



*Facultad de Ciencias*

Departamento de Química Orgánica

Tesis Doctoral

# Reactividad de Azoalquenos Ópticamente Activos

Fernando Ramón Clemente Serrano

Badajoz, 2001

*Universidad de Extremadura*

*Facultad de Ciencias*

Departamento de Química Orgánica

# Reactividad de Azoalquenos Ópticamente Activos



Memoria presentada por el Licenciado

*D. Fernando Ramón Clemente Serrano* para optar al grado de

Doctor en Ciencias

Edita: Universidad de Extremadura

Servicio de Publicaciones

c/ Pizarro, 8

Cáceres 10071

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

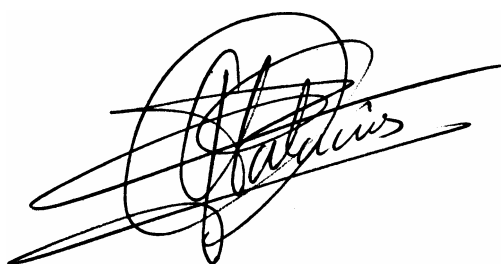
<http://www.pcid.es/public.htm>

*Universidad de Extremadura*

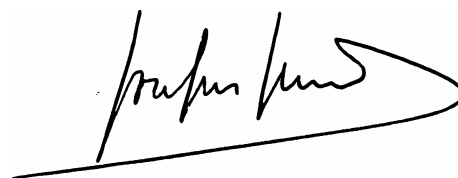
*Facultad de Ciencias*

Departamento de Química Orgánica

Vº Bº Los Directores

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Palacios', with several overlapping loops and a long horizontal stroke extending to the left.

Fdo. Dr. J. C. Palacios Albarrán

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Jiménez', with a long horizontal stroke extending to the right.

Fdo. Dr. J. L. Jiménez Requejo

Profesores Titulares de Química Orgánica de la Universidad de Extremadura

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento,

A los Dres. J. C. Palacios Albarrán y J. L. Jiménez Requejo, por su dirección e inestimable ayuda en el trabajo recogido en esta Memoria.

A los Dres. M. Ávalos, R. Babiano y P. Cintas, por su estímulo, dedicación y apoyo.

A los Dres. P. Areces, E. Román y J. A. Serrano.

A los Dres. J. L. Bravo Galán e I. López Martín, por la realización de los espectros de Resonancia Magnética Nuclear.

A la Sra. I. M. Cruz Murillo por la realización de los espectros de absorción en el infrarrojo y la obtención de los datos polarimétricos.

A todos mis compañeros de laboratorio.

A mis amigos, por su sinceridad y afecto.

A mi familia, Victoria, M<sup>a</sup> del Carmen y Vicente padre e hijo, Ángela y Carlos, y Felisa, por su confianza y entusiasmo.

A mi madre por su entrega sin límites, su paciencia, su extraordinario cariño y por haberme enseñado las lecciones más importantes de la vida.

A Ruth, por su generosidad en el amor, llenar mis días de alegría, entregarme su tiempo y su esfuerzo, y ser, en definitiva, mi “reaction partner” en el camino de nuestras vidas.

*I do not know what I may appear to the world; but to myself I seem to have been only like a boy playing on the seashore, and diverting myself in now and then finding a smoother pebble or a prettier shell than ordinary, whilst the great ocean of truth lay all undiscovered before me.*

**ISAAC NEWTON (1642-1726)**

# Índice General

<b>ÍNDICE GENERAL</b> .....	<b>I</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
<b>II. PARTE TEÓRICA</b> .....	<b>5</b>
II.1. ANTECEDENTES .....	5
II.1.1. <i>Síntesis de azoalquenos conjugados</i> .....	5
II.1.2. <i>Reactividad de los azoalquenos conjugados</i> .....	9
II.1.2.1. Adiciones nucleofílicas 1,4.....	9
II.1.2.2. Reacciones de cicloadición .....	20
II.1.2.3. Otras reacciones de los azoalquenos conjugados.....	29
II.1.3. <i>Los azoalquenos en la química de los carbohidratos</i> .....	33
II.1.4. <i>Síntesis y reactividad de azoalquenos de carbohidratos</i> .....	40
II.1.4.1. Azoalquenos derivados de carbohidratos cíclicos .....	40
II.1.4.2. Azoalquenos derivados de carbohidratos acíclicos.....	41
II.2. NUEVAS INVESTIGACIONES .....	48
II.2.1. <i>Reacción de azoalquenos con azodicarboxilato de dietilo</i> .....	48

II.2.1.1. Determinación estructural.....	50
II.2.1.2. Determinación de la configuración absoluta de los centros quirales .....	54
II.2.1.3. Selectividad diastereofacial de las cicloadiciones .....	58
<i>II.2.2. Estudio teórico de la reacción de azoalquenos con azocompuestos .....</i>	<i>61</i>
II.2.2.1. Introducción .....	61
II.2.2.2. Naturaleza y estereoselectividad de la cicloadición.....	62
II.2.2.3. Influencia de los sustituyentes del sistema de 1,2-diaza-1,3- butadieno .....	65
II.2.2.4. Influencia de los sustituyentes del azocompuesto .....	69
II.2.2.5. Origen de la estereoselectividad en la reacción de azoalquenos con azocompuestos .....	71
<i>II.2.3. Reordenamientos de las 1,2,3,6-tetrahidro-1,2,3,4-tetrazinas .....</i>	<i>73</i>
II.2.3.1. Antecedentes .....	73
II.2.3.2. Reacción de 1,2,3,4-tetrazinas quirales con ácido trifluoroacético.....	74
II.2.3.3. Determinación estructural.....	75
II.2.3.4. Estudio del reordenamiento de las 1,2,3,6-tetrahidro-1,2,3,4- tetrazinas .....	79
II.2.3.5. Mecanismo de los reordenamientos de las 1,2,3,6-tetrahidro- 1,2,3,4-tetrazinas .....	84
<i>II.2.4. Cicloadición de azoalquenos con acrilonitrilo.....</i>	<i>87</i>

II.2.4.1. Determinación estructural.....	89
II.2.4.2. Determinación de la configuración absoluta de los centros quirales .....	96
II.2.4.3. Selectividad diastereofacial de las cicloadiciones .....	99
II.2.4.4. Formación de 1,4,5,6- <i>tetrahidro</i> -piridazin-4-iliden derivados .....	101
<i>II.2.5. Otras reacciones de cicloadición ensayadas.....</i>	<i>105</i>
<i>II.2.6. Estudio teórico mediante métodos no empíricos de las reacciones de cicloadición [4+2] del 1,2-diaza-1,3-butadieno con alquenos.....</i>	<i>107</i>
II.2.6.1. Introducción .....	107
II.2.6.2. Estructura del dieno y los dienófilos.....	110
II.2.6.3. Regioselectividad de la cicloadición [4+2] del 1,2-diaza-1,3- butadieno con alquenos .....	112
II.2.6.4. Curso estereoquímico de las cicloadiciones [4+2] del 1,2-diaza- 1,3-butadieno con alquenos .....	119
II.2.6.5. Influencia de la conformación del dienófilo en los estados de transición .....	120
II.2.6.6. Reactividad relativa de los alquenos.....	123
II.2.6.7. Sincronía de las reacciones [4+2] de 1,2-diaza-1,3-butadienos con alquenos .....	124
II.2.6.8. Comparación de la reactividad del 1,2-diaza-1,3-butadieno con la del 1,3-butadieno y los monoaza-1,3-butadienos .....	128
<i>II.2.7. Estudio teórico de la cicloadición de azoalquenos con acrilonitrilo .....</i>	<i>130</i>



II.2.8. Estudio teórico mediante métodos no empíricos de las reacciones de cicloadición [4+2] del 1,2-diaza-1,3-butadieno con alquinos. ....	150
II.2.8.1. Antecedentes .....	150
II.2.8.2. Análisis de los orbitales moleculares frontera .....	155
II.2.8.3. Descripción de las estructuras de transición calculadas .....	158
<b>III. PARTE EXPERIMENTAL .....</b>	<b>166</b>
III.1. MÉTODOS GENERALES .....	166
III.2. PRODUCTOS DE PARTIDA .....	170
III.2.1. Productos Comerciales .....	170
III.2.2. Materias Primas .....	171
III.3. NUEVAS INVESTIGACIONES.....	172
III.3.1. Cicloadición de Azoalquenos con Azodicarboxilato de Dietilo .....	172
III.3.1.1. Procedimientos generales para la síntesis de 6-(1',2',3',4'-tetra-O-acetil-d-arabino-tetritol-1'-il)-3-aril-1,2-bis(etoxicarbonil)-1,2,3,6-tetrahidro-1,2,3,4-tetrazinas (9-14).....	172
III.3.1.2. Procedimientos para la síntesis de 6(R)- y 6(S)-6-(1',2',3',4'-tetra-O-acetil-d-lixo-tetritol-1'-il)-1,2-bis(etoxicarbonil)-3-fenil-1,2,3,6-tetrahidro-1,2,3,4-tetrazinas (15 y 16).....	175
III.3.1.3. Procedimientos para la síntesis de 6(R)- y 6(S)-6-(1',2',3'-tri-O-acetil-d-eritro-tritol-1'-il)-3-(4-bromofenil)-1,2-bis(etoxicarbonil)-1,2,3,6-tetrahidro-1,2,3,4-tetrazinas (17 y 18).....	177

III.3.1.4. Síntesis de (1 <i>E</i> ,2 <i>Z</i> )- y (1 <i>E</i> ,2 <i>E</i> )-1,2-bis(etoxicarbonil)-1-(4-clorofenil)glucosazonas (19 y 20). .....	179
<i>III.3.2. Cicloadición de azoalquenos con acrilonitrilo</i> .....	<i>181</i>
III.3.2.1. Procedimientos generales para la síntesis de (4 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-, (4 <i>R</i> ,6 <i>R</i> )-, (4 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )- y (4 <i>S</i> ,6 <i>S</i> )-4-(1',2',3',4'-tetra-O-acetil-d-arabino-tetritol-1'-il)-6-ciano-1-aryl-1,4,5,6-tetrahidro-piridazinas (21-28).....	181
III.3.2.2. Formación de 1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-4-iliden derivados (113 y 114). .....	185
<b>IV. CONCLUSIONES</b> .....	<b>188</b>

# I. Introducción

Los heterodienos son materiales de partida importantes para la preparación de heterociclos. Su empleo en reacciones Diels-Alder constituye una de las rutas más versátiles de síntesis de compuestos heterocíclicos de seis miembros. Una elección apropiada del heterodieno y del dienófilo o heterodienófilo permite disponer de una amplia gama de variaciones estructurales y funcionales en el aducto. En 1983 se publicó una revisión de las reacciones de cicloadición de poliazadienos.<sup>1</sup>

Debido a su importancia en la síntesis de productos naturales, la química de los azadienos que contienen dos átomos de nitrógeno, es decir, 1,2-,<sup>1,2,3,4</sup> 1,3,<sup>1,5,6</sup> 2,3-<sup>1</sup> y 1,4-diazabutadienos,<sup>1</sup> ha sufrido un notable desarrollo en los últimos años; sin embargo, quedan aún por explorar algunos aspectos de su reactividad.

En años anteriores, nuestro equipo de investigación centró su atención en la síntesis de arilazoalquenos conjugados (formalmente 1-aryl-1,2-diaza-1,3-butadienos) derivados de monosacáridos acíclicos, ya que no existía en la bibliografía ningún antecedente en el que se estudiara su reactividad y utilidad sintética. Estos compuestos podrían ser materias primas idóneas para la síntesis de monosacáridos diversamente modificados en C-2 por adición 1,4 al sistema insaturado, de polihidroalquilheterociclos precursores

---

<sup>1</sup> D. L. Boger, *Tetrahedron*, **39** (1983) 2869.

<sup>2</sup> O. A. Attanasi y L. Caglioti, *Org. Prep. Proced. Int.*, **18** (1986) 299.

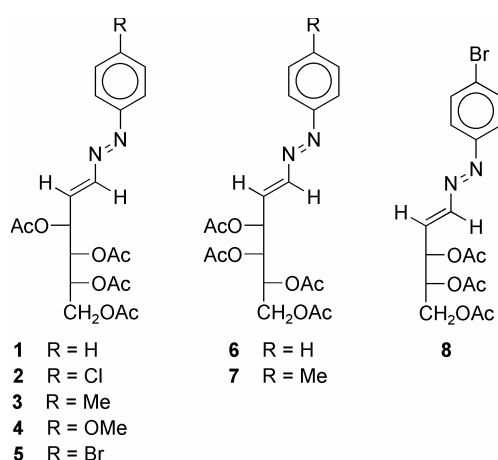
<sup>3</sup> O. A. Attanasi y P. Filippone, *Synlett*, (1997) 1128.

<sup>4</sup> S. M. Weinreb y R. R. Staib, *Tetrahedron*, **38** (1982) 3087.

<sup>5</sup> S. N. Mazumbas, I. Ibnusand y M. P. Mahajan, *Tetrahedron Lett.*, **27** (1986) 5875.

<sup>6</sup> S. N. Mazumbas, M. Sharma y M. P. Mahajan, *Tetrahedron Lett.*, **28** (1987) 2641.

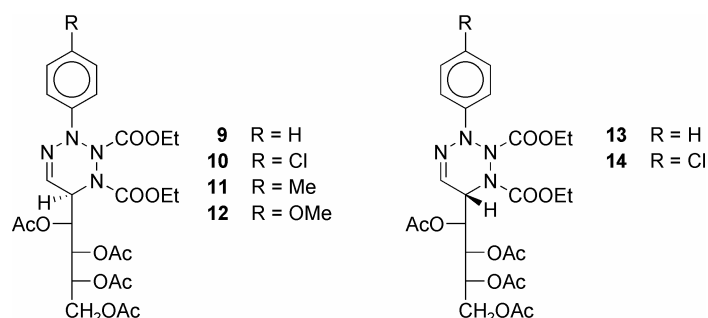
de C-nucleósidos cíclicos difíciles de preparar por otros caminos y de heterociclos ópticamente activos. Por ello, generalizamos<sup>7,8</sup> la síntesis de arilazoalquenos acíclicos derivados de monosacáridos, preparando los (1*E*,3*E*)-4-(1',2',3',4'-tetra-*O*-acetil-tritol-1'-il)-1-aryl-1,2-diaza-1,3-butadienos de configuraciones *D-arabino* **1-5** y *D-lixo* **6** y **7** y el (1*E*,3*E*)-4-(1',2',3'-tri-*O*-acetil-*D-eritro*-tritol-1'-il)-1-(4-bromofenil)-1,2-diaza-1,3-butadieno (**8**). Estos compuestos son fáciles de obtener y estables por tiempo indefinido.



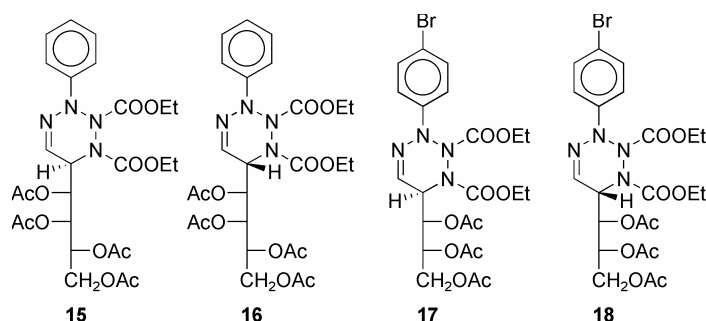
A continuación iniciamos el estudio de sus aplicaciones sintéticas y de su reactividad. En la presente Tesis Doctoral se han ampliado los trabajos iniciales, estudiándose la evolución de estas reacciones cuando son promovidas por vía térmica o por irradiación con microondas. En primer lugar analizamos el comportamiento de los azoalquenos frente al azodicarboxilato de dietilo. Esta reacción originó mezclas de dos poliacetoxialquiltetrazinas diastereoméricas que se obtuvieron con rendimientos prácticamente cuantitativos. En el caso de **1-4** la cicloadición transcurre con alta selectividad diastereofacial, aislándose mayoritariamente las tetrazinas de configuración *6R*, **9-12**. En algunos casos también se pudieron aislar y caracterizar los diastereómeros de configuración *6S* (**13** y **14**).

<sup>7</sup> M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, M. M. Molina, J. C. Palacios y J. B. Sánchez, *Tetrahedron Lett.*, **32** (1991) 2513.

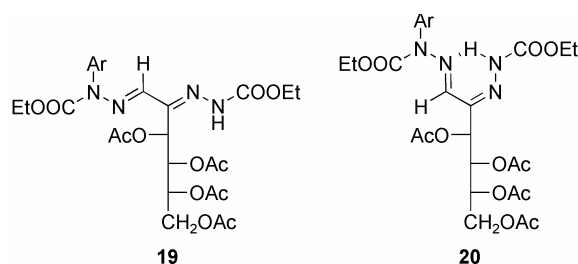
<sup>8</sup> M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios y J. B. Sánchez, *Tetrahedron: Asymmetry*, **6** (1995) 945.



En cambio, la cicloadición de **6** y **8** transcurre con una menor diastereoselectividad, aisñándose los aductos **15-18**.

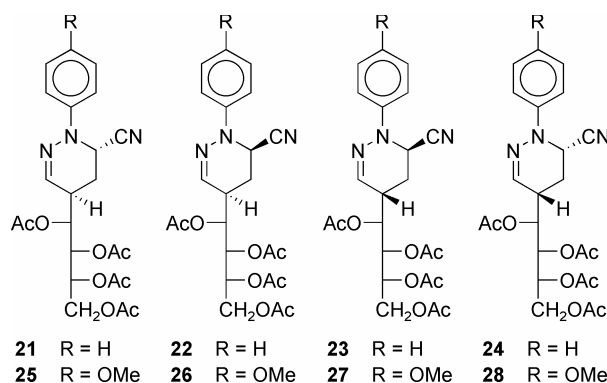


El tratamiento de estos cicloaductos con ácido trifluoro acético induce su reordenamiento con apertura de anillo a estructuras de osazona. Así, el compuesto **10** produjo las (1*E*,2*Z*)- y (1*E*,2*E*)-1,2-bis(etoxicarbonil)-1-(4-clorofenil)-3,4,5,6-tetra-*O*-acetil-D-glucosazonas (**19** y **20**).

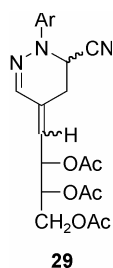


También se han estudiado las reacciones de (1*E*,3*E*)-4-(1',2',3',4'-tetra-*O*-acetil-D-*arabino*-tetritol-1'-il)-1-fenil-1,2-diaza-1,3-butadieno (**1**) y (1*E*,3*E*)-4-(1',2',3',4'-tetra-*O*-acetil-D-*arabino*-tetritol-1'-il)-1-(4-metoxifenil)-1,2-diaza-1,3-butadieno (**4**) con acilonitrilo. Hemos comprobado que la reacción es regioespecífica puesto que

exclusivamente se formaron los diastereómeros **21-24** y **25-28**, respectivamente, que posteriormente fueron aislados.



Algunos de estos compuestos pierden con facilidad ácido acético proporcionando los correspondientes 1,4,5,6-*tetrahidro*-piridazin-4-iliden derivados **29**.



Las reacciones de cicloadición con otros reactivos ( $\alpha$ -cloroacrilonitrilo, acetilendicarboxilato de dimetilo o fenilisotiocianato) resultaron infructuosas.

Finalmente se ha llevado a cabo un estudio teórico, en unos casos a nivel PM3 y en otros con métodos no empíricos, en un intento de racionalizar los resultados experimentales encontrados.

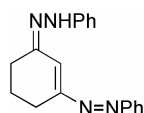
La descripción pormenorizada de la síntesis de los nuevos productos preparados, su caracterización y determinación estructural, y la discusión de los resultados procedentes de los cálculos realizados se recoge en el apartado II.2 de esta Tesis Doctoral.

## II. Parte Teórica

### II.1. ANTECEDENTES

#### II.1.1. Síntesis de azoalquenos conjugados

Aunque desde hace tiempo se conocen azoalquenos conjugados, por ejemplo la fenilhidrazona de la 3-fenilazo-2-ciclohexanona,<sup>9</sup> la mayoría de estos compuestos se han sintetizado y estudiado durante las tres últimas décadas y actualmente sus aplicaciones sintéticas siguen siendo objeto de una intensa investigación.



La síntesis más general de estas sustancias suele tener lugar en dos pasos: en primer lugar se forma una hidrazona que, posteriormente, sufre una eliminación 1,4 para generar el azoalqueno. Esto implica que en el carbono  $\alpha$  de la hidrazona debe haber una agrupación, procedente del compuesto carbonílico original, que pueda ser expulsada fácilmente,<sup>10,11,12,13,14,15</sup> por ejemplo, un éster (acetato, sulfonato, etc.) o un halógeno (Esquema 1).

---

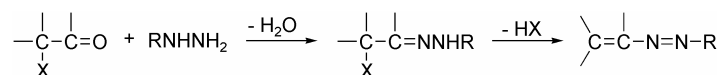
<sup>9</sup> G. Merling, *Ann.*, **278** (1893) 41.

<sup>10</sup> L. Caglioti, P. Grasselli, F. Morlacchi y G. Rosini, *Chem. Ind.* (London), (1968) 25.

<sup>11</sup> L. Caglioti y G. Rosini, *Chem. Ind.* (London), (1969) 1098.

<sup>12</sup> W. Barbieri, L. Bernardi, P. Masi, L. Caglioti y G. Rosini, *Tetrahedron Lett.*, (1970) 1347.

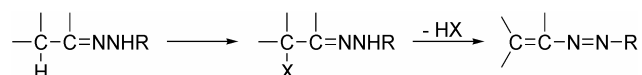
<sup>13</sup> W. Barbieri, L. Bernardi, P. Masi, A. Vigevani, L. Caglioti y G. Rosini, *Tetrahedron* (1971) 5505.

**Esquema 1**

Siguiendo este procedimiento, se ha descrito la preparación de una amplia serie de aroil- (R = ArCO),<sup>16</sup> alcoxicarbonil- (R = R'OCO),<sup>17,18</sup> aminocarbonil- (R = R'NHCO),<sup>17</sup> N-fosfinil- (R = R'2PO)<sup>19</sup> y N-fosfonil- [R = (R'O)2PO]<sup>19</sup> azoalquenos.

Es frecuente, también, la generación *in situ* de los azoalquenos cuando se llevan a cabo reacciones de  $\alpha$ -halohidrazonas en medio básico.

Otra posibilidad consiste en generar el grupo saliente en el carbono contiguo a la agrupación de hidrazona (Esquema 2).

**Esquema 2**

Así, el tratamiento con I<sub>2</sub>/C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N introduce una agrupación piridinio (X = C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N<sup>+</sup>)<sup>20</sup> mientras que el tratamiento con perbromuro de feniltrimetilamonio genera un bromoderivado (X = Br).<sup>21,22</sup> La posterior reacción de eliminación catalizada por bases conduce al correspondiente azoalqueno.

Una estrategia alternativa consiste en generar el grupo saliente en el nitrógeno terminal de la agrupación de hidrazona (Esquema 3).

<sup>14</sup> G. Rosini y R. Ranza, *J. Org. Chem.*, **36** (1971) 1915.

<sup>15</sup> L. Caglioti, F. Gasparrini, G. Paolucci, G. Rosini y P. Masi, *J. Org. Chem.*, **38** (1973) 920.

<sup>16</sup> O. A. Attanasi, M. Grossi y F. Serra-Zanetti, *Org. Prep. Proced. Int.*, **17** (1985) 385.

<sup>17</sup> S. Sommer, *Tetrahedron Lett.*, (1977) 117.

<sup>18</sup> A. J. G. Baxter, J. Fuher y S. J. Teague, *Synthesis*, (1994) 207.

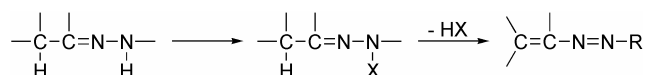
<sup>19</sup> O. A. Attanasi, P. Filippone, P. Guerra y F. Serra-Zanetti, *Synth. Commun.*, **17** (1987) 555.

<sup>20</sup> J. G. Schantl y P. Hebeisen, *Tetrahedron*, **46** (1990) 395.

<sup>21</sup> G. Rosini y G. Baccolini, *J. Org. Chem.*, **39** (1974) 826.

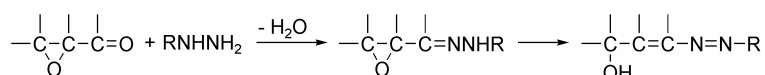
<sup>22</sup> O. A. Attanasi, M. Grossi y F. Serra-Zanetti, *Org. Prep. Proced. Int.*, **20** (1988) 408.



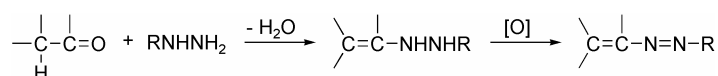
**Esquema 3**

Así, Schantal y *col.*,<sup>20</sup> obtienen azoalquenos por tratamiento con bases de los tosil derivados de hidrazonas procedentes de aldehídos (X = CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>).

En otras ocasiones se emplea un compuesto α,β-epoxycarbonílico que adiciona hidrazina y se isomeriza al azoalqueno por apertura del anillo epoxídico<sup>23,24</sup> (Esquema 4).

**Esquema 4**

Otro procedimiento consiste en la oxidación de enhidrazinas<sup>25,26</sup> (Esquema 5).

**Esquema 5**

También se han preparado<sup>27</sup> azoalquenos por oxidación de 1-alkil-1-(2,3-butadienil)hidrazinas con óxido de mercurio (II) amarillo o dióxido de manganeso activado. Inicialmente se forma un 1,1-diazeno, que rápidamente sufre una transposición sigmatrópica [2,3] al correspondiente azoalqueno (Esquema 6).

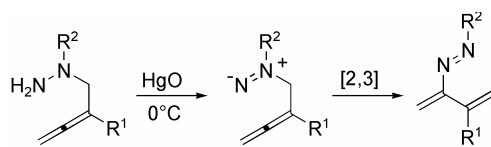
<sup>23</sup> L. Angelici, L. Caglioti y G. Rosini, *Ric. Sci.* (Rome), **37** (1967) 967.

<sup>24</sup> E. Gründeman, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **8** (1969) 459.

<sup>25</sup> B. T. Guillis y M. P. La Montagne, *J. Org. Chem.*, **33** (1968) 762.

<sup>26</sup> A. J. Fatiadi, *J. Org. Chem.*, **35** (1970) 831.

<sup>27</sup> K. Banert y M. Hagedorn, *Tetrahedron Lett.*, **48** (1992) 7331.



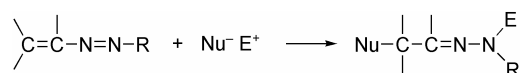
**Esquema 6**

## II.1.2. Reactividad de los azoalquenos conjugados

Desde el punto de vista de la reactividad, los azoalquenos se comportan de forma análoga a otros sistemas con dobles enlaces conjugados destacando, no obstante, las adiciones nucleofílicas 1,4 y las cicloadiciones; estas últimas son precisamente objeto de estudio en esta Tesis Doctoral.

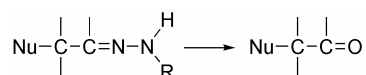
### II.1.2.1. Adiciones nucleofílicas 1,4

En los azoalquenos el enlace C=C está activado por la agrupación azo, N=N, pudiendo sufrir con facilidad el ataque de diversos nucleófilos en el carbono terminal del sistema de azoalqueno, lo que conduce a adiciones 1,4 (Esquema 7).



**Esquema 7**

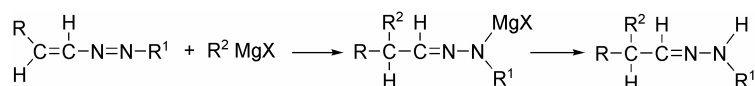
Cuando la parte electrófila E<sup>+</sup> es un protón, o una agrupación intercambiable por éste, se obtiene una hidrazona, a partir de la cual puede regenerarse el correspondiente compuesto carbonílico (Esquema 8) o bien continuar reaccionando para formar otros productos.



**Esquema 8**

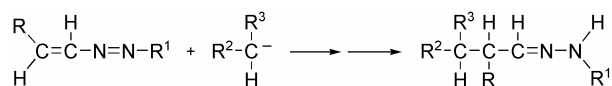
La reactividad del carbono α en los compuestos carbonílicos suele manifestarse a través del ataque de agentes electrofílicos a un carbanión previamente generado en ese carbono. El proceso sintético a través de un azoalqueno permite invertir la reactividad del carbono α que ahora puede funcionalizarse mediante el uso de diversos nucleófilos.

Así, la adición de carbaniones, por ejemplo, reactivos de Grignard,<sup>28,29,30,31</sup> introduce una ramificación en el esqueleto carbonado (Esquema 9).



Esquema 9

La adición de carbaniones procedentes de compuestos con metilenos activados produce el mismo resultado<sup>32</sup> (Esquema 10).



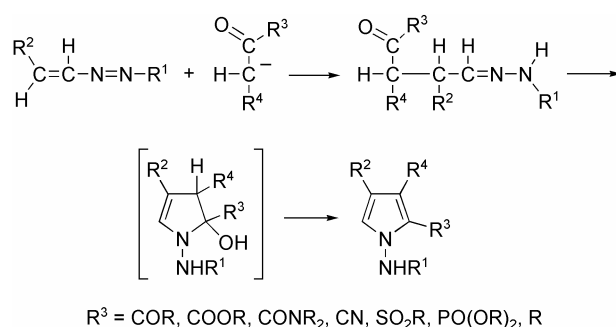
Esquema 10

Como compuestos metilénicos activados se han empleado  $\beta$ -dicetonas,<sup>18,33,34,35,36,37</sup>  $\beta$ -cetoésteres,<sup>33,34,35,38,39</sup> ésteres malónicos,<sup>40,41,42</sup>  $\beta$ -cetoamidas,<sup>43,37</sup>  $\beta$ -cianoésteres,<sup>44</sup>  $\beta$ -

- 
- <sup>28</sup> S. Bozzini, S. Gratton, A. Stener, M. Calligaris y G. Nardin, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1977) 1378.
- <sup>29</sup> S. Bozzini, S. Gratton, G. Pellizer, A. Risaliti y A. Stener, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1979) 869.
- <sup>30</sup> S. Bozzini, B. Cova, S. Gratton, A. Lisini y A. Risaliti, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1980) 240.
- <sup>31</sup> S. Bozzini, S. Gratton, A. Lisini, G. Pellicer y A. Risaliti, *Tetrahedron*, **38** (1982) 1459.
- <sup>32</sup> S. Bozzini, S. Gratton, A. Lisini y A. Risaliti, *Tetrahedron*, **39** (1983) 3409.
- <sup>33</sup> O. A. Attanasi, P. Bonifazi, E. Foresti y G. Pradella, *J. Org. Chem.*, **47** (1982) 684.
- <sup>34</sup> O. A. Attanasi, M. Grossi, F. Serra-Zanetti y E. Foresti, *Tetrahedron*, **43** (1987) 4249.
- <sup>35</sup> O. A. Attanasi, P. Filippone, P. Guerra y F. Serra-Zanetti, *Heterocycles*, **27** (1988) 149.
- <sup>36</sup> O. A. Attanasi, L. De Crescentini, R. Giorgi, A. Perrone y S. Santeusanio, *Heterocycles*, **43** (1996) 1447.
- <sup>37</sup> O. A. Attanasi, L. De Crescentini, P. Filippone, B. Guidi, F. R. Perrulli y S. Santeusanio, *Synlett*, (1999) 1367.
- <sup>38</sup> O. A. Attanasi, P. Filippone, F. R. Perrulli y S. Santeusanio, *Tetrahedron*, **57** (2001) 1387.
- <sup>39</sup> O. A. Attanasi, L. De Crescentini, P. Filippone y F. Matellini, *Synlett*, (2000) 955.
- <sup>40</sup> S. Cacchi, D. Misiti y M. Felici, *Synthesis*, (1980) 147.
- <sup>41</sup> A. Arcadi, O. A. Attanasi, Z. Liao y F. Serra-Zanetti, *Synthesis*, (1994) 605.
- <sup>42</sup> O. A. Attanasi, L. De Crescentini, F. Serra-Zanetti y E. Foresti, *Can. J. Chem.*, **72** (1994) 2305.
- <sup>43</sup> O. A. Attanasi, P. Filippone, P. Guerra, F. Serra-Zanetti, E. Foresti y V. Tugnoli, *Gazz. Chim. Ital.*, **118** (1988) 533.
- <sup>44</sup> O. A. Attanasi, S. Santeusanio, F. Serra-Zanetti, E. Foresti y A. McKillop, *J. Chem. Soc., Perkin 1*, (1990) 1669.

cianocetonas,<sup>45</sup> β-cianoamidas,<sup>45</sup> malononitrilo,<sup>44</sup> β-sulfonilcetonas,<sup>46</sup> β-fosfonoésteres,<sup>47</sup> β-fosfonocetonas,<sup>48</sup> β-fosfononitrilos,<sup>48</sup> cetonas,<sup>49</sup> nitrilos,<sup>49</sup> β-nitrocetonas<sup>50</sup>, β-nitroésteres<sup>50</sup> y bromonitrometano.<sup>51</sup>

Si el grupo metileno activado procede de un β-cetocompuesto el producto de adición 1,4 puede ciclar posteriormente produciendo *N*-aminopirroles (Esquema 11).



### Esquema 11

Inicialmente se propuso<sup>52</sup> una estructura de piridazina para los heterociclos formados, demostrándose más tarde, por medio de <sup>13</sup>C-RMN y difracción de rayos X, que estos productos eran *N*-aminopirroles.<sup>33,34,53,54,36,18</sup>

Los β-cloroazoalquenos pueden eliminar HCl y adicionar consecutivamente dos moléculas del carbanión procedente de un compuesto β-dicarbonílico, para dar hidrazonas capaces de ciclar a pirroles<sup>55</sup> (Esquema 12).

<sup>45</sup> O. A. Attanasi, L. De Crescentini, S. Santeusano, F. Serra-Zanetti y A. McKillop, *J. Chem. Soc., Perkin I*, (1992) 1009.

<sup>46</sup> O. A. Attanasi, M. Grossi y F. Serra-Zanetti, *J. Heterocycl. Chem.*, **25** (1988) 1263.

<sup>47</sup> O. A. Attanasi, P. Filippone, D. Giovagnoli y A. Mei, *Synth. Commun.*, **24** (1994) 453.

<sup>48</sup> O. A. Attanasi, P. Filippone, D. Giovagnoli y A. Mei, *Synthesis*, (1994) 181.

<sup>49</sup> O. A. Attanasi, Z. Liao, A. McKillop, S. Santeusano y F. Serra-Zanetti, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, (1993) 315.

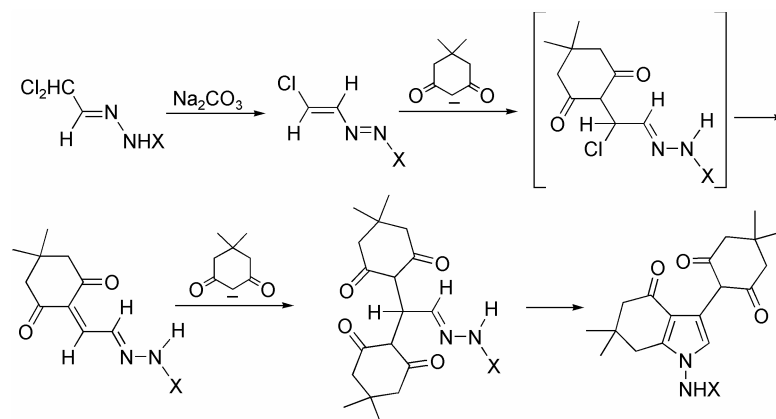
<sup>50</sup> O. A. Attanasi, R. Ballini, Z. Liao, S. Santeusano y F. Serra-Zanetti, *Tetrahedron*, **49** (1993) 7027.

<sup>51</sup> O. A. Attanasi, R. Ballini, L. De Crescentini, P. Filippone y F. Matellini, *J. Org. Chem.*, **64** (1999) 9653.

<sup>52</sup> S. Brodka y H. Simon, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **745** (1971) 193.

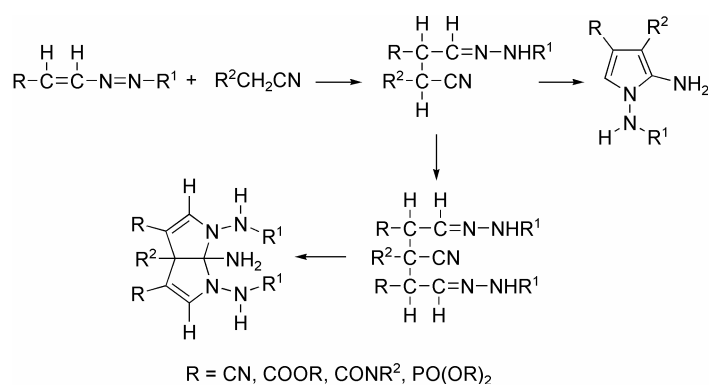
<sup>53</sup> G. Giuseppetti, C. Tadini, O. A. Attanasi, M. Grossi y F. Serra-Zanetti, *Acta Cryst.*, **C41** (1985) 450.

<sup>54</sup> O. A. Attanasi, S. Santeusano, G. Barbadella y V. Tugnoli, *Magn. Res. Chem.*, **23** (1985) 383.



Esquema 12

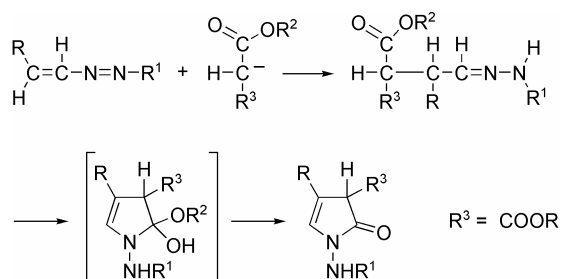
Dependiendo de las condiciones, los cianoderivados pueden reaccionar con una o dos moléculas de azoalqueno produciendo 1,2-diaminopirroles o tetrahidropirrololo[2,3-*b*]pirroles,<sup>44,45,48</sup> cuyas estructuras han sido demostradas mediante difracción de rayos X. A partir de los nitrilos sólo se obtienen los 1,2-diaminopirroles<sup>49</sup> (Esquema 13).



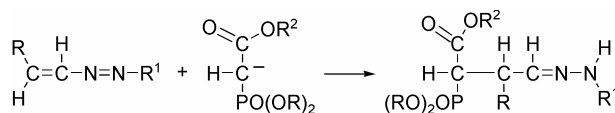
Esquema 13

La reacción de azoalquenos con ésteres malónicos<sup>40,41,42</sup> conduce a 1-amino-2-pirrolonas (Esquema 14).

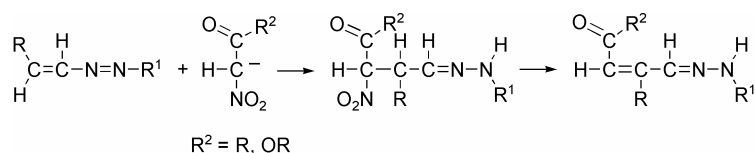
<sup>55</sup> T. L. Gilchrist, B. Parton y J. A. Stevens, *Tetrahedron Lett.*, **22** (1981) 1059.

**Esquema 14**

Sin embargo, las hidrazonas derivadas de los  $\beta$ -fosfonoésteres<sup>47</sup> no sufren la subsiguiente reacción de ciclocondensación (Esquema 15).

**Esquema 15**

Tampoco sufren la reacción de ciclocondensación las hidrazonas formadas por adición de  $\beta$ -nitroacetos y  $\beta$ -nitroésteres a los azoalquenos.<sup>50</sup> En este caso se pierde una molécula de ácido nítrico, originándose la correspondiente hidrazona  $\alpha,\beta$ -insaturada (Esquema 16).

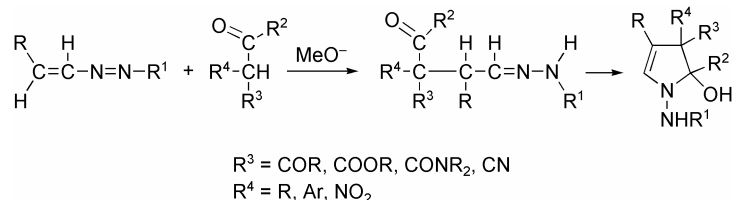
**Esquema 16**

Las  $\beta$ -dicetonas,<sup>50,56</sup> las  $\beta$ -cetoamidas,<sup>56</sup> los  $\beta$ -cetoésteres<sup>56</sup> y las  $\beta$ -cianocetonas<sup>57</sup> monosustituidas reaccionan con los azoalquenos en medio básico como se indica en el

<sup>56</sup> A. Arcadi, O. A. Attanasi, L. De Crescentini, E. Rossi y F. Serra-Zanetti, *Tetrahedron*, **52** (1996) 3997.

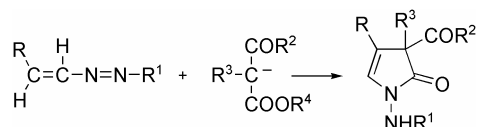
<sup>57</sup> O. A. Attanasi, L. De Crescentini, A. McKillop, S. Santeusano y F. Serra-Zanetti, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1992) 3099.

Esquema 12. Sin embargo, en estos casos, la presencia del sustituyente impide la deshidratación de la 2-hidroxipirrolina formada (Esquema 17).



**Esquema 17**

Cuando se utiliza carbonato potásico en acrilonitrilo a 45°C en lugar de metóxido en THF a 0°C para generar el carbanión a partir de un β-cetoéster, el curso de la reacción se modifica. En la ciclocondensación de la hidrazona intermedia interviene el carbonilo del éster y no el de la cetona, por lo que se obtiene la correspondiente 1-amino-2-pirrolona<sup>56</sup> (Esquema 18).

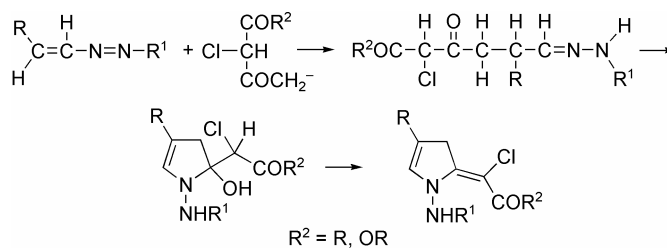


**Esquema 18**

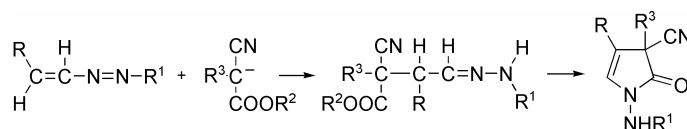
Sorprendentemente, los compuestos 2-cloro-1,3-dicarbonílicos (β-dicetonas o β-cetoésteres) generan un carbanión terminal en lugar del carbanión dicarbonílico central, dando lugar a 1-amino-2-clorometilen-2,3-dihidropirroles por olefinación exocíclica<sup>58</sup> (Esquema 19).

<sup>58</sup> O. A. Attanasi, P. Filippone, C. Fiorucci y F. Montellini, *Tetrahedron Lett.*, **38** (1997) 873.

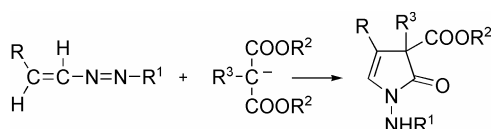


**Esquema 19**

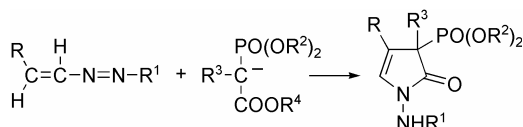
La reacción de los azoalquenos con cianoésteres monoalquilados sigue un camino distinto al descrito en el Esquema 13. La reacción de ciclocondensación de la hidrazona inicialmente formada transcurre con participación del carbonilo del éster en lugar del grupo ciano<sup>57</sup> (Esquema 20).

**Esquema 20**

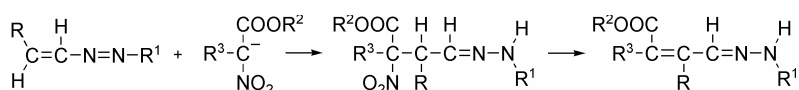
Los ésteres malónicos monoalquilados reaccionan con los azoalquenos<sup>41,42</sup> tal y como indica el Esquema 14, originando en este caso 1-amino-2-pirrolonas alquilsustituidas en posición 3 (Esquema 21).

**Esquema 21**

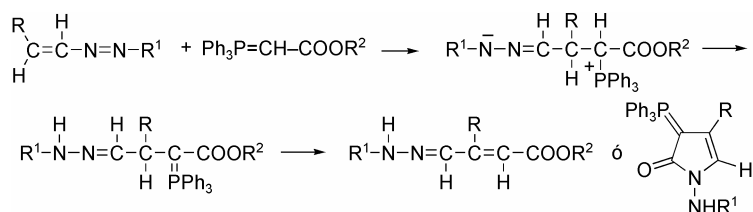
Las 3-alkil-1-amino-2-pirrolonas son también los productos finales de la reacción de azoalquenos con  $\beta$ -fosfonoésteres<sup>47</sup> (Esquema 22).

**Esquema 22**

Las hidrazonas formadas por adición de  $\beta$ -nitroésteres monoalquilados a los azoalquenos<sup>50</sup> no ciclan sino que como se describió en el Esquema 16, se pierde una molécula de ácido nitroso, originándose la hidrazona  $\alpha,\beta$ -insaturada (Esquema 23).

**Esquema 23**

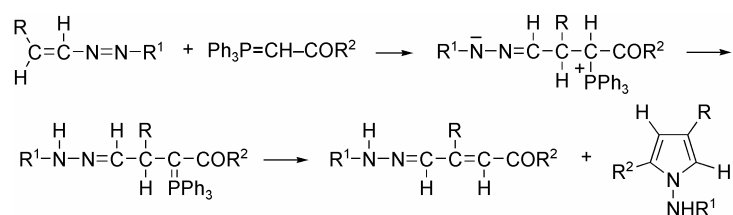
Las reacciones de los azoalquenos con iluros de fósforo originan nuevos iluros, que evolucionan de diferente forma según cuales sean las condiciones de trabajo, dando lugar a hidrazonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas o derivados del pirrol mediante ciclocondensación<sup>59,60,61</sup> (Esquema 24 y Esquema 25).

**Esquema 24**

<sup>59</sup> O. A. Attanasi, P. Filippone y S. Santeusano, *Tetrahedron Lett.*, **29** (1988) 5787.

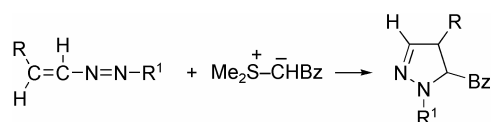
<sup>60</sup> O. A. Attanasi, P. Filippone, A. Mei, A. Bongini y E. Foresti, *Tetrahedron*, **46** (1990) 5685.

<sup>61</sup> O. A. Attanasi, P. Filippone y A. Mei, *J. Chem. Res., Synop.*, (1991) 252.



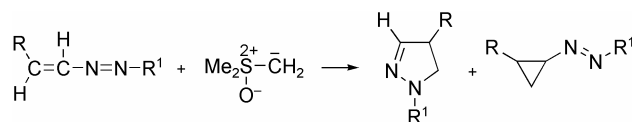
Esquema 25

Por tratamiento de los azoalquenos con iluros de azufre se han obtenido<sup>62</sup> pirazolinas como muestra el Esquema 26.



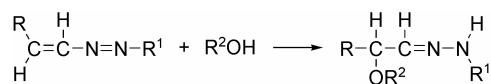
Esquema 26

Cuando se utiliza el metiluro de dimetilsulfoxonio también se obtienen pirazolinas, aunque la ciclopropanación es un proceso competitivo<sup>63</sup> (Esquema 27).



Esquema 27

Los alcoholes y fenoles se adicionan a los azoalquenos originando las hidrazonas sustituidas en posición  $\alpha$ <sup>64,65</sup> (Esquema 28).



Esquema 28

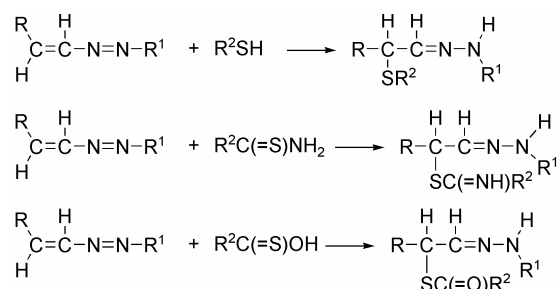
<sup>62</sup> P. Dalla Croce, *Ann. Chim.*, **63** (1973) 895.

<sup>63</sup> P. M. Collins, D. Gardiner, S. Kumar y W. G. Overend, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1972) 2611.

<sup>64</sup> O. Attanasi, P. Battistoni y G. Fava, *J. Org. Chem.*, **46** (1981) 447.

<sup>65</sup> O. A. Attanasi, L. De Crescentini, P. Filippone, E. Foresti, R. Galeazzi, I. Ghiviriga y A. R. Katritzky, *Tetrahedron*, **53** (1997) 5617.

El mismo comportamiento muestran los derivados orgánicos del azufre, tales como los tioles,<sup>32,65,66</sup> las tioamidas,<sup>67</sup> las tioureas<sup>67</sup> y los ácidos tiocarboxílicos<sup>68</sup> (Esquema 29). Con idéntico fin se han empleado las selenoamidas<sup>69</sup> y selenoureas.<sup>70</sup>



### Esquema 29

Asimismo, las aminas,<sup>71,72</sup> las hidrazinas,<sup>73</sup> las hidrazonas,<sup>50,74,75</sup> las hidrazidas,<sup>76</sup> los ésteres de aminoácidos,<sup>77,78</sup> las sulfonamidas<sup>79</sup> y los nitrosocompuestos<sup>80</sup> conducen a los respectivos derivados funcionalizados en la posición 2 (Esquema 30).

<sup>66</sup> O. A. Attanasi, E. Foresti, Z. Liao y F. Serra-Zanetti, *J. Org. Chem.*, **60** (1995) 149.

<sup>67</sup> O. A. Attanasi, L. De Crescentini, E. Foresti, R. Galarini, S. Santeusano y F. Serra-Zanetti, *Synthesis*, (1995) 1397.

<sup>68</sup> O. A. Attanasi, S. Buratti, P. Filippone, C. Fiorucci, E. Foresti y D. Giovagnoli, *Tetrahedron*, **52** (1996) 1579.

<sup>69</sup> O. A. Attanasi, P. Filippone, E. Foresti, B. Guidi y S. Santeusano, *Tetrahedron*, **55** (1999) 13423.

<sup>70</sup> O. A. Attanasi, P. Filippone, B. Guidi, F. R. Perrulli y S. Santeusano, *Synlett*, (2001) 144.

<sup>71</sup> S. Bozzini, S. Gratton y A. Risaliti, *Tetrahedron*, **40** (1984) 5263.

<sup>72</sup> G. Abbiati, A. Arcadi, O. A. Attanasi, L. De Crescentini y E. Rossi, *Tetrahedron*, **57** (2001) 2031.

<sup>73</sup> J. G. Schantl, P. Karpellus y M. Prean, *Tetrahedron*, **38** (1982) 2643.

<sup>74</sup> J. G. Schantl, P. Karpellus y M. Prean, *Tetrahedron*, **43** (1987) 5807.

<sup>75</sup> O. A. Attanasi, S. Santeusano y F. Serra-Zanetti, *Synthesis*, (1994) 372.

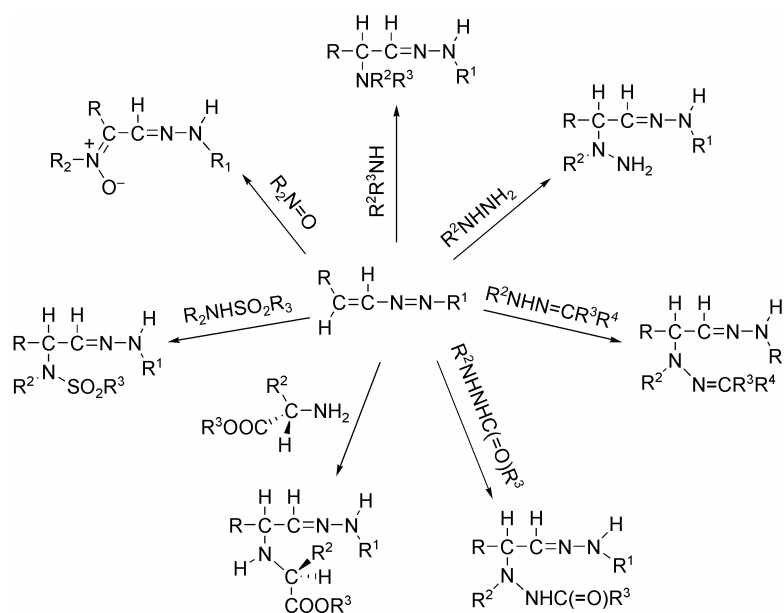
<sup>76</sup> O. A. Attanasi, S. Santeusano y F. Serra-Zanetti, *Org. Prep. Proced. Int.*, **26** (1994) 485.

<sup>77</sup> S. Bozzini, F. Felluga, G. Nardin, A. Pizzioli, G. Pitacco y E. Valentin, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1996) 1961.

<sup>78</sup> A. Arcadi, O. A. Attanasi, L. De Crescentini y E. Rossi, *Tetrahedron Lett.*, **38** (1997) 2329.

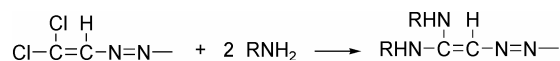
<sup>79</sup> A. Arcadi, O. A. Attanasi, L. De Crescentini, E. Rossi y F. Serra-Zanetti, *Synthesis*, (1996) 533.

<sup>80</sup> O. A. Attanasi, P. Filippone y C. Fiorucci, *Tetrahedron*, **53** (1997) 1467.



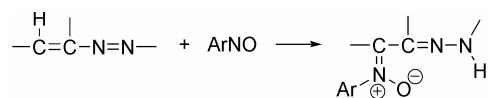
Esquema 30

Con aminas, los  $\beta,\beta$ -dicloroazoalquenos pueden sufrir una doble secuencia de adición y eliminación generando  $\beta,\beta$ -diaminoazoalquenos estables<sup>81</sup> (Esquema 31).



Esquema 31

La adición de arilnitrosocompuestos conduce a *N*-óxidos de  $\alpha$ -ariliminohidrazonas (Esquema 32).<sup>82</sup>

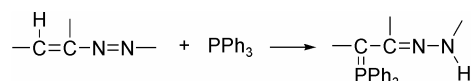


Esquema 32

La adición de trifenilfosfina hace posible el acceso a reactivos de Wittig<sup>83,84</sup> (Esquema 33).

<sup>81</sup> T. L. Gilchrist, J. A. Stevens y B. Parton, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, (1985) 1737.

<sup>82</sup> O. A. Attanasi, P. Filippone y C. Fiorucci, *Tetrahedron*, **53** (1997) 1467.



### Esquema 33

Más recientemente, se ha descrito la adición de diversos derivados heterocíclicos como 2-mercapto-2-tiazolina,<sup>85</sup> oxazolona-2-tiona<sup>85</sup> o pirazolinonas<sup>86</sup> que, a través de los correspondientes aductos 1,4 conducen a derivados bicíclicos.

#### II.1.2.2. Reacciones de cicloadición

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

##### II.1.2.2.1. Cicloadiciones [4 + 2]

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

De forma general, con dienófilos carbonados se obtienen tetrahidropiridazinas (Esquema 34).<sup>1,87,88,89,90,91</sup>

<sup>83</sup> O. A. Attanasi, P. Filippone y A. Mei, *Tetrahedron*, **48** (1992) 1707.

<sup>84</sup> O. A. Attanasi, P. Filippone y D. Giovagnoli, *Org. Prep. Proced. Int.*, **26** (1994) 321.

<sup>85</sup> A. Arcadi, O. A. Attanasi, B. Guidi, E. Rossi y S. Santeusano, *Synlett*, (2000) 1464.

<sup>86</sup> O. A. Attanasi, P. Filippone, C. Fiorucci y F. Mantellini, *Chem. Lett.*, (2000) 984.

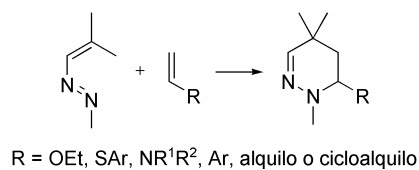
<sup>87</sup> S. J. Clarke, T. L. Gilchrist, A. Lemos y T. G. Roberts, *Tetrahedron*, **47** (1991) 5615.

<sup>88</sup> M. S. South y T. L. Jakuboski, *Tetrahedron Lett.*, **36** (1995) 5703.

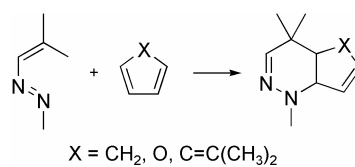
<sup>89</sup> M. S. South, T. L. Jakuboski, M. D. Westmeyer y D. R. Dukesherer, *Tetrahedron Lett.*, **37** (1996) 1351.

<sup>90</sup> M. S. South, T. L. Jakuboski, M. D. Westmeyer y D. R. Dukesherer, *J. Org. Chem.*, **61** (1996) 8921.

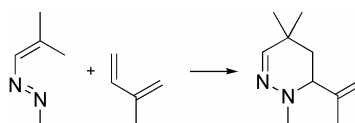
<sup>91</sup> M. S. South, *J. Heterocycl. Chem.*, **36** (1999) 301.

**Esquema 34**

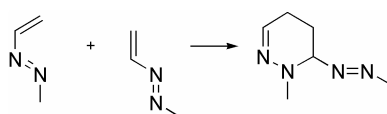
Los dienos cíclicos actúan como dienófilos frente a los azoalquenos (Esquema 35).<sup>1,27,87</sup>

**Esquema 35**

De manera análoga se comportan los dienos acíclicos (Esquema 36).<sup>1</sup>

**Esquema 36**

En ausencia de dienófilos los azoalquenos pueden autocondensarse (Esquema 37).<sup>20,27,92,93,94</sup>

**Esquema 37**

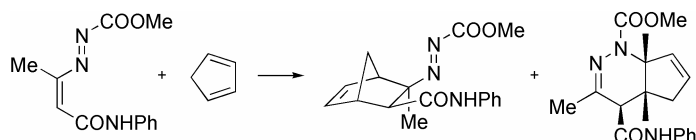
<sup>92</sup> J. Schantl, *Monatsh. Chem.*, **105** (1974) 220.

<sup>93</sup> J. Schantl, *Monatsh. Chem.*, **105** (1974) 314.

<sup>94</sup> J. Schantl, *Monatsh. Chem.*, **105** (1974) 322.

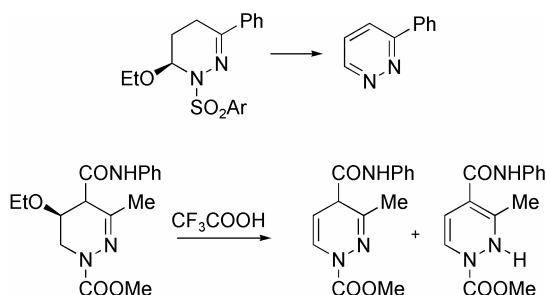
Se ha observado que, en general, los azoalquenos que sufren esta reacción no poseen sustituyentes en el C-4 del sistema diénico.

Sólo se conoce otra reacción en la que el azoalqueno actúa, además de como dieno, como dienófilo utilizando el enlace C=C<sup>95</sup> (Esquema 38).



**Esquema 38**

Cuando en la diazina inicialmente formada existen dos grupos eliminables el heterociclo puede aromatizarse a una piridazina,<sup>96,88,89,90,91</sup> pero si sólo existe uno se obtiene una dihidropiridazina<sup>89,90,91,95</sup> (Esquema 39).



**Esquema 39**

Las cicloadiciones Diels-Alder intramoleculares de azoalquenos han sido muy utilizadas para generar diversos policiclos nitrogenados, de los que se muestran algunos ejemplos<sup>97,98,99,100</sup> a continuación:

<sup>95</sup> G. Ferguson, A. J. Lough, D. MacKay y G. Weeratunga, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1991) 3361.

<sup>96</sup> S. Sommer, *Chem. Lett.*, (1977) 583.

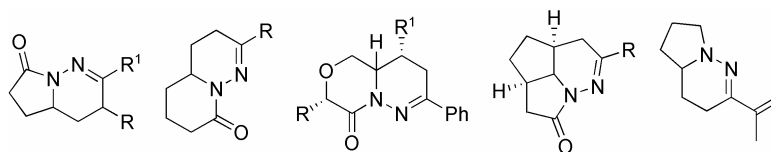
<sup>97</sup> T. L. Gilchrist y P. Richards, *Synthesis*, (1983) 153.

<sup>98</sup> T. L. Gilchrist, R. C. Wasson y F. D. King, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1987) 2511.

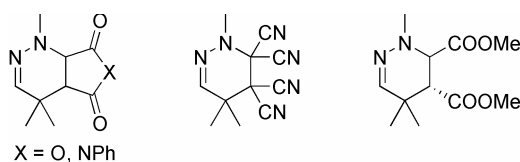
<sup>99</sup> T. L. Gilchrist, R. C. Wasson y F. D. King, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1987) 2517.

<sup>100</sup> T. L. Gilchrist, O. A. Sánchez y R. C. Wasson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, (1989) 353.

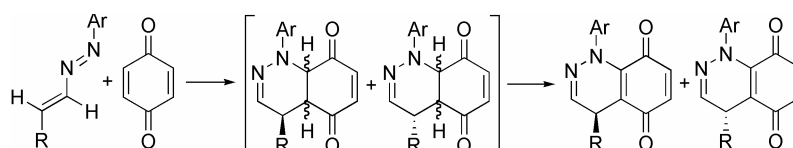




Los azoalquenos conjugados también participan en reacciones Diels-Alder con demanda electrónica normal, es decir, con dienófilos deficientes de electrones aunque estas reacciones han sido menos estudiadas. Así, se ha descrito la preparación de diversas diazinas por reacción con anhídrido maleico,<sup>101</sup> *N*-fenilmaleimida,<sup>102</sup> tetracianoetileno<sup>102</sup> y fumarato de dimetilo.<sup>101</sup>

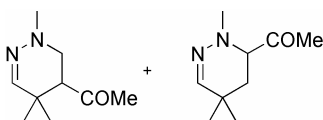


La reacción con 1,4-quinonas conduce en un primer paso al correspondiente aducto de Diels-Alder, que en presencia de exceso de quinona, se oxida para dar una nueva quinona heterocíclica.<sup>7</sup>



Esquema 40

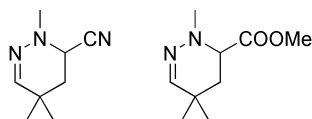
En la reacción con dienófilos no simétricos pueden, en principio, formarse los regiosómeros posibles y esto es lo que ocurre cuando se utiliza metil vinil cetona<sup>101</sup> como dipolarófilo:



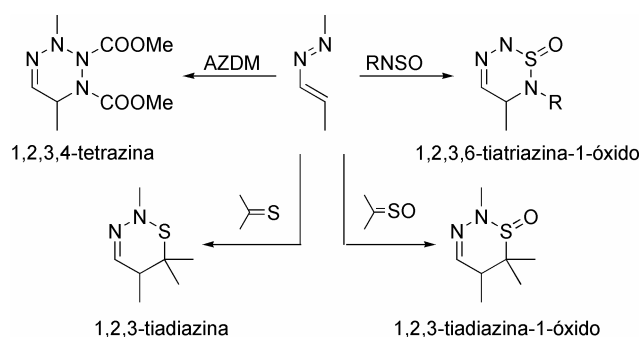
<sup>101</sup> K. N. Zelenin, V. A. Nikitin, N. M. Anodina y Z. M. Mateeva, *Zh. Org. Khim.*, **8** (1972) 1438.

<sup>102</sup> L. Caglioti, G. Rosini, P. Tundo y A. Vigevani, *Tetrahedron Lett.*, (1970) 2349.

En cambio, con acilonitrilo<sup>101</sup> o con acrilato de metilo<sup>27</sup> sólo se forma el regioisómero que posee el grupo ciano o el grupo metoxicarbonilo en la posición 6:

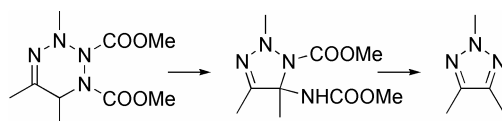


También se han descrito cicloadiciones de este tipo con heterodienófilos, como por ejemplo, *N*-sulfinilaminas,<sup>103</sup> compuestos tiocarbonílicos y sus *S*-óxidos,<sup>104</sup> y azodicarboxilato de dimetilo (AZDM):<sup>7,95,105</sup>



**Esquema 41**

En presencia de ácidos, las tetrazinas formadas en esta última reacción se reordenan con contracción de anillo formando una triazolona, que posteriormente se aromatiza a triazol (Esquema 42).<sup>95</sup>



**Esquema 42**

<sup>103</sup> S. Sommer, *Synthesis*, (1977) 305.

<sup>104</sup> B. F. Bonini, G. Maccagnani, G. Mazzanti, G. Rosini y E. Foresti, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, (1981) 2322.

<sup>105</sup> S. Sommer y U. Schubert, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **91** (1979) 579.

## II.1.2.2.2. Cicloadiciones [3 + 2]

Los procesos de cicloadición [4+2] son frecuentemente competitivos con los de cicloadición [3+2]. Los azoalquenos se convierten en pirroles mediante reacciones de cicloadición [3 + 2] con enaminas<sup>52,89,90,96</sup> o enol éteres<sup>106</sup> con formación de *N*-aminodihidropirroles y *N*-aminopirroles.<sup>106,107,108</sup> Como vimos anteriormente, este tipo de estructuras también se generan en la adición de compuestos β-dicarbonílicos a los azoalquenos.

Gilchrist *y col.*<sup>106</sup> propusieron que los productos de adición [4+2] (anillos de dihidropiridazina) debían obtenerse por reacción de cicloadición hetero-Diels-Alder concertada debido a la alta estereoselectividad *endo* encontrada y al no observar efecto del disolvente sobre la velocidad de reacción. Este mecanismo requiere que el azoalqueno adquiera una conformación *s-cis* por lo que será más sensible a la presencia de sustituyentes voluminosos en el alqueno. Así, estos autores encontraron que cuando la olefina es altamente nucleofílica (enaminas y enol éteres) y presenta sustituyentes voluminosos, los productos de adición [3+2] (*N*-aminodihidropirroles) se hacen competitivos con los de la [4+2], ya que este tipo de reacción no requiere que el azoalqueno adopte una conformación *s-cis*, siendo, por tanto, menos susceptible de inhibición estérica.

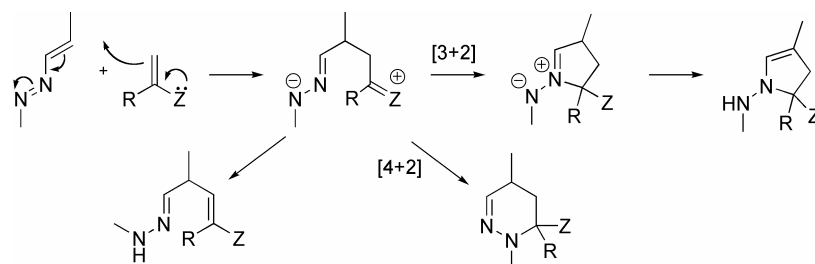
El mecanismo sugerido por Gilchrist *y col.* consiste en el ataque inicial del nucleófilo al azoalqueno en conformación *s-trans*, como en el primer paso del Esquema 43, pero de forma concertada a la formación del nuevo enlace tiene lugar una rotación del fragmento C-N=N fuera del plano para alinear el par de electrones no compartido del nitrógeno central con el centro electrofílico que se está generando en el carbono α del nucleófilo.

---

<sup>106</sup> S. I. Clarke, D. E. Davies y T. C. Gilchrist, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, (1983) 1803.

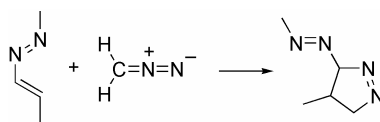
<sup>107</sup> S. Sommer, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **91** (1979) 756.

<sup>108</sup> A. G. Schultz, W. K. Hagmann y M. Shen, *Tetrahedron Lett.*, (1979) 2965.

**Esquema 43**

Sin embargo, South y col.<sup>90</sup> han encontrado que en las reacciones de azoalquenos con vinil éteres se generan sólo dihidropiridazinas mientras que con enaminas obtienen los tres tipos de productos representados en el Esquema 43 (anillos de 5 y 6 miembros e intermedios acíclicos). En base a estos resultados, dichos autores son partidarios de un mecanismo por pasos (Esquema 43) en las reacciones de azoalquenos con enaminas aunque no descartan un mecanismo concertado para la formación del aducto [4+2].

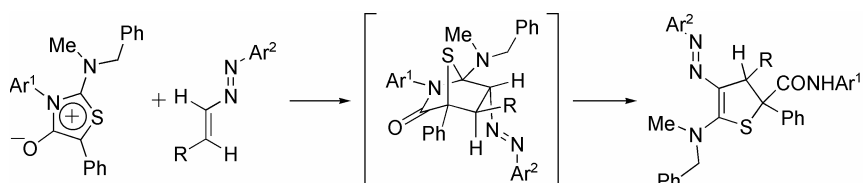
En la reacción de los azoalquenos con diazometano se obtienen pirazolininas puesto que, en este caso, es el doble enlace C=C del azoalqueno el que participa en la cicloadición 1,3-dipolar (Esquema 44).<sup>109</sup>

**Esquema 44**

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

<sup>109</sup> P. M. Collins, J. R. Hurford y W. G. Overend, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1975) 2178.

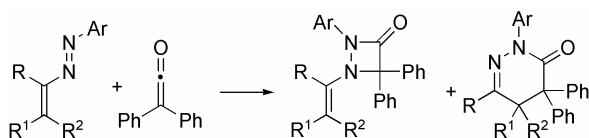
los citados heterociclos mesoiónicos conduciendo exclusivamente a la formación de dihidrotiofenos<sup>110,111</sup> (Esquema 45), que pueden considerarse nuevos azoalquenos.



Esquema 45

#### II.1.2.2.3. Cicloadiciones [2 + 2]

La difenilcetena<sup>112</sup> reacciona con el enlace N=N del azoalqueno para dar el producto de cicloadición [2 + 2] además del producto esperado en la cicloadición [4 + 2].



Esquema 46

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

#### II.1.2.2.4. Cicloadiciones [4 + 1]

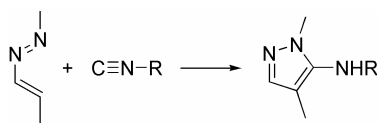
La reacción de azoalquenos generados *in situ* con isonitrilos conduce a 5-aminopirazoles (Esquema 47).<sup>113</sup>

<sup>110</sup> M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, F. R. Clemente, R. Gordillo, J. L. Jiménez, J. C. Palacios y P. R. Raithby, *J. Org. Chem.*, **65** (2000) 5089.

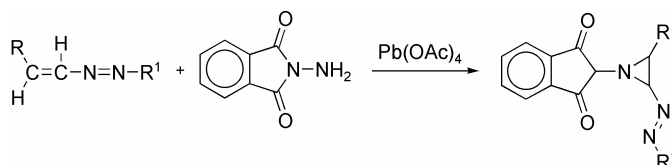
<sup>111</sup> M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, F. R. Clemente, R. Gordillo, J. L. Jiménez y J. C. Palacios, *J. Org. Chem.*, **66** (2001) 5139.

<sup>112</sup> S. Sommer, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **89** (1977) 59.

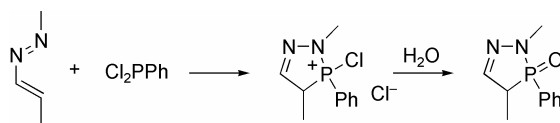
<sup>113</sup> V. Atlan, C. Buron y L. El Kaim, *Synlett*, (2000) 489.

**Esquema 47**

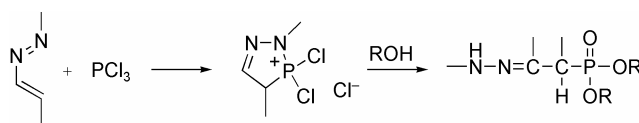
La adición del nitreno generado *in situ* por oxidación de la *N*-aminoftalimida con tetraacetato de plomo produjo *C*-azoaziridinas (Esquema 48).<sup>114</sup>

**Esquema 48**

Los azoalquenos ciclan a óxidos de diazafosfoleno por tratamiento con diclorofenilfosfina y posterior hidrólisis.<sup>115,116,117</sup>

**Esquema 49**

Sin embargo, el tratamiento con tricloruro de fósforo y la posterior adición de alcohol provoca la apertura del diazafosfol intermedio.<sup>118</sup>

**Esquema 50**

<sup>114</sup> M. A. Kuznetsov, L. M. Kuznetsova y J. Schantl, *Russ. J. Org. Chem.*, **36** (2000) 836.

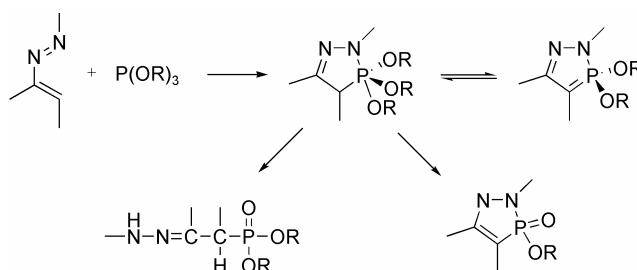
<sup>115</sup> G. Baccolini y P. E. Todesco, *J. Org. Chem.*, **39** (1974) 2650.

<sup>116</sup> G. Baccolini, E. Foresti y A. Krajewski, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1979) 893.

<sup>117</sup> G. Baccolini y R. Dalpozzo, *Heteroat. Chem.*, **1** (1990) 333.

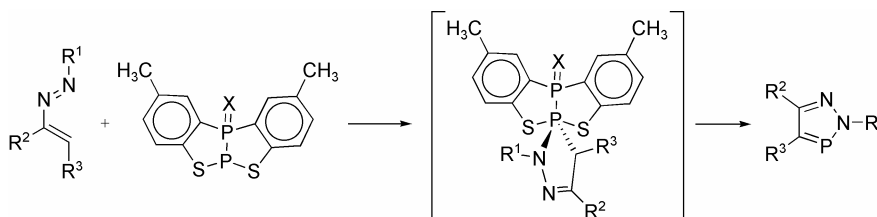
<sup>118</sup> G. Baccolini, P. E. Todesco, R. Dalpozzo y A. De Nino, *Gazz. Chim. Ital.*, **126** (1996) 271.

Este mismo tipo de compuestos se forman, junto con otros, en la reacción de azoalquenos con fosfitos de trialquilo.<sup>119</sup>



**Esquema 51**

Más recientemente, se ha descrito que la reacción de los azoalquenos con *cis*-2,10-dimetil-[1,2,3]benzotiadifosfolo[2,3-*b*][1,2,3]benzotiadifosfol (X=par de electrones) o su tioderivado (X=S) produce 2*H*-1,2,3-diazafosfoles.<sup>120</sup>



**Esquema 52**

### II.1.2.3. Otras reacciones de los azoalquenos conjugados

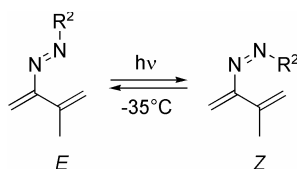
Aunque los dos tipos de reacciones analizadas anteriormente son las más importantes de los azoalquenos, desde el punto de vista sintético conviene mencionar brevemente otros tipos de procesos, menos estudiados, pero que pueden conducir a nuevos grupos funcionales.

<sup>119</sup> G. Baccolini y P. E. Todesco, *Tetrahedron Lett.*, **26** (1978) 2313.

<sup>120</sup> G. Baccolini, G. Orsolan y E. Mezzina, *Tetrahedron Lett.*, **36** (1995) 447.

## II.1.2.3.1. Isomerizaciones

La irradiación de los azoalquenos que poseen configuración *E* en el doble enlace N=N produce<sup>27</sup> una mezcla fotoestacionaria de isómeros *E* y *Z*, de la que puede separarse el isómero *Z*.

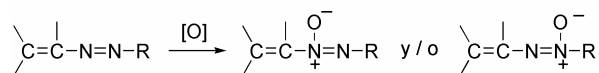


Esquema 53

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

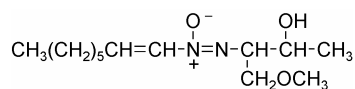
## II.1.2.3.2. Oxidaciones

El tratamiento de los azoalquenos con perácidos provoca su *N*-oxidación, formándose azoxiderivados  $\alpha,\beta$ -insaturados.<sup>121</sup> El nitrógeno que se oxida depende de la estructura del azoalqueno de partida.



Esquema 54

Estos interesantes compuestos están estructuralmente relacionados con el antibiótico natural Elaiomicina.<sup>122</sup>



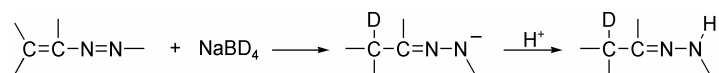
<sup>121</sup> B. T. Gilles y J. D. Hagarty, *J. Org. Chem.*, 32 (1967) 95.

<sup>122</sup> C. L. Stevens, B. T. Gillis y T. H. Haskell, *J. Am. Chem. Soc.*, **81** (1959) 1435.



## II.1.2.3.3. Reducciones

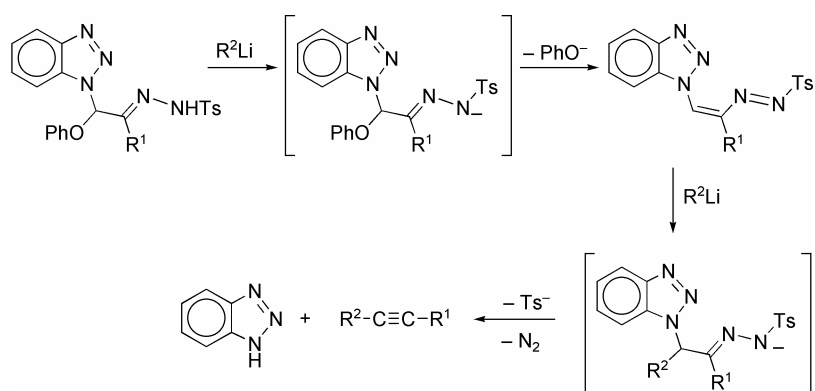
La reducción con hidruros conduce a hidrazonas. La reacción puede considerarse como una adición 1,4 y resulta interesante para la síntesis de productos deuterados.<sup>123</sup>



Esquema 55

## II.1.2.3.4. Eliminaciones

El tratamiento de tosilhidrazonas con alquil o arillitio provoca una reacción de eliminación, generando alquinos a través de un azoalqueno.<sup>124</sup>



Esquema 56

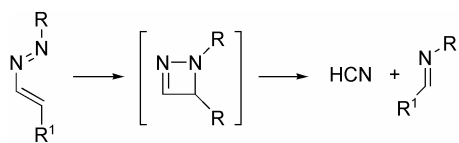
## II.1.2.3.5. Termólisis

También, se ha estudiado el comportamiento a altas temperaturas de los azoalquenos conjugados.<sup>125</sup> A estas temperaturas pierden HCN a través de un cierre electrocíclico en el que intervienen cuatro electrones  $\pi$ .

<sup>123</sup> O. Han, Y. Shih, L. Lin y H. Lin, *J. Org. Chem.*, **53** (1988) 2105.

<sup>124</sup> A. R. Katritzky, J. Wang, N. Karodia y J. Li, *J. Org. Chem.*, **62** (1997) 4142.

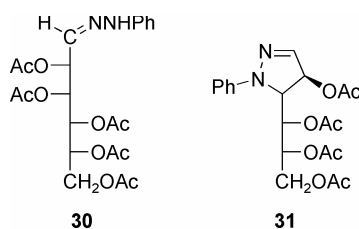
<sup>125</sup> H. McNab y M. E. Murray, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, (1989) 583.



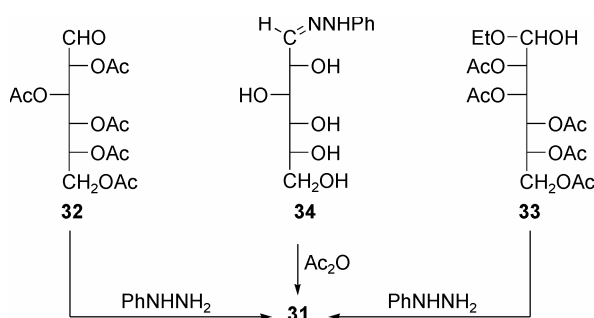
**Esquema 57**

### II.1.3. Los azoalquenos en la química de los carbohidratos

Wolfrom y Blair<sup>126</sup> prepararon, involuntariamente, el primer azoalqueno derivado de un azúcar en 1946, al tratar de acetilar la fenilhidrazona de la D-manosa con anhídrido acético y piridina. En lugar de aislar la fenilhidrazona de la 2,3,4,5,6-penta-*O*-acetil-*aldehído*-D-manosa (**30**), obtuvieron un producto cristalino, amarillo, para el que propusieron una estructura de pirazolina (**31**), basándose fundamentalmente en el resultado del análisis elemental.



A la misma conclusión llegaron Mester y Major<sup>127</sup> al tratar la 2,3,4,5,6-penta-*O*-acetil-*aldehído*-D-glucosa (**32**) o el etilhemiacetal de la 2,3,4,5,6-penta-*O*-acetil-*aldehído*-D-manosa (**33**) con fenilhidrazina o bien al acetilar la fenilhidrazona de la *aldehído*-D-glucosa (**34**).

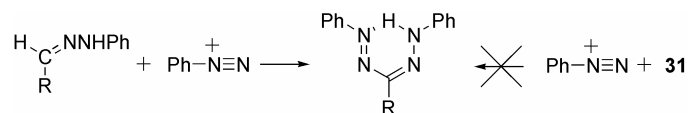


Esquema 58

<sup>126</sup> M. L. Wolfrom y M. G. Blair, *J. Am. Chem. Soc.*, **68** (1946) 2110.

<sup>127</sup> L. Mester y A. Major, *J. Am. Chem. Soc.*, **77** (1955) 4297.

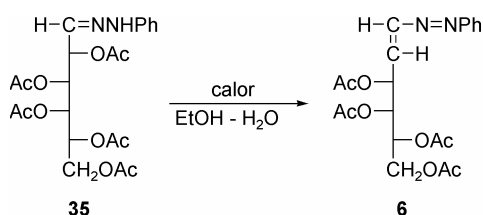
Los autores propusieron la estructura **31** al comprobar que el producto obtenido por Wolfrom y Blair no conducía a los formazanos cuando se trataba con sales de arildiazonio, lo que probaba la ausencia de la agrupación imínica  $-\text{CH}=\text{NNHPh}$ .



Esquema 59

Wolfrom y col.<sup>128,129</sup> determinaron finalmente la estructura correcta mediante estudios de  $^1\text{H}$ -RMN, demostrando que en realidad se trataba del azoalqueno **1**. De manera análoga obtuvieron el 4-bromofenilazoalqueno **5**.

En el mismo trabajo<sup>129</sup> describieron la preparación del fenilazoalqueno de configuración *D*-*lixo* **6**, por calentamiento de una disolución hidroalcohólica de la fenilhidrazona de la 2,3,4,5,6-penta-*O*-acetil-*aldehído*-*D*-galactosa (**35**).



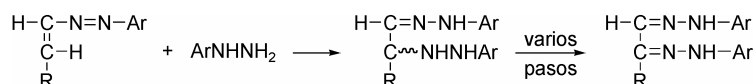
Esquema 60

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

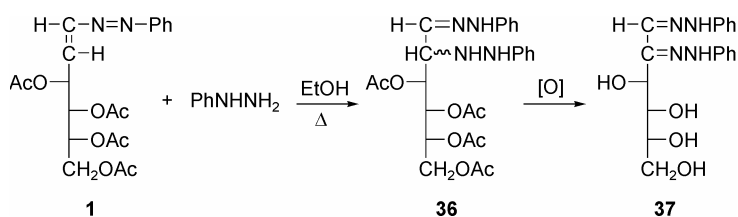
Así, se ha propuesto que los arilazoalquenos participan como intermedios en el proceso de formación de osazonas.<sup>130,131,132,133</sup>

<sup>128</sup> M. L. Wolfrom, A. Thompson y D. R. Lineback, *J. Org. Chem.*, **27** (1962) 2563.

<sup>129</sup> M. L. Wolfrom, G. Fraenkel, D. R. Lineback y F. Komitsky, *J. Org. Chem.*, **29** (1964) 457.

**Esquema 61**

El Khadem y *col.*<sup>132</sup> han comprobado que el tratamiento de **1** con exceso de fenilhidrazina conduce a la fenilosazona de la D-*arabino*-hexulosa o glucosazona (**37**).

**Esquema 62**

Inicialmente se debe formar una  $\alpha$ -(fenilhidrazino)fenilhidrazona (**36**) que después se oxida y desacetila, debido al exceso de fenilhidrazina, para dar la osazona **37**. No obstante, no está claro en qué extensión contribuye este proceso a la formación de osazonas.

Las estructuras azoalquénicas desempeñan también un papel destacado en la química de las osazonas. Mester y Moczar<sup>134</sup> han demostrado que la deshidro-D-glucosazona **38**, producto obtenido por oxidación aérea en medio básico de la fenilosazona de la D-*arabino*-hexulosa (**37**), posee una estructura de azoalqueno. Otras deshidroosazonas de azúcares muestran una estructura análoga.<sup>135</sup>

<sup>130</sup> H. Simon, K. D. Keil y F. Weygand, *Ber.*, **95** (1962) 17.

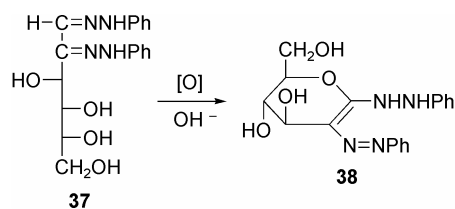
<sup>131</sup> J. Buckingham y R. D. Guthrie, *Chem. Commun.*, (1966) 781.

<sup>132</sup> H. S. El Khadem y A. Crossman, Jr., *Carbohydr. Res.*, **228** (1992) 451.

<sup>133</sup> L. Mester y H. S. El Khadem, en W. Pigman y D. Horton (Eds.), "The Carbohydrate Chemistry and Biochemistry", Vol. IB (2ª ed.), Academic Press, 1980, p. 949.

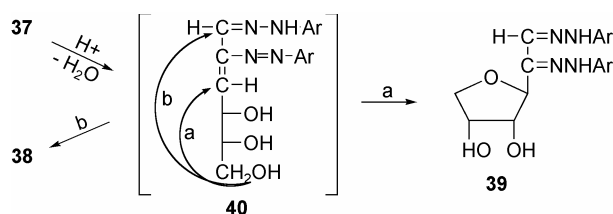
<sup>134</sup> L. Mester y E. Moczar, *Chem. Ind.*, (1962) 554.

<sup>135</sup> L. Mester y E. Moczar, *J. Org. Chem.*, **29** (1964) 247.



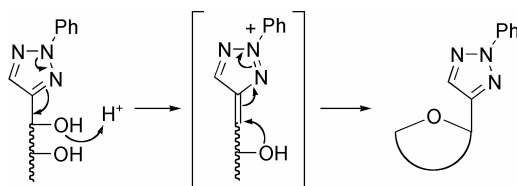
Esquema 63

Se ha propuesto<sup>136,137</sup> que tanto la formación catalizada por ácidos de deshidroosazonas (**38**) como de anhidroosazonas (**39**), a partir de osazonas de azúcares, transcurre a través de la formación de un azoalqueno (**40**). Posteriormente el C=C de azoalqueno o el C=N de hidrazona sufre la adición intramolecular de un grupo OH (Esquema 64).



Esquema 64

De igual forma se explican las epimerizaciones en C-3 de diversos derivados de osazonas.<sup>138</sup> Un mecanismo análogo al anterior se ha propuesto para la anhidrización catalizada por ácidos de polihidroxiálquiltriazoles.<sup>137</sup>



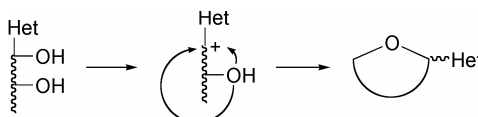
Esquema 65

<sup>136</sup> H. Simon, W. Moldenhauer y A. Kraus, *Chem. Ber.*, **102** (1969) 2777.

<sup>137</sup> H. S. El Khadem, *Carbohydr. Res.*, **23** (1972) 311.

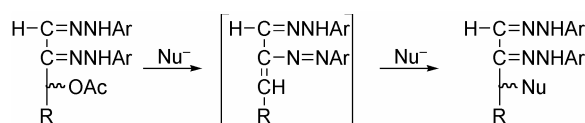
<sup>138</sup> A. Kraus y H. Simon., *Chem. Ber.*, **105** (1972) 954.

Este último mecanismo es formalmente análogo al propuesto<sup>139,140</sup> para la anhidrización de otros polihidroxiálquilheterociclos (furanos, pirroles, etc.), para los que se ha postulado la existencia de un carbocatión intermedio estabilizado por el heterociclo, que debe ser  $\pi$ -excedente, a diferencia del intermedio neutro **40** (Esquema 66).



Esquema 66

El tratamiento de las per-*O*-acetilosazonas de monosacáridos con diversos nucleófilos ( $\text{MeO}^-$ ,  $\text{NH}_3$ , etc.) conduce a la formación de anhidroosazonas y de osazonas sustituidas en la posición 3, lo que nuevamente se explica a través de la formación transitoria de un azoalqueno.<sup>141,142</sup>



Esquema 67

Existe una revisión<sup>143</sup> algo antigua de la química de las arilhidrazonas y osazonas de azúcares en la que se discute la importancia de las estructuras azoalquénicas.

También, se ha encontrado que los per-*O*-acetilformazanos de monosacáridos presentan un comportamiento estrechamente relacionado con el que acabamos de discutir para las osazonas. Así, una estructura de 1,1-bis(arilazo)alqueno (**41**) explica la formación de 2-desoxiformazanos (**42**), 2-*O*-metilformazanos (**43**), anhidroformazanos

<sup>139</sup> A. Gómez y A. Rodríguez, *Carbohydr. Res.*, **22** (1972) 53.

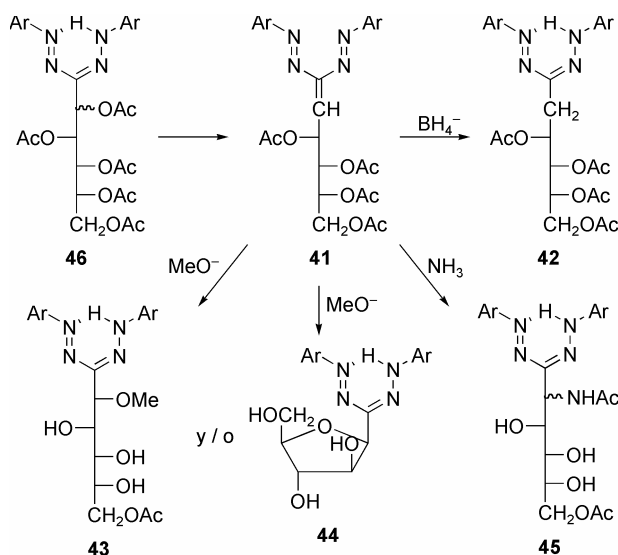
<sup>140</sup> J. A. Galbis, E. Román, J. L. Jiménez y F. Polo, *Carbohydr. Res.*, **102** (1982) 111.

<sup>141</sup> L. Somogyi, *Carbohydr. Res.*, **149** (1986) C5.

<sup>142</sup> L. Somogyi, *Carbohydr. Res.*, **175** (1988) 183.

<sup>143</sup> H. Simon y A. Kraus, *ACS Symp. Ser.*, **39** (1976) 188.

(44) y 2-acetamidoformazanos (45) por tratamiento de los per-*O*-acetilformazanos de monosacáridos (por ej., 46) con borohidruro sódico, metóxido sódico y amoníaco, respectivamente.<sup>144,145,146</sup>



Esquema 68

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

También, en algunos casos, las hidrazonas de los monosacáridos reaccionan a través de azoalquenos.<sup>147,148</sup> Así, se ha podido demostrar que la reducción con cianoborohidruro sódico de la tosilihidrazona 47 puede transcurrir por reducción de la agrupación C=N o bien a través de un azoalqueno intermedio (48), según el tipo de disolvente y el pH utilizados. Esta última reducción transcurre de forma estereoespecífica.

<sup>144</sup> V. Zsoldos-Mády, A. Messmer, I. Pintèr y A. Neszmélyi, *Carbohydr. Res.*, **62** (1978) 105.

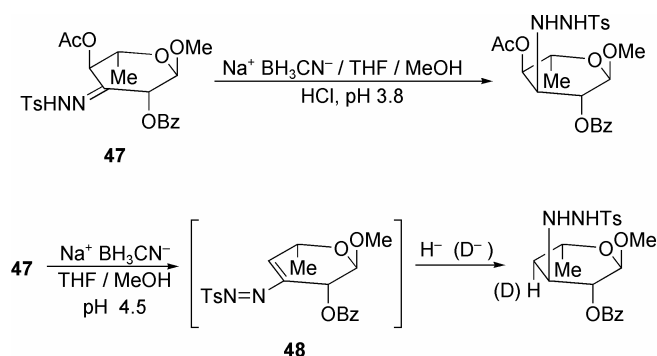
<sup>145</sup> A. Messmer, I. Pintèr, V. Zsoldos-Mády, A. Neszmélyi y J. Hegedüs-Vajda, *Acta Chim. Hung.*, **113** (1983) 393.

<sup>146</sup> I. Pintèr, V. Zsoldos-Mády, A. Messmer, P. Sandor y S. D. Gero, *Carbohydr. Res.*, **73** (1979) 103.

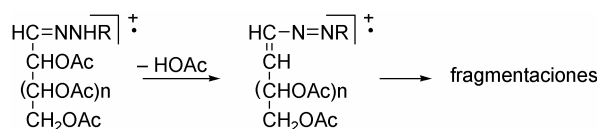
<sup>147</sup> P. M. Collins, S. Kumar y W. G. Overend, *Carbohydr. Res.*, **22** (1972) 187.

<sup>148</sup> O. Han, Y. Shih. L. Lin y H. Lin, *J. Org. Chem.*, **53** (1988) 2105.



**Esquema 69**

Algunas de las rutas de fragmentación en espectrometría de masas de las hidrazonas acetiladas de los monosacáridos parecen proceder de la formación inicial de azoalquenos.<sup>8,149</sup> Por ejemplo:

**Esquema 70**

<sup>149</sup> M. M. A. Rahman, E. S. H. El Ashry, A. A. Abdallah y N. Rashed, *Carbohydr. Res.*, **73** (1979) 103.

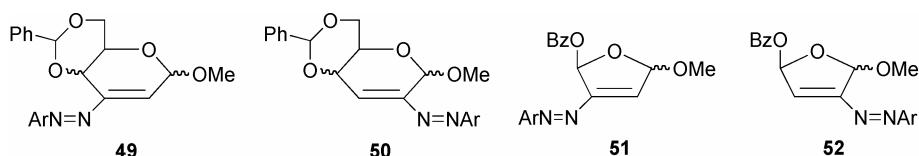
## II.1.4. Síntesis y reactividad de azoalquenos de carbohidratos

### II.1.4.1. Azoalquenos derivados de carbohidratos cíclicos

En el año 1972, Overend y *col.* inician una serie de trabajos destinados a la síntesis de diversos arilazoalquenos derivados de monosacáridos cíclicos, en los que el anillo podía ser piranósico<sup>150,151,152,153</sup> o furanósico.<sup>154</sup>

Se emplearon dos procedimientos sintéticos:

a) Eliminación 1,4 de una molécula de ácido a partir de un éster,<sup>150,151,153,154</sup> preparándose así las estructuras **49-52**.



b) Reacción de derivados  $\alpha,\beta$ -epoxycarbonílicos con arilhidrazinas,<sup>152</sup> para dar **53** y **54**.



Más tarde se estudia su reactividad frente a la adición nucleofílica (agua, alcoholes, aminas, amoníaco, acetilacetona, tioles, ácidos, magnesianos, nitrometano, hidruro y deuteruro)<sup>150,151,152,153,154</sup> y los procesos cicloaditivos.<sup>109,155</sup> Los iluros de azufre condujeron a la ciclopropanación o a la formación de pirazolinas, que también se obtuvieron en las cicloadiciones 1,3-dipolares con diazometano. Así mismo, se llevaron

<sup>150</sup> P. M. Collins, D. Gardiner, S. Kumar y W. G. Overend, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1972) 2596.

<sup>151</sup> P. M. Collins, W. G. Overend y V. M. Racz, *Carbohydr. Res.*, **45** (1975) 127.

<sup>152</sup> G. S. Hajivarnava, W. G. Overend y R. N. Williams, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1982) 205.

<sup>153</sup> N. Dang, V. R. N. Munasinghe y W. G. Overend, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1983) 257.

<sup>154</sup> P. M. Collins, J. R. Hurford y W. G. Overend, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1975) 2163.

<sup>155</sup> P. M. Collins, D. Gardiner, S. Kumar y W. G. Overend, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1972) 2611.

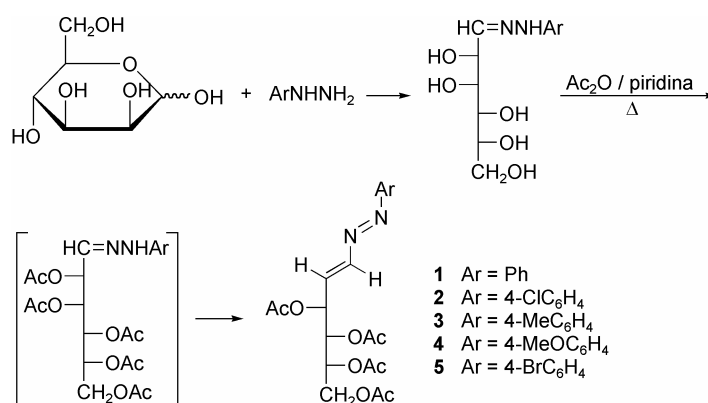
a cabo cicloadiciones [4 + 2] con acrilonitrilo, acrilato de metilo y acetilendicarboxilato de dimetilo, obteniendo piridazinas en todos los casos.

### II.1.4.2. Azoalquenos derivados de carbohidratos acíclicos

#### II.1.4.2.1. Síntesis

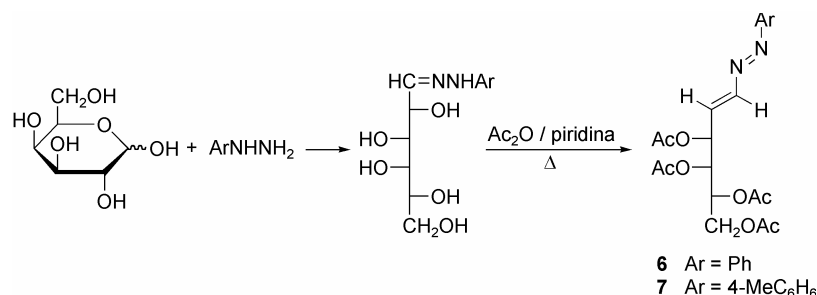
Recientemente, nuestro grupo de investigación ha descrito la síntesis de diversos azoalquenos derivados de monosacáridos acíclicos.<sup>8</sup>

Por acetilación y posterior eliminación 1,4 de ácido acético a partir de las correspondientes arilhidrazonas de la D-manosa se han obtenido los (1*E*,3*E*)-4-(1',2',3',4'-tetra-*O*-acetil-D-*arabino*-tetritol-1'-il)-1-*aril*-1,2-diaza-1,3-butadienos **1-5**, con buenos rendimientos. Para estas síntesis hemos empleado un procedimiento previamente descrito,<sup>128,129</sup> aunque ligeramente modificado por nosotros. La modificación consiste en llevar a cabo la acetilación y eliminación simultáneamente, calentando las mezclas de reacción (hidrazona en anhídrido acético y piridina) a unos 60°C durante un corto periodo de tiempo. De esta forma se abrevia el proceso y, cuando se vierte el medio de reacción sobre agua-hielo, suele separarse cristalino el diazabutadieno correspondiente. Tras una recristalización de etanol-agua se obtienen los productos con pureza adecuada para posteriores transformaciones, pudiéndose almacenar por tiempo indefinido sin descomposición.



Esquema 71

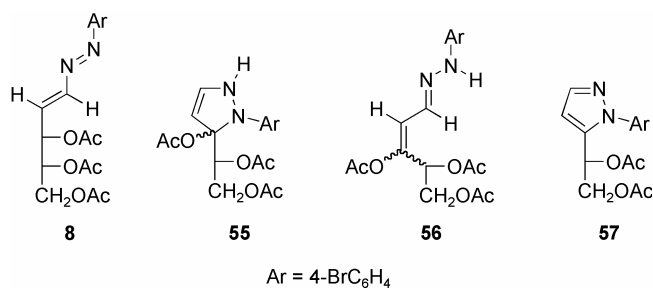
De forma análoga y partiendo de D-galactosa se han obtenido los azoalquenos **6** y **7** de configuración *D-lixo*.<sup>8</sup>



### Esquema 72

Los productos obtenidos son sustancias muy cristalinas, con colores que varían del amarillo al naranja según el sustituyente del anillo aromático.

Cuando se aplicó el procedimiento anterior a la D-ribose no se obtuvo cristalino el (1*E*,3*E*)-4-(1',2',3'-tri-*O*-acetil-D-*eritro*-tritol-1'-il)-1-(4-bromofenil)-1,2-diaza-1,3-butadieno (**8**). No obstante, pudo aislarse como un aceite mediante cromatografía en columna de media presión. Del medio de reacción se aisló un segundo producto al que inicialmente habíamos asignado<sup>8</sup> la estructura de pirazolina **55**, pero que en realidad posee la estructura de hidrazona  $\alpha,\beta$ -insaturada **56** y que en disolución se transforma lentamente en el pirazol **57**.



## II.1.4.2.2. Caracterización espectroscópica

Los compuestos **1-8** muestran una banda de absorción en el UV a unos 310 nm, análoga a la que presentan otros arildiazabutadienos.<sup>128,150,151,152,153,156,157</sup> Los espectros IR no presentan banda de NH ( $\sim 3300\text{ cm}^{-1}$ ), lo cual descarta la estructura de hidrazona de partida.

En los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN se observan las señales de H-1 y H-2, como dobles dobles, a campo muy bajo ( $\delta_{\text{H-1}} \sim 7.3\text{ ppm}$  y  $\delta_{\text{H-2}} \sim 6.8\text{ ppm}$ ), en una posición característica de la agrupación de alqueno. La magnitud de estos desplazamientos químicos y la gran constante de acoplamiento entre ambos protones (13.5 Hz) indica que en todos los casos se trata del isómero *E*.<sup>158,159</sup> No obstante, en algunos casos,<sup>100</sup> se ha detectado la formación de ambos isómeros, pero el *Z* acaba transformándose en el más estable *E*.<sup>158,159</sup> También el doble enlace N=N debe ser *E*, ya que está descrito<sup>20</sup> que el isómero *Z* no es estable y se convierte fácilmente en el primero. Por otro lado, el desplazamiento químico de H-2, no está de acuerdo<sup>158</sup> con una isomería *Z* para la agrupación N=N.

Los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN también confirman las estructuras de 1-aril-1,2-diaza-1,3-butadienos de **1-8** mostrando dos señales a  $\sim 150$  y  $\sim 136\text{ ppm}$  dentro del rango esperado para carbonos olefínicos.<sup>160</sup>

Recientemente, la estructura asignada a **10** ha sido plenamente confirmada por difracción de rayos X.<sup>161</sup>

## II.1.4.2.3. Análisis conformacional

Puesto que las conformaciones más estables que puede adoptar un compuesto en disolución pueden tener influencia en el transcurso estereoquímico de sus reacciones,

---

<sup>156</sup>A. J. Fatiadi y H. S. Isbell, *Carbohydr. Res.*, **5** (1967) 302.

<sup>157</sup>A. J. Fatiadi, *Carbohydr. Res.*, **7** (1968) 84.

<sup>158</sup>J. G. Schantl, *Org. Magn. Reson.*, **12** (1979) 652.

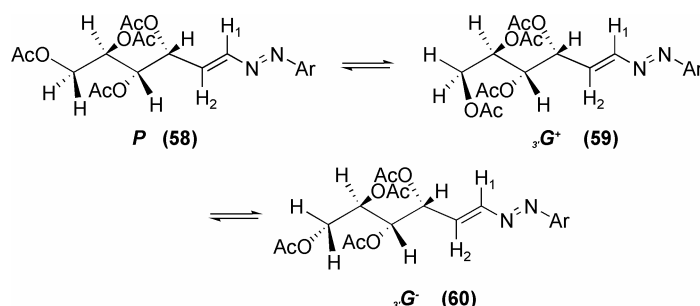
<sup>159</sup>J. G. Schantl y P. Margaretha, *Helv. Chim. Acta.*, **64** (1981) 2492.

<sup>160</sup>E. Breitmaier y W. Voelter, "Carbon-13 NMR Spectroscopy", Ed. Wiley-VCH, Weinheim, 1990.

<sup>161</sup>M. J. Diáñez, comunicación privada.

nos ha parecido apropiado realizar un estudio conformacional de los azoalquenos sintetizados.

Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN muestran que, en las condiciones de registro, las conformaciones preferentes de las cadenas tetraacetoxibutílicas de **1-5** son de zig-zag extendidas en un plano (conformaciones  $P^{162}$ ) como se deduce de los valores de las constantes de acoplamiento, similares a las descritas<sup>163</sup> para cadenas homomorfas de la misma configuración. Así, las parejas de protones H-3,4 y H-5,6 muestran entre sí una disposición *gauche*; en cambio, los protones H-4 y H-5 adoptan una disposición *anti*.



Esquema 73

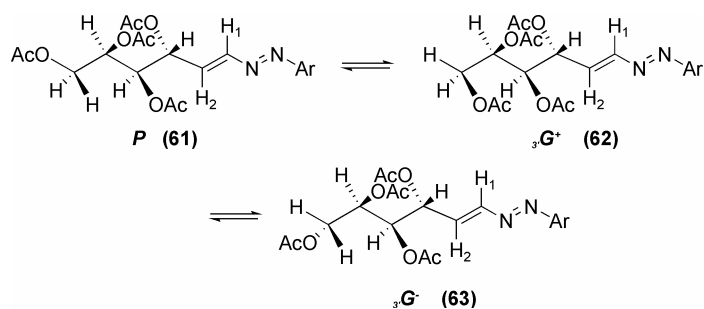
El acetoximetileno terminal muestra una mayor libertad conformacional. Las constantes de acoplamiento  $J_{5,6}$  (4.7 Hz) están de acuerdo con la presencia de los conformeros  $P$  (58) y  ${}_3G^+$  (59), siendo el primero más estable. El conformero  ${}_3G^-$  (60) debe contribuir poco o nada, ya que presenta una interacción 1,3-diaxial desestabilizante entre los acetoxilos de los carbonos C-4 y C-6. Además, se ha demostrado<sup>164</sup> que la disposición *gauche* entre dos acetoxilos vecinos es más estable que la correspondiente disposición *anti*, lo cual es un reflejo del denominado efecto *gauche* atractivo.<sup>165,166</sup>

<sup>162</sup>D. Horton y J. D. Wander, *J. Org. Chem.*, **39** (1974) 1859.

<sup>163</sup>M. Blanc-Muesser, J. Defaye y D. Horton, *Carbohydr. Res.*, **87** (1980) 71.

<sup>164</sup>C. A. Kingsbury y C. R. Cowles, *J. Org. Chem.*, **40** (1975) 1302.

<sup>165</sup>N. S. Zefirov, L. G. Gurvich, A. S. Shaskov, M. Z. Krimer y E. A. Vorob'eva, *Tetrahedron*, **32** (1976) 1211.



Esquema 74

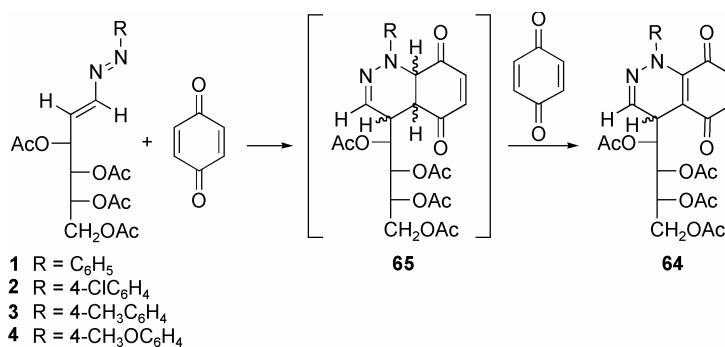
Las grandes constantes de acoplamiento  $J_{2,3}$  y  $J_{3,4}$  ( $>7$  Hz) medidas en los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de **6** y **7** indican una disposición antiperiplanar entre estos protones, en total acuerdo con las conformaciones  $P$ ,  ${}_3G^+$  y  ${}_3G^-$  (**61**, **62** y **63**, respectivamente). En este caso la conformación **62** debe ser la menos estable ya que presenta una interacción 1,3-diaxial de los acetoxilos en los carbonos C-4 y C-5.

#### II.1.4.2.4. Reactividad

La alta regio y estereoselectividad observada en la química de los azoalquenos derivados de carbohidratos cíclicos, auguraba grandes posibilidades sintéticas para los azoalquenos derivados de carbohidratos de cadena abierta.

Las expectativas se vieron confirmadas<sup>7</sup> al estudiar las cicloadiciones de estos azoalquenos con quinonas. La reacción de **1-4** con 1,4-benzoquinona condujo a una mezcla diastereomérica de 1,4-dihidro-1,2-diazanaftoquinonas **64**.

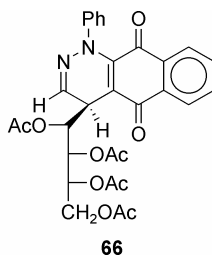
<sup>166</sup>E. Juaristi, E. L. Eliel, P. A. Lehmann y X. A. Domínguez, "Tópicos Modernos de Estereoquímica", Ed. Limusa, México, 1983. Cap. 5.



### Esquema 75

Inicialmente, se deben formar los correspondientes aductos de Diels-Alder **65**, que no se aislan y que, en presencia de un exceso de quinona, se oxidan a **64**.

De forma análoga se obtuvo la 1,4-dihidro-1,2-diazaantraquinona **66**.

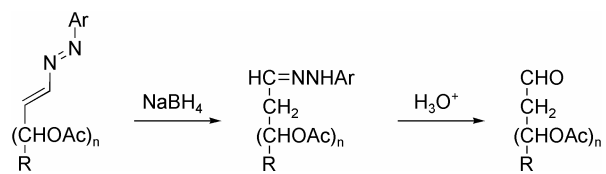


La reacción, para la que no hemos encontrado precedentes en la literatura, transcurre con alta selectividad diastereofacial, formándose con preferencia uno de los dos aductos, aunque la estereoquímica absoluta del nuevo centro quiral en el aducto mayoritario permanece aun sin determinar.

Recientemente, Joergensen y Pedersen<sup>167</sup> han utilizado los azoalquenos derivados de carbohidratos acíclicos para sintetizar 2-desoxialdosas. El procedimiento consistió en una reducción de los azoalquenos con borohidruro sódico, que generó las correspondientes 2-desoxiarilhidrazonas, y posterior hidrólisis (Esquema 76).

<sup>167</sup> C. Joergensen y C. Pedersen, *Carbohydr. Res.*, **299** (1997) 307.

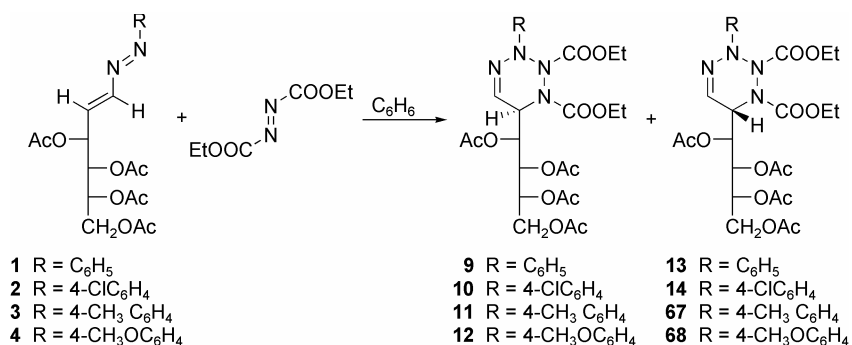


**Esquema 76**

## II.2. NUEVAS INVESTIGACIONES

### II.2.1. Reacción de azoalquenos con azodicarboxilato de dietilo

Se ha llevado a cabo la reacción de los diazabutadienos **1-4** con azodicarboxilato de dietilo en benceno a temperatura ambiente (Esquema 77). La cromatografía en capa fina (éter etílico - éter de petróleo 2:1) mostró que en un periodo de tiempo de uno a dos meses las reacciones prácticamente se habían completado, desapareciendo el azoalqueno de partida. En todos los casos se observó la formación de dos productos nuevos, de  $R_f$  muy parecidos, que se separaron por cromatografía en columna de media presión.<sup>168</sup> De esta forma se aislaron y caracterizaron las (6*R*)-6-(1',2',3',4'-tetra-*O*-acetil-D-*arabino*-tetritol-1-il)-3-*aril*-1,2-bis(etoxicarbonil)-1,2,3,6-tetrahidro-1,2,3,4-tetrazinas **9-12**, componentes mayoritarios de las mezclas de reacción y, en dos casos, sus diastereómeros minoritarios de configuración 6*S* (**13** y **14**).

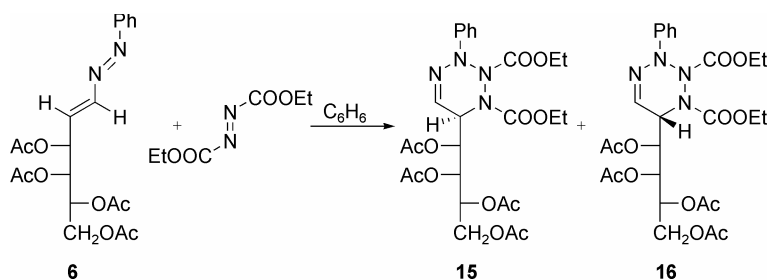


Esquema 77

Cuando la reacción se realiza a reflujo se completa en menos tiempo, pero transcurre con menos limpieza, observándose la formación de productos de descomposición.

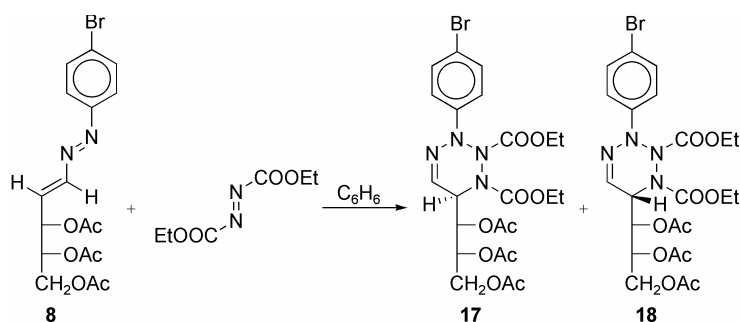
<sup>168</sup>W.C. Still, M. Kahn y A. Mitra, *J. Org. Chem.*, **43** (1978) 2923.

A partir del azoalqueno de configuración *D-lixo* (**6**) se obtuvo una mezcla de los diastereómeros **15** y **16** (Esquema 78), que presentan configuraciones *6R* y *6S*, respectivamente, en la que predomina **15** (Tabla 5).



Esquema 78

Análogamente, los aductos **17** (*6R*) y **18** (*6S*) se formaron en la reacción del azoalqueno **8**, de configuración *D-eritro*, con azodicarboxilato de dietilo, predominando el compuesto **18** (Esquema 79).



Esquema 79

Cuando las reacciones se llevaron a cabo sin disolvente, en relación molar azoalqueno-azodicarboxilato de dietilo 1:2.5, irradiando con microondas (2.45 GHz), se observó que los azoalquenos de partida se consumían cuantitativamente al cabo de unas seis horas. Los rendimientos de los productos aislados y la proporción de los diastereómeros formados coincidió con los encontrados en las reacciones realizadas en benceno a temperatura ambiente. El análisis por <sup>1</sup>H- y <sup>13</sup>C-RMN de las mezclas crudas

de reacción indicó que el proceso había transcurrido con gran limpieza, no detectándose la presencia de subproductos.

Los productos **10**, **15** y **17** se aislaron como sólidos cristalinos, los demás se presentaron como aceites densos que resistieron todos los intentos de cristalización.

### II.2.1.1. Determinación estructural.

La estructura asignada a **10** y, por extensión, las de los demás aductos con azodicarboxilato de dietilo se confirmó mediante difracción de rayos X.<sup>169</sup> La Figura 1 muestra la estructura determinada por esta técnica. La configuración absoluta del nuevo centro quiral en C-6 resultó ser *R* y el anillo de tetrahidrotetrazina se presentó con una conformación próxima a la de bote torcido. El plano medio del heterociclo forma un ángulo diédrico con el anillo aromático de 153.2° y con el plano de la cadena de azúcar de 71.3°.

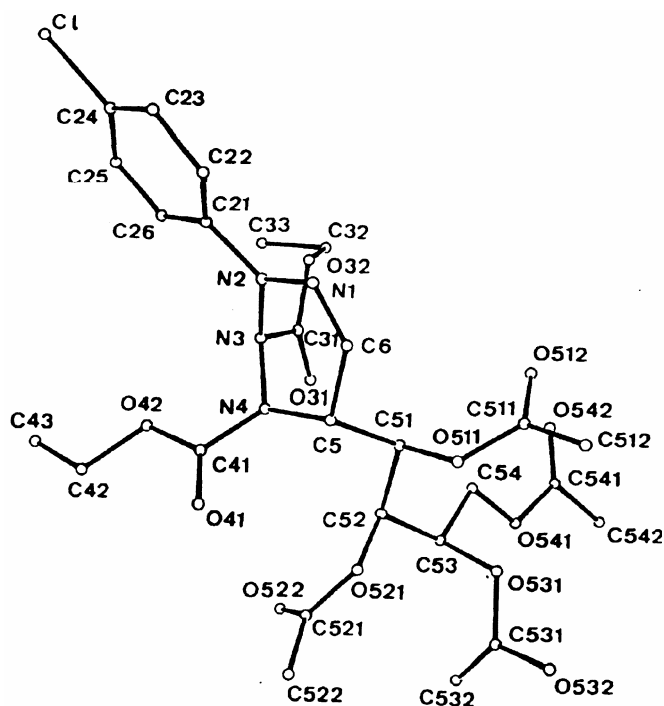


Figura 1

<sup>169</sup>M. J. Diáñez, M. D. Estrada, A. López-Castro y S. Pérez-Garrido, *Acta Cryst.*, **C50** (1994) 1972.

Las estructuras de los aductos **9-17** se asignaron inicialmente de acuerdo con los antecedentes bibliográficos,<sup>95,156</sup> análisis elementales y datos espectroscópicos (UV, IR, <sup>1</sup>H- y <sup>13</sup>C-RMN y espectrometría de masas), que eran análogos a los publicados para productos similares. Los espectros UV muestran una banda de absorción a ~280 nm, análoga a la que presentan las arilhidrazonas de azúcares.<sup>128,129</sup> Los espectros IR no muestran absorciones significativas, coincidiendo la absorción del enlace C=N con la señal del anillo aromático a ~1600 cm<sup>-1</sup>.

**Tabla 1.** <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Desplazamientos químicos (δ) de los compuestos **9-18**.

Comp.	H-5	H-6	H-1'	H-2'	H-3'	H-3''	H-4'	H-4''
<b>9</b>	6.92d	4.83dd	5.52dd	5.64dd	5.23m	---	4.38-4.02m	
<b>10</b>	6.93d	4.83dd	5.50dd	5.64dd	5.23ddd	---	4.32dd	4.06dd
<b>11</b>	6.91d	4.82dd	5.50dd	5.63dd	5.23ddd	---	4.33dd	4.05dd
<b>12</b>	6.98d	4.83dd	5.50dd	5.65dd	5.23ddd	---	4.33dd	4.05dd
<b>13</b>	7.01d	4.99dd	5.48dd	5.75dd	5.36m	---	4.44dd	4.35-4.10m
<b>14</b>	7.00d	4.99dd	5.48t	5.74t	5.36m	---	4.44dd	4.35-4.12m
<b>15</b>	7.17d	4.98dd	5.36dd	5.58t	5.47ddd	---	4.31dd	4.16dd
<b>16</b>	6.90d	4.95dd	5.52dd	5.74sa	5.35ddd	---	4.40dd	3.81sa
<b>17</b>	6.94d	4.99dd	5.59dd	5.49da	4.37-4.01m		---	---
<b>18</b>	7.15d	4.94dd	5.38t	5.49ddd	4.45dd	4.33dd	---	---

**Tabla 2.**  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): Constantes de acoplamiento ( $J$ ) de los compuestos **9-18**.

Comp.	$J_{5,6}$	$J_{1',6}$	$J_{1',2'}$	$J_{2',3'}$	$J_{2',3''}$	$J_{3',3''}$	$J_{3',4'}$	$J_{3',4''}$	$J_{4'',4''}$
<b>9</b>	3.5	10.2	1.7	8.1	---	---	---	---	---
<b>10</b>	3.5	10.1	1.6	8.2	---	---	2.9	6.6	12.6
<b>11</b>	3.6	10.2	1.7	8.2	---	---	2.9	6.7	12.8
<b>12</b>	3.6	10.2	1.6	8.3	---	---	2.9	6.6	12.4
<b>13</b>	3.0	4.6	6.5	5.1	---	---	3.7	---	11.5
<b>14</b>	3.4	4.9	4.9	4.9	---	---	3.7	---	12.1
<b>15</b>	3.5	3.1	4.1	4.6	---	---	4.8	5.6	12.0
<b>16</b>	3.7	2.8	10.2	8.1	---	---	4.0	1.5	11.8
<b>17</b>	3.6	2.6	10.2	---	---	---	---	---	---
<b>18</b>	3.4	3.9	3.9	3.9	6.1	12.2	---	---	---

En los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN se observa la presencia de dos grupos etilo con desplazamientos químicos distintos, que prueban que la molécula de azodicarboxilato de dietilo se ha unido a los azoalquenos. El doblete que aparece a  $\sim 7$  ppm corresponde al protón azometínico, H-5 (Tabla 1). Las señales restantes fueron asignadas con ayuda de experiencias de doble resonancia y sus desplazamientos químicos fueron similares en todos los aductos. En cambio, algunas constantes de acoplamiento varían fuertemente de un diastereómero a otro (Tabla 2).

Los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN están de acuerdo con la estructura asignada (Tabla 3). El registro de los espectros DEPT y de correlación heteronuclear permitió la asignación inequívoca de todas las señales. Destaca la señal del carbono azometínico que aparece a  $\sim 135$  ppm, debido a su carácter de carbono trigonal.

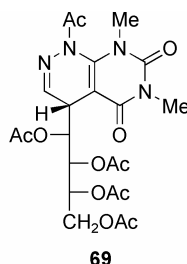
**Tabla 3.**  $^{13}\text{C}$ -RMN (50.33 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): Desplazamientos químicos ( $\delta$ ) de los compuestos **9-18**.

Comp.	C-5	C-6	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'
<b>9</b>	135.13	51.12	68.96	68.32	67.54	62.42
<b>10</b>	135.40	51.95	68.74	68.09	67.31	62.21
<b>11</b>	135.02	51.03	68.93	68.30	67.54	62.45
<b>12</b>	136.01	50.68	68.61	67.29	68.04	62.22
<b>13</b>	134.10	53.09	69.98	69.98	69.25	61.30
<b>14</b>	134.44	53.05	70.03	69.93	69.25	61.29
<b>15</b>	136.45	52.46	72.88	69.80	68.61	61.61
<b>16</b>	134.32	52.61	68.13	67.97	67.59	62.90
<b>17</b>	135.02	52.70	68.21	67.55	61.00	---
<b>18</b>	136.52	52.10	72.80	69.85	61.43	---

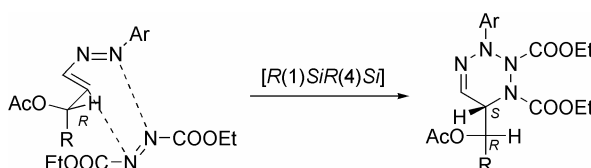
Estas tetrazinas fueron analizadas por espectrometría de masas presentando tres patrones de fragmentación distintos: (a) la pérdida de un grupo  $\text{CO}_2\text{Et}$  seguido de la eliminación de unidades de ácido acético y acetato, (b) la eliminación de unidades de cetena ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ) y acetato, y (c) la eliminación inicial de un fragmento de  $\text{ArN}_2$  seguido de la pérdida de acetato y ácido acético como fragmentos clave. Estos resultados proporcionan una información clara de las composiciones globales de cadena de azúcar y heterociclo. Así, para el compuesto **10**, la presencia de la mencionada serie de fragmentaciones con  $m/z$  de 570 y 568  $[\text{M} - \text{AcOH}]^+$ , 557 y 555  $[\text{M} - \text{CO}_2\text{Et}]^+$ , y 489  $[\text{M} - \text{ArN}_2]^+$ , junto con la abundancia de los iones con  $m/z$  141 y 139  $[\text{ArN}_2]^+$ , 73, 60 y 43 ponen de manifiesto la formación de dichos cicloaductos.

### II.2.1.2. Determinación de la configuración absoluta de los centros quirales

Inicialmente, asignamos una configuración absoluta  $6S$  al cicloadducto mayoritario obtenido por reacción de **2** con azodicarboxilato de dietilo, basándonos en la comparación de su espectro de dicroísmo circular con el de **69**.<sup>170</sup>



Este resultado podía justificarse como consecuencia de un ataque  $[R(1)SiR(4)Si]$ <sup>171</sup> del dienófilo sobre el conformero *s-cis* de **2** (Esquema 80) y estaba de acuerdo con los resultados encontrados por Franck y col. sobre la selectividad diastereofacial de las reacciones Diels-Alder de 1,3-butadienos quirales.<sup>172</sup>



**Esquema 80**

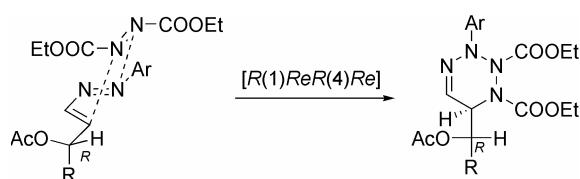
No obstante, la determinación de la estructura **10** por difracción de rayos X demostró que la configuración absoluta del carbono 6 de este compuesto es *R* y, por tanto, corresponde a un ataque  $[R(1)ReR(4)Re]$  del dienófilo al conformero *s-cis* de **2** (Esquema 81).

<sup>170</sup>M. Ogura, M. Sakaguchi, K. Nakata, N. Hida y H. Takeuchi, *Chem. Pharm. Bull.*, **29** (1981) 629.

<sup>171</sup>M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios, *Tetrahedron: Asymmetry*, **7** (1996) 2333.

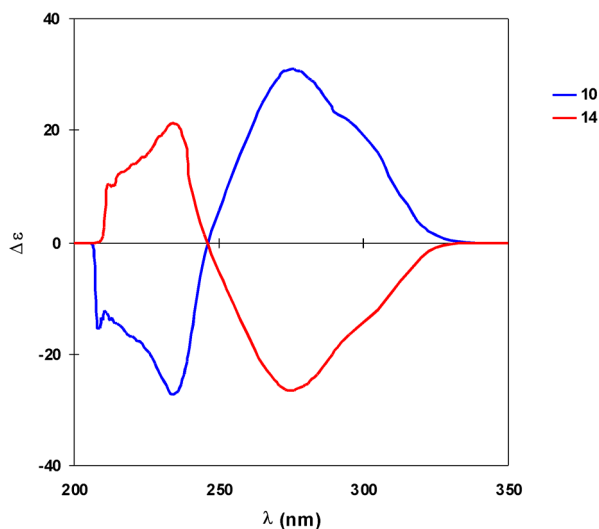
<sup>172</sup>R. Tripathy, R. W. Franck y K. D. Onan, *J. Am. Chem. Soc.*, **110** (1988) 3257.





Esquema 81

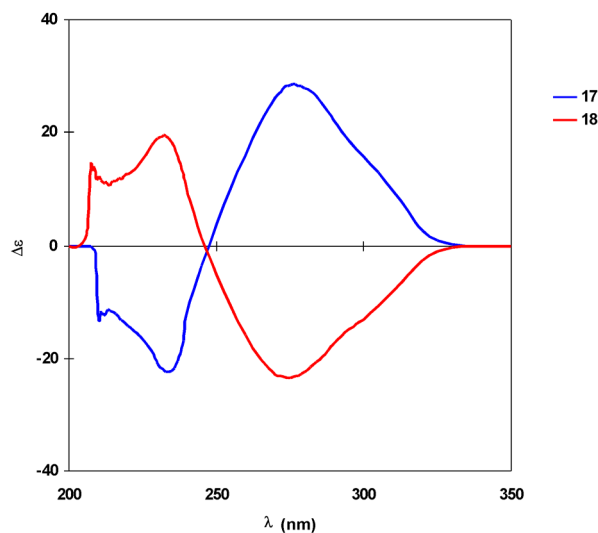
Conocida de forma inequívoca esta configuración, fue posible determinar también de forma inequívoca la configuración de los demás aductos con azodicarboxilato de dietilo. El compuesto **14**, epímero minoritario de **10**, al que le debe corresponder la estereoquímica opuesta en C-6, muestra un espectro de dicroísmo circular que es la imagen especular del espectro de **10** (Figura 2). De ello se deduce que la forma del espectro depende exclusivamente de la configuración absoluta del carbono quiral C-6 del anillo de tetrazina. El resto de los centros quirales de la cadena poliacetoxílica apenas influyen.



**Figura 2.** Espectros de dicroísmo circular de **10** y **14** registrados en etanol.

En consecuencia, como los espectros de dicroísmo circular de **9**, **11**, **12**, **15** y **17** son análogos al de **10** todos deben poseer una configuración absoluta *R* en C-6. Por otro

lado, los espectros de **13**, **16** y **18** son iguales al que presenta **14** y, por tanto, la estereoquímica absoluta en C-6 será idéntica a la de este aducto, es decir, *S* (Figura 3).



**Figura 3.** Espectros de dicroísmo circular de los diastereómeros **17** y **18** en etanol.

Los poderes rotatorios que presentan **9-16** (Tabla 4) están de acuerdo con las conclusiones anteriores y de su estudio se puede extraer una regla muy sencilla para asignar la configuración en C-6 de estos compuestos. Así, los poderes rotatorios de **10** y **14** son grandes y de signo opuesto, al igual que ocurre con **9** y **13**. Aplicando el principio de superposición óptica de van't Hoff y realizando un análisis análogo al utilizado en las reglas de isorrotación de Hudson<sup>173,174</sup> se puede calcular la contribución del centro quiral en C-6 al poder rotatorio total. Por ej., el poder rotatorio total de **10** será la suma del poder rotatorio del centro 6*R* (R) y de los centros quirales de la cadena poliacetoxílica (C) (Ecuación 1).

$$[\alpha]_D = +382^\circ = R + C$$

### Ecuación 1

<sup>173</sup>C.S. Hudson, *J. Am. Chem. Soc.*, **31** (1909) 66.

<sup>174</sup>C.S. Hudson, *Adv. Carbohyd. Chem.*, **3** (1948) 15.

Análogamente, para **14** se puede establecer la Ecuación 2:

$$[\alpha]_D = -174^\circ = S + C = -R + C$$

### Ecuación 2

ya que  $R = -S$ .

Restando a la Ecuación 1 la Ecuación 2 se obtiene la contribución de la configuración 6R:

$$+556^\circ = 2R \Rightarrow R = +278^\circ$$

Por otro lado, de la suma de ambas ecuaciones se obtiene la contribución C del resto de los centros quirales:

$$+208^\circ = 2C \Rightarrow C = +104^\circ$$

Análogos resultados se alcanzan a partir de los poderes rotatorios de **9** y **13**.

Como el valor absoluto de R es mucho mayor que el de C, la configuración absoluta en C-6 será la que determine el signo del poder rotatorio: positivo si es R y negativo si es S, lo que está de acuerdo con los datos de la Tabla 4. Si este análisis se realiza sobre la pareja **15-16** ( $R = +205^\circ$ ,  $C = +6^\circ$ ) o sobre **17-18** ( $R = +193^\circ$ ,  $C = +24^\circ$ ) se alcanzan las mismas conclusiones. Por tanto, podemos enunciar la siguiente regla: *Para los aductos de azoalquenos con azodicarboxilato de dietilo, un valor positivo del poder rotatorio indica una configuración absoluta R en C-6 y un valor negativo una configuración S.*

**Tabla 4**

Compuesto	Configuración absoluta en C-6	$[\alpha]_D$
<b>9</b>	<i>R</i>	+334°
<b>10</b>	<i>R</i>	+382°
<b>11</b>	<i>R</i>	+442°
<b>12</b>	<i>R</i>	+417°
<b>13</b>	<i>S</i>	-166°
<b>14</b>	<i>S</i>	-174°
<b>15</b>	<i>R</i>	+414°
<b>16</b>	<i>S</i>	-403°
<b>17</b>	<i>R</i>	+408°
<b>18</b>	<i>S</i>	-361°

### II.2.1.3. Selectividad diastereofacial de las cicloadiciones

Hemos determinado la proporción en que se forman las parejas de epímeros en C-6 por integración en los espectros de RMN de las señales correspondientes a cada compuesto en el crudo de reacción. Los resultados procedentes de los espectros de  $^1\text{H}$ - y  $^{13}\text{C}$ -RMN son totalmente concordantes, como se desprende de los valores recogidos en la Tabla 5.

**Tabla 5**

Azoalqueno de partida	Aductos 6 <i>R</i> + 6 <i>S</i>	Proporción de aductos 6 <i>R</i> /6 <i>S</i>		Rendimiento (%) <sup>a</sup>
		<sup>1</sup> H-RMN	<sup>13</sup> C-RMN	
<b>1</b>	<b>9 + 13</b>	85 : 15	86 : 14	93
<b>2</b>	<b>10 + 14</b>	84 : 16	85 : 15	96
<b>3</b>	<b>11 + 67</b>	88 : 12	86 : 14	87
<b>4</b>	<b>12 + 68</b>	85 : 15	86 : 14	92
<b>6</b>	<b>15 + 16</b>	66 : 33	---	91
<b>8</b>	<b>17 + 18</b>	35 : 65	34 : 66	79

<sup>a</sup>Rendimientos globales de las mezclas de diastereómeros 6*R*/6*S*

Se observa que la configuración del nuevo centro quiral en el diastereómero más abundante (*R* en **9-12**) viene determinada por la configuración del centro quiral más próximo al sistema diénico (*R*) de acuerdo con los resultados de Frank y *col.*<sup>175</sup> En efecto, cuando se parte de **8**, el diastereómero más abundante **18** tiene configuración 6*S*, debido a que ahora el primer centro quiral del sistema diénico es *S*.

**Tabla 6**

## Estereoquímica

Centro quiral más cercano al sistema diénico	Nuevo centro quiral
<i>R</i>	<i>R</i>
<i>S</i>	<i>S</i>

De los datos de la Tabla 5 se desprende además que la selectividad facial es muy elevada cuando se usan azoalquenos con configuración *D-arabino* (**1-4**); en cambio, cuando la configuración es *D-lixo* (**6**) esta selectividad disminuye marcadamente. Estos

<sup>175</sup>R. W. Frank, S. Argade, C. S. Subramaniam y D. M. Frechet, *Tetrahedron Lett.*, **26** (1985) 3187.

datos sugieren que, aunque la configuración del centro quiral más cercano al sistema diénico determina la configuración del aducto más abundante, la proporción entre ambos depende también del segundo centro quiral. Cuando la estereoquímica relativa entre ambos es *treo* (como en **1-4**) la estereoselectividad es más acusada que cuando es *eritro* (como en **6**). Una confirmación de esta conclusión la obtuvimos cuando preparamos **8** y lo hicimos reaccionar con azodicarboxilato de dietilo: de nuevo la diastereoselectividad resultó baja.

**Tabla 7**

## Diastereoselectividad

Estereoquímica relativa de los dos centros quirales más próximos al sistema diénico	Proporción de diastereómeros
<i>eritro</i>	baja
<i>treo</i>	alta

## II.2.2. Estudio teórico de la reacción de azoalquenos con azocompuestos

### II.2.2.1. Introducción

El estudio teórico de la reacción de cicloadición de los (1*E*,3*E*)-4-(1',2',3',4'-tetra-*O*-acetil-D-*arabino*-tetritol-1'-il)-1-*aril*-1,2-diaza-1,3-butadienos (1-4) con azodicarboxilato de dietilo y, en particular, la justificación de la diastereoselectividad observada nos ha obligado a considerar, de forma pormenorizada, los diferentes factores que podrían afectar a la estabilidad de los reactivos, productos y estados de transición.

Suele ser habitual en los estudios teóricos de procesos en los que participan moléculas complejas, 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 el efecto que ejerce sobre la evolución global del proceso: la presencia de un sustituyente quiral de configuración D-*arabino* en el C-4 del 1,2-diaza-1,3-butadieno, la existencia de un núcleo aromático en el N-1 del mismo reactivo, la configuración y los sustituyentes del azocompuesto y el modo de aproximación (*endo/exo*) de los reactivos.

Ni siquiera la simulación con modelos moleculares reducidos nos ha permitido emplear 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 de un tratamiento semiempírico del problema, llevado a cabo con el método PM3,<sup>176</sup> incorporado en el paquete de programas GAUSSIAN 94W.<sup>177</sup>

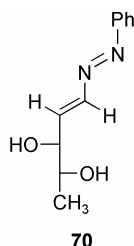
---

<sup>176</sup>J. J. P. Stewart, *J. Comput. Chem.*, **10** (1989) 209.

<sup>177</sup>M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, P. M. W. Gill, B. G. Johnson, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, T. Keith, G. A. Petersson, J. A. Montgomery, K. Raghavachari, M.A. Al-Laham, V. G. Zakrzewski, J. V. Ortiz, J. B. Foresman, J. Cioslowski, B.B. Stefanov, A. Nanayakkara, M. Challacombe, C. Y. Peng, P. Y. Ayala, W. Cheng, M. W. Wong, J. L. Andres, E. S. Replogle, R.

### II.2.2.2. Naturaleza y estereoselectividad de la cicloadición

En el primer modelo de reacción hemos estudiado el comportamiento del 1,2-diaza-1,3-butadieno **70** frente al azodicarboxilato de dietilo. La estructura **70** contiene una cadena de configuración *D-treo*, con la misma configuración relativa que los dos primeros carbonos de la cadena poliactoxílica de **1**. Asimismo, un grupo fenilo no sustituido simula la presencia del anillo aromático unido al N-1 del azoalqueno **1**.



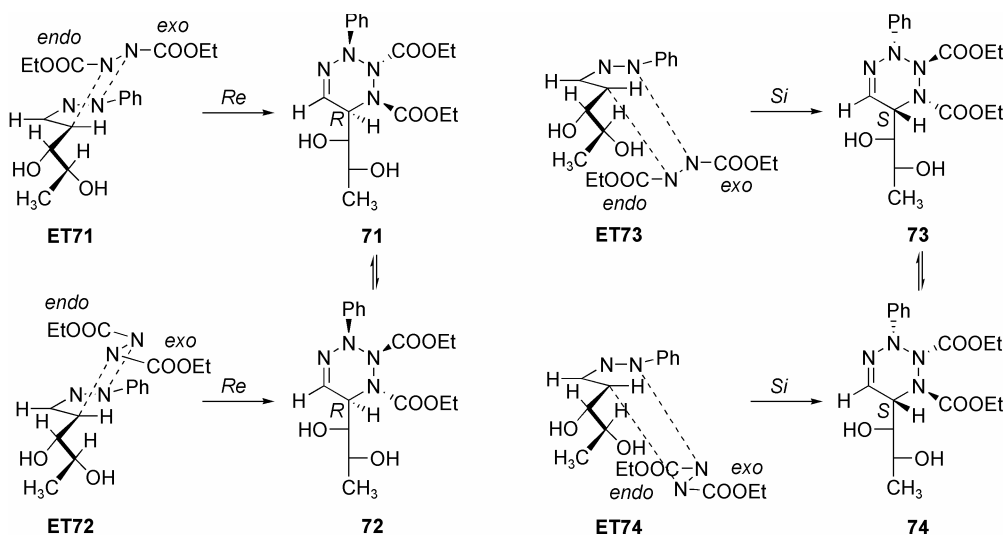
La teoría de las perturbaciones de los orbitales moleculares (PMO) permite afirmar que esta reacción es una cicloadición hetero-Diels Alder con demanda electrónica normal, debido al carácter dominante de la interacción HOMO (dieno) – LUMO (dienófilo) ( $\Delta E = 8.78$  eV) frente a la interacción HOMO (dienófilo) – LUMO (dieno) ( $\Delta E = 9.46$  eV).

El sistema de 1,2-diaza-1,3-butadieno en conformación *s-cis* define un plano, una de cuyas caras presenta los cuatro átomos del sistema con proquiralidad *Re* ( $1Re, 2Re, 3Re, 4Re$ ), que a partir de ahora definiremos abreviadamente como *Re*, y, en consecuencia, para la otra cara los cuatro presentan proquiralidad *Si* ( $1Si, 2Si, 3Si, 4Si$ ), que definiremos abreviadamente como *Si*.

Asumiendo que el azodicarboxilato de dietilo conserva la configuración *E* durante el proceso de acercamiento al dieno, sus cuatro posibles formas de aproximación a las caras *Re/Si* del azoalqueno quiral **70** conducirían a la formación de los cicloaductos **71-74** (Esquema 82). No obstante, la rápida inversión de configuración que pueden sufrir



los nitrógenos quirales presentes en el anillo de 1,2,3,4-tetrazina, reduce las diferencias estereoquímicas de los cicloaductos **71-74** a la distinta configuración *R* o *S* que puede presentar el carbono 6 del heterociclo.



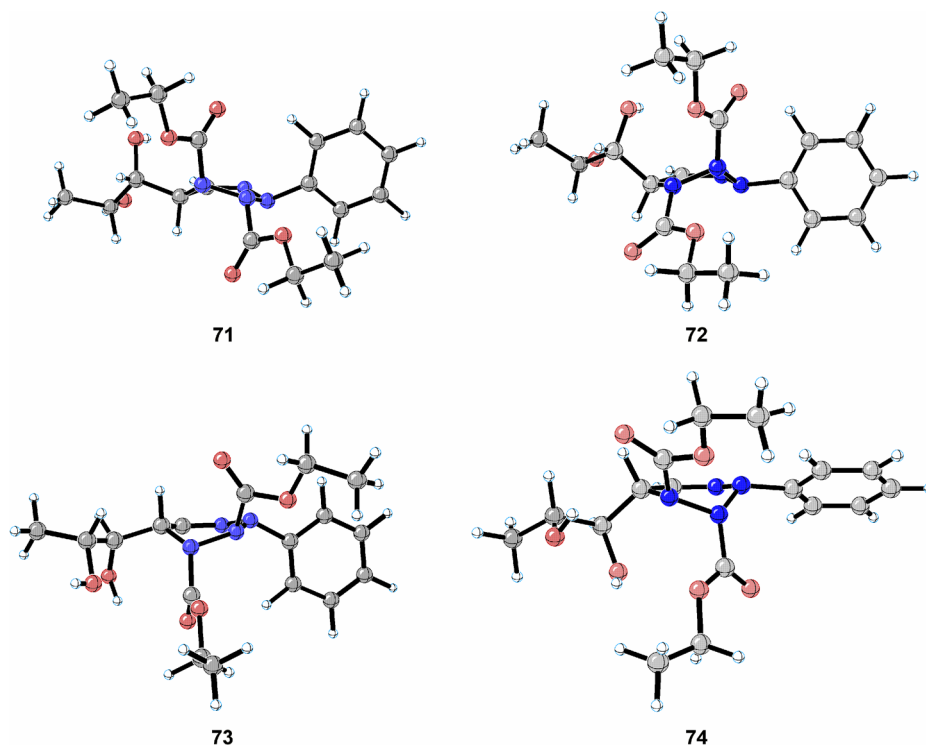
**Esquema 82**

La Tabla 8 recoge los datos más significativos procedentes de la optimización de las geometrías de los cicloaductos (**71-74**) y de sus correspondientes estados de transición (**ET71-ET74**). Destaca la estabilidad de **ET71** que explicaría la formación mayoritaria de **71** (configuración *6R*), por aproximación del dienófilo por la cara *Re* del dieno, más accesible que la *Si*, debido a la disposición que adopta el sustituyente quiral en C-6. Este resultado coincide con la observación experimental de que **9** (configuración *6R*) y, por extensión **10-12**, son los productos mayoritarios de las reacciones de **1-4** con azodicarboxilato de dietilo. Sin embargo, las longitudes de los enlaces 1-6 y 3-4 que se forman en el proceso cicloaditivo o el ángulo diedro que separa los grupos carbonilo del dienófilo no difieren significativamente de unos estados de transición a otros. En todos los casos, se observa un alto grado de concertación, aunque los procesos no son sincrónicos debido a la distinta naturaleza de los dos enlaces que se forman (C-N y N-N).

**Tabla 8.** Datos termodinámicos y geométricos de **71-74** y sus estados de transición.

	Cicloaductos				Estados de transición			
	<b>71</b>	<b>72</b>	<b>73</b>	<b>74</b>	<b>ET71</b>	<b>ET72</b>	<b>ET73</b>	<b>ET74</b>
$\Delta H_f^a$	-145.72	-145.58	-142.54	-147.29	-105.61	-97.71	-98.40	-98.10
$r_{1-6}^b$	1.511	1.517	1.506	1.514	2.054	2.026	2.056	2.019
$r_{3-4}^b$	1.525	1.488	1.529	1.492	1.845	1.887	1.847	1.889
$d_{C-1-2-C}^c$	130.20	127.36	131.83	128.19	152.54	152.10	152.79	152.99

<sup>a</sup>Calores de formación en kcal/mol. <sup>b</sup>Distancias en Å. <sup>c</sup>Ángulos en grados.

**Figura 4**

La Figura 4 muestra las geometrías optimizadas de los cicloaductos **71-74** y la Figura 5 la de sus correspondientes estados de transición **ET71-ET74**.

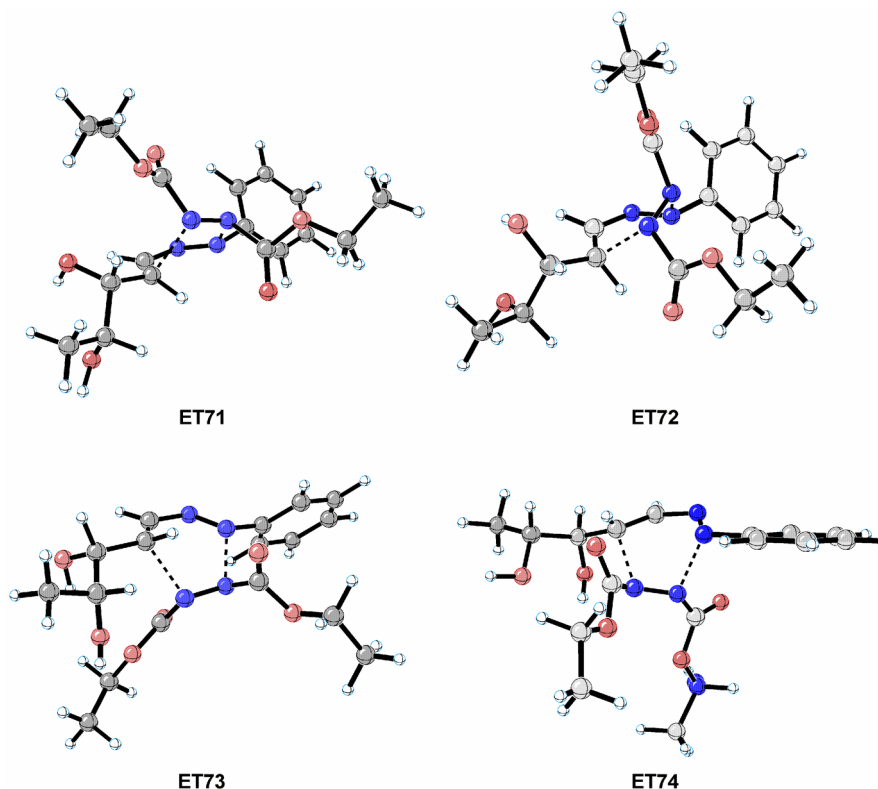
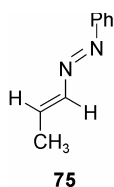


Figura 5

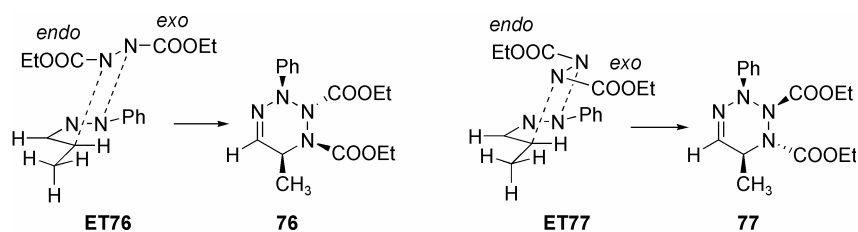
### II.2.2.3. Influencia de los sustituyentes del sistema de 1,2-diaza-1,3-butadieno

Con objeto de valorar la influencia de la cadena carbonada unida al C-4 del heterodieno en la selectividad del proceso, modificamos el modelo de reacción transformando **70** en el 1,2-diaza-1,3-dieno **75**, en el que el fragmento de configuración *D-treo* se ha sustituido por un grupo metilo sin alterar la estructura del dienófilo.



La ausencia de centros quirales en el dieno convierte las aproximaciones por ambas caras en enantiotópicas (Esquema 83), y ésto reduce el número de posibles diastereómeros a dos (**76** y **77**) (Figura 6), a su vez interconvertibles por inversión de la

configuración de los nitrógenos quirales 1 y 2. La Figura 7 muestra los estados de transición que conducen a **76** y **77**.

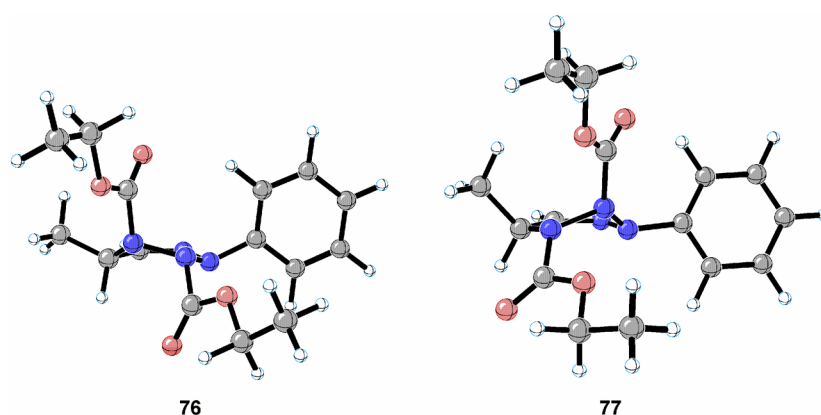


**Esquema 83**

**Tabla 9.** Datos termodinámicos y geométricos de **76** y **77** y sus estados de transición.

	Cicloaductos		Estados de transición	
	<b>76</b>	<b>77</b>	<b>ET76</b>	<b>ET77</b>
$\Delta H_f^a$	-57.21	-56.04	-16.60	-8.58
$r_{1-6}^b$	1.510	1.516	2.064	2.030
$r_{3-4}^b$	1.525	1.490	1.844	1.887
$d_{C-1-2-C}^c$	129.99	128.94	152.92	151.64

<sup>a</sup>Calores de formación en kcal/mol. <sup>b</sup>Distancias en Å. <sup>c</sup>Ángulos en grados.



**Figura 6**

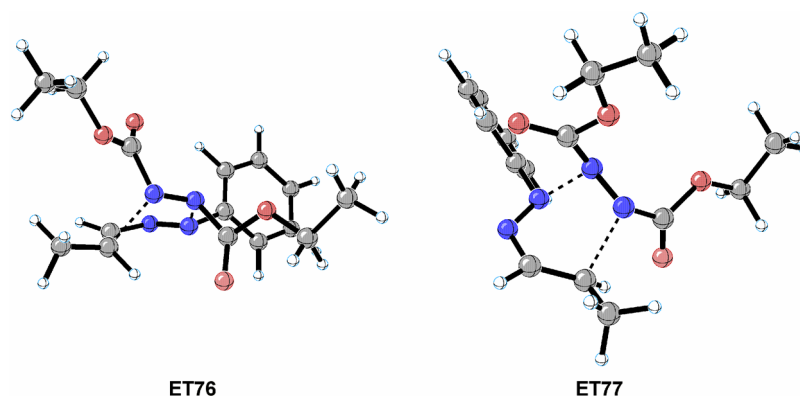
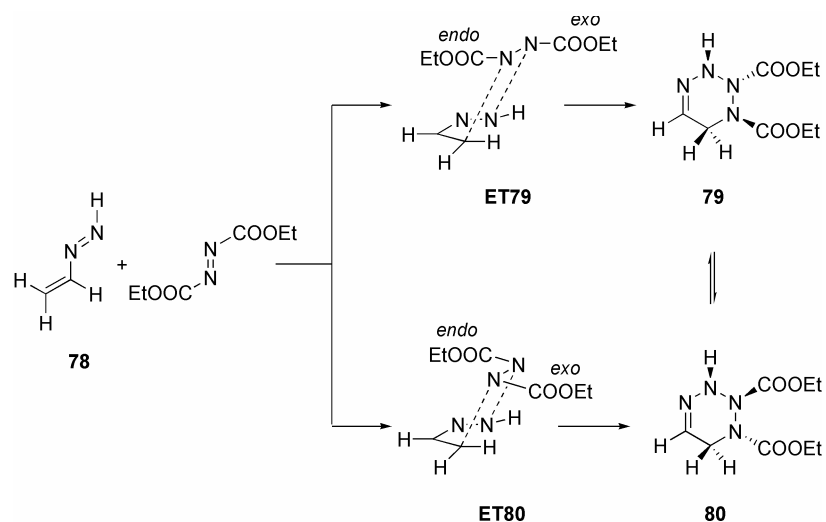


Figura 7

De nuevo, llama la atención la diferencia de estabilidad de los dos estados de transición **ET76** y **ET77**, ( $\Delta E = 8.02$  kcal/mol), similar a la que separa a **ET71** de **ET72** ( $\Delta E = 7.90$  kcal/mol), que justificaría la formación mayoritaria de **76** mediante una aproximación *endo* del azodicarboxilato de dietilo sobre el C-4 y *exo* sobre el N-1 del heterodieno. También en este caso, las longitudes de los enlaces 1-6 y 3-4 que se forman durante la cicloadición o el ángulo diedro que separa los grupos carbonilo del dienófilo no difieren significativamente en ambos estados de transición (Tabla 9).



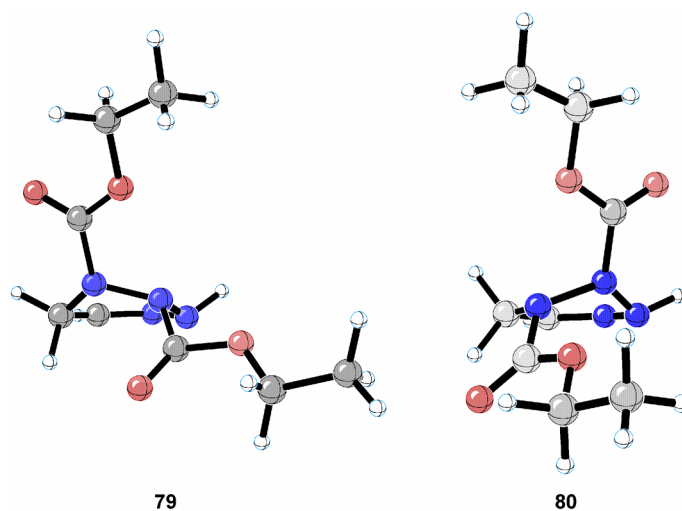
Esquema 84

Para comprobar si la naturaleza de los sustituyentes en el N-1 y en el C-4 determinaba la selectiva orientación del dienófilo durante su aproximación al heterodieno, introdujimos átomos de hidrógeno en todas las posiciones del heterodieno. El Esquema 84 muestra el modelo de reacción en el que se estudió esta posibilidad y la Tabla 10 junto con la Figura 8 y la Figura 9 los resultados obtenidos.

**Tabla 10.** Datos termodinámicos y geométricos de **79** y **80** y sus estados de transición.

	Cicloadductos		Estados de transición	
	<b>79</b>	<b>80</b>	<b>ET79</b>	<b>ET80</b>
$\Delta H_f^a$	-86.18	-86.09	-37.00	-30.33
$r_{1-6}^b$	1.496	1.500	2.061	2.037
$r_{3-4}^b$	1.505	1.481	1.877	1.885
$d_{C-1-2-C}^c$	119.71	124.77	152.77	150.90

<sup>a</sup>Calores de formación en kcal/mol. <sup>b</sup>Distancias en Å. <sup>c</sup>Ángulos en grados.



**Figura 8**

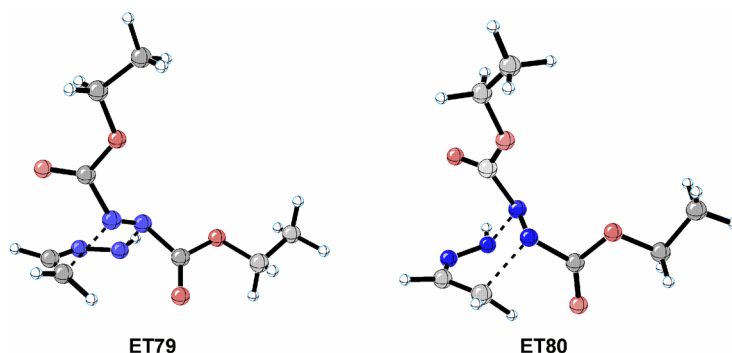
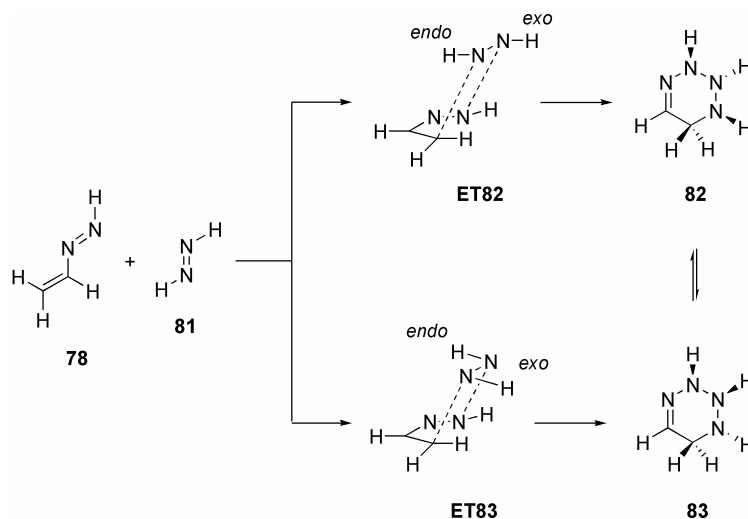


Figura 9

La diferencia de energía que separa **ET79** de **ET80** ( $\Delta E = 6.67$  kcal/mol), del mismo orden de magnitud que la que separa a **ET76** y **ET77** o **ET71** y **ET72**, muestra que la influencia que pudieran tener los sustituyentes del heterodieno en la orientación de los sustituyentes del dienófilo durante la aproximación es mínima.

#### II.2.2.4. Influencia de los sustituyentes del azocompuesto

La sustitución de los grupos etoxicarbonilo del azodicarboxilato de dietilo por hidrógenos nos permitió reducir aún más el modelo de reacción (Esquema 85).



Esquema 85

En la Tabla 11 se presentan las energías y los parámetros geométricos más significativos de los cicloaductos (Figura 10) y estados de transición (Figura 11) que aparecen en el Esquema 85.

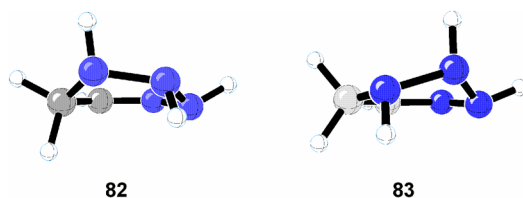


Figura 10

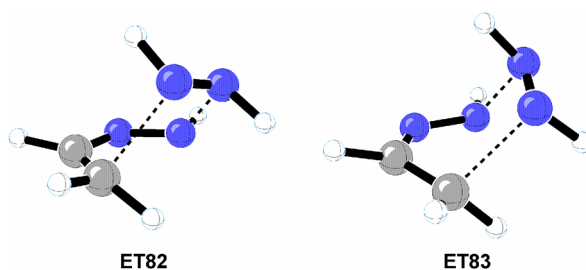


Figura 11

**Tabla 11.** Datos termodinámicos y geométricos de **82** y **83** y sus estados de transición.

	Cicloaductos		Estados de transición	
	<b>82</b>	<b>83</b>	<b>ET82</b>	<b>ET83</b>
$\Delta H_f^a$	84.33	81.53	126.92	132.16
$r_{1-6}^b$	1.491	1.498	2.015	1.988
$r_{3-4}^b$	1.486	1.470	1.906	1.919
$d_{H-1-2-H}^c$	134.82	154.02	171.02	169.16

<sup>a</sup>Calores de formación en kcal/mol. <sup>b</sup>Distancias en Å. <sup>c</sup>Ángulos en grados.

La diferencia de energía que separa, de nuevo, a los dos estados de transición (5.24 kcal/mol) pone de manifiesto que los sustituyentes de los reactivos (heterodieno y heterodienófilo), distintos de hidrógeno, no son los responsables del curso estereoquímico de la reacción.



### II.2.2.5. Origen de la estereoselectividad en la reacción de azoalquenos con azocompuestos

Las diferencias de estabilidad encontradas en la comparación entre los estados de transición de los diferentes modelos, superiores en todos los casos a 5 kcal/mol, son demasiado elevadas para tener su origen exclusivamente en débiles interacciones secundarias. Un análisis de las cargas formales desarrolladas en los estados de transición nos permitió justificar los resultados encontrados.

La Tabla 12 muestra las cargas formales de los átomos 2 y 3 del heterodieno, junto con la carga del átomo directamente unido al N del azocompuesto y perteneciente al sustituyente situado en posición *endo* respecto al heterodieno. Aparecen subrayadas las cargas de los átomos que en cada caso quedan superpuestos en la aproximación de los reactivos.

**Tabla 12.** Cargas formales del heterodieno y del heterodienófilo en los estados de transición **ET71-ET83**.

Est. trans.	Heterodieno		Heterodienófilo	
	N-2	C-3	C=O	H
<b>ET71</b>	-0.02	-0.27	+0.44	---
<b>ET72</b>	-0.04	-0.23	+0.42	---
<b>ET76</b>	-0.02	-0.31	+0.44	---
<b>ET77</b>	-0.03	-0.27	+0.42	---
<b>ET79</b>	-0.06	-0.26	+0.44	---
<b>ET80</b>	-0.06	-0.26	+0.41	---
<b>ET82</b>	-0.08	-0.30	---	+0.13
<b>ET83</b>	-0.09	-0.28	---	+0.12

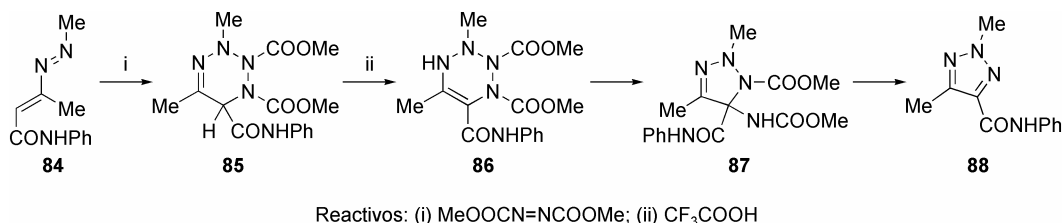
En todos los estados de transición la carga formal negativa del C-3 del heterodieno es mayor que la carga formal, también negativa, del N-2. Por esta razón, sólo se benefician de una atracción electrostática significativa los estados de transición **ET71**,

**ET76**, **ET79** y **ET82**, que simulan el estado de transición que conduce a las (6*R*)-6-(1',2',3',4'-tetra-*O*-acetil-D-*arabino*-tetritol-1'-il)-3-*aril*-1,2-dietoxicarbonil-1,2,3,6-tetrahidro-1,2,3,4-tetrazinas (**9-12**) por cicloadición de los (1*E*,3*E*)-4-(1',2',3',4'-tetra-*O*-acetil-D-*arabino*-tetritol-1'-il)-1-*aril*-1,2-diaza-1,3-butadienos (**1-4**) con azodicarboxilato de dietilo.

### II.2.3. Reordenamientos de las 1,2,3,6-tetrahidro-1,2,3,4-tetrazinas

#### II.2.3.1. Antecedentes

Como ya hemos comentado en el apartado II.1.2.2.1, en 1991 Ferguson y *col.*<sup>95</sup> describieron un interesante reordenamiento del núcleo de 1,2,3,6-tetrahidro-1,2,3,4-tetrazina acompañado de contracción de anillo. Llevaron a cabo la condensación de la (*E,E*)-4-metil-*N*-fenil-2,3-diazapenta-2,4-dieno-5-carboxamida (**84**) con azodicarboxilato de dimetilo, pero en lugar de obtener la correspondiente tetrazina **85**, resultante de la cicloadición [4+2], aislaron la 5-amino- $\Delta^3$ -triazolina **87**, cuya estructura determinaron inequívocamente por análisis cristalográfico de rayos X (Esquema 86).



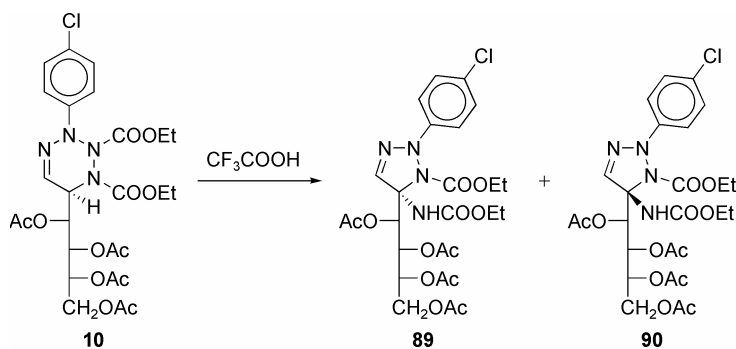
**Esquema 86**

El seguimiento de la reacción por espectroscopía de RMN indicó que el aducto **85**, inicialmente formado, se transforma muy lentamente en **87**, que es el producto que se aísla. Ferguson y *col.*<sup>95</sup> observaron la conversión de **85** en su tautómero **86** que, a continuación, se transforma casi cuantitativamente en **87**. Las bases no parecen ejercer influencia sobre el proceso, pero en presencia de ácido trifluoroacético las transformaciones tienen lugar con rapidez. Finalmente, se forma el 1,2,3-triazol **88**.

A nosotros nos interesó profundamente esta fascinante transformación y decidimos estudiarla en los productos que hemos descrito en el apartado II.2.1. Como al formarse la triazolona **87** se crea un nuevo centro quiral donde antes había otro, nosotros quisimos saber con qué estereoselectividad transcurría el proceso, tratando de poner a punto una ruta hacia la síntesis de núcleos de triazolona quirales, y obtener datos estereoquímicos que arrojaran luz sobre el mecanismo del reordenamiento.

### II.2.3.2. Reacción de 1,2,3,4-tetrazinas quirales con ácido trifluoroacético

De acuerdo con los antecedentes descritos,<sup>95</sup> a partir de **10** esperábamos la formación de los (5*R*)- y (5*S*)-5-(tetra-*O*-acetil-D-*arabino*-1',2',3',4'-tetritol-1'-il)-1-etoxicarbonil-5-etoxicarbonilamino-2-(4-clorofenil)-2,5-dihidro-1*H*-1,2,3-triazoles (**89** y **90**) (Esquema 87).

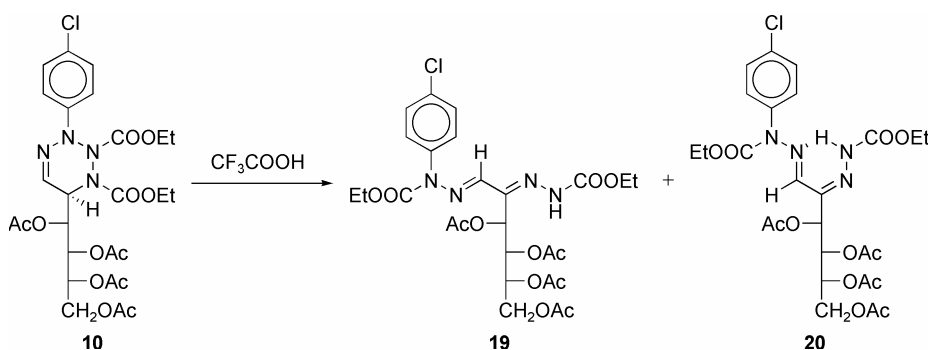


Esquema 87

El tratamiento de la tetrazina **10** con ácido trifluoroacético a temperatura ambiente durante 24 horas produjo dos nuevos productos de  $R_f$  0.7 y 0.5 (c.c.f., benceno-acetonitrilo 3:1), que se separaron por cromatografía en columna de media presión utilizando como eluyente benceno-acetonitrilo 12:1. El producto de mayor  $R_f$  cristalizó de éter etílico, pero el de  $R_f$  menor se obtuvo como un sólido amorfo cromatográficamente puro. El rendimiento conjunto fue elevado (87 %) y la proporción en que se formaron se determinó por integración de sus señales respectivas en el espectro de RMN de la mezcla de reacción bruta (41 % del producto de  $R_f$  0.7 y 59 % del producto de  $R_f$  0.5).

Sin embargo, los datos espectroscópicos de RMN (fundamentalmente los de <sup>13</sup>C-RMN) no estaban de acuerdo con las estructuras **89** ó **90** ya que realmente corresponden a las 1,2-bis(etoxicarbonil)-1-(4-clorofenil)glucosazonas **19** y **20**, de estereoquímica (1*E*,2*Z*) y (1*E*,2*E*), respectivamente (Esquema 88).

Estos resultados ponen de manifiesto la existencia de un reordenamiento distinto al descrito por Ferguson y *col.*<sup>95</sup>



Esquema 88

### II.2.3.3. Determinación estructural

La estructura **19** para el producto de  $R_f$  0.7 se determinó de manera inequívoca por difracción de rayos X. La Figura 12 muestra una representación de la estructura resultante en la que se aprecia la estereoquímica ( $1E,2Z$ ) de los enlaces  $C=N$  y la cadena poliacetoxilica adopta una disposición extendida en el plano que es la más estable.

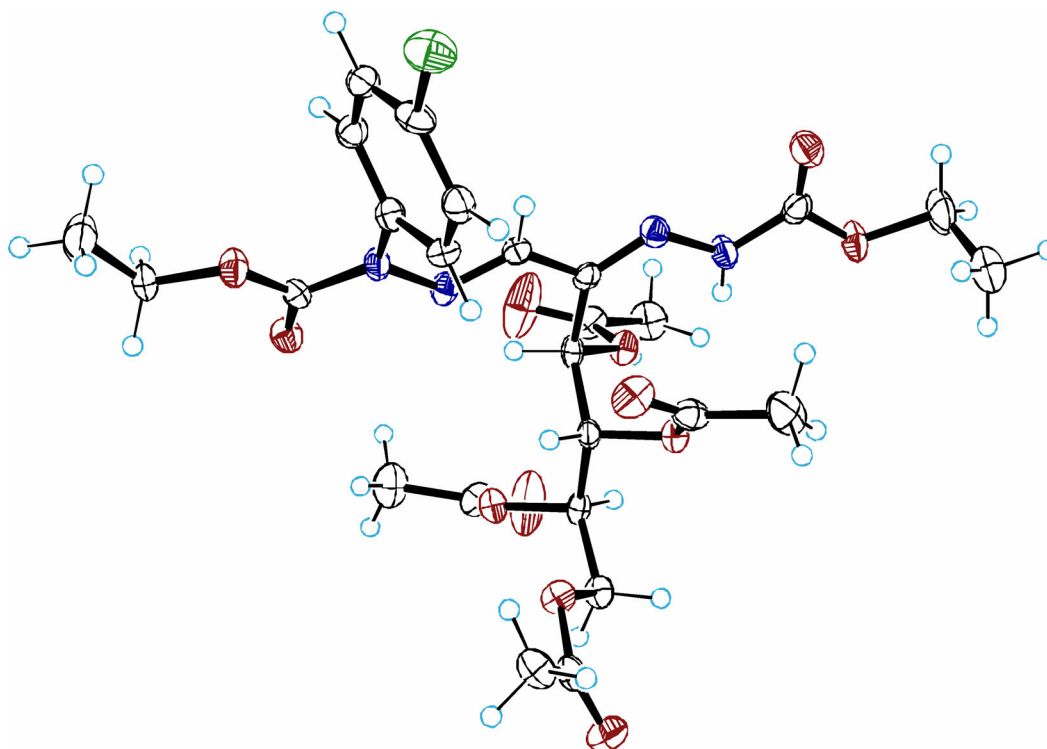
Los datos analíticos y espectroscópicos, así como el comportamiento químico (ver apartado II.2.3.4), están de acuerdo con la estructura de osazona asignada a **19** y **20**. Los espectros de IR ponen de manifiesto una diferencia estructural muy significativa entre ambos compuestos. Para el producto minoritario **19** se observa una absorción muy aguda e intensa a  $\sim 3380\text{ cm}^{-1}$ , asignable a la vibración de tensión del NH de la agrupación etoxicarbonilhidrazona sobre C-2.

Por el contrario, el producto mayoritario **20** presenta una absorción débil y muy ancha para esta misma agrupación a  $\sim 3180\text{ cm}^{-1}$ .

Estas diferencias pueden explicarse si se advierte que en **20** el grupo NH forma un puente de hidrógeno intramolecular con el nitrógeno imínico de la agrupación de hidrazona sobre C-1. Este puente de hidrógeno es típico de las osazonas de azúcares<sup>129,178,179,180,181</sup> y hace disminuir la frecuencia de la vibración del enlace N-H en

<sup>178</sup> L. F. Fieser y M. Fieser, "Organic Chemistry", 2<sup>nd</sup> Ed., 1950, D. C. Heath and Co., Boston, Mass., pag. 369-372.

$\sim 200\text{ cm}^{-1}$ , como ocurre en otros compuestos en los que existe un NH enlazado intramolecularmente por puente de hidrógeno.<sup>180,181,182,183,184,185</sup>



**Figura 12.** Estructura de **19** determinada por difracción de rayos X.

Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN confirman esta hipótesis (Tabla 13 y Tabla 14). Así, **20** presenta la señal del NH a campo más bajo ( $\delta_{\text{NH}} \sim 12.6\text{ ppm}$ ) que la correspondiente señal de **19** ( $\delta_{\text{NH}} \sim 9.5\text{ ppm}$ ). El desplazamiento químico del NH de **20** coincide con el

<sup>179</sup> L. Mester, "Dérivés hydraziniques des glucides", 1967, Hermann, Paris, pag. 106-133.

<sup>180</sup> W. Merkel y W. Ried, *Chem. Ber.*, **106** (1973) 471.

<sup>181</sup> W. Ried, W. Merkel y O. Mössinger, *Liebigs Ann. Chem.*, (1973) 1362.

<sup>182</sup> V. Bertolasi, V. Ferretti, P. Gilli, G. Gilli, Y. M. Issa y O. E. Sherif, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, (1993) 2223.

<sup>183</sup> A. Gómez, P. Borrachero y J. Bellanato, *Carbohydr. Res.*, **135** (1984) 101.

<sup>184</sup> M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. Fuentes, J. L. Jiménez y J. C. Palacios, *Heterocycles*, **29** (1989) 1.

<sup>185</sup> M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. Fuentes, J. L. Jiménez y J. C. Palacios, *Nucleosides & Nucleotides*, **9** (1990) 137.

que muestran otras osazonas<sup>129,186,187</sup> y es análogo al que presentan otros productos con un NH enlazado intramolecularmente por un puente de hidrógeno.<sup>180,181,183,184,185,188</sup>

**Tabla 13.** <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Desplazamientos químicos (δ) de los compuestos **19** y **20**.

Comp.	N-H	H-1	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'
<b>19</b>	9.48s	6.89s	6.56d	5.67dd	5.39ddd	4.30dd	4.17dd
<b>20</b>	12.57s	6.85s	5.62d	5.43dd	5.13m	4.21dd	4.07dd

Se observa una fuerte diferencia de desplazamiento químico entre los protones en C-3 ( $\Delta\delta \sim 0.9$  ppm) apareciendo en el caso de **19** a campo más bajo que en el caso de **20**. Esta diferencia se debe a la distinta conformación que adoptan **19** y **20**. La osazona **19** debe adoptar en disolución una conformación idéntica o próxima a la encontrada en estado sólido por difracción de rayos X (Figura 12), ya que así, la cadena poliacetoxílica adopta una conformación extendida en el plano, típica de cadenas de este tipo con configuración *D-arabino*,<sup>189,190,191</sup> en total acuerdo con las constantes de acoplamiento medidas (Tabla 14). Además, en esta conformación, el sistema de 1,4-diaza-1,3-butadieno se encuentra en una conformación *s-trans*. En esta disposición (**19a**), el átomo de hidrógeno sobre C-3 se coloca en la zona de desapantallamiento del doble enlace C1=N. Si consideramos el otro posible conformero, **19b**, el hidrógeno sobre C-3 estaría, ahora, bajo la influencia desapantallante del doble enlace C2=N (Esquema 89).

<sup>186</sup> O. L. Chapman, R. W. King, W. J. Welstead, Jr. y T. J. Murphy, *J. Org. Chem.*, **86** (1964) 4968.

<sup>187</sup> L. Mester, E. Moczar y J. Parello, *J. Am. Chem. Soc.*, **87** (1965) 596.

<sup>188</sup> L. V. Sudha y D. N. Sathyanarayana, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, (1986) 1647.

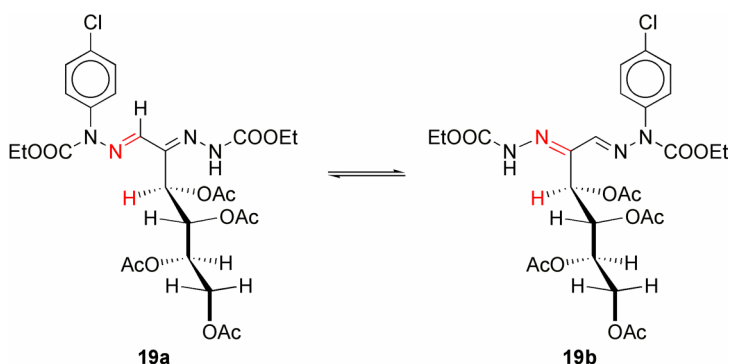
<sup>189</sup> H. Kondo, D. Horiguchi, S. Ikeda, J. Sumamoto y K. Tsujii, *J. Org. Chem.*, **44** (1979) 4430.

<sup>190</sup> J. B. Lee y B. F. Scanlon, *Tetrahedron*, **25** (1965) 3413.

<sup>191</sup> A. M. Seldes, E. G. Gros, I. M. E. Thiel y J. O. Deferrari, *Carbohydr. Res.*, **39** (1975) 11.

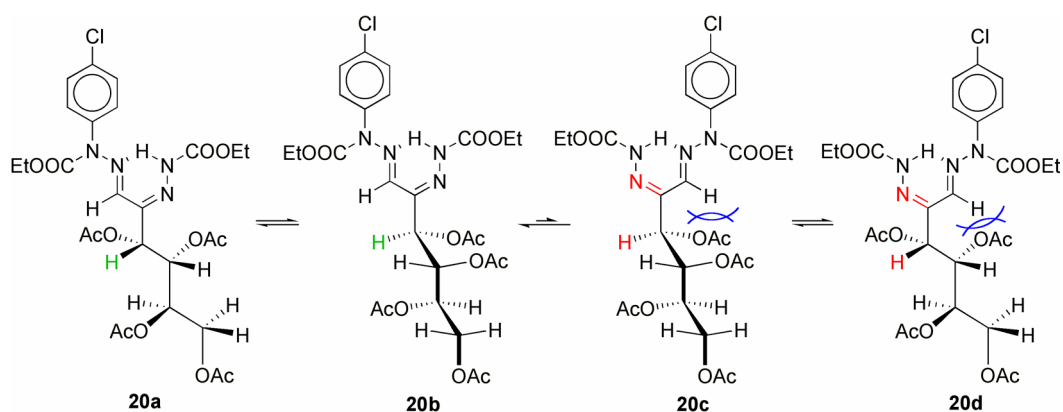
**Tabla 14.**  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): Constantes de acoplamiento ( $J$ ) de los compuestos **19** y **20**.

Comp.	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{5,6'}$	$J_{6,6'}$	$J_{\text{etilo}}$
<b>19</b>	2.6	8.5	2.6	5.7	12.4	7.1
<b>20</b>	3.5	7.6	2.6	4.8	12.3	7.3



**Esquema 89**

Sin embargo, el sistema 1,4-diaza-1,3-butadiénico de la osazona **20** está obligado a adoptar una conformación *s-cis* como consecuencia del establecimiento del puente de hidrógeno intramolecular, dejando de estar el hidrógeno en C-3 bajo la influencia desapantallante del doble enlace  $\text{C1}=\text{N}$  en las conformaciones más estables **20a** y **20b** (Esquema 90).



**Esquema 90**



Las posibles conformaciones **20c** y **20d**, en las cuales el protón sobre C-3 podría estar sometido a desapantallamiento por el doble enlace C2=N, son menos estables que **20a** y **20b**. En el confórmero **20c** aparecería una interacción entre H-1 y el acetoxilo en C-3, mientras que en **20d**, H-1 mostraría una interacción 1,3-diaxial con el enlace C3-C4 e interacciones estéricas con el acetato en C-4.

Los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN de **19** y **20** son muy parecidos, pudiéndose destacar la diferencia de desplazamiento químico de C-1 ( $\Delta\delta \sim 6$  ppm). La presencia de C-2 en la zona típica de olefinas ( $\sim 135$  ppm) descarta una posible estructura de triazolina como **89** ó **90**, ya que éstas presentarían la señal de C-5 a campo mucho más alto (Tabla 15).

**Tabla 15.**  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): Desplazamientos químicos ( $\delta$ ) de los compuestos **19** y **20**.

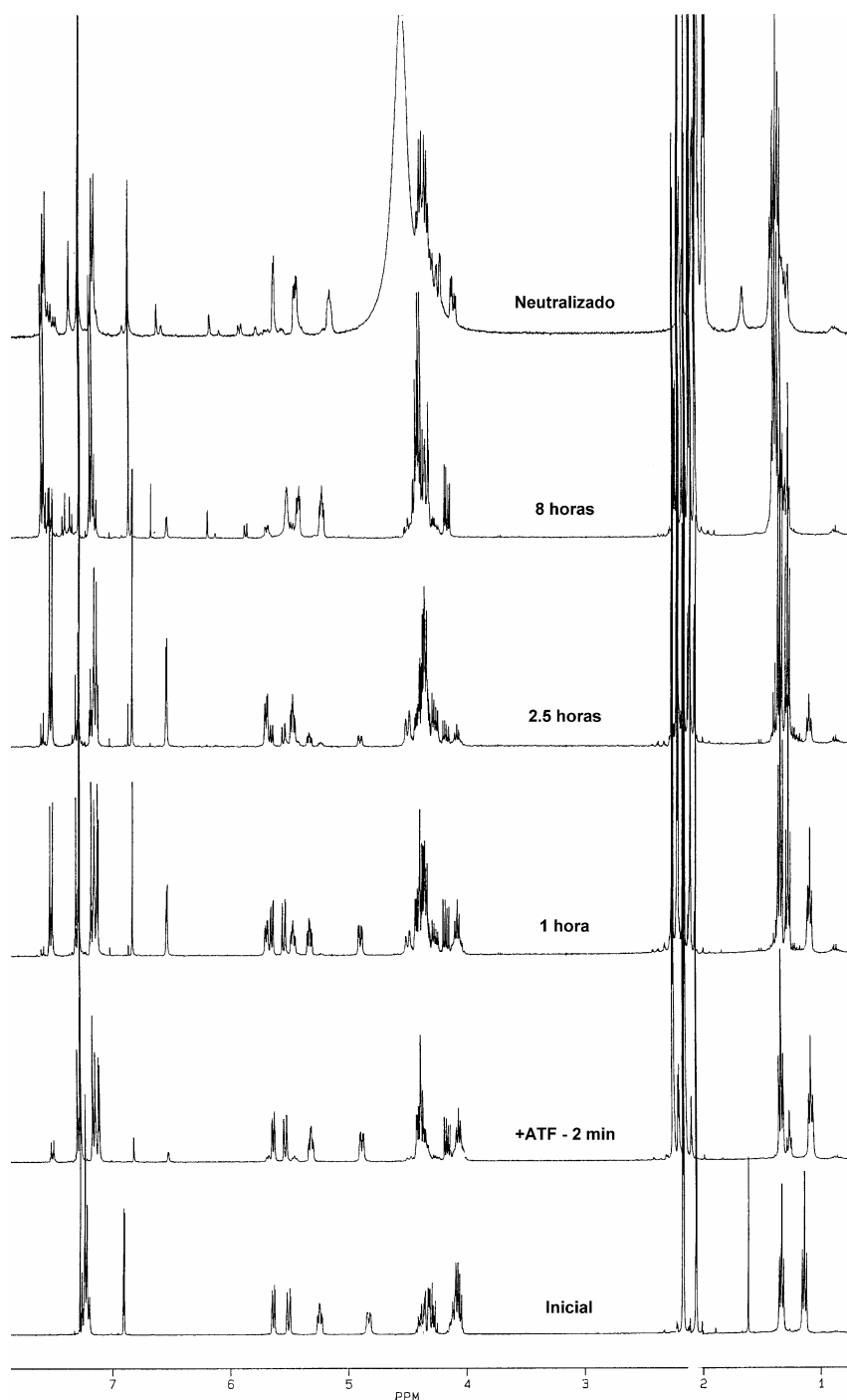
Comp.	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<b>19</b>	139.55	135.33	69.68	69.32	67.44	62.79
<b>20</b>	133.98	134.36	71.97	70.30	68.18	63.78

La distinta estereoquímica en el doble enlace C2=N de las osazonas per-*O*-aciladas **19** y **20** se traduce en poderes rotatorios muy distintos. Así, la osazona **19**, de estereoquímica (1*E*,2*Z*), presenta un valor alto y positivo,  $[\alpha]_{\text{D}} +119^\circ$ , mientras que la osazona **20**, de estereoquímica (1*E*,2*E*) exhibe un valor negativo,  $[\alpha]_{\text{D}} -46^\circ$ . La diferencia entre estos valores ( $\Delta[\alpha]_{\text{D}} = 163^\circ$ ) es debida exclusivamente al cambio de la estereoquímica 2*Z* a 2*E*.

#### II.2.3.4. Estudio del reordenamiento de las 1,2,3,6-tetrahidro-1,2,3,4-tetrazinas

Ante los inesperados resultados obtenidos, distintos a los descritos con anterioridad,<sup>95</sup> decidimos realizar un estudio de la evolución del reordenamiento. El seguimiento se llevó a cabo utilizando la espectroscopía de  $^1\text{H}$ -RMN. Comprobamos que **10** en disolución es estable, y la adición de una cantidad catalítica de ácido trifluoroacético deuterado no produjo cambios apreciables en 24 horas. Sin embargo, la

adición del ácido, en cantidades que superan la relación 1:1 molar con el sustrato, produjo un drástico y rápido cambio.

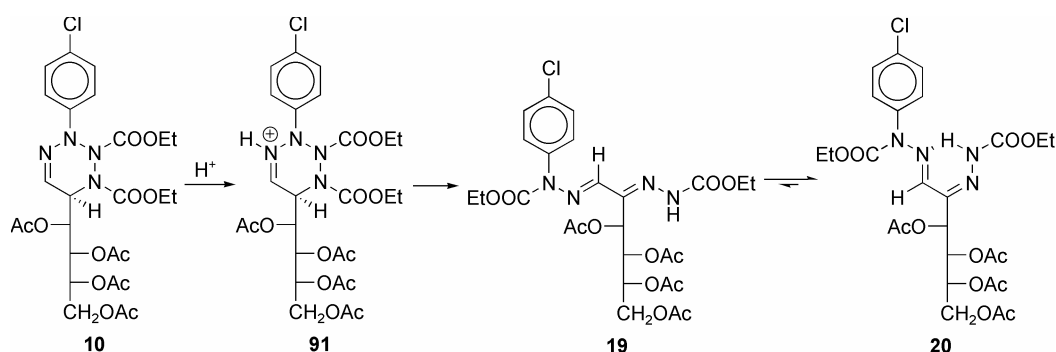


**Figura 13.** Evolución de la transformación de **10** en **19** y **20**.

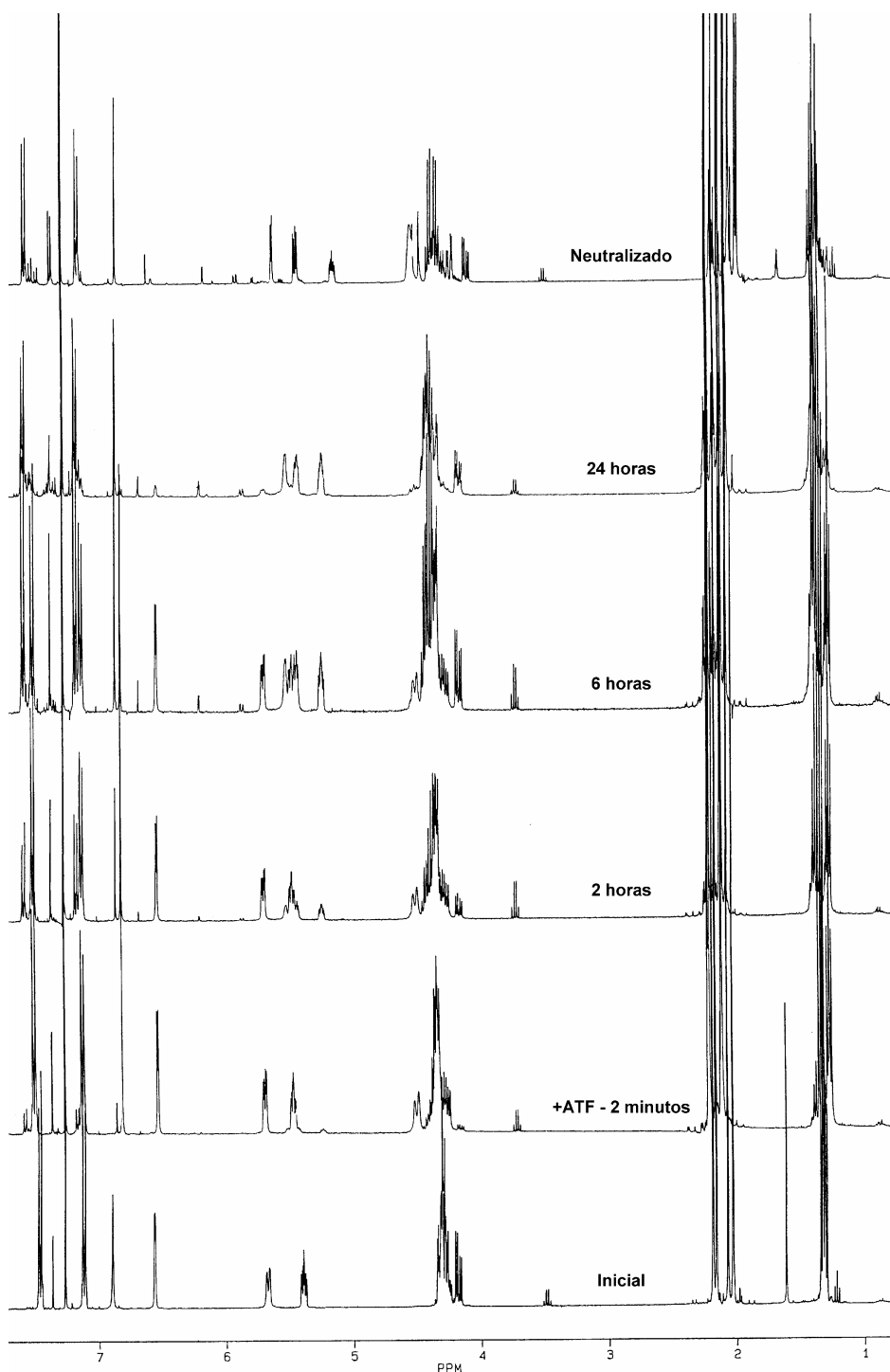
En la Figura 13 puede apreciarse que tras la adición de ácido trifluoroacético se produce una alteración del desplazamiento químico de algunas señales. La mayor modificación la sufre H-1, que pasa de  $\delta \sim 6.9$  ppm a  $\delta \sim 7.3$  ppm, lo que parece indicar que **10** probablemente se ha protonado en el nitrógeno imínico. También se observa la aparición de algunas señales nuevas, cuya intensidad aumenta con el tiempo. Al cabo de 2.5 horas, el nuevo producto, que identificamos como la osazona **19**, se vuelve mayoritario; éste, a su vez, evoluciona con mayor lentitud transformándose en la osazona **20**, que se convierte en el producto casi exclusivo en el medio de reacción al cabo de 8 horas. Tras la eliminación del ácido trifluoroacético deuterado por extracción con carbonato potásico disuelto en óxido de deuterio, se obtiene una disolución de los compuestos **19** y **20** en la que predomina ampliamente el último.

Con objeto de confirmar estos resultados, sometimos la osazona **19** al mismo tratamiento y realizamos un seguimiento temporal. La Figura 14 muestra de forma secuencial la lenta y casi total conversión en la osazona **20**. Al cabo de 24 horas se obtuvo la misma mezcla de **19** y **20** que se obtuvo cuando partimos de **10**.

Los resultados obtenidos muestran de forma inequívoca que la tetrazina **10** se transforma, a través de **91**, por efecto del ácido trifluoroacético, en la osazona **19** de estereoquímica (1*E*,2*Z*), en una primera etapa; posteriormente, esta osazona sufre una isomerización a la osazona **20** de estereoquímica (1*E*,2*E*) a una velocidad apreciablemente inferior (Esquema 91).

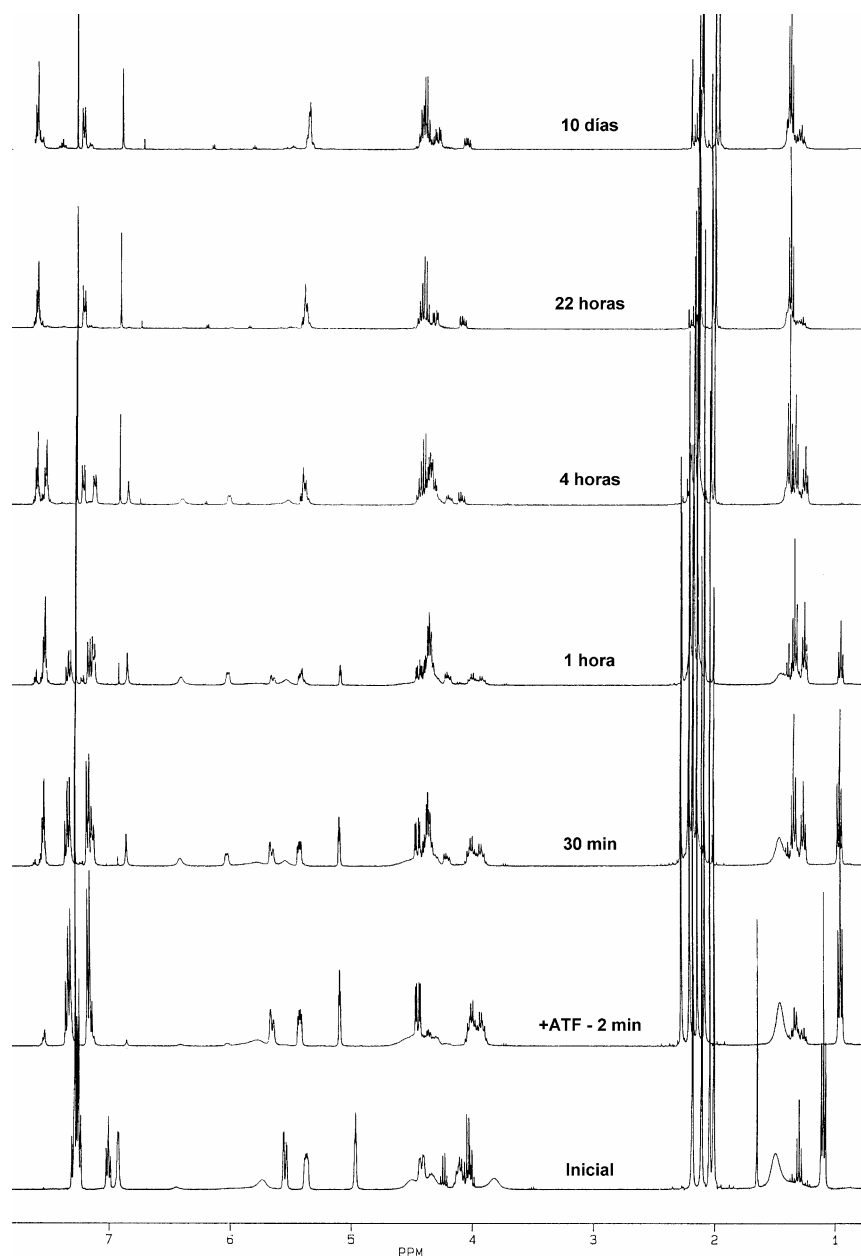


Esquema 91

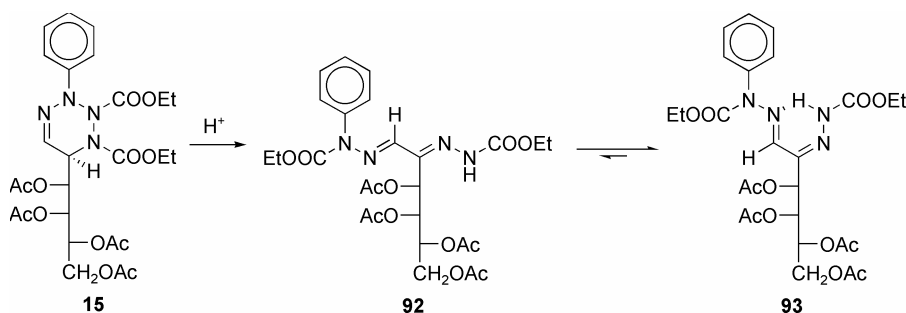


**Figura 14.** Evolución de la transformación de **19** en **20**.

Cuando estudiamos el reordenamiento de la tetrazina isómera **15**, de configuración *D-lixo*, observamos un comportamiento similar (Figura 15). En este caso, no hemos aislado las osazonas que se forman, pero la osazona terminal **93**, se puso de manifiesto por la presencia de la señal del NH ligado intramolecularmente a  $\delta \sim 12$  ppm (Esquema 92).



**Figura 15.** Evolución de la transformación de **15** en **92** y **93**.



Esquema 92

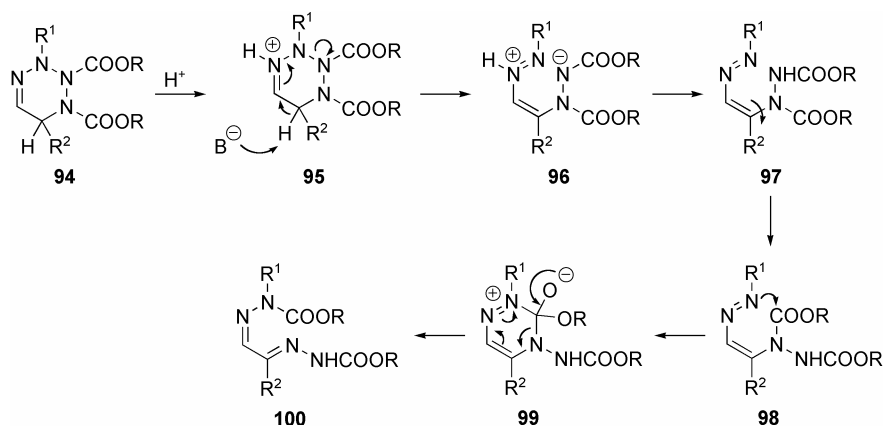
### II.2.3.5. Mecanismo de los reordenamientos de las 1,2,3,6-tetrahidro-1,2,3,4-tetrazinas

Aunque disponemos de pocos datos experimentales para proponer un mecanismo fiable para el reordenamiento de las 1,2,3,6-tetrahidro-1,2,3,4-tetrazinas a las correspondientes osazonas isómeras, el transcurso estereoquímico de esta transformación, es decir, la formación inicial de una osazona de estereoquímica (1*E*,2*Z*), permite adelantar algunas hipótesis.

Como ya hemos indicado en el apartado anterior, muy probablemente, el reordenamiento se inicie con la protonación del nitrógeno imínico del heterociclo **95**, ya que debe ser el átomo de nitrógeno más básico al disponer de un par de electrones libres no implicado en ninguna deslocalización. Por otro lado, está ampliamente demostrado,<sup>192</sup> que las reacciones de los compuestos imínicos en medio ácido tienen lugar a través de su forma protonada. A continuación, la eliminación del protón en C-5, por una base presente, puede conducir a la rotura concertada del anillo de tetrahidrotetrazina, formándose la especie zwitteriónica **96**, en la que la carga negativa está estabilizada por el grupo etoxicarbonilo unido al nitrógeno que soporta dicha carga. La carga positiva se localizaría inicialmente en el grupo azo. Una rápida prototropía conduciría al intermedio **97** que evolucionaría por ataque del grupo azo sobre el grupo etoxicarbonilo del nitrógeno unido a C-2, que se transfiere a través de un intermedio

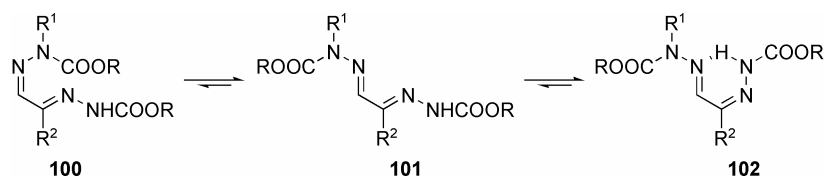
<sup>192</sup> T. H. Lowry y K. S. Richardson, "Mechanism and Theory in Organic Chemistry", 1976, Harper & Row, Publishers, N.Y., pags. 432-439.

tetraédrico cíclico de seis miembros (**99**). La consecuencia directa de esta transferencia cíclica es la formación de una osazona (**100**) con estereoquímica (1*Z*,2*Z*) (Esquema 93).



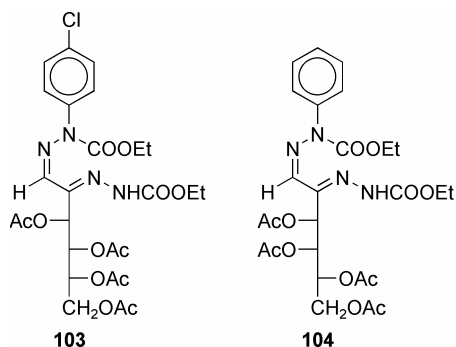
**Esquema 93**

Finalmente, la inversión secuencial de ambas configuraciones, probablemente a través de una catálisis ácida conduce primero a la osazona (1*E*,2*Z*) **101** y, después, a la (1*E*,2*E*) **102**, que es el producto de control termodinámico (Esquema 94).



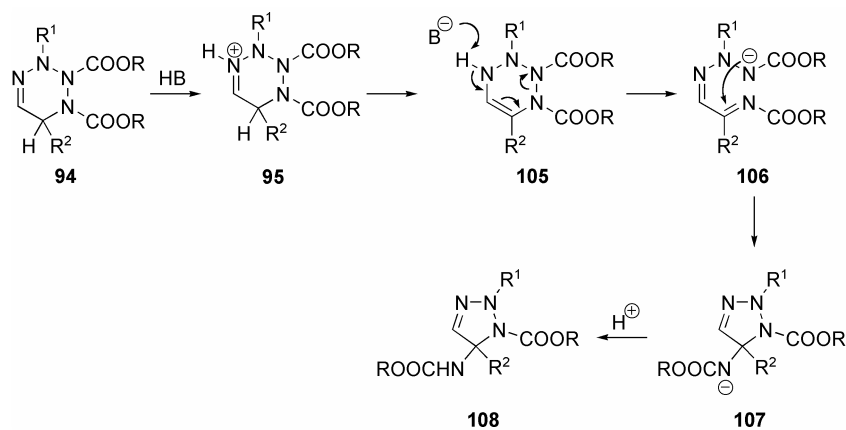
**Esquema 94**

De acuerdo con este mecanismo, las estructuras **103** y **104**, con configuración (1*Z*,2*Z*), serían las inicialmente formadas en la apertura del anillo de **10** y **15**, respectivamente; sin embargo, no hemos podido detectarlas ni cromatográficamente ni espectroscópicamente. Probablemente, se transforman con rapidez en sus isómeros (1*E*,2*Z*) **19** y **92**.



Llama la atención el distinto reordenamiento descrito por nosotros y el previamente descrito por Ferguson y *col.*<sup>95</sup> Probablemente, esta diferencia se deba a que en la tetrazina que sintetizó este grupo (**85**) el grupo R<sup>2</sup> es atractor de electrones y le confiere una apreciable acidez al átomo de hidrógeno en C-5.

En este caso, según las observaciones de Ferguson,<sup>95</sup> inicialmente, se forma el tautómero **105** a partir de la tetrazina protonada **95**. El ataque al protón del NH por una base conduce a una nueva rotura del anillo de tetrahidrotetrazina (**106**). Finalmente, la ciclación intramolecular por ataque del nitrógeno aniónico al enlace imínico conduce al dihidrotriazol final **108** (Esquema 95).

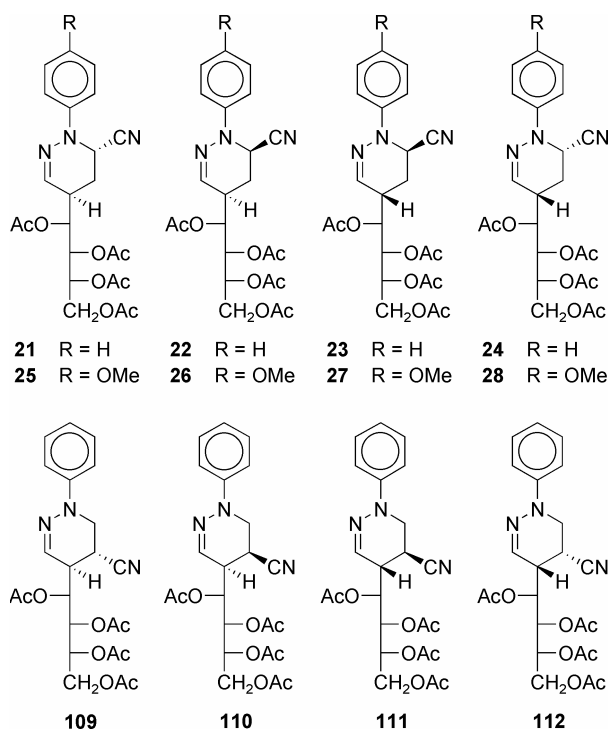




### II.2.4. Cicloadición de azoalquenos con acrilonitrilo

En nuestro objetivo de explorar la reactividad de los sistemas de 1,2-diaza-1,3-butadieno, además de la diastereoselectividad facial de estos dienos nos interesó conocer la regioquímica de los cicloaductos que se pueden obtener con dienófilos asimétricos. Así pues, hemos estudiado la reacción de los azoalquenos **1** y **4** con acrilonitrilo. Cuando se disolvió **1** en acrilonitrilo y se dejó estar a temperatura ambiente, al cabo de una semana se observó por c.c.f. (benceno - éter etílico 1:1) que se estaban formando cuatro nuevos productos de  $R_f$ s 0.6, 0.5, 0.4 y 0.3, respectivamente. Los productos mayoritarios eran los de  $R_f$ s 0.6 y 0.4, mientras que los de  $R_f$ s 0.5 y 0.3 se formaban en mucha menor proporción. La reacción era extremadamente lenta, ya que después de seis meses de reacción aún quedaba azoalqueno de partida sin consumir. Cuando la disolución se mantuvo a reflujo, la reacción se aceleró, pero transcurrió con menor limpieza, observándose productos de descomposición. La utilización de un reactor de microondas resultó muy ventajosa, ya que aceleró extraordinariamente la reacción (24 horas) sin que se observara la formación de subproductos indeseables, por ello fueron estas últimas las condiciones de reacción elegidas.

Si la cicloadición no fuera regioselectiva, como en el proceso se generan dos nuevos centros quirales, podrían formarse hasta ocho estereoisómeros diferentes: cuatro diastereómeros de la 4-(1',2',3',4'-tetra-*O*-acetil-*D*-arabino-tetritol-1'-il)-6-ciano-1-fenil-1,4,5,6-tetrahidro-piridazina (**21-24**) y cuatro diastereómeros de la 4-(1',2',3',4'-tetra-*O*-acetil-*D*-arabino-tetritol-1'-il)-5-ciano-1-fenil-1,4,5,6-tetrahidro-piridazina (**109-112**).



Sin embargo, de acuerdo con los escasos antecedentes de que disponemos<sup>101,109,155</sup> sólo deberían formarse los diastereómeros **21-24**, que tienen en común la localización del grupo ciano en C-6. En efecto, nosotros no hemos aislado ni detectado los compuestos **109-112**, por lo que podemos concluir que la reacción es regioespecífica.

La mezcla de los productos de  $R_f$ s 0.6, 0.5, 0.4 y 0.3, que después se identificaron con **21**, **23**, **22** y **24**, respectivamente, se sometió a una cromatografía en columna de media presión<sup>168</sup> (eluyente éter etílico - éter de petróleo 1:1), con objeto de aislarlos y caracterizarlos, obteniendo cristalino sólo el producto de  $R_f$  0.6, mientras que los otros tres se aislaron como aceites.

La reacción de **4** con acrilonitrilo transcurrió de forma similar, aislándose cristalinamente, en este caso, los productos **25**, **27** y **28** ( $R_f$ s 0.6, 0.4 y 0.3, respectivamente); también se aisló el compuesto **26** ( $R_f$  0.5) como un aceite que resistió todos los intentos de cristalización.

### II.2.4.1. Determinación estructural.

La estructura de **21** se determinó de forma inequívoca por difracción de rayos X,<sup>193</sup> de esta forma, pudo confirmarse la regioquímica de la adición y conocerse la configuración absoluta de los dos nuevos centros quirales: 4*R*,6*S*. La Figura 16 muestra la estructura de **21** en el cristal.

Debe mencionarse que la conformación del anillo heterocíclico es intermedia entre una bote (B) y una bote torcido (S) y que el grupo ciano adopta una disposición axial, mientras que el anillo aromático y la cadena poliacetoxílica son ecuatoriales.

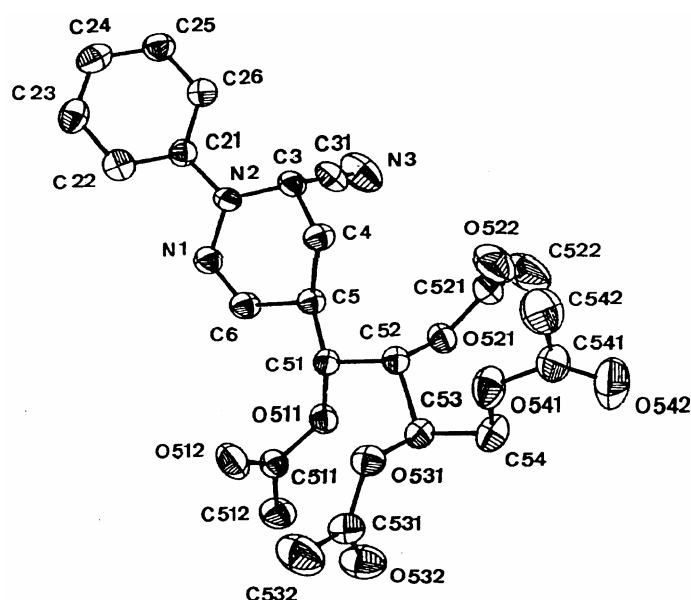


Figura 16

El análisis elemental y los datos espectroscópicos de **21** y de su homólogo **25** están de acuerdo con su estructura. Así, los espectros UV-V presentan un máximo de absorción a 230-240 nm, atribuible a la presencia del anillo aromático, y otro a 265-275 nm, cuyo origen posiblemente corresponde a una transición  $\pi \rightarrow \pi^*$  del enlace azometínico.

<sup>193</sup>M. J. Dianez, M. D. Estrada, A. Lopez-Castro y S. Perez-Garrido, *Z. Kristallogr.*, **210** (1995) 885.

En los espectros de IR apenas se observa o está totalmente ausente la banda de  $C\equiv N$ , lo que es típico de esta agrupación cuando existen grupos electronegativos en el carbono  $\alpha$ .<sup>194</sup> En los compuestos **25-28** se observa la banda característica del grupo metoxi a  $\sim 2840\text{ cm}^{-1}$ . Las absorciones más intensas corresponden a las agrupaciones de acetato a  $\sim 1740\text{ cm}^{-1}$  (carbonilo) y  $1220\text{ cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{as}$  C-O-C). Finalmente, el enlace  $C=N$  heterocíclico se presenta muy débil a  $\sim 1610\text{ cm}^{-1}$ .

En el espectro de  $^1\text{H-RMN}$  se observa la señal del protón azometínico como la más desapantallada a 6.64 ppm con aspecto de singlete ancho, aunque en realidad se trata de un doble doblete ya que está acoplado con el protón H-4 y con uno de los protones H-5, ambos pertenecientes al heterociclo (Tabla 16 y Tabla 17). Los protones H-4 y H-5 aparecen a campo alto, entre 2 y 3 ppm, ya que los carbonos que los sustentan no están unidos a grupos electronegativos, coincidiendo alguno de ellos con las señales de los grupos acetato. En cambio, la señal del protón H-6 aparece a 4.88 ppm como consecuencia del desapantallamiento producido por el grupo ciano. Por otro lado, los protones que aparecen entre 5.25 y 4.15 ppm tienen desplazamientos químicos y multiplicidades típicas de una cadena tetraacetoxibutílica con configuración *D-arabino*. Todas las asignaciones se confirmaron por experimentos de doble resonancia homonuclear.

---

<sup>194</sup>K. Nakanishi, "Infrared Absorption Spectroscopy –Practical–", Holden-Day, Inc., San Francisco, 1962, pag. 64.

**Tabla 16.**  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): Desplazamientos químicos ( $\delta$ ) de los compuestos **21-28**.

	H-3	H-4	H-5a	H-5e	H-6	H-1'	H-2'	H-3'	H-4'	H-4''
<b>21</b>	6.64sa	2.81m	2.04td	2.51m	4.88dd	5.25dd	5.45dd	5.12ddd	4.25dd	4.16dd
<b>22</b>	6.84sa	2.39m		2.50m	4.82ta	5.75da	5.53da	5.09dt		4.23d
<b>23</b>	6.89sa	2.96m	2.28td	2.36m	4.92dd	5.37dd	5.55dd	5.15ddd	4.26dd	4.15dd
<b>24<sup>a</sup></b>	7.10sa	2.09m	1.53ddd	1.96m	3.87dd	5.80dd	5.63dd	5.26ddd	4.26dd	4.14dd
<b>25</b>	6.63sa	2.80m	2.11td	2.48m	4.76t	5.24dd	5.43dd	5.11ddd	4.25dd	4.15dd
<b>26</b>	6.82d	2.38m		2.45t	4.63t	5.68dd	5.51dd	5.08dt		4.23d
<b>27</b>	6.86sa	2.94m		2.34dd	4.77t	5.36dd	5.55dd	5.14ddd	4.26dd	4.15dd
<b>28</b>	7.06d	2.55m	2.43ddd	2.36td	4.55t	5.63dd	5.57dd	5.07ddd	4.27dd	4.16dd

<sup>a</sup>Espectro registrado en  $\text{C}_6\text{D}_6$ .**Tabla 17.**  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): Constantes de acoplamiento ( $J$ ) de los compuestos **21-28**.

	$J_{3,4}$	$J_{3,5e}$	$J_{4,5a}$	$J_{4,5e}$	$J_{1',4}$	$J_{5a,5e}$	$J_{5a,6}$	$J_{5e,6}$	$J_{1',2'}$	$J_{2',3'}$	$J_{3',4'}$	$J_{3',4''}$	$J_{4',4''}$
<b>21</b>	1.2	1.6	13.0	6.1	9.0	13.0	4.3	2.9	2.2	9.1	2.6	4.5	12.7
<b>22</b>	---	---	---	---	8.6	---	3.3	3.3	2.1	9.4	3.2	---	---
<b>23</b>	1.1	1.2	12.3	6.1	6.9	12.4	4.3	3.2	3.3	8.2	2.7	4.8	12.6
<b>24<sup>a</sup></b>	2.5	2.5	8.6	2.8	7.0	14.3	5.7	3.1	2.9	8.7	2.8	4.9	12.5
<b>25</b>	1.2	2.9	12.9	6.4	9.0	12.9	3.8	3.8	2.2	9.1	2.7	4.6	12.7
<b>26</b>	2.5	---	4.5	9.6	---	4.4	1.3	9.4	3.3	---	---	---	---
<b>27</b>	2.0	---	9.6	6.9	---	3.6	3.3	8.2	2.7	4.9	12.6	---	---
<b>28</b>	1.0	2.0	8.0	4.2	7.1	14.0	4.7	4.7	2.9	8.4	2.8	4.7	12.7

<sup>a</sup>Espectro registrado en  $\text{C}_6\text{D}_6$ .

Los datos extraídos del espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN también están de acuerdo con la estructura de **21**; así, el carbono azometínico aparece a 135.17 ppm mientras que el del

grupo ciano aparece a 116.54 ppm (Tabla 18). Del resto de los carbonos del heterociclo, C-4 y C-5 son los más apantallados (30.96 y 24.83 ppm, respectivamente), como corresponde a grupos CH y CH<sub>2</sub> alifáticos. La posición a campo más bajo de C-6 es consecuencia del desapantallamiento producido por la electronegatividad del grupo ciano. Los desplazamientos químicos de los carbonos del anillo aromático y de la cadena poliacetoxílica caen en el rango típico de estas agrupaciones. Las asignaciones realizadas se confirmaron mediante experimentos DEPT y doble resonancia heteronuclear para **23**, **25**, **26** y **28**, que constituyen un ejemplo para cada uno de los cuatro diastereómeros obtenidos.

**Tabla 18.** <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Desplazamientos químicos (δ) de los compuestos **21-28**.

	C-3	C-4	C-5	C-6	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C≡N
<b>21</b>	135.17	30.96	24.83	43.85	70.27	68.68	67.93	61.60	116.54
<b>22</b>	136.75	29.60	24.80	41.61	70.14	67.42	67.50	61.66	116.71
<b>23</b>	135.90	31.90	24.01	43.93	70.12	68.01	68.28	61.53	116.49
<b>24<sup>a</sup></b>	139.02	32.92	25.13	43.02	70.78	70.35	69.14	62.41	116.82
<b>25</b>	135.27	30.81	25.21	45.37	70.39	68.66	67.93	61.59	116.52
<b>26</b>	137.27	29.78	25.68	43.97	70.33	67.60	67.60	61.67	116.77
<b>27</b>	136.02	31.84	24.44	45.76	70.21	68.01	68.27	61.53	116.46
<b>28</b>	138.62	31.95	25.22	45.24	69.96	69.06	68.23	61.45	116.14

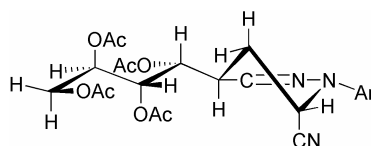
<sup>a</sup>Espectro registrado en C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>.

Los valores de las constantes de acoplamiento, determinadas mediante un análisis de primer orden de los espectros de <sup>1</sup>H-RMN, nos han permitido realizar un estudio conformacional en disolución de **21** (Tabla 17). El anillo heterocíclico adopta una conformación de semisilla, como es habitual en anillos de seis miembros con un doble enlace endocíclico.<sup>195</sup> La constante *J*<sub>4,5a</sub> (13.0 Hz) indica una disposición antiperiplanar

<sup>195</sup>J.F. Stoddart, "Stereochemistry of Carbohydrates", Wiley & Sons, New York, 1971.

de los protones H-4 y H-5a, que deben ser axiales o cuasiauxiales, mientras que los valores de  $J_{4,5e}$  (6.1 Hz),  $J_{5e,6}$  (2.9 Hz) y  $J_{5a,6}$  (4.3 Hz) indican que los protones H-5e y H-6 son ecuatoriales y, por consiguiente, que en disolución el heterociclo adopta la conformación  ${}^5H_6$ . La existencia de una constante de acoplamiento apreciable a larga distancia entre el protón azometínico y el hidrógeno ecuatorial del carbono 5 ( $J_{3,5e}$  1.6 Hz) indica que estos protones adoptan una disposición en W como la que presentan en la conformación  ${}^5H_6$ . Así mismo, es de destacar que el grupo ciano, al igual que en el cristal, se dispone axialmente, lo que puede tener su origen en la existencia de un efecto anomérico,<sup>196</sup> ya que es sabido que el grupo ciano se comporta como un pseudohalógeno.

La cadena tetraacetoxibutílica se une al heterociclo manteniendo una relación antiperiplanar entre H-4 y H-1', como se deduce del alto valor que muestra la constante de acoplamiento entre ambos átomos de hidrógeno ( $J_{1',4}$  9.0 Hz).



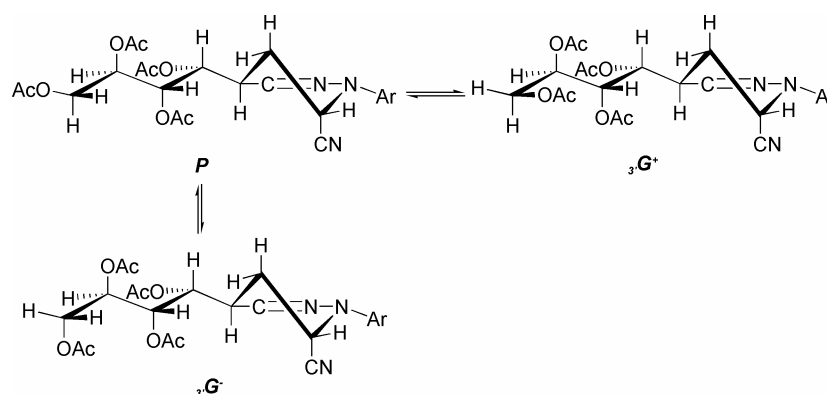
**Figura 17**

Puede observarse que la conformación deducida de los datos de  ${}^1\text{H}$ -RMN (Figura 17) coincide ampliamente con la hallada en el cristal (Figura 16).

La pequeña constante de acoplamiento entre H-1' y H-2' ( $J_{1',2'}$  2.2 Hz) indica una disposición *gauche* entre ambos protones, mientras que el alto valor mostrado por  $J_{2',3'}$  (9.1 Hz) es propio de una disposición *anti* entre H-2' y H-3'. Estos datos revelan que la cadena tetraacetoxibutílica adopta una conformación *P* en disolución,<sup>162</sup> es decir, aquella que presenta una disposición en zig-zag del esqueleto carbonado (Esquema 96). Esta conformación es muy estable, ya que no presenta interacciones desestabilizantes

<sup>196</sup>G.R.J. Thatcher Ed., "The Anomeric Effect and Associated Stereoelectronic Effects", ACS, Washington, 1993.

1,3-diaxiales entre los sustituyentes voluminosos de la cadena. El valor de  $J_{3',4''}$  (4.5 Hz) corresponde a un valor promediado entre los esperados para la conformación  $P$  (H-3' y H-4'' en *anti*,  $J_{3',4''} \sim 8$  Hz) y la conformación  ${}_3G^+$  (H-3' y H-4'' en *gauche*,  $J_{3',4''} \sim 2.5$  Hz). La otra conformación posible  ${}_3G^-$  presentaría una interacción 1,3-diaxial entre los acetatos en C-2' y C-4', ya que la disposición *gauche* entre acetatos vecinos es más estable que una disposición *anti*,<sup>164</sup> debido al “efecto *gauche* atractivo”.<sup>165,166</sup>



Esquema 96

En la Figura 18 se muestra otra imagen de la estructura deducida por rayos X. Puede observarse que la conformación de la cadena encontrada en el cristal coincide prácticamente con la  ${}_3G^+$  que adopta en disolución.

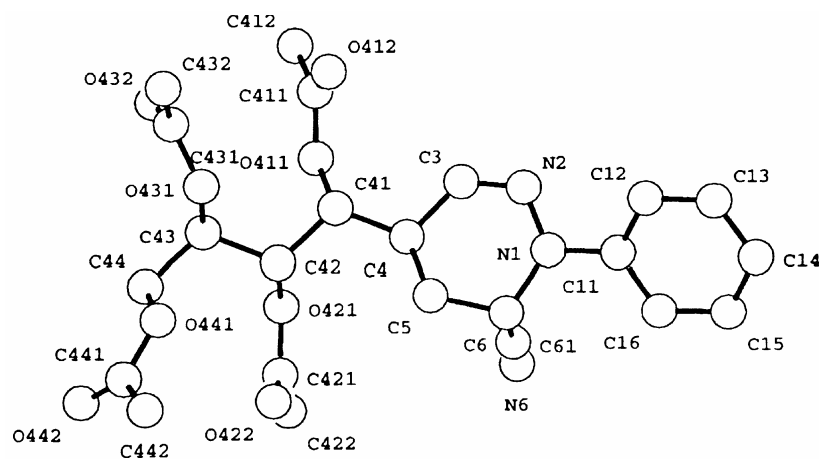


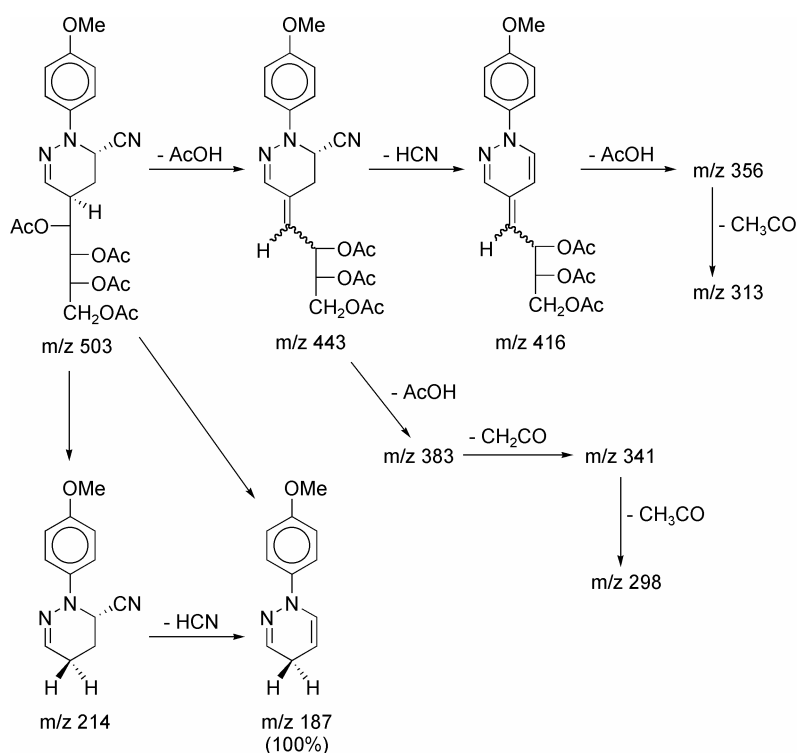
Figura 18



Conocida de forma inequívoca la estructura de **21**, por extensión queda determinada la estructura de **25**, homólogo de **21**, formado en la reacción del azoalqueno **4** con acrilonitrilo.

Los datos espectroscópicos de **25** son prácticamente coincidentes con los de **21** (Tabla 16 y Tabla 18). Su espectro UV-V presenta máximos de absorción a 246 nm y 270 nm.

El espectro de masas de impacto electrónico de alta resolución de **25** muestra el pico molecular a  $m/z$  503.1909 (calculado para  $C_{24}H_{29}N_3O_9$  503.1904). Las fragmentaciones más importantes proceden de pérdidas de ácido acético, acetilo, ceteno, cianuro de hidrógeno y pérdida de la cadena poliacetoxílica (Esquema 97).



Esquema 97

Los segundos compuestos mayoritarios, de  $R_f$  0.4, presentaron datos espectroscópicos similares a los de **21** y **25** y se les han asignado las estructuras **22** y **26**, que sólo difieren de **21** y **25** en la configuración absoluta de C-6.

De manera similar, los compuestos minoritarios de  $R_f$  0.3, que presentaron valores negativos del poder rotatorio, deben ser los estereoisómeros **24** y **28** de configuración 4*S*,6*S*. Los desplazamientos químicos de  $^1\text{H}$ - y  $^{13}\text{C}$ -RMN son muy parecidos a los de los aductos mayoritarios, **21-22** y **25-26**.

Finalmente, los productos de  $R_f$  0.5 requirieron una posterior purificación por cromatografía en capa fina preparativa (eluyente éter etílico – éter de petróleo 1:1) para separarlos de la mezcla obtenida de éste con su diastereómero de configuración 4*R*,6*S*, **21** ó **25**, en cada caso. Así pues, estos compuestos minoritarios serán los estereoisómeros de configuración 4*S*,6*R*, **23** y **27**. Los desplazamientos químicos de  $^1\text{H}$ - y  $^{13}\text{C}$ -RMN son totalmente análogos a los de sus diastereómeros, poniendo de manifiesto su naturaleza de 6-ciano-1,4,5,6-tetrahidropiridazinas.

#### II.2.4.2. Determinación de la configuración absoluta de los centros quirales

La asignación de la configuración 4*R* a los compuestos **21**, **22**, **25** y **26** está basada en los valores del poder rotatorio de los compuestos aislados, que serían positivos para los heterociclos de configuración 4*R* y negativos para los de configuración 4*S*, de acuerdo con las conclusiones del estudio de la reacción de estos azadienos con azodicarboxilato de dietilo, donde establecimos que existía un ataque preferente del dienófilo a la cara *re* del dieno (apartado II.2.1).

Esta propuesta está de acuerdo con la estereoquímica absoluta 4*R*,6*S* determinada por difracción de rayos X para **21** (y, por tanto, para **25**). Partiendo de este dato seguro y del resultado encontrado para la reacción con azodicarboxilato de dietilo, el análisis de los poderes rotatorios de **25-28** permite asignar la configuración absoluta de todos los nuevos centros quirales de estos compuestos (Tabla 19).

**Tabla 19**

Compuesto	Configuración absoluta		[ $\alpha$ ] <sub>D</sub>	
	C-4	C-6	Experimental	Calculado
<b>25</b>	<i>R</i>	<i>S</i>	+191°	+187°
<b>26</b>	<i>R</i>	<i>R</i>	+152°	+156°
<b>27</b>	<i>S</i>	<i>R</i>	-98°	-102°
<b>28</b>	<i>S</i>	<i>S</i>	-76°	-72°

Si de nuevo aceptamos como válido el principio de superposición óptica de van't Hoff, podemos calcular las contribuciones ópticas parciales de cada centro quiral a la rotación óptica total de estos compuestos. El poder rotatorio total de **25** será la suma del poder rotatorio de los centros 4*R* (*R*) y 6*S* (*S'*) y de los centros quirales de la cadena poliacetoxilica (*C*) (Ecuación 3).

$$[\alpha]_D = +191^\circ = R + S' + C$$

**Ecuación 3**

Para el compuesto **26** se puede establecer la Ecuación 4:

$$[\alpha]_D = +152^\circ = R + R' + C = R - S' + C$$

**Ecuación 4**

ya que C-4 debe ser *R* al ser el poder rotatorio positivo y, por tanto, sólo se diferenciará en la estereoquímica del centro C-6 ( $R' = -S'$ ).

Para los compuestos **27** y **28**, que deben tener estereoquímica *S* en C-4, por tener poderes rotatorios negativos, y estereoquímicas opuestas en C-6, pueden escribirse la Ecuación 5 y la Ecuación 6, respectivamente.

$$S + R' + C = -R - S' + C = -98^\circ$$

**Ecuación 5**

$$S + S' + C = -R + S' + C = -76^\circ$$

**Ecuación 6**

La resolución de este sistema de cuatro ecuaciones con tres incógnitas nos conduce a un valor promedio de cada contribución al poder rotatorio parcial. Así, de la suma y resta de la Ecuación 3 y la Ecuación 4 obtenemos para  $S'$  un valor de  $+19.5^\circ$  y

$$R + C = +171.5^\circ$$

**Ecuación 7**

y de la Ecuación 5 y la Ecuación 6, que  $S'$  es igual a  $+11^\circ$  y que

$$-R + C = -87^\circ$$

**Ecuación 8**

Finalmente, de la Ecuación 7 y la Ecuación 8 resultan los valores de  $R = +129.3^\circ$  y  $C = 42.3^\circ$ .

Si resolvemos las ecuaciones agrupando Ecuación 3 y Ecuación 5, por un lado, y Ecuación 4 y Ecuación 6, por otro, se obtienen los siguientes valores:

$$R = +125^\circ \text{ y } R = +133.5^\circ; S' = +15.3^\circ \text{ y } C = +42.3^\circ$$

Por tanto, los valores medios resultantes de cada contribución son:

$$R = +129.3^\circ; S' = +15.3^\circ; C = +42.3^\circ$$

Los poderes rotatorios de **25-28** calculados con estos valores medios son bastante concordantes con los experimentales (Tabla 19).

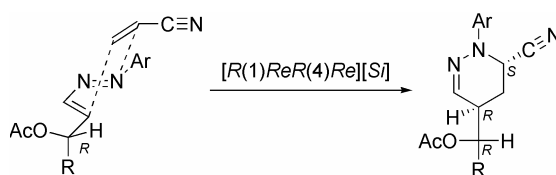
Al ser el valor absoluto de  $R$  mucho mayor que la suma de  $S'$  y  $C$ , el signo del poder rotatorio vendrá determinado por la configuración absoluta en  $C-4$ : positivo si es  $R$  y negativo si es  $S$ .

Un análisis similar aplicado a los poderes rotatorios de **21-24** conduce a las mismas conclusiones.

### II.2.4.3. Selectividad diastereofacial de las cicloadiciones

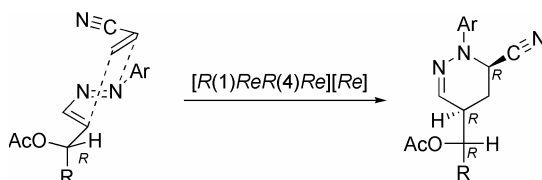
No se han podido cuantificar las proporciones en que se forman **21-28**, pero cromatográficamente se comprueba que **21**, **22**, **25** y **26** son los productos mayoritarios y **23**, **24**, **27** y **28** los minoritarios.

La configuración absoluta de los dos nuevos centros quirales de **21** y **25** surge como resultado de la aproximación  $[R(1)ReR(4)Re][Si]$  del acrilonitrilo al azadieno (Esquema 98).



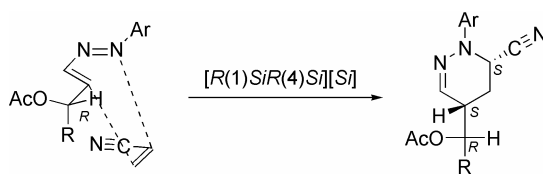
Esquema 98

En cambio, el compuesto **22** y su análogo en la reacción del azoalqueno **4**, **26**, resultan de la aproximación  $[R(1)ReR(4)Re][Re]$  del acrilonitrilo al azoalqueno (Esquema 99).



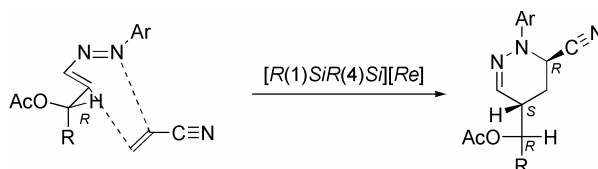
Esquema 99

Por otro lado, los estereoisómeros **24** y **28** se forman en la aproximación  $[R(1)SiR(4)Si][Si]$  del acrilonitrilo al azoalqueno (Esquema 100).



**Esquema 100**

En consecuencia, los estereoisómeros **23** y **27** se forman en la aproximación  $[R(1)SiR(4)Si][Re]$  del acrilonitrilo al azoalqueno (Esquema 101).



**Esquema 101**

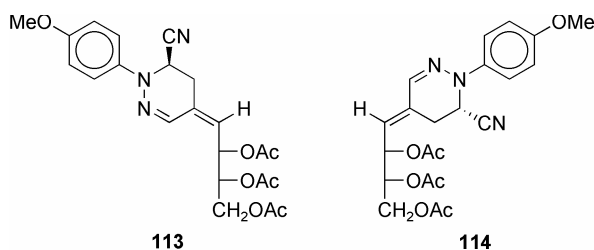
Al igual que ocurría en la cicloadición con azodicarboxilato de dietilo, la configuración del nuevo centro quiral (C-4) de los diastereoisómeros más abundantes (*R* en **21**, **22**, **25** y **26**) viene determinada por la configuración del centro quiral más próximo al sistema diénico (*R*).

Podemos concluir que la reacción transcurre con total regioselectividad y una alta diastereoselectividad resultante del ataque preferente de una de las caras del sistema diénico; en concreto, por la cara *Re* tanto de N-1 como de C-4, que son los átomos por los que se une el acrilonitrilo al azoalqueno. El hecho de que, por un lado, las proporciones de **21** y **25** sean similares a **22** y **26**, y por otro lado, las de **23** y **27** sean similares a las de **24** y **28**, indica que no existe discriminación estereoquímica entre las dos caras del acrilonitrilo.

Asimismo, los resultados obtenidos del estudio teórico de esta reacción (apartado II.2.7) están en concordancia con la diastereoselectividad facial observada.

#### II.2.4.4. Formación de 1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-4-iliden derivados

Hemos observado que los cicloaductos **26** y **28** en disolución de cloroformo, se transforman cuantitativamente en dos nuevos productos que son isómeros entre sí. Los datos espectroscópicos permitieron concluir que **26** sufría pérdida de ácido acético para dar **113** y que **28** sufría una eliminación análoga para dar **114**.



El espectro de UV-V de **113** presenta una absorción correspondiente al anillo aromático a 241 nm, análoga a la que presentan **21** y **25**, pero la banda a ~270 nm, que también presentan estos aductos, ha sufrido un fuerte desplazamiento hasta 327 nm, indicativo de la extensión de la conjugación del doble enlace azometínico, motivo por el cual se sospechó que la molécula de ácido acético desprendida procedía del acetato más próximo al heterociclo. El poder rotatorio de **113**,  $[\alpha]_D -108.5^\circ$ , es muy diferente al de su progenitor **26** ( $[\alpha]_D +152^\circ$ ).

Cuando se compara el espectro de  $^1\text{H-RMN}$  de **113** (Tabla 20) con el de **26** se observa que el protón azometínico aparece desplazado a campo bajo ( $\Delta\delta +0.43$  ppm), como consecuencia de la conjugación con el nuevo doble enlace. El mayor efecto se hace sentir sobre los protones H-5, que sufren un desapantallamiento de 0.69 y 0.85 ppm. En cambio, el protón H-1' no modifica la posición de su señal, aunque sí su multiplicidad.

**Tabla 20.**  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): Desplazamientos químicos ( $\delta$ ) de los compuestos **113** y **114**.

	H-3	H-5a	H-5e	H-6	H-1'	H-2'	H-3'	H-4',4''
<b>113</b>	7.25sa	3.14dda	3.30da	4.86dd	5.68sa	5.67d	5.23dt	4.25d
<b>114</b>	7.28sa	2.93ddd	3.44da	4.87dd	5.76da	5.69dd	5.21dt	4.24d

**Tabla 21.**  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): Constantes de acoplamiento ( $J$ ) de los compuestos **113** y **114**.

	$J_{3,5e}$	$J_{5a,5e}$	$J_{5a,6}$	$J_{5e,6}$	$J_{5a,1'}$	$J_{1',2'}$	$J_{2',3'}$	$J_{3',4'-4''}$
<b>113</b>	<2.0	16.4	5.3	2.4	1.8	~0	5.6	4.8
<b>114</b>	<2.0	16.1	5.2	2.0	2.5	9.4	4.6	6.0

En el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de **113** (Tabla 22), sólo se observan las señales correspondientes a tres grupos acetato y los carbonos C-4 del heterociclo y C-1' de la cadena aparecen a 127.17 y 126.81 ppm, respectivamente, desplazamientos típicos de carbonos olefinicos.

**Tabla 22.**  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): Desplazamientos químicos ( $\delta$ ) de los compuestos **113** y **114**.

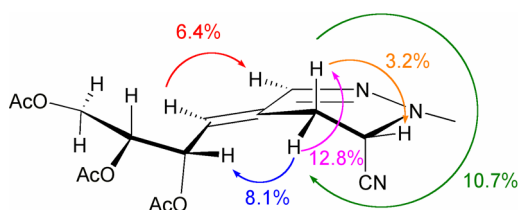
	C-3	C-4	C-5	C-6	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	$\text{C}\equiv\text{N}$
<b>113</b>	139.47	127.17	28.29	46.97	126.81	67.78	71.27	61.68	115.86
<b>114</b>	139.36	126.97	27.26	46.72	126.48	67.54	71.51	61.62	115.34

El espectro de masas muestra dos rasgos interesantes. Se observa el pico molecular a  $m/z$  443 (calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_7$ : 443) y la ausencia del pico de fragmentación  $m/z$  187, que en los espectros de **25-28** eran el pico base o bien un pico muy abundante. Una inspección del Esquema 97 permite comprender este comportamiento. El pico  $m/z$



187 no se puede formar a partir de la estructura de  $m/z$  443, debido a la presencia del doble enlace exocíclico.

La configuración *E* del doble enlace exocíclico de **114** se pudo determinar de forma inequívoca mediante experimentos NOE. Los datos más significativos quedan reflejados en la Figura 19.



**Figura 19.** Experimentos NOE en **114**.

La irradiación de H-1' conduce a un efecto NOE del 6.4% con H-3, lo que está de acuerdo con la configuración *E* del doble enlace. Además, se observa un efecto aún mayor (8.1%) entre H-2' y el hidrógeno ecuatorial en C-5. La mayor proximidad entre estos dos hidrógenos es consecuencia no sólo de la configuración *E* del doble enlace sino, además, de la disposición *anti* entre H-1' y H-2' puesta de manifiesto por el gran valor de la constante de acoplamiento entre ambos protones ( $J_{1',2'} \sim 9.2\text{Hz}$ ).

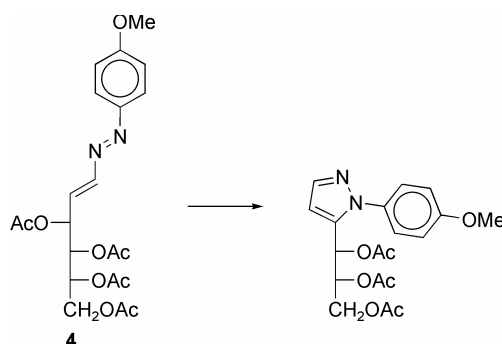
La configuración *E* de **114** implica que la pérdida de ácido acético ha tenido lugar a través de una eliminación antiperiplanar (E2).

No ha sido posible determinar la configuración del doble enlace de **113**, ya que los protones H-1' y H-2' presentan desplazamientos químicos coincidentes y los NOE observados podrían explicarse tanto si la configuración es *E* como *Z*. No obstante, teniendo en cuenta que **26** y **28** son diastereómeros que guardan, en lo que respecta a los centros quirales heterocíclicos, una relación de enantiomería, sería de esperar que operara el mismo mecanismo de eliminación *anti*, lo que implicaría que el doble enlace de **113** tuviera una configuración *Z*.

Finalmente, esta relación de enantiomería entre los centros quirales heterocíclicos de **26** y **28**, así como entre los de **25** y **27**, implica que las conformaciones del anillo de **26** y **28** (y, por tanto, las de **25** y **27**) sean idénticas. La necesidad de que el grupo  $C \equiv N$  adopte siempre una disposición axial debido al efecto anomérico hace que la cadena poliacetoxílica en C-4 adopte una disposición ecuatorial en los compuestos **25** y **27**, pero esta disposición será axial en los compuestos **26** y **28**. La liberación de la tensión estérica generada en este último caso es, probablemente, la causa de que ambas moléculas eliminen ácido acético para dar **113** y **114**.

### II.2.5. Otras reacciones de cicloadición ensayadas

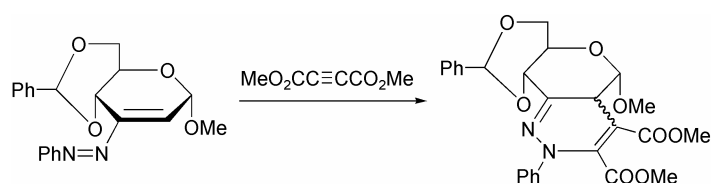
Además de las reacciones descritas en esta Tesis, se ha estudiado el comportamiento de los azoalquenos **1-8** frente a otros dienófilos tales como:  $\alpha$ -cloroacrilonitrilo, acetilendicarboxilato de dimetilo y fenilisotiocianato. En estos casos, mediante cromatografía en capa fina se pudo constatar la ausencia total de reactividad. Sólo en el caso de la reacción de **4** con  $\alpha$ -cloroacrilonitrilo se observó la formación de un único producto cuyos datos espectroscópicos corresponden a la estructura de 1-(4-metoxifenil)-5-(1',2',3'-tri-*O*-acetil-D-*eritro*-tritol-1'-il)pirazol (Esquema 102). Este producto procede de una transformación del azoalqueno **4** en la que no parece participar el  $\alpha$ -cloroacrilonitrilo. El proceso de formación de este compuesto a partir de **4** está aún en estudio.



Esquema 102

Tampoco tuvo lugar reacción alguna cuando se utilizaron como dienófilos el acetilendicarboxilato de dimetilo y el fenilisotiocianato. Los intentos de catalizar las reacciones utilizando trifluoruro de boro también resultaron infructuosos.

Es interesante indicar que Ferguson *y col.*<sup>95</sup> también han descrito ensayos negativos de cicloadición de azoalquenos con acetilendicarboxilato de dimetilo. No obstante, Overend *y col.*<sup>155</sup> *más atrás* han aislado un posible producto de cicloadición [4+2] de un azoalqueno derivado de un monosacárido cíclico con este dienófilo, aunque no consiguieron determinar la estereoquímica del nuevo centro quiral formado (Esquema 103).

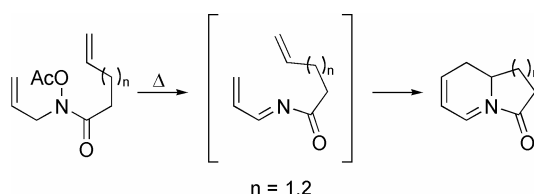


**Esquema 103**

## II.2.6. Estudio teórico mediante métodos no empíricos de las reacciones de cicloadición [4+2] del 1,2-diaza-1,3-butadieno con alquenos

### II.2.6.1. Introducción

La utilización de los azadienos en síntesis siempre ha estado condicionada por la posibilidad de acceder experimentalmente a los sintones adecuados. Así, los *N*-acil-1-aza-1,3-butadienos pueden generarse *in situ* por pirólisis de las *N*-acil-*N*-alilhidroxilaminas y sufren transformaciones intramoleculares que conducen a alcaloides derivados de la indolizina y de la quinolizidina.<sup>197,198</sup>



**Esquema 104**

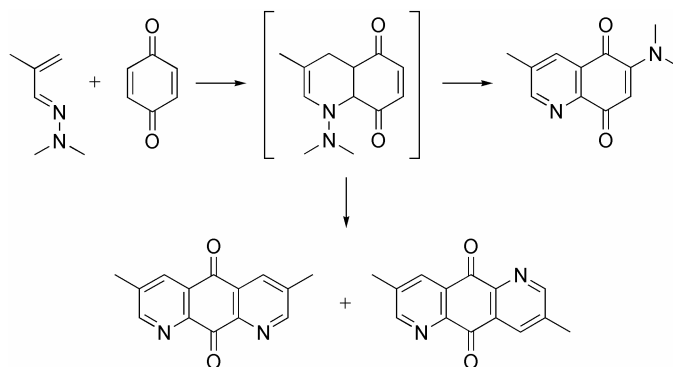
Las hidrazonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas también reaccionan con dienófilos deficientes de electrones para formar anillos nitrogenados de seis miembros. La reactividad del 1-azadieno aumenta cuando se introducen grupos dadores de electrones tales como el grupo dimetilamino.<sup>199,200</sup>

<sup>197</sup>Y. S. Cheng, A. T. Lupo y F. W. Fowler, *J. Am. Chem. Soc.*, **105** (1983) 7696.

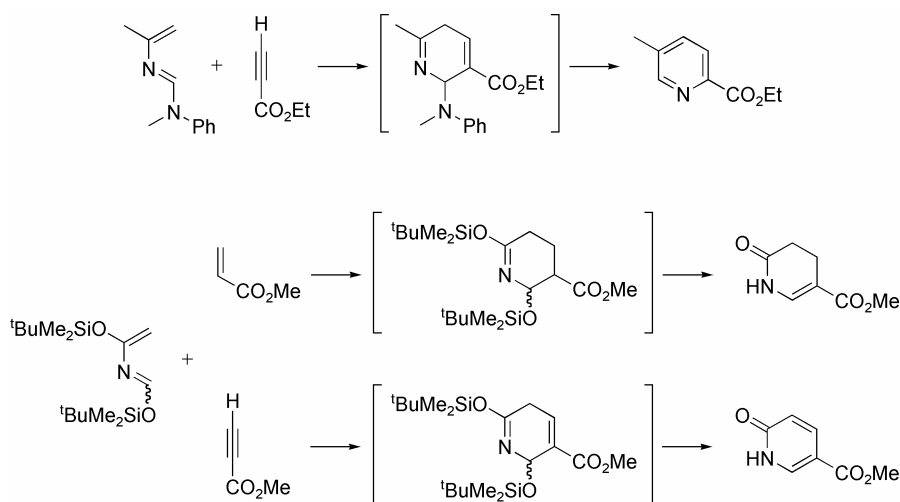
<sup>198</sup>Y. C. Hwang y F. W. Fowler, *J. Org. Chem.*, **50** (1985) 2719.

<sup>199</sup>B. Serckxponcin, A. M. Hesbainfrisque y L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.*, **23** (1982) 3261.

<sup>200</sup>J. M. Pérez, P. López-Alvarado, C. Avendaño y J. C. Menéndez, *Tetrahedron*, **56** (2000) 1561.

**Esquema 105**

Asimismo, los 2-azadienos que poseen grupos dadores de electrones aumentan su reactividad frente a dienófilos deficientes de electrones.<sup>201</sup>

**Esquema 106**

Hasta la fecha, no hemos encontrado antecedentes de que se hayan realizado estudios no empíricos sobre las reacciones de cicloadición de los 1,2-diaza-1,3-butadienos. En 1992, Houk analizó<sup>202</sup> la reacción del 2-aza-1,3-butadieno con alquenos a nivel HF/3-21G, HF/6-31G(d)//HF/3-21G y MP2/6-31G(d)//HF/3-21G.

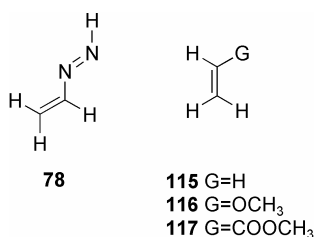
<sup>201</sup>F. Sainte, B. Serckxponcin, A. M. Hesbainfrisque y L. Ghosez, *J. Am. Chem. Soc.*, **111** (1989) 7668.

<sup>202</sup>J. González y K. N. Houk, *J. Org. Chem.*, **57** (1992) 3031.

Posteriormente ha utilizado métodos DFT, en concreto el nivel de teoría B3LYP/6-31G(d), al estudiar la reacción del 1,3-butadieno con etileno.<sup>203</sup>

Con posterioridad, Lee y *col.*<sup>204</sup> han estudiado a nivel B3LYP/6-31G(d) y MP2/6-31G(d) una serie de reacciones hetero-Diels-Alder entre las que se encuentra la del 1-aza-1,3-butadieno con etileno.

Por ello, ante la ausencia de antecedentes sobre cálculos a un nivel de teoría comparable con los anteriores y con objeto de esclarecer los factores que determinan la reactividad de los 1,2-diaza-1,3-butadienos, hemos llevado a cabo un estudio teórico a nivel B3LYP/6-31G(d)<sup>205,206,207</sup> de algunas de sus reacciones de cicloadición [4+2] usando el paquete de programas GAUSSIAN 94.<sup>208</sup> En concreto hemos elegido tres alquenos diferentes como prototipos dienofílicos: etileno (**115**), metil vinil éter (**116**) y acrilato de metilo (**117**) y los resultados obtenidos se han comparado con los encontrados previamente en los estudios realizados con monoazadienos.



En el caso del metil vinil éter y del acrilato de metilo se ha estudiado, además de la reactividad, la regioselectividad y la estereoselectividad de la reacción. Así, la

<sup>203</sup>E. Goldstein, B. Beno y K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, **118** (1996) 6036.

<sup>204</sup>Y. S. Park, B. Lee e I. Lee, *New J. Chem.*, **7** (1999) 707.

<sup>205</sup>A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **98** (1993) 1372.

<sup>206</sup>C. T. Lee, W. T. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B*, **37** (1988) 785.

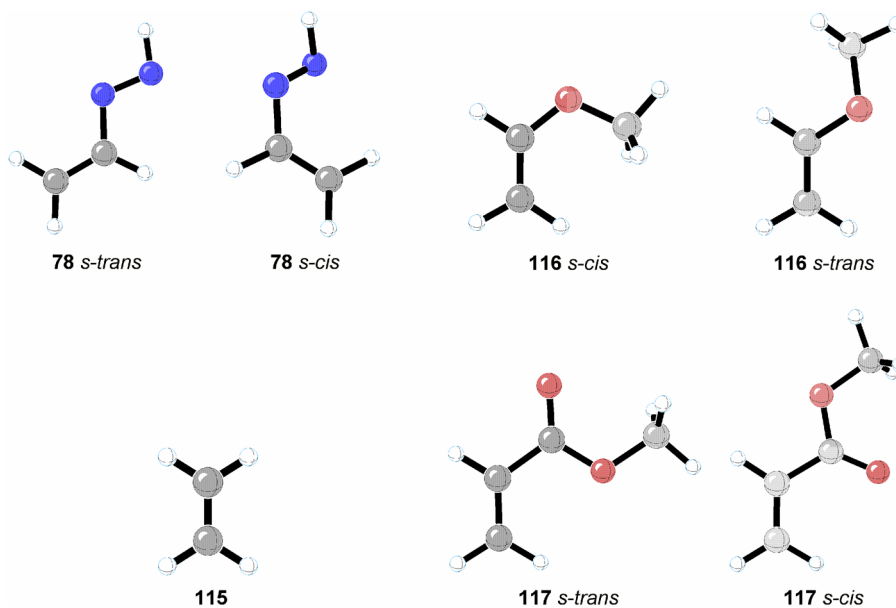
<sup>207</sup>W. J. Hehre, L. Radom, P. v. R. Schleyer, J. A. Pople, *Ab Initio Molecular Orbital Theory*. Wiley: New York, 1986.

<sup>208</sup>M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, P. M. W. Gill, B. G. Johnson, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, T. Keith, G. A. Petersson, J. A. Montgomery, K. Raghavachari, M. A. Al-Laham, V. G. Zakrzewski, J. V. Ortiz, J. B. Foresman, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, A. Nanayakkara, M. Challacombe, C. Y. Peng, P. Y. Ayala, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, E. S. Replogle, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, J. S. Binkley, D. J. Defrees, J. Baker, J. P. Stewart, M. Head-Gordon, C. Gonzalez, J. A. Pople; *Gaussian 94*, Revision B.1, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 1995.

orientación de la reacción depende de si el dienófilo utiliza su carbono más sustituido para unirse al nitrógeno del heterodieno (unión cabeza-cabeza) o si por el contrario lo emplea para unirse al carbono (unión cabeza-cola). El estudio de la estereoselectividad obliga a considerar la orientación (*endo* o *exo*) del sustituyente del dienófilo con respecto al heterodieno durante la aproximación de los reactivos. Finalmente, también se ha evaluado la influencia en el curso de la cicloadición de la conformación (*s-cis* o *s-trans*) de los alquenos sustituidos. La consideración de todos estos factores genera un total de ocho posibles estructuras de transición a partir de cada uno de los dienófilos asimétricos.

### II.2.6.2. Estructura del dieno y los dienófilos

En primer lugar, hemos estudiado las estructuras de los productos de partida: del 1,2-diaza-1,3-butadieno (**78**) y de los dienófilos **115-117**.



**Figura 20.** Estructuras optimizadas de los reactivos en B3LYP/6-31G(d).

Las características estructurales de los reactivos se muestran en la Figura 20. La conformación de menor energía de **78** es la *s-trans*, ya que tanto su energía electrónica como su energía del punto cero son 4.3 kcal/mol menores que las correspondientes



energías del conformero *s-cis* (Tabla 23). La conformación *s-cis* no es plana ya que el ángulo diedro entre los planos definidos por los dobles enlaces N=N y C=C es de 37.2°. Esta conformación es 0.8 kcal/mol más estable que la conformación plana (0.5 kcal/mol más estable si se comparan las energías del punto cero); esta última puede considerarse la estructura del estado transición correspondiente al equilibrio conformacional, como pone de manifiesto la existencia de una frecuencia imaginaria asociada a dicho ángulo diedro.

**Tabla 23.** Energías electrónicas (E), Energías corregidas con el punto cero (E<sub>0</sub>), Entalpías (H) y Energías libres (G) en u.a. junto con los momentos dipolares (Debyes) para todos los reactivos optimizados en B3LYP/6-31G(d).

		E	E <sub>0</sub>	H <sup>a</sup>	G <sup>a</sup>	Momento Dipolar
<b>78</b>	<i>s-cis</i>	-188.0346525	-187.972529	-187.967304	-187.998754	0.59
	<i>s-trans</i>	-188.0415698	-187.979305	-187.974092	-188.005385	0.92
<b>115</b>		-78.5874573	-78.536238	-78.532251	-78.558422	0.00
<b>116</b>	<i>s-cis</i>	-193.1140725	-193.028288	-193.022614	-193.054984	0.95
	<i>s-trans</i>	-193.1104106	-193.025789	-193.020407	-193.052283	1.75
<b>117</b>	<i>s-cis</i>	-306.4677513	-306.371921	-306.364359	-306.402303	1.50
	<i>s-trans</i>	-306.4666141	-306.370767	-306.363186	-306.401243	2.11

<sup>a</sup>Calculados a 298.15 K.

Como ya puso de manifiesto con anterioridad Houk,<sup>209</sup> la conformación de mínima energía del metil vinil éter es la conformación *s-cis* plana. A nivel B3LYP/6-31G(d), la energía electrónica de la conformación *s-trans* es 2.3 kcal/mol mayor (1.6 kcal/mol si se comparan las energías del punto cero) que las *s-cis*. Sin embargo la conformación *s-trans* no es plana, ya que el ángulo diedro entre el plano del doble enlace C=C y el del enlace O-C es 168.8°, siendo 0.1 kcal/mol más estable que la correspondiente conformación plana. La mayor estabilidad de la conformación *s-cis* puede atribuirse a

<sup>209</sup>J. Liu, S. Niwayama, Y. You y K. N. Houk, *J. Org. Chem.*, **63** (1998) 1064.

su menor momento dipolar, ya que en esta conformación los pares de electrones no compartidos del oxígeno se alejan de los electrones  $\pi$  del doble enlace.

En el caso del acrilato de metilo, también está ligeramente favorecida la conformación en la que el grupo carbonilo es *s-cis* con respecto al doble enlace C=C. Los cálculos a nivel B3LYP/6-31G(d) estiman la diferencia de energía entre las conformaciones *s-cis* y *s-trans* en 0.7 kcal/mol tanto en energías electrónicas como en energías del punto cero.

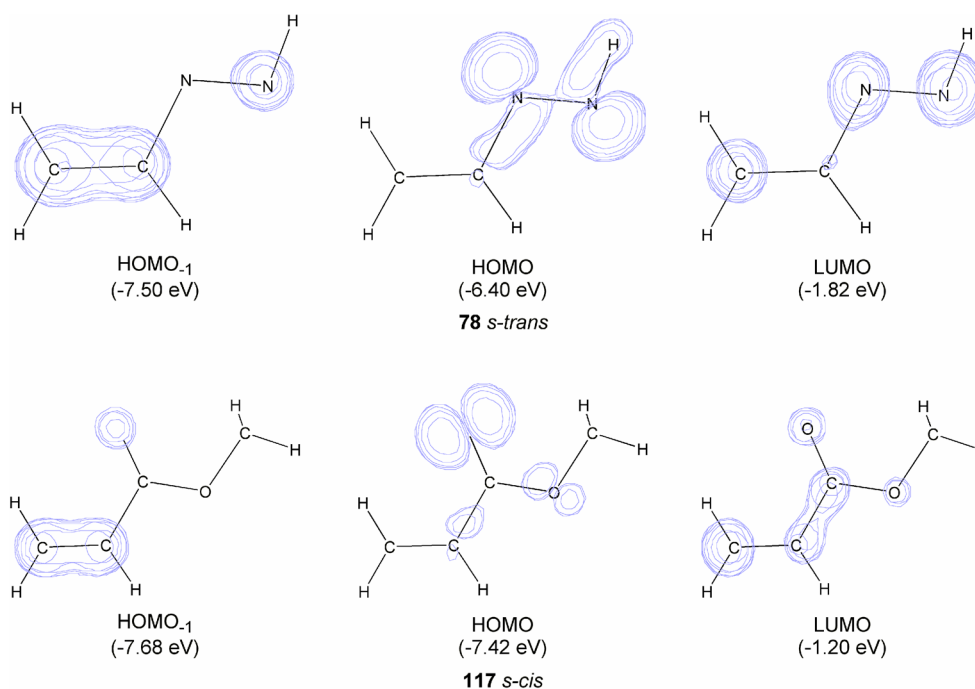
### II.2.6.3. Regioselectividad de la cicloadición [4+2] del 1,2-diaza-1,3-butadieno con alquenos

Hemos encontrado que el orbital molecular ocupado más alto (HOMO) del 1,2-diaza-1,3-butadieno es un orbital de no enlace en el que están involucrados los pares de electrones sin compartir de los átomos de nitrógeno (Figura 21).<sup>210</sup> Por tanto, este orbital no tiene la simetría adecuada para llevar a cabo una reacción de cicloadición [4+2] concertada. El orbital molecular ocupado más próximo a este último (HOMO<sub>-1</sub>) es 1.10 eV más bajo en energía que el HOMO y tiene la simetría adecuada para reaccionar como el HOMO de un dieno, es decir, presenta un plano nodal coincidente con el plano del sistema diénico. En adelante, este HOMO<sub>-1</sub> lo consideraremos como el HOMO reactivo del 1,2-diaza-1,3-butadieno.

Las reacciones de **78** con etileno y metil vinil éter son cicloadiciones Diels-Alder con demanda electrónica inversa, controladas por el LUMO del heterodieno, como ponen de manifiesto las diferencias de energía encontradas al comparar las interacciones HOMO(dienófilo)-LUMO(dieno) y HOMO(dieno)-LUMO(dienofilo) (Tabla 25).

---

<sup>210</sup> Obtenida con el programa MOLDEN: G. Schaftenaar y J. H. Noordik, *J. Comput.-Aided Mol. Des.*, **14** (2000) 123.



**Figura 21.** Superficies isopotenciales (valor de corte = 0.1) de los orbitales moleculares frontera de las estructuras **78** (*s-trans*) y **117** (*s-cis*)

El diagrama de orbitales moleculares del acrilato de metilo es similar al del 1,2-diaza-1,3-butadieno. El HOMO es un orbital no enlazante que involucra a los pares de electrones no compartidos de los oxígenos (Figura 21). Sin embargo el HOMO<sub>-1</sub> del acrilato de metilo sólo es 0.26 eV más estable que el HOMO y tiene un plano nodal coincidente con el plano de la molécula. Por lo tanto, hemos considerado que el HOMO del acrilato de metilo es su HOMO<sub>-1</sub>. Las diferencias de energía de los orbitales frontera de los reactivos, HOMO(dienófilo)-LUMO(dieno) y HOMO(dieno)-LUMO(dienofilo), indican que no puede descartarse ninguna de ellas, debido a que la primera es sólo 0.44 eV menor que la segunda (Tabla 25).

**Tabla 24.** Energías y coeficientes atómicos para los orbitales moleculares frontera de los reactivos **78** y **115-117** en B3LYP/6-31G(d).

		E (eV)	c <sub>1</sub>		c <sub>2</sub>		c <sub>3</sub>		c <sub>4</sub>		
			2pz	3pz	2pz	3pz	2pz	3pz	2pz	3pz	
<b>78</b>	<i>s-cis</i>	HOMO <sup>a</sup>	-7.47	-0.27	-0.19	-0.05	-0.04	+0.35	+0.25	+0.36	+0.25
		LUMO	-1.82	+0.36	+0.37	-0.34	-0.32	-0.14	-0.18	+0.26	+0.31
	<i>s-trans</i>	HOMO <sup>a</sup>	-7.50	-0.28	-0.21	-0.10	-0.07	+0.35	+0.23	+0.38	+0.28
		LUMO	-1.82	+0.43	+0.43	-0.37	-0.34	-0.16	-0.18	+0.32	+0.36
<b>115</b>	HOMO	-7.26	+0.40	+0.28	+0.40	+0.28					
	LUMO	+0.51	-0.42	-0.63	+0.42	+0.63					
<b>116</b>	<i>s-cis</i>	HOMO	-6.12	+0.27	+0.17	+0.40	+0.33	-0.37 <sup>b</sup>	-0.29 <sup>b</sup>		
		LUMO	+1.22	+0.48	+0.64	-0.61	-0.39	-0.22 <sup>b</sup>	-0.24 <sup>b</sup>		
	<i>s-trans</i>	HOMO	-5.94	+0.28	+0.18	+0.39	+0.31	-0.39 <sup>b</sup>	-0.31 <sup>b</sup>		
		LUMO	+1.05	+0.45	+0.62	-0.60	-0.38	-0.18 <sup>b</sup>	-0.20 <sup>b</sup>		
<b>117</b>	<i>s-cis</i>	HOMO <sup>a</sup>	-7.68	-0.04	-0.04	+0.38	+0.27	+0.37	+0.26	-0.27 <sup>c</sup>	-0.19 <sup>c</sup>
		LUMO	-1.20	-0.31	-0.24	-0.26	-0.36	+0.50	+0.38	+0.26 <sup>c</sup>	+0.26 <sup>c</sup>
	<i>s-trans</i>	HOMO <sup>a</sup>	-7.74	-0.03	-0.03	+0.38	+0.26	+0.38	+0.27	-0.20 <sup>c</sup>	-0.14 <sup>c</sup>
		LUMO	-1.23	-0.31	-0.24	-0.27	-0.35	+0.38	+0.49	+0.29 <sup>c</sup>	+0.27 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Orbital HOMO-1. <sup>b</sup>c<sub>3</sub> – coeficiente en el átomo de oxígeno. <sup>c</sup>c<sub>4</sub> - coeficiente en el átomo de oxígeno del grupo carbonilo.

**Tabla 25.** Diferencias entre orbitales moleculares frontera para las reacciones de **78** con **115-117** (en eV).

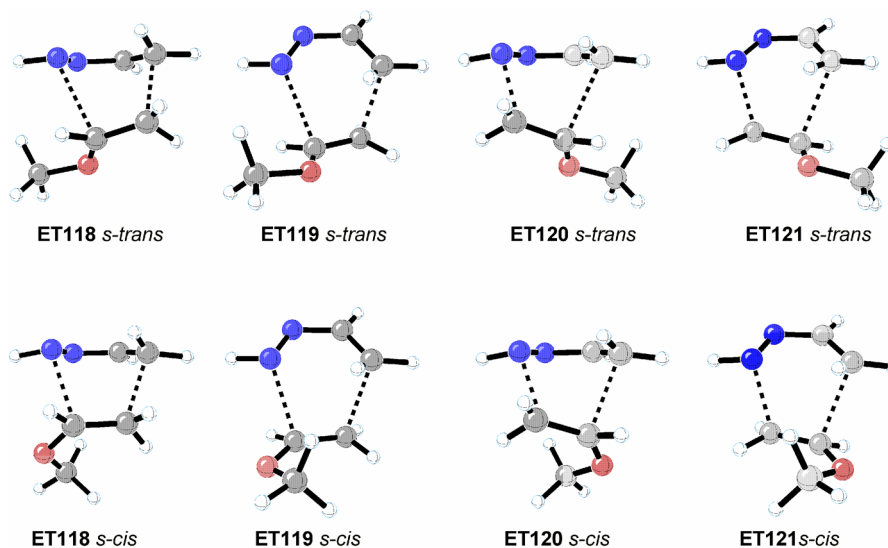
	<b>115</b>	<b>116 s-cis</b>	<b>117 s-cis</b>
HOMO <sub>78</sub> <sup>a</sup> -LUMO <sub>alqueno</sub>	8.01	8.72	6.30
HOMO <sub>alqueno</sub> -LUMO <sub>78</sub>	5.44	4.30	5.86

<sup>a</sup>Orbital HOMO-1.

La polarización del LUMO del heterodieno puede deducirse de los valores de los coeficientes atómicos (Tabla 24). El N-1 tiene mayor coeficiente que el C-4 mientras que en el HOMO el N-1 tiene menor coeficiente que el C-4; por tanto, N-1 debería ser el extremo más electrofílico del heterodieno.

Llegados a este punto podemos tratar de predecir cual de los dos regioisómeros se formará preferentemente en las cicloadiciones del 1,2-diaza-1,3-butadieno con metil vinil éter y acrilato de metilo. El HOMO del metil vinil éter está significativamente polarizado, siendo el coeficiente de C-2 mayor que el de C-1. Por ello, los regioisómeros que mayoritariamente deberían formarse serían las 5-metoxi-1,4,5,6-tetrahidropiridazinas, resultado que contradice lo observado experimentalmente.<sup>88,90,91,95,96</sup>

Por el contrario, el HOMO del acrilato de metilo no está polarizado (Tabla 24) con lo que no debe esperarse una clara regioselectividad. No obstante, en este caso no puede despreciarse la interacción  $\text{HOMO}_{\text{dieno}}\text{-LUMO}_{\text{dienófilo}}$ . Como el LUMO del acrilato de metilo está bastante polarizado (el coeficiente de C-3 es mayor que el de C-2) deberíamos esperar la formación de las 6-metoxicarbonil-1,4,5,6-tetrahidropiridazinas como regioisómeros mayoritarios. En este caso, los resultados experimentales coinciden con las predicciones de la teoría de los orbitales moleculares frontera.<sup>27</sup>

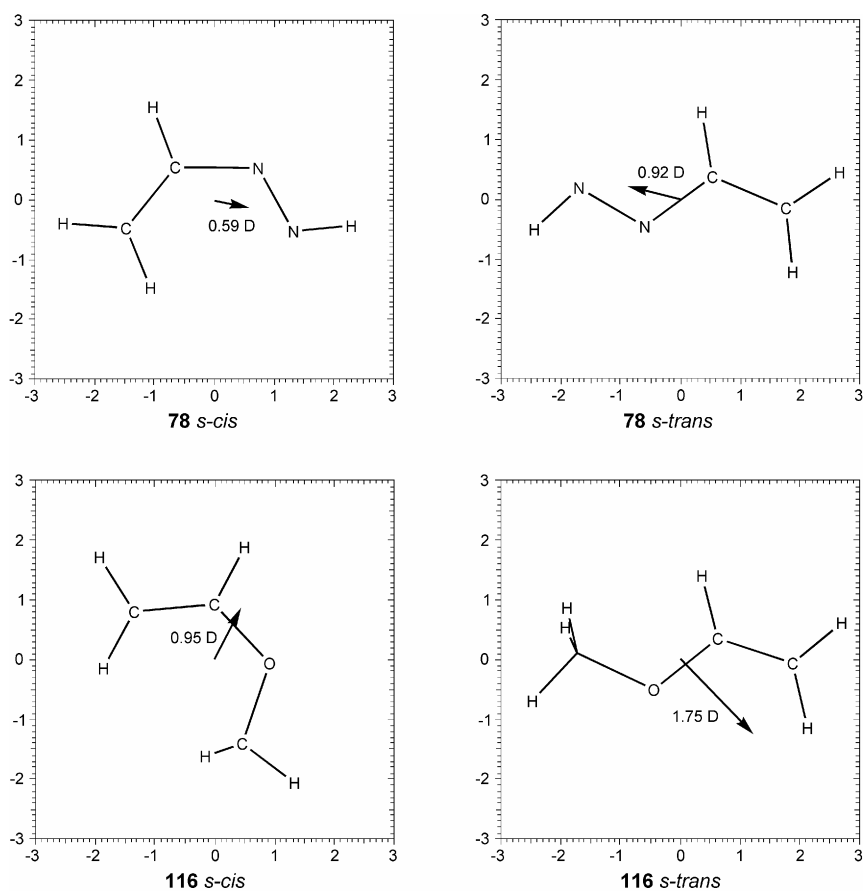


**Figura 22.** Estructuras de transición para la cicloadición de **78** y **116** optimizadas a nivel B3LYP/6-31G(d).

Generalmente se acepta que la reacción hetero-Diels-Alder es un proceso cicloaditivo concertado y asíncrono, es decir, todos los enlaces se forman y rompen

simultáneamente, pero no en la misma extensión. En esta Tesis hemos estudiado este proceso concertado mediante cálculos B3LYP/6-31G(d) restringidos.

Las estructuras de transición **ET118-ET121** (Figura 22) corresponden a la reacción del 1,2-diaza-1,3-butadieno con metil vinil éter. Las estructuras de transición que conducen a las 6-metoxi-1,4,5,6-tetrahidropiridazinas son **ET118** y **ET119**, mientras que **ET120** y **ET121** son las que conducen al heterociclo sustituido en la posición 5.



**Figura 23.** Representación vectorial de los momentos dipolares en Debyes de los reactivos **78** y **116** sobre la orientación estándar de las moléculas en coordenadas cartesianas (Å).

Si comparamos las barreras de energía de la reacción, considerando las estructuras de transición más estables, de conformación *s-trans*, encontramos que **ET118** y **ET119**

son más estables que **ET120** y **ET121**, al menos en 2.15 kcal/mol (Tabla 26). Por lo tanto, los regioisómeros más favorecidos serán los derivados sustituidos en la posición 6, resultado que contradice la predicción de la teoría de orbitales moleculares frontera para esta reacción. La conclusión inmediata es que el modelo de orbitales moleculares frontera no interpreta satisfactoriamente la nucleofilia y electrofilia de los extremos del sistema heterodiénico. Se ha demostrado experimentalmente que este sistema también sufre adiciones nucleofílicas sobre el C-4,<sup>2,3</sup> lo que refuerza la idea de que este átomo debe ser el más electrofílico. Esta hipótesis se apoya, además, en la dirección del momento dipolar del dieno, que apunta hacia el grupo azo en ambas conformaciones (Figura 23). Por estas razones, el metil vinil éter, un dienófilo nucleofílico, dará lugar preferentemente a las 6-metoxi-1,4,5,6-tetrahidropiridazinas a través de las estructuras de transición más estables **ET118** y **ET119**. Estos resultados están de acuerdo con las experiencias que demuestran que la reacción de cicloadición [4+2] de los 1,2-diaza-1,3-butadienos con etil vinil éter tienen lugar con completa regioselectividad y conducen a las 6-etoxi-1,4,5,6-tetrahidropiridazinas.<sup>88,90,91,95</sup>

En la reacción de cicloadición del 1,2-diaza-1,3-butadieno con acrilato de metilo, las estructuras de transición **ET122** y **ET123** corresponden a las aproximaciones que conducen a las 6-metoxicarbonil-1,4,5,6-tetrahidropiridazinas, mientras que **ET124** y **ET125** originan el aducto sustituido en posición 5 (Figura 24). Comparando las estructuras de transición en las que el dienófilo adopta la conformación *s-cis* más estable, hemos encontrado que la diferencia de energía que separa a la estructura de transición más estable de la menos estable es pequeña (1.41 kcal/mol), siendo **ET123** la que presenta la barrera de energía más baja y **ET122** la asociada a la barrera de energía más elevada, aunque ambas conducen al mismo regioisómero (Tabla 26).

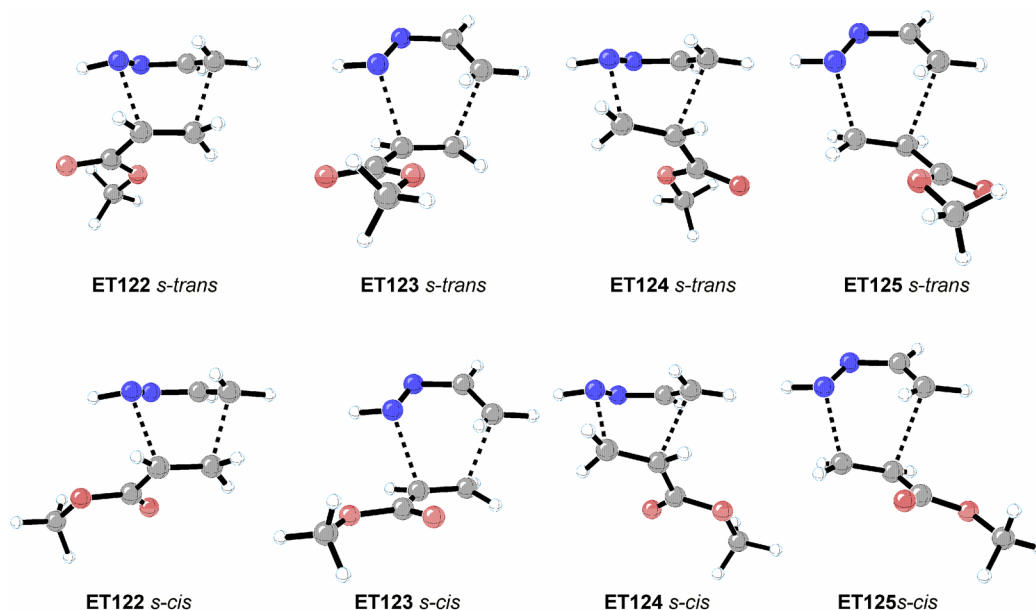
**Tabla 26.** Energías y entalpías de activación en kcal/mol y entropías de activación en u.e. para todas las estructuras de transición con respecto a sus reactivos en la conformación más estable junto con sus momentos dipolares en Debyes.

		$\Delta E^\ddagger$	$\Delta E_0^\ddagger$	$\Delta H^\ddagger^a$	$\Delta G^\ddagger^a$	$\Delta S^\ddagger^a$	Momento Dipolar
<b>ET118</b>	<i>s-cis</i>	+20,09	+21.84	+20,99	+34.05	-43,80	2.71
	<i>s-trans</i>	+18,03	+19.46	+18,75	+31.42	-42,52	2.53
<b>ET119</b>	<i>s-cis</i>	+19,13	+20.77	+19,94	+32.95	-43,65	2.83
	<i>s-trans</i>	+17,31	+18.68	+17,97	+30.75	-42,88	2.26
<b>ET120</b>	<i>s-cis</i>	+21,61	+23.49	+22,53	+35.99	-45,15	2.03
	<i>s-trans</i>	+20,11	+21.61	+20,77	+33.87	-43,94	3.08
<b>ET121</b>	<i>s-cis</i>	+21,84	+23.66	+22,72	+36.05	-44,71	2.27
	<i>s-trans</i>	+21,33	+22.76	+21,98	+34.86	-43,20	3.17
<b>ET122</b>	<i>s-cis</i>	+15,67	+17.54	+16,63	+30.25	-45,68	1.63
	<i>s-trans</i>	+16,26	+18.17	+17,27	+30.83	-45,47	3.04
<b>ET123</b>	<i>s-cis</i>	+14,22	+16.13	+15,21	+28.89	-45,89	1.23
	<i>s-trans</i>	+15,38	+17.29	+16,39	+30.00	-45,65	3.00
<b>ET124</b>	<i>s-cis</i>	+14,90	+16.81	+15,92	+29.46	-45,39	2.18
	<i>s-trans</i>	+15,76	+17.64	+16,78	+30.22	-45,08	1.45
<b>ET125</b>	<i>s-cis</i>	+15,27	+17.14	+16,29	+29.65	-44,80	1.81
	<i>s-trans</i>	+16,11	+18.05	+17,18	+30.62	-45,07	1.56
<b>ET126</b>		+16.34	+18.76	+17.45	+30.59	-44.06	1.70

<sup>a</sup>Calculados a 298.15 K.

Según esto, no existe una preferencia conformacional en esta cicloadición, un hecho que está de acuerdo con la casi nula polarización mostrada por el HOMO del dienófilo. De nuevo, las conclusiones del cálculo teórico están de acuerdo con los resultados experimentales, ya que la reacción evoluciona con reducida regioselectividad, aunque se forma la 6-metoxicarbonil-1,4,5,6-tetrahidropiridazina como producto mayoritario.<sup>27</sup>





**Figura 24.** Estructuras de transición para la cicloadición de **78** y **117** optimizadas a nivel B3LYP/6-31G(d).

#### II.2.6.4. Curso estereoquímico de las cicloadiciones [4+2] del 1,2-diaza-1,3-butadieno con alquenos

Otro aspecto importante a considerar en este estudio es la estereoquímica de estas reacciones hetero-Diels-Alder. Nosotros hemos comparado los valores de las barreras de energía (Tabla 26), considerando las conformaciones más estables del dienófilo en las estructuras de transición (*s-trans* para el metil vinil éter y *s-cis* para el acrilato de metilo), y hemos encontrado que la estereoselectividad de la cicloadición es opuesta en ambos cursos regioquímicos. La aproximación *exo* está favorecida en las estructuras de transición que conducen a las 1,4,5,6-tetrahidropiridazinas sustituidas en posición 6. Así, en la reacción con metil vinil éter, la orientación *exo* tiene una barrera de energía que es 0.78 kcal/mol más baja que la *endo*, hecho que está de acuerdo con los resultados experimentales.<sup>88,90,91</sup> La estructura de transición *endo* de la reacción con acrilato de metilo presenta una barrera de energía 1.41 kcal/mol mayor que la de la correspondiente estructura de transición *exo*. Estos resultados podrían explicarse considerando las repulsiones electrostáticas entre el par de electrones no compartido del N-2 del sistema

diénico y los pares de electrones no compartidos del átomo de oxígeno perteneciente al fragmento de metil vinil éter o los electrones del orbital  $\pi$  del grupo carbonilo del acrilato de metilo.

Al comparar las estructuras de transición de la reacción con metil vinil éter (**ET120** y **ET121**) o de la reacción con acrilato de metilo (**ET124** y **ET125**) observamos que está favorecida la orientación *endo* (**ET120** y **ET124**) en 1.15 y 0.31 kcal/mol, respectivamente. En la reacción con acrilato de metilo, la ligera preferencia por la orientación *endo* puede estar justificada por débiles interacciones secundarias entre los orbitales de ambos reactivos.

#### II.2.6.5. Influencia de la conformación del dienófilo en los estados de transición

El tercer aspecto importante de este estudio es la conformación del dienófilo en las estructuras de transición. Coincidiendo con los resultados obtenidos por Houk *y col.*<sup>209</sup> relativos a la conformación de los vinil éteres en las estructuras de transición de varias reacciones de cicloadición, nosotros hemos encontrado que la conformación *s-trans* es la preferida por el etil vinil éter en las estructuras de transición de la reacción de cicloadición del 1,2-diaza-1,3-butadieno con este dienófilo. Sin embargo, esta preferencia es más pequeña que la encontrada por Houk *y col.* en las cicloadiciones que ellos estudiaron. Los cálculos estiman que las estructuras de transición *s-trans* (**ET118** y **ET119**) son 2.38 y 2.06 kcal/mol más estables que las *s-cis* de orientación *endo* y *exo*, respectivamente. Las diferencias de energía correspondientes a las estructuras de transición **ET120** y **ET121** son 1.88 y 0.99 kcal/mol, respectivamente, siendo de nuevo más estables las estructuras de transición *s-trans*. Los autores argumentan que la preferencia por la conformación *s-trans* tiene su justificación en el menor momento dipolar de la molécula en esta conformación, lo cual es cierto en el caso de **ET118** y **ET119**, pero no en el caso de **ET120** y **ET121** (Tabla 26).

**Tabla 27.** Energías en kcal/mol del análisis de la matriz de Fock aplicando la teoría de perturbaciones de segundo orden (SOPT) sobre la base de los orbitales de enlace naturales (NBO).

		Intermolecular	Intramolecular		Total	ET-Reactivos
			Dienófilo	Dieno		
<b>78</b>	<i>s-cis</i>			116.86		
	<i>s-trans</i>			127.91		
<b>116</b>	<i>s-cis</i>		140.08		256.94 <sup>a</sup>	
	<i>s-trans</i>		119.33		236.19 <sup>a</sup>	
<b>117</b>	<i>s-cis</i>		191.76		308.62 <sup>a</sup>	
	<i>s-trans</i>		188.35		305.21 <sup>a</sup>	
<b>ET118</b>	<i>s-cis</i>	77.28	134.54	133.54	345.36	88.42
	<i>s-trans</i>	77.62	124.32	132.99	334.93	98.74
<b>ET119</b>	<i>s-cis</i>	74.60	134.38	133.40	342.28	85.44
	<i>s-trans</i>	70.69	124.19	134.60	329.48	93.29
<b>ET120</b>	<i>s-cis</i>	86.11	127.22	139.80	353.13	96.19
	<i>s-trans</i>	87.56	117.78	135.35	342.69	106.50
<b>ET121</b>	<i>s-cis</i>	93.60	126.48	139.83	359.91	102.97
	<i>s-trans</i>	88.92	117.68	136.99	343.59	107.40
<b>ET122</b>	<i>s-cis</i>	74.00	270.51	130.74	475.25	166.63
	<i>s-trans</i>	74.46	271.24	132.05	477.75	172.54
<b>ET123</b>	<i>s-cis</i>	74.47	268.17	133.35	475.99	167.37
	<i>s-trans</i>	74.96	267.52	132.60	475.08	169.87
<b>ET124</b>	<i>s-cis</i>	84.36	272.13	137.79	494.30	185.68
	<i>s-trans</i>	82.60	274.14	137.74	494.48	189.27
<b>ET125</b>	<i>s-cis</i>	81.18	274.70	135.68	491.54	182.92
	<i>s-trans</i>	80.44	273.48	135.78	489.70	184.49

<sup>a</sup>Suma con **78** *s-cis*.

Para intentar explicar estos resultados hemos aplicado la teoría de la perturbación de segundo orden (SOPT) para realizar un análisis de la matriz de Fock basado en los

orbitales de enlace naturales (NBO)<sup>211</sup> que proporciona las energías de deslocalización que proceden de las interacciones de los orbitales de enlace naturales ocupados con los desocupados. La energía de deslocalización total de una molécula se calcula sumando las energías de interacción de cada orbital. La Tabla 27 recoge los resultados de este análisis que muestra cómo la energía de deslocalización aumenta al pasar de los reactivos al estado de transición debido principalmente a las interacciones intermoleculares, aunque también aumentan las interacciones intramoleculares.

En las estructuras de transición **ET118** y **ET119** en las que el fragmento de metil vinil éter presenta conformación *s-trans*, la energía de deslocalización aumenta más que en las correspondientes estructuras de transición que presentan una disposición *s-cis* del mismo fragmento, y lo mismo ocurre en el caso de las estructuras **ET120** y **ET121**. Si atendemos a la variación de la deslocalización intramolecular del metil vinil éter al pasar de los reactivos a las estructuras de transición, observamos un aumento significativo de 5 kcal/mol para la conformación *s-trans* mientras que para el conformero *s-cis* la deslocalización disminuye en 5 kcal/mol en las estructuras de transición **ET118** y **ET119** y, en los casos de **ET120** y **ET121** la deslocalización siempre disminuye pero menos de 2 kcal/mol para la conformación *s-trans* y más de 12 kcal/mol para la conformación *s-cis*.

En la cicloadición de 1,2-diaza-1,3-butadieno y acrilato de metilo, el dienófilo también muestra una preferencia conformacional en la estructura de transición, pero en este caso la conformación preferida es la misma que la que adopta en el producto de partida, es decir, la conformación *s-cis*. Debido a que la diferencia de energía entre las conformaciones del acrilato de metilo es menor que la que separa a los conformeros del metil vinil éter, las diferencias de energía entre las estructuras de transición también son menores. Estas diferencias oscilan entre 0.6 y 1.2 kcal/mol para las estructuras de transición **ET122-ET125**. Al ser tan pequeñas estas magnitudes, no es fácil encontrar

---

<sup>211</sup> E. D. Glendening, A. E. Reed, J. E. Carpenter, F. Weinhold, *NBO*, version 3.1. (Incorporado en GAUSSIAN 94, ref. 208)

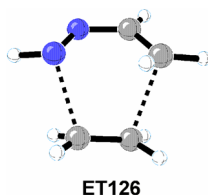
un único factor que justifique esta preferencia. Como en el caso de la reacción de 1,2-diaza-1,3-butadieno y metil vinil éter, la conformación preferida por la estructuras de transición que conducen a la 6-metoxicarbonil-1,4,5,6-tetrahidropiridazina presenta el momento dipolar más bajo, aunque en las estructuras de transición correspondientes a la regioquímica opuesta esta conformación posee el momento dipolar más elevado.

Al aplicar la teoría de la perturbación de segundo orden surgen los resultados que se muestran en la Tabla 27, que ponen de manifiesto que la energía de deslocalización aumenta de forma importante al pasar de los reactivos a las estructuras de transición y no sólo por causa de la interacción intermolecular, que es similar a la observada en la reacción del metil vinil éter, sino también debido a la componente intramolecular. El mayor incremento procede del fragmento dienofílico de las estructuras de transición. A diferencia de la reacción con metil vinil éter y en consonancia con las diferencias entre las barreras de energía de las estructuras de transición, las diferencias en la variación de la energía de deslocalización entre las dos conformaciones es menor en el caso del acrilato ( $\sim 2$ -5 kcal/mol frente a  $\sim 10$ -12 kcal/mol en la reacción con metil vinil éter).

#### II.2.6.6. Reactividad relativa de los alquenos

El análisis comparativo de los valores recogidos en la Tabla 26 nos proporciona más información sobre las causas que provocan un aumento de la reactividad del alqueno en las reacciones de cicloadición [4+2] con 1,2-diaza-1,3-butadieno. El alqueno más reactivo es el acrilato de metilo, mientras que el metil vinil éter es el menos reactivo. Cuando se comparan las estructuras de transición **ET118** y **ET119**, que conducen al regioisómero más favorecido en la reacción con metil vinil éter, con **ET126**, la estructura de transición correspondiente a la reacción con etileno, se observa que presentan barreras de energía de punto cero similares (0.70 kcal/mol más alta y 0.08 kcal/mol más baja, respectivamente), entalpías de activación ligeramente mayores a 298.15 K (1.30 y 0.52 kcal/mol) y similares energías libres de activación a 298.15 K (solo superiores en 0.83 y 0.16 kcal/mol) debido a un factor entrópico favorable (las

entropías de activación a 298.15 K son superiores en 1.54 y 1.18  $\text{cal}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ , respectivamente).



Las estructuras de transición de la reacción del 1,2-diaza-1,3-butadieno con acrilato de metilo (ET122-ET125) son más estables que las correspondientes al etileno. Las barreras de energía del punto cero se diferencian en 1.22-2.63 kcal/mol, las entalpías de activación en 0.82-2.24 kcal/mol y las energías libres de activación en 0.34-1.70 kcal/mol. Para esta reacción, las entropías de activación son más bajas que en el caso del etileno.

#### II.2.6.7. Sincronía de las reacciones [4+2] de 1,2-diaza-1,3-butadienos con alquenos

Todas las estructuras de transición localizadas en este estudio corresponden a un proceso cicloaditivo concertado pero asíncrono excepto en el caso de la reacción del 1,2-diaza-1,3-butadieno con etileno cuya estructura de transición sugiere un camino concertado y casi completamente síncrono. Para estimar la sincronía de la reacción, no es correcto en este caso comparar directamente las longitudes de los dos enlaces que se forman, debido a la diferente naturaleza de estos dos enlaces, nitrógeno-carbono y carbono-carbono.

Los datos bibliográficos<sup>212,213</sup> indican que los enlaces  $\text{N}-\text{C}(\text{sp}^3)$  son aproximadamente 0.06 Å más cortos que los enlaces  $\text{C}(\text{sp}^3)-\text{C}(\text{sp}^3)$ . Por ello, además de

<sup>212</sup>J. March, *Advanced Organic Chemistry*; Wiley: New York, 1992, p. 21.

<sup>213</sup>F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, L. Brammer, G. Orpen y R. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* (1987) S1.

las distancias de enlace, suele ser conveniente examinar los valores de los órdenes de enlace<sup>214,215,216,217,218</sup> (Tabla 28).

**Tabla 28.** Distancias atómicas (Å) y órdenes de enlace (índices de Wiberg) para los dos enlaces que se forman en los estados de transición, y carga transferida (u.a.), en términos de la carga residual del fragmento de alqueno en el estado de transición.

		$d_{1-6}$ (Å)	Orden de enlace	$d_{4-5}$ (Å)	Orden de enlace	$\theta_{3-4-5-6}$	Carga transferida
<b>ET118</b>	<i>s-cis</i>	2.341	0.252	2.186	0.381	-50.97	+0.146
	<i>s-trans</i>	2.488	0.205	2.135	0.399	-31.89	+0.201
<b>ET119</b>	<i>s-cis</i>	2.310	0.247	2.220	0.360	-58.70	+0.150
	<i>s-trans</i>	2.434	0.212	2.190	0.363	-74.78	+0.171
<b>ET120</b>	<i>s-cis</i>	2.091	0.407	2.314	0.309	-69.98	+0.159
	<i>s-trans</i>	2.072	0.409	2.416	0.269	-71.97	+0.167
<b>ET121</b>	<i>s-cis</i>	2.075	0.415	2.331	0.303	-35.25	+0.161
	<i>s-trans</i>	2.062	0.412	2.420	0.270	-37.94	+0.160
<b>ET122</b>	<i>s-cis</i>	2.327	0.250	2.202	0.350	-52.54	+0.013
	<i>s-trans</i>	2.312	0.255	2.212	0.347	-55.59	+0.009
<b>ET123</b>	<i>s-cis</i>	2.303	0.258	2.209	0.346	-64.19	+0.013
	<i>s-trans</i>	2.292	0.262	2.217	0.343	-61.29	+0.011
<b>ET124</b>	<i>s-cis</i>	2.075	0.384	2.429	0.235	-58.48	-0.007
	<i>s-trans</i>	2.091	0.376	2.407	0.243	-58.08	-0.003
<b>ET125</b>	<i>s-cis</i>	2.086	0.376	2.436	0.236	-56.21	-0.007
	<i>s-trans</i>	2.100	0.371	2.415	0.243	-56.20	-0.003
<b>ET126</b>		2.222	0.311	2.304	0.306	-57.53	+0.076

<sup>214</sup> A. J. C. Varandas, S. J. F. Formosinho, *J. Chem. Soc., Faraday Trans 2* (1986) 953.

<sup>215</sup> G. Lendvay, *J. Mol Struct (THEOCHEM)*, **168** (1988) 331.

<sup>216</sup> G. Lendvay, *J. Phys. Chem.*, **93** (1989) 4422.

<sup>217</sup> G. Lendvay, *J. Phys. Chem.*, **98** (1994) 6098.

<sup>218</sup> L. R. Domingo, M. Arnó, J. Andrés, *J. Org. Chem.*, **64** (1999) 5867.

La distancia N-C de **ET126** es 0.082 Å más corta que la distancia C-C, pero el orden de enlace C-C, tomado como el índice de Wiberg<sup>219</sup> que está basado en los orbitales atómicos naturales, es ligeramente superior al orden de enlace N-C ( $\Delta = 0.005$ ). Esto sugiere que la estructura de transición es sincrónica.

El resto de las estructuras de transición (**ET118-ET125**) son asíncronas ya que en ellas el enlace que comienza a formar el carbono no sustituido del alqueno es más corto y posee un mayor orden de enlace que el segundo enlace que se forma durante el proceso pericíclico. El carbono no sustituido del alqueno es el átomo que posee el mayor coeficiente en los orbitales moleculares frontera. En todos los casos, las estructuras de transición más asíncronas son las que presentan la conformación más estable en el dienófilo (*s-trans* en el metil vinil éter y *s-cis* en el acrilato de metilo).

En la reacción del 1,2-diaza-1,3-butadieno con metil vinil éter, las estructuras de transición **ET118** y **ET119**, que conducen a los regioisómeros preferidos, son más asíncronas que **ET120** y **ET121**, presentando mayores longitudes de enlace y órdenes de enlace menores como corresponde a estados de transición más tempranos. Podemos también observar que la estructura de transición más estable, la **ET119** *exo*, es más sincrónica que la **ET118** *endo*. En cambio **ET120** y **ET121** presentan casi la misma sincronía.

En el caso del acrilato de metilo, y a diferencia de lo observado para el metil vinil éter, las estructuras de transición más asíncronas son **ET124** y **ET125** que conducen a los regioisómeros que contienen el grupo metoxicarbonilo en posición 5. Las estructuras de transición *exo* **ET123** y **ET125** son más sincronas que las *endo* **ET122** y **ET124**.

Los valores del ángulo diedro  $\theta_{3-4-5-6}$  se recogen en la Tabla 28. Este parámetro refleja la desviación respecto a la aproximación paralela de ambos reactivos en los estados de transición, considerando como tal la aproximación en la que el doble enlace

---

<sup>219</sup> K. B. Wiberg, *Tetrahedron*, **24** (1968) 1083.



C=C del dienófilo es paralelo a la línea que determinan los extremos del dieno (N1–C4). Cuando este ángulo diedro es parecido al ángulo “virtual” C3–C4–N1 (50-60°) la aproximación es casi paralela. Las desviaciones observadas en este parámetro pueden justificarse con los mismos argumentos utilizados para explicar la estereoquímica, considerando en todo momento la conformación más estable, la *s-trans*.

En la reacción del 1,2-diaza-1,3-butadieno con metil vinil éter para dar la 6-metoxi-1,4,5,6-tetrahidropiridazina, la repulsión entre los pares de electrones del oxígeno y del nitrógeno desplaza al átomo de oxígeno en el estado de transición *exo* ( $\theta_{3-4-5-6} > 50-60^\circ$ ) o tiende a evitar el solapamiento de los dos átomos en el estado de transición *endo* ( $\theta_{3-4-5-6} < 50-60^\circ$ ). En la formación de la 5-metoxi-1,4,5,6-tetrahidropiridazina, puede producirse una interacción estabilizante del orbital  $\pi^*$  del heterodieno con el par de electrones no compartido del oxígeno; en el estado de transición *endo* el átomo de oxígeno se coloca debajo del sistema diénico formando un ángulo  $\theta_{3-4-5-6} < 50-60^\circ$ , lo que significa que el grupo funcional del alqueno se desplaza hacia una posición más *endo*. Para la reacción con acrilato de metilo, casi no hay desviación: en todas las estructuras de transición consideradas el ángulo  $\theta_{3-4-5-6}$  está comprendido entre 55° y 61°.

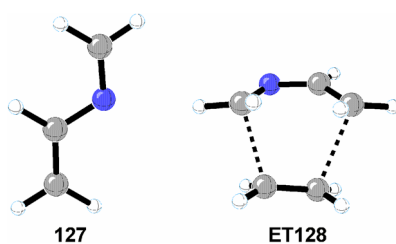
La Tabla 28 muestra la carga transferida, determinada por la magnitud de la carga residual encontrada en la parte dienofílica de todos los estados de transición. Los valores de las cargas corresponden al análisis de la población natural. Si consideramos la transferencia de carga del dienófilo al dieno en el estado de transición, las reacciones del 1,2-diaza-1,3-butadieno con etileno y metil vinil éter son reacciones de cicloadición [4+2] con demanda electrónica inversa, como predice el modelo de orbitales moleculares frontera. El dienófilo más nucleofílico, el metil vinil éter, origina la mayor transferencia de carga en los estados de transición, siendo siempre mayor para la conformación más estable *s-trans* que para la *s-cis*, salvo en el caso del **ET121** que presenta casi la misma transferencia de carga en las dos conformaciones. En las estructuras de transición *s-trans* la transferencia de carga es mayor para los

regioisómeros susituidos en posición 6 que para los derivados susituidos en posición 5. En estas mismas estructuras de transición *s-trans* se observa mayor transferencia de carga para los estereoisómeros *endo* que para los *exo*. Al comparar la transferencia de carga medida en las diferentes estructuras de transición *s-cis*, se observa una tendencia opuesta a la descrita para las estructuras *s-trans*.

La reacción del 1,2-diaza-1,3-butadieno con acrilato de metilo puede considerarse casi neutra debido a la pequeña transferencia de carga mostrada por los estados de transición, que además tiene signo opuesto en ambos regioisómeros. Este resultado está de acuerdo con los resultados de la aplicación de la teoría de orbitales moleculares frontera a esta reacción, que determinaban la necesidad de considerar las dos posibles interacciones orbitálicas. En este caso, la transferencia de carga es tan pequeña que no se pueden establecer distinciones entre las diferentes conformaciones del dienófilo o las diferentes estereoquímicas de los estados de transición.

#### II.2.6.8. Comparación de la reactividad del 1,2-diaza-1,3-butadieno con la del 1,3-butadieno y los monoaza-1,3-butadienos

Para comparar los resultados de este trabajo con los de los estudios DFT previos<sup>202,203,204</sup> hemos reoptimizado la estructura de **127** y la del estado de transición de su reacción con etileno (**ET128**) a nivel B3LYP/6-31G(d) (Figura 25).



**Figura 25.** Estructuras optimizadas en B3LYP/6-31G(d) del 2-aza-1,3-butadieno y del estado de transición de su cicloadición [4+2] con etileno.

La Tabla 29 recoge las barreras de energía de las reacciones del 1,3-butadieno, 1-aza-1,3-butadieno, 2-aza-1,3-butadieno y 1,2-diaza-1,3-butadieno con etileno. Puede

observarse que el sistema 1,2-diaza es el heterodieno más reactivo frente al etileno. El efecto de la inserción de átomos de nitrógeno en el 1,3-butadieno es casi irrelevante si se localiza en la posición 1; aumenta la reactividad en la posición 2 y este aumento se hace más significativo en el 1,2-diazaderivado.

**Tabla 29.** Barreras de energías con corrección del punto cero en kcal/mol (B3LYP/6-31G(d)) para la reacción de azabutadienos y 1,3-butadieno con etileno.

	$\Delta E_0^\ddagger$	referencia
1,3-butadieno	+24.8	203
1-aza-1,3-butadieno	+25.1	204
2-aza-1,3-butadieno	+21.7	Esta tesis
1,2-diaza-1,3-butadieno	+18.8	Esta tesis

### II.2.7. Estudio teórico de la cicloadición de azoalquenos con acrilonitrilo

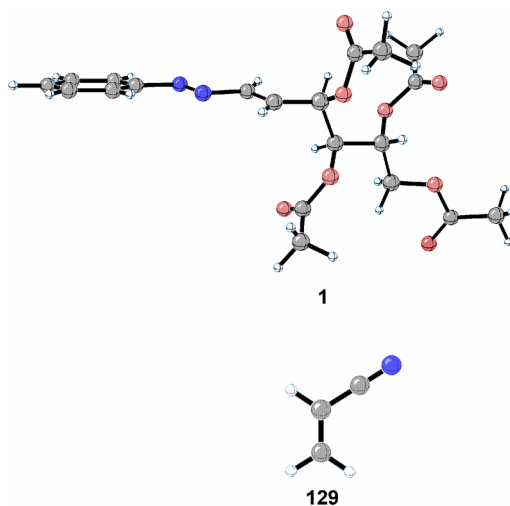
A la luz de los resultados presentados en esta Tesis concernientes al estudio teórico de las reacciones de cicloadición [4+2] de los azoalquenos, nos dispusimos a aplicar las metodologías teóricas de capítulos precedentes para justificar los dos resultados más importantes de las cicloadiciones de los azoalquenos **1** y **4** con acrilonitrilo (**129**): la destacada diastereoselección de las caras del heterodieno y la total regioselectividad.

En una primera aproximación, hemos desarrollado un estudio teórico similar al llevado a cabo en la cicloadición de los azoalquenos con azodicarboxilato de dietilo (apartado II.2.2). De nuevo, nos hemos visto obligados a tratar el problema mediante un método semiempírico, debido al elevado número de átomos que necesariamente debe contener un modelo que permita estudiar los principales factores que afectan a la diastereoselectividad facial del azoalqueno. No obstante, en este caso, se ha llevado a cabo el estudio teórico sobre la molécula real, es decir, el azoalqueno **1**, y no sobre un modelo reducido. En consecuencia, se han realizado optimizaciones completas de todos los puntos estacionarios de la coordenada de reacción conducente a los cicloadductos diastereoméricos **21-24** y a sus correspondientes regioisómeros **109-112** con el método semiempírico PM3,<sup>176</sup> incorporado en el paquete de programas GAUSSIAN 98.<sup>220</sup> Todos estos puntos fueron totalmente caracterizados mediante cálculos de los modos normales de vibración comprobando que los mínimos no presentan ninguna frecuencia de vibración negativa y que los estados de transición muestran sólo una, que se

---

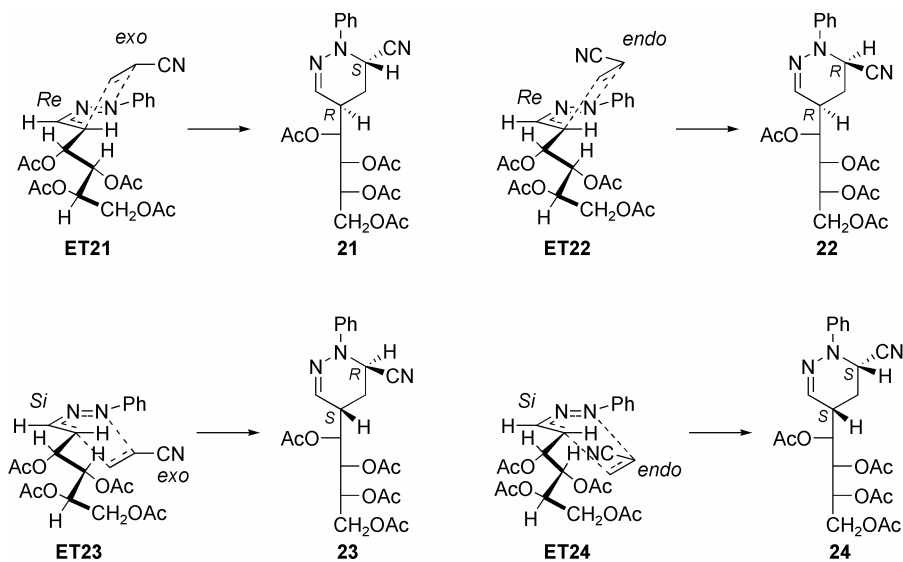
<sup>220</sup> M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, Jr., R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, A. G. Baboul, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, C. Gonzalez, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, J. A. Pople, *Gaussian 98*, Revision A.7, Gaussian, Inc.: Pittsburgh PA, 1998.

relaciona con la formación de los dos nuevos enlaces  $\sigma$  que llevan a la obtención de los cicloaductos.



**Figura 26.** Estructuras optimizadas en PM3 del azoalqueno **1** y del acrilonitrilo (**129**).

Las cuatro aproximaciones *exo/endo* a las caras *Re/Si* del azoalqueno quiral **1** (Esquema 107) conducen a los cicloaductos **21-24** (Figura 27) a través de los correspondientes estados de transición **ET21-ET24** (Figura 28).



**Esquema 107**

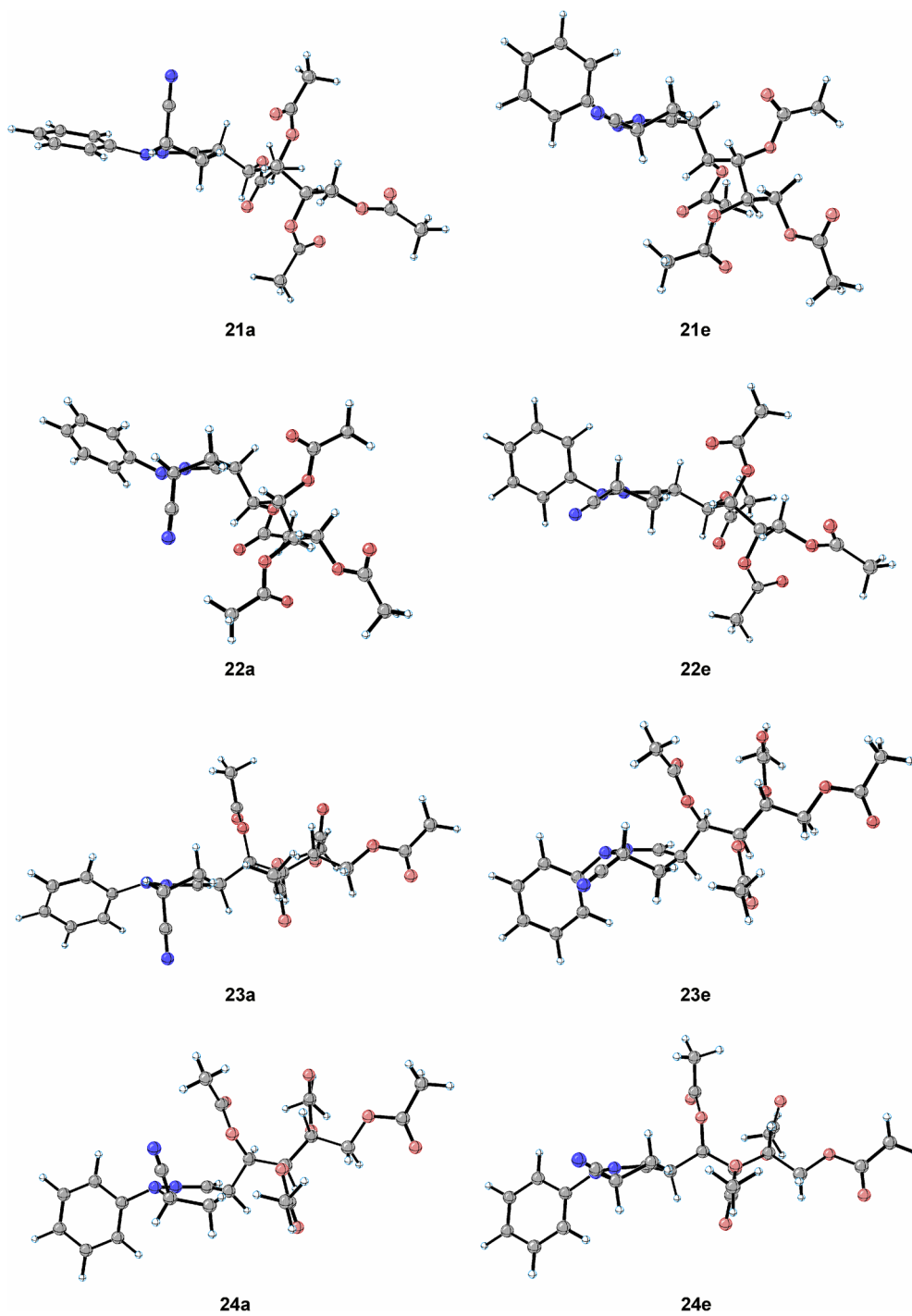


Figura 27

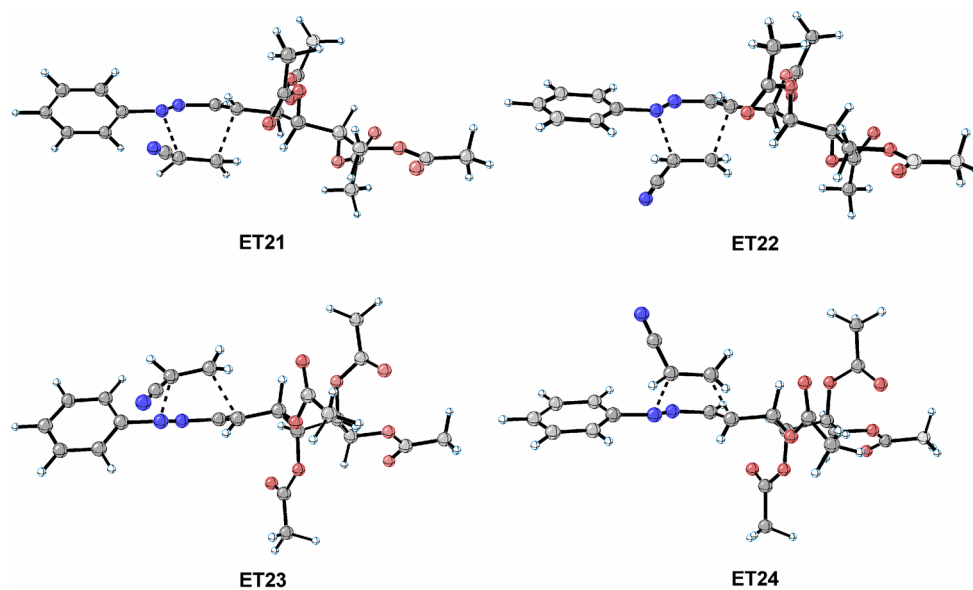


Figura 28

La Tabla 30 reúne los parámetros geométricos más relevantes del modelo de reacción, así como el calor de formación de los estados de transición **ET21-ET24** (Figura 28), calculados a nivel PM3.

**Tabla 30.** Datos termodinámicos (kcal/mol) y geométricos<sup>a</sup> de los estados de transición **ET21-ET24**.

	Estados de transición			
	<b>ET21</b>	<b>ET22</b>	<b>ET23</b>	<b>ET24</b>
$\Delta H_f$	-168.9	-168.8	-168.3	-167.4
$\Delta H^\ddagger$	+36.3	+36.4	+36.9	+37.8
$r_{1-6}$	2.022	2.033	2.015	2.022
$r_{4-5}$	2.153	2.137	2.162	2.155
$d_{H-5-6-CN}^b$	156.4	-145.5	-159.0	145.8

<sup>a</sup>Distancias de enlace (Å) y ángulos diedros (°). <sup>b</sup>Hidrógeno *anti* al grupo ciano.

Las longitudes de los enlaces  $r_{1-6}$  y  $r_{4-5}$  indican que los procesos son concertados, con un alto grado de sincronía. Puede observarse que las longitudes de enlace  $r_{1-6}$  son

más cortas para los estados de transición correspondientes al ataque del dienófilo por la cara *Si* del dieno (**ET23** y **ET24**). En cambio, el enlace 4-5 más corto corresponde a los estados de transición procedentes de las dos aproximaciones a la cara *Re* del dieno (**ET21** y **ET22**) siendo éstos, por tanto, los estados de transición más síncronos. De manera análoga, para cada uno de estos dos casos, se encuentra que el enlace 1-6 es más corto cuando el acrilonitrilo se aproxima de manera *exo* mientras que el enlace 4-5 es más corto cuando se aproxima *endo*. El ángulo diedro  $d_{H-5-6-CN}$  que separa el carbono del grupo ciano del hidrógeno *anti* situado sobre el C-5 del nuevo anillo de tetrahidropiridazina revela la pérdida de planaridad que sufren los carbonos 5 y 6 del acrilonitrilo en el transcurso de la cicloadición. El grado de piramidalización es más acusado en los estados de transición de los procesos en los que el acrilonitrilo adopta una orientación *endo*.

La mayor estabilidad de **ET21** y **ET22** sugiere que el acrilonitrilo debe acercarse preferentemente a la cara *Re* del 1,2-diaza-1,3-butadieno quiral **1**, siguiendo un curso estereoquímico  $[R(1)ReR(4)Re][Si]^{171}$  para dar **21** o  $[R(1)ReR(4)Re][Re]^{171}$  para dar **22**. El factor responsable de la diastereoselectividad facial es, indudablemente, el sustituyente quiral localizado en el C-4 del heterodieno.

Estos resultados explican la formación de los cicloadductos **21-22** y **25-26** como productos mayoritarios en las reacciones de cicloadición de **1** y **4** con acrilonitrilo; asimismo, apoyan la estructura propuesta para los diastereoisómeros minoritarios aislados en la reacción de **1** y **4** con acrilonitrilo. El hecho de que **ET23** y **ET24** sean sólo ligeramente menos estables que **ET21** y **ET22** sugiere que la presencia del sustituyente quiral aunque dificulta la aproximación del acrilonitrilo por la cara *Si* del azoalqueno no la impide totalmente; esta aproximación justificaría la formación de los compuestos **23** y **24** y su bajo rendimiento en comparación con **21** y **22**.

La Tabla 31 muestra los datos energéticos y geométricos correspondientes a las dos conformaciones semisilla (**a** y **e**) (Figura 27) que pueden adoptar cada uno de los cicloadductos **21-24**.



**Tabla 31.** Datos termodinámicos (kcal/mol) y geométricos<sup>a</sup> de los aductos **21-24**.

	Cicloaductos							
	<b>21a</b>	<b>21e</b>	<b>22a</b>	<b>22e</b>	<b>23a</b>	<b>23e</b>	<b>24a</b>	<b>24e</b>
$\Delta H_f$	-236.2	-233.5	-235.3	-235.2	-234.6	-231.4	-231.0	-234.3
$\Delta H_r$	-31.0	-28.3	-30.1	-29.9	-29.4	-26.2	-25.8	-29.1
$r_{1-6}$	1.505	1.514	1.504	1.514	1.502	1.511	1.505	1.513
$r_{4-5}$	1.531	1.532	1.529	1.531	1.529	1.528	1.527	1.526
$d_{H-5-6-CN}^b$	170.3	56.1	-154.1	-62.6	-166.2	-61.1	135.7	63.7

<sup>a</sup>Distancias de enlace (Å) y ángulos diedros (°). <sup>b</sup>Hidrógeno *anti* al grupo ciano.

Hemos denominado conformaciones (**a**) a las conformaciones “semisilla” en la que el el grupo ciano es axial y conformaciones (**e**) a aquellas en las que dicho grupo adopta una disposición ecuatorial.

Gracias a los datos experimentales, difracción de rayos X (Figura 16) y constantes de acoplamiento del espectro de <sup>1</sup>H-RMN (Tabla 21), pudimos constatar que, efectivamente, en la conformación que adoptan los heterociclos **21-24**, el grupo ciano unido a C-6 presenta una disposición axial, lo cual atribuimos a la existencia de un efecto anomérico debido al comportamiento de dicha agrupación como un pseudohalógeno. Según esto, deberíamos observar un acortamiento de la distancia N1-C6 en la disposición axial con respecto a la ecuatorial basado en un efecto hiperconjugativo.<sup>221,222</sup> Los datos obtenidos en el estudio teórico PM3 están de acuerdo con este hecho ya que en los cuatro cicloaductos la conformación axial presenta un valor para la distancia de enlace N1-C6 de 0.01Å menor que la de la conformación ecuatorial (Tabla 31). Asimismo, los calores de formación de los aductos **21a-23a** son menores a los de **21e-23e**.

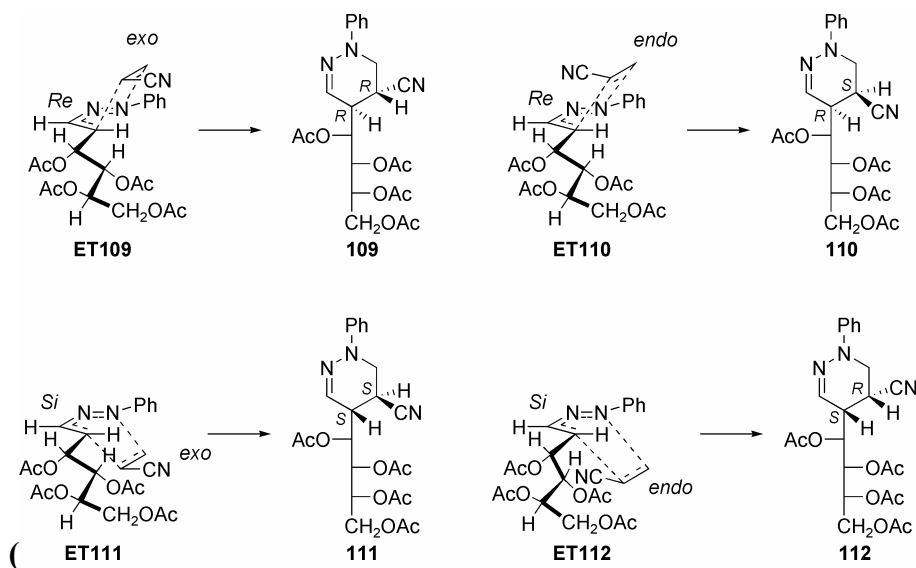
<sup>221</sup> F. A. Carey y R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry*; Plenum Press, New York, 3<sup>a</sup> Ed., 1990, Parte A, pp. 146-151.

<sup>222</sup> C. Romers, C. Altona, H. R. Buys y E. Havinga, *Top. Stereochem.*, **4** (1969) 39.

Las diferencias de estabilidad en estas conformaciones están relacionadas con la situación relativa (*cis/trans*) de la cadena poliacetoxilica situada en C4 y el grupo ciano de C6. En los aductos **21** y **23**, dichos grupos presentan una disposición *trans*, con lo que una conformación que sitúe al grupo ciano axial deja a la cadena en posición ecuatorial. En ambos casos, dicha conformación es más de 2.2 kcal/mol más estable que la que sitúa al grupo ciano en posición ecuatorial. Sin embargo, en sus diastereómeros, **22** y **24**, la disposición relativa de la cadena y del grupo ciano es *cis*, provocando una fuerte interacción estérica de tipo 1,3-diaxial entre dichos sustituyentes cuando el heterociclo adopta la conformación en la que el grupo ciano está axial. Tanto es así que, en ambos casos, el efecto anomérico se ve compensado por dicha interacción: **22a** es sólo 0.1 kcal/mol más estable que **22e**, y **24a** es 3.3 kcal/mol menos estable que **24e** (en este último caso se invierte la preferencia conformacional debido a que el grupo acetoxi unido a C1' se encuentra muy cerca del grupo ciano en la disposición axial). Esta característica estructural se pone de manifiesto, si observamos los valores del ángulo diédrico  $d_{H-5-6-CN}$  (Tabla 31) que nos dan idea de la conformación del heterociclo. Así, los valores de 170.3° (**21**) y -166.2° (**23**) son más próximos a 180° (conformación silla de un ciclo de 6 miembros) que los de **22** y **24**, -154.1° y 135.7° respectivamente. En este último caso, la conformación del heterociclo se encuentra bastante alejada de la de silla debido al mencionado factor estérico, de ahí su baja estabilidad. De nuevo, por tanto, encontramos concordancia con los resultados experimentales ya que, como se indicó anteriormente, **26** y **28** (los análogos de **22** y **24**) sufren una eliminación espontánea de ácido acético para formar un doble enlace carbono-carbono exocíclico que alivia la tensión estérica en el anillo.

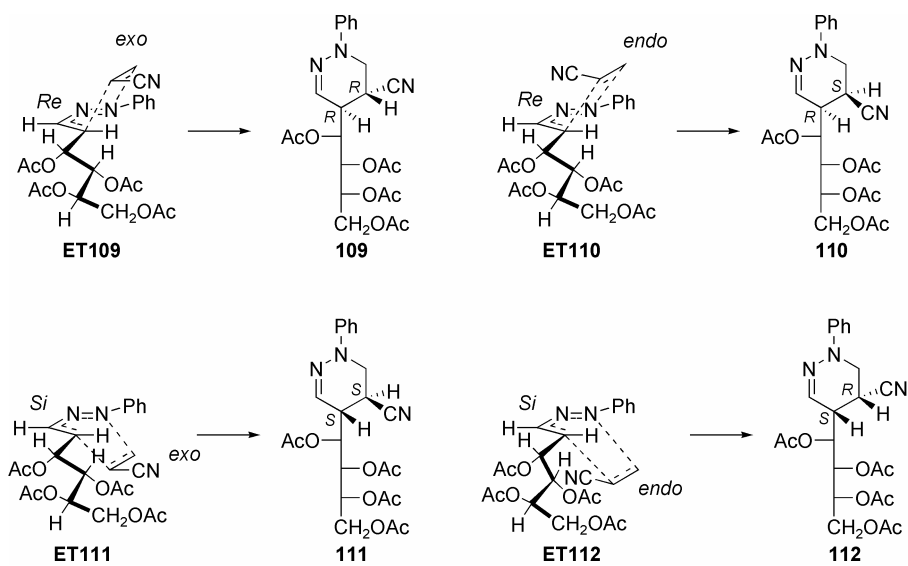
**Sin embargo, los resultados obtenidos con el método PM3 en el estudio de la regioquímica del proceso no fueron coherentes con los experimentales. El estudio de las cuatro aproximaciones posibles del acrilonitrilo al azoalqueno 1 para dar lugar a las 5-cianotetrahidropiridazinas diastereoméricas 109-112 (Esquema 108 y Figura 29) nos proporcionó calores de formación para los estados de transición ET109-ET112 (Figura 30) inferiores a los de ET21-ET24, favoreciendo, por tanto,**

## la regioquímica opuesta a la encontrada experimentalmente



Esquema 108

Tabla 32). En concreto, para este curso regioquímico, las barreras energéticas más bajas son las de **ET110** y **ET112**, es decir, las dos aproximaciones *endo* del acrilonitrilo, debido a que la principal interacción diferenciadora es, en este caso, la interacción estérica del primer acetoxilo de la cadena de carbohidrato con el grupo ciano del dienófilo. Aun así, para cada aproximación *endo/exo*, el ataque por la cara *Re* del dieno sigue siendo preferente.



Esquema 108

**Tabla 32.** Datos termodinámicos (kcal/mol) y geométricos<sup>a</sup> de los estados de transición **ET109-ET112**.

	Estados de transición			
	ET109	ET110	ET111	ET112
$\Delta H_f$	-169.6	-171.0	-168.4	-170.3
$\Delta H^\ddagger$	+35.7	+34.2	+36.8	+35.0
$r_{1-6}$	1.881	1.889	1.849	1.867
$r_{4-5}$	2.305	2.294	2.342	2.322
$d_{H-5-6-CN}^b$	-144.0	154.3	148.2	-154.4

<sup>a</sup>Distancias de enlace (Å) y ángulos diedros (°). <sup>b</sup>Hidrógeno *anti* al grupo ciano.

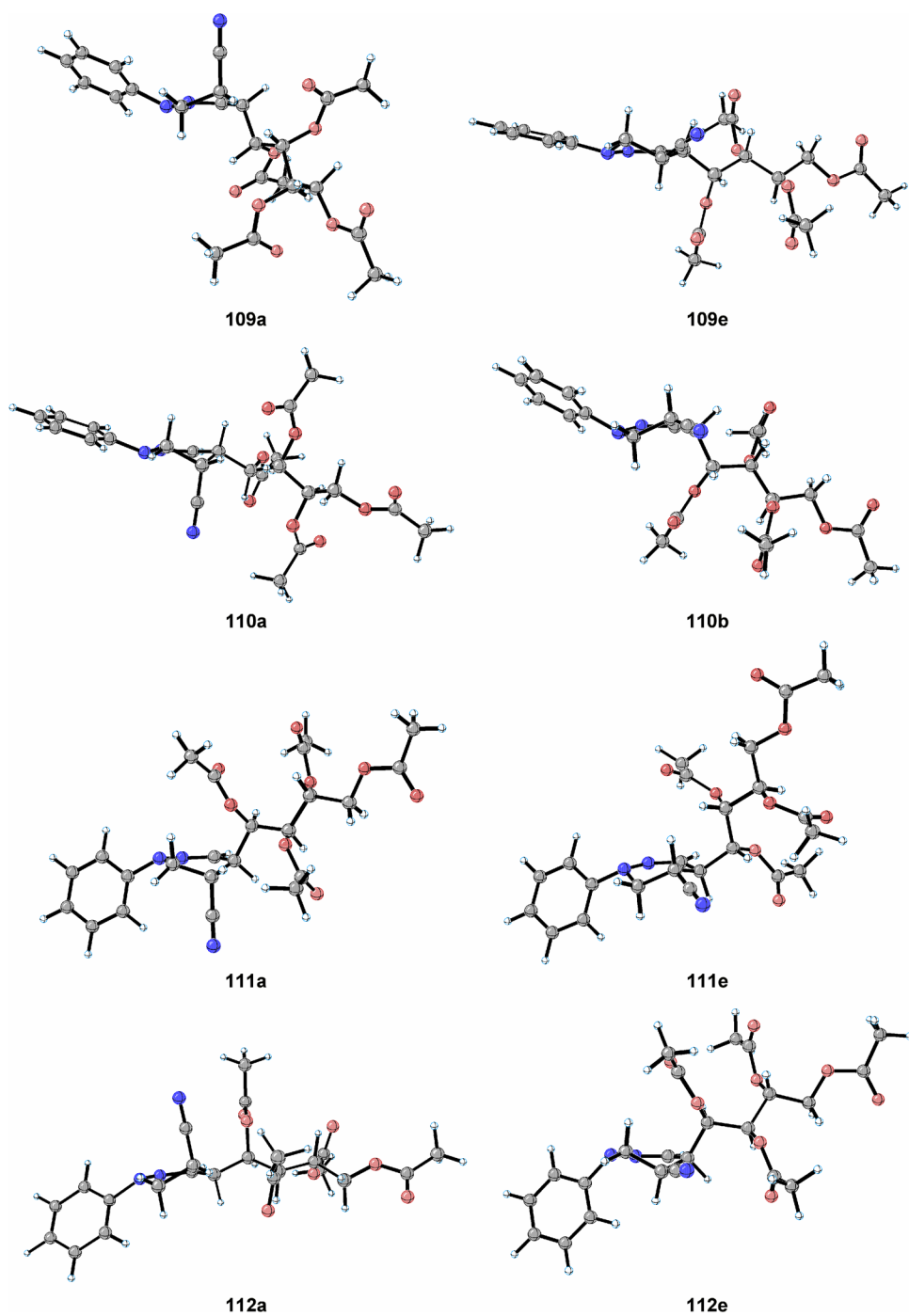
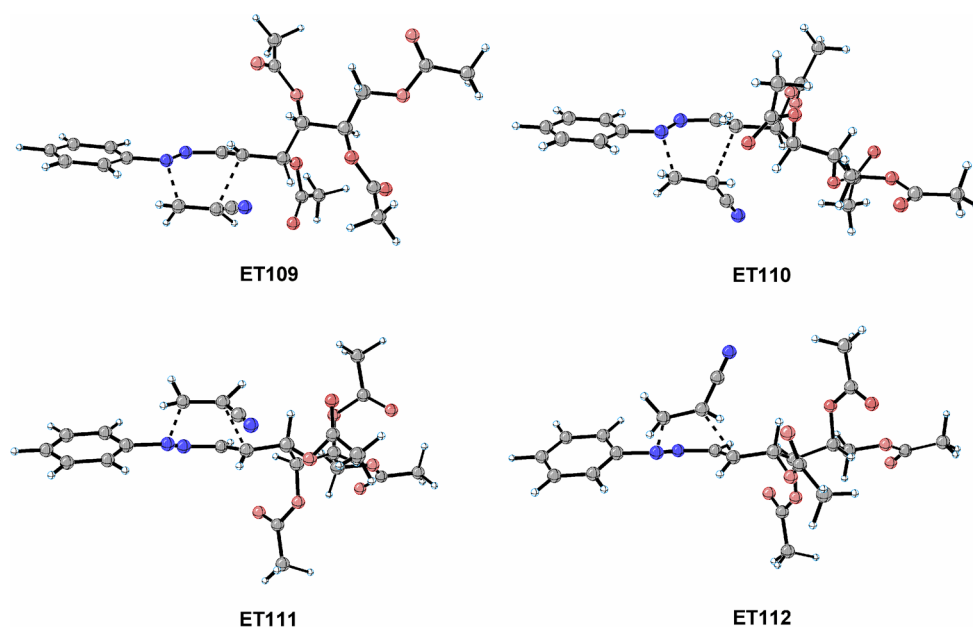


Figura 29

**Figura 30**

De nuevo, los estados de transición localizados corresponden a la formación concertada de los cicloaductos **109-112**, si bien, sus estados de transición son marcadamente más asíncronos que los que conducen a **21-24**. Las distancias entre los átomos que formarán los dos nuevos enlaces  $\sigma$  difieren en aproximadamente  $0.15\text{\AA}$  de los valores correspondientes a **ET21-ET24** (mayor  $r_{4-5}$  y menor  $r_{1-6}$ ). Además, volvemos a encontrar que los estados de transición correspondientes a la aproximación del acrilonitrilo por la cara *Re* del dieno tienen más corta la distancia C4-C5 y más larga la N1-C6 que aquellos en los que se aproxima por la cara *Si* y que, en cada una de estas dos aproximaciones, el estado de transición *exo* presenta una distancia N1-C6 más corta y una distancia C4-C5 mayor que su correspondiente isómero *endo*. En este caso, sin embargo, el grado de piramidalización es más acusado para los estados de transición *exo*.

**Tabla 33.** Datos termodinámicos (kcal/mol) y geométricos<sup>a</sup> de los aductos **109-112**.

	Cicloaductos							
	<b>109a</b>	<b>109e</b>	<b>110a</b>	<b>110e</b>	<b>111a</b>	<b>111e</b>	<b>112a</b>	<b>112e</b>
$\Delta H_f$	-235.0	-235.5	-234.0	-232.2	-232.2	-235.2	-231.0	-228.7
$\Delta H_r$	-29.8	-30.3	-28.8	-27.0	-27.0	-30.0	-25.8	-23.5
$r_{1-6}$	1.495	1.499	1.501	1.497	1.495	1.498	1.499	1.497
$r_{4-5}$	1.542	1.544	1.542	1.541	1.541	1.541	1.539	1.540
$d_{H-5-6-CN}^b$	-161.6	-61.7	169.5	59.7	155.4	65.3	-165.7	-53.3

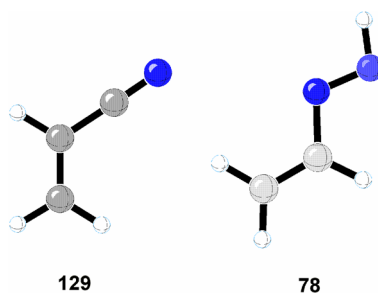
<sup>a</sup>Distancias de enlace (Å) y ángulos diedros (°). <sup>b</sup>Hidrógeno *anti* al grupo ciano.

En cuanto a las estructuras optimizadas de los cicloaductos **109-112**, las distancias de los dos nuevos enlaces formados, N1-C6 y C4-C5, apenas se modifican de una conformación a otra, lo cual sirve de apoyo para las observaciones realizadas sobre las estructuras de **21-24** con respecto a la presencia de un efecto anomérico. Además, en este caso, las desviaciones del ángulo diedro  $d_{H-5-6-CN}$  con respecto al valor para una conformación silla son más uniformes ya que no hay lugar a interacciones diaxiales entre la cadena poliacetoxílica y el grupo ciano al estar sobre átomos contiguos. En cualquier caso, sí podemos observar que en **109** y **111** la conformación más estable es aquella en la que el grupo ciano se dispone ecuatorial mientras que en **110** y **112** la conformación más estable es aquella en la que se dispone axial, ya que en todos estos casos la cadena poliacetoxílica adopta una disposición ecuatorial.

Basándonos en los datos obtenidos de este estudio podemos decir que el método empleado ha resultado ser apropiado para el estudio de la diastereoselectividad facial de la reacción de cicloadición [4+2] y de los aspectos conformacionales de los aductos sintetizados pero, para explicar el curso regioquímico de la reacción debemos emplear métodos de más alto nivel de teoría en los que se consideren efectos electrónicos no contemplados por el método semiempírico. De este modo, y basándonos en el estudio realizado en el apartado II.2.6 de esta Tesis Doctoral, decidimos hacer uso de métodos

de cálculo no empíricos, sobre modelos reducidos, con el objetivo de simular el curso regioquímico de la reacción.

En una primera aproximación, volvimos utilizar el modelo de heterodieno **78** y realizamos optimizaciones completas a nivel B3LYP/6-31G(d) del dienófilo (**129**) y de los cuatro posibles estados de transición: las aproximaciones *endo* y *exo* del acrilonitrilo de ambas posibilidades regioquímicas.



**Tabla 34.** Energías y coeficientes atómicos para los orbitales moleculares frontera del acrilonitrilo (**129**) y de los heterodienos **78** y **134** en B3LYP/6-31G(d).

		E (eV)	c <sub>1</sub>		c <sub>2</sub>		c <sub>3</sub>		c <sub>4</sub>	
			2pz	3pz	2pz	3pz	2pz	3pz	2pz	3pz
<b>78</b>	HOMO <sup>a</sup>	-7.50	-0.28	-0.21	-0.10	-0.07	+0.35	+0.23	+0.38	+0.28
	LUMO	-1.82	+0.43	+0.43	-0.37	-0.34	-0.16	-0.18	+0.32	+0.36
<b>129</b>	HOMO	-7.87	-0.19	-0.12	+0.31	+0.22	+0.35	+0.25	-0.34 <sup>b</sup>	-0.22 <sup>b</sup>
	LUMO	-1.53	-0.18	-0.16	-0.32	-0.42	+0.41	+0.53	+0.29	+0.28
<b>134</b>	HOMO <sup>a</sup>	-6.35	-0.16	-0.12	-0.21	-0.15	+0.17	+0.11	+0.26	+0.21
	LUMO	-2.16	+0.35	+0.31	-0.34	-0.31	-0.10	-0.11	+0.27	+0.30

<sup>a</sup>Orbital HOMO<sub>1</sub>. <sup>b</sup>c<sub>4</sub> – coeficiente en el átomo de nitrógeno.

Comparando los valores obtenidos para estos dos reactivos en el análisis de sus orbitales moleculares frontera con los del estudio teórico del apartado II.2.6, podemos observar que nos encontramos frente a un caso similar al estudiado para la reacción de cicloadición [4+2] de **78** con acrilato de metilo (Tabla 24 y Tabla 34). Se trata, por tanto, de un caso en el que tenemos un dienófilo empobrecido electrónicamente y en el



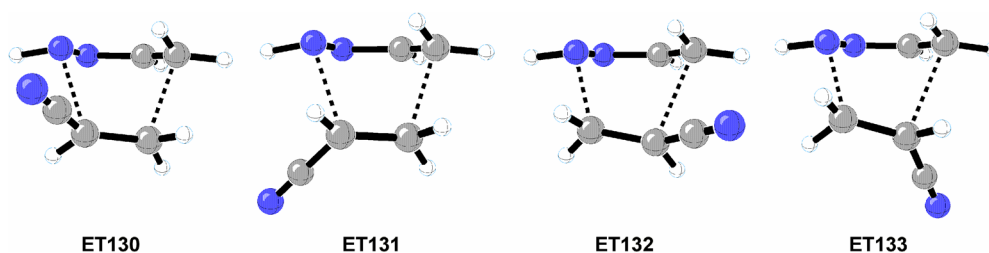
que las interacciones LUMO(dienófilo)-HOMO(dieno) y HOMO(dienófilo)-LUMO(dieno) son de intensidad muy similar, no pudiendo descartarse ninguna de ellas (Tabla 35). Como en aquel caso, el acrilonitrilo presenta una polarización muy pequeña en el HOMO que no justificaría una regioquímica preferente pero, sin embargo, el LUMO sí que presenta un coeficiente claramente mayor para C3 que para C2, por lo que, la interacción del HOMO del dieno con el LUMO del dienófilo (demanda electrónica normal) conduciría a la formación preferente de los cicloaductos sustituidos en posición 6, es decir, los obtenidos experimentalmente. Los orbitales moleculares frontera, por tanto, justifican una regioselectividad nula o baja que favorece al heterociclo sustituido en 6.

**Tabla 35.** Diferencias de energía entre orbitales moleculares frontera para las reacciones de **78** y **134** con **129** (en eV).

	<b>78</b>	<b>134</b>
HOMO <sub>heterodieno</sub> <sup>a</sup> -LUMO <sub>129</sub>	5.97	4.82
HOMO <sub>129</sub> -LUMO <sub>heterodieno</sub>	6.05	5.71

<sup>a</sup>Orbital HOMO<sub>1</sub>.

Existen cuatro aproximaciones posibles del acrilonitrilo al heterodieno **78**, una *endo* y una *exo* para cada uno de las dos orientaciones: cabeza-cabeza, que conduce a las 6-cianotetrahidropiridazinas **130** (*exo*) y **131** (*endo*), y cabeza-cola, que conduce a los cicloaductos sustituidos en posición 5, **132** (*exo*) y **133** (*endo*) (Figura 31).



**Figura 31.** Estructuras optimizadas con B3LYP/6-31G(d) de las cuatro aproximaciones posibles del acrilonitrilo al 1,2-diaza-1,3-butadieno.

Los optimizaciones de los estados de transición de la reacción de **78** con **129** proporcionaron las energías de activación recogidas en la Tabla 36. Lo más destacado es que, de nuevo, resulta preferente la formación de las 5-cianotetrahidropiridazinas lo que se opone a los resultados experimentales y al análisis de los orbitales moleculares frontera. Sin embargo, dicha preferencia es mucho menor que la encontrada en los cálculos PM3. Así, **ET132** tiene una energía de activación sólo 0.55 kcal/mol inferior que **ET130**, si comparamos las energías electrónicas, y de, únicamente, 0.40 kcal/mol, si comparamos las energías del punto cero. Por tanto, la regioselectividad esperada debería ser baja, de acuerdo con el análisis basado en la teoría de orbitales moleculares frontera.

**Tabla 36.** Energías y entalpías de activación (kcal/mol) y entropías de activación (u.e.) para las estructuras de transición **ET130-ET133** con respecto a **78** y **129**.

	$\Delta E^\ddagger$	$\Delta E_0^\ddagger$	$\Delta H^\ddagger^a$	$\Delta G^\ddagger^a$	$\Delta S^\ddagger^a$
<b>ET130</b>	+16.84	+18.74	+17.76	+31.02	-44.49
<b>ET131</b>	+17.37	+19.29	+18.31	+31.59	-44.55
<b>ET132</b>	+16.29	+18.34	+17.35	+30.60	-44.44
<b>ET133</b>	+16.17	+18.21	+17.21	+30.50	-44.55

<sup>a</sup>Calculados a 298.15 K.

**Tabla 37.** Parámetros geométricos<sup>a</sup> más significativos de **ET130-ET133**.

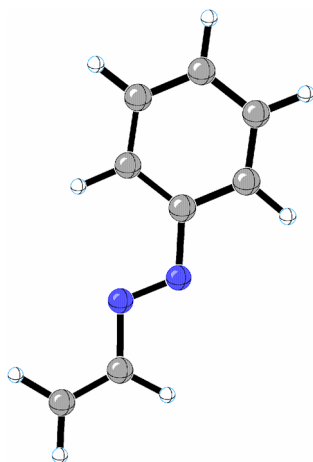
	$r_{1-6}$	$r_{4-5}$	$d_{H-5-6-CN}^a$	$d_{3-4-5-6}$
<b>ET130</b>	2.319	2.193	160.95	-62.90
<b>ET131</b>	2.340	2.187	-151.20	-58.58
<b>ET132</b>	2.056	2.448	-152.16	-52.46
<b>ET133</b>	2.054	2.432	160.19	-60.25

<sup>a</sup>Distancias de enlace (Å) y ángulos diedros (°). <sup>b</sup>Hidrógeno *anti* al grupo ciano.

En cuanto a la estereoquímica de la reacción, la aproximación *exo* es algo más favorable que la *endo* para la orientación cabeza-cabeza,  $\sim 0.5$  kcal/mol, sin embargo, para la orientación opuesta, la selección de las caras del acrilonitrilo es prácticamente nula, siendo la aproximación *endo* 0.1 kcal/mol más estable que la *exo*.

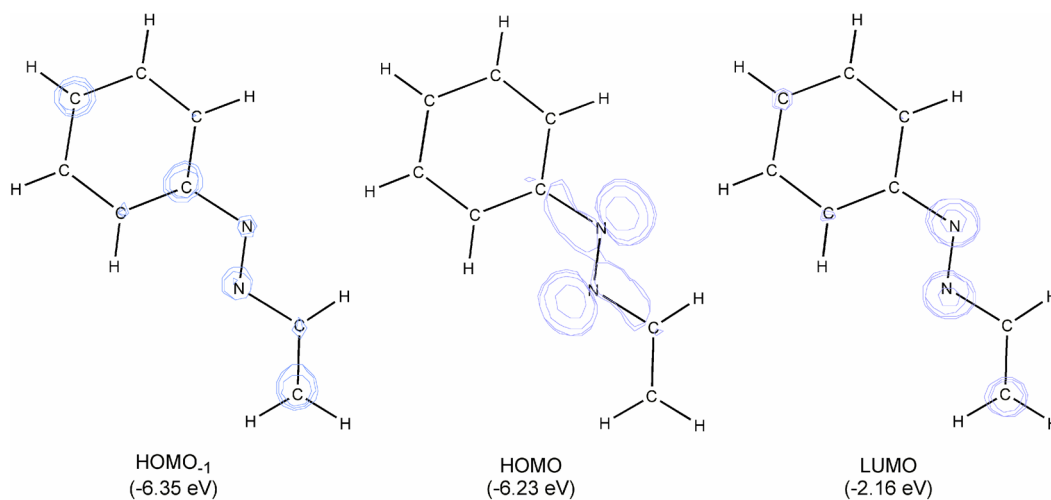
Para los cuatro estados de transición encontrados, las distancias más cortas de los dos nuevos enlaces que se forman corresponden a aquellos en los que se ve involucrado el carbono no sustituido del acrilonitrilo (Tabla 37), lo que es indicativo de un cierto carácter polar (asíncrono) de la cicloadición. Los estados de transición **ET132** y **ET133** son más asíncronos que **ET130** y **ET131**. Asimismo, mientras que **ET132** y **ET133** se diferencian muy poco en cuanto a las distancias de los dos nuevos enlaces, **ET130** es más síncrono que **ET131** siendo  $r_{1-6}$  0.021 Å menor en el primero de ellos. Este hecho unido a la mayor estabilidad de **ET130** (aproximación *exo*) puede sugerir la presencia de una interacción repulsiva en la aproximación *endo* del dienófilo.

A la luz de los datos obtenidos en este estudio concluiremos que, de nuevo, nuestro modelo de cálculo no es totalmente adecuado para simular el proceso de cicloadición [4+2] de los azadienos derivados de carbohidratos con acrilonitrilo. En este caso, pensamos que el problema regioquímico no está bien representado por el modelo químico empleado, el heterodieno **78**. Dicho modelo, carece de una importante característica del sistema azadiénico presente en **1** y **4**, y esta es la presencia del sustituyente arílico unido a N1. Creemos que dicho sustituyente debe jugar un papel importante en los casos que, como en la reacción con acrilonitrilo, ambos son reactivos empobrecidos electrónicamente y la diferencia entre las dos interacciones de sus orbitales moleculares frontera (demanda electrónica normal e inversa) es muy pequeña o nula. De esta forma, un sustituyente arílico al extender la conjugación del sistema diénico y aumentar la densidad electrónica del sistema conjugado  $\pi$  elevará la energía del HOMO (en nuestro caso, del orbital HOMO-1, que es el que corresponde al sistema conjugado  $\pi$ ), tendiendo hacia un proceso de cicloadición [4+2] con demanda electrónica normal.



134

A continuación, tratamos de abordar la solución al problema de la regioselectividad basándonos en los anteriores razonamientos, es decir, llevamos a cabo un estudio análogo al anterior pero con un nuevo modelo de heterodieno: el 1-fenil-1,2-diaza-1,3-butadieno **134**.

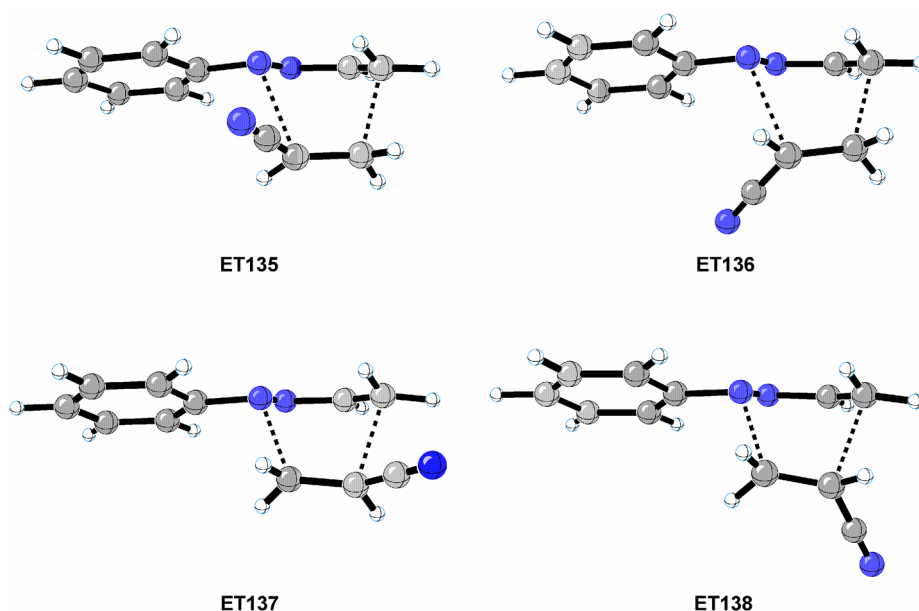


**Figura 32.** Superficies isotopotenciales (valor de corte = 0.1) de los orbitales moleculares frontera de **134**.

Al igual que en el estudio de **78**, el orbital molecular ocupado más alto (HOMO) en **134** no es apropiado para llevar a cabo una reacción de cicloadición [4+2] en la que los orbitales moleculares de dieno y dienófilo han de solapar cuando se aproximan en

planos aproximadamente paralelos (Figura 32). Sin embargo, como predijimos, la presencia del grupo arilo en posición 1, efectivamente, provoca un aumento de la energía del orbital HOMO-1 (que es el adecuado para la cicloadición), de forma que su energía es prácticamente igual a la del orbital no enlazante, el HOMO. De hecho, la diferencia entre el HOMO y el HOMO-1 de **134** es de tan solo 0.12 eV, mientras que en **78** era un orden de magnitud más grande, 1.1 eV. En este caso, por tanto, encontramos que la reacción de cicloadición [4+2] de **134** con **129** transcurrirá con demanda electrónica normal (Tabla 35). La polarización del HOMO-1 del dieno ( $c_4 > c_1$ ) junto con la que presenta el LUMO del dienófilo ( $c_3 > c_2$ ) predice una preferencia clara para la unión cabeza-cabeza de ambos reactivos de modo que la teoría de orbitales moleculares frontera conduce a resultados que están de acuerdo con nuestros datos experimentales.

Siguiendo un esquema análogo al de los estudios anteriores, llevamos a cabo una búsqueda de los cuatro posibles estados de transición en la reacción de **129** con **134**: dos para la orientación cabeza-cabeza **ET135** (*exo*) y **ET136** (*endo*), y dos para la orientación opuesta **ET137** (*exo*) y **ET138** (*endo*) (Figura 33).



**Figura 33.** Estructuras optimizadas con B3LYP/6-31G(d) de las cuatro aproximaciones posibles del acrilonitrilo al 1-fenil-1,2-diaza-1,3-butadieno.

Los resultados obtenidos para las barreras de transición en la reacción estudiada (Tabla 38) muestran un cambio drástico en la regioselectividad de la reacción con respecto al modelo estudiado previamente (**78** + **129**). La introducción del grupo fenilo provoca una marcada preferencia para los estados de transición **ET135** y **ET136** (orientación cabeza-cabeza) respecto de **ET137** y **ET138** (orientación cabeza-cola). De esta forma, la formación de los cicloaductos sustituidos en posición 6 estaría favorecida por más de 1 kcal/mol, si comparamos las barreras en términos de las energías electrónicas, o por más de 1.9 kcal/mol, en términos de energías del punto cero, entalpías y energías libres. En consecuencia, estos valores están de acuerdo con la total regioselectividad encontrada en las reacciones de cicloadición de los azoalquenos **1** y **4** con acrilonitrilo. Además, validan nuestro razonamiento previo con respecto al modelo químico a emplear para representar fielmente al dieno, en base a la influencia del grupo arilo en N1.

**Tabla 38.** Energías y entalpías de activación (kcal/mol) y entropías de activación (u.e.) para las estructuras de transición **ET135-ET138** con respecto a **129** y **134**.

	$\Delta E^\ddagger$	$\Delta E_0^\ddagger$	$\Delta H^{\ddagger a}$	$\Delta G^{\ddagger a}$	$\Delta S^{\ddagger a}$
<b>ET135</b>	+17.62	+19.34	+18.52	+32.24	-46.03
<b>ET136</b>	+18.91	+20.24	+19.44	+33.16	-46.01
<b>ET137</b>	+20.25	+22.10	+21.19	+35.08	-46.58
<b>ET138</b>	+20.27	+22.11	+21.19	+35.11	-46.71

<sup>a</sup>Calculados a 298.15 K.

La estereoselección de las caras del acrilonitrilo (aproximaciones *endo/exo*) encontrada en estos cálculos es prácticamente nula en los estados de transición de la orientación cabeza-cola, mientras que para la orientación cabeza-cabeza, debe ser baja, también, aunque favoreciendo la aproximación *exo* (las diferencias en las barreras de energía son menores de 0.9 kcal/mol).

Todos los estados de transición encontrados corresponden a procesos concertados. **ET135** y **ET136** son estados de transición con un destacado grado de asincronía, en concreto, las distancias  $r_{1-6}$  y  $r_{4-5}$  son  $\sim 0.20$  Å más largas y unos  $\sim 0.13$  Å más cortas, respectivamente, que las de los correspondientes estados de transición sin el grupo fenilo (**ET130** y **ET131**). Las estructuras **ET137** y **ET138** son, por el contrario, más sincronas que las de sus respectivos análogos sin el grupo fenilo, **ET132** y **ET133**.

**Tabla 39.** Parámetros geométricos<sup>a</sup> más significativos de **ET135-ET138**.

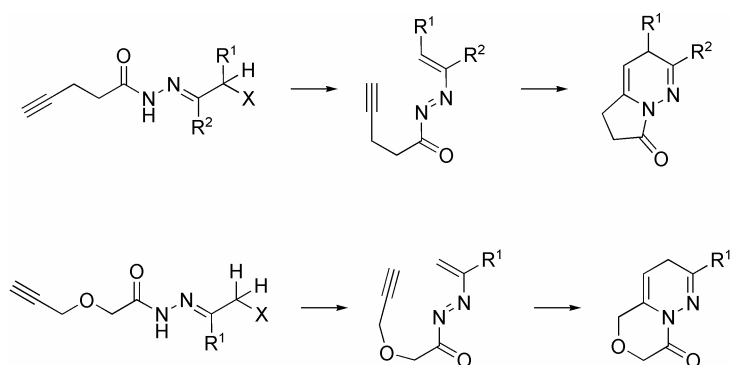
	$r_{1-6}$	$r_{4-5}$	$d_{H-5-6-CN}$	$d_{3-4-5-6}$
<b>ET135</b>	2.523	2.058	160.89	-65.94
<b>ET136</b>	2.542	2.063	-154.26	-55.88
<b>ET137</b>	2.124	2.271	-151.49	-52.30
<b>ET138</b>	2.130	2.259	156.73	-58.89

<sup>a</sup>Distancias de enlace (Å) y ángulos diedros (°). <sup>b</sup>Hidrógeno *anti* al grupo ciano.

## II.2.8. Estudio teórico mediante métodos no empíricos de las reacciones de cicloadición [4+2] del 1,2-diaza-1,3-butadieno con alquinos.

### II.2.8.1. Antecedentes

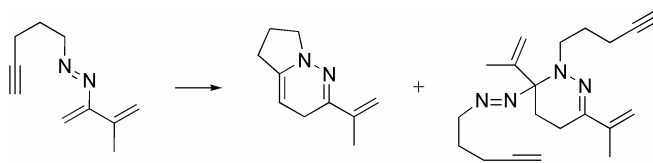
El campo de las reacciones de cicloadición [4+2] de los azadienos con alquinos permanece, aún hoy, prácticamente inexplorado debido quizás a la aparente baja reactividad de estos dienos frente a este tipo de dienófilos (ver apartado II.2.5). La versión intramolecular debe estar más favorecida; por ello, entre los pocos antecedentes con que contamos se encuentran los trabajos de Gilchrist *y col.* sobre las reacciones de cicloadición [4+2] intramoleculares de 1,2-diaza-1,3-butadienos derivados de ácidos alquinoicos en las que obtienen derivados de pirrolo[1,2-*b*]piridazinas<sup>98</sup> y de piridazino[6,1-*c*]oxazinas<sup>99</sup> en los que está presente un anillo de 1,4-dihidropiridazina (Esquema 109).



Esquema 109

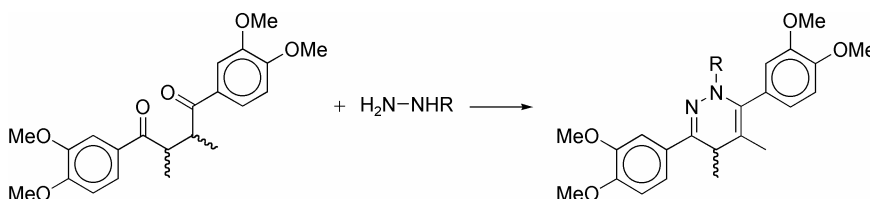
Asimismo, Banert *y col.*<sup>27</sup> obtuvieron una mezcla del producto de cicloadición [4+2] intramolecular con un sustituyente alquínico del azoalqueno junto con el producto de cicloadición [4+2] intermolecular con el fragmento olefínico de otra molécula de azoalqueno. El rendimiento de la cicloadición intramolecular aumenta, lógicamente, con la dilución (Esquema 110).



**Esquema 110**

Los intentos llevados a cabo con los 1-aril-1,2-diaza-1,3-butadienos derivados de carbohidratos y acetilendicarboxilato de dimetilo no condujeron a la cicloadición deseada, evidenciando la baja reactividad que presentan estos dienos en comparación con los dienófilos estudiados previamente en esta Tesis doctoral.

La síntesis de 1,4-dihidropiridazinas se ha llevado a cabo mediante diversos procedimientos, generalmente, menos directos que la cicloadición [4+2] de 1,2-diaza-1,3-butadienos con alquinos. Uno de ellos consiste en la condensación de 1,4-dicetonas con hidrazinas que conduce a los mencionados heterociclos (Esquema 111).<sup>223,224</sup>

**Esquema 111**

Las 1,2,4,5-tetrazinas reaccionan con un gran número de alquenos mediante cicloadiciones [4+2] con demanda electrónica inversa seguida de eliminación de N<sub>2</sub> para formar anillos de 4,5-dihidropiridazinas, que se tautomerizan a 1,4-dihidropiridazinas (Esquema 112).<sup>225,226,227</sup>

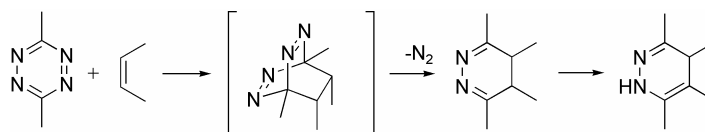
<sup>223</sup> H. M. F. Allah y R. Soliman, *J. Heterocycl. Chem.* **24** (1987) 1745.

<sup>224</sup> K. Goerlitzer y H. Behrje, *Pharmazie* **51** (1996) 523.

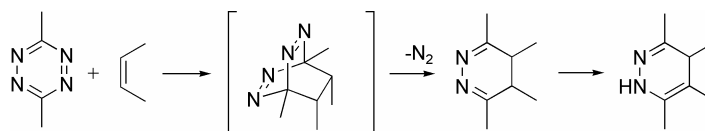
<sup>225</sup> U. Pindur y M. Kim, *Tetrahedron Lett.* **29** (1988) 3927.

<sup>226</sup> U. Pindur, L. Pfeuffer y M. Kim, *Helv. Chim. Acta* **72** (1989) 65.

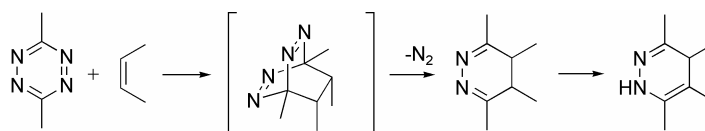
<sup>227</sup> A. Kotschy, Z. Novák, Z. Vincze, D. M. Smith y G. Hajós, *Tetrahedron Lett.* **40** (1999) 6313.

**Esquema 112**

Los diazoalcanos sufren reacciones de cicloadición 1,3-dipolar con derivados de ciclopropenos en condiciones muy suaves. En muchos casos la pirazolina resultante puede aislarse, pero si posee un átomo de hidrógeno en C-4 se reordena rápidamente a dihidropiridazina en las condiciones de reacción o por tratamiento con trazas de ácido o base (Esquema 113).<sup>228,229,230,231,232,233,234,235</sup>

**Esquema 113**

Es posible, también, obtener 1,4-dihidropiridazinas en una reacción de ciclación térmica de homoalenilhidrazonas en atmósfera de nitrógeno (Esquema 114).<sup>236</sup>

**Esquema 114**

<sup>228</sup> M. Franck-Neumann y C. Buchecker, *Tetrahedron Lett.* (1969) 2659.

<sup>229</sup> M. Franck-Neumann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **16** (1977) 323.

<sup>230</sup> D. H. Aue, R. B. Lorens y G. S. Helwig, *J. Org. Chem.* **44** (1979) 1202.

<sup>231</sup> P. M. Lahti y J. A. Berson, *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 7011.

<sup>232</sup> W. Norden, V. Sander y P. Weyerstahl, *Chem. Ber.* **116** (1983) 3097.

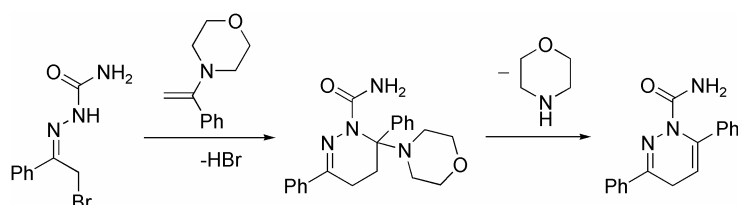
<sup>233</sup> M. S. Baird y H. H. Hussain, *Tetrahedron* **43** (1987) 215.

<sup>234</sup> H. Heydt, H. Breiner, V. Hell y M. Regitz, *Z. Naturforsch. B* **42** (1987) 210.

<sup>235</sup> R. Munschauer y G. Maas, *Chem. Ber.* **125** (1992) 1227.

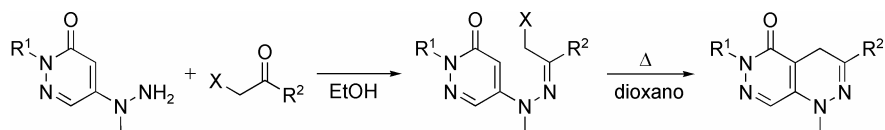
<sup>236</sup> R. Marek, M. Potáček y M. Sapik, *Tetrahedron Lett.* **36** (1995) 8101.

La reacción de alquilación de morfolinoenaminas de cetonas acíclicas con la semicarbazona de la  $\alpha$ -bromoacetofenona transcurre con cierre de anillo para generar 6-amino-1,4,5,6-tetrahidropiridazinas, que pueden transformarse en anillos de 1,4-dihidropiridazinas por eliminación de morfolina (Esquema 115).<sup>237</sup>



Esquema 115

La reacción de hidrazinas derivadas de sistemas heterocíclicos con  $\beta$ -halo- $\alpha$ -cetoesteres o 2-halocetonas conduce a la formación de las correspondientes hidrazonas. El calentamiento a reflujo en dioxano de estas hidrazonas provoca una ciclación entre el carbono halogenado y un carbono del heterociclo para formar derivados de piridazino[4,5-*c*]piridazinas, en los que existe un anillo de 1,4-dihidropiridazina (Esquema 116).<sup>238</sup>

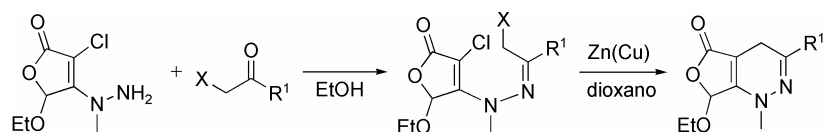


Esquema 116

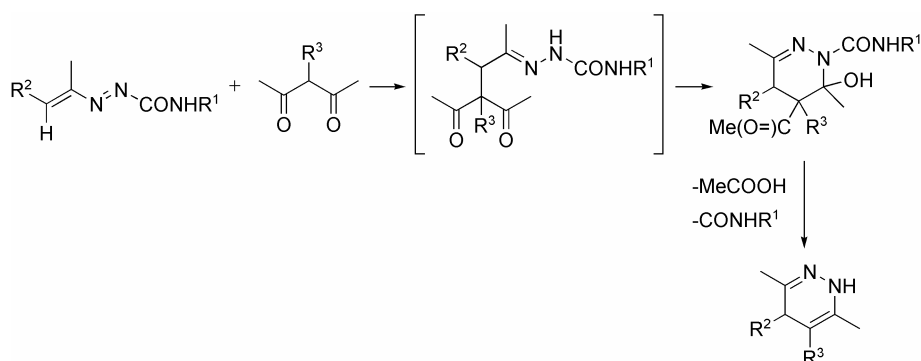
Este proceso de ciclación ha sido llevado a cabo con éxito, también, cuando el carbono del heterociclo está halogenado. En este caso, el proceso de ciclación tiene lugar a través de una reacción de Wurtz empleando Zn(Cu).<sup>238</sup> Con este método se obtuvieron derivados de furo[3,4-*c*]piridazinas (Esquema 117).

<sup>237</sup> M. T. Cocco, C. Congiu, A. Maccioni y A. Plumitallo, *Gazz. Chim. Ital.* **118** (1988) 187.

<sup>238</sup> T. Yamasaki, M. Oda, Y. Okamoto, T. Okawara y M. Furukawa, *Heterocycles* **43** (1996) 1863.

**Esquema 117**

Otro procedimiento sintético para obtener 1,4-dihidropiridazinas a partir de 1,2-diaza-1,3-butadienos consiste en la reacción de un compuesto  $\beta$ -di- o  $\beta$ -tricarbonílico, que contenga al menos dos grupos ceto, con 1-aminocarbonyl-1,2-diaza-1,3-butadienos. La reacción consiste en una adición nucleofílica 1,4 al dieno para formar una hidrazona  $\alpha,\beta$ -insaturada, seguida de una ciclocondensación para generar el anillo de 6-hidroxitetrahidropiridazina. El medio básico en que se lleva a cabo la reacción provoca la eliminación de un grupo acilo y del grupo protector del nitrógeno 1 (Esquema 118).<sup>56,239,240</sup>

**Esquema 118**

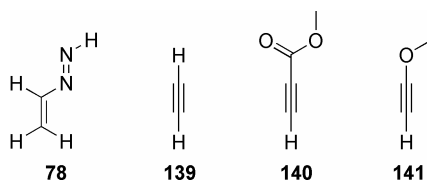
Como indicamos en el apartado II.2.5, se debe a Overend y *col.*<sup>155</sup> el único antecedente encontrado de la reacción de un azoalqueno derivado de un monosacárido cíclico con un alquino (Esquema 103).

<sup>239</sup> O. A. Attanasi y P. Filippone, *Synlett* (1997) 1361.

<sup>240</sup> O. A. Attanasi, P. Filippone, C. Fiorucci, E. Foresti y F. Mantellini, *J. Org. Chem.* **63** (1998) 9880.

### II.2.8.2. Análisis de los orbitales moleculares frontera

Debido al interés que tienen los derivados de piridazinas y con el objetivo de arrojar luz sobre la viabilidad de su síntesis por cicloadición [4+2] de 1,2-diaza-1,3-butadienos con alquinos, hemos llevado a cabo un estudio teórico de dicha reacción con el método de cálculo B3LYP<sup>205,206</sup> y el conjunto de bases 6-31G(d).<sup>207</sup> Así pues, hemos realizado optimizaciones completas de los reactivos 1,2-diaza-1,3-butadieno (**78**), acetileno (**139**), propiolato de metilo (**140**) y etinil metil éter (**141**), de manera análoga a como lo hicimos en nuestro estudio previo sobre las reacciones de cicloadición con alquenos.



En la Tabla 40 se resumen los datos obtenidos del análisis de los orbitales moleculares de los cuatro reactivos objeto de nuestro estudio. Las consideraciones relativas al HOMO y al LUMO del heterodieno **78** son las mismas que en los estudios precedentes. Sin embargo, para los tres alquinos, debemos considerar cuatro orbitales moleculares ya que poseen dos enlaces  $\pi$  que son potencialmente reactivos en cicloadiciones [4+2]. Para el acetileno, el alquino no sustituido, tenemos dos pares de orbitales  $\pi$  degenerados; sin embargo, en los alquinos sustituidos **140** y **141** los dos orbitales  $\pi$  que forman parte del triple enlace tienen energías y coeficientes atómicos distintos entre sí. Si definimos el plano xy como aquél que contiene a la parte plana de la molécula y hacemos coincidir la dirección del triple enlace carbono-carbono con la dirección del eje x, uno de los orbitales  $\pi$  se corresponde con el orbital molecular que es combinación lineal de los orbitales atómicos  $p_z$  de los átomos de carbono que constituyen el triple enlace, mientras que el otro se corresponde con el orbital molecular que es combinación lineal de los orbitales atómicos  $p_y$  de dichos átomos. En esta situación, el orbital  $\pi$  en el que intervienen los orbitales atómicos  $p_z$  estará deslocalizado con el grupo carboxilo, en el propiolato de metilo, o con los pares de electrones sin compartir del átomo de oxígeno, en el etinil metil éter.

**Tabla 40.** Energías y coeficientes atómicos para los orbitales moleculares frontera del heterodieno **78** y los alquinos **139-141** en B3LYP/6-31G(d).

		E (eV)	c <sub>1</sub>		c <sub>2</sub>		c <sub>3</sub>		c <sub>4</sub>	
			2p <sub>z</sub>	3p <sub>z</sub>	2p <sub>z</sub>	3p <sub>z</sub>	2p <sub>z</sub>	3p <sub>z</sub>	2p <sub>z</sub>	3p <sub>z</sub>
<b>78</b>	HOMO <sup>a</sup>	-7.50	-0.28	-0.21	-0.10	-0.07	+0.35	+0.23	+0.38	+0.28
	LUMO	-1.82	+0.43	+0.43	-0.37	-0.34	-0.16	-0.18	+0.32	+0.36
<b>139</b>	HOMO <sub>-1</sub>	-7.67	+0.42	+0.25	+0.42	+0.25				
	HOMO	-7.67	+0.42	+0.25	+0.42	+0.25				
	LUMO	+1.43	+0.41	+0.71	-0.41	-0.71				
	LUMO <sub>+1</sub>	+1.43	+0.41	+0.71	-0.41 <sup>b</sup>	-0.71 <sup>b</sup>				
<b>140</b>	HOMO <sub>-1</sub>	-8.15	-0.04	-0.03	+0.40	+0.23	+0.40	+0.24		
	HOMO	-7.63	+0.01	+0.04	-0.25 <sup>b</sup>	-0.11 <sup>b</sup>	-0.29 <sup>b</sup>	-0.19 <sup>b</sup>		
	LUMO	-1.20	-0.40	-0.31	-0.19	-0.27	+0.33	+0.42		
	LUMO <sub>+1</sub>	+0.81	-0.08 <sup>b</sup>	-0.16 <sup>b</sup>	-0.42 <sup>b</sup>	-0.56 <sup>b</sup>	+0.41	+0.62		
<b>141</b>	HOMO <sub>-1</sub>	-7.02	+0.22	+0.12	+0.23	+0.15	-	-		
	HOMO	-6.39	+0.31	+0.16	+0.42	+0.31	-0.36 <sup>c</sup>	-0.28 <sup>c</sup>		
	LUMO	+1.77	+0.21	+0.29	-0.19 <sup>b</sup>	-0.32 <sup>b</sup>	+0.03	+0.09		
	LUMO <sub>+1</sub>	+2.48	+0.44	+0.65	-0.37	-0.64	-0.18 <sup>c</sup>	-0.18 <sup>c</sup>		

<sup>a</sup>Orbital HOMO<sub>-1</sub>. <sup>b</sup>Coefficiente del orbital p<sub>y</sub>. <sup>c</sup>Coefficiente en el átomo de oxígeno.

Es de esperar que la conjugación con un grupo que presenta efecto mesómero –M, como es el grupo metoxicarbonilo, provocará una disminución en las energías de los orbitales moleculares enlazante y antienlazante e incrementará el carácter electrofílico del carbono no sustituido del alquino. Como podemos observar en la Tabla 40, estas expectativas se confirman para el propiolato de metilo (**140**), cuyas energías del HOMO<sub>-1</sub> y del LUMO son ~0.5 y ~2.6 eV inferiores, respectivamente, al HOMO y al LUMO del acetileno. El carbono más electrofílico del triple enlace es C3, es decir, el carbono no sustituido, ya que presenta un coeficiente mayor al de C2 en el LUMO. El efecto del sustituyente sobre los orbitales  $\pi$  y  $\pi^*$  en los que intervienen los orbitales atómicos p<sub>y</sub> es prácticamente nulo, ya que las energías de HOMO y LUMO<sub>+1</sub> son próximas a las del

acetileno y ninguno de ellos presenta una polarización apreciable (los coeficientes atómicos sobre C2 y C3 son similares).

Por el contrario, cuando el triple enlace se encuentra deslocalizado con un grupo con efecto mesómero +M, como es el grupo metoxi, dicho grupo provocará un aumento en las energías de los orbitales moleculares enlazante y antienlazante e incrementará la nucleofilia del carbono no sustituido del triple enlace. De nuevo, los datos obtenidos del cálculo están de acuerdo con este razonamiento y las energías del HOMO y del LUMO<sub>+1</sub> son ~1.3 y ~1.0 eV, respectivamente, superiores a las del acetileno, mientras que las del HOMO<sub>-1</sub> y el LUMO son sólo ligeramente superiores. Asimismo, el coeficiente atómico sobre C2, el carbono no sustituido del triple enlace, en el HOMO es mayor que el coeficiente sobre C3, indicando su mayor nucleofilia. La polarización del orbital molecular frontera es despreciable tanto para el HOMO<sub>-1</sub> como para el LUMO.

Utilizando la teoría de los orbitales moleculares frontera y basándonos en los datos obtenidos del análisis de los reactivos, podemos predecir la mayor o menor reactividad de los alquinos en sus reacciones de cicloadición [4+2] con 1,2-diaza-1,3-butadienos, así como la regioquímica preferente de los posibles cicloadductos. Según los datos de la Tabla 41, podemos concluir que en todos los casos la interacción preferente tiene lugar entre el HOMO del dienófilo y el LUMO del dieno; es decir, las reacciones de cicloadición [4+2] deben transcurrir con demanda electrónica inversa. La menor diferencia HOMO-LUMO la presenta la reacción con etinil metil éter (**141**) lo que lo convierte en el alquino más reactivo de los tres estudiados, mientras que en los casos del acetileno (**139**) y el propiolato de metilo (**140**) los valores de estas diferencias son casi idénticos y debemos esperar una reactividad similar. El hecho de que la interacción más favorable implique al HOMO del alquino nos indica que el etinil metil éter reaccionará preferentemente por solapamiento con el orbital  $\pi$  del triple enlace que está conjugado con los pares de electrones sin compartir del oxígeno, aunque la interacción del LUMO del dieno con el HOMO<sub>-1</sub> de este alquino no es muy distinta a la LUMO-HOMO, porque el otro par de electrones sin compartir del oxígeno también estará parcialmente

deslocalizado con el otro orbital  $\pi$  del triple enlace. También podemos predecir que la unión de los dos reactivos tendrá lugar en una orientación cabeza-cola, es decir, que el regioisómero preferido en la reacción será la 5-metoxi-1,4-dihidropiridazina.

**Tabla 41.** Diferencias entre orbitales moleculares frontera para las reacciones de **78** con **139-141** (en eV).

	<b>139</b>	<b>140</b>	<b>141</b>
HOMO <sub>78</sub> <sup>a</sup> -LUMO+1 <sub>alquino</sub>	8.93	8.31	9.98
HOMO <sub>78</sub> <sup>a</sup> -LUMO <sub>alquino</sub>	8.93	6.30	9.27
HOMO <sub>alquino</sub> -LUMO <sub>78</sub>	5.85	5.81	4.57
HOMO-1 <sub>alquino</sub> -LUMO <sub>78</sub>	5.85	7.33	5.20

<sup>a</sup>Orbital HOMO<sub>-1</sub>.

De manera similar, para el caso de la reacción de **78** con propiolato de metilo (**140**), la interacción preferente vuelve a tener lugar entre el LUMO del dieno y el HOMO del dienófilo, pero ahora el HOMO del alquino es aquél que implica al orbital  $\pi$  del triple enlace que está en el plano de la molécula, o lo que es lo mismo, el que no está conjugado con el grupo metoxicarbonilo. Así pues, también, para esta reacción es esperable una orientación cabeza-cola, lo que conducirá a la formación de la 5-metoxicarbonil-1,4-dihidropiridazina.

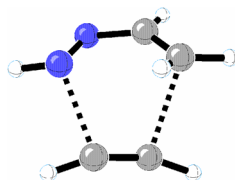
Cabe destacar, igualmente, que las interacciones entre los orbitales moleculares frontera del dieno **78** y los alquinos **139-141** son del mismo orden o ligeramente superiores que las que presenta dicho dieno con los correspondientes alquenos **115-117**, estudiados en el apartado II.2.6. Por tanto, las barreras de activación serán similares o algo superiores para los estados de transición de las reacciones de cicloadición [4+2] de **78** con alquinos que para los respectivos estados de transición con alquenos.

### II.2.8.3. Descripción de las estructuras de transición calculadas

La última parte de este estudio consistió en las optimizaciones completas a nivel B3LYP/6-31G(d) de los posibles estados de transición para los procesos concertados de



cicloaddición [4+2] de **78** con **139-141**, en los que están englobadas las dos posibles regioquímicas y las distintas conformaciones que puede adoptar el sustituyente del triple enlace (Tabla 42 y Tabla 43).



ET142

**Tabla 42.** Parámetros geométricos<sup>a</sup> más significativos de las estructuras **ET142-ET146**.

		$r_{1-6}$	$r_{4-5}$	$d_{1-6-7-8}$	$d_{4-6-7-8}$
<b>ET142</b>		2.202	2.347	---	---
	<b>a</b>	2.335	2.246	110.11 <sup>b</sup>	---
<b>ET143</b>	<b>b</b>	2.340	2.236	-115.67 <sup>b</sup>	---
	<b>c</b>	2.261	2.318	35.98 <sup>b</sup>	---
<b>ET144</b>	<b>a</b>	2.062	2.533	---	-97.30 <sup>b</sup>
	<b>b</b>	2.060	2.537	---	85.96 <sup>b</sup>
	<b>a</b>	2.537	2.156	73.38	---
<b>ET145</b>	<b>b</b>	2.365	2.248	-79.60	---
	<b>c</b>	2.180	2.412	-177.77	---
	<b>a</b>	2.100	2.472	---	-74.71
<b>ET146</b>	<b>b</b>	2.066	2.570	---	61.23
	<b>c</b>	2.246	2.333	---	177.74

<sup>a</sup>Distancias de enlace (Å) y ángulos diedros (°). <sup>b</sup>El átomo 8 es el oxígeno del carbonilo.

El estado de transición de la reacción de cicloaddición [4+2] del acetileno con el heterodieno **78**, **ET142**, corresponde a un proceso concertado sincrónico, si bien es algo menos sincrónico que el de **78** con etileno, **ET126**, ya que de los dos enlaces que se forman, el enlace nitrógeno-carbono es 0.02 Å más corto y el carbono-carbono es 0.04 Å más largo (Tabla 42). La barrera de activación para **ET142** es ligeramente superior a

la del estado de transición con el alqueno homólogo, en energías del punto cero y en entalpías, como ya indicaban los valores de los orbitales moleculares frontera. Sin embargo, la energía libre de activación a 298.15 K es inferior en  $\sim 1.3$  kcal/mol en el estado de transición con el alquino ya que la entropía de activación es notablemente mayor (Tabla 26 y Tabla 43).

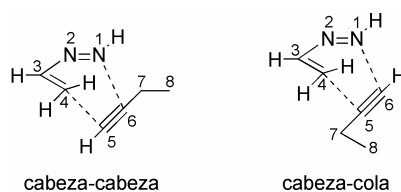
**Tabla 43.** Energías y entalpías de activación (kcal/mol) y entropías de activación (u.e.) para las estructuras **ET142-ET146** con respecto a sus reactivos.

		$\Delta E^\ddagger$	$\Delta E_0^\ddagger$	$\Delta H^\ddagger$ <sup>a</sup>	$\Delta G^\ddagger$ <sup>a</sup>	$\Delta S^\ddagger$ <sup>a</sup>
<b>ET142</b>		+17.57	+19.31	+18.09	+29.32	-37.66
	<b>a</b>	+17.44	+18.64	+18.07	+30.25	-40.86
<b>ET143</b>	<b>b</b>	+17.46	+18.74	+18.14	+30.68	-42.08
	<b>c</b>	+17.10	+18.50	+17.82	+30.46	-42.41
<b>ET144</b>	<b>a</b>	+15.87	+17.22	+16.64	+29.05	-41.64
	<b>b</b>	+15.80	+17.18	+16.59	+28.96	-41.49
	<b>a</b>	+19.13	+20.52	+19.80	+32.16	-41.47
<b>ET145</b>	<b>b</b>	+18.61	+20.05	+19.26	+32.14	-43.20
	<b>c</b>	+17.59	+18.94	+18.19	+30.94	-42.79
	<b>a</b>	+20.90	+22.48	+21.61	+34.60	-43.56
<b>ET146</b>	<b>b</b>	+21.67	+23.15	+22.37	+34.81	-41.71
	<b>c</b>	+19.41	+20.77	+19.99	+32.76	-42.81

<sup>a</sup>Calculados a 298.15 K.

Para la reacción de cicloadición [4+2] de **78** con propiolato de metilo hemos localizado los estados de transición **ET143-ET144**. Observando la Figura 34 y los valores de los ángulos diédricos mostrados en la Tabla 42, podemos ver que las conformaciones **a** y **b** corresponden aproximadamente a una disposición en la que los planos de ambas moléculas son casi paralelos, siendo **a** la conformación en la que el oxígeno del carbonilo se sitúa en posición “endo” y **b** aquella en la que adopta una orientación “exo” (Figura 35). Este hecho, nos indica que la reacción ocurrirá por

solapamiento con el orbital molecular frontera del alquino que tiene un plano nodal coincidente con el plano de la molécula. Sin embargo, esta no es la conclusión que obtuvimos en el análisis basado en la teoría de los orbitales moleculares frontera, y es que dicha aproximación no tiene en cuenta los impedimentos estéricos que deben aparecer cuando la aproximación de las dos moléculas ocurre en planos casi perpendiculares.



**Figura 34.** Numeración empleada en las estructuras **ET143** y **ET145** (orientación cabeza-cabeza) y en las estructuras **ET144** y **ET146** (orientación cabeza-cola).

Merece destacarse la localización de la estructura de transición **ET143c**, en la que tiene lugar una aproximación de los reactivos en planos casi perpendiculares ( $d_{1-6-7-8} \approx 36^\circ$ ). Su existencia es debida a que en esta estructura existe un puente de hidrógeno estabilizante entre el oxígeno carbonílico del alquino y el hidrógeno unido a nitrógeno en el dieno (distancia  $C=O \cdots H-N \approx 2.25 \text{ \AA}$ ). Dicho puente no es posible cuando la orientación es cabeza-cola (**ET144**).

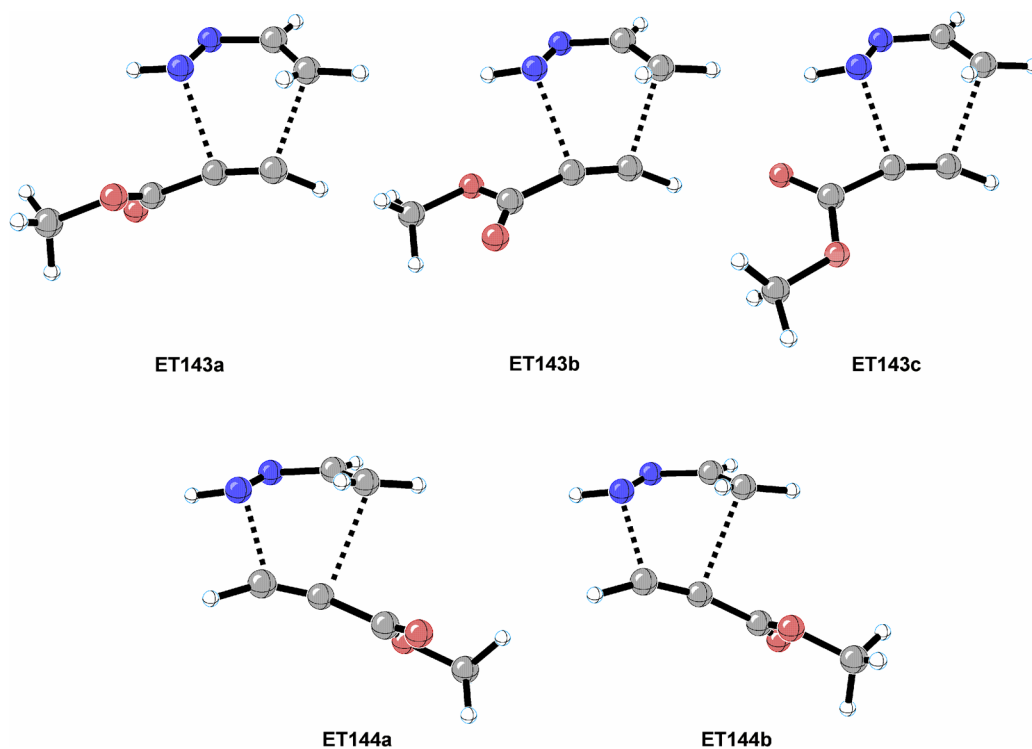


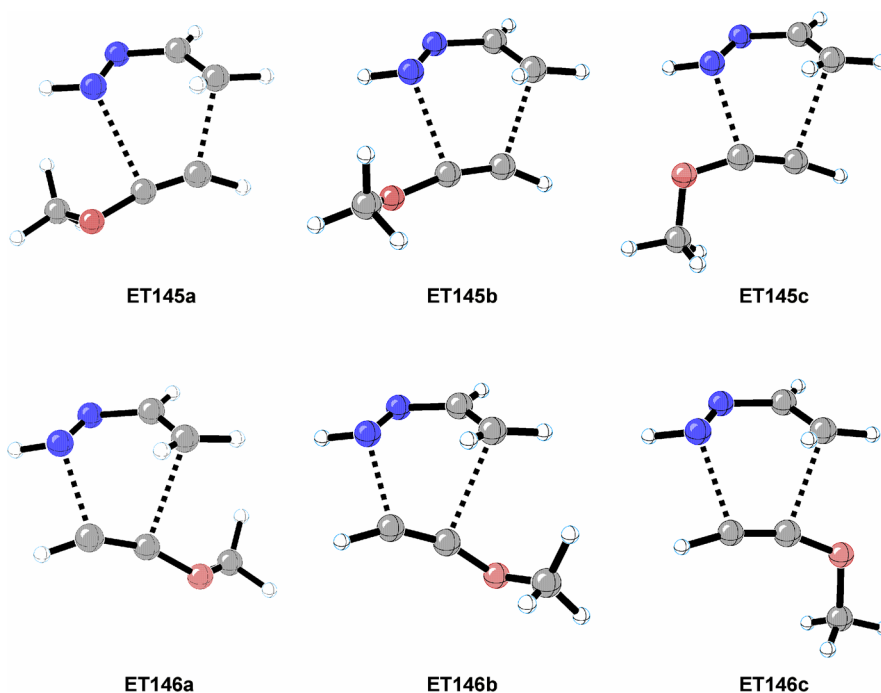
Figura 35

Las estructuras **ET143a** y **ET143b** corresponden a estados de transición ligeramente más tempranos en la coordenada de reacción que los del correspondiente alqueno, ya que ambas distancias son  $\sim 0.04$  Å mayores. Para el caso de la aproximación cabeza-cola, **ET144**, los estados de transición encontrados son muy asíncronos; de hecho, son más asíncronos que los de la reacción de **78** con acrilato de metilo.

Los valores de las barreras de energía recogidos en la Tabla 43 indican que las estructuras **ET144** están favorecidas sobre las **ET143** en  $\sim 1.5$  kcal/mol, por lo que la orientación preferente será la de cabeza-cola, es decir, la que conduce al regioisómero sustituido en posición 5 del heterociclo.

En cuanto a la disposición del sustituyente del alquino, las diferencias en las barreras de energía para las conformaciones **a** y **b** son muy pequeñas en ambas orientaciones, entre 0 y 0.4 kcal/mol.

El estado de transición **ET143c** es  $\sim 0.2$  kcal/mol más estable que **ET143a** y **ET143b** en energías del punto cero y aproximadamente igual en energía libre. La presencia del puente de hidrógeno en esta estructura, provoca un cambio importante en las distancias de los dos enlaces que se forman en el estado de transición: N1-C6 se hace  $\sim 0.8$  Å más corto y C4-C5  $\sim 0.8$  Å más largo, haciéndose mucho más sincrónico.



**Figura 36**

En el estudio de la reacción de cicloadición [4+2] de 1,2-diaza-1,3-butadieno, **78**, con etinil metil éter, **141**, hemos localizado seis estructuras de transición correspondientes a procesos concertados, tres para cada orientación: cabeza-cabeza, **ET145**, y cabeza-cola, **ET146** (Figura 36). Cada una de estas tres estructuras se relaciona con la distinta disposición del sustituyente del triple enlace: **a** y **b** corresponden a las conformaciones en que ambas moléculas se aproximan en planos casi paralelos, siendo **a** aquella en que el grupo metilo se sitúa “*endo*” y **b** aquella en que se sitúa “*exo*”; mientras que la conformación **c** es aquella en la que se aproximan en

planos perpendiculares y el grupo metilo se sitúa *anti* al nuevo enlace que se forma en el estado de transición.

La estructura **ET145a** presenta un alto grado de asincronía, siendo la distancia N1-C6 mucho más larga que la C4-C5; sin embargo, la estructura **ET145b** corresponde a un estado de transición más sincrónico (N1-C6  $\sim 0.7$  Å más corta y C4-C5  $\sim 0.09$  Å más larga). Las estructuras **ET146a** y **ET146b**, con orientación cabeza-cola, corresponden, igualmente, a estados de transición concertados asíncronos, pero, en este caso, la distancia N1-C6 es mucho más corta que la C4-C5. Estas estructuras de transición son similares, en términos de sincronía, a las encontradas en el estudio de la cicloadición [4+2] de **78** con metil vinil éter, que es el alqueno homólogo de **141**. Los estados de transición **ET145c** y **ET146c** corresponden a procesos concertados bastante más sincrónicos que los relativos a las conformaciones **a** y **b**. Además, en ambas orientaciones, la distancia N1-C6 es más corta que la C4-C5.

Un análisis de las barreras energéticas encontradas para los estados de transición de la reacción de **78** con **141** (Tabla 43), nos permite concluir que el regioisómero más favorecido será la 6-metoxi-1,4-dihidropiridazina, que se formará a través del estado de transición **ET145c** ya que la barrera energética es  $\sim 1.8$  kcal/mol más baja que para el estado de transición **ET146c**. Para las dos orientaciones, los estados de transición con una conformación **c** presentan energías de activación inferiores en  $\sim 1.2$  kcal/mol (en la orientación cabeza-cabeza) y  $\sim 1.8$  kcal/mol (en la orientación cabeza-cola) a los de las conformaciones **a** y **b**. Sin embargo, las diferencias de las energías libres de las conformaciones **a** y **b** son prácticamente nulas, mientras que las diferencias de las energías del punto cero son algo mayores: **ET145a** es 0.53 kcal/mol más estable que **ET145b**, y **ET146a** es 0.67 kcal/mol más estable que **ET146b**. En comparación con el alqueno homólogo a **141**, el metil vinil éter, las reactividades como dienófilos frente a **78** son muy similares para el alqueno y el alquino, ya que las barreras energéticas son casi idénticas, siendo sólo algo superiores para el alquino. Además, si analizamos los valores de la Tabla 43 para los tres alquinos estudiados, de nuevo, al igual que en el caso de la reacción con alquenos, el dienófilo más reactivo es aquel que está sustituido

con un grupo atractor de electrones (propiolato de metilo) y el menos reactivo el que lo está con un grupo dador de electrones (etinil metil éter) con una diferencia próxima a las 2 kcal/mol entre ambos.

# III. Parte Experimental

## III.1. MÉTODOS GENERALES

### *EVAPORACIÓN DE DISOLVENTES.*

La evaporación de disolventes se efectuó a temperaturas inferiores a 50°C, a presiones estimadas entre 15 y 30 mm de mercurio.

### *PUNTOS DE FUSIÓN.*

Los puntos de fusión se han determinado en un aparato Gallenkamp (Sanyo) y están sin corregir.

### *CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA.*

Esta técnica se utilizó con carácter analítico cualitativo, cromatoplasas (7 x 3 cm) Polygram Sil G/UV<sub>254</sub> suministradas por la casa Aldrich, y, también, como método preparativo, empleando gel de sílice Merk 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 y vapores de yodo.

### *CROMATOGRAFÍA EN COLUMNA.*

Esta técnica se utilizó como método preparativo, siguiendo la técnica descrita como cromatografía en columna de media presión (“flash chromatography”) por Still y *col.*<sup>168</sup>



El soporte sólido empleado fue gel de sílice Merk 60 (400-230 mesh). Los eluyentes empleados se especifican en cada caso.

#### *ANÁLISIS ELEMENTALES.*

Los análisis elementales cuantitativos se han realizado en un equipo Leco CHNS 932 de nuestro Departamento o en el Servei de Microanàlisi del Centre d'Investigació i Desenvolupament del Consejo Superior de Investigaciones Científicas de Barcelona.

#### *ROTACIÓN ÓPTICA.*

Las rotaciones ópticas se midieron a las temperaturas indicadas en cada caso en un polarímetro Perkin-Elmer 241 con luz de sodio (línea D, 589 nm) y con lámpara de mercurio 578 nm, 542 nm, 436 nm y 365 nm, utilizándose como símbolo para el poder rotatorio específico la expresión  $[\alpha]_D$ , en el caso de la línea D, y  $[\alpha]_\lambda$ , en el resto de longitudes de onda.

#### *REACCIONES BAJO IRRADIACIÓN DE MICROONDAS.*

Se llevaron a cabo en un reactor de microondas focalizadas SYNTHEWAVE 402 de PROLABO, el cual opera a una frecuencia de 2.45 GHz. La potencia máxima de salida es de 300 W.

#### *ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR.*

Se registraron en los espectrómetros Bruker AC 200 E (200.13 MHz para  $^1\text{H}$  y 50.33 MHz para  $^{13}\text{C}$ ) o en un espectrómetro Bruker AM 400 (400 MHz para  $^1\text{H}$  y 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ ). Como disolvente se utilizó deuterocloroformo o hexadeuterobenceno. Los valores de los desplazamientos químicos ( $\delta$ , 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; sa, singlete ancho; d, doblete; dd, doble doblete; ddd, doble doblete de dobletes; da, doblete ancho; dda, doble doblete ancho; dtd, doble triplete de dobletes; t, triplete; dt, doble triplete; c, cuadruplete; m, multiplete. La interpretación de los espectros se facilitó empleando las siguientes experiencias:

Desacoplamiento spin-spin.

Correlación homonuclear.

Correlación heteronuclear.

DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer).

#### *ESPECTROS DE MASAS.*

Se registraron en un espectrómetro Kratos MS-80RFA, con una corriente de ionización de 100  $\mu$ A, un voltaje de aceleración de 4 KV y una resolución de 1000 (10% de la definición del valle). La composición elemental de los iones se determinó con una resolución de 10000 (10% de la definición del valle) o en un espectrómetro VG Autospec por el Servicio de Espectrometría de Masas de la Universidad de Córdoba.

#### *ESPECTRO DE ABSORCIÓN EN EL INFRARROJO.*

Se registraron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 399 y en un espectrofotómetro de transformada de Fourier MIDAC Corp. en el rango de 4000-400  $\text{cm}^{-1}$ . Los espectros se registraron en pastillas de bromuro potásico seco Merck para espectroscopía.

#### *ESPECTROS DE ABSORCIÓN EN EL ULTRAVIOLETA-VISIBLE.*

Los espectros de absorción en el ultravioleta-visible (UV-V) se registraron en un espectrofotómetro Zeiss DMR 11, de doble haz y registro automático usando, disoluciones en etanol del 96% de concentraciones comprendidas entre  $5 \cdot 10^{-5}$  y  $5 \cdot 10^{-4}$  M, para valores de longitud de onda comprendidos entre 200 y 500 nm. Se dan los

valores de los coeficientes de extinción milimolar ( $\epsilon_{mM}$ ), los cuales son la milésima parte de los coeficientes de extinción molar, y han sido deducidos por la ley de Beer, siendo el camino óptico de 1 cm.

#### *ESPECTROS DE RAYOS X.*

Las difracciones de rayos X de monocristal, cuyos diagramas ORTEP aparecen en esta memoria, se realizaron en el Departamento de Física de la Materia Condensada de la Universidad de Sevilla, así como en el *Department of Chemistry, University of Southampton* (Reino Unido).

#### *CÁLCULOS TEÓRICOS.*

Los cálculos semiempíricos con el método PM3<sup>176</sup> incorporado en el paquete de programas GAUSSIAN 94W<sup>177</sup> se llevaron a cabo en un ordenador PC equipado con un procesador Intel Pentium a 133 MHz.

Todos los demás cálculos, bien con el método semiempírico PM3<sup>176</sup> o bien con el método no empírico B3LYP,<sup>205,206</sup> se realizaron con GAUSSIAN 94<sup>208</sup> o GAUSSIAN 98<sup>220</sup> en las estaciones de trabajo IBM RS/6000 de nuestro departamento o en el ordenador IBM SP del Servicio de Informática de la Universidad de Extremadura.

## III.2. PRODUCTOS DE PARTIDA

### III.2.1. Productos Comerciales

Ácido trifluoroacético (Aldrich).

Acetato sódico trihidratado (Panreac).

Acetona (Panreac).

Acetonitrilo (Panreac).

Ácido acético (Panreac).

Acrilonitrilo (Aldrich).

Anhídrido acético (Panreac).

Azodicarboxilato de dietilo (Aldrich).

Benceno (Panreac).

Clorhidrato de 4-bromofenilhidrazina (Aldrich).

Clorhidrato de 4-clorofenilhidrazina (Aldrich).

Clorhidrato de 4-metilfenilhidrazina (Aldrich).

Clorhidrato de 4-metoxifenilhidrazina (Aldrich).

Cloroformo (Panreac).

D-Galactosa (Aldrich).

D-Manosa (Aldrich).

D-Ribosa (Aldrich).

Diclorometano (Panreac).

Etanol absoluto (Panreac).

Éter de petróleo (Panreac).

Éter etílico (Panreac).

Fenilhidrazina (Aldrich).

Piridina (Panreac).

### III.2.2. Materias Primas

Los compuestos siguientes se han sintetizado por los métodos descritos en la bibliografía:<sup>8</sup>

(1*E*,3*E*)-4-(1',2',3',4'-Tetra-*O*-acetil-D-*arabino*-tetritol-1'-il)-1-fenil-1,2-diaza-1,3-butadieno (**1**).

(1*E*,3*E*)-4-(1',2',3',4'-Tetra-*O*-acetil-D-*arabino*-tetritol-1'-il)-1-(4-clorofenil)-1,2-diaza-1,3-butadieno (**2**).

(1*E*,3*E*)-4-(1',2',3',4'-Tetra-*O*-acetil-D-*arabino*-tetritol-1'-il)-1-(4-metilfenil)-1,2-diaza-1,3-butadieno (**3**).

(1*E*,3*E*)-4-(1',2',3',4'-Tetra-*O*-acetil-D-*arabino*-tetritol-1'-il)-1-(4-metoxifenil)-1,2-diaza-1,3-butadieno (**4**).

(1*E*,3*E*)-4-(1',2',3',4'-Tetra-*O*-acetil-D-*lixo*-tetritol-1'-il)-1-fenil-1,2-diaza-1,3-butadieno (**6**).

(1*E*,3*E*)-4-(1',2',3'-Tri-*O*-acetil-D-*eritro*-tritol-1'-il)-1-(4-bromofenil)-1,2-diaza-1,3-butadieno (**8**).

### III.3. NUEVAS INVESTIGACIONES

#### III.3.1. Cicloadición de Azoalquenos con Azodicarboxilato de Dietilo

##### III.3.1.1. Procedimientos generales para la síntesis de 6-(1',2',3',4'-tetra-*O*-acetil-D-*arabino*-ttritol-1'-il)-3-*aril*-1,2-bis(etoxicarbonil)-1,2,3,6-tetrahidro-1,2,3,4-tetrazinas (9-14)

*Procedimiento A:* A una disolución del correspondiente (1*E*,3*E*)-4-(1',2',3',4'-tetra-*O*-acetil-D-*arabino*-ttritol-1'-il)-1-*aril*-1,2-diaza-1,3-butadieno (**1-4**) (4.60 mmol) en benceno seco (35 mL) se añadió azodicarboxilato de dietilo (3.6 mL, 21.72 mmol) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente. A las 24 horas se observó por cromatografía en capa fina (éter etílico - éter de petróleo 2:1) la aparición de dos nuevos productos de color amarillo de  $R_f$  0.5 (**9-12**) y 0.4 (**13**, **14**, **67**, **68**). Al cabo de un mes se evaporó el disolvente a sequedad y el residuo se cromatógrafió en columna de media presión (éter etílico - éter de petróleo 1:1).

*Procedimiento B:* Una suspensión del correspondiente (1*E*,3*E*)-4-(1',2',3',4'-tetra-*O*-acetil-D-*arabino*-ttritol-1'-il)-1-*aril*-1,2-diaza-1,3-butadieno (**1-4**) (1.0 mmol) en azodicarboxilato de dietilo (0.4 mL, 2.5 mmol) se sometió a irradiación con microondas, al 5% de la potencia máxima (300 W), durante seis horas. A los 15 minutos se observó por cromatografía en capa fina (éter etílico - éter de petróleo 2:1) la aparición de dos nuevos productos de color amarillo de  $R_f$  0.5 (**9-12**) y 0.4 (**13**, **14**, **67**, **68**). Al cabo de seis horas se evaporó el disolvente a sequedad y los productos se aislaron del mismo modo que en el procedimiento A.

##### III.3.1.1.1. 6(R)- y 6(S)-6-(1',2',3',4'-Tetra-*O*-acetil-D-*arabino*-ttritol-1'-il)-1,2-bis(etoxicarbonil)-3-*fenil*-1,2,3,6-tetrahidro-1,2,3,4-tetrazinas (**9** y **13**)

Los compuestos **9** y **13** se obtuvieron con un rendimiento total del 93%. La proporción fue de 85:15 (**9:13**).

**9**:  $[\alpha]_D +333.5^\circ$ ,  $[\alpha]_{578} +352.2^\circ$ ,  $[\alpha]_{546} +418.1^\circ$ ,  $[\alpha]_{436} +928.2^\circ$ ,  $[\alpha]_{365} +2037.3^\circ$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>, 25°C),  $\lambda_{\max}$  (etanol 96%) 198, 229, 272 nm ( $\epsilon_{\text{mM}}$  8.9, 3.3, 4.3); <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.27 (m, 5H, Ph), 6.92 (d,  $J_{5,6} = 3.5$  Hz, 1H, H-5), 5.64 (dd,  $J_{1,2'} = 1.7$  Hz,  $J_{2',3'} = 8.1$  Hz, 1H, H-2'), 5.52 (dd,  $J_{1',6} = 10.2$  Hz, 1H, H-1'), 5.23 (m, 1H, H-3'), 4.83 (dd, 1H, H-6), 4.38-4.02 (m, 6H, H-4', H-4'', CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 2.16 (s, 6H, CH<sub>3</sub>CO), 2.05 (s, 6H, CH<sub>3</sub>CO), 1.26 (t, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.10 (t, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C-RMN (50.33 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.43, 169.73, 169.67, 169.58 (CH<sub>3</sub>CO), 154.82 (COOEt), 144.43 (Ph), 135.13 (C-5), 128.49, 122.43, 115.01 (Ph), 68.96 (C-1'), 68.32 (C-2'), 67.54 (C-3'), 64.42, 63.59 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 62.42 (C-4'), 51.12 (C-6), 20.71, 20.60, 20.50, 20.45 (CH<sub>3</sub>CO), 13.94, 13.78 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>).

**13**:  $[\alpha]_D -165.6^\circ$ ,  $[\alpha]_{578} -174.6^\circ$ ,  $[\alpha]_{546} -209.3^\circ$ ,  $[\alpha]_{436} -573.6^\circ$ ,  $[\alpha]_{365} -612.4^\circ$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>, 25°C),  $\lambda_{\max}$  (etanol 96%) 192, 201, 241 nm ( $\epsilon_{\text{mM}}$  12.5, 14.6, 13.8); <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.30 (m, 5H, Ph), 7.01 (d,  $J_{5,6} = 3.0$  Hz, 1H, H-5), 5.75 (dd,  $J_{1,2'} = 6.5$  Hz,  $J_{2',3'} = 5.1$  Hz, 1H, H-2'), 5.48 (dd,  $J_{1',6} = 4.6$  Hz, 1H, H-1'), 5.36 (m,  $J_{3',4'} = 3.7$  Hz, 1H, H-3'), 4.99 (dd, 1H, H-6), 4.44 (dd,  $J_{4',4''} = 11.5$  Hz, 1 H, H-4'), 4.35-4.10 (m, 5H, H-4'', CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 2.10 (s, 6H, CH<sub>3</sub>CO), 2.07 (s, 6H, CH<sub>3</sub>CO), 1.37-1.11 (m, 6H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C-RMN (50.33 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.42, 169.61, 169.41 (CH<sub>3</sub>CO), 155.47, 153.46 (COOEt), 144.99 (Ph), 134.10 (C-5), 128.63, 122.50, 115.04 (Ph), 69.98 (C-1', C-2'), 69.25 (C-3'), 64.15, 63.93 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 61.30 (C-4'), 53.09 (C-6), 20.61, 20.50 (CH<sub>3</sub>CO), 14.20, 13.93 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>).

III.3.1.1.2. 6(R)- y 6(S)-6-(1',2',3',4'-Tetra-O-acetil-D-arabino-tetritol-1'-il)-3-(4-clorofenil)-1,2-bis(etoxicarbonil)-1,2,3,6-tetrahidro-1,2,3,4-tetrazinas (**10** y **14**)

Los compuestos **10** y **14** se obtuvieron con un rendimiento global del 96%. La proporción fue de 84:16 (**10**:**14**).

**10**: Cristalizado de éter etílico; p. f. 112°C,  $[\alpha]_D +381.5^\circ$ ,  $[\alpha]_{578} +401.9^\circ$ ,  $[\alpha]_{546} +478.8^\circ$ ,  $[\alpha]_{436} +1080^\circ$ ,  $[\alpha]_{365} +2607.8^\circ$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>, 25°C),  $\lambda_{\max}$  (etanol 96%) 203,

235, 276 nm ( $\epsilon_{\text{mM}}$  17.5, 8.3, 14.9);  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.23 (m, 4H, Ar), 6.93 (d,  $J_{5,6} = 3.5$  Hz, 1H, H-5), 5.64 (dd,  $J_{1,2'} = 1.6$  Hz,  $J_{2',3'} = 8.2$  Hz, 1H, H-2'), 5.50 (dd,  $J_{1',6} = 10.1$  Hz, 1H, H-1'), 5.23 (ddd,  $J_{3',4'} = 2.9$  Hz,  $J_{3',4''} = 6.6$  Hz, 1H, H-3'), 4.83 (dd, 1H, H-6), 4.38-4.01 (m, 4H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 4.32 (dd,  $J_{4',4''} = 12.6$  Hz, 1H, H-4'), 4.06 (dd, 1H, H-4''), 2.16 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.15 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.04 (s, 6H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 1.33 (t, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.13 (t, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ );  $^{13}\text{C}$ -RMN (50.33 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.24, 169.50 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 154.57, 154.42 ( $\text{COOEt}$ ), 142.89 (Ar), 135.40 (C-5), 128.31, 127.22, 115.78 (Ar), 68.74 (C-1'), 68.09 (C-2'), 67.31 (C-3'), 64.47, 63.60 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 62.21 (C-4'), 50.95 (C-6), 20.55, 20.41, 20.37, 20.34 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 13.79, 13.73 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ). Análisis. Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_{12}$ : C, 49.65; H, 5.24; N, 8.90. Encontrado: C, 49.58; H, 5.22; N, 8.83.

**14:**  $[\alpha]_{\text{D}} -173.9^\circ$ ,  $[\alpha]_{578} -183.5^\circ$ ,  $[\alpha]_{546} -217.8^\circ$ ,  $[\alpha]_{436} -504.8^\circ$  ( $c$  0.5,  $\text{CHCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ),  $\lambda_{\text{max}}$  (etanol 96%) 203, 235, 276 nm ( $\epsilon_{\text{mM}}$  11.6, 5.6, 8.8);  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.22 (m, 4H, Ar), 7.00 (d,  $J_{5,6} = 3.4$  Hz, 1H, H-5), 5.74 (t,  $J_{1,2'} = 4.9$  Hz,  $J_{2',3'} = 4.9$  Hz, 1H, H-2'), 5.48 (t,  $J_{1',6} = 4.9$  Hz, 1H, H-1'), 5.36 (m,  $J_{3',4'} = 3.7$  Hz, 1H, H-3'), 4.99 (dd, 1H, H-6), 4.44 (dd,  $J_{4',4''} = 12.1$  Hz, 1H, H-4'), 4.35-4.12 (m, 5H, H-4'',  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 2.09 (s, 6H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.03 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.02 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 1.37-1.15 (m, 6H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ );  $^{13}\text{C}$ -RMN (50.33 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.41, 169.57, 169.37, 169.34 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 155.34, 153.27 ( $\text{COOEt}$ ), 143.05 (Ar), 134.44 (C-5), 128.55, 127.45, 116.05 (Ar), 70.03 (C-1'), 69.93 (C-2'), 69.25 (C-3'), 64.06, 63.82 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 61.29 (C-4'), 53.05 (C-6), 20.59, 20.57, 20.49 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 14.16, 13.96 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ).

#### III.3.1.1.3. 6-(R)-6-(1',2',3',4'-Tetra-O-acetil-D-arabino-tetritol-1'-il)-1,2-

##### *bis(etoxicarbonil)-3-(4-metilfenil)-1,2,3,6-tetrahidro-1,2,3,4-tetrazina (II)*

El compuesto **11** se obtuvo con un 76% de rendimiento.  $[\alpha]_{\text{D}} +422.3^\circ$ ,  $[\alpha]_{578} +446.4^\circ$ ,  $[\alpha]_{546} +529.6^\circ$ ,  $[\alpha]_{436} +1184.1^\circ$ ,  $[\alpha]_{365} +2747.3^\circ$  ( $c$  0.5,  $\text{CHCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ),  $\lambda_{\text{max}}$  (etanol 96%) 202, 232, 273 nm ( $\epsilon_{\text{mM}}$  32.7, 11.8, 15.3);  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.11 (m, 4H, Ar), 6.91 (d,  $J_{5,6} = 3.6$  Hz, 1H, H-5), 5.63 (dd,  $J_{1,2'} = 1.7$  Hz,  $J_{2',3'} = 8.2$  Hz, 1H, H-2'), 5.50 (dd,  $J_{1',6} = 10.2$  Hz, 1H, H-1'), 5.23 (ddd,  $J_{3',4'} = 2.9$  Hz,  $J_{3',4''} = 6.7$



Hz, 1H, H-3'), 4.85 (dd, 1H, H-6), 4.40-4.00 (m, 4H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 4.33 (dd,  $J_{4',4''} = 12.8$  Hz, 1H, H-4'), 4.05 (dd, 1H, H-4''), 2.29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 2.15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.04 (s, 6H, CH<sub>3</sub>CO), 1.34 (t, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.08 (t, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C-RMN (50.33 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.42, 169.73, 169.67, 169.56 (CH<sub>3</sub>CO), 154.84 (COOEt), 142.38 (Ar), 135.02 (C-5), 132.02, 129.03, 115.37 (Ar), 68.93 (C-1'), 68.30 (C-2'), 67.54 (C-3'), 64.36, 63.54 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 62.45 (C-4'), 51.03 (C-6), 20.75 (CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 20.65, 20.55, 20.49, 20.44 (CH<sub>3</sub>CO), 14.08, 13.79 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>).

#### III.3.1.1.4. 6-(R)-6-(1',2',3',4'-Tetra-O-acetil-D-arabino-tetritol-1'-il)-1,2-

##### *bis(etoxicarbonil)-3-(4-metoxifenil)-1,2,3,6-tetrahidro-1,2,3,4-tetrazina (12)*

El compuesto **12** se obtuvo con un rendimiento del 79%.  $[\alpha]_D +417^\circ$  (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>, 25°C); <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.19 (d, 2H, Ar), 6.98 (d,  $J_{5,6} = 3.6$  Hz, 1H, H-5), 6.83 (d, 2H, Ar), 5.67 (dd,  $J_{1',2'} = 1.6$  Hz,  $J_{2',3'} = 8.3$  Hz, 1H, H-2'), 5.50 (dd,  $J_{1',6} = 10.2$  Hz, 1H, H-1'), 5.23 (ddd,  $J_{3',4'} = 2.9$  Hz,  $J_{3',4''} = 6.6$  Hz, 1H, H-3'), 4.85 (dd, 1H, H-6), 4.36 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 4.33 (dd,  $J_{4',4''} = 12.4$  Hz, 1H, H-4'), 4.05 (dd, 1H, H-4''), 3.99 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 3.73 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 2.16 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.04 (s, 6H, CH<sub>3</sub>CO), 1.36 (t, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.02 (t, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C-RMN (50.33 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.21, 169.52, 169.42 (CH<sub>3</sub>CO), 155.64, 154.65 (COOEt), 138.53 (Ar), 136.01 (C-5), 127.71, 117.66, 113.53 (Ar), 68.61 (C-1'), 68.04 (C-3'), 67.29 (C-2'), 64.14, 63.26 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 62.22 (C-4'), 54.71 (CH<sub>3</sub>O), 50.68 (C-6), 20.54, 20.45, 20.33, 20.27 (CH<sub>3</sub>CO), 13.91, 13.58 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>).

#### III.3.1.2. Procedimientos para la síntesis de 6(R)- y 6(S)-6-(1',2',3',4'-tetra-O-acetil-D-lixo-tetritol-1'-il)-1,2-bis(etoxicarbonil)-3-fenil-1,2,3,6-tetrahidro-1,2,3,4-tetrazinas (15 y 16)

*Procedimiento A:* A una disolución de (1E,3E)-4-(1',2',3',4'-tetra-O-acetil-D-lixo-tetritol-1'-il)-1-fenil-1,2-diaza-1,3-butadieno (**6**) (2.0 g, 4.76 mmol) en benceno seco (35 mL) se añadió azodicarboxilato de dietilo (4.0 mL, 35.68 mmol) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente. A las 24 horas se observó, por cromatografía en capa fina (éter etílico - éter de petróleo 2:1), la aparición de dos nuevos productos de

color amarillo de  $R_f$  0.5 (**15**) y 0.3 (**16**). Al cabo de un mes se evaporó el disolvente a sequedad y el residuo se cromatografió en columna de media presión (éter etílico - éter de petróleo 1:1), de donde se aislaron **15** y **16**. El rendimiento total fue del 91% y la proporción **15:16** fue 66:33.

*Procedimiento B:* Una suspensión de (1*E*,3*E*)-4-(1',2',3',4'-tetra-*O*-acetil-*D*-lixo-tetritol-1'-il)-1-fenil-1,2-diaza-1,3-butadieno (**6**) (0.42 g, 1.0 mmol) en azodicarboxilato de dietilo (0.4 mL, 2.5 mmol) se sometió a irradiación con microondas, al 5% de la potencia máxima (300 W), durante seis horas. A los 15 minutos se observó por cromatografía en capa fina (éter etílico - éter de petróleo 2:1) la aparición de dos nuevos productos de color amarillo de  $R_f$  0.5 (**15**) y 0.3 (**16**). Al cabo de seis horas se evaporó el disolvente a sequedad y los productos se aislaron como se describe en el procedimiento A.

**15:** Cristalizado de benceno; p. f. 140°C,  $[\alpha]_D$  -403.2°,  $[\alpha]_{578}$  -426.8°,  $[\alpha]_{546}$  -508.5°,  $[\alpha]_{436}$  -1153.4°,  $[\alpha]_{365}$  -2902.4° (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>, 25°C),  $\lambda_{\max}$  (etanol 96%) 202, 229, 271 nm ( $\epsilon_{\text{mM}}$  17.8, 7.3, 11.2); <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.29 (m, 4H, Ph), 7.17 (d,  $J_{5,6}$  = 3.5 Hz, 1H, H-5), 7.00 (m, 1H, Ph), 5.58 (dd,  $J_{1,2'}$  = 4.1 Hz,  $J_{2',3'}$  = 4.6 Hz, 1H, H-2'), 5.47 (ddd,  $J_{3',4'}$  = 4.8 Hz,  $J_{3',4''}$  = 5.6 Hz, 1H, H-3'), 5.36 (dd,  $J_{1',6}$  = 3.1 Hz, 1H, H-1'), 4.98 (dd, 1H, H-6), 4.31 (dd,  $J_{4',4''}$  = 12.0 Hz, 1H, H-4'), 4.18 (c, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 4.16 (dd, 1H, H-4''), 4.15 (c, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 2.16 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 1.24 (t, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.18 (t, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C-RMN (50.33 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.28, 169.90, 169.44, 169.20 (CH<sub>3</sub>CO), 154.33, 154.05 (COOEt), 144.62 (Ph), 136.45 (C-5), 128.61, 122.46, 114.94 (Ph), 72.88 (C-1'), 69.80 (C-2'), 68.61 (C-3'), 64.14, 63.38 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 61.61 (C-4'), 52.46 (C-6), 20.68, 20.59, 20.52 (CH<sub>3</sub>CO), 13.91, 13.58 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>). Análisis. Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>12</sub>: C, 52.51; H, 5.76; N, 9.42. Encontrado: C, 52.51; H, 5.90; N, 9.49.

**16:**  $[\alpha]_D$  +414.0°,  $[\alpha]_{578}$  +437.5°,  $[\alpha]_{546}$  +517.4°,  $[\alpha]_{436}$  +1132.1°,  $[\alpha]_{365}$  +2738.6° (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>, 25°C),  $\lambda_{\max}$  (etanol 96%) 201, 229, 270 nm ( $\epsilon_{\text{mM}}$  16.4, 6.8, 8.8); <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.26 (m, 4H, Ph), 6.98 (m, 1H, Ph), 6.90 (d,  $J_{5,6}$  = 3.7 Hz,

1H, H-5), 5.74 (sa,  $J_{1',2'} = 10.2$  Hz,  $J_{2',3'} = 8.1$  Hz, 1H, H-2'), 5.52 (dd,  $J_{1',6} = 2.8$  Hz, 1H, H-1'), 5.35 (ddd,  $J_{3',4'} = 4.0$  Hz,  $J_{3',4''} = 1.5$  Hz, 1H, H-3'), 4.95 (dd, 1H, H-6), 4.40 (dd,  $J_{4',4''} = 11.8$  Hz, 1H, H-4'), 4.37 (sa, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 4.04 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 3.81 (sa, 1H, H-4''), 2.16 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.01 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 1.95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 1.46 (sa, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.08 (t, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C-RMN (50.33 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.34, 170.24, 169.66, 169.33 (CH<sub>3</sub>CO), 155.56, 153.54 (COOEt), 144.56 (Ph), 134.32 (C-5), 128.59, 122.44, 115.02 (Ph), 68.13 (C-1'), 67.97 (C-2'), 67.59 (C-3'), 63.80, 63.66 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 62.90 (C-4'), 52.61 (C-6), 20.78, 20.58, 20.52 (CH<sub>3</sub>CO), 14.24, 13.84 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>).

### III.3.1.3. Procedimientos para la síntesis de 6(R)- y 6(S)-6-(1',2',3'-tri-O-acetil-D-eritro-tritol-1'-il)-3-(4-bromofenil)-1,2-bis(etoxicarbonil)-1,2,3,6-tetrahidro-1,2,3,4-tetrazinas (17 y 18)

*Procedimiento A:* A una disolución de (1E,3E)-4-(1',2',3'-tri-O-acetil-D-eritro-tritol-1'-il)-1-(4-bromofenil)-1,2-diaza-1,3-butadieno (**8**) (2.0 g, 5.02 mmol) en benceno seco (35 mL) se añadió azodicarboxilato de dietilo (3.6 mL, 21.72 mmol) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente. A las 24 horas se observó, por cromatografía en capa fina (éter etílico - éter de petróleo 2:1), la aparición de dos nuevos productos de color amarillo de *R<sub>f</sub>* 0.5 (**17**) y 0.3 (**18**). Al cabo de un mes se evaporó el disolvente a sequedad y el residuo se cromatografió en columna de media presión (éter etílico - éter de petróleo 1:1), de donde se separaron **17** y **18**. El rendimiento total fue del 79%. Los dos cicloadductos se obtuvieron en proporción 35:65 (**17**:**18**).

*Procedimiento B:* Una suspensión de (1E,3E)-4-(1',2',3'-tri-O-acetil-D-eritro-tritol-1'-il)-1-aril-1,2-diaza-1,3-butadieno (**8**) (0.43 g, 1.0 mmol) en azodicarboxilato de dietilo (0.4 mL, 2.5 mmol) se sometió a irradiación con microondas, al 5% de la potencia máxima (300 W), durante seis horas. A los 15 minutos se observó por cromatografía en capa fina (éter etílico - éter de petróleo 2:1) la aparición de dos nuevos productos de color amarillo de *R<sub>f</sub>* 0.5 (**17**) y 0.3 (**18**). Al cabo de seis horas se evaporó

el disolvente a sequedad y los productos se aislaron como se describe en el procedimiento A.

**17:** Cristalizado de éter etílico - éter de petróleo 1:1; p. f. 132°C,  $[\alpha]_D +408.0^\circ$ ,  $[\alpha]_{578} +432.1^\circ$ ,  $[\alpha]_{546} +514.8^\circ$ ,  $[\alpha]_{436} +1137.3^\circ$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>, 25°C),  $\lambda_{\max}$  (etanol 96%) 203, 234, 276 nm ( $\epsilon_{\text{mM}}$  3.5, 1.7, 3.1); <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.37 (d, 2H, Ar), 7.13 (d, 2H, Ar), 6.95 (d,  $J_{5,6} = 3.6$  Hz, 1H, H-5), 5.59 (dd,  $J_{1',2'} = 10.2$  Hz,  $J_{1',6} = 2.6$  Hz, 1H, H-1'), 5.49 (da, 1H, H-2'), 4.99 (dd, 1H, H-6), 4.34-4.13 (sa, 2H, H-3', H-3''), 4.28 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 4.09 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 2.12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.05 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.01 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 1.37 (t, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.14 (sa, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C-RMN (50.33 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.20, 169.44, 168.86 (CH<sub>3</sub>CO), 155.03, 153.13 (COOEt), 143.41 (Ar), 135.02 (C-5), 131.31, 116.16, 114.64 (Ar), 68.21 (C-1'), 67.55 (C-2'), 63.67, 63.55 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 61.00 (C-3'), 52.70 (C-6), 20.74, 20.35 (CH<sub>3</sub>CO), 13.98, 13.83 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>). Análisis. Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>: C, 45.93; H, 4.91; N, 9.32. Encontrado: C, 45.93; H, 4.92; N, 9.24.

**18:**  $[\alpha]_D -360.8^\circ$ ,  $[\alpha]_{578} -382.0^\circ$ ,  $[\alpha]_{546} -454.5^\circ$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>, 25°C),  $\lambda_{\max}$  (etanol 96%) 204, 234, 276 nm ( $\epsilon_{\text{mM}}$  3.2, 1.6, 2.7); <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.40 (d, 2H, Ar), 7.18 (d, 2H, Ar), 7.15 (d,  $J_{5,6} = 3.4$  Hz, 1H, H-5), 5.49 (m,  $J_{2',3'} = 3.9$  Hz,  $J_{2',3''} = 6.1$  Hz, 1H, H-2'), 5.38 (t,  $J_{1',2'} = 3.9$  Hz,  $J_{1',6} = 3.9$  Hz, 1H, H-1'), 4.94 (dd, 1H, H-6), 4.45 (dd,  $J_{3',3''} = 12.2$  Hz, 1H, H-3'), 4.33 (dd, 1H, H-3''), 4.19 (c, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 4.17 (c, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 2.13 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.05 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 1.35-1.19 (m, 6H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C-RMN (50.33 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.01, 169.17, 169.04 (CH<sub>3</sub>CO), 154.03, 153.66 (COOEt), 143.47 (Ar), 136.52 (C-5), 131.28, 116.10, 114.62 (Ar), 72.80 (C-1'), 69.85 (C-2'), 64.20, 63.34 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 61.43 (C-3'), 52.10 (C-6), 20.49, 20.32 (CH<sub>3</sub>CO), 13.87 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>).

### III.3.1.4. Síntesis de (1E,2Z)- y (1E,2E)-1,2-bis(etoxicarbonil)-1-(4-clorofenil)glucosazonas (19 y 20).

A una disolución de (6R)-6-(tetra-O-acetil-D-arabino-tetritol-1'-il)-3-(4-clorofenil)-1,2-bis(etoxicarbonil)-1,2,3,6-tetrahidro-1,2,3,4-tetrazina (**10**) (1,26 g, 2.0 mmol) en diclorometano (96 mL) se añadió ácido trifluoroacético (3.2 mL, 42 mmol) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente. A las dos horas se observó por cromatografía en capa fina (benceno-acetonitrilo 3:1) la formación de dos nuevos productos de  $R_f$  0.7 (**19**) y 0.5 (**20**). Al cabo de un día se evaporó el disolvente a sequedad y el residuo se cromatografió en columna de media presión (benceno-acetonitrilo 12:1). Los compuestos **19** y **20** se obtuvieron con un rendimiento global del 87 % y su proporción fue de 49:51 respectivamente.

**19**: Cristalizado de éter etílico; p. f. 150°C,  $[\alpha]_D +118.7^\circ$ ,  $[\alpha]_{578} +125.2^\circ$ ,  $[\alpha]_{546} +147.6^\circ$ ,  $[\alpha]_{436} +318.5^\circ$  ( $c$  0.8, CHCl<sub>3</sub>, 25°C); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.48 (s, 1H, NH), 7.47 (d, 2H, Ar), 7.11 (d, 2H, Ar), 6.89 (s, 1H, H-1), 6.56 (d,  $J_{3,4} = 2.6$  Hz, 1H, H-3), 5.67 (dd,  $J_{4,5} = 8.5$  Hz, 1H, H-4), 5.39 (ddd,  $J_{5,6} = 2.6$  Hz,  $J_{5,6'} = 5.7$  Hz, 1H, H-5), 4.30 (dd,  $J_{6,6'} = 12.4$  Hz, 1H, H-6), 4.33-4.20 (m, 4H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 4.17 (dd, 1H, H-6'), 2.18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 1.32 (t, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.30 (t, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.40, 169.75, 168.56, 168.07 (CH<sub>3</sub>CO), 153.09, 152.61 (COOEt), 141.63 (Ar), 139.55 (C-1), 135.33 (C-2), 134.21, 130.26, 130.13 (Ar), 69.68 (C-3), 69.32 (C-4), 67.44 (C-5), 62.79 (C-6), 62.37, 61.91 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 20.59, 20.52, 20.31, 20.19 (CH<sub>3</sub>CO), 14.33, 14.29 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>). Análisis. Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>12</sub>: C, 49.65; H, 5.29; N, 8.91. Encontrado: C, 49.41; H, 5.42; N, 8.92.

**20**:  $[\alpha]_D -46.0^\circ$ ,  $[\alpha]_{578} -49.0^\circ$ ,  $[\alpha]_{546} -59.0^\circ$ ,  $[\alpha]_{436} -149.5^\circ$  ( $c$  0.5, CHCl<sub>3</sub>, 25°C); <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  12.57 (s, 1H, NH), 7.56 (d, 2H, Ar), 7.15 (d, 2H, Ar), 6.85 (s, 1H, H-1), 5.62 (d,  $J_{3,4} = 3.5$  Hz, 1H, H-3), 5.43 (dd,  $J_{4,5} = 7.6$  Hz, 1H, H-4), 5.13 (m,  $J_{5,6} = 2.6$  Hz,  $J_{5,6'} = 4.8$  Hz, 1H, H-5), 4.37 (c, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 4.32 (c, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 4.21 (dd,  $J_{6,6'} = 12.3$  Hz, 1H, H-6), 4.07 (dd, 1H, H-6'), 2.03 (s, 6H,

$CH_3CO$ ), 1.97 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 1.96 (s, 3H,  $CH_3CO$ ), 1.39 (t, 3H,  $CH_3CH_2$ ), 1.35 (t, 3H,  $CH_3CH_2$ );  $^{13}C$ -RMN (50.33 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  170.38, 169.55, 169.13, 168.91 ( $CH_3CO$ ), 153.80, 152.71 ( $COOEt$ ), 136.05 (Ar), 134.36 (C-2), 133.98 (C-1), 132.39, 130.55, 130.03 (Ar), 71.97 (C-3), 70.30 (C-4), 68.18 (C-5), 63.78 (C-6), 61.89, 61.36 ( $CH_3CH_2$ ), 20.57, 20.44, 20.29 ( $CH_3CO$ ), 14.36, 14.14 ( $CH_3CH_2$ ).

### III.3.2. Cicloadición de azoalquenos con acrilonitrilo

#### III.3.2.1. Procedimientos generales para la síntesis de (4*R*,6*S*)-, (4*R*,6*R*)-, (4*S*,6*R*)- y (4*S*,6*S*)-4-(1',2',3',4'-tetra-*O*-acetil-*D*-arabino-tetritol-1'-il)-6-ciano-1-aryl-1,4,5,6-tetrahidro-piridazinas (21-28).

*Procedimiento A:* Una disolución de (1*E*,3*E*)-4-(1',2',3',4'-tetra-*O*-acetil-*D*-arabino-tetritol-1'-il)-1-aryl-1,2-diaza-1,3-butadieno (**1,4**) (4.75 mmol) en acrilonitrilo (20 mL) se dejó reaccionar a temperatura ambiente. A los 10 días se observó por cromatografía en capa fina (benceno - éter etílico 1:1) la formación de cuatro nuevos productos de  $R_f$  0.6 (**21,25**), 0.5 (**23,27**), 0.4 (**22,26**) y 0.3 (**24,28**). Al cabo de cuatro meses aún queda producto de partida sin reaccionar. Se evaporó el disolvente a sequedad y los compuestos de  $R_f$  0.6, 0.4 y 0.3 se separaron por cromatografía en columna de media presión (éter etílico - éter de petróleo 1:1). El compuesto de  $R_f$  0.5 se aisló mediante cromatografía en capa fina preparativa (éter etílico - éter de petróleo 1:1), de una fracción obtenida de la cromatografía en columna anterior en que se encontraba impurificado con el de  $R_f$  0.6.

*Procedimiento B:* Una disolución de (1*E*,3*E*)-4-(1',2',3',4'-tetra-*O*-acetil-*D*-arabino-tetritol-1'-il)-1-aryl-1,2-diaza-1,3-butadieno (**1,4**) (15 mmol) en acrilonitrilo (30 mL) se sometió a irradiación con microondas con control de la temperatura (80-85°C) durante 30 horas. A los 20 minutos se observó por cromatografía en capa fina (benceno - éter etílico 1:1) la formación de cuatro nuevos productos de  $R_f$  0.6 (**21,25**), 0.5 (**23,27**), 0.4 (**22,26**) y 0.3 (**24,28**). Al cabo de 30 horas se evaporó el disolvente a sequedad y dichos compuestos se aislaron como se describe en el procedimiento A.

##### III.3.2.1.1. (4*R*,6*S*)-, (4*R*,6*R*)-, (4*S*,6*R*)- y (4*S*,6*S*)-4-(1',2',3',4'-tetra-*O*-acetil-*D*-arabino-tetritol-1'-il)-6-ciano-1-fenil-1,4,5,6-tetrahidro-piridazinas (**21-24**).

El rendimiento global de la reacción fue del 40 % (3.84 g).

**21:** Cristalizado de éter etílico (1.42 g, 20 %); p. f. 167°C,  $[\alpha]_D +123^\circ$ ,  $[\alpha]_{578} +130^\circ$ ,  $[\alpha]_{546} +148^\circ$ ,  $[\alpha]_{436} +269^\circ$ ,  $[\alpha]_{365} +455^\circ$  (*c* 0.1, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, 22°C),  $\lambda_{\max}$  (etanol 96%)

206, 239, 265 nm ( $\epsilon_{mM}$  12.3, 7.3, 12.3);  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35 (dd, 2H, Ph), 7.20 (d, 2H, Ph), 7.04 (t, 1H, Ph), 6.64 (da,  $J_{3,4} = 1.2$  Hz,  $J_{3,5e} = 1.6$  Hz, 1H, H-3), 5.45 (dd,  $J_{1',2'} = 2.2$  Hz,  $J_{2',3'} = 9.1$  Hz, 1H, H-2'), 5.25 (dd,  $J_{1',4} = 9.0$  Hz, 1H, H-1'), 5.12 (ddd,  $J_{3',4'} = 2.6$  Hz,  $J_{3',4''} = 4.5$  Hz, 1H, H-3'), 4.88 (dd,  $J_{5a,6} = 4.3$  Hz,  $J_{5e,6} = 2.9$  Hz, 1H, H-6), 4.25 (dd,  $J_{4',4''} = 12.7$  Hz, 1H, H-4'), 4.16 (dd, 1H, H-4''), 2.81 (m,  $J_{4,5a} = 13.0$  Hz,  $J_{4,5e} = 6.1$  Hz, 1H, H-4), 2.51 (m,  $J_{5a,5e} = 13.0$  Hz, 1H, H-5e), 2.21 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.18 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.08 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.08 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.04 (td, 1H, H-5a);  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.48, 170.29, 170.00, 169.78 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 145.03 (Ph), 135.17 (C-3), 129.32, 122.44 (Ph), 116.54 (CN), 114.82 (Ph), 70.27 (C-1'), 68.68 (C-2'), 67.93 (C-3'), 61.60 (C-4'), 43.85 (C-6), 30.96 (C-4), 24.83 (C-5), 20.79, 20.64, 20.52 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ). Análisis. Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_8$ : C, 58.34; H, 5.75; N, 8.87. Encontrado: C, 58.23; H, 5.73; N, 8.81.

**22:** (1.07 g, 15 %);  $[\alpha]_{\text{D}} +87^\circ$ ,  $[\alpha]_{578} +95^\circ$ ,  $[\alpha]_{546} +112^\circ$ ,  $[\alpha]_{436} +224^\circ$  ( $c$  0.1,  $\text{C}_6\text{H}_6$ ,  $22^\circ\text{C}$ );  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36 (dd, 2H, Ph), 7.23 (d, 2H, Ph), 7.07 (t, 1H, Ph), 6.84 (sa, 1H, H-3), 5.75 (da,  $J_{1',4} = 8.6$  Hz,  $J_{1',2'} = 2.1$  Hz, 1H, H-1'), 5.53 (da,  $J_{2',3'} = 9.4$  Hz, 1H, H-2'), 5.09 (dt,  $J_{3',4'} = J_{3',4''} = 3.2$  Hz, 1H, H-3'), 4.82 (ta,  $J_{5a,6} = 3.3$ ,  $J_{5e,6} = 3.3$  Hz, 1H, H-6), 4.23 (d, 2H, H-4', 4''), 2.50 (m, 1H, H-5e), 2.39 (m, 2H, H-4, H-5a), 2.18 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.16 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.08 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.07 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ );  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.66, 170.18, 170.06, 169.57 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 145.42 (Ph), 136.75 (C-3), 129.23, 122.94 (Ph), 116.71 (CN), 115.98 (Ph), 70.14 (C-1'), 67.50 (C-2'), 67.42 (C-3'), 61.66 (C-4'), 41.66 (C-6), 29.60 (C-4), 24.80 (C-5), 20.64, 20.40 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ). Espectro de Masas de Alta Resolución ( $\text{Cl}^+$ ). Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_8$  ( $\text{M}^+$ ): 473.1798. Encontrado: 473.1797 ( $\Delta = 0.2$  ppm).

**23:** (0.21 g, 3 %);  $[\alpha]_{\text{D}} -43^\circ$ ,  $[\alpha]_{578} -47^\circ$ ,  $[\alpha]_{546} -50^\circ$ ,  $[\alpha]_{436} -81^\circ$  ( $c$  0.1,  $\text{C}_6\text{H}_6$ ,  $22^\circ\text{C}$ );  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35 (dd, 2H, Ph), 7.19 (d, 2H, Ph), 7.05 (t, 1H, Ph), 6.89 (sa,  $J_{3,4} = 1.1$  Hz,  $J_{3,5e} = 1.2$  Hz, 1H, H-3), 5.55 (dd,  $J_{1',2'} = 3.3$  Hz,  $J_{2',3'} = 8.2$  Hz, 1H, H-2'), 5.37 (dd,  $J_{1',4} = 6.9$  Hz, 1H, H-1'), 5.15 (ddd,  $J_{3',4'} = 2.7$ ,  $J_{3',4''} = 4.8$  Hz, 1H, H-3'), 4.92 (dd,  $J_{5a,6} = 4.3$ ,  $J_{5e,6} = 3.2$  Hz, 1H, H-6), 4.26 (dd,  $J_{4',4''} = 12.6$ , 1H, H-



4'), 4.15 (dd, 1H, H-4''), 2.96 (m,  $J_{4,5a} = 12.3$ ,  $J_{4,5e} = 6.1$  Hz, 1H, H-4), 2.36 (m,  $J_{5a,5e} = 12.4$  Hz, 1H, H-5e), 2.28 (td, 1H, H-5a), 2.15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO); <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.57, 170.03, 169.91, 169.78 (CH<sub>3</sub>CO), 145.22 (Ph), 135.90 (C-3), 129.35, 122.59 (Ph), 116.49 (CN), 115.22 (Ph), 70.12 (C-1'), 68.28 (C-3'), 68.01 (C-2'), 61.53 (C-4'), 43.93 (C-6), 31.90 (C-4), 24.01 (C-5), 20.80, 20.66 (CH<sub>3</sub>CO). Espectro de Masas de Alta Resolución (CI<sup>+</sup>). Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> (M<sup>+</sup>): 473.1798. Encontrado: 473.1805 (Δ = -1.5 ppm).

**24:** (0.14 g, 2 %); p. f. 150°C (dec.), [α]<sub>D</sub> -89°, [α]<sub>578</sub> -94°, [α]<sub>546</sub> -115°, [α]<sub>436</sub> -311° (c 0.1, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, 22°C); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 7.26 (d, 2H, Ph), 7.10 (sa,  $J_{3,4} = 2.5$  Hz,  $J_{3,5e} = 2.5$  Hz, 1H, H-3), 7.19 (dd, 2H, Ph), 6.91 (t, 1H, Ph), 5.80 (dd,  $J_{1,4} = 7.0$  Hz,  $J_{1,2'} = 2.9$  Hz, 1H, H-1'), 5.63 (dd,  $J_{2,3'} = 8.7$  Hz, 1H, H-2'), 5.26 (ddd,  $J_{3',4'} = 2.8$ ,  $J_{3,4''} = 4.9$  Hz, 1H, H-3'), 4.26 (dd,  $J_{4',4''} = 12.5$ , 1H, H-4'), 4.14 (dd, 1H, H-4''), 3.87 (dd,  $J_{5a,6} = 5.7$ ,  $J_{5e,6} = 3.1$  Hz, 1H, H-6), 2.09 (m,  $J_{4,5a} = 8.6$ ,  $J_{4,5e} = 2.8$  Hz, 1H, H-4), 1.96 (m,  $J_{5a,5e} = 14.3$  Hz, 1H, H-5e), 1.89 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 1.88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 1.70 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 1.66 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 1.53 (ddd, 1H, H-5a); <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 170.66, 170.57, 170.17 (CH<sub>3</sub>CO), 147.06 (Ph), 139.02 (C-3), 130.05, 123.92 (Ph), 117.64 (Ph), 116.82 (CN), 70.78 (C-1'), 70.35 (C-2'), 69.14 (C-3'), 62.41 (C-4'), 43.02 (C-6), 32.92 (C-4), 25.13 (C-5), 21.19, 20.85, 20.76 (CH<sub>3</sub>CO). Espectro de Masas de Alta Resolución (CI<sup>+</sup>). Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> (M<sup>+</sup>): 473.1798. Encontrado: 473.1799 (Δ = -0.2 ppm).

III.3.2.1.2. (4R,6S)-, (4R,6R)-, (4S,6R)- y (4S,6S)-4-(1',2',3',4'-tetra-O-acetil-D-arabino-tetritol-1'-il)-6-ciano-1-(4-metoxifenil)-1,4,5,6-tetrahidropiridazinas (**25-29**).

El rendimiento global fue del 37 % (2.79 g).

**25:** Cristalizado de éter etílico (1.13 g, 15 %); p. f. 123°C, [α]<sub>D</sub> +191°, [α]<sub>578</sub> +199°, [α]<sub>546</sub> +228°, [α]<sub>436</sub> +424°, [α]<sub>365</sub> +755° (c 0.1, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, 22°C), λ<sub>max</sub> (etanol 96%)

204, 242, 270 nm ( $\epsilon_{\text{mM}}$  11.7, 8.1, 9.3);  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.13 (d, 2H, Ar), 6.90 (d, 2H, Ar), 6.63 (sa,  $J_{3,4} = 1.2$  Hz,  $J_{3,5e} = 2.9$  Hz, 1H, H-3), 5.43 (dd,  $J_{1',2'} = 2.2$  Hz,  $J_{2',3'} = 9.1$  Hz, 1H, H-2'), 5.24 (dd,  $J_{1',4} = 9.0$  Hz, 1H, H-1'), 5.11 (ddd,  $J_{3',4'} = 2.7$  Hz,  $J_{3',4''} = 4.6$  Hz, 1H, H-3'), 4.76 (t,  $J_{5a,6} = 3.8$  Hz,  $J_{5e,6} = 3.8$  Hz, 1H, H-6), 4.25 (dd,  $J_{4',4''} = 12.7$  Hz, 1H, H-4'), 4.15 (dd, 1H, H-4''), 3.79 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 2.80 (m,  $J_{4,5a} = 12.9$  Hz,  $J_{4,5e} = 6.4$  Hz, 1H, H-4), 2.48 (m,  $J_{5a,5e} = 12.9$  Hz, 1H, H-5e), 2.20 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.17 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.11 (td, 1H, H-5a), 2.08 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.07 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ );  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.49, 170.24, 169.97, 169.79 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 155.71, 139.33 (Ar), 135.27 (C-3), 117.67 (Ar), 116.52 (CN), 114.55 (Ar), 70.39 (C-1'), 68.66 (C-2'), 67.93 (C-3'), 61.59 (C-4'), 55.50 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 45.37 (C-6), 30.81 (C-4), 25.21 (C-5), 20.80, 20.65, 20.52 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ). Análisis. Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_9$ : C, 57.25; H, 5.81; N, 8.35. Encontrado: C, 56.84; H, 5.96; N, 8.40.

**26:** Cristalizado de éter etílico (0.98 g, 13 %); p. f.  $119^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_{\text{D}} +152^\circ$ ,  $[\alpha]_{578} +162^\circ$ ,  $[\alpha]_{546} +189^\circ$ ,  $[\alpha]_{436} +385^\circ$ ,  $[\alpha]_{365} +811^\circ$  ( $c$  0.1,  $\text{C}_6\text{H}_6$ ,  $22^\circ\text{C}$ );  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.17 (d, 2H, Ar), 6.90 (d, 2H, Ar), 6.82 (d,  $J_{3,4} = 2.5$  Hz, 1H, H-3), 5.68 (dd,  $J_{1',4} = 9.6$  Hz,  $J_{1',2'} = 1.3$  Hz, 1H, H-1'), 5.51 (dd,  $J_{2',3'} = 9.4$  Hz, 1H, H-2'), 5.08 (dt,  $J_{3',4'} = J_{3',4''} = 3.3$  Hz, 1H, H-3'), 4.63 (t,  $J_{5a,6} = J_{5e,6} = 4.4$  Hz, 1H, H-6), 4.23 (d, 2H, H-4', 4''), 3.79 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 2.45 (t,  $J_{4,5a} = J_{4,5e} = 4.5$  Hz, 2H, H-5a, 5e), 2.38 (m, 1H, H-4), 2.18 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.16 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.08 (s, 6H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ );  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.60, 170.12, 170.03, 169.62 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 156.34, 139.81 (Ar), 137.27 (C-3), 119.59 (Ar), 116.77 (CN), 114.49 (Ar), 70.33 (C-1'), 67.60 (C-2'), 67.60 (C-3'), 61.67 (C-4'), 55.50 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 43.97 (C-6), 29.78 (C-4), 25.68 (C-5), 20.69, 20.49 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ). Análisis. Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_9$ : C, 57.25; H, 5.81; N, 8.35. Encontrado: C, 57.25; H, 5.41; N, 8.55.

**27:** (0.22 g, 3 %);  $[\alpha]_{\text{D}} -98^\circ$ ,  $[\alpha]_{578} -105^\circ$ ,  $[\alpha]_{546} -120^\circ$ ,  $[\alpha]_{436} -233^\circ$  ( $c$  0.1,  $\text{C}_6\text{H}_6$ ,  $22^\circ\text{C}$ );  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.13 (d, 2H, Ar), 6.90 (d, 2H, Ar), 6.86 (sa,  $J_{3,4} = 2.0$  Hz, 1H, H-3), 5.55 (dd,  $J_{1',2'} = 3.3$  Hz,  $J_{2',3'} = 8.2$  Hz, 1H, H-2'), 5.36 (dd,  $J_{1',4} = 6.9$  Hz, 1H, H-1'), 5.14 (ddd,  $J_{3',4'} = 2.7$ ,  $J_{3',4''} = 4.9$  Hz, 1H, H-3'), 4.77 (t,  $J_{5a,6} = J_{5e,6} = 3.6$

Hz, 1H, H-6), 4.26 (dd,  $J_{4',4''} = 12.6$ , 1H, H-4'), 4.15 (dd, 1H, H-4''), 3.80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 2.94 (m,  $J_{4,5a} = J_{4,5e} = 9.6$  Hz, 1H, H-4), 2.34 (m, 2H, H-5a,5e), 2.15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO); <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.54, 170.03, 169.90, 169.78 (CH<sub>3</sub>CO), 155.95, 139.54 (Ar), 136.02 (C-3), 118.37 (Ar), 116.46 (CN), 114.58 (Ar), 70.21 (C-1'), 68.27 (C-3'), 68.01 (C-2'), 61.53 (C-4'), 55.55 (CH<sub>3</sub>O), 45.76 (C-6), 31.84 (C-4), 24.44 (C-5), 20.80, 20.69 (CH<sub>3</sub>CO). Espectro de Masas de Alta Resolución (CI<sup>+</sup>). Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub> (M<sup>+</sup>): 503.1904. Encontrado: 503.1886 (Δ = 3.5 ppm).

**28:** Cristalizado de éter etílico (0.38 g, 5 %); p. f. 150°C (dec.), [α]<sub>D</sub> -76°, [α]<sub>578</sub> -82°, [α]<sub>546</sub> -97°, [α]<sub>436</sub> -220° (c 0.1, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, 22°C); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.19 (d, 2H, Ar), 7.06 (d,  $J_{3,4} = 1.0$  Hz,  $J_{3,5e} = 2.0$  Hz, 1H, H-3), 6.91 (d, 2H, Ar), 5.63 (dd,  $J_{1',4} = 7.1$  Hz,  $J_{1',2'} = 2.9$  Hz, 1H, H-1'), 5.57 (dd,  $J_{2',3'} = 8.4$  Hz, 1H, H-2'), 5.07 (ddd,  $J_{3',4'} = 2.8$ ,  $J_{3',4''} = 4.7$  Hz, 1H, H-3'), 4.55 (t,  $J_{5a,6} = 4.7$ ,  $J_{5e,6} = 4.7$  Hz, 1H, H-6), 4.27 (dd,  $J_{4',4''} = 12.7$ , 1H, H-4'), 4.16 (dd, 1H, H-4''), 3.80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 2.55 (m,  $J_{4,5a} = 8.0$ ,  $J_{4,5e} = 4.2$  Hz, 1H, H-4), 2.43 (ddd,  $J_{5a,5e} = 14.0$  Hz, 1H, H-5a), 2.36 (dtd, 1H, H-5e), 2.17 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO); <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.60, 170.21, 170.09, 169.69 (CH<sub>3</sub>CO), 156.65, 140.00 (Ar), 138.62 (C-3), 120.50 (Ar), 116.14 (CN), 114.46 (Ar), 69.96 (C-1'), 69.06 (C-2'), 68.23 (C-3'), 61.45 (C-4'), 55.47 (CH<sub>3</sub>O), 45.24 (C-6), 31.95 (C-4), 25.22 (C-5), 20.74, 20.68 (CH<sub>3</sub>CO). Análisis. Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>: C, 57.25; H, 5.81; N, 8.35. Encontrado: C, 56.99; H, 5.93; N, 8.39.

### III.3.2.2. Formación de 1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-4-iliden derivados (113 y 114).

#### III.3.2.2.1. (6R,4Z)-4-(2',3',4'-tri-O-acetil-1'-desoxi-D-eritritol-1'-iliden)-6-ciano-1-(4-metoxifenil)-1,4,5,6-tetrahidro-piridazina (**113**).

Una disolución de **26** (0.075 g, 0.15 mmol) en cloroformo (1 mL) se deja a temperatura ambiente. Al cabo de un día se observa, por cromatografía en capa fina

(benceno - éter etílico 1:1), la aparición de un nuevo compuesto de  $R_f$  0.5. Después de siete días la transformación de **26** en **113** es cuantitativa.

**113:**  $[\alpha]_D -109^\circ$ ,  $[\alpha]_{578} -110^\circ$ ,  $[\alpha]_{546} -118^\circ$ ,  $[\alpha]_{436} -107^\circ$ ,  $[\alpha]_{365} -79^\circ$  ( $c$  0.5,  $\text{CHCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ),  $\lambda_{\text{max}}$  (etanol 96%) 201, 241, 327 nm ( $\epsilon_{\text{mM}}$  34.1, 32.2, 18.1);  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25 (sa,  $J_{3,5e} < 2.0$  Hz, 1H, H-3), 7.20 (d, 2H, Ar), 6.92 (d, 2H, Ar), 5.68 (sa,  $J_{1',5a} = 1.8$  Hz,  $J_{1',2'} \sim 0$  Hz, 1H, H-1'), 5.67 (d,  $J_{2',3'} = 5.6$  Hz, 1H, H-2'), 5.23 (dt,  $J_{3',4'} = J_{3',4''} = 4.8$  Hz, 1H, H-3'), 4.86 (dd,  $J_{5a,6} = 5.3$ ,  $J_{5e,6} = 2.4$  Hz, 1H, H-6), 4.29 (d, 2H, H-4', 4''), 3.80 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.30 (da,  $J_{5a,5e} = 16.4$ , 1H, H-5e), 3.14 (dda, 1H, H-5a), 2.12 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.09 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.07 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ );  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.52, 170.30, 169.74 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 156.62, 139.91 (Ar), 139.47 (C-3), 127.17 (C-4), 126.81 (C-1'), 119.95 (Ar), 115.86 (CN), 114.58 (Ar), 71.27 (C-3'), 67.78 (C-2'), 61.68 (C-4'), 55.50 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 46.97 (C-6), 28.29 (C-5), 20.87, 20.70, 20.66 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ).

III.3.2.2.2. (6S,4E)-4-(2',3',4'-tri-O-acetil-1'-desoxi-D-eritritol-1'-iliden)-6-ciano-1-(4-metoxifenil)-1,4,5,6-tetrahidro-piridazina (**114**).

Una disolución de **28** (0.075 g, 0.15 mmol) en cloroformo (1 mL) se deja a temperatura ambiente. Al cabo de un día se observa, por cromatografía en capa fina (benceno - éter etílico 1:1), la aparición de un nuevo compuesto de  $R_f$  0.6. Después de siete días la transformación de **28** en **114** es cuantitativa.

**114:**  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28 (sa,  $J_{3,5e} < 2.0$  Hz, 1H, H-3), 7.21 (d, 2H, Ar), 6.92 (d, 2H, Ar), 5.76 (da,  $J_{1',5a} = 2.5$  Hz,  $J_{1',2'} = 9.4$  Hz, 1H, H-1'), 5.69 (dd,  $J_{2',3'} = 4.6$  Hz, 1H, H-2'), 5.21 (dt,  $J_{3',4'} = J_{3',4''} = 6.0$  Hz, 1H, H-3'), 4.87 (dd,  $J_{5a,6} = 5.2$ ,  $J_{5e,6} = 2.0$  Hz, 1H, H-6), 4.24 (d, 2H, H-4', 4''), 3.80 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.44 (da,  $J_{5a,5e} = 16.1$ , 1H, H-5e), 2.93 (ddd, 1H, H-5a), 2.10 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.09 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.07 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ );  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.48, 170.09, 169.63 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 156.59, 139.85 (Ar), 139.36 (C-3), 126.97 (C-4), 126.48 (C-1'), 119.85 (Ar), 115.34 (CN),

114.58 (Ar), 71.51 (C-3'), 67.54 (C-2'), 61.62 (C-4'), 55.50 (CH<sub>3</sub>O), 46.72 (C-6), 27.26 (C-5), 20.78, 20.64 (CH<sub>3</sub>CO).

## IV. Conclusiones

### PRIMERA

Los 1,2-diaza-1,3-butadienos derivados de carbohidratos reaccionan con azodicarboxilato de dietilo dando lugar a una mezcla diastereomérica de las correspondientes (6*R*) y (6*S*)-1,2,3,6-tetrahidro-1,2,3,4-tetrazinas, con buenos rendimientos.

### SEGUNDA

La configuración del centro quiral más cercano al sistema diénico determina la configuración del aducto más abundante. La proporción entre ambos depende también del segundo centro quiral: cuando la estereoquímica relativa entre ambos es *treo* la estereoselectividad es más acusada que cuando es *eritro*.

### TERCERA

Con fines sintéticos, las reacciones deben llevarse a cabo en ausencia de disolvente y bajo irradiación con microondas.

## CUARTA

El análisis de la actividad óptica de las 1,2,3,6-*tetrahidro*-1,2,3,4-tetrazinas obtenidas permite establecer que un valor positivo del poder rotatorio indica una configuración absoluta *R* en C-6 y un valor negativo una configuración *S*.

## QUINTA

Los cálculos teóricos realizados a nivel semiempírico reproducen los resultados experimentales y demuestran que la selectividad facial del dipolarófilo viene determinada por las interacciones electrostáticas en el estado de transición.

## SEXTA

Las 1,2,3,6-*tetrahidro*-1,2,3,4-tetrazinas descritas en la primera conclusión se transforman selectivamente, por reacción con ácido trifluoroacético, en osazonas de configuración (1*E*,2*Z*) que se isomerizan lentamente a nuevas osazonas de configuración (1*E*,2*E*).

## SÉPTIMA

La cicloadición de los 1,2-diaza-1,3-butadienos derivados de carbohidratos con acrilonitrilo en ausencia de disolvente y bajo irradiación con microondas conduce a una mezcla de cuatro 6-ciano-1,4,5,6-tetrahidropiridazinas diastereoméricas.

## OCTAVA

La reacción transcurre con total regioselectividad y una alta diastereoselectividad resultante del ataque preferente sobre la cara *Re* del azadieno. En esta reacción no se encontró discriminación facial en el dienófilo.

## NOVENA

La configuración absoluta de los centros quirales de las 6-ciano-1,4,5,6-tetrahidropiridazinas puede asignarse considerando que el signo de la rotación óptica queda determinado por la configuración absoluta en C-4: positivo si es *R* y negativo si es *S*.

## DÉCIMA

En la determinación estructural realizada para las 6-ciano-1,4,5,6-tetrahidropiridazinas se ha constatado que el grupo ciano siempre adopta una disposición axial, lo que se atribuye a un efecto pseudoanomérico.

## UNDÉCIMA

Como consecuencia de lo expuesto en la conclusión anterior, las 6-ciano-1,4,5,6-tetrahidropiridazinas en las que la cadena poliacetoxílica y el grupo ciano presentan una disposición *cis* sufren una eliminación espontánea de ácido acético en disolución para formar un doble enlace exocíclico que alivia la tensión estérica en el anillo.

## DUODÉCIMA

La diastereoselectividad facial de esta reacción puede simularse correctamente mediante cálculos semiempíricos pero la interpretación de la regioselectividad requiere un mayor nivel de cálculo (B3LYP/6-31G(d)).

## DECIMOTERCERA

El estudio teórico a nivel B3LYP/6-31G(d) de la cicloadición de 1,2-diaza-1,3-butadieno con alquenos demuestra que este dieno es más reactivo que el 1,3-butadieno y los 1- y 2-aza-1,3-butadienos.



## **DECIMOCUARTA**

El 1,2-diaza-1,3-butadieno reacciona preferentemente con dienófilos deficientes de electrones, sin embargo, el nivel de regio- y estereoselectividad es mayor frente a dienófilos ricos en electrones.

## **DECIMOQUINTA**

Un estudio B3LYP/6-31G(d) ha revelado que los dienófilos acetilénicos poseen una reactividad similar a los dienófilos olefinicos frente al 1,2-diaza-1,3-butadieno, aunque los primeros son más regioselectivos.