



TESIS DOCTORAL

**SÍNTESIS ECOSOSTENIBLE DE HETEROCICLOS CON POTENCIAL
ACTIVIDAD BIOLÓGICA**

Verónica Luque Agudo

Departamento de Química Orgánica e Inorgánica

Conformidad de los directores:

Fdo.: María Victoria Gil Álvarez
Dpto: Química Orgánica e Inorgánica

Fdo.: Emilio Román Galán
Dpto: Química Orgánica e Inorgánica

Fdo.: José Antonio Serrano Blázquez
Dpto: Química Orgánica e Inorgánica

2017



TESIS DOCTORAL

**SÍNTESIS ECOSOSTENIBLE DE HETEROCICLOS CON POTENCIAL
ACTIVIDAD BIOLÓGICA**

Departamento de Química Orgánica e Inorgánica

Memoria presentada por la Licenciada

D^a Verónica Luque Agudo

para optar al grado de

Doctora en Ciencias

2017

La lectura de esta Tesis representa el cierre de una etapa maravillosa de mi vida. Fue especial empezar a estudiar la carrera que mi vocación me dictaba, pero lo ha sido aún más tomar la decisión de ser Doctora y todo el camino que he seguido para conseguirlo. Estos últimos cuatro años han estado llenos de momentos muy buenos, pero también de otros que no lo han sido tanto: ha habido mucho esfuerzo, trabajo, dedicación, alegrías, penas y decepciones. De lo que sí estoy segura es que nada de esto habría sido igual sin vosotros, a los que quiero expresar mi más sincero agradecimiento:

A mis directores, la Dra. Dña. María Victoria Gil Álvarez y los Dres. D. Emilio Román Galán y D. José Antonio Serrano Blázquez, por todo lo que me han enseñado a lo largo de estos años, por sus consejos, esfuerzo, dedicación y paciencia para sacar esta Tesis adelante... Por animarme y no dejar que desfalleciera cuando las cosas parecían no ir bien, y por descubrirme los entresijos del mundo de la investigación.

A los Dres. D. Martín Ávalos, Dña. Pilar Areces, D. Reyes Babiano, D. Pedro Cintas, D. José Luis Jiménez y D. Juan Carlos Palacios, por todo lo que he aprendido de ellos, por el interés en mi trabajo y por hacer el día a día mucho más ameno y agradable.

A la Dra. Dña. Esther Pérez Rosa por la realización de los espectros de resonancia magnética nuclear y a Dña. Isabel Cruz, por la realización de los espectros de infrarrojos.

Al Dr. José M. Padrón, del grupo BioLab del Instituto Universitario de Bio-Organica Antonio González de la Universidad de La Laguna, bajo cuya supervisión se han realizado las evaluaciones de la actividad antiproliferativa

A los compañeros que he tenido en todo este tiempo: a Abraham, Ana, Conchi, Esther y Pili, por ayudarme cuando más perdida estaba (nada más llegar) y por los buenos momentos vividos en el despacho; a Sara y María, porque, aunque hemos coincidido poco aquí, sí lo hemos hecho fuera, y porque siempre nos quedará el vínculo de compartir directora; a Carlos, Juan, Juan Carlos, Nieves y Vicente, y más recientemente, a Chusi y Javi, por darle vida al laboratorio cuando llegaron (imposible no notar que estábais aquí), y por el buen ambiente.

A Carlos, Juan, Juan Carlos, Nieves, María José, Marion, Mónica y Vicente, por todas esas veces que salimos a tomar algo después de todo el día en el laboratorio para desconectar, hablar y reírnos de todo... Por las cenas y las noches de karaoke y, sobre todo, por el maravilloso viaje a Castellón y su continuo *espacio-tiempo*. Estoy muy feliz de haber coincidido con vosotros. Fue un año maravilloso. Gracias chicos.

A Esther, por nuestras charlas de despacho, esas en las que nos hemos desahogado y aconsejado la una a la otra, por estar dispuesta a ayudarme en cualquier cosa que te pidiera y por los viajes y “excursiones” que hemos compartido (sabes perfectamente a lo que me refiero) y en las que nos lo hemos pasado muy bien... Por supuesto, también por los cálculos que aparecen en la Tesis: de no ser por ti, no estarían.

A Nieves. Aún recuerdo la primera vez que hablamos en el laboratorio... Si en ese momento me hubieran dicho todas las cosas buenas que empezaron a partir de ese día no me lo habría creído: gracias a ti se formó un grupo estupendo que hizo que comenzase a ver todo de otra manera. Gracias también por ser como eres y por preocuparte tanto por mi (aunque eso es recíproco). Me hace muy feliz haberte conocido.

A Mónica. Es muy difícil escribir en un párrafo todo lo que has hecho por mí en estos dos años y medio, pero lo voy a intentar. Gracias por los paseos (incluyendo las veces que nos hemos perdido) y por los *tés tranquis* al salir del laboratorio: han sido nuestra mejor terapia, sobre todo en esos días en los que ambas queríamos tirar la toalla. Gracias por aguantarme, escucharme, aconsejarme o simplemente hacerme reír cuando he estado de mal humor, enfadada o de bajón (ha sido más frecuente de lo que yo hubiera querido y siempre te ha tocado lidiar con ello). También por las charlas interminables, hablando de cosas serias y de las que no lo son, en las que perdíamos la noción del tiempo. Por ser las mejores *escritoras de novelas* y *directoras de cine*. Por los viajes (mención especial a Murcia) y por lo bien que nos lo hemos pasado en ellos. Por... Son tantas cosas... Pero se resumen en esto: gracias por todo lo que he aprendido de ti, por convertirte en alguien fundamental en mi vida y por demostrarme que puedo contar contigo siempre.

A mis *amigas-no-químicas* (vosotras ya sabéis quiénes sois), por sufrir la Tesis como si fuera vuestra, por esas veces que parecía que os estaba hablando en chino, pero os daba igual, y por apoyarme y animarme durante estos años.

A mis padres, por darme la formación que siempre quise y permitirme ser quien soy hoy día, y por enseñarme que, con esfuerzo y dedicación, todo llega. Esta Tesis no es más que mi forma de demostraros que todo ha merecido la pena. A mi hermano, que me ha servido de motivación para querer superarme cada día. Soy consciente de que probablemente te haya puesto el listón muy alto, pero sé que, si quieres, puedes alcanzarme y superarme: tienes capacidad de sobra.

El trabajo presentado en esta Tesis Doctoral se ha desarrollado gracias a la financiación proporcionada por los siguientes Proyectos de Investigación y organismos:

- Plan de iniciación a la Investigación, Desarrollo Tecnológico e Innovación 2013. Acción II (Becas de Investigación, Desarrollo Tecnológico e Innovación para no Doctores de un año de duración). Universidad de Extremadura.
- Plan de iniciación a la Investigación, Desarrollo Tecnológico e Innovación 2014. Acción II (Becas de Investigación, Desarrollo Tecnológico e Innovación para no Doctores de un año de duración). Universidad de Extremadura.
- Plan de iniciación a la Investigación, Desarrollo Tecnológico e Innovación 2015. Acción II (Becas de Investigación, Desarrollo Tecnológico e Innovación para no Doctores de un año de duración). Universidad de Extremadura y Grupo Banco Santander.
- Plan de iniciación a la Investigación, Desarrollo Tecnológico e Innovación 2016. Acción II (Becas de Investigación, Desarrollo Tecnológico e Innovación para no Doctores de un año de duración). Universidad de Extremadura y Grupo Banco Santander.
- Al centro de Investigación, Innovación Tecnológica y Supercomputación (Cenits) de Extremadura por el uso del Supercomputador LUSITANIA.
- Gobierno de Extremadura-Ayuda a Grupos de Investigación Catalogados y FEDER (GR15022).



Resumen	1
I. Introducción	5
II. Reacciones Diels-Alder en condiciones “on water” entre furanos y maleimidias	17
II.1. Antecedentes	19
II.2. Resultados y discusión	39
II.2.1. Reacciones “on water” a temperatura ambiente entre maleimidias 2a-d y furanos 104a-d	39
II.2.2. Reacciones “on water” a 65 °C entre maleimidias 2a-d y furanos 104a-d	59
II.2.3. Comparación de los resultados obtenidos en las reacciones “on water” con los antecedentes bibliográficos	62
II.2.4. Evaluación de la actividad insecticida de algunos de los derivados de norcantarimidias sintetizados	64
III. Reactividad en condiciones “on water” de 2-nitro-D-glicales	67
III.1. Antecedentes	69
III.2. Resultados y discusión	75
III.2.1. Reacciones entre 3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-2-nitro-D-glucal 175 y furanos 104a,b,d	75
III.2.2. Propuesta de mecanismo de reacción para la formación de los nitroproductos de Michael acíclicos	87
III.2.3. Reacciones entre (<i>E</i>)-3,5-di- <i>O</i> -acetil-4- <i>O</i> -formil-D- <i>eritro</i> -1-nitropent-1-enitol 181 y furanos 104a,b,d	91
III.2.4. Propuesta de mecanismo de reacción para la formación de los nitroproductos de Michael acíclicos y los 3-furil-2-nitro-D-glucales	96
III.2.5. Reacciones entre 3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-2-nitro-D-galactal 195 y furanos 104a,b,d	104
IV. 2-Glico-3-nitro-1,2-dihidroquinolinas y 2-glico-3-nitroquinolinas	109

IV.1. Antecedentes	111
IV.2. Resultados y discusión	119
IV.2.1. Reacciones entre (<i>E</i>)-3,4,5,6,7-penta- <i>O</i> -acetil-D- <i>galacto</i> -1-nitrohept-1-enitol 217 y los 2-aminobenzaldehídos 213a-c	119
IV.2.2. Reacciones entre (<i>E</i>)-3,4,5,6,7-penta- <i>O</i> -acetil-D- <i>mano</i> -1-nitrohept-1-enitol 222 y los 2-aminobenzaldehídos 213a-c	129
IV.2.3. Reactividad de las 3-nitro-1,2-dihidroquinolinas sintetizadas	138
IV.2.4. Reacciones entre (<i>2E</i>)-4,5,6-tri- <i>O</i> -acetil-2,3-didesoxi-aldehído-D- <i>eritro</i> -hex-2-enosa 233 y los 2-aminobenzaldehídos 213a-c	147
IV.2.5. Evaluación de la actividad antiproliferativa de algunos de los compuestos sintetizados.....	153
V. Parte experimental	157
V.1. Procedimientos generales	159
V.2. Productos comerciales	164
V.3. Materias primas	166
V.3.1. 3,4,6-Tri- <i>O</i> -acetil-2-nitro-D-glucal 175	166
V.3.2. 3,4,6-Tri- <i>O</i> -acetil-2-nitro-D-galactal 195	167
V.3.3. (<i>E</i>)-3,5-Di- <i>O</i> -acetil-4- <i>O</i> -formil-D- <i>eritro</i> -1-nitropent-1-enitol 181	168
V.3.4. 1-Desoxi-1-nitro-D- <i>glicero</i> -L- <i>mano</i> -heptitol y 1-desoxi-1-nitro-D- <i>glicero</i> -L- <i>gluco</i> -heptitol	169
V.3.5. 2,3,4,5,6,7-Hexa- <i>O</i> -acetil-1-desoxi-1-nitro-D- <i>glicero</i> -L- <i>mano</i> -heptitol y 2,3,4,5,6,7-hexa- <i>O</i> -acetil-1-desoxi-1-nitro-D- <i>glicero</i> -L- <i>gluco</i> -heptitol	169
V.3.6. (<i>E</i>)-3,4,5,6,7-Penta- <i>O</i> -acetil-D- <i>galacto</i> -1-nitrohept-1-enitol 217	170
V.3.7. 1-Desoxi-1-nitro-D- <i>glicero</i> -D- <i>galacto</i> -heptitol y 1-desoxi-1-nitro-D- <i>glicero</i> -D- <i>talo</i> -heptitol.....	170
V.3.8. 2,3,4,5,6,7-Hexa- <i>O</i> -acetil-1-desoxi-1-nitro-D- <i>glicero</i> -D- <i>galacto</i> -heptitol y 2,3,4,5,6,7-hexa- <i>O</i> -acetil-1-desoxi-1-nitro-D- <i>glicero</i> -D- <i>talo</i> -heptitol	171
V.3.9. (<i>E</i>)-3,4,5,6,7-Penta- <i>O</i> -acetil-D- <i>mano</i> -1-nitrohept-1-enitol 222	172

V.3.10. 2-Aminobenzaldehído 213a	172
V.4. Nuevas investigaciones	173
V.4.1. 7-Oxabiciclo[2.2.1]hept-5-en-2,3- <i>endo</i> -dicarboxi- <i>N</i> -fenilimida 109 y 7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3- <i>exo</i> -dicarboxi- <i>N</i> -fenilimida 110	173
V.4.2. 7-Oxabiciclo[2.2.1]hept-5-en-2,3- <i>endo</i> -dicarboxi- <i>N</i> -etilimida 111 y 7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3- <i>exo</i> -dicarboxi- <i>N</i> -etilimida 112	175
V.4.3. 7-Oxabiciclo[2.2.1]hept-5-en-2,3- <i>endo</i> -dicarboxi- <i>N-terc</i> -butilimida 113 y 7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3- <i>exo</i> -dicarboxi- <i>N-terc</i> -butilimida 114	176
V.4.4. 7-Oxabiciclo[2.2.1]hept-5-en-2,3- <i>endo</i> -dicarboxi- <i>N</i> -metilimida 115 y 7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3- <i>exo</i> -dicarboxi- <i>N</i> -metilimida 116	178
V.4.5. 1-Metil-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3- <i>endo</i> -dicarboxi- <i>N</i> -fenilimida 117 y 1-metil-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3- <i>exo</i> -dicarboxi- <i>N</i> -fenilimida 118	179
V.4.6. 1-Metil-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3- <i>endo</i> -dicarboxi- <i>N</i> -etilimida 119 y 1-metil-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3- <i>exo</i> -dicarboxi- <i>N</i> -etilimida 120	181
V.4.7. 1-Metil-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3- <i>endo</i> -dicarboxi- <i>N-terc</i> -butilimida 121 y 1-metil-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3- <i>exo</i> -dicarboxi- <i>N-terc</i> -butilimida 122	183
V.4.8. 1-Metil-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3- <i>endo</i> -dicarboxi- <i>N</i> -metilimida 123 y 1-metil-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3- <i>exo</i> -dicarboxi- <i>N</i> -metilimida 124	184
V.4.9. 1,4-Dimetil-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3- <i>endo</i> -dicarboxi- <i>N</i> -fenilimida 125 y 1,4-dimetil-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3- <i>exo</i> -dicarboxi- <i>N</i> -fenilimida 126	186
V.4.10. 1,4-Dimetil-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3- <i>endo</i> -dicarboxi- <i>N</i> -etilimida 127 y 1,4-dimetil-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3- <i>exo</i> -dicarboxi- <i>N</i> -etilimida 128	188

V.4.11. 1,4-Dimetil-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3- <i>endo</i> -dicarboxi- <i>N-terc</i> -butilimida 129 y 1,4-dimetil-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3- <i>exo</i> -dicarboxi- <i>N-terc</i> -butilimida 130	189
V.4.12. 1,4-Dimetil-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3- <i>endo</i> -dicarboxi- <i>N</i> -metilimida 131 y 1,4-dimetil-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3- <i>exo</i> -dicarboxi- <i>N</i> -metilimida 132	191
V.4.13. 1-[(<i>E</i>)-(2,2-Dimetilhidrazono)]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3- <i>exo</i> -dicarboxi- <i>N</i> -fenilimida 133	192
V.4.14. 4-[(<i>E</i>)-(2,2-Dimetilhidrazono)]-2-fenilisoindolín-1,3-diona 134	193
V.4.15. 4-[(<i>E</i>)-(2,2-Dimetilhidrazono)]-2-etilisoindolín-1,3-diona 135	194
V.4.16. 1-[(<i>E</i>)-(2,2-Dimetilhidrazono)]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3- <i>exo</i> -dicarboxi- <i>N-terc</i> -butilimida 136 y 4-[(<i>E</i>)-(2,2-dimetil-hidrazono)]-2- <i>terc</i> -butilisoindolín-1,3-diona 137	195
V.4.17. 4-[(<i>E</i>)-(2,2-Dimetilhidrazono)]-2-metilisoindolín-1,3-diona 138	197
V.4.18. 3,5-Di- <i>O</i> -acetil-4- <i>O</i> -formil-1,2-didesoxi-(2 <i>R</i>)-(2'-fural)-1-nitro-D- <i>eritro</i> -pentitol 176a	198
V.4.19. 4,6-Di- <i>O</i> -acetil-3-(2'-fural)-1-nitro-D-glucal 178a	199
V.4.20. 3,5-Di- <i>O</i> -acetil-4- <i>O</i> -formil-1,2-didesoxi-(2 <i>R</i>)-(5'-metil-2'-fural)-1-nitro-D- <i>eritro</i> -pentitol 176b y 3,5-di- <i>O</i> -acetil-4- <i>O</i> -formil-1,2-didesoxi-(2 <i>S</i>)-(5'-metil-2'-fural)-1-nitro-D- <i>eritro</i> -pentitol 176b	200
V.4.21. 4,6-Di- <i>O</i> -acetil-3-(5'-metil-2'-fural)-1-nitro-D-glucal 178b	201
V.4.22. 3,5-Di- <i>O</i> -acetil-4- <i>O</i> -formil-1,2-didesoxi-(2 <i>R</i>)-(5'-[(<i>E</i>)-(2,2-dimetilhidrazono)]-2'-fural)-1-nitro-D- <i>eritro</i> -pentitol 176d y 3,5-di- <i>O</i> -acetil-4- <i>O</i> -formil-1,2-didesoxi-(2 <i>S</i>)-(5'-[(<i>E</i>)-(2,2-dimetilhidrazono)]-2'-fural)-1-nitro-D- <i>eritro</i> -pentitol 177d	202
V.4.23. 4,6-Di- <i>O</i> -acetil-1,2-dihidro-3-(2'-fural)-2-nitro-D-glucal 193b	203
V.4.24. 3,5-Di- <i>O</i> -acetil-4- <i>O</i> -formil-1,2-didesoxi-(2 <i>R</i>)-(5'-metil-2'-fural)-1-nitro-D- <i>treo</i> -pentitol 196b ; 3,5-di- <i>O</i> -acetil-4- <i>O</i> -formil-1,2-didesoxi-(2 <i>S</i>)-(5'-	

metil-2'-fural)-1-nitro-D- <i>treo</i> -pentitol 197b y 4,6-di- <i>O</i> -acetil-3-(5'-metil-2'-fural)-2-nitro-D-galactal 198b	204
V.4.25. 3,5-Di- <i>O</i> -acetil-4- <i>O</i> -formil-1,2-didesoxi-(2 <i>R/S</i>)-(5'-[(<i>E</i>)-(2,2-dimetilhidrazono)]-2'-fural)-1-nitro-D- <i>treo</i> -pentitol 196d/197d y 4,6-di- <i>O</i> -acetil-3-(5'-[(<i>E</i>)-(2,2-dimetilhidrazono)]-2'-fural)-2-nitro-D-galactal 198d	205
V.4.26. 3-Nitro-(2 <i>S</i>)-(1',2',3',4',5'-penta- <i>O</i> -acetil-D- <i>galacto</i> -pentitol-1'-il)-1,2-dihidroquinolina 218a	206
V.4.27. 6-Cloro-3-nitro-(2 <i>S</i>)-(1',2',3',4',5'-penta- <i>O</i> -acetil-D- <i>galacto</i> -pentitol-1'-il)-1,2-dihidroquinolina 218b	207
V.4.28. 6-Bromo-3-nitro-(2 <i>S</i>)-(1',2',3',4',5'-penta- <i>O</i> -acetil-D- <i>galacto</i> -pentitol-1'-il)-1,2-dihidroquinolina 218c	208
V.4.29. 3-Nitro-2-(1',2',3',4',5'-penta- <i>O</i> -acetil-D- <i>galacto</i> -pentitol-1'-il)-quinolina 219a	209
V.4.30. 6-Cloro-3-nitro-2-(1',2',3',4',5'-penta- <i>O</i> -acetil-D- <i>galacto</i> -pentitol-1'-il)quinolina 219b	210
V.4.31. 6-Bromo-3-nitro-2-(1',2',3',4',5'-penta- <i>O</i> -acetil-D- <i>galacto</i> -pentitol-1'-il)quinolina 219c	211
V.4.32. 3-Nitro-(2 <i>S</i>)-(D- <i>galacto</i> -pentitol-1'-il)-1,2-dihidroquinolina 220a ..	212
V.4.33. 3-Nitro-2-(D- <i>galacto</i> -pentitol-1'-il)quinolina 221a	213
V.4.34. 6-Cloro-3-nitro-2-(D- <i>galacto</i> -pentitol-1'-il)quinolina 221b	214
V.4.35. 6-Bromo-3-nitro-2-(D- <i>galacto</i> -pentitol-1'-il)quinolina 221c	215
V.4.36. 3-Nitro-(2 <i>R</i>)-(1',2',3',4',5'-penta- <i>O</i> -acetil-D- <i>mano</i> -pentitol-1'-il)-1,2-dihidroquinolina 223a y 3-nitro-(2 <i>S</i>)-(1',2',3',4',5'-penta- <i>O</i> -acetil-D- <i>mano</i> -pentitol-1'-il)-1,2-dihidroquinolina 224a	216
V.4.37. 6-Cloro-3-nitro-(2 <i>R</i>)-(1',2',3',4',5'-penta- <i>O</i> -acetil-D- <i>mano</i> -pentitol-1'-il)-1,2-dihidroquinolina 223b y 6-cloro-3-nitro-(2 <i>S</i>)-(1',2',3',4',5'-penta- <i>O</i> -acetil-D- <i>mano</i> -pentitol-1'-il)-1,2-dihidroquinolina 224b	218

V.4.38. 6-Bromo-3-nitro-(2 <i>R</i>)-(1',2',3',4',5'-penta- <i>O</i> -acetil-D- <i>mano</i> -pentitol-1'-il)-1,2-dihidroquinolina 223c y 6-bromo-3-nitro-(2 <i>S</i>)-(1',2',3',4',5'-penta- <i>O</i> -acetil-D- <i>mano</i> -pentitol-1'-il)-1,2-dihidroquinolina 224c	220
V.4.39. 3-Nitro-2-(1',2',3',4',5'-penta- <i>O</i> -acetil-D- <i>mano</i> -pentitol-1'-il)-quinolina 225a	221
V.4.40. 6-Cloro-3-nitro-2-(1',2',3',4',5'-penta- <i>O</i> -acetil-D- <i>mano</i> -pentitol-1'-il)quinolina 225b	222
V.4.41. 6-Bromo-3-nitro-2-(1',2',3',4',5'-penta- <i>O</i> -acetil-D- <i>mano</i> -pentitol-1'-il)quinolina 225c	223
V.4.42. 3-Nitro-2-(D- <i>mano</i> -pentitol-1'-il)quinolina 226a	224
V.4.43. 6-Cloro-3-nitro-2-(D- <i>mano</i> -pentitol-1'-il)quinolina 226b	225
V.4.44. 6-Bromo-3-nitro-2-(D- <i>mano</i> -pentitol-1'-il)quinolina 226c	226
V.4.45. 1-Formil-3-nitro-(2 <i>S</i>)-(1',2',3',4',5'-penta- <i>O</i> -acetil-D- <i>galacto</i> -pentitol-1'-il)-1,2-dihidroquinolina 229a	227
V.4.46. 6-Cloro-1-formil-3-nitro-(2 <i>S</i>)-(1',2',3',4',5'-penta- <i>O</i> -acetil-D- <i>galacto</i> -pentitol-1'-il)-1,2-dihidroquinolina 229b	229
V.4.47. 6-Bromo-1-formil-3-nitro-(2 <i>S</i>)-(1',2',3',4',5'-penta- <i>O</i> -acetil-D- <i>galacto</i> -pentitol-1'-il)-1,2-dihidroquinolina 229c	230
V.4.48. 1-Formil-(4 <i>S</i>)-(indol-3''-il)-(3 <i>R</i>)-nitro-(2 <i>S</i>)-(1',2',3',4',5'-penta- <i>O</i> -acetil-D- <i>galacto</i> -pentitol-1'-il)tetrahidroquinolina 230a	231
V.4.49. 6-Cloro-(1 <i>Z</i>)-formil-(4 <i>S</i>)-(indol-3''-il)-(3 <i>R</i>)-(3 <i>a</i>)-nitro-(2 <i>S</i>)-(2 <i>e</i>)-(1',2',3',4',5'-penta- <i>O</i> -acetil-D- <i>galacto</i> -pentitol-1'-il)tetrahidroquinolina 230b y 6-cloro-(1 <i>E</i>)-formil-(4 <i>S</i>)-(indol-3''-il)-(3 <i>R</i>)-(3 <i>a</i>)-nitro-(2 <i>S</i>)-(2 <i>e</i>)-(1',2',3',4',5'-penta- <i>O</i> -acetil-D- <i>galacto</i> -pentitol-1'-il)tetrahidroquinolina 231b	233
V.4.50. 6-Bromo-(1 <i>Z</i>)-formil-(4 <i>S</i>)-(indol-3''-il)-(3 <i>R</i>)-(3 <i>a</i>)-nitro-(2 <i>S</i>)-(2 <i>e</i>)-(1',2',3',4',5'-penta- <i>O</i> -acetil-D- <i>galacto</i> -pentitol-1'-il)tetrahidroquinolina 230c y 6-bromo-(1 <i>E</i>)-formil-(4 <i>S</i>)-(indol-3''-il)-(3 <i>R</i>)-(3 <i>a</i>)-nitro-(2 <i>S</i>)-(2 <i>e</i>)-	

(1',2',3',4',5'-penta- <i>O</i> -acetil-D- <i>galacto</i> -pentitol-1'-il)tetrahidroquinolina 231c	235
V.4.51. 6-Cloro-(1 <i>E</i>)-formil-(4 <i>S</i>)-(pirrol-2''-il)-(3 <i>R</i>)-(3a)-nitro-(2 <i>S</i>)-(2e)- (1',2',3',4',5'-penta- <i>O</i> -acetil-D- <i>galacto</i> -pentitol-1'-il)tetrahidroquinolina 232b	237
V.4.52. 6-Bromo-(1 <i>E</i>)-formil-(4 <i>S</i>)-(pirrol-2''-il)-(3 <i>R</i>)-(3a)-nitro-(2 <i>S</i>)-(2e)- (1',2',3',4',5'-penta- <i>O</i> -acetil-D- <i>galacto</i> -pentitol-1'-il)tetrahidroquinolina 232c	238
V.4.53. 3-Formil-(2 <i>S</i>)-(1',2',3'-tri- <i>O</i> -acetil-D- <i>eritro</i> -tritol-1'-il)-1,2- dihidroquinolina 234a y 3-formil-(2 <i>R</i>)-(1',2',3'-tri- <i>O</i> -acetil-D- <i>eritro</i> -tritol-1'- il)-1,2-dihidroquinolina 235a	239
V.4.54. 6-Cloro-3-formil-(2 <i>S</i>)-(1',2',3'-tri- <i>O</i> -acetil-D- <i>eritro</i> -tritol-1'-il)-1,2- dihidroquinolina 234b y 6-cloro-3-formil-(2 <i>R</i>)-(1',2',3'-tri- <i>O</i> -acetil-D- <i>eritro</i> - tritol-1'-il)-1,2-dihidroquinolina 235b	241
V.4.55. 6-Bromo-3-formil-(2 <i>S</i>)-(1',2',3'-tri- <i>O</i> -acetil-D- <i>eritro</i> -tritol-1'-il)-1,2- dihidroquinolina 234c y 6-bromo-3-formil-(2 <i>R</i>)-(1',2',3'-tri- <i>O</i> -acetil-D- <i>eritro</i> - tritol-1'-il)-1,2-dihidroquinolina 235c	242
V.4.56. 3-Formil-2-(1',2',3'-tri- <i>O</i> -acetil-D- <i>eritro</i> -tritol-1'-il)quinolina 236a	244
V.4.57. 6-Cloro-3-formil-2-(1',2',3'-tri- <i>O</i> -acetil-D- <i>eritro</i> -tritol-1'-il)quinolina 236b	245
V.4.58. 6-Bromo-3-formil-2-(1',2',3'-tri- <i>O</i> -acetil-D- <i>eritro</i> -tritol-1'- il)quinolina 236c	246
V.4.59. 2,4-Dinitrofenilhidrazona 238a	247
V.4.60. 2,4-Dinitrofenilhidrazona 238b	248
VI. Conclusiones	250

Resumen

En la presente Tesis Doctoral se explora el uso de metodologías ecosostenibles para la síntesis de heterociclos derivados de carbohidratos, a los que posteriormente se les ha evaluado su potencial actividad biológica.

Por un lado, se han empleado las condiciones “on water” tanto para llevar a cabo las cicloadiciones Diels-Alder entre diversas maleimidias y furanos como para estudiar la reactividad de dos 2-nitro-D-glicales. Los productos de reacción obtenidos en el primer caso son 5,6-deshidronorcantarimidias, compuestos con potenciales propiedades de interés biológico, tales como actividad insecticida o poder reductor. Si bien parte de los productos de la serie son ya conocidos, la nueva ruta sintética aquí planteada presenta varias ventajas, como son unas condiciones de reacción más suaves, menores tiempos de reacción, altos rendimientos y, en algunos casos, una mayor estereoespecificidad de los procesos. Sin embargo, experimentalmente, los productos obtenidos no mostraron actividad insecticida frente a la larva de polilla *Helicoverpa armigera*.

Resulta interesante estudiar cómo afectan las condiciones “on water” a la reactividad de 2-nitro-D-glicales, ya que estas sustancias no presentan la reactividad típica de las nitroolefinas deficientes de electrones. Del mismo modo, se ha llevado a cabo también un estudio sobre la influencia del método de agitación sobre la propia reactividad “on water”. En el caso concreto de las reacciones entre furanos y estos 2-nitro-D-glicales, se ha determinado que la agitación permite “dirigir” la transformación hacia la formación de unos productos u otros (aductos de Michael acíclicos/derivados de sustitución en C3). Finalmente, se ha propuesto un mecanismo de reacción apoyado en los hechos experimentales para explicar estos resultados.

Por otro lado, se han sintetizado 3-nitro y 3-formil-1,2-dihidroquinolinas y 3-nitro y 3-formilquinolinas con un fragmento de carbohidrato unido a C2 mediante reacciones llevadas a cabo en ausencia de disolvente y con alúmina neutra como catalizador. Estos procesos no son sólo de interés por la asimetría que induce la propia cadena, sino porque este tipo de compuestos presentan actividad antiproliferativa. Así, se ha evaluado ésta frente a un panel de seis líneas celulares tumorales, encontrándose valores de GI₅₀ moderados y, en algunos casos concretos, mejores que los de los patrones farmacológicos utilizados como referencia.

También se han llevado a cabo adiciones de Michael entre indol y pirrol y las 1-formil-3-nitro-1,2-dihidroquinolinas sintetizadas, en ausencia de disolvente y con catálisis de alúmina básica, aislándose los dos rotámeros del mismo diastereoisómero de adición, de manera que ésta es estereoespecífica.

I. Introducción

La Síntesis Orgánica asimétrica constituye una de las ramas más ampliamente desarrollada en la Química Orgánica, pues es una herramienta esencial a la hora de obtener productos de interés biológico, farmacológico o industrial que no se encuentran como tales en la Naturaleza o bien están presentes en muy baja proporción. Desde este punto de vista, son interesantes tanto la construcción de nuevos esqueletos carbonados como la conversión de unos grupos funcionales en otros.

Desde hace unas décadas, a los beneficios que aportan a la Humanidad estos nuevos compuestos, hay que oponer la creciente preocupación de la sociedad porque industrias, laboratorios, gobiernos, etc. tomen las medidas necesarias para evitar la contaminación que suelen conllevar los procesos sintéticos y conseguir que sean medioambientalmente benignos y sostenibles. En este sentido están enfocados los procedimientos que buscan reducir o eliminar el uso de disolventes orgánicos, tanto en los medios de reacción como en el procesado de los mismos. Uno de los métodos más recientes y prometedores, conocido como metodología “on water”,¹ es aquel que emplea solamente agua como medio y catalizador de la reacción.

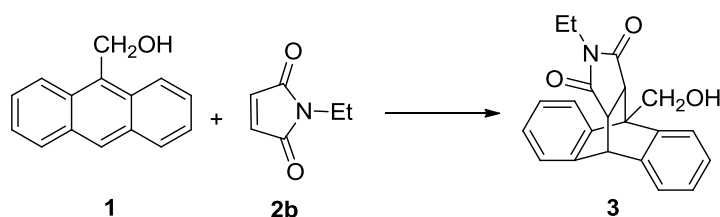
El hecho de utilizar agua como disolvente de una reacción implica un cambio en la mentalidad clásica que ha envuelto tradicionalmente a las reacciones orgánicas, pues siempre se ha pensado que éstas debían tener lugar en un disolvente orgánico y bajo condiciones anhidras, principalmente por el hecho de que gran parte de los reactivos utilizados son insolubles en agua o inestables en contacto con ella. Sin embargo, es cierto que el agua sí se empleaba en el procesado de las reacciones, para inducir la precipitación de los productos, y también a la hora de eliminar las impurezas y productos secundarios que eran solubles en la fase acuosa.

La utilización del agua como medio de reacción abre nuevas vías de síntesis más económicas y sostenibles, además del reto que, como investigadores, constituye la puesta a punto de nuevas metodologías tan sencillas como eficaces para llevar a cabo reacciones conocidas.

¹ S. Narayan, J. Muldoon, M. G. Finn, V. V. Fokin, H. C. Kolb y K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 3275.

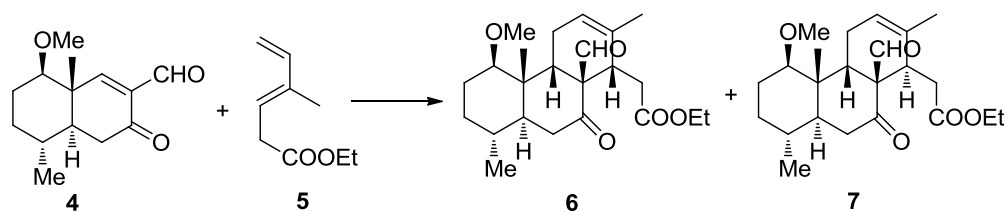
Tradicionalmente, la formación de enlaces carbono-carbono en medio acuoso ha estado limitada a procesos electroquímicos y a algunas reacciones de condensación aldólica.² Sin embargo, desde hace unos treinta años, se han venido reconociendo las innumerables ventajas que tiene llevar a cabo las reacciones orgánicas en medio acuoso en lugar de en otros disolventes orgánicos, como son por ejemplo la facilidad de aislamiento de los productos, la simplificación de los procesos de protección-desprotección de grupos funcionales o el aumento de la velocidad.

Así, en 1980, Breslow y col.³ demostraron que determinadas reacciones Diels-Alder veían incrementada su velocidad cuando se realizaban con los reactivos disueltos en medio acuoso, además de variar la selectividad de dichas cicloadiciones. Entre otras, estos autores estudiaron la reacción entre hidroximetilantraceno **1** y *N*-etilmaleimida **2b** para dar el compuesto **3** tanto en agua como en acetonitrilo a 45 °C, observando que la cicloadición era 200 veces más rápida en medio acuoso que en el disolvente orgánico (Esquema 1.1).



Esquema 1.1

En el mismo sentido, Grieco y col.⁴ observaron que el tiempo de reacción de la cicloadición Diels-Alder entre el dienófilo **4** y el dieno **5** se reducía a la mitad cuando se sustituía benceno por agua (Esquema 1.2).



Esquema 1.2

² C.-J. Li, *Chem. Rev.*, **1993**, 93, 2023.

³ a) D. C. Rideout y R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7816; b) R. Breslow, U. Maitra y D. C. Rideout, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 1901.

⁴ P. A. Grieco, P. Garner y Z. He, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 1897.

Es de resaltar que el cambio de disolvente, además de acelerar la reacción, invirtió la estereoselectividad de la misma, pues en benceno el aducto mayoritario era **6**, mientras que en agua lo fue **7**.

Sin embargo, las causas de este incremento en la velocidad de las reacciones no estaban bien definidas, atribuyéndose a diversos factores: efecto hidrofóbico, efectos micelares, presión interna, interacciones a través de puentes de hidrógeno que estabilizaban el estado de transición, etc., teniendo en cuenta que las transformaciones se realizaban en disolución acuosa, lo que obligaba a trabajar con bajas concentraciones de reactivos. Asimismo, tampoco existía consenso acerca de las condiciones estrictas en las que las reacciones tenían que llevarse a cabo.

Así, no fue hasta 2005 cuando Sharpless y col.¹ definieron las reacciones “on water” como aquellos procesos donde se observaba un notable aumento de la velocidad de reacción al agitar reactivos insolubles en agua en emulsiones o suspensiones acuosas sin adición de disolventes orgánicos. La agitación es un elemento clave para el desarrollo de estos procesos: ha de ser anárquica y vigorosa, pues, como se discutirá más adelante, una simple modificación de la misma puede repercutir negativamente en la velocidad de reacción aunque se trabaje en medio acuoso; para ser estrictos, el término “on water” implica, necesariamente, que la agitación sea vigorosa; es decir, que la interfase se esté renovando de manera continua y manteniendo la extensión de su superficie. Aunque este término podría traducirse por “sobre el agua”, al tratarse de unas condiciones de reacción complejas se ha preferido mantener en esta Memoria la terminología anglosajona.

De este modo, las reacciones Diels-Alder llevadas a cabo por Breslow y col.³ pueden considerarse como las precursoras de la metodología “on water”, con la importante salvedad de que, inicialmente, trabajaban en disolución acuosa en lugar de con un sistema bifásico. Aún así, puede decirse que el efecto catalítico del agua en algunas reacciones se observó inicialmente en las cicloadiciones Diels-Alder, si bien desde el nacimiento de la metodología “on water” se ha comprobado el efecto positivo, tanto en la cinética como en el procesado, del uso de sistemas bifásicos acuosos en multitud de procesos.

La presente Memoria se centra, en parte, en la aplicación de la metodología “on water” en dos conjuntos de reacciones. Por un lado, en las cicloadiciones de furano y algunos de sus derivados (2-metilfurano, 2,5-dimetilfurano y *N,N*-dimetilhidrazona del furfural) con una serie de olefinas diactivadas, tales como la *N*-fenil, *N*-etil, *N-terc*-butil y *N*-metilmaleimida. Por otro lado, se han estudiado también las reacciones de estos derivados del furano con 2-nitro-D-glucal y 2-nitro-D-galactal.

Las cicloadiciones [4+2] con furano como dieno fueron las primeras reacciones estudiadas por Diels y Alder.⁵ Por lo general, el furano y sus derivados reaccionan con una gran variedad de alquenos, alquinos y alenos activados. No obstante, al tratarse de dienos heterocíclicos que están muy poco activados para este tipo de cicloadición, ésta sólo se produce en condiciones suaves y con dienófilos muy activados; esto es, aquellos que posean más de un grupo atractor de electrones, tales como el anhídrido maleico o las maleimidias. En este sentido, las reacciones entre furano y derivados y algunas olefinas con un solo grupo atractor de electrones transcurren muy lentamente, no se completan o directamente no tienen lugar, siendo entonces necesario recurrir a métodos de activación no convencionales como la alta presión,⁶ las microondas⁷ o el uso de ácidos de Lewis como catalizadores.⁸

Además, la velocidad de la reacción es muy dependiente de las condiciones en las que el proceso se lleve a cabo: disolvente, proporción entre reactivos, temperatura, etc. A estos inconvenientes hay que sumar el hecho de que estos procesos son, en ocasiones, equilibrios en los que, dada la aromaticidad, y por tanto la estabilidad del anillo de furano, los cicloadductos revierten nuevamente hacia los compuestos de partida, siendo esta posibilidad mayor cuanto mayor sea el tiempo de reacción y/o la temperatura, resultando entonces muy difícil que los procesos se completen.

Los productos de reacción entre furano y maleimidias, tales como las 5,6-deshidronorcantarimidias **8**, vienen siendo sintetizadas en la última década por las diversas actividades biológicas que presentan algunas de ellas y por ser materiales de

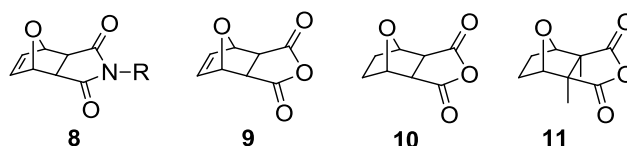
⁵ a) O. Diels y K. Alder, *Ann. Chem.*, **1931**, 490, 243; b) C. O. Kappe, S. S. Murphree y A. Padwa, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 14179.

⁶ N. Araújo, M. V. Gil, E. Román y J. A. Serrano, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, 20, 1999.

⁷ M. Ávalos, R. Babiano, J. L. Bravo, P. Cintas, J. L. Jiménez y J. C. Palacios, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 9301.

⁸ K. Dziewiszek, M. Chmielewski y A. Zamojski, *Carbohydr. Res.*, **1984**, 104, C1.

partida para otros derivados también biológicamente activos. A partir de la 5,6-deshidronorcantaridina **9**, mediante un proceso de hidrogenación se obtiene la norcantaridina **10**. Tanto ésta última como el derivado 2,3-dimetilado, la cantaridina **11**, que es un producto natural, presentan actividad insecticida,⁹ muestran poder reductor, participan en la eliminación de radicales libres y del anión radical superóxido¹⁰ y son inhibidores de las fosfatasa PP2A y PP1, estando también implicadas en la transducción de señales celulares y otras funciones como la neurotransmisión, la contracción muscular, la síntesis de glucógeno o la proliferación celular.¹¹



La 5,6-deshidronorcantaridina **9** ha sido ampliamente utilizada en prácticas clínicas para el tratamiento de hepatomas primarios y carcinomas gastrointestinales,¹² ya que es menos tóxica y más fácil de sintetizar que el derivado saturado, la norcantaridina **10**, y no presenta la nefrotoxicidad asociada a la cantaridina **11**. Además, tanto la 5,6-deshidronorcantaridina **9** como la 5,6-deshidronorcantarimidina **8** muestran una capacidad inhibitoria de PP2A y PP1 similar a la de **10** y **11**, además de presentar actividad antitumoral, antivírica, analgésica, sedante y fungicida, por lo que este tipo de estructuras se han convertido en un tema de investigación importante en química de heterociclos.¹³

Por otra parte, los 2-nitro-D-glicales fueron preparados por primera vez por Lemieux y col.¹⁴ en 1968, si bien los métodos de síntesis han ido optimizándose con el tiempo.¹⁵ Estos compuestos se vienen utilizando en los últimos años en adiciones de Michael de alcoholes, tioles, aminas y otros nucleófilos fosforilados para conducir a 3-

⁹ W. Sun, Z. Liu y Y. Zhang, *Int. J. Mol. Sci.*, **2013**, *14*, 1.

¹⁰ A. Peksel, C. Celik, N. Öcal y R. Yanardag, *J. Serb. Chem. Soc.*, **2013**, *78* (1), 15.

¹¹ A. McCluskey, M. A. Keane, L.-M. Mudgee, A. T. R. Sim, J. Sakoff y R. J. Quinn, *Eur. J. Med. Chem.*, **2000**, *35*, 957.

¹² M. E. Hart, A. R. Chamberlin, C. Walkom, J. A. Sakoff y A. McCluskey, *Bioorg. and Med. Chem. Lett.*, **2004**, *14*, 1969.

¹³ a) G. Göksu, N. Öcal y D. E. Kaufmann, *Molecules*, **2010**, *15*, 1302; b) G. Göksu, M. Gül, N. Öcal y D. E. Kaufmann, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 2685.

¹⁴ R. U. Lemieux, T. L. Nagabhusan y I. K. O'Neill, *Can. J. Chem.*, **1968**, *46*, 413.

¹⁵ a) J. Das y R. R. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 1609; b) C. W. Holzapfel, C. F. Marais y M. S. van Dyk, *Synth. Commun.*, **1988**, *18*, 97; c) P. K. Kancharla, Y. S. Reddy, S. Dharuman y Y. D. Vankar, *J. Org. Chem.*, **2011**, 5832.

desoxiazúcares,¹⁶ presentes en la estructura de algunos antibióticos, como la lividomicina o aril-*O*-glicósidos¹⁷ que forman parte de importantes productos naturales. Del mismo modo se han preparado oligosacáridos, β -*N*-glicósidos y lactamas cíclicas. Sin embargo, no se han empleado las condiciones “on water” en procesos con estos sustratos.

El interés radica, además, en estudiar la influencia del método de agitación empleado en estas transformaciones sobre la velocidad y el mecanismo de reacción. Asimismo, cabe resaltar que, hasta la fecha, no se tiene conocimiento de procesos que conduzcan a la formación de nuevos enlaces carbono-carbono sobre el C3 de los glicales, como los descritos en esta Memoria.

En lo que se refiere a la síntesis de furilderivados de carbohidratos, se conocen dos rutas generales: la primera consiste en el tratamiento de derivados de furano con los aceptores correspondientes¹⁸ (2- y 3-furilitio con aldehídos o 2-nitro-D-glicales), mientras que la segunda se basa en catalizadores ácidos⁸ o el uso de alta presión.⁶

La aplicación de la metodología “on water” a este tipo de reacciones pretende encontrar un método de activación más económico y eficaz que los ya existentes, así como mejorar el rendimiento y selectividad de los procesos, al mismo tiempo que respetar el medioambiente.

Por otro lado, y siguiendo la línea de las metodologías ecosostenibles, también se han abordado reacciones sin disolvente. La utilización de disolventes para llevar a cabo reacciones químicas implica una posterior etapa de eliminación, reciclaje o reutilización de los mismos. Esto se consigue, generalmente, mediante evaporación o destilación, porque suelen ser compuestos volátiles, lo que a su vez origina una mayor contaminación medioambiental. Para ajustarse a la normativa vigente, y también por cuestiones de seguridad y de salud, se están empleando medios alternativos, como es realizar las reacciones en ausencia de disolvente,¹⁹ así como la combinación de esta

¹⁶ B. G. Reddy y Y. D. Vankar, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 4765.

¹⁷ J. B. Halborne y T. J. Mabry, *The flavonoids, Advances in Research*; Chapman y Hall: London, 1982.

¹⁸ a) A. Dondoni, A. Marra y M.-C. Scherrmann, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 7323; b) T. Delaunay, T. Poisson, P. Jubault y X. Pannecoucke, *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 7525.

¹⁹ “*Chemistry in Alternative Reaction Media*”, Dave J. Adams, Paul J. Dyson y Stewart J. Tavener, Wiley, **2004**.

técnica con el empleo de catalizadores heterogéneos. De hecho, su uso constituye una de las herramientas sintéticas “verdes” más poderosas. Aún así, es necesario remarcar que el uso de catalizadores, tanto homogéneos como heterogéneos, se ha convertido en un proceso ecosostenible sólo recientemente; si bien, a día de hoy, la catálisis heterogénea desempeña un papel muy destacado en la industria química.²⁰

Así, se han llevado a cabo las reacciones entre diversos 2-aminobenzaldehídos y nitroolefinas derivadas de carbohidratos para dar lugar a las correspondientes 3-nitro-1,2-dihidroquinolinas y 3-nitroquinolinas. Este tipo de estructuras son ampliamente utilizadas como agentes antimaláricos,²¹ antibacterianos,²² antifúngicos²³ y anticancerígenos.²⁴ Adicionalmente, los derivados de la quinolina han encontrado uso en la síntesis de antivirales, biocidas, alcaloides, caucho y perfumes. También se utilizan como polímeros, catalizadores, inhibidores de corrosión, preservativos y como disolventes para resinas y terpenos.^{25a} Además se han utilizado como ligandos para la preparación de complejos OLED fosforescentes^{22b} y junto con polímeros conjugados se

²⁰ “*Handbook of Green Chemistry and Technology*”, J. Clark y D. Macquarrie, Blackwell Publishing, **2002**.

²¹ a) O. Bilker, V. Lindo, M. Panico, A. E. Etienne, T. Paxton, A. Dell, M. Rogers, R. E. Sinden y H. R. Morris, *Nature*, **1998**, 392, 289; b) G. Roma, M. D. Braccio, G. Grossi, F. Mattioli y H. Ghia, *Eur. J. Med. Chem.*, **2000**, 35, 1021; c) Y.-L. Chen, K.-C. Fang, J.-Y. Sheu, S.-L. Hsu y C.-C. Tzeng, *J. Med. Chem.*, **2000**, 44, 2374; d) P. A. Winstanley, *Parasitol. Today*, **2000**, 16, 146.

²² a) K.-C. Fang, Y.-L. Chen, J.-Y. Sheu, T.-C. Wang y C.-C. Tzeng, *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 3809; b) J. Chevalier, S. Atifi, A. Eyraud, A. Mahamoud, J. Barbe y J.-M. Pages, *J. Med. Chem.*, **2001**, 44, 4023; c) L. T. Phan, T. Jian, Z. Chen, Y.-L. Qiu, Z. Wang, T. Beach, A. Polemeropoulos y Y. S. Or, *J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 2965; d) S. J. Benkovic, S. J. Baker, M. R. K. Alley, Y.-H. Woo, Y.-K. Zhang, T. Akama, W. Mao, J. Baboval, P. T. R. Rajagopalan, M. Wall, L. S. Kahng, A. Tavassoli y L. Shapiro, *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 7468.

²³ a) K. Majerz-Maniecka, B. Oleksyn, R. Musiol, B. Podeszwa y J. Polanski, *Abstracts of Papers, Joint Meeting on Medicinal Chemistry*, Vienna, Austria, June 20-23, **2005**; *In Sci. Pharm.*, 73 (Suppl. 1), 194 **2005**; b) L. Y. Vargas, M. V. Castelli, V. V. Kouznetsov, J. M. Urbina, S. N. Lopez, M. Sortino, R. D. Enriz, J. C. Ribas y S. Zacchino, *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, 11, 1531; c) M. Shingh, M. P. Shingh y S. Y. Ablordeppey, *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, **1996**, 22, 377.

²⁴ a) L. Dassonneville, A. Lansiaux, A. Wattelet, N. Watez, C. Mahieu, S. Van Miert, L. Pieters y C. Bailly, *Eur. J. Pharmacol.*, **2000**, 409, 9; b) L. Dassonneville, K. Bonjean, M.-C. De Pauw-Gillet, P. Colson, C. Houssier, J. Quentin-Leclercq, L. Angenot y S. Y. Ablordeppey, *Bioorg. Med. Chem.*, **2002**, 10, 1337; c) C. Bailly, *Biochemistry*, **1999**, 38, 7719; d) C. Bailly, W. Laine, B. Baldeyrou, M.-C. De Pauw-Gillet, P. Colson, C. Houssier, K. Cimanga, S. V. Miert, A. J. Vlietinck y L. Pieters, *Anti-Cancer Drug Des.*, **2000**, 15, 191; e) M. Chauhan, A. Rana, J. M. Alex, A. Negi, S. Singh y R. Kumar, *Bioorg. Chem.*, **2015**, 58, 1.

²⁵ a) S. Madapa, Z. Tusi y S. Batra, *Current Organic Chemistry*, **2008**, 12, 116; b) R. Kwong, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 1614; c) H. Tong, L. Wang, X. Jing y F. Wang, *Macromolecules*, **2003**, 36, 2584; d) G. E. Tumambac, C. M. Rosencrane y C. Wolf, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 11293.

han utilizado como sensores químicos de iones fluoruro y metálicos.^{22c,d} Los métodos de síntesis de derivados de quinolina han sido recientemente revisados.²⁶

Los resultados obtenidos en las nuevas investigaciones llevadas a cabo se describen en la Parte Teórica de esta Memoria, la cual se ha estructurado en los siguientes apartados:

II. Reacciones Diels-Alder en condiciones “on water” entre furanos y maleimidias.

II.1. Antecedentes.

II.2. Resultados y discusión.

II.2.1. Reacciones “on water” a temperatura ambiente entre maleimidias **2a-d** y furanos **104a-d**.

II.2.2. Reacciones “on water” a 65 °C entre maleimidias **2a-d** y furanos **104a-d**.

II.2.3. Comparación de los resultados obtenidos en las reacciones “on water” con los antecedentes bibliográficos.

II.2.4. Evaluación de la actividad insecticida de algunos de los derivados de norcantarimidias sintetizados.

III. Reactividad en condiciones “on water” de 2-nitro-D-glicales.

III.1. Antecedentes.

III.2. Resultados y discusión.

III.2.1. Reacciones entre 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-nitro-D-glucal **175** y furanos **104a,b,d**.

III.2.2. Propuesta de mecanismo de reacción para la formación de los nitroproductos de Michael acíclicos.

III.2.3. Reacciones entre (*E*)-3,5-di-*O*-acetil-4-*O*-formil-D-*eritro*-1-nitropent-1-enitol **181** y furanos **104a,b,d**.

²⁶ S. M. Prajapati, K. D. Patel, R. H. Vekariya, S. N. Panchal y H. D. Patel, *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 24463 y referencias citadas.

III.2.4. Propuesta de mecanismo de reacción para la formación de los nitroproductos de Michael acíclicos y los 3-furil-2-nitro-D-glucos.

III.2.5. Reacciones entre 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-nitro-D-galactal **195** y furanos **104a,b,d**.

IV. 2-Glico-3-nitro-1,2-dihidroquinolinas y 2-glico-3-nitroquinolinas.

IV.1. Antecedentes.

IV.2. Resultados y discusión.

IV.2.1. Reacciones entre (*E*)-3,4,5,6,7-penta-*O*-acetil-D-galacto-1-nitrohept-1-enitol **217** y los 2-aminobenzaldehídos **213a-c**.

IV.2.2. Reacciones entre (*E*)-3,4,5,6,7-penta-*O*-acetil-D-mano-1-nitrohept-1-enitol **222** y los 2-aminobenzaldehídos **213a-c**.

IV.2.3. Reactividad de las 3-nitro-1,2-dihidroquinolinas sintetizadas.

IV.2.4. Reacciones entre (*2E*)-4,5,6-tri-*O*-acetil-2,3-didesoxi-aldehído-D-eritro-hex-2-enosa **233** y los 2-aminobenzaldehídos **213a-c**.

IV.2.5. Evaluación de la actividad antiproliferativa de algunos de los compuestos sintetizados.

Posteriormente, se describe la Parte experimental y se enumeran las Conclusiones.

***II. Reacciones Diels-Alder en condiciones
“on water” entre furanos y maleimidas***

II. 1. Antecedentes

El desarrollo de nuevos métodos sintéticos en los que se reduzca el uso de disolventes orgánicos es una de las principales prioridades de la Química Verde. El agua es el disolvente usado por la Naturaleza en todas sus rutas biosintéticas, de tal manera que las transformaciones químicas que ocurren en los organismos vivos dependen de la combinación de todas sus propiedades.²⁷ Desde el punto de vista de su uso como medio de reacción, el agua es el disolvente más deseado para abordar reacciones químicas, dadas las profundas implicaciones económicas, medioambientales, de seguridad y sociales que conlleva.^{28,29}

Recientemente, las reacciones orgánicas llevadas a cabo en agua han atraído considerablemente la atención de los investigadores debido a la facilidad con la que se promueven muchas de ellas y, en diversas ocasiones, se mejoran las selectividades.²⁸ Además, en este medio se facilita en gran medida el aislamiento de los productos, debido a la baja solubilidad de la mayoría de los compuestos orgánicos en medio acuoso.²⁷

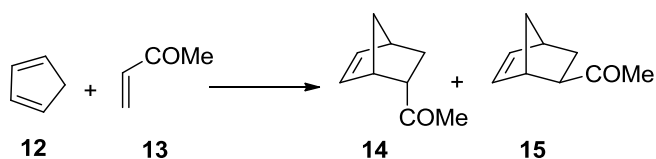
En este sentido, Rideout y Breslow³ fueron los primeros en describir la aceleración de algunas reacciones Diels-Alder llevadas a cabo en agua, frente al uso de disolventes orgánicos. Este hecho desempeñó un papel muy importante para el desarrollo de la Síntesis Orgánica en medios acuosos, porque aunque otras reacciones Diels-Alder^{5,30} habían sido llevadas a cabo anteriormente en este disolvente, fueron aquellos investigadores los primeros que demostraron cuantitativamente los efectos beneficiosos del agua sobre la reactividad y selectividad en este tipo de procesos. Así, por ejemplo, mostraron que la reacción Diels-Alder de ciclopentadieno **12** con metil vinil cetona **13** disueltos en agua, para dar los productos bicíclicos *endo* **14** y *exo* **15**, era 730 veces más rápida que esa misma reacción en isooctano (Esquema 2.1).

²⁷ G. Giorgi, P. López-Alvarado, S. Miranda, J. Rodríguez y J. C. Menéndez, *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 1327.

²⁸ V. K. Tandon y H. K. Maurya, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 5896.

²⁹ H. E. Eastman, C. Jamieson y A. J. B. Watson, *Aldrichimica Acta*, **2015**, 48, 51.

³⁰ a) W. B. Woodward y H. Baer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, 70, 1161; b) B. A. Carlson, W. A. Sheppard y O. W. Webster, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 5291.



Esquema 2.1

En aquellos experimentos, Breslow y col.³ demostraron que, además del aumento de velocidad, se producía un fuerte incremento de la selectividad *endo* en agua frente a la misma reacción llevada a cabo en etanol o en ausencia de disolvente.

Sin embargo, no fue hasta el año 2005, cuando Sharpless y col.¹ introdujeron el concepto de reactividad “on water”, para designar aquellos procesos en los que se observaba un notable aumento de la velocidad al agitar reactivos insolubles en emulsiones o suspensiones acuosas sin adición de disolventes orgánicos (Figura 2.1).

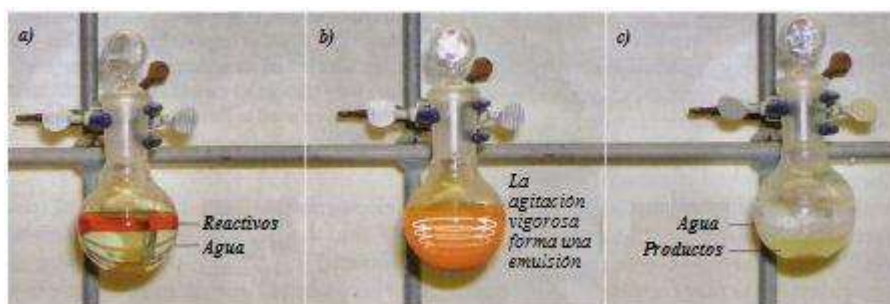
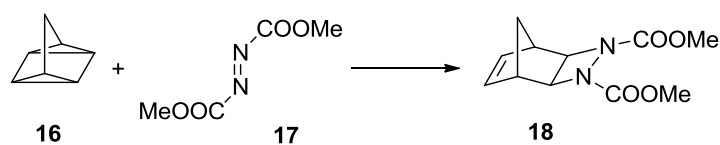


Figura 2.1

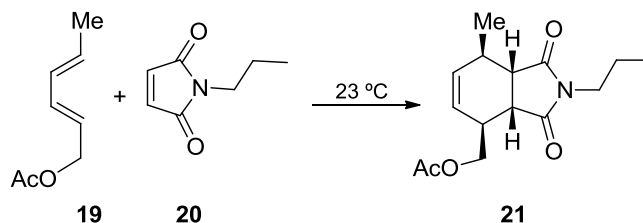
Las primeras reacciones abordadas por estos autores empleando dicha metodología fueron cicloadiciones Diels-Alder, ya que en éstas era donde previamente³ se había observado un significativo aumento de velocidad asociado a la participación del agua. Por otra parte, la cicloadición $[2\sigma+2\sigma+2\pi]$ entre cuadríclicano **16** y azodicarboxilato de dimetilo (DMAD, **17**), mostrada en el Esquema 2.2 y que conduce al compuesto **18**, requiere tiempos de reacción prolongados y calentamiento cuando se lleva a cabo en un disolvente orgánico o en ausencia del mismo, necesitando desde 18 horas en metanol a 5 días en tolueno para completarse. Sin embargo, bajo condiciones “on water” y a temperatura ambiente, se completó en 10 minutos.¹

II. Reacciones Diels-Alder en condiciones “on water” entre furanos y maleimidias



Esquema 2.2

De igual modo, ensayaron la reacción entre el acetato de *trans,trans*-2,4-hexadienilo **19** y la *N*-propilmaleimida **20** (Esquema 2.3). En este caso no se observó un aumento de rendimiento en el producto **21**, pero sí una notable disminución de los tiempos de reacción, desde más de 144 horas en acetonitrilo hasta 8 horas en agua.¹



Esquema 2.3

Adicionalmente, estos autores apuntaron que en la metodología “on water” deben cumplirse las siguientes condiciones: 1) la mezcla debe ser heterogénea, es decir, debe haber una interfase entre los reactivos orgánicos y el agua; 2) la interfase debe ser con una fase acuosa; 3) hay un significativo efecto isotópico del disolvente, con una notable disminución de la velocidad de reacción cuando en estos procesos se cambia el agua por óxido de deuterio.¹

Los líquidos apolares totalmente inmiscibles en agua son los reactivos ideales para abordar este tipo de reacciones, ya que con ellos se separan claramente ambas fases.

En las reacciones “on water”, el agua no actúa como disolvente, sino que los reactivos “flotan” en la superficie de la emulsión.¹ La condición ideal es que uno de los reactivos disuelva al otro, de modo que en la fase orgánica no esté presente ningún disolvente. A pesar de ello, esta metodología no está restringida a aquellos casos en los que al menos uno de los reactivos sea un líquido apolar, sino que también puede

aplicarse a reacciones entre sólidos, siempre y cuando formen una pasta orgánica fundida¹ o bien el punto de fusión de alguno de ellos sea lo suficientemente bajo como para que funda y actúe como disolvente del otro. En algunos casos, el punto de fusión efectivo de las mezclas de reacción de sólidos se reduce notablemente en presencia de agua, formándose a menudo una fase orgánica fundida.¹

La agitación vigorosa promueve la reacción debido a que se incrementa el área superficial de contacto entre las fases acuosa y orgánica. Esta aceleración que se observa no depende de la cantidad de agua empleada, siempre que haya la suficiente como para conseguir una adecuada separación de fases.

Dos características adicionales que presentan³¹ estas condiciones de reacción son: a) todas las reacciones descritas que sufren aceleración por las condiciones “on water” son afectadas por una catálisis ácida,^{1,31,32} lo que sugiere que la química ácido-base en la interfase contribuye a la aceleración; b) la superficie del agua en la interfase con sustancias orgánicas de baja constante dieléctrica se carga negativamente por la fuerte absorción de iones hidróxido.³³

Para explicar todos estos comportamientos Jung y Marcus³⁴ propusieron un modelo para describir el concepto de reactividad “on water”. Citando trabajos previos de Shen y Ostroverkhov,³⁵ describieron que el agua en una interfase introduce, en la capa orgánica, los hidrógenos de los grupos hidroxilo más externos. Propusieron además, que un compuesto orgánico con suficiente capacidad para formar enlaces de hidrógeno podría interaccionar con estos grupos hidroxilo como si de una superficie catalítica se tratara (Figura 2.2). Este hecho disminuiría la energía del estado de transición, incrementando por tanto la velocidad de la reacción. El rápido mezclado que requieren estas reacciones serviría para maximizar la superficie reactiva.

³¹ J. K. Beattie, C. S. P. McErlean y C. B. W. Phippen, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 8972.

³² A. Chanda y V. V. Fokin, *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 725.

³³ a) J. K. Beattie en *Colloid Stability-The Role of Surface Forces-Part II*, Vol. 2 (Ed.: T. Tadros), Wiley-VCH, Weinheim, 2007, p. 153; b) J. K. Beattie, A. M. Djerdjev y G. G. Warr, *Faraday Discuss.*, **2009**, *141*, 31.

³⁴ a) Y. Jung y R. A. Marcus, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 5492; b) Y. Jung y R. A. Marcus, *J. Phys.: Condens. Matter*, **2010**, *22*, 284117.

³⁵ Y. R. Shen y V. Ostroverkhov, *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 1140.

II. Reacciones Diels-Alder en condiciones “on water” entre furanos y maleimidias

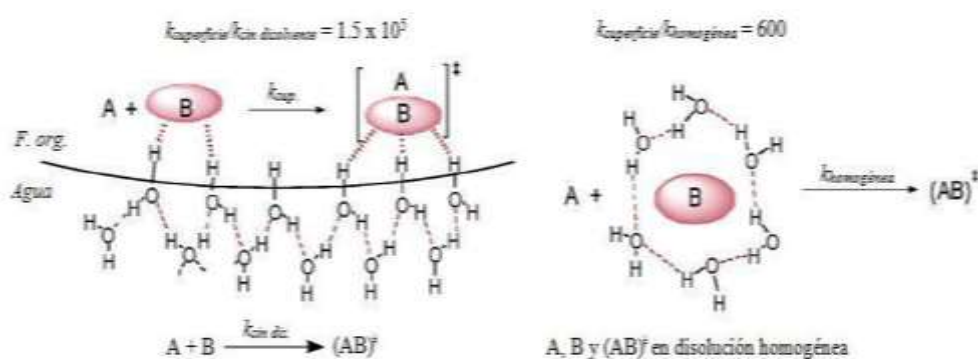
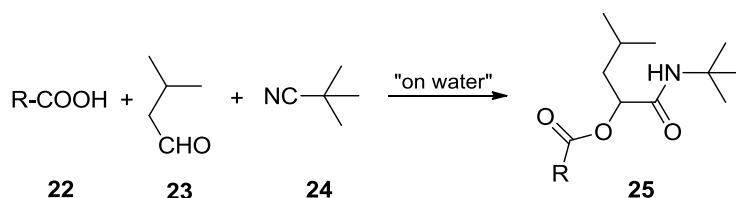


Figura 2.2

Por otra parte, Jung y Marcus³⁴ llevaron a cabo cálculos teóricos que confirmaron esta teoría. Así, se estimó un incremento de la constante de velocidad de aproximadamente $1,5 \times 10^5$ veces en la cicloadición $[2\sigma+2\sigma+2\pi]$ entre cuadríclicano **16** y azodicarboxilato de dimetilo (DMAD, **17**), mostrada en el Esquema 2.2, y abordada en condiciones “on water”.

Asimismo, esta teoría sólo es válida en aquellos casos en los que sean posibles interacciones a través de puentes de hidrógeno. Existen, sin embargo, reacciones en las que participan reactivos incapaces de establecer dichas interacciones y en las que se observa un aumento de velocidad en condiciones “on water”, que por tanto no puede ser atribuido a estas fuerzas intermoleculares. En esos casos, es necesario estudiar otros factores que, como la agitación o los efectos hidrofóbicos desempeñan un papel importante.

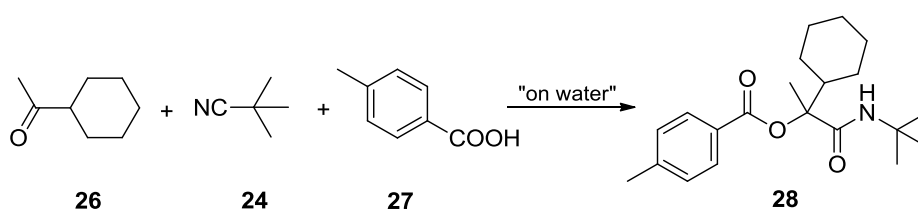
Con objeto de valorar este parámetro, Pirrung y col.³⁶ ensayaron diferentes métodos de agitación en reacciones de Passerini “on water”, como la mostrada en el Esquema 2.4, en la que reaccionan diversos ácidos carboxílicos **22**, isovaleraldehído **23** y *tert*-butilisonitrilo **24** para dar el producto **25**.



Esquema 2.4

³⁶ M. C. Pirrung, K. D. Sarma y J. Wang, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 8723.

En concreto, las reacciones se llevaron a cabo bajo agitación magnética, con un baño de ultrasonidos termostatzado a temperatura ambiente y con un brazo agitador de vibración oscilante vertical. En todos los casos estudiados el método más eficiente fue la utilización de ultrasonidos como modo de activación. Esta aceleración puede ser atribuida, al menos en parte, al aumento de la velocidad de transferencia entre fases. No obstante, no puede concluirse que éste sea siempre el método a elegir; así, en la reacción entre la cetona **26**, *tert*-butilisonitrilo **24** y el ácido **27** en la que se obtiene el producto **28** (Esquema 2.5), el método más efectivo resultó ser la agitación magnética.



Esquema 2.5

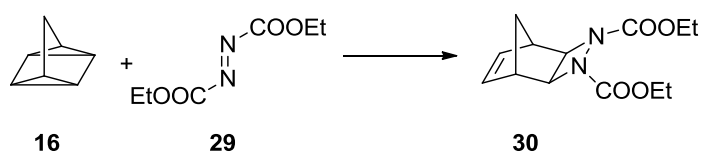
De este modo, los autores concluyeron que el método de agitación más efectivo para abordar reacciones orgánicas “on water” debe ser determinado empíricamente para cada tipo de reacción.

Ahora bien, algunas de las teorías propuestas para explicar el aumento de velocidad están apoyadas en cálculos cinéticos que no tienen en cuenta la propia naturaleza del experimento: las reacciones “on water” se realizan en condiciones de agitación vigorosa de las dos fases inmiscibles. Sin embargo, a escala de laboratorio, el área de la superficie del agua y la relación superficie-volumen no pueden ser controladas reproduciblemente porque son fuertemente dependientes de la velocidad de agitación, del volumen, de la relación agua/fase orgánica y del tamaño, tanto del núcleo de agitación como del matraz. El tamaño de las gotas en la emulsión que se genera es asimismo un parámetro desconocido, de modo que en realidad, cualquier estimación del efecto de la superficie del agua en la reacción no es más que una mera suposición. Es por esto que Mellouli y col.³⁷ decidieron cuantificar el efecto “on water” por unidad de área de superficie, para lo que tomaron como modelo la reacción descrita en el Esquema 2.6, empleando una plataforma de fluidos bifásica que permitía modificar parámetros

³⁷ S. Mellouli, L. Bousekkine, A. B. Theberge y W. T. S. Huck, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 7981.

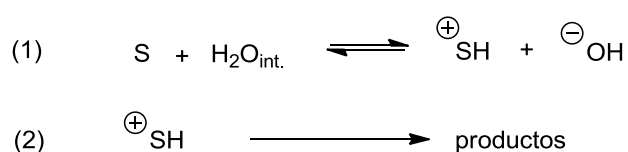
II. Reacciones Diels-Alder en condiciones “on water” entre furanos y maleimidias

relacionados con la superficie de la interfase. Se observó que esta reacción sólo tenía lugar en condiciones “on water”; además, a medida que transcurría el tiempo, los reactivos se acumulaban en la interfase, saturándola, de modo que el aumento de velocidad no era tan acusado en comparación con el inicio de la reacción. El hecho de que la actividad de la interfase disminuya con el tiempo permitiría explicar por qué son tan difíciles de reproducir las condiciones “on water” en emulsiones agitadas vigorosamente, en las que la interfase agua-fase orgánica está siendo permanentemente generada y varía de manera continua.



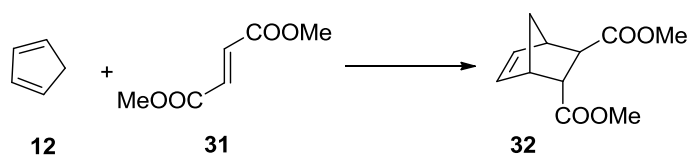
Esquema 2.6

El mecanismo de la catálisis “on water” que se muestra en el Esquema 2.7 fue propuesto por Beattie y col.³¹ basándose en una serie de observaciones previas.¹ En éste se describe que un sustrato (S) susceptible de activarse por protonación, reacciona con agua en la interfase dando lugar al sustrato activado protonado y a un ión hidróxido que se estabiliza por su fuerte adsorción en la interfase. Esto desplaza el equilibrio de protonación del sustrato fuertemente hacia la derecha, justificando la catálisis ácida a la que están sometidos estos procesos, incluso en disoluciones neutras.



Esquema 2.7

Con objeto de comprobar el mecanismo propuesto, se escogió la reacción entre ciclopentadieno **12** y fumarato de dimetilo **31**, conducente al producto **32** (Esquema 2.8).



Esquema 2.8

Dado que es complicado medir la velocidad de reacciones lentas por la escasa o nula solubilidad de los reactivos orgánicos en agua, se comparó la velocidad “on water” con la velocidad de esta misma reacción llevada a cabo en condiciones de agitación suaves, de modo que no se generaba emulsión alguna y el área de la interfase era mínimo. Los autores³¹ concluyeron que la velocidad de la reacción es independiente del pH del medio acuoso: el paso determinante de la velocidad ocurre en la interfase, de manera que la aceleración es mayor cuanto mayor es el área de la misma.

Un factor que no se ha tenido en cuenta para explicar el mecanismo de catálisis es el efecto hidrodinámico causado por la agitación o la ultrasonicación. Guo y col.³⁸ estudiaron la reacción del Esquema 2.6 para tratar de dilucidar si la aceleración se debe a dichos efectos o a los grupos –OH libres en la interfase. Para ello, confinaron las gotas de reactivo en capilares de vidrio para minimizar los efectos hidrofóbicos, y analizaron la reacción “on water”. Así, en su estudio la interfase se mantenía “fresca” inicialmente, pero se veía afectada por los procesos posteriores de adsorción y desorción de las moléculas en ella, disminuyendo la velocidad de reacción. Sin embargo, si la agitación es lo suficientemente eficaz, la interfase se mantendrá “fresca” sin los efectos de la adsorción/desorción. Estos autores demostraron que, sin agitación vigorosa o ultrasonidos se seguía observando aceleración “on water”, lo que parece indicar que la interfase entre la fase acuosa y la fase orgánica es el principal factor catalítico, y que los efectos hidrodinámicos pueden despreciarse.

En este sentido, la catálisis ácida “on water” facilita el reordenamiento de naftilaminas y anilinas *N*-preniladas (grupo *prenilo*: 3-metil-2-buten-1-ilo),

³⁸ D. Guo, D. Zhu, X. Zhou y B. Zheng, *Langmuir*, **2015**, *31*, 13759.

II. Reacciones Diels-Alder en condiciones “on water” entre furanos y maleimidias

transformando el reordenamiento *aza*-Claisen aromático en un proceso sintéticamente viable.³⁹

Sin embargo, a pesar del gran número de estudios que se han llevado a cabo sobre esta metodología y sobre el incremento de velocidad que se observa,³² aún no se ha llegado a un acuerdo sobre el origen molecular de este efecto.³⁷

Aunque se han publicado diversos artículos sobre el mecanismo catalítico de este tipo de procesos,^{40,41} sólo los trabajos realizados por Cozzi y Zoli⁴² y Beattie y col.,³¹ parecen concluir que el efecto “on water” se puede justificar a través de un simple mecanismo de catálisis ácida facilitada por la fuerte adsorción de los iones hidróxido en la interfase agua-fase orgánica.

En 2013 se ha descrito⁴³ un estudio cinético bastante exhaustivo que trata de revelar por qué se aceleran determinadas reacciones orgánicas bajo condiciones heterogéneas. Muy concretamente, se describe el papel de las moléculas de agua y su participación en los procesos “on water”, concluyendo que la presencia de la interfase es un criterio esencial para que transcurran este tipo de reacciones, y que la naturaleza de la misma debería explicarse de modo que maximice el contacto entre los reactivos y el agua. Los autores destacan que la facilidad de formación de puentes de hidrógeno con los reactivos y el estado de transición por parte de las moléculas de agua junto con la hidrofobicidad y densidad de energía cohesiva ofrecida por las mismas, son requisitos vitales para que este tipo de reacciones se lleven a cabo con éxito.

Por otra parte, estudios realizados por Butler y Coyne⁴⁴ apuntan a que la catálisis “on water” responde a la naturaleza y a las propiedades de los reactivos orgánicos. La interacción con las moléculas de agua puede ser bien a través de interacciones tipo puente de hidrógeno o transferencia de hidrógeno, de modo que el agua de la superficie orgánica hidrofóbica se comporta *camaleónicamente*.

³⁹ K. D. Beare y C. S. P. McErlean, *Org. and Bioorg. Chem.*, **2013**, *11*, 2452.

⁴⁰ O. Acevedo y K. Armacost, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 1966.

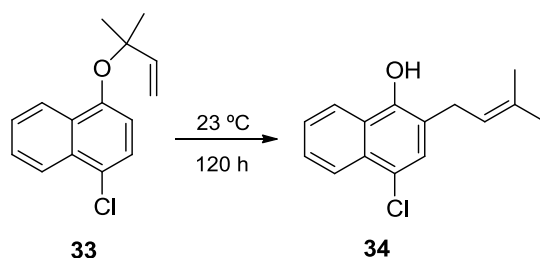
⁴¹ L. L. Thomas, J. Tirado-Rives y W. L. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 3097.

⁴² P. G. Cozzi y L. Zoli, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 4162.

⁴³ A. Manna y A. Kumar, *J. Phys. Chem.*, **2013**, *117*, 2446.

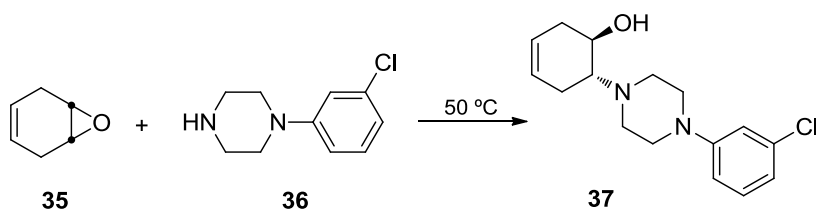
⁴⁴ R. N. Butler y A. G. Coyne, *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 1809.

Esta metodología, tal y como ha sido revisada por Chanda y Fokin³² y Butler y Coyne⁴⁵ no solamente ha sido aplicada a procesos Diels-Alder; en este sentido, ya Sharpless y col.¹ mostraron las grandes diferencias existentes en los porcentajes de conversión del éter naftílico **33** en el fenol **34**, a través de un reordenamiento de Claisen (Esquema 2.9), los cuales oscilaron entre el 16% en tolueno hasta el 100% en condiciones “on water”.



Esquema 2.9

Estos mismos autores realizaron un estudio paralelo con la apertura nucleofílica del monoepóxido del ciclohexadieno **35** con *N*-(3-clorofenil)piperacina **36** para dar **37** (Esquema 2.10). Los resultados encontrados fueron idénticos en cuanto a una disminución significativa en los tiempos de reacción y un aumento importante en los rendimientos de estos procesos cuando se empleaba la metodología “on water”.¹



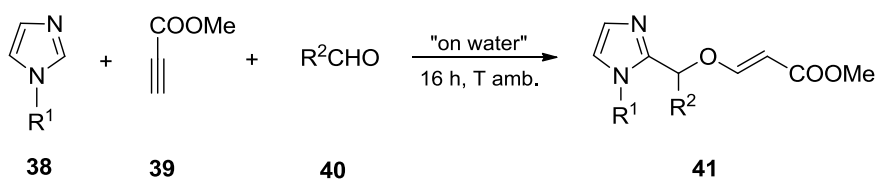
Esquema 2.10

Cruz-Acosta y col.⁴⁶ han llevado a cabo una reacción tricomponente para la funcionalización en C2 de imidazoles *N*-alquilados bajo estas condiciones, en las cuales el carbeno imidazolínico intermedio es estable. Se obtuvieron así los productos **41** con rendimientos entre moderados y altos (Esquema 2.11).

⁴⁵ R. N. Butler y A. G. Coyne, *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 6302.

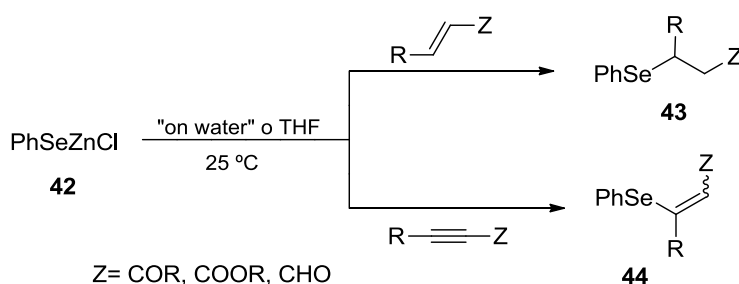
⁴⁶ F. Cruz-Acosta, P. de Armas y F. García-Tellado, *Synlett*, **2010**, *16*, 2421.

II. Reacciones Diels-Alder en condiciones "on water" entre furanos y maleimidas



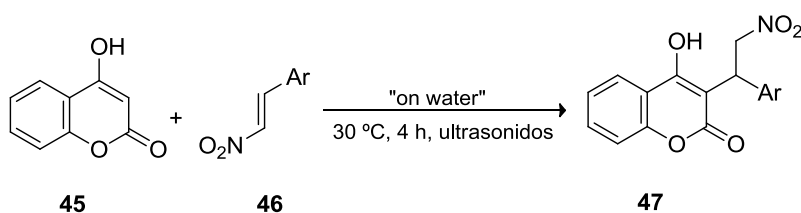
Esquema 2.11

Más recientemente, Battistelli y col.⁴⁷ han llevado a cabo reacciones de adición de Michael entre PhSeZnCl **42** y olefinas o alquinos electrón-deficientes, tanto en condiciones "on water" como en THF, encontrando que bajo las primeras estos procesos transcurrían con mayor velocidad y mejores rendimientos (Esquema 2.12).



Esquema 2.12

Asimismo, se han abordado⁴⁸ alquilaciones en C3 de la 4-hidroxicumarina **45** con diversos β -nitroestirenos fenil- y heteroarilsustituídos **46** bajo sonicación, temperaturas suaves y condiciones "on water", para obtener los correspondientes aductos de Michael **47** (Esquema 2.13).



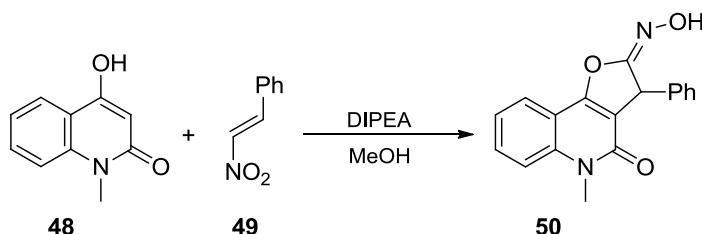
Esquema 2.13

La ventaja de esta metodología reside nuevamente en una importante reducción de los tiempos de reacción y un aumento significativo del rendimiento, respecto a cuando la reacción se efectúa utilizando metanol como disolvente, o en condiciones "on water" a 80 °C.

⁴⁷ B. Battistelli, T. Lorenzo, M. Tiecco y C. Santi, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 1848.

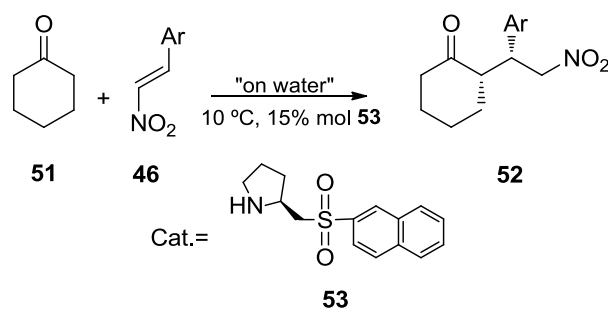
⁴⁸ D. K. Barange, V. Kabala, C.-W. Kuo, P.-M. Lei y C.-F. Yao, *Tetrahedron*, **2011**, 67, 2870.

En este mismo trabajo, Barange y col.⁴⁸ aplicaron esta metodología ya optimizada a la síntesis de **50** a partir de la hidroxiiiminodihidroquinolinona **48**, encontrando, sin embargo, que los mejores rendimientos y selectividades se obtenían llevando a cabo estos procesos en metanol y empleando como base *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA, Esquema 2.14).



Esquema 2.14

De igual modo, se han aplicado estas condiciones de reacción a adiciones de Michael entre ciclohexanona **51** y β -nitroestirenos **46**, empleando el organocatalizador **53** que contiene un resto de pirrolidina y otro de sulfona, ((*S*)-2-((naftalen-2-ilsulfonil)metil)pirrolidina), habiéndose obtenido los productos del tipo **52** con altos rendimientos (92-99%), tiempos cortos de reacción (2-14 horas) y elevados excesos enantioméricos (98%) (Esquema 2.15).⁴⁹



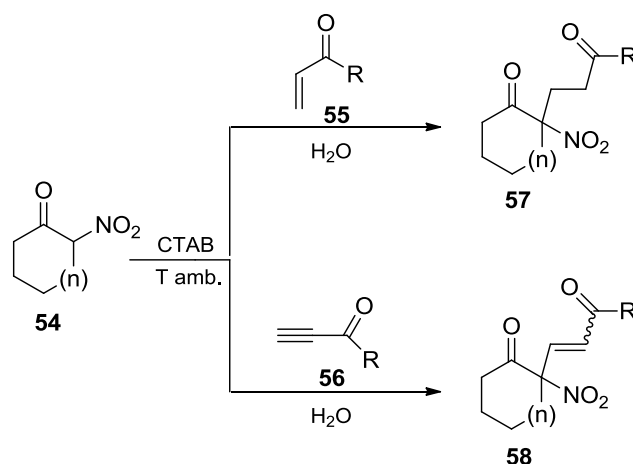
Esquema 2.15

Giorgi y col.²⁷ describieron adiciones “on water” entre diversas α -nitroacetonas cíclicas **54** y compuestos carbonílicos α,β -insaturados (enales o enonas acíclicas **55** y alquinales o alquinonas acíclicas **56**). Los productos obtenidos **57** y **58** se aislaron con excelentes rendimientos en la mayoría de los casos, aunque con tiempos de reacción que oscilaron entre ocho horas y diecisiete días (Esquema 2.16). Todos estos procesos se

⁴⁹ S. Syu, T.-T. Kao y W. Lin, *Tetrahedron*, **2010**, 66, 891.

II. Reacciones Diels-Alder en condiciones “on water” entre furanos y maleimidas

llevaron a cabo a temperatura ambiente y utilizando bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB) como surfactante.



Esquema 2.16

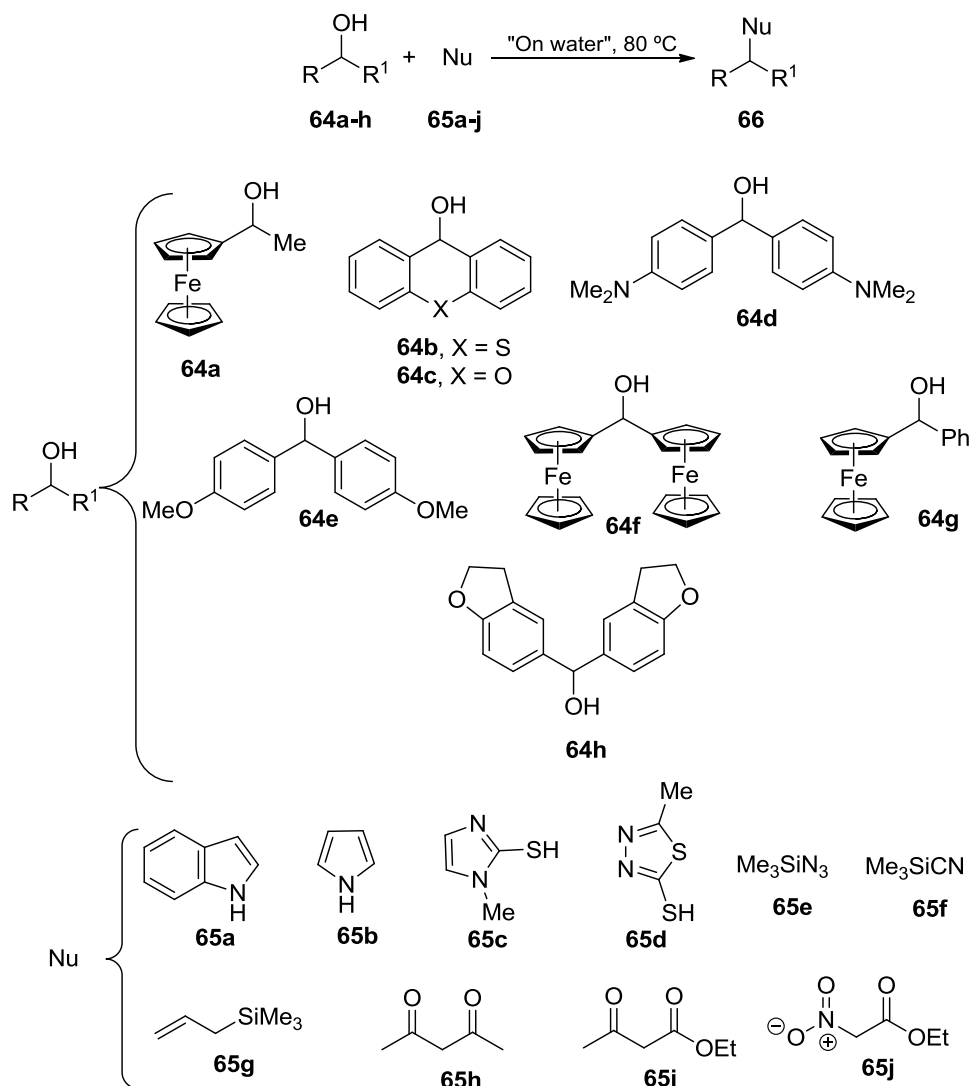
De igual modo, se ha utilizado la metodología “on water” para llevar a cabo adiciones de Michael de tioles a *N*-arilmaleimidas.⁵⁰

La sustitución nucleofílica de alcoholes ferrocénicos **59** y **60** con diversos nucleófilos tipo indoles, pirroles y tiofenoles **61** se ha llevado a cabo en condiciones “on water”, obteniéndose rendimientos de buenos a moderados de los productos **62** y **63**.⁵¹ Los nucleófilos **61** reaccionan por la posición 3 del anillo en el caso de los indoles, la posición 2 para los pirroles y por el átomo de azufre de la función tiol en el resto. Estos procesos se realizaron a 80 °C y en ausencia de ácidos de Brønsted o Lewis y de surfactantes (Esquema 2.17).

⁵⁰ V. Kumar, R. Mitra, S. Bhattarai y V. A. Nair, *Synth. Commun.*, **2011**, *41*, 392.

⁵¹ P. Cozzi y L. Zoli, *Green Chem.*, **2007**, *9*, 1292.

II. Reacciones Diels-Alder en condiciones "on water" entre furanos y maleimidas



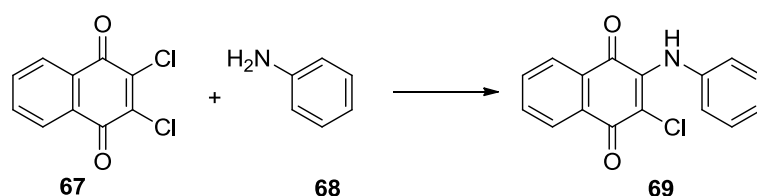
Esquema 2.18

También, bajo esta metodología, se ha abordado la adición nucleofílica de *N,N*-dialquilhidrazonas a α -cetoésteres,⁵² conduciendo a carbinolos altamente funcionalizados con altos rendimientos y tiempos cortos de reacción.

Las reacciones de sustitución nucleofílica y adición de la quinona **67** con una variedad de aminas aromáticas tales como **68**, aminas alifáticas primarias, aminoácidos, ésteres de aminoácidos, aminas heterocíclicas, hidrazinas, amidas y tioles han sido estudiadas por Tandon y Maurya²⁸ en condiciones "on water" (Esquema 2.19). Estos procesos se ensayaron en diversos disolventes, como etanol, metanol o benceno, tanto a

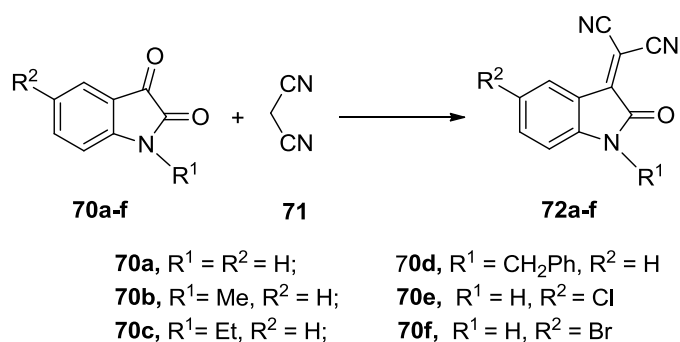
⁵² A. Crespo-Peña, E. Martín-Zamora, R. Fernández y J. M. Lassaletta, *Chemistry-An Asian Journal*, **2011**, *6*, 2287.

temperatura ambiente como a 50 °C en el caso del benceno, encontrándose que cuando se empleaba etanol a temperatura ambiente se obtenía un rendimiento del 90% tras una hora de reacción. Sin embargo, con objeto de optimizar aún más estos procesos, aplicaron la metodología “on water”, logrando una reducción del tiempo de reacción a 10 minutos a temperatura ambiente y obteniéndose **69** con rendimientos cuantitativos.



Esquema 2.19

Demchuk y col.⁵³ describieron el primer ejemplo de condensación de Knoevenagel entre compuestos sólidos como, por ejemplo, las isatinas **70a-f** y malononitrilo **71**. Las reacciones fueron promovidas por la molienda de los reactivos, a temperatura ambiente y bajo condiciones “on water”, obteniéndose **72a-f** con rendimientos que oscilaban entre 75 y 99% tras quince minutos de reacción (Esquema 2.20).



Esquema 2.20

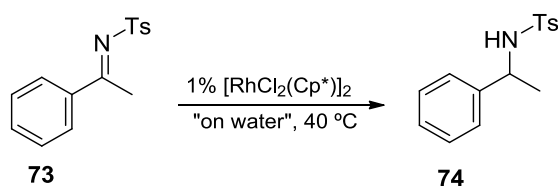
En 2013, Wang y col.⁵⁴ sintetizaron bajo la metodología “on water” y catálisis de un complejo de Rh las aminas ópticamente activas **74** vía transferencia asimétrica de hidrógeno a partir de *N*-sulfonil cetiminas **73** (Esquema 2.21). Dicha reacción no tiene lugar o transcurre con un rendimiento muy bajo cuando se lleva a cabo en un disolvente orgánico (diclorometano o metanol) en comparación con la síntesis “on water”.

⁵³ D. V. Demchuk, M. N. Elinson y G. I. Nikishin, *Mendeleev Commun.*, **2011**, 21, 224.

⁵⁴ L. Wang, Q. Zhou, C. Qu, Q. Wang, L. Cun, J. Zhu y J. Deng, *Tetrahedron*, **2013**, 69, 6500.

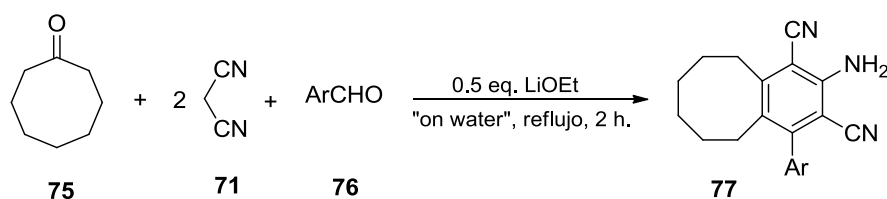
II. Reacciones Diels-Alder en condiciones “on water” entre furanos y maleimidias

Además, este método presenta la ventaja de que proporciona un exceso enantiomérico mucho mayor.



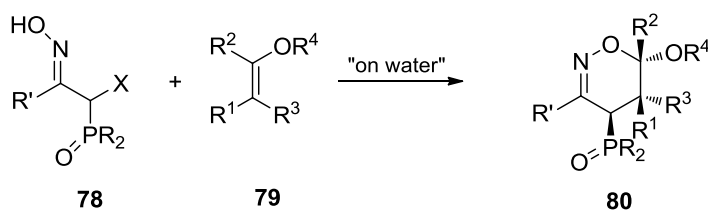
Esquema 2.21

Maharani y Kumar⁵⁵ han preparado benzo[a]ciclooctenos **77** mediante una ruta sintética que consta de cuatro pasos, todos ellos en condiciones “on water”, empleando etóxido de litio como base (Esquema 2.22). El rendimiento de esta reacción tricomponente entre los compuestos **71**, **75** y **76** es de un 79%, mientras que si se lleva a cabo en metanol desciende a un 64%, siendo el caso extremo la utilización de acetonitrilo y dimetilformamida como disolventes, en los que la reacción no tiene lugar.



Esquema 2.22

En los últimos años, se han empleado las condiciones “on water” para sintetizar moléculas complejas y con potencial actividad biológica. Así, de los Santos y col.⁵⁶ obtuvieron las 1,2-oxazinas altamente funcionalizadas **80** mediante la cicloadición hetero Diels-Alder regioselectiva de nitrosoalquenos fosforilados **78** y enol éteres **79** (Esquema 2.23).

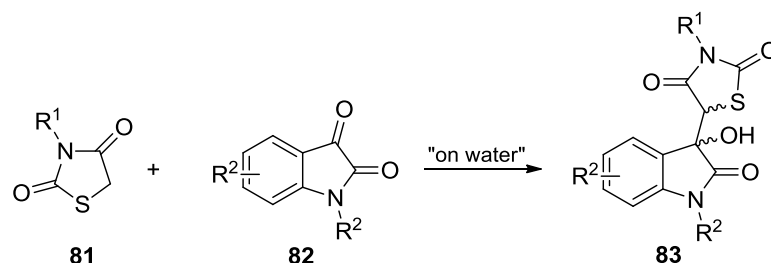


Esquema 2.23

⁵⁵ S. Maharani y R. R. Kumar, *Tetrahedron Lett.*, **2013**, 54, 4800.

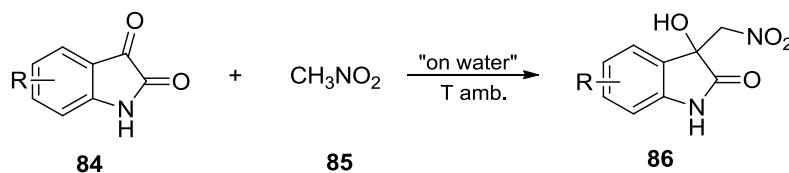
⁵⁶ J. M. de los Santos, R. Ignacio, Z. Es Sbai, D. Aparicio y F. Palacios, *J. Org. Chem.*, **2014**, 79, 7607.

También se han llevado a cabo⁵⁷ reacciones entre diversas tiazolidíndionas *N*-sustituidas **81** y derivados de isatina **82** para conducir a moléculas híbridas del tipo **83** (Esquema 2.24) las cuales mostraron ser farmacológicamente activas y se obtuvieron con excelentes rendimientos y diastereoselectividades.



Esquema 2.24

Las isatinas **84** reaccionan a través de un proceso tipo Henry y bajo catálisis “on water” con nitrometano **85**, conduciendo a 3-hidroxi-3-nitrometilindolín-2-onas⁵⁸ **86**, para una gran variedad de grupos R y con rendimientos superiores al 74% (Esquema 2.25).



Esquema 2.25

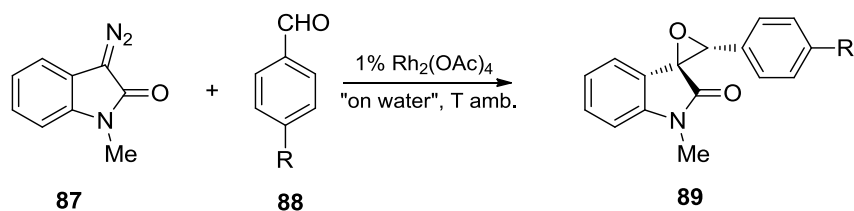
En estas condiciones y utilizando un complejo de Rh como catalizador también se han llevado a cabo cicloadiciones 1,3-dipolares entre 3-diazooxindoles **87** y diversos aldehídos aromáticos **88** para conducir a los correspondientes espiro-indoloxiranos **89**, con buenos rendimientos y completa diastereoselectividad⁵⁹ (Esquema 2.26).

⁵⁷ S. Paladhi, M. Bhati, D. Panda y J. Dash, *J. Org. Chem.*, **2014**, 79, 1473.

⁵⁸ P. SaiPrathima, K. Srinivas y M. M. Rao, *Green Chem.*, **2015**, 17, 2339.

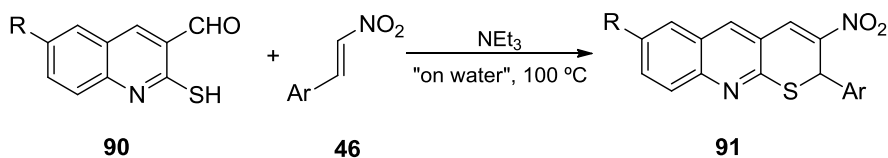
⁵⁹ S. Muthusamy y R. Ramkumar, *Tetrahedron*, **2015**, 71, 6219.

II. Reacciones Diels-Alder en condiciones "on water" entre furanos y maleimidas



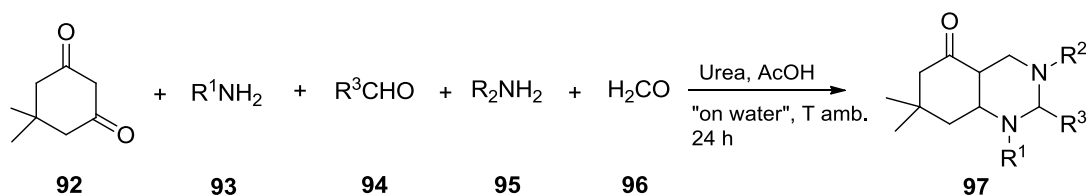
Esquema 2.26

Derivados de quinolinas como las 3-nitro-2-aryl-2*H*-tiopirano[2,3-*b*]quinolinas **91** fueron sintetizadas por Kumar y col.⁶⁰ mediante reacción entre 2-mercaptoquinolin-3-carbaldehídos **90** y β -nitroestirenos **46** calentando a reflujo y con trietilamina como catalizador (Esquema 2.27). Los tiempos de reacción oscilaron entre 3 y 4 horas y los rendimientos entre el 85 y el 96%.



Esquema 2.27

Muy recientemente se han abordado reacciones multicomponente⁶¹ en las que, además de aplicar las condiciones "on water", se han empleado urea y ácido acético como catalizadores para la síntesis de nuevas octahidroquinazolín-5-onas **97**, derivadas de quinazolinonas con diversa actividad biológica, y con rendimientos superiores al 65% (Esquema 2.28).

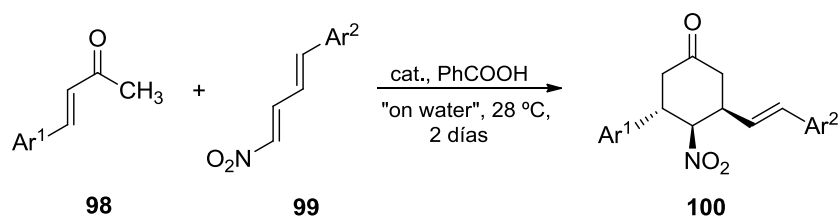


Esquema 2.28

⁶⁰ S. V. Kumar, S. Muthusubramanian y S. Perumal., *RSC Adv.*, **2015**, 5, 30826.

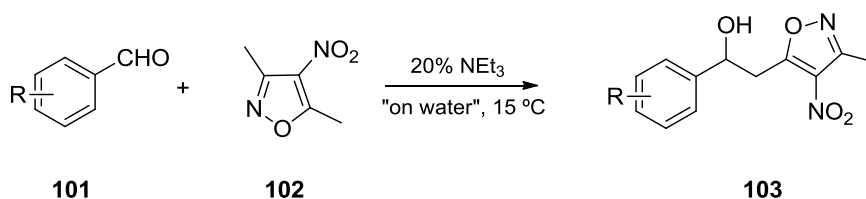
⁶¹ S. Zheng, S. Zhong, Z. Chen, W. Chen y Q. Zhu, *ACS Comb. Sci.*, **2016**, 18, 475.

Vamisetti y col.⁶² han llevado a cabo la cicloadición [4+2] de enonas **98** y nitrodienos **99** para la síntesis enantioselectiva de ciclohexanonas altamente sustituidas **100** (Esquema 2.29) con un rendimiento moderado.



Esquema 2.29

Por último, Zhang y col.⁶³ han abordado la reacción viníloga de Henry entre los 3,5-dimetil-4-nitroisoxazoles **101** y diferentes aldehídos aromáticos **102** (Esquema 2.30) para conducir a los productos **103** con muy altos rendimientos en casi todos los procesos estudiados.



Esquema 2.30

Con los ejemplos descritos anteriormente se puede concluir que, en muchos casos, las condiciones de reacción "on water" constituyen una alternativa eficiente y medioambientalmente benigna^{32,34,35,37,45} a otros métodos de síntesis orgánica convencional.

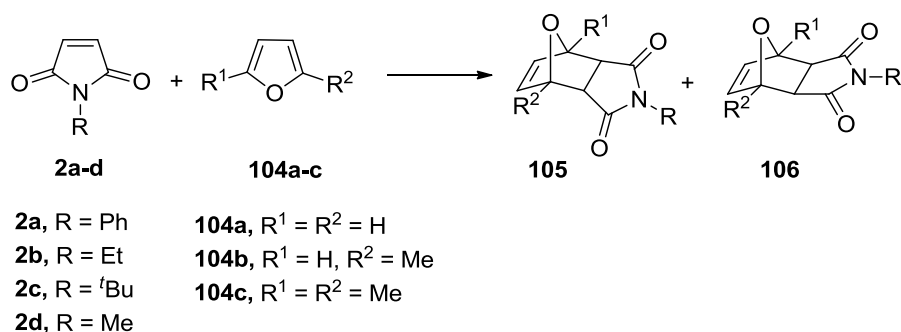
⁶² G. B. Vamisetti, R. Chowdhury, M. Kumar y S. K. Ghosh, *Org. Lett.*, **2016**, 18 (9), 1964.

⁶³ Y. Zhang, B.-W. Wei, L.-N. Zou, M.-L. Kang y H.-Q. Luo, *Tetrahedron*, **2016**, 72, 2472.

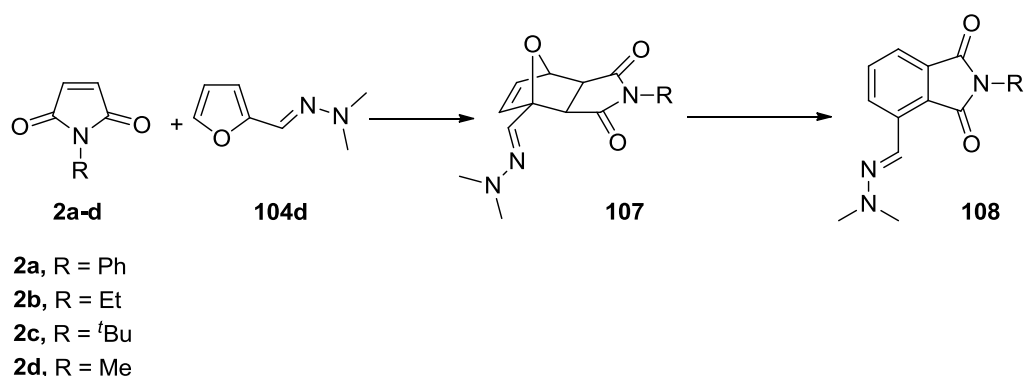
II. 2. Resultados y discusión

II.2.1. Reacciones “on water” a temperatura ambiente entre maleimidas **2a-d** y furanos **104a-d**.

Se han llevado a cabo reacciones entre una serie de olefinas diactivadas, como son *N*-fenilmaleimida **2a**, *N*-etilmaleimida **2b**, *N*-*terc*-butilmaleimida **2c** y *N*-metilmaleimida **2d** con los dienos furano **104a**, 2-metilfurano **104b**, 2,5-dimetilfurano **104c** (Esquema 2.31) y *N,N*-dimetilhidrazona del furfural **104d** (Esquema 2.32). Para estos procesos se ha empleado la metodología “on water”, con objeto de comparar la velocidad de reacción y la estereoquímica observadas con los resultados anteriormente descritos.⁶⁴ Los productos obtenidos fueron los cicloaductos Diels-Alder **105** y **106** para los dienos **104a-c** (Esquema 2.31), mientras que en el caso de la hidrazona **104d**, se detectó solamente el cicloaducto *exo* **107** (aislándose puro en las reacciones con **2b** y **2d**), el cual evolucionó hacia el derivado de ftalimida **108** (Esquema 2.32).



Esquema 2.31



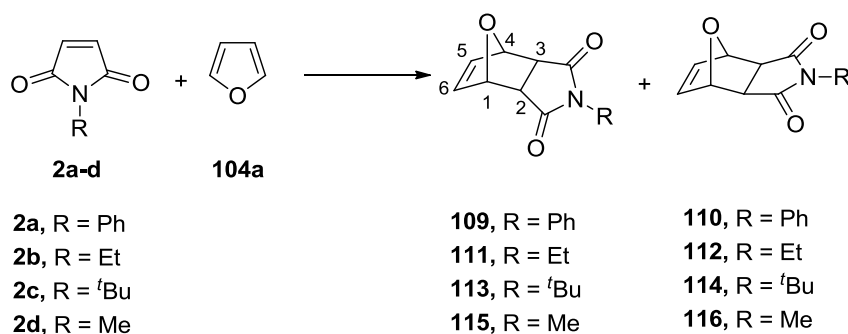
Esquema 2.32

⁶⁴ M. V. Gil, V. Luque-Agudo, E. Román y J. A. Serrano, *Synlett*, **2014**, 25, 2179.

Las reacciones se llevaron a cabo en matraces de 10 mL, añadiendo 3 mL de agua destilada y con una proporción entre reactivos que dista de ser la estequiométrica en los casos de las maleimidias **2a**, **2b** y **2d**; esto es así porque dichos compuestos son sólidos a temperatura ambiente, de modo que el dieno, además de como reactivo, actúa como disolvente. El volumen empleado es el mínimo en el que las maleimidias se disuelven con la ayuda de la agitación magnética. Dado que **2c** se presenta como líquido a temperatura ambiente, las cicloadiciones entre esta maleimida y el resto de dienos se realizaron mol a mol. Una vez disueltos los reactivos y añadida el agua las mezclas se sometieron a una agitación magnética vigorosa, controlándose el avance de reacción mediante cromatografía en capa fina y $^1\text{H-RMN}$. El tiempo de reacción se prolongó hasta que el material de partida se consumió por completo o hasta alcanzar el equilibrio.

En los procesos con *N*-fenilmaleimida **2a** el medio de reacción cambió su aspecto de forma muy significativa con el transcurso del tiempo. El reactivo se presenta en forma de láminas de color amarillo intenso, mismo color que presentan las mezclas, pero cuando la reacción concluyó se obtuvo un sólido pulverulento blanco para los dienos **104a-c** y amarillo para la hidrazona **104d**. Así pues, a medida que avanza la transformación se aprecia un cambio de color desde amarillo a blanco en el medio (**104a-c**) o de aspecto (**104d**), además de que el producto precipita debido a su insolubilidad en agua.

Las reacciones entre las maleimidias **2a-d** y furano **104a** condujeron, tras tiempos que oscilaron entre 2,5 y 51 horas, a mezclas cristalinas de los aductos Diels-Alder *endo* **109**, **111**, **113** y **115** y *exo* **110**, **112**, **114** y **116** (Esquema 2.33), con rendimientos altos o cuantitativos, excepto para la reacción con **2c**.



Esquema 2.33

II. Reacciones Diels-Alder en condiciones “on water” entre furanos y maleimidias

La separación de los isómeros mediante c.c.f. preparativa no fue posible en todos los casos, probablemente debido a una isomerización *exo-endo* en la propia placa cromatográfica por la catálisis ácida de la sílica gel. Así, cuando se calentó a 95 °C una mezcla de **109** y **110** suspendidos en agua se produjo la isomerización *endo-exo*, de modo que se obtuvo el cicloaducto **110** puro. Sin embargo, esto no ocurrió en la mezcla **111+112**, de modo que las señales de este último aducto se han asignado en base a espectros de la mezcla.

La reacción con **2c**, al contrario de lo que ocurre con el resto de maleimidias, es un equilibrio. El período de inducción es de, al menos, tres horas, antes de las cuales no se observaron indicios de avance de la misma. A tiempos mayores se comenzaron a formar los cicloaductos, si bien la transformación es más lenta que con las otras maleimidias (Figura 2.3). Transcurridos dos días dejó de observarse en la placa la señal debida a la *N-terc*-butilmaleimida **2c**, aunque el espectro de ¹H-RMN mostró que aún quedaba reactivo en el medio. A los seis días, el espectro puso de manifiesto que la cicloadición había avanzado poco, pero sí se observó que el aducto *endo* isomerizó al aducto *exo* (Figura 2.4). Por tanto, parece probable que la reacción alcanzó el equilibrio tras cincuenta y una horas, siendo la conversión del 23%.

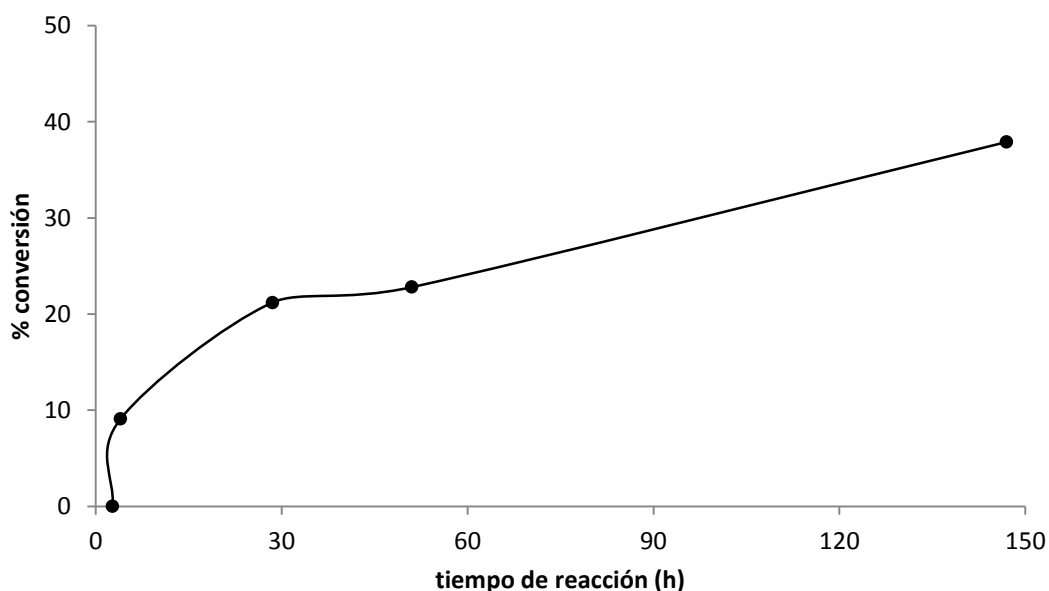


Figura 2.3. Avance de la cicloadición entre **104a** y **2c** con el tiempo.

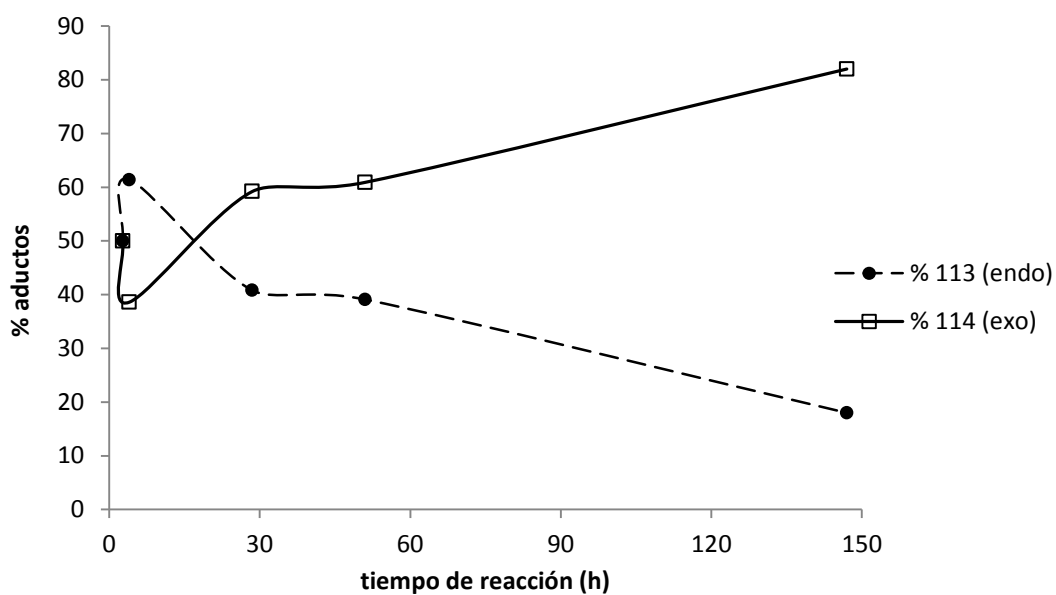


Figura 2.4. Distribución de cicloaductos **113** y **114** con el tiempo.

A modo de ejemplo, se discuten los espectros de ^1H y ^{13}C -RMN de los aductos **109** y **110**.

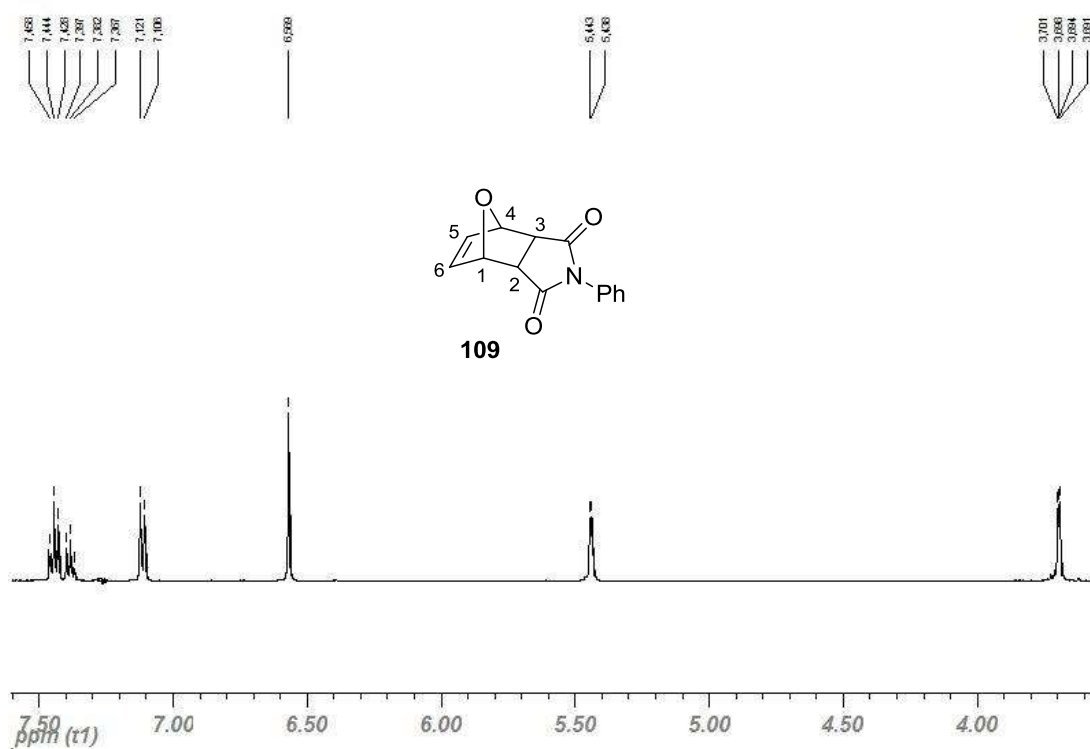


Figura 2.5. Espectro de ^1H -RMN del aducto endo **109**.

II. Reacciones Diels-Alder en condiciones "on water" entre furanos y maleimidas

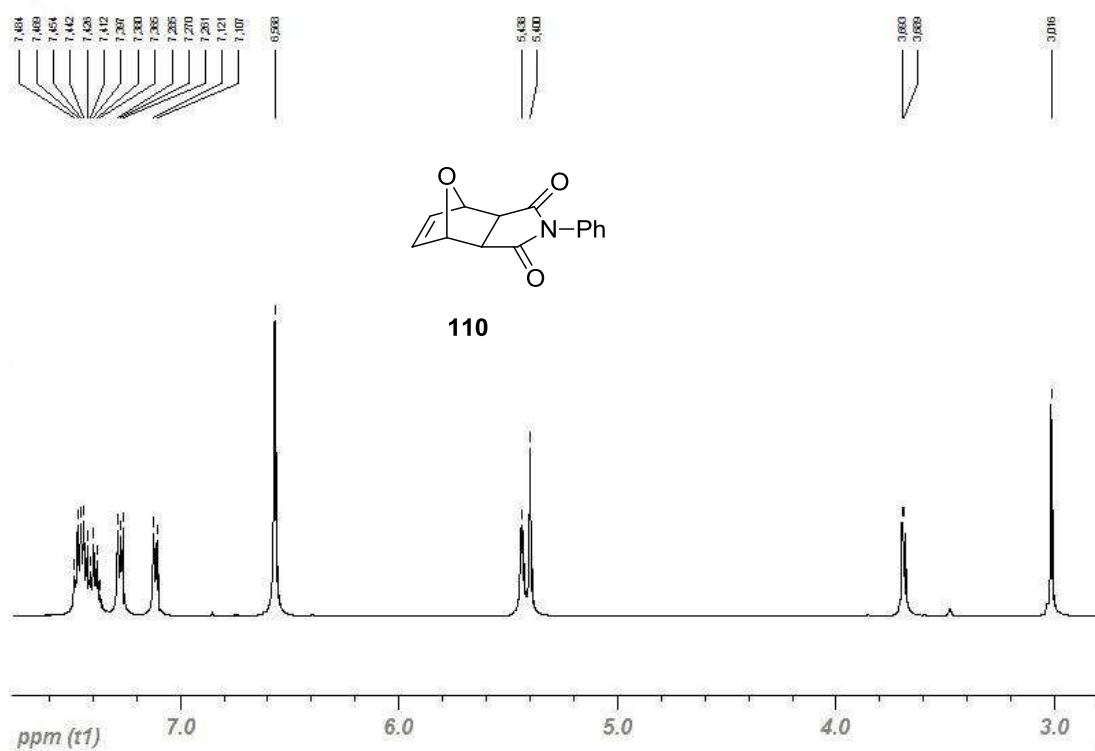


Figura 2.6. Espectro de $^1\text{H-RMN}$ del aducto exo **110**.

Dado que se trata de productos con estructuras completamente simétricas, además de las señales debidas a los protones aromáticos, en los espectros de $^1\text{H-RMN}$ (Figuras 2.5 y 2.6) sólo se observan tres conjuntos de señales: las debidas a los dos protones olefínicos H5 y H6, a los protones cabeza de puente H1 y H4 y a los protones H2 y H3. La diferenciación *endo/exo* se puso de manifiesto en los protones cabeza de puente; así, en el aducto *endo* dichos protones se acoplan con H2 y H3, mientras que en el aducto *exo* dicha constante de acoplamiento es aproximadamente cero, apareciendo por tanto esta señal como un singlete ancho. La asignación de señales en los espectros de $^1\text{H-RMN}$ y $^{13}\text{C-RMN}$ se describe en la Parte experimental.

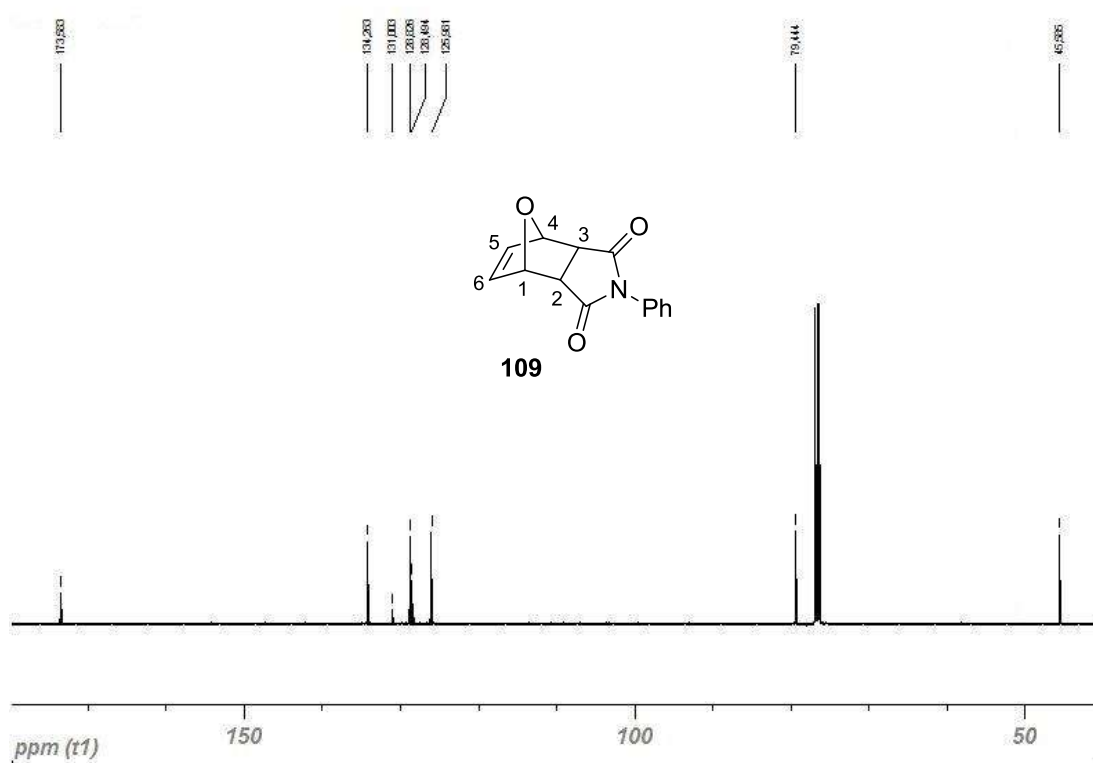


Figura 2.7. Espectro de ^{13}C -RMN del aducto endo **109**.

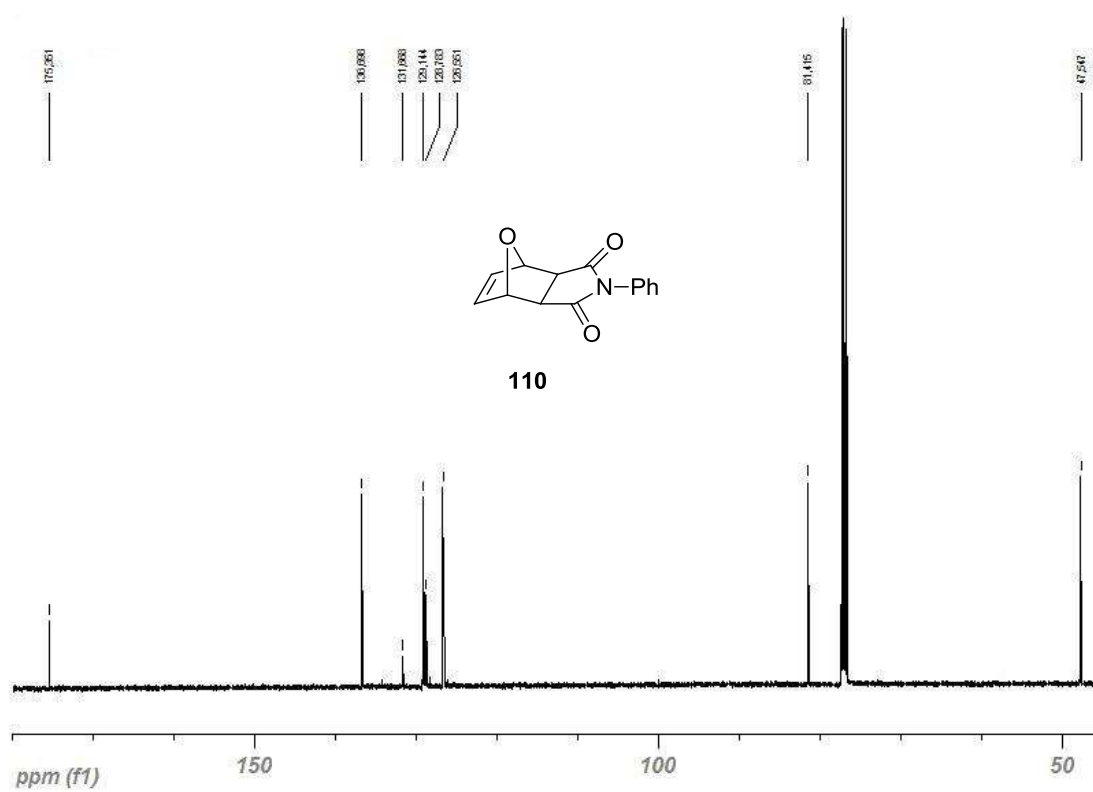
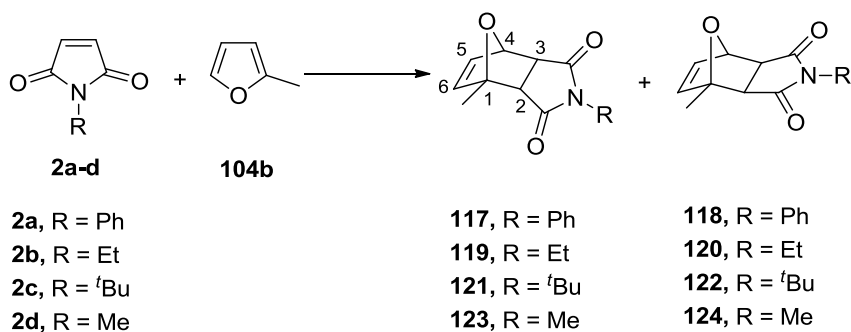


Figura 2.8. Espectro de ^{13}C -RMN del aducto exo **110**.

II. Reacciones Diels-Alder en condiciones "on water" entre furanos y maleimididas

Las reacciones entre las maleimididas **2a-d** y 2-metilfuran **104b** (Esquema 2.34) condujeron, tras tiempos que oscilaron entre 37 minutos y 2,5 horas (51 horas para **2c**), a las mezclas de aductos *endo* **117**, **119**, **121** y **123** y *exo* **118**, **120**, **122** y **124**, con rendimientos moderados o cuantitativos.



Esquema 2.34

Los cicloaductos se separaron mediante c.c.f. preparativa. La mezcla de los aductos **119+120** y **123+124** no precipitó en el medio de reacción, pero sí tras extraer el medio con diclorometano.

La reacción con **2c** se siguió tanto cromatográficamente como mediante ¹H-RMN, observándose que al cabo de cuatro horas se había alcanzado el 50% de conversión. A los seis días ya no se apreciaba la señal debida a la maleimida **2c** en la placa, a pesar de que el espectro de ¹H-RMN reveló que aún no se había completado la transformación. Sin embargo, la comparación de este espectro con el correspondiente a la muestra tomada a las cincuenta y una horas puso de manifiesto que la reacción había alcanzado el equilibrio, pues apenas se había consumido material de partida en los cuatro días que transcurrieron entre la toma de ambas muestras (Figura 2.9). Además, se observó la progresiva transformación del aducto *endo* al *exo* a medida que transcurría el tiempo (Figura 2.10). Por tanto, es lógico considerar que la reacción alcanzó el equilibrio a las cincuenta y una horas.

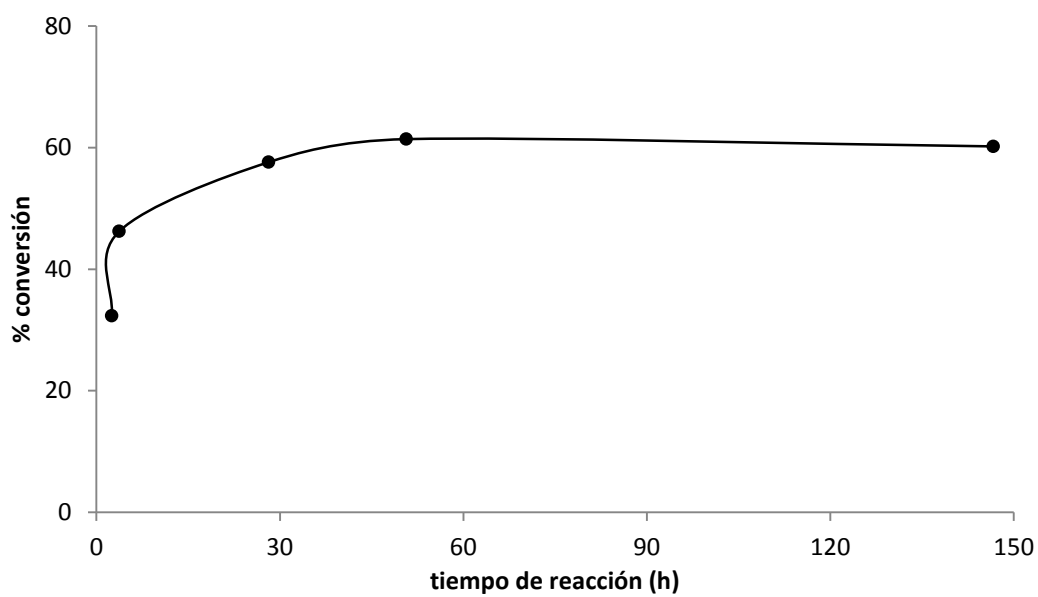


Figura 2.9. Avance de la cicloadición entre 104b y 2c con el tiempo.

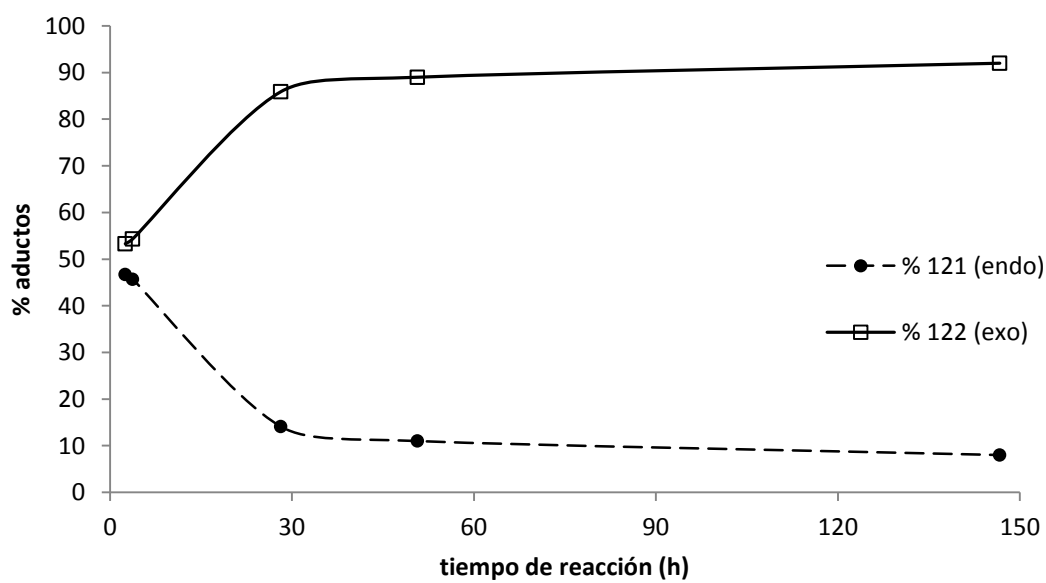


Figura 2.10. Distribución de los cicloaductos 121 y 122 con el tiempo.

II. Reacciones Diels-Alder en condiciones "on water" entre furanos y maleimidas

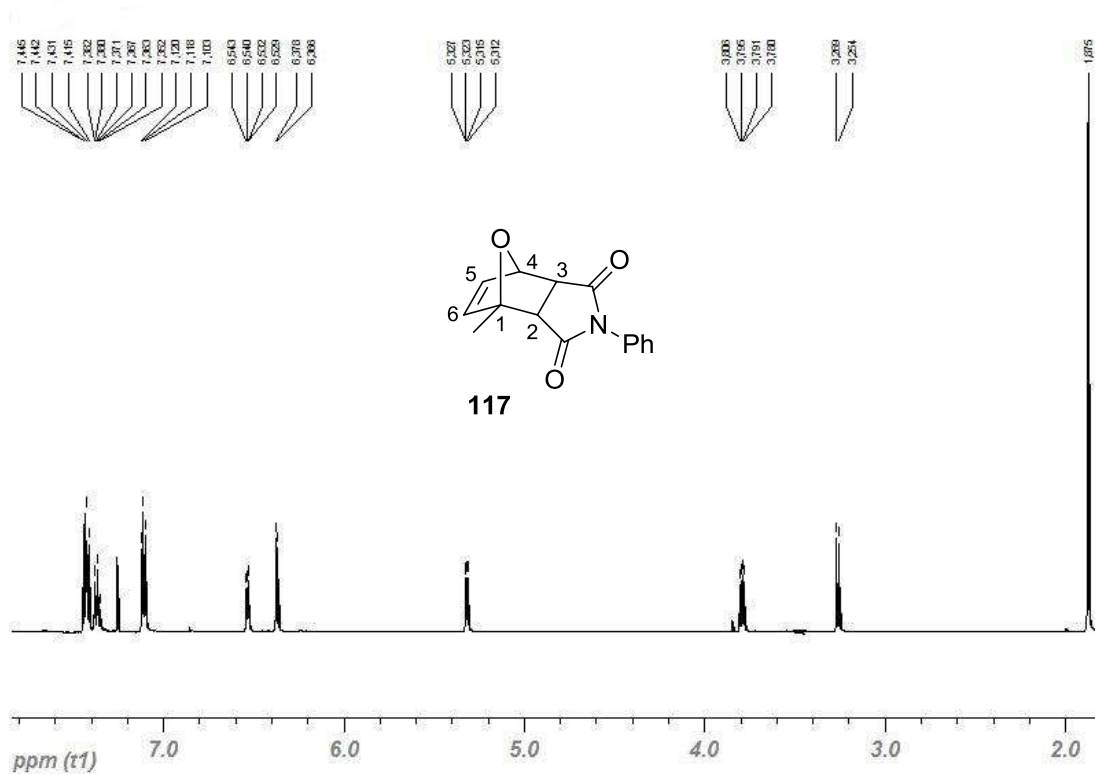


Figura 2.11. Espectro de $^1\text{H-RMN}$ del aducto endo **117**.

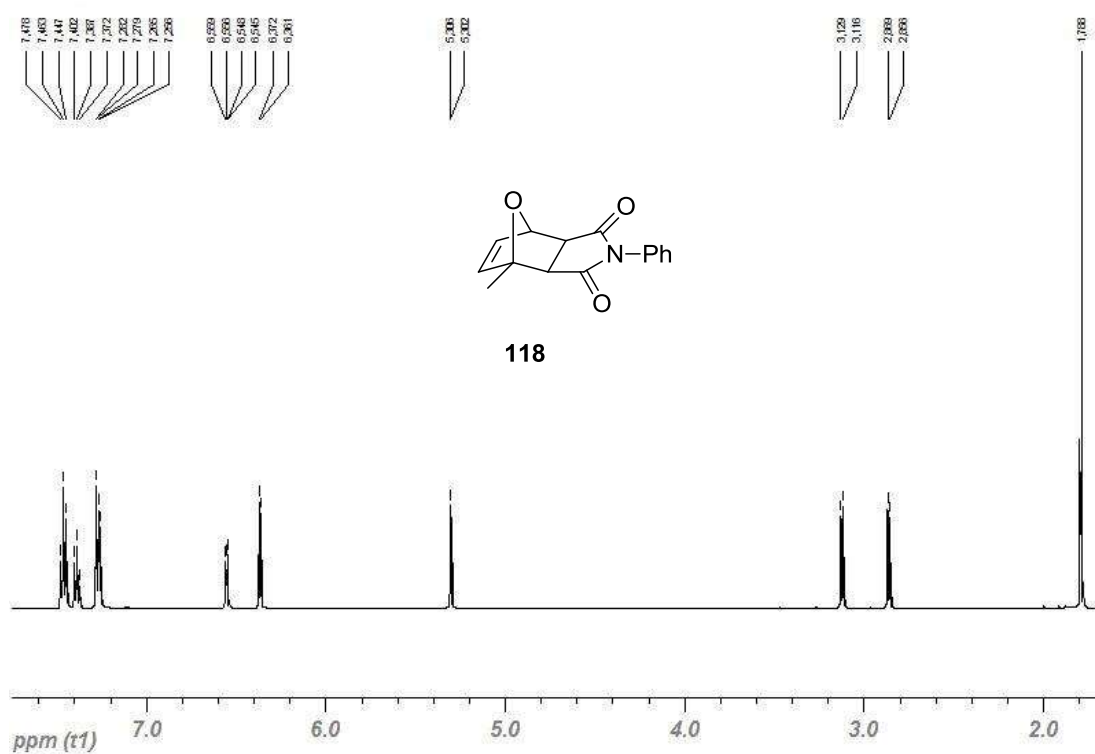


Figura 2.12. Espectro de $^1\text{H-RMN}$ del aducto exo **118**.

Las Figuras 2.11 y 2.12 muestran los espectros de ^1H -RMN de ambos cicloaductos. Las señales más desapantalladas, entre 7,46 y 7,11 ppm, corresponden a los protones del anillo aromático de ambos productos. Las señales de los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de todos los compuestos puros descritos en esta Memoria aparecen asignadas en la Parte experimental.

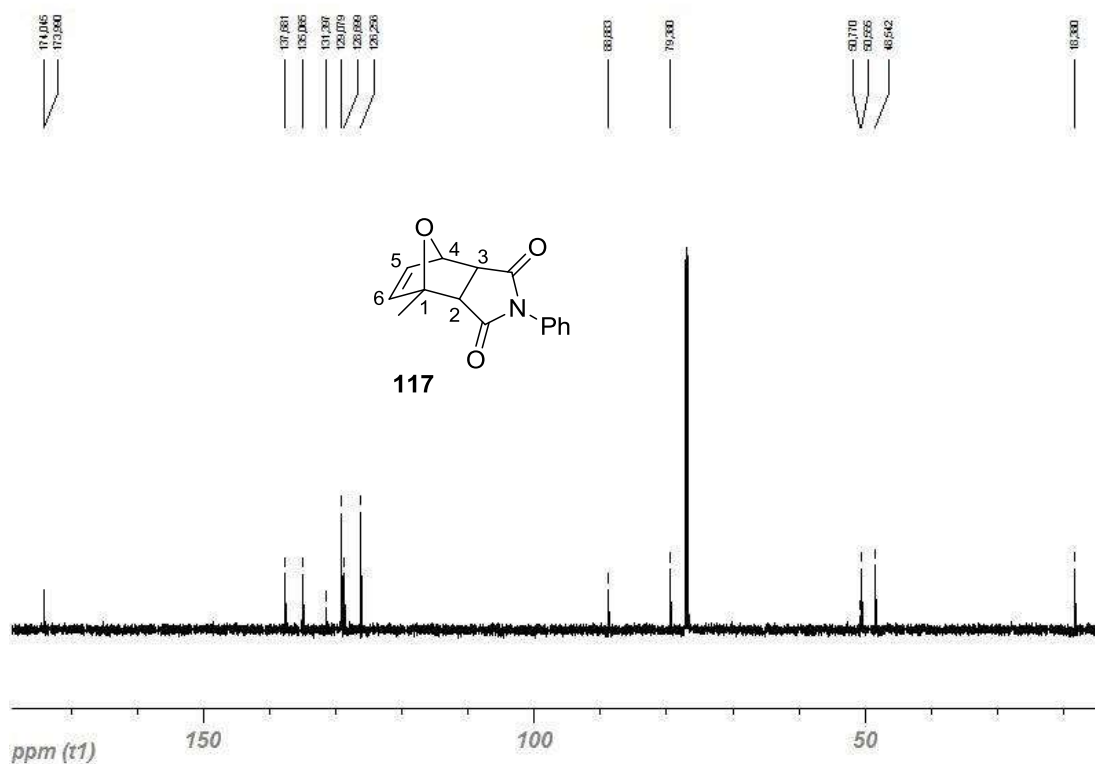


Figura 2.13. Espectro de ^{13}C -RMN del aducto endo 117.

II. Reacciones Diels-Alder en condiciones "on water" entre furanos y maleimididas

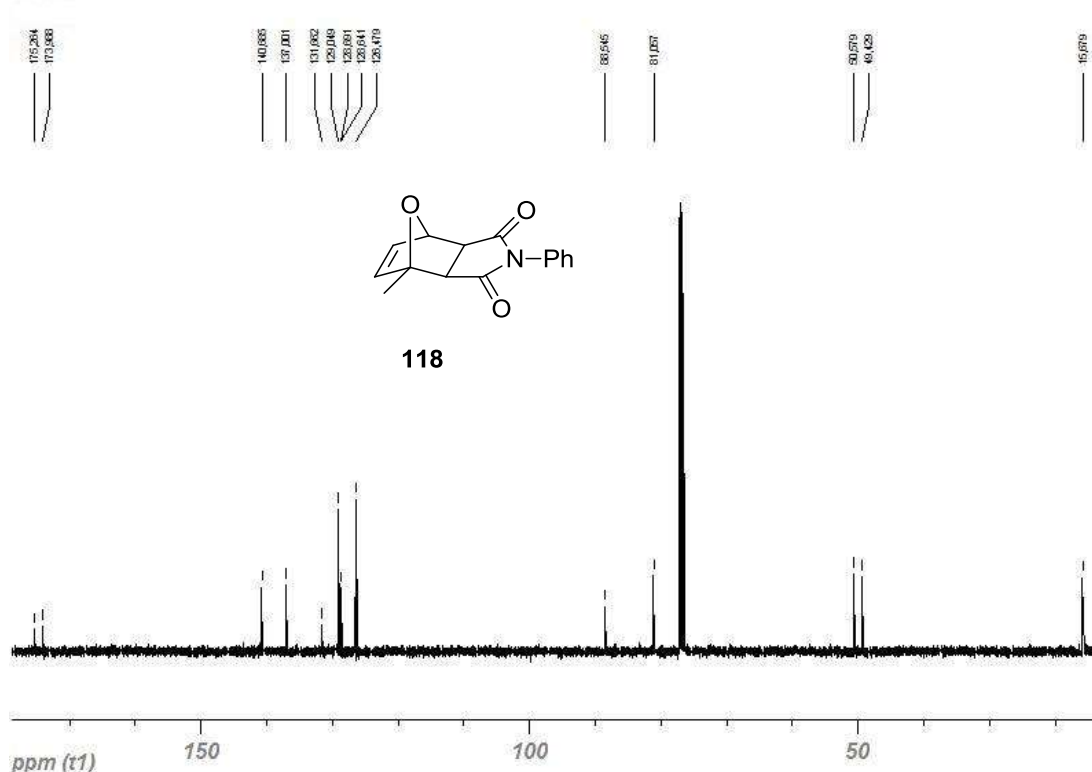
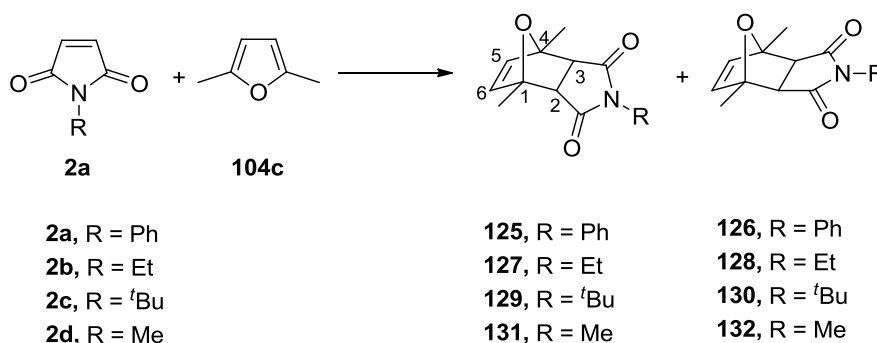


Figura 2.14. Espectro de ^{13}C -RMN del aducto *exo* **118**.

Las reacciones entre las maleimididas **2a-d** y 2,5-dimetilfurano **104c** (Esquema 2.35) condujeron, tras tiempos que oscilaron entre 35 y 80 minutos, a las mezclas de aductos Diels-Alder *endo* **125**, **127**, **129** y **131** y *exo* **126**, **128**, **130** y **132**, con rendimientos altos o cuantitativos.



Esquema 2.35

Todos los aductos fueron aislados mediante c.c.f. preparativa, a excepción de **128**, que tampoco pudo obtenerse puro por calentamiento de la mezcla de ambos isómeros a unos 100 °C, pues en vez de ocurrir la isomerización, el equilibrio revirtió a los materiales de partida.

La reacción con **2c** se siguió mediante cromatografía en capa fina y ^1H -RMN. Pasados ochenta minutos la placa cromatográfica reveló que se había consumido la maleimida inicial; sin embargo, el espectro de ^1H -RMN mostró que aún quedaba un 19% de reactivo en el medio y que la relación entre los cicloaductos *endo:exo* era de 2,3:1. Por ello, y para tratar de completar la reacción, se prolongó la agitación hasta un total de seis horas, tiempo tras el cual se observó la precipitación de los productos. El espectro de ^1H -RMN de la muestra tomada a ese tiempo puso de manifiesto que había aumentado la cantidad de **2c** en el medio hasta un 42%, siendo la relación entre aductos 2:1. Dado que estas reacciones son equilibrios, en ese punto cabe preguntarse si la transformación revierte en el mismo medio de reacción o en el momento en que se disuelve la muestra en cloroformo para registrar el espectro. Para resolver esta cuestión se registró el espectro de la mezcla de productos inmediatamente después de ser disuelta, observándose que únicamente aparecían los cicloaductos, sin indicios de la maleimida **2c** (Figura 2.15), y que la proporción *endo:exo* variaba hasta 2,6:1. En este caso, puede concluirse que la reversión del equilibrio tiene lugar al disolver la muestra en cloroformo.

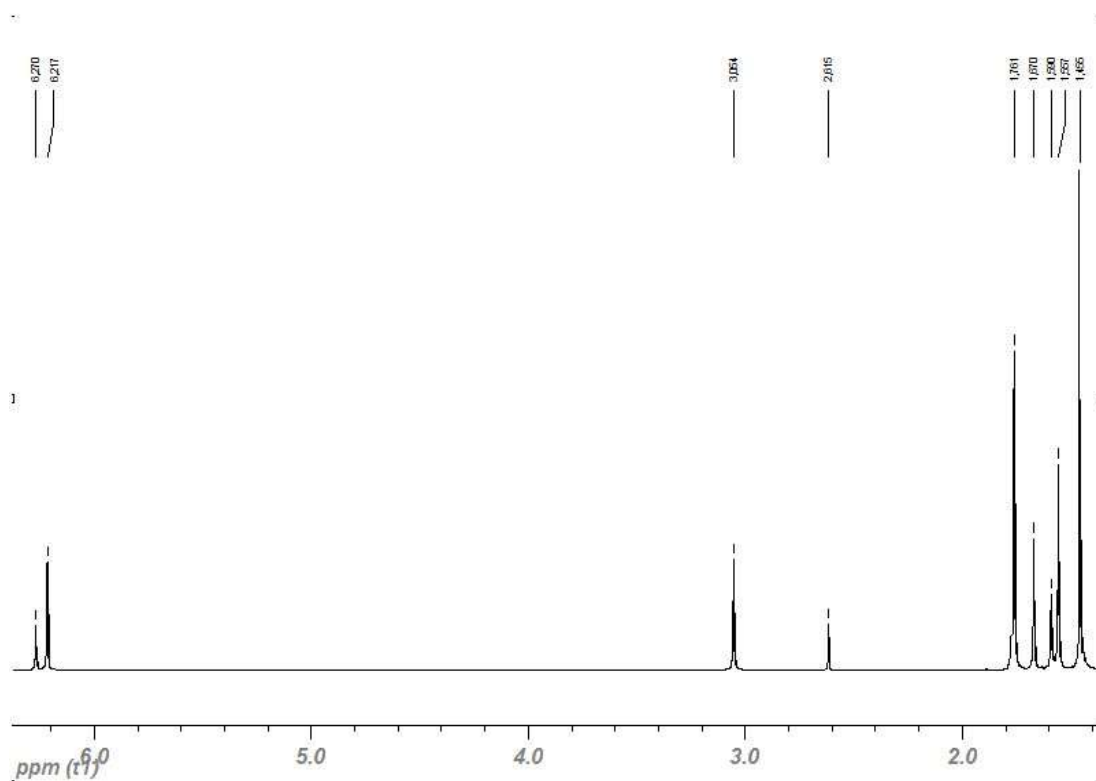


Figura 2.15. Espectro de ^1H -RMN de la mezcla de **129** y **130** registrado inmediatamente después de disolver la muestra.

II. Reacciones Diels-Alder en condiciones "on water" entre furanos y maleimidadas

A continuación, y a modo de ejemplo, se muestran los espectros de ^1H y ^{13}C -RMN de los aductos **125** y **126**.

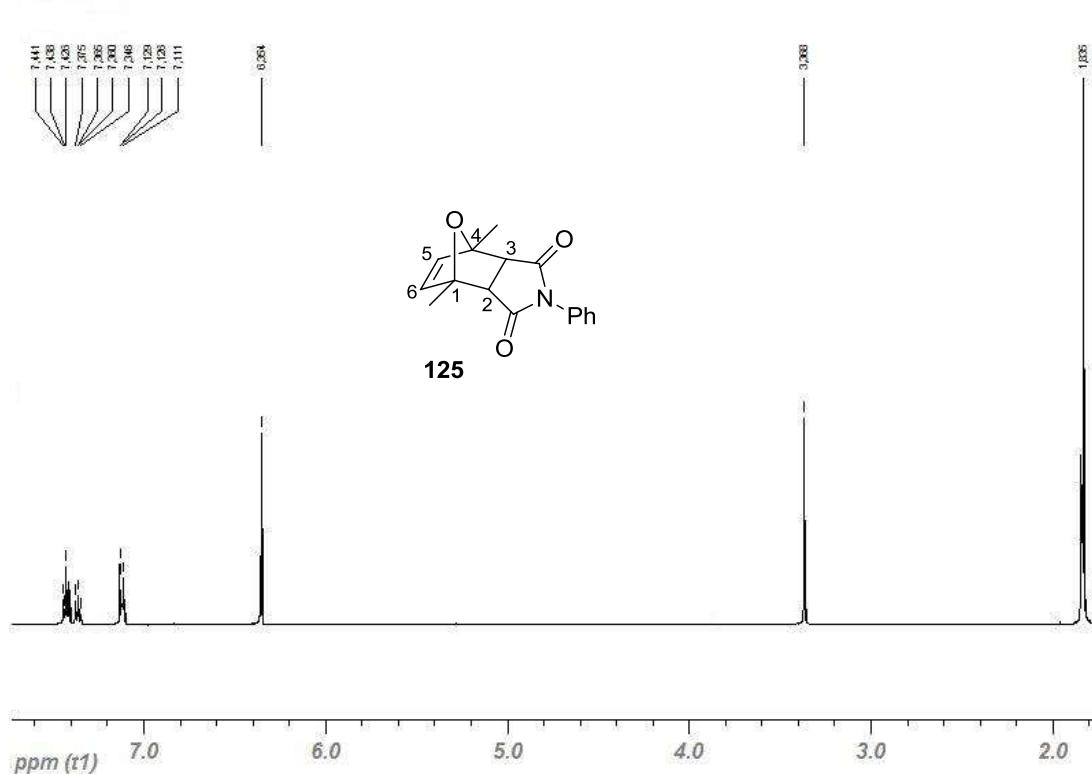


Figura 2.16. Espectro de ^1H -RMN del aducto endo **125**.

La diferenciación *endo/exo* en los espectros de ^1H -RMN de los productos **125** y **126** (Figuras 2.16 y 2.17) se ha realizado en base al desplazamiento químico a campo más bajo de los protones H2 y H3 encontrado para el aducto *endo* en comparación con el *exo*.

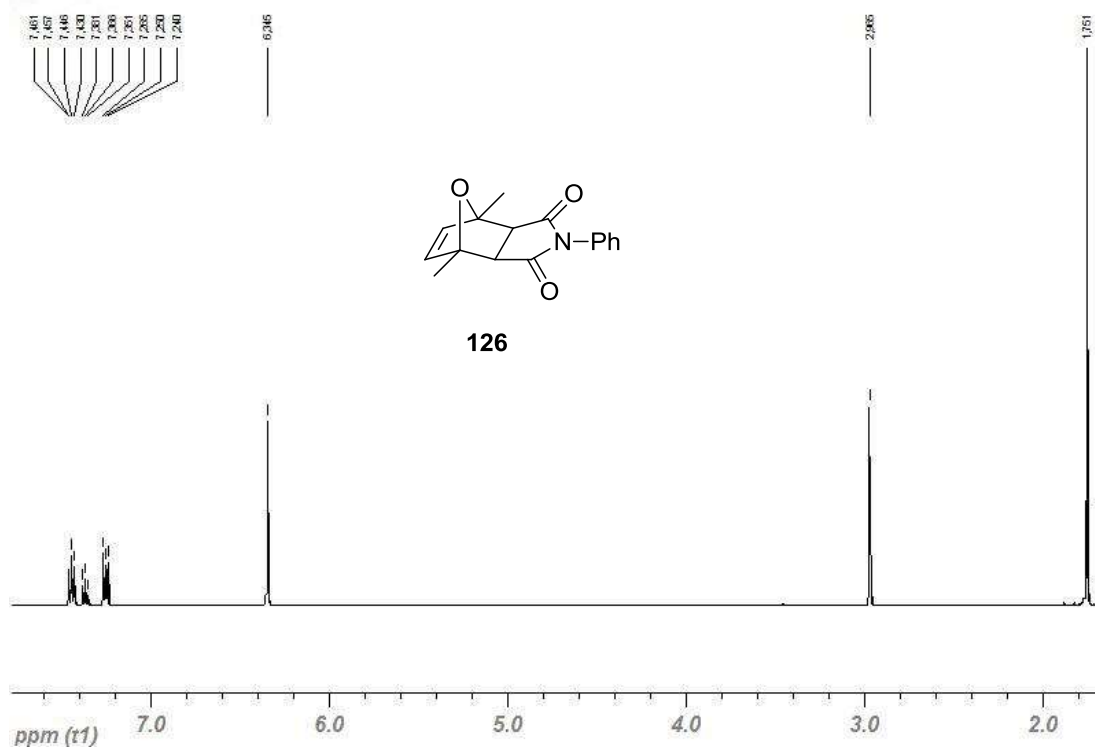
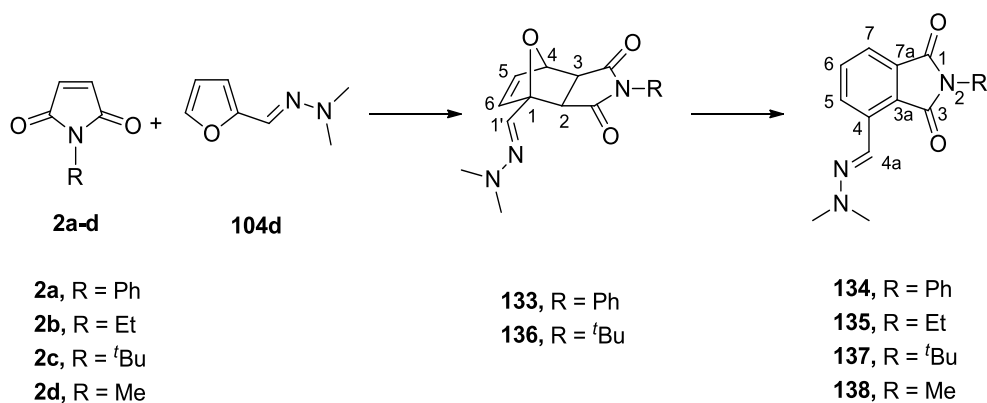


Figura 2.17. Espectro de ^1H -RMN del aducto *exo* **126**.

Las reacciones entre las maleimidias **2a-d** y *N,N*-dimetilhidrazona del furfural **104d** (Esquema 2.36) condujeron, tras tiempos que oscilaron entre 27 y 90 minutos, a los aductos Diels-Alder *exo* **133** (**2a**) y **136** (**2c**), o a los derivados de ftalimida **135** (**2b**) y **138** (**2d**) con rendimientos altos o cuantitativos.



Esquema 2.36

Dado que **104d** se encuentra en exceso para disolver las maleimidias, los procesos se siguieron cromatográficamente hasta la desaparición de estas últimas. El producto de reacción **133** tiene el mismo R_f que **104d**, si bien ambas señales presentan

II. Reacciones Diels-Alder en condiciones "on water" entre furanos y maleimidas

un aspecto distinto tras el revelado de la placa. Además de lo observado por c.c.f., el final de la reacción se puso de manifiesto por la precipitación de un sólido amarillo. El producto filtrado se aisló ligeramente impurificado con la hidrazona **104d**.

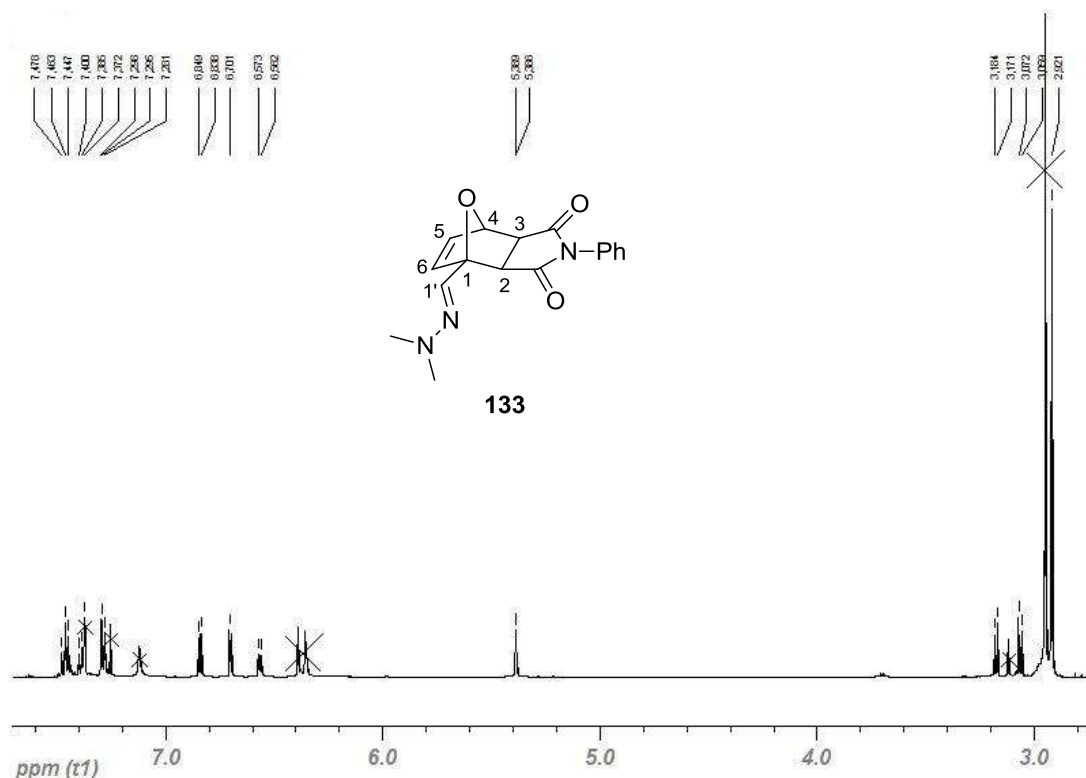


Figura 2.18. Espectro de ¹H-RMN del aducto exo **133** (con impurezas de **104d**).

Las señales que se encuentran marcadas con una cruz en el espectro de ¹H-RMN del aducto **133** (Figura 2.18) corresponden al compuesto **104d** en exceso, que no fue posible eliminar lavando con agua destilada. Por tanto, la asignación de señales se ha hecho sobre este espectro; así, entre 7,47 y 7,29 ppm se sitúan los protones aromáticos del cicloadducto. En la región olefínica se localizan los protones H5, a 6,85 ppm y en forma de doblete ancho; H1', a 6,70 ppm y como singlete, y H6, a 6,57 ppm, como doblete. A continuación aparecen H4 (5,39 ppm, doblete), H2 (3,18 ppm, doblete), H3 (3,07 ppm, doblete) y el singlete correspondiente a los grupos metilo del resto de hidrazona (2,92 ppm).

Cuando se intentó recristalizar en agua el aducto **133** se observó la incipiente formación de un producto cuyo espectro de ¹H-RMN era bastante similar al del aducto Diels-Alder: conservaba los grupos metilo del resto de hidrazona, aparecían duplicados

los protones del anillo aromático y las señales situadas entre 6 y 7 ppm se habían desplazado a la región comprendida entre 7,5 y 8,3 ppm. Para tratar de obtener este nuevo producto puro, se prolongó el tiempo de calentamiento a 95-100 °C del aducto **133** suspendido en agua, intentando seguir la transformación cromatográficamente, lo cual no fue posible porque ambos productos tienen el mismo R_f . Así, el espectro de ^1H -RMN del sólido obtenido mostró que se había formado el derivado de ftalimida 4-[(*E*)-(2,2-dimetilhidrazono)]-2-fenilisoindolín-1,3-diona **134**, con un rendimiento del 94% (Esquema 2.36).

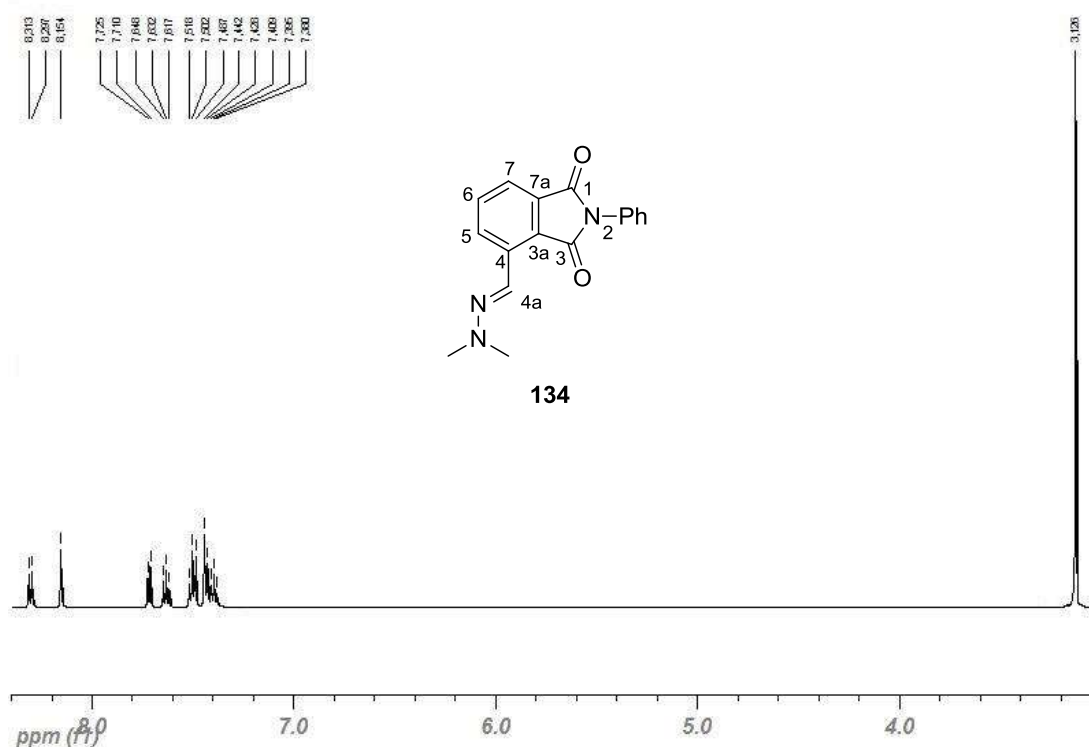


Figura 2.19. Espectro de ^1H -RMN del producto **134**.

En el espectro de ^1H -RMN del compuesto **134** (Figura 2.19) pueden observarse, a campo bajo, las señales correspondientes a los protones H7 (8,30 ppm, doblete) y H4a (8,15 ppm, singlete). En la región aromática se hallan tanto los protones H5 y H6 (7,72 y 7,63 ppm, respectivamente) como el resto de protones del anillo aromático situado en el átomo de nitrógeno de imida. La señal más apantallada (3,13 ppm) es el singlete correspondiente a los grupos metilo del resto de hidrazona.

II. Reacciones Diels-Alder en condiciones "on water" entre furanos y maleimidas

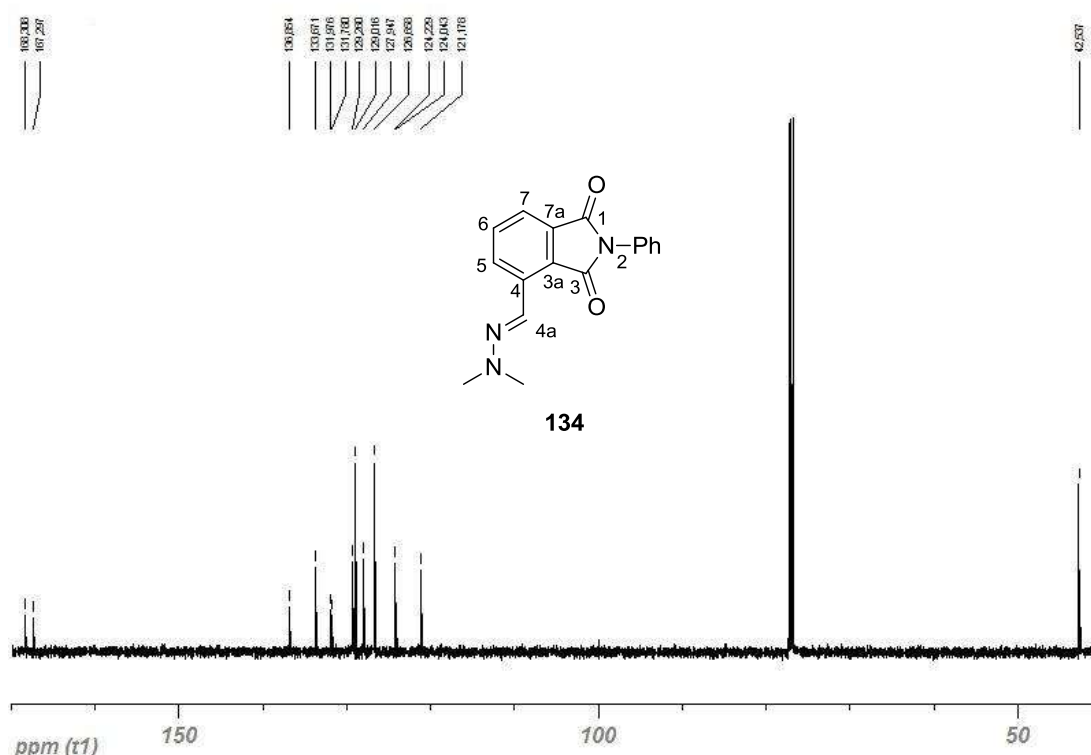


Figura 2.20. Espectro de ^{13}C -RMN del producto **134**.

Las señales situadas a campo más bajo en el espectro de ^{13}C -RMN de **134** (Figura 2.20) corresponden a los dos grupos carbonilo (168,3 y 167,3 ppm). En la región aromática se encuentran C4, a 136,9 ppm, C4a, a 133,7 ppm, C3a, a 132,0 ppm y C7a, a 131,8 ppm. Entre 129,0 y 124,0 ppm se localizan los carbonos del anillo aromático situado sobre el átomo de nitrógeno. Las señales debidas a C6 y C5 aparecen a 124,2 y 121,1 ppm, respectivamente, mientras que los grupos metilo de la función hidrazona resuenan a 42,5 ppm.

En las transformaciones con **2b** y **2d**, los productos finales de reacción fueron los derivados de ftalimidas **135** y **138**, sin detectarse la presencia del cicloadducto intermedio.

En el caso de **2c**, la proporción entre reactivos fue estequiométrica, habiéndose seguido el ensayo mediante ^1H -RMN, así como cromatográfica y visualmente, pues a medida que transcurre la reacción van precipitando los productos de la misma. Al igual que ocurre en los casos anteriores, el cicloadducto Diels-Alder *exo* y el derivado de ftalimida presentan el mismo R_f .

Cuando habían transcurrido cuarenta minutos, dejó de observarse la maleimida **2c** en la placa cromatográfica; sin embargo, el espectro de ^1H -RMN corroboró que aún quedaba un 63% de la misma sin reaccionar. En ese momento, coexistían en el medio tanto el cicloaducto *exo* **136** como el derivado de ftalimida **137**, en relación 2:1. Al cabo de ochenta minutos, el porcentaje de maleimida sin reaccionar seguía siendo el mismo, pero varió la proporción entre los productos que se formaban, aumentando la cantidad del derivado de ftalimida **137** (~1:1). Tras seis horas de reacción, no hubo cambios en el avance de la cicloadición, pero sí en el proceso posterior de apertura del cicloaducto, siendo la relación entre ambos productos de 1:6,1. En base a lo anteriormente descrito se puede concluir que la reacción alcanza el equilibrio transcurridos cuarenta minutos (siendo la conversión en ese momento del 37%), y que conforme avanza el tiempo tiene lugar la transformación del cicloaducto **136** en el derivado de ftalimida **137** (Figura 2.21).

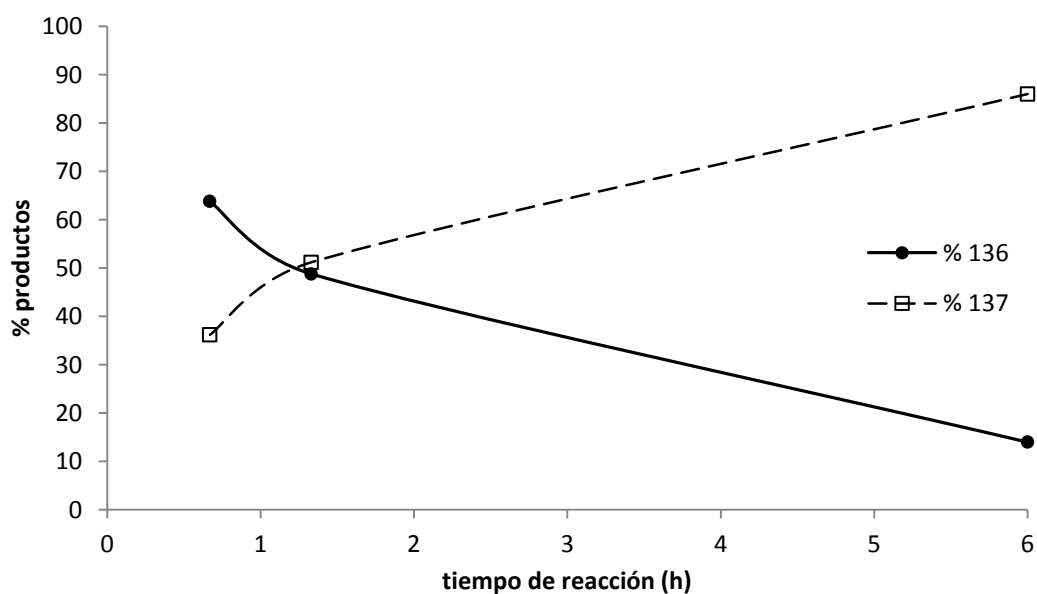


Figura 2.21. Distribución de los productos 136 y 137 con el tiempo.

II. Reacciones Diels-Alder en condiciones "on water" entre furanos y maleimidias

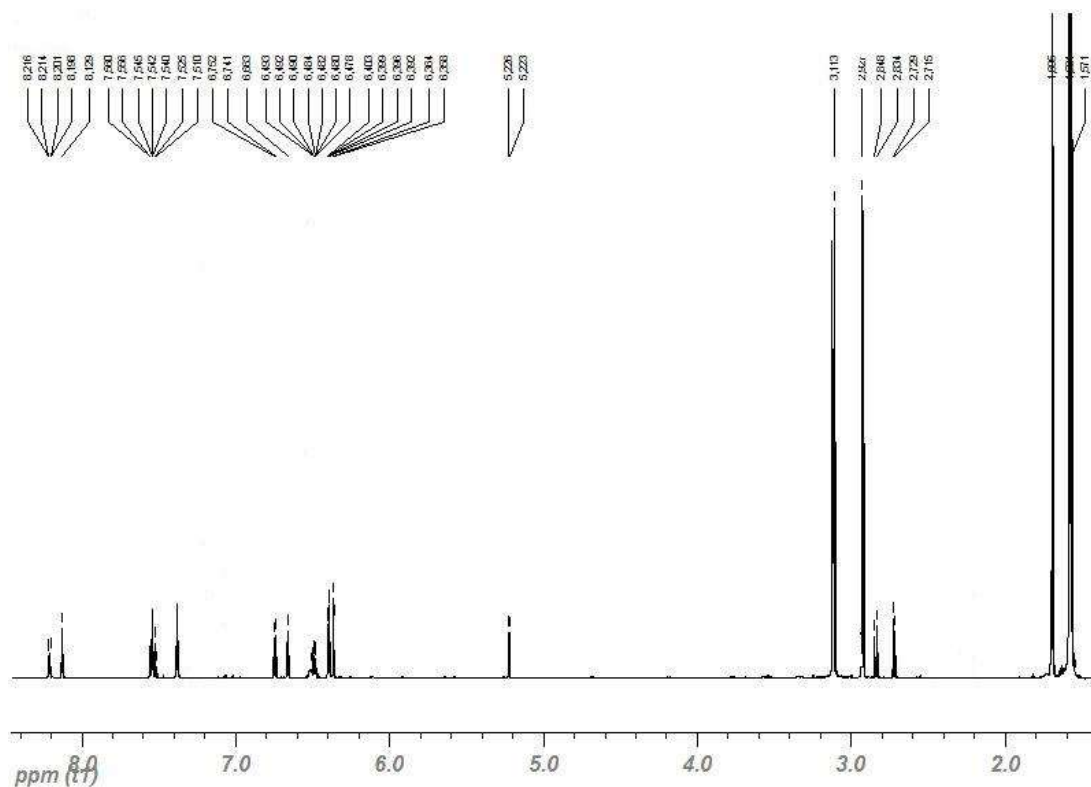
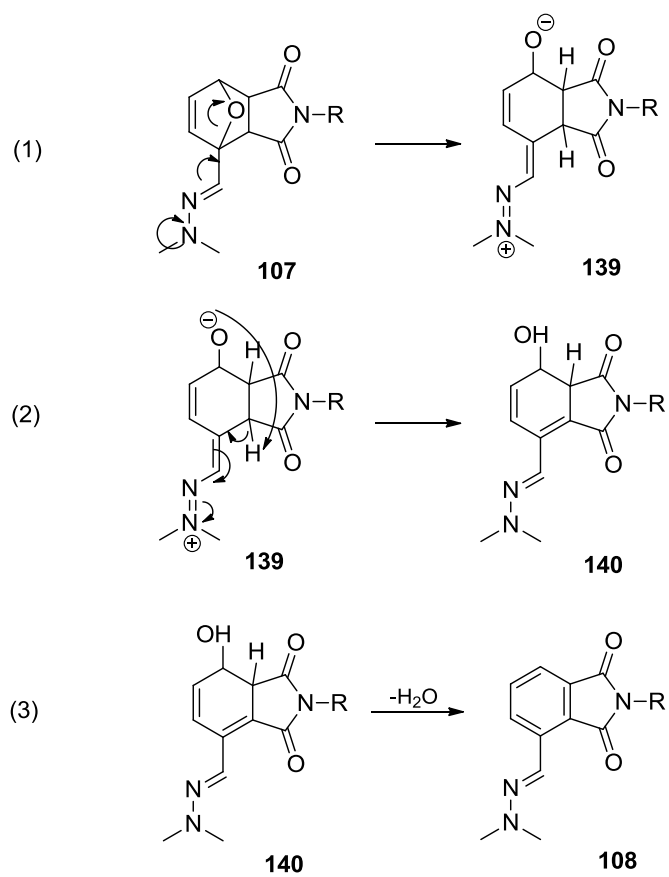


Figura 2.22. Espectro de ^1H -RMN de la mezcla del aducto exo **136** y el derivado de ftalimida **137**.

Tras diversos intentos de aislamiento, no fue posible separar ambos productos puros, por lo que la asignación de las señales de ambos en el espectro de ^1H -RMN (ver Parte experimental) se ha realizado a partir del espectro de la mezcla (Figura 2.22).

El mecanismo de reacción que se propone⁶⁵ para explicar la apertura del 7-oxabicyclo hasta el derivado de ftalimida se muestra en el Esquema 2.37.

⁶⁵ K. T. Potts y E. B. Walsh, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 1199.



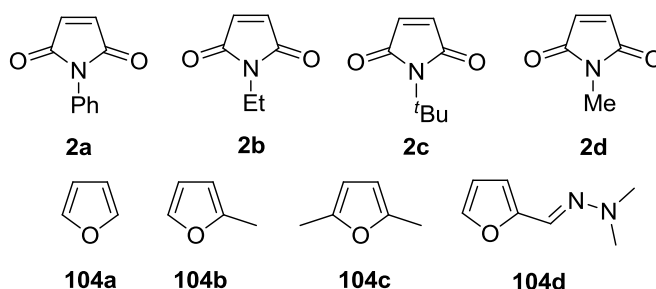
Esquema 2.37

II. Reacciones Diels-Alder en condiciones “on water” entre furanos y maleimidias

II.2.2. Reacciones “on water” a 65 °C entre maleimidias 2a-d y furanos 104a-d.

Para evaluar el efecto de la temperatura sobre la velocidad y el rendimiento de las cicloadiciones, así como sobre la estereoquímica de los productos formados bajo las condiciones “on water”, se repitieron los ensayos anteriormente descritos calentando a 65 °C, manteniendo idénticas el resto de variables. Se ha optado por esta temperatura porque estudios⁶⁶ realizados en reacciones Diels-Alder con *N*-metilmaleimida y furano y derivados muestran que la constante de velocidad es máxima a 65 °C. En el caso concreto de la hidrazona **104d** el objetivo principal es estudiar si el calentamiento suave induce la transformación de los cicloaductos *exo* en los derivados de ftalimida.

La Tabla 2.1 resume los resultados obtenidos en los ensayos realizados para la serie de maleimidias y los diferentes dienos empleados bajo la metodología “on water” a temperatura ambiente y a 65 °C.



Como puede deducirse de la Tabla 2.1, además de ser catalizadas “on water”, el incremento de temperatura conlleva un aumento de la velocidad de las reacciones. La disminución en el tiempo de reacción es muy significativa en todos los casos, si bien hay transformaciones que multiplican su velocidad hasta por un factor de seis (reacción entre **2a** y **104d**).

⁶⁶ A. Gandini, D. Coelho y A. J. D. Silvestre, *Eur. Polym. J.*, **2008**, *44*, 4029.

Tabla 2.1. Comparación de los resultados obtenidos para las reacciones a temperatura ambiente^(a) y a 65 °C^(b). ^(c)Reacciones incompletas, se calcula la conversión cuando se ha alcanzado el equilibrio.

Dienófilo	Dieno	t ^{25 °C}	Rto. ^{25 °C}	t ^{65 °C}	Rto. ^{65 °C}	Producto(s)	Relación <i>endo:exo</i>
2a	104a	3 h	100%	1,5 h	100%	109:110	1,6:1 ^(a) ; 1,6:1 ^(b)
	104b	37 min	100%	17 min	100%	117:118	1,3:1 ^(a) ; 0:1 ^(b)
	104c	1 h	100%	30 min	100%	125:126	5:1 ^(a) ; 1,2:1 ^(b)
	104d	1,5 h	100%	15 min	100%	133	0:1 ^(a) ; 0:1 ^(b)
2b	104a	3 h	100%	1 h	100%	111:112	6:1 ^(a) ; 1,4:1 ^(b)
	104b	2,5 h	100%	1 h	100%	119:120	1,5:1 ^(a) ; 1:1,7 ^(b)
	104c	35 min	100%	15 min	100%	127:128	6,5:1 ^(a) ; 3,5:1 ^(b)
	104d	27 min	100%	15 min	100%	135	-
2c	104a	51 h	38% ^(c)	-	-	113:114	1:1,6 ^(a)
	104b	51 h	61% ^(c)	-	-	121:122	1:8 ^(a)
	104c	80 min	82% ^(c)	-	-	129:130	2,3:1 ^(a)
	104d	40 min	37% ^(c)	-	-	136:137	2:1
2d	104a	2,5h	83%	1,5 h	59%	115:116	2,3:1 ^(a) ; 2,2:1 ^(b)
	104b	2 h	64%	1 h	23%	123:124	1,4:1 ^(a) ; 1:1 ^(b)
	104c	45 min	72%	30 min	45%	131:132	7:1 ^(a) ; 10,2:1 ^(b)
	104d	30 min	73%	10 min	89%	138	-

En las reacciones entre las maleimidias **2a** y **2b** y los dienos **104a-c**, además de la aceleración observada, también se observan cambios en la estereoquímica de los productos. Así, cuando las transformaciones se llevan a cabo a temperatura ambiente predomina, en mayor o menor medida, el aducto *endo* sobre el *exo*. Sin embargo, cuando se realizan a 65 °C, la proporción entre ambos cicloaductos tiende a igualarse, aunque el mayoritario continúa siendo el *endo*, a pesar de ser el producto de control cinético, a excepción de los casos extremos de las reacciones entre **2a** y **104b**, donde se obtiene el aducto *exo* exclusivamente, y entre **2b** y **104b**, donde, si bien se forman los dos aductos, predomina el isómero *exo*.

II. Reacciones Diels-Alder en condiciones “on water” entre furanos y maleimidias

Se ha observado que la reactividad de la maleimida **2c** con la serie de dienos **104a-c** es mucho menor en comparación con los otros dienófilos. A diferencia de los casos anteriores, estos procesos son equilibrios inestables, de manera que las cicloadiciones no se completan y alcanzan un grado de conversión muy bajo. Como consecuencia de dicho equilibrio, se produce la isomerización del aducto *endo* al *exo*, de modo que a medida que transcurría el tiempo se observó un aumento progresivo de la proporción del isómero *exo*.

Con respecto a la reacción entre las maleimidias **2a-d** y la hidrazona **104d** se ha constatado que el calentamiento a temperaturas suaves (65 °C) no altera la cicloadición Diels-Alder en términos de que se pueda ver favorecida la pérdida de una molécula de agua de los 7-oxabicyclos para obtener los derivados de ftalimida; de hecho, en el caso concreto de **2a** dicha transformación sólo ocurre al calentar a una temperatura próxima a la de ebullición del agua. Para las maleimidias **2b** y **2d** el producto de reacción, tanto a temperatura ambiente como calentando a 65 °C, es el derivado de ftalimida, mientras que en la reacción con **2c** se obtiene una mezcla de éste y el cicloaducto *exo* a temperatura ambiente.

De todas las experiencias realizadas puede concluirse que el calentamiento a 65 °C y en condiciones “on water” de las cicloadiciones entre las maleimidias **2a,b,d** y los dienos estudiados, es un método de activación más rápido y eficaz que llevar a cabo dichas reacciones a temperatura ambiente, tal y como cabía esperar, con la ventaja adicional de que algunos de estos procesos resultan estereoespecíficos cuando se llevan a cabo bajo suave calentamiento.

II.2.3. Comparación de los resultados obtenidos en las reacciones “on water” con los antecedentes bibliográficos.

La reacción “on water” de *N*-fenilmaleimida **2a** con furano **104a** presenta un gran aumento de velocidad con respecto al mismo proceso bajo las condiciones descritas en la bibliografía. Aunque se ha venido realizando en presencia de un disolvente, tipo deuterocloroformo, éter o benceno, también se puede llevar a cabo en ausencia del mismo, es decir, disolviendo la maleimida en furano.⁶⁷ En este caso el tiempo de reacción es de veinte horas, si bien empieza a precipitar producto transcurridas tres horas. Sean cuales sean las condiciones, la transformación es incompleta, recuperándose material de partida. En el caso concreto del deuterocloroformo, si la reacción se lleva a cabo a 0 °C durante siete días, se alcanza una conversión del 86%, con una relación *endo:exo* de 1,4:1. Si tras los siete días se calienta el medio a 60 °C durante cinco horas, la conversión desciende a un 64% y se invierte la relación *endo:exo* (1:2,1). Si la transformación se realiza a temperatura ambiente, tras siete días la conversión aumenta a un 89%, siendo la relación 1:1,2. Al cabo de veinte días la reacción alcanza el equilibrio, con una conversión máxima del 91% y una relación *endo:exo* de 1:3. Cintas y col.⁷ emplearon la montmorillonita Zn (II)-K10 como catalizador de esta reacción, tanto a 0 °C como a temperatura ambiente y utilizando microondas (150 W). En el primer caso el tiempo de reacción fue de veinticuatro horas, obteniendo los cicloaductos en un 85% y en relación *endo:exo* 1,3:1, mientras que en el segundo el tiempo fue de quince minutos (80%, 1,5:1). Anderson y Milowsky⁶⁸ llevaron a cabo esta cicloadición en exceso de furano **104a**, con benceno como disolvente y a reflujo durante quince horas, obteniendo la mezcla de cicloaductos, tras llevar el medio a sequedad y cristalizar con éter etílico, con un rendimiento del 71%.

La reacción entre 2,5-dimetilfurano **104c** y *N*-fenilmaleimida **2a** se abordó empleando como catalizador montmorillonita Zn (II)-K10, tanto a 0 °C como a temperatura ambiente y utilizando microondas.⁷ En el primer caso se obtuvieron los cicloaductos tras noventa minutos de reacción con un rendimiento del 77% (*endo:exo*

⁶⁷ J. H. Cooley y R. V. Williams, *J. Chem. Ed.*, **1997**, 74, 582.

⁶⁸ W. K. Anderson y A. S. Milowsky, *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 5423.

II. Reacciones Diels-Alder en condiciones “on water” entre furanos y maleimidias

2,3:1), mientras que en el segundo la cicloadición se completó en diez minutos (*endo:exo* 2,3:1).

Ilker y Coughlin⁶⁹ realizaron la reacción entre *N*-etilmaleimida **2b** y furano **104a** en benceno y con exceso de éste último; si el proceso se llevaba a cabo a temperatura ambiente durante cuatro días, se obtenía exclusivamente el aducto *endo*, mientras que cuando se efectuó a reflujo durante dieciocho horas se obtuvo sólo el aducto *exo*. En ninguno de los casos se especificó el rendimiento.

Potts y Walsh⁶⁵ abordaron la reacción entre *N*-etilmaleimida **2b** y *N,N*-dimetilhidrazona del furfural **104d** en cloroformo, con agitación y durante dieciséis horas, obteniendo el compuesto **135** como un sólido tras extracción con éter etílico y con un rendimiento del 90%.

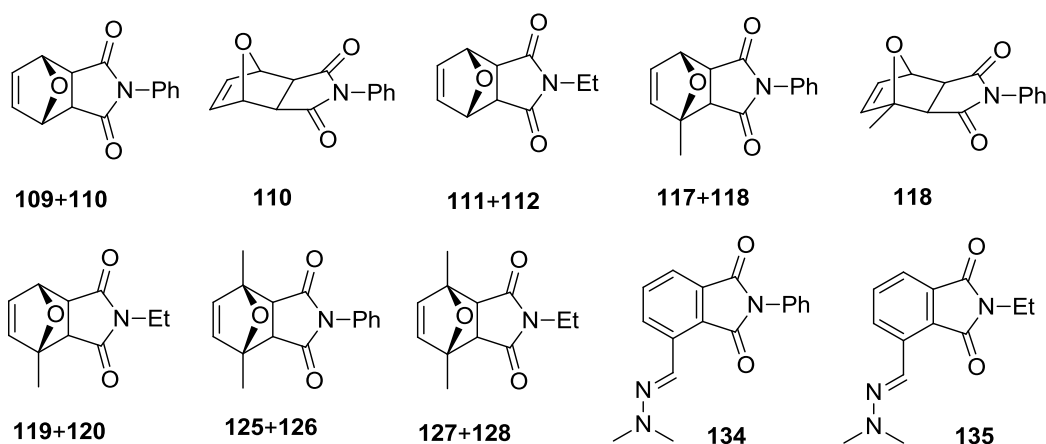
Bajo las condiciones “on water”, se obtuvo el mismo compuesto tras veintisiete minutos de reacción a temperatura ambiente y quince a 65 °C, precipitando el producto de forma inmediata. Este método pues, constituye una alternativa más eficaz y sostenible para la obtención del derivado de ftalimida.

La principal ventaja de la metodología “on water” para las reacciones con estas olefinas diactivadas, las maleimidias, es, además de la aceleración de la reacción, el hecho de que se pueden englobar dentro de la llamada Química Verde, pues cumplen con algunos de los principios de la misma: se realizan en ausencia de disolvente; el rendimiento de la reacción es cuantitativo, pues se consume toda la maleimida de partida; no es necesario emplear ningún disolvente orgánico para el procesado posterior, dado que el producto se filtra y se lava con agua destilada, y el exceso de dienos se elimina con el agua de lavado de los aductos. Constituye por tanto un proceso medioambientalmente compatible y perfectamente enmarcable en esta rama de la Química.

⁶⁹ M. F. Ilker y E. B. Coughlin, *Macromolecules*, **2002**, 35, 54.

II.2.4. Evaluación de la actividad insecticida de algunos de los derivados de norcantarimidias sintetizados.

Como se ha comentado en la Introducción de esta Memoria, tanto la norcantaridina **10** como su derivado 2,3-dimetilado, la cantaridina **11**, presentan actividad insecticida.⁹ Por este motivo, decidimos evaluar esta potencial actividad de algunos de los derivados sintetizados, las 5,6-deshidronorcantarimidias **8**, frente a larvas de polilla (*Helicoverpa armígera*), depositadas sobre foliolos de tomatera. Así, se sometieron a ensayo los siguientes productos:



Para ello, las hojas se sumergen en matraces que contienen las disoluciones de los productos, sin que estas lleguen a tocar el tallo y procurando que queden bien impregnadas. A continuación, se secan bien colocándolas en unas gradillas durante un mínimo de cuatro horas y cada una de las hojas se introduce en una bandeja de plástico junto a diez larvas de polilla vivas. Se tapa la bandeja, abriendo cincuenta agujeros en la tapadera con un punzón para que respiren. A continuación, se lleva a cabo el recuento de las larvas muertas transcurridas 24, 48 horas y una semana, aproximadamente.

El disolvente de las norcantarimidias es una mezcla de agua, acetona y DMSO en proporciones 20:19:1 (v/v). La concentración discriminante, y la primera ensayada, es de 500 ppm. Las disoluciones han de contener un 0,5% de *tween*-80, surfactante no iónico y emulsificador, soluble en agua.

II. Reacciones Diels-Alder en condiciones “on water” entre furanos y maleimidas

Tabla 2.2. *Actividad larvicida contra Helicoverpa armigera de algunas de las norcantarimidas sintetizadas.*

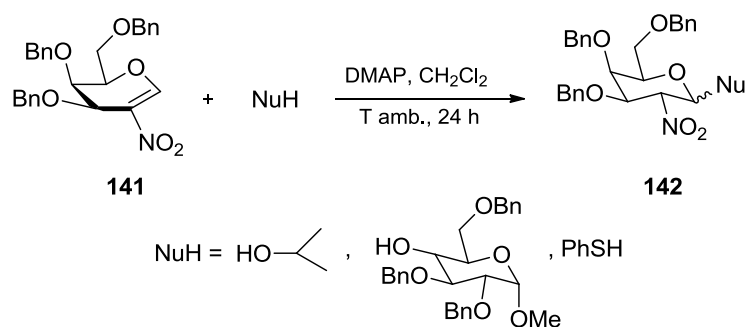
Compuesto	Concentración (ppm)	Mortalidad (%)
109+110	500	0
110	500	0
111+112	500	0
117+118	500	0
118	500	0
119+120	500	0
125+126	500	0
127+128	500	0
134	500	0
135	500	0

Dado que a la concentración más alta ensayada se comprobó que estos derivados no presentaban actividad insecticida, se descartó ampliar el estudio al resto de compuestos.

***III. Reactividad en condiciones
“on water” de 2-nitro-D-glicales***

III.1. Antecedentes

Como se ha indicado en la Introducción de esta Memoria, los derivados de 2-nitro-D-glicales fueron sintetizados por primera vez por el grupo de Lemieux¹⁴ en 1968; sin embargo, su utilización en la síntesis de precursores de 2-amino-2-desoxiglicósidos **142** sólo ha sido explorada recientemente por Schmidt y col.,⁷⁰ quienes han revisado también su importancia en la preparación de otras moléculas de interés biológico. En general, las adiciones tipo Michael de nucleófilos (NuH) a estos dos glicales transcurren con altos rendimientos y estereoselectividades; la selectividad α/β de **142** depende de las moléculas concretas que reaccionan, de la base utilizada y de las condiciones de reacción⁷¹ (Esquema 3.1). Se han descrito⁷² adiciones análogas a las presentadas en este Esquema utilizando fenoles en medio básico, sintetizando así arilglicósidos, sustancias que tienen una amplia presencia en la naturaleza.¹⁷



Esquema 3.1

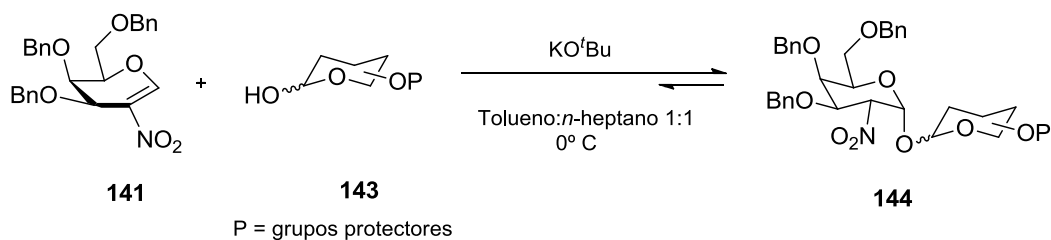
Esta metodología sintética se ha extendido⁷³ también a la preparación de oligosacáridos **144** enlazados entre sí por los carbonos glicosídicos. Así, la adición tipo Michael de los azúcares **143**, no protegidos en el grupo hidroxilo de su carbono anomérico a 3,4,6-tri-*O*-bencil-2-nitro-D-galactal **141**, ha permitido la síntesis de una amplia variedad de este tipo de oligosacáridos (Esquema 3.2).

⁷⁰ a) B. G. Reddy y R. R. Schmidt, *Nat. Protoc.* **2008**, 3, 114; b) R. R. Schmidt y Y. D. Vankar, *Acc. Chem. Res.*, **2008**, 41, 1059; c) N. Barroca y R. R. Schmidt, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 1551.

⁷¹ W. Xue, J. Sun y B. Yu, *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 5079.

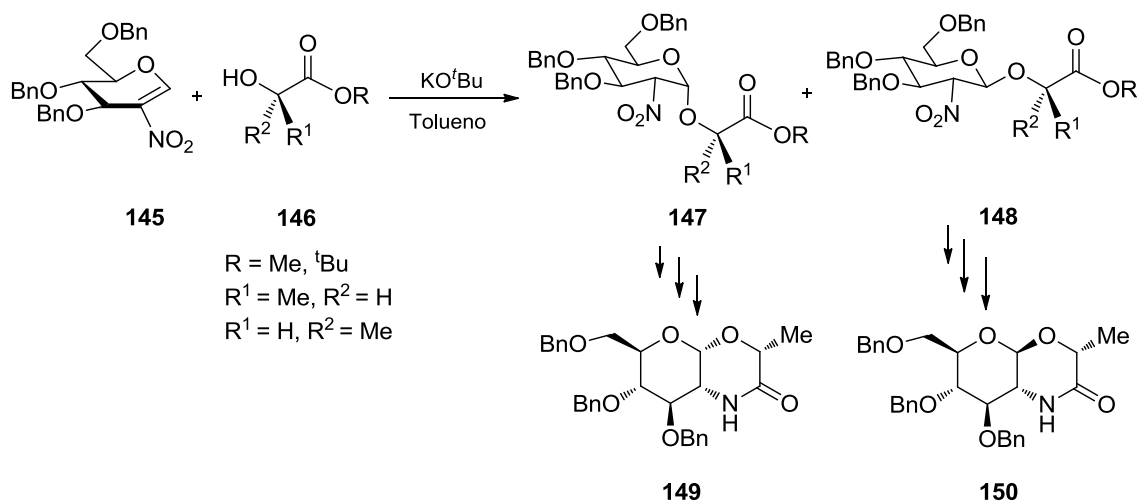
⁷² A. I. Khodair, G. A. Winterfeld y R. R. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 1847.

⁷³ R. Balamurugan, K. Pachamuthu y R. R. Schmidt, *Synlett*, **2005**, 134.



Esquema 3.2

Si el alcohol utilizado en la adición a 3,4,6-tri-*O*-bencil-2-nitro-D-glucal **145** es D- o L-lactato de metilo **146** en presencia de *t*-butóxido potásico, los aductos obtenidos, **147** y **148**, pueden ser sometidos⁷⁴ a un proceso de reducción del grupo nitro, hidrólisis del grupo éster y ciclación intramolecular para obtener nuevas pirano[2.3-*b*][1,4]-oxacinas, **149** y **150** (Esquema 3.3). También se ha aplicado⁷⁵ una metodología paralela a ésta en la adición a disacáridos, con 2-nitro-D-galactal **141** como uno de sus componentes, de derivados de los aminoácidos serina y treonina.



Esquema 3.3

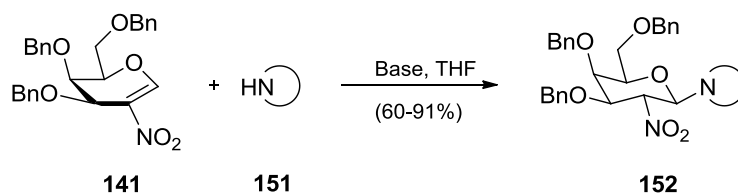
Una forma versátil y eficiente de sintetizar nucleósidos⁷⁶ es la adición tipo Michael de heterociclos **151** tales como imidazol, *N*-benciladenina, indazol, benzotriazol y piridina al 2-nitro-D-galactal **141**, bajo condiciones de activación con base, para dar los correspondientes β -*N*-glicósidos **152** con alto grado de estereo- y regioselectividad (Esquema 3.4).

⁷⁴ A. I. Khodair, K. Pachamuthu y R. R. Schmidt, *Synthesis*, **2004**, 53.

⁷⁵ J. Geiger, B. G. Reddy, G. A. Winterfeld, R. Weber, M. Przybylski y R. R. Schmidt, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 4367.

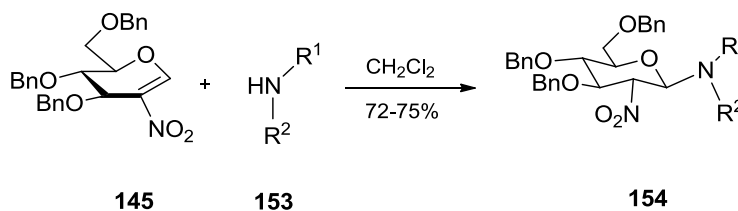
⁷⁶ G. A. Winterfeld, J. Das y R. R. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 3047.

III. Reactividad en condiciones "on water" de 2-nitro-D-glicales



Esquema 3.4

Cuando los nucleófilos utilizados fueron aminas secundarias en vez de heterociclos nitrogenados, la reacción transcurrió⁷⁷ con facilidad a temperatura ambiente sin necesidad de catálisis básica. Así, el compuesto **145** reaccionó con este tipo de aminas **153** para dar β -N-glicósidos **154** según se muestra en el Esquema 3.5. La misma reacción con aminas primarias condujo a mezclas inseparables de productos.

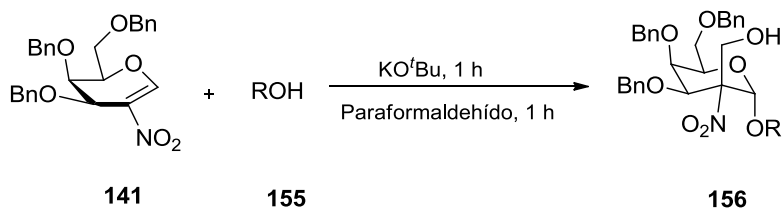


Esquema 3.5

La adición de Michael a 2-nitroglicales se ha utilizado también para introducir otros electrófilos en la posición pseudoanomérica atrapando la carga negativa desarrollada sobre C2. Así, Vankar y col.⁷⁸ construyeron los glicósidos 2-C-ramificados **156** a través de una adición Michael-Henry en una sola etapa de alcoholes **155** y formaldehído, respectivamente, al 2-nitro-D-galactal **141** como se muestra en el Esquema 3.6. En lugar de formaldehído puede utilizarse acrilonitrilo o acrilato de metilo para conducir, también en una única etapa, a productos resultantes de una doble adición Michael-Michael.

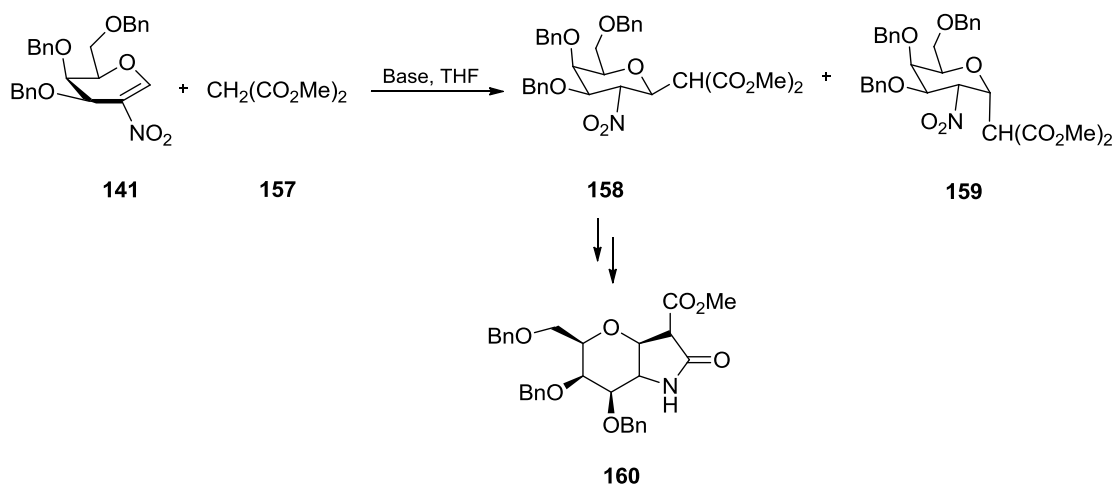
⁷⁷ S. Xiang, J. Ma, B. K. Gorityala y X. W. Liu, *Carbohydr. Res.*, **2011**, 346, 2957.

⁷⁸ P. K. Kancharla y Y. D. Vankar, *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 8457.



Esquema 3.6

Los 2-nitroglicales pueden sufrir también adición conjugada con una serie de carbaniones estabilizados. Así, la adición tipo Michael de malonato de dimetilo **157** a 2-nitro-D-galactal **141** en presencia de diferentes bases como NaH, DBU, KO^tBu, NaOCH₃, KHMDS y NaHMDS permitió obtener⁷⁹ los correspondientes aductos **158** y **159**. La reducción del grupo nitro de **158** y su posterior ciclación intramolecular condujo a la lactama bicíclica **160** (Esquema 3.7). Awan y col.^{79b} recogen en esta pequeña revisión sobre derivados de carbohidratos, obtenidos por 1,2-ciclación y 1-espirociclación, gran parte de la reactividad de 2-nitroglicales investigada hasta la fecha.



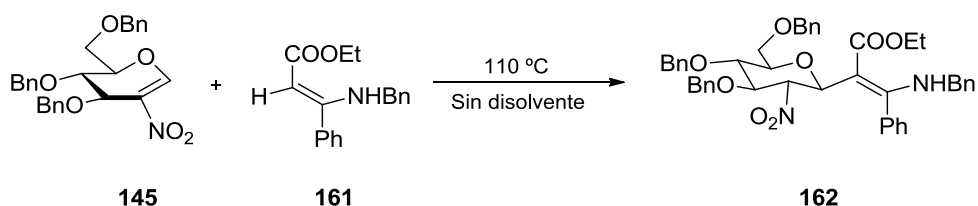
Esquema 3.7

Los enaminoésteres también han sido utilizados como nucleófilos en adiciones tipo Michael incluso bajo condiciones de reacción sin disolvente. El compuesto **161** se

⁷⁹ a) K. Pachamuthu, A. Gupta, J. Das, R. R. Schmidt y Y. D. Vankar, *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 1479; b) S. I. Awan y D. B. Werz, *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, *20*, 1846; c) Q. Zhang, J. Sun, F. Zhang y B. Yu, *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 3579.

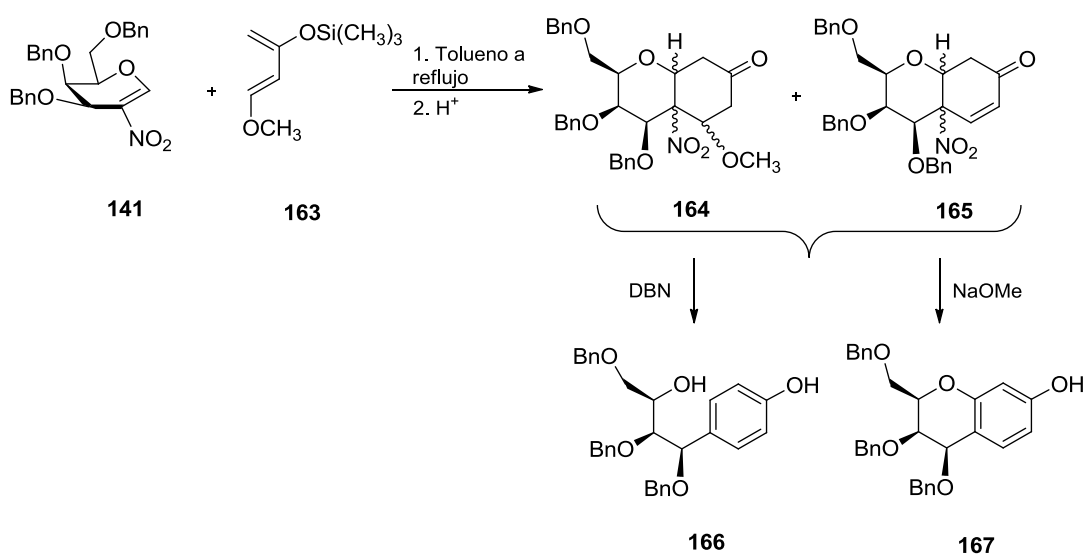
III. Reactividad en condiciones “on water” de 2-nitro-D-glicales

ha adicionado⁸⁰ de esta forma al compuesto **145** para dar el enaminoéster **162** (Esquema 3.8), posteriormente transformado en una pirrolidina bicíclica.



Esquema 3.8

Los 2-nitroglicales pueden actuar como dienófilos en reacciones Diels-Alder con dienos adecuados. Así, mediante reacción de 2-nitro-D-galactal **141** con el dieno de Danishefsky **163** en tolueno a reflujo se obtuvieron⁸¹ rendimientos casi cuantitativos de los correspondientes cicloaductos, los cuales, por hidrólisis ácida, condujeron a las cetonas **164** (80%) y **165** (20%). El tratamiento de la mezcla de estas con DBN condujo a un 68% de **166**, mientras que con metóxido sódico se obtuvo un 55% de **167** (Esquema 3.9).

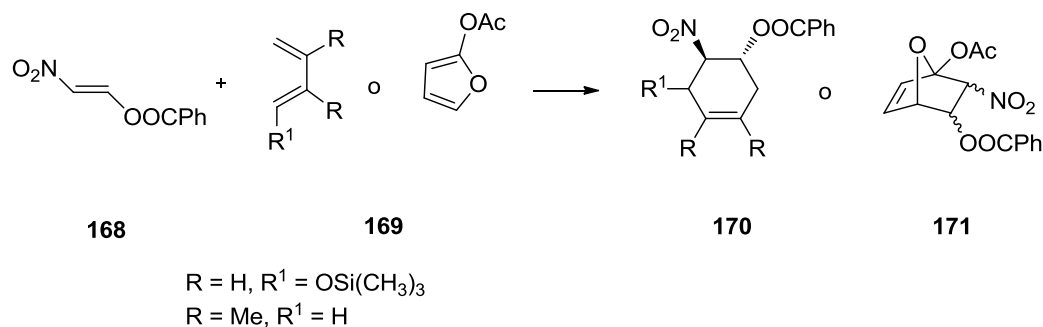


Esquema 3.9

⁸⁰ T. Zhang, C. Y. Yu, Z. T. Huang y Y. M. Jia, *Synlett*, **2010**, 2174.

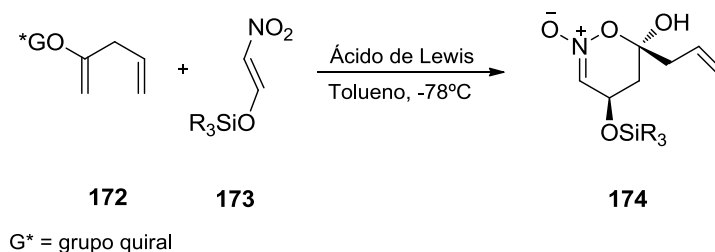
⁸¹ K. Pachamuthu y R. R. Schmidt, *Synlett*, **2003**, 1355.

Los dos esquemas siguientes se refieren a la reactividad de nitroolefinas análogas a los 2-nitroglicales. Así, se ha descrito⁸² la facilidad con que el 1-(benzoiloxi)-2-nitroeteno **168** reacciona con dienos **169**, tales como 1-trimetilsililoxibutadieno y 2,3-dimetilbutadieno o 2-acetoxifurano, para dar los correspondientes ciclohexenos **170** ó 7-oxabicyclo[2.2.1]heptenos **171** (Esquema 3.10), respectivamente.



Esquema 3.10

Además, se ha descrito⁸³ una reacción hetero Diels-Alder catalizada por ácidos entre derivados del *trans*-fenilciclohexanol **172**, actuando como heterodienos, y 1-(*t*-butil)dimetilsililoxi-2-nitroeteno **173** para dar los correspondientes aductos **174** (Esquema 3.11).



Esquema 3.11

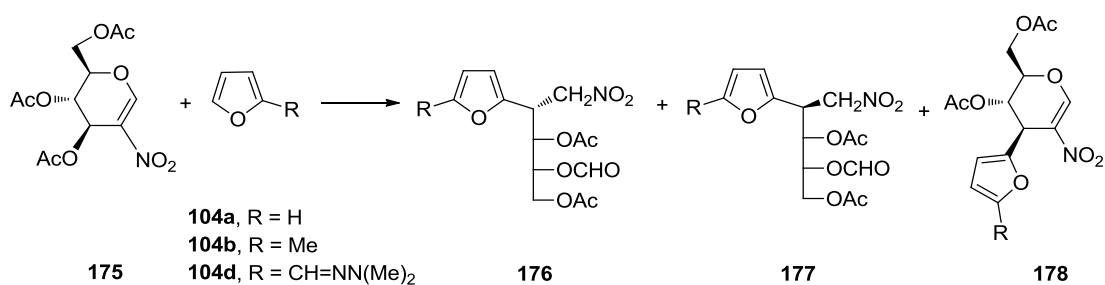
⁸² G. A. Kraus, J. Thurston y P. J. Thomas, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 1879.

⁸³ S. E. Denmark y M. Juhl, *Helv. Chim. Acta*, **2002**, 85, 3712.

III.2. Resultados y discusión

III.2.1. Reacciones entre 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-nitro-D-glucal **175** y furanos **104a,b,d**.

Se han llevado a cabo las reacciones, bajo la metodología “on water”, entre 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-nitro-D-glucal **175** y los compuestos aromáticos furano **104a**, 2-metilfurano **104b** y *N,N*-dimetilhidrazona del furfural **104d**. Los resultados de esta investigación han sido publicados recientemente.⁸⁴ Los productos obtenidos han sido los nitroproductos de Michael acíclicos **176** y **177**, aislándose también en algunos casos los productos cíclicos de adición de Michael en C3 **178** (Esquema 3.12).

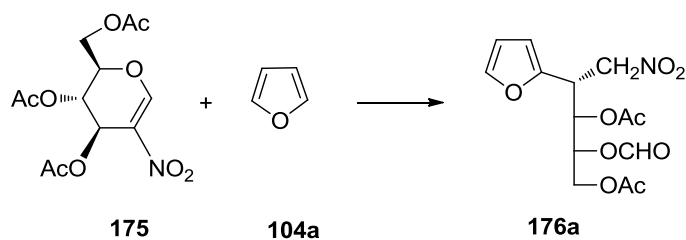


Esquema 3.12

Estas transformaciones tuvieron lugar en matraces de 10 mL, añadiendo 3 mL de agua destilada y con la cantidad de **104a,b,d** suficiente para disolver totalmente al otro reactivo. Como métodos de agitación se emplearon tanto un brazo agitador de vibración oscilante vertical como un agitador magnético, a fin de establecer cuál era el más indicado para abordar estas reacciones. Los procesos se siguieron tanto por cromatografía en capa fina como mediante ¹H-RMN, hasta observar la desaparición del material de partida.

La reacción entre 2-nitro-D-glucal **175** y furano **104a** condujo, tras ser sometido a agitación magnética (750 rpm) durante tres días, y después de purificar mediante c.c.f. preparativa, al nitroproducto de Michael acíclico de configuración (2*R*) **176a** (Esquema 3.13).

⁸⁴ V. Luque-Agudo, M. V. Gil, E. Román y J. A. Serrano, *Green Chem.*, **2016**, *18*, 3844.



Esquema 3.13

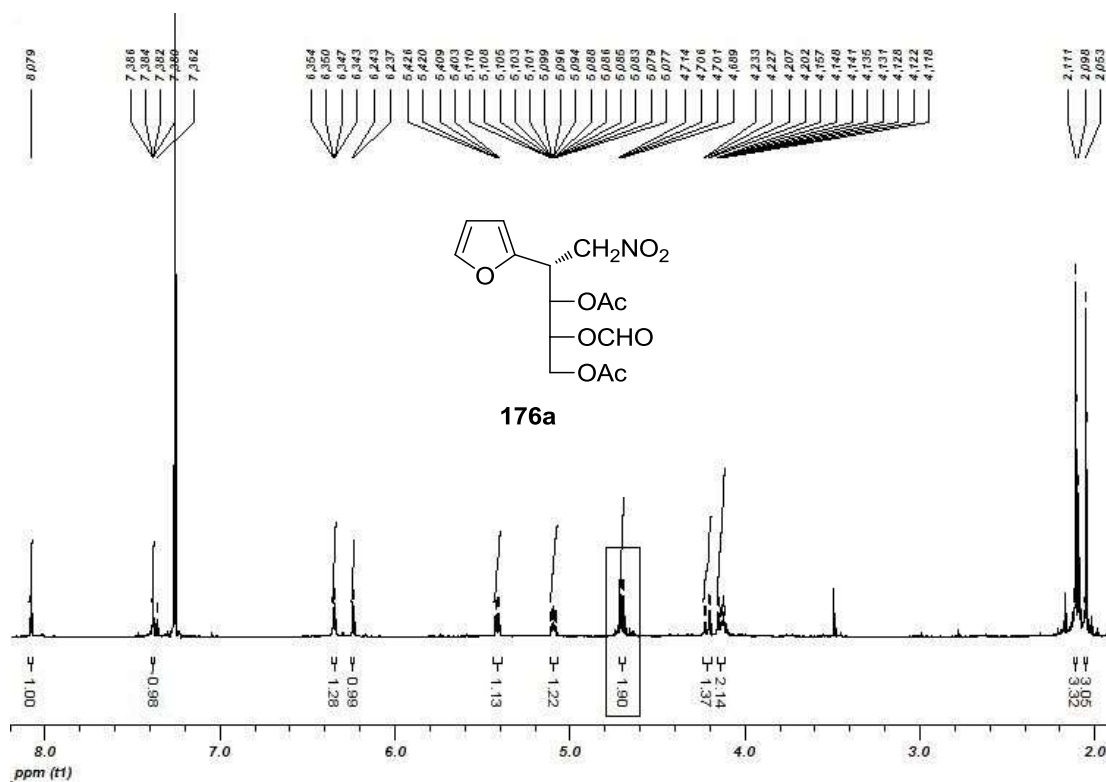
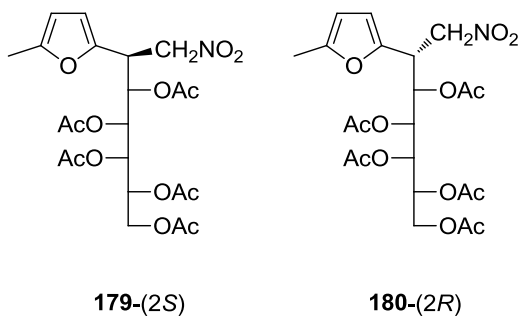


Figura 3.1. Espectro de ^1H -RMN del nitroducto **176a**.

La asignación de la configuración absoluta *R* en C2 se ha realizado en base a la comparación de las señales de los protones del grupo $-\text{CH}_2\text{NO}_2$ en el espectro de ^1H -RMN del nitroducto **176a** con las mismas señales en productos de estructura análoga, en concreto, aquellas de los derivados de carbohidrato furilsustituídos **179** y **180**.⁶



III. Reactividad en condiciones “on water” de 2-nitro-D-glicales

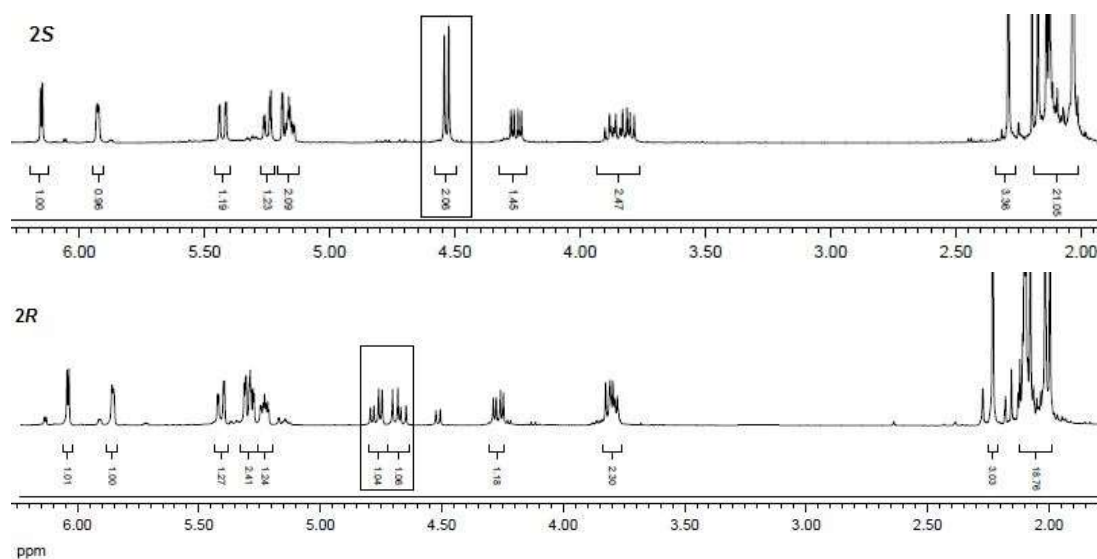
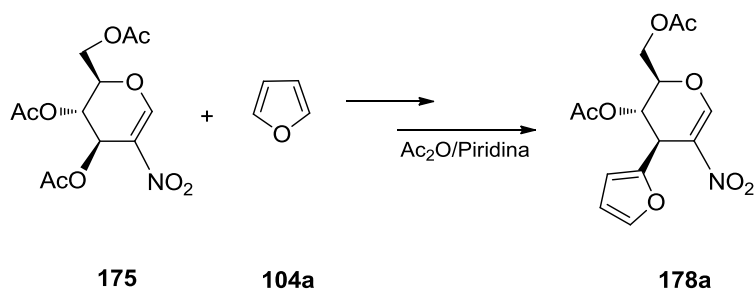


Figura 3.2. Espectro de ¹H-RMN de los compuestos **179** y **180**.

A la vista de la Figura 3.2, la configuración en C2 del nitroproducto **176a** ha de ser la misma que la del estereoisómero **2R 180**, ya que en ambos compuestos el grupo nitrometileno aparece como doble doblete (aunque en **176a** algunas señales solapan) y a campo ligeramente más bajo que en el estereoisómero **2S 179** (doblete bien definido), en el entorno de las 4,70 ppm. La comparación de las señales en el espectro de ¹H-RMN se ha realizado entre estos productos porque el primer centro quiral de la cadena presenta idéntica configuración absoluta en ambos casos. Por tanto, es esperable que por tener entornos químicos muy similares tanto el desplazamiento químico como el desdoblamiento de las señales del grupo –CH₂NO₂ sean similares al del derivado con su misma estereoquímica en C2.

Sin embargo, cuando la misma reacción se realizó empleando el brazo agitador, también a temperatura ambiente, se detectó por ¹H-RMN que el material de partida se había consumido transcurridos dos días, pero no se habían formado los nitroproductos de Michael acíclicos, sino el 3-furil-2-nitro-D-glucal **178a**, junto con otros productos de alteración de la cadena de carbohidrato, que podrían ser los derivados de la hidrólisis parcial de los grupos acetilo. Por ello, se sometió el medio de reacción procesado a acetilación convencional, aislándose el 3-furilderivado **178a** como único producto.



Esquema 3.14

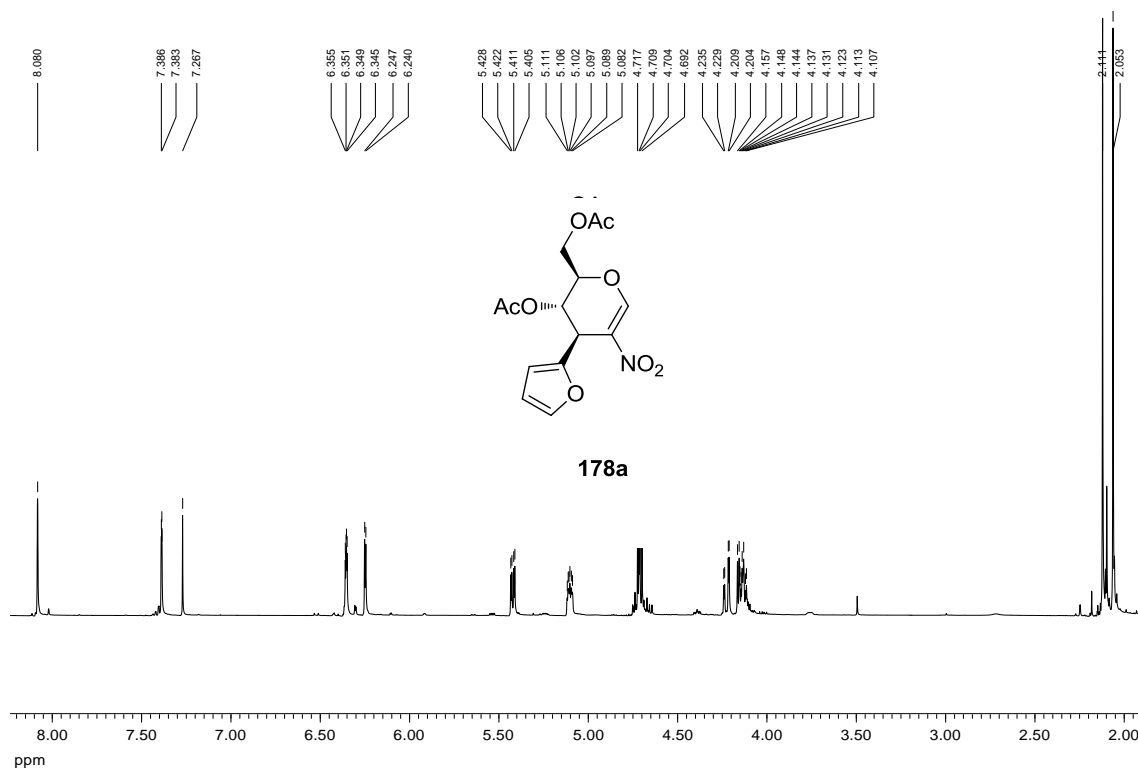


Figura 3.3. Espectro de ¹H-RMN de 178a.

La conclusión de que el producto obtenido tras el proceso de acetilación (y que ya se encontraba presente en el medio de reacción antes de ésta), es un derivado de la estructura cíclica del glucal, se basa en la similitud de las señales de su espectro de ¹H-RMN con las del 2-nitro-D-glucal **175**, habiéndose tenido también en cuenta otros hechos experimentales que se discutirán ampliamente en el Apartado III.2.4 de esta Memoria.

III. Reactividad en condiciones “on water” de 2-nitro-D-glicales

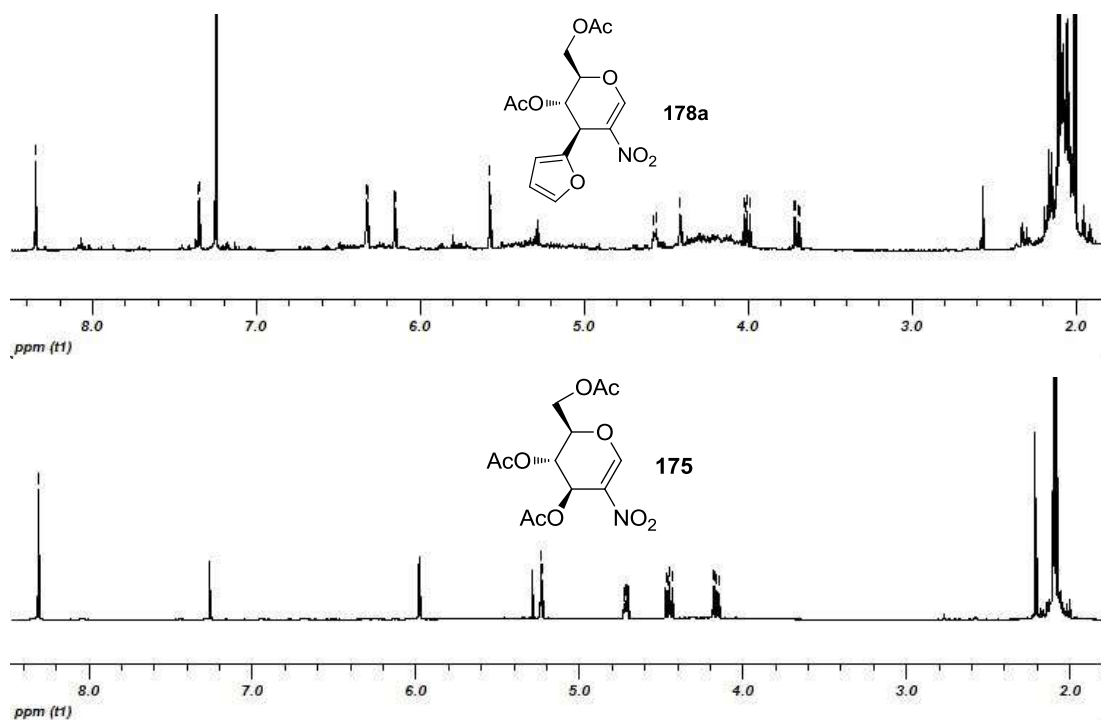


Figura 3.4. Espectros de ^1H -RMN de los compuestos **175** y **178a**.

Como puede apreciarse al comparar los espectros de la Figura 3.4, las señales que indican que el producto obtenido es un derivado de glucal son las correspondientes al $-\text{CH}_2\text{OAc}$ terminal; en el 2-nitro-D-glucal **175** estas señales están separadas 0,27 ppm, mientras que en una estructura acíclica, como la del nitroderivado **2R 176a** (ver Figura 3.1), están espaciadas 0,07 ppm, es decir, las señales del grupo $-\text{CH}_2\text{OAc}$ terminal son distintas según se trate de estructuras cíclicas o de cadena abierta. El resto de las señales debidas a protones del fragmento de carbohidrato en **178a** resuenan a campo más alto, apantalladas por la corriente de anillo de furano unido a C3, hecho que apoya la asignación de su estereoquímica.

La reacción entre 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-nitro-D-glucal **175** y 2-metilfurano **104b** condujo, tras ser sometida a agitación magnética (750 rpm) durante cuatro días y medio, a la mezcla de nitroderivados de Michael acíclicos **2R 176b** y **2S 177b**, así como al 3-(5'-metil-2'-furyl)-2-nitro-D-glucal **178b**, siendo este último el producto mayoritario (Esquema 3.15).

III. Reactividad en condiciones "on water" de 2-nitro-D-glicales

correspondiente al diastereoisómero de **178b** también se aprecia en el espectro, pero en una proporción muy pequeña.

Por cromatografía en capa fina preparativa fue posible aislar el producto **178b** puro, además de una mezcla de los diastereoisómeros **176b** y **177b**. Por otro lado, al someter el aceite obtenido tras el procesado a acetilación convencional se aisló nuevamente el compuesto **178b** puro (Figura 3.6). Como se puede observar al comparar este espectro con el de la Figura 3.5, este compuesto ya estaba presente en el medio de reacción, de modo que el proceso de acetilación lo único que haría sería convertir los derivados acíclicos en cíclicos, tal y como se explicará posteriormente (Esquema 3.31).

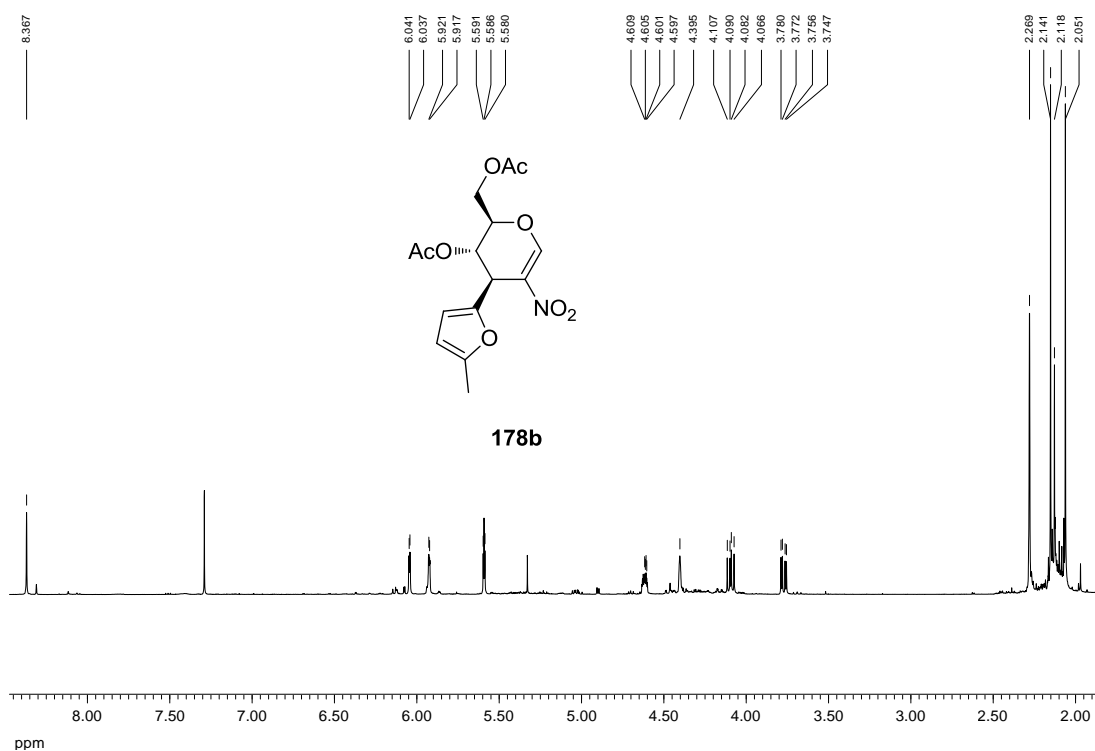


Figura 3.6. Espectro de ^1H -RMN del producto **178b**.

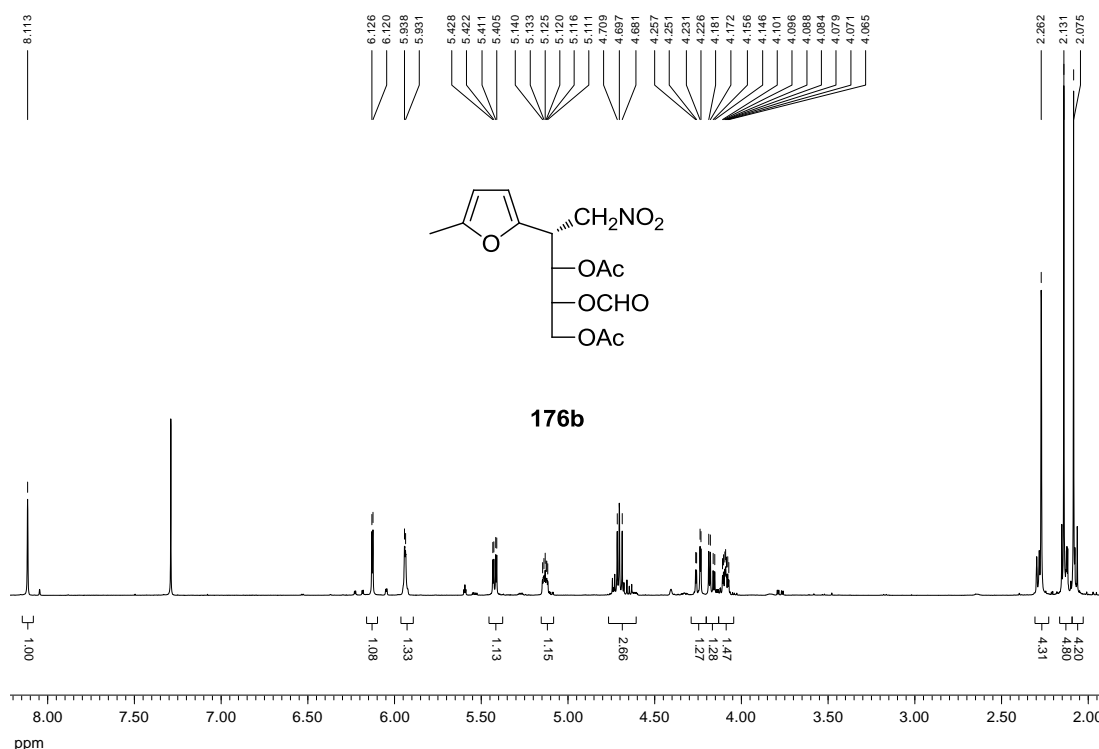


Figura 3.7. Espectro de ^1H -RMN del producto **176b**.

Al igual que para el producto análogo derivado de furano, la asignación de la configuración absoluta en C2 se ha realizado mediante comparación del desplazamiento químico y del patrón de desdoblamiento del grupo nitrometileno en este compuesto con los que aparecen en la Figura 3.2. Así, se ha asignado la configuración *2R* al diastereoisómero cuyo espectro se muestra en la Figura 3.7.

Cuando el mismo proceso se llevó a cabo con el brazo agitador se observó (^1H -RMN) que, después de dos días, el material de partida había desaparecido del medio de reacción, donde se hallaba casi exclusivamente 3-(5'-metil-2'-furyl) derivado **178b**, encontrándose los nitroproductos acíclicos como trazas (Figura 3.8). A medida que progresaba la reacción la proporción de los compuestos acíclicos **176b+177b** fue creciendo, tal y como queda recogido en la Tabla 3.1 y en la Figura 3.9.

III. Reactividad en condiciones “on water” de 2-nitro-D-glicales

Tabla 3.1. Proporción relativa entre el producto de sustitución en C3 y los aductos de Michael acíclicos con el tiempo.

<i>t</i> (h)	Proporción 178b:(176b+177b)
18	-
24,5	25:1
48	12,5:1
72	11,4:1
95	2,8:1

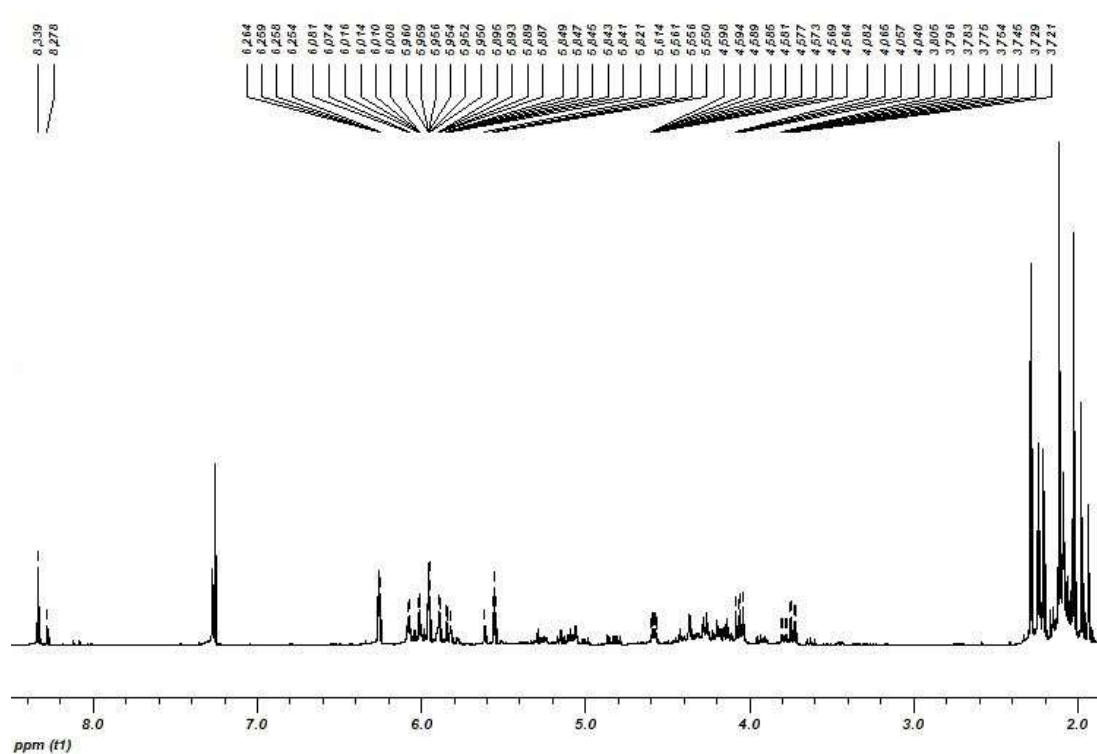


Figura 3.8. Espectro de ^1H -RMN del medio de reacción transcurridos dos días.

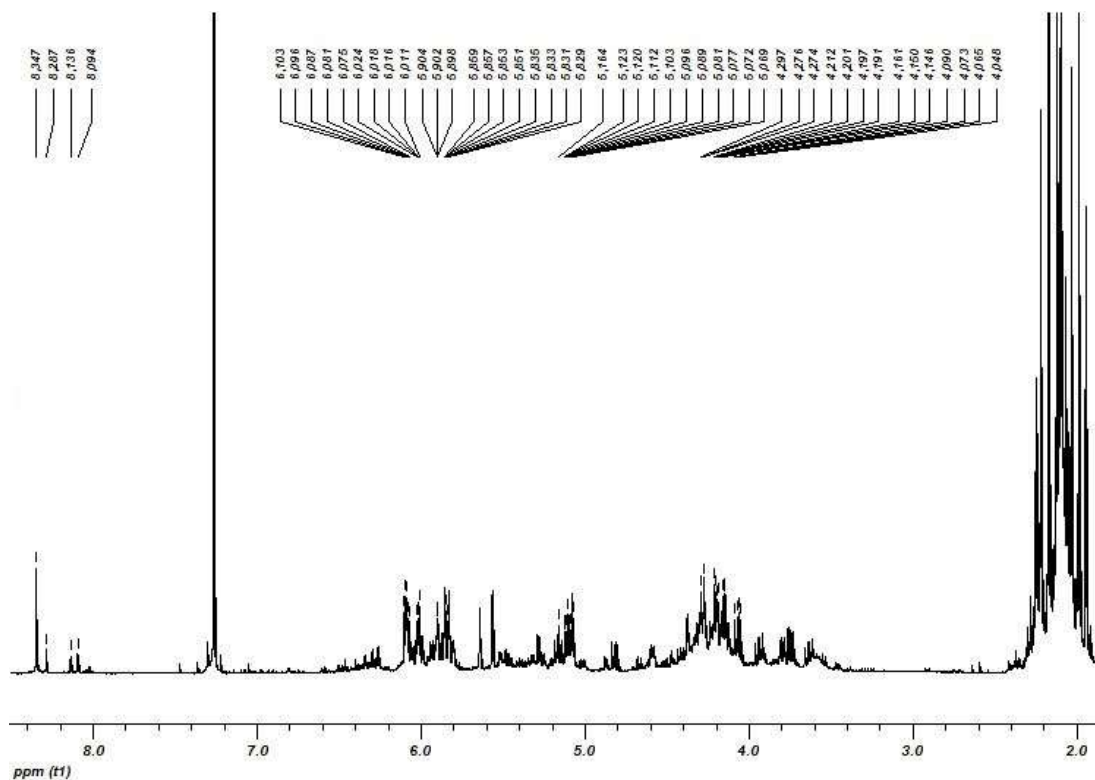
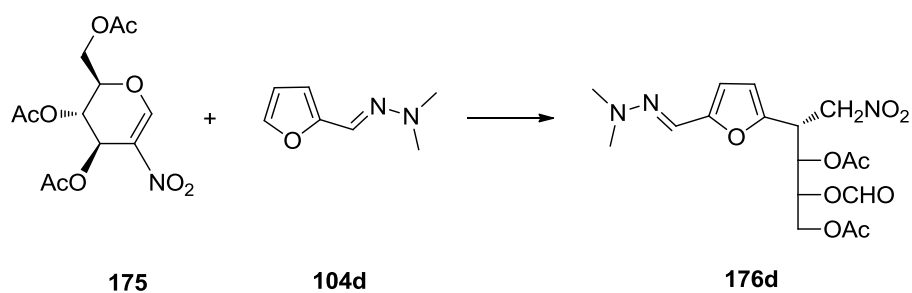


Figura 3.9. Espectro de ^1H -RMN del medio de reacción transcurridos cuatro días.

La reacción entre 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-nitro-D-glucal **175** y *N,N*-dimetilhidrazona del furfural **104d** condujo, tras ser sometida a agitación magnética (750 rpm) durante seis horas y media, al nitroderivado de Michael acíclico **176d** (Esquema 3.16).



Esquema 3.16

III. Reactividad en condiciones "on water" de 2-nitro-D-glicales

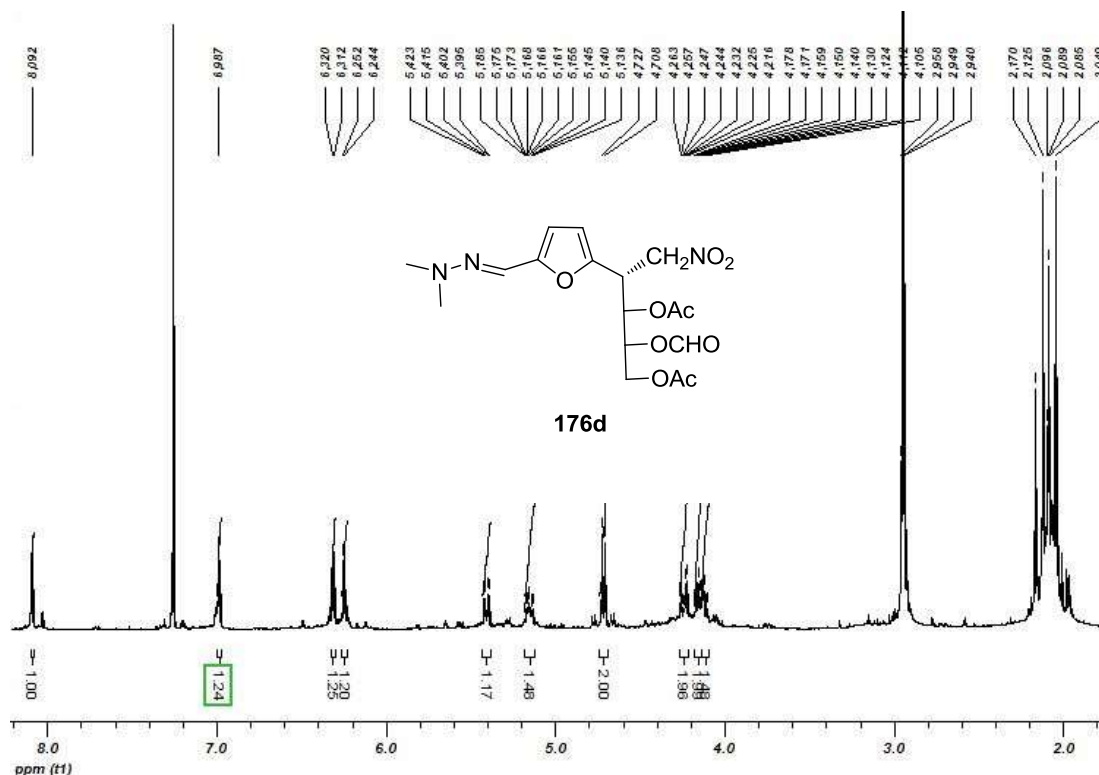


Figura 3.10. Espectro de ^1H -RMN del medio de reacción que contiene **176d**.

La estereoquímica en C2 se ha asignado siguiendo el razonamiento expuesto para los aductos de furano **104a** y 2-metilfurano **104b**. Cabe resaltar la casi completa diastereoselectividad de la reacción cuando se parte del glucal **175**. Como se deduce de la Figura 3.10, el otro diastereoisómero sólo aparece como trazas.

Según se ha podido observar para todos los procesos, el método de agitación influye notablemente tanto sobre los tiempos de reacción como sobre los productos obtenidos y su proporción. Especialmente llamativo es el caso de las reacciones con furano **104a** (Tabla 3.2), pues es posible dirigir la transformación hacia la formación de un producto u otro simplemente variando el método de agitación. Además, es reseñable que incluso influye en la diastereoselectividad de la adición de Michael conducente al compuesto acíclico, hecho que también se observa para la reacción con la hidrazona **104d**. Estos hechos están de acuerdo con lo descrito por el grupo de Pirrung, quienes concluyeron, como ya se ha indicado,³⁶ que el método de agitación idóneo ha de determinarse empíricamente para cada reacción.

Para los procesos con 2-metilfurano **104b** lo más destacado es el cambio en las proporciones entre los productos formados, aunque en ambos casos el producto

mayoritario es el resultante de la adición en C3. Cuando se empleó el agitador magnético la proporción entre nitroproductos acíclicos no se alteró con el tiempo, mientras que con el brazo agitador sí se apreció un aumento de la misma: de 1:1:16,7 a 1:1,3:5 (**176b:177b:178b**).

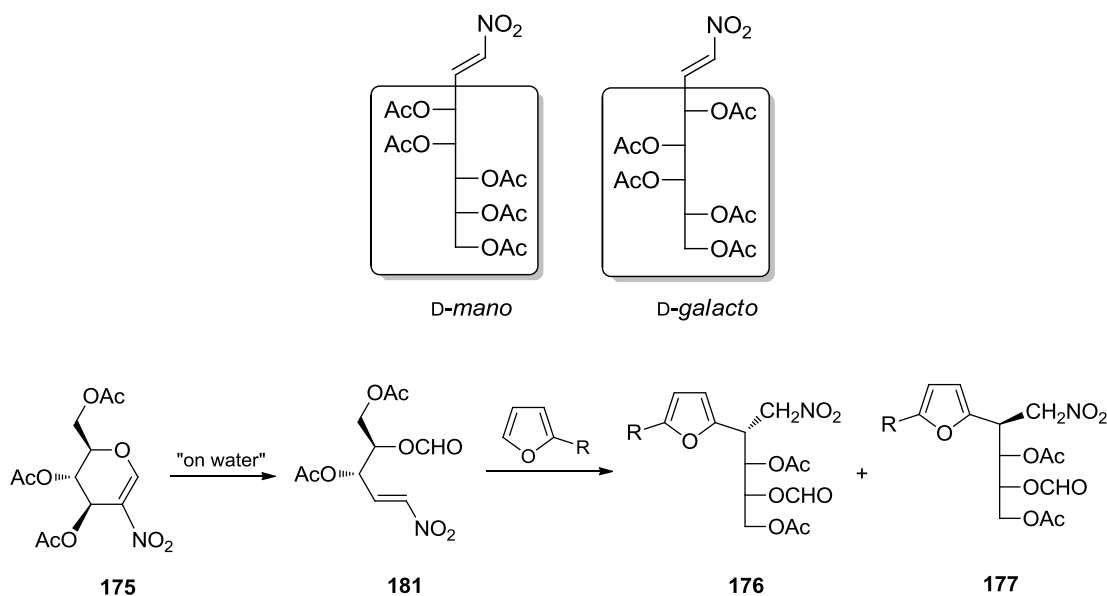
Como también puede observarse, las diferencias en los tiempos de reacción no resultaron ser muy significativas; por ello, podría considerarse que, para llevar a cabo las reacciones podría elegirse, indistintamente, uno u otro método. Sin embargo, tras multitud de ensayos realizados, se puso en evidencia que los resultados obtenidos con el brazo agitador eran, en algunos casos, poco reproducibles. Este hecho hizo descartar por completo dicho método de agitación, de modo que los ensayos que se expondrán en los siguientes apartados de esta Memoria se realizaron empleando un agitador magnético convencional (ver condiciones en los Métodos Generales de la Parte experimental).

Tabla 3.2. Comparación entre los dos métodos de agitación. ⁽¹⁾Tiempo en el que se consume el material de partida. ⁽²⁾Falta de reproducibilidad en los ensayos previos.

2-nitro-D-glucal 175				
Compuesto	Método de agitación	t _{reacción} (días)	Producto(s)	Relación
104a	Agitación magnética	2	176a+178a	3:1
		3	176a	
	Brazo agitador	2	178a	
		3	176a+178a	2,5:1
104b	Agitación magnética	2	178b+175	2,6:1
		4,5	176b+177b+178b	1,3:1:4,8
	Brazo agitador	2 ^(1,2)	176b+177b+178b	1:1:16,7
		4,5	176b+177b+178b	1:1,3:5
104d	Agitación magnética	6,5 horas	176d	
	Brazo agitador	- ⁽²⁾	-	

III.2.2. Propuesta de mecanismo de reacción para la formación de los nitroproductos de Michael acíclicos.

Las reacciones "on water" entre las nitroolefinas de cadena de configuración D-*mano*/D-*galacto* y furano y derivados **104a,b,d** condujeron⁶ a dos nitroproductos de Michael y, en el caso específico del furano **104a**, también a cicloadductos Diels-Alder. Por ello, la formación de los nitroproductos acíclicos derivados del 2-nitro-D-glucal **175** podría explicarse, en principio, a través de una nitroolefina intermedia también acíclica del tipo **181** (Esquema 3.17), la cual se obtendría a partir del 2-nitro-D-glucal **175** por fragmentación tipo Grob,⁸⁵ tal y como proponen Zajac y col.⁸⁶

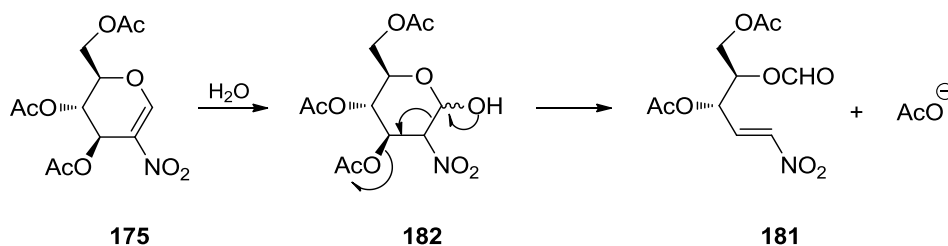


Esquema 3.17

Estos autores describen la fragmentación de los glicales en medio básico, donde el primer paso consiste en la adición de una base al doble enlace, por lo que no es descartable la adición de agua en las condiciones "on water". A continuación se produciría una reacción retro-Henry seguida de la expulsión del acetato en C3 conduciendo de este modo a la nitroolefina intermedia **181** (Esquema 3.18).

⁸⁵ C. A. Grob y P. W. Schiess, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1967**, 6, 1, 1.

⁸⁶ W. W. Zajac Jr., P. Dampawan y D. Ditrow, *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 2618.



Esquema 3.18

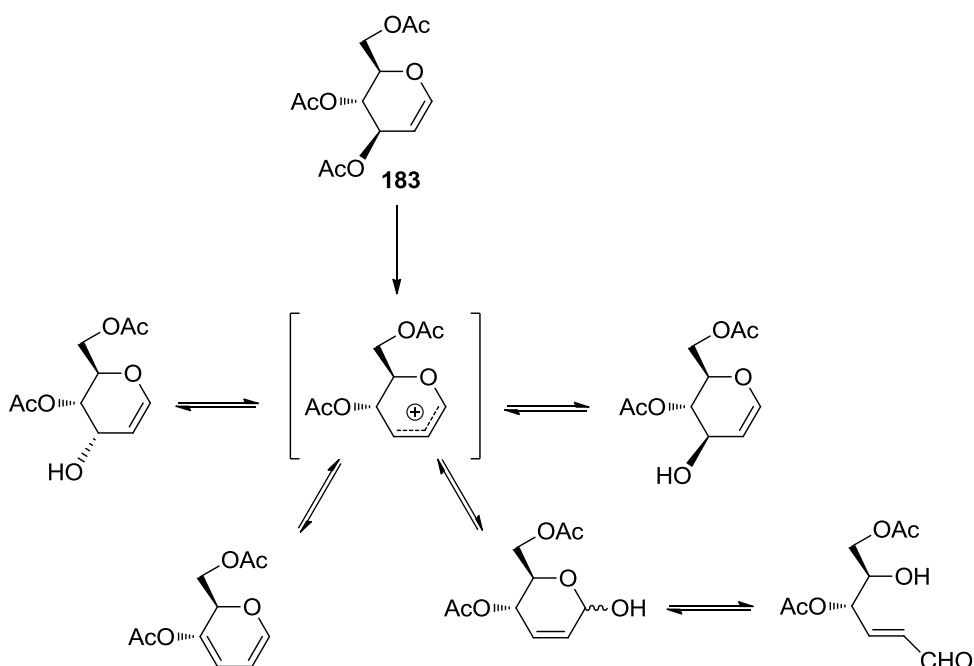
Para tratar de verificar este mecanismo se examinaron los espectros de $^1\text{H-RMN}$ de los medios de reacción de todas las transformaciones descritas en el apartado anterior a tiempos cortos, cuando todavía no se había consumido el material de partida. Se buscaron señales en la región comprendida entre 7,0 y 7,2 ppm, desplazamiento químico en el que aparecen los protones olefínicos de los nitroalquenos con cadena de configuración *D-mano* y *D-galacto*; sin embargo, tras un análisis exhaustivo no se localizaron estas señales. En principio, cabe argumentar que si no se detecta el alqueno postulado como intermedio es porque, o no se forma, o de existir, se consumiría muy rápidamente, es decir, conforme se va formando reacciona con furano y derivados para dar los productos de adición de Michael. Ahora bien, la nitroolefina **181** es estructuralmente análoga a las que se muestran en la página anterior, con la excepción de que éstas son de cadena más larga y que se sustituye el grupo formiato por un acetato; aun así, es de esperar una reactividad análoga. En las reacciones entre estas nitroolefinas y furano y derivados **104a,b,d**, como se discutirá en el Apartado III.2.3, las primeras son estables bajo las condiciones “on water”, es decir, no se alteran ni se degradan, y por tanto el intermedio postulado debería detectarse en el medio de reacción. Esta aparente contradicción llevó a plantear si el mecanismo inicialmente propuesto era el correcto.

A pesar de lo anteriormente expuesto, se intentó aislar el intermedio simplemente aplicando las condiciones “on water” al material de partida en un disolvente orgánico sin adición de reactivo alguno, para que así la nitroolefina no pudiera reaccionar. Se ensayaron tanto éter etílico como diclorometano, bajo agitación magnética y con el brazo agitador. En todos los casos se observó la degradación del 2-nitro-D-glucal **175**, dando lugar a una mezcla compleja de productos que no pudieron identificarse y entre los que no se encontraron indicios de formación de la nitroolefina

III. Reactividad en condiciones "on water" de 2-nitro-D-glicales

181 buscada. En este sentido, se observó también que la degradación era mucho más rápida en éter etílico que en diclorometano.

La inestabilidad de los glucales en medio acuoso ya había sido puesta de manifiesto por Madaj y col.,⁸⁷ cuando observaron la formación de todas las especies que se muestran en el Esquema 3.19 simplemente al calentar en agua a reflujo el 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal **183**.



Esquema 3.19

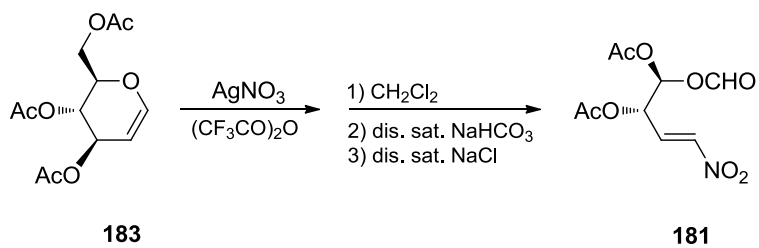
Comparando los resultados del Esquema 3.19 con lo anteriormente descrito para **175** puede concluirse que éste no se comporta como una nitroolefina típica, pues los efectos inductivos y de resonancia provocados por la presencia del oxígeno y del grupo nitro unidos al doble enlace carbono-carbono afectan a la distribución electrónica de dicho enlace en sentidos opuestos.

Con objeto de descartar por completo la propuesta de mecanismo realizada, se logró sintetizar la nitroolefina **181** siguiendo el método ya descrito⁸⁶ (Esquema 3.20) con algunas modificaciones.⁸⁸ Para corroborar la presencia de la nitroolefina **181** en el medio de reacción, la transformación con furano y derivados ha de ser más rápida que

⁸⁷ J. Madaj, J. Rak, J. Sokolowski y A. Wisniewski, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 2988.

⁸⁸ Estas modificaciones se describen en la Parte Experimental de esta Memoria.

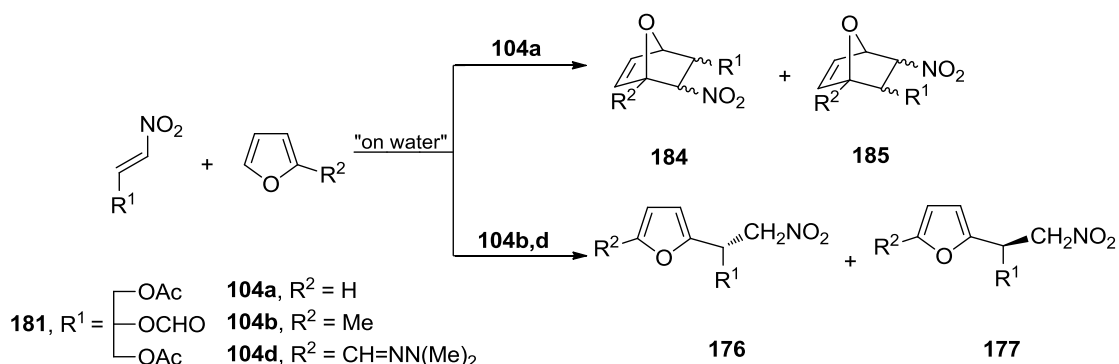
cuando se parte del 2-nitro-D-glucal **175**, debiendo mantenerse además la proporción de diastereoisómeros encontrada. Estos procesos se discutirán detalladamente en el Apartado III.2.3.



Esquema 3.20

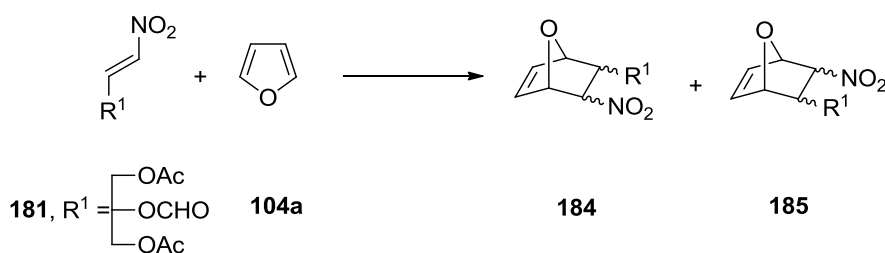
III.2.3. Reacciones entre (*E*)-3,5-di-*O*-acetil-4-*O*-formil-D-eritro-1-nitropent-1-enitol **181** y furanos **104a,b,d**.

Las reacciones entre (*E*)-3,5-di-*O*-acetil-4-*O*-formil-D-eritro-1-nitropent-1-enitol **181** y furano **104a**, 2-metilfurano **104b** y *N,N*-dimetilhidrazona del furfural **104d** bajo condiciones "on water" condujeron a los cicloaductos Diels-Alder **184** y **185** en el caso del furano y a los nitroproductos de Michael acíclicos **176** y **177** para el resto (Esquema 3.21).



Esquema 3.21

La reacción entre la nitroolefina **181** y furano **104a** bajo agitación magnética (750 rpm) mostró la incipiente formación de los cicloaductos Diels-Alder **184** y **185** (Esquema 3.22), tal y como se aprecia en la Figura 3.11. Las señales que se observaron entre 6,3 y 6,7 ppm se asignaron a los protones olefínicos de ambos 7-oxabicyclos.



Esquema 3.22

Además de formarse productos distintos a cuando se parte del 2-nitro-D-glucal **175**, la transformación es mucho más lenta, ya que en este caso se alcanza una conversión del 31% después de cinco días, mientras que en el otro caso el material de partida se consumió transcurridos tres días. En este sentido, la nitroolefina acíclica de

cadena de configuración D-eritro se comporta igual que la análoga de cadena D-mano, donde los productos de reacción son también los cicloaductos Diels-Alder.

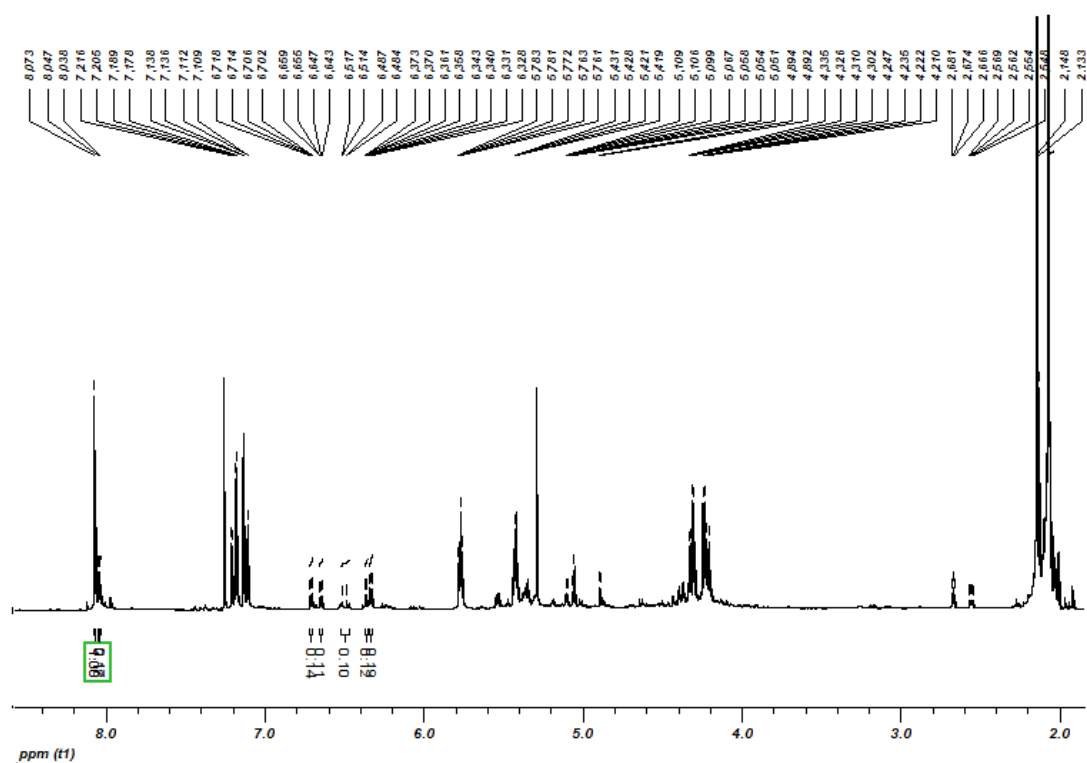
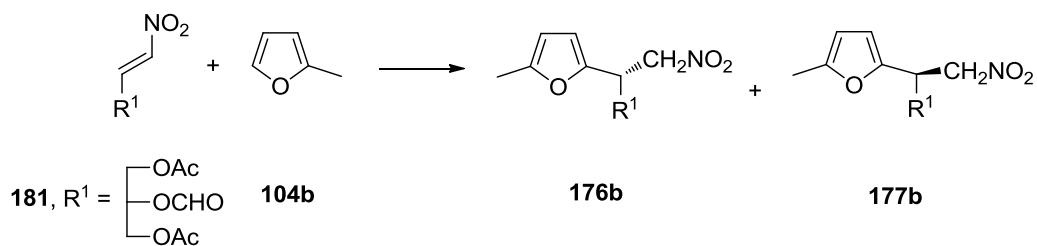


Figura 3.11. Espectro de ^1H -RMN del medio de reacción procesado.

Por otro lado, las señales correspondientes al material de partida se detectan en todo momento en los espectros de ^1H -RMN de las muestras tomadas a diferentes tiempos sin que se aprecie alteración de las mismas; este hecho es indicativo de que la nitroolefina acíclica **181** es estable en las condiciones “on water” aplicadas en las reacciones con 2-nitro-D-glucal **175**. Por lo tanto, si realmente fuese el intermedio, también debería detectarse en aquellos procesos.

La reacción entre **181** y 2-metilfurano **104b** bajo agitación magnética (750 rpm) condujo, transcurridos dos días, a la mezcla de nitroproductos de Michael **176b** y **177b** en proporción (2*R*):(2*S*) 1:1,5 (Esquema 3.23).

III. Reactividad en condiciones "on water" de 2-nitro-D-glicales



Esquema 3.23

En este caso, el material de partida se consumió en el mismo tiempo en el que lo hizo en la reacción con 2-nitro-D-glucal **175**. Como cabía esperar, los productos obtenidos fueron los nitroproductos acíclicos, sin rastro alguno de los otros compuestos encontrados para la olefina cíclica. Sin embargo, y como aspecto clave, está el hecho de que se invierte la estereoquímica del proceso, mientras que en este caso el aducto mayoritario es el 2*S* (Figura 3.12), cuando se parte del glucal **175** el mayoritario es el 2*R*.

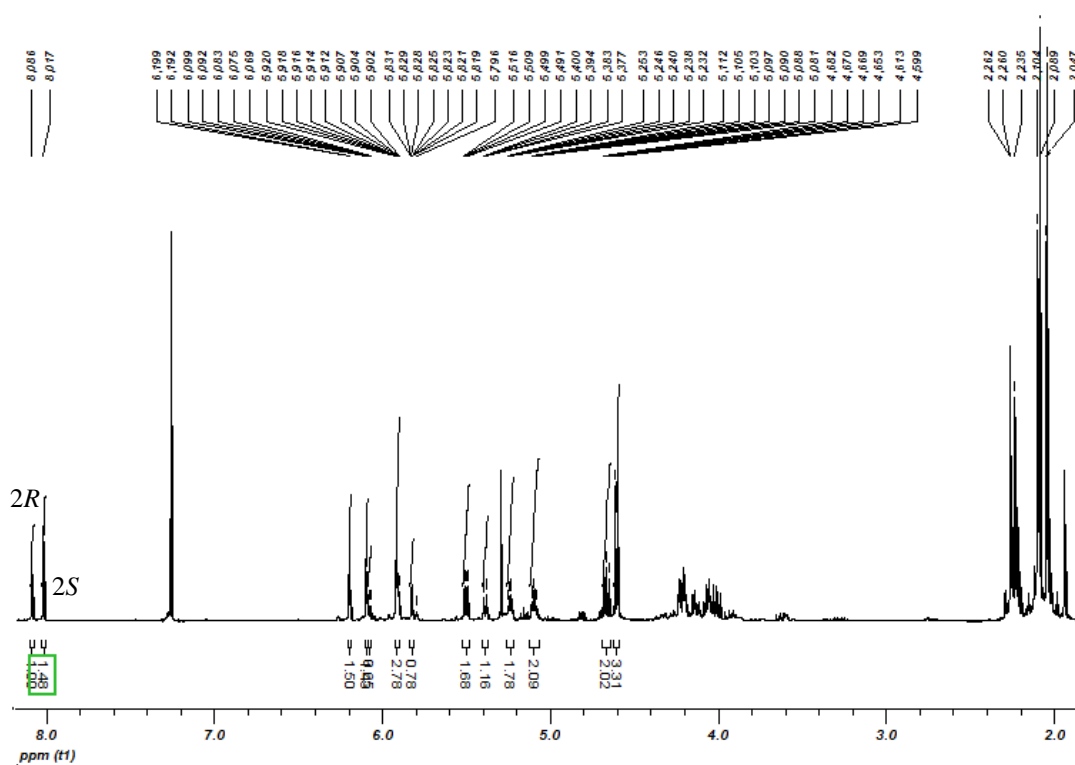
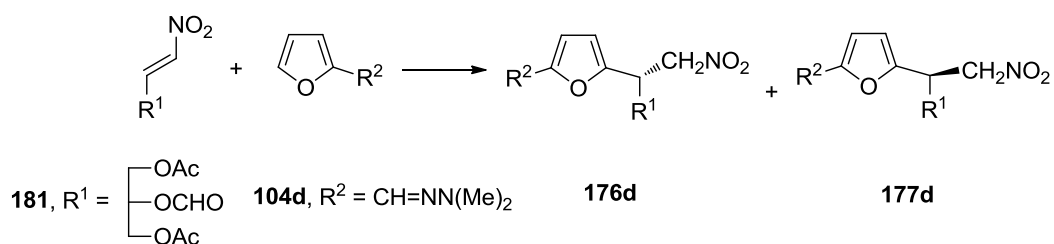


Figura 3.12. Espectro de ^1H -RMN de la mezcla bruta de **176b** y **177b**.

Por último, la reacción entre **181** y *N,N*-dimetilhidrazona del furfural **104d** bajo agitación magnética (750 rpm), condujo, transcurridas cuatro horas, a la mezcla de nitroproductos de Michael **176d** y **177d** en proporción 1:0,9 (Esquema 3.24).



Esquema 3.24

Como se describió en el Apartado III.2.1, en la reacción de la hidrazona **104d** con el 2-nitro-D-glucal **175** se obtuvo un único aducto de Michael. Sin embargo, cuando se partió de **181** se obtuvieron los dos isómeros **176d** + **177d** en proporción 1:0,9. Esta es la tercera prueba de que esta olefina no es el intermedio de la reacción a partir de 2-nitro-D-glucal **175** y por tanto, el mecanismo inicialmente propuesto no es el correcto.

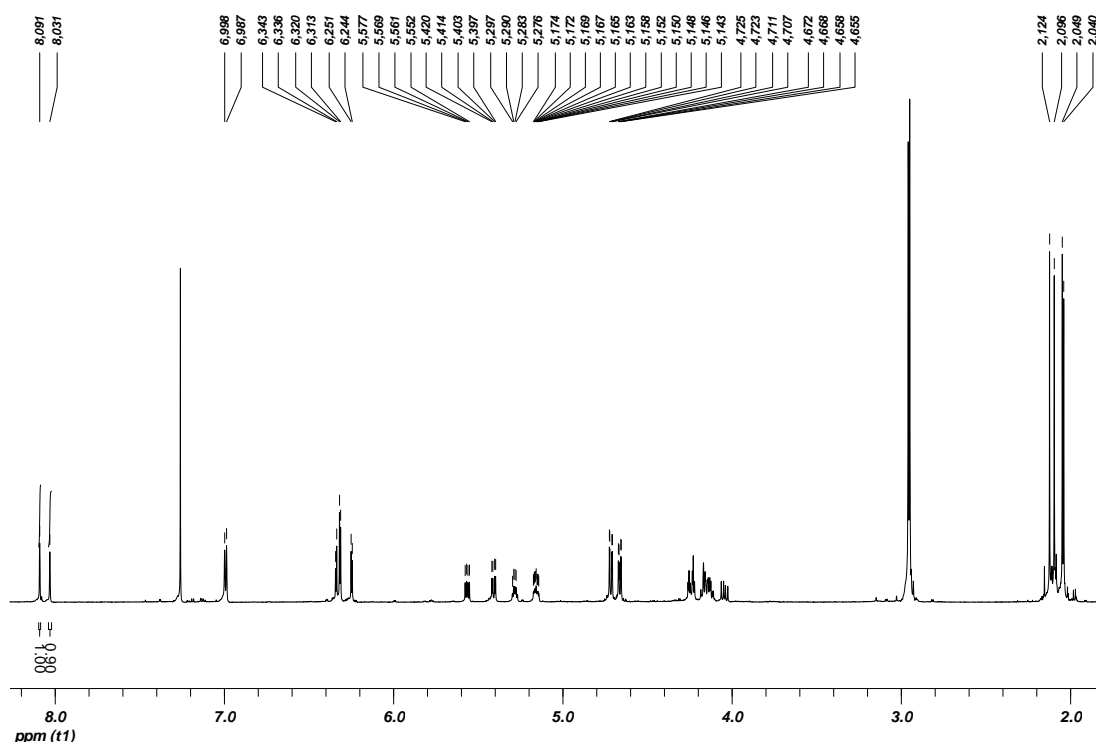


Figura 3.13. Espectro de ^1H -RMN del medio de reacción.

Dado que, como puede observarse en la Figura 3.13, los protones del grupo CH_2NO_2 aparecen como dobles dobletes (4,71 y 4,66 ppm) en ambos diastereoisómeros, asignar la esteoquímica de ese centro quiral siguiendo el criterio expuesto en el Apartado III.2.1 no es posible. Sin embargo, la asignación de la configuración absoluta en C2 se ha realizado de forma tentativa teniendo en cuenta que la nitroolefina **181** en disolución ha de presentar una conformación preferente donde el

III. Reactividad en condiciones “on water” de 2-nitro-D-glicales

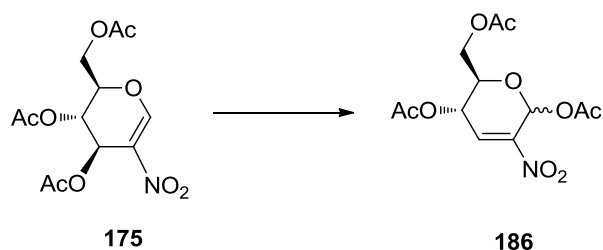
doble enlace carbono-carbono de la misma muestra la cara *si* como aquella que ofrece menor impedimento estérico al ataque nucleofílico de la hidrazona **104d**. La configuración 2,3-*eritro* asignada al aducto mayoritario **176d** se basa en antecedentes⁸⁹ existentes sobre este tipo de reacciones, y mediante modelos en tres dimensiones propuestos para constatarlo, que arrojan como resultado más probable la adición de la hidrazona **104d** por la cara *si* del C2 de la nitroolefina **181** (en su conformación zig-zag planar), que es la más favorecida desde el punto de vista estérico, lo que permite asignar tentativamente la configuración en C2 al aducto mayoritario.

⁸⁹ J. A. Galbis y J. A. Serrano, *An. Quím.* **1983**, 79, 33 y referencias allí citadas.

III.2.4. Propuesta de mecanismo de reacción para la formación de los nitroproductos de Michael acíclicos y los 3-furil-2-nitro-D-gluciales.

Un hecho que no se ha tenido en cuenta hasta ahora es la formación, junto a los compuestos acíclicos, de otros productos de estructura cíclica como los 3-furil-2-nitro-D-gluciales **178**. Éstos se detectaron en todos los medios de reacción con anterioridad a que comenzaran a formarse los nitroproductos de Michael, habiendo sido posible además su aislamiento y caracterización, hechos que demuestran su estabilidad. Es evidente entonces que el mecanismo de reacción propuesto ha de contar con una o varias etapas en las que se explique su formación de manera razonable y acorde con los hechos experimentales.

Los 3-furilderivados **178** han de provenir del 2-nitro-D-glucal **175**, tal y como se desprende del análisis de los espectros de ^1H -RMN de los medios de reacción. En tal caso, formalmente se obtendrían por sustitución del acetato en C3 por un anillo de furano. Sin embargo, esa transformación directa sería difícil de explicar, pero sí sería posible la adición tipo Michael de furano a una olefina en la que el doble enlace estuviera localizado entre los carbonos C2 y C3, como en **186** (Esquema 3.25).



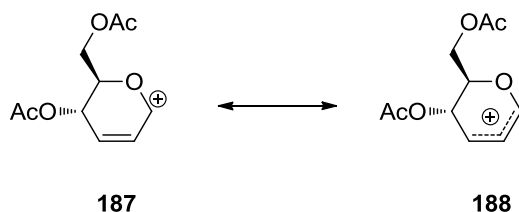
Esquema 3.25

La isomerización mostrada en el esquema anterior, conocida como reordenamiento de Ferrier, fue descrita por Ferrier y Prasad⁹⁰ para 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-gluciales. Estos autores sugieren que el acetato situado en C4 presta ayuda anquimérica para el reordenamiento, aunque tampoco excluyen la posibilidad de que éste tenga lugar según los mecanismos $\text{S}_{\text{N}}1'$ y $\text{S}_{\text{N}}2'$, siempre en presencia de BF_3 .

⁹⁰ R. J. Ferrier y N. Prasad, *J. Chem. Soc. (C)*, **1969**, 570.

III. Reactividad en condiciones “on water” de 2-nitro-D-glicales

Por su parte, Szczerek y col.⁹¹ proponen la formación del carbocatión **187** mostrado en el Esquema 3.26 como intermedio en reacciones de dimerización de glicales llevadas a cabo empleando I₂ y éter como disolvente.



Esquema 3.26

A través del carbocatión estabilizado por resonancia **188**, y en el que la carga positiva también recae sobre C3, Guthrie e Irvine⁹² explican el hecho de que, si bien las reacciones de adición a glicales ocurren preferentemente sobre C1, también hay casos donde ocurren sobre C3. Este hecho implica por tanto la isomerización **175**→**186** y posterior salida del grupo acetato en C1 o directamente la pérdida del acetato en C3 de **175** (Esquema 3.25).

El reordenamiento de Ferrier también ha sido descrito para 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-D-glicales en presencia de ácido acético.⁹³

Vankar y col.⁹⁴ han preparado, mediante reacción de 2-nitro-D-glucal **175** con diferentes alcoholes y empleando 4-dimetilaminopiridina (DMAP) como catalizador, nitroolefinas análogas a **186**, con -OR (R = metil, fenil, ciclohexil,...) en C1 en lugar del grupo acetato. En estos compuestos el protón olefínico aparece como doblete en torno a 7,19 ppm (en función de R), con una constante de acoplamiento $J_{3,4}$ que oscila entre 2,0 y 2,3 Hz. En los espectros de ¹H-RMN del medio de reacción entre 2-nitro-D-glucal **175** y 2-metilfurano **104b** a las dieciocho y veinticuatro horas se contempla, como señal muy minoritaria, un doblete a 7,19 ppm, con una constante de acoplamiento ligeramente superior (~3 Hz), y que podría corresponder al protón olefínico de una estructura tipo **186**.

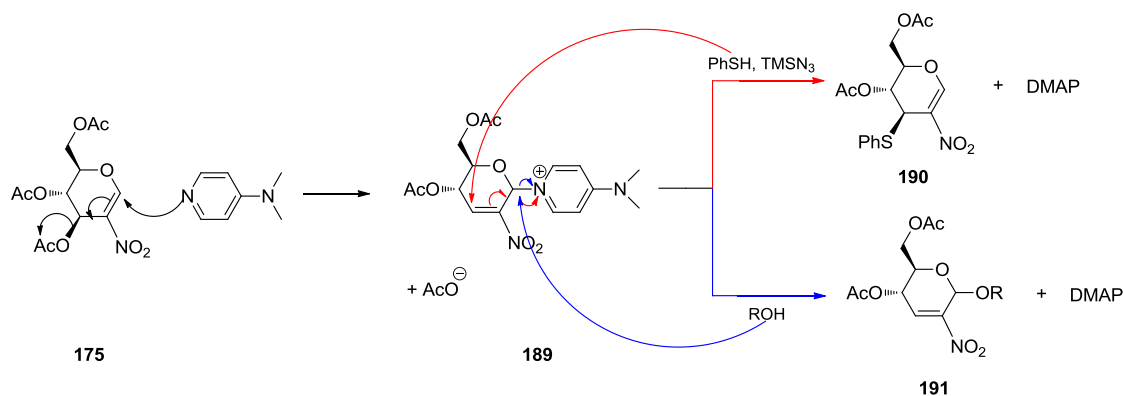
⁹¹ I. Szczerek, J. S. Jewell, R. G. S. Ritchie, W. A. Szarek y J. K. N. Jones, *Carbohydr. Res.*, **1972**, 22, 163.

⁹² R. D. Guthrie y R. W. Irvine, *Carbohydr. Res.*, **1980**, 82, 207.

⁹³ R. U. Lemieux y R. J. Bose, *Can. J. Chem.*, **1966**, 44, 1855.

⁹⁴ Y. D. Vankar, S. Dharuman, P. Gupta y P. K. Kancharla, *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 8442.

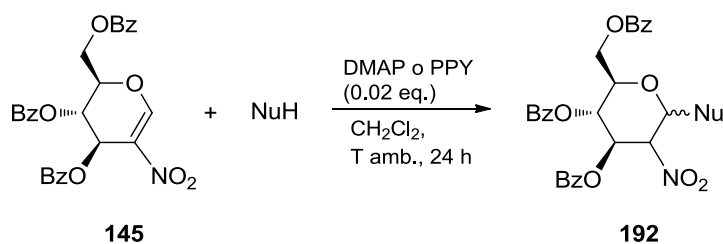
Los mismos autores⁹⁴ explican la diferencia de reactividad en base a la teoría de ácidos y bases duros y blandos donde los nucleófilos con átomos de oxígeno son bases duras y se adicionan a centros ácidos duros, mientras que las bases blandas lo hacen a centros ácidos blandos. Así, nucleófilos como los alcoholes se adicionan a C1 de **175**, que es un centro ácido duro, y otros como azidas y tioles, bases blandas, se adicionan sobre C3, centro ácido blando (Esquema 3.27).



Esquema 3.27

Para tratar de confirmar la presencia de **186** como intermedio en las reacciones con 2-nitro-D-glucal **175**, se hizo reaccionar a este último con 2-metilfurano **104b** (base blanda) en las condiciones descritas por los autores.⁹⁴ De este modo, el 2-metilfurano debería reaccionar por C3, dando lugar directamente al 3-furilderivado **178b**. Sin embargo, la transformación no fue completa en el tiempo indicado ni dejando reaccionar durante más tiempo, ya que se llegaba a un equilibrio. En el espectro de ¹H-RMN del medio no se observaron señales asignables a **178b** y sí a la nitroolefina **181**, probablemente porque la DMAP catalizaba la apertura tipo Grob de **175**.

Por otro lado, Xue y col.⁷¹ han descrito la adición de Michael de nucleófilos a 3,4,6-tri-*O*-bencil-2-nitro-D-glucal **145** bajo catálisis de DMAP o PPY (4-(1-pirrolidino)piridina) con muy alta o total β -estereoselectividad (Esquema 3.28).



Esquema 3.28

III. Reactividad en condiciones “on water” de 2-nitro-D-glicales

Así, el 3-furilderivado **178a** debería adicionar metanol en C1 bajo catálisis de DMAP en las mismas condiciones de reacción, lo que serviría para confirmar la estructura propuesta. Sin embargo, cuando se llevó a cabo la reacción se obtuvo únicamente el nitroproducto de Michael de cadena acíclica **176a**.

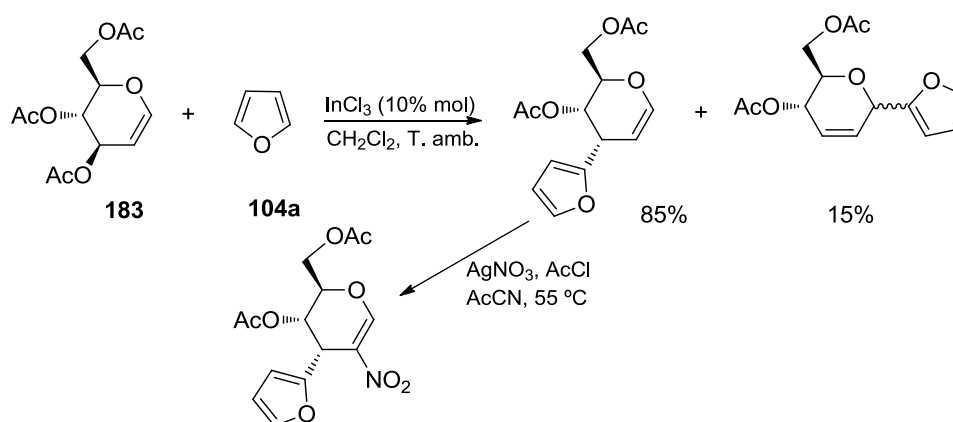
Aunque a lo largo de esta Memoria se viene haciendo referencia a los productos **178** como 3-furilderivados del 2-nitro-D-glucal **175**, lo cierto es que, como se ha indicado anteriormente, tanto esa estructura como la resultante de la sustitución en C1 podrían ser posibles, ya que, de hecho, la reactividad a través de C1 es mayor que a través de C3. La determinación de que la sustitución había tenido lugar en C3 se realizó atendiendo a varios factores. En primer lugar, el patrón de señales en los espectros de ¹H-RMN de los derivados **178** es análogo al del material de partida, con la salvedad de la presencia del anillo de furano (ver Figura 3.4).

En segundo lugar, se llevaron a cabo una serie de ensayos que permitieron distinguir entre ambas estructuras. Así, cuando se hizo reaccionar **178b** con metanol bajo catálisis de DMAP (donde lo esperado⁷¹ es la adición de metanol a C1) únicamente se obtuvo el nitroproducto de Michael acíclico **176b**. Este mismo producto resultó del calentamiento a reflujo en tolueno de una mezcla de **178** y ciclopentadieno (ver Esquema 3.31). En este caso, lo esperado es la cicloadición Diels-Alder para el producto C1-sustituido, pues el doble enlace ya no estaría contiguo al átomo de oxígeno y por tanto la reactividad de ese centro es la esperada. Para el compuesto C3-sustituido no se espera reacción, pues sigue conservando la estructura de glucal, que, como se ha indicado en el Apartado III.2.2, no se comporta como una nitroolefina típica.

Estos dos hechos sólo se explican asumiendo que: 1) los compuestos **178** son muy sensibles a la presencia de trazas de agua en el medio de reacción (el agua es necesaria para que la transformación retro-Henry tenga lugar y puedan formarse los aductos de Michael acíclicos) y 2) el glucal está sustituido en C3, ya que si lo estuviera en C1 no podrían obtenerse los compuestos observados.

Partiendo de esta idea se intentó obtener **178a** mediante una ruta alternativa, consistente en preparar el 4,6-di-*O*-acetil-3-furil-D-glucal según el método propuesto

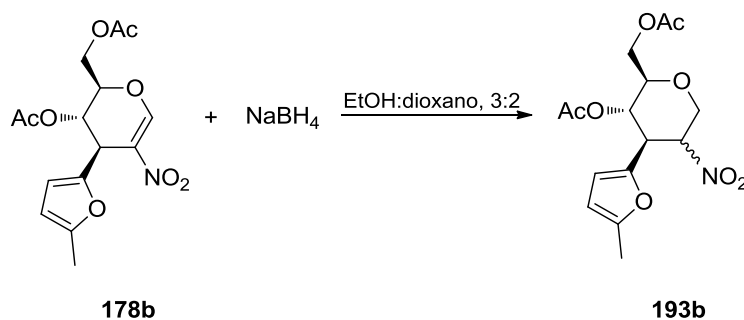
por Yadav y col.,⁹⁵ y posteriormente nitrarlo en C2,⁹⁶ como se muestra en el Esquema 3.29.



Esquema 3.29

La primera etapa sí tuvo lugar, pero cuando se intentó aplicar el método propuesto por Kancharla y col.,⁹⁶ el proceso de nitración no ocurrió, alterándose el medio de reacción de manera compleja.

Sin embargo, la prueba definitiva se obtuvo cuando se redujo el compuesto **178b** con NaBH_4 , generándose al menos tres de los cuatro posibles isómeros (Esquema 3.30), de los que solamente fue posible aislar puro uno de ellos (Figura 3.14).



Esquema 3.30

⁹⁵ J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, J. V. Raman, N. Niranjana, S. K. Kumar y A. C. Kunwar, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 2095.

⁹⁶ P. K. Kancharla, Y. S. Reddy, S. Dharuman y Y. D. Vankar, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 5832.

III. Reactividad en condiciones "on water" de 2-nitro-D-glicales

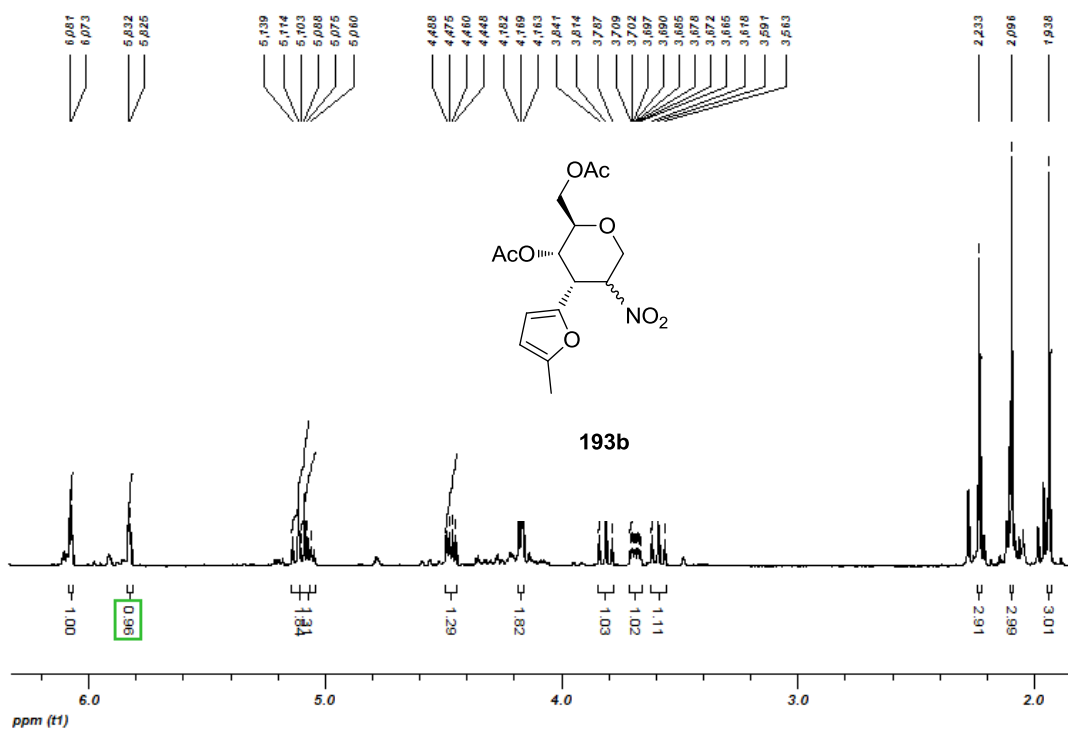
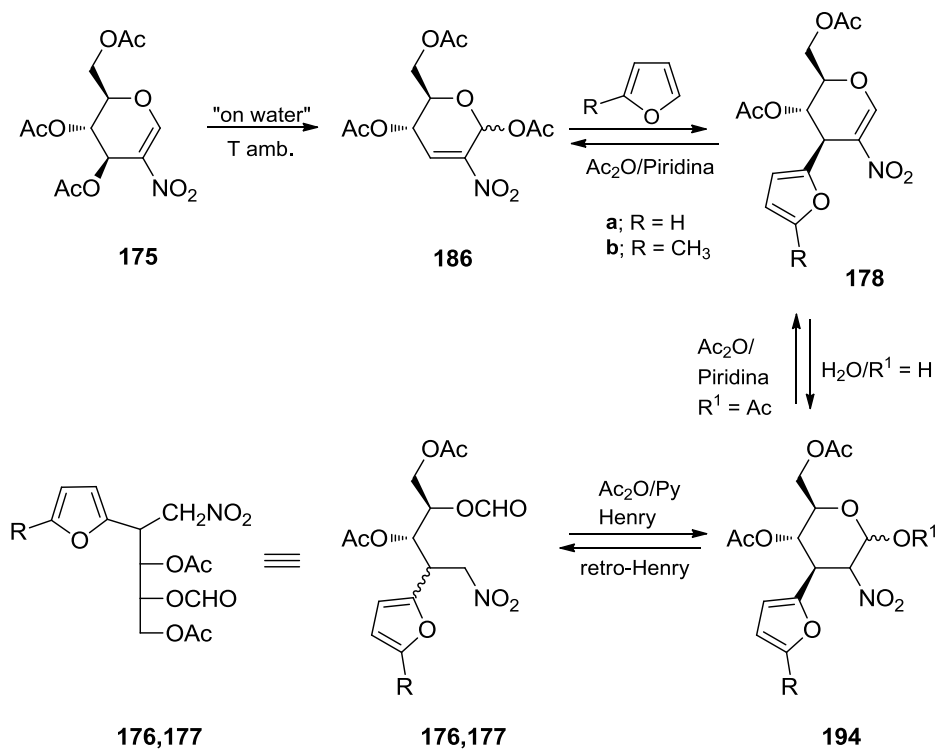


Figura 3.14. Espectro de ^1H -RMN del producto de reducción **193b**.

En consecuencia, y en función de las diversas observaciones realizadas, el mecanismo de reacción que se propone es el que se muestra en el Esquema 3.31.



Esquema 3.31

El primer paso consiste en un reordenamiento de Ferrier, donde el grupo acetato queda situado sobre C1. A continuación, el furano ataca a C3 por la cara opuesta al acetato sobre C4, desplazando el doble enlace y expulsando el grupo acetato de C1. En la siguiente etapa el agua se adiciona al doble enlace para generar un hemiacetal, el cual sufre una transformación tipo retro-Henry para dar lugar a los nitroproductos de Michael acíclicos **176/177**.

Un apoyo a este mecanismo es el hecho de que, cuando se sometieron mezclas de **176a+177a** y **176b+177b** a acetilación convencional, sólo se obtuvieron como productos **178a** y **178b**, respectivamente. Así, la justificación de los resultados estereoquímicos observados implica que, bajo estas condiciones, el mecanismo ha de ser reversible hasta **186**. Un carbanión en C1 de **176/177** atacaría intramolecularmente al grupo formilo, conduciendo a **194**. Este compuesto sufriría la acetilación del hidroxilo anomérico, y tras posterior eliminación de ácido acético se obtendría **178**. La formación de **186** vendría explicada por la adición de ácido acético y eliminación del resto de furano, según un mecanismo de tipo retro-Michael.

El mecanismo propuesto también permite sugerir a qué se debe la diferencia de reactividad y velocidad observada en función del método de agitación. Para ello, es necesario considerar la teoría de Jung y Marcus^{34a} acerca de la catálisis “on water” y los estudios realizados por los grupos de Mellouli³⁷ y Guo³⁸ sobre el tamaño de las gotas y la saturación de la interfase. Así, la agitación magnética vigorosa proporciona gotas más pequeñas, incrementándose por tanto la superficie interfacial, donde la catálisis por interacciones a través de puentes de hidrógeno ocurre de manera más efectiva. En consecuencia, este método promueve mejor la adición de agua a **178**. Por el contrario, cuando se emplea el brazo agitador, la superficie catalítica es menor debido a que las gotas son más grandes y menos numerosas, y además la interfase está más saturada (ya que no se renueva de forma tan efectiva), lo que dificulta la adición de agua a **178**. Este argumento se apoya en los datos que se muestran en la Tabla 3.3 donde la proporción (**176+177**):**178** aumenta a medida que lo hace el tiempo de reacción. De este modo, la etapa lenta y determinante de la velocidad de la reacción sería la adición de agua a **178** para conducir a **194**.

III. Reactividad en condiciones “on water” de 2-nitro-D-glicales

Por otra parte, y a pesar de que los efectos de los campos magnéticos sobre el agua continúan siendo objeto de investigación,⁹⁷ se sabe que su presencia influye en la fortaleza de las interacciones a través de puentes de hidrógeno y en su reorientación, y en la estructura de los *clusters* de agua basados en el cambio de la energía intramolecular del agua⁹⁸ y en sus efectos de polarización.⁹⁹ Estos campos también perturbaban las interfases gas/líquido y líquido/líquido, ya que estos cambios modifican la estructura y la reactividad tanto del agua interfacial como de la disolución acuosa.¹⁰⁰ De todos estos datos cabe deducir que el papel del campo magnético del agitador podría ser también un factor importante en la reactividad “on water”, que ayudaría a explicar la diferencia de reactividad observada con respecto al uso del brazo agitador.

⁹⁷ Y.-Z. Guo, D.-C. Yin, H.-L. Cao, J.-Y. Shi, C.-Y. Zhang, Y.-M. Liu, H.-H. Huang, Y. Liu, Y. Wang, W.-H. Guo, A.-R. Qian y P. Shang, *Int. J. Mol. Sci.*, **2012**, *13*, 16916.

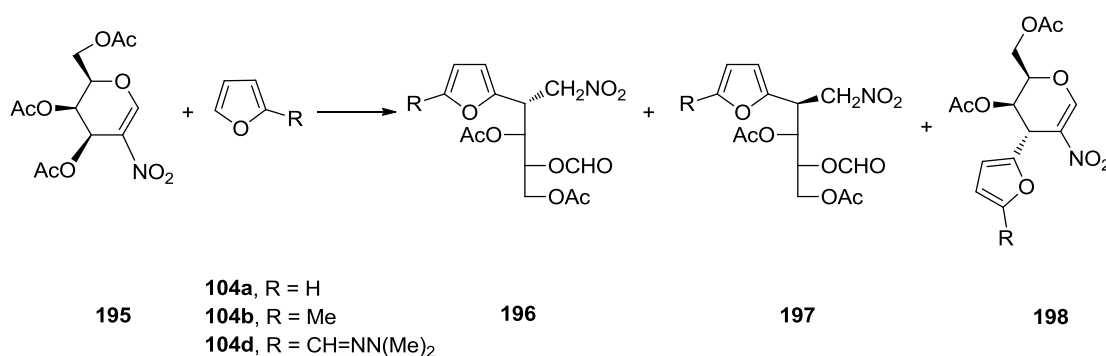
⁹⁸ R. Cai, H. Yang, J. He y W. Zhu, *J. Mol. Struct.*, **2009**, *938*, 15.

⁹⁹ A. Szczes, E. Chobowski, L. Holysz y P. Rafalski, *Chem. Eng. Process.*, **2011**, *50*, 124.

¹⁰⁰ M. Colic y D. Morse, *Colloid Surf., A*, **1999**, *154*, 167.

III.2.5. Reacciones entre 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-nitro-D-galactal **195** y furanos **104a,b,d**.

Se han llevado a cabo reacciones entre 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-nitro-D-galactal **195** y los compuestos aromáticos furano **104a**, 2-metilfurano **104b** y *N,N*-dimetilhidrazona del furfural **104d** (Esquema 3.32), empleando la metodología “on water”, obteniéndose los nitroproductos de Michael acíclicos **196** y **197** y en algunos casos aislándose también los productos bicíclicos **198**, resultantes de la adición de Michael en C3.

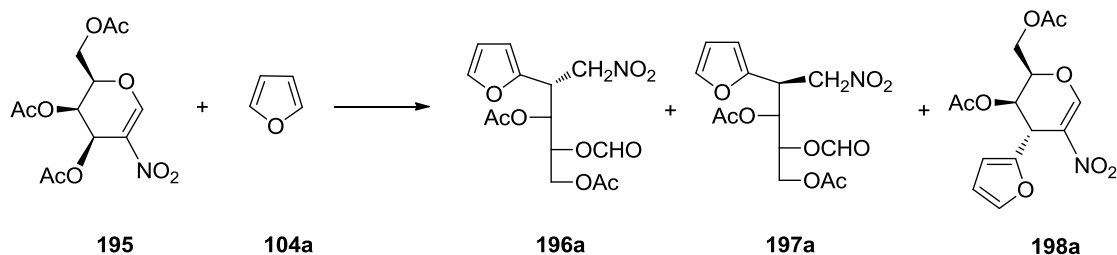


Esquema 3.32

Las transformaciones tuvieron lugar en matraces de 10 mL, añadiendo 3 mL de agua destilada y la cantidad de **104a-b,d** suficiente para garantizar la completa disolución del otro reactivo. Como método de agitación se empleó la agitación magnética vigorosa, pues ya quedó establecido en el Apartado III.2.1 que es el más adecuado. Los procesos se siguieron tanto por cromatografía en capa fina como mediante ¹H-RMN, hasta la desaparición del material de partida.

La reacción entre la nitroolefina **195** y furano **104a** condujo, tras ser sometida a agitación magnética (750 rpm) durante siete días, a la mezcla de aductos de Michael acíclicos **196a** y **197a** y del 3-furil-2-nitro-D-galactal **198a** (Esquema 3.33), que no pudieron aislarse puros.

III. Reactividad en condiciones "on water" de 2-nitro-D-glicales



Esquema 3.33

Los espectros de ^1H -RMN de las muestras tomadas antes de que se completara la reacción indicaron la formación de una olefina análoga a **181** (en la que sólo cambiaría la configuración del carbono quiral contiguo al doble enlace), ya que se detectan el doblete y el doble doblete propios de las nitroolefinas en el entorno de las 7,0-7,2 ppm (Figura 3.15).

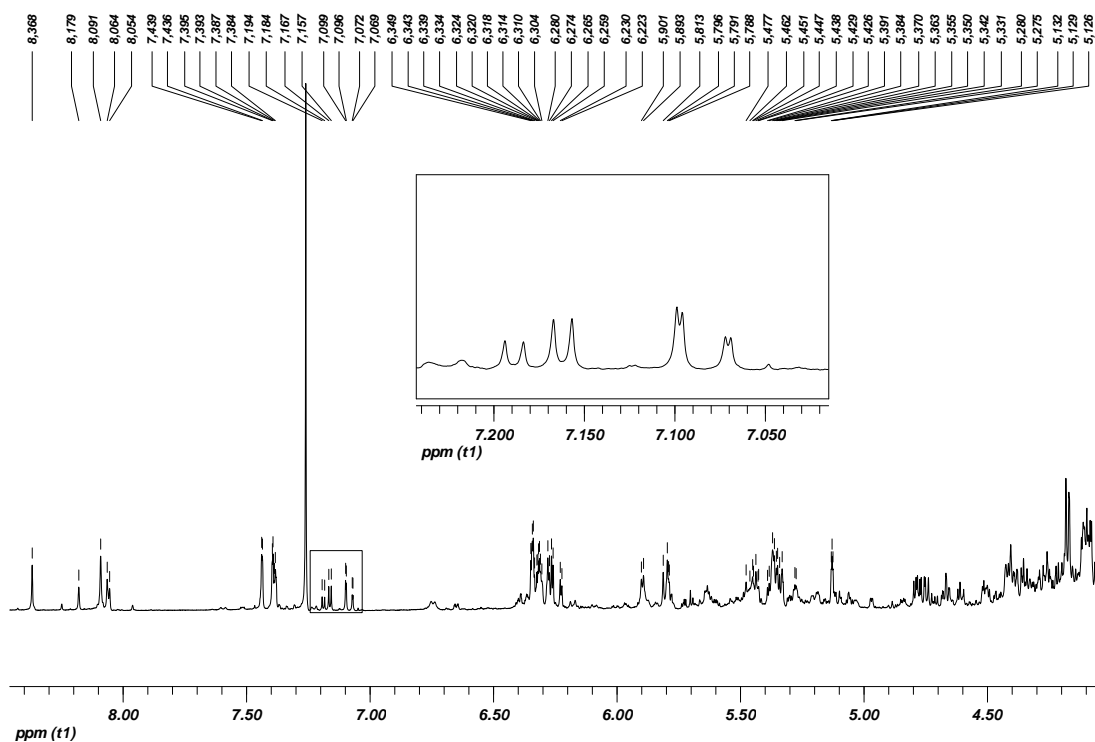
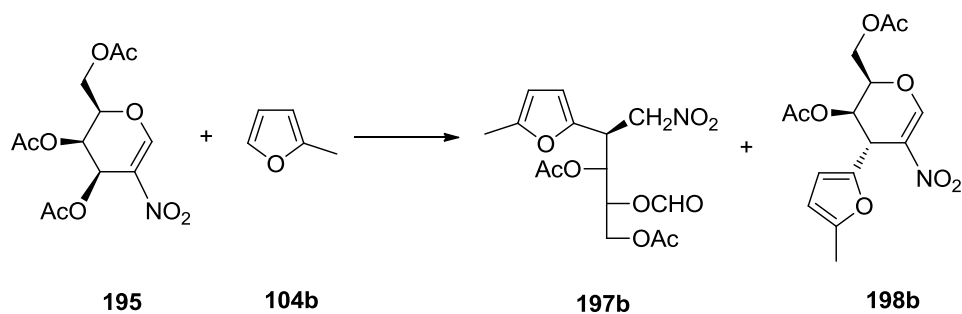


Figura 3.15. Espectro de ^1H -RMN del medio de reacción transcurridos 4 días.

La reacción entre **195** y 2-metilfurano **104b** condujo, tras ser sometida a agitación magnética (750 rpm) durante dos días, y después de purificar mediante c.c.f. preparativa, a uno de los aductos de Michael acíclico **197b** y al 3-(5'-metil-2'-fural)-2-nitro-D-galactal **198b** (Esquema 3.34).



Esquema 3.34

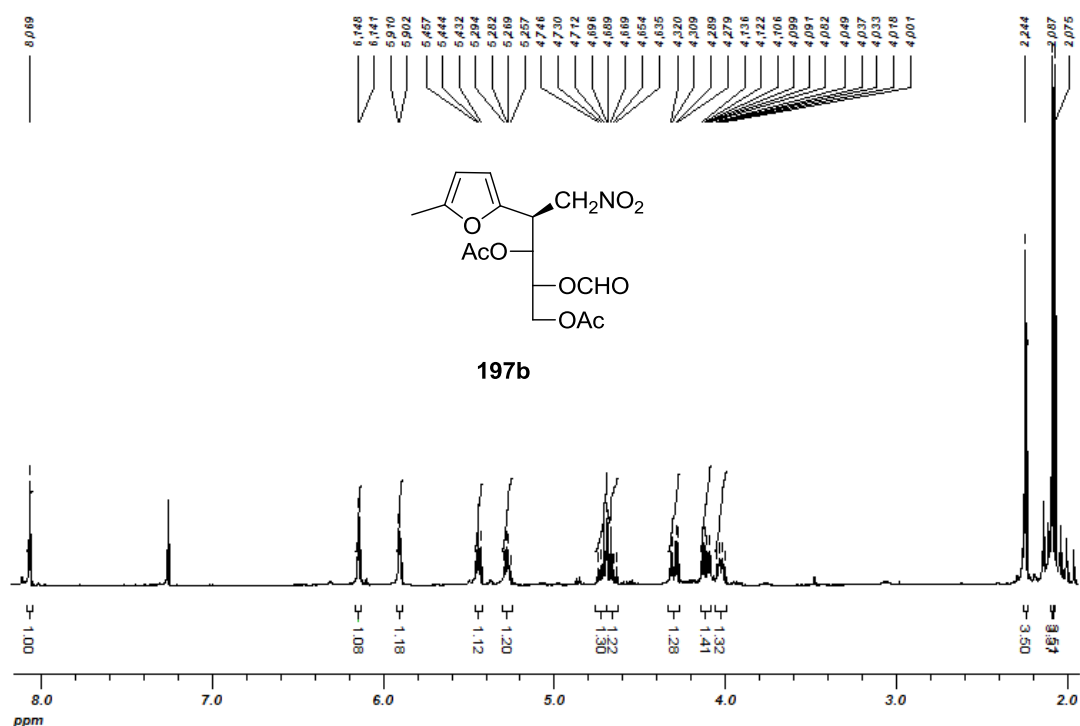


Figura 3.16. Espectro de ^1H -RMN del producto **197b**.

La configuración absoluta en C2 para **197b** se ha asignado en base al ataque preferente por la cara menos impedida. Como se aprecia en la Figura 3.17, el espectro de ^1H -RMN es análogo al del nitroproducto obtenido mediante reacción de 2-nitro-D-glucal **175** y 2-metilfurano **104b**.

III. Reactividad en condiciones “on water” de 2-nitro-D-glicales

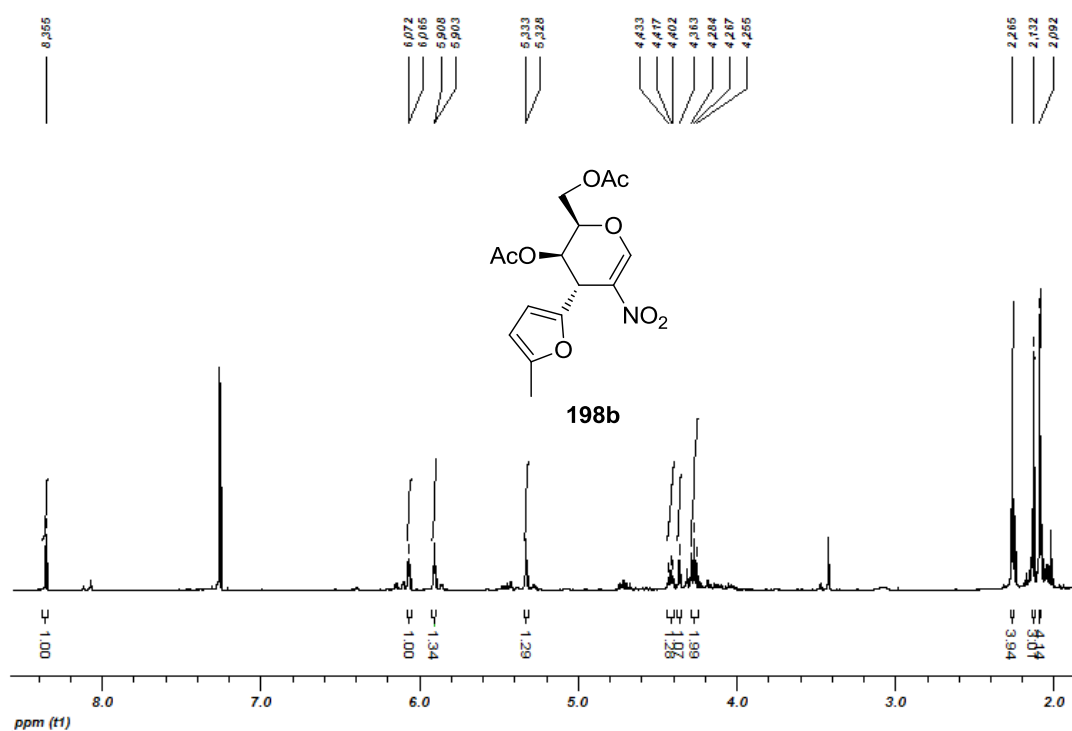
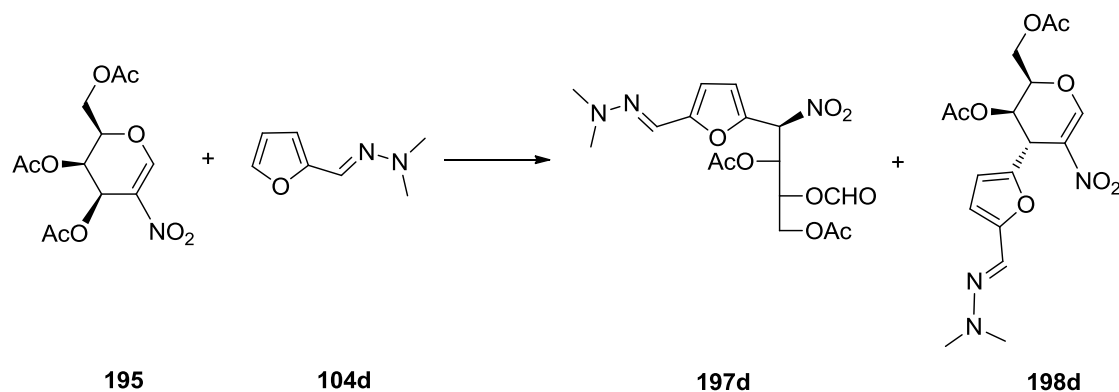


Figura 3.17. Espectro de $^1\text{H-NMR}$ de **198b**.

Como aspectos significativos, es de hacer notar el desplazamiento a campo más bajo de H1 (8,36 ppm) en comparación con el 2-nitro-D-galactal (8,21 ppm) y a campo más alto de H3 (unas 2 ppm), por la presencia del anillo de furano en lugar del acetato y de H4, por el apantallamiento del 2-metilfuran. Cabe destacar también que ambos protones del grupo $-\text{CH}_2\text{OAc}$ colapsan en el mismo desplazamiento, lo que apoya la estereoquímica asignada a C3.

La reacción entre **195** y *N,N*-dimetilhidrazona del furfural **104d** condujo, tras ser sometida a agitación magnética (750 rpm) durante veinticuatro horas, a uno de los aductos de Michael acíclico **197d**, al 3-furil-2-nitro-D-galactal **198d** (Esquema 3.35) y otros productos sin identificar, resultando imposible la resolución de la mezcla.



Esquema 3.35

A diferencia de las reacciones con 2-nitro-D-glucal **175**, en los espectros de ¹H-RMN de los medios de reacción para el caso del 2-nitro-D-galactal **195** sí pudieron observarse (al menos para el furano **104a**) señales que podrían asignarse a la nitroolefina intermedia análoga a **181**, y que aparecen resaltadas en la Figura 3.15. Es por esto que el mecanismo propuesto en el Apartado III.2.4 no es el único aplicable a estas transformaciones, pues no tiene en cuenta la formación de dicha olefina. Sin embargo, un mecanismo análogo al del Esquema 3.31 debe intervenir, porque en caso contrario no es posible explicar la formación de los productos sustituidos en C3 con total estereoselectividad. Así, lo más probable es que para los procesos entre 2-nitro-D-galactal **195** y furano y derivados **104a,b,d** compitan, al menos, dos mecanismos de reacción, uno, el ya descrito, y otro, minoritario, que implicaría la adición de Michael de furano a la citada nitroolefina **181**.

Esta pequeña diferencia de comportamiento respecto al 2-nitro-D-glucal **175** podría ser debida a la diferente configuración del acetato en C4 en ambos compuestos.

*IV. 2-Glico-3-nitro-1,2-dihidroquinolinas
y 2-glico-3-nitroquinolinas*

IV. 1. Antecedentes

Los catalizadores heterogéneos suelen ser sólidos, generalmente inorgánicos y se aprovecha su porosidad para soportar otros sistemas catalíticos. Vienen siendo utilizados desde hace unos cincuenta años. Poseen una gran área superficial y presentan la ventaja de que son muy fáciles de eliminar del medio de reacción. Dentro de este grupo destacan las zeolitas, la sílica gel y las alúminas.¹⁰¹

Los sólidos ácidos son los más ampliamente estudiados y comúnmente usados como catalizadores heterogéneos. Todos ellos se caracterizan por la presencia de protones superficiales o centros catiónicos insaturados que les proporcionan acidez de Lewis o Brønsted.¹⁰¹

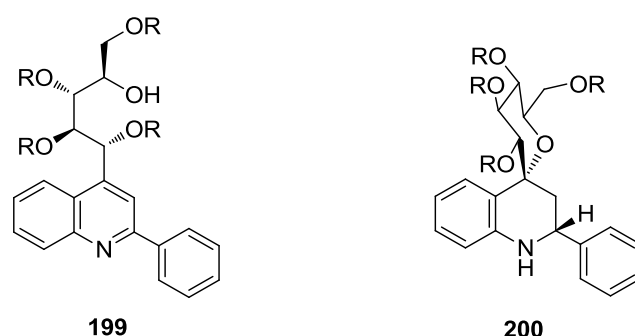
Por otro lado, los catalizadores basados en alúmina son los más empleados en síntesis orgánica. Los más comunes soportan metales alcalinos, hidróxidos o alcóxidos de estos metales.¹⁰¹

En la presente Tesis Doctoral se ha elegido la alúmina neutra por ser la más comúnmente utilizada en lo que a catálisis superficial en síntesis orgánica se refiere. Al contrario que las zeolitas, no contiene túneles o cavidades accesibles, pero muestra una gran área superficial altamente porosa disponible para interactuar con los sustratos. Dado que su superficie puede ser modificada de muchas maneras, el número de “ambientes” disponibles para las reacciones orgánicas es muy amplio. La superficie de la alúmina activada proporciona un entorno polar, conteniendo sitios catalíticos ácidos y básicos, y por tanto favorable para catalizar reacciones polares y heterolíticas. Este catalizador es fácil de eliminar del medio de reacción, ya que simplemente implica una operación de filtración y lavado, de modo que se simplifica en gran medida el procesado de las transformaciones.

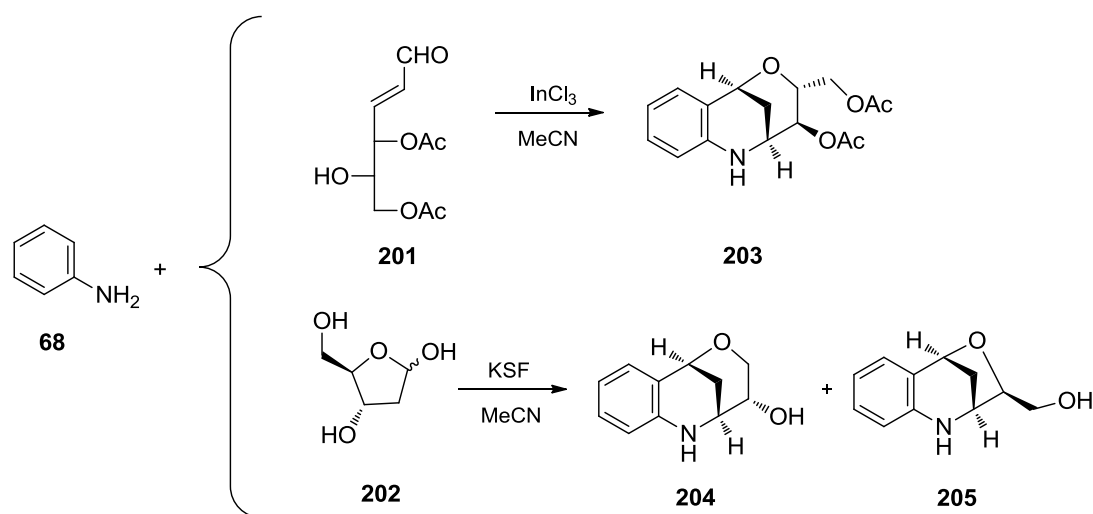
En cuanto a las reacciones estudiadas bajo esta modalidad de catálisis heterogénea en la presente Tesis, y a pesar de sus numerosas aplicaciones, existen pocos ejemplos sobre derivados de quinolina que contengan en sus estructuras restos de

¹⁰¹ J. H. Clark y D. J. Macquarrie, *Chem. Soc. Rev.*, **1996**, 25, 303.

carbohidratos. Así, se han descrito¹⁰² síntesis de derivados de quinolina con estructuras tales como **199** y **200** con la intención de estudiar su potencial actividad biológica.



También se han llevado a cabo reacciones entre anilina **68** y 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxialdehído-*D*-eritro-*trans*-hex-2-enoa^{103a} **201**, en presencia de tricloruro de indio, o con 2-desoxi-*D*-ribosa **202**, en presencia de montmorillonita KSF, que ha permitido obtener los derivados de tetrahydroquinolinas fusionadas con restos de carbohidrato **203**, **204** y **205** (Esquema 4.1), respectivamente.



Esquema 4.1

También se han descrito^{104a} las síntesis de bases de Schiff formadas por reacción entre 4-(4-aminoestiril)quinolina y aldosas como ribosa, galactosa, glucosa, lactosa y maltosa o por reacción^{104b} de 2-quinolinacarboxaldehído **206** con *D*-glucosamina **207** en disolución de metanol. La base de Schiff obtenida **208** ha mostrado su utilidad como

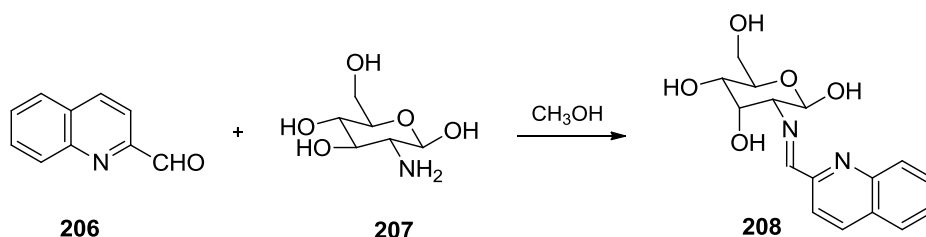
¹⁰² P. H. Dobbelaar y C. H. Marzabadi, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51, 201.

¹⁰³ a) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy y B. Padmavani, *Synthesis*, **2004**, 405; b) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, S. Meraj, P. Vishnumurthy, K. Narsimulu y A. C. Kunwar, *Synthesis*, **2006**, 2923.

¹⁰⁴ a) C. T. Bahner, N. Hunt y L. M. Rives, *J. Org. Chem.*, **1960**, 25, 2062; b) S. Ou, Z. Lin, C. Duan, H. Zhang y Z. Bai, *Chem. Commun.*, **2006**, 4392.

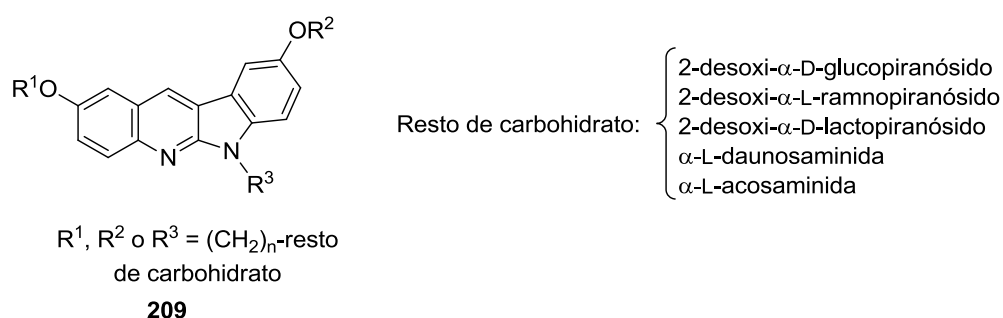
IV. 2-Glico-3-nitro-1,2-dihidroquinolinas y 2-glico-3-nitroquinolinas

sensor químico fluorescente para la detección de iones Hg^{2+} en aguas contaminadas (Esquema 4.2).



Esquema 4.2

Se han sintetizado¹⁰⁵ igualmente nuevos derivados de indol[2,3-b]quinolinas **209** enlazados a carbohidratos por su carbono anomérico (Esquema 4.3). Estos derivados han mostrado actividad citotóxica (atribuida en parte a su capacidad de intercalarse entre las bases nitrogenadas del ADN) y también actúan como inhibidores de la topoisomerasa II. Se estudiaron las influencias de las diferentes estructuras de carbohidratos, su posición de enlazamiento y el número de grupos metilenos (2 ó 5) sobre ambas actividades biológicas.

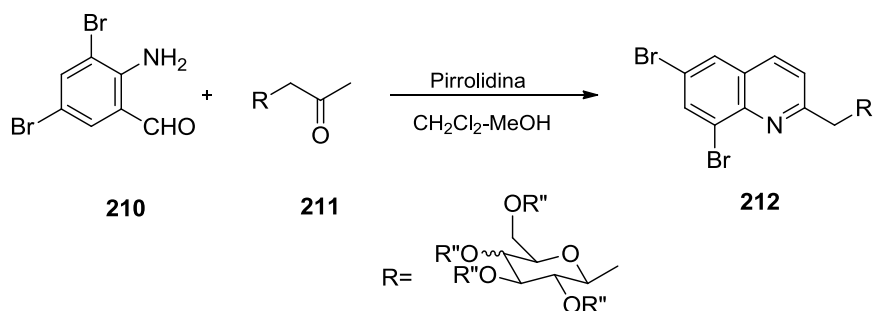


Esquema 4.3

Más recientemente y por síntesis de Friedländer de 2-amino-3,5-dibromobenzaldehído **210** con cetonas C - β -glicosídicas **211** se han obtenido¹⁰⁶ derivados de quinolinas **212** con estructuras piranósicas de carbohidratos unidas a la posición 2 por un grupo metileno (Esquema 4.4). Los autores atribuyen actividad biológica a estas sustancias y algunos de los productos sintetizados exhiben propiedades de gelificación.

¹⁰⁵ J. Godlewska, K. Badowska-Roslonek, J. Ramza, L. Kaczmarek, W. Peczyńska-Czoch y A. Opolski, *Radiol. Oncol.*, **2004**, 38, 137.

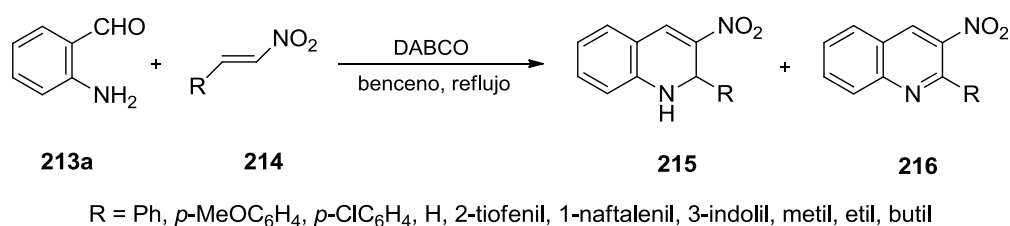
¹⁰⁶ S. Nagarajan y T. M. Das, *Carbohydr. Res.*, **2009**, 344, 1028.



Esquema 4.4

Centrando la búsqueda de antecedentes en la síntesis de nitroquinolinas, habitualmente se han utilizado tres métodos generales para su preparación. En el primer método, las nitroquinolinas se prepararon por nitración de las correspondientes quinolinas.¹⁰⁷ Su inconveniente es que aparecen varios regioisómeros durante el proceso de nitración. A través del segundo método, se sintetizaron diversas 3-nitroquinolinas sustituidas en la posición 2 por reacción de 3-nitroquinolina *N*-óxidos con un número limitado de reactivos.¹⁰⁸ El tercer método consistió en una síntesis de Friedländer modificada que implica la condensación de determinados nitrocompuestos con derivados de 2-amino carbonilo.¹⁰⁹

Posteriormente, para la preparación de 3-nitroquinolinas también se ha descrito¹¹⁰ un método que permite la obtención selectiva, controlando el tiempo de reacción, de 3-nitro-1,2-dihidroquinolinas **215** ó 3-nitroquinolinas **216**, partiendo de *o*-aminobenzaldehído **213a** y las nitroolefinas **214** (Esquema 4.5).



Esquema 4.5

¹⁰⁷ a) G. Bacharach, A. H. Haut y L. Caroline, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1933**, 413; b) B. Arnestad, J. M. Bakke, I. Hegbom y E. Ranes, *Acta Chem. Scand.*, **1996**, *50*, 556; c) J. M. Bakke y E. Ranes, *Synthesis*, **1997**, 281; d) M. Bakke, E. Ranes, J. Riha y H. Svensen, *Acta Chem. Scand.*, **1999**, *53*, 141.

¹⁰⁸ a) H. Nakagawa, T. Higuchi, K. K. Kikuchi, Y. Urano y T. Nagano, *Chem. Pharm. Bull.*, **1998**, *46*, 1656; b) K. S. Sharma, S. Kumari y R. P. Singh, *Synthesis*, **1981**, 316.

¹⁰⁹ a) K. Schofield y R. S. Theobald, *J. Chem. Soc.*, **1950**, 395; b) K. Schofield y R. S. Theobald, *J. Chem. Soc.*, **1951**, 2992; c) D. W. Ockenden y K. Schofield, *J. Chem. Soc.*, **1953**, 3914; d) H. E. Baumgarten y J. L. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 1502.

¹¹⁰ M. C. Yan, Z. Tu, C. Lin, S. Ko, J. Hsu y C.-F. Yao, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 1565.

IV. 2-Glico-3-nitro-1,2-dihidroquinolinas y 2-glico-3-nitroquinolinas

Las hidroquinolinas también poseen un amplio espectro de actividades biológicas y son de gran importancia en la química médica y farmacéutica.¹¹¹ En particular, las 1,2-dihidroquinolinas funcionalizadas forman parte de la estructura de varios productos naturales y se utilizan como versátiles intermedios en la síntesis de una gran variedad de productos orgánicos y naturales.¹⁰⁸

Aún así, la búsqueda bibliográfica muestra que las dihidroquinolinas no han recibido mucha atención en el diseño de fármacos, probablemente por su alta tendencia a oxidarse. Las dihidroquinolinas sintéticas 1,2- y 2,2-disustituidas son prometedores agentes antiinflamatorios o inhibidores de la transcriptasa inversa de VIH-1, mientras que las 2,2,4-trisustituidas actúan como inhibidoras de la peroxidación lipídica y modeladoras de los receptores de glucocorticoides antioxidantes. La sustitución en C2 y C4 por grupos alquílicos, o la acilación del nitrógeno heterocíclico, disminuye la facilidad para la oxidación. Dado que las células cancerígenas son más susceptibles al desequilibrio redox que las células sanas, estas dihidroquinolinas son candidatas para la orientación selectiva hacia las células malignas.¹¹²

Se ha evaluado¹¹² la actividad antiproliferativa de una serie de derivados de 1,2-dihidroquinolín-3-carboxilatos de metilo frente a líneas celulares tumorales de cáncer de cuello de útero (HeLa y SiHa) y de colon (SW480), presentando los compuestos valores moderadamente buenos de CI_{50} en el rango comprendido entre 5,2 y 84 μ M.

En el mismo sentido, Chauhan y col.^{24e} estudiaron una serie de 4-aril(alquil)amino-3-nitroquinolinas y 2,3-diaril(dialquil)amino-3-nitroquinolinas frente a un panel de células tumorales de cáncer de pulmón (A-549 y H-460) y colon (HCT-116). Algunos de los productos presentaron similar o mejor actividad que el patrón farmacológico *erlotinib*.

¹¹¹ a) A. R. Katritzky, S. Rachwal y B. Rachwal, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 15031; b) K. M. Witherup, R. W. Ransom, A. C. Graham, A. M. Pitzemberger y S. L. Varg, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 6682; c) R. M. Kariba, P. J. Houghton y A. J. Yenesew, *J. Nat. Prod.*, **2002**, 65, 566; d) S. W. Elmore, M. J. Coghlan, D. D. Anderson, J. K. Pratt, B. E. Green, A. X. Wang, M. A. Stashko, C. W. Lin, C. M. Tyree, J. N. Miner, P. B. Jacobson, D. M. Wilcox y B. C. Line, *J. Med. Chem.*, **2001**, 44, 4481; e) P. D. Leeson, R. W. Carling, K.W. Moore, A. M. Moseley, J. D. Smith, G. Stevenson, T. Chan, R. Baker y A. C. Foster, *J. Med. Chem.*, **1992**, 35, 1954.

¹¹² N. J. Victor, R. Sakthivel, K. M. Muraleedharan y D. Karunagaran, *ChemMedChem*, **2013**, 8, 1623.

Los métodos para la síntesis catalítica asimétrica de 1,2-dihidroquinolinas quirales son muy limitados.¹¹³ Dada la importancia de las 1,2-dihidroquinolinas funcionalizadas y la carencia de métodos eficientes de preparar 3-nitro-1,2-dihidroquinolinas quirales,^{109d,114} se ha considerado un interesante reto sintético abordar su preparación utilizando como auxiliares quirales nitroolefinas derivadas de carbohidratos. Ya que los carbohidratos y sus derivados están implicados en muchos procesos biológicos y son cruciales para la supervivencia de los seres vivos, siempre han gozado de un especial atractivo para el diseño de fármacos. Por otra parte, los derivados de quinolina, como se ha citado anteriormente, son productos de interés desde el punto de vista terapéutico.²¹ En consecuencia, la preparación de moléculas que contengan restos de carbohidratos unidos al esqueleto heterocíclico de quinolina o alguno de sus derivados es un campo de investigación de gran interés.

Teniendo en cuenta lo anteriormente descrito y considerando su potencial actividad biológica, en la presente Tesis Doctoral nos propusimos investigar la síntesis de 3-nitro-1,2-dihidroquinolinas y 3-nitroquinolinas con restos de carbohidratos incorporados a C2. En este sentido se ha descrito²⁴ que la incorporación del carbohidrato no solo facilitaría la liberación del posible fármaco, sino que también ayudaría a estabilizar la unión con el ADN por interacción con su segmento de carbohidrato-fosfato, una vez que la quinolina entre en contacto con el ADN.¹¹⁵ Además, si la unión quinolina-carbohidrato es *vía* enlace carbono-carbono (en lugar de carbono-oxígeno) esto proporcionaría una estabilidad adicional a la molécula frente a glicosidasas endógenas del organismo.

No hemos encontrado en la bibliografía métodos de síntesis del tipo de las estructuras propuestas, por lo que nos hemos apoyado como punto de partida en la síntesis descrita por el grupo de Yao y col.¹¹⁰ diseñando una versión asimétrica de aquella y utilizando nitroolefinas derivadas de carbohidratos como auxiliares quirales.

¹¹³ a) M. Takamura, K. Funabashi, M. Kanai y M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 6327; b) H. Li, J. Wang, H. Xie, L. Zu, W. Jiang, E. N. Duesler y W. Wang, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 965; c) H. Sundén, R. Rios, I. Ibrahim, G.-L. Zhao, L. Eriksson y A. Córdova, *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, *349*, 827; d) X. Liu y Y. Lu, *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, *8*, 4063.

¹¹⁴ Y.-F. Wang, W. Wang, W. Zhang, S.-P. Luo, B.-L. Li, A.-B. Xia, A.-G. Zhong y D.-Q. Xu, *Chem. Asian J.*, **2009**, *4*, 1834.

¹¹⁵ W. Li, Z.-W. Zhang, S.-X. Wang, S.-M. Ren y T. Jiang, *Chem. Biol. Drug Des.*, **2009**, *74*, 80.

IV. 2-Glico-3-nitro-1,2-dihidroquinolinas y 2-glico-3-nitroquinolinas

También se han mejorado las condiciones de reacción,¹¹⁶ evitando el uso de DABCO como catalizador y de benceno a reflujo como disolvente. Además, ya que se ha descrito¹¹⁷ la influencia de la estructura del resto de carbohidrato sobre la actividad citotóxica y antiviral de determinados 3-nitrocromenos, se ha considerado interesante variar también la estereoquímica y la longitud de cadena del resto de carbohidrato insertado sobre C2 de las nuevas quinolinas sintetizadas.

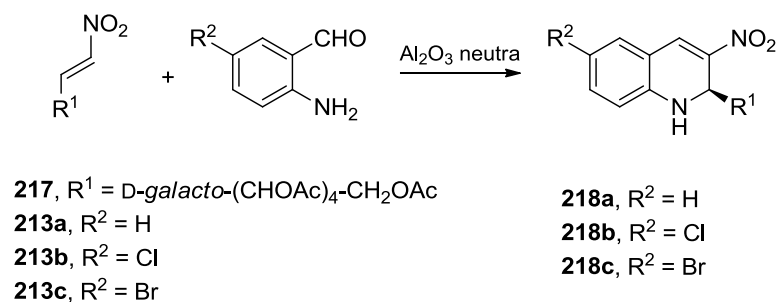
¹¹⁶ R. Ballini, G. Bosica, D. Fiorini y A. Palmieri, *Green Chem.*, **2005**, 7, 825.

¹¹⁷ J. M. J. Tronchet, S. Zerelli, N. Dolatshahi y H. Türler, *Chem. Farm. Bull.*, **1989**, 36, 3725.

IV.2. Resultados y discusión

IV.2.1. Reacciones entre (*E*)-3,4,5,6,7-penta-*O*-acetil-*D*-galacto-1-nitrohept-1-enitol **217** y los 2-aminobenzaldehídos **213a-c**.

La síntesis de 1,2-dihidroquinolinas **218a-c** se ha llevado a cabo mediante reacciones *one-pot aza*-Michael-Henry-deshidratación entre la nitroolefina derivada de carbohidrato **217** y 2-aminobenzaldehído **213a**, 2-amino-5-clorobenzaldehído **213b** y 2-amino-5-bromobenzaldehído **213c** (Esquema 4.6).



Esquema 4.6

Los procesos se efectuaron empleando alúmina neutra como catalizador¹¹⁶ y calentando a unos 70 °C, añadiendo unas gotas de diclorometano al inicio para homogeneizar la mezcla. En los tres casos se obtuvieron las 1,2-dihidroquinolinas de configuración 2*S*, sin detectar los productos intermedios.

La reacción entre **217** y 2-aminobenzaldehído **213a** condujo, tras un día, al diastereoisómero 2*S* **218a** con un rendimiento del 89%. A pesar de detectarse en la placa cromatográfica las señales correspondientes a las dos 1,2-dihidroquinolinas, el espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción confirmó que la transformación era casi totalmente diastereoselectiva, de manera que para procesos posteriores se empleó el medio de reacción sin purificar.

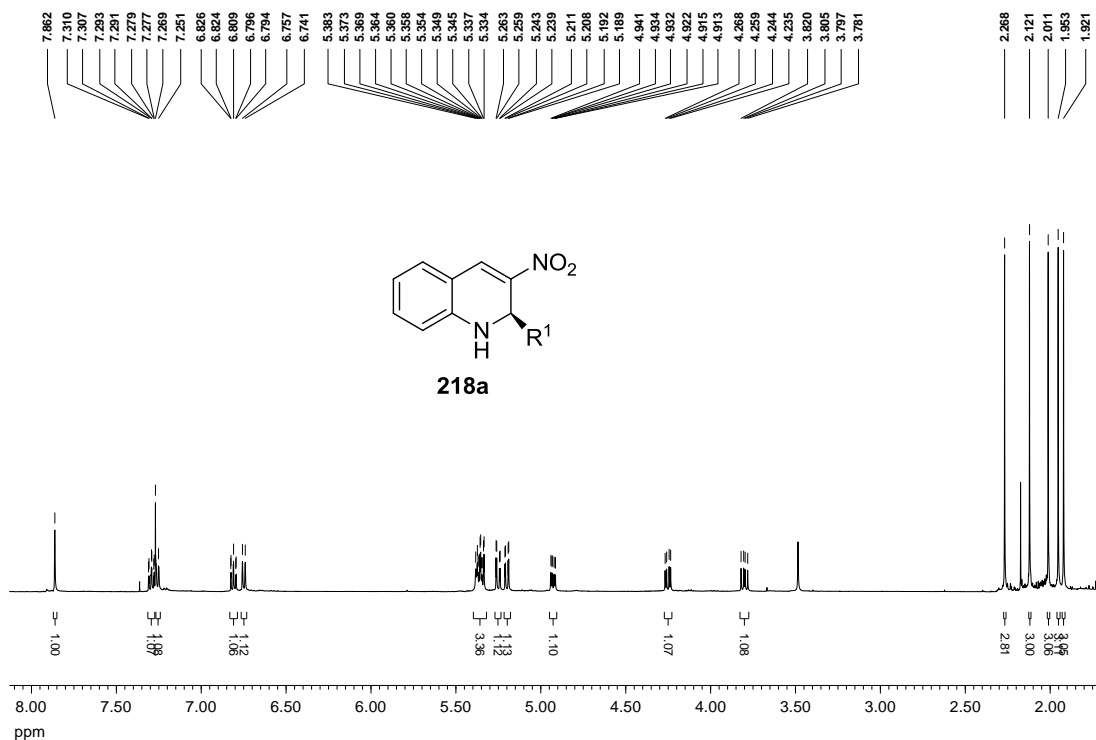


Figura 4.1. Espectro de ^1H -RMN del compuesto **218a**.

Como se aprecia en la Figura 4.1, entre las señales más desapantalladas se encuentran el singlete del protón nitroolefínico y las correspondientes al anillo aromático. H1 aparece como singlete ancho a 7,86 ppm, por un pequeño acoplamiento con H2. Entre 5,50 y 3,78 ppm se encuentra el resto de señales debidas a los protones de la cadena de carbohidrato, mientras que como señales más apantalladas se sitúan las correspondientes a los grupos metilo de acetato, regularmente distribuidos.

IV. 2-Glico-3-nitro-1,2-dihidroquinolinas y 2-glico-3-nitroquinolinas

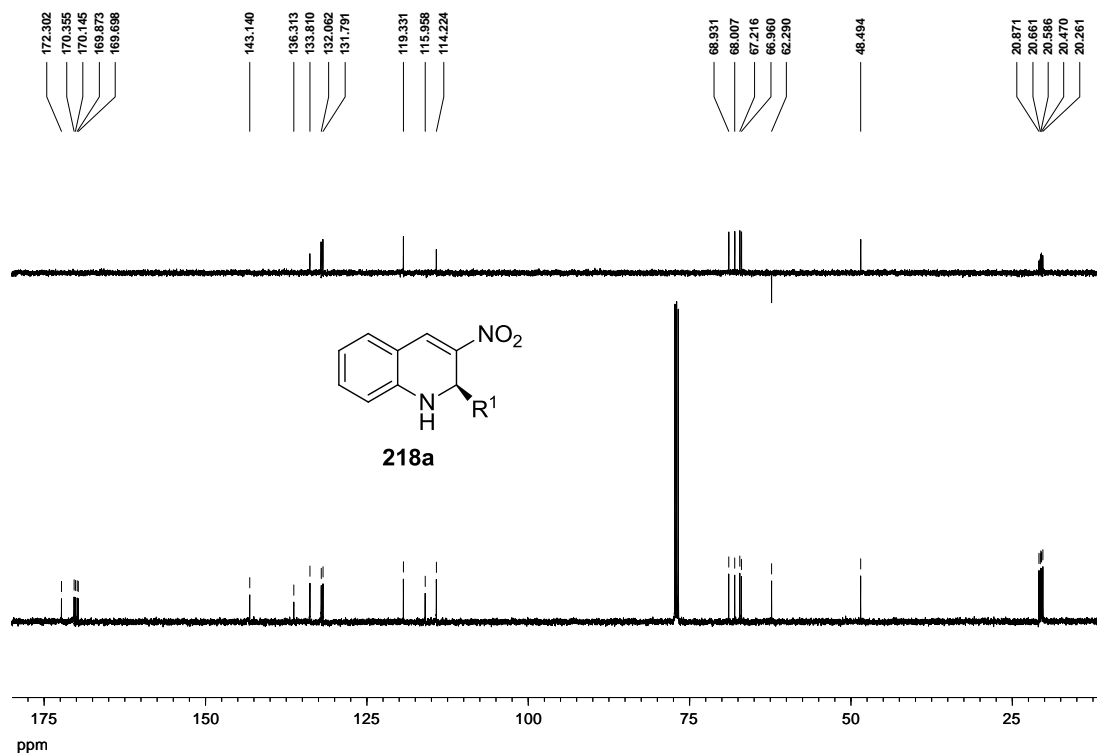
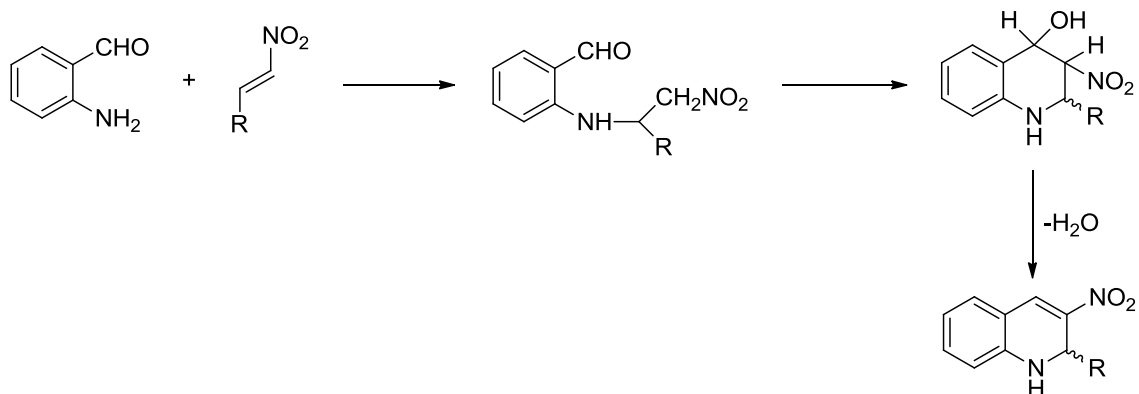


Figura 4.2. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto **218a**.

En el espectro de ^{13}C -RMN destaca la señal debida a uno de los grupos carbonilo de acetato, que aparece ligeramente desplazado a campo bajo (172,3 ppm, 2 ppm a campo más bajo de lo habitual) y que debe ser del mismo grupo acetato que el que origina la señal del grupo metilo en el espectro de ^1H -RMN a 2,27 ppm, también ligeramente desapantallada. En la región aromática, como señal más desapantallada destaca la correspondiente a C3, que es el que soporta el grupo nitro de la 1,2-dihidroquinolina. Las señales que se sitúan a campo más alto son las debidas a la cadena de carbohidrato, C2 y los grupos metilo de acetato.

La reacción entre la nitroolefina **217** y 2-amino-5-clorobenzaldehído **213b** condujo, tras dos días, al diastereoisómero 2S **218b**, con un rendimiento del 63%, mientras que la reacción con 2-amino-5-bromobenzaldehído **213c** condujo, tras tres días, al diastereoisómero 2S **218c**, con un rendimiento del 59%. Al igual que en el caso anterior, la reacción es totalmente diastereoselectiva, obteniéndose los isómeros de configuración C-2(S). Los espectros de ^1H y ^{13}C -RMN son totalmente análogos a los de la 1,2-dihidroquinolina **218a**, pudiendo consultarse la asignación de señales en la Parte experimental.

Dado que en todos los casos únicamente se forma el diastereoisómero de configuración C-2(*S*), es interesante estudiar cómo afecta la cadena de carbohidrato a la selectividad de la reacción, pues es la que induce la asimetría de la misma. En ese sentido es importante conocer el mecanismo global de reacción, que se expone a continuación:

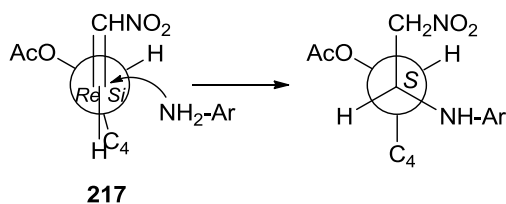


Esquema 4.7

La primera etapa de la transformación consiste en una adición *aza*-Michael de la amina al carbono olefínico deficiente de electrones de la nitroolefina. A continuación tiene lugar una reacción de Henry intramolecular entre el grupo nitrometileno y el carbono carbonílico del grupo aldehído. Se obtiene así un nitroalcohol cuya deshidratación está muy favorecida, pues conduce a una nitroolefina en la que el doble enlace está conjugado con el anillo aromático. La configuración del nuevo centro quiral queda determinada desde la adición de la amina a la nitroolefina, y se mantiene durante la posterior etapa de ciclación a 1,2-dihidroquinolina.

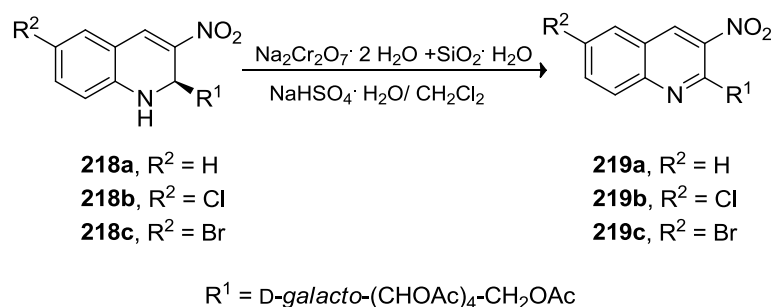
En este caso, el ataque del grupo amino debe ocurrir por la cara menos impedida del doble enlace (Esquema 4.8), en la conformación más estable de la nitroolefina en disolución.⁸⁹ Esto, unido a que probablemente el fragmento de cadena se sitúe por encima del anillo aromático explica la diastereoselectividad y también los desplazamientos “anómalos” de algunas de las señales en los espectros de ¹H y ¹³C-RMN.

IV. 2-Glico-3-nitro-1,2-dihidroquinolinas y 2-glico-3-nitroquinolinas



Esquema 4.8

Dado que los procesos de oxidación de las 1,2-dihidroquinolinas sintetizadas, conducentes a un heterociclo aromático, están muy favorecidos, se han preparado también las correspondientes quinolinas. El agente oxidante que se empleó fue una mezcla de dicromato sódico, bisulfato sódico y sílica gel húmeda, obteniéndose las quinolinas con altos rendimientos (71-87%).



Esquema 4.9

Los tiempos de reacción oscilaron entre una hora y media y tres horas, siendo necesario purificar el crudo de reacción a través de una columna *flash* para eliminar los restos de sales de cromo.

Las señales aromáticas se encuentran a campo más bajo que en el anillo de 1,2-dihidroquinolina, fruto de la aromaticidad de todo el sistema. El protón H1' aparece como singlete, lo que prueba que no se acopla con el primer protón de la cadena de carbohidrato H2', y evidencia también que la cadena adopta una disposición espacial distinta a la que habitualmente tiene en disolución. Es de hacer notar el desplazamiento a campo alto de otro de dichos grupos metilo. Para las quinolinas cloro y bromo-sustituidas en C6 los espectros son totalmente análogos al aquí descrito.

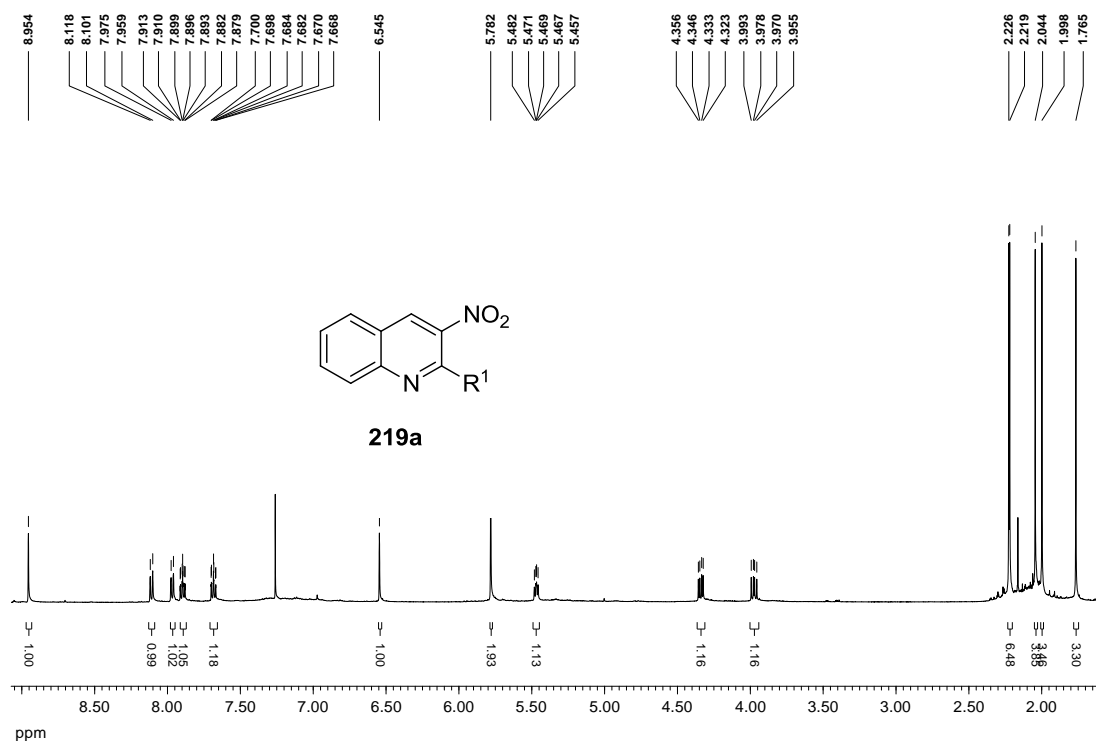


Figura 4.3. Espectro de ^1H -RMN del compuesto 219a.

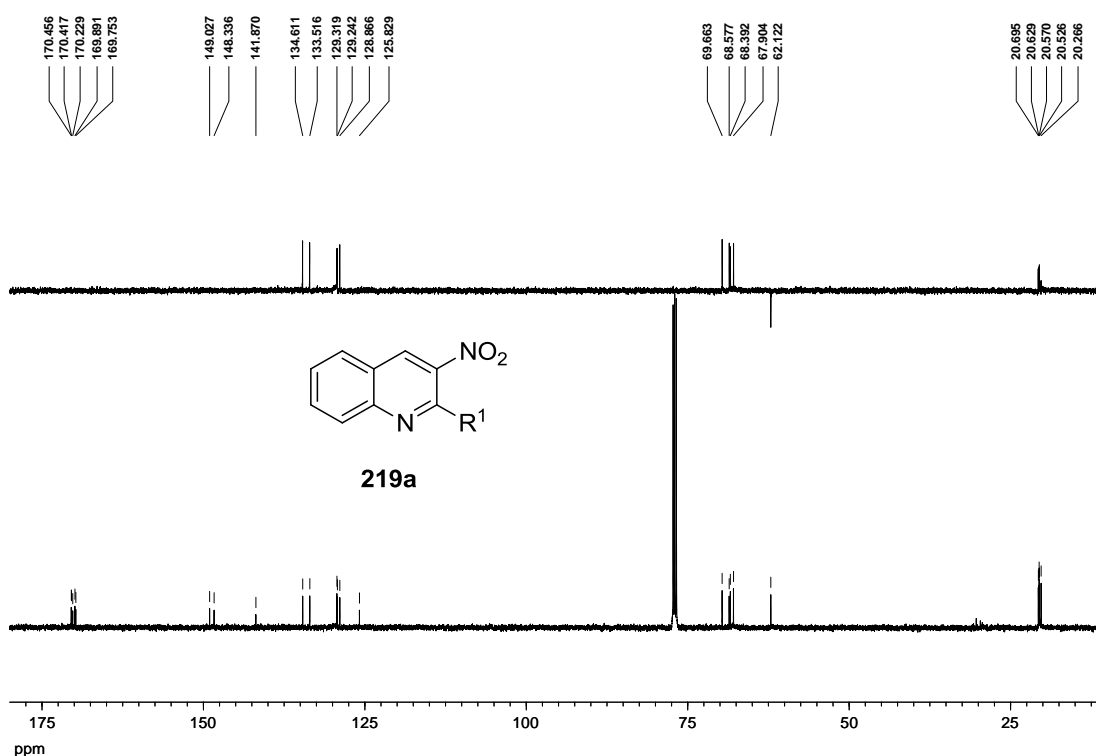


Figura 4.4. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 219a.

IV. 2-Glico-3-nitro-1,2-dihidroquinolinas y 2-glico-3-nitroquinolinas

Al contrario de lo que ocurre con el desplazamiento de señales a campo bajo, cuando se desplazan a campo alto no se observa correlación entre los espectros de ^1H y ^{13}C -RMN. Así, aunque en la Figura 4.3 se aprecia un grupo metilo de acetato situado a 1,77 ppm, en el espectro de ^{13}C -RMN (Figura 4.4) ni el carbonilo ni el metilo de dicho grupo aparecen como señales ligeramente apantalladas. Destacan, en la región aromática, las señales de C2, C8a y C3, que son las que se localizan a campo más bajo, consecuencia de la aromaticidad y de la presencia del grupo nitro, en el caso de C2 y C3. A campo más alto se encuentran los carbonos del fragmento de carbohidrato y los metilos de acetato.

Resulta interesante también estudiar los valores de las constantes de acoplamiento $J_{1,2}$ de las 1,2-dihidroquinolinas sintetizadas y que se muestran en la Tabla 4.1.

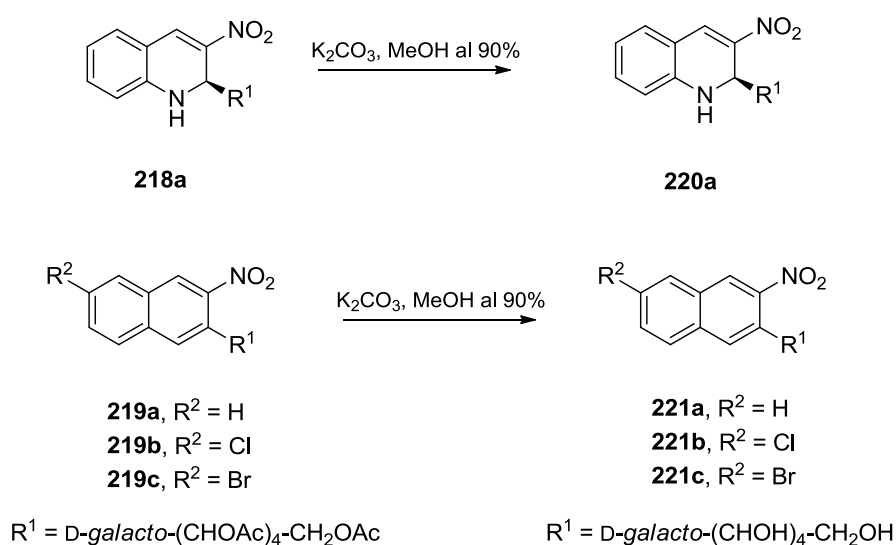
Tabla 4.1. Correlación entre la configuración del centro quiral C2 y los valores de $J_{1,2}$

Compuesto	$J_{1,2}$ (Hz)	Configuración de C2
218a	9,5	S
220a	9,0	S
218b	9,5	S
218c	9,5	S

Atendiendo a los valores mostrados en la Tabla 4.1 se ha podido deducir una correlación entre el valor de dicha constante y la configuración absoluta asignada a C2 en las 3-nitro-1,2-dihidroquinolinas con restos de carbohidrato acetiladas: así, si C1' es S (OAc a la derecha en la proyección de Fischer), para los compuestos de configuración C-2(S), las constantes de acoplamiento $J_{1,2}$ serán grandes (5-10 Hz), mientras que para los compuestos que tengan la configuración C-2(R) dichas constantes presentarán un valor pequeño (0-2 Hz). En el caso de que C1' presente configuración R (OAc a la izquierda en la proyección de Fischer) los valores de las constantes de acoplamiento se invierten respecto a los del caso anterior. Esta correlación se observa también, y en algunos casos se confirma por difracción de rayos X, en otros 3-nitro-2H-tiocromenos y

en los 3-nitro-2*H*-cromenos sintetizados¹¹⁸ recientemente por nuestro grupo de investigación.

Con objeto de variar las estructuras y solubilidades de los productos con potencial actividad antiproliferativa se ha estudiado la desprotección del resto de carbohidrato, para lo cual se prepararon los derivados desacetilados de la 1,2-dihidroquinolina **218a** y de las quinolinas **219a-c**, mediante reacción con carbonato potásico en metanol al 90% (Esquema 4.10).



Esquema 4.10

En el espectro de ¹H-RMN de **220a**, la señal más desapantallada (7,90 ppm) es la correspondiente al protón nitroolefínico H4. A continuación se localizan los protones aromáticos junto al del NH (intercambiable con D₂O), que se desplaza 1,6 ppm a campo bajo respecto al NH de **218a**. A 4,99 ppm se sitúa el primer protón de la cadena de carbohidrato, y a continuación los cinco protones hidroxílicos (intercambiables con D₂O). A campo más alto y en forma de multiplete resuenan el resto de protones de la cadena.

¹¹⁸ a) J. Calvo Trenado, Trabajo Fin de Grado, 2016; b) J. Albarrán Velo, Trabajo Fin de Máster, 2015; c) V. Luque-Agudo, J. Albarrán-Velo, J. G. Fernández-Bolaños, O. López, M. E. Light, J. M. Padrón, I. Lagunes, E. Román, J. A. Serrano y M. V. Gil, *New J. Chem.*, **2017**, DOI: 10.1039/C6NJ03940E.

IV. 2-Glico-3-nitro-1,2-dihidroquinolinas y 2-glico-3-nitroquinolinas

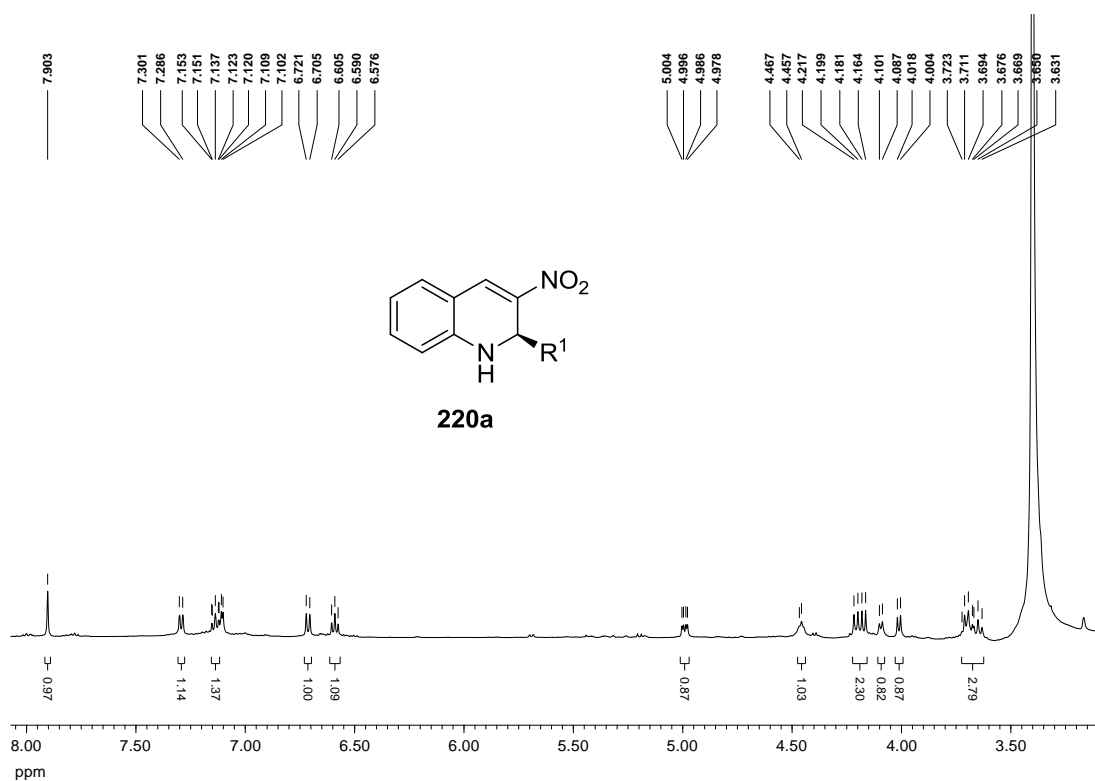


Figura 4.5. Espectro de ^1H -RMN del compuesto 220a.

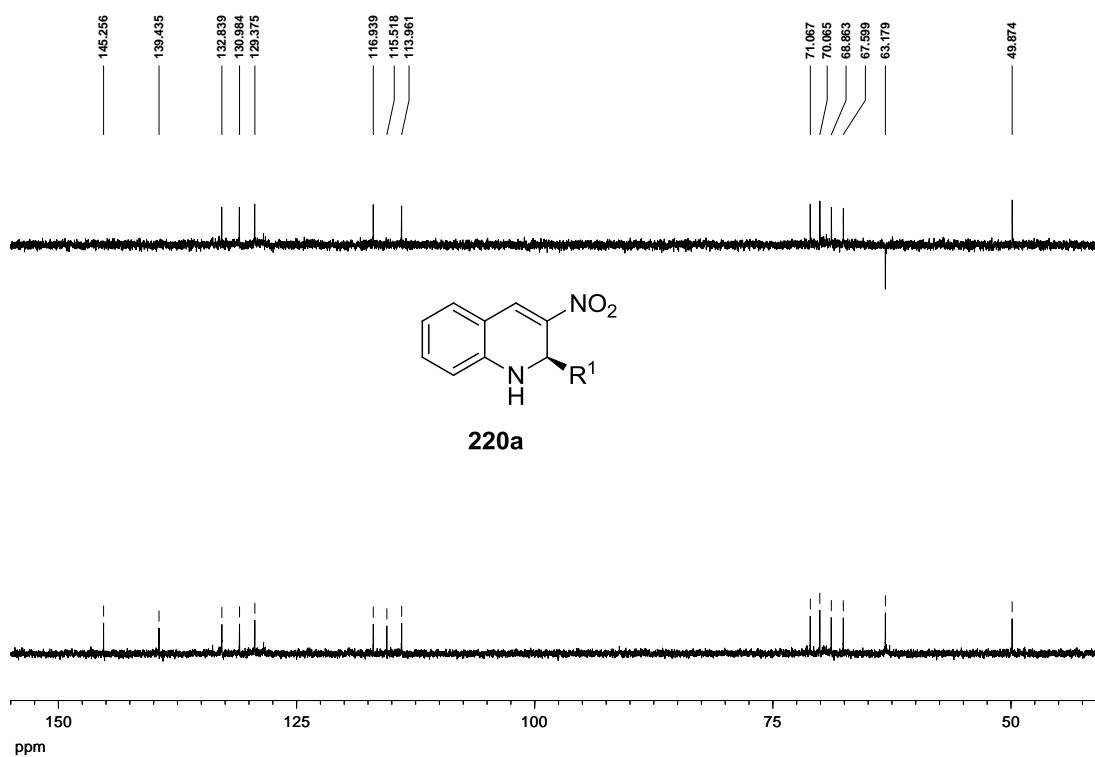
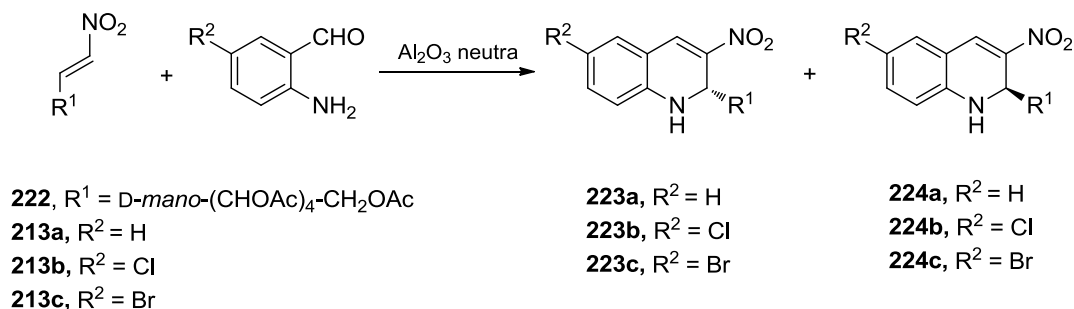


Figura 4.6. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 220a.

La señal situada a campo más bajo en el espectro de ^{13}C -RMN es la correspondiente a C3, el carbono que soporta el grupo nitro. A continuación, en la región aromática, se localiza el resto de señales del anillo de 1,2-dihidroquinolina. Entre 63 y 71 ppm aparecen los carbonos de la cadena de carbohidrato y como señal más apantallada, a 49,9 ppm, se sitúa C2.

IV.2.2. Reacciones entre (E)-3,4,5,6,7-penta-O-acetil-D-mano-1-nitrohept-1-enitol **222 y los 2-aminobenzaldehídos **213a-c**.**

Las 1,2-dihidroquinolinas **223a-224c** se han sintetizado a través de las reacciones *one-pot aza*-Michael-Henry-deshidratación entre la nitroolefina derivada de carbohidrato **222** y 2-aminobenzaldehído **213a**, 2-amino-5-clorobenzaldehído **213b** y 2-amino-5-bromobenzaldehído **213c** (Esquema 4.11).



Esquema 4.11

Los procesos se llevaron a cabo empleando alúmina neutra como catalizador¹¹⁶ y calentando a unos 70 °C, añadiendo unas gotas de diclorometano al inicio para homogeneizar la mezcla. Se obtuvieron las dos 1,2-dihidroquinolinas correspondientes, que se aislaron mediante c.c.f. preparativa.

La reacción entre la nitroolefina **222** y 2-aminobenzaldehído **213a** condujo, tras un día y medio, a la mezcla de 1,2-dihidroquinolinas diastereoisoméricas **223a** y **224a** en proporción (2*R*):(2*S*) 1,6:1, con un rendimiento del 88%.

La distribución de señales en el espectro de ¹H-RMN es análoga a la del resto de 1,2-dihidroquinolinas sintetizadas a lo largo de este trabajo de investigación y puede consultarse en la Parte experimental de esta Memoria. Sin embargo, cabe destacar algunas señales y su asignación; así, se observa que dos de los singletes debidos a los grupos metilo de acetato se sitúan fuera del rango común en el que suelen aparecer (2,18-1,90 ppm, para compuestos derivados del ciclohexeno con cadena de configuración *D-mano* como sustituyente¹¹⁹), localizándose a 1,67 ppm, lo que indica que ese grupo está fuertemente apantallado (más de 0,2 ppm) y a 2,25 ppm, respectivamente.

¹¹⁹ R. Ballini, G. Bosica, M. V. Gil, E. Román y J. A. Serrano, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, *13*, 1773.

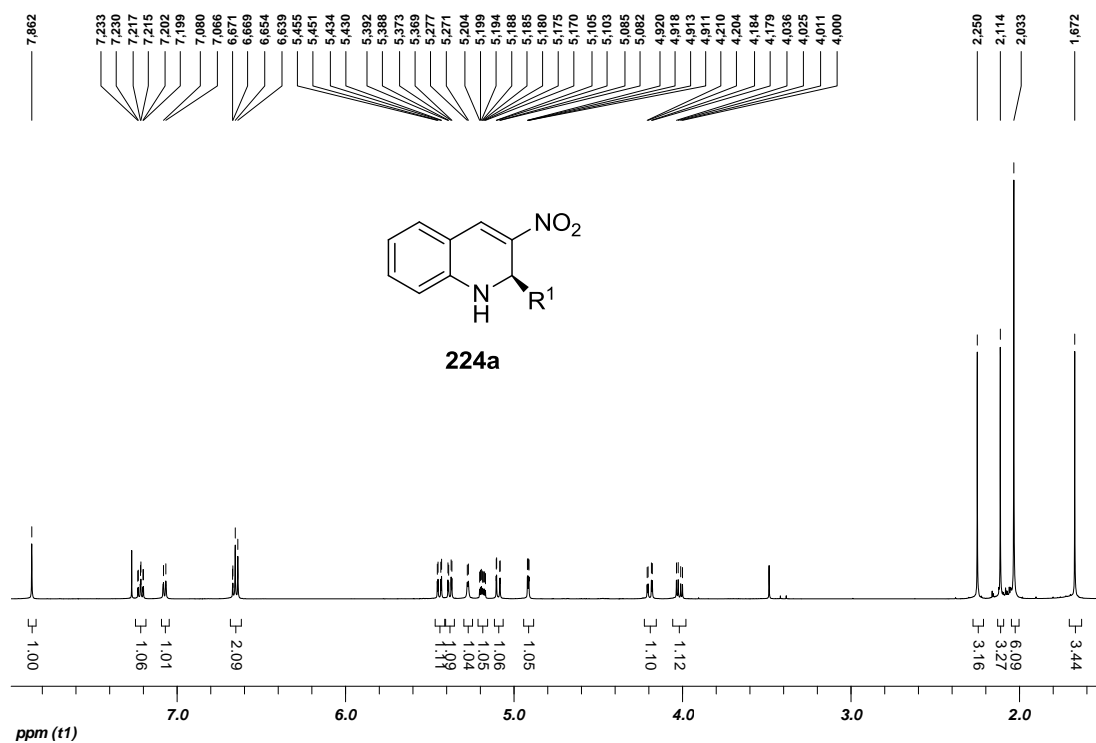


Figura 4.7. Espectro de ¹H-RMN del compuesto **224a**.

Este hecho podría justificarse por la disposición espacial de los metilos de acetato de la cadena de carbohidrato respecto a la corriente del anillo aromático de la 1,2-dihidroquinolina (Figuras 4.8 y 4.9).

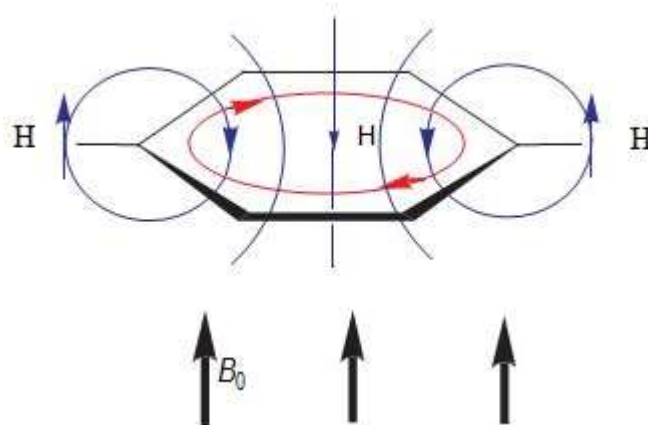


Figura 4.8. Corriente anular diamagnética (modelo de Pople).

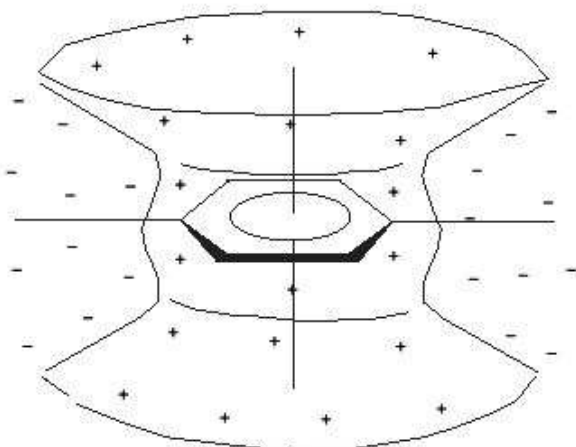


Figura 4.9. Zonas de apantallamiento (+) y desapantallamiento (-) generadas por el campo magnético originado por la corriente de anillo de la Figura 4.8.

Si el grupo metilo se sitúa en el cono de apantallamiento del anillo,¹²⁰ entonces se observará el desplazamiento de su señal a campo alto. Ese desplazamiento “anómalo” se observa también en el espectro de ¹³C-RMN (Figura 4.10).

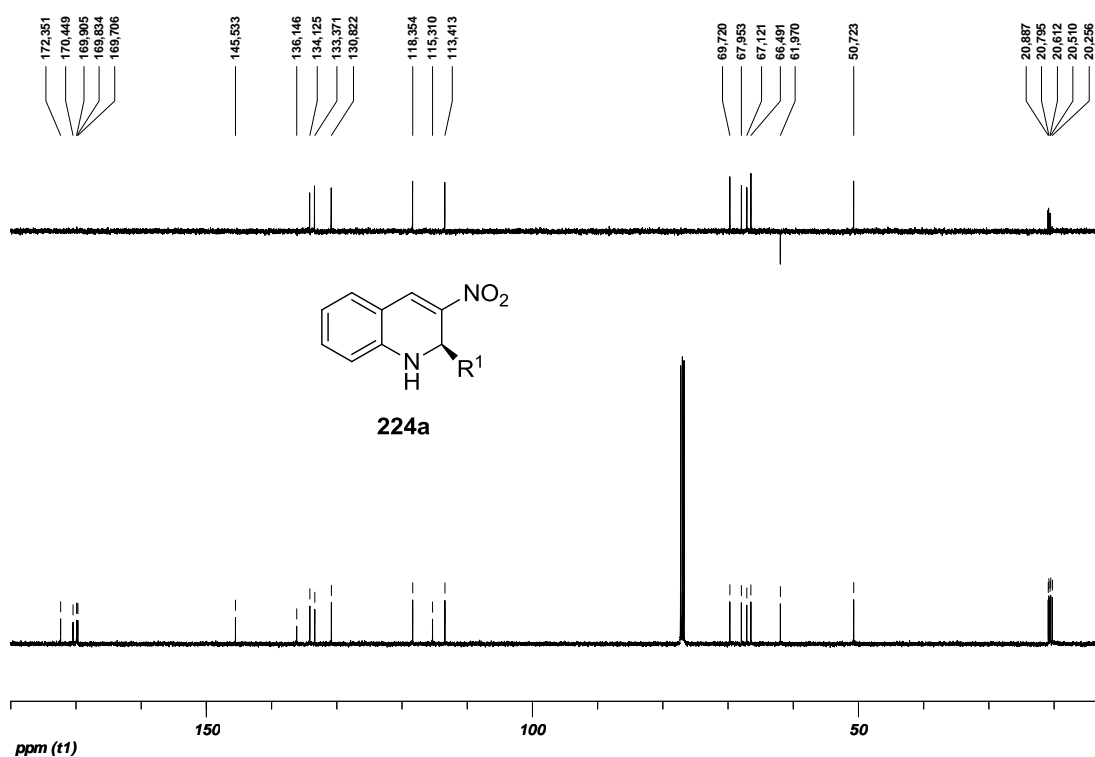


Figura 4.10. Espectros de ¹³C-RMN y DEPT del compuesto **224a**.

¹²⁰ C. S. Wannere y P. R. Schleyer, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 605.

Uno de los grupos carbonilo de acetato se sitúa a 172,4 ppm; es decir, unas 2 ppm a campo más bajo del habitual para estos grupos. Este hecho debe estar de acuerdo con el desapantallamiento de uno de los grupos metilo, de modo que todo el grupo acetato debe localizarse en una de las regiones de desapantallamiento del anillo aromático (Figura 4.9).

Para tratar de corroborar este hecho se llevaron a cabo cálculos teóricos DFT¹²¹ a nivel M06-2X/6-311G(d,p),¹²² y se determinó el papel del disolvente simulando su efecto mediante el método SMD,¹²³ utilizándose el paquete de programa Gaussian 09¹²⁴ para optimizar las estructuras **223b** y **224b**, asumiendo, de entrada, que en **224b** el grupo acetato sobre C1' se situaba espacialmente "encima" del anillo aromático, y en **223b** no. A partir de esas estructuras optimizadas iniciales se calculó el perfil conformacional en vacío (Figuras 4.11 y 4.12) girando el ángulo diedro θ H2-C2-C1'-H1', y se optimizó la estructura del mínimo encontrado (tanto en vacío como en cloroformo). Las energías de esas estructuras (Figura 4.13) se recogen en la Tabla 4.2.

¹²¹ a) R. G. Parr y W. Yang, *Density-functional theory of atoms and molecules*; Oxford Univ. Press: Oxford, **1989**; b) J. K. Abanowski y J. W. Andzelm, Eds. *Density Functional Methods in Chemistry*; Springer-Verlag: New York, **1991**; c) J. Andzelm y 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 y M. Frisch, *J. Chem. Phys. Lett.*, **1992**, *197*, 499; f) G. E. Scuseria, *J. Chem. Phys.*, **1992**, *97*, 7528; g) C. Sosa y C. Lee, *J. Chem. Phys.*, **1993**, *98*, 8004; h) P. J. Stephens, F. J. Devlin, M. J. Frisch y C. F. Chabalowski, *J. Phys. Chem.*, **1994**, *98*, 11623.

¹²² a) Y. Zhao y D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.*, **2008**, 215; b) A. D. McLean y G. S. Chandler, *J. Chem. Phys.*, **1980**, *72*, 5639; c) K. Raghavachari, J. S. Binkley, R. Seeger y J. A. Pople, *J. Chem. Phys.*, **1980**, *72*, 650.

¹²³ A. V. Marenich, C. J. Cramer y D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B*, **2009**, *113*, 6378.

¹²⁴ 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 y D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.

IV. 2-Glico-3-nitro-1,2-dihidroquinolinas y 2-glico-3-nitroquinolinas

Tabla 4.2. Energía electrónica y de Gibbs (kcal/mol) del mínimo calculado para cada diastereoisómero.

	Vacío			CHCl ₃	
	M062x/6-311g(d,p)		θ	M062x/6-311g(d,p)	
	E	G		E	G
223b	-1219483,13	-1219200,42	201,93	-1219506,98	-1219228,46
224b	-1219485,48	-1219205,06	60,35	-1219504,45	-1219222,67

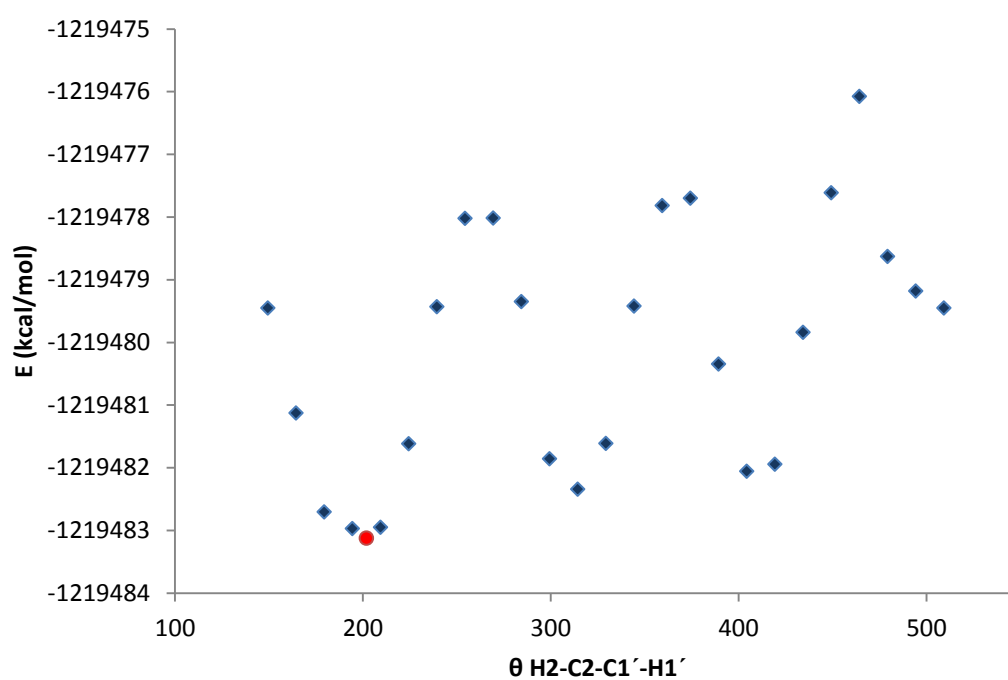


Figura 4.11. Perfil conformacional en vacío de 223b.

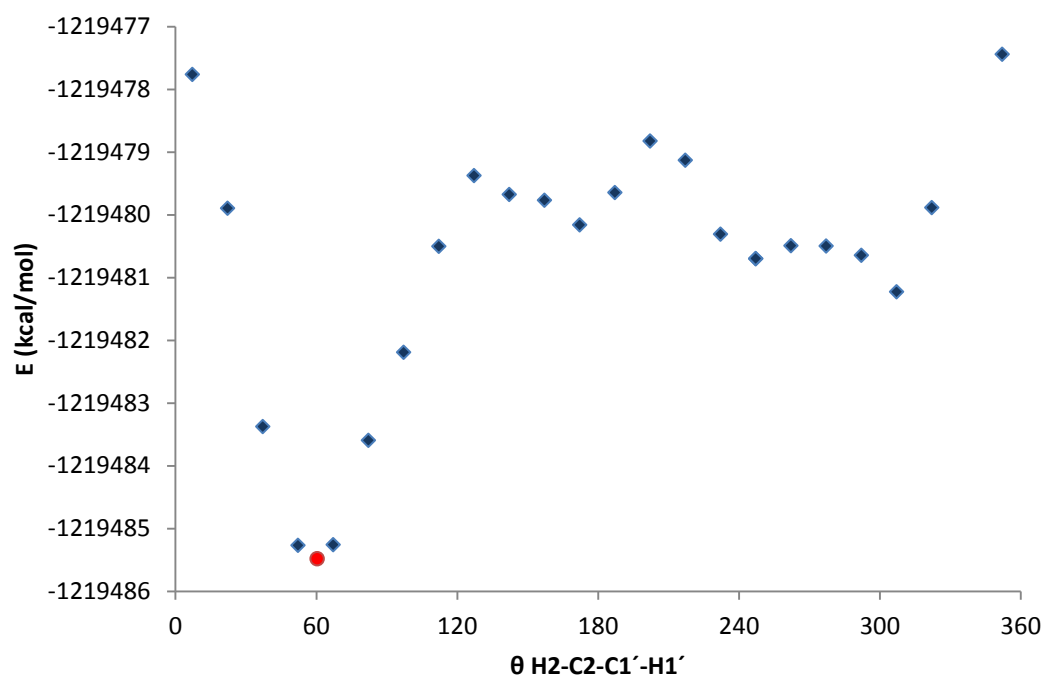


Figura 4.12. Perfil conformacional en vacío de **224b**.

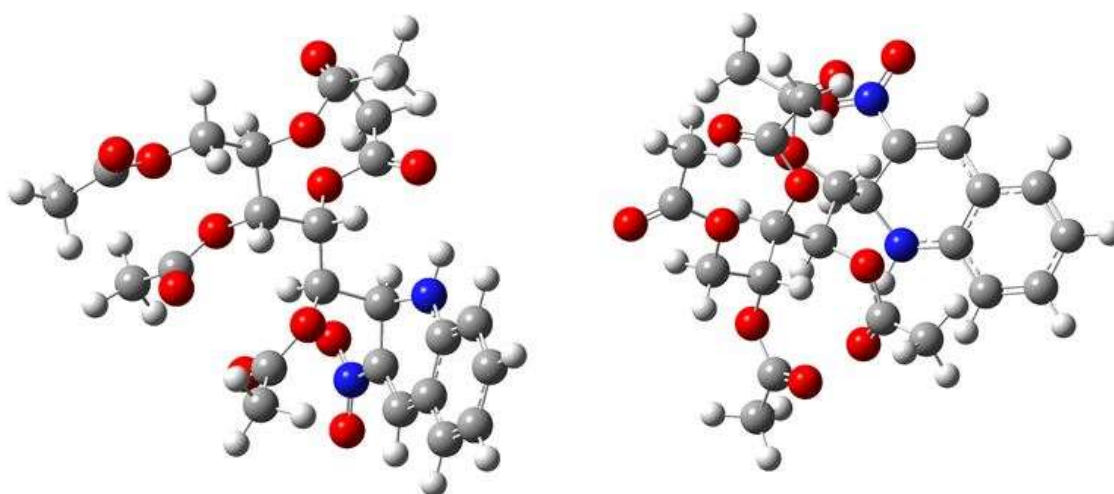


Figura 4.13. Estructuras de mínima energía para **224b** (izquierda) y **223b** (derecha).

Como puede observarse, en el compuesto **224b** el grupo metilo del acetato situado sobre C1' de la cadena de carbohidrato se localiza en la región de apantallamiento del anillo aromático, separado por una distancia de 3,99 Å, lo que coincide con los datos experimentales y confirma la hipótesis de que el desplazamiento a campo alto de una de las señales del grupo metilo se debe al apantallamiento originado por la corriente de anillo. Sin embargo, en el compuesto **223b** esto no se

IV. 2-Glico-3-nitro-1,2-dihidroquinolinas y 2-glico-3-nitroquinolinas

produce, pues la estructura óptima calculada sitúa el grupo acetato sobre C2' fuera incluso de la corriente electrónica del anillo, de modo que no es posible el desplazamiento a campo alto.

La reacción entre la nitroolefina **222** y 2-amino-5-clorobenzaldehído **213b** condujo, tras un día y medio, a la mezcla de 1,2-dihidroquinolinas diastereoisoméricas **223b** y **224b** en proporción (2*R*):(2*S*) 1,6:1, con un rendimiento del 92%.

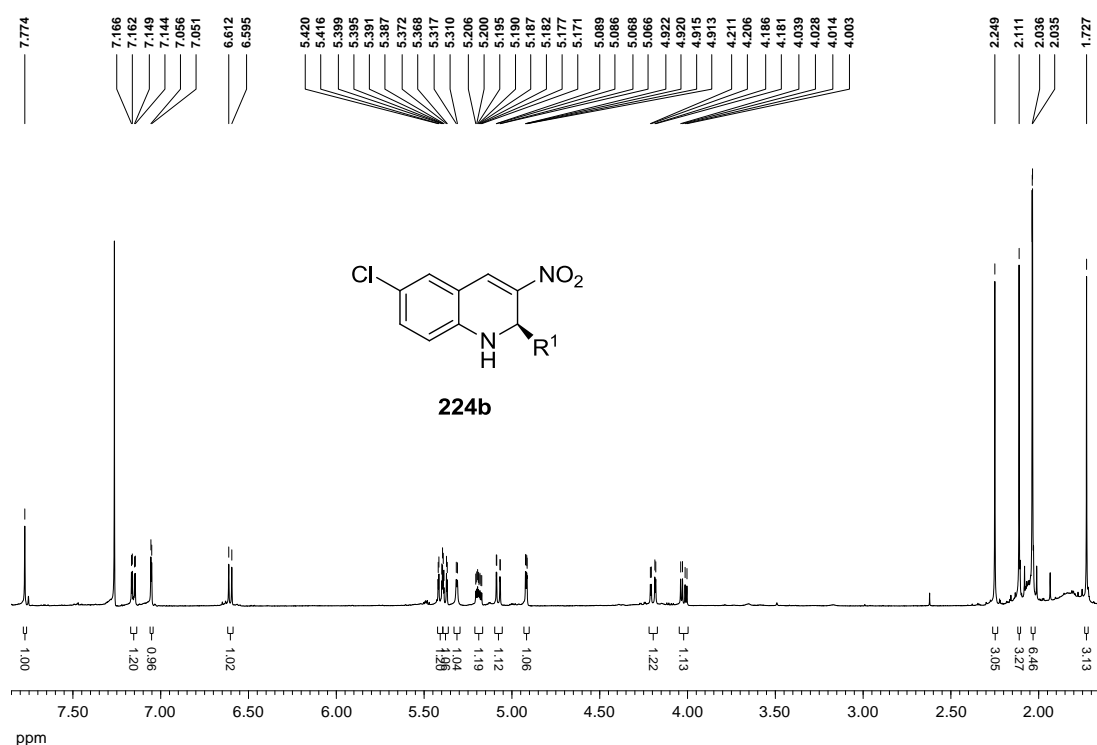


Figura 4.14. Espectro de ^1H -RMN del compuesto **224b**.

Para el diastereoisómero de configuración C-(2*S*) **224b** también se observan desplazamientos “anómalos” de dos de los grupos metilo de acetato (Figura 4.14), uno a campo alto y otro a campo bajo (1,73 y 2,25 ppm, respectivamente). Además, y a pesar de que la dihidroquinolina está sustituida en H6, no se observa alteración alguna del resto de las señales aromáticas.

Al igual que ocurre para **224a**, uno de los grupos carbonilo de acetato (Figura 4.15) aparece, en el espectro de ^{13}C -RMN, 2 ppm a campo más bajo del habitual. Este desapantallamiento debe concordar con el desplazamiento a campo bajo que se observa

también para uno de los metilos, lo que podría explicarse por estar situado en la región de desapantallamiento del anillo aromático de la dihidroquinolina.

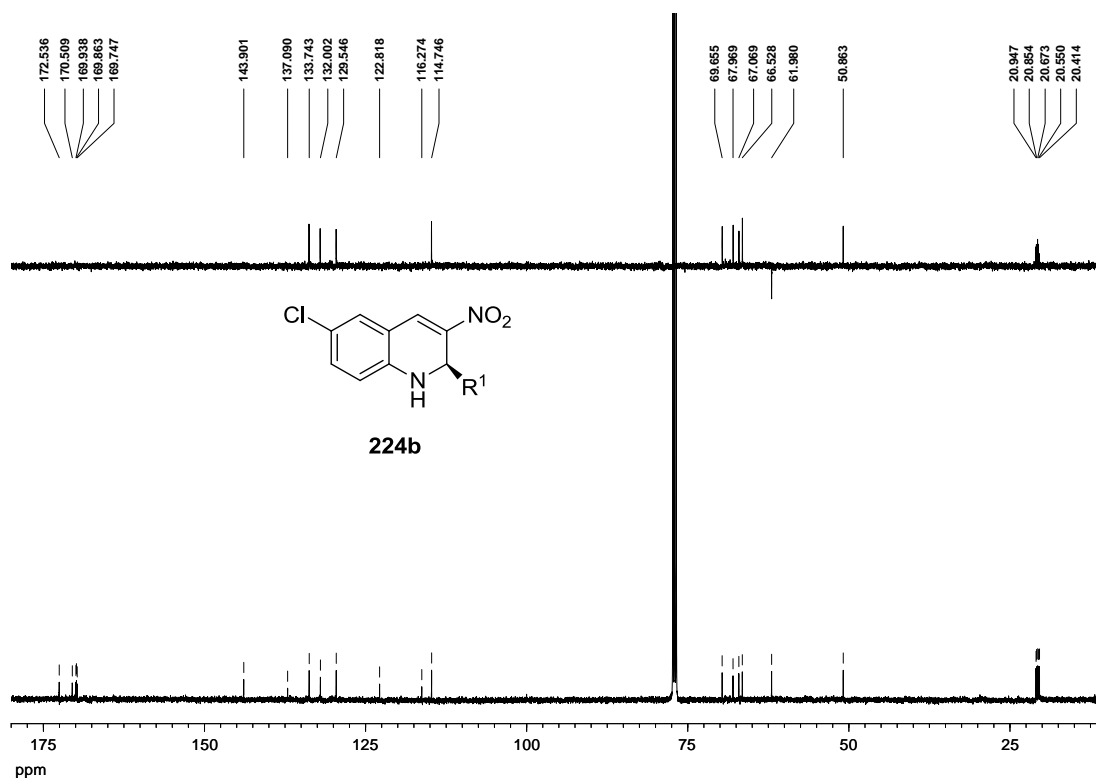


Figura 4.15. Espectros de ^{13}C -RMN y DEPT del compuesto **224b**.

La reacción entre **222** y 2-amino-5-bromobenzaldehído **213c** condujo, tras un día y medio, a la mezcla de diastereoisómeros **223c** y **224c** en proporción (2*R*):(2*S*) 1,1:1, con un rendimiento del 87%.

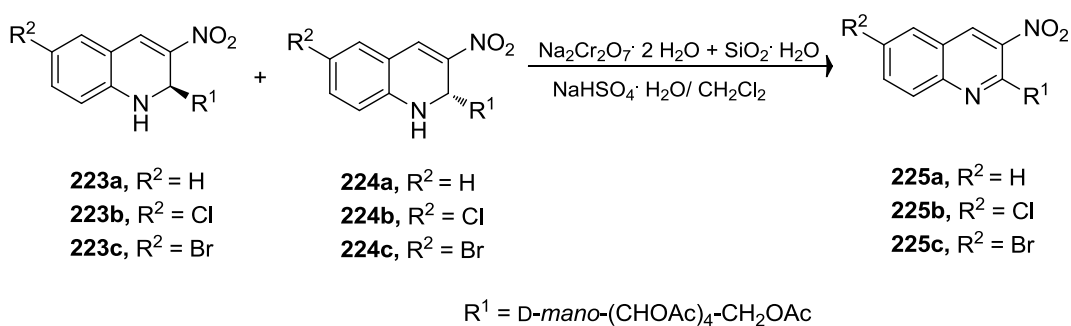
Al igual que para las 1,2-dihidroquinolinas con cadena de configuración D-*galacto*, es posible establecer una correlación entre la estereoquímica del nuevo centro quiral C2 y el valor de las constantes de acoplamiento $J_{1;2}$ (Tabla 4.3), de acuerdo con lo comentado en el apartado IV.2.1.

IV. 2-Glico-3-nitro-1,2-dihidroquinolinas y 2-glico-3-nitroquinolinas

Tabla 4.3. Correlación entre la configuración del centro quiral C2 y los valores de $J_{1,2}$

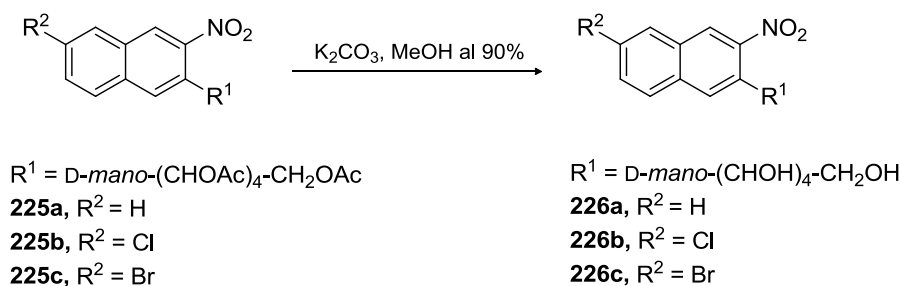
Compuesto	$J_{1,2}$ (Hz)	Configuración de C2
223a	6,0	R
224a	0	S
223b	5,5	R
224b	1,0	S
223c	5,0	R
224c	1,0	S

Se prepararon también las correspondientes quinolinas mediante oxidación con una mezcla de dicromato sódico, bisulfato sódico y sílica gel húmeda, obteniéndose éstas con buenos rendimientos y en tiempos cortos de reacción (Esquema 4.12).



Esquema 4.12

Del mismo modo, se sintetizaron las quinolinas desacetiladas mediante tratamiento con carbonato potásico en metanol al 90% (Esquema 4.13).



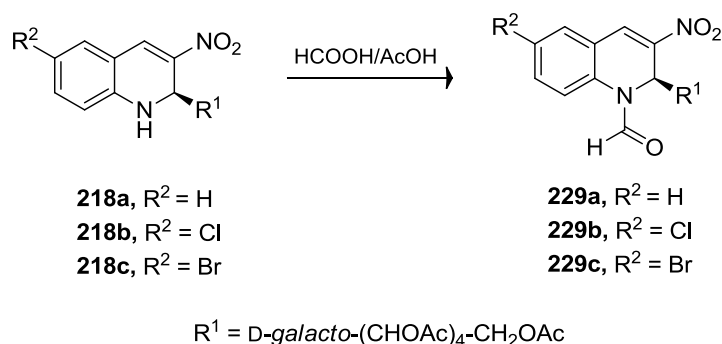
Esquema 4.13

Los rendimientos fueron moderados y los tiempos de reacción oscilaron entre una hora y una hora y media.

IV.2.3. Reactividad de las 3-nitro-1,2-dihidroquinolinas sintetizadas.

Al igual que se hizo con las nitroolefinas derivadas de carbohidratos **217** y **222**, se han empleado las 3-nitro-1,2-dihidroquinolinas sintetizadas como aceptores en reacciones de adición de Michael, pues el sistema nitroolefínico sigue estando presente y el doble enlace está activado por el anillo aromático.

Los primeros intentos llevados a cabo resultaron infructuosos, ya que se observó que en las adiciones de etanotiol y tioglicolato de etilo empleando DABCO como catalizador,¹¹⁰ tanto a 0 °C como a 40 °C, y de indol a temperatura ambiente y bajo catálisis de I₂,¹²⁵ el producto obtenido era la quinolina correspondiente. Es decir, las condiciones de reacción utilizadas favorecían la oxidación de la 1,2-dihidroquinolina, por lo que decidimos proteger el grupo amino como formamida, mediante tratamiento con ácido fórmico y anhídrido acético a temperatura ambiente¹²⁶ (Esquema 4.14). Para cada una de las tres 1,2-dihidroquinolinas con cadena de configuración *D-galacto* se obtuvieron dos rotámeros, si bien uno de ellos en proporción muy baja (1:0,14), de modo que se trabajó con la mezcla de reacción.



Esquema 4.14

Para tratar de asignar la isomería *Z/E* de los rotámeros se realizaron experiencias NOE para establecer si H8 y el protón formilo se encontraban espacialmente próximos. Sin embargo, los resultados obtenidos no fueron concluyentes, ya que se encontraron valores NOE entre estos dos protones para ambos compuestos, de modo que no pudo emplearse esta herramienta para determinar la isomería.

¹²⁵ C. Lin, J. Hsu, M. N. V. Sastry, H. Fang, Z. Tu, J.-T. Liu y Y. C. Fa, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 11751.

¹²⁶ M. L. Hill y R. A. Raphael, *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 4587.

IV. 2-Glico-3-nitro-1,2-dihidroquinolinas y 2-glico-3-nitroquinolinas

Por esta razón, se intentó evaluar el llamado efecto ASIS, que se define como la variación en el desplazamiento químico de una señal de RMN al cambiar de un disolvente isotrópico a otro anisotrópico. Para el caso de las amidas, aunque todas las señales se desplazan a campo alto al pasar de CDCl_3 a C_6D_6 , las señales de los grupos *N*-alquilo *trans* con respecto al oxígeno carbonílico experimentan un desplazamiento paramagnético ($\Delta\delta$) mayor que el de los sustituyentes *cis*.¹²⁷ En este caso, debería observarse un mayor apantallamiento de H2 en el rotámero *E* que en el rotámero *Z*. Dado que se partía siempre de una mezcla de compuestos en proporción $\sim 1:0,14$, se registraron varios espectros de ^1H -RMN en C_6D_6 a diferentes temperaturas, con el fin de equilibrarlos primero; no obstante, esto no tuvo lugar. Además, en el espectro registrado a temperatura ambiente apenas se observó cambio en el desplazamiento químico de H2, por lo que no pudo emplearse el efecto ASIS para determinar la isomería.

Otro parámetro que se utiliza para ello es el desplazamiento químico del protón formilo. Así, cálculos teóricos llevados a cabo por Sulima y col.¹²⁸ para formamidas cíclicas predicen que dicho protón se localiza a campo más bajo en el isómero *E* que en el *Z*, hecho que concuerda con los resultados experimentales obtenidos por Quintanilla-Licea y col.¹²⁹ En las formamidoanilinas sintetizadas por estos autores se observa además una ligera variación en el desplazamiento químico del carbono carbonílico de amida según se trate del isómero *Z* o del *E* (160,2 y 163,9 ppm, respectivamente). En el caso concreto de *N*-formiltetrahydroquinolinas, Nagarajan y col.¹³⁰ concluyen que el rotámero mayoritario es el *E*, mediante comparación de los desplazamientos químicos de algunas señales de estos compuestos con las del producto análogo lilolidona. Teniendo en cuenta los desplazamientos químicos de ^{13}C -RMN se propone que, en nuestro caso, los isómeros mayoritarios de la serie son los *E* (Tabla 4.4).

¹²⁷ W. E. Stewart y T. H. Sidall, III, *Chem. Rev.*, **1970**, 70, 517.

¹²⁸ A. Sulima, K. Cheng, A. E. Jacobson, K. C. Rice, K. Gawrisch y Y.-S. Lee, *Magn. Reson. Chem.*, **2013**, 51, 82.

¹²⁹ R. Quintanilla-Licea, J. F. Colunga-Valladares, A. Caballero-Quintero, C. Rodríguez-Padilla, R. Tamez-Guerra, R. Gómez-Flores y N. Waksman, *Molecules*, **2002**, 7, 662.

¹³⁰ K. Nagarajan, M. D. Nair y P. M. Pillai, *Tetrahedron*, **1967**, 23, 1683.

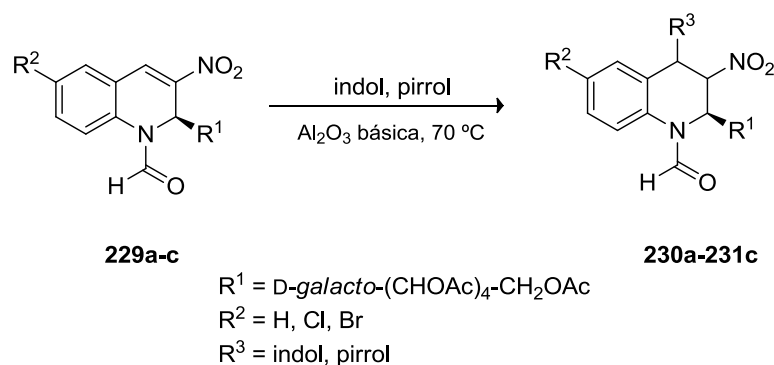
Tabla 4.4. Desplazamientos químicos de interés y asignación de los rotámeros.

Rotámero	δ -NCHO (ppm)	δ -NCHO (ppm)	Asignación Z/E
229a -mayoritario	8,63	162,7	E
229a -minoritario	8,42	161,7	Z
229b -mayoritario	8,60	162,4	E
229b -minoritario	8,38	161,4	Z
229c -único	8,38	161,4	Z/E

En el caso de **229c**, la isomería no se ha asignado porque, en la comparación de la región aromática en los espectros de ^{13}C -RMN se observan cambios sustanciales entre los productos cloro- y bromosustituídos, no pudiéndose determinar así si el desplazamiento del carbono carbonílico de amida en **229c** es concluyente en esta discusión.

Los productos derivados de la adición de indol **227** y pirrol **228** a β -nitroestireno mostraron buena actividad antimicrobiana;¹³¹ esta razón, unida al hecho de que las estructuras de partida también presentan actividad antiproliferativa, justifican que se haya abordado esta reacción con las 1,2-dihidroquinolinas **229a-c**.

Así, se llevaron a cabo las reacciones de adición de Michael de indol **227** y pirrol **228** a las 1-formil-3-nitro-1,2-dihidroquinolinas **229a-c**, empleando alúmina básica como catalizador y calentando a 70 °C,¹³¹ conduciendo a las respectivas tetrahidroquinolinas sustituidas (Esquema 4.15).

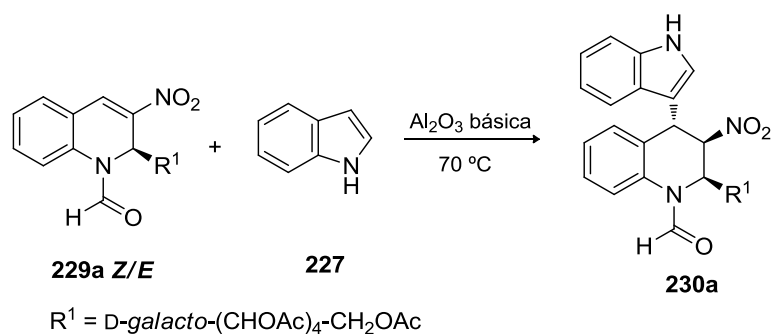


Esquema 4.15

¹³¹ R. Ballini, R. R. Clemente, A. Palmieri y M. Petrini, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, 348, 191.

IV. 2-Glico-3-nitro-1,2-dihidroquinolinas y 2-glico-3-nitroquinolinas

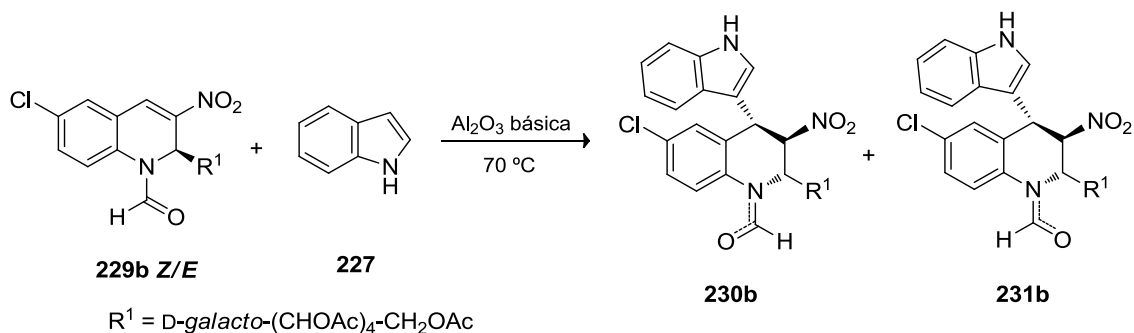
La reacción entre **229a** e indol **227** condujo, tras seis días a 70 °C y con alúmina básica activada como catalizador, a la tetrahidroquinolina **230a** (Esquema 4.16).



Esquema 4.16

Mediante $^1\text{H-RMN}$ se detectaron dos productos de adición, sin embargo, sólo fue posible aislar uno de ellos.

La reacción entre **229b** e indol **227** condujo, tras dos días a 70 °C y con alúmina básica como catalizador, a la mezcla de tetrahidroquinolinas **230b** y **231b**, en proporción 1:1 (Esquema 4.17).



Esquema 4.17

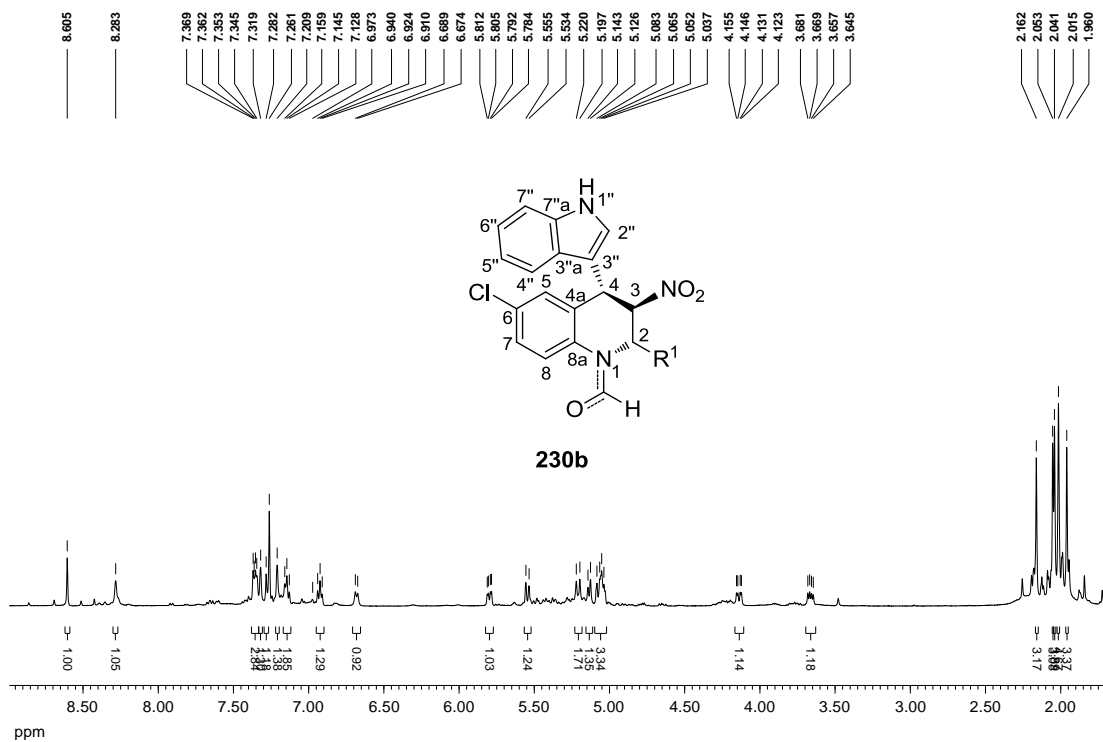


Figura 4.16. Espectro de ¹H-RMN del compuesto 230b.

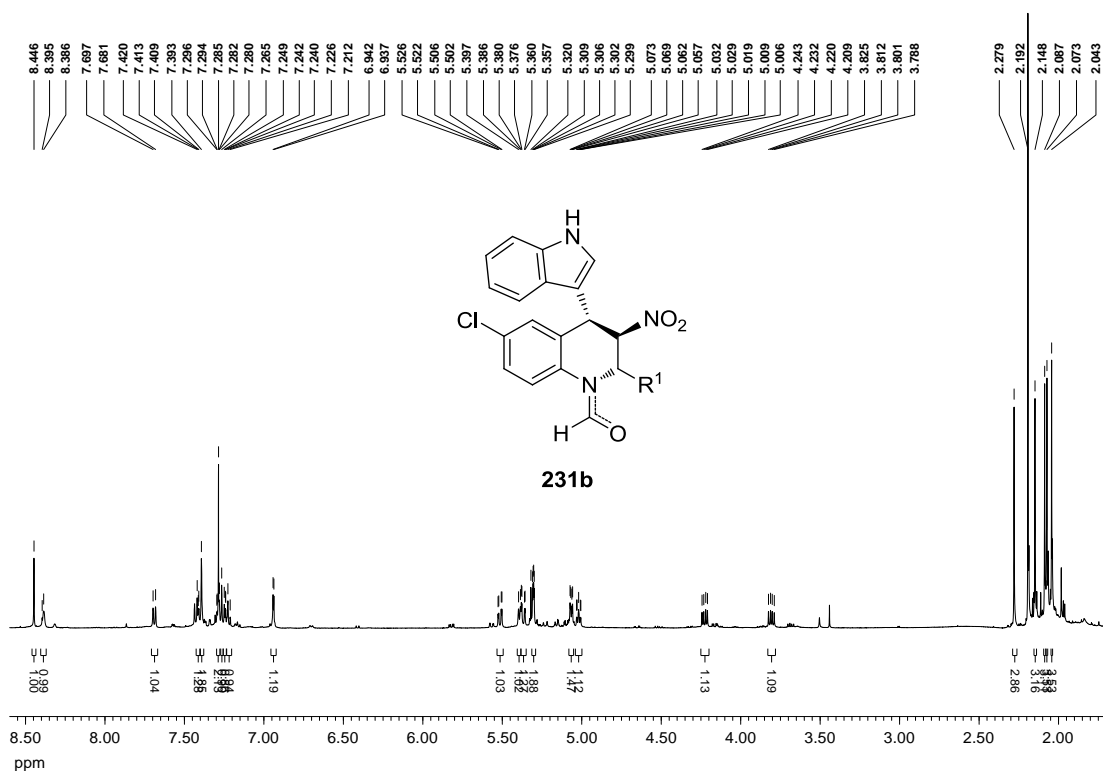
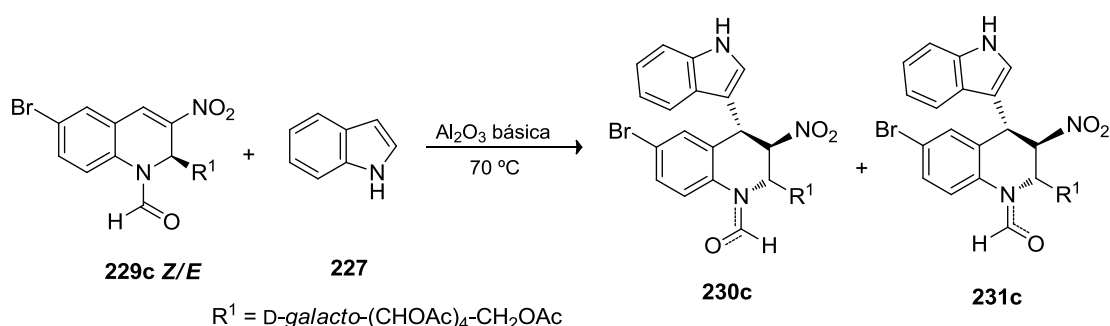


Figura 4.17. Espectro de ¹H-RMN del compuesto 231b.

IV. 2-Glico-3-nitro-1,2-dihidroquinolinas y 2-glico-3-nitroquinolinas

La señal que se encuentra a campo más bajo es la correspondiente al protón del grupo formilo, muy próxima al singlete ancho del grupo NH del indol. A continuación aparecen todas las señales debidas a los protones aromáticos de la estructura, tanto del resto de indol como los del propio esqueleto de tetrahydroquinolina. Por debajo de 6 ppm se intercalan los protones del fragmento de carbohidrato y los alifáticos de la tetrahydroquinolina, siendo la primera señal la correspondiente a H2 (5,80 y 5,51 ppm, respectivamente). La distribución de las señales es ligeramente distinta para uno y otro aducto; la evidencia de esto es que el primer protón de la cadena, H1', sólo se acopla con H2, y no con su vecino en la misma H2'.

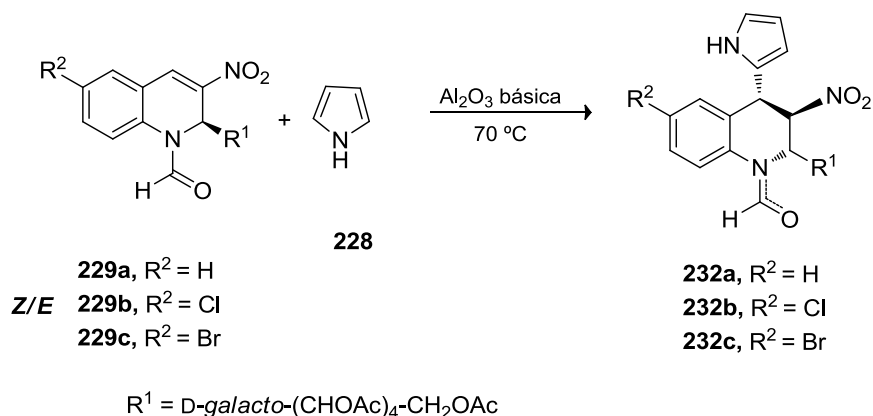
La reacción entre **229c** e indol **227** condujo, tras cuatro días a 70 °C y con alúmina básica como catalizador, a la mezcla de las tetrahydroquinolinas **230c** y **231c** (Esquema 4.18).



Esquema 4.18

Ambos isómeros geométricos fueron aislados mediante c.c.f. preparativa y completamente caracterizados.

Las reacciones entre **229a-c** y pirrol **228** condujeron, tras calentar a 70 °C y con alúmina básica como catalizador, a los aductos **232a-c**, con tiempos que oscilaron entre uno y dos días (Esquema 4.19).



Esquema 4.19

El compuesto **232a** fue detectado en el medio de reacción, pero no pudo ser aislado. En los otros dos casos se obtiene uno sólo de los dos isómeros.

Como puede observarse en la Figura 4.18, el espectro de ¹H-RMN es totalmente análogo al descrito para el compuesto **231b**.

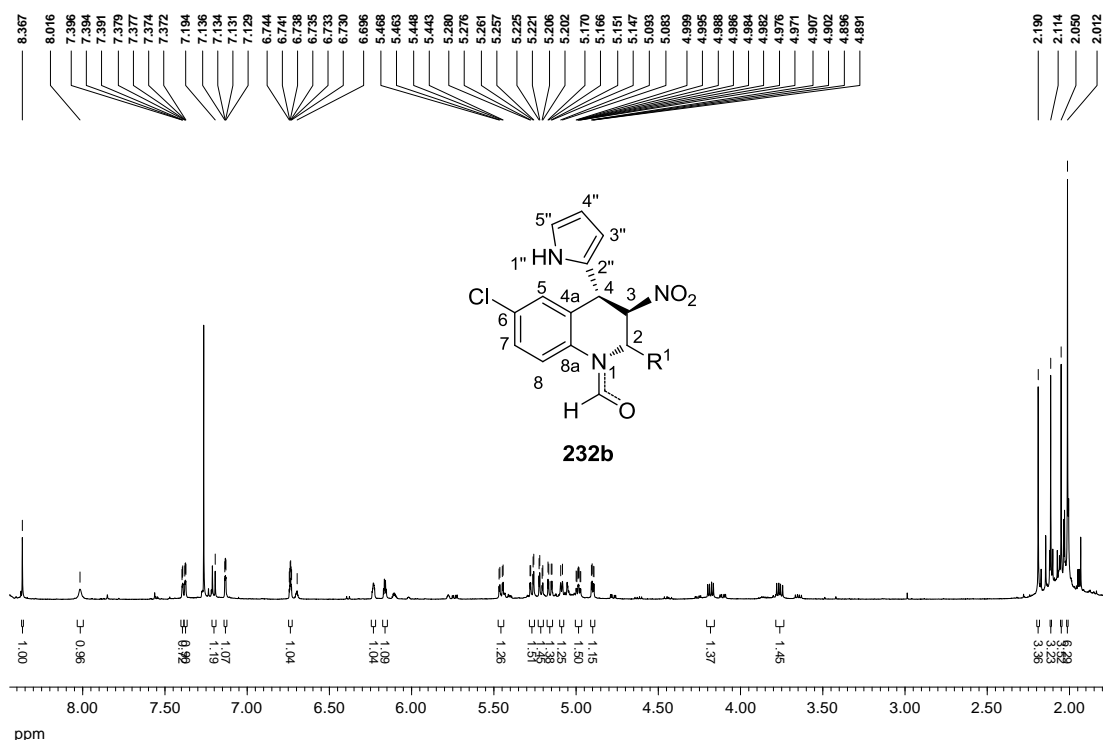


Figura 4.18. Espectro de ¹H-RMN de **232b**.

Es preciso tener en cuenta que en las adiciones de indol **227** y pirrol **228** a las 1,2-dihidroquinolinas formiladas se han formado dos productos. Dado que no ha sido

IV. 2-Glico-3-nitro-1,2-dihidroquinolinas y 2-glico-3-nitroquinolinas

posible obtener ninguno de ellos de forma cristalina, la asignación de la configuración de los centros quirales generados se ha realizado teniendo en cuenta los valores de las constantes de acoplamiento $J_{2,3}$ y $J_{3,4}$, efectos NOE entre H2 y H3 y H8 y el protón formilo y el desplazamiento químico tanto del protón del grupo formilo como del carbono carbonílico de amida.

Tabla 4.5. Constantes de acoplamiento, desplazamientos químicos y efectos NOE de los aductos de Michael formilados.

Compuesto	$J_{2,3}$ (Hz)	$J_{3,4}$ (Hz)	δ -NCHO (ppm)	δ -NCHO (ppm)	NOE	Asignación Z/E
230a	4,0	11,5	8,65	161,5	-	Z
230b	3,5	11,5	8,61	161,1	H2-H3	Z
231b	2,0	5,5	8,45	163,5	H2-H3, H8-NCHO	E
230c	4,0	11,5	8,60	163,5	-	Z/E
231c	2,5	5,5	8,42	163,5	-	Z/E
232b	2,5	5,0	8,37	163,2	-	Z
232c	2,5	5,0	8,29	163,2	-	Z/E

La isomería no se ha asignado en los productos bromosustituidos porque no hay diferencias en los desplazamientos químicos del carbonilo de formamida en uno y otro isómero, de modo que no es un dato concluyente.

La ecuación de Karplus permite deducir que los ángulos diedros H2-C2-C3-H3 y H3-C3-C4-H4 son de alrededor de 90° y 70°, respectivamente, para **231**, y de 60° y 150° para **230**; lo que indica que, para los dos productos, la disposición de H2 y H3 es *cis* y la de H3 y H4 es *trans*. Así, si ambos compuestos presentan disposición relativa *cis-trans* y la configuración de C2 es conocida, entonces las configuraciones de C3 y C4 han de ser las mismas en los dos casos.

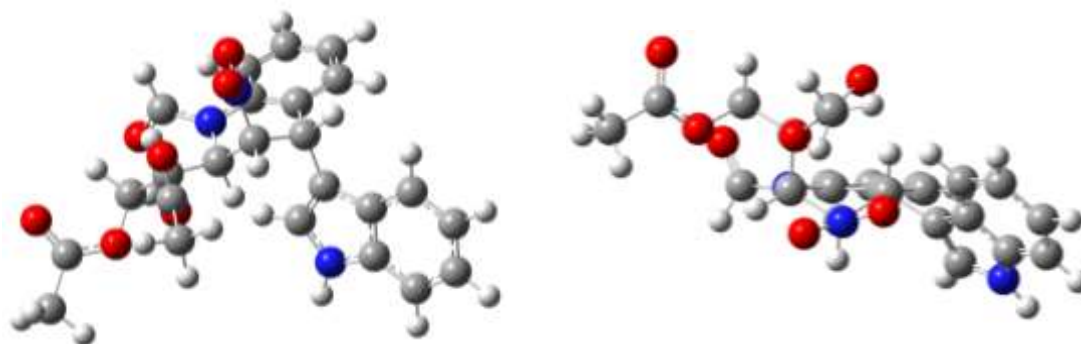


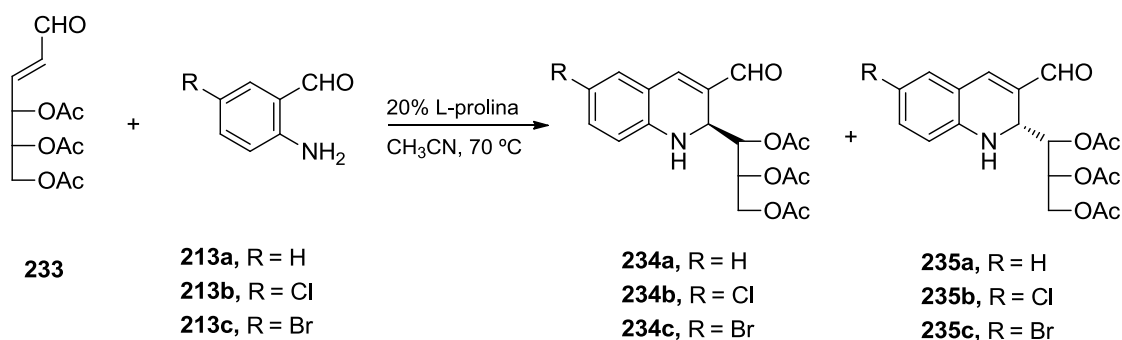
Figura 4.19. Estructuras de los aductos **231** (izquierda) y **230** (derecha).

En base a lo anterior, las estructuras propuestas son las que se muestran en la Figura 4.19, lo que indica que se han aislado los dos rotámeros de uno de los diastereoisómeros de adición. Ésta ha sido selectiva, ya que la aproximación del indol **227** ha ocurrido por la cara menos impedida, aquella opuesta a la que se encuentra la cadena de carbohidrato. Así pues, se trata de isómeros geométricos entre los rotámeros *Z/E* del grupo formamida. La asignación se ve apoyada por el valor de la constante de acoplamiento $J_{3,4}$ (11,5 Hz), que apunta a una disposición antiperiplanar. El cambio entre una y otra conformación puede explicarse por la disposición espacial del grupo carbonilo de amida.

Todo lo anterior permite también explicar los distintos desplazamientos químicos a los que se localiza el protón del grupo formilo en los aductos, y que coincide con los desplazamientos de ese protón en los rotámeros de las dihidroquinolinas formiladas (8,38 y 8,60 ppm).

IV.2.4. Reacciones entre (2E)-4,5,6-tri-O-acetil-2,3-didesoxi-aldehído-D-eritro-hex-2-enosa **233** y los 2-aminobenzaldehídos **213a-c**.

Para examinar tanto la influencia del tipo de cadena de carbohidrato como el cambio del grupo nitro por un grupo formilo sobre la posible actividad antiproliferativa de las 1,2-dihidroquinolinas, se decidió abordar la síntesis de estos compuestos mediante reacción entre (2E)-4,5,6-tri-O-acetil-2,3-didesoxi-aldehído-D-eritro-hex-2-enosa **233** y los 2-aminobenzaldehídos **213a-c** (Esquema 4.20).



Esquema 4.20

En primer lugar, se llevó a cabo la reacción en las mismas condiciones aplicadas a las nitroolefinas **217** y **222**; es decir, sin disolvente y con alúmina neutra. Sin embargo, después de varios días no se observaron indicios de reacción. Por ello, se sustituyó la alúmina neutra por alúmina básica activada, habida cuenta de que ésta resultó ser el catalizador perfecto para las adiciones de indol **227** y pirrol **228** a las 3-nitro-1,2-dihidroquinolinas. Estas condiciones tampoco resultaron idóneas para esta reacción, lo que podría deberse a que el grupo aldehído del glucal **233** activa en bastante menor medida que el grupo nitro para la adición de Michael al doble enlace adyacente. De este modo, es necesario un catalizador que active el doble enlace unido al grupo aldehído para que el proceso tenga lugar. Uno de ellos es la L-hidroxiprolina en presencia de ácido benzoico,¹³² cuyo grupo NH reacciona con el carbonilo de aldehído formando la imina correspondiente. La deslocalización de electrones a lo largo del sistema de dobles enlaces conjugados activa el doble enlace de **233**. En nuestro caso, sustituimos la L-hidroxiprolina por L-prolina, y comprobamos que no era necesario el ácido benzoico para que la transformación tuviera lugar.

¹³² H. Sunden, R. Ríos, I. Ibrahim, G.-L. Zhao, L. Eriksson y A. Córdova, *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, *349*, 827.

La reacción entre **233** y 2-aminobenzaldehído **213a** condujo, tras cinco días a 70 °C y en presencia de L-prolina, a la mezcla de diastereoisómeros **234a** y **235a**.

En el crudo de reacción se observó también la formación del 2,3-dieno derivado de la eliminación conjugada de ácido acético en **233**, aislándose los productos mediante c.c.f. preparativa.

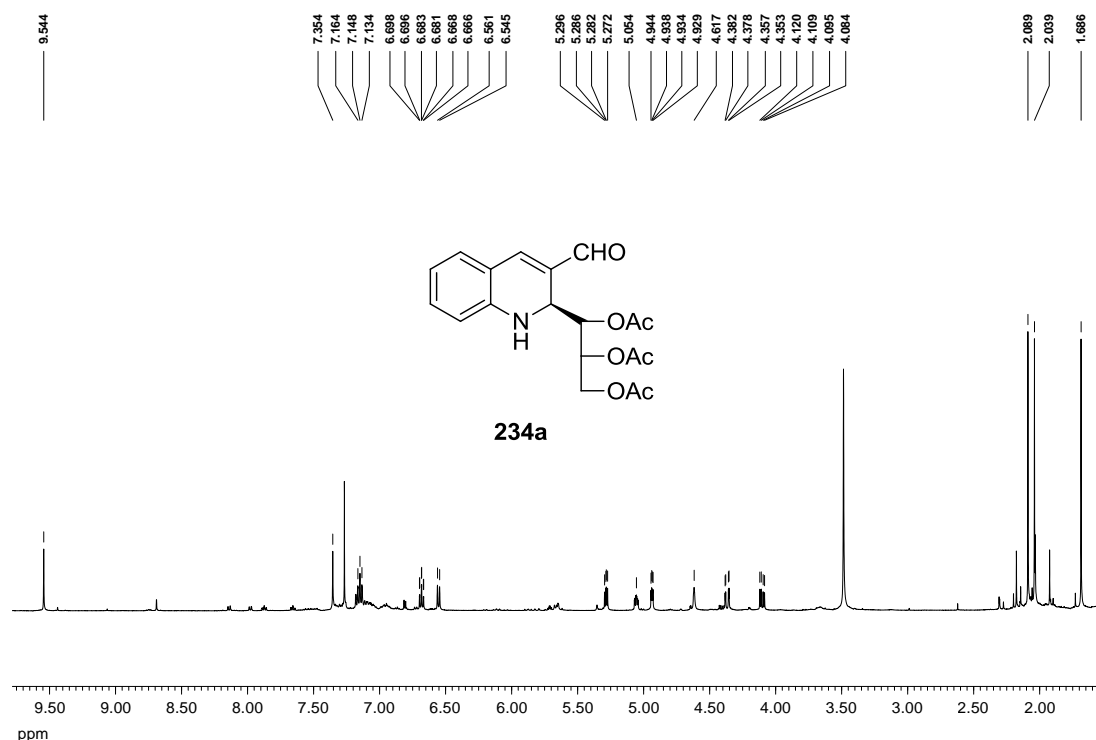


Figura 4.20. Espectro de ^1H -RMN del compuesto **234a**.

Los espectros de ambas 3-formil-1,2-dihidroquinolinas son análogos a los ya descritos para las 3-nitro-1,2-dihidroquinolinas, con la salvedad de que la señal más desapantallada es la correspondiente al protón aldehídico. Las señales de la cadena de carbohidrato se sitúan en el rango 5,50-4,00 ppm. Destaca, en ambos diastereoisómeros, el desplazamiento químico de uno de los grupos metilo de acetato, probablemente el situado sobre C1', que queda fuera de la región en la que normalmente aparecen para cadenas de carbohidrato.

IV. 2-Glico-3-nitro-1,2-dihidroquinolinas y 2-glico-3-nitroquinolinas

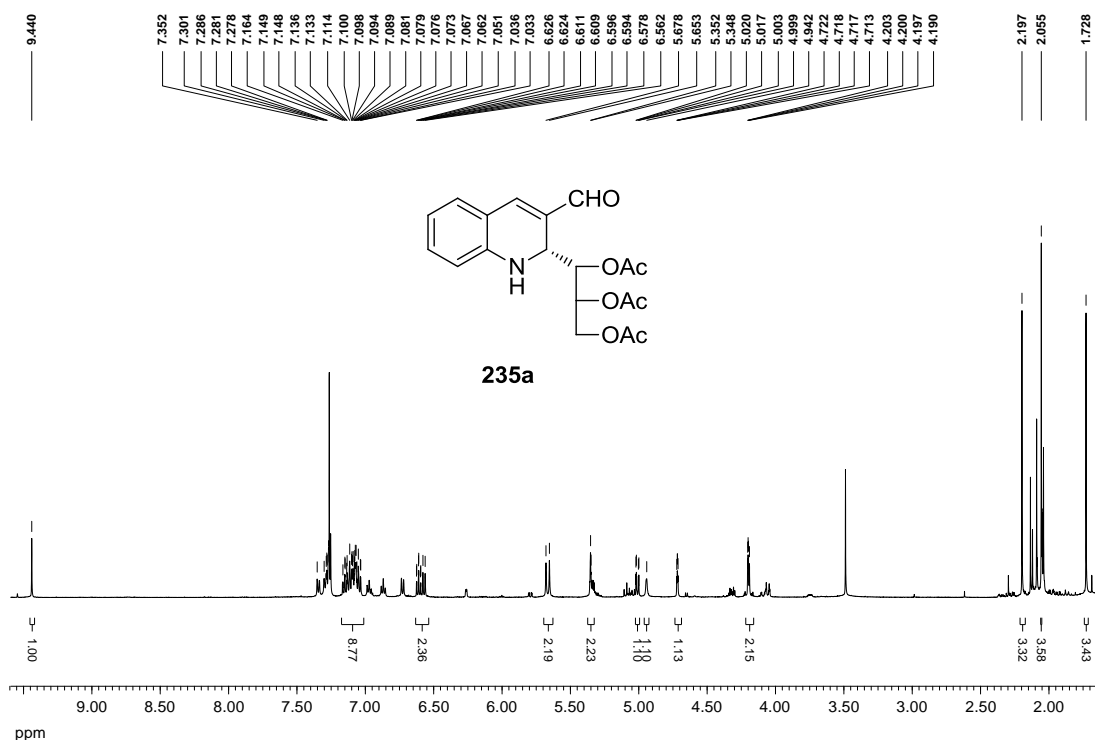
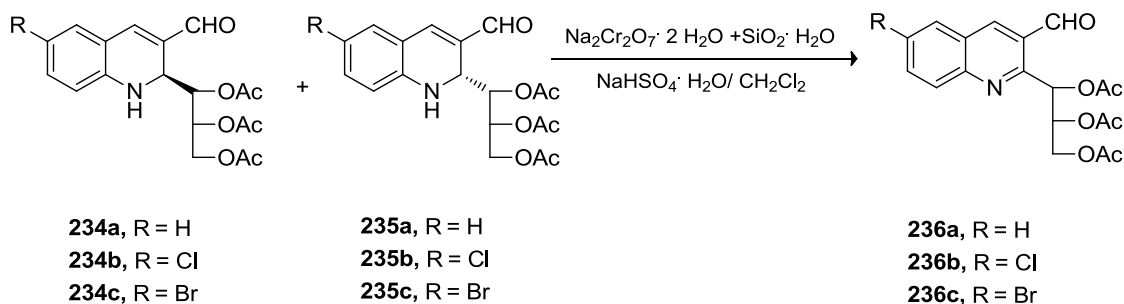


Figura 4.21. Espectro de ^1H -RMN del compuesto **235a**.

Las reacciones entre **233** y 2-amino-5-clorobenzaldehído **213b** y 2-amino-5-bromobenzaldehído **213c** condujeron, tras dos días a 70 °C y en presencia de L-prolina, a las mezclas de diastereoisómeros **234b-c** y **235b-c**.

De forma análoga a lo descrito anteriormente con las 3-nitro-1,2-dihidroquinolinas, se decidió oxidar las mezclas de **234a-235c** a sus correspondientes quinolinas, empleando las condiciones expuestas en los apartados IV.2.1 y IV.2.2 (Esquema 4.21).



Esquema 4.21

Se trabajó con el medio bruto de reacción, que contenía también el dieno (2*E*, 4*Z*)-4,6-di-*O*-acetil-2,4-hexadienal, formado como subproducto por eliminación conjugada de ácido acético en **233**. El procesado consistió en una primera etapa de lavado con HCl 2*N*, para eliminar los restos de iones metálicos, y una posterior purificación mediante cromatografía en columna *flash*. En un principio, el objetivo de esta extracción era eliminar el posible ácido carboxílico formado durante el proceso de oxidación, ya que las condiciones empleadas podrían oxidar parcialmente el grupo carbonilo a carboxilo. Sin embargo, se observó que esto no ocurría y que, además, en esa etapa se eliminaba el dieno que impurificaba el medio, probablemente por la mayor solubilidad del mismo en la fase acuosa. Así, tras la purificación cromatográfica, el medio resultante sólo contenía las quinolinas correspondientes.

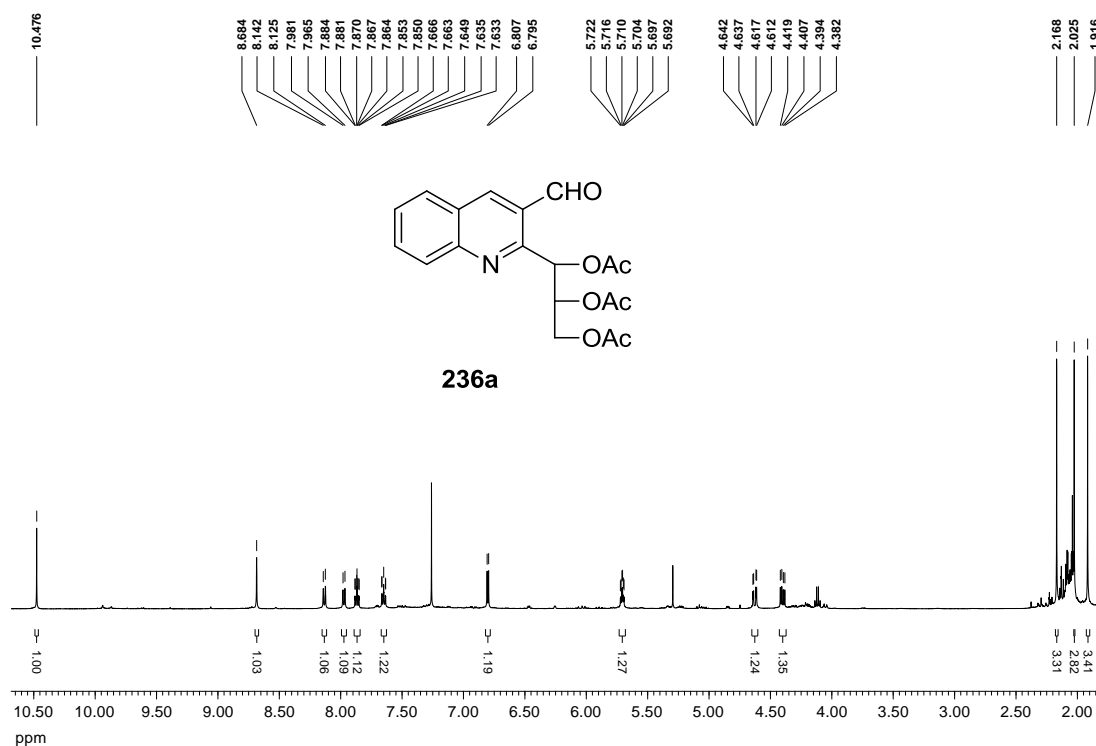
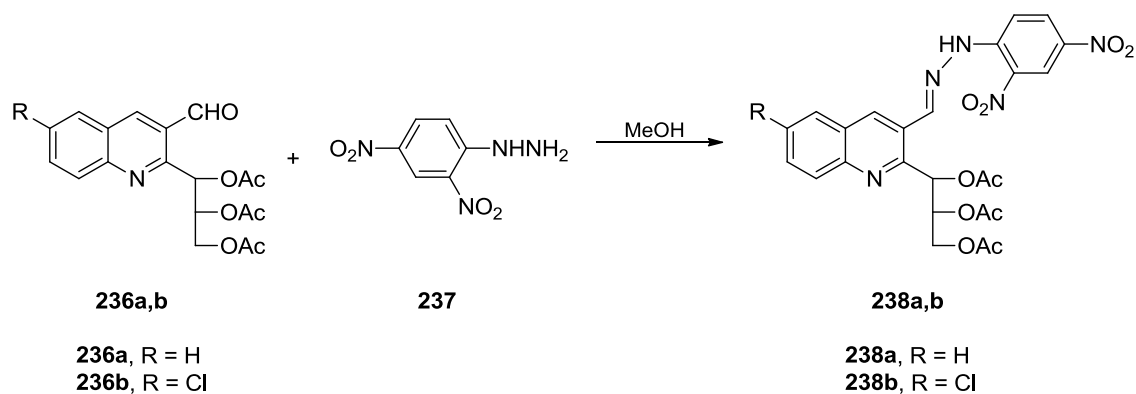


Figura 4.22. Espectro de ^1H -RMN del compuesto **236a**.

La Figura 4.22 muestra el espectro de ^1H -RMN del compuesto **236a**, representativo de la serie sintetizada. Tal y como se observa, la distribución de las señales es análoga a las de las otras quinolinas descritas en este Trabajo.

IV. 2-Glico-3-nitro-1,2-dihidroquinolinas y 2-glico-3-nitroquinolinas

Existen antecedentes acerca de la actividad biológica de determinadas hidrazonas; así, se han preparado¹³³ diversas hidracinas e hidrazonas de la cloroquina (7-cloroquinolina) porque estos derivados muestran moderada actividad antimalárica. Algunas de ellas son incluso mucho más eficaces que la ya citada cloroquina, compuesto empleado para combatir la malaria desde hace décadas. También las quinolín-oximas y sus derivados¹³⁴ representan un conjunto de compuestos orgánicos de interés sintético y farmacológico: poseen actividad sedante, anticonvulsiva, analgésica, antiinflamatoria y antitumoral, entre otras. Por este motivo se prepararon las hidrazonas derivadas de las quinolinas **236a,b** y 2,4-dinitrofenilhidracina **237** (Esquema 4.22), simplemente agitando ambos reactivos durante un día a temperatura ambiente.



Esquema 4.22

En la Figura 4.23 se muestra el espectro de ¹H-RMN de la 2,4-dinitrofenilhidrazona **238a** como ejemplo representativo de este tipo de estructuras. La señal singlete que resuena a campo más bajo (11,5 ppm) corresponde a H3', mientras que H1', aparece a 8,73 ppm, también como singlete. A campo más alto, y lejos de la región aromática, se sitúan las señales del resto de carbohidrato, observándose que, en este caso, los protones del grupo metileno se encuentran más próximas respecto a la quinolina de partida **236a**.

¹³³ a) S. Gemma, G. Kukreja, C. Fattorusso, M. Persico, M. P. Romano, M. Altarelli, L. Savini, G. Campiani, E. Fattorusso, N. Basilico, D. Taramelli, V. Yardley y S. Butini, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, *16*, 5384; b) T. Singh, R. G. Stein y J. H. Biel, *J. Med. Chem.*, **1969**, *12*, 5, 801.

¹³⁴ P. J. Bindu, K. M. Mahadevan, N. D. Satyanarayan y T. R. Ravikumar Naik, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, *22*, 898.

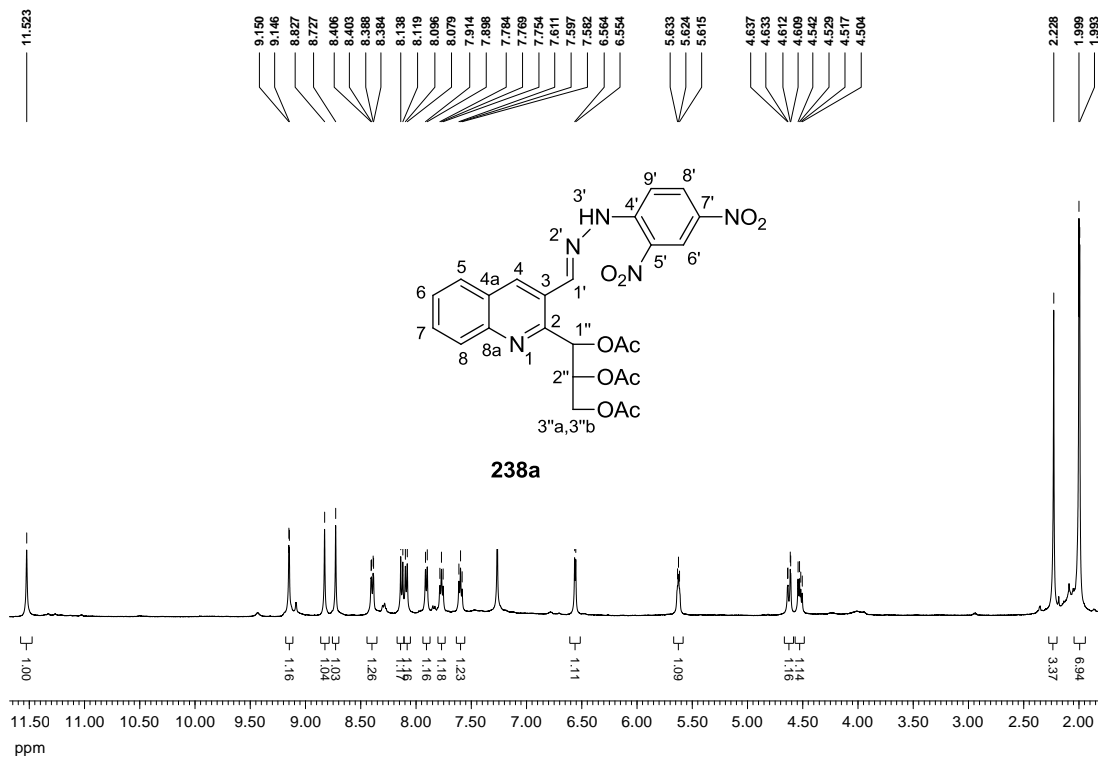
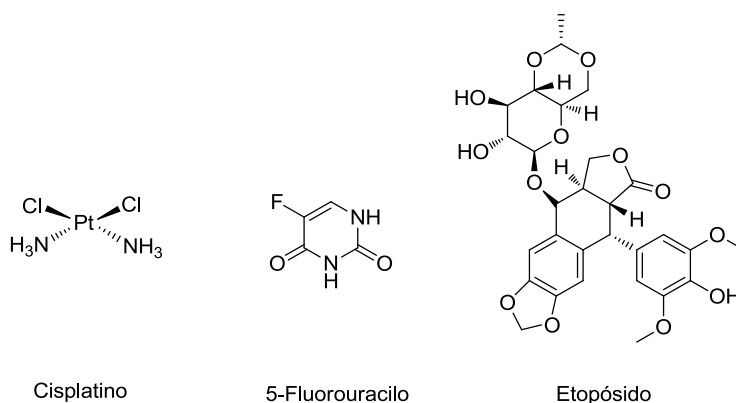


Figura 4.23. Espectro de ^1H -RMN del compuesto **238a**.

IV.2.5. Evaluación de la actividad antiproliferativa de algunos de los compuestos sintetizados.

La actividad antiproliferativa de los compuestos **218a-236b** se determinó frente a un panel representativo de líneas celulares de los tumores sólidos humanos A549, SW1573 (células no pequeñas de pulmón), HBL-100, T-47D (mama), HeLa (cervix/cuello de útero) y WiDr (colon). Los valores de GI₅₀ (concentración requerida para inhibir el 50% del crecimiento celular) obtenidos se muestran en la Tabla 4.6. Los antitumorales etopósido, cisplatino y 5-fluorouracilo se utilizan clínicamente como patrones farmacológicos de referencia.



Las medidas se han realizado según la metodología descrita en el protocolo SRB¹³⁵ del Instituto Nacional del Cáncer con ligeras modificaciones,¹³⁶ que se detallan en los Procedimientos Generales.

Como se refleja en la Tabla 4.6, los valores de GI₅₀ son, por lo general, peores que los antitumorales empleados como patrones. La actividad es entre moderada y baja, pero aún así pueden extraerse algunas conclusiones:

- Entre las 3-nitro-1,2-dihidroquinolinas acetiladas con cadena de configuración D-galacto, la actividad decrece en el orden H>Cl>Br, para todas las líneas tumorales. Para este conjunto de compuestos, **218b** ha resultado ser más eficaz que el 5-fluorouracilo frente a las líneas T-47D y WiDr, y es también

¹³⁵ A. Monks, D. Scudiero, P. Skedan, R. Shoemaker, K. Paull, D. Vistica, C. Hose, J. Langley, P. Cronice, M. Vaigro-Wolf, M. Gary-Goodrich, H. Campbell y M. Mayo, *J. Natl. Cancer Inst.*, **1991**, 83, 757.

¹³⁶ P. Miranda, J. M. Padrón, J. I. Padrón, J. Villar y V. S. Martin, *Chem. Med. Chem.*, **2006**, 1, 323.

ligeramente menos activo que los patrones farmacológicos etopósido y cisplatino.

- La actividad de las 3-nitroquinolinas acetiladas con cadena de configuración *D-galacto* es menor que la de sus precursores, las 1,2-dihidroquinolinas. Sin embargo, el compuesto C6-bromo sustituido **219c** modera su actividad, presentando valores comparables a los de **218a** para la línea HeLa. Aún así, el compuesto **219b** se mantiene como el más activo de la serie frente a T-47D y WiDr respecto al 5-fluorouracilo.
- Cabe destacar que, al desacetilar la cadena de carbohidrato de las 3-nitroquinolinas, todos los compuestos resultan ser inactivos frente a todas las líneas celulares, excepto **221c**, que presenta una actividad moderada y siendo los valores muy similares a los del 5-fluorouracilo frente a T-47D y WiDr.
- El compuesto puro **224a**, de cadena de configuración *D-mano*, presenta valores de GI₅₀ relativamente altos, siendo inactivo frente a las líneas T-47D y WiDr. Sin embargo, resulta interesante observar la actividad de las mezclas **223b+224b** y **223c+224c**, que muestran unos perfiles de actividad marcadamente buenos, siendo más eficaces que el 5-fluorouracilo y análogos al cisplatino.
- Se ha observado un cambio significativo al *N*-formilar las 1,2-dihidroquinolinas; así, todas ellas presentan entre moderados y buenos valores de GI₅₀, siendo del mismo orden o incluso menores en los casos de **229b** y **229c** para las líneas tumorales HeLa, T-47D y WiDr, respecto al 5-fluorouracilo.
- Para las 3-nitro-1,2-dihidroquinolinas y derivados se puede concluir que el sustituyente en C6 del anillo influye en la actividad antiproliferativa de estos compuestos, pero no es posible inferir una tendencia clara a este respecto.
- El compuesto **233** es más efectivo que el 5-fluorouracilo frente a todas las líneas celulares tumorales ensayadas. Se observa también la influencia del sustituyente en C6 del anillo, hasta el punto de no presentar actividad alguna si la quinolina posee un átomo de cloro.
- La influencia del sustituyente en C6 se pone de manifiesto también en el caso de las hidrazonas **238**. Así, mientras que **238a**, que no está sustituida, no muestra actividad antiproliferativa, **238b**, que contiene un átomo de cloro en esa posición, sí que presenta valores moderados de GI₅₀.

IV. 2-Glico-3-nitro-1,2-dihidroquinolinas y 2-glico-3-nitroquinolinas

Tabla 4.6. Actividad antiproliferativa (GI_{50}) frente a líneas celulares de tumores sólidos.^a

Compuesto	A549	HBL-100	HeLa	SW1573	T-47D	WiDr
	$GI_{50} \pm s_D$ (μM)					
217	17 ± 3,8	14 ± 1,7	16 ± 1,8	1,7 ± 0,68	19 ± 1,6	18 ± 2,7
222	20 ± 2,1	10 ± 2,4	18 ± 0,48	2,1 ± 0,41	22 ± 3,5	24 ± 4,6
218a	29 ± 3,2	73 ± 29	33 ± 7,3	67 ± 26	71 ± 25	53 ± 16
219a	70 ± 28	72 ± 26	38 ± 6,9	72 ± 39	>100	90 ± 18
220a	80 ± 24	99 ± 1,6	69 ± 26	88 ± 17	>100	83 ± 39
221a	>100	>100	>100	>100	>100	>100
224a	57 ± 3,7	34 ± 7,9	30 ± 0,91	26 ± 7,1	>100	>100
226a	>100	>100	>100	>100	>100	>100
229a	56 ± 17	83 ± 23	43 ± 3,1	63 ± 9,7	54 ± 15	56 ± 16
238a	>100	>100	>100	>100	>100	>100
218b	25 ± 9	26 ± 5,3	24 ± 8,3	40 ± 8,5	23 ± 5,6	30 ± 2,9
219b	37 ± 5	>100	26 ± 6	90 ± 0,3	32 ± 0,38	47 ± 13
221b	>100	>100	>100	>100	>100	>100
223b+224b	3,3 ± 0,4	8,2 ± 2,6	3,4 ± 0,56	2,6 ± 0,55	2,6 ± 0,15	4,3 ± 0,38
226b	>100	>100	>100	>100	>100	>100
229b	15 ± 1,2	17 ± 0,91	16 ± 2,2	12 ± 2,4	18 ± 3,8	19 ± 3,4
238b	28 ± 0,16	25 ± 2,7	23 ± 2,9	17 ± 1,7	29 ± 1,9	37 ± 6,6
218c	88 ± 17	97 ± 4,6	52 ± 2,3	91 ± 12	93 ± 12	82 ± 24
219c	53 ± 16	89 ± 1,9	44 ± 8,1	41 ± 13	82 ± 17	59 ± 8,9
221c	29 ± 4,4	32 ± 2,8	32 ± 6,4	54 ± 0,58	50 ± 9,8	49 ± 0,10
223c+224c	3,3 ± 0,38	8,2 ± 2,6	3,4 ± 0,56	2,6 ± 0,55	2,6 ± 0,15	4,3 ± 0,38
226c	>100	>100	>100	>100	>100	>100
229c	19 ± 3,4	31 ± 7,6	18 ± 3,8	15 ± 2,5	28 ± 6,4	26 ± 3,7
233	16 ± 3,4	3,5 ± 1,1	4,7 ± 0,73	2,9 ± 0,40	21 ± 3,6	26 ± 6,5
236a	40 ± 0,93	25 ± 6,7	19 ± 3,0	25 ± 3,8	53 ± 13	94 ± 2,6
236b	>100	>100	>100	>100	>100	>100
Etopósido	0,7 ± 0,2	2,3 ± 0,9	3,0 ± 0,9	15 ± 1,5	22,0 ± 5,5	23,0 ± 2,1
5-Fluorouracilo	n.t.	5,5 ± 2,3	15 ± 4,7	4,3 ± 1,6	47 ± 18	49 ± 6,7
Cisplatino	2,1 ± 0,6	1,9 ± 0,2	2,0 ± 0,3	3,0 ± 0,4	15,0 ± 2,3	26,0 ± 5,3

^a Los valores son la media entre dos y cuatro réplicas. n.t. = no testado

V. Parte experimental

V.1. PROCEDIMIENTOS GENERALES

La evaporación de disolventes se ha realizado a temperaturas no superiores a 40 °C, en un rango de presiones de entre 15 y 451 mbar.

Los puntos de fusión se han medido en un aparato Electrothermal IA9100.

La cromatografía en capa fina (c.c.f.) se ha utilizado con carácter analítico cualitativo y preparativo (c.c.f.p.). En el primer caso las placas son TLC Silica gel 60 F₂₅₄, Analytical Chromatography (Merck®) y en el segundo se elaboran con sílica gel 60 PF₂₅₄ (Merck®). Los eluyentes utilizados se especifican en cada ensayo.

La agitación magnética se realizó a 750 rpm en un agitador Heidolph, consiguiendo la agitación vigorosa situando el matraz alejado unos 5 cm del centro de la placa. Las dimensiones del imán eran de 2 cm de longitud y 0,7 cm de diámetro. En el caso del brazo agitador, estaba programado a 750 oscilaciones por minuto. A excepción de que se indique lo contrario, las reacciones “on water” se llevaron a cabo en matraces de fondo redondo de 10 mL.

ESPECTROS DE ABSORCIÓN EN EL INFRARROJO

Los espectros de absorción en el infrarrojo (IR) se realizaron en un espectrofotómetro IR300 de Thermo Electron Corporation, en el rango de números de onda (cm⁻¹) entre 4000 y 600 cm⁻¹. Los espectros de los productos sólidos se registraron en pastillas de bromuro potásico seco Merck y de cloruro sódico seco para espectroscopía. En el apartado correspondiente a cada uno de los productos se indican los valores de número de onda en el que aparecen los máximos de absorción más importantes y la asignación de los grupos funcionales a las que son debidas. La intensidad de las bandas se ha denotado del siguiente modo: d, débil; m, media y f, fuerte.

ESPECTROS DE ABSORCIÓN EN EL ULTRAVIOLETA

Los espectros de absorción en el UV se registraron en un espectrofotómetro UV-Visible Evolution 201, Thermo Scientific, de doble haz y registro automático, usando disoluciones en diclorometano de concentración 1x10⁻⁴ M, para valores de longitudes de onda comprendidos entre 200 y 600 nm, siendo el camino óptico de 1 cm.

ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se registraron en un espectrómetro Bruker Advanced (500 MHz/400 MHz para ^1H y 125 MHz/100 MHz para ^{13}C) y a temperatura ambiente. Los disolventes empleados para las muestras han sido cloroformo deuterado (CDCl_3), dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d_6) y benceno hexadeuterado (C_6D_6). Los valores de los desplazamientos químicos (δ , ppm) están referidos al tetrametilsilano (Me_4Si , TMS) como referencia interna ($\delta=0,00$ ppm) o bien a la señal residual del disolvente ($\delta=7,26$ ppm). Las constantes de acoplamiento (J) vienen dadas en Hz, y están medidas directamente sobre el espectro registrado, utilizando una herramienta del software empleado. La multiplicidad de las señales se ha indicado usando las siguientes abreviaturas: s, singlete; sa, singlete ancho; d, doblete; dd, doble doblete; t, triplete; c, cuadruplete; m, multiplete. Experiencias adicionales que han ayudado a la interpretación de los espectros han sido:

- a) Desacoplamiento espín-espín.
- b) DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer).
- c) Intercambio con óxido de deuterio.
- d) Experiencias NOE

El tratamiento de los datos de los espectros se ha llevado a cabo con el software MestReC, versión 4.9.9.6.

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIPROLIFERATIVA

-Reactivos:

Medio de cultivo celular RPMI 1640, suero fetal bovino (FBS), tampón fosfato salino (PBS) y tripsina-EDTA fueron adquiridos de Gibco (New York, USA). Ácido tricloroacético (TCA) y glutamina fueron de Merck (Darmstadt, Alemania). Penicilina G, estreptomina, dimetil sulfóxido (DMSO) y sulforrodamina B (SRB) fueron comprados a Sigma-Aldrich (St Louis, USA).

-Cultivo y mantenimiento de líneas celulares:

El cultivo de células se llevó a cabo en frascos estériles a los que se les añadió medio de cultivo. Se utilizó medio RPMI-1640 que tiene como indicador rojo fenol. El medio fue suplementado con 5% (v/v) de FBS, 2 mM de glutamina, 100 U/mL de penicilina G y 0,1 mg/mL de estreptomicina. Los frascos se incubaron a 37 °C, 95% de humedad y 5% de CO₂.

-Ensayos de la actividad antiproliferativa:

Estos ensayos se realizaron aplicando el método SRB¹³⁵ del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de los Estados Unidos con ligeras modificaciones.¹³⁶

La recogida de las células se llevó a cabo a través de un proceso de tripsinización que consistió en:

- Retirar el medio haciendo uso de la bomba de vacío y una pipeta Pasteur.
- Añadir 2-3 mL de PBS sin Ca²⁺ y Mg²⁺ y lavar las células.
- Retirar el PBS haciendo uso de la bomba de vacío y una pipeta Pasteur.
- Añadir 0,5-1 mL de tripsina y agitar el frasco para que cubra toda la superficie.
- Incubar durante 1 min. a 37 °C.
- Añadir 5-10 mL de medio fresco, recoger las células y pasarlas a un tubo cónico de 15 mL.

A continuación, se determinó la cantidad de células que presentaba la suspensión. Existen diversos métodos para realizar el recuento celular, como puede ser el uso de la cámara de Neubauer, o lectores automáticos (Moxi™ Z Mini Automated Cell Counter, ORFLO Technologies). El siguiente paso, una vez calculada la cantidad de células, fue preparar las diluciones de las líneas celulares. Para ello hay que tener en cuenta la densidad de células que se desea sembrar en cada pocillo de la placa. Las líneas celulares utilizadas y sus densidades de siembra se muestran en la Tabla 5.1.

Tabla 5.1. Líneas celulares y densidad de siembra.

Línea celular	Tipo	Densidad de siembra (células/pocillo)
A549	Células no pequeñas de pulmón	10000
HBL-100	Mama	10000
SW1573	Células no pequeñas de pulmón	10000
HeLa	Cérvix	10000
T-47D	Mama	15000
WiDr	Colon	20000

La placa de siembra usada es la de 96 pocillos. De las suspensiones celulares preparadas previamente se pipeteó 100 μ L en cada pocillo de la placa, excepto en los pocillos especificados anteriormente. Además, se prepararon una placa de siembra con un blanco y una columna de cada línea celular utilizada en el ensayo, que es la denominada placa del día cero. Una vez sembradas, las placas se incubaron a 37 °C, 95% de humedad y 5% de CO₂ durante toda la noche para que las células se peguen a la superficie de los pocillos.

Adición de productos:

En primer lugar, se preparó la serie de productos que se van a ensayar. Para ello, cada producto fue disuelto en DMSO hasta conseguir una concentración final de 40 mM. El DMSO es un disolvente orgánico, capaz de disolver una amplia variedad de compuestos químicos orgánicos e inorgánicos. Aquellos compuestos que no se disuelven completamente en estas condiciones son considerados *insolubles* y no se ensayan.

En segundo lugar, una vez los productos habían sido disueltos, se procedió a la preparación de las diluciones a ensayar. Para ello se utilizaron placas de dilución de 96 pocillos. En la primera fila se añadió 1 mL de medio cultivo y 5 μ L de la disolución 40 mM en DMSO de cada producto en cada pocillo. Esta dilución tendrá una concentración de 200 μ M. Posteriormente se prepararon diluciones decimales seriadas.

Por último, se añadió 100 μ L de las diluciones preparadas a cada placa de ensayo en su pocillo correspondiente. Las concentraciones de ensayo para cada

producto en estudio quedan así fijadas en 100, 10 y 1 μM . Además, se debe añadir 100 μL de medio de cultivo a cada pocillo del blanco y del control para completar hasta 200 μL . A continuación, se incubó durante 48 h.

Método SRB:

El método de tinción con sulforrodamina B (SRB) permite, mediante análisis colorimétrico, evaluar la actividad citotóxica de sustancias o extractos, ya que determina la inhibición del crecimiento celular. La SRB es un colorante aniónico que se une electroestáticamente a los aminoácidos básicos de las proteínas de las células que han sido fijadas previamente con ácido tricloroacético (TCA). Tras la solubilización de los complejos SRB-proteína con un buffer (TRIS), se mide la densidad óptica mediante espectrofotometría. Esta medida será directamente proporcional al número de células presentes en cada pocillo. Para ello se calcula el valor de GI_{50} que se define como la concentración del compuesto necesaria para inhibir el 50% del crecimiento celular.

En el caso de la placa del día cero este proceso se lleva a cabo justo después de la adición de los productos en el resto de las placas.

Calcular el valor de GI_{50} :

A los valores de densidad óptica (DO) se les corrigió el efecto del ruido de fondo que se cuantifica en los pocillos que solo contienen medio de cultivo. Para cada concentración de producto se calculó el porcentaje de crecimiento (PC) según las fórmulas del NCI. Para los cálculos se utilizaron los valores de DO de los pocillos que contienen células no tratadas (control, C), células al inicio del tratamiento (T_0) y células al final del tratamiento (T). Si $T > T_0$ el cálculo es $\text{PC} = 100 \times [(T - T_0) / (C - T_0)]$. Si $T \leq T_0$ el cálculo es $\text{PC} = 100 \times [(T - T_0) / (T_0)]$. La actividad biológica se define en términos de GI_{50} (concentración inhibitoria del 50%), que representa la concentración a la cual PC es +50. Con estos cálculos un valor de $\text{PC} = 0$ corresponde a la cantidad de células presentes al comienzo de la exposición a los productos, y un valor negativo de PC implica muerte celular neta. Para todos estos cálculos se utilizaron hojas de cálculo y programas informáticos.

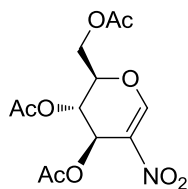
V.2. PRODUCTOS COMERCIALES:

- *N*-Fenilmaleimida (Fluka BioChemika[®])
- *N*-Etilmaleimida (Aldrich[®])
- *N-terc*-Butilmaleimida (Aldrich[®])
- *N*-Metilmaleimida (Sigma Aldrich[®])
- Furano (Aldrich Chemie[®])
- 2-Metilfurano (Aldrich[®])
- 2,5-Dimetilfurano (Aldrich[®])
- *N,N*-Dimetilhidrazona del furfural (Aldrich[®])
- 3,4,6-Tri-*O*-acetil-D-glucal (Acros Organics[®])
- 3,4,6-Tri-*O*-acetil-D-galactal (TCI, Tokio Chemical Industry[®])
- Anhídrido trifluoroacético (Sigma Aldrich[®])
- Cloruro de acetilo (Sigma Aldrich[®])
- Nitrato de plata (Sigma Aldrich[®])
- Nitrato amónico (Sigma Aldrich[®])
- 2-Amino-5-bromobenzaldehído (Alfa-Aesar[®])
- 2-Amino-5-clorobenzaldehído (Alfa-Aesar[®])
- Ácido fórmico (Probus[®])
- Anhídrido acético (Acros Organics[®])
- Indol (Aldrich[®])
- Pirrol (Aldrich[®])
- Dicromato sódico dihidratado (Probus[®])
- Bisulfato sódico hidratado (Panreac[®])
- L-Prolina (Sigma[®])
- DBU (Aldrich[®])
- Ácido clorhídrico (Scharlau[®])
- Piridina (Acros Organics[®])
- Acetato de etilo (Panreac[®], Scharlau[®])
- Acetonitrilo (Fisher Chemical[®])
- Benceno (Scharlau[®])
- Diclorometano (Prolabo[®], Fisher Chemical[®]).
- Etanol (Scharlau[®])

- Éter etílico (Acros Organics[®])
- Hexano (Panreac[®], Carlo Erba[®])
- Metanol (Sigma-Aldrich[®])
- Sulfato de Magnesio (Scharlau[®])
- Cloruro de Calcio (Panreac[®])
- Sílice (Acros Organics[®])
- Alúmina neutra (Probus[®])
- Alúmina básica (Probus[®])
- Amberlita IR-120 (H⁺) (Aldrich[®])
- Carbonato potásico (Probus[®])

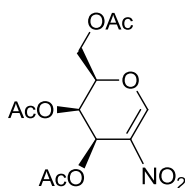
V.3. MATERIAS PRIMAS

V.3.1. 3,4,6-Tri-*O*-acetil-2-nitro-D-glucal⁹⁶ 175.



175

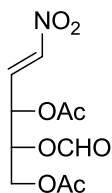
En un matraz de dos bocas de 500 mL se disolvieron 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal (5,0 g, 18,36 mmol) y nitrato de plata (5 g, 29,43 mmol) en acetonitrilo (230 mL) en un baño de hielo-cloruro sódico (0 °C) y con agitación magnética. A continuación se añadió cloruro de acetilo (2,0 mL, 28,13 mmol) gota a gota. Tras completar la adición, se llevó el matraz a un baño de silicona termostatzado a 55-60 °C y se continuó con la agitación magnética. Tras 40 minutos, se observó mediante c.c.f. (hexano:acetato de etilo, 1:1) que se había consumido todo el glucal de partida, por lo que cesó la agitación y se dejó enfriar el matraz a temperatura ambiente. A continuación, se neutralizó el medio añadiendo bicarbonato sódico (4,8 g, 57,1 mmol), comprobando con indicador de pH. Se filtró la disolución y se llevó a sequedad, resultando un aceite color verdoso, que se disolvió en 200 mL de diclorometano seco, observándose la aparición de turbidez, debida a la precipitación de sales. Se filtró de nuevo la disolución, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se llevó de nuevo a sequedad, obteniéndose 5,8 g (rendimiento cuantitativo) del producto del título como un aceite verdoso.

V.3.2. 3,4,6-Tri-*O*-acetil-2-nitro-D-galactal⁹⁶ 195.

195

En un matraz de dos bocas de 500 mL se disolvieron 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-galactal (5,0 g, 18,36 mmol) y nitrato de plata (5 g, 29,43 mmol) en acetonitrilo (230 mL) en un baño de hielo-cloruro sódico (0 °C) y con agitación magnética. A continuación se añadió cloruro de acetilo (2,0 mL, 28,13 mmol) gota a gota. Tras completar la adición, se llevó el matraz a un baño de silicona termostatzado a 55-60 °C y se continuó con la agitación magnética. Tras 60 minutos, se observó mediante c.c.f. (hexano:acetato de etilo, 1:1) que se había consumido todo el galactal de partida, por lo que cesó la agitación y se dejó enfriar el matraz a temperatura ambiente. A continuación, se neutralizó el medio añadiendo bicarbonato sódico (4,0 g, 47,61 mmol), comprobando con indicador de pH. Se filtró la disolución y se llevó a sequedad, resultando un aceite color verdoso. Éste se disolvió en 200 mL de diclorometano seco, observándose la aparición de turbidez, debida a la precipitación de sales. Se filtró de nuevo la disolución, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se llevó a sequedad, obteniéndose 5,8 g (rendimiento cuantitativo) del producto del título como un aceite verdoso.

V.3.3. (*E*)-3,5-Di-*O*-acetil-4-*O*-formil-D-eritro-1-nitropent-1-enitol 181.

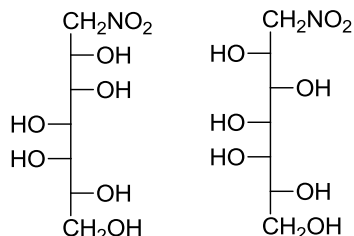


181

En un matraz de 100 mL se disolvieron 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal (5,0 g, 18,36 mmol) y nitrato amónico seco (1,76 g, 22,03 mmol) en anhídrido trifluoroacético (18,2 mL, 128,52 mmol). La disolución se agitó magnéticamente durante tres horas, tras las cuales se comprobó mediante c.c.f. (hexano:acetato de etilo, 1:1) que había desaparecido el material de partida.¹³⁷ A continuación se evaporó el medio a sequedad para eliminar por completo el exceso de anhídrido trifluoroacético. El aceite obtenido se disolvió en diclorometano (50 mL), se dejó una noche agitando con disolución saturada de bicarbonato sódico (50 mL) y se lavó con disolución saturada de cloruro sódico (1 x 50 mL). Se secó el extracto sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. Se llevó el extracto a sequedad, obteniéndose 2,33 g (46%) del producto del título puro en forma de aceite.

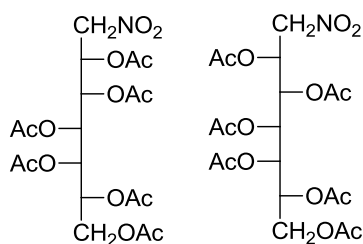
¹³⁷ El 3,4,6-Tri-*O*-acetil-D-glucal es visible mediante el revelado con yodo, pero no mediante luz ultravioleta de 254 nm; en cambio, el producto final sí resulta visible con luz ultravioleta. Esta receta ha sido modificada respecto a la descrita por Zajac y col.⁸⁶

V.3.4. 1-Desoxi-1-nitro-D-glicero-L-mano-heptitol y 1-desoxi-1-nitro-D-glicero-L-gluco-heptitol.¹³⁸



A una suspensión de D-galactosa (25 g, 138,8 mmol) en metanol absoluto (50 mL) y nitrometano (65 mL, 1,2 mol), se añadió una disolución de metóxido de sodio (6,5 g de sodio en 150 mL de metanol) y se agitó mecánicamente durante 24 horas. Al cabo de este tiempo, la mezcla se enfrió a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y el precipitado formado por las sales sódicas de los nitroheptitoles se separó por filtración y se lavó sobre el filtro con metanol frío, éter etílico y éter de petróleo. Estas sales, una vez secas, se disolvieron en agua a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ (250 mL) y la disolución se trató con Amberlita IR-120 (H^+) hasta pH neutro. Al concentrar a presión reducida se obtuvo un sólido cristalino, mezcla de los nitroheptitoles, que se filtró y se lavó sobre el filtro con metanol (8 g, 24 %), p.f. $152\text{-}153\text{ }^{\circ}\text{C}$.

V.3.5. 2,3,4,5,6,7-Hexa-O-acetil-1-desoxi-1-nitro-D-glicero-L-mano-heptitol y 2,3,4,5,6,7-hexa-O-acetil-1-desoxi-1-nitro-D-glicero-L-gluco-heptitol.¹³⁸

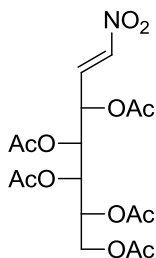


A una suspensión de la mezcla de los nitropolios anteriores (10 g) en anhídrido acético (50 mL) se añadió, con agitación, ácido sulfúrico concentrado (dos o tres gotas). En estas condiciones, se produjo una reacción muy exotérmica disolviéndose el material de partida. Al cabo de aproximadamente una hora, la disolución se vertió sobre una mezcla de hielo triturado y agua (300 mL) y se

¹³⁸ J. C. Sowden y D. R. Strobach, *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 954.

agitó hasta la aparición de los productos como un sólido blanco que se filtró y se lavo sobre el filtro con abundante agua fría para eliminar los restos de ácido acético (15 g, 73%). La mezcla de compuestos se recristalizó de etanol de 96 %.

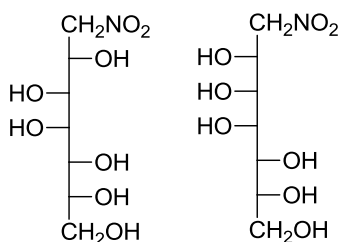
V.3.6. (E)-3,4,5,6,7-Penta-O-acetil-D-galacto-1-nitrohept-1-enitol **217.**¹³⁸



217

A una disolución de una mezcla de 2,3,4,5,6,7-hexa-*O*-acetil-1-desoxi-1-nitro-D-*glicero*-L-*mano*-heptitol y 2,3,4,5,6,7-hexa-*O*-acetil-1-desoxi-1-nitro-D-*glicero*-L-*gluco*-heptitol (10 g) en tolueno seco (250 mL) se añadió bicarbonato sódico (10 g) y se calentó a reflujo y con agitación durante noventa minutos en un matraz equipado con un separador de agua Dean-Stark. Transcurrido este tiempo, se filtró en caliente y el filtrado se concentró a presión reducida, obteniéndose el producto del título (**217**) como una masa de cristales que se filtró y se lavó sobre el filtro con etanol frío (7,3 g, 83%). Recristalizado de etanol presentó p.f. 112-113 °C.

V.3.7. 1-Desoxi-1-nitro-D-*glicero*-D-*galacto*-heptitol y 1-desoxi-1-nitro-D-*glicero*-D-*talo*-heptitol.¹³⁹

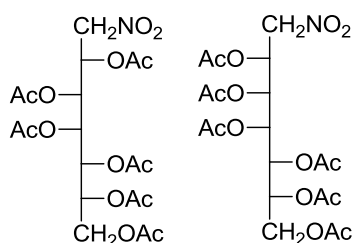


A una suspensión de D-manosa (25 g, 138,8 mmol) en metanol absoluto (50 mL) y nitrometano (65 mL, 1,2 mol) se añadió una disolución de metóxido de sodio (6,5 g de sodio en 150 mL de metanol) y se agitó mecánicamente

¹³⁹ J. C. Sowden y R. Schaffer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, 73, 4662.

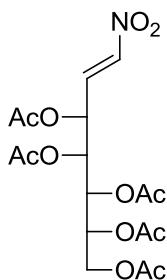
durante 24 horas. Al cabo de este tiempo, el precipitado formado por las sales sódicas de los nitroheptitales se enfrió en un baño de hielo, se separó por filtración y se lavó con metanol frío, éter etílico y éter de petróleo. Estas sales una vez secas, se disolvieron en agua a 0 °C (250 mL) y la disolución se trató con Amberlita IR-120 (H⁺) hasta pH neutro. Al concentrar a presión reducida se obtuvo un sólido cristalino, mezcla de los nitroheptitales. A continuación, el medio de reacción se diluyó con etanol, se dejó enfriar en el frigorífico, y se filtró el sólido, lavándose éste sobre el filtro con metanol frío (10 g, 33%).

V.3.8. 2,3,4,5,6,7-Hexa-O-acetil-1-desoxi-1-nitro-D-glicero-D-galacto-heptitol y 2,3,4,5,6,7-hexa-O-acetil-1-desoxi-1-nitro-D-glicero-D-talo-heptitol.¹³⁹



A una suspensión de la mezcla de los nitropolios anteriores (10 g) en anhídrido acético (50 mL) se añadió, con agitación, ácido sulfúrico concentrado (dos o tres gotas). En estas condiciones, se produjo una reacción muy exotérmica disolviéndose el material de partida. Al cabo de aproximadamente una hora, la disolución se vertió sobre una mezcla de hielo triturado y agua (300 mL) y se agitó hasta la aparición de los productos como un sólido blanco que se filtró y se lavó sobre el filtro con abundante agua fría para eliminar los restos de ácido acético (20 g, 98%). La mezcla de productos se recrystalizó de etanol de 96%.

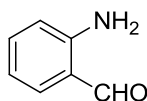
V.3.9. (E)-3,4,5,6,7-Penta-O-acetil-D-mano-1-nitrohept-1-enitol 222.¹³⁹



222

A una disolución de una mezcla de 2,3,4,5,6,7-hexa-*O*-acetil-1-desoxi-1-nitro-*D*-glicero-*D*-galacto-heptitol y 2,3,4,5,6,7-hexa-*O*-acetil-1-desoxi-1-nitro-*D*-glicero-*D*-talo-heptitol (10 g) en tolueno seco (250 mL) se añadió bicarbonato sódico (10 g) y se calentó a reflujo y con agitación durante noventa minutos en un matraz equipado con un separador de agua Dean-Stark. Transcurrido este tiempo se filtró en caliente y el filtrado se concentró a presión reducida, obteniéndose el producto del título (**222**) como una masa de cristales (8 g, 91%) que se filtró y se lavó sobre el filtro con etanol frío. Recristalizado de etanol presentó p.f. 112-113 °C.

V.3.10. 2-Aminobenzaldehído **213a**.¹⁴⁰

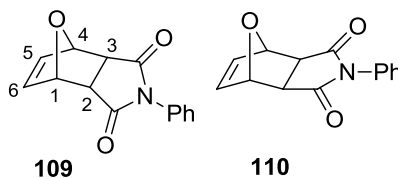


213a

A un matraz de dos bocas de 500 mL se añadieron agua (120 mL), sulfato ferroso heptahidratado (35 g, 0,13 mol) y ácido clorhídrico 1 *N* (2 mL), y se agitó hasta disolución de la sal. A continuación se añadieron 2-nitrobenzaldehído (2 g, 13,23 mmol) e hidróxido amónico concentrado (20 mL). El precipitado negro resultante se mezcló enérgicamente durante unos segundos. Se calentó a unos 80 °C durante diez minutos (colocando un refrigerante de reflujo). Transcurrido ese tiempo, el matraz se llevó a ebullición, acoplado un refrigerante de destilación, y se recogió el destilado en un matraz enfriado en un baño de hielo, donde cristalizó el producto del título, arrastrado en corriente de vapor hasta que el destilado fue transparente. Los cristales de color amarillo pálido formados se filtraron y se lavaron con agua fría (0,72 g, 45%).

¹⁴⁰ B. D. Foy, R. A. Smudde y W. F. Wood, *J. Chem. Educ.*, **1993**, 70, 322.

V.4. NUEVAS INVESTIGACIONES

V.4.1. 7-Oxabiciclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-*endo*-dicarboxi-*N*-fenilimida **109** y 7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-*exo*-dicarboxi-*N*-fenilimida **110**.

A) Se disolvió *N*-fenilmaleimida **2a** (0,5 g, 2,89 mmol) en furano **104a** (1,5 mL, 20,6 mmol) y se añadió agua destilada (3 mL). Se sometió a agitación magnética a temperatura ambiente y se siguió mediante c.c.f. A las tres horas, se observó la aparición de un sólido blanco; en ese momento la c.c.f. (hexano:acetato de etilo, 1:1) puso de manifiesto que se había consumido toda la *N*-fenilmaleimida de partida, habiéndose formado los dos aductos Diels-Alder. Se filtró el sólido y se lavó con agua destilada fría, obteniéndose la mezcla de aductos del título (0,61 g, cuantitativo) en relación *endo:exo* 1,7:1, los cuales se separaron mediante c.c.f. preparativa (hexano:acetato de etilo, 1:1). Se observaron dos bandas: la de menor R_f correspondía al aducto **109**, mientras que en la de mayor R_f se encontraba una mezcla de **109** y **110**. Con objeto de obtener el aducto **109** se repitió la c.c.f. preparativa, aunque no pudo aislarse puro. Sin embargo, el calentamiento a unos 100 °C durante cuarenta y cinco minutos de la mezcla de **109** y **110** suspendidos en agua llevó a una total conversión del isómero *endo* al *exo*, que se aisló por filtración.

B) Se repitió el ensayo anterior calentando a 65 °C, controlando la reacción mediante c.c.f y observándose que, tras noventa minutos, se había consumido todo el reactivo de partida, formándose un sólido blanco de aspecto idéntico al obtenido en la reacción a temperatura ambiente que se filtró y se lavó con agua destilada. Se obtuvo la mezcla de aductos **109** y **110** de forma cuantitativa en relación 1,6:1.

109:

IR: $\nu_{\text{máx.}}$ (KBr) 3094 d (=C-H), 3021 d (-CH), 1776 m, 1713 f (C=O, imidas cíclicas cinco miembros), 1596 m, 1508 f (C=C_{arom.}), 1380 f (N-C_{arom.}), 1158 m, 1088 m (C-O-C) cm^{-1} .

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 7,44 (t, 2H, H_{meta}), 7,38 (t, 1H, H_{para}), 7,11 (d, 2H, H_{orto}), 6,57 (sa, 2H, H5, H6), 5,44 (d, 2H, $J_{1,6} = J_{4,5} \approx 2,8$ Hz; $J_{1,2} = J_{4,3} \approx 1,9$ Hz, H1, H4), 3,69 (dd, 2H, H2, H3).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 173,6 (2 C=O), 134,3 (C5, C6), 131,0 (C_N (-Ph)), 128,9 (2 C_{meta}), 128,5 (C_{para}), 126,0 (2 C_{orto}), 79,4 (C1, C4), 45,6 (C2, C3).

MASAS (ESI): Encontrado (M+Na)⁺ 264,0626. Calculado para C₁₄H₁₁NO₃Na 264,0631.

110:

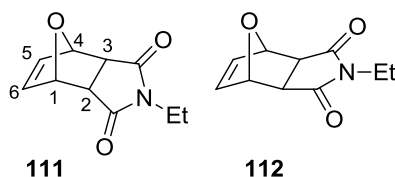
IR: $\nu_{\text{máx.}}$ (KBr) 3096 d, 3068 d (=C-H), 3023 d, 2999 d (-CH), 1776 m, 1711 f (C=O, imidas cíclicas cinco miembros), 1593 m, 1496 f (C=C_{arom.}), 1380 f (N-C_{arom.}), 1145 m, 1088 m (C-O-C) cm^{-1} .

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 7,47 (t, 2H, H_{meta}), 7,40 (t, 1H, H_{para}), 7,27 (d, 2H, H_{orto}), 6,57 (sa, 2H, H5, H6), 5,40 (sa, 2H, H1, H4), 3,02 (s, 2H, H2, H3).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 175,4 (2 C=O), 136,7 (C5, C6), 131,7 (C_N (-Ph)), 129,1 (2 C_{meta}), 128,8 (C_{para}), 126,6 (2 C_{orto}), 81,4 (C1, C4), 47,5 (C2, C3).

MASAS (ESI): Encontrado (M+Na)⁺ 264,0627. Calculado para C₁₄H₁₁NO₃Na 264,0631.

V.4.2. 7-Oxabiciclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-*endo*-dicarboxi-*N*-etilimida **111 y 7-oxabiciclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-*exo*-dicarboxi-*N*-etilimida **112**.**



A) Se disolvió *N*-etilmaleimida **2b** (0,4 g, 3,20 mmol) en furano **104a** (0,5 mL, 6,9 mmol) y se añadió agua destilada (3 mL). Se aplicó agitación magnética a temperatura ambiente y se siguió el proceso cromatográficamente (hexano:acetato de etilo, 1:1). A las tres horas había reaccionado toda la *N*-etilmaleimida, por lo que se dio la reacción por finalizada. Se conservó el matraz en el frigorífico durante un fin de semana, tiempo tras el cual precipitó un sólido compuesto por la mezcla de **111** y **112**. El producto se filtró y se lavó con abundante agua destilada fría, obteniéndose la mezcla de los productos del título (0,56 g, cuantitativo) en relación *endo:exo* 6:1.

B) Se repitió el ensayo calentando a 65 °C. Se siguió el proceso cromatográficamente, observándose que, al cabo de una hora, ésta había concluido. Se guardó el matraz en el frigorífico durante tres días, tras los cuales se filtró el sólido que había precipitado en él, lavando con agua destilada fría. Se obtuvo la mezcla de aductos del título de forma cuantitativa y en relación *endo:exo* 1,4:1.

Nota: se intentaron separar los aductos mediante c.c.f. preparativa (hexano:acetato de etilo, 1:1). Sin embargo, sólo se obtuvo puro el isómero *endo*, además de la mezcla de ambos. La repetición de la cromatografía preparativa arrojó los mismos resultados, por lo que se calentó una suspensión de los productos en agua durante hora y media a una temperatura de entre 90-100 °C con el fin de que se produjese la isomerización *endo-exo*. No obstante, tampoco se observó ésta, revirtiendo en cambio la reacción Diels-Alder.

111:

P. f.: 90-91 °C

IR: $\nu_{\text{máx}}$. (KBr) 3093 d, 3081 d (=C-H), 3026 d (-CH), 2978 m, 2938 d (-CH₃), 2884 d (-CH₂-), 1769 m, 1705 f (C=O, imidas cíclicas cinco miembros), 1347 f (C-N), 1192 m, 1090 m (C-O-C) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 6,37 (sa, 2H, H5, H6), 5,30 (dd, 2H, $J_{1,2} = J_{3,4} \approx 1,7$ Hz; H1, H4), 3,47 (dd, 2H, $J_{2,3} \approx 3,6$ Hz, H2, H3), 3,35 (c, 2H, -CH₂-), 1,01 (t, 3H, Me).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 174,7 (2 C=O), 134,3 (C5, C6), 79,3 (C1, C4), 45,8 (C2, C3), 33,3 (-CH₂-), 12,6 (Me).

MASAS (ESI): Encontrado (M+H)⁺ 194,0804. Calculado para C₁₀H₁₂NO₃ 194,0812.

112 (datos obtenidos a partir de la mezcla):

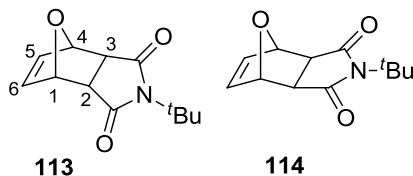
¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 6,52 (sa, 2H, H5, H6), 5,26 (s, 2H, H1, H4), 3,53 (c, 2H, -CH₂-), 2,83 (s, 2H, H2, H3), 1,16 (t, 3H, Me).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 175,9 (2 C=O), 136,5 (C5, C6), 80,8 (C1, C4), 47,3 (C2, C3), 33,8 (-CH₂-), 12,8 (Me).

MASAS (ESI, mezcla): Encontrado (M+H)⁺ 194,0804. Calculado para C₁₀H₁₂NO₃ 194,0812.

V.4.3. 7-Oxabiciclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-endo-dicarboxi-*N*-*tert*-butilimida

113 y 7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-exo-dicarboxi-*N*-*tert*-butilimida 114.



Se disolvió *N*-*tert*-butilmaleimida **2c** (0,2 mL, 1,38 mmol) en furano **104a** (0,10 mL, 1,39 mmol) y se añadió agua destilada (3 mL). Se dejó reaccionar a temperatura ambiente bajo agitación magnética y se siguió la reacción cromatográficamente (hexano:acetato de etilo, 2:1). Los primeros indicios de reacción se observaron transcurridas cuatro horas, si bien aún

quedaba material de partida en el medio. A los seis días de reacción ya no se observaba la maleimida de partida en la placa; sin embargo, el espectro de ^1H -RMN puso de manifiesto que la reacción aún no había concluido. Aún así, la cantidad de maleimida sin reaccionar era prácticamente la misma que la que quedaba cuando habían transcurrido cincuenta y una horas de reacción, de modo que la transformación apenas avanzó, observándose únicamente la conversión del isómero *endo* en el *exo*. Por tanto, la reacción alcanzó el equilibrio transcurridas cincuenta y una horas, siendo la conversión del 23%. Se añadió disolución saturada de cloruro sódico (5 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 5 mL). Se secó la fase orgánica sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró, llevando el extracto a sequedad. Se obtuvo un aceite constituido por la mezcla de aductos del título (0,10 g, conversión del 40%) en relación *endo:exo* 1:1,6.

Los isómeros se separaron mediante c.c.f. preparativa (hexano:acetato de etilo, 2:1).

113:

IR: $\nu_{\text{máx.}}$ (KBr) 3075 d (=C-H), 2925 m (-CH₃), 1768 m, 1694 f (C=O, imidas cíclicas cinco miembros), 1459 m (C=C), 1348 f (C-N), 1168 m, 1082 m (C-O-C) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 6,40 (sa, 2H, H5, H6), 5,27 (m, 2H, $J_{1,2} = J_{3,4} \approx 1,7$ Hz; H1, H4), 3,34 (dd, 2H, $J_{2,3} \approx 3,6$ Hz, H2, H3), 1,44 (s, 9H, Me).

^{13}C -RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 176,3 (2 C=O), 134,4 (C5, C6), 79,8 (C1, C4), 45,6 (C2, C3), 28,1 (Me).

114:

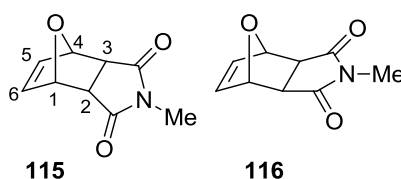
P. f.: 142-143 °C

IR: $\nu_{\text{máx.}}$ (KBr) 3091 d (=C-H), 2975 d, 2935 d (-CH₃), 1764 m, 1700 f (C=O, imidas cíclicas cinco miembros), 1461 m (C=C), 1338 f (C-N), 1170 m, 1094 m (C-O-C) cm^{-1} .

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 6,48 (sa, 2H, H5, H6), 5,22 (sa, 2H, H1, H4), 2,66 (sa, 2H, H2, H3), 1,55 (s, 9H, Me).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 177,4 (2 C=O), 136,5 (C5, C6), 81,4 (C1, C4), 47,0 (C2, C3), 28,4 (Me).

V.4.4. 7-Oxabiciclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-*endo*-dicarboxi-*N*-metilimida 115 y 7-oxabiciclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-*exo*-dicarboxi-*N*-metilimida 116.



A) Se disolvió *N*-metilmaleimida **2d** (0,5 g, 4,50 mmol) en furano **104a** (1,0 mL, 13,75 mmol) y se añadió agua destilada (3 mL). Se agitó magnéticamente a temperatura ambiente y se siguió la transformación cromatográficamente (hexano:acetato de etilo, 1:1). A las dos horas y media se dio la reacción por finalizada. Se extrajo el medio con diclorometano (3 x 5 mL), lavando con disolución saturada de cloruro sódico (10 mL). El extracto se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se llevó a sequedad, cristalizando en frío la mezcla de los productos del título (0,67 g, 83%) en relación *endo:exo* 2,3:1, que fueron aislados puros mediante c.c.f. preparativa (hexano:acetato de etilo, 1:1).

B) Se repitió el ensayo calentando a 65 °C y se siguió cromatográficamente, observándose que, al cabo de una hora y media, ésta había concluido. Se guardó el matraz en el frigorífico durante tres días, tras los cuales se filtró el sólido que había precipitado en él, lavando con agua destilada fría. Se obtuvo la mezcla de aductos del título (0,48, 60%) en relación *endo:exo* 1,4:1.

115:

IR: $\nu_{\text{máx.}}$ (KBr) 2974 d, 2949 d (-CH₃), 1776 f, 1708 f (C=O, imidas cíclicas cinco miembros), 1440 f (C=C), 1384 f (C-N), 1018 f (C-O-C) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 6,40 (s, 2H, H5, H6), 5,31 (m, 2H, $J_{1,2} = J_{3,4} \approx 1,0$ Hz, H1, H4), 3,53 (dd, 2H, $J_{2,3} \approx 4,0$ Hz, H2, H3), 2,81 (s, 3H, Me).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 174,8 (2 C=O), 134,3 (C5, C6), 79,2 (C1, C4), 46,1 (C2, C3), 24,4 (Me).

MASAS (ESI): Encontrado (M+H)⁺ 180,0648. Calculado para C₉H₁₀NO₃ 180,0655.

116:

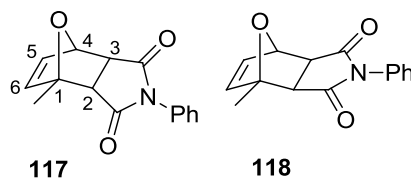
IR: $\nu_{\text{máx.}}$ (KBr) 2993 d, 2948 d (-CH₃), 1764 m, 1690 f (C=O, imidas cíclicas cinco miembros), 1442 m (C=C), 1379 m (C-N), 1020 f (C-O-C) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 6,52 (sa, 2H, H5, H6), 5,27 (s, 2H, H1, H4), 2,98 (s, 3H, Me), 2,86 (s, 2H, H2, H3).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 176,2 (2 C=O), 136,5 (C5, C6), 80,8 (C1, C4), 47,5 (C2, C3), 24,8 (Me).

MASAS (ESI): Encontrado (M+H)⁺ 180,0648. Calculado para C₉H₁₀NO₃ 180,0655.

V.4.5. 1-Metil-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-endo-dicarboxi-N-fenilimida 117 y 1-metil-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-exo-dicarboxi-N-fenilimida 118.



A) Se disolvió *N*-fenilmaleimida **2a** (0,5 g, 2,89 mmol) en 2-metilfurano **104b** (1,5 mL, 16,7 mmol) y se añadió agua destilada (3 mL). Se dejó reaccionar a temperatura ambiente bajo agitación magnética, siguiendo el proceso por ¹H-RMN y mediante c.c.f. (hexano:acetato de etilo, 1:1). A los treinta y cinco minutos apareció un sólido en el interior del matraz, y la placa cromatográfica

reveló la existencia de dos productos, distintos a la maleimida de partida, que ya se había consumido, por lo que se dio la reacción por finalizada. Se filtró el sólido, lavando con agua destilada fría. Se obtuvo la mezcla de los productos del título (0,60 g, cuantitativo) en relación *endo:exo* 1,3:1, los cuales se separaron mediante c.c.f. preparativa (hexano:acetato de etilo, 1:1).

B) Se repitió el ensayo calentando a 65 °C; al cabo de quince minutos, se observó la aparición de un sólido blanquecino, y la placa cromatográfica reveló que se había consumido la *N*-fenilmaleimida de partida. El producto se filtró y se lavó con agua destilada fría, obteniéndose el aducto *exo* **118** de forma cuantitativa.

117:

P. f.: 128 °C

IR: $\nu_{\text{máx.}}$ (KBr) 3097 d, 3077 d (=C-H), 2983 d (-CH₃), 1776 m, 1714 f (C=O, imidas cíclicas cinco miembros), 1598 m, 1501 f (C=C_{arom.}), 1388 f (N-C_{arom.}), 1144 m, 1070 m (C-O-C) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 7,43 (t, 2H, H_{meta}), 7,37 (t, 1H, H_{para}), 7,11 (t, 2H, H_{orto}), 6,54 (dd, 1H, $J_{5,6} \approx 5,7$ Hz, $J_{4,5} \approx 1,3$ Hz, H5), 6,37 (d, 1H, H6), 5,32 (dd, 1H, $J_{3,4} \approx 5,6$ Hz, H4), 3,79 (dd, 1H, $J_{2,3} \approx 7,7$ Hz, H3), 3,25 (d, 1H, H2), 1,87 (s, 3H, Me-1).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 174,0 (2 C=O), 137,7 (C5), 135,1 (C-N (-Ph)), 131,4 (C-6), 129,1, 128,7, 126,3 (C-Ph), 88,9 (C1), 79,4 (C4), 50,8 (C3), 48,5 (C2), 18,4 (Me-1).

MASAS (ESI): Encontrado (M+Na)⁺ 278,0782. Calculado para C₁₅H₁₃NO₃Na 278,0788.

118:

P. f.: 143-144 °C

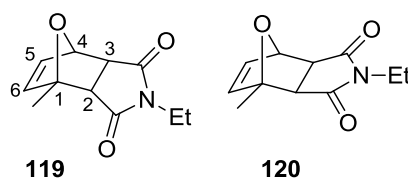
IR: $\nu_{\text{máx.}}$ (KBr) 3080 d (=C-H), 2999 m (-CH₃), 1773 m, 1708 f (C=O, imidas cíclicas cinco miembros), 1593 d, 1494 m (C=C_{aromático}), 1393 f (N-C_{aromático}), 1161 m, 1074 m (C-O-C) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 7,46 (t, 2H, H_{meta}), 7,39 (t, 1H, H_{para}), 7,26 (t, 2H, H_{orto}), 6,55 (dd, 1H, $J_{5,6} \approx 5,6$ Hz, $J_{4,5} \approx 1,5$ Hz, H5), 6,36 (d, 1H, H6), 5,30 (d, 1H, H4), 3,12 (d, 1H, $J_{2,3} \approx 6,5$ Hz, H3), 2,86 (d, 1H, H2), 1,79 (s, 3H, Me-1).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 175,3, 174,0 (C=O), 140,7 (C5), 137,0 (C-N (-Ph)), 131,7 (C6), 129,0, 128,7, 128,6, 126,5 (C-Ph), 88,5 (C1), 81,1 (C4), 50,6 (C3), 49,4 (C2), 15,7 (Me-1).

MASAS (ESI): Encontrado (M+Na)⁺ 278,0781. Calculado para C₁₅H₁₃NO₃Na 278,0788.

V.4.6. 1-Metil-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-endo-dicarboxi-N-etilimida 119 y 1-metil-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-exo-dicarboxi-N-etilimida 120.



A) Se disolvió *N*-etilmaleimida **2b** (0,4 g, 3,20 mmol) en 2-metilfurano **104b** (0,5 mL, 5.6 mmol) y se añadió agua destilada (3 mL). Se sometió a agitación magnética a temperatura ambiente y se siguió la transformación cromatográficamente (hexano:acetato de etilo, 1:1). Transcurridas dos horas y media, se dio la reacción por concluida. Se añadió disolución saturada de cloruro sódico (5 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 5 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se llevó el extracto a sequedad. Tras un día en el congelador, cristalizaron los productos del título (0,62 g, cuantitativo) en relación *endo:exo* 1,6:1. Los aductos se separaron mediante c.c.f. preparativa, empleando el mismo eluyente utilizado para el seguimiento de la reacción.

B) Se repitió el ensayo anterior calentando a 65 °C. Se siguió la reacción cromatográficamente, y transcurrida una hora se dio la reacción por concluida, procesándola del mismo modo que en el caso anterior. Se obtuvo la mezcla de los productos del título con rendimiento cuantitativo y en relación *endo:exo* 1:1,7.

119:

P. f.: 68 °C

IR: $\nu_{\text{máx.}}$ (KBr) 3083 d (=C-H), 2983 m, 2938 m (-CH₃), 2875 d (-CH₂-), 1761 f, 1693 f (C=O, imidas cíclicas cinco miembros), 1360 f (C-N), 1194 m, 1069 m (C-O-C) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 6,38 (dd, 1H, $J_{5,6} \approx 5,6$ Hz, $J_{4,5} \approx 1,4$ Hz, H5), 6,21 (d, 1H, H6), 5,21 (dd, 1H, $J_{3,4} \approx 5,6$ Hz, H4), 3,61 (dd, 1H, $J_{2,3} \approx 7,5$ Hz, H3), 3,37 (c, 2H, -CH₂-), 3,08 (d, 1H, H2), 1,83 (s, 3H, Me-1), 1,03 (t, 3H, Me).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 174,9, 174,8 (2 C=O), 137,4 (C5), 134,7 (C6), 88,4 (C1), 79,0 (C4), 50,6 (C3), 48,5 (C2), 33,3 (-CH₂), 18,4 (Me-1), 12,6 (Me).

MASAS (ESI): Encontrado (M+H)⁺ 208,0961. Calculado para C₁₁H₁₄NO₃ 208,0968.

120:

P. f.: 61-62 °C

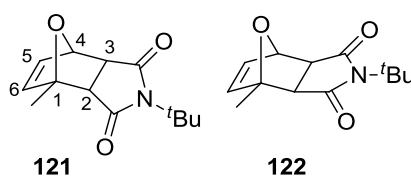
IR: $\nu_{\text{máx.}}$ (KBr) 3080 d (=C-H), 2983 m, 2942 d (-CH₃), 2872 d (-CH₂-), 1761 m, 1692 f (C=O, imidas cíclicas cinco miembros), 1361 f (C-N), 1197 m, 1069 m (C-O-C) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 6,50 (dd, 1H, $J_{5,6} \approx 5,6$ Hz, $J_{4,5} \approx 1,7$ Hz, H5), 6,31 (d, 1H, H6), 5,18 (d, 1H, H4), 3,53 (c, 2H, -CH₂-), 2,94 (d, 1H, $J_{2,3} \approx 6,4$ Hz, H3), 2,69 (d, 1H, H2), 1,73 (s, 3H, Me-1), 1,15 (t, 3H, Me).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ (ppm) 176,0, 174,8 (2 C=O), 140,6 (C5), 136,9 (C6), 88,1 (C1), 80,6 (C4), 50,6 (C3), 49,3 (C2), 33,8 ($-\text{CH}_2-$), 15,6 (Me-1), 12,9 (Me).

MASAS (ESI): Encontrado $(\text{M}+\text{H})^+$ 208,0961. Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_3$ 208,0968.

V.4.7. 1-Metil-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-endo-dicarboxi-*N*-*tert*-butilimida 121 y 1-metil-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-exo-dicarboxi-*N*-*tert*-butilimida 122.



Se disolvió *N*-*tert*-butilmaleimida **2c** (0,2 mL, 1,38 mmol) en 2-metilfurano **104b** (0,12 mL, 1,38 mmol) y se añadió agua destilada (3 mL). Se dejó reaccionar a temperatura ambiente bajo agitación magnética y se siguió el proceso cromatográficamente (hexano:acetato de etilo, 2:1). Transcurridas cincuenta y una horas se observó la aparición de un sólido en el interior del matraz, si bien la reacción no había concluido dado que había maleimida de partida en el medio de reacción. A los seis días no fue posible ver en la placa la señal del reactivo, si bien el espectro de $^1\text{H-RMN}$ puso de manifiesto que la reacción no había terminado. Sin embargo, la comparación de los espectros correspondientes a las cincuenta y una horas y a los seis días de reacción mostró que se había alcanzado un equilibrio, pues la cantidad de maleimida sin reaccionar era prácticamente la misma, aumentando la proporción del aducto *exo* con respecto al *endo*. Así, se concluyó que la transformación alcanzaba el equilibrio cuando habían transcurrido cincuenta y una horas, siendo la conversión del 61%. El sólido obtenido se filtró y se lavó con agua destilada, obteniéndose la mezcla de aductos del título (0,10 g) en relación 1:8, los cuales se intentaron separar mediante c.c.f. preparativa (hexano:acetato de etilo, 2:1). Sin embargo, sólo fue posible aislar puro el isómero *exo*.

121 (datos sacados a partir de la mezcla):

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 6,39 (dd, 1H, $J_{5,6} \approx 5,6$ Hz, $J_{4,5} \approx 1,6$ Hz, H5), 6,23 (d, 1H, H6), 5,17 (dd, 1H, $J_{3,4} \approx 5,6$ Hz, H4), 3,47 (dd, 1H, $J_{2,3} \approx 8,0$ Hz, H3), 2,93 (d, 1H, H2), 1,79 (s, 3H, Me-1), 1,45 (s, 9H, Me).

MASAS (ESI): Encontrado (M+Na)⁺ 258,1092. Calculado para C₁₃H₁₇NO₃Na 258,1101.

122:

P. f.: 115-116 °C

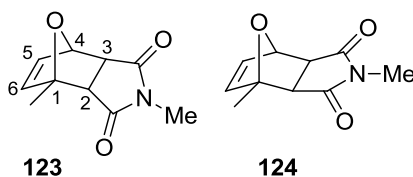
IR: $\nu_{\text{máx}}$. (KBr) 3088 d (=C-H), 2999 m, 2936 d (-CH₃), 1763 m, 1697 f (C=O, imidas cíclicas cinco miembros), 1456 m (C=C), 1346 f (C-N), 1177 m, 1079 m (C-O-C) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 6,47 (dd, 1H, $J_{5,6} \approx 5,6$ Hz, $J_{4,5} \approx 1,7$ Hz, H5), 6,29 (d, 1H, H6), 5,14 (d, 1H, H4), 2,79 (d, 1H, $J_{2,3} \approx 6,6$ Hz, H3), 2,51 (d, 1H, H2), 1,70 (s, 3H, Me-1), 1,56 (s, 9H, Me).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 177,2, 176,1 (2 C=O), 140,5 (C5), 136,8 (C6), 88,2 (C1), 81,0 (C4), 50,0 (C3), 48,8 (C2), 28,3 (Me), 15,6 (Me-1).

MASAS (ESI): Encontrado (M+Na)⁺ 258,1092. Calculado para C₁₃H₁₇NO₃Na 258,1101.

V.4.8. 1-Metil-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-endo-dicarboxi-N-metilimida 123 y 1-metil-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-exo-dicarboxi-N-metilimida 124.



A) Se disolvió *N*-metilmaleimida **2d** (0,5 g, 4,50 mmol) en 2-metilfurano **104b** (1,0 mL, 11,16 mmol) y se añadió agua destilada (3 mL). Se dejó reaccionar a temperatura ambiente bajo agitación magnética y se siguió el proceso cromatográficamente (hexano:acetato de etilo, 1:1). A las dos horas se dio la reacción por finalizada. Se extrajo el medio con diclorometano (3 x 5 mL), lavando con disolución saturada de cloruro sódico (10 mL). El extracto se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se llevó a sequedad, cristalizando en frío la mezcla de los productos del título (0,56 g, 64%) en relación *endo:exo* 1,4:1, y fueron aislados mediante c.c.f. preparativa (hexano:acetato de etilo, 1:1).

B) Se repitió el ensayo calentando a 65 °C y se siguió cromatográficamente, observándose que, al cabo de una hora, ésta había concluido. Se conservó el matraz en el frigorífico durante tres días, tras los cuales se filtró el sólido que había precipitado en él, lavando con agua destilada fría. Se obtuvo la mezcla de aductos del título (0,21 g, 23%) en relación *endo:exo* 1:1.

123:

IR: $\nu_{\text{máx}}$. (KBr) 2997 d, 2933 d (-CH₃), 1769 m, 1686 f (C=O, imidas cíclicas cinco miembros), 1434 m (C=C), 1379 m (C-N), 1131 m, 1102 m (C-O-C) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 6,37 (dd, 1H, $J_{5,6} \approx 5,5$ Hz, $J_{4,5} \approx 1,5$ Hz), 6,20 (d, 1H, H6), 5,20 (dd, 1H, $J_{3,4} \approx 5,5$ Hz, H4), 3,62 (dd, 1H, $J_{2,3} \approx 7,5$ Hz, H3), 3,10 (d, 1H, H2), 2,80 (s, 3H, N-Me), 1,81 (s, 3H, Me-1).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 175,2, 175,0 (C=O), 137,6 (C5), 134,9 (C6), 88,4 (C1), 79,0 (C4), 50,9 (C3), 48,8 (C2), 24,5 (N-Me), 18,4 (C1-Me).

MASAS (ESI): Encontrado (M+H)⁺ 194,0805. Calculado para C₁₀H₁₂NO₃ 194,0812.

124:

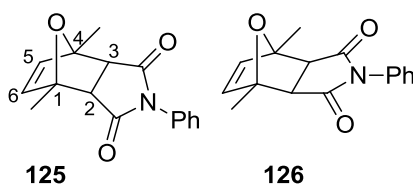
IR: $\nu_{\text{máx.}}$ (KBr) 2998 d, 2965 d (-CH₃), 1769 m, 1691 f (C=O, imidas cíclicas cinco miembros), 1442 f (C=C), 1377 m (C-N), 1134 m, 1105 m (C-O-C) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 6,50 (dd, 1H, $J_{5,6} \approx 6,0$ Hz, $J_{4,5} \approx 1,5$ Hz), 6,30 (d, 1H, H6), 5,17 (d, 1H, H4), 2,96 (s, 3H, N-Me), 2,95 (d, 1H, H3), 2,71 (d, 1H, $J_{2,3} \approx 6,0$ Hz, H2), 1,73 (s, 3H, Me-1).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 176,2, 175,0 (C=O), 140,5 (C5), 136,9 (C6), 88,1 (C1), 80,6 (C4), 50,7 (C3), 49,5 (C2), 24,8 (N-Me), 15,6 (C1-Me).

MASAS (ESI): Encontrado (M+H)⁺ 194,0805. Calculado para C₁₀H₁₂NO₃ 194,0812.

V.4.9. 1,4-Dimetil-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-endo-dicarboxi-N-fenilimida 125 y 1,4-dimetil-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-exo-dicarboxi-N-fenilimida 126.



A) Se disolvió *N*-fenilmaleimida **2a** (0,5 g, 2,89 mmol) en 2,5-dimetilfurano **104c** (1,7 mL, 16,0 mmol) y se añadió agua destilada (3 mL). Se aplicó agitación magnética a temperatura ambiente, siguiendo el proceso mediante ¹H-RMN y cromatográficamente (hexano:acetato de etilo, 1:1). Transcurrida una hora se observó la aparición de un sólido blanco en el interior del matraz y la placa cromatográfica reveló que se había consumido la maleimida de partida, por lo que se dio la reacción por finalizada. Se filtró el sólido y se lavó con agua destilada fría, obteniéndose la mezcla de aductos del título (0,64 g, cuantitativo) en relación *endo:exo* 5:1, los cuales se separaron mediante c.c.f. preparativa (hexano:acetato de etilo, 1:1).

B) Se repitió el ensayo calentando a 65 °C; al cabo de treinta minutos la c.c.f. mostró que se había consumido el material de partida, si bien no se observó la precipitación de productos. Por ello, se conservó el matraz en el frigorífico, apareciendo a los dos días un sólido blanco cristalino, el cual se filtró y posteriormente se lavó con agua fría. Se obtuvo la mezcla de aductos del título con rendimiento cuantitativo y en relación *endo:exo* 1,2:1.

125:

P. f.: 85-86 °C

IR: $\nu_{\text{máx.}}$ (KBr) 3093 d, 3068 d (=C-H), 2983 m, 2864 d (-CH₃), 1769 m, 1704 f (C=O, imidas cíclicas cinco miembros), 1593 m, 1497 m (C=C_{arom.}), 1384 f (N-C_{arom.}), 1183 m, 1078 m (C-O-C) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 7,43 (t, 2H, H_{meta}), 7,36 (t, 1H, H_{para}), 7,12 (d, 2H, H_{orto}), 6,35 (sa, 2H, H5, H6), 3,37 (sa, 2H, H2, H3), 1,83 (s, 6H, Me-1, Me-4).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 174,2 (2 C=O), 138,3 (C5, C6), 131,6 (C-N (-Ph)), 129,1 (2 C_{meta}), 128,7 (C_{para}), 126,3 (2 C_{orto}), 88,4 (C1, C4), 53,4 (C2, C3), 18,7 (Me-1, Me-4).

MASAS (ESI): Encontrado (M+Na)⁺ 292,0937. Calculado para C₁₆H₁₅NO₃Na 292,0944.

126:

P. f.: 114-115 °C

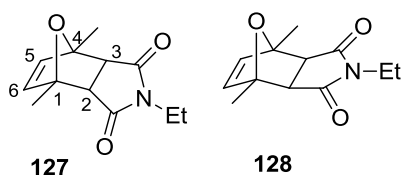
IR: $\nu_{\text{máx.}}$ (KBr) 3089 d, 3068 d (=C-H), 2987 m (-CH₃), 1771 m, 1705 f (C=O, imidas cíclicas cinco miembros), 1596 m, 1503 m (C=C_{arom.}), 1384 f (N-C_{arom.}), 1185 m, 1077 m (C-O-C) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 7,45 (t, 2H, H_{meta}), 7,37 (t, 1H, H_{para}), 7,25 (t, 2H, H_{orto}), 6,34 (sa, 2H, H5, H6), 2,97 (sa, 2H, H2, H3), 1,75 (s, 6H, Me-1, Me-4).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz): δ (ppm) 173,9 (2 C=O), 141,1 (C5, C6), 131,8 (C-N (-Ph)), 129,1 (2 C_{meta}), 128,5 (C_{para}), 126,6 (2 C_{orto}), 88,1 (C1, C4), 52,6 (C2, C3), 16,0 (Me-1, Me-4).

MASAS (ESI): Encontrado $(\text{M}+\text{Na})^+$ 292,0937. Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{Na}$ 292,0944.

V.4.10. 1,4-Dimetil-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-*endo*-dicarboxi-N-etilimida 127 y 1,4-dimetil-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-*exo*-dicarboxi-N-etilimida 128.



A) Se disolvió *N*-etilmaleimida **2b** (0,4 g, 3,20 mmol) en 2,5-dimetilfurano **104c** (0,5 mL, 4,7 mmol) y se añadió agua destilada (3 mL). Se dejó reaccionar a temperatura ambiente bajo agitación magnética, siguiéndose la reacción cromatográficamente (hexano:acetato de etilo, 1:1). A los treinta y cinco minutos de reacción la placa cromatográfica reveló que se había consumido la maleimida de partida, dando entonces la reacción por concluida. Se conservó el matraz en el frigorífico, donde al cabo de dos horas precipitó un sólido blanco cristalino, que se filtró y se lavó con agua destilada fría. Se obtuvo la mezcla de **127** y **128** (0,62 g, cuantitativo) en relación *endo:exo* 6,5:1.

B) Se repitió el ensayo anterior calentando a 65 °C. A los veinte minutos se observó la aparición de un sólido blanco, observándose mediante c.c.f. que se había consumido toda la *N*-etilmaleimida **2b**, por lo que se dio la reacción por finalizada. Se conservó el matraz un día en el frigorífico, tiempo tras el cual el sólido se filtró y se lavó con abundante agua destilada fría. Se obtuvo la mezcla de aductos del título cuantitativamente en relación *endo:exo* 3,5:1.

Nota: se intentaron separar los aductos mediante c.c.f. preparativa (hexano:acetato de etilo, 1:1). Sin embargo, sólo se obtuvo puro el isómero *endo*, por lo que se calentó una suspensión de los productos en agua durante una

hora y media a una temperatura de entre 90 y 100 °C con el fin de que se produjese la isomerización *endo-exo*. Esto tampoco ocurrió, sino que la reacción Diels-Alder revirtió.

127:

P. f.: 70-71 °C

IR: $\nu_{\text{máx.}}$ (KBr) 2990 m (-CH₃), 2942 m (-CH₂), 1761 m, 1692 f (C=O, imidas cíclicas cinco miembros), 1402 m (C=C), 1339 m (C-N), 1143 m, 1096 m (C-O-C) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 6,20 (s, 2H, H5, H6), 3,38 (c, 2H, -CH₂-), 3,20 (s, 2H, H2, H3), 1,79 (s, 6H, Me-1, Me-4), 1,03 (t, 3H, Me).

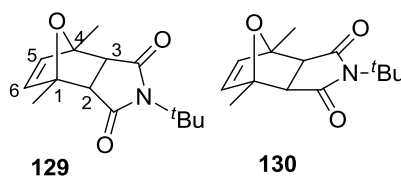
¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 175,0 (2 C=O), 137,9 (C5, C6), 87,8 (C1, C4), 53,3 (C2, C3), 33,2 (-CH₂-), 18,6 (Me-1, Me-4), 12,5 (Me).

128 (datos sacados de la mezcla de aductos):

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 6,30 (s, 2H, H5, H6), 3,52 (c, 2H, -CH₂-), 2,80 (s, 2H, H2, H3), 1,70 (s, 6H, Me-1, Me-4), 1,15 (t, 3H, Me).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 174,6 (2 C=O), 140,9 (C5, C6), 87,6 (C1, C4), 52,4 (C2, C3), 33,7 (Me-1, Me-4), 15,9 (-CH₂-), 13,0 (Me).

V.4.11. 1,4-Dimetil-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-endo-dicarboxi-*N*-*tert*-butilimida 129 y 1,4-dimetil-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-exo-dicarboxi-*N*-*tert*-butilimida 130.



Se disolvió *N*-*tert*-butilmaleimida **2c** (0,2 mL, 1,38 mmol) en 2,5-dimetilfurano **104c** (0,15 mL, 1,41 mmol) y se añadió agua destilada (3 mL). Se dejó reaccionar a temperatura ambiente bajo agitación magnética y se siguió el

proceso cromatográficamente (hexano:acetato de etilo, 2:1). Al cabo de ochenta minutos empezó a aparecer un sólido en el interior del matraz, revelando la placa cromatográfica que la maleimida de partida se había consumido totalmente. Sin embargo, el espectro de $^1\text{H-RMN}$ mostró que aún quedaba un 18% de olefina en el medio de reacción. Por ello se dejó la reacción un total de seis horas, tiempo tras el cual se tomó una muestra para RMN. El espectro correspondiente a esa muestra reveló que el porcentaje de maleimida en el medio había aumentado a un 42%. En base a lo anterior y teniendo en cuenta los resultados obtenidos con los otros dienos, se concluyó que la reacción es un equilibrio en el que se alcanza la máxima conversión a los ochenta minutos. Se filtró el producto y se lavó con abundante agua destilada fría. Se obtuvo la mezcla de aductos del título (90 mg, conversión del 82%) en relación 2,3:1, que se separó mediante c.c.f. preparativa (hexano:acetato de etilo, 2:1).

129:

P. f.: 79-80 °C

IR: $\nu_{\text{máx.}}$ (KBr) 3077 d (=C-H), 2982 m, 2937 m (-CH₃), 1769 m, 1693 f (C=O, imidas cíclicas cinco miembros), 1450 m (C=C), 1331 f (C-N), 1158 m, 1089 m (C-O-C) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 6,22 (s, 2H, H5, H6), 3,06 (s, 2H, H2, H3), 1,77 (s, 6H, Me-1, Me-4), 1,46 (s, 9H, Me).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 176,6 (2 C=O), 138,0 (C5, C6), 88,1 (C1, C4), 58,1 (N-C^t_{Bu}), 52,9 (C2, C3), 28,1 (Me), 18,6 (Me-1, Me-4).

MASAS (ESI): Encontrado (M+H)⁺ 250,1445. Calculado para C₁₄H₂₀NO₃ 250,1443.

130:

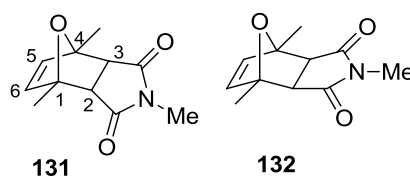
P. f.: 116 °C

IR: $\nu_{\text{máx.}}$ (KBr) 3077 d (=C-H), 2974 d, 2934 d (-CH₃), 1760 m, 1697 f (C=O, imidas cíclicas cinco miembros), 1479 m (C=C), 1347 f (C-N), 1175 m, 1104 m (C-O-C) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 6,28 (s, 2H, H5, H6), 2,62 (s, 2H, H2, H3), 1,68 (s, 6H, Me-1, Me-4), 1,56 (s, 9H, Me).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 175,8 (2 C=O), 140,8 (C5, C6), 87,7 (C1, C4), 58,3 (N-C^t_{Bu}), 51,9 (C2, C3), 28,3 (Me), 15,9 (Me-1, Me-4).

V.4.12. 1,4-Dimetil-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-endo-dicarboxi-N-metilimida 131 y 1,4-dimetil-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-exo-dicarboxi-N-metilimida 132.



A) Se disolvió *N*-metilmaleimida **2d** (0,5 g, 4,50 mmol) en 2,5-dimetilfurano **104c** (1,0 mL, 9,39 mmol) y se añadió agua destilada (3 mL). Se dejó reaccionar a temperatura ambiente bajo agitación magnética, siguiéndose la transformación cromatográficamente (hexano:acetato de etilo, 1:1). A los cuarenta y cinco minutos se dio la reacción por concluida. Se conservó el matraz en el frigorífico, donde al cabo de un día precipitó un sólido blanco cristalino, que se filtró y se lavó con agua destilada fría. Se obtuvo la mezcla de **131** y **132** (0,67 g, 72%) en relación *endo:exo* 7:1 y se separaron ambos aductos mediante c.c.f. preparativa.

B) Se repitió el ensayo anterior calentando a 65 °C. A los treinta minutos se observó mediante c.c.f. que se había consumido toda la *N*-metilmaleimida, por lo que se dio la reacción por finalizada. Se conservó el matraz un día en el frigorífico, tiempo tras el cual el sólido se filtró y se lavó con abundante agua destilada fría. Se obtuvo la mezcla de aductos del título (0,42 g, 45%) en relación *endo:exo* 10,2:1.

131:

P. f.: 74-75 °C

IR: $\nu_{\text{máx.}}$ (KBr) 2980 m (-CH₃), 2963 m (-CH₂), 1766 f, 1692 f (C=O, imidas cíclicas cinco miembros), 1438 m (C=C), 1338 m (C-N), 1128 f, 1101 f (C-O-C) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 6,20 (s, 2H, H5, H6), 3,23 (s, 2H, H2, H3), 2,81 (s, 3H, N-Me), 1,79 (s, 6H, Me-1, Me-4).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 175,3 (2 C=O), 138,0 (C5, C6), 87,8 (C1, C4), 53,6 (C2, C3), 24,5 (N-Me), 18,6 (Me-1, Me-4).

MASAS (ESI): Encontrado (M+H)⁺ 208,0964. Calculado para C₁₁H₁₄NO₃ 208,0968.

132:

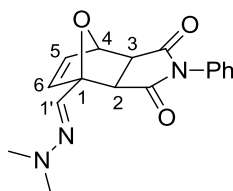
IR: $\nu_{\text{máx.}}$ (KBr) 2982 d (-CH₃), 1765 m, 1692 f (C=O, imidas cíclicas cinco miembros), 1443 m (C=C), 1386 m (C-N), 1114 m (C-O-C) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 6,31 (s, 2H, H5, H6), 2,97 (3H, N-Me), 2,83 (s, 2H, H2, H3), 1,72 (s, 6H, Me-1, Me-4).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 174,8 (2 C=O), 140,9 (C5, C6), 87,6 (C1, C4), 52,6 (C2, C3), 24,8 (N-Me), 15,9 (Me-1, Me-4).

MASAS (ESI): Encontrado (M+H)⁺ 208,0963. Calculado para C₁₁H₁₄NO₃ 208,0968.

V.4.13. 1-[(E)-(2,2-Dimetilhidrazono)]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-exo-dicarboxi-N-fenilimida 133.



133

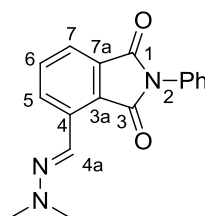
A) Se disolvió *N*-fenilmaleimida **2a** (0,5 g, 2,89 mmol) en *N,N*-dimetilhidrazona del furfural **104d** (1 mL, 7,54 mmol) y se añadió agua destilada (3 mL). Se dejó reaccionar a temperatura ambiente bajo agitación magnética, siguiéndose la reacción tanto cromatográficamente (hexano:acetato de etilo, 2:1) como mediante ¹H-RMN. Transcurridos noventa minutos se dio por concluida la reacción, habiéndose formado un producto de R_f igual al de la hidrazona del furfural **104d**. Se filtró el sólido amarillo lavándolo con abundante agua, arrastrando sólo parte del reactivo en exceso. Se obtuvo así el producto del título (0,85 g, cuantitativo), ligeramente impurificado por la hidrazona de partida.

B) Se repitió el mismo ensayo calentando a 65 °C, completándose a los quince minutos. Se conservó el matraz en el frigorífico para que precipitase el producto. Transcurrido un tiempo, se filtró y se lavó con agua destilada, obteniéndose el producto del título (0,80 g, 89%).

IR: $\nu_{\text{máx.}}$ (KBr) 3069 d, 3015 d (=C-H), 2938 d, 2864 d (-CH₃), 2889 d (-CH), 1765 m, 1713 f (C=O, imidas cíclicas cinco miembros), 1593 m, 1500 m (C=C_{arom.}), 1548 m (C=N), 1381 f (N-C_{arom.}), 1188 m, 1078 m (C-O-C) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 7,47 (t, 2H, H_{meta}), 7,39 (d, 1H, H_{para}), 7,29 (t, 2H, H_{orto}), 6,85 (d, 1H, $J_{5,6} \approx 5,7$ Hz, H5), 6,70 (s, 1H, H1'), 6,57 (d, 1H, H6), 5,39 (d, 1H, $J_{4,5} \approx 1,7$ Hz, H4), 3,18 (d, 1H, $J_{2,3} \approx 6,5$ Hz, H2), 3,07 (d, 1H, H3), 2,92 (s, 6H, Me-N).

V.4.14. 4-[(*E*)-(2,2-Dimetilhidrazono)]-2-fenilisoindolín-1,3-diona **134**.



134

Una suspensión del producto **133** se calentó en agua a 95-100 °C durante cincuenta minutos. En ese tiempo el reactivo sin consumir que impurificaba el producto se evaporó, y el 7-oxabicyclo **133** se transformó en el compuesto **134**.

Tras el calentamiento se recristalizó el nuevo producto en etanol de 96%, obteniéndose el producto del título (0,80 g, 94%), en forma de sólido pulverulento amarillo-anaranjado.

P. f.: 209-210 °C

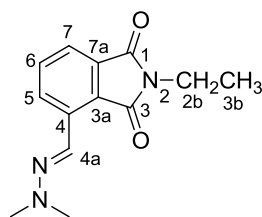
IR: $\nu_{\text{máx.}}$ (KBr) 3067 d, 3033 d (=C-H), 2885 d (-CH₃), 1767 m, 1715 f (C=O, imidas cíclicas cinco miembros), 1595 m, 1500 f (C=C_{arom.}), 1553 m (C=N), 1380 f (N-C_{arom.}) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 8,30 (d, 1H, $J_{6,7} \approx 8,1$ Hz, H7), 8,15 (s, 1H, H4a), 7,72 (d, 1H, $J_{5,6} \approx 7,2$ Hz, H5), 7,63 (t, 1H, H6), 7,50 (t, 2H, H_{meta}), 7,43 (d, 2H, H_{orto}), 7,39 (t, 1H, H_{para}), 3,13 (s, 6H, Me-N).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 168,3, 167,3 (C1, C3), 136,9 (C4), 133,7 (C4a), 132,0 (C3a), 131,8 (C7a), 129,3 (C5), 129,0 (2 C_{meta}), 127,9 (C_{para}), 126,7 (2 C_{orto}), 124,2 (C6), 124,0 (N-C_{arom.}), 121,1 (C7), 42,5 (Me-N).

MASAS (ESI): Encontrado (M+H)⁺ 294,1228. Calculado para C₁₇H₁₆N₃O₂ 294,1237.

V.4.15. 4-[(*E*)-(2,2-Dimetilhidrazono)]-2-etilisoindolín-1,3-diona **135**.



135

A) Se disolvió *N*-etilmaleimida **2b** (0,4 g, 3,20 mmol) en *N,N*-dimetilhidrazona del furfural **104d** (0,5 mL, 3,77 mmol) y se añadió agua destilada (3 mL). La mezcla se sometió a agitación magnética a temperatura ambiente, siguiéndose la reacción mediante c.c.f. (hexano:acetato de etilo, 2:1) y ¹H-RMN. A los veinticinco minutos se observó la aparición de un sólido amarillo en el medio de reacción, y la placa cromatográfica mostró que se había consumido la *N*-etilmaleimida de partida, por lo que se dio la reacción por concluida. Se filtró el

producto y se lavó con agua destilada. Se obtuvo el producto del título (0,70 g, cuantitativo).

B) Se repitió el ensayo anterior calentando a 65 °C. A los ocho minutos comenzó a aparecer un sólido en el interior del matraz, completándose la reacción a los quince minutos. Se conservó el matraz en el frigorífico un día, tras el cual se filtró el producto, lavando con abundante agua destilada. Se obtuvo el producto del título con rendimiento cuantitativo.

P. f.: 135-136 °C

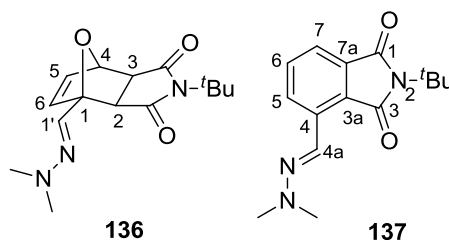
IR: $\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 3085 d (=C-H), 2950 d (-CH₃), 2875 d (-CH₂-), 2794 d (-CH), 1757 f, 1698 f (C=O, imidas cíclicas cinco miembros), 1594 m, 1443 m (C=C_{arom.}), 1547 m (C=N), 1468 m (-CH₃) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 8,21 (d, 1H, $J_{6,7} \approx 8,0$ Hz, H7), 8,11 (s, 1H, H4a), 7,59 (d, 1H, $J_{5,6} \approx 8,1$ Hz, H5), 7,54 (t, 1H, H6), 3,71 (c, 2H, H2b), 3,11 (s, 6H, Me-N), 1,26 (t, 3H, H3b).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 169,3, 168,3 (C1, C3), 136,2 (C4), 133,2 (C4a), 132,4 (C3a), 128,8 (C5), 124,8 (C7a), 124,5 (C6), 120,7 (C7), 42,5 (Me-N), 32,7 (C2b), 13,9 (C3b).

MASAS (ESI): Encontrado (M+H)⁺ 246,1231. Calculado para C₁₃H₁₅N₃O₂ 246,1237.

V.4.16. 1-[(E)-(2,2-Dimetilhidrazono)]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-exo-dicarboxi-N-terc-butilimida 136 y 4-[(E)-(2,2-dimetilhidrazono)]-2-terc-butilisoindolín-1,3-diona 137.



Se disolvió *N-terc*-butilmaleimida **2c** (0,2 mL, 1,38 mmol) en *N,N*-dimetilhidrazona del furfural **104d** (0,19 mL, 1,39 mmol) y se añadió agua destilada (3 mL). Se dejó reaccionar a temperatura ambiente bajo agitación magnética y se siguió el proceso cromatográficamente (hexano:acetato de etilo, 2:1). Al cabo de cuarenta minutos apareció un sólido amarillo en el matraz, y la placa cromatográfica reveló que la maleimida de partida se había consumido por completo. Sin embargo, el espectro de ¹H-RMN mostró que sólo había reaccionado el 33% de la misma. Por ello, se dejó un total de seis horas, tiempo tras el cual la proporción entre maleimida y productos se mantuvo constante, aunque varió la relación entre el cicloaducto *exo* y el derivado de ftalimida, aumentando la de éste último. El producto precipitado se filtró y se lavó con abundante agua destilada fría. Se obtuvo la mezcla de aductos del título (60 mg, conversión del 37%) en relación 2:1.

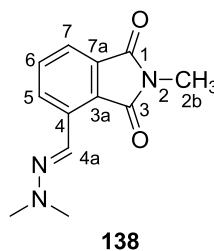
136 (datos obtenidos de la mezcla):

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 6,75 (d, 1H, $J_{5,6} \approx 5,7$ Hz, H6), 6,66 (s, 1H, H1'), 6,49 (dd, 1H, H5), 5,22 (d, 1H, $J_{4,5} \approx 1,7$ Hz, H4), 2,92 (s, 6H, Me-N), 2,84 (d, 1H, $J_{2,3} \approx 6,7$ Hz, H2), 2,72 (d, 1H, H3), 1,57 (s, 9H, Me).

137 (datos obtenidos de la mezcla):

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8,20 (dd, 1H, $J_{6,7} \approx 7,4$ Hz, H7), 8,13 (s, 1H, H4a), 7,54 (d, 1H, H5), 7,52 (t, 1H, H6), 3,11 (s, 6H, Me-N), 1,70 (s, 9H, Me).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 170,8, 169,6 (C1, C3), 135,6 (C4), 133,0 (C4a), 132,5 (C3a), 128,7 (C5), 124,9 (C6), 124,7 (C7a), 120,2 (C7), 57,6 (C-^tBu), 42,6 (Me-N), 29,2 (C-^tBu).

V.4.17. 4-[(*E*)-(2,2-Dimetilhidrazono)]-2-metilisoindolín-1,3-diona **138**.

A) Se disolvió *N*-metilmaleimida **2d** (0,5 g, 4,50 mmol) en *N,N*-dimetilhidrazona del furfural **104d** (0,6 mL, 4,50 mmol) y se añadió agua destilada (3 mL). La mezcla se sometió a agitación magnética a temperatura ambiente, y se siguió la reacción mediante c.c.f. (hexano:acetato de etilo, 2:1) y $^1\text{H-RMN}$. A los treinta minutos se observó la aparición de un sólido amarillo en el medio de reacción, y la c.c.f. mostró que se había consumido la *N*-metilmaleimida de partida, por lo que se dio la reacción por concluida. Se filtró el producto y se lavó con agua destilada. Se obtuvo el producto del título (0,77 g, 73%). Recristalizado de etanol al 96% se obtuvieron agujas finas amarillas (0,64 g, 62%).

B) Se repitió el ensayo anterior calentando a 65 °C, concluyendo la reacción a los diez minutos. Se conservó el matraz en el frigorífico un día, tras el cual se filtró el producto, lavando con abundante agua destilada. Se obtuvo el producto del título, que se recristalizó de etanol al 96% (0,67 g, 65%).

P. f.: 160-162 °C

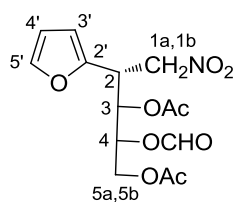
IR: $\nu_{\text{máx.}}$ (KBr) 3068 d (=C-H), 2946 d (-CH₃), 2869 d (-CH₂-), 1760 f, 1698 f (C=O, imidas cíclicas cinco miembros), 1596 m, 1438 m (C=C_{arom.}), 1546 m (C=N) cm⁻¹.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 8,22 (d, 1H, $J_{6,7} \approx 8,0$ Hz, H7), 8,10 (s, 1H, H4a), 7,60 (dd, 1H, $J_{5,6} \approx 7,0$ Hz, H5), 7,55 (t, 1H, H6), 3,15 (s, 3H, H2b), 3,12 (s, 6H, Me-N).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 169,4 y 168,5 (C1, C3), 136,3 (C4), 133,2 (C4a), 132,5 (C3a), 128,8 (C5), 124,8 (C7a), 124,4 (C6), 120,7 (C7), 42,5 (Me-N), 23,7 (C2b).

MASAS (ESI): Encontrado (M+H)⁺ 232,1074. Calculado para C₁₂H₁₄N₃O₂ 232,1081.

V.4.18. 3,5-Di-O-acetil-4-O-formil-1,2-didesoxi-(2R)-(2'-fural)-1-nitro-D-eritro-pentitol 176a.



176a

Se disolvió 3,4,6-tri-O-acetil-2-nitro-D-glucal **175** (0,48 g, 1,52 mmol) en furano **104a** (0,40 mL, 5,50 mmol) y se añadió agua destilada (3 mL). Se dejó reaccionar durante tres días bajo agitación magnética, monitorizando el proceso mediante ¹H-RMN. Posteriormente se añadió disolución saturada de cloruro sódico (5 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 5 mL). Se secó la fase orgánica sobre sulfato magnésico anhidro y se llevó a sequedad, obteniéndose 0,31 g de mezcla de productos.

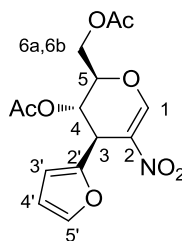
La mezcla se separó mediante c.c.f. preparativa (hexano:acetato de etilo, 1:1), aislandose de forma pura únicamente el producto del título.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 8,08 (s, 1H, -OCHO), 7,38 (d, 1H, J_{4',5'} ≈ 1,5 Hz, H5'), 6,35 (dd, 1H, J_{3',4'} ≈ 3,5 Hz, H4'), 6,24 (d, 1H, H3'), 5,42 (dd, 1H, J_{2,3} ≈ 3,0 Hz, J_{3,4} ≈ 8,5 Hz, H3), 5,10 (ddd, 1H, H4), 4,73 (dd, 1H, J_{1a,2} ≈ 6,5 Hz, J_{1a,1b} ≈ 14,0, H1a), 4,69 (dd, 1H, J_{1b,2} ≈ 8,5 Hz, H1b), 4,21 (dd, 1H, J_{4,5a} ≈ 2,5 Hz, J_{5a,5b} ≈ 13,0 Hz, H5a), 4,14 (dd, 1H, J_{4,5b} ≈ 4,5 Hz, H5b), 4,12 (ddd, 1H, H2), 2,11 (s, 3H, OCOCH₃), 2,05 (s, 3H, OCOCH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 170,5, 169,9 (OCOCH₃), 159,4 (OCHO), 147,4 (C2'), 143,1 (C5'), 110,7 (C4'), 109,6 (C3'), 74,8 (C1), 69,6, 69,1 (C3, C4), 61,2 (C5), 38,6 (C2), 20,6 (OCOCH₃).

MASAS: EMAR (IQ): Encontrado (M+H)⁺ 344.0986. Calculado para C₁₄H₁₇NO₉+H 344.0982.

V.4.19. 4,6-Di-*O*-acetil-3-(2'-furil)-2-nitro-D-glucal 178a.



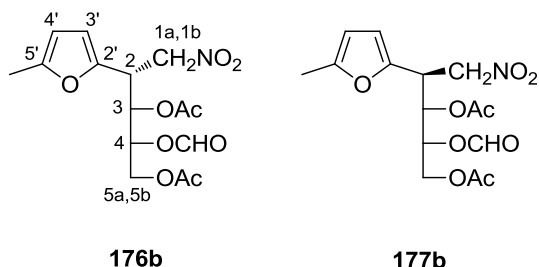
178a

En un matraz de 10 mL se disolvió 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-nitro-D-glucal **175** (0,32 g, 1,0 mmol) en furano **104a** (0,30 mL, 4,0 mmol) y se añadió agua destilada (3 mL). La mezcla se agitó empleando un brazo agitador de vibración oscilante vertical y se siguió la reacción mediante RMN. Al cabo de dos días había desaparecido el material de partida, y, además del producto **176a**, se detectó otra sustancia mediante c.c.f., que resultó ser el producto del título. Pasados cuatro días, se añadió disolución saturada de cloruro sódico (5 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 5 mL). Se secó la fase orgánica sobre sulfato magnésico anhidro y se llevó a sequedad, obteniéndose 97 mg de un aceite incoloro, el cual se sometió a acetilación convencional, obteniéndose 100 mg (31%) de **178a**.

¹**H-RMN** (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 8,36 (sa, 1H, H1), 7,36 (d, 1H, $J_{4',5'} \approx 1,5$ Hz, H5'), 6,33 (dd, 1H, $J_{3',4'} \approx 3,5$ Hz, H4'), 6,17 (d, 1H, H3'), 5,59 (t, 1H, $J_{3,4} \approx 3,0$ Hz, $J_{4,5} \approx 5,5$ Hz, H4), 4,58 (m, 1H, H5), 4,43 (sa, 1H, H3), 4,02 (dd, 1H, $J_{5,6a} \approx 8,0$ Hz, $J_{6a,6b} \approx 12,5$ Hz, H6a), 3,71 (dd, 1H, $J_{5,6b} \approx 4,0$ Hz, H6b), 2,12 (s, 3H, -OCOCH₃), 2,02 (s, 3H, -OCOCH₃).

¹³**C-RMN** (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 170,0, 169,3 (-OCOCH₃), 153,4 (C1), 148,4 (C2'), 142,5 (C5'), 128,6 (C2), 111,0 (C4'), 108,1 (C3'), 76,7 (C5), 66,5 (C4), 61,1 (C6), 35,8 (C3), 20,9, 20,7 (-OCOCH₃).

V.4.20. 3,5-Di-*O*-acetil-4-*O*-formil-1,2-didesoxi-(2*R*)-(5'-metil-2'-fural)-1-nitro-*D*-eritro-pentitol 176b y 3,5-di-*O*-acetil-4-*O*-formil-1,2-didesoxi-(2*S*)-(5'-metil-2'-fural)-1-nitro-*D*-eritro-pentitol 177b.



1) A 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-nitro-*D*-glucal **175** (0,63 g, 2,0 mmol) se añadió 2-metilfurano **104b** (0,73 mL, 8 mmol) y agua destilada (4 mL) sometiendo la mezcla a una fuerte agitación magnética a temperatura ambiente durante cuatro días y medio. Al cabo de este tiempo se añadió diclorometano (10 mL) y se separaron las fases en un embudo de decantación. La fase orgánica se lavó con agua (10 mL) y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó y se obtuvo un residuo aceitoso (0,25 g). Una fracción de este producto de reacción se sometió a cromatografía en capa fina preparativa (éter de petróleo:éter etílico, 1:1, dos eluciones), aislándose el compuesto **176b** puro.

2) Se disolvió (*E*)-3,5-di-*O*-acetil-4-*O*-formil-*D*-eritro-1-nitropent-1-enitol **181** (0,53 g, 1,93 mmol) en 2-metilfurano **104b** (1,0 mL, 11,16 mmol) y se añadió agua destilada (3 mL). La mezcla se sometió a agitación magnética y se siguió mediante c.c.f. y RMN. Al cabo de cinco días, tras consumirse el material de partida, se añadió disolución saturada de cloruro sódico (5 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 5 mL). Se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se llevó a sequedad, obteniéndose 0,37 g (53%) de la mezcla de productos del título.

176b:

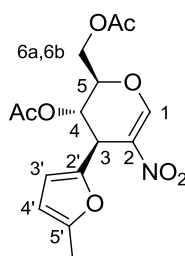
¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 8,11 (s, 1H, -OCHO), 6,12 (d, 1H, $J_{3',4'} \approx 3,0$ Hz, H3'), 5,94 (m, 1H, $J_{4',CH_3} < 1,0$ Hz, H4'), 5,42 (dd, 1H, $J_{2,3} \approx 3,0$ Hz, $J_{3,4} \approx 8,5$ Hz, H3), 5,12 (ddd, 1H, H4), 4,71 (dd, 1H, $J_{1a,2} \approx 7,0$ Hz,

$J_{1a,1b} \approx 13,5$ Hz, H1a), 4,67 (dd, 1H, $J_{1b,2} \approx 8,5$ Hz, H1b), 4,24 (dd, 1H, $J_{4,5a} \approx 2,5$ Hz, $J_{5a,5b} \approx 12,5$ Hz, H5a), 4,16 (dd, 1H, $J_{4,5b} \approx 4,5$ Hz, H5b), 4,08 (ddd, 1H, H2), 2,26 (s, 3H, Me-5'), 2,13 (s, 3H, OCOCH₃), 2,07 (s, 3H, OCOCH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 170,5, 169,9 (OCOCH₃), 159,3 (OCHO), 152,9 (C2'), 145,3 (C5'), 110,3 (C4'), 106,6 (C3'), 74,9 (C1), 69,6, 69,2 (C3, C4), 61,3 (C5), 38,6 (C2), 20,6 (OCOCH₃), 13,5 (Me-5').

MASAS: EMAR (IQ): Encontrado (M+H)⁺ 358,1132. Calculado para C₁₅H₁₉NO₉+H 358,1138.

V.4.21. 4,6-Di-*O*-acetil-3-(5'-metil-2'-fural)-2-nitro-D-glucal 178b.



178b

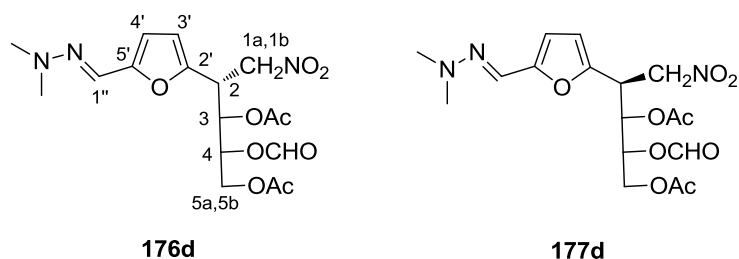
Se disolvió 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-nitro-D-glucal **175** (0,30 g, 1,0 mmol) en 2-metilfurano **104b** (0,36 mL, 4,0 mmol) y se añadió agua destilada (2 mL). Se agitó la mezcla con el brazo agitador de vibración oscilante vertical y se siguió la reacción por ¹H-RMN. Transcurridos dos días, se añadió disolución saturada de cloruro sódico (5 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 5 mL). Se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se llevó a sequedad, obteniéndose 0,29 g (86%) del producto del título.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 8,37 (s, 1H, OCHO), 6,04 (dd, 1H, $J_{3',4'} \approx 2,5$ Hz, $J_{2,3} < 1,0$ Hz, H3'), 5,92 (m, 1H, $J_{4',CH_3} < 1,0$ Hz, H4'), 5,58 (t, 1H, $J_{2,3} \approx 2,5$ Hz, $J_{3,4} \approx 2,5$ Hz, H3), 4,61 (ddd, 1H, H4), 4,45 (m, 1H, H2), 4,09 (dd, 1H, $J_{4,5a} \approx 8,5$ Hz, $J_{5a,5b} \approx 12,5$ Hz, H5a), 3,76 (dd, 1H, $J_{4,5b} \approx 4,5$ Hz, H5b), 2,27 (s, 3H, CH₃-5'), 2,14 (s, 3H, OCOCH₃), 2,05 (s, 3H, OCOCH₃).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz): δ (ppm) 170,1, 169,5 (OCOCH_3), 153,3 (OCHO), 152,4 ($\text{C}2'$), 146,3 ($\text{C}5'$), 128,9 ($\text{C}1$), 108,8 ($\text{C}4'$), 106,8 ($\text{C}3'$), 76,8 ($\text{C}3$), 66,7 ($\text{C}4$), 61,3 ($\text{C}5$), 35,7 ($\text{C}2$), 20,9, 29,6 (OCOCH_3), 13,5 (CH_3 -5').

MASAS: EMAR (IQ): Encontrado $(\text{M}+\text{H})^+$ 340,1024. Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_8+\text{H}$ 340,1032.

V.4.22. 3,5-Di-O-acetil-4-O-formil-1,2-didesoxi-(2R)-(5'-[(E)-(2,2-dimetilhidrazono)]-2'-furil)-1-nitro-D-eritro-pentitol 176d y 3,5-di-O-acetil-4-O-formil-1,2-didesoxi-(2S)-(5'-[(E)-(2,2-dimetilhidrazono)]-2'-furil)-1-nitro-D-eritro-pentitol 177d.

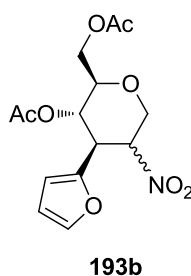


1) Se disolvió 3,4,6-tri-O-acetil-2-nitro-D-glucal **175** (0,42 g, 1,31 mmol) en *N,N*-dimetilhidrazona del furfural **104d** (0,27 mL, 2,04 mmol) y se añadió agua destilada (2 mL). La mezcla se sometió a agitación magnética y se siguió la reacción mediante c.c.f. y ^1H -RMN. Al cabo de seis horas y media se añadió disolución saturada de cloruro sódico (5 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 5 mL). Se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se llevó a sequedad, obteniéndose 0,44 g (82%) del producto **176d** en forma de aceite.

2) Se disolvió (*E*)-3,5-di-O-acetil-4-O-formil-D-eritro-1-nitropent-1-enitol **181** (0,31 g, 1,11 mmol) en *N,N*-dimetilhidrazona del furfural **104d** (0,25 mL, 1,89 mmol) y se añadió agua destilada (2 mL). La mezcla se agitó magnéticamente y se siguió la reacción mediante c.c.f. y ^1H -RMN. A las tres horas, se añadió diclorometano (10 mL) y se decantó la fase orgánica. Se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,35 (84%) de un aceite constituido por los productos del título en proporción 1:0,9.

176d:

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8,09 (sa, 1H, -OCHO), 6,99 (sa, 1H, H1'), 6,32 (d, 1H, $J_{3',4'} \approx 3,2$ Hz, H4'), 6,25 (d, 1H, H3'), 5,41 (dd, 1H, $J_{2,3} \approx 3,2$ Hz, $J_{3,4} \approx 8,4$ Hz, H3), 5,16 (m, 1H, H4), 4,72 (d, 2H, $J_{1a,2} \approx 7,6$ Hz; H1a, H1b), 4,25 (dd, 1H, $J_{4,5a} \approx 2,4$ Hz, $J_{5a,5b} \approx 12,4$ Hz, H5a), 4,17 (dd, 1H, $J_{4,5b} \approx 4,8$ Hz, H5b), 4,11 (m, 1H, H2), 2,96 (s, 6H, -N(Me)₂), 2,13, 2,10 (s, 3H, -OCOCH₃).

V.4.23. 4,6-Di-O-acetil-1,2-dihidro-3-(2'-fúril)-2-nitro-D-glucal 193b.

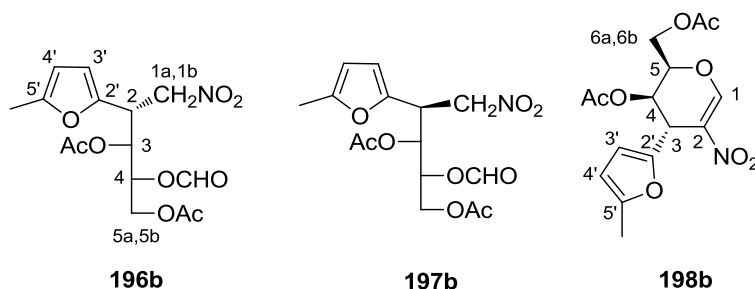
Se disolvió 3-fúril-2-nitro-D-glucal **178a** (0,16 g, 0,47 mmol) en una mezcla de etanol:dioxano 3:2 (15 mL), con agitación magnética. Se añadió, a temperatura ambiente, borohidruro sódico (80 mg, 2,11 mmol) y se agitó durante veinticinco minutos. A continuación se aciduló añadiendo ácido acético glacial gota a gota hasta pH 6, continuando con la agitación otros cuarenta y cinco minutos más, hasta cesar el desprendimiento de hidrógeno. Se eliminó el residuo sólido por filtración y la disolución se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL), se filtró de nuevo el sólido residual y se lavó con más diclorometano. La fase orgánica se lavó con disolución de bicarbonato sódico al 5% (2 x 15 mL), disolución saturada de cloruro sódico (2 x 15 mL) y agua destilada (2 x 15 mL). Se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se llevó a sequedad. Mediante c.c.f preparativa (hexano:acetato de etilo, 1:1) se aisló el compuesto del título.

193b:

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 6,08 (d, 1H, $J_{3',4'} \approx 3,2$ Hz, H4'), 5,83 (m, 1H, H3'), 5,12 (t, 1H, $J_{3,4} = J_{4,5} \approx 10,0$ Hz, H4), 5,08 (td, 1H, H2), 4,47 (dd, 1H, $J_{1a,1b} \approx 11,2$ Hz, $J_{1a,2} \approx 5,2$ Hz, H1a), 4,18 (dd, 2H, $J_{5,6a} \approx 5,2$ Hz, $J_{6a,6b} \approx$

14,4 Hz, H6a, H6b), 3,81 (t, 1H, H1b), 3,69 (m, 1H, H5), 3,59 (t, 1H, $J_{2,3} \approx 10,2$ Hz, H3), 2,23 (s, 3H, -Me), 2,10, 2,94 (s, 3H, -OCOCH₃).

V.4.24. 3,5-Di-*O*-acetil-4-*O*-formil-1,2-didesoxi-(2*R*)-(5'-metil-2'-fural)-1-nitro-*D*-*treo*-pentitol **196b, 3,5-di-*O*-acetil-4-*O*-formil-1,2-didesoxi-(2*S*)-(5'-metil-2'-fural)-1-nitro-*D*-*treo*-pentitol **197b** y 4,6-di-*O*-acetil-3-(5'-metil-2'-fural)-2-nitro-*D*-galactal **198b**.**



Se disolvió 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-nitro-*D*-galactal **195** (0,44 g, 1,40 mmol) en 2-metilfurano **104b** (0,40 mL, 4,46 mmol) y se añadió agua destilada (3 mL). Se agitó la mezcla magnéticamente y se siguió la reacción mediante ¹H-RMN. A los dos días se añadió disolución saturada de cloruro sódico (5 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 5 mL). A continuación se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se llevó a sequedad, obteniéndose 0,34 g de un aceite constituido por los tres productos del título en proporción (**196b**+**197b**):**198b** 1,2:1.

Una fracción se separó mediante c.c.f. preparativa (éter de petróleo:éter etílico, 1:1, dos eluciones), aislándose puro el compuesto **198b** y el nitroproducto acíclico **197b**.

197b:

IR: $\nu_{\text{máx.}}$ (NaCl) 2961 m (-CH₃), 1746 f (C=O), 1732 f (C=O -OCHO), 1557 f (C=C), 1434 m (-NO₂), 1224 f, 1043 m (C-O-C) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8,07 (s, 1H, H4'), 6,14 (d, 1H, $J_{3',4'} \approx 3,2$ Hz, H3'), 5,90 (d, 1H, H4'), 5,44 (t, 1H, $J_{3,4} = J_{2,3} \approx 4,8$ Hz, H3), 5,27 (c, $J_{4,5} \approx 10,0$ Hz, H4), 4,72 (dd, 1H, $J_{1a,2} \approx 6,4$ Hz; $J_{1a,1b} \approx 14,0$ Hz, H1a), 4,66 (dd, 1H, $J_{1b,2} \approx 8,0$ Hz; H1b), 4,30 (dd, 1H, $J_{4,5a} \approx 4,0$ Hz; $J_{5a,5b} \approx 12,0$ Hz, H5a),

4,11 (dd, 1H, $J_{4,5b} \approx 6,0$ Hz, H5b), 4,02 (dt, 1H, H2), 2,24 (s, 3H, Me), 2,09, 2,08 (s, 3H, -OCOCH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 170,4, 169,8 (-OCOCH₃), 159,5 (C4'), 152,9 (C2'), 145,5 (C5'), 110,3 (C4'), 106,6 (C3'), 74,3 (C1), 69,9, 69,7, (C3, C4), 61,7 (C5), 38,2 (C2), 20,6, 20,5 (-OCOCH₃), 13,4 (-Me).

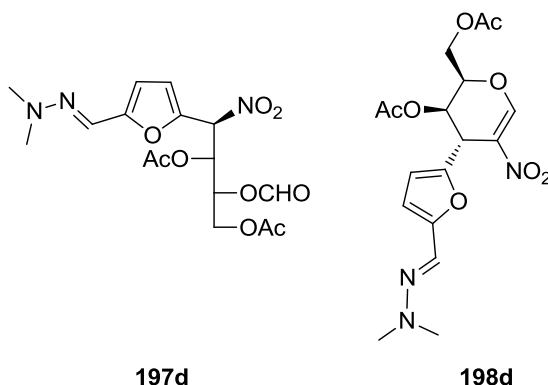
198b:

IR: $\nu_{\text{máx.}}$ (NaCl) 2924 m (-CH₃), 1746 f (C=O), 1646 m (C=C galactal), 1557 m (C=C furano), 1504 m, 1434 d (-NO₂), 1208 f, 1049 m (C-O-C), 1013 m (C-O-C, furano) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8,36 (s, 1H, H1), 6,07 (d, 1H, $J_{3',4'} \approx 2,8$ Hz, H3'), 5,90 (d, 1H, H4'), 5,33 (da, 1H, H4), 4,42 (t, $J_{4,5} \approx 6,4$ Hz, H5), 4,36 (sa, 1H, H3), 4,27 (t, 2H, $J_{5,6b} \approx 6,8$ Hz; $J_{6b,6a} \approx 11,6$ Hz, H6a, H6b), 2,27 (s, 3H, -Me), 2,13, 2,09 (s, 3H, -OCOCH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 170,3, 169,6 (-OCOCH₃), 153,9 (C1), 152,9 (C2'), 147,9 (C5'), 129,4 (C2), 109,5 (C4'), 106,7 (C3'), 73,1 (C5), 65,9 (C4), 61,9 (C6), 37,0 (C3), 20,8, 20,7 (-OCOCH₃), 13,6 (-Me).

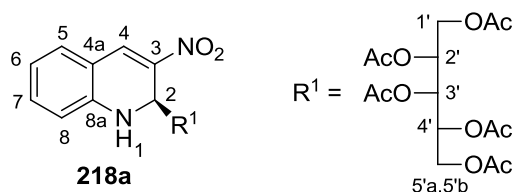
V.4.25. 3,5-Di-O-acetil-4-O-formil-1,2-didesoxi-(2S)-(5'-[(E)-(2,2-dimetilhidrazono)]-2'-fural)-1-nitro-D-treo-pentitol 197d y 4,6-di-O-acetil-3-(5'-[(E)-(2,2-dimetilhidrazono)]-2'-fural)-2-nitro-D-galactal 198d.



Se disolvió 3,4,6-tri-O-acetil-2-nitro-D-galactal **195** (0,44 g, 1,37 mmol) en *N,N*-dimetilhidrazona del furfural **104d** (0,3 mL, 2,26 mmol) y se añadió

agua destilada (3 mL). Se agitó magnéticamente durante un día, tras el que se decantó la fase acuosa y se añadió diclorometano (10 mL). Se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se llevó a sequedad, obteniéndose 0,44 g de la mezcla de productos del título en forma de aceite. No fue posible separar los compuestos cromatográficamente.

V.4.26. 3-Nitro-(2*S*)-(1',2',3',4',5'-penta-*O*-acetil-*D*-galacto-pentitol-1'-il)-1,2-dihidroquinolina **218a.**



A una mezcla de (*E*)-3,4,5,6,7-penta-*O*-acetil-*D*-galacto-1-nitrohept-1-enitol **217** (1 g, 2,31 mmol) y 2-aminobenzaldehído **213a** (0,28 g, 2,31 mmol) se añadió alúmina neutra (2,31 g) y unas gotas de diclorometano. Se calentó a 60 °C y se agitó magnéticamente. Al cabo de un día la placa cromatográfica (hexano:éter etílico, 1:5) mostró que el proceso había finalizado. Se extrajo el medio con metanol y se filtró, lavando con metanol hasta que la alúmina quedó blanca. Se obtuvieron 1,1 g (89%) del producto del título como un sólido amorfo rojo. El espectro del medio confirmó que la reacción era casi totalmente diastereoespecífica. Se purificó una muestra analítica de dicho compuesto mediante c.c.f. preparativa.

P. f. 74-75 °C

$\lambda_{\text{máx(abs)}}$ (nm): 458, 338, 265.

IR $\nu_{\text{máx.}}$ (KBr) 3391 m (-NH), 3062 m (-CH₃), 2962 m (-CH₂-), 1747 f (C=O), 1634 f, 1372 f (NO₂), 1609 f, 1511 f (C=C_{arom}), 1217 f (C-O-C) cm⁻¹.

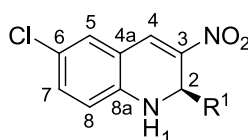
¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 7,86 (s, 1H, H4), 7,29 (td, 1H, $J_{7,8} \approx 7,0$ Hz, H7), 7,26 (dd, 1H, H5), 6,81 (td, 1H, $J_{5,6} \approx 7,5$ Hz, H6), 6,75 (d, 1H, H8), 5,38 (d, 1H, $J_{1,2} \approx 5,0$ Hz, H1), 5,35 (m, 1H, H4'), 5,34 (dd, 1H, $J_{1',2'} \approx 1,5$ Hz, $J_{2',3'} \approx 10,0$ Hz, H2'), 5,25 (dd, 1H, $J_{3',4'} \approx 2,0$ Hz, H3'), 5,20 (dd, 1H, $J_{1',2'} \approx 9,5$ Hz, H1'), 4,93 (ddd, 1H, H2), 4,25 (dd, 1H, $J_{4',5'a} \approx 4,5$ Hz, $J_{5'a,5'b} \approx 12,0$ Hz,

H5'a), 3,80 (dd, 1H, $J_{4',5'b} \approx 7,5$ Hz, H5'b), 2,27, 2,12, 2,01, 1,95, 1,92 (s, 3H, -OCOCH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 172,3, 170,4, 170,1, 169,9, 169,7 (-OCOCH₃), 143,1 (C3), 136,3 (C8a), 133,8, 132,1, 131,8 (C4, C5, C7), 119,3 (C6), 116,0 (C4a), 114,2 (C8), 68,9 (C1'), 68,0, 67,2, 67,0 (C2', C3', C4'), 62,3 (C5'), 48,5 (C2), 20,9, 20,7, 20,6, 20,5, 20,3 (-OCOCH₃).

MASAS (ESI): Encontrado (M+Na)⁺ 559,1528. Calculado para C₂₄H₂₈N₂O₁₂Na 559,1534; m/z 559 (M+Na, 36), 413 (25), 353 (28), 253 (62), 237 (91), 211 (100), 197 (93), 181 (83), 159 (75), 153 (19), 123 (27).

V.4.27. 6-Cloro-3-nitro-(2S)-(1',2',3',4',5'-penta-O-acetil-D-galacto-pentitol-1'-il)-1,2-dihidroquinolina 218b.



218b

A una mezcla de (*E*)-3,4,5,6,7-penta-*O*-acetil-D-galacto-1-nitrohept-1-enitol **217** (1,1 g, 2,56 mmol) y 2-amino-5-clorobenzaldehído **213b** (0,40 g, 2,56 mmol) se añadió alúmina neutra (2,56 g) y unas gotas de diclorometano. Se calentó a unos 60-70 °C y se agitó magnéticamente. Se siguió la transformación mediante c.c.f. (hexano:éter etílico, 1:5) y al cabo de dos días se dio la reacción por finalizada. Se extrajo el medio con metanol, se filtró y se concentró a una cuarta parte de su volumen. En frío cristalizó la nitroolefina sin reaccionar. El medio se llevó a sequedad, y el espectro de ¹H-RMN del residuo obtenido mostró que sólo contenía el producto del título. Se obtuvieron 0,91 g (63%) de producto como un sólido amorfo rojo.

P. f. 90-91 °C

$\lambda_{\text{máx(abs)}}$ (nm): 465, 317, 259.

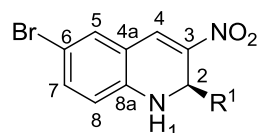
IR $\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 3391 m (-NH), 3059 m (-CH₃), 2962 m (-CH₂-), 1747 f (C=O), 1643 f, 1372 f (NO₂), 1607 m, 1505 m (C=C_{arom}), 1215 f (C-O-C) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 7,77 (s, 1H, H4), 7,24 (t, 1H, H7), 7,23 (dd, 1H, H5), 6,71 (d, 1H, $J_{7,8} \approx 9,5$ Hz, H8), 5,40 (d, 1H, $J_{1,2} \approx 4,0$ Hz, H1), 5,35 (m, 1H, H4'), 5,34 (dd, 1H, $J_{1',2'} \approx 1,5$ Hz, $J_{2',3'} \approx 10,0$ Hz, H2'), 5,25 (dd, 1H, $J_{3',4'} \approx 2,0$ Hz, H3'), 5,20 (dd, 1H, $J_{1',2'} \approx 9,5$ Hz, H1'), 4,93 (ddd, 1H, H2), 4,25 (dd, 1H, $J_{4',5'a} \approx 4,5$ Hz, $J_{5'a,5'b} \approx 12,0$ Hz, H5'a), 3,80 (dd, 1H, $J_{4',5'b} \approx 7,5$ Hz, H5'b), 2,27, 2,12, 2,01, 1,95, 1,92 (s, 3H, -OCOCH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 172,4, 170,3, 170,1, 169,8, 169,7 (-OCOCH₃), 141,5 (C3), 137,3 (C8a), 133,5, 130,6, 130,5 (C4, C5, C7), 124,0 (C6), 117,0 (C4a), 115,5 (C8), 68,8 (C1'), 68,0, 67,1, 67,0 (C2', C3', C4'), 62,3 (C5'), 48,5 (C2), 20,9, 20,7, 20,6, 20,5, 20,2 (-OCOCH₃).

MASAS (ESI): Encontrado (M+Na)⁺ 593,1148. Calculado para C₂₄H₂₇ClN₂O₁₂Na 593,1145; *m/z* 593 (M+Na, 100), 413 (30), 301 (53), 239 (15), 227 (69), 159 (17), 129 (16), 91 (33).

V.4.28. 6-Bromo-3-nitro-(2*S*)-(1',2',3',4',5'-penta-*O*-acetil-*D*-galactopentitol-1'-il)-1,2-dihidroquinolina 218c.



218c

A una mezcla de (*E*)-3,4,5,6,7-penta-*O*-acetil-*D*-galactol-1-nitrohept-1-enitol **217** (1,5 g, 3,46 mmol) y 2-amino-5-bromobenzaldehído **213c** (0,69 g, 3,46 mmol) se añadió alúmina neutra (3,46 g) y unas gotas de diclorometano. Se calentó a unos 60-70 °C y se agitó magnéticamente. Se siguió la transformación cromatográficamente (hexano:éter etílico, 1:5). Al cabo de tres días se dio la reacción por finalizada. Se extrajo el medio con metanol, se filtró y se llevó a sequedad, obteniéndose el producto del título en forma de sólido amorfo rojo (1,26 g, 59%).

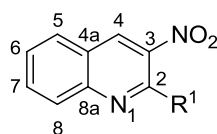
IR $\nu_{\text{máx}}$. (KBr) 3360 m (-NH), 3059 m (-CH₃), 2962 m (-CH₂-), 1747 f (C=O), 1641 m, 1372 f (NO₂), 1615 m, 1506 m (C=C_{arom}), 1214 f (C-O-C) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 7,76 (s, 1H, H4), 7,36 (m, 2H, H7, H5), 6,66 (d, 1H, $J_{7,8} \approx 8,5$ Hz, H8), 5,42 (d, 1H, $J_{1,2} \approx 4,5$ Hz, H1), 5,36 (m, 1H, H4'), 5,30 (dd, 1H, $J_{1',2'} \approx 1,5$ Hz, $J_{2',3'} \approx 10,0$ Hz, H2'), 5,26 (dd, 1H, $J_{3',4'} \approx 2,0$ Hz, H3'), 5,16 (dd, 1H, $J_{1',2'} \approx 9,5$ Hz, H1'), 4,91 (c, 1H, H2), 4,25 (dd, 1H, $J_{4',5'a} \approx 4,5$ Hz, $J_{5'a,5'b} \approx 12,0$ Hz, H5'a), 3,80 (dd, 1H, $J_{4',5'b} \approx 7,5$ Hz, H5'b), 2,27, 2,11, 2,01, 1,95 (s, 3H, -OCOCH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 172,4, 170,4, 170,1, 169,8, 169,7 (-OCOCH₃), 141,9 (C3), 136,2 (C8a), 133,5, 130,5, 118,0 (C4, C5, C7), 117,5 (C4a), 115,9 (C8), 110,8 (C6), 68,9 (C1'), 68,0, 67,5, 67,1 (C2', C3', C4'), 62,3 (C5'), 48,5 (C2), 20,9, 20,7, 20,6, 20,5, 20,2 (-OCOCH₃).

MASAS (ESI): Encontrado (M+Na)⁺ 637,0635. Calculado para C₂₄H₂₇BrN₂O₁₂Na 637,0640.

V.4.29. 3-Nitro-2-(1',2',3',4',5'-penta-O-acetil-D-galacto-pentitol-1'-il)-quinolina 219a.



219a

A una disolución de **218a** (0,25 g, 0,47 mmol) en diclorometano (1,0 mL) se añadió dicromato sódico dihidratado (46,3 mg, 0,16 mmol), sílica gel húmeda (0,2 g, 0,1 g sílica + 0,1 g agua) y bisulfato sódico hidratado (0,17, 1,24 mmol). La suspensión se agitó magnéticamente, y se siguió la transformación mediante c.c.f (hexano:éter etílico, 1:5). Al cabo de noventa minutos había desaparecido el material de partida, por lo que se decantaron la sílica gel y las sales, se diluyó con 5 mL de diclorometano y se extrajo la fase orgánica con agua (3 x 5 mL). El extracto se cromatografió mediante una columna *flash* para eliminar los restos de sales de cromo (acetato de etilo). Se obtuvieron 0,17 g del producto del título (83%).

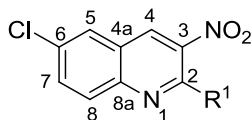
IR $\nu_{\text{máx}}$. (KBr) 3066 d (-CH-), 2961 m (-CH₂-), 1752 f (C=O), 1667 m, 1370 f (NO₂), 1606 m, 1534 m (C=C_{arom}), 1212 f (C-O-C) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 8,95 (s, 1H, H4), 8,11 (d, 1H, *J*_{7,8} ≈ 8,5 Hz, H8), 7,97 (d, 1H, *J*_{5,6} ≈ 8,0 Hz, H5), 7,90 (ddd, 1H, *J*_{6,7} ≈ 7,0 Hz, H7), 7,68 (ddd, 1H, H6), 6,55 (s, 1H, H1'), 5,78 (s, 2H, H2', H3'), 5,47 (m, 1H, H4'), 4,34 (dd, 1H, *J*_{4',5'a} ≈ 5,0 Hz, *J*_{5'a,5'b} ≈ 11,5 Hz, H5'a), 3,97 (dd, 1H, *J*_{4',5'b} ≈ 7,5 Hz, H5'b), 2,23, 2,20, 2,04, 2,00, 1,77 (s, 3H, -OCOCH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 170,5, 170,4, 170,2, 169,9, 169,8 (-OCOCH₃), 149,0 (C2), 148,3 (C8a), 141,9 (C3), 134,6, 133,5, 129,3, 129,2, 128,9 (C4, C5, C6, C7, C8), 125,8 (C4a), 69,7 (C1'), 68,6, 68,4, 67,9 (C2', C3', C4'), 62,1 (C5'), 20,7, 20,6, 20,6, 20,5, 20,3 (-OCOCH₃).

MASAS (ESI): Encontrado (M+H)⁺ 535,1561. Calculado para C₂₄H₂₇N₂O₁₂ 535,1564.

V.4.30. 6-Cloro-3-nitro-2-(1',2',3',4',5'-penta-*O*-acetil-*D*-galacto-pentitol-1'-il)quinolina 219b.



219b

A una disolución de **218b** (0,25 g, 0,35 mmol) en diclorometano (0,9 mL) se añadió dicromato sódico dihidratado (35 mg, 0,12 mmol), sílica gel húmeda (70 mg, 35 mg sílica + 35 mg agua) y bisulfato sódico hidratado (0,13 mg, 0,93 mmol). La suspensión se agitó magnéticamente, observándose la paulatina aparición de un precipitado de sales de cromo. Se siguió la transformación mediante c.c.f (hexano:éter etílico, 1:5) y al cabo de tres horas y cuarto había desaparecido el material de partida, por lo que se decantaron la sílica gel y las sales, se añadió 5 mL de diclorometano y se extrajo la fase orgánica con agua (3 x 5 mL). El extracto se cromatografió mediante una columna *flash* para eliminar los restos de sales de cromo (acetato de etilo). Se obtuvieron 0,17 g (87%) del producto del título.

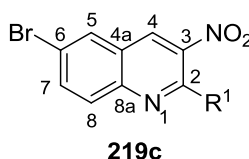
IR $\nu_{\text{máx}}$. (KBr) 3063 d (=CH-), 2962 m (-CH₂-), 1746 f (C=O), 1667 m, 1372 f (NO₂), 1603 m, 1537 m (C=C_{arom}), 1219 f (C-O-C) cm⁻¹.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ (ppm) 8,86 (s, 1H, H4), 8,05 (d, 1H, $J_{7,8} \approx 9,0$ Hz, H8), 7,95 (d, 1H, $J_{5,7} \approx 2,5$ Hz, H5), 7,82 (dd, 1H, H7), 6,50 (d, 1H, $J_{1',2'} \approx 1,5$ Hz, H1'), 5,77 (dd, 1H, $J_{2',3'} \approx 10,0$ Hz, H2'), 5,73 (dd, 1H, $J_{3',4'} \approx 1,5$ Hz, H3'), 5,47 (ddd, 1H, H4'), 4,34 (dd, 1H, $J_{4',5'a} \approx 5,5$ Hz, $J_{5'a,5'b} \approx 12,0$ Hz, H5'a), 3,97 (dd, 1H, $J_{4',5'b} \approx 7,5$ Hz, H5'b), 2,23, 2,22, 2,05, 2,00, 1,77 (s, 3H, $-\text{OCOCH}_3$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ (ppm) 170,5, 170,4, 170,2, 169,9, 169,7 ($-\text{OCOCH}_3$), 149,4 (C2), 146,7 (C8a), 142,5 (C3), 135,0 (C6), 134,4, 133,6, 130,8, 127,6 (C4, C5, C7, C8), 126,5 (C4a), 69,6 (C1'), 68,6, 68,3, 67,9 (C2', C3', C4'), 62,1 (C5'), 20,7, 20,6, 20,6, 20,5, 20,5 ($-\text{OCOCH}_3$).

MASAS (ESI): Encontrado $(\text{M}+\text{H})^+$ 569,1174. Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_{12}$ 569,1174.

V.4.31. 6-Bromo-3-nitro-2-(1',2',3',4',5'-penta-O-acetil-D-galacto-pentitol-1'-il)quinolina 219c.



A una disolución de **218c** (0,25 g, 0,41 mmol) en diclorometano (1,0 mL) se añadió dicromato sódico dihidratado (41 mg, 0,14 mmol), sílica gel húmeda (41 mg de SiO_2 + 41 mg de H_2O) y bisulfato sódico hidratado (0,15 g, 1,12 mmol). La mezcla se agitó magnéticamente a temperatura ambiente y se siguió cromatográficamente (hexano:éter etílico, 1:5). Al cabo de dos horas y cuarto el material de partida se había consumido. A continuación se añadió disolución saturada de cloruro sódico (7 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 5 mL). El residuo se llevó a sequedad y se redisolvió en 1,5 mL de diclorometano. Se eluyó en una columna *flash* para eliminar las sales de cromo disueltas, empleando acetato de etilo como eluyente. Las fracciones recogidas se llevaron a sequedad, obteniéndose 0,18 g (71%) del producto del título.

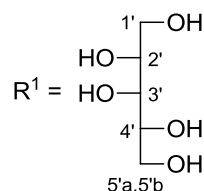
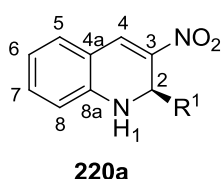
IR $\nu_{\text{máx}}$. (KBr) 3063 d (-CH-), 2963 m (-CH₂-), 1747 f (C=O), 1673 m, 1372 f (NO₂), 1614 m, 1537 m (C=C_{arom}), 1215 f (C-O-C) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 8,86 (s, 1H, H4), 8,13 (s, 1H, H8), 7,97 (s, 2H, H5, H7), 6,50 (s, 1H, H1'), 5,73 (dd, 2H, H2', H3'), 5,47 (m, 1H, H4'), 4,33 (dd, 1H, $J_{4',5'a} \approx 7,0$ Hz, $J_{5'a,5'b} \approx 9,5$ Hz, H5'a), 3,97 (dd, 1H, $J_{4',5'b} \approx 8,0$ Hz, H5'b), 2,23, 2,05, 2,00, 1,77 (s, 3H, -OCOCH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 171,1, 170,4, 170,2, 169,9, 169,8 (-OCOCH₃), 149,5 (C2), 146,9 (C8a), 142,4 (C3), 137,0, 133,5, 131,0, 130,8 (C4, C5, C7, C8), 127,0 (C4a), 123,1 (C6), 69,6 (C1'), 68,5, 68,3, 67,8 (C2', C3', C4'), 62,1 (C5'), 20,7, 20,6, 20,5, 20,4 (-OCOCH₃).

MASAS (ESI): Encontrado (M+Na)⁺ 635,0471. Calculado para C₂₄H₂₅BrN₂O₁₂Na 635,0483.

V.4.32. 3-Nitro-(2S)-(D-galacto-pentitol-1'-il)-1,2-dihidroquinolina 220a.



A una disolución de **218a** (0,20 g, 0,37 mmol) en metanol al 90% (5,5 mL) se añadió carbonato potásico (0,21 g) y se agitó magnéticamente a temperatura ambiente. Se siguió la transformación mediante c.c.f. (acetato de etilo:etanol, 8:1; benceno:metanol, 3:1). Al cabo de cuarenta y cinco minutos se había consumido el material de partida, por lo que se llevó el medio a pH 6 con Amberlita IR-120 (H⁺). Se filtró la Amberlita, lavándola con metanol, y la disolución se llevó a sequedad, obteniéndose un sólido amorfo de color rojo oscuro, que resultó ser el producto del título (75,4 mg, 62%).

P. f. 99-100 °C

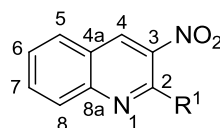
IR $\nu_{\text{máx}}$. (KBr) 3325 f (-OH, -NH), 1638 m, 1322 f (NO₂), 1608 m, 1552 m (C=C_{arom}), 1091 m (C-OH) cm⁻¹.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 500 MHz): δ (ppm) 7,90 (s, 1H, H4), 7,29 (d, 1H, $J_{5,6} \approx 7,5$ Hz, H5), 7,14 (t, 1H, $J_{7,8} \approx 8,0$ Hz, H7), 7,10 (d, 1H intercambiable, $J_{1,2} \approx 3,5$ Hz, H1), 6,71 (d, 1H, H8), 6,58 (t, 1H, H6), 4,99 (dd, 1H, $J_{1',2'} \approx 4,0$ Hz, $J_{1',2} \approx 9,0$ Hz, H1'), 4,47 (d, 1H intercambiable, OH), 4,21 (d, 1H intercambiable, OH), 4,17 (d, 1H intercambiable, OH), 4,09 (d, 1H intercambiable, OH), 4,01 (d, 1H intercambiable, OH), 3,72-3,40 (6H, H2, H2', H3', H4', H5'a, H5'b).

¹³C-RMN (DMSO-d₆, 125 MHz): δ (ppm) 145,3 (C3), 139,4 (C8a), 132,8, 131,0, 129,4 (C4, C5, C7), 116,9 (C6), 115,5 (C4a), 114,0 (C8), 71,1 (C1'), 70,1, 68,9, 67,6 (C2', C3', C4'), 63,2 (C5'), 49,9 (C2).

MASAS (ESI): Encontrado (M+Na)⁺ 349,0997. Calculado para C₁₄H₁₈N₂O₇Na 349,1006.

V.4.33. 3-Nitro-2-(D-galacto-pentitol-1'-il)quinolina 221a.



221a

A una disolución de **219a** (0,17 g, 0,31 mmol) en metanol al 90% (4,6 mL) se añadió carbonato potásico (0,18 g) y se agitó magnéticamente a temperatura ambiente. El proceso se siguió mediante c.c.f. (benceno:metanol, 3:1) y transcurrida una hora se observó que se había consumido el material de partida, observándose también la aparición de un sólido en suspensión. El medio se llevó a pH 6 añadiendo HCl diluido gota a gota. Se filtró la disolución, recogiendo un sólido blanco amorfo que resultó ser el producto del título. La disolución se llevó a sequedad, y el residuo resultante se disolvió en metanol en caliente y se conservó en el congelador, de la que se recogió otra cosecha de la quinolina **221a**. Se obtuvieron en total 92,6 mg del producto del título (93%).

P. f. 200 °C (descompone)

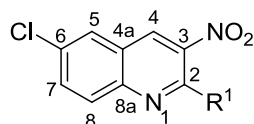
IR $\nu_{\text{máx}}$. (KBr) 3428 f (-OH), 3085 m (-CH-), 1620 m, 1338 f (NO₂), 1606 m, 1523 f (C=C_{arom}), 1095 m (C-OH) cm⁻¹.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 500 MHz): δ (ppm) 9,16 (s, 1H, H4), 8,24 (d, 1H, $J_{5,6} \approx 8,5$ Hz, H5), 8,17 (d, 1H, $J_{7,8} \approx 8,5$ Hz, H8), 7,98 (dd, 1H, $J_{6,7} \approx 7,5$ Hz, H7), 7,78 (t, 1H, H6), 5,70 (d, 1H, $J_{1',\text{OH}} \approx 6,0$ Hz, H1'), 5,19 (d, 1H intercambiable, OH), 4,45 (s, 1H intercambiable, OH), 4,40 (d, 1H intercambiable, OH), 4,23 (d, 1H intercambiable, OH), 4,19 (d, 1H intercambiable, OH), 3,98-3,34 (5H, H2', H3', H4', H5'a, H5'b).

¹³C-RMN (DMSO-d₆, 125M Hz): δ (ppm) 154,5 (C2), 146,3 (C8a), 142,7 (C3), 133,7, 133,0, 129,3, 128,4, 128,1 (C4, C5, C6, C7, C8), 125,4 (C4a), 71,3 (C1'), 69,7, 69,6, 69,3 (C2', C3', C4'), 63,0 (C5').

MASAS (ESI): Encontrado (M+H)⁺ 325,1037. Calculado para C₁₄H₁₇N₂O₇ 325,1036.

V.4.34. 6-Cloro-3-nitro-2-(D-galacto-pentitol-1'-il)quinolina 221b.



221b

A una disolución de **219b** (0,17 g, 0,30 mmol) en metanol al 90% (4,6 mL) se añadió carbonato potásico (0,18 g) y se agitó magnéticamente a temperatura ambiente. El proceso se siguió mediante c.c.f. (benceno:metanol, 3:1) y transcurrida una hora se observó que se había consumido el material de partida, observándose también la aparición de un sólido en suspensión. El medio se llevó a pH 6 añadiendo HCl diluido gota a gota. Se filtró la disolución, recogiendo un sólido blanco amorfo que resultó ser el producto del título. La disolución se llevó a sequedad. El residuo resultante se disolvió en metanol en caliente y se conservó en el congelador, de la que se recogió otra cosecha de la quinolina **221b**. Se obtuvieron 0,11 g (95%) del producto del título.

P. f. 220 °C (descompone)

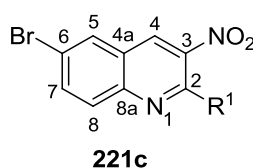
IR $\nu_{\text{máx.}}$ (KBr) 3403 f (-OH), 1651 f, 1368 f (NO₂), 1630 f, 1569 m (C=C_{arom}), 1087 d (C-OH) cm⁻¹.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 500 MHz): δ (ppm) 9,10 (s, 1H, H4), 8,36 (s, 1H, H5), 8,17 (d, 1H, $J_{7,8} \approx 7,0$ Hz, H7), 8,00 (t, 1H, H8), 5,65 (s, 1H, H1'), 5,19 (sa, 1H intercambiable, OH), 4,43 (sa, 1H intercambiable, OH), 4,41 (sa, 1H intercambiable, OH), 4,21 (sa, 1H intercambiable, OH), 4,18 (sa, 1H intercambiable, OH), 3,98-3,34 (5H, H2', H3', H4', H5'a, H5'b).

¹³C-RMN (DMSO-d₆, 125 MHz): δ (ppm) 155,2 (C2), 144,9 (C8a), 143,5 (C3), 133,3, 132,9, 130,5, 127,7 (C4, C5, C7, C8), 132,4 (C6), 126,3 (C4a), 71,3 (C1'), 69,8, 69,7, 69,3 (C2', C3', C4'), 63,0 (C5').

MASAS (ESI): Encontrado (M+Na)⁺ 381,0445. Calculado para C₁₄H₁₅ClN₂O₇Na 381,0460.

V.4.35. 6-Bromo-3-nitro-2-(D-galacto-pentitol-1'-il)quinolina 221c.



A una disolución de **219c** (0,15 g, 0,24 mmol) en metanol al 90% (3,5 mL) se añadió carbonato potásico (0,13 g) y se agitó magnéticamente a temperatura ambiente. El proceso se siguió mediante c.c.f. (benceno:metanol, 3:1) y transcurrida una hora ésta indicó que se había consumido el material de partida, observándose también la aparición de un sólido en suspensión. El medio se llevó a pH 6 añadiendo HCl diluido gota a gota, y se conservó el matraz en el frigorífico durante un día. Se filtró el sólido precipitado, lavando con metanol frío, obteniéndose 62,2 mg (66%) del producto del título.

IR $\nu_{\text{máx.}}$ (KBr) 3385 f (-OH), 1667 d, 1372 f (NO₂), 1599 m (C=C_{arom}), 1082 m (C-OH) cm⁻¹.

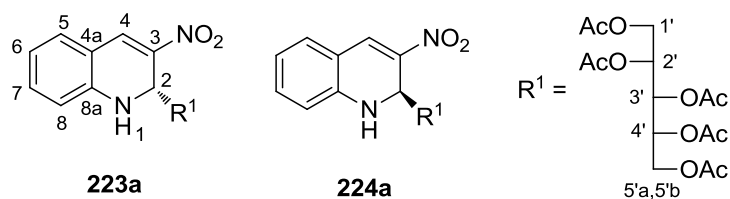
¹H-RMN (DMSO-d₆, 500 MHz): δ (ppm) 9,10 (s, 1H, H4), 8,52 (s, 1H, H5), 8,11 (s, 2H, H7, H8), 5,64 (d, 1H, $J_{1',2'} \approx 8,5$ Hz, H1'), 5,19 (d, 1H

intercambiable, OH), 4,46 (t, 1H intercambiable, OH), 4,41 (d, 1H intercambiable, OH), 4,22 (d, 1H intercambiable, OH), 4,19 (d, 1H intercambiable, OH), 3,98, 3,73, 3,61, 3,36 (5H, H2', H3', H4', H5'a, H5'b).

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ (ppm) 155,3 (C2), 145,1 (C8a), 143,4 (C3), 135,8, 132,8, 131,0, 130,6 (C4, C5, C7, C8), 126,9 (C4a), 121,1 (C6), 71,3 (C1'), 69,9, 69,7, 69,3 (C2', C3', C4'), 63,0 (C5').

MASAS (ESI): Encontrado ($M+\text{Na}$) $^+$ 424,9944. Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_7\text{Na}$ 424,9955.

V.4.36. 3-Nitro-(2R)-(1',2',3',4',5'-penta-O-acetil-D-mano-pentitol-1'-il)-1,2-dihidroquinolina 223a y 3-nitro-(2S)-(1',2',3',4',5'-penta-O-acetil-D-mano-pentitol-1'-il)-1,2-dihidroquinolina 224a.



A una mezcla de (*E*)-3,4,5,6,7-penta-*O*-acetil-*D*-mano-1-nitrohept-1-enitol **222** (0,60 g, 1,39 mmol) y 2-aminobenzaldehído **213a** (0,17 g, 1,39 mmol) se le añadió alúmina neutra (1,39 g) y unas gotas de diclorometano. Se calentó a unos 70 °C y se agitó magnéticamente. Al cabo de un día y medio la placa cromatográfica (hexano:éter etílico, 1:5) mostró que el material de partida se había consumido, por lo que se extrajo el medio con metanol. Se obtuvieron 0,65 g de la mezcla de productos del título (88%) en proporción (*2R*):(*2S*) 1,6:1. Una muestra analítica se separó mediante c.c.f. preparativa para obtener las dos 1,2-dihidroquinolinas puras.

223a:

$\lambda_{\text{máx(abs)}} \text{ (nm): } 482, 326, 260.$

IR $\nu_{\text{máx.}}$ (NaCl) 3367 m (-NH), 2981 m (-CH₃), 2938 m (-CH₂-), 1742 f (C=O), 1649 f, 1372 f (NO₂), 1606 m, 1511 m (C=C_{arom}), 1215 f (C-O-C) cm^{-1} .

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 7,84 (s, 1H, H4), 7,21 (t, 1H, $J_{7,8} \approx 7,0$ Hz, H7), 7,16 (d, 1H, $J_{5,6} \approx 7,5$ Hz, H5), 6,74 (t, 1H, H6), 6,66 (d, 1H, H8), 5,50 (dd, 1H, $J_{2',3'} \approx 4,0$ Hz, H2'), 5,48 (dd, 1H, H2), 5,43 (dd, 1H, $J_{3',4'} \approx 7,0$ Hz, H3'), 5,21 (t, 1H, $J_{1',2'} = J_{1,2} \approx 6,0$ Hz, H1'), 5,06 (d, 1H, $J_{1,2} \approx 3,0$ Hz, H1), 4,97 (m, 1H, H4'), 4,23 (dd, 1H, $J_{4',5'a} \approx 3,0$ Hz, $J_{5'a,5'b} \approx 12,5$ Hz, H5'a), 4,07 (dd, 1H, $J_{4',5'b} \approx 5,5$ Hz, H5'b), 2,09, 2,07, 2,02, 1,98, 1,92 (s, 3H, -OCOCH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 170,4, 170,0, 169,9, 169,7, 169,3 (-OCOCH₃), 143,7 (C3), 136,8 (C8a), 133,9, 132,0, 131,3 (C4, C5, C7), 119,2 (C6), 115,6 (C4a), 113,8 (C8), 71,4 (C1'), 69,0, 68,9, 68,3 (C2', C3', C4'), 61,4 (C5'), 51,3 (C2), 20,7, 20,6, 20,5 (-OCOCH₃).

MASAS (ESI): Encontrado (M+Na)⁺ 559,1532. Calculado para C₂₄H₂₈N₂O₁₂Na 559,1534; m/z 559 (M+Na, 100), 537 (17), 413 (8), 353 (17), 301 (19), 253 (12), 193 (6), 159 (27), 129 (21), 87 (5).

224a:

$\lambda_{\text{máx(abs)}}$ (nm): 492, 324, 269.

IR $\nu_{\text{máx}}$. (NaCl) 3401 m (-NH), 2983 m (-CH₃), 1751 f (C=O), 1645 f, 1372 f (NO₂), 1609 m, 1510 m (C=C_{arom}), 1216 f (C-O-C) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 7,86 (s, 1H, H4), 7,23 (t, 1H, $J_{7,8} \approx 9,0$ Hz, H7), 7,07 (d, 1H, $J_{5,6} \approx 7,0$ Hz, H5), 6,65 (t, 1H, H6), 6,64 (d, 1H, H8), 5,44 (dd, 1H, $J_{1',2'} \approx 10,5$ Hz, $J_{2',3'} \approx 2,0$ Hz, H2'), 5,38 (dd, 1H, $J_{3',4'} \approx 9,5$ Hz, H3'), 5,27 (d, 1H, $J_{1,2} \approx 3,5$ Hz, H1), 5,18 (m, 1H, H4'), 5,09 (d, 1H, H1'), 4,91 (dd, 1H, $J_{2,1} < 1,0$ Hz, H2), 4,19 (dd, 1H, $J_{4',5'a} \approx 2,5$ Hz, H5'a), 4,02 (dd, 1H, $J_{5'b,4'} \approx 5,0$ Hz, H5'b), 2,25, 2,12, 2,03, 1,67 (s, 3H, -OCOCH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 172,4, 170,5, 169,9, 169,8, 169,7 (-OCOCH₃), 145,5 (C3), 136,1 (C8a), 134,1, 133,4, 130,8 (C4, C5, C7), 118,4 (C6), 115,3 (C4a), 113,4 (C8), 69,7 (C1'), 68,0, 67,1, 66,5 (C2', C3', C4'), 62,0 (C5'), 50,7 (C2), 20,9, 20,8, 20,6, 20,5, 20,3 (-OCOCH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 170,5, 170,2, 170,0, 169,7, 169,3 (-OCOCH₃), 142,1 (C3), 138,0 (C8a), 133,5, 130,5, 130,2 (C4, C5, C7), 123,9 (C6), 116,8 (C4a), 115,1 (C8), 71,3 (C1'), 69,1, 69,0, 68,4 (C2', C3', C4'), 61,3 (C5'), 51,0 (C2), 20,7, 20,6, 20,5 (-OCOCH₃).

MASAS (ESI): Encontrado (M+Na)⁺ 593,1146. Calculado para C₂₄H₂₇ClN₂O₁₂Na 593,1145; *m/z* 593 (M+Na, 100), 413 (37), 381 (45), 359 (31), 353 (86), 331 (60), 301 (52), 279 (31), 253 (22), 159 (80), 129 (29), 87 (23).

224b:

λ_{máx(abs)} (nm): 495.

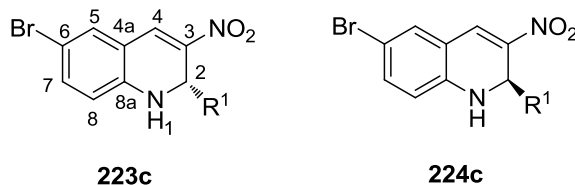
IR ν_{máx.} (NaCl) 3399 m (-NH), 2926 m (-CH₂-), 1752 f (C=O), 1647 f, 1371 f (NO₂), 1606 m, 1513 m (C=C_{arom}), 1218 f (C-O-C) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 7,77 (s, 1H, H4), 7,15 (dd, 1H, *J*_{5,7} ≈ 2,0 Hz, *J*_{7,8} ≈ 9,0 Hz, H7), 7,05 (d, 1H, H5), 6,60 (d, 1H, H8), 5,40 (dd, 1H, *J*_{1',2'} ≈ 10,5 Hz, *J*_{2',3'} ≈ 2,0 Hz, H2'), 5,38 (dd, 1H, *J*_{3',4'} ≈ 9,5 Hz, H3'), 5,31 (d, 1H, *J*_{1,2} ≈ 3,5 Hz, H1), 5,19 (m, 1H, H4'), 5,07 (dd, 1H, *J*_{1',2} ≈ 1,5 Hz, H1'), 4,92 (dd, 1H, H2), 4,20 (dd, 1H, *J*_{4',5'a} ≈ 2,5 Hz, *J*_{5'a,5'b} ≈ 12,5 Hz, H5'a), 4,02 (dd, 1H, *J*_{4',5'b} ≈ 5,5 Hz, H5'b), 2,25, 2,11, 2,04, 1,73 (s, 3H, -OCOCH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 172,5, 170,5, 169,9, 169,8, 169,7 (-OCOCH₃), 143,9 (C3), 137,1 (C8a), 133,7, 132,0, 129,5 (C4, C5, C7), 122,8 (C6), 116,3 (C4a), 114,7 (C8), 69,7 (C1'), 68,0, 67,1, 66,5 (C2', C3', C4'), 62,0 (C5'), 50,9 (C2), 21,0, 20,9, 20,7, 20,6, 20,4 (-OCOCH₃).

MASAS (ESI): Encontrado (M+Na)⁺ 593,1145. Calculado para C₂₄H₂₇ClN₂O₁₂Na 593,1145; *m/z* 593 (M+Na, 100), 413 (36), 301 (92), 295 (24), 239 (23), 227 (79), 159 (32), 129 (34), 91 (41).

V.4.38. 6-Bromo-3-nitro-(2R)-(1',2',3',4',5'-penta-O-acetil-D-mano-pentitol-1'-il)-1,2-dihidroquinolina 223c y 6-bromo-3-nitro-(2S)-(1',2',3',4',5'-penta-O-acetil-D-mano-pentitol-1'-il)-1,2-dihidroquinolina 224c.



A una mezcla de (*E*)-3,4,5,6,7-penta-*O*-acetil-*D*-mano-1-nitrohept-1-enitol **222** (1,0 g, 2,3 mmol) y 2-amino-5-bromobenzaldehído **213c** (0,46 g, 2,3 mmol) se añadió alúmina neutra (2,3 g) y unas gotas de diclorometano. La mezcla se calentó a unos 70 °C y se aplicó agitación magnética. Se siguió la transformación mediante c.c.f. (hexano:éter etílico, 5:1) y tras dos días se dio la reacción por finalizada. Se extrajo con metanol, obteniéndose 1,25 g (87%) de las dihidroquinolinas en proporción (2*S*):(2*R*) 1:1,1. Los diastereoisómeros se separaron mediante c.c.f. preparativa.

223c:

IR $\nu_{\text{máx}}$. (NaCl) 3378 m (-NH), 2963 f (-CH₂-), 1752 f (C=O), 1643 f, 1371 f (NO₂), 1603 m, 1509 m (C=C_{arom}), 1261 f (C-O-C) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 7,75 (s, 1H, H4), 7,28 (d, 2H, H5, H7), 6,59 (d, 1H, $J_{7,8} \approx 8,5$ Hz, H8), 5,49 (dd, 1H, $J_{1',2'} \approx 3,5$ Hz, $J_{2',3'} \approx 5,5$ Hz, H2'), 5,48 (dd, 1H, $J_{1,2} \approx 3,5$ Hz, $J_{1',2} \approx 5,0$ Hz, H2), 5,42 (dd, 1H, $J_{3',4'} \approx 6,5$ Hz, H3'), 5,28 (d, 1H, H1), 5,18 (t, 1H, H1'), 4,99 (m, 1H, H4'), 4,25 (dd, 1H, $J_{4',5'a} \approx 3,0$ Hz, $J_{5'a,5'b} \approx 12,5$ Hz, H5'a), 4,09 (dd, 1H, $J_{4',5'b} \approx 6,0$ Hz, H5'b), 2,10, 2,08, 2,04, 2,02, 1,93 (s, 3H, -OCOCH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 170,6, 170,3, 170,1, 169,8, 169,4 (-OCOCH₃), 142,6 (C3), 137,6 (C8a), 136,2, 133,1, 130,4 (C4, C5, C7), 117,3 (C4a), 115,5 (C8), 110,5 (C6), 71,4 (C1'), 69,1, 68,9, 68,3 (C2', C3', C4'), 61,3 (C5'), 51,0 (C2), 20,7, 20,6, 20,5 (-OCOCH₃).

MASAS (ESI): Encontrado (M+Na)⁺ 637,0638. Calculado para C₂₄H₂₇BrN₂O₁₂Na 637,0640.

224c:

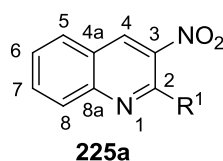
IR $\nu_{\text{máx.}}$ (NaCl) 3400 m (-NH), 2922 m (-CH₂-), 1749 f (C=O), 1645 m, 1371 f (NO₂), 1601 m, 1512 m (C=C_{arom}), 1218 f (C-O-C) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 7,76 (s, 1H, H4), 7,27 (dd, 1H, $J_{5,7} \approx 2,5$ Hz, $J_{7,8} \approx 8,5$ Hz, H7), 7,18 (d, 1H, H5), 6,55 (d, 1H, H8), 5,39 (dd, 1H, $J_{1',2'} \approx 10,5$ Hz, $J_{2',3'} \approx 2,5$ Hz, H2'), 5,37 (dd, 1H, $J_{3',4'} \approx 11,0$ Hz, H3'), 5,32 (d, 1H, $J_{1,2} \approx 3,5$ Hz, H1), 5,18 (m, 1H, H4'), 5,06 (dd, 1H, $J_{1',2} \approx 1,0$ Hz, H1'), 4,91 (dd, 1H, H2), 4,18 (dd, 1H, $J_{4',5'a} \approx 2,5$ Hz, $J_{5'a,5'b} \approx 12,5$ Hz, H5'a), 4,01 (dd, 1H, $J_{4',5'b} \approx 5,5$ Hz; H5'b), 2,24, 2,10, 2,03, 2,02, 1,72 (s, 3H, -OCOCH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 172,5, 170,5, 169,9, 169,8, 169,7 (-OCOCH₃), 144,2 (C3), 136,9 (C8a), 136,4, 132,4, 131,9 (C4, C5, C7), 116,8 (C4a), 115,1 (C8), 109,4 (C6), 69,6 (C1'), 69,9, 67,0, 66,5 (C2', C3', C4'), 61,9 (C5'), 50,8 (C2), 20,9, 20,8, 20,6, 20,5, 20,4 (-OCOCH₃).

MASAS (ESI): Encontrado (M+Na)⁺ 637,0644. Calculado para C₂₄H₂₇BrN₂O₁₂Na 637,0640.

V.4.39. 3-Nitro-2-(1',2',3',4',5'-penta-O-acetil-D-mano-pentitol-1'-il)-quinolina 225a.



A una disolución de **223a** y **224a** (0,12 mg, 0,21 mmol) en diclorometano (0,5 mL) se añadió dicromato sódico dihidratado (21 mg, 0,07 mmol), sílica gel húmeda (42 mg, 21 mg sílica + 21 mg agua) y bisulfato sódico hidratado (77 mg, 0,56 mmol). La suspensión resultante se agitó magnéticamente. Una placa cromatográfica del medio confirmó que se habían consumido los productos de partida a los treinta minutos. Se añadió diclorometano (10 mL), se filtraron la

sílica gel y las sales precipitadas y se extrajo la fase orgánica con disolución saturada de cloruro sódico (3 x 5 mL). Se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a sequedad. Como seguía habiendo iones Cr^{3+} en el medio, se aisló la quinolina por c.c.f. preparativa (hexano:éter etílico, 1:5). Se obtuvieron 52 mg del producto del título (47%).

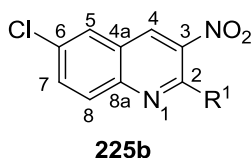
IR $\nu_{\text{máx.}}$ (NaCl) 3064 d ($-\text{CH}_3$), 2954 m ($-\text{CH}_2-$), 1747 f ($\text{C}=\text{O}$), 1664 m, 1372 f (NO_2), 1606 m, 1537 m ($\text{C}=\text{C}_{\text{arom}}$), 1218 f ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz): δ (ppm) 8,71 (s, 1H, H4), 8,20 (d, 1H, $J_{7,8} \approx 8,5$ Hz, H8), 7,95 (d, 1H, $J_{5,6} \approx 8,0$ Hz, H5), 7,91 (ddd, 1H, $J_{5,7} \approx 1,0$ Hz, H7), 7,70 (ddd, 1H, H6), 6,54 (d, 1H, $J_{1',2'} \approx 10,0$ Hz, H1'), 5,96 (dd, 1H, $J_{2',3'} \approx 2,0$ Hz, H2'), 5,76 (dd, 1H, $J_{3',4'} \approx 9,5$ Hz, H3'), 5,15 (m, 1H, H4'), 4,28 (dd, 1H, $J_{4',5'a} \approx 2,5$ Hz, $J_{5',5'b} \approx 12,5$ Hz, H5'a), 4,16 (dd, 1H, $J_{4',5'b} \approx 5,0$ Hz, H5'b), 2,23, 2,14, 2,07, 2,05, 1,77 (s, 3H, $-\text{OCOCH}_3$).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz): δ (ppm) 170,6, 169,9, 169,8, 169,7, 169,1 ($-\text{OCOCH}_3$), 148,6 (C2), 148,2 (C8a), 143,5 (C3), 133,2, 133,1, 129,7, 129,1, 128,8 (C4, C5, C6, C7, C8), 126,0 (C4a), 70,6 (C1'), 68,7, 67,9, 67,8 (C2', C3', C4'), 62,0 (C5'), 20,8, 20,7, 20,6, 20,5, 20,1 ($-\text{OCOCH}_3$).

MASAS (ESI): Encontrado $(\text{M}+\text{H})^+$ 535,1563. Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_{12}$ 535,1564.

V.4.40. 6-Cloro-3-nitro-2-(1',2',3',4',5'-penta-O-acetil-D-mano-pentitol-1'-il)quinolina 225b.



A una disolución **223b** y **224b** (0,42 g, 0,74 mmol) en diclorometano (4 mL) se añadió dicromato sódico dihidratado (78 mg, 0,26 mmol), sílica gel húmeda (0,34 mg, 0,17 g de sílica + 0,17 g de agua) y bisulfato sódico hidratado (0,29 g, 2,08 mmol). La suspensión se agitó magnéticamente y se controló el

proceso mediante c.c.f. (hexano:éter etílico, 1:5). Al cabo de una hora y cuarenta minutos la reacción había finalizado, por lo que se diluyó con más diclorometano y se filtraron las sales. Se concentró a presión reducida y se cromatografió mediante una columna *flash* (acetato de etilo) para terminar de eliminar los restos de iones metálicos. El residuo puro obtenido (0,32 g, 76%) estaba constituido por el producto del título.

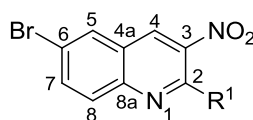
IR $\nu_{\text{máx.}}$ (NaCl) 3068 m (-CH₃), 2980 m (-CH₂-), 1751 f (C=O), 1556 m, 1371 f (NO₂), 1602 m, 1538 m (C=C_{arom}), 1219 f (C-O-C) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 8,61 (s, 1H, H4), 8,13 (d, 1H, $J_{7,8} \approx 9,0$ Hz, H8), 7,93 (d, 1H, $J_{5,7} \approx 2,5$ Hz, H5), 7,83 (dd, 1H, H7), 6,47 (d, 1H, $J_{1',2'} \approx 9,5$ Hz, H1'), 5,92 (dd, 1H, $J_{2',3'} \approx 1,5$ Hz, H2'), 5,75 (dd, 1H, $J_{3',4'} \approx 9,0$ Hz, H3'), 5,16 (m, 1H, H4'), 4,28 (dd, 1H, $J_{4',5'a} \approx 2,5$ Hz, $J_{5'a,5'b} \approx 12,5$ Hz, H5'a), 4,16 (dd, 1H, $J_{4',5'b} \approx 5,0$ Hz, H5'b), 2,22, 2,14, 2,07, 2,05, 1,78 (s, 3H, -OCOCH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 170,6, 169,1, 169,8, 169,7, 169,1 (-OCOCH₃), 149,0 (C2), 146,5 (C8a), 144,1 (C3), 135,4 (C6), 134,2, 132,1, 131,2 (C7, C4, C8), 127,2 (C5), 126,7 (C4a), 70,5 (C1'), 68,6, 67,9, 67,7 (C2', C3', C4'), 62,0 (C5'), 20,8, 20,7, 20,6, 20,5, 20,1 (-OCOCH₃).

MASAS (ESI): Encontrado (M+H)⁺ 569,1188. Calculado para C₂₄H₂₆ClN₂O₁₂ 569,1174.

V.4.41. 6-Bromo-3-nitro-2-(1',2',3',4',5'-penta-*O*-acetil-*D*-mano-pentitol-1'-il)quinolina **225c**.



225c

A una disolución de **223c** y **224c** (0,5 g, 0,81 mmol) en diclorometano (4 mL) se añadió dicromato sódico dihidratado (81,3 mg, 0,28 mmol), sílica gel húmeda (0,16 g, 80 mg de sílica + 80 mg de agua) y bisulfato sódico hidratado

(0,3 g, 2,15 mmol). La suspensión resultante se agitó magnéticamente y se controló el proceso mediante c.c.f. (hexano:éter etílico, 1:5). Al cabo de tres horas la reacción había finalizado, por lo que se diluyó con más diclorometano y se filtraron las sales. Se concentró a presión reducida y se cromatografió mediante una columna *flash* (acetato de etilo) para tratar de eliminar los restos de iones metálicos. El residuo puro obtenido (0,42 g, 85%) estaba constituido por el producto del título.

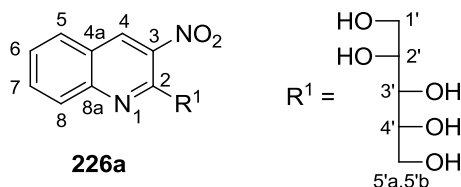
IR $\nu_{\text{máx.}}$ (NaCl) 2963 m (-CH₂-), 1748 f (C=O), 1537 m, 1371 f (NO₂), 1599 m (C=C_{arom}), 1215 f (C-O-C) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 8,53 (s, 1H, H4), 8,04 (d, 1H, $J_{5,7} \approx 1,2$ Hz, H5), 7,99 (d, 1H, $J_{7,8} \approx 8,8$ Hz, H8), 7,89 (dd, 1H, H7), 6,40 (d, 1H, $J_{1',2'} \approx 9,6$ Hz, H1'), 5,84 (dd, 1H, $J_{2',3'} \approx 1,2$ Hz, H2'), 5,67 (dd, 1H, $J_{3',4'} \approx 9,6$ Hz, H3'), 5,08 (m, 1H, H4'), 4,20 (dd, 1H, $J_{4',5'a} \approx 2,0$ Hz, $J_{5'a,5'b} \approx 12,4$ Hz, H5'a), 4,09 (dd, 1H, $J_{4',5'b} \approx 4,8$ Hz, H5'b), 2,15, 2,07, 2,00, 1,97, 1,70 (s, 3H, -OCOCH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 170,6, 169,9, 169,8, 169,7, 169,1 (-OCOCH₃), 149,1 (C2), 146,7 (C8a), 144,0 (C3), 136,7, 132,0, 131,1, 130,5 (C4, C5, C7, C8), 127,0 (C6), 123,5 (C4a), 70,5 (C1'), 68,5, 67,9, 67,6 (C2', C3', C4'), 62,0 (C5'), 20,8, 20,7, 20,6, 20,5, 20,1 (-OCOCH₃).

MASAS (ESI): Encontrado (M+Na)⁺ 635,0476. Calculado para C₂₄H₂₅BrN₂O₁₂Na 635,0483.

V.4.42. 3-Nitro-2-(D-mano-pentitol-1'-il)quinolina **226a**.



A una disolución de **225a** (0,2 g, 0,37 mmol) en metanol al 90% (5,6 mL) se añadió carbonato potásico (0,21 g). La mezcla se agitó magnéticamente y se dejó reaccionar a temperatura ambiente. Transcurrida una hora y media la

c.c.f. del medio (benceno:metanol, 3:1) reveló que se había consumido el material de partida, por lo que se acidificó ligeramente el medio hasta pH ~ 6 con HCl diluido. Se concentró un poco la disolución y se conservó el matraz en el frigorífico, cristalizando un sólido que resultó ser el producto del título (50,7 mg, 42%).

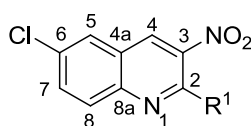
IR $\nu_{\text{máx.}}$ (KBr) 3450 f (-OH), 3245 m (-CH-), 1620 m, 1335 f (NO₂), 1605 m, 1528 f (C=C_{arom}), 1057 m (C-OH) cm⁻¹.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 500 MHz): δ (ppm) 9,04 (s, 1H, H4), 8,21 (d, 1H, $J_{5,6} \approx 8,0$ Hz, H5), 8,16 (d, 1H, $J_{7,8} \approx 8,5$ Hz, H8), 7,98 (ddd, 1H, H7), 7,77 (t, 1H, H6), 5,44 (sa, 1H intercambiable, OH), 5,36 (d, 1H, $J_{1',OH} \approx 9,0$ Hz, H1'), 4,33 (m, 4H intercambiables, 4 OH), 3,92, 3,73 (cada una d, 1H, $J_{1',2'} \approx 9,0$ Hz, H2', H3'), 3,64 (dd, 1H, $J_{4',5'} \approx 3,0$ Hz, $J_{3',4'} \approx 10,5$ Hz, H4'), 3,44 (m, 2H, H5a', H5b').

¹³C-RMN (DMSO-d₆, 125 MHz): δ (ppm) 155,7 (C2), 146,9 (C8a), 144,3 (C3), 132,7, 132,4, 129,2, 128,4, 128,1 (C4, C5, C6, C7, C8), 125,5 (C4a), 72,7 (C1'), 71,1, 69,5, 68,7 (C2', C3', C4'), 64,0 (C5').

MASAS (ESI): Encontrado (M+H)⁺ 325,1037. Calculado para C₁₄H₁₇N₂O₇ 325,1036.

V.4.43. 6-Cloro-3-nitro-2-(D-mano-pentitol-1'-il)quinolina 226b.



226b

A una disolución de **225b** (0,30 g, 0,53 mmol) en metanol al 90% (7,9 mL) se añadió carbonato potásico (0,3 g), se agitó magnéticamente y se dejó reaccionar a temperatura ambiente. Transcurrida una hora la c.c.f. del medio (benceno:metanol, 3:1) reveló que se había consumido el material de partida, por lo que se acidificó ligeramente el medio hasta pH ~ 6 con HCl diluido. Se concentró un poco la disolución y se conservó el matraz en el frigorífico,

crystalizando un sólido que se filtró y se lavó con metanol frío, resultando ser el producto del título (99,2 mg, 53%)

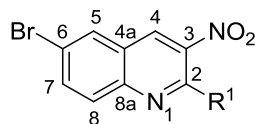
IR $\nu_{\text{máx.}}$ (KBr) 3570 f (-OH), 3204 f (-CH-), 1534 m, 1361 f (NO₂), 1605 f (C=C_{arom}), 1066 m (C-OH) cm⁻¹.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 500 MHz): δ (ppm) 9,00 (s, 1H, H4), 8,34 (s, 1H, H5), 8,17 (d, 1H, $J_{7,8} \approx 9,0$ Hz, H8), 7,99 (d, 1H, H7), 5,52 (sa, 1H intercambiable, OH), 5,33 (d, 1H, $J_{1',OH} \approx 8,0$ Hz, H1'), 4,47-4,37 (m, 4H intercambiables, 4 OH), 3,92, 3,72, 3,64, 3,44 (d, 1H, H2', H3', H4', H5a', H5b').

¹³C-RMN (DMSO-d₆, 125 MHz): δ (ppm) 156,4 (C2), 145,4 (C8a), 144,8 (C3), 132,4 (C6), 133,1, 131,6, 130,5, 127,6 (C4, C5, C7, C8), 126,3 (C4a), 72,6 (C1'), 71,0, 69,5, 68,8 (C2', C3', C4'); 63,8 (C5').

MASAS (ESI): Encontrado (M+H)⁺ 325,1037. Calculado para C₁₄H₁₇N₂O₇ 325,1036.

V.4.44. 6-Bromo-3-nitro-2-(D-mano-pentitol-1'-il)quinolina 226c.



226c

A una disolución de **225c** (0,42 g, 0,69 mmol) en metanol al 90% (10,3 mL) se añadió carbonato potásico (0,39 g). La mezcla se agitó magnéticamente y se dejó reaccionar a temperatura ambiente. Transcurrida una hora la c.c.f. del medio (benceno:metanol, 3:1) reveló que se había consumido el material de partida, por lo que se acidificó ligeramente el medio hasta pH ~ 6 con HCl diluido. Se filtró el medio de reacción, obteniéndose un sólido que se lavó con metanol frío, y que resultó ser el producto del título (0,19 g, 67%)

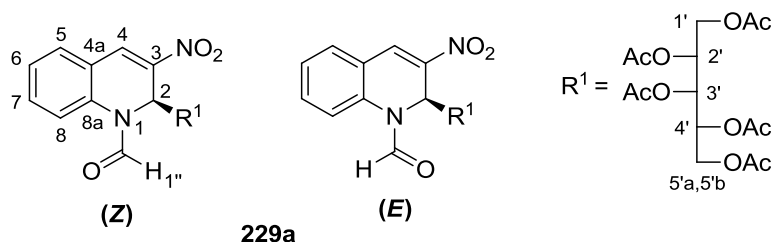
IR $\nu_{\text{máx.}}$ (KBr) 3285 f (-CH-, -OH), 1531 f, 1359 m (NO₂), 1613 m, (C=C_{arom}), 1021 f (C-OH) cm⁻¹.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ (ppm) 8,97 (s, 1H, H4), 8,47 (s, 1H, H5), 8,09 (s, 2H, H7, H8), 5,52 (sa, 1H intercambiable, OH), 5,33 (d, 1H, $J_{1',\text{OH}} \approx 8,0$ Hz, H1'), 4,47-4,37 (m, 4H intercambiables, 4 OH), 3,92, 3,72, 3,64, 3,44 (d, 1H, H2', H3', H4', H5a', H5b').

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ (ppm) 156,6 (C2), 145,8 (C8a), 145,0 (C3), 127,0 (C6), 135,9, 131,7, 131,1, 130,8 (C4, C5, C7, C8), 121,3 (C4a), 72,9 (C1'), 71,2, 69,7, 69,0 (C2', C3', C4'), 64,0 (C5').

MASAS (ESI): Encontrado $(\text{M}+\text{Na})^+$ 424,9949. Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_7\text{Na}$ 424,9955.

V.4.45. 1-Formil-3-nitro-(2S)-(1',2',3',4',5'-penta-O-acetil-D-galactopentitol-1'-il)-1,2-dihidroquinolina 229a.



El compuesto **218a** (0,1 g, 0,19 mmol) se trató con una mezcla de ácido fórmico (33,7 μL , 0,89 mmol) y anhídrido acético (87,3 μL , 0,92 mmol) a temperatura ambiente. La disolución obtenida se agitó magnéticamente durante una hora y diez minutos, tiempo en el que la placa cromatográfica reveló que se había consumido el material de partida (hexano:éter etílico, 1:5). Se concentró el medio a sequedad, se disolvió en diclorometano (10 mL) y se lavó con disolución de bicarbonato sódico al 5% (2 x 10 mL). Se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente, obteniéndose 99,6 mg (95%) del producto del título.

En el espectro de $^1\text{H-RMN}$ del medio bruto de reacción se observaron las señales debidas a dos rotámeros en proporción 1:0,14. Para aislarlo, se comprobó previamente que en contacto con sílica gel, la formación del rotámero minoritario estaba favorecida, por lo que se separaron ambos mediante c.c.f. preparativa (hexano:éter etílico, 1:5, 2 eluciones).

229a (Z):

IR $\nu_{\text{máx.}}$ (NaCl) 3072 d (-CH₃), 2964 d (-CH₂-), 1753 f (C=O, éster), 1693 m (C=O, amida), 1604 d, 1523 m (C=C_{arom}), 1373 m (NO₂), 1215 f (C-O-C) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 8,42 (s, 1H, H1'), 7,94 (s, 1H, H4), 7,58 (dd, 2H, H6, H7), 7,42 (t, 2H, H5, H8), 6,40 (d, 1H, $J_{1',2} \approx 8,5$ Hz, H2), 5,28 (dd, 1H, $J_{3',4'} \approx 2,5$ Hz, $J_{2',3'} \approx 8,0$ Hz, H3'), 5,17 (dd, 1H, $J_{1',2'} \approx 2,0$ Hz; H2'), 5,15 (dd, 1H, H1'), 5,04 (m, 1H, H4'), 4,11 (dd, 1H, $J_{4',5'a} \approx 5,0$ Hz, $J_{5'a,5'b} \approx 11,5$ Hz, H5'a), 3,84 (dd, 1H, $J_{4',5'b} \approx 6,5$ Hz, H5'b), 2,16, 2,06, 2,02, 1,93, 1,92 (s, 3H, -OCOCH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 170,4, 170,1, 170,0, 169,9, 169,6 (-OCOCH₃), 161,7 (-NCHO), 143,4 (C3), 135,0 (C8a), 133,2, 132,6, 129,4, 127,1 (C4, C5, C6, C7), 123,1 (C4a), 119,3 (C8), 69,6 (C1'), 68,4, 68,0, 66,9 (C2', C3', C4'), 61,6 (C5'), 45,8 (C2), 20,8, 20,7, 20,6, 20,5, 20,4 (-O-COCH₃).

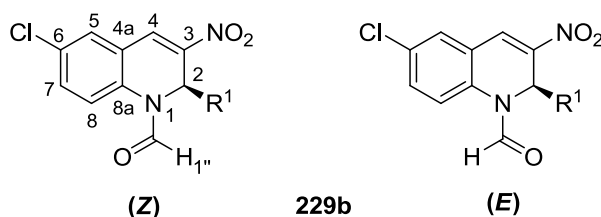
MASAS (ESI): Encontrado (M+Na)⁺ 587,1472. Calculado para C₂₅H₂₈N₂O₁₃Na 587,1484.

229a (E):

¹H-RMN (CDCl₃, 500 Hz): δ (ppm) 8,63 (s, 1H, H1'), 7,92 (s, 1H, H4), 7,53-7,30 (4H, H5, H6, H7, H8), 6,30 (d, 1H, $J_{1',2} \approx 2,0$ Hz, H2), 5,38 (da, 2H, H3', H2'), 5,27 (m, 1H, H1'), 5,25 (m, 1H, H4'), 4,26 (dd, 1H, $J_{4',5'a} \approx 5,0$ Hz, $J_{5'a,5'b} \approx 11,5$ Hz, H5'a), 3,90 (dd, 1H, $J_{4',5'b} \approx 6,5$ Hz, H5'b), 2,16, 2,06, 2,02, 1,93, 1,92 (s, 3H, -OCOCH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 Hz): δ (ppm) 170,4, 170,3, 170,0, 169,2, 169,1 (-OCOCH₃), 162,7 (-NCHO), 142,4 (C3), 137,8 (C8a), 133,2, 130,7, 130,6, 126,2 (C4, C5, C6, C7), 122,8 (C4a), 119,2 (C8), 71,8 (C1'), 69,7, 68,0, 66,7 (C2', C3', C4'), 62,0 (C5'), 48,7 (C2), 20,7, 20,6, 19,5 (-OCOCH₃).

V.4.46. 6-Cloro-1-formil-3-nitro-(2S)-(1',2',3',4',5'-penta-O-acetil-D-galacto-pentitol-1'-il)-1,2-dihidroquinolina 229b.



El compuesto **218b** (0,83 g, 1,45 mmol) se trató con una mezcla de ácido fórmico (0,26 mL, 6,89 mmol) y anhídrido acético (0,68 mL, 7,14 mmol) a temperatura ambiente. La disolución obtenida se agitó magnéticamente durante una hora y veinte minutos, tiempo en el que la placa cromatográfica (hexano:éter etílico, 1:5) reveló que se había consumido el material de partida. Se concentró el medio a sequedad, se disolvió en diclorometano (40 mL) y se lavó con disolución de bicarbonato sódico al 5% (2 x 30 mL). Se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se llevó a sequedad, obteniéndose 0,69 g (79%) de la mezcla de productos del título, en proporción 1:0,14. Mediante c.c.f. preparativa (hexano:éter etílico, 1:5), fue posible aislar y caracterizar los rotámeros de la dihidroquinolina formilada.

229b (Z):

IR $\nu_{\text{máx.}}$ (NaCl) 3067 d (-CH₃), 2964 d (-CH₂-), 1750 f (C=O, éster), 1699 f (C=O, amida), 1652 d, 1372 m (NO₂), 1525 m (C=C_{arom}), 1213 f (C-O-C) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 8,38 (s, 1H, H1'), 7,85 (s, 1H, H4), 7,56 (s, 1H, H5), 7,55 (dd, 1H, $J_{7,8} \approx 8,0$ Hz, $J_{5,7} \approx 2,0$ Hz, H7), 7,38 (d, 1H, H8), 6,38 (d, 1H, $J_{1',2'} \approx 8,5$ Hz, H2), 5,28 (dd, 1H, $J_{3',4'} \approx 3,0$ Hz, $J_{2',3'} \approx 8,0$ Hz, H3'), 5,14 (dd, 1H, $J_{1',2'} \approx 2,5$ Hz; H2'), 5,11 (dd, 1H, H1'), 5,03 (m, 1H, H4'), 4,11 (dd, 1H, $J_{4',5'a} \approx 5,0$ Hz, $J_{5'a,5'b} \approx 11,5$ Hz, H5'a), 3,85 (dd, 1H, $J_{4',5'b} \approx 6,5$ Hz, H5'b), 2,17, 2,06, 2,03, 1,95, 1,94 (s, 3H, -OCOCH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 170,4, 170,1, 170,0, 169,9, 169,6 (-OCOCH₃), 161,4 (-NCHO), 144,5 (C3), 133,4 (C8a), 132,9, 130,9, 128,1 (C4,

C5,C7), 132,7 (C6), 124,5 (C4a), 120,5 (C8), 69,5 (C1'), 68,3, 68,0, 66,8 (C2', C3', C4'), 61,6 (C5'), 45,8 (C2), 20,8, 20,7, 20,7, 20,6, 20,5 (-OCOCH₃).

MASAS (ESI): Encontrado (M+Na)⁺ 621,1081. Calculado para C₂₅H₂₇ClN₂O₁₃Na 621,1094.

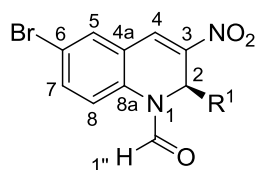
229b (E):

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 8,60 (s, 1H, H1'), 7,85 (s, 1H, H4), 7,49 (dd, 1H, J_{7,8} ≈ 8,5 Hz, J_{5,7} ≈ 2,5 Hz, H7), 7,43 (d, 1H, H5), 7,28 (d, 1H, H8), 6,29 (d, 1H, J_{1',2'} ≈ 2,0 Hz, H2), 5,40 (dd, 1H, J_{3',4'} ≈ 2,0 Hz, J_{2',3'} ≈ 8,5 Hz, H3'), 5,31 (dd, 1H, J_{1',2'} ≈ 5,5 Hz; H2'), 5,27 (m, 1H, H4'), 5,22 (dd, 1H, H1'), 4,26 (dd, 1H, J_{4',5'a} ≈ 5,0 Hz, J_{5'a,5'b} ≈ 11,5 Hz, H5'a), 3,90 (dd, 1H, J_{4',5'b} ≈ 7,0 Hz, H5'b), 2,21, 2,14, 2,03, 2,02, 1,53 (s, 3H, -OCOCH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 170,4, 170,0, 169,2, 169,0 (-OCOCH₃), 162,4 (-NCHO), 143,3 (C3), 136,2 (C8a), 132,7, 129,9, 129,4 (C4, C5,C7), 131,7 (C6), 124,2 (C4a), 120,4 (C8), 71,9 (C1'), 69,9, 68,0, 66,3 (C2', C3', C4'), 61,9 (C5'), 48,8 (C2), 20,7, 20,6, 20,6, 20,5, 19,7 (-OCOCH₃).

MASAS (ESI): Encontrado (M+Na)⁺ 621,1084. Calculado para C₂₅H₂₇ClN₂O₁₃Na 621,1094.

V.4.47. 6-Bromo-1-formil-3-nitro-(2S)-(1',2',3',4',5'-penta-O-acetil-D-galacto-pentitol-1'-il)-1,2-dihidroquinolina 229c.



229c (Z/E)

El compuesto **218c** (1,0 g, 1,45 mmol) se trató con una mezcla de ácido fórmico (0,29 mL, 7,69 mmol) y anhídrido acético (0,76 mL, 8,04 mmol) a temperatura ambiente. La disolución obtenida se agitó magnéticamente durante una hora y veinte minutos, tiempo en el que la placa cromatográfica (hexano:éter etílico, 1:5) reveló que se había consumido el material de partida. Se concentró

el medio a sequedad, se disolvió en diclorometano (40 mL) y se lavó con disolución de bicarbonato sódico al 5% (2 x 30 mL). Se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se llevó a sequedad, obteniéndose 0,67 g (64%) del producto del título.

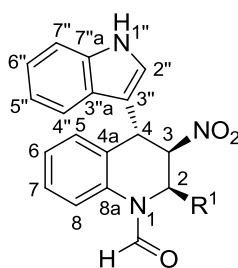
IR $\nu_{\text{máx.}}$ (NaCl) 3066 d (-CH₃), 2963 d (-CH₂-), 1749 f (C=O, éster), 1698 f (C=O, amida), 1651 m, 1372 f (NO₂), 1525 f (C=C_{arom}), 1215 f (C-O-C) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 Hz): δ (ppm) 8,38 (s, 1H, H1'), 7,85 (s, 1H, H4), 7,71 (s, 1H, H5), 7,69 (t, 1H, $J_{7,8} \approx 8,0$ Hz, H7), 7,32 (d, 1H, H8), 6,38 (d, 1H, $J_{1',2'} \approx 8,0$ Hz, H2'), 5,28 (dd, 1H, $J_{1',2'} \approx 3,0$ Hz, H1'), 5,13 (dd, 1H, $J_{2',3'} \approx 8,0$ Hz, H2'), 5,11 (dd, 1H, $J_{3',4'} \approx 2,0$ Hz; H3'), 5,03 (m, 1H, H4'), 4,11 (dd, 1H, $J_{4',5'a} \approx 5,5$ Hz, $J_{5'a,5'b} \approx 12,0$ Hz, H5'a), 3,85 (dd, 1H, $J_{4',5'b} \approx 6,0$ Hz, H5'b), 2,17, 2,06, 2,03, 1,95, 1,94 (s, 3H, -OCOCH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 Hz): δ (ppm) 170,5, 170,1, 170,0, 169,9, 169,6 (-OCOCH₃), 161,4 (-NCHO), 144,3 (C3), 135,8 (C7), 133,9, 128,0, 120,7 (C4, C5, C8), 133,8 (C4a), 124,7 (C8a), 120,1 (C6), 69,4 (C1'), 68,2, 67,9, 66,8 (C2', C3', C4'), 61,5 (C5'), 45,7 (C2), 20,9, 20,7, 20,6, 20,5, 20,3 (-OCOCH₃).

MASAS (ESI): Encontrado (M+Na)⁺ 665,0580. Calculado para C₂₅H₂₇BrN₂O₁₃Na 665,0589.

V.4.48. (1Z)-Formil-(4S)-(indol-3''-il)-(3R)-nitro-(2S)-(1',2',3',4',5'-penta-O-acetil-D-galacto-pentitol-1'-il)tetrahidroquinolina 230a.



230a (Z)

A una mezcla de **229a** (0,12 g, 0,21 mmol) e indol **227** (24,9 mg, 0,21 mmol) se añadió alúmina básica activada (0,21 g) y unas gotas de

diclorometano. Se agitó magnéticamente calentando a 60-70 °C y se monitorizó mediante c.c.f. (hexano:acetato de etilo, 1:1). Transcurridos seis días se extrajo el medio con metanol, observándose mediante $^1\text{H-RMN}$ que se formaban dos rotámeros en proporción 1:1; sin embargo, no fue posible separarlos.

Se trató la mezcla de isómeros (97,4 mg, 0,14 mmol) con DBU (42,7 μL , 0,29 mmol) en acetonitrilo (1 mL) para inducir la eliminación de ácido nitroso. Al cabo de tres horas se observó mediante c.c.f. la desaparición del material de partida. Se añadió HCl 1 N (5 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 5 mL). Se lavó con disolución saturada de cloruro sódico (2 x 5 mL), se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a sequedad, obteniéndose un aceite oscuro. El espectro de $^1\text{H-RMN}$ confirmó que se trataba de uno de los rotámeros de la adición.

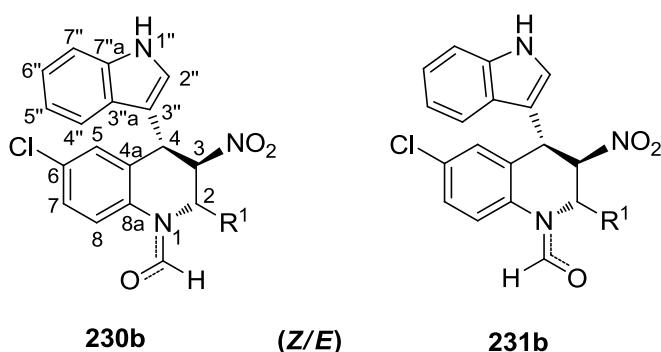
IR $\nu_{\text{máx.}}$ (NaCl) 3379 m (-NH), 3059 d (-CH₃), 2964 d (-CH₂-), 1752 f (C=O, éster), 1686 m (C=O, amida), 1622 d, 1372 m (NO₂), 1584 m, 1556 m (C=C_{arom}), 1215 f (C-O-C) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 8,65 (s, 1H, -NCHO), 8,48 (sa, 1H, NH), 7,35-6,65 (9H, arom.), 5,80 (dd, 1H, $J_{1,2} \approx 10,5$ Hz, $J_{2,3} \approx 4,0$ Hz, H2), 5,58 (dd, 1H, $J_{1,2} \approx 1,5$ Hz, H1'), 5,25 (d, 1H, $J_{3,4} \approx 11,5$ Hz, H4), 5,17 (dd, 1H, $J_{2,3} \approx 8,0$ Hz, H2'), 5,07 (m, 3H, H3, H3', H4'), 4,14 (dd, 1H, $J_{4,5'a} \approx 4,5$ Hz, $J_{5'a,5'b} \approx 12,5$ Hz, H5'a), 3,58 (dd, 1H, $J_{4,5'b} \approx 6,5$ Hz, H5'b), 2,16, 2,05, 2,04, 2,01, 1,92 (s, 3H, -OCOCH₃).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 170,4, 170,4, 170,2, 170,0, 169,8 (-OCOCH₃), 161,5 (-NCHO), 136,6, 133,0, 131,1, 129,7, 128,7, 127,2, 125,3, 124,7, 122,3, 119,9, 119,7, 119,3, 118,1, 112,7, 111,8 (C8a, C4a, C5, C6, C7, C8, C2'', C3''a, C7''a, C5'', C6'', C7''), 84,3 (C3), 68,1, 68,0, 66,9, 66,0 (C1', C2', C3', C4'), 62,0 (C5'), 49,0 (C2), 35,6 (C4), 20,9, 20,8, 20,7, 20,6 (-OCOCH₃).

MASAS (ESI): Encontrado (M+Na)⁺ 704,2043. Calculado para C₃₃H₃₅N₃O₁₃Na 704,2062.

V.4.49. 6-Cloro-(1Z)-formil-(4S)-(indol-3''-il)-(3R)-(3a)-nitro-(2S)-(2e)-(1',2',3',4',5'-penta-O-acetil-D-galacto-pentitol-1'-il)tetrahydroquinolina 230b y 6-cloro-(1E)-formil-(4S)-(indol-3''-il)-(3R)-(3a)-nitro-(2S)-(2e)-(1',2',3',4',5'-penta-O-acetil-D-galacto-pentitol-1'-il)tetrahydroquinolina 231b.¹⁴¹



A una mezcla de **229b** (0,12 g, 0,21 mmol) e indol **227** (20 mg, 0,17 mmol) se añadió alúmina básica activada (0,21 g, estufa a 120 °C) y unas gotas de diclorometano. Se agitó magnéticamente calentando a 60-70 °C, monitorizando la reacción mediante c.c.f. Transcurridos dos días se extrajo el medio con metanol, obteniéndose 0,12 g (81%) de la mezcla de productos del título, que fueron aislados mediante c.c.f. preparativa (hexano:acetato de etilo, 1:1, dos eluciones).

230b (Z):

IR $\nu_{\text{máx.}}$ (NaCl) 2924 d (-CH₂-), 1749 f (C=O, éster), 1690 f (C=O, amida), 1558 m (C=C_{arom.}), 1371 m (NO₂), 1215 f (C-O-C) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 8,61 (s, 1H, -NCHO), 8,28 (sa, 1H, NH), 7,37-6,67 (8H, arom.), 5,80 (dd, 1H, $J_{1,2} \approx 10,0$ Hz, $J_{2,3} \approx 3,5$ Hz, H2), 5,54 (d, 1H, H1'), 5,21 (d, 1H, $J_{3,4} \approx 11,5$ Hz, H4), 5,13 (d, 1H, $J_{2,3'} \approx 8,5$ Hz, H2'), 5,03 (m, 3H, H3, H3', H4'), 4,14 (dd, 1H, $J_{4',5'a} \approx 4,5$ Hz, $J_{5'a,5'b} \approx 12,0$ Hz, H5'a), 3,66 (dd, 1H, $J_{4',5'b} \approx 6,0$ Hz, H5'b), 2,16, 2,06, 2,04, 2,02, 1,96 (s, 3H, -OCOCH₃).

¹⁴¹ Las letras *a* y *e* denotan *axial* y *ecuatorial*, respectivamente. Dicha notación se ha tomado del libro de Francisco González Alcaraz *Nomenclatura de Química Orgánica* (Ed. Universidad de Murcia), 1991.

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 170,4, 170,4, 170,2, 170,0, 169,9 (-OCOCH₃), 161,1 (-NCHO), 136,7, 132,9, 131,8, 131,7, 130,9, 129,2, 125,4, 124,5, 122,7, 122,6, 120,7, 120,3, 118,0, 112,2, 111,9 (C8a, C4a, C5, C6, C7, C8, C2'', C3''a, C7''a, C5'', C6'', C7''), 83,7 (C3), 68,0, 67,9, 66,9, 65,9 (C1', C2', C3', C4'), 62,1 (C5'), 49,0 (C2), 35,6 (C4), 21,0, 20,8, 20,7, 20,6, 20,5 (-OCOCH₃).

MASAS (ESI): Encontrado (M+Na)⁺ 738,1658. Calculado para C₃₃H₃₄ClN₃O₁₃Na 738,1672.

231b (E):

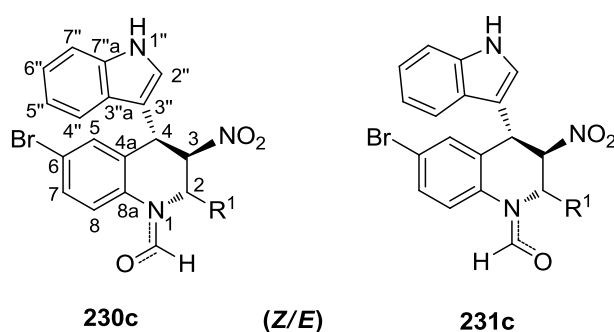
IR ν_{máx.} (NaCl) 2925 d (-CH₂-), 1748 f (C=O, éster), 1691 f (C=O, amida), 1556 m (C=C_{arom}), 1371 m (NO₂), 1215 f (C-O-C) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 8,45 (s, 1H, -NCHO), 8,39 (sa, 1H, NH), 7,70-6,94 (8H, arom.), 5,51 (dd, 1H, J_{1',2'} ≈ 10,0 Hz, J_{2,3} ≈ 2,0 Hz, H2), 5,39 (d, 1H, J_{3,4} ≈ 5,5 Hz, H4), 5,37 (dd, 1H, J_{1',2'} ≈ 2,0 Hz, H1'), 5,30 (m, 2H, H2', H3'), 5,07 (dd, 1H, H3), 5,02 (td, 1H, H4'), 4,22 (dd, 1H, J_{4',5'a} ≈ 5,5 Hz, J_{5'a,5'b} ≈ 11,5 Hz, H5'a), 3,80 (dd, 1H, J_{4',5'b} ≈ 6,5 Hz, H5'b), 2,28, 2,15, 2,09, 2,07, 2,04 (s, 3H, -OCOCH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 171,4, 170,4, 170,2, 170,0, 169,9 (-OCOCH₃), 163,5 (-NCHO), 135,5, 133,4, 132,0, 130,4, 129,7, 128,7, 127,1, 124,7, 122,8, 121,0, 120,5, 117,7, 111,6, 110,2 (C8a, C4a, C5, C6, C7, C8, C2'', C3''a, C8''a, C5'', C6'', C7''), 82,4 (C3), 68,7, 67,8, 67,5, 66,4 (C1', C2', C3', C4'), 61,6 (C5'), 50,1 (C2), 34,1 (C4), 21,1, 20,9, 20,7, 20,6 (-OCOCH₃).

MASAS (ESI): Encontrado (M+Na)⁺ 738,1651. Calculado para C₃₃H₃₄ClN₃O₁₃Na 738,1672.

V.4.50. 6-Bromo-(1Z)-formil-(4S)-(indol-3''-il)-(3R)-(3a)-nitro-(2S)-(2e)-(1',2',3',4',5'-penta-O-acetil-D-galacto-pentitol-1'-il)tetrahydroquinolina 230c y 6-bromo-(1E)-formil-(4S)-(indol-3''-il)-(3R)-(3a)-nitro-(2S)-(2e)-(1',2',3',4',5'-penta-O-acetil-D-galacto-pentitol-1'-il)tetrahydroquinolina 231c.¹⁴¹



A una mezcla de **229c** (0,15 g, 0,23 mmol) e indol **227** (27,4 mg, 0,23 mmol) se añadió alúmina básica (0,23 g) y unas gotas de diclorometano. Se agitó magnéticamente y se calentó a unos 60-70 °C. Se siguió la reacción cromatográficamente (hexano:éter etílico, 1:5), y a los cuatro días, la placa mostró que se había consumido el material de partida, por lo que se extrajo el medio con metanol. El residuo resultante estaba constituido por los dos productos del título (0,13 g, 76%) que fueron aislados mediante c.c.f. preparativa (hexano:éter etílico, 1:5, dos eluciones).

230c (Z/E):

IR $\nu_{\text{máx.}}$ (NaCl) 3406 d (NH), 2925 d (-CH₂-), 1749 f (C=O, éster), 1689 m (C=O, amida), 1558 m (C=C_{arom}), 1371 f (NO₂), 1216 f (C-O-C) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 8,60 (s, 1H, -NCHO), 8,26 (sa, 1H, NH), 7,62-6,67 (8H, arom.), 5,79 (dd, 1H, $J_{1',2'} \approx 10,5$ Hz, $J_{2,3} \approx 4,0$ Hz, H2), 5,54 (dd, 1H, $J_{1',2'} \approx 1,5$ Hz, H1'), 5,21 (d, 1H, $J_{3,4} \approx 11,5$ Hz, H4), 5,13 (dd, 1H, $J_{2',3'} \approx 8,5$ Hz, H2'), 5,09-5,02 (m, 3H, H3, H3', H4'), 4,14 (dd, 1H, $J_{4',5'a} \approx 4,5$ Hz, $J_{5'a,5'b} \approx 12,0$ Hz, H5'a), 3,66 (dd, 1H, $J_{4',5'b} \approx 6,5$ Hz, H5'b), 2,16, 2,06, 2,04, 2,02, 1,97 (s, 3H, -OCOCH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 171,4, 170,4, 170,3, 170,0, 169,9 (-OCOCH₃), 163,5 (-NCHO), 135,4, 133,9, 132,6, 131,6, 130,7, 129,1, 127,0, 124,7, 122,8, 121,2, 120,4, 119,7, 117,6, 111,6, 110,1 (C8a, C4a, C5, C6, C7, C8, C2'', C3''a, C7''a, C5'', C6'', C7''), 82,3 (C3), 68,6, 67,7, 67,4, 66,3 (C1', C2', C3', C4'), 61,6 (C5'), 50,0 (C2), 34,0 (C4), 21,1, 20,9, 20,8, 20,6 (-OCOCH₃).

MASAS (ESI): Encontrado (M+Na)⁺ 782,1166. Calculado para C₃₃H₃₄BrN₃O₁₃Na 782,1167.

231c (Z/E):

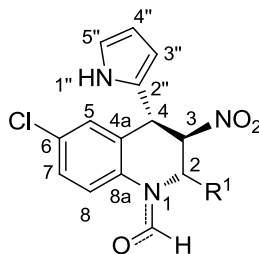
IR v_{máx.} (NaCl) 3370 d (NH), 2929 d (-CH₂-), 1749 f (C=O, éster), 1692 m (C=O, amida), 1557 m (C=C_{arom}), 1371 m (NO₂), 1216 f (C-O-C) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 8,42 (sa, 2H, -NCHO, NH), 7,70-6,92 (8H, arom.), 5,48 (dd, 1H, J_{1,2} ≈ 10,0 Hz, J_{2,3} ≈ 2,5 Hz, H2), 5,37 (d, 1H, J_{3,4} ≈ 6,0 Hz, H4), 5,34 (dd, 1H, J_{1,2} ≈ 2,0 Hz, H1'), 5,31-5,27 (2 dd, 2H, H2', H3'), 5,03 (dd, 1H, H3), 4,99 (td, 1H, H4'), 4,21 (dd, 1H, J_{4',5'a} ≈ 5,0 Hz, J_{5'a,5'b} ≈ 11,5 Hz, H5'a), 3,78 (dd, 1H, J_{4',5'b} ≈ 6,5 Hz, H5'b), 2,26, 2,13, 2,07, 2,06, 2,02 (s, 3H, -OCOCH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 171,4, 170,4, 170,2, 170,0, 169,9 (-OCOCH₃), 163,5 (-NCHO), 135,5, 133,9, 132,6, 130,7, 129,1, 127,0, 126,1, 124,7, 122,8, 121,3, 119,7, 117,6, 111,6, 110,1 (C8a, C4a, C5, C6, C7, C8, C2'', C3'', C3''a, C7'', C7''a, C5'', C6'', C4'), 82,3 (C3), 68,7, 67,8, 67,5, 66,4 (C1', C2', C3', C4'), 61,6 (C5'), 50,1 (C2), 34,0 (C4), 21,1, 20,9, 20,8, 20,6 (-OCOCH₃).

MASAS (ESI): Encontrado (M+Na)⁺ 782,1169. Calculado para C₃₃H₃₄BrN₃O₁₃Na 782,1167.

V.4.51. 6-Cloro-(1Z)-formil-(4S)-(pirrol-2''-il)-(3R)-(3a)-nitro-(2S)-(2e)-(1',2',3',4',5'-penta-O-acetil-D-galacto-pentitol-1'-il)tetrahidroquinolina 232b.¹⁴¹



232b (Z)

A una mezcla de **229b** (0,12 g, 0,20 mmol) y pirrol **228** (14 μ L, 0,20 mmol) se añadió alúmina básica (0,20 g) y unas gotas de diclorometano. Se agitó magnéticamente y se calentó a 60-70 $^{\circ}$ C. Se siguió la reacción cromatográficamente (hexano:éter etílico, 1:5), y al cabo de un día la placa mostró la desaparición del material de partida, de modo que se extrajo el medio con metanol (5 mL) y se filtró la alúmina, obteniéndose 0,12 g (91%) de un residuo constituido por el producto del título ligeramente impurificado. Mediante c.c.f. preparativa (hexano:éter etílico, 1:5, dos eluciones), se aisló **232b** puro.

IR $\nu_{\text{máx.}}$ (NaCl) 3368 d (-NH), 2925 d (-CH₂-), 1749 f (C=O, éster), 1692 f (C=O, amida), 1557 m (C=C_{arom}), 1371 f (NO₂), 1215 f (C-O-C) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 8,37 (s, 1H, -NCHO), 8,28 (sa, 1H, NH), 7,39, 7,20, 7,13 (3H, H8, H5, H7), 6,74 (1H, m, H5''), 6,23 (1H, q, H4''), 6,16 (1H, c, H3''), 5,45 (dd, 1H, $J_{1',2'} \approx 10,0$ Hz, $J_{2,3} \approx 2,5$ Hz, H2), 5,27 (dd, 1H, $J_{2',3'} \approx 9,5$ Hz, $J_{1',2'} \approx 2,0$ Hz, H2'), 5,21 (dd, 1H, $J_{3',4'} \approx 2,0$ Hz, H3'), 5,16 (dd, 1H, H1'), 5,08 (d, 1H, $J_{3,4} \approx 5,0$ Hz, H4), 4,98 (ddd, 1H, H4'), 4,90 (c, 1H, H3), 4,18 (dd, 1H, $J_{4',5'a} \approx 5,5$ Hz, $J_{5'a,5'b} \approx 12,0$ Hz, H5'a), 3,76 (dd, 1H, $J_{4',5'b} \approx 6,5$ Hz, H5'b), 2,19, 2,11, 2,05, 2,01 (s, 3H, -OCOCH₃).

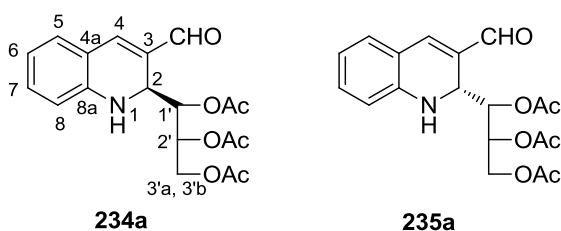
¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 171,3, 170,4, 170,2, 170,0, 169,8 (-OCOCH₃), 163,2 (-NCHO), 133,1 (C8a), 132,4 (C2''), 129,2, 129,0, 120,8 (C5, C7, C8), 128,7 (C6), 123,5 (C4a), 119,8 (C5''), 111,3 (C4''), 108,5 (C3''),

H5'a), 3,68 (dd, 1H, $J_{4',5'b} \approx 6,5$ Hz, H5'b), 2,12, 2,04, 1,98, 1,95, 1,94 (s, 3H, -OCOCH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 171,4, 170,4, 170,2, 170,0, 169,8 (-OCOCH₃), 163,2 (-NCHO), 133,6 (C8a), 129,0 (C2'), 132,1, 131,9, 121,1, 120,0 (C5, C7, C8, C5'), 123,5 (C4a), 119,8 (C6), 111,3 (C4'), 108,4 (C3'), 83,1 (C3), 68,7, 67,8, 67,4, 66,2 (C1', C2', C3', C4'), 61,6 (C5'), 50,6 (C2), 36,5 (C4), 21,0, 20,8, 20,7, 20,6 (-OCOCH₃).

MASAS (ESI): Encontrado (M+Na)⁺ 732,1011. Calculado para C₂₉H₃₂BrN₃O₁₃Na 732,1011.

V.4.53. 3-Formil-(2S)-(1',2',3'-tri-O-acetil-D-eritro-triitol-1'-il)-1,2-dihidroquinolina 234a y 3-formil-(2R)-(1',2',3'-tri-O-acetil-D-eritro-triitol-1'-il)-1,2-dihidroquinolina 235a.



Una disolución de (2E)-4,5,6-tri-O-acetil-2,3-didesoxi-aldehído-D-eritro-hex-2-enosa **233** (0,15 g, 0,55 mmol), 2-aminobenzaldehído **213a** (66,7 mg, 0,55 mmol) y L-prolina (12,6 mg, 0,11 mmol) en acetonitrilo (3,5 mL) se agitó magnéticamente y se calentó a 60 °C. Transcurridos cinco días se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,22 g de aceite, constituido por los productos del título y por un 2,3-dieno. Las 1,2-dihidroquinolinas fueron aisladas mediante c.c.f. preparativa (hexano:éter etílico, 1:5).

234a:

IR $\nu_{\text{máx.}}$ (NaCl) 3379 m (-NH), 3061 d (-CH₃), 2925 m (-CH₂-), 1746 f (C=O), 1626 m, 1574 m (C=C_{arom}), 1221 f (C-O-C) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 9,54 (s, 1H, -CHO), 7,35 (s, 1H, H4), 7,15 (d y t, 2H, H5, H7), 6,68 (t, 1H, $J_{5,6} = J_{6,7} \approx 7,5$ Hz, H6), 6,55 (d, 1H,

$J_{7,8} \approx 8,0$ Hz, H8), 5,28 (dd, 1H, $J_{1',2'} \approx 5,0$ Hz, $J_{1',2'} \approx 7,0$ Hz, H1'), 5,06 (m, 1H, H2'), 4,93 (c, 1H, $J_{1,2} \approx 3,0$ Hz, H2), 4,62 (sa, 1H, H1), 4,36 (dd, 1H, $J_{2',3'a} \approx 2,0$ Hz, $J_{3'a,3'b} \approx 12,5$ Hz, H3'a), 4,10 (dd, 1H, $J_{2',3'b} \approx 5,5$ Hz, H3'b), 2,09, 2,04, 1,69 (s, 3H, -OCOCH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 190,2 (-CHO), 171,0, 170,1, 170,0 (-OCOCH₃), 146,4 (C4), 145,3 (C3), 133,4, 130,1 (C5, C7), 128,6 (C8a), 118,5 (C4a), 118,4 (C6), 113,9 (C8), 73,6 (C1'), 69,0 (C2'), 61,9 (C3'), 49,0 (C2), 21,0, 20,7, 20,3 (-OCOCH₃).

MASAS (ESI): Encontrado (M+Na)⁺ 398,1209 Calculado para C₁₉H₂₁NO₇Na 398,1210.

235a:

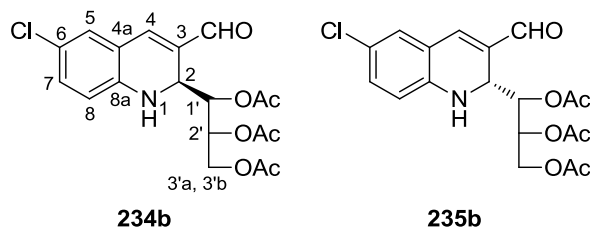
IR $\nu_{\text{máx}}$. (NaCl) 3394 d (-NH), 3059 d (-CH₃), 2965 m (-CH₂-), 1746 f (C=O), 1633 m, 1574 m (C=C_{arom}), 1259 f (C-O-C) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 9,43 (s, 1H, -CHO), 7,25 (s, 1H, H4), 7,15 (td, 1H, H7), 7,04 (d, 1H, H5), 6,61 (td, 1H, H6), 6,56 (d, 1H, $J_{7,8} \approx 8,0$ Hz, H8), 5,33 (m, 1H, H2'), 5,00 (dd, 1H, $J_{1',2'} \approx 2,0$ Hz, $J_{1',2'} \approx 9,0$ Hz, H1'), 4,94 (d, 1H, $J_{1,2} \approx 1,5$ Hz, H1), 4,71 (t, 1H, H2), 4,19 (dd, 2H, H3'a, H3'b), 2,09, 2,05, 1,72 (s, 3H, -OCOCH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 190,0 (-CHO), 171,3, 170,7, 169,7 (-OCOCH₃), 146,4 (C3), 145,5 (C4), 133,4, 129,7 (C5, C7), 129,0 (C8a), 117,8 (C4a), 117,7 (C6), 113,5 (C8), 72,5 (C1'), 68,0 (C2'), 62,6 (C3'), 48,8 (C2), 21,1, 20,7, 20,4 (-OCOCH₃).

MASAS (ESI): Encontrado (M+Na)⁺ 398,1207 Calculado para C₁₉H₂₁NO₇Na 398,1210.

V.4.54. 6-Cloro-3-formil-(2S)-(1',2',3'-tri-O-acetil-D-eritro-triitol-1'-il)-1,2-dihidroquinolina 234b y 6-cloro-3-formil-(2R)-(1',2',3'-tri-O-acetil-D-eritro-triitol-1'-il)-1,2-dihidroquinolina 235b.



A una disolución de (2E)-4,5,6-tri-O-acetil-2,3-didesoxi-aldehído-D-eritro-hex-2-enosa **233** (0,20 g, 0,74 mmol) y 2-amino-5-clorobenzaldehído **213b** (0,12 g, 0,74 mmol) en acetonitrilo (4,0 mL) se añadió L-prolina (17 mg, 0,15 mmol). La mezcla se agitó magnéticamente, se calentó a 60 °C y se siguió la transformación mediante c.c.f. (hexano:éter etílico, 1:5). Al cabo de dos días se concentró el medio a sequedad, quedando trazas del material de partida y observándose la aparición del 2,3-dieno. Una fracción se separó mediante c.c.f. preparativa (hexano:éter etílico, 1:5), aislándose los dos productos del título.

234b:

IR $\nu_{\text{máx.}}$ (NaCl) 3366 m (-NH), 3057 d (-CH₃), 2961 m (-CH₂-), 1746 f (C=O), 1630 m, 1571 d (C=C_{arom}), 1222 f (C-O-C) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 9,55 (s, 1H, -CHO), 7,27 (s, 1H, H4), 7,13 (d y t, 2H, H5, H7), 6,52 (d, 1H, $J_{7,8} \approx 8,5$ Hz, H8), 5,26 (dd, 1H, $J_{1',2'} \approx 5,5$ Hz, $J_{1',2'} \approx 6,0$ Hz, H1'), 5,07 (m, 1H, H2'), 4,93 (c, 1H, $J_{1,2} \approx 2,5$ Hz, H2), 4,68 (d, 1H, H1), 4,39 (dd, 1H, $J_{2',3'a} \approx 2,0$ Hz, $J_{3'a,3'b} \approx 12,5$ Hz, H3'a), 4,08 (dd, 1H, $J_{2',3'b} \approx 5,5$ Hz, H3'b), 2,08, 2,05, 1,76 (s, 3H, -OCOCH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 190,0 (-CHO), 171,1, 170,0 (-OCOCH₃), 144,6 (C3), 114,5 (C4), 143,6 (C8a), 132,9, 129,1 (C5, C7), 129,7 (C6), 119,5 (C4a), 115,2 (C8), 73,6 (C1'), 69,1 (C2'), 62,0 (C3'), 49,0 (C2), 21,0, 20,8, 20,4 (-OCOCH₃).

MASAS (ESI): Encontrado (M+Na)⁺ 432,0819. Calculado para C₁₉H₂₀ClNO₇Na 432,0821.

235b:

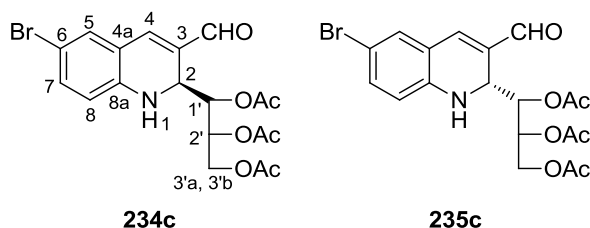
IR $\nu_{\text{máx.}}$ (NaCl) 3388 m (-NH), 3059 d (-CH₃), 2962 m (-CH₂-), 1746 f (C=O), 1633 m, 1569 m (C=C_{arom}), 1224 f (C-O-C) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 9,44 (s, 1H, -CHO), 7,17 (s, 1H, H4), 7,09 (dd, 1H, $J_{5,7} \approx 2,5$ Hz, $J_{7,8} \approx 8,5$ Hz, H7), 7,02 (d, 1H, H5), 6,52 (d, 1H, H8), 5,31 (m, 1H, H2'), 5,01 (d, 1H, $J_{1,2} \approx 2,5$ Hz, H1), 4,99 (dd, 1H, $J_{1',2} \approx 1,5$ Hz, $J_{1',2'} \approx 9,0$ Hz, H1'), 4,71 (c, 1H, H2), 4,19 (dd, 2H, H3'a, H3'b), 2,20, 2,06, 1,77 (s, 3H, -OCOCH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 189,9 (-CHO), 171,4, 170,7, 169,7 (-OCOCH₃), 144,8 (C3), 143,9 (C4), 132,9, 128,5 (C5, C7), 129,8 (C8a), 122,0 (C6), 118,7 (C4a), 114,7 (C8), 72,4 (C1'), 68,0 (C2'), 62,5 (C3'), 49,0 (C2), 21,0, 20,7, 20,5 (-OCOCH₃).

MASAS (ESI): Encontrado (M+Na)⁺ 432,0820. Calculado para C₁₉H₂₀ClNO₇Na 432,0821.

V.4.55. 6-Bromo-3-formil-(2*S*)-(1',2',3'-tri-*O*-acetil-D-*eritro*-tritol-1'-il)-1,2-dihidroquinolina 234c y 6-bromo-3-formil-(2*R*)-(1',2',3'-tri-*O*-acetil-D-*eritro*-tritol-1'-il)-1,2-dihidroquinolina 235c.



A una disolución de (2*E*)-4,5,6-tri-*O*-acetil-2,3-didesoxi-aldehído-D-*eritro*-hex-2-enosa **233** (0,20 mg, 0,74 mmol) y 2-amino-5-bromobenzaldehído **213c** (0,15 mg, 0,74 mmol) en acetonitrilo (4,0 mL) se añadió L-prolina (17 mg, 0,15 mmol). La mezcla se agitó magnéticamente y se calentó a 60 °C. Se siguió la transformación mediante c.c.f. (hexano:éter etílico, 1:5), y al cabo de 16 horas se evaporó el disolvente a sequedad, quedando en el medio trazas del material de partida y del dieno. Una fracción se separó mediante c.c.f. preparativa (hexano:éter etílico, 1:5), aislándose los productos del título.

234c:

IR $\nu_{\text{máx.}}$ (NaCl) 3374 m (-NH), 3064 d (-CH₃), 2963 m (-CH₂-), 1743 f (C=O), 1629 m, 1569 d (C=C_{arom}), 1223 f (C-O-C) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 9,55 (s, 1H, -CHO), 7,26 (s, 1H, H4), 7,23 (d y d, 2H, H5, H7), 6,47 (d, 1H, $J_{7,8} \approx 8,5$ Hz, H8), 5,26 (dd, 1H, $J_{1,2} \approx 5,5$ Hz, $J_{1,2'} \approx 6,5$ Hz, H1'), 5,06 (m, 1H, H2'), 4,93 (c, 1H, $J_{1,2} \approx 2,5$ Hz, H2), 4,71 (d, 1H, H1), 4,39 (dd, 1H, $J_{2',3'a} \approx 2,0$ Hz, $J_{3'a,3'b} \approx 12,5$ Hz, H3'a), 4,08 (dd, 1H, $J_{2',3'b} \approx 5,5$ Hz, H3'b), 2,08, 2,05, 1,76 (s, 3H, -OCOCH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 190,0 (-CHO), 171,1, 170,0 (-OCOCH₃), 144,4 (C4), 144,0 (C3), 135,7, 132,0 (C5, C7), 129,6 (C8a), 120,1 (C4a), 115,5 (C8), 109,7 (C6), 73,5 (C1'), 69,1 (C2'), 62,0 (C3'), 49,0 (C2), 21,0, 20,8, 20,4 (-OCOCH₃).

MASAS (ESI): Encontrado (M+Na)⁺ 476,0309. Calculado para C₁₉H₂₀BrNO₇Na 476,0315.

235c:

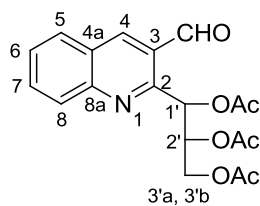
IR $\nu_{\text{máx.}}$ (NaCl) 3391 m (-NH), 2962 m (-CH₂-), 1743 f (C=O), 1633 m, 1598 m (C=C_{arom}), 1227 f (C-O-C) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 9,44 (s, 1H, -CHO), 7,21 (dd, 1H, $J_{5,7} \approx 2,0$ Hz, $J_{7,8} \approx 8,5$ Hz, H7), 7,16 (s, 1H, H4), 7,15 (d, 1H, H5), 6,48 (d, 1H, H8), 5,31 (m, 1H, H2'), 5,03 (d, 1H, $J_{1,2} \approx 3,5$ Hz, H1), 4,99 (dd, 1H, $J_{1,2} \approx 1,5$ Hz, $J_{1,2'} \approx 8,5$ Hz, H1'), 4,71 (c, 1H, H2), 4,18 (dd, 2H, H3'a, H3'b), 2,20, 2,09, 2,04 (s, 3H, -OCOCH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 189,8 (-CHO), 170,7, 170,3, 170,1 (-OCOCH₃), 145,2 (C3), 143,8 (C4), 135,7, 131,5 (C5, C7), 129,7 (C8a), 119,3 (C4a), 115,1 (C8), 108,7 (C6), 72,4 (C1'), 70,2 (C2'), 61,9 (C3'), 49,0 (C2), 20,8, 20,7, 20,5 (-OCOCH₃).

MASAS (ESI): Encontrado (M+Na)⁺ 476,0310. Calculado para C₁₉H₂₀BrNO₇Na 476,0315.

V.4.56. 3-Formil-2-(1',2',3'-tri-*O*-acetil-D-eritro-triitol-1'-il)quinolina 236a.



236a

A una disolución de **234a** y **235a** (0,19 g, 0,51 mmol) en diclorometano (1,1 mL) se añadió dicromato sódico dihidratado (50,1 mg, 0,17 mmol), sílica gel húmeda (104 mg, 52 mg sílica + 52 mg agua) y bisulfato sódico hidratado (0,19 g, 1,40 mmol). La suspensión se agitó magnéticamente, y se controló mediante c.c.f. (hexano:éter etílico, 1:5). Al cabo de una hora había desaparecido el material de partida, de modo que se filtró la sílica gel, se aciduló el medio (HCl 2*N*) y se extrajo con diclorometano (3 x 5 mL). Se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida y se cromatografió mediante una columna *flash* (acetato de etilo), obteniéndose un total de 0,12 g del producto del título.

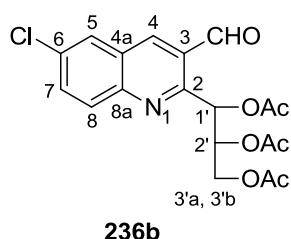
IR $\nu_{\text{máx.}}$ (NaCl) 3064 d (-CH₃), 2962 m (-CH₂-), 1743 f (C=O), 1669 m, 1587 m (C=C_{arom}), 1224 f (C-O-C) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 10,48 (s, 1H, -CHO), 8,68 (s, 1H, H4), 8,13 (d, 1H, $J_{5,6} \approx 8,5$ Hz, H5), 7,97 (d, 1H, $J_{7,8} \approx 8,0$ Hz, H8), 7,87 (td, 1H, H7), 7,65 (td, 1H, H6), 6,80 (d, 1H, $J_{1',2'} \approx 6,0$ Hz, H1'), 5,71 (m, 1H, H2'), 4,62 (dd, 1H, $J_{2',3'a} \approx 2,5$ Hz, $J_{3'a,3'b} \approx 12,5$ Hz, H3'a), 4,40 (dd, 1H, $J_{2',3'b} \approx 6,0$ Hz, H3'b), 2,17, 2,03, 1,92 (s, 3H, -OCOCH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 190,3 (-CHO), 170,7, 169,9, 169,5 (-OCOCH₃), 154,8 (C2), 148,9 (C8a), 141,8 (C4), 132,8 (C7), 129,6, 126,6 (C4a, C3), 129,0, 128,1, 127,8 (C5, C6, C8), 71,8 (C1'), 71,4 (C2'), 62,1 (C3'), 20,8, 20,7 (-OCOCH₃).

MASAS (ESI): Encontrado (M+Na)⁺ 396,1046. Calculado para C₁₉H₁₉NO₇Na 396,1054.

V.4.57. 6-Cloro-3-formil-2-(1',2',3'-tri-O-acetil-D-eritro-triitol-1'-il)-quinolina 236b.



A una disolución de **234b** y **235b** (0,19 g, 0,46 mmol) en diclorometano (1 mL) se añadió dicromato sódico hidratado (46 mg, 0,16 mmol), sílica gel húmeda (94 mg, 47 mg sílica + 47 mg agua) y bisulfato sódico hidratado (0,17 mg, 1,28 mmol). La suspensión se agitó magnéticamente y se controló mediante c.c.f. (hexano:éter etílico, 1:5). Al cabo de una hora había desaparecido el material de partida, de modo que se filtró la sílica gel, se aciduló el medio (HCl 2N) y se extrajo con diclorometano (3 x 5 mL). Se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante una columna *flash* (acetato de etilo), obteniéndose un total de 0,11 g del producto del título.

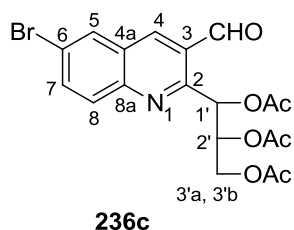
IR $\nu_{\text{máx.}}$ (NaCl) 3061 m (-CH₃), 2963 m (-CH₂-), 1742 f (C=O), 1675 m, 1584 m (C=C_{arom}), 1224 f (C-O-C) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 10,48 (s, 1H, -CHO), 8,59 (s, 1H, H4), 8,07 (d, 1H, $J_{7,8} \approx 9,0$ Hz, H8), 7,95 (d, 1H, $J_{5,7} \approx 2,0$ Hz, H5), 7,78 (dd, 1H, H7), 6,75 (d, 1H, $J_{1',2'} \approx 6,5$ Hz, H1'), 5,68 (m, 1H, H2'), 4,61 (dd, 1H, $J_{2',3'a} \approx 2,5$ Hz, $J_{3'a,3'b} \approx 12,0$ Hz, H3'a), 4,38 (dd, 1H, $J_{2',3'b} \approx 5,5$ Hz, H5'b), 2,16, 2,08, 1,91 (s, 3H, -OCOCH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 189,9 (-CHO), 170,7, 169,9, 169,4 (-OCOCH₃), 155,1 (C2), 147,2 (C8a), 145,6, 128,4, 127,4 (C4a, C6, C3), 140,5, 133,7, 131,2, 127,2 (C4, C5, C7, C8), 71,7 (C1'), 71,2 (C2'), 62,0 (C3'), 20,8, 20,7, 20,6 (-OCOCH₃).

MASAS (ESI): Encontrado (M+Na)⁺ 430,0660. Calculado para C₁₉H₁₈ClNO₇Na 430,0664.

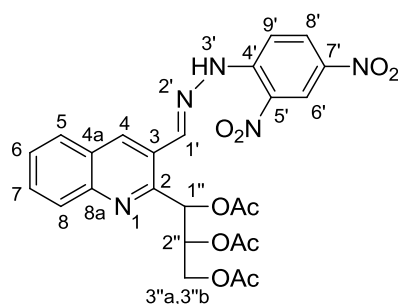
V.4.58. 6-Bromo-3-formil-2-(1',2',3'-tri-*O*-acetil-D-*eritro*-tritol-1'-il)-quinolina 236c.



A una disolución de **234c** y **235c** (0,40 g, 0,88 mmol) en diclorometano (3 mL) se añadió dicromato sódico hidratado (87,7 mg, 0,30 mmol), sílica gel húmeda (0,18 g, 90 mg sílica + 90 mg agua) y bisulfato sódico hidratado (0,32 g, 2,43 mmol). La suspensión se agitó magnéticamente y se controló mediante c.c.f. (hexano:éter etílico, 1:5). Transcurrida una hora se había consumido el material de partida, de manera que se filtró la sílica gel, se aciduló el medio con HCl 2*N* y se extrajo con diclorometano (3 x 5 mL). Se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante una columna *flash* (acetato de etilo), obteniéndose un total de 0,33 g del producto del título.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 10,48 (s, 1H, -CHO), 8,59 (s, 1H, H4), 8,13 (d, 1H, *J*_{5,7} ≈ 2,0 Hz, H5), 8,00 (d, 1H, *J*_{7,8} ≈ 9,0 Hz, H8), 7,92 (dd, 1H, H7), 6,75 (d, 1H, *J*_{1',2'} ≈ 6,5 Hz, H1'), 5,67 (m, 1H, H2'), 4,61 (dd, 1H, *J*_{2',3'a} ≈ 2,5 Hz, *J*_{3'a,3'b} ≈ 12,0 Hz, H3'a), 4,37 (dd, 1H, *J*_{2',3'b} ≈ 6,0 Hz, H3'b), 2,16, 2,03, 1,90 (s, 3H, -OCOCH₃).

MASAS (ESI): Encontrado (M+Na)⁺ 474,0153. Calculado para C₁₉H₁₈BrNO₇Na 474,0159.

V.4.59. 2,4-Dinitrofenilhidrazona **238a**.**238a**

Una disolución de **236a** (0,2 g, 0,54 mmol) en metanol (10 mL) se trató con 2,4-dinitrofenilhidracina (0,12 g, 0,60 mmol) y la mezcla se mantuvo con agitación a temperatura ambiente. Al cabo de un día la placa cromatográfica (hexano:acetato de etilo, 1:1) mostró que la hidrazona se había formado, por lo que se evaporó el metanol, redisolviendo el residuo en acetato de etilo (20 mL), se lavó con ácido sulfúrico al 10% (2 x 10 mL), bicarbonato sódico al 5% (2 x 10 mL) y agua (10 mL). Se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a sequedad. El aceite se redisolvió en etanol en caliente para que cristalizase el producto del título (0,14 g, 47%)

IR $\nu_{\text{máx}}$. (KBr) 3275 m (-NH), 3064 d (-CH₃), 2962 m (-CH₂-), 1735 f (C=O), 1683 d (C=N), 1617 m, 1589 m (C=C_{arom}), 1517 m, 1371 m (NO₂), 1224 m (C-O-C) cm⁻¹.

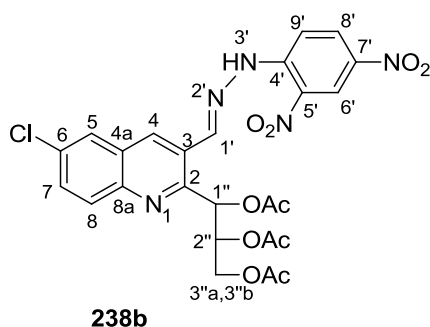
¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 11,52 (s, 1H, H3'), 9,15 (d, 1H, $J_{6',8'} \approx 2,0$ Hz, H6'), 8,83 (s, 1H, H4), 8,73 (s, 1H, H1'), 8,39 (dd, 1H, $J_{8',9'} \approx 9,0$ Hz, H8'), 8,13 (d, 1H, H9'), 8,09 (d, 1H, $J_{5,6} \approx 8,5$ Hz, H5), 7,90 (d, 1H, $J_{7,8} \approx 8,0$ Hz, H8), 7,77 (t, 1H, $J_{7,8} = J_{6,7} \approx 7,5$ Hz, H7), 7,60 (t, 1H, H6), 6,55 (d, 1H, $J_{1'',2''} \approx 5,0$ Hz, H1''), 5,62 (t, 1H, H2''), 4,62 (dd, 1H, $J_{2'',3''a} \approx 2,0$ Hz, $J_{3''a,3''b} \approx 12,5$ Hz, H3''a), 4,52 (dd, 1H, $J_{2'',3''b} \approx 6,5$ Hz, H3''b), 2,23, 2,00, 1,99 (s, 3H, -OCOCH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 170,6, 170,4, 170,2 (-OCOCH₃), 152,6 (C2), 147,9 (C8a), 144,5 (C4'), 144,1 (C1'), 138,6 (C7'), 135,4 (C4), 130,0 (C5'), 127,1 (C4a), 125,2 (C3), 131,2, 129,7, 129,6, 128,1, 127,9, 123,4

(C5, C6, C7, C8, C6', C8'), 116,7 (C9'), 72,4 (C1''), 71,5 (C2''), 61,9 (C3''), 20,9, 20,8, 20,7 (-OCOCH₃).

MASAS (ESI): Encontrado (M+H)⁺ 554,1499. Calculado para C₂₅H₂₄N₅O₁₀ 554,1518.

V.4.60. 2,4-Dinitrofenilhidrazona **238b**.



Una disolución de **236b** (0,21 g, 0,52 mmol) en metanol (10 mL) se trató con 2,4-dinitrofenilhidracina (0,12 g, 0,60 mmol) y la mezcla se mantuvo con agitación a temperatura ambiente. Al cabo de 24 horas la placa cromatográfica (hexano:acetato de etilo, 1:1) mostró que la hidrazona se había formado, por lo que se evaporó el metanol, redisolviendo el residuo en acetato de etilo (20 mL), se lavó con ácido sulfúrico al 10% (2 x 10 mL), bicarbonato sódico al 5% (2 x 10 mL) y agua (10 mL). Se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se llevó a sequedad. El aceite se redisolvió en etanol en caliente para que cristalizase el producto del título (0,16 g, 55%)

IR ν_{max} . (KBr) 3283 d (NH), 3097 d (-CH₃), 1741 f (C=O), 1667 d (C=N), 1617 m, 1592 m (C=C_{arom}), 1517 m, 1334 m (NO₂), 1223 m (C-O-C) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) 11,56 (s, 1H, H3'), 9,17 (d, 1H, $J_{6',8'} \approx 2,5$ Hz, H6'), 8,81 (s, 1H, H4), 8,65 (s, 1H, H1'), 8,42-7,70 (5H, H8', H9', H5, H7, H8), 6,51 (d, 1H, $J_{1'',2''} \approx 5,5$ Hz, H1''), 5,77 (t, 1H, H2''), 4,63 (d, 2H, $J_{3''a,2''} \approx 7,0$ Hz, H3''a, H3''b), 2,22, 2,00, 1,99 (s, 3H, -OCOCH₃).

V. Parte Experimental

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) 170,6, 170,3, 170,2 (-OCOCH₃), 153,0 (C2), 147,6, 147,2, 138,8, 133,4, 132,1, 131,2, 130,1, 130,0, 126,6, 125,6, 123,4, 123,3, 120,1, 116,7 (C_{arom}, C1'), 72,4 (C1'), 71,4 (C2'), 61,8 (C3'), 20,7, 20,4 (-OCOCH₃).

VI. Conclusiones

PRIMERA

Las reacciones “on water” entre las maleimidias **2a**, **2b** y **2d** y los dienos **104a-c** condujeron, con rendimientos entre altos y cuantitativos, y tanto a temperatura ambiente como a 65 °C, a los cicloaductos correspondientes **105** y **106**, derivados de las 5,6-deshidronorcantarimidias **8** (compuestos de gran interés biológico) en un tiempo menor y con mayor rendimiento que el descrito previamente en la bibliografía.

SEGUNDA

Las reacciones “on water” entre las maleimidias **2a-d** y la hidrazona **104d** condujeron, de manera estereoespecífica, a los cicloaductos *exo* **107**. Debido a la presencia del grupo hidrazona en el anillo de furano se observó que los aductos evolucionaban hacia el derivado de ftalimida **108**. En función del sustituyente sobre el nitrógeno de la imida el proceso resultó ser más o menos favorable.

TERCERA

Por primera vez se ha aplicado la metodología “on water” a derivados de carbohidratos, habiéndose demostrado su utilidad con la obtención de resultados diferentes a los descritos en la bibliografía bajo condiciones clásicas. Así, por ejemplo, en las reacciones “on water” entre 2-nitro-D-glucal **175** y furano **104a**, 2-metilfurano **104b** y la hidrazona del furfural **104d** se obtienen primero los derivados de sustitución del glucal en C3 **178**, transformándose estos después en los nitroaductos de Michael acíclicos **176** y **177**.

CUARTA

Para estos mismos procesos, se ha demostrado que el método de agitación determina el tiempo de reacción, los productos de las mismas y la proporción en la que se obtienen. De este modo, es posible dirigir la transformación según se emplee la agitación magnética o el brazo agitador.

QUINTA

La nitroolefina **181** no es el intermedio de reacción, pues su presencia no explica la aparición de los productos cíclicos, mientras que los acíclicos se forman en tiempos y proporciones distintas cuando se parte del 2-nitro-D-glucal **175**.

SEXTA

Teniendo en cuenta lo anterior, se ha propuesto el mecanismo mostrado en el Esquema 3.31, en el que el verdadero intermedio de reacción es el producto cíclico **178**, y que es reversible hasta la formación de **186**, producto de reordenamiento de Ferrier del 2-nitro-D-glucal **175**. Este mecanismo permite, además, proponer una explicación para la diferencia de reactividad encontrada entre el brazo agitador y la agitación magnética.

SÉPTIMA

Las reacciones “on water” entre 2-nitro-D-galactal **195** y furano **104a**, 2-metilfurano **104b** y la hidrazona del furfural **104c** conducen, bajo agitación magnética, a los nitroproductos de Michael acíclicos **196** y **197** y también a los derivados cíclicos C3-sustituídos **198**. En algunos medios de reacción se detectan mediante ^1H -RMN señales que podrían atribuirse a una nitroolefina del tipo **181**, lo que implicaría la participación del mecanismo anterior y adiciones de Michael a dicha nitroolefina.

OCTAVA

Se han sintetizado, por primera vez, 3-nitro-1,2-dihidroquinolinas unidas a un fragmento de carbohidrato, empleando para ello unas condiciones medioambientalmente benignas; así, las reacciones se han llevado a cabo en ausencia de disolvente y con alúmina neutra como catalizador. En el caso concreto de los procesos donde se emplea la nitroolefina **217**, estos son casi completamente diastereoselectivos.

NOVENA

Se ha establecido una correlación entre el valor de la constante de acoplamiento $J_{1,2}$ de las 3-nitro-1,2-dihidroquinolinas con restos de carbohidrato acetilados y la configuración absoluta asignada a C2 en las mismas, de modo que, si C1' presenta

configuración *S*, para los compuestos de configuración C-2(*S*), las constantes de acoplamiento $J_{1,2}$ serán grandes (5-10 Hz), mientras que para los compuestos que tengan la configuración C-2(*R*) dichas constantes presentarán un valor pequeño (0-2 Hz), y viceversa si C1' es *R*.

DÉCIMA

El apantallamiento observado en uno de los grupos metilo en los espectros de ^1H -RMN de los compuestos **224a-c** se ha atribuido a la disposición espacial de dicho grupo respecto a la corriente de anillo de la 1,2-dihidroquinolina. En este caso, ha de situarse en el cono de apantallamiento del anillo, de modo que justifica el desplazamiento de la señal a campo alto. Este hecho se ve apoyado por cálculos teóricos realizados para tal fin.

UNDÉCIMA

La presencia de la cadena de carbohidrato en las 3-nitro-1,2-dihidroquinolinas formiladas **229a-c** induce asimetría en las adiciones de indol y pirrol, obteniéndose sólo uno de los cuatro posibles diastereoisómeros. Esto puede justificarse teniendo en cuenta que la cadena bloquea una de las caras del plano que contiene ambos anillos. En algunos casos se aíslan los dos rotámeros *Z/E* del grupo formamida del mismo producto y en otros sólo uno de ellos.

DUODÉCIMA

Las 3-nitro-1,2-dihidroquinolinas y derivados sintetizados presentan moderada actividad antiproliferativa frente a las seis líneas celulares tumorales ensayadas, si bien, en líneas generales, los valores de GI_{50} son superiores a los de los compuestos empleados como patrones farmacológicos.

