

UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA  
FACULTAD DE CIENCIAS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

**CICLOADICIONES TÁNDEM [4+2]/[3+2] DE NITROALQUENOS  
CON OLEFINAS**

*María de los Ángeles Silva Martínez*



1999

Edita: Universidad de Extremadura

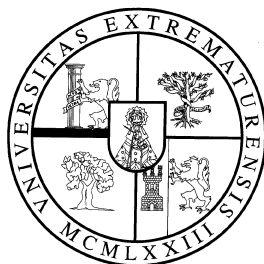
Servicio de Publicaciones

c/ Pizarro, 8

Cáceres 10071

Correo e.: [publicac@unex.es](mailto:publicac@unex.es)

<http://www.pcid.es/public.htm>



*Facultad de Ciencias*

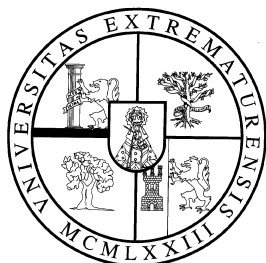
**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA**

**CICLOADICIONES TÁNDEM [4+2]/[3+2]  
DE NITROALQUENOS CON OLEFINAS**

Memoria presentada para optar al Grado de  
Doctor en Ciencias Químicas por la  
Licenciada

*María de los Ángeles Silva Martínez*





*Facultad de Ciencias*

**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA**

**CICLOADICIONES TÁNDEM [4+2]/[3+2]  
DE NITROALQUENOS CON OLEFINAS**

**V° B° Los Directores**

Fdo: Martín Ávalos González

Fdo: Pedro Cintas Moreno

Profesores de Química Orgánica de la Universidad de Extremadura



*The hours that make us happy, make us wise*

*John Masefield*





*A mi hermano*



Son muchos los agradecimientos que deseo expresar a todos aquellos que han tenido algo que ver con este trabajo, de forma explícita en su realización o de forma indirecta.

En primer lugar, a los Dres. D. Martín Ávalos, D. Pedro Cintas y D. José Luis Jiménez Requejo por ser mucho más que los directores de esta tesis. Gracias por todo lo que de vosotros he aprendido, no sólo en el plano académico sino en el personal.

Mi más sincero agradecimiento a la Dra. Dña. Pilar Areces y a los Dres. D. Reyes Babiano, D. Juan Carlos Palacios, D. Emilio Román y D. José Antonio Serrano por interesarse siempre por mi trabajo y la colaboración prestada durante estos años.

A M<sup>a</sup> Cruz Pozo e Ignacio López les agradezco la realización de los espectros de Resonancia Magnética Nuclear. Gracias por el interés que mostrasteis en todo momento.

A M<sup>a</sup> Isabel Cruz, por su ayuda en la realización de los espectros de Infrarrojo.

Al Dr. Francisco Higes, por la resolución de las estructuras por difracción de rayos-X.

A José Luis Bravo por su inestimable ayuda en la realización de los cálculos teóricos y por tantos fines de semana de trabajo compartido.

Mi más sincera gratitud a mis compañeros de laboratorio Andrés, José Luis, Lupe, Manolo, Mycu, Nacho, con los que he compartido tantos momentos, por ser ante todo amigos, sin cuyo apoyo hubiera sido muy difícil hacer de este trabajo una tarea tan agradable y porque nunca olvidaré estos años de investigación juntos. Gracias también a Fernando, Noemí, Ruth y Victoria por mostrar siempre su colaboración desinteresada.

A Steve por seguir y preocuparse, desde la distancia, de mi trabajo y mis agobios. Gracias por todo lo que pude aprender de ti cuando compartimos grupo y laboratorio.

A María y Rob, por el tiempo juntos en Illinois.

A todos mis amigos, por animarme y apoyarme siempre.

Por supuesto a mi familia, quienes me animaron y apoyaron incondicionalmente.

Deseo agradecer a la Junta de Extremadura la concesión de una Beca de Formación del Personal Investigador.



## Índice



<b>1. Introducción.</b>	1
<b>2. Antecedentes.</b>	7
<b>2.1. Reacciones Tándem.</b>	9
2.1.1. Definiciones.	11
2.1.2. Tipos de reacciones tándem.	16
2.1.3. Cicloadiciones tándem.	18
2.1.4. La cicloadición tándem [4+2]/[3+2].	21
<b>3. Resultados y Discusión.</b>	37
<b>3.1. Reacción con etil vinil éter.</b>	39
3.1.1. Curso estereoquímico y mecanismo.	45
3.1.1.1. Factores que afectan la estereoquímica del proceso.	47
3.1.2. Estudio teórico de la reacción.	57
3.1.3. Reacciones de apertura hidrolítica.	87
<b>3.2. Reacciones con dos éteres vinílicos.</b>	93
<b>3.3. Reacciones con etil vinil éter y olefinas         deficientes de electrones.</b>	97
3.3.1. Reacciones de apertura de los nitrosoacetales bicíclicos.	105

<b>4. Parte Experimental.</b>	107
<b>4.1. Métodos generales.</b>	109
<b>4.2. Nuevas investigaciones.</b>	113
4.2.1. Reacciones con etil vinil éter.	113
4.2.2. Reacciones con dos éteres vinílicos.	119
4.2.3. Reacciones con etil vinil éter y olefinas deficientes de electrones.	120
<b>5. Conclusiones.</b>	137



## **1. Introducción**



## 1. INTRODUCCION

En los albores del siglo XXI, la síntesis química ha pasado de ser un ejercicio que combinaba ingenio, conocimiento, e incluso un cierto grado de fortuna, a una ciencia moderna en la que, cada vez más, pueden utilizarse de manera lógica y eficaz un mayor número de transformaciones químicas. Esto permite abordar la preparación de moléculas de enorme complejidad en las que la propia estructura supone un desafío a lo que se considera químicamente viable. Es por todo esto que la construcción molecular sigue teniendo la doble categoría de ciencia y arte.<sup>1</sup>

No sería posible, sin embargo, acceder a estructuras tan complejas, especialmente en el campo de los productos naturales, sin el desarrollo de nuevos métodos que explorasen la reactividad de ciertos grupos funcionales. Desde un punto de vista conceptual la herramienta más poderosa sería una reacción que combinando dos o más sustratos originase un sistema complejo, preferentemente con un alto grado de estereocontrol, en una o dos etapas y evitando la generación de productos secundarios.

Las reacciones *tándem*<sup>2</sup> y *multicomponentes*<sup>3</sup> son procesos que permiten construir

---

<sup>1</sup> a) Nicolau, K. C.; Sorensen, E. J. *Classics in Total Synthesis*; VCH: Weinheim, 1996. b) Fuhrhop, J.; Penzlin, G. *Organic Synthesis—Concepts, Methods, Starting Materials, 2nd Ed.*; VCH: Weinheim, 1994. c) Corey, E. J.; Cheng, X.-M. *The Logic of Chemical Synthesis*; Wiley: New York, 1989. d) Para un texto clásico de síntesis orgánica que discute mucho de la “filosofía” de la síntesis: Fleming, I. *Selected Organic Synthesis*; Wiley: London, 1973.

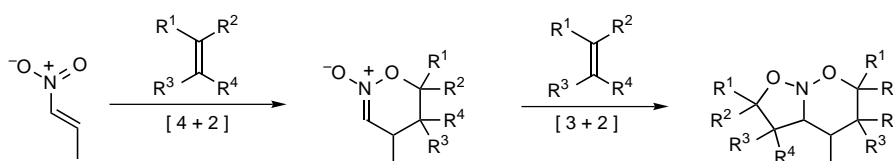
<sup>2</sup> a) Ho, T.-L. *Tandem Organic Reactions*; Wiley: New York, 1992. b) Tietze, L. F.; Beifuss, U. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 131-163. c) Ho, T.-L. *Tactics of Organic Synthesis*; Wiley: New York, 1994. d) Bunce, R. A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 13103-13159. e) Para una excelente recopilación de reacciones tándem: *Chem. Rev. (Special Issue)* **1996**, *96*, 1-393. f) *Cascade Reactions*, Tetrahedron Symposia-in-Print, Grigg, R., Ed.; *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11385-11664.

<sup>3</sup> a) Dyker, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1700-1702 y referencias citadas. b) Para una revisión de reacciones de ciclación multicomponentes: Thebtaranonth, C.; Thebtaranonth, Y. *Cyclization Reactions*; CRC Press: Boca Raton, 1994.

moléculas complejas en muy pocos pasos, por lo que su estudio representa una investigación de gran interés. Como discutiremos más adelante, los términos de reacciones *tándem*, *secuenciales*, *dominó*, y otros, pueden resultar ambiguos, aunque en la literatura se utilizan como sinónimos sin tener en cuenta su significado etimológico.

Asimismo, una demanda obligada de la actual investigación química es evitar que se formen compuestos diferentes a los deseados, con objeto de disminuir la contaminación ambiental. Este tipo de transformaciones se ha dado en llamar de “*economía atómica*”, un término acuñado por Trost<sup>4</sup> para indicar que todos los átomos o fragmentos de los materiales de partida quedan incorporados en el producto. Pocos procesos satisfacen este criterio adicional, pero entre ellos cabe mencionar las reacciones de cicloadición<sup>5</sup>, de gran relevancia en la industria y en la investigación académica.

En esta Tesis Doctoral se estudia una serie de reacciones *tándem* realizadas sobre nitroalquenos que implican el acoplamiento de una reacción Diels-Alder heteronuclear (cicloadición [4+2]) en una primera etapa, con una reacción 1,3-dipolar (cicloadición [3+2]) en una etapa posterior (Esquema 1).



**Esquema 1**

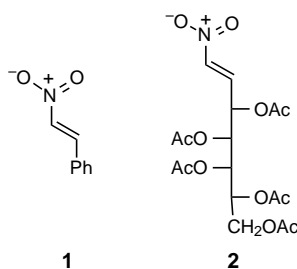
<sup>4</sup> Trost, B. M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259-281.

<sup>5</sup> a) Carruthers, W. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, 1990. b) Para una revisión completa de reacciones de cicloadición y otros procesos pericíclicos: *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I.; Paquette, L. A., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 5, pp 1-1205. c) Winkler, J. D. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 167-176.

## 1. INTRODUCCION

El uso más frecuente de un nitroalqueno en reacciones Diels-Alder es como dienófilo, es decir, el componente que aporta los 2 electrones  $\pi$  de su doble enlace carbono-carbono<sup>6</sup>. Tal utilización ha sido, y es también, objeto de investigación en nuestro propio Departamento. Cuando el nitroalqueno se utiliza como dieno (el componente de 4 electrones  $\pi$ ), poniendo también en juego al grupo nitro, su reacción frente a un doble enlace genera un nitronato intermedio, es decir un 1,3-dipolo, que puede seguir reaccionando con un dipolarófilo en una segunda cicloadición.

Aunque aparentemente obvia, la utilización de nitroalquenos como heterodienos es relativamente reciente y constituye todavía un dominio con posibilidades de innovación. Sin duda, han sido Denmark y su grupo quienes más han contribuido al desarrollo de esta metodología como una forma simple y elegante de acceder a sistemas policíclicos funcionalizados, especialmente para la construcción de alcaloides con un anillo de pirrolidina.<sup>7</sup> Este grupo ha descrito tanto reacciones intermoleculares como intramoleculares de nitroalquenos frente a éteres vinílicos y alquenos sencillos. Las versiones asimétricas de estas síntesis las realizaron a partir de éteres vinílicos quirales.<sup>7</sup>



<sup>6</sup> a) *Nitro Compounds. Recent Advances in Synthesis and Chemistry*; Feuer, H.; Nielsen, A. T., Eds.; VCH: New York, 1990. b) Sobre el papel del grupo nitro en la química de carbohidratos: Wade, P. A.; Giuliano, R. M. *ibidem*, pp 137-265; véanse pp 185-197 para la química de nitroalqueniil azúcares. c) Perlmutter, P. *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, 1992; pp 299-310. d) Perekalin, V. V.; Lipina, E. S.; Berestovitskaya, V. M.; Efremov, D.A. *Nitroalkenes: Conjugated Nitrocompounds*; Wiley: New York, 1994.

<sup>7</sup> Denmark, S. E.; Thorarensen, A. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 137-165 y referencias citadas.

## 1. INTRODUCCION

En la presente Memoria se describen algunas reacciones tándem [4+2]/[3+2] de  $\beta$ -nitroestireno (**1**) y de un nitroalqueno ópticamente activo (**2**) derivado de D-galactosa, lo que nos permite estudiar el grado de estereocontrol ejercido por este dieno quiral. Debe mencionarse que los heterodienos quirales han sido escasamente estudiados en este tipo de reacciones tándem.<sup>6,8</sup>

Con estas premisas hemos descrito las reacciones tándem de **1** y de **2** con éteres vinílicos y otros sistemas olefínicos deficientes de electrones, poniendo de manifiesto el efecto favorable que tiene sobre la diastereoselectividad la utilización del heterodieno quiral **2**. Las estructuras de todos los aductos se han confirmado mediante un detallado análisis espectroscópico y, en algunos casos, de forma inequívoca mediante difracción de rayos X, aspectos éstos que serán tratados de forma pormenorizada. Por otra parte, los cicloaductos pueden sufrir una serie de reacciones de apertura hidrolítica que también han sido objeto de estudio.

Finalmente, hemos llevado a cabo un estudio teórico de la reacción tándem a nivel semiempírico, utilizando el método PM3, completándolo, cuando ha sido necesario, a nivel *ab initio* utilizando los métodos HF/6-31G y B3LYP/6-31G.

---

<sup>8</sup> Los nitroalquenos quirales se han usado extensamente en otros tipos de reacciones asimétricas, especialmente las de adición conjugada: Fuji, K.; Node, M. *Synlett* **1991**, 603-610.



## **2. Antecedentes**



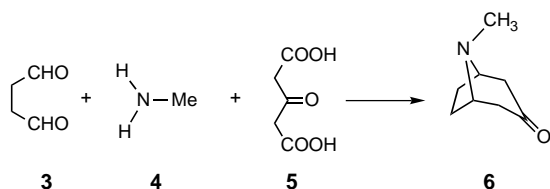


## 2.1. Reacciones Tándem.

Como se ha mencionado en la Introducción de esta Memoria las reacciones secuenciales (conocidas en la terminología anglosajona como “one-pot reactions”) son aquellas en las que se mezclan todos los reactivos y sustratos en un matraz para dar el producto final sin más adiciones, aislamientos o manipulaciones (exceptuando, por supuesto, el aislamiento final del producto en cuestión). Se caracterizan por su gran elegancia, frecuente alta estereoselectividad y por la forma sencilla de realizarlas. Permiten, como se ha mencionado también, construir moléculas complejas en muy pocos pasos de síntesis y a menudo carecen de productos secundarios, lo que contribuye a la protección del medio ambiente. Por ejemplo, la cantidad de disolvente que se requiere para un proceso de “una etapa” es comparativamente mucho menor que para procesos multietapas.

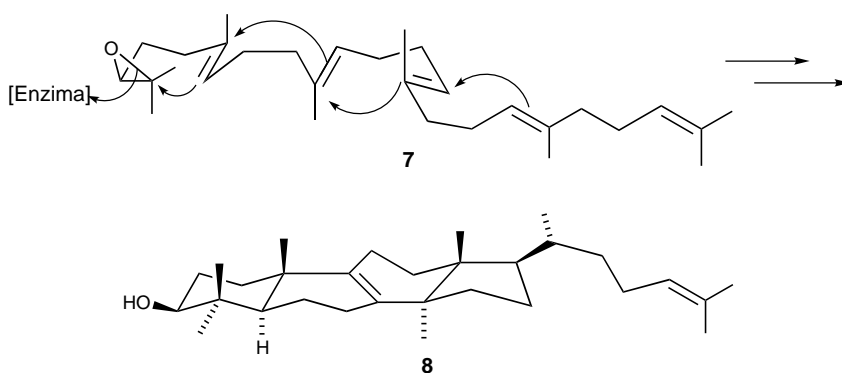
Este tipo de reacciones se ha estudiado extensamente en los últimos años y, debido a sus favorables cualidades, serán en el futuro muy probablemente “procesos clave” de la Química Orgánica. Si en el laboratorio no es habitual realizar reacciones secuenciales, la Naturaleza las utiliza con frecuencia y son muy comunes en las rutas enzimáticas. De esta manera, la Naturaleza no sólo es muy selectiva, sino también muy eficaz, ya que se forman o rompen varios enlaces sin el aislamiento de ningún intermedio. Este tipo de procesos aparece, por ejemplo, en la biosíntesis de alcaloides, terpenos y esteroides. Tomando la biogénesis como prototipo, podemos “descubrir” importantes transformaciones secuenciales. Así, mediante una doble reacción de Mannich de una sal de pirrolinio (formada a su vez a partir de la ornitina) con un acetoacetato, se obtiene el esqueleto bicíclico del tropano, un constituyente importante de numerosos alcaloides como la cocaína y la atropina. Este análisis biogénético permitió a Robinson diseñar una elegante síntesis de la tropinona (**6**) mediante una reacción secuencial de succinaldehído (**3**), metilamina (**4**) y ácido 3-cetopentanodicarboxílico (**5**) (Esquema 2).<sup>1d</sup> Esta síntesis de la tropinona realizada por Robinson en 1917 en un tubo de ensayo (otro famoso químico, Willstätter, necesitó emplear muchas etapas de síntesis), le supuso el reconocimiento internacional y reveló una nueva forma

de pensamiento sintético.



**Esquema 2**

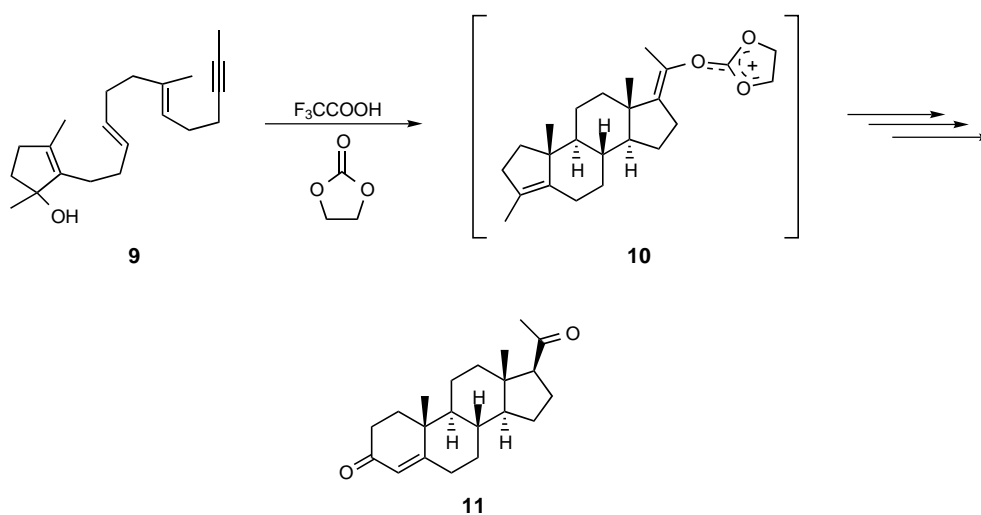
Otro ejemplo fascinante procedente de la Naturaleza es la ciclación del óxido de escualeno (7) para producir lanosterol (8) (Esquema 3), un precursor de la síntesis de esteroides.<sup>7</sup> En este caso, una primera reacción desencadena la secuencia de etapas siguientes, por lo que suele hablarse de una “ciclación en cascada”, otro término que como veremos suele aplicarse a este tipo de reacciones. La literatura científica también describe estas ciclaciones como “reacciones cremallera” (“zipper reactions”), ya que los procesos de ciclación parecen cerrar una “cremallera” de esqueletos acíclicos.



**Esquema 3**

<sup>7</sup> a) Van Tamelen, E. E.; Willet, J. D.; Clayton, R. B.; Lord, K. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4752-4754. b) Corey, E. J.; Russey, W. E.; Ortiz de Montellano, P. R. *ibid.* **1966**, *88*, 4750-4751. c) Corey, E. J.; Virgil, S. C. *ibid.* **1991**, *113*, 4025-4026. d) Corey, E. J.; Virgil, S. C.; Liu, D. R.; Sarshar, S. *ibid.* **1992**, *114*, 1524-1525.

La biosíntesis del lanosterol condujo a otro de los grandes químicos biosintéticos de este siglo, William Johnson, a planificar con éxito una síntesis de la progesterona (**11**) a partir del sistema monocíclico poliinsaturado (**9**) (Esquema 4).<sup>8</sup> La primera etapa, una reacción catalizada por ácido trifluoroacético, supone la formación intramolecular, altamente estereoselectiva, del intermedio tetracíclico **10**.



Esquema 4

### 2.1.1. Definiciones.

¿Cómo deben denominarse correctamente las reacciones secuenciales?, ¿en cuántos tipos de reacciones pueden clasificarse?. Desgraciadamente no es posible contestar de forma categórica estas cuestiones, ya que, aunque se ha propuesto un glosario de términos, los especialistas no están totalmente de acuerdo en el significado de los mismos. Como consecuencia, es posible encontrar en la bibliografía dos o más denominaciones diferentes para un mismo tipo de reacción.

<sup>8</sup> Johnson, W. S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1976**, 9-17.

A través de esta Tesis Doctoral hemos utilizado extensamente el término de reacción tándem que es, por otra parte, el concepto más utilizado en la bibliografía. La palabra inglesa “tandem” significa literalmente “uno detrás de otro” y se aplica de manera particular a un tipo de vehículo cuyos elementos motrices están situados *espacialmente* uno a continuación de otro. Sin embargo, el concepto de tándem lleva asociado una idea de temporalidad: los elementos están situados uno detrás de otro pero se mueven simultáneamente. Otros autores<sup>9</sup> prefieren para nombrar estos procesos el nombre de *reacción dominó*. Una reacción dominó “es un proceso que implica dos o más transformaciones que forman enlaces (generalmente C-C), que tienen lugar bajo las mismas condiciones de reacción sin añadir reactivos ni catalizadores adicionales, y en el que las reacciones siguientes resultan de la funcionalidad adquirida en el paso previo”.<sup>2b,11</sup> La formación preliminar de un intermedio reactivo tal como un carbocatión o carbanión no se cuenta como un paso de reacción. Asimismo, la formación de un dieno mediante una reacción retro-Diels-Alder y su posterior cicloadición se considera también una reacción tándem o dominó (este es un caso que combina una ruptura de enlaces con una de formación de enlaces, y no dos reacciones que forman enlaces como suele ser usual). Lo ideal en una reacción tándem o dominó es que los pasos individuales tengan velocidades de reacción comparables, con objeto de evitar que la reacción pueda “enriquecerse” en uno de los intermedios, el cual podría dar reacciones indeseables, por ejemplo su autocondensación. De esta forma, se alcanza una concentración de “estado estacionario” del intermedio formado,<sup>2b</sup> y de hecho ha sido posible seguir por RMN el proceso tándem de una reacción de Knoevenagel–reacción hetero-Diels-Alder.<sup>10</sup>

Tietze ha utilizado también el concepto de *reacción consecutiva* como un proceso en el que otro reactivo, aditivo o catalizador, se añade después de la primera transformación, pero sin aislar el primer producto formado y la nueva reacción conduce entonces al producto final.<sup>2b</sup> En este caso

<sup>9</sup> Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115-136 (véase ref. 3 de este review).

<sup>10</sup> Tietze, L. F. in *Selectivity—A Goal for Synthetic Efficiency*; Bartmann, W.; Trost, B. M., Eds.; VCH: Weinheim, 1984; p 299.

las dos reacciones pueden realizarse bajo condiciones de reacción diferentes, por ejemplo a distintas temperaturas, aunque este criterio no debe tomarse como un requisito. Finalmente, se puede hablar de reacciones o *procesos iterativos*, que consisten en la repetición de una transformación que puede realizarse también como reacción tándem, consecutiva o individual.

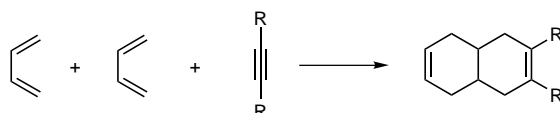
De los conceptos anteriores, el de reacción tándem o dominó implica, sin duda, la transformación más simple y elegante. Así, la formación de un cicloadducto podría llevarse a cabo mediante una reacción concertada o a través de dos reacciones consecutivas. De esta forma la reacción concertada podría considerarse, al menos formalmente, como un proceso tándem de dos etapas.

Desde un punto de vista semántico la denominación de reacción dominó, para este tipo de reacciones, parece ser más precisa ya que lleva asociada una idea de temporalidad, tal y como suele ocurrir en las reacciones químicas, es decir, las reacciones individuales se dan una a continuación de otra y como resultado de la anterior. No obstante, el término tándem está más extendido y es el que nosotros utilizaremos a lo largo de esta memoria. En cualquier caso, y si dejamos aparte estos matices etimológicos, es de esperar que ambos términos se utilicen durante mucho tiempo en la literatura científica y se usen como sinónimos.

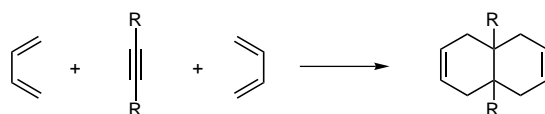
Otro de los grandes especialistas en el tema, Scott Denmark, sugiere la definición de tándem para todas las reacciones que ocurren una detrás de otra, y utiliza las modificaciones de cascada (= dominó), consecutiva y secuencial para especificar la manera en que se suceden las reacciones.<sup>7</sup> Con estas premisas es posible distinguir tres grandes categorías: (1) *reacciones tándem en cascada*, en las que las reacciones están intrínsecamente acopladas, es decir cada etapa posterior sucede en virtud del cambio estructural aportado por la etapa anterior bajo las mismas condiciones de reacción (puede observarse que esta definición es equivalente a la de reacción dominó descrita por Tietze y Beifuss)<sup>2b</sup>; (2) *reacciones tándem consecutivas*, donde la primera

reacción es necesaria pero no suficiente para que tenga lugar el proceso tándem, es decir, es necesario añadir otros reactivos o modificar las condiciones de reacción para facilitar la propagación (de nuevo esto es coincidente con la definición de reacción consecutiva)<sup>2b</sup>; y (3) *reacciones tándem secuenciales*, donde la segunda etapa requiere la adición de uno de los sustratos o reactivos de partida o bien un nuevo reactivo.

A) Diels-Alder modo "dominó"



B) Diels-Alder modo "pinza"

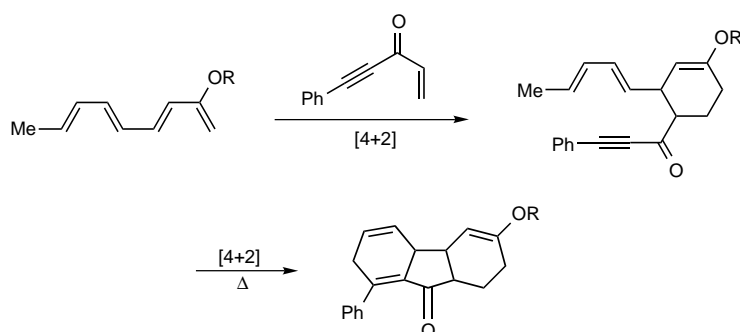
**Esquema 5**

Las diferencias entre estas categorías pueden ser muy difusas, especialmente entre las reacciones consecutivas y secuenciales. Con objeto de clarificarlas, Denmark y Thorarensen han aportado algunos ejemplos de reacciones de cicloadición.<sup>7</sup> Así, las variantes conocidas como "dominó" y "pinzas" de una cicloadición Diels-Alder son dos cicloadiciones tándem en cascada (Esquema 5) que se han utilizado frecuentemente para la preparación de moléculas complejas.<sup>11,12</sup>

<sup>11</sup> Fessner, W.-D.; Grund, C.; Prinzbach, H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3133-3136.

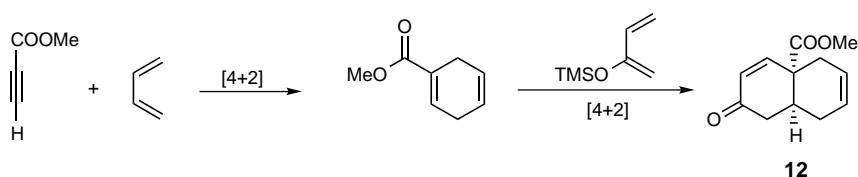
<sup>12</sup> Paquette, L. A.; Wyvratt, M. J.; Berk, H. C.; Moerck, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5845-5855.

El Esquema 6 ilustra el concepto de cicloadición tándem consecutiva.<sup>13</sup> La primera cicloadición [4+2] genera un intermedio que no necesita el dienófilo para seguir propagándose ya que contiene tanto los fragmentos del dieno como los del dienófilo; sin embargo, ahora el segundo proceso es intramolecular, lo que debe ser significativo para el éxito de la reacción.



Esquema 6

En una cicloadición tándem secuencial se precisa la adición de un segundo componente en una etapa diferente. La primera reacción debe crear un intermedio funcionalizado que pueda seguir reaccionando con el reactivo añadido. Aunque el intermedio puede aislarse, esto a veces no es necesario. Algunos ejemplos típicos son las síntesis de Danishefsky de la vernolepina (**12**) y la vernomenina mediante dos cicloadiciones [4+2], que utilizan dos dienos diferentes (Esquema 7).<sup>14</sup>



Esquema 7

<sup>13</sup> Kraus, G. A.; Taschner, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1974-1977.

<sup>14</sup> Danishefsky, S.; Schuda, P. F.; Kitahara, T.; Etheredge, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6066-6075.



### 2.1.2. Tipos de reacciones tándem.

¿Cuántos tipos de reacciones orgánicas pueden combinarse entre sí y originar una reacción de propagación?. En principio, el número podría ser casi ilimitado, ya que sería posible utilizar el producto de una reacción como sustrato de otra. En la práctica, sin embargo, esto no es siempre posible debido a la estabilidad (o inestabilidad) intrínseca de muchas sustancias y a las limitaciones impuestas por las propias condiciones de reacción. En cualquier caso, el número de reacciones tándem aumenta constantemente en la literatura y ésto permite realizar una clasificación de las mismas.

Tietze y Beifuss<sup>2b,11</sup> y Bunce<sup>2d</sup> han clasificado las reacciones tándem en cuatro grandes familias: catiónicas, aniónicas, radicalicas y pericíclicas, según la naturaleza del primer paso, cada una de las cuales puede clasificarse a su vez en otros cuatro subgrupos atendiendo al segundo paso (Tabla 1).

Por supuesto, si el proceso tándem implica más de dos transformaciones, este diagrama puede extenderse. A estas cuatro grandes familias deben añadirse también las secuencias fotoquímicas, las que implican carbenos o carbenoides y las secuencias inducidas o catalizadas por metales de transición. Estas últimas son, sin duda, una de las áreas de investigación más fructíferas y prometedoras ya que es donde se están “descubriendo” o “inventando” nuevas reacciones tándem.

Conviene señalar que esta división es puramente esquemática y no implica consecuencias mecanísticas. Por ejemplo, la ciclación catiónica de polienos (de la que ya hemos hablado antes en la síntesis del lanosterol y la progesterona, y que posee gran importancia biosintética) se considera una secuencia catiónica-catiónica, sin considerar la posibilidad de que, en algún caso, el proceso pueda ser concertado.

**Tabla 1.** Tipos de Reacciones Tándem.

Tipo de Secuencia	Primera Reacción	Segunda Reacción
Catiónica	Catiónica Catiónica Catiónica Catiónica	Catiónica Aniónica Radical Pericíclica
Aniónica	Aniónica Aniónica Aniónica Aniónica	Aniónica Catiónica Radical Pericíclica
Radical	Radical Radical Radical Radical	Radical Catiónica Aniónica Pericíclica
Pericíclica	Pericíclica Pericíclica Pericíclica Pericíclica	Pericíclica Catiónica Aniónica Radical
Fotoquímica		
Carbénica		
Inducida por Metales de Transición		

Como ya se ha mencionado, el criterio de esta clasificación se basa en que las especies que se forman generalmente en la primera reacción puedan ser “cationes”, “aniones” o “radicales”. El término catión aquí es sinónimo de “electrófilo” y el de anión de “nucleófilo”. Así, la adición de un nucleófilo a un doble enlace  $C=C$  o  $C=X$  se considera una transformación aniónica. En este sentido, la reacción de Mannich, una de las reacciones dominó más antiguas, es un proceso aniónico-aniónico. Para la mayoría de las reacciones tándem o dominó las dos primeras transformaciones son del mismo tipo, especialmente del tipo aniónico-aniónico y en los últimos años se han descrito muchas del tipo pericíclico-pericíclico. Además, en la mayoría de las

reacciones tándem multietapas, el segundo paso y los siguientes suelen ser intramoleculares, un hecho que cualquier químico sintético reconoce como ventajoso.

Las secuencias pericíclicas constituyen una estrategia excelente para la construcción de esqueletos muy complejos, debido a que el proceso tándem generalmente forma varios enlaces, nuevos anillos y potencialmente varios centros estereogénicos. Además de secuencias pericíclica-pericíclica, tales como Diels-Alder/Diels Alder, Diels-Alder/retro-Diels-Alder, Diels-Alder/eno, Diels-Alder/1,3-dipolar, Cope/Claisen, oxi-Cope/Claisen, oxi-Cope/Cope, Claisen/Diels-Alder, Claisen/eno y otras, es posible encontrar combinaciones pericíclica-catiónica, pericíclica-aniónica, y pericíclica-radicalica.<sup>2b,2d,2e,5c,7,11,15</sup>

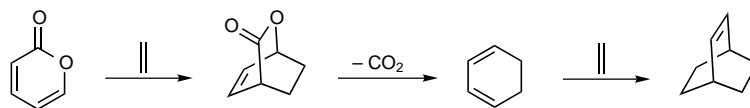
### 2.1.3. Cicloadiciones tándem.

Vamos a prestar un particular interés a las secuencias que implican reacciones de cicloadición, ya que en concreto una de ellas será objeto de estudio en esta Tesis Doctoral. Winkler ha revisado las cicloadiciones Diels-Alder acopladas en tándem, un campo que dada la inherente versatilidad y ventajas estereoquímicas de este proceso clásico, permite acceder a muchos productos naturales y sus análogos.<sup>5c</sup> Este autor clasifica las reacciones atendiendo a que la primera reacción suponga el enmascaramiento o no del dieno y dienófilo para la segunda cicloadición (Esquema 8). Así, la extrusión de dióxido de carbono de una pirona genera un segundo dieno (*e.g.* 1,3-ciclohexadieno), que puede sufrir una segunda cicloadición. En este caso se hablaría de una *cicloadición interrumpida* como se muestra en el Esquema 8. Las *reacciones no-interrumpidas* pueden clasificarse a su vez en: (a) reacciones simultáneas en las que dieno y

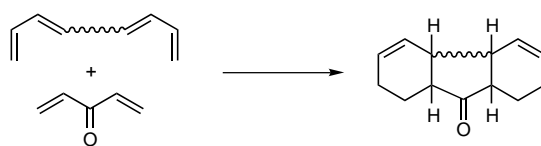
<sup>15</sup> a) Para una revisión de reordenamientos tándem: Ziegler, F. E. in *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I.; Paquette, L. A., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 5, pp 875-898.  
b) Para un review sobre la secuencia ciclopropanación/Cope: Davies, H. M. L. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 5203-5223.

dienófilo están presentes en los compuestos de partida y (b) reacciones secuenciales en las que la primera cicloadición genera un nuevo dieno o dienófilo que experimenta una segunda cicloadición.

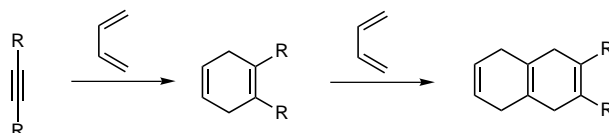
A) Bis-cicloadición Diels-Alder Interrumpida:



B) Cicloadición No-interrumpida Simultánea:



C) Cicloadición No-interrumpida Secuencial:

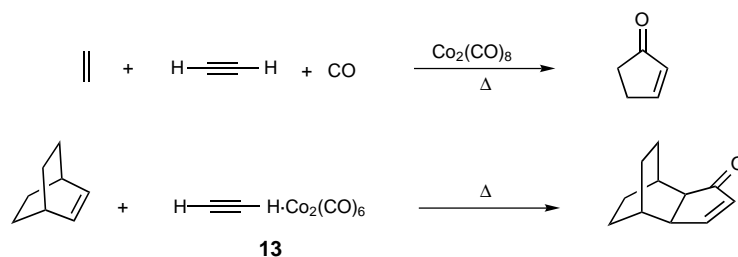


**Esquema 8**

Con el estudio de la química de los metales de transición en presencia de sistemas  $\pi$ , se han podido descubrir nuevas transformaciones, especialmente ciclaciones tanto intermoleculares como intramoleculares, que pueden considerarse *formalmente* como cicloadiciones.<sup>5b,16</sup> En esta importante categoría se encuadran las reacciones de “alto orden”, que incorporan en cada

<sup>16</sup> a) Lautens, M.; Klute, W.; Tam, W. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 49-92. b) Padwa, A.; Weingarten, M. D. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 223-269. c) Malacria, M. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 289-306. d) Frühauf, H.-W. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 523-596. e) Padwa, A. *Top. Curr. Chem.* **1997**, *189*, 121-158.

componente un número de electrones  $\pi$  mayor que el habitual,<sup>18a,18d,17</sup> y las *cicloadiciones multicomponentes* donde varios sistemas olefínicos o insaturados se combinan *in situ* para generar el producto final.<sup>18a,18d</sup> Entre estas últimas merece destacarse la llamada reacción de Pauson-Khand: síntesis de ciclopentenonas a partir de tres componentes (alqueno, alquino y CO) en presencia de un complejo de cobalto, generalmente  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ , y que, desde un punto de vista formal, es una cicloadición [2+2+1] (Esquema 9).<sup>18</sup> El intermedio de esta reacción es un complejo de hexacarbonildicobalto con el alquino (**13**), que en ocasiones puede aislarse y acoplarlo luego con el alqueno. El proceso ilustra cómo una mezcla de cuatro reactivos genera secuencialmente un único producto.



Esquema 9

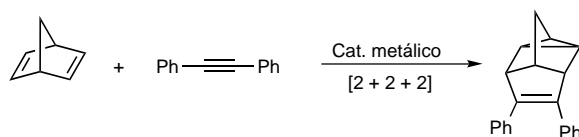
Otras cicloadiciones multicomponentes son las englobadas bajo la denominación de cicloadiciones [2+2+2] que posibilitan la formación de sistemas carbocíclicos y heterocíclicos.<sup>18a,18d,19</sup> De nuevo, el término cicloadición tiene aquí un sentido formal (aunque ha sido tan extensamente utilizado en la literatura que no entraremos aquí en su conveniencia semántica), ya que estas reacciones no implican verdaderas cicloadiciones de una etapa para los

<sup>17</sup> Engler, T. A.; Scheibe, C. M.; Iyengar, R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8274-8275.

<sup>18</sup> a) Schore, N. in *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I.; Paquette, L. A., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 5, pp 1037-1064. b) Geis, O.; Schmalz, H.-G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 911-914.

<sup>19</sup> Schore, N. in *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I.; Paquette, L. A., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 5, pp 1129-1162.

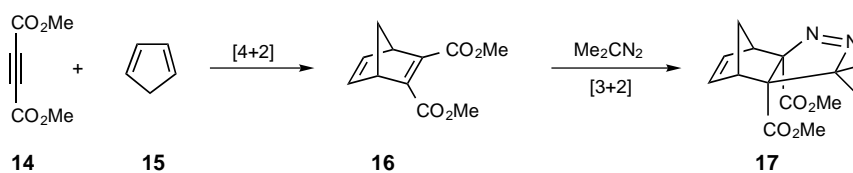
tres componentes. Más bien la “cicloadiación” implica la reacción entre un complejo de metal de transición y uno o dos de los componentes originando un metalaciclo intermedio, cuya reacción con el o los componentes restantes da lugar al sistema cíclico final (Esquema 10).



Esquema 10

#### 2.1.4. La cicloadiación tándem [4+2]/[3+2].

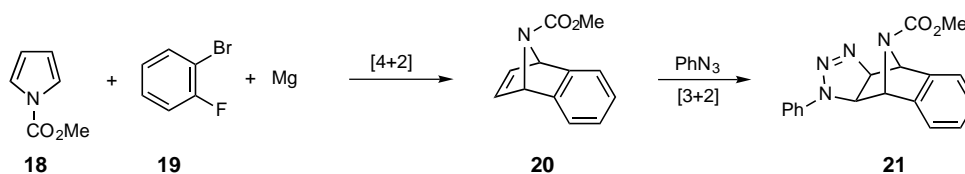
El caso particular de una reacción tándem que involucra dos verdaderas reacciones de cicloadiación, la primera Diels-Alder y la segunda 1,3-dipolar, será el objeto de esta Tesis Doctoral, especialmente en su versión asimétrica empleando un heterodieno quirál. Este proceso secuencial ha sido estudiado en detalle por Denmark y su grupo,<sup>7</sup> quienes han contribuido al conocimiento actual que poseemos de esta útil transformación. Sus trabajos se han centrado en el uso de nitroalquenos como heterodienos frente a una serie de alquenos, entre los que cabe citar a los éteres vinílicos. Sin embargo, conviene señalar que las reacciones tándem [4+2]/[3+2] ó [3+2]/[4+2] se conocían con anterioridad. A continuación se comentan algunos ejemplos para ilustrar las ventajas de esta metodología.



Esquema 11

En el primer ejemplo, la reacción de acetilendicarboxilato de dimetilo (**14**) con ciclopentadieno (**15**) (Esquema 11) produce el correspondiente aducto Diels-Alder (**16**), que fue posteriormente tratado con 2-diazopropano a 0 °C. El cicloaducto tándem (**17**) se aisló con un 50% de rendimiento como un único diastereoisómero. La pirazolina resulta de una aproximación *exo* del dipolarófilo. Conviene decir que cuando se cambió la secuencia de reacciones, es decir, primero la [3+2] y luego la [4+2], pero manteniendo los mismos sustratos, el producto final mayoritario (8:1) fue el aducto *endo*.<sup>20</sup>

En el segundo ejemplo (Esquema 12) se hizo reaccionar 1-carbometoxipirrol (**18**) con bencino, generado *in situ* a partir de **19**, produciéndose el aducto **20**. Este 7-azanorbornadieno reaccionó entonces con fenil azida para dar el aducto tándem **21** con un 88% de rendimiento.<sup>21</sup>



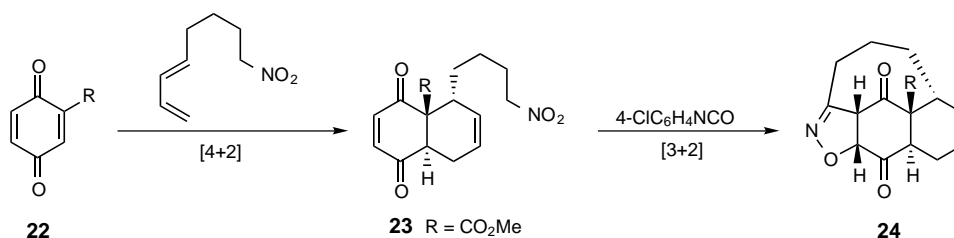
Esquema 12

El tercer ejemplo (Esquema 13) es una interesante reacción descrita por Kozikowski y su grupo.<sup>22</sup> En este caso la reacción entre 2-carbometoxi-1,4-benzoquinona (**22**) y un  $\omega$ -nitrodieno produce el aducto bicíclico **23** en un 90%. Siguiendo el protocolo de deshidratación de Mukaiyama, el grupo nitro se convirtió entonces en un óxido de nitrilo, por adición de un isocianato de arilo, que reaccionó intramolecularmente de un modo [3+2] con el alqueno más deficiente para producir el sistema tetracíclico **24** en un 65%.

<sup>20</sup> Buchecker, C. D.; Martina, D.; Neumann, M. F. *J. Chem. Res.(S)* **1978**, 78-79.

<sup>21</sup> Carpino, L. A.; Barr, D. E. *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 764-767.

<sup>22</sup> Kozikowski, A. P.; Hiraga, K.; Springer, J. P.; Wang, B. C.; Xu, Z.-B. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 1845-1847.



Esquema 13

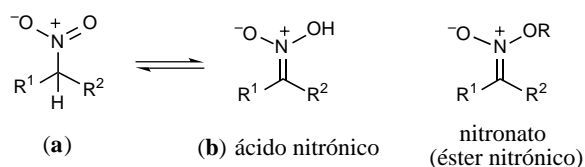
La reacciones de cicloadición de nitroalquenos como heterodienos frente a dobles enlaces electrónicamente ricos o incluso relativamente neutros como ciclopentadieno conduce a una práctica síntesis de nitronatos. Esta reacción es un caso típico de una cicloadición Diels-Alder con demanda electrónica inversa donde el dieno es ahora electrónicamente deficiente.<sup>5a</sup>

Los nitronatos son 1,3-dipolos y como tales pueden participar en una posterior cicloadición [3+2]. Sin embargo, las aplicaciones sintéticas de estos intermedios se han explorado sólo recientemente, debido a su inherente inestabilidad, lo que a menudo obliga a atraparlos *in situ*. Esta situación contrasta con la de otros dipolos nitrogenados, especialmente nitronas y óxidos de nitrilo, que han sido más extensamente estudiados.<sup>5a,5b,23</sup>

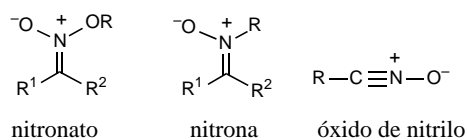
Los nitronatos son los ésteres de un ácido nitrónico, que es un tautómero de un nitrocompuesto alifático (Esquema 14). En general, el equilibrio está desplazado hacia el tautómero nitro (**a**), aunque existen notables excepciones que favorecen la forma ácida (**b**) cuando, por ejemplo, puede darse conjugación o posibilidad de enlace de hidrógeno.

<sup>23</sup> a) Caramella, P.; Grünanger, P. in *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*; Padwa, A., Ed.; Wiley: New York, 1984; Vol. 1, pp 291-392. b) Curran, D. P. in *Advances in Cycloaddition*; Curran, D. P., Ed.; JAI Press: Greenwich, CT, 1988; Vol. 1, pp 129-189. c) Desimoni, G.; Tacconi, G.; Barco, A.; Pollini, G. P. *Natural Product Synthesis Through Pericyclic Reactions*; American Chemical Society: Washington, DC, 1983; pp 89-118.



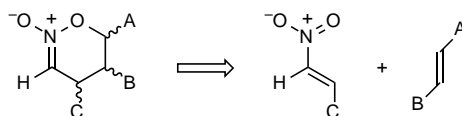
**Esquema 14**

En el Esquema 15 se recogen, a efectos comparativos, las estructuras de estos tres dipolos, nitronatos, nitronas y óxidos de nitrilo, que guardan una cierta semejanza estructural.

**Esquema 15**

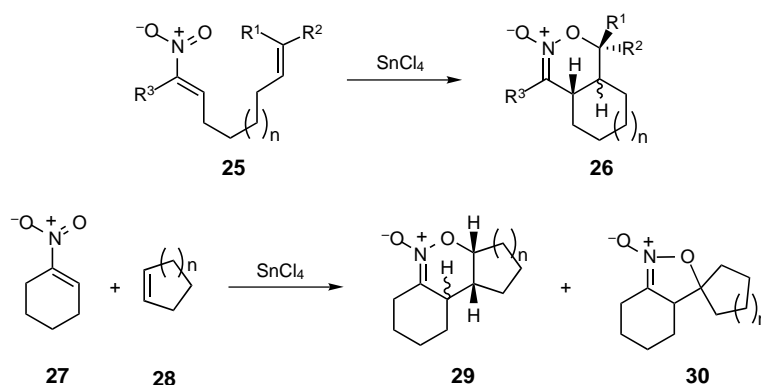
Los nitronatos pueden existir tanto en forma acíclica como cíclica y pueden prepararse por una serie de métodos que generalmente implican una *O*-alquilación y sililación de sales del nitronato.<sup>24</sup> Los nitronatos cíclicos de seis miembros son particularmente interesantes, porque pueden visualizarse como el retrón de un nitroalqueno y una olefina a través de una reacción hetero-Diels-Alder (Esquema 16). El nitronato cíclico es un atractivo heterociclo (un *N*-óxido de 1,2-oxazina), que puede estar convenientemente funcionalizado con varios estereocentros y comportarse al mismo tiempo como un 1,3-dipolo.

<sup>24</sup> Para revisiones sobre preparación de nitronatos y su uso en síntesis: a) Takaeuchi, Y.; Furusaki, F in *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R.; Boulton, A. J., Eds.; Academic Press: New York, 1977; Vol. 21, pp 207-251. b) Shipchandler, M. T. *Synthesis* **1979**, 666-686. c) Torsell, K. B. G. *Nitrile Oxides, Nitrones, and Nitronates in Organic Synthesis*; VCH: Weinheim, 1988. d) Breuer, E.; Aurich, H. G.; Nielsen, A. *Nitrones, Nitronates, and Nitroxides*; Wiley: New York, 1990; pp 105-111. e) Döpp, H.; Döpp, D. in *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*, 4th ed., Klamann, D.; Hagemann, H., Eds.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 1990; Vol. E14b/1, pp 880-960.



Esquema 16

Los nitroalquenos pueden reaccionar como heterodienos en cicloadiciones [4+2] frente a numerosos dienófilos. En la revisión realizada por Denmark y Thorarensen se recoge una amplia gama de dobles enlaces activados y no activados que pueden reaccionar con nitroalquenos.<sup>7</sup> Los dienófilos no activados, como el ciclopentadieno y el 1,3-ciclohexadieno, reaccionan bajo catálisis de ácidos de Lewis en condiciones muy suaves. Asimismo, los dienófilos nitrogenados como las enaminas e inaminas, y los dienófilos oxigenados, como los silil enol éteres y los alquil enol éteres, originan los correspondientes nitronatos.



Esquema 17

En sus primeras investigaciones sobre la preparación de nitronatos, Denmark y sus colaboradores describieron reacciones intramoleculares e intermoleculares con alquenos no activados en presencia de  $\text{SnCl}_4$  como catalizador (Esquema 17).<sup>25</sup> Las reacciones en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se

<sup>25</sup> a) Denmark, S. E.; Dappen, M. S.; Cramer, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1306-1307.  
b) Denmark, S. E.; Cramer, C. J.; Sternberg, J. A. *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1971-1987.

completaron en unas 5 h a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , mientras que en tolueno fueron necesarias 8 horas a temperatura ambiente.

Desde un punto de vista formal, estas reacciones son semejantes a una cicloadición Diels-Alder [4+2], sin embargo el mecanismo podría ser diferente; por ejemplo, podrían ser adiciones tipo Michael que originarían una betaína o "zwitterion" intermedio que podría colapsar a los cicloadductos. Que la cicloadición no es un proceso concertado lo pone de manifiesto el aislamiento, con un elevado rendimiento, del producto espiránico **30**, obtenido como producto principal en la reacción intermolecular del Esquema 17. La reacción tendría lugar por pasos a través de un zwitterion, el cual puede formar **29** o sufrir un desplazamiento del tipo Wagner-Meerwein seguido de una ciclación al nitronato de cinco miembros.

La configuración del heterodieno controla la estereoquímica de la fusión del anillo, pero la selectividad de la reacción intramolecular sólo es alta con nitroalquenos trisustituídos.<sup>26</sup> Debe mencionarse que entre los numerosos catalizadores examinados,  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ ,  $\text{Ti}(\text{i-OPr})_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{FeCl}_3$  y  $\text{SnCl}_4$ , sólo este último fue especialmente efectivo, ya que las reacciones fueron rápidas, limpias y se realizaron a bajas temperaturas.

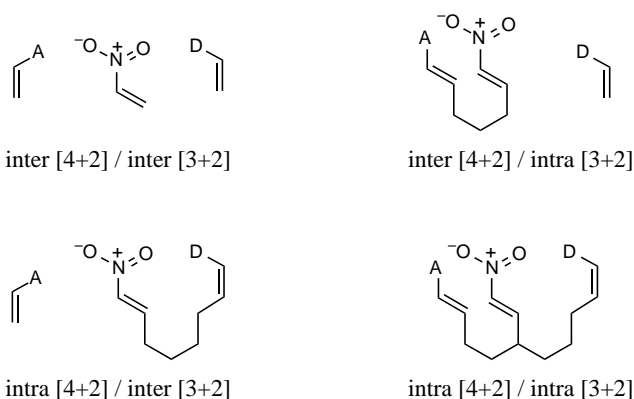
Los nitronatos intermedios pueden transformarse en otros grupos funcionales<sup>27</sup> y participar en otras reacciones, especialmente cicloadiciones 1,3-dipolares con acrilatos.<sup>26,27</sup> Los cicloadductos resultantes se obtienen con regioselectividad completa, aunque la selectividad *exo/endo* y la selectividad facial son dependientes de las estructuras de los sustratos de partida. Así, los sistemas rígidos y las reacciones intramoleculares proceden con selectividad facial elevada.

Denmark y su grupo han conseguido aislar una serie de nitronatos con diferentes esqueletos hidrocarbonados, y sus esfuerzos sintéticos se han dirigido al estudio de las

---

<sup>26</sup> Denmark, S. E.; Moon, Y.-C.; Cramer, C. J.; Dappen, M. S.; Senanayake, C. B. W. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7373-7392.

cicloadiciones tándem [4+2]/[3+2].<sup>7</sup> Son posibles cuatro combinaciones diferentes que derivan del hecho de que cada etapa pueda ser intermolecular o intramolecular (Esquema 18).

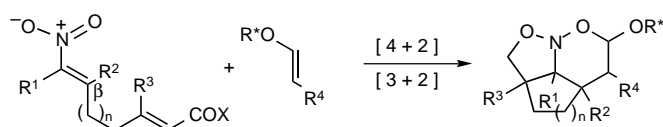
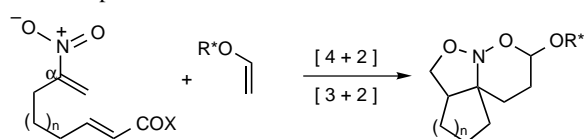
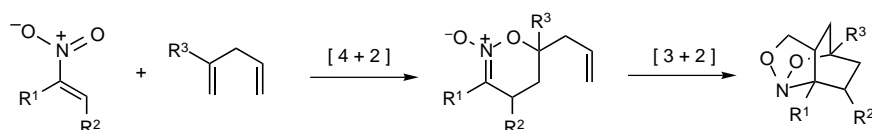


A y D denotan átomos o grupos atractores y donadores respectivamente

### Esquema 18

Se conocen ejemplos de cada una de ellas, si bien las más estudiadas han sido la reacción intermolecular [4+2]/intermolecular [3+2], que, de hecho, es objeto de estudio en la presente Tesis Doctoral, y la cicloadición intermolecular [4+2]/intramolecular [3+2], ampliamente desarrollada por Denmark en ruta hacia alcaloides nitrogenados, para la que es posible a su vez definir tres subgrupos de reacciones principales: modo *fusionado*, modo *espiránico* y modo *punteado* en virtud de la estructura del nitroso acetal tricíclico que puede generarse (Esquema 19).<sup>7</sup>

Los tres procesos son extremadamente versátiles con respecto al heterodieno, dienófilo o dipolarófilo, y longitud de la cadena lateral del nitroalqueno. Además todos son altamente estereoselectivos y susceptibles de modificación asimétrica, empleando hasta el momento éteres vinílicos quirales.

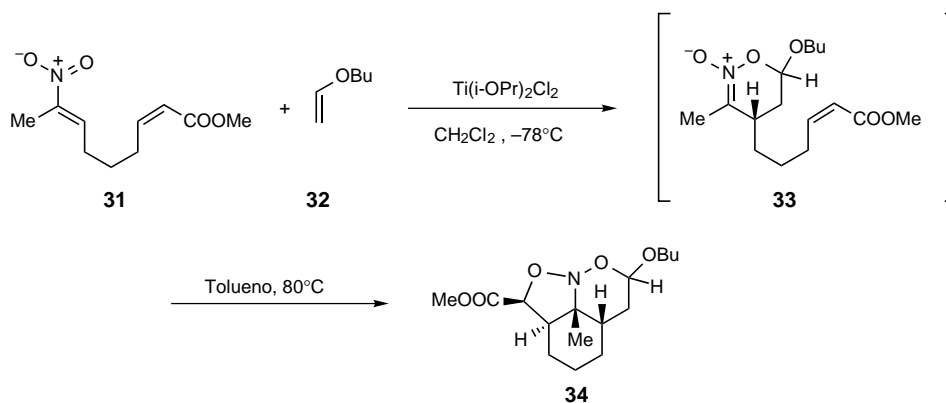
Modelo FusionadoModelo EspiránicoModelo Puente**Esquema 19**

En la aproximación de Denmark, las construcciones fusionada y espiránica<sup>7,27</sup> proceden de la unión de una cadena lateral (generalmente un éster acíclico  $\alpha,\beta$ -insaturado) en las posiciones  $\beta$  o  $\alpha$  al grupo nitro, respectivamente. En el modelo puente<sup>28</sup> el dipolarófilo (un 1,4-dieno) originará en el proceso [3+2] un inusual nitrosoacetal tricíclico con estructura de puente. Teniendo en cuenta las cicloadiciones catalíticas [4+2] de nitroalquenos con alquenos<sup>27b,28</sup>, el nitronato intermedio debe proceder de una aproximación *exo*, lo que ha sido también establecido de forma inequívoca mediante rayos X.<sup>30</sup>

<sup>27</sup> Denmark, S. E.; Schnute, M. E.; Thorarensen, A.; Middleton, D. S.; Stolle, A. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 2041-2044.

<sup>28</sup> Denmark, S. E.; Stolle, A.; Dixon, J. A.; Guagnano, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2100-2101.

Los nitronatos resultantes de la cicloadición Diels-Alder inicial pueden reaccionar como 1,3-dipolos frente a otros dipolarófilos, como por ejemplo silil enol éteres<sup>29</sup> y éteres vinílicos.<sup>30</sup>



Esquema 20

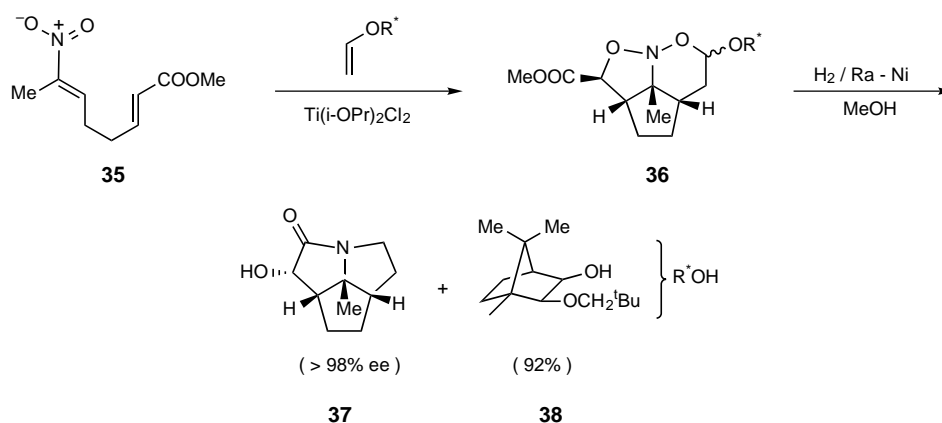
La reacción de **31** con el vinil éter **32** en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $-78^\circ\text{C}$  y en presencia de  $\text{Ti}(\text{i-OPr})_2\text{Cl}_2$  produce el nitronato **33**, como mezcla de diastereoisómeros separables. La posterior cicloadición 1,3-dipolar de estos isómeros con el doble enlace ocurre cuando se calienta la mezcla de reacción en tolueno a  $80^\circ\text{C}$ . De esta forma se obtienen nitrosoacetales tricíclicos como **34** (Esquema 20).

Cuando la reacción se lleva a cabo con éteres vinílicos quirales, especialmente uno derivado del (+)-alcanfor, es posible observar una elevada inducción asimétrica.<sup>31</sup> Los nitrosoacetales **36**, resultantes de las cicloadiciones, pueden romperse por hidrogenolisis, lo que proporciona  $\alpha$ -hidroxilactamas (**37**) con un exceso enantiomérico (*ee*) mayor del 98% y casi completa recuperación del auxiliar quiral **38**, que formaba parte del éter vinílico (Esquema 21).

<sup>29</sup> a) Brook, M. A.; Seebach, D. *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 836-850. b) Tohda, Y.; Yamawaki, N.; Matsui, H.; Kawashima, T.; Ariga, M.; Mori, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 461-466.

<sup>30</sup> Denmark, S. E.; Moon, Y.-C.; Senanayake, C. B. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 311-315.

<sup>31</sup> Denmark, S. E.; Senanayake, C. B. W.; Ho, G.-D. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4857-4876.



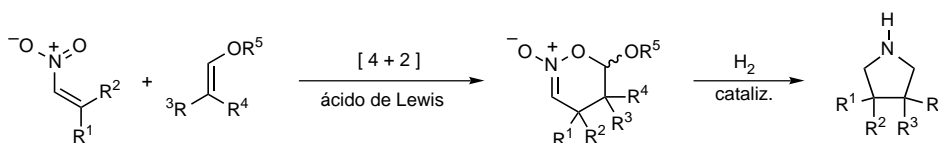
Esquema 21

Otro auxiliar quiral más accesible, el (-)-(1*R*,2*S*)-*trans*-2-fenilciclohexanol, se ha utilizado también bajo las mismas condiciones de reacción antes mencionadas.<sup>32</sup> El correspondiente vinil éter mostró el mismo sentido de inducción asimétrica que el auxiliar derivado de (+)-alcanfor, con aproximadamente la misma magnitud (~98% *ee*), aunque con un menor rendimiento. El auxiliar pudo recuperarse en un 92%. Este curso estereoquímico podría explicarse como un ataque preferencial *endo* del vinil éter, en una conformación *s-trans*, a la cara *re* del nitroalqueno.<sup>33</sup> Debe mencionarse que, cuando se cambió del catalizador de titanio a otro de aluminio se observó la misma magnitud de inducción asimétrica (~98% *ee*), pero con un sentido opuesto, es decir, el catalizador de aluminio origina una hidroxilactama con la configuración 1*R*, mientras que el de titanio favorece la configuración 1*S*. Aun cuando la coordinación del átomo metálico podría explicar esta inversión de la selectividad, ya que el titanio forma complejos bidentados y el aluminio monodentados, los autores creen más probable que el cambio de selectividad *endo/exo* de la cicloadición [4+2] inicial se debe, esencialmente, a factores estéricos. Estos aspectos se han

<sup>32</sup> a) Denmark, S. E.; Schnute, M. E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6738-6739. b) Denmark, S. E.; Senanayake, C. B. W. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1853-1858. c) Denmark, S. E.; Schnute, M. E.; Senanayake, C. B. W. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1859-1874. d) Denmark, S. E.; Schnute, M. E.; Marcin, L. R.; Thorarensen, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3205-3220.

explorado con más detalle en las cicloadiciones de (*E*)- y (*Z*)-1-propenil éteres y sus derivados quirales.<sup>34</sup> Cuando el éter vinílico quiral es un derivado del (*R*)-(-)-2,2-difenilciclopentanol, mucho más voluminoso que los anteriores, se observan resultados similares en la inversión de la selectividad *endo/exo* al cambiar un catalizador como  $\text{Ti}(\text{i-OPr})_2\text{Cl}_2$  por otro más voluminoso de aluminio.<sup>34d</sup>

No es extraño que la poderosa metodología sintética alcanzada en estas reacciones se haya aplicado rápidamente a la preparación de productos naturales con una disposición estructural de policiclos fusionados. A primera vista, la estrategia debe resultar útil para obtener heterociclos y alcaloides. Así la cicloadición [4+2] de nitroalquenos con éteres vinílicos se ha utilizado en una síntesis general y estereoselectiva de pirrolidinas disustituidas (Esquema 22).<sup>33</sup>



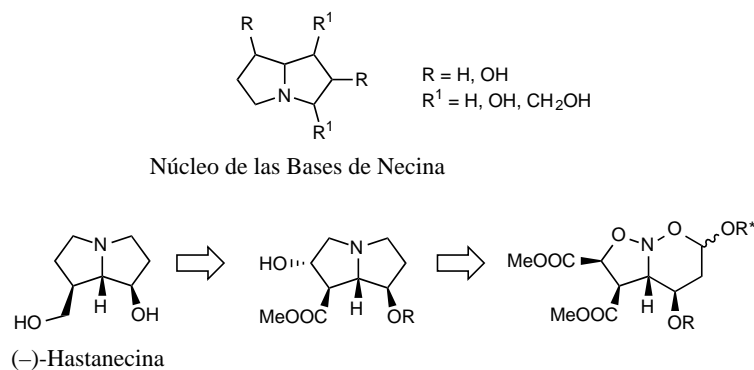
Esquema 22

De forma similar, se ha utilizado la cicloadición tándem de nitroalquenos con éteres vinílicos quirales para preparar algunos alcaloides de pirrolizidinas, tal como la (-)-hastanecina.<sup>34</sup> El núcleo de la hastanecina, común a todas las bases de necina, es el 1-azabicyclo[3.3.0]octano. De acuerdo con lo expuesto anteriormente, este esqueleto puede obtenerse fácilmente por cicloadición tándem [4+2]/[3+2] de nitroalquenos, lo que origina un nitrosoacetato que se hidrogena a la correspondiente hidroxilactama y que, posteriormente modificada por procedimientos convencionales, conduce a la hastanecina (Esquema 23).

<sup>33</sup> a) Denmark, S. E.; Marcin, L. R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3857-3868. b) Denmark, S. E.; Marcin, L. R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3221-3235. c) Denmark, S. E.; Thorarensen, A.; Middleton, D. S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3574-3575.

<sup>34</sup> Denmark, S. E.; Thorarensen, A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5672-5680.





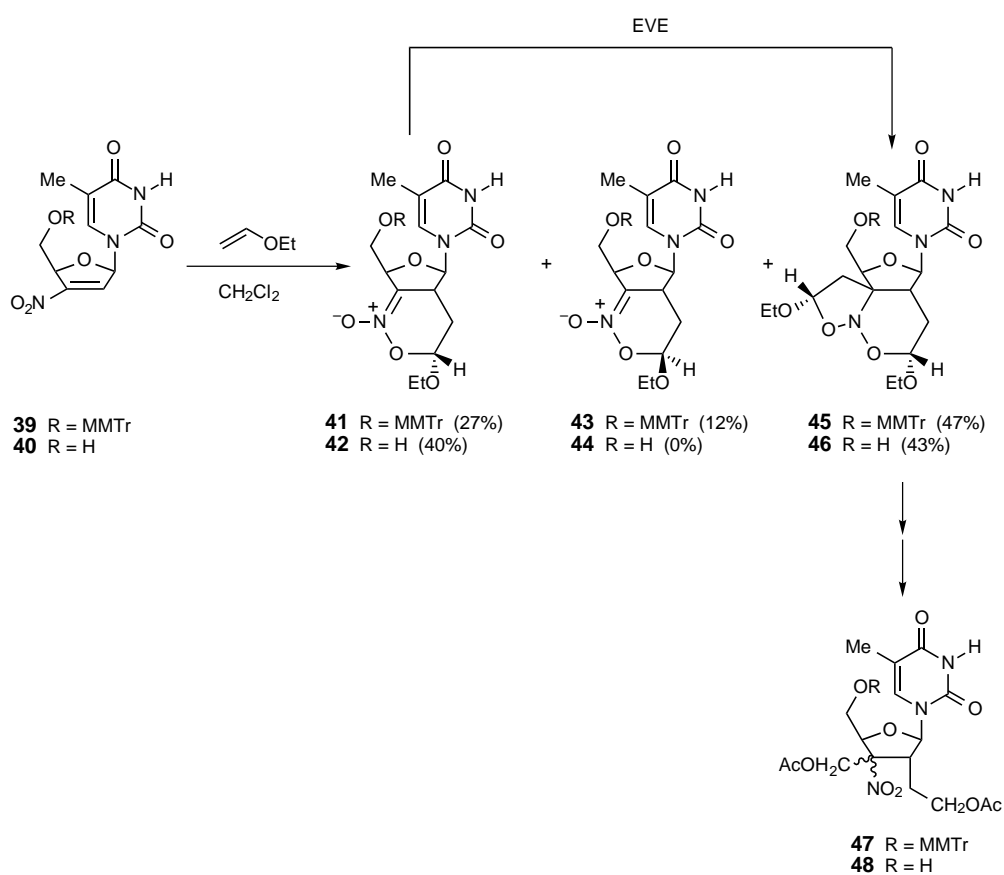
Esquema 23

En las reacciones asimétricas descritas hasta ahora el componente quiral era el éter vinílico, sin embargo, existen muy pocos ejemplos de utilización de nitroalquenos quirales como heterodienos en reacciones tándem [4+2]/[3+2]. Una publicación relativamente reciente describe estas reacciones tándem de un nitroalqueno derivado de azúcar con un éter vinílico. En concreto, el trabajo estudia la reacción de las nitrolefinas **39** y **40** derivadas de timidina con étil vinil éter (Esquema 24).<sup>35</sup>

La reacción del nitroalqueno furanósico **39**, protegido en C-5' (MMTr = monometoxitritil), con etil vinil éter en diclorometano a temperatura ambiente durante 24 horas generó una mezcla de **41** y **43** (los nitronatos resultantes del proceso [4+2]) junto con el nucleósido tricíclico **45**, este último procedente de la adición de una segunda molécula de etil vinil éter al nitronato intermedio. De esta forma se generan simultáneamente cuatro nuevos centros quirales en una sola operación. Los nitronatos intermedios pudieron aislarse y se sometieron separadamente a la cicloadición [3+2] con más etil vinil éter. Sin embargo, sólo **41** produjo el nucleósido tricíclico **45**, lo que pone de manifiesto que las propiedades electrónicas de los nitronatos diastereoméricos deben ser muy diferentes. De forma paralela, el nitroalqueno no protegido **40** reaccionó con etil vinil éter en

<sup>35</sup> Papchikhin, A.; Agback, P.; Plavec, J.; Chattopadhyaya, J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2874-2879.

etanol ( $\sim 20^\circ\text{C}$ , 24 h), dando lugar exclusivamente a una mezcla de **42** (el nitronato intermedio) y al cicloaducto tricíclico final **46**, en una proporción que fue dependiente del tiempo de reacción, lo que sugiere que el triciclo debe formarse a partir del nitronato. Además, el aislamiento de éste y su posterior reacción con etil vinil éter condujo al cicloaducto esperado.

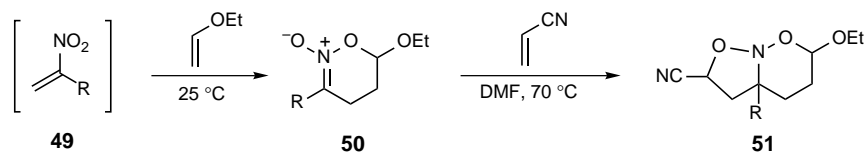


Esquema 24

Finalmente cada uno de las nitronatos protegidos intermedios se convirtió en una mezcla diastereomérica de acetatos ramificados en C-2' mediante una secuencia de hidrólisis ácida (ácido acético al 90%) para dar el aldehído, reducción al alcohol correspondiente con  $\text{NaBH}_4$ , y

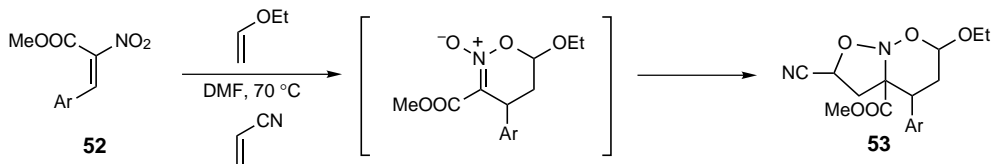
acetilación. De forma similar, los nucleósidos tricíclicos se transformaron en una mezcla diastereomérica de los acetatos **47** y **48** bis-ramificados en C-2' y C-3' (Esquema 24).

Con los resultados descritos hasta aquí se pone de manifiesto que los nitroalquenos pueden reaccionar con numerosos alquenos y éteres vinílicos para dar los cicloadductos tándem. Puesto que, en algunos casos, los nitronatos intermedios pueden aislarse, surge la posibilidad de realizar la cicloadición [3+2] con un dipolarófilo diferente al utilizado en la reacción previa. Así, un grupo italiano ha generado *in situ* nitrodienos muy reactivos, como **49**, que reaccionan a temperatura ambiente con etil vinil éter (como disolvente) para producir los alcoxinitronatos **50** con un excelente rendimiento (Esquema 25).<sup>36</sup> Estos nitronatos reaccionan luego con acrilonitrilo en DMF a 70 °C, formando cuantitativamente los nitrosoacetales **51**.



Esquema 25

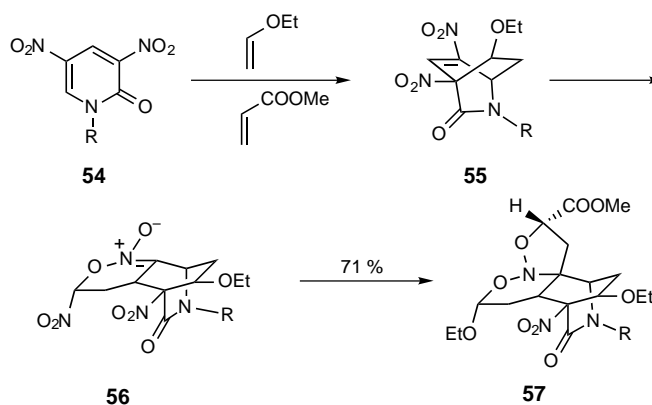
En estudios previos se ha demostrado que es posible llevar a cabo el proceso tándem con una mezcla de un alqueno electrónicamente pobre y otro electrónicamente rico. Así, cuando los nitroestirenos activados **52** se calientan en DMF a 70 °C con una mezcla de etil vinil éter y acrilonitrilo se producen los correspondientes nitrosoacetales **53** (Esquema 26).<sup>31b</sup>



Esquema 26

<sup>36</sup> Barco, A.; Benetti, S.; Pellini, G. P.; Spalluto, G.; Zanirato, V. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 2517-2520.

El  $\beta$ -nitroestireno no reaccionó con etil vinil éter de forma apreciable y no produjo ningún nitronato, mientras que el 4-nitroestireno (más activado) sí lo hizo, dando el correspondiente nitronato. Éste, en ausencia de acrilonitrilo y tras un prolongado periodo de tiempo, reaccionó con el etil vinil éter presente, aunque mostró una mayor tendencia a reaccionar con el dipolarófilo electrónicamente más deficiente.



Esquema 27

En otro interesante ejemplo los mismos autores han descrito el uso de 3,5-dinitro-2-piridonas (**54**) como heterodienos deficientes.<sup>37</sup> Bajo condiciones térmicas, sufren una inusual cicloadición tándem [4+2]/[4+2]/[3+2], formando un sistema tetracíclico muy funcionalizado (Esquema 27). La reacción inicial [4+2] es un proceso por etapas que crea el intermedio **55**, muy inestable cuando la reacción se efectúa con un mol de etil vinil éter solamente. La reacción posterior con más cantidad de etil vinil éter produce el nitronato **56**, que puede aislarse cuando no hay otro dipolarófilo más reactivo. Pero si en el medio hay acrilato de metilo el nitronato produce el nitroso acetal tetracíclico **57**, cuya estructura se determinó mediante difracción de rayos X.

<sup>37</sup> Tohda, Y.; Tani, K.; Yamawaki, N.; Ariga, M.; Nishiwaki, N.; Kotani, K.; Matsumura, E.. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 1222-1228.

Este tipo de reacciones de tres componentes han sido exploradas con detalle en esta Tesis Doctoral, sobre todo en su versión asimétrica.<sup>38</sup> A la vez que se realizaba este trabajo en nuestros laboratorios, autores holandeses han demostrado que la cicloadición de nitroalquenos no activados en presencia de etil vinil éter y acrilato de metilo puede acelerarse mediante alta presión, lo que evita tener que emplear grandes excesos de dipolarófilos o el uso de catalizadores.<sup>39</sup>

---

<sup>38</sup> a) Ávalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Higes, F. J.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C.; Silva, M. A. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 1880-1882. b) Ávalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C.; Silva, M. A. *Chem. Commun.*, **1998**, *4*, 459-460.

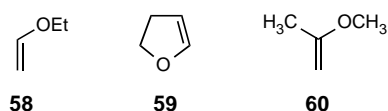
<sup>39</sup> Uittenbogaard, R. M.; Seerden, J. -P. G.; Scheeren, H. W *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 11929-11936.

### **3. Resultados y Discusión**



### 3.1. Reacción con etil vinil éter.

Los primeros procesos que hemos abordado en esta Tesis Doctoral han sido las reacciones de las nitroolefinas **1** y **2** con tres éteres vinílicos: etil vinil éter (**58**), 2,3-dihidrofurano (**59**) y 2-metoxipropeno (**60**). En todos los casos el éter vinílico actúa como dienófilo en la cicloadición [4+2] y como dipolarófilo en la cicloadición dipolar [3+2].

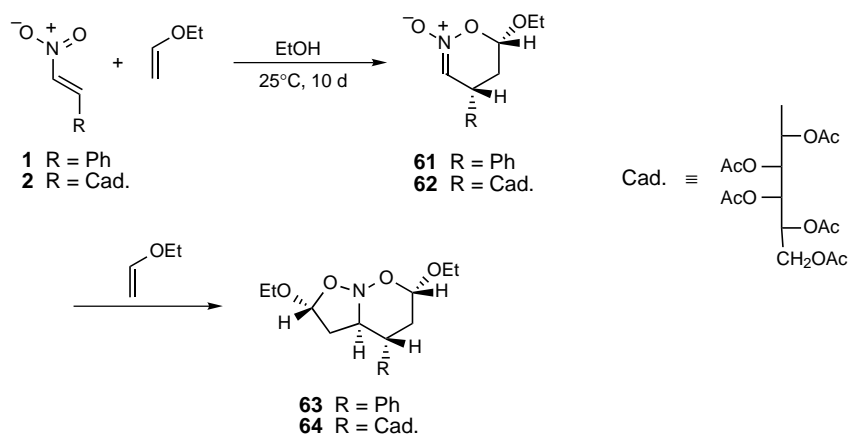


Aunque aparentemente similares, estos tres éteres vinílicos han mostrado, frente a las nitroolefinas **1** y **2**, una reactividad muy diferente. Mientras que las reacciones con **58** pudieron completarse y estudiarse en tiempos razonables (en algunos casos se necesitaron hasta diez días), en el caso de los éteres **59** y **60** y en las mismas condiciones de reacción, no observamos reactividad apreciable (consumo de la nitroolefina de partida o aparición de nuevos productos que no sean de descomposición de la propia nitroolefina) ni siquiera después de 30 días. Esta diferencia de reactividad nos hace sospechar que en estas reacciones los factores estéricos y/o conformacionales pueden jugar un papel muy importante. Por estas razones en este apartado sólo estudiaremos las reacciones de las nitroolefinas **1** y **2** con etil vinil éter (**58**) y en el apartado 3.2. las reacciones con mezclas de éteres vinílicos.

Siguiendo el procedimiento descrito por Chattopadhyaya y col.<sup>37</sup> la reacción de cicloadición de **1** y **2** con etil vinil éter se llevó a cabo utilizando etanol como disolvente. Cuando se usaron cantidades estequiométricas o un ligero exceso del éter las reacciones apenas evolucionaron, como se dedujo del control por c.c.f. y, tras varios días a temperatura ambiente, se recuperó la mayor parte del heterodieno de partida. Fue necesario un gran exceso de etil vinil éter



y prolongados tiempos de reacción para que desaparecieran las nitroolefinas y pudiera darse por concluido el proceso de formación de los cicloaductos (Esquema 28).<sup>37</sup>



**Esquema 28**

El etanol demostró ser un buen medio de reacción para el proceso y, aunque el heterodieno **2** permaneció inicialmente insoluble, tras 7 días de agitación la reacción se dio por terminada y por evaporación parcial del disolvente cristalizó **64** con elevado rendimiento (~90 %). La formación de **63** fue algo más lenta (la reacción necesitó 12 días para completarse) y el rendimiento final alcanzó el 51%.

La reacción se mostró totalmente estereoselectiva y sólo se detectaron por cromatografía los compuestos **63** y **64**. Para confirmar que no se habían formado otros diastereómeros procedimos a concentrar las aguas madres de reacción, una vez separado por cristalización, la mayor parte de **63** ó **64**, y analizamos por <sup>1</sup>H-RMN una alícuota de esa mezcla. Los correspondientes espectros no revelaron la presencia de ningún otro diastereómero minoritario.

Con objeto de establecer la estructura de los compuestos formados en la reacción de **1** ó **2** con etil vinil éter y discernir entre la formación de los cicloaductos **63** ó **64** o los nitronatos intermedios **61** ó **62**, realizamos un estudio espectroscópico exhaustivo.

La estructura propuesta para los cicloaductos **63** y **64** se vió confirmada al analizar sus espectros de  $^1\text{H}$ -RMN. La presencia de dos tripletes a campo alto (entre 1.25 y 1.14 ppm), asignables a los protones metílicos de los dos grupos OEt, descarta a los nitronatos intermedios **61** y **62**, que sólo tendrían un grupo etoxi, indicando que el proceso no se detiene en la primera cicloadición. Asimismo, son significativas dos señales en la zona central del espectro. La primera, un doblete a  $\sim 5.6$  ppm ( $J = 5.7$  Hz) para **63** y **64**, puede asignarse al protón "anomérico" del anillo de cinco miembros de cada uno de los compuestos. La segunda, un doblete a 4.92 ppm ( $J = 7.6$  y  $J = 6.8$  Hz) para **63** y un triplete a 4.68 ppm ( $J = 6.2$  Hz) para **64**, debe corresponder al protón "anomérico" del anillo de seis miembros. Estas y otras asignaciones de los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN se han visto confirmadas mediante experiencias de desacoplamiento homonuclear selectivo sobre algunos protones característicos.

El espectro desacoplado de  $^{13}\text{C}$ -RMN, junto con experiencias de transferencia de polarización (DEPT), han sido muy útiles para verificar el número y naturaleza de los carbonos de los correspondientes cicloaductos. El espectro de exhibe sólo un conjunto de señales, confirmando la existencia de un único diastereómero. Los carbonos pseudoanoméricos de los anillos de cinco y seis miembros aparecen a 107.6 y 100.1 ppm para **63** y a 107.8 y 99.5 ppm para **64**, respectivamente. Además, no existe ninguna resonancia entre 145-155 ppm que pudiera atribuirse al carbono azometínico (C=N) de los nitronatos **61** y **62**.

Las experiencias de correlación heteronuclear protón-carbono (2D-HETCOR) y los desacoplamientos homonucleares protón-protón, confirman las asignaciones anteriores y descartan otros regioisómeros. En la parte experimental se detallan todos los datos físicos y

espectroscópicos de los compuestos **63** y **64**.

A pesar del detallado estudio de RMN, no pudimos asignar la configuración de los cuatro nuevos centros quirales (dos generados en la cicloadición [4+2] y dos generados en la [3+2]). Las estereoestructuras completas de los cicloaductos **63** y **64** pudieron finalmente confirmarse a través de la determinación estructural inequívoca por difracción de rayos X. Las representaciones de las Figuras 1 y 2 muestran la disposición espacial de todos los sustituyentes en torno al sistema bicíclico de nitrosoacetal. En el caso de **64** la disposición de la cadena per-*O*-acetilada de azúcar es la que corresponde a la configuración *D-galacto* del nitroalqueno de partida. De esta forma es fácil determinar las configuraciones absolutas de los nuevos estereocentros generados, de acuerdo a las reglas de Cahn-Ingold-Prelog.<sup>42</sup>

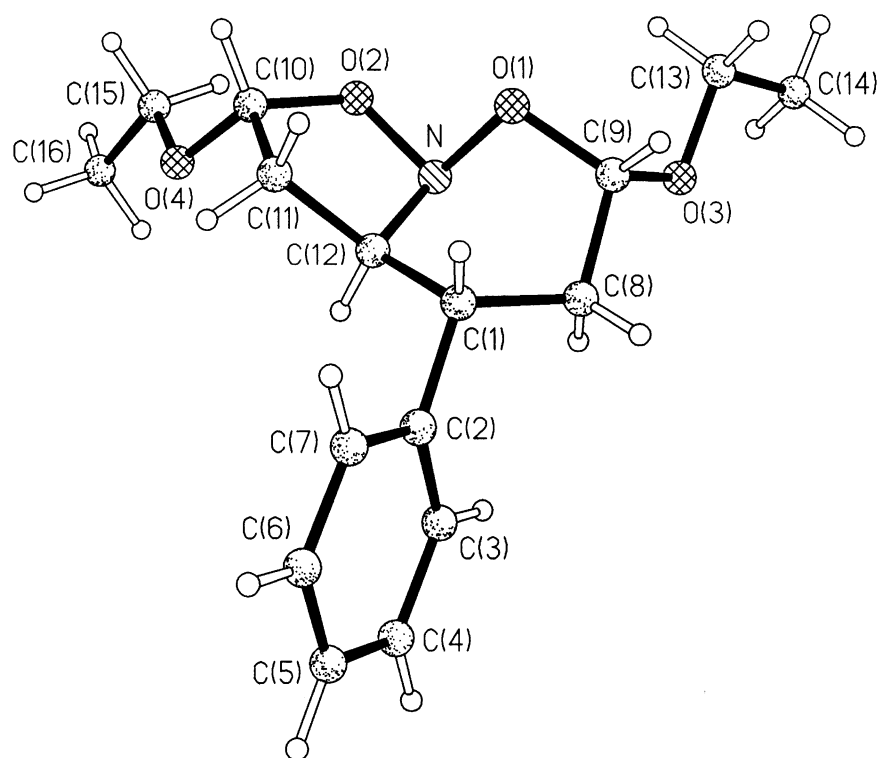
La estructura tridimensional revela que los dos grupos etoxi están en disposición pseudoaxial. Además, los grupos alcoxi y el grupo fenilo en **63** o la cadena de azúcar en **64** quedan en una disposición relativa *cis*. Debe resaltarse que el anillo de 1,2-oxazina adopta una conformación tipo bote torcido en el estado sólido.

Los datos cristalográficos de ambos cicloaductos han sido depositados en el Centro Cristalográfico de Cambridge (Reino Unido). Este sistema heterocíclico fusionado debe denominarse, de acuerdo a las reglas de nomenclatura de la IUPAC como isoxazolidino[2,3-*b*]perhidro-1,2-oxazina.<sup>43</sup>

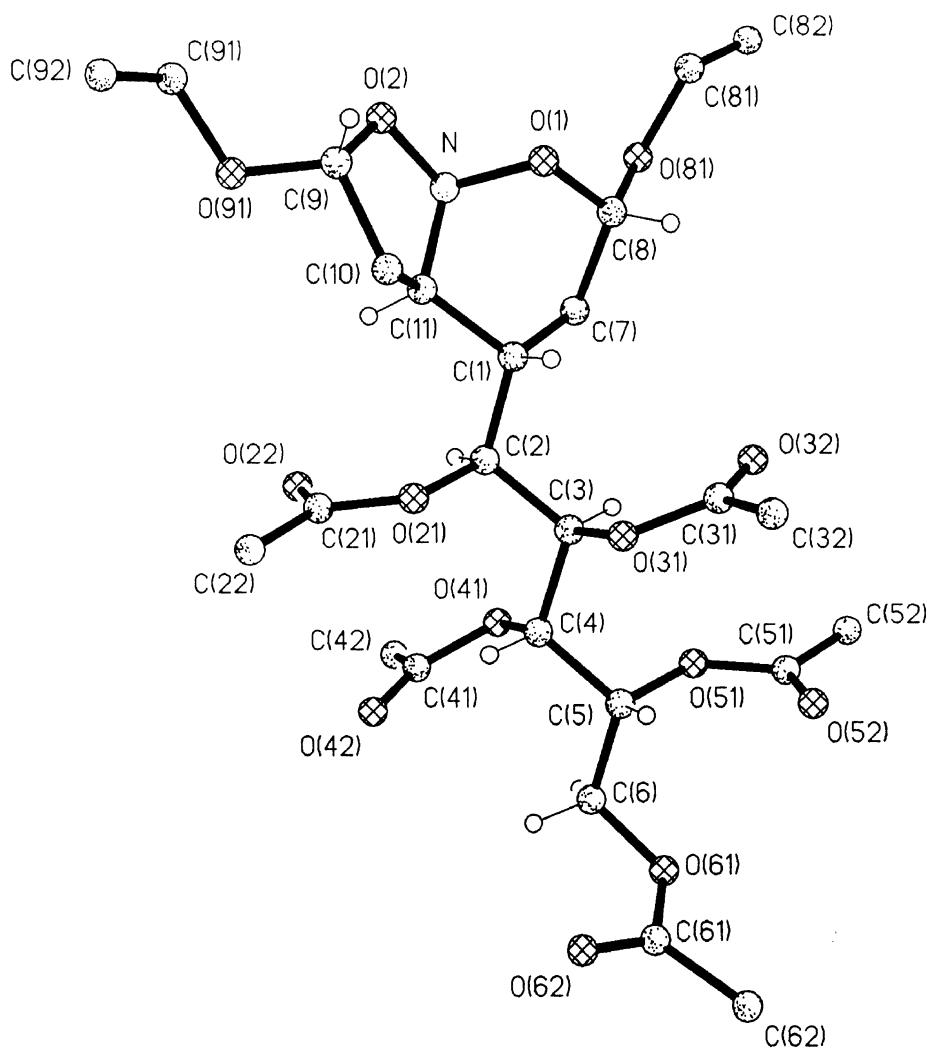
---

<sup>42</sup> a) Prelog, V.; Helmchen, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 567-583. Para modificaciones del sistema CIP: b) Dodziuk, H.; Mirowicz, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 171-186. c) Mata, P.; Lobo, A. M.; Marshall, C.; Johnson, A. P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 657-668.

<sup>43</sup> Undheim, K. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1984; Vol. 6, p 633.



**Figura 1.** Estructura de difracción de rayos X del compuesto **63**.



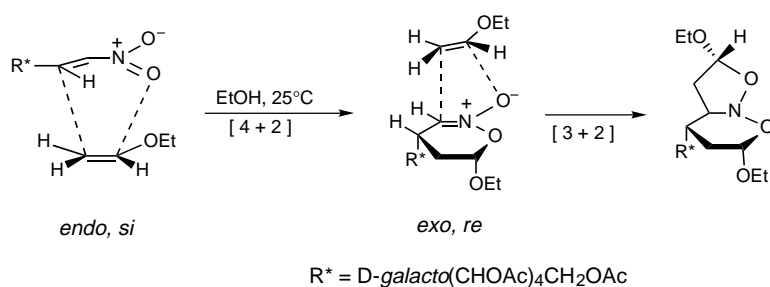
**Figura 2.** Estructura de difracción de rayos X del compuesto **64**.

### 3.1.1. Curso estereoquímico y mecanismo.

La determinación configuracional completa del cicloaducto **64** permite analizar el origen de la selectividad facial y sopesar los distintos factores que deben contribuir al control estereoquímico de ambas cicloadiciones. El nitroalqueno quiral distingue, con una elevada selectividad, las caras enantiotópicas del éter vinílico, lo que debe ser una consecuencia de estados de transición diastereoméricos con diferentes energías.

En la cicloadición [4+2] el ataque del éter vinílico podría ocurrir tanto por la cara *re* como por la *si* del heterodieno (definidas como tales en el átomo de carbono  $\beta$  del nitroalqueno) y, en ambos casos, puede darse tanto la aproximación *endo* como la *exo*. Sin embargo, la configuración absoluta del cicloaducto **64**, indica que la reacción Diels-Alder ha tenido lugar exclusivamente a través de una aproximación *endo* por la cara *si* del heterodieno, generando el correspondiente nitronato intermedio (Esquema 29), no aislable en las condiciones de reacción.

En relación con la cicloadición dipolar [3+2], que muestra una completa regioselectividad, también podría, en principio, ocurrir sobre ambas caras y con ambas orientaciones. La configuración absoluta de **64** indica que sólo se produce la aproximación *exo* por la cara *re*. (Esquema 29).



**Esquema 29**

La estereodiferenciación que suministra el auxiliar quiral debe dictar en gran medida la selectividad facial del dienófilo hacia las dos caras  $\pi$  diastereotópicas del nitroalqueno y nuestras investigaciones demuestran la eficiencia del estereocontrol ejercido por el sustrato, muy probablemente a través de la estructura de diol *treo*, protegido por grupos acetatos, en las posiciones C-1' y C-2' de la cadena de azúcar. En este punto de la discusión debe mencionarse que la discriminación diastereofacial en cicloadiciones 1,3-dipolares es difícil de obtener.<sup>44</sup> Por tanto las modificaciones estereoselectivas de estas reacciones dipolares tienen un gran valor sintético preparativo y, en este sentido, la reacción tándem [4+2]/[3+2] con una selectividad extremadamente alta representa una valiosa contribución. Este aspecto es además relevante si se tiene en cuenta que muchos 1,3-dipolos son incompatibles con una catálisis por ácidos de Lewis (a diferencia de las reacciones Diels-Alder) y que, por otra parte, algunas reacciones dipolares tienen que realizarse a temperatura ambiente e incluso a altas temperaturas, factor éste que a menudo se opone a la alta diastereoselección.

Las reacciones tándem de nitroalquenos como heterodienos proceden generalmente con una mayor estereoselectividad que las cicloadiciones de nitroalquenos quirales derivados de azúcares, pero usados como dienófilos.<sup>45</sup> Además, la reacción objeto de esta Memoria es tan estereoselectiva como las descritas por Denmark y su grupo, en las que el auxiliar quiral es el éter enólico, o las reacciones descritas por Chattopadhyaya *et al.*, quienes incorporan el fragmento

<sup>44</sup> a) Confalone, P. N.; Huie, E. M. *Org. React.* **1988**, *36*, 1-173; b) Little, R. D. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I.; Paquette, L. A., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 5, p 239-270; c) Para una revisión general de cicloadiciones 1,3-dipolares con nitronas, ver referencia 5a, Cap. 6, pp 298-313 y referencias allí citadas.

<sup>45</sup> Nitroalquenos de azúcares como dienófilos: a) Ref. 4, pp 131-149 y referencias allí citadas; b) Moreno, M. C.; Plumet, J.; Román, E.; Serrano, J. A.; Rodríguez, M. L.; Ruiz-Pérez, C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3179-3181; c) Serrano, J. A.; Moreno, M. C.; Román, E.; Arjona, O.; Plumet, J.; Jiménez, J. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 3207-3212; d) Serrano, J. A.; Cáceres, L. E.; Román, E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 941-942; e) Serrano, J. A.; Cáceres, L. E.; Román, E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 1863-1871; f) Román, E.; Baños, M.; Gutiérrez, J. I.; Serrano, J. A. *J. Carbohydr. Chem.* **1995**, *14*, 703-722.

quiral en el nitroalqueno.

A continuación discutiremos algunos de los factores que pueden ser responsables, de la elevada diastereoselección observada y, posteriormente, se analizarán en detalle con ayuda de cálculos teóricos (sección 3.1.2).

#### 3.1.1.1. Factores que afectan la estereoquímica del proceso.

En principio, un estudio de dos reacciones acopladas en tándem precisa un análisis separado de ambos procesos. Este hecho es claro en nuestro caso, ya que las cicloadiciones [4+2] y [3+2] son muy diferentes en naturaleza y los efectos esteroelectrónicos no son fácilmente relacionables.

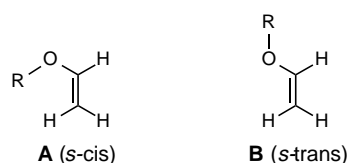
Con respecto a la cicloadición [4+2] hay dos cuestiones cruciales: a) ¿es un proceso concertado o por pasos?, y b) ¿es el producto (o productos) configuracionalmente estable(s)?. Ambas cuestiones son objeto de debate. Si esta etapa es irreversible, entonces la topología y sincronidad en la formación del nitronato y el centro quiral anomérico del anillo de seis miembros son aspectos irrelevantes. El origen de la selectividad se reduce a encontrar una estructura razonable para el estado de transición, es decir aquella con un mínimo de energía potencial.

Para comprender el origen de la diastereoselectividad tan extrema observada, es necesario identificar y clarificar los aspectos estereoquímicos que deben controlar el proceso. En el caso de la cicloadición [4+2], Denmark<sup>33,34b</sup> ha distinguido tres tipos de elementos de control: a) la orientación *endo* o *exo* del éter vinílico en su aproximación al heterodieno, b) la conformación del enol éter, *s-cis* o *s-trans* y c) su selectividad facial por las caras *re* o *si* del nitroalqueno, lo que determinará el grado de inducción asimétrica. En nuestro caso particular hay además dos factores que no deben olvidarse y que deben tener influencia sobre todo el proceso tándem: el efecto del



disolvente y el papel discriminador de la cadena de azúcar, tanto por su conformación como por el control de los centros quirales vecinos, para diferenciar las caras diastereotópicas del nitroalqueno en su aproximación al etil vinil éter.

*Conformación del Vinil Éter:* Un enol éter puede existir en dos conformaciones límites denominadas *s-cis* (**A**) y *s-trans* (**B**) (Figura 3).



**Figura 3**

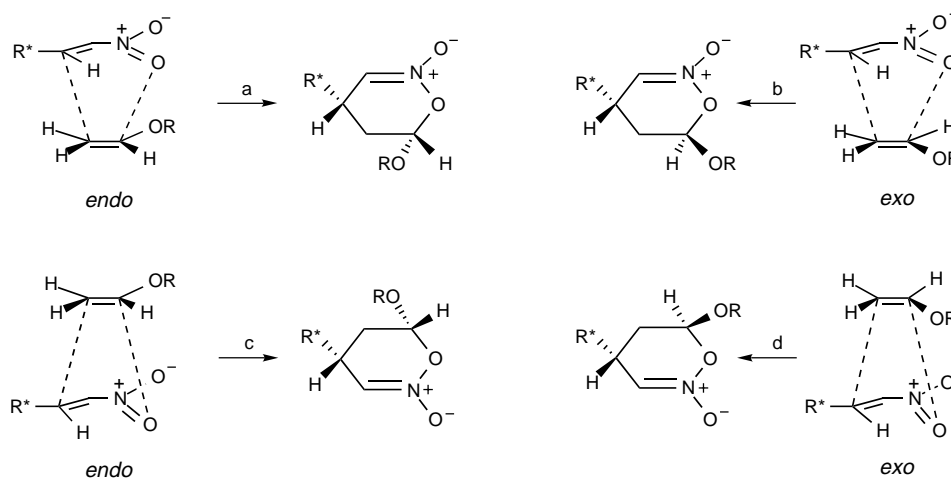
Numerosos trabajos estudian la conformación de los éteres enólicos en su estado fundamental tanto por métodos espectroscópicos como computacionales.<sup>46</sup> En el caso del metil vinil éter, hay evidencias espectroscópicas que sugieren que la conformación *s-cis* es dominante, ya que es 1.66 Kcal/mol (ver página 64) más estable que la conformación *s-trans*. Esta situación parece ser contraria en éteres vinílicos con grupos alcoxi más voluminosos (e.g. *tert*-butil vinil éter) en los que la conformación *s-trans* está favorecida. Cálculos MM2 revelan que la población conformacional de los 1-propenil éteres y sus derivados también depende de la configuración (*Z* o *E*) del propio éter vinílico.<sup>34b</sup> Así, en los propenil éteres derivados del (+)-alcanfor, la conformación *s-cis* está favorecida (menor energía relativa) para el (*E*)-1-propenil éter, pero desfavorecida para el isómero *Z*. De forma similar, en los propenil éteres del 2-fenilciclohexanol el conformero *s-trans* fue mucho más estable que el *s-cis*, tanto en las configuraciones *Z* como *E*, probablemente debido a efectos estéricos. Aunque hay interesantes diferencias estructurales entre

<sup>46</sup> a) Fischer, P. Enol Ethers—Structure, Synthesis, and Reactions In *The Chemistry of Ethers, Crown Ethers, Hydroxyl Groups, and Their Sulfur Analogs*; Patai, S., Ed.; Wiley: New York, 1980; Part 2, p 761; b) Bond, D.; Schleyer, P. v. R. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1003-1013; c) Liu, J.; Niwayama, S.; You, Y.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1064-1073; d) Leibold, C.; Oberhammer, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1533-1537.

estos confórmeros, las diferencias energéticas entre ambos en el caso del etil vinil éter son demasiado pequeñas como para asumir la influencia de este efecto.

*Orientación Endo/Exo:* Conocida la regioquímica de la adición del éter vinílico, las ocho aproximaciones posibles se reducen a sólo cuatro en función de la preferencia *endo/exo*. La orientación preferida *endo* en reacciones hetero-Diels-Alder con demanda electrónica inversa ha sido extensamente estudiada por Denmark<sup>33,34,47</sup> y otros autores.<sup>48</sup> Denmark supone que los anómeros (o pseudoanómeros)  $\alpha$  son productos de control cinético.<sup>33</sup>

El Esquema 30 muestra que estos estereoisómeros proceden de una orientación *endo* del grupo alcoxi en el estado de transición.



Esquema 30

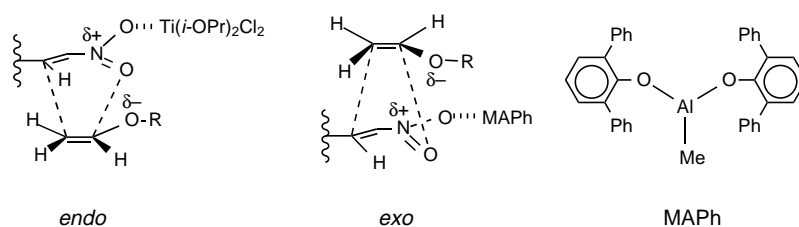
<sup>47</sup> Denmark, S. E.; Dappen, M. S.; Sternberg, J. A. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4741-4743.

<sup>48</sup> a) Desimoni, G.; Cellerino, G.; Minoli, G.; Tacconi, G. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 4003-4009. b) Desimoni, G.; Colombo, G.; Righetti, P. P.; Tacconi, G. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 2635-2644. c) Daneo, S.; Pitacco, G.; Risalti, A.; Valentin, E. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 1499-1503. d) Posner, G. H.; Switzer, C. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1642-1644. e) Posner, G. H.; Haces, A.; Harrison, W.; Kinter, C. M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4836-4841. f) Boger, D. L.; Curran, T. T. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5439-5442.

El origen de la preferencia *endo* observada no está totalmente aclarado, aunque parece ser que las interacciones orbitálicas secundarias son en gran medida las responsables.<sup>49</sup> Es evidente, como ya se ha mencionado, que es necesario un cálculo teórico sobre un modelo para clarificar esta hipótesis.

Una aproximación *endo* se encuentra, además, favorecida por las interacciones coulómicas entre el oxígeno, electrónicamente rico, del vinil éter y el átomo de nitrógeno cargado positivamente del nitroalqueno. Sin embargo, tales interacciones no son posibles en una aproximación *exo*, con respecto al grupo alcoxi, del éter vinílico.

El hecho de que las reacciones catalíticas descritas por Denmark<sup>34</sup> presenten una inversión *endo/exo* en función del catalizador, pueden ser fácilmente explicadas por cuestiones estéricas. Así, en presencia de éteres vinílicos quirales (en los que R\* es ahora un grupo voluminoso), un catalizador relativamente pequeño, como Ti(*i*-OPr)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, puede ligarse al heterodieno sin perturbar estéricamente las favorables interacciones coulómicas de una aproximación *endo* del éter vinílico. Cuando el catalizador es más grande, tal como el bis(2,6-difenilfenóxido) de metil aluminio (MAPh), su complejación con el grupo nitro del heterodieno se ve claramente obstaculizada por el grupo R\* voluminoso del vinil éter quiral, forzando a éste a aproximarse en el modo *exo* en el que el grupo alcoxi se encuentra más alejado (Esquema 31).



**Esquema 31**

<sup>49</sup> Sauer, J.; Sustmann, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 779-807.

*Selectividad Facial:* En la cicloadición [4+2] el ataque podría ser tanto sobre las caras *re* o *si* del heterodieno (definidas como tales en el átomo de carbono  $\beta$  del nitroalqueno). De nuevo Denmark ha justificado un ataque preferente *endo* por la cara *re*, basado en la configuración del enantiómero obtenido tras hidrogenolisis del cicloadducto. En nuestro caso, el ataque *endo* puede ser factible tanto por la cara *re* como por la cara *si*, y es evidente que otros factores estereoelectrónicos deben estar implicados en la discriminación facial del heterodieno. Sin embargo, la configuración absoluta de nuestro cicloadducto **64**, indica que la reacción Diels-Alder ha tenido lugar exclusivamente a través de una aproximación *endo* por la cara *si* del heterodieno, para generar el correspondiente nitronato intermedio, no aislable en las condiciones de reacción.

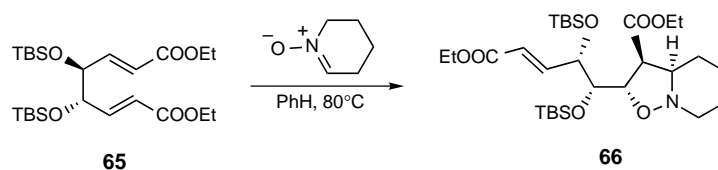
En relación con la cicloadición dipolar [3+2], que muestra también una completa regioselectividad, la configuración absoluta del cicloadducto **64** sólo puede explicarse por una aproximación *exo* del vinil éter por la cara *re* del nitronato, aunque no está favorecida por las interacciones coulómicas que podrían existir en un ataque *endo*. Este aspecto de la reacción tándem no ha sido estudiado en reacciones similares.

Presumiblemente, el auxiliar quiral debe controlar la estereodiferenciación observada. Otros auxiliares quirales derivados de carbohidratos han sido útiles en reacciones dipolares asimétricas. Así, Vasella describió<sup>50</sup> la formación estereoselectiva de isoxazolidinas controlada por un fragmento auxiliar quiral, en concreto nitronas derivadas de carbohidratos, que son utilizadas en reacciones 1,3-dipolares asimétricas.<sup>51</sup>

<sup>50</sup> a) Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 426-446; b) *ibid.*, **1977**, *60*, 1273-1295; c) Huber, H.; Knierzinger, H.; Krawczyk, E.; Obrecht, J.-P.; Vasella, A. In *Organic Synthesis—An Interdisciplinary Challenge*; Streith, J.; Prinzbach, H.; Schill, G., Eds.; Blackwell Scientific: Oxford, **1985**; p 255 y referencias allí citadas.

<sup>51</sup> Para una revisión de cicloadiciones dipolares de glicosil nitronas: Fisera, L.; Al-Timari, U. A. R.; Ertl, P. In *Cycloaddition Reactions in Carbohydrate Chemistry*; ACS Symposium Series 494; Giuliano, R. M., Ed.; American Chemical Society: Washington, DC, 1992; pp 158-171.

Recientemente, Saito y col.<sup>52</sup> han utilizado el elegante principio de "estereodiferenciación controlada por el sustrato" para llevar a cabo reacciones de cicloadición nitrona-olefina con una elevada selectividad facial. El componente olefínico es un sistema de éter alílico quiral (**65**), donde una agrupación de diol *treo* protegida por el voluminoso grupo TBSO (*tert*-butildimetilsililoxi), actúa como un controlador vecino, discriminando así el ataque de la nitrona a las caras de los dobles enlaces olefínicos. De los cuatro posibles estereoisómeros, sólo dos son posibles, siendo el estereoisómero mayoritario **66**, resultante de una aproximación *endo* de la nitrona (Esquema 32). Con algunas nitronas, sin embargo, la proporción *endo/exo* fue tan sólo de 4:1.



Esquema 32

La gran diastereoselección se cree que es debida a la presencia de los voluminosos grupos protectores que favorecen una disposición antiperiplanar, lo que conduce a un fuerte apantallamiento de la cara interna de los dobles enlaces. De esta forma, sólo las caras  $\pi$  externas y homotópicas entre sí son accesibles. Como continuación de este principio, Saito y col. han incorporado el diol quiral controlador en la nitrona, obteniendo una alta estereodiferenciación de las caras  $\pi$  de la nitrona en reacciones de cicloadición.<sup>53</sup> Un trabajo reciente ha puesto de manifiesto una elevada estereodiferenciación en reacciones de cicloadición intramoleculares

<sup>52</sup> a) Saito, S.; Ishikawa, T.; Moriwake, T. *Synlett* **1994**, 279-281; b) Para un comentario excelente del trabajo anterior: Rück, K.; Kunz, H. *Chemtracts—Org. Chem.* **1994**, 7, 333-336.

<sup>53</sup> Saito, S.; Ishikawa, T.; Kishimoto, N.; Kohara, T.; Moriwake, T. *Synlett* **1994**, 282-284.

nitrona-alqueno de 3-*O*-alilmonosacáridos.<sup>54</sup>

En nuestro caso es posible anticipar que los factores estéricos deben controlar en gran medida la estereoselección, aunque quizás pueden estar implicados otros factores de tipo electrónico.

*Efecto del disolvente:* Cuando la reacción se llevó a cabo en idénticas condiciones pero utilizando diclorometano como disolvente se observó por c.c.f., que además de los cicloaductos **63** y **64** se formaban otros productos de menor  $R_f$ . En estas condiciones, el aislamiento de los cicloaductos resultó más difícil por ser solubles en el disolvente, por ello, hemos estudiado la reacción sólo en etanol.

El efecto del disolvente en esta reacción resulta algo intrigante, pues parece influir notablemente en la selección mayoritaria de uno sólo de todos los cicloaductos posibles. Una explicación para esta elevada selectividad sería admitir un proceso cicloreversible, de tal forma que las moléculas de etanol podrían solvatar diferencialmente los estados de transición (o algún intermedio, si el proceso no fuese concertado), dirigiendo la formación del cicloaducto. Esto además explicaría por qué es necesario un gran exceso de etil vinil éter para impedir la reacción retro Diels-Alder.

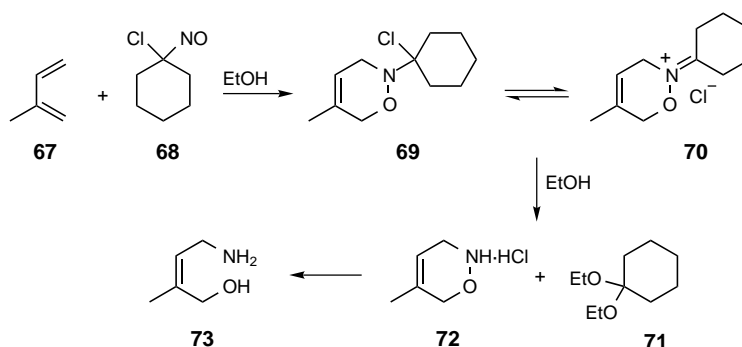
Un efecto similar ha sido descrito en reacciones Diels-Alder realizadas con 1-cloronitrosociclohexano (**68**). A diferencia de otros nitrosoalcanos terciarios, este nitroso compuesto forma aductos con dienos conjugados como **67**. Estas reacciones son lentas y sólo tienen valor preparativo cuando se llevan a cabo en etanol, ya que los aductos iniciales se solvolizan para dar las correspondientes 3,6-dihidro-1,2-oxazinas (**72**). El proceso global es

---

<sup>54</sup> Shing, T. K. M.; Zhong, .Y.-L.; Mak, T. G. W.; Wang, R.-J.; Xue, F. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 414-415.

equivalente a la adición de  $\text{HN}=\text{O}$  al dieno (Esquema 33).<sup>55</sup>

Una transformación similar puede efectuarse usando nitrosoformato de bencilo.<sup>56</sup>



**Esquema 33**

Otros  $\alpha$ -cloronitroso compuestos quirales derivados de epiandrosterona<sup>57</sup> y D-manosa,<sup>58</sup> preparados por los grupos de Kresze y Vasella, reaccionan con 1,3-ciclohexadieno en *metanol* o *etanol* para dar finalmente, tras solvólisis del cicloadducto, un ciclohexeno ópticamente activo con un *ee* superior al 95%.

La reacción Diels-Alder es el prototipo de reacciones pericíclicas. Los dos mecanismos propuestos para este proceso son o concertado, con un estado de transición sincrónico o asincrónico, o por pasos (no concertado) que transcurriría a través de un intermedio dirradicálico o zwitteriónico. En cualquiera de los casos, la representación de la energía frente a la coordenada

<sup>55</sup> Labaziewicz, H.; Riddell, F. G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1979**, 12, 2926-2929.

<sup>56</sup> a) Baldwin, J. E.; Otsuka, M.; Wallace, P. M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1549-1550.

b) *ibid. Tetrahedron* **1986**, 42, 3097-3110.

<sup>57</sup> Saburi, M.; Kresze, G.; Braun, H. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5377-5380.

<sup>58</sup> Felber, H.; Kresze, G.; Prewo, R.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1986**, 69, 1137-1146.

de reacción da perfiles similares, es decir los estados de transición están más próximos en energía a los reactantes que a los productos, por lo que la formación de los cicloadductos debe transcurrir bajo control cinético. Estudios teóricos recientes y cálculos de efectos isotópicos sobre reacciones modelo, parecen apoyar fuertemente la idea de que las reacciones Diels-Alder son procesos concertados.<sup>59</sup> No obstante, como puntualiza Houk, es evidente, que las reacciones permitidas por la simetría orbital no necesitan ser concertadas pero, a menos que algún factor o factores desestabilicen el camino concertado, es de esperar que esté favorecido un proceso concertado que mantiene el máximo solapamiento con un menor coste energético.

Dado que algunas reacciones Diels-Alder son reversibles, los cicloadductos pueden disociarse con mayor o menor facilidad en sus componentes por termólisis, de forma que el producto de control cinético puede convertirse en el de control termodinámico por posterior calentamiento. De hecho, la reacción retro Diels-Alder y algunas 1,3-dipolares reversibles tienen un enorme valor sintético.<sup>5a</sup>

Para comprobar si en nuestro caso particular la reacción tándem era reversible, procedimos a calentar a reflujo el cicloadducto **64**, tanto en tolueno como en etanol. En ninguno de los dos casos se observó la aparición de la nitroolefina **2**, descartando por tanto la reversibilidad del proceso.

Un gran avance en el estudio de la reacción Diels-Alder ha sido el cálculo del efecto del disolvente sobre la velocidad de reacción, inicialmente considerado de poca o nula influencia en estas cicloadiciones. El sorprendente hallazgo de Breslow y Rideout de que la reacción Diels-Alder podía ser acelerada considerablemente en agua,<sup>60</sup> despertó y promovió el interés por el

---

<sup>59</sup> Para una reciente y excelente discusión sobre reacciones pericíclicas: Houk, K. N.; González, J.; Li, Y. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 81-90 y referencias allí citadas.

<sup>60</sup> Rideout, D. C.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7816-7817.



estudio de estas reacciones en medios acuosos y polares. Además de otros factores, el efecto hidrofóbico parece ser el responsable de las aceleraciones y selectividades mostradas en medios acuosos.<sup>61</sup>

Engberts y col.<sup>61b</sup> han descrito una extensa lista de efectos de disolvente sobre reacciones Diels-Alder, y de sus correlaciones parece deducirse que el efecto sobre la velocidad procede de cambios en la energía potencial del estado inicial, mientras que el complejo activado es sólo moderadamente sensible hacia éstos efectos. Jørgensen ha puesto de manifiesto también la posible influencia de un incremento del enlace de hidrógeno en reacciones acuosas.<sup>62</sup>

Es evidente que estas conclusiones, obtenidas de reacciones en medios esencialmente acuosos, no pueden ser extrapoladas directamente a una reacción en un disolvente polar con una menor capacidad para formar enlaces de hidrógeno, como etanol. No obstante, un disolvente polar debe favorecer estados de transición altamente polarizados. Puesto que el incremento de polarización debido a los sustituyentes en el estado de transición debe ser un factor importante en reacciones entre moléculas neutras pero con algún carácter donador/aceptor, cuanto mayor sea la transferencia de carga o la polarización, mayor será el efecto del disolvente.<sup>63</sup>

Debe resaltarse que el efecto del disolvente ya ha sido considerado por Chattopadhyaya y col.<sup>37</sup> (Esquema 24), pues mientras que en diclorometano obtiene una mezcla de dos nitronatos (en proporción ~2:1) y el cicloaducto procedente de uno de ellos (47%), la reacción en etanol es considerablemente más selectiva, obteniéndose sólo un nitronato (40%) y su cicloaducto (43%).

<sup>61</sup> a) Breslow, R. *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 159-163; b) Blokzijl, W.; Engberts, J. B. F. N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1545-1579; c) Gajewski, J. J.; Brichford, N. L. In *Structure and Reactivity in Aqueous Solution*; ACS Symposium Series 568; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G., Eds.; American Chemical Society: Washington, DC, 1994; pp 229-242.

<sup>62</sup> Blake, J. F.; Jørgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7430-7432.

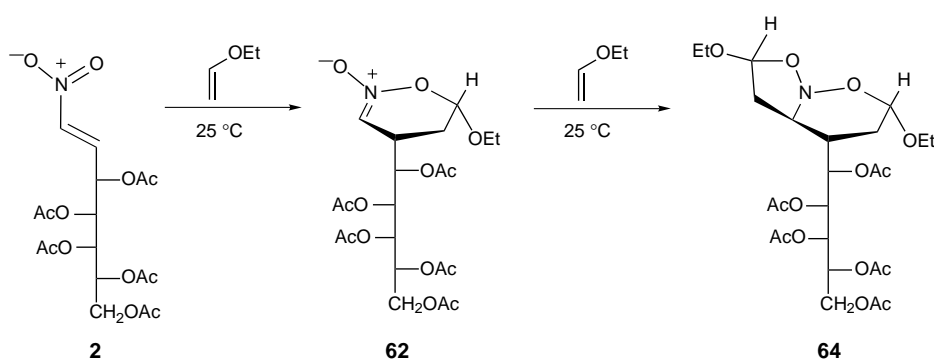
<sup>63</sup> Blake, J. F.; Lim, D.; Jørgensen, W. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 803-805.

Conviene indicar finalmente que aunque nuestra cicloadición es muy lenta en etanol a temperatura ambiente, procede con gran limpieza y estereoselección en ausencia de catalizadores. Este resultado difiere de las cicloadiciones descritas de nitroalquenos con éteres vinílicos<sup>27,28,32-36</sup> que deben realizarse a baja temperatura con catalizadores y luego forzar al nitronato a reaccionar en el modo [3+2] a temperatura ambiente, o incluso a 80 °C en tolueno.

### 3.1.2. Estudio teórico de la reacción.

La reacción del 3,4,5,6,7-penta-*O*-acetil-D-galacto-1-nitrohept-1-eno (**2**) con etil vinil éter en etanol a 25 °C durante 10 días produce exclusivamente (2*R*,3*aR*,4*S*,6*S*)-4-(1,2,3,4,5-Penta-*O*-acetil-D-galacto-pentitol-1-il)-2,6-dietoxiisoxazolidino[2,3-*b*]perhidro-1,2-oxazina (**64**).

El Esquema 34 muestra la estructura de ambos productos así como la del nitronato intermedio **62**.



Esquema 34

Como ya hemos comentado, un estudio teórico de dos reacciones acopladas en tándem precisa, en principio, un análisis separado de ambos procesos. Además, la completa

estereoselectividad observada en esta reacción nos ha obligado a considerar de forma pormenorizada e individualizada los diferentes factores que podían afectar a la estabilidad de los reactivos, productos y estados de transición.

En los estudios teóricos de procesos en los que participan moléculas complejas, suele ser habitual trasladar sus características estructurales más importantes a modelos de menor tamaño, que permiten ahorrar un considerable esfuerzo computacional sin que por ello los resultados pierdan validez o fiabilidad. Siguiendo esta pauta, hemos generado diferentes modelos de complejidad variable, que se irán presentando a lo largo del texto, con objeto de valorar independientemente el efecto que ejercen sobre la estereoselectividad global del proceso: el sustituyente en el C-2 del nitroalqueno, la conformación del vinil éter en ambas cicloadiciones, la conformación del anillo de 1,2-oxazina o los sustituyentes de este heterociclo en sus posiciones 4 y 6.

Ni siquiera la simulación con modelos moleculares reducidos nos ha permitido emplear de forma sistemática métodos mecánico-cuánticos *ab initio*, debido al elevado número de átomos que necesariamente contienen estos modelos. Por ello, los resultados que se describen a continuación proceden, en la mayor parte de los casos, de un tratamiento semiempírico del problema, llevado a cabo con el método PM3,<sup>64</sup> incorporado en el paquete de programas GAUSSIAN 94.<sup>65</sup>

---

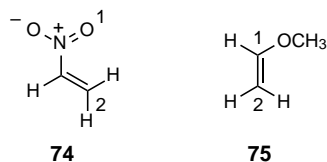
<sup>64</sup> Stewart, J. J. P. *J. Comput. Chem.* **1989**, *10*, 209-220.

<sup>65</sup> a) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Gill, P. M. W.; Johnson, B. G.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Keith, T.; Petersson, G. A.; Montgomery, J. A.; Raghavachari, K.; Al-Laham, M. A.; Zakrzewski, V. G.; Ortiz, J. V.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Peng, C. Y.; Ayala, P. Y.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J. L.; Replogle, E. S.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Binkley, J. S.; Defrees, D. J.; Baker, J.; Stewart, J. P.; Head-Gordon, M.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. *Gaussian 94*, Revision B.1 y D.3; Gaussian, Inc.: Pittsburgh, PA, 1995.

*Regioquímica del proceso [4+2].-* Para aproximarnos al curso regioquímico de la cicloadición [4+2] de la nitroolefina y el vinil éter hemos aplicado en primer lugar los principios de la teoría de las perturbaciones de los orbitales moleculares.

La Tabla 2 muestra las energías de los HOMOs y LUMOs de los modelos **74** y **75**, así como los coeficientes de estos orbitales en los átomos directamente involucrados en el proceso cicloaditivo.

La polarización de los orbitales moleculares se invierte en ambos reactivos al pasar del HOMO al LUMO. Esto significa que las dos interacciones HOMO-LUMO contribuyen a la misma orientación. No obstante, la diferencia de energía HOMO (**75**) - LUMO (**74**), 8.65 e.V., notablemente menor que la diferencia de energía HOMO (**74**) - LUMO (**75**), 13.28 e.V., justifica el carácter dominante de la primera interacción (Figura 4) propia de una reacción Diels Alder con demanda electrónica inversa.



**Tabla 2.** Energías y coeficientes de los orbitales frontera de los modelos **74** y **75** obtenidos a nivel PM3.

<i>Comp.</i>	<i>O.M.</i>	<i>Energía (e.V.)</i>	$c_1$	$c_2$
<b>74</b>	HO	-12.03	0.73	-0.44
	LU	-0.97	0.30	0.74
<b>75</b>	HO	-9.62	0.45	0.65
	LU	1.25	0.81	-0.75

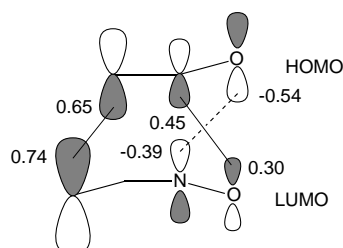


Figura 4

Según Fukui<sup>66</sup> el máximo solapamiento HOMO-LUMO, procedente de la combinación de los dos coeficientes de mayor tamaño, es el que dicta la orientación de la reacción. Por esta razón el grupo alcoxi quedará localizado en la posición 6 del anillo de 1,2-oxazina que se forma en el proceso.

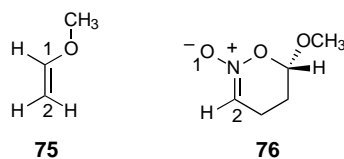
La Figura 4 muestra también una interacción orbitalica secundaria entre el N de la nitroolefina y el O del vinil éter, que podría justificar la adición *endo* del éter. La bondad del método PM3 se pone de manifiesto al comparar estos resultados con los procedentes de un tratamiento *ab initio* a nivel HF/6-31G(d) del mismo modelo químico, que se presentan en la Tabla 3.

**Tabla 3.** Energías y coeficientes de los orbitales frontera de los modelos **74** y **75** obtenidos a nivel HF/6-31G(d).

<i>Comp.</i>	<i>O.M.</i>	<i>Energía (e.V.)</i>	$c_1$	$c_2$
<b>74</b>	HO	-11.84	0.15	-0.35
	LU	1.80	0.24	0.27
<b>75</b>	HO	-9.06	0.30	0.38
	LU	5.50	0.38	-0.31

<sup>66</sup> a) Fukui, K. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1966**, *39*, 498-503; b) Fukui, K. "Theory of Orientation and Stereoselection" in *Topics of Current Chem.*, **1970**, *15*, 1; c) Fukui, K. *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 57-64.

*Regioquímica del proceso [3+2].-* La segunda etapa de la reacción tándem se ha simulado con los modelos **75** y **76**.



En la Tabla 4 aparecen las energías y coeficientes de los orbitales frontera de estos modelos, de nuevo obtenidos a nivel PM3.

**Tabla 4.** Energías y coeficientes de los orbitales frontera de los modelos **75** y **76** obtenidos a nivel PM3.

<i>Comp.</i>	<i>O.M.</i>	<i>Energía (e.V.)</i>	$c_1$	$c_2$
<b>75</b>	HO	-9.62	0.45	0.65
	LU	1.25	0.81	-0.75
<b>76</b>	HO	-9.58	0.49	-0.60
	LU	0.41	0.36	0.52

En este caso, solamente un reactivo, el vinil éter **75**, cambia el tamaño relativo de los coeficientes al pasar del HOMO al LUMO, por lo que las dos posibles interacciones HOMO-LUMO tienen un efecto orientador opuesto.

El análisis de las diferencias de energía HOMO-LUMO indica que en esta etapa debe dominar la interacción en la que el vinil éter aporta su HOMO mientras que el nitronato contribuye con su LUMO (cicloadición 1,3-dipolar tipo III). Aunque esta interacción justifica la orientación experimentalmente observada, habría sido arriesgado presentar exclusivamente este

argumento como justificación de la regioquímica de la cicloadición [3+2], puesto que las dos diferencias de energía HOMO-LUMO son muy similares ( $\Delta E = 0.8$  e.V.). En casos como éste, las interacciones secundarias suelen adquirir especial relevancia. El acercamiento del O del éter al N del nitronato, que se produce en la aproximación mostrada en la Figura 5, podría ser también responsable del control direccional.

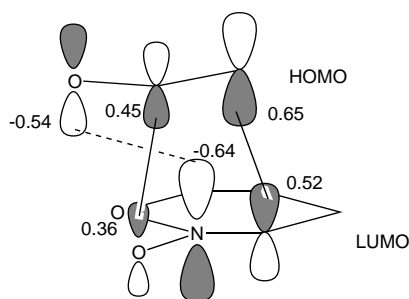
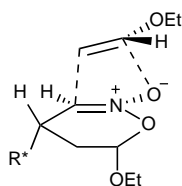


Figura 5

Si esta última hipótesis fuera cierta, la aproximación de la segunda molécula de vinil éter al nitronato **76** debería ser necesariamente *endo*. Sin embargo, la inspección de la estereoquímica del compuesto **64** pone de manifiesto que la aproximación del vinil éter al nitronato intermedio **62** es *exo* (Figura 6).

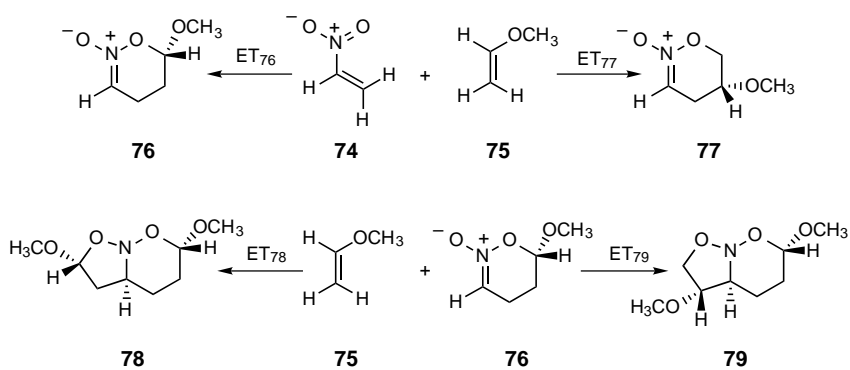


$R^* = 1,2,3,4,5$ -penta-O-acetil-D-*galacto*-pentitol

Aproximación *exo* conducente a **64**

Figura 6

Para clarificar estos aspectos de la segunda etapa de la reacción tándem, decidimos realizar un estudio cinético y termodinámico, localizando los puntos estacionarios de las coordenadas de reacción (reactivos, productos y estados de transición) de los cuatro procesos cicloaditivos que se muestran en el Esquema 35. Para ello, se optimizaron todas las estructuras sin restricciones de simetría y los puntos estacionarios se caracterizaron mediante un análisis vibracional, que permitió localizar una frecuencia imaginaria para cada estado de transición.



Esquema 35

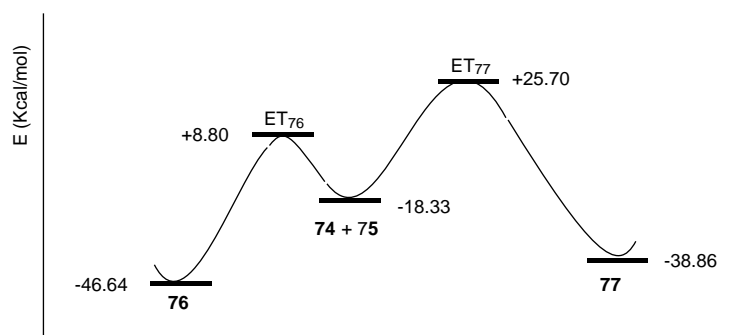
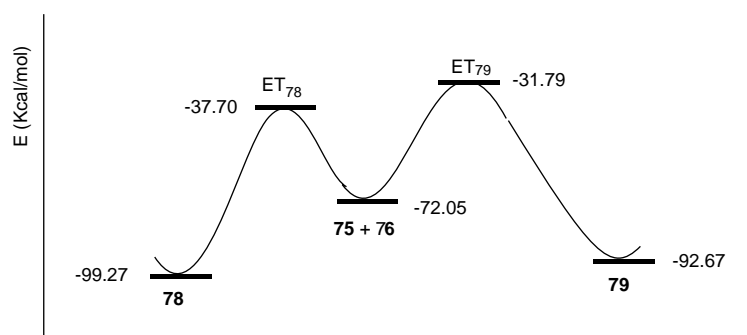


Figura 7. Cicloadición[4+2].

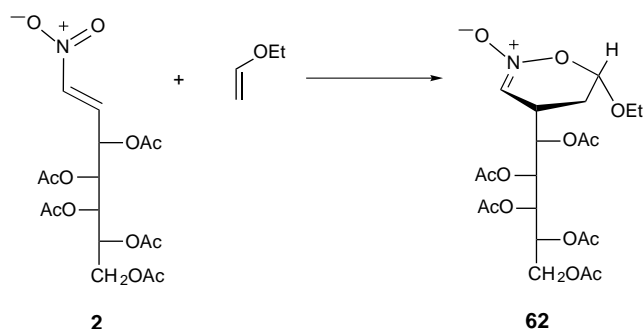


Las Figuras 7 y 8 describen gráficamente los resultados encontrados, que ponen de manifiesto que la formación del regioisómero **78** está favorecida cinética y termodinámica. Asimismo, puede observarse que las dos cicloadiciones son procesos exotérmicos, en los que la estabilidad de los cicloaductos no debe necesariamente relacionarse con la estabilidad de sus estados de transición, que se alcanzan muy pronto en la coordenada de reacción.



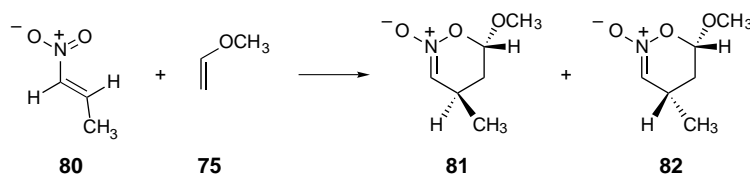
**Figura 8.** Cicloadición[3+2].

*Estereoquímica del proceso [4+2].-* Asumiendo un único curso regioquímico, la formación del nitronato **62**, por aproximación del vinil éter a la nitroolefina **2**, es un proceso en el que se generan dos centros quirales (Esquema 36).



**Esquema 36**

Con objeto de justificar la estereoquímica observada experimentalmente, hemos estudiado a nivel semiempírico (PM3) la formación de todos los posibles estereoisómeros. El tamaño de las moléculas reales nos ha obligado de nuevo a simular las geometrías mediante los modelos reducidos **80** y **75** (Esquema 37).



Esquema 37

La ausencia de centros quirales en el sustituyente del C-2 de **80** reduce el número de estereoisómeros termodinámicamente diferentes a dos (**81** y **82**), pudiendo adoptar cada uno de ellos dos conformaciones **a** y **b** (Figura 9).

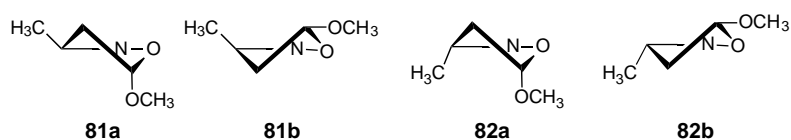


Figura 9

La Tabla 5 muestra los calores de formación (en Kcal/mol) de los conformeros **81a**, **81b**, **82a** y **82b**, los de los estados de transición que conducen a ellos (**ET<sub>81</sub>** y **ET<sub>82</sub>**) y las longitudes de los enlaces (en Å) que se forman durante la cicloadición.

Comp.	Cicloductos				Estados de transición	
	81a	81b	82a	82b	ET <sub>81</sub>	ET <sub>82</sub>
$\Delta H_f$	-52.12	-49.61	-51.07	-49.87	2.14	2.66
$d_{1-6}$	1.398	1.415	1.389	1.414	2.608	2.648
$d_{3-4}$	1.527	1.526	1.526	1.526	1.762	1.780

Los datos de la Tabla 5 ponen de manifiesto la mayor estabilidad de las conformaciones **a** de los cicloductos **81** y **82**, debida al efecto anomérico que origina el grupo metoxi en C-6 al orientarse de forma axial. En ambos casos, el anillo de 1,2-oxazina adopta una conformación de semisilla en el que el carbono pseudoanomérico (C-6) se sitúa por debajo del plano definido por O-1, N-2, C-3 y C-4.

La geometría de los estados de transición (Figura 11) indica que el proceso es concertado pero muy asincrónico. El enlace 3-4 se encuentra prácticamente formado cuando la distancia 1-6 es aún superior a 2.6 Å. Por ello, desde un punto de vista mecanístico, podríamos decir que esta cicloaddición tiene un fuerte carácter de adición conjugada del vinil éter a la nitroolefina.

Otra característica común a ambos estados de transición es la conformación *s-trans* que adopta el fragmento de vinil éter<sup>67</sup>. Este hecho contrasta con la mayor estabilidad de la conformación *s-cis* del metil vinil éter en su estado fundamental ( $\Delta E_{cis/trans} = -1.66$  Kcal/mol).

El efecto estabilizante de la atracción electrostática del nitrógeno de la nitroolefina y el oxígeno del vinil éter, relativamente cercanos en **ET<sub>82</sub>** debido al carácter *endo* de la aproximación, no llega a compensar la tensión estérica que genera la disposición *cis* que van adquiriendo los grupos metilo y metoxi ( $\Delta E = 0.52$  Kcal/mol).

<sup>67</sup> Liu, J.; Niwayama, S.; You, Y.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1064-1073.

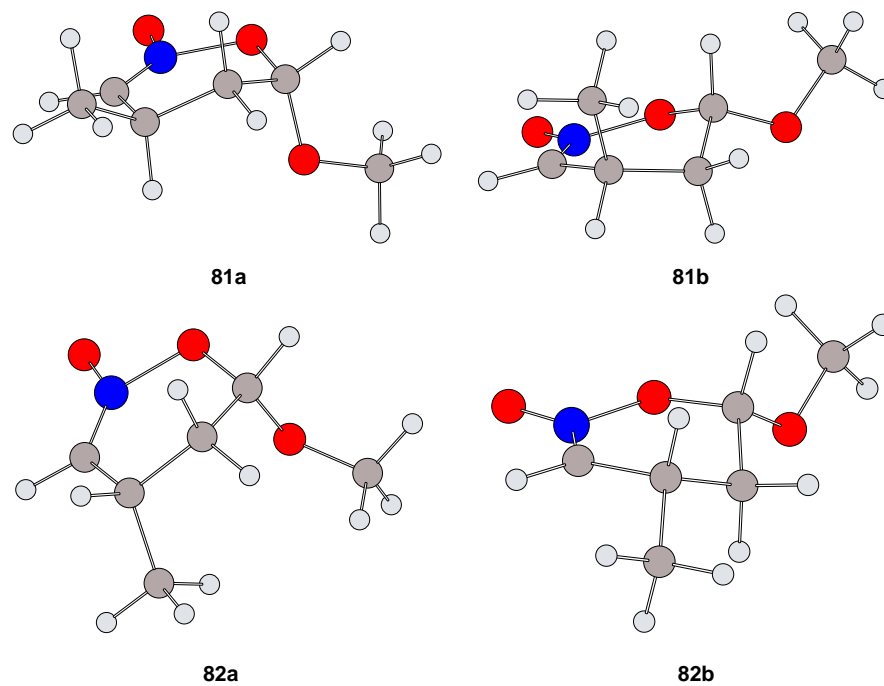


Figura 10. Geometría optimizada (PM3) de las conformaciones **a** y **b** de los cicloaductos **81** y **82**.

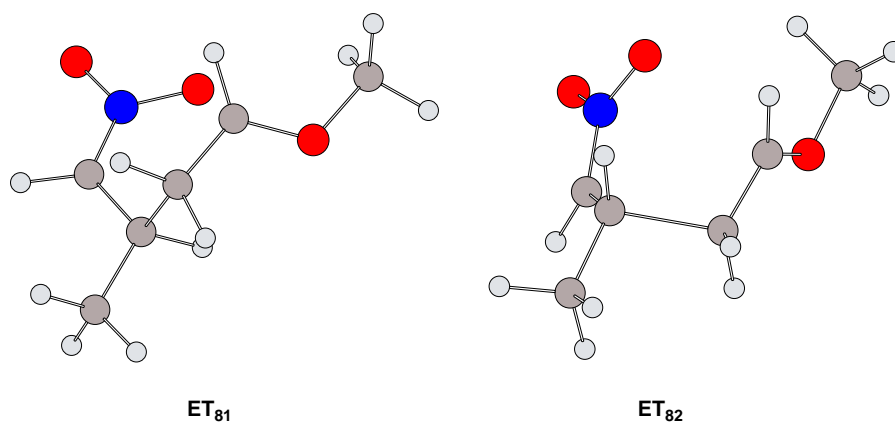
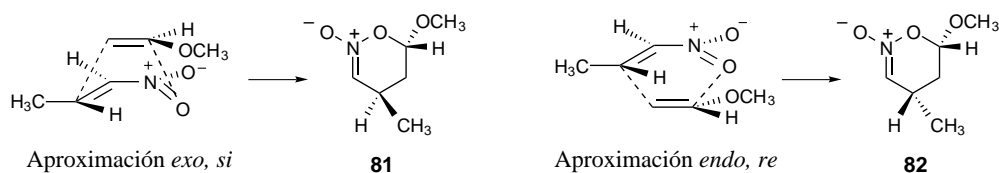


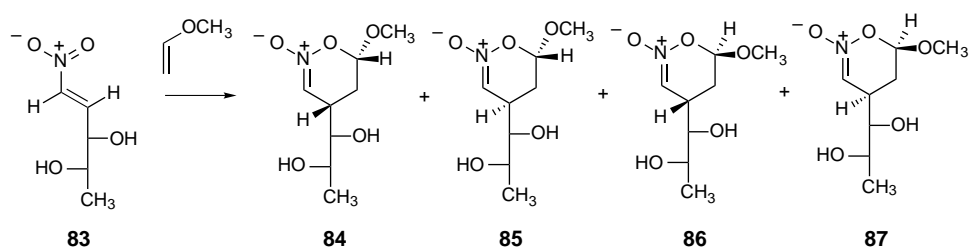
Figura 11. Geometría optimizada (PM3) de los estados de transición **ET<sub>81</sub>** y **ET<sub>82</sub>**.

La configuración *E* de la nitroolefina **80** exige que **81** sólo pueda formarse si la aproximación del vinil éter tiene lugar por la cara *si* con orientación *exo*. La aproximación *endo* por la cara *re* conduce al diastereómero **82** (Esquema 38). La ausencia de quiralidad en el sustituyente de la nitroolefina impide predecir con este modelo la selectividad facial del dieno en la cicloadición.



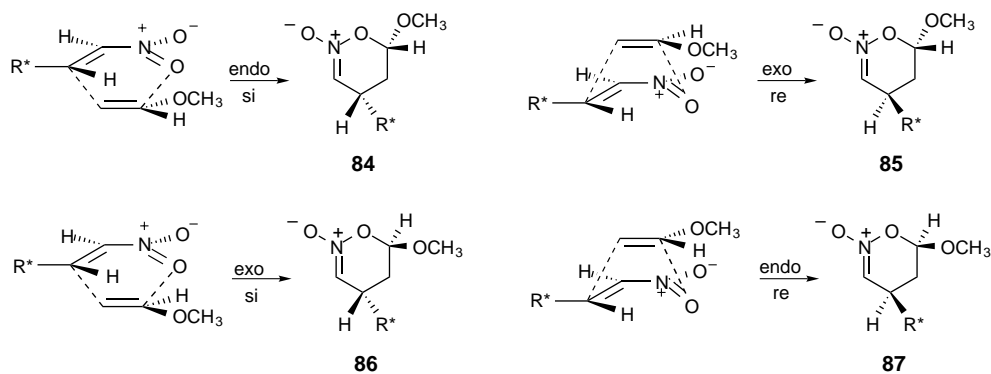
Esquema 38

Al incorporar una cadena carbonada quiral, de configuración *L-treo*, sustituyendo al grupo metilo de la nitroolefina generamos el modelo mostrado en el Esquema 39, que simula mejor la reacción representada en el Esquema 34, pero eleva considerablemente el número de átomos y con ello, el coste computacional.



Esquema 39

Los compuestos **84-87** surgen de las cuatro posibles formas de aproximación *exo/endo* del vinil éter a las caras *re/si* de la nitroolefina **83** (Esquema 40).



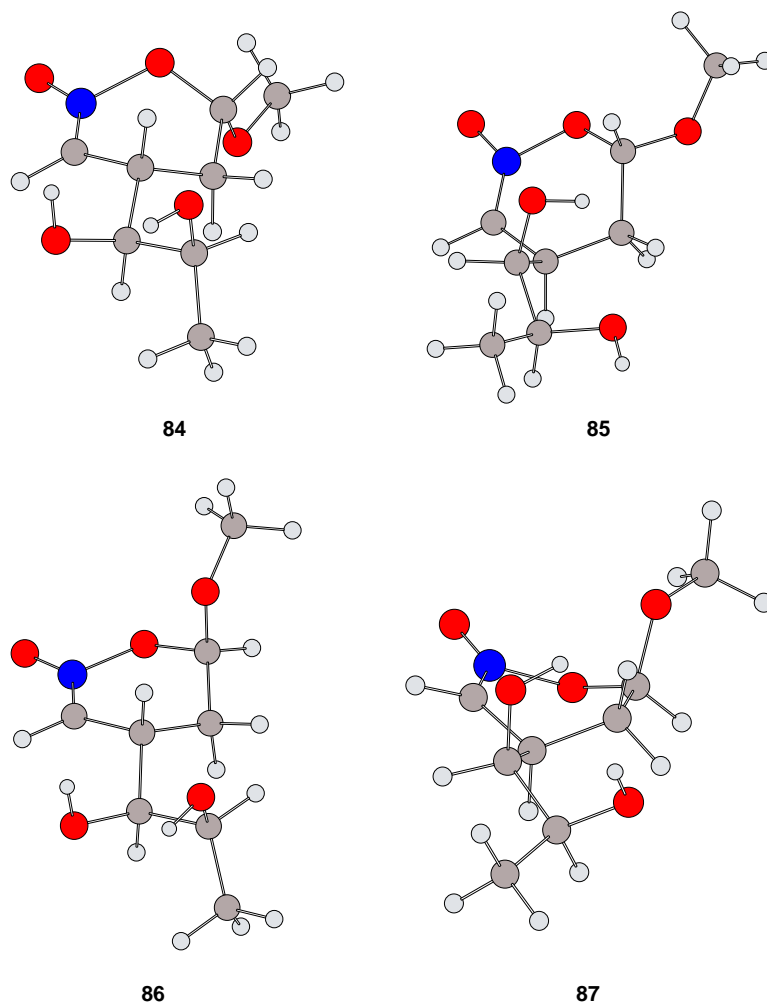
Esquema 40

Tabla 6

Comp.	Cicloaductos				Estados de transición			
	84	85	86	87	ET <sub>84</sub>	ET <sub>85</sub>	ET <sub>86</sub>	ET <sub>87</sub>
$\Delta H_f$	-142.19	-138.26	-143.25	-142.01	-89.25	-85.32	-89.51	-88.13
$d_{1-6}$	1.398	1.415	1.397	1.397	2.789	2.786	2.710	2.640
$d_{3-4}$	1.529	1.525	1.527	1.529	1.799	1.812	1.785	1.797
$\mu$	1.47	2.24	1.52	1.32	2.92	2.41	2.93	2.83

La Tabla 6 recoge los datos más significativos procedentes de la optimización de todos los estados estacionarios, la Figura 12 muestra las geometrías optimizadas de los cicloaductos **84-87** y la Figura 13 la de sus correspondientes estados de transición.

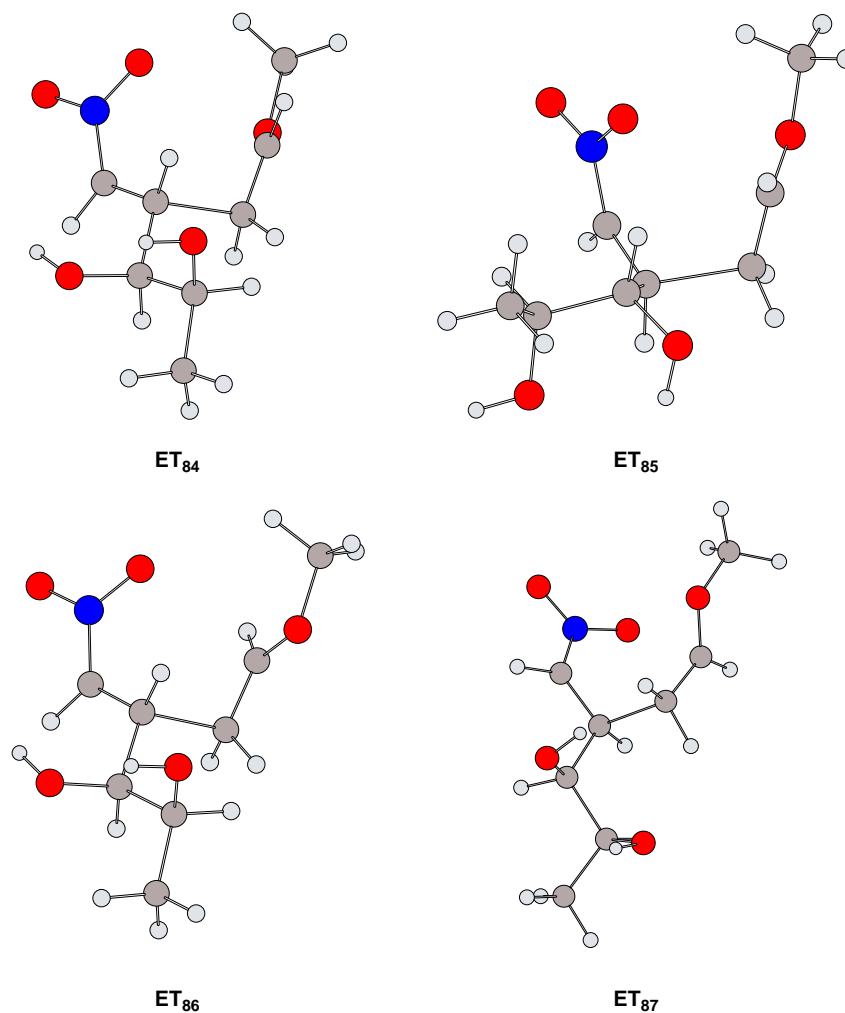
El voluminoso sustituyente quiral del C-4 adopta una posición pseudoecuatorial que condiciona la conformación del anillo de 1,2-oxazina. Por otra parte, la orientación axial del grupo alcoxi situado en el C-6 (efecto anomérico) es responsable de la mayor estabilidad de los cicloaductos **84**, **86** y **87**.



**Figura 12.** Geometría optimizada (PM3) de los cicloaductos **84-87**.

La Figura 13 pone de manifiesto la ausencia de sincronía en la formación de los dos enlaces durante la cicloadición y el carácter de adición conjugada de la misma. En los estados de transición, el anillo en formación ya adopta una conformación de bote torcido en la que el sustituyente quiral trata de situarse en disposición ecuatorial, siendo éste el factor determinante de

sus estabilidades relativas. La distancia que separa al nitrógeno de la nitroolefina del grupo metoxi en los cuatro estados de transición es tan elevada que minimiza el efecto estabilizante de las interacciones secundarias, de la atracción electrostática e incluso del incipiente efecto anomérico en el acetal.



**Figura 13.** Geometría optimizada (PM3) de los estados de transición ET<sub>84</sub>-ET<sub>87</sub>.



La mayor estabilidad de los estados de transición **ET<sub>84</sub>** y **ET<sub>86</sub>** tiene su origen en la selectividad facial de la nitrolefina quiral. En ambos estados de transición el vinil éter se aproxima al heterodieno por su cara menos impedida (*si*).

La diferencia de estabilidad de estos dos estados de transición (0.26 Kcal/mol) es menor que la diferencia de energía que separa a **ET<sub>81</sub>** y **ET<sub>82</sub>** (0.52 Kcal/mol), debido probablemente a la escasa libertad conformacional de que goza el heterociclo en formación, en el caso de **84** y **86**, por tener un voluminoso sustituyente quiral que ya adopta una orientación ecuatorial. Esta tendencia debe intensificarse en la formación del nitronato **62**, en el que el sustituyente quiral es una cadena polihidroxílica de configuración D-*galacto* totalmente acetilada.

Un cálculo B3LYP/6-31G<sup>68</sup> de la energía de **ET<sub>84</sub>** y **ET<sub>86</sub>** previamente optimizados a nivel PM3 mostró una inversión de sus estabilidades relativas, siendo **ET<sub>84</sub>** 0.16 Kcal/mol más estable que **ET<sub>86</sub>**. Este resultado sugiere que posiblemente estemos ante un caso límite que requiere mejores niveles de cálculo para explicar los resultados experimentales.

Por otra parte, la diferente solvatación de los estados de transición podría ser decisiva en el curso de la reacción. La Tabla 6 recoge los momentos dipolares de los estados de transición que conducen a **84** y **86**. Si bien su polaridad puede considerarse idéntica en el vacío (2.92 vs 2.93 D), su diferente geometría nos invitó a realizar un cálculo de sus energías y momentos dipolares en presencia del disolvente utilizado experimentalmente, etanol, aplicando el modelo SCRF (Self-Consistent Reaction Field) de Onsager.<sup>69</sup> Con este método, se obliga al soluto a ocupar una cavidad esférica fija inmersa en el disolvente. Una molécula polar induce un dipolo en el medio y a su vez, el campo eléctrico generado por el disolvente polar interacciona con el dipolo molecular, lo que produce una estabilización neta. El modelo SCRF exige emplear métodos *ab initio* para

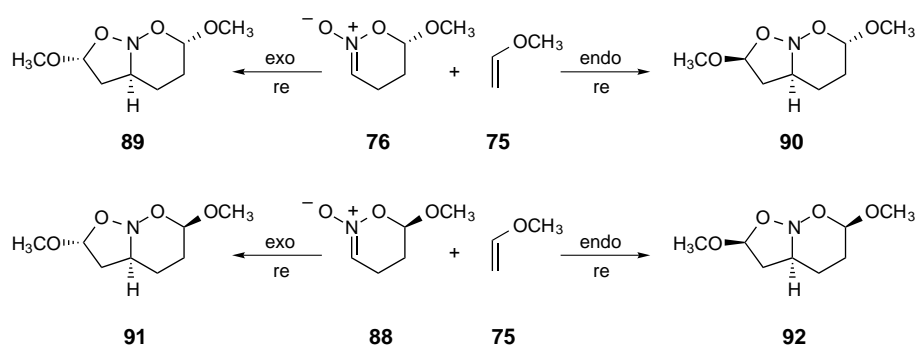
<sup>68</sup> a) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648-5653; b) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B.* **1988**, 37, 786-789.

<sup>69</sup> Onsager, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, 58, 1486.

calcular las energías. Esta vez un cálculo B3LYP/6-31G aplicado a los estados de transición **ET<sub>84</sub>** y **ET<sub>86</sub>** previamente optimizados a nivel PM3 indicó que, en etanol, **ET<sub>84</sub>** se encuentra más estabilizado que **ET<sub>86</sub>** ( $\Delta E = 1.08$  Kcal/mol) y la diferencia de polaridad es mayor que en el vacío ( $\mu = 3.08$  D para **ET<sub>84</sub>** y 2.94 D para **ET<sub>86</sub>**). La extrapolación de este resultado al proceso experimental permite explicar la formación selectiva del nitronato intermedio **62** en la cicloadición [4+2] de la nitroolefina **2** con etil vinyl éter.

*Estereoquímica del proceso [3+2].-* Aunque el estudio de la estereoquímica del proceso [4+2] que acabamos de describir permite explicar la formación de un único nitronato, en el análisis de la estereoquímica del proceso [3+2], hemos admitido la hipotética formación de los intermedios análogos a **84** y **86** en la primera etapa de la reacción tándem.

Debido al aumento de tamaño del sistema a estudiar, iniciamos este apartado considerando el modelo de reacción reducido que se muestra en el Esquema 41, consistente en la cicloadición 1,3-dipolar de los nitronatos enantioméricos **76** y **88** con metil vinyl éter, con objeto de valorar la influencia del grupo alcoxi presente en la posición 6 del nitronato en el curso de la reacción.



Como puede apreciarse en el Esquema 41, sólo hemos considerado los aductos que proceden de la adición por la cara *re* de cada nitronato, asumiendo que son igualmente probables las mismas aproximaciones *endo* o *exo* por la cara *si* del otro enantiómero que originaría los cicloaductos **93-96**, enantiómeros de **89-92**, cuyas estructuras optimizadas se muestran en la Figura 15. Esta relación enantiomérica surge de la configuración *cis* de la fusión de los dos anillos, adoptada por su mayor estabilidad ( $\Delta E_{\text{trans-cis}} = 6.6$  a  $10.8$  Kcal/mol) y por la posibilidad de inversión configuracional del N endocíclico.

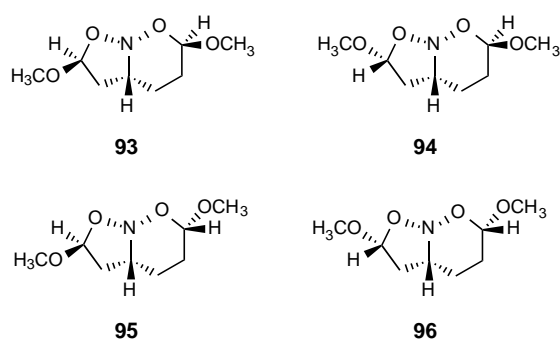
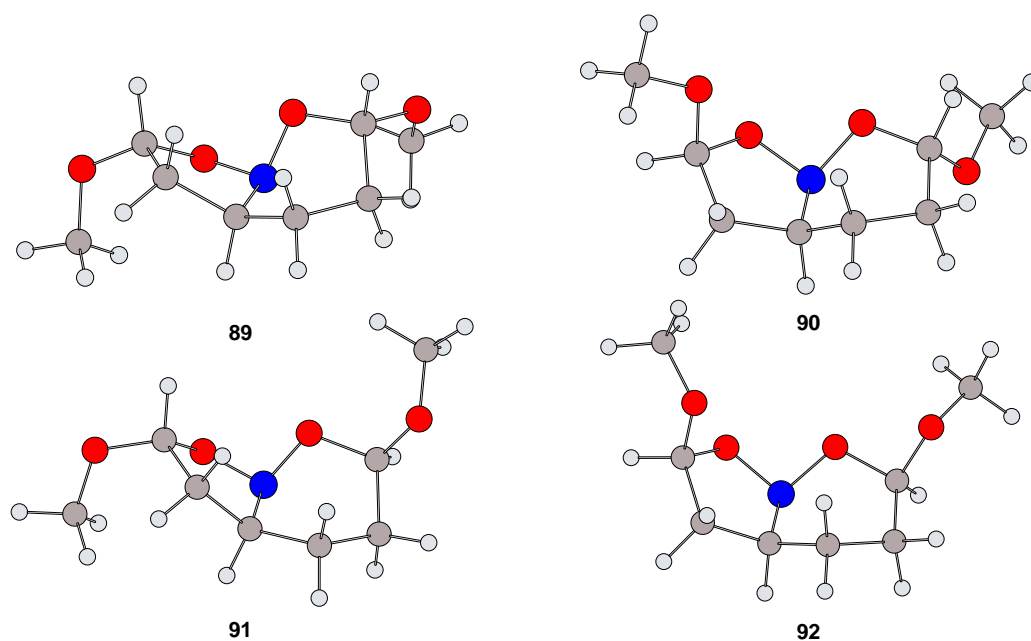


Figura 14

Tabla 7

Comp.	Cicloaductos			
	89	90	91	92
$\Delta H_f$	-99.27	-98.82	-98.44	-97.84
$d_{1-2}$	1.422	1.411	1.421	1.422
$d_{3-3a}$	1.529	1.533	1.530	1.533
$\mu$	1.97	1.43	1.41	0.75

Los datos recogidos en la Tabla 7 indican que aunque **89** es el cicloadducto más estable, las diferencias de energía entre los cuatro diastereómeros son pequeñas y no explican la formación exclusiva del compuesto **64**, configuracionalmente relacionado con **89**.



**Figura 15.** Geometría optimizada (PM3) de los cicloadductos **89-92**.

**Tabla 8.** Análisis conformacional del estado de transición que conduce a **89**.

	<i>Conformación del enlace C2-OMe</i>	<i>Conformación del enlace C6-OMe</i>	<i>Conformación del anillo de 1,2-oxazina</i>	$\Delta H_f$ (Kcal/mol)
<b>ET<sub>89a</sub></b>	cis	cis	bote torcido	-34.28
<b>ET<sub>89b</sub></b>	cis	cis	silla	-35.37
<b>ET<sub>89c</sub></b>	cis	trans	bote torcido	-35.25
<b>ET<sub>89d</sub></b>	cis	trans	silla	-37.54
<b>ET<sub>89e</sub></b>	trans	cis	bote torcido	-34.65
<b>ET<sub>89f</sub></b>	trans	cis	silla	-35.66
<b>ET<sub>89g</sub></b>	trans	trans	bote torcido	-35.43
<b>ET<sub>89h</sub></b>	trans	trans	silla	-37.70

Al iniciar el estudio de los estados de transición conducentes a **89-92**, hemos intentado determinar cómo afecta la conformación de los dos grupos metoxi y la conformación del anillo de seis miembros a su estabilidad. Para ello, hemos optimizado las estructuras de los ocho posibles estados de transición conducentes a **89**, que surgen de las conformaciones silla o bote torcido que adopta el anillo de 1,2-oxazina y de la combinación de conformaciones *s-cis* y *s-trans* de los enlaces C–O de los grupos metoxi, localizados en los carbonos 2 y 6 del sistema de isoxazolidin[2,3-*b*]perhidro-1,2-oxazina (Figura 16).

La Tabla 8 indica que **ET<sub>89</sub>** adopta preferentemente una conformación silla en el anillo de 1,2-oxazina y una conformación *s-trans* en el enlace C6-OMe. Sin embargo, no parece influir apreciablemente en su estabilidad la conformación del enlace C2-OMe.

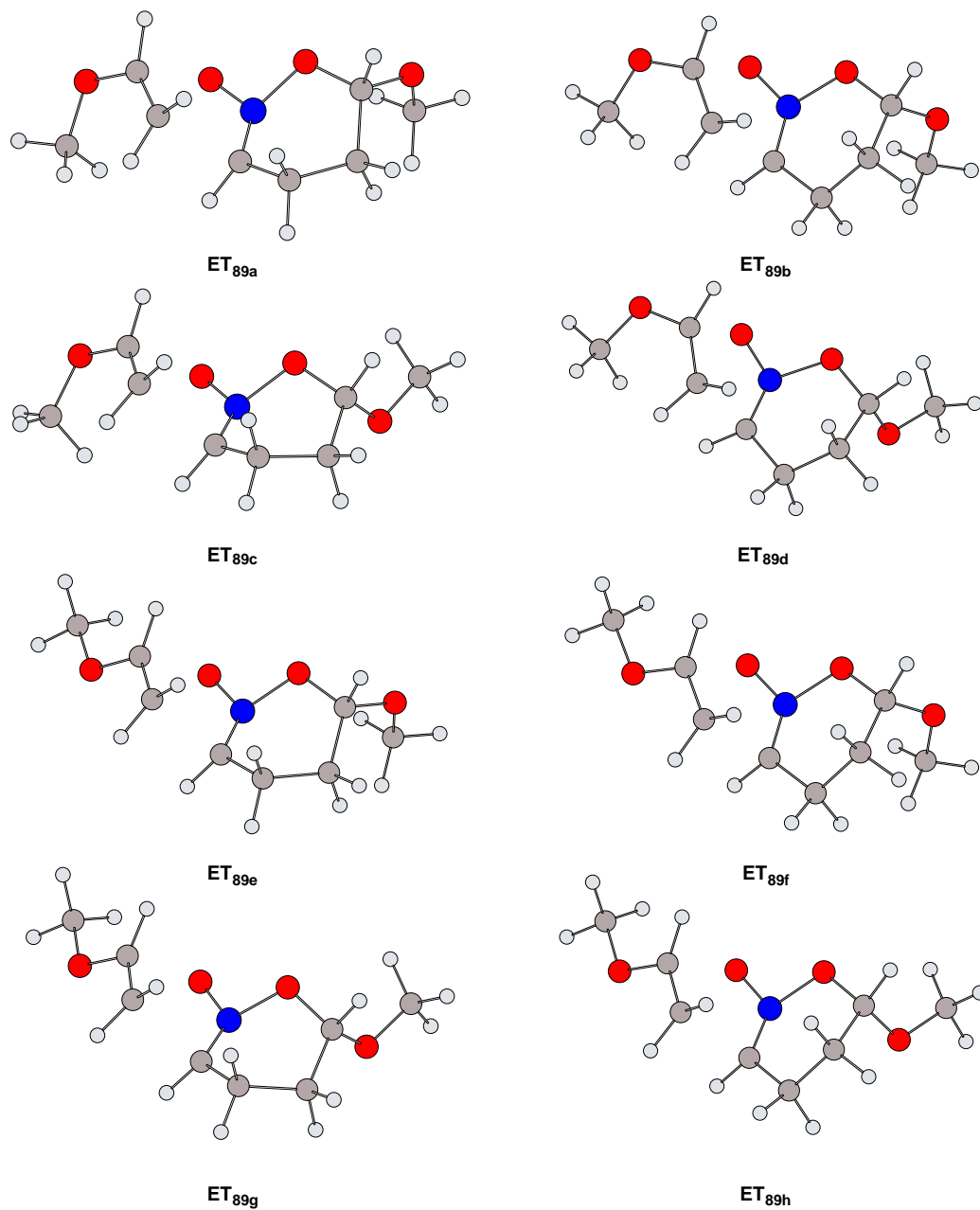


Figura 16. Geometría optimizada (PM3) de los estados de transición ET<sub>89a</sub>-ET<sub>89h</sub>.

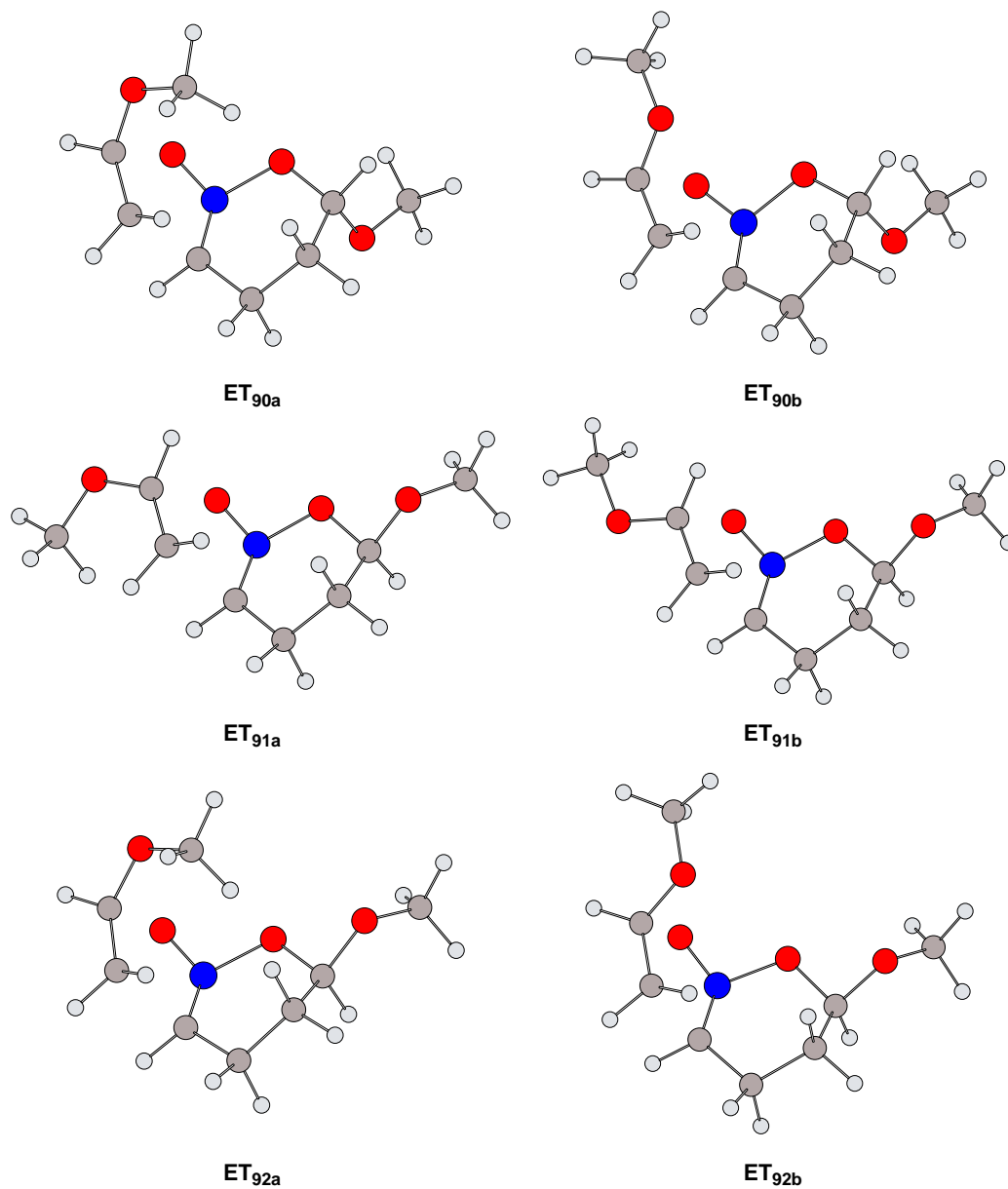
Fijando la conformación silla para el anillo de 1,2-oxazina y una conformación *s-trans* en el enlace C6-OMe, hemos optimizado las geometrías de los estados de transición que conducen a los heterociclos **90**, **91** y **92** (Tabla 9, Figura 17).

**Tabla 9.** Estados de transición que conducen a los modelos **90**, **91** y **92**.

	<i>Conformación del enlace C2-OMe</i>	$\Delta H_f$ (Kcal/mol)
<b>ET<sub>90a</sub></b>	cis	-36.71
<b>ET<sub>90b</sub></b>	trans	-37.32
<b>ET<sub>91a</sub></b>	cis	-34.77
<b>ET<sub>91b</sub></b>	trans	-35.04
<b>ET<sub>92a</sub></b>	cis	-34.30
<b>ET<sub>92b</sub></b>	trans	-34.24

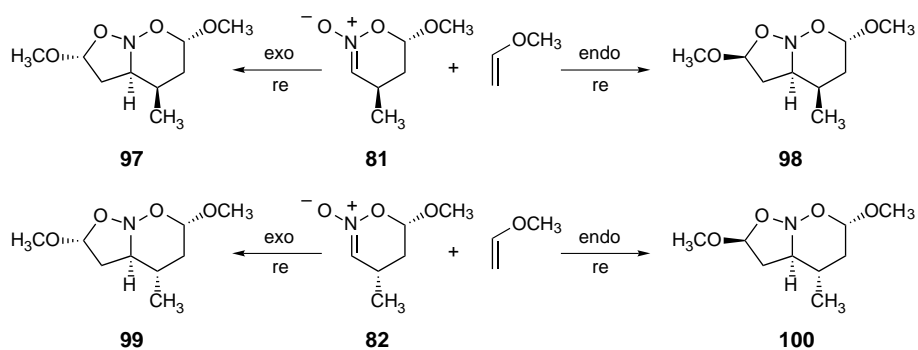
Los datos de las Tablas 8 y 9 indican que los estados de transición más estables son los precursores de los heterociclos **89** y **90**, que surgen de la aproximación del vinil éter al nitronato **76** por su cara *re*, es decir, la menos impedida por ser la opuesta a la ocupada por el grupo metoxi (Esquema 41). En el nitronato **88**, el grupo metoxi situado en C-6 bloquea la cara *re*.

La pequeña diferencia de energía que distingue las conformaciones más estables de los estados de transición **ET<sub>89</sub>** y **ET<sub>90</sub>** ( $\Delta E = 0.38$  Kcal/mol), que sólo se diferencian en la disposición *exo* o *endo* del vinil éter respecto al nitronato, no justifica la formación exclusiva de **64**. Por esta razón, e imaginando que la presencia de un sustituyente en la posición 4 del anillo de 1,2-oxazina podía ser decisiva para interpretar los resultados experimentales, hemos llevado a cabo un estudio semiempírico (PM3) de las estabilidades de los cicloaductos y estados de transición que intervienen en los procesos representados en el Esquema 42.



**Figura 17.** Geometría optimizada (PM3) de las conformaciones a y b de los estados de transición que conducen a **90-92**.



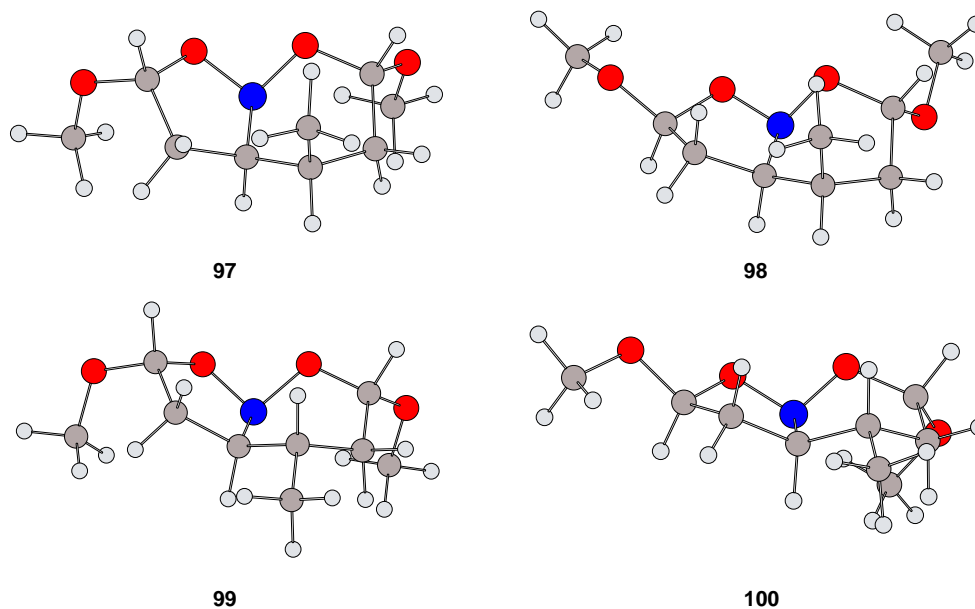


En el Esquema 42 se representan las estructuras de los cicloaductos que surgen de las aproximaciones *exo/endo* del metil vinil éter a los dos nitronatos **81** y **82** por su cara *re*.

La Tabla 10 muestra la información más relevante obtenida de la optimización de las estructuras **97-100** y de sus correspondientes estados de transición y las Figuras 18 y 19 sus geometrías optimizadas.

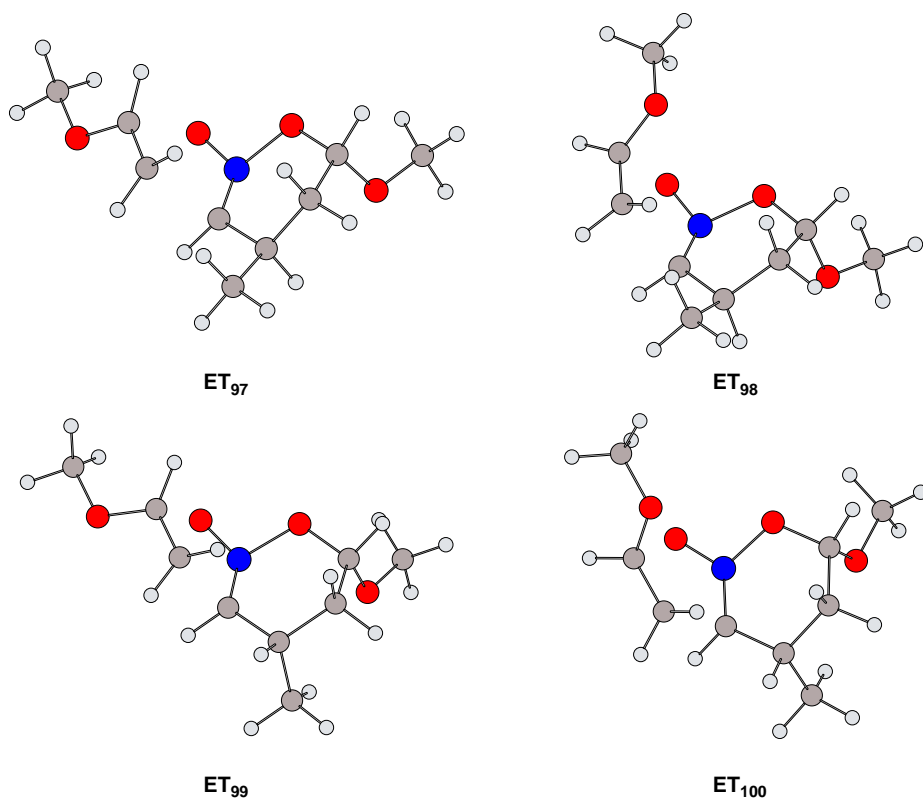
Tabla 10

Comp.	Cicloaductos				Estados de transición			
	97	98	99	100	ET <sub>97</sub>	ET <sub>98</sub>	ET <sub>99</sub>	ET <sub>100</sub>
$\Delta H_f$	-102.83	-102.14	-104.91	-104.39	-42.65	-42.43	-42.02	-41.57
$d_{1-2}$	1.420	1.441	1.423	1.423	2.065	2.052	2.078	2.064
$d_{3-3a}$	1.531	1.542	1.533	1.542	2.123	2.126	2.110	2.120
$\mu$	1.97	1.46	2.00	1.47	0.89	0.72	0.88	0.75



**Figura 18.** Geometría optimizada (PM3) de los cicloaductos **97-100**.

La mayor estabilidad de los cicloaductos **99** y **100**, debida principalmente a la configuración *S* del C-4 del sistema heterocíclico, que sitúa al grupo metilo en disposición pseudoecuatorial y alejado del anillo de oxazolidina (Figura 18), no repercute aparentemente en la estabilización de los correspondientes estados de transición. Esto se debe a que se trata de un proceso fuertemente exotérmico ( $\Delta H_R \sim -28$  Kcal/mol), en el que los estados de transición difieren considerablemente en geometría de los cicloaductos finales (Figura 19). Así, el grupo metilo situado en C-4 se localiza en posición axial en los estados de transición que conducen a **99** y **100** y ecuatorial en los que conducen a **97** y **98**. Debe destacarse que la diferencia de estabilidad entre **ET<sub>99</sub>** y **ET<sub>100</sub>** (0.45 Kcal/mol) es sólo ligeramente superior a la que separaba a los estados de transición estructuralmente relacionados **ET<sub>89</sub>** y **ET<sub>90</sub>** (0.38 Kcal/mol). Por tanto, la existencia de ramificación en la posición 4 debe ser la responsable de esta pequeña diferencia de energía.



**Figura 19.** Geometría optimizada (PM3) de los estados de transición **ET<sub>97</sub>-ET<sub>100</sub>**.

La sustitución del grupo metilo en C-4 por una cadena carbonada quiral de configuración *L-treo* (Esquema 43), afecta a la geometría de los cicloaductos y a sus estabilidades relativas. En este caso, el voluminoso sustituyente evita adoptar una disposición axial modificando la conformación del anillo de 1,2-oxazina. Los datos presentados en la Tabla 11 y las Figuras 20 y 21 demuestran este comportamiento.

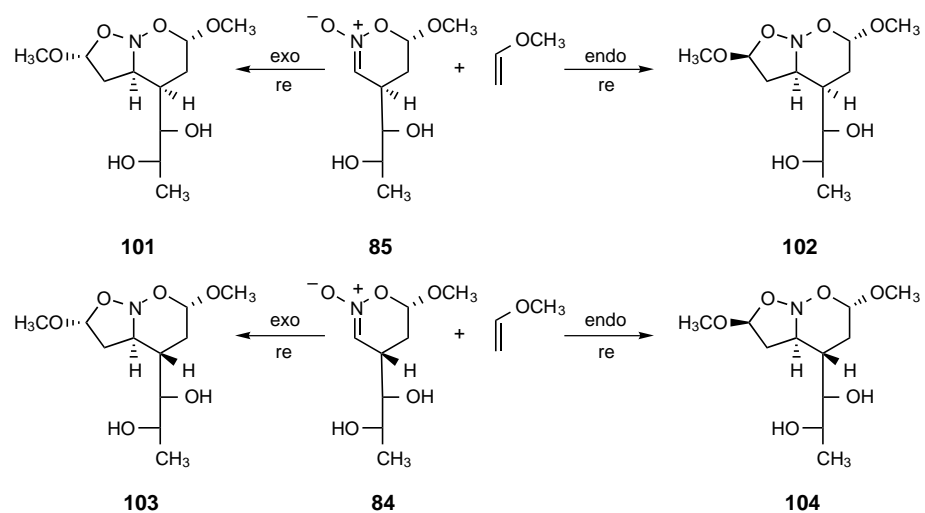


Tabla 11

Comp.	Cicloaductos				Estados de transición			
	101	102	103	104	ET <sub>101</sub>	ET <sub>102</sub>	ET <sub>103</sub>	ET <sub>104</sub>
$\Delta H_f$	-191.63	-189.86	-195.99	-195.25	-130.08	-134.39	-132.62	-129.45
$d_{1-2}$	1.421	1.413	1.422	1.414	2.079	2.043	2.081	2.073
$d_{3-3a}$	1.531	1.532	1.534	1.535	2.119	2.127	2.110	2.120
$\mu$	2.11	1.52	1.89	1.45	1.33	0.55	1.56	1.69

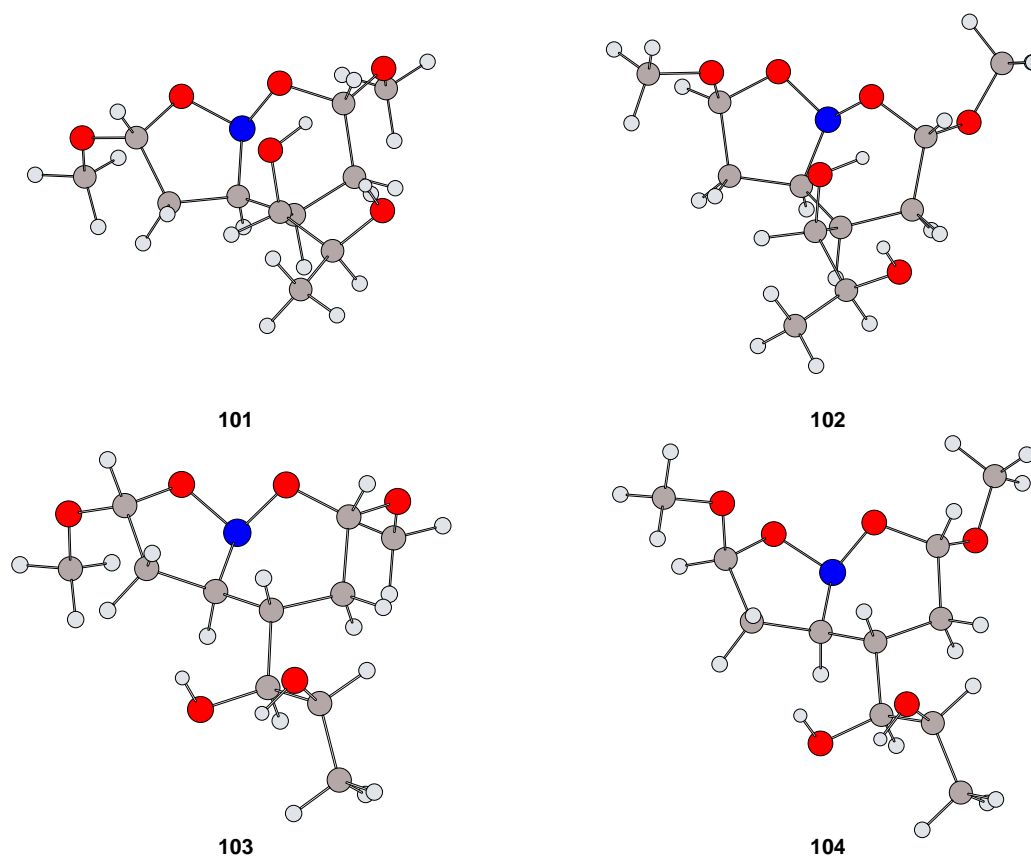
Como en los casos anteriormente comentados, las estabildades relativas de los cicloaductos no se reflejan en la de los correspondientes estados de transición, debido a la exotermicidad de estos procesos cicloaditivos.

La orientación del sustituyente quiral del C-4 respecto al anillo de oxazolidina (*exo* en **103** y **104**, *endo* en **101** y **102**) es la responsable de la mayor estabilidad de los cicloaductos **103** y **104**.

En los estados de transición, el H geminal al sustituyente quiral obstaculiza la aproximación del vinil éter por la cara *re* en el caso de **103** y **104** y la aproximación por la cara *si* en el caso de **101** y **102**. Debe destacarse que la diferencia de estabilidad entre **ET<sub>103</sub>** y **ET<sub>104</sub>** (3.17 Kcal/mol) es apreciablemente superior a la que separaba a los estados de transición estructuralmente relacionados **ET<sub>89</sub>** y **ET<sub>90</sub>** (0.38 Kcal/mol) y **ET<sub>99</sub>** y **ET<sub>100</sub>** (0.45 Kcal/mol). Esta diferencia de energía debe relacionarse, de nuevo, con el tamaño del sustituyente quiral situado en la posición 4.

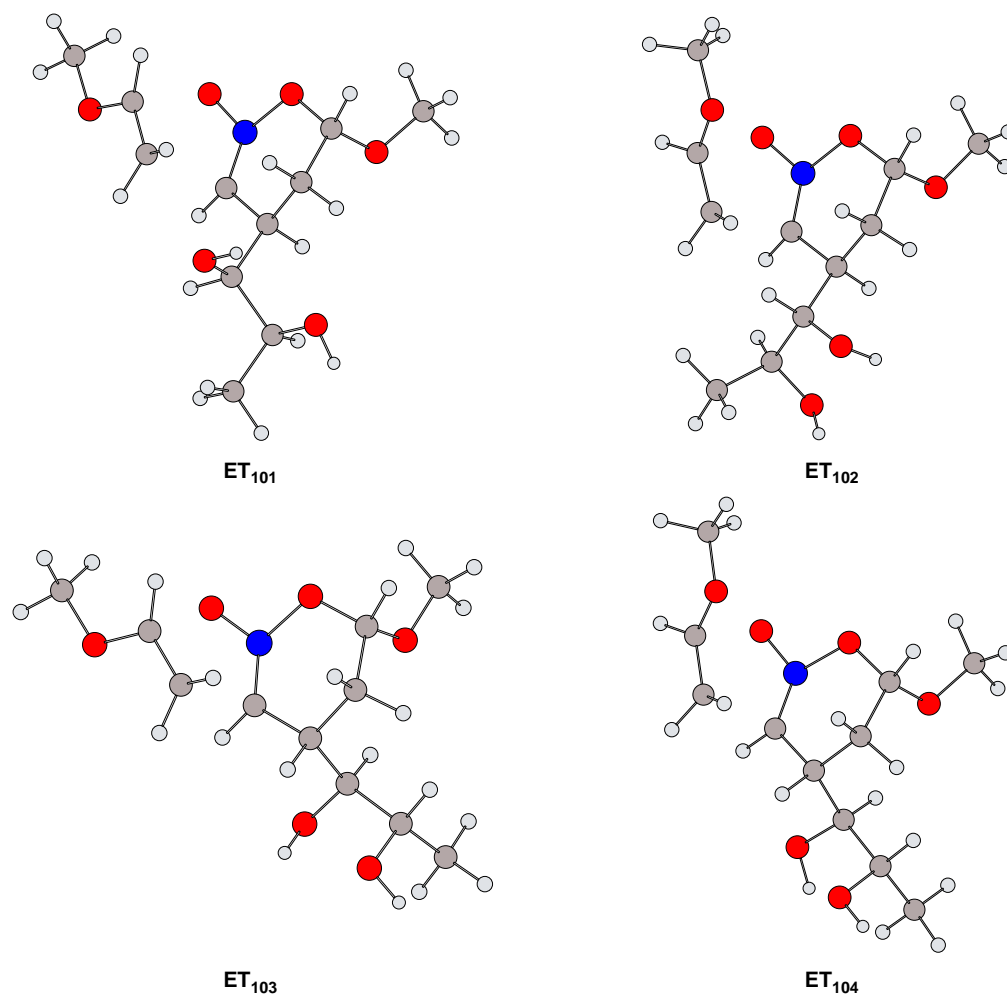
De acuerdo con la información que aparece en la Tabla 11, la cicloadición [3+2] debería conducir de forma mayoritaria al cicloaducto **102** a través del estado de transición más estable **ET<sub>102</sub>**. Sin embargo, este estado de transición surge exclusivamente de una aproximación *endo* del vinil éter sobre la cara *re* del nitronato quiral **85**. Los resultados experimentales sólo son compatibles con la formación exclusiva de **103**, que surge de una aproximación *exo* del vinil éter sobre la cara *re* del nitronato quiral **84**. Este hecho nos permite concluir que, como ya sugería el estudio teórico de la cicloadición [4+2], en la primera etapa de la reacción tándem sólo se forma un nitronato, **62**, configuracionalmente relacionado con **84**.

Por otra parte, la mayor estabilidad de **ET<sub>103</sub>** en relación con **ET<sub>104</sub>** ( $\Delta E = 3.17$  Kcal/mol) justifica la aproximación *exo* experimentalmente observada en la cicloadición [3+2].



**Figura 20.** Geometría optimizada (PM3) de los cicloaductos **101-104**.

Un cálculo B3LYP/6-31G de las energías de **ET<sub>103</sub>** y **ET<sub>104</sub>** optimizados a nivel PM3, confirmó la mayor estabilidad de **ET<sub>103</sub>** ( $\Delta E = 5.88$  Kcal/mol). La mayor polaridad de **ET<sub>104</sub>** (Tabla 11) debía repercutir en un aumento de su estabilidad en presencia de un disolvente polar. Con objeto de confirmarlo, hemos utilizado el modelo SCRF de Onsager para calcular las energías a nivel B3LYP/6-31G de **ET<sub>103</sub>** y **ET<sub>104</sub>** optimizados a nivel PM3, en presencia de etanol. Aún en estas condiciones se puede constatar la mayor estabilidad de **ET<sub>103</sub>** ( $\Delta E = 5.50$  Kcal/mol).



**Figura 21.** Geometría optimizada (PM3) de los estados de transición **ET<sub>101</sub>-ET<sub>104</sub>**.

En conclusión, los cálculos teóricos realizados permiten justificar la formación de un único estereoisómero (**64**) en la reacción tándem [4+2]/[3+2], que procede de una aproximación *exo* del etil vinil éter sobre la cara *re* del único nitronato (**62**) que se forma por aproximación *endo* del etil

vinil éter sobre la nitroolefina quiral **2**. En ambos casos las cicloadiciones ocurren con una orientación interpretable en términos de la teoría de las perturbaciones de los orbitales moleculares.

### 3.1.3. Reacciones de apertura hidrolítica.

Sin descartar otras atractivas transformaciones de los cicloaductos **63** y **64**, nuestros primeros esfuerzos se han centrado en el estudio de la apertura hidrolítica<sup>37</sup> de **64**. La apertura de cualquiera de los dos anillos heterocíclicos daría lugar a la formación estereoselectiva de un azúcar ramificado de ocho átomos de carbono, siendo ésta por tanto una metodología para la elongación y formación de azúcares ramificados a partir de carbohidratos naturales de cinco o seis átomos de carbono.<sup>42,43</sup> Por otra parte, si la apertura hidrolítica preservase uno de los anillos, este procedimiento podría utilizarse en la preparación de isoxazolininas u oxazolininas quirales, que son versátiles precursores en síntesis orgánica.<sup>44</sup>

La labilidad del cicloaducto **64** se pone de manifiesto en la facilidad con que esta sustancia experimenta reacciones de apertura. Así, cuando una muestra de **64** queda almacenada en un

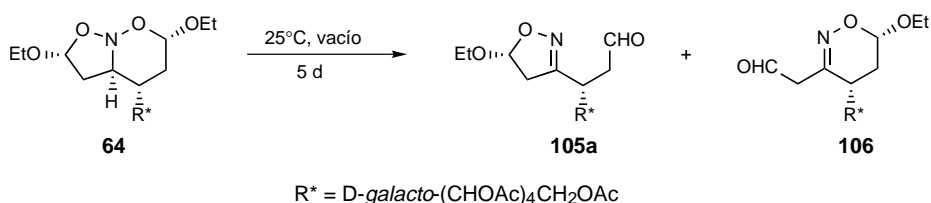
<sup>42</sup> Para revisiones sobre carbohidratos de cadena ramificada: a) Yoshimura, J. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1984**, *42*, 69-134; b) Williams, N. R.; Wander, J. D. In *The Carbohydrates*; Pigman, W.; Horton, D., Eds.; Academic Press: New York, 1980; Vol. 1B, p 761; c) Enholm, E. J.; Jiang, S.; Abboud, K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4061-4069 y referencias allí citadas sobre azúcares ramificados.

<sup>43</sup> Para métodos de elongación de carbohidratos: a) Zamojski, A.; Jarosz, S. *Pol. J. Chem.* **1992**, *66*, 525-585 y referencias citadas; b) Dondoni, A. Carbohydrate Synthesis via Thiazoles In *Modern Synthetic Methods*; Scheffold, R., Ed.; Verlag Helvetica Chimica Acta: Basel, 1992; p 377; c) Dondoni, A. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1992**, *101*, 433-438; d) Dondoni, A.; Merino, P. *Org.Synth.* **1993**, *72*, 21-31.

<sup>44</sup> La hidrólisis ácida del cicloaducto **2** abre una nueva ruta a isoxazolininas quirales, que han sido obtenidas a través de cicloadiciones térmicas asimétricas con óxidos de nitrilo: Kim, B. H.; Curran, D. P. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 293-318.



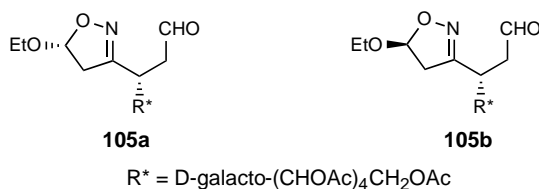
desecador a vacío durante varios días, tiene lugar una progresiva descomposición, como se deduce de un análisis por c.c.f. y RMN. La presencia de dos señales singletes de distinta intensidad que resuenan a ~9.6 ppm en el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de la muestra cruda resultante indicó la presencia de al menos dos compuestos mayoritarios (la proporción de ambos es aproximadamente 6:1). Esto podría ser consistente con la formación de los dos aldehídos **105a** y **106**, que resultarían de la apertura de los anillos de cinco y seis miembros, respectivamente (Esquema 44).



Esquema 44

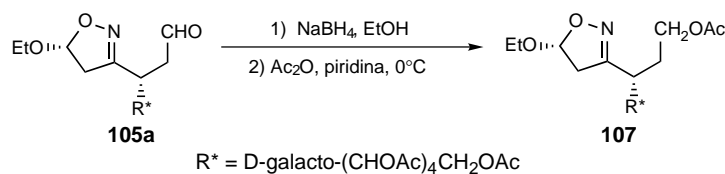
Sin embargo, dos compuestos como **105a** y **106** deberían presentar espectros de RMN, tanto de protón como de carbono, bastante diferentes. Fue precisamente este hecho, la similitud de los espectros de RMN de ambos compuestos, lo que nos hizo descartar la mezcla de **105a** y **106** como los productos mayoritarios de la descomposición de **64**.

De acuerdo con los antecedentes de formación de anómeros en esta reacción de cicloadición,<sup>27,33,34</sup> es razonable admitir que el compuesto **64** se descompone, en el desecador, en una mezcla de los dos pseudoanómeros **105a** y **105b** (Figura 22). El producto mayoritario debe ser **105a**, que sólo implica la pérdida de una molécula de etanol del compuesto **64**, mientras que **105b**, en donde además se intercambia la configuración de C-5', debe ser el minoritario.

**Figura 22**

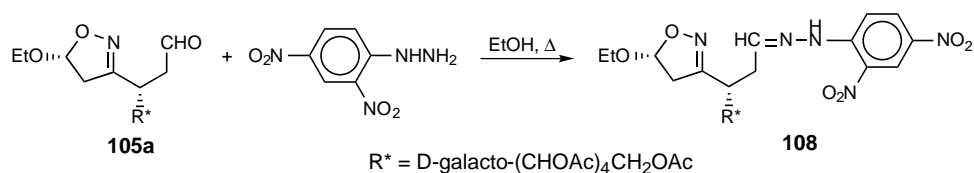
Conviene resaltar que el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de la mezcla presenta también señales duplicadas, muy próximas, en la zona de los carbonos pseudoanoméricos que resuenan a 102.76 y 102.19 ppm, respectivamente. Estos valores son diferentes de las resonancias que presentan los carbonos pseudoanoméricos del compuesto **64** en el anillo de cinco miembros (107.44 ppm) y en el de seis miembros (99.05 ppm). Por otra parte, Chattopadhyaya y col.<sup>37</sup> han aislado las dos nitronas intermedias con configuraciones pseudoanómicas  $\alpha$  y  $\beta$  (ver Esquema 24) cuyos carbonos resuenan a 101.5 y 101.6 ppm, respectivamente. Todos estos resultados indican claramente que la apertura del cicloaducto **64** debe ocurrir en la forma señalada, produciendo la mezcla de los dos pseudoanómeros **105a** y **105b**.

Paralelamente a estas investigaciones y con objeto de verificar o descartar esta hipótesis, una muestra del producto descompuesto, disuelto en etanol, se sometió a una reducción con  $\text{NaBH}_4$  (para transformar el aldehído en alcohol), seguida de acetilación ( $\text{Ac}_2\text{O}$ , piridina). Por purificación convencional y posterior cristalización (ver parte experimental) obtuvimos **107**, cuyos espectros de RMN demostraban que mantenía intacto el anillo de 5 miembros y era el de seis el que se había abierto. En el Esquema 45 se resume la reacción de reducción y acetilación que dio lugar al compuesto **107** y que sirvió para demostrar las estructuras de **105a** y **105b**.



Esquema 45

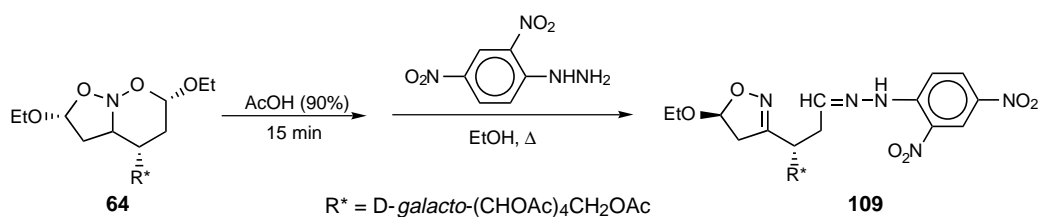
La estructura de **107** fue confirmada inequívocamente mediante  $^1\text{H}$ - y  $^{13}\text{C}$ -RMN. El espectro de protones presenta una única señal triplete a 1.19 ppm, indicativa de la presencia de un solo grupo etoxi. Asimismo, un doblete a ~5.49 ppm, dentro de un multiplete de protones glicosídicos, es consistente con uno de los protones pseudoanoméricos. Más apoyo para esta estructura se obtiene del espectro de carbono-13. Este espectro muestra seis señales de grupos carbonilos (~169-170 ppm), indicativos de un hexaacetato. Asimismo, la resonancia a 157.5 ppm debe ser claramente atribuible al carbono azometínico (C=N) y una única señal a 102.3 ppm es indicativa de un carbono "anomérico" exclusivamente.



Esquema 46

De forma alternativa una muestra de la mezcla de compuestos **105a** y **105b** se hizo reaccionar, en etanol caliente, con 2,4-dinitrofenilhidrazina, obteniéndose una masa cristalina de la que se aisló, tras purificación cromatográfica, la hidrazona **108** (Esquema 46). La determinación estructural de este derivado se basó en la interpretación de sus espectros de  $^1\text{H}$ - y  $^{13}\text{C}$ -RMN.

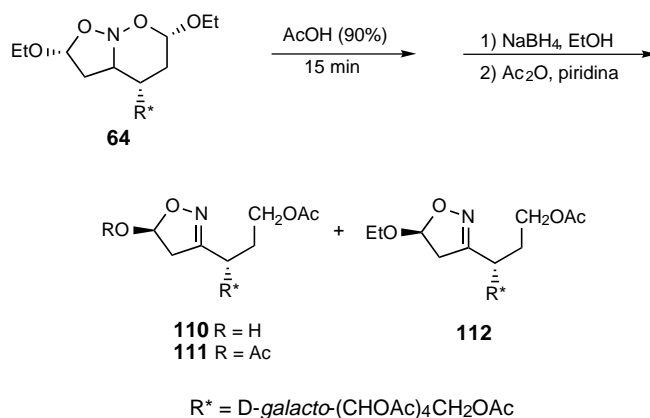
Dado que el cicloaducto **64** descompone a temperatura ambiente al cabo de varios días, nuestro objetivo inmediato fue establecer una vía de ruptura hidrolítica rápida y reproducible. El tratamiento de **64** con ácido acético del 90% y la posterior reacción con 2,4-dinitrofenilhidrazina en caliente originó un producto cristalino que, tras purificación cromatográfica, dio el derivado hidrazónico puro **109** (Esquema 47). El espectro de protones de esta sustancia fue similar al de **108** obtenido anteriormente. Sin embargo, una comparación detallada de los espectros de ambas sustancias mostró diferencias en los desplazamientos químicos y patrones de acoplamiento de algunas señales. De nuevo, este resultado parece ser consistente con la presencia del otro pseudoanómero **109**.



Esquema 47

El tratamiento del cicloaducto **64** con AcOH (90%) seguido de reducción ( $\text{NaBH}_4$ , EtOH) y acetilación ( $\text{Ac}_2\text{O}$ , piridina), originó una mezcla de los compuestos **111** y **112**, en proporción 3:2, que se separaron por cromatografía en columna. De nuevo, las características espectroscópicas de **112** fueron similares a las de **107**, al igual que ocurrió en el caso de los compuestos **108** y **109**. La estructura del compuesto **111** se propone teniendo en cuenta que en el espectro de  $^1\text{H-RMN}$  no aparece la señal característica del metilo del grupo etoxi y que en el espectro de  $^{13}\text{C-RMN}$  aparecen siete señales de carbonilo de éster. El resultado parece ser coherente con que en la etapa de apertura del anillo de seis miembros ocurre también parcialmente la apertura del anillo de cinco, aunque éste forma inmediatamente un hemiacetal

cíclico **110**, que no se reduce con borohidruro en las condiciones de reacción y que posteriormente se acetila para dar **111** (Esquema 48).

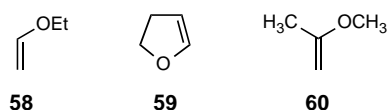


**Esquema 48**

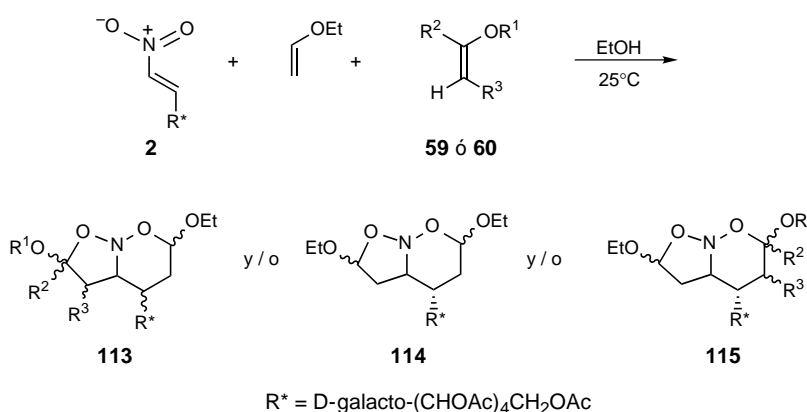
Parece por tanto que la ruptura de **64** con ácido acético genera fundamentalmente el pseudoanómero **105b** en lugar de **105a**. Efectivamente, cuando una muestra de **64** se trata con AcOH del 90% durante 15 minutos, se lleva a sequedad, y se registran sus espectros de  $^1\text{H}$ - y  $^{13}\text{C}$ -RMN, se observa que éstos son idénticos a los espectros de las muestras que proceden de la descomposición de **64**, pero las intensidades relativas de los dos compuestos están invertidas.

### 3.2. Reacciones con dos éteres vinílicos.

En la introducción del apartado anterior se comentó que las nitroolefinas **1** y **2** reaccionan con 2,3-dihidrofurano (2,3-DHF, **59**) y 2-metoxipropeno (**60**), a diferencia de lo que ocurre con etil vinil éter (**58**). Esta diferencia de comportamiento es, desde luego, difícil de explicar desde el punto de vista electrónico y debe, en principio, achacarse a factores de tipo estérico.



Por otra parte, y como paso previo a cualquier explicación, es necesario conocer en cuál de las dos reacciones tándem se genera la falta de reactividad de **59** y **60**. Para resolver este problema hemos procedido a estudiar las reacciones con los tres componentes: la nitroolefina **1** y dos éteres vinílicos, uno de los cuales necesariamente tiene que ser etil vinil éter (Esquema 49).

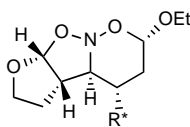


**Esquema 49**

Podríamos encontrar tres posibilidades:

- Que la cicloadición [4+2] ocurriera sólo con etil vinil éter; en este caso los componentes del segundo éter vinílico sólo pueden incorporarse en la cicloadición [3+2] y, por tanto, aparecerían en el anillo de cinco miembros, obteniéndose mezclas de compuestos con estructuras como **113** y **114** (obviamente **64** debe obtenerse como uno de los diastereómeros posibles de **114**).
- Que la cicloadición [4+2] ocurriera de forma mayoritaria o exclusiva con el vinil éter **59** ó **60**, aún estando en presencia de etil vinil éter; en este caso el etil vinil éter sólo podría incorporarse en la cicloadición [3+2] y, por tanto, aparecería un grupo OEt en el anillo de cinco miembros, mientras que los grupos OR<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> estarían en el anillo de seis miembros, por lo que obtendríamos mayoritaria o exclusivamente compuestos como **115**.
- Que la cicloadición [4+2] ocurriera tanto con etil vinil éter como con **59** ó **60**; en este caso obtendríamos mezclas de los tres compuestos (**113**, **114** y **115**).

La reacción de la nitrolefina **2** con una mezcla<sup>45</sup> de etil vinil éter (**58**) y 2,3-dihidrofurano (**59**) se llevó a cabo siguiendo el mismo protocolo descrito para la síntesis de **63** y **64**. La reacción fue lenta (8 días hasta la desaparición de **2**) y el análisis de la mezcla cruda de reacción, tanto por c.c.f. como por <sup>1</sup>H-RMN, demostró que se habían formado dos compuestos, el mayoritario era **64** y el otro podría tener la estructura **116**.



**116**

<sup>45</sup> Esta mezcla es prácticamente equimolar en ambos éteres vinílicos, pero los dos se encuentran en un gran exceso con relación a la nitrolefina **2**.

Para poder caracterizar este nuevo cicloaducto procedimos a realizar de nuevo la reacción, pero en este caso intentando minimizar la formación del cicloaducto **64**. Para ello se disminuyó cuanto fue posible el exceso de etil vinil éter, bien goteando poco a poco una disolución de etil vinil éter en etanol sobre la mezcla de la nitrolefina **2** y 2,3-dihidrofurano, bien aumentando en un gran exceso la proporción de 2,3-dihidrofurano. En cualesquiera de estas nuevas condiciones, hemos conseguido aislar por cristalización, en muy pequeña proporción, un compuesto para el que proponemos, basándonos en sus datos de RMN y por comparación con **64**, la estructura **116**.

Así, el aspecto más característico del espectro de  $^1\text{H}$ -RMN es la aparición de un único triplete a campo alto, lo que indica que en **116** sólo se ha incorporado una molécula de etil vinil éter. Por otra parte, el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN muestra la aparición de dos nuevos carbonos que resultaron ser metilenos de acuerdo con el espectro DEPT. El valor de la constante de acoplamiento  $J_{2,3} = 5.3$  Hz (igual que la mostrada para esos mismos protones en **64**), indica que la cicloadición 1,3-dipolar tuvo lugar con 2,3-dihidrofurano para dar **116**, de la misma manera que lo hizo con etil vinil éter para dar **64**, y justifica la estereoquímica propuesta para **116**. El resto de las experiencias (desacoplamientos selectivos, correlaciones homo y heteronucleares, etc.) confirmaron la estructura de **116**. Este cicloaducto mostró una gran labilidad y no hemos podido someterlo a posteriores caracterizaciones.

Las reacciones con 2-metoxipropeno evolucionaron de manera similar, si bien en este caso la proporción en la que se formó el nuevo cicloaducto fue menor y su labilidad aún mayor, por lo que sólo hemos podido detectarlo como componente de una mezcla (junto con **64**) por  $^1\text{H}$ -RMN.

A la vista de los resultados experimentales, podemos concluir que tanto la reacción de cicloadición hetero Diels-Alder como la 1,3-dipolar ocurren preferentemente con etil vinil éter, y que esta preferencia es mayor en la primera de las cicloadiciones pues, aunque en baja proporción, tanto el 2,3-dihidrofurano como el 2-metoxipropeno sufren la reacción de



cicloaddición 1,3-dipolar. El hecho de que los cicloaductos mixtos se formen en una proporción tan baja, unido a su gran labilidad, nos hizo abandonar estas reacciones.

En una investigación muy reciente realizada por Houk y sus colaboradores,<sup>67</sup> se ha puesto de manifiesto que en las cicloaddiciones de nitrosoalquenos y nitronas con enol éteres tiene lugar un cambio conformacional durante el curso de la reacción, de tal forma que la conformación *s-cis* del éter vinílico en su estado fundamental cambia a *s-trans* en el estado de transición. Este cambio conformacional invierte el sentido de la estereoselectividad facial en reacciones con éteres vinílicos quirales. Esto permite explicar los resultados experimentales, aparentemente anómalos, obtenidos por otros autores como Denmark (*vide supra*, Antecedentes) y Reissig,<sup>74</sup> quienes han utilizado éteres vinílicos quirales como auxiliares en las reacciones de cicloaddición.

Este estudio también permite comprender la escasa o nula reactividad de éteres vinílicos para los que no son posibles conformaciones *s-trans*, como es el caso del 2,3-dihidrofurano. Por otra parte, el estudio teórico esbozado en la sección anterior corrobora también este hecho ya que el metil vinil éter adopta una conformación *s-trans* en el estado de transición, mientras que el conformero *s-cis* es más estable en el estado fundamental.

---

<sup>74</sup> Arnold, T.; Reissig, H.-U. *Synlett* **1990**, 514-516.

### 3.3. Reacciones con etil vinil éter y olefinas deficientes de electrones.

En la sección anterior hemos demostrado que un éter vinílico como etil el vinil éter (**58**) puede no sólo reaccionar con una nitroolefina (**1** ó **2**) en una cicloadición [4+2] con demanda electrónica inversa, sino también atrapar al nitronato intermedio para originar el cicloadducto resultante de una reacción 1,3-dipolar. Sin embargo, de acuerdo con algunos antecedentes expuestos anteriormente, cuando en el medio de reacción existe además una segunda olefina electrónicamente deficiente, ésta reaccionará preferentemente con el nitronato intermedio. Si la olefina deficiente está ausente, el nitronato reaccionará lentamente con la especie electrónicamente rica como un éter vinílico.

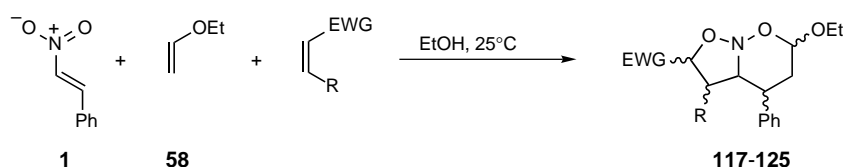
Los datos anteriores ponen de manifiesto que los nitroalquenos de partida y los nitronatos intermedios poseen características electrónicas muy diferentes, que pueden aprovecharse de manera ventajosa para llevar a cabo transformaciones sintéticas muy selectivas. Además, si esta hipótesis es correcta, sería posible efectuar una reacción tándem de tres componentes ya que el nitronato (o el nitroalqueno de partida) reaccionará selectivamente con una de las olefinas. Por supuesto, esto implica que no debe haber reacción entre el nitroalqueno de partida y una olefina deficiente, como sería esperable para una reacción con demanda inversa, lo que pudo verificarse experimentalmente.

Con las premisas anteriores hemos explorado las reacciones de **1** con etil vinil éter en presencia de una olefina electrónicamente deficiente, tanto acíclica como cíclica y simétricamente o asimétricamente sustituida, como: acrilato de metilo, acrilonitrilo, maleato de dimetilo, anhídrido maleico, *N*-fenilmaleimida, 1,4-benzoquinona y 1,4-naftoquinona.

Conviene señalar que las reacciones con la nitroolefina **1** proceden lentamente y en algunos casos no se completan, es decir, queda una cantidad variable del nitroalqueno de partida sin reaccionar. Todas las reacciones se efectuaron en etanol a temperatura ambiente, con la excepción

de la reacción en presencia de anhídrido maleico que se efectuó en diclorometano para evitar su ruptura solvolítica. Aunque se requiere un gran exceso de etil vinil éter, la concentración de la olefina deficiente respecto al nitroalqueno **1** fue de (1.5-2.0:1).

Las reacciones de **1** con etil vinil éter y diferentes alquenos transcurrieron con completa regioselectividad y originaron, en la mayoría de los casos, sólo uno o dos productos de reacción, como se dedujo del análisis de los espectros de RMN. Además, el producto mayoritario de estas cicloadiciones pudo obtenerse en forma cristalina, aunque los rendimientos fueron modestos por las razones expuestas anteriormente.



Esquema 50

La reacción de **1** con acrilonitrilo originó una mezcla de dos cicloaductos. La purificación de la mezcla se consiguió mediante cromatografía en columna, lo que proporcionó los productos **119** y **125** en forma cristalina con rendimientos del 50% y 6%, respectivamente. La reacción con maleato de dimetilo produjo un cicloaducto (**118**) que se aisló con un 30% de rendimiento después de la separación del nitroalqueno de partida. Dos cicloaductos se detectaron en la reacción de **1** con acrilato de metilo. El mayoritario (**117**) se aisló en forma cristalina con un 35% y el minoritario (**124**) con un 8% de rendimiento. Sólo se formó un cicloaducto en las reacciones con anhídrido maleico, benzoquinona y naftoquinona, que pudo aislarse en forma cristalina con rendimientos del 30%, 40% y 28%, respectivamente. En la reacción con *N*-fenilmaleimida llegaron a detectarse dos cicloaductos, si bien de nuevo sólo el mayoritario (**121**) pudo aislarse en forma cristalina en un 59%. Los datos anteriores quedan recogidos en el Esquema 50 y en la Tabla 12.

Tabla 12

<i>EWG</i>	<i>R</i>	<i>Isómero mayoritario (%)</i> <sup>a</sup>	<i>Isómero minoritario (%)</i> <sup>a</sup>
COOMe	H	<b>117</b> (35)	<b>124</b> (8)
COOMe	COOMe	<b>118</b> (30)	
CN	H	<b>119</b> (50)	<b>125</b> (6)
—CO—O—CO—		<b>120</b> (30)	
—CO—N(Ph)—CO—		<b>121</b> (59)	— <sup>b</sup>
—CO—CH=CH—CO—		<b>122</b> (40)	
		<b>123</b> (28)	

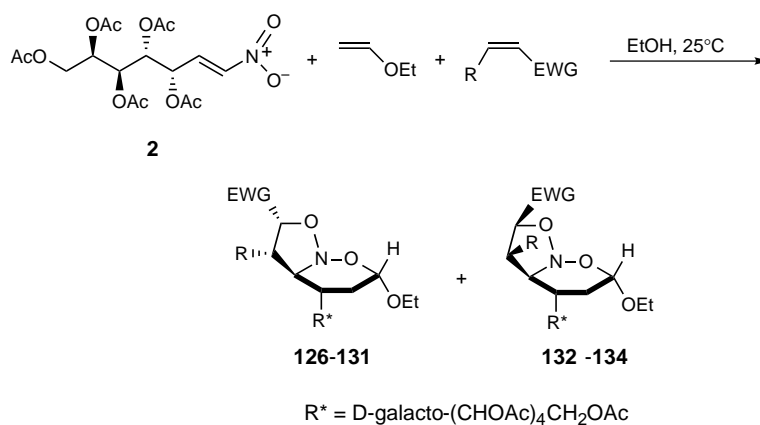
<sup>a</sup>Rendimientos aislados de productos cristalinos.

<sup>b</sup>Detectado por ccf, pero no pudo aislarse.

Los resultados de la versión asimétrica de estos procesos tándem pusieron de manifiesto el efecto del auxiliar quiral derivado de carbohidrato sobre la estereoselectividad. La nitroolefina **2** reacciona con etil vinil éter en presencia de una olefina electrónicamente deficiente para originar, en algunos casos, un solo cicloadducto y en otros mezclas de dos cicloadductos con una elevada diastereoselectividad facial. Además, las reacciones se completan en etanol al cabo de varios días y proceden con una completa regioselectividad. Los intentos para catalizar estas reacciones mediante ácidos de Lewis resultaron infructuosos, posiblemente debido a la competencia de los grupos acetatos para coordinarse con el centro metálico.

Las reacciones de **2** y etil vinil éter se efectuaron en presencia de una serie de olefinas acíclicas: acrilato de metilo, acrilonitrilo, maleato de dimetilo y metil vinil cetona. La inspección de las mezclas crudas de reacción mediante <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) reveló que las reacciones de adición habían tenido lugar de forma regioespecífica. En los casos de las reacciones

con maleato de dimetilo y metil vinil cetona sólo se aisló un cicloaducto (**127** y **129**, respectivamente), mientras que en la reacción con acrilato de metilo se detectaron dos productos (**126** y **132**), que pudieron separarse mediante cristalización fraccionada. Finalmente, la reacción con acrilonitrilo originó dos cicloaductos (**128** y **133**) que se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (Esquema 51).



**Esquema 51**

La metodología anterior se ha aplicado también a las olefinas cíclicas y simétricamente sustituidas: *N*-fenilmaleimida, 1,4-benzoquinona y 1,4-naftoquinona. La reacción de **2** con etil vinil éter y *N*-fenilmaleimida en etanol condujo, al cabo de 5 días a temperatura ambiente, a una mezcla de dos diastereoisómeros (**130** y **134**) con un rendimiento global del 64%. Esta muestra cristalina pudo separarse mediante cristalización fraccionada (AcOEt-hexano) para dar los diastereoisómeros individuales con rendimientos del 35% y 25%, respectivamente. En el caso de la 1,4-naftoquinona se aisló un único cicloaducto (**131**) con un rendimiento del 50% (Tabla 13).

Tabla 13

<i>EWG</i>	<i>R</i>	<i>Isómero mayoritario (%)<sup>a</sup></i>	<i>Isómero minoritario (%)<sup>a</sup></i>
COOMe	H	<b>126</b> (75)	<b>132</b> (4)
COOMe	COOMe	<b>127</b> (50)	— <sup>b</sup>
CN	H	<b>128</b> (60)	<b>133</b> (10)
COMe	H	<b>129</b> (70)	— <sup>b</sup>
—CO—N(Ph)—CO—		<b>130</b> (35)	<b>134</b> (25)
		<b>131</b> (50)	

<sup>a</sup>Rendimientos aislados de productos cristalizados.

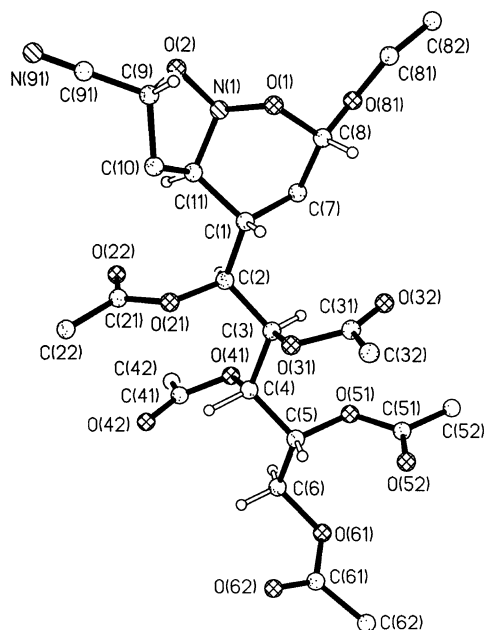
<sup>b</sup>No aislados.

La estructura de los isómeros mayoritarios se estableció por comparación de sus datos espectroscópicos con los del sistema bicíclico quiral **64**, cuya estructura se había determinado de forma inequívoca mediante difracción de rayos X.<sup>40a</sup>

Estos compuestos muestran en sus espectros de IR fuertes bandas de absorción debidas a las  $\nu$  (C=O) (1700)  $\text{cm}^{-1}$  y bandas a  $\sim 1200$  y  $1100$   $\text{cm}^{-1}$ , propias de los enlaces C-O de éter localizados en el anillo de cinco miembros (en C-2) y en la cadena de azúcar protegida (C-4). En los espectros de  $^1\text{H}$  RMN las resonancias de los protones H-2 y H-6 están especialmente desapantalladas y aparecen en el rango de 4.7-5.0 ppm. Asimismo los átomos de carbono C-2 y C-6 muestran un fuerte desapantallamiento característico de los átomos unidos directamente a dos átomos de oxígeno. Las configuraciones relativas de los carbonos anoméricos, C-2 y C-6, pudieron determinarse a través de la multiplicidad de las señales de los protones unidos a ellos junto con la información proporcionada por las constantes de acoplamiento (ver sección experimental). En cualquier caso, en el análisis de los patrones de acoplamiento de los diastereoisómeros obtenidos debe tenerse en cuenta la conformación de bote torcido del anillo de

seis miembros que surge como consecuencia de la fusión de los dos anillos.

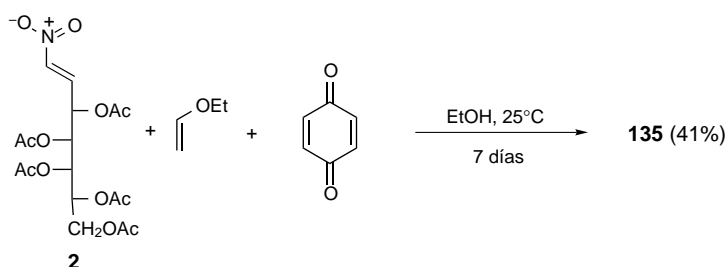
El análisis cristalográfico del cicloaducto tándem **128** (Figura 23) revela una configuración  $\alpha$  en los dos centros anoméricos, C-2 y C-6. Sus parámetros estructurales (coordenadas cartesianas, ángulos y distancias de enlace), así como detalles del monocristal y adquisición del número de reflexiones y otras variables, se han depositado en el centro cristalográfico de Cambridge (Reino Unido). En la parte experimental se resumen las generalidades del proceso de difracción.



**Figura 23.** Estructura de rayos X del cicloaducto **128**.

El hecho de que las constantes de acoplamiento encontradas en los isómeros minoritarios **132-134** sean también similares, parece indicar que el curso estereoquímico conducente a dichas sustancias ha transcurrido con una orientación opuesta en la etapa de la cicloadición dipolar [3+2] (*vide supra*, Esquema 51).

Resultados mucho más espectaculares fueron conseguidos en presencia de 1,4-benzoquinona. Así, el cicloaducto obtenido (**135**) en disolución etanólica en un 41% de rendimiento tras 7 días de reacción (Esquema 52), fue un único diastereoisómero de acuerdo con el análisis espectroscópico mediante RMN, ya que aparece un único conjunto de señales. Este análisis permitió confirmar además la introducción de dos restos de etil vinil éter y de nitroalqueno por un único fragmento de quinona. Aunque este cicloaducto fue obtenido en forma cristalina, la calidad de la muestra no fue suficiente para obtener un monocristal, susceptible de un análisis por difracción de rayos X.



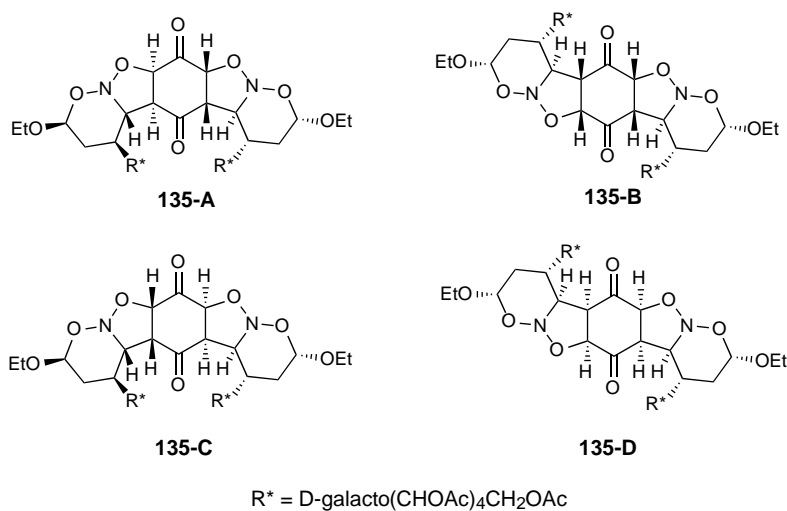
**Esquema 52**

Es posible proponer ocho estructuras para el poliheterociclo **135**, cada una de ellas con una estereoquímica definida y consistentes con un único conjunto de señales en los espectros de RMN. Por otra parte, los resultados obtenidos en esta Tesis Doctoral indican que la aproximación de la cicloadición [3+2] tiene lugar por la cara *re* del nitronato intermedio, ya que la aproximación alternativa por la cara *si* origina un gran impedimento estérico debido a la cadena quiral de azúcar. Este hecho nos permite descartar las cuatro estructuras que se formarían a través de una



cicloaddición [3+2] por la cara *si* del nitronato intermedio. Por tanto, las posibles estructuras que debemos considerar son las siguientes: **135-A-135-D** (Figura 24).

Las estructuras **135-A** y **135-C** presentan un eje binario de simetría que pasaría a través de los grupos carbonilos del anillo de quinona, mientras que **135-B** y **135-D** contienen un eje binario de simetría que sería perpendicular al plano del anillo de quinona. Estos elementos de simetría son los que originan la equivalencia de los dos fragmentos moleculares en torno al anillo de quinona, dando por tanto un único conjunto de señales en el espectro de RMN.



**Figura 24.** Estructuras **135-A**, **135-B**, **135-C**, **135-D**.

Dado que los antecedentes descritos hasta ahora indican que el proceso dipolar [3+2] ocurre siempre con una estereoquímica *exo*, es plausible sugerir que las estructuras más probables, para el cicloadducto tándem experimentalmente obtenido, serían **135-A** y **135-B**.

En el momento de finalización de esta Tesis, no se han podido obtener monocristales de calidad suficiente para elucidar de forma inequívoca la estructura de **135** a través de difracción de rayos X. Nuestros esfuerzos inmediatos se concentran en este objetivo.

### 3.3.1. Reacciones de apertura de los nitrosoacetales bicíclicos.

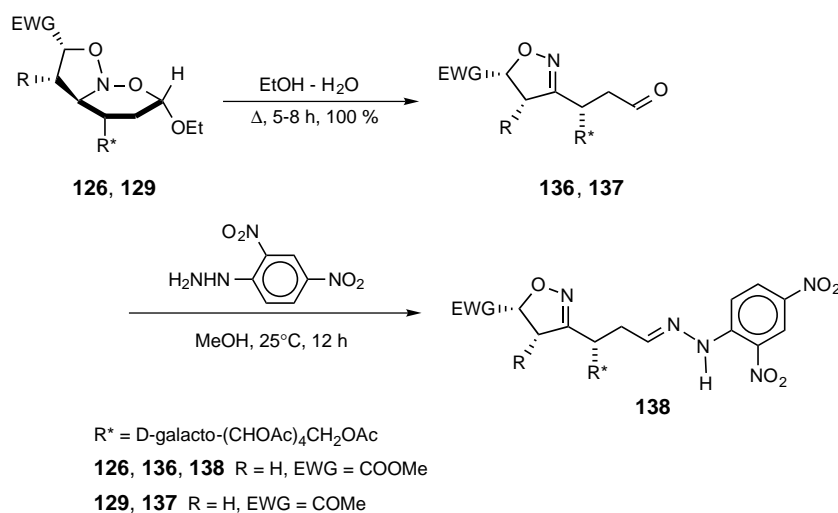
La formación de los cicloaductos tándem a partir de un precursor derivado de carbohidrato constituye una derivatización y elongación de nitroazúcares. Es evidente por tanto que este tipo de cicloadición es un método simple de acceder a azúcares elongados y ramificados, *sólo si el proceso es altamente estereoselectivo* y se obtienen productos de elevada pureza diastereomérica.

La manipulación sintética necesaria para obtener un azúcar homólogo sería simplemente la liberación del grupo aldehído, que se encuentra enmascarado dentro del sistema bicíclico y que, por otra parte, contribuiría a liberar parte de la tensión del sistema fusionado.

Nuestros estudios previos para llevar a cabo tal propósito se centraron en el uso de los ácidos acético y trifluoroacético, así como diferentes disoluciones acuosas de los mismos. Sin embargo, ninguno de estos reactivos provocó una hidrólisis limpia del acetal y se obtuvieron, en cambio, mezclas de productos no identificados, si bien en los espectros de  $^1\text{H}$  RMN pudo detectarse la presencia de grupos aldehídicos.

Por otra parte, la hidrogenolisis de los nitrosoacetales hasta  $\alpha$ -hidroxilactamas catalizadas por níquel Raney en metanol,<sup>34,35</sup> fue infructuosa para los cicloaductos mencionados en esta memoria y condujo a productos de descomposición con recuperación parcial del producto de partida. Aunque los motivos de este comportamiento no están completamente claros, pueden argumentarse varias razones para el fallo de los procesos reductivos mencionados, como la ruptura hidrogenolítica competitiva de los grupos éster del auxiliar, así como la tensión de anillo que se originaría por ciclación después de la ruptura del enlace N–O, lo que podría dar lugar a otras reacciones secundarias.

Afortunadamente, los estudios posteriores han demostrado que en condiciones casi neutras proporcionadas por el tratamiento de los cicloaductos con una mezcla de etanol-agua a reflujo, se produce la ruptura selectiva del anillo de seis miembros y no altera el resto de los grupos funcionales y protectores de la molécula. De esta manera, los cicloaductos **126** y **129** se transformaron en los aldehídos **136** y **137**, respectivamente, con rendimientos cuantitativos. Estos aldehídos quirales poseen un atractivo anillo de isoxazolina que podría ser susceptible de posterior manipulación sintética. Dichas sustancias se aislaron como sólidos amorfos y el derivado **136** se convirtió en su hidrazona correspondiente **138** que se obtuvo en forma cristalina con un 45% de rendimiento (Esquema 53).



Esquema 53



## **4. Parte Experimental**



### 4.1. Métodos generales.

La evaporación de disolventes se efectuó a temperaturas inferiores a 50 °C, a presiones estimadas entre 15 y 30 mm de mercurio. Los puntos de fusión se han determinado en un aparato Electrothermal 8100 y en un Gallenkamp (Sanyo) y están sin corregir. Las rotaciones ópticas se midieron a 18±5 °C en un polarímetro Perkin-Elmer 241 con luz de sodio (línea D, 589 nm) , utilizándose como símbolo para el poder rotatorio específico la expresión  $[\alpha]_D$ . Los análisis elementales cuantitativos se han realizado en el Servicio de Microanálisis del Centro de Investigación y Desarrollo del Consejo Superior de Investigaciones Científicas de Barcelona y en el Centro de Investigaciones Científicas "Isla de la Cartuja" de Sevilla.

#### *Espectros de absorción en el infrarrojo.*

Se llevaron a cabo en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 399 y en un espectrofotómetro FT-IR MIDAC Corporation en el rango de 4000-600  $\text{cm}^{-1}$ . Los espectros de productos sólidos se registraron en pastillas de bromuro potásico seco Merck para espectroscopía. En la Parte Experimental se dan los valores de número de ondas ( $\text{cm}^{-1}$ ) a los que aparecen los máximos de absorción más significativos.

#### *Espectros de resonancia magnética nuclear.*

Se registraron en un espectrómetro Bruker AC 200 E (200 MHz para  $^1\text{H}$  y 50 MHz para  $^{13}\text{C}$ ) y Bruker 400 AC/PC (400 MHz para  $^1\text{H}$  y 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ ). Como disolvente se utilizó deuterocloroformo. Los valores de desplazamiento químico ( $\delta$ , ppm) están referidos al tetrametilsilano ( $\text{Me}_4\text{Si}$ , TMS) como referencia interna ( $\delta = 0.00$ ). Las constantes de acoplamiento

(*J*) se dan en Hz y corresponden a los valores de las constantes de acoplamiento aparentes, medidas directamente sobre el espectro registrado. El aspecto y la multiplicidad de las señales de RMN de protones se indican mediante las abreviaturas siguientes: s, singlete; d, doblete; dd, doble doblete; t, triplete; c, cuadruplete; m, multiplete. La interpretación de los espectros se completó realizando las siguientes experiencias:

- a) Desacoplamiento selectivo de protones.
- b) Intercambio isotópico con óxido de deuterio.
- c) Correlación heteronuclear.
- d) Correlación homonuclear.
- e) DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer).
- f) Registros a temperatura variable.
- g) Experiencias nOe.

*Método de cálculo.*

Los cálculos de orbitales moleculares de reactivos, estructuras de transición y productos de reacción se realizaron utilizando el método semiempírico PM3 incorporado en el programa GAUSSIAN 94 instalado en ordenadores personales (versión Windows) y en una estación de trabajo IBM-RISC 6000 (versión AIX). Todos los puntos estacionarios se localizaron sobre las superficies de energía potencial y las correspondientes geometrías se refinaron posteriormente minimizando su energía (para los mínimos) o la norma del gradiente (para los estados de transición) con optimización completa de todas las variables geométricas (longitudes de enlace,



ángulos de enlace y ángulos diedros). Los puntos estacionarios de las superficies de potencial se caracterizaron por su número de frecuencias vibracionales negativas.<sup>73</sup> La bondad de los cálculos semiempíricos PM3 se ha ratificado por comparación de algunos resultados con los obtenidos de un tratamiento *ab-initio* a nivel HF (Hartree-Fock) y el conjunto de bases polarizado 6-31G\* que corresponde al conjunto de bases 6-31G de Pople<sup>74</sup> al que se han añadido funciones d para definir átomos pesados.

Una vez determinadas las geometrías a nivel PM3, en casos concretos se calculó su energía utilizando un cálculo DFT (Density Functional Theory). Este cálculo DFT se ha realizado usando una combinación del funcional de Becke (B3)<sup>68</sup> con el funcional de Lee, Yang y Parr (LYP)<sup>67</sup> y el conjunto de bases 6-31G. Los métodos DFT calculan la correlación electrónica mediante *funcionales* de la densidad electrónica. Los funcionales dividen la energía electrónica en varios componentes que se calculan por separado: la energía cinética, la interacción núcleo-electrón, la repulsión de Coulomb y un término correlación de intercambio que refleja el conjunto de interacciones electrón-electrón y que a su vez está dividida en componentes independientes de intercambio y de correlación en la mayoría de los métodos DFT.

Aunque los cálculos realizados en fase gaseosa permiten explicar numerosos resultados, en ocasiones no describen correctamente las características de las moléculas en disolución. Para explicar el comportamiento de nuestro sistema en presencia del disolvente (EtOH) hemos recurrido a un método SCRF (Self-Consistent Reaction Field). Estos métodos simulan al disolvente como un medio continuo de constante dieléctrica  $\epsilon$ , *el campo de reacción*. El soluto se coloca en una cavidad dentro del disolvente. Los métodos SCRF difieren en la forma de definir la cavidad del campo de reacción. Nosotros hemos utilizado el modelo SCRF de Onsager.<sup>69</sup> En este método el soluto ocupa una cavidad esférica de radio  $a_0$  en el campo del disolvente. Una molécula

<sup>73</sup> McIver, J. W.; Komornicki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2625-2633.

<sup>74</sup> Hariharan, P. C.; Pople, J. A. *Theor. Chim. Acta* **1973**, *28*, 213-222.

polar inducirá un dipolo en el medio y el campo eléctrico generado por el disolvente interaccionará a su vez con el dipolo molecular permitiendo una estabilización del sistema.

*Cromatografía en capa fina*

Esta técnica se utilizó con carácter analítico cualitativo utilizando gel de sílice Merck 60 GF<sub>254</sub>. Los eluyentes empleados se especifican en cada caso. Como reveladores se usaron luz ultravioleta de longitudes de onda 254 y 360 nm, vapores de yodo y disolución reveladora de *p*-anisaldehído.

*Cromatografía en columna*

Se utilizó como método preparativo, siguiendo la técnica descrita como "flash chromatography" por Still y *col.*<sup>85</sup>. Como soporte se empleó gel de sílice Merck 60 (400-230 mesh). Los eluyentes empleados se especifican en cada caso.

---

<sup>85</sup> Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 2923-2925.

## 4.2. Nuevas Investigaciones.

### 4.2.1. Reacciones con etil vinil éter.

(±)-(2*R*,3*aR*,4*R*,6*S*)-2,6-Dietoxi-4-fenilisoaxazolidino[2,3-*b*]perhidro-1,2-oxazina (**63**).- A una suspensión de nitroestireno (**1**) (0.50 g, 3.35 mmol) en etanol absoluto (15 mL) se añadió etil vinil éter (15 mL). La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente hasta total desaparición del nitroestireno de partida (10 días, c.c.f.: AcOEt-hexano 1:4). La disolución resultante se concentró a presión reducida, se forzó la cristalización rascando las paredes del matraz y se mantuvo a 0 °C para dar el compuesto **63**, en forma de cristales blancos (0.5 g, 51%), p.f. 75 °C; IR (KBr) 2970, 2880, 1370, 1190, 1100, 1050, 1020 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN δ 7.35-7.23 (m, 5H, fenilo), 5.65 (d,  $J_{2,3} = 5.7$  Hz,  $J_{2,3'} = 0.0$  Hz, 1H, H-2), 4.92 (dd,  $J_{6,5} = 7.6$  Hz,  $J_{6,5'} = 6.8$  Hz, 1H, H-6), 4.02 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-C-2), 3.85-3.75 (m, 2H, H-3a, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-C-6), 3.57 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-C-2), 3.46 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-C-6), 2.80 (m,  $J_{4,3a} = 8.0$  Hz,  $J_{4,5} = 11.6$  Hz,  $J_{4,5'} = 3.6$  Hz, 1H, H-4), 2.32-2.23 (m, 3H, H-3, H-3', H-5), 2.08 (m,  $J_{5',4} = 3.6$  Hz,  $J_{5',6} = 6.8$  Hz,  $J_{5',5} = 13.5$  Hz, 1H, H-5'), 1.29 (t, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-C-2), 1.13 (t, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-C-6); <sup>13</sup>C-RMN δ 141.76, 128.88, 127.46, 127.21 (fenilo), 107.63 (C-2), 100.08 (C-6), 72.77 (C-3a), 63.99 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-C-6), 63.54 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-C-2), 43.59 (C-4), 37.75 (C-3), 33.33 (C-5), 15.13, 14.98 (2 CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O). Análisis calculado para C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>: C, 65.51; H, 7.90; N, 4.76. Encontrado: C, 65.54; H, 7.98; N, 4.73.

(2*R*,3*aR*,4*S*,6*S*)-4-(1,2,3,4,5-Penta-*O*-acetil-*D*-galacto-pentitol-1-il)-2,6-dietoxiisoxazolidino[2,3-*b*]perhidro-1,2-oxazina (**64**).- A una suspensión de la nitroolefina **2** (2.00 g, 4.61 mmol) en etanol absoluto (40 mL) se añadió etil vinil éter (40 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C hasta total desaparición del compuesto **2** (7 días, c.c.f.: AcOEt-hexano 1:1). La disolución resultante se concentró a presión reducida hasta la tercera parte de su volumen inicial y se mantuvo a 0 °C para dar el compuesto **64**, en forma de cristales blancos (2.37 g, 89%),

p.f. 116 °C,  $[\alpha]_D +30.0^\circ$  (c 1.0, cloroformo); IR (KBr) 2970, 1730, 1370, 1225, 1110, 1055, 1020  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-RMN}$   $\delta$  5.60 (d,  $J_{2,3} = 5.7$  Hz,  $J_{2,3'} = 0.0$  Hz, 1H, H-2), 5.32 (dd,  $J_{2'',1''} = 1.0$  Hz,  $J_{2'',3''} = 10.0$  Hz, 1H, H-2''), 5.26-5.24 (m, 2H, H-1'', H-4''), 5.16 (dd,  $J_{3'',4''} = 1.0$  Hz, 1H, H-3''), 4.68 (t,  $J_{6,5} = J_{6,5'} = 6.2$  Hz, 1H, H-6), 4.33 (dd,  $J_{5a'',4''} = 4.2$ ,  $J_{5a'',5b''} = 11.8$  Hz, 1H, H-5a''), 3.91 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-C-2}$ ), 3.80-3.68 (m, 2H, H-5b'',  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-C-6}$ ), 3.52-3.43 (m, 3H, H-3a,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-C-2}$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-C-6}$ ), 2.80-1.97 (m, 3H, H-3, H-3', H-5), 2.12 (s, 9H, 3 OAc), 2.08 (s, 3H, OAc), 2.01 (s, 3H, OAc), 1.85-1.71 (m, 2H, H-4, H-5'), 1.25 (t, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-C-2}$ ), 1.14 (t, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-C-6}$ );  $^{13}\text{C-RMN}$   $\delta$  170.34, 170.23, 170.15, 169.95, 169.90 (5 OAc), 107.79 (C-2), 99.48 (C-6), 71.77 (C-3a), 67.77, 67.64 (C-1'', C-2'', C-3'', C-4''), 64.04 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-C-6}$ ), 63.33 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-C-2}$ ), 62.45 (C-5''), 38.43 (C-3), 38.01 (C-4), 28.17 (C-5), 20.61, 20.53 (5 OAc), 14.96, 14.91 (2  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ). Análisis calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{NO}_{14}$ : C, 51.99; H, 6.81; N, 2.43. Encontrado: C, 51.85; H, 6.83; N, 2.44.

**(5'R) y (5'S)-4,5,6,7,8-Penta-O-acetil-2,3-didesoxi-3-(5'-etoxi-2'-isoxazolin-3'-il)-D-glicero-L-gluco-octosa (105a y 105b).**- El compuesto **64** descompone en el desecador a 25 °C en 5 días para dar una mezcla de productos **105a** y **105b** en una proporción aproximada 6:1 ( $^1\text{H-RMN}$ ). El compuesto mayoritario **105a** presentó:  $^1\text{H-RMN}$   $\delta$  9.63 (m, 1H, H-1), 5.46 (m, 1H, H-5), 5.33 (dd, 1H, H-5'), 5.25-5.19 (m, 3H, H-4, H-6, H-7), 4.30 (m, 1H, H-8a), 3.83-3.77 (m, 2H, H-8b,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.56-3.47 (m, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ , H-3, H-4a'), 2.92-2.86 (m, 2H, H-2a, H-4b'), 2.61 (m, 1H, H-2b), 2.12 (s, 3H, OAc), 2.10 (s, 3H, OAc), 2.09 (s, 3H, OAc), 2.08 (s, 3H, OAc), 2.07 (s, 3H, OAc), 2.02 (s, 3H, OAc), 1.24 (t, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-C-5'}$ );  $^{13}\text{C-RMN}$   $\delta$  198.33 (C-1), 170.52 (2 OAc), 170.38, 170.05, 170.00, 169.90 (4 OAc), 157.39 (C-3'), 102.76 (C-5'), 69.09, 68.19, 67.91, 67.80 (C-4, C-5, C-6, C-7), 63.97 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 62.38 (C-8), 43.21 (C-4'), 41.94 (C-2) 34.36 (C-3), 20.74, 20.65 (5 OAc), 15.00 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ). Análisis calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NO}_{13}\cdot\text{H}_2\text{O}$ : C, 50.27; H, 6.41; N, 2.55; Encontrado: C, 50.27; H, 6.06; N, 2.45.

**(5'R)-1,4,5,6,7,8-Hexa-O-acetil-2,3-didesoxi-3-(5'-etoxi-2'-isoxazolin-3'-il)-D-glicero-L-gluco-octitol (107).**- La mezcla de compuestos **105a** y **105b** (1.00 g, 1.88 mmol) se disolvió en etanol absoluto (40 mL) y se trató con borohidruro sódico (0.92 g, 24.2 mmol) a 0 °C durante 1 hora. Transcurrido este tiempo se añadió ácido acético (10 mL), se filtró y la disolución se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en piridina (15 mL) y anhídrido acético (15 mL) y se mantuvo a 0 °C durante 5 horas. Se vertió sobre agua-hielo, se extrajo con diclorometano, se lavó con una disolución saturada de bicarbonato sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se evaporó a sequedad. El residuo cristalizó de éter dietílico-hexano, obteniéndose **107** (0.62 g, 55%), p.f. 159-161 °C,  $[\alpha]_D^{20} +98.8^\circ$  (*c* 1.0, cloroformo); IR (KBr) 2980, 2960, 1750, 1375, 1230, 1100, 1040, 960  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-RMN}$   $\delta$  5.49 (d,  $J_{5',4a'} = 6.5$  Hz, 1H, H-5'), 5.46 (dd,  $J_{5,4} = 1.7$  Hz,  $J_{5,6} = 10.0$  Hz, 1H, H-5), 5.29-5.20 (m, 3H, H-4, H-6, H-7), 4.31 (dd,  $J_{8a,7} = 4.6$  Hz,  $J_{8a,8b} = 11.8$  Hz, 1H, H-8a), 4.07 (m, 1H, H-1a), 3.86-3.76 (m, 3 H, H-1b, H-8b,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.55 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.00 (m, 1H, H-3), 2.96 (dd,  $J_{4a',4b'} = 17.6$  Hz, 1H, H-4a'), 2.84 (d, 1H, H-4b'), 2.16-1.90 (m, 1H, H-2a), 2.12 (s, 6H, 2 OAc), 2.08 (s, 3H, OAc), 2.06 (s, 3H, OAc), 2.02 (s, 6H, 2 OAc), 1.70 (m, 1H, H-2b), 1.19 (t, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ );  $^{13}\text{C-RMN}$   $\delta$  170.42, 170.14, 170.09, 170.01, 169.87, 169.68 (6 OAc), 157.52 (C-3'), 102.33 (C-5'), 69.12 (C-4), 67.67, 67.59, 67.50 (C-5, C-6, C-7), 63.63 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 62.16 (C-8), 61.17 (C-1), 40.55 (C-4'), 37.07 (C-3), 27.70 (C-2), 20.52, 20.36, 20.31 (6 OAc), 14.79 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ). Análisis calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{NO}_{14}\cdot\text{H}_2\text{O}$ : C, 50.58; H, 6.62; N, 2.36. Encontrado: C, 50.88; H, 6.44; N, 2.38.

**2,4-Dinitrofenilhidrazona de la (5'R)-4,5,6,7,8-penta-O-acetil-2,3-didesoxi-3-(5'-etoxi-2'-isoxazolin-3'-il)-D-glicero-L-gluco-octosa (108).**- A la mezcla de **105a** y **105b** (0.69 g, 1.30 mmol) en etanol (15 mL) se añadió ácido acético (0.5 mL) y 2,4-dinitrofenilhidrazina (0.31 g, 1.56 mmol), se calentó suavemente hasta disolución y se filtró. La disolución se mantuvo a 0 °C y el producto cristalino **108** (0.44 g) se purificó por cromatografía en columna (AcOEt-hexano,

1:8), (0.32 g, 35%), p.f. 172-173 °C (etanol),  $[\alpha]_D^{25} +166.6^\circ$  (c 1.0, cloroformo); IR (KBr) 3290, 3070, 2960, 1745, 1615, 1590, 1510, 1370, 1330, 1220, 1085, 1035  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-RMN}$   $\delta$  11.01 (s, 1H, NH), 9.08 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H, fenilo), 8.30 (dd,  $J = 9.6$  Hz, 1H, fenilo), 7.85 (d, 1H, fenilo), 7.40 (dd,  $J_{1,2a} = 4.0$  Hz,  $J_{1,2b} = 5.9$  Hz, 1H, H-1), 5.52-5.47 (m, 2 H, H-5, H-5'), 5.37 (dd,  $J_{4,3} = 7.8$  Hz,  $J_{4,5} = 1.4$  Hz, 1H, H-4), 5.31-5.26 (m, 2 H, H-6, H-7), 4.32 (dd,  $J_{8a,7} = 4.3$  Hz,  $J_{8a,8b} = 11.9$  Hz, 1H, H-8a), 3.85-3.78 (m, 2H, H-8b,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.54 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.32 (m, 1H, H-3), 2.97-2.89 (m, 3H, H-2a, H-4a', H-4b'), 2.56 (m, 1H, H-2b), 2.15 (s, 3H, OAc), 2.11 (s, 3H, OAc), 2.10 (s, 3H, OAc), 2.09 (s, 3H, OAc), 2.02 (s, 3H, OAc), 1.20 (t, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ );  $^{13}\text{C-RMN}$   $\delta$  170.62, 170.48, 170.37, 170.26, 169.86 (5 OAc), 157.46 (C-3'), 147.16 (C-1), 144.85, 138.24, 130.07, 129.20, 123.38, 116.41 (fenilo), 102.66 (C-5'), 69.10, 68.05, 67.81 (C-4, C-5, C-6, C-7), 64.07 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 62.43 (C-8), 41.16 (C-4'), 37.57 (C-3), 32.22 (C-2), 20.79, 20.70 (5 OAc), 15.04 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ). Análisis calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_{16}$ : C, 48.95; H, 5.24; N, 9.84. Encontrado: C, 48.93; H, 5.25; N, 9.86.

**2,4-Dinitrofenilhidrazona de la (5'S)-4,5,6,7,8-penta-O-acetil-2,3-didesoxi-3-(5'-etoxi-2'-isoxazolin-3'-il)-D-glicero-L-gluco-octosa (109).**- El compuesto **64** (1.00 g, 1,73 mmol) se trató con ácido acético del 90% (10 mL) a temperatura ambiente durante 15 minutos, tiempo que tarda en disolverse y desaparecer el color azul intenso que inicialmente se origina. Transcurrido este tiempo se añadió 2,4-dinitrofenilhidrazina (0.685 g, 3.46 mmol), se disolvió calentando suavemente y se evaporó a sequedad. El residuo seco cristalizó de etanol absoluto y el producto cristalino (0.613 g) se cromatografió en columna (AcOEt-hexano, 2:3), separándose el producto **109**, que se recrystalizó de etanol absoluto (0.219 g, 17.8%), p.f. 172-173 °C, IR (KBr) 3280, 3090, 2960, 1740, 1610, 1590, 1510, 1365, 1330, 1210, 1080, 1025  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-RMN}$   $\delta$  11.02 (s, 1H, NH), 9.10 (d,  $J = 2.6$  Hz 1H, fenilo), 8.30 (dd,  $J = 9.6$  Hz, 1H, fenilo), 7.89 (d, 1H, fenilo), 7.41 (t,  $J_{1,2a} = 4.8$  Hz,  $J_{1,2b} = 9.7$  Hz, 1H, H-1), 5.50 (dd,  $J_{5,4} = 1.7$  Hz,  $J_{5,6} = 9.7$  Hz, 1 H, H-5),

5.45 (d, 1H, H-5'), 5.29-5.23 (m, 3H, H-4, H-6, H-7), 4.30 (dd,  $J_{8a,7} = 4.7$  Hz,  $J_{8a,8b} = 11.8$  Hz, 1H, H-8a), 3.80 (m, 1H, H-8b), 3.69 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.43 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.27 (m, 1H, H-3), 3.14 (dd,  $J_{4a',5'} = 6.6$  Hz,  $J_{4a',4b'} = 17.6$  Hz, 1H, H-4a'), 2.91 (m, 1H, H-2a), 2.73 (dd, 1H, H-4b'), 2.64 (m, 1H, H-2b), 2.15 (s, 3H, OAc), 2.11 (s, 3H, OAc), 2.10 (s, 3H, OAc), 2.09 (s, 3H, OAc), 2.02 (s, 3H, OAc), 0.95 (t, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ );  $^{13}\text{C}$ -RMN  $\delta$  170.44, 170.33, 170.21, 170.13, 169.77 (5 OAc), 158.25 (C-3'), 147.00 (C-1), 144.90, 138.20, 129.88, 129.13, 123.31, 116.80 (fenilo), 102.42 (C-5'), 69.66, 68.33, 67.88, 67.62 (C-4, C-5, C-6, C-7), 63.62 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 62.27 (C-8), 42.16 (C-4'), 37.61 (C-3), 32.76 (C-2), 20.77, 20.67 (5 OAc), 14.84 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ). Análisis calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_{16}$ : C, 48.95; H, 5.24; N, 9.84. Encontrado: C, 49.87; H, 5.27; N, 9.82.

**(5'S)-1,4,5,6,7,8-Hexa-O-acetil-3-(5'-O-acetil-2'-isoxazolin-3'-il)-2,3-didesoxi-D-glicero-L-gluco-octitol (111) y (5'S)-1,4,5,6,7,8-hexa-O-acetil-3-(5'-etoxi-2'-isoxazolin-3'-il)-2,3-didesoxi-D-glicero-L-gluco-octitol (112).**- El compuesto **64** (1.50 g, 2.60 mmol) se trató con ácido acético del 90% (30 mL) durante 15 minutos, tiempo que tarda en disolverse y desaparecer el color azul intenso que inicialmente se origina. Se evaporó a presión reducida, el residuo se disolvió en agua (30 mL), se filtró y se evaporó a vacío. El crudo de reacción obtenido se disolvió en etanol (20 mL) y se trató con borohidruro sódico (1.180 g, 31.2 mmol) manteniéndose a 0 °C durante 1 hora. Pasado este tiempo se trató con ácido acético (5 mL), se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo seco se disolvió en piridina (10 mL) y se trató con anhídrido acético (10 mL) manteniéndose a 0 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre agua-hielo y el producto se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con una disolución saturada de bicarbonato sódico, se secó con sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida. El residuo seco se disolvió en etanol absoluto cristalizando una mezcla de dos productos que se separó por cromatografía en columna (AcOEt-hexano, 1:1). Los compuestos **111** (0.050 g, 3.2%) y **112** (0.030 g, 2%) cristalizaron en etanol absoluto. El compuesto **111** presentó p.f. 151-152 °C;

IR (KBr) 2940, 2920, 1725, 1350, 1210, 1030, 1010, 940  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-RMN}$   $\delta$  6.64 (d,  $J_{5',4a'} = 6.4$  Hz, 1H, H-5'), 5.47 (dd,  $J_{5,4} = 1.7$  Hz,  $J_{5,6} = 9.7$  Hz, 1H, H-5), 5.25-5.17 (m, 3H, H-4, H-6, H-7), 4.28 (dd,  $J_{8a,7} = 4.9$  Hz,  $J_{8a,8b} = 11.7$  Hz, 1H, H-8a), 4.15 (m, 1H, H-1a), 3.88-3.76 (m, 3 H, H-1b, H-8b), 3.35 (dd,  $J_{4a',4b'} = 18.1$  Hz, 1H, H-4a'), 3.08 (m, 1H, H-3), 2.87 (d, 1H, H-4b'), 2.25-1.89 (m, 1H, H-2a), 2.11 (s, 3H, OAc), 2.09 (s, 6H, 2OAc), 2.06 (s, 3H, OAc), 2.05 (s, 6H, 2 OAc), 2.02(s, 3H, OAc), 1.77 (m, 1H, H-2b);  $^{13}\text{C-RMN}$   $\delta$  170.74, 170.44, 170.28, 169.86, 169.74, 169.65 (7 OAc), 158.67 (C-3'), 95.31 (C-5'), 69.82 (C-4), 68.34, 67.85, 67.47 (C-5, C-6, C-7), 62.17 (C-8), 60.89 (C-1), 41.34 (C-4'), 36.93 (C-3), 28.86 (C-2), 21.01, 20.82, 20.67, 20.57 (7 OAc). Análisis calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{NO}_{15}$ : C, 50.93; H, 5.98; N, 2.38. Encontrado: C, 50.81; H, 5.99; N, 2.35.

El compuesto **112** presentó p.f. 154-155  $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H-RMN}$   $\delta$  5.48-5.45 (d, 2H, H-5', H-5), 5.24-5.17 (m, 3H, H-4, H-6, H-7), 4.29 (dd,  $J_{8a,7} = 4.8$  Hz,  $J_{8a,8b} = 11.7$  Hz, 1H, H-8a), 4.12 (m, 1H, H-1a), 3.93-3.75 (m, 3 H, H-1b, H-8b,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.52 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.11 (dd,  $J_{4a',5'} = 6.5$  Hz,  $J_{4a',4b'} = 17.6$  Hz, 1H, H-4a'), 3.00 (m, 1H, H-3), 2.68 (d, 1H, H-4b'), 2.27-1.91 (m, 1H, H-2a), 2.11 (s, 3H, OAc), 2.09 (s, 3H, OAc), 2.07 (s, 3H, OAc), 2.06 (s, 3H, OAc), 2.04 (s, 3H, OAc), 2.01 (s, 3H, OAc), 1.77 (m, 1H, H-2b), 1.17 (t, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ). Análisis calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{NO}_{14}$ : C, 52.17; H, 6.48; N, 2.43. Encontrado: C, 52.06; H, 6.45; N, 2.45.



**4.2.2. Reacciones con dos éteres vinílicos.**

**Reacción de la nitroolefina 2 con etil vinil éter y 2,3-dihidrofurano. Síntesis de (3a*S*,3b*R*,4*S*,6*S*,9a*R*)-4-(1,2,3,4,5-penta-*O*-acetil-*D*-galacto-pentitol-1-il)-6-etoxifuro[3',2':4,5]isoxazolidino[2,3-*b*]perhidro-1,2-oxazina (116).**- A una suspensión de la nitroolefina **2** (0.200 g, 0.46 mmol) en etanol absoluto (5 mL) se añadió etil vinil éter (1 mL, 10.5 mmol) y 2,3-dihidrofurano (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C hasta total desaparición del compuesto **2** (10 días, c.c.f.: AcOEt-hexano 1:1). La disolución resultante se concentró a presión reducida hasta sequedad y el residuo seco se cristalizó de etanol. El producto resultante se recristalizó de etanol obteniéndose un sólido blanco cristalino **116** (0.025 g, 10%), <sup>1</sup>H-RMN δ 6.26 (d,  $J_{9a,3a} = 5.3$  Hz, 1H, H-9a), 5.39-5.36 (m, 2H, H-1'', H-2''), 5.25 (m, 1H, H-4''), 5.15 (dd,  $J_{3'',4''} = 1.9$  Hz,  $J_{3'',2''} = 9.7$ , 1H, H-3''), 4.77 (t,  $J_{5,6} = J_{5',6} = 6.0$  Hz, 1H, H-6), 4.35 (dd,  $J_{5a'',4''} = 4.2$ ,  $J_{5a'',5b''} = 11.8$  Hz, 1H, H-5a''), 4.05 (t, 1H, H-2), 3.95 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-C-6), 3.85-3.76 (m, 2H, H-5b'', H-2'), 3.49 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-C-6), 3.19 (t,  $J_{3b,3a} = J_{3b,4} = 6.3$  Hz, 1H, H-3b), 2.84 (m, 1H, H-3a), 2.14 (s, 3H, OAc), 2.12 (s, 6H, 2 OAc), 2.09 (s, 3H, OAc), 2.02 (s, 3H, OAc), 2.12-1.93 (m, 3H, H-4, H-5, H-3), 1.74 (m, 1H, H-5'), 1.59 (m, 1H, H-3'), 1.26 (t, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-C-6); <sup>13</sup>C-RMN δ 170.48, 170.37, 170.40 (5 OAc), 114.58 (C-9a), 98.79 (C-6), 74.37 (C-3b), 71.95 (C-4''), 67.84 (C-1'', C-2'', C-3''), 67.27 (C-2), 63.35 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-C-6), 62.57 (C-5''), 48.37 (C-4), 37.84 (C-3a), 30.71 (C-5), 27.32 (C-3), 21.21, 20.76, 20.70, 20.65 (5 OAc), 15.07 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O).

**4.2.3. Reacciones con etil vinil éter y olefinas deficientes de electrones.**

**Reacción de nitroestireno con etil vinil éter y acrilato de metilo. Síntesis de (±)-**1** *R,3aR,4R,6S*)-6-etoxi-4-fenil-2-metoxicarbonilisoxazolidino[2,3-*b*]perhidro-1,2-oxazina (**117**) y (±)-(*2S,3aR,4R,6S*)-6-etoxi-4-fenil-2-metoxicarbonilisoxazolidino[2,3-*b*]perhidro-1,2-oxazina (**124**).**- A una suspensión de nitroestireno (**1**) (0.300 g, 2 mmol) en etanol absoluto (10 mL) se añadió etil vinil éter (6 mL) y acrilato de metilo (6 mL). La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante 20 días, controlándose su evolución mediante c.c.f. (AcOEt-hexano 1:4). La disolución resultante se concentró a presión reducida, y se llevó cromatografió en columna (AcOEt-hexano 1:6), separándose dos productos blancos cristalinos, **117** (0.215 g, 35%) y **124** (0.050 g, 8%) y nitroestireno de partida (0.007 g, 1%). El compuesto **117** presentó p.f. 68 °C; IR (KBr) 2940, 2880, 1750, 1430, 1370, 1210, 1160, 1100, 1050, 1020, 990 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN δ 7.36-7.25 (m, 5H, fenilo), 5.12 (dd,  $J_{2,3} = 9.6$  Hz,  $J_{2,3'} = 4.3$  Hz, 1H, H-2), 4.96 (dd,  $J_{6,5} = J_{6,5'} = 7.2$  Hz, 1H, H-6), 4.00 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-C-6), 3.76 (m,  $J_{3a,3} = 8.2$  Hz,  $J_{3a,3'} = 8.2$  Hz, 1H, H-3a), 3.72 (s, 3H, CH<sub>3</sub>OOC-C-2), 3.57 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-C-6), 2.88 (m,  $J_{4,3a} = 7.8$  Hz,  $J_{4,5} = 13.2$  Hz, 1H, H-4), 2.56-2.46 (m,  $J_{3',3a} = 8.2$  Hz,  $J_{3,3'} = 12.4$  Hz, 2H, H-3, H-3'), 2.24 (m,  $J_{5,5'} = 14.0$  Hz, 1H, H-5), 2.09 (m,  $J_{5',5} = 14.0$  Hz,  $J_{5',4} = 3.6$  Hz, 1H, H-5'), 1.28 (t, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-C-6); <sup>13</sup>C-RMN δ 170.57 (CO, C-2), 141.51, 139.35, 128.94, 127.41, 127.23 (fenilo), 100.00 (C-6), 80.96 (C-2), 74.70 (C-3a), 63.50 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-C-6), 52.49 (CH<sub>3</sub>OOC-C-2), 44.00 (C-4), 35.72 (C-3), 33.31 (C-5), 15.10 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-C-6). Análisis calculado para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>: C, 62.53; H, 6.89; N, 4.56. Encontrado: C, 62.42; H, 6.88; N, 4.53.

El compuesto **124** presentó p.f. 89 °C; IR (KBr) 2940, 2880, 1750, 1440, 1350, 1210, 1160, 1070, 1050, 990, 950 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN δ 7.37-7.21 (m, 5H, fenilo), 5.07 (dd,  $J_{2,3} = 10.3$  Hz,  $J_{2,3'} = 2.9$  Hz, 1H, H-2), 4.89 (dd,  $J_{6,5} = 9.4$  Hz,  $J_{6,5'} = 1.8$  Hz, 1H, H-6), 4.06 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-C-6), 3.80-3.63 (m, 3H, H-3a, H-4, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-C-6), 3.70 (s, 3H, CH<sub>3</sub>OOC-C-2),

2.63 (c,  $J_{3,3a} = 11.6$  Hz,  $J_{3,3'} = 11.6$  Hz, 1H, H-3), 2.07-1.91 (m,  $J_{5,5'} = 13.4$  Hz,  $J_{5',4} = 4.6$  Hz, 2H, H-5, H-5'), 1.74 (m,  $J_{3',3a} = 7.2$  Hz,  $J_{3',3} = 11.6$  Hz, 1H, H-3'), 1.27 (t, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}-6$ );  $^{13}\text{C}$ -RMN  $\delta$  170.86 (CO, C-2), 139.35, 128.94, 127.41, 127.23 (fenilo), 100.18 (C-6), 80.62 (C-2), 71.63 (C-3a), 65.47 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}-6$ ), 52.44 ( $\text{CH}_3\text{OOC}-\text{C}-2$ ), 38.12 (C-4), 29.90 (C-3), 28.68 (C-5), 15.16 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}-6$ ). Análisis calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ : C, 62.53; H, 6.89; N, 4.56. Encontrado: C, 62.52; H, 6.88; N, 4.52.

**Reacción de nitroestireno con etil vinil éter y maleato de dimetilo. Síntesis de ( $\pm$ )-(2R,3S,3aR,4R,6S)-6-etoxi-4-fenil-2,3-dimetoxicarbonilisoaxazolidino[2,3-b]perhidro-1,2-oxazina (118).**- A una suspensión de nitroestireno (**1**) (0.200 g, 1.3 mmol) en etanol absoluto (5 mL) se añadió etil vinil éter (5 mL) y maleato de dimetilo (5 mL). La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente, controlándose su evolución mediante c.c.f. (AcOEt-hexano 1:4) hasta total desaparición del nitroestireno de partida (7 días). La disolución resultante se concentró a presión reducida y se cromatografió en columna seca (AcOEt-hexano 1:8, 1:4) con objeto de eliminar el exceso de maleato de dimetilo, aislándose el compuesto **118** como un sólido blanco cristalino (0.143 g, 30%), p.f. 103 °C; IR (KBr) 2940, 1755, 1730, 1420, 1370, 1330, 1210, 1150, 1100, 1040, 1010, 960, 940, 910  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -RMN  $\delta$  7.34-7.23 (m, 5H, fenilo), 5.29 (d,  $J_{2,3} = 9.7$  Hz, 1H, H-2), 4.98 (t,  $J_{6,5} = J_{6,5'} = 7.2$  Hz, 1H, H-6), 4.09 (t,  $J_{3a,3} = 8.6$  Hz,  $J_{3a,4} = 8.6$  Hz, 1H, H-3a), 3.98 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}-6$ ), 3.72 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{OOC}-\text{C}-2$ ), 3.71 (m, 1H, H-3), 3.57 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}-6$ ), 3.37 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{OOC}-\text{C}-3$ ), 2.60 (m,  $J_{4,5} = 13.4$  Hz,  $J_{4,5'} = 4.0$  Hz, 1H, H-4), 2.22 (m,  $J_{5,5'} = 13.7$  Hz, 1H, H-5), 2.09 (m,  $J_{5',5} = 13.7$  Hz,  $J_{5',4} = 4.0$  Hz, 1H, H-5'), 1.27 (t, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}-6$ );  $^{13}\text{C}$ -RMN  $\delta$  169.57 (CO, C-2), 168.30 (CO, C-3), 140.82, 128.72, 127.51, 127.34 (fenilo), 99.98 (C-6), 82.48 (C-2), 78.07 (C-3a), 63.54 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}-6$ ), 53.83 (C-3), 52.49 ( $\text{CH}_3\text{OOC}-\text{C}-2$ ), 52.22 ( $\text{CH}_3\text{OOC}-\text{C}-3$ ), 43.55 (C-4), 33.56 (C-5), 15.03 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}-6$ ). Análisis calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_7$ : C, 59.17; H, 6.34; N, 3.83. Encontrado: C, 59.02; H, 6.37; N, 3.87.

**Reacción de nitroestireno con etil vinil éter y acrilonitrilo. Síntesis de ( $\pm$ )-(2*R*,3*aR*,4*R*,6*S*)-2-ciano-6-etoxi-4-fenilisoaxazolidino[2,3-*b*]perhidro-1,2-oxazina (**119**) y ( $\pm$ )-(2*S*,3*aR*,4*R*,6*S*)-2-ciano-6-etoxi-4-fenilisoaxazolidino[2,3-*b*]perhidro-1,2-oxazina (**125**).**- A una suspensión de nitroestireno (**1**) (0.500 g, 3.3 mmol) en etanol absoluto (10 mL) se añadió etil vinil éter (10 mL) y acrilonitrilo (10 mL). La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente hasta total desaparición del nitroestireno de partida (20 días, c.c.f.: AcOEt-hexano 1:4). La disolución resultante se concentró a presión reducida y se cromatografió en columna (AcOEt-hexano 1:6), separándose dos productos blancos cristalinos, **119** (0.453 g, 50%) y **125** (0.056 g, 6%). El compuesto **119** presentó p.f. 104 °C; IR (KBr) 2960, 2880, 2860, 1490, 1450, 1370, 1335, 1220, 1110, 1060, 1025, 915  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-RMN}$   $\delta$  7.39-7.25 (m, 5H, fenilo), 5.22 (dd,  $J_{2,3} = 9.4$  Hz,  $J_{2,3'} = 4.6$  Hz, 1H, H-2), 4.95 (t,  $J_{6,5} = J_{6,5'} = 7.2$  Hz, 1H, H-6), 3.97 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-C-6}$ ), 3.88 (c,  $J_{3a,4} = 8.1$  Hz,  $J_{3a,3} = J_{3a,3'} = 8.1$  Hz, 1H, H-3a), 3.57 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-C-6}$ ), 2.87 (m,  $J_{4,5} = 12.8$  Hz, 1H, H-4), 2.69 (m,  $J_{3,3a} = 8.1$  Hz,  $J_{3,3'} = 12.5$  Hz, 1H, H-3), 2.56 (m, 1H,  $J_{3',3a} = 8.1$  Hz,  $J_{3',3} = 12.5$  Hz, 1H, H-3'), 2.22 (m,  $J_{5,5'} = 13.8$  Hz, 1H, H-5), 2.11 (m,  $J_{5',5} = 13.8$  Hz,  $J_{5',4} = 3.8$  Hz, 1H, H-5'), 1.28 (t, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-C-6}$ );  $^{13}\text{C-RMN}$   $\delta$  140.73, 129.11, 127.62, 127.29 (fenilo), 116.83 (CN), 100.21 (C-6), 75.39 (C-3a), 69.10 (C-2), 63.84 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-C-6}$ ), 43.73 (C-4), 37.17 (C-3), 33.20 (C-5), 15.03 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-C-6}$ ). Análisis calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ : C, 65.68; H, 6.61; N, 10.21. Encontrado: C, 65.55; H, 6.67; N, 10.16.

El compuesto **125** presentó p.f. 113 °C; IR (KBr) 2920, 2880, 1435, 1365, 1320, 1235, 1150, 1050, 990, 940, 910  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-RMN}$   $\delta$  7.40-7.21 (m, 5H, fenilo), 5.18 (dd,  $J_{2,3} = 10.2$  Hz,  $J_{2,3'} = 3.0$  Hz, 1H, H-2), 4.88 (dd,  $J_{6,5} = 8.2$  Hz,  $J_{6,5'} = 3.2$  Hz, 1H, H-6), 4.02 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-C-6}$ ), 3.87 (m,  $J_{3a,4} = 5.0$  Hz,  $J_{3a,3'} = 7.0$  Hz, 1H, H-3a), 3.72-3.64 (m, 2H, H-4,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-C-6}$ ), 2.71 (dd,  $J_{3,3a} = 11.6$  Hz,  $J_{3,3'} = 11.6$  Hz, 1H, H-3), 2.04-1.88 (m, 3H, H-5, H-5', H-3'), 1.26 (t, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-C-6}$ );  $^{13}\text{C-RMN}$   $\delta$  138.53, 129.17, 127.77, 127.0 (fenilo), 117.11 (CN), 100.42 (C-6), 72.51 (C-3a), 69.03 (C-2), 63.66 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-C-6}$ ), 37.75 (C-4), 30.29 (C-3),

29.62 (C-5), 15.13 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-C-6). Análisis calculado para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C, 65.68; H, 6.61; N, 10.21. Encontrado: C, 65.49; H, 6.67; N, 10.23.

**Reacción de nitroestireno con etil vinil éter y anhídrido maleico. Síntesis de (±)-(3aR,7S,9R,9aR,9bS)-7-etoxi-9-fenil-1,3-dioxofuro[3',4':4,5]isoxazolidino[2,3-b]perhidro-1,2-oxazina (120).**- A una disolución de nitroestireno (**1**) (0.200 g, 1.34 mmol) en etanol absoluto (5 mL) se añadió etil vinil éter (5 mL) y anhídrido maleico (0.26 g, 2.68 mmol). La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante 13 días, controlándose su evolución mediante c.c.f. (AcOEt-hexano 1:4). La disolución resultante se concentró a presión reducida y el residuo seco se cristalizó de éter etílico, se filtró y se lavó con éter etílico frío, obteniéndose el compuesto **120** como un sólido blanco cristalino (0.122 g, 30%), p.f. 145 °C; IR (KBr) 2920, 1860, 1775, 1600, 1490, 1450, 1370, 1350, 1260, 1220, 1210, 1100, 1050, 1030, 1100, 1000, 930 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN δ 7.43-7.26 (m, 5H, fenilo), 5.31 (d, *J*<sub>3a,9b</sub> = 8.5 Hz, 1H, H-3a), 4.89 (dd, *J*<sub>7,8</sub> = 8.3 Hz, *J*<sub>7,8'</sub> = 6.4 Hz, 1H, H-7), 3.98-3.90 (m, 2H, H-9a, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-C-7), 3.81 (t, 1H, H-9b), 3.60-3.51 (m, 2H, H-9, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-C-7), 2.26 (m, *J*<sub>8,8'</sub> = 14.0 Hz, *J*<sub>8,7</sub> = 8.3 Hz, *J*<sub>8,9</sub> = 0.0 Hz, 1H, H-8), 2.11 (m, *J*<sub>8,8</sub> = 14.0 Hz, *J*<sub>8,7</sub> = 6.4 Hz, *J*<sub>8,9</sub> = 4.5 Hz, 1H, H-8'), 1.24 (t, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-C-7); <sup>13</sup>C-RMN δ 168.72 (C-3), 167.84 (C-1), 140.85, 129.20, 127.71, 127.56 (fenilo), 100.88 (C-7), 82.09 (C-3a), 79.58 (C-9a), 64.23 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-C-7), 47.22 (C-9b), 36.24 (C-9), 32.53 (C-8), 14.97 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-C-7). Análisis calculado para C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>: C, 60.18; H, 5.37; N, 4.38. Encontrado: C, 59.80; H, 5.12; N, 4.48.

**Reacción de nitroestireno con etil vinil éter y N-fenilmaleimida. Síntesis de (±)-(3aR,7S,9R,9aR,9bS)-7-etoxi-2,9-difenil-1,3-dioxopirrolo[3',4':4,5]isoxazolidino[2,3-b]perhidro-1,2-oxazina (121).**- A una suspensión de nitroestireno (**1**) (0.200 g, 1.34 mmol) en etanol absoluto (5 mL) se añadió etil vinil éter (5 mL) y N-fenilmaleimida (0.460 g, 2.68 mmol). La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante 10 días, controlándose su evolución

mediante c.c.f. (AcOEt-hexano 1:4). La disolución resultante se diluyó con éter etílico y se concentró a presión reducida. El residuo seco cristalizó de éter etílico, se filtró y se lavó con éter etílico frío, obteniéndose una mezcla de dos productos blancos cristalinos. La cristalización de esta mezcla en acetato de etilo-hexano permitió aislar **121** (0.311 g, 59%) como producto mayoritario, p.f. 184 °C; IR (KBr) 3460, 2960, 2920, 2880, 1780, 1710, 1600, 1490, 1450, 1380, 1200, 1110, 1040, 930  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-RMN}$   $\delta$  7.51-7.23 (m, 10H, 2 fenilo), 5.22 (d,  $J_{3a,9b} = 8.0$  Hz, 1H, H-3a), 4.86 (dd,  $J_{7,8} = 8.1$  Hz,  $J_{7,8'} = 6.5$  Hz, 1H, H-7), 3.99-3.94 (m, 2H, H-9a,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-C-7}$ ), 3.71-3.65 (m, 2H, H-9b, H-9), 3.52 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-C-7}$ ), 2.29 (m,  $J_{8,8'} = 14.0$  Hz,  $J_{8,7} = 8.1$  Hz,  $J_{8,9} = 0.0$  Hz, 1H, H-8), 2.06 (m,  $J_{8',8} = 14.0$  Hz,  $J_{8',7} = 6.5$  Hz,  $J_{8',9} = 4.1$  Hz, 1H, H-8'), 1.26 (t, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-C-7}$ );  $^{13}\text{C-RMN}$   $\delta$  173.85 (C-3), 172.66 (C-1), 141.40, 131.51, 129.26, 128.92, 127.62, 127.35, 126.08 (2 fenilo), 100.69 (C-7), 82.78 (C-3a), 78.64 (C-9a), 63.90 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-C-7}$ ), 46.40 (C-9b), 36.02 (C-9), 32.66 (C-8), 14.91 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-C-7}$ ). Análisis calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$ : C, 66.99; H, 5.62; N, 7.10. Encontrado: C, 66.55; H, 5.85; N, 7.22.

**Reacción de nitroestireno con etil vinil éter y 1,4-benzoquinona. Síntesis de ( $\pm$ )-(2*S*,4*R*,4*aR*,4*bS*,8*aR*)-2-etoxi-4-fenil-5,8-dioxo-2*H*,3*H*,4*H*,4*aH*,4*bH*,8*aH*-1,2-oxazino[2,3-*b*]benzisoxazol (**122**).**- A una disolución de nitroestireno (**1**) (0.200 g, 1.34 mmol) en etanol absoluto (5 mL) se añadió etil vinil éter (5 mL) y benzoquinona (0.200 g, 1.88 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 días, controlándose su evolución mediante c.c.f. (AcOEt-hexano 1:4). La disolución resultante se concentró a presión reducida y el residuo seco cristalizó de éter etílico, se filtró y se lavó con éter etílico frío, obteniéndose el compuesto **122** (0.176 g, 40%), p.f. 120 °C; IR (KBr) 2960, 2910, 1680, 1600, 1490, 1450, 1370, 1350, 1260, 1100, 1060, 1030, 930  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-RMN}$   $\delta$  7.34-7.26 (m, 5H, fenilo), 6.75 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H, C-7), 6.62 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H, C-6), 5.16 (d,  $J_{8a,4b} = 8.7$  Hz, 1H, H-8a), 5.02 (t,  $J_{2,3} = J_{2,3'} = 6.9$  Hz, 1H, H-2), 3.99 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-C-2}$ ), 3.91 (dd,  $J_{4a,4b} = 8.1$  Hz, 1H, H-4a), 3.71 (dd,  $J_{4b,4a} =$

8.1 Hz,  $J_{4b,8a} = 8.7$  Hz, 1H, H-4b), 3.56 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}-2$ ), 3.20 (m,  $J_{4,4a} = 6.7$  Hz, 1H, H-4), 2.16-2.12 (m,  $J_{3,2} = J_{3',2} = 6.9$  Hz, 2H, H-3, H-3'), 1.26 (t, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}-2$ );  $^{13}\text{C}$ -RMN  $\delta$  193.59 (C-8), 190.71 (C-5), 140.62 (C-7), 139.79 (C-6), 140.85, 128.75, 127.99, 127.35 (fenilo), 99.85 (C-2), 80.93 (C-8a), 78.47 (C-4a), 63.63 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}-2$ ), 54.49 (C-4b), 42.72 (C-4), 33.66 (C-3), 14.98 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}-2$ ). Análisis calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ : C, 65.64; H, 5.81; N, 4.25. Encontrado: C, 65.33; H, 5.69; N, 4.40.

**Reacción del nitroestireno con 1,4-naftoquinona. Síntesis de ( $\pm$ )-(2*S*,4*R*,4*aR*,4*bS*,10*aR*)-2-etoxi-4-fenil-5,10-dioxo-2*H*,3*H*,4*H*,4*aH*,4*bH*,10*aH*-1,2-oxazino[2,3-*b*]naftisoxazol (123).**- A una disolución de nitroestireno (**1**) (0.500 g, 3.35 mmol) en etanol absoluto (15 mL) se añad vinyl éter (7 mL) y naftoquinona (0.740 g, 4.68 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7 días, controlándose su evolución mediante c.c.f. (AcOEt-hexano 1:4). La disolución resultante se concentró a presión reducida y el residuo seco cristalizó de éter etílico, se filtró y se lavó con éter etílico frío, obteniéndose el compuesto **123** como un sólido blanco cristalino (0.363 g, 28%), p.f. 136 °C; IR (KBr) 3450, 2980, 2900, 1670, 1580, 1450, 1370, 1280, 1100, 1060, 1020,  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -RMN  $\delta$  8.07 (dd,  $J = 8.6$  Hz,  $J = 1.1$  Hz, 1H, fenilo), 7.85 (dd,  $J = 7.7$  Hz,  $J = 0.7$  Hz, 1H, fenilo), 7.77-7.70 (m, 2H, fenilo), 7.33-7.25 (m, 5H, fenilo), 5.37 (d,  $J_{10a,4b} = 8.5$  Hz, 1H, H-10a), 5.05 (t,  $J_{2,3} = J_{2,3'} = 6.8$  Hz, 1H, H-2), 4.04-4.00 (m, 2H, H-4a,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}-2$ ), 3.90 (dd,  $J_{4a,3} = 8.0$  Hz, 1H, H-4b), 3.57 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}-2$ ), 3.29 (c,  $J_{4,4a} = 6.5$  Hz,  $J_{4,3} = 5.1$  Hz,  $J_{4,3'} = 11.2$  Hz, 1H, H-4), 2.19-2.13 (m, 2H, H-3, H-3'), 1.26 (t, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}-2$ );  $^{13}\text{C}$ -RMN  $\delta$  192.40 (C-10), 189.68 (C-5), 141.03, 135.09, 134.97, 133.99, 133.51, 128.69, 128.02, 127.53, 127.22 (12C, 2 fenilo), 99.83 (C-2), 82.18 (C-10a), 78.76 (C-4a), 63.57 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}-2$ ), 55.25 (C-4b), 42.57 (C-4), 33.71 (C-3), 15.00 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}-2$ ). Análisis calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ : C, 69.64; H, 5.58; N, 3.69. Encontrado: C, 69.46; H, 5.30; N, 3.87.

**Reacción de la nitroolefina 2 con etil vinil éter y acrilato de metilo. Síntesis de (2R,3aR,4S,6S)-4-(1,2,3,4,5-penta-O-acetil-D-galacto-pentitol-1-il)-6-etoxi-2-metoxycarbonilisoaxazolidino[2,3-b]perhidro-1,2-oxazina (126) y (2S,3aR,4S,6S)-4-(1,2,3,4,5-penta-O-acetil-D-galacto-pentitol-1-il)-6-etoxi-2-metoxycarbonil-isoaxazolidino[2,3-b]perhidro-1,2-oxazina (132).**- A una suspensión de la nitroolefina **2** (1.00 g, 2.31 mmol) en etanol absoluto (20 mL) se añadió etil vinil éter (15 mL) y acrilato de metilo (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C hasta total desaparición del compuesto **2** (4 días, c.c.f.: AcOEt-hexano 1:1). La disolución resultante se evaporó hasta sequedad a presión reducida y el residuo cristalizó de etanol absoluto para dar **126** (1.025 g, 75%) como un sólido blanco cristalino. De las aguas madres de cristalización se obtuvo **132** (0.055 g, 4%). El compuesto **126** presentó p.f. 172 °C,  $[\alpha]_D +63.4^\circ$  (c 1.0, cloroformo); IR (KBr) 2960, 1730, 1430, 1360, 1220, 1100, 1050, 1015  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-RMN}$   $\delta$  5.32 (dd,  $J_{2'',1''} = 1.2$  Hz,  $J_{2'',3''} = 10.0$  Hz, 1H, H-2''), 5.28-5.24 (m, 2H, H-1'', H-4''), 5.17 (dd,  $J_{3'',4''} = 2.0$  Hz, 1H, H-3''), 5.01 (dd,  $J_{2,3} = 4.4$  Hz,  $J_{2,3'} = 9.3$  Hz, 1H, H-2), 4.74 (t,  $J_{6,5} = J_{6,5'} = 7.0$  Hz, 1H, H-6), 4.33 (dd,  $J_{5a'',4''} = 4.5$  Hz,  $J_{5a'',5b''} = 11.8$  Hz, 1H, H-5a''), 3.94 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-C-6}$ ), 3.78 (dd,  $J_{5b'',4''} = 7.6$  Hz,  $J_{5b'',5a''} = 11.8$  Hz, 1H, H-5b''), 3.75 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{OOC-C-2}$ ), 3.52-3.43 (m, 2H, H-3a,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-C-6}$ ), 2.36-2.28 (m, 2H, H-3, H-3'), 2.18-2.15 (m, 1H, H-5), 2.13 (s, 3H, OAc), 2.12 (s, 3H, OAc), 2.11 (s, 3H, OAc), 2.08 (s, 3H, OAc), 2.02 (s, 3H, OAc), 1.84-1.71 (m, 2H, H-4, H-5'), 1.25 (t, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-C-6}$ );  $^{13}\text{C-RMN}$   $\delta$  170.46, 170.36, 170.18, 170.08, 170.00 (6 OAc), 99.52 (C-6), 80.94 (C-2), 71.78 (C-4''), 69.69 (C-3a), 67.78, 67.66, 67.57 (C-1'', C-2'', C-3''), 63.38 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-C-6}$ ), 62.52 (C-5''), 52.55 ( $\text{CH}_3\text{OOC-C-2}$ ), 38.38 (C-4), 35.67 (C-3), 28.02 (C-5), 20.70, 20.65 (5 OAc), 15.04 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ). Análisis calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{NO}_{15}$ : C, 50.75; H, 6.30; N, 2.38. Encontrado: C, 50.85; H, 6.31; N, 2.42.

El compuesto **132** presentó p.f. 58 °C,  $[\alpha]_D +3.5^\circ$  (c 0.4, cloroformo); IR (KBr) 2950, 1740, 1440, 1370, 1220, 1100, 1050  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-RMN}$   $\delta$  5.30 (dd,  $J_{2'',1''} = 1.7$  Hz,  $J_{2'',3''} = 9.7$  Hz,



1H, H-2"), 5.24-5.20 (m, 3H, H-1", H-3", H-4"), 5.04 (dd,  $J_{2,3} = 4.0$  Hz,  $J_{2,3'} = 9.6$  Hz, 1H, H-2), 4.77 (t,  $J_{6,5} = J_{6,5'} = 6.8$  Hz, 1H, H-6), 4.31 (dd,  $J_{5a',4''} = 4.8$  Hz,  $J_{5a'',5b''} = 11.9$  Hz, 1H, H-5a"), 3.91 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-C-6), 3.81 (m,  $J_{5b'',4''} = 7.6$  Hz,  $J_{5b'',5a''} = 11.9$  Hz, 1H, H-5b"), 3.78 (s, 3H, CH<sub>3</sub>OOC-C-2), 3.63 (m, 1H, H-3a), 3.47 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-C-6), 2.56 (m,  $J_{3,2} = 4.0$  Hz,  $J_{3,3a} = 7.8$  Hz,  $J_{3,3'} = 12.4$  Hz, 1H, H-3), 2.33 (m,  $J_{3',3a} = 10.2$  Hz,  $J_{3',3} = 12.4$  Hz, 1H, H-3), 2.13 (s, 3H, OAc), 2.12 (s, 3H, OAc), 2.09 (s, 6H, 2 OAc), 2.02 (s, 3H, OAc), 2.12-2.02 (m, 1H, H-4), 1.82-1.77 (m, 2H, H-5, H-5'), 1.22 (t, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-C-6); <sup>13</sup>C-RMN δ 170.45, 170.30, 169.97, 169.89 (6 OAc), 99.51 (C-6), 80.90 (C-2), 70.14 (C-4"), 69.42 (C-3a), 68.84, 68.09, 67.75 (C-1", C-2", C-3"), 63.23 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-C-6), 62.34 (C-5"), 52.54 (CH<sub>3</sub>OOC-C-2), 38.08 (C-4), 35.18 (C-3), 26.77 (C-5), 20.73 (3 OAc), 20.67 (2 OAc), 14.97 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O). Análisis calculado para C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>15</sub>: C, 50.75; H, 6.30; N, 2.38. Encontrado: C, 50.81; H, 6.13; N, 2.31.

**Reacción de la nitroolefina 2 con etil vinil éter y maleato de dimetilo. Síntesis de (2R,3S,3aR,4S,6S)-4-(1,2,3,4,5-penta-O-acetil-D-galacto-pentitol-1-il)-6-etoxi-2,3-dimetoxicarbonilisoaxazolidino[2,3-b]perhidro-1,2-oxazina (127).**- A una suspensión de la nitroolefina **2** (0.200 g, 0.46 mmol) en etanol absoluto (10 mL) se añadió etil vinil éter (5 mL) y maleato de dimetilo (4 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C hasta total desaparición del compuesto **2** (7 días, c.c.f.: AcOEt-hexano 1:1). La disolución resultante se concentró a presión reducida y se cromatografió en columna seca (AcOEt-hexano, 0:1, 1:10, 1:5, 1:0) con objeto de eliminar el maleato de dimetilo en exceso, obteniéndose el producto **127** cristalino (0.200 g), que cristalizó de etanol absoluto (0.150 g, 50%), p.f. 160 °C,  $[\alpha]_D +3.9^\circ$  (c 1.0, cloroformo); IR (KBr) 2960, 1740, 1360, 1210, 1090, 1050, 1010 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN δ 5.45 (dd,  $J_{1'',2''} = 0$  Hz,  $J_{1'',4''} = 9.9$  Hz, 1H, H-1"), 5.37 (dd,  $J_{2'',3''} = 9.9$  Hz, 1H, H-2"), 5.23-5.19 (m,  $J_{2,3} = 9.6$  Hz, 2H, H-4", H-2), 5.13 (dd,  $J_{2'',3''} = 9.9$  Hz,  $J_{3'',4''} = 1.7$  Hz, 1H, H-3"), 4.84 (t,  $J_{6,5} = J_{6,5'} = 5.2$  Hz, 1H, H-6), 4.34 (dd,  $J_{5a',4'} = 4.2$  Hz,  $J_{5a',5b'}$  = 11.8 Hz, 1H, H-5a'), 3.95 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-C-6), 3.80-3.69 (m,  $J_{5b'',4''} = 7.8$  Hz,  $J_{5b'',5a''} = 11.8$  Hz, 2H, H-5b", H-3a), 3.74 (s, 6H, CH<sub>3</sub>OOC-C-2, CH<sub>3</sub>OOC-C-

3), 3.60 (t,  $J_{2,3} = 9.6$  Hz, 1H, H-3), 3.50 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}-6$ ), 2.05-2.01 (m, 2H, H-4, H-5), 2.13 (s, 3H, OAc), 2.11 (s, 3H, OAc), 2.08 (s, 3H, OAc), 2.07 (s, 3H, OAc), 2.01 (s, 3H, OAc), 1.82 (m, 1H, H-5'), 1.27 (t, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}-6$ );  $^{13}\text{C}$ -RMN  $\delta$  170.48, 170.42, 170.36, 170.06 (5 OAc), 169.78, 168.15 (2 OAc), 99.20 (C-6), 82.27 (C-2), 71.44 (C-3a), 71.12 (C-4''), 67.90, 67.81 (C-1'', C-2'', C-3''), 63.17 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}-6$ ), 62.62 (C-5''), 52.55 ( $\text{CH}_3\text{OOC}-\text{C}-2$ ), 51.55 ( $\text{CH}_3\text{OOC}-\text{C}-3$ ), 35.47 (C-4), 26.47 (C-5), 20.86, 20.68 (5 OAc), 15.03 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ). Análisis calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{NO}_{17}$ : C, 49.92; H, 6.05; N, 2.16. Encontrado: C, 50.26; H, 6.01; N, 2.10.

**Reacción de la nitroolefina 2 con etil vinil éter y acrilonitrilo. Síntesis de (2R,3aR,4S,6S)-4-(1,2,3,4,5-penta-O-acetil-D-galacto-pentitol-1-il)-2-ciano-6-etoxiisoxazolidino[2,3-b]perhidro-1,2-oxazina (128) y (2S,3aR,4S,6S)-5-(1,2,3,4,5-penta-O-acetil-D-galacto-pentitol-1-il)-2-ciano-6-etoxiisoxazolidino[2,3-b]perhidro-1,2-oxazina (133).**- A una suspensión de la nitroolefina **2** (0.200 g, 0.46 mmol) en etanol absoluto (5 mL) se añadió etil vinil éter (5 mL) y acrilonitrilo (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C hasta total desaparición del compuesto **2** (4 días, c.c.f.: AcOEt-hexano 1:1). La disolución resultante se evaporó hasta sequedad a presión reducida y el residuo cristalizó de etanol absoluto, para dar una mezcla de los productos **128** y **133** (0.170 g). La recristalización de esta mezcla en etanol absoluto permitió aislar **128** (0.154 g, 60%). El producto minoritario **133** (0.026 g, 10%) se aisló al cromatografiar en columna (AcOEt-hexano, 1:2). El compuesto **128** presentó p.f. 175 °C,  $[\alpha]_{\text{D}} +64.7^\circ$  (c 1.0, cloroformo); IR (KBr) 2980, 1730, 1430, 1370, 1220, 1110, 1060, 1020  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -RMN  $\delta$  5.32 (dd, 2H, H-1'', H-2''), 5.25 (m, 1H, H-4''), 5.17 (dd,  $J_{3'',2''} = 10.0$  Hz,  $J_{3'',4''} = 1.7$  Hz, 1H, H-3''), 5.12 (dd,  $J_{2,3} = 7.6$  Hz,  $J_{2,3'} = 6.7$  Hz, 1H, H-2), 4.74 (t,  $J_{6,5} = J_{6,5'} = 6.5$  Hz, 1H, H-6), 4.33 (dd,  $J_{5a'',4''} = 4.4$  Hz,  $J_{5a'',5b''} = 11.8$  Hz, 1H, H-5a''), 3.91 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}-6$ ), 3.78 (dd,  $J_{5b'',4''} = 7.7$  Hz,  $J_{5b'',5a''} = 11.8$  Hz, 1H, H-5b''), 3.55 (m, 1H,  $J_{3a,4} = 5.9$  Hz, H-3a), 3.48 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}-6$ ), 2.44 (t, 2H,  $J_{3,3a} = 8.8$  Hz, H-3, H-3'), 2.14 (s, 3H, OAc), 2.13 (s, 3H, OAc), 2.12 (s, 3H, OAc), 2.09 (s, 3H, OAc), 2.02 (s, 3H, OAc), 1.85 (m, 1H,  $J_{4,1''} = 11.1$  Hz,  $J_{4,5} = 3.3$

Hz, H-4), 1.84-1.73 (m, 2H,  $J_{5,5'} = 13.1$  Hz,  $J_{5,6} = J_{5',6} = 6.5$  Hz, H-5, H-5'), 1.26 (t, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}-6$ );  $^{13}\text{C}$ -RMN  $\delta$  170.42, 170.28, 170.12, 170.06, 169.94 (5 OAc), 116.67 (CN), 99.66 (C-6), 71.49 (C-1"), 70.24 (C-3a), 68.72 (C-2), 67.72, 67.59 (C-2", C-3", C-4"), 63.64 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}-6$ ), 62.44 (C-5"), 38.12 (C-4), 37.24 (C-3), 27.44 (C-5), 20.72, 20.67 (2 OAc), 20.61 (2 OAc), 14.97 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ). Análisis calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_{13}$ : C, 51.61; H, 6.14; N, 5.02. Encontrado: C, 51.55; H, 6.15; N, 5.01.

El compuesto **133** presentó p.f. 145 °C,  $[\alpha]_{\text{D}} +116,7^\circ$  (c 0.3, cloroformo); IR (KBr) 2960, 1730, 1430, 1360, 1210, 1100, 1040, 1010  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -RMN  $\delta$  5.33 (dd,  $J_{2'',3''} = 9.9$  Hz,  $J_{2'',1''} = 1.0$  Hz, 1H, H-2"), 5.29 (dd,  $J_{1'',2''} = 1.0$  Hz,  $J_{1'',4} = 10.1$  Hz, 1H, H-1"), 5.25 (m, 1H, H-4"), 5.18 (dd,  $J_{3'',4''} = 1.7$  Hz,  $J_{2'',3''} = 9.9$  Hz, 1H, H-3"), 4.92 (dd,  $J_{2,3} = 9.6$  Hz,  $J_{2,3'} = 6.3$  Hz, 1H, H-2), 4.85 (t,  $J_{6,5} = J_{6,5'} = 6.5$  Hz, 1H, H-6), 4.33 (dd,  $J_{5a'',4''} = 4.4$  Hz,  $J_{5a'',5b''} = 11.8$  Hz, 1H, H-5a"), 3.99 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}-6$ ), 3.78 (dd,  $J_{5b'',4''} = 7.7$  Hz,  $J_{5b'',5a''} = 11.8$  Hz, 1H, H-5b"), 3.54 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}-6$ ), 3.42 (m, 1H, H-3a), 2.60 (m, 1H, H-3), 2.44 (m, 1H, H-3'), 2.15 (s, 3H, OAc), 2.12 (s, 3H, OAc), 2.11 (s, 3H, OAc), 2.09 (s, 3H, OAc), 2.05 (s, 3H, OAc), 1.94 (m, 1H, H-4), 1.75 (m, 2H, H-5, H-5'), 1.27 (t, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}-6$ );  $^{13}\text{C}$ -RMN  $\delta$  170.45, 170.33, 170.12, 170.06, 169.97 (5 OAc), 118.52 (CN), 99.73 (C-6), 71.89 (C-1"), 70.54 (C-3a), 68.86 (C-2), 67.66, 67.51 (C-2", C-3", C-4"), 63.78 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}-6$ ), 62.43 (C-5"), 38.48 (C-4), 37.54 (C-3), 27.59 (C-5), 20.86, 20.73 (2 OAc), 20.67 (2 OAc), 15.04 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ). Análisis calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_{13}$ : C, 51.61; H, 6.14; N, 5.02. Encontrado: C, 51.38; H, 6.12; N, 4.88.

**Reacción de la nitroolefina 2 con etil vinil éter y metil vinil cetona. Síntesis de (2R,3aR,4S,6S)-2-acetil-4-(1,2,3,4,5-penta-O-acetil-D-galacto-pentitol-1-il)-6-etoxiisoxazolidino[2,3-b]perhidro-1,2-oxazina (129).**- A una suspensión de la nitroolefina **2** (0.200 g, 0.46 mmol) en etanol absoluto (5 mL) se añadió etil vinil éter (5 mL) y metil vinil cetona (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C hasta total desaparición del compuesto **2** (6

días, c.c.f.: AcOEt-hexano 1:1). La disolución resultante se concentró a presión reducida hasta la tercera parte de su volumen inicial y se mantuvo a 0 °C cristalizando el compuesto **129** (0.185 g, 70%) como un sólido blanco cristalino, p.f. 188 °C,  $[\alpha]_D^{25} +7.7^\circ$  (*c* 1.0, cloroformo); IR (KBr) 2970, 1730, 1360, 1225, 1100, 1050, 1020  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-RMN}$   $\delta$  5.32 (dd,  $J_{2'',1''} = 1.2$  Hz,  $J_{2'',3''} = 9.9$  Hz, 1H, H-2''), 5.27-5.21 (m, 2H, H-1'', H-4''), 5.18 (dd,  $J_{3'',2''} = 9.9$  Hz,  $J_{3'',4''} = 1.8$  Hz, 1H, H-3''), 4.90 (dd,  $J_{2,3} = 9.8$  Hz,  $J_{2,3'} = 4.6$  Hz, 1H, H-2), 4.75 (t,  $J_{6,5} = J_{6,5'} = 6.5$  Hz, 1H, H-6), 4.32 (dd,  $J_{5a'',4''} = 4.5$  Hz,  $J_{5a'',5b''} = 11.8$  Hz, 1H, H-5a''), 3.95 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-C-6}$ ), 3.78 (dd,  $J_{5b'',4''} = 7.6$  Hz,  $J_{5b'',5a''} = 11.8$  Hz, 1H, H-5b''), 3.51 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-C-6}$ ), 3.30 (m, 1H, H-3a), 2.32 (m, 1H, H-3), 2.26-2.16 (m, 2H, H-3', H-5), 2.21 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO-C-2}$ ), 2.14 (s, 3H, OAc), 2.12 (s, 3H, OAc), 2.11 (s, 3H, OAc), 2.09 (s, 3H, OAc), 2.02 (s, 3H, OAc), 1.83-1.70 (m, 2H, H-4, H-5'), 1.27 (t, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-C-6}$ );  $^{13}\text{C-RMN}$   $\delta$  206.25 (CO), 170.48, 170.33, 170.10, 169.90 (5 OAc), 99.67 (C-6), 87.88 (C-2), 71.84 (C-4''), 69.75 (C-3a), 67.73, 67.60, 67.51 (C-1'', C-2'', C-3''), 63.62 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-C-6}$ ), 62.43 (C-5''), 38.66 (C-4), 34.29 (C-3), 28.05 (C-5), 26.67 ( $\text{CH}_3\text{CO-C-2}$ ), 20.75 (OAc), 20.71 (2 OAc), 20.64 (3 OAc), 15.04 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ). Análisis calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{NO}_{14}$ : C, 52.17; H, 6.48; N, 2.43. Encontrado: C, 52.02; H, 6.51; N, 2.43.

**Reacción de la nitrolefina 2 con etil vinil éter y N-fenilmaleimida. Síntesis de (3aR,7S,9S,9aR,9bS)-9-(1,2,3,4,5-penta-O-acetil-D-galacto-pentitol-1-il)-7-etoxi-2-fenil-1,3-dioxo-pirrollo[3',4':4,5]isoxazolidino[2,3-b]perhidro-1,2-oxazina (130) y (3aS,7S,9S,9aR,9bR)-9-(1',2',3',4',5'-penta-O-acetil-D-galacto-pentitol-1-il)-7-etoxi-2-fenil-1,3-dioxo-pirrollo[3',4':4,5]isoxazolidino[2,3-b]perhidro-1,2-oxazina (134).**- A una suspensión de la nitrolefina **2** (0.200 g, 0.46 mmol) en etanol absoluto (5 mL) se añadió etil vinil éter (5 mL) y N-fenilmaleimida (0.160 g, 0.92 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C hasta total desaparición del compuesto **2** (5 días, c.c.f.: AcOEt-hexano 1:1). La disolución resultante se diluyó con éter etílico y se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El residuo cristalizó de éter

etílico (0.200 g, 64%), se filtró y se lavó con eter etílico frío para dar una mezcla de dos productos blancos cristalinos. La separación de esta mezcla se realizó por cristalización fraccionada en acetato de etilo-hexano, obteniéndose **130** (0.110 g, 35%) y **134** (0.080 g, 25%). El compuesto **130** presentó p.f. 203 °C,  $[\alpha]_D +1.02^\circ$  (*c* 1.0, cloroformo); IR (KBr) 3450, 2960, 1740, 1490, 1440, 1370, 1210, 1100, 1020  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-RMN}$   $\delta$  7.49-7.42 (m, 3H, fenilo), 7.27-7.25 (m, 2H, fenilo), 5.49 (dd,  $J_{1'',9} = 9.4$  Hz, 1H, H-1''), 5.43 (m, 2H, H-2'', H-3a), 5.23 (m, 1H, H-4''), 5.19 (dd,  $J_{3'',4''} = 1.7$  Hz,  $J_{3'',2''} = 9.8$  Hz, 1H, H-3''), 4.92 (t,  $J_{7,8} = J_{7,8'} = 5.3$  Hz, 1H, H-7), 4.33 (dd,  $J_{5a'',4''} = 4.5$  Hz,  $J_{5a'',5b''} = 11.8$  Hz, 1H, H-5a''), 3.97 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-C-7}$ ), 3.80 (dd,  $J_{5b'',4''} = 7.5$  Hz,  $J_{5b'',5a''} = 11.8$  Hz, 1H, H-5b''), 3.70 (m, 2H, H-9a, H-9b), 3.54 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-C-7}$ ), 2.26-2.22 (m, 1H, H-9), 2.17-2.14 (m, 1H, H-8), 2.14 (s, 3H, OAc), 2.12 (s, 3H, OAc), 2.10 (s, 3H, OAc), 2.09 (s, 3H, OAc), 2.02 (s, 3H, OAc), 1.82-1.77 (m,  $J_{8',8} = 12.7$  Hz, 1H, H-8'), 1.28 (t, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-C-7}$ );  $^{13}\text{C-RMN}$   $\delta$  173.18 (CO, N-Ph), 171.06 (CO, N-Ph), 170.48, 170.36, 170.06, 169.94 (5 OAc), 130.87, 129.26, 129.05, 126.20 (fenilo), 99.16 (C-7), 81.90 (C-3a), 72.60 (C-9a), 71.71 (C-4''), 67.81 (C-1'', C-2'', C-3''), 63.72 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-C-7}$ ), 62.47 (C-5''), 50.83 (C-9b), 36.63 (C-9), 26.44 (C-8), 21.22 (1 OAc), 20.82 (2 OAc), 20.77 (2 OAc), 15.03 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ). Análisis calculado para  $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_{15}$ : C, 54.86; H, 5.64; N, 4.13. Encontrado: C, 54.56; H, 5.39; N, 4.16.

El compuesto **134** presentó p.f. 188 °C,  $[\alpha]_D +32.3^\circ$  (*c* 1.0, cloroformo); IR (KBr) 3450, 2980, 1740, 1490, 1440, 1370, 1220, 1120, 1050, 1030  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-RMN}$   $\delta$  7.49-7.40 (m, 3H, fenilo), 7.15-7.13 (m, 2H, fenilo), 5.31 (m, 3H, H-1'', H-2'', H-4''), 5.23 (m, 2H, H-3a, H-3''), 4.67 (t,  $J_{7,8} = J_{7,8'} = 6.9$  Hz, 1H, H-7), 4.31 (dd,  $J_{5a'',4''} = 4.6$  Hz,  $J_{5a'',5b''} = 11.6$  Hz, 1H, H-5a''), 3.92-3.83 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-C-7}$ , H-5b''), 3.73 (m,  $J_{9a,9b} = 8.2$  Hz, 1H, H-9a), 3.59 (t,  $J_{9b,9a} = J_{9b,3a} = 8.2$  Hz, 1H, H-9b), 3.46 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-C-7}$ ), 2.81 (m, 1H, H-9), 2.16-2.11 (m, 1H, H-8), 2.17 (s, 3H, OAc), 2.11 (s, 3H, OAc), 2.09 (s, 3H, OAc), 2.08 (s, 3H, OAc), 2.00 (s, 3H, OAc), 1.87-1.80 (m,  $J_{8',8} = 13.0$  Hz, 1H, H-8'), 1.23 (t, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-C-7}$ );  $^{13}\text{C-RMN}$   $\delta$  173.57 (CO,

N-Ph), 172.40 (CO, N-Ph), 170.68, 170.44, 170.0 (5 OAc), 131.51, 129.25, 128.92, 126.03 (fenilo), 100.20 (C-7), 82.50 (C-3a), 72.43 (C-9a), 71.90 (C-4"), 67.81 (C-1", C-2", C-3"), 63.91 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-C-7), 62.27 (C-5"), 46.80 (C-9b), 31.04 (C-9), 28.46 (C-8), 20.88 (2 OAc), 20.66 (3 OAc), 14.97 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O). Análisis calculado para C<sub>31</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>15</sub>: C, 54.86; H, 5.64; N, 4.13. Encontrado: C, 54.49; H, 5.64; N, 4.13.

**Reacción de la nitroolefina 2 con etil vinil éter y 1,4-naftoquinona. Síntesis de (2S,4S,4aR,4bS,10aR)-4-(1,2,3,4,5-penta-O-acetil-D-galacto-pentitol-1-il)-2-etoxi-5,10-dioxo-2H,3H,4H,4aH,4bH,10aH-1,2-oxazino[2,3-b]naftisoxazol (131).**- A una suspensión de la nitroolefina **2** (0.500 g, 1.15 mmol) en etanol absoluto (10 mL) se añadió etil vinil éter (7 mL) y naftoquinona (0.250 mg, 1.61 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C hasta total desaparición del compuesto **2** (6 días, c.c.f.: AcOEt-hexano 1:1). La disolución resultante se diluyó con éter etílico y se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El residuo cristalizó de éter etílico, se filtró y se lavó con éter etílico frío, obteniéndose **131** (0.380 g, 50%) como un sólido blanco cristalino, p.f. 148 °C,  $[\alpha]_D^{25} +27.6^\circ$  (c 1.0, cloroformo); IR (KBr) 3420, 2940, 1740, 1700, 1590, 1420, 1365, 1220, 1100, 1020 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN δ 8.14-8.08 (m, 2H, fenilo), 7.85-7.83 (m, 2H, fenilo), 5.72 (d,  $J_{1'',2''} = 0.0$  Hz,  $J_{1'',4} = 9.9$  Hz, 1H, H-1"), 5.51 (d,  $J_{2'',3''} = 9.6$  Hz,  $J_{2'',1''} = 0.0$  Hz, 1H, H-2"), 5.30 (d,  $J_{10a,4b} = 9.3$  Hz, 1H, H-10a), 5.21 (m, 1H, H-4"), 5.15 (dd,  $J_{3'',4''} = 1.9$  Hz,  $J_{3'',2''} = 9.6$  Hz 1H, H-3"), 4.94 (m, 1H, H-2), 4.31 (dd,  $J_{5a'',4''} = 4.4$  Hz,  $J_{5a'',5b''} = 11.8$  Hz, 1H, H-5a"), 4.01 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-C-2), 3.88-3.79 (m, 2H, H-4b, H-5b"), 3.52 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-C-2), 3.38 (dd,  $J_{4a,4b} = 9.7$  Hz,  $J_{4a,4} = 2.9$  Hz 1H, H-4a), 2.42 (m, 1H, H-4), 2.21 (s, 3H, OAc), 2.10 (s, 6H, 2OAc), 2.02 (s, 3H, OAc), 2.13-2.05 (m, 1H, H-3), 1.87-1.82 (m, 1H, H-3'), 1.82 (s, 3H, OAc), 1.29 (t, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-C-2); <sup>13</sup>C-RMN δ 192.86 (C-10), 189.37 (C-5), 170.46, 170.33, 170.21, 170.12, 169.97 (5 OAc), 135.33, 135.04, 133.74, 127.83, 127.03 (fenilo), 99.31 (C-2), 81.80 (C-10a), 72.81 (C-4a), 70.84 (C-4"), 67.93 (C-1", C-2", C-3"), 63.05 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-C-2), 62.51 (C-5"), 51.26 (C-4b), 34.19 (C-4), 24.70 (C-3), 20.80, 20.69, 20.63, 20.55 (5 OAc), 15.00

(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O). Análisis calculado para C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>15</sub>: C, 56.11; H, 5.62; N, 2.11. Encontrado: C, 55.86; H, 5.56; N, 2.26.

**Reacción de la nitrolefina 2 con etil vinil éter y 1,4-benzoquinona. Síntesis de (2*S*,4*S*,4*aR*,4*bS*,5*aS*,5*bR*,6*S*,8*S*,11*aR*,12*aR*)-4,6-(1,2,3,4,5-penta-*O*-acetil-*D*-galacto-pentitol-1-il)-2,8-dietoxi-5,12-dioxo-bis[*perhidro*-1,2-oxazino[2,3-*b*]isoxazolidino][4,5-*a*:4,5-*d*]ciclohexano (135).**- A una suspensión de la nitrolefina **2** (0.200 g, 0.46 mmol) en etanol absoluto (5 mL) se añadió etil vinil éter (5 mL) y benzoquinona (0.110 g, 0.92 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C hasta total desaparición del compuesto **2** (7 días, c.c.f.: AcOEt-hexano 1:1). La disolución resultante se diluyó con éter etílico y se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El residuo cristalizó de éter etílico, se filtró y se lavó con éter etílico frío, obteniéndose **135** (0.105 g, 41%) como un sólido blanco cristalino, p.f. 196 °C, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> +29.5 ° (c 1.0, cloroformo); IR (KBr) 3450, 3360, 2960, 1730, 1440, 1365, 1110, 1090, 1020 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN  $\delta$  5.68 (d,  $J_{1'',2''} = 0.0$  Hz,  $J_{1'',4} = 9.9$  Hz, 1H, H-1''), 5.42 (d,  $J_{2'',3''} = 9.7$  Hz,  $J_{2'',1''} = 0.0$  Hz, 1H, H-2''), 5.32 (d,  $J_{10a,4b} = 11.1$  Hz, 1H, H-10a), 5.21 (m, 1H, H-4''), 5.15 (dd,  $J_{3'',4''} = 1.9$  Hz,  $J_{3'',2''} = 9.7$  Hz 1H, H-3''), 4.87 (m, 1H, H-2), 4.32 (dd,  $J_{5a'',4''} = 4.3$  Hz,  $J_{5a'',5b''} = 11.8$  Hz, 1H, H-5a''), 3.94-3.88 (m, 1H, H-4a, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-C-2), 3.82 (dd,  $J_{5b'',4''} = 7.5$  Hz,  $J_{5b'',5a''} = 11.8$  Hz, 1H, H-5b''), 3.72 (dd, 1H,  $J_{4b,4a} = 8.8$  Hz, 1H, H-4b), 3.49 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-C-2), 2.19-2.05 (m, 2H, H-4, H-3), 2.12 (s, 3H, OAc), 2.11 (s, 3H, OAc), 2.09 (s, 3H, OAc), 2.08 (s, 3H, OAc), 2.01 (s, 3H, OAc), 1.87 (m,  $J_{3',3} = 13.7$  Hz,  $J_{3',4} = 5.2$  Hz, 1H, H-3'), 1.27 (t, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-C-2); <sup>13</sup>C-RMN  $\delta$  198.78 (CO), 197.37 (CO), 170.49, 170.36, 170.23, 170.09, 169.97 (5 OAc), 99.30 (C-2), 92.35 (C-10a), 85.38 (C-4a), 70.33 (C-4''), 67.97, 67.72 (C-1'', C-2'', C-3''), 63.11 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-C-2), 62.57 (C-5''), 54.34 (C-4b), 34.84 (C-4), 24.38 (C-3), 20.97 (1 OAc), 20.76 (2 OAc), 20.64 (2 OAc), 14.99 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O). Análisis calculado para C<sub>48</sub>H<sub>66</sub>N<sub>2</sub>O<sub>28</sub>: C, 51.52; H, 5.94; N, 2.50. Encontrado: C, 51.76; H, 5.94; N, 2.56.

**Hidrólisis de 126. Síntesis de (5'R)-2,3-didesoxi-4,5,6,7,8-penta-O-acetil-3-(5'-metoxicarbonil-2'-isoxazolin-3'-il)-D-glicero-L-gluco-octosa (136) y 2,4-dinitrofenilhidrazona de la (5'R)-2,3-didesoxi-4,5,6,7,8-penta-O-acetil-3-(5'-metoxicarbonil-2'-isoxazolin-3'-il)-D-glicero-L-gluco-octosa (138).**- El compuesto **126** (0.125 g, 0.21 mmol) se disolvió en una mezcla de etanol-agua (1:1, 20 mL) y se calentó a reflujo durante 5 h. Una vez completada la hidrólisis (c.c.f. AcOEt-hexano, 1:1), la disolución se concentró a sequedad a presión reducida obteniéndose el compuesto **136** (0.125 g, 100%) como un sólido blanco, que se caracterizó por preparación de su derivado hidrazónico.

Una disolución del aldehído **136** (0.100 g, 0.18 mmol) en metanol (10 mL) se trató con 2,4-dinitrofenilhidrazina (0.040 g, 0.20 mmol) y se dejó a temperatura ambiente toda la noche con agitación. Se evaporó el disolvente y el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (40 mL), se lavó con ácido sulfúrico al 10%, disolución de bicarbonato sódico al 5% y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se evaporó a sequedad. El residuo se trató con etanol y se disolvió añadiendo acetato de etilo y calentando. El producto del título **138** cristalizó como un sólido anaranjado (0.060 g, 45%), p.f. 175 °C,  $[\alpha]_D^{25} +67.5^\circ$  (c 0.3, cloroformo); IR (KBr) 3500, 3400, 3300, 1730, 1610, 1500, 1420, 1360, 1330, 1220, 1020  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-RMN}$   $\delta$  11.03 (s, 1H, NH), 9.10 (d,  $J = 2.6$  Hz 1H, fenilo), 8.32 (dd,  $J = 9.4$  Hz, 1H, fenilo), 7.87 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H, fenilo), 7.42 (t,  $J_{1,2a} = 4.3$  Hz, 1H, H-1), 5.50 (dd,  $J_{5,4} = 1.8$  Hz,  $J_{5,6} = 9.8$  Hz, 1 H, H-5), 5.33-5.24 (m, 3H, H-4, H-6, H-7), 4.94 (dd,  $J_{5',4a'} = 6.8$  Hz,  $J_{5',4b'} = 11.6$  Hz, 1H, H-5'), 4.30 (dd,  $J_{8a,7} = 4.7$  Hz,  $J_{8b,8a} = 11.7$  Hz, 1H, H-8a), 3.80 (m,  $J_{8a,8b} = 11.7$  Hz,  $J_{8b,7} = 7.6$  Hz 1H, H-8b), 3.60 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{OOC-C-5}'$ ), 3.39-3.19 (m, 3H, H-3, H-4a', H-4b'), 3.14 (dd,  $J_{4a',5'} = 6.6$  Hz,  $J_{4a',4b'} = 17.6$  Hz, 1H, H-4a'), 2.94 (dt, 1H, H-2a), 2.60 (m, 1H, H-2b), 2.12 (s, 6H, 2 OAc), 2.10 (s, 3H, OAc), 2.09 (s, 3H, OAc), 2.03 (s, 3H, OAc);  $^{13}\text{C-RMN}$   $\delta$  170.57, 170.45, 170.18, 169.69 (5 OAc), 157.35 (C-3'), 146.61 (C-1), 144.82, 138.23, 129.97, 129.17, 123.28, 116.68 (fenilo), 69.32 (C-5'), 68.00, 67.81, 67.51 (C-4, C-5, C-6, C-7), 62.14 (C-8), 52.70 ( $\text{CH}_3\text{OOC-C-5}'$ ), 38.51



(C-4'), 37.27 (C-3), 31.90 (C-2), 20.74, 20.62 (5 OAc). Análisis calculado para  $C_{29}H_{35}N_5O_{17}$ : C, 48.00; H, 4.86; N, 9.65. Encontrado: C, 47.78; H, 5.00; N, 9.47.

**Hidrólisis de 129. Síntesis de (5'R)-2,3-didesoxi-4,5,6,7,8-penta-O-acetil-3-(5'-acetil-2'-isoxazolin-3'-il)-D-glicero-L-gluco-octosa (137).**- El compuesto **129** (0.200 g, 0.38 mmol) se disolvió en una mezcla de etanol-agua (1:1, 20 mL), y se calentó a reflujo durante 8 h. Una vez completada la hidrólisis (c.c.f. AcOEt-hexano, 1:1), la disolución se evaporó a sequedad a presión reducida obteniéndose el compuesto **137** (0.200 g, 100%) como un sólido blanco, p.f. 147 °C,  $[\alpha]_D -31.4^\circ$  (c 0.5, cloroformo); IR (KBr) 3400, 2950, 1730, 1360, 1220, 1010  $cm^{-1}$ ;  $^1H$ -RMN  $\delta$  9.65 (s, 1H, CHO), 5.37 (dd,  $J_{5,4} = 1.4$  Hz,  $J_{5,6} = 11.0$  Hz, 1H, H-5), 5.25-5.19 (m, 3H, H-4, H-6, H-7), 4.79 (dd,  $J_{5',4'a} = 5.6$  Hz,  $J_{5',4'b'} = 11.5$  Hz, 1H, H-5'), 4.28 (dd,  $J_{8a,7} = 4.7$  Hz,  $J_{8a,8b} = 11.7$  Hz, 1H, H-8a), 3.78 (dd,  $J_{8b,7} = 7.5$  Hz,  $J_{8b,8a} = 11.7$  Hz, 1H, H-8b), 3.29-3.18 (m, 2H, H-3, H-4a'), 3.12 (dd,  $J_{4b',5'} = 5.6$  Hz,  $J_{4b',4a'} = 17.4$  Hz, 1H, H-4b'), 2.96 (dd,  $J_{2a,3} = 5.0$  Hz,  $J_{2a,2b} = 18.3$  Hz, 1H, H-2a), 2.82 (dd,  $J_{2b,3} = 9.3$  Hz,  $J_{2a,2b} = 18.3$  Hz, 1H, H-2b), 2.27 (s, 3H,  $CH_3CO$ -C-2), 2.10 (s, 9H, 3 OAc), 2.07 (s, 3H, OAc), 2.02 (s, 3H, OAc);  $^{13}C$ -RMN  $\delta$  207.81 (CO), 198.08 (CHO), 170.46, 170.33, 169.99, 169.84, (5 OAc), 158.14 (C-3'), 67.93, 67.70, 67.45 (C-4, C-6, C-7), 62.17 (C-8), 43.34 (C-2), 38.42 (C-4'), 33.50 (C-3), 26.44  $CH_3CO$ -C-2), 20.73 (OAc), 20.59 (4 OAc). Análisis calculado para  $C_{23}H_{31}NO_{13} \cdot H_2O$ : C, 50.45; H, 6.07; N, 2.55. Encontrado: C, 50.63; H, 5.77; N, 2.57.



## **5. Conclusiones**



## 5. CONCLUSIONES

**Primera.-** La cicloadición tándem [4+2]/[3+2] de  $\beta$ -nitroestireno (**1**) con etil vinil éter en etanol permite obtener el cicloaducto aquiral **63**, cuya estructura fue inequívocamente determinada por rayos X, como un único diastereómero con un 51% de rendimiento.

**Segunda.-** Siguiendo una metodología similar, el nitroalqueno quiral **2**, derivado de la D-galactosa, reaccionó con etil vinil éter en etanol para formar el cicloaducto **64** con un alto rendimiento (89%) y una completa diastereoselectividad facial.

**Tercera.-** El estudio de difracción de rayos X de un monocristal de **64** reveló la estructura y configuraciones de los centros quirales originados durante la formación de **64**. Los dos centros pseudoanoméricos de los anillos de cinco y seis miembros presentan configuración  $\alpha$ . Los grupos etoxi y la cadena de azúcar se encuentran en una configuración relativa *cis* y la conformación en estado sólido del anillo de oxazina es un bote torcido.

**Cuarta.-** Las configuraciones absolutas de los centros quirales originados en el cicloaducto **64** permiten proponer un modelo estereoquímico para la aproximación del etil vinil éter hacia las caras diastereotópicas del nitroalqueno. Los resultados son consistentes con una cicloadición inicial [4+2] con orientación *endo-si*, mientras que la subsiguiente reacción 1,3-dipolar ocurre a través de un estado de transición *exo-re*.

## 5. CONCLUSIONES

**Quinta.-** Cálculos teóricos, a nivel semiempírico PM3 y *ab-initio* (HF/6-31G\* y B3LYP/6-31G) realizados sobre modelos reducidos permiten justificar la formación de un único diastereómero en la reacción tándem que procedería de una aproximación *exo* del etil vinil éter sobre la cara *re* del único nitronato que se formaría por aproximación *endo* del etil vinil éter sobre la cara *si* de la nitroolefina quiral **2**.

**Sexta.-** El análisis de la regioquímica del proceso [4+2] pone de manifiesto que se trata de una reacción Diels-Alder con demanda electrónica inversa, controlada por el LUMO del heterodieno y el HOMO del dienófilo y que existe además una interacción orbitalica secundaria entre el átomo de nitrógeno de la nitroolefina y el oxígeno del éter vinílico, que podría justificar la adición *endo*. El cálculo de las energías de los puntos estacionarios del proceso permite concluir que la formación del regioisómero obtenido experimentalmente está favorecida tanto cinética como termodinámicamente.

**Séptima.-** El nitronato formado en la cicloadición [4+2] adopta preferentemente una conformación en la que el grupo alcoxi en C-6 se orienta de forma axial, generando un efecto pseudoanomérico. El anillo de 1,2-oxazina adopta una conformación de semisilla en el que el carbono anomérico (C-6) se sitúa por debajo del plano definido por O-1, N-2, C-3 y C-4.

## 5. CONCLUSIONES

**Octava.-** La geometría de los estados de transición indica que el proceso [4+2] es concertado pero muy asincrónico. Desde un punto de vista mecanístico la cicloadición tiene un fuerte carácter de adición conjugada. Otra característica de los estados de transición es la conformación *s-trans* que adopta el fragmento del éter vinílico, resultado éste que contrasta con la mayor estabilidad de la conformación *s-cis* del metil vinil éter en su estado fundamental.

**Novena.-** Los estados de transición más estables del proceso [4+2] surgen de la aproximación del éter vinílico al nitronato intermedio por su cara *re*, es decir, la menos impedida por ser la opuesta a la ocupada por el grupo alcoxi. La orientación ecuatorial del sustituyente quiral justifica la mayor estabilidad de los cicloadductos. Esta disposición obliga al átomo de hidrógeno geminal a situarse en posición axial, obstaculizando así la aproximación del éter vinílico. El cicloadducto obtenido experimentalmente está apoyado por la mayor estabilidad del estado de transición, que surge de la aproximación *exo* del vinil éter sobre la cara *re* del nitronato quiral.

**Décima.-** Un cálculo a nivel B3LYP/6-31G de las energías de los estados de transición utilizando el modelo SCRF de Onsager, con objeto de tener en cuenta el efecto del disolvente, constata también la mayor estabilidad del estado de transición que conduce al cicloadducto obtenido experimentalmente.

## 5. CONCLUSIONES

**Undécima.-** El cicloaducto **64** sufre una apertura hidrolítica selectiva en el anillo de seis miembros para dar la isoxazolina correspondiente, presumiblemente como una mezcla de anómeros  $\alpha$  y  $\beta$ . Esta sustancia se caracterizó mediante la preparación de dos derivados cristalinos. Por tratamiento con 2,4-dinitrofenilhidrazina se originó un único derivado hidrazónico. Por otra parte, el residuo resultante de la apertura hidrolítica se sometió a la secuencia de reducción ( $\text{NaBH}_4$ , EtOH) y acetilación ( $\text{Ac}_2\text{O}$ , piridina) para dar una mezcla de dos compuestos (**111** y **112**) que fueron separados por cromatografía en columna.

**Duodécima.-** El nitroalqueno quiral **2** no reaccionó con 2,3-dihidrofurano y 2-metoxipropeno. Este hecho sugiere que los factores estéricos pueden ser responsables de la reactividad de los éteres vinílicos.

**Decimotercera.-** Cuando las reacciones de cicloadición de **2** se efectuaron en presencia de dos éteres vinílicos, siendo uno de ellos etil vinil éter, se observó reacción con ambos en una pequeña extensión, si bien el producto mayoritario fue siempre el cicloaducto **64**. La magnitud de esta preferencia y las velocidades de reacción observadas están de acuerdo con la hipótesis, confirmada recientemente por Houk y colaboradores, de que los éteres vinílicos adoptan la conformación *s-trans* en los estados de transición de las cicloadiciones.



## 5. CONCLUSIONES

**Decimocuarta.**- Se han efectuado reacciones de tres componentes participando el nitroalqueno **1** (ó **2**) con etil vinil éter en presencia de un segundo alqueno deficiente de electrones. En ellas debe originarse un nitronato intermedio, por reacción selectiva del nitroalqueno con el éter vinílico, que luego reacciona exclusivamente con el alqueno deficiente de electrones debido a las diferentes propiedades electrónicas del nitroalqueno de partida y del nitronato intermedio.

**Decimoquinta.**- Las reacciones de **1** con etil vinil éter y diferentes olefinas (acrilato de metilo, maleato de dimetilo, acrilonitrilo, anhídrido maleico, *N*-fenilmaleimida, 1,4-benzoquinona y 1,4-naftoquinona), producen en general un único diastereómero, aunque en algunos casos se observaron o detectaron dos isómeros, pero el minoritario se obtuvo con bajo rendimiento. Ambos isómeros proceden siempre de aproximaciones *endo* o *exo* de la olefina al nitronato en la cicloadición [3+2]. Las reacciones son lentas y no suelen completarse, de tal forma que se recupera parte del nitroalqueno de partida.

**Decimosexta.**- De igual forma, las reacciones de **2** y etil vinil éter en presencia de una serie de olefinas deficientes de electrones, proceden de forma regioespecífica y con una elevada diastereoselectividad facial para producir un diastereómero mayoritario (aductos **126-131**) en forma cristalina.

**Decimoséptima.**- La asignación estructural de los mencionados cicloaductos se basó en sus datos espectroscópicos y se confirmó mediante el estudio de difracción de rayos X del cicloaducto **128** resultante de la cicloadición de **2** con etil vinil éter y acrilonitrilo. Tanto la estructura como las configuraciones de los nuevos centros quirales son análogas a las asignadas en el cicloaducto **64**.

**Decimoctava.-** La reacción de **2** con etil vinil éter y 1,4-benzoquinona origina un único diastereómero (aparece un único conjunto de señales en los espectros de  $^1\text{H}$ - y  $^{13}\text{C}$ -RMN) con un 41% de rendimiento en el que están integrados dos restos de éter vinílico por fragmento de quinona. Aunque no se obtuvo un producto cristalino de suficiente calidad para someterlo a difracción de rayos X, tanto razones de simetría como los antecedentes mecanísticos de esta reacción permiten concluir que, el diastereómero obtenido (**135**) procede de una aproximación *exo-exo*.

**Decimonovena.-** Las reacciones de apertura hidrolítica del anillo de seis miembros de los cicloaductos **126** y **129**, se efectuaron calentando a reflujo una disolución de los mismos en etanol-agua (1:1). Así, se formaron cuantitativamente los aldehídos quirales **136** y **137**, que conservan el anillo de isoxazolina. El aldehído **136** se caracterizó mediante la preparación de su derivado hidrazónico **138**.

**Vigésima.-** La reacción anterior constituye un procedimiento rápido y fácil de síntesis de carbohidratos homologados, compuestos éstos de gran importancia, ya que este tipo de azúcares elongados son un grupo de compuestos naturales al que pertenecen los ácidos siálicos y otros compuestos responsables del reconocimiento celular.