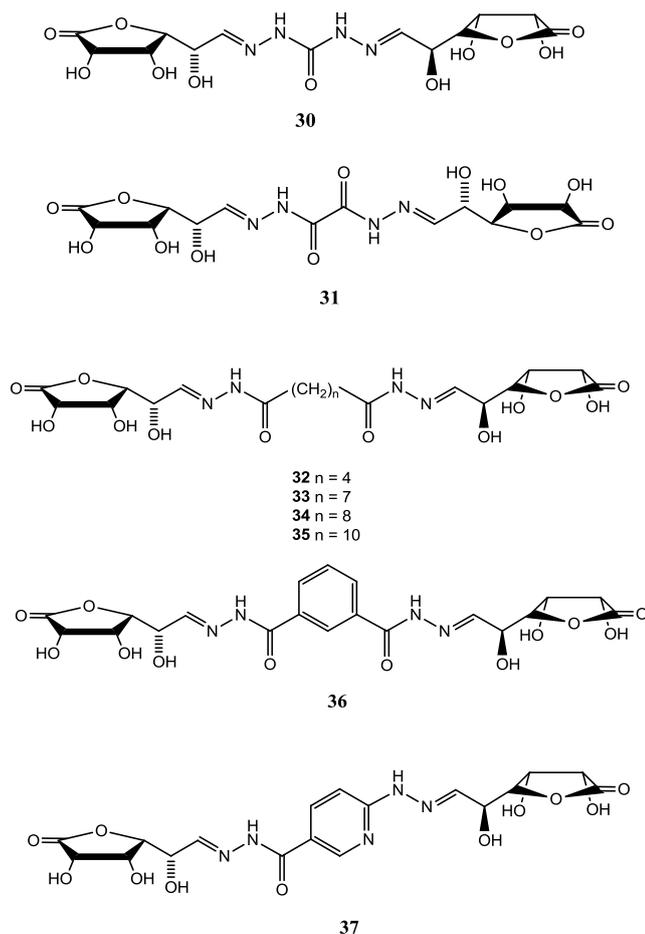
Esquema 1.5. Equilibrio en disolución de D-glucurono- γ -lactona.

En presencia de un grupo NH_2 la D-glucurono- γ -lactona reacciona con preferencia a través de este grupo, mucho más reactivo que la agrupación de éster, formando glicosilaminas (**28**) y/o iminas (**29**) (Esquema 1.6).



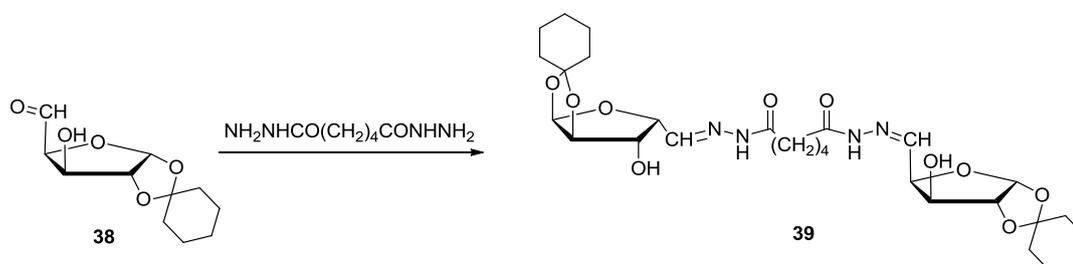
Esquema 1.6. Síntesis de glicosilaminas y/o iminas.

Conociendo la tendencia de las hidrazinas a formar hidrazonas esperábamos que controlando las condiciones de reacción, sobre todo temperatura y proporciones molares, se formarían hidrazonas con la estructura **29**, preservándose la unión de lactona. Efectivamente, por reacción de **26** con diversas *bis*-hidrazidas se obtuvieron las *bis*-hidrazonas lactónicas (**30-36**) y a partir de **10** se obtuvo **37**.



Estos compuestos son por sí mismos muy interesantes, ya que podrían utilizarse como monómeros bifuncionales en reacciones de polimerización mediante la apertura del fragmento de lactona.

De forma similar, a partir de la 1,2-O-ciclohexilidén- α -D-xilopentodialdofuranosa (**38**) y la bis-hidrazida del ácido adípico se ha obtenido **39** (Esquema 1.7).

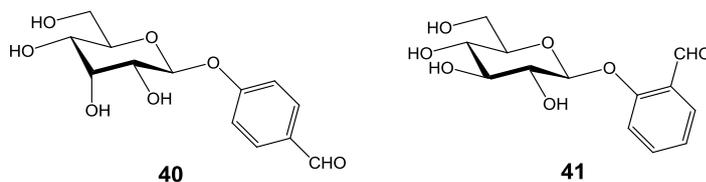


Esquema 1.7. Síntesis de hidrazona derivada de 1,2-O-ciclohexilidén- α -D-xilopentodialdofuranosa.

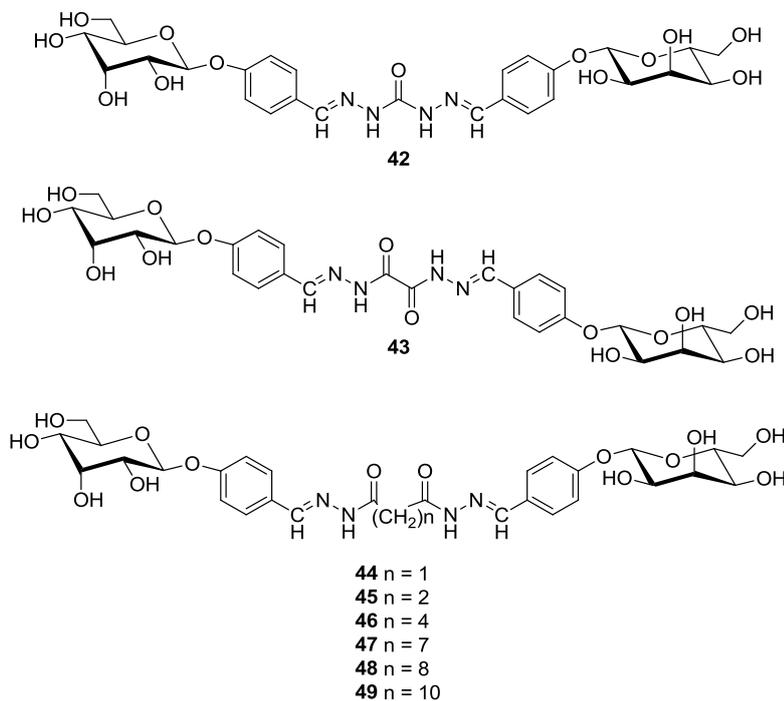
1. Introducción

Este compuesto también puede utilizarse como un monómero bifuncional en reacciones de polimerización, ya que posee un grupo aldehídico protegido en forma acetálica, que puede ser liberado por hidrólisis suave.

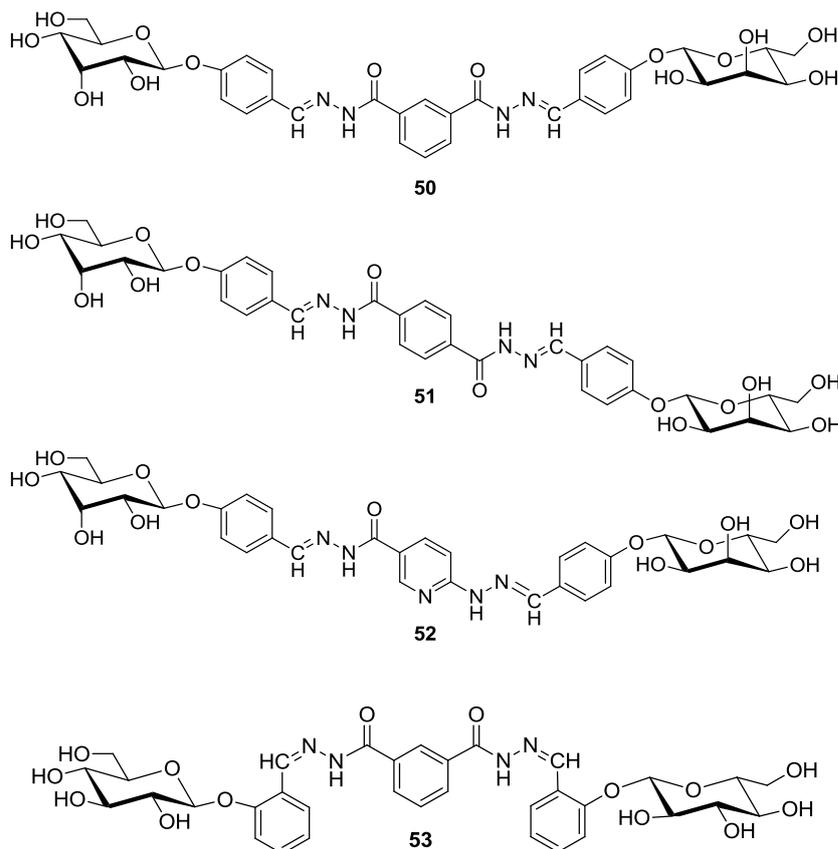
En tercer lugar, decidimos obtener sustancias bolaanfífilas cuyo fragmento hidrofílico procediera de productos comerciales en los que el fragmento hidroxilado estuviera ya preformado; por ejemplo, el β -D-alopiranosido del 4-hidróxibenzaldehído (**40**) o su isómero la helicina o β -D-glucopiranosido del salicilaldehído (**41**), producto aislado de medios naturales.



Así se obtuvieron ocho nuevas *bis*-hidrazonas conteniendo dos restos hidrofílicos alifáticos unidos por puentes lineales saturados (**42-49**).

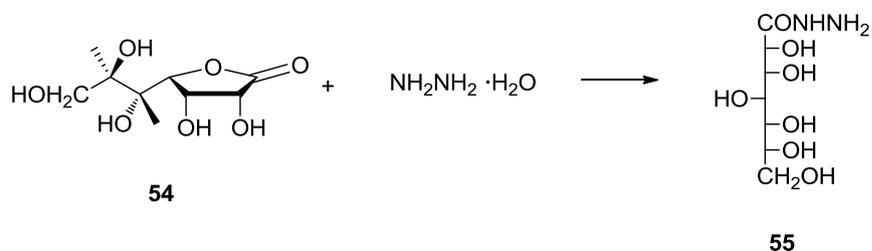


Y otras cuatro con puentes aromáticos carbo o heterocíclicos (**50-53**).



En cuarto lugar ensayamos otra estrategia para conectar dos restos polihidroxílicos derivados de azúcares: tratamiento de lactonas derivadas de ácidos aldónicos con hidrazina y posterior reacción de la acilhidrazida formada con un monosacárido reductor.

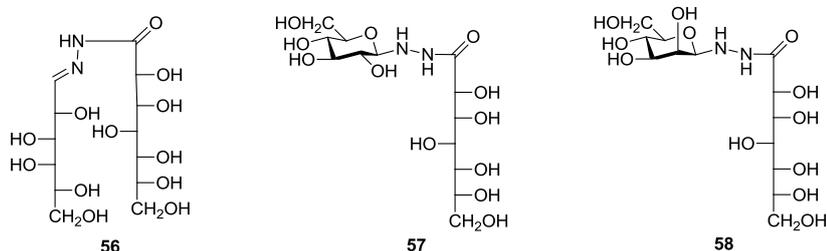
Para comprobar su viabilidad hemos utilizado la *D*-glicero-*D*-gulo-heptono- γ -lactona, también conocida como *D*-glucoheptono-1,4-lactona (**54**); obteniéndose la *D*-glicero-*D*-gulo-heptonohidrazida (**55**) con buen rendimiento (Esquema 1.8).



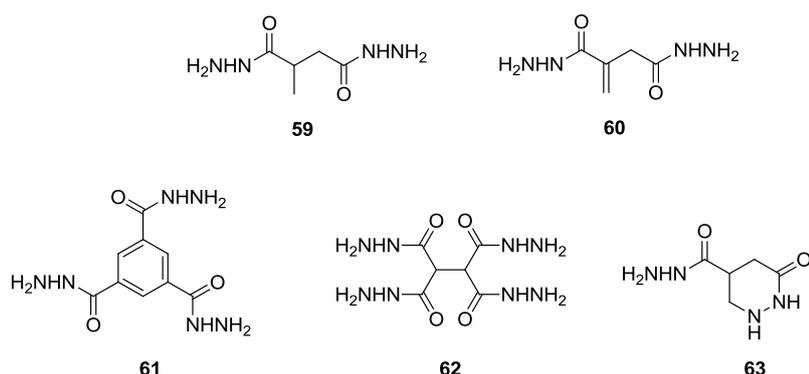
Esquema 1.8. Síntesis de *D*-glicero-*D*-gulo-heptonohidrazida.

1. Introducción

Su reacción con D-galactosa permitió preparar la acilhidrazona **56** y con D-glucosa y D-manosa las glicosilacilhidrazidas **57** y **58**, respectivamente.

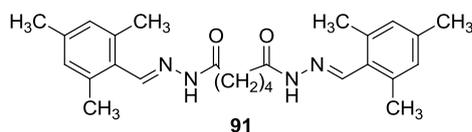
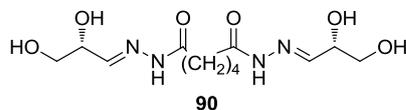
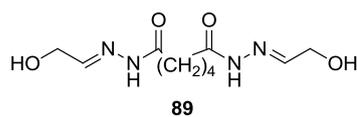
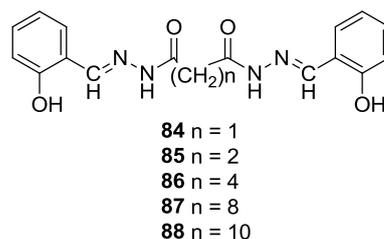
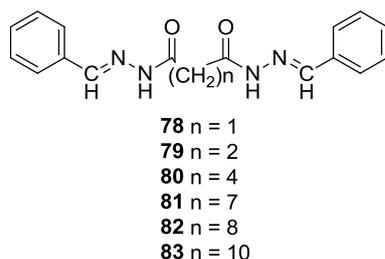
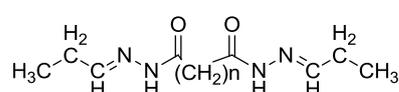
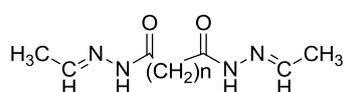
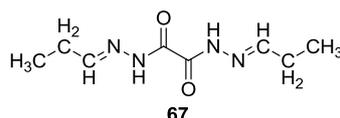
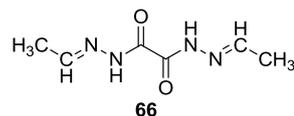
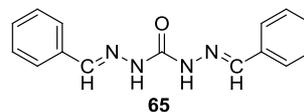
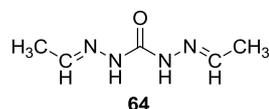


Existen numerosas mono y polihidrazidas que son comercialmente accesibles o que pueden ser preparadas por síntesis y, según la estrategia utilizada, se pueden obtener diferentes ordenaciones moleculares: lineales, a partir de monohidrazidas o de *bis*-hidrazidas lineales, y dobladas o ramificadas, partiendo de *bis*-hidrazidas no lineales, *tris*-hidrazidas, *tetra*-hidrazidas, etc. Por ello, en quinto lugar iniciamos la preparación de algunas polihidrazidas; en concreto las derivadas de los ácidos dimetilsuccínico (**59**) e itacónico (**60**), que permitirían obtener *bis*-hidrazonas lineales no simétricas, y las derivadas de los ácidos 1,3,5-becenotricarboxílico (**61**) y 1,1,2,2-etanotetracarboxílico (**62**), que conducirían a tris y tetrahidrazonas, respectivamente. Para su síntesis se hizo reaccionar los ésteres metílicos o etílicos de los respectivos ácidos con hidracina en medio alcohólico. Sin embargo, cuando partimos del itaconato de metilo en lugar de **60** obtuvimos la acilhidrazida heterocíclica **63** con elevado rendimiento.

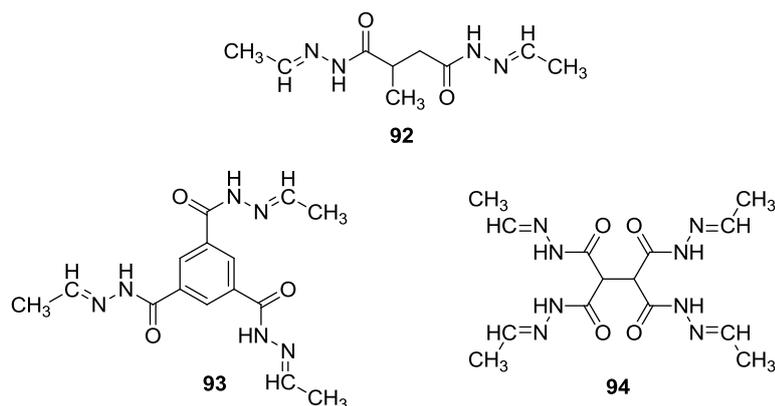


A continuación preparamos una amplia serie de hidrazonas de aldehídos sencillos, alifáticos y aromáticos, con objeto de comprobar si su comportamiento conformacional era el mismo que el descrito anteriormente para las acilhidrazonas derivadas de monosacáridos y poder realizar un estudio similar en estructuras

aldehídicas más sencillas. Así, sintetizamos las hidrazonas **64-94**, derivadas del acetaldehído, propanal, benzaldehído, salicilaldehído, 2-hidroxiacetaldehído, D,L-gliceraldehído y 2,4,6-trimetilbenzaldehído.



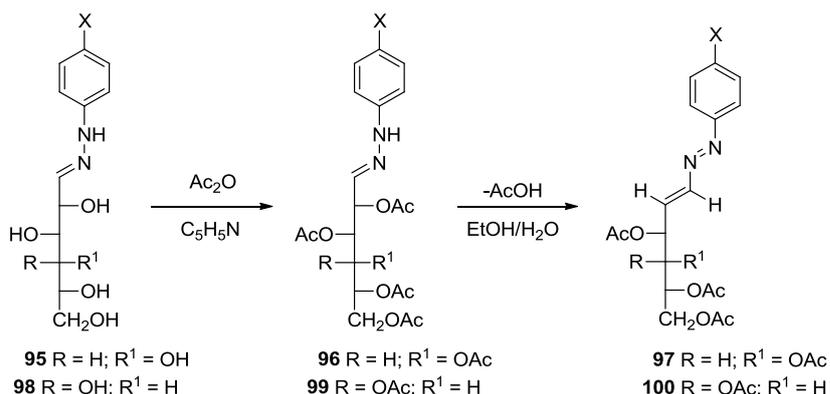
1. Introducción



Al poseer estas nuevas moléculas estructuras anfífilas y bolaanfífilas, se convierten en candidatas potenciales para la formación de geles; por ello, investigamos la capacidad gelificante de algunos de los nuevos compuestos sintetizados. La metodología consistió en estudiar el poder de gelificación en distintos disolventes a concentraciones entre el 1 y el 5%, en viales de 1 cm de diámetro, calentando en baño de aceite a 120 °C hasta solubilidad completa y dejándolo enfriar después la disolución. Se aceptaron como positivos aquellos resultados que superaron la prueba del « tubo invertido », es decir, que al poner boca abajo el vial la muestra no cayó por acción de la gravedad.

Hemos realizado una exhaustiva determinación estructural de estas nuevas moléculas, así como estudios de agregación molecular por técnicas microscópicas, particularmente las técnicas SEM y TEM. En algunos casos se investigó su actividad biológica y se determinó la actividad antimicrobiana utilizando microorganismos Gram positivos, como *Micrococcus luteus*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, Gram positivos, como *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, y el hongo *Candida albicans*.

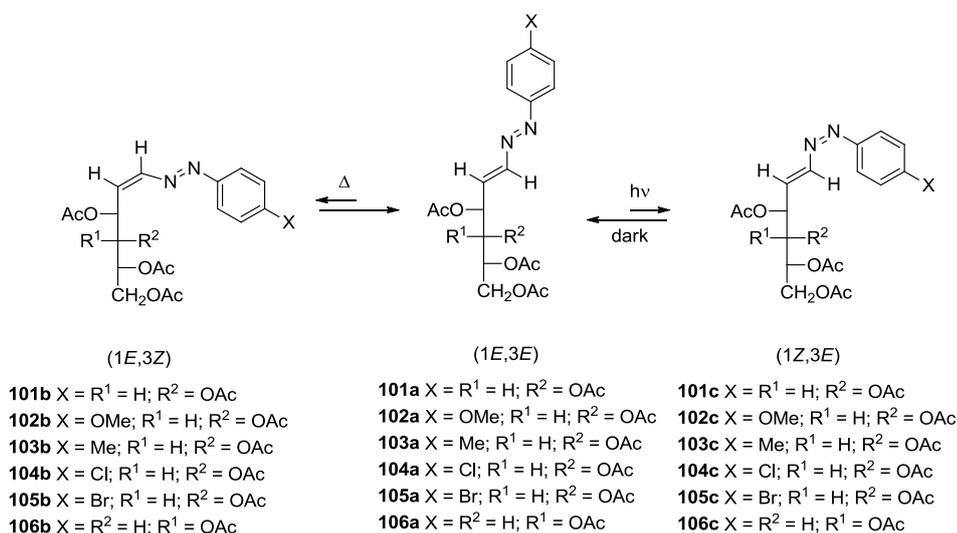
También estábamos interesados en utilizar algunos derivados de las hidrazonas de monosacáridos para tratar de obtener nuevos derivados anfífilos y/o bola-anfífilos. En concreto, fijamos nuestro interés en los azoalquenos, también conocidos como 1,2-diaza-1,3-butadienos, $R-N=N-C=C-R^1$, que se obtienen por eliminación de una molécula de ácido acético de los per-*O*-acetilderivados de las arilhidrazonas de monosacáridos, que muestran una estereoquímica (1*E*, 3*E*). En nuestra investigación hemos utilizado hidrazonas y azoalquenos derivados de la D-manosa (**95-97**) y de la D-galactosa (**98-100**) (Esquema 1.9).



Esquema 1.9. Síntesis 1,2-diaza-1,3-butadienos.

El motivo para usar este tipo de hidrazonas es porque esta reacción de eliminación no ocurre en las acilhidrazonas.

Por tanto, en sexto lugar, estudiamos la isomerización de los (1*E*, 3*E*)-1,2-diaza-1,3-butadienos derivados de la D-manosa (**101a-105a**) y la D-galactosa (**106a**) por vía térmica a los estereoisómeros (1*E*, 3*Z*) (**101b-106b**) y por vía fotoquímica a los (1*Z*, 3*E*) (**101c-106c**). (Esquema 1.10).

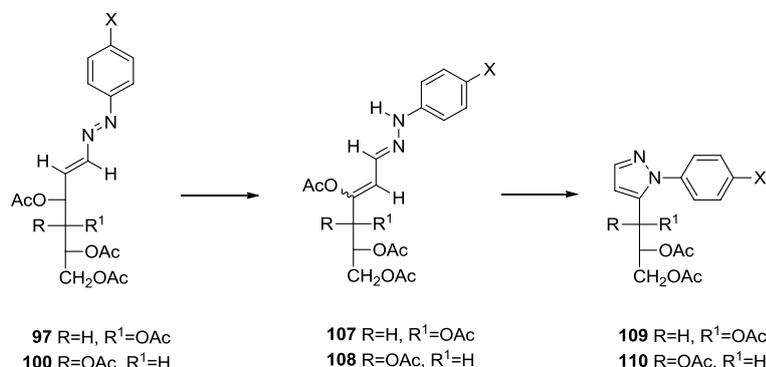


Esquema 1.10. Isomerización térmica y fotoquímica de (1*E*, 3*E*)-1,2-diaza-1,3-butadienos.

Finalmente, en séptimo lugar, estudiamos la transformación de los anteriores 1,2-diaza-1,3-butadienos en derivados del pirazol (**109** y **110**). La reacción

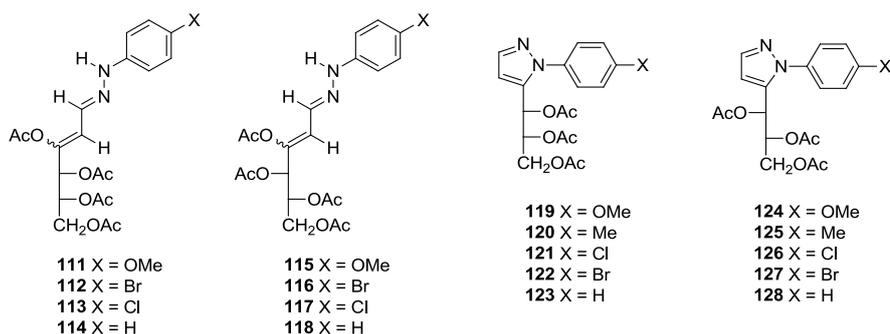
1. Introducción

aparentemente transcurre a través de las correspondientes hidrazonas α,β -insaturadas (**107** y **108**) (Esquema 1.11).



Esquema 1.11. Síntesis de pirazoles.

De esta forma se han aislado las hidrazonas α,β -insaturadas **111-118** y los pirazoles **119-128**.



Además, en todos estos trabajos hemos realizado cálculos teóricos de alto nivel para tratar de racionalizar los resultados experimentales observados. Así, hemos estudiado las estabilidades relativas de las posibles especies participantes y de los posibles estados de transición implicados en las reacciones. Para determinar dichas estabilidades se realizaron cálculos DFT²⁶ usando el programa Gaussian09²⁷ con el conjunto de bases 6-311G(d,p)²⁸ y se optimizaron las geometrías en el vacío con los métodos B3LYP y M06-2X²⁹ sin restricción geométrica alguna. También se determinó el papel del disolvente simulando su efecto mediante métodos continuos, en concreto el método SMD.³⁰

En los Antecedentes de esta Tesis Doctoral se hace una somera revisión sobre derivados hidrazínicos sencillos; en concreto, de las hidrazonas de monosacáridos y

de los azoalquenos derivados de las mismas y, aunque ésta no es exhaustiva, ofrece una panorámica sobre su importancia en síntesis y su química.

La descripción de toda la investigación antes citada queda recogida en el apartado de Nuevas Investigaciones, mientras que los datos experimentales y estructurales pueden encontrarse en la Parte Experimental, finalizando con las Conclusiones más destacadas alcanzadas.

La bibliografía se ofrece individualmente en cada capítulo.

Bibliografía

¹ J. Ehrenberg Current situation and future prospects of EU industry using renewable raw materials, coordinated by the *European Renewable Resources & Materials Association, European Commission DG Enterprise Unit E.1: Environmental Aspects of Industry Policy*, Brussels, February **2002**. (b) M. Deleu, M. Paquot From renewable vegetable resources to microorganisms: *New trends in surfactants*, *C. R. Chim.*, **2004**, 7, 641. (c) M. Patel, *Surfactants based on renewable raw materials*, *J. Ind. Ecol.*, **2004**, 7, 47.

² M. Kjellin, I. Johansson Eds., *Surfactants from Renewable Resources*, Wiley, New York, **2010**.

³ (a) M. J. Patel, *Ind. Ecol.* **2004**, 7, 47. (b) T. Benvegno, D. Plusquellec, L. Lemiègre, *In Monomers, Polymers and Composites from Renewable Resources*; T. Benvegno, D. Plusquellec, L. Lemiègre, M. N. Belgacem, A. Gandini Eds., *Elsevier, Amsterdam*, **2008**, 7, 153. (c) P. Foley, A. Kermanshahi, E.S. Pour, Beach, J. B. Zimmerman, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 1499.

⁴ (a) D. Esteban-Gomez, L. Fabbrizzi, M. Licchelli, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5717. (b) D. Khatua, R. Maiti, J. Dey, *Chem. Commun.* **2006**, 4903. (c) A. Kohut, O. Hevus, S. Voronov, *Langmuir*, **2006**, 22, 1946; (d) M. Freemantle, *Chem. Eng. News*, **2006**, 84, 83; (e) H. Maeda, *Chem. Eur. J.*, **2008**, 14, 11274.

⁵ N. Mohmeyer, H. W. Schmidt, *Chem. Eur. J.*, **2007**, 13, 4499.

⁶ T. Kato, N. Mizoshita, K. Kishimoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 38.

⁷ S. Borman, *Chem. Eng. News*, **1990**, 68, 9.

⁸ (a) F. W. Lichtenthaler, S. Mondel, *Pure & Appl. Chem.* **1997**, 69, 1853. (b) J. H. Clark, F. Deswarte Eds., *Introduction to Chemicals from Biomass*, Wiley, **2008**.

⁹ B. Kamm, P. R. Gruber, M. Kamm Eds. *Biorefineries-Industrial Processes and Products: Status Quo and Future Directions*, Wiley-VCH, **2008**.

¹⁰ (a) G. W. Huber, S. Iborra, A. Corma, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 4044. (b) J. N. Chheda, G. W. Huber, J. A. Dumesic *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7164. (c) G. W. Huber, A. Corma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7184. (d) J. Q. Bond, D. M. Alonso, R. M. West, J. A. Dumesic, *Science* **2010**, 327, 1110.

¹¹ P. T. Anastas, J. C. Warner *Green Chemistry. Theory and Practice*, Oxford University Press, Oxford, **1998**.

¹² P. T. Anastas *Handbook of Green Chemistry*, 12-Volume Set, Wiley-VCH, New York and Weinheim: (a) Vol. 1: *Green Catalysis* (P. T. Anastas, R. H. Crabtree Eds., **2009**); (b) Vol. 2: *Green Solvents* (P. T. Anastas, W. Leitner, P. G. Jessop, C. J. Li, P. Wasserscheid, A. Stark Eds., **2010**); (c) Vol. 3: *Green Processes* (P. T. Anastas, C. J. Li Eds., **2012**).

-
- ¹³ J. Clark, F. Deswarte Eds., *Introduction to Chemicals from Biomass*, Wiley, New York, **2008**.
- ¹⁴ H. Tian, Z. Tang, X. Zhuang, X. Chen, X. Jing, *Prog. Polym. Sci.* **2012**, *37*, 237.
- ¹⁵ G. M. Whitesides, B. Grzybowski, *Science* **2002**, *295*, 2418.
- ¹⁶ B. Pfannemuller, W. Welte, *Chem. Phys. Lipids* **1985**, *37*, 227.
- ¹⁷ (a) J. H. Fuhrhop, P. Schneider, E. Boekema, W. Helfrich *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2861. (b) J. H. Fuhrhop, C. Boettcher, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1768. (c) S. Svenson, B. Kirste, J. H. Fuhrhop *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11969.
- ¹⁸ M. Suzuki, S. Owa, H. Shirai, K. Hanabusa, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 7302.
- ¹⁹ M. Masuda, T. Shimizu, *Chem. Commun.* **2001**, 2442.
- ²⁰ (a) A. Wagenaar, J. B. F. N. Engberts *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10622. (b) M. Johnsson, A. Wagenaar, J. B. F. N. Engberts, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 757. (c) M. Johnsson, A. Wagenaar, M. C. A. Stuart, J. B. F. N. Engberts, *Langmuir*, **2003**, *19*, 4609. (d) M. L. Fielden, C. Perrin, A. Kremer, M. Bergsma, M. C. Stuart, P. Camilleri, J. B. F. N. Engberts, *Eur. J. Biochem.* **2001**, *268*, 1269. (e) J. M. Pestman, K. R. Terpstra, M. C. A. Stuart, H. A. van Doren, A. Brisson, R. M. Kellogg, J. B. F. N. Engberts, *Langmuir*, **1997**, *13*, 6857.
- ²¹ R. Barbucci, D. Pasqui, R. Favaloro, G. Panariello, *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 3058.
- ²² (a) M. George, G. Tau, V. T. John, R. G. Weiss, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3243. (b) L. A. Estroff, A. D. Hamilton *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3447. (c) M. de Loos, J. van Esch, R. M. Kellogg, B. L. Feringa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 613. (d) K. H. Choi, A. D. Hamilton, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *240*, 101. (e) H. Tang, R. J. Doerksen, G. N. Tew, *Chem. Commun.* **2005**, 1537. (f) R. W. Sinkeldam, M. H. C. J. van Houtem, K. Pietterse, J. A. J. M. Vekemans, E. W. Meijer, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6129. (g) R. W. Sinkeldam, F. J. M. Hoeben, M. J. Pouderoijen, I. de Cat, J. Zhang, S. Furukawa, S. de Feyter, J. A. J. M. Vekemans, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16113. (h) O. J. Dautel, M. Robitzer, J.-P. Lère-Porte, F. Serein-Spirau, J. J. E. Moreau, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16213. (i) G. Guichard, *Pseudopeptides in Drug Development* (ed.: P. E. Nielsen), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, pp. 33-120. (j) A. Violette, S. Fournel, K. Lamour, O. Chaloin, B. Frisch, J.-P. Briand, H. Monteil, G. Guichard, *Chem. Biol.* **2006**, *13*, 531. (k) V. V. Sureshbabu, B. S. Patil, R. Venkataramanarao, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7697. (l) L. Fischer, V. Semetey, J.-M. Lozano, A.-P. Schaffner, J.-P. Briand, C. Didierjean, G. Guichard, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2511.
- ²³ M. Ávalos, R. Babiano, P. Cintas, M. B. Hursthouse, J. L. Jiménez, M. E. Light, J. C. Palacios, E. M. S. Pérez, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 657.
- ²⁴ I. H. Payk, D. Tapriyal, R. M. Enick, A. D. Hamilton, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3284.
- ²⁵ M. Ávalos, R. Babiano, P. Cintas, A. Gómez-Carretero, J. L. Jiménez, M. Lozano, A. L. Ortiz, J. C. Palacios, A. Pinazo, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5656
- ²⁶ a) R. G. Parr, W. Yang, *Density-functional theory of atoms and molecules*; Oxford Univ. Press: Oxford, **1989**; b) J.K. Abanowski, J. W. Andzelm, Eds. *Density Functional Methods in Chemistry*; Springer-Verlag: New York, **1991**; c) J. Andzelm, E. Wimmer, *J. Chem. Phys.*, **1992**, *96*, 1280; d) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **1992**, *96*, 2155; e) P. M. W. Gill, B. G. Johnson, J. A. Pople, M. Frisch, *J. Chem. Phys. Lett.*, **1992**, *197*, 499; f) G. E. Scuseria, *J. Chem. Phys.*, **1992**, *97*, 7528; g) C. Sosa, C. Lee, *J. Chem. Phys.*, **1993**, *98*, 8004; h) P. J. Stephens, F. J. Devlin, M. J. Frisch, C. F. Chabalowski, *J. Phys. Chem.*, **1994**, *98*, 11623.

²⁷ Gaussian 09, Revision A.1, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery Jr, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.

²⁸ a) A. D. McLean, G. S. Chandler, *J. Chem. Phys.*, **1980**, *72*, 5639; b) K. Raghavachari, J. S. Binkley, R. Seeger, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.*, **1980**, *72*, 650.

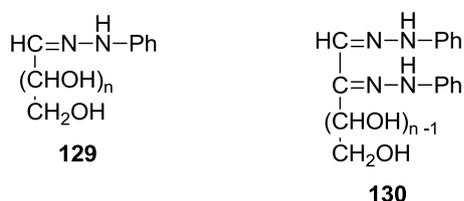
²⁹ Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.*, **2008**, 215.

³⁰ A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B*, **2009**, *113*, 6378.

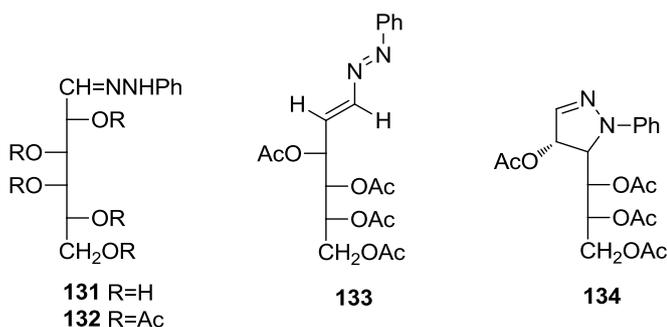
2. Antecedentes

2.1. Derivados hidrazínicos de monosacáridos.

Tras la publicación de los primeros trabajos de Emil Fischer, en que describía la preparación de derivados de azúcares con la fenilhidrazina¹ (descubierta por él en 1875), la química de los carbohidratos sufrió un sustancial avance. Los nuevos productos resultaron ser derivados de azúcares que poseían uno o dos restos de fenilhidrazina, denominándose fenilhidrazonas (**129**) y osazonas¹ (**130**), respectivamente. El mismo Fischer hizo uso de estos derivados en el estudio de la estructura y estereoquímica de la D-glucosa, que comenzó en 1888 y acabó brillantemente en 1891. Desde entonces se han preparado una gran variedad de hidrazonas sustituidas de azúcares.



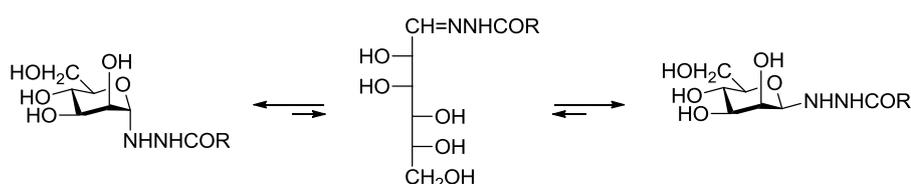
Aunque Fischer^{1b} representó las hidrazonas (y osazonas) como estructuras de cadena abierta, posteriormente fue necesario admitir otras posibilidades estructurales, debido a la existencia de fenómenos de mutarrotación en disolución.^{2,3} Así, se reconoció la posibilidad de la existencia de formas *sin* y *anti*⁴ y de estructuras cíclicas,^{2,5} quedando establecidas definitivamente estas últimas para el caso de una de las tres fenilhidrazonas de la D-glucosa.⁶ Por otro lado, Wolfrom y Christman⁷ demostraron la estructura de cadena abierta de la fenilhidrazona de la D-galactosa (**131**) y su derivado 2,3,4,5,6-penta-O-acetilado (**132**).⁸ En cambio, la acetilación de la fenilhidrazona de la D-manosa conduce a una estructura de azoalqueno (**133**),^{9,10,11} aunque inicialmente este compuesto fue descrito con estructura de pirazolina (**134**) al comprobar Mester y Major que daba negativo el test del formazano, lo que estaba en desacuerdo con una estructura de hidrazona.¹²



2. Antedecentes

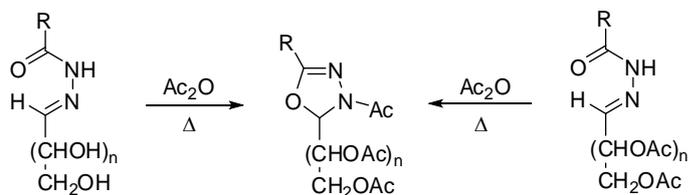
La estructura de azoalqueno que presenta **133** fue establecida más tarde por Wolfrom y *col.* mediante estudios de $^1\text{H-RMN}$.¹³ Posteriormente, estructuras de azoalqueno han sido encontradas en numerosos procesos, resultando aparentemente un intermedio unificador en la formación de derivados de hidrazonas. Así, los azoalquenos¹⁴ han sido propuestos como intermedios transitorios en la reacción de hidrazonas,^{15,16,17} osazonas,^{15,18} formazanos¹⁹ y en la formación de osazonas^{14,20} y han sido empleados como heterodienos y dipolarofilos^{21,22,23,24,25,26,27,28} en cicloadiciones asimétricas.

Si las arilhidrazinas reaccionan con los monosacáridos a temperaturas inferiores a 20 °C se forman las correspondientes arilhidrazonas, pero por encima de esta temperatura se forma una osazona; sin embargo, las acilhidrazinas sólo forman acilhidrazonas a cualquier temperatura. En estado sólido éstas pueden adoptar una estructura cíclica de glicosilhidrazida o acíclica de acilhidrazona, mientras que en disolución se establece un equilibrio entre ellas (Esquema 2.1).²⁹



Esquema 2.1

Los derivados hidrazínicos de azúcares se han utilizado como materias primas en la síntesis de derivados heterocíclicos; como por ejemplo, pirazoles a partir de osazonas³⁰ y de hidrazonas.³¹ En concreto; la acetilación de acilhidrazonas con anhídrido acético a reflujo conduce a derivados de la 1,3,4-oxadiazolina.³² A los mismos derivados se llega por acetilación de per-O-acetil acilhidrazonas. (Esquema 2.2).



Esquema 2.2

También se han preparado hidrazidas fluorescentes de carbohidratos para la determinación de estos mediante cromatografía líquida de alta eficacia (high-performance liquid chromatography, HPLC).³³

Se pueden encontrar diversas revisiones sobre derivados hidrazínicos.^{15,34,35}

2.2. Azoalquenos conjugados.

Los heterodienos son materiales de partida importantes para la preparación de heterociclos. Por ejemplo, su empleo en reacciones Diels-Alder constituye una de las rutas más versátiles de síntesis de compuestos heterocíclicos de seis miembros. Una elección apropiada del heterodieno y del dienófilo o heterodienófilo permite disponer de una amplia gama de variaciones estructurales y funcionales en el aducto. En 1983 se publicó una revisión de las reacciones de cicloadición de poliazadienos.³⁶ Debido a su importancia en la síntesis de productos naturales, la química de los azadienos que contienen dos átomos de nitrógeno, es decir, 1,2-,^{26,27a,36,37} 1,3-,^{36,38,39} 2,3-³⁶ y 1,4-diazabutadienos,³⁶ ha sufrido un notable desarrollo en los últimos años; aunque aún quedan por explorar algunos aspectos de su reactividad.

Con anterioridad, nuestro equipo de investigación centró su atención en la síntesis de arilazoalquenos conjugados (formalmente 1-aril-1,2-diaza-1,3-butadienos) derivados de monosacáridos acíclicos,²¹ ya que no existía en la bibliografía ningún antecedente en el que se estudiara su reactividad y utilidad sintética. Estos compuestos pueden ser materias primas idóneas para la síntesis, por adición 1,4 al sistema insaturado, de monosacáridos diversamente modificados en C-2, de polihidroxiálquiheterociclos (precursores de C-nucleósidos cíclicos) y de heterociclos ópticamente activos.

Los antecedentes sobre azoalquenos conjugados recopilados no son exhaustivos, solo pretenden mostrar su versátil reactividad y su utilidad en la síntesis de un heterogéneo grupo de compuestos orgánicos. Se han publicado diversos artículos de revisión sobre la química de los azoalquenos.^{26,27,28,40,41}

2.2.1 Introducción

Los azoalquenos conjugados son considerados derivados hidrazínicos, y pueden ser clasificados y nombrados basándonos en el tipo de sustituyentes R^4 sobre el grupo azo (Tabla 2.1).

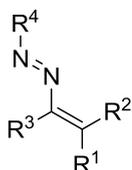


Tabla 2.1. Clases de derivados de azoalquenos conjugados.

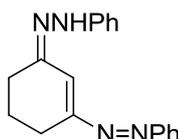
R_4	Nombre
Alquil	Alquilazoalquenos
Ar^a	Arilazoalquenos
SO_2Ar^b	Arilsulfonilazoalquenos
CO_2 Alquil	Alcoxicarbonilazoalquenos
$COAr$	Aroilazoalquenos

^a cuando Ar es fenil, los azoalquenos son a menudo denominados fenilazoalquenos ^b cuando Ar es $p-CH_3C_6H_4$, tosilaalquenos.

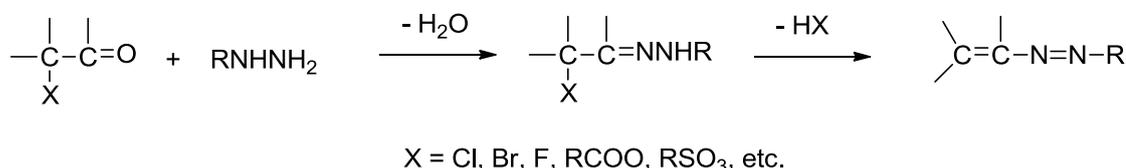
El sistema heterodiénico $C=C-N=N$ de los azoalquenos conjugados exhiben una reactividad similar a la de otros dobles enlaces conjugados.⁴² Sin embargo, la característica más importante de la reactividad de los azoalquenos conjugados deriva del efecto de activación del grupo azo sobre el doble enlace carbono-carbono. Este efecto activante facilita el ataque nucleofílico en el carbono α de varios tipos de nucleófilos, proporcionando una amplia variedad de hidrazonas α -funcionalizadas, así como de compuestos heterocíclicos. Los azoalquenos conjugados son intensamente coloreados (rojo, naranja o amarillo) y pueden existir como aceites o cristales. En general, los aceites son menos estables que los azoalquenos cristalinos y tienden a descomponerse a temperatura ambiente. Por lo tanto, requieren almacenamiento en el refrigerador ($-78\text{ }^\circ\text{C}$) bajo una atmósfera de nitrógeno y protegidos de la luz. Bajo estas condiciones, son generalmente estables desde algunos días hasta algunas semanas. Los azoalquenos cristalinos son muy estables y pueden almacenarse a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante al menos dos años. Los azoalquenos cristalinos derivados de monosacáridos son estables a temperatura ambiente indefinidamente (más de diez años).

2.2.2. Métodos de síntesis de azoalquenos conjugados.

Aunque desde hace tiempo se conocen azoalquenos conjugados; por ejemplo, la fenilhidrazona de la 3-fenilazo-2-ciclohexanona ya fue preparada en 1893,⁴³ la mayoría de estos compuestos se han sintetizado y estudiado durante las últimas décadas y actualmente sus aplicaciones sintéticas siguen siendo objeto de una intensa investigación.



La síntesis más general de estas sustancias suele tener lugar en dos pasos: en primer lugar se forma una hidrazona que, posteriormente, sufre una eliminación 1,4 para generar el azoalqueno. Esto implica que en el carbono α de la hidrazona debe haber una agrupación procedente del compuesto carbonílico original que pueda ser expulsada fácilmente,^{44,45,46,47,48,49} por ejemplo, un éster (acetato, sulfonato, etc.) o un halógeno. El tratamiento de estas hidrazonas con base produce el correspondiente azoalqueno conjugado (Esquema 2.3).



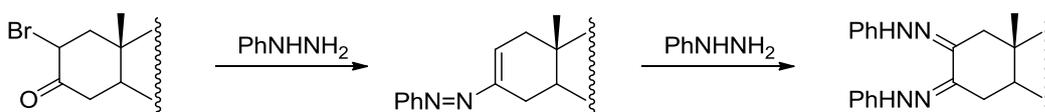
Esquema 2.3. Formación de azoalquenos conjugados.

Siguiendo este procedimiento, se ha descrito la preparación de una amplia serie de aril- (R=ArCO)⁵⁰ alcóxicarbonil- (R = R'OCO)^{51,52} aminocarbonil- (R = R'NHCO)⁵¹ N-fosfinil- (R = R'₂PO)⁵³ y N-fosfonil- [R = (R'O)₂PO]⁵³ azoalquenos.

Es frecuente, también, la generación *in situ* de los azoalquenos cuando se llevan a cabo reacciones de α -halohidrazonas en medio básico. La mayoría de los arilazo- y tosilazoalquenos se han preparado a partir de los derivados correspondientes de α -bromo-, α -cloro y α -acetoxihidrazonas.^{54,55} Otros arilazo y arilsulfonilazoalquenos preparados a partir de diversos aril- y arilsulfonilhidrazinas, y diferentes α -halo- y α -acetoxicetonas y aldehídos se han sintetizado utilizando esta misma estrategia de eliminación 1,4.^{56,57,58,59}

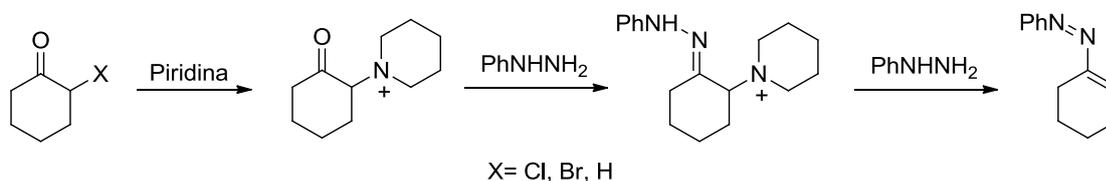
2. Antecedentes

De forma similar, se han producido β -cloro y β,β -dicloro-azoalquenos a partir de las correspondientes α,α -dicloro- y α,α,α -triclorohidrazonas.^{60,61} Hagerty y *col.* han utilizado este método para preparar azoalquenos alifáticos a partir de α -cloroaldehído y metilhidrazonas derivadas de α -clorocetonas.⁶² Además, Buckingham y *col.* utilizan este método para preparar la *bis*-fenilhidrazona de la colestan-2,3-diona⁶³ por tratamiento de la α -bromocolestan-3-ona con fenilhidracina en etanol hirviendo para producir el correspondiente fenilazoalqueno, que tras el posterior tratamiento con fenilhidrazina generó la *bis*-fenilhidrazona de la colestan-2,3-diona (Esquema 2.4).



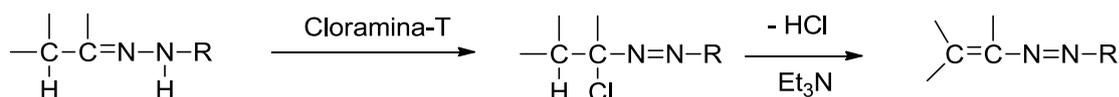
Esquema 2.4. Síntesis de osazonas a partir de α -bromocolestan-3-ona.

También los arilazoalquenos se han obtenido mediante la conversión de α -halocetonas en sus sales de α -piridinio seguido por la adición de fenilhidrazina en exceso para generar los correspondientes azoalquenos (Esquema 2.5).^{64,65,66}



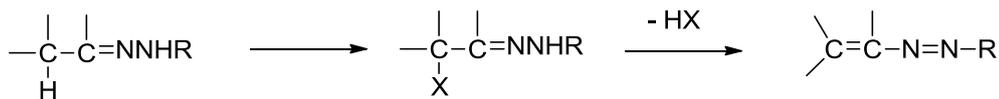
Esquema 2.5. Síntesis de azoalquenos a partir de sales de α -piridinio.

Otra posibilidad consiste en generar el grupo saliente en el carbono de la agrupación de hidrazona; por ejemplo, en el tratamiento de cetohidrazonas con cloramina-T en etanol se forma un cloroazocompuesto que se deshidrohalogena (Esquema 2.6).⁶⁷



Esquema 2.6. Introducción de grupo saliente en la agrupación de la hidrazona.

o en el carbono contiguo a la agrupación de hidrazona (Esquema 2.7).

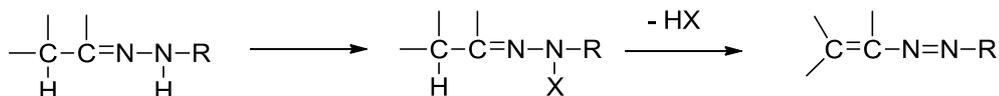


Esquema 2.7. Introducción de grupo saliente en el carbono α de la hidrazona.

Así, el tratamiento de hidrazonas con $\text{I}_2/\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ introduce una agrupación piridinio ($\text{X}=\text{C}_5\text{H}_5\text{N}^+$)⁶⁸ mientras que el tratamiento con tribromuro de feniltrimetilamonio genera un bromoderivado (Esquema 2.7, $\text{X} = \text{Br}$).^{69,70} La posterior reacción de eliminación catalizada por bases conduce al correspondiente azoalqueno.

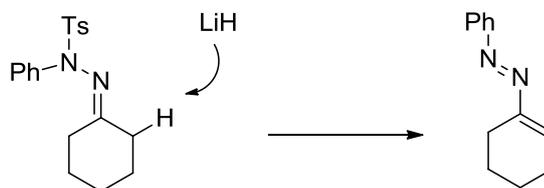
Más recientemente, Gaonkar y *col.* mostraron que el tratamiento de las hidrazonas con la cloramina-T en etanol produce la α -cloración de la hidrazona (Esquema 2.7, $\text{X} = \text{Cl}$), que tras el tratamiento con base forma el azoalqueno deseado.⁶⁷

Una estrategia alternativa consiste en generar el grupo saliente en el nitrógeno terminal de la agrupación de hidrazona (Esquema 2.8).



Esquema 2.8. Introducción de grupo saliente en el nitrógeno de hidrazona.

Así, Schantl y *col.*⁶⁸ obtienen azoalquenos por tratamiento con bases de los tosilderivados de hidrazonas procedentes de aldehídos ($\text{X} = \text{Ts} = \text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$). Un ejemplo se recoge en el Esquema 2.9.⁷¹

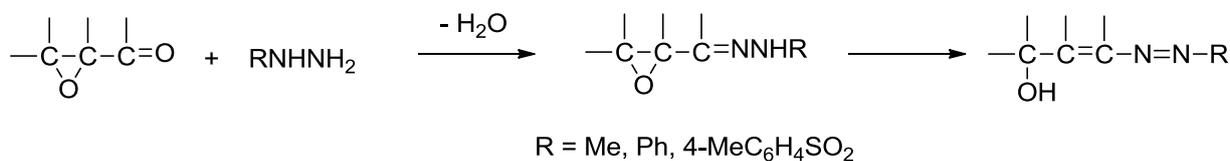


Esquema 2.9. Grupo tosilo como grupo saliente.

Los 1-azo-3-alcoxi propenos son intermedios conocidos sobre todo en el contexto de la fragmentación de Eschenmoser. Estos derivados azoalquénicos son muy inestables, pero pueden generarse *in situ* por eliminación 1,4 de α -epoxihidrazonas; es decir, se emplea un compuesto α,β -epoxicarbonílico que adiciona

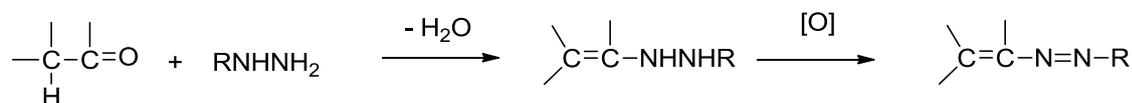
2. Antedecentes

hidrazina y se isomeriza al azoalqueno por apertura del anillo epoxídico^{72,73,74} (Esquema 2.10).



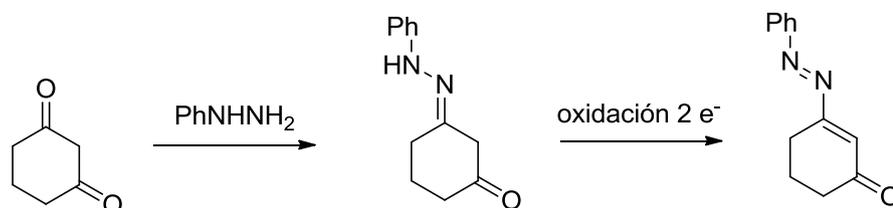
Esquema 2.10. Síntesis de β -alcoxiazoalquenos.

Otro procedimiento consiste en la oxidación de enhidrazinas^{75,76} (Esquema 2.11).



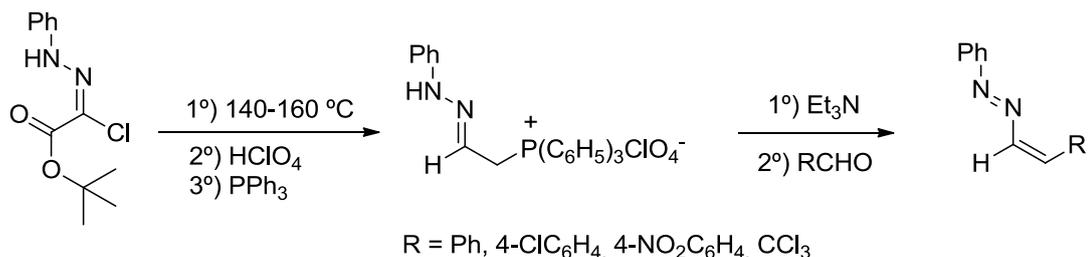
Esquema 2.11. Síntesis de azoalquenos mediante oxidación de enhidrazinas.

Por ejemplo, el 1-fenilazo y el 1-fenilsulfonilazo-3-oxo-1-ciclohexenos se han generado por tratamiento de 1,3-ciclohexanodionas con fenilhidrazina seguido de una oxidación de dos electrones con tetraacetato de plomo⁷⁷ o ácido peryodico (Esquema 2.12).⁷⁸



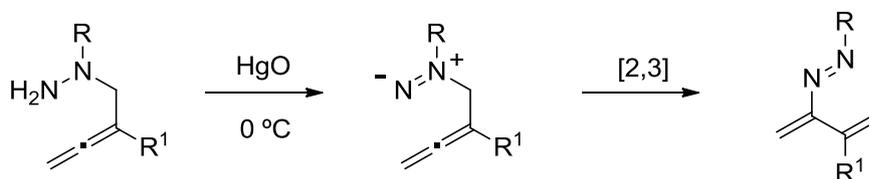
Esquema 2.12. Preparación de azoalquenos via una oxidación de dos electrones.

Croce y *col.* han desarrollado una síntesis de arilazoalquenos basada en la reacción de Wittig. Las sales de α -fosfonio hidrazona se forman por calentamiento del fenilhidrazonocloroacetato de *t*-butilo y posterior tratamiento con ácido perclórico. La hidrazona se trata luego con trifenilfosfina para dar la sal de fosfonio, que se desprotona con trietilamina para generar el iluro. La adición posterior de un aldehído produce los azoalquenos deseados (Esquema 2.13).⁷⁹



Esquema 2.13. Preparación de azoalquenos con sales de fosfonio.

También se han preparado⁸⁰ azoalquenos por oxidación de 1-alkil-1-(2,3-butadienil) hidrazinas con óxido de mercurio (II) amarillo o dióxido de manganeso activado. Primero se forma un 1,1-diazeno, que rápidamente sufre una transposición [2,3]-sigmatrópica al correspondiente azoalqueno (Esquema 2.14).



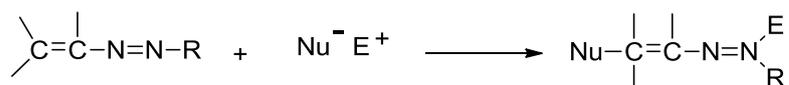
Esquema 2.14. Preparación de azoalquenos por reacciones sucesivas de oxidación y transposición.

2.2.3. Reactividad de los azoalquenos conjugados.

Desde el punto de vista de la reactividad, los azoalquenos se comportan de forma análoga a otros sistemas con dobles enlaces conjugados destacando, no obstante, las adiciones nucleofílicas 1,4 y las cicloadiciones.

2.2.3.1. Adiciones nucleofílicas 1,4.

En los azoalquenos el enlace C=C está activado por la agrupación azo, N=N, pudiendo sufrir con facilidad el ataque de diversos nucleófilos en el carbono terminal del sistema de azoalqueno, lo que conduce a adiciones 1,4 (Esquema 2.15).



Esquema 2.15. Adición 1,4 a azoalqueno por ataque nucleófilo.

Cuando la parte electrófila E^+ es un protón, o una agrupación intercambiable por éste, se obtiene una hidrazona, a partir de la cual puede regenerarse el correspondiente compuesto carbonílico (Esquema 2.16) o bien continuar reaccionando para formar otros productos.

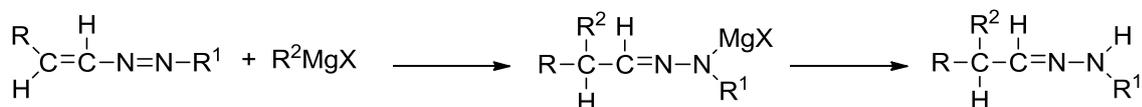


Esquema 2.16. Generación de grupos carbonílicos.

Este método es extremadamente importante dado el gran número de métodos disponibles para regenerar el compuesto carbonilo de partida,^{81,82,83,84,85,86} ofreciendo así un potente método para la α -funcionalización de compuestos carbonílicos.

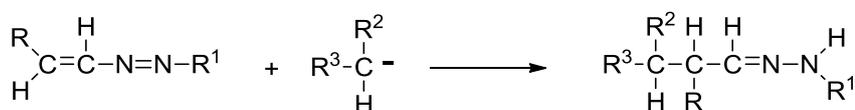
Los 1,2-diaza-1,3-butadienos son potentes herramientas en química orgánica, de hecho, a partir de ellos se han obtenido hidrazonas α -sustituidas, α -oxo- y α , β -insaturadas, así como pirroles, pirazoles, imidazoles, tiazoles, selenazoles, 1,2,3-tiadiazoles, 1,2,3-selenadiazoles, piridazinas, pirazinas, 1,2,4-triazinas y sistemas heterocíclicos mixtos.^{41a}

La reactividad del carbono α en los compuestos carbonílicos suele manifestarse a través del ataque de agentes electrofílicos a un carbanión previamente generado en ese carbono. El proceso sintético a través de un azoalqueno permite invertir la reactividad del carbono α que ahora puede funcionalizarse mediante el uso de diversos nucleófilos. Así, la adición de carbaniones, por ejemplo, reactivos de Grignard,^{82,87,88,89} introduce una ramificación en el esqueleto carbonado (Esquema 2.17).



Esquema 2.17. Ramificación del esqueleto carbonado mediante reactivos de Grignard.

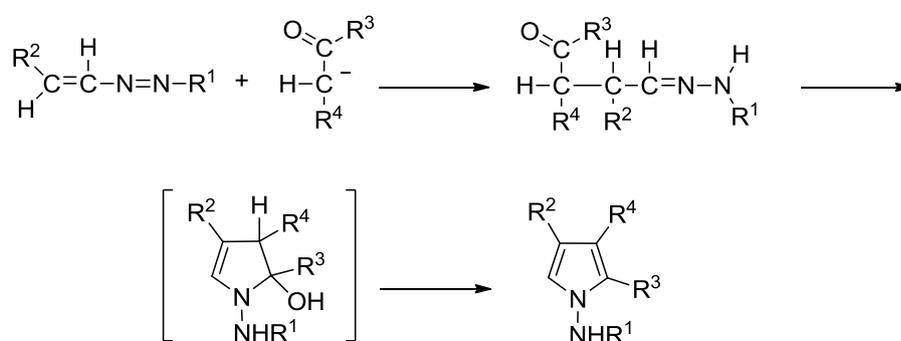
La adición de carbaniones procedentes de compuestos con metilenos activados produce el mismo resultado⁹⁰ (Esquema 2.18).



Esquema 2.18. Ramificación del esqueleto carbonado mediante metilénicos activos.

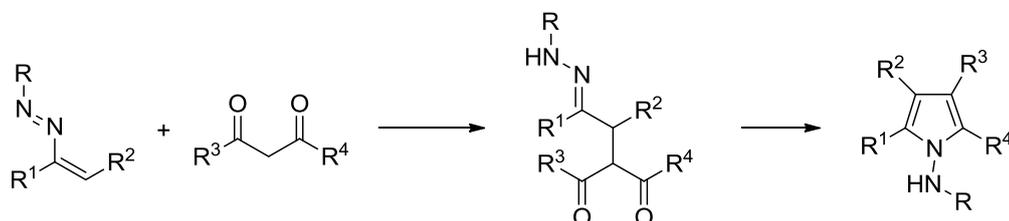
Como compuestos metilénicos activos se han empleado β -dicetonas,^{51,91,92,93,94,95} β -cetoésteres,^{91,92,96,97} ésteres malónicos,^{98,99,100} β -cetoamidas,^{95,101} β -cianoésteres,¹⁰² β -cianocetonas,¹⁰³ β -cianoamidas,¹⁰³ malononitrilo,¹⁰² β -sulfonilcetonas,¹⁰⁴ β -fosfonoésteres,¹⁰⁵ β -fosfonocetonas,¹⁰⁶ β -fosfononitrilos,¹⁰⁶ cetonas,¹⁰⁷ nitrilos,¹⁰⁷ β -nitrocetonas,¹⁰⁸ β -nitroésteres¹⁰⁸ y bromonitrometano.¹⁰⁹

Si los compuestos con grupos metilénicos activos contienen grupos cetónicos adyacentes pueden adicionarse a los azoalquenos y posteriormente el producto de adición 1,4 puede sufrir una condensación intramolecular para generar diversos heterociclos (Esquema 2.19).



Esquema 2.19. Reacción con compuestos metilénicos con grupos cetónicos adyacentes.

En el Esquema 2.20 se muestra la síntesis de varios derivados *N*-aminopirrólicos diferentes, altamente sustituidos, por reacción de 1,3-dicetonas, 1,3-cetoésteres, 1,3-cetoamidas y 1,3-cetosulfonas con diversos azoalquenos (Esquema 17).^{61,110,111,112,113,114,115,116,117}



R = Ar, Ts, CO₂R, CONH₂, COAr, CONHPh

R¹, R² = alquil, aril, CO₂R, COOAr

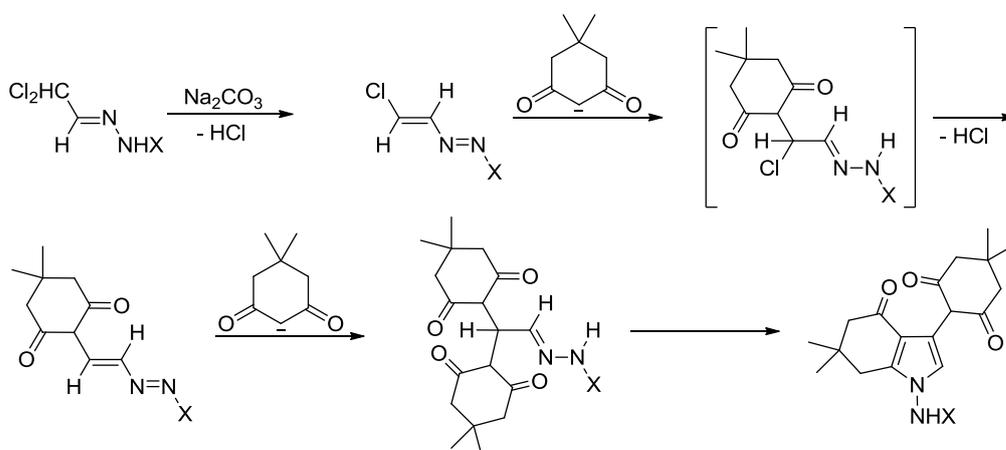
R³, R⁴ = alquil, aril, OR, OOR, ONH₂, ONHR, ONR₂, PO(OMe)₂, PPh₃, CN, NH₂

Esquema 2.20. Formación de algunos 1-aminopirroles a partir de azoalquenos.

2. Antedecentes

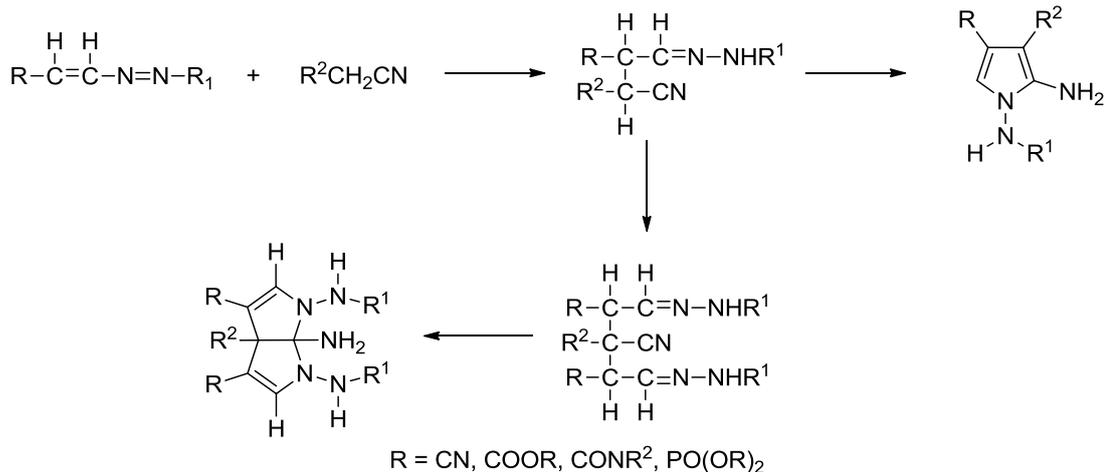
Inicialmente se propuso¹¹⁸ una estructura de piridazina para los heterociclos formados, demostrándose más tarde, por medio de ¹³C-RMN y difracción de rayos X, que estos productos eran *N*-aminopirroles.^{52,91,92,94,119,120}

Los β-cloroazalquenos y los β,β-dicloroarilazalquenos pueden eliminar HCl y experimentar reacciones conjugadas secuenciales de adición-eliminación de una molécula del carbanión procedente de un compuesto β-dicarbonílico produciendo nuevos azalquenos. Estos pueden sufrir una posterior adición 1,4 de otra molécula del compuesto β-dicarbonílico para dar las correspondientes hidrazonas, capaces de ciclar a pirroles¹²¹ como se muestra en el Esquema 2.21.



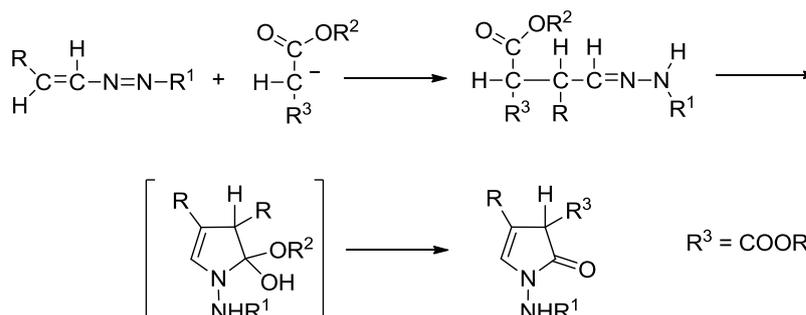
Esquema 2.21. Reacción secuencial de adición-eliminación a β-cloroazalquenos.

Dependiendo de las condiciones, los cianoderivados pueden reaccionar con una o dos moléculas de azalqueno produciendo 1,2-diaminopirroles o tetrahidropirrol[2,3-*b*]pirroles,^{102,103,106} cuyas estructuras han sido demostradas mediante difracción de rayos X. A partir de los nitrilos sólo se obtienen los 1,2-diaminopirroles¹⁰⁷ (Esquema 2.22).



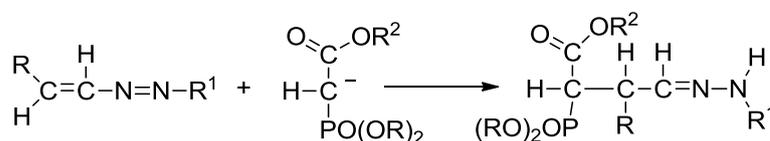
Esquema 2.22. Reacción de azoalquenos con cianoderivados.

La reacción de azoalquenos con ésteres malónicos^{98,99,100} conduce a 1-amino-2-pirrolonas (Esquema 2.23).



Esquema 2.23. Reacción de azoalquenos con ésteres malónicos.

Sin embargo, las hidrazonas derivadas de los β -fosfoésteres⁷⁷ no sufren la subsiguiente reacción de ciclocondensación (Esquema 2.24).

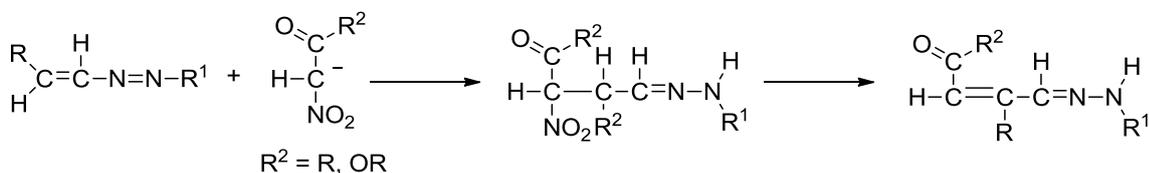


Esquema 2.24. Reacción con β -fosfoésteres.

Tampoco sufren la reacción de ciclocondensación las hidrazonas formadas por adición de β -nitrocetonas y β -nitroésteres a los azoalquenos.¹⁰⁸ En este caso se pierde

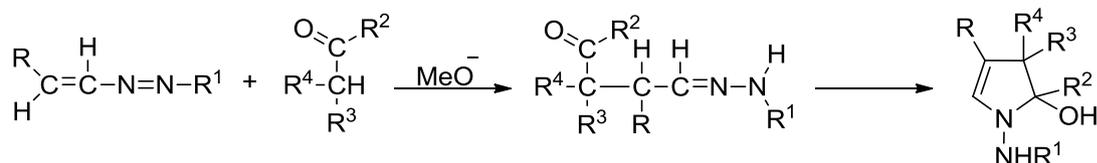
2. Antedecentes

una molécula de ácido nitroso, originándose la correspondiente hidrazona α , β -insaturada (Esquema 2.25).



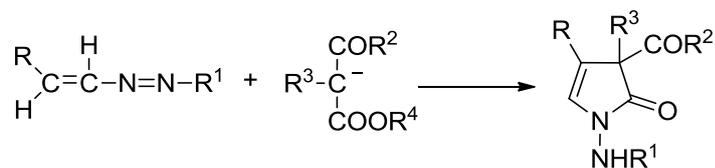
Esquema 2.25. Adición de β -nitroetonas y β -nitroésteres a azoalquenos.

Las β -dicetonas,^{108,122} las β -cetoamidas,¹²² los β -cetoésteres¹²² y las β -cianocetonas¹²³ monosustituidas reaccionan con los azoalquenos en medio básico como se indica en el Esquema 2.21. Sin embargo, en estos casos, la presencia del sustituyente impide la deshidratación de la 2-hidroxipirrolina formada (Esquema 2.26).



Esquema 2.26. Formación 2-hidroxipirrolinas.

Cuando se utiliza carbonato potásico en acrilonitrilo a 45 °C en lugar de metóxido en THF a 0 °C para generar el carbanión a partir de un β -cetoéster, el curso de la reacción se modifica. En la ciclocondensación de la hidrazona intermedia interviene el carbonilo del éster y no el de la cetona, por lo que se obtiene la correspondiente 1-amino-2-pirrolona¹²² (Esquema 2.27).

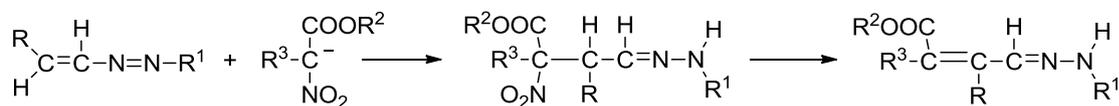


Esquema 2.27. Formación de 1-aminopirrolonas.

Sorprendentemente, los compuestos 2-cloro-1,3-dicarbonílicos (β -dicetonas o β -cetoésteres) generan un carbanión terminal en lugar del carbanión dicarbonílico central, dando lugar a 1-amino-2-clorometilen-2,3-dihidropirroles por olefinación exocíclica¹²⁴ (Esquema 2.8)

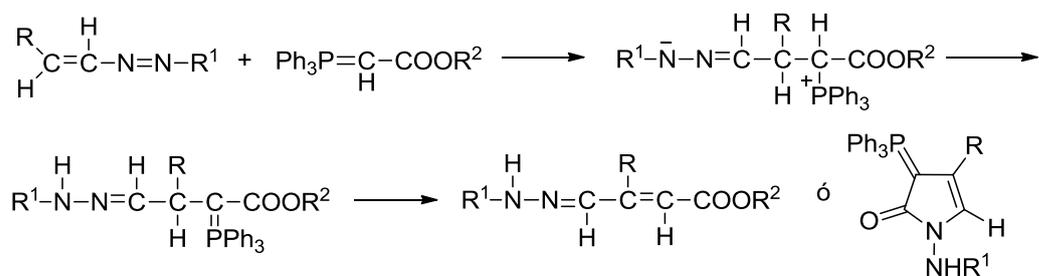
2. Antedecentes

Las hidrazonas formadas por adición de β -nitroésteres monoalquilados a los azoalquenos¹⁰⁸, **¡Error! Marcador no definido.** no ciclan sino que como se describió en el Esquema 2.25, se pierde una molécula de ácido nitroso, originándose la hidrazona α,β -insaturada (Esquema 2.32).

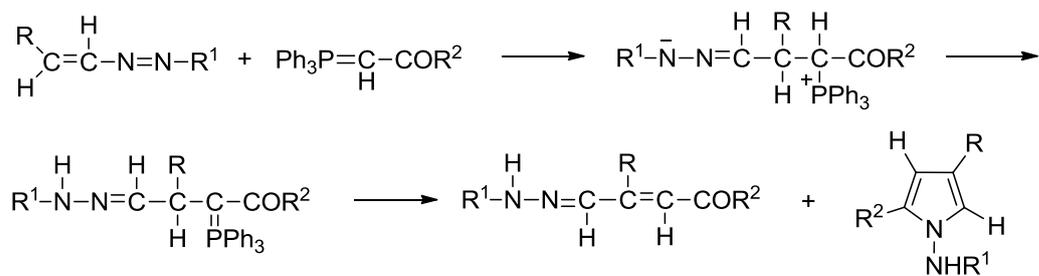


Esquema 2.32. Evolución de la adición de β -nitroésteres monoalquilados.

Las reacciones de los azoalquenos con iluros de fósforo originan nuevos iluros, que evolucionan de diferente forma según cuales sean las condiciones de trabajo, dando lugar a hidrazonas α,β -insaturadas o derivados del pirrol mediante ciclocondensación^{125,126,127} (Esquemas 2.33 y 2.34).

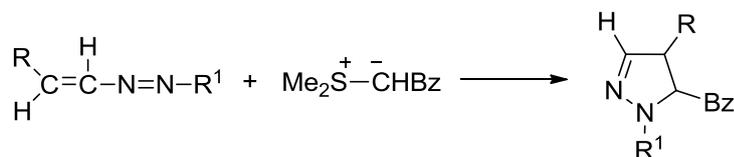


Esquema 2.33. Formación de iluros que evolucionan a hidrazonas α,β -insaturadas o pirrolonas.



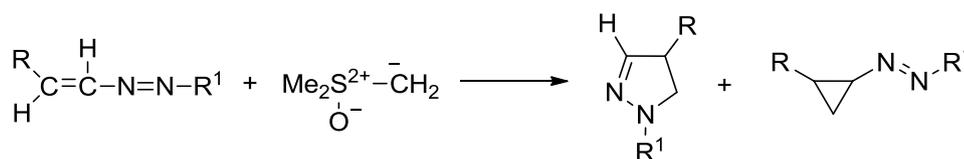
Esquema 2.34. Formación de iluros que evolucionan a hidrazonas α,β -insaturadas y pirroles.

Por tratamiento de los azoalquenos con iluros de azufre se han obtenido pirazolinas como muestra el Esquema 2.35.¹²⁸



Esquema 2.35. Formación de pirazolinas con iluros de azufre.

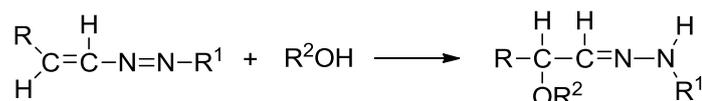
Cuando se utiliza el metiluro de dimetilsulfoxonio también se obtienen pirazolinas, aunque la ciclopropanación es un proceso competitivo¹²⁹ (Esquema 2.36).



Esquema 2.36. Reacción con metiluro de dimetilsulfoxonio.

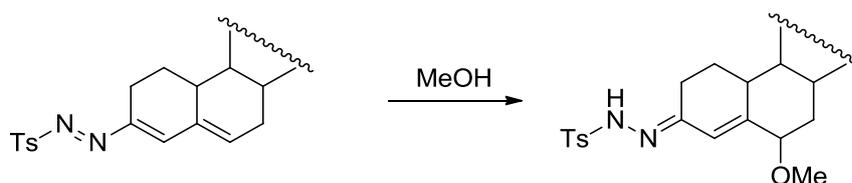
La adición conjugada a azoalquenos fue investigada primero por Caglioti y *col.*, encontrando que la fenilhidrazina, alcoholes, benzeneselenol, tiofenol y ácido p-toluenosulfínico se adicionaban a los fenil- y tosilazoalquenos para producir las correspondientes hidrazonas α -funcionalizadas.^{26,55,130}

Así, los alcoholes y fenoles se adicionan a los azoalquenos originando las correspondientes α -alcoxihidrazonas^{131,132} (Esquema 2.37).



Esquema 2.37. Adición de alcoholes y fenoles.

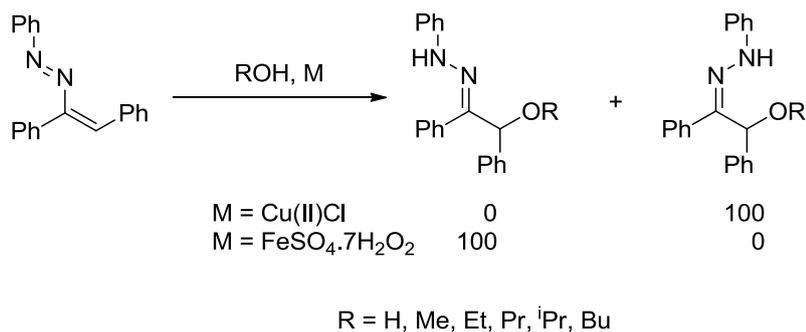
Caglioti y *col.* extendieron esta reactividad a adiciones 1,6 de metanol a 3-arilsulfonilazo-cholesta-3,5-dieno para dar el 6-metoxi-4-eno-3-arilsulfonilhidrazonas,²⁶ como se muestra en el esquema 2.38.



Esquema 2.38. Adición 1,6 de metanol a azoalquenos.

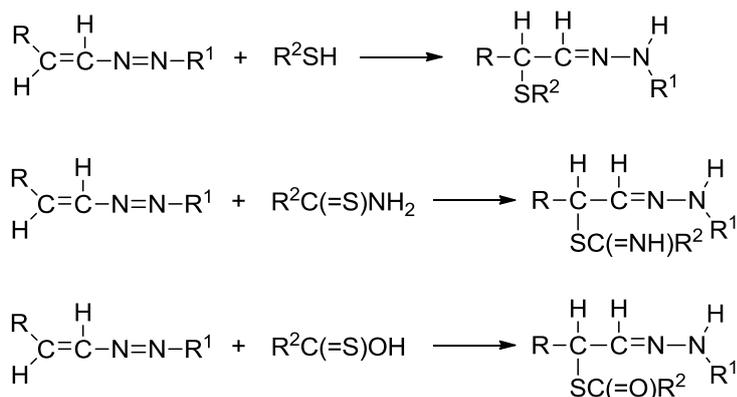
Attanasi y *col.* han estudiado los efectos de los iones metálicos en la adición de alcoholes y agua a los azoalquenos (Esquema 2.39).^{133,134}

2. Antedecentes



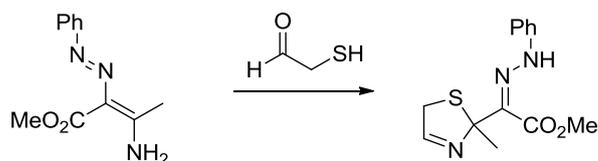
Esquema 2.39. Adición estereoespecífica a azoalquenos.

El mismo comportamiento muestran los derivados orgánicos del azufre, tales como los tioles,^{90,132,135} las tioamidas,¹³⁶ las tioureas¹³⁶ y los ácidos tiocarboxílicos¹³⁷ (Esquema 2.40). Con idéntico fin se han empleado las selenoamidas¹³⁸ y selenoureas.¹³⁹



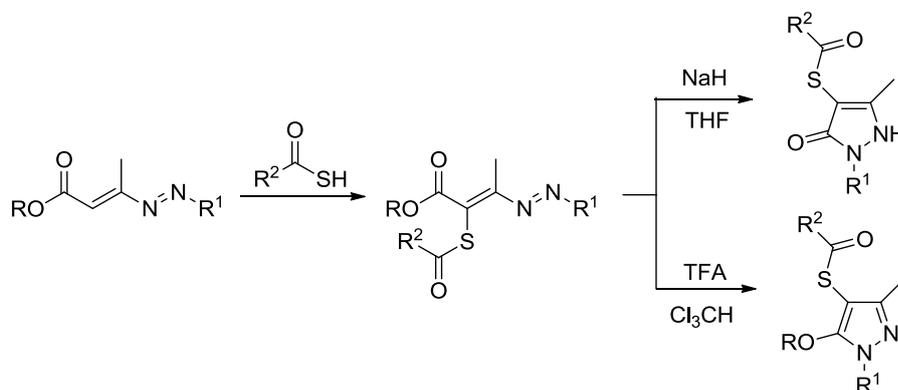
Esquema 2.40. Reacción con tioles, tioamidas y ácidos tiocarboxílicos.

La reacción de mercaptoaldehídos con aminoazoalquenos genera tiazolinas.¹⁴⁰ La reacción procede por adición 1,4 del mercaptoaldehído al azoalqueno, seguido por condensación intramolecular, como se muestra en el esquema 2.41.



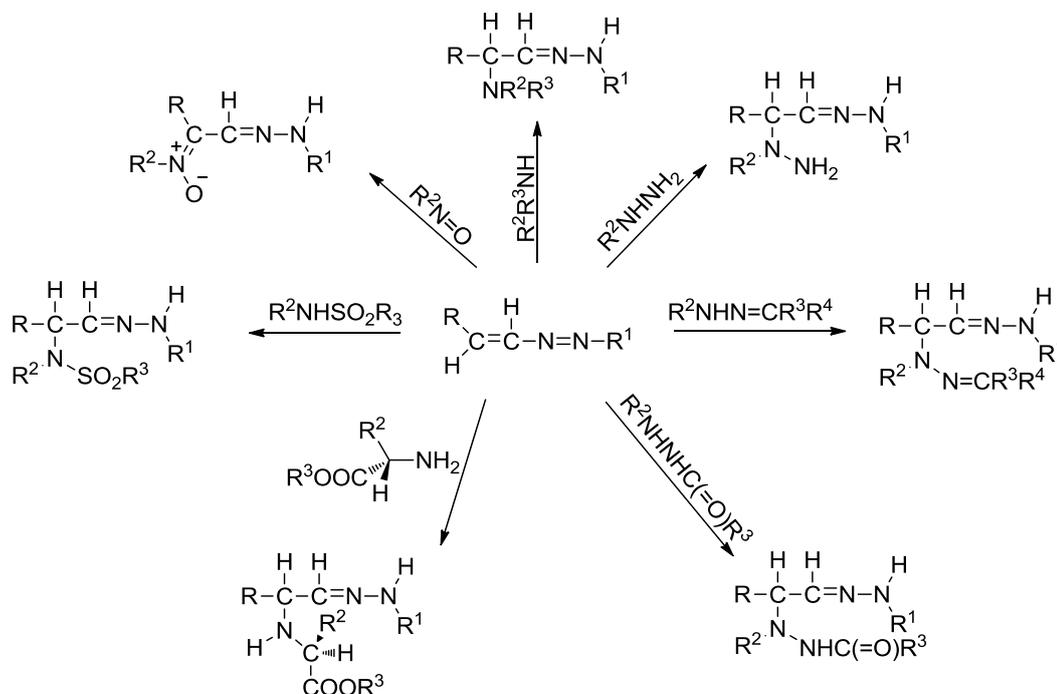
Esquema 2.41. Formación de tiazolinas a partir de azoalquenos.

Utilizando un enfoque similar, Attanasi y *col.* prepara varios pirazoles sustituidos mediante el tratamiento de alcoxycarbonilazoalquenos y aminocarbonilazoalquenos con ácido tiobenzoico y ácido tioacético.¹⁴¹ El aducto 1,4 inicial se trató luego con base o ácido para generar diferentes pirazoles como se muestra en el esquema 2.42.



Esquema 2.42. Formación de pirazoles mediante la adición de ácidos tiocarboxílicos a azoalquenos.

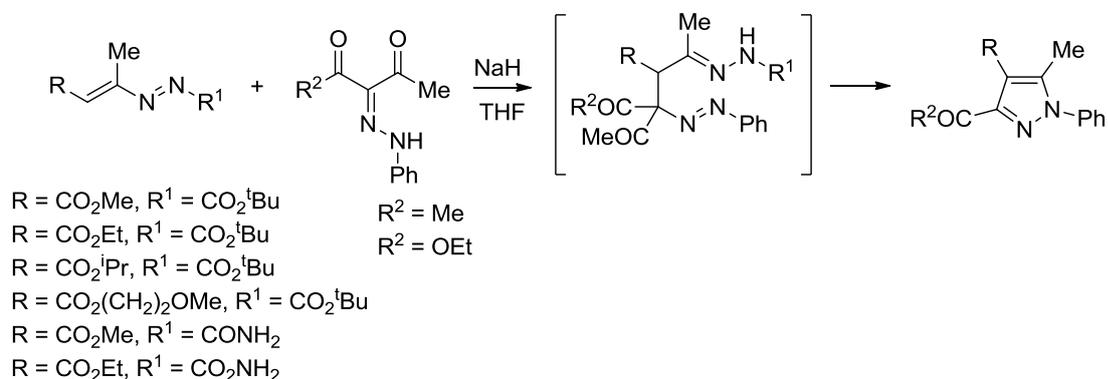
También las aminas,^{142,143} las hidrazinas,¹⁴⁴ las hidrazonas,^{108,145,146} las hidrazidas,¹⁴⁷ los ésteres de aminoácidos,^{148,149} las sulfonamidas¹⁵⁰ y los nitrosocompuestos¹⁵¹ conducen a los respectivos derivados funcionalizados en la posición 2 (Esquema 2.43).



Esquema 2.43. Obtención de diversos derivados funcionalizados en la posición 2.

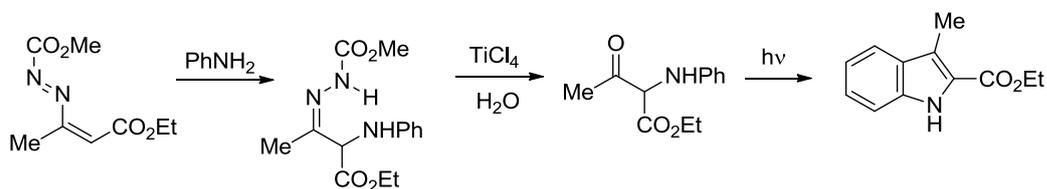
2. Antedecentes

La reacción de azoalquenos con hidrazonas de compuestos β -dicarbonílicos en presencia de una base fuerte genera pirazoles (Esquema 2.44).¹⁵²



Esquema 2.44. Formación de pirazoles mediante la adición de hidrazonas de compuestos β -dicarbonílicos a azoalquenos.

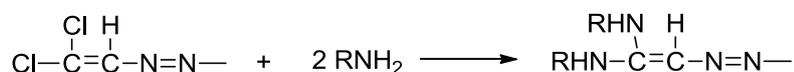
También las aminas alifáticas, las aromáticas y los aminoácidos se adicionan a los azoalquenos conjugados, con o sin iones metálicos, para producir las hidrazonas *syn* y *anti*,^{153,154,155} que tras la regeneración de la cetona de partida puede dar lugar a la formación de ésteres indol-2-carboxílicos, dependiendo del azoalqueno inicial utilizado (Esquema 2.45).¹⁵⁶



Esquema 2.45. Síntesis de ésteres indol-2-carboxílicos.

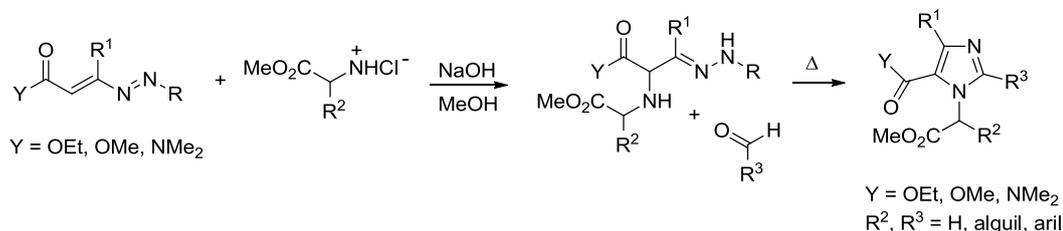
Bozzini y *col.* demostraron que el enlace de hidrógeno intramolecular es el responsable de que el producto formado sea la hidrazona *syn*, ya que si se dejaba en disolución una mezcla de las hidrazonas *syn* y *anti* formadas en la adición se convertían enteramente en el producto *syn*.¹⁵⁷

Con aminas, los β,β -dicloroazoalquenos pueden sufrir una doble secuencia de adición y eliminación generando β,β -diaminoazoalquenos estables¹⁵⁸ (Esquema 2.46).



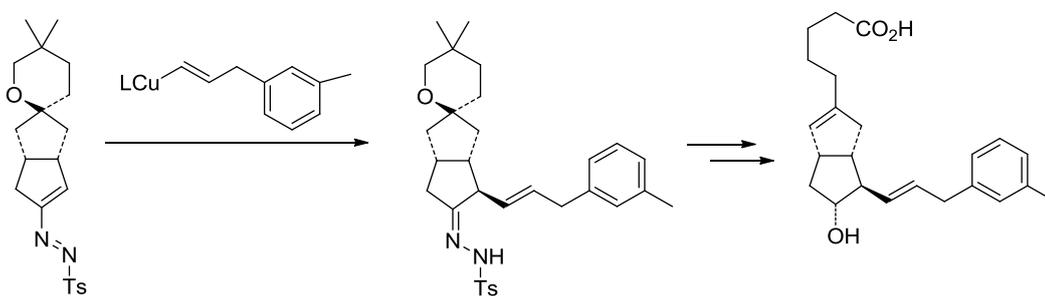
Esquema 2.46. Reacción de β,β -dicloroazoalquenos con aminas.

Cuando se utilizan los ésteres de aminoácidos se forman los correspondientes imidazoles derivados de α -aminoésteres por electrociclación 1,5 del iluro de azavinil azometino intermedio (Esquema 2.47).¹⁵⁹



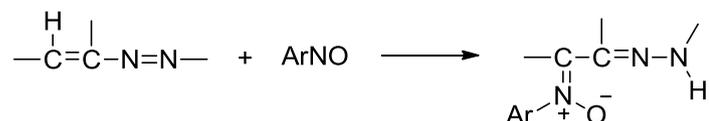
Esquema 2.47. Reacción con ésteres de aminoácidos.

También se han investigado las adiciones estereoespecíficas de dialquil- y diarilcupratos de litio a azoalquenos^{160,161,162} incluyendo una síntesis total del agente neuroprotector 15-desoxi-16-(m-tolil)-17,18,19,20-tetranorisocarbaciclina por Van de Sande y *col.*¹⁶³ En este caso, se introdujo una cadena lateral olefínica en la posición α de un azoalqueno bicíclico de una manera diastereoselectiva, como se muestra en el esquema 2.48.



Esquema 2.48. Introducción del grupo olefínico vía adición de cupratos a un azoalqueno.

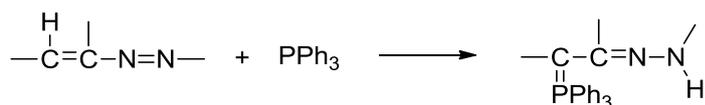
La adición de arilnitrosocompuestos conduce a *N*-óxidos de α -ariliminohidrazonas (Esquema 2.49).¹⁶⁴



Esquema 2.49. Adición de arilnitrosocompuestos.

La adición de trifenilfosfina hace posible el acceso a reactivos de Wittig^{165,166} (Esquema 2.50).

2. Antedecentes



Esquema 2.50. Adición de trifenilfosfina.

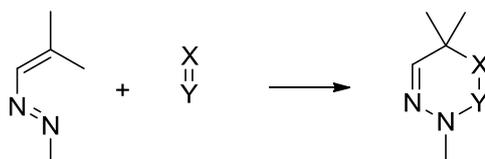
Más recientemente, se ha descrito la adición de diversos derivados heterocíclicos como 2-mercapto-2-tiazolina¹⁶⁷ oxazolina-2-tiona¹⁶⁷ o pirazolinonas¹⁶⁸ que, a través de los correspondientes aductos 1,4 conducen a derivados bicíclicos.

2.2.3.2. Reacciones de cicloadición.

Las reacciones de cicloadición de los azadienos no han sido tan estudiadas como las reacciones de adición nucleofílica. En las reacciones de cicloadición los azoalquenos pueden generar heterociclos de 3, 4, 5 y 6 miembros.

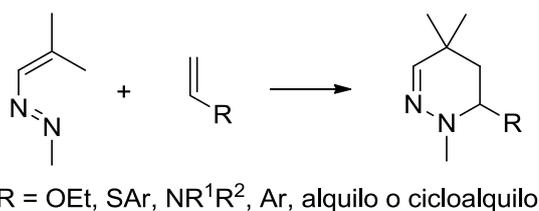
2.2.3.2.1. Cicloadiciones [4 + 2].

En general, los azoalquenos conjugados son sistemas deficientes de electrones, por lo que participan con facilidad en cicloadiciones [4 + 2] con demanda electrónica inversa con distintos dienófilos (Esquema 2.51).



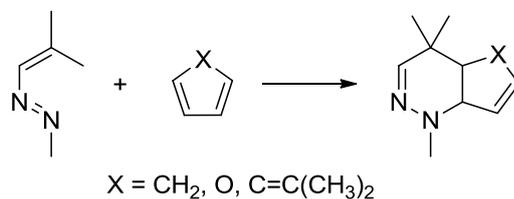
Esquema 2.51. Esquema general de una cicloadición [4 + 2].

De forma general, con dienófilos carbonados se obtienen tetrahidropiridazinas (Esquema 2.52)^{36,169,170,171,172,173,174}



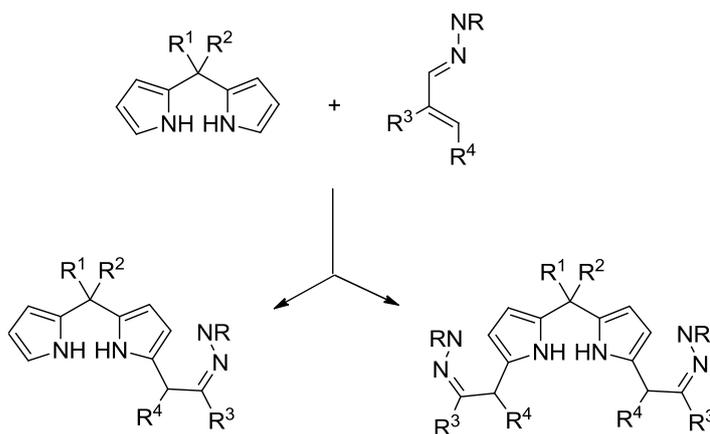
Esquema 2.52. Formación de tetrahidropiridazinas con dienófilos carbonados.

Los dienos cíclicos actúan como dienófilos frente a los azoalquenos^{36,80,169} (Esquema 2.53).



Esquema 2.53. Reacción como dienófilos con dienos cíclicos.

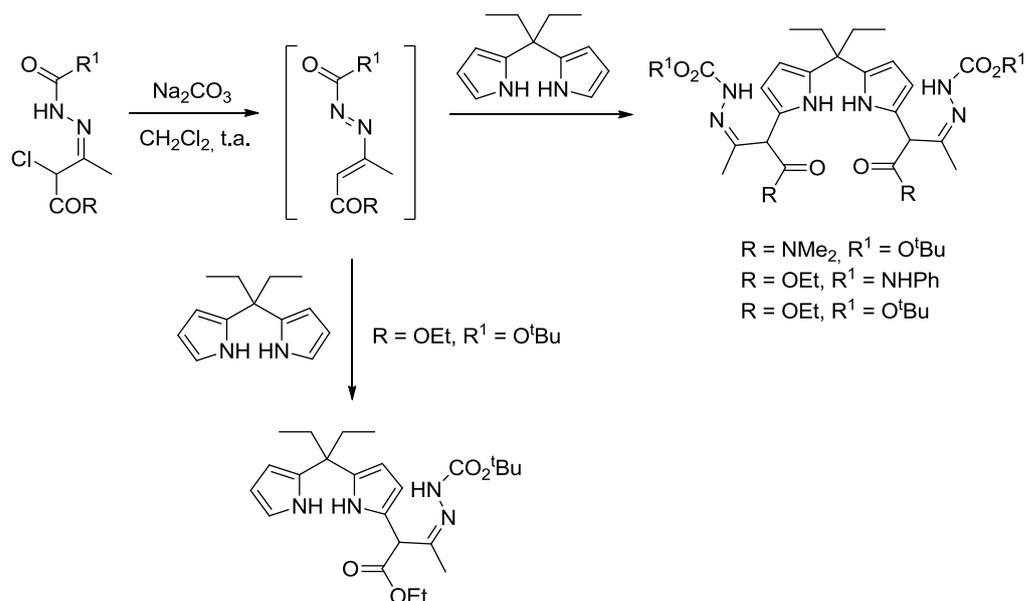
Un caso reciente lo encontramos en la funcionalización de dipirrometanos, que se inicia con una reacción hetero-Diels-Alder (Esquema 2.54).



Esquema 2.54. Reacción hetero-Diels-Alder de pirrometanos con azoalquenos.

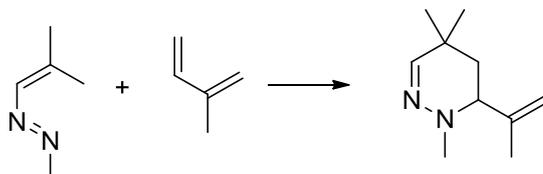
Algunos ejemplos se recogen en el Esquema 2.55.¹⁷⁵

2. Antedecentes



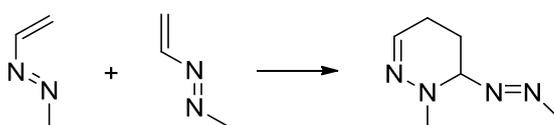
Esquema 2.55. Funcionalización del 5,5'-dietilpirrometano.

Los dienos acíclicos también participan como dienófilos en reacciones Diels-Alder con los azoalquenos conjugados (Esquema 2.56).³⁶



Esquema 2.56. Reacción como dienófilos con dienos acíclicos.

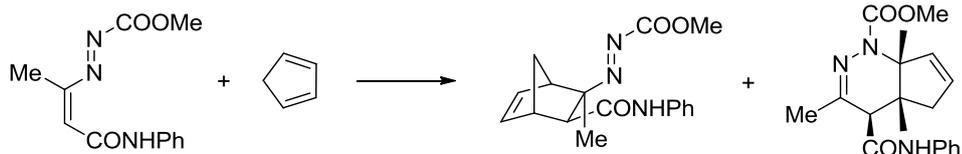
En ausencia de dienófilos los azoalquenos pueden dimerizarse por autocondensación (Esquema 2.57).^{68,80,176,177,178}



Esquema 2.57. Autocondensación de azoalquenos.

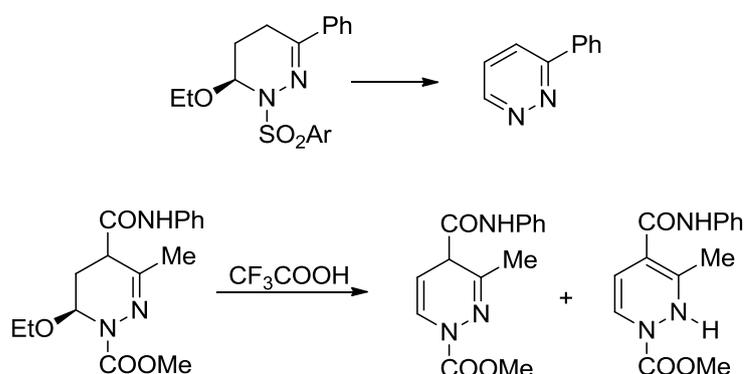
Se ha observado que, en general los azoalquenos que sufren esta reacción no poseen sustituyentes en el C-4 del sistema diénico.

Sólo se conoce otra reacción en la que el azoalqueno actúa, además de como dieno, como dienófilo utilizando el enlace $\text{C}=\text{C}$ ¹⁷⁹ (Esquema 2.58).



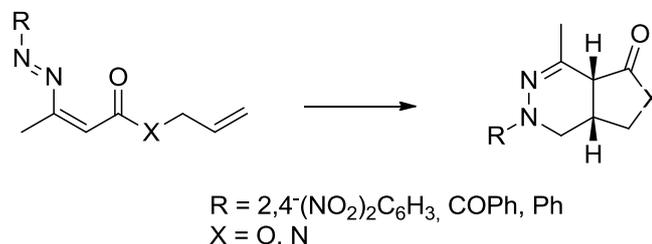
Esquema 2.58. Actuación del azoalqueno como dieno y como dienófilo.

Cuando en la diazina inicialmente formada existen dos grupos eliminables el heterociclo puede aromatizarse a una piridazina^{170,171,172,173,180} pero si sólo existe uno se obtiene una dihidropiridazina^{171,172,173,179} (Esquema 2.59).



Esquema 2.59. Reacciones de eliminación hasta dihidropiridazina versus aromatización a piridazina.

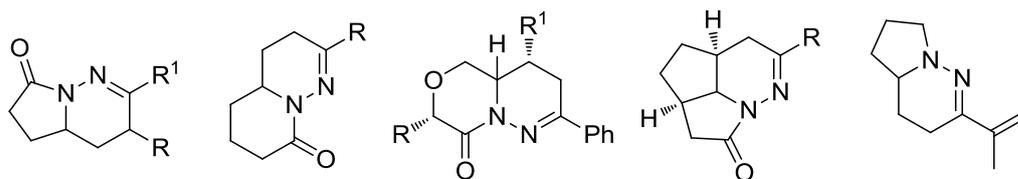
Las cicloadiciones Diels-Alder intramoleculares de azoalquenos han sido muy utilizadas para generar diversos policiclos nitrogenados. Como ejemplo, los azoalquenos derivados de β -cetoésteres alílicos o β -cetoamidas alílicas sufren una reacción de cicloadición [4 + 2] intramolecular para dar las correspondientes lactonas y lactamas *cis*-condensadas (Esquema 2.60).¹⁸¹



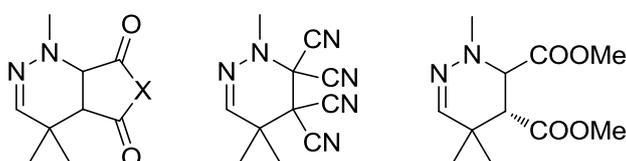
Esquema 2.60. Cicloadiciones Diels-Alder intramoleculares.

Otros ejemplos de estructuras generadas por ciclación intramolecular [4 + 2] se muestran a continuación.^{182,183,184,185}

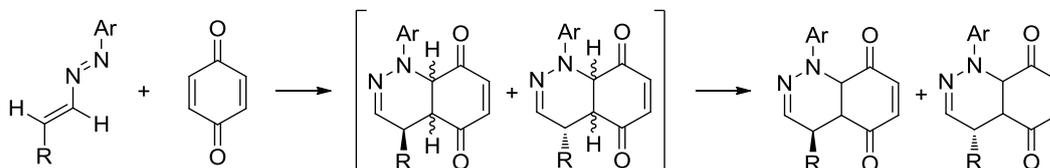
2. Antedecentes



Los azoalquenos conjugados también participan en reacciones Diels-Alder con demanda electrónica normal, es decir, con dienófilos deficientes de electrones aunque esta reacciones han sido menos estudiadas. Así, se ha descrito la preparación de diversas diazinas por reacción con anhídrido maleico¹⁸⁶ *N*-fenilmaleimida,¹⁸⁷ tetracianoetilen¹⁸⁷ y fumarato de dimetilo:¹⁸⁶

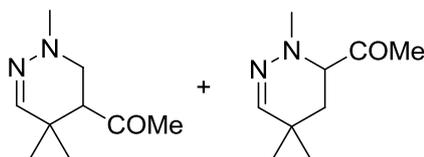


La reacción con 1,4-quinonas conduce en un primer paso al correspondiente aducto de Diels-Alder, que en presencia de exceso de quinona, se oxida para dar una nueva quinona heterocíclica (Esquema 2.61).²¹

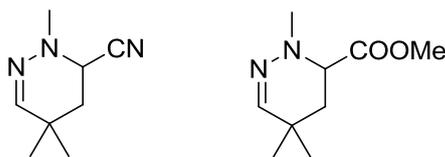


Esquema 2.61. Reacción con 1,4-quinonas.

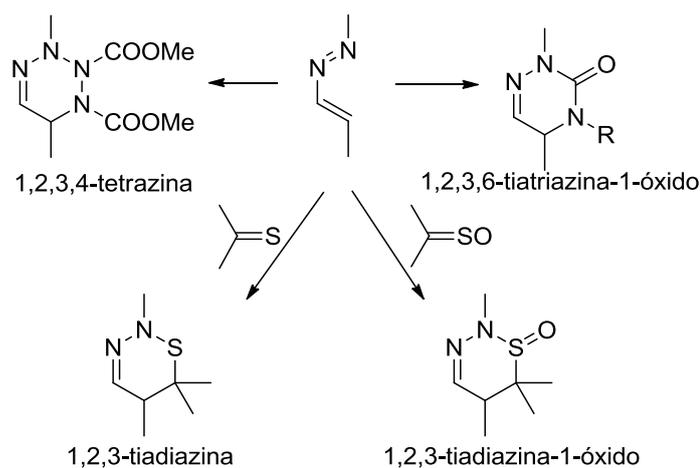
En la reacción con dienófilos no simétricos pueden, en principio, formarse los dos regioisómeros posibles y esto es lo que ocurre cuando se utiliza metil vinil cetona¹⁸⁶ como dipolarófilo:



En cambio, con acrilonitrilo^{25,184,186} o con acrilato de metilo⁸⁰ sólo se forma el regioisómero que posee el grupo ciano o el grupo metoxicarbonilo en la posición 6:

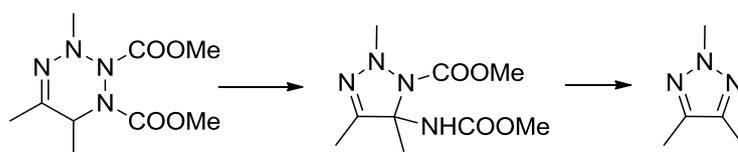


También se han descrito cicloadiciones de este tipo con heterodienófilos, como por ejemplo, *N*-sulfonilaminas,¹⁸⁸ compuestos tiocarbónicos y sus *S*-óxidos¹⁸⁹ y azodicarboxilato de dimetilo (AZDM) (Esquema 2.62):^{22,179,190}



Esquema 2.62. Cicloadiciones [4 + 2] de azoalquenos con heterodienófilos.

En presencia de ácidos, las tetrazinas formadas en esta última reacción se reordenan con contracción de anillo a triazolinas, que posteriormente se aromatiza a triazol (Esquema 2.63).¹⁷⁹



Esquema 2.63. Reordenamiento de tetrazinas a triazolinas.

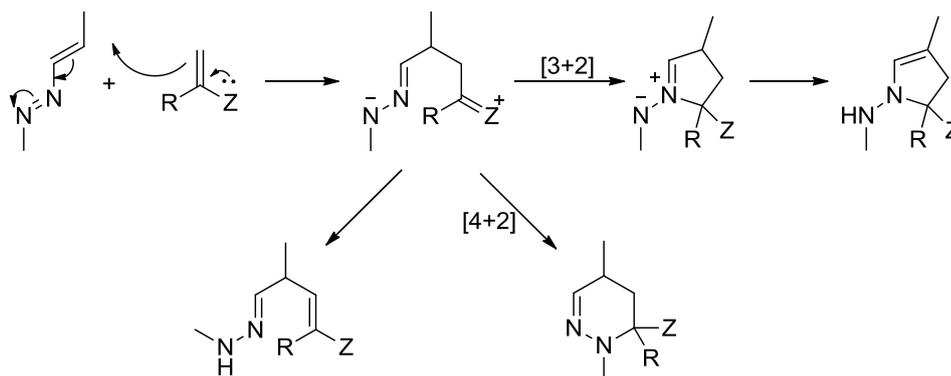
2.2.3.2.2. Cicloadiciones [3 + 2].

Los azoalquenos se convierten en pirroles mediante reacciones de cicloadición [3 + 2] con enaminas^{118,171,172,180} o enol éteres,¹⁹¹ con formación de *N*-aminodihidropirroles.^{191,192,193} Como vimos anteriormente, este tipo de estructuras también se generan en la adición de compuestos β -dicarbónicos a los azoalquenos.

Los procesos de cicloadición [4 + 2] son frecuentemente competitivos con los de cicloadición [3 + 2]. Existen varios ejemplos en los que tanto el aducto [4 + 2] como el aducto [3 + 2] se forman en una reacción dada: sin embargo, hay también varios informes en los que se forma un aducto preferentemente. Así, se ha demostrado que los azoalquenos reaccionan con olefinas ricas en electrones como furano, ciclopentadieno, 2,3-dimetilbutadieno, 6,6-dimetil-fulveno, 1-metoxi-3-trimetilsiloxi-1,3-butadieno, ciclopenteno, indeno, etil vinil éter, 2-metoxipropeno, α -metoxiestireno y 1,3-dimetilindol, para dar una mezcla de las tetrahidropiridazinas y pirroles correspondientes.^{26,62,121,194,195}

Attanasi y *col.* han propuesto que el factor principal que discrimina entre la formación de estos dos aductos es la capacidad de los sustituyentes en la olefina nucleofílica para suprimir la cicloadición concertada [4 + 2] y promover la cicloadición [3 + 2] por pasos. Gilchrist y *col.* propusieron que los productos de adición [4 + 2] (anillos de dihidropiridazina) debían obtenerse por reacción de cicloadición hetero-Diels-Alder concertada, debido a la alta estereoselectividad *endo* encontrada y a que no se observa efecto del disolvente sobre la velocidad de reacción. Este mecanismo requiere que el azoalqueno adquiera una conformación *s-cis* por lo que será más sensible a la presencia de sustituyentes voluminosos en el alqueno. Así, estos autores encontraron que cuando la olefina es altamente nucleofílica (enaminas y enol éteres) y presenta sustituyentes voluminosos, los productos de adición [3 + 2] (*N*-aminodihidropirroles) se hacen competitivos con los de la [4 + 2], ya que este tipo de reacción no requiere que el azoalqueno adopte una conformación *s-cis*, siendo, por tanto, menos susceptible de inhibición estérica.

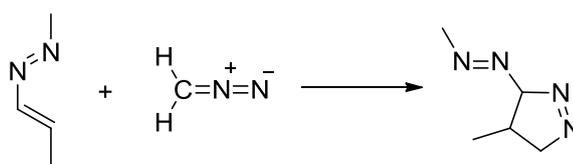
El mecanismo sugerido por Gilchrist y *col.*¹⁹¹ consiste en el ataque inicial del nucleófilo al azoalqueno en conformación *s-trans*, como en el primer paso del Esquema 2.64, pero de forma concertada a la formación del nuevo enlace tiene lugar una rotación del fragmento C-N=N fuera del plano para alinear el par de electrones no compartido del nitrógeno central con el centro electrofílico que se está generando en el carbono α del nucleófilo (Esquema 2.64).



Esquema 2.64. Mecanismos propuestos por Gilchrist y col. y South y col.

Sin embargo, South y col.¹⁷² han encontrado que en las reacciones de azoalquenos con vinil éteres se generan sólo dihidropiridazinas mientras que con enaminas obtienen los tres tipos de productos representados en el Esquema 2.64 (anillos de 5 y 6 miembros e intermedios acíclicos). En base a estos resultados, dichos autores son partidarios de un mecanismo por pasos (Esquema 2.64) en las reacciones de azoalquenos con enaminas aunque no descartan un mecanismo concertado para la formación del aducto [4 + 2].

En la reacción de los azoalquenos con diazometano se obtienen pirazolinas, puesto que, en este caso, es el doble enlace C=C del azoalqueno el que participa en la cicloadición 1,3-dipolar (Esquema 2.65).¹⁹⁶

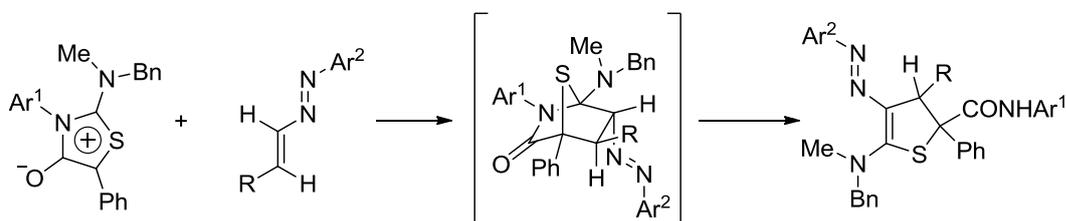


Esquema 2.65. Reacción con diazometano.

Una de las principales líneas de investigación de nuestro departamento consiste en el estudio de las reacciones de cicloadición 1,3-dipolares de heterociclos mesoiónicos, para la síntesis de diversos heterociclos de 3, 4, 5 y 6 miembros diversamente funcionalizados. En este sentido, los azoalquenos presentan una muy destacada reactividad como dipolarófilos en las reacciones de cicloadición 1,3-dipolares frente a los citados heterociclos mesoiónicos conduciendo exclusivamente a la

2. Antedecentes

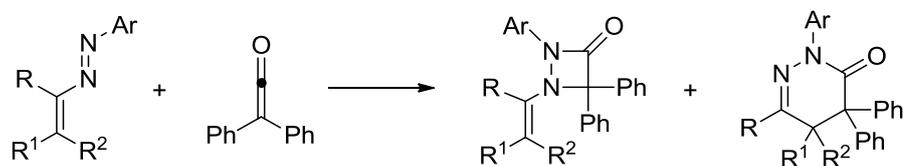
formación de dihidrotiofenos^{23,24} (Esquema 2.66), que pueden considerarse nuevos azoalquenos.



Esquema 2.66. Reacciones de cicloadición con heterociclos mesoiónicos.

2.2.3.2.3. Cicloadiciones [2 + 2].

En algunos casos raros, se ha observado, junto con el producto de la cicloadición [4 + 2], el de la cicloadición [2 + 2] entre el enlace N=N del azoalqueno y el dienófilo, generándose heterociclos de cuatro miembros. Así, la difenilcetena¹⁹⁷ reacciona con el enlace N=N del azoalqueno para dar el producto de cicloadición [2 + 2] además del producto de cicloadición [4 + 2], como se muestra en el esquema 2.67.

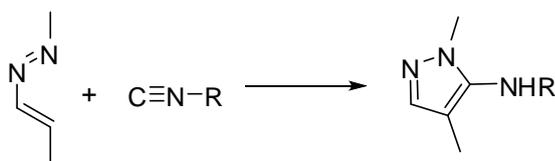


Esquema 2.67. Formación conjunta del producto de cicloadición [4 + 2] y el de la [2 + 2].

Se ha demostrado que el primero de estos compuestos se reordena al segundo en presencia de ácidos, lo que pone en duda la participación de procesos de cicloadición [4 + 2] en la reacción con cetenas.

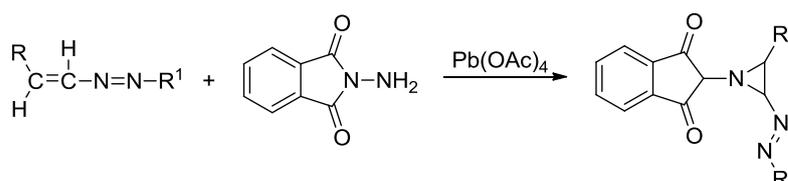
2.2.3.2.4. Cicloadiciones [4 + 1].

La reacción de azoalquenos generados *in situ*, con isonitrilos conduce a 5-aminopirazoles (Esquema 2.68).¹⁹⁸



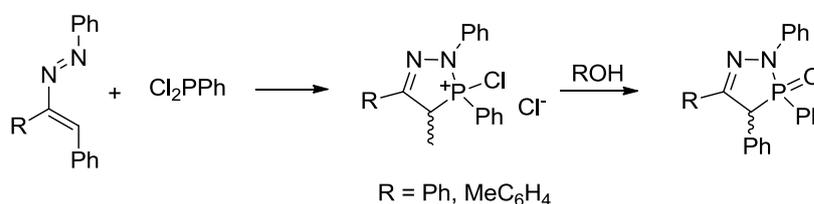
Esquema 2.68. Reacción con isonitrilos.

La adición del nitreno generado *in situ* por oxidación de la *N*-aminoftalimida con tetraacetato de plomo produjo *C*-azoaziridinas (Esquema 2.69).¹⁹⁹



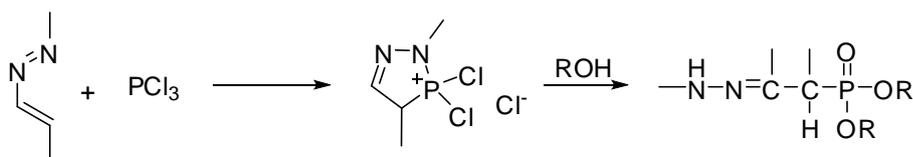
Esquema 2.69. Adición del nitreno.

Baccolini y *col.* encontraron que los azoalquenos sufren una cicloadición [4 + 2] tipo McCormack con diclorofenilfosfina que, tras su posterior hidrólisis, produce una mezcla 5:2 *syn:anti* de óxidos de fosfoleno como se muestra en el Esquema 2.70.^{200,201,202,203,204}



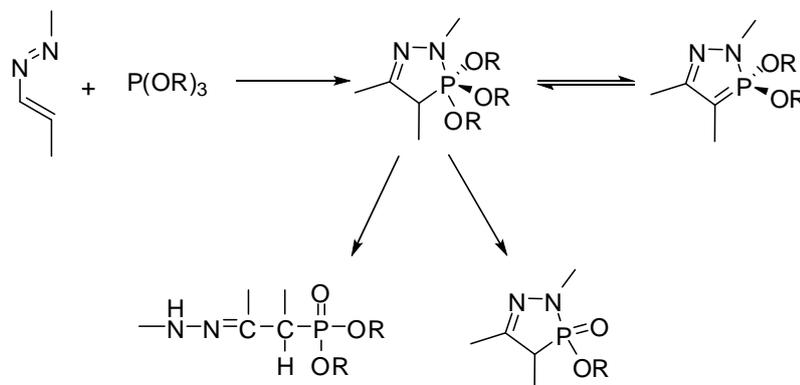
Esquema 2.70. Reacción con diclorofenilfosfina.

Sin embargo, el tratamiento con tricloruro de fósforo y la posterior adición de alcohol provoca la apertura del diazafosfol intermedio (Esquema 2.71).²⁰⁵



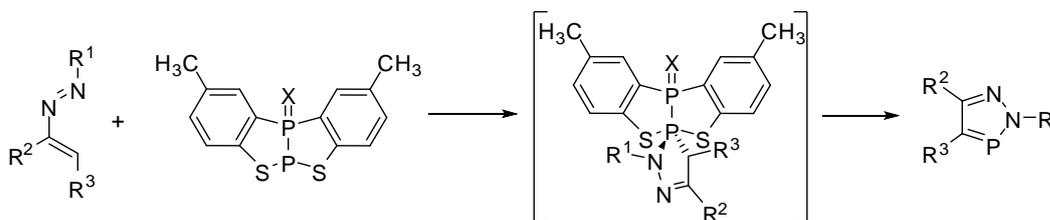
Esquema 2.71. Reacción sucesiva con tricloruro de fósforo y alcohol.

Este mismo tipo de compuestos se forman, junto con otros, en la reacción de azoalquenos con fosfitos de trialquilo (Esquema 2.72).²⁰⁶



Esquema 2.72. Reacción con fosfitos de trialquilo.

Más recientemente, se ha descrito que la reacción de los azoalquenos con *cis*-2,10-dimetil-[1,2,3]benzotiadifosfolo[2,3-*b*][1,2,3]benzotiadifosfol (X =par de electrones) o su tioderivado (X =S) produce *2H*-1,2,3-diazafosfoles (Esquema 2.73).²⁰⁷



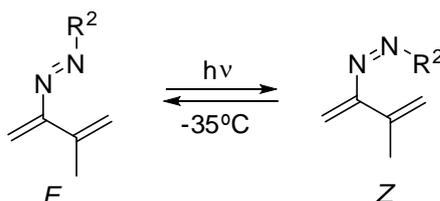
Esquema 2.73. Síntesis de *2H*-1,2,3-diazafosfoles.

2.2.3.3. Otras reacciones de los azoalquenos conjugados.

Aunque los dos tipos de reacciones analizadas anteriormente son las más importantes de los azoalquenos, desde el punto de vista sintético conviene mencionar brevemente otros tipos de procesos que, aunque menos estudiados, pueden conducir a nuevos grupos funcionales.

2.2.3.3.1. Isomerizaciones.

La irradiación de los azoalquenos que poseen configuración *E* en el doble enlace N=N produce⁸⁰ una mezcla fotoestacionaria de isómeros *E* y *Z*, de la que puede separarse el isómero *Z* (Esquema 2.74).

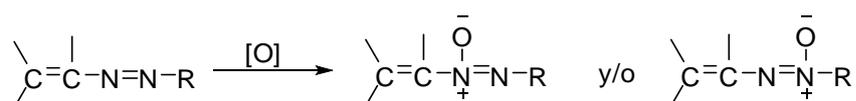


Esquema 2.74. Isomerización fotoquímica y catalítica de azoalquenos.

El isómero Z en presencia de ácidos se isomeriza rápidamente al isómero E, que es más estable.

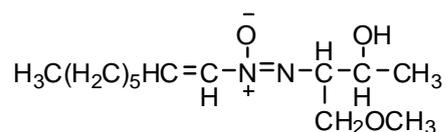
2.2.3.3.2. Oxidaciones.

El tratamiento de los azoalquenos con perácidos provoca su N-oxidación, formándose azoxiderivados α,β -insaturados.²⁰⁸ El nitrógeno que se oxida depende de la estructura del azoalqueno de partida (Esquema 2.75).



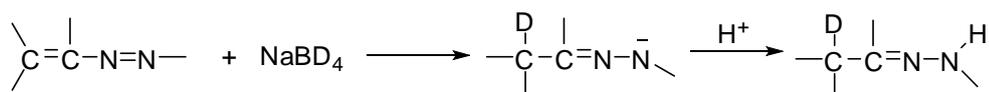
Esquema 2.75. N-oxidación con perácidos.

Estos interesantes compuestos están estructuralmente relacionados con el antibiótico natural Elaiomicina.²⁰⁹



2.2.3.3.3. Reducciones.

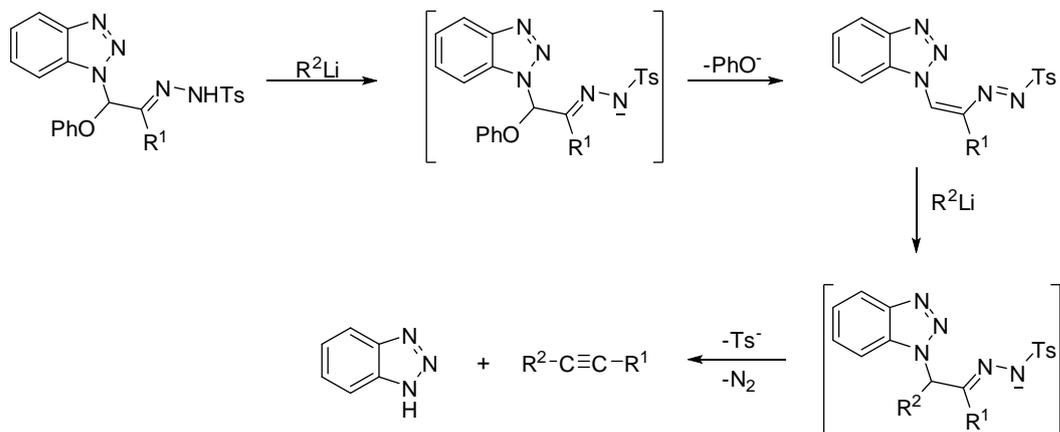
La reducción con hidruros conduce a hidrazonas. La reacción puede considerarse como una adición 1,4 y resulta interesante para la síntesis de productos deuterados (Esquema 2.76).²¹⁰



Esquema 2.76. Reducción con hidruros a hidrazonas.

2.2.3.3.4. Eliminaciones.

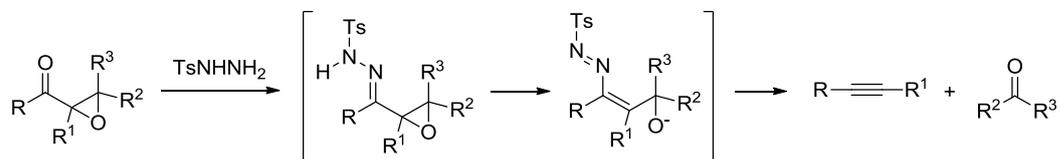
El tratamiento de tosilhidrazonas con alquilo o arillitio provoca una reacción de eliminación, generando alquinos a través de un azoalqueno (Esquema 2.77).²¹¹



Esquema 2.77. Reacciones de eliminación con compuestos organolíticos.

2.2.3.3.5. Fragmentaciones.

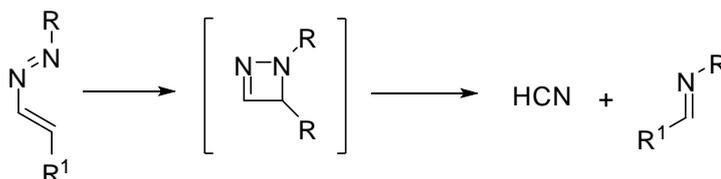
Las reacciones de descomposición de los tosilazoalquenos han sido ampliamente estudiadas; sin embargo, la reacción de fragmentación de Eschenmoser-Tanabe sigue siendo la reacción de descomposición más importante de tosilazoalquenos.²¹² Esta reacción permite un fácil acceso a una amplia variedad de alquinos y derivados carbonílicos a partir de compuestos carbonílicos α,β -insaturados, vía sus α -epoxitosilhidrazonas correspondientes (Esquema 2.78).



Esquema 2.78. Reacción de fragmentación conducente a alquinos y derivados carbonílicos.

2.2.3.3.6. Termólisis.

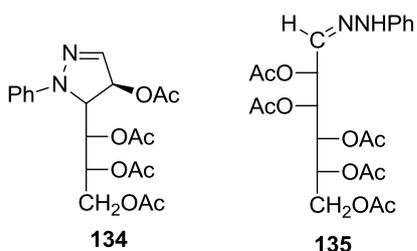
También, se ha estudiado el comportamiento a altas temperaturas de los azoalquenos conjugados.²¹³ A estas temperaturas pierden HCN a través de un cierre electrocíclico en el que intervienen cuatro electrones π (Esquema 2.79).



Esquema 2.79. Pérdida de HCN a altas temperaturas.

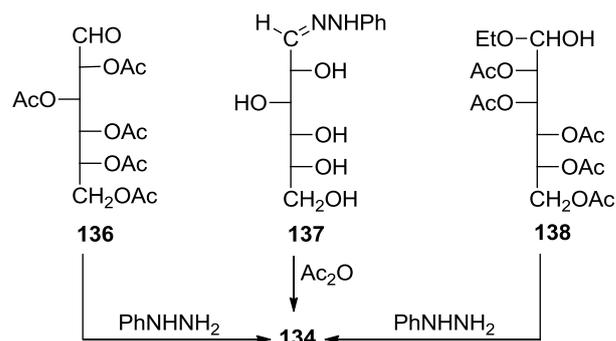
2.2.4. Los azoalquenos en la química de los carbohidratos.

Ya comentamos anteriormente que Wolfrom y Blair⁹ prepararon, involuntariamente, el primer azoalqueno derivado de un azúcar en 1946, al tratar de acetilar la fenilhidrazona de la D-manosa con anhídrido acético y piridina. En lugar de aislar la fenilhidrazona de la 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-aldehído-D-manosa (**135**), obtuvieron un producto cristalino, amarillo, para el que propusieron una estructura de pirazolina (**134**), basándose fundamentalmente en el resultado del análisis elemental.



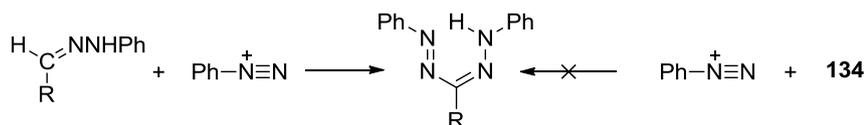
A la misma propuesta llegaron Mester y Major¹² para el producto obtenido al tratar la 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-aldehído-D-glucosa (**136**) o el etilhemiacetal de la 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-aldehído-D-manosa (**138**) con fenilhidrazina o bien al acetilar la fenilhidrazona de la aldehído-D-glucosa (**137**) (Esquema 2.80).

2. Antedecentes



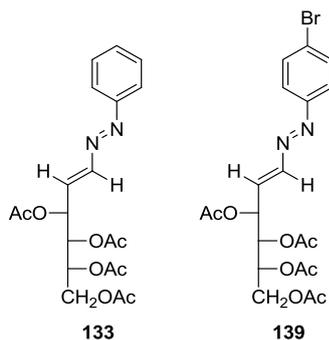
Esquema 2.80. Propuestas de formación de la pirazolina (**134**) en diversas reacciones.

Estos investigadores propusieron la estructura **134** al comprobar que el producto obtenido por Wolfrom y Blair no conducía a los formazanos cuando se trataba con sales de arildiazonio, lo que probaba la ausencia de la agrupación imínica -CH=NNHPh (Esquema 2.81).

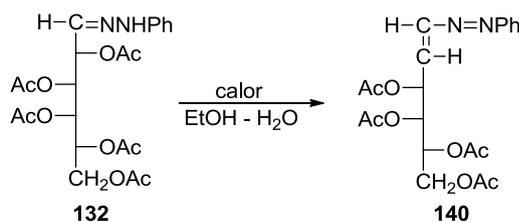


Esquema 2.81. Formación de formazanos a través del grupo imino.

Wolfrom y *col.*¹³ mediante estudios de ¹H-RMN, demostraron que en realidad se trataba del azoalqueno **133** y obtuvieron de manera análoga el 4-bromofenilazoalqueno **139**.



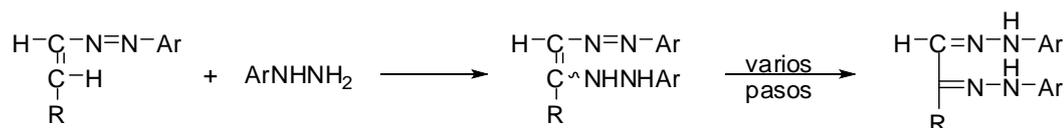
En el mismo trabajo^{13b} describieron la preparación del fenilazoalqueno de configuración *D-líxo* **140**, por calentamiento de una disolución hidroalcohólica de la fenilhidrazona de la 2,3,4,5,6-penta-*O*-acetil-*aldehído-D*-galactosa (**132**) (Esquema 2.82).



Esquema 2.82. Preparación del fenilazoalqueno de configuración D-lixo.

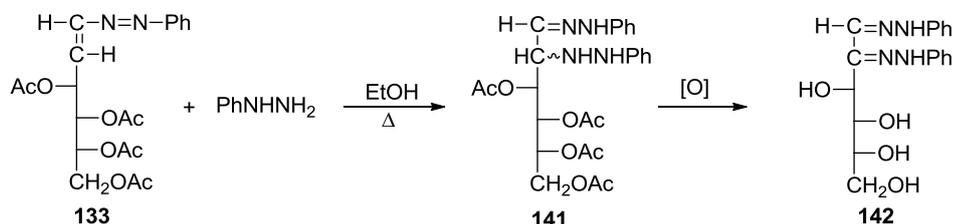
A partir de ese momento los azoalquenos adquirieron cada vez más importancia en la química de carbohidratos, demostrándose que otras sustancias poseían estructura de azoalquenos y postulándose la participación de intermedios azoalquénicos en el mecanismo de muchas reacciones de derivados hidrazínicos de azúcares.

Así, por ejemplo, se ha propuesto que los arilazoalquenos participan como intermedios en el proceso de formación de osazonas (Esquema 2.83).^{15,20}



Esquema 2.83. Arilazoalquenos como intermedios en la formación de osazonas.

El Khadem y col.^{18f} han comprobado que el tratamiento de **133** con exceso de fenilhidrazina conduce a la fenilosazona de la D-arabino-hexulosa o glucosazona (**142**) (Esquema 2.84).

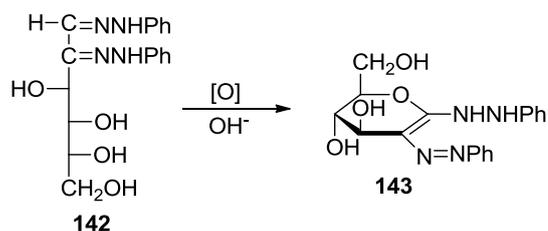


Esquema 2.84. Formación con exceso de fenilhidrazina de la glucosazona.

Inicialmente se debe formar una α -(fenilhidrazino)fenilhidrazona (**141**) que después se oxida y desacetila, debido al exceso de fenilhidrazina, para dar la osazona

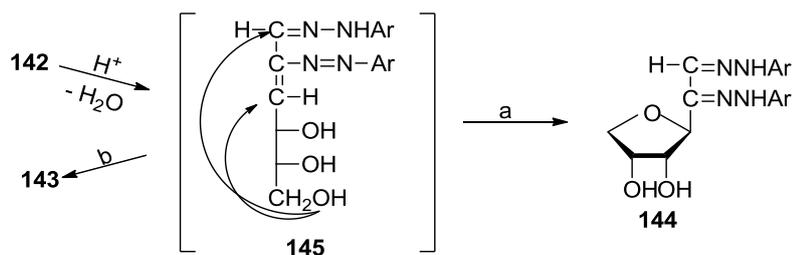
142. Sin embargo, aún no está claro en que extensión podría contribuir este proceso a la formación de osazonas.

Las estructuras azoalquénicas desempeñan también un papel destacado en la química de las osazonas. Mester y Moczar^{18a} han demostrado que la *deshidro-D-glucosazona* **143**, producto obtenido por oxidación aérea en medio básico de la fenilosazona de la *D-arabino-hexulosa* (**142**), posee una estructura de azoalqueno. Otras deshidroosazonas de azúcares muestran una estructura análoga (Esquema 2.85).^{18b}



Esquema 2.85. Oxidación aérea en medio básico de la fenilosazona de la *D-arabino-hexulosa*.

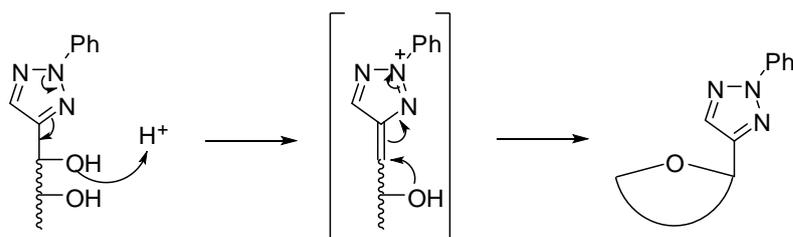
También se ha propuesto^{18e,18f} que tanto la formación catalizada por ácidos de deshidroosazonas (**143**) como de anhidroosazonas (**144**), a partir de osazonas de azúcares, puede transcurrir a través de la formación de un azoalqueno (**145**). Posteriormente el C=C de azoalqueno o el C=N de hidrazona sufre la adición intramolecular de un grupo OH (Esquema 2.86).



Esquema 2.86. Transformaciones catalizadas por ácidos de osazonas de azúcares.

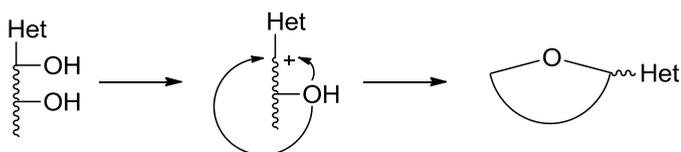
De forma análoga se explican las epimerizaciones en C-3 de diversos derivados de osazonas.^{18g}

Un mecanismo similar al anterior se ha propuesto para la anhidrización catalizada por ácidos de polihidroalquiltriazoles (Esquema 2.87).^{18f}



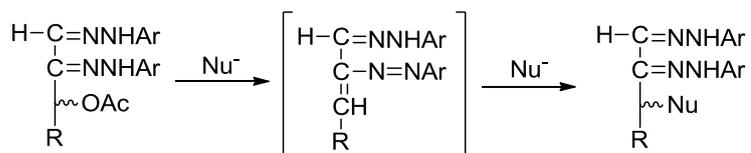
Esquema 2.87. Anhidrización catalizada por ácidos de polihidroalquiltriazoles.

Este último mecanismo es formalmente análogo al propuesto^{214,215} para la anhidrización de otros polihidroalquilheterociclos (furanos, pirroles, etc.), para los que se ha postulado la existencia de un carbocatión intermedio estabilizado por el heterociclo, que debe ser π -excedente (Esquema 2.88), a diferencia del intermedio neutro **145**.



Esquema 2.88. Anhidrización de polihidroalquilheterociclos π -excedentes.

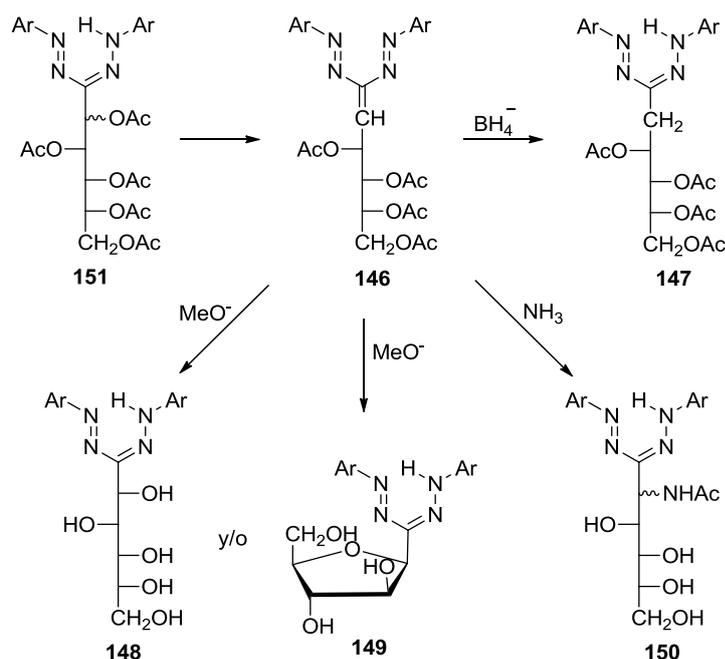
El tratamiento de la per-*O*-acetilosazonas de monosacáridos con diversos nucleófilos (MeO^- , NH_3 , etc.) conduce a la formación de anhidroosazonas y de osazonas sustituidas en la posición 3, lo que nuevamente se explica a través de la formación transitoria de un azoalqueno (Esquema 2.89).^{216,217}



Esquema 2.89. Formación transitoria de azoalquenos en la síntesis de osazonas sustituidas en la posición 3.

Existe una revisión,²¹⁸ un poco antigua, en la que se discute la importancia de las estructuras azoalquénicas en la química de las arilhidrazonas y osazonas de azúcares.

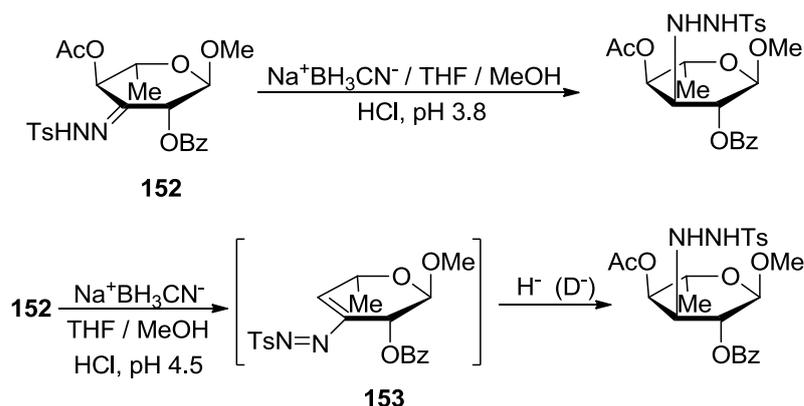
También, se ha encontrado que los per-*O*-acetilformazanos de monosacáridos presentan un comportamiento estrechamente relacionado con el que acabamos de discutir para las osazonas. Así, una estructura de 1,1-*bis*(arilazo)alqueno (**146**) explica la formación de 2-desoxiformazanos (**147**), 2-*O*-metilformazanos (**148**), anhidroformazanos (**149**) y 2-acetamidoformazanos (**150**) por tratamiento de los per-*O*-acetilformazanos de monosacáridos (por ej., **151**) con borohidruro sódico, metóxido sódico y amoníaco, respectivamente (Esquema 2.90).^{219,220,221}



Esquema 2.90. Comportamiento de per-*O*-acetilformazanos de monosacáridos similar al de las osazonas.

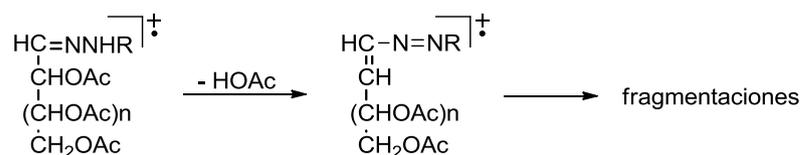
En todos los casos anteriores las adiciones 1,4 a los azoalquenos intermedios suelen ser muy estereoselectivas.

También, en algunos casos, las hidrazonas de los monosacáridos reaccionan a través de azoalquenos.^{222,223} Así, se ha podido demostrar que la reducción con cianoborohidruro sódico de la tosilhidrazona **152** puede transcurrir por reducción de la agrupación C=N o bien a través de un azoalqueno intermedio (**153**), según el tipo de disolvente y el pH utilizados. Esta última reducción transcurre de forma estereoespecífica (Esquema 2.91).



Esquema 2.91. Reacción de las hidrazonas de los monosacáridos a través de azoalquenos.

Algunas de las rutas de fragmentación en espectrometría de masas de las hidrazonas acetiladas de los monosacáridos parecen proceder de la formación inicial de azoalquenos.^{10,224} Por ejemplo:



Esquema 2.92. Propuestas de fragmentación en EM de hidrazonas vía azoalquenos.

2.2.5. Síntesis y reactividad de azoalquenos de carbohidratos.

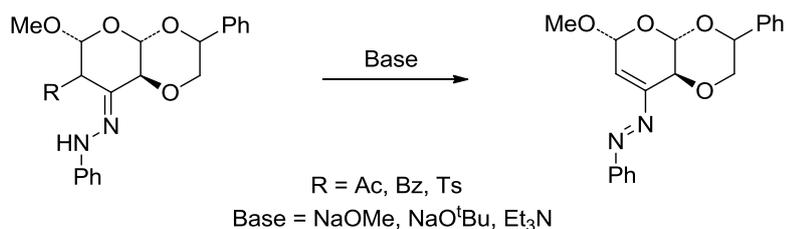
2.2.5.1. Azoalquenos derivados de carbohidratos cíclicos.

En el año 1972, Overend y *col.* inician la publicación de una serie de trabajos en los que describen la síntesis de diversos arilazoalquenos derivados de monosacáridos cíclicos, en los que el anillo de azúcar podía ser piranósico^{225,226,227,228} o furanósico.²²⁹

Emplearon dos procedimientos sintéticos:

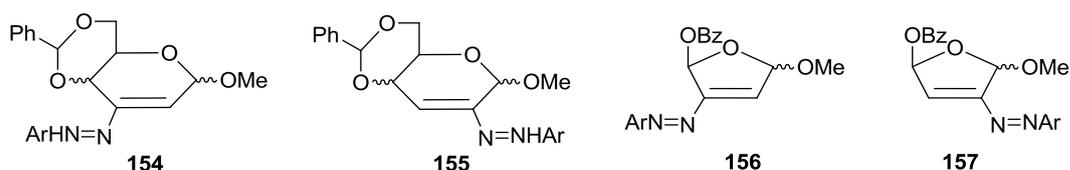
- Preparación de arilazoglicenósidos mediante la eliminación 1,4 de una molécula de ácido a partir del correspondiente éster (α -acetato, α -benzoato y α -tosilato) de la arilhidrazona derivada de un carbohidrato cíclico (Esquema 2.93).^{225,226,227,228}

2. Antedecentes

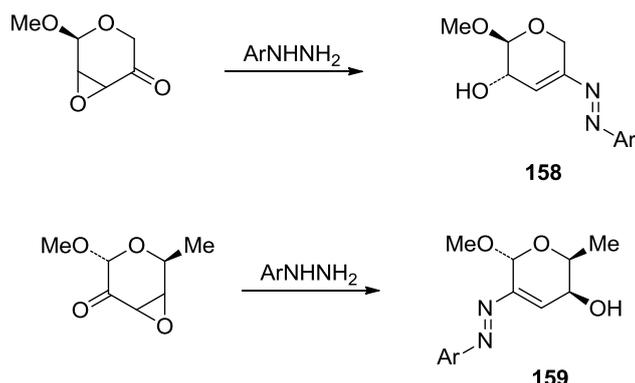


Esquema 2.93. Arilazoglicenósidos a partir de α -acetatos, α -benzoatos o α -tosilatos de arilhidrazonas de carbohidratos.

Por este procedimiento prepararon los arilazoglicenósidos **154-157**.

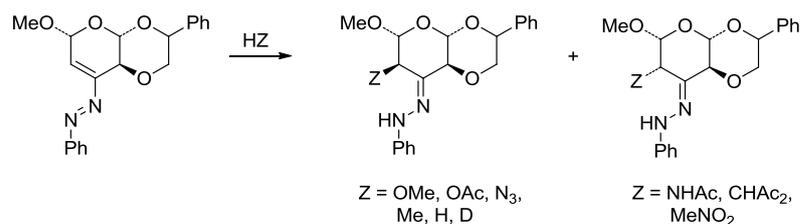


b) Reacción de derivados α,β -epoxycarbonílicos con arilhidrazinas,²²⁷ para dar **158** y **159** (Esquema 2.94).



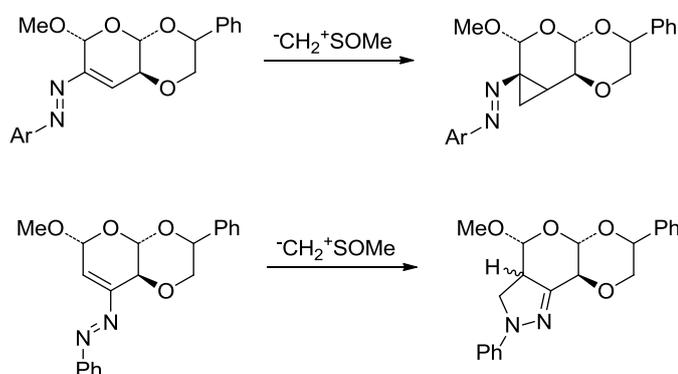
Esquema 2.94. Arilazoglicenósidos a partir de derivados α,β -epoxycarbonílicos de carbohidratos.

Estudian la reactividad de estos azoalquenos frente a la adición 1,4 nucleofílica: agua, alcoholes, aminas, amoníaco, nucleófilos sulfurados (tioles), ácidos, magnesianos (MeMgI), nitrometano, e iones azida, metóxido, 2-metoxietóxido (MeOCH₂CH₂O⁻), enolato de la acetilacetona, hidruro y deuteruro^{225,226,227,228,229,230,231,232} y muestran que se adicionan a los arilazoglicenósidos con estereoselectividad variable, como se muestra en el Esquema 2.95.



Esquema 2.95. Algunas adiciones a arilazoglicenosidos.

También estudian la viabilidad de los procesos cicloaditivos.^{196,233} Así, han mostrado que los arylazoglicenosidos sufren adición 1,2 de iluros de azufre a través del enlace C=C de la agrupación de azoalqueno, provocando ciclopropanación o la formación de pirazolininas, que también se obtienen en la cicloadición 1,3-dipolar con diazometano (Esquema 2.96).^{225,234}



Esquema 2.96. Adición 1,2 de dimetilsulfoxonio metílido a un arilazoglicenosido.

También llevaron a cabo cicloadiciones [4 + 2] con acrilonitrilo, acrilato de metilo y acetilendicarboxilato de dimetilo, obteniendo en todos los casos piridazinas. Todas estas reacciones transcurrieron con elevada estereoselectividad.

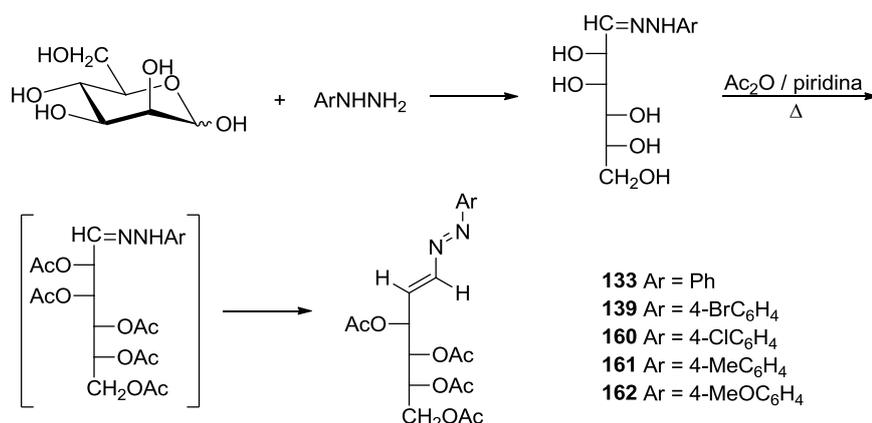
2.2.5.2. Azoalquenos derivados de carbohidratos acíclicos.

2.2.5.2.1. Síntesis.

En años anteriores nuestro grupo de investigación ha generalizado^{7,8} la síntesis de diversos azoalquenos derivados de monosacáridos acíclicos,²²⁶ preparando diversos 1-aryl-1,2-diaza-1,3-butadienos por acetilación de las correspondientes arilhidrazonas de la D-manosa, la D-galactosa y la D-ribose y posterior eliminación 1,4 de ácido acético. Para estas síntesis hemos empleado un procedimiento previamente

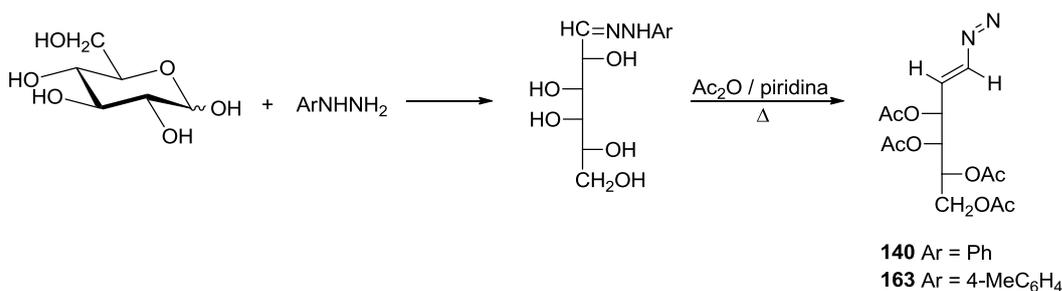
2. Antedecentes

descrito,^{20a,20b} aunque ligeramente modificado por nosotros. La modificación consiste en llevar a cabo la acetilación y eliminación simultáneamente, calentando las mezclas de reacción (hidrazona en anhídrido acético y piridina) a unos 60°C durante un corto periodo de tiempo. De esta forma se abrevia el proceso y, cuando se vierte el medio de reacción sobre agua-hielo, suele separarse cristalino el diazabutadieno correspondiente. Tras una recrystalización de etanol-agua se obtienen los productos con pureza adecuada para posteriores transformaciones. A partir de la D-manosa se obtuvieron **133**, **139**, **160-162** (Esquema 2.97).



Esquema 2.97. Síntesis de 1-aryl-1,2-diaza-1,3-butadienos derivados de monosacáridos acíclicos.

De forma análoga y partiendo de D-galactosa se han obtenido los azoalquenos **140** y **163** de configuración D-lixo (Esquema 2.98).¹⁰

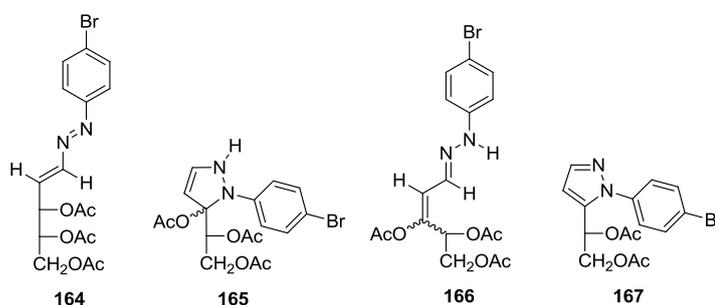


Esquema 2.98. Síntesis de 1-aryl-1,2-diaza-1,3-butadienos partiendo de D-galactosa.

Los productos obtenidos son sustancias muy cristalinas, fáciles de obtener, con colores que varían del amarillo al naranja, según el sustituyente del anillo aromático, y estables por tiempo indefinido.

Cuando se aplicó el procedimiento anterior a la D-ribosa se obtuvo **164** y un segundo producto al que inicialmente se asignó¹⁰ la estructura de pirazolina **165**, pero

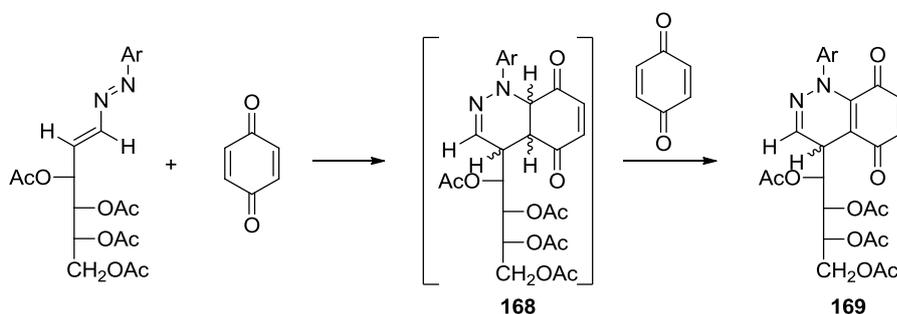
que en realidad posee la estructura de hidrazona α,β -insaturada **166** y que en disolución se transforma lentamente en el pirazol **167**.



Los azoalquenos muestran una banda de absorción en el UV a unos 310 nm, análoga a la que presentan otros 1,2-diazabutadienos^{13a,225,226,227,228,235,236} y los espectros IR muestran la absorción del enlace C=C a $\sim 1600\text{ cm}^{-1}$.

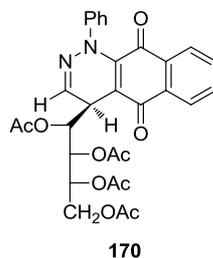
2.2.5.2.2. Reactividad.

La alta regio y estereoselectividad observada en la química de los azoalquenos derivados de carbohidratos cíclicos, auguraba grandes posibilidades sintéticas para los azoalquenos derivados de carbohidratos de cadena abierta. Estas expectativas se vieron confirmadas¹⁰ al estudiar las cicloadiciones de estos azoalquenos con quinonas. Así, la reacción de los 4-(1',2',3',4'-tetra-O-acetil-D-arabino-tetritol-1'-il)-1-aryl-1,2-diaza-1,3-butadienos con 1,4-benzoquinona condujo a una mezcla diastereomérica de las 1,4-dihidro-1,2-diazanaftoquinonas **169** (Esquema 2.99).



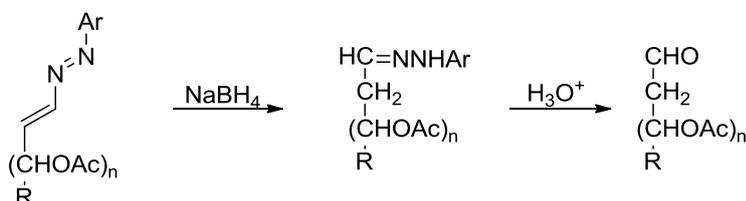
Esquema 2.99. Reacción de 1,2-diaza-1,3-butadienos con 1,4-benzoquinona.

Inicialmente, se deben formar los correspondientes aductos de Diels-Alder **168**, que no se aíslan y que, en presencia de un exceso de quinona, se oxidan a **169**. De forma análoga se obtuvo la 1,4-dihidro-1,2-diazaantraquinona **170**.



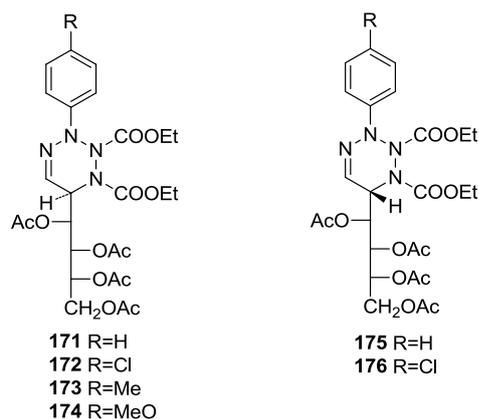
La reacción transcurre con alta selectividad diastereofacial, formándose con preferencia uno de los dos aductos, aunque la estereoquímica absoluta del nuevo centro quiral en el aducto mayoritario permanece sin determinar.

Joergensen y Pedersen²³⁷ han utilizado los azoalquenos derivados de carbohidratos acíclicos para sintetizar 2-desoxialdosas, por reducción con borohidruro sódico y posterior hidrólisis de las 2-desoxiarilhidrazonas inicialmente formadas (Esquema 2.100).

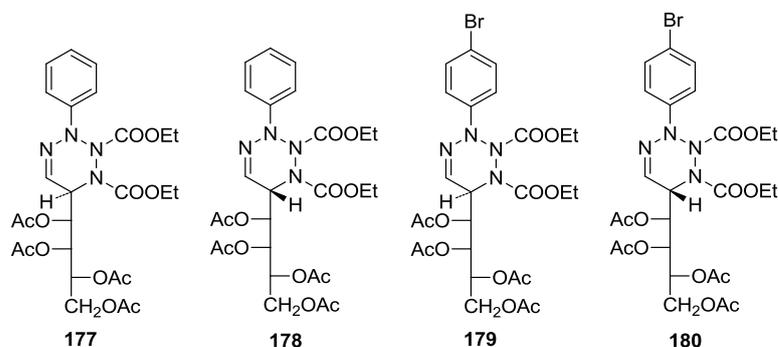


Esquema 2.100. Síntesis de 2-desoxialdosas partiendo de azoalquenos acíclicos.

También la cicloadición de los (1*E*,3*E*)-4-(1',2',3',4'-tetra-*O*-acetil-*D*-arabino-tetritol-1'-il)-1-*aryl*-1,2-diaza-1,3-butadienos frente al azodicarboxilato de dietilo originó mezclas de dos poliacetoxialquiltetrazinas diastereoméricas con rendimientos prácticamente cuantitativos y alta selectividad diastereofacial, aislándose mayoritariamente las 1,2,3,6-tetrahidro-1,2,3,4-tetrazinas de configuración 6*R*, **171-174**.²² La estereoquímica asignada a **172** fue confirmada por difracción de rayos X.²³⁸ En algunos casos también se aislaron y caracterizaron los diastereoisómeros de configuración 6*S* (**175** y **176**).



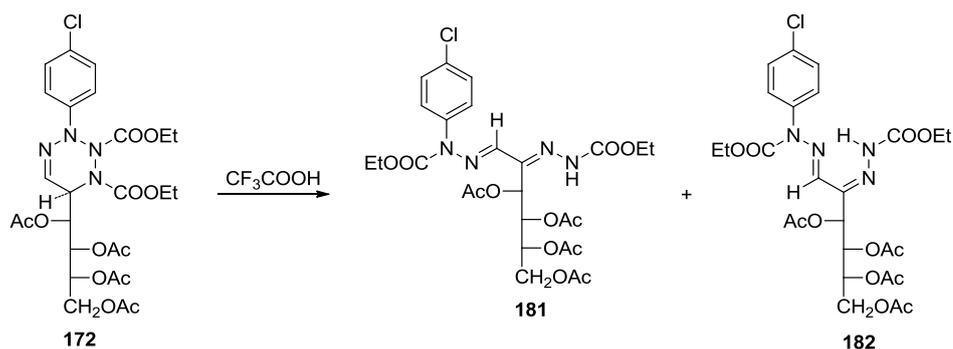
En cambio, la cicloadición a partir de los 1-aryl-1,2-diaza-1,3-butadienos de configuración *D-lixo* transcurrió con una menor diastereoselectividad, aislándose los aductos **177-180**.



Estas reacciones transcurren lentamente en benceno a temperatura ambiente, pero son fuertemente aceleradas cuando se someten a irradiación con microondas.²²

El tratamiento de estos cicloaductos con ácido trifluoroacético induce su reordenamiento con apertura de anillo a estructuras de osazona. Así, el compuesto **172** produjo las (1*E*,2*Z*)- y (1*E*,2*E*)-1,2-bis(etoxicarbonil)-1-(4-clorofenil)-3,4,5,6-tetra-O-acetil-D-glucosazonas (**181** y **182**, respectivamente). La estructura y estereoquímica de **181** se determinó inequívocamente mediante difracción de rayos X de monocristal (Esquema 2.101).²³⁹

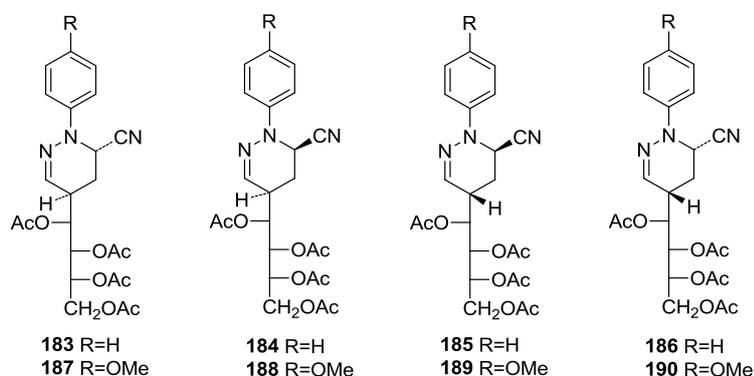
2. Antedecentes



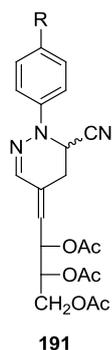
Esquema 2.101. Reordenamiento a osazonas de 1,2,3,6-tetrahidro-1,2,3,4-tetrazinas con ácido trifluoroacético.

Sorprende el curso de este reordenamiento, ya que es radicalmente distinto al descrito para otras tetrazinas (ver Esquema 2.63).¹⁷⁹

Las reacción del 4-(1',2',3',4'-tetra-O-acetil-D-arabino-tetritol-1'-il)-1-fenil-1,2-diaza-1,3-butadieno (**133**) y del 4-(1',2',3',4'-tetra-O-acetil-D-arabino-tetritol-1'-il)-1-(4-metoxifenil)-1,2-diaza-1,3-butadieno (**162**) con acrilonitrilo transcurre de forma regioespecífica, formándose exclusivamente los diastereoisómeros **183-186** y **187-190**, respectivamente.²⁵



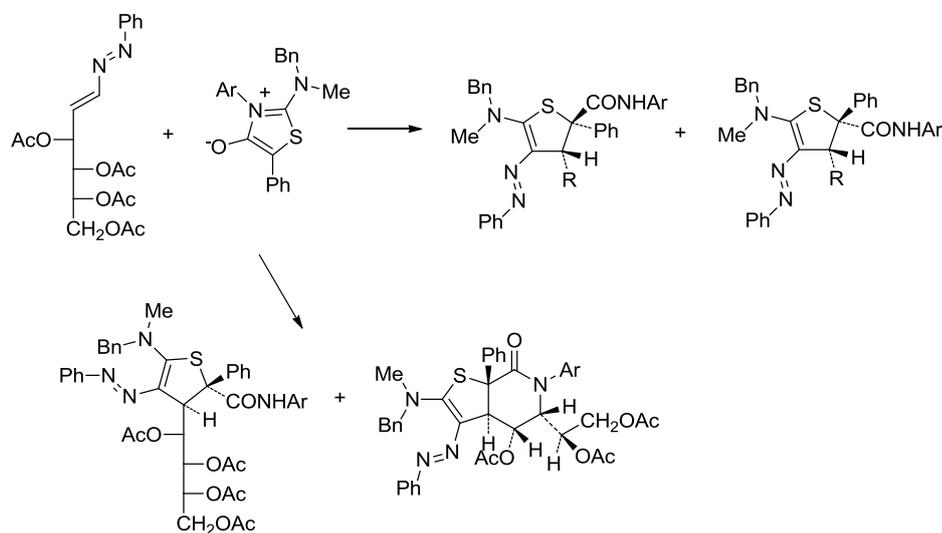
Algunos de estos compuestos pierden con facilidad ácido acético proporcionando los correspondientes 1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-4-ilidén derivados **191**.²⁵



Sin embargo, las reacciones de cicloadición con α -cloroacrilonitrilo, acetilendicarboxilato de dimetilo o fenilisotiocianato resultaron infructuosas.²⁵

Se han investigado teóricamente las reacciones hetero-Diels-Alder de 1,2-diaza-1,3-butadienos con diversos alquenos utilizando cálculos DFT y a un nivel de cálculo B3LYP/6-31G(d).²⁴⁰

Las cicloadiciones intermoleculares [3+2] de 1,2-diaza-1,3-butadienos derivados de carbohidratos y 1,3-thiazolium-4-olatos produce no solo los esperados dihidrothiofenos, sino también sistemas bicíclicos derivados del esqueleto de dihidrothieno[2,3-*c*]piperidina (Esquema 2.102).^{23,24,241}



Esquema 2.102. Cicloadiciones intermoleculares [3+2] de 1,2-diaza-1,3-butadienos derivados de carbohidratos.

La utilización de cadenas laterales de distinta quiralidad mostró la estereodiferenciación ejercida por el primer y segundo centros estereogénicos de la cadena acíclica del azoalqueno de azúcar elegido para la cicloadición. Las cadenas de

configuración D-*arabino* ejercen una mayor estereodiferenciación que las cadenas de configuración D-*lyxo*. Los cálculos teóricos corroboraron los resultados experimentales.

Bibliografía

- ¹ a) Fischer, E. *Ber.* **1884**, 17, 579; b) Fischer, E. *Ber.* **1887**, 17, 821.
- ² Percival, E. G. V. *Advan. Carbohydr. Chem.* **1946**, 2, 23.
- ³ Mester, L.; Major, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 4297.
- ⁴ Behrend, R.; Lohr, F. *Ann.* **1909**, 362, 277.
- ⁵ Jacobi, H. *Ann.* **1893**, 272, 170.
- ⁶ Behrend, R.; Reinsbreg, W. *Ann.* **1910**, 377, 189.
- ⁷ Wolfrom, M. L.; Christman, C. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, 53, 3413.
- ⁸ Para una revisión sobre hidrazonas y osazonas: El Ashry, E. S. H.; Rashed, N. *Current Org. Chem.* **2000**, 4, 609.
- ⁹ Wolfrom, M. L.; Blair, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 2110.
- ¹⁰ Ávalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C.; Sánchez, J. B. *Tetrahedron: Asymmetry.* **1995**, 6, 945.
- ¹¹ El Khadem, H.; Wolfrom, M. L.; El Shaei, Z. M.; El Ashry, S. H. *Carbohydr. Res.* **1967**, 4, 225.
- ¹² Mester, L.; Major A. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 4297.
- ¹³ (a) Wolfrom, M. C.; Thompson A.; Linebak, D. R. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 2563. (b) Wolfrom, M. C.; Fraenkel, G.; Linebak, D. R.; Komitsky, F. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 457.
- ¹⁴ Para una revisión sobre azoalquenos intermediarios en la química de derivados arilhidrazínicos de azúcares ver: Simon, H.; Kraus A. *ACS Symp. Ser.* **1976**, 39, 188.
- ¹⁵ Mester, L.; El Khadem, H. in *The Carbohydrates: Chemistry and Biochemistry*; Pigman, W. and Horton, D. Eds, Academic Press: San Diego, **1980**, *IB*, 929.
- ¹⁶ Collins, P. M.; Kumar, S.; Overend, W. G. *Carbohydr. Res.* **1972**, 22, 187.
- ¹⁷ Han, O.; Shih, Y.; Lin, L.; Lin, H. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2105.
- ¹⁸ (a) Mester, L.; Moczar, E. *Chem. Ind.* **1962**, 554. (b) Mester, L.; Moczar, E. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 247. (c) Somogyi, L. *Carbohydr. Res.* **1986**, 149, C5. (d) Somogyi, L. *Carbohydr. Res.* **1988**, 175, 183. (e) Simon H.; Moldenhawer, W.; Kraus, A. *Chem. Ber.* **1969**, 102, 2777. (f) El Khadem, H. *Carbohydr. Res.* **1972**, 23, 311. (g) Kraus, A.; Simon, H. *Chem. Ber.* **1972**, 105, 954.
- ¹⁹ (a) Zsoldo-Mády, V.; Messmer, A.; Pintèr, I.; Neszmélyi, A. *Carbohydr. Res.* **1978**, 62, 105. (b) Abdel Rahman, M. M.; El Ashry, S. M.; El Sayed, H.; Abadllah, A. A.; Rashed, N. *Carbohydr. Res.* **1979**, 73, 103. (c) Messmer, A.; Pintèr, I.; Zsoldo-Mády, V.; Neszmélyi, A.; Hegedüs-Vajda, J. *Acta Chim. Hung.* **1983**, 113, 393. (d) I. Pinter. V. Zsoldos-Mady, A. Messmer, P. Sandor, S. D. Gero, *Carbohydr. Res.* **1988**, 175, 302. (e) V. Zsoldos-Mády, I. Pintér, M. Peredy-Kajtár, A. Perczel *Carbohydr. Res.* **2011**, 346, 1534.
- ²⁰ (a) Simon, H.; Keil, K. D.; Weygand, F. *Chem. Ber.* **1962**, 95, 17. (b) Buckingham, J.; Guthrie, R. D. *Chem. Commun.* **1966**, 781. (c) El Khadem, H. S.; Crossman, Jr, A. *Carbohydr. Res.* **1992**, 228, 451.

- ²¹ M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, M. M. Molina, J. C. Palacios, and J. B. Sánchez, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2513.
- ²² Ávalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Clemente, F. R.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C.; Sánchez, J. B. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6297.
- ²³ Ávalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Clemente, F. R.; Gordillo, R.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C.; Raithby, P. R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5089.
- ²⁴ Ávalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Clemente, F. R.; Gordillo, R.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5139.
- ²⁵ Ávalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Clemente, F. R.; Gordillo, R.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2241.
- ²⁶ Attanasi, O. A.; Caglioti, L. *Org. Prep. Proced. Int.* **1986**, *18*, 301.
- ²⁷ a) Attanasi, O. A.; Filippone, P. *Synlett* **1997**, 1128. b) Attanasi, O.A.; De Crescentini, L.; Filippone, P.; Mantelilini, F.; Santeusano, S. *Arkivoc* **2002**, 274. c) Attanasi, O.A.; De Crescentini, L.; Favi, G.; Filippone, P.; Mantellini, F.; Perrulli, F.R.; Santeusano, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3109; d) Lemos, A. *Molecules* **2009**, *14*, 4098.
- ²⁸ Lemos, A. *Targets in Heterocyclic Systems. Chemistry and Properties*, **2010**, *14*, 1.
- ²⁹ a) Takeda, Y. *Carbohydr. Res.*, **1979**, *77*, 9. b) Bendiak, B. *Carbohydr. Res.* **1997**, *304*, 85. c) Augé, J.; Lubin-Germain, N. *J. Carbohydr. Chem.* **2000**, *19*, 379. d) Tenchiu, A.; Kostas, I. D.; Kovala-Demertzi, D.; Terzis, A. *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 1352.
- ³⁰ a) El Khadem, H.; El Shafei, Z. M.; Mohamed-Ali, M. M. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1565-. b) El Khadem, H. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3072. c) El Khadem, H.; El Shafei, Z.M.; Abdel Rahman, M. M. A. *Carbohydr. Res.* **1965**, *1*, 31. d) El Khadem, H.; Rahman, M. M. A. A. *Carbohydr. Res.*, **1966**, *3*, 25. e) El Khadem, H.; Abdel Rahman, M. M. A. *Carbohydr. Res.* **1968**, *6*, 470. f) El Khadem, H. S.; El Shafei, Z.; El Ashay, E S.; El Sadek, M. *Carbohydr. Res.* **1976**, *49*, 185. g) Kett, W. C.; Batley, M.; Redmond; J. W. *Carbohydr. Res.* **1997**, *299*, 129. h) *Ibidem* **2000**, *329*, 169. i) Awad, L. F. *Carbohydr. Res.* **2000**, *326*, 34. j) Hamid, H. M. A. *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 2301. k) Hemamalini, A.; Nagarajan, S.; Thangamuthu Mohan T. *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 1814.
- ³¹ a) Gómez, M.; Vázquez de Miguel, L. M.; Velázquez, J. *Carbohydr. Res.* **1982**, *108*, 51. b) Gómez, M.; Conde, J. L. *Carbohydr. Res.*, **1988**, *180*, 1.
- ³² a) Rahman, M. M. A.; El Ashry, E. S. H.; Abdallah, A. A.; Rashed, N. *Carbohydr. Res.* **1979**, *73*, 103. b) El Ashry, E. S. H.; Nassr, M. M. A.; Rahman, M. M. A. A.; Rashed, N.; Mackawy, K. *Carbohydr. Res.* **1980**, *82*, 149. c) El Ashry, E. S. H.; El Kilany, Y.; Abdallah, A. A.; Mackawy, K. *Carbohydr. Res.* **1983**, *113*, 273. d) Somogyi, L. *Carbohydr. Res.* **1988**, *182*, 19.
- ³³ a) Anderson, J. M. *Anal. Biochem.* **1986**, *152*, 146; b) Muramoto, K.; Goto, R.; and Kamiya, H. *Anal. Biochem.* **1987**, *162*, 435.
- ³⁴ Para una revisión reciente del uso de acilhidrazidas en la síntesis de heterociclos ver P. Majumdar, A. Pati, M. Patra, R. K. Behera, A. K. Behera *Chem. Rev.*, **2014**, *114*, 2942.
- ³⁵ L. Mester, *Dérivés hydraziniques des glucides*, **1967**, Hermann, París.
- ³⁶ D. L. Boger, *Tetrahedron*, **1983**, *39*, 2869.
- ³⁷ S. M. Weinreb y R. R. Staib, *Tetrahedron*, **1982**, *38*, 3087.
- ³⁸ S. N. Mazumbas, I. Ibnusand y M. P. Mahajan, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 5875.
- ³⁹ S. N. Mazumbas, M. Sharma y M. P. Mahajan, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 2641.

-
- ⁴⁰ O. A. Attanasi, L. De Crescentini, P. Filippone, F. Mantellini, S. Santeusano *ARKIVOC*, **2002**, XI, 274;
- ⁴¹ a) O. A. Attanasi, P. Filippone, F. Serra-Zanetti *Progress in Heterocyclic Chemistry*, **1995**, 7, 1; b) T. Kanzian, S. Nicolini, L. De Crescentini, O. A. Attanasi, A. R. Ofial, H. Mayr, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 12008.
- ⁴² T. L. Gilchrist, *Chem. Soc. Rev.* **1983**, 12, 53.
- ⁴³ G. Merling, *Ann.* **1893**, 278, 41
- ⁴⁴ L. Caglioti, P. Grasselli, F. Morlacchi, G. Rosini, *Chem. Ind.* **1968**, 25.
- ⁴⁵ L. Caglioti, G. Rosini, *Chem. Ind.* **1969**, 1098.
- ⁴⁶ W. Barbieri, L. Bernardi, P. Masi, L. Caglioti, G. Rosini, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 1347.
- ⁴⁷ W. Barbieri, L. Bernardi, P. Masi, A. Vigevani, L. Caglioti, G. Rosini, *Tetrahedron*, **1971**, 5505.
- ⁴⁸ G. Rosini, R. Ranza, *J. Org. Chem.*, **1971**, 36, 1915.
- ⁴⁹ L. Caglioti, F. Gasparrini, G. Paolucci, G. Rosini y P. Masi, *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 920.
- ⁵⁰ O. A. Attanasi, M. Grossi y F. Serra-Zanetti, *Org. Prep. Proced. Int.*, **1985**, 17, 385.
- ⁵¹ S. Sommer, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 117.
- ⁵² A. J. G. Baxter, J. Fuher y S. J. Teague, *Synthesis*, **1994**, 207.
- ⁵³ O. A. Attanasi, P. Filippone, P. Guerra y F. Serra-Zanetti, *Synth. Commun.*, **1987**, 17, 555.
- ⁵⁴ L. Caglioti, G. Rosini, P. Tundo, A. Vigevani, *Tetrahedron Letters*, **1970**, 2349.
- ⁵⁵ L. Caglioti, G. Rosini, F. Rossi, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 3865.
- ⁵⁶ G. Rosini, R. Ranza, *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 1915.
- ⁵⁷ R. Faragher, T. L. Gilchrist, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1976**, 581.
- ⁵⁸ S. Sommer, *Angew. Chem. Internat. Ed. Engl.* **1977**, 16, 58.
- ⁵⁹ R. Faragher, T. L. Gilchrist, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1979**, 249.
- ⁶⁰ O. Attanasi, P. Battistoni, G. Fava, *Org. Prep. Proc. Internat.* **1983**, 15, 1.
- ⁶¹ T. L. Gilchrist, B. Parton, J. A. Stevens, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1059.
- ⁶² B. T. Gillis, J. D. Hagarty, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 4576.
- ⁶³ J. Buckingham, R. D. Guthrie, *Chem. Comm.* **1966**, 781.
- ⁶⁴ J. Schantl, *Monatshefte Fur Chemie* **1972**, 103, 1705.
- ⁶⁵ a) S. Sommer, *Synthesis* **1977**, 305-307; b) S. Sommer, *Angew. Chem. Internat. Ed. Engl.* **1979**, 18, 695.
- ⁶⁶ a) S. Bozzini, S. Gratton, G. Pellizer, A. Risaliti, A. Stener, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1979**, 869; b) S. Bozzini, S. Gratton, A. Lisini, G. Pellizer, A. Risaliti, *Tetrahedron* **1982**, 38, 1459.
- ⁶⁷ S. L. Gaonkar, K. M. L. Rai *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 5969.
- ⁶⁸ J. G. Schantl y P. Hebeisen, *Tetrahedron*, **1990**, 46, 395.
- ⁶⁹ G. Rosini, Baccolin.G, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 826.
- ⁷⁰ O. A. Attanasi, M. Grossi y F. Serra-Zanetti, *Org. Prep. Proced. Int.*, **1988**, 20, 408.
- ⁷¹ L. Caglioti, Grassell.P, G. Rosini, *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 4545.
- ⁷² P. L. Fuchs, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 2935.
- ⁷³ E. Gründeman, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1969**, 8, 459.
- ⁷⁴ L. Angelici, L. Caglioti y G. Rosini, *Ric. Sci. (Rome)*, **1967**, 37, 967.
- ⁷⁵ B. T. Guillis y M. P. La Montagne, *J. Org. Chem.*, **1968**, 33, 762.
- ⁷⁶ A. J. Fatiadi, *J. Org. Chem.*, **1970**, 35, 831.
- ⁷⁷ R. N. Butler, M. G. Cunningham, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1980**, 744.
- ⁷⁸ B. T. Gillis, J. D. Hagarty, *J. Org. Chem.*, **1967**, 32, 95.

-
- ⁷⁹ P. D. Croce, A. Zaniboni, *Synthesis*, **1977**, 552.
- ⁸⁰ K. Banert y M. Hagedorn, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 48, 7331.
- ⁸¹ S. Bozzini, S. Gratton, G. Pellizer, A. Risaliti, A. Stener, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1979**, 869.
- ⁸² S. Bozzini, S. Gratton, A. Lisini, G. Pellizer, A. Risaliti, *Tetrahedron*, **1982**, 38, 1459.
- ⁸³ A. G. Schultz, W. K. Hagmann, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 3391.
- ⁸⁴ S. Cacchi, M. Felici, G. Rosini, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1977**, 1260-1263.
- ⁸⁵ C. B. Reese, H. P. Sanders, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1982**, 2719.
- ⁸⁶ C. E. Sacks, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 7372.
- ⁸⁷ S. Bozzini, S. Gratton, A. Stener, M. Calligaris y G. Nardin, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1977**, 1378.
- ⁸⁸ S. Bozzini, S. Gratton, G. Pellizer, A. Risaliti y A. Stener, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1979**, 869.
- ⁸⁹ S. Bozzini, B. Cova, S. Gratton, A. Lisini y A. Risaliti, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1980**, 240.
- ⁹⁰ S. Bozzini, S. Gratton, A. Lisini y A. Risaliti, *Tetrahedron*, **1983**, 39, 3409.
- ⁹¹ O. A. Attanasi, P. Bonifazi, E. Foresti y G. Pradella, *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 684.
- ⁹² O. A. Attanasi, M. Grossi, F. Serra-Zanetti y E. Foresti, *Tetrahedron*, **1987**, 43, 4249.
- ⁹³ O. A. Attanasi, P. Filippone, P. Guerra y F. Serra-Zanetti, *Heterocycles*, **1988** 27, 149.
- ⁹⁴ O. A. Attanasi, L. De Crescentini, R. Giorgi, A. Perrone y S. Santeusanio, *Heterocycles*, **1996**, 43, 1447.
- ⁹⁵ O. A. Attanasi, L. De Crescentini, P. Filippone, B. Guidi, F. R. Perrulli y S. Santeusanio, *Synlett*, **1999**, 1367.
- ⁹⁶ O. A. Attanasi, P. Filippone, F. R. Perrulli y S. Santeusanio, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 1387.
- ⁹⁷ O. A. Attanasi, L. De Crescentini, P. Filippone y F. Matellini, *Synlett*, **2000**, 955.
- ⁹⁸ S. Cacchi, D. Misiti y M. Felici, *Synthesis*, **1980**, 147.
- ⁹⁹ A. Arcadi, O. A. Attanasi, Z. Liao y F. Serra-Zanetti, *Synthesis*, **1994**, 605.
- ¹⁰⁰ O. A. Attanasi, L. De Crescentini, F. Serra-Zanetti y E. Foresti, *Can. J. Chem.*, **1994**, 72, 2305.
- ¹⁰¹ O. A. Attanasi, P. Filippone, P. Guerra, F. Serra-Zanetti, E. Foresti y V. Tugnoli, *Gazz. Chim. Ital.*, **1988**, 118, 533.
- ¹⁰² O. A. Attanasi, S. Santeusanio, F. Serra-Zanetti, E. Foresti y A. McKillop, *J. Chem. Soc., Perkin 1*, **1990**, 1669.
- ¹⁰³ O. A. Attanasi, L. De Crescentini, S. Santeusanio, F. Serra-Zanetti y A. McKillop, *J. Chem. Soc., Perkin 1*, **1992**, 1009.
- ¹⁰⁴ O. A. Attanasi, M. Grossi y F. Serra-Zanetti, *J. Heterocycl. Chem.*, **1988**, 25, 1263.
- ¹⁰⁵ O. A. Attanasi, P. Filippone, D. Giovagnoli y A. Mei, *Synth. Commun.*, **1994**, 24, 453.
- ¹⁰⁶ O. A. Attanasi, P. Filippone, D. Giovagnoli y A. Mei, *Synthesis*, **1994**, 181.
- ¹⁰⁷ O. A. Attanasi, Z. Liao, A. McKillop, S. Santeusanio y F. Serra-Zanetti, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 315.
- ¹⁰⁸ O. A. Attanasi, R. Ballini, Z. Liao, S. Santeusanio y F. Serra-Zanetti, *Tetrahedron*, **1993**, 49, 7027.
- ¹⁰⁹ O. A. Attanasi, R. Ballini, L. De Crescentini, P. Filippone y F. Matellini, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 9653.
- ¹¹⁰ O. Attanasi, P. Filippone, P. Battistoni, G. Fava, *Synthesis-Stuttgart*, **1984**, 422.
- ¹¹¹ A. G. Schultz, W. K. Hagmann, M. Shen, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2965.
- ¹¹² O. Attanasi, P. Filippone, A. Mei, S. Santeusanio, *Synthesis-Stuttgart*, **1984**, 873.
- ¹¹³ O. Attanasi, P. Bonifazi, E. Foresti, G. Pradella, *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 684.
- ¹¹⁴ O. Attanasi, P. Filippone, A. Mei, S. Santeusanio, F. Serrazanetti, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, **1986**, 59, 3332.

-
- ¹¹⁵ O. Attanasi, P. Filippone, A. Mei, F. Serrazanetti, *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, 23, 25.
- ¹¹⁶ O. Attanasi, P. Filippone, D. Giovagnoli, A. Mei, *Synt. Commun.* 1994, 24, 453.
- ¹¹⁷ F. Palacios, D. Aparicio, J. M. de los Santos, *Tetrahedron*, 1999, **55**, 13767.
- ¹¹⁸ S. Brodka y H. Simon, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1971**, 745, 193.
- ¹¹⁹ G. Giuseppetti, C. Tadini, O. A. Attanasi, M. Grossi y F. Serra-Zanetti, *Acta Cryst.* **1985**, C41, 450.
- ¹²⁰ O. A. Attanasi, S. Santeusanio, G. Barbadella y V. Tugnoli, *Magn. Res. Chem.* **1985**, 23, 383.
- ¹²¹ T. L. Gilchrist, B. Parton y J. A. Stevens, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 1059.
- ¹²² A. Arcadi, O. A. Attanasi, L. De Crescentini, E. Rossi y F. Serra-Zanetti, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 3997.
- ¹²³ O. A. Attanasi, L. De Crescentini, A. McKillop, S. Santeusanio y F. Serra-Zanetti, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1992**, 3099.
- ¹²⁴ O. A. Attanasi, P. Filippone, C. Fiorucci y F. Montellini, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 873.
- ¹²⁵ O. A. Attanasi, P. Filippone y S. Santeusanio, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 5787.
- ¹²⁶ O. A. Attanasi, P. Filippone, A. Mei, A. Bongini y E. Foresti, *Tetrahedron*, **1990**, 46, 5685.
- ¹²⁷ O. A. Attanasi, P. Filippone y A. Mei, *J. Chem. Res., Synop.* **1991**, 252.
- ¹²⁸ P. Dalla Croce, *Ann. Chim.*, **1973**, 63, 895.
- ¹²⁹ P. M. Collins, D. Gardiner, S. Kumar y W. G. Overend, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1972**, 2611.
- ¹³⁰ C. B. Reese, H. P. Sanders, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1982**, 2719.
- ¹³¹ O. Attanasi, P. Battistoni y G. Fava, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 447.
- ¹³² O. A. Attanasi, L. De Crescentini, P. Filippone, E. Foresti, R. Galeazzi, I. Ghiviriga y A. R. Katritzky, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 5617.
- ¹³³ O. Attanasi, P. Battistoni, G. Fava, *Synt. Commun.* **1979**, 9, 465.
- ¹³⁴ O. Attanasi, P. Battistoni, G. Fava, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 447.
- ¹³⁵ O. A. Attanasi, E. Foresti, Z. Liao y F. Serra-Zanetti, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 149.
- ¹³⁶ O. A. Attanasi, L. De Crescentini, E. Foresti, R. Galarini, S. Santeusanio y F. Serra-Zanetti, *Synthesis*, **1995**, 1397.
- ¹³⁷ O. A. Attanasi, S. Buratti, P. Filippone, C. Fiorucci, E. Foresti y D. Giovagnoli, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 1579.
- ¹³⁸ O. A. Attanasi, P. Filippone, E. Foresti, B. Guidi y S. Santeusanio, *Tetrahedron*, **1999**, 13423.
- ¹³⁹ O. A. Attanasi, P. Filippone, B. Guidi, F. R. Perrulli y S. Santeusanio, *Synlett*, **2001**, 55, 144.
- ¹⁴⁰ J. Gasteiger, U. Strauss, *Chemische Berichte-Recueil*, **1981**, 114, 2336.
- ¹⁴¹ O. Attanasi, P. Filippone, A. Mei, S. Santeusanio, F. Serrazanetti, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, **1986**, 59, 3332.
- ¹⁴² S. Bozzini, S. Gratton y A. Risaliti, *Tetrahedron*, **1984**, 40, 5263.
- ¹⁴³ G. Abbiati, A. Arcadi, O. A. Attanasi, L. De Crescentini y E. Rossi, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 2031.
- ¹⁴⁴ J. G. Schantl, P. Karpellus y M. Prean, *Tetrahedron*, **1982**, 38, 2643.
- ¹⁴⁵ J. G. Schantl, P. Karpellus y M. Prean, *Tetrahedron*, **1987**, 43, 5807.
- ¹⁴⁶ O. A. Attanasi, S. Santeusanio y F. Serra-Zanetti, *Synthesis*, **1994**, 372.
- ¹⁴⁷ O. A. Attanasi, S. Santeusanio y F. Serra-Zanetti, *Org. Prep. Proced. Int.*, **1994**, 26, 485.
- ¹⁴⁸ S. Bozzini, F. Felluga, G. Nardin, A. Pizzioli, G. Pitacco y E. Valentin, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 1961.
- ¹⁴⁹ A. Arcadi, O. A. Attanasi, L. De Crescentini y E. Rossi, *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 2329.
- ¹⁵⁰ A. Arcadi, O. A. Attanasi, L. De Crescentini, E. Rossi y F. Serra-Zanetti, *Synthesis*, **1996**, 533.

-
- ¹⁵¹ O. A. Attanasi, P. Filippone y C. Fiorucci, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 1467.
- ¹⁵² O. A. Attanasi, P. Filippone, C. Fiorucci, F. Mantellini *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 3891.
- ¹⁵³ S. Brodka, H. Simon, *Chemische Berichte-Recueil*, **1969**, 102, 3647.
- ¹⁵⁴ O. Attanasi, P. Filippone, P. Battistoni, G. Fava, *Synthesis-Stuttgart*, **1984**, 422.
- ¹⁵⁵ S. Bozzini, S. Gratton, A. Risaliti, *Tetrahedron*, **1984**, 40, 5263.
- ¹⁵⁶ A. G. Schultz, W. K. Hagmann, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 3391.
- ¹⁵⁷ S. Bozzini, F. Felluga, G. Nardin, A. Pizzioli, G. Pitacco, E. Valentin, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 1961.
- ¹⁵⁸ T. L. Gilchrist, J. A. Stevens y B. Parton, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1985**, 1737.
- ¹⁵⁹ O. A. Attanasi, E. Caselli, P. Davoli, G. Favi, F. Mantellini, C. Ori, F. Prati *Org. Lett.*, **2009**, 11, 2840.
- ¹⁶⁰ P. L. Fuchs, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 2935.
- ¹⁶¹ S. Cacchi, M. Felici, G. Rosini, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1977**, 1260.
- ¹⁶² C. E. Sacks, P. L. Fuchs, *J. A. Chem. Soc.* **1975**, 97, 7372.
- ¹⁶³ M. van de Sande, H. J. Gais, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 1784.
- ¹⁶⁴ O. A. Attanasi, P. Filippone y C. Fiorucci, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 1467.
- ¹⁶⁵ O. A. Attanasi, P. Filippone y A. Mei, *Tetrahedron*, **1992**, 48, 1707.
- ¹⁶⁶ O. A. Attanasi, P. Filippone y D. Giovagnoli, *Org. Prep. Proced. Int.* 1994, 26, 321.
- ¹⁶⁷ A. Arcadi, O. A. Attanasi, B. Guidi, E. Rossi y S. Santeusanio, *Synlett*, **2000**, 1464.
- ¹⁶⁸ O. A. Attanasi, P. Filippone, C. Fiorucci y F. Mantellini, *Chem. Lett.* **2000**, 984
- ¹⁶⁹ S. J. Clarke, T. L. Gilchrist, A. Lemos y T. G. Roberts, *Tetrahedron*, **1991**, 47, 5615.
- ¹⁷⁰ M. S. South y T. L. Jakuboski, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5703.
- ¹⁷¹ M. S. South, T. L. Jakuboski, M. D. Westmeyer y D. R. Dukesherer, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1351.
- ¹⁷² M. S. South, T. L. Jakuboski, M. D. Westmeyer y D. R. Dukesherer, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8921.
- ¹⁷³ M. S. South, *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, 36, 301.
- ¹⁷⁴ S. L. Gaonkar, K. M. L. Rai *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 5969.
- ¹⁷⁵ N. A. M. Pereira, A. Lemos, A. C. Serra, T. M. V. D. Pinho e Melo, *Tetrahedron Lett.*, **2013**, 54, 1553.
- ¹⁷⁶ J. Schantl, *Monatsh. Chem.*, **1974**, 105, 220.
- ¹⁷⁷ J. Schantl, *Monatsh. Chem.*, **1974**, 105, 314.
- ¹⁷⁸ J. Schantl, *Monatsh. Chem.*, **1974**, 105, 322.
- ¹⁷⁹ G. Ferguson, A. J. Lough, D. MacKay y G. Weeratunga, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1991**, 3361.
- ¹⁸⁰ S. Sommer, *Chem. Lett.* **1977**, 583.
- ¹⁸¹ T. L. Gilchrist, O. A. S. Romero, R. C. Wasson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1989**, 353.
- ¹⁸² T. L. Gilchrist y P. Richards, *Synthesis*, **1983**, 153.
- ¹⁸³ T. L. Gilchrist, R. C. Wasson y F. D. King, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1987**, 2511.
- ¹⁸⁴ T. L. Gilchrist, R. C. Wasson y F. D. King, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1987**, 2517.
- ¹⁸⁵ T. L. Gilchrist, O. A. Sánchez y R. C. Wasson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1989**, 353.
- ¹⁸⁶ K. N. Zelenin, V. A. Nikitin, N. M. Anodina y Z. M. Mateeva, *Zh. Org. Khim.* **1972**, 8, 1438.
- ¹⁸⁷ L. Caglioti, G. Rosini, P. Tundo y A. Vigevani, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 2349.
- ¹⁸⁸ S. Sommer, *Synthesis*, **1977**, 305.
- ¹⁸⁹ B. F. Bonini, G. Maccagnani, G. Mazzanti, G. Rosini y E. Foresti, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1981**, 2322.
- ¹⁹⁰ S. Sommer y U. Schubert, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1979**, 91, 579.

-
- ¹⁹¹ S. I. Clarke, D. E. Davies y T. C. Gilchrist, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1983**, 1803.
- ¹⁹² S. Sommer, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1979**, *91*, 756.
- ¹⁹³ A. G. Schultz, W. K. Hagmann y M. Shen, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2965.
- ¹⁹⁴ R. Faragher, T. L. Gilchrist, *J. Chem. Soc., Chem. Com.* **1976**, 581.
- ¹⁹⁵ R. Faragher, T. L. Gilchrist, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1979**, 249.
- ¹⁹⁶ P. M. Collins, J. R. Hurford y W. G. Overend, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1975**, 2178
- ¹⁹⁷ S. Sommer, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1977**, *89*, 59.
- ¹⁹⁸ V. Atlan, C. Buron y L. El Kaim, *Synlett*, **2000**, 489.
- ¹⁹⁹ M. A. Kuznetsov, L. M. Kuznetsova y J. Schantl, *Russ. J. Org. Chem.* **2000**, *36*, 836.
- ²⁰⁰ G. Baccolini y P. E. Todesco, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2650.
- ²⁰¹ G. Baccolini, E. Foresti y A. Krajewski, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1979**, 893.
- ²⁰² G. Baccolini y R. Dalpozzo, *Heteroat. Chem.* **1990**, *1*, 333.
- ²⁰³ G. Baccolini, P. E. Todesco, *Tetrahedron Letters*, **1976**, 1891.
- ²⁰⁴ G. Baccolini, P. E. Todesco, *Journal of Organic Chemistry*, **1978**, *43*, 216.
- ²⁰⁵ G. Baccolini, P. E. Todesco, R. Dalpozzo y A. De Nino, *Gazz. Chim. Ital.* **1996**, *126*, 271.
- ²⁰⁶ G. Baccolini y P. E. Todesco, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *26*, 2313.
- ²⁰⁷ G. Baccolini, G. Orsolan y E. Mezzina, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 447.
- ²⁰⁸ B. T. Gilles y J. D. Hagarty, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 95.
- ²⁰⁹ C. L. Stevens, B. T. Gillis y T. H. Haskell, *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 1435.
- ²¹⁰ O. Han, Y. Shih, L. Lin y H. Lin, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2105.
- ²¹¹ A. R. Katritzky, J. Wang, N. Karodia y J. Li, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 4142.
- ²¹² M. Tanabe, D. F. Crowe, R. L. Dehn, *Tetrahedron Letters*, **1967**, 3943.
- ²¹³ H. McNab y M. E. Murray, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1989**, 583.
- ²¹⁴ A. Gómez y A. Rodríguez, *Carbohydr. Res.* **1972**, *22*, 53.
- ²¹⁵ J. A. Galbis, E. Román, J. L. Jiménez y F. Polo, *Carbohydr. Res.* **1982**, *102*, 111.
- ²¹⁶ L. Somogyi, *Carbohydr. Res.*, **1986**, *C5*, 149.
- ²¹⁷ L. Somogyi, *Carbohydr. Res.* **1988**, *175*, 183.
- ²¹⁸ H. Simon y A. Kraus, *ACS Symp. Ser.* **1976**, *39*, 188.
- ²¹⁹ V. Zsoldos-Màdy, A. Messmer, I. Pintèr y A. Neszmèlyi, *Carbohydr. Res.*, **1978**, *62*, 105.
- ²²⁰ A. Messmer, I. Pintèr, V. Zsoldos-Màdy, A. Neszmèlyi y J. Hegedüs-Vajda, *Acta Chim. Hung.*, **1983**, *113*, 393.
- ²²¹ I. Pintèr, V. Zsoldos-Màdy, A. Messmer, P. Sandor y S. D. Gero, *Carbohydr. Res.*, **1979**, *73*, 103.
- ²²² P. M. Collins, S. Kumar y W. G. Overend, *Carbohydr. Res.*, **1972**, *22*, 187.
- ²²³ O. Han, Y. Shih, L. Lin y H. Lin, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 2105.
- ²²⁴ M. M. A. Rahman, E. S. H. El Ashry, A. A. Abdallah y N. Rashed, *Carbohydr. Res.*, **1979**, *73*, 103.
- ²²⁵ P. M. Collins, D. Gardiner, S. Kumar y W. G. Overend, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1972**, 2596.
- ²²⁶ P. M. Collins, W. G. Overend y V. M. Racz, *Carbohydr. Res.*, **1975**, *45*, 127.
- ²²⁷ G. S. Hajivarnava, W. G. Overend y R. N. Williams, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1982**, 205.
- ²²⁸ N. Dang, V. R. N. Munasinghe y W. G. Overend, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1983**, 257.
- ²²⁹ P. M. Collins, J. R. Hurford y W. G. Overend, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1975**, 2163.
- ²³⁰ Grundema, E., *Angewandte Chemie-International Edition*, **1969**, *8*, 459.
- ²³¹ P. M. Collins, D. Gardiner, S. Kumar, W. G. Overend, *J. Chem. Soc D-Chem. Comm.* **1970**, 1433.

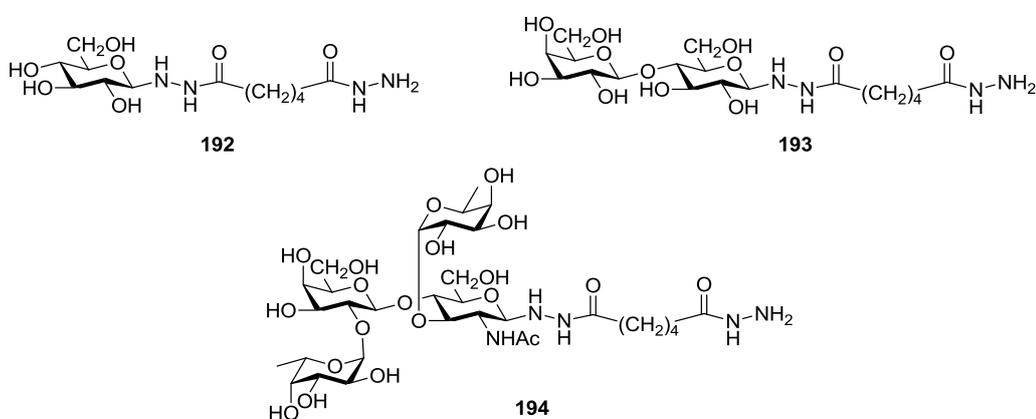
-
- ²³² N. Dang, V. R. N. Munasinghe, W. G. Overend, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1983**, 257.
- ²³³ P. M. Collins, D. Gardiner, S. Kumar y W. G. Overend, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1972**, 2611.
- ²³⁴ P. M. Collins, D. Gardiner, S. Kumar, W. G. Overend, *J. Chem. Soc. D-Chem. Comm.* **1970**, 1433.
- ²⁴² M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, F. R. Clemente, R. Gordillo , M. B. Hursthouse, J. L. Jiménez, M. E. Light, J. C. Palacios *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, 12, 2261.
- ²³⁵ A. J. Fatiadi y H. S. Isbell, *Carbohydr. Res.*, **1967**, 5, 302.
- ²³⁶ A. J. Fatiadi, *Carbohydr. Res.*, **1968**, 7, 84.
- ²³⁷ C. Joergensen y C. Pedersen, *Carbohydr. Res.*, **1997**, 299, 307.
- ²³⁸ M. J. Diáñez, M. D. Estrada, A. López-Castro y S. Pérez-Garrido, *Acta Cryst.*, **1994**, C50, 1972.
- ²³⁹ M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, F. R. Clemente, R. Gordillo, M. B. Hursthouse , J. L. Jiménez, M. E. Light, J. C. Palacios *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2378.
- ²⁴⁰ M. Avalos, R. Babiano, F. R. Clemente, P. Cintas, R. Gordillo , J. L. Jiménez, J. C. Palacios *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 825.
- ²⁴¹ M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, F. R. Clemente, R. Gordillo , M. B. Hursthouse, J. L. Jiménez, M. E. Light, J. C. Palacios *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 2261.

3. Resultados y discusión

3.1. Nuevos anfífilos y bolaanfífilos por reacción de D-manosa con *bis*-acilhidrazidas

3.1.1. Introducción

Hemos encontrado pocos antecedentes de la reacción de *bis*-acilhidrazinas con azúcares reductores. En 2005 Flinn y *col.* hicieron reaccionar la dihidrazida del ácido adípico con D-glucosa, D-lactosa y el tetrasacárido Lewis Y, consiguiendo en todos los casos la formación de las correspondientes β -glicosilhidrazidas (**192-194**) con inserción de un sólo resto de azúcar.¹



Recientemente se ha comprobado que la derivatización sencilla de carbohidratos reductores por condensación, asistida por microondas, con la dihidrazida del ácido adípico es una solución apropiada para generar glicosilhidrazidas estructuralmente intactas, funcionales y versátiles para su caracterización por espectrometría de masas.²

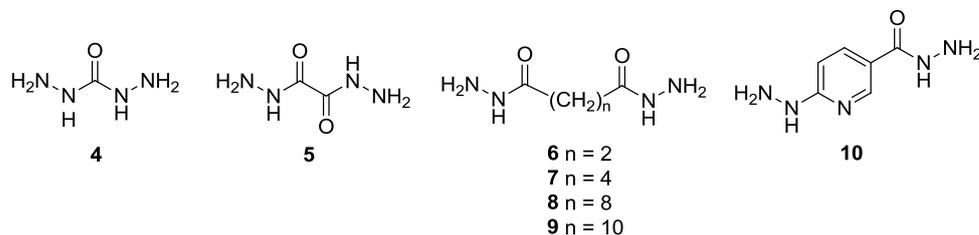
Como estos productos pueden poseer propiedades anfífilas y la inserción de dos restos de azúcar puede conducir a sustancias bolaanfífilas; en este trabajo exploramos la utilización de esta reacción en la preparación de nuevas sustancias que portarían uno o dos restos de azúcar.

3.1.2. Condensación de *bis*-glicosilhidrazidas con D-manosa

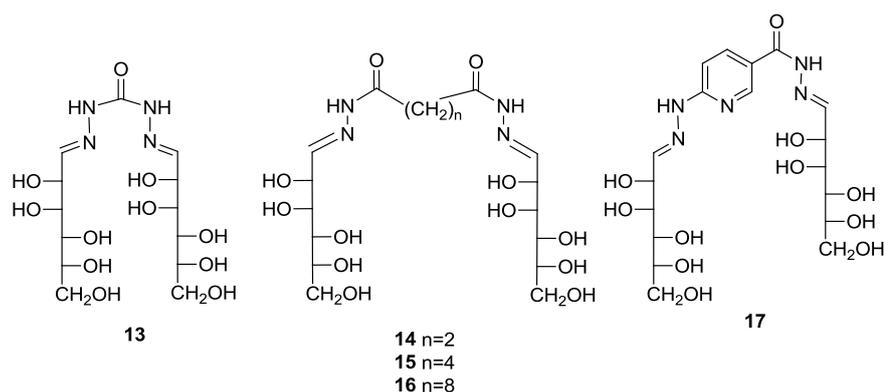
Hemos estudiado la condensación de las *bis*-hidrazidas **4-9**, derivadas de los ácidos carbónico, oxálico, succínico, adípico, sebácico y dodecanodióico, y del híbrido

3. Resultados y discusión

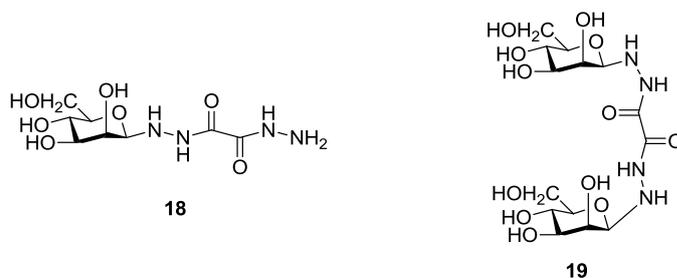
6-hidrazinonicotinohidrazida (**10**) con D-manosa. Elegimos este monosacárido debido a su conocida tendencia a formar arilhidrazonas acíclicas.



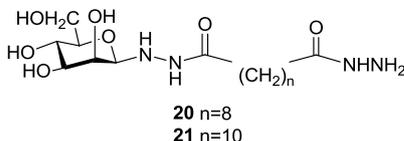
Cuando se llevaron a cabo estas reacciones se obtuvieron resultados diversos, ya que el resto de azúcar aparece en los productos finales tanto en forma acíclica (**13-17**) como cíclica (**18-21**). Además, en ocasiones, sólo se insertó un resto de D-manosa en lugar de dos, que es lo que se podría esperar ya que las reacciones se llevaron a cabo en proporción al menos 1:2 de los reactivos.



Así, en el caso concreto de la hidrazida del ácido oxálico se obtuvieron dos compuestos distintos, dependiendo de las condiciones de reacción: la β -glicosilhidrazida **18**, al realizar la reacción a temperatura ambiente en proporción 1:2 y la β,β -bis-glicosilhidrazida **19** si la proporción era 1:4 a reflujo. En ambos casos los restos de azúcar son cíclicos.



Sin embargo, la hidrazida del ácido sebácico conduce a la *bis*-hidrazona con dos restos de azúcar **16** si la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente, pero se obtiene la β -glicosilhidrazida **20** si se realiza a reflujo.



También a partir de la hidrazida del ácido dodecanodióico se obtuvo la β -glicosilhidrazida **21**.

Los resultados dispares obtenidos deben ser consecuencia de los diversos equilibrios que se establecen durante la reacción, aislándose en cada caso el producto más insoluble. Unas veces este es el producto de control cinético y otras el resultante del control termodinámico de la reacción.

3.1.3. Determinación estructural.

Las estructuras asignadas están de acuerdo con los análisis elementales y los datos espectroscópicos. Los espectros de infrarrojos (Figura 3.1.1) muestran una banda ancha a $3500\text{-}3100\text{ cm}^{-1}$, correspondiente a la vibración de tensión de los enlaces N-H y O-H. Entre 2950 y 2850 cm^{-1} aparecen las bandas típicas de los grupos CH_2 y CH saturados, que son más intensas en los casos de **14-16**, debido a la mayor longitud de la cadena central. Las bandas de amida I y II aparecen a ~ 1660 y $\sim 1580\text{ cm}^{-1}$, respectivamente.³

3. Resultados y discusión

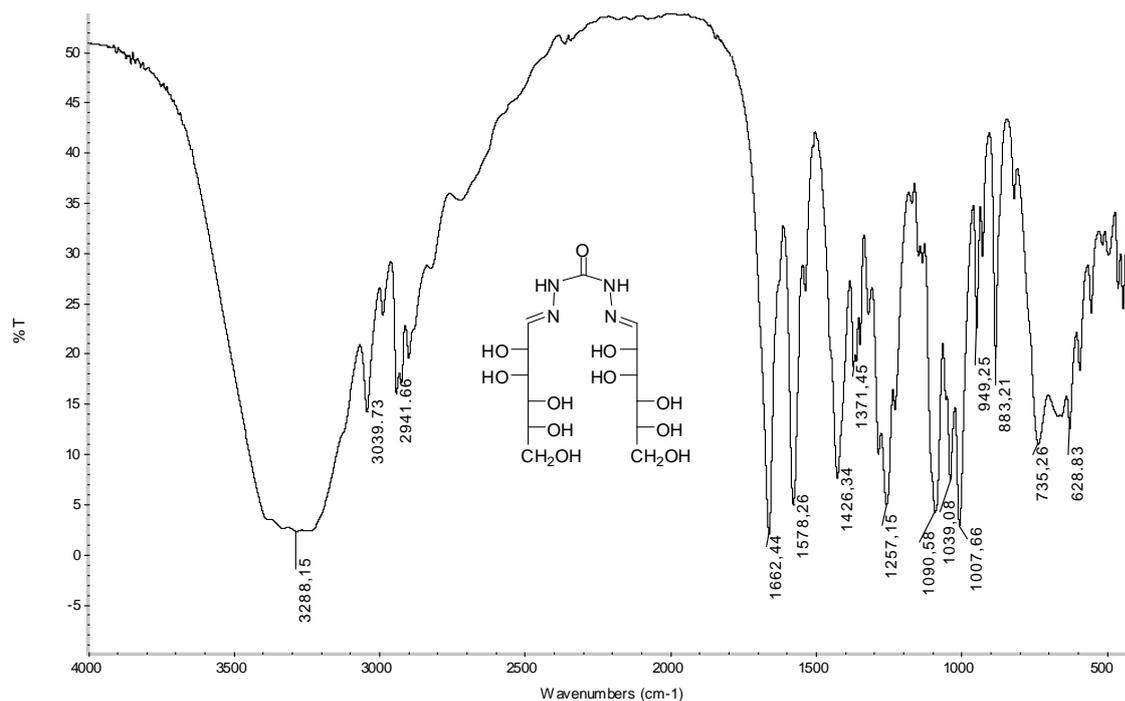


Figura 3.1.1. Espectro de Infrarrojos de **13**.

En la zona comprendida entre 1100-1000 cm⁻¹ se localizan las vibraciones de tensión de los enlaces C-O de los grupos hidroxilos. Las vibraciones de tensión del enlace C-H de las agrupaciones insaturadas CH=N de las hidrazonas **13-17** aparecen a ~3040 cm⁻¹ (Figura 3.1.2).

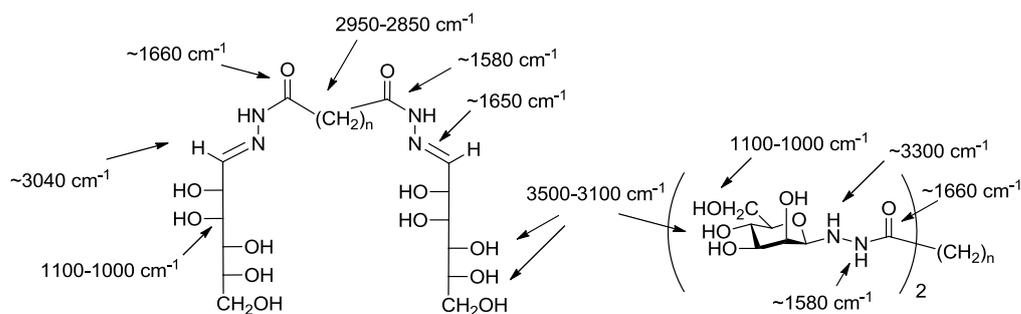


Figura 3.1.2. Absorciones típicas en los espectros de Infrarrojos de **13-21**.

La vibración de tensión del enlace C=N de hidrazona de **13-17** queda incluido en las absorciones típicas del enlace de amida anteriormente citadas. Por eso, es difícil distinguir una estructura de acilhidrazona de una de glicosil acilhidrazida (figura 3.1.3).

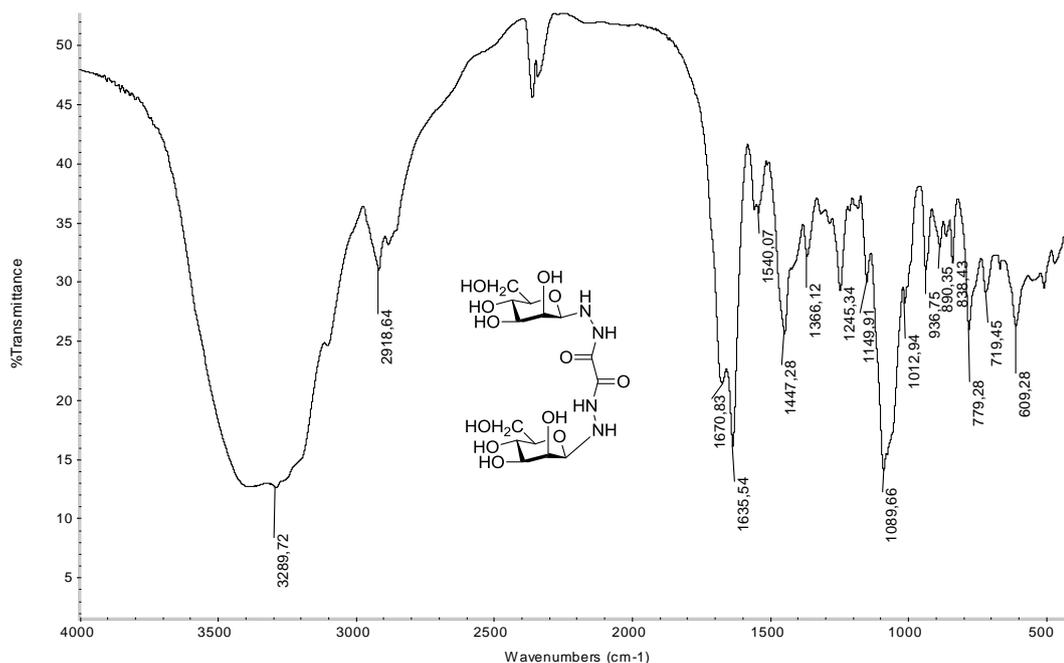


Figura 3.1.3. Espectro de infrarrojos de **19**.

Los espectros de RMN también apoyan las estructuras asignadas. Para su análisis estructural, en los nuevos productos podemos distinguir dos grupos: aquellos en los que el fragmento de D-manosa es acíclico y aquellos en los que el resto de azúcar es cíclico piranósico. En los espectros de ^1H -RMN (Figuras 3.1.4 y 3.1.5), la principal diferencia entre ambos grupos es la posición de H-1, que en el caso del resto acíclico de hidrazona de **13-17** aparece a $\sim 7,4$ ppm, debido al desapantallamiento que ejerce el doble enlace,⁴ mientras que los correspondientes protones anoméricos de los compuestos piranósicos **18-21** aparecen a $\sim 4,2$ ppm⁵ (Fig. 3.1.6).

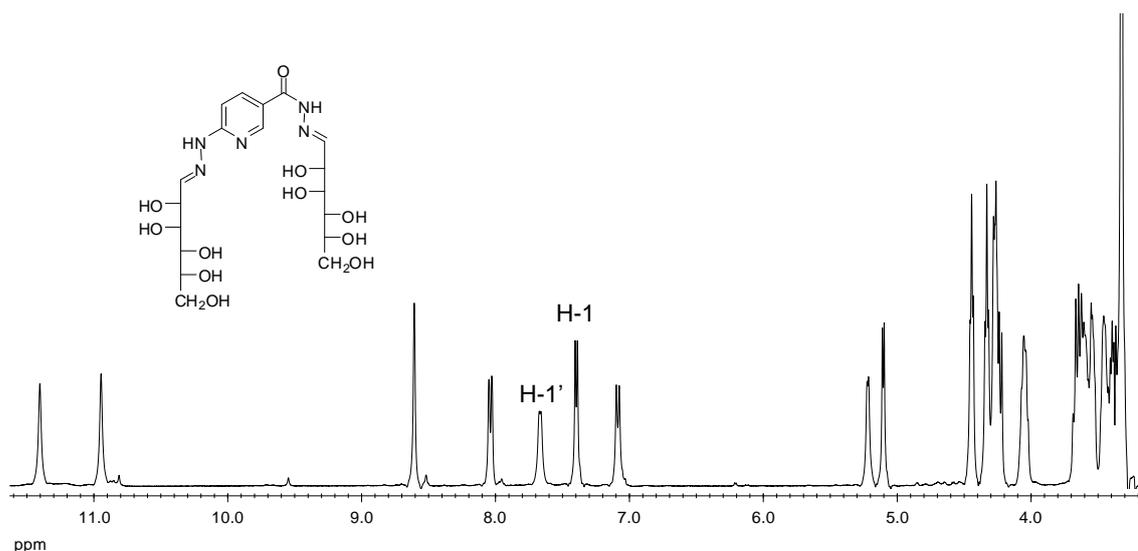


Figura 3.1.4. Espectro de ^1H -RMN de **17** en DMSO-d_6 .

3. Resultados y discusión

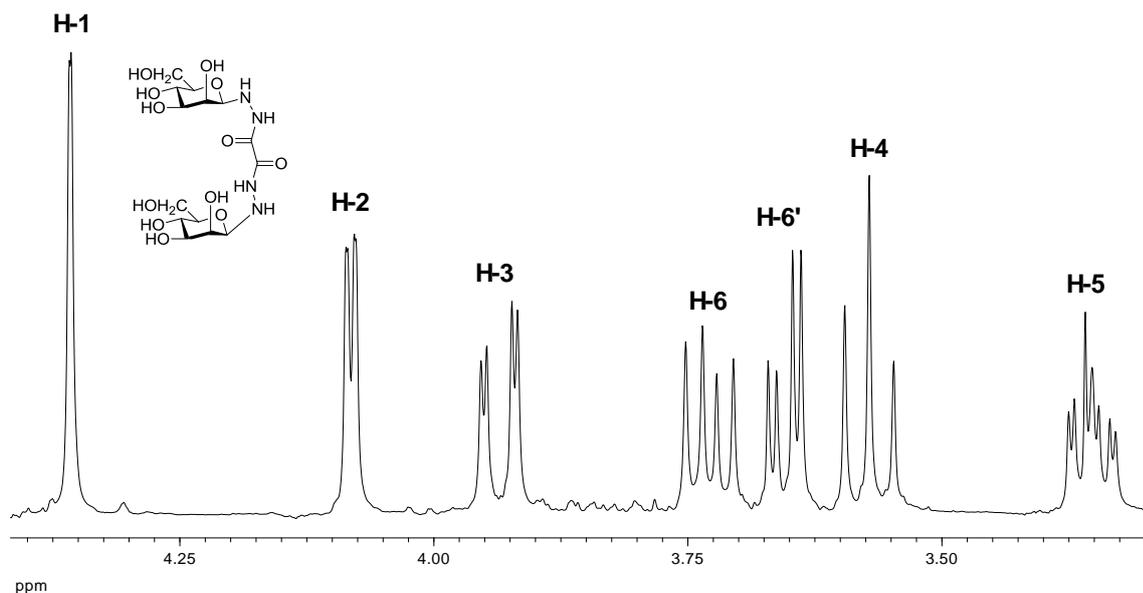


Figura 3.1.5. Ampliación del espectro de ^1H -RMN de **19** en DMSO-d_6 .

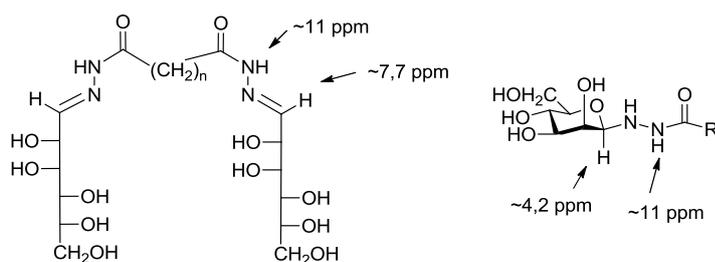


Figura 3.1.6. Resonancias típicas en los espectros de ^1H -NMR de **13-19**.

Aunque los nuevos compuestos comparten analogías espectroscópicas por la semejanza entre las moléculas, en los espectros también influye su simetría. Por ello, los espectros de ^1H - y ^{13}C -RMN de los compuestos **13-16** y **19** deberían ser muy simples, ya que deben presentar un eje de simetría C_2 , y mostrar un conjunto de señales con sólo la mitad de los protones o carbonos que lo forman; esto es lo que ocurre para **13** (Figura 3.1.7).

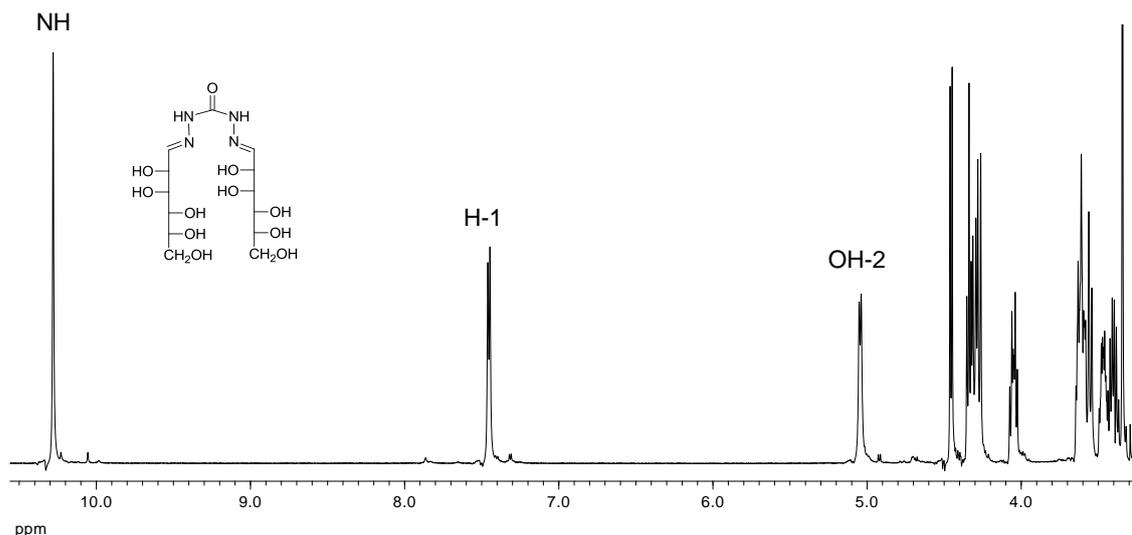


Figura 3.1.7. Espectro de ^1H -RMN de **13** en DMSO-d_6 .

Sin embargo, esto no siempre es así. Por ejemplo, en el espectro del compuesto **17** se observan dos señales para el protón imínico $\text{CH}=\text{N}$ a 7,7 y 7,4 ppm, ya que la molécula no es simétrica, pero para los compuestos **14-16** estos protones se muestran entre 7,4 y 7,2 ppm. Es decir, aparecen varias señales, aunque las moléculas, si realmente fueran simétricas, deberían mostrar una sola señal. Por ejemplo, en el espectro de ^1H -NMR de **15** se observan tres señales para los NHs, aunque realmente la señal a ~11 ppm engloba dos señales; por tanto, debe de haber varias especies en disolución con concentraciones aproximadamente iguales (Figuras 3.1.8 y 3.1.9). Sin embargo, se debe destacar que **13** no muestra esta multiplicidad de señales. Analizaremos su origen más adelante (Capítulo 3.4).

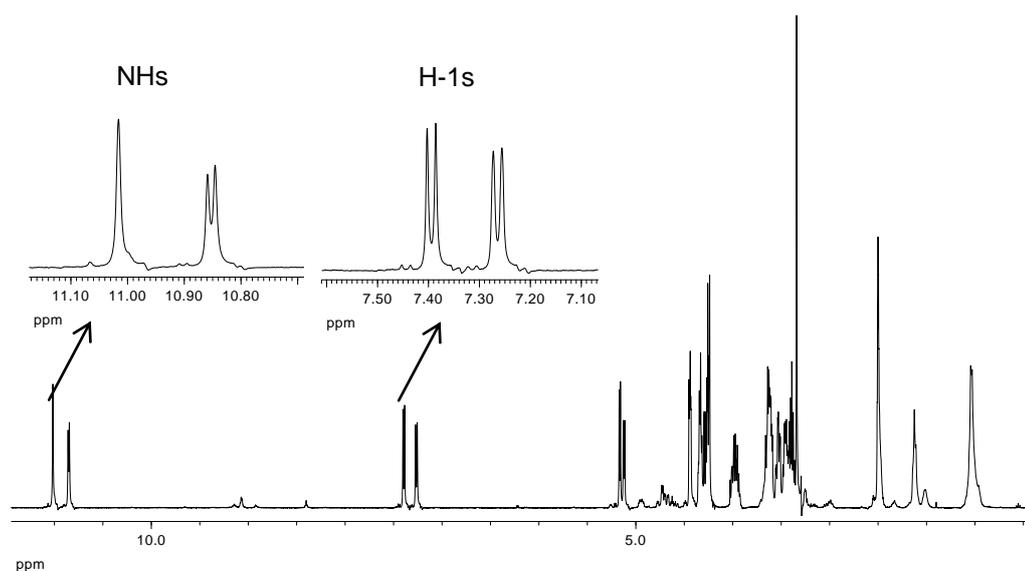


Figura 3.1.8. Espectro de ^1H -RMN de **15** en DMSO-d_6 . Se muestran ampliadas las señales de los protones NH y H-1.

3. Resultados y discusión

Los grupos hidroxilos de **13-17** aparecen entre 5,2 y 4,2 ppm, y los protones correspondientes a la cadena de azúcar a 4,0-3,3 ppm. Para **14-16** los metilenos del resto de hidracida aparecen a campo más alto, entre 2,5 y 1,2 ppm. Además, en el compuesto **17** se localizan las señales de los protones aromáticos a 8,6, 8,0 y 7,1 ppm.

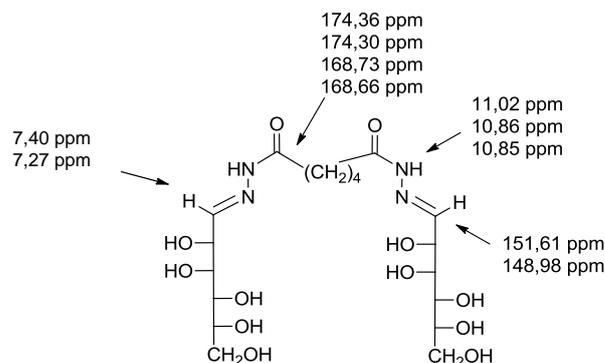


Figura 3.1.9. Desplazamientos químicos observados en los espectros de RMN de **15**.

Otra característica de los compuestos “acíclicos” es la posición del protón del grupo NH, que suele aparecer a ~11 ppm, mientras que en el caso de los productos cíclicos aparece entre 10 y 9 ppm. Para el compuesto **13**, de nuevo sólo tenemos una señal, ya que es simétrico, y ésta aparece a 10,3 ppm. Como es lógico, para **17** aparecen dos señales a 11,4 y 11,0 ppm. Sin embargo, en los casos de **14-16**, se observan sendas señales a 11,0 y 10,8 ppm.

Los espectros de ¹³C-NMR de **13-17** también apoyan las estructuras de hidrazona asignadas. Los carbonilos de amida se encuentran entre 179 y 168 ppm, a excepción de **13** que lo muestra a 152,7 ppm, desplazamiento químico similar al que presenta el carbonilo de ureas.⁶ Los carbonos de los enlaces C=N de hidrazona invariablemente aparecen a ~150 ppm.⁷ El resto de los carbonos poliólicos, C-2 a C-6, aparece en un corto intervalo, 72-64 ppm, como es habitual en cadenas poliólicas acíclicas, y entre 35-24 ppm los metilenos de los puentes carbonados de **14-16** (Figura 3.1.10).⁸

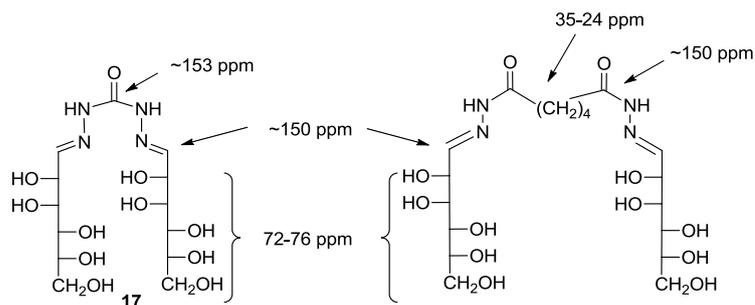


Figura 3.1.10. Desplazamientos químicos típicos en los espectros de ^{13}C -RMN de **13-21**.

También, el espectro de ^{13}C -NMR de **15** (figura 3.1.11) muestra varias señales correspondientes a agrupaciones C=O y C=N, el resto de las señales aparecen duplicadas (figura 3.1.12).

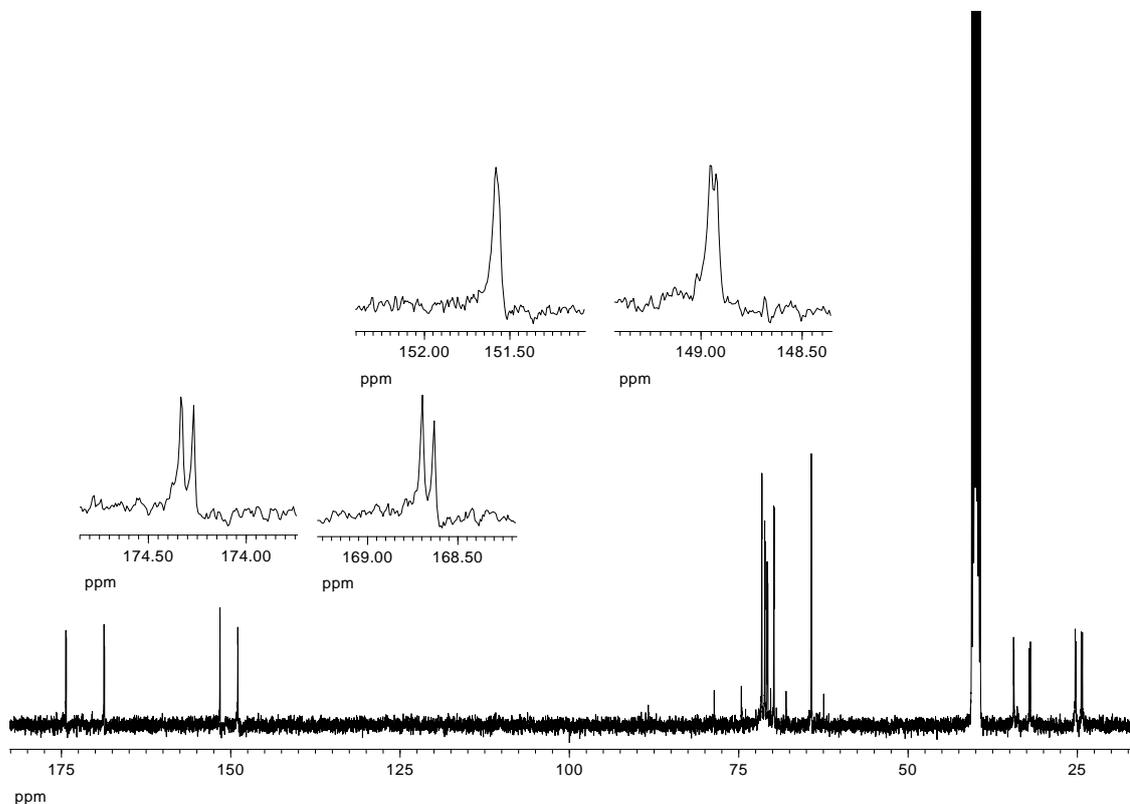


Figura 3.1.11. Espectro de ^{13}C -RMN de **15** en DMSO-d_6 . Se muestran ampliadas las señales de C=O y C=N.

3. Resultados y discusión

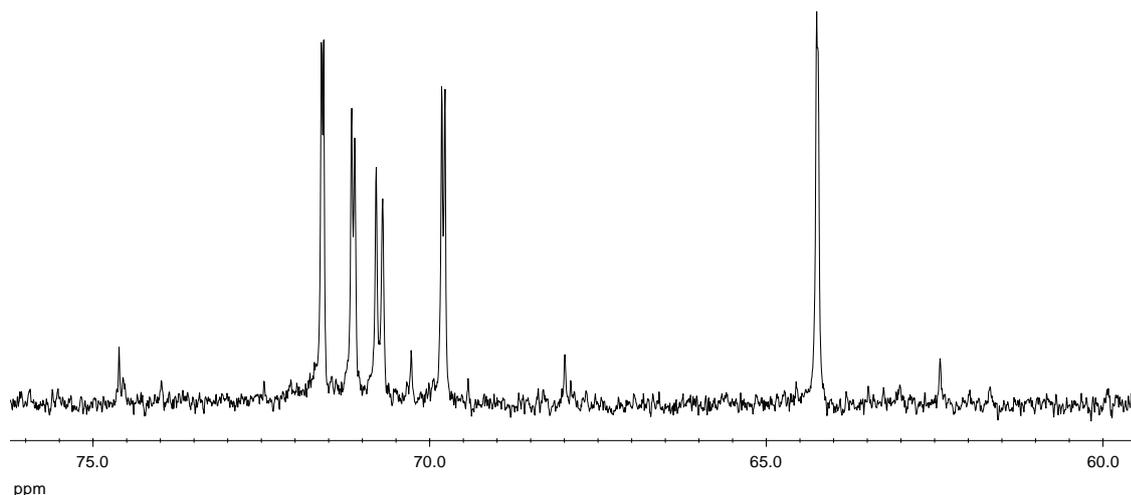


Figura 3.1.12. Ampliación de la zona 75-60 ppm del espectro de ^{13}C -RMN de **15** en DMSO-d_6 .

En el grupo de los compuestos con restos de D-manosa cíclica encontramos dos tipos de compuestos: con un resto de azúcar (**18**, **20** y **21**) o con dos (**19**). Para determinar sus estructuras se atendió a la simetría de las moléculas, ya que en caso de tener dos ciclos idénticos presentaría simetría C_2 y el número de señales en el espectro de resonancia magnética se reduciría a la mitad. Así, para el producto **19**, sólo se observan siete señales en el espectro de ^{13}C -NMR (Figura 3.1.13).

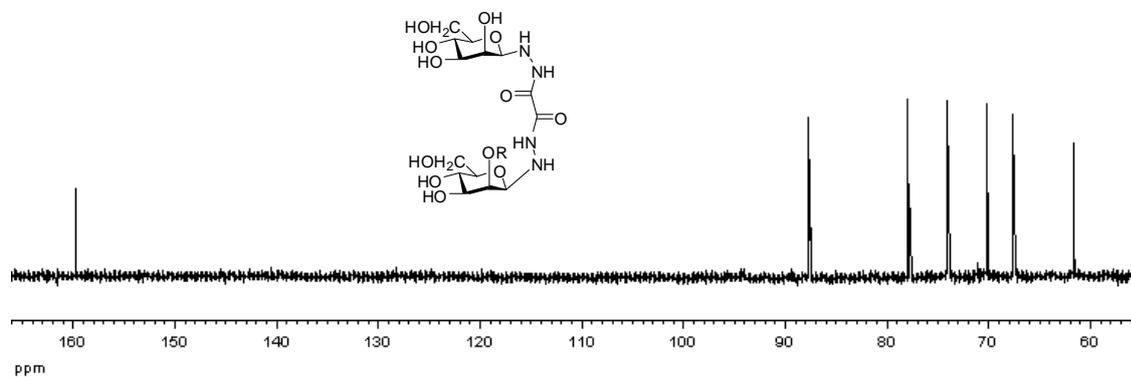


Figura 3.1.13. Espectro de ^{13}C -RMN de **19** en D_2O .

Los carbonos carbonílicos muestran una única señal a 159 ppm. El C-1 aparece a 87 ppm, desplazamiento químico típico en glicosilaminas⁹ e indicativo de la forma piranósica de la D-manosa. Si la cadena azucarada estuviera abierta, esta señal aparecería en torno a 150 ppm. El resto de carbonos del azúcar aparecen entre 77 y 61 ppm según el orden $\text{C-5} > \text{C-3} > \text{C-2} > \text{C-4} > \text{C-6}$ (Figura 3.1.14).

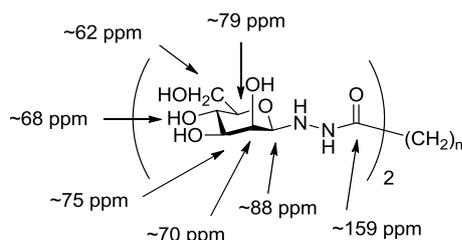


Figura 3.1.14. Desplazamientos químicos típicos en los espectros de ^{13}C -RMN de **13-21**.

En el caso de los compuestos no simétricos, es decir, cuando únicamente tienen un resto de D-manosa cíclico, se observan los dos carbonilos de **18** (Figura 3.1.15) a 158 y 156 ppm y los dos de **20** y **21** a 172 y 170 ppm, respectivamente.

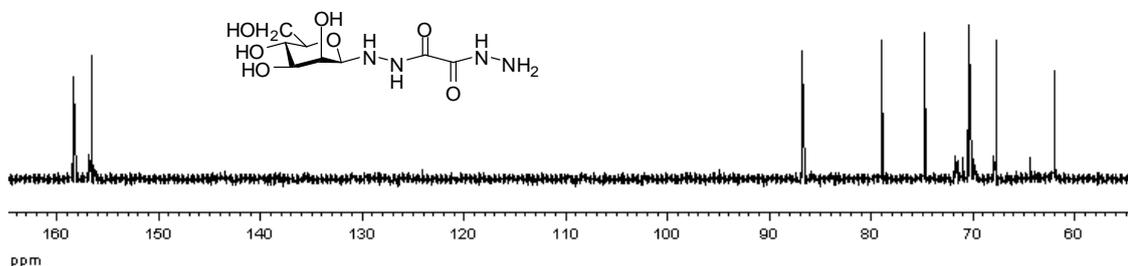


Figura 3.1.15. Espectro de ^{13}C -RMN de **18** en DMSO-d_6 .

Las señales de los carbonos correspondientes al resto de azúcar coinciden con las mostradas por el compuesto **19**. Para los compuestos **20** y **21** estas señales aparecen desplazadas $\sim 1,5$ ppm a campo más bajo (Tabla 3.1.1).

Tabla 3.1.1. Desplazamientos químicos de ^{13}C -RMN de **18-21**^{a,b}

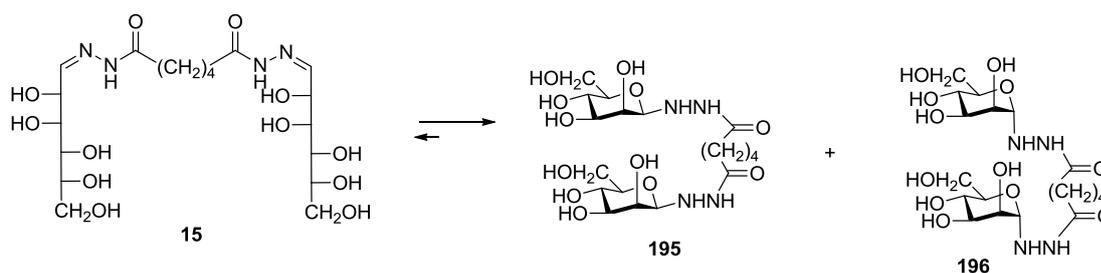
Comp.	CO	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	CH ₂
18	158,19	86,61	70,32	74,69	67,75	78,88	61,97	
	156,50							
19	161,29	89,23	71,97	75,70	69,20	79,43	63,32	
20	176,62	88,44	70,29	74,64	68,04	78,62	62,45	33,89-25,66
	170,61							
21	172,14	88,45	70,30	74,63	68,02	78,63	62,46	34,07-24,73
	170,65							

^a En ppm; ^b A 100 MHz en DMSO-d_6 .

3.1.4. Especies implicadas en los equilibrios anillo-cadena abierta y anomería α - β .

Aunque todos los productos descritos anteriormente se han obtenido en estado sólido y se ha podido determinar su estructura con exactitud, cuando se dejan estar en disolución comienzan a evolucionar. Por ello, hemos estudiado los equilibrios de interconversión cadena abierta-anillo, tanto en D_2O como en $DMSO-d_6$, a través de registros secuenciales de resonancia magnética nuclear y observamos que todos los compuestos evolucionaban hasta un equilibrio en el que estaban presentes ambos tipos de especies en distintas proporciones.

También se ha prestado atención a los equilibrios de anomerización α - β , asociados a la formación del anillo piranósico. Así, el compuesto de cadena abierta **15** en D_2O se debe transformar casi completamente en las formas cíclicas β , β y α , α , **195** y **196**, ya que son las únicas que parecen detectarse en los espectros de RMN (Esquema 3.1.1).



Esquema 3.1.1. Evolución de **15** en D_2O .

La interconversión puede seguirse fácilmente mediante una secuencia de registros temporales de espectros de 1H y ^{13}C -RMN (Figura 3.1.16, Tabla 3.1.2).

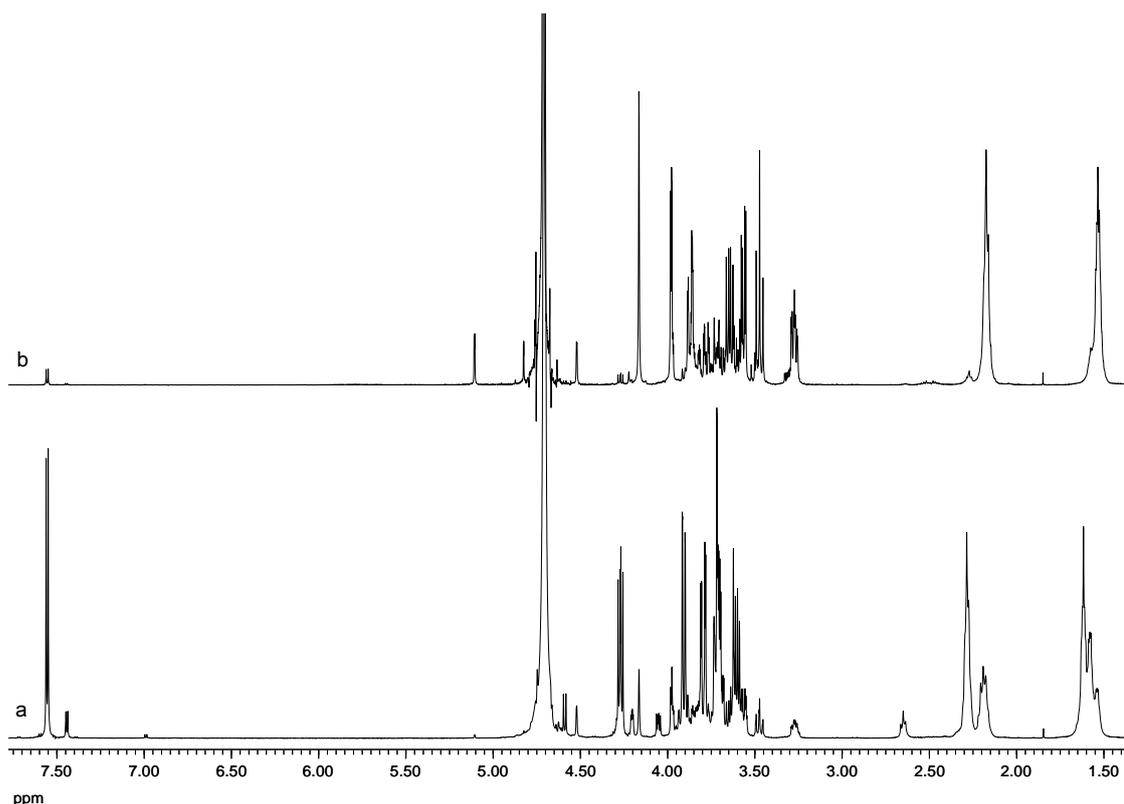


Figura 3.1.16. Transformación de **15** (a) en **195** y **196** tras 15 días a temperatura ambiente (b).

En los espectros de protones se observa la desaparición casi completa de la señal del protón imínico a 7,64 ppm, al tiempo que aparecen las señales de los protones anoméricos a 4,60 y 4,24 ppm.

Tabla 3.1.2. Desplazamientos químicos de ^1H -RMN de **15** y **196**.^{a,b}

Comp.	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'	COCH ₂	(CH ₂) ₂
15	7,64(d)	4,35(dd)	3,99(d)	3,78(m)	3,78(m)	3,87(dd)	3,68(m)	2,36 (sa)	1,70 (sa)
196 ^c	4,24(s)	4,05(d)	3,64(dd)	3,54(t)	3,34(m)	3,94(dd)	3,71(m)	2,24 (sa)	1,60 (sa)

^a En ppm; ^b A 500 MHz en DMSO-d₆; ^c Observados tras 15 días a temperatura ambiente.

En los espectros de ^{13}C -RMN (Figura 3.1.17) se observa la presencia de señales pertenecientes a tres especies: la señal a ~155 ppm, correspondiente a la forma acíclica **15**, y sólo dos señales en la zona anomérica, que se corresponden con los carbonos anoméricos β (~90.5 ppm) de **195** y α (~92.0 ppm) de **196**, respectivamente.

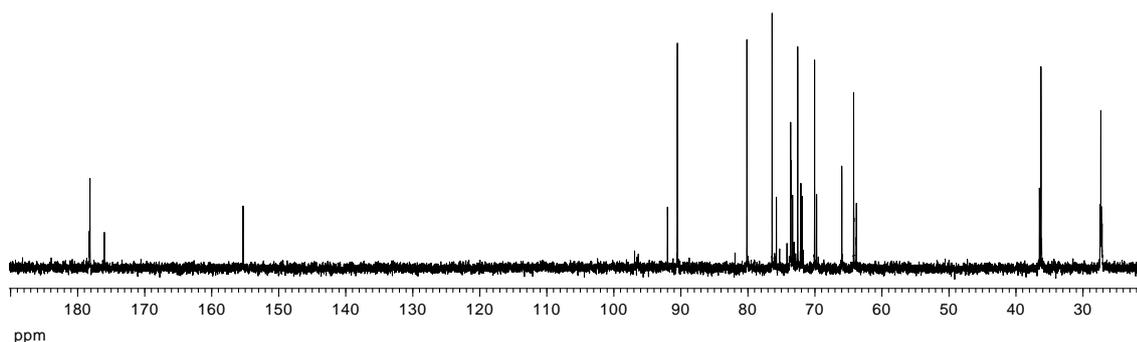


Figura 3.1.17. Espectro de ^{13}C -RMN de **15** en DMSO-d_6 tras 1 día a temperatura ambiente.

La asignación de la configuración de las señales anoméricas se realizó midiendo las constantes de acoplamiento entre el protón y el carbono anoméricos (1J) en los espectros de ^{13}C -RMN acoplado. Bock y Pedersen¹⁰ han demostrado que esta constante anomérica en derivados piranósicos de carbohidratos puede ser usada para la asignación de la configuración anomérica, ya que las piranosas con un protón anomérico axial (anómero β) muestran, consistentemente, un valor que es ~ 10 Hz menor que el correspondiente valor en compuestos con un protón anomérico ecuatorial (anómero α).¹¹ En nuestro caso el carbono anomérico β muestra una constante de acoplamiento (155 Hz) menor que la del anómero α (164 Hz).

La integración de las señales de protones y carbonos similares indica que la proporción de estas tres especies, **13:20:21**, varía a lo largo del tiempo. Inicialmente se forman **195** y **196** en proporciones similares, lo que indica que la ciclación de **15** transcurre con escasa selectividad. La concentración de la *bis*-hidrazona **15** disminuye paulatinamente hasta casi desaparecer y también disminuye la concentración inicial de la α,α -*bis*-hidrazida **196**. Al final, en el equilibrio, la β,β -*bis*-hidrazida **195** es la especie que acaba predominando ampliamente (tabla 3.1.3).

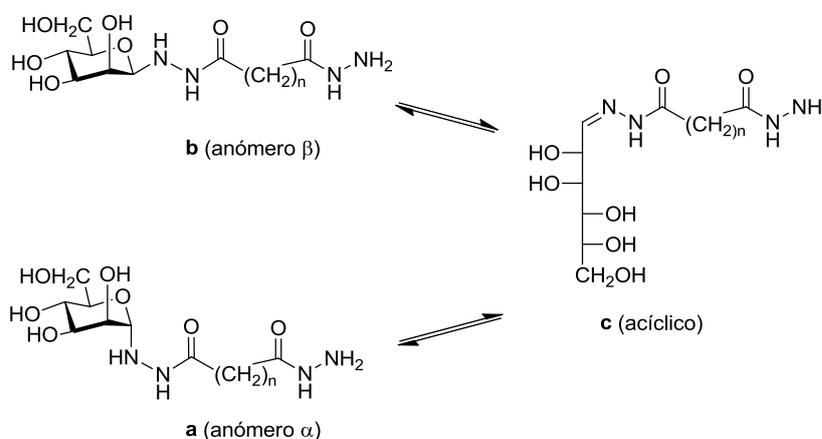
Tabla 3.1.3. Variación en el tiempo de las proporciones de **15**, **195** y **196**.^a

Compuesto	1 día	2 días	5 días
15	24	6	2
195	41	65	85
196	35	29	13

^a A 500 MHz en DMSO-d_6 a temperatura ambiente

Estas transformaciones deben tener lugar a través de intermedios con una sola cadena cíclica. No obstante, no se identificaron señales en los espectros de RMN que pudieran atribuirse a estos intermedios; probablemente porque las señales de restos acíclicos deben de coincidir con las de **15** y las de los restos cíclicos con las de **195** y **196**.

También los compuestos cíclicos, **18**, **20** y **21**, disueltos en DMSO- d_6 evolucionan hasta equilibrarse con los correspondientes compuestos de cadena abierta, además de hacerlo los anómeros α y β entre sí (Esquema 3.1.2).



Esquema 3.1.2. Equilibrios de **18** ($n=0$), **20** ($n=8$) y **21** ($n=10$) en disolución.

Los equilibrios se alcanzan en unos 8-10 días y las proporciones de cada especie, obtenidas por integración de las señales, se muestran en la Tabla 3.1.4.

Tabla 3.1.4. Proporciones de isómeros en el equilibrio.^a

Compuesto	n	a:b ^b	b:c ^b
18	0	0,7:1	1 : 1,1
19	0	0,2:1 ^c	1 : 0,9 ^d
20	8	0,2:1	1 : 0,7
21	10	0,2:1	1 : 0,8

^a En DMSO- d_6 a temperatura ambiente; ^b **a**, (anómero α); **b**, (anómero β); **c**, (cadena abierta); ^c ($\alpha,\alpha:\beta,\beta$); ^d (β,β :acíclico).

Puede observarse que en estos equilibrios las proporciones finales son muy similares para todos ellos y que la glicosilhidrazida β siempre predomina sobre la α , como ocurre con otros glicosilaminoderivados.¹² Sin embargo, en D₂O la

3. Resultados y discusión

glicosilhidrazida se hidroliza, sin que se detecten señales correspondientes a la hidrazona.

Cómo ejemplo, en la figura 3.1.18 podemos ver la evolución de **18** en DMSO- d_6 . Se alcanza el equilibrio al cabo de 9 días, observándose la disminución de las señales del anómero β y la aparición de las del anómero α y del isómero de cadena abierta. También es de destacar que, como ya indicamos anteriormente para otros compuestos, se observa multiplicidad en las señales correspondientes a los NHs de los anómeros α (**18a**) y β (**18b**) y en las señales de los NHs y N=CHs de la forma acíclica (**18c**).

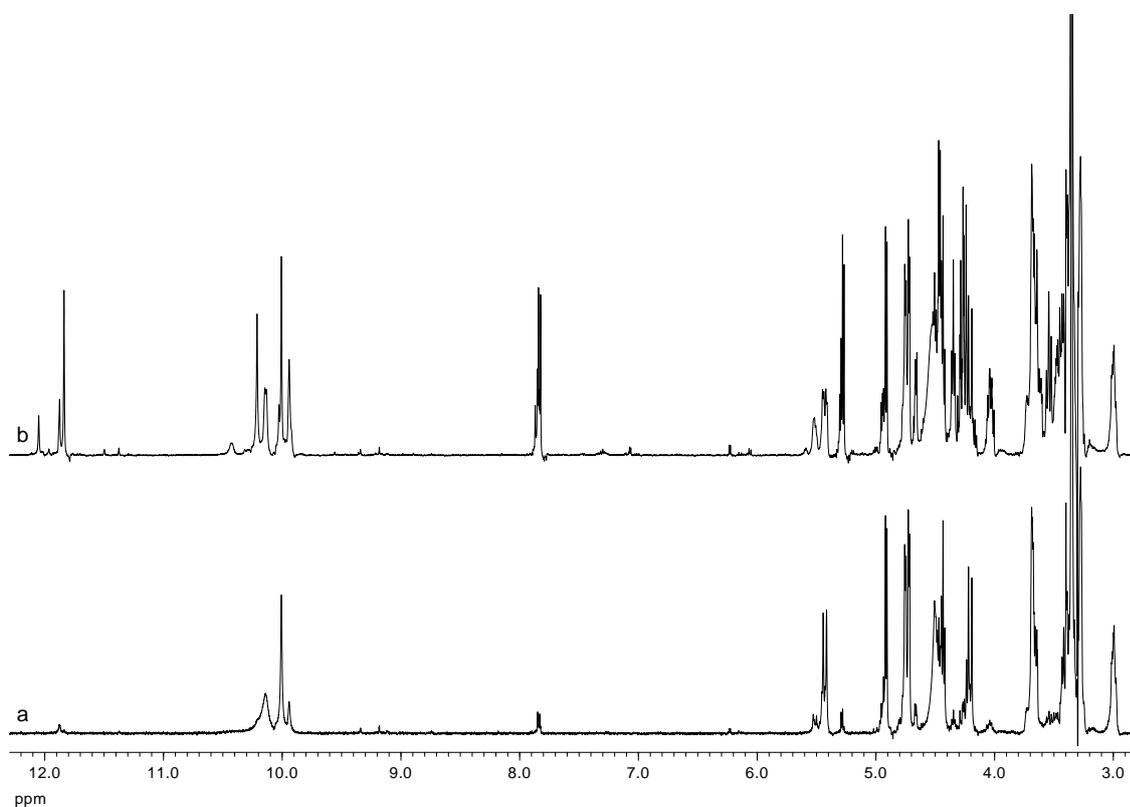


Figura 3.1.18. Evolución de **18** en DMSO- d_6 . a) Recién disuelto. b) Tras 9 días a temperatura ambiente.

En las Tablas 3.1.5 y 3.1.6 se recogen los desplazamientos químicos de las especies implicadas en estos equilibrios.

Tabla 3.1.5. Desplazamientos químicos de $^1\text{H-RMN}$ de **18-20**.^a

Comp.	a (anómero α)			b (anómero β)			c (cadena abierta)		
	H-1 α	NH-1 α	NH-2 α	H-1 β	NH-1 β	NH-2 β	H-1	H-2	NH-2
18	4,65 (d)	5,52 (sa)	10,01 (s)	4,20 (d)	5,42 (d)	10,12 (s)	7,83 (d)	4,02 (m)	11,84 (s)
19	4,64 (s)	5,50 (d)	9,95 (sa)	4,21 (d)	5,43 (d)	10,20 (s)	7,84 (d)	4,07 (m)	11,85 (s)
20	4,30(d)	4,96 (d)	9,03 (s)	3,93 (d)	4,94 (d)	9,04 (s)	7,28 (d)		10,80 (s)
21	4,33 (d)	5,25 (sa)	9,12 (d)	3,92 (d)	4,92 (d)	9,05 (s)	7,25 (d)		10,82 (s)

^a A 500 MHz en DMSO- d_6 .^b a, (anómero α); b, (anómero β); c, (cadena abierta).

Los valores encontrados para estos equilibrios se asemejan a los recogidos en el trabajo de Takeda sobre condensados de monoacilhidrazinas y monosacáridos.¹³

Tabla 3.1.6. Desplazamientos químicos de $^{13}\text{C-RMN}$ de **18**.^{a,b,c}

Comp.	C-1	C-5	C-3	C-2	C-4	C-6
a	89,02	86,44	73,79 ^d	71,72 ^d	69,52	61,66
b	86,61	78,88	74,69	70,32	67,75	61,97
c	156,70	71,56	71,02 ^d	70,93 ^d	69,77 ^d	64,31

^a En ppm; ^b A 100 MHz en DMSO- d_6 ; ^c a, (anómero α); b, (anómero β); c, (cadena abierta) ^d Las señales pueden estar intercambiadas.

Como veremos en el apartado 3.1.6, el equilibrio que genera la β,β -bis-glicosilhidrazida **19** es más complejo al implicar dos restos de azúcar.

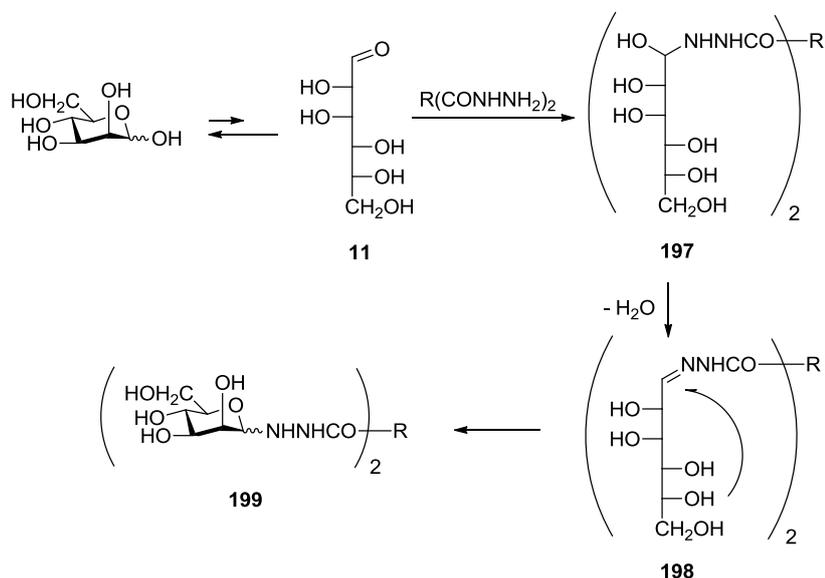
3.1.5. Mecanismo de formación de las hidrazonas y glicosilhidrazidas.

De todos los datos experimentales obtenidos se puede concluir que, en general, las *bis*-hidrazonas son los productos de control cinético, mientras que las glicosilhidrazidas son los de control termodinámico.

El mecanismo de formación debe tener lugar a través de las correspondientes formas acíclicas del monosacárido. Estas formas acíclicas, formadas por la forma aldehídica (**11**) y por su forma hidratada, no suelen superar una concentración del 1% en el equilibrio.¹⁴ La adición nucleofílica del nitrógeno del grupo NH_2 terminal de la acilhidrazida al grupo aldehídico forma un hemiaminal intermedio (**197**) que a

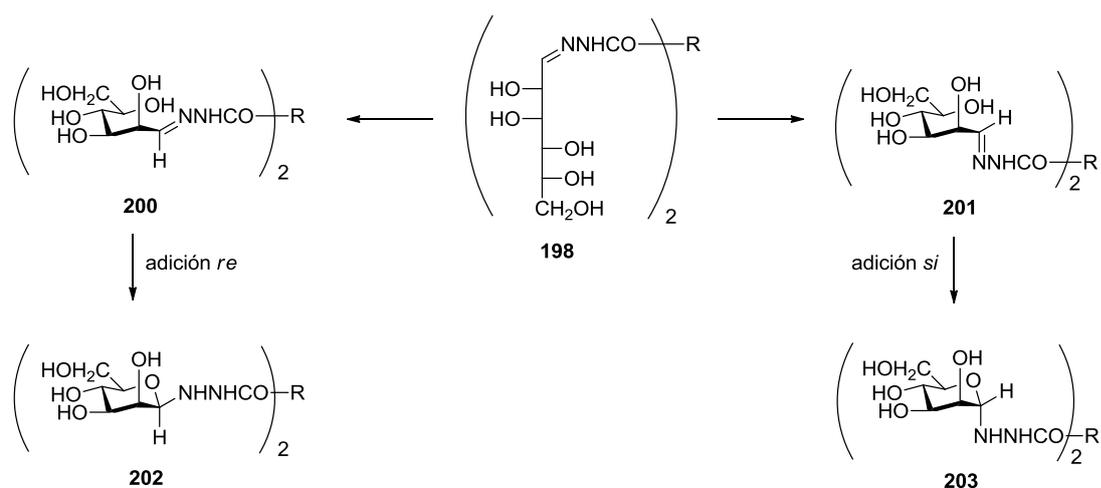
3. Resultados y discusión

continuación se deshidrata a la correspondiente hidrazona (**198**). Posteriormente, la adición del hidroxilo en C-5 al enlace C=N genera la glicosilhidrazida (**199**) (Esquema 3.1.3).



Esquema 3.1.3. Mecanismo de formación de hidrazonas y glicosilhidrazidas a través de las correspondientes formas acíclicas.

La cadena poliólica de la hidrazona debe plegarse para aproximar el hidroxilo en C-5 al enlace C=N y que pueda tener lugar su adición formando la glicosilhidrazida. Esta adición puede tener lugar por ambas caras del enlace C=N. Si la ciclación tiene lugar por la cara *re* del carbono imínico conducirá al anómero β de la glicosilhidrazida (**202**), mientras que la ciclación por la cara *si* generará el anómero α (**203**) (Esquema 3.1.4).¹⁵



Esquema 3.1.4. Formación de anómeros β y α debido al ataque por la cara *re* y *si*.

En la disposición plegada **200**, que conduciría al anómero β , existe una interacción *gauche* desestabilizante entre la agrupación de hidrazona y el hidroxilo en C-2, mientras que en la disposición **201**, conducente al anómero α , esta desaparece; pero, a cambio, se generan dos interacciones repulsivas 1,3-diaxiales entre el resto de hidrazona y los protones en C-3 y C-5. La consecuencia de este balance de interacciones es que la estabilidad de los estados de transición a los que conducen ambas disposiciones plegadas debe ser parecida y, por tanto, los porcentajes de los anómeros α y β formados deben ser similares. Como ya comentamos en el apartado anterior, esto es precisamente lo observado experimentalmente en la transformación de **15** en **195** y **196** (ver esquema 3.1.1 y tabla 3.1.3).

A la luz del mecanismo expuesto es obvio que, en general, el primer producto formado, la hidrazona, debe ser el producto de control cinético mientras que las glicosilhidrazidas α y β , más estables, serán los de control termodinámico; en perfecto acuerdo con los resultados experimentales.

3.1.6. Estudio computacional de la estabilidad de las glicosilhidrazidas e hidrazonas.

Con objeto de tratar de obtener información sobre la causa por la que se forman unos determinados productos y no otros, se ha realizado un estudio teórico de las estabilidades relativas de las posibles especies implicadas. Para determinar dichas estabilidades se realizaron cálculos DFT¹⁶ usando el programa Gaussian09¹⁷ con el conjunto de base 6-311G(d,p),¹⁸ y se optimizaron las geometrías en el vacío con el método M06-2X¹⁹ sin restricción geométrica alguna. Además, se determinó el papel del disolvente simulando su efecto mediante el método SMD.²⁰

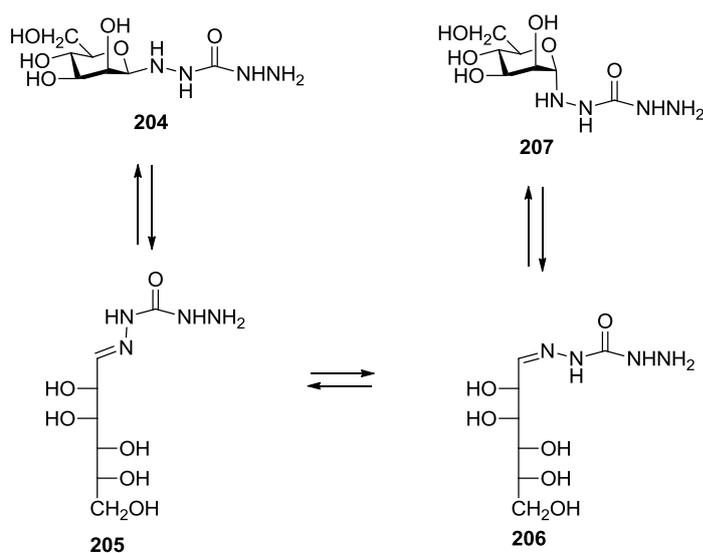
En las *bis*-hidrazidas utilizadas el puente que une a ambos restos de hidrazida puede ser un puente muy corto, como un carbonilo en el caso de la carbohidrazida o dos en la dihidrazida del ácido oxálico, o muy largo como en el caso de la dihidrazida del ácido dodecanodióico. El número de posibles conformeros crece rápidamente con la longitud del puente; por tanto, ante la imposibilidad de calcular la energía de todos ellos, debido al elevado coste computacional, hemos concentrado nuestros cálculos en los casos más sencillos y sólo en alguno de los más complejos. Así, se calcularon las

energías electrónicas (ΔE) y energías libres de Gibbs (ΔG) en el vacío (ausencia de disolvente), así como simulando la presencia de diversos disolventes (cloroformo, DMSO y/o agua), de las diversas especies implicadas en los equilibrios descritos anteriormente. Los resultados se resumen a continuación.

3.1.6.1. Estabilidad de los derivados de la carbohidrazida.

El caso más sencillo es el de la carbohidrazida; en este caso sólo se aisló el compuesto **13** con dos restos acíclicos de D-manosa. A pesar de ello hemos hecho un estudio de las posibles especies que se pueden formar; es decir, de los compuestos que se formarían por la inserción de un resto de D-manosa o de dos. En disolución están implicados equilibrios anillo-cadena abierta, anomerismos α - β y estereoquímica Z/E; además, habría que tener en cuenta diversos conformeros para cada especie, así como la estereoquímica de los átomos de nitrógeno tetraédricos. Para disminuir el número de estructuras a calcular hemos considerado a los anillos de D-manopiranososa en conformación 4C_1 y a los fragmentos acíclicos en una disposición en zig-zag,²¹ estabilizada por puentes de hidrógeno intramoleculares entre hidroxilos de carbonos alternos.

De esta forma hemos calculado las cuatro especies recogidas en el Esquema 3.1.5. En la Tabla 3.1.7 se recogen las energías relativas de los anómeros **204** y **207** y de los correspondientes productos acíclicos **205** y **206**, portando un único residuo de azúcar; no sólo en el vacío sino también en DMSO y agua.



Esquema 3.1.5. Glicosilhidrazidas e hidrazonas presentes en el equilibrio.

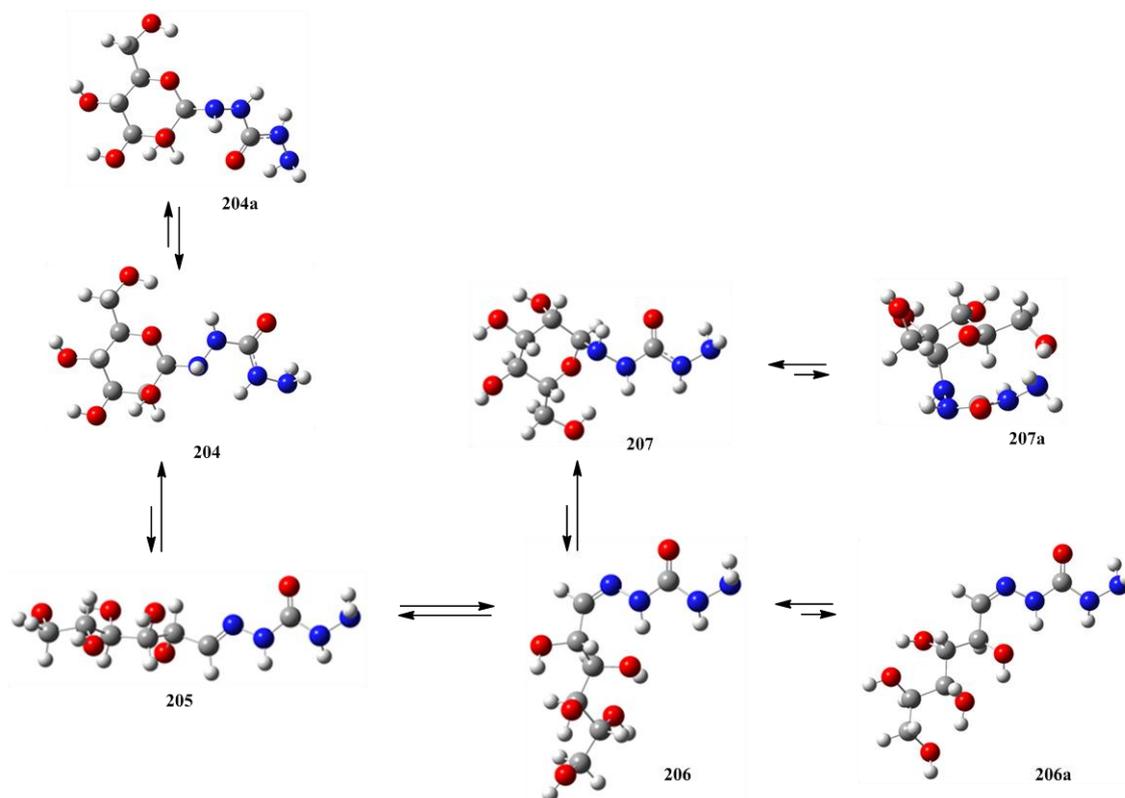
El cálculo predice que, en todos los casos, las glicosilhidrazidas **204** y **207** son más estables que las hidrazonas **205** y **206**. La diferencia más pequeña entre ambos tipos de estructuras se encuentra en el disolvente más polar, el agua ($\Delta G \sim 7$ kcal·mol⁻¹). El producto cíclico con configuración anomérica β es más estable que el de configuración α , como suele ocurrir con otras glicosilaminas (Esquema 3.1.6). Además, los datos de la Tabla 3.1.7 muestran la fuerte estabilización de todas las estructuras al considerar el aumento de la polaridad del disolvente (≥ 22 kcal·mol⁻¹ en DMSO y ≥ 30 kcal·mol⁻¹ en agua).

Tabla 3.1.7. Energías relativas y efecto del disolvente en **30-33**.^{a,b}

Compuesto		Vacío	DMSO	Energía solv. ^c	Agua	Energía solv. ^d
204	ΔE	0,00	0,00	-20,87	0,00	-30,86
	ΔG	0,00	0,00	-22,03	0,00	-31,82
204a	ΔE	1,75	2,14	-20,48	1,30	-31,31
	ΔG	2,73	2,90	-21,86	1,17	-32,37
205	ΔE	17,20	10,61	-27,46	10,90	-36,67
	ΔG	14,29	9,26	-27,07	7,26	-37,84
206	ΔE	12,56	9,27	-24,16	10,51	-32,92
	ΔG	10,81	8,27	-24,58	6,99	-34,63
206a	ΔE	13,08	9,85	-24,10	10,86	-33,08
	ΔG	11,82	8,99	-24,87	7,75	-34,89
207	ΔE	-0,66	-0,22	-20,42	0,61	-29,59
	ΔG	0,50	1,01	-21,52	0,39	-30,92
207a	ΔE	-1,89	-1,60	-20,58	-0,78	-29,76
	ΔG	1,14	1,62	-21,85	1,46	-30,80

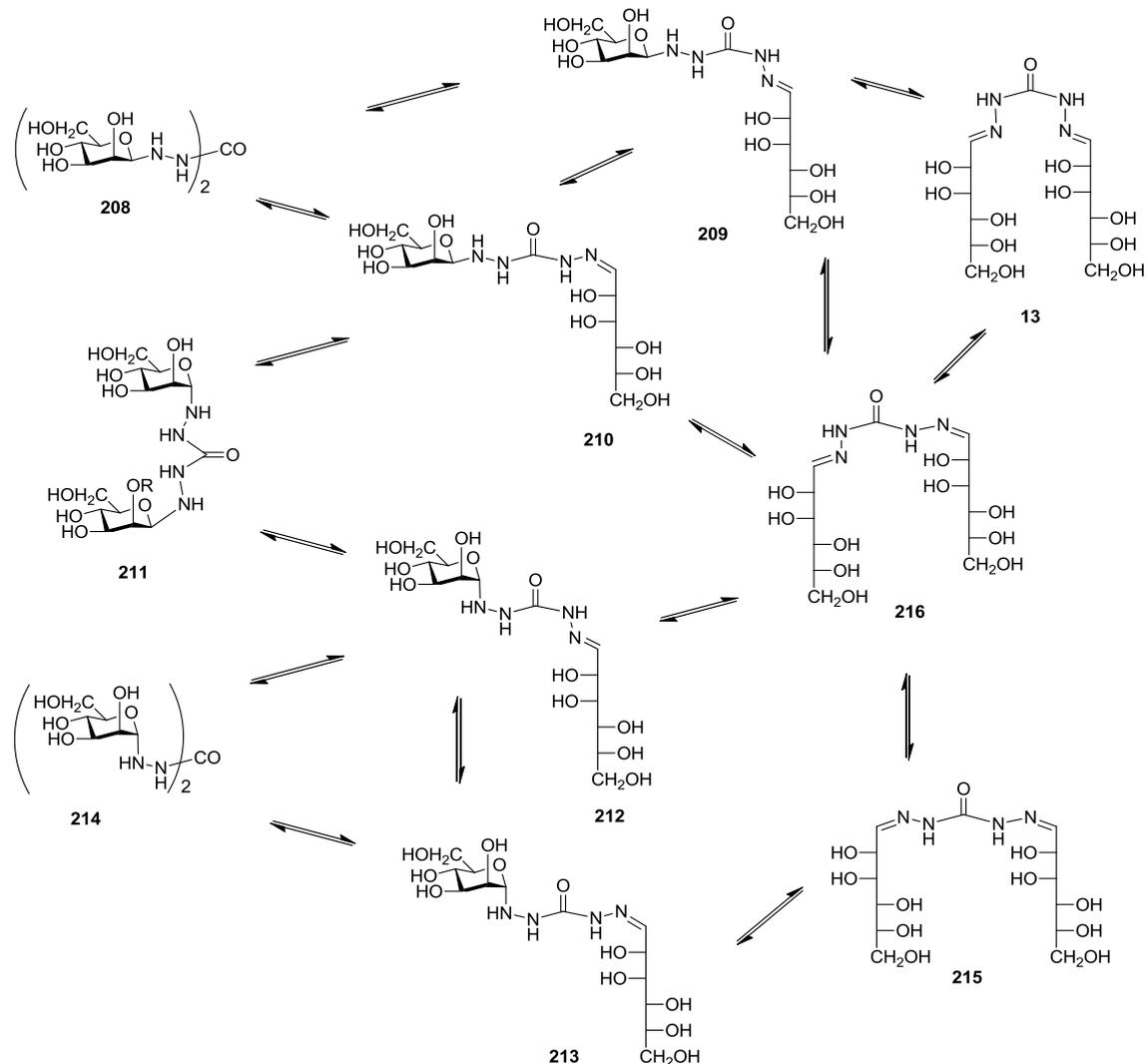
^a En kcal·mol⁻¹ (1 cal·mol⁻¹ = 4.187 J); ^b Energías referidas a **204**; ^c Diferencias entre energías en DMSO y en vacío; ^d Diferencias entre energías en agua y en vacío.

3. Resultados y discusión



Esquema 3.1.6. Estructuras optimizadas de 30-33.

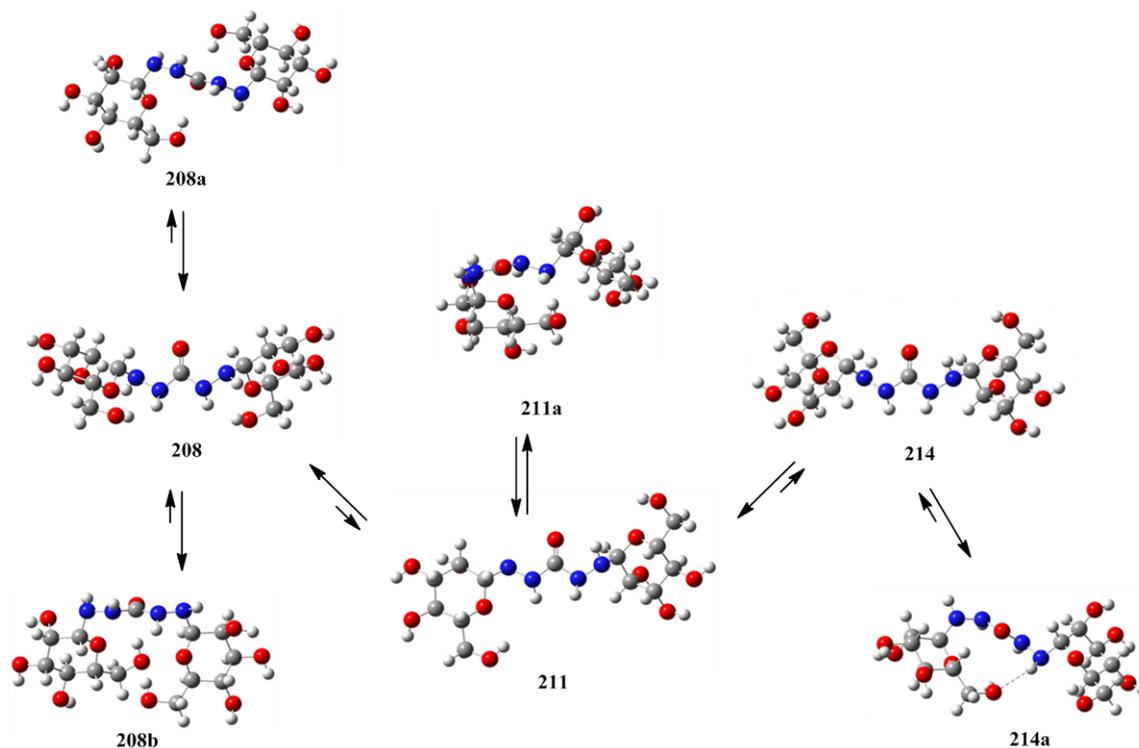
Al igual que ocurre con otras *bis*-acilhidrazidas, cuando se insertan dos restos de azúcar tiene lugar un complejo equilibrio entre varias especies, ya que implica los equilibrios anillo-cadena abierta, anomerismos α - β y estereoquímica *Z/E* por partida doble. Por ello hemos calculado las diez especies recogidas en el esquema 3.1.7.



Esquema 3.1.7. Equilibrios de 11 en disolución.

El cálculo indica que los compuestos doblemente cíclicos son mucho más estables que las *bis*-hidrazonas (Tabla 3.1.8), siguiendo el orden lógico β - β (**208**) > α - β (**211**) > α - α (**214**). Tanto **208** como **214** forman estructuras con un eje de simetría C_2 (Esquema 3.1.8).

3. Resultados y discusión



Esquema 3.1.8. Estructuras optimizadas en el vacío de **208**, **211** y **214**.

Sin embargo, hay que tener en cuenta la posibilidad de que se establezcan puentes de hidrógeno hidroxílicos entre ambos fragmentos de azúcar o entre estos y la agrupación de acilhidrazona, lo que puede generar una estabilidad adicional (Tabla 3.1.8).

Tabla 3.1.8. Energías relativas y efecto del disolvente en **208**, **211** y **214**.^{a,b}

		208	208a	208b	211	211a	214	214a
Vacío	ΔE	0,0	-3,72	-8,06	0,92	-3,36	-0,48	-0,70
	ΔG	0,0	-2,41	-4,49	1,75	-1,08	1,30	1,89
DMSO	ΔE	0,0	-0,86	-3,89	0,81	-1,35	1,41	-0,58
	ΔG	0,0	1,07	-0,14	2,06	2,06	3,73	2,93
Solvat.	ΔE^c	-32,4	-29,5	-28,1	-32,5	-30,4	-30,5	-32,2
	ΔG^c	-34,3	-31,4	-30,6	-34,6	-31,8	-32,5	-33,9

^a En $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ($1 \text{ cal}\cdot\text{mol}^{-1} = 4.187 \text{ J}$); ^b Energías referidas a **208**; ^c Diferencias entre energías en DMSO y en vacío.

Así, en el vacío, **208** puede establecer débiles puentes de hidrógeno entre los hidroxilos en C6 y el grupo carbonilo (**208a**), estabilizándose en $\sim 2.4 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. Si se forma un puente de hidrógeno entre los hidroxilos en C6 de ambos fragmentos de

azúcar (**208b**), se consigue una estabilización mayor, de $\sim 4.5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (Esquema 3.1.8).

Sin embargo, en presencia de DMSO se invierte el orden de estabilidades, mostrando **208** y **208b** energías prácticamente coincidentes. Algo similar ocurre con **211a**, más estable que **211** gracias al puente de hidrógeno que se establece entre el C6-OH del fragmento de β -D-manosa y el NH unido al fragmento α , pero que en disolución se equiparan. En cambio, en **214a** el mismo puente de hidrógeno genera una especie más estable en el vacío, pero menos estable en DMSO.

En la Tabla 3.1.8 también se puede observar la fuerte estabilización que sufren estas estructuras en presencia de un disolvente polar (~ 31 - $42 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ en DMSO).

Las estructuras que tienen un resto cíclico de azúcar y otro acíclico son las siguientes en estabilidad, ≥ 12 - $13 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ con respecto a **208** (Tabla 3.1.9); aunque el establecimiento de puentes de hidrógeno aumenta la estabilidad reduciendo la energía casi a la mitad ($\sim 7.7 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$).

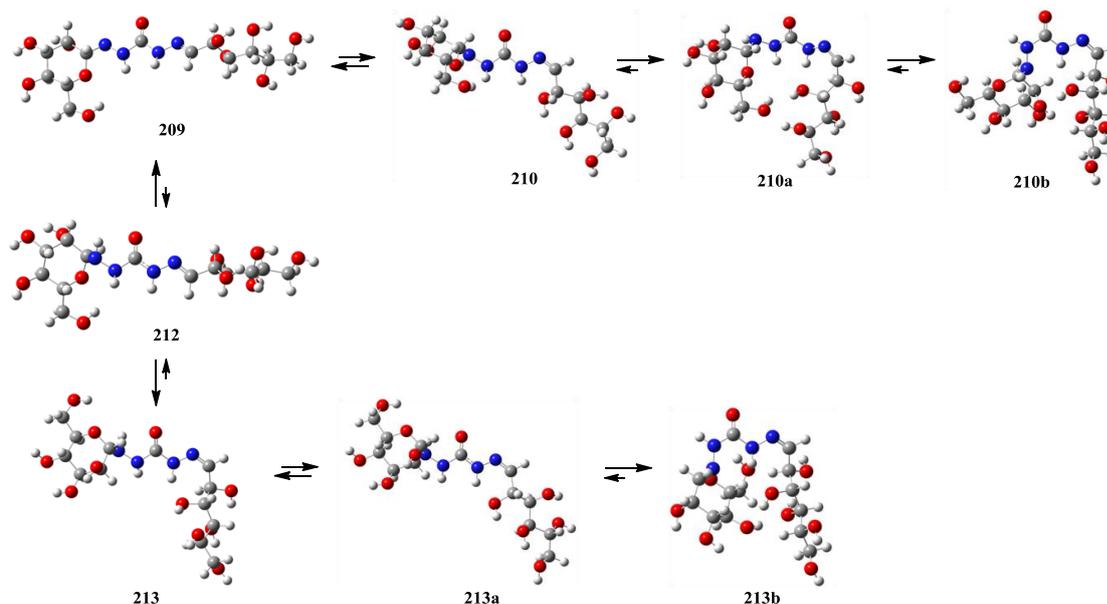
Tabla 3.1.9. Energías relativas y efecto del disolvente en **209**, **210**, **212** y **213**.^{a,b}

		209	210	210a	210b	212	213	213a	213b
Vacío	ΔE	20,26	16,91	8,22	8,55	19,17	14,23	15,84	3,44
	ΔG	13,61	13,36	7,65	6,66	14,75	11,70	12,35	2,97
DMSO	ΔE	12,56	10,67	5,60	5,30	11,26	10,68	11,62	3,17
	ΔG	7,00	7,50	5,93	4,33	8,17	7,80	8,86	2,02
Solvat.	ΔE^c	-37,2	-35,7	-32,1	-32,8	-37,4	-33,1	-33,7	-29,8
	ΔG^c	-38,0	-37,3	-39,1	-33,8	-38,0	-35,3	-34,9	-32,4

^a En $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ($1 \text{ cal}\cdot\text{mol}^{-1} = 4.187 \text{ J}$); ^b Energías referidas a **208**; ^c Diferencias entre energías en DMSO y en vacío.

Así, en **210b** el C2OH y en **213b** el C4OH del resto cíclico establecen puentes de hidrógeno con el C3OH del resto acíclico. En cambio, en **210a** es el C6OH del resto cíclico el que lo hace con los C3OH y el C5OH del resto acíclico (Esquema 3.1.9).

3. Resultados y discusión



Esquema 3.1.9. Estructuras optimizadas en el vacío de **209**, **210**, **212** y **213**.

Finalmente, las estructuras que poseen dos restos acíclicos son las menos estables (>15 kcal·mol⁻¹); aunque **13** es la *bis*-hidrazona aislada experimentalmente (Tabla 3.1.10).

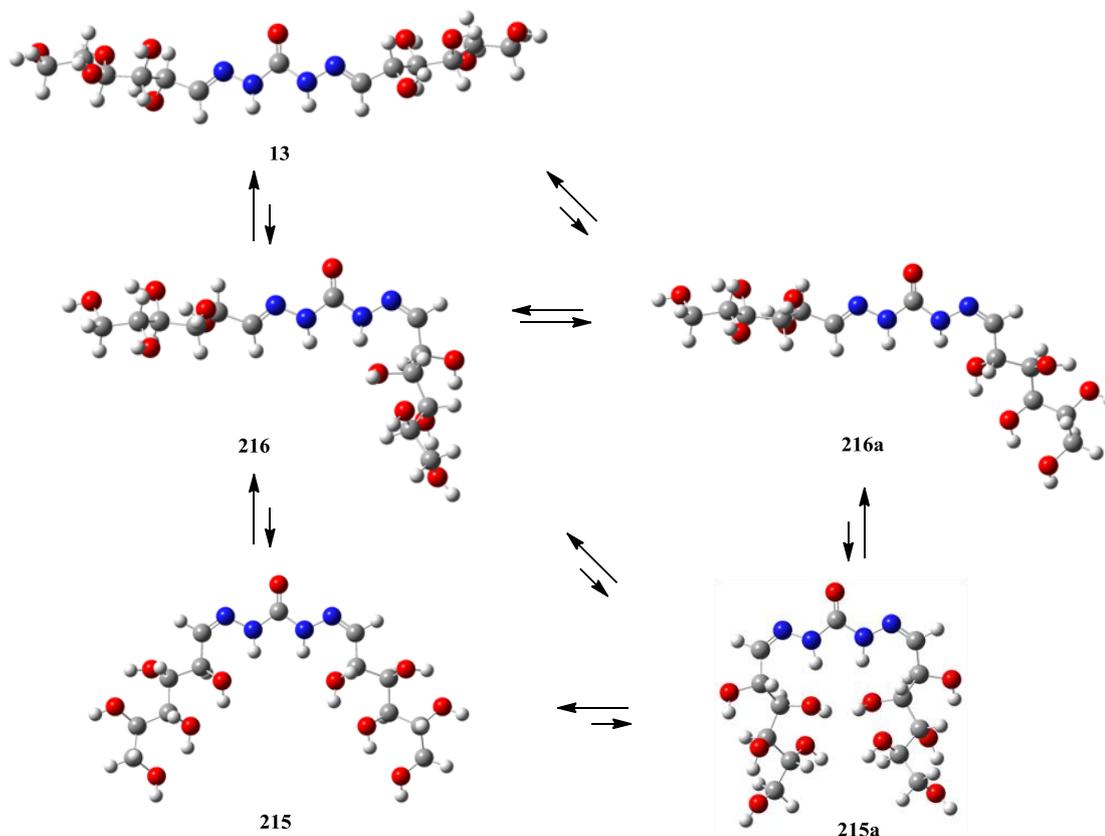
Tabla 3.1.10. Energías relativas y efecto del disolvente en **13**, **215** y **216**.^{a,b}

		13	215	215a	216	216a
Vacío	ΔE	38,39	30,75	27,24	33,03	34,30
	ΔG	30,31	24,98	22,08	26,10	27,27
DMSO	ΔE	22,29	20,53	19,22	20,64	21,46
	ΔG	15,61	16,53	15,01	15,90	15,80
Solvat.	ΔE^c	-45,6	-39,7	-37,5	-41,9	-42,3
	ΔG^c	-46,1	-39,9	-38,5	-41,6	-42,9

^a En kcal·mol⁻¹ (1 cal·mol⁻¹ = 4.187 J); ^b Energías referidas a **208**; ^c Diferencias entre energías en DMSO y en vacío.

En el vacío **13** es la especie menos estable de las estructuras que poseen dos restos acíclicos, ya que las otras muestran puentes de hidrógeno intramoleculares que las hacen más estables. Así, en la estructura **216** se establece un puente de hidrógeno entre el C3-OH de la cadena poliólica unida al C=N con estereoquímica *Z* y el NH más próximo; en cambio, en **215**, al poseer una estereoquímica *Z,Z*, ocurre lo mismo en ambas cadenas poliólicas. Además, en **215a** se establecen puentes de hidrógeno adicionales entre los hidroxilos de ambas cadenas. Tanto **13** como **215** son moléculas

con ejes de simetría binarios y en el vacío la primera es 8 kcal·mol⁻¹ menos estable que **215a** (Esquema 3.1.10). Sin embargo, en presencia de un disolvente polar (DMSO) todas las estructuras de *bis*-hidrazona muestran una estabilidad similar.



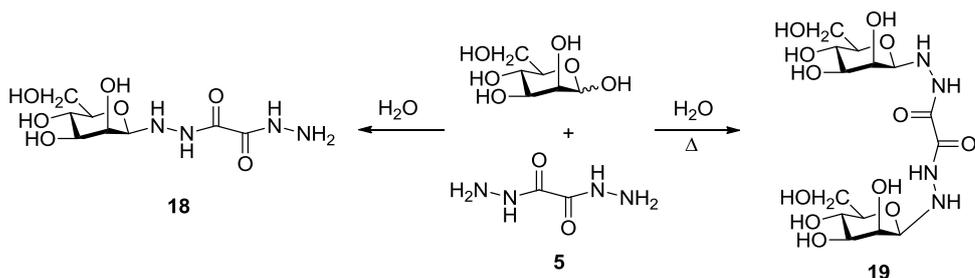
Esquema 3.1.10. Estructuras con puentes de hidrógeno en el vacío de **13**, **215** y **216**.

Probablemente **13** es el compuesto de control cinético y tal vez el más insoluble y el que forma la red cristalina más estable; su continua eliminación del medio de reacción por cristalización impide la formación de las especies cíclicas.

3.1.6.2. Estabilidad de los derivados de la oxalil *bis*-hidrazida.

Cuando se usa la *bis*-hidrazida del ácido oxálico se obtienen, dependiendo de las condiciones de reacción, los compuestos **18** o **19**, con uno y dos restos de D-manosa, respectivamente (Esquema 3.1.11).

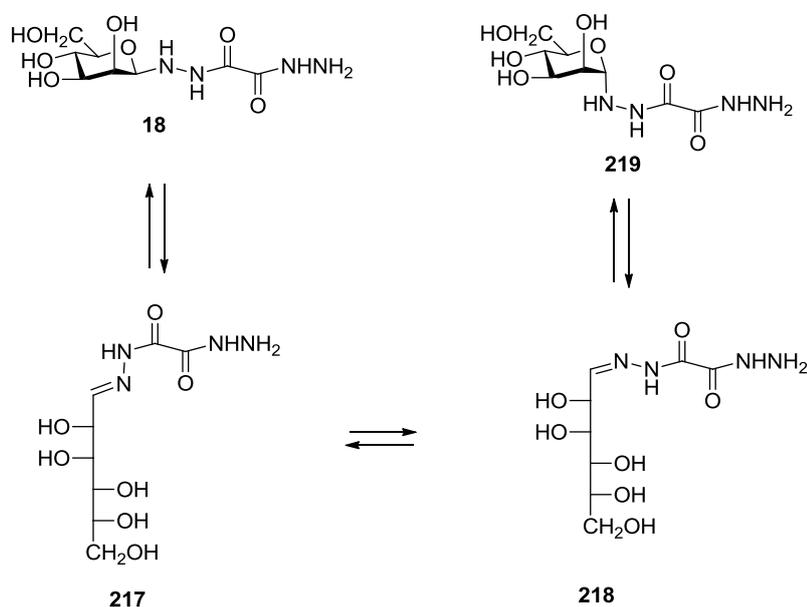
3. Resultados y discusión



Esquema 3.1.11. Reacción de D-manosa y 5.

Aunque el espaciador es mayor, al implicar a dos carbonilos en lugar de uno, el número de conformaciones a tener en cuenta no aumenta, ya que sólo se han considerado aquellas en las que ambos carbonilos se disponen en anti.²² De esta forma se minimiza el efecto repulsivo creado por los momentos dipolares de cada grupo carbonilo.

Estudiamos primero el caso de la β-glicosilhidrazida **18** tanto en agua, medio en el que se lleva a cabo la síntesis de estos productos, como en DMSO, disolvente en el que se registran los espectros de ¹H y ¹³C-RMN (Esquema 3.1.12).



Esquema 3.1.12. Equilibrios para la mono-glicosilhidrazida de la manosa.

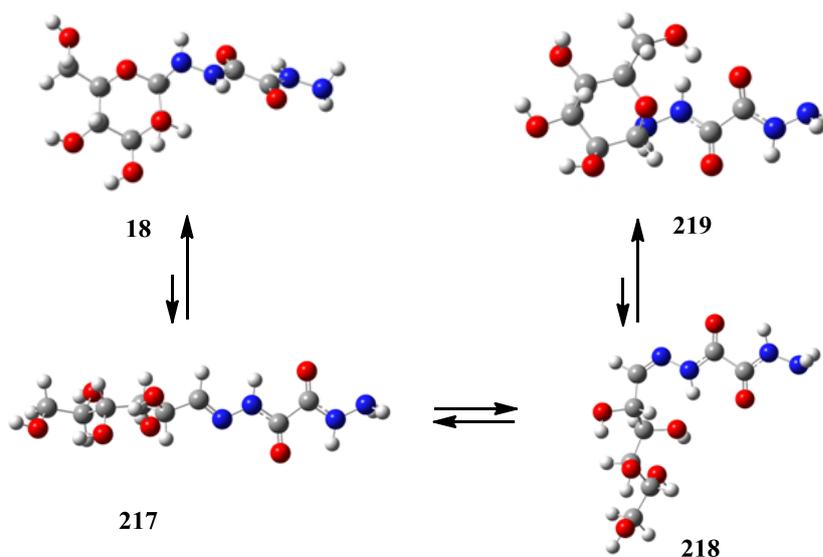
En la Tabla 3.1.11 se recoge la estabilidad relativa de estas estructuras y el efecto estabilizante del disolvente observándose de nuevo que, en todos los casos, las

estructuras cíclicas son significativamente más estables que las acíclicas (Esquema 3.1.12).

Tabla 3.1.11. Energías relativas y efecto del disolvente en **18**, **217-219**.^{a,b}

Compuesto		Vacío	DMSO	Energía de solv. ^c	Agua	Energía de solv. ^d
18	ΔE	0,00	0,00	-24,49	0,00	-37,53
	ΔG	0,00	0,00	-25,90	0,00	-38,99
217	ΔE	10,95	7,60	-27,84	10,49	-37,99
	ΔG	8,20	6,22	-27,87	8,26	-38,93
218	ΔE	7,38	6,32	-25,55	9,80	-35,11
	ΔG	5,52	4,98	-26,44	8,34	-36,17
219	ΔE	-4,30	-3,25	-32,04	-0,03	-41,87
	ΔG	-2,79	-2,19	-30,88	1,72	-40,06

^a En kcal·mol⁻¹ (1 cal·mol⁻¹ = 4.187 J); ^b Energías referidas a **18**; ^c Diferencias entre energías en DMSO y en vacío; ^d Diferencias entre energías en agua y en vacío.



Esquema 3.1.12. Estructuras optimizadas en el vacío de **18** y **217-219**.

3. Resultados y discusión

Hemos considerado también la posibilidad de que el resto hidrazínico de **18**, pueda formar puentes de hidrógeno intramoleculares, al disponer de grupos NH donadores de protones y grupos carbonílicos capaces de actuar como aceptores. Los datos de las energías calculadas para las estructuras encontradas **18**, **18a-18c** se recogen en la Tabla 3.1.12. En este caso para calcular las energías relativas se toma como referencia a los productos de partida **I** ($I \equiv D\text{-manosa} + 5\text{-H}_2\text{O}$). Los cálculos indican que la formación del producto procedente de D-manosa y **5** en agua está termodinámicamente favorecida, siendo una reacción exotérmica, tanto si la estructura es cíclica como abierta.

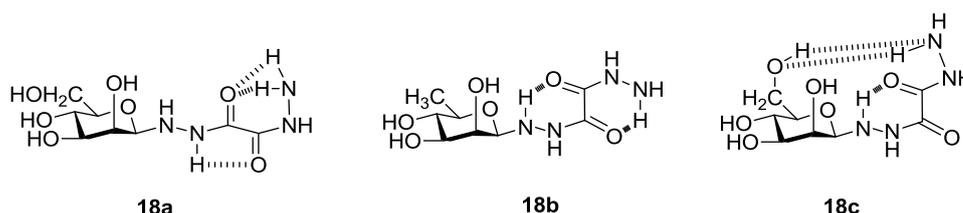


Tabla 3.1.12. Estabilidades relativas de **18-18c**, **217**, **217a**, y **217b**.^{a,b}

		I	18	18a	18b	18c	217	217a	217b
Vacío	ΔE	0,00	-5,87	-5,66	-6,08	-10,77	5,08	9,20	5,73
	ΔG	0,00	-5,83	-5,91	-3,56	-8,27	2,37	6,36	2,18
Agua	ΔE	0,00	-26,20	-20,94	-19,07	-23,91	-9,88	-11,08	-9,88
	ΔG	0,00	-26,73	-21,54	-16,95	-21,60	-13,32	-14,43	-13,32

^a En $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ($1 \text{ cal}\cdot\text{mol}^{-1} = 4.187 \text{ J}$); ^b Energías referidas a **I** ($I \equiv D\text{-manosa} + 5\text{-H}_2\text{O}$).

En las estructuras **18a** y **18b** se identifican tres y dos puentes de hidrógeno intramoleculares entre distintas partes de los restos de hidrazina. En cambio, en la estructura **18c** se evidencian dos puentes de hidrógeno que involucran también al grupo hidroximetilénico terminal del fragmento de azúcar. Esta es precisamente la especie más estable en el vacío, pero en presencia de agua pasa a serlo **18** (Figura 3.1.19).

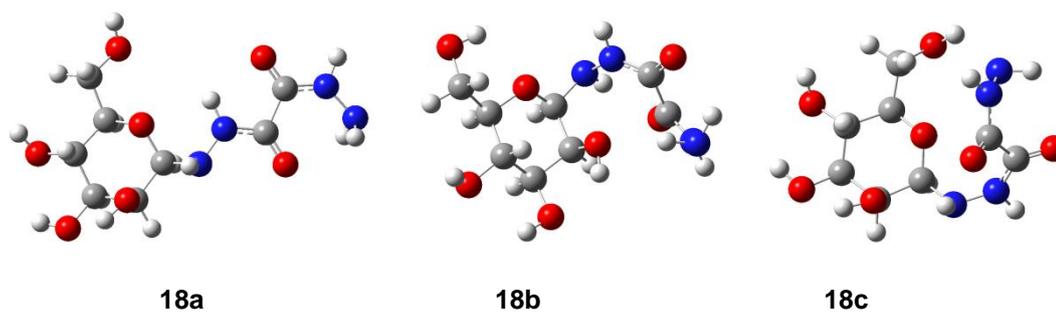
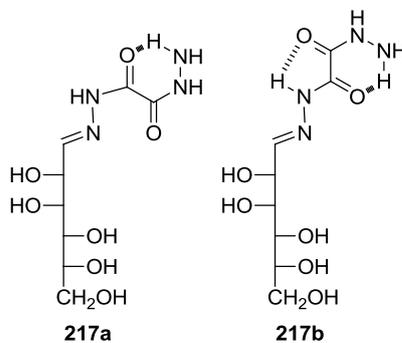


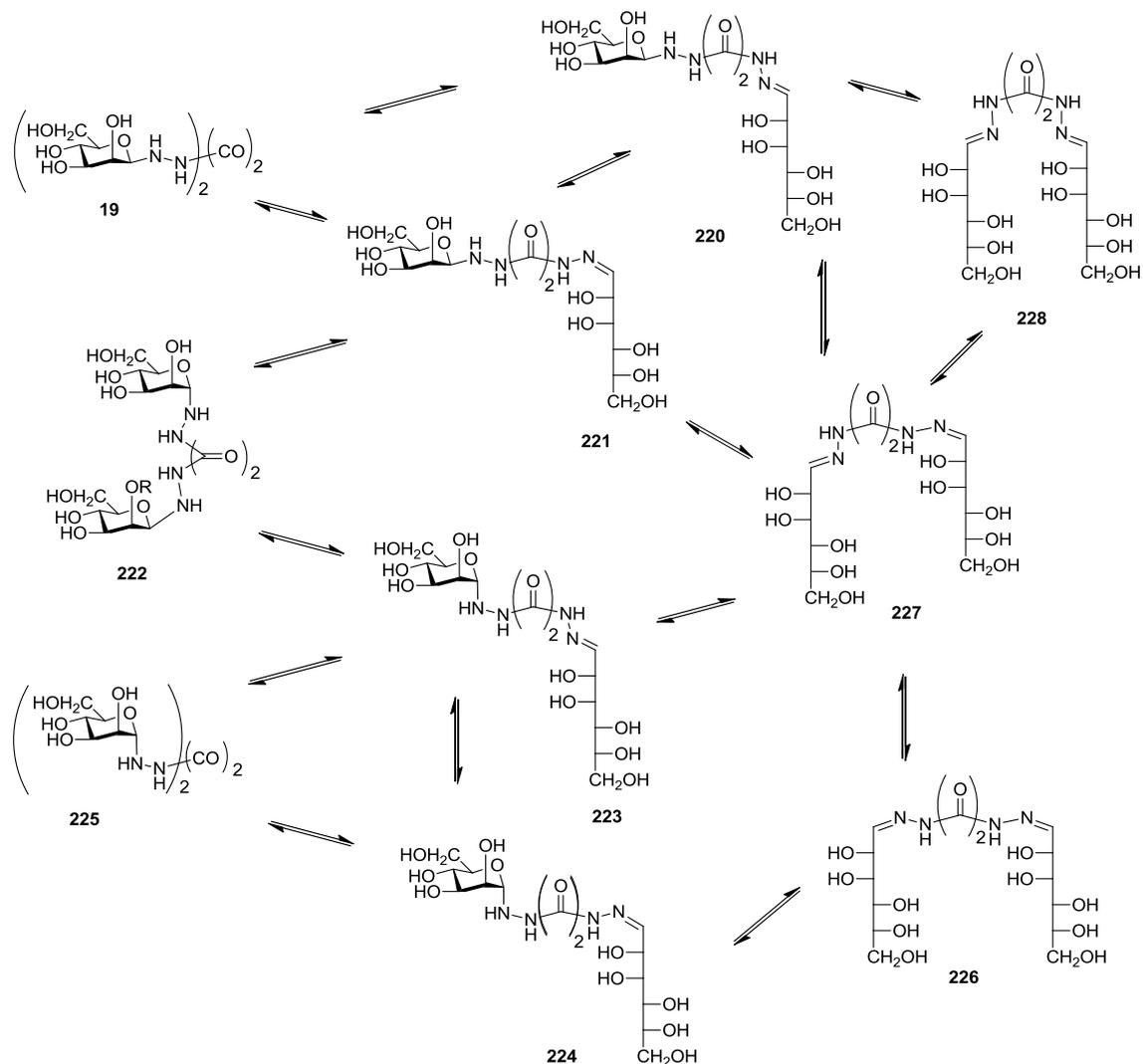
Fig. 3.1.19. Estructuras con puentes de hidrógeno en el vacío de **18a**, **18b** y **18c**.

En cambio, la estructura acíclica **214** y las especies puenteadas **217a** y **217b** son menos estables que las correspondientes a **18**. Por tanto, el producto aislado experimentalmente coincide con el más estable, **18**.



También hemos considerado la formación del *bis*-aducto β,β -cíclico **19**. Este compuesto se obtiene cuando se refluje una mezcla de D-manosa y oxalildihidrazida (**5**) en agua. Los equilibrios en disolución a los que está sometido **19** son similares a los representados para **208** (Esquema 3.1.13).

3. Resultados y discusión



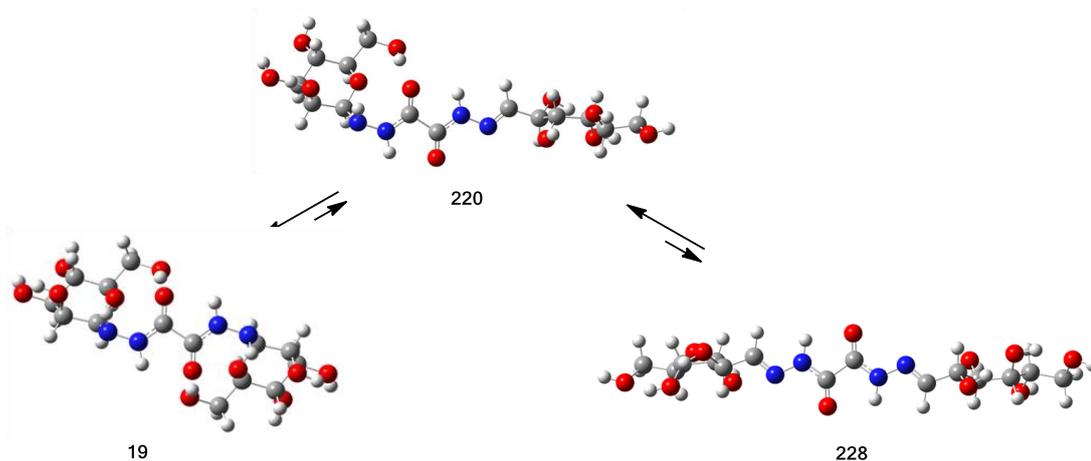
Esquema 3.1.13. Equilibrios de **19** en disolución.

Sólo hemos calculado las estabildades de algunas de las especies más estables (Esquema 3.1.14). La reacción de formación de **19** también es exotérmica. De nuevo, el producto aislado experimentalmente es el más estable (Tabla 3.1.13).

Tabla 3.1.13. Estabildades relativas de **19**, **220** y **228**.^{a,b}

		J	19	220	228
Vacío	ΔE	0,00	-20,26	-6,78	10,35
	ΔG	0,00	-18,00	-8,11	5,53
Agua	ΔE	0,00	-34,46	-25,01	-12,52
	ΔG	0,00	-31,72	-25,69	-17,14

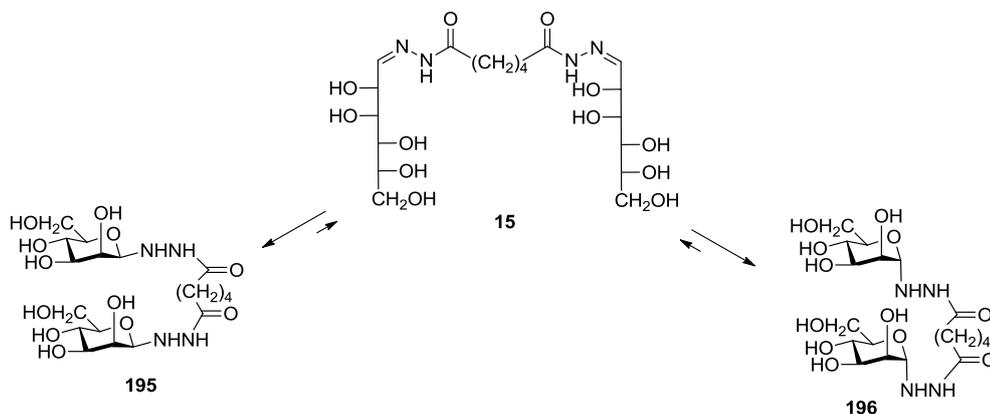
^a En kcal·mol⁻¹ (1 cal·mol⁻¹ = 4.187 J); ^b Energías referidas a **J** (**J** ≡ 2D-manosa + 5·2H₂O).



Esquema. 3.1.14. Estructuras optimizadas en el vacío de **19**, **220** y **228**.

3.1.6.3. Estabilidad de los derivados de *bis*-hidrazidas de ácidos α,ω -polimetilén dicarboxílicos.

Como ejemplo de molécula con un puente más largo y flexible hemos escogido para su estudio los posibles productos procedentes de la condensación de la D-manosa con la dihidrazida del ácido adípico (**7**). Experimentalmente se aísla el producto de cadena abierta **15**, pero al realizar los cálculos hemos considerado también las dos estructuras cíclicas detectadas, β,β -cíclica (**195**) y α,α -cíclica (**196**) (Esquema 3.1.15).



Esquema 3.1.15. Equilibrio en los productos de condensación de manosa y la dihidrazida del ácido adípico.

Para reducir el número de cálculos a realizar hemos obviado al resto de las posibles especies menos estables; así mismo, en todos los cálculos la cadena polimetilénica se ha dispuesto en zig-zag para minimizar el número de conformaciones a calcular. Los resultados se recogen en la Tabla 3.1.14 y en la Esquema 3.1.16.

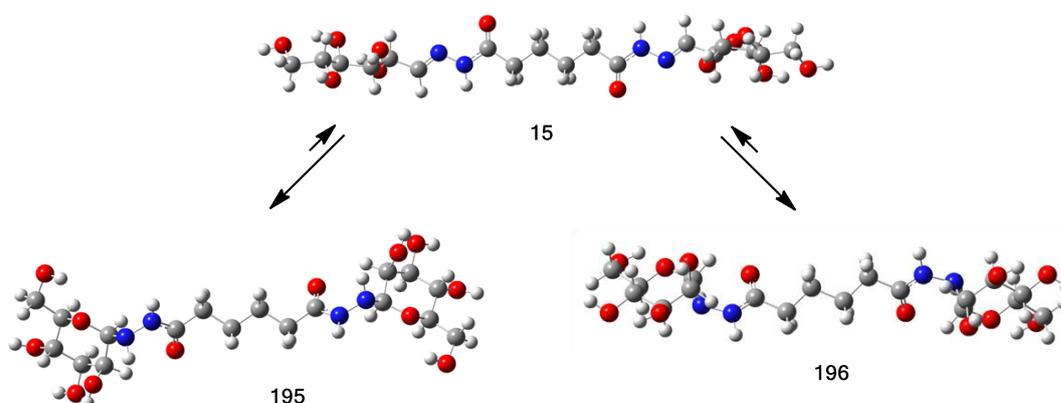
3. Resultados y discusión

Tabla 3.1.14. Estabilidades relativas de **15**, **195** y **196**.^a

		Vacío	DMSO	Agua
15	ΔE	22,77	14,05	16,33
	ΔG	17,47	8,81	9,20
195	ΔE	0,00	0,00	0,00
	ΔG	0,00	0,00	0,00
196	ΔE	-2,07	-2,30	0,98
	ΔG	-1,19	-1,95	1,28

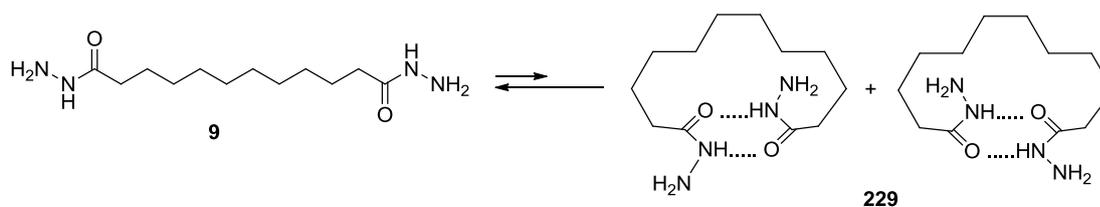
^a En $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ($1\text{ cal}\cdot\text{mol}^{-1} = 4.187\text{ J}$).

Puede observarse que los compuestos cíclicos son los más estables, aunque el que se aísla es el producto acíclico **15**.



Esquema 3.1.16. Estructuras optimizadas en el vacío de **15**, **195** y **196**.

Es conocido que las amidas pueden formar dímeros a través de uniones por puentes de hidrógeno²³ Por ello, cuando la cadena polimetilénica de la *bis*-hidrazida es suficientemente larga es posible la formación de dos puentes de hidrógeno intramoleculares; por ejemplo, la *bis*-hidrazida del ácido dodecanodióico puede formar la estructura **229**, que puede existir como una pareja de enantiómeros (Esquema 3.1.17).



Esquema 3.1.17. Equilibrio de **9** en disolución.

El cálculo muestra que en el vacío la estructura puenteadada de **229** es más estable que la extendida de **9** en $15,59 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$; aunque en disolución en agua esta diferencia prácticamente desaparece ($0,33 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) (Figura 3.1.20).

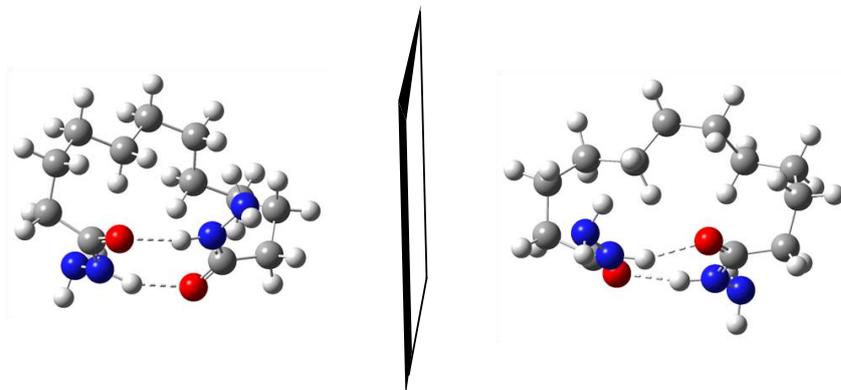


Fig. 3.1.20. Estructuras optimizadas en el vacío de ambos enantiómeros de **229**.

Ambos puentes de hidrógeno no son exactamente iguales, los datos que los caracterizan se recogen en la Tabla 3.1.15.

Tabla 3.1.15. Datos geométricos (Å y °) y energéticos ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) de los enlaces de hidrógeno en **229**.

$D-H\cdots A$	$d(D-H)$	$d(H\cdots A)$	$d(D\cdots A)$	$\angle(DHA)$	E_{HB}^a
N-H...O	1,03	1,84	2,875	168,7	-4,3
N-H...O	1,02	1,92	2,889	156,6	-3,8

^aEstimada como se describe en la ref. 21.

Se estimó la fortaleza de ambos puentes de hidrógeno a través de la relación empírica 1, propuesta por Mariam y Musin,²⁴ en la que $d_{D\cdots A}$ es la distancia calculada o experimental (en Å) entre los átomos dador y aceptor del puente de hidrógeno.

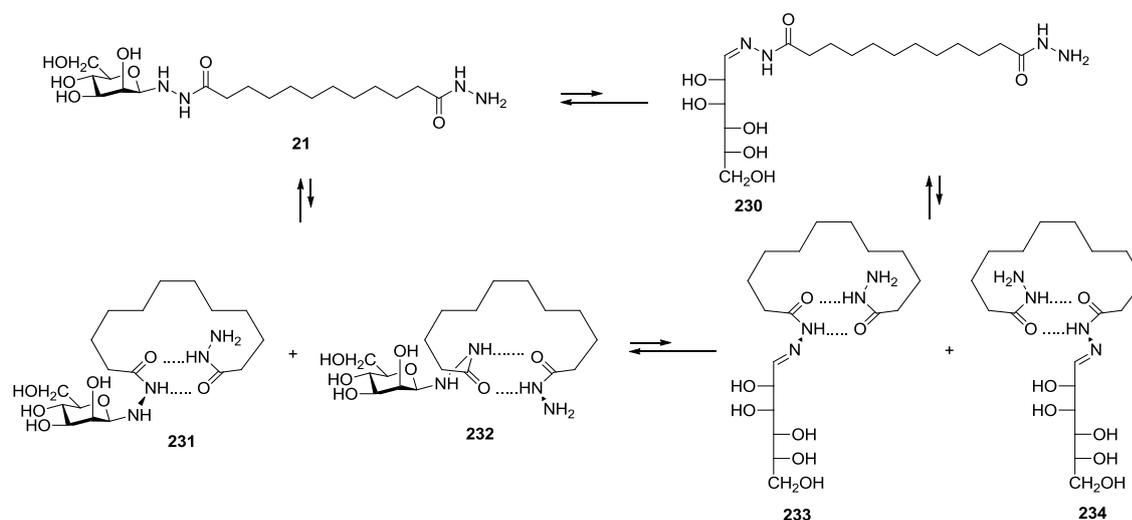
$$E_{HB}(\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}) = -5.554 \times 10^5 e^{-4.12d_{D\cdots A}} \quad (1)$$

Ambos puentes de hidrógeno muestran fortalezas similares de $E_{HB} = -4,3 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ y $E_{HB} = -3,8 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (última columna de la Tabla 3.1.15); valores que corresponden a puentes de hidrógeno débiles.

Pero **229**, al poder existir como una pareja de enantiómeros y unirse a uno o dos restos de D-manosa, formaría mezclas de diastereoisómeros, que podrían ser las responsables de la multiplicidad de las señales observadas en los espectros de RMN.

3. Resultados y discusión

Así, la inserción de un resto de D-manosa conduciría a las estructuras **21** y **230-234** (Esquema 3.1.18).



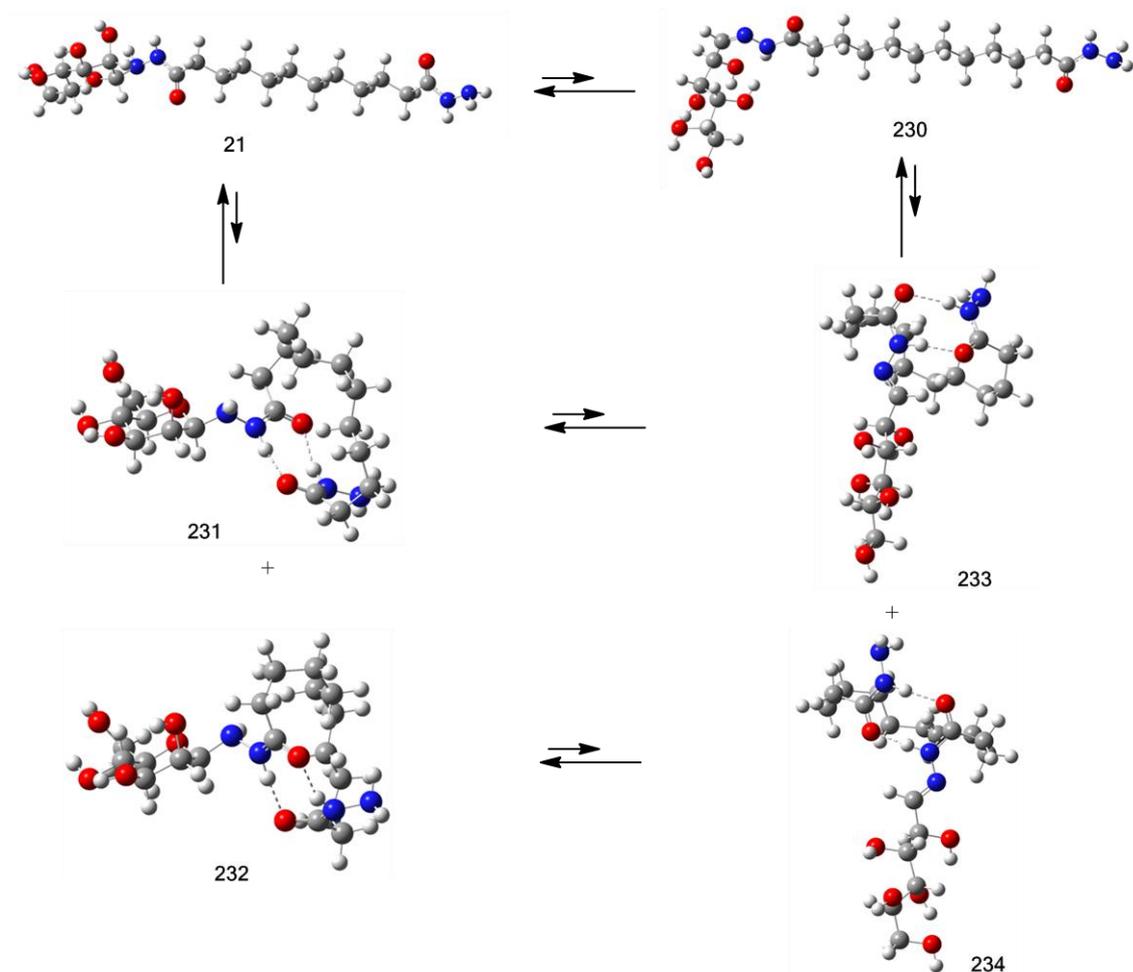
Esquema 3.1.18. Equilibrios de **21** en disolución.

Se podría esperar que el puente de hidrógeno se formara en disolventes poco polares, mientras que en disolventes polares y/o próticos estarían favorecidos los puentes de hidrógeno con las moléculas del disolvente. Los cálculos indican que en fase gaseosa las formas más estables serían las cíclicas puenteadas **231** y **232**; sin embargo, en agua se igualan con la forma cíclica sin puente de hidrógeno **21** (Tabla 3.1.16) (Esquema 3.1.19).

Tabla 3.1.16. Estabilidades relativas de **21**, **230-234**.^{a,b}

		X ^c	Y ^d	21	230	231	232	233	234
Vacío	ΔE	21,81	0,00	15,01	19,92	-3,58	-5,71	7,23	1,27
	ΔG	15,59	0,00	11,85	5,22	-1,99	-3,92	5,96	0,89
Agua	ΔE	5,14	0,00	0,64	9,23	-5,23	-6,74	-1,26	3,13
	ΔG	0,33	0,00	-4,15	4,24	-4,80	-3,78	-1,34	1,85

^a En kcal·mol⁻¹ (1 cal·mol⁻¹ = 4.187 J); ^b Referidas a Y; ^c X=9+D-manosa-H₂O; ^d Y=229+D-manosa-H₂O.

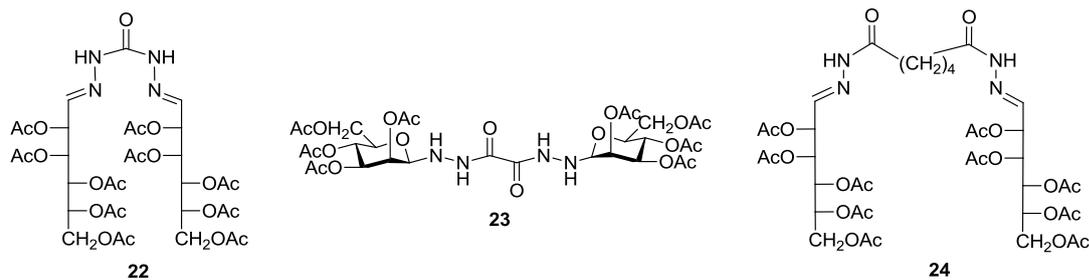


Esquema 3.1.19. Estructuras optimizadas en el vacío de **21** y **230-234**.

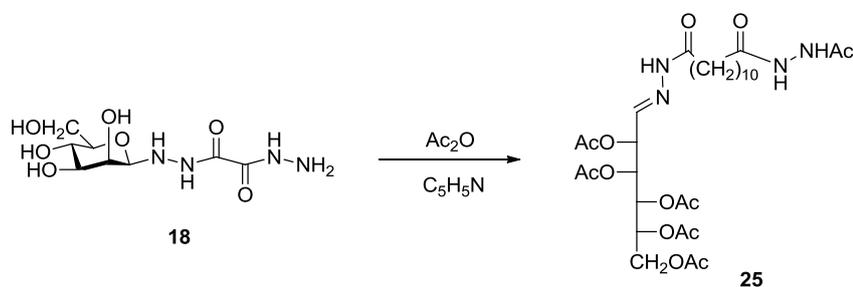
3.1.7. Síntesis y determinación estructural de compuestos acetilados.

Con el objeto de confirmar las estructuras propuestas para los nuevos productos **13-21** tratamos de sintetizar sus derivados acetilados. Inicialmente, para evitar la acetilación de los grupos NH, los productos se trataron con piridina y anhídrido acético a baja temperatura. En general, se obtuvieron mezclas difíciles de purificar. Algunos productos no se acetilaban completamente en esas condiciones, por lo que en esos casos se optó por aumentar la temperatura, obteniéndose así mejores resultados. Finalmente se aislaron los compuestos per-*O*-acetilados **22-24**, derivados de **13**, **15** y **19**.

3. Resultados y discusión



En estos derivados acetilados se ha conservado la estructura de los productos de partida. Sin embargo, es particularmente interesante destacar que la estructura cíclica de **18** se pierde durante la acetilación, obteniéndose el producto de cadena abierta **25**, en el que también se ha acilado el resto de hidrazida (Esquema 3.1.20).



Esquema 3.1.20. Apertura de anillo observada en la acetilación de **18**.

En los espectros de infrarrojos de los productos acetilados **22-25** (Figuras 3.1.21 y 3.1.22) se aprecia la banda de absorción de los NH por encima de 3000 cm^{-1} ; así, la hidrazona **25** muestra una absorción fuerte a $\sim 3230\text{ cm}^{-1}$. La vibración de tensión del carbonilo de los grupos acetato, de elevada intensidad, aparece a $\sim 1750\text{ cm}^{-1}$ y la del grupo C-O-C en torno a $\sim 1220\text{-}1240\text{ cm}^{-1}$; en cambio, la I banda de amida de **25** aparece a $\sim 1675\text{ cm}^{-1}$ y a 1600 cm^{-1} la II banda de amida de **25**.

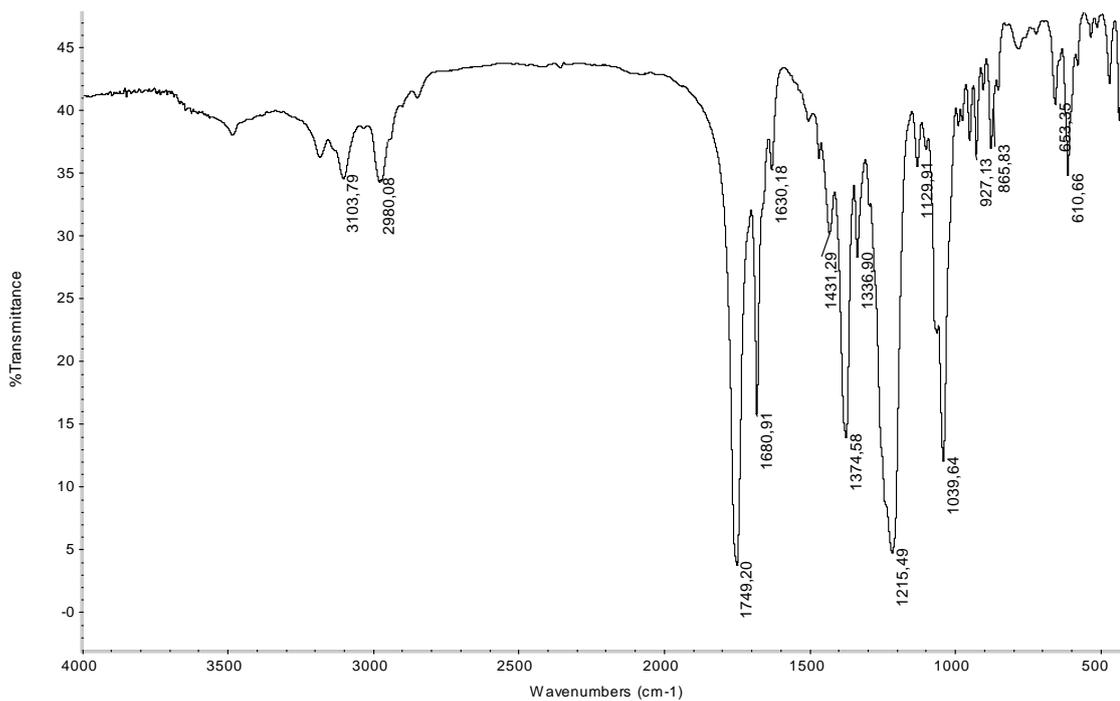


Figura 3.1.21. Espectro de Infrarrojos de **22**.

La vibración de tensión del enlace C=N de **22**, **24** y **25** aparece, débil, a ~ 1630 cm^{-1} . Las vibraciones de tensión de los grupos CH_2 de las cadenas polimetilénicas se observan a ~ 2925 y ~ 2850 cm^{-1} y su intensidad aumenta significativamente al hacerlo el número de grupos metileno. Finalmente, las vibraciones de tensión de los enlaces C-O y C-N se observan a ~ 1100 - 1000 cm^{-1} .

3. Resultados y discusión

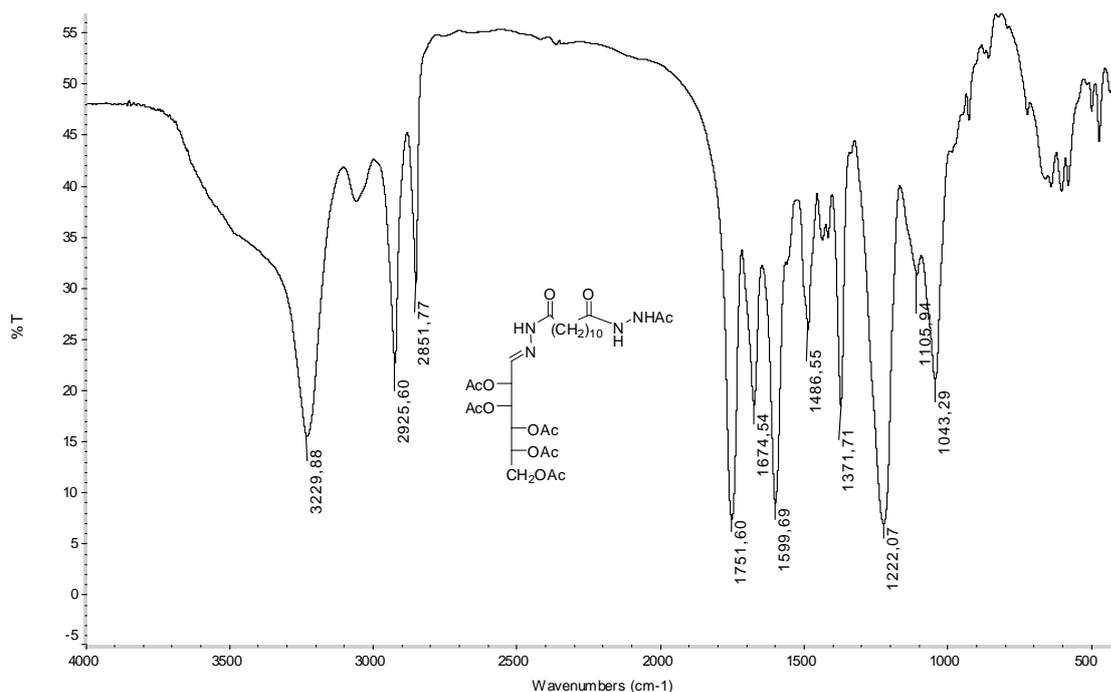


Figura 3.1.22. Espectro de Infrarrojos de **25**.

Los espectros de resonancia magnética nuclear confirman las estructuras asignadas, siendo fáciles de interpretar debido a la simetría de las moléculas de las *bis*-hidrazonas acetiladas **22-24**. En los espectros de ^1H -RMN de **22** (Figura 3.1.23) y **24** (Figura 3.1.24) se distinguen las señales de los NH de amida entre 9,70 y 9,24 ppm. Para la *bis*-(D-manopiranosil)hidrazida **23** dichas señales aparecen entre 9,50 y 8,00 ppm. Los protones de las agrupaciones insaturadas CH=N se localizan a ~7 ppm.

La dispersión de los protones en los espectros de **22** y **24** permitió diferenciarlos fácilmente y realizar su interpretación completa. El conjunto de señales del resto de azúcar aparece entre 7,00 y 4,00 ppm, siguiendo la secuencia H-1 > H-4 > H-3 > H-2 > H-5 > H-6 > H-6', y los metilos de los acetatos aparecen a ~2,10 ppm.

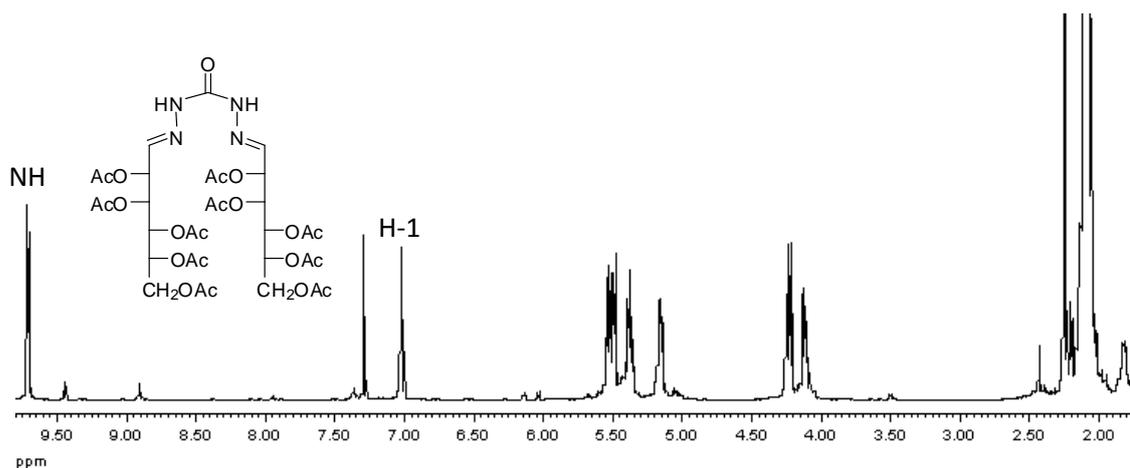


Figura 3.1.23. Espectro de ^1H -RMN de **22** en CDCl_3 .

Tanto **22** como **24** presentan duplicidad de señales, pero mientras la proporción del rotámero minoritario en el segundo caso es del ~36% en el primero es tan sólo del ~8%.

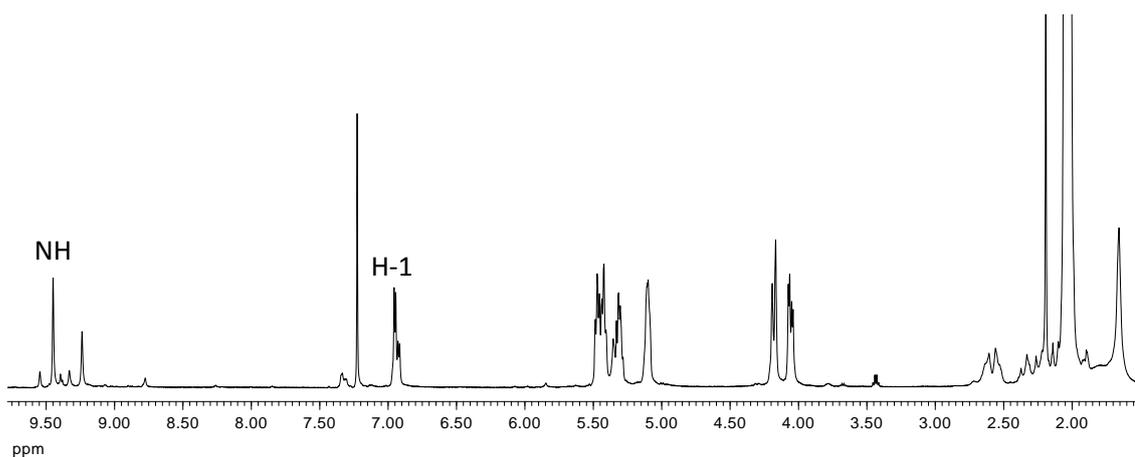


Figura 3.1.24. Espectro de ^1H -RMN de **24** en CDCl_3 .

El espectro de protones de **25** muestra las señales de las tres agrupaciones NH entre 10,5 y 9 ppm (Figura 3.1.25) y la del $\text{CH}=\text{N}$ a ~7,1 ppm, poniendo de manifiesto su estructura de hidrazona.

3. Resultados y discusión

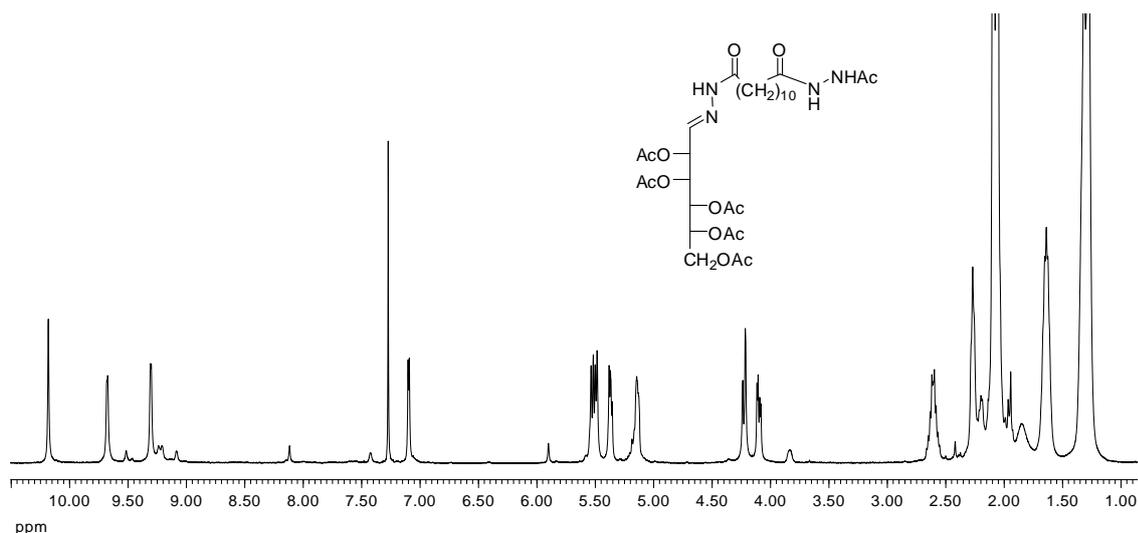


Figura 3.1.25. Espectro de ¹H-RMN de **25** en CDCl₃.

En los espectros de ¹³C-RMN (Figura 3.1.26) se aprecian las señales de los carbonilos de los grupos acetato y amida a ~170 ppm y los metilos a ~20 ppm.

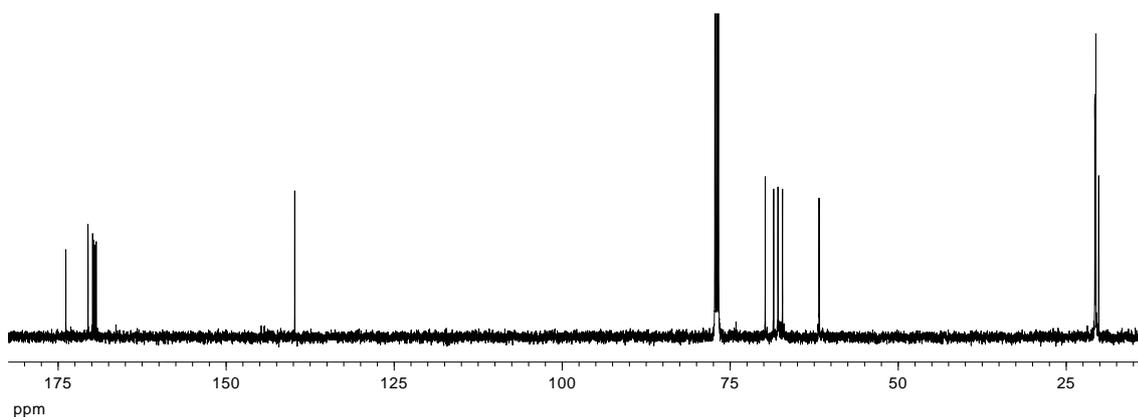


Figura 3.1.26. Espectro de ¹³C-RMN de **22** en CDCl₃.

Para las hidrazonas **22** y **24** se observa la señal de C-1 a 139 ppm, como corresponde a su naturaleza insaturada, y los demás carbonos del resto de azúcar entre 69 y 61 ppm, siguiendo el orden C-2 > C-3 > C-5 > C-4 > C-6 (Figura 3.1.27). No ocurre lo mismo con **23**, ya que, al estar el resto azucarado en forma cíclica, C-1 se muestra a 80 ppm.

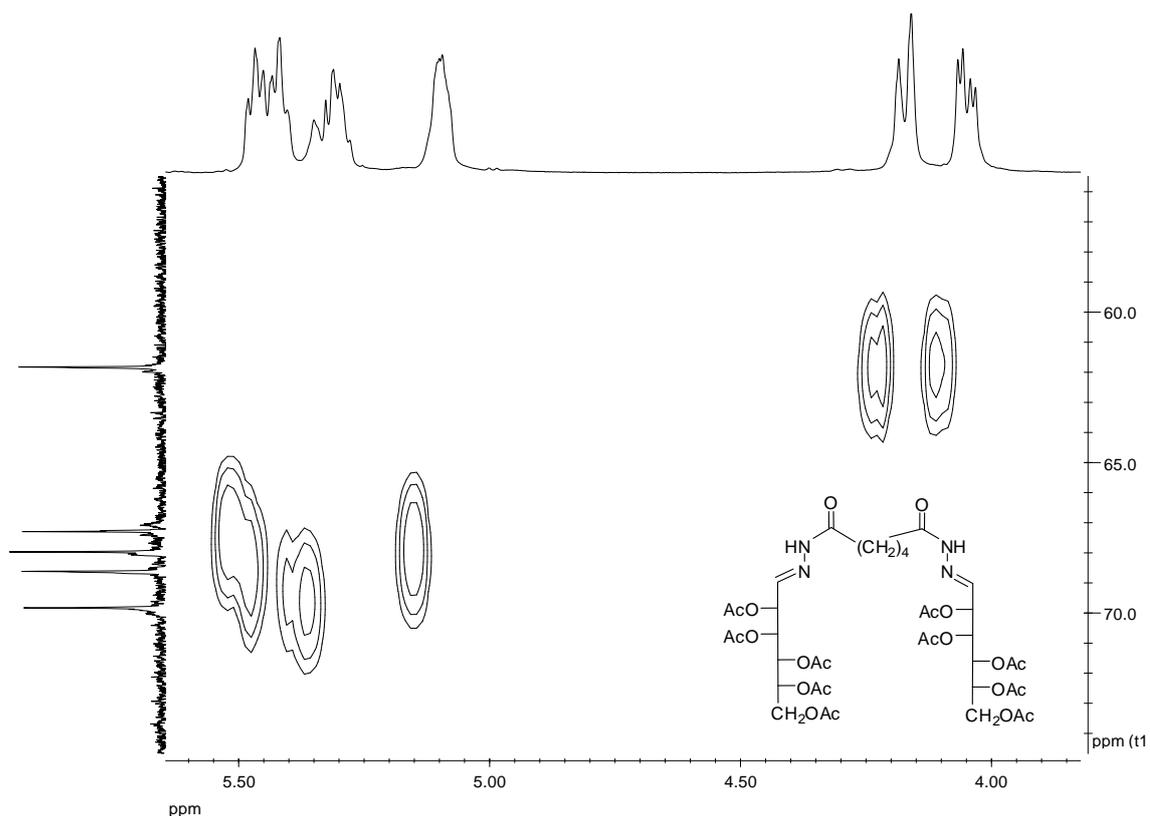


Figura 3.1.27. Espectro HMQC de **24** en CDCl_3 .

Finalmente, los espectros de masas de alta resolución (HR-MS) de todos los derivados acetilados mostraron el pico correspondiente al ión $[\text{M}+\text{Na}^+]$, permitiendo determinar no sólo el peso molecular sino también su composición elemental, que coincide con la de las estructuras asignadas.

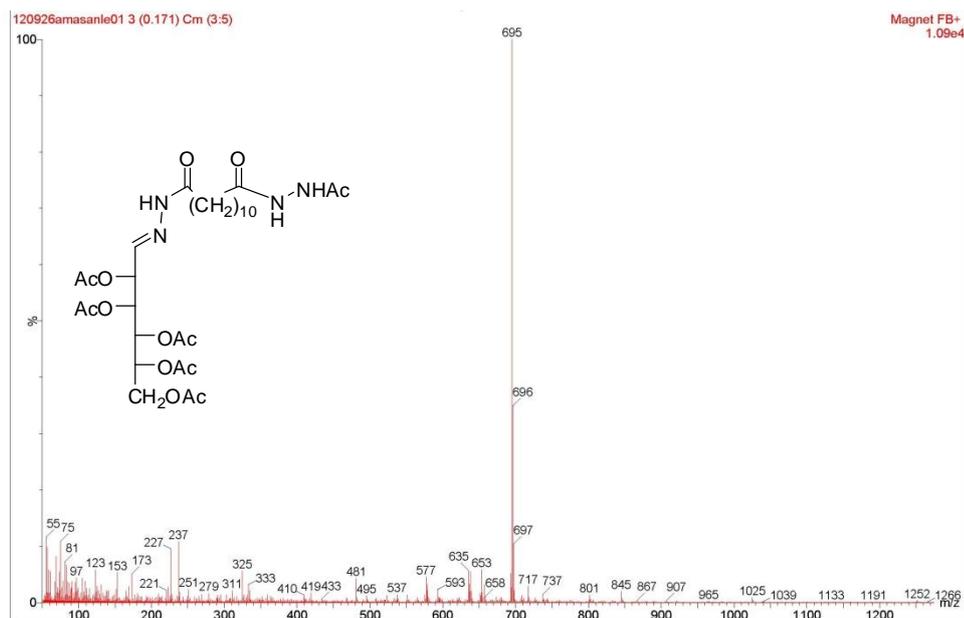


Figura 3.1.28. Espectro de masas de **25**.

3. Resultados y discusión

Por ejemplo, para el compuesto **25** (Figura 3.1.28) se puede observar el pico molecular a 695 m/z, así como los diversos picos de las fragmentaciones resultantes de pérdidas sucesivas de ácido acético, acetato, cetena, etc., típicas de per-O-acetil derivados de azúcares (Figura 3.1.29).²⁵

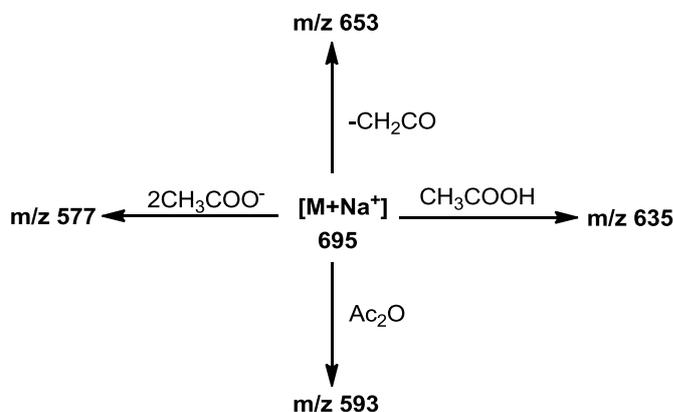


Figura 3.1.29. Diagrama de fragmentaciones de **25**.

Bibliografía

- ¹ N. S. Flinn, M. Quibell, T. P. Monk, M. K. Ramjee, Ch. Urch, *J. Bioconjugate Chem.* **2005**, *16*, 722.
- ² F. Mallevre, A. Roget, T. Minon, Y. Kervella, D. Ropartz, M. C. Ralet, H. Canut, T. Livache, *Bioconjugate Chem.* **2013**, *24*, 1264.
- ³ IR de amida
- ⁴ a) M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jimenez, J. C. Palacios, C. Valencia, *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 2655; b) *ibídem*, 2676.
- ⁵ 5 rmn de glicosilamina
- ⁶ E. Pretsch, P. Bühlmann, C. Alffolter, A. Herrera, R. Martínez *Determinación estructural de compuestos orgánicos*, **2000**, Springer-Verlag, Ibérica, Barcelona, 143.
- ⁷ E. Pretsch, P. Bühlmann, C. Alffolter, A. Herrera, R. Martínez *Determinación estructural de compuestos orgánicos*, **2000**, Springer-Verlag, Ibérica, Barcelona, 124.
- ⁸ carbonos cadenas poliólicas
- ⁹ carbono c1 glicosilaminas
- ¹⁰ a) K. Bock, Ch. Pedersen, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **1983**, *41*, 27; b) K. Bock, Ch. Pedersen *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, **1974**, 293; c) K. Bock, I. Lundt, C. Pedersen, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 1037; d) K. Bock, Ch. Pedersen, *Acta Chim. Scand.*, **1975**, 298, 258; e) I. Tvaroska, F. R. Taravel, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **1995**, *51*, 15.
- ¹¹ E. Pretsch, P. Bühlmann, C. Alffolter, A. Herrera, R. Martínez *Determinación estructural de compuestos orgánicos*, **2000**, Springer-Verlag, Ibérica, Barcelona, 153.
- ¹² Cita sobre: glicosilaminoderivados β siempre predomina sobre los α .
- ¹³ Takeda, Y. *Carbohydr. Res.*, **1979**, *77*, 9.

¹⁴ V. S. R. Rao, P. K. Qasba, P. V. Baslaji, R. Chandrasekaran, *Conformation of Carbohydrates*; Harwood Academic: Amsterdam, **1998**.

¹⁵ Cita sobre caras re y si

¹⁶ a) R. G. Parr, W. Yang, *Density-functional theory of atoms and molecules*; Oxford Univ. Press: Oxford, **1989**. b) J. K. Labanowski, J. W. Andzelm, Eds. *Density Functional Methods in Chemistry*; Springer-Verlag: New York, **1991**. c) J. Andzelm, E. J. Wimmer, *Chem. Phys.*, **1992**, 96, 1280. d) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **1992**, 96, 2155. e) P. M. W. Gill, B. G. Johnson, J. A. Pople, M. Frisch, *J. Chem. Phys. Lett.*, **1992**, 197, 499. f) G. E. Scuseria, *J. Chem. Phys.*, **1992**, 97, 7528. g) C. Sosa, C. Lee, *J. Chem. Phys.*, **1993**, 98, 8004. i) P. J. Stephens, F. J. Devlin, M. J. Frisch, C. F. Chabalowski, *J. Phys. Chem.*, **1994**, 98, 11623.

¹⁷ Gaussian 09, Revision A.1, Frisch, M.J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, T.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A.; Peralta, Jr., J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.

¹⁸ a) A. D.; McLean, G. S. Chandler, *J. Chem. Phys.*, **1980**, 72, 5639. b) K. Raghavachari, J. S. Binkley, R. Seeger, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.*, **1980**, 72, 650.

¹⁹ Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.*, **2008**, 215.

²⁰ A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B*, **2009**, 113, 6378.

²¹ Sobre descriptores conformacionales ver: J. F. Stoddart, *Stereochemistry of Carbohydrates*, Wiley, N.Y. **1971**.

²² a) F. J. Martínez-Martínez, A. Ariza-Castolo, H. Tlahuext, M. Tlahuextl, R. Contreras, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1993**, 1481. b) F. J. Martínez-Martínez, I. I. Padilla-Martínez, M. A. Brito, E. D. Geniz, R. C. Rojas, J. B. R. Saavedra, H. Höpfl, M. Tlahuextl, R. J. Contreras, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1998**, 401.

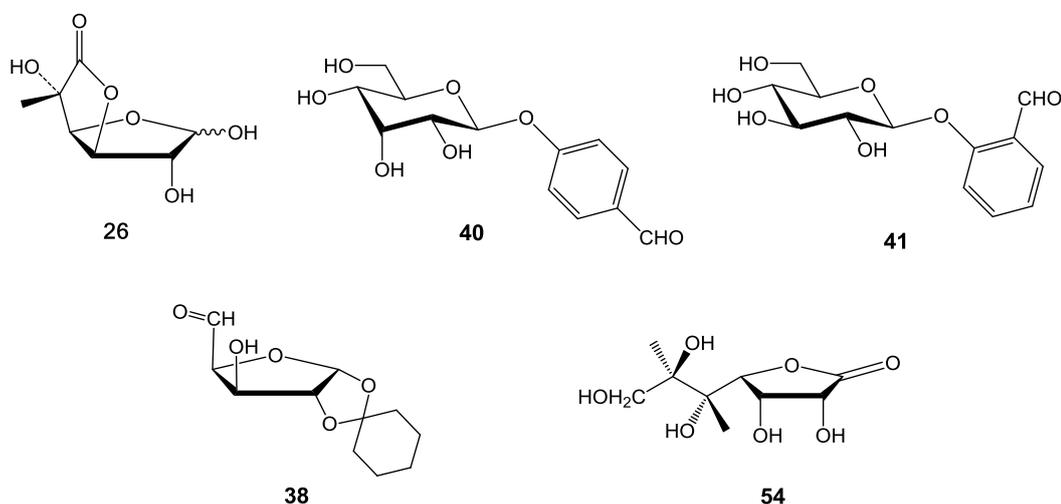
²³ R. B. Homer, C. D. Johnson in *The Chemistry of Amides*, J. Zabicky ed., Patai Series, Wiley Interscience, **1970**, 225.

²⁴ R. N. Musin, Y. H. Maríam, *J. Phys. Org. Chem.* **2006**, 19, 425.

²⁵ espectros de masas pérdidas sucesivas de ácido acético, acetato.....

3.2. Síntesis de hidrazonas anfífilas y bolanfífilas con restos de carbohidratos.

Con objeto de ampliar el número de sustancias con estructuras diferentes y con capacidad de actuar como posibles geles, decidimos utilizar como materias de partida otros derivados de carbohidratos asequibles comercialmente. Así, seleccionamos la D-glucuronolactona o (2*R*)-2-[(2*S*,3*R*,4*S*)-3,4-dihidroxi-5-oxo-tetrahidrofuran-2-il]-2-hidroxiacetaldehído (**26**), la 1,2-*O*-ciclohexilidén- α -D-xilo-pentodialdofuranosa (**38**), el β -D-alopiranosido de 4-formilfenilo (**40**), su isómero la helicina o β -D-glucopiranosido de 2-formilfenilo (**41**) y la D-glicero-D-gulo-heptono- γ -lactona o D-glucoheptono-1,4-lactona (**54**)



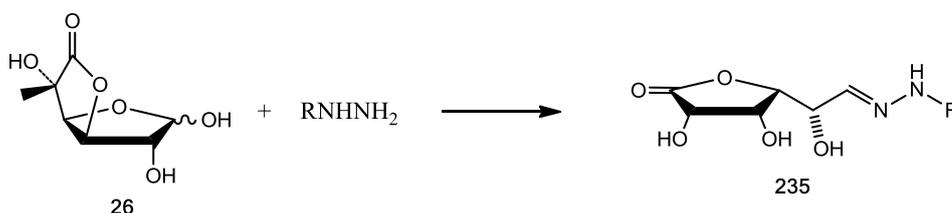
3.2.1. Bis-hidrazonas derivadas de D-glucuronolactona.

La D-glucurono- γ -lactona o D-(+)-glucurono-6,3-lactona es una sustancia natural asequible comercialmente, barata y biodegradable. Poseer un grupo aldehídico hemiacetálico y una unión lactónica al mismo tiempo, la hacen una sustancia muy reactiva e interesante en síntesis, ya que se puede utilizar la diferencia de reactividad de estos grupos funcionales para llevar a cabo diversas reacciones, con selectividades diferentes y, en general, controlables.

Como comentamos en la introducción de esta Tesis Doctoral, la D-glucurono- γ -lactona reacciona a través del grupo aldehídico hemiacetálico formando una

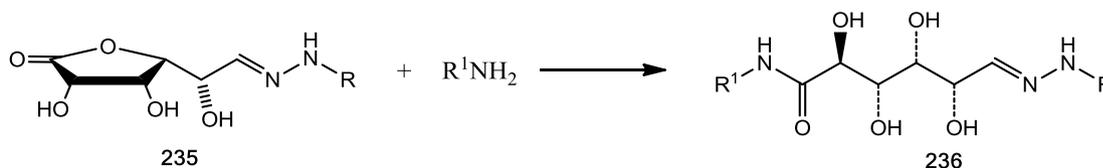
3. Resultados y discusión

hidrazona, ya que este grupo es más reactivo que la agrupación de lactona, (Esquema 3.2.1).



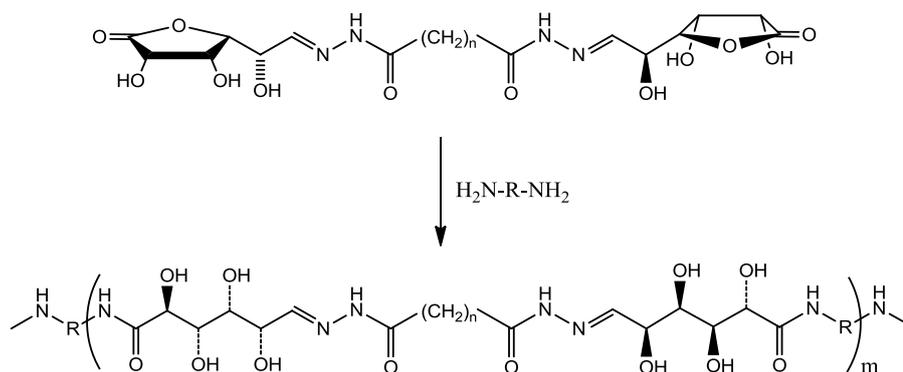
Esquema 3.2.1

La agrupación lactónica de las hidrazonas obtenidas podría abrirse por reacción posterior con diversos reactivos; por ejemplo, con una amina formarían una amida, **236** (Esquema 3.2.2)



Esquema 3.2.2

Como las *bis*-hidrazonas derivadas de la D-glucurono-γ-lactona poseen agrupaciones de lactona en ambos extremos, podrían utilizarse como monómeros bifuncionales en reacciones de polimerización mediante la apertura de ambos fragmentos de lactona, por ejemplo, con diaminas (Esquema 3.2.3).

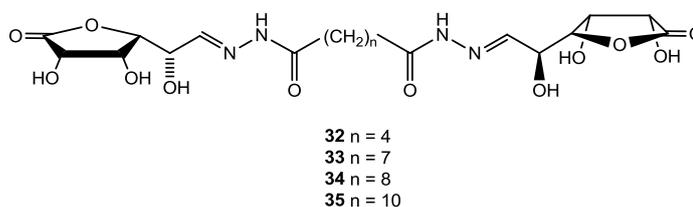
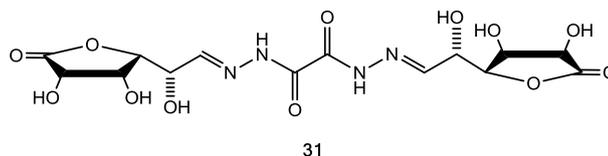
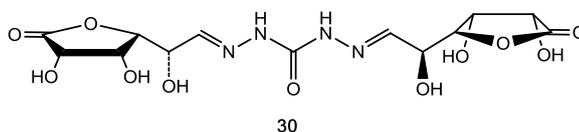


Esquema 3.2.3

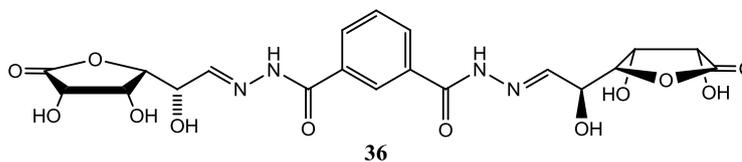
Variando los fragmentos carbonados se podrían modular las propiedades de los polímeros obtenidos, que por poseer enlaces hidrolizables serían biodegradables. Sin embargo, estos objetivos caen fuera del alcance de esta Tesis Doctoral.

3.2.1.1. Síntesis de las *bis*-hidrazonas.

Llevamos a cabo la síntesis de las *bis*-hidrazonas **30-35** mediante reacción directa de D-glucuronolactona con *bis*-hidrazidas derivadas de los ácidos carbónico, oxálico, adípico, azelaico, sebácico y dodecanodióico.

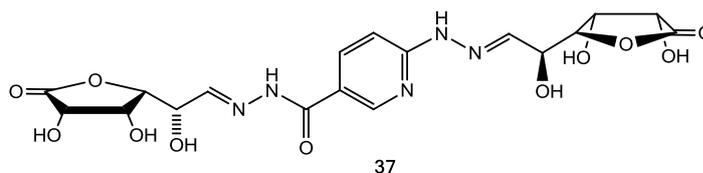


Con objeto de obtener un derivado conformacionalmente más rígido, llevamos a cabo la preparación de la *bis*-hidrazona **36** por reacción con la *bis*-hidrazida del ácido isoftálico.



Y de forma similar, a partir de la 6-hidrazinonicotinohidrazida se obtuvo la *bis*-hidrazona no simétrica **37**.

3. Resultados y discusión



Las síntesis se llevaron a cabo disolviendo la hidrazida en agua (algunas veces agua-etanol) y añadiendo gradualmente una disolución de D-glucuronolactona en metanol caliente. Las disoluciones se mantuvieron a reflujo 10 min. Tras 24 horas en el frigorífico cristalizó un sólido, que se filtró y lavó con etanol y éter etílico enfriados a -5°C . Los rendimientos obtenidos fueron de moderados a muy altos, superando la mayoría el 70%; sin embargo, hay que hacer notar que estas reacciones no están optimizadas (Tabla 3.2.1).

3.2.1.2. Determinación estructural

Las estructuras asignadas están de acuerdo con sus análisis elementales y datos espectroscópicos. Así, los espectros de infrarrojos (Figura 3.2.1) muestran una banda ancha a $3500\text{-}3000\text{ cm}^{-1}$, correspondiente a la vibración de tensión de los enlaces N-H y O-H. Las bandas típicas de los grupos CH_2 y CH saturados deben aparecer entre 2950 y 2850 cm^{-1} y la vibración de tensión del enlace C-H de las agrupaciones insaturadas $\text{CH}=\text{N}$ a $\sim 3040\text{ cm}^{-1}$, pero quedan prácticamente ocultas bajo la intensa absorción de los grupos hidroxilos y aminos. La vibración de tensión del carbonilo de γ -lactona aparece a $\sim 1780\text{ cm}^{-1}$, mientras que las bandas de amida I y II aparecen a ~ 1660 y $\sim 1540\text{ cm}^{-1}$, respectivamente (Tabla 3.2.1).

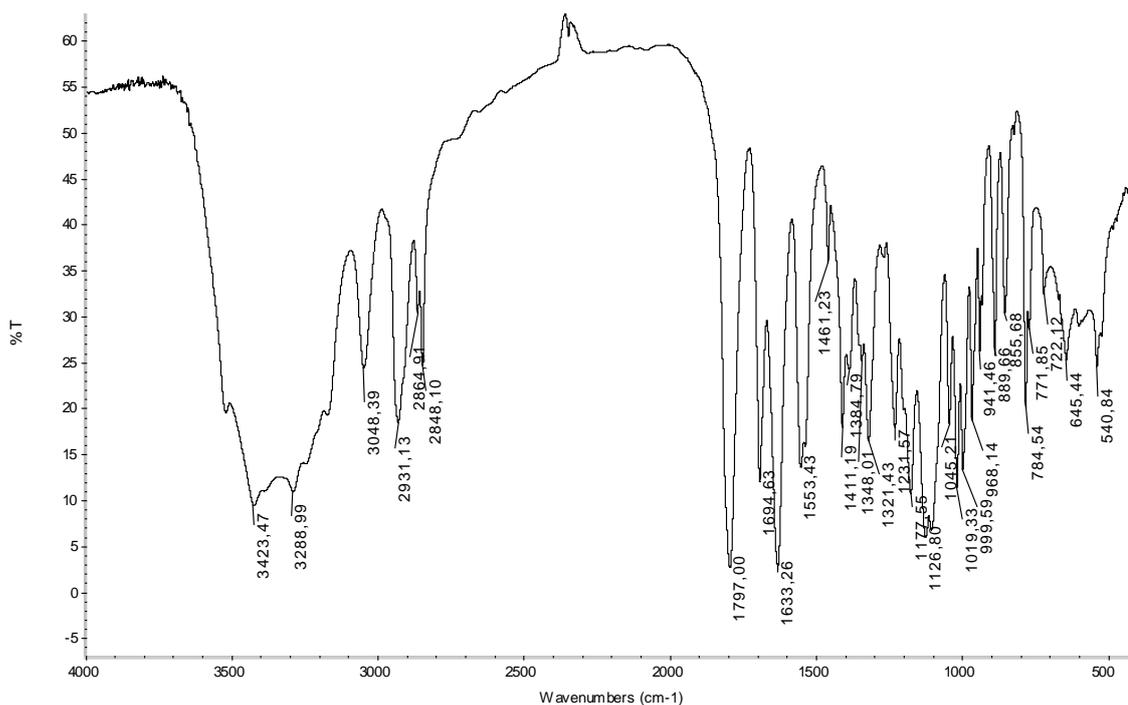


Figura 3.2.1. Espectro de infrarrojos de **33**.

Las vibraciones de tensión de los enlaces C-O de los grupos hidroxilos secundarios y de la agrupación de lactona absorben entre 1200-1000 cm^{-1} . La vibración de tensión del enlace C=N aparece a $\sim 1630 \text{ cm}^{-1}$, aunque puede estar oculta o formar un hombro en la II banda de amida. Además, en el espectro IR de **36** se observan algunas bandas típicas del anillo aromático a $\sim 1600 \text{ cm}^{-1}$ y $\sim 1580 \text{ cm}^{-1}$.

Tabla 3.2.1. Rendimientos y datos espectroscópicos de IR de **30-37** y **39**.

Comp.	Rend (%)	IR ^a	
		Amida I	Amida II
30	94	1682	1544
31	90	1681	1526
32	45	1661	1557
33	65	1633	1553
34	44	1657	1553
35	74	1658	1551
36	72	1666	1552
37	45	1645	1540
39	99	1672	1565

^a En cm^{-1} (pastillas de KBr)

Los espectros de RMN confirman las estructuras propuestas. Las asignaciones de las señales correspondientes a los protones y carbonos se asignaron mediante el

3. Resultados y discusión

registro de los espectros bidimensionales protón-protón y protón-carbono, así como por comparación con las señales mostradas por la D-glucuronolactona (**26**). Sus espectros se incluyen a efectos comparativos,

En el espectro de protones sólo se observan las señales correspondientes a una sola especie (Figura 3.2.2). Entre 5 y 6,5 ppm se encuentran las señales doblete de los hidroxilos y el protón anomérico.

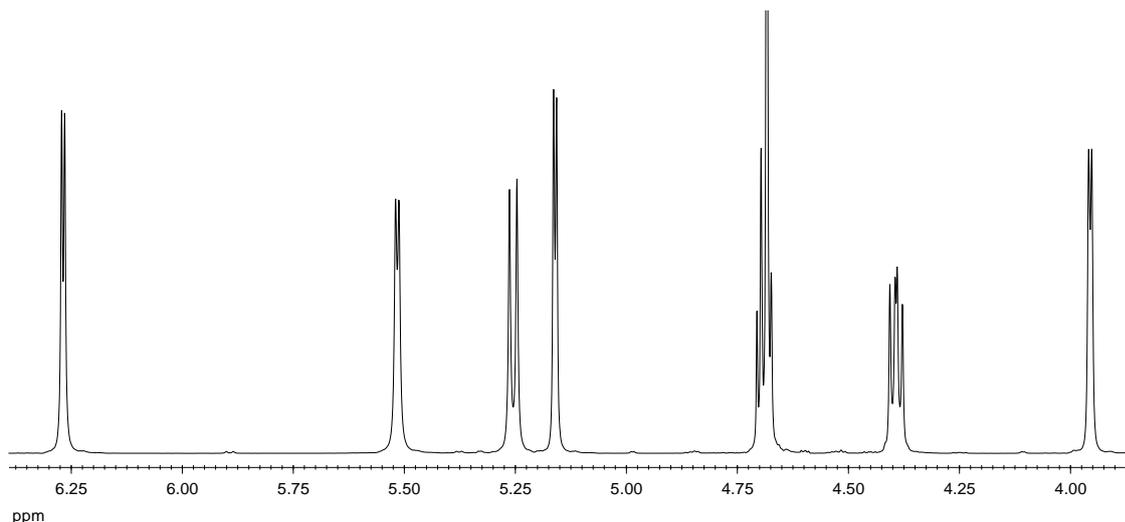
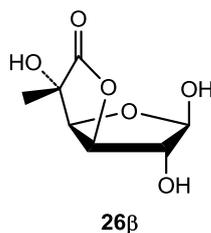


Figura 3.2.2. Espectro de ^1H -RMN de **26** en DMSO-d_6 .

La constante de acoplamiento $J_{1,2}$ es nula; en anillos furanósicos fusionados en *cis* con otro anillo de cinco miembros esto significa que ambos protones guardan una disposición *trans* entre sí,¹ lo que permite concluir que la única especie en disolución es el anómero β (**26 β**).



También la disposición *trans* entre H-2 y H-3 hace que la constante de acoplamiento $J_{2,3}$ sea nula.

En el espectro de carbono (Figura 3.2.3) el carbono carbonílico aparece a ~ 176 ppm y el protón anomérico a ~ 104 ppm; la posición de este último a campo tan bajo es típica de anómeros β en derivados furanósicos.

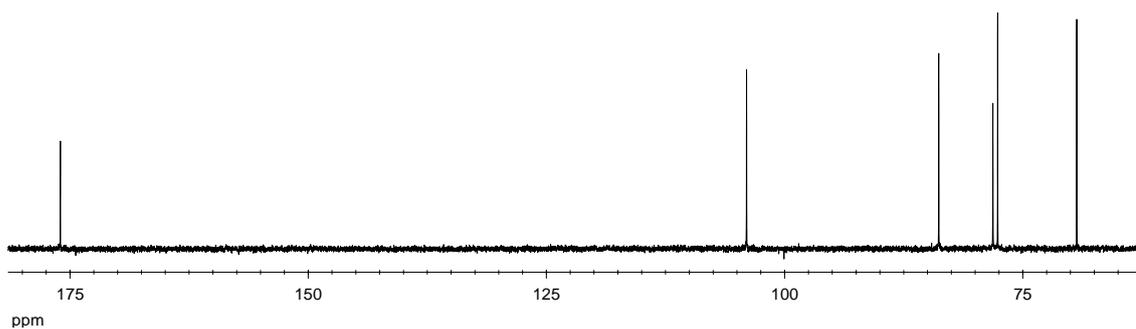


Figura 3.2.3. Espectro de ^{13}C -RMN de **26** en DMSO-d_6 .

El resto de los carbonos se asignó utilizando los espectros COSY y HMQC (Figura 3.2.4).

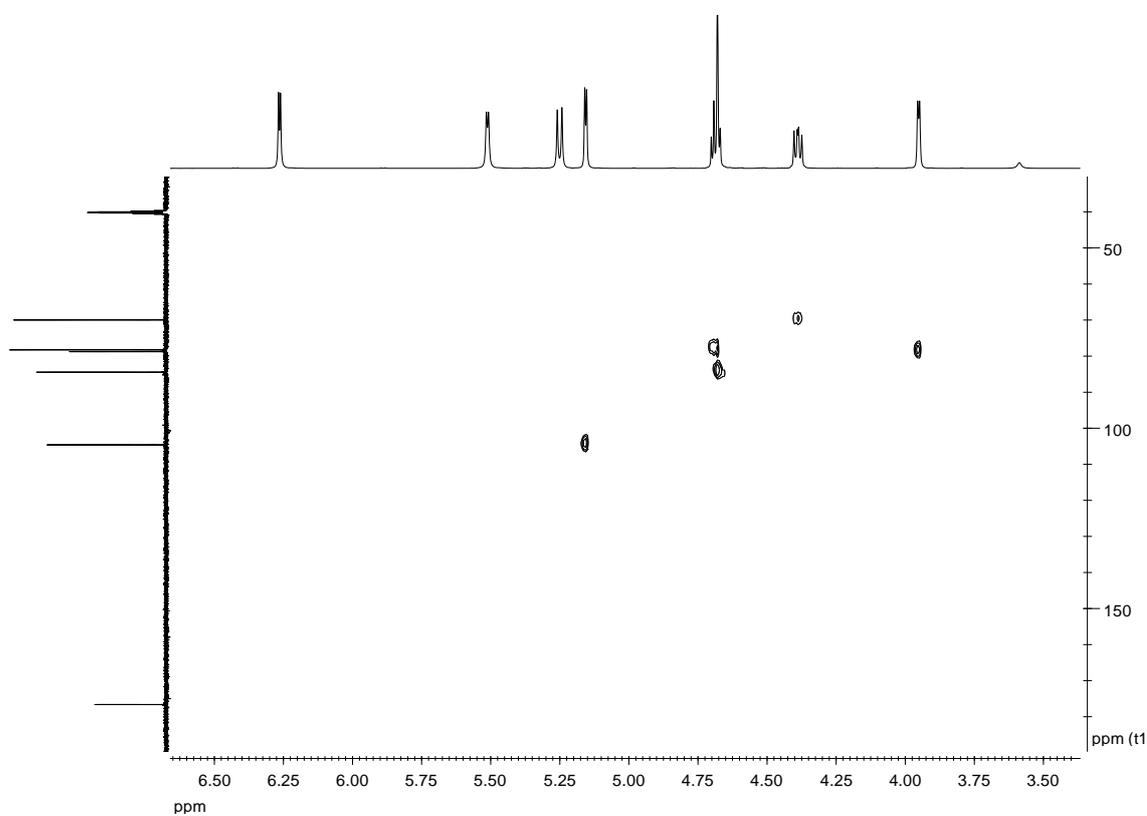


Figura 3.2.4. Espectro HMQC de **26** en DMSO-d_6 .

En los espectros de ^1H -RMN de **30-37** los protones de los grupos NH aparecen a ~ 11 ppm y los imínicos $\text{CH}=\text{N}$ a $\sim 7,5$ ppm. A continuación se observan las señales correspondientes a los grupos hidroxilos, entre 6,0 y 5,4 ppm y los CH saturados por debajo de 5 ppm (Figura 3.2.5).

3. Resultados y discusión

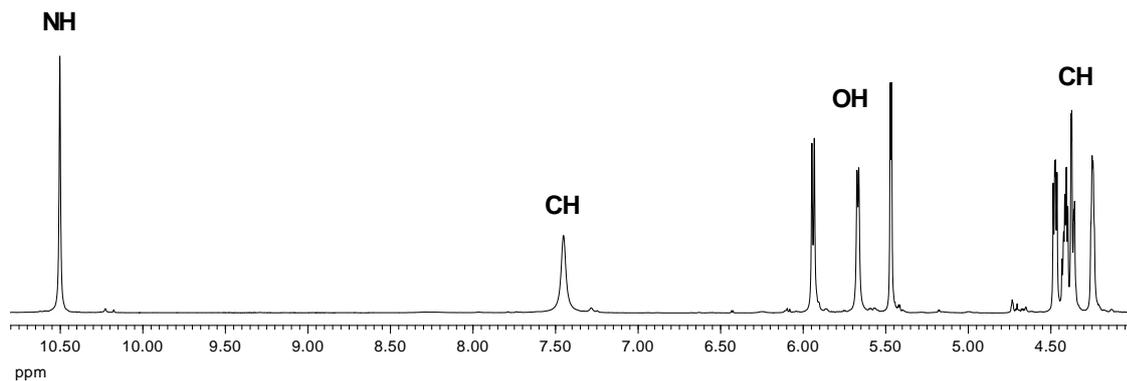


Figura 3.2.5. Espectro de ^1H -RMN de **30** en DMSO-d_6 .

Los espectros de ^{13}C -NMR también apoyan las estructuras de hidrazona asignadas (Figura 3.2.6). La señal del carbono $\text{C}=\text{O}$ de lactona aparece a ~ 176 ppm y el de amida entre 168 y 156 ppm.³ El carbono insaturado $=\text{CH}$ suele aparecer en torno a 145-150 ppm. Y los demás carbonos del resto de azúcar aparecen entre 81 y 68 ppm.

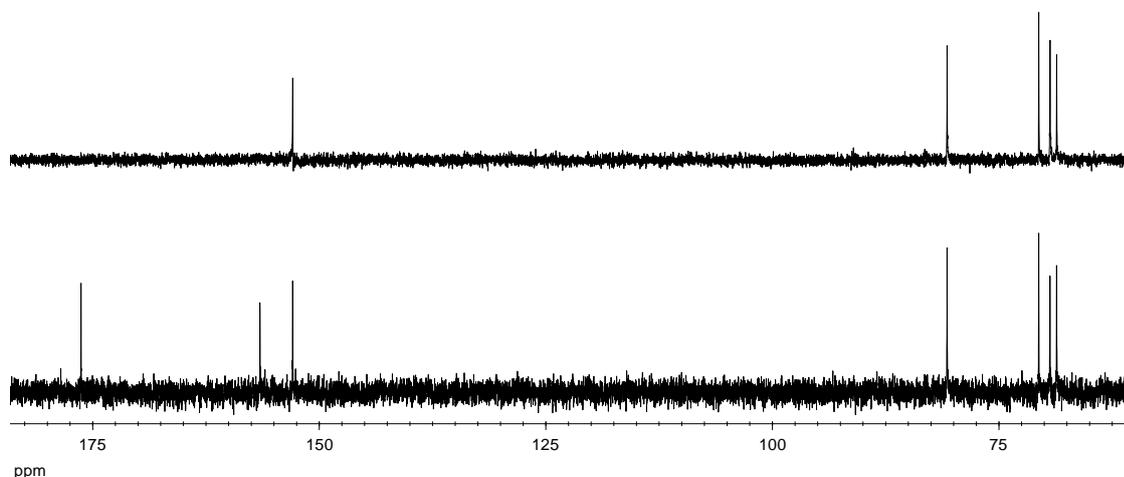


Figura 3.2.6. Espectros de ^{13}C -RMN (abajo) y DEPT (arriba) de **31** en DMSO-d_6 .

Curiosamente en el espectro de **30** apenas se observa la señal del carbono de los grupos $\text{HC}=\text{N}$ (Figura 3.2.7).

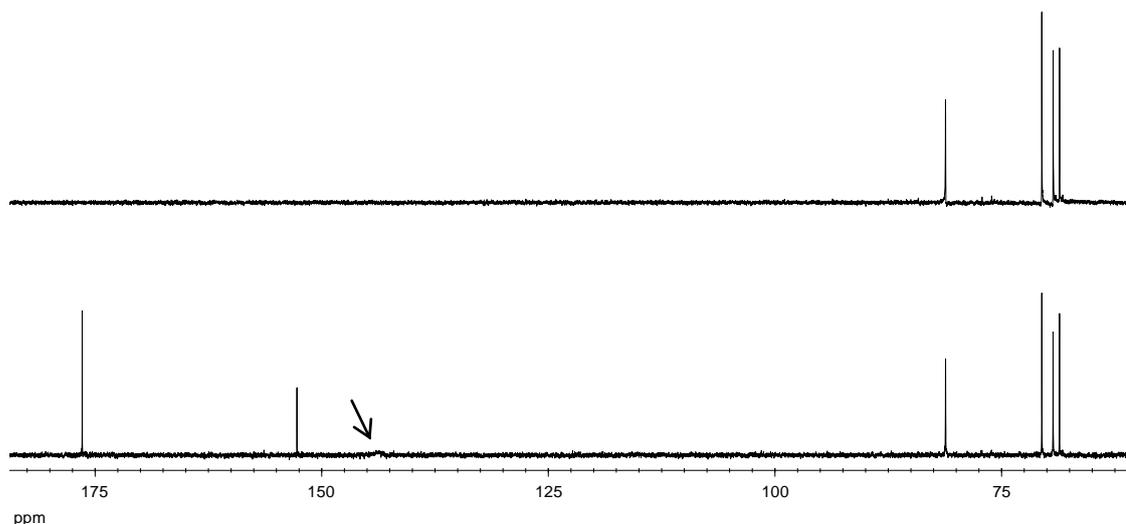


Figura 3.2.7. Espectros de ^{13}C -RMN (abajo) y DEPT (arriba) de **30** en DMSO-d_6 .

En los espectros de ^1H - y ^{13}C -RMN de **30** y **31** sólo se observa un grupo de señales y como las moléculas son simétricas sólo aparecen las señales correspondientes a la mitad de los protones o carbonos totales. Sin embargo, en los espectros de las demás *bis*-hidrazonas se observa duplicidad de señales, concretamente en los compuestos con cadena central, **31-35**; además de **37** que es un compuesto no simétrico. Como ejemplo se muestran los espectros de **33** en las Figuras 3.2.8 y 3.2.9.

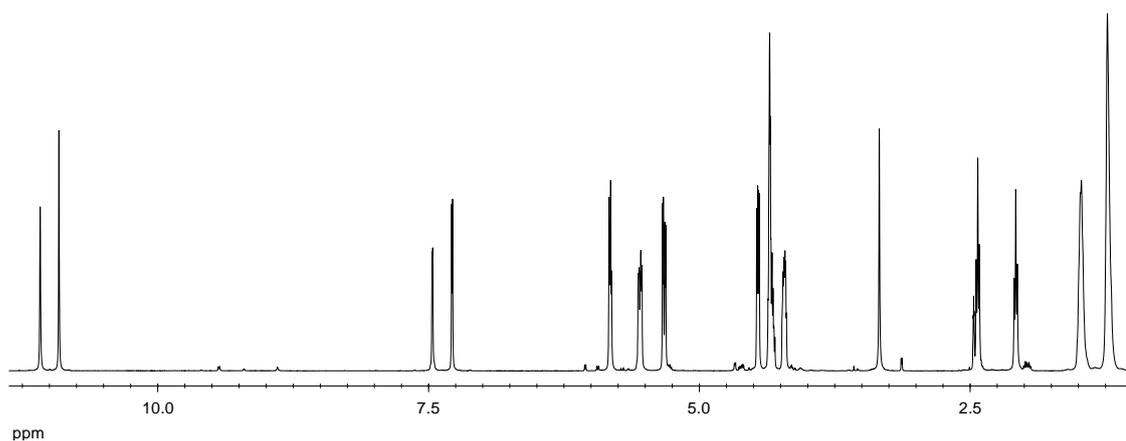


Figura 3.2.8. Espectro de ^1H -RMN de **33** en DMSO-d_6 .

Las señales duplicadas corresponden a los protones NH y CH=N; es decir, los grupos más cercanos a los enlaces de amida. El resto de protones aparentemente no aparecen duplicados, pero la integración de señales muestra que realmente la

3. Resultados y discusión

intensidad de las señales está duplicada. En cambio, en el espectro de ^{13}C -RMN todas las señales de los carbonos están duplicadas.

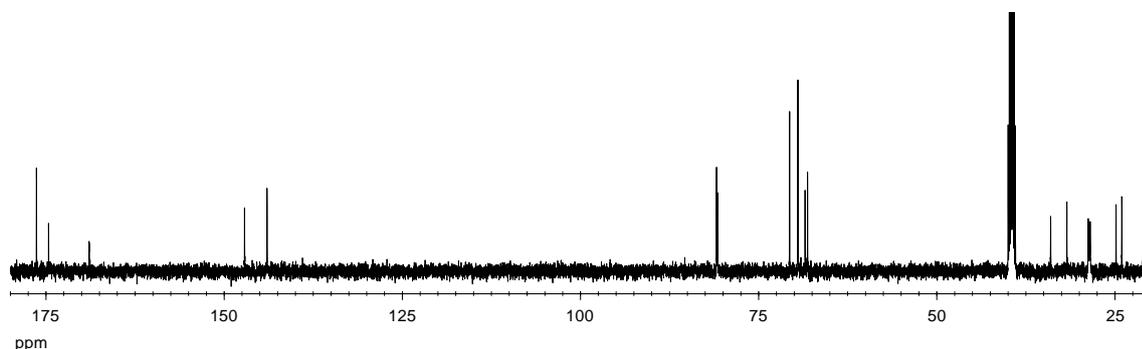


Figura 3.2.9. Espectro de ^{13}C -RMN de **33** en DMSO-d_6 .

Las señales más características de las *bis*-hidrazonas derivadas de la D-glucuronolactona se recogen en la Tabla 3.2.2.

Tabla 3.2.2. Datos espectroscópicos de ^1H - y ^{13}C -RMN de **30-37** y **39**.^a

Comp	$^1\text{H-NMR}^b$		$^{13}\text{C-NMR}^c$	
	NH	CH	CO	CH
30	10,50	7,45	152,92	144,31
31	12,15	7,94	156,73	153,12
32	11,14, 11,13 10,97, 10,96	7,50 7,31	168,97, 168,87	147,44, 144,28
33	11,10, 10,92	7,48, 7,31 7,30	169,14, 169,11	147,38, 144,23
34	11,11, 10,91		168,41	146,57, 143,41
35	11,09, 10,92	7,48, 7,31 7,30	172,10, 169,04	147,26, 144,13
36	11,82	8,35	163,16	150,01
37	11,65, 11,53 11,08, 10,93	8,62 8,54	165,35	148,17
39	11,24, 11,23 11,09, 11,07	7,40, 7,26 7,31, 7,30	-	-

^a En ppm; ^b A 500 MHz; ^c A 125 MHz.

3.2.2. Hidrazonas derivadas de la 1,2-O-ciclohexiliden- α -D-xilopentodialdo-1,4-furanosa.

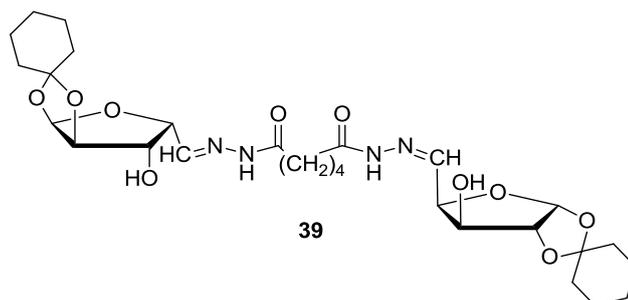
Otro candidato que seleccionamos para preparar *bis*-hidrazonas bolanfílicas fue la 1,2-O-ciclohexiliden- α -D-xilopentodialdo-1,4-furanosa. Este tipo de sustancias, de

fácil preparación, poseen dos grupos aldehídicos: uno libre y otro protegido en forma de acetal. Esto permite llevar a cabo reacciones secuenciales sobre la molécula; primero se manipula el grupo aldehídico libre y luego se puede romper el acetal mediante catálisis ácida liberando el segundo grupo aldehídico.

Pudimos obtener una muestra comercial de la 1,2-O-ciclohexiliden- α -D-xilopentodialdo-1,4-furanosa, que en realidad se presenta como un dímero hemiacetálico; sin embargo, sólo pudimos obtener un derivado ya que el producto fue descatalogado y se dejó de fabricar.

3.2.2.1. Síntesis de la *bis*-hidrazona de la adípicohidrazida.

Se hizo reaccionar al dímero de la 1,2-O-ciclohexiliden- α -D-xilopentodialdo-1,4-furanosa con la adípicohidrazida, obteniéndose la *bis*-adípicohidrazona **39**.



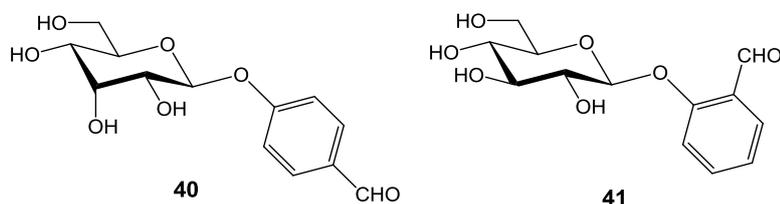
La reacción se llevó a cabo en etanol-agua sin calentamiento; el rendimiento fue muy elevado aunque la reacción está sin optimizar. Además, el producto no pudo ser purificado suficientemente. No obstante, los espectros muestran características similares a los anteriormente citados, destacando solamente que las señales de los protones NH y =CH aparecen cuadruplicadas en el espectro de protones.

3.2.3. *Bis*-hidrazonas derivadas del β -alopiranosido de 4-formilfenilo y de la helicina.

También el β -alopiranosido de 4-formilfenilo (**40**) y su *orto*-isómero la helicina (**41**) nos parecieron unos buenos candidatos para generar sustancias bolanfílicas. Son

3. Resultados y discusión

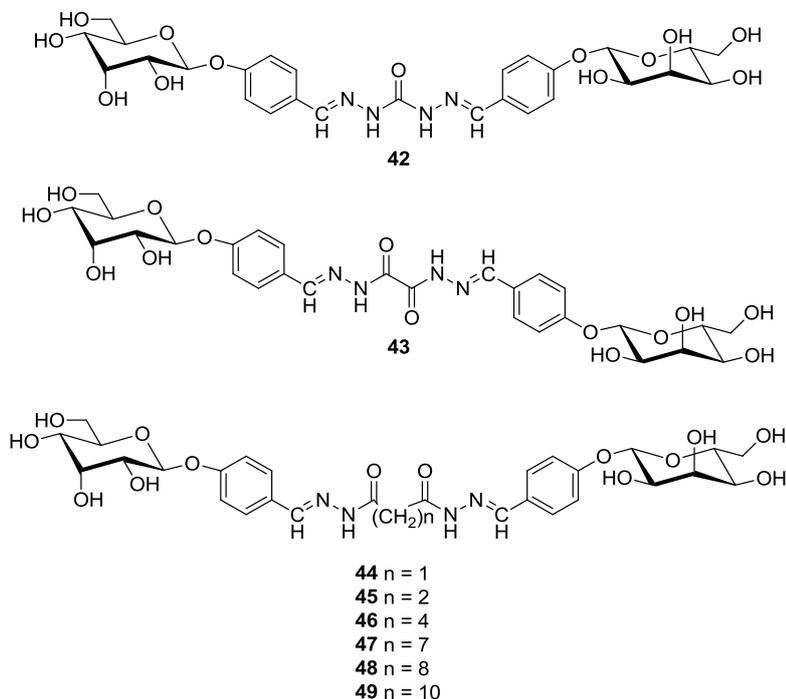
sustancias complejas, pero que se encuentran disponibles comercialmente, aunque no sean sustancias baratas.



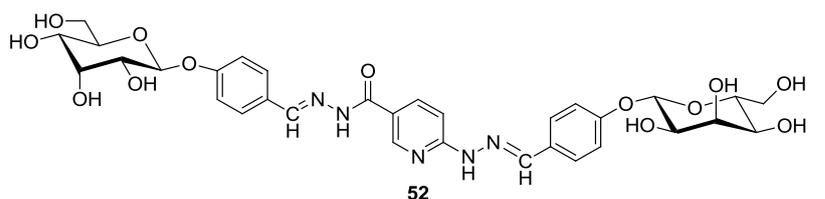
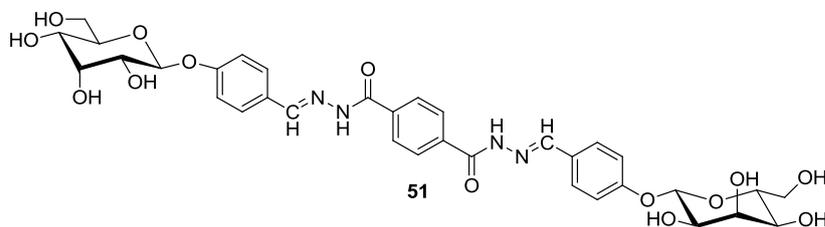
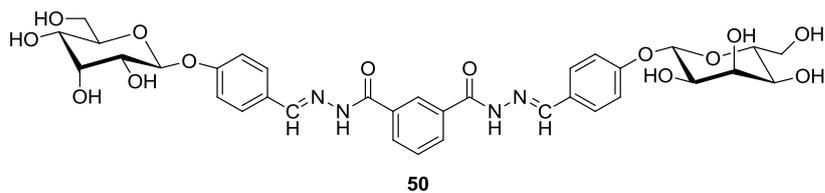
No obstante, en caso de necesidad serían accesibles por vía sintética.

3.2.3.1. Síntesis de las *bis*-hidrazonas.

Se estudió la reacción directa del 4-formilfenil- β -alopiranosido con las *bis*-hidrazidas derivadas de los ácidos carbónico, oxálico, malónico, succínico, adípico, azelaico, sebácico y dodecanodióico, obteniéndose las hidrazonas **42-49** con rendimientos, en general, muy elevados (Tabla 3.2.3).

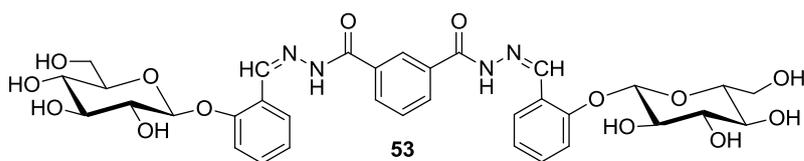


También preparamos, con buenos rendimientos, las *bis*-hidrazonas derivadas de los ácidos isoftálico, tereftálico y la 6-hidrazinonicotinohidrazida (**50-52**, respectivamente), que pueden adoptar conformaciones más rígidas.



Las síntesis se llevaron a cabo disolviendo la *bis*-hidrazida en agua (algunas veces agua-etanol) y añadiendo gradualmente el 4-formilfenil- β -alopiranosido disuelto en una mezcla etanol-agua (3:1). Tras evaporar a la mitad el volumen de la disolución y/o guardar en frigorífico 24 horas, cristalizó un sólido que se filtró y lavó con etanol y éter etílico enfriados a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Los rendimientos están entre el 60-99% (Tabla 3.2.3).

Además se ensayó con éxito la reacción de la helicina (**41**), cuya mayor diferencia con **40** es la posición del grupo aldehído en *orto*, con la isoftalodihidrazida, obteniéndose la *bis*-hidrazona **53** con rendimiento prácticamente cuantitativo.



3.2.3.2. Determinación estructural

Los espectros de infrarrojos muestran una banda ancha a $3500\text{-}3100\text{ cm}^{-1}$, correspondiente a la vibración de tensión de los enlaces N-H y O-H. Entre 2950 y 2850 cm^{-1} aparecen las bandas típicas de los grupos CH_2 y CH saturados. Las bandas de amida I y II se muestran a ~ 1660 y $\sim 1560\text{ cm}^{-1}$, respectivamente (Tabla 3.2.3). La banda de absorción de la vibración de tensión de los enlaces C=N se localiza a ~ 1630

3. Resultados y discusión

cm^{-1} (Figura 3.2.10), generalmente englobada en la primera banda de amida (Figura 3.2.11).

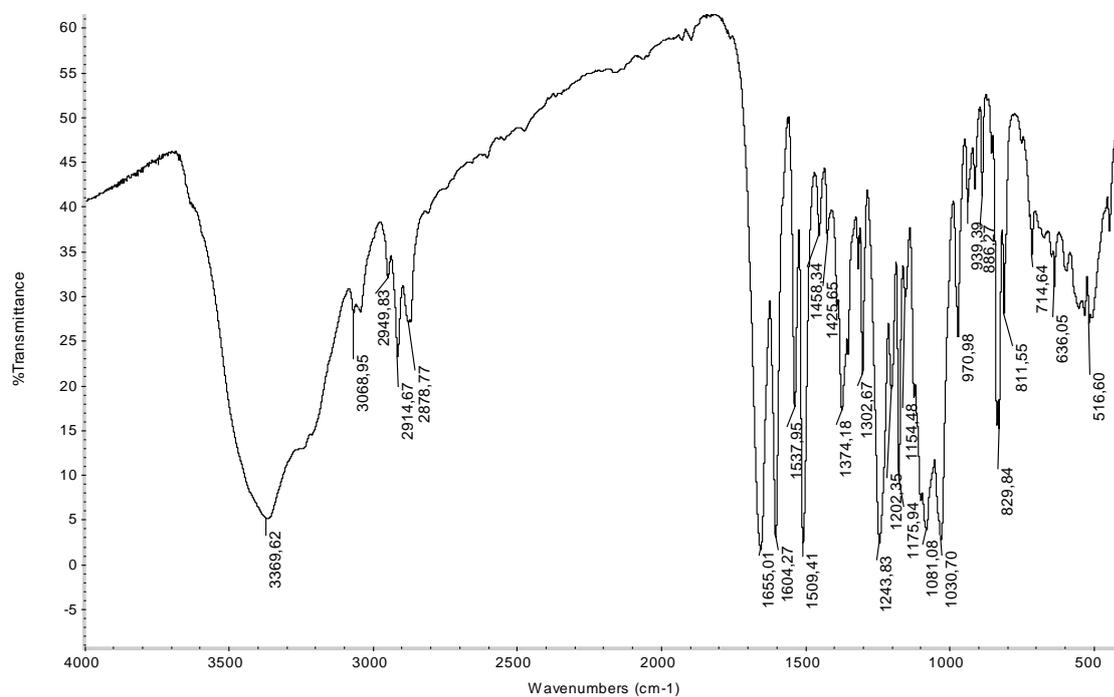


Figura 3.2.10. Espectro de infrarrojos de 43.

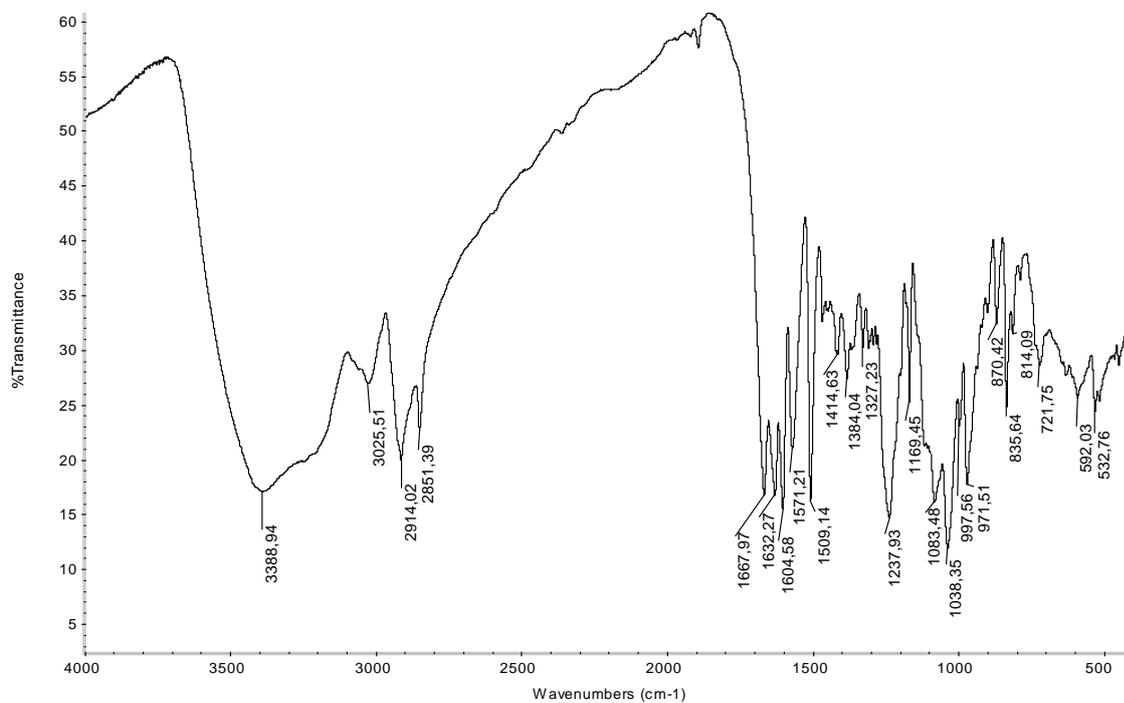


Figura 3.2.11. Espectro de infrarrojos de 49.

Tabla 3.2.3. Rendimientos y datos espectroscópicos de IR de 42-53.

Comp	Rend (%)	IR ^a	
		Amida I	Amida II
42	74	1670	1550
43	86	1655	1537
44	73	1654	1576
45	71	1663	1541
46	71	1667	1546
47	99	1658	1560
48	51	1667	1573
49	58	1668	1571
50	65	1651	1556
51	69	1655	1559
52	56	1656	1553
53	97	1643	1547

^a En cm^{-1} .

En la zona comprendida entre $1150\text{-}1000\text{ cm}^{-1}$ se localizan las vibraciones de tensión de los enlaces C-O de los grupos hidroxilos y a $\sim 1240\text{ cm}^{-1}$ la del enlace C-O de origen fenólico. La vibración de tensión del enlace C-H de las agrupaciones insaturadas CH=N puede observarse a $\sim 3040\text{ cm}^{-1}$ y las vibraciones típicas de respiración de los anillos aromáticos a ~ 1605 y $\sim 1510\text{ cm}^{-1}$, como absorciones intensas al estar estos conjugados con los pares de electrones libres del átomo de oxígeno fenólico (Figura 3.2.12).

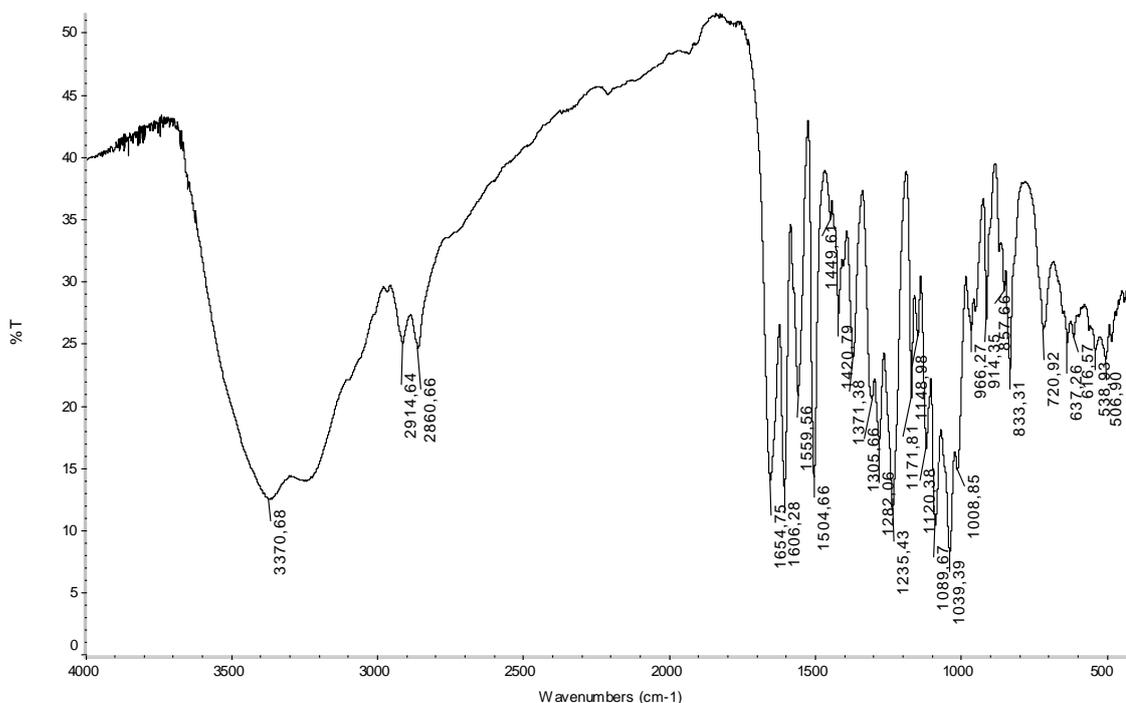


Figura 3.2.12. Espectro de infrarrojos de 51.

3. Resultados y discusión

Los espectros de ^1H -RMN confirman las estructuras de hidrazona asignadas. En los espectros de ^1H -RMN de moléculas simétricas conformacionalmente rígidas, como **42**, **43**, **50** y **51**, se observa una señal muy mayoritaria para el protón del NH de amida a $\sim 12,0$ ppm. Para **42** ésta señal es única; pero las correspondientes señales de **50** y **51** junto con las señales de los protones HC=N y aromáticos, aparecen acompañadas por otra muy minoritaria (Figura 3.2.13); mientras que en el caso de **43** se observan hasta tres, también muy minoritarias (Figura 3.2.14). Lo que indica que prácticamente sólo hay un estereoisómero en la disolución.

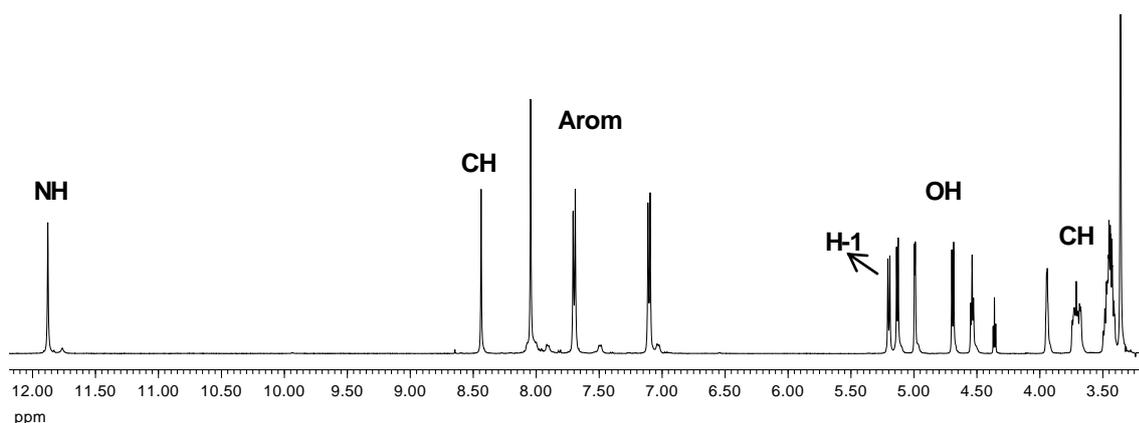


Figura 3.2.13. Espectro de ^1H -RMN de **51** en DMSO-d_6 .

En general, la señal del protón imínico CH=N se localiza a 8,1 ppm y, a campo más alto, se encuentran las señales doblete correspondientes a los protones aromáticos, entre 8,0 y 7,0 ppm.

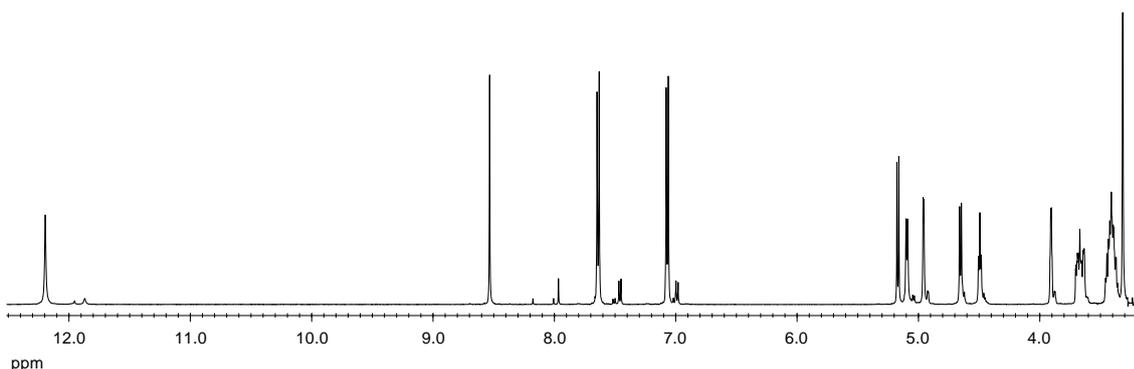


Figura 3.2.14. Espectro de ^1H -RMN de **43** en DMSO-d_6 .

Para poder interpretar los espectros de RMN se registraron algunos espectros bidimensionales COSY (Figura 3.2.15). Así, el protón anomérico aparece en torno a

5,2 ppm, seguido de los grupos hidroxilos, entre 5,2 y 4,2 ppm, y el resto de los protones correspondientes al anillo piranósico a 4,0-3,3 ppm.

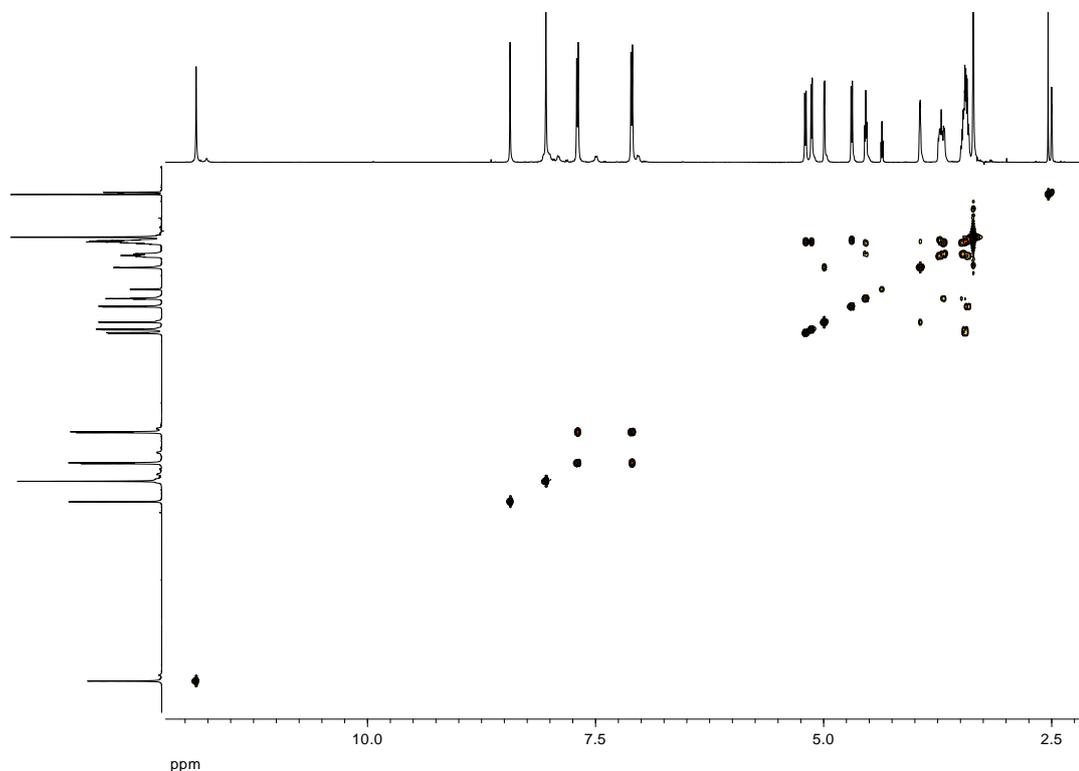


Figura 3.2.15. Espectro COSY de **51**.

En cambio, en los espectros de protones de **44-49** aparecen señales múltiples para los protones NH y CH= y para los carbonos C=O y C=N: cuatro para las cadenas metilénicas más cortas (Figura 3.2.16), que pasan a tres en la intermedias y a dos en las más largas (Figura 3.2.17). Para las cadenas más cortas incluso se desdoblan el resto de las señales, por ejemplo **45**; lo que no ocurre si la cadena es larga, por ejemplo **49**.

3. Resultados y discusión

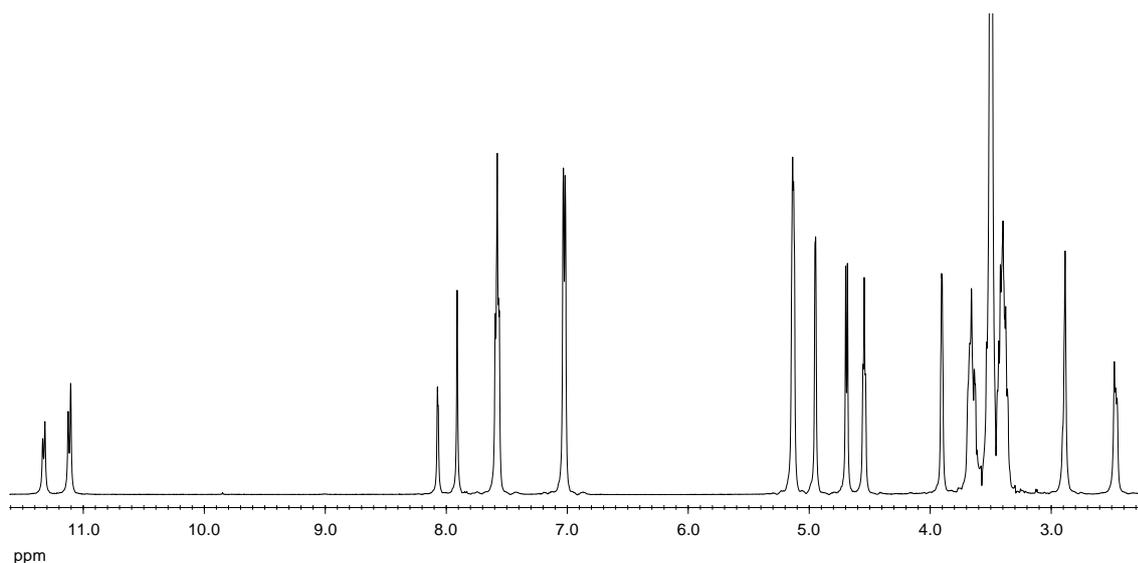


Figura 3.2.16. Espectro de ^1H -RMN de **45** en DMSO-d_6 .

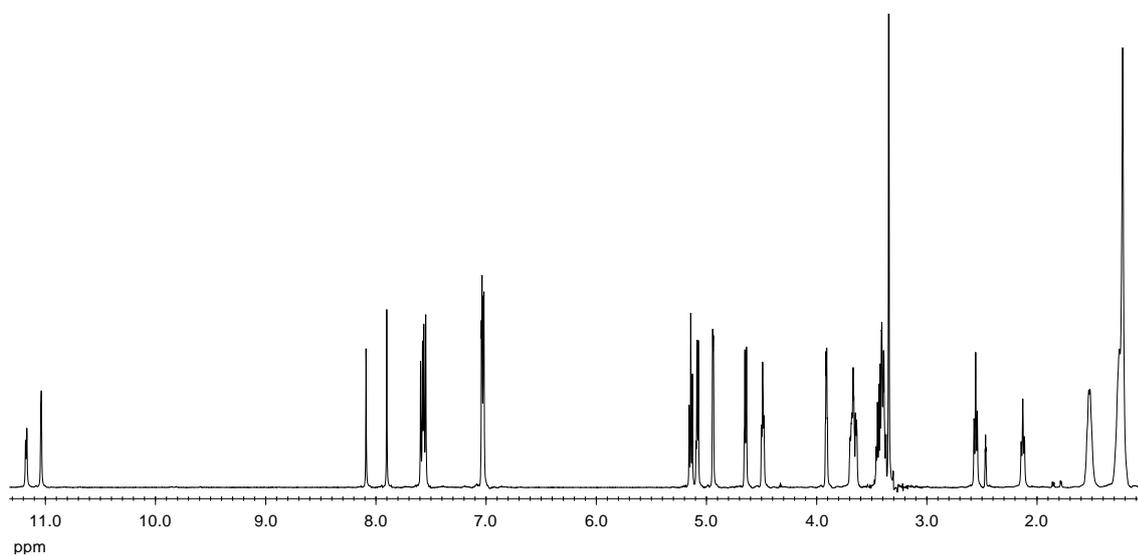


Figura 3.2.17. Espectro de ^1H -RMN de **49** en DMSO-d_6 .

En los espectros de ^{13}C -NMR los carbonos carbonílicos aparecen entre 174 y 162 ppm y el carbono insaturado $\text{CH}=\text{N}$ suele encontrarse en torno a 145 ppm. Los carbonos aromáticos se localizan entre 130 y 115 ppm, excepto el carbono que soporta al átomo de oxígeno que es el más desapantallado (~ 160 ppm) (Figura 3.2.18).

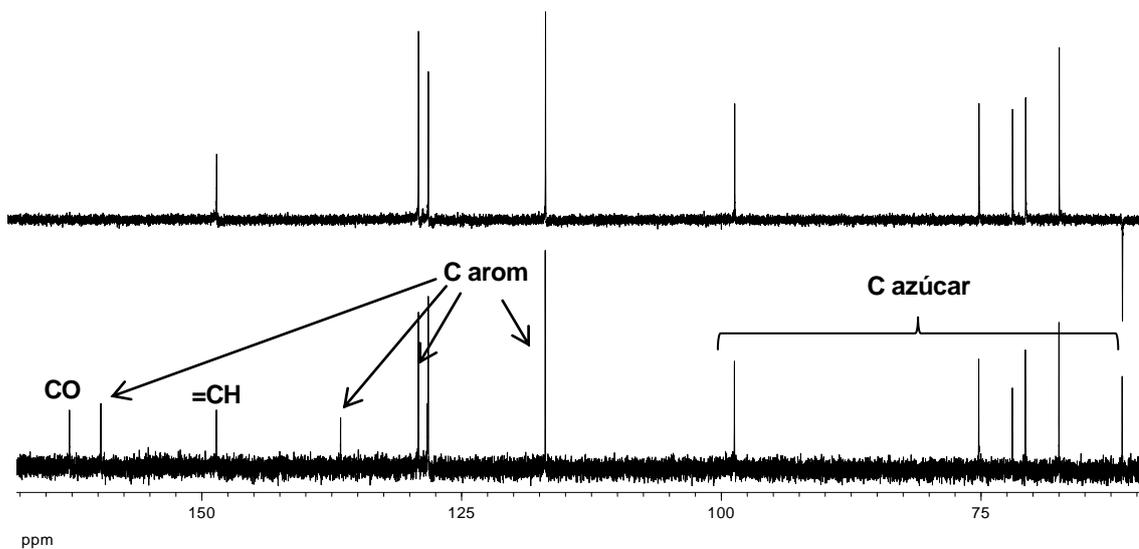


Figura 3.2.18. Espectro de ^{13}C -RMN de **51** en DMSO-d_6 .

Para asignar los átomos del resto azucarado se registraron los espectros bidimensionales HMQC (Figura 3.2.19). El C-1 aparece a ~98 ppm y el resto de carbonos del azúcar aparecen entre 77 y 61 ppm según el orden C-5 > C-3 > C-2 > C-4 > C-6.

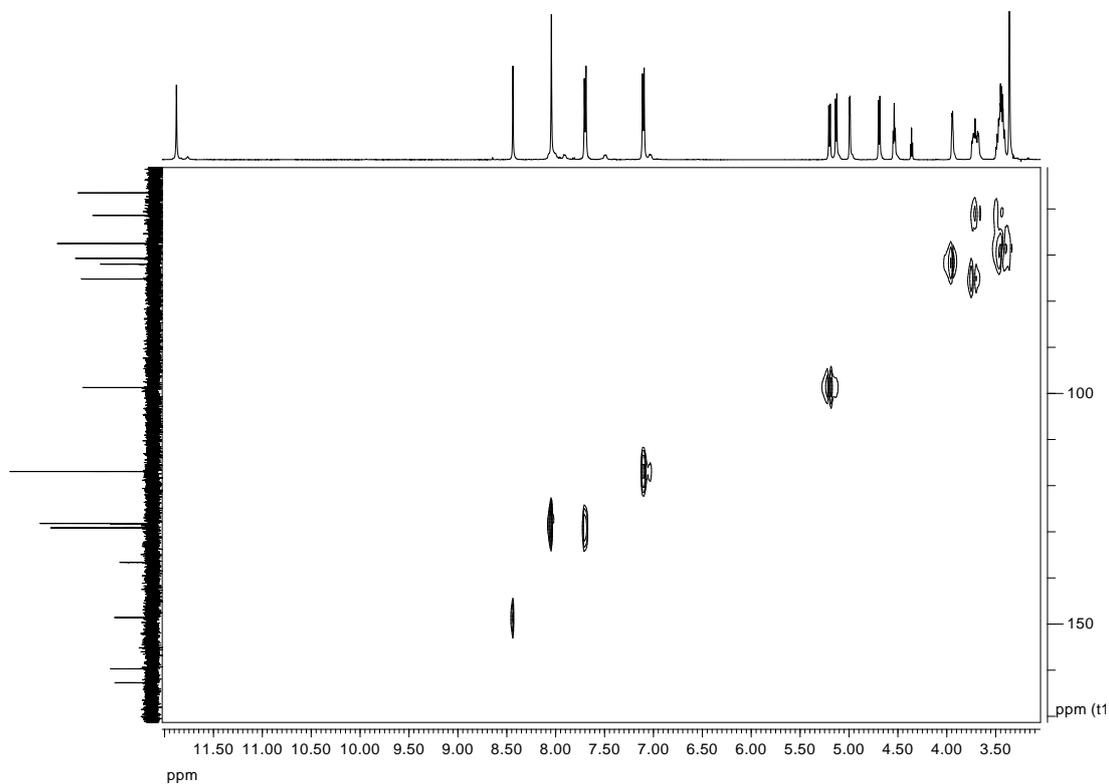


Figura 3.2.19. Espectro HMQC de **51**.

Las señales más características de este grupo de compuestos se recogen en la Tabla 3.2.4.

Tabla 3.2.4. Datos espectroscópicos de RMN de **42-53**.^a

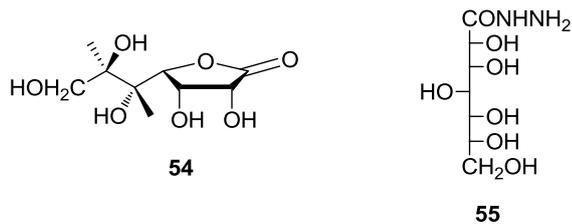
Comp.	¹ H-NMR ^b		¹³ C-NMR ^c	
	NH	CH	CO	CH
42	10,52	8,11	158,57	128,28
43	12,21	8,55	159,97	151,27
44	11,50, 11,48, 11,39, 11,33, 11,29	8,17, 8,15, 7,93, 7,92	169,69, 169,20	146,40, 142,81
45	11,35, 11,33 11,13, 11,11	8,09 7,93	174,00 173,75	146,17, 145,99 143,04, 142,84
46	11,23, 11,09	8,11 7,93	174,56, 147,49 168,81	146,07, 142,69 142,64
47	11,20, 11,07 11,06	8,10 7,92	174,71, 168,97	146,03, 142,63
48	11,20, 11,19 11,07, 11,06	8,11 7,92	174,75, 169,01	146,06, 142,67
49	11,19, 11,18 11,05	8,11 7,92	174,72, 168,99	146,03, 142,61
50	11,91	8,44	162,95	148,49
51	11,88	8,44	162,74	148,60
52	11,92	8,44	162,97	148,49
53	12,02	8,85	163,08	144,77

^aEn ppm; ^bA 500 MHz; ^cA 125 ppm.

La información que se obtiene a partir de los espectros de ¹³C-NMR es similar a la proporcionada por los espectros de protones. Cabe destacar que la duplicidad de señales se observa únicamente en los compuestos con cadenas polimetilénicas centrales.

3.2.4. Hidrazonas derivadas de la D-glicero-L-gulo-heptonohidrazida y hexosas.

Finalmente, con objeto de aportar datos de cómo influyen los puentes hidrocarbonados en las propiedades surfactantes de las hidrazonas, decidimos preparar algunos productos en los que estos puentes estuvieran ausentes. Para poder llevar a cabo las reacciones, primero se sintetizó como compuesto modelo la hidrazida del ácido D-glucoheptónico (**55**), ya que no es comercial. (Aunque el nombre comercial es ácido D-glucoheptónico, en realidad se trata del ácido D-glicero-L-gulo-heptónico).

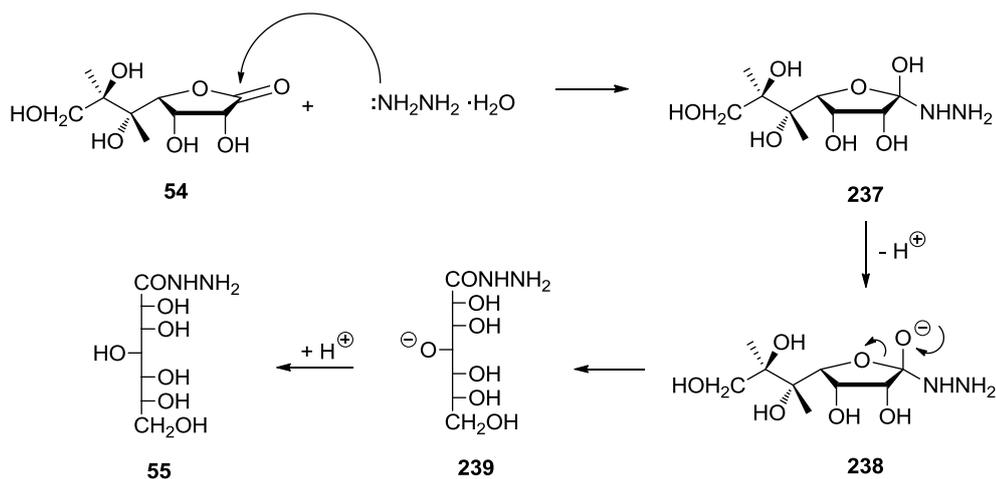


3.2.4.1. Síntesis y determinación estructural de la D-glicero-L-gulo-heptonohidrazida.

Por tanto, escogimos como producto de partida la D-glicero-D-gulo-heptono- γ -lactona (**54**), comercialmente conocida como la D-glucoheptono-1,4-lactona, y transformarla en la D-glicero-D-gulo-heptonohidrazida (**55**) por reacción con hidrato de hidracina.

Para la síntesis de la heptonohidrazida **55** hemos seguido el procedimiento descrito con anterioridad por Thompson y Wolfrom en 1946.⁴ Se hizo reaccionar directamente la α -D-glucoheptono- γ -lactona (**54**) con hidrato de hidracina en etanol-agua, cristalizando espontáneamente **55**.

El mecanismo de reacción transcurre por el ataque nucleofílico del nitrógeno de la hidrazina al carbono carbonílico de lactona. Se forma un intermedio tetraédrico (**237**), que, al descomponerse, forma la D-glicero-D-gulo-heptonohidrazida (**55**) (Esquema 3.2.4).



Esquema 3.2.4

El punto de fusión del producto obtenido coincidió con el descrito⁴ y puesto que en el trabajo original sólo se aporta, además del punto de fusión, el análisis elemental,

3. Resultados y discusión

se confirmó la estructura de D-glicero-D-gulo-heptonohidrazida de **55** a través de sus datos espectroscópicos de IR y de RMN.

El espectro de IR de **55** (Figura 3.2.20) muestra una intensa banda entre 3500-3000 cm^{-1} , generada por las vibraciones de tensión de los grupos hidroxílicos y NH hidracínicos. La absorción a 1656 cm^{-1} se atribuye a la vibración de tensión del carbonilo de amida y la de 1615 cm^{-1} a la vibración deformación en el plano de la agrupación NH_2 del resto de hidrazida. Finalmente, entre 1100-1000 cm^{-1} se agrupan las vibraciones de tensión de los enlaces C-O y C-N

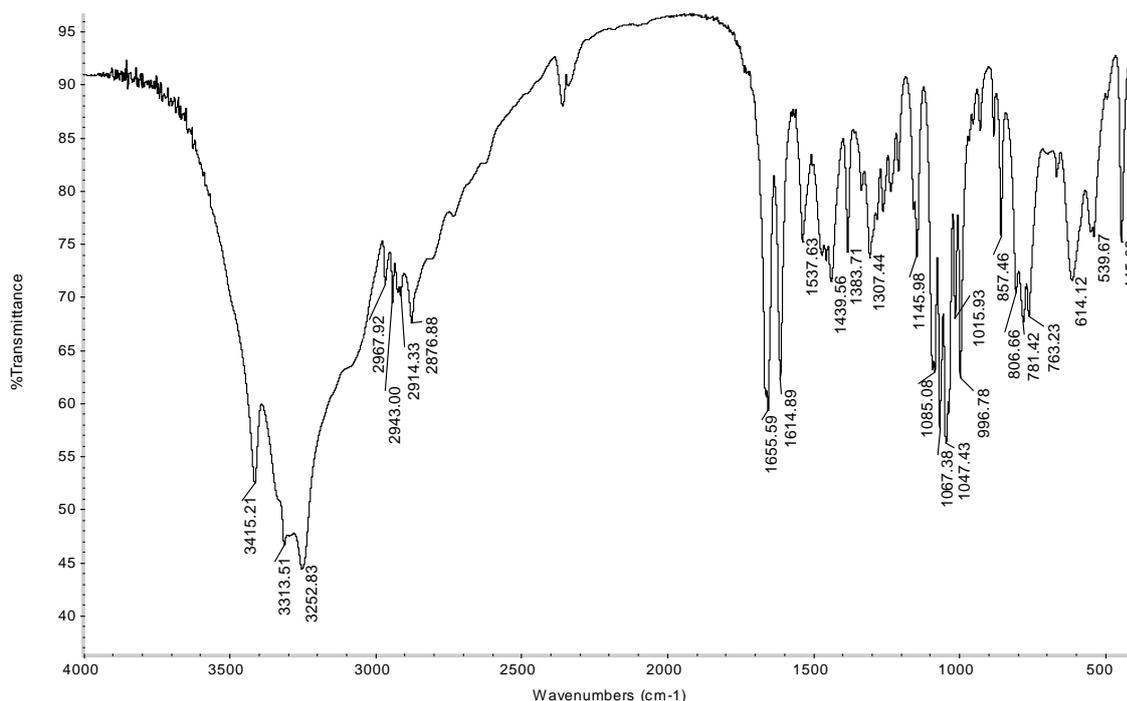


Figura 3.2.20. Espectro de infrarrojos de **55**.

En el espectro de ^1H -RMN destaca la señal del protón CONH a 9,00 ppm; el resto de las señales se localizan entre 5,5 y 3,3 ppm, como corresponde a protones de agrupaciones saturadas (Figura 3.2.21)

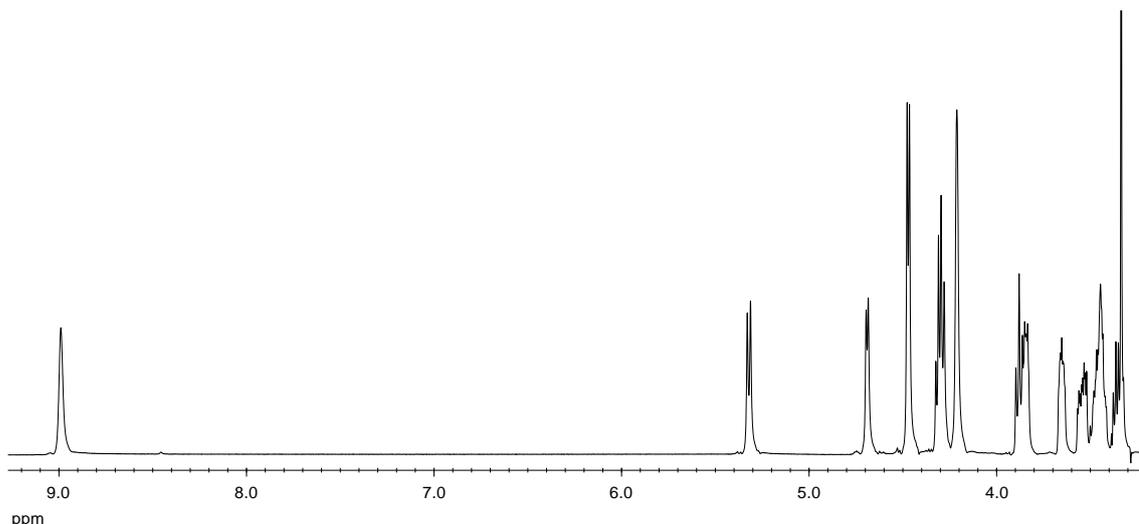


Figura 3.2.21. Espectro de ^1H -RMN de **55** en DMSO-d_6 .

Sin embargo, es el espectro de ^{13}C -RMN el que aporta los datos más significativos. El carbono carbonílico aparece a ~ 172 ppm y el resto de los seis carbonos saturados entre 75 y 60 ppm (Figura 3.2.22).

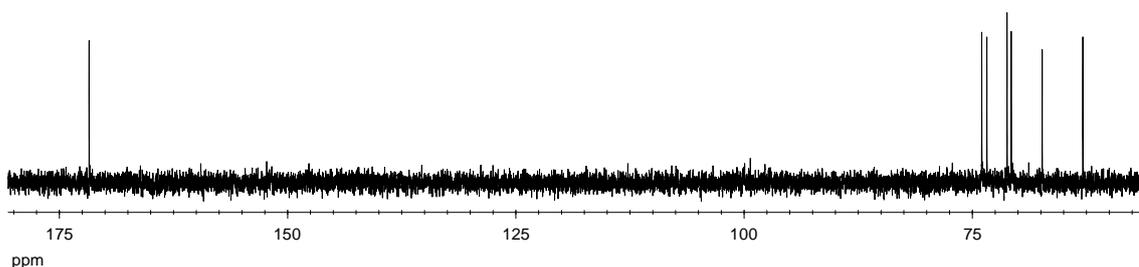


Figura 3.2.22. Espectro de ^{13}C -RMN de **55** en DMSO-d_6 .

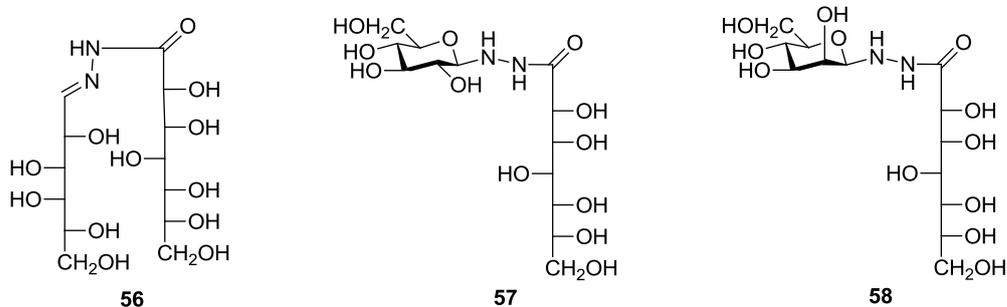
3.2.4.2. Síntesis de hidrazonas derivadas de la D-glicero-L-gulo-heptónohidrazida.

La condensación de la D-glicero-D-gulo-heptonohidrazida (**55**) con D-galactosa, D-glucosa o D-manosa se llevó a cabo por reacción directa mezclando disoluciones acuosas de ambos reactivos a temperatura ambiente y utilizando ácido acético como catalizador ácido.

Estas hexosas dan lugar a distintos productos con excelentes rendimientos; así, por ejemplo, en el caso de la D-galactosa se obtiene la hidrazona **56**, en la que el resto procedente de la D-galactosa adopta una estructura acíclica. Por el contrario, los

3. Resultados y discusión

productos obtenidos a partir de la D-glucosa y de la D-manosa mantienen el resto azucarado cíclico y, por tanto, tienen estructura de glicosilhidrazidas (**57** y **58**, respectivamente).



3.2.4.3. Determinación estructural

Las estructuras propuestas están de acuerdo con sus análisis elementales y datos espectroscópicos de infrarrojos y de resonancia magnética nuclear.

Los espectros IR de los tres compuesto son prácticamente idénticos, ya que estas moléculas poseen los mismos grupos funcionales. Presentan una banda ancha entre $3500-3100\text{ cm}^{-1}$ resultante de las vibraciones de tensión de los grupos N-H y O-H. Las bandas de amidas I, II y III aparecen a ~ 1650 , 1570 y 1250 cm^{-1} y la vibración de tensión de los enlaces C-O de los grupos hidroxilos aparecen en la zona comprendida entre $1100-1000\text{ cm}^{-1}$ (Figuras 3.2.23 y 3.2.24).

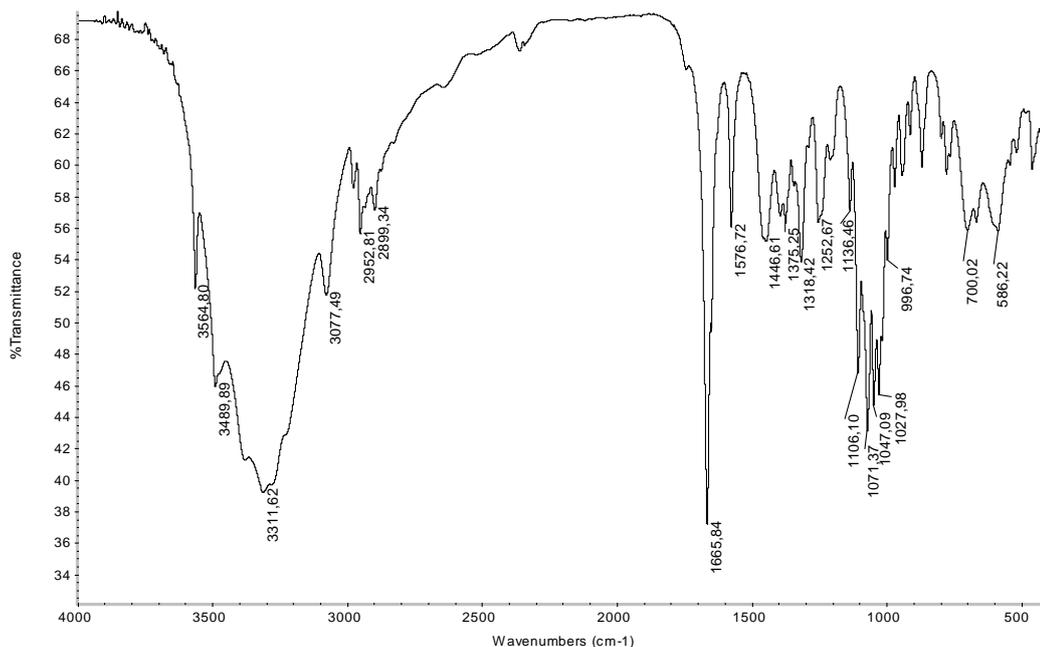


Figura 3.2.23. Espectro de infrarrojos de **56**.

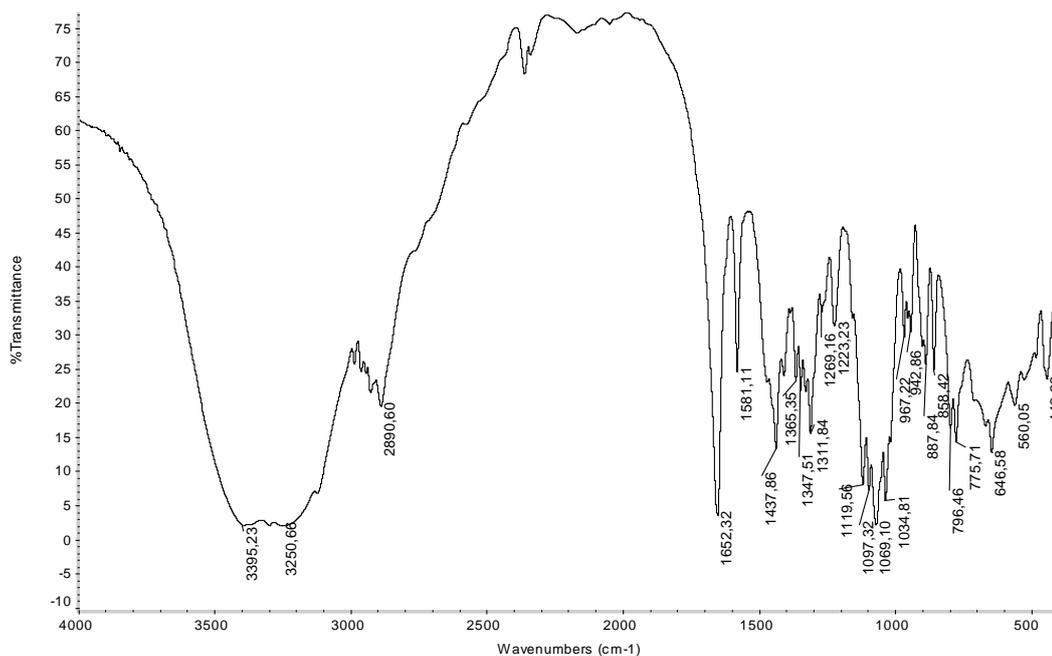


Figura 3.2.24. Espectro de infrarrojos de **58**.

Los espectros de ¹H-RMN de las glicosilhidrazidas **57** (Figura 3.2.25) y **58** son muy similares. Se observa una señal doblete a 9,17 ppm correspondiente al protón del grupo NH unido al carbonilo, similar al protón de las amidas secundarias, mientras que el otro NH, unido al resto cíclico de azúcar, aparece a 5,67 y 5,08 ppm, respectivamente. Las señales de los grupos OH aparecen perfectamente definidas

3. Resultados y discusión

entre 5,40 y 4,20 ppm como dobletes para los hidroxilos de los alcoholes secundarios y tripletes para los hidroxilos de los grupos hidroximetilo terminales. Como los protones carbonados de los restos de carbohidratos están unidos a carbonos saturados aparecen en el intervalo 4,00-3,20 ppm.

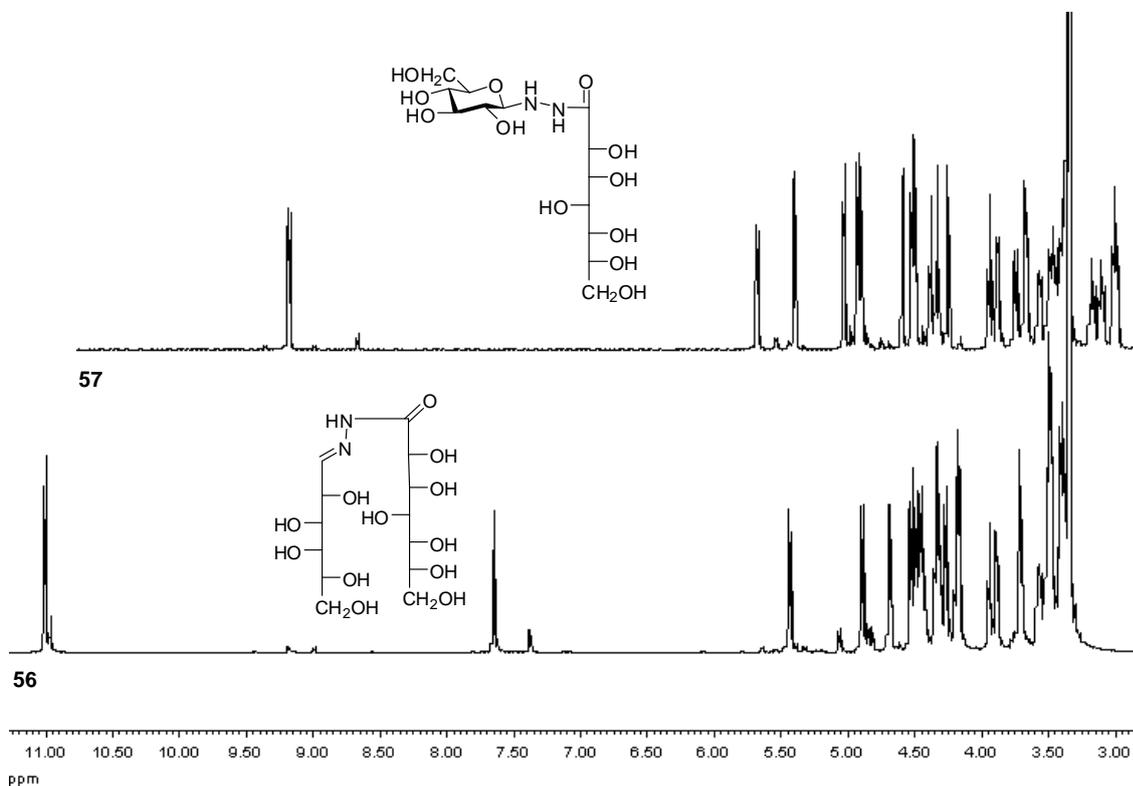


Figura 3.2.25. Comparación de los espectros de ^1H -RMN de **56** (abajo) y **57** (arriba) en DMSO-d_6 .

En cambio, en el espectro de ^1H -RMN de **56** (Figura 3.2.25) cabe destacar la existencia de una señal a 7,64 ppm, típica del hidrógeno H-1 unido al enlace C=N de hidrazona del resto procedente de la D-galactosa; en cambio, en las glicosilhidrazidas **57** y **58** este protón se corresponde con los protones anoméricos, que aparecen a 3,74 y 4,02 ppm, respectivamente. También se observa que la posición de la señal del protón de la agrupación NHCO de **56** está desplazada ~2 ppm a campo más bajo que las de **57** y **58**, como consecuencia del desapantallamiento que provoca el enlace C=N. Los protones de los grupos OH y CH aparecen en las mismas zonas del espectro en que lo hacen en los compuestos cíclicos **57** y **58**.

También en los espectros de ^{13}C -RMN se pone de manifiesto la diferencia entre los desplazamiento químico de los carbonos del fragmento acíclico de la hidrazona **56** y los fragmentos cíclicos de las glicosilhidrazidas **57** y **58** (Figura 3.2.26).

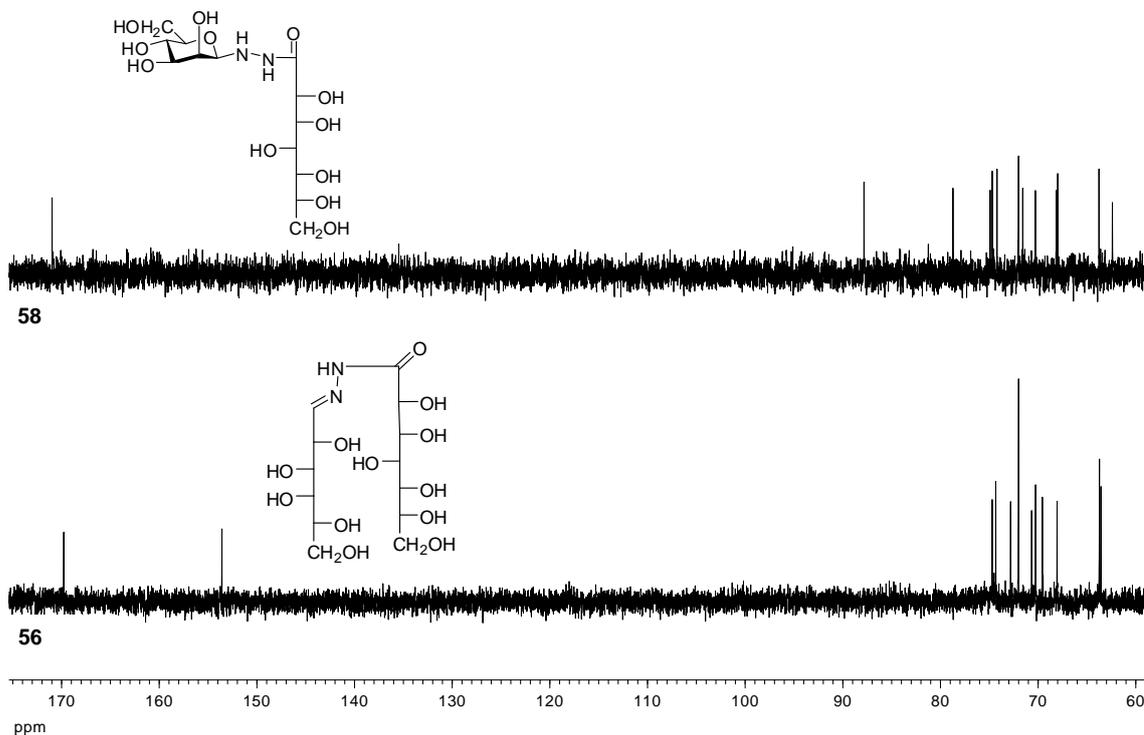


Figura 3.2.26. Comparación de espectros de ^{13}C -RMN de **56** (abajo) y **58** (arriba) en DMSO-d_6 .

Puesto que el C-1 procedente de la D-galactosa en **56** es el carbono insaturado de la agrupación $\text{C}=\text{N}$, su señal aparece a 153 ppm. Sin embargo, en **57** y **58** este carbono se corresponde con los carbonos anoméricos de los restos piranósicos procedentes de la D-glucosa y D-manosa, a 91 y 87 ppm, respectivamente (Figura 3.2.26).

En los tres casos el carbono carbonílico se observa a ~ 170 ppm y el resto de carbonos saturados se localizan entre 78 y 61 ppm.

Bibliografía

¹ Buscar cita libro determinación estructural o trabajo nuestro.

00 K. Bock, Ch. Pedersen, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **1983**, *41*, 27.

³ Buscar cita CO lactonas

⁴ A. Thompson, M. L. Wolfrom *J. Am. Chem. Soc.*, **1946**, *68*, 1509.

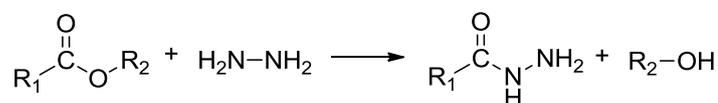
3.3. *Bis*-Hidrazonas de aldehídos aromáticos y alifáticos.

Con objeto de confirmar si los resultados descritos en los capítulos anteriores sobre el comportamiento estereoquímico de las *bis*-hidrazonas eran extensibles a otras *bis*-hidrazonas y ampliar nuestro conocimiento sobre el mismo, hemos sintetizado diversas *bis*-hidrazonas derivadas de aldehídos alifáticos y aromáticos para realizar un estudio paralelo de su comportamiento conformacional.

3.3.1. Síntesis de hidrazidas.

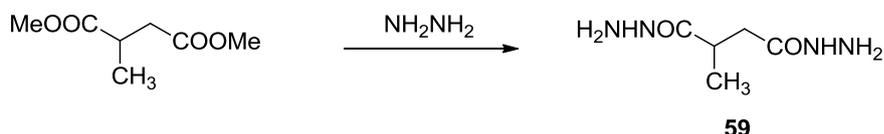
Para ampliar el número de *bis*-hidrazonas estudiadas hemos utilizado, además de las hidrazidas empleadas en el capítulo anterior, la malonildihidrazida (**243**) y la azelaicodihidrazida (**244**) (ambas comerciales) y hemos sintetizado algunas más, no disponibles comercialmente.

Utilizamos un método clásico para su síntesis: hacer reaccionar en medios hidroalcohólicos los diferentes ésteres con un exceso de hidrazina, evitando o minimizando así la formación de *N,N'*-diacilhidrazinas (Esquema 3.3.1).



Esquema 3.3.1

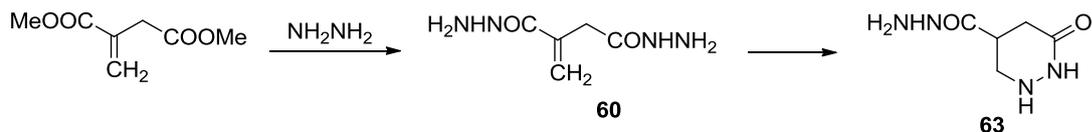
Así, hemos tratado de llevar a cabo la síntesis de las *bis*-hidrazidas derivada de los ácidos 2-metilsuccínico e itacónico **59** y **60**, respectivamente, ya que ambas nos ofrecen la opción de obtener moléculas lineales no simétricas (Esquemas 3.3.2 y 3.3.3).



Esquema 3.3.2

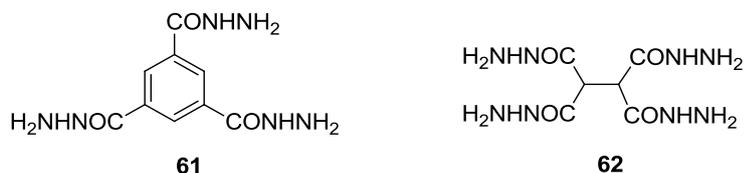
Como comprobaremos en el próximo apartado, la *bis*-hidrazida **60**, derivada del itaconato de dimetilo, se formó pero no pudo aislarse, ya que sufrió una ciclación intramolecular generando la estructura heterocíclica **63**.

3. Resultados y discusión



Esquema 3.3.3

También hemos sintetizado la trihidrazida del ácido 1,3,5-benzenotricarboxílico (**61**) y la tetrahidrazida del ácido 1,1,2,2-etanotetracarboxílico (**62**), que serían la puerta de entrada a la síntesis de estructuras ramificadas con tres y cuatro puntos de reacción.



El procedimiento experimental consistió en adicionar con agitación el éster (disuelto en etanol o cloroformo, si era sólido) sobre una disolución de hidrazina en exceso. A los pocos minutos se separa en forma de sólido blanco la hidrazida correspondiente, que se filtra y lava con etanol a -5 °C. Los rendimientos superaron el 70%. Para el compuesto **60**, se procedió de la misma forma, pero al no cristalizar el producto se evaporó a sequedad, obteniéndose un sólido blanco con un rendimiento del 90%.

3.3.2. Determinación estructural.

Las estructuras asignadas están de acuerdo con los análisis elementales y los datos espectroscópicos (Tabla 3.3.1). Los espectros de infrarrojo (Figura 3.3.1) muestran bandas muy anchas entre 3500-2800 cm⁻¹, correspondientes a las vibraciones de tensión de los enlaces N-H y NH₂. Los numerosos puentes de hidrógeno inter e intramoleculares son los responsables de la extensión de estas bandas de absorción. Las bandas de amida I y II aparecen a ~1650 y ~1530 cm⁻¹, respectivamente.

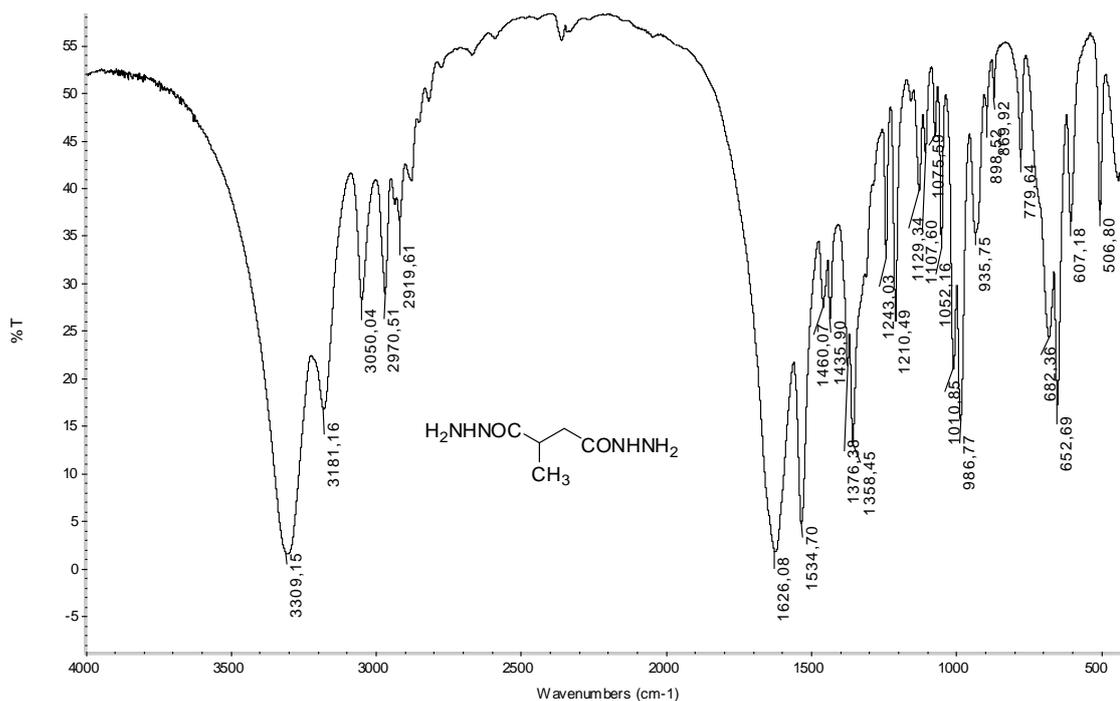


Figura 3.3.1. Espectro de infrarrojo de **59**.

Tabla 3.3.1. Datos espectroscópicos de IR de **59**, **61-63**.^a

Comp	NH, NH ₂	Amida I	Amida II
59	3400-3100	1623	1537
63	3500-2800	1690-1590	1532
61	3300-3100	1659, 1629	1523
62	3400-2800	1677	1528

^aEn cm⁻¹ (KBr).

El espectro IR de **63** no permite deducir su estructura cíclica (Figura 3.3.2). Presenta una banda muy ancha correspondiente a las vibraciones de tensión de los enlaces NH, entre 3500 y 2800 cm⁻¹. Así mismo, la banda primera de amida se presenta muy ancha, entre 1690 y 1590 cm⁻¹. La anchura de estas bandas son el resultado de la existencia de varios enlaces NH y NH₂ distintos en el cristal para la primera y de las vibraciones de tensión del carbonilo de los enlaces de amida con disposiciones *E* y *Z* (intra e interanular, respectivamente) para la segunda.

3. Resultados y discusión

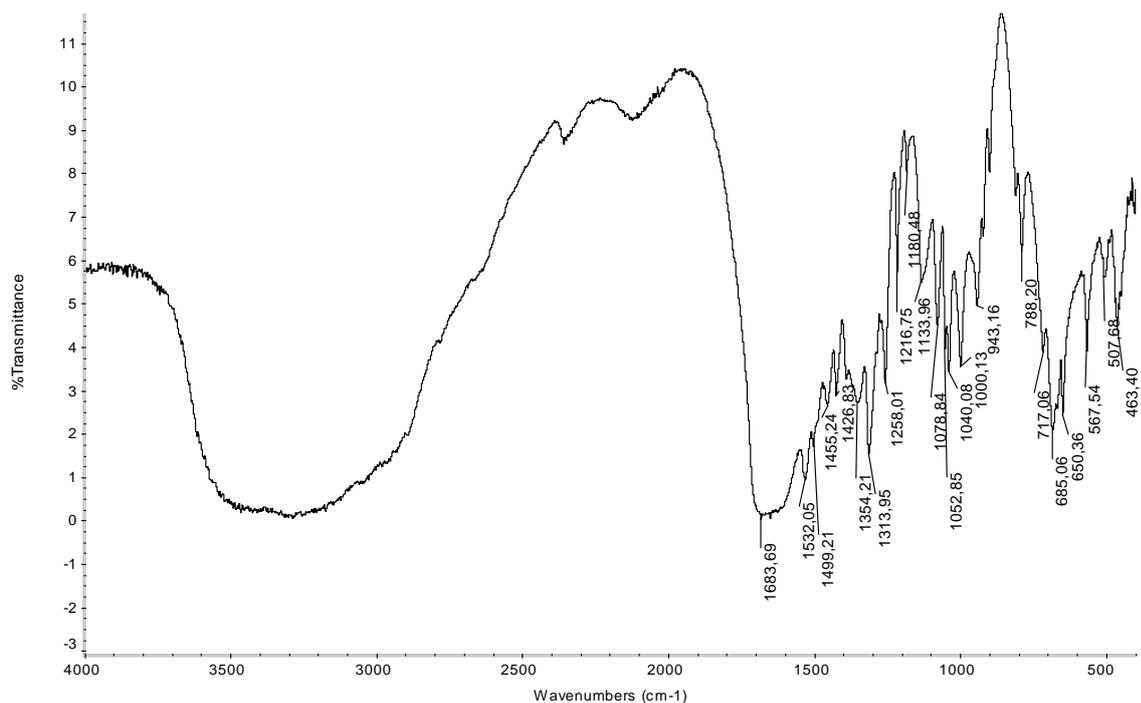


Figura 3.3.2. Espectro de infrarrojo de **63**.

Los espectros de RMN también apoyan las estructuras asignadas (Tabla 3.3.2). Las hidrazidas **61** y **62** muestran espectros muy simples, lo que cabría esperar debido a la alta simetría que presentan estas moléculas. Así, al poseer un eje de simetría ternario las señales de **61** se reducen a la tercera parte de las posibles (Figura 3.3.3); mientras que en el caso de **62** quedan reducidas a la cuarta parte, debido a la alta simetría de la molécula.

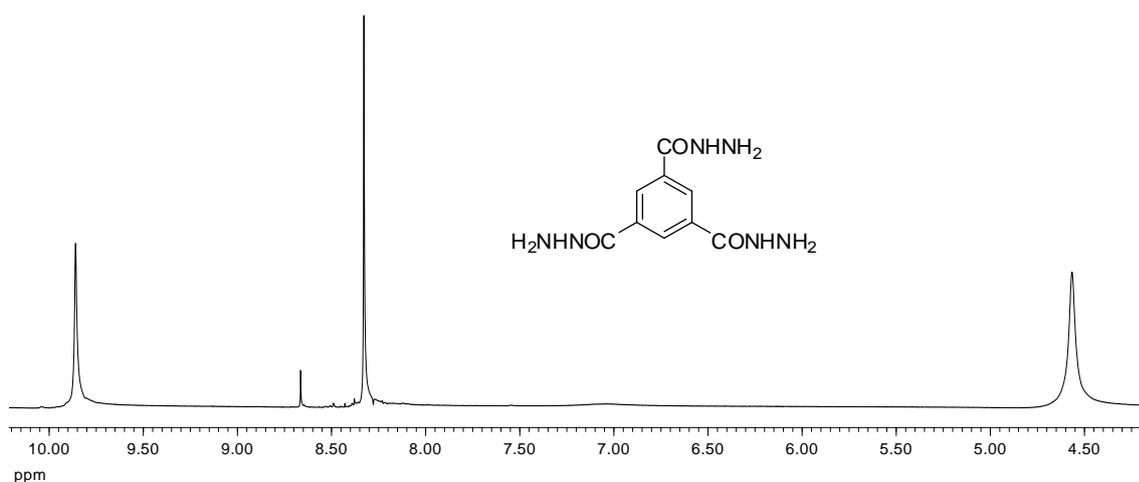


Figura 3.3.3. Espectro de ^1H -RMN de **61** en DMSO-d_6 .

Al no ser simétrica la molécula de **59** su espectro es más complejo. Se puede destacar que los protones del grupo metilénico son diastereotópicos y muestran desplazamientos químicos distintos, a 2.2 y 2.0 ppm ($\Delta\delta \sim 0.2$ ppm) (Figura 3.3.4).

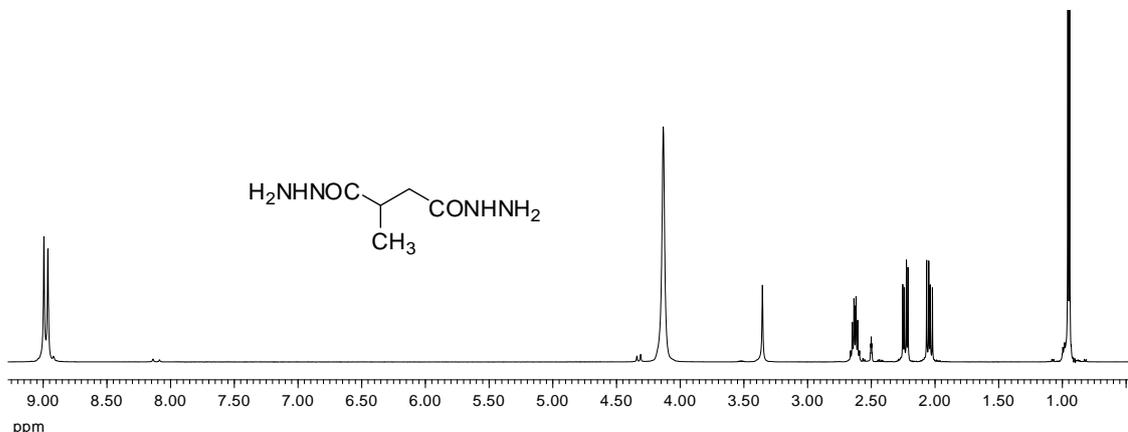


Figura 3.3.4. Espectro de ^1H -RMN de **59** en $\text{DMSO-}d_6$.

En el espectro de ^1H -RMN las señales correspondientes a los grupos NH aparecen a 9.9-8.6 ppm, desplazamientos típicos de los grupos NH de amida;¹ en cambio, las señales de los grupos NH_2 aparecen entre 4.5 y 4.1 ppm. Las señales de los grupos CH alifáticos aparecen a ~ 2.6 ppm para **59** y ~ 3.9 ppm para **62**, mientras que los aromáticos de **61** aparecen a ~ 8.3 ppm.

Tabla 3.3.2. Datos espectroscópicos de RMN de **59**, **61-63**.^a

Comp	^1H -RMN			^{13}C -RMN	
	NH	NH_2	CH	CO	CH
59	8,99, 8,96	4,13	2,62	174,80, 170,54	37,67
63	9,18	4,57	2,97	172,27, 170,04	33,09
61	9,86	4,57	8,33	165,49	128.36
62	8,86	4,48	3,92	b	b

^aEn ppm en $\text{DMSO-}d_6$; ^bNo observado.

Los espectros de ^{13}C -NMR de **59** y **63** también apoyan las estructuras asignadas a las nuevas hidrazidas (Figura 3.3.5). (No disponemos del espectro del compuesto **62** por su insolubilidad en $\text{DMSO-}d_6$).

3. Resultados y discusión

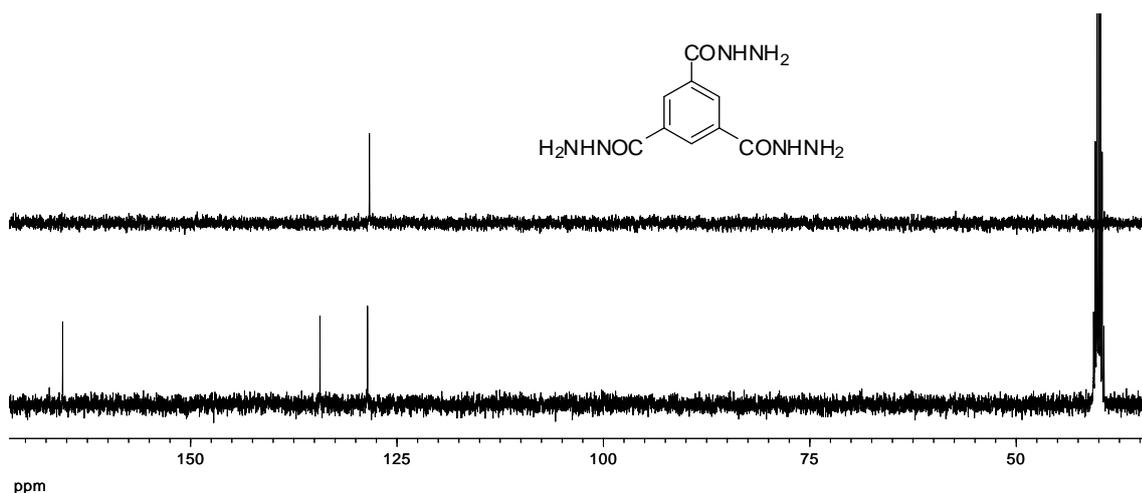


Figura 3.3.5. Espectros de ^{13}C -RMN desacoplado (abajo) y DEPT (arriba) de **61** en DMSO-d_6 .

El producto formado en la reacción del itaconato de dimetilo con hidrazina mostró espectros de ^1H y ^{13}C -NMR incompatibles con la estructura de *bis*-hidrazida **60** (Figuras 3.3.6 y 3.3.7). En ambos espectros están ausentes las señales correspondientes a los protones y carbonos alquénicos de la estructura **60**, mostrando vacías de señales las regiones de 8,5-5,0 ppm y de 160-70 ppm, respectivamente.

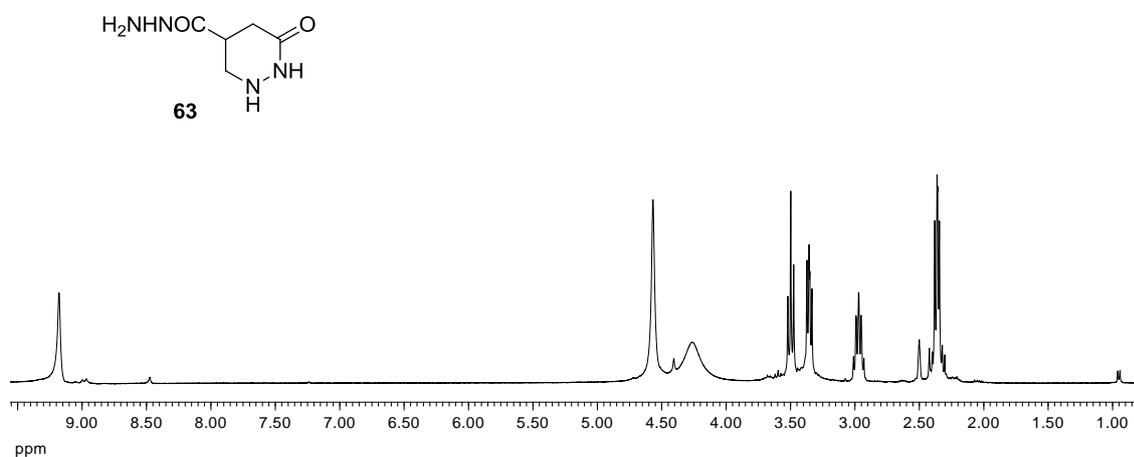


Figura 3.3.6. Espectro de ^1H -RMN de **63** en DMSO-d_6 .

En cambio, las señales de protones y carbonos se corresponden con la estructura saturada **63**: $\delta_{\text{CH}} < 5$ ppm en protones y $\delta_{\text{C}} < 60$ ppm en carbonos, exceptuando la señal del NH a $\sim 9,2$ ppm y de los carbonilos a ~ 172 y ~ 170 ppm, respectivamente.

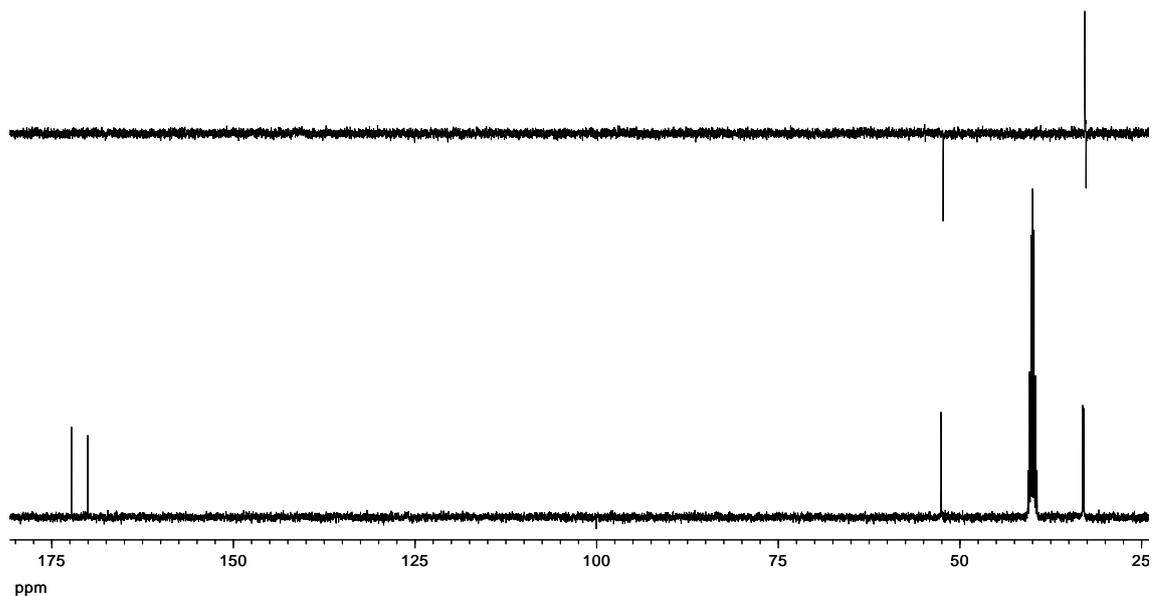
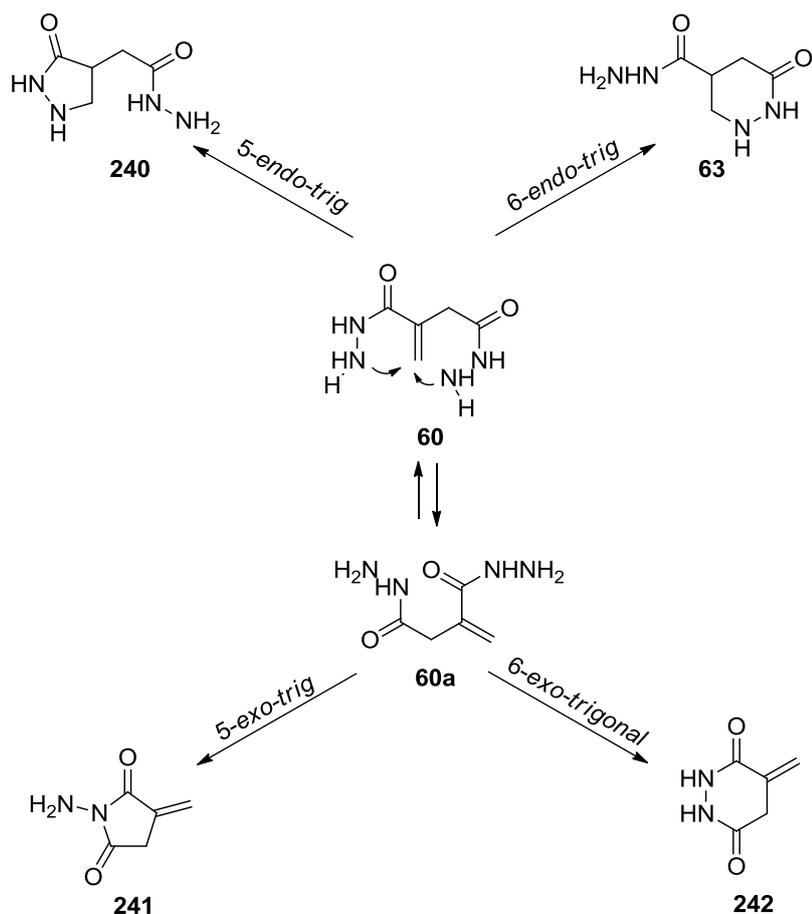


Figura 3.3.7. Espectros de ^{13}C -RMN desacoplado (abajo) y DEPT (arriba) de **63** en DMSO-d_6 .

Es evidente que al formarse la *bis*-hidrazida **60** y no cristalizar inmediatamente tiene lugar una adición de Michael intramolecular, pudiéndose generar las estructuras heterocíclicas **63** o **240-242**. Las dos primeras lo harían a través de una ciclación *endo* y las dos segundas, *N*-amino-itaconimida (**241**) y 4-metiléntetrahidro-piridazin-3,6-diona (**242**), se generarían si la ciclación transcurriera en una modalidad *exo* (Esquema 3.3.4).

3. Resultados y discusión

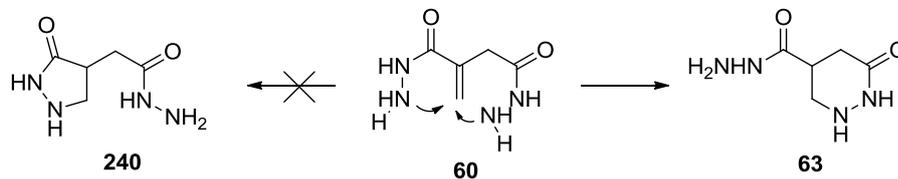


Esquema 3.3.4

Las reglas de ciclación de Baldwin² indican que las ciclaciones 5- y 6-exo-trigonales estarían permitidas, pudiéndose generar **241** y **242**, respectivamente. Sin embargo, los datos espectroscópicos descartan ambas estructuras, ya que no muestran ni protones ni carbonos alquénicos; pero serían compatibles con las estructuras **63** y **240**, que se generarían a través de las ciclaciones 6-*endo*-trigonal y 5-*endo*-trigonal.

Podría esperarse que la estructura heterocíclica de cinco miembros 2-(3-oxopirazolidin-4-il)acetohidrazida (**240**) fuera el producto de control cinético; es decir, el más rápidamente formado, ya que el cierre de un anillo de cinco miembros suele estar entrópicamente favorecido frente al cierre de uno de seis. En cambio, la 6-oxohexahidropiridazin-4-carbohidrazida (**63**) sería el producto de control termodinámico.

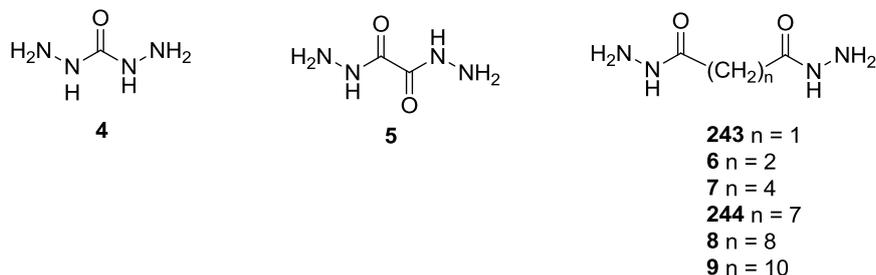
Sin embargo, las reglas de Baldwin^{2,3} indican que la ciclación 6-*endo*-trigonal está favorecida frente a la ciclación 5-*endo*-trigonal. Por ello, el producto aislado debe tener la estructura **63** (Esquema 3.3.5).



Esquema 3.3.5

3.3.3. Síntesis de *bis*-hidrazonas.

Llevamos a cabo la síntesis de una amplia variedad de *bis*-hidrazonas mediante reacción directa de diversos aldehídos con las *bis*-hidrazidas **4-9**, **243** y **244** derivadas de los ácido carbónico, oxálico, malónico, succínico, adípico, azelaico, sebácico y dodecanodióico.

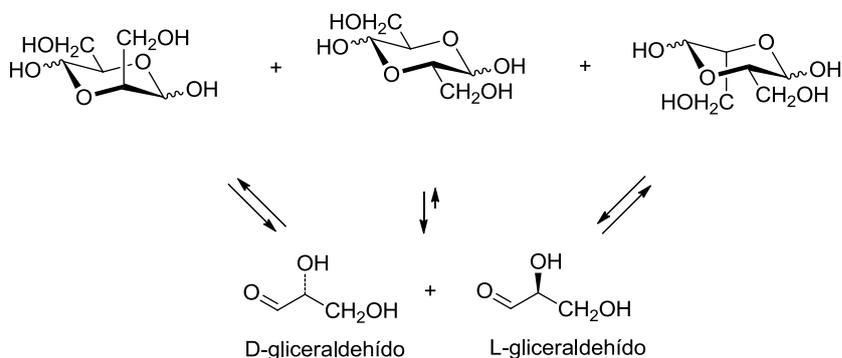


La síntesis se llevó a cabo disolviendo la hidrazida en agua (algunas veces agua-etanol) y añadiendo posteriormente el aldehído. La disolución cristaliza en pocos segundos, obteniéndose el producto final que se filtra y lava con etanol y éter etílico enfriados a -5 °C. Los rendimientos, en la mayoría de los casos, superan el 70%, aunque están sin optimizar. Los productos obtenidos se purificaron por cristalización de metanol.

3.3.3.1 *bis*-Hidrazonas derivadas de aldehídos alifáticos.

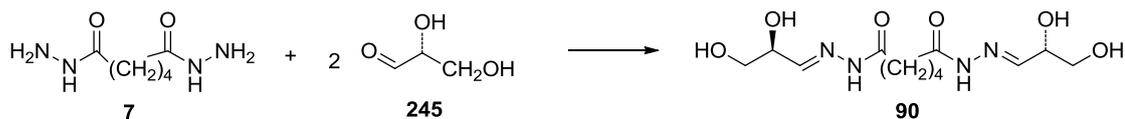
Así se obtuvieron las *bis*-hidrazidas **64** y **66-77**, derivadas de los aldehídos alifáticos acetaldehído y propanal.

como una mezcla de isómeros cíclicos hemiacetálicos en equilibrio con sus formas monoméricas (Esquema 3.3.8).



Esquema 3.3.8

En el Esquema 3.3.9 se muestra como ejemplo la formación de la *bis*-hidrazona **90** por la reacción con el D-gliceraldehído (**245**).



Esquema 3.3.9

Los rendimientos son muy variables, se recogen en la Tabla 3.3.3 y están sin optimizar.

3.3.3.2. Determinación estructural.

Las estructuras asignadas a las nuevas *bis*-hidrazonas están de acuerdo con sus análisis elementales y datos espectroscópicos. Los espectros de infrarrojos (Figura 3.3.8) muestran una banda ancha a $3300\text{-}3200\text{ cm}^{-1}$, correspondiente a la vibración de tensión de los enlaces N-H. La vibración de tensión del enlace C-H de las agrupaciones insaturadas CH=N aparece a $\sim 3100\text{ cm}^{-1}$.

3. Resultados y discusión

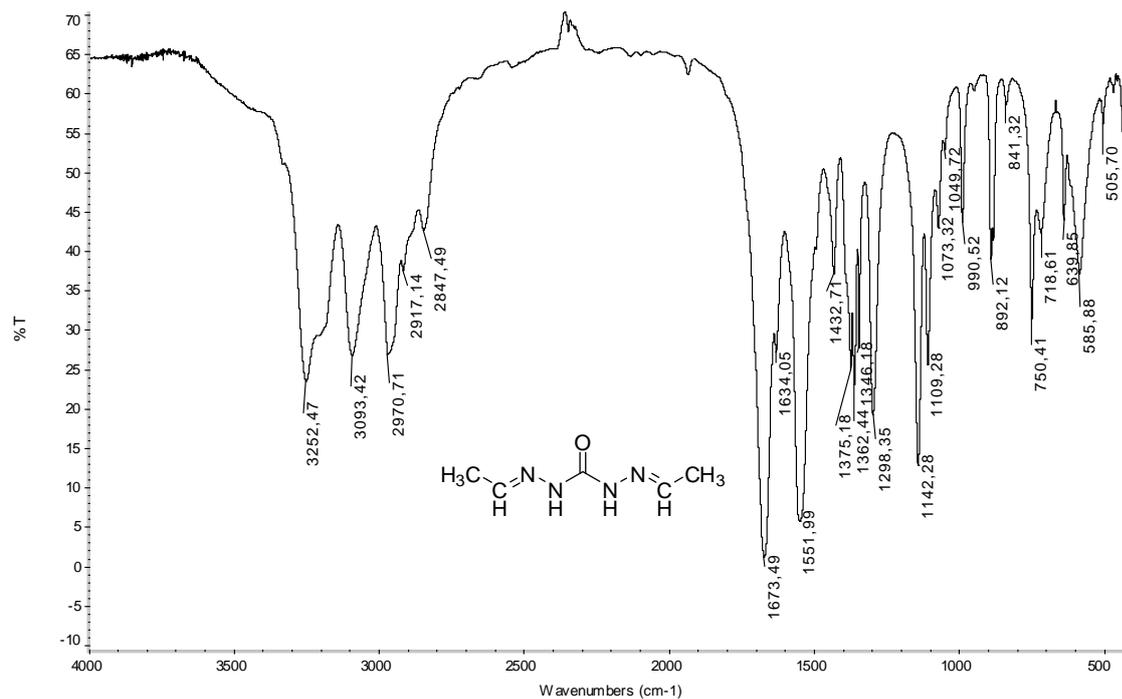


Figura 3.3.8. Espectro de Infrarrojos de **64**.

Entre 2970 y 2800 cm^{-1} aparecen las bandas típicas de los grupos CH_3 , CH_2 y CH , que son más intensas en los casos de compuestos con mayor longitud de la cadena central (Figura 3.3.9). Las bandas de amida I y II aparecen a ~ 1670 y ~ 1520 cm^{-1} , respectivamente (Tabla 3.3.3).

Tabla 3.3.3. Rendimientos y datos espectroscópicos de IR.^a

Comp.	Rend. (%)	IR	
		Amida I	Amida II
64	15	1673	1552
66	74	1666	1540
67	57	1654	1532
68	83	1660	1556
69	87	1667	1556
70	84	1664	1556
71	84	1664	1556
72	31	1665	1559
73	91	1655	1556
74	74	1661	1553
75	74	1648	1563
76	84	1662	1556

77	84	1663	1557
92	22	1657	1556
89	69	1661	1564
90	60	1670	1556

^aEn cm^{-1} (KBr).

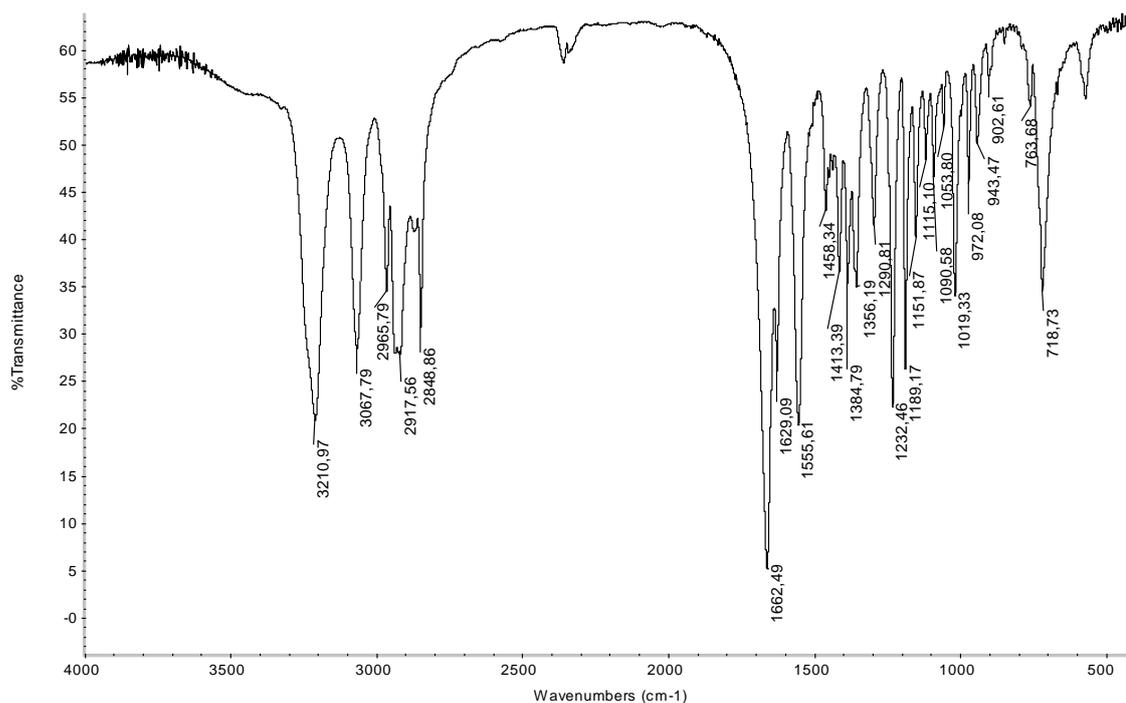


Figura 3.3.9. Espectro de infrarrojos de **70**.

La vibración de tensión del enlace C=N aparece como una absorción de intensidad media-baja a $\sim 1640 \text{ cm}^{-1}$, con frecuencia englobada en la absorción de la primera banda de amida.

3. Resultados y discusión

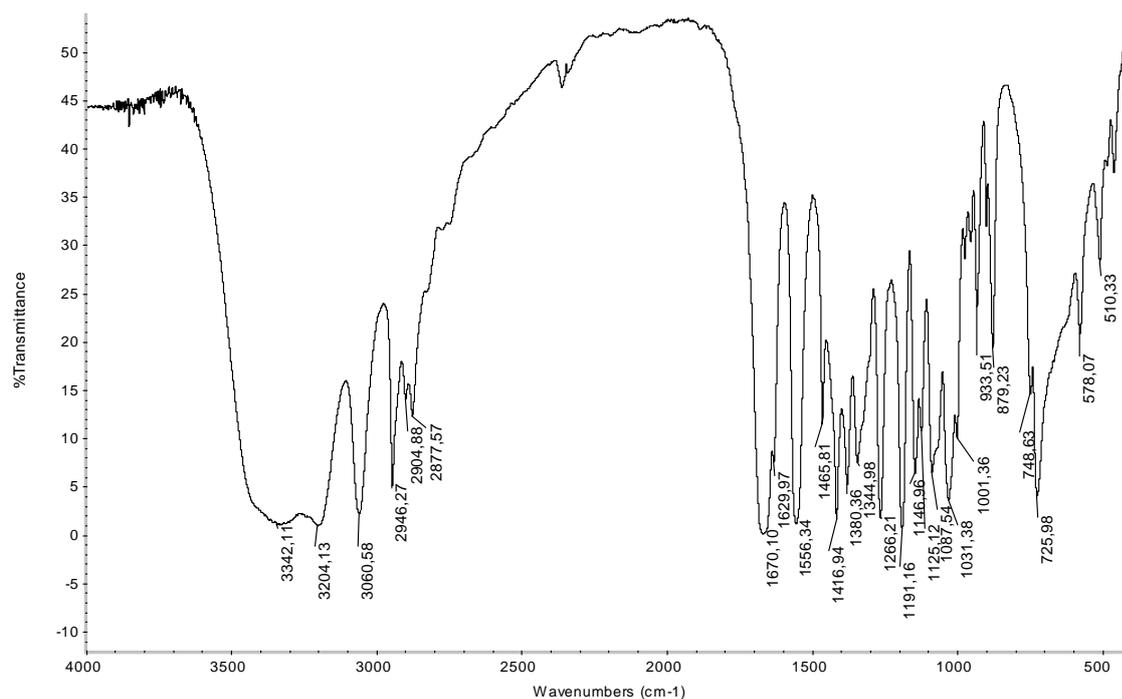


Figura 3.3.10. Espectro de Infrarrojos de **90**.

Los espectros de RMN también apoyan las estructuras asignadas. Aunque los nuevos compuestos comparten analogías espectroscópicas por la semejanza entre sus moléculas, en los espectros también influye su simetría. Por ello, los espectros de ^1H - y ^{13}C -RMN deberían ser muy simples, ya que deben presentar un eje de simetría C_2 , y mostrar un conjunto de señales con sólo la mitad de los protones o carbonos que lo forman, a excepción de **92**, que es una molécula no simétrica.

Sin embargo, esto no es así. Se observa multiplicidad de señales en todos los compuestos indicando la existencia de diversos isómeros (Tabla 3.3.4). Así, en el caso de **64**, aparentemente sólo existen dos sustancias isoméricas en equilibrio. El grupo de señales mostrado por el isómero mayoritario corresponde a una molécula simétrica, pues sólo muestra la mitad de las señales esperadas. En cambio, el producto minoritario no debe ser simétrico, ya que el grupo de señales que presenta es completo (Figura 3.3.11). La integración de las señales correspondientes a este último muestra que tan solo alcanza una proporción del 21%.

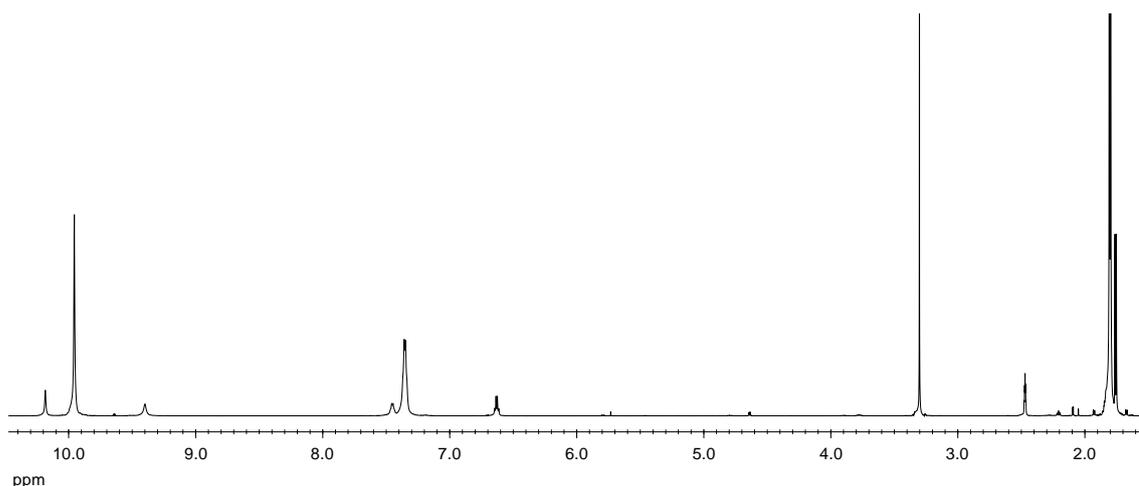


Figura 3.3.11. Espectro de ^1H -RMN de **64** en DMSO-d_6 .

Por ejemplo, en los espectros de los compuestos **68**, **72** y **73** (Figura 3.3.12) se observan dos señales para el protón imínico CH=N a $\sim 7,4$ y $\sim 7,3$ ppm, respectivamente; aunque las moléculas al ser simétricas deberían mostrar una sola señal. Incluso se observan cuadruplicadas las señales de los protones de los grupos NH en la zona de ~ 10 - 11 ppm. Estas se presentan como parejas de señales con una diferencia de desplazamiento químico muy pequeña ($\sim 0,03$ ppm). En cambio, la diferencia de desplazamiento químico entre ambas parejas es de $\sim 0,15$ ppm.

Los metilos y metilenos aparecen entre 2,5 y 1,0 ppm.

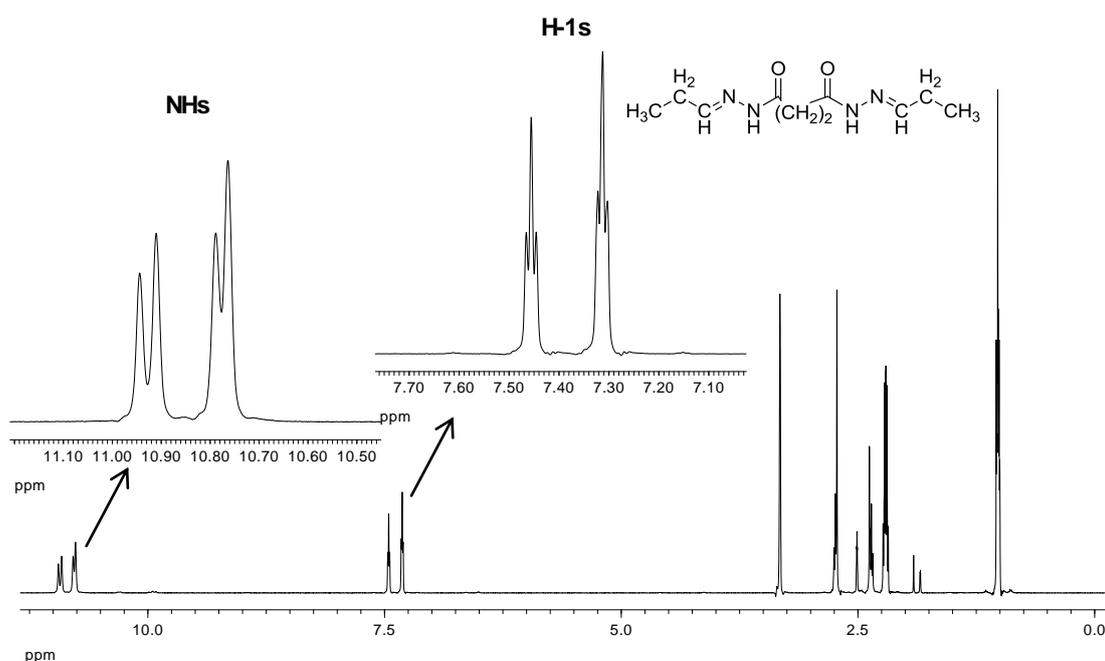


Figura 3.3.12. Espectro de ^1H -RMN de **73** en DMSO-d_6 . Se muestran ampliadas las señales de los protones NH y H-1 .

3. Resultados y discusión

Este comportamiento es especialmente destacable en el caso de la *bis*-hidrazona **92**, su falta de simetría molecular se traduce en la presencia de ocho señales de otros tantos grupos NH y de otras cuatro correspondientes a grupos CH=N (Figura 3.3.13).

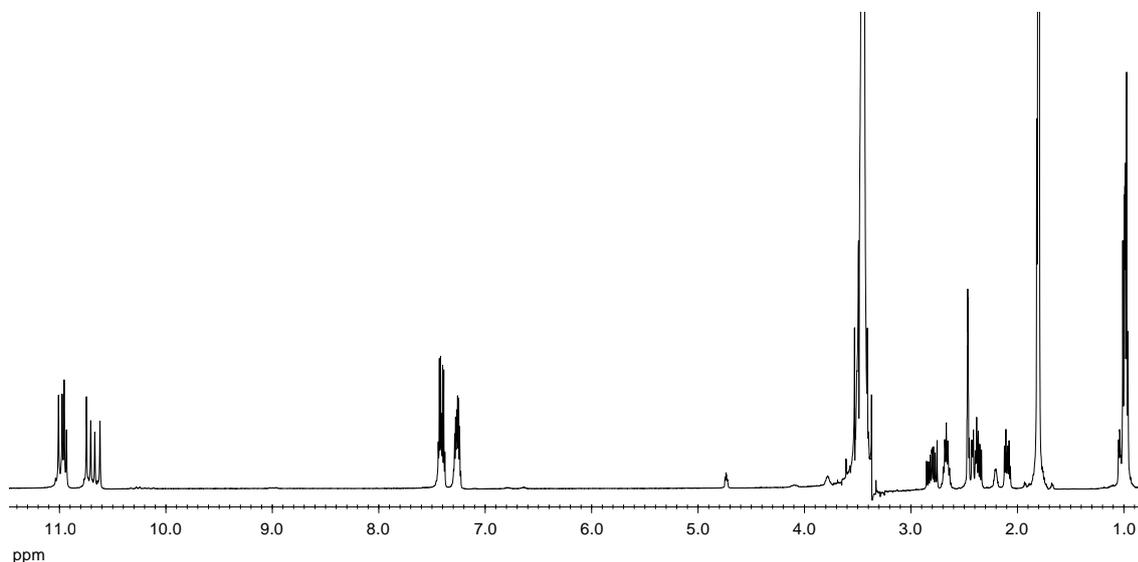


Figura 3.3.13. Espectro de ^1H -RMN de **92** en DMSO-d_6 .

En ocasiones, las parejas se convierten en una única señal, como ocurre con **69**, **74** y **90**, que presentan tres señales (Figura 3.3.14) o como **67**, **68**, **71**, **73** o **75**, que sólo presentan dos (Figura 3.3.15) (Tabla 3.3.4).

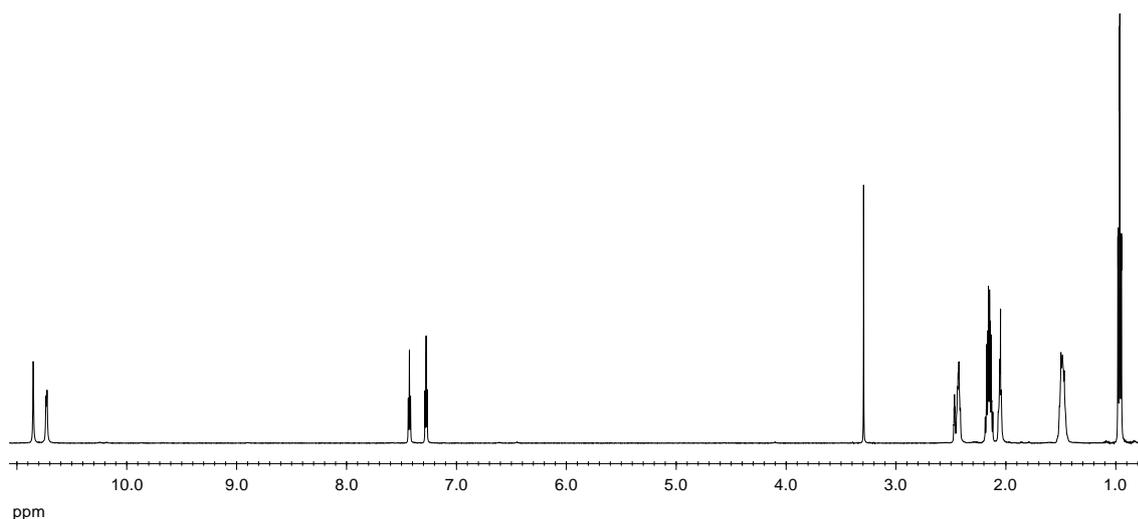


Figura 3.3.14. Espectro de ^1H -RMN de **74** en DMSO-d_6 .

Independientemente del número de señales de protones NH presentes, todas las *bis*-hidrazonas muestran sólo dos señales correspondientes a los protones CH=N (excepto **92**, como ya hemos comentado). No obstante, la integración de señales indica que cada una de estas señales es doble; es decir, corresponden a cuatro protones CH=N.

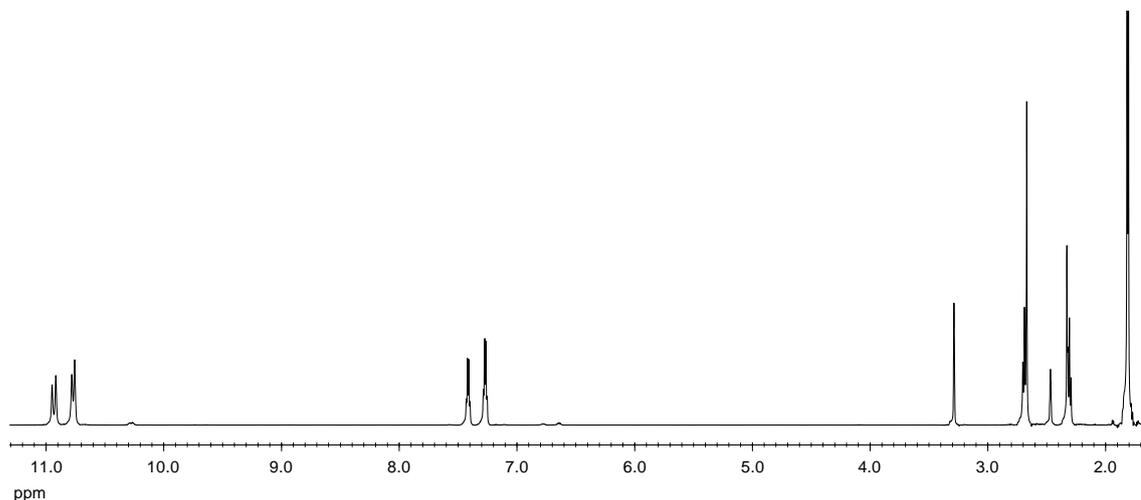


Figura 3.3.15. Espectro de ^1H -RMN de **68** en DMSO-d_6 .

Las señales de los protones hidroxílicos de **89** y **90** aparecen en torno a 5,0 ppm, fácilmente identificables como un triplete los primarios y un doblete los secundarios (Figura 3.3.16) y además desaparecen por intercambio al añadir D_2O .

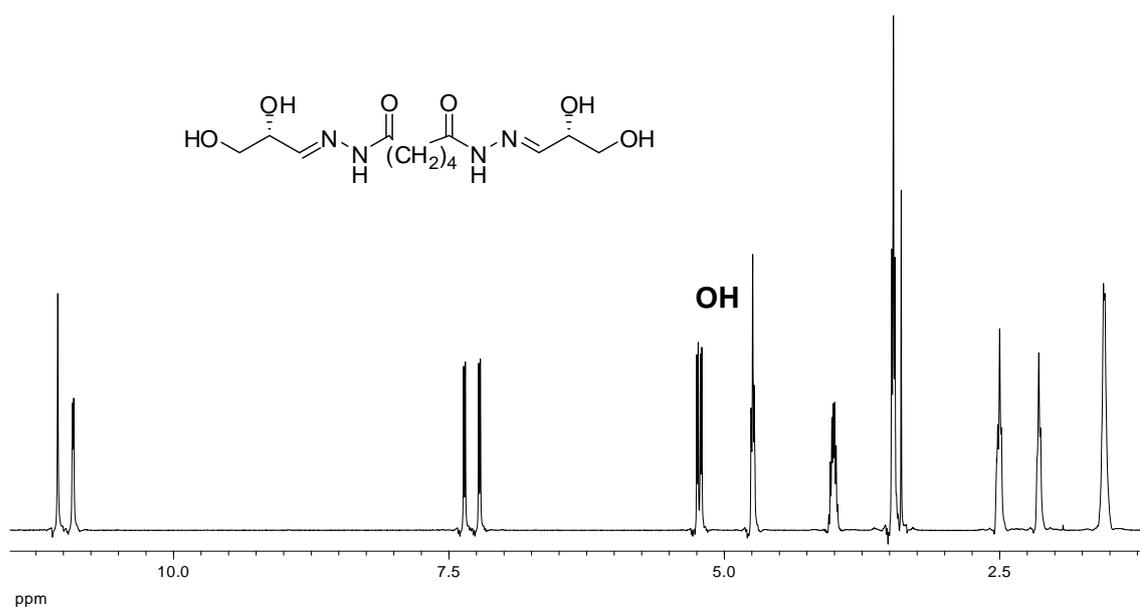


Figura 3.3.16. Espectro de ^1H -RMN de **90** en DMSO-d_6 .

3. Resultados y discusión

Los espectros de ^{13}C -NMR también apoyan las estructuras de *bis*-hidrazonas asignadas. Los carbonilos de amida aparecen en la región de 175-150 ppm, mientras que los carbonos de los grupos C=N lo hacen entre 151-140 ppm (Tabla 3.3.4). Al igual que ocurría en los espectros de ^1H -NMR, estas señales presentan multiplicidad: cuadruplicadas en los casos de **68**, **72-74**, **89**, **90** y **92** (Figura 3.3.17) y triplicadas o duplicadas en el resto de los casos (Figura 3.3.18).

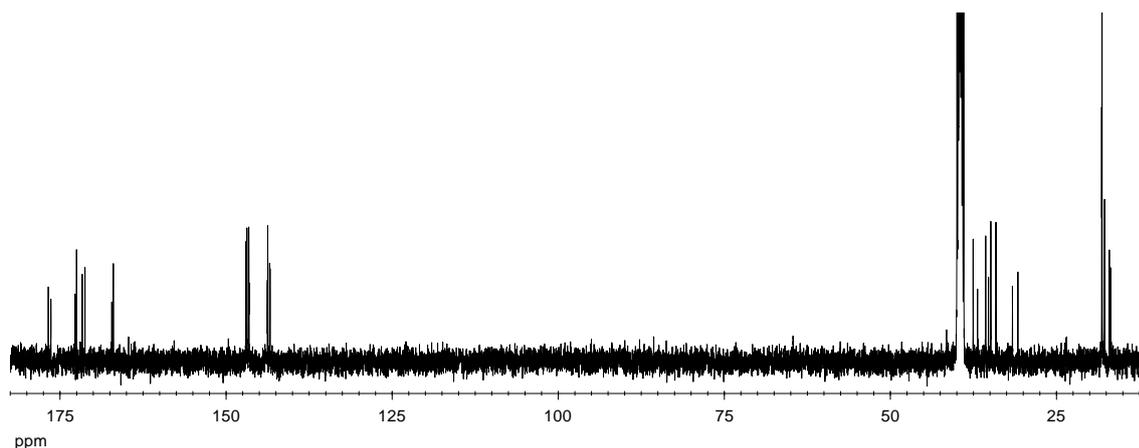


Figura 3.3.17. Espectro de ^{13}C -RMN de **92** en DMSO-d_6 .

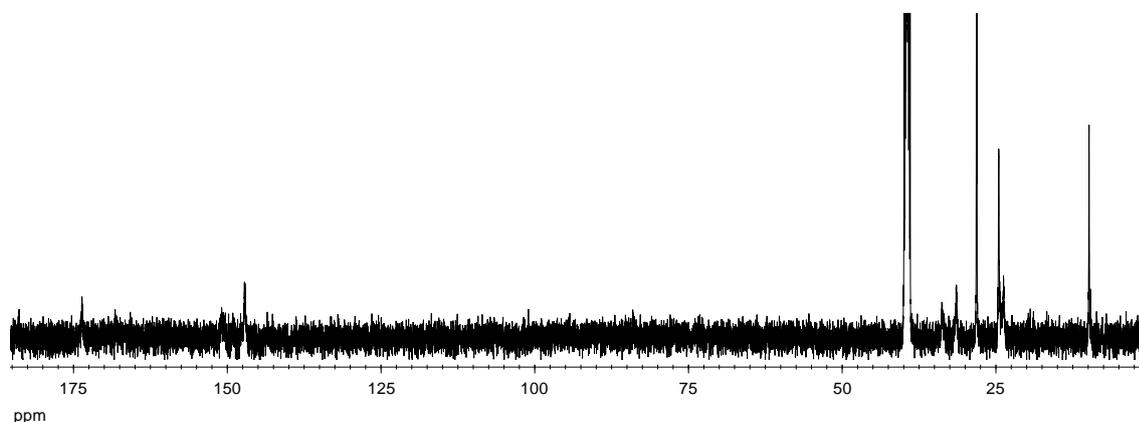


Figura 3.3.18. Espectro de ^{13}C -RMN de **76** en DMSO-d_6 .

Las señales correspondientes a los carbonos de los grupos metilénicos se observan entre 30 y 25 ppm. En la Tabla 3.3.4 se recogen las señales más características de este grupo de compuestos.

Tabla 3.3.4. Datos de RMN.^{a,b}

Comp.	¹ H-NMR ^c		¹³ C-NMR ^d		Porcentaje ^e
	NH	CH	CO	CH	
64	9,83, 9,61 9,13	7,45, 7,38 6,67	153,74, 152,85 152,58	143,99, 142,84 140,95	20,6
66	11,57	7,87	205,12	152,31	
67	11,86, 11,39	7,89, 7,32	158,37, 156,43	157,15	94,3
68	10,96, 10,93 10,79, 10,77	7,44, 7,28	173,27, 173,03 167,84, 167,58	146,50, 146,21 143,59, 143,34	57,3
69	10,89, 10,75	7,44, 7,28	173,66, 168,16	146,48, 143,05	51,6
70	10,86, 10,72	7,43, 7,28	173,81, 168,24	146,33, 142,91	50,8
71	10,90, 10,56	7,56, 7,43	-	-	55,6
72	11,10, 11,03 11,02, 10,94	7,49, 7,45 7,30	169,16, 168,82 163,07, 162,81	152,49, 151,64 148,74, 148,18	40,3
73	10,95, 10,91 10,79, 10,76	7,46, 7,31	173,44, 173,20 167,96, 167,68	151,23, 150,98 148,25, 148,00	54,5
74	10,86, 10,74	7,45, 7,29	174,07, 174,00 168,39, 168,36	151,30, 151,24 148,03, 147,90	53,1
75	11,10, 11,03 11,02, 10,94	7,85, 7,45	174,24, 168,56 162,79	151,24, 147,94	52,9
76	10,83, 10,70	7,45, 7,30	173,83	147,42	53,8
77	10,83, 10,73	7,44, 7,30	174,25, 168,54	151,19, 147,91	52,9
92	11,02, 10,99, 10,97, 10,95, 10,76, 10,72, 10,68, 10,63	7,45, 7,42	176,94, 176,55, 172,92, 172,70, 171,83, 171,44, 167,41, 167,18	147,27, 147,11, 146,84, 146,80, 144,05, 143,99, 143,71, 143,64	15,6
89	11,01, 10,88 10,86	7,45, 7,30	174,39, 174,35 168,85, 168,81	149,53, 149,49 146,61, 146,56	46,3
90	11,05, 10,92 10,91	7,35, 7,21	174,47, 174,42 168,86, 168,81	150,82, 150,78 147,87, 147,82	47,9

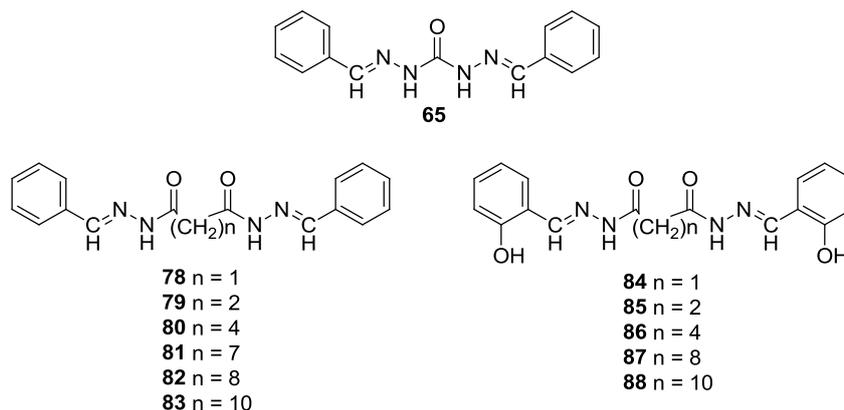
^aEn ppm; ^bEn DMSO-d₆; ^cA 500 MHz; ^dA 125 MHz; ^ePorcentaje de los mayoritarios (%).

Por último, las señales del resto de los carbonos suelen aparecer duplicadas.

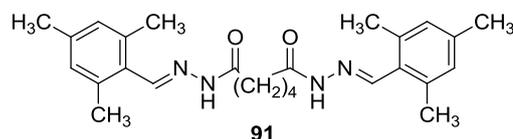
3.3.3.3 Bis-hidrazonas derivadas de aldehídos aromáticos.

También se obtuvieron las hidrazidas **65** y **78-88**, derivadas de los aldehídos aromáticos: benzaldehído y salicilaldehído.

3. Resultados y discusión



Además, se sintetizó la *bis*-hidrazona derivada de la adipicodihidrazida y el 2,4,6-trimetilbenzaldehído (**91**):



Los rendimientos obtenidos se recogen en la Tabla 3.3.5 y, aunque están sin optimizar, suelen ser elevados.

3.3.3.4. Determinación estructural.

Los datos espectroscópicos de **65**, **78-88** y **91** son similares, a grandes rasgos, a los mostrados por las *bis*-hidrazonas **66-77**, anteriormente estudiadas. En los espectros IR destacan las absorciones de las agrupaciones de amida y del enlace C=N de hidrazona en las mismas regiones que las *bis*-hidrazonas derivadas de aldehídos alifáticos (Tabla 3.3.5). También muestran las vibraciones de tensión de los grupos NH a $\sim 3200\text{ cm}^{-1}$ y las de los grupos CH de hidrazona a $\sim 3060\text{ cm}^{-1}$ (Figura 3.3.19). Los hidroxilos fenólicos de **84-88** deben de formar enlaces por puentes de hidrógeno inter e intramoleculares que debilitan y desplazan a menores números de onda las absorciones de sus vibraciones de tensión. El efecto resultante es que estas absorciones quedan enmascaradas por las vibraciones de los grupos NH, =CH y CH₂ saturados. La vibración de tensión de los enlaces C-O fenólicos aparecen como absorciones de intensidad media-alta a $\sim 1265\text{ cm}^{-1}$.

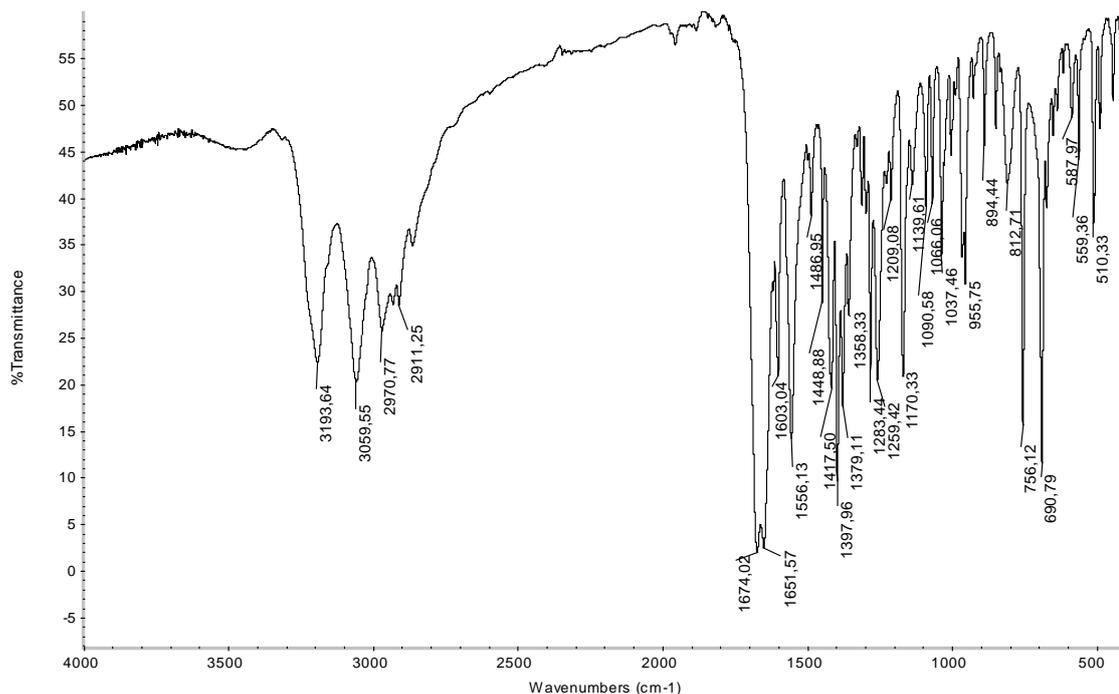


Figura 3.3.19. Espectro de Infrarrojos de **79**.

En la zona comprendida entre 1600-690 cm⁻¹ se localizan algunas de las bandas propias de los grupos aromáticos; así, con frecuencia, se observan bandas finas y débiles a ~1605 y 1490 cm⁻¹. Los derivados del benzaldehído muestran las absorciones de las vibraciones de flexión fuera del plano de los hidrógenos aromáticos a ~750 y 690 cm⁻¹, típicas de anillos bencénicos monosustituídos y los derivados del salicilaldehído a ~750 cm⁻¹, típicas de derivados disustituídos en *orto* (Figura 3.3.20).

3. Resultados y discusión

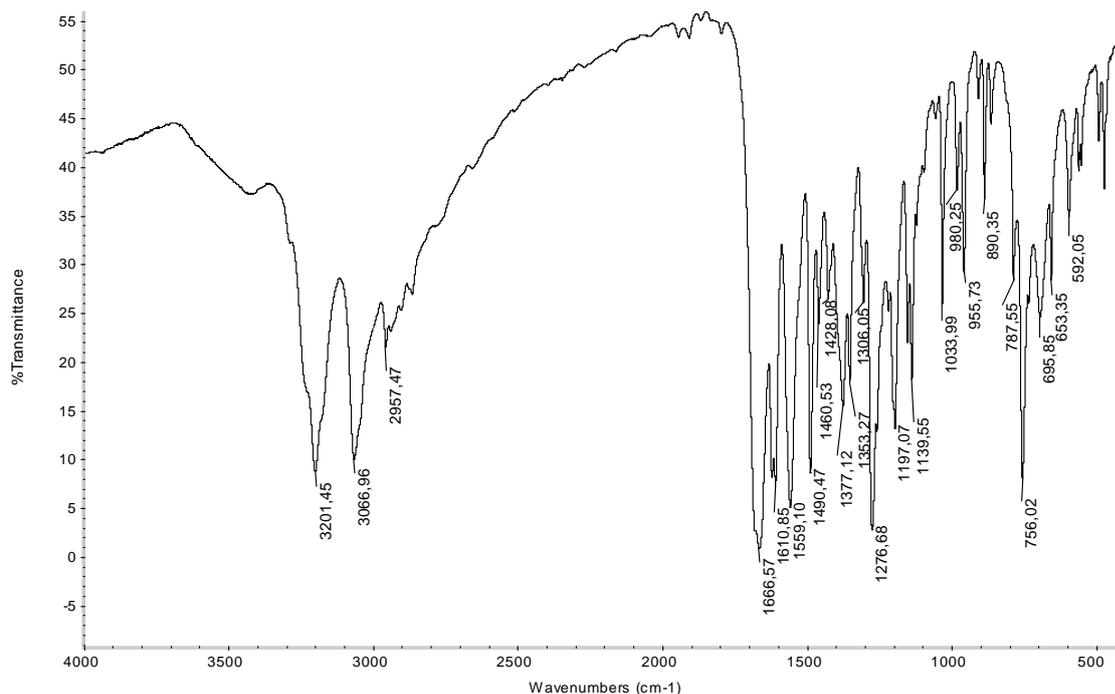


Figura 3.3.20. Espectro de Infrarrojos de **86**.

Tabla 3.3.5. Rendimientos y datos espectroscópicos de IR de **65**, **78-88** y **91**.^a

Comp.	Rend. (%)	IR	
		Amida I	Amida II
56	95	1669	1534
78	87	1652	1558
79	75	1674	1556
80	66	1668	1550
81	94	1659	1553
82	64	1665	1549
83	75	1663	1549
84	94	1660	1553
85	55	1661	1559
86	67	1667	1559
87	60	1668	1542
88	65	1667	1552
91	68	1670	-

^aEn cm^{-1} (KBr).

Los espectros de ^1H y de ^{13}C -RMN presentan características similares a las mostradas por **66-77**, sustituyendo las señales hidrocarbonadas alifáticas por las aromáticas. Los protones aromáticos aparecen en la zona de 8-6,5 ppm y los carbonos entre 135-115 ppm: a excepción de los carbonos a los que se une el hidroxilo fenólico de **84-88** que aparecen entre 160-155 ppm, próximos a los carbonilos de amida que se encuentran entre 175 y 165 ppm. Los espectros de protones muestran también los hidrógenos hidroxílicos con valores del desplazamiento químico superiores a 10 ppm.

En ambos tipos de espectros se observan señales múltiples para los protones y carbonos de los grupos NH, =CH y C=O. En la Tabla 3.3.6 se recogen estas señales para las *bis*-hidrazonas **34-46**. Como ejemplo en la Figura 3.3.21 se muestra el espectro de ^1H -RMN de **85** en el que todas las señales aparecen cuadruplicadas.

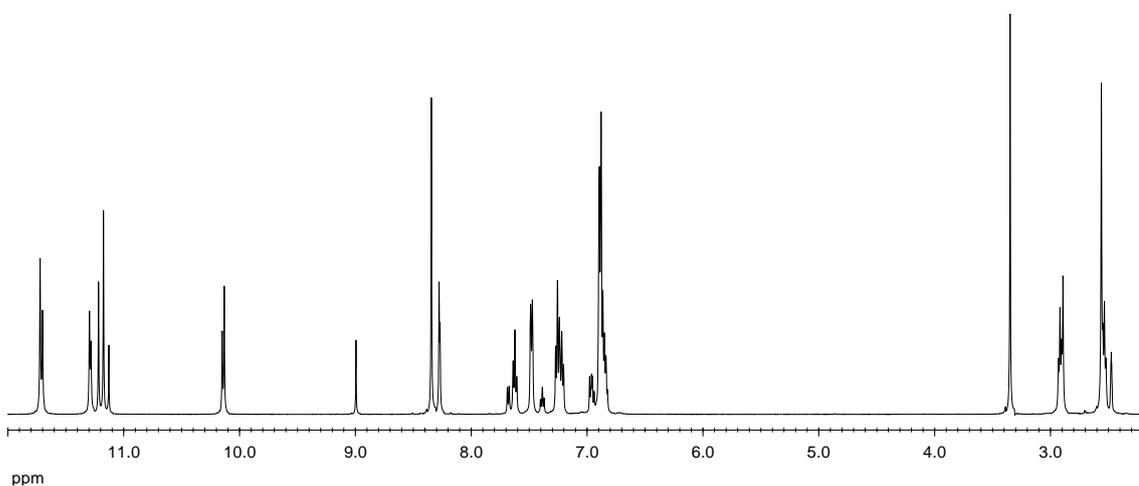


Figura 3.3.21. Espectro de ^1H -RMN de **85** en DMSO-d_6 .

Tabla 3.3.6. Datos de RMN de **65**, **78-88** y **91**.^{a,b}

Comp.	$^1\text{H-NMR}^c$		$^{13}\text{C-NMR}^d$	
	NH	CH	CO	CH
56	10,71	8,20	152,53	143,56
78	11,67, 11,64 11,54, 11,49	8,22, 7,98	169,76, 169,32 163,63, 163,23	147,33, 146,61 143,41, 143,08
79	11,48, 11,46 11,32, 11,31	8,18, 8,01	174,07, 173,86 168,56, 168,30	146,20, 146,02 143,14, 142,95
80	11,39, 11,25	8,18, 7,99	174,73, 174,67 169,03, 168,98	146,30, 146,26 142,93, 142,88
81	11,31, 11,20	8,16, 7,97	174,87, 169,11	146,17, 142,80
82	11,34, 11,20	8,18, 7,98	174,89, 169,19	146,22, 142,80

3. Resultados y discusión

83	11,32, 11,19	8,16, 7,97	174,88, 169,13	146,16, 142,79
84	11,86-11,05	8,35 8,42-8,28	169,35, 168,83 163,45, 162,92	147,71, 147,09 140,98, 140,83
85	11,73-11,14	8,36, 8,29	173,54, 173,32 168,40, 168,09	146,95, 146,83 141,58, 141,49
86	11,60, 11,20	8,35, 8,26	174,21, 174,15 168,79, 168,74	146,98, 141,31 141,27
87	11,57, 11,18	8,33, 8,25	174,40, 168,98	146,96, 141,37
88	11,57, 11,20 11,18	8,33, 8,25	174,41, 168,98	146,92, 141,32
91	11,21, 11,19 11,04, 11,02	8,43, 8,42 8,32, 8,31	-	-

^aEn ppm; ^bEn DMSO-d₆; ^cA 500 MHz; ^dA 125 MHz.

Consultando la Tabla 3.3.6 se observa que la multiplicidad de las señales disminuye al aumentar el tamaño de la cadena metilénica, empiezan siendo cuádruples (Figura 3.3.22) y acaban siendo dobles (Figura 3.3.23).

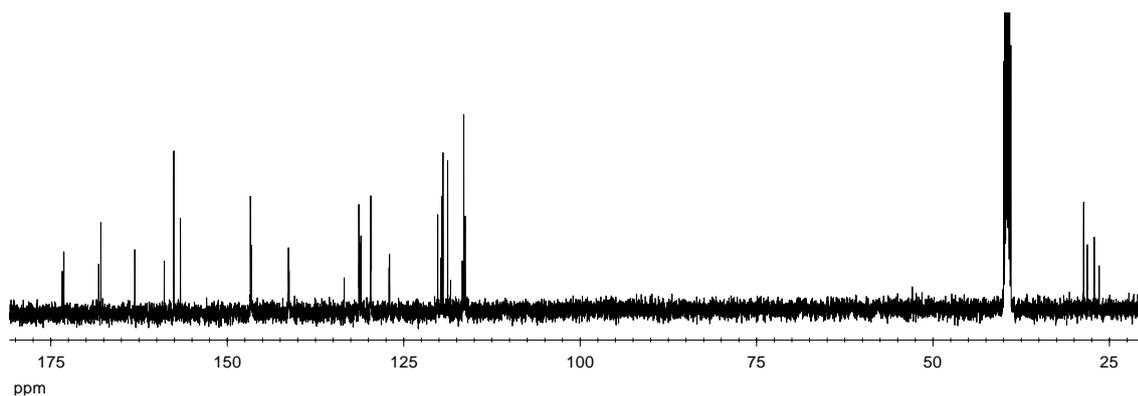


Figura 3.3.22. Espectro de ¹³C-RMN de **85** en DMSO-d₆.

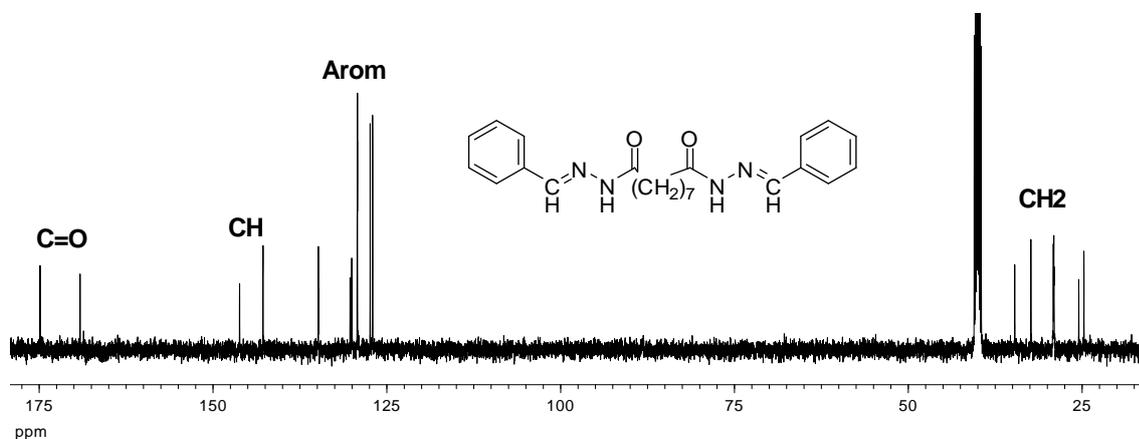


Figura 3.3.23. Espectro de ¹³C-RMN de **81** en DMSO-d₆.

Bibliografía

¹ Desplazamientos químicos de los grupos NH de amida.

² a) J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734; b) J. E. Baldwin, et al. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 3846; c) J. E. Baldwin *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 736; d) J. E. Baldwin, L. I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1977**, 233; e) A. L. J. Beckwith *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1980**, 482; f) J. E. Baldwin *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2939; g) I. V. Alabugin, K. Gilmore *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 11246.

³ M. B. Smith, J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6th ed., Wiley-Interscience, **2007**.

3.4. Equilibrios estereoisoméricos en *bis*-acilhidrazidas.

3.4.1. Introducción.

Como hemos indicado varias veces en los capítulos anteriores, en los espectros de ^1H - y de ^{13}C -RMN de las moléculas simétricas **14-16**, **32-35**, **39**, **44-49**, **59**, **68-77**, **89**, **90** y **92** se observan señales múltiples para los protones de los grupos NH y CH=N y las señales de los carbonos de los grupos C=O y C=N del resto poliólico, cuando este existe. Esta multiplicidad de señales, observada inicialmente en **14-16** (Figuras 3.1.8 y 3.1.11), muestra que dichas moléculas se comportan como no simétricas.

La intensidad de las señales puede ser similar, como en el caso de **14** (Figura 3.4.1) y **15** (~53:47) (Figura 3.1.8).

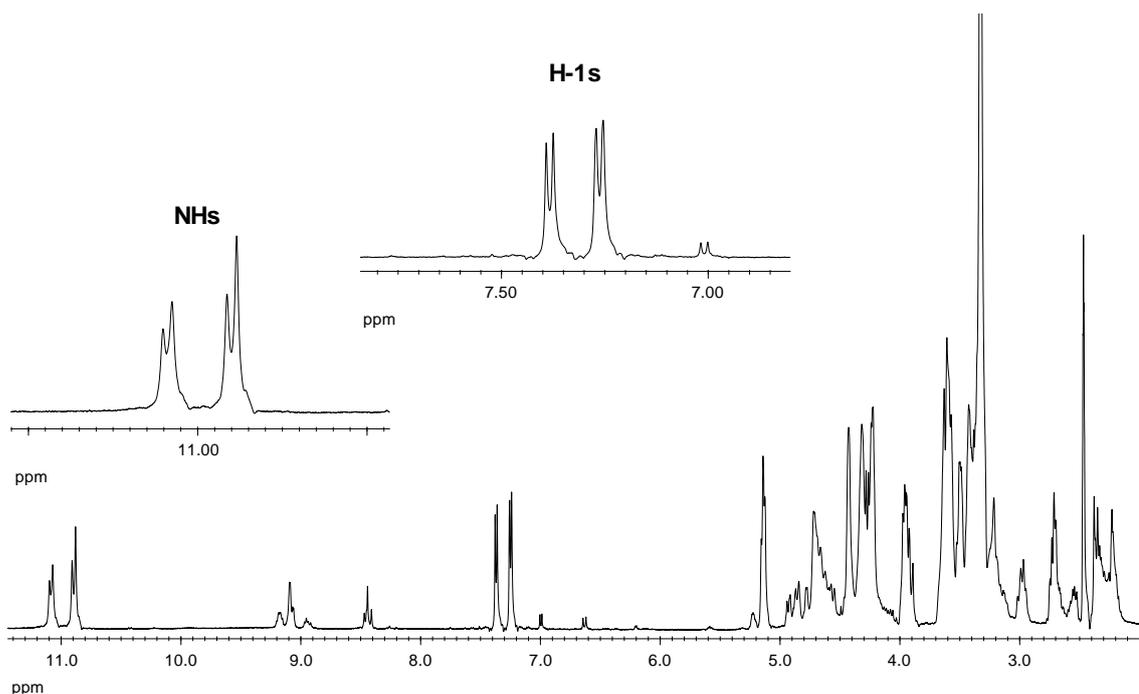


Figura 3.4.1. Espectro de ^1H -RMN de **14** en DMSO-d_6 .

Pero otras veces son muy diferentes, como en el caso de **16** (~49:51) (Figura 3.4.2).

3. Resultados y discusión

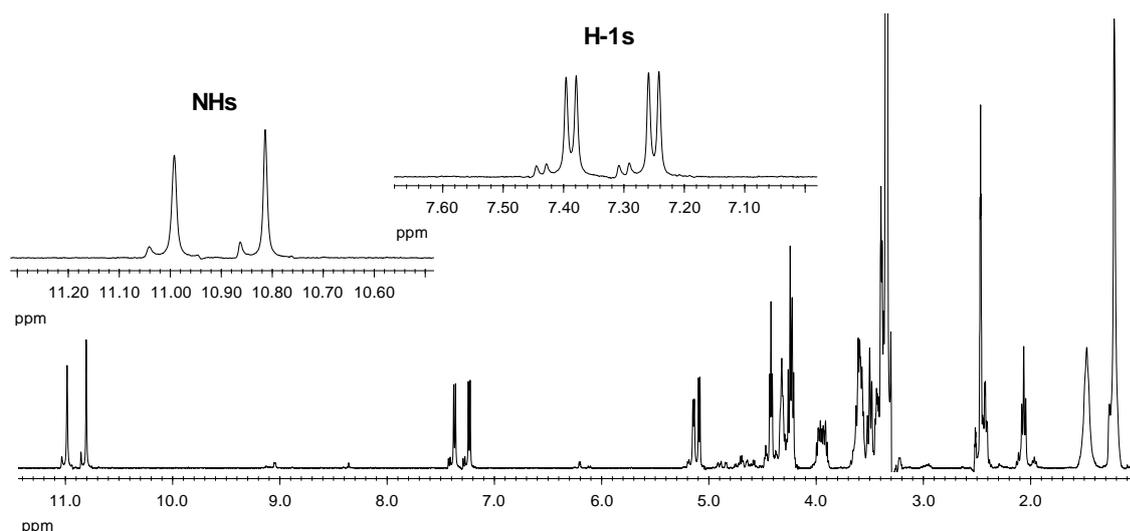


Figura 3.4.2. Espectro de ^1H -RMN de **16** en $\text{DMSO-}d_6$.

La falta de simetría se pone también de manifiesto en otros comportamientos de estas moléculas. Así, al añadir D_2O , gota a gota, sobre una muestra de **18-20** disuelta en $\text{DMSO-}d_6$, se observó en sus espectros de RMN la desaparición inmediata de las señales de los grupos NH, debido al intercambio de los hidrógenos por deuterio en presencia de D_2O y, sorprendentemente, la desaparición gradual de sólo una de las señales correspondientes a los protones CH imínicos a medida que aumenta la cantidad de D_2O presente en el medio (Figura 3.4.3).

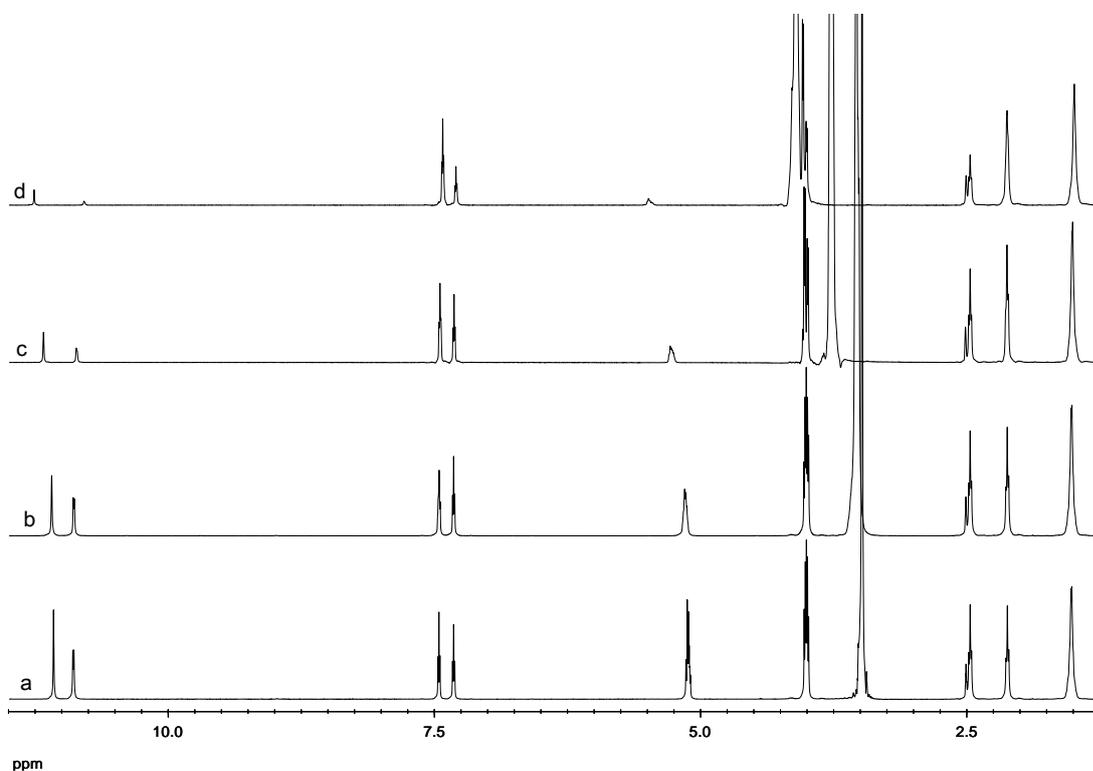
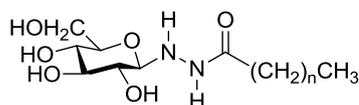


Figura 3.4.3. Espectros de ^1H -RMN de **15** en $\text{DMSO-}d_6$: a) espectro inicial; b-d) adición gradual de D_2O .

Un ensayo similar se realizó añadiendo gradualmente metanol- d_1 observándose el mismo comportamiento, aunque su efecto es menos intenso que el que ejerce el D_2O . Además, cuando en este ensayo se evaporó el metanol añadido y de nuevo se registró el espectro, se comprobó que se había recuperado la intensidad inicial de las señales.

Se han considerado dos posibilidades que podrían hacer distintas a ambas mitades de estas moléculas rompiendo su simetría. Una posibilidad sería la existencia de un puente de hidrógeno intramolecular. La otra posibilidad sería la presencia de isómeros *s-trans/s-cis* o *E/Z* por rotación restringida del enlace de amida de la agrupación de acilhidrazina.¹

Los trabajos publicados sobre isómeros *E/Z* del enlace de amida en glicosilamidas muestran que el isómero *E* es apreciablemente más estable que el *Z*, lo que se traduce en un amplio predominio del primero. Esta estereoisomería en glicosilamidas ha sido ampliamente estudiada con anterioridad por nuestro grupo.² Incluso en las D-glucosil acilhidrazidas (**245**) los espectros de RMN muestran la presencia de dos isómeros *E/Z* con anomería β en equilibrio, pero el porcentaje del minoritario no sobrepasa el 5%.³



245 $n = 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12$

Estos datos contrastan con los datos experimentales que hemos encontrado para algunas acilhidrazonas derivadas de la D-manosa o de aldehídos alifáticos o aromáticos que muestran que las especies implicadas tienen poblaciones similares. Además, ya indicamos que las *bis*-hidrazonas **13**, **30**, **42** y **64**, derivadas de la carbohidrazida (**4**), no presentan desdoblamiento de señales, aunque podrían presentar isomería *E/Z* alrededor de los enlaces de amida.

3.4.2. Puentes de hidrógeno intramoleculares.

Por todo ello, la primera posibilidad que consideramos fue la existencia de un puente de hidrógeno intramolecular que rompiera la simetría de la molécula. Esta

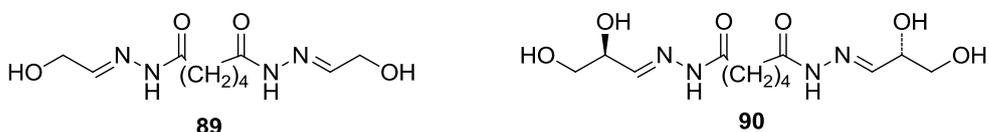
3. Resultados y discusión

hipótesis explicaría los datos experimentales observados; así, la desaparición gradual de una de las señales correspondientes al CH imínico al añadir el D₂O (Figura 3.4.3), indicaría la existencia de una especie con un puente de hidrógeno en esa zona de la molécula, que iría desapareciendo a medida que aumenta la cantidad de agua presente en el medio. Parece evidente que las moléculas del agua añadida competirían, favoreciendo la formación de puentes de hidrógeno intermoleculares con las moléculas de disolvente y destruyendo los puentes intramoleculares.

El efecto del MeOD es menos intenso que el que ejerce el D₂O, ya que la capacidad del metanol para formar puentes de hidrógeno es menor que la del agua. Al eliminar el metanol añadido se recupera la intensidad inicial de las señales, lo que se puede interpretar como el restablecimiento de los enlaces de hidrógeno intramoleculares. Adicionalmente, la ausencia de desdoblamiento de las señales de las *bis*-hidrazonas **13**, **30**, **42** y **64** parecía estar de acuerdo con la imposibilidad de que puedan formar dichos enlaces de hidrógeno al no disponer de un puente hidrocarbonado, como el que poseen las *bis*-hidrazonas **14-16**, **32-35**, **39**, **44-49**, **59**, **68-77**, **89**, **90** y **92**.

Ahora bien, existen varias posibilidades de formar puentes de hidrógeno intramoleculares, en los que pueden estar involucrados distintos grupos funcionales de la molécula, como son los grupos OH y NH como dadores y los grupos C=N y C=O como aceptores.

Para reducir el rango de posibilidades es por lo que se llevó a cabo la síntesis de las *bis*-hidrazonas **89** y **90**, derivadas del ácido adípico con el hidroxiacetaldehído y el D,L-gliceraldehído.



En estos productos se ha acortado la cadena poliólica y, sin embargo, se sigue observando la duplicidad de señales (Figura 3.4.4) y lo mismo ocurre con la correspondiente *bis*-hidrazona del acetaldehído (**69**) en la que dicha cadena no existe (ver capítulo 3.3). Estos resultados prueban que la cadena polihidroxílica no está implicada en la formación de los puentes de hidrógeno intramoleculares y, por tanto, deberían de estarlo los grupos NH y C=O del resto de hidracina.

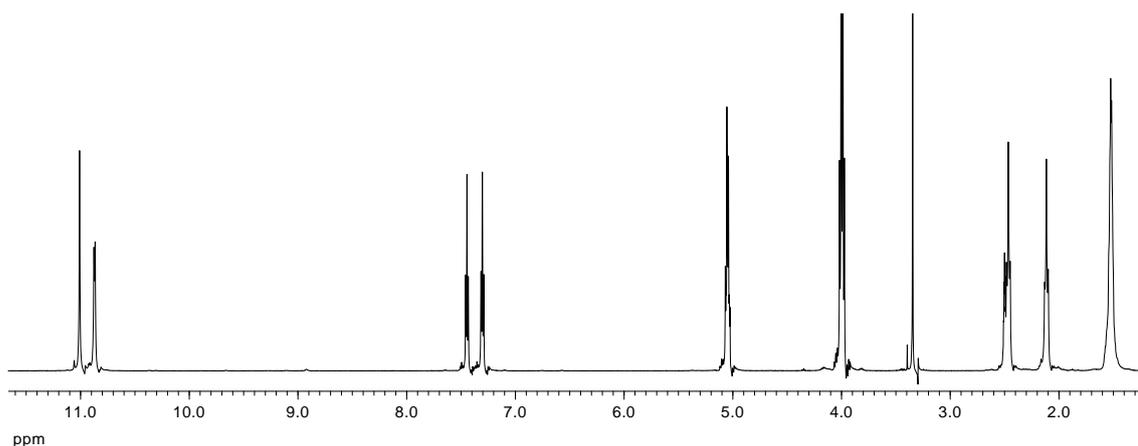
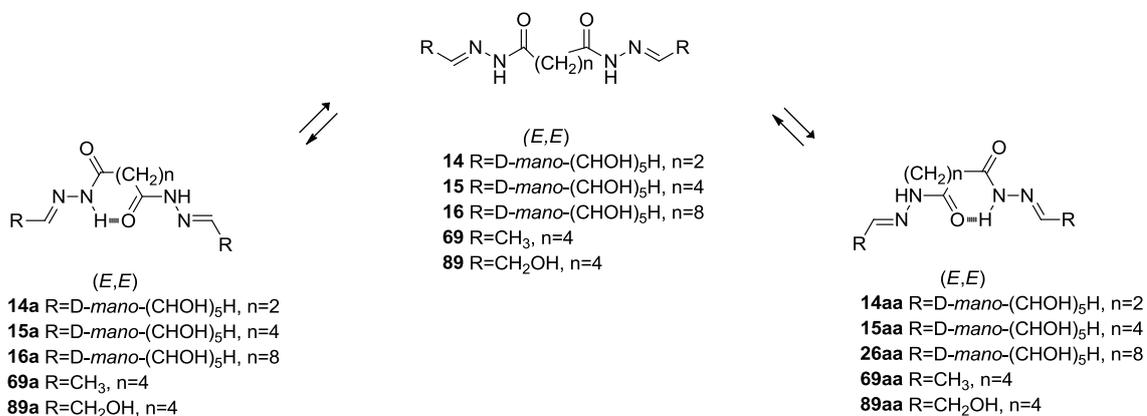


Figura 3.4.4. Espectro de ^1H -RMN de **89** en $\text{DMSO-}d_6$.

La estructura más probable tendría que resultar de la formación de un puente de hidrógeno entre el NH de un fragmento de hidrazida y el C=O del otro. Existen dos posibilidades: por ejemplo, las estructuras puenteadas **14a-16a**, **69a** y **89a** y las estructuras puenteadas **14aa-16aa**, **69aa** y **89aa**. Cuando las agrupaciones de imina de ambos extremos de la molécula tienen la misma estereoquímica ambas estructuras puenteadas son idénticas, como ocurre en los casos anteriores (Esquema 3.4.1).



Esquema 3.4.1. Equilibrio de los isómeros puenteados degenerados de **14-16**, **69** y **89**.

De esta forma la molécula deja de ser simétrica y cada carbonilo de amida y cada protón y carbono imínico presentarían señales distintas en sus espectros de RMN (Figuras 3.3.10 y 3.4.5).

3. Resultados y discusión

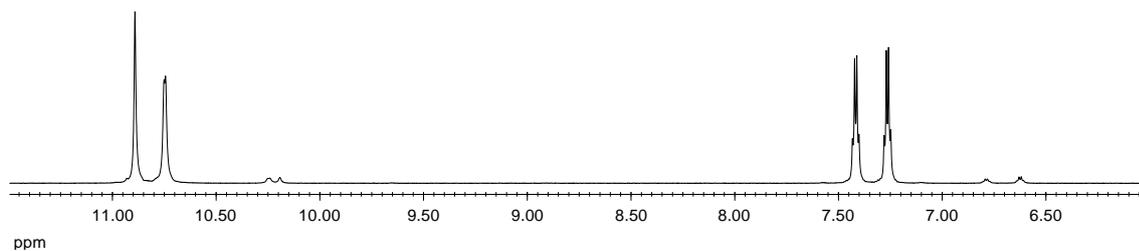


Figura 3.4.5. Ampliación del espectro de ^1H -RMN de **69a** en DMSO-d_6 .

Bajo calentamiento observamos la aparición gradual de las señales correspondientes a un nuevo compuesto, que mostró las señales de $\text{CH}=\text{N}$ y NH a campo significativamente más alto que las de **69a** (Figura 3.4.6). Tras un tiempo se alcanzó una situación de equilibrio en la que predominaban las resonancias observadas inicialmente a partir de **69a** (73%).

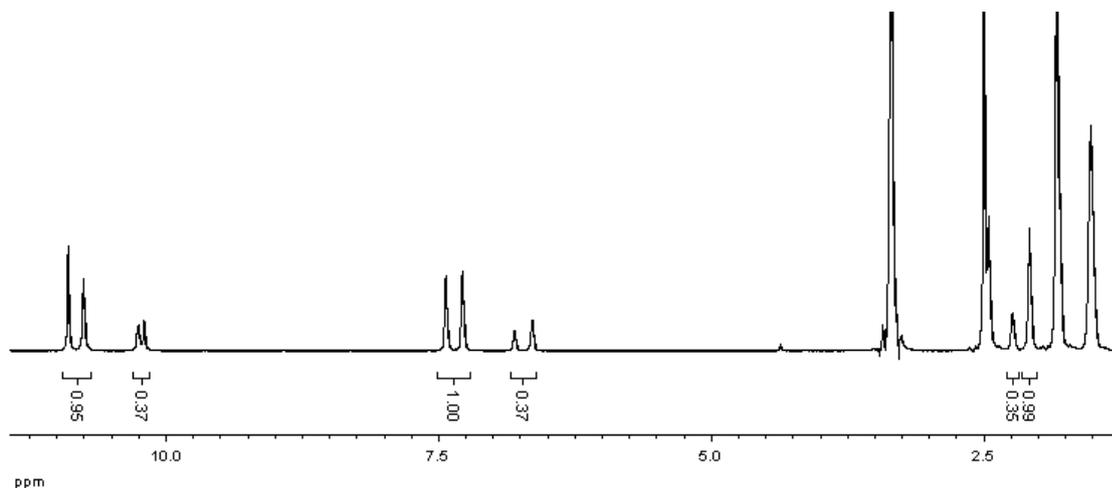
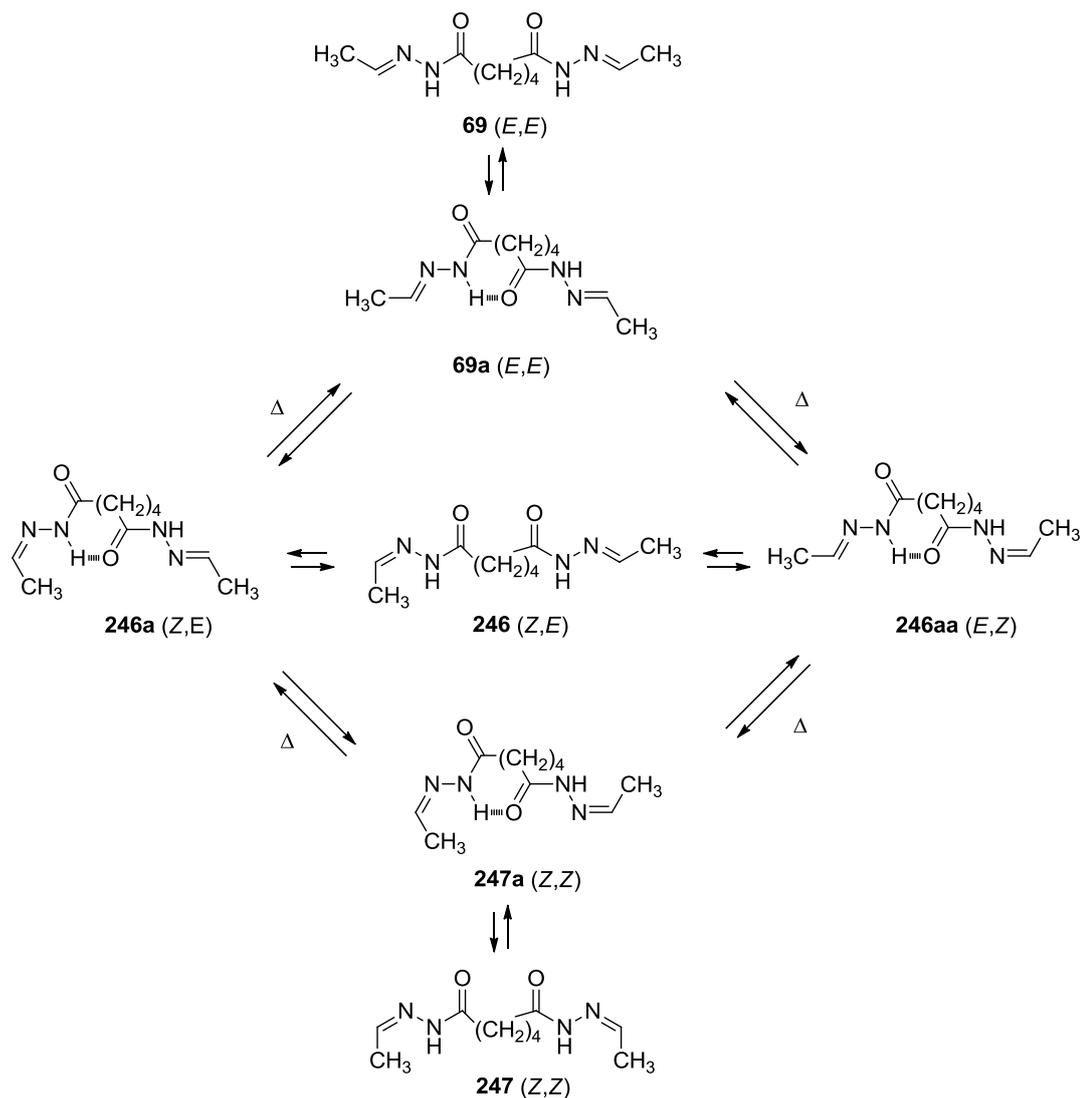


Figura 3.4.6. Espectro de ^1H -RMN del equilibrio **69a-247a** en DMSO-d_6 .

Teniendo en cuenta el número e intensidad de las señales que muestra el espectro en el equilibrio, se concluyó que el nuevo compuesto formado podría ser **246a**, el isómero (E,Z) de **69a**, o una mezcla de los isómeros **246a** y, en menor extensión, el isómero (Z,Z) **247a**, cuya formación es menos probable al ser menos estable energéticamente (Esquema 3.4.3).



Esquema 3.4.3. Interconversiones térmicas de los isómeros abiertos y puenteados de **69**, **246** y **247**.

Ya hemos visto que el isómero **69a (E,E)** presenta dos señales correspondientes a las agrupaciones *E* de hidrazona, porque el puente de hidrógeno hace distintas a cada mitad de la molécula. Por el mismo motivo el isómero **247a (Z,Z)** presentará otras dos señales correspondientes a las agrupaciones *Z*. Finalmente, el isómero **246a (E,Z)**, al poseer una mitad *E* presentará las mismas señales que **69a** y, además, otras dos correspondientes a la otra mitad de configuración *Z* y coincidentes con las de **247a**.

Tabla 3.4.1. Desplazamientos químicos de las agrupaciones de acilhidrazona de **69a-246a**.^{a,b}

Comp.	Estereoq.	NH		CH		Intensidad ^c
69a	<i>E</i>	10,90 (s)	10,75 (d)	7,43 (d)	7,28 (d)	73%
246a	<i>Z</i>	10,25 (d)	10,20 (s)	6,80 (d)	6,64 (d)	27%

^a En ppm; ^b A 500 MHz en DMSO-*d*₆; ^c Por integración de señales.

Es decir, estamos admitiendo que las mitades con estereoquímica *E* de **69a** y **246a** presentarían señales coincidentes en RMN y no podrían distinguirse entre sí, y lo mismo ocurre con las mitades *Z* de **246a** y **247a**. Esta suposición es aceptable debido a que las agrupaciones de acilhidrazona se encuentran unidas a través de un largo espaciador saturado y se comportan como mitades independientes la una de la otra. El espectro mostraría las agrupaciones *E* y *Z* como dos conjuntos de señales cada una, por su diferente papel en el puente de hidrógeno.

Por tanto, lo que observamos por integración de las señales en el equilibrio es que un 73% de las agrupaciones de hidrazona presentan configuración *E* y un 27% *Z*.

3.4.3. RMN dinámica. Termodinámica de los equilibrios.

Para estudiar la fortaleza de los posibles puentes de hidrógeno intramoleculares, se llevaron a cabo experimentos en los que se fue elevando la temperatura de la muestra y registrando sus espectros de ¹H-RMN; observándose el colapso de las señales correspondientes a los protones NH y H-1 (Figura 3.4.7). El colapso de las señales se podría interpretar como la ruptura y formación de los puentes de hidrógeno intramoleculares e indica la existencia de un rápido equilibrio entre dos o más especies. Si a él se debe la existencia de las múltiples señales observadas en los espectros de RMN, se podría estudiar la termodinámica del equilibrio a través de experimentos de RMN dinámica.

Por tanto, realizamos experimentos de este tipo para determinar la fortaleza del supuesto puente de hidrógeno intramolecular en varias de las *bis*-hidrazonas sintetizadas. Así, las temperaturas a las que tiene lugar la coalescencia para **69a** y **100a** fueron de 86 °C para las señales de los grupos NH y 91 °C para los H-1.

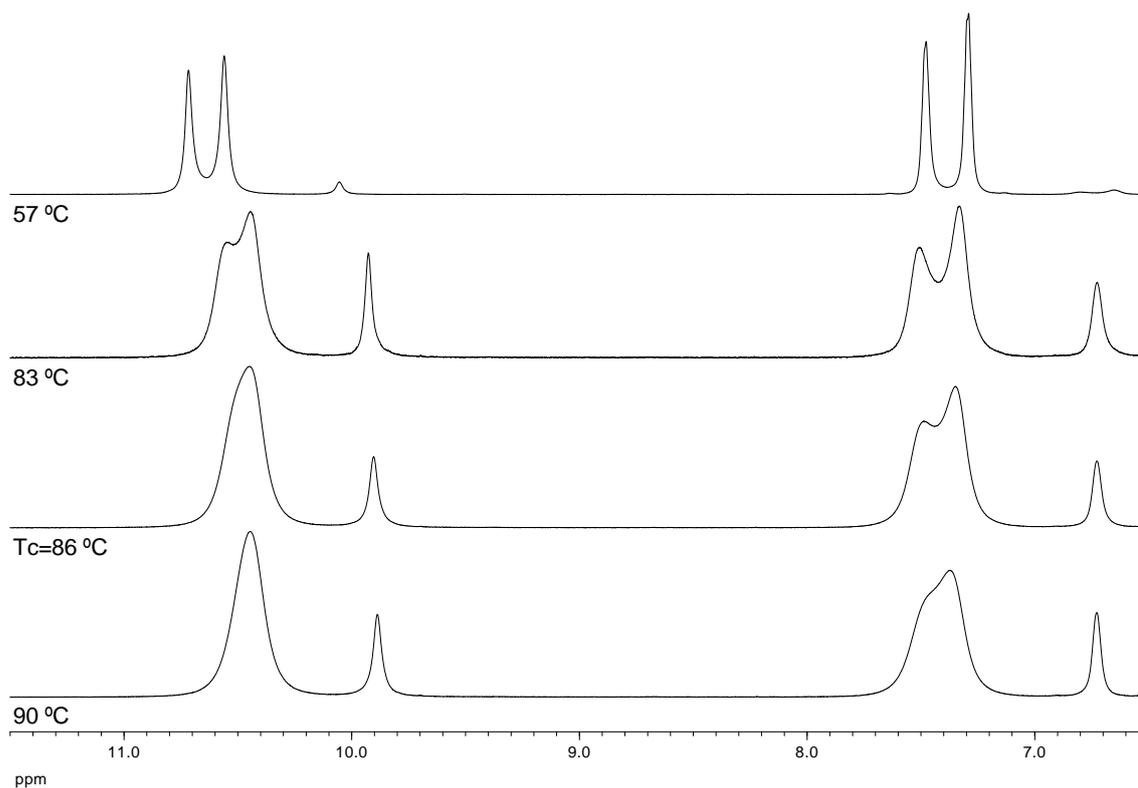


Figura 3.4.7. Experiencias de temperatura variable de **69a** y **246a** en DMSO- d_6 .

Como ya hemos indicado, en la Figura 3.4.7 se observa que durante el experimento de elevación de la temperatura aparecen resonancias que asignamos a isómeros con configuración *Z*. Por lo que también hemos podido determinar la temperatura de coalescencia de las señales correspondientes a las agrupaciones de acilhidrazona con configuración *Z* presentes en los isómeros **246a** y/o **247a** (Figura 3.4.8).

3. Resultados y discusión

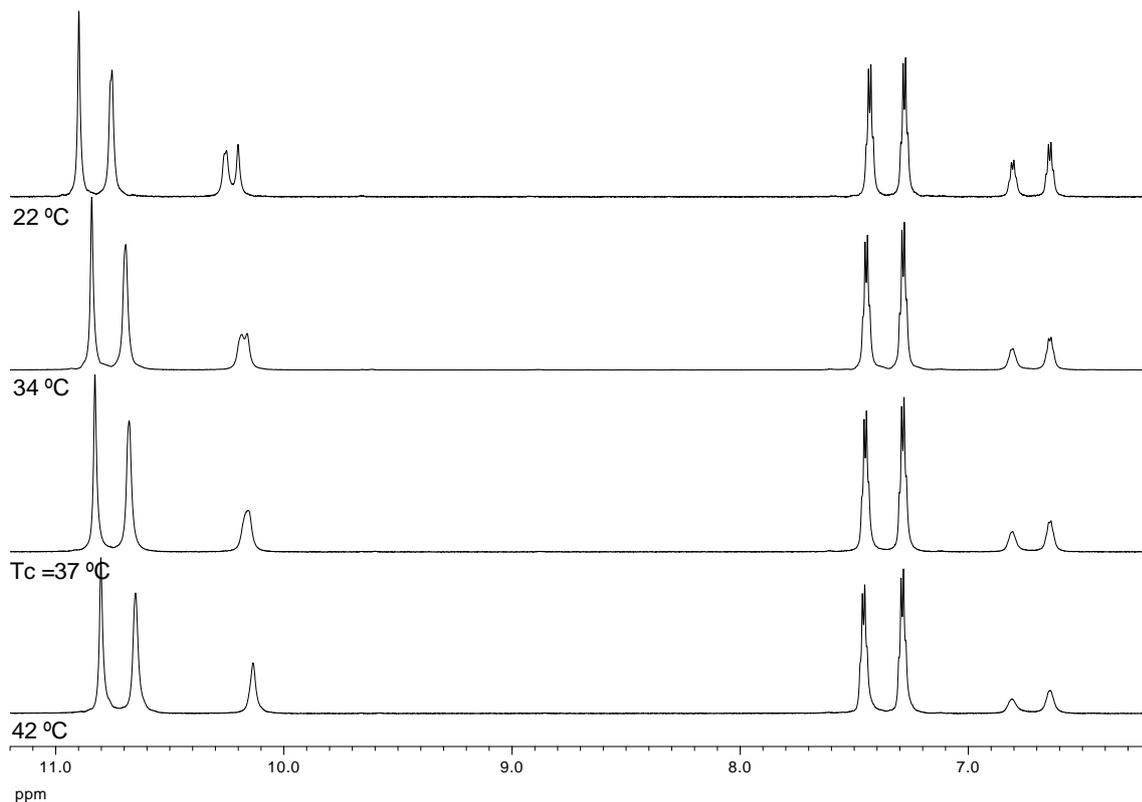


Figura 3.4.8. Experimento de temperatura variable de **246a** y **247a** en DMSO- d_6 .

Para las señales no acopladas de dos especies químicas en equilibrio y con idéntica población, a la temperatura de coalescencia (T_c), la constante de velocidad del proceso viene dada por el inverso de la vida media:

$$k = \frac{1}{\tau} = \frac{\pi\Delta\nu}{2^{1/2}}$$

donde $\Delta\nu$ representa la diferencia de frecuencia entre las señales a una temperatura lejana a la de coalescencia.⁴ Por otro lado, según la teoría del estado de transición, la constante microscópica de velocidad de cualquier proceso elemental viene dada por la expresión:⁵

$$k = \frac{k_B T_c}{h} e^{-\Delta G^\ddagger / RT}$$

donde R , k_B y h son las constantes de los gases perfectos, Boltzmann y Planck, respectivamente. Combinando ambas ecuaciones e introduciendo el valor de las constantes universales se obtiene la expresión final que hemos utilizado para calcular la barrera de la interconversión:

$$\Delta G^\ddagger(\text{cal} \cdot \text{mol}^{-1}) = 1,99T_c[22,62 + \ln(T_c/\Delta\vartheta)]$$

Por ejemplo, las temperaturas a las que tiene lugar la coalescencia de las señales de **89** fueron de 44 °C y de 83 °C para los NH y 89 °C para los H-1 (Figura 3.4.9).

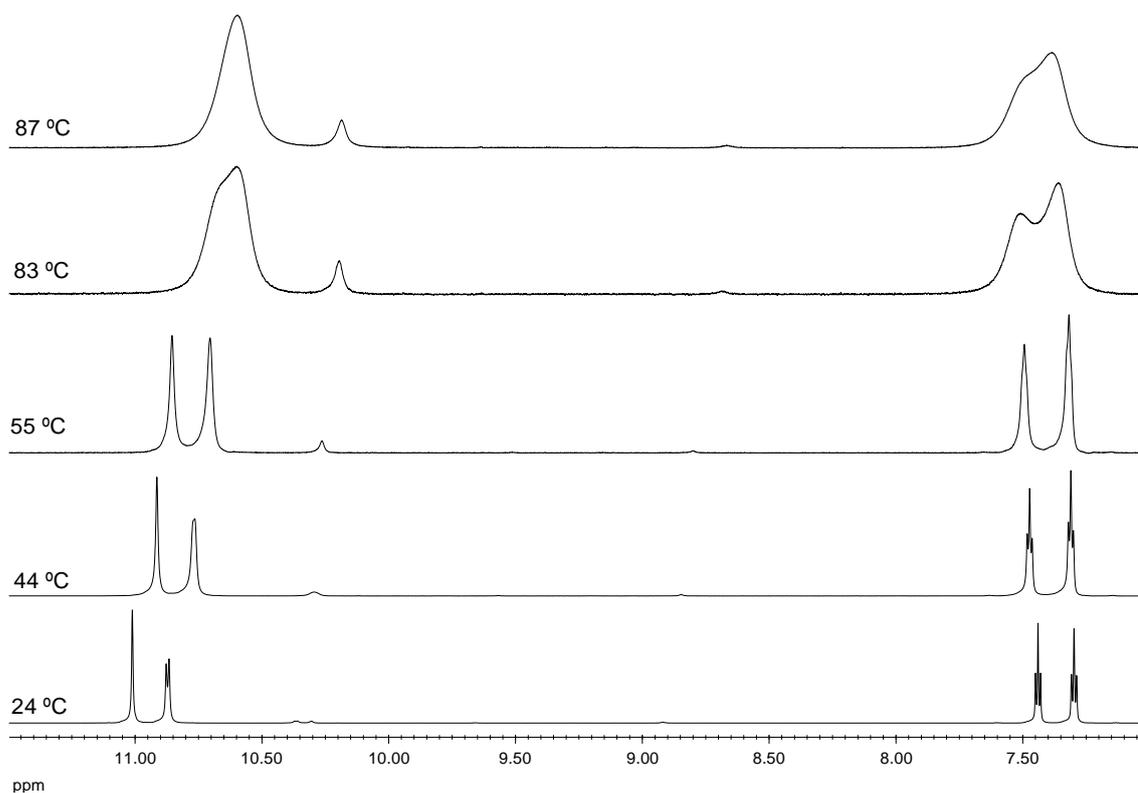


Figura 3.4.9. Experiencias de temperatura variable de **89** en DMSO- d_6 .

A partir de estas experiencias hemos podido deducir la barrera de energía de dicho proceso y los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 3.4.2.

Tabla 3.4.2. Barrera de energía del puente de hidrógeno de **89**.

Compuesto	Estereoq.	Señal	$\Delta\delta^a$	$\Delta\vartheta^b$	T_c^c	T_c^d	$\Delta G^{\ddagger e}$
89	<i>E,E</i>	CH	0,142	71,0	89	362	17,5
		NH	0,139	69,5	83	356	17,2
		NH	0,011	5,5	44	317	16,8

^a En ppm; ^b En Hz; ^c En °C; ^d En K; ^e En kcal·mol⁻¹ (1 cal·mol⁻¹ = 4.187 J).

Hemos aplicado estas técnicas a **69a** y **246a** (Figuras 3.4.7. y 3.4.8). Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 3.4.3.

Tabla 3.4.3. Barrera de energía de los puentes de hidrógeno de **69a-246a**.

Compuesto	Estereoq.	Señal	$\Delta\delta^a$	$\Delta\vartheta^b$	T_c^c	T_c^d	$\Delta G^{\ddagger e}$
69a	<i>E,E</i>	CH	0,153	76,5	91	364	17,5
		NH	0,143	71,5	86	359	17,3
246a	<i>Z,E</i>	CH	0,162	81,0	66	339	16,2
		NH	0,055	27,5	37	310	15,4

^a En ppm, ^b En Hz; ^c En °C; ^d En K; ^e En kcal·mol⁻¹.

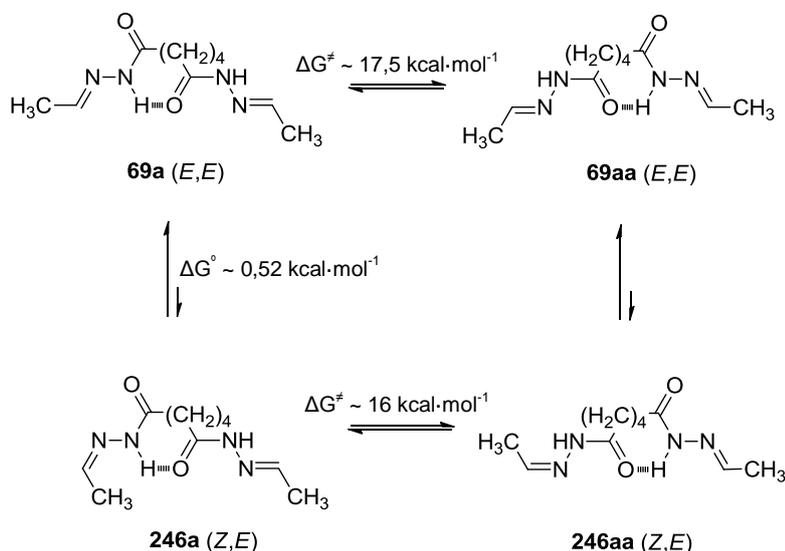
El valor de ΔG^{\ddagger} , casi coincidente para **69a** y **246a**, pone de manifiesto que en ambos casos se debe de tratar del mismo proceso, la interconversión entre dos especies puenteadas idénticas.

Por otro lado, la diferencia de energía entre **69a** y **246a** viene dada por:

$$\Delta G^{\circ} = -RT \ln K$$

donde R es la constante de los gases perfectos en cal·mol⁻¹·K⁻¹, K es la constante de equilibrio y T la temperatura absoluta a la que se mide dicha constante.

Los equilibrios que deben tener lugar quedan recogidos en el Esquema 3.4.3.



El valor de ΔG^{\ddagger} , de ~17 kcal·mol⁻¹, debe corresponder a la interconversión entre las dos especies puenteadas a través de la especie sin puente.

Para poder confirmar que este mismo fenómeno es el que observamos en las hidrazonas derivadas de la D-manosa, llevamos a cabo experiencias a temperatura variable para buscar el punto de coalescencia en los compuestos **14**, **15** y **16** (Figura 3.4.10). Los resultados obtenidos se recogen en la tabla 3.4.4.

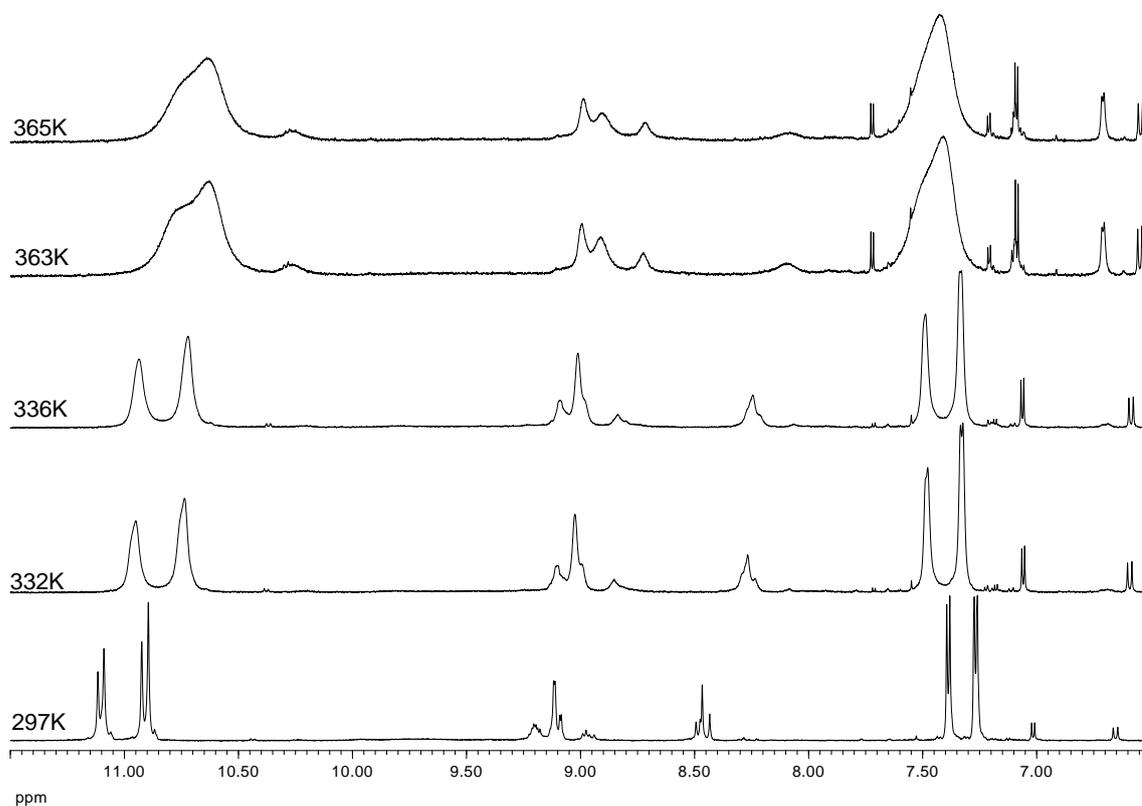


Figura 3.4.10. Experimento de temperatura variable de **14** en DMSO- d_6 . (Cambiar K por °C)

Tabla 3.4.4. Barrera de energía de los puentes de hidrógeno de **14-16**.

Compuesto	Estereoq.	Señal	$\Delta\delta^a$	$\Delta\vartheta^b$	T_c^c	T_c^d	$\Delta G^{\ddagger e}$
14	<i>E,E</i>	NH	0,193	96,5	92	365	17,4
		NH	0,013	6,5	52	325	17,2
		CH	0,121	60,5	90	363	17,6
15	<i>E,E</i>	NH	0,167	83,5	93	366	17,5
		CH	0,130	64,8	92	365	17,7
16	<i>E,E</i>	NH	0,161	80,5	92	365	17,5
		CH	0,132	66,0	92	365	17,6

^a En ppm; ^b En Hz; ^c En °C; ^d En K; ^e En kcal·mol⁻¹ (1 cal·mol⁻¹ = 4.187 J).

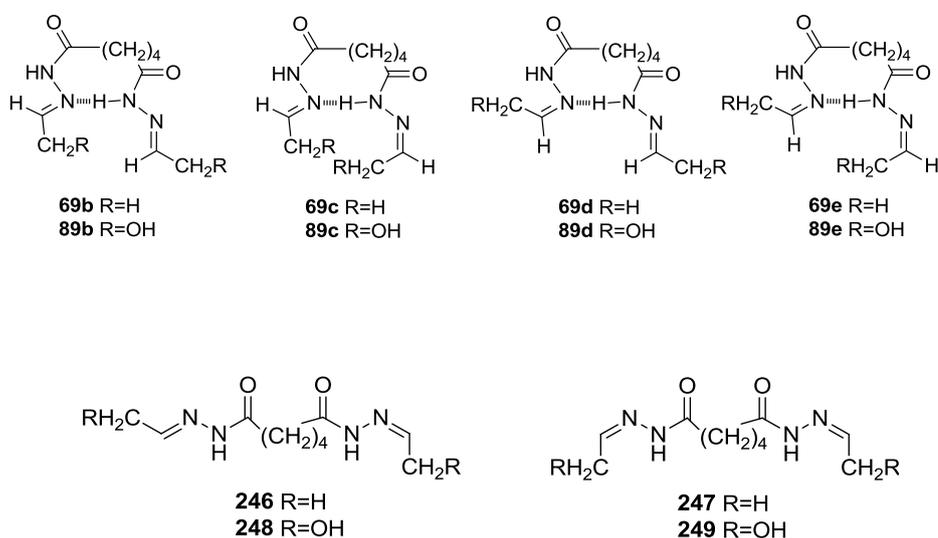
3. Resultados y discusión

Los valores calculados para la barrera coinciden completamente con los determinados para **69** y **89**, por lo que podemos afirmar que se trata del mismo fenómeno.

3.4.4. Viabilidad teórica de la existencia de puentes de hidrógeno.

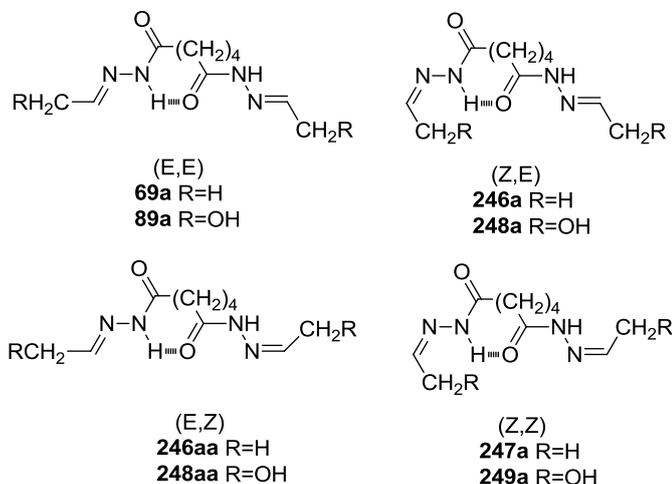
La hipótesis del puente de hidrógeno se ha analizado mediante un detenido estudio computacional.⁶⁻¹⁰ No hemos tenido en cuenta la posibilidad de puentes dobles de hidrógeno como los mostrados en los Esquemas 3.1.11 y 3.1.12, ya que las moléculas serían simétricas. Se han considerado dos posibilidades para la formación del puente de hidrógeno, que al mismo tiempo son compatibles con la no equivalencia magnética de ambas mitades de la molécula observada en los espectros de RMN: la formación de enlaces NH de una parte de la molécula con el C=N o bien con el C=O de la segunda parte.

Hemos estudiado la viabilidad de ambas posibilidades mediante cálculos teóricos y, para simplificarlos, tomamos como modelos las *bis*-hidrazonas **69** y **89** y sus isómeros geométricos **246-249**.



No hemos podido encontrar mínimos en la superficie de energía potencial que se correspondan con una estructura como **69b-69e** ni **89b-89e**, lo que descarta que se puedan formar dichos puentes de hidrógeno.

La otra posibilidad analizada es que los puentes de hidrógeno se establezcan entre un grupo NH y un carbonilo, $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{C}$. Ahora si fue posible localizar los mínimos, que se corresponden con las estructuras **69a**, **89a**, **246a-249a**, **246aa** y **248aa**.



Los resultados de dichos cálculos tanto para las estructuras con puentes de hidrógeno, como para las que no lo poseen, los isómeros **69** (*E,E*), **246** (*E,Z*) y **247** (*Z,Z*) se recogen en la Tabla 19. En ambos casos el isómero más estable es siempre el (*E,E*), seguido del (*E,Z*).

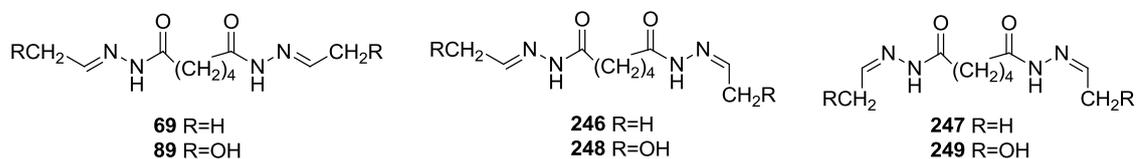


Tabla 19. Estabilidades relativas de **69**, **246**, **247**, **69a**, **246a**, **246aa** y **247a**.^a

		Sin puente de H			Con puente de H			
		69	246	247	69a	246a	246aa	247a
Vacío	ΔE	0,00	0,90	1,80	-10,03	-10,33	-9,54	-9,86
	ΔG	0,00	0,88	1,36	-5,97	-5,69	-5,00	-6,04
DMSO	ΔE	0,00	0,42	0,96	-0,88	-1,04	-0,64	-0,76
	ΔG	0,00	1,08	1,68	2,32	2,72	3,37	3,94

^a En kcal·mol⁻¹.

Tabla 3.1.19. Estabilidades relativas de **89**, **248**, **249**, **89a**, **248a**, **248aa** y **249a**.^a

		Sin puente de H			Con puente de H			
		89	248	249	89a	248a	248aa	249a
Vacío	ΔE	0,00	2,16	4,27	-9,29	-8,00	-11,44	-8,52
	ΔG	0,00	0,56	3,50	-5,52	-3,98	-6,25	-4,31
DMSO	ΔE	0,00	0,94	2,06	-0,91	-0,08	-1,24	0,12
	ΔG	0,00	1,71	2,01	2,28	3,37	3,52	4,05

^a En kcal·mol⁻¹ (1 cal·mol⁻¹ = 4.187 J).

En ausencia de disolvente las especies más estables son las puenteadas, pero en DMSO lo son las estructuras sin puente. En ambos casos el isómero más estable es siempre el que tiene la estereoquímica (*E,E*) en los dobles enlaces (**89** y **89a**, respectivamente). Las estructuras optimizadas por cálculo de **89**, **248** y **249** se muestran en la figura 3.1.2y

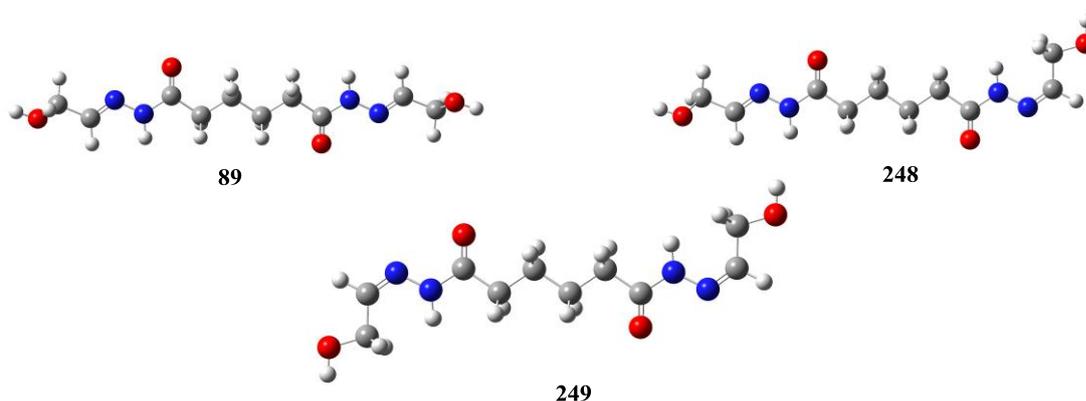


Figura 3.1.2y. Estructuras optimizadas de **89**, **248** y **249**.

Y en la figura 3.1.2x se recogen las estructuras optimizadas de las especies con puente de hidrógeno intramolecular **89a**, **248a**, **248aa** y **249**.

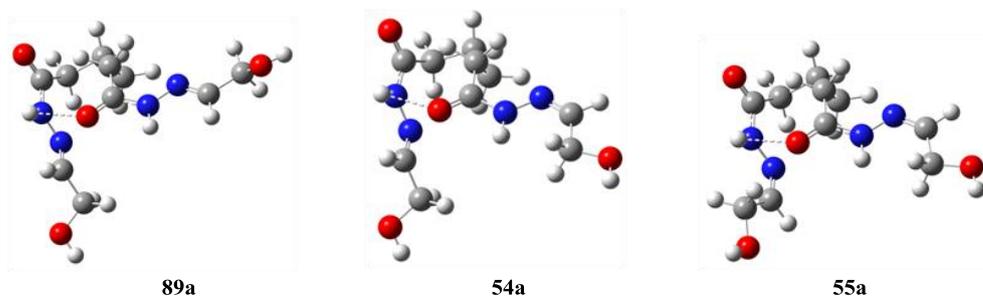


Figura 3.1.2x. Estructuras optimizadas de **89a**, **248a**, **248aa** y **249**

La tabla 3.1.20 recoge los parámetros geométricos de estos puentes de hidrógeno y, a partir de ellos, se ha calculado su estabilidad (última columna de la tabla) utilizando la ecuación empírica 1 propuesta por Mariam y Musin:¹¹

$$E_{\text{HB}}(\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}) = -5.554 \times 10^5 e^{-4.12d_{\text{D}\dots\text{A}}} \quad (1)$$

en la que $d_{\text{D}\dots\text{A}}$ es la distancia calculada (en Å) entre los átomos dador y aceptor del puente de hidrógeno. En todos los casos los puentes de hidrógeno son muy débiles, pues su estabilidad resultó ser inferior a $4.1 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$.

Tabla 3.1.20. Datos geométricos (Å y °) y energéticos ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) de los enlaces de hidrogeno de **89a**, **248a**, **248aa** y **249aa**.

Compuesto	D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	∠(DHA)	E_{HB}^a
89a	N-H...O	1,02	2,60	2,99	102,3	-2,48
248a	N-H...O	1,02	2,61	2,99	102,2	-2,46
248aa	N-H...O	1,02	2,33	2,87	111,9	-4,07
249a	N-H...O	1,02	2,62	3,01	102,4	-2,28

^aEstimados como se describe en la ref. 21.

Sin embargo, en la tabla 3.1.21 se recogen los resultados de un estudio similar que se realizó con la *bis*-hidrazona **15**. Ahora son las estructuras con puente de hidrógeno las más estables, tanto en el vacío como en presencia del disolvente.

Tabla 3.1.21. Estabilidades relativas de los isómeros de **15**.^a

		Sin puente de H			Con puente de H			
		<i>E,E</i>	<i>E,Z</i>	<i>Z,Z</i>	<i>E,E</i>	<i>E,Z</i>	<i>Z,E</i>	<i>Z,Z</i>
Vacío	ΔE	0,00	-3,39	-1,86	-23,13	-17,76	-19,55	-28,44
	ΔG	0,00	-2,10	0,35	-16,26	-11,57	-16,41	-20,04
DMSO	ΔE	0,00	3,41	5,62	-11,44	-6,39	-6,97	-9,01
	ΔG	0,00	5,71	7,06	-5,60	-1,81	-3,27	-1,33

^a En $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ($1 \text{ cal}\cdot\text{mol}^{-1} = 4.187 \text{ J}$).

De nuevo la secuencia de estabilidades en DMSO es $(E,E) > (E,Z) > (Z,Z)$ tanto en las estructuras con puente de hidrógeno intramolecular como sin puente; en total acuerdo con los resultados experimentales.

3.4.5. Inconsistencias de la hipótesis de puentes de hidrógeno intramoleculares.

Sin embargo, hay dos motivos por los que la hipótesis del puente de hidrógeno no es satisfactoria. El primero es que resulta sorprendente la constancia de los valores de ΔG^\ddagger en **14-16**. Dado que los anillos que forman los puentes de hidrógeno son de tamaños muy distintos (7, 9 y 13 miembros, respectivamente), podría esperarse que su estabilidad fuera distinta y, por tanto, la del puente de hidrógeno. No sólo entálpicamente sino al menos entrópicamente, ya que a mayor tamaño del anillo su entropía de formación será mayor, por ser mayor la dificultad de formar el ciclo.¹² Por otro lado, el valor hallado de $\sim 17 \text{ kcal.mol}^{-1}$ correspondería a un puente de hidrógeno muy fuerte¹³; sin embargo, no existen motivos estructurales que justifiquen esa fortaleza en los productos **14-16** y **89**. De hecho, las estabilidades calculadas permiten realizar una estimación de la fortaleza del puente de hidrógeno intramolecular, ya que la energía de dicho puente (E_{HB}) para cada estereoisómero (XX) será igual a la energía calculada de la estructura abierta (ΔG_{NB}) menos la energía de la estructura puenteada (ΔG_{HB}).

$$E_{\text{HB}}^{\text{XX}} = \Delta \Delta G_{\text{HB}}^{\text{XX}} = \Delta G_{\text{NB}}^{\text{XX}} - \Delta G_{\text{HB}}^{\text{XX}}$$

Así, de los datos de la tabla 14 se encuentra para **15** y sus isómeros los valores $E_{\text{HB}}^{\text{EE}} = 5.60 \text{ kcal.mol}^{-1}$, $E_{\text{HB}}^{\text{EZ}} = 7.52 \text{ kcal.mol}^{-1}$ y $E_{\text{HB}}^{\text{ZZ}} = 8.39 \text{ kcal.mol}^{-1}$; es decir, estos valores estimados del puente de hidrógeno para los tres estereoisómeros no sobrepasan la mitad del valor determinado experimentalmente por RMN dinámica. En el caso de **69** y **89** la fortaleza de los posibles puentes de hidrógeno sería aún menor ($E_{\text{HB}}^{\text{EE}} < 2.4 \text{ kcal.mol}^{-1}$, $E_{\text{HB}}^{\text{EZ}} < 2.4 \text{ kcal.mol}^{-1}$ y $E_{\text{HB}}^{\text{ZZ}} < 2.03 \text{ kcal.mol}^{-1}$).

Además, en los experimentos de temperatura variable hemos observado un desplazamiento hacia campos más altos de las señales correspondientes a los protones NH con el aumento de la temperatura (Figuras 3.4.8 y 3.4.9). Esto puede ser debido al efecto que ejerce el DMSO- d_6 sobre la formación del puente de hidrógeno; es decir, solvata la molécula impidiendo que se forme dicho puente.¹⁴³⁴

La relación entre la formación del puente de hidrógeno intramolecular y la solvatación de la molécula se puede determinar a través de la pendiente ($-\Delta\delta/\Delta T$) de la recta que se obtiene al representar el desplazamiento químico de la señal de NH frente a la temperatura.¹⁵³⁵⁻³⁹ Se acepta que la dependencia con la temperatura del desplazamiento químico del N-H ($\Delta\delta/\Delta T$) en un disolvente aceptor de protones

(DMSO- d_6) indica la situación del protón en una interacción intramolecular, intermolecular o con el disolvente. Valores de $-\Delta\delta/\Delta T$ inferiores a $3 \text{ ppb}\cdot\text{K}^{-1}$ son típicos de sistemas con enlaces de hidrógeno intramoleculares y superiores a $4 \text{ ppb}\cdot\text{K}^{-1}$ corresponden a grupos N-H solvatados.^{16 40,41}

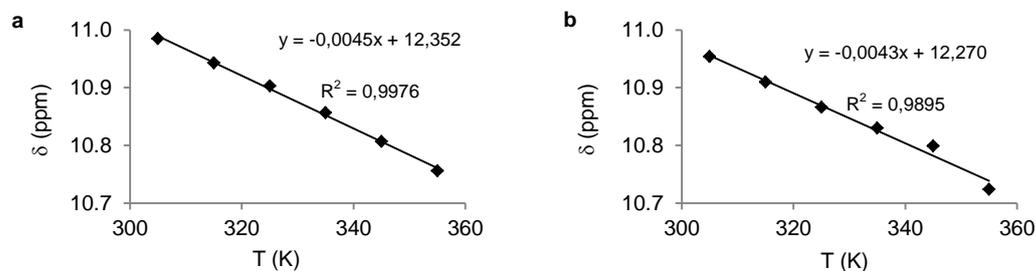
Por tanto, se registraron los espectros de RMN de **14-16** en DMSO- d_6 entre 295 y 355 K (Tabla 3.1.22) y las representaciones obtenidas se muestran en la Figura 3.1.26.

Tabla 3.1.22. Variación de desplazamientos químicos de N-H en DMSO- d_6 con la temperatura de **14**, **15** y **16**.

14		15		16	
T^a	$\Delta\delta^b$	T^a	$\Delta\delta^b$	T^a	$\Delta\delta^b$
305	10,985	305	10,954	310	11,057
315	10,943	315	10,910	320	11,014
325	10,903	325	10,866	325	10,994
335	10,857	335	10,830	330	10,973
345	10,807	345	10,799	336	10,925
355	10,756	355	10,724	340	10,910
$-\Delta\delta/\Delta T^c$	4.5		4.3		4.8
r^2	0.9976		0.9895		0.9886

^a En K; ^b En ppm; ^c En ppb.

Los valores de $-\Delta\delta/\Delta T$ fueron 4,5, 4,3 y 4,8 $\text{ppb}\cdot\text{K}^{-1}$, respectivamente. Estos valores, todos superiores a $4 \text{ ppb}\cdot\text{K}^{-1}$, están en desacuerdo con la formación del enlace de hidrógeno intramolecular, debido a la solvatación del grupo N-H con DMSO.



3. Resultados y discusión

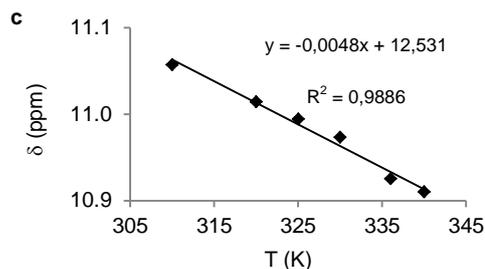


Figura 3.1.26. Desplazamiento químico en función de la temperatura de a) 14, b) 15 y c) 16 en DMSO- d_6 .

Para otras *bis*-hidrazonas se obtuvieron resultados similares; así, en la tabla 3.4.zz y en la figura 3.4.zz se recogen los resultados obtenidos para 69 y 89.

Tabla 3.4.zz. Variación de desplazamientos químicos de N-H en DMSO- d_6 con la temperatura de 69 y 89.

69		89	
T^a	$\Delta\delta^b$	T^a	$\Delta\delta^b$
330	10,716	305	10,979
340	10,665	315	10,929
346	10,626	325	10,880
348	10,615	334	10,832
354	10,565	344	10,776
356	10,545	352	10,714
$-\Delta\delta/\Delta T^c$	6.5		5.5
r^2	0.9845		0.994

^a En K; ^b En ppm; ^c En ppb.

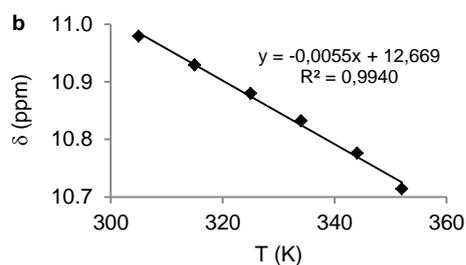
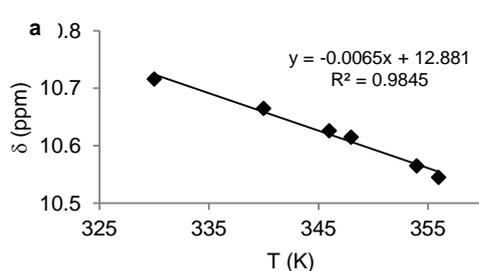


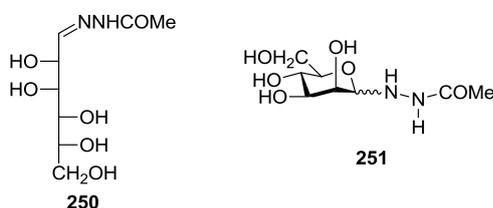
Figura 3.4.zz. Desplazamiento químico en función de la temperatura de a) 69 y b) 89 en DMSO- d_6 .

Además, dicha conclusión está en concordancia con los estudios teóricos que se verán más adelante.

3.4.6. Rotación restringida del enlace de amida.

Como alternativa a los puentes de hidrógeno intramoleculares se consideró la hipótesis de la rotación restringida de los enlaces N-CO como los responsables de la duplicidad de señales en los espectros de ^1H y ^{13}C -RMN.

En este caso, cada mitad de las moléculas de *bis*-hidrazonas estará sometido a rotación restringida del enlace de amida. Por ello, como modelo simplificado de **14-16** se sintetizó la D-manosa acetilhidrazona (**250**) por condensación de la D-manosa con acetilhidrazida.^{17,31,18b 43} El espectro infrarrojo mostró las típicas bandas de amida secundaria a 1655 cm^{-1} y 1556 cm^{-1} , respectivamente.¹⁸



Tanto el espectro de ^1H - como el de ^{13}C -RMN (Figuras 3.4.mm y 3.4.nn) mostraron duplicidad de señales de intensidades similares, que deben corresponder a los rotámeros *E/Z* del enlace de amida. La proporción del rotámero mayoritario (δ_{NH} 10.85 ppm, δ_{CH} 7.28 ppm, and δ_{CH} 149.01 ppm) con respecto al minoritario (δ_{NH} 11.00 ppm, δ_{CH} 7.39 ppm, and δ_{CH} 151.41 ppm) fue de ~62%, lo que se corresponde con una diferencia de estabilidad de $\Delta\Delta G \sim 1.0\text{ kcal/mol}$ a $33\text{ }^\circ\text{C}$ (temperatura de registro de los espectros de RMN).

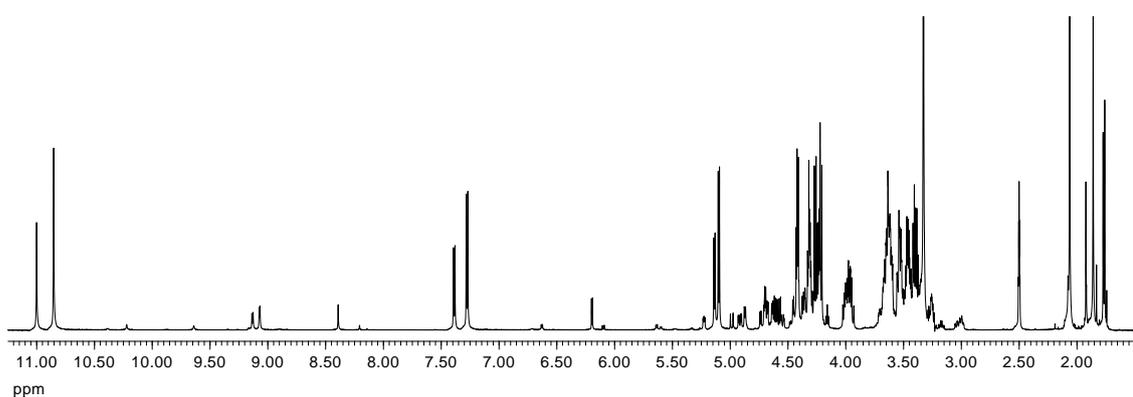


Figura 3.4.mm. Espectro de ^1H -RMN de **250** en DMSO-d_6 .

3. Resultados y discusión

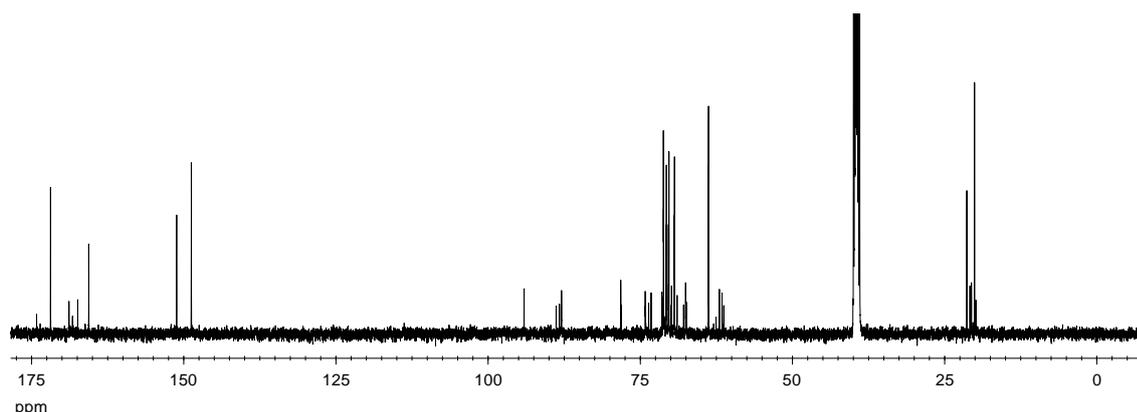


Figura 3.4.nn. Espectro de ^{13}C -RMN de **250** en DMSO-d_6 .

El hecho de que **250** presente duplicidad de señales demuestra que su origen es la rotación restringida del enlace de amida, ya que ahora no es posible la existencia de puentes de hidrógeno entre dos fragmentos de acilhidrazonas. Los experimentos de NMR dinámica permitieron determinar que la barrera experimental a la rotación era de $\sim 17.5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (Tabla 3.1.24), coincidiendo plenamente con las mostradas por **14-16** (Tabla 3.4.4). Estas barreras son similares a las que presentan las *N,N*-dialquil amidas.¹⁹

Tabla 3.1.24. Barrera de energía de estereoisomerización de **250**.

Compuesto	Estereoq.	Señal	$\Delta\delta^a$	$\Delta\vartheta^b$	T_c^c	T_c^d	$\Delta G^{\ddagger e}$
250	<i>E</i>	NH	0,147	73,5	91	364	17,5
		CH	0,111	55,5	89	362	17,6

^a En ppm; ^b En Hz; ^c En °C; ^d En K; ^e En $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ($1 \text{ cal}\cdot\text{mol}^{-1} = 4.187 \text{ J}$).

Llevamos a cabo la determinación de la barrera de otras *bis*-acilhidrazonas para comprobar si todas mostraban el mismo comportamiento (Tablas 3.4.5 a 3.4.7).

Tabla 3.4.5. Barrera de energía de los puentes de hidrógeno de **68-71**.

Compuesto	Estereoq.	Señal	$\Delta\delta^a$	$\Delta\vartheta^b$	T_c^c	T_c^d	$\Delta G^{\ddagger e}$
68	<i>E,E</i>	CH	0,165	82,5	89	362	17,4
		NH	0,142	71,0	92	365	17,6
		CH	0,025	12,5	52	325	16,7
		NH	0,135	67,5	65	338	16,3
69	<i>E,E</i>	CH	0,138	69,0	88	361	17,4

		NH	0,052	26,0	93	366	18,4
		CH	0,158	79,0	39	312	14,9
		NH	0,164	82,0	67	340	16,3
70	E,E	CH	0,143	71,5	89	362	17,5
		NH	0,041	20,5	93	366	18,6
		CH	0,157	78,5	41	314	15,0
		NH	0,166	83,0	67	340	16,3
		CH	0,331	165,5	94	367	17,1
71	E,E	NH	0,192	96,0	86	359	17,1
		CH	0,132	66,0	68	341	16,5
		NH	0,138	69,0	59	332	16,0

^a En ppm; ^a En ppm, ^b En Hz; ^c En °C; ^d En K; ^e En kcal·mol⁻¹

Tabla 3.4.6. Barrera de energía de los puentes de hidrógeno de 73-77.

Compuesto	Estereoq.	Señal	$\Delta\delta^a$	$\Delta\theta^b$	T_c^c	T_c^d	$\Delta G^{\ddagger e}$
73	E,E	CH	0,163	81,5	87	360	17,3
		NH	0,142	71,0	90	363	17,5
		CH	0,029	14,5	53	325	16,6
		NH	0,133	66,5	64	337	16,3
74	E,E	CH	0,125	62,5	88	361	17,5
		NH	0,060	30,0	93	366	18,3
		CH	0,150	75,0	40	313	15,0
		NH	0,159	79,5	67	340	16,3
75	E,E	CH	0,143	71,5	88	361	17,4
		NH	0,150	75,0	92	365	17,6
		CH	0,028	14,0	36	309	15,8
		NH	0,161	80,5	67	340	16,3
76	E,E	CH	0,124	62,0	87	360	17,5
		NH	0,151	75,5	92	365	17,6
		CH	0,055	27,5	41	314	15,7
		NH	0,160	80,0	68	341	16,3
77	E,E	CH	0,115	57,5	87	360	17,5

3. Resultados y discusión

NH	0,149	74,5	91	364	17,5
CH	0,069	34,5	45	318	15,7
NH	0,160	80,0	67	340	16,3

^a En ppm; ^a En ppm, ^b En Hz; ^c En °C; ^d En K; ^e En kcal·mol⁻¹

Tabla 3.4.7. Barrera de energía de los puentes de hidrógeno de **81-83**.

Compuesto	Estereoq.	Señal	$\Delta\delta^a$	$\Delta\vartheta^b$	T_c^c	T_c^d	$\Delta G^{\ddagger e}$
81	<i>E,E</i>	CH	0,126	63,0	82	355	17,2
		NH	0,190	95,0	91	364	17,4
82	<i>E,E</i>	CH	0,120	60,0	81	354	17,2
		NH	0,189	94,5	91	364	17,4
83	<i>E,E</i>	CH	0,116	58,0	81	354	17,2
		NH	0,191	95,5	91	364	17,4

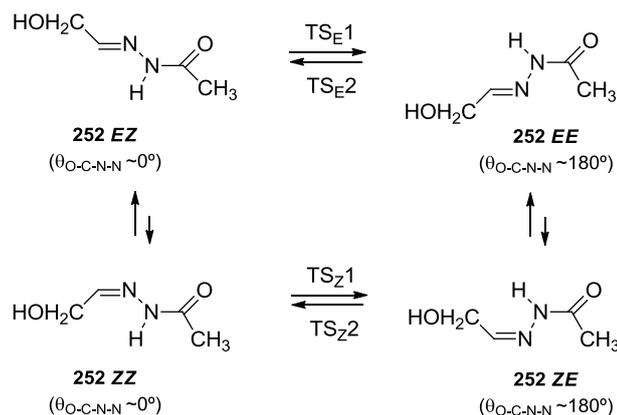
^a En ppm; ^a En ppm, ^b En Hz; ^c En °C; ^d En K; ^e En kcal·mol⁻¹

La constancia de los valores encontrados experimentalmente nos confirma que en todos los casos estudiados estamos observando la misma transformación.

3.4.7. Barreras a la interconversión de estereoisómeros de *bis*-hidrazonas.

Para apoyar la hipótesis de la rotación restringida de los enlaces de amida hemos hecho una estimación de la barrera a la rotación calculándola tanto en el vacío como en presencia de los disolventes DMSO y agua.

Con objeto de acortar el tiempo de cálculo se han utilizado como modelos simplificados los estereoisómeros de la acetilhidrazona del hidroxiacetaldehído, **252**.



Esquema 3.1.11. Equilibrios estereoisoméricos de **252** (los descriptores estereoquímicos hacen referencia de izquierda a derecha a los enlaces C=N y amida).

El cálculo se ha realizado partiendo de una estructura con un valor del ángulo diedro $\theta_{\text{O-C-N-N}} = 0^\circ$ (rotámero Z) y calculando la energía correspondiente a giros de 15° hasta completar los 360° . Después se ha realizado una búsqueda y optimización de los máximos y mínimos encontrados y finalmente se ha dibujado la curva de energía potencial. El cálculo se repitió teniendo en cuenta el efecto del disolvente, utilizando el método SMD (Figura 3.1.29, Tabla 3.1.26).

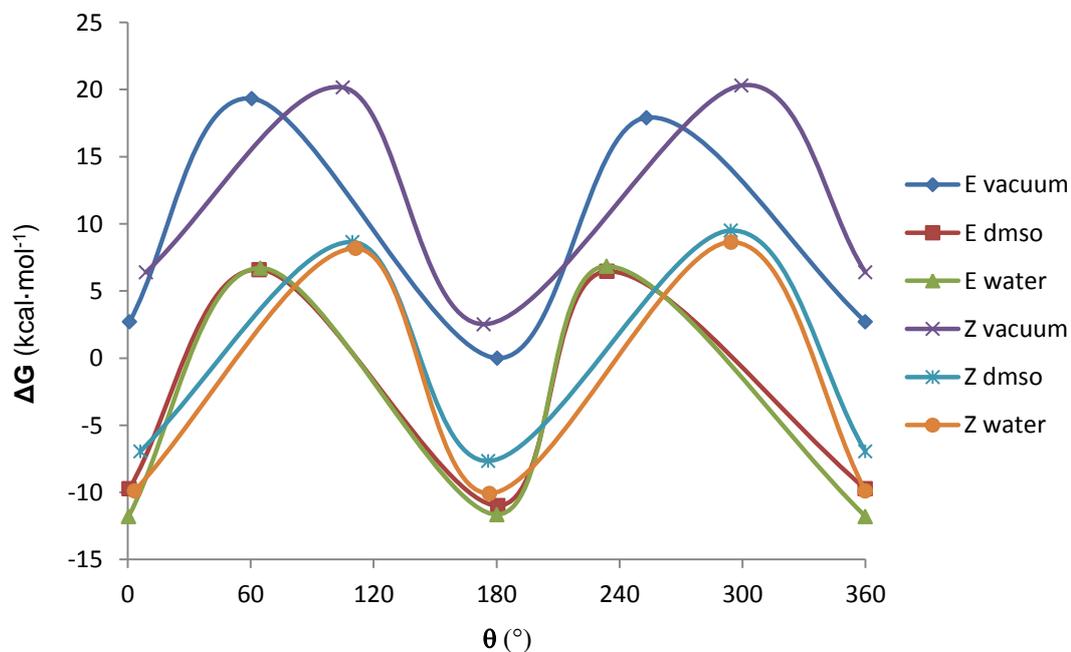


Figura 3.1.29. Diagrama de energía potencial de la rotación del enlace amida de **252**.

3. Resultados y discusión

A partir de este diagrama de energía potencial se calculó la barrera de energía de rotación por diferencia entre los puntos de máxima y mínima energía, prediciéndose un valor de 17.5 kcal·mol⁻¹ en DMSO (17.9 kcal·mol⁻¹ en el vacío y de 18.4 kcal·mol⁻¹ en agua). Este dato está en total concordancia con el valor determinado mediante la coalescencia de señales en los experimentos de temperatura variable (~17,5 kcal·mol⁻¹).

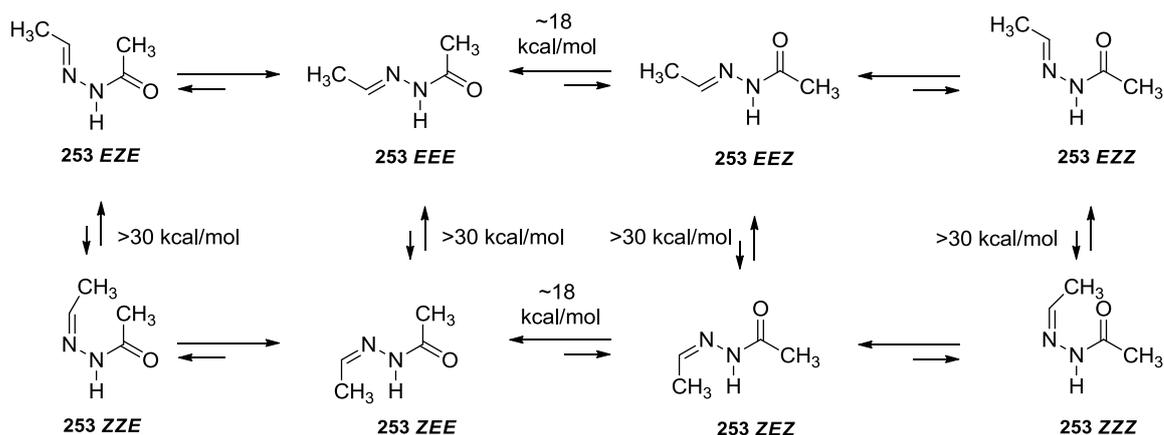
Tabla 3.1.26. Puntos estacionarios en la curva de energía potencial.^a

	252E				252Z			
	252EZ	TS_{E1}	252EE	TS_{E2}	252ZZ	TS_{Z1}	252ZE	TS_{Z2}
θ	0.9°	60.5°	180.4°	253.2°	8.9°	104.9°	173.7°	299.5°
ΔE^b	3.75	17.89	0.00	19.21	4.50	17.98	0.00	18.07
ΔG^b	2.71	19.53	0.00	17.92	3.39	17.64	0.00	17.78
θ	0.7°	64.2°	180.6°	233.8°	6.1°	109.6°	175.9°	294.4°
ΔE^c	0.90	17.81	0.00	17.66	1.37	16.77	0.00	17.33
ΔG^c	1.26	17.59	0.00	17.45	0.72	16.31	0.00	17.17
θ	0.7°	64.8°	180.2°	233.7°	3.4°	111.2°	176.5°	294.4°
ΔE^d	-0.07	19.11	0.00	19.60	0.10	17.95	0.00	18.39
ΔG^d	-0.13	18.36	0.00	18.50	0.19	18.24	0.00	18.72

^a En M06-2X/6-311G(d,p) en kcal·mol⁻¹ (1.0 cal·mol⁻¹ = 4.187 J), ^b En vacío; ^c En DMSO; ^d En H₂O.

En general la estructura de mínima energía corresponde el rotámero *E* (θ_{O-C-N-N} = 180°). Debido al mayor momento dipolar del rotámero *Z* (μ_Z = 6.56 Debyes, μ_E = 3.93 Debyes, Δμ_{Z-E} = μ_Z - μ_E ≥ 2 Debyes) la diferencia de estabilidad entre ambos rotámeros disminuye con la polaridad del disolvente, hasta que en agua se anula.

Realizamos un estudio similar para la acetilhidrazona del acetaldehído, **253** (Esquema 3.4.kk), teniendo en cuenta no sólo la posible rotación restringida del enlace de amida sino también la del enlace N-N por la repulsión de los pares de electrones libres de ambos átomos de hidrógeno.



La Figura 3.4.ff recoge el diagrama calculado de energía potencial de la rotación del enlace amida; los resultados obtenidos son similares a los encontrados para la acilhidrazona **252**.

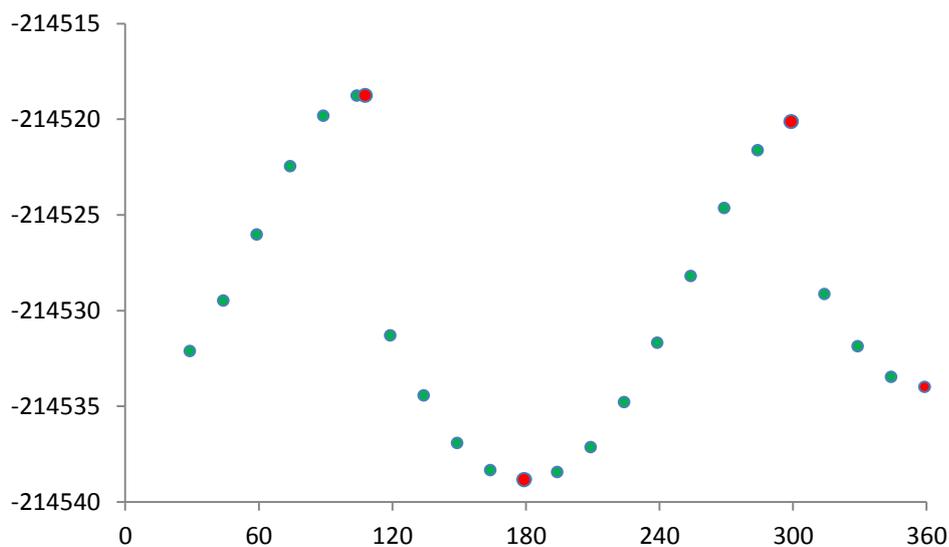
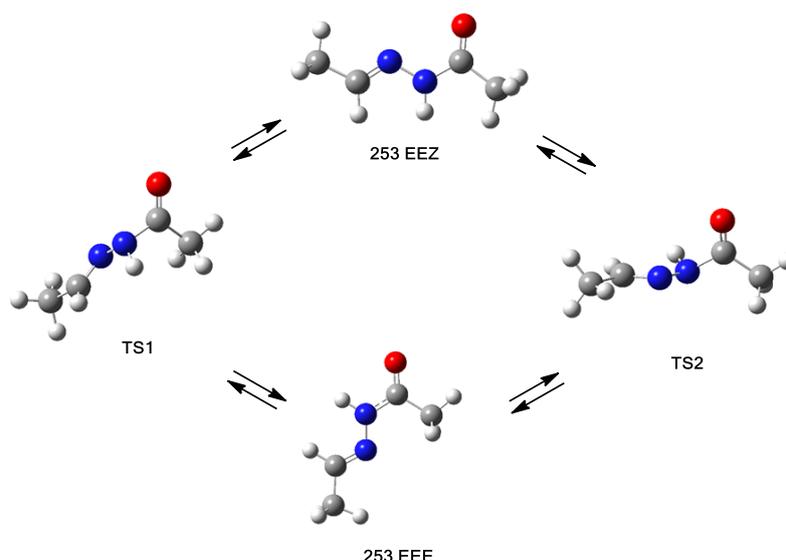


Figura 3.4.ff. Diagrama de energía potencial de la rotación del enlace amida de **253** (En rojo los máximos y mínimos optimizados).

A partir de las diferencias de energía entre los puntos estacionarios optimizados del diagrama de energía potencial se pudo calcular la barrera de interconversión entre los estereoisómeros *E/Z* (Esquema 3.4.bb y Tabla 3.4.ff).

3. Resultados y discusión



Esquema 3.4.bb. Estructuras optimizadas de los puntos estacionarios en la isomerización Z/E del enlace de amida de **253**.

La menor barrera encontrada en el vacío para **253** resultó ser de ~18 kcal. Este valor es prácticamente coincidente con el determinado experimentalmente por RMN dinámica.

Tabla 3.4.ff. Puntos estacionarios de la rotación del enlace amida de **253**.^a

	253EEZ	TS_{E1}	253EEE	TS_{E2}
θ	359,1°	104,1°	179,1°	299,8°
ΔE^b	4,84	20,07	0,00	18,71
ΔG^b	4,55	19,53	0,00	18,07

^a En M06-2X/6-311G(d,p) en kcal·mol⁻¹ (1.0 cal·mol⁻¹ = 4.187 J) en vacío.

Con el fin de descartar otras interpretaciones posibles, también hemos realizado un estudio similar de la rotación restringida del enlace N-N, que podría estar causada por la repulsión entre los pares de electrones libres de ambos átomos de nitrógeno (Figura 3.4.gg y Esquema 3.4.cc).

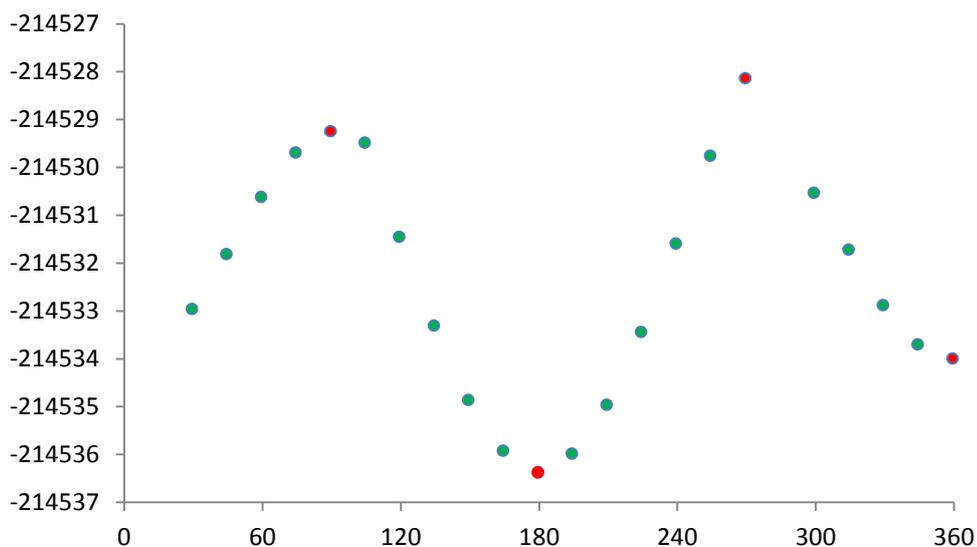
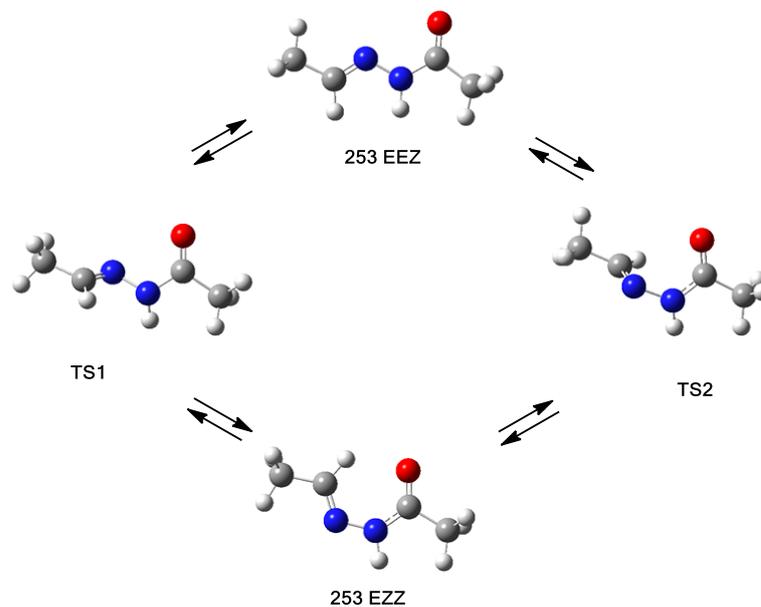


Figura 3.4.gg. Diagrama de energía potencial de la rotación del enlace N-N de **253** (En rojo los máximos y mínimos optimizados).



Esquema 3.4.cc. Estructuras optimizadas de los puntos estacionarios en la rotación del enlace N-N de **253**.

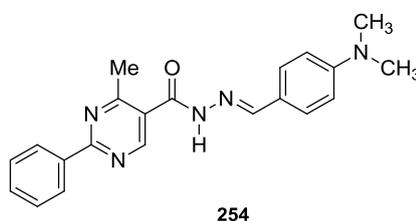
El diagrama de energía potencial obtenido para el giro alrededor del enlace N-N es similar al del enlace de amida, pero ahora la barrera a la rotación es tan sólo de $\sim 7 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (Tabla 3.4.ff), valor muy alejado de los determinados experimentalmente.

Tabla 3.4.ff. Puntos estacionarios de la rotación del enlace N-N de **253**.^a

	253EEZ	TS_{E1}	253EZZ	TS_{E2}
θ	357,3°	107,8°	178,6°	289,9°
ΔE^b	2,38	7,15	0,00	7,15
ΔG^b	2,10	7,26	0,00	7,26

^a En M06-2X/6-311G(d,p) en kcal·mol⁻¹ (1.0 cal·mol⁻¹ = 4.187 J) en vacío.

El valor encontrado para la barrera de interconversión de los isómeros *E/Z* en todas las acetilhidrazonas estudiadas es similar al publicado para otras acilhidrazonas; así, las 4-metil-2-fenilpirimidin-*N*-acilhidrazonas (por ej., **254**) muestran barreras de 16,1-17,4 kcal·mol⁻¹.²⁰



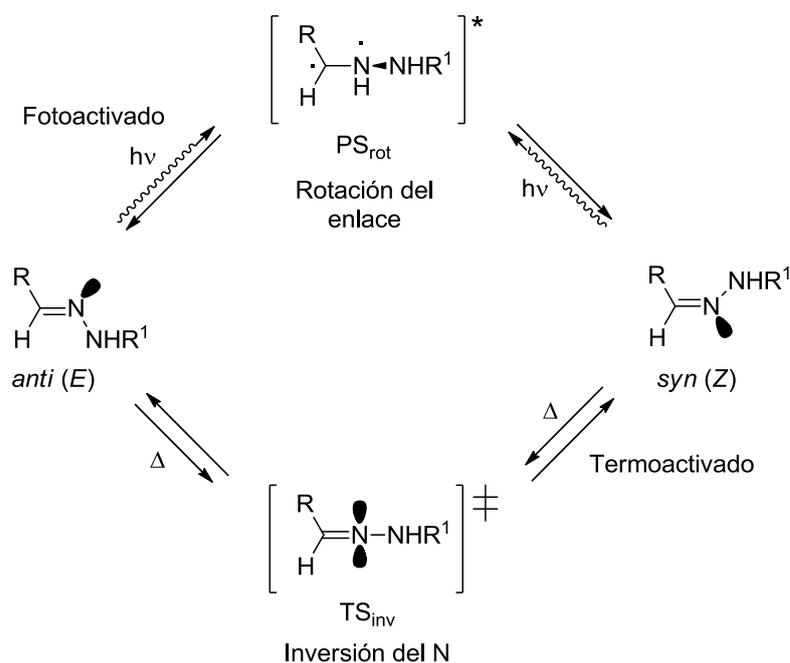
Como consecuencia de estos resultados podemos concluir que, sin lugar a dudas, el origen de la multiplicidad de las señales de los espectros de RMN se debe a la isomería *Z/E* de los enlaces de amida.

3.4.8. Isomerización del enlace C=N en *bis*-hidrazonas.

Hemos comprobado que en las determinaciones por RMN dinámica de las barreras de **14-16**, **68-71**, **73-77**, **81-83** y **250** se observan dos medidas de la barrera a las interconversiones, aunque con valores muy próximos, de ~18 y 16 kcal·mol⁻¹ y surge la duda de si estaremos contemplando barreras a la interconversión *Z/E* de los enlaces C=N de los restos de hidrazona, además de la isomerización *Z/E* de los enlaces de amida (Esquema 3.4.2).

Es ampliamente conocido que los compuestos que contienen el grupo C=N, como las iminas y las hidrazonas, pueden sufrir isomerización *syn/anti* (o *Z/E*) bien térmicamente, por inversión del nitrógeno en el plano en el estado fundamental, a través de un estado de transición “lineal” o bien fotoquímicamente, por rotación

alrededor del doble enlace carbono-nitrógeno fuera del plano en el estado excitado, a través de un estado de transición “perpendicular” (Esquema 3.4.kk).²¹



Esquema 3.4.kk. Procesos de rotación e inversión en hidrazonas.

La velocidad de inversión del nitrógeno en iminas típicas suele ser lenta y los isómeros *E* y *Z* de estos compuestos a menudo pueden ser aislados. Ya indicamos en el apartado 3.4.2 que bajo calentamiento el/los enlace/s C=N de **69** se isomeriza/n a **246** y/o **247**, cambiando su estereoquímica (*E*) por la (*Z*) (Figura 3.4.6). En este caso, obviamente no se debe de tratar de una interconversión de tipo fotoquímico, ya que nuestras hidrazonas no están sometidas a irradiación y, según los datos publicados en la literatura,²² las acilhidrazonas, $ArCONHN=CHR$, sufren una isomerización *trans-cis* fotoquímica con una energía de activación de 21-24 kcal·mol⁻¹; es decir, más elevada que las barreras medidas por nosotros.

También se han publicado algunas determinaciones de las barreras de estereoconversión por vía térmica de iminas e hidrazonas, en su mayoría mediante cálculos teóricos. Así, Alkorta y *col.*²³ han calculado la barrera de diversos derivados imínicos (Figura 3.4.xx).

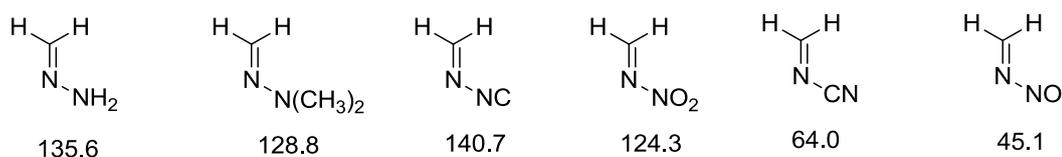
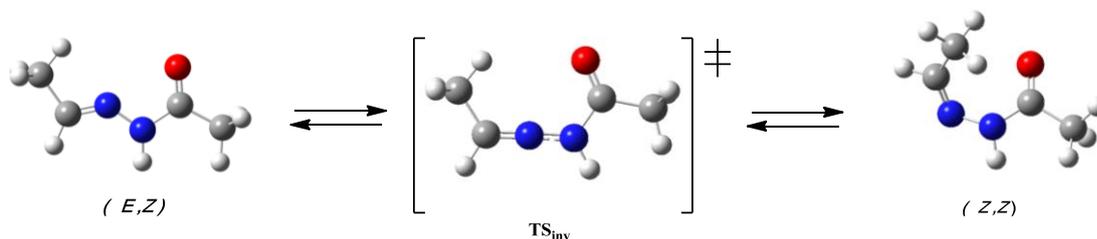


Figura 3.4.xx. Barreras a la inversión (TS_{inv}) en kcal·mol⁻¹.

3. Resultados y discusión

La magnitud de estas barreras varía extensamente, algunas son inferiores a los valores calculados por nosotros, pero no determinaron la de ninguna acilhidrazona; por lo que se plantea la duda de si su valor será comparable a los que hemos hallado experimentalmente y, por ello, decidimos calcularla.

Para simplificar los cálculos hemos utilizado como compuesto modelo la acetilhidrazona del acetaldehído (**253**). Se partió del estereoisómero (*E,Z*) y se determinó la variación de energía al variar el ángulo del enlace N-N-CH desde $\sim 120^\circ$ hasta $\sim 240^\circ$ de 15° en 15° . Después se optimizaron las geometrías de los productos inicial y final y del estado de transición (TS_{inv}); este último se alcanza a un valor del enlace N-N-CH de $\sim 180^\circ$ (Esquema 3.4.zz).



Esquema 3.4.zz. Estructuras optimizadas de los puntos estacionarios en la isomerización de **253**.

Para asegurarnos de que el estado de transición encontrado, TS_{inv} , era el verdadero estado de transición en la inversión del átomo de nitrógeno, recurrimos al cálculo de la coordenada de reacción intrínseca (IRC).

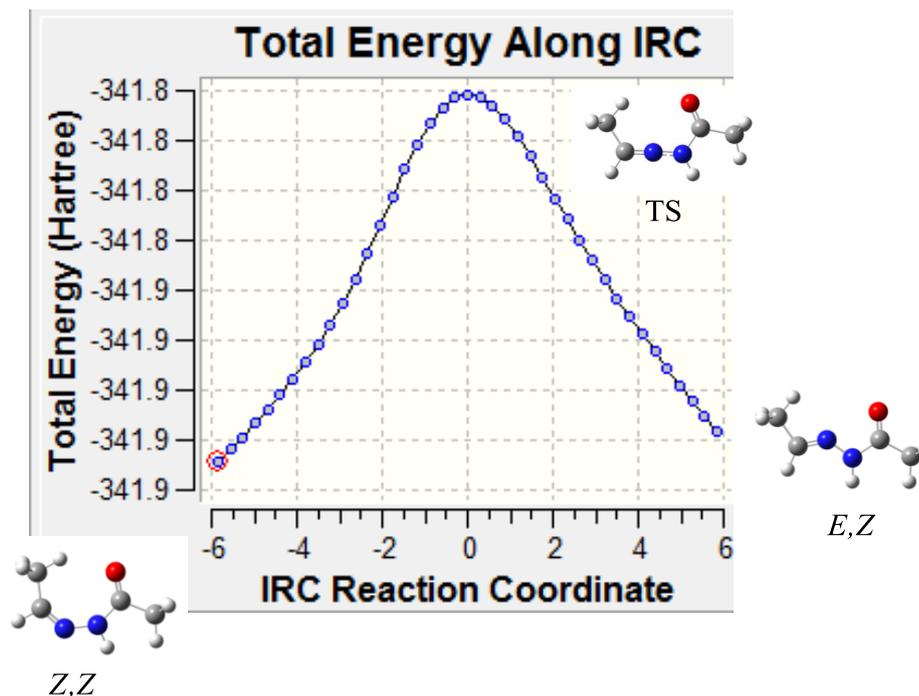


Figura 3.4.qq. Representación de la coordenada de reacción intrínseca (IRC) en la isomerización de **253**.

En la figura 3.4.qq se muestra el IRC de la transformación del isómero (*E,Z*) de **253** en el isómero (*Z,Z*) y en la tabla 3.4.ww se recogen los valores de las estabilidades relativas de sus puntos estacionarios.

Tabla 3.4 ww. Estabilidades relativas de los puntos estacionarios en la de isomerización de **253**.^{a,b}

	EZ	TS _{inv}	ZZ
ΔE^c	0.00	32,17	-1,26
ΔG^c	0.00	31,43	0,18
ΔE^d	0.00	36,58	2,32
ΔG^d	0.00	35,98	4,35

^a En kcal·mol⁻¹ (1 cal·mol⁻¹ = 4.187 J); ^b A nivel M06-2X/6-311G(d,p); ^c En el vacío; ^d En DMSO.

De la tabla 3.4.ww se deduce que el valor de la barrera a la inversión del nitrógeno es mayor de 30 kcal·mol⁻¹ en el vacío; pero cuando se tiene en cuenta el efecto del disolvente la barrera aumenta hasta ~36 kcal·mol⁻¹ en DMSO, lo que

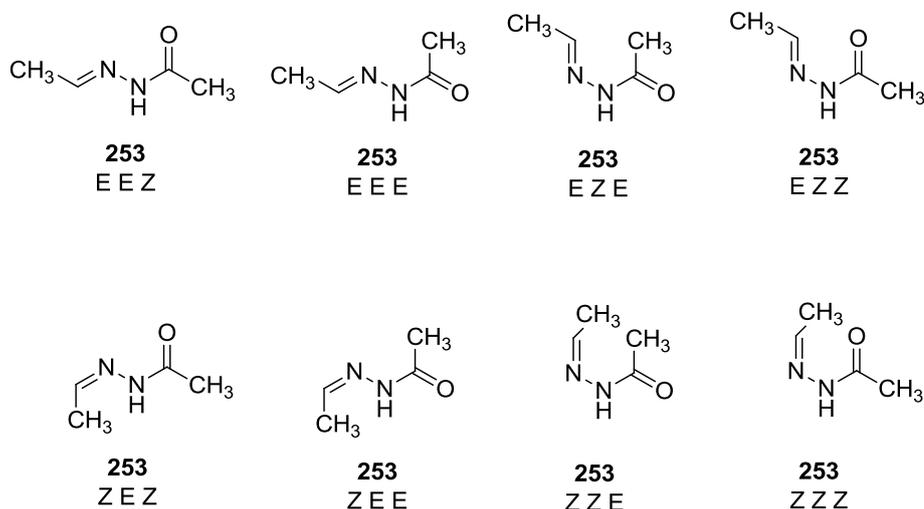
significa que este no es el proceso observado experimentalmente en las experiencias de RMN dinámica.

3.4.9. Estabilidad termodinámica de los estereoisómeros de *bis*-hidrazonas.

Con objeto de identificar los isómeros responsables de las señales que se observan en los espectros de RMN, hemos llevado a cabo un estudio teórico para determinar las estabildades relativas de los estereoisómeros y confórmers de las *bis*-hidrazonas.

Iniciamos los cálculos estudiando las monohidrazonas por ser estructuralmente más sencillas. Las monohidrazonas poseen dos centros estereogénicos, un enlace de imina y otro de amida con posible rotación restringida, de modo que pueden presentar un total de $2^2=4$ estereoisómeros; si además tenemos en cuenta los posibles confórmers alrededor del enlace N-N, el número de a estructuras a calcular asciende a $2^3=8$.

Los resultados para la más simple, la acetilhidrazona del acetaldehído (**253**), se recogen en la tabla 3.4.ff.



Los descriptores estereoquímicos *E/Z* hacen referencia de izquierda a derecha a los enlaces C=N, N-N y N-CO. Los rotámeros con estereoquímica *Z* alrededor del enlace N-N son apreciablemente menos estables que los *E*.

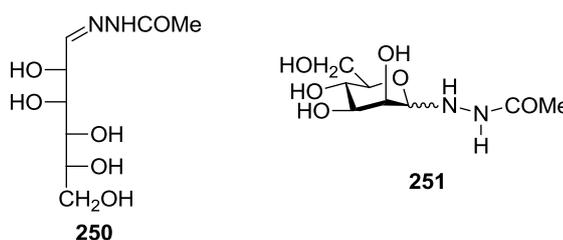
Tabla 3.4.ff. Estabilidades relativas de los estereoisómeros de **253**.^a

	<i>E</i>				<i>Z</i>			
	<i>EEZ</i>	<i>EEE</i>	<i>EZE</i>	<i>EZZ</i>	<i>ZEZ</i>	<i>ZEE</i>	<i>ZZE</i>	<i>ZZZ</i>
ΔE^b	0.00	-4.83	2.35	-2.38	0.00	-5.45	2.22	-2.24
ΔG^b	0.00	-4.55	2.00	-2.10	0.00	-4.79	3.42	-1.20
ΔE^c	0.00	-1.82	5.46	1.99	0.00	-1.54	5.60	1.82
ΔG^c	0.00	-0.49	6.43	2.46	0.00	-1.01	6.44	2.34
ΔE^d	0.00	-0.06	5.82	2.79	0.00	-0.30	5.88	2.07
ΔG^d	0.00	-1.80	6.01	2.47	0.00	0.82	6.62	3.29

^a M06-2X/6-311G(d,p) en kcal·mol⁻¹ (1 cal·mol⁻¹ = 4.187 J). ^b En vacío; ^c En DMSO; ^d En H₂O.

Para el grupo *E* de la acilhidrazona **253**, el rotámero con estereoquímica *E* en el enlace de amida es siempre más estable que el *Z*, mientras que para el grupo *Z* es al contrario. No obstante, las diferencias de energía entre ambos en DMSO son menores que 1 kcal·mol⁻¹; compatible con que sus poblaciones en disolución puedan ser similares, al igual que la intensidad de sus correspondientes señales en los espectros de RMN.

También hemos llevado a cabo un estudio de las estabilidades relativas de las distintas especies isoméricas de **250**. En estos cálculos hemos considerado no sólo las dos formas acíclicas, con estereoquímicas *E* y *Z* en el enlace C=N, sino también las formas cíclicas **251**, tanto en el vacío como en presencia de DMSO.



Sin embargo, para disminuir los cálculos a realizar y como consecuencia de los resultados comentados anteriormente para **253**, no hemos tenido en cuenta los rotámeros alrededor del enlace N-N, manteniendo siempre una estereoquímica *E* para el mismo (Tabla 3.4.gg).

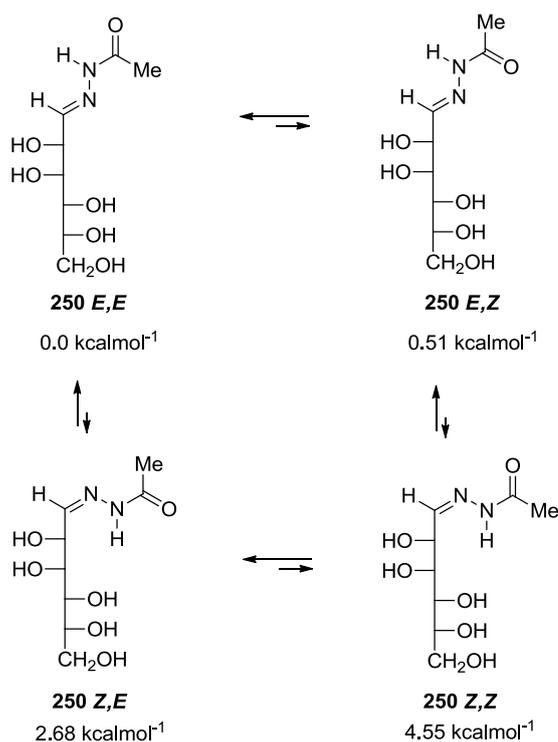
3. Resultados y discusión

Tabla 3.4.gg. Estabilidades relativas de los estereoisómeros de **250** y **251**.

	250				251			
	<i>EZ</i>	<i>EE</i>	<i>ZE</i>	<i>ZZ</i>	βZ	βE	αZ	αE
ΔE^b	18.58	15.16	15.83	19.47	0.00	1.93	3.45	5.10
ΔG^b	14.35	10.50	12.31	16.30	0.00	1.12	4.29	4.74
ΔE^c	13.54	12.72	14.85	16.10	0.00	1.67	2.64	2.96
ΔG^c	9.23	8.72	11.40	13.27	0.00	1.94	3.92	2.44

^a M06-2X/6-311G(d,p) en kcal·mol⁻¹ (1 cal·mol⁻¹ = 4.187 J). ^b En vacío; ^c En DMSO.

Se puede ver que la estructura de glicosilhidrazida **251** es siempre más estable que la de hidrazona **250**, aunque esta última es la estructura del producto aislado. Los rotámeros más estables de **250** (*E,E*) y (*E,Z*) (Esquema 3.1.10) tienen energías parecidas, $\Delta\Delta G=0.51$ kcal·mol⁻¹, correspondiendo este valor a una proporción de ~70% del isómero *E*, en total acuerdo con los datos experimentales de RMN.



Esquema 3.1.10. Equilibrios estereoisoméricos de **250** (los descriptores estereoquímicos hacen referencia de izquierda a derecha a los enlaces C=N y amida).

En cambio, las *bis*-hidrazonas poseen cuatro centros estereogénicos, dos enlaces de imina y dos de amida con posible rotación restringida, de modo que pueden presentar un total de $2^4=16$ estereoisómeros (de nuevo, no se han tenido en

3. Resultados y discusión

Los resultados se recogen en las tablas 3.4.hh y 3.4.ii. El cálculo de las estabildades de estos isómeros muestra que las estructura más estables son las que poseen estereoquímica *EE* en los enlaces de amida: el más estable es **266** (el isómero *E,E,E,E*) tanto en el vacío como en DMSO, disolvente en el que se registraron los espectros; después le siguen en estabilidad **267** y **268** (Tabla 3.1.23).

Tabla 3.1.23. Estabildades relativas de los isómeros de **89**, **248**, **249** y **262-268**.^a

		89	248	249	262	263	264	265	266	267	268
Vacío	ΔE	8.71	10.86	12.98	4.33	6.53	5.70	7.83	0.00	1.40	2.65
	ΔG	7.92	8.48	11.42	4.14	5.57	3.69	7.59	0.00	1.14	1.64
DMSO	ΔE	2.66	3.60	4.72	1.27	2.28	2.08	3.03	0.00	0.80	1.60
	ΔG	3.09	4.81	5.11	2.88	3.66	2.87	4.65	0.00	1.93	1.22

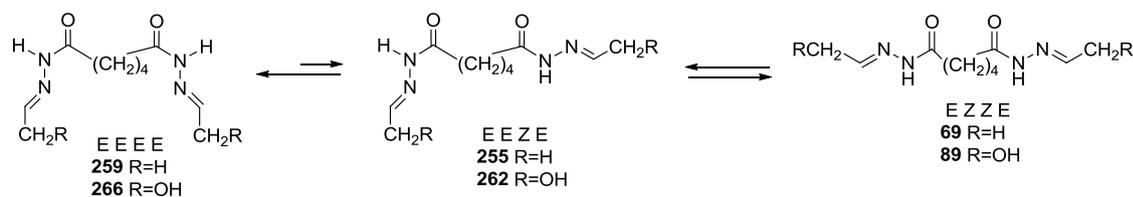
^a En $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ($1 \text{ cal}\cdot\text{mol}^{-1} = 4.187 \text{ J}$).

Sin embargo, si aceptamos que sin calentamiento no puede haber isomerización de los enlaces C=N, ya que la barrera a la inversión del nitrógeno es muy elevada, entonces los equilibrios que observamos a temperatura ambiente deben quedar restringidos a las especies **255**, **259** y **69** (Esquema 3.4.qq).

Tabla 3.1.23. Estabildades relativas de los isómeros de **69**, **246**, **247** y **255-261**.^a

		69	246	247	255	256	257	258	259	260	261
Vacío	ΔE	9.00	9.89	10.80	4.48	5.39	4.95	5.85	0.00	0.44	0.89
	ΔG	8.34	9.22	9.71	3.44	5.27	4.67	5.15	0.00	0.58	1.19
DMSO	ΔE	2.72	3.15	3.68	1.32	1.84	1.58	2.11	0.00	0.27	0.63
	ΔG	2.67	3.75	4.35	2.15	3.22	3.19	3.10	0.00	0.70	0.61

^a En $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ($1 \text{ cal}\cdot\text{mol}^{-1} = 4.187 \text{ J}$).



Un estudio especial merecen las *bis*-hidrazonas derivadas de la carbohidrazida (**4**) y de la oxalilhidrazida (**5**). Un examen preliminar parece indicar que las señales de estas *bis*-hidrazonas, como por ejemplo **13**, no presentan duplicidad de señales (Figuras 3.1.7 y 3.4.3)

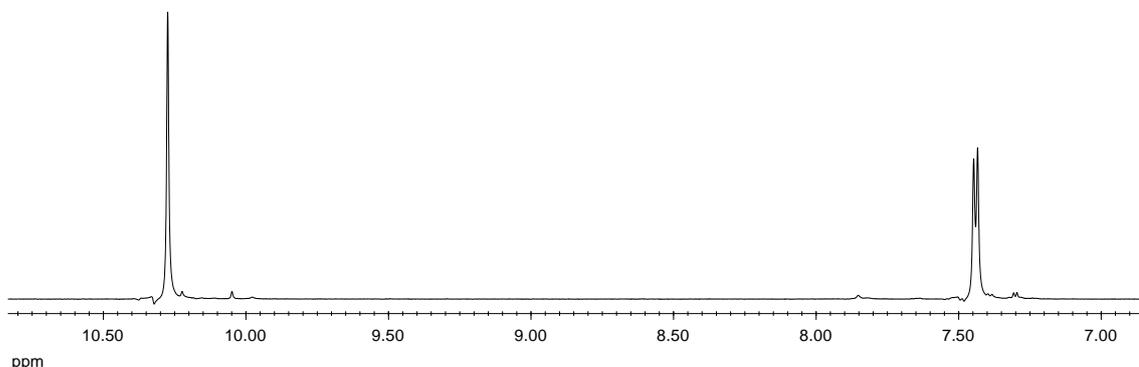


Figura 3.4.3. Ampliación del espectro de ^1H -RMN de **13** en DMSO-d_6 mostrando las señales de los protones NH y H-1.

Pero un análisis detallado de los espectros de ^1H y de ^{13}C -RMN de la carbohidrazida del acetaldehído (**64**) muestra lo contrario. En concreto, las señales están duplicadas, aunque ambos grupos de señales muestran intensidades muy distintas (Figuras 3.2.zz y 3.2.yy).

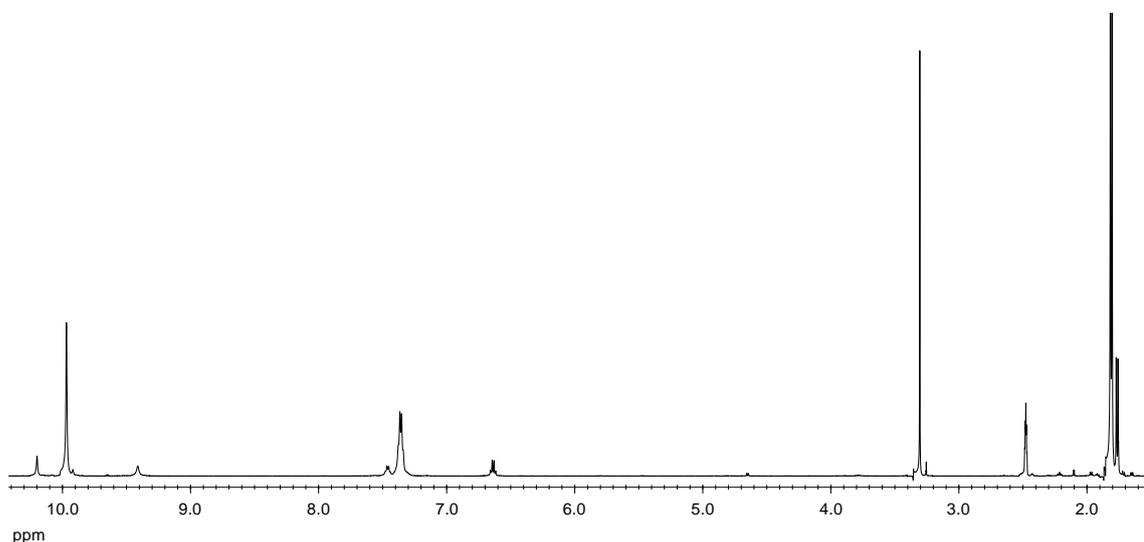


Figura 3.2.zz. Espectro de ^1H -RMN de **64** en DMSO-d_6 .

3. Resultados y discusión

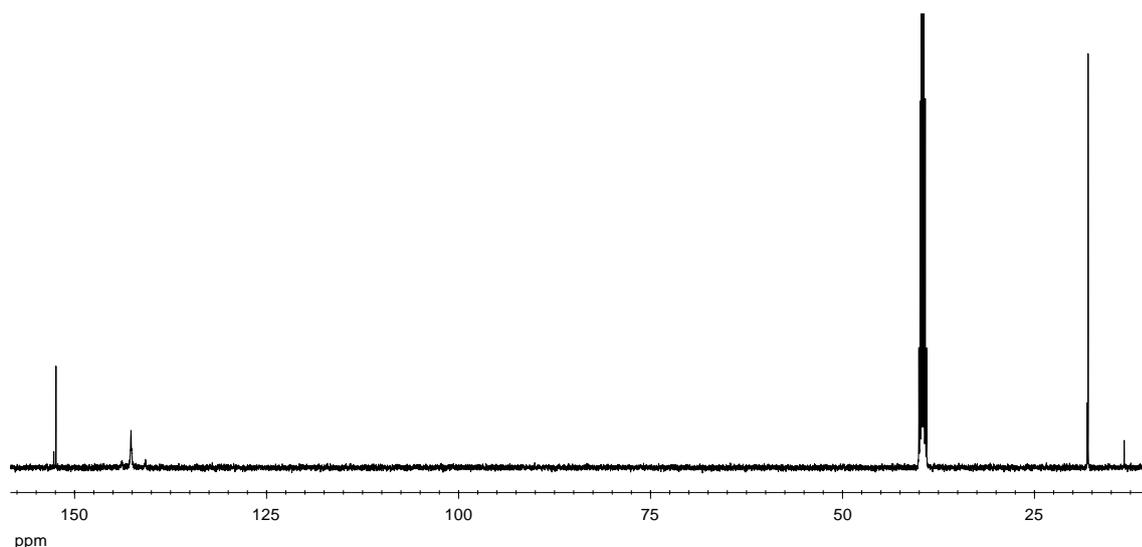


Figura 3.2.yy. Espectro de ^{13}C -RMN de **64** en DMSO-d_6 .

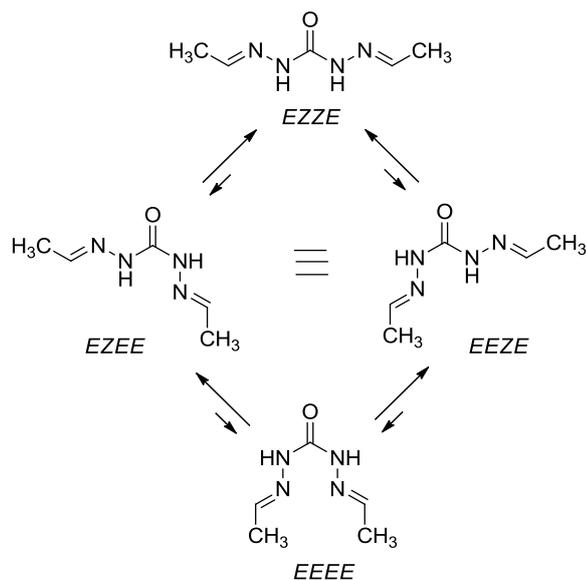
Un conjunto de señales es mayoritario y el otro conjunto mucho más débil. La integración de señales muestra que estas últimas tienen todas la misma intensidad, en consecuencia deben de corresponder a un mismo compuesto (Tabla 3.2.PP). Por tanto, el espectro de la figura 3.2.zz muestra una mezcla de dos rotámeros.

Tabla 3.2.PP. Datos de RMN de los rotámeros de **64**.^{a,b}

Rotám.	Porcentaje ^e	^1H -RMN ^c			^{13}C -RMN ^d		
		NH	CH	CH ₃	CO	CH	CH ₃
EZZE	89	9,61	7,39	1,85	152,58	142,84	18,51
EZEE^f	11	9,83	7,45	1,86	153,74	143,99	18,64
		9,13	6,68	1,81	152,85	140,95	13,83

^aEn ppm; ^bEn DMSO-d_6 ; ^cA 500 MHz; ^dA 125 MHz; ^eEn %; ^fIdéntico a EEZE.

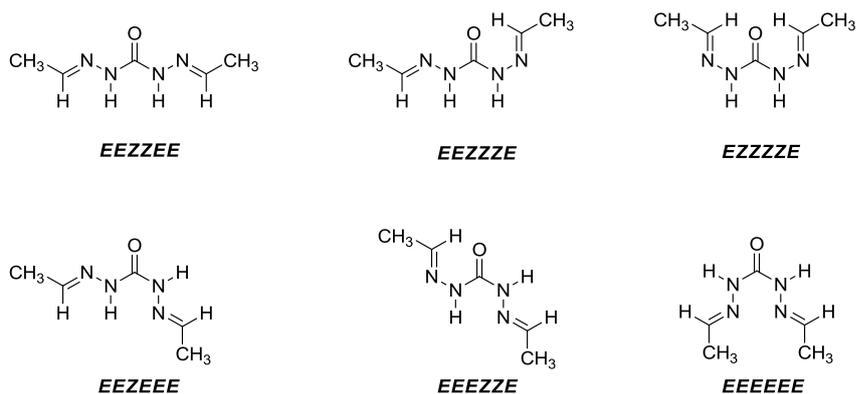
El rotámero mayoritario (89%) tiene que ser simétrico, para estar de acuerdo con un grupo de sólo tres señales, que es la mitad de las esperadas, y debe corresponder al rotámero **EZZE**. El otro rotámero simétrico posible, **EEEE**, es menos estable debido a las interacciones estéricas y a la repulsión entre los pares de electrones de los átomos de nitrógeno imínicos que presenta (Esquema 3.2.xx).



Esquema 3.2.xx

En cambio, el minoritario (11%) no puede ser simétrico, porque muestra un grupo de seis señales y debe corresponder al rotámero *EEZE* (idéntico al *EZEE*).

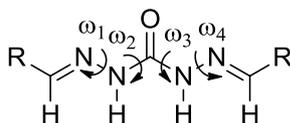
Hemos calculado la estabilidad relativa de estos dos estereoisómeros y la de sus rotámeros alrededor del enlace N-N (Esquema 3.4.yy).



Esquema 3.4.yy

3. Resultados y discusión

En la tabla 3.4.gg se recogen los valores de los cuatro ángulos diedros de las estructuras optimizadas que definen a cada estereoisómero, tanto en el vacío como en DMSO, disolvente en el que se registraron los espectros de RMN.



$$\omega_1 = \text{C=N-NC(=O)}, \omega_2 = \text{N-N-C=O}, \omega_3 = \text{O=C-N-N}, \omega_4 = (\text{O=})\text{CN-N=C}$$

Tabla 3.4.gg. Ángulos diedros ($^\circ$) de los estereoisómeros optimizados de **64**.^a

	EEZZEE	EEZZZE	EZZZZE	EEZEZE	EEZZZE	EEEEEE
ω_1^a	165.2	169.3	43.1	176.4	169.0	180.0
ω_1^b	177.6	178.1	54.3	178.0	169.3	179.2
ω_2^a	1.5	3.1	16.6	176.8	150.9	180.0
ω_2^b	0.2	3.3	21.4	178.5	149.5	175.3
ω_3^a	1.5	12.6	16.6	0.6	151.0	0.1
ω_3^b	0.2	19.0	21.4	0.1	149.5	19.4
ω_4^a	165.2	40.1	43.1	179.9	169.0	0.2
ω_4^b	177.6	51.5	54.3	179.8	169.3	45.4

^a En vacío; ^b En DMSO.

En la figura 3.4.uu se muestran las estructuras optimizadas de los estereoisómeros de **64** y en la tabla 3.4.mm se recogen sus estabilidades relativas.

Tabla 3.4.mm. Estabilidades relativas de los estereoisómeros optimizados de **64**.^a

	EEZZEE	EEZZZE	EZZZZE	EEZEZE	EEZZZE	EEEEEE	
Vacío	ΔE	0,00	-2,12	-3,97	-8,28	-9,88	-3,76
	ΔG	0,00	-1,62	-2,53	-8,37	-9,10	-3,14

DMSO	ΔE	0,00	2,11	4,18	-3,19	-0,84	1,68
	ΔG	0,00	2,60	5,66	-3,45	-0,07	2,71

^a En kcal·mol⁻¹ (1 cal·mol⁻¹ = 4.187 J).

Los cálculos recogidos en la tabla 3.4.mm indican que el rotámero más estable es el que presenta estereoquímica (*EEZEEE*) y le siguen en estabilidad los rotámeros (*EEEEZE*) y (*EEZZEE*). Este orden de estabilidad es el contrario al deducido a partir de las observaciones realizadas en los espectros de RMN. Es probable que el método SMD de simulación del efecto del disolvente no sea apropiado en este caso y tal vez sería necesario considerar en los cálculos moléculas discretas de disolvente interactuando a través de puentes de hidrógeno.

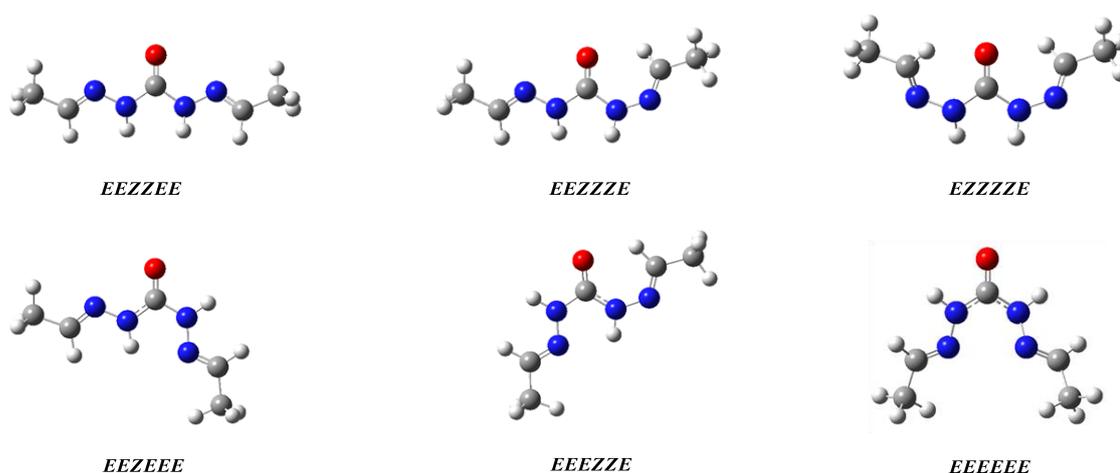
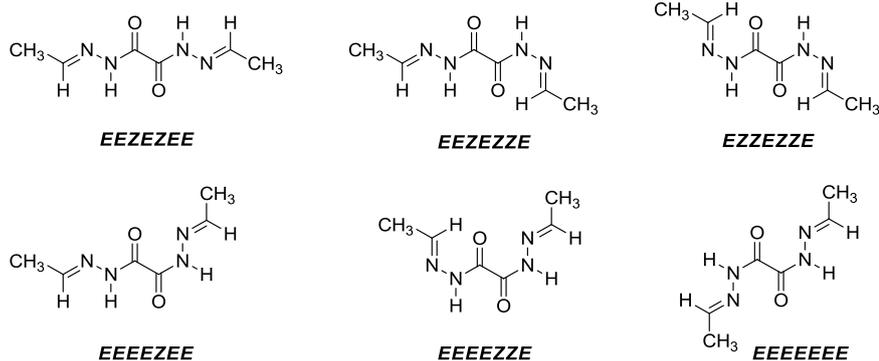


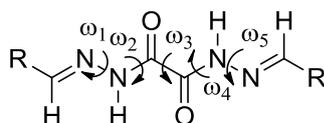
Figura 3.4.uu. Estructuras optimizadas de los estereoisómeros de **64**.

Llevamos a cabo un estudio similar para la *bis*-hidrazona **66**, derivada de la oxalilhidrazida. Suponiendo que ambos grupos carbonilos se dispondrán en *anti* para minimizar la repulsión entre sus momentos dipolares, el número de conformaciones a calcular es el mismo que para **64** (Esquema 3.4.rr).

3. Resultados y discusión



En la tabla 3.4.hh se han recogido los valores de los cinco ángulos diedros que definen la geometría de las conformaciones optimizadas por el cálculo.



$\omega_1 = \text{C}=\text{N}-\text{N}(\text{C}=\text{O})$, $\omega_2 = \text{N}-\text{N}-\text{C}=\text{O}$, $\omega_3 = \text{O}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$, $\omega_4 = \text{O}=\text{C}-\text{N}-\text{N}$, $\omega_5 = (\text{O}=\text{C})\text{N}-\text{N}=\text{C}$

Tabla 3.4.hh. Ángulos diedros ($^\circ$) de los estereoisómeros optimizados de **66**.^a

	EEZEZEE	EEZEZZE	EZZEZZE	EEEEZEE	EEEEZZE	EEEZEZE
ω_1^a	180.0	180.0	0.0	174.6	11.6	177.6
ω_1^b	180.0	179.9	0.0	176.9	10.4	177.5
ω_2^a	0.0	0.0	0.0	1.4	4.3	176.8
ω_2^b	0.0	0.0	0.0	0.0	2.7	177.8
ω_3^a	180.0	180.0	180.0	151.7	149.8	78.1
ω_3^b	180.0	179.8	180.0	136.6	136.0	76.1
ω_4^a	0.0	0.0	0.0	167.3	166.6	176.8
ω_4^b	0.0	0.3	0.2	168.0	167.3	177.8
ω_5^a	180.0	0.0	0.0	178.6	178.4	177.6
ω_5^b	180.0	1.1	0.7	178.2	178.2	177.5

^a En vacío; ^b En DMSO.

En la tabla 3.4.ii se recogen las estabilidades relativas calculadas para los estereoisómeros de **66** y en la figura 3.4.uu se muestran sus estructuras optimizadas. Como habíamos supuesto y según se desprende de los valores consignados en la tabla 3.4.hh, el ángulo diedro entre los dos grupos carbonílicos vecinos es de 180° en las conformaciones (*EEZEZEE*), (*EEZEZZE*) y (*EZZEZZE*) y se reduce a ~150° (136° en DMSO) para los conformeros (*EEEEZEE*) y (*EEEEZZE*). Sin embargo, para el conformero (*EEEEZEE*) los dos carbonilos se disponen próximos a la perpendicularidad, mostrando un ángulo diedro de ~77°; como ha sido descrito para diamidas derivadas del ácido oxálico.²⁵

Tabla 3.4.ii. Estabilidades relativas de los estereoisómeros optimizados de **66**.^a

		<i>EEZEZE</i>	<i>EEZEZZ</i>	<i>EZZEZZ</i>	<i>EEEEZE</i>	<i>EEEEZZ</i>	<i>EEEEEE</i>
		<i>E</i>	<i>E</i>	<i>E</i>	<i>E</i>	<i>E</i>	<i>E</i>
Vacío	ΔE	0,00	-1,11	-2,43	7,27	5,67	6,53
	ΔG	0,00	-0,69	-2,58	6,65	5,76	5,42
DMSO	ΔE	0,00	2,52	5,14	6,08	8,52	3,81
	ΔG	0,00	1,75	3,11	6,01	8,71	3,87

^a En kcal·mol⁻¹.

Los valores de las estabilidades relativas recogidos en la tabla 3.4.ii indican que el estereoisómero más estable es el que presenta estereoquímica (*EEZEZEE*) y debe corresponder al único que, a efectos prácticos, se observa en disolución en los espectros de RMN.

3. Resultados y discusión

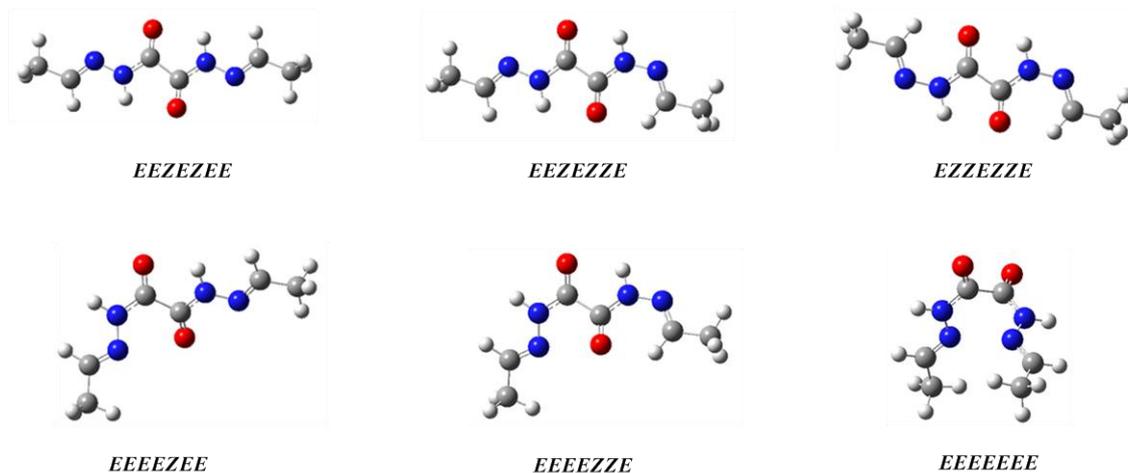


Figura 3.4.ww. Estructuras optimizadas de los estereoisómeros de 66.

3.4.10. Comportamiento en disolución de estereoisómeros de *bis*-hidrazonas.

Hemos demostrado en los apartados anteriores que, sin lugar a dudas, el origen de la multiplicidad de las señales de los espectros de RMN se debe a la isomería *Z/E* de los enlaces de amida. También comentamos, al principio de este capítulo, que al añadir D₂O a una disolución de **18-20** en DMSO-*d*₆ se observa la desaparición en su espectro de ¹H-RMN de las señales de los grupos NH e, inesperadamente, la de un CH imínico (Figura 3.4.gg). Lo mismo ocurre al añadir metanol-*d*₁. Sin embargo, el efecto es reversible ya que al evaporar el metanol añadido se recupera la intensidad inicial de la señal.

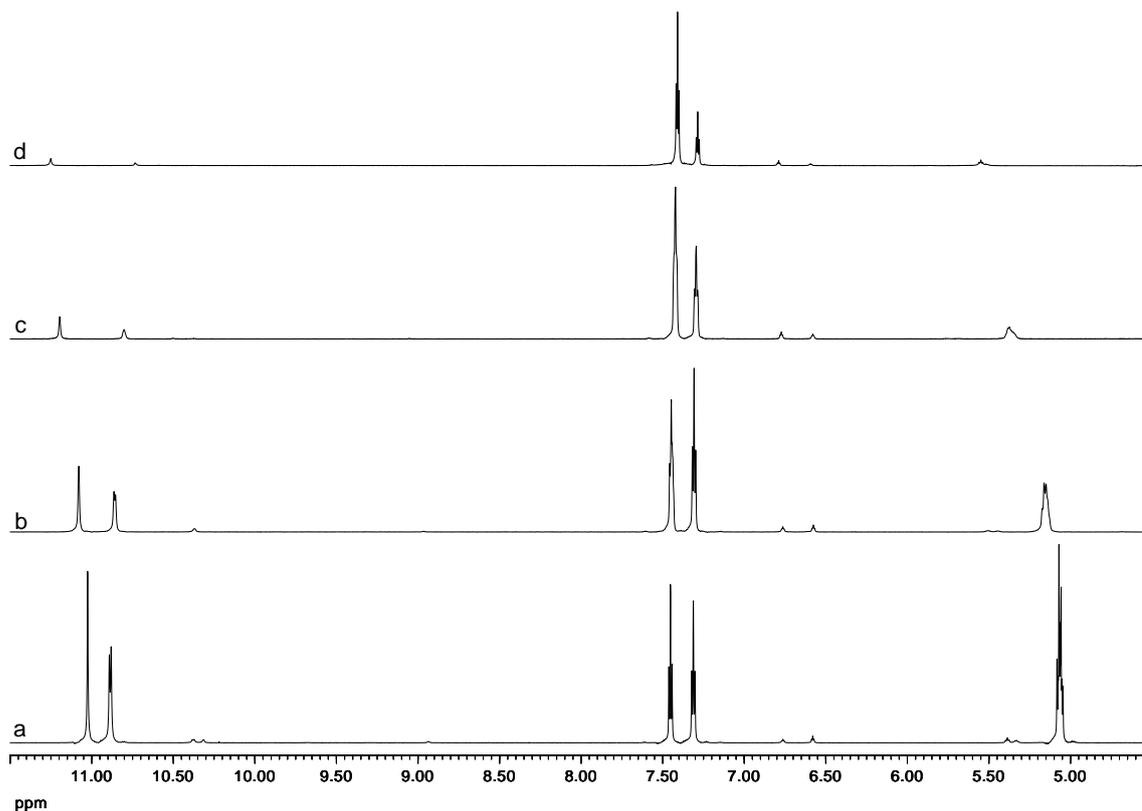


Figura 3.4.gg. Espectros de ^1H -RMN de **13** en DMSO-d_6 : a) espectro inicial; b-d) adición gradual de D_2O .

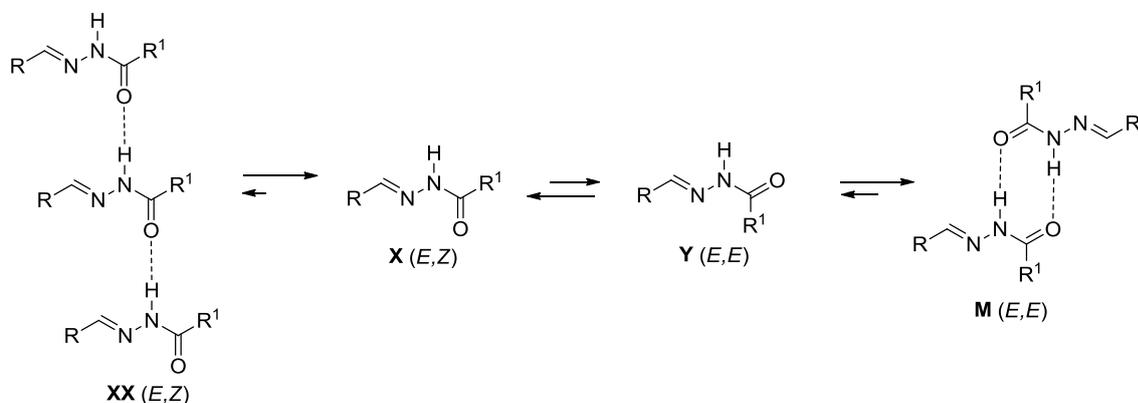
Que desaparezcan las señales de los grupos NH es algo lógico ya que se intercambian los protones por deuterio, pero no es fácil visualizar cómo es posible que desaparezca el protón de la agrupación $\text{CH}=\text{N}$. Desde luego no por intercambio de H por D, ya que este protón no tiene propiedades ácidas que propicien el intercambio. Este fenómeno merece una interpretación acorde con los datos experimentales recogidos en la figura 3.4.gg.

La adición de D_2O hace desaparecer selectivamente la señal del $\text{N}=\text{CH}$ de uno de los isómeros, en concreto la de menor desplazamiento químico, que es originada por el isómero *E*, ya que en este tipo de compuestos $\delta_{\text{CH}}^E < \delta_{\text{CH}}^Z$.²⁶

Es conocido que los isómeros *E* de las amidas se asocian a través de puentes de hidrógeno intermoleculares formando dímeros²⁷ y las acilhidrazonas deben de hacer lo mismo. Por tanto, mientras que los estereoisómeros (*E,Z*) no pueden formar polímeros estables (**XX**), sus isómeros (*E,E*) forman dímeros que los estabilizan (**M**).

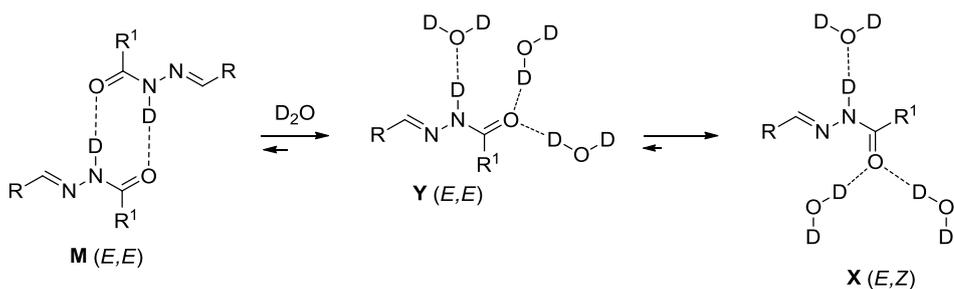
3. Resultados y discusión

Por eso, su proporción prácticamente iguala a la de los estereoisómeros **X** (o **XX**) (Esquema 3.4.mm).



Esquema 3.4.mm

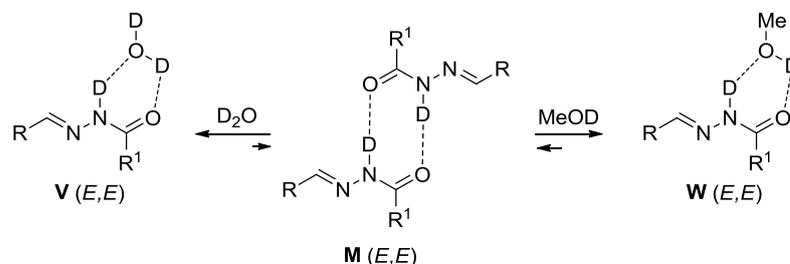
Cuando se adiciona D_2O a una disolución de una acilhidrazona en $DMSO-d_6$, los dímeros se rompen y sustituyen los puentes de hidrógeno iniciales por otros más fuertes con las moléculas de D_2O , perdiendo la estabilidad adicional que le prestaba la formación del dímero y transformándose en el estereoisómero **X** (Esquema 3.4.pp).



Esquema 3.4.pp

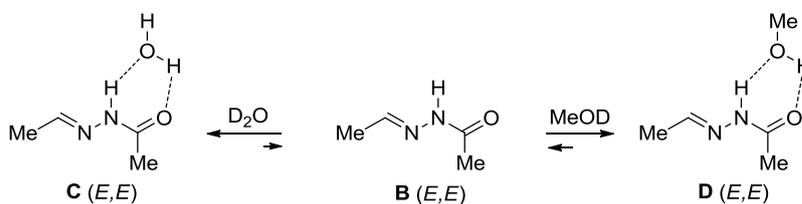
De esta forma desaparecen en el espectro de 1H -RMN no solo las señales correspondientes a los grupos NH, al transformarse en grupos ND por intercambio isotópico, sino también la señal del grupo =CH del isómero **M** (*E,E*) al transformarse en el isómero **X** (*E,Z*) (Figura 3.4.gg).

Podría suponerse que el rotámero **Y** (*EE*) se podría estabilizar asociándose con una molécula discreta de agua (**V**) o de alcohol (**W**), formando dos puentes de hidrógeno intermoleculares que sustituyan a los del dímero **M** (Esquema 3.4.qq).



Esquema 3.4.qq

En efecto, los cálculos teóricos realizados sobre el rotámero (*EE*) de la acetilhidrazona del acetaldehído (**B**) (Esquema 3.4.rr) muestran que en el vacío las especies asociadas con el H_2O (**C**) o con el MeOH (**D**) son más estables en más de $2,5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ que las moléculas aisladas (Tabla 3.4.27 y Figura 3.4.gg).



Esquema 3.4.rr

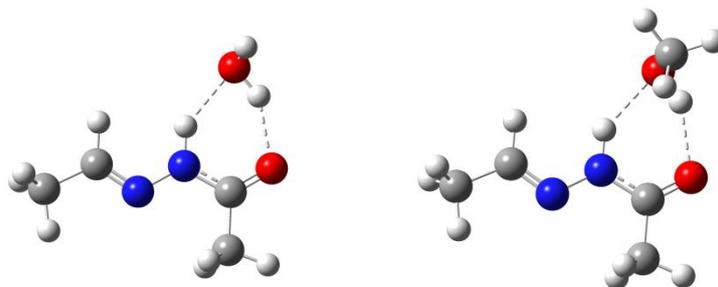


Figura 3.4.gg. Estructuras optimizadas de las especies asociadas **C** y **D**.

3. Resultados y discusión

Sin embargo, cuando en el cálculo se tiene en cuenta el efecto del disolvente (DMSO) utilizando el método SMD, se observa que las moléculas aisladas se vuelven más estables ($\Delta\Delta G \sim 1,6 \text{ kcal.mol}^{-1}$).

Tabla 3.4.27. Estabilidades relativas de las especies asociadas **C** y **D**.^a

	B+H₂ O	C		B+MeO H	D
ΔE^b	0.00	-0.02		0.00	- 13.93
ΔG^b	0.00	-2.61		0.00	-2.68
ΔE^c	0.00	-8.89		0.00	-9.63
ΔG^c	0.00	1.58		0.00	1.74

^a M06-2X/6-311G(d,p) en kcal·mol⁻¹; ^b En vacío; ^c En DMSO (método SMD).

Estos resultados sustentan la anterior explicación de la desaparición de uno de los grupos de señales al añadir D₂O o metanol-*d*₁.

Bibliografía

1 Sobre descriptores conformacionales ver: Stoddart, J. F.; *Stereochemistry of Carbohydrates*, Wiley, N.Y. (1971), págs. 66 y 98.

2 a) Avalos, M.; Babiano, R.; Durán, C. J.; Jimenez, J. L.; Palacios, J. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1992**, 2205-2215; b) Avalos, M.; Babiano, R.; Carretero, M. J.; Cintas, P.; Jimenez, J. L.; Palacios, J. C. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 615-628; c) M. Avalos, R. Babiano, J. L. Barneto, J. L. Bravo, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7275-7282; d) M. Avalos, R. Babiano, J. L. Barneto, P. Cintas, F. R. Clemente, J. L. Jiménez, J. C. Palacios *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1834-1842.

3 J. Augé, N. Lubin-Germain *J. Carbohydr. Chem.*, **2000**, *19*, 379-392.

4 Abraham, R. J.; Loftus, P. *Proton and carbón-13 NMR Spectroscopy*, Heyden, London, **1981**.

5 Williams, D. H.; Fleming, I. *Spectroscopic Methods in Organic Chemistry*, 4th ed.; McGraw-Hill: New York, **1984**; p 103.

6 a) Parr, R. G.; Yang, W. *Density-functional theory of atoms and molecules*; Oxford Univ. Press: Oxford, **1989**. b) Labanowski, J. K.; Andzelm, J. W. Eds. *Density Functional Methods in Chemistry*; Springer-Verlag: New York, **1991**. c) Andzelm, J.; Wimmer, E. *J. Chem. Phys.*, **1992**, *96*, 1280-1303. d) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.*, **1992**, *96*, 2155-60. e) Gill, P. M. W.; Johnson, B. G.; Pople, J. A.; Frisch, M. *J. Chem.*

Phys. Lett., **1992**, *197*, 499-505. f) Scuseria, G. E. *J. Chem. Phys.*, **1992**, *97*, 7528-7530. g) Sosa, C.; Lee, C. *J. Chem. Phys.*, **1993**, *98*, 8004-8011. i) Stephens, P. J.; Devlin, F. J.; Frisch, M. J.; Chabalowski, C. F. *J. Phys. Chem.*, **1994**, *98*, 11623-11627.

7 Gaussian 09, Revision A.1, Frisch, M.J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, T.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A.; Peralta, Jr., J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.

8 a) McLean, A. D.; Chandler, G. S. *J. Chem. Phys.*, **1980**, *72*, 5639-5648. b) Raghavachari, K.; Binkley, J. S.; Seeger, R.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.*, **1980**, *72*, 650-654.

9 Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Theor. Chem. Acc.*, **2008**, 215-241.

10 Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. B*, **2009**, *113*, 6378-6396.

11 Musin, R. N.; Mariam, Y. H. *J. Phys. Org. Chem.* **2006**, *19*, 425-444.

12 cita Eliel?

13 Puentes de H fuertes

14

15 a) El Moncef, A; Zaballos E; Zaragoza R. J. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3677-3684. b) Padilla-Martínez, I. I.; Martínez-Martínez, F J.; Guillén-Hernandez, C. I.; Chaparro-Huerta, M.; Cabrera-Pérez, L. C.; Gomez-Castro, C. Z.; López-Romero, B. A.; García-Báez. E. V. *Arkivoc* **2005**, 401-415. c) Gomez-Castro, C. Z.; Padilla-Martínez, I. I.; Martínez-Martínez, F J.; García-Báez. E. V. *Arkivoc* **2008**, 227-244. d) Desseyn, H. O.; Perlepes, S. P.; Clou, K.; Blaton, N.; Van der Veken, B. J.; Domisse, R.; Hansen, P.E. *J. Phys. Chem. A.*, **2004**, *108*, 5175-5182.

16

17

18 6 E. Pretsch, P. Bühlmann, C. Alffolter, A. Herrera, R. Martínez *Determinación estructural de compuestos orgánicos*, **2000**, Springer-Verlag, Ibérica, Barcelona, pág. 143.

19 Hammaker, R. M.; Gugler, B. A. *J. Mol. Spectr.* **1965**, *17*, 356-364.

3. Resultados y discusión

20 A. B. Lopes, E. Miguez, A. E. Kümmerle, V. M. Rumjanek, C. A. M. Fraga, E. J. Barreiro *Molecules*, **2007**, *18*, 11683-11704.

21 J. M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5910-5915.

22 D. G. Belov, B. G. Rogachev, L. I. Tkachenko, V. A. Smirnov, S. M. Aldoshin, *Russ. Chem. Bull.* **2000**, *49*, 666-668.

23 F. Blanco, I. Alkorta, J. Elguero *Croat. Chem. Acta* **2009**, *82*, 173-183.

24 La palabra *tesseract* fue acuñada y utilizada por primera vez por C. Howard en su libro *A New Era of Thought*, Swan Sonnenschein & Co. Ltd., London (1888).

25

26 a) G. Falla, G. Fredieri, P. Domiano, C. Vignali, W. Turner *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 3649-3654; b) A. B. Lopes, E. Miguez, A. E. Kümmerle, V. M. Rumjanek, C. A. M. Fraga, E. J. Barreiro *Molecules*, **2007**, *18*, 11683-11704.

27 R. B. Homer, C. D. Johnson in *The Chemistry of Amides*, J. Zabicky ed., Patai Series, Wiley Interscience, **1970**, p.225.

3.5. Propiedades surfactantes y actividad biológica de *bis*-hidrazonas de la D-manosa.

3.5.1. Introducción.

Las estructuras anfífilas y bola anfífilas que poseen los nuevos productos sintetizados los convierten en candidatos potenciales para la formación de geles y mesofases (cristales líquidos).

Un organogel se prepara generalmente calentando una sustancia (a la que se le denomina gelator o agente gelificante) en un líquido orgánico (o agua en el caso de los hidrogeles), hasta que el sólido se disuelve y a continuación se enfría la disolución por debajo de la llamada temperatura de transición de gelificación (es decir, la temperatura por debajo de la cual no se aprecia flujo de líquido por un período prolongado de tiempo). En el estado de gel, los agregados coloidales (cuyas dimensiones típicas pueden variar entre 20 y 200 Å) se unen, formando estructuras macromoleculares complejas que inmovilizan el componente líquido de la disolución, principalmente por tensión superficial. De hecho, la apreciación visual del estado de gel se consigue con la “prueba del tubo invertido”. Es decir, una vez que el agente gelificante ha inmovilizado el líquido, la inversión vertical del tubo de ensayo o vial nos dejará una sustancia adherida en el fondo, que no cae por gravedad o que, si fluye, lo hace muy lentamente.¹

Aunque el rango de agentes gelificantes es actualmente extenso y el tipo de estructuras con tales propiedades es muy variado, no es todavía posible seleccionar *a priori* una molécula capaz de causar la gelificación permanente de un líquido concreto.² En cualquier caso siempre es deseable que la gelificación ocurra con una cantidad pequeña del agente gelificante, <5% en peso (aunque es posible obtener gelificaciones a concentraciones inferiores al 1%), y que el proceso sea termorreversible. La posibilidad de que una sustancia pueda inmovilizar un amplio rango de líquidos, incluido el agua, es una ventaja adicional.

Con referencia a los nuevos productos sintetizados, en principio debemos esperar que aquellos que tienen grupos hidroxilos libres tengan tendencia a solubilizarse en disolventes próticos o en disolventes apróticos muy polares. Su solubilidad y su capacidad de gelificación deben estar relacionadas con la probabilidad de formación de puentes de hidrógeno entre los grupos hidroxilo y los grupos NH con

las moléculas del disolvente, responsables de la retención de grandes volúmenes de disolvente, y la capacidad de agregación mediante la formación de enlaces por puentes de hidrógeno, siendo las interacciones hidrofóbicas entre moléculas de agentes gelificantes, responsables de la estructura “sólida” tridimensional del gel. La Figura 3.5.1 ilustra alguno de los posibles ensamblajes intermoleculares.

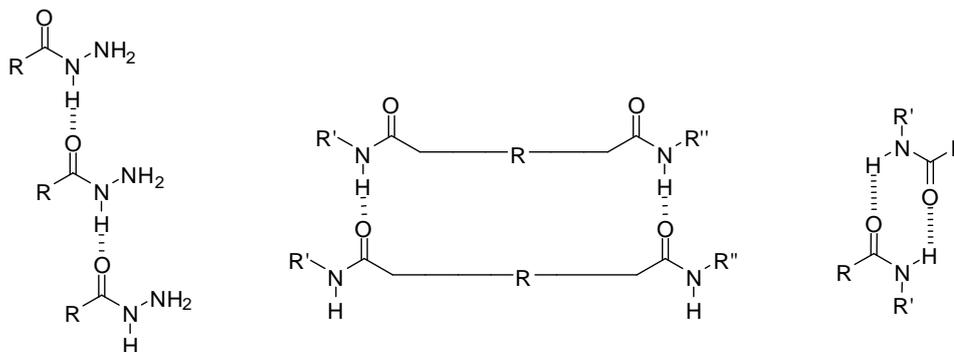


Figura 3.5.1. Ejemplos de ensamblajes intermoleculares de la agrupación hidrazida.

Se ha propuesto que las acil hidrazonas forman geles como consecuencia de ser capaces de formar una amplia gama de enlaces de hidrógeno entre los grupos de acil hidrazona, con las cadenas alifáticas apolares a un lado de la unidad de enlace de hidrógeno proporcionando interacciones de van der Waals (Figura 3.5.2).³

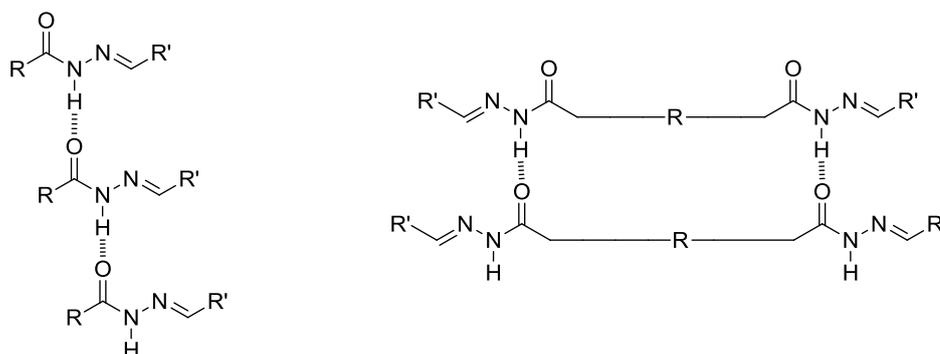


Figura 3.5.2. Ensamblajes intermoleculares de la agrupación acilhidrazona.

Este modo de autoensamblaje es análogo al de los derivados *bis*-urea bola-anfifílicos, bien conocido en la literatura.⁴

La capacidad de ensamblaje intermolecular estará directamente relacionada con la posibilidad de adoptar la disposición geométrica apropiada para que se

establezcan enlaces de hidrógeno suficientemente fuertes y perdurables. Evidentemente, esta capacidad depende marcadamente de la flexibilidad y estabilidad conformacional de las moléculas. Por otro lado, la capacidad de ensamblaje intramolecular, implicará una gran flexibilidad de la hidrazida como ocurre en los productos **15**, **16**, **20** y **21**, y estará completamente inhibida en los productos **13** y **17-19** por la rigidez del espaciador.

Si a la capacidad de autoensamblaje de las hidrazidas se une la capacidad de unión de los grupos hidroxilo de la cadena poliólica a las moléculas de disolvente, sobre todo próticos como el agua o alcoholes, se puede esperar que los nuevos productos puedan mostrar capacidad gelificante.

3.5.2. Gelificación de *bis*-hidrazonas.

La metodología llevada a cabo consistió en estudiar el poder de gelificación de todos los productos en distintos disolventes a una concentración entre el 1 y el 5%, en viales de 1 cm de diámetro, calentando en baño de silicona a 120 °C hasta completa solubilidad, en unos casos, y hasta apreciar una clara insolubilidad en otros. Se aceptaron como positivos aquellos resultados que superaron la prueba del “tubo invertido”, es decir, los que no fluían por acción de la gravedad al girar el vial 180°. En estos casos, bastó con esperar menos de una hora a que la muestra alcanzase la temperatura ambiente para gelificar.

Dadas las características anfífilas de las moléculas sintetizadas en este trabajo, con uno o dos extremos polares y otro apolar, se estudiaron sus propiedades en disolventes tanto polares como apolares. Se probaron seis disolventes en total: agua y dimetilsulfóxido como disolventes polares prótico y aprótico, respectivamente; etanol y metanol, por sus propiedades hidrofílicas; y diclorometano y cloroformo, para comprobar la influencia de los disolventes halogenados. Los resultados obtenidos para los productos con grupos hidroxilos libres se recogen en la Tabla 3.5.1:

3. Resultados y discusión

Tabla 3.5.1. Ensayos del poder de gelificación de 13-21.

Comp.	H ₂ O	DMSO	EtOH	MeOH	CH ₂ Cl ₂	CHCl ₃
13	S	S	NS	NS	NS	NS
14	S	S	NS	NS	NS	NS
15	S	S	NS	NS	NS	NS
16	C4	S	NS	NS	NS	NS
17	S	S	NS	NS	NS	NS
18	S	S	NS	NS	NS	NS
19	S	S	NS	NS	NS	NS
20	S	G4	S	NS	NS	NS
21	NS	G3	NS	NS	NS	NS

S: Soluble; C4: Cristaliza al 4%; NS: No Soluble; G3: Gelifica al 3%; G4: Gelifica al 4%

Casi todos los compuestos resultaron solubles en H₂O y DMSO debido a la mayor polaridad de estos disolventes y, posiblemente, a su capacidad para formar puentes de hidrógeno con los grupos NH y OH. Además, el DMSO fue el disolvente donde se obtuvieron dos resultados positivos. Las fotografías de la Figura 3.5.3 ilustran la formación de los geles de **20** y **21** en DMSO.



Figura 3.5.3. Gelificación de los compuestos **20** y **21** (test del tubo invertido) en DMSO al 4% y 3% en peso, respectivamente.

Uno de los motivos por los cuales no deben gelificar el resto de las sustancias es el complejo equilibrio que se observa cuando están en disolución, ya que esto

impide que las moléculas se coloquen estructuralmente en la disposición correcta para la formación de geles.

Los nuevos productos resultaron insolubles en los medios apolares, lo que sugiere que no forman micelas invertidas, con el extremo polar hacia el interior y el apolar en contacto con el medio.

3.5.3. Asociación supramolecular en los geles.

Hemos tratado de obtener información mediante microscopía electrónica de barrido (SEM) y de transmisión (TEM) sobre la morfología adoptada por las asociaciones supramoleculares de **20** y **21**. Para obtener las micrografías ha sido necesario hacer un recubrimiento de las muestras con oro por no ser conductoras.

Al microscopio electrónico (SEM) se observa que sus estructuras supramoleculares son similares. Las partículas del polvo de **21** adoptan formas globulares muy porosas, con aspecto esponjiforme, donde debe quedar retenido el disolvente. Entre ellas se observa también la formación de hojas (Figura 3.5.4).

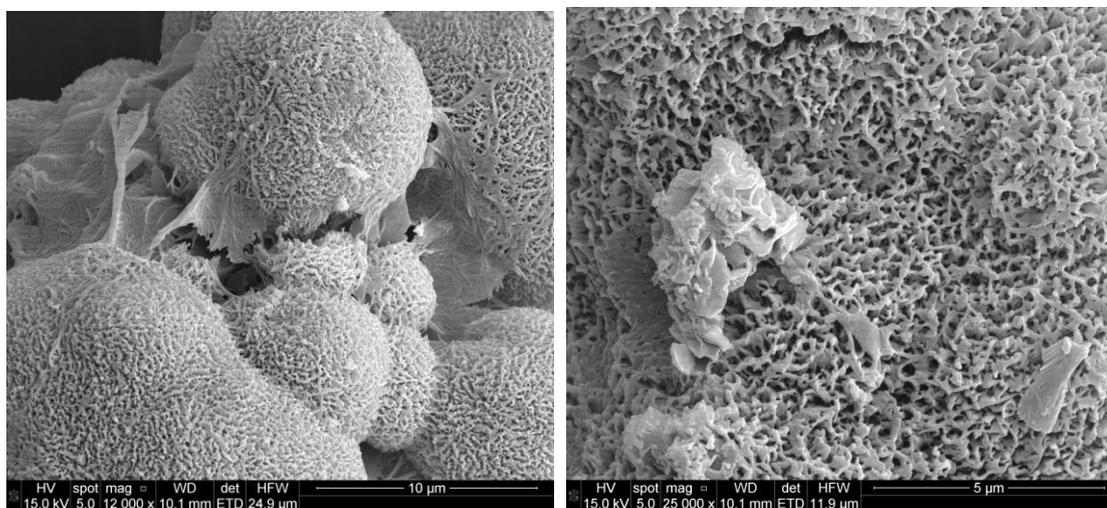


Figura 3.5.4. Micrografías SEM de **21** en estado sólido (polvo), tomadas con distintas resoluciones (Barra de la escala, 10 y 5 μm).

Las micrografías TEM revelan cierta estructura interna, similar a una disposición en capas paralelas (Figura 3.5.5).

3. Resultados y discusión

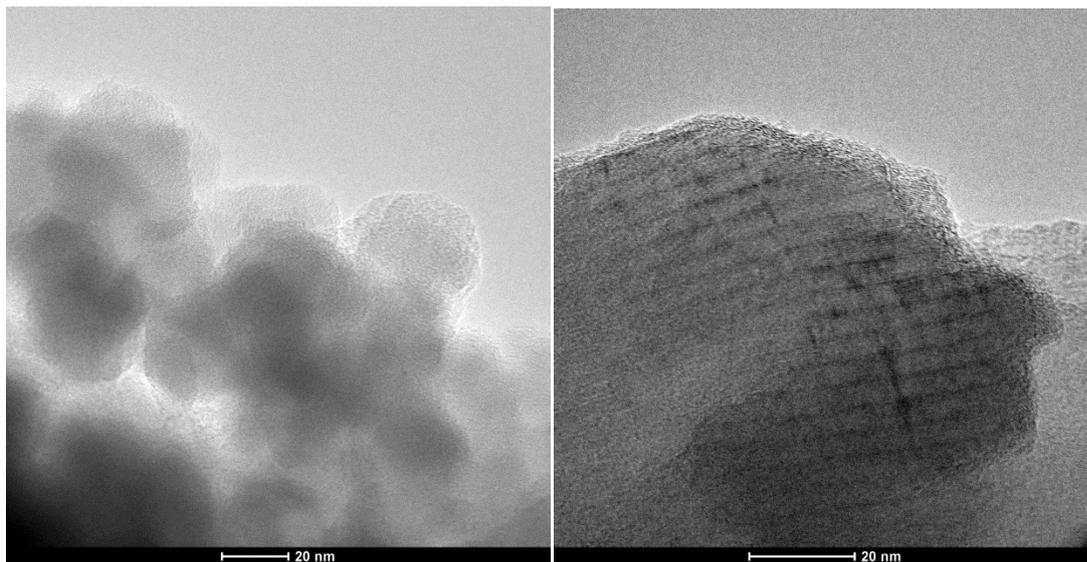


Figura 3.5.5. Micrográficas TEM de **19** en estado sólido (polvo) (Barra de la escala, 20 nm).

Las imágenes SEM de los hidrogeles preparados (Figuras 3.5.6 y 3.5.7) presentan arquitecturas de tamaño micrométrico muy similares y, aunque no se puede inferir un patrón molecular a partir de tales imágenes, es lógico suponer que las estructuras supramoleculares interconectadas en red en disolución acuosa se deben principalmente a enlaces de hidrógeno e interacciones hidrofóbicas.

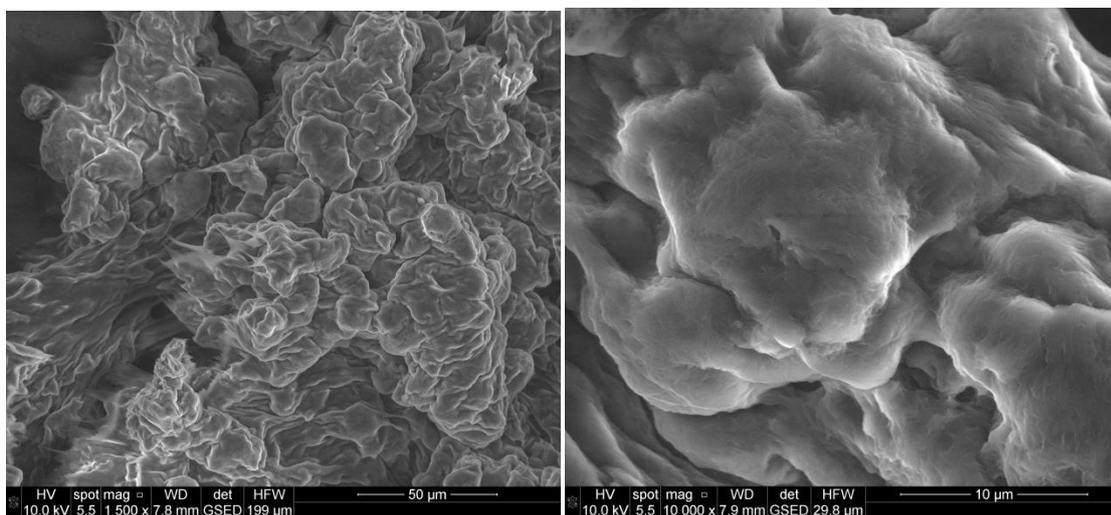


Figura 3.5.6. Micrográficas SEM del gel de **20** al 4% en DMSO, tomadas con distintas resoluciones (Barra de la escala, 50 y 10 µm).

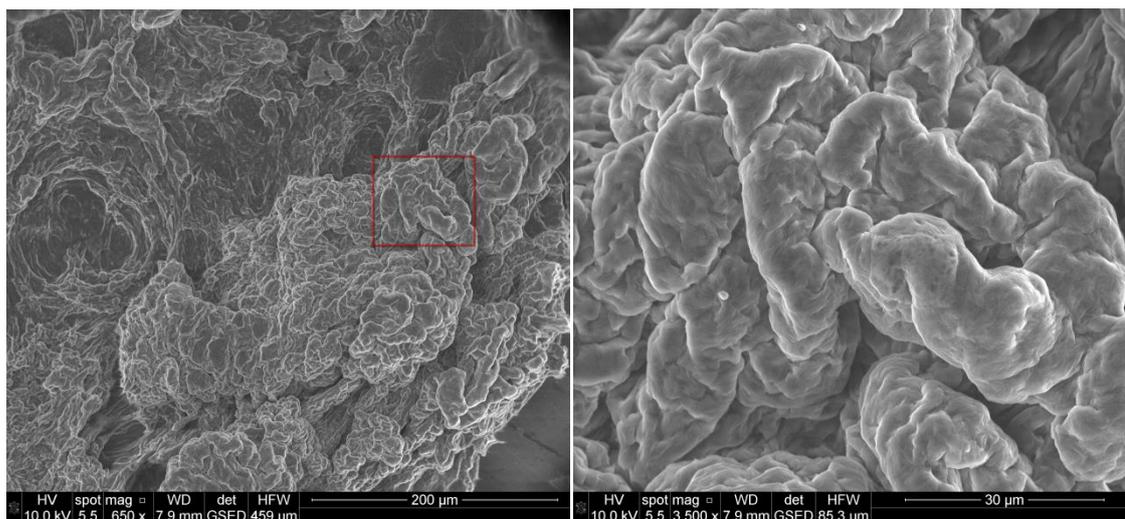


Figura 3.5.7. Micrografías SEM del gel de **21** al 3% en DMSO, tomadas con distintas resoluciones (Barra de la escala, 200 y 30 μm).

3.5.4. Propiedades surfactantes.

Se determinó la concentración micelar crítica (CMC) de **20** por tensiometría con el método de la placa de Wilhelmy; para ello se preparó una disolución de concentración $8 \times 10^{-3} \text{ M}$ en agua destilada y, mediante diluciones sucesivas, se prepararon disoluciones de concentraciones decrecientes: $5 \times 10^{-3} \text{ M}$, $1 \times 10^{-3} \text{ M}$, $1 \times 10^{-2} \text{ M}$ y $3 \times 10^{-2} \text{ M}$. Se midió la tensión superficial de cada una de ellas y los valores obtenidos se han representado en función de la concentración de producto (Figura 3.5.8). El punto donde se observa el cambio de pendiente determina el valor de la CMC, en este caso de 17 mM.

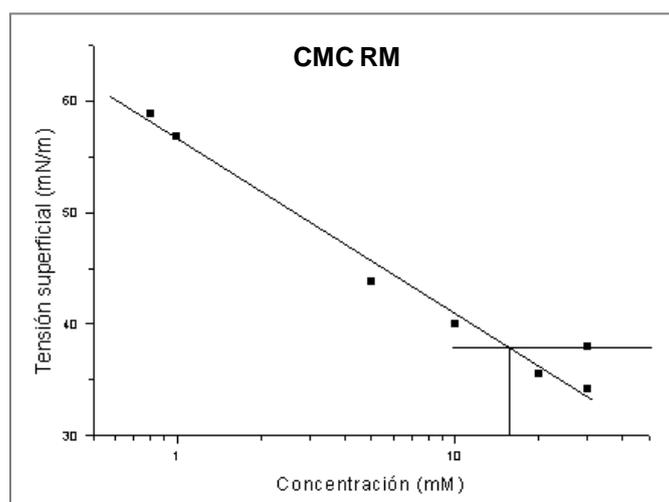


Figura 3.5.8

3. Resultados y discusión

En el caso de **21**, debido a la baja solubilidad de este producto en agua, se añadió un 10% de DMF, obteniéndose una disolución de concentración 2×10^{-2} M. Inicialmente se determinó la tensión superficial del agua y posteriormente se realizaron medidas de tensión superficial añadiendo 25 μ L de la disolución previamente preparada, hasta alcanzar a una concentración 4.09 mM. Las tensiones superficiales medidas oscilaron entre 70 y 66 mN/m, no observándose disminución significativa de la tensión superficial. No se obtuvo ninguna CMC.

Se observaron las muestras sólidas fundidas en el microscopio óptico. Las imágenes obtenidas para **20** se muestran en la Figura 3.5.9. A 25 °C (a) se observan los estados de mesofase laminar y cúbica. En la figura (b) se muestra en detalle la “cruz de malta” característica de la fase laminar y en la figura (c) se muestra en detalle la fase cúbica. Al aumentar la temperatura hasta 75 °C (d) aparece la mesofase hexagonal (e) y (f), conservándose las fases cúbica y laminar.

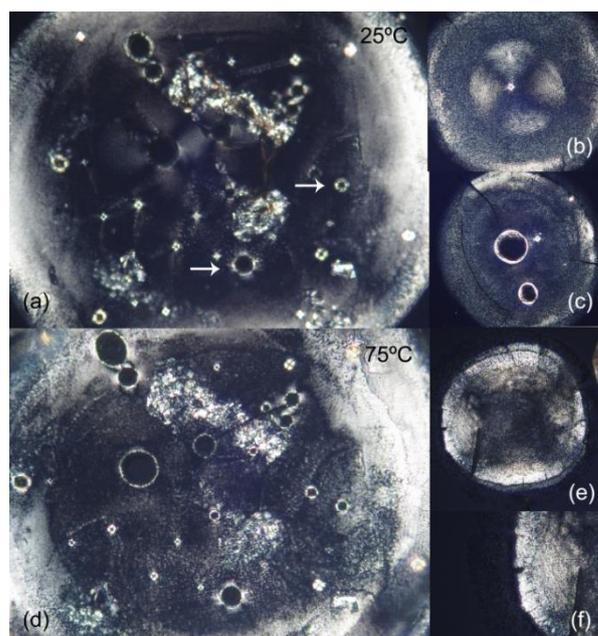


Figura 3.5.9

Para **21** se observa una mesofase hexagonal que se hace más aparente a medida que aumentamos la temperatura (Figura 3.5.10).

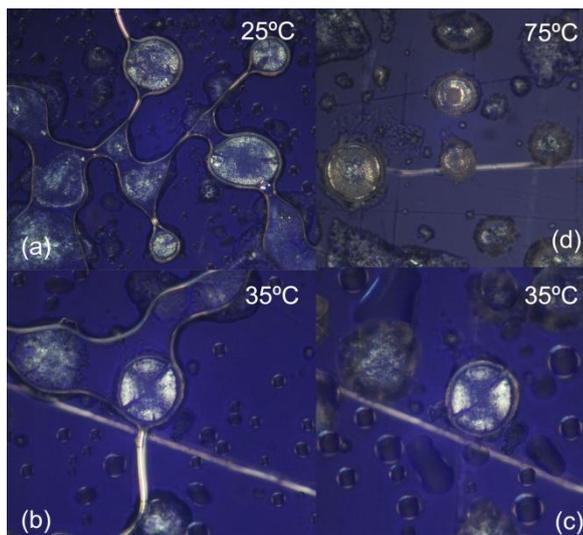


Figura 3.5.10

Para los derivados acetilados **22-25** se utilizaron cuatro disolventes. Los ensayos dieron unos resultados muy generales, con solubilidad en casi todos los casos. No se detectó la formación de gel con ninguno de los productos ensayados.

3.5.5. Determinación de la actividad antimicrobiana.

Ante la posibilidad de que los geles de **20** y **21** pudieran tener alguna aplicación, se ha determinado su actividad antimicrobiana utilizando microorganismos Gram positivos (*Micrococcus luteus*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*), Gram negativos (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*) y el hongo *Candida albicans*. En todos los casos la concentración mínima inhibitoria (CMI), tanto para **20** como **21**, fue mayor que 250 milimolar (mM).

Se prepararon siete diluciones seriadas 1:10 de cada producto, siendo la más concentrada de 250 mM y la de menor concentración 4.7 mM. Se utilizó DMF, DMSO y agua para su preparación. La actividad antimicrobiana se ha determinado a partir de la concentración mínima inhibitoria (CMI), que es la concentración mínima de un agente antimicrobiano necesaria per inhibir el crecimiento del microorganismo. Los valores obtenidos se muestran en la Tabla 3.5.2, expresados en milimoles (mM).

3. Resultados y discusión

Tabla 3.5.2. Actividad antimicrobiana de 20 y 21.

	Microorganismos	20	21
Gram positivos	<i>Micrococcus luteus</i>	>250	>250
	<i>Bacillus subtilis</i>	>250	>250
	<i>Staphylococcus aureus</i>	>250	>250
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	>250	>250
qqGram negativos	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	>250	>250
	<i>Escherichia coli</i>	>250	>250
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	>250	>250
Hongo	<i>Candida albicans</i>	>250	>250

Estos productos presentan muy poca actividad antimicrobiana, lo que hace que presenten una baja toxicidad medioambiental, respetando los microorganismos ambientales.

Bibliografía

¹ F. M. Menger, K. L. Karan *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11679.

² Para una revisión exhaustiva reciente: P. Terech, R. E. Weiss, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 3133.

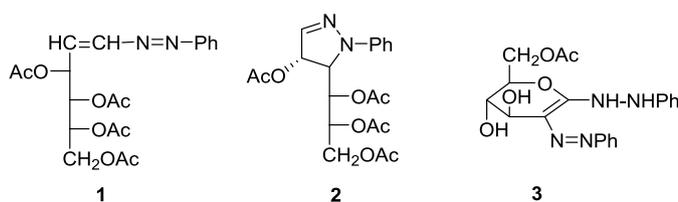
³ M. M. Smith, W. Edwards. D. K. Smith *Chem. Sci.*, **2013**, *4*, 671.

⁴ a) M. George, G. Tan, V. T. John, R. G. Weiss, *Chem. Eur. J.*, **2005**, *11*, 3243; b) W. Edwards, C. A. Lagadec, D. K. Smith, *Soft Matter*, **2011**, *7*, 110; c) M. O. M. Piepenbrock, N. Clarke, J. W. Steed, *Langmuir*, **2009**, *25*, 8451; d) Z. Qi, P. M. de Molina, W. Jiang, Q. Wang, K. Nowosinski, A. Schulz, M. Gradzielski, C. A. Schalley, *Chem. Sci.*, **2012**, *3*, 2073.

3.6. Thermal and photochemical isomerizations of chiral monosaccharidic azoalkenes.

3.6.1. Introduction.

Although the chemistry of hydrazones and osazones dates back to the end of the 19th century, new hindsights demand a satisfactory mechanism of sugar osazone formation and carbohydrate-derived azoalkenes have been proposed as intermediates in their formation.^{1,2} The first derivative **1** was presumably obtained by Wolfrom and Blair³ in the mid-1940s by acetylating D-mannose phenylhydrazone, although they described initially this compound as the pyrazoline derivative **2**. The latter was also suggested by Mester and Major in view of its negative formazane test, which evidenced the absence of hydrazone moiety.⁴ The azoalkene structure of **1** was established later by Wolfrom *et al.*⁵ on the basis of ¹H-NMR studies. Since then, azoalkenes have been found in numerous processes, being apparently a unifying intermediate in the formation of hydrazone derivatives. Thus, the cyclic azoalkene **3** has been obtained by aerobic oxidation in basic medium of D-*arabino*-hexosephenylosazone.⁶ Furthermore, azoalkenes have been proposed as transient intermediates in the reactions of hydrazones,^{1,7,8} osazones,^{1,6,9,10,11} and formazanes,¹² as well as in osazone formation itself.^{13,14,15}

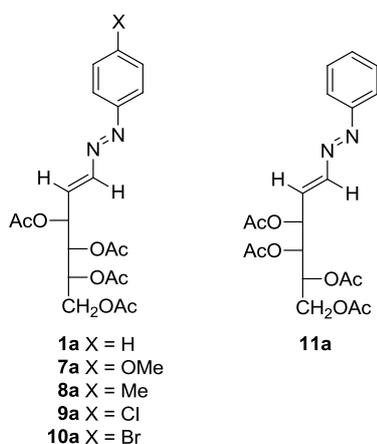
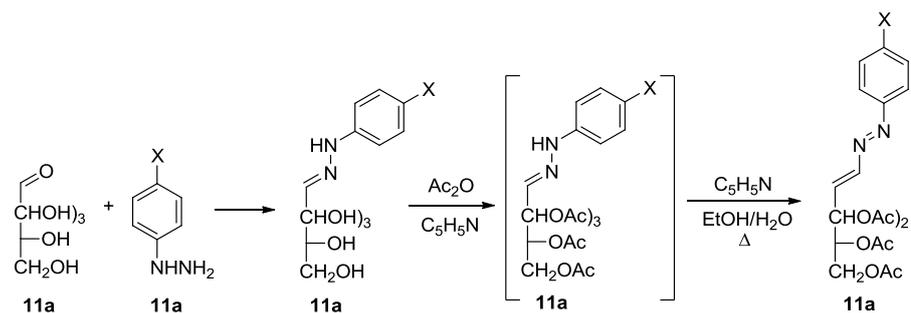


This chapter describes in detail thermal and photochemical isomerizations of monosaccharidic 1,2-diaza-1,3-butadienes and interpreted by theoretical calculations.

3.6.2. Structure and stereochemistry of monosaccharidic azoalkenes.

The synthesis of azoalkenes has been performed according to a procedure described previously in our laboratory and involves the formation of the aldose arylhydrazones followed by subsequent acetylation and elimination reaction in a single step (Scheme 3.6.1).¹⁶ Thus, compounds **1a** and **7a-10a** were obtained from D-mannose and while azoalkene **11a** was generated from D-galactose.

3. Resultados y discusión



Sugar azoalkenes **1a** and **7a-11a**¹⁶ can be isolated as stable and colored compounds in the solid state and show (1*E*,3*E*) configurations. FT-IR and Raman spectra show the stretching band for the C=C bond at $\sim 1650\text{ cm}^{-1}$. The Raman band in the range $1450\text{-}1435\text{ cm}^{-1}$ has been assigned to the stretching band of the azo group. The other active band in the Raman spectrum, characteristic of the azo group, in the range $1160\text{-}1140\text{ cm}^{-1}$, has been attributed to the N=N-Ar symmetric bending (Figures 3.6.1).¹⁷

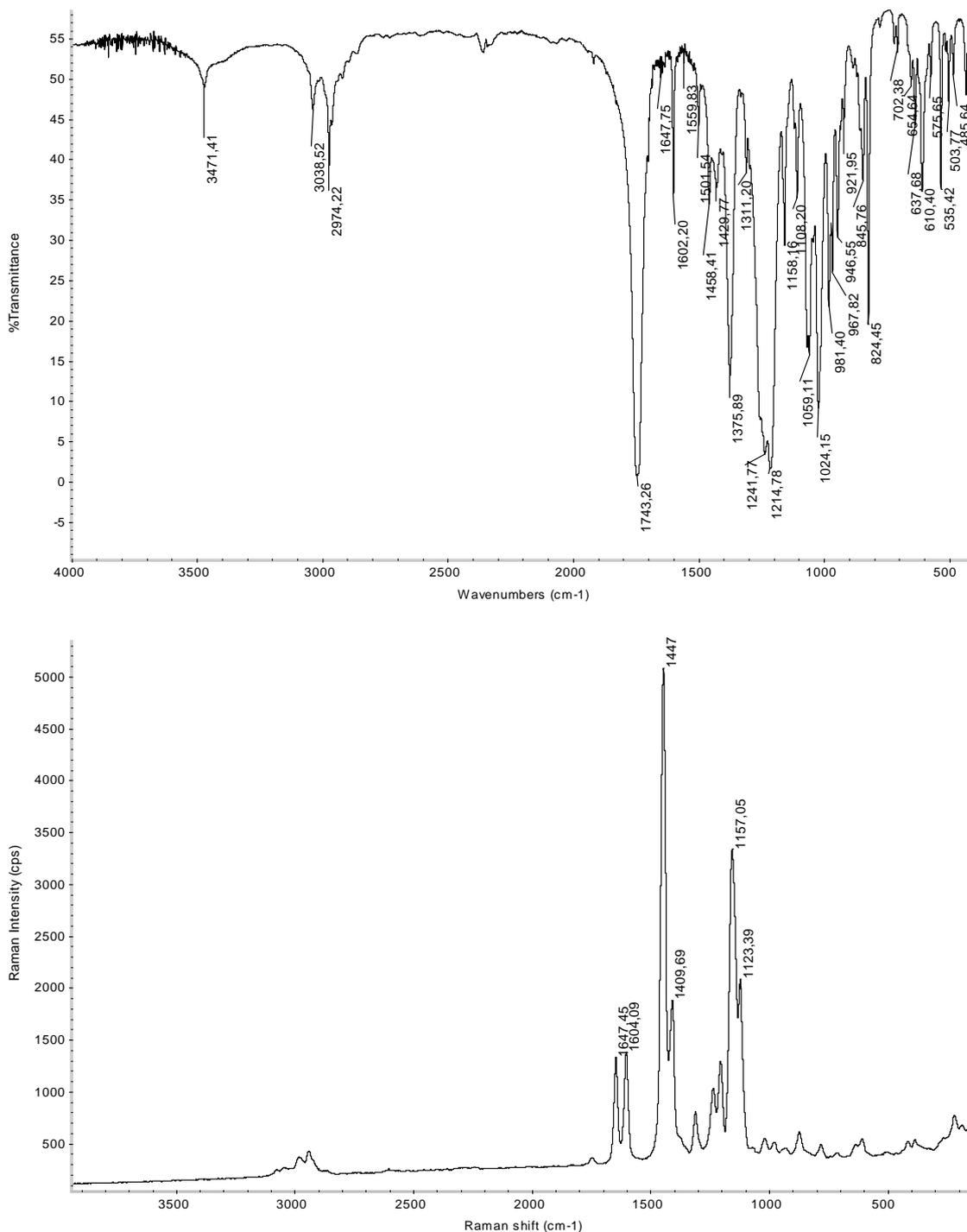


Figure 3.6.1. FT-IR (top) and Raman (bottom) spectra of **8a**.

The (1*E*,3*E*) stereochemistry is based on spectroscopic data and thus, the *E*-configuration for the carbon-carbon double bond is supported by the chemical shifts of H-1 (~7.32 ppm) and H-2 (~6.75 ppm) protons and large coupling constants (~13.5 Hz),¹⁸ (Figure 3.6.2, Table 3.6.1).

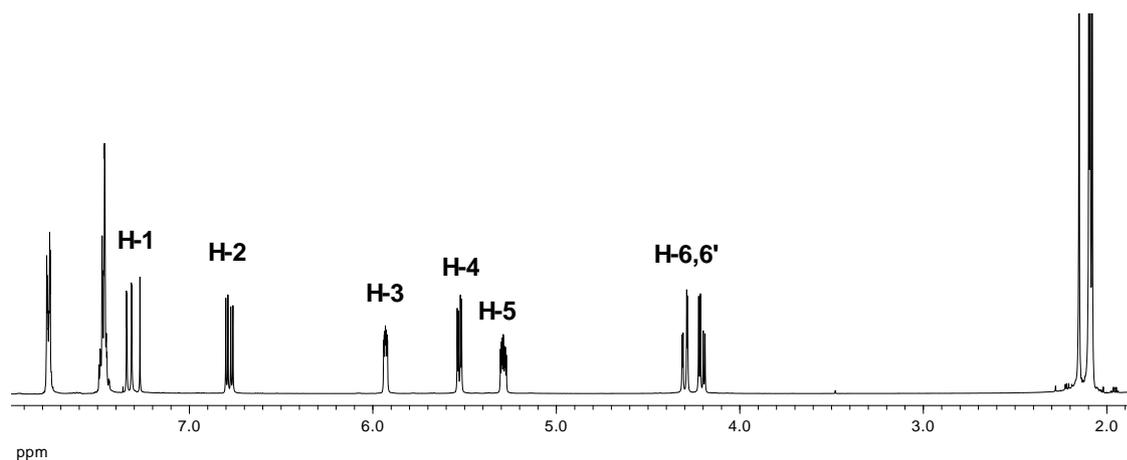


Figure 3.6.2. Proton NMR spectrum of **1a** in CDCl_3 .

The *E*-configuration attributed to the diazo moiety is also supported by the shift of the H-2 signal.¹⁸ It has been reported that both (*Z*)-olefinic¹⁸ and (*Z*)-arylozo¹⁹ compounds are unstable and isomerize to the corresponding (*E,E*)-compounds.

Table 3.6.1. Selected NMR data for azoalkenes **1a** and **7a-11a**.^a

Isomer	H-1	H-2	H-3	$\Delta\delta_{\text{H}}^{\text{b}}$	$J_{1,2}$	C-1	C-2	$\Delta\delta_{\text{C}}^{\text{c}}$
1a	7.33	6.78	5.93	0.85	13.5	149.9	136.4	13.5
7a	7.29	6.65	5.89	0.76	13.5	150.1	134.2	15.9
8a	7.23	6.65	5.84	0.81	13.6	150.0	135.4	14.6
9a	7.24	6.71	5.85	0.86	13.5	149.9	137.1	12.8
10a	7.24	6.72	5.85	0.87	13.5	149.9	137.2	12.7
11a	7.38	6.72	5.85	0.87	13.4	151.2	135.8	15.4

^aRecorded in CDCl_3 at 500 MHz and 33 °C; ^b $\Delta\delta_{\text{H}} = \delta_{\text{H}2} - \delta_{\text{H}3}$; ^c $\Delta\delta_{\text{C}} = \delta_{\text{C}1} - \delta_{\text{C}2}$.

Protons H-2 and H-3 consistently show a chemical shift difference of ~0.75-0.85 ppm ($\Delta\delta_{\text{H}} = \delta_{\text{H}2} - \delta_{\text{H}3}$), while for the olefinic carbons difference it is ~ 13-16 ppm ($\Delta\delta_{\text{C}} = \delta_{\text{C}1} - \delta_{\text{C}2}$) (Figure 3.6.3, Table 3.6.1).

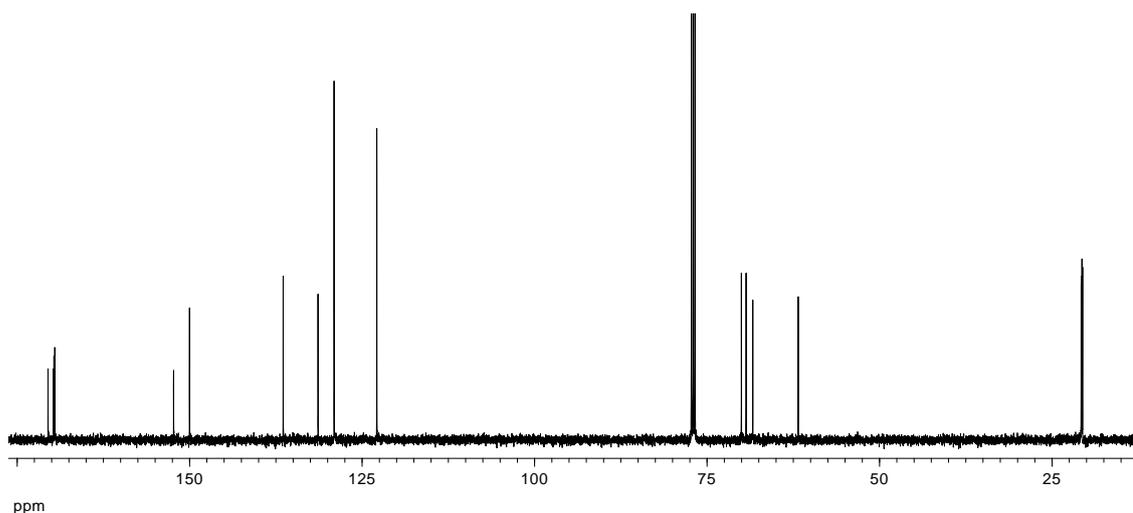


Figure 3.6.3. ^{13}C -NMR spectrum of **1a** in CDCl_3 .

In addition, unequivocal corroboration comes from single-crystal X-ray analyses of **7a**²⁰ and **8a**.²¹ The unit cell of compound **7a** shows two molecules having each the (*E,E*) configuration and a *s-trans* disposition between azo and ethylene groups (Figure 3.6.4).

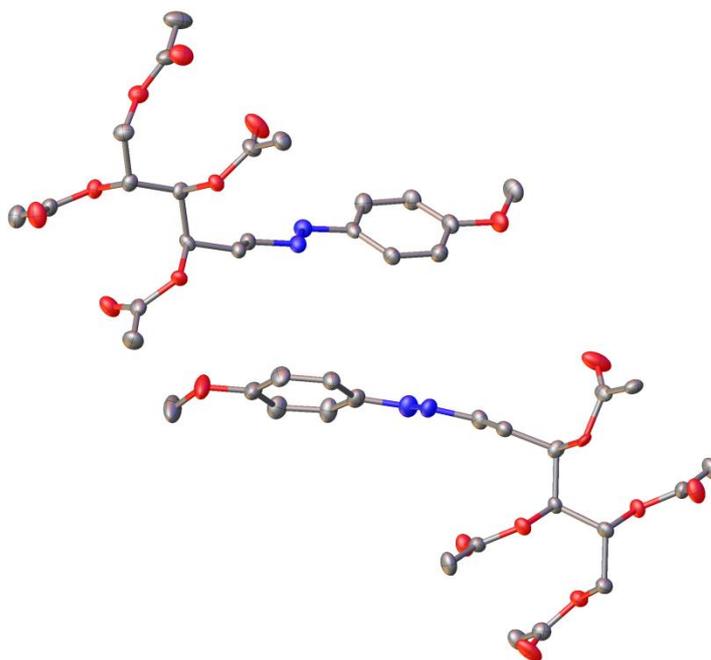


Figure 3.6.4. ORTEP diagram for the crystal structure of **7a** with thermal ellipsoids drawn at the 35% probability. Hydrogen atoms have been omitted for clarity and numbering refers to the crystallographic notation.

The calculated and optimized structures of **7a** (M06-2X/6-311G(d,p) level in the gas phase) are shown in Figure 3.6.5, and Table 3.6.2 compares the experimental distances and bond angles with those calculated. The coincidence is almost complete.

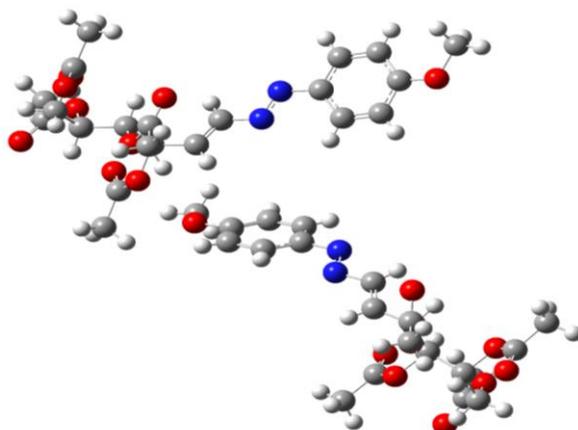


Figure 3.6.5. Optimized dimeric structure of **7a** [M06-2X/6-311G(d,p) level in the gas phase].

Both the experimental and calculated data indicate that the azodienic system in **7a** is flat or slightly puckered. The same conclusion can be applied to the relative arrangement of the azo group and the benzene ring.

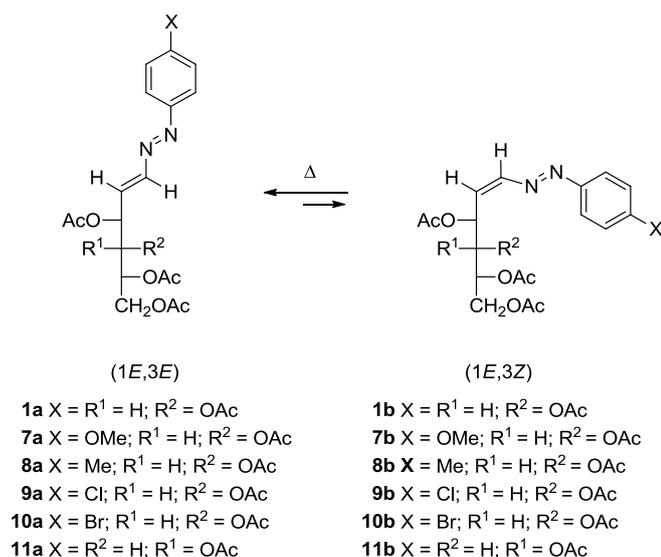
Table 3.6.2. Experimental and calculated^a bond distances (Å) and angles (°) of **7a**.

	Calculated	Experimental (X-ray)	
		1	2
N=N	1.246	1.274	1.264
N-C	1.406	1.414	1.402
C=C	1.331	1.321	1.333
C-C	1.494	1.499	1.503
C-N=N	114.981	113.052	112.702
N=N-C	112.219	112.525	111.888
N-C=C	119.488	118.669	118.168
C=C-C	122.798	121.372	121.55
C_{ar}=C_{ar}-N=N	-178.825	-165.471	-161.492
N=N-C=C	-178.21	-170.556	-171.503

^aAt the M06-2X/6-311G(d,p) level in the gas phase.

3.6.3. Dynamics of chiral azoalkenes in solution.

Remarkably, azoalkenes **1a** and **7a-11a** undergo further evolution in solution, even under mild conditions. Most transformations are driven by an initial *E/Z* isomerization of the C=C bond. Thus, azoalkenes **1a** and **7a-11a** spontaneously isomerize (in part) into the corresponding (1*E*,3*Z*) derivatives (**1b**, **7b-11b**) in CDCl₃ solution to give after 24 h a ~5:1 equilibrium mixture (Scheme 3.6.2), as inferred from ¹H and ¹³C-NMR monitoring.



Scheme 3.6.2

This evolution is exemplified by compounds **7a** and **11a** and depicted in Figures 3.6.6 and 3.6.7. All attempts to isolate single isomers failed and led invariably to mixtures of both azoalkenes in variable ratios.

3. Resultados y discusión

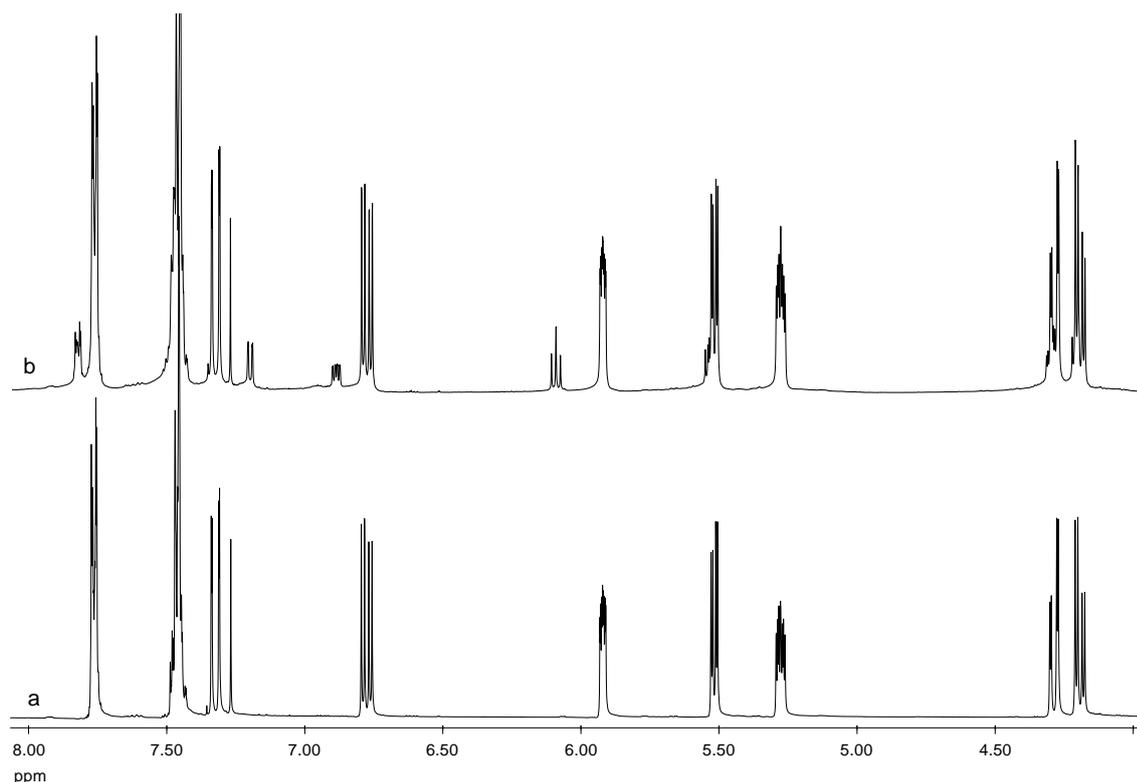


Figure 3.6.6. Evolution of compound **7a** in solution (proton NMR spectrum recorded in $CDCl_3$): (a) just-dissolved sample; (b) after equilibration with its isomer **7b** (in red).

The H-2 and H-3 protons are markedly different in both stereoisomers (Tables 3.6.1 and 3.6.3) and their chemical shifts are interchanged, thereby having a diagnostic value. These variations in chemical shift ($\Delta\delta_{H-2} \sim 0.7$ ppm and $\Delta\delta_{H-3} \sim -1.0$ ppm) match data reported previously for other azoalkenes.¹⁸ Now, H-2 and H-3 protons show a chemical shift difference ($\Delta\delta_H$) of -0.7 at -0.9 ppm approximately; that is, the absolute value of $\Delta\delta$ is similar to that for **1a** and **7a-11a** but negative (Table 3.6.3). Moreover, one of the acetate groups (presumably located on C-3) appears appreciably shielded at ~ 1.90 ppm.

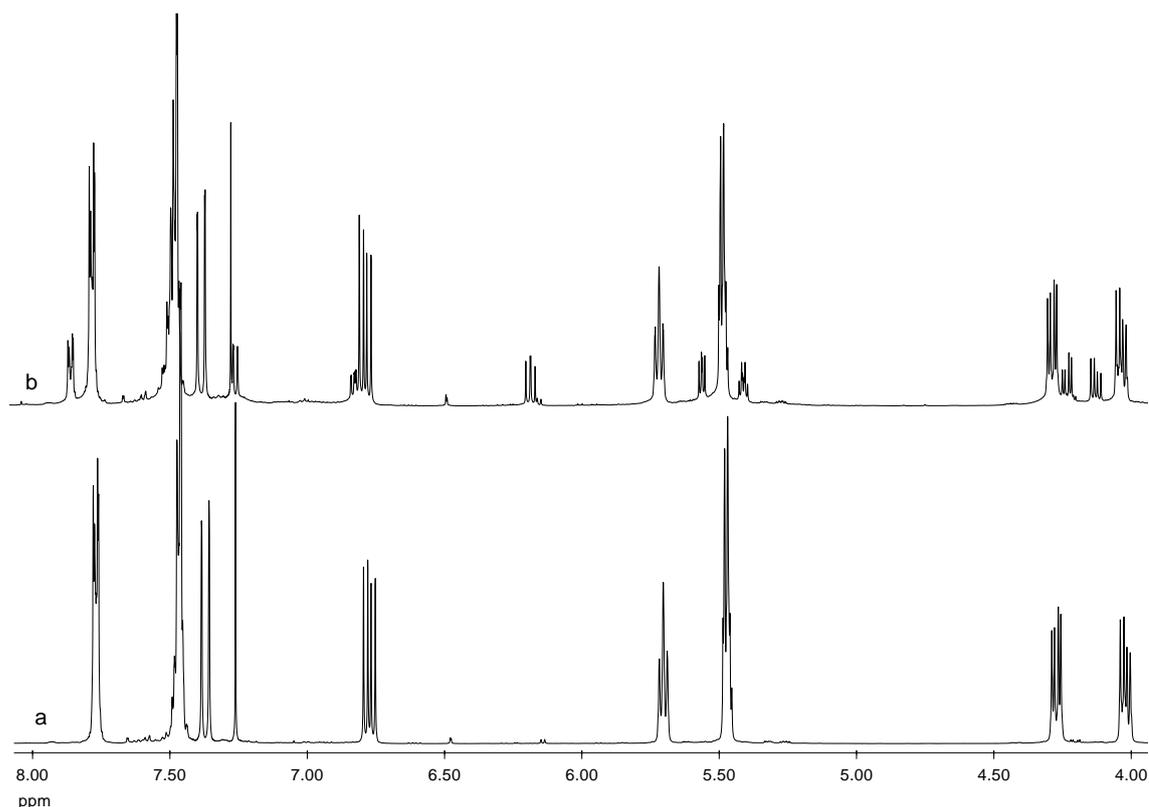


Figure 3.6.7. Evolution of compound **11a** in solution (proton NMR spectrum recorded in CDCl_3): (a) just-dissolved sample; (b) after equilibration with **11b** (in red).

Table 3.6.3. Population of the minor isomer at the equilibrium and selected NMR data for azoalkenes **1b** and **7b-11b**.^a

Isomer	[3Z] ^b	ΔG_0^c	H-1	H-2	H-3	$\Delta\delta_H^d$	$J_{1,2}$	C-1	C-2	$\Delta\delta_C^e$
1b	18	0.94	7.21	6.10	6.90	-0.80	7.7	147.6	131.9	15.7
7b	19	0.90	7.16	5.99	6.87	-0.88	7.7	147.0	129.8	17.2
8b	14	1.12	7.17	5.97	6.81	-0.84	8.1	147.6	130.9	16.7
9b	12	1.23	7.11	6.04	6.78	-0.74	7.6	147.6	132.4	15.2
10b	8	1.51	7.11	6.06	6.78	-0.72	7.6	147.6	132.6	15.0
11b	16	1.03	7.25	6.06	6.78	-0.72	8.0	148.4	131.8	16.6

^aRecorded in CDCl_3 at 500 MHz and 33 °C; ^bIn %; ^cIn kcal/mol; ^d $\Delta\delta_H = \delta_{H2} - \delta_{H3}$; ^e $\Delta\delta_C = \delta_{C1} - \delta_{C2}$.

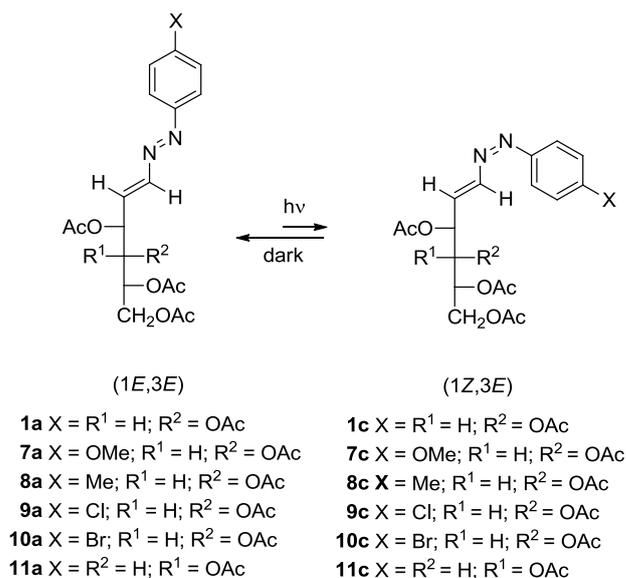
As expected, the coupling constants are also useful in assessing this configurational change, because for the olefinic protons J varies from 13.5 Hz (1*E*,3*E* configuration) to 7.7 Hz in the isomerized (1*E*,3*Z*) azoalkene.¹⁸ In addition, the upfield chemical shifts observed for the C-1 and C-2 signals are instrumental when one moves from a (1*E*,3*E*) configuration to its isomeric (1*E*,3*Z*) form ($|\Delta\delta_{C-1}| \sim 2.5\text{-}3$ ppm and $|\Delta\delta_{C-2}|$

~ 4-5 ppm). However, the difference of the olefinic carbons is similar to that shown by **1a** y **7a-11a** (15-17 ppm) (see Table 3.6.3).

These results in CDCl_3 agree with the pattern observed for other azoalkenes^{18,19} although they disagree with those of Jørgensen and Pedersen who have reported that azoalkene **1a** in CDCl_3 solution undergoes *Z/E* isomerization at the N=N bond as both isomers show *trans*-2,3-couplings of 13.5 Hz.²² However, we have studied this isomerization in detail and found to be similar to that of compounds **7a-11a**, in terms of both chemical shifts and coupling constants (see Tables 3.6.1 and 3.6.3).

3.6.4. Photoisomerization of azoalkenes.

(1*E*,3*E*)-Azoalkenes **1a**, **7a-11a** undergo partial isomerization when their benzene solutions are irradiated with sunlight (Scheme 3.6.3). After a few minutes of light exposure a photostationary state is attained, constituted by a mixture of two isomers.



Scheme 3.6.3

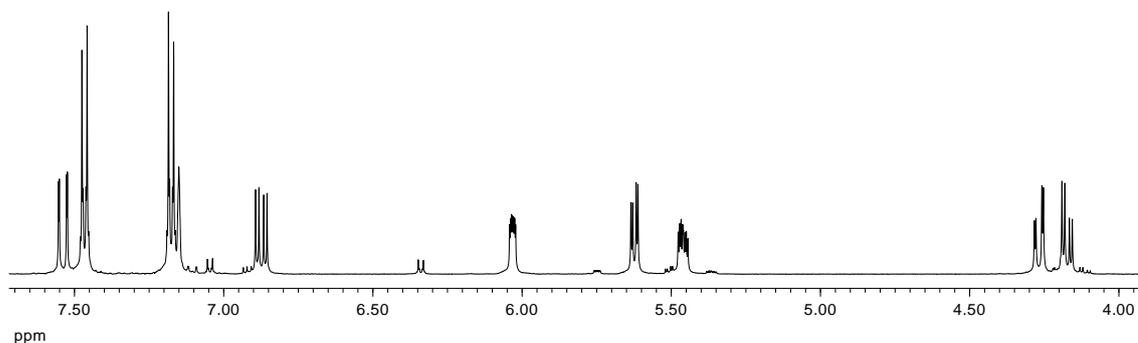
Consistent with spectroscopic data, the emerging isomers **1c**, **7c-11c** should have the (1*Z*,3*E*) configuration because their large coupling constants ($J_{1,2}$ ~13.5 Hz) are coincidental with those of the (1*E*,3*E*) isomers (Table 3.6.4). In fact all coupling constants show an identical pattern. Furthermore, the olefinic protons exhibit small chemical shift variations ($\Delta\delta_{\text{H-1}}$ ~ 0.3 ppm, $\Delta\delta_{\text{H-2}}$ ~ 0.0 ppm), whereas there is a strong shielding effect for the *ortho* protons at the aromatic ring ($|\Delta\delta_{\text{Hortho}}|$ ~ 1.0 ppm).

Table 3.6.4. Selected NMR data for (1Z,3E)-configured azoalkenes **1c** and **7c-11c**.^a

Isomer	H-1	H-2	H-3	$\Delta\delta_H^c$	$J_{1,2}$	C-1	C-2	$\Delta\delta_C^d$
1c		6.93	6.74	0.19	13.5	141.7	138.5	3.2
7c		6.87	5.79	1.08	13.5	142.5	135.9	6.6
8c		6.87	5.79	1.08	13.5	150.0	135.4	14.6
9c		6.92	5.75	1.17	13.5	141.3	138.8	2.5
10c		6.91	5.75	1.16	13.5	149.9	137.2	12.7
11c		x.xx	x.xx	x.xx	13.5	151.2	135.8	15.4

^aRecorded in C_6D_6 at 33 °C. ^bPercentage (%) observed after irradiation; ^c $\Delta\delta_H = \delta_{H1} - \delta_{H2}$; ^d $\Delta\delta_C = \delta_{C1} - \delta_{C2}$.

¹H-NMR and COSY spectra of **7a** after 1 hr of light exposure are gathered in Figures 3.6.8 and 3.6.9.

**Figure 3.6.8.** ¹H-NMR spectrum of **10a** in C_6D_6 after light exposure (1 hr).

3. Resultados y discusión

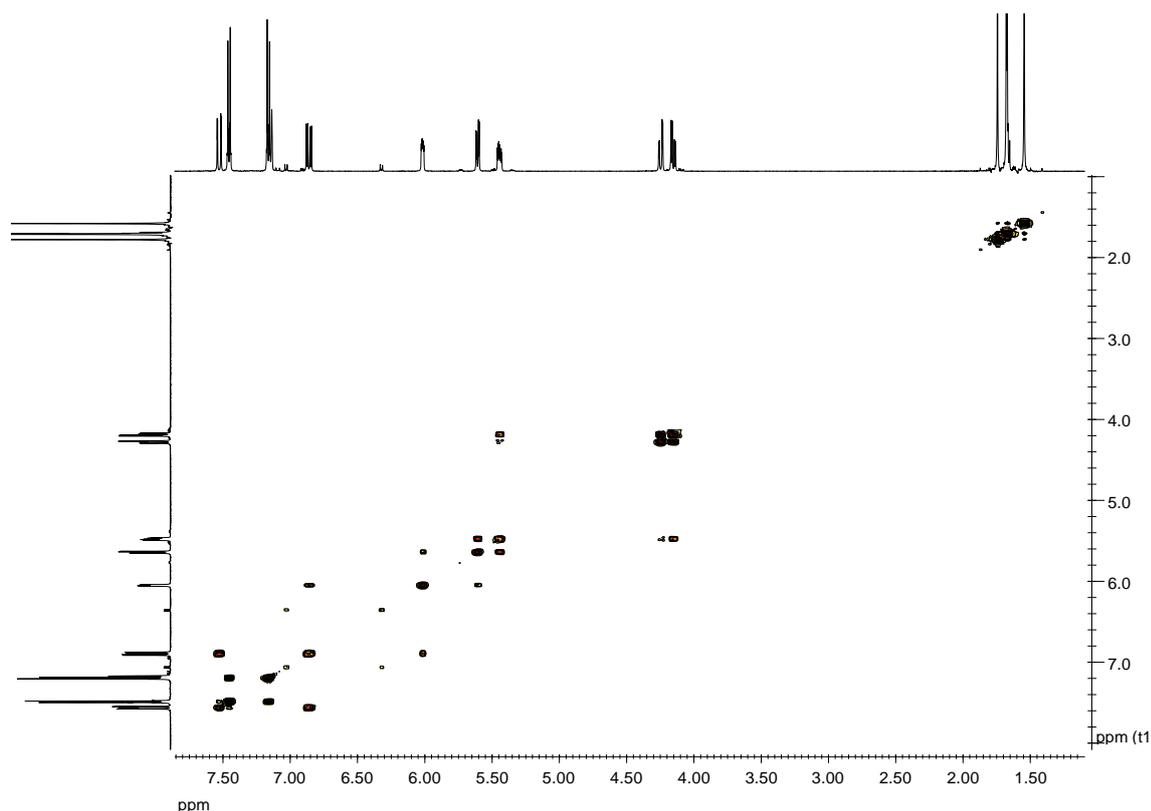


Figure 3.6.9. COSY spectrum of **10a** in C_6D_6 after light exposure (1 hr).

After 24 h to sunlight exposure, another stereoisomer could be detected in the reaction mixture, whose configuration at the azoalkene moiety should be (1*E*,3*Z*) as supported by a lower $J_{1,2}$ coupling (~ 8.0 Hz) and the corresponding chemical shifts (the H-2 proton resonates at ~ 6.9 ppm). When the azoalkene-containing mixture is stored in the dark the (1*Z*,3*E*) isomer gradually disappears, thus evidencing its lower thermodynamic stability relative to the other azoalkenes.

This behavior is well illustrated by the evolutionary conversion of **7a** in benzene solution. After exposing the flask to sunlight radiation, a mixture of **7a**/**7c** in 94:6 ratio can be identified. After 24 h in the dark, the resulting stereoisomeric mixture contains a distribution of **7a** (1*E*,3*E*), **7b** (1*E*,3*Z*), and **7c** (1*Z*,3*E*) in a 92:2:6 ratio. After prolonged storing in the dark (5 days) the isomeric composition moves to 96:3:1 (Figure 3.6.11).

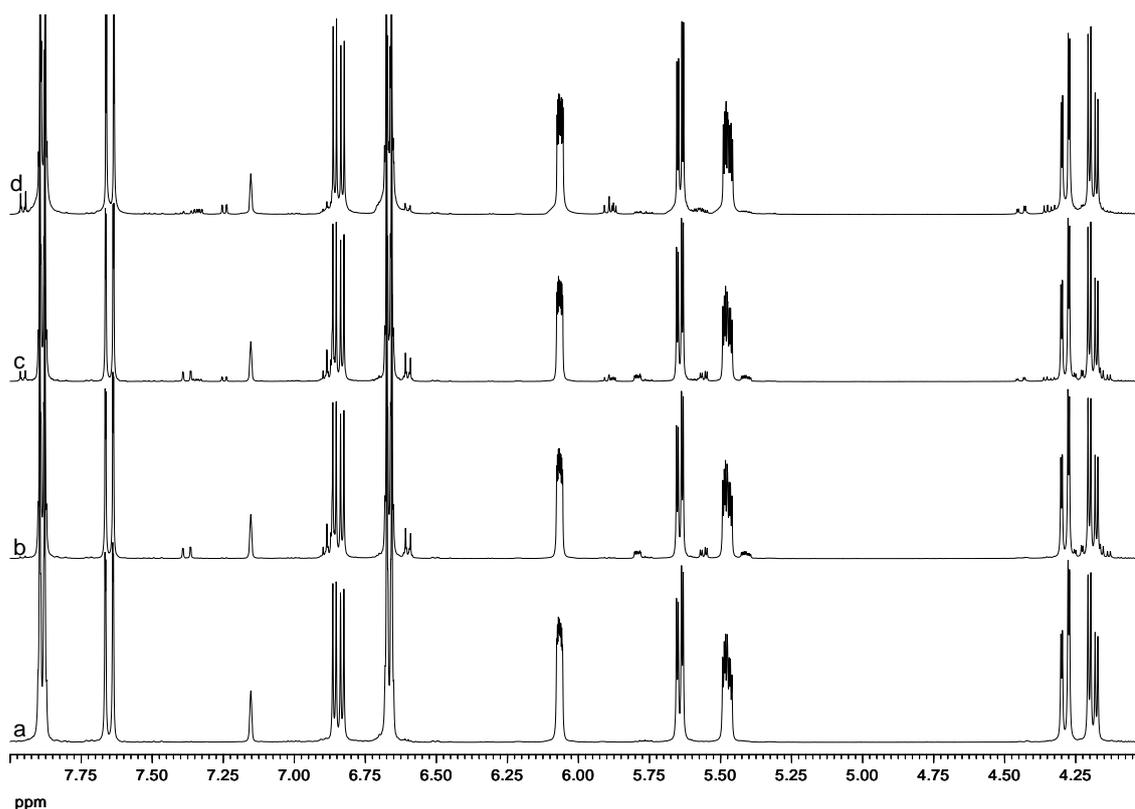


Figure 3.6.11. Evolution of compound **7a** in benzene solution: (a) just dissolved; (b) after 1 h of solar irradiation; (c) after 24 h in the dark; (d) after 5 days in the dark.

The (1*Z*,3*E*) isomer has virtually disappeared, while the (1*E*,3*Z*)-configured azoalkene remains unaffected; a fact supporting the slow conversion of **7c** into **7a** in the dark.

The same 1*E*→1*Z* photoisomerization can be observed in DMO-*d*₆ (~7%) and perdeuterated acetone (~8%). However, solar irradiation in CDCl₃ gives rise to the (1*E*,3*Z*) isomer in 7% yield.

As a general rule, azoalkenes are prone to 1*E*→1*Z* photoisomerization when irradiated with sunlight whereas the opposite 1*Z*→1*E* isomerization occurs thermally in the dark.

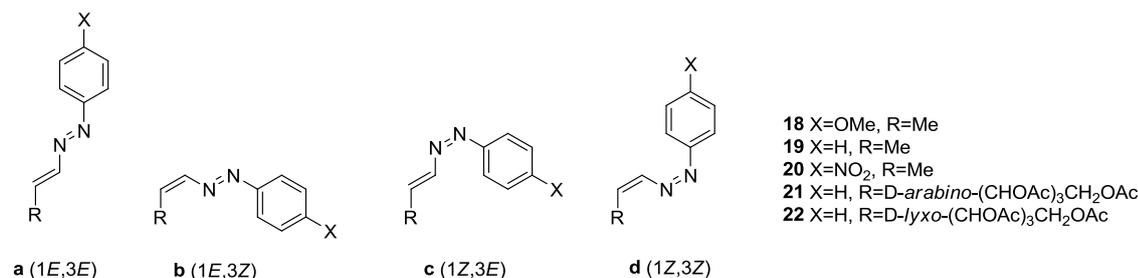
3.6.5. Stability of azoalkene stereoisomers.

Table 3.6.3 collects the equilibrium composition of (1*E*,3*E*)/(1*E*,3*Z*)-configured azoalkenes. At the experimentally measured temperature (33 °C; 306 K) their difference in stability can easily be assessed by $\Delta G_0 = -RT \ln K_e$, where $K_e = [E]/[Z]$. On

3. Resultados y discusión

using the above tabulated data, we found energy differences ranging from 0.9 to 1.5 kcal/mol, favoring invariably the (1*E*,3*E*) stereoisomer (Table 3.6.3).

A computational study has been undertaken to determine the relative stability of all stereoisomers involving double bond configurations; namely (1*E*,3*E*) (**a**), (1*E*,3*Z*) (**b**) and (1*Z*,3*E*) (**c**), which have been observed experimentally, and also (1*Z*,3*Z*) azoalkenes (**d**).



Initially, gas-phase theoretical calculations of the energies with complete geometry optimization at the M06-2X/6-311G(d,p) level,^{23,24} as implemented in the Gaussian09 package of programs,²⁵ were performed to ascertain the relative stability of diastereomeric structures of the simplified model compounds **18-20**, as well as the electronic influence exerted by the aliphatic substituents and their propensity to interconvert. Further calculations of vibrational frequencies have also been performed in solution to estimate the isomerization energies in terms of free energies.

The relative stabilities of the optimized diastereomeric structures of **18-20** are also summarized in Table 3.6.5, which reflect the greater stability of the (1*E*,3*E*) isomer in the cases of **18** and **19** and approximately equal stability between the (1*E*,3*E*) and (1*E*,3*Z*) isomers of **20**.

Table 3.6.5. Relative stability of diastereomeric azoalkene structures.^{a,b}

Configurations		a(1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)		b(1 <i>E</i> ,3 <i>Z</i>)		c(1 <i>Z</i> ,3 <i>E</i>)		d(1 <i>Z</i> ,3 <i>Z</i>)	
Compound	X	ΔE	ΔG	ΔE	ΔG	ΔE	ΔG	ΔE	ΔG
1^c	H	2.08	2.17	0.00	0.00	11.41	12.54	11.90	12.06
1^d	H	2.02	1.66	0.00	0.00	11.87	11.57	11.92	11.16
1^e	H	1.32	0.50	0.00	0.00	10.49	9.87	11.26	10.28
1^f	H	0.27	0.00	0.00	0.13	9.18	8.82	10.48	10.90
7^c	OMe	2.14	1.45	0.00	0.00	12.74	13.08	11.59	12.20
7^d	OMe	2.01	2.28	0.00	0.00	13.06	13.93	11.77	13.42
7^e	OMe	1.49	2.18	0.00	0.00	11.62	12.94	11.09	12.62

7^f	OMe	0.78	0.20	0.00	0.00	10.10	11.42	10.18	11.27
9^c	Cl	1.80	1.38	0.00	0.00	11.30	11.33	10.94	12.17
9^d	Cl	1.72	2.33	0.00	0.00	11.67	12.89	11.24	12.16
9^e	Cl	1.16	2.11	0.00	0.00	10.26	11.99	10.46	13.01
9^f	Cl	0.65	2.14	0.00	0.00	9.13	10.59	9.60	12.46
11^c	H	0.00	0.00	0.29	0.43	12.52	11.85	14.27	13.97
11^d	H	0.00	0.00	0.53	1.37	12.20	12.25	13.63	13.98
11^e	H	0.00	0.00	0.63	1.01	11.27	11.55	12.69	13.85
11^f	H	0.00	0.00	0.79	1.86	10.18	10.08	11.23	11.68
18^c	OMe	0.00	0.00	0.36	0.46	12.84	12.25	12.76	12.29
19^c	H	0.00	0.00	0.41	1.10	11.80	11.33	11.88	12.33
20^c	NO ₂	0.00	0.10	0.46	0.00	11.53	11.44	11.82	11.74

^aIn kcal/mol. ^bAt the M06-2X/6-311G(d,p) level. ^cIn the gas phase. ^dIncluding the solvent effect (SMD model, benzene as solvent). ^eIncluding the solvent effect (SMD model, CHCl₃ as solvent). ^fIncluding the solvent effect (SMD model, DMSO as solvent).

Azoalkenes (1*Z*,3*E*) and (1*Z*,3*Z*), showing similar stability, are however appreciably less stable than the corresponding (1*E*,3*E*) and (1*E*,3*Z*) diastereomers by more than 10 kcal/mol. Such a destabilization could be ascribed on the one hand to the steric repulsion between the *ortho* hydrogens, relative to the azo group, and the vinyl hydrogen at C-1, and on the other to the steric repulsion between lone pairs on the azo functional group when they adopt an eclipsed arrangement in the (1*Z*) configuration.²⁶ Both repulsive effects disappear on adopting the (1*E*) configuration.

In addition to gas-phase energy parameters, solvent effects have been taken into account by means of the SMD model²⁷ for solvents of different dielectric constant (benzene, $\epsilon = 2.3$; CHCl₃, $\epsilon = 4.8$; DMSO, $\epsilon = 46.8$). As seen in Table 3.6.5, the use of the hybrid functional M06-2X//6-311G(d,p) in gas-phase calculations predicts a greater stability of (1*E*,3*E*) and (1*E*,3*Z*) diastereomers than their (1*Z*,3*E*) and (1*Z*,3*Z*) counterparts. Isomerization around the double carbon-carbon bond causes a minor change on moving from (1*E*,3*E*) to (1*E*,3*Z*) configurations or from stereochemistries (1*Z*,3*E*) to (1*Z*,3*Z*) [$\Delta G_{1E,3E \rightarrow 1E,3Z} < |2.2|$ kcal/mol and $\Delta G_{1Z,3E \rightarrow 1Z,3Z} < |1.3|$ kcal/mol]. In stark contrast, the isomerization around the N=N bond leads to much more significant variations [$\Delta G_{1E,3E \rightarrow 1Z,3E} > |10|$ kcal/mol and $\Delta G_{1E,3Z \rightarrow 1Z,3Z} > |12|$ kcal/mol].

Inclusion of solvent effects does not alter appreciably the results found for compounds **1**, **7**, **9**, and **11** in the gas phase. Computation reveals that the (1*E*,3*E*) and (1*E*,3*Z*) diastereomers have nearly identical energies. This agrees relatively well with

experimental data in CHCl_3 solution for **1** and **7-11**, because only (1*E*,3*E*)- and (1*E*,3*Z*)-configured azoalkenes could be observed.

Despite the high energy gap between (1*Z*,3*E*) and (1*E*,3*E*) isomers, sunlight irradiation provides enough activation to generate the former. This pronounced difference in stability justifies otherwise the transformation in the dark into the more stable all-(*E*)-configured azoalkenes.

3.6.6. Conformational analysis.

To gain further insights into azoalkene stability, a conformational study has been performed on the four diastereomers of **19** (structure devoid of substitution at the aromatic ring) plus the (1*E*,3*E*) and (1*E*,3*Z*) isomers of **7**. To this end the rotational energy, calculated in 15°-steps, around the dihedral angle $\theta_{\text{N1-N2-C1-C2}}$ has been determined. Conformational minima and maxima have been estimated without any geometrical restriction; with maxima identified through a frequency analysis (they show one and only one imaginary frequency). The resulting conformational profiles are gathered in Figures 3.6.12 and 3.6.13 and Tables 3.6.6 and 3.6.7 show the energy values for both minima and maxima.

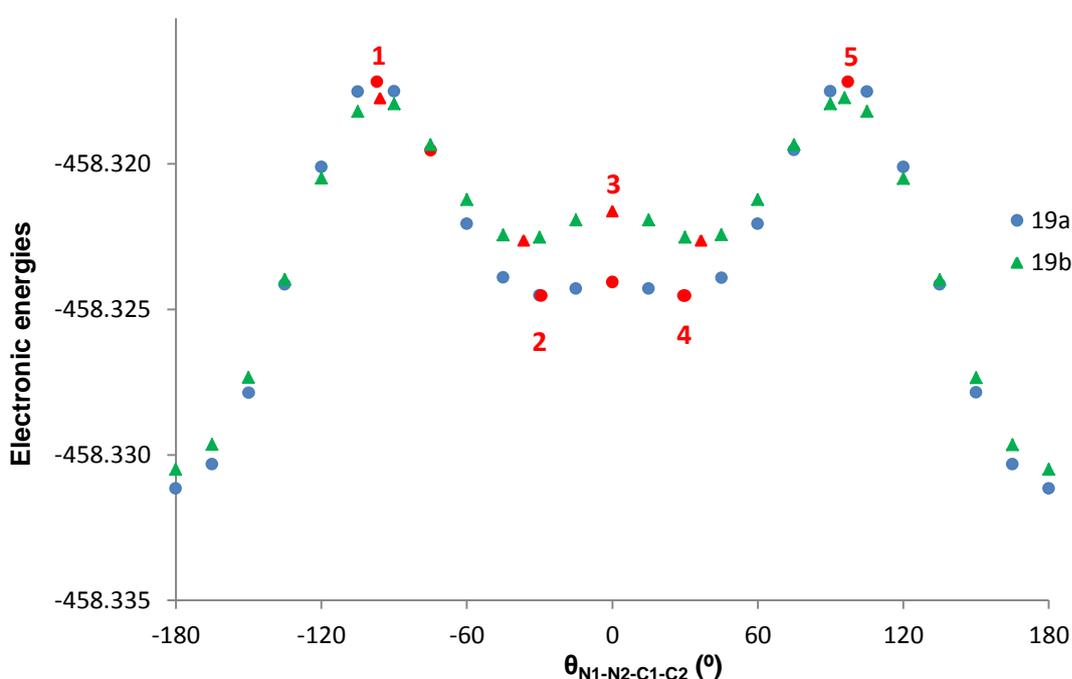


Figure 3.6.12. Conformational analyses of **19a** (1*E*,3*E* isomer) and **19b** (1*E*,3*Z* isomer) by rotation around the dihedral angle $\theta_{\text{N1-N2-C1-C2}}$. Minima and maxima (labeled in red) have been calculated without geometrical restrictions.

Table 3.6.6. Relative stability of conformers derived from azoalkenes **19a**, **19b**, **7a** and **7b**^a.

	θ^b	0.0°	29.4°	97.1°	180.0°	262.9°	330.6°
19a (1E, 3E)	ΔE^c	4.45	4.16	8.77	0.00	8.77	4.16
	ΔG^c	5.07	4.27	8.69	0.00	8.69	4.28
	θ^b	0.0°	36.6°	95.8°	179.9°	264.2°	323.4°
19b (1E, 3Z)	ΔE^c	5.57	4.94	8.01	0.00	8.01	4.94
	ΔG^c	6.58	4.87	7.40	0.00	7.40	4.87
	θ^b	10.2°	34.7°	100.0°	181.3°	261.0°	322.5°
7a (1E, 3E)	ΔE^c	3.97	3.71	6.84	0.00	5.91	1.73
	ΔG^c	4.53	2.67	6.67	0.00	5.78	2.35
	θ^b		30.6°	100.3°	174.8°	257.0°	
7b (1E, 3Z)	ΔE^c		1.32	5.38	0.00	6.95	
	ΔG^c		1.57	5.67	0.00	6.09	

^aAt the M06-2X/6-311G(d,p) level in the gas phase. ^bDihedral angle $\theta_{N1-N2-C1-C2}$. ^cIn kcal/mol.

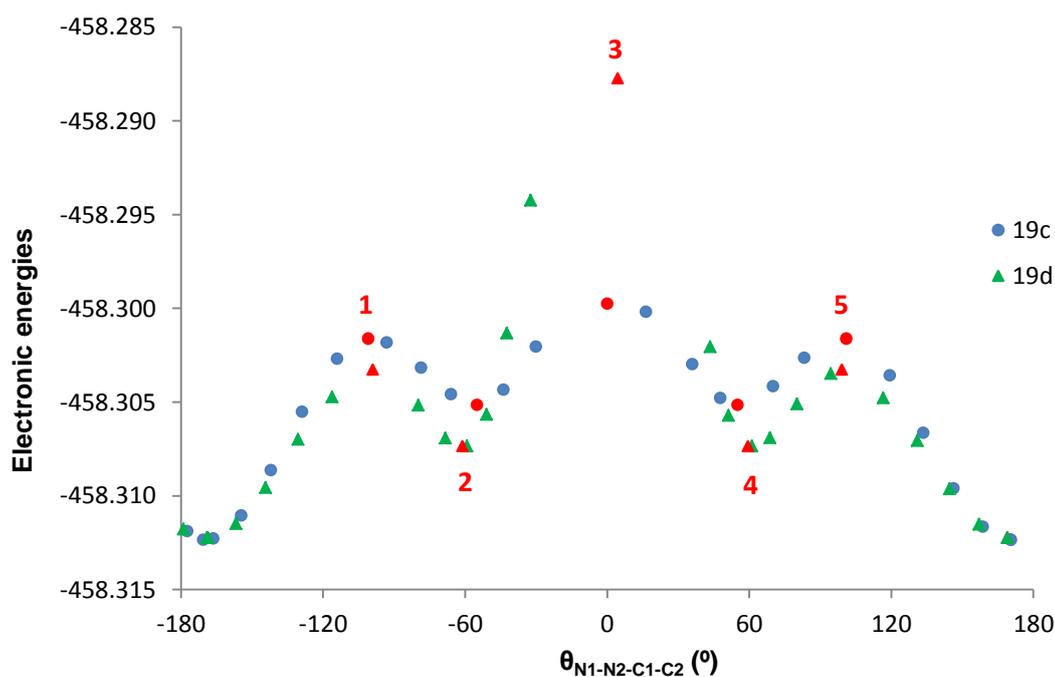


Figure 3.6.13. Conformational analyses of **19c** (1Z,3E isomer) and **19d** (1Z,3Z isomer) by rotation around the dihedral angle $\theta_{N1-N2-C1-C2}$. Minima and maxima (labeled in red) have been calculated without geometrical restrictions.

Table 3.6.7. Relative stability of conformers derived from azoalkenes **19c** and **19d**.^a

19c (1Z, 3E)	θ^b	0.0°	55.0°	100.9°	170.6°	182.7°	189.4°	259.1°	305.0°
	ΔE^c	7.91	4.52	6.74	0.00	0.30	0.00	6.74	4.52
	ΔG^c	9.33	4.72	7.01	0.00	d	0.00	7.01	4.72
19d (1Z, 3Z)	θ^b	4.4°	61.2°	99.1°	169.0°	181.0°	191.0°	261.0°	298.8°
	ΔE^c	15.38	3.06	5.63	0.00	0.28	0.00	5.63	3.06
	ΔG^c	16.78	3.44	5.57	0.00	d	0.00	5.56	3.44

^aAt the M06-2X/6-311G(d,p) level in the gas phase. ^bDihedral angle $\theta_{N1-N2-C1-C2}$. ^cIn kcal/mol. ^dNot found.

The conformational profiles for **19a/19b** and **19c/19d** are almost coincidental, with the *s-trans* arrangement ($\theta_{N1-N2-C1-C2} \sim 180^\circ$) being the most stable conformer (> 4 kcal/mol). Twisted *s-cis* conformers show a dihedral angle $\theta_{N1-N2-C1-C2}$ of $\sim 30\text{--}35^\circ$ for azoalkenes featuring both (1*E*,3*E*) and (1*E*,3*Z*) configurations, whilst this angle is greater ($\sim 55\text{--}60^\circ$) for **19c** (1*Z*,3*E*) and **19d** (1*Z*,3*Z*) due to an increase of repulsive effects at $\theta \sim 0^\circ$ (moving from 9 to 17 kcal/mol). However, those twisted *s-cis* conformations should be adopted for hetero-Diels-Alder to occur and show low interconversion barriers.^{28,29} For comparative effects, the conformational behavior of the most stable stereoisomers **7a** and **7b** has been evaluated and the resulting profiles are similar to those of **19a** and **19b** (Figure 3.6.14).

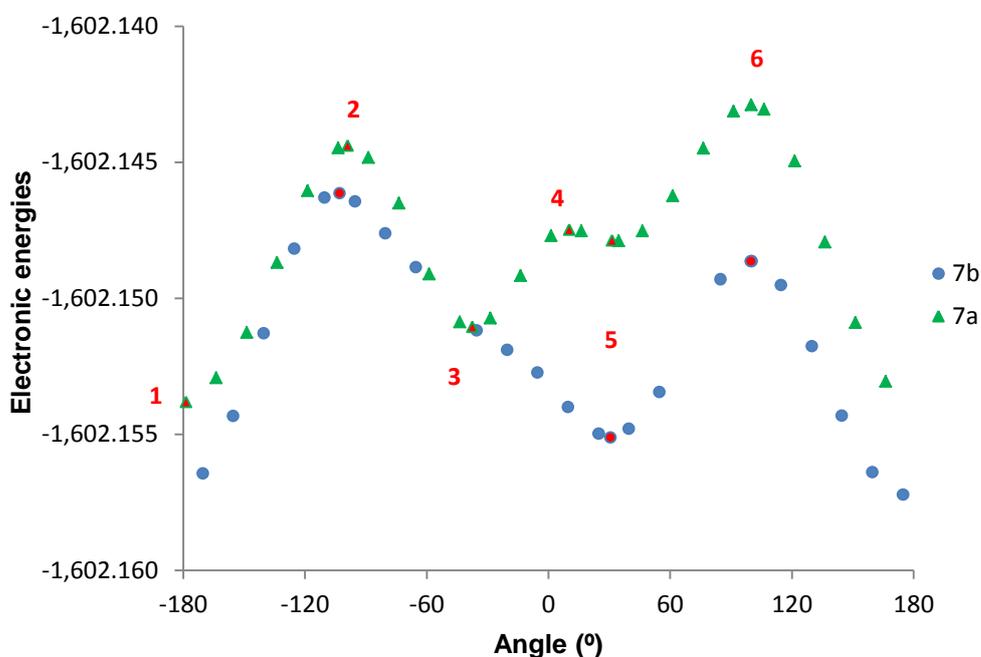
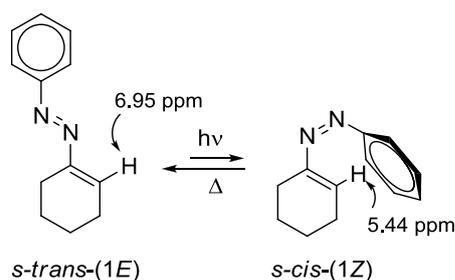


Figure 3.6.14. Conformational analysis of **7a** (1*E*,3*E* isomer) and **7b** (1*E*,3*Z* isomer) by rotation around the dihedral angle $\theta_{N1-N2-C1-C2}$. Minima and maxima (labeled in red) have been calculated without geometrical restrictions.

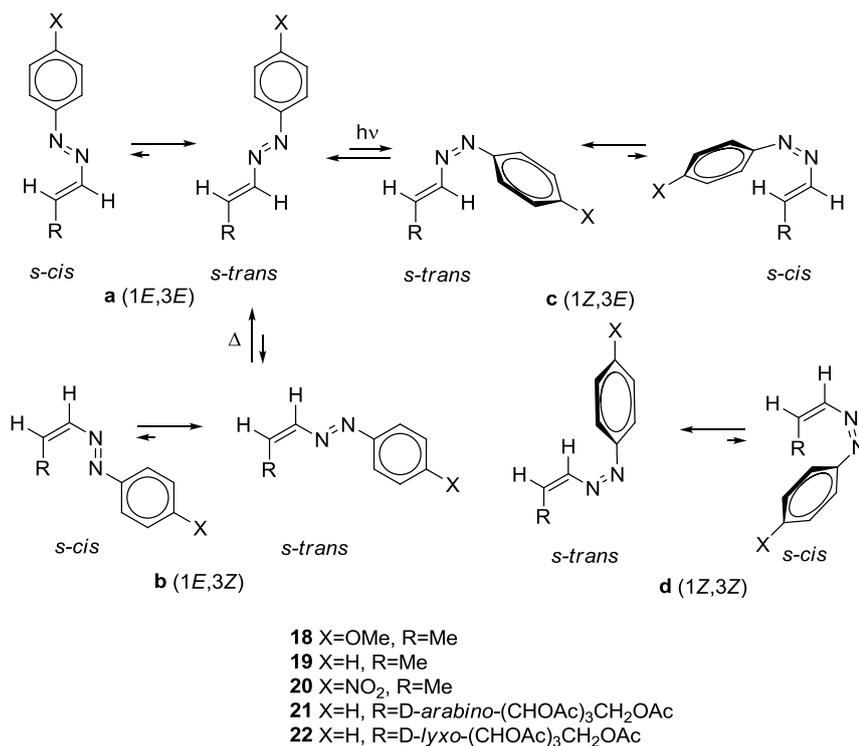
$^1\text{H-NMR}$ data for stereoisomers **a**(1*E*,3*E*), **b**(1*E*,3*Z*) and **c**(1*Z*,3*E*) of compounds **1** and **7-11** allow us to gain further insight into the conformational preference in solution. Schantl *et col.*¹⁸ reported that the photochemical transformation of (1*E*,3*Z*)-phenylazocyclohexene into its (1*Z*,3*Z*)-stereoisomer causes a significant variation of the olefinic resonance ($\Delta\delta_{\text{H-2}} \sim 1.5$ ppm), a fact rightly attributed to the effective shielding generated by the aromatic ring placed in non-planar arrangement with the N=N bond in the twisted *s-cis* conformation (Scheme 3.6.4).



Scheme 3.6.4

The latter contrasts with the photoisomerization of **1a** and **7a-11a**, for which chemical shift variations experienced by the H-2 proton are negligible ($\Delta\delta_{\text{H-2}} \leq 0.04$ ppm). Accordingly, the preferential conformation adopted by **1c** and **7c-11c** in solution should be *s-trans*; as the opposite *s-cis* disposition would have caused a substantial shielding of the H-2 signal ($\delta_{\text{H-2}} \sim 5.4$ ppm) (Scheme 3.6.5).

3. Resultados y discusión



Scheme 3.6.5

Such conclusive statements agree with the theoretical calculations collected in Tables 3.6.5 and 3.6.6 pointing to *s-trans* conformations as the most stable arrangement. The remaining framework should have the same conformation as that of (1*E*,3*E*) isomers because of identical coupling constants.

3.6.7. On the mechanism of azoalkene stereomutation.

3.6.7.1. The conrotatory ring-closure mechanism.

A mechanistic proposal for the thermal isomerization of azoalkenes had already been introduced by Schantl and Hebeisen,¹⁹ where *s-cis* conformers arising from both (1*E*,3*E*) and (1*E*,3*Z*) azoalkenes would lead to *trans*- and *cis*-diazocyclobutenes, respectively, by a conrotatory ring-closure. Their interconversion takes place by configurational inversion at the nitrogen atom bearing the aromatic ring. Further conrotatory ring-opening accounts for equilibration between (1*E*,3*E*) and (1*E*,3*Z*) azoalkenes. An overall picture is shown in Scheme 3.6.6 based on azoalkene **19** as simplified model.

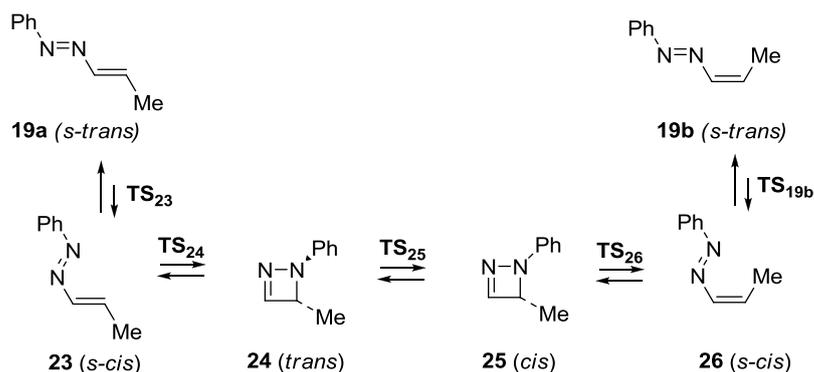


Figure 3.6.15 and Table 3.6.8 collect the relative electronic and free energies of all stationary points involved in the potential energy hypersurface of **19a**↔**19b** isomerization.

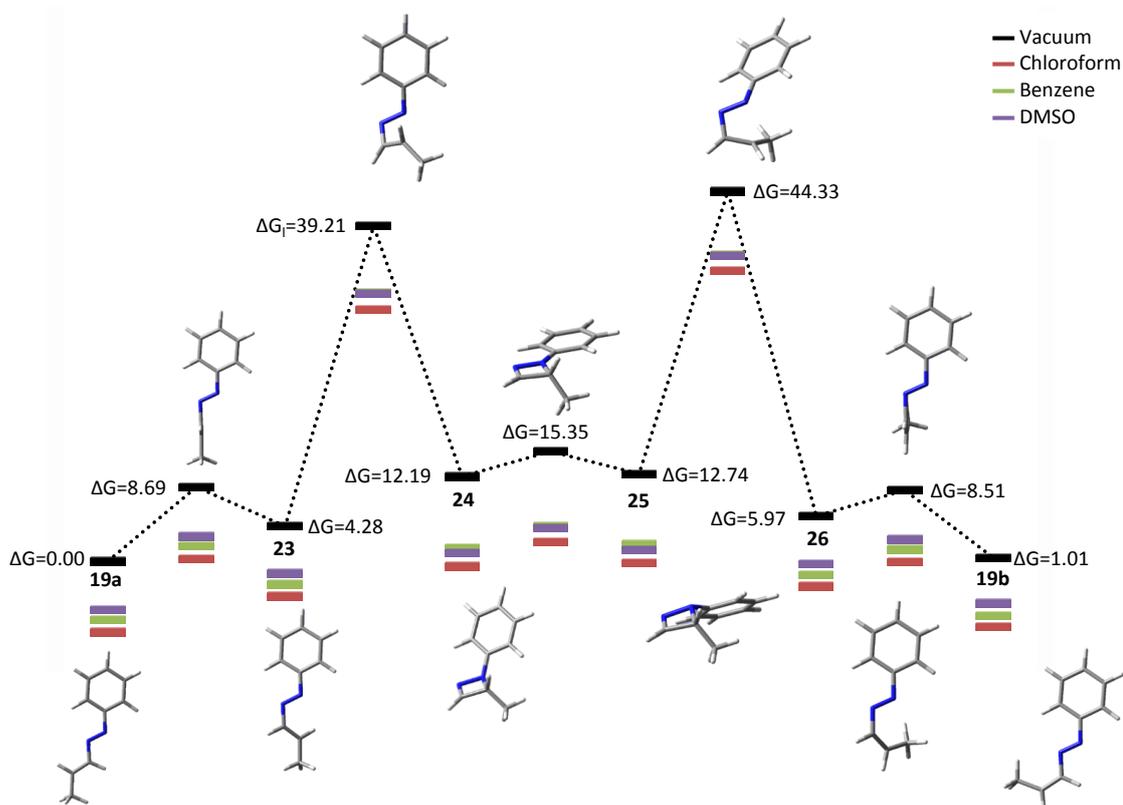


Figure 3.6.15. Location of stationary points along the **19a** (1E,3E)/**19b** (1E,3Z) isomerization path. Color codes are employed to highlight the energy profile in the gas phase and different solvent systems.

The gas-phase computation shows that, despite the low activation energy (TS₂₅ < 4 kcal/mol) involving the *cis-trans* isomerization of diazocyclobutenes **24** and **25**, their

formation from the corresponding azoalkenes is much higher (TS_{24} and TS_{26} >31 kcal/mol), a fact reflecting presumably the four-member ring strain (Figure 3.6.16).

Table 3.6.8. Relative stability of stationary states for the **19a/19b** isomerization.^{a,b}

	19a	TS₂₃	23	TS₂₄	24	TS₂₅	25	TS₂₆	26	TS₁₉	19b
ΔE^c	0.00	8.77	4.16	39.69	10.03	13.01	10.34	43.80	5.35	8.42	0.41
ΔG^c	0.00	8.69	4.28	39.21	12.19	15.35	12.74	44.33	5.97	8.51	1.10
ΔE^d	0.00	8.72	4.27	38.24	7.79	10.70	8.21	42.84	5.46	8.36	0.68
ΔG^d	0.00	9.57	5.32	38.88	10.60	14.08	11.53	43.82	5.17	10.23	1.92
ΔE^e	0.00	8.65	4.27	37.42	6.65	9.63	7.07	41.93	5.45	8.30	0.76
ΔG^e	0.00	8.70	4.58	37.12	8.62	12.14	9.33	42.40	6.10	7.61	1.14
ΔE^f	0.00	8.79	4.22	38.77	8.50	11.15	8.91	43.25	5.32	8.37	0.53
ΔG^f	0.00	8.95	4.63	38.60	10.50	13.82	11.46	43.34	5.98	8.09	1.00

^aIn kcal/mol. ^bAt the M06-2X/6-311G(d,p) level. ^cIn the gas phase. ^dIncluding the solvent effect (SMD model: CHCl₃). ^eIncluding the solvent effect (SMD model: DMSO). ^fIncluding the solvent effect (SMD model: C₆H₆).

Related ring closures of substituted 1,3-butadienes to cyclobutenes show similar activation energies (a high energy barrier, $\Delta G^\ddagger \sim 32$ kcal/mol, has been determined for cyclobutene formation).³⁰

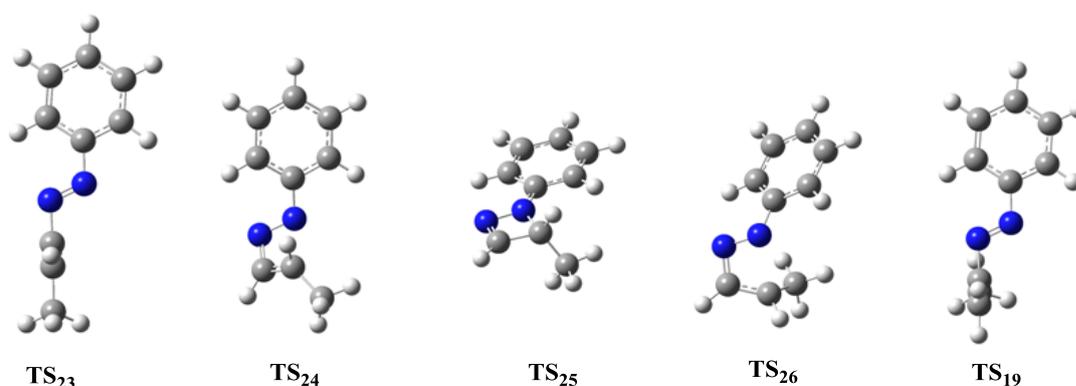


Figure 3.6.16. Optimized structures of transition states along the **19a** (1E,3E)/**19b** (1E,3Z) isomerization path.

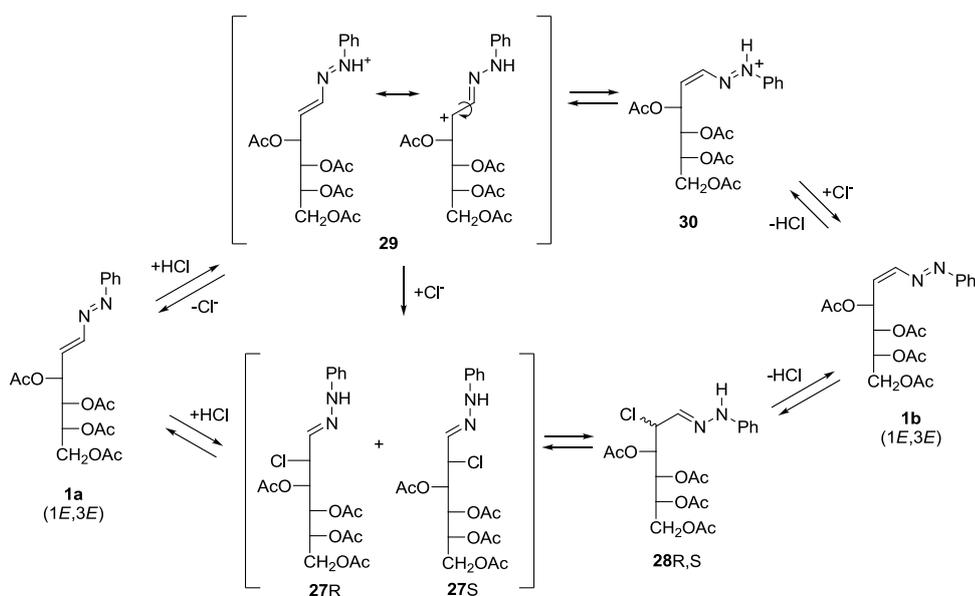
Inclusion of solvent effects (CHCl₃, benzene, or DMSO) leads to similar results, which are also nearly coincidental with those of gas-phase calculations (Table 3.6.8). This should otherwise be expected for electrocyclic reactions with an isopolar transition state, which are largely unaffected by solvent variations.³¹

3.6.7.2. The acid catalyzed mechanism.

It is worth noting however that isomerizations of either **1a** or **7a-11a** into **1b** or **7b-11b**, respectively, are not observed, at least appreciably, in non-halogenated solvents like benzene or toluene. This behavior disagrees with the above-mentioned mechanistic scheme,¹⁹ because of similar energy profiles regardless of the solvent system. On the other hand, the intermediacy of diazetine derivatives has been proposed for azoalkene isomerizations occurring under photochemical or pyrolytic protocols,³² which deviate from our experimental conditions.

The isomerization is strongly inhibited in CHCl_3 after passing this solvent through a column packed with basic alumina, thus removing acid impurities, mainly HCl (generated by photochemical decomposition). After one week however, equilibration between (1*E*,3*E*) and (1*E*,3*Z*) isomers of **1** and **11** is observed again. Clearly, the isomerization should be triggered by such acidic side products. The lack of azoalkene stability in CHCl_3 solutions has been sometimes described.^{18a,33}

Mechanistic hypotheses, compatible with the above facts, could involve either protonation-deprotonation of the azo group, thereby enabling facile rotation around the C1-C2 bond, or [1,4]-addition of HCl to the azoalkene moiety, followed by rotation and subsequent [1,4]-elimination, as depicted in Scheme 3.6.7 for the interconversion of **1a/1b**. Similar proposals have been reported to account for the *cis-trans* isomerization of diethyl maleate³⁴ or 3-aryl propenylideneiminium salts.³⁵



Scheme 3.6.7

The plausibility of such transformations has been newly assessed by theoretical methods and data found for **1a** are shown in Table 3.6.9. A mechanism involving addition-elimination of HCl seems unlikely as the addition products are significantly more stable than the corresponding azoalkenes (Figure 3.6.17). The concerted addition of HCl through the *s-cis* conformation of **1a** leading to **27** (*R/S* mixture) appears to be improbable, because the corresponding transition structures could not be located either.

On the other hand, an alternative protonation mechanism followed by rotation should also be unlikely in the gas phase as it involves polar intermediates and high-energy transition structures ($\Delta\Delta G > 110$ kcal/mol). Obviously, things may be dramatically different when solvation is taken into account, making it possible the isomerization in CHCl_3 ($\Delta\Delta G < 31$ kcal/mol).

Table 3.6.9. Relative stability of stationary states for the **1a/1b** isomerization.^{a,b}

	1a+HCl	27R	27S	28R	28S	29+Cl⁻	30+Cl⁻	1b+HCl
ΔE^c	0.00	-23.50	-23.68	-19.04	-24.59	106.06	116.53	-2.08
ΔG^c	0.00	-7.77	-7.07	-4.61	-7.54	113.61	121.55	-2.17
ΔE^d	0.00	-22.50	-21.65	-19.47	-23.37	18.88	22.64	-1.32
ΔG^d	0.00	-7.44	-4.67	-4.87	-6.75	27.77	30.76	-0.50

^aIn kcal/mol. ^bAt the M06-2X/6-311G(d,p) level. ^cIn the gas phase. ^dIncluding the solvent effect (SMD model: CHCl_3).

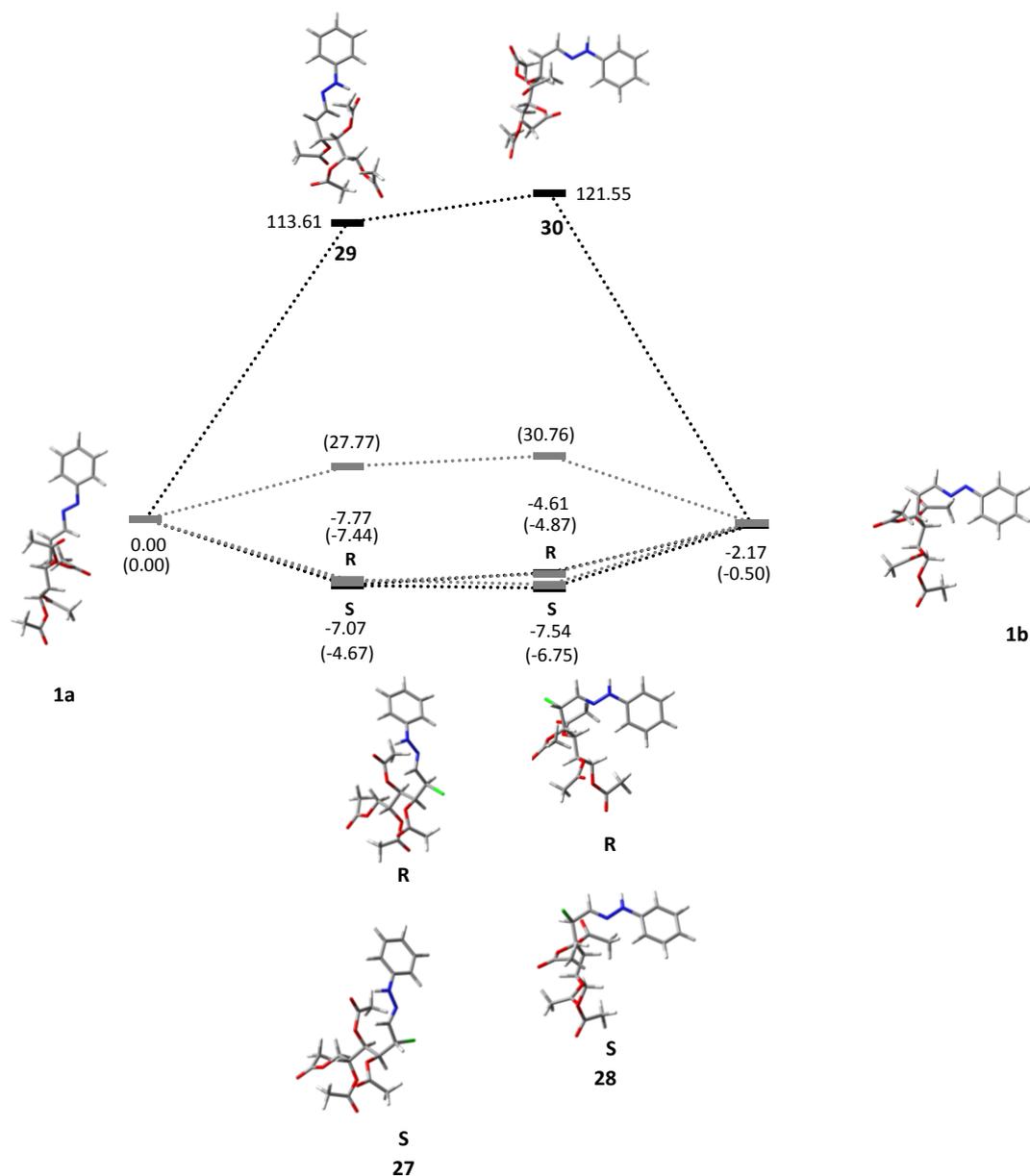


Figure 3.6.17. Energy profiles in the gas phase for the different isomerization pathways of (1*E*,3*E*) and (1*E*,3*Z*)-configured azoalkenes (values in parentheses refer to CHCl₃, SMD model).

¹H-NMR monitoring shows that addition of trifluoroacetic acid-*d*₁ to a CDCl₃ solution of either **1a** (Figure 3.6.18) or **11a** triggers an almost instantaneous equilibration between (1*E*,3*E*) and (1*E*,3*Z*) isomers yielding a ratio coincidental with that obtained in the absence of acid. Fast equilibria are also reached after addition of acetic acid-*d*₄ to a solution of **7a** in CDCl₃ (**7b** ~14%) or of D₂SO₄ (one drop) to a solution of **7a** in DMSO-*d*₆. For the latter the isomeric ratio (**7b** ~16%) is similar to that found in CDCl₃. Further addition of acid does not change such equilibria. Equilibration

3. Resultados y discusión

does not occur upon addition of acetic acid- d_4 to a solution of **7a** in C_6D_6 , which is however triggered by adding D_2SO_4 (~13% of the minor isomer).

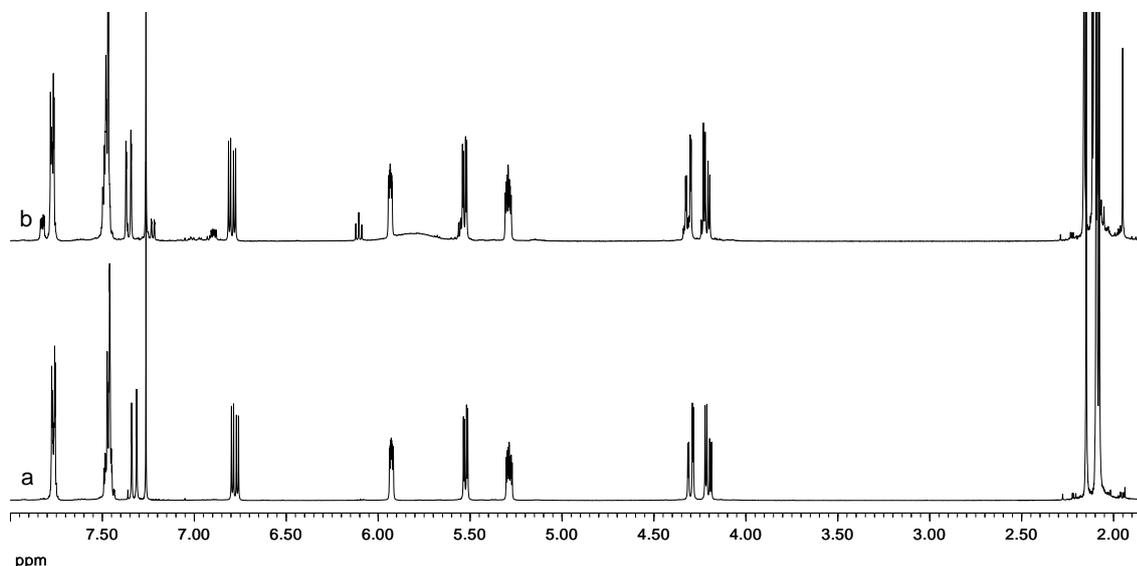


Figure 3.6.18. Evolution of compound **1a**: (a) just-dissolved in $CDCl_3$; (b) after addition of trifluoroacetic acid- d_1 .

These observations are more consistent with the protonation mechanism than that of acid addition, as one would expect marked reactivity differences of Brønsted acids in the addition-elimination mechanism. In DMSO, both acetic ($pK_a \sim 12.6$)³⁶ and trifluoroacetic acids ($pK_a \sim 0.23$)³⁷ are weaker than HCl ($pK_a \sim 1.8$)³⁸ and H_2SO_4 ($pK_a \sim 1.99$)³⁹, with acetate and trifluoroacetate anions being poorer leaving groups than chloride and bisulfate.

A complex mixture is observed on standing either **1** or **7-11** in $CHCl_3$ solutions for several days.

3.6.8. Summary.

The preceding results show for the first time the fate of chiral azoalkenes derived from acyclic sugars, which undergo double bond isomerizations. Visible-light irradiation of $1E$ -configured azoalkenes causes their isomerization into $1Z$ -azoalkenes, while the opposite $1Z \rightarrow 1E$ isomerization occurs thermally in the dark. On the other hand the $3E \rightarrow 3Z$ isomerization proceeds in chloroform solution and in the presence of acids.

References

- ¹ Mester, L.; El Khadem, H. In *The Carbohydrates: Chemistry and Biochemistry*; Pigman, W., Horton, D. Eds.; Academic Press: San Diego, **1980**, *IB*, 929-988.
- ² Simon, H.; Draus A. In *Synthetic Methods from Carbohydrates*, El Khadem, H. S., Ed., ACS Symposium Series, 39, American Chemical Society: Washington, DC, **1976**, 188-206.
- ³ Wolfrom, M. L.; Blair, M. *J. Am Chem. Soc.* **1946**, *68*, 2110-2111.
- ⁴ Mester, L.; Major A. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 4297-4300.
- ⁵ (a) Wolfrom, M. C.; Thompson A.; Linebak, D. R. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 2563-2567. (b) Wolfrom, M. C.; Fraenkel, G.; Linebak, D. R.; Komitsky, F. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 457-461.
- ⁶ (a) Mester, L.; Moczar, E. *Chem. Ind.* **1962**, 554-555. (b) Mester, L.; Moczar, E. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 247-249.
- ⁷ Collins, P. M.; Kumar, S.; Overend, W. G. *Carbohydr. Res.* **1972**, *22*, 187-192.
- ⁸ Han, O.; Shih, Y.; Lin, L.; Lin, H. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2105-2108.
- ⁹ (a) Somogyi, L. *Carbohydr. Res.* **1986**, *149*, C5-C8. (b) Somogyi, L. *Carbohydr. Res.* **1988**, *175*, 183-192.
- ¹⁰ (a) Simon H.; Moldenhawer, W.; Kraus, A. *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 2777-2786. (b) Kraus, A.; Simon, H. *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 954-968.
- ¹¹ El Khadem, H. *Carbohydr. Res.* **1972**, *23*, 311-315.
- ¹² (a) Zsoldo-Mády, V.; Messmer, A.; Pintèr, I.; Neszmélyi, A. *Carbohydr. Res.* **1978**, *62*, 105-116. (b) Abdel Rahman, M. M.; El Ashry, S. M.; El Sayed, H.; Abadllah, A. A.; Rashed, N. *Carbohydr. Res.* **1979**, *73*, 103-111. (c) Messmer, A.; Pintèr, I.; Zsoldo-Mády, V.; Neszmélyi, A.; Hegedüs-Vajda, J. *Acta Chim. Hung.* **1983**, *113*, 393-402. (d) Zsoldos-Mády, V.; Pintér, I.; Peredy-Kajtár, M.; Perczel, A. *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 1534-1540.
- ¹³ Simon, H.; Keil, K. D.; Weygand, F. *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 17-26.
- ¹⁴ Buckingham, J.; Guthrie, R. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1966**, 781-782.
- ¹⁵ El Khadem, H. S.; Crossman, Jr, A. *Carbohydr. Res.* **1992**, *228*, 451-454.
- ¹⁶ Ávalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C.; Sánchez, J. B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 945-956.
- ¹⁷ D. R. Armstrong, J. Clarkson, W. E. Smith *J. Phys. Chem.*, **1995**, *99*, 17825-17831.
- ¹⁸ (a) Schantl, J. G. *Org. Magn. Reson.* **1979**, *12*, 652-654. (b) Schantl, J. G.; Margaretha, P. *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 2492-2494.
- ¹⁹ Schantl, J. G.; Hebeisen, P. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 395-406.
- ²⁰ Crystal data have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Center (CCDC-xxxxxx).
- ²¹ Diáñez, M. J.; Estrada, M. D.; Pérez-Garrido, S. *Acta Cryst.* **2006**, *E62*, o2811–o2812.
- ²² Jørgensen, C.; Pedersen, C. *Carbohydr. Res.* **1997**, *299*, 307-310.
- ²³ (a) McLean, A. D.; Chandler, G. S. *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 5639-5648. (b) Raghavachari, K.; Binkley, J. S.; Seeger, R.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 650-654.

²⁴ Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215-241.

²⁵ Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, Jr., J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, N. J.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian 09, Revision B.01*; Gaussian, Inc.: Wallingford CT, 2010.

(27) Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378-6396.

²⁶ Referencia(s) sobre repulsion de pares de electrones

²⁷ Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378-6396.

²⁸ For some reviews: (a) Attanasi, O. A.; Caglioti, L. *Org. Prep. Proced. Int.* **1986**, *18*, 301-327. (b) Attanasi, O. A.; Filippone, P. *Synlett* **1997**, 1128-1140. c) Attanasi, O. A.; De Crescentini, L.; Filippone, P.; Mantellini, F.; Santeusano, S. *Arkivoc* **2002**, (xi), 274-292. d) Attanasi, O.A.; De Crescentini, L.; Favi, G.; Filippone, P.; Mantellini, F.; Perrulli, F.R.; Santeusano, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3109-3127. e) Lemos, A. *Molecules* **2009**, *14*, 4098-4119. f) Lemos, A. In *Targets in Heterocyclic Systems. Chemistry and Properties, Vol. 14*; Attanasi, O. A., Spinelli, D., Eds.; Royal Society of Chemistry: Cambridge, 2010; Ch. 1, 1-18.

²⁹ (a) M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, M. M. Molina, J. C. Palacios, and J. B. Sánchez, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2513-2516. (b) Ávalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Clemente, F. R.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C.; Sánchez, J. B. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6297-6305. (c) Ávalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Clemente, F. R.; Gordillo, R.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C.; Raithby, P. R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5089-5097. (d) Ávalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Clemente, F. R.; Gordillo, R.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5139-5145. (e) Ávalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Clemente, F. R.; Gordillo, R.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2241-2251.

³⁰ Doorakian, G. A.; Freedman, H. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5310-5311.

³¹ Reichardt, Ch. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 3rd ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2003**, 197-198.

³² (a) Malament, D. S.; Levi, N. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3285-3287. (b) Reid, A. A.; Sood, H. R.; Sharp, J. T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1976**, 362-366. (c) McNab, H.; Murray, E.-A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1981**, 122-123. (d) Ziegler, U.; Zimmermann, G.; Ondruschka, B.; Volkova, V. V.; Gusel'nikov, L. E.; Smirnov, V. I.; Nametkin, N. S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5825-5828.

³³ Belskaia, N. P.; Deryabina, T. G.; Koksharov, A. V.; Kodess, M. I.; Dehaen, W.; Lebedev, A. T.; Bakulev, V. A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 9128-9131.

³⁴ Fahey, R. C.; Schneider, H.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6885-6893.

³⁵ Childs, R. F.; Dickie, B. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5041-5046.

³⁶ F. G. Bordwell, D. Algrim *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2507-2508.

³⁷ Dippy, J. F. J.; Hughes, S. R. C.; Rozanski, A. *J. Chem. Soc.* **1959**, 2492-2498.

³⁸ F. G. Bordwell *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456-463.

³⁹ Kolthoff, I. M.; P. J. Elving *Treatise on Analytical Chemistry*, Interscience Encyclopedia Inc., New York, **1959**.

3.7. Construction of acyclic pyrazole C-nucleosides.

3.7.1. Introduction.

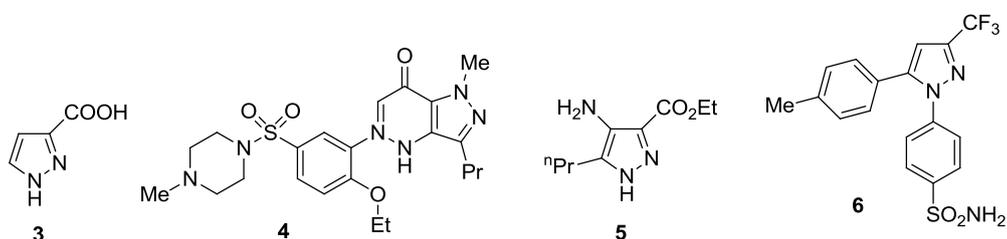
The preparation of optically active molecules, often *O*- and *N*-containing heterostructures, from carbohydrate precursors represents an engaging domain of modern asymmetric methodology.¹ Conceptually, this variation of the chiron approach possesses unique features as the carbohydrate moiety may not only be employed as a temporary chiral transfer agent, but also its presence often confers additional biological properties such as in glycosides and nucleosides.

Hydrazones and osazones are among the most important sugar derivatives, which have played a crucial role as precursors of numerous heterocycles, including nucleosides. Nitrogenated heterocycles have been obtained from azoalkenes.² As a subclass of relatively unexplored chiral building blocks, it was peripherally observed that optically active acyclic azoalkenes (or 1,2-diaza-1,3-butadienes) derived from aldoses arose from the corresponding arylhydrazones.³ These chiral, polyoxygenated azoalkenes could be successfully employed as heterodienes and dipolarophiles in asymmetric cycloadditions.⁴ In both cases, the transformations took place with high levels of facial diastereoselection, thus allowing the unsaturated carbohydrate to serve as an excellent template for the stereocontrolled process. Syntheses of 1,2-diaza-1,3-butadienes derived from cyclic sugars and their reactions have also been reported.⁵

An interesting transformation of sugar osazones and other carbohydrate derivatives involves their conversion into pyrazoles, although experimental conditions vary from harsh to mild procedures.^{6,7} The pyrazole ring is a privileged scaffold in medicinal chemistry and drug discovery.⁸ In fact, a comprehensive literature spanning several decades documents a plethora of potentially bioactive pyrazole-based molecules showing a wide applicability as anti-inflammatory, antipyretic, antimicrobial, antiviral, antitumor, anticonvulsant, antihistaminic, analgesic, antidepressant, antibacterial, insecticidal or fungicidal agents,^{9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30} among others; even though in some cases the intended activity is controversial.¹⁸ Obviously, the bioactivity of numerous pyrazole-containing drugs and their precursors is beyond doubt. For instance, pyrazole-3-carboxylic acid (**3**) and pyrazolo[1,5-*c*]quinazoline-2-carboxylates are nicotinic acid receptor agonists⁹ and excitatory amino acid antagonists, respectively.^{31,32} Bis(benzo-

3. Resultados y discusión

[g]indazole-3-carboxamide) derivatives exhibit antiproliferative activity against various cancer cell lines.³³ The well-known phosphodiesterase inhibitor sildenafil (**4**, Viagra®) is actually a pyrazole-fused polycyclic structure and ethyl-4-amino-5-propyl-1*H*-pyrazole-3-carboxylate (**5**), among other substituted pyrazoles, is a key intermediate for the drug synthesis.³⁴ Celecoxib, (4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide, **6**) was the first marketed drug as selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors that showed anti-inflammatory and analgesic activities without the undesirable side effects associated with other nonsteroidal anti-inflammatory drugs.^{35,36} As a concluding example, a pyrazole-substituted epothilone derivative has shown strong antitumor activity through the stabilization of microtubules by binding with tubulin.³⁷



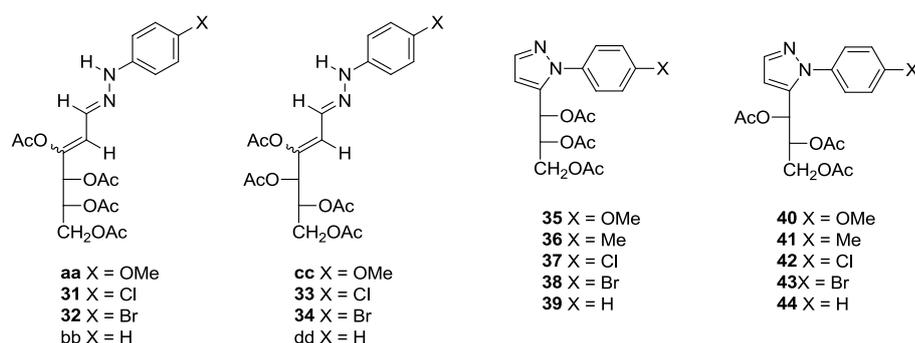
The synthesis of pyrazoles can be accomplished by numerous strategies, although expeditious and convenient protocols involve the 1,3-dipolar cycloaddition of diazoalkanes with alkynes and related transformations.^{38,39,40} Other syntheses rely on the cyclization of 1,3-diketones with hydrazine^{41,42,43} and the Michael addition of hydrazines to α,β -unsaturated ketones.^{44,45} Due to the importance of sugars in biological systems, some attention has been paid to incorporating pyrazoles into a sweet vector.^{6,46} Still, hydrazones and osazones represent appropriate raw materials to that end.^{47,48}

The present chapter describes the conversion of monosaccharidic 1,2-diaza-1,3-butadienes into chiral sugar-based pyrazole C-nucleosides. Our systematic study, supported by theoretical calculations, unravels the intermediacy of α,β -unsaturated hydrazones and discusses solvent and substituent effects on reactivity.

3.7.2. Syntheses of pyrazoles and unsaturated hydrazones.

Previous observations showed that pyrazole derivatives can be identified in the reaction mixture after partial and slow conversions (4-6 months at room temperature) of

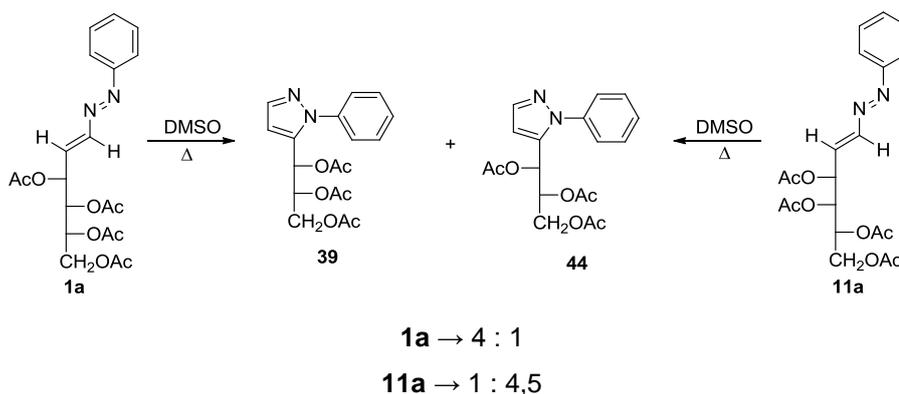
some sugar-derived azoalkenes in benzene solution.^{3b} Likewise, pyrazoles could be isolated as byproducts of hetero-Diels-Alder reactions involving sugar azoalkenes. For instance, the reaction of **1a** with α -chloroacrylonitrile gave, after a prolonged reaction time (~4-6 months) at room temperature, not the expected cycloadduct but pyrazole **39** as the sole product, evidencing one again that such a pyrazole arises from tautomerization and cyclization of azoalkenes. Such observations prompted us to envisage a novel route to chiral pyrazoles from sugar azoalkenes, although this objective first required the search for practical reaction conditions. Thus, azoalkenes **1a** and **7a-11a** did not react in hydrocarbon solvents such as benzene, toluene, or xylene at reflux for several days. Reactions were also sluggish in refluxing halogenated solvents (CH_2Cl_2 , CHCl_3) leading to complex mixtures. Attempts to accelerate such transformations, thereby avoiding the formation of unwanted side products, by means of ultrasound (cleaning bath at ~35 kHz) or microwave irradiation (focused waves at 2.45 GHz) were equally fruitless. No clear-cut benefits were obtained under acid or basic catalysis either. Fortunately, more promising results were observed in DMSO solution. Thus, complete disappearance of compound **7a** and formation of pyrazoles **35** and **40** (4:1 ratio) was observed in refluxing DMSO after 20 min as evidenced by TLC analysis (diethyl ether as eluent). Nevertheless, isolated yields of such pyrazoles were very low due to the concomitant formation of other unidentified products under these reaction conditions. No appreciable conversion was observed in DMSO solution at room temperature after several days. Best results and less by-products were obtained by heating DMSO solutions of azadienes at 80 °C for 3-4 days.



Under these circumstances, the disappearance of compounds **1a** and **7a-10a** could be detected along with the formation of the corresponding α,β -unsaturated hydrazones (**aa**, **31**, **32**, **bb**) and/or pyrazoles (**35-39**), (in a few cases the

corresponding (1*E*,3*Z*)-configured azoalkene could be identified), which were accompanied by their epimers at the first stereogenic center (**cc**, **33**, **34**, **dd**, and **40-44**).

For example, both **1a** and **11a** led to the same mixture of pyrazoles **39** and **44**; however, their ratio depends on the starting alkene. We have already indicated that starting from **1a** compound **39** was preferentially observed in the reaction mixture (**39:44**, ~4:1), while conversely **11a** afforded pyrazole **44** as the prevalent product (**39:44**, ~1:4,5) (Scheme 3.7.kk).



Scheme 3.7.kk

Table 3.7.1 summarizes both reaction times and yields of isolated compounds. These results reveal that product distribution is largely dependent on the electronic nature of the aryl substituent, while little or no effect could be attributed to the configuration of the polyacetoxyl side chain. Electron-releasing substituents favored the formation of pyrazoles, whereas electron-withdrawing groups led preferentially to α,β -unsaturated hydrazones.

Table 3.7.1. Formation of hydrazones and pyrazoles from azadienes.

Entry	Azadiene	Reaction Time (days)	α,β -unsaturated hydrazone (%) ^b	Pyrazole (%)
1	1a ^a	2	bb 51 (26) ^b	39 (40)(64) ^b + 44 (9)(10) ^b
2	7a ^a	2	aa 28 (8) ^b	35 (72)(92) ^b
3	7a ^c	4		35 (30)
4	8a ^c	4		36 (44) + 41 (18)
5	9a ^a	2	31 (59)(29) ^b + 33 (¿?) ^b	37 (29)(48) ^b + 42 (12)(23) ^b
6	9a ^c	3	31 (26) + 33 (13)	37 (15)
7	9a ^{c,d}	3	31 (43) + 33 (7)	37 (11)

8	10a ^{c,d}	2	32 (23) + 34 (12)	38 (11)
9	11a ^a	1	dd (58)	39 (6) + 44 (35)
10	11a ^c	4		39 (10) + 44 (44)

^a Ratios determined by ¹H-NMR in Cl₃CD, ^b Percentages measured after 10 days in Cl₃CD. ^c Isolated yields, ^d In the presence of an equimolecular amount of AcOH.

The presence of acetic acid did not alter the corresponding reaction times, but lowered the extent of α,β -unsaturated hydrazone epimerization (entries 7 and 8).

After short reaction times (up to two days), work-up protocols involving extraction and dissolution in Cl₃CD, and further analysis by ¹H-NMR revealed that α,β -unsaturated hydrazones were the major products, accompanied by minor amounts of the corresponding mixtures of pyrazole epimers (entries 1, 2, 5, and 9). These α,β -unsaturated hydrazones were slowly transformed into the corresponding pyrazoles.

Thus, in the case of **7a** the two major products detected after two days were the α,β -unsaturated hydrazone **aa** and pyrazole **39 35**, as inferred from both ¹H and ¹³C-NMR spectra. When the mixture was allowed to evolve further (ca. 10 days) almost all the hydrazone had been converted into the corresponding pyrazole (Figures 3.7.1 and 3.7.2).

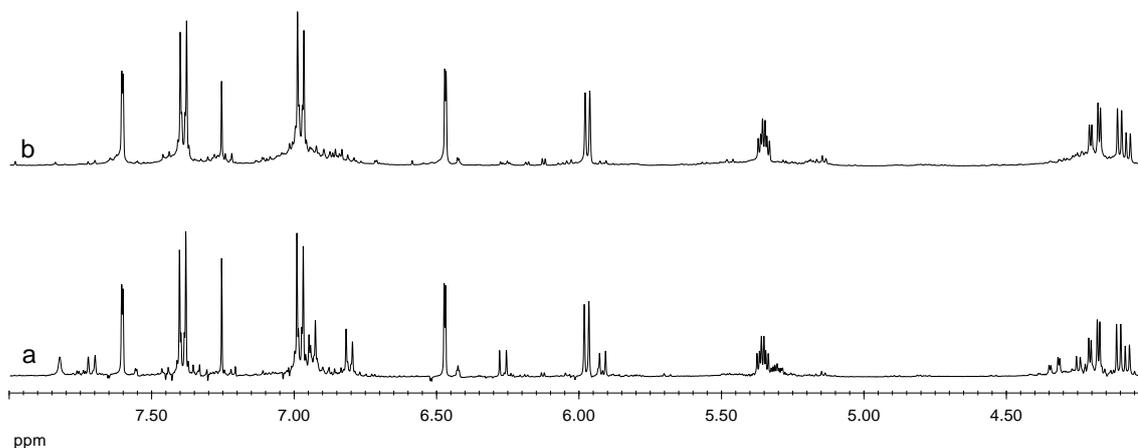


Figure 3.7.1. Evolución de la mezcla **Xx** and **39**. ¹H-NMR spectra: a) just dissolved, b) after 10 days.

3. Resultados y discusión

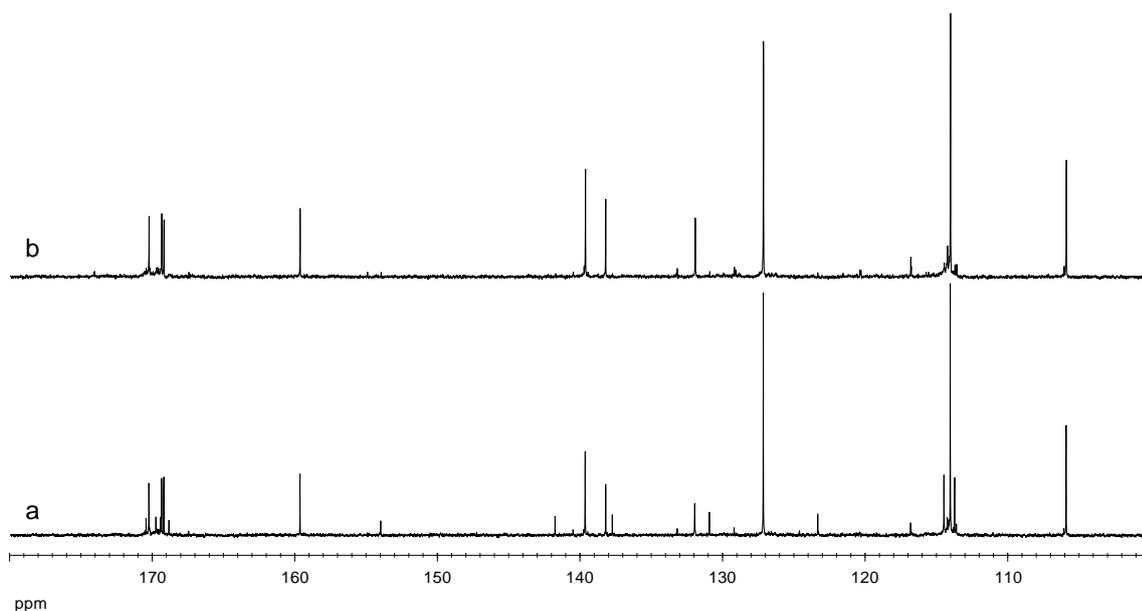


Figure 3.7.2. Evolución de la mezcla **Xx** and **39**. ^{13}C -NMR spectra: a) just dissolved, b) after 10 days.

3.7.3. Structural elucidation.

Structures of α,β -unsaturated hydrazones **31-34** and pyrazoles **35-44** are supported by their analytical and spectroscopic data (Tables 3.7.2 and 3.7.3). Thus, hydrazones **31-34** exhibit a singlet at $\delta_{\text{H}} \sim 8$ ppm due to the NH resonance. The chemical shifts of H-2 and H-3 protons are characteristic enough to permit their assignment to olefinic protons ($\delta_{\text{H}} \sim 7.7$ and ~ 6.3 ppm, respectively) (Figure 3.7.1).

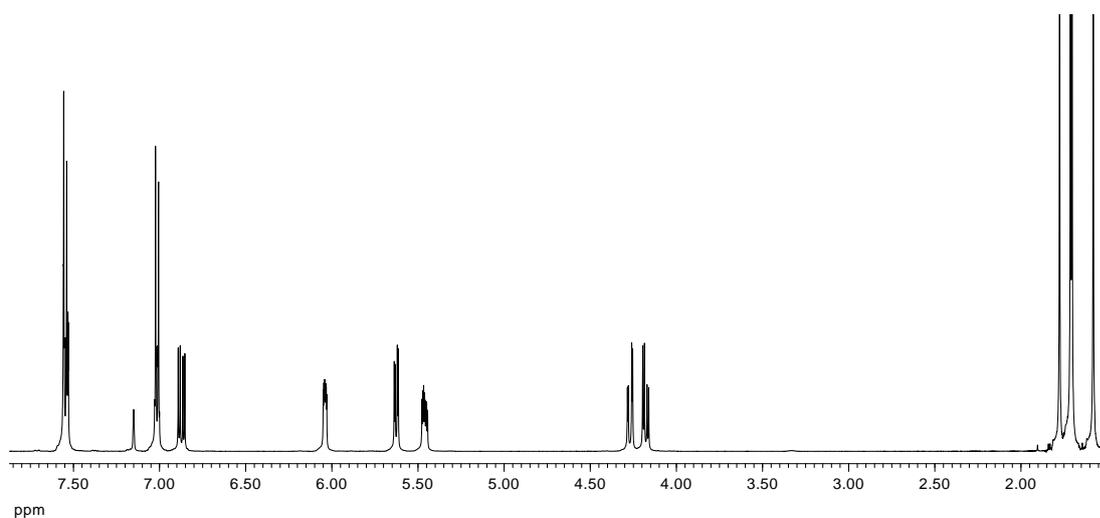


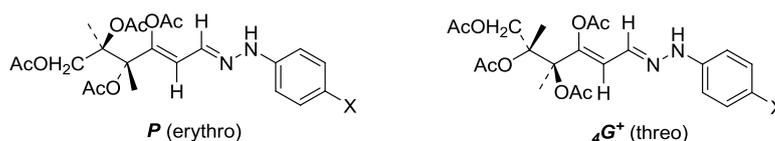
Figure 3.7.1. ^1H -NMR spectrum of **31**.

Table 3.7.2. Selected ^1H NMR data for α,β -unsaturated hydrazones.

Compound	Configuration	N-H	H-2	H-3	H-6	H-6'	$J_{1,2}$
31	D-erythro	7.93	7.77	6.28	4.36	4.26	9.5
32		8.07	7.77	6.27	4.36	4.26	9.5
33	D-threo	7.81	7.75	6.27	4.43	4.10	9.5
34		7.77	7.76	6.25	4.43	4.10	9.4
63^a	D-glycero	7.93	7.73	6.23	4.35 ^b	4.26 ^b	9.5

^aData from Ref. 3b. ^bThese signals correspond to the H-5 and H-5' protons, respectively.

The values of ~ 9.5 Hz for $J_{1,2}$ and ~ 8.5 Hz for $J_{4,5}$ are consistent with an antiperiplanar relationship between such protons, and hence a *s-trans* configuration around the C1-C2 bond should be inferred together with an extended zigzag arrangement of the side chain (*P* conformation) for compounds **31** and **32**; while **33** and **34** adopt preferentially a ${}_4G^+$ conformation (Figure 3.7.2). Moreover, the acetate vinyl signals appear at ~ 2.2 ppm.

**Figure 3.7.2.** Preferred conformations of α,β -unsaturated hydrazones in solution.**Table 3.7.3.** Selected ^1H NMR data for pyrazole derivatives

Compound	Configuration	H-3	H-4	H-3'	H-3''	$J_{3,4}$
35	D-erythro	7.63	6.50	4,22	4,12	1.8
36		7.63	6.51	4,21	4,11	1.9
37		7.65	6.52	4,23	4,14	1.9
38		7.65	6.52	4,23	4,14	2.0
39		7.64	6.51	4,20	4,11	1.9
49		-	6.92	4,28	4,15	-
40	D-threo	7.63	6.46	4,20	3,80	1.9
41		7.63	6.46	4,20	3,75	1.8
42		7.66	6.48	4,23	3,71	1.8
43		7.65	6.49	4,22	3,70	2.0
44		7.64	6.47	4,20	3,72	1.8
50		-	6.90	4,25	3,78	-
65^a	D-glycero	7.63	6.49	4.33 ^b	3.20 ^b	1.9

^aData from Ref. 3b. ^bThese signals correspond to the H-2' and H-2'' protons, respectively.

3. Resultados y discusión

Finally, the resonances for C-1, C-2, and C-3 atoms above $\delta_C = 110$ ppm allow us to assign them to unsaturated carbons⁸⁷ (Figure 3.7.3).

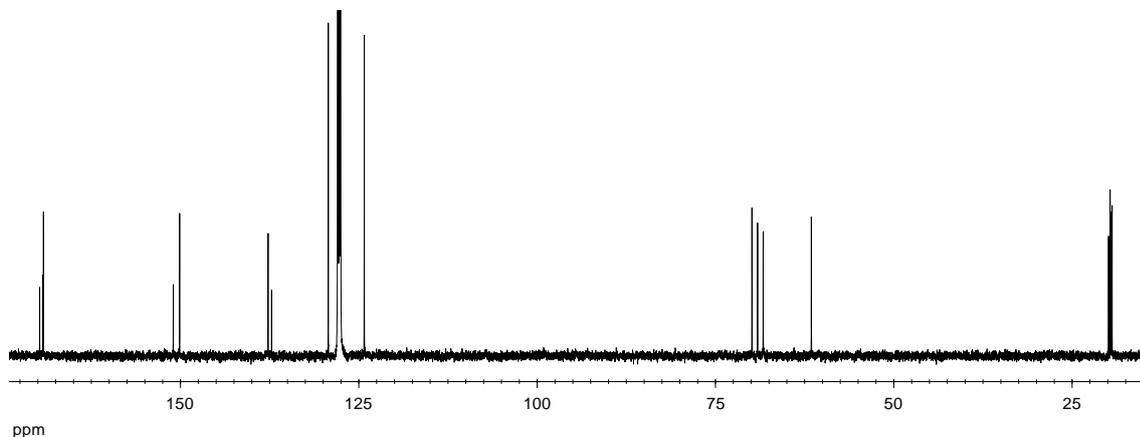


Figure 3.7.3. ¹³C-NMR spectrum of **31**.

As a consequence of the instability of α,β -unsaturated hydrazones **31-34**, satisfactory HRMS for such compounds could not be obtained.

Pyrazoles **35-44** show two doublets at $\delta_H \sim 7.7$ ppm and ~ 6.5 ppm attributable to the heterocyclic protons H-3 and H-4 respectively, with a coupling constant of $J_{3,4} \sim 2$ Hz (Figure 3.7.4).

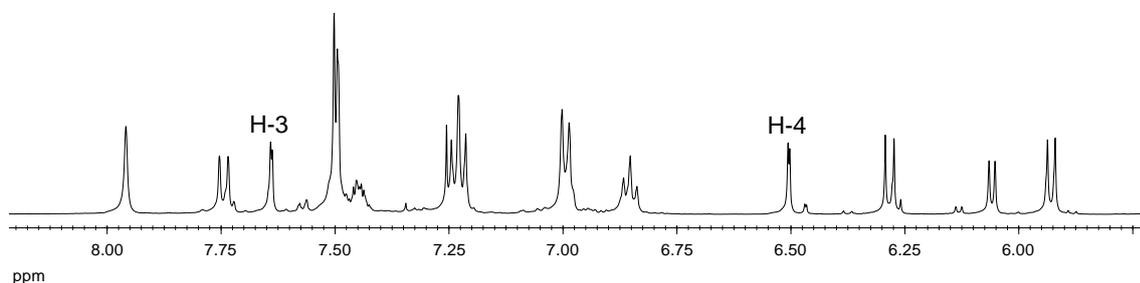


Figure 3.7.4. ¹H-NMR spectrum of **39**.

These figures along with the chemical shifts of C-3 ($\delta_C \sim 140$ ppm) and C-4 ($\delta_C \sim 107$ ppm) are typical of the pyrazole nucleus⁴⁹ (Figure 3.7.5).

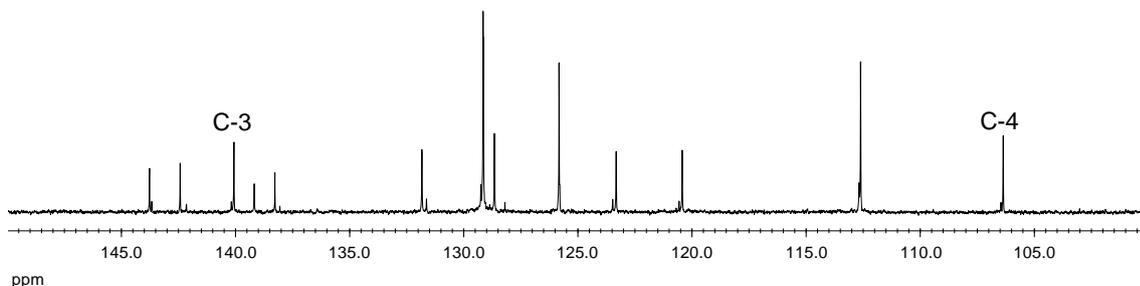


Figure 3.7.5. ¹³C-NMR spectrum of **39**.

A careful examination of NMR data (Figure 3.7.6) also reveals an epimeric relationship at C-1' between hydrazones **31-32** and **33-34**, as well as between pyrazoles **35-39** and **40-44** (Scheme 3.7.1).

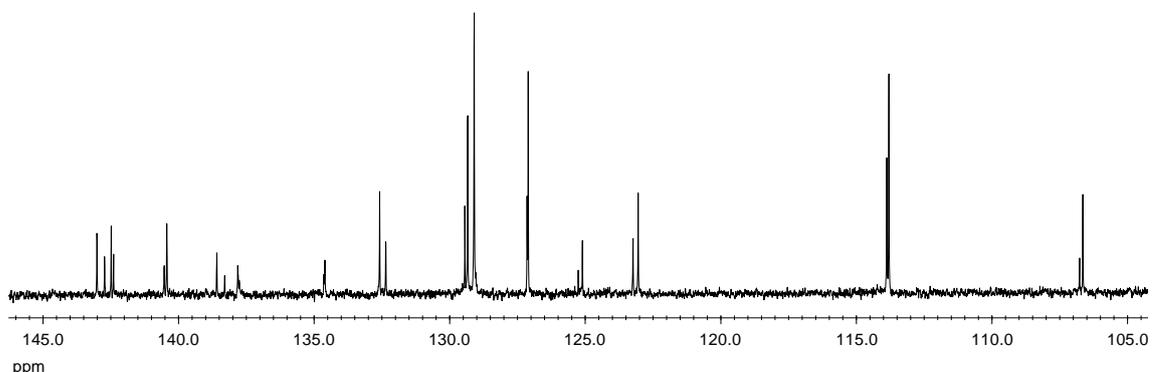
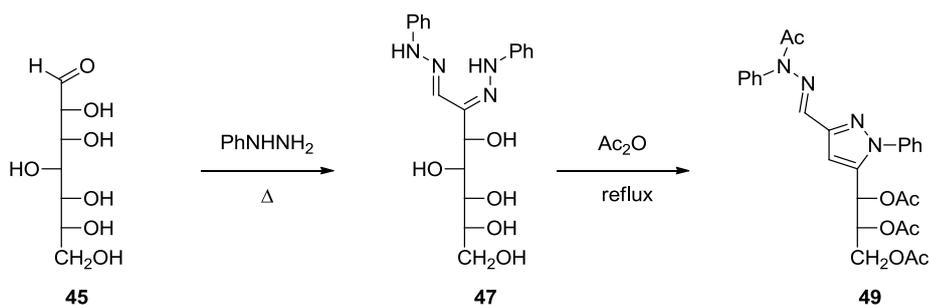


Figure 3.7.6. ^{13}C -NMR spectrum of an epimeric mixture of **31** y **37**.

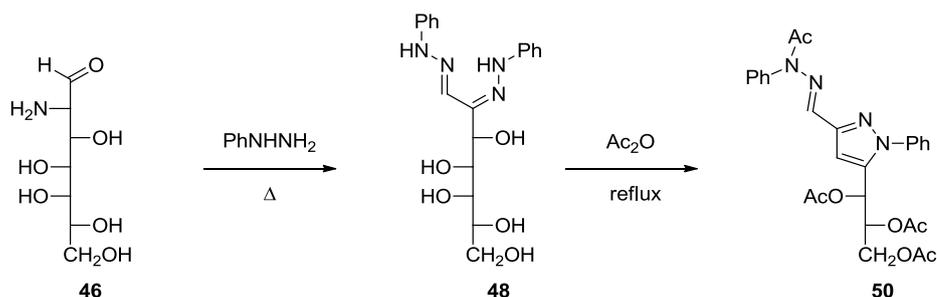
To further assess the epimeric relationship of such substances, we have carried out an independent synthesis of pyrazoles **49** and **50**, which differ of **39** and **44** respectively, by the presence of a nitrogenated substituent at C-3. Compounds **49** and **50** were prepared from 2-deoxy-D-glycero-D-gulo-heptose (**45**) and 2-amino-2-deoxy-D-glycero-L-gluco-heptose (**46**) respectively, according to the experimental procedure described by El Khadem *et al.*^{6a} involving the formation of osazones **47**⁵⁰ and **48**,⁵¹ by conventional treatment with hot phenylhydrazine, and further acetylation at reflux (Schemes 3.7.3 and 3.7.4).



Scheme 3.7.3

Compound **45** is commercially available, whilst **46** was synthesized according to Galbis *et al.*⁵²

3. Resultados y discusión



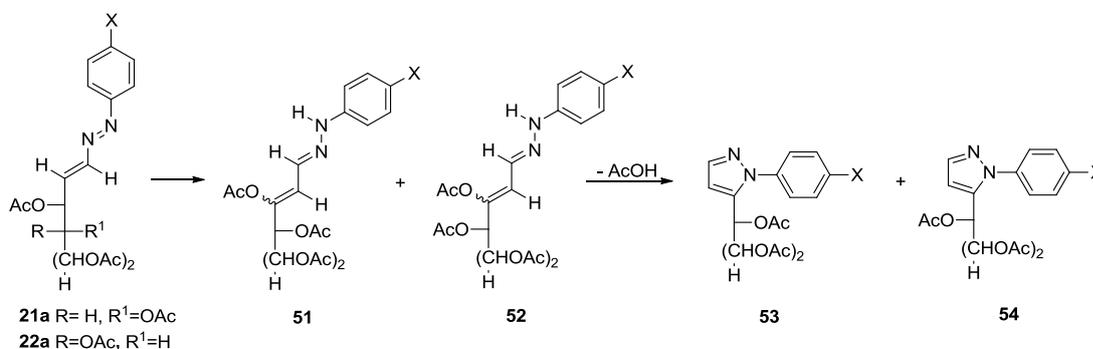
Scheme 3.7.4

Table 3.7.3 also includes the most characteristic ^1H and ^{13}C NMR data of **49** and **50**. The relative *erythro* and *threo* configurations of **49** and **50** respectively, are those of the starting materials as this conversion does not affect any stereogenic center of the acyclic side chain. All pyrazoles bearing an *erythro* configuration (**35-39**, **49**) show a smaller shift difference between H-3' and H-3'' ($\Delta\delta \sim 0.1$ ppm) than that of *threo*-configured pyrazoles (**40-44**, **50**) ($\Delta\delta \sim 0.5$ ppm).

The same behavior, with smaller differences nevertheless, is found between the H-6 and H-6' protons of α,β -unsaturated hydrazones **31-34**: $\Delta\delta \sim 0.1$ ppm (*erythro*) and $\Delta\delta \sim 0.3$ ppm (*threo*).

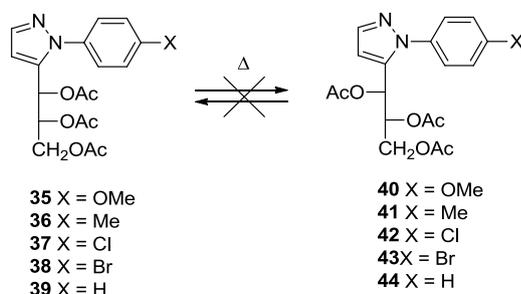
3.7.4. Pyrazole formation mechanism.

Scheme 3.7.5 shows a general picture of the above-mentioned results, i.e. the formation of epimeric α,β -unsaturated hydrazones **51** and **52** and their subsequent transformation into the corresponding epimeric pyrazoles **53** and **54**, respectively. These substances arise from either azoalkene **21a** or azoalkene **22a**; although the epimer ratio is different in every case and depends on the starting azoalkene.



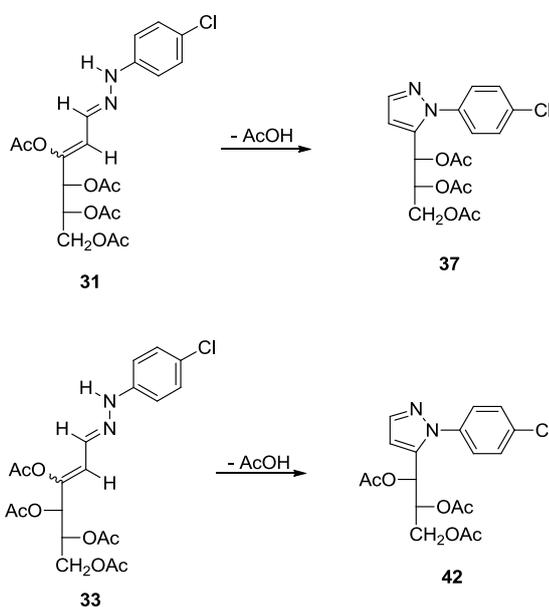
Scheme 3.7.5

This result suggests that both hydrazone and pyrazole derivatives would undergo, under the experimental reaction conditions, any further isomerization. However, no transformation of pyrazoles **35-39** and **44** could be observed in DMSO after 50 h at 80 °C (Scheme 3.7.2).



Scheme 3.7.2

On the other hand, under the same conditions **31** led exclusively to the pyrazole **37** and, similarly, the hydrazone **33** gave only rise to **42** (Scheme 3.7.3). The same conclusion was obtained in CDCl_3 solution by ^1H NMR monitoring, thus indicating that **31** and **33** do not interconvert either.

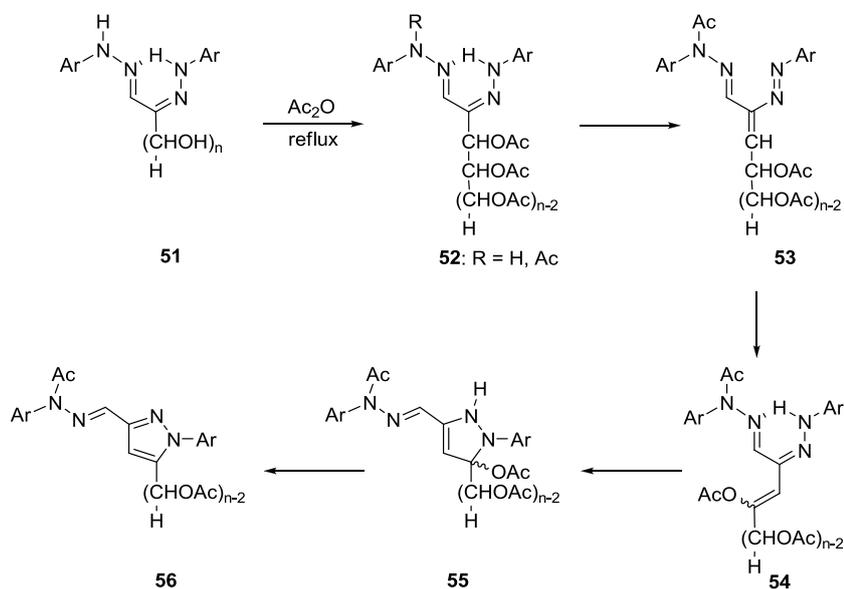


Scheme 3.7.3

Early studies conducted by El Khadem and his group^{6a-g} demonstrated that monosaccharide arylsazones (**51**), when refluxed with acetic anhydride, yielded pyrazole derivatives (**56**) that are equally obtained by heating of per-*O*-acetylosazones (**52**, R = H) with pyridine in ethanol.⁵³ The proposed mechanism involves the

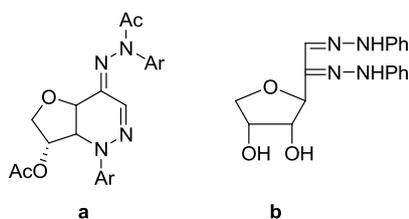
3. Resultados y discusión

intermediacy of an azoalkene (**53**) and an α,β -unsaturated osazone (**54**), which leads to the pyrazole **56** through cyclization and further aromatization of **55** (Scheme 3.7.4).⁵⁴

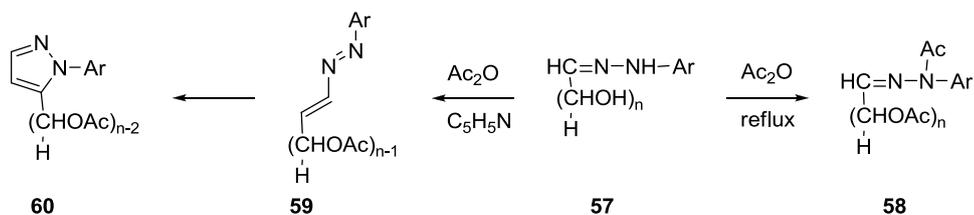


Scheme 3.7.4

So far, this mechanism has remained a surmise because such intermediates have neither been detected nor identified. The same mechanistic proposal has been invoked to explain the formation of heterocyclic substances such as **a** and **b** via **53**.⁵⁴

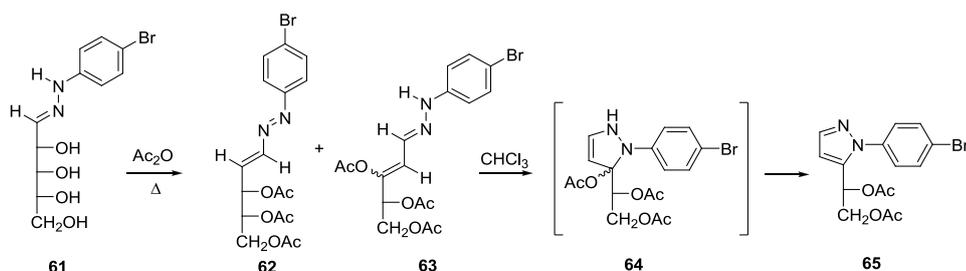


Aryl hydrazones, however, under the same reaction conditions lead to peracetylated hydrazones (**58**). It is thought that the rapid acetylation of the NH group of the hydrazone moiety impedes its conversion into azoalkene and/or pyrazole (Scheme 3.7.5).⁵⁵ Hydrazones derived from acyl hydrazides, RCONHNH_2 , do not generate the corresponding pyrazoles either. The cyclization step is most likely inhibited due to the poor nucleophilicity of the nitrogen atom as its lone pair is involved in delocalization with the carbonyl group.



Scheme 3.7.5

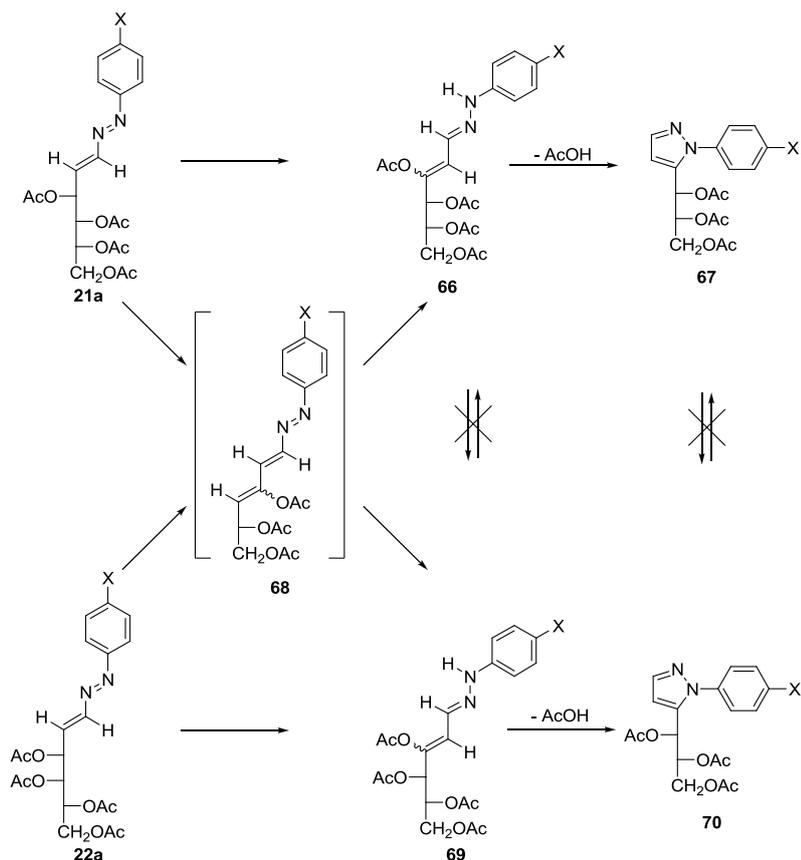
Although the intermediate azoalkenes **59** have been isolated,^{3,56} only one previous work succeeded in observing their transformation into pyrazoles **60**.^{3b} Thus, the 4-bromophenyl hydrazone derivative **61** treated with acetic anhydride and pyridine at 80 °C yielded a mixture of the 1,2-diaza-1,3-butadiene **62** and its isomeric α,β -unsaturated hydrazone **63** (see Table 3.7.2), although a pyrazolinic structure (**64**) was initially suggested for the latter (Scheme 3.7.6). In CHCl_3 solution, compound **63** slowly evolved into **65** (Table 3.7.3) through a non-isolated intermediate pyrazoline.



Scheme 3.7.6

These results along with those of the present work have allowed us to propose the mechanistic pathway outlined in Scheme 3.7.7. Compound **21a**, having a side chain of *D-arabino* configuration, may undergo two reaction channels. On the one hand, its initial isomerization to an α,β -unsaturated hydrazone (**66**) and further conversion into **67** via a pyrazolinic intermediate (**21a**→**66**→**67**). Starting from a *D-lyxo*-configured azoalkene, like **22a**, the whole transformation follows the sequence **22a**→**69**→**70**. Both pyrazoles (**67** and **70**) hold the same configuration at their stereogenic centers as those of the starting azoalkenes.

3. Resultados y discusión



Scheme 3.7.7

On the other hand, the isolation of the epimeric α,β -unsaturated hydrazones **31-34** and their corresponding pyrazoles **37, 38, 42, and 43** respectively, also suggests a second channel accounting for pyrazole formation, i.e. taking place through the intermediacy of azatrienes **68**. In addition, epimeric azoalkenes of **21a** or **22a** have not been isolated from the reaction mixtures.

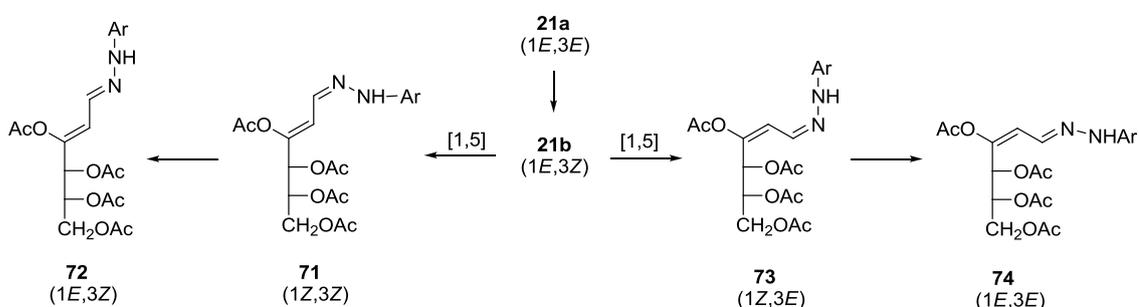
Insights into such mechanistic conjectures will be scrutinized in next subsections.

3.7.5. Tautomerization of azoalkenes into α,β -unsaturated hydrazones.

3.7.5.1. [1,5]-Sigmatropic transposition mechanism.

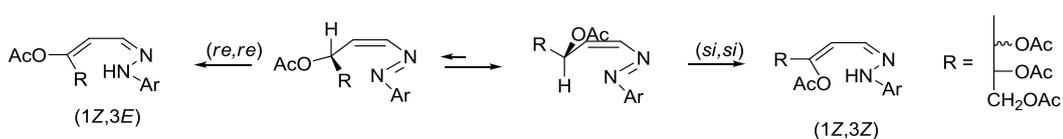
At first glance we envisaged that tautomerization of (1*E*,3*E*)-azoalkenes to the corresponding α,β -unsaturated hydrazones could occur by previous isomerization into (1*E*,3*Z*)-azoalkenes followed by a [1,5]-sigmatropic transposition (Scheme 3.7.8). This

hypothesis is supported by the accidental isolation of (1*E*,3*E*)- and (1*E*,3*Z*)-configured azoalkenes, in variable amounts, during the work-up protocols affording pyrazole derivatives.



In close analogy to all-carbon dienes, the [1,5]-sigmatropic hydrogen transfer to the heterodienic fragment would proceed in a suprafacial mode through two possible transition states depending on the heterotopic faces.⁵⁷ Reactivity involving the (*Si*,*Si*) faces of the azo group leads to hydrazones with (1*Z*,3*Z*) stereochemistry, while the opposite (*Re*,*Re*) faces afford (1*Z*,3*E*)-configured hydrazones.

One could figure out that due to steric hindrance, the (*Si*,*Si*)-approach would be favored giving rise to the preferential formation of (1*Z*,3*Z*)-hydrazones, which should then undergo facile isomerization to their (1*E*,3*Z*) counterparts by configurational inversion of the iminic nitrogen (Scheme 3.7.9).



In line with the above proposal, previous theoretical analyses on [1,5]-sigmatropic reactions have been carried out, most of them involving the *cis*-1,3-pentadiene system.⁵⁸ Studies on the [1,5]-hydrogen shift reaction of *cis*-1,3-pentadiene,^{59,60} at the B3LYP/6-31G(d) level, concluded that this reaction takes place through a concerted transition state, which is 32.9 kcal/mol higher than that of *trans*-1,3-pentadiene,⁶⁰ in good agreement with the experimental value determined by ¹H NMR.⁶¹

We have now computed all the stationary points located in the potential energy surface of these azo-hydrazo tautomerizations. Therefore, a gas-phase theoretical calculations of the energies with complete geometry optimization at the M06-2X/6-311G(d,p) level,^{62,63} as implemented in the Gaussian09 package of programs,⁶⁴ were performed to ascertain the relative stability of stationary points along the [1,5]-sigmatropic hydrogen transfer pathway of **1a** and **11a**. Further calculations of vibrational frequencies have also been performed to estimate the isomerization energies in terms of free energies. In addition, solvent effects have been taken into account by means of the SMD model⁶⁵ for CHCl_3 ($\epsilon = 4.8$) and DMSO ($\epsilon = 46.8$) solvents (Table 3.7.4).

Figure 3.7.8 shows the transition structures encountered for reactions of **1b** and **11b** (see Scheme 3.7.10), which disagree with those expected for the sigmatropic transformations outlined in Scheme 3.7.9. Thus, hydrogen transfer does not hinge on the π system of the azoalkene moiety, but rather on the lone pair at N-1, lying approximately in a nodal plane to the aforementioned π bonds.

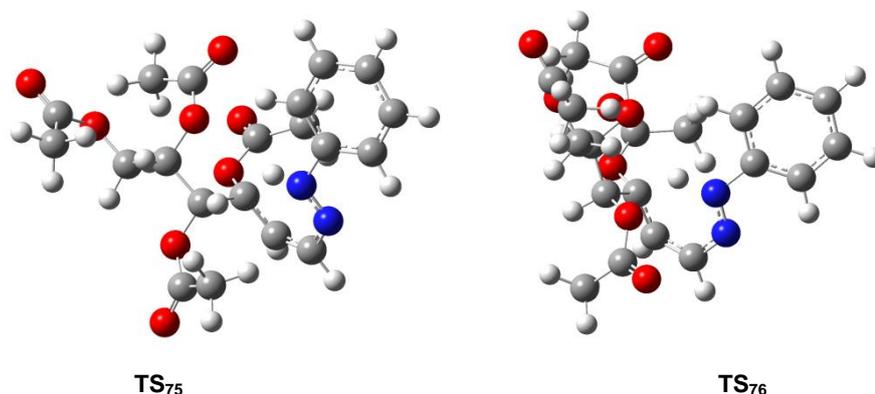


Figure 3.7.8. Transition structures for the [1,5]-sigmatropic transpositions of **1b** and **11b**. (Imaginary frequencies: TS_{75} 1450.85 cm^{-1} ; TS_{76} 1459.49 cm^{-1})

The gas-phase free energy barriers for **1b** and **11b** are ~22-25 kcal/mol, quite similar to those found in CHCl_3 and DMSO, as expected for an intramolecular process having little or no sensitivity to solvent effects (neither charge formation nor charge separation are involved) (Table 3.7.4).

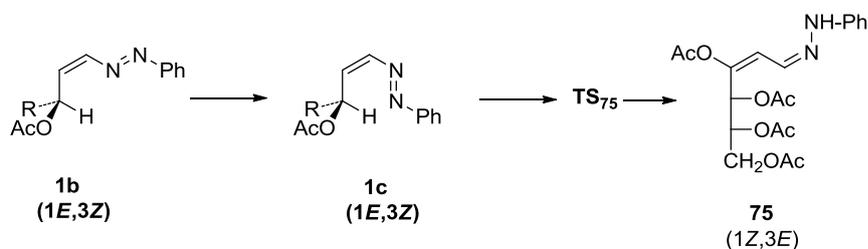
Table 3.7.4. Stationary points along the hydrogen transfer pathway of **1a** and **11a**^{a,b}.

Structure	1a	1b	TS₇₅	75	11a	11b	TS₇₆	76
ΔE^c	0.00	-2.08	22.51	-10.23	0.00	-1.18	27.56	-7.22
ΔG^c	0.00	-2.17	21.37	-6.60	0.00	-1.08	25.58	-4.38
ΔE^d	0.00	-1.32	24.91	-7.66	0.00	-1.11	29.15	-5.52
ΔG^d	0.00	-0.50	25.33	-4.70	0.00	-1.21	27.85	-2.20
ΔE^e	0.00	-0.20	26.06	-7.37	0.00	-1.13	29.14	-5.91
ΔG^e	0.00	0.26	25.53	-4.23	0.00	-0.20	28.31	-2.62

^aIn kcal/mol. ^bAt the M06-2X/6-311G(d,p) level. ^cIn the gas phase. ^dIncluding the solvent effect (SMD model: CHCl₃). ^eIncluding the solvent effect (SMD model: DMSO).

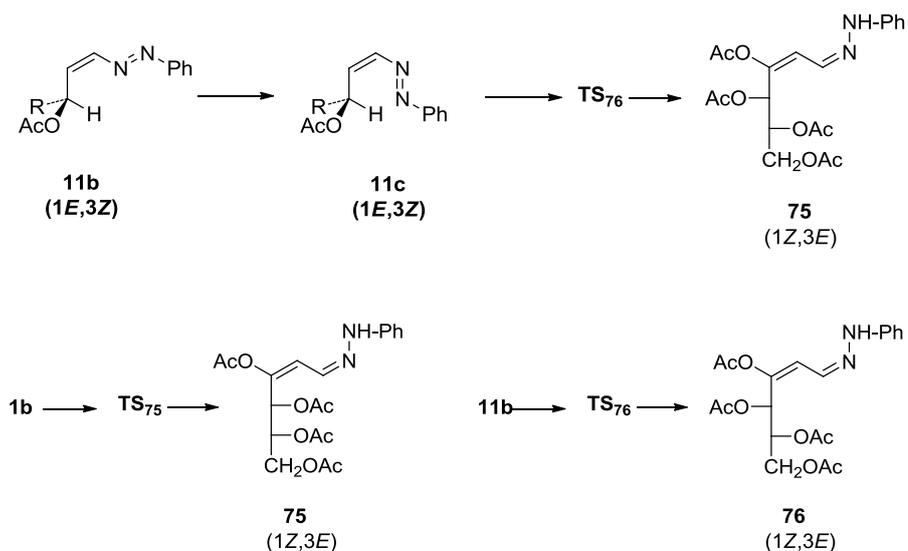
The barriers are in any case somewhat higher in solvents than in the gas phase as the ground state (starting azoalkene) will undergo greater solvation with respect to the saddle point. These highly unfavorable energies are in reasonable agreement with the high temperature (80-100 °C) required for this transformation. In addition, our transition structures are similar to others found recently by Domingo and associates.⁶⁶ These authors describe an electron localization function (ELF) analysis of the electronic structure of the transition state associated with the azo-hydrazo conversion of a simple azoalkene, indicating that such [1,5]-hydrogen shifts proceed by a two-stage one-step mechanism involving *pseudodiradical* transition states, in which a formal hydrogen atom is transferred.

These findings reject the pericyclic reaction model for these particular [1,5]-hydrogen shift reactions; although their stereochemistry still remains elusive. However and although two possible pathways can be formulated for **1a** and **11a**, each leading to a couple of stereoisomers with configurations (1Z,3Z) and/or (1Z,3E), the calculation shows that in both cases the product formed has the (1Z,3E) stereochemistry only (Scheme 3.7.10).



Likewise, compound **76** was obtained from **11a** (Scheme 3.7.11).

3. Resultados y discusión



To corroborate these mechanistic hypotheses, further IRC analyses confirmed that the sigmatropic conversion of **1b**, having the initial (1*E*,3*Z*) stereochemistry, into the (1*Z*,3*E*)-configured α,β -unsaturated hydrazone **75** does effectively occur through the calculated TS₇₅ (Figure 3.7.9 and Scheme 3.7.11).

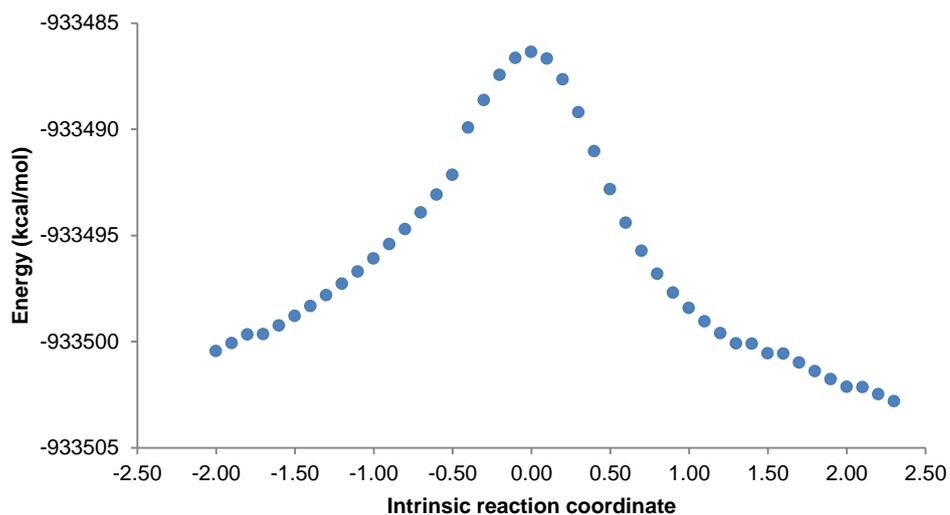
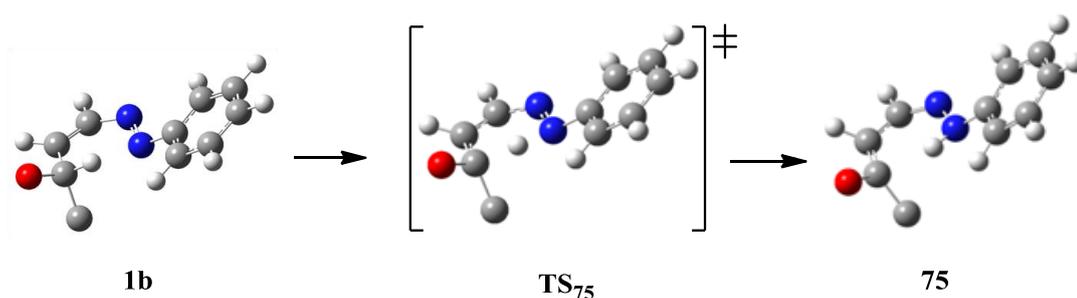


Figure 3.7.9. Intrinsic reaction coordinate for transformation of **1b** into **75** through **TS₇₅**.



Scheme 3.7.11. Stereochemistry of azo-hydrazo tautomerization of **1b** into **75** (For the sake of clarity the structures have been simplified and only the atoms directly involved in tautomerization are shown).

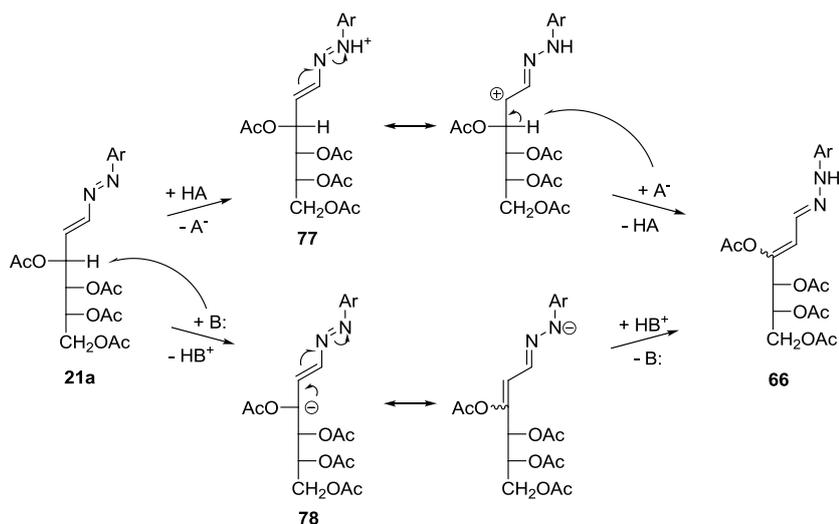
The same stereochemical outcome applies to the tautomerization of **11b** into **76** via formation of **TS₇₆**.

3.7.5.2. Acid and base-catalyzed mechanisms.

A base-catalyzed tautomerization of (1*E*,3*E*)-azoalkenes may likewise take place, where azoalkenes themselves could serve as ubiquitous bases. However, proton removal at C-3 (**78**) would be rather problematic as azoalkenes are not especially acidic. Further re-protonation at the first nitrogen atom would afford the corresponding α,β -unsaturated hydrazone. In addition, a carbanionic intermediate such as **78** could undergo removal of the acetate at C-4 (see section 3.7.7.2).

Yet, an acid-catalyzed transformation might be plausible. The facile protonation of the azo group would give rise to a carbonium species at C-2 (**77**), which makes it possible proton removal at C-3 leading to the more stable *Z*-configured alkene (Scheme 3.7.11).

3. Resultados y discusión

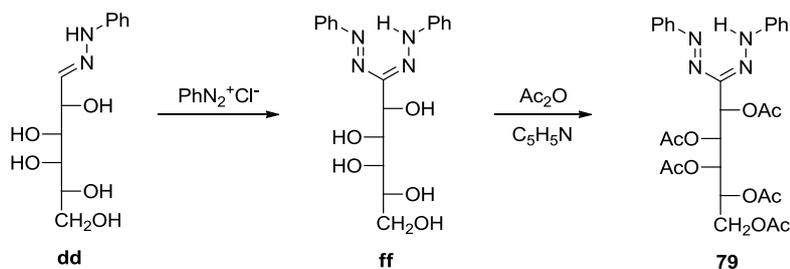


Scheme 3.7.11

Unfortunately, we were unable to locate any TS consistent with proton elimination by acetate ions. The role played by solvents might once again be invoked as DMSO lacks acid properties, being a good proton acceptor nevertheless. It is surprising, however, that in CHCl_3 solution or in acid solutions of other solvents, (1*E*,3*E*)-azoalkenes convert into their (1*E*,3*Z*)-isomers, not the corresponding α,β -unsaturated hydrazones. All in all, a concerted process, rather than a stepwise mechanism, appears to be a more robust scenario.

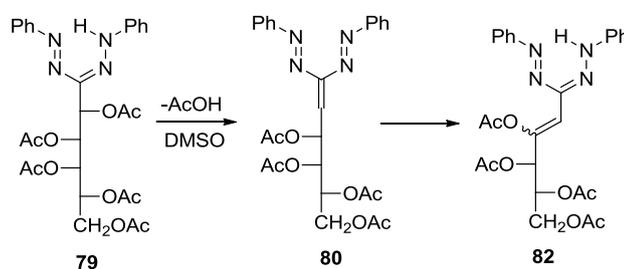
3.7.6. Tautomerization of azoalkenes derived from formazans.

Similar tautomerizations should be occurring for azoalkenes derived from formazans. Thus, we synthesized 2,3,4,5,6-penta-*O*-acetyl-*D*-galactose *N,N*-diphenylformazan (**79**) according to the procedure described by Mester and Messmer,⁶⁷ by reacting *D*-galactose phenylhydrazone (**dd**) with benzenediazonium chloride, followed by subsequent acetylation of the formed *D*-galactose diphenylformazan with acetic anhydride and pyridine (**ff**) (Scheme 3.7.gg).



Scheme 3.7.gg

Proton NMR monitoring of a DMSO- d_6 solution containing 2,3,4,5,6-penta-O-acetyl-D-galactose *N,N'*-diphenylformazan (**79**) reveals a slow and partial acetic acid elimination producing an α,β -unsaturated formazan (**82**) (Scheme 3.7.12).



Scheme 3.7.12

Peak integration shows 85% elimination after equilibration (Figure 3.7.10).

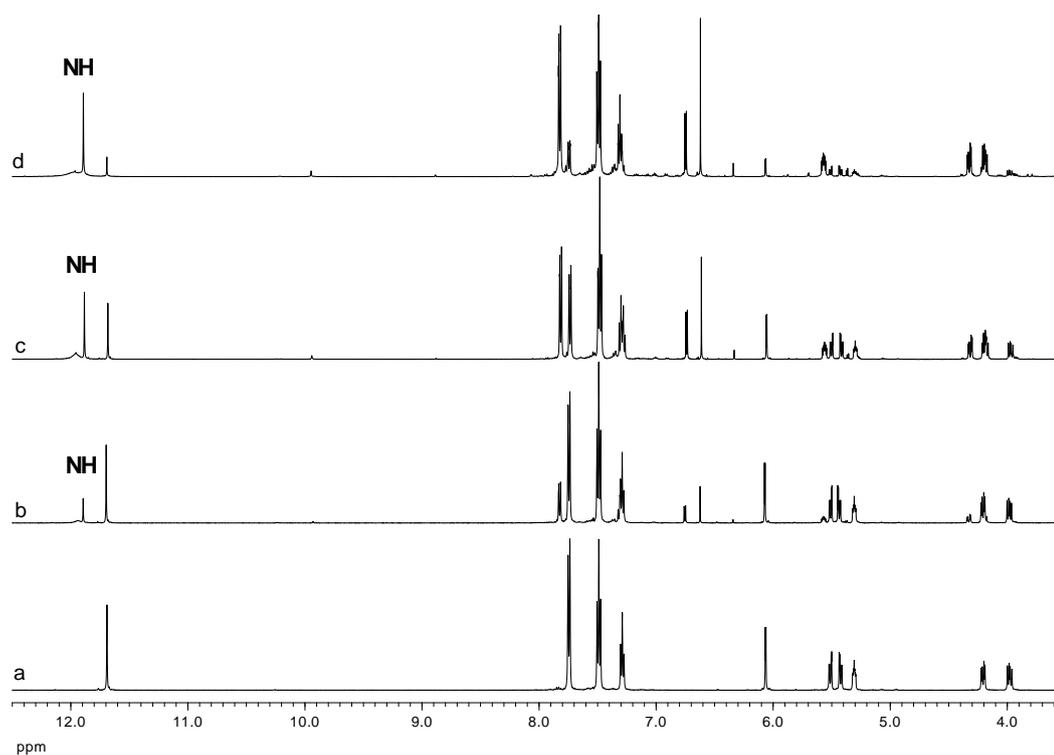


Figure 3.7.10. Acetic acid elimination from **79** in DMSO- d_6 solution: (a) just dissolved; (b) after one day; (c) after six days, and (d) after equilibration.

The unsaturated framework present in formazans could be identified through the noticeable variation experienced by the H-2 and H-4 protons on moving from **79** to **82** ($\Delta\delta_{\text{H-2}} \sim 0.6$ ppm; $\Delta\delta_{\text{H-4}} \sim 1,3$ ppm), as well as the chemical shifts for C-2 and C-3 (δ_{C} .

3. Resultados y discusión

$\delta_{C-3} \geq 140$ ppm). Such assignments were confirmed by two-dimensional ^1H - ^1H and ^1H - ^{13}C correlations (COSY and HMQC spectra, Figures 3.7.11 and 3.7.12).

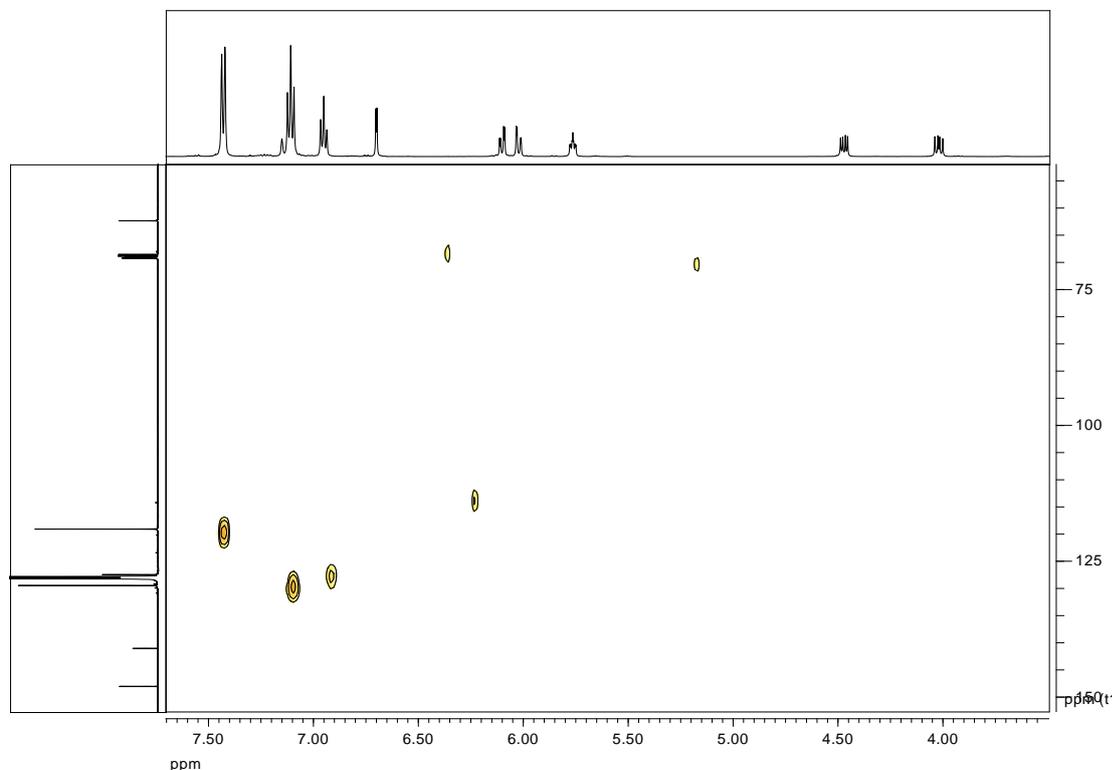
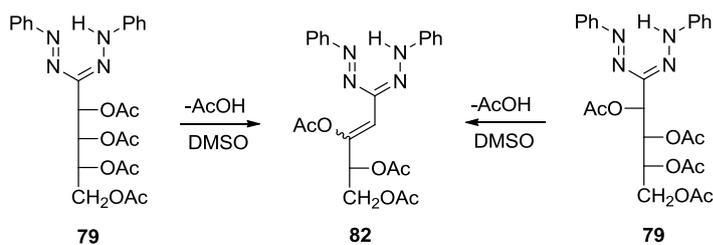


Figure 3.7.12. HMQC

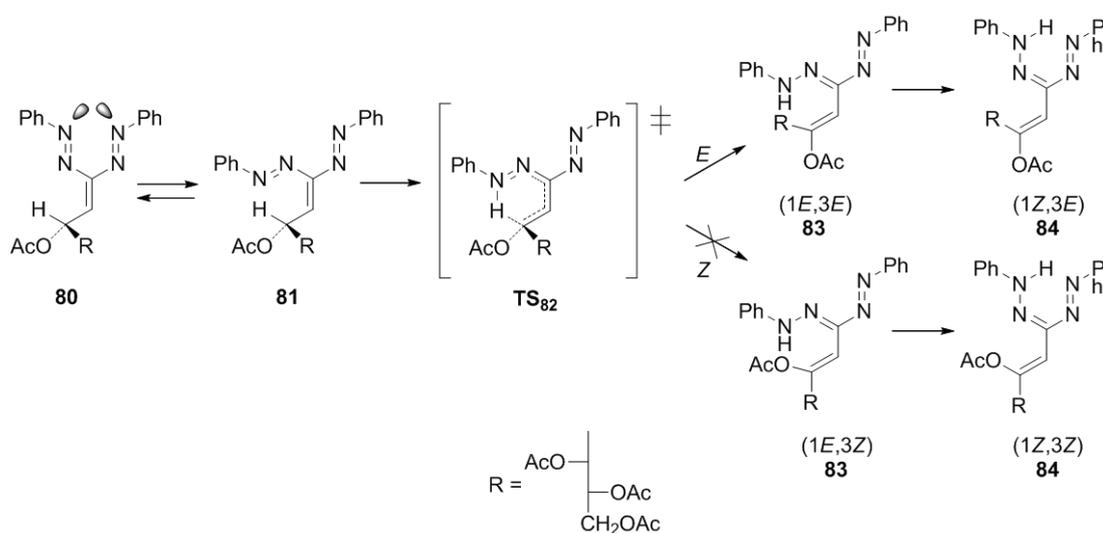
The downfield NH resonance at 11.9 ppm also agrees with a strong intramolecular hydrogen bonding characteristic of the pseudocyclic formazan structure.

A related example has been recently described as well: 2,3,4,5-tetra-*O*-acetyl-D-pentose *N,N'*-diphenylformazans derived from epimeric sugars D-ribose and D-arabinose release acetic acid in $\text{DMSO-}d_6$ evolving into 3,4,5-tri-*O*-acetyl-D-*glycero* pent-2-*enose* *N,N'*-diphenylformazan (Scheme 3.7.ww). The stereochemistry around the double bond (C2-C3) has not been determined nevertheless.⁶⁸



Scheme 3.7.ww

Bearing in mind the hydrogen-bonding ability and acceptor properties of DMSO, proton removal from the formazyl moiety could easily be justified. Subsequent elimination of acetate anion would give the *bis*-phenylazo-hexene intermediate **80**. The latter could then undergo similar tautomerization to that of azoalkenes **1a** and **7a-11a**. NMR spectra do not show resonances consistent with the transient existence of **80**, thereby accounting for its rapid transformation into **82**. Moreover, the existence of two phenylazo groups insures that one of them will always have the appropriate disposition to undergo the [1,5]-sigmatropic rearrangement, provided that this mechanism works (Scheme 3.7.xx).



Scheme 3.7.xx

The computational assessment indicates that the global process is exothermic and formation of **80** is thermodynamically favored. The optimized structure of **80** shows that the two phenylazo fragments are not coplanar, forming a dihedral angle of 54.8° in gas-phase calculations (50.8° in DMSO), probably as a result, at least in part, of repulsion between the electron pairs of the terminal nitrogen atoms (Figure 3.7.13). Accordingly, the appropriate conformation (**81**) to carry out the [1,5]-sigmatropic rearrangement can easily be adopted. In this conformation the distance between the hydrogen in C-3 and the nitrogen atom is only 2.19 Å (gas phase).

Calculations show that the energy barrier for this rearrangement to occur is ~23 kcal.mol⁻¹ (Table 3.7.zz, Figure 3.7.13), similar to that found for the tautomerization of **1a** (see Table 3.7.4).

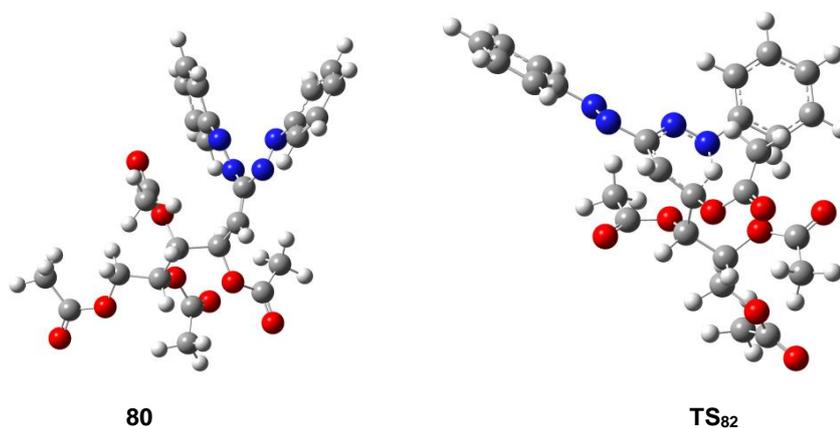


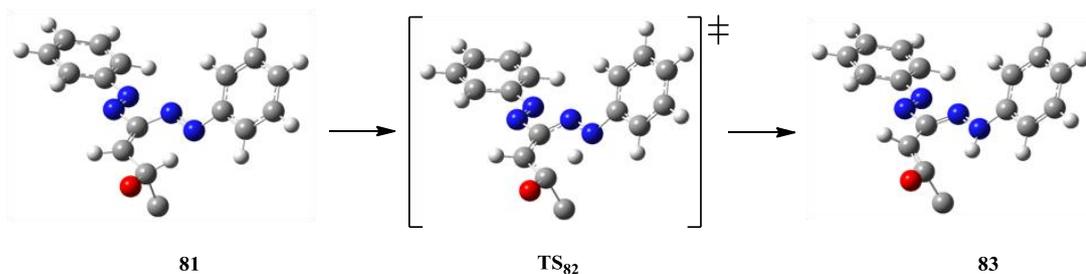
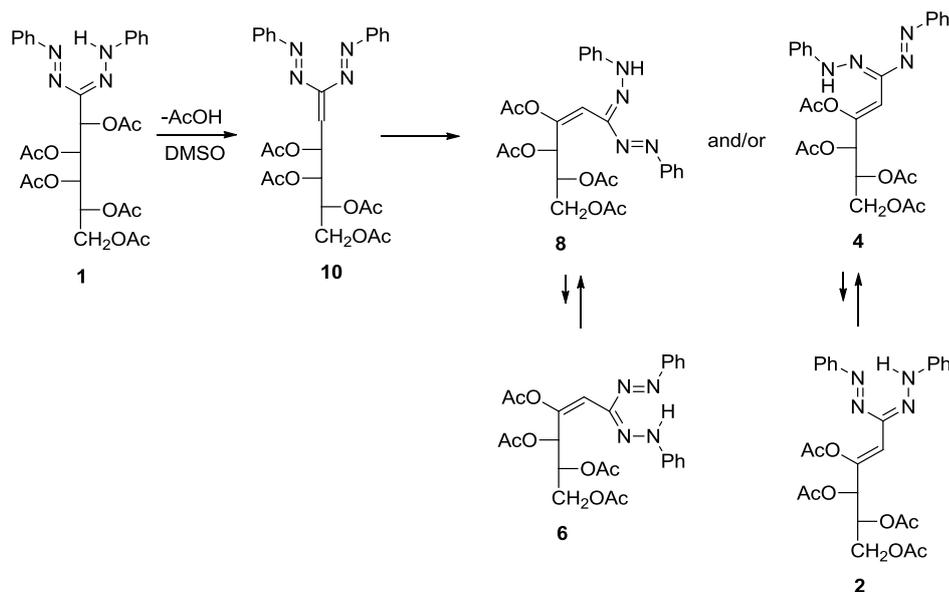
Figure 3.7.13. Optimized structures of **80** and TS_{82} .

Formazan **83** would be formed with *E* configurations at the C=N and C=C bonds. Isomerization of the former would lead to the α,β -unsaturated formazan **84**, in which the intramolecular hydrogen bridge has been restored. Experimentally only one elimination product is actually obtained, which should be **82** (with *E* stereochemistry around the double bond), less stable than the *Z*-configured alkene **83** by ≥ 3 kcal/mol.

Table 3.7.zz. Relative stabilities of the stationary points along the isomerization reaction pathway for compound **79**^{a,b}.

	81	TS_{82}	83	84
ΔE^c	0.00	23.40	-2.12	-2.93
ΔG^c	0.00	22.92	1.81	-1.42
ΔE^d	0.00	25.54	-9.70	-6.80
ΔG^d	0.00	22.53	-9.82	-7.17

^aIn kcal/mol. ^bAt the M06-2X/6-311G(d,p) level. ^cIn the gas phase. ^dIncluding the solvent effect (SMD model: DMSO).

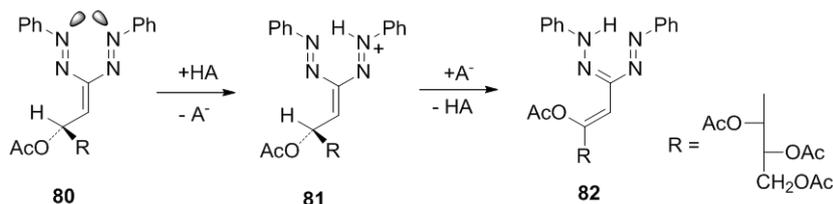


Scheme 3.7.xx. Stereochemistry of azo-hydrazo tautomerization of **81** into **83**.
(For clarity the structures have been simplified)

However, the elimination reaction is significantly dependent on the solvent. No appreciable transformation is observed in benzene, toluene, and chloroform, despite small energy differences in such solvents relative to DMSO (Table 3.7.5).

A basic catalysis should be ruled out as no transformation could be detected after five days in pyridine-*d*₅ solution. Acid catalysis might work instead; though the acid source cannot be attributed to DMSO itself (lacking acid properties). This effect could be due to the *in-situ* elimination of acetic acid. Protonation of the formazyl moiety (**81**) and further elimination of the H-3 proton by the nucleophilic media would lead to **82** (Scheme 3.7.yy).

3. Resultados y discusión



Scheme 3.7.yy

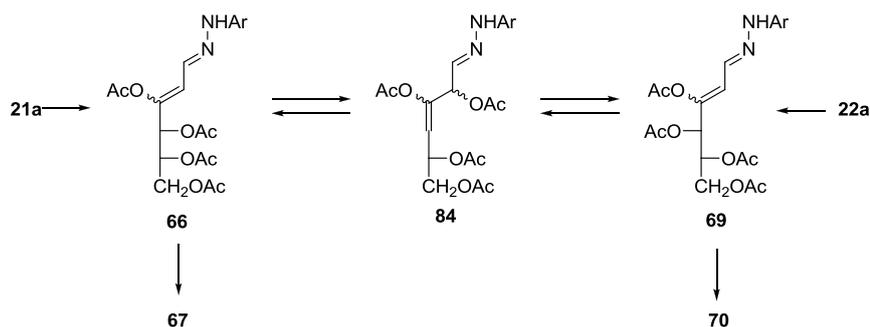
However, successive additions of acetic acid- d_4 to a solution of **79** in $\text{DMSO-}d_6$ did not cause any variation on the elimination reaction as inferred from ^1H NMR monitoring.

3.7.7. Epimerization mechanisms.

3.7.7.1. Epimerization reactions by allylic isomerization.

A plausible route that accounts for the observed epimerization could take place via the initially formed hydrazone **66**, which would undergo an allylic rearrangement at C-4 to give the β,γ -unsaturated hydrazone **84**, and the latter either would rearrange into **66** or into its epimeric hydrazone **69** (Scheme 3.7.13). The same epimerization process could also occur from the starting azoalkene **22a**.

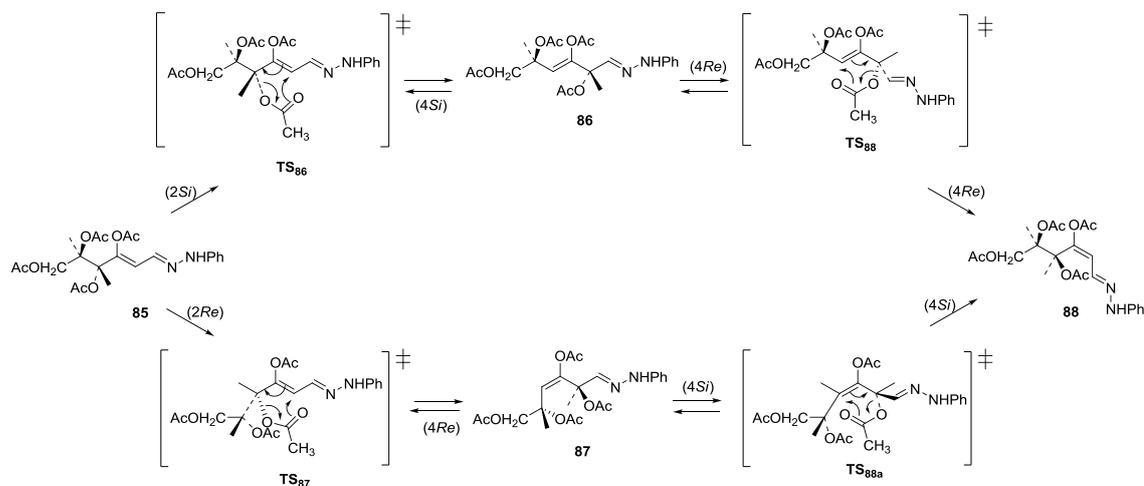
A similar rearrangement has been proposed to justify an analogous epimerization in the formation of pyrazoles from osazones.⁶⁹



Scheme 3.7.13

The feasibility of that rearrangement has been estimated again by computing the global energy profile and the transition states involved in the two possible allylic rearrangements of **85**; i.e. depending on the heterotopic face. Addition to the *Si* face of

C-2 leads to **86**, having (2*S*,3*Z*) configurations, while the opposite *Re*-face addition produces **87** possessing (2*R*,3*E*) configurations (Scheme 3.7.14).



Scheme 3.7.14

At the M06-2X/6-311G(d,p) level of theory and in the gas phase, two pericyclic transition structures **TS₈₆** and **TS₈₇** are found, which proceed by endothermic steps with heights of 38.36 kcal/mol and 40.12 kcal/mol, respectively. Furthermore, intermediates **86** and **87** may either revert to **85** or form their stereoisomeric product **88** through transition states **TS₈₈** and **TS_{88a}** (Table 3.7.6, Figure 3.7.14).

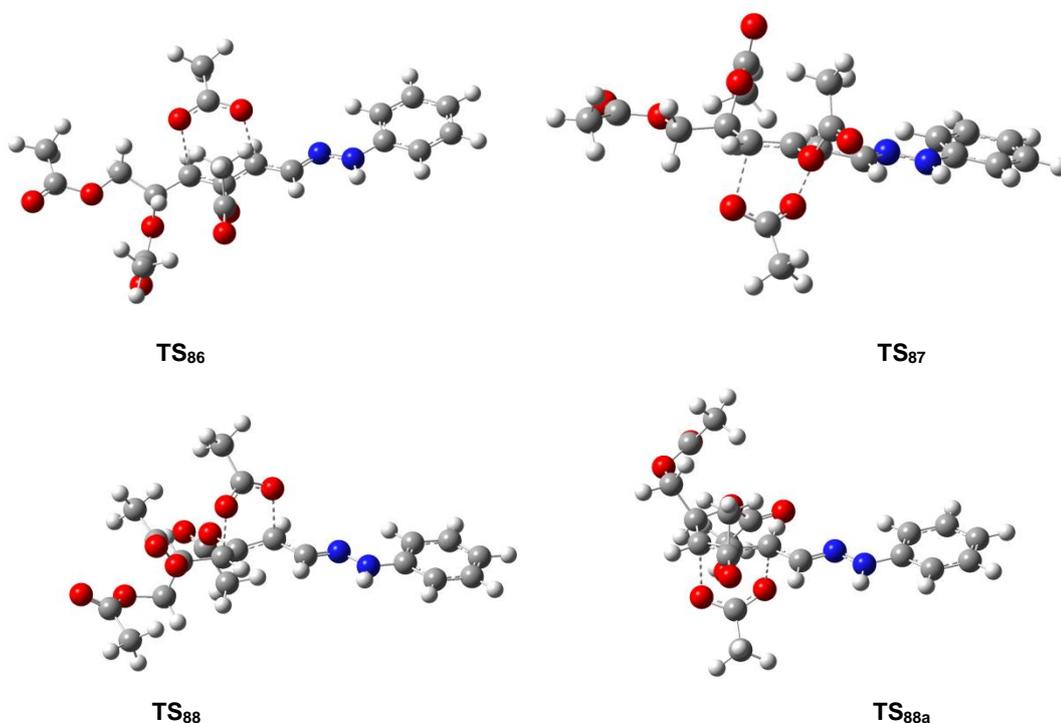


Figure 3.7.14. Optimized geometries for **TS₈₆**, **TS₈₇**, **TS₈₈**, and **TS_{88a}** (Imaginary frequencies: 209.4i, 427.7i, 555.8i and 376.3i cm^{-1} , respectively).

3. Resultados y discusión

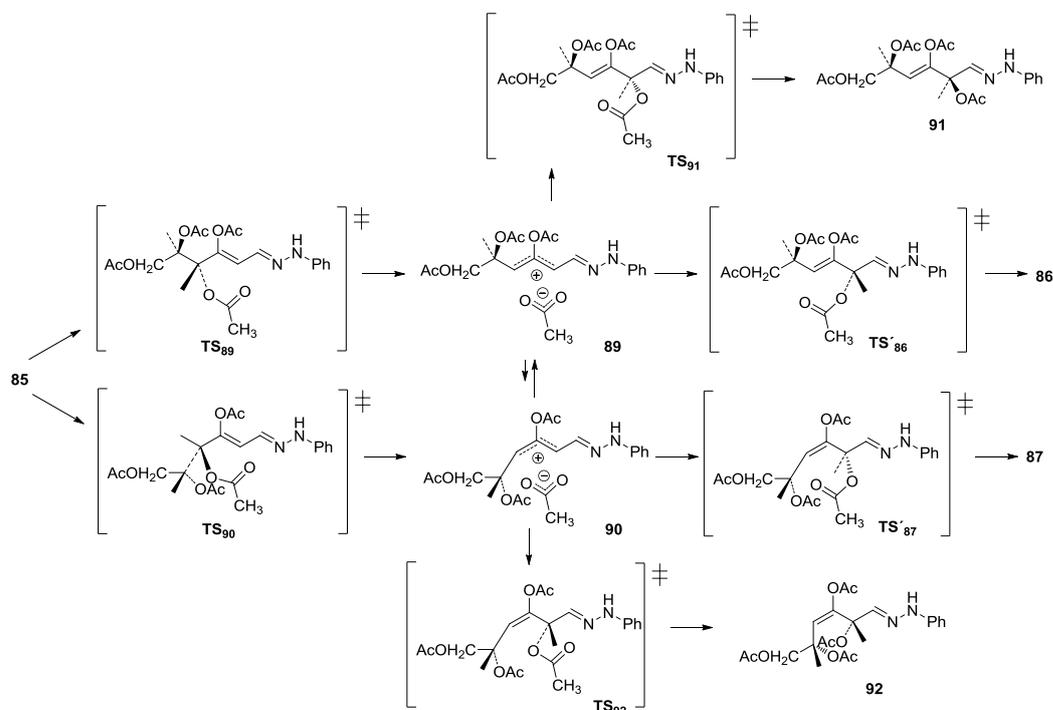
Table 3.7.6. Relative stabilities of the stationary points along the isomerization pathway for compound **85** in the gas phase.^{a,b}

	85	TS₈₆	86	TS₈₈	88
ΔE	0.00	40.76	10.19	43.74	-2.32
ΔG	0.00	38.36	8.83	42.28	-3.14
	85	TS₈₇	87	TS_{88a}	88
ΔE	0.00	42.93	8.00	40.81	-2.32
ΔG	0.00	40.12	8.50	39.13	-3.14

^aIn kcal/mol. ^bAt the M06-2X/6-311G(d,p) level in the gas phase.

Given the pericyclic nature of these transformations, the above stereochemical outcome proceeds actually in a stereospecific fashion. Accordingly, the (2*Z*,4*S*)-configured hydrazone **85** leads to its isomer **88**, possessing (2*E*,4*R*) configurations, and not the (4*SR*)-epimer. When compounds **85** and **88** are converted into the corresponding pyrazole derivatives, the configuration at the C-2 atom is no longer maintained and compounds **39** and **44** (epimeric pyrazoles) are formed.

Surprisingly, inclusion of solvent effects using the SMD model⁶⁵ (DMSO, $\epsilon = 46.8$) does not afford the above concerted transition states; in stark contrast a stepwise transformation is found. Scheme 3.7.15 takes into account some possible pathways, not only for the formation of **86** and **87**, but also of their epimers at C-2, **91** and **92**.



Scheme 3.7.15

The first step appears to be the elimination reaction of acetate leading to an ionic pair (**89** and/or **90**) followed by further addition at C-2. The resulting transition states (**TS₈₉** and **TS₉₀**) are almost coincidental in both energy and structure with such ionic pairs (Figure 3.7.15, Table 3.7.7).

Table 3.7.7. Relative stabilities of the stationary points along the isomerization pathway of hydrazone **85** in DMSO.^{a,b}

	85	TS₈₉	89	TS₈₆'	86	TS₉₁	91	93
ΔE	0.00	37.61	37.29	39.41	9.22	37.48	8.26	0.42
ΔG	0.00	34.43	35.32	38.76	9.76	34.87	8.03	1.15
	85	TS₉₀	90	TS₈₇'	87	TS₉₂	92	93
ΔE	0.00	39.57	38.30	39.59	9.94	38.30	8.88	0.42
ΔG	0.00	38.18	36.51	38.77	10.04	37.94	10.38	1.15

^aIn kcal/mol. ^bAt the M06-2X/6-311G(d,p) level, including the solvent effect (SMD model: DMSO).

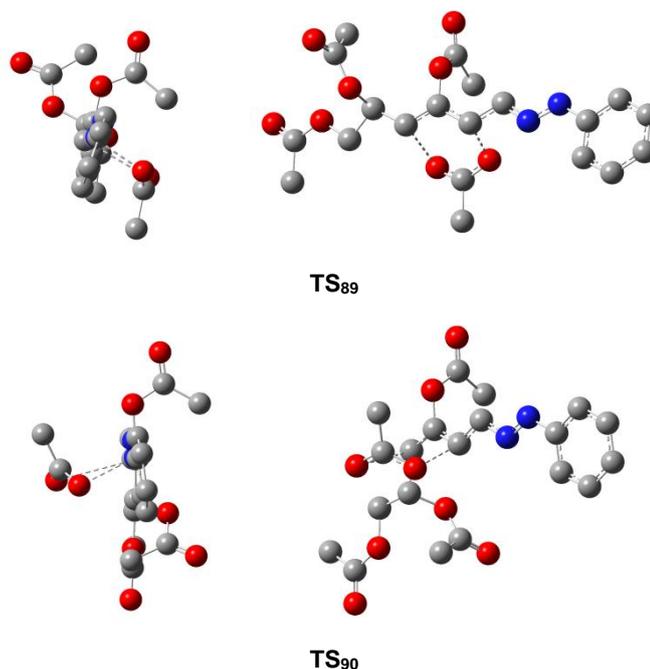
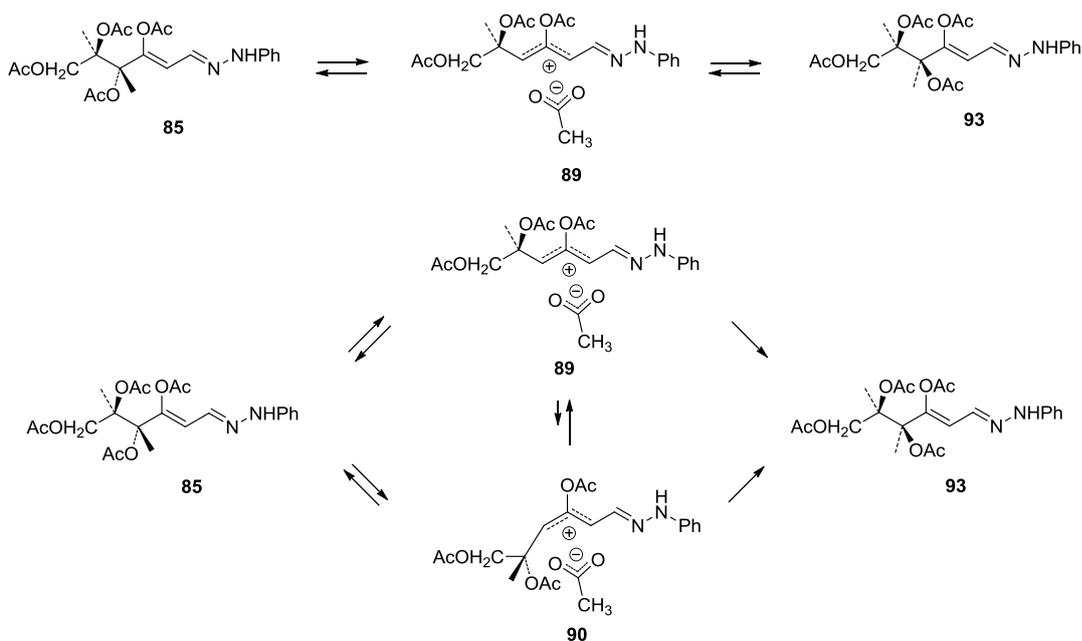


Figure 3.7.15. Optimized geometries for **TS₈₉** and **TS₉₀** in DMSO. (Imaginary frequencies: 161.6i and 168.5i cm^{-1} , respectively).

Moreover, ionic pairs **89** and **90** may undergo facile interconversion by rotation around the C4-C5 bond and, as a result compound **85** would lead to its C-4 epimer, thus bypassing the formation of **88**.

3. Resultados y discusión

The occurrence of ionic pairs in previous calculations invites to propose a new epimerization route of **85** in **93** without invoking the existence of allyl rearrangements in **86**, **87**, **91** and **92**. In this new mechanism the ionic pair initially formed **89** can revert to **85**, by adding the acetate ion to the same face whereby it departs as leaving group, or added to the opposite side (ionic pair **90**) leading to **93** (Scheme 3.7.mm).



Scheme 3.7.mm

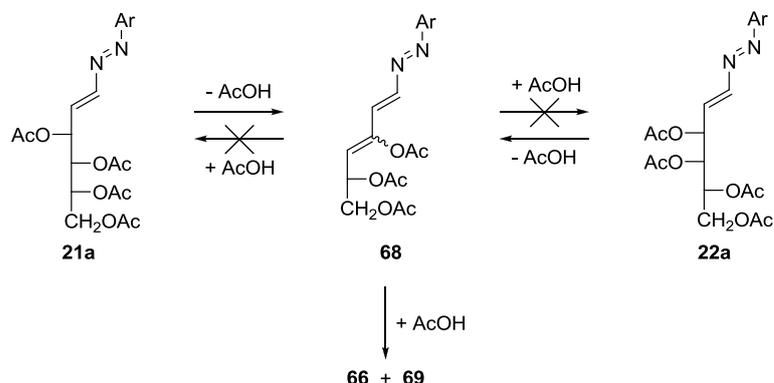
Should the mechanism depicted in Scheme 3.7.13 be actually occurring, both **66** and **69** would lead to a mixture of epimeric pyrazoles (**67** plus **70**).

3.7.7.2. Epimerization reactions via azodienes.

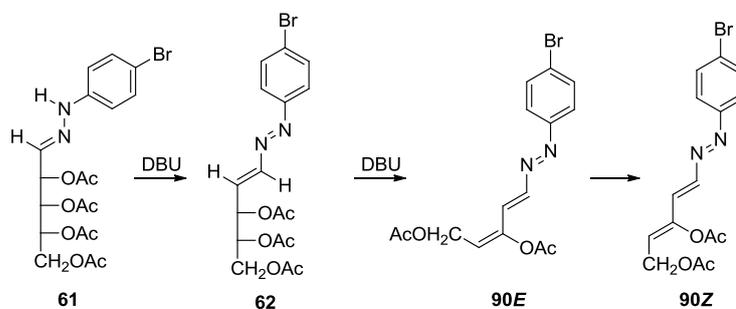
Since neither epimeric α,β -unsaturated hydrazones nor epimeric pyrazoles undergo interconversion, epimerization should be occurring prior to hydrazone formation (**66** and **69**). Acetic acid elimination of the starting azoalkene **21a** (or **22a**) and subsequent 1,6-addition to the resulting triene **68**, would give rise to the epimeric α,β -unsaturated hydrazones **66** and **69** and, hence to pyrazoles **67** and/or **70** (Scheme 3.7.7).

The above hypothesis is consistent with the experimental fact that epimerization at C-4 has never been observed when half of the initial azoalkene is recovered, thereby

evidencing that loss of acetic acid in **21a** (or **22a**) is not a reversible process (Scheme 3.7.16).



Loss of acetic acid in acetylated sugar hydrazine derivatives is a common phenomenon, especially under acid or basic catalysis. Typical examples are the above-mentioned formation of azoalkenes by acetylation of hydrazones,³ or that reported previously for acetylosazones⁸ or formazans (as **79**)⁶⁸ In addition, trienes, like **68**, can be generated by treatment of per-*O*-acetylhydrazones derived from *aldehydo*-sugars with DBU (Scheme 3.7.6 and 3.7.17).^{3b}

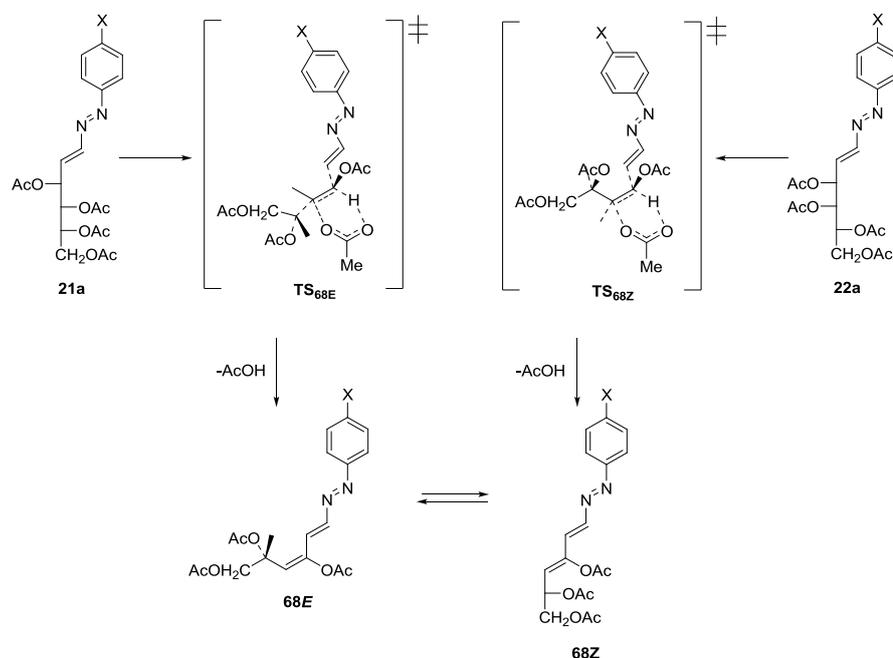


The original 5*E*-triene **90E** spontaneously isomerizes in solution to afford the more stable 5*Z*-configured triene **90Z**.

In order to ascertain whether the generation of triene structures (i.e. **68**) can occur by a concerted, pyrolytic elimination of acetic acid, further computational studies have also been undertaken. In such a case, a starting azoalkene of *D-arabino* configuration (**1a**, **7a-10a**) would lead exclusively to a triene derivative having

3. Resultados y discusión

(1*E*,3*E*,5*E*) configurations. Analogously, compound **11a** (*D*-lyxo-configured azoalkene) would afford a polyunsaturated structure with (1*E*,3*E*,5*Z*) stereochemistry. Furthermore, both trienes, **68E** and **68Z**, could be interconverted, as described for **90E/90Z** (Scheme 3.7.18).



Scheme 3.7.18

Applying the same theoretical protocol as above, all the stationary points along the reaction coordinate leading to triene **68E** ($X = H$) have been identified. Their relative energies are gathered in Table 3.7.8.

Table 3.7.8. Stationary points along the elimination pathway for **1a** ($X=H$)^{a,b}

	1a ^c	TS_{68E}	68E.AcOH	68E+AcOH
ΔE^d	0.00	50.58	-5.84	12.39
ΔG^d	0.00	45.21	-8.20	-4.37
ΔE^e	0.00	45.11	-0.55	10.43
ΔG^e	0.00	44.09	-2.26	-6.18

^aIn kcal/mol. ^bAt the M06-2X/6-311G(d,p) level. ^c**21a**, $X=H$. ^dIn the gas phase. ^eIncluding the solvent effect (SMD model: DMSO).

According to the concerted nature of the elimination the energy of the transition state **TS_{68E}** in the vacuum is similar to that calculated in solution.

The results found for the transformation of **11a** (**22a**, R=H) into **68Z** are similar (Table 3.7.xx).

Table 3.7.xx. Stationary points along the elimination pathway for **11a** (X=H)^{a,b}

	11a ^c	TS _{68Z}	68Z .AcOH	68Z +AcOH
ΔE^d	0.00	42.49	-6.84	5.96
ΔG^d	0.00	38.15	-9.63	-10.15

^aIn kcal/mol. ^bAt the M06-2X/6-311G(d,p) level. ^c**22a**, X=H. ^dIn the gas phase.

The transition structures **TS**_{68E} and **TS**_{68Z} are shown in Figure 3.7.16.

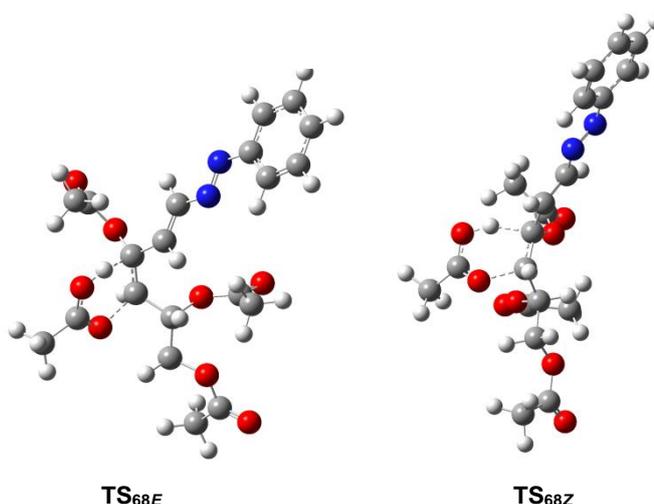
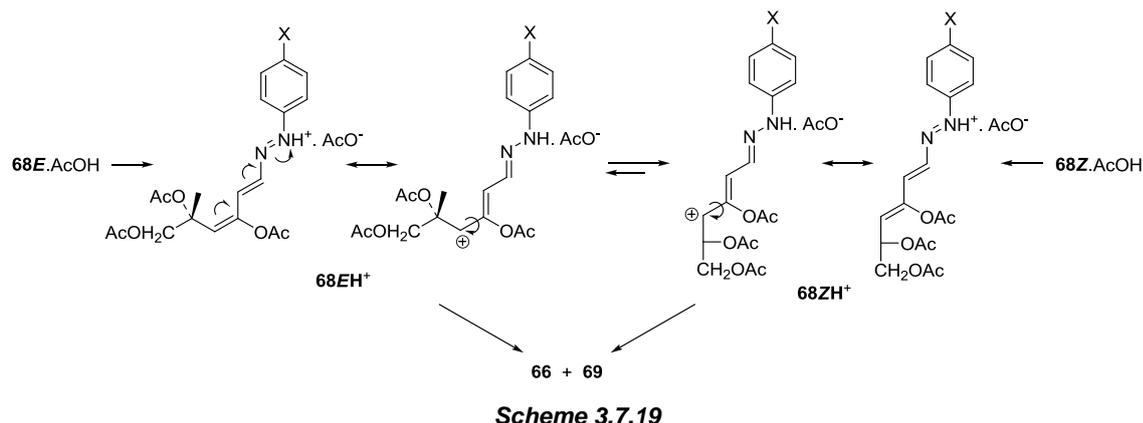


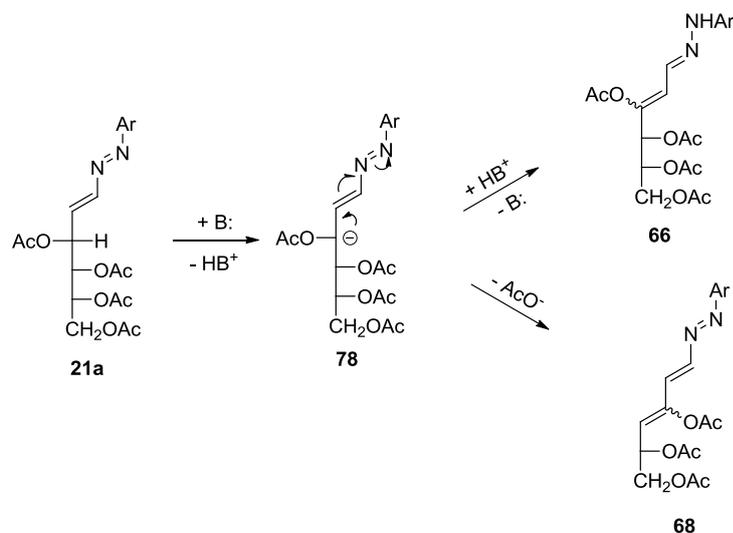
Figure 3.7.16. Optimized geometries for **TS**_{68E} and **TS**_{68Z} (X=H) (Imaginary frequencies: 1146.8i cm⁻¹ and 934.2i cm⁻¹, respectively).

The formation of **68E/68Z** occurs exothermically, although the corresponding transition states possess significant heights (>38 kcal/mol). Computation tells us that there should be an intermolecular hydrogen bonding between **68** and acetic acid producing a complex (**68E/Z**.AcOH), more stable than each species alone. The H-bonded complex with **68Z** is more stable than that of **68E**. Their interconversion will easily be occurring under acid catalysis; protonation enables a facile rotation around the double bond at C-5 (Scheme 3.7.19).

3. Resultados y discusión



It is worth pointing out that **68EH⁺** coincides with the ionic pair **88** as **68ZH⁺** does with **89**. Accordingly, it should be unnecessary to invoke the formation of azodienes **86** and **87** as free intermediates, as such roles would be played by their protonated forms. However, the formation of **68** may also occur by a base-catalyzed elimination; leading intermediate **78** to both enhydrazone **66** and diazatriene **68** (Scheme 3.7.20).



Scheme 3.7.20

In agreement with experimental data, the formation of trienes **68E** and **68Z** does not take place reversibly, and therefore the [1,6]-addition of acetic acid gives rise to a couple of diastereomeric α,β -unsaturated hydrazones, rather than an azoalkene derivative, as shown in Scheme 3.7.19.

3.7.8. From α,β -unsaturated hydrazones to pyrazoles: A global picture.

The transformation of aryl azoalkenes **1a** and **7a-11a** into the corresponding pyrazole derivatives **17-26** is strongly exothermic (~ 45 kcal/mol). This highly exergonic character of the overall process makes this annealing reaction feasible. Figure 3.7.17 summarizes the energy profile for azoalkenes **1a** and **11a** in DMSO solution.

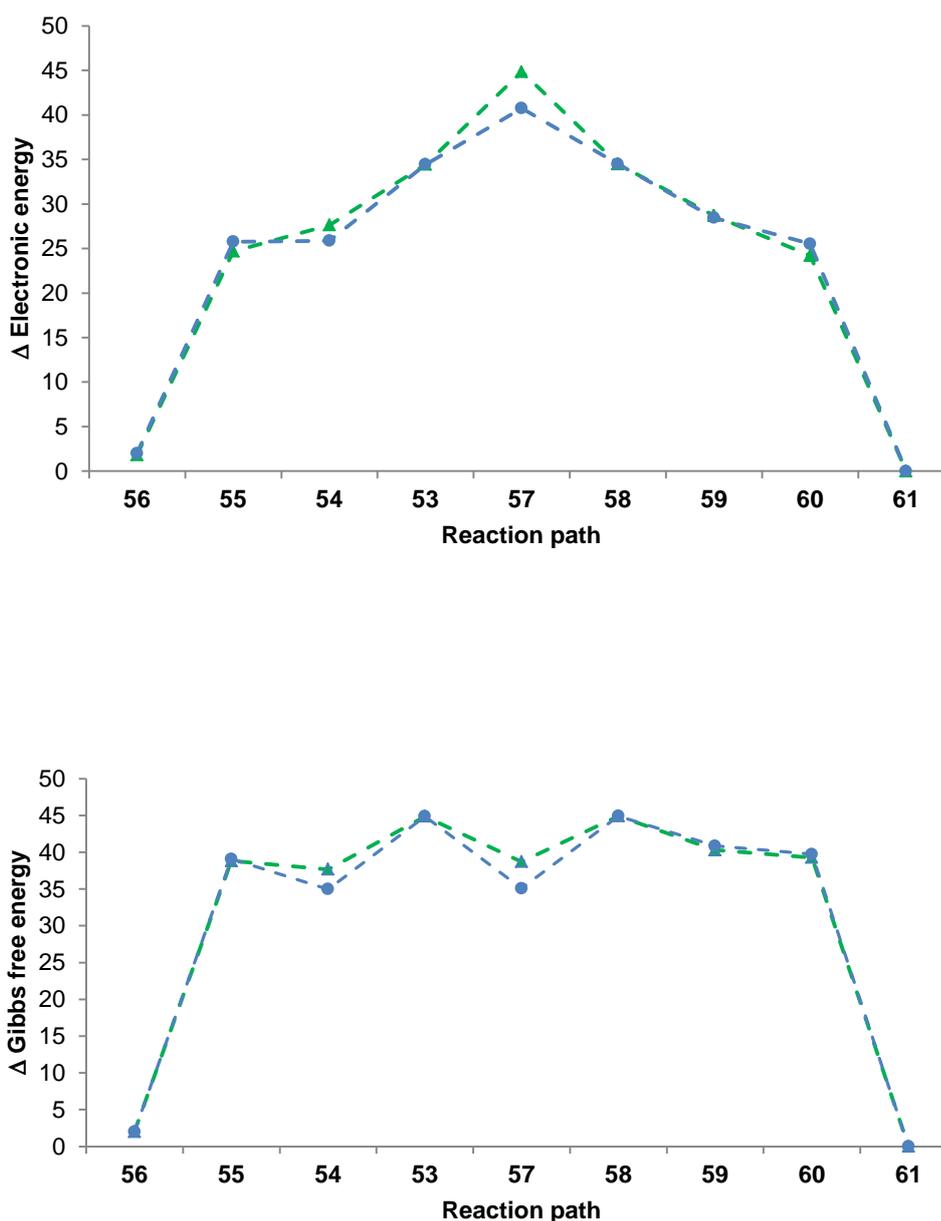
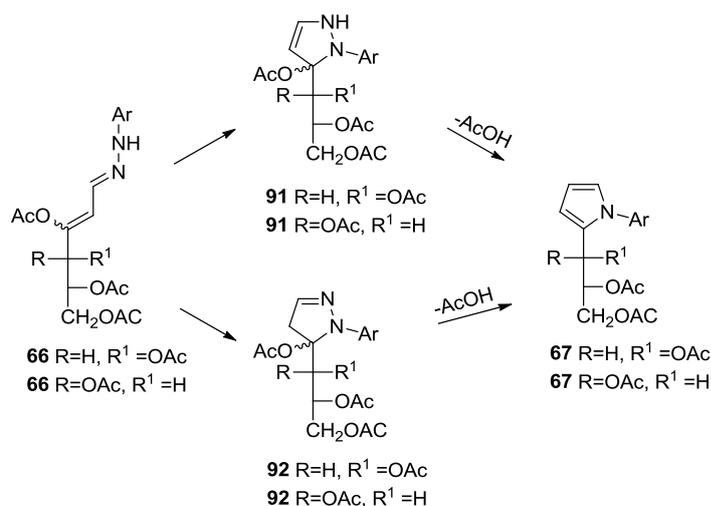


Figure 3.7.17. Global reaction pathways for conversion in DMSO of azoalkenes **1a** and **11a** into pyrazoles **X** and **XX**, respectively.

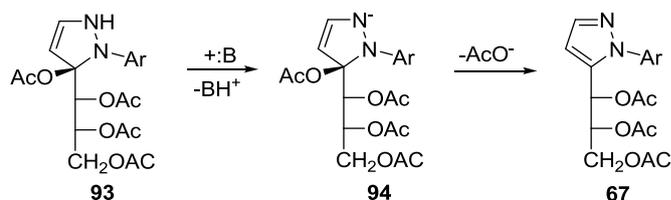
From a mechanistic viewpoint, the heterocycle-forming transformation of α,β -unsaturated hydrazones into pyrazoles most likely involves intramolecular attack of the

NH group to the unsaturated system to form a pyrazoline intermediate (like **91** or **92**). Electron-withdrawing groups at the aromatic ring will make the nitrogen atom less nucleophilic and, consequently the reaction will be slower, thereby favoring the isolation of the parent α,β -unsaturated hydrazones. The pyrazoline intermediate aromatizes by losing one molecule of acetic acid. This step might occur through a concerted intramolecular elimination, from either **91** or **92** (Scheme 3.7.21). However, we were unable to locate the corresponding transition structures accounting for this reaction channel.



Scheme 3.7.21

Basic catalysis may likewise cause the elimination of acetic acid (Scheme 5.7.22), where the starting azoalkenes would serve as appropriate bases, even though this role could also be exerted by their derivatives or acetate ions arising from acetic acid eliminations. The viability of the latter has been newly assessed by theoretical methods, on computing the energy variations in the transformation of **93** into **67** promoted by acetate ($\text{BH}^+=\text{AcOH}$), which are collected in Table 3.7.9.



Scheme 3.7.22

Table 3.7.9. Stationary points along the base-catalyzed elimination reaction pathway of **93** (Ar = Ph)^{a,b}

	66+AcO ⁻	93+AcO ⁻	94+AcOH	67+AcOH+AcO ⁻
ΔE^c	0.00	-10.91	-52.54	-23.41
ΔG^c	0.00	-6.24	-45.74	-34.81
ΔE^d	0.00	-0.10	-47.13	-24.03
ΔG^d	0.00	4.12	-40.74	-32.95

^aIn kcal/mol. ^bAt the M06-2X/6-311G(d,p) level. ^cIn the gas phase. ^dIncluding the solvent effect (SMD model: DMSO).

3.7.9. Summary.

Azoalkenes undergo thermal tautomerization into α,β -unsaturated hydrazones and intramolecular cyclization to yield acyclic C-nucleosides bearing a pyrazole ring. The mechanism, which is similar to that postulated for the conversion of osazones to pyrazoles,⁷¹ has been fully supported by the isolation and characterization of the unsaturated hydrazone intermediates. Such sugar pyrazoles represent valuable compounds on their own and serve as versatile precursors toward more elaborated chiral substances, which can be exploited in chemistry and biology.

REFERENCES

¹ (a) Hanessian, S.; Giroux, S.; Merner, B. *Design and Strategy in Organic Synthesis. From the Chiron Approach to Catalysis*; Wiley-VCH: Weinheim, 2013. (b) *Carbohydrates—Tools for Stereoselective Synthesis*; Boysen, M. M. K., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2013.

² For some reviews: (a) Attanasi, O. A.; Caglioti, L. *Org. Prep. Proced. Int.* **1986**, *18*, 301-327. (b) Attanasi, O. A.; Filippone, P. *Synlett* **1997**, 1128-1140. (c) Attanasi, O. A.; De Crescentini, L.; Filippone, P.; Mantellini, F.; Santeusano, S. *Arkivoc* **2002**, (xi), 274-292. (d) Attanasi, O.A.; De Crescentini, L.; Favi, G.; Filippone, P.; Mantellini, F.; Perrulli, F.R.; Santeusano, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3109-3127. (e) Lemos, A. *Molecules* **2009**, *14*, 4098-4119. (f) Lemos, A. In *Targets in Heterocyclic Systems. Chemistry and Properties, Vol. 14*; Attanasi, O. A., Spinelli, D., Eds.; Royal Society of Chemistry: Cambridge, 2010; Ch. 1, pp 1-18.

³ (a) El Khadem, H.; Wolfrom, M. L.; El Shaei, Z. M.; El Ashry, S. H. *Carbohydr. Res.* **1967**, *4*, 225-229. (b) Ávalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C.; Sánchez, J. B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 945-956.

⁴ (a) M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, M. M. Molina, J. C. Palacios, and J. B. Sánchez, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2513-2516. (b) Ávalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Clemente, F. R.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C.; Sánchez, J. B. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6297-6305. (c) Ávalos, M.; Babiano, R.;

Cintas, P.; Clemente, F. R.; Gordillo, R.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C.; Raithby, P. R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5089-5097. (d) Ávalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Clemente, F. R.; Gordillo, R.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5139-5145. (e) Ávalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Clemente, F. R.; Gordillo, R.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2241-2251.

⁵ (a) Dang, N.; Munasinghe, V. R. N.; Overend, W. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 257-264. (b) Hajivarnava, G. S.; Overend, W. G.; Williams, N. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 205-214. (c) Collins, P. M.; Overend, W. G.; Racz, V. M. *Carbohydr. Res.* **1975**, *45*, 127-134. (d) Collins, P. M.; Hurford, J. R.; Overend, W. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 2163-2177. (e) Collins, P. M.; Hurford, J. R.; Overend, W. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 2178-2181. (f) Collins, P. M.; Kumar, S.; Overend, W. G. *Carbohydr. Res.* **1972**, *22*, 187-192. (g) Collins, P. M.; Gardiner, D., Kumar, S.; Overend, W. G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1972**, 2596-2610. (h) Collins, P. M.; Gardiner, D., Kumar, S.; Overend, W. G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1972**, 2611-2618.

⁶ (a) El Khadem, H.; Mohammed Ali, M. M. *J. Chem. Soc.* **1963**, 4929. (b) El Khadem, H.; El Shafei, Z. M.; Mohamed-Ali, M. M. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1565-1567. (c) El Khadem, H. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3072-3074. (d) El Khadem, H.; El Shafei, Z. M.; Abdel Rahman, M. M. A. *Carbohydr. Res.* **1965**, *1*, 31-37. (e) El Khadem, H.; Rahman, M. M. A. A. *Carbohydr. Res.*, **1966**, *3*, 25-31. (f) El Khadem, H.; Abdel Rahman, M. M. A. *Carbohydr. Res.* **1968**, *6*, 470-474. (g) El Khadem, H. S.; El Shafei, Z.; El Ashay, E. S.; El Sadek, M. *Carbohydr. Res.* **1976**, *49*, 185-193. (h) Kett, W. C.; Batley, M.; Redmond, J. W. *Carbohydr. Res.* **1997**, *299*, 129-141. (i) Kett, W. C.; Batley, M.; Redmond, J. W. *Carbohydr. Res.* **2000**, *329*, 169-177. (j) Awad, L. F. *Carbohydr. Res.* **2000**, *326*, 34-42. (k) Kett, W. C. *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 819-826. (l) Hamid, H. M. A. *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 2301-2309. (m) Hemamalini, A.; Nagarajan, S.; Mohan Das, T. *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 1814-1819.

⁷ (a) Diehl, V.; Cuny, E.; Lichtenthaler, F. W. *Heterocycles* **1998**, *48*, 1193-1201. (b) Oikawa, N.; Müller, C.; Kunz, M.; Lichtenthaler, F. W. *Carbohydr. Res.* **1998**, *309*, 269-279. (c) Lichtenthaler, F. W. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 728-737.

⁸ Taylor, R. D.; MacCoss, M.; Lawson, A. D. G. *J. Med. Chem.* **2014** (doi: 10.1021/jm4017625).

⁹ Tewari, A. K.; Mishra, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 715-718.

¹⁰ Wiley, R. H.; Wiley, P. *Chemistry of Heterocyclic Compounds: Pyrazolones, Pyrazolidones and Derivatives, Vol. 20*; Wiley Interscience: New York, 1964.

¹¹ Pimerova, E. V.; Voronina, E. V. *Pharm. Chem. J.* **2001**, *35*, 18-20.

¹² Janus, S. L.; Magdif, A. Z.; Erik, B. P.; Claus, N. *Monatsh. Chem.* **1999**, *130*, 1167-1174.

¹³ Park, H. J.; Lee, K.; Park, S.; Ahn, B.; Lee, J. C.; Cho, H. Y.; Lee, K. I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3307-3312.

¹⁴ Bouabdallah, I.; Barret, L. A.; Ziyad, A.; Ramadan, A.; Zidane, I.; Melhaoui, A. *Nat. Prod. Res.* **2006**, *20*, 1024-1030.

¹⁵ Michon, V.; Du Penhoat, C. H.; Tombret, F.; Gillardin, J. M.; Lepagez, F.; Berthon, L. *Eur. J. Med. Chem.* **1995**, 147-155.

¹⁶ Bailey, D. M.; Hansen, P. E.; Hlavac, A. G.; Baizman, E. R.; Pearl, J.; Defelice, A. F.; Feigenson, M. *Eur. J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 256-260.

- ¹⁷ Chu, C. K.; Cutler, J. J. *Heterocycl. Chem.* **1986**, *23*, 289-319.
- ¹⁸ For a discussion on pyrazole drugs, from facts to fantasies: Elguero, J.; Goya, P.; Jagerovic, N.; Silva, A. M. S. In *Targets in Heterocyclic Systems. Chemistry and Properties*; Attanasi, O. A., Spinelli, D., Eds.; Italian Society of Chemistry: Rome, 2002; Vol. 6, pp 53-99.
- ¹⁹ Grapov, A. F. *Russ. Chem. Rev.* **1999**, *68*, 697-707.
- ²⁰ Cristodoulou, S. A.; Kasiotis, K. M.; Fokialakis, N.; Tillitu, I.; Haroutounian, M. S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 7100-7102.
- ²¹ Khalil, N. S. A. M. *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 1654-1659.
- ²² Liu, W. Y.; Li, H. Y.; Zhao, B. X.; Shin, D. S.; Lian, S.; Miao, J. Y. *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 1270-1275.
- ²³ Lu, Y.; Gervay-Hague, J. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 1636-1650.
- ²⁴ Herrera, L.; Feist, H.; Michalik, M.; Quincoces, J.; Peseke, K. *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 293-298.
- ²⁵ Ding, X. L.; Zhang, H. Y.; Qi, L.; Zhao, B. X.; Lian, S.; Lu, H.-S.; Miao, J.-Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5325-5328.
- ²⁶ Lu, P. C.; Sun, J.; Luo, Y.; Yang, Y.; Zhu, H. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *19*, 5325-5328.
- ²⁷ Manikannan, R.; Venkatesan, R.; Muthusubramanian, S.; Yogeeswari, P.; Sriram, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *20*, 6920-6924.
- ²⁸ Mishra, N.; Sasmal, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 1969-1973.
- ²⁹ Shih, J. C.; Chen, K.; Ridd, M. *J. Annu. Rev. Neurosci.* **1999**, *22*, 197-217.
- ³⁰ Riederer, P.; Lachenmayer, L.; Laux, G. *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 2033-2044.
- ³¹ Van Herk, T.; Brussee, J.; Van den Nieuwendijk, A. M. C. H.; Van der Klein, P. A. M.; Ijzerman, A. P.; Stannek, C.; Burmeister, A.; Lorenzen, A. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3945-3951.
- ³² Varano, F.; Catarzi, D.; Colotta, V.; Filacchioni, G.; Galli, A.; Costagli, C.; Carla, V. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1035-1044.
- ³³ Pinna, G. A.; Pirisi, M. A.; Mussino, J. M.; Murineddu, G.; Loriga, G.; Pau, A.; Grella, G. E. *Il Farmaco* **2003**, *58*, 749-763.
- ³⁴ (a) Dale, D. J.; Dunn, P. J.; Golightly, C.; Hughes, M. L.; Levett, P. C.; Pearce, A. K.; Searle, P. M.; Ward, G.; Wood, A. S. *Org. Process Res. Dev.* **2000**, *4*, 17-22. (b) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. *Organic Chemistry, 2nd Ed.*; Oxford University Press: Oxford, **2012**; pp 768-770.
- (39) Aggarwal, V. K.; de Vicente, J.; Bonnert, R. V. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5381-5383.
- ³⁵ Dannhardt, G.; Laufer, S. *Curr. Med. Chem.* **2000**, *7*, 1101-1112.
- ³⁶ Carty, T. J.; Marfat, A. *Curr. Opin. Anti-Inflamm. Immunomod. Invest. Drugs* **1999**, *1*, 89-96.
- ³⁷ Nicolaou, K. C.; Pratt, B. A.; Arseniyadis, S.; Wartmann, M.; O'Brate, A.; Giannakakou, P. *ChemMedChem* **2006**, *1*, 41-44.
- ³⁸ (a) For a recent review dealing with pyrazole syntheses from 2000 to mid-2010: Fustero, S.; Sánchez-Roselló, M.; Barrio, P.; Simón-Fuentes, A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6984-7034. (b) *The Chemistry of*

Heterocyclic Compounds Part 1; Grunanger, P., Vita-Finzi, P., Eds.; John Wiley & Sons: New York, 1991; Vol. 49, pp 517-571.

³⁹ Aggarwal, V. K.; de Vicente, J.; Bonnert, R. V. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5381- 5383.

⁴⁰ Deng, X.; Mani, N. S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3505-3508.

⁴¹ Heller, S. T.; Natarajan, S. R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2675-2678.

⁴² Humphries, P. A.; Finefield, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2443-2446.

⁴³ (a) Bishop, B. C.; Brands, K. M. J.; Gibb, A. D.; Kennedy, D. J. *Synthesis* **2004**, 43-52. (b) Ahmed, S. M.; Kobayashi, K.; Mori, A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4487-4489.

⁴⁴ Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Satheesh, G.; Lakshmi, P. N.; Kumar, S. K.; Kunwar, A. C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8587-8590.

⁴⁵ S. Mantenuto, F. Mantellini, G. Favi, O. A. Attanasi *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2014-2017.

⁴⁶ (a) Nagarajan, S.; Mohan Das, T. *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 1028-1031. (b) Nagarajan, S.; Arjun, P.; Raaman, N.; Mohan Das, T. *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 1988-1997. (c) Prasad, V.; Kale, R. R.; Kumar, V.; Tiwari, V. K. *Curr. Org. Synth.* **2010**, *7*, 506-531. (d) Pandey, V. P.; Bisht, S. S.; Mishra, M.; Kumar, A.; Siddiqi, M. I.; Verma, A.; Mittal, M.; Sane, S. A.; Gupta, S.; Tripathi, R. P. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 2381–2388.

⁴⁷ For a review of carbohydrate hydrazones and osazones as organic raw materials for the synthesis of heterocycles: El Ashry, E. S. H.; Rashed, N. *Current Organic Chemistry* **2000**, *4*, 609-651.

⁴⁸ (a) Gómez Guillén, M.; Vázquez de Miguel, L. M.; Velázquez Jiménez, J. *Carbohydr. Res.* **1982**, *108*, 51-58. (b) Gómez Guillén, M.; Conde Jiménez, J. L. *Carbohydr. Res.* **1988**, *180*, 1-17. (c) Gómez-Guillén, M.; Lassaletta-Simón, J. M.; Martín-Zamora, E.; Robina, I. *Carbohydr. Res.* **1990**, *201*, 233-240. (d) Gómez-Guillén, M.; Lassaletta Simón, J. M. *Carbohydr. Res.* **1993**, *239*, 279-284.

⁴⁹ Pretsch, E.; Bühlmann, P.; Afholter, C.; Herrera, A.; Martinez, R. *Determinación Estructural de Compuestos Orgánicos*; Springer-Verlag Ibérica: Barcelona, 2001; pp 104 and 186.

⁵⁰ Richtmyer, N. K. *Methods Carbohydr. Chem.* **1963**, *2*, 127-131.

⁵¹ Galbis, J. A.; Román, E.; Jiménez, J. L.; Polo, F. *Carbohydr. Res.* **1982**, *102*, 111-119.

⁵² Galbis, J. A.; Areces, P.; Pizarro, A. M. *Carbohydr. Res.* **1983**, *118*, 280-285.

⁵³ Kraus, A.; Simon, H. *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 954-968.

⁵⁴ Simon, H.; Draus A. In *Synthetic Methods from Carbohydrates*; El Khadem, H. S., Ed.; ACS Symposium Series Vol. 39; American Chemical Society: Washington, DC, 1976; pp 188-206.

⁵⁵ El Shafei, Z.M.; El Ashry, S. M. *Carbohydr. Res.* **1966**, *3*, 184-190.

⁵⁶ (a) Wolfrom, M. C.; Thompson A.; Linebak, D. R. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 2563-2567. (b) Wolfrom, M. C.; Fraenkel, G.; Linebak, D. R.; Komitsky, F. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 457-461.

⁵⁷ Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*; John Wiley & Sons, Inc.: New York, 1994; pp 484, 1206.

(59) (a) Alkorta, I.; Elguero, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1998**, 2497-xxxx. (b) Jursic, B. S. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1998**, *423*, 189-xxx.

- ⁵⁸ (a) Hess, B. A., Jr.; Baldwin, J. E. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6025-xxxx. (b) Hayase, S.; Hrovat, D. A.; Borden, W. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10028-xxxxx. (c) Doering, W. v. E.; Keliher, E. J.; Zhao, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14206-xxxxx. (d) Alabugin, I. V.; Manoharan, M.; Breiner, B.; Lewis, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9329-xxxx.
- ⁵⁹ (a) Alkorta, I.; Elguero, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1998**, 2497-xxxx. (b) Jursic, B. S. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1998**, *423*, 189-xxx.
- ⁶⁰ Saettel, N. J.; Wiest, O. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2331-xxxx.
- (68) Zsoldos-Mády, V.; Pintér, I.; Peredy-Kajtár, M.; Perczel, A. *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 1534–1540.
- (69) Somogyi, L. *Carbohydr. Res.* **1985**, *144*, 71-76.
- (70) Wolfrom, M. L.; Blair, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 2110-2111.
- (71) Han, O.; Shih, Y.; Lin, L.; Lin, H. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2105-2108.
- ⁶¹ Roth, W. R.; König, J. *Liebigs Ann. Chem.* **1966**, *699*, 24-xx.
- ⁶² (a) McLean, A. D.; Chandler, G. S. *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 5639-5648. (b) Raghavachari, K.; Binkley, J. S.; Seeger, R.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 650-654.
- ⁶³ Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215-241.
- ⁶⁴ Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, Jr., J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, N. J.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian 09, Revision B.01*; Gaussian, Inc.: Wallingford CT, 2010.
- ⁶⁵ Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378-6396.
- ⁶⁶ Brasil, E. M.; Borges, R. S.; Romero, O. A. S.; Alves, C. N.; Sáez, J. A.; Domingo, L. R. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6902-6907.
- ⁶⁷ Mester, L.; Messmer, A. In *Methods in Carbohydrate Chemistry, Vol. II*; Whistler, L.; Wolfrom, M. L.; BeMiller, J. N., Eds.; Academic Press: New York, 1963; pp 119-122.
- ⁶⁸ Zsoldos-Mády, V.; Pintér, I.; Peredy-Kajtár, M.; Perczel, A. *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 1534–1540.
- ⁶⁹ Somogyi, L. *Carbohydr. Res.* **1985**, *144*, 71-76.
- ⁷⁰ Wolfrom, M. L.; Blair, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 2110-2111. (No aparece citada en el texto)
- ⁷¹ Han, O.; Shih, Y.; Lin, L.; Lin, H. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2105-2108.

4. Parte experimental

4.1. Métodos Generales.

Evaporación de disolventes

Se efectuó a temperaturas inferiores a 65 °C, a presiones estimadas entre 15 y 30 mm de mercurio.

Puntos de fusión

Se determinaron en un aparato Electrothermal IA9100.

Rotaciones óptica

Las rotaciones ópticas se midieron a 20 ± 2 °C en un polarímetro Perkin-Elmer® 241 con luz de sodio (línea D, 589 nm) y luz de mercurio ($\lambda = 578, 546, 436$ y 365 nm, respectivamente).

Difracción de rayos X de monocristal

La determinación de estructura por difracción de rayos X, cuyo diagrama ORTEP y datos estructurales obtenidos a partir de ella se incluyen en esta memoria, se realizó en el Department of Chemistry, University of Southampton, en el Reino Unido.

Análisis elementales

Los análisis elementales cuantitativos se han realizado en un analizador Leco® CHNS-932.

Espectros de masas de alta resolución

Se llevaron a cabo mediante la técnica de ionización química (IC) o por bombardeo de átomos rápidos (FAB), y se registraron en el espectrómetro Autospec-Q del Centro de Investigación Tecnológica e Innovación (CITIUS) de la Universidad de Sevilla.

Espectros de absorción en el infrarrojo

Se llevaron a cabo en un espectrofotómetro IR3000 de Thermo Electron Corporation en el rango de $4000-600$ cm^{-1} , en pastillas de bromuro potásico. En la parte experimental se dan los valores de número de onda (cm^{-1}) a los que aparecen los máximos de absorción más significativos.

Espectros de resonancia magnética nuclear

Se registraron en dos espectrómetros Bruker[®] Advance 200, 400 y 500 (200, 400 y 500 MHz para ¹H y 50, 100 y 125 MHz para ¹³C, respectivamente) en los disolventes perdeuterados D₂O, CDCl₃ y DMSO-*d*₆. Los valores de desplazamiento químico (δ , ppm) están referidos a tetrametilsilano (Me₄Si, TMS) como referencia interna ($\delta = 0.00$). Las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hz y corresponden a los valores de las constantes de acoplamiento aparentes, medidas directamente sobre el espectro registrado. El aspecto y multiplicidad de las señales de RMN de protones se indican mediante las abreviaturas siguientes: s, singlete; sa, singlete ancho; d, doblete; dd, doble doblete; ddd, doble doble doblete; t, triplete; c, cuadruplete; q, quintuplete; m, multiplete. La interpretación de los espectros se facilitó empleando las siguientes experiencias:

Intercambio isotópico con óxido de deuterio.

Correlación heteronuclear.

DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer).

Cromatografía en capa fina

Esta técnica se utilizó con carácter analítico, se emplearon cromatoplasmas (7 x 3 cm) TLC Silica gel 60 F₂₅₄ suministradas por la casa Merck[®]. El eluyente empleado fue acetato de etilo:éter de petróleo (2:1). Como revelador se utilizó luz ultravioleta de longitudes de onda 254 y 365 nm.

Cálculos teóricos

Los cálculos computacionales se realizaron en un clúster de PCs, compuesto por 39 ordenadores dotados de un procesador Intel P4 3GHz y sistema operativo LINUX, ubicado en el Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la UEX y en el supercomputador *Lusitania* implantado en el Centro Extremeño de Investigación, Innovación Tecnológica y Supercomputación (CénitS), con sede en Trujillo (Cáceres), que gestiona la Fundación Computación y Tecnologías Avanzadas de Extremadura (COMPUTAEX) dependiente de la Consejería de Economía, Comercio e Innovación de la Junta de Extremadura. *Lusitania* dispone de 128 procesadores Itanium2 Dual Core. Estos 256 núcleos de 64 bits trabajan con una frecuencia de 1,6 GHz cada uno y su memoria total es de 2 TeraBytes. El programa utilizado ha sido GAUSSIAN09.⁵²

4.2. Reactivos y disolventes.

Acetaldehído (Aldrich[®])

Acetato de etilo (Scharlau[®])

Ácido acético (Merck[®])

Ácido clorhídrico 37% (Panreac[®])

Anhídrido acético (Scharlau[®])

Bicarbonato sódico (Panreac[®])

Carbohidrazida (Aldrich[®])

Diclorometano (Scharlau[®])

Dihidrazida del ácido adípico (TCI Europe nv[®])

Dihidrazida del ácido dodecanodióico (TCI Europe nv[®])

Dihidrazida del ácido oxálico (TCI Europe nv[®])

Dihidrazida del ácido sebácico (TCI Europe nv[®])

Dihidrazida del ácido succínico (TCI Europe nv[®])

Etanol absoluto (Scharlau[®])

Etanol 96% (Sacharlau[®])

Éter etílico (Scharlau[®])

Éter de petróleo (Scharlau[®])

D-Galactosa (Acros[®])

α -D-Glucoheptono- γ -lactona (Aldrich[®])

D-Glucosa (Panreac[®])

4. Parte Experimental

Hidrato de hidrazina (Acros®)

6-Hidrazinonicotinohidrazida hidrato (Aldrich®)

D-Manosa (Aldrich®)

Metanol (Scharlau®)

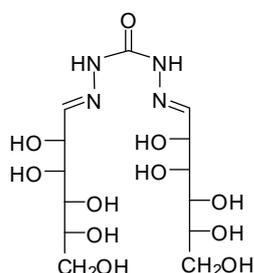
Piridina (Scharlau®)

Sulfato magnésico anhidro (Scharlau®)

4.3. Nuevas investigaciones.

4.3.1. Síntesis de hidrazonas y glicosilhidrazidas.

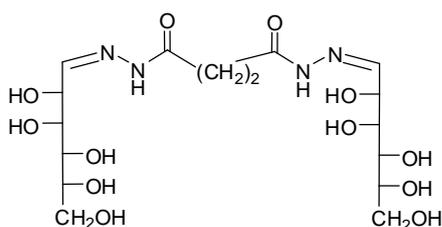
Bis-(D-Manosa)carbonohidrazona (13):



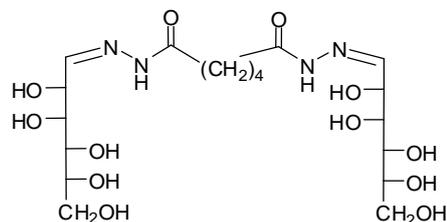
A una disolución de carbonohidrazida (1,2 g, 13,9 mmol) en agua (20 mL) se le añadió gradualmente ácido acético (1,1 mL) y D-manosa (5,0 g, 27,7 mmol) disuelta en agua (25 mL). Tras 24h a temperatura ambiente la disolución se evaporó hasta que se formó una espuma, se le añadió etanol absoluto y se calentó a 50 °C con agitación hasta que se formó un sólido que se filtró y se lavó con etanol y éter etílico enfriados a -5 °C (5,0 g, 86%). Recristalizado de etanol-agua presentó p.f.: 193-194 °C. $[\alpha]_D +5,0^\circ$; $[\alpha]_{578} +5,4^\circ$; $[\alpha]_{546} +6,3^\circ$; $[\alpha]_{436} +12,7^\circ$ (*c* 0,6, DMSO). IR (KBr): ν_{\max} (cm^{-1}): 3500-3100 (NH, OH), 1662 (amida I), 1578 (amida II), 1090 y 1007 (C-O). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 10,28 (s, 1H, NH), 7,45 (d, *J* 5,6 Hz, 1H, H-1), 5,04 (d, *J* 5,2 Hz, 1H, OH-2), 4,45 (d, *J* 5,2 Hz, 1H, OH-4), 4,33 (t, $J_{\text{OH},6} = J_{\text{OH},6'}$ 5,6 Hz, 1H, OH-6), 4,30 (d, *J* 7,6 Hz, 1H, OH-3), 4,27 (d, *J* 7,6 Hz, 1H, OH-5), 4,04 (ddd, $J_{2,1}$ 5,6 Hz, $J_{2,\text{OH}}$ 5,2 Hz, $J_{2,3}$

8,4 Hz, 1H, H-2), 3,61(m, 2H, H-3 y H-6), 3,56 (t, 1H, H-4), 3,47 (m, 1H, H-5), 3,40 (ddd, J_{gem} 10,8 Hz, $J_{6',\text{OH}} = J_{6',5}$ 5,6 Hz, 1H, H-6'). ^{13}C -RMN (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 152,70 (C=O), 148,12 (C-1), 71,75 (C-3), 71,54 (C-4), 70,62 (C-2), 69,91 (C-5), 64,27 (C-6). Análisis elemental calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_{11}$: C, 37,68; H, 6,32; N, 13,52. Encontrado: C, 37,12; H, 6,11; N, 14,38.

Bis-(D-Manosa)succinildihidrazona (14):

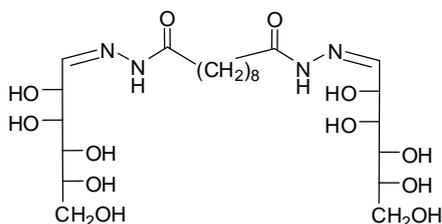


A una disolución de succinodihidrazida (2,0 g, 13,9 mmol) en agua (15 mL) se le añadió gradualmente ácido acético (1,1 mL) y D-manosa (5,0 g, 27,7 mmol) disuelta en agua (25 mL). Tras 24h a temperatura ambiente la disolución se evaporó a sequedad hasta que se formó una espuma, se le añadió etanol absoluto y se calentó a 50 °C con agitación hasta que se formó un sólido que se filtró y se lavó con etanol y éter etílico enfriados a -5 °C (4,9 g, 74%). El sólido se purificó tratando con etanol absoluto, calentando a 50 °C y con agitación durante 6 horas. P.f.: 185-189 °C. $[\alpha]_{\text{D}} -1,4^{\circ}$; $[\alpha]_{578} -1,6^{\circ}$; $[\alpha]_{546} -1,7^{\circ}$; $[\alpha]_{436} -2,6^{\circ}$ (c 0,6, DMSO). IR (KBr): ν_{max} (cm^{-1}): 3600-3100 (NH, OH), 1661 (amida I), 1559 (amida II), 1089 (C-O). ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 11,11, 11,09, 10,92 y 10,90 (s, 2H, NH), (d, J 11,6 Hz, 1H, NH), 7,39 (d, J 6,8 Hz, 1H, H-1), 7,27 (d, J 6,8 Hz, 1H, H-1), 5,16 (m, 1H, OH-2), 4,45 (s, 1H, OH), 4,35 (m, 1H, OH), 4,25 (m, 2H, OH), 3,97 (m, 1H, H-2), 3,64 (m, 2H, H-3 y H-6), 3,53 (m, 1H, H-4), 3,43 (m, 2H, H-5 y H-6'), 2,74 (m, 2H, CH_2), 2,40 (m, 2H, CH_2). ^{13}C -RMN (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 173,76, 173,51, 168,29 y 168,00 (C=O), 151,59151,34, 149,17 y 148,96 (C-1), 71,65-68,06 (C-2, C-3, C-4 y C-5), 64,30 (C-6), 29,64-27,00 (CH_2).

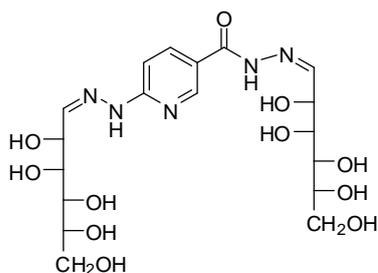
Bis-(D-Manosa)adipoildihidrazona (15):

Procedimiento A: A una disolución de adipocodihidrazida (2,4 g, 13,9 mmol) en agua (15 mL) se le añadió gradualmente ácido acético (1,1 mL) y D-manosa (5,0 g, 27,7 mmol) disuelta en agua (25 mL). Tras 24h a temperatura ambiente la disolución se evaporó a sequedad hasta que se formó un aceite, se le añadió etanol absoluto y se calentó a 50 °C con agitación hasta que se formó un sólido que se filtró y se lavó con etanol y éter etílico enfriados a -5 °C (5,1 g, 74%). El sólido se purificó tratando con etanol absoluto y agitación a 50 °C durante 1 hora.

Procedimiento B: A una disolución de adipocodihidrazida (3,6 g, 20,8 mmol) en agua (20 mL) se le añadió gradualmente ácido acético (1,7 mL) y D-manosa (15,0 g, 83,3 mmol) disuelta en agua (75 mL). Se procedió de igual manera que antes para obtener **28** (10,9 g, >99%). P.f.: 202-203 °C. $[\alpha]_D -0,4^\circ$; $[\alpha]_{578} -0,4^\circ$; $[\alpha]_{546} -0,4^\circ$; $[\alpha]_{436} -0,5^\circ$ (c 0,6, DMSO). IR (KBr): ν_{\max} (cm⁻¹): 3500-3100 (NH, OH), 1665 (amida I), 1559 (amida II), 1086 y 1037 (C-O). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 11,01, 10,86 y 10,85 (s, 2H, NH), (d, *J* 5,2 Hz, 1H, NH), 7,39 (d, *J* 6,8 Hz, 1H, H-1), 7,26 (d, *J* 6,8 Hz, 1H, H-1), 5,16 (d, *J* 5,2 Hz, 1H, OH-2), 5,12 (dd, *J* 1,4 Hz, *J* 5,4 Hz, 1H, OH-2), 4,44 (m, 1H, OH), 4,33 (m, 1H, OH), 4,25 (m, 2H, OH), 3,97 (m, 2H, H-2), 3,63 (m, 2H, H-3 y H-6), 3,53 (m, 1H, CH), 3,45 (m, 1H, CH), 3,39 (m, 1H, H-6'), 2,50, (s, 2H, CH₂), 2,13 (sa, 2H, CH₂), 1,54 (m, 4H, 2 CH₂). ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 174,36, 174,30, 168,73 y 168,66 (C=O), 151,61 y 148,98 (C-1), 71,64 (CH), 71,15 (C-3), 70,80 (C-2), 69,82 (CH), 64,30 (C-6), 34,44 y 32,13 (COCH₂) 25,35 y 24,46 (CH₂). ¹H-RMN (500 MHz, D₂O, ppm) δ 7,64 (d, *J* 5,5 Hz, 1H, H-1), 4,35 (dd, *J*_{2,1} 6,0 Hz *J*_{2,3} 8,0 Hz, 1H, H-2), 3,99 (d, *J* 8,0 Hz, 1H, H-3), 3,87 (dd, *J*_{6,5} 2,5 Hz, *J*_{gem} 11,5 Hz, 1H, H-6), 3,80 (m, 2H, H-4 y H-5), 3,68 (dd, *J*_{6',5} 5,75 Hz, *J*_{gem} 11,5 Hz, 1H, H-6'), 2,30 (sa, 2H, COCH₂), 1,68 (sa, 2H, CH₂). ¹³C-RMN (125 MHz, D₂O, ppm): 176,03 (C=O), 155,32 (C-1), 73,58-72,05 (C-2, C-3, C-4 y C-5), 65,97 (C-6), 36,49 (COCH₂), 27,24 (CH₂).

Bis-(D-Manosa)sebacoildihidrazona (16):

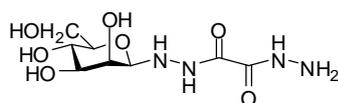
A una disolución de la sebacodihidrazida (3,2 g, 13,9 mmol) en agua (100 mL) y etanol (75 mL) se le añadió gradualmente ácido acético (1,1 mL) y D-manosa (5,0 g, 27,7 mmol) disuelta en agua (25 mL). Tras 24h a temperatura ambiente la disolución se evaporó a sequedad hasta que se formó un aceite, se le añadió acetato de etilo y se calentó a 50 °C con agitación hasta que se formó un sólido que se filtró, (6,9 g, 89%). Recristalizado de metanol-agua presentó p.f.: 203-205 °C. IR (KBr): ν_{max} (cm^{-1}): 3500-3100 (NH, OH), 2926 y 2849 (CH_2 y CH), 1683 y 1634 (amida I), 1550 (amida II), 1080 y 1019 (C-O). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , ppm) δ 11,00 (s, 1H, NH), 10,82 (s, 1H, NH), 7,39 (d, J 6,8 Hz, 1H, H-1), 7,25 (d, J 6,8 Hz, 1H, H-1), 5,17 (d, J 5,2 Hz, 1H, OH-2), 5,11 (d, J 5,6 Hz, 1H, OH-2), 4,45 (t, $J_{\text{OH},6} = J_{\text{OH},6'}$ 4,8 Hz, 1H, OH-6), 4,35 (sa, 1H, OH-3), 4,27 (m, 2H, OH-4 y OH-5), 3,97 (m, 2H, H-2), 3,62 (m, 2H, H-3 y H-6), 3,53 (m, 2H, H-4 y H-5), 3,42 (m, 1H, H-6'), 2,45 (m, 2H, COCH_2), 2,10 (m, 2H, COCH_2), 1,51 (sa, 4H, 2 CH_2), 1,26 (sa, 8H, 4 CH_2). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, DMSO-d_6 , ppm): 174,55 y 168,94 (C=O), 151,54 y 148,89 (C-1), 71,67-69,83 (C-2, C-3, C-4 y C-5), 64,32 (C-6), 34,54 (COCH_2), 32,27 (COCH_2), 29,36-29,15 (4 CH_2), 25,52 (CH_2), 24,64 (CH_2). Análisis elemental calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_{12}\cdot\text{H}_2\text{O}$: C, 46,15; H, 7,75; N, 9,78. Encontrado: C, 46,10; H, 7,75; N, 9,76.

D-Manosa-6-(D-manosahidrazon-1-il)nicotinohidrazona (17):

4. Parte Experimental

A una disolución de 6-hidrazinonicotinohidrazida hidrato (2,6 g, 13,9 mmol) en agua (80 mL) se le añadió gradualmente ácido acético (1,1 mL) y D-manosa (5,0 g, 27,7 mmol) disuelta en agua (25 mL). Tras 24h a temperatura ambiente la disolución se evaporó hasta que se formó una espuma, se le añadió etanol absoluto y se calentó a 50 °C con agitación hasta que se formó un sólido que se filtró y se lavó con etanol y éter etílico enfriados a -5 °C (7,2 g, 99%). El sólido se purificó tratando con metanol-agua, calentando a 50 °C y con agitación durante 1 hora. P.f.: 215-216 °C. $[\alpha]_D -1,0^\circ$; $[\alpha]_{578} -1,0^\circ$; $[\alpha]_{546} -1,0^\circ$; $[\alpha]_{436} -1,4^\circ$ (*c* 0,4, H₂O). IR (KBr): ν_{\max} : 3500-3100 (NH, OH), 1647 (amida I), 1604 (C=N y piridina), 1552 (amida II), 1531 (piridina), 1087 y 1019 (C-O). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 11,41 (s, 1H, NH), 10,96 (s, 1H, NH), 8,62 (s, 1H, H-arom), 5,05 (d, *J* 8,0 Hz, 1H, H-arom), 7,68 (d, *J* 4,8 Hz, 1H, H-1'), 7,41 (d, *J* 6,8 Hz, 1H, H-1), 7,10 (d, *J* 8,8 Hz, 1H, H-arom), 5,24 (d, *J* 4,4 Hz, 1H, OH-2), 5,12 (d, *J* 5,2 Hz, 1H, OH-2'), 4,47 (m, 2H, OH-4 y OH-4'), 4,39-4,37 (m, 2H, OH), 4,34-4,27 (m, 4H, OH), 4,08-4,06 (m, 2H, H-2 y H-2'), 3,77-3,61 (m, 6H, CH), 3,54-3,44 (m, 4H, CH). ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 162,03 (C=O), 159,44 (C-arom), 152,91 (C-1'), 148,84 (C-arom), 147,60 (C-1), 137,64 (C-arom), 119,65 (C-arom), 105,47 (C-arom), 71,65, 71,30, 70,98 y 69,90 (4C, CH), 64,27 (C-6). Análisis elemental calculado para C₁₈H₂₉N₅O₁₁: C, 43,99; H, 5,95; N, 14,25. Encontrado: C, 43,54; H, 6,16; N, 14,57.

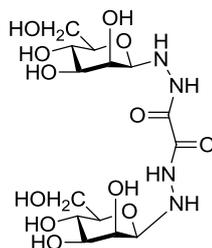
[N'-(β-D-manopiranosil)]-oxalildihidrazida (18):



A una disolución de oxalildihidrazida (1,6 g, 13,9 mmol) en agua (150 mL) se le añadió gradualmente ácido acético (1,1 mL) y D-manosa (5,0 g, 27,7 mmol) disuelta en agua (25 mL). Tras permanecer 24h a temperatura ambiente, el producto cristalizado se filtró y se lavó con agua a 0 °C y etanol y éter etílico enfriados a -5 °C, (3,9 g, 33%). Recristalizado de etanol-agua presentó p.f.: 193-194 °C. $[\alpha]_D -6,4^\circ$; $[\alpha]_{578} -6,7^\circ$; $[\alpha]_{546} -7,5^\circ$; $[\alpha]_{436} -12,5^\circ$ (*c* 0,6, H₂O). IR (KBr): ν_{\max} : 3500-3200 (NH, OH), 1713 y 1638 (amida I), 1536 (amida II), 1089 y 1053 (C-O). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 10,13 (s, 1H, CONH), 10,00 (s, 1H, CONH-NH₂), 5,42 (d, *J* 11,0 Hz, 1H, NH), 4,90 (d, *J* 4,5 Hz,

1H, OH-2), 4,73 (d, J 4,5 Hz, 1H, OH-3 u OH-4), 4,70 (d, J 4,0 Hz, 1H, OH-3 u OH-4), 4,49 (s, 2H, NH₂), 4,42 (t, $J_{\text{OH},6} = J_{\text{OH},6'}$ 5,3 Hz, 1H, OH-6), 4,19 (d, J 11,0 Hz, 1H, H-1), 3,67-3,64 (m, 2H, H-2 y H-6), 3,41-3,37 (m, 1H, H-6'), 3,27 (sa, 2H, H3 y H4), 2,99 (sa, 1H, H-5). ¹³C-RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 158,19, 156,50 (C=O), 86,61 (C-1), 78,88 (C-5), 74,69 (C-3), 70,32 (C-2), 67,75 (C-4), 61,97 (C-6). ¹H-RMN (500 MHz, D₂O, ppm) δ 4,35 (s, 1H, H-1), 4,08 (d, J 3,0 Hz, 1H, H-2), 3,93 (dd, $J_{3,2}$ 2,0 Hz, $J_{3,4}$ 11,0 Hz, 1H, H-3), 3,73 (dd, $J_{6,5}$ 7,0 Hz, J_{gem} 11,0 Hz, 1H, H-6), 3,64 (dd, J_{gem} 11,0 Hz, 1H, H-6'), 3,57 (t, $J_{4,3} = J_{4,5}$ 11,0 Hz, 1H, H-4), 3,35 (m, 1H, H-5). ¹³C-RMN (125 MHz, D₂O, ppm): 162,13, 161,77 (C=O), 89,99 (C-1), 80,20 (C-5), 76,34 (C-3), 72,63 (C-2), 69,86 (C-4), 63,99 (C-6). Análisis elemental calculado para C₈H₁₆N₄O₇·H₂O: C, 32,22; H, 6,08; N 18,79. Encontrado: C, 32,88; H, 6,02; N, 18,50.

1,6-bis[β -D-manopiranosil]oxalildihidrazida (19):

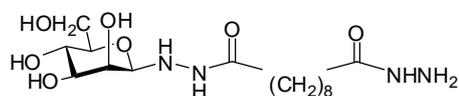


A una disolución de oxalildihidrazida (2,5 g, 20,8 mmol) en agua (75 mL) se le añadió ácido acético (1,7 mL) y D-manosa (15,0 g, 83,3 mmol) disuelta en agua (75 mL). La disolución se mantuvo a reflujo durante 15 minutos y posteriormente se evaporó a la mitad de su volumen. Tras permanecer 24h a temperatura ambiente, el producto cristalizado se filtró y se lavó con agua a 0 °C y etanol y éter etílico enfriados a -5 °C (8,9 g, 96%). Recristalizado de metanol-agua presentó p.f.: 129-132 °C. $[\alpha]_{\text{D}}$ -2,0°; $[\alpha]_{578}$ -1,9°; $[\alpha]_{546}$ -2,0°; $[\alpha]_{436}$ -1,7° (c 0,6, DMSO). IR (KBr): ν_{max} (cm⁻¹): 3500-3100 (NH, OH), 1670 y 1635 (amida I), 1540 (amida II), 1089 (C-O). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 10,20 (s, 1H, CONH), 5,43 (d, J 11,5 Hz, 1H, NH), 4,91 (d, J 5,0 Hz, 1H, OH-2), 4,73 (d, J 5,0 Hz, 1H, OH-3 u OH-4), 4,69 (d, J 5,0 Hz, 1H, OH-3 u OH-4), 4,45 (t, $J_{\text{OH},6} = J_{\text{OH},6'}$ 6,0 Hz, 1H, OH-6), 4,21 (d, J 11,5 Hz, 1H, H-1), 3,67 (m, 2H, H-2 y H-6), 3,40 (ddd, J_{gem} 11,75 Hz, $J_{6',\text{O-H}} = J_{6',5}$ 6,0 Hz, 1H, H-6'), 3,26 (m, 2H, H-3 y H-4), 2,99 (t, $J_{5,6} = J_{5,6'}$ 6,0 Hz, 1H, H-5). ¹³C-RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 161,29 (C=O),

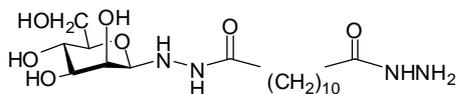
4. Parte Experimental

89,23 (C-1), 79,43 (C-5), 75,70 (C-3), 71,97 (C-2), 69,20 (C-4), 63,32 (C-6). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, D_2O , ppm) δ 4,36 (s, 1H, H-1), 4,08 (d, J 3,0 Hz, 1H, H-2), 3,93 (dd, $J_{3,2}$ 2,5 Hz, $J_{3,4}$ 11,0 Hz, 1H, H-3), 3,73 (dd, $J_{6,5}$ 7,0 Hz, J_{gem} 11,0 Hz, 1H, H-6), 3,64 (dd, J_{gem} 11,0 Hz, 1H, H-6'), 3,57 (t, $J_{4,3} = J_{4,5}$ 11,0 Hz, 1H, H-4), 3,36 (m, 1H, H-5). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, D_2O , ppm): 162,11 (C=O), 89,94 (C-1), 80,18 (C-5), 76,32 (C-3), 72,61 (C-2), 69,85 (C-4), 63,99 (C-6).

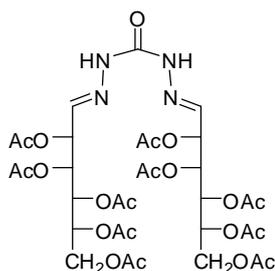
[N'-(β -D-manopiranosil)]sebacoildihidrazida (20):



A una disolución de sebacicodihidrazida (3,2 g, 13,9 mmol) en agua (100 mL) y etanol (75 mL) se le añadió gradualmente ácido acético (1,1 mL) y D-manosa (5,0 g, 27,7 mmol) disuelta en agua (25 mL). La disolución se mantuvo a reflujo durante 15 minutos, tras 24 horas a temperatura ambiente cristalizó se filtró y se lavó con agua a 0 °C y etanol y éter etílico enfriados a -5 °C (5,0 g, 91%). Recristalizado de metanol-agua presentó p.f.: 170-172 °C. IR (KBr): ν_{max} (cm^{-1}): 3500-3100 (NH, OH), 2918 y 2847 (CH_2 y CH), 1623 (amida I), 1543 (amida II), 1097 y 1053 (C-O). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, ppm) δ 9,04 (s, 1H, CONH), 8,88 (s, 1H, CONH NHNH_2), 4,93 (d, J 10,5 Hz, 1H, NH), 4,68 (m, 2H, OH), 4,63 (sa, 1H, OH), 4,26 (m, 1H, OH), 4,12 (s, 2H, NH_2), 3,94 (d, J 10,5 Hz, 1H, H-1), 3,68 (m, 2H, H-2 y H-6), 3,42 (m, 1H, H-6'), 3,27 (m, 2H y H-3), 3,00 (sa, 1H, H-5), 2,00 (m, 4H, 2 CH_2), 1,48 (sa, 4H, 2 CH_2), 1,23 (sa, 8H, 4 CH_2). $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, ppm): 176,62 y 170,61 (C=O), 88,44 (C-1), 78,62 (C-5), 74,64 (C-3), 70,29 (C-2), 68,04 (C-4), 62,45 (C-6), 33,89-25,66 (CH_2). Análisis elemental calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_7$: C, 48,97; H, 8,22; N, 14,28. Encontrado: C, 48,63; H, 8,40; N, 14,22.

[N^f-(β-D-manopiranosil)]dodecanodioicodihidrazida (21):

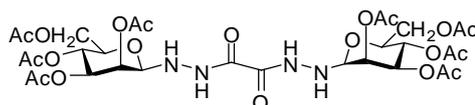
A una disolución de dodecanodioicodihidrazida (3,6 g, 13,9 mmol) en agua (80 mL) y etanol (100 mL) se le añadió gradualmente ácido acético (1,1 mL) y D-manosa (5,0 g, 27,7 mmol) disuelta en agua (25 mL). La disolución se mantuvo a reflujo durante 15 minutos, tras 24 horas cristalizó se filtró y se lavó con agua a 0 °C y etanol y éter etílico enfriados a -5 °C (5,2 g, 89%). También se sintetizó a temperatura ambiente, siguiendo el mismo procedimiento y utilizando las mismas cantidades, (5,4 g, 93%). P.f.: 162-164 °C. $[\alpha]_D -4,7^\circ$; $[\alpha]_{578} -4,9^\circ$; $[\alpha]_{546} -5,5^\circ$; $[\alpha]_{436} -9,1^\circ$ (c 0,5, DMSO). IR (KBr): ν_{\max} (cm⁻¹): 3500-3100 (NH, OH), 2917 y 2847 (CH₂ y CH), 1647 y 1623 (amida I), 1547 (amida II), 1097 y 1053 (C-O). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 9,05 (s, 1H, CONH), 8,90 (s, 1H, CONH-NH₂), 4,93 (d, *J* 11,0 Hz, 1H, NH), 4,71 (m, 3H, OH-2, OH-3 y OH-4), 4,29 (sa, 1H, OH-6), 4,14 (s, 2H, NH₂), 3,92 (d, *J* 11,0 Hz, 1H, H-1), 3,66 (sa, 2H, H-2 y H-6), 3,36 (sa, 1H, H-6'), 3,25 (sa, 2H, H-3 y H-4), 2,98 (sa, 1H, H-5), 1,98 (m, 4H, 2 CH₂), 1,46 (sa, 6H, 3 CH₂), 1,22 (sa, 10H, 5 CH₂). ¹³C-RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 172,14 y 170,65 (C=O), 88,45 (C-1), 78,63 (C-5), 74,63 (C-3), 70,30 (C-2), 68,02 (C-4), 62,46 (C-6), 34,07-24,73 (CH₂). Análisis elemental calculado para C₁₈H₃₆N₄O₇·H₂O: C, 49,30; H, 8,73; N, 12,78. Encontrado: C, 49,51; H, 8,59; N, 12,62.

4.3.2. Síntesis de compuestos acetilados.**bis-(2,3,4,5,6-Penta-O-acetil-D-manosa)carbonohidrazona (22):**

4. Parte Experimental

A una disolución de **11** (1,0 g, 2,4 mmol) en piridina (4 mL) se le añadió gradualmente anhídrido acético (20 mL). La disolución se mantuvo a 50 °C durante 24 horas, se vertió sobre agua-hielo. Se separó un aceite amarillo que posteriormente se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1 N, disolución saturada de bicarbonato sódico y agua; finalmente se secó con sulfato magnésico anhidro. Se evaporó a sequedad y se obtuvo un aceite que, con el tiempo, solidificó. Se le añadió éter etílico y por rascado se transformó un sólido blanco, que se filtró, (1,1 g, 54%). P.f: 150-152 °C. $[\alpha]_D +1,8^\circ$; $[\alpha]_{578} +2,0^\circ$; $[\alpha]_{546} +2,3^\circ$; $[\alpha]_{436} +4,2^\circ$ (c 0,8, CHCl₃). IR (KBr): ν_{\max} (cm⁻¹): 3481 (NH), 1749 (C=O, acetatos), 1680 (C=O, amida), 1374 (CH₃), 1215 (C-O-C). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃, ppm) δ 9,71 (s, 1H, NH), 7,01 (d, *J* 6,0 Hz, 1H, H-1), 5,53 (d, *J* 9,0 Hz, 1H, H-4), 5,49 (d, *J* 8,0 Hz, 1H, H-3), 5,37 (m, 1H, H-2), 5,15 (m, 1H, H-5), 4,22 (d, *J*_{gem} 12,0 Hz, 1H, H-6), 4,11 (dd, *J*_{gem} 12,0 Hz, *J*_{6,5} 5,0 Hz, 1H, H-6'), 2,24-2,07 (m, 15H, 5 CH₃). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃, ppm): 173,85-169,33 (C=O), 139,78 (C-1), 69,78 (C-2), 68,52 (C-3), 67,88 (C-5), 67,21 (C-4), 61,77 (C-6), 20,73-20,15 (CH₃). Análisis elemental calculado para C₃₃H₄₆N₄O₂₁: C, 47,48; H, 5,55; N, 6,71. Encontrado: C, 47,88; H, 5,29; N, 5,81. HRMS Calculado para [C₃₃H₄₆N₄O₂₁Na]⁺ 857,2552. Encontrado 857,2573.

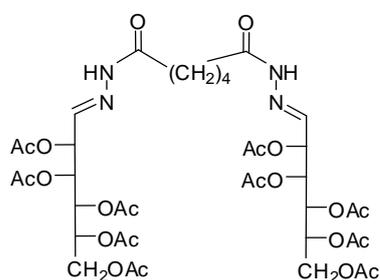
1,6-bis(2,3,4,5,6-Tetra-O-acetil- β -D-manopiranosil)oxalildihidrazida (**23**):



A una disolución enfriada de **17** (1,0 g, 2,3 mmol) en piridina (8 mL) se le añadió gradualmente anhídrido acético (24 mL). La disolución se mantuvo a 0 °C durante 3 horas y a temperatura ambiente durante 24 horas. La disolución se vertió sobre agua-hielo, rascando con una varilla de vidrio y se dejó en el frigorífico durante 24 h. Se obtuvo un sólido blanco que se filtró y se lavó con agua fría y éter etílico frío, (0,9 g, 48%). P.f: 193-195 °C. $[\alpha]_D -2,9^\circ$; $[\alpha]_{578} -2,9^\circ$; $[\alpha]_{546} -3,3^\circ$; $[\alpha]_{436} -4,8^\circ$ (c 0,7, CHCl₃). IR (KBr): ν_{\max} (cm⁻¹): 3485 (NH), 1753 (C=O, acetatos), 1371 (CH₃), 1241 (C-O-C). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃, ppm) δ 6,37 (s, 1H, H-2'), 5,94 (s, 1H, H-1), 5,55 (d, *J* 2,0 Hz, 1H, H-2), 5,31 (t, *J*_{4,3'} = *J*_{4,5'} 10,0 Hz, 1H, H-4'), 5,16 (m, 3H, H-1', H-4 y H-3),

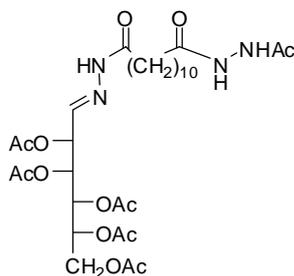
5,09 (dd, $J_{3',4'}$ 10,0 Hz, $J_{3',2'}$ 2,0 Hz, 1H, H-3'), 4,30 (m, 3H, H-6₁, H-6₂ y H6_{1'}), 4,00 (m, 1H, H-6_{2'}), 3,79 (m, 2H, H-5 y H-5'), 2,29-1,62 (8s, 24H, 8 CH₃). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃, ppm): 173.63-168.71 (C=O, acetatos), 159,41 (C=O), 85,55 y 80,87 (C-1 y C-1'), 75,73 y 74,00 (C-5 y C-5'), 71,31 y 70,89 (C-3 y C-3'), 68,28 y 67,59 (C-2 y C-2'), 65,08 y 64,99 (C-4 y C-4'), 61,95 y 60,97 (C-6 y C-6'), 21,27-20,12 (CH₃). HRMS Calculado para [C₃₀H₄₂N₄O₂₀Na]⁺ 801,2290. Encontrado 801,2294.

bis(2,3,4,5,6-Penta-O-acetil-D-manosa)adipoildihidrazona (24):



A una disolución enfriada de **13** (1,2 g, 2,5 mmol) en piridina (6 mL) se le añadió gradualmente anhídrido acético (20 mL). La disolución se mantuvo a 40 °C durante 24 horas. Se procedió de igual manera que para el producto **50** obteniéndose un sólido, (0,6 g, 24%). P.f: 94-96 °C. $[\alpha]_D +1,4^\circ$; $[\alpha]_{578} +1,5^\circ$; $[\alpha]_{546} +1,7^\circ$; $[\alpha]_{436} +3,1^\circ$ (c 0,7, CHCl₃). IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3481 (NH), 1748 (C=O, acetatos), 1680 (C=O, amidas), 1373 (CH₃), 1216 (C-O-C). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃, ppm) δ 9,45 (s, 1H, NH), 6,95 (d, J 6,0 Hz, 1H, H-1), 5,47 (t, $J_{4,3} = J_{4,5}$ 6,5 Hz, 1H, H-4), 5,42 (t, $J_{3,2} = J_{3,4}$ 6,5 Hz, 1H, H-3), 5,32 (m, 1H, H-2), 5,10 (sa, 1H, H-5), 4,18 (d, J_{gem} 12,0 Hz, 1H, H-6), 4,05 (dd, J_{gem} 12,5 Hz, $J_{6',5}$ 5,0 Hz, 1H, H-6'), 2,02 (m, 15H, 5 CH₃). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃, ppm): 175,52 y 173,70 (C=O), 170,55-169,34 (C=O, acetatos), 139,71 (C-1), 69,78 (C-2), 68,57 (C-3), 67,92 (C-5), 67,25 (C-4), 61,79 (C-6), 20,75-20,16 (CH₃). HRMS Calculado para [C₃₈H₅₄N₄O₂₂Na]⁺ 941,3127. Encontrado 941,3157.

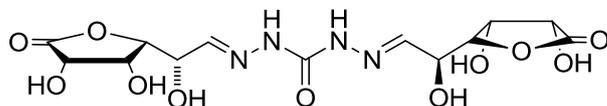
(2,3,4,5,6-Penta-O-acetil-D-manosa)-1-(N'-acetilhidrazinocarbonil)nonanohidrazona (25):



A una disolución enfriada de **16** (1,0 g, 2,2 mmol) en piridina (3 mL) se le añadió gradualmente anhídrido acético (8 mL). La disolución se mantuvo a 0 °C durante 3 horas y a temperatura ambiente durante 24 horas. Se procedió de igual manera que para el producto **68** obteniéndose un sólido blanco. P.f: 104-106 °C. IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3230 (NH), 1751 (C=O, acetatos), 1674 (C=O, amidas), 1600 (C=N), 1371 (CH₃), 1222 (C-O-C). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃, ppm) δ 10,18, 9,67 y 9,30 (3 s, 3H, NH), 7,10 (d, *J* 5,0 Hz, 1H, H-1), 5,52 (d, *J* 9,0 Hz, 1H, H-4), 5,49 (d, *J* 9,0 Hz, 1H, H-3), 5,37 (m, 1H, H-2), 5,14 (m, 1H, H-5), 4,22 (d, *J*_{gem} 11,0 Hz, 1H, H-6), 4,10 (dd, *J*_{6,5} 4,5 Hz, *J*_{gem} 11,0 Hz, 1H, H-6'), 2,60 (m, 2H, CH₂), 2,27 (sa, 2H, CH₂), 1,63 (sa, 6H, 3 CH₂), 1,29 (m, 10H, 5 CH₂). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃, ppm): 176,09 (C=O), 170,06-168,56 (C=O, acetatos), 166,58 (C=O), 139,31 (C-1), 69,16 (C-2), 67,93 (C-3), 67,26 (C-5), 66,64 (C-4), 61,16 (C-6), 33,03-23,26 (CH₂), 20,-08 (CH₃).

4.3.3. Síntesis de bis-hidrazonas derivadas de D-glucuronolactona.

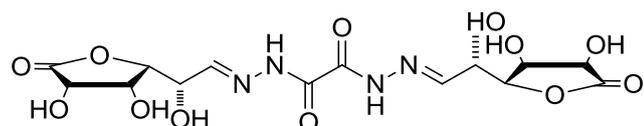
Carbohidrazida + D-glucuronolactona (30):



A una disolución de carbohidrazida (0,5 g, 5 mmol) en agua (5mL) se le añadió gradualmente una disolución de D-Glucuronolactona (1,7 g, 10 mmol) en metanol (45mL) caliente. La disolución se mantuvo a reflujo durante 10 min. Tras 24 h en el frigorífico cristalizó un sólido blanco, que se filtró y lavó con etanol y éter etílico enfriados a -5 °C (1,9 g, 94 %). P.f: 189°C. IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3346 (OH), 1781 (C=O), 1682 (amida I), 1544 (amida II), 1148 (C-O-C). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆,

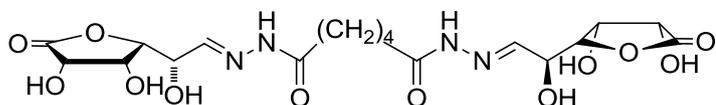
ppm): 10,50 (s, 1H, NH), 7,45 (sa, 1H, CH), 5,94 (d, J 7,5Hz, 1H, OH), 5,67 (d, J 5,5 Hz, 1H, OH), 5,47 (d, J 3,5 Hz, 1H, OH), 4,47 (m, 1H, CH), 4,41 (m, 1H, CH), 4,37 (dd, J 2,0, J 8,5 Hz, 1H, CH), 4,24 (sa, 1H, CH). ^{13}C -RMN (125 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 176,55 (OC=O), 152,92 (NC=O), 144,31 (CH), 81,55, 70,96, 69,73 y 69,02 (4C, CH).

Oxalildihidrazida + D-glucuronolactona (31):



A una disolución de oxalaldihidrazida (0,6 g, 5 mmol) en agua (15mL) se le añadió gradualmente una disolución de D-Glucuronolactona (1,7 g, 10 mmol) en metanol (45mL) caliente. La disolución se mantuvo a reflujo durante 10 min. Tras 24 h en el frigorífico cristalizó un sólido amarillo, que se filtró y lavó con etanol y éter etílico enfriados a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ (2,0 g, 90 %). P.f: 223-224 $^{\circ}\text{C}$. IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}): 3305 (OH), 1781 (C=O), 1681 (amida I), 1526 (amida II), 1146 (C-O-C). ^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 12,15 (s, 1H, NH), 7,94 (sa, 1H, CH), 5,90 (sa, 1H, OH), 5,73 (sa, 1H, OH), 5,40 (s, 1H, OH), 4,51 (s, 1H, H-5), 4,42 (sa, 2H, H-2 y H-3), 4,26 (s, 1H, H-4). ^{13}C -RMN (125 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 176,42 y 156,73 (C=O), 153,12 (CH), 81,10 (C-3), 71,01 (CH), 69,77 (CH), 69,04 (C-2). Análisis elemental calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_{12}$: C, 38,72; H, 4,18; N 12,90. Encontrado: C, 38,32; H, 4,38; N, 12,81.

Adipicodihidrazida + D-glucuronolactona (32):

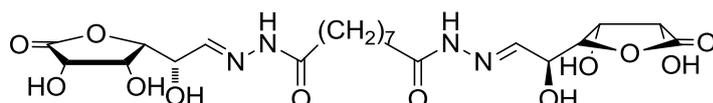


Una disolución de adipicodihidrazida (0,9 g, 5 mmol) y D-Glucuronolactona (1,7 g, 10 mmol) en metanol (50 mL) se calentó a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 h. Tras 24 h en el frigorífico se evaporó a sequedad hasta obtener una espuma blanca que fue tratada con éter etílico hasta conseguir un sólido (2,2 g, 45 %). P.f: 153-154 $^{\circ}\text{C}$. IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}): 3300 (OH), 1784 (C=O), 1661 (amida I), 1557 (amida II), 1145 (C-O-C). ^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 11,14 y 11,13 (s, NH), 10,97 y 10,96 (s, NH), 7,50 (s, 1H, CH), 7,31 (sa, 1H, CH), 5,86 (m, 1H, OH-3), 5,58 (m, 1H, OH-1), 5,36 (m, 1H, OH-

4. Parte Experimental

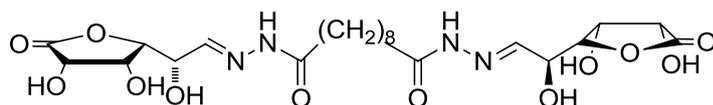
4), 4,50 (m, 1H, H-3), 4,37 (sa, 2H, H-1 y H-2), 4,26 (sa, 1H, H-4), 2,50 (sa, 2H, COCH₂), 2,14 (sa, 2H, COCH₂), 1,54 (m, 4H, 2 CH₂). ¹³C-RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 176,45-168,87 (varios C=O), 147,44 y 144,28 (CH), 81,29 y 81,13 (C-2), 71,03 y 69,88 (C3 y C-4), 68,88 y 68,54 (C-1), 34,42-24,25 (CH₂).

Azelaicodihidrazida + D-glucuronolactona (33):



A una disolución de azelaicodihidrazida (0,2 g, 1 mmol) en agua (8mL) y etanol (4,5 mL) se le añadió gradualmente una disolución de D-Glucuronolactona (0,4 g, 2 mmol) en metanol (8 mL) caliente. La disolución se mantuvo a reflujo durante 10 min. Tras 24 h en el frigorífico cristalizó un sólido blanco, que se filtró y lavó con etanol y éter etílico enfriados a -5 °C (0,3 g, 65 %). P.f: 197°C. IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3423-3289 (OH), 1797 (C=O), 1633 (amida I), 1553 (amida II), 1126 (C-O-C). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 11,10 (s, 1H, NH), 10,92 (s, 1H, NH), 7,48 (s, 1H, CH), 7,31 y 7,30 (s, 1H, CH), 5,84 (m, 2H, OH), 5,56 (m, 2H, OH-2), 5,34 (m, 2H, OH), 4,48 (m, 2H, CH), 4,36 (m, 4H, H-2 y H-3), 4,24 (m, 2H, CH), 2,46 (t, *J* 7,0 Hz, 2H, COCH₂), 2,11 (t, *J* 7,0 Hz, 2H, COCH₂), 1,51 (sa, 4H, 2 CH₂), 1,27 (sa, 6H, 3 CH₂). ¹³C-RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 176,51-169,11 (C=O), 147,38 y 144,23 (CH), 81,31 y 81,18 (C-2 o C-3), 71,09 y 69,93 (C-4 y C-5), 68,92 y 68,58 (C-2 o C-3), 34,55-24,59 (CH₂). Análisis elemental calculado para C₂₁H₃₂N₄O₁₂: C, 47,37; H, 6,06; N 10,52. Encontrado: C, 47,57; H, 6,25; N, 10,70.

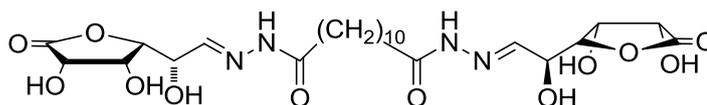
Sebacicodihidrazida + D-glucuronolactona (34):



A una disolución de sebacicodihidrazida (1,2 g, 5 mmol) en agua (8mL) y etanol (4,5 mL) se le añadió gradualmente una disolución de D-Glucuronolactona (1,7 g, 10 mmol) en metanol (45 mL) caliente. La disolución se mantuvo a reflujo durante 10 min. Tras 48 h en el frigorífico cristalizó un sólido blanco, que se filtró y lavó con

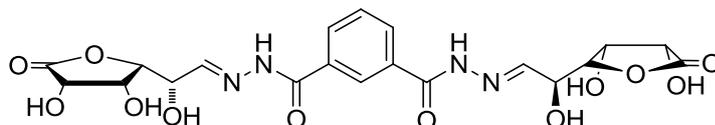
etanol y éter etílico enfriados a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ (1,2 g, 44%). P.f: $151\text{-}152\text{ }^{\circ}\text{C}$. IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}): 3420 (OH), 1790 (C=O), 1657 (amida I), 1553 (amida II), 1146 (C-O-C). ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 11,11 (s, 1H, NH), 10,91 (s, 1H, NH), 7,48 (s, 1H, CH), 7,31 y 7,30 (s, 1H, CH), 5,85 (d, J 3,6 Hz, 2H, OH), 5,57 (m, 2H, OH), 5,36 (m, 2H, OH), 4,48 (sa, 2H, CH), 4,38 (sa, 4H, 2 CH), 4,24 (m, 2H, CH), 2,46 (t, J 7,2 Hz, 2H, COCH₂), 2,11 (t, J 7,2 Hz, 2H, COCH₂), 1,50 (sa, 4H, 2 CH₂), 1,25 (sa, 8H, 4 CH₂). ^{13}C -RMN (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 175,70-168,41 (C=O), 146,57 y 143,41 (CH), 80,52 y 80,38 (C-2 o C-3), 70,28 y 69,10 (C-4 y C-5), 68,11 y 67,77 (C-2 o C-3), 33,73-23,81 (CH₂). Análisis elemental calculado para C₂₂H₃₄N₄O₁₂: C, 48,35; H, 6,27; N 10,25. Encontrado: C, 48,15; H, 6,47; N, 10,56.

Dodecanodioicodihidrazida + D-glucuronolactona (35):



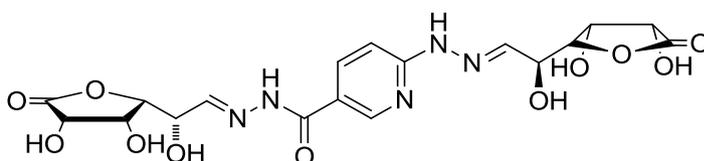
A una disolución de dodecanodioicodihidrazida (1,3 g, 5 mmol) en agua (8mL) y etanol (4,5 mL) se le añadió gradualmente una disolución de D-Glucuronolactona (1,7 g, 10 mmol) en metanol (45 mL) caliente. La disolución se mantuvo a reflujo durante 10 min. Tras 24 h en el frigorífico cristalizó un sólido blanco, que se filtró y lavó con etanol y éter etílico enfriados a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ (2,1 g, 74 %). P.f: $153\text{-}154\text{ }^{\circ}\text{C}$. IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}): 3302 (OH), 1779 (C=O), 1658 (amida I), 1551 (amida II), 1149 (C-O-C). ^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 11,09 (s, 1H, NH), 10,92 (s, 1H, NH), 7,48 (s, 1H, CH), 7,31 y 7,30 (s, 1H, CH), 5,84 (m, 2H, OH), 5,56 (d, J 5,5 Hz, 2H, OH), 5,35 (m, 2H, OH), 4,48 (m, 2H, CH), 4,37 (m, 4H, 2 CH), 4,24 (m, 2H, CH), 2,46 (t, J 7,5 Hz, 2H, COCH₂), 2,11 (t, J 7,5 Hz, 2H, COCH₂), 1,51 (sa, 6H, 3 CH₂), 1,25 (sa, 10H, 5 CH₂). ^{13}C -RMN (125 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 176,47-169,04 (C=O), 147,26 y 144,13 (CH), 81,28 y 81,14 (C-2 o C-3), 71,07 y 69,88 (C-4 y C-5), 68,86 y 68,51 (C-2 o C-3), 34,53-24,60 (CH₂). Análisis elemental calculado para C₂₄H₃₈N₄O₁₂: C, 50,17; H, 6,67; N 9,75. Encontrado: C, 50,34; H, 6,96; N, 10,02.

Isoftálicodihidrazida + D-glucuronolactona (36):



A una disolución de isoftálicodihidrazida (0,2 g, 1 mmol) en agua (10 mL) se le añadió gradualmente una disolución de D-Glucuronolactona (0,4 g, 2 mmol) en metanol (8 mL) caliente. La disolución se mantuvo a reflujo durante 10 min. Tras 24 h en el frigorífico cristalizó un sólido blanco, que se filtró y lavó con etanol y éter etílico enfriados a -5 °C (0,4 g, 72 %). IR (KBr) ν_{\max} (cm^{-1}): 3401 (OH), 1783 (C=O), 1666 (amida I), 1552 (amida II), 1145 (C-O-C). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 11,82 (s, 1H, NH), 8,35 (s, 1H, CH), 8,05 (d, J 7,5 Hz, 1H, H-arom), 7,82 (d, J 4,0 Hz, 1H, H-arom), 7,66 (t, J 7,5 Hz, 1H, H-arom), 5,90 (d, J 6,0 Hz, 1H, OH), 5,70 (sa, 1H, OH), 5,40 (s, 1H, OH), 4,53 (s, 1H, CH), 4,46 (s, 2H, 2 CH), 4,33 (s, 1H, CH). $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 176,53 y 163,16 (C=O), 150,01 (CH), 134,11-127,35 (4 C-arom), 81,23-66,31 (4 CH). Análisis elemental calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_{12}$: C, 47,06; H, 4,34; N 10,98. Encontrado: C, 47,27; H, 4,53; N, 11,29.

6-hidrazinonicotinohidrazida hidrato + D-glucuronolactona (37):

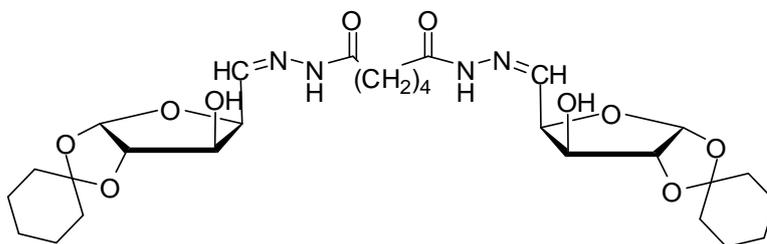


A una disolución de 6-hidrazinonicotinohidrazida hidrato (0,2 g, 1 mmol) en agua (45 mL) se le añadió gradualmente una disolución de D-Glucuronolactona (0,4 g, 2 mmol) en metanol (8 mL) caliente. La disolución se mantuvo a reflujo durante 10 min. Tras 24 h en el frigorífico cristalizó un sólido amarillo, que se filtró y lavó con etanol y éter etílico enfriados a -5 °C (0,2 g, 45 %). IR (KBr) ν_{\max} (cm^{-1}): 3304 (OH), 1765 (C=O), 1645(amida I), 1540 (amida II), 1149 (C-O-C). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 11,65, 11,53, 11,08 y 10,93 (4 s, 1H, NH), 8,62 (s, 2H, CH), 8,54 (s, 2H, CH), 8,06 (d, J 9,5 Hz, 2H, H-arom), 7,98 (d, J 9,5 Hz, 2H, H-arom), 7,44 (d, J 4,0 Hz, 2H, H-arom), 7,41 (d, J 4,0 Hz, 2H, H-arom), 7,13 (m, 2H, H-arom), 7,08 (d, J 8,5 Hz, 2H, H-arom), 5,86 (d, J 6,0 Hz, 5H, OH), 5,55 (sa, 4H, OH), 5,37 (sa, 5H, OH), 4,53 (s, 5H,

CH), 4,44 (sa, 10H, 2 CH), 4,29 (sa, 7H, CH). ^{13}C -RMN (125 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 176,60 y 176,51 (OC=O), 165,35 (NC=O), 159,08 (C-arom), 148,17 (CH), 142,34, 137,03, 120,26, 105,70 (C-arom), 81,49-68,75 (8 CH).

4.3.4. Síntesis de bis-hidrazona derivada de 1,2-O-ciclohexiliden- α -D-xilopentodialdo-1,4-furanosa.

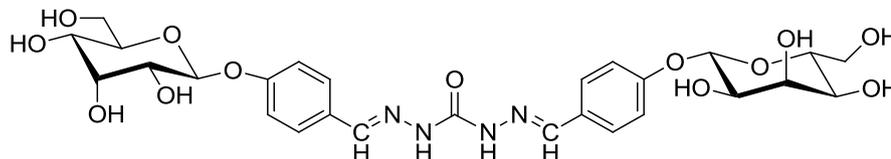
Adipicodihidrazida + Dímero (39):



A una disolución de adipicodihidrazida (0,04 g, 0,2 mmol) en agua (1mL) se le añadió gradualmente una disolución de dímero 1,2-O-ciclohexiliden- α -D-xilopentodialdo-1,4-furanosa (0,2 g, 0,4 mmol) en etanol (10 mL) caliente. Tras 24 h en el frigorífico se llevó a sequedad hasta obtener una espuma blanca (0,2 g, 99%). P.f: 181 °C. $[\alpha]_D$ -3,0°; $[\alpha]_{578}$ -3,0°; $[\alpha]_{546}$ -3,5°; $[\alpha]_{436}$ -7,0° (c 0,4, DMSO). IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}): 3437 (OH), 1672(amida I), 1565 (amida II), 1166-1015 (C-O-C). ^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 11,24 y 11,23 (s, 1H, NH), 11,09 y 11,07 (s, 1H, NH), 7,40 (d, J 6,5 Hz, 1H, CH), 7,26 (d, J 6,5 Hz, 1H, CH), 7,31 y 7,30 (s, 1H, CH). Análisis elemental calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_{10}$: C, 56,55; H, 7,12; N 9,42. Encontrado: C, 56,93; H, 7,12; N, 9,32.

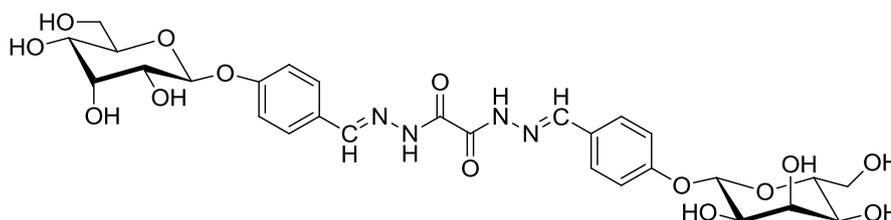
4.3.5. Síntesis de bis-hidrazonas derivadas del β -alopiranosido de 4-formilfenilo y de la helicina.

Carbohidrazida + 4-formilfenil- β -D-alopiranosido (42).



A una disolución de carbohidrazida (0,05 g, 0,5 mmol) en agua (10 mL) se le añadió gradualmente 4-formilfenil- β -D-alopiranosido (0,28 g, 1,0 mmol) disuelto en una mezcla etanol-agua (3:1) (13 mL). Tras evaporar la mitad del disolvente cristalizó un sólido amarillo, que se filtró y lavó con etanol y éter etílico enfriados a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ (0,2 g, 74 %). P.f: 200-202 $^{\circ}\text{C}$. $[\alpha]_{\text{D}} -5,7^{\circ}$; $[\alpha]_{578} -5,9^{\circ}$; $[\alpha]_{546} -6,7^{\circ}$; $[\alpha]_{436} -11,6^{\circ}$ (c 0,4, DMSO). IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}): 3371 (OH), 1670 (amida I), 1550 (amida II), 1175-1037 (C-O). ^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 10,52 (s, 1H, NH), 8,11 (sa, 1H, CH), 7,68 (d, $J_{8,5}$ Hz, 2H, H-arom), 7,06 (d, $J_{8,5}$ Hz, 2H, H-arom), 5,17 (d, $J_{1,2}$ 8,0 Hz, 1H, H-1), 5,13 (d, $J_{\text{OH},2}$ 6,5 Hz, 1H, OH-2), 4,98 (d, $J_{\text{OH},3}$ 3,0 Hz, 1H, OH-3), 4,70 (d, $J_{\text{OH},4}$ 7,5 Hz, 1H, OH-4), 4,56 (t, $J_{\text{OH},6} = J_{\text{OH},6'}$ 6,0 Hz, 1H, OH-6), 3,94 (d, $J_{3,\text{OH}}$ 3,0 Hz, 1H, H-3), 3,70 (m, 2H, H-5 y H-6), 3,43 (sa, 3H, H-2, H-4 y H-6'). ^{13}C -RMN (125 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 158,57 (C=O), 152,15 (C-arom), 128,28 (CH), 128,16 (2 C-arom), 116,26 (C-arom), 98,27 (C-1), 74,69 (C-5), 71,47 (C-3), 70,22 (C-2), 67,04 (C-4), 60,95 (C-6).

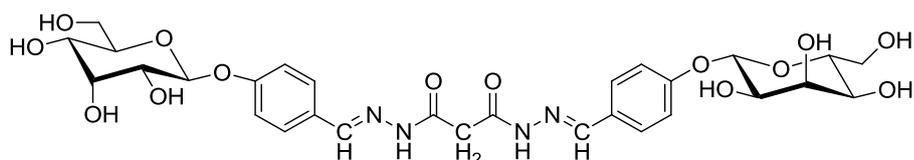
Oxalildihidrazida + 4-formilfenil- β -D-alopiranosido (43).



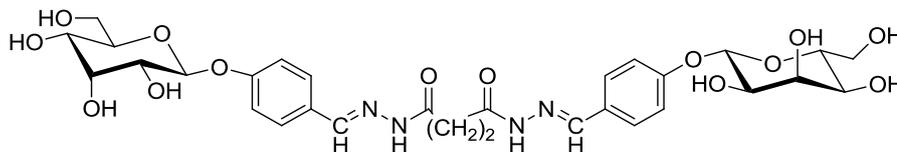
A una disolución de oxalildihidrazida (0,06 g, 0,5 mmol) en agua (10 mL) se le añadió gradualmente 4-formilfenil- β -D-alopiranosido (0,28 g, 1,0 mmol) disuelto en una mezcla etanol-agua (3:1) (13 mL). Tras 24 h en el frigorífico cristalizó un sólido blanco, que se filtró y lavó con etanol y éter etílico enfriados a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ (0,3 g, 86 %). P.f: 310-

311°C. $[\alpha]_D -5,7^\circ$; $[\alpha]_{578} -6,1^\circ$; $[\alpha]_{546} -6,8^\circ$; $[\alpha]_{436} -12,1^\circ$ (*c* 0,6, DMSO). IR (KBr) ν_{\max} (cm^{-1}): 3370 (OH), 1655 (amida I), 1537 (amida II), 1176-1031 (C-O). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 12,21 (s, 1H, NH), 8,55 (s, 1H, CH), 7,66 (d, $J_{9,0}$ Hz, 2H, H-arom), 7,09 (d, $J_{9,0}$ Hz, 2H, H-arom), 5,19 (d, $J_{1,2}$ 8,0 Hz, 1H, H-1), 5,12 (d, $J_{\text{OH},2}$ 6,5 Hz, 1H, OH-2), 4,98 (d, $J_{\text{OH},3}$ 3,5 Hz, 1H, OH-3), 4,68 (d, $J_{\text{OH},4}$ 7,5 Hz, 1H, OH-4), 4,52 (t, $J_{\text{OH},6} = J_{\text{OH},6'}$ 5,5 Hz, 1H, OH-6), 3,94 (d, $J_{3,\text{OH}}$ 3,5 Hz, 1H, H-3), 3,70 (m, 2H, H-5 y H-6), 3,45 (m, 3H, H-2, H-4 y H-6'). $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 159,97 (C=O), 156,57 (C-arom), 151,27 (CH), 129,44 (C-arom), 127,89 (2 C-arom), 116,93 (C-arom), 98,66 (C-1), 75,19 (C-5), 71,95 (C-3), 70,70 (C-2), 67,45 (C-4), 61,36 (C-6). Análisis elemental calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_{14}$: C, 51,69; H, 5,27; N 8,61. Encontrado: C, 51,88; H, 5,25; N, 8,59.

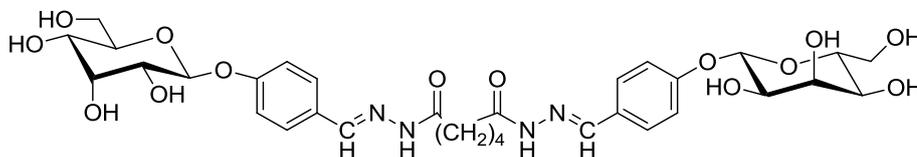
Malonildihidrazida + 4-formilfenil- β -D-alopiranosido (44).



A una disolución de malonildihidrazida (0,07 g, 0,5 mmol) en agua (3 mL) se le añadió gradualmente 4-formilfenil- β -D-alopiranosido (0,28 g, 1,0 mmol) disuelto en una mezcla etanol-agua (3:1) (12 mL). Tras evaporar a sequedad se obtuvo una espuma que fue tratada con etanol absoluto hasta conseguir un sólido cristalino (0,2 g, 73 %). P.f: 160 °C. $[\alpha]_D -5,3^\circ$; $[\alpha]_{578} -5,5^\circ$; $[\alpha]_{546} -6,4^\circ$; $[\alpha]_{436} -11,8^\circ$ (*c* 0,4, DMSO). IR (KBr) ν_{\max} (cm^{-1}): 3377 (OH), 1654 (amida I), 1576 (amida II), 1174-1035 (C-O). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 11,50, 11,48, 11,39, 11,33 y 11,29 (s, NH), 8,17, 8,15, 7,93 y 7,92 (s, CH), 7,61 (m, H-arom), 6,99 (m, H-arom), 5,13 (m, H-1 y OH-2), 4,96 (sa, OH-3), 4,67 (d, $J_{\text{OH},4}$ 7,5 Hz, OH-4), 4,50 (t, $J_{\text{OH},6} = J_{\text{OH},6'}$ 5,5 Hz, OH-6), 3,92 (d, $J_{3,\text{OH}}$ 3,0 Hz, H-3), 3,68 (m, H-5 y H-6), 3,42 (m, H-2, H-4 y H-6'), 2,91 (s, CH_2). $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 169,69 y 169,20 (C=O), 163,48, 159,62, 159,55, 159,32 y 159,27 (C-arom), 146,40 y 142,81 (CH), 129,09-128,22 (C-arom), 116,92-116,41 (C-arom), 98,75 (C-1), 75,16 (C-5), 71,98 (C-3), 70,74 (C-2), 67,47 (C-4), 61,39 (C-6). Análisis elemental calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_{14}$: C, 52,41; H, 5,46; N 8,43. Encontrado: C, 52,29; H, 5,40; N, 8,25.

Succinodihidrazida + 4-formilfenil-β-D-alopiranosido (45).

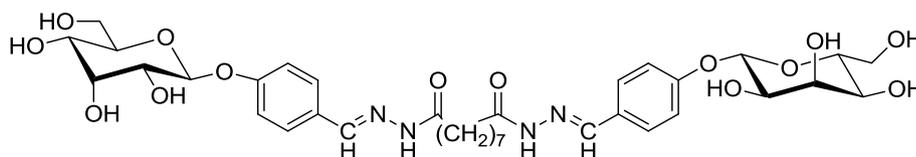
A una disolución de succinodihidrazida (0,07 g, 0,5 mmol) en agua (10 mL) se le añadió gradualmente 4-formilfenil-β-D-alopiranosido (0,28 g, 1,0 mmol) disuelto en una mezcla etanol-agua (3:1) (13 mL). Tras 24 h en el frigorífico cristalizó un sólido blanco, que se filtró y lavó con etanol y éter etílico enfriados a -5 °C (0,2 g, 71 %). P.f: 287-289°C. $[\alpha]_D$ -5,0°; $[\alpha]_{578}$ -5,2°; $[\alpha]_{546}$ -5,9°; $[\alpha]_{436}$ -10,3° (c 0,5, DMSO). IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3392 (OH), 1663 (amida I), 1541 (amida II), 1177-1038 (C-O). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 11,35 y 11,33 (2 s, 1H, NH), 11,13 y 11,11 (2 s, 1H, NH), 8,09 (s, 1H, CH), 7,93 (s, 1H, CH), 7,59 (m, 2H, H-arom), 7,04 (d, *J*_H 7,0 Hz, 2H, H-arom), 5,16 (sa, 2H, H-1 y OH-2), 4,97 (s, 1H, OH-3), 4,71 (d, *J*_{OH,4} 7,0 Hz, 1H, OH-4), 4,57 (t, *J*_{OH,6} = *J*_{OH,6'} 5,0 Hz, 1H, OH-6), 3,93 (d, *J*_{3,OH} 2,0 Hz, 1H, H-3), 3,69 (m, 2H, H-5 y H-6), 3,43 (m, 3H, H-2, H-4 y H-6'), 2,92 (s, 2H, CH₂). ¹³C-RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 174,00 y 173,75 (C=O), 168,56, 168,25, 159,27 y 159,18 (C-arom), 146,17, 145,99, 143,04 y 142,84 (CH), 128,89-128,39 (C-arom), 116,88 (C-arom), 98,66 (C-1), 75,09 (C-5), 71,92 (C-3), 70,67 (C-2), 67,47 (C-4), 61,40 (C-6), 29,59-27,12 (CH₂). Análisis elemental calculado para C₃₀H₃₈N₄O₁₄: C, 53,09; H, 5,64; N 8,26. Encontrado: C, 52,86; H, 5,76; N, 8,05.

Adipicodihidrazida + 4-formilfenil-β-D-alopiranosido (46).

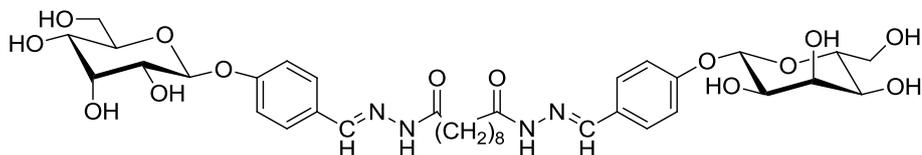
A una disolución de adipicodihidrazida (0,09 g, 0,5 mmol) en agua (10 mL) se le añadió gradualmente 4-formilfenil-β-D-alopiranosido (0,28 g, 1,0 mmol) disuelto en una mezcla etanol-agua (3:1) (13 mL). Tras 24 h en el frigorífico cristalizó un sólido blanco, que se filtró y lavó con etanol y éter etílico enfriados a -5 °C (0,3 g, 71 %). P.f: 210-211°C. $[\alpha]_D$ -5,6°; $[\alpha]_{578}$ -5,8°; $[\alpha]_{546}$ -6,6°; $[\alpha]_{436}$ -12,1° (c 0,4, DMSO). IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3386 (OH), 1667 (amida I), 1546 (amida II), 1169-1039 (C-O). ¹H-RMN (400 MHz,

DMSO- d_6 , ppm): 11,23 (s, 1H, NH), 11,09 (s, 1H, NH), 8,11 (s, 1H, CH), 7,93 (s, 1H, CH), 7,60 (s, 4H, H-arom), 7,05 (s, 4H, H-arom), 5,16 (s, 2H, H-1), 5,11 (d, $J_{OH,2}$ 5,2 Hz, 2H, OH-2), 4,97 (s, 2H, OH-3), 4,67 (d, $J_{OH,4}$ 6,4 Hz, 2H, OH-4), 4,52 (s, 2H, OH-6), 3,93 (s, 2H, H-3), 3,69 (sa, 4H, H-5 y H-6), 3,44 (sa, 6H, H-2, H-4 y H-6'), 2,64 (sa, 2H, COCH₂), 2,22 (sa, 2H, COCH₂), 1,63 (sa, 4H, 2 CH₂). ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 174,56, 147,49 y 168,81 (C=O), 159,39 y 159,18 (C-arom), 146,07, 142,69 y 142,64 (CH), 128,85-128,42 (C-arom), 116,85 (C-arom), 98,70 (C-1), 75,15 (C-5), 71,94 (C-3), 70,68 (C-2), 67,46 (C-4), 61,37 (C-6), 34,56-24,38 (CH₂). Análisis elemental calculado para C₃₂H₄₂N₄O₁₄: C, 54,39; H, 5,99; N 7,93. Encontrado: C, 54,36; H, 5,98; N, 7,64.

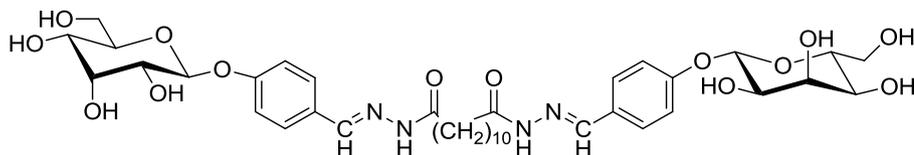
Azelaicodihidrazida + 4-formilfenil-β-D-alopiranosido (47).



A una disolución de azelaicodihidrazida (0,11 g, 0,5 mmol) en agua (5 mL) y etanol (3 mL), se le añadió gradualmente 4-formilfenil-β-D-alopiranosido (0,28 g, 1,0 mmol) disuelto en una mezcla etanol-agua (3:1) (11 mL). Tras evaporar a sequedad se obtuvo una espuma, que se secó y rasco para obtener un sólido (0,7 g, 99 %). P.f: 154 °C. $[\alpha]_D -4,1^\circ$; $[\alpha]_{578} -4,2^\circ$; $[\alpha]_{546} -4,9^\circ$; $[\alpha]_{436} -8,7^\circ$ (c 0,6, DMSO). IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹): 3385 (OH), 1658 (amida I), 1560 (amida II), 1173-1035 (C-O). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 11,20 (s, 1H, NH), 11,07 y 11,06 (2 s, 1H, NH), 8,10 (s, 1H, CH), 7,92 (s, 1H, CH), 7,60 (d, J 8,5 Hz, 2H, H-arom), 7,57 (d, J 8,5 Hz, 2H, H-arom), 7,04 (d, J 8,5 Hz, 4H, H-arom), 5,16 (s, 2H, H-1), 5,11 (d, $J_{OH,2}$ 5,2 Hz, 2H, OH-2), 4,97 (d, $J_{OH,3}$ 2,8 Hz, 2H, OH-3), 4,68 (d, $J_{OH,4}$ 6,0 Hz, 2H, OH-4), 4,52 (t, $J_{OH,6}$ 4,8 Hz, 2H, OH-6), 3,93 (d, $J_{3,OH}$ 2,8 Hz, 2H, H-3), 3,69 (m, 4H, H-5 y H-6), 3,43 (m, 6H, H-2, H-4 y H-6'), 2,59 (t, J 5,2 Hz, 2H, COCH₂), 2,17 (d, J 5,2 Hz, 2H, COCH₂), 1,57 (m, 4H, 2 CH₂), 1,31 (m, 6H, 3 CH₂). ¹³C-RMN (125 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 174,71 y 168,97 (C=O), 159,42 y 159,22 (C-arom), 146,03, 142,63 (CH), 128,87 y 128,47 (C-arom), 116,90 y 116,85 (C-arom), 98,75 (C-1), 75,18 (C-5), 71,97 (C-3), 70,72 (C-2), 67,50 (C-4), 61,41 (C-6), 34,70-24,75 (CH₂). Análisis elemental calculado para C₃₅H₃₈N₄O₁₄: C, 56,14; H, 6,46; N 7,48. Encontrado: C, 56,45; H, 6,26; N, 7,11.

Sebacodihidrazida + 4-formilfenil-β-D-alopiranosido (48).

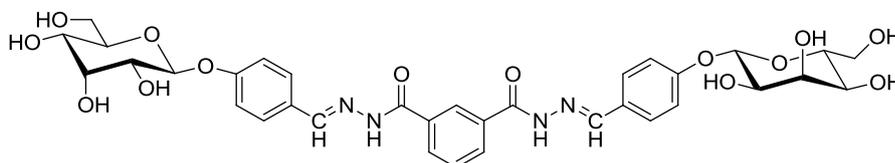
A una disolución de sebacodihidrazida (0,12 g, 0,5 mmol) en agua (15 mL) y etanol (15 mL), se le añadió gradualmente 4-formilfenil-β-D-alopiranosido (0,28 g, 1,0 mmol) disuelto en una mezcla etanol-agua (3:1) (14 mL). Tras evaporar a la mitad de volumencristalizó un sólido blanco, que se filtró y lavó con etanol y éter etílico enfriados a -5 °C (0,2 g, 51 %). P.f: 148 °C. $[\alpha]_D -5,1^\circ$; $[\alpha]_{578} -5,5^\circ$; $[\alpha]_{546} -6,0^\circ$; $[\alpha]_{436} -10,7^\circ$ (c 0,4, DMSO). IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3391 (OH), 1667 (amida I), 1573 (amida II), 1169-1039 (C-O). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 11,20 y 11, 19 (s, 1H, NH), 11,07 y 11,06 (2 s, 1H, NH), 8,10 (s, 1H, CH), 7,92 (s, 1H, CH), 7,60 (d, *J* 9,0 Hz, 2H, H-arom), 7,57 (d, *J* 9,0 Hz, 2H, H-arom), 7,05 (d, *J* 9,0 Hz, 4H, H-arom), 5,17 (s, 2H, H-1), 5,11 (d, *J*_{OH,2} 6,5 Hz, 2H, OH-2), 4,98 (s, 2H, OH-3), 4,68 (d, *J*_{OH,4} 7,0 Hz, 2H, OH-4), 4,53 (t, *J*_{OH,6} 4,0 Hz, 2H, OH-6), 3,93 (d, *J*_{3,OH} 2,4 Hz, 2H, H-3), 3,70 (m, 4H, H-5 y H-6), 3,43 (m, 6H, H-2, H-4 y H-6'), 2,59 (t, *J* 6,5 Hz, 2H, COCH₂), 2,16 (d, *J* 6,5 Hz, 2H, COCH₂), 1,57 (m, 4H, 2 CH₂), 1,28 (m, 8H, 4 CH₂). ¹³C-RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 174,75 y 169,01 (C=O), 159,43 y 159,24 (C-arom), 146,06, 142,67 (CH), 128,88 y 128,48 (C-arom), 116,92 y 116,86 (C-arom), 98,76 (C-1), 75,19 (C-5), 71,99 (C-3), 70,74 (C-2), 67,52 (C-4), 61,43 (C-6), 34,72-24,77 (CH₂). Análisis elemental calculado para C₃₆H₅₀N₄O₁₄: C, 56,68; H, 6,61; N 7,34. Encontrado: C, 56,28; H, 6,65; N, 7,29.

Dodecanodioicodihidrazida + 4-formilfenil-β-D-alopiranosido (49).

A una disolución de dodecanodioicodihidrazida (0,13 g, 0,5 mmol) en agua (15 mL) y etanol (15 mL), se le añadió gradualmente 4-formilfenil-β-D-alopiranosido (0,28 g, 1,0 mmol) disuelto en una mezcla etanol-agua (3:1) (12 mL). Tras evaporar a la

mitad de volumencristalizó un sólido blanco, que se filtró y lavó con etanol y éter etílico enfriados a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ (0,2 g, 58%). P.f: $154\text{ }^{\circ}\text{C}$. $[\alpha]_{\text{D}} -4,9^{\circ}$; $[\alpha]_{578} -5,1^{\circ}$; $[\alpha]_{546} -5,8^{\circ}$; $[\alpha]_{436} -10,4^{\circ}$ (c 0,5, DMSO). IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}): 3389 (OH), 1668 (amida I), 1571 (amida II), 1169-1038 (C-O). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 11,19 y 11, 18 (s, 1H, NH), 11,05 (s, 1H, NH), 8,11 (s, 1H, CH), 7,92 (s, 1H, CH), 7,60 (d, J 9,0 Hz, 2H, H-arom), 7,57 (d, J 9,0 Hz, 2H, H-arom), 7,05 (d, J 9,0 Hz, 4H, H-arom), 5,17 (t, 2H, H-1), 5,10 (d, $J_{\text{OH},2}$ 7,0 Hz, 2H, OH-2), 4,96 (d, $J_{\text{OH},3}$ 3,5 Hz, 2H, OH-3), 4,66 (d, $J_{\text{OH},4}$ 7,5 Hz, 2H, OH-4), 4,52 (t, $J_{\text{OH},6}$ 5,5 Hz, 2H, OH-6), 3,94 (d, $J_{3,\text{OH}}$ 3,0 Hz, 2H, H-3), 3,70 (m, 4H, H-5 y H-6), 3,44 (m, 6H, H-2, H-4 y H-6'), 2,59 (t, J 7,0 Hz, 2H, COCH₂), 2,16 (d, J 7,0 Hz, 2H, COCH₂), 1,55 (m, 4H, 2 CH₂), 1,27 (m, 12H, 6 CH₂). $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 174,72 y 168,99 (C=O), 159,40 y 159,20 (C-arom), 146,03, 142,61 (CH), 128,83 y 128,44 (C-arom), 116,87 y 116,83 (C-arom), 98,74 (C-1), 75,16 (C-5), 71,95 (C-3), 70,70 (C-2), 67,49 (C-4), 61,40 (C-6), 34,68-24,73 (CH₂). Análisis elemental calculado para C₃₈H₅₄N₄O₁₄: C, 57,71; H, 6,88; N 7,08. Encontrado: C, 57,45; H, 6,59; N, 6,94.

Isoftálicodihidrazida + 4-formilfenil- β -D-alopiranosido (50).

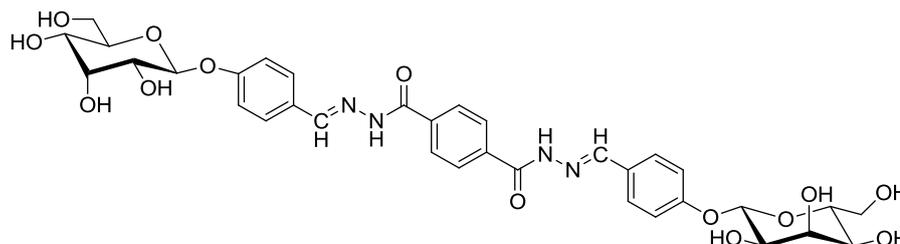


A una disolución de isoftálicodihidrazida (0,10 g, 0,5 mmol) en agua (5 mL) calentando ligeramente, se le añadió gradualmente 4-formilfenil- β -D-alopiranosido (0,28 g, 1,0 mmol) disuelto en una mezcla etanol-agua (3:1) (13 mL). Tras 24 h en el frigorífico cristalizó un sólido blanco, que se filtró y lavó con etanol y éter etílico enfriados a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ (0,2 g, 65 %). P.f: $194\text{ }^{\circ}\text{C}$. $[\alpha]_{\text{D}} -5,3^{\circ}$; $[\alpha]_{578} -5,46^{\circ}$; $[\alpha]_{546} -6,22^{\circ}$; $[\alpha]_{436} -11,4^{\circ}$ (c 0,5, DMSO). IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}): 3391 (OH), 1651 (amida I), 1556 (amida II), 1175-1035 (C-O). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 11,91 (s, 1H, NH), 8,44 (s, 1H, CH), 8,10 (d, J 7,5 Hz, 1H, H-arom), 7,70 (d, 3H, H-arom), 7,10 (d, 2H, H-arom), 5,20 (d, $J_{1,2}$ 8,0 Hz, 1H, H-1), 5,12 (d, $J_{\text{OH},2}$ 6,5 Hz, 1H, OH-2), 4,98 (d, $J_{\text{OH},3}$ 3,0 Hz, 1H, OH-3), 4,69 (d, $J_{\text{OH},4}$ 7,5 Hz, 1H, OH-4), 4,54 (t, $J_{\text{OH},6}$ 5,5 Hz, 1H, OH-6), 3,94 (d, $J_{3,\text{OH}}$ 2,5 Hz, 1H, H-3), 3,71 (m, 2H, H-5 y H-6), 3,45 (m, 3H, H-2, H-4 y H-6'). $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 162,95 (C=O), 159,70 (C-arom), 148,49 (CH), 134,34-116,95

4. Parte Experimental

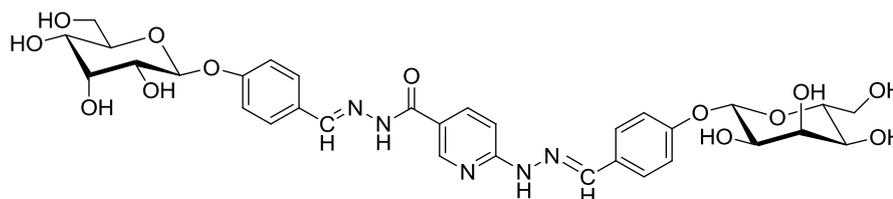
(C-arom), 98,76 (C-1), 75,22 (C-5), 71,98 (C-3), 70,73 (C-2), 67,51 (C-4), 61,43 (C-6).
Análisis elemental calculado para $C_{34}H_{38}N_4O_{14}$: C, 56,20; H, 5,27; N 7,71. Encontrado:
C, 49,15; H, 5,45; N, 7,71.

Tereftálicodihidrazida + 4-formilfenil- β -D-alopiranosido (51).



A una disolución de tereftálicodihidrazida (0,10 g, 0,5 mmol) en dmsO (3mL) calentando a 120 °C, se le añadió gradualmente 4-formilfenil- β -D-alopiranosido (0,28 g, 1,0 mmol) disuelto en una mezcla etanol-agua (3:1) (13 mL). Tras 24 h en el frigoríficocristalizó un sólido amarillo, que se filtró y lavó con etanol y éter etílico enfriados a -5 °C (0,3 g, 69%). P.f: 167 °C. $[\alpha]_D$ -4,24°; $[\alpha]_{578}$ -4,4°; $[\alpha]_{546}$ -5,1° (c 0,5, DMSO). IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹): 3356 (OH), 1655 (amida I), 1559 (amida II), 1171-1039 (C-O). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 11,88 (s, 1H, NH), 8,44 (s, 1H, CH), 8,04 (s, 2H, H-arom), 7,69 (d, *J* 9,0 Hz, 2H, H-arom), 7,10 (d, *J* 9,0 Hz, 2H, H-arom), 5,20 (d, *J*_{1,2} 8,0 Hz, 1H, H-1), 5,13 (d, *J*_{OH,2} 7,0 Hz, 1H, OH-2), 4,99 (d, *J*_{OH,3} 3,5 Hz, 1H, OH-3), 4,69 (d, *J*_{OH,4} 7,5 Hz, 1H, OH-4), 4,54 (t, *J*_{OH,6} 5,5 Hz, 1H, OH-6), 3,94 (d, *J*_{3,OH} 2,5 Hz, 1H, H-3), 3,71 (m, 2H, H-5 y H-6), 3,44 (m, 3H, H-2, H-4 y H-6'). ¹³C-RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 162,74 (C=O), 159,72 (C-arom), 148,60 (CH), 134,64-116,94 (C-arom), 98,74 (C-1), 75,22 (C-5), 71,98 (C-3), 70,73 (C-2), 67,50 (C-4), 61,41 (C-6).

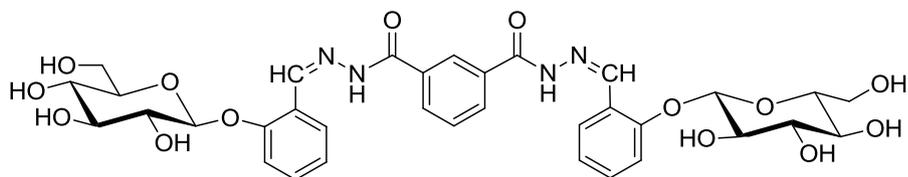
6-hidrazinonicotinohidrazida hidrato + 4-formilfenil- β -D-alopiranosido (52).



A una disolución de 6-hidrazinonicotinohidrazida hidrato (0,10 g, 0,5 mmol) en agua (15 mL) calentando a 80 °C, se le añadió gradualmente 4-formilfenil-β-D-alopiranosido (0,28 g, 1,0 mmol) disuelto en una mezcla etanol-agua (3:1) (13 mL). Tras 24 h en el frigoríficocrystalizó un sólido amarillo, que se filtró y lavó con etanol y éter etílico enfriados a -5 °C (0,2 g, 56%). P.f: 192 °C. $[\alpha]_D -4,8^\circ$; $[\alpha]_{578} -4,9^\circ$; $[\alpha]_{546} -5,7^\circ$ (c 0,5, DMSO). IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3394 (OH), 1656 (amida I), 1553 (amida II), 1175-1031 (C-O). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 11,92 (s, 1H, NH), 8,44 (s, 2H, CH y H-arom), 8,10 (d, *J* 9,5 Hz, 1H, H-arom), 7,68 (d, *J* 11,0 Hz, 3H, H-arom), 7,10 (d, *J* 10,5 Hz, 2H, H-arom), 5,19 (d, *J*_{1,2} 10,0 Hz, 1H, H-1), 5,13 (d, *J*_{OH,2} 8,5 Hz, 1H, OH-2), 4,99 (d, *J*_{OH,3} 4,5 Hz, 1H, OH-3), 4,69 (d, *J*_{OH,4} 9,5 Hz, 1H, OH-4), 4,54 (t, *J*_{OH,6} 7,5 Hz, 1H, OH-6), 3,94 (d, *J*_{3,OH} 3,5 Hz, 1H, H-3), 3,71 (m, 2H, H-5 y H-6), 3,44 (m, 3H, H-2, H-4 y H-6'). ¹³C-RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 162,97 (C=O), 159,72 (C-arom), 148,49 (CH), 134,35-116,96 (C-arom), 98,75 (C-1), 75,23 (C-5), 72,01 (C-3), 70,75 (C-2), 67,51 (C-4), 61,43 (C-6). Análisis elemental calculado para C₃₆H₅₀N₄O₁₄: C, 56,68; H, 6,61; N 7,34. Encontrado: C, 56,28; H, 6,65; N, 7,29.

4.3.6. Síntesis de *bis*-hidrazona derivada de la helicina.

Isoftálicodihidrazida + helicina (53).



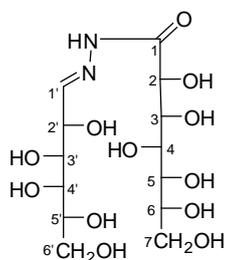
A una disolución de isoftálicodihidrazida (0,08 g, 0,4 mmol) en agua (4 mL) calentando ligeramente, se le añadió gradualmente una disolución de helicina (0,23 g, 0,8 mmol) en etanol (9 mL). Tras 24 h en el frigoríficocrystalizó un sólido blanco, que se filtró y lavó con etanol y éter etílico enfriados a -5 °C (0,1 g, 97%). P.f: 210 °C. $[\alpha]_D +0,6^\circ$; $[\alpha]_{578} +0,8^\circ$; $[\alpha]_{546} +1,2^\circ$; $[\alpha]_{436} +7,3^\circ$ (c 0,6, DMSO). IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3369 (OH), 1643 (amida I), 1547 (amida II), 1164-1042 (C-O). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 12,02 (s, 1H, NH), 8,85 (s, 1H, CH), 8,47 (s, 1H, H-arom), 8,13 (d, *J* 7,5 Hz, 1H, H-arom), 7,91 (d, *J* 7,5 Hz, 1H, H-arom), 7,69 (t, *J* 7,5 Hz, 1H, H-arom), 7,42 (t, *J* 7,5 Hz, 1H, H-arom), 7,24 (d, *J* 7,5 Hz, 1H, H-arom), 7,11 (t, *J* 7,5 Hz, 1H, H-arom), 5,20 (d, *J*_{OH,3} 3,5 Hz, 1H, OH-3), 5,14 (d, *J*_{OH,2} 4,5 Hz, 1H, OH-2), 5,05 (d, *J*_{OH,4} 5,0 Hz, 1H, OH-4),

4. Parte Experimental

5,00 (d, $J_{1,2}$ 7,5 Hz, 1H, H-1), 4,58 (t, $J_{OH,6}$ 5,5 Hz, 1H, OH-6), 3,70 (m, 1H, H-6), 3,48 (m, 1H, H-6'), 3,32 (m, 3H, H-2, H-3y H-5), 3,20 (m, 1H, H-4). ^{13}C -RMN (125 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 163,08 (C=O), 156,61 (C-arom), 144,77 (CH), 134,39-116,17 (C-arom), 101,28 (C-1), 77,67 (C-5), 77,08 (C-3), 74,06 (C-2), 70,15 (C-4), 61,15 (C-6). Análisis elemental calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_{14}$: C, 56,20; H, 5,27; N 7,71. Encontrado: C, 56,60; H, 5,40; N, 7,43.

4.3.7. Síntesis de hidrazonas derivadas de la D-glicero-L-gulo-heptónohidrazida.

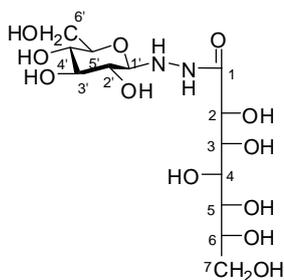
(D-Galactosa)-D-glicero-D-gulo-heptonohidrazona (56):



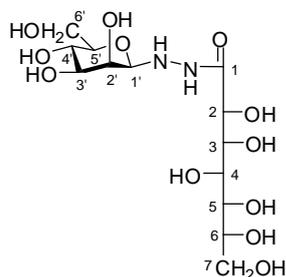
A una disolución de la D-glucoheptonohidrazida (1,0 g, 4,2 mmol) en agua (4 mL) se le añadió gradualmente ácido acético (0,5 mL) y D-galactosa (0,75 g, 4,2 mmol) disuelta en agua (5 mL). Tras 24h a temperatura ambiente la disolución se evaporó a sequedad hasta que se formó un aceite, se le añadió etanol absoluto y se calentó a 50 °C con agitación hasta que se formó un sólido que se filtró y se lavó con etanol y éter etílico enfriados a -5 °C, (1,3 g, 77%). P.f: 192-194 °C. $[\alpha]_D$ -0,5°; $[\alpha]_{578}$ -0,5°; $[\alpha]_{546}$ -0,6°; $[\alpha]_{436}$ -1,4° (c 0,4, H_2O). IR (KBr): ν_{max} (cm^{-1}): 3500-3100 (NH, OH), 1665 (amida I), 1576 (amida II), 1071 y 1047 (C-O). ^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 10,99 (s, 1H, NH), 7,64 (d, J 6,0 Hz, 1H, H-1'), 5,43 (d, J 6,5 Hz, 1H, OH-3), 4,89 (d, J 6,5 Hz, 1H, OH-2'), 4,67 (d, J 5,0 Hz, 1H, OH-4'), 4,53 (d, J 5,0 Hz, 1H, OH), 4,50 (d, J 5,0 Hz, 1H, OH), 4,47-4,40 (m, 3H, OH), 4,32 (m, 2H, H-2'), 4,26 (d, J 7,0 Hz, 1H, OH-6), 4,16 (m, 2H, OH-3' y OH-6'), 3,93 (t, $J_{3,4} = J_{3,OH}$ 7,0 Hz, 1H, H-3), 3,88 (d, J 7,0 Hz, 1H, H-6), 3,71 (m, 3H, H-4', H-6' y H-2), 3,55 (m, 1H, H-6'), 3,50 (m, 3H, H-4, H-5 y H-7), 3,39 (m, 3H, H-3', H-7'). ^{13}C -RMN (125 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 169,77 (C=O), 153,57 (C-1'), 74,70 (C-2), 74,33 (C-4), 72,81, 72,00, 70,66, 70,26, 69,55 (5

CH), 68,05 (C-6), 63,71 (C-6'), 63,55 (C-7). Análisis elemental calculado para $C_{13}H_{26}N_2O_{12}$: C, 38,81; H, 6,51; N, 6,96. Encontrado: C, 38,54; H, 6,32; N, 6,89.

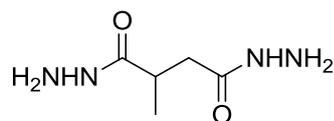
N'-(β-D-glucopiranosil)-D-glicero-D-gulo-heptonohidrazida (57):



Su obtención se llevó a cabo mediante el mismo procedimiento que **56**, utilizando las mismas cantidades de hidrazida y D-glucosa en lugar de D-galactosa, (1,6 g, 95%). Recristalizado de etanol-agua presentó p.f: 134-136 °C. $[\alpha]_D -0,2^\circ$; $[\alpha]_{578} -0,2^\circ$; $[\alpha]_{546} -0,2^\circ$; $[\alpha]_{436} -0,5^\circ$ (c 0,4, H_2O). IR (KBr): ν_{max} (cm^{-1}): 3500-3100 (NH, OH), 1674 y 1640 (amida I), 1566 (amida II), 1111, 1084 y 1028 (C-O). 1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 9,17 (d, J 4,5 Hz, 1H, CONH), 5,67 (sa, 1H, NH), 5,39 (d, J 7,0 Hz, 1H, OH-3), 5,02 (d, J 4,0 Hz, 1H, OH-2'), 4,91 (d, J 4,5 Hz, 1H, OH-3'), 4,89 (d, J 5,5 Hz, 1H, OH-4'), 4,58 (d, J 5,0 Hz, 1H, OH-2), 4,51 (d, J 5,5 Hz, 1H, OH), 4,49 (d, J 5,5 Hz, 1H, OH), 4,37 (t, $J_{OH,6'} = J_{OH,6''}$ 6,0 Hz, 1H, OH-6'), 4,33 (t, $J_{OH,7} = J_{OH,7'}$ 5,8 Hz, 1H, OH-7), 4,25 (d, J 7,0 Hz, 1H, OH-6), 3,93 (t, $J_{3,2} = J_{3,OH}$ 7,3 Hz, 1H, H-3), 3,88-3,86 (m, 1H, H-6), 3,74 (dd, $J_{1',NH}$ 3,0 Hz, $J_{1',2'}$ 8,5 Hz, 1H, H-1'), 3,68-3,66 (m, 2H, H-6' y H-2), 3,58-3,54 (m, 1H, H-7), 3,50-3,48 (m, 1H, H-4), 3,46-3,45 (m, 1H, H-5), 3,42-3,37 (m, 2H, H-6'' y H-7'), 3,19-3,15 (m, 1H, H-3'), 3,11-3,08 (m, 1H, H-5'), 3,01-2,97 (m, 2H, H-2' y H-4'). ^{13}C -RMN (125 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 172,54 (C=O), 91,27 (C-1'), 78,51 (C-5'), 77,16 (C-3'), 74,64 (C-2), 74,19 (C-5), 72,05 (C-4), 71,38, 71,32 (C-4' y C-3), 70,91 (C-2'), 68,05 (C-6), 63,75 (C-7), 61,98 (C-6'). Anal. Calculado para: $C_{13}H_{26}N_2O_{12} \cdot H_2O$: C, 37,14; H, 6,71; N, 6,66. Encontrado: C, 36,76; H, 6,44; N, 6,71.

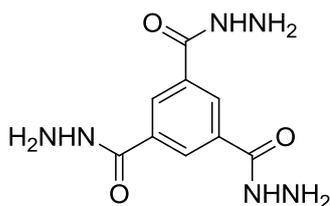
N'-(β-D-manopiranosil)-D-glicero-D-gulo-heptonohidrazida (58):

A una disolución de la D-glucoheptonohidrazida (3,3 g, 13,9 mmol) en agua (25 mL) se le añadió gradualmente ácido acético (1,1 mL) y D-manosa (2,5 g, 13,9 mmol) disuelta en agua (15 mL). Tras 24h a temperatura ambiente la disolución se evaporó hasta que se formó una espuma, se le añadió etanol absoluto y se filtró, (4,8 g, 86%). Recristalizado de etanol-agua presentó p.f: 119-120 °C. $[\alpha]_D -3,0^\circ$; $[\alpha]_{578} -3,2^\circ$; $[\alpha]_{546} -3,4^\circ$; $[\alpha]_{436} -6,1^\circ$ (c 0,2, DMSO). IR (KBr): ν_{\max} (cm⁻¹): 3500-3100 (NH, OH), 1652 (amida I), 1581 (amida II), 1069 (C-O). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 9,16 (d, *J* 5,0 Hz, 1H, CONH), 5,37 (d, *J* 7,0 Hz, 1H, OH-3), 5,07 (dd, *J*_{NH,CONH} 5,0 Hz, *J*_{NH,H-1} 10,5 Hz, 1H, NH), 4,81 (d, *J* 5,0 Hz, 1H, OH-2), 4,75 (d, *J* 4,5 Hz, 1H, OH-2'), 4,73 (d, *J* 5,0 Hz, 1H, OH), 4,72 (d, *J* 5,5 Hz, 1H, OH), 4,49 (d, *J* 5,0 Hz, 2H, OH-4 y OH-5), 4,37 (c, *J*_{OH,6''} = *J*_{OH,6'} 8,5 Hz, 1H, OH-6'), 4,33 (t, *J*_{OH,7} = *J*_{OH,7'} 5,8 Hz, 1H, OH-7), 4,28 (d, *J* 6,5 Hz, 1H, OH-6), 4,02 (d, *J* 11,0 Hz, 1H, H-1'), 3,90 (t, *J*_{3,2} = *J*_{3,OH} 7,0 Hz, 1H, H-3), 3,86 (m, 1H, H-6), 3,68-3,63 (m, 3H, H-2', H-6' y H-2), 3,57-3,53 (m, 1H, H-7), 3,49-3,46 (m, 1H, H-4), 3,45-3,44 (m, 1H, H-5), 3,38-3,33 (m, 2H, H-6'' y H-7'), 3,25-3,21 (m, 2H, H-3' y H-4'), 3,00-2,97 (m, 1H, H-5'). ¹³C-RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 170,47 (C=O), 87,32 (C-1'), 78,21 (C-5'), 74,40 (C-2), 74,19 (C-3'), 73,70 (C-4), 71,50, 71,06, 69,76 (C-2', C-3, C-5), 67,62, 67,49 (C-4', C-6), 63,26 (C-7), 61,88 (C-6').

4.3.8. Síntesis de hidrazidas.**Dimetilsuccinato+ Hidrazina (59):**

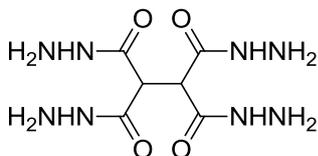
A la hidrazina (1 mL, 20 mmol. Con un exceso de 1 mL) se le adicionó gota a gota y con agitación dimetilsuccinato (1,5 mL, 10 mmol). A los pocos segundos comienza a cristalizar un sólido blanco que se filtró y lavó con etanol enfriado a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ (0,9 g, 74 %). P.f: $200\text{ }^{\circ}\text{C}$. IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}): 3302 (NH y NH_2), 2970 (CH_3), 2919 (CH_2), 1623 (amida I), 1537 (amida II). ^1H -RMN (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, ppm): 8,99 (s, 1H, NH), 8,96 (s, 1H, NH), 4,13 (s, 4H, 2 NH_2), 2,62 (c, $J_{\text{CH,CH}_3}$ 7,0 Hz, $J_{\text{CH,CH}_2}$ 8,0 Hz, 1H, CH), 2,23 (dd, $J_{\text{CH}_2,\text{CH}}$ 8,0 Hz, J_{gem} 14,5 Hz, 1H, CH_2), 2,03 (dd, $J_{\text{CH}_2,\text{CH}}$ 8,0 Hz, J_{gem} 14,5 Hz, 1H, CH_2), 0,95 (d, $J_{\text{CH}_3,\text{CH}}$ 7,0 Hz, 3H, CH_3). ^{13}C -RMN (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, ppm): 174, 80 (C=O), 170,54 (C=O), 37,67 (CH), 34,98 (CH_2), 18,03 (CH_3). Análisis elemental calculado para $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$: C, 37,49; H, 7,55; N 34,98. Encontrado: C, 37,21; H, 7,40; N, 35,02.

Trimetil 1,3,5-becenotricarboxilato + Hidrazina (61):



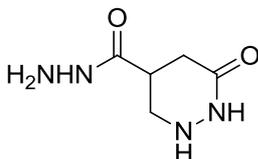
A la hidrazina (1,0 mL, 20 mmol. Con un exceso de 2 mL) se le adicionó gota a gota y con agitación una disolución de trimetil 1,3,5-becenotricarboxilato (2,5 g, 10 mmol) en cloroformo (5 mL). Tras 45 min de agitación se obtuvo un sólido blanco que se filtró y lavó con etanol enfriado a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ (0,7 g, 73%). P.f: $325\text{ }^{\circ}\text{C}$. IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}): ≈ 3000 (NH y NH_2), 1659 (amida I), 1629 y 1592 (NH_2), 1523 (amida II). ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, ppm): 9,86 (s, 1H, NH), 8,33 (s, 1H, CH), 4,57 (sa, 2H, NH_2). ^{13}C -RMN (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, ppm): 165, 49 (C=O), 134,32 (C-arom), 128,3560 (CH-arom). Análisis elemental calculado para $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_3$: C, 42,86; H, 4,80; N 33,32. Encontrado: C, 42,52; H, 4,89; N, 33,27.

Tetraetil 1,1,2,2-etanotetracarboxilato + Hidrazina (62):



A la hidrazina (0,5mL, 10 mmol. Con un exceso de 1,5 mL) se le adicionó gota a gota y con agitación una disolución de Tetraetil 1,1,2,2-etanotetracarboxilato(1,6 g, 5mmol) en etanol (9 mL). A los pocos minutos se obtuvo un sólido blanco que se filtró y lavó con etanol enfriado a -5 °C (1,2 g, 89 %). P.f: 203 °C. IR (KBr) ν_{\max} (cm^{-1}): \approx 3000 (NH y NH₂), 1677 (amida I), 1528 (amida II). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 8,86 (s, 1H, NH), 4,48 (sa, 2H, NH₂), 3,92 (s, 1H, CH). Análisis elemental calculado para C₆H₁₄N₈O₄: C, 27,48; H, 5,38; N 42,73. Encontrado: C, 27,29; H, 5,29; N, 42,88.

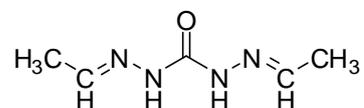
Dimetilitaconato + Hidrazina (63):



A la hidrazina (1 mL, 20 mmol. Con un exceso de 0,5 mL) se le adicionó gota a gota y con agitación una disolución de dimetilitaconato (1,6 g, 10 mmol) en etanol 96 % (3 mL). Evaporo a sequedad hasta obtener una pasta blanca que huele mucho a acético (1,4 g, 91 %). P.f: 197 °C. IR (KBr) ν_{\max} (cm^{-1}): 3290 (NH y NH₂), 1684 (amida I), 1532 (amida II). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 9,18 (sa, 1H, NH), 4,57 (sa, 2H, NH₂), 3,50 (t, J 8,8 Hz, 1H, NH), 3,35 (m, 1H, NH), 2,97 (q, 1H, CH), 2,36 (m, 2H, CH₂). ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 172,27 y 170,04 (C=O), 52,59 (CH₂), 33,09 (CH), 32,93 (CH₂). Análisis elemental calculado para C₅H₁₀N₄O₂: C, 37,97; H, 6,37; N 35,42. Encontrado: C, 37,52; H, 6,18; N, 35,11.

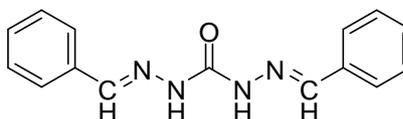
4.3.9. Síntesis de *bis*-Hidrazonas derivadas de aldehídos alifáticos y aromáticos.

Carbohidrazida + acetaldehído (Carba Ac2). (64)



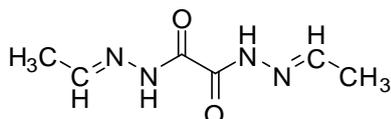
A una disolución de carbohidrazida (0,9 g, 10 mmol) en agua (10 mL) se le añadió gradualmente acetaldehído (1,1 mL, 20 mmol. Más 0,4 mL de exceso) a temperatura ambiente. La disolución aumentó de temperatura y cristalizó un sólido blanco, que se filtró y lavó con etanol y éter etílico enfriados a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ (0,2 g, 15%). P.f: $197\text{ }^{\circ}\text{C}$. IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}): 3252 y 3039 (NH), 2970 (CH_3), 1673 (amida I), 1552 (amida II). ^1H -RMN (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, ppm): 9,83 (s, 1H, NH), 9,61 (s, 1H, NH), 9,13 (s, 1H, NH), 7,45 (c, J 5,5 Hz, 1H, CH), 7,38 (c, J 5,5 Hz, 1H, CH), 6,67 (c, J 5,5 Hz, 1H, CH), 1,83 (d, J 5,5 Hz, 3H, CH_3), 1,80 (d, J 5,5 Hz, 3H, CH_3). ^{13}C -RMN (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, ppm): 153,74, 152,85 y 152,58 (C=O), 143,99, 142,84 y 140,95 (CH), 18,64, 18,51 y 13,83 (CH_3).

Carbohidrazida + benzaldehído. (65).



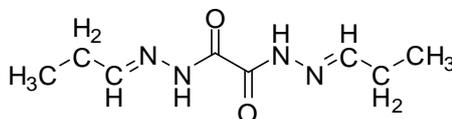
A una disolución de carbohidrazida (0,45 g, 5 mmol) en agua (30 mL), se le añadió gradualmente benzaldehído (1,0 mL, 10 mmol). La disolución aumentó de temperatura y cristalizó un sólido blanco, que se filtró y lavó con etanol y éter etílico enfriados a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ (1,1 g, 95%). Recristalizado de metanol presentó p.f: $212\text{-}213\text{ }^{\circ}\text{C}$. IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}): 3275, 3195, 3058 y 3027 (NH), 2963 (CH_3), 1669 (amida I), 1602 (arom) 1534 (amida II), 1488 (arom), 1446 (arom), 1278, 1250, 1112, 752 (arom. sust.), 688 (arom. sust.). ^1H -RMN (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, ppm): 10, 71 (s, 1H, NH), 8,20 (sa, 1H, CH), 7,75 (d, J 7,0 Hz, 2H, H-arom), 7,42 (m, 3H, H-arom). ^{13}C -RMN (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, ppm): 152,53 (C=O), 143,56 (CH), 135,12, 129,87, 129,14 y 127, 26 (C-arom). Análisis elemental calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$: C, 67,65; H, 5,30; N 21,04. Encontrado: C, 67,32; H, 5,41; N, 21,09.

Oxalilhidrazida + acetaldehído (OxaAc). (66)

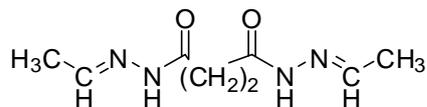


A una disolución de oxalilhidrazida (1,2 g, 10 mmol) en agua (30 mL) calentando a 90 °C, se le añadió gradualmente acetaldehído (1,1 mL, 20 mmol. Más 0,4 mL de exceso) en caliente. La disolución aumentó de temperatura y cristalizó un sólido blanco, que se filtró y lavó con etanol y éter etílico enfriados a -5 °C (1,3 g, 74%). P.f: 250°C. IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3211 (NH), 3060, 2974, 2944, 2915, 1666 (amida I), 1628 (C=N), 1540 (amida II), 1529, 1373, 1144, 1032, 726. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 11,57 (s, 1H, NH), 7,87 (d, *J* 5,0 Hz, 1H, CH), 1,92 (d, *J* 5,0 Hz, 3H, CH₃). ¹³C-RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 205,12 (C=O), 152,31 (CH), 18,34 (CH₃). Análisis elemental calculado para C₆H₁₀N₄O₂: C, 42,35; H, 5,92; N 32,92. Encontrado: C, 42,14; H, 5,84; N, 32,60.

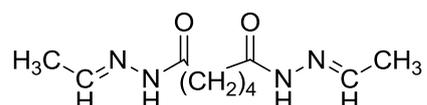
Oxalilhidrazida + propanal (OxaProp R2). (67)



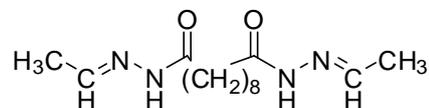
A una disolución de oxalilhidrazida (1,2 g, 10 mmol) en agua (40 mL) calentando a 90 °C, se le añadió gradualmente propanal (0,4 mL, 5 mmol) en caliente. Al enfriarse la disolución cristalizó un sólido blanco, que se filtró y lavó con etanol y éter etílico enfriados a -5 °C (1,0 g, 57%). Recristalizado de metanol presentó P.f: 226 °C. IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3282 y 3056 (NH), 2988, 2963, 2936, 2910, 1654 (amida I), 1628 (C=N), 1532 (amida II), 1374, 1362, 813, 711, 530. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 11,86 (s, 1H, NH), 11,39 (s, 1H, NH), 7,89 (t, *J* 5,0 Hz, 1H, CH), 7,32 (t, *J* 5,0 Hz, 1H, CH), 2,54 (m, 2H, CH₂), 2,13 (m, 2H, CH₂), 1,02 (t, *J* 7,5 Hz, 3H, CH₃), 0,93 (t, *J* 7,5 Hz, 3H, CH₃). ¹³C-RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 158,37 y 156,43(C=O), 157,15 (CH), 25,99 (CH₂), 10,93 (CH₃). Análisis elemental calculado para C₈H₁₄N₄O₂: C, 48,47; H, 7,12; N 28,26. Encontrado: C, 48,66; H, 6,88; N, 28,50.

Succinodihidrazida+ acetaldehído (HN2Ac). (68)

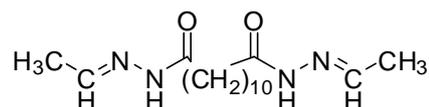
A una disolución de succinodihidrazida (0,7 g, 5 mmol) en agua (30 mL) calentando a 90 °C, se le añadió gradualmente acetaldehído (0,6 mL, 10 mmol. Más 0,4 mL de exceso) en caliente. Al enfriarse la disolución cristalizó un sólido blanco, que se filtró y lavó con etanol y éter etílico enfriados a -5 °C (0,8 g, 83%). El producto presentó p.f: 241-243 °C. IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3213 y 3071 (NH), 2975 (CH₃), 2937 y 2912 (CH₂), 2883, 1660 (amida I), 1630 (C=N), 1556 (amida II), 1377, 1356, 1330, 1204, 1144, 995, 728. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 10,96 y 10,93 (2s, 1H, NH), 10,79 y 10,77 (2s, 1H, NH), 7,44 (c, *J* 5,0 Hz, 1H, CH), 7,28 (c, *J* 5,0 Hz, 1H, CH), 2,72 (m, 2H, CH₂), 2,35 (m, 2H, CH₂), 1,85 (d, *J* 5,0 Hz, 3H, CH₃). ¹³C-RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 173,27, 173,03, 167,84 y 167,58 (C=O), 146,50, 146,21, 143,59 y 143,34 (CH), 29,39-26,95 (CH₂), 18,59 (CH₃). Análisis elemental calculado para C₈H₁₄N₄O₂: C, 48,47; H, 7,12; N 28,26. Encontrado: C, 48,19; H, 7,18; N, 28,25.

Bis-(acetaldehído)adipoildihidrazona. (69)

A una disolución de adipocodihidrazida (0,9 g, 5 mmol) en agua (10 mL) se le añadió gradualmente acetaldehído (0,6 mL, 10 mmol. Más 0,4 mL de exceso). Al enfriarse la disolución cristalizó un sólido blanco, que se filtró y lavó con etanol y éter etílico enfriados a -5 °C (1,0 g, 87%). Recristalizado de metanol presentó p.f: 223-225 °C. IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3210 y 3068 (NH), 2955 (CH₃), 2912 y 2880 (CH₂), 1667 (amida I), 1556 (amida II). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 10,89 (s, 1H, NH), 10,75 (sa, 1H, NH), 7,44 (d, *J* 5,0 Hz, 1H, CH), 7,28 (d, *J* 5,0 Hz, 1H, CH), 2,45 (sa, 2H, CH₂), 2,08 (sa, 2H, CH₂), 1,83 (m, 6H, 2 CH₃), 1,51 (m, 4H, 2 CH₂). ¹³C-RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 173,66 y 168,16 (C=O), 146,48 y 143,05 (CH), 34,19-24,16 (CH₂), 18,25 (CH₃). Análisis elemental calculado para C₁₀H₁₈N₄O₂: C, 53,08; H, 8,02; N 24,76. Encontrado: C, 53,05; H, 7,69; N, 24,80.

Sebacodihidrazida+ acetaldehído. (70)

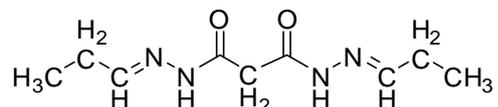
A una disolución de sebacodihidrazida (1,2 g, 5 mmol) en agua (30 mL) calentando a 90 °C, se le añadió gradualmente acetaldehído (0,6 mL, 10 mmol. Más 0,4 mL de exceso) en caliente. La disolución aumentó de temperatura y cristalizó un sólido blanco, que se filtró y lavó con etanol y éter etílico enfriados a -5 °C (1,2 g, 84%). Recristalizado de metanol presentó p.f: 184-186 °C. IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3212 y 3069 (NH), 2975 (CH₃), 2920 y 2847 (CH₂), 1664 (amida I), 1556 (amida II). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 10,86 (s, 1H, NH), 10,72 (s, 1H, NH), 7,43 (c, *J* 5,0 Hz, 1H, CH), 7,28 (c, *J* 5,0 Hz, 1H, CH), 2,43 (t, *J* 7,5 Hz, 2H, COCH₂), 2,06 (t, *J* 7,5 Hz, 2H, COCH₂), 1,83 (m, 6H, 2 CH₃), 1,50 (m, 4H, 2 CH₂), 1,25 (sa, 8H, 4 CH₂). ¹³C-RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 173,81 y 168,24 (C=O), 146,33 y 142,91 (CH), 34,32-24,38 (CH₂), 18,23 (CH₃). Análisis elemental calculado para C₁₄H₂₆N₄O₂: C, 59,55; H, 9,28; N 19,84. Encontrado: C, 59,32; H, 9,52; N, 19,96.

Dodecanodioicodihidrazida + acetaldehído (71).

A una disolución de dodecanodioicodihidrazida (1,3 g, 5 mmol) en agua (30 mL) calentando a 90 °C, se le añadió gradualmente acetaldehído (0,6 mL, 10 mmol. Más 0,4 mL de exceso) en caliente. La disolución aumentó de temperatura y cristalizó un sólido blanco y brillante, que se filtró y lavó con etanol y éter etílico enfriados a -5 °C (1,3 g, 84%). Recristalizado de metanol presentó p.f: 182-183 °C. IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3215 y 3071 (NH), 2976 (CH₃), 2920 y 2847 (CH₂), 1664 (amida I), 1556 (amida II). ¹H-RMN (500 MHz, DMF-*d*₇, ppm): 10,90 (s, 1H, NH), 10,56 (s, 1H, NH), 7,56 (c, *J* 5,0 Hz, 1H, CH), 7,43 (c, *J* 5,0 Hz, 1H, CH), 2,54 (t, *J* 7,5 Hz, 2H, COCH₂), 2,17 (t, *J* 7,5 Hz, 2H, COCH₂), 1,89 (m, 6H, 2 CH₃), 1,59 (m, 4H, 2 CH₂), 1,29 (sa, 12H, 6 CH₂).

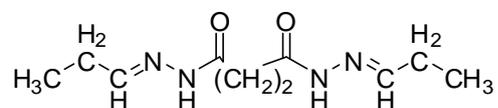
Análisis elemental calculado para $C_{16}H_{30}N_4O_2$: C, 61,90; H, 9,74; N 18,05. Encontrado: C, 61,54; H, 9,80; N, 17,92.

Malonildihidrazida+ propanal (MalProp). (72)



A una disolución de malonildihidrazida (0,6 g, 5 mmol) en agua (6 mL) calentando ligeramente, se le añadió gradualmente propanal (0,7 mL, 10 mmol). La disolución aumentó de temperatura y cristalizó un sólido blanco, que se filtró y lavó con agua y etanol fríos (0,3 g, 31%). Recristalizado de metanol presentó p.f: 199 °C. IR (KBr) ν_{\max} (cm^{-1}): 3220 y 3076 (NH), 2966 (CH_3), 2935 y 2874 (CH_2), 1665 (amida I), 1648, 1626, 1559 (amida II), 1367, 1336, 1241, 1091, 1022, 993, 718. ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): 11,10, 11,03, 11,02 y 10,94 (4s, NH), 7,49 (t, J 5,0 Hz, CH), 7,45 (t, J 5,0 Hz, CH), 7,30 (m, CH), 3,68 (s, COCH_2), 3,37 (s, COCH_2), 3,05 (s, COCH_2), 2,16 (m, CH_2), 1,00 (m, CH_3). ^{13}C -RMN (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): 169,16, 168,82, 163,07 y 162,81 ($\text{C}=\text{O}$), 152,49, 151,64, 148,74 y 148,18 (CH), 42,22, 40,75 y 39,43 (CH_2), 25,74 y 25,60 (CH_2), 11,13, 11,08 y 10,74 (CH_3). Análisis elemental calculado para $C_9H_{16}N_4O_2$: C, 50,93; H, 7,60; N 26,40. Encontrado: C, 50,63; H, 7,35; N, 26,19.

Succinodihidrazida+ propanal (73).

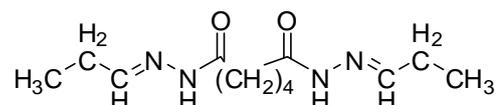


A una disolución de succinodihidrazida (0,7 g, 5 mmol) en agua (30 mL) calentando a 90 °C, se le añadió gradualmente propanal (0,7mL, 10 mmol. Más 0,3 mL de exceso) en caliente. La disolución aumentó de temperatura y cristalizó un sólido blanco, que se filtró y lavó con etanol y éter etílico enfriados a -5 °C (1,0 g, 91%). Recristalizado de metanol presentó p.f: 238-239 °C. IR (KBr) ν_{\max} (cm^{-1}): 3212 y 3069 (NH), 2956 (CH_3), 2936 y 2875 (CH_2), 1655 (amida I), 1556 (amida II). ^1H -RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): 10,95 y 10,91 (2s, 1H, NH), 10,79 y 10,76 (2s, 1H, NH), 7,46 (t,

4. Parte Experimental

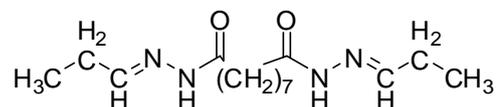
J 5,0 Hz, 1H, CH), 7,31 (t, J 5,0 Hz, 1H, CH), 2,73 (m, 2H, CH₂), 2,36 (m, 2H, CH₂), 2,20 (m, 4H, 2 CH₂), 1,03 (m, 6H, 2 CH₃). ¹³C-RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 173,44, 173,20, 167,96 y 167,68(C=O), 151,23, 150,98, 148,25 y 148,00 (CH), 29,43-25,59 (CH₂), 11,10 (CH₃). Análisis elemental calculado para C₀H₁₈N₄O₂: C, 53,08; H, 8,02; N 24,76. Encontrado: C, 53,25; H, 7,93; N, 24,69.

Adipicodihidrazida+ propanal (74).



A una disolución de adipicodihidrazida (0,9 g, 5 mmol) en agua (30 mL) calentando a 90 °C, se le añadió gradualmente propanal (0,7mL, 10 mmol. Más 0,3 mL de exceso) en caliente. La disolución aumentó de temperatura y cristalizó un sólido blanco, que se filtró y lavó con etanol y éter etílico enfriados a -5 °C (1,3 g, 74%). Recristalizado de metanol presentó p.f: 201-203 °C. IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3211 y 3069 (NH), 2965-2875 (CH₃ y CH₂), 1661 (amida I), 1553 (amida II). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 10,86 (s, 1H, NH), 10,74 (sa, 1H, NH), 7,45 (t, J 5,0 Hz, 1H, CH), 7,29 (t, J 5,0 Hz, 1H, CH), 2,46 (m, 2H, CH₂), 2,18 (m, 4H, 2 CH₂), 2,08 (m, 2H, CH₂), 1,53 (m, 4H, 2 CH₂), 1,00 (t, 6H, 2 CH₃). ¹³C-RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 174,07, 174,00, 168,39 y 168,36(C=O), 151,30, 151,24, 148,03 y 147,90 (CH), 34,37-24,32 (CH₂), 10,97 (CH₃). Análisis elemental calculado para C₁₂H₂₂N₄O₂: C, 56,67; H, 8,72; N 22,03. Encontrado: C, 56,66; H, 8,75; N, 22,10.

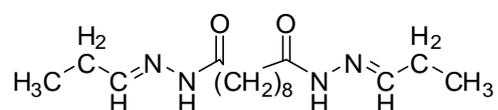
Azelaicodihidrazida+ propanal (75).



A una disolución de azelaicodihidrazida (1,1 g, 5 mmol) en agua (30 mL) calentando a 90 °C, se le añadió gradualmente propanal (0,7 mL, 10 mmol. Más 0,3 mL de exceso). La disolución aumentó de temperatura y cristalizó un sólido blanco, que se filtró y lavó con agua y etanol fríos (1,1 g, 74%). Recristalizado de metanol presentó p.f: 185-160 °C. IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3209y 3067 (NH), 2965 (CH₃), 2936 y

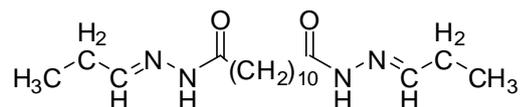
2849 (CH₂), 1648 (amida I), 1563 (amida II). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 11,10 y 11,03 (2s, 1H, NH), 11,02 y 10,94 (2s, 1H, NH), 7,85 y 7,45 (2t, *J* 4,8 Hz, 1H, CH), 2,44 (t, *J* 15,5 Hz, 2H, CH₂), 2,18 (m, 4H, 2 CH₂), 2,07 (t, *J* 12,5 Hz, 2H, CH₂), 1,50 (sa, 4H, 2 CH₂), 1,25 (sa, 6H, 3 CH₂), 1,00 (t, *J* 12,5 Hz, 6H, 2 CH₃). ¹³C-RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 174,24, 168,56 y 162,79 (C=O), 151,24 y 147,94 (CH), 36,26 y 24,65 (CH₂), 11,11 y 10,44 (CH₃). Análisis elemental calculado para C₁₅H₂₈N₄O₂: C, 60,78; H, 9,52; N 18,90. Encontrado: C, 61,10; H, 9,25; N, 18,69.

Sebacicodihidrazida+ propanal (76).



A una disolución de sebacicodihidrazida (1,2 g, 5 mmol) en agua (30 mL) calentando a 90 °C, se le añadió gradualmente propanal (0,7 mL, 20 mmol. Más 0,3 mL de exceso) en caliente. La disolución aumentó de temperatura y cristalizó un sólido blanco, que se filtró y lavó con etanol y éter etílico enfriados a -5 °C (1,3 g, 84%). Recristalizado de metanol presentó p.f: 170-172 °C. IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3211 y 3068 (NH), 2966 (CH₃), 2918 y 2849 (CH₂), 1662 (amida I), 1556 (amida II). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 10,83 (s, 1H, NH), 10,70 (s, 1H, NH), 7,45 (t, *J* 5,0 Hz, 1H, CH), 7,30 (t, *J* 5,0 Hz, 1H, CH), 2,44 (t, *J* 7,5 Hz, 2H, COCH₂), 2,18 (m, 4H, 2 CH₂), 2,07 (t, *J* 7,5 Hz, 2H, COCH₂), 1,51 (sa, 4H, 2 CH₂), 1,25 (sa, 8H, 4 CH₂), 1,00 (t, *J* 7,5 Hz, 6H, 2 CH₂). ¹³C-RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 173,83(C=O), 147,42 (CH), 34,35-25,13 (CH₂), 10,48 (CH₃). Análisis elemental calculado para C₁₆H₃₀N₄O₂: C, 61,90; H, 9,74; N 18,05. Encontrado: C, 62,09; H, 9,73; N, 18,03.

Dodecanodioicodihidrazida+ propanal (77).

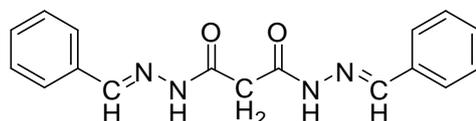


A una disolución de dodecanodioicodihidrazida (1,3 g, 5 mmol) en agua (30 mL) calentando a 90 °C, se le añadió gradualmente propanal (0,7 mL, 10 mmol. Más 0,3 mL de exceso) en caliente. La disolución aumentó de temperatura y cristalizó un

4. Parte Experimental

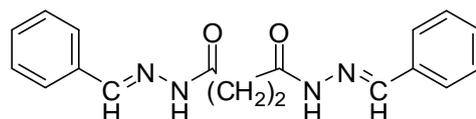
sólido blanco, que se filtró y lavó con etanol y éter etílico enfriados a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ (1,2 g, 84%). Recristalizado de metanol presentó p.f: $175\text{-}176\text{ }^{\circ}\text{C}$. IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}): 3211 y 3068 (NH), 2966 (CH_3), 2919 y 2848 (CH_2), 1663 (amida I), 1557 (amida II). ^1H -RMN (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, ppm): 10,83 (s, 1H, NH), 10,73 (s, 1H, NH), 7,44(t, J 5,0 Hz, 1H, CH), 7,30(t, J 5,0 Hz, 1H, CH), 2,44 (t, J 7,5 Hz, 2H, COCH_2), 2,18 (m, 4H, 2 CH_2), 2,06 (t, J 7,5 Hz, 2H, COCH_2), 1,50 (sa, 4H, 2 CH_2), 1,24 (sa, 12H, 6 CH_2), 1,00 (t, J 7,5 Hz, 6H, 2 CH_3). ^{13}C -RMN 174,25 y 168,54 ($\text{C}=\text{O}$), 151,19 y 147,91 (CH), 34,50-24,66 (CH_2), 11,12 y 10,95 (CH_3). Análisis elemental calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2$: C, 63,87; H, 10,12; N 16,55. Encontrado: C, 63,85; H, 10,26; N, 16,63.

Malonildihidrazida+ benzaldehído (78).



A una disolución de malonildihidrazida (0,7 g, 5 mmol) en agua (6 mL) calentando ligeramente, se le añadió gradualmente benzaldehído (1,0 mL, 10 mmol). La disolución aumentó de temperatura y cristalizó un sólido blanco que se filtró (1,4 g, 87 %). Recristalizado de metanol presentó p.f: $240\text{ }^{\circ}\text{C}$. IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}): 3215 y 3078 (NH), 2923 y 2885 (CH_2), 1652 (amida I), 1558 (amida II). ^1H -RMN (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, ppm): 11,67 y 11,64 (2s, 1H, NH), 11,54 y 11,49 (2s, 1H, NH), 8,22 (2s, 1H, CH), 7,98 (2s, 1H, CH), 7,96-7,30 (varios m, H-arom), 3,63 (s, 2H, CH_2). ^{13}C -RMN (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, ppm): 169,76, 169,32, 163,63 y 163,23 ($\text{C}=\text{O}$), 147,33, 146,61, 143,41 y 143,08 (CH), 134,75-127,09 (C-arom), 41,68 (CH_2). Análisis elemental calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$: C, 66,22; H, 5,23; N 18,17. Encontrado: C, 66,47; H, 5,44; N, 18,16.

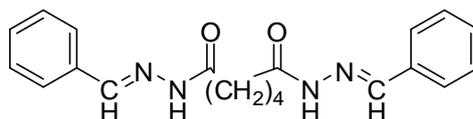
Succinodihidrazida+ benzaldehído (79).



A una disolución de succinodihidrazida (0,7 g, 5 mmol) en agua (30 mL) calentando a $90\text{ }^{\circ}\text{C}$, se le añadió gradualmente benzaldehído (1,0 mL, 10 mmol) en

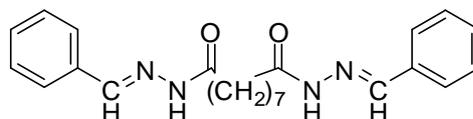
caliente. La disolución aumentó de temperatura y cristalizó un sólido blanco, que se filtró y lavó con etanol y éter etílico enfriados a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ (1,2 g, 75%). Recristalizado de metanol presentó p.f: $230\text{ }^{\circ}\text{C}$. IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}): 3193 y 3056 (NH), 2933 y 2860 (CH_2), 1674 (amida I), 1556 (amida II). ^1H -RMN (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, ppm): 11,48 y 11,46 (2s, 1H, NH), 11,32 y 11,31 (2s, 1H, NH), 8,18 (2s, 1H, CH), 8,01 (s, 1H, CH), 7,68 (m, 3H, H-arom), 7,42 (m, 4H, H-arom), 2,98 (sa, 2H, CH_2), 2,54 (m, 2H, CH_2). ^{13}C -RMN (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, ppm): 174,07, 173,86, 168,56 y 168,30 ($\text{C}=\text{O}$), 146,20, 146,02, 143,14 y 142,95 (CH), 134,91-127,09 (C-arom), 29,59-27-12 (CH_2). Análisis elemental calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$: C, 67,07; H, 5,63; N 17,38. Encontrado: C, 67,38; H, 5,49; N, 17,39.

Adipicodihidrazida+ benzaldehído (80).



A una disolución de adipicodihidrazida (1,0 g, 5,7 mmol) en agua (10 mL) calentando con las manos, se le añadió gradualmente benzaldehído (1,1 mL, 11,4 mmol. Más 0,4 mL de exceso). Cristalizó un sólido blanco y se filtró. (1,3 g, 66%). Recristalizado de metanol presentó p.f: $225\text{-}227\text{ }^{\circ}\text{C}$. IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}): 3248 y 3071 (NH), 2950-2868 (CH_2), 1668 (amida I), 1550 (amida II). ^1H -RMN (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, ppm): 11,39 (s, 1H, NH), 11,25 (s, 1H, NH), 8,18 (s, 1H, CH), 7,99 (s, 1H, CH), 7,67 (m, 4H, H-arom), 7,40 (m, 5H, H-arom), 2,67 (m, 2H, COCH_2), 2,25 (m, 2H, COCH_2), 1,67 (sa, 4H, 2 CH_2). ^{13}C -RMN (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, ppm): 174,73, 174,67, 169,03 y 168,98 ($\text{C}=\text{O}$), 146,30, 146,26, 142,93 y 142,88 (CH), 134,86-127,06 (C-arom), 34,56-24,40 (CH_2). Análisis elemental calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$: C, 68,55; H, 6,33; N 15,99. Encontrado: C, 68,49; H, 6,25; N, 15,88.

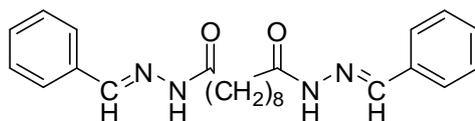
Azelaicodihidrazida+ benzaldehído (81).



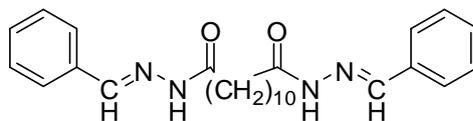
4. Parte Experimental

A una disolución de azelaicodihidrazida (1,1 g, 5 mmol) en agua (30 mL) calentando a 90 °C, se le añadió gradualmente benzaldehído (1,0 mL, 10 mmol. Más 0,1 mL de exceso) en caliente. La disolución aumentó de temperatura y cristalizó un sólido blanco y brillante, que se filtró y lavó con etanol y éter etílico enfriados a -5 °C (1,8 g, 94%). Recristalizado de metanol presentó p.f: 143-145 °C. IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3230 y 3065 (NH), 2932 y 2851 (CH₂), 1659 (amida I), 1553 (amida II). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 11,31 (s, 1H, NH), 11,20 (s, 1H, NH), 8,16 (s, 1H, CH), 7,97 (s, 1H, CH), 7,64 (m, 4H, H-arom), 7,39 (m, 6H, H-arom), 2,60 (m, 2H, COCH₂), 2,18 (sa, 2H, COCH₂), 1,57 (m, 4H, 2 CH₂), 1,31 (m, 6H, 3 CH₂). ¹³C-RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 174,87 y 169,11 (C=O), 146,17 y 142,80 (CH), 134,88-127,04 (C-arom), 34,68-24,73 (CH₂). Análisis elemental calculado para C₂₃H₂₈N₄O₂: C, 70,38; H, 7,19; N 14,27. Encontrado: C, 70,02; H, 7,09; N, 13,93.

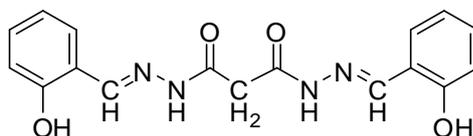
Sebacicodihidrazida+ benzaldehído (82).



A una disolución de sebacicodihidrazida (1,2 g, 5 mmol) en agua (30 mL) calentando a 90 °C, se le añadió gradualmente benzaldehído (1,0 mL, 10 mmol) en caliente. La disolución aumentó de temperatura y cristalizó un sólido blanco, que se filtró y lavó con etanol y éter etílico enfriados a -5 °C (1,3 g, 64%). Recristalizado de metanol presentó p.f: 170-172 °C. IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3207 y 3060 (NH), 2918 y 2850 (CH₂), 1665 (amida I), 1549 (amida II). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 11,34 (s, 1H, NH), 11,20 (s, 1H, NH), 8,18 (s, 1H, CH), 7,98 (s, 1H, CH), 7,66 (m, 3H, H-arom), 7,39 (m, 5H, H-arom), 2,60 (m, 2H, COCH₂), 2,19 (sa, 2H, COCH₂), 1,57 (sa, 4H, 2 CH₂), 1,27 (m, 8H, 4 CH₂). ¹³C-RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 174,89 y 169,19(C=O), 146,22 y 142,80 (CH), 134,90-127,02 (C-arom), 34,72-24,77 (CH₂). Análisis elemental calculado para C₂₄H₃₀N₄O₂: C, 70,91; H, 7,44; N 13,78. Encontrado: C, 70,78; H, 7,63; N, 14,09.

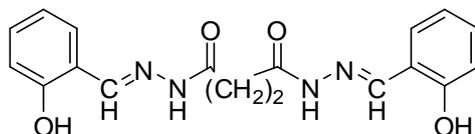
Dodecanodioicodihidrazida+ benzaldehído (83).

A una disolución de dodecanodioicodihidrazida (1,3 g, 5 mmol) en agua (30 mL) calentando a 90 °C, se le añadió gradualmente benzaldehído (1,0 mL, 10 mmol) en caliente. La disolución aumentó de temperatura y cristalizó un sólido blanco, que se filtró y lavó con etanol y éter etílico enfriados a -5 °C (1,6 g, 75%). Recristalizado de metanol presentó p.f: 150-154 °C. IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3207 y 3058 (NH), 2919 y 2849 (CH₂), 1663 (amida I), 1549 (amida II). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 11,32 (sa, 1H, NH), 11,19 (s, 1H, NH), 8,16 (s, 1H, CH), 7,97 (s, 1H, CH), 7,65 (m, 3H, H-arom), 7,39 (m, 5H, H-arom) 2,60 (m, 2H, COCH₂), 2,18 (m, 2H, COCH₂), 1,56 (m, 4H, 2 CH₂), 1,25 (s, 12H, 6 CH₂). ¹³C-RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 174,88 y 169,13 (C=O), 146,16 y 142,79 (CH), 134,88-127,02 (C-arom), 34,69-24,75 (CH₂). Análisis elemental calculado para C₂₆H₃₄N₄O₂: C, 71,86; H, 7,89; N 12,89. Encontrado: C, 71,99; H, 7,76; N, 12,96.

Malonildihidrazida+ salicilaldehído (84).

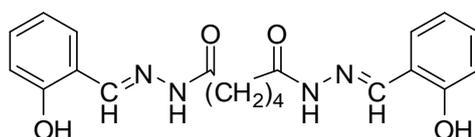
A una disolución de malonildihidrazida (0,7 g, 5 mmol) en agua (6 mL) calentando ligeramente, se le añadió gradualmente salicilaldehído (1,1 mL, 10 mmol). Cristalizó un sólido blanco que se filtró y lavó con etanol y éter etílico enfriados a -5 °C (1,6 g, 94 %). Recristalizado de metanol presentó p.f: 235 °C. IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3207 y 3050 (NH), 2868 (CH₂), 1660 (amida I), 1553 (amida II). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 11,86-11,05 (5 s, 1H, NH), 10,00 (2 s, 1H, OH), 8,35 (s, 1H, CH), 8,42-8,28 (3 s, 1H, CH), 7,66-6,68 (varios m, H-arom), 3,91, 3,61 y 3,33 (3 s, 3H, CH₂). ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 169,35, 168,83, 163,45 y 162,92 (C=O), 157,81-156,74 (C-arom), 147,71, 147,09, 140,98 y 140,83 (CH), 131,96-116,54 (C-arom), 42,16 y 41,49 (CH₂). Análisis elemental calculado para C₁₇H₁₆N₄O₄: C, 59,99; H, 4,74; N 16,46. Encontrado: C, 60,05; H, 4,72; N, 16,44.

Succinodihidrazida + salicilaldehído (85).

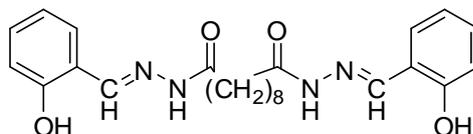


A una disolución de succinodihidrazida (0,7 g, 5 mmol) en agua (30 mL) calentando a 90 °C, se le añadió gradualmente salicilaldehído (1,1 mL, 10 mmol) en caliente. La disolución aumentó de temperatura y cristalizó un sólido amarillo, que se filtró y lavó con etanol y éter etílico enfriados a -5 °C (1,0 g, 55%). Recristalizado de metanol presentó p.f: 253-254 °C. IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3198 y 3056 (NH), 2925 y 2864 (CH₂), 1661 (amida I), 1559 (amida II). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 11,73-11,14 (varios s, 1H, NH), 10,16 y 10,14 (2s, 1H, OH), 8,36 (s, 1H, CH), 8,29 (s, 1H, CH), 7,70-6,86 (varios m, H-arom), 2,94 (m, 2H, CH₂), 2,57 (m, 2H, CH₂). ¹³C-RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 173,54, 173,32, 168,40 y 168,09 (C=O), 163,29, 159,13, 157,78 y 156,85 (C-arom), 146,95, 146,83, 141,58 y 141,49 (CH), 133,70-116,61 (C-arom), 29,21-27,01 (CH₂). Análisis elemental calculado para C₁₈H₁₈N₄O₄: C, 61,01; H, 5,12; N 15,81. Encontrado: C, 60,88; H, 5,02; N, 15,54.

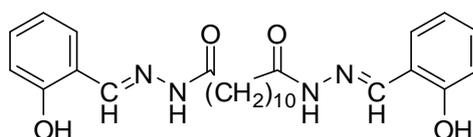
Adipicodihidrazida+ salicilaldehído (86).



A una disolución de adipicodihidrazida (0,9 g, 5 mmol) en agua (10 mL) calentando ligeramente, se le añadió gradualmente salicilaldehído (1,1 mL, 10 mmol). Cristalizó un sólido amarillo y se filtró. (1,3 g, 67 %). Recristalizado de metanol presentó p.f: 310 °C. IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3201 y 3067 (NH), 2957-2864 (CH₂), 1667 (amida I), 1559 (amida II). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 11,60 (s, 1H, NH), 11,20 (s, 1H, NH), 10,13 (s, 1H, OH), 8,35 (s, 1H, CH), 8,26 (s, 1H, CH), 7,62-6,87 (varios m, H-arom), 2,62 (m, 2H, COCH₂), 2,26 (m, 2H, COCH₂), 1,64 (m, 4H, 2 CH₂). ¹³C-RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 174,21, 174,15, 168,79 y 168,74 (C=O), 157,77 y 156,80 (C-arom), 146,98, 141,31 y 141,27 (CH), 131,61-116,56 (C-arom), 34,24-24,25 (CH₂). Análisis elemental calculado para C₂₀H₂₂N₄O₄: C, 62,82; H, 5,80; N 14,65. Encontrado: C, 62,90; H, 5,83; N, 14,45.

Sebacodihidrazida+ salicilaldehído (87).

A una disolución de sebacodihidrazida (1,2 g, 5 mmol) en agua (30 mL) calentando a 90 °C, se le añadió gradualmente salicilaldehído (1,1 mL, 10 mmol) en caliente. La disolución aumentó de temperatura y cristalizó un sólido amarillo, que se filtró y lavó con etanol y éter etílico enfriados a -5 °C (1,3 g, 60%). Recristalizado de metanol presentó p.f: 200-202 °C. IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3233 y 3048 (NH), 2925 y 2849 (CH₂), 1668 (amida I), 1542 (amida II). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 11,57 (s, 1H, NH), 11,18 (s, 1H, NH), 10,15 (sa, 1H, OH), 8,33 (s, 1H, CH), 8,25 (s, 1H, CH), 7,60-6,83 (varios m, H-arom), 2,56 (m, 2H, COCH₂), 2,21 (m, 2H, COCH₂), 1,57 (sa, 4H, 2 CH₂), 1,28 (sa, 8H, 4 CH₂). ¹³C-RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 174,40 y 168,98 (C=O), 157,76 y 156,81 (C-arom), 146,96 y 141,37 (CH), 131,61-116,58 (C-arom), 34,40-24,64 (CH₂). Análisis elemental calculado para C₂₄H₃₀N₄O₄: C, 65,73; H, 6,90; N 12,78. Encontrado: C, 65,45; H, 7,18; N, 12,87.

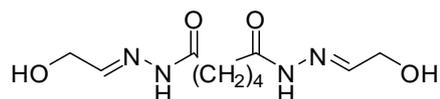
Dodecanodioicodihidrazida+ salicilaldehído (88).

A una disolución de dodecanodioicodihidrazida (1,3 g, 5 mmol) en agua (30 mL) calentando a 90 °C, se le añadió gradualmente salicilaldehído (1,1 mL, 10 mmol) en caliente. La disolución aumentó de temperatura y cristalizó un sólido amarillo, que se filtró y lavó con etanol y éter etílico enfriados a -5 °C (1,5 g, 65%). Recristalizado de metanol presentó p.f: 197-198 °C. IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3198 y 3060 (NH), 2927 y 2851 (CH₂), 1667 (amida I), 1552 (amida II). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 11,57 (s, 1H, NH), 11,20 y 11,18 (2s, 1H, NH), 10,15 (sa, 1H, OH), 8,33 (s, 1H, CH), 8,25 (s, 1H, CH), 7,58 (d, *J* 7,3 Hz, 1H, H-arom), 6,47 (d, *J* 7,3 Hz, 1H, H-arom), 7,25 (t, *J* 7,3 Hz, *J* 15,6 Hz, 1H, H-arom), 6,87 (t, *J* 7,3 Hz, *J* 15,6 Hz, 1H, H-arom), 2,55 (t, *J* 9,5 Hz, 2H, COCH₂), 2,20 (t, *J* 9,5 Hz, 2H, COCH₂), 1,55 (sa, 4H, 2 CH₂), 1,25 (sa, 12H, 6 CH₂). ¹³C-RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 174,41 y 168,98 (C=O), 157,75 y 156,80 (C-

4. Parte Experimental

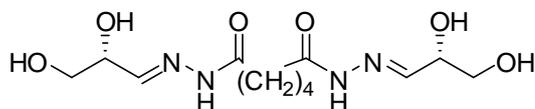
arom), 146,92 y 141,32 (CH), 131,61-116,56 (C-arom), 34,40-24,65 (CH₂). Análisis elemental calculado para C₂₆H₃₄N₄O₄: C, 66,93; H, 7,35; N 12,01. Encontrado: C, 66,67; H, 7,69; N, 12,04.

Adipicodihidrazida + Dímero glicolaldehído (89)



A una disolución de adipicodihidrazida (0,9 g, 5 mmol) en agua (10 mL) y etanol (4 mL) se le añadió gradualmente una disolución de dímero glicolaldehído (0,6 g, 5 mmol) en agua (5 mL). Tras 24 h en el frigorífico cristalizó un sólido blanco, que se filtró y lavó con etanol y éter etílico enfriados a -5 °C (0,9 g, 69 %). P.f: 203 °C. IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3203 (NH), 2930 y 2873 (CH₂), 1661 (amida I), 1564 (amida II), 1194-1015 (C-O). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 11,01 (s, 1H, NH), 10,88 y 10,86 (s, 1H, NH), 7,45 (t, *J* 4,8 Hz, 1H, CH), 7,30 (t, *J* 4,8 Hz, 1H, CH), 5,05 (m, 2H, OH), 4,00 (m, 4H, 2 CH₂), 2,47 (t, *J* 6,8 Hz, 2H, COCH₂), 2,12 (t, *J* 6,8 Hz, 2H, COCH₂), 1,52 (sa, 2H, 2 CH₂). ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 174,39 y 174,35 (C=O), 168,85 y 168,81 (C=O), 149,53 y 149,49 (CH), 146,61 y 146,56 (CH), 61,42 y 61,36 (CH₂), 34,40-24,23 (CH₂). Análisis elemental calculado para C₁₀H₁₈N₄O₄: C, 46,50; H, 7,02; N 21,69. Encontrado: C, 46,23; H, 6,95; N, 21,56.

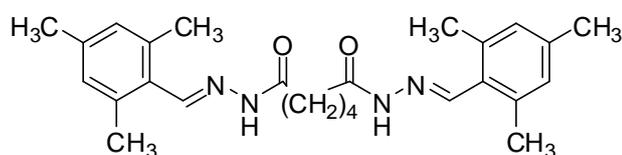
Adipicodihidrazida + Dímero DL-gliceraldehído (90):



A una disolución de adipicodihidrazida (0,9 g, 5 mmol) en agua (10 mL) y etanol (4 mL) se le añadió gradualmente una disolución de dímero DL-gliceraldehído (0,9 g, 5 mmol) en agua (15 mL). Tras 24 h en el frigorífico y evaporar a la mitad de su volumen cristalizó un sólido blanco, que se filtró y lavó con etanol enfriado a -5 °C (1,0 g, 60 %). P.f: 180 °C. IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3204 (NH), 2946 y 2878 (CH₂), 1670 (amida I), 1556 (amida II), 1191-1031 (C-O). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 11,05 (s, 1H, NH), 10,92 y 10,91 (s, 1H, NH), 7,35 (d, *J* 6,2 Hz, 1H, CH), 7,21 (d, *J* 6,2 Hz, 1H,

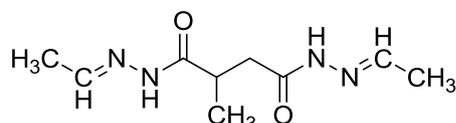
CH), 5,25 (d, J 4,5 Hz, 1H, OH), 5,21 (d, J 4,5 Hz, 1H, OH), 4,74 (t, J 2.0 Hz, 2H, 2 OH), 4,00 (m, 2H, 2 CH), 2,50 (m, 2H, COCH₂), 2,13 (sa, 2H, COCH₂), 1,55 (sa, 2H, 2 CH₂). ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 174,47 y 174,42 (C=O), 168,86 y 168,81 (C=O), 150,82 y 150,78 (CH), 147,87 y 147,82 (CH), 71,99 y 71,91 (CH), 64,51 (CH₂), 34,44-24,28 (CH₂). Análisis elemental calculado para C₁₂H₂₂N₄O₆: C, 45,28; H, 6,97; N 17,60. Encontrado: C, 44,94; H, 6,82; N, 17,62.

Adipicodihidrazida + 2,4,6-trimetilbenzaldehído (91):



A una disolución de adipicodihidrazida (0,9 g, 5 mmol) en agua (10 mL) y etanol (4 mL) se le añadió gradualmente una disolución de 2,4,6-trimetilbenzaldehído (1,5 mL, 10 mmol). A los pocos segundos cristalizó un sólido amarillo, que se filtró y lavó con etanol enfriado a -5 °C (1,5 g, 68%). P.f: 248 °C. IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): \approx 3000 (NH), 2967-2872 (CH₃), 1670 (amida I), 1191-1031 (C-O). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 11,21 y 11,19 (2s, 1H, NH) 11,04 y 11,02 (2s, 1H, NH), 8,43 y 8,42 (2s, 1H, CH), 8,32 y 8,31 (2s, 1H, CH), 7,00-6,69 (4s, 6H, arom), 2,55-1,62 (varios s, 15H, CH₂ y CH₃). Análisis elemental calculado para C₂₆H₃₄N₄O₂: C, 71,86; H, 7,89; N 12,89. Encontrado: C, 71,56; H, 7,74; N, 12,55.

AS85+ Acetaldehído (92):

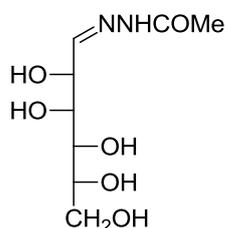


A una disolución de **59** (0,6 g, 4 mmol) se le adicionó acetaldehído (0,5 mL, 8 mmol). A los pocos minutos comienza a cristalizar un sólido blanco que se filtró y lavó con etanol enfriado a -5 °C (0,2 g, 22 %). P.f: 207 °C. IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3309 (NH), 2968 (CH₃), 2931 (CH₂), 1657 (amida I), 1556 (amida II). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 11,02, 10,99, 10,97 y 10,95 (4s, NH), 10,76, 10,72, 10,68 y 10,63 (4s, NH), 7,45 (c, J 5,5 Hz, 1H, CH), 7,42 (c, J 5,5 Hz, 1H, CH), 7,32-7,25 (m, 2H, CH), 2,72 (m, CH),

4. Parte Experimental

2,42 (m, CH₂), 2,14 (m, CH₂), 1,84 (m, 12H, 4 CH₃), 1,02 (m, 6H, 2 CH₃). ¹³C-RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 176,94, 176,55, 172,92, 172,70, 171,83, 171,44, 167,41 y 167,18 (C=O), 147,27, 147,11, 146,84, 146,80, 144,05, 143,99, 143,71 y 143,64 (CH), 38,08, 37,42, 36,19 y 35,77 (CH), 35,43, 34,65, 32,17 y 31-36 (CH₂), 18,34, 17,99, 17,63 y 17,45 (CH₃). Análisis elemental calculado para C₅H₁₂N₄O₂: C, 37,49; H, 7,55; N 34,98. Encontrado: C, 37,21; H, 7,40; N, 35,02.

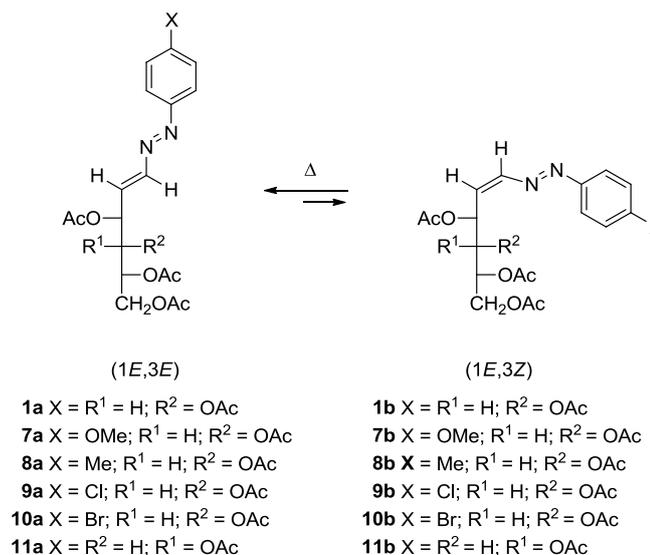
D-manosa acetilhidrazona (250).



A una disolución de acetilhidrazida (0,5 g, 7 mmol) en etanol (2 mL) se le añadió gradualmente una disolución de D-Manosa (1,2 g, 7 mmol) en agua (4 mL). Tras 24h a temperatura ambiente la disolución se evaporó hasta que se formó una espuma blanca (1,4 g, 90 %). P.f: 159-160 °C. IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3500-3100 (NH y OH), 1655 (amida I), 1556 (amida II), 1194-1015 (C-O). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 11,00 (s, 1H, NH), 10,85 (s, 1H, NH), 7,39 (d, *J* 6,5 Hz, 1H, CH), 7,28 (d, *J* 6,5 Hz, 1H, CH), 5,14 (d, *J* 5,5 Hz, 1H, OH-2), 5,10 (d, *J* 5,5 Hz, 1H, OH-2), 4,42 (m, 2H, OH), 4,31(m, 2H, OH), 2,24 (m, 4H, OH), 3,98 (m, 2H, H-2), 3,54 (m, 2H, H-3 y H-6), 3,54 (m, 1H, H-4), 3,47 (m, 1H, H-5), 3,41 (m, 1H, H-6'), 2,06 (s, 3H, CH₃). ¹³C-RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 172,08 y 165,82 (C=O), 151,41 y 149,01 (C-1), 71,65-69,84 (8C, CH), 64,28 y 64,27 (2C, C-6), 21,94 y 20,68 (2C, CH₃). Análisis elemental calculado para C₈H₁₆N₂O₆: C, 40,68; H, 6,83; N 11,86

4.3.10. Stereochemistry of monosaccharidic azoalkenes.

Isomerization of (1*E*,3*E*)-1,2-Diaza-1,3-butadienes (1a and 7a-11a) into (1*E*,3*Z*)-1,2-Diaza-1,3-butadienes (1b and 7b-11b):



NMR Studies. All samples were prepared by dissolving (1*E*,3*E*)-azoalkenes (0.1 g) in CDCl₃ (0.5 mL). Their evolution was monitored by ¹H NMR spectroscopy for 36 h. Formation of the corresponding (1*E*,3*Z*) isomers (ca. 5:1) could be observed; structural assignment and peak identification of each isomer were performed as follows:

Mixture of Compounds 1a and 1b: *E/Z* ratio after equilibration (%) = 82:18. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84-7.82 (m, 2H, **Z**), 7.78-7.76 (m, 2H, **E**), 7.50-7.45 (m, 3H, **E+Z**), 7.33 (dd, *J* = 13.5, *J* = 1.2 Hz, 1H, **E**), 7.21 (dd, *J* = 7.7, *J* = 0.9 Hz, 1H, **Z**), 6.90 (ddd, *J* = 8.1, *J* = 4.6, *J* = 0.8 Hz, 1H, **Z**), 6.78 (dd, *J* = 13.6, *J* = 5.8 Hz, 1H, **E**), 6.10 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, **Z**), 5.94 (ddd, *J* = 5.8, *J* = 3.2, *J* = 1.2 Hz, 1H, **E**), 5.55 (m, 1H, **Z**), 5.53 (dd, *J* = 8.4, *J* = 3.4 Hz, 1H, **E**), 5.29 (ddd, *J* = 8.0, *J* = 4.8, *J* = 2.7 Hz, 1H, **E**), 5.29 (m, 1H, **Z**), 4.31 (dd, *J* = 12.4, *J* = 2.8 Hz, 1H, **Z**), 4.30 (dd, *J* = 12.5, *J* = 2.6 Hz, 1H, **E**), 4.22 (dd, *J* = 12.1, *J* = 4.6 Hz, 1H, **Z**), 4.21 (dd, *J* = 12.6, *J* = 4.6 Hz, 1H, **E**), 2.15 (s, 3H, **E**), 2.10 (s, 3H, **E**), 2.08 (s, 3H, **E**), 1.94 (s, 3H, **Z**); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.6 (**E+Z**), 169.8 (**E+Z**), 169.7 (**E+Z**), 169.6 (**E+Z**), 152.6 (**Z**), 152.3 (**E**), 150.0 (**E**), 147.6 (**Z**), 136.5 (**E**), 131.9 (**Z**), 131.7 (**Z**), 131.4 (**E**), 129.1 (**E+Z**), 123.2 (**Z**), 122.9 (**E**), 71.7 (**Z**), 70.0 (**E**), 69.3 (**E**), 69.0 (**Z**), 68.3 (**E**), 67.4 (**Z**), 61.8 (**E+Z**), 20.8 (**E+Z**), 20.7 (**E+Z**), 20.6 (**E+Z**), 20.4 (**E+Z**).

Mixture of Compounds 7a and 7b: *E/Z* ratio after equilibration (%) = 81:19. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, **Z**), 7.76 (d, *J* = 9.8 Hz, 2H, **E**), 7.29 (dd, *J* = 13.5, *J* = 1.2 Hz, 1H, **E**), 7.16 (dd, *J* = 7.7, *J* = 1.0 Hz, 1H, **Z**), 6.98-6.86 (m, 2H **E+2H** **Z**), 6.89 (ddd, *J* = 8.1, *J* = 4.6, *J* = 0.8 Hz, 1H, **Z**), 6.65 (dd, *J* = 13.6, *J* = 6.2 Hz, 1H, **E**), 5.99 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, **Z**), 5.89 (ddd, *J* = 6.0, *J* = 3.4, *J* = 1.2 Hz, 1H, **E**), 5.52 (m,

4. Parte Experimental

1H, **Z**), 5.50 (dd, $J = 8.3$, $J = 3.5$ Hz, 1H, **E**), 5.27 (ddd, $J = 7.6$, $J = 4.4$, $J = 2.7$ Hz, 1H, **E**), 5.27 (m, 1H, **Z**), 4.31 (m, 1H, **Z**), 4.29 (dd, $J = 12.4$, $J = 2.6$ Hz, 1H, **E**), 4.22 (m, 1H, **Z**), 4.20 (dd, $J = 12.6$, $J = 5.0$ Hz, 1H, **E**), 3.87 (s, 3H, **Z**), 3.85 (s, 3H, **E**), 2.11 (s, 3H, **E**), 2.08 (s, 3H, **E**), 2.05 (s, 3H, **E**), 1.94 (s, 3H, **Z**); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.4, 169.7, 169.6, 169.5, 169.4, 162.5, 162.3, 150.1, 147.6, 147.0, 146.6, 134.1, 129.8, 125.0, 124.7, 114.1, 71.7, 70.0, 69.3, 69.0, 68.3, 67.3, 61.8, 61.7, 55.4, 20.8, 20.6, 20.5, 20.5.

Mixture of Compounds 8a and 8b: *E/Z* ratio after equilibration (%) = 86:14. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, **Z**), 7.59 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, **E**), 7.23 (dd, $J = 13.6$, $J = 1.2$ Hz, 1H, **E**), 7.17 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H **E**+2H **Z**), 7.10 (d, $J = 7.9$, 1H, **Z**), 6.81 (dd, $J = 8.4$, $J = 4.8$ Hz, 1H, **Z**), 6.65 (dd, $J = 13.6$, $J = 6.0$ Hz, 1H, **E**), 5.97 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, **Z**), 5.84 (ddd, $J = 6.0$, $J = 3.3$, $J = 1.0$ Hz, 1H, **E**), 5.46 (dd, $J = 8.1$, $J = 4.8$, 1H, **Z**), 5.44 (dd, $J = 8.5$, $J = 3.2$, 1H, **E**), 5.21 (ddd, $J = 8.0$, $J = 4.8$, $J = 2.7$ Hz, 1H, **E**), 5.21 (m, 1H, **Z**), 4.24 (dd, $J = 12.3$, $J = 2.6$ Hz, 1H, **Z**), 4.21 (dd, $J = 12.5$, $J = 2.7$ Hz, 1H, **E**), 4.14 (m, 1H, **Z**), 4.12 (dd, $J = 12.5$, $J = 4.9$ Hz, 1H, **E**), 2.33 (s, 3H, **Z**), 2.31 (s, 3H, **E**), 2.06 (s, 3H, **E**), 2.01 (s, 3H, **E**), 2.00 (s, 3H, **E**), 1.85 (s, 3H, **Z**); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.4, 169.7, 169.6, 169.5, 169.4, 162.5, 150.7, 150.3, 150.0, 147.6, 142.3, 142.0, 135.4, 131.0, 129.6, 123.1, 122.8, 71.7, 70.0, 69.3, 69.0, 68.3, 67.3, 61.8, 61.7, 21.3, 20.8, 20.7, 20.6, 20.5.

Mixture of Compounds 9a and 9b: *E/Z* ratio after equilibration (%) = 88:13. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (d, $J = 8.7$, Hz, 2H, **Z**), 7.63 (m, 2H, **E**), 7.39-7.33 (m, 2H **E**+2H **Z**), 7.24 (dd, $J = 13.5$, $J = 1.6$ Hz, 1H **E**), 7.11 (dd, $J = 7.6$, $J = 1.2$ Hz, 1H, **Z**), 6.78 (dd, $J = 9.6$, $J = 5.2$ Hz, 1H, **Z**), 6.71 (dd, $J = 13.5$, $J = 5.9$ Hz, 1H, **E**), 6.04 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H, **Z**), 5.85 (ddd, $J = 5.5$, $J = 3.1$, $J = 1.3$ Hz, 1H, **E**), 5.47 (m, 1H, **Z**), 5.45 (dd, $J = 8.5$, $J = 3.3$, 1H, **E**), 5.21 (ddd, $J = 8.0$, $J = 4.7$, $J = 2.8$ Hz, 1H, **E**), 5.21 (m, 1H, **Z**), 4.23 (dd, $J = 12.3$, $J = 2.9$ Hz, 1H, **Z**), 4.22 (dd, $J = 12.5$, $J = 2.8$ Hz, 1H, **E**), 4.14 (m, 1H, **Z**), 4.13 (dd, $J = 12.5$, $J = 4.9$ Hz, 1H, **E**), 2.07 (s, 3H, **E**), 2.03 (s, 3H, **E**), 2.01 (s, 3H, **E**), 1.89 (s, 3H, **Z**); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.4, 169.8, 169.7, 169.6, 169.5, 150.9, 150.6, 149.8, 147.4, 137.6, 137.2, 137.0, 132.3, 129.3, 129.2, 124.3, 124.0, 71.6, 69.9, 69.2, 68.9, 68.3, 67.3, 61.7, 20.7, 20.6, 20.5.

Mixture of Compounds 10a and 10b: *E/Z* ratio after equilibration (%) = 92:8. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, **Z**), 7.57 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, **Z**), 7.57 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, **E**), 7.52 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, **E**), 7.24 (dd, $J = 13.5$, $J = 1.1$ Hz, 1H, **E**), 7.11 (dd, $J = 7.6$, $J = 1.2$ Hz, 1H, **Z**), 6.78 (dd, $J = 9.2$, $J = 5.0$ Hz, 1H, **Z**), 6.72 (dd, $J = 13.5$, $J = 4.9$ Hz, 1H, **E**), 6.06 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H, **Z**), 5.85 (ddd, $J = 4.9$, $J = 2.8$, $J = 1.1$ Hz,

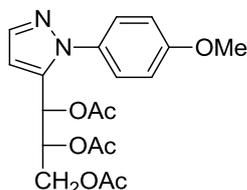
1H, **E**), 5.43 (m, 1H, **Z**), 5.41 (dd, $J = 8.5$, $J = 3.2$, 1H, **E**), 5.21 (ddd, $J = 7.9$, $J = 4.7$, $J = 2.7$ Hz, 1H, **E**), 5.21 (m, 1H, **Z**), 4.24 (dd, $J = 12.5$, $J = 2.9$ Hz, 1H, **Z**), 4.23 (dd, $J = 12.5$, $J = 2.7$ Hz, 1H, **E**), 4.13 (dd, $J = 12.5$, $J = 4.8$ Hz, 1H, **E**), 4.13 (m, 1H, **Z**), 2.07 (s, 3H, **E**), 2.03 (s, 3H, **E**), 2.00 (s, 3H, **E**), 1.89 (s, 3H, **Z**); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.4, 169.8, 169.7, 169.5, 151.3, 150.9, 149.8, 147.4, 137.1, 132.6, 132.4, 132.3, 132.2, 131.9, 129.0, 126.2, 125.8, 124.5, 124.3, 123.2, 71.6, 69.9, 69.2, 68.9, 68.3, 67.3, 61.8, 61.7, 20.8, 20.7, 20.6, 20.5.

Mixture of Compounds 11a and 11b: *E/Z* ratio after equilibration (%) = 84:16. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (m, 2H, **Z**), 7.78 (m, 2H, **E**), 7.49-7.46 (m, 3H **E**+3H **Z**), 7.38 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H, **E**), 7.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, **Z**), 6.81 (m, 1H, **Z**), 6.78 (dd, $J = 13.7$, $J = 7.8$ Hz, 1H, **E**), 6.18 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H, **Z**), 5.72 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, **E**), 5.56 (dd, $J = 6.0$, $J = 4.4$ Hz, 1H, **Z**), 5.50-5.47 (m, 2H, **E**), 5.42 (dd, $J = 6.0$, $J = 4.6$ Hz, 1H, **Z**), 4.29 (dd, $J = 11.8$, $J = 5.0$ Hz, 1H, **E**), 4.24 (dd, $J = 11.9$, $J = 4.7$ Hz, 1H, **Z**), 4.13 (dd, $J = 11.9$, $J = 6.3$ Hz, 1H, **Z**), 4.04 (dd, $J = 11.9$, $J = 6.2$ Hz, 1H, **E**), 2.11 (s, 3H, **E**), 2.10 (s, 3H, **E**), 2.09 (s, 3H, **E**), 2.08 (s, 3H, **Z**), 2.07 (s, 3H, **E**), 2.04 (s, 3H, **Z**), 2.02 (s, 3H, **Z**); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.4 (**E**), 170.0 (**E**), 169.9 (**Z**), 169.8 (**Z**), 169.4 (**Z**), 152.5 (**Z**), 152.3 (**E**), 151.2 (**E**), 148.4 (**Z**), 135.8 (**E**), 131.8 (**Z**), 131.5 (**E**), 129.1 (**E**+**Z**), 123.3 (**Z**), 122.9 (**E**), 70.8 (**E**+**Z**), 69.1 (**E**), 68.5 (**Z**), 68.1 (**E**), 67.1 (**Z**), 61.9 (**Z**), 61.8 (**E**), 20.9 (**E**+**Z**), 20.8 (**E**+**Z**), 20.7 (**E**+**Z**).

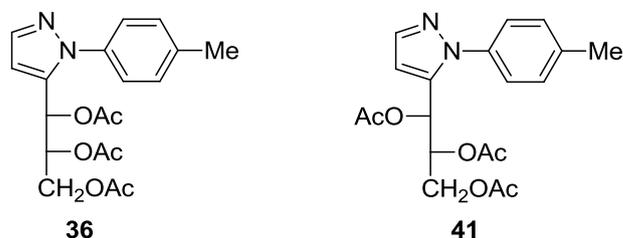
4.3.11. Photoisomerization of azoalkenes.

4.3.12. Synthesis of Pyrazoles.

General Procedure for the Synthesis of Pyrazoles. A solution of the b nmb m bnbcorresponding azoalkene (0.7 mmol) in DMSO (5 mL) was heated at 80 °C until its complete disappearance (from 2 to 4 days, TLC analysis: diethyl ether or diethyl ether-*n*-hexane, 3:1). Then, diethyl ether (50 mL) was added and the reaction mixture was washed with distilled water. The organic layer was dried, concentrated under reduced pressure, and purified by preparative TLC (diethyl ether-*n*-hexane, 3:1).

5-(Tri-O-acetyl-D-erythro-tritol-1'-yl)-1-(4-methoxyphenyl)pyrazole (35).

This compound was obtained from **7a** as a chromatographically homogeneous red pale oil (30% yield); $[\alpha]_D^{20} +41.2^\circ$ (*c* 0.8, CHCl_3); IR (NaCl) ν_{max} 2953, 1749, 1518, 1371, 1250, 1217 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 6.50 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.00 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.39 (m, 1H), 4.22 (dd, *J* = 12.2, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 12.2, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.96 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.3, 169.4, 169.3, 159.7, 139.8, 138.3, 132.1, 127.3, 114.2, 106.1, 71.1, 65.4, 61.6, 55.5, 20.6, 20.5. HRMS (CI): *m/z* (calcd $[\text{M}]^+$ for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_7$) 390.1427, *m/z* (found) 390.1420.

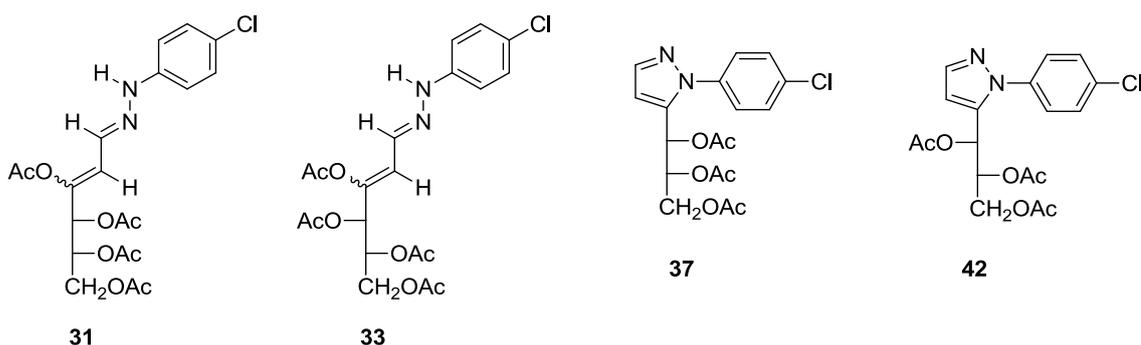
5-(Tri-O-acetyl-D-erythro-tritol-1'-yl)-1-(4-methylphenyl)pyrazole (36) and 5-(Tri-O-acetyl-D-threo-tritol-1'-yl)-1-(4-methylphenyl)pyrazole (41).

Compounds **36** (44%) and **41** (18%) were obtained from **8a** as chromatographically homogeneous red pale oils.

Compound **36** (*R_f* 0.3) had $[\alpha]_D^{20} +36.8^\circ$ (*c* 0.6, CHCl_3); IR(NaCl) ν_{max} 1749, 1520, 1371, 1217 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 6.4, *J* = 1.8 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.51 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.04 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.38 (m, 1H), 4.21 (dd, *J* = 12.2, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.11 (dd, *J* = 12.2, *J* = 5.9 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.94 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.3, 169.4, 169.3, 139.9, 138.7, 138.2, 136.7, 129.7, 125.1, 106.3, 71.1, 65.4, 61.6, 21.1, 20.6, 20.4. HRMS (CI): *m/z* (calcd $[\text{M}+\text{H}]^+$ for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$) 375.1556, *m/z* (found) 375.1564.

Compound **41** (R_f 0.2) had $[\alpha]_D +2.6^\circ$ (c 0.4, CHCl_3); IR (KBr) ν_{max} 1749, 1520, 1371, 1219 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.46 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.12 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.20 (dd, $J = 12.0$, $J = 3.8$ Hz, 1H), 3.75 (dd, $J = 12.1$, $J = 5.6$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.84 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.2, 169.7, 169.6, 140.1, 138.1, 136.7, 129.9, 125.7, 106.4, 71.2, 66.2, 61.6, 21.1, 20.7, 20.6, 20.3. HRMS (CI): m/z (calcd $[\text{M}+\text{H}]^+$ for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$) 375.1556, m/z (found) 375.1548.

(1E,3Z)-4-Acetyl-4-(tri-O-acetyl-D-erythro-tritol-1'-yl)-1-(4-chlorophenyl)-amino-1-aza-1,3-butadiene (31), **(1E,3Z)-4-Acetyl-4-(tri-O-acetyl-D-threo-tritol-1'-yl)-1-(4-chlorophenyl)amino-1-aza-1,3-butadiene (33)**, **5-(Tri-O-acetyl-D-erythro-tritol-1'-yl)-1-(4-chlorophenyl)pyrazole (37)**, and **5-(Tri-O-acetyl-D-threo-tritol-1'-yl)-1-(4-chlorophenyl)pyrazole (42)**.



The title compounds **37** (15%), **31** (26%) and **33** (13%) were obtained from **9a** as chromatographically homogeneous red pale oils. Compound **33** was slowly converted into pyrazole derivative **42** in CDCl_3 solution.

Compound **31** (R_f 0.3) had $[\alpha]_D -37.6^\circ$ (c 0.5, CHCl_3); IR (NaCl) ν_{max} 1746, 1489, 1369, 1217 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.19 (m, 2H), 6.94 (m, 2H), 6.28 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.33 (m, 1H), 4.36 (dd, $J = 12.5$, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J = 12.5$, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.71 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 11.8$, $J = 3.1$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.21 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 5.81 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.30 (dd, $J = 12.4$, $J = 3.0$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 12.4$, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.97 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.5, 169.8, 169.6, 168.9, 142.7,

4. Parte Experimental

142.4, 132.4, 129.0, 124.9, 123.3, 113.8, 68.9, 66.6, 61.8, 20.7, 20.6; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 170.2, 169.5, 169.2, 169.0, 143.7, 142.7, 132.9, 129.2, 123.3, 122.8, 113.7, 68.8, 66.6, 61.6, 20.8, 20.7, 20.6.

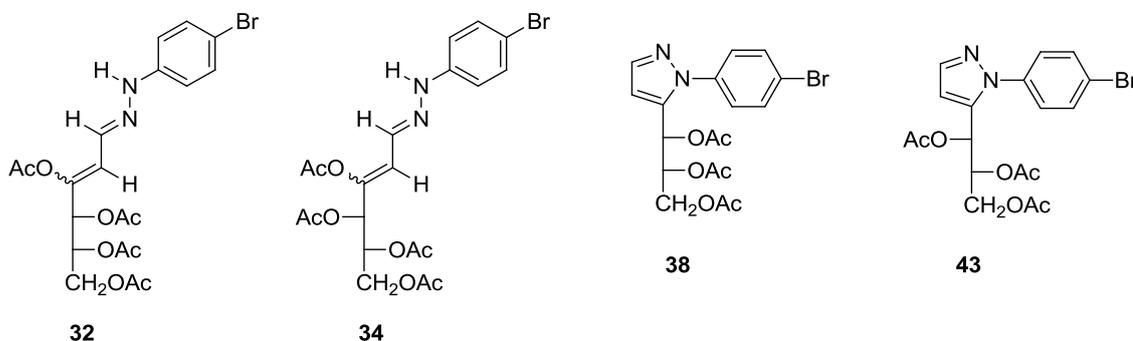
Compound **33** (R_f 0.2) had $[\alpha]_D +107.8^\circ$ (c 0.1, CHCl_3); IR (NaCl) ν_{max} 3220, 1748, 1601, 1562, 1489, 1371, 1223 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.19 (m, 2H), 6.94 (dd, $J = 7.1$, $J = 2.0$ Hz, 2H), 6.27 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.93 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.42 (m, 1H), 4.43 (dd, $J = 12.6$, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.10 (dd, $J = 12.6$, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.03 (s, 3H); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.70 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 7.23 (m, 2H), 6.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.21 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.86 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.31 (m, 1H), 4.25 (dd, $J = 12.6$, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.12 (dd, $J = 12.5$, $J = 4.9$ Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.99 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.3, 170.1, 170.0, 168.9, 142.4, 132.2, 129.5, 125.1, 124.9, 123.5, 113.9, 69.8, 68.4, 62.3, 20.8, 20.7, 20.6; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 170.2, 169.8, 169.6, 169.2, 143.5, 142.5, 133.0, 129.2, 123.0, 122.8, 113.7, 69.6, 68.2, 62.1, 20.9, 20.8, 20.6.

Compound **37** (R_f 0.4): $[\alpha]_D +23.1^\circ$ (c 0.6, CHCl_3); IR (NaCl) ν_{max} 2928, 1748, 1501, 1373, 1219 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.49 (s, 4H), 6.52 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.23 (dd, $J = 12.2$, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.14 (dd, $J = 12.2$, $J = 5.4$ Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.96 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.2, 169.3, 140.4, 138.5, 137.8, 134.6, 129.4, 127.1, 106.7, 71.2, 65.2, 61.4, 20.6, 20.4. HRMS (CI): m/z (calcd $[\text{M}+\text{H}]^+$ for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_6\text{Cl}$) 395.1010, m/z (found) 395.1000.

Compound **42**: $[\alpha]_D +12.2^\circ$ (c 0.3, CHCl_3); IR (NaCl) ν_{max} 2935, 1758, 1499, 1371, 1219 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.58-7.48 (m, 4H), 6.48 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.08 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.22 (dd, $J = 12.1$, $J = 3.9$ Hz, 1H), 3.71 (dd, $J = 12.1$, $J = 5.3$ Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.84 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.1, 169.8, 140.6, 138.6, 129.6, 127.2, 106.9, 71.2, 66.3, 61.5, 20.7, 20.4. HRMS (CI): m/z (calcd $[\text{M}+\text{H}]^+$ for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_6\text{Cl}$) 395.1010, m/z (found) 395.1011.

(1E,3Z)-4-Acetyl-4-(tri-O-acetyl-D-erythro-tritol-1'-yl)-1-(4-bromophenyl)-amino-1-aza-1,3-butadiene (32), **(1E,3Z)-4-Acetyl-4-(tri-O-acetyl-D-threo-tritol-1'-yl)-1-(4-bromophenyl)amino-1-aza-1,3-butadiene (34)**, **5-(Tri-O-acetyl-D-erythro-tritol-1'-**

yl)-1-(4-bromophenyl)pyrazole (**38**), and 5-(Tri-*O*-acetyl-*D*-*threo*-tritol-1'-yl)-1-(4-bromophenyl)pyrazole (**43**).



Compounds **38** (11%), **32** (23%) and **34** (12%) were obtained from **10a** as chromatographically homogeneous red pale oils. Compound **34** was slowly converted into pyrazole derivative **43** in CDCl_3 solution.

Compound **32** (R_f 0.3): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.36 (m, 2H), 6.89 (m, 2H), 6.27 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 5.93 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.33 (m, 1H), 4.36 (dd, $J = 12.4$, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J = 12.4$, $J = 5.3$ Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).

Compound **34** (R_f 0.2): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.30 (m, 2H), 6.88 (m, 2H), 6.25 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.42 (m, 1H), 4.43 (dd, $J = 12.5$, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.10 (dd, $J = 12.5$, $J = 4.9$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.00 (s, 3H).

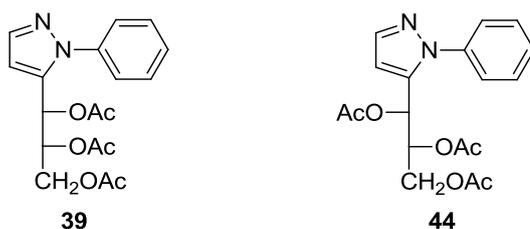
Compound **38** (R_f 0.4): $[\alpha]_D +17.5^\circ$ (c 1.4, CHCl_3); IR (NaCl) ν_{max} 2962, 1749, 1497, 1371, 1217 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (m, 3H), 7.44 (m, 2H), 6.52 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.34 (m, 1H), 4.23 (dd, $J = 12.2$, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.14 (dd, $J = 12.1$, $J = 5.5$ Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.97 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.3, 169.3, 140.5, 138.6, 138.3, 132.4, 127.4, 122.7, 106.8, 71.2, 62.2, 61.5, 20.6, 20.5. HRMS (CI): m/z (calcd $[\text{M}+\text{H}]^+$ for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_6\text{Br}$) 439.0505, m/z (found) 439.0505.

Compound **43** had $[\alpha]_D +23.0^\circ$ (c 0.2, CHCl_3); IR (NaCl) ν_{max} 2924, 1748, 1495, 1371, 1217 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (m, 3H), 7.51 (m, 2H), 6.49 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.08 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.22 (dd, $J = 12.0$, $J = 3.9$ Hz, 1H), 3.70 (dd, $J = 12.0$, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.84 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.1, 169.7, 140.7, 138.3, 132.5, 127.4, 122.6, 106.9, 71.1, 66.3,

4. Parte Experimental

61.5, 20.7, 20.6, 20.3. HRMS (CI): m/z (calcd $[M+H]^+$ for $C_{18}H_{19}N_2O_6Br$) 439.0505, m/z (found) 439.0505.

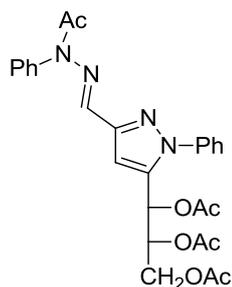
5-(Tri-*O*-acetyl-*D*-erythro-tritol-1'-yl)-1-phenylpyrazole (39) and 5-(Tri-*O*-acetyl-*D*-threo-tritol-1'-yl)-1-phenylpyrazole (44). A diastereomeric mixture of pyrazole derivatives **39** and **44** (44%) (R_f 0.3, dr 3:2 determined by 1H NMR analysis) and a compound showing R_f 0.2, which was rapidly converted into compound **44** in $CDCl_3$ solution (21%), were obtained from azoalkene **11a**.



Diastereomeric Mixture of 39 and 44: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (m, 2H), 7.58-7.41 (m, 10H), 6.51 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 6.06 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.35 (m, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 4.11 (dd, $J = 12.0$, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J = 12.0$, $J = 5.4$ Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.79 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170.2, 170.1, 169.6, 169.5, 169.4, 169.2, 140.2, 140.1, 139.2, 138.3, 138.1, 129.3, 129.2, 128.7, 125.8, 106.6, 106.5, 71.1, 66.2, 65.3, 61.5, 20.5, 20.4, 20.3.

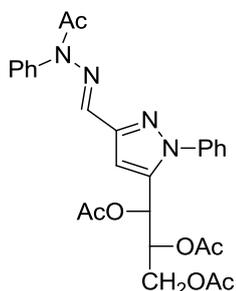
Compound 44: $[\alpha]_D -1.4^{\circ}$ (c 0.6, $CHCl_3$); IR (NaCl) ν_{max} 2961, 1748, 1599, 1504, 1371, 1217 cm^{-1} ; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.58-7.45 (m, 5H), 6.47 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.20 (dd, $J = 12.0$, $J = 3.5$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J = 12.0$, $J = 5.4$ Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.96 (s, 3H); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.69 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.59-7.47 (m, 5H), 6.62 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.04 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.17 (dd, $J = 12.2$, $J = 3.9$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J = 12.1$, $J = 5.8$ Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.82 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170.2, 170.1, 169.6, 140.2, 139.2, 138.1, 129.3, 128.7, 125.8, 106.6, 71.1, 66.2, 61.5, 20.5, 20.4, 20.3; ^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ 169.9, 169.9, 169.6, 140.3, 139.2, 138.2, 129.6, 128.9, 125.8, 107.1, 70.6, 65.7, 61.6, 20.6, 20.4. HRMS (CI): m/z (calcd $[M+H]^+$ for $C_{18}H_{20}N_2O_6$) 361.1400, m/z (found) 361.1394.

5-(Tri-*O*-acetyl-*D*-erythro-tritol-1'-yl)-3-(*N*-acetylphenylhydrazone)-1-phenylpyrazole (49):



Osazone **47** (0.40 g, 1.0 mmol) was refluxed for 1 h in acetic anhydride (4 mL). The solution was poured into crushed ice and left overnight. The reaction mixture was then extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was dried, concentrated under reduced pressure, and purified by preparative TLC (acetonitrile-benzene, 1:5) to give **49** as a yellowish solid (0.11 g, 25 %). Mp 61 °C; $[\alpha]_D -5.0^\circ$ (c 0.7, CHCl_3); IR (KBr) ν_{max} 1742, 1692, 1595, 1501, 1377, 1298, 1227 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53-7.41 (m, 8 H), 7.35 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 6.91 (bs, 1H), 6.00 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.37 (m, 1H), 4.28 (dd, $J = 12.2$, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.15 (dd, $J = 12.2$, $J = 5.6$ Hz, 1H), 2.63 (bs, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.93 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.6, 170.2, 169.2, 149.0, 140.3, 138.7, 135.6, 130.3, 129.3, 129.0, 125.7, 103.4, 71.2, 65.2, 61.3, 22.0, 20.6, 20.4. HRMS (CI): m/z (calcd $[\text{M}+\text{H}]^+$ for $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_7$) 521.2036, m/z (found) 521.2026.

5-(Tri-O-acetyl-D-threo-tritol-1'-yl)-3-(N-acetylphenylhydrazone)-1-phenylpyrazole (50):

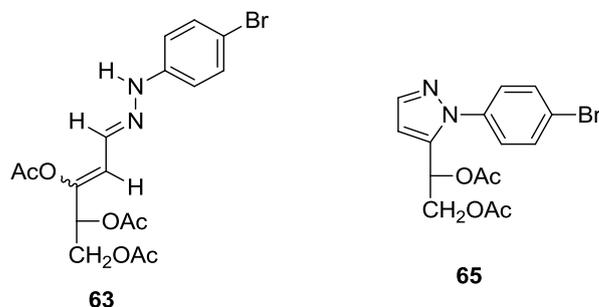


Osazone **48** (0.30 g, 0.75 mmol) was refluxed for 1 h in acetic anhydride (3 mL). The solution was poured into crushed ice and left overnight. The reaction mixture was extracted with CH_2Cl_2 ; the organic layer was then dried, concentrated under reduced pressure, and purified by preparative TLC (acetonitrile-benzene, 1:5) to give the title

4. Parte Experimental

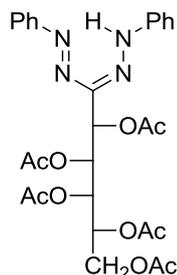
compound as a colorless solid (0.10 g, 30 %). Mp 138 °C; $[\alpha]_D -5.0^\circ$ (c 0.5, CHCl₃); IR (KBr) ν_{\max} 1742, 1692, 1595, 1501, 1377, 1298, 1227 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56-7.45 (m, 8 H), 7.34 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 6.89 (bs, 1H), 6.07 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.25 (dd, $J = 12.2$, $J = 3.9$ Hz, 1H), 3.78 (dd, $J = 12.0$, $J = 5.4$ Hz, 1H), 2.63 (bs, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.81 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.6, 170.1, 169.7, 169.6, 149.2, 140.0, 138.9, 135.6, 130.4, 129.5, 129.1, 125.7, 103.7, 71.0, 66.2, 61.5, 22.1, 20.7, 20.6, 20.3. Anal. Calcd for C₂₇H₂₈N₄O₇: C, 62.30; H, 5.42; N, 10.76. Found: C, 62.07; H, 5.58; N, 10.45.

Spectroscopic Data for Compounds 63 and 65.

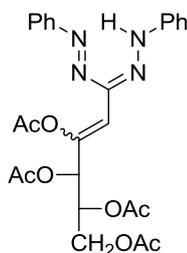


Compound **63** had $[\alpha]_D -7.4^\circ$ (c 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.23 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 5.95 (dd, $J = 7.8$, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.35 (dd, $J = 11.7$, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J = 11.7$, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.07 (s, 6H); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 170.5, 170.0, 169.0, 143.3, 143.0, 132.4, 131.8, 122.3, 114.2, 111.9, 67.4, 62.6, 20.7, 20.6, 20.1.

Compound **65** had $[\alpha]_D +9.8^\circ$ (c 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (m, 3H), 7.39 (d, $J = 11.1$ Hz, 2H), 6.49 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.04 (dd, $J = 7.0$, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.33 (dd, $J = 11.8$, $J = 4.6$ Hz, 1H), 3.20 (dd, $J = 11.6$, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.02 (s, 6H); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 170.3, 169.7, 140.5, 138.7, 138.2, 132.5, 127.3, 122.7, 106.6, 65.3, 64.2, 20.7, 20.6.

2,3,4,5,6-Penta-O-acetyl-D-galactose *N,N'*-diphenylformazan (79).

This compound was prepared from D-galactose *N,N'*-diphenylformazan as described. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.71 (s, 1H, NH), 7.75 (d, 4H, arom.), 7.48 (t, 4H, arom.), 7.28 (t, 2H, arom.), 6.08 (d, $J_{2,3} = 2.7$ Hz, 1H, H-2), 5.53 (dd, $J_{2,3} = 2.7$, 1H, H-4), 5.44 (dd, 1H, H-3), 5.32 (m, 1H, H-5), 4.22 (dd, $J_{5,6} = 5.6$, $J_{6,6'} = 11.6$ Hz, 1H, H-6), 3.99 (dd, $J_{5,6'} = 7.3$, $J_{6,6'} = 11.9$ Hz, 1H, H-6'), 2.14 (s, 3H, OAc), 2.11 (s, 3H, OAc), 1.96 (s, 3H, OAc), 1.93 (s, 3H, OAc), 1.86 (s, 3H, OAc); ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 170.26, 169.84, 169.76, 169.35, 148.05, 141.17, 129.63 (2C), 127.25, 119.20 (2C), 68.21, 67.97, 67.85, 66.06, 62.12, 20.84, 20.65, 20.56.

3,4,5,6-Tetra-O-acetyl-D-lyxo-hex-2-enoise *N,N'*-diphenylformazan (82).

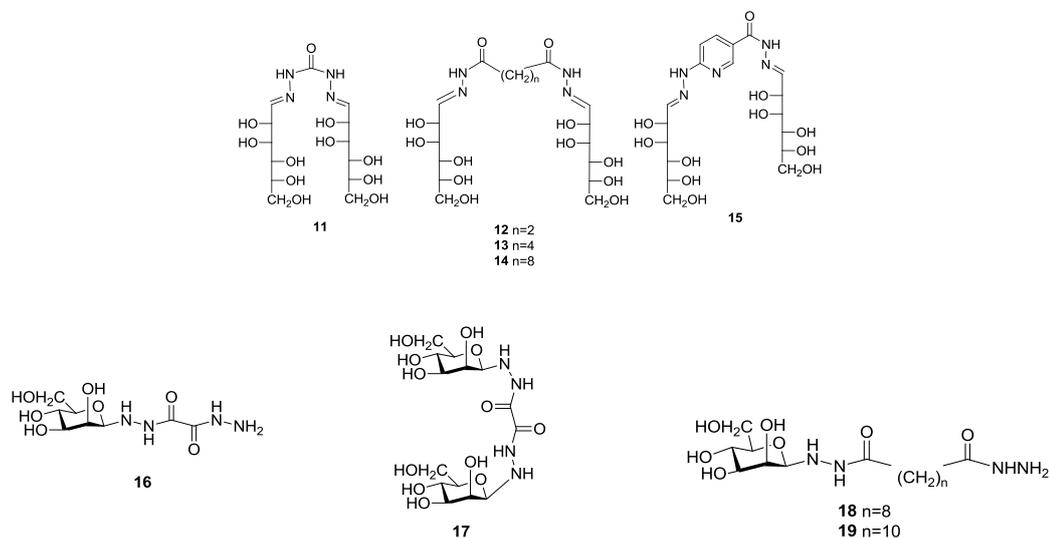
A solution of **79** in $\text{DMSO-}d_6$ was kept at room temperature. The transformation of this compound was monitored by ^1H NMR for several days. The formation of **82** could be observed (ca. 85% after equilibration), which was characterized on the basis of their spectroscopic data. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.71 (s, 1H, NH), 7.75 (d, J Hz, 4H, arom.), 7.48 (t, $J = xx$ Hz, 4H, arom.), 7.28 (t, $J = xx$ Hz, 2H, arom.), 6.08 (d, $J_{2,3} = 2.7$ Hz, 1H, H-2), 5.53 (dd, $J_{2,3} = 2.7$, $J_{3,4} = xx$ Hz, 1H, H-4), 5.44 (dd, $J = xx$, $J = xx$ Hz, 1H, H-3), 5.32 (m, 1H, H-5), 4.22 (dd, $J_{5,6} = 5.6$, $J_{6,6'} = 11.6$ Hz, 1H, H-6), 3.99 (dd, $J_{5,6'} = 7.3$, $J_{6,6'} = 11.9$ Hz, 1H, H-6'), 2.14 (s, 3H, OAc), 2.11 (s, 3H, OAc), 1.96 (s, 3H, OAc), 1.93 (s, 3H, OAc), 1.86 (s, 3H, OAc); ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ

4. Parte Experimental

170.26, 169.84, 169.76, 169.35, 148.05, 141.17, 129.63 (2C), 127.25, 119.20 (2C),
68.21, 67.97, 67.85, 66.06, 62.12, 20.84, 20.65, 20.56.

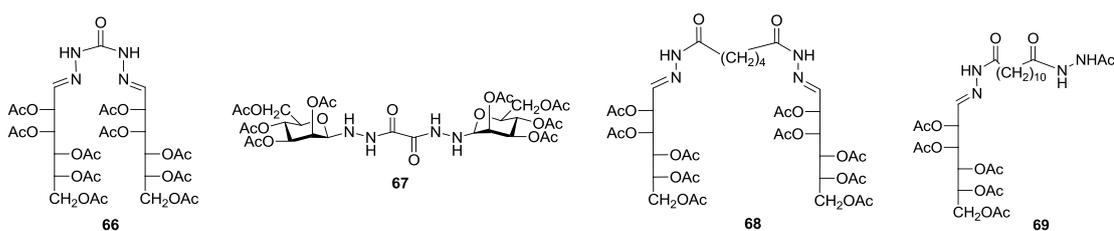
5. Conclusiones (Conclusions)

1ª) La condensación de las *bis*-hidrazidas derivadas de los ácidos carbónico, oxálico, succínico, adípico, sebácico, dodecanodíico y de la 6-hidrazinonicotinohidrazida con D-manosa conduce a la formación de las hidrazonas acíclicas **11-15** y a las glicosilhidrazidas cíclicas **16-19**.

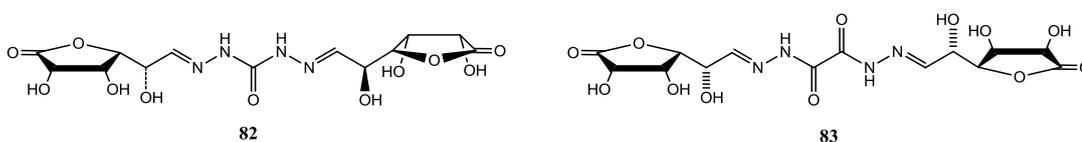


2ª) Cuando los compuestos relacionados en la conclusión anterior se dejan estar en disolución se establecen varios equilibrios: anillo-cadena abierta, anomerías α,β e isomerías *E/Z* del enlace de hidrazona y del enlace de amida. Las glicosilhidrazidas son más estables que las hidrazonas y los anómeros β más estables que los α .

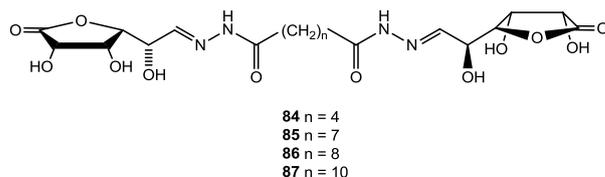
3ª) La acetilación de los productos descritos en la primera conclusión con anhídrido acético y piridina a diferentes temperaturas transcurre formándose una mezcla compleja de derivados *N*-y/o *O*-acetilados, de las cuales se pudo aislar los derivados **66-69**.



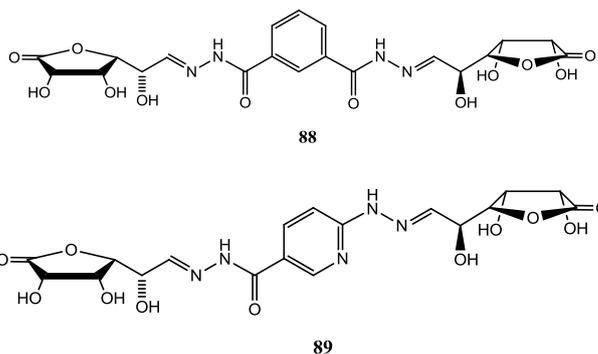
4ª) La reacción directa de D-glucuronolactona con las *bis*-hidrazidas derivadas de los ácidos carbónico, oxálico, adípico, azelaico, sebácico y dodecanodíico permitió obtener las las *bis*-hidrazonas **82-87**.



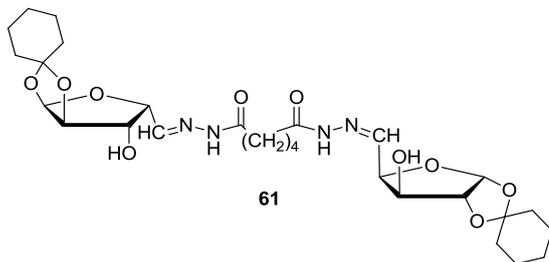
5. Conclusions



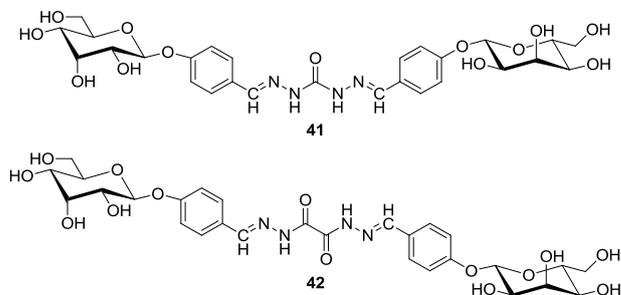
Así mismo, por reacción con la *bis*-hidrazida del ácido isoftálico y la 6-hidrazinonicotinohidrazida se prepararon las *bis*-hidrazonas **88** y **89**.

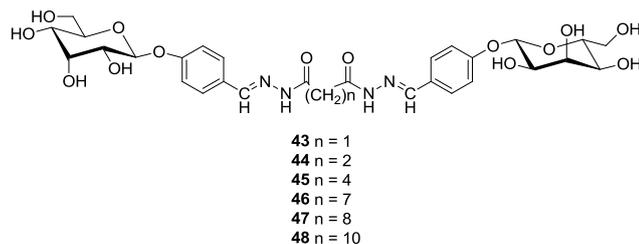


5ª) Por reacción del dímero de la 1,2-O-ciclohexiliden- α -D-xilopentodialdo-1,4-furanosa con la adípicohidrazida se obtuvo la *bis*-adípicohidrazona **61**.

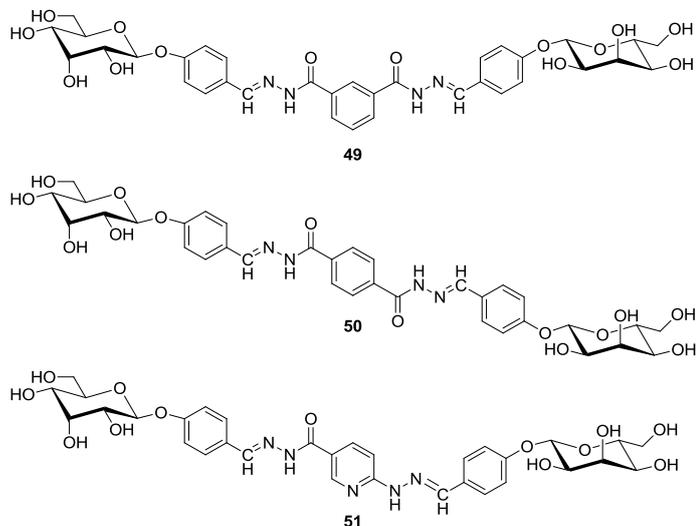


6ª) La reacción directa del 4-formilfenil- β -alopiranosido con las *bis*-hidrazidas derivadas de los ácidos carbónico, oxálico, malónico, succínico, adípico, azelaico, sebácico y dodecanodíico, condujo a la obtención de las hidrazonas **41-48**, en general con rendimientos muy elevados.

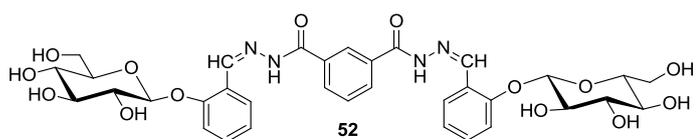




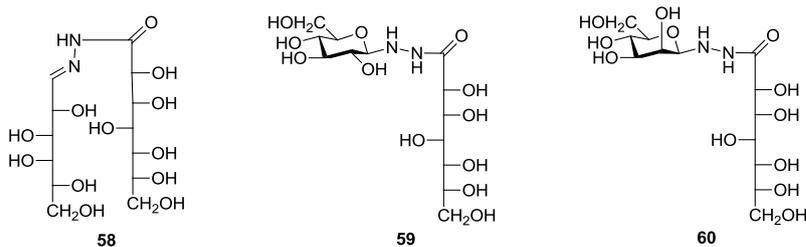
También se prepararon, con buenos rendimientos, las *bis*-hidrazonas **49-51**, derivadas de los ácidos isoftálico y tereftálico y de la 6-hidrazinonicotinohidrazida, que pueden adoptar conformaciones más rígidas que las anteriores.



7ª) La condensación de la helicina con la isoftalcodihidrazida produjo la *bis*-hidrazona **52** con rendimiento prácticamente cuantitativo.

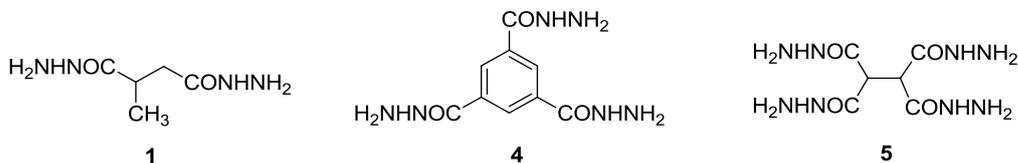


8ª) La condensación de la *D*-glicero-*D*-gulo-heptonohidrazida (**54**) con *D*-galactosa generó la hidrazona **58**, mientras que la reacción con *D*-glucosa o *D*-manosa produjo las glicosilhidrazidas **59** y **60**, respectivamente.

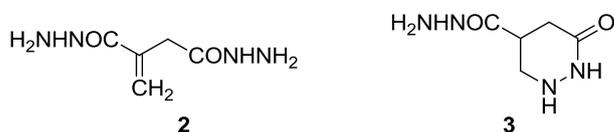


5. Conclusions

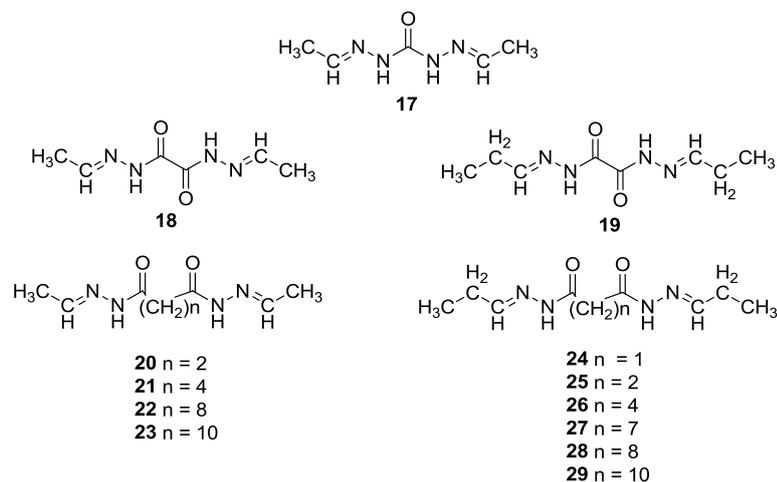
9^a) Por reacción de los ésteres metílicos correspondientes con un exceso de hidracina se han obtenido la *bis*-hidrazida del ácido 2-metilsuccínico (**1**), la *tris*-hidrazida del ácido 1,3,5-bencenotricarboxílico (**4**) y la *tetra*-hidrazida del ácido 1,1,2,2-etanotetracarboxílico (**5**).



10^a) En contraste, la reacción del éster metílico del ácido itacónico con un exceso de hidracina no condujo a la esperada *bis*-hidrazida **2**; en su lugar se formó la oxohexahidropiridazina **3**, probablemente por ciclación de la *bis*-hidrazona inicialmente formada a través de una adición intramolecular tipo Michael.



11^a) Por reacción de las *bis*-hidrazidas derivadas de los ácido carbónico, oxálico, malónico, succínico, adípico, azelaico, sebácico y dodecanodióico con los aldehídos alifáticos acetaldehído y propanal se aislaron las *bis*-hidrazonas simétricas **17-29**, con buenos rendimientos.



También, por condensación de la *bis*-hidrazida del ácido 2-metilsuccínico con acetaldehído, se preparó la *bis*-hidrazona no simétrica (**30**).

5. Conclusions

determinada por experimentos de RMN dinámica, para un amplio número de las *bis*-hidrazonas sintetizadas. En todos los casos estudiados esta barrera ha resultado ser de unas 17,5 kcal.mol⁻¹.

15^a) Para identificar el origen de esta barrera y de la multiplicidad de señales se ha realizado un exhaustivo estudio de los posibles motivos de la existencia de la barrera citada en la conclusión anterior. Este estudio permite concluir que tanto el origen de dicha barrera como la multiplicidad de señales pueden atribuirse a la rotación restringida del enlace de amida presente en las *bis*-hidrazonas.

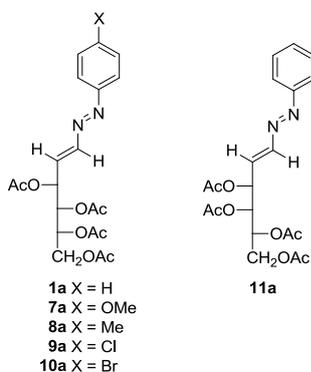
16^a) La barrera a la rotación del enlace de amida de las acilhidrazonas determinada mediante cálculos teóricos resultó ser de 17,5 kcal.mol⁻¹ en DMSO, totalmente coincidente con los valores determinados experimentalmente en ese disolvente.

17^a) También se han calculado teóricamente las barreras a la estereoinversión del nitrógeno del C=N a través de un estado de transición "lineal" y a la rotación del enlace N-N. Ninguna de las dos puede ser la responsable de la barrera experimental, ya que la primera es demasiado elevada (>30 kcal.mol⁻¹) y la segunda muy baja (~7 kcal.mol⁻¹).

18^a) En las pruebas de gelificación de las *bis*-hidrazonas **11-19**, los compuestos **18** y **19** formaron geles en DMSO al 4% y 3%, respectivamente, que se caracterizaron a través de diversas técnicas (microscopias electrónicas TEM y SEM, etc.)

19^a) Las pruebas de la actividad antimicrobiana de **18** y **19** frente a microorganismos Gram positivos, Gram negativos y el hongo *Candida albicans* indican una baja toxicidad medioambiental, por lo que su posible uso respetaría los microorganismos ambientales.

20^a) La difracción de rayos X y los cálculos teóricos demuestran la esterequímica (1*E*,3*E*) para los 1,2-diaza-1,3-butadienos de partida **1a**, **7a-11a**, derivados de la D-manosa y la D-galactosa.



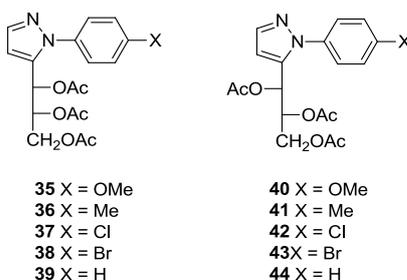
21^a) Se ha realizado un amplio estudio de la estereoisomerización en disolución de los (1*E*,3*E*)-1,2-diaza-1,3-butadienos (**1a**, **7a-11a**). En disolución en cloroformo se transforman

espontáneamente por vía térmica en los estereoisómeros (1*E*,3*Z*). También se transforman por vía fotoquímica en diferentes disolventes en los estereoisómeros (1*Z*,3*E*).

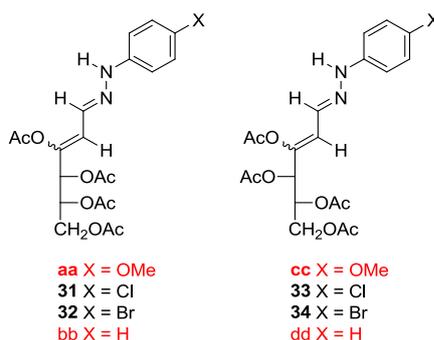
22^a) Los cálculos teóricos muestran que el mecanismo de estereomutación por vía térmica de los azoalquenos no sigue el mecanismo propuesto por Schantl and Hebeisen de cierre conrotatorio del isómero (1*E*,3*E*) a un anillo de diazociclobuteno, isomerización *cis-trans* y posterior apertura conrotatoria al (1*E*,3*Z*), ya que la energía de los estados de transición del proceso es muy elevada (>37 kcal.mol⁻¹).

23^a) Distintos experimentos y cálculos teóricos indican que el mecanismo de estereomutación por vía térmica de los (1*E*,3*E*)-1,2-diaza-1,3-butadienos a los (1*E*,3*Z*) debe de transcurrir a través de un mecanismo de catálisis ácida.

24^a) Por calentamiento en DMSO los 1,2-diaza-1,3-butadienos (**1a**, **7a-11a**) se convierten en mezclas epiméricas de pirazoles (**35-44**), con rendimientos moderados.



25^a) En las reacciones de formación de pirazoles a partir de los (1*E*,3*E*)-1,2-diaza-1,3-butadienos se aíslan cantidades variables de mezclas epiméricas de las hidrazonas α,β -insaturadas correspondientes (**aa-bb**).

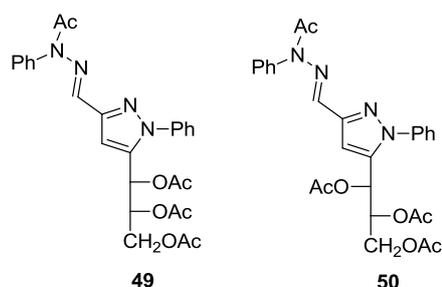


26^a) Las hidrazonas α,β -insaturadas en disolución clorofórmica se transforman cuantitativamente en los correspondientes pirazoles. Este y otros resultados experimentales permiten concluir que el mecanismo de formación de los pirazoles incluye la transformación secuencial de: a) los (1*E*,3*E*)-1,2-diaza-1,3-butadienos en sus estereoisómeros (1*E*,3*Z*); b) la isomerización de estos en hidrazonas α,β -insaturadas, y c) ciclación y aromatización de las

5. Conclusions

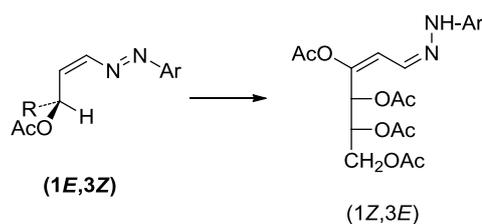
hidrazonas α,β -insaturadas para generar los pirazoles. Este mecanismo de formación de pirazoles se sustenta en el aislamiento de intermedios de reacción.

27^a) Como sustancias de referencia para confirmar la formación de mezclas epiméricas de pirazoles se han preparado por primera vez los pirazoles epímeros **49** y **50**, por ciclación de las correspondientes osazonas con anhídrido acético a reflujo.

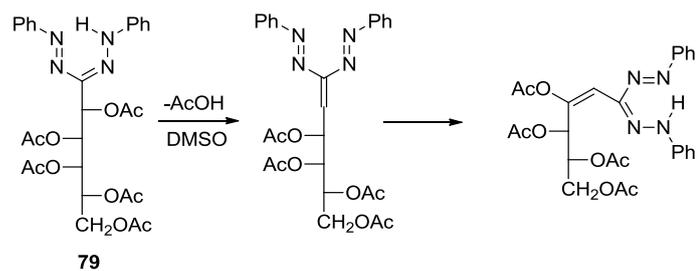


28^a) La secuencia mecanística de formación de pirazoles ha sido extensamente estudiada a través de cálculos teóricos. Así, el análisis de la tautomerización de los azoalquenos ($1E,3Z$) en hidrazonas α,β -insaturadas debe tener lugar a través de un proceso concertado, radicalmente distinto de una transposición [1,5] sigmatrópica. La energía calculada para el estado de transición en este proceso es de $\sim 25,5$ kcal.mol⁻¹, tanto en cloroformo como en DMSO.

29^a) Los cálculos teóricos han permitido determinar por primera vez la estereoquímica con la que procede la tautomerización de los azoalquenos ($1E,3Z$) en hidrazonas α,β -insaturadas: partiendo de un azoalqueno ($1E,3Z$) se forma la hidrazona α,β -insaturada de estereoquímica ($1Z,3E$). El curso estereoquímico se confirmó calculando la coordenada de reacción intrínseca (IRC) de dicha transformación.



30^a) Una tautomerización similar a la descrita en la conclusión anterior le ocurre al 2,3,4,5,6-penta-*O*-acetil-D-galactosa-*N,N*-difenilformazano (**79**), que en disolución de DMSO-*d*₆, sufre espontáneamente una lenta y parcial eliminación de ácido acético. El azoalqueno inicialmente formado se tautomeriza a un formazano α,β -insaturado, a través de una energía de activación de ~ 23 kcal.mol⁻¹, tanto en cloroformo como en DMSO. El curso estereoquímico de dicha transformación fue similar al descrito en la conclusión anterior y se confirmó a través del correspondiente IRC.

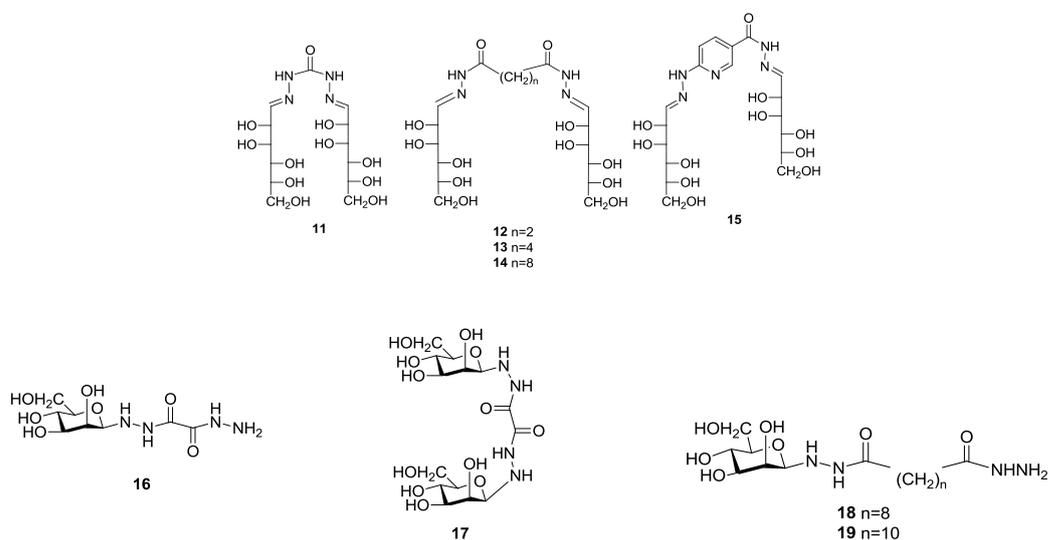


31^a) Los cálculos demuestran que la reacción global de formación de pirazoles a partir de azoalquenos es una reacción muy exotérmica ($\sim 45 \text{ kcal.mol}^{-1}$), llevándose a cabo un extenso análisis de los posibles mecanismos responsables de la epimerización generada durante la formación de los pirazoles, así como de la formación del núcleo de pirazol por ciclación intramolecular de las hidrazonas α,β -insaturadas.

5. Conclusions

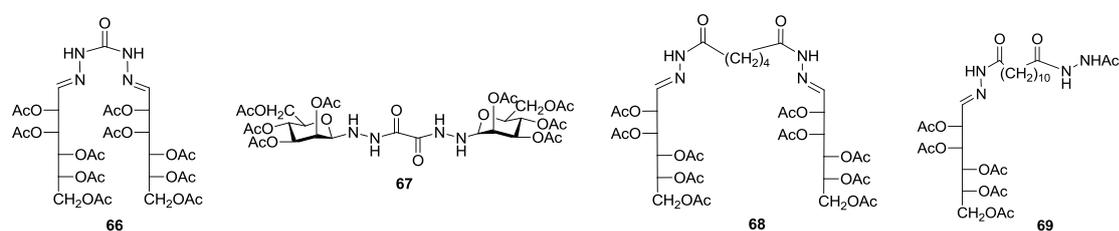
Conclusions

1st) The condensation of *bis*-hydrazides derived from carbonic, oxalic, succinic, adipic, sebacic, and dodecanoic acids as well as 6-hydrazino-nicotinohydrazide with D-mannose leads to the formation of acyclic hydrazones **11-15** and cyclic glycosyl hydrazides **16-19**.



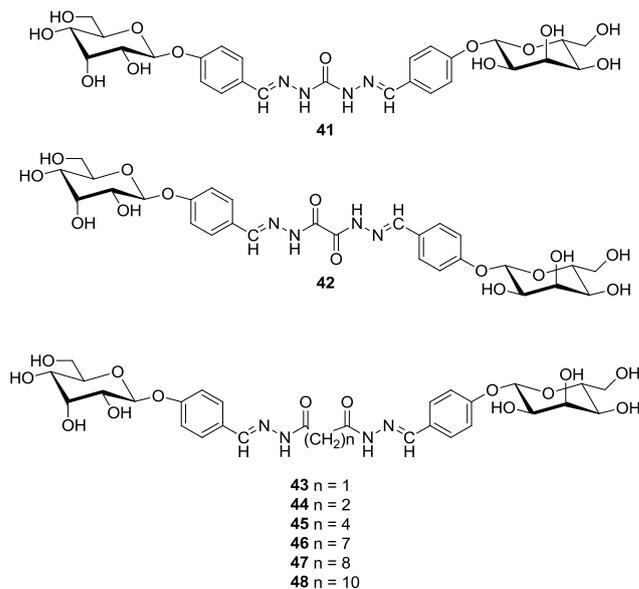
2nd) The above-mentioned compounds, on standing in solution, exhibit different equilibria: ring-open chain, α,β -anomerization, and *E/Z*-isomerization around both the hydrazone and amide bonds. The glycosyl hydrazide derivatives are more stable than other hydrazones and β -anomers are likewise more stable than their α -counterparts.

3rd) Acetylation of the unprotected compounds mentioned in the first paragraph with acetic anhydride in pyridine at different temperatures gives rise to a complex mixture of *N*- and/or *O*-acetylated derivatives, from which compounds **66-69** could be isolated.

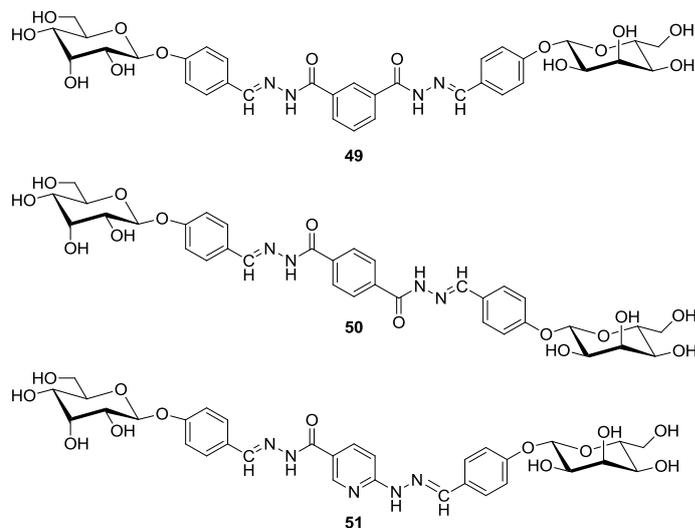


4th) The direct coupling of D-glucuronolactone with *bis*-hydrazides derived from carbonic, oxalic, adipic, azelaic, sebacic, and dodecanoic acids allowed us to isolate the corresponding *bis*-hydrazones **82-87**.

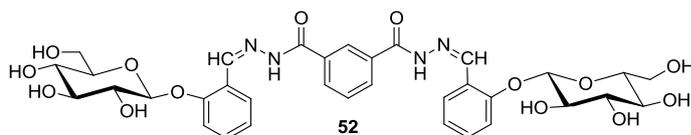
5. Conclusions



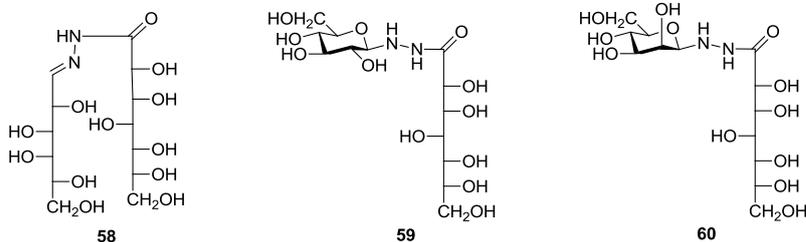
Likewise, high-yielding syntheses of the *bis*-hydrazones **49-51**, derived from isophthalic and terephthalic acids, and 6-hydrazino-nicotinohydrazide, which adopt less flexible conformations, could also be accomplished.



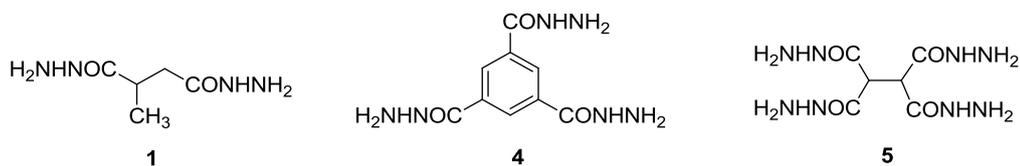
7th) The condensation of helicene with isophthalic dihydrazide afforded its *bis*-hydrazone **52** in almost quantitative yield.



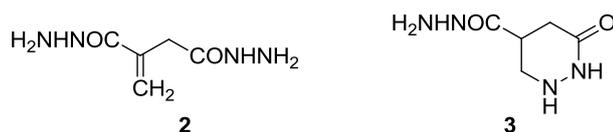
8th) The reaction of *D-glycero-D-gulo*-heptonohydrazide (**54**) with D-galactose led to its hydrazone **58**, whereas the similar reaction with D-glucose or D-mannose gave the corresponding glycosyl hydrazides **59** or **60**, respectively.



9th) The reaction of acid methyl esters with hydrazine in excess enabled the preparation of the *bis*-hydrazide derived from 2-methyl succinic acid (**1**), *tris*-hydrazide from 1,3,5-benzenetricarboxylic acid (**4**), and *tetra*-hydrazide from 1,1,2,2-ethanetetra-carboxylic acid (**5**).

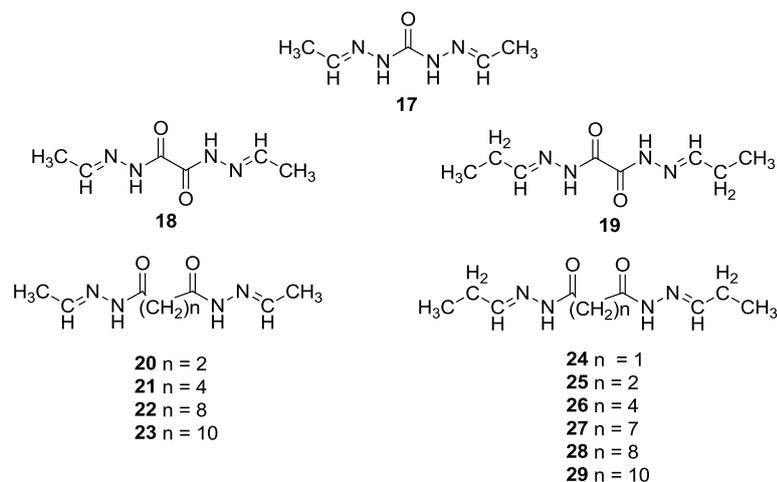


10th) In stark contrast, the reaction of itaconic acid methyl ester with hydrazine (in excess) did not afford the expected *bis*-hydrazide **2**, but its oxohexahydropyridazine **3**, presumably by cyclization of the initially generated *bis*-hydrazone through a Michael-type intramolecular addition.

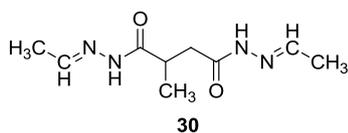


11th) The reactions of *bis*-hydrazides derived from carbonic, oxalic, malonic, succinic, adipic, azelaic, sebacic, and dodecanoic acids with aliphatic aldehydes, such as acetaldehyde and *n*-propanal, produced the corresponding symmetrically-substituted *bis*-hydrazones **17-29** in high yields.

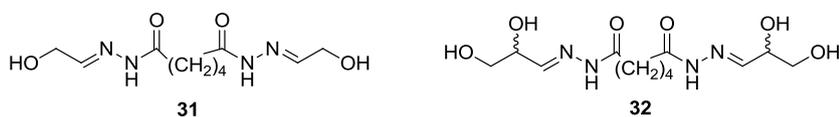
5. Conclusions



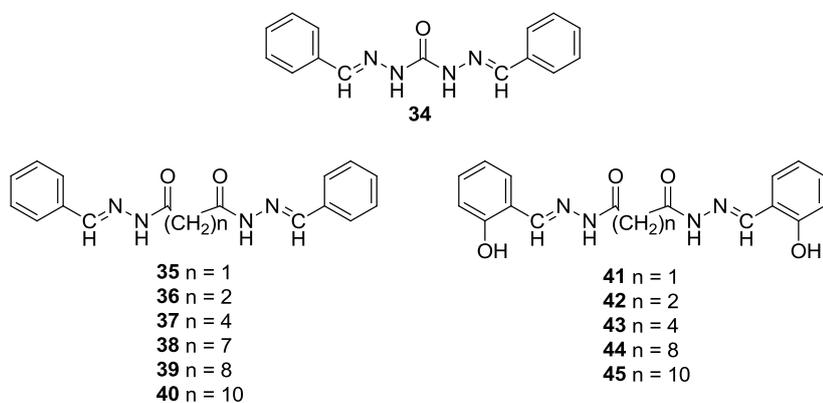
Moreover, the condensation of the *bis*-hydrazone derived from 2-methyl succinic acid with acetaldehyde afforded a non-symmetrically substituted *bis*-hydrazone (**30**).



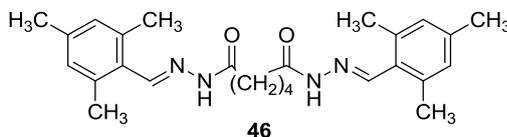
12th) In an attempt to prepare simple models of *bis*-hydrazones based on monosaccharides, *bis*-hydrazones **31** and **32** were synthesized by reaction of adipicohydrazide with cyclic hemiacetals derived from glycolaldehyde and DL-glyceraldehyde.



13th) The reactions of *bis*-hydrazides derived from carbonic, oxalic, malonic, succinic, adipic, azelaic, sebacic, and dodecanoic acids with aromatic aldehydes, such as benzaldehyde and salicylaldehyde, gave rise to symmetrically-substituted *bis*-hydrazones **34-45** in high yields.



In a similar way, a *bis*-hydrazone (**46**) derived from adipicohydrazide and 2,4,6-trimethyl benzaldehyde could be synthesized.



14th) All the above *bis*-hydrazones show in their ^1H and ^{13}C -NMR spectra recorded in solution a higher number of resonances than those due to their symmetry. Signal multiplicity indicates that such molecules actually behave as non-symmetrical structures, although NMR spectra are largely simplified upon heating. This result is consistent with equilibria involving interconverting isomers. The interconversion barrier could be estimated through variable-temperature experiments, by measuring peak coalescences, for a wide range of *bis*-hydrazones. In all cases, the energy barrier is *ca.* $17.5 \text{ kcal.mol}^{-1}$.

15th) In order to unveil the origin of that energy barrier and signal multiplicity, an exhaustive study aided by computation has been undertaken. This assessment indicates that both the barrier and multiplicity can be attributed to restricted rotation around the amide bond present in *bis*-hydrazones.

16th) The barrier to rotation around the amide linkage in acyl hydrazones, as determined by theoretical calculations in DMSO, is $17.5 \text{ kcal.mol}^{-1}$, in complete agreement with the experimental results obtained in that solvent.

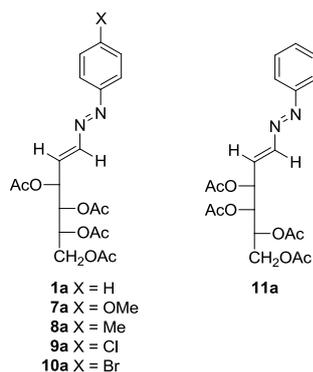
17th) Furthermore, theoretical calculations have also been performed to evaluate the barriers to nitrogen stereoinversion in the C=N bond through a “linear” transition structure and the rotation around the N-N bond. Neither of them account for the experimentally measured energy barrier as the former greatly exceeds the value ($>30 \text{ kcal.mol}^{-1}$), while the latter is much smaller ($\sim 7 \text{ kcal.mol}^{-1}$).

18th) The ability of *bis*-hydrazones **11-19** to act as low molecular-weight organogelators has been checked as well. Compounds **18** and **19** formed gels in DMSO at 4 wt.% and 3 wt.%, respectively, which were characterized by different techniques (SEM and TEM among others).

19th) The antibacterial properties of **18** and **19** against *Gram*-positive, *Gram*-negative microorganisms, and *Candida albicans* fungus indicate a low environmental cytotoxicity as such amphiphiles will scarcely degrade such naturally-occurring pathogens.

20th) Both X-ray diffraction analysis and theoretical calculations show a (1*E*,3*E*) configuration for 1,2-diaza-1,3-butadienes **1a**, **7a-11a** derived from D-mannose and D-galactose.

5. Conclusions

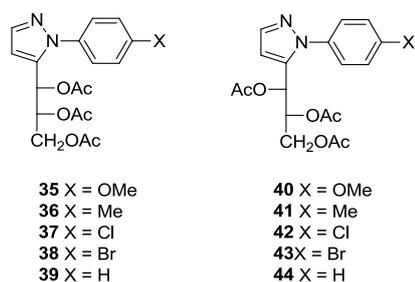


21st) A comprehensive analysis on the stereoisomerization in solution of (1*E*,3*E*)-1,2-diaza-1,3-butadienes (**1a**, **7a-11a**) has been carried out. In CHCl₃ solution, they converted thermally into their (1*E*,3*Z*)-isomers. Likewise, they converted photochemically in different solvents in (1*Z*,3*E*)-configured stereoisomers.

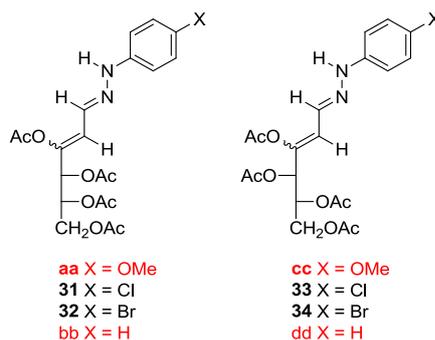
22nd) A computational study on the stereomutation of azoalkenes under thermal conditions shows that the mechanism does not follow the pathway proposed by Schantl and Hebeisen, i.e. conrotatory ring-closing of the (1*E*,3*E*)-isomer to a diazocyclobutene, followed by *cis-trans*-isomerization, and then conrotatory ring-opening to the (1*E*,3*Z*)-configured isomer, because the transition structures possess high energy barriers (>37 kcal.mol⁻¹).

23rd) Different experiments and theoretical calculations support a stereomutation mechanism occurring through acid catalysis for the thermal isomerization of (1*E*,3*E*)-1,2-diaza-1,3-butadienes into their (1*E*,3*Z*)-configured isomers.

24th) Upon heating in DMSO, 1,2-diaza-1,3-butadienes (**1a**, **7a-11a**) converted into epimeric mixtures of pyrazoles (**35-44**) in moderate yields.

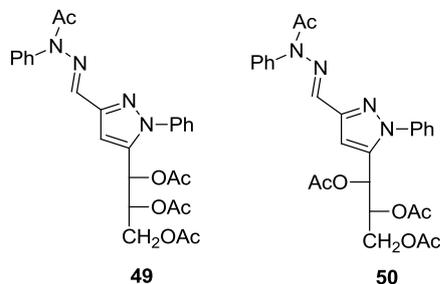


25th) During the formation of pyrazoles from (1*E*,3*E*)-1,2-diaza-1,3-butadienes, variable amounts of epimeric mixtures of the corresponding α,β -unsaturated hydrazones (**aa-bb**) could be isolated.



26th) In CHCl_3 solution, α,β -unsaturated hydrazones were quantitatively transformed into the corresponding pyrazoles. This and other experimental results allowed us to conclude that pyrazole formation involves a sequential mechanism that includes: a) conversión of (1*E*,3*E*)-1,2-diaza-1,3-butadienes into their (1*E*,3*Z*)-stereoisomers; b) isomerization of the latter to an α,β -unsaturated hydrazone, and finally cyclization and isomerization of such hydrazones to pyrazoles. This mechanistic hypothesis was also supported by the isolation of some reaction intermediates.

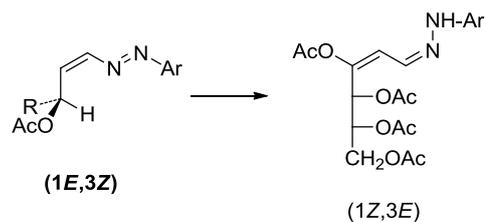
27th) In order to corroborate the formation of epimeric mixtures of pyrazoles, two reference compounds, the pyrazole derivatives **49** and **50** could be obtained for the first time by cyclization of the corresponding osazones with acetic anhydride at reflux.



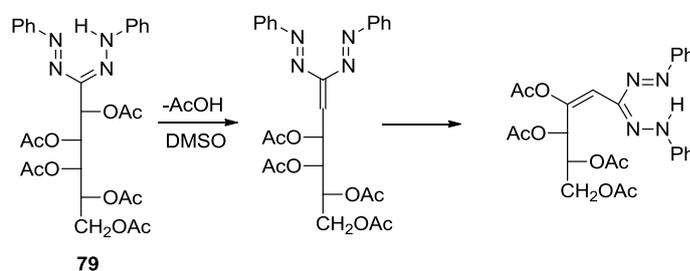
28th) The mechanistic pathway accounting for the formation of pyrazoles has been extensively explored by theoretical calculations. Thus, the tautomerization of (1*E*,3*Z*)-configured azoalkenes into α,β -unsaturated hydrazones should most likely proceed by a concerted mechanism, in stark contrast to a [1,5]-sigmatropic rearrangement. The calculated transition structure, both in CHCl_3 and DMSO, has an energy height of $\sim 25,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$.

29th) Furthermore, the theoretical analysis has elucidated for the first time the stereochemical course for the tautomerization of (1*E*,3*Z*)-azoalkenes into α,β -unsaturated hydrazones: starting from (1*E*,3*Z*)-configured isomers, α,β -unsaturated hydrazones possessing (1*Z*,3*E*) configuration are formed. The steric course was further confirmed by calculating the intrinsic reaction coordinate (IRC) for that transformation.

5. Conclusions



30th) A tautomerization process similar to that mentioned above takes place in 2,3,4,5,6-penta-O-acetyl-D-galactose-*N,N*-diphenylformazan (**79**), which in DMSO-*d*₆ solution undergoes spontaneously a slow and partial elimination of acetic acid. The initially formed azoalkene tautomerizes into an α,β -unsaturated formazan with an energy barrier of $\sim 23 \text{ kcal.mol}^{-1}$, both in CHCl_3 and DMSO. Like in the preceding conclusion, the stereochemical course was supported by the calculation of the corresponding IRC.



31st) Theoretical calculations show that the overall formation of pyrazoles from azoalkenes is strongly exothermic ($\sim 45 \text{ kcal.mol}^{-1}$), for which an exhaustive analysis of all the possible mechanisms responsible for epimerization, as well as pyrazole formation by intramolecular cyclization of α,β -unsaturated hydrazones has been carried out.