

20664369

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA

11/11/78

REACCIONES DE ESTERES 3-AMINOCROTONICOS CON PENTAACETOXI-
D-GLUCO-1-NITRO-1-HEPTENO. UN NUEVO PROCEDIMIENTO DE SIN-
TESIS DE 3-(D-GLUCO-PENTAHIDROXIPENTIL)-PIRROLES

Francisco de Paula Rosado Martín

Diciembre de 1978

UNIVERSIDAD

DE

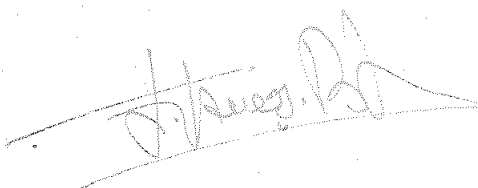
SEVILLA

DEPARTAMENTO

DE

QUIMICA ORGANICA

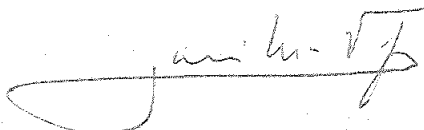
Tesis presentada por el Licenciado FRANCISCO DE PAULA ROSADO MARTIN para optar al Grado de Doctor en Ciencias, Sección de Químicas



Fdo. Francisco de Paula Rosado Martín

Vº Bº

El Catedrático Padrino



Fdo. José M^a Viguera Lobo

El Director de la Tesis



Fdo. Antonio Gómez Sánchez

Sevilla, diciembre de 1978

A María Dolores

A mis padres

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Sevilla, bajo la dirección del Dr. D. Antonio Gómez Sánchez, Profesor de Investigación del C.S.I.C., estando apadrinada por el Dr. D. José M^e Viguera Lobo, Catedrático y Director de dicho Departamento.

El autor desea expresar su sincero agradecimiento:

A los citados profesores Viguera Lobo, padrino de esta Tesis, y Gómez Sánchez, por su dirección y constante ayuda.

Al Prof. D. Francisco García González, por la ayuda prestada en la iniciación de estos trabajos y por su continuo estímulo en el transcurso de los mismos.

A la Sección de Análisis y Técnicas Instrumentales del Instituto de Química Orgánica General, por los microanálisis incluidos (Dr. J. Calderón) y por los espectros de H^1 -RMN a 100 MHz (Dr. A. Alemany).

A la Dra. J. Bellarato del Instituto de Optica "Daza Valdés", por su colaboración en el registro y estudio de los espectros IR; al Prof. F. Pino Pérez y al personal del Departamento de Química Analítica de esta Universidad por los espectros UV registrados.

A todos los compañeros de laboratorio, en especial al Lcdo. Manuel Mancera Clavería, por la ayuda prestada durante la realización de la Tesis.

Al Ministerio de Educación y Ciencia, por la concesión de una Beca de Formación de Personal Investigador durante los años 1976, 1977 y 1978.

	pag.
I. <u>INTRODUCCION.</u>	1
Nota sobre nomenclatura	12
II. <u>PARTE TEORICA</u>	
1. ANTECEDENTES	19
1.1.Síntesis de (pentahidroxipentil)pirroles y sus precursores químicos	19
1.2.Reacciones de nitroolefinas con esterés 3-aminocrotónicos.	33
2. PREPARACION DE LAS SUSTANCIAS DE PARTIDA	42
2.1.Preparación de (pentaacetoxi)-1-nitro- 1-alquenos	42
2.2.Preparación de esterés 3-alquilamino- crotónicos	47
3. REACCIONES DE ESTERES 3-AMINOCROTONICOS Y 3-(MONOALQUILAMINO)CROTONICOS CON PENTAACE- TOXI- <u>D-GLUCO</u> -1-NITRO-1-HEPTENO	53
3.1. <u>Reacciones de esterés 3-aminocrotónicos con pentaacetoxi-<u>D</u>-gluco-1-nitro-1-hep- teno</u>	55
3.1.1.Reacción con 3-aminocrotonato de metilo.Formación de los aductos: (<u>Z</u>)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-ami- no-3-metoxicarbonil-4-nitrometil- <u>D-glicero-D-ido</u> (ó <u>D-gulo</u>)-2-noneno	

y (<u>Z</u>)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-amino-3-metoxicarbonil-4-nitrometil- <u>D-glicero-D-gulo</u> (ó <u>D-ido</u>)-2-noneno	56
3.1.1.1.Hidrólisis ácida de 5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-amino-3-metoxicarbonil-4-nitrometil- <u>D-glicero-D-ido</u> (ó <u>D-gulo</u>)-2-noneno	73
3.1.1.2.Adición de Michael de acetoacetato de metilo al pentaacetoxi- <u>D-gluc</u> o-1-nitro-1-hepteno.	84
3.1.2.Reacción con 3-aminocrotonato de etilo.Formación del aducto: (<u>Z</u>)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-amino-3-etoxicarbonil-4-nitrometil- <u>D-glicero-D-ido</u> (ó <u>D-gulo</u>)-2-noneno	89
3.1.2.1.(<u>Z</u>)-2-amino-3-etoxicarbonil-5,6,7,8,9-pentahidroxil-4-nitrometil- <u>D-glicero-D-ido</u> (ó <u>D-gulo</u>)-2-noneno	96
3.1.3.Intentos de ciclación a derivados pirrólicos de los aductos de esteres 3-aminocrotónicos y pentaacetoxi- <u>D-gluc</u> o-1-nitro-1-hepteno	100
3.2. <u>Reacciones de esteres 3-(monoalquilamino)crotónicos con pentaacetoxi-<u>D-gluc</u>o-1-nitro-1-hepteno</u>	104

3.2.1.Reacciones de adición.	105
3.2.2.Reacciones de formación de esteres 4-(<u>D</u> -glu- co-pentaacetoxipentil)-1-alquil-2-metil-3- pirrolcarboxílicos	119
3.2.2.1.4-(<u>D</u> -Gluc <u>o</u> -pentaacetoxipentil)-1- bencil-2-metil-3-metoxicarbonil- pirrol	120
3.2.2.2.4-(<u>D</u> -Gluc <u>o</u> -pentaacetoxipentil)-1- bencil-3-etoxicarbonil-2-metil- pirrol	140
3.2.2.3.4-(<u>D</u> -Gluc <u>o</u> -pentaacetoxipentil)-3- etoxicarbonil-2-metil-1-veratril- pirrol	145
3.2.2.4.4-(<u>D</u> -Gluc <u>o</u> -pentaacetoxipentil)-1- n - butil -3-etoxicarbonil-2-metil- pirrol	150
3.2.3.Ciclación de los aductos en derivados del pirrol	154

III. PARTE EXPERIMENTAL

1.METODOS GENERALES	158
2.MATERIAS PRIMAS	163
2.1. <u>Productos comerciales</u>	163
2.2. <u>Esteres 3-aminocrotónicos</u>	163

2.3.	<u>Pentaacetoxi-D-gluco-1-nitro-1-hepteno</u>	166
2.3.1.	1-Desoxi-1-nitro- <u>D-glicero-D-ido</u> -heptitol y 1-Desoxi-1-nitro- <u>D-glicero-D-gulo</u> -heptitol	166
2.3.2.	Pentaacetoxi- <u>D-gluco-1-nitro-1-hepteno</u>	167
3.	REACCION DE PENTAACETOXI- <u>D-GLUCO-1-NITRO-1-HEPTE-</u> <u>NO CON ESTERES 3-AMINOCROTONICOS</u>	169
3.1.	<u>Reacción con 3-aminocrotonato de metilo. Forma-</u> <u>ción de los aductos: (Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-</u> <u>2-amino-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-</u> <u>D-ido(ó D-gulo)-2-noneno y (Z)-5,6,7,8,9-penta-</u> <u>acetoxi-2-amino-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-</u> <u>D-glicero-D-gulo(ó D-ido)-2-noneno</u>	169
3.1.1.	Hidrólisis del (<u>Z</u>)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2- amino-3-metoxicarbonil-4-nitrometil- <u>D-glicero-</u> <u>D-ido(ó D-gulo)-2-noneno</u> , de p.f. 101-103°C. Formación de: 5,6,7,8,9-penta- <u>O</u> -acetil-1,3,4- tridesoxi-3-metoxicarbonil-4-nitrometil- <u>D-eri-</u> <u>tro-L-ido(ó L-gulo ó L-galacto ó L-talo)</u> nonu- losa y ester nitrónico cíclico del compuesto anterior.	172
3.2.	<u>Reacción con 3-aminocrotonato de etilo. Formación</u> <u>del aducto: (Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-amino-</u> <u>3-etoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-D-ido</u> <u>(ó D-gulo)-2-noneno</u>	175

3.2.1. (Z)-2-amino-3-etoxicarbonil-5,6,7,8,9-pentahidroxi-4-nitrometil-D-glicero-D-ido(ó D-gulo)-2-noneno. 177

4. ADICION DE MICHAEL DE ACETOACETATO DE METILO AL PENTAACETOXI-D-GLUCO-1-NITRO-1-HEPTENO 179

4.1. 5,6,7,8,9-Penta-0-acetil-1,3,4-tridesoxi-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-eritro-L-ido(ó L-gulo ó L-galacto ó L-talo)nonulosa y ester nitrónico cíclico de 5,6,7,8,9-penta-0-acetil-1,3,4-tridesoxi-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-eritro-L-ido(ó L-gulo ó L-galacto ó L-talo)nonulosa 179

5. REACCION DE PENTAACETOXI-D-GLUCO-1-NITRO-1-HEPTENO CON ESTERES 3-(MONOALQUILAMINO)CROTONICOS . . 181

5.1. Reacción con 3-(bencilamino)crotonato de metilo 181

5.1.1. Formación del aducto: (Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-bencilamino-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-D-ido(D-gulo)-2-noneno. . . . 181

5.1.2. 4-(D-Gluco-pentaacetoxipentil)-1-bencil-2-metil-3-metoxicarbonilpirrol. 183

5.1.2.1. 1-Bencil-(D-gluco-pentahidroxipentil)-2-metil-3-metoxicarbonilpirrol. 185

5.1.2.2. 1-Bencil-2-metil-3-metoxicarbonil-4-pirrolcarbaldehído. 187

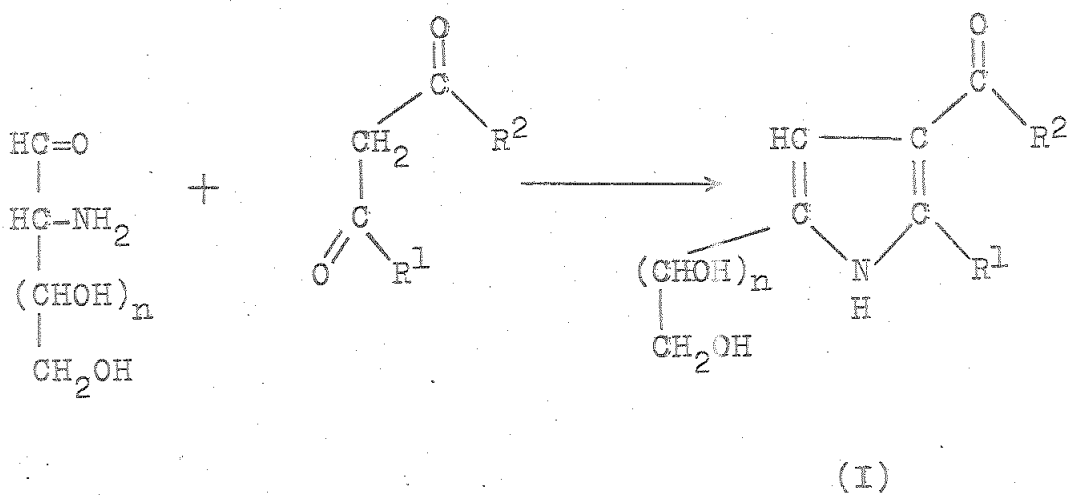
5.2. <u>Reacción con 3-(bencilamino)crotonato de</u>	
<u>etilo</u>	189
5.2.1. Formación del aducto: (<u>Z</u>)-5,6,7,8,9-penta-	
acetoxi-2-bencilamino-3-etoxicarbonil-4-	
nitrometil- <u>D</u> - <u>glicero</u> - <u>D</u> - <u>ido</u> (<u>D</u> - <u>gulo</u>)-2-no-	
nenos	189
5.2.2. 4-(<u>D</u> - <u>Gluco</u> -pentaacetoxipentil)-1-bencil-	
3-etoxicarbonil-2-metilpirrol	191
5.2.2.1. 1-Bencil-3-etoxicarbonil-4-(<u>D</u> - <u>gluco</u> -pen-	
tahidroxipentil)-2-metilpirrol	193
5.2.2.2. 1-Bencil-3-etoxicarbonil-2-metil-4-pi-	
rrolcarbaldehido	195
5.3. <u>Reacción con 3-(veratrilamino)crotonato de</u>	
<u>etilo</u>	197
5.3.1. Formación del aducto: (<u>Z</u>)-5,6,7,8,9-pen-	
taacetoxi-3-etoxicarbonil-4-nitrometil-	
2-veratrilamino- <u>D</u> - <u>glicero</u> - <u>D</u> - <u>ido</u> (<u>D</u> - <u>gulo</u>)-	
2-noneno	197
5.3.2. 4-(<u>D</u> - <u>Gluco</u> -pentaacetoxipentil)-3-etoxicar-	
bonil-2-metil-1-veratrilpirrol	199
5.3.2.1. 3-Etoxicarbonil-4-(<u>D</u> - <u>gluco</u> -pentahidroxipentil)-2-metil-1-veratrilpirrol	201
5.3.2.2. 3-Etoxicarbonil-2-metil-1-veratril-4-pi-	
rrolcarbaldehido	203

5.4. <u>Reacción con 3-(n-butilamino)crotonato de etilo.</u>	204
5.4.1. Formación del aducto: (<u>Z</u>)-5,6,7,8,9-pentacetoxi-2-n-butilamino-3-etoxicarbonil-4-nitrometil- <u>D</u> -glicero- <u>D</u> -ido(<u>D</u> -gulo)-2-noneno.	204
5.4.2. 4-(<u>D</u> -Glucopentaacetoxipentil)-1-n-butil-3-etoxicarbonil-2-metilpirrol	206
5.4.2.1. 1-n-Butil-3-etoxicarbonil-4-(<u>D</u> -glucopentahidroxipentil)-2-metilpirrol.	208
5.4.2.2. 1-n-Butil-3-etoxicarbonil-2-metil-4-pirrolcarbaldehído.	210
IV. <u>CONCLUSIONES</u>	211
BIBLIOGRAFIA	222

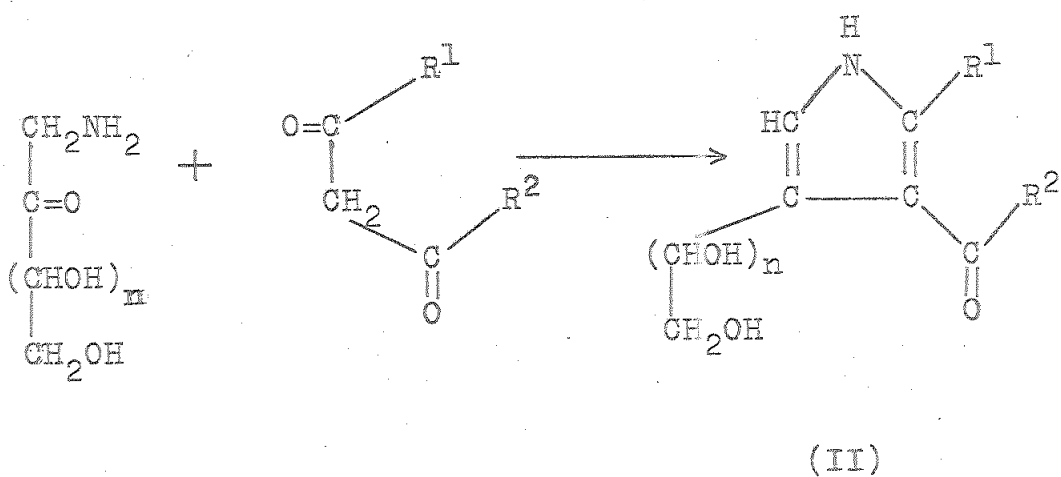
I. INTRODUCCION

En los últimos años ha habido un gran interés en la preparación de C-nucleósidos, de C-glicósidos de heterociclos estructuralmente análogos a C-nucleósidos y de derivados de azúcares funcionalizados convenientemente y fácilmente transformables en C-nucleósidos ó sus análogos¹. En este contexto tienen especial interés las investigaciones^{2,3,4} que se vienen realizando en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Sevilla sobre síntesis de C-(polihidroxiálquil)-derivados de heterociclos; entre otros resultados, estas investigaciones han permitido desarrollar un método sintético, de carácter general, de C-(polihidroxiálquil)-pirroles^{2,3} que se basa en la reacción de condensación de aminoazúcares con compuestos β -dicarbonílicos. En el caso de una 2-amino-2-desoxialdosa, esta reacción, que aparece formulada en el Esquema 1, produce 2-(polihidroxiálquil)pirroles (I) con un sustituyente cetónico ó ester en la posición 4. Cuando se usa una 1-amino-1-desoxicetosa, se obtienen las cetonas ó esterres pirrólicos isómeros (II) con la cadena de poliol en la posición 3 del anillo (Esquema 2).

Esquema 1



Esquema 2

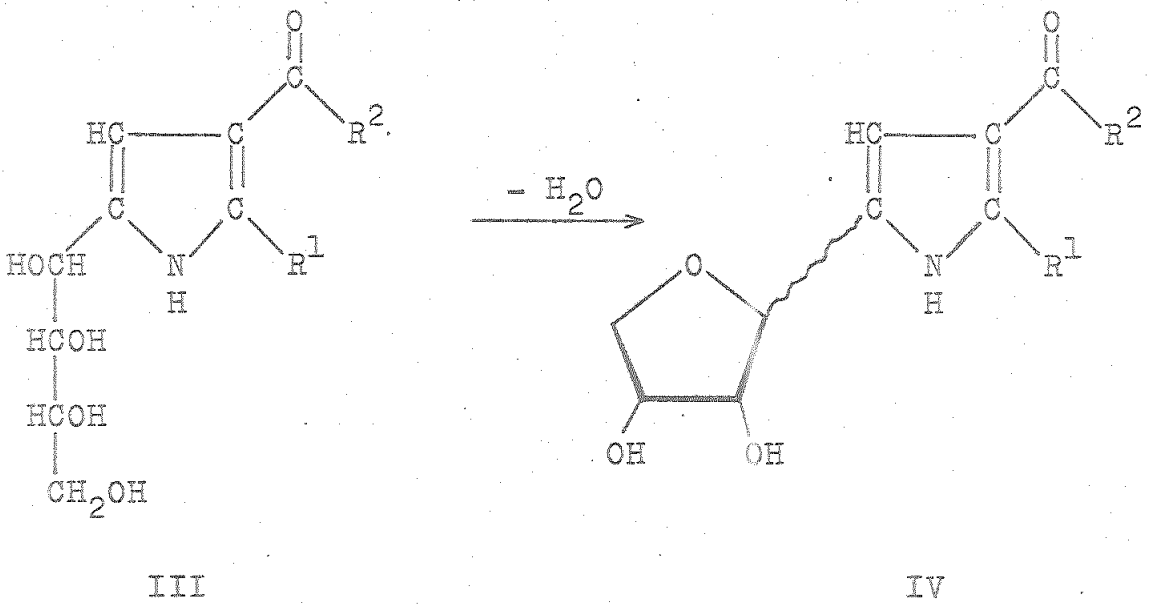


Estas reacciones tienen un mecanismo complejo que ha sido discutido con detalle en diversas publicaciones^{2,5} de este Departamento.

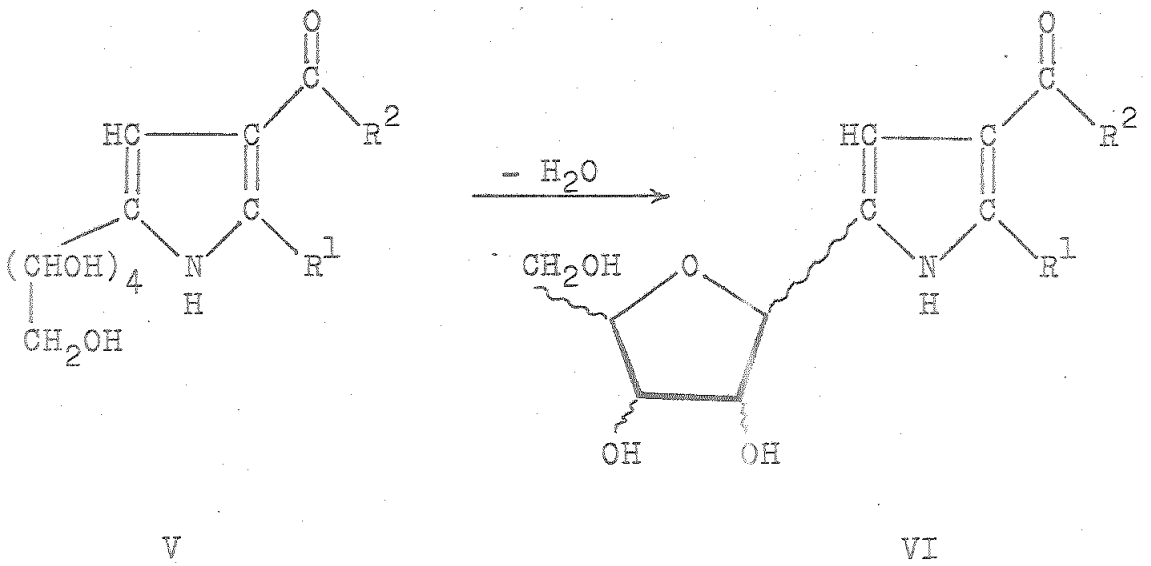
Los (polihidroxialquil)pirroles que se obtienen de esta manera pueden dar origen a otras sustancias pirrónicas (por ejemplo, 2- y 3-pirrolcarbaldehidos) que serían difícilmente asequibles por otras rutas. Cuando la cadena de poliol se deshidrata perdiendo un mol de agua se forman "anhidro-derivados" que son realmente C-glicósidos del pirrol (Esquema 3). Las dos reacciones (la de condensación y deshidratación) proporcionan así un método simple para obtener C-glicósidos de este heterociclo.

Una limitación importante de este procedimiento es que los aminoazúcares que son más fácilmente asequibles, comercialmente ó por síntesis, contienen seis átomos de carbono y en su reacción con compuestos β -dicarboxílicos originan (tetrahidroxibutil)pirroles (por ejemplo, III), los cuales, al deshidratarse, dan lugar a C-glicósidos de tetrosas (como IV) (Esquema 3). Estos C-glicósidos son de menor interés que los C-glicósidos de pentosas (por ejemplo, el de fórmula VI) que se

Esquema 3



Esquema 4

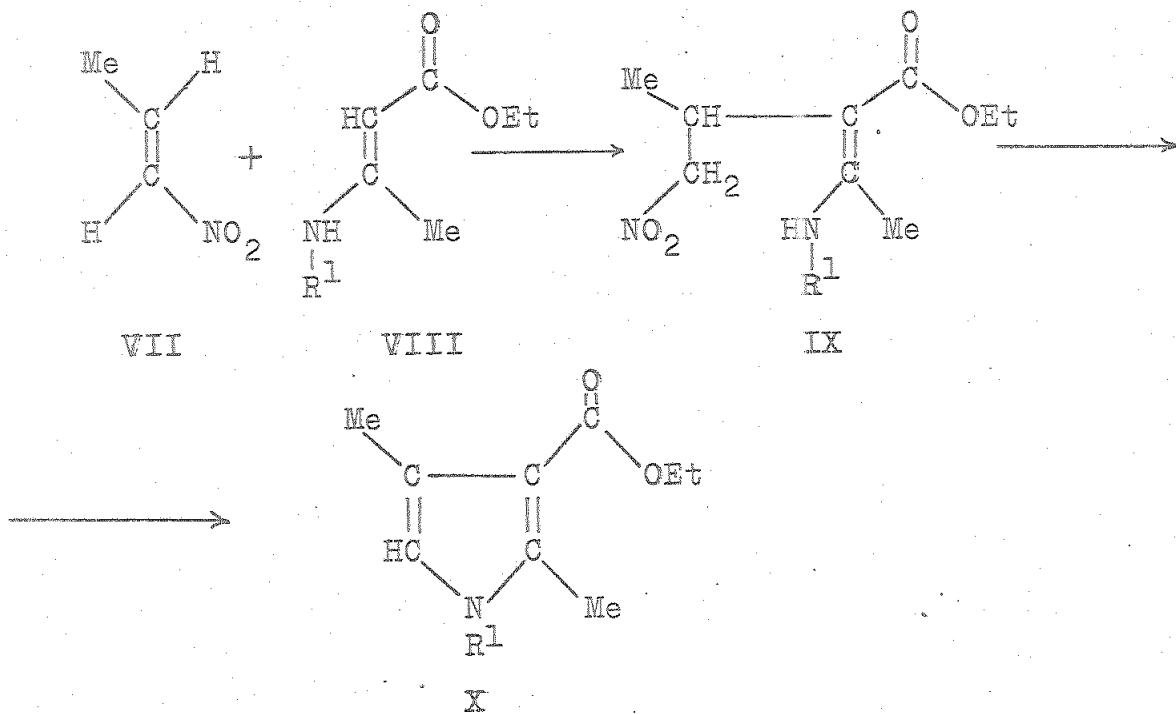


obtendrían en la deshidratación de (pentahidroxipentil)-pirroles (V) (Esquema 4). La reacción de aminoazúcares con compuestos β -dicarbonílicos tiene ciertamente carácter general, y su extensión a heptosaminas ha sido verificada recientemente^{6,7}; sin embargo, los rendimientos de estas reacciones disminuyen a medida que aumenta el número de átomos de carbono del aminoazúcar siendo bastante bajo (10-20%) en el caso de las heptosaminas. A esta circunstancia desfavorable hay que añadir la dificultad y bajo rendimiento con que se obtienen las heptosaminas.

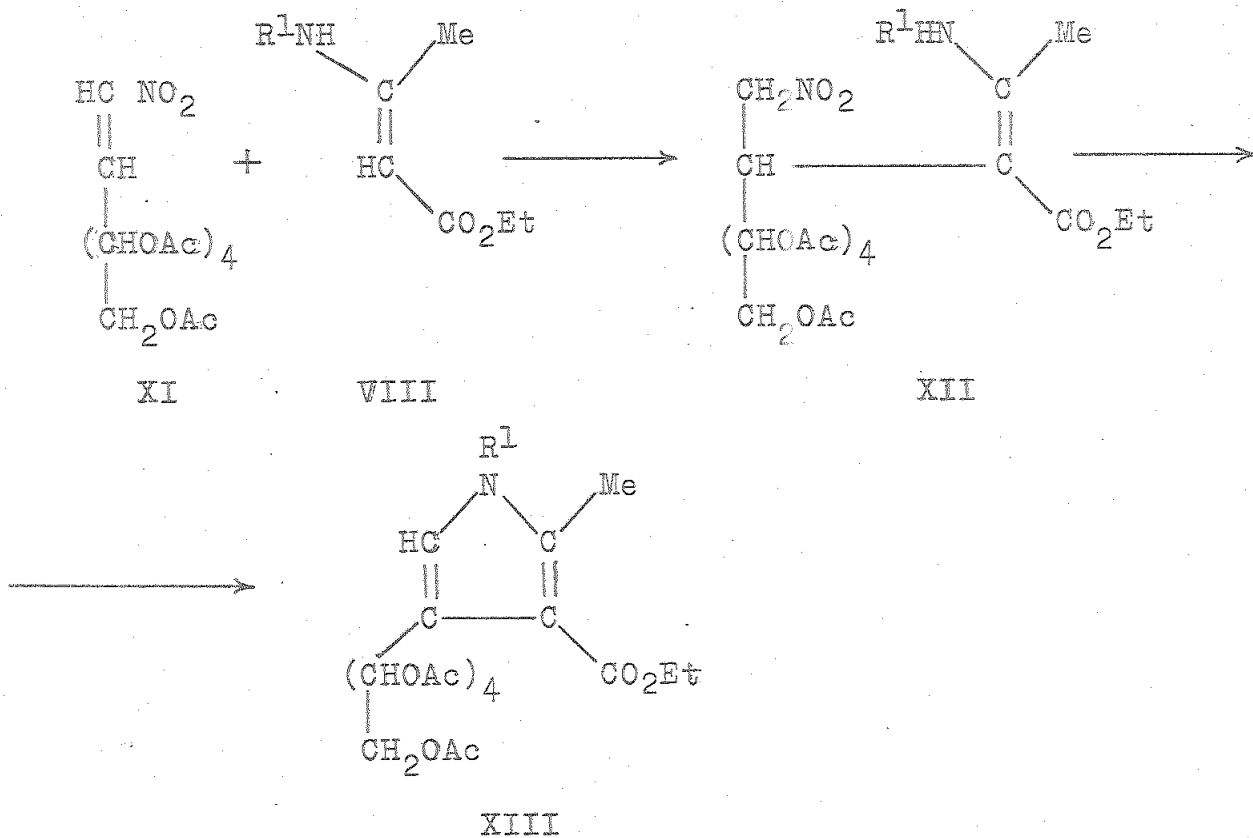
Parece, por consiguiente, que sería de interés el desarrollar nuevos procedimientos de síntesis de (pentahidroxipentil)pirroles que partan de sustancias más fácilmente asequibles que las heptosaminas y den rendimientos más altos. Al hacer una revisión de los métodos existentes en la literatura para la formación del anillo de pirrol que fueran adaptables al fin propuesto, se encuentran unos trabajos de C. A. Grob y colaboradores^{8,9} en los que muestran que las reacciones del 1-nitro-1-propeno (VII) con diversos 3-(alquilamino)crotonatos de etilo (VIII) producen con buen rendimiento

esteres pirrol-3-carboxílicos (X) (Esquema 5). Se trata igualmente de una reacción compleja, de mecanismo no aclarado, que probablemente transcurre a través del intermedio IX que es el producto de adición del ester 3-aminocrotónico al doble enlace activado de la nitro-olefina. Esta reacción ha sido muy poco investigada (de hecho en la bibliografía no aparece ninguna otra referencia a ella) y su posible generalización a otros enaminoesteres (ó enaminoacetos) y nitro-olefinas no ha sido estudiada. Teniendo en cuenta que las pentaacetoxi-nitroolefinas XI (pentaacetoxi-1-nitro-1-heptenos) se obtienen con facilidad y, en muchos casos, con buenos rendimientos a partir de las aldohexosas¹⁰, nos pareció de interés investigar si la reacción del 1-nitro-1-propeno observada por Grob y colaboradores se podría hacer extensible a ellas. La reacción previsible aparece formulada en el Esquema 6; en ella se producirían los ester 4-(pentaacetoxipentil)-pirrol-3-carboxílicos (XIII) que, tras la O-desacetilación, darían productos idénticos a los que se obtendrían de las 1-amino-1-desoxiheptosas de igual configuración y acetoacetato de etilo según la reacción del Esquema 2 (para $n=4$, $R^1=Me$, $R^2=OEt$).

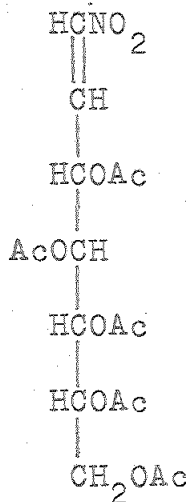
Esquema 5



Esquema 6



La investigación de la posible formación y aislamiento del presunto aducto del ester β -aminocrotónico a la nitroolefina, que en este caso tendría la estructura XII, también nos pareció de interés, no solo para dar pruebas del mecanismo de la reacción, sino también porque estos intermedios representarían un nuevo tipo de azúcar de cadena ramificada, polifuncionalizado, y apto para una variedad de transformaciones a derivados complejos de azúcares y C-polihidroxialquil-heterociclos (ademas de los pirroles XIII). La presente Tesis Doctoral trata del estudio de estas reacciones para el caso del pentaacetoxi-D-gluco-1-nitro-1-hepteno (XIV) que se obtiene de la D-glucosa.



XIV

La exposición de la Tesis se ha organizado de la manera siguiente:

En la PARTE TEORICA se hace primeramente una revisión bibliográfica (Sección II.1.) de los antecedentes existentes sobre la obtención de (pentahidroxipentil)pirroles y de sus precursores químicos (II.1.1.) y sobre las reacciones de esteres 3-aminocrotónicos con nitroolefinas (II.1.2.).

A continuación (Sección II.2.) se hace una discusión de los procedimientos de obtención de (pentaacetoxi)-1-nitro-1-alquenos (II.2.1.) y de los esteres 3-(alquil)aminocrotónicos usados (II.2.2.).

El estudio de las reacciones de adición del pentaacetoxi-D-gluco-1-nitro-1-hepteno a esteres 3-aminocrotónicos (II.3.1.), así como las reacciones de adición (II.3.2.1.), de formación de esteres 4-(D-gluco-pentaacetoxipentil)-1-alquil-2-metil-3-pirrolcarboxílicos (II.3.2.2.) y la ciclación de los aductos en derivados del pirrol (II.3.2.3.) en el caso de reacciones de esteres 3-(monoalquilamino)crotónicos con pentaacetoxi-D-gluco-1-nitro-1-hepteno (II.3.2.) se aborda en la Sección II.3., describiendo primeramente las reacciones de forma-

ción de los productos y dando a continuación pruebas de su estructuras basadas en la discusión de sus propiedades físicas y químicas.

La PARTE EXPERIMENTAL se ha subdividido en las siguientes secciones:

III.1. Métodos generales

III.2. Materias primas

III.3. Reacción de pentaacetoxi-D-gluco-1-nitro-1-hepteno con esteres 3-aminocrotónicos

III.4. Adición de Michael de acetoacetato de metilo al pentaacetoxi-D-gluco-1-nitro-1-hepteno

III.5. Reacción de pentaacetoxi-D-gluco-1-nitro-1-hepteno con esteres 3-(monoalquilamino) crotónicos

Finalmente, se presentan las CONCLUSIONES y se recoge la BIBLIOGRAFIA.

NOTA SOBRE NOMENCLATURA

Los nuevos compuestos (XV), aductos de esterres 3-amino(ó alquilamino)crotónicos al pentaacetoxi-D-gluco-1-nitro-1-hepteno (XIV), y los derivados que resultan de su O-desacetilación (XVI) e hidrólisis (XVII), han sido designados con nombres (reseñados al pie de la estructura) que están de acuerdo con las reglas de la IUPAC y las recomendaciones del "Nomenclature Committee of the Division of Carbohydrate Chemistry of the American Chemical Society" y del "Publications Committee of The Chemical Society (London)" sobre sistematización de nomenclatura de azúcares y derivados, aprobadas por el "Committee on Nomenclature, Spelling and Pronunciation of The American Chemical Society" y el "Council of The American Chemical Society" en marzo de 1962, y publicadas posteriormente.

Así, los compuestos olefínicos de estructuras XV y XVI han sido nombrados atendiendo a las siguientes reglas: a) Se nombran como hidrocarburos olefínicos, y para ello se selecciona la cadena mas larga de la molécula que contenga el doble enlace C=C indicando mediante un número la posición que este doble enlace ocupa en la cadena, la cual se empieza a numerar por el extremo mas

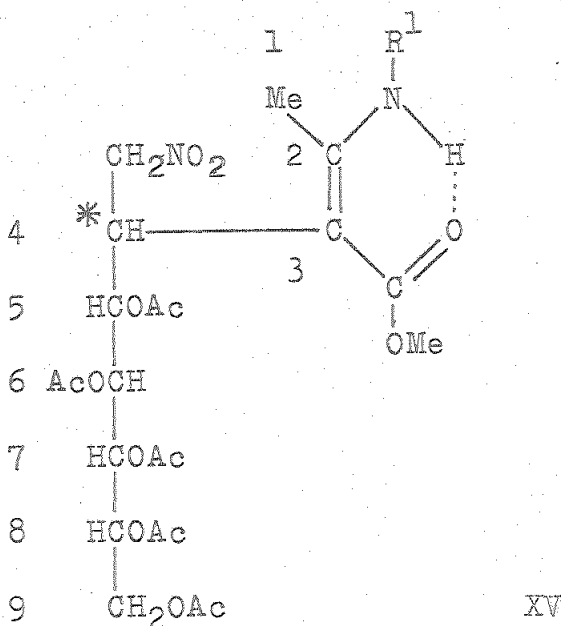
próximo al doble enlace. A continuación se nombran, en orden alfabético, los grupos laterales como sustituyentes de la cadena principal, precedidos de números que indican sus posiciones en la cadena; los números que señalan las posiciones de los cinco grupos acetoxilos existentes en la molécula van precediendo al prefijo penta- que indica el número de veces que aparece dicho grupo repetido.

b) la configuración de los cinco centros quirales presentes en la molécula se expresa anteponiendo a la raíz que indica el número de átomos de la cadena principal dos prefijos que corresponden, respectivamente, a las configuraciones de las dos unidades en que dividimos la secuencia de los cinco átomos de carbono asimétricos: la primera unidad, de cuatro átomos de carbono asimétricos, comienza en el átomo de carbono más próximo al doble enlace olefínico y el prefijo que indica su configuración (en nuestro caso, D-ido ó D-gulo según sea la quiralidad, no establecida, del centro quiral en posición 4) se cita después del que indica la configuración de la segunda unidad formada por el átomo de carbono asimétrico restante (en nuestro caso siempre D-glicero).

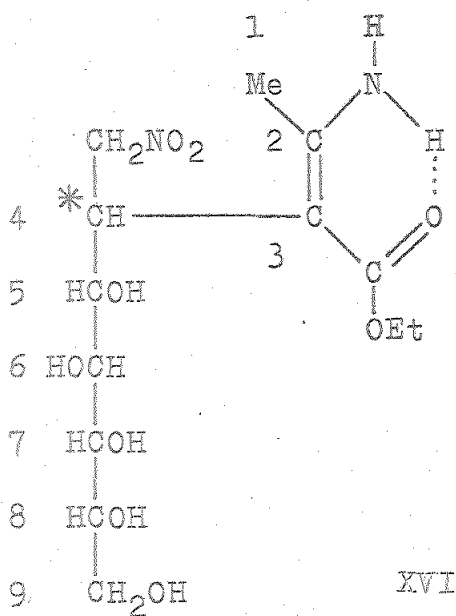
c) La configuración geométrica alrededor del doble enlace, (Z) en estos compuestos, se ha indicado anteponiendo esta letra al nombre.

El compuesto XVII que tiene el grupo carbonilo en el átomo de carbono número dos se ha nombrado como una cetosa usando el sufijo "-ulosa" precedido de un prefijo que indica el número de átomos de carbono de la cadena, anteponiendo a todo ello dos prefijos que indican, respectivamente, las configuraciones de las dos unidades en las que dividimos la secuencia de seis átomos de carbono asimétricos de la molécula; la primera unidad, de cuatro átomos de carbono asimétricos, comienza en el átomo de carbono contiguo al grupo carbonilo y el prefijo que indica su configuración (en nuestro caso, L-ido ó L-gulo ó L-galacto ó L-talo según sea la quiralidad, no establecida, de los centros quirales en posición 3 y 4) se cita a continuación del que indica la configuración de la segunda unidad formada por los dos átomos de carbono asimétricos restantes (en nuestro caso siempre D-eritro). Cada grupo lateral, al igual que en XV y XVI, se nombra, en orden alfabético, como sustituyente de la cadena principal precedido

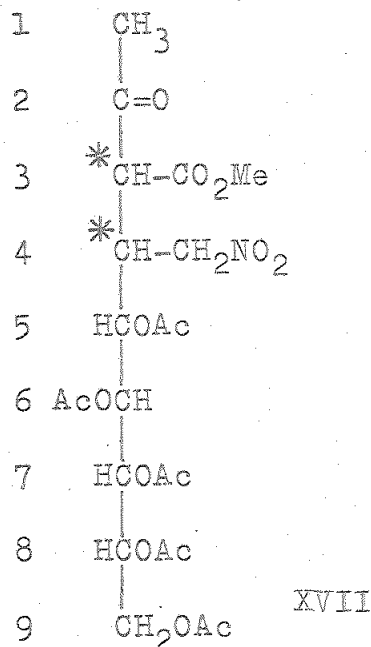
del número que indica su posición en la cadena, indicando, también en orden alfabético, mediante el prefijo "de-soxi" precedido de la partícula tri- y de los números apropiados, las tres posiciones de la cadena en las que el grupo hidroxilo del monosacárido original ha sido reemplazado por un átomo de hidrógeno y mediante el prefijo "O-acetil" precedido de la partícula penta- y los números apropiados, las cinco posiciones de la cadena en las que el átomo de hidrógeno hidroxílico ha sido reemplazado por un grupo acetilo.



(Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-alquilamino-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-D-ido(δ D-gulo)-2-noneno



(Z)-2-amino-3-etoxicarbonil-5,6,7,8,9-pentahidroxi-4-nitrometil-D-glicero-D-ido(δ D-gulo)-2-noneno



5,6,7,8,9-penta-O-acetil-1,3,4-tridesoxi-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-eritro-L-ido(δ L-gulo δ L-galacto δ L-talo)nonulosa

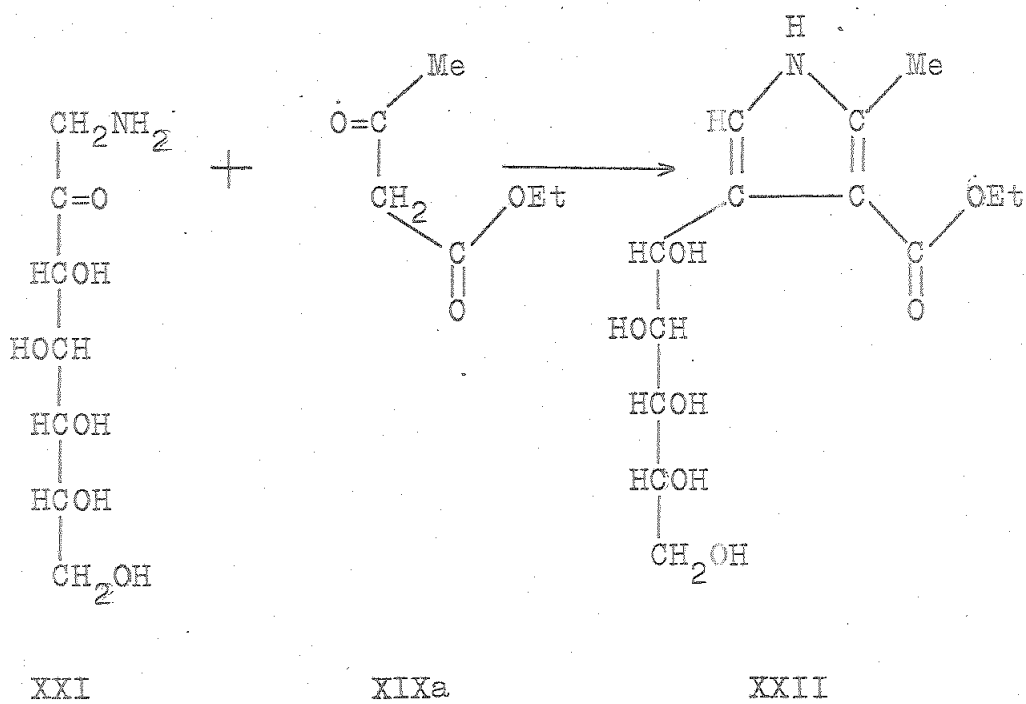
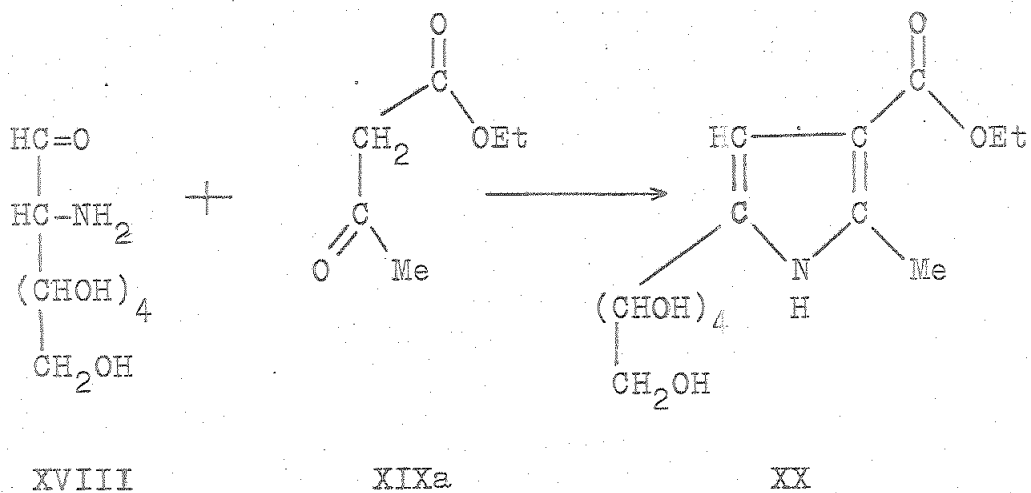
II. PARTE TEORICA

II.1. Antecedentes

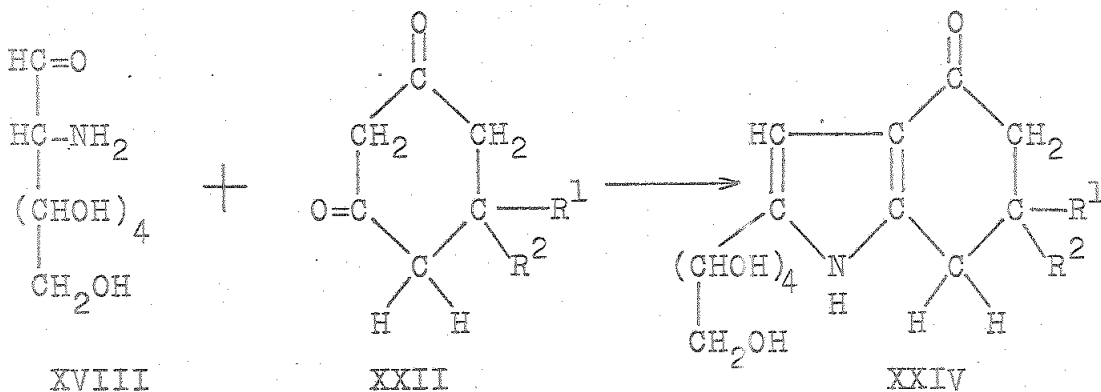
II.1.1. Síntesis de (pentahidroxipentil)pirroles y sus precursores químicos

Los antecedentes encontrados en la bibliografía sobre síntesis de (pentahidroxipentil)pirroles se reducen a unos recientes trabajos, llevados a cabo en este laboratorio por F. García González, J. Fernández-Bolaños y J. Galbis Pérez⁶, en los cuales se describen las obtenciones de algunos 2-(pentahidroxipentil)pirroles (XX), por reacción de 2-amino-2-desoxi-heptosas (XVIII) con acetoacetato de etilo (XIXa) y la obtención de un 3-(pentahidroxipentil)pirrol, el 3-etoxicarbonil-4-(D-gluco-pentahidroxipentil)-2-metilpirrol (XXII), por reacción de la 1-amino-1-desoxi-D-glucoheptulosa (XXI) con acetoacetato de etilo (XIXa) (Esquema 7). Posteriormente, este mismo método de preparación de pirroles ha sido adaptado⁷ a la obtención de 4,5,6,7-tetrahidro-2-(pentahidroxipentil)-4-oxoindoles (XXIV), utilizando como reactivos de partida 2-amino-2-desoxi-heptosas (XVIII) y compuestos β -dicarbonílicos cíclicos (XXIII), ya que los 4,5,6,7-tetrahidroindoles pueden ser considerados como pirroles 2,3-disustituidos (Esquema 8).

Esquema 7



Esquema 8



En la Tabla 1 se exponen los rendimientos obtenidos en la síntesis de los (pentahidroxi-pentil)pirroles mencionados, que pueden ser de interés para hacer patente los objetivos marcados en esta Tesis Doctoral, expuestos en la Sección anterior.

Es de hacer notar que estos métodos descritos de obtención de (pentahidroxi-pentil)pirroles son una aplicación de la reacción de aminoazúcares con compuestos β -dicarbónicos en un intento de generalizar y extender esta reacción a las 2-amino-2-desoxi-heptosas (XVIII) y 1-amino-1-desoxiheptulosas (XXI); esta reacción general ha sido investigada de una manera continuada en este laboratorio y ha sido objeto de una revisión bibliográfica³ y de trabajos posteriores^{5,12}. Estas investiga-

TABLA 1

(pentahidroxipentil)pirroles

Estructura	Configuración cadena poliólica	R ¹ , R ²	Rendimiento (%)
XX	<u>D-galacto</u>		20
XX	<u>D-mano</u>		12
XX	<u>D-gluco</u>		2
XXII	<u>D-gluco</u>		-
XXIV	<u>D-galacto</u>	Me	23
XXIV	<u>D-mano</u>	Me	22
XXIV	<u>D-gluco</u>	Me	22
XXIV	<u>D-galacto</u>	H	20
XXIV	<u>D-mano</u>	H	15
XXIV	<u>D-gluco</u>	H	15

ciones han puesto de manifiesto que las reacciones de 2-amino-2-desoxihexosas, 1-amino-1-desoxihexosas, y sus N-alquil y N-aril derivados, con compuestos β -dicarbónicos dan lugar a derivados de pirrol con rendimientos que dependen de la estructura del aminoazúcar. Así, la comparación de los resultados obtenidos con 1-amino-1-de-

soxi-D-fructosa, sus N-alquil y N-aril derivados, frente a los que se tienen cuando se lleva a cabo la reacción con sus correspondientes isómeros, 2-amino-2-desoxi-D-glucosa y sus N-alquil derivados, permite deducir no solo que las aminocetosas son menos reactivas frente a los compuestos β -dicarbonílicos, lo que se manifiesta en un menor rendimiento de los pirroles que se aislan (90-100% cuando se parte de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa, 80-90% si se utiliza 1-amino-1-desoxi-D-fructosa, 30-70% en el caso de 2-alquilamino-2-desoxi-D-glucosa y 0-20% si se trata de 1-alquilamino(ó 1-arilamino)-1-desoxi-D-fructosa), sino también que los rendimientos de compuestos en estas reacciones son mas bajos cuando se parte de N-alquil ó N-aril derivados que los obtenidos con aminoazúcares no sustituidos en el átomo de nitrógeno. La comparación ahora de los rendimientos observados con la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa y 1-amino-1-desoxi-D-fructosa, indicados mas arriba, con los obtenidos con las heptosaminas, indicados en la Tabla 1, ponen de manifiesto que el aumento de la longitud de la cadena del aminoazúcar reduce grandemente el rendimiento de la reacción.

A pesar de estos hechos desfavorables, el bajo número de (pentahidroxipentil)pirroles, y particularmente

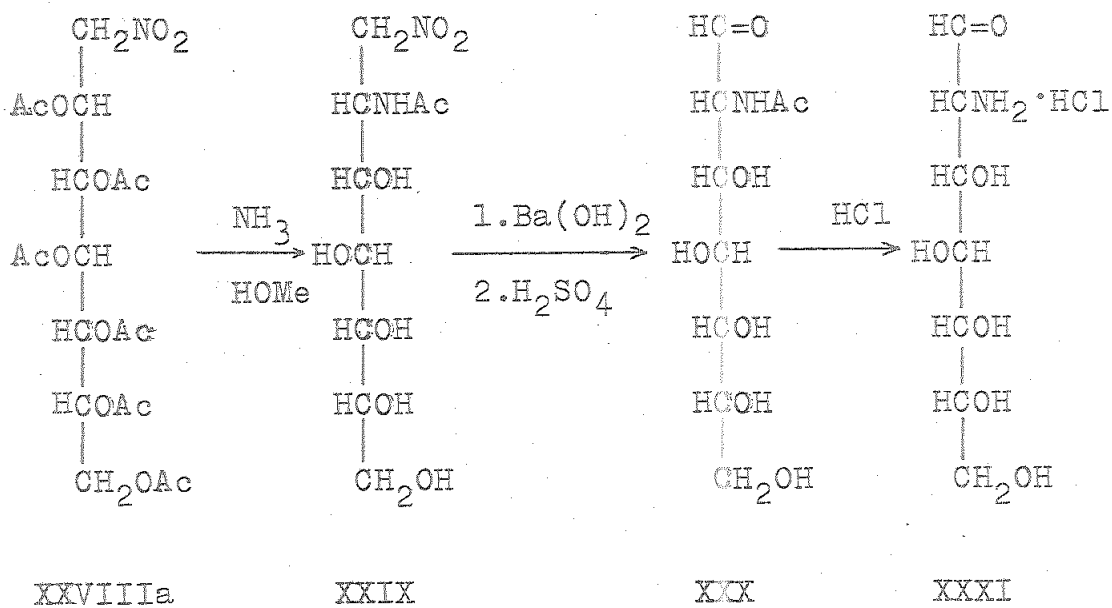
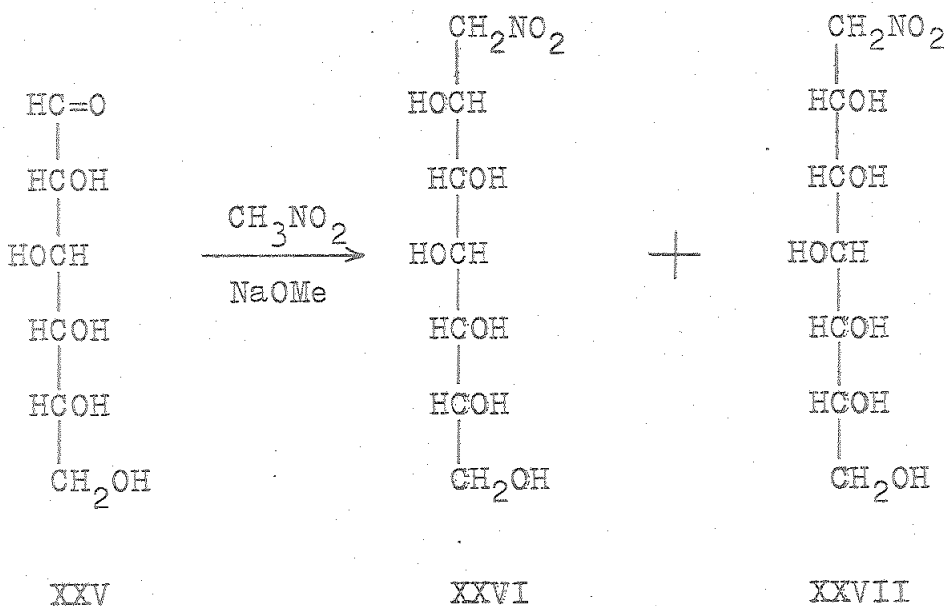
3-(pentahidroxipentil)pirroles, sintetizados hasta la fecha no radica exclusivamente en la escasa reactividad que pudieran presentar los aminoazúcares de partida, sino, primordialmente, en la dificultad y, a veces, bajo rendimiento global con que se obtienen los aminoazúcares de siete átomos de carbono.

Los métodos utilizados para la obtención de las heptosaminas difieren según se trate de 2-amino-2-desoxiheptosas ó 1-amino-1-desoxiheptulosas.

La síntesis de 2-amino-2-desoxi-heptosas se lleva a cabo partiendo de aldohexosas siguiendo los procedimientos descritos en la literatura para alargar la cadena carbonada en una unidad y que son, fundamentalmente, la síntesis con nitrometano, desarrollada por Sowden y col.¹⁰ y posteriormente modificada y generalizada por otros autores^{13,14}, y la síntesis cianhidrínica, desarrollada por Kuhn y col.¹⁵.

El primero de estos procedimientos consiste en la reacción de la aldosa con nitrometano en metanol, en presencia de metóxido de sodio, para obtener, primeramente, una pareja de C-nitropolioses epímeros (Esquema 9).

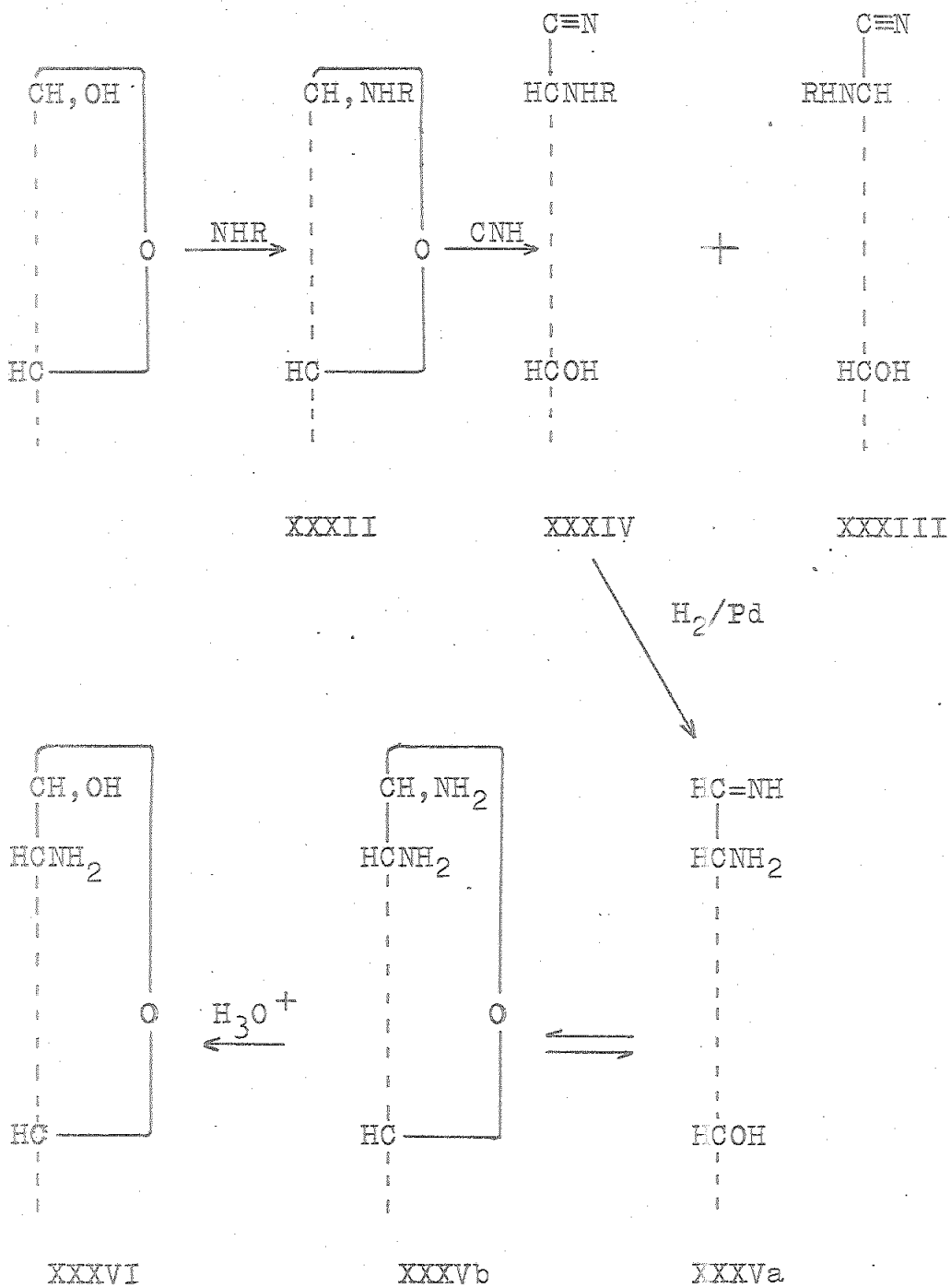
Esquema 9



Así, a partir de D-glucosa (XXV) se obtienen el 1-desoxi-1-nitro-D-glicero-D-ido-heptitol (XXVI) y 1-desoxi-1-nitro-D-glicero-D-gulo-heptitol (XXVII). La acetilación del compuesto XXVI produce con buen rendimiento el 2,3,4,5,6,7-hexaacetoxi-1-desoxi-1-nitro-D-glicero-D-ido-heptitol (XXVIIIa). Este se trata directamente con amoníaco en metanol obteniéndose el 2-acetamido-1,2-didesoxi-1-nitro-D-glicero-D-gulo-heptitol (XXIX) en forma cristalina. Por tratamiento de la sal bájica de XXIX con ácido sulfúrico (reacción de Nef) y posterior fraccionamiento de la mezcla de reacción en columna de celulosa se obtiene la 2-acetamido-2-desoxi-D-glicero-D-guloheptosa (XXX), que por hidrólisis con ácido clorhídrico 2N da el clorhidrato de 2-amino-2-desoxi-D-glicero-D-guloheptosa (XXXI). Por este procedimiento se han obtenido las 2-amino-2-desoxiheptosas derivadas de D-galactosa^{6,7,16}, D-glucosa^{6,18} y D-manosa^{6,16,17}, con unos rendimientos que oscilan entre 4-6% respecto a la aldohexosa de partida.

La síntesis cianhidrínica (Esquema 10) representa un procedimiento mas rápido y ventajoso, aunque con el grave inconveniente que supone manipular cianuro de hi-

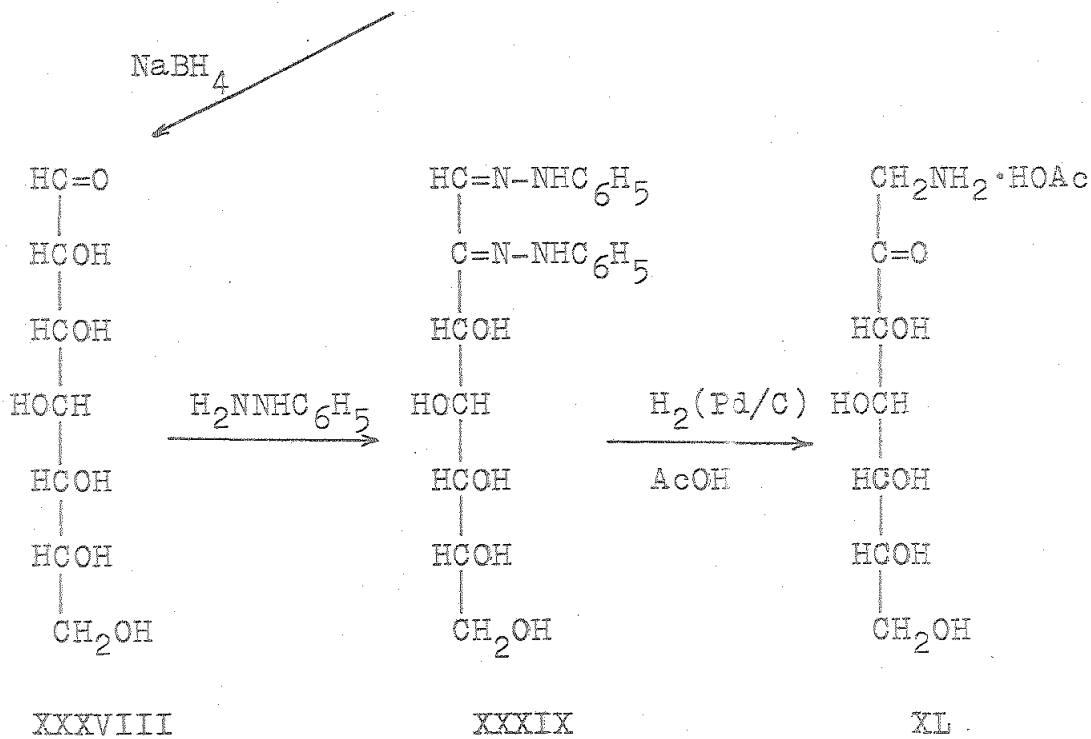
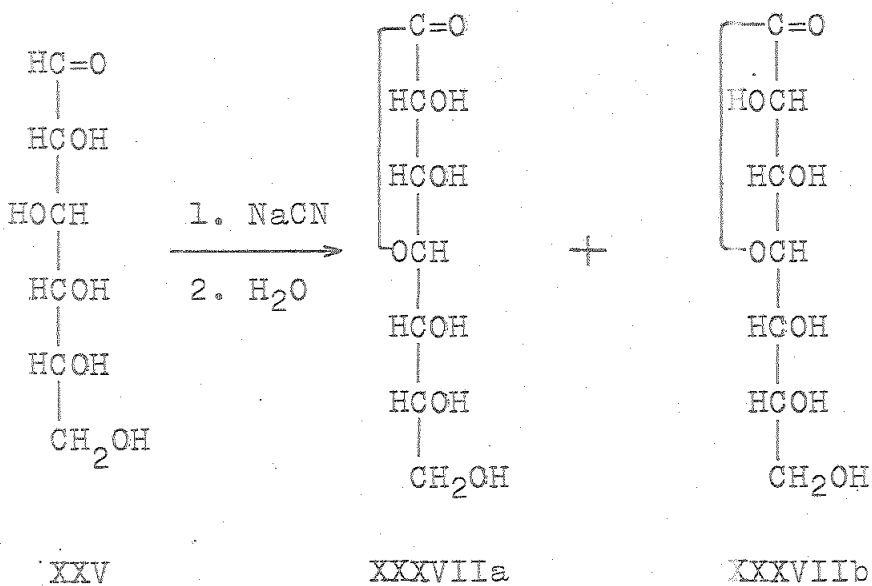
Esquema 10



drógeno anhidro en estado líquido. El primer paso de esta síntesis¹⁵ consiste en una condensación de la aldosa con amoníaco, bencilamina ó una arilamina, generalmente anilina. La glicosilamina resultante ó glicosilamina N-sustituida (XXXII) se condensa con cianuro de hidrógeno y el par de aminonitrilos epímeros resultantes se separan por cristalización fraccionada (XXXIII y XXXIV). La hidrogenación catalítica de XXXIV da la aldimina (XXXVa), que se hidroliza rápidamente en presencia de ácido clorhídrico para dar la aldósamina (XXXVI), siendo probable que la aldimina (XXXVa), inicialmente formada por reducción del aminonitrilo, se estabilice en forma de 2-amino-2-desoxi-aldosilamina (XXXVb). Cuando existe un grupo N-bencilo ó N-fenilo, este se elimina simultáneamente por hidrogenólisis en forma de tolueno ó benceno, respectivamente. Si la síntesis se lleva a cabo a partir de una N-alquil-glicosilamina, el grupo alquilo es estable a la hidrogenación, obteniéndose así las 2-alquilamino-2-desoxialdosas. Por este procedimiento, y con ligeras modificaciones recientemente introducidas⁷, pueden obtenerse 2-amino-2-desoxiheptosas con rendimientos globales aceptables (40-60%).

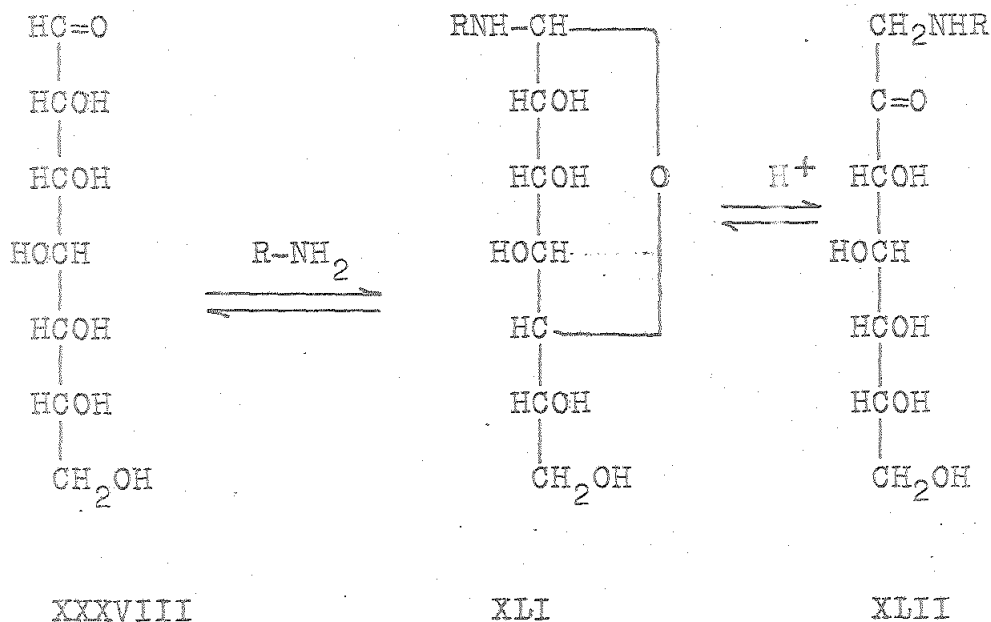
Existen escasos antecedentes sobre síntesis de 1-amino-1-desoxiheptulosas; F. García González, J. Fernández-Bolaños y J. Galbis Pérez⁶ prepararon el 1-amino-1-desoxi-D-glucoheptulosa acetato (XL) por reducción catalítica de la fenilosazona de la D-glicero-D-guloheptosa (XXXVIII) siguiendo el método que Druey y Hüber emplean en la obtención de la 1-amino-1-desoxi-D-fructosa¹⁹. La aldosa XXXVIII de partida se obtuvo, a su vez, mediante la siguiente serie de reacciones (Esquema 11): a partir de la D-glucosa (XXV) se obtuvo, por reacción con cianuro sódico y posterior hidrólisis, una mezcla de D-glicero-D-gulo-heptono-1,4-lactona (XXXVIIa) y D-glicero-D-ido-heptono-1,4-lactona (XXXVIIb), que se separaron por cristalización fraccionada²⁰. Por reducción con borohidruro sódico²¹ de la D-glicero-D-gulo-heptono-1,4-lactona (XXXVIIa) se obtuvo la D-glicero-D-guloheptosa (XXXVIII). La D-glucoheptosa fenilosazona²² (XXXIX) se preparó siguiendo el procedimiento general de Wild²³. La hidrogenación de XXXIX para obtener la 1-amino-1-desoxi-D-glucoheptulosa (XL) se efectuó empleando como catalizador paladio sobre carbón, no apareciendo datos a cerca de los rendimientos obtenidos en estas reacciones.

Esquema 11



Recientemente, J. Fernández-Bolaños y M.P. Giménez Gracia²⁴, han descrito la preparación de algunas 1-n-alkilamino-1-desoxi-D-gluco-heptulosas, concretamente los oxalatos de las 1-n-octil(hexadecil)amino-1-desoxi-D-gluco-heptulosas, síntesis que se ha realizado de acuerdo con el Esquema 12. La D-glicero-D-gulo heptosa (XXXVIII), que se preparó por síntesis cianhidrónica a partir de la D-glucosa siguiendo la técnica anteriormente enunciada^{20,21}, reaccionó con las n-alkilaminas ($R-NH_2$; $R = n-C_8H_{17}$, $n-C_{16}H_{33}$) con formación de las correspondientes N-n-alkil-D-heptosilaminas (XLI), las cuales no se consiguieron aislar en forma cristalina, por lo que se procedió a la transposición de Amadori del producto bruto obtenido en la condensación; la isomerización se realizó por calentamiento con ácido oxálico en alcohol isopropílico, y se obtuvieron los oxalatos de las 1-n-octil(hexadecil)amino-1-desoxi-D-gluco-heptulosas (XLII) con un rendimiento del 2,6% y 2,3%, respectivamente, respecto a la aldohexosa de partida.

Esquema 12

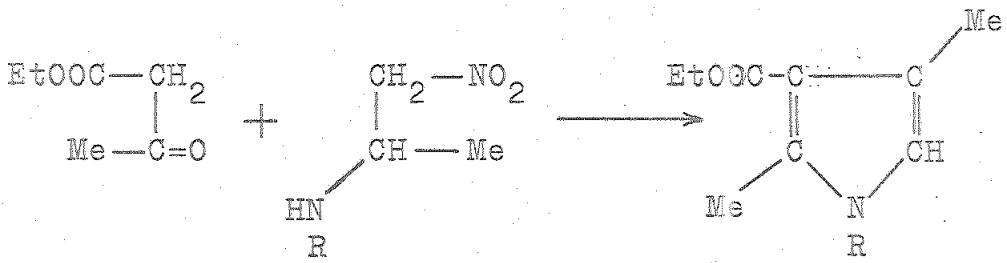


Este análisis crítico de los antecedentes existentes de obtención de (pentahidroxipentil)pirroles nos pone de manifiesto la conveniencia de desarrollar nuevos procedimientos sintéticos de estos compuestos que partan de sustancias mas facilmente asequibles y den mejores rendimientos.

II.1.2. Reacciones de nitroolefinas con esterés 3-amino-
crotónicos

C. A. Grob y K. Camenisch encontraron que la condensación de acetoacetato de etilo (XIXa) con 1-nitro-2-metilamino-propano (XLIIIa) no lleva consigo la formación del ester 3-aminocrotónico N-sustituido (XLIVa) previsto, sino que da lugar a un 31% de un producto neutro que difiere del anterior (XLIVa) por la pérdida de los elementos del ácido nitroso y un mol de hidrógeno (Esquema 13). Se supuso, en principio, que se trataba del 3-etoxicarbonil-1,2,5-trimetilpirrol (XLVa), el cual podía haberse formado por ciclación y deshidrogenación de XLIVa, pero la comparación de los espectros U.V. hizo descartar esta posibilidad. Las propiedades del nuevo compuesto correspondieron al 3-etoxicarbonil-1,2,4-trimetilpirrol (Xa) y la comparación directa permitió establecer la identidad. Con ello quedó claro que se trataba de una reacción con un transcurso complejo. Por otra parte la reacción análoga de acetoacetato de etilo (XIXa) con dos moles de 1-nitro-2-amino-propano (XLIIIb) dió, en lugar del derivado del ester 3-aminocrotónico

Esquema 13



XIXa

XLIII

X

a) R= Me

a) R= Me

b) R= H

b) R= $\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NO}_2 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$

c) R= $\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$

d) R= H

e) R= $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$



XLIV

XLV

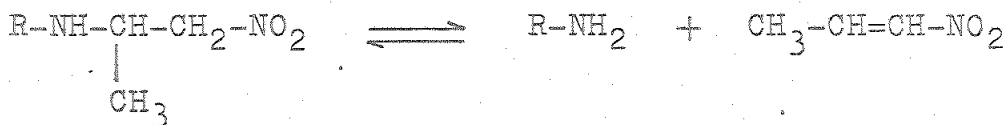
a) R= Me

a) R= Me

b) R= H

esperado (XLIVb), un pirrol (rendimiento del 55%) que resultó ser 3-étoxicarbonil-2,4-dimetil-1-(1'-metil-2'-nitroetil)pirrol (Xb). Según estos autores, la formación directa de 3-étoxicarbonil-1,2,4-trimetilpirrol (Xa) de acetoacetato de etilo (XIXa) y 1-nitro-2-metil-amino-propano (XLIIIa) tiene lugar según se indica en el Esquema 14. En la adición de XLIIIa a acetoacetato de etilo no se forma, ó se forma en pequeña cuantía, el derivado del ester 3-aminocrotónico XLIVa. Mas probablemente la metilamina (XLVIa) formada en el equilibrio indicado reacciona con el acetoacetato de etilo para dar 3-(metilamino)crotonato de etilo (VIIIa) (en apoyo de la fácil descomposición de la 1,2-nitroamina en el sentido del equilibrio estos autores citan la conocida inestabilidad de este compuesto en forma de base libre²⁴). Se supone despues una adición de la α -nitroolefina (VII) formada en la descomposición al átomo de carbono α del 3-(metilamino)crotonato de etilo (VIIIa), cuya reactividad nucleofílica permite esperar una especie de reacción de Michael, para dar IXa. Al usar 1-nitro-2-amino-propa-no (XLIIIb) se obtiene del amoniaco formado en la descom-

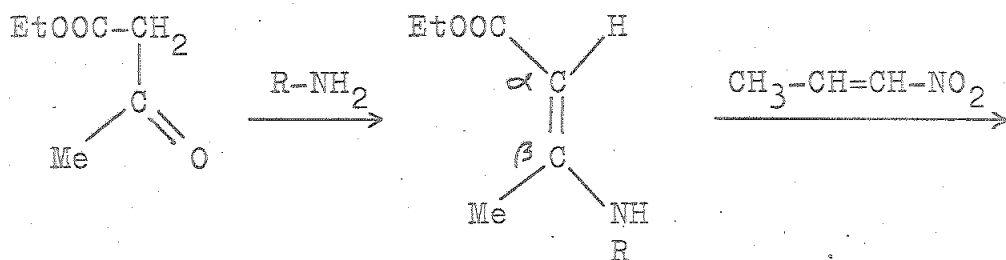
Esquema 14



XLIII a) R= Me
b) R= H

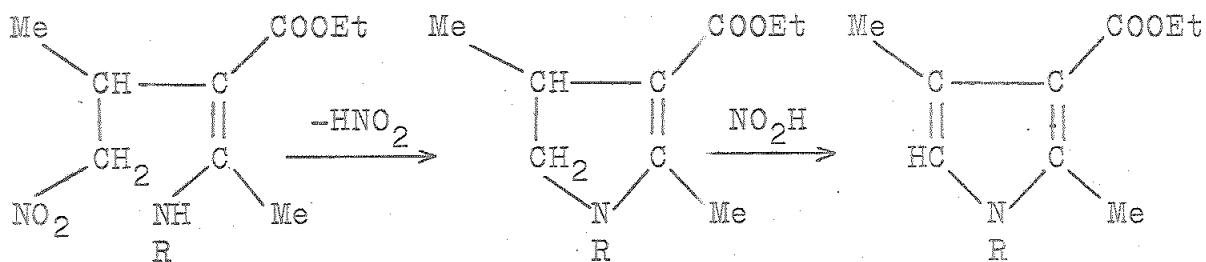
XLVI a) R= Me
b) R= H

VII



XIXa

VIII a) R= Me
b) R= H
c) R= -CH(CH₃)₂
d) R= -CH₂-C₆H₅



IX a) R= Me

XLVII

X

b) R= -CH-CH₂-NO₂
CH₃

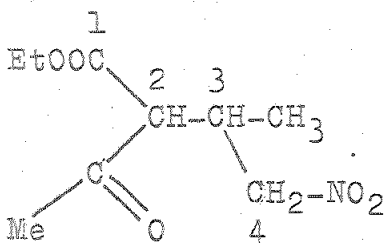
c) R= H

d) R= -CH₂-C₆H₅

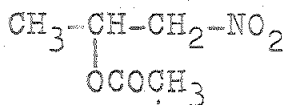
posición, 3-aminocrotonato de etilo (VIIIb), el cual muestra reactividad nucleofílica en el átomo de carbono en posición α y en el átomo de nitrógeno amínico, de tal manera que aquí por adición de dos moléculas de nitroolefina se llega a la formación de IXb. La siguiente etapa postulada en el Esquema anterior, a saber, la sustitución nucleofílica intramolecular a pirrolina (XLVII) con desprendimiento de ácido nitroso no tiene analogía conocida; sería un ejemplo de la capacidad de un grupo nitro alifático para desprenderse como un anión, al igual que ocurre con los halógenos. La última etapa postulada, la deshidrogenación de XLVII al pirrol X, es una deshidrogenación llevada a cabo por el ácido nitroso producido en la ciclación, lo cual constituye una novedad en la química del pirrol.

Lo más importante de esta supuesta secuencia de reacciones que lleva a la formación de pirroles, es que permite pensar que la adición de nitroolefina (VII) a 3-(metilamino)crotonato de etilo (VIIIa) llevaría directamente a 3-etoxicarbonil-1,2,4-trimetilpirrol (Xa).

Así, se dejó estar cantidades equimoleculares de 3-(metil-amino)crotonato de etilo (VIIIa) y 1-nitropropeno (VII) en éter a 20°C obteniéndose efectivamente el pirrol esperado con un rendimiento del 70%. Se demostró además que el anillo se cierra de la misma manera al observar que el 2-acetil-3-metil-4-nitrobutirato de etilo (XLVIII), que se obtuvo por adición de 1-nitropropeno (VII) al acetato de etilo, da igualmente con metilamina en éter a 20°C, el 3-etoxicarbonil-1,2,4-trimetilpirrol (Xa). Al constituir éste, un cómodo procedimiento de síntesis, se aplicó a la obtención de 3-etoxicarbonil-2,4-dimetil-1-iso-propilpirrol (Xc), condensando 3-(iso-propilamino)-crotonato de etilo (VIIIc) con 1-nitropropeno (VII) a 20°C, la cual ocurrió fácilmente. La condensación de 3-aminocrotonato de etilo (VIIIb) con 1-nitropropeno (VII) transcurrió lentamente y, debido a que la polimerización de la nitroolefina ocurría en mayor proporción, se usó el 1-nitro-2-acetoxipropano (XLIX) mas estable, el cual actúa como 1-nitropropeno potencial ya que separa fácilmente ácido acético, pero, a pesar de ello, no se obtuvo en el producto de reacción el pirrol Xd esperado, por lo que se concluyó que un ester 3-aminocrotó-



XLVIII



XLIX

nico no sustituido en el átomo de nitrógeno como IXc no es capaz de formar el compuesto pirrólico en estas condiciones, debido a la mas pequeña basicidad ó nucleofilia del grupo amino primario en el sistema 3-aminocrotonoide IXc.

Los mismos autores, en una investigación posterior⁹, logran, con buen rendimiento, aislar la sustancia intermedia IXd postulada, al llevar a cabo la reacción del 2-acetoxi-1-nitropropano (XLIX), precursor del 1-nitropropeno, con 3-(bencilamino)crotonato de etilo (VIIIId) en acetonitrilo a temperatura de 20°C. A mas alta temperatura se obtiene solo el pirrol Xe. El hecho de que se consiguiera aislar el aducto IXd les permitió concluir que en este caso la ciclación a pirrol era la etapa mas lenta.

Demostraron asimismo, que la velocidad y facilidad de la reacción de ciclación estaba influenciada por

la temperatura, el disolvente y la presencia de sustancias polares. Observaron que a 20°C la influencia de los dos últimos factores era importante, y que a medida que la temperatura aumentaba, esta influencia iba haciéndose menos marcada. Así, en acetonitrilo a 20°C no hay ciclación, mientras que a esa temperatura en etanol 80% se obtiene el pirrol Xe con un rendimiento del 40% al cabo de 18 días. En acetonitrilo a igual temperatura y en presencia de acetato sódico el rendimiento en el pirrol Xe fue del 54%, y en etanol 80%, a 20°C, en presencia de cloruro de litio, fue del 93%. Este efecto salino no es compatible con el mecanismo polar de ciclación propuesto.

Con objeto de establecer las mejores condiciones para una síntesis de pirrol práctica se hizo reaccionar el 3-(bencilamino)crotonato de etilo (VIIIId) con 1-nitropropeno (VII) en diferentes disolventes, y a temperatura de reflujo, y en condiciones similares el rendimiento de pirrol Xe varió entre 60-70% en metanol, acetonitrilo y etanol 95%, 55% en DMF, nitrometano y éter, 40% en etanol 80% y 13% en ácido acético. Rendimientos algo superiores obtuvieronse utilizando 1-nitro-2-acetoxi-

propano (XLIX), precursor de la nitroolefina, idénticos disolventes, y una ebullición, por lo general, mas prolongada que en el caso anterior.

Posteriormente, no se han llevado a cabo investigaciones sobre esta síntesis de pirroles, de forma que recientes tratados^{25,26} en los que se enuncian y recopilan los métodos y procedimientos conocidos que permiten construir el anillo de pirrol solo citan, al referirse a esta síntesis, las referencias indicadas^{8,9} comentando que se trata de una síntesis que no parece tener analogía con otras conocidas.

II.2. Preparación de las sustancias de partida

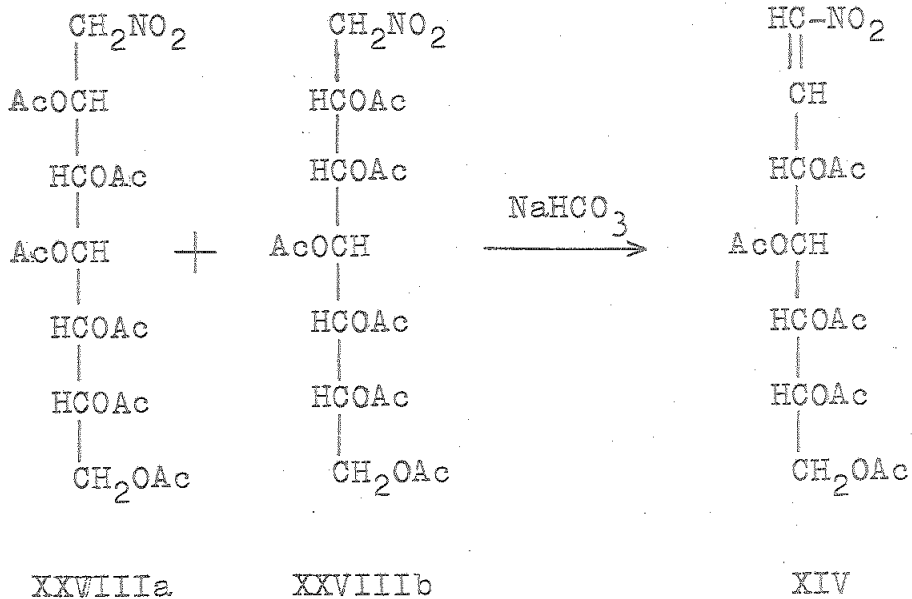
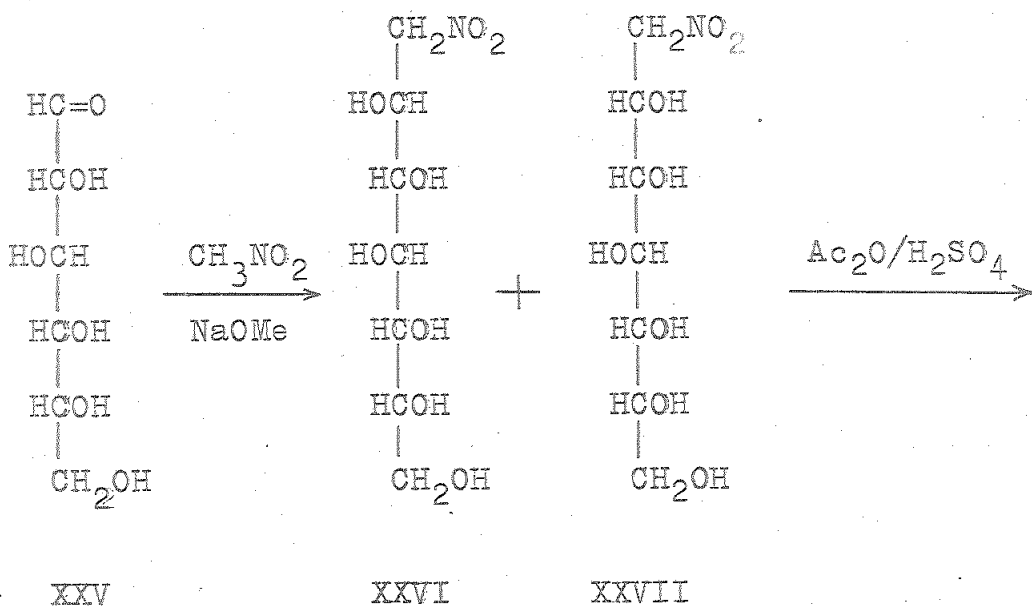
II.2.1. Preparación de (pentaacetoxi)-1-nitro-1-alquenos

Los (pentaacetoxi)-1-nitro-1-heptenos son sustancias intermedias en la preparación de 2-amino-2-desoxi-heptosas a partir de aldohexosas cuando esta se lleva a cabo siguiendo el procedimiento de síntesis con nitrometano antes mencionado (Sección II.1.1., páginas 24 y siguientes) con lo cual se consigue alargar la cadena carbonada de la hexosa en una unidad. En general, la síntesis del nitrometano es menos estereoselectiva²⁷ que la síntesis cianhidrínica ya que los nitroalcoholes epímeros se forman en cantidades aproximadamente equimoleculares, pero este hecho es indiferente en cuanto a su aplicabilidad a la síntesis de nitroolefinas de azúcares, ya que la preparación de una nitroolefina acetilada derivada de azúcar puede ser efectuada convenientemente, sin aislar los intermedios, por condensación de la aldosa originaria con nitrometano y posterior tratamiento de los nitroalcoholes obtenidos, previamente acetilados, con bicarbonato sódico en benceno (reacción de

Schmidt y Rutz²⁸) (véase Esquema 15): aunque la condensación del nitrometano con una aldosa produce dos C-nitroalcoholes derivados de azúcar epímeros, la posterior transformación lleva a una única nitroolefina al destruirse la asimetría del átomo de carbono número dos de la molécula de nitroalcohol. De hecho, ha sido posible, a veces, obtener la única nitroolefina acetilada, cristalina, cuando la separación y purificación de los dos intermedios nitroalcoholes, ó sus poliacetatos, no se pudo conseguir¹⁰.

El único (poliacetoxi)-1-nitro-1-alkeno utilizado en este trabajo, el pentaacetoxi-D-gluco-1-nitro-1-hepteno se ha sintetizado a partir de D-glucosa siguiendo el procedimiento descrito por Perry y Williams¹⁸, basado en el anterior de Sowden y Fischer²⁹, e introduciendo algunas modificaciones ventajosas. El método se basa en la serie de reacciones que se formulan en el Esquema 15, y consiste en la condensación de D-glucosa (XXV), con nitrometano en metanol, en presencia de metóxido de sodio, para obtener, primeramente, los nitroheptitales epímeros 1-desoxi-1-nitro-D-glicero-D-gulo-heptitol (XXVII) y 1-desoxi-1-nitro-D-glicero-D-ido-heptitol (XXVI), los cuales una vez acetilados con anhídrido acé-

Esquema 15



tico y trazas de ácido sulfúrico, producen con buen rendimiento, la mezcla de 2,3,4,5,6,7-hexaacetoxi-1-desoxi-1-nitro-D-glicero-D-ido-heptitol (XXVIIIa) y 2,3,4,5,6,7-hexaacetoxi-1-desoxi-1-nitro-D-glicero-D-gulo-heptitol (XXVIIIb), la cual se refluje en benceno con bicarbonato sódico para obtener pentaacetoxi-D-gluco-1-nitro-1-hepteno (XIV), con un rendimiento del 20,7% , referido a la D-glucosa de partida.

En la Tabla 2 se recogen los datos mas significativos de los (pentaacetoxi)-1-nitro-1-heptenos conocidos, sintetizados siguiendo el procedimiento indicado en el Esquema anterior. Es de hacer notar que aunque el pentaacetoxi-D-gluco-1-nitro-1-hepteno, nitroolefina utilizada en nuestras experiencias, pudiera no parecer el compuesto mas indicado para llevar a cabo nuestras experiencias, por el rendimiento algo mas bajo con que se obtiene a partir de la D-glucosa y la cierta dificultad con que cristalizan los intermedios, el hecho de haberlo escogido se debió a considerarlo el compuesto mas idóneo, por ser derivado del azúcar mas abundante e importante. En principio cabe esperar que los resultados obtenidos en estas investigaciones sean extensibles

TABLA 2

(pentaacetoxi)-1-nitro-1-heptenos

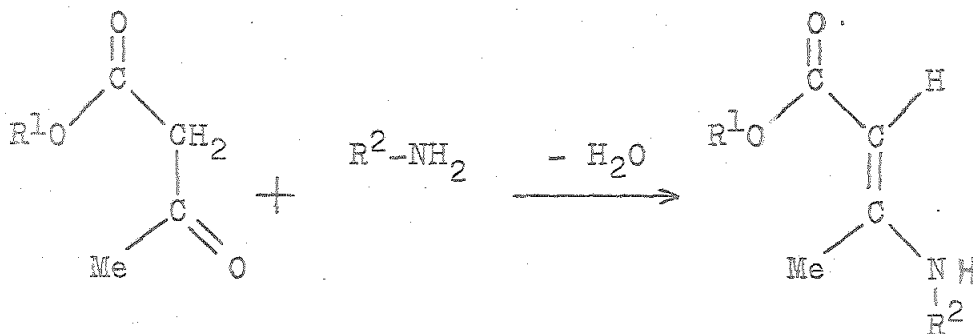
Config. cadena	Hexosa de partida	p.f. (°C)	$(\alpha)_D^{20-25^\circ}$	Refer.	Rend. (%) respecto hexosa de partida
<u>D</u> -gluco	<u>D</u> -glucosa	106-107	-18°	18,19	20,7
<u>D</u> -galacto	<u>D</u> -galactosa	191-192	-20°	6,7,30	22,4
<u>D</u> -mano	<u>D</u> -manosa	111-113	-37°	6,31	47,2
<u>D</u> -talo	<u>D</u> -talosa	88-89	-24	16	21

a los (poliacetoxi)-1-nitro-1-alquenos derivados de otras hexosas, hecho que deberá ser establecido por posteriores estudios.

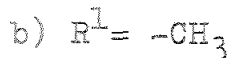
II.2.2. Preparación de esteres 3-(alquilamino)crotónicos

Los esteres 3-amino(ó 3-alquilamino)crotónicos son sustancias que se preparan fácilmente haciendo reaccionar un ester acetoacético con amoniaco ó con la amina apropiada, según procedimientos bien estudiados (Esquema 16). Entre las técnicas generales para preparar esteres 3-(alquilamino)crotónicos citaremos el método de P. C. Anderson y B. Staskun³⁶ que consiste en mezclar una cierta cantidad de acetoacetato de etilo ó metilo (XIXa,b) con un exceso del 20% sobre la cantidad equimolecularmente calculada de la amina, utilizando etanol absoluto como disolvente y dejando estar a temperatura ambiente la solución durante varios días. Pasado este tiempo se trata la mezcla de reacción con agua-hielo, filtrando el precipitado producido, ó caso de formarse un aceite, extrayéndolo con éter. Los crotonatos sólidos se recristalizan de metanol y los esteres líquidos se obtienen como aceites de color amarillo pálido despues de destilación a presión reducida. Siguiendo esta técnica, los autores antes mencionados prepararon una serie de esteres 3-aminocrotónicos con rendimientos que oscilaron entre el 50 y el

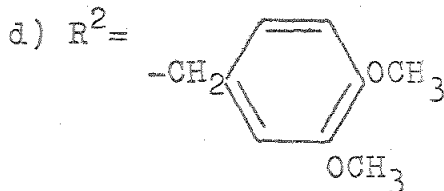
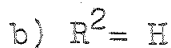
Esquema 16



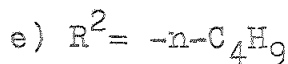
XIX



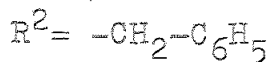
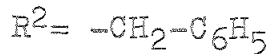
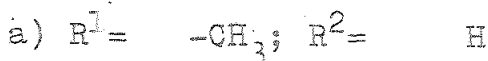
XLVI



(-veratril)



L



80%. Una técnica mas depurada, y que proporciona mejores rendimientos, es la que utilizaron en trabajos posteriores G. R. Allen, C. Pidacks y M. J. Weiss³⁵, consistente en adicionar la amina gota a gota sobre un matraz

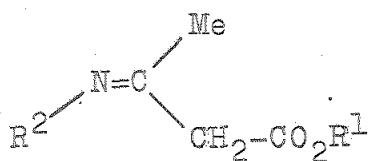
conteniendo un exceso del 12% de la cantidad equimolecularmente calculada del acetoacetato (XIX) agitado magnéticamente y a una temperatura comprendida entre 40-45°C. Una vez terminada la adición, se mantiene la agitación de la mezcla de reacción, controlando la temperatura entre los límites antes citados mediante un baño de agua caliente. Durante la reacción aparece una segunda fase, acuosa, cuya separación se facilita adicionando una pequeña porción de éter a la mezcla de reacción, una vez transcurrido el tiempo indicado. Una vez secada la fracción orgánica se concentra ó se destila a presión reducida. Así, estos autores prepararon de una forma sistemática esteres 3-amino(alquilamino)crotónicos con rendimientos entre el 74-93%.

De esta manera hemos preparado por procedimientos publicados los siguientes esteres 3-aminocrotónicos: 3-aminocrotonato de metilo (La)^{32,36}, 3-aminocrotonato de etilo (Lb)³³, 3-(bencilamino)crotonato de metilo(Lc)^{39b}, 3-(bencilamino)crotonato de etilo (Ld)^{37,38}, y 3-(n-butilamino)crotonato de etilo (Lf)³⁵, estando las propiedades de los productos obtenidos de acuerdo con los datos de las referencias. El nuevo compuesto de la serie, 3-(vera-

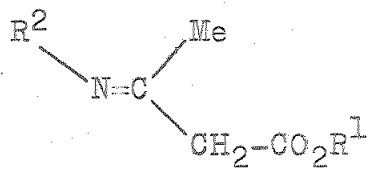
trilamino)crotonato de etilo (Le) se preparó a partir de veratrilamina siguiendo una técnica semejante a la empleada por G. R. Allen y col.³⁵. Todas estas sustancias fueron destiladas ó recristalizadas antes de ser usadas.

Los 3-amino(ó alquilamino)crotonatos de alquilo son sustancias que teóricamente admiten diversas formas isómeras y tautómeras. En el Esquema 17 se han representado las dos formas isómeras Z y E de las estructuras tautómeras de imina (L_1, L_2) y enamina (L_3, L_4). En este último caso cada una de las formas representadas puede estar a su vez en las dos formas s-cis y s-trans que se muestran, siendo posible en todas las estructuras Z el enlace de hidrógeno que se ha indicado. La estructura de estos compuestos ha sido investigada por métodos físico-químicos, especialmente espectroscopía de infrarrojo (IR) y de resonancia magnética nuclear (RMN), de una manera sistemática y detallada por A. Gómez Sánchez y col.³⁹. En estos trabajos se concluye que los 3-(monoalquilamino)crotonatos de alquilo existen, en estado líquido ó sólido puro ó en disolución, como una mezcla de las formas (Z)-enamina (L_3) que es la predominante y (E)-enamina (L_4), y se establece que la polaridad cre-

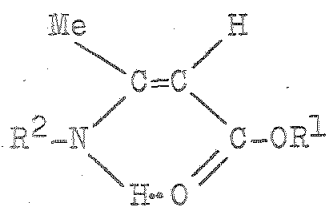
Esquema 17



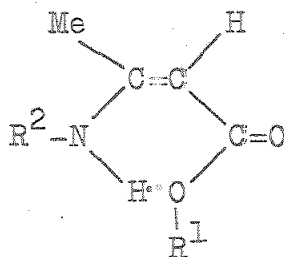
L¹



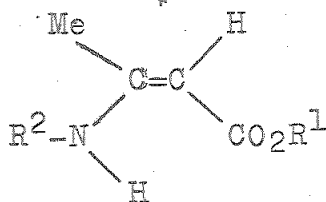
L²



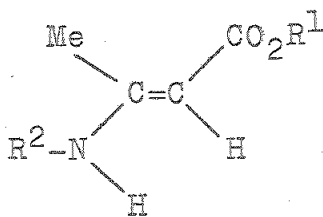
s-cis



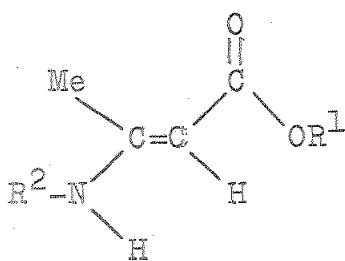
s-trans



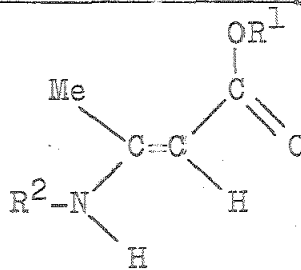
L₃



L₄



s-cis



s-trans

ciente del disolvente estabiliza la forma E. Igualmente se llega a la conclusión de que los 3-aminocrotonatos de metilo (La) y 3-aminocrotonato de etilo (Lb) existen exclusivamente en la forma Z (L_3). Además los espectros IR indican que tanto en los ésteres con el grupo amino libre como en los N-monosustituidos, el isómero Z, ó los isómeros Z y E pueden estar a su vez en las dos formas s-cis y s-trans que se muestran en el Esquema anterior.

II.3. Reacciones de esteres 3-aminocrotónicos y 3-(monoalquilamino)crotónicos con pentaacetoxi-D-gluc-1-nitro-1-hepteno

El objetivo de esta Tesis ha sido el investigar si la reacción del 1-nitro-1-propeno con 3-(alquilamino)-crotonatos de etilo observada por Grob y col.^{8,9} puede hacerse extensiva a otras nitroolefinas tales como los pentaacetoxi-1-nitro-1-heptenos, en cuyo caso, se producirán esteres 4-(pentaacetoxipentil)-pirrol-3-carboxílicos, los cuales, tras O-desacetilación, darían lugar a esteres 4-(pentahidroxipentil)-pirrol-3-carboxílicos, sustancias cuyas síntesis son difíciles y transcurren con rendimientos bajos por los procedimientos utilizados hasta ahora (Sección II.1.1.).

Por otra parte, al tratarse de una reacción, la observada por Grob y col., muy poco investigada, de naturaleza compleja y mecanismo aún no aclarado, nos hemos propuesto estudiar con detenimiento el transcurso de la reacción de pentaacetoxi-D-gluc-1-nitro-1-hepteno, primeramente con esteres 3-aminocrotónicos con grupo amino primario, y posteriormente con esteres 3-(monoalquilami-

no)crotónicos, en diferentes disolventes y en distintas condiciones de temperatura. Asimismo, se ha procedido al aislamiento de los intermedios de reacción, en aquellos casos en los cuales se han observado, y al estudio de sus estructuras con el fin de poder elucidar el mecanismo a través del cual transcurre esta reacción.

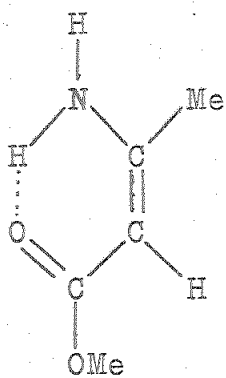
II.3.1. Reacciones de esterres 3-aminocrotónicos con pentaacetoxi-D-gluco-1-nitro-1-hepteno

Por reacción de 3-aminocrotonato de metilo con pentaacetoxi-D-gluco-1-nitro-1-hepteno se han obtenido los dos productos de la adición de tipo Michael previsibles, debido al nuevo centro quiral que se forma, con la estructura de 5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-amino-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-2-noneno y las configuraciones D-glicero-D-ido y D-glicero-D-gulo (Esquema 18). La reacción similar con 3-aminocrotonato de etilo transcurre igualmente dando el aducto de estructura 5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-amino-3-etoxicarbonil-4-nitrometil-2-noneno, pero, en este caso, solo se ha obtenido puro un isómero al que debe corresponder la configuración D-glicero-D-ido ó D-glicero-D-gulo.

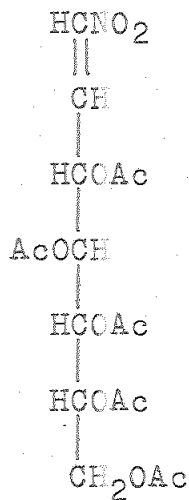
II.3.1.1. Reacción con 3-aminocrotonato de metilo. Formación de los aductos: (Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-amino-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-D-ido(ó D-gulo)-2-noneno y (Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-amino-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-D-gulo(ó D-ido)-2-noneno

La reacción de pentaacetoxi-D-glucó-1-nitro-1-hepteno (XIV) con 3-aminocrotonato de metilo (Ia) se ha llevado a cabo en etanol 96%, a temperatura ambiente. El curso de la reacción se ha seguido por cromatografía en capa fina de gel de sílice (eluyente a), detectándose al cabo de pocas horas de comenzar la reacción la presencia de un nuevo producto de R_f 0,56 de menor movilidad cromatográfica que las sustancias de partida. Al cabo de dos días se dió por finalizada la reacción, al comprobar cromatográficamente que la mezcla se había estabilizado, apareciendo solo trazas de las sustancias de partida y un producto principal. Por cristalización de la mezcla de reacción, dejada estar a 0°C, se aisló un producto cristalino, el cual, después de ser recristalizado de etanol 96%, mostró un p.f. 101-103°C y un poder rotatorio específico $[\alpha]_{\lambda}^{23^{\circ}\text{C}} + 31,2$ (c 1,1 en piridina). Su

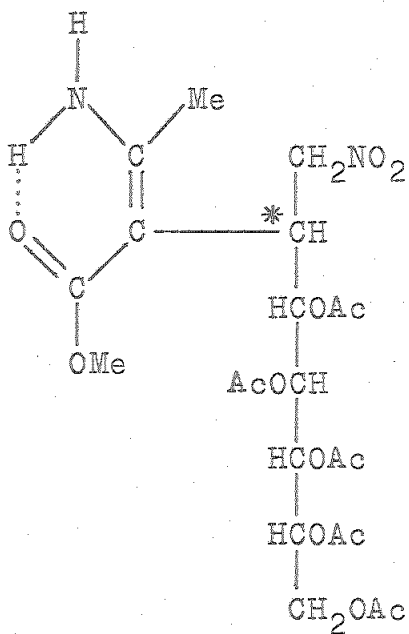
Esquema 18



La

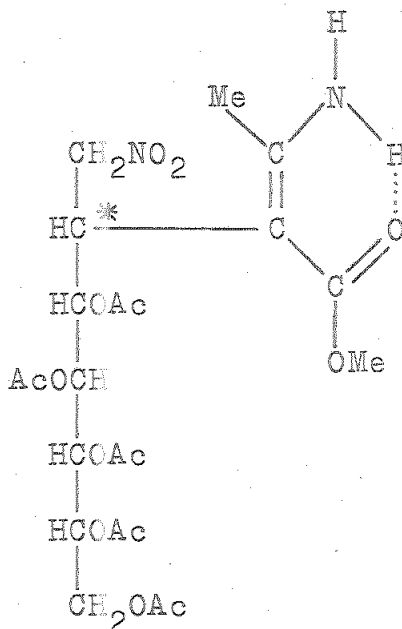


XIV



D-glicero-D-ido

LI



D-glicero-D-gulo

LII

fórmula empírica $C_{22}H_{32}N_2O_{14}$ indica que la reacción tuvo lugar llevándose a cabo una adición mol a mol entre las sustancias de partida (Esquema 18). Según esto, al compuesto así obtenido le asignamos la estructura de (Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-amino-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-D-ido(ó D-gulo)-2-noneno (LI ó LII). El escaso rendimiento (24%) obtenido en el compuesto cristalino separado nos llevó a intentar obtener una segunda cosecha del mismo, al comprobar cromatográficamente que las aguas madres de la reacción parecían contenerlo aún como componente principal. Ante la imposibilidad de conseguirlo, las aguas madres fueron concentradas hasta un residuo amorfo amarillo que se extrajo con éter anhidro y se cromatografió en columna seca de gel de sílice, empleando como eluyente éter anhidro. Así se obtuvo, con un rendimiento del 55%, un segundo producto en forma de un aceite incoloro cromatográficamente puro, $[\alpha]_{\lambda}^{23^{\circ}C} + 4,5$ (c 2,0 en piridina). Su fórmula empírica $C_{22}H_{32}N_2O_{14}$ indicó que se trataba de un compuesto isómero del aducto cristalino anterior. A este segundo producto le asignamos la estructura (Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-amino-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-glice-

ro-D-gulo(ó D-ido)-2-noneno (LII ó LI). Este aducto si-
ruposo es fácilmente soluble en etanol y metanol y re-
sistió todos los intentos hechos para cristalizarlo; en
cambio, el aducto cristalino es difícilmente soluble en
alcoholes fríos y recristaliza muy fácilmente de las so-
luciones calientes de estos disolventes. Los productos
presentan poderes rotatorios específicos distintos (véa-
se valores citados anteriormente), y espectros de IR di-
ferentes (Figura 1) que discutiremos mas adelante. Sus
movilidades cromatográficas en varias mezclas de disol-
ventes no mostraron sin embargo, diferencias apreciables.

El aislamiento de estas dos sustancias diastereo-
isómeras (LI y LII) está de acuerdo y confirma la hipó-
tesis de Grob y col.^{8,9}, de que este tipo de reacción
conduce primeramente a un compuesto que es el producto
de adición del ester 3-aminocrotónico al doble enlace
activado de la nitroolefina, ya que en este caso, tal
como se muestra en el Esquema 18, se formaría una mezcla
de los dos diastereoisómeros posibles con las configura-
ciones D-glicero-D-ido y D-glicero-D-gulo debido al nue-
vo centro quiral (marcado *) creado.

Las estructuras asignadas a estos compuestos se

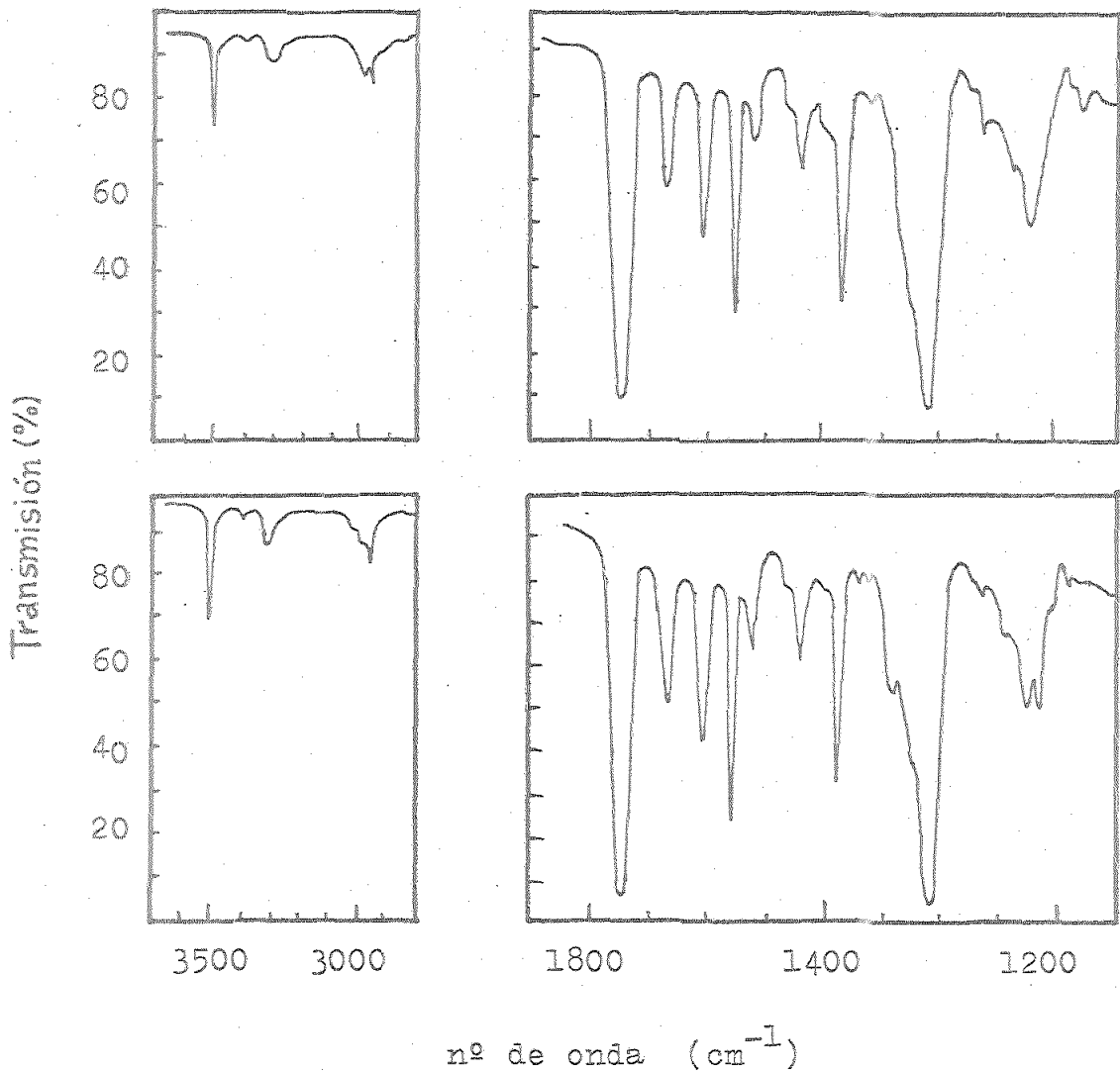
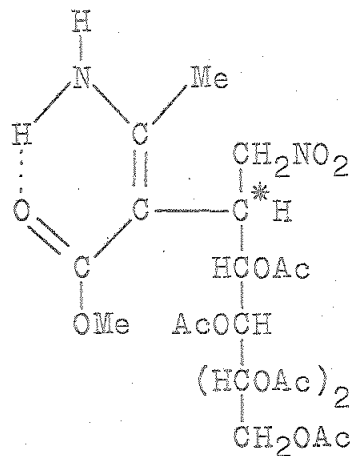


Fig.1. Espectros de IR de los isómeros
 (Z)-5,6,7,8,9 pentaacetoxi-2-amino-3-
 metoxycarbonil-4-nitrometil-D-glicero-
D-ido(D-gulo)-2-noneno (Cl₃CD)

figura superior: isómero siruposo (LII)

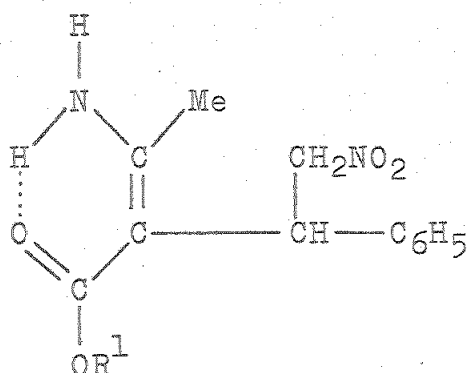
figura inferior: isómero cristalino (LI)



apoyan en los siguientes hechos:

-Dan reacción positiva (rosa violeta) con el reactivo Ehrlich, cuando se calienta suavemente el cromatoplateo en el cual han sido desarrollados cromatográficamente, tal como se ha observado en ciertos enaminoesteres⁴⁰, pero este color desaparece, tornándose parduzco, con el tiempo y el calor.

-Los espectros de absorción en el ultravioleta de II y III (Figura 2) presentan un único máximo de absorción a 277 nm, $\log \epsilon$ 4,29, y a 279 nm, $\log \epsilon$ 4,28, respectivamente, comparables al encontrado en la literatura³³ para el 3-aminocrotonato de etilo ($\lambda_{\text{máx.}}$ 274 nm, $\log \epsilon$ 4,28) y a los que presentan otros 3-aminocrotonatos modelos sintetizados y estudiados recientemente en este laboratorio⁴⁵, tales como el (Z)-3-amino-2-(1-fenil-2-nitroetil)-crotonato de metilo (LXXIIIa) ($\lambda_{\text{máx.}}$ 280 nm, $\log \epsilon$ 4,41) y el (Z)-3-amino-2-(1-fenil-2-nitroetil)-crotonato de etilo (LXXIIIb) ($\lambda_{\text{máx.}}$ 282 nm, $\log \epsilon$ 4,41). Todos estos compuestos de referencia presentan la estructura de configuración (Z) con el enlace de hidrógeno intramolecular que se indica en sus fórmulas.



LXXIII

a) $R^1 = \text{Me}$ b) $R^1 = \text{Et}$

-Los espectros de infrarrojo de los dos diastereoisómeros LI y LII, de los 3-aminocrotonatos de metilo y etilo sencillos La y Lb, que se pueden tomar como sustancias modelos para la interpretación de estos espectros, y de las sustancias modelos LXXIII, con estructura aún mas similar a LI y LII, se han resumido en la Tabla 3. Los espectros de LI y LII, aunque diferentes son muy similares entre si (Figura 1); estos espectros presentan máximos que indican la presencia de los grupos característicos de las estructuras asignadas y revelan, al igual que los espectros de los 3-aminocrotonatos sencillos^{39c} La y Lb y de los 3-aminocrotonatos modelos⁴⁵ LXXIIIa,b, que estas sustancias, tanto en estado sólido como en disolución, existen exclusivamente,

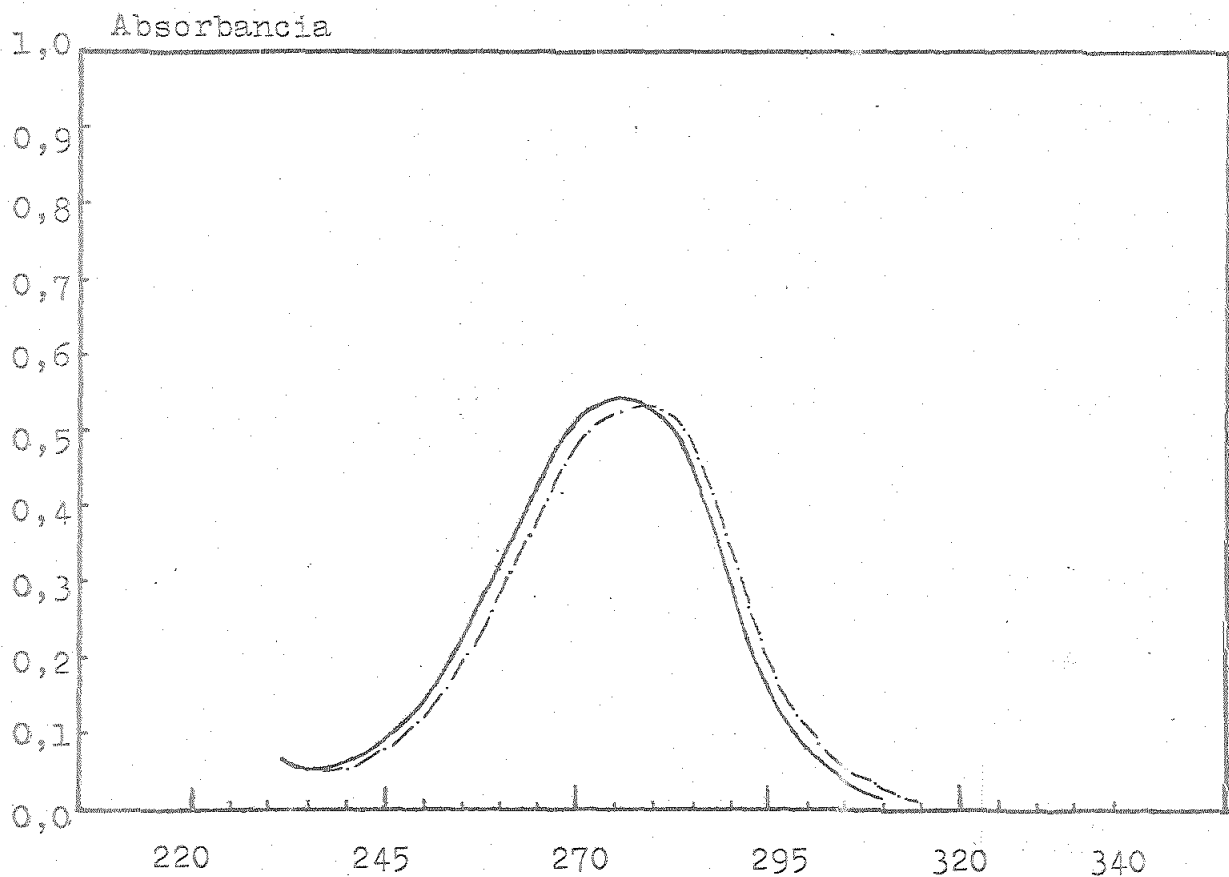
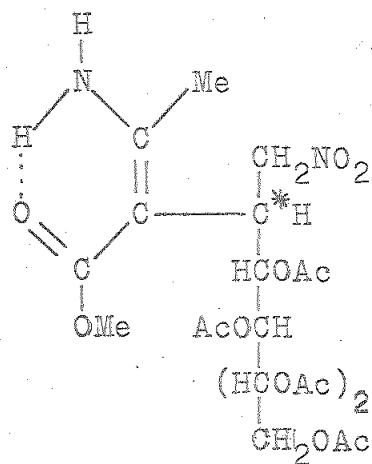


Fig.2. Espectros UV de los isómeros
(Z)-5,6,7,8,9 pentaacetoxi-2-amino-3-
 metoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-
D-ido(D-gulo)-2-noneno

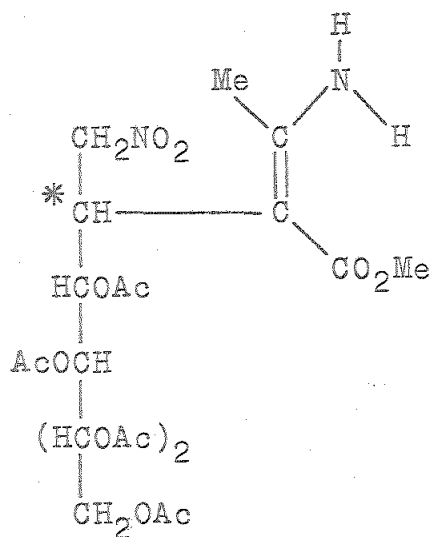
- isómero siruposo (LII)
- isómero cristalino (LI)



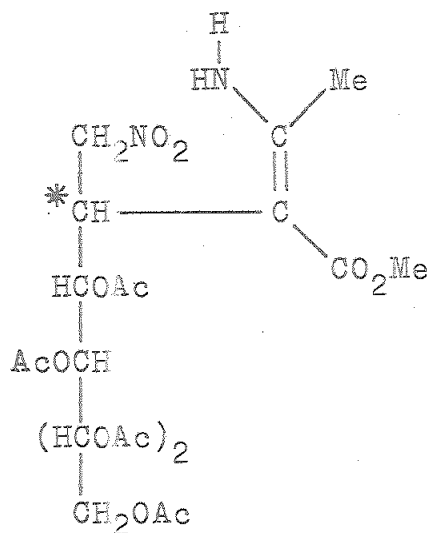
ó casi exclusivamente, en una forma isomérica que es la de enaminoester conteniendo la agrupación $-\text{CH}_2\text{NO}_2$ (en contraposición al posible tautómero con estructura de ácido nitrónico $-\text{CH}=\text{NO}_2\text{H}$) con la configuración Z alrededor del doble enlace que permite la formación del enlace de hidrógeno intramolecular. En efecto, el estudio de la región $\nu_{(\text{NH})}$ revela la presencia de un enlace de hidrógeno intramolecular: ambas sustancias presentan, tanto en disolución en tetracloruro de carbono como en deuteriocloroformo, una banda a 3500 cm^{-1} que se asigna a la vibración $\nu_{(\text{NH})}$ de un grupo amino libre. En fase sólida el desplazamiento llega a 3458 cm^{-1} y a 3448 cm^{-1} , respectivamente para III y II, debido a asociaciones intermoleculares. La otra banda en esta región, a $3300-3320 \text{ cm}^{-1}$, se asigna al grupo $-\text{NH}$ unido intramolecularmente al grupo ester, basándonos en su posición y en el hecho de que esta no varíe prácticamente ni con la polaridad del medio ni con la fase.

En los espectros en disoluciones muy diluidas en tetracloruro de carbono y en deuteriocloroformo registrados en celdas de mayor espesor (0,5 mm) se observa además una banda muy débil, a aproximadamente 3398 cm^{-1} ,

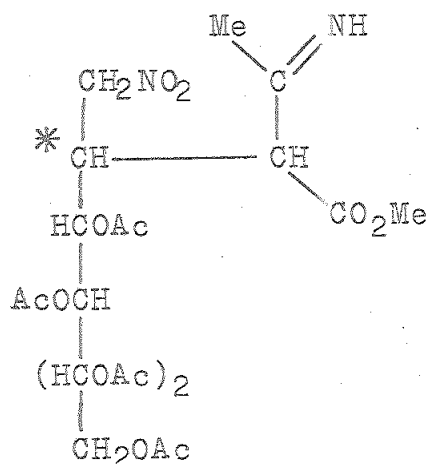
que se puede asignar bien a la vibración simétrica $\nu(\text{NH}_2)$ de un grupo amino libre ó a la vibración $\nu(\text{NH})$ de un grupo imino; esta banda se puede interpretar como debida a la presencia de pequeñas cantidades de un isómero con el grupo amino libre (LIa ó LIb) ó del tautómero (LIc) con estructura de imina que estarían en equilibrio con la forma enaminoéster quelatada fuertemente (LI ó LII) predominante. Observaciones similares se han hecho en los 3-aminocrotonatos primarios^{39c} Ia y Ib y en los compuestos modelos⁴⁵ LXXIIIa,b antes mencionados.



LIa



LIb



LIc

La presencia del enaminoester quelato con la agrupación CH_2NO_2 se hace también patente analizando la región del doble enlace: se observan, además de la banda ancha e intensa a $1745\text{--}1750\text{ cm}^{-1}$ asignable a la vibración $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$ de los grupos acetatos de la cadena del azúcar, tres bandas intensas muy características. La banda de mayor frecuencia, 1668 cm^{-1} en fase sólida (KBr) y $1660\text{--}63\text{ cm}^{-1}$ en CDCl_3 , se asigna a la $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$ del grupo CO_2Me de la forma (Z) quelatada; la posición prevista^{39b,d} para la misma vibración $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$ del enaminoester en forma (E) sería aproximadamente 1700 cm^{-1} . Las otras dos bandas, 1605 cm^{-1} en disolución, 1615 cm^{-1} en KBr, y $1518\text{--}20\text{ cm}^{-1}$ en disolución, 1520 cm^{-1} en KBr, se consideran originadas por vibraciones del esqueleto $\text{C}=\text{C}\text{--}\text{NH}_2$ de la enamina. Estas tres bandas se observan también en los 3-aminocrotonatos sencillos^{39c} La y Lb y en los compuestos modelos⁴⁵ LXXIIIa,b y debido al fuerte acoplamiento mecánico de las vibraciones $\nu_{(\text{C}=\text{C})}$, $\nu_{(\text{C}\text{--}\text{N})}$ y $\delta_{(\text{NH}_2)}$ no se pueden asignar a ninguno de los tres modos en particular.

La vibración asimétrica $\nu_{(\text{NO}_2)}$ da lugar a una banda intensa a $1550\text{--}55\text{ cm}^{-1}$, al igual que en los 3-ami-

nocrotonatos modelos⁴⁵ LXXIIIa,b anteriormente citados. La banda característica de la vibración simétrica, esperada³⁴ a $1360-80\text{ cm}^{-1}$, es difícil de localizar en el espectro debido a la posible superposición con las bandas correspondientes a las vibraciones de flexión simétrica de los grupos metilos ($1380-1370\text{ cm}^{-1}$) de la molécula. Las asignaciones de otras bandas características de estas sustancias que se dan en la Tabla 3 se han hecho también por comparación con los datos espectroscópicos de infrarrojo de los compuestos modelos ya mencionados.

-El espectro de H^1 -RMN del isómero cristalino II (Figura 3, Tabla 4), realizado en deuteriocloroformo, confirma la estructura propuesta para esta sustancia al presentar señales con los desplazamientos químicos previstos; también aquí las señales de los protones distintos de la molécula se identificaron por comparación con los espectros de los 3-aminocrotonatos primarios^{39a} Ia y Ib y de los compuestos modelos todavía más relacionados⁴⁵ LXXIIIa y LXXIIIb. La resonancia de intensidad correspondiente a dos protones a campo más bajo ($6,40-7,26\text{ ppm}$) se asigna a los protones unidos al

TABLA 3

Absorción en el IR

Comp. N°.	Fase	lib.	ν (NH)	lig.	ν (C=O) acetato est. quel.	(C=C-NH ₂) ^a	(NO ₂) ^s	(NH ₂) ^v	(CN) ^d	(CNO)			
LI	KBr		3448 ^a af		3320m	1750af	1668f	1615f	1520m	1555F	1110h	850d	600d
	Cl ₃ CD	3500 ^b m		3398 ^C d	3300ad	1745af	1660f	1605f	1520m	1555F	1120h		
	Cl ₄ C	3500 ^b m		3398 ^C d	3300d								
LII	pelic. sirp.		3458 ^a am		3320d	1750af	1668f	1615f	1520m	1555F	1110h	855d	600d
	Cl ₃ CD	3500 ^b m		3398 ^C d	3305ad	1745af	1663m	1605f	1518m	1550F	1118d		
	Cl ₄ C	3500 ^b m		3395 ^C d	3305ad								
LIV	KBr		3440 ^a f		3320m	1750F	1658f	1612m	1525am	1553F	1118d	870d	600d
	Cl ₃ CD	3500 ^b m		3400 ^C md	3310d	1745af	1660m	1602m	1518m	1552f	1122h		
	Cl ₄ C	3510 ^b m		3402 ^C md	3300d								
LVI ^e	KBr		3490 ^a af		3250ad		1660f	1610f	1510m	1540f	1360m	110h	845d
La	líquido		3455 ^a d		3340d		1671f	1620f			1116h		
	Cl ₃ CH	3508 ^b d		3410 ^C md	3346d		1665f	1613f			1119md		
	Cl ₄ C	3513 ^b d		3452 ^a	3339d		1673f	1615f			1122md		
Lb	líquido		3446 ^a m		3338m		1657f	1635f			1116md		
	Cl ₃ CH	3510 ^b d		3411 ^C md	3344d		1659f	1616f			1117d		
	Cl ₄ C	3513 ^b d		3407 ^C md	3335d		1667f	1618f			1119d		
LXXIIa	KBr		3445 ^a f		3300m		1667f	1615af	1520h	1547af	1110m	890md	611d
LXXIIb	KBr		3445 ^a f		3295ad		1664f	1610af	1518h	1550f		855md	615md

a.- Asignada al grupo N-H enlazado intermolecularmente

b.- Asignada al grupo N-H libre

c.- Asignada bien a la vibración simétrica ν (NH₂) de un grupo amino primario libre ó a la vibración

ν (NH) de un grupo imino (=NH)

d.- Asignada al grupo N-H asociado con el disolvente

e.- El compuesto LVI presenta, además, una ancha y fuerte banda a 3380-3400 cm⁻¹, asignada a la vibración de tensión del grupo O-H

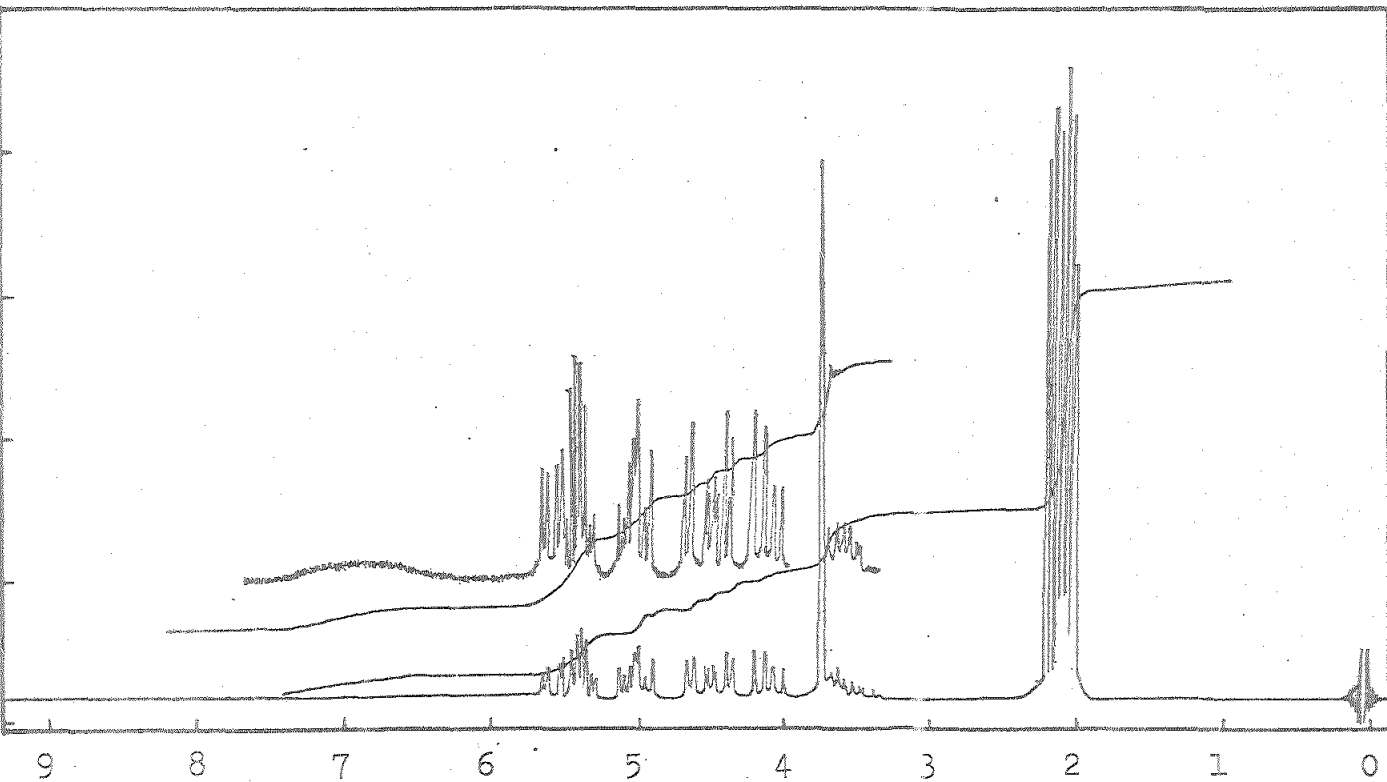
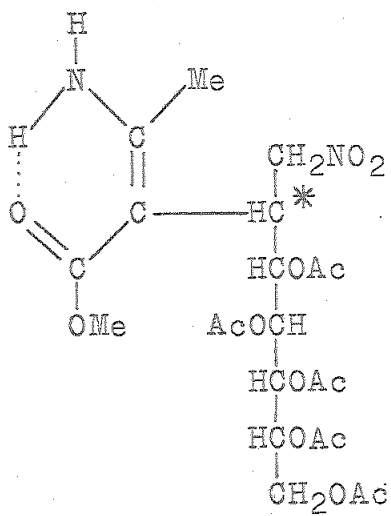


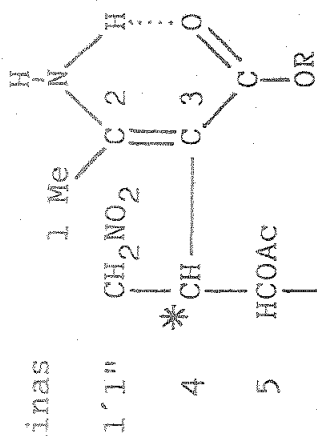
Fig.3. Espectro de H^1 -RMN del (Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-amino-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-D-ido(D-gulo)-2-noneno (LI)



átomo de nitrógeno amínico, siendo la señal muy ancha y extendida, difícil de localizar en el espectro, efecto provocado por la relajación inducida por el momento cuadripolar de ^{14}N y/o por un efecto de intercambio; igual efecto de ensanchamiento se observa^{39a, 45} en los modelos Ia, Ib, LXXIIIa y b. La posición de esta señal, unida al hecho de que el grupo $=\text{C}-\text{Me}$ sólo dé una señal apreciable en el espectro, un singlete a $\sim 2,0$ ppm confundido con las señales correspondientes a los grupos acetoxílicos de la cadena, permite concluir que el compuesto existe en una forma isómera de configuración (Z). La forma isómera (E) (LIb) de esta sustancia debería dar la señal del $=\text{C}-\text{Me}$, según los antecedentes^{39a} existentes para algunos 3-(alquilamino)crotonatos de configuración (E), a campo mas bajo (δ 2,2-2,3 ppm).

TABLA 4

Valores de los desplazamientos (ppm), intensidades (en número de protones) y constantes de acoplamiento J (en Hz) de los protones de las enaminas



LI, R = Me
 LII, R = Et

100 MHz

Asignación	-NH ₂	H-5	H-6	H-7	H-8	H-1,1"	H-9,9'	R	H-4	Me-C=	AC
Comp. No. LI	6,40-7,26a		4,42-5,60m		4,86-5,08m		4,22m	3,69s(3H)	3,42-3,76m	1,98-2,12vs	
(R= Me)	(2H)	(int. total 4H)	(2H)	(2H)	(2H)	(1H)	(int. tot. 18H)				
Comp. No. LII		5,64dd(1H)	4,92-5,18m		4,55t(2H)	4,16m	4,24c(2H)	3,68sx(1H)	1,98-2,10vs		
(R= Et)	J _{4,5} 10; J _{5,6} 3	(int. tot. 3H)	J _{1,4} J _{1,4}	(2H)	1,32t(3H)	J _{1,4} J _{1,4}	7	(int. tot.)			
		y J _{1,1"} 7	J _{4,5} 10								

Abreviaturas: s, singlete; t, triplete; c, cuadruplete; m, multiplete; dd, doble dolete; sx, sextuplete; a, ancha; vs, varios singletes.

II.3.1.1 Hidrólisis ácida de 5,6,7,8,9-pentaacetoxi-
2-amino-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-gli-
cero-D-ido(ó D-gulo)-2-noneno

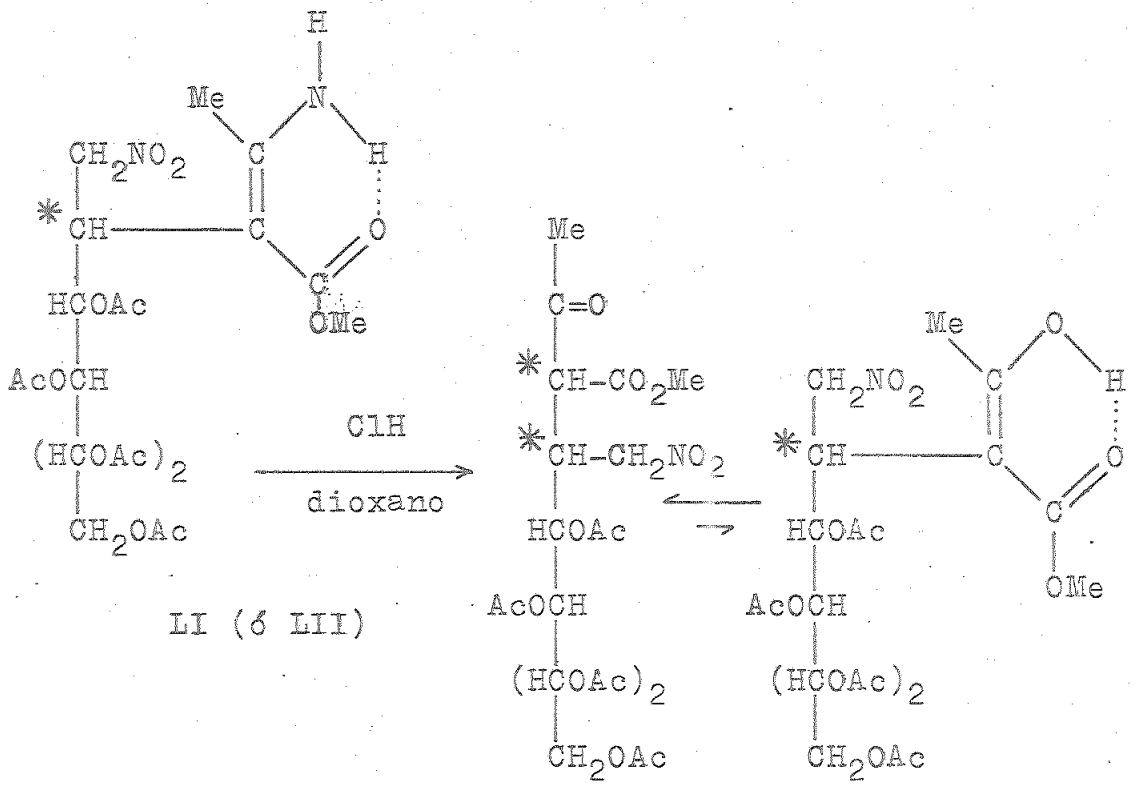
Con el fin de obtener confirmación química de la estructura de los aductos estudiados en el apartado anterior se ha llevado a cabo la hidrólisis ácida del aducto cristalino LI en condiciones suaves de tal manera que se produce la transformación de la agrupación enaminoester en β -cetoester dejando intacto el resto de la molécula, como se formula en el Esquema 19.

Cuando una disolución de (Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-amino-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-D-ido(ó D-gulo)-2-noneno (LI) en dioxano se trató con ácido clorhídrico N, a temperatura ambiente, hasta reacción débilmente ácida y la mezcla se dejó estar con agitación, se observó una gradual neutralización de la solución y la separación de un sólido cristalino que se identificó como cloruro amónico (p.f.). La operación se repitió un cierto número de veces hasta que la acidez se mantuvo, no se separó mas cloruro de amonio, y la c.c.f. (eluyente b) indicó que la sustancia de partida (R_f 0,33) se había transformado cuantitativamente en

dos productos, uno de ellos predominante de R_f 0,36, y el segundo, minoritario, de R_f 0,22. La ligera acidez de la solución final se neutralizó con hidróxido amónico N, el disolvente se eliminó por evaporación al vacío, y el líquido siruposo obtenido se extrajo con cloroformo quedando un pequeño residuo sólido cristalino constituido por cloruro amónico. El extracto clorofórmico se concentró hasta consistencia siruposa y se fraccionó cromatográficamente en una columna seca de gel de sílice, empleando como eluyente el mismo utilizado para la c.c.f. Por concentración de las fracciones que contenían la sustancia de R_f 0,36 se obtuvo el producto principal (rendimiento, 12,3%) como un sólido amorfo, con $[\alpha]_{\lambda}^{28^{\circ}\text{C}} + 113,3$ (c 0,6, cloroformo), que resistió todos los intentos de cristalización. A esta sustancia se le asigna la estructura de 5,6,7,8,9-penta-O-acetil-1,3,4-tridesoxi-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-eritro-L-ido (ó L-gulo, ó L-galacto, ó L-talo) nonulosa (LIII).

Por concentración de las fracciones que contenían el producto de R_f 0,22 se obtuvo (rendimiento, 8,4%) esta sustancia como un sólido cristalino, el cual, después de ser recristalizado de una mezcla de éter-he-

Esquema 19



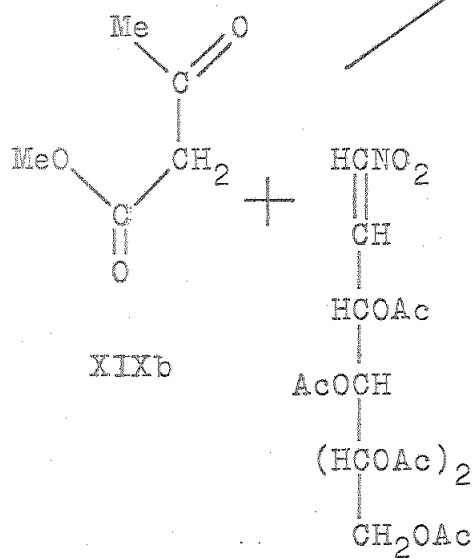
LI (δ LII)

LIII

LIIIa

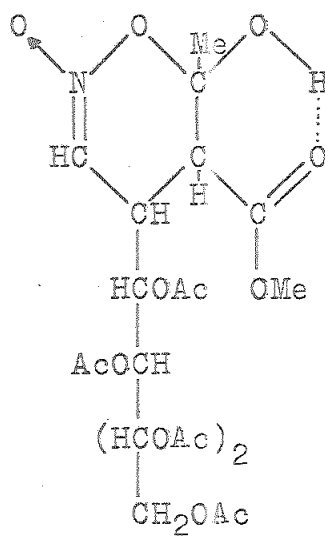
LIII

LIIIa



XIXb

XIV



LIV

xano, mostró un p.f. 157-159° y un valor de $[\alpha]_{\lambda}^{28^{\circ}\text{C}}$
+ 168,4 (c 0,95, cloroformo). Este segundo producto se
formula, con carácter provisional, con la estructura de
ester nitrónico cíclico (LIV) tautómero de LIII.

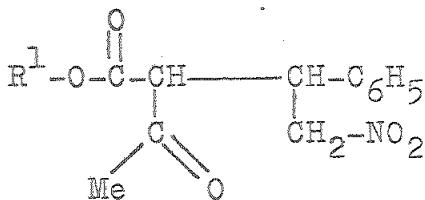
La estructura del producto principal, la nonulo-
sa LIII, se apoya en los siguientes hechos:

-El análisis elemental de la sustancia que corres-
ponde a la fórmula empírica, $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_{15}$, de LIII.

-Da reacción positiva con el reactivo de cloruro de
hierro(III) al 1% en caliente, como se ha observado en
otros β -cetoesteres α -sustituidos⁴².

-El espectro UV de LIII presenta un único máximo
de absorción a 254 nm (log ϵ 3,73), a la misma longitud
de onda y valor de absortividad similar que los presen-
tados por el 2-acetil-3-fenil-4-nitrobutirato de metilo
(LXXIVa; $\lambda_{\text{máx.}}$ 254 nm, log ϵ 3,56) y el 2-acetil-3-fenil-
4-nitrobutirato de etilo (LXXIVb; $\lambda_{\text{máx.}}$ 255 nm, log ϵ
3,23), dos β -cetoesteres 2-sustituidos preparados y estu-
diados⁴⁵ previamente para que sirviesen de compuestos
modelos. Es de interés señalar que el coeficiente de
absortividad de la nonulosa LIII, y también el de los

compuestos modelos LXXIV, son mayores que los correspondientes a los esteres acetoacéticos no sustituidos (por ejemplo, acetoacetato de etilo: $\lambda_{\text{máx.}}$ 246 nm, $\log \epsilon$ 3,29)⁴⁴, lo cual se puede interpretar como debido a que LIII (y los modelos LXXIV) contienen una mayor proporción de enol (LIIIIa) que el acetoacetato de etilo (12% en etanol), dado que la intensidad de la absorción de los β -cetoesteres es debida fundamentalmente a la forma enólica y la agrupación CH_2NO_2 y la cadena poliacetoxílica no absorben apreciablemente a 254 nm⁵².



LXXIV

a) $\text{R}^1 = \text{Me}$

b) $\text{R}^1 = \text{Et}$

-El espectro de infrarrojo de LIII (Figura 4, Tabla 5), realizado en fase sólida (KBr), presenta máximos de absorción que muestran la presencia de los grupos funcionales de la estructura asignada. A efectos comparativos en la misma Tabla se han incluido datos de los espectros IR de los compuestos modelos LXXIV. La región del doble enlace presenta una banda muy fuerte y ancha

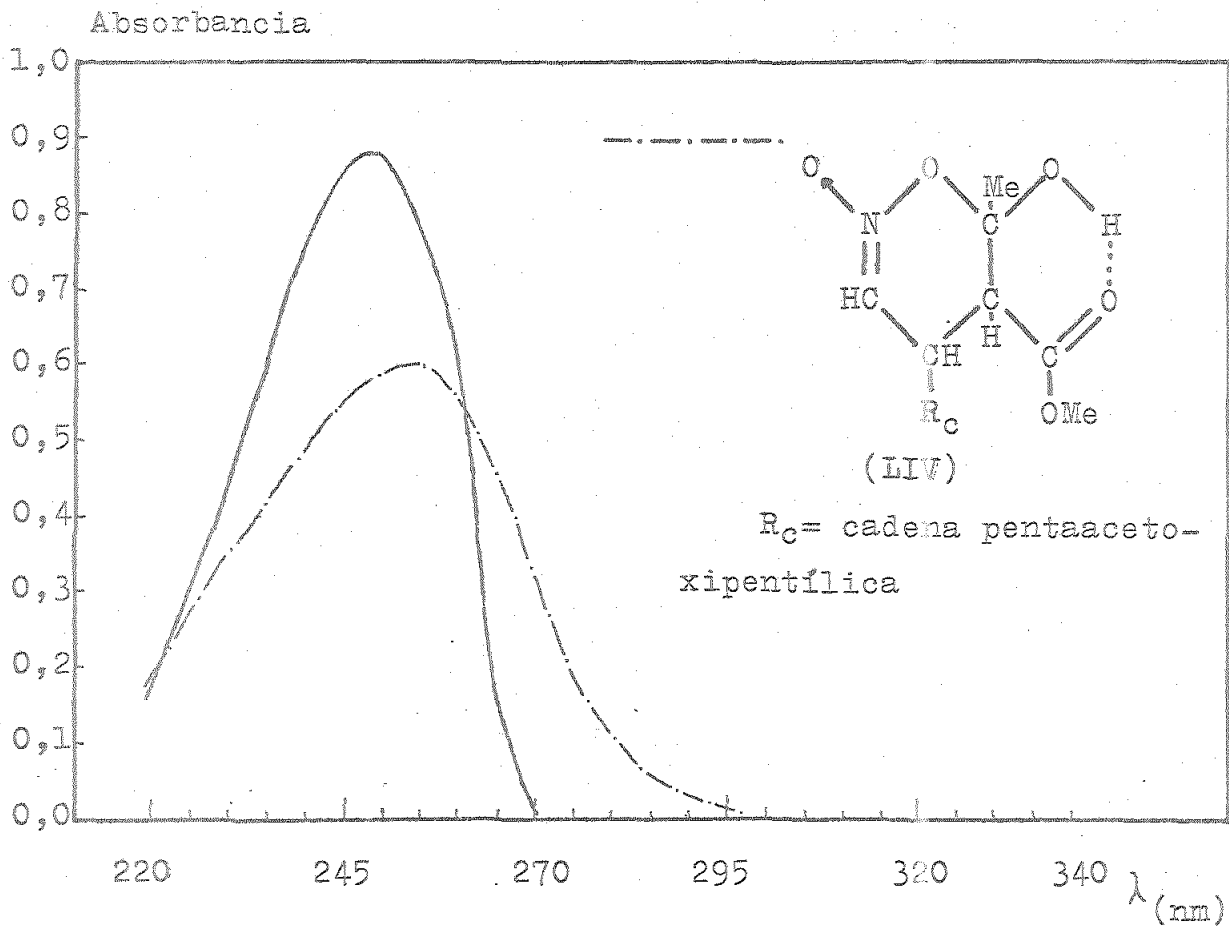
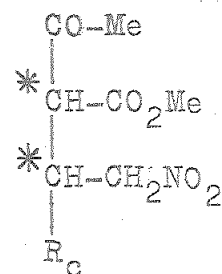


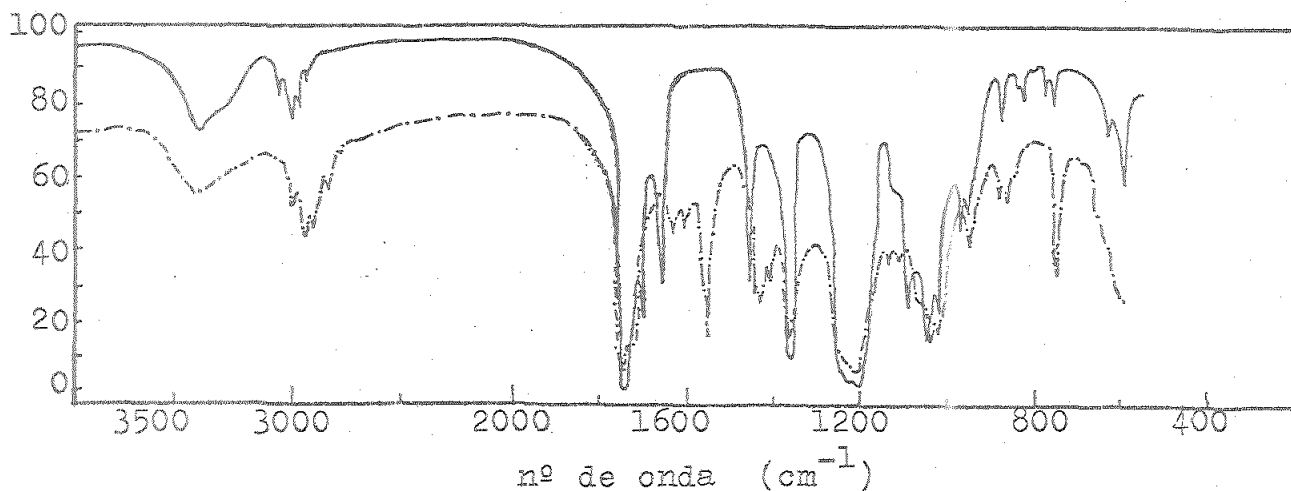
Fig.4. Espectros UV e IR de:

----- 5,6,7,8,9 penta-O-acetil-
1,3,4 tridesoxi-3-metoxicarbonil-4-ni-
trometil-D-eritro-L-ido (ó L-gulo ó L-ga-
lacto ó L-talo)-nonulosa (LIII)

————— Ester nitrónico cíclico del
compuesto anterior (LIV)



(LIII) R_c = cade-
na pentaacetoxipentílica



a 1745 cm^{-1} que se considera debida a la superposición de la banda $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$ de los grupos acetatos y del grupo CO_2Me de la porción de β -cetoester de la molécula; los compuestos modelos presentan la banda similar de CO_2Me a $1740\text{-}1745 \text{ cm}^{-1}$. Similarmente, la banda $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$ cetónico aparece tanto en LIII como en los compuestos modelos a $1715\text{-}1720 \text{ cm}^{-1}$. Las otras bandas, débiles, que se observan también en esta región (1640 cm^{-1} , $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$ de enol quelato del grupo ester; 1605 cm^{-1} , $\nu_{(\text{C}=\text{C})}$) se pueden atribuir a la presencia del enol LIIIa. La agrupación CH_2NO_2 da lugar a la banda de intensidad muy fuerte a 1555 cm^{-1} , correspondiente a la vibración de deformación asimétrica del grupo nitro; la correspondiente a la deformación simétrica aparece superpuesta, como en los casos discutidos anteriormente, con la vibración $\delta_s(\text{CH}_3)$ que aparece muy ancha y fuerte a 1370 cm^{-1} .

A favor de la estructura LIV del compuesto minoritario, se puede aducir lo siguiente:

-Su análisis elemental, correspondiente también a la fórmula $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_{15}$, indica que se trata de un isómero del β -cetoester LIII.

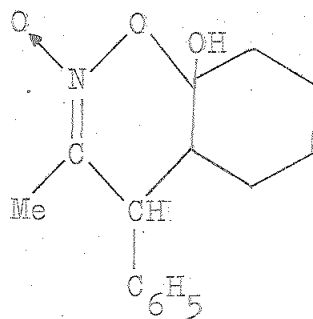
-El espectro UV muestra absorción fuerte (Figura 4), $\lambda_{\text{máx.}}$ 248 nm ($\log \epsilon$ 4,02), compatible con la de un ester nitrónico cíclico ($\lambda_{\text{máx.}}$ 240 nm)^{47b}.

-En el espectro de infrarrojo (Figura 4) no aparece la banda fuerte a aproximadamente 1570 cm^{-1} característica de la agrupación CH_2NO_2 de los nitroalcanos primarios³⁴. Por el contrario, aparece una banda intensa a 1650 cm^{-1} que se puede asignar a la vibración $\nu_{(\text{C}=\text{N})}$ ³⁴, además de dos bandas de grupo carbonilo: una de ellas, a 1750 cm^{-1} , muy ancha e intensa, se asigna a los grupos AcO ; la segunda, igualmente fuerte, a 1712 cm^{-1} , se considera debida a la vibración $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$ de un grupo ester ligado intramolecularmente por un enlace de hidrógeno. La región del $\nu_{(\text{OH})}$ muestra asimismo una banda fuerte y ancha a $3400\text{-}3460 \text{ cm}^{-1}$ debida al grupo hidroxilo enlazado intramolecularmente. No existen datos en la literatura que puedan servir de referencia para interpretar estos espectros; las sustancias de estructuras mas similares descritas son, el compuesto LXXVIII que presenta absorciones⁴⁶ a 1615 cm^{-1} y 3145 cm^{-1} atribuidas a vibraciones $\nu_{(\text{C}=\text{N})}$ y $\nu_{(\text{OH})}$, respectivamente, y un máximo en el ultravioleta a 228 nm ^{47a}, y los compuestos LXXIX, que

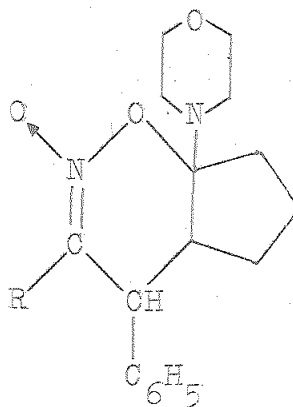
TABLA 5

Absorción en el IR

Comp. No.	Fase	ν (C=O) acetato	ν (C=O) ester	ν (C=O) cetona	ν (C=O) ester quelato	ν (C=C) enol	$\nu_a(\text{NO}_2)$ y $\nu_s(\text{NO}_2)$	ν (CN)	δ (CNO)
LIII	KBr	1750af	1715h	1640d	1605d	1605d	1555f 1370af	865m	600m
LXXIVa	KBr	1745f	1720f	1605d	1605d	1605d	1555f 1385f	895m	625m
LXXIVb	KBr	1738af	1719f	1670d	1648d	1648d	1562af 1372f	855m	611m



LXXVIII



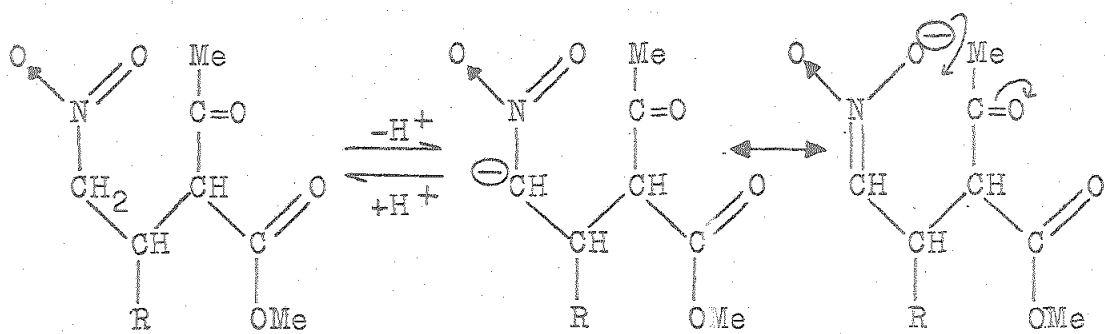
LXXIX R = Me, Et, C₆H₅.

presentan la banda ν (C=N) a aproximadamente 1610 cm^{-1} y el máximo del UV alrededor de 240 nm^{47b} .

-En el espectro de H^1 -RMN, realizado en deuterio-cloroformo a 60 MHz, se pueden identificar claramente un singlete de intensidad correspondiente a tres protones a δ 3,71 ppm asignable al grupo CO_2Me y un conjunto de singletes a aproximadamente δ 2,15 ppm, de intensidad total correspondiente a dieciocho protones que corresponden al grupo $=\text{C}-\text{Me}$ y a los cinco acetoxilos de la cadena del azúcar.

-En apoyo de las estructuras de LIII y LIV está también el hecho de que ambas sustancias se pueden obtener en la adición de Michael del acetoacetato de metilo al pentaacetoxi-D-gluc-l-nitro-l-hepteno (Esquema 19), como se describe en la sección siguiente (II.3.1.1.2.).

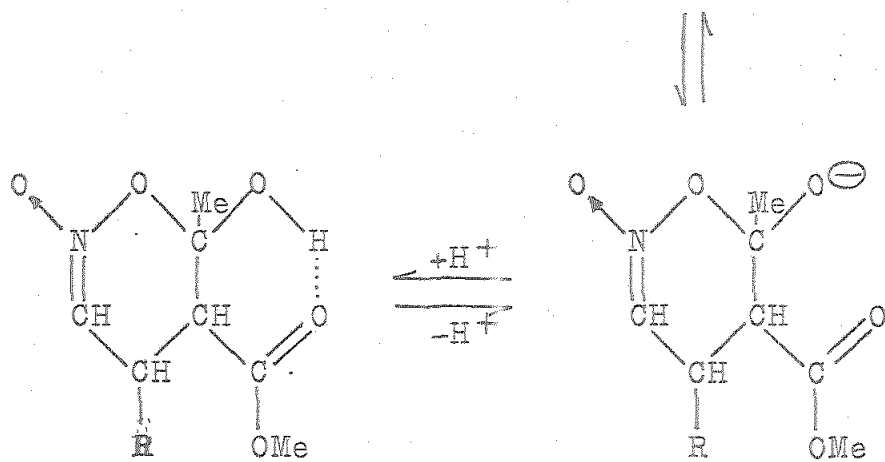
El ester nitrónico cíclico LIV se podría formar a partir del anión ambidente (LIIIb,c) del nitrocompuesto LIII. La O-alquilación de este anión por el grupo cetónico daría el anión (LIIIId) tautómero, que al protonarse produciría LIV, como se indica en el siguiente Esquema:



LIII

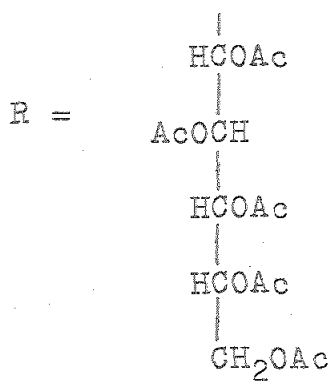
LIIIb

LIIIc



LIV

LIIIId



II.3.1.1.2. Adición de Michael de acetoacetato de metilo al pentaacetoxi-D-glucó-1-nitro-1-hepteno

Basándonos en los antecedentes^{3,45,49} existentes sobre adiciones de Michael de compuestos β -dicarbonílicos a nitroolefinas, hemos llevado a cabo la reacción de adición de acetoacetato de metilo (XIXb) al pentaacetoxi-D-glucó-1-nitro-1-hepteno (XIV) dado que el producto de adición que resultaría debería ser idéntico al compuesto LIII obtenido en la experiencia de hidrólisis comentada en el apartado anterior, lo cual al demostrar químicamente la estructura del citado compuesto confirmaría, a su vez, la estructura del aducto LI (ó LII).

El procedimiento seguido ha sido el siguiente:

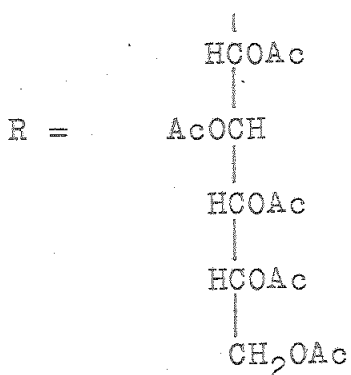
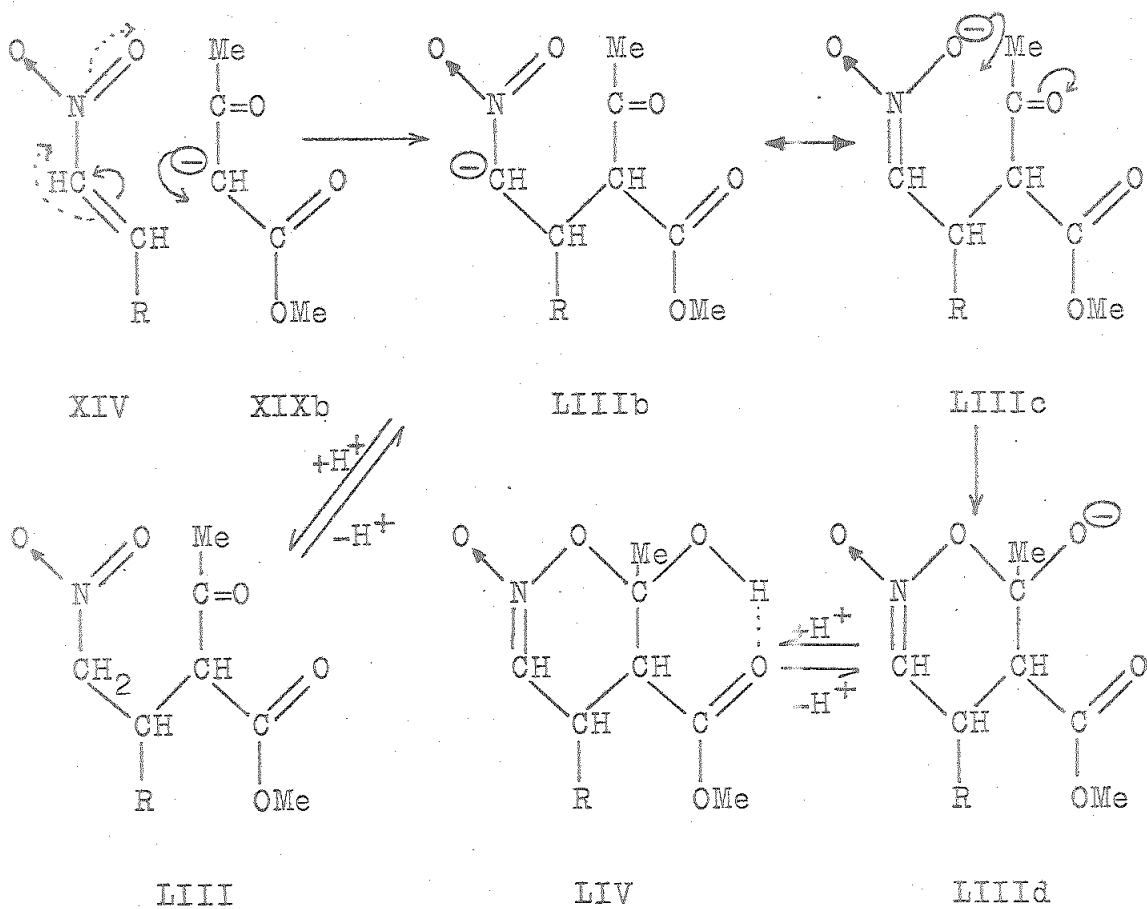
Se agregó, en proporción equimolecular, pentaacetoxi-D-glucó-1-nitro-1-hepteno a una solución de cantidades equimoleculares de acetoacetato de metilo y metóxido sódico en metanol absoluto y se mantuvo en agitación la mezcla de reacción durante cuatro horas a temperatura ambiente. El curso de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina de gel de sílice (eluyente b), detectándose al cabo de poco tiempo de comenzar la reacción la presencia de dos nuevos productos de R_f 0,36

(minoritario) y 0,22 (producto principal), respectivamente, en unión de cantidades apreciables de las sustancias de partida. Idénticos resultados, pero al cabo de varios días de reacción, se observaron en una segunda experiencia realizada de forma análoga a la anterior pero utilizando solo una cantidad catalítica de metóxido sódico. La reacción se dió por finalizada, en la primera de las experiencias reseñadas, al cabo de cuatro horas, al observar la total desaparición de las sustancias de partida, procediéndose a continuación a la desionización de la solución con Amberlita IR-120 H⁺. Los intentos de obtener cristalino alguno de los productos de la mezcla de reacción fracasaron, por lo que se evaporó el disolvente y el residuo seco obtenido se fraccionó cromatográficamente en columna seca de gel de sílice, empleando como eluyente el mismo utilizado para c.c.f. Por concentración de las fracciones con el compuesto de R_f 0,36 se obtuvo, con un rendimiento del 6%, un producto amorfo, cuyas propiedades físicas fueron idénticas a las presentadas por el compuesto de igual movilidad cromatográfica obtenido en la reacción de hidrólisis comentada en el apartado anterior. Por ello, asig-

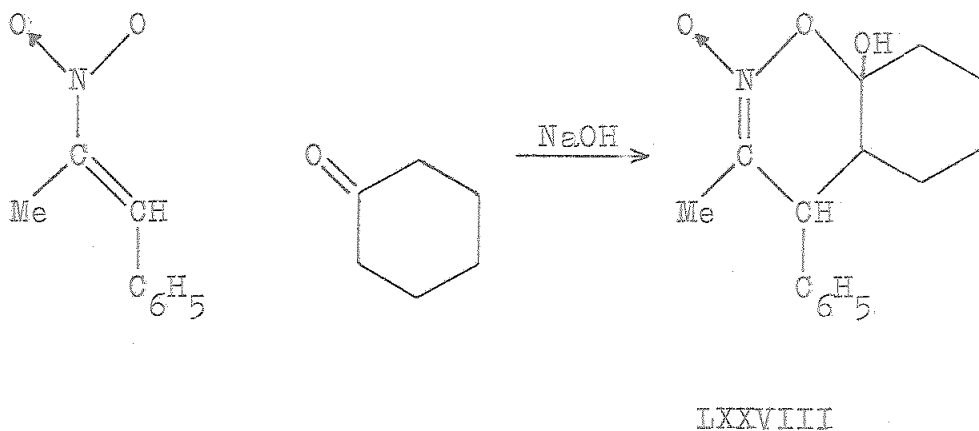
namos a esta sustancia la estructura de 5,6,7,8,9-penta-O-acetil-1,3,4-tridesoxi-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-eritro-L-ido (ó L-gulo, ó L-galacto, ó L-talo)no-mulosa (LIII). Por concentración de las fracciones con el producto principal de R_f 0,22 se obtuvo, pero con mayor rendimiento (54,2%), un sólido cristalino, el cual, despues de ser recristalizado de éter-hexano, mostró un p.f. 157-159°C, y fue idéntico en todas sus propiedades físicas al obtenido en la reacción de hidrólisis comentada anteriormente. El punto de fusión mixto con una muestra de esta última sustancia no sufrió depresión. A este segundo producto obtenido asignamos la estructura LIV, correspondiente a un ester nítrónico cíclico, forma tautómera cíclica del compuesto LIII.

El proceso total observado se puede interpretar como se indica en el Esquema 19a: la adición del anión del acetoacetato de metilo a la nitroolefina daría el anión ambidente LIIIb,c, ya mencionado en la sección anterior al formular la reacción de hidrólisis; la protonación de este anión en el carbono (ó sea, del mesómero LIIIb) daría el producto LIII, mientras la ~~reacción~~

Esquema 19a



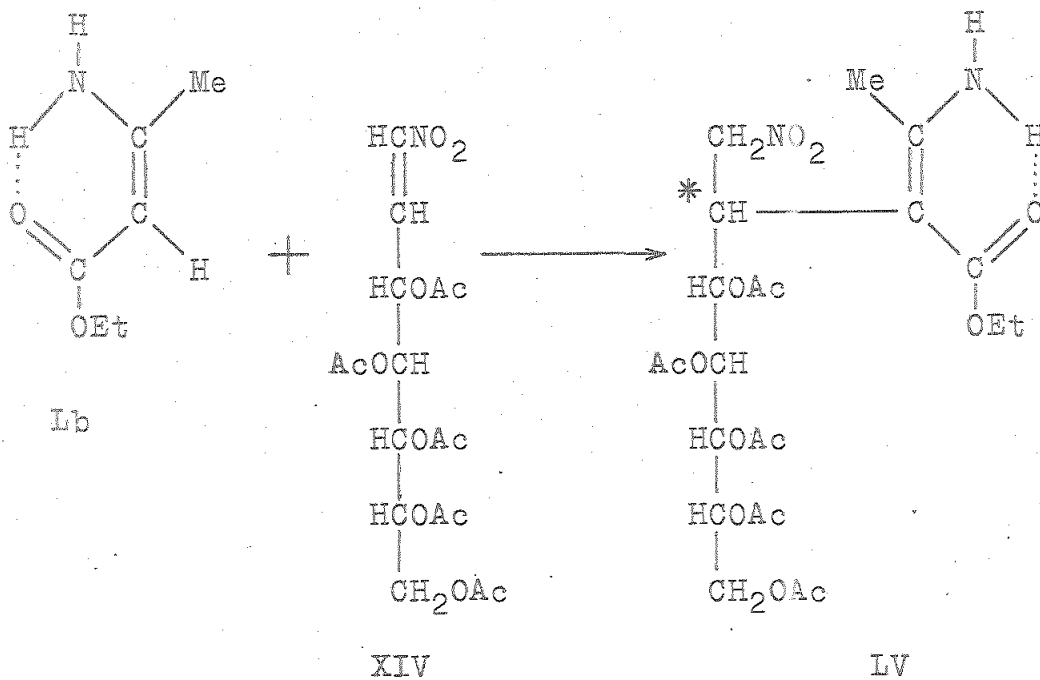
O-alcoholilación intramolecular de la forma mesómera LIIIc que lleva la carga en el oxígeno daría el anión LIIIId del ester nitrónico LIV. Existe en la literatura⁴⁶ el antecedente de una reacción similar entre la ciclohexanona y el 1-fenil-2-nitropropeno en la que se forma el ester nitrónico cíclico LXXVIII, como se indica a continuación:



II.3.1.2. Reacción con 3-aminocrotonato de etilo. Formación del aducto: (Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-amino-3-etoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-D-ido(ó D-gulo)-2-noneno

Se ha estudiado la reacción de pentaacetoxi-D-glucó-1-nitro-1-hepteno (XIV) con 3-aminocrotonato de etilo (Ib) (Esquema 20). La reacción se llevó a cabo en etanol 96% y a temperatura ambiente, en un primer ensayo, y en el mismo disolvente a temperatura de reflujo (80°C) en un ensayo posterior. El curso de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina (eluyente c), detectándose en ambas experiencias la presencia de un producto de R_f 0,46, de distinta movilidad que las sustancias de partida, a las pocas horas de comenzar la reacción. Esta se dió por finalizada a las 60 horas y a las dos horas, respectivamente, para el ensayo efectuado a temperatura ambiente y para el realizado a temperatura de reflujo, al comprobar cromatográficamente que la mezcla de reacción contenía principalmente el nuevo producto formado y solo se apreciaban trazas de los productos de partida. En ambos casos se consiguió aislar este producto de la mezcla de reacción, en forma crista-

Esquema 20



lina, con rendimientos del 40-60%. Después de ser recristalizado de etanol-agua (1:1) mostró p.f. de 123-124°C y un poder rotatorio específico $[\alpha]_{\lambda}^{23^{\circ}\text{C}} -8,6$ (c 1,04 en piridina). Su fórmula empírica (C₂₃H₃₄N₂O₁₄), de acuerdo con el análisis elemental encontrado, indica que la reacción tuvo lugar llevándose a cabo una adición mol a mol entre las sustancias de partida. Así, al compuesto obtenido le asignamos la estructura de (Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-amino-3-etoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-D-ido(ó D-gulo)-2-noneno (IV).

La estructura del compuesto LV está apoyada, aparte de su composición elemental, por los siguientes hechos:

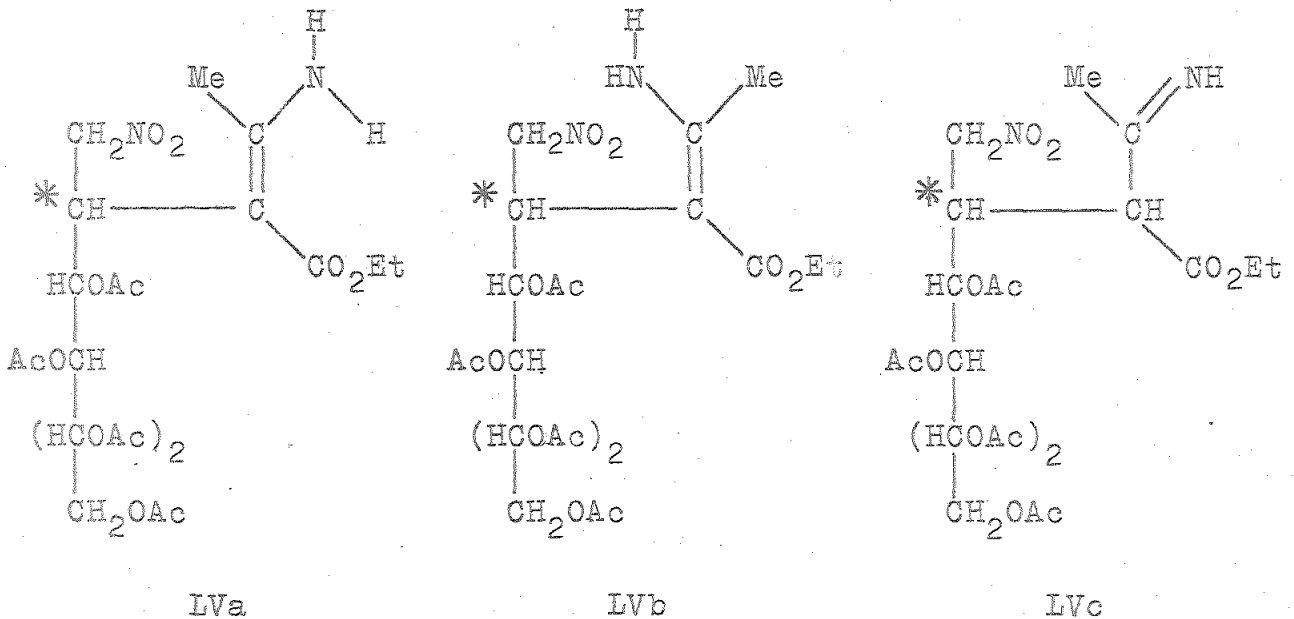
-Da reacción positiva (rosa violeta) efímera con el reactivo Ehrlich, cuando se calienta suavemente el cromatoplateo en el cual ha sido desarrollado cromatográficamente, tal como se ha observado en otras enaminas⁴⁰ similares.

-El espectro de absorción en el UV, presenta un único máximo a 280 nm, $\log \epsilon$ 4,25, análogo al que presentan los compuestos LI y LII estudiados en el apartado II.3.1.1., y comparable a los que presentan otros 3-aminocrotonatos modelos sintetizados y estudiados recientemente en este laboratorio⁴⁵ (Sección II.3.1.1.).

-El espectro de infrarrojo de este compuesto, análogo a los obtenidos para los compuestos LI y LII, presenta máximos que indican la presencia de los grupos característicos de la estructura asignada (Tabla 3). Revela, al igual que los espectros de 3-aminocrotonatos sencillos (La y Lb)^{39c} y de los 3-aminocrotonatos modelos ya mencionados (LXXIIIa,b)⁴⁵, que el compuesto LV, tanto

en estado sólido como en disolución, existe exclusivamente, ó casi exclusivamente, en una forma isomérica de configuración (Z) con enlace de hidrógeno intramolec-
lar. El espectro en disolución diluida en tetracloruro de carbono muestra una banda a 3510 cm^{-1} que se asigna a la vibración $\nu_{(\text{NH})}$ de un grupo NH libre. En disolución en deuteriocloroformo la banda se desplaza ligeramente (3500 cm^{-1}) debido a la interacción con el disolvente. En fase sólida el desplazamiento llega a 3440 cm^{-1} debido a asociaciones intermoleculares. La otra banda en esta región, a $3300\text{--}3320\text{ cm}^{-1}$, se asigna al grupo NH unido intramolecularmente al grupo éster CO_2Et , basándonos en su posición y en el hecho de que esta no varíe prácticamente ni con la polaridad del medio ni con la fase. Se observa, tanto en disolución en CDCl_3 como en CCl_4 una banda muy débil a 3400 cm^{-1} , que también aparece en los 3-aminocrotonatos sencillos mencionados mas arriba y en los compuestos II y LIII ya estudiados, que se asigna de la misma manera, ó sea, bien a la vibración simétrica $\nu_{(\text{NH}_2)}$ de un grupo amino libre ó a la vibración $\nu_{(\text{NH})}$ de un grupo imino, de pequeñas proporciones de isómeros con las estructuras LVa y/ó LVb y/ó LVc que

en cualquier caso estarían en equilibrio con la forma (Z) quelatada del eneminoéster fuertemente predominante.



La región del doble enlace muestra, además de la ancha e intensa banda de acetato (a 1750 cm^{-1} en fase sólida (KBr) y 1745 cm^{-1} en CDCl_3), las tres bandas intensas características de estos compuestos: la de mayor frecuencia, 1658 cm^{-1} en fase sólida (KBr) y 1660 cm^{-1} en CDCl_3 , se asigna a la $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$ del ester en la forma quelatada, mientras que las otras dos bandas, 1602 cm^{-1} en disolución, 1612 cm^{-1} en KBr, y 1518 cm^{-1} en disolución, 1525 cm^{-1} en KBr, se consideran originadas por vibraciones del esqueleto $\text{C}=\text{C}-\text{NH}_2$. La vibración asimétrica $\nu_{(\text{NO}_2)}$ da lugar a una banda intensa a $1552-1553\text{ cm}^{-1}$, al igual

que en los 3-aminocrotonatos modelos LXXIIIa y LXXIIIb anteriormente citados. Como en el caso de los esterres metílicos II y III similares, la banda característica de la vibración simétrica se considera que queda solapada por la banda fuerte correspondiente a la vibración de flexión simétrica de los grupos metilos de la molécula. La asignación de otras bandas características de esta sustancia que se da en la Tabla 3 se ha hecho, como en los casos anteriores, por comparación con los datos espectroscópicos de infrarrojo de los compuestos modelos.

-El espectro de H^1 -RMN de IV, realizado en deutero-cloroformo a 100 MHz, también está en concordancia con la estructura propuesta. Los valores de los desplazamientos químicos (δ), intensidades (en número de protones) y constantes de acoplamiento, J (en Hz), se indican en la Tabla 4. Los protones amínicos no se lograron localizar en el espectro probablemente debido al ensanchamiento de las bandas provocado por la relajación inducida por el ^{14}N y/o los efectos de intercambio mencionados al discutir el espectro de II. En la zona comprendida entre 3,68-5,64 ppm resuenan los protones de la ca-

dena de azúcar (H-1'1", H-4, H-5, H-6, H-7, H-8, H-9,9"), correspondiendo la señal de intensidad 1H a 3,68 ppm al protón H-4 que es el único de la cadena unido a un átomo de carbono no ligado a heteroátomo, y como tal se considera que debe resonar a campo mas elevado; esta señal aparece desdoblada en un sextuplete como consecuencia de los acoplamientos con el par de protones (H-1', H-1") no equivalentes del grupo CH_2NO_2 ($J_{1',4}$, $J_{1'',4}$ 7 Hz) y con H-5 ($J_{4,5}$ 10 Hz). La resonancia de intensidad 1H a campo mas bajo (5,64 ppm) se debe a H-5, apareciendo la señal desdoblada en un doble doblete, por acoplamiento con H-4 ($J_{4,5}$ 10 Hz) y H-6 ($J_{5,6}$ 3 Hz). Estos acoplamientos se han puesto de manifiesto por doble resonancia: al irradiar con una segunda frecuencia el protón H-5, el sextuplete correspondiente a H-4 se transforma en un triplete ($J_{1',4}$, $J_{1'',4}$ 7 Hz), y, análogamente, al irradiar el protón H-4, el doble doblete que corresponde a H-5 se convierte en un doblete no completamente resuelto de $J_{5,6} \approx 3$ Hz. El multiplete complejo de intensidad total 3H a 4,92-5,18 ppm se asigna al resto de protones antes mencionados (H-6, H-7, H-8) y el triplete que aparece a 4,55 ppm, de acuerdo con su inte-

gral, al par de protones del CH_2NO_2 (H-1', H-1''). La señal compleja que aparece en la zona de 3,99 a 4,30 ppm se asigna al resto de protones metilénicos de la molécula (H-9, H-9' y $-\text{CH}_2-$ del grupo CO_2Et). Aproximadamente a 1,32 ppm aparece un triplete, que corresponde a los protones metílicos del grupo CO_2Et . El hecho de que el grupo $=\text{C}-\text{Me}$ solo dé una señal apreciable en el espectro a $\sim 2,0$ ppm, confundida con las señales de los grupos acetoxílicos de la cadena, permite concluir que, como en el caso del ester metílico II, el compuesto IV existe en una sola forma isómera, y, tomando como referencia los valores de δ observados para 3-amino-crotonatos modelos^{39a,45} ya mencionados, deducimos que el compuesto existe apreciablemente, en disolución en deuteriocloroformo, en una sola forma isomérica de configuración (Z).

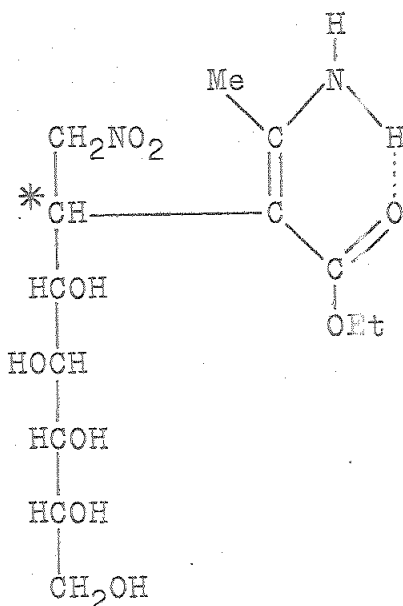
II.3.1.2.1. (Z)-2-amino-3-etoxicarbonil-5,6,7,8,9-pentahidroxi-4-nitrometil-D-glicero-D-ido(ó D-gulo)-2-noneno

Con objeto de obtener una prueba química de la estructura del aducto IV, que fuese de otro tipo de la

usada en el caso del ester metílico LI similar y, nos permitiera tener mas datos del comportamiento químico de estas sustancias, hemos ensayado su O-desacetilación catalítica por el procedimiento de Zemplén. Esta experiencia era, por otra parte interesante, ya que es conocido¹⁰ que los acetatos de los nitropoliolos (de los cuales LI, LII y LV son derivados con cadena ramificada) no se logran convertir en los nitropoliolos originarios por los métodos habituales de transesterificación ó hidrólisis, sino que sufren descomposiciones mas profundas.

Cuando una solución del aducto LV en metanol absoluto se trató con unas gotas de solución de metóxido sódico 0,2N en metanol y la solución, inicialmente con reacción débilmente básica (pH 9), se dejó a temperatura ambiente, se observó que había un consumo lento de la base retrocediendo el pH hasta un valor próximo a la neutralidad. La operación se repitió un número de veces observándose el mismo efecto a la par que una gradual disminución (c.c.f., eluyente b) de la concentración del aducto LV y la aparición de producto(s) que en el eluyente usado no avanzaban. Finalmente el pH básico

se mantuvo y el compuesto de partida terminó por consumirse, lo cual hacía presumir que hubiese ocurrido la O-desacetilación y la formación simultánea del nitronato sódico del producto O-desacetilado. La sal sódica se descompuso por tratamiento con Amberlita IR-120 (forma ácida) y la solución resultante examinada cromatográficamente (c.c.f., eluyente d) mostró la presencia de un producto principal de R_f 0,36, acompañado de otros minoritarios de menor movilidad. El fraccionamiento de esta mezcla de productos en una columna seca de gel de sílice, empleando el mismo eluyente d, dió (19%) el producto O-desacetilado LVI como un sólido semicristalino que se recristalizó de éter-acetona, mostrando entonces un p.f. de 127-129°C y un poder rotatorio específico $[\alpha]_{\lambda}^{23^{\circ}\text{C}}$ - 62,0 (c 0,1 en etanol).



LVI

La estructura de este compuesto se demuestra como sigue:

-El análisis elemental encontrado corresponde al calculado para $C_{13}H_{24}N_2O_9$.

-Da la reacción positiva (rosa violeta) efímera con el reactivo Ehrlich, característica de estos compuestos.

-El espectro de absorción en el UV presenta un único máximo de absorción a 281 nm, $\log \epsilon$ 4,0, análogo al que presentan los compuestos LI, LII y LV ya citados y los 3-aminocrotonatos (LXXIIIa,b) modelos.

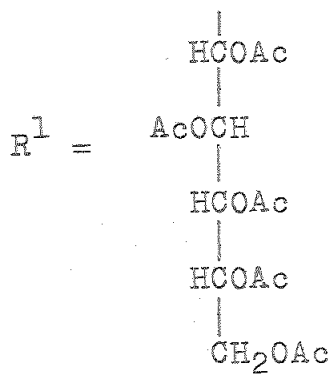
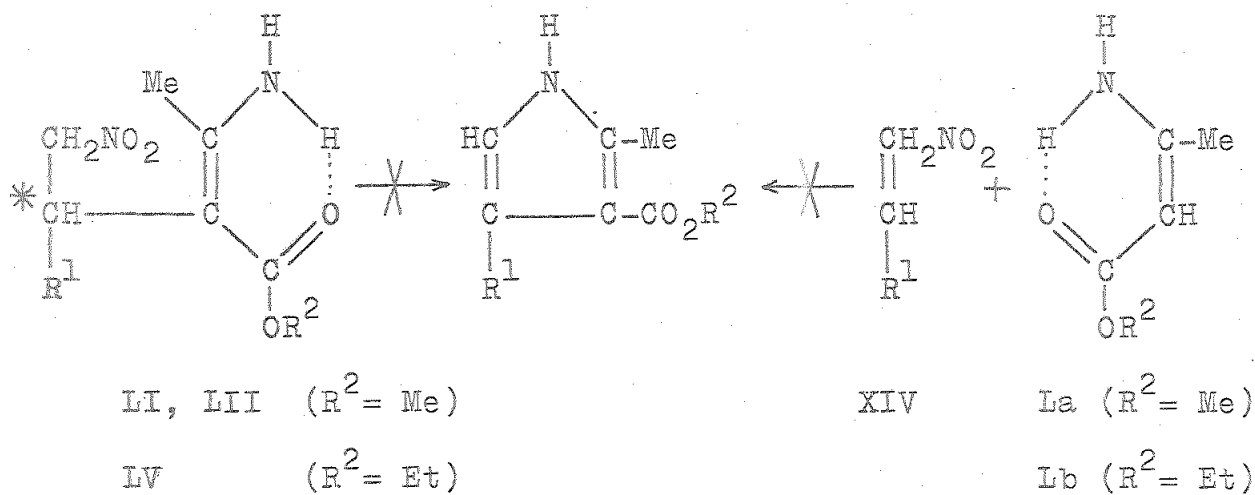
-El espectro de IR presenta los máximos previsibles para la estructura asignada (Tabla 3). Al igual que ocurría con los aductos acetilados LI, LII y LV y con los 3-aminocrotonatos modelos sencillos, las moléculas correspondientes a este aducto O-desacetilado existen, en estado sólido, en una única forma isomérica que tiene la configuración (Z); además, el estudio de la región $\nu_{(NH)}$ delata la presencia de un enlace de hidrógeno intramolecular ya que la banda que aparece a 3490 cm^{-1} se asigna a la vibración $\nu_{(NH)}$ de un grupo enlazado inter-

molecularmente y la que aparece a 3250 cm^{-1} se atribuye al grupo N-H unido intramolecularmente al grupo ester. Aparece también en esta región la ancha banda característica correspondiente a la vibración de tensión del grupo O-H a $3380\text{-}3400\text{ cm}^{-1}$. La región del doble enlace presenta las tres bandas características de la forma enaminoester quelatada típicas de estos compuestos, a 1660 , 1610 y 1510 cm^{-1} , atribuidas, respectivamente, a la $\nu(\text{C}=\text{O})$ del grupo CO_2Et quelatado y a las vibraciones del esqueleto $\text{C}=\text{C}-\text{NH}_2$. Las vibraciones de tensión asimétrica y simétrica del grupo $-\text{NO}_2$ dan lugar, respectivamente, a bandas intensas a 1540 y 1360 cm^{-1} .

II.3.1.3. Intentos de ciclación a derivados pirrólicos de los aductos de esteres 3-aminocrotónicos y pentaacetoxi-D-glucó-1-nitro-1-hepteno

Ya que las reacciones de pentaacetoxi-D-glucó-1-nitro-1-hepteno y esteres 3-aminocrotónicos con grupo amino primario, en condiciones suaves, conducen a la formación de los compuestos de adición con las estructuras indicadas en los apartados anteriores, hemos realizado otras experiencias en condiciones mas enérgi-

cas de reacción (temperatura de reflujo del disolvente utilizado), empleando tanto las mismas sustancias de partida indicadas mas arriba como disoluciones concentradas de los aductos LI, LIII y LV preparados a partir de ellas, con el fin de estudiar la estabilidad térmica de los aductos y si es posible su transformación en esterés 4-(pentaacetoxipentil)-pirrol-3-carboxílicos no sustituidos en el átomo de nitrógeno, tal como indica el siguiente Esquema:



Los ensayos se llevaron a cabo con los compuestos aductos II, LIII y LV, ó bien con el ester 3-aminocrotónico apropiado y el pentaacetoxi-D-gluco-1-nitro-1-hepteno, utilizando como disolventes etanol 96% y metanol absoluto, y sometiendo la mezcla de reacción a un calentamiento a reflujo que llegó, en alguno de los casos, a las 24 horas. La posible evolución de la mezcla de reacción se siguió por cromatografía en capa fina de gel de sílice utilizando en cada caso el eluyente adecuado (Sección II.3.1.1. y II.3.1.2.), comprobándose que en los ensayos usando los aductos, estos permanecían inalterados, y en los ensayos usando los ester 3-aminocrotónicos y la nitroolefina el único producto formado era el aducto correspondiente. También se observó un paulatino ennegrecimiento de la solución, con la consiguiente aparición de productos coloreados que no muestran movilidad alguna (c.c.f., eluyentes a y c), y que se supuso se trataban de productos de descomposición de los aductos ya descritos.

Los resultados obtenidos nos indican, por tanto, que los aductos de esta clase con grupo amino primario no son susceptibles de ciclarse en 4-(pentaacetoxipen-

til)pirroles por simple calefacción en las condiciones indicadas, ni que tampoco es posible producir estos pirroles por tratamiento directo de los 3-aminocrotonatos primarios Ia y Ib con la (pentaacetoxi)-nitroolefina XIV. Esta conclusión está de acuerdo con la observada por Grob y colaboradores^{8,9} en sus estudios con el 1-nitro-1-propeno, es decir, que los esterés 3-aminocrotónicos con NH₂ primario no son sustancias apropiadas para obtener pirroles.

II.3.2. Reacciones de esteres 3-(monoalquilamino)crotónicos con pentaacetoxi-D-gluco-1-nitro-1-hepteno

Los esteres 3-(alquilamino)crotónicos reaccionan con el pentaacetoxi-D-gluco-1-nitro-1-hepteno dando dos tipos de productos según las condiciones en que se lleve a cabo la reacción. Cuando esta se realiza a temperatura ambiente se observa una adición casi cuantitativa de tipo Michael del ester crotónico a la nitroolefina similar a las descritas en apartados anteriores. Si las condiciones son mas drásticas (temperatura de 80°C, solventes polares próticos, tiempos de reacción largos) se producen esteres 4-(D-gluco-pentaacetoxipentil)-3-pirrol-carboxílicos con rendimientos del 27 al 40%. Por otra parte, es posible transformar los productos de adición en los compuestos pirrólicos, obteniendo estos últimos con mejores rendimientos (42-45%). Este hecho demuestra que los aductos son sustancias intermedias en la formación de pirroles.

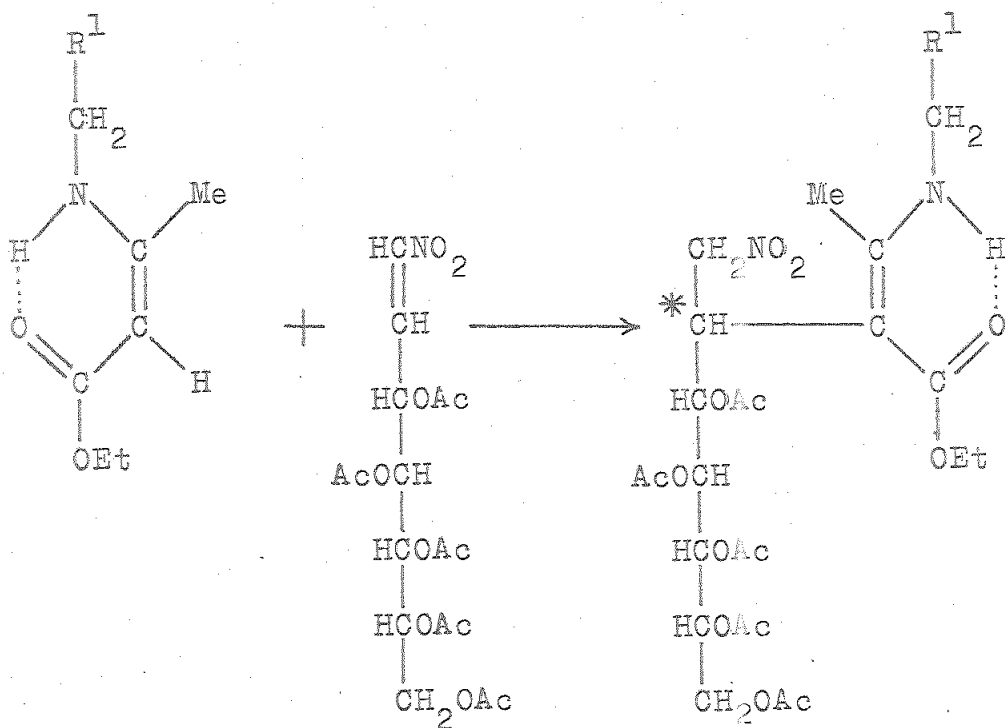
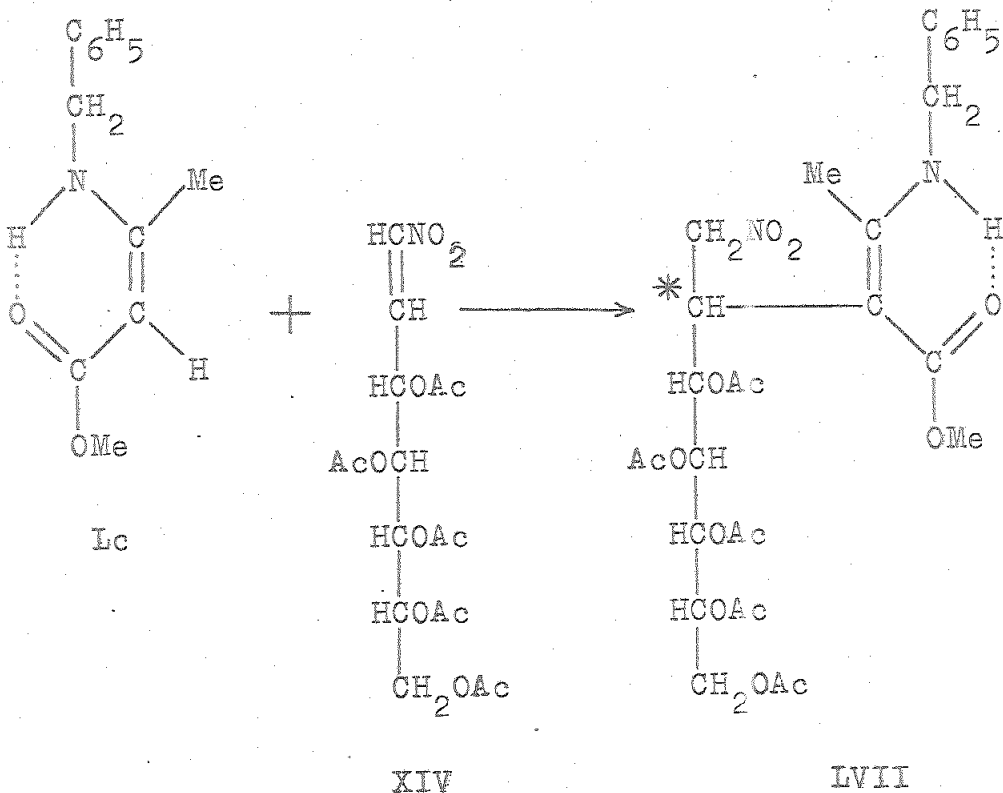
En las secciones siguientes describimos estos tres tipos de reacciones.

II.3.2.1. Reacciones de adición

Las reacciones de adición de 3-(bencilamino)crotonato de metilo (Lc), 3-(bencilamino)crotonato de etilo (Ld), 3-(veratrilamino)crotonato de etilo (Le) y 3-(n-butilamino)crotonato de etilo (Lf) al pentaacetoxi-D-gluco-1-nitro-1-hepteno (XIV) tienen lugar como se indica en el Esquema 21.

Estas reacciones ocurren cuando se dejan estar cantidades equimoleculares de los reactantes en disolución de solventes tales como éter, acetonitrilo ó alcoholes a temperatura ambiente. El estudio por c.c.f. del proceso pone de manifiesto que la formación del aducto ocurre inmediatamente y que la velocidad de la reacción depende de la polaridad y tipo de disolvente. Para disolventes apróticos (éter, acetonitrilo), la velocidad de reacción aumentó con la polaridad (velocidad en acetonitrilo mayor que la velocidad en éter); los solventes próticos, como alcoholes, son de efectividad comparable al acetonitrilo, y mas alta si la polaridad se aumenta por adición de agua. El uso de alcoholes tiene, sin embargo, el inconveniente, de que la reacción no se detiene en el proceso de adición, observándose ya a temperatu-

Esquema 21



Ld ($\text{R}^1 = -\text{C}_6\text{H}_5$)

Le ($\text{R}^1 =$
)

Lf ($\text{R}^1 = -(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$)

XIV

LVIII ($\text{R}^1 = -\text{C}_6\text{H}_5$)

LIX ($\text{R}^1 = -\text{C}_6\text{H}_3(\text{OMe})_2$)

LX ($\text{R}^1 = -(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$)

ra ambiente, la transformación parcial de los aductos en pirroles; la formación de mezclas de los dos tipos de productos dificulta el posterior proceso de aislamiento y purificación de los aductos.

En la Tabla 6 se enumeran los compuestos obtenidos y se han resumido las condiciones experimentales usadas: disolvente, tiempo de reacción requerido para el consumo de los reactantes, eluyentes usados en las c.c.f. y R_f de los aductos. Se puede observar en la Tabla que, a veces, el R_f del pentaacetoxi-D-gluc-1-nitro-1-hepteno, designado R_{fNO} , es muy similar al del aducto que se forma; en estos casos, la distinción entre las dos sustancias se pudo realizar por su diferencia en reacciones coloreadas: solamente el aducto da reacción positiva (rosa violácea) al calentar suavemente el cromatoplateo con reactivo de Ehrlich, tornándose este color en pardo al calentar mas largo tiempo. Por otra parte, solo la mancha del aducto pardea dejando el cromatoplateo sin revelar al aire.

En las experiencias usando acetonitrilo y éter, en que solo se observa la reacción de adición, el producto se obtiene por mera evaporación del disolvente. Cuando se usaron alcoholes, la mayor complejidad de la

TABLA 6

Reacción de adición de ésteres 3-(monoalquilamino)crotónicos al pentaacetoxi-D-glucó-1-nitro-1-hepteno

Nombre del compuesto obtenido	Comp. Nº.	Ester crot. Disolvente de partida utilizado	Eluy. (c.c.f.)	R _f aducto (R _f NO*)	Rendimientos (%)	Duración de la reacción	
(Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-bencilamino-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-D-ido(D-gulo)-2-noneno	LVII	Lc	Acetonitrilo	c	0,56(0,60)	80,7	8 horas
(Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-bencilamino-3-etoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-D-ido(D-gulo)-2-noneno	LVIII	Ld	Eter	c	"	92	8 días
(Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-3-etoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-D-ido(D-gulo)-2-noneno	LIX	Le	Acetonitrilo	c	0,57(0,60)	75,8	8-10 horas
(Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-3-etoxicarbonil-4-nitrometil-2-veratrilamino-D-glicero-D-ido(D-gulo)-2-noneno	LX	Lf	Eter	c	"	10	"
(Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-3-etoxicarbonil-4-nitrometil-2-veratrilamino-D-glicero-D-ido(D-gulo)-2-noneno	LXI	Lg	Eter	c	"	79,1	8 días
(Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-3-etoxicarbonil-4-nitrometil-2-veratrilamino-D-glicero-D-ido(D-gulo)-2-noneno	LXII	Lh	Eter	c	"	91,7	12 horas
(Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-3-etoxicarbonil-4-nitrometil-2-veratrilamino-D-glicero-D-ido(D-gulo)-2-noneno	LXIII	Li	Acetonitrilo	c	0,61(0,60)	72,8	1 hora
(Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-3-etoxicarbonil-4-nitrometil-2-veratrilamino-D-glicero-D-ido(D-gulo)-2-noneno	LXIV	Lj	Eter	c	"	-	2-3 horas
(Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-3-etoxicarbonil-4-nitrometil-2-veratrilamino-D-glicero-D-ido(D-gulo)-2-noneno	LXV	Lk	Eter	c	"	87	3 días

* R_f de pentaacetoxi-D-glucó-1-nitro-1-hepteno (c.c.f., eluyente utilizado en cada caso)

mezcla de reacción obligó a una separación cromatográfica en columna de sílica-gel. Mas detalles del proceso de aislamiento y purificación se dan en la PARTE EXPERIMENTAL. Los rendimientos obtenidos de aductos se indican en la Tabla 6.

En la reacción de adición se forma un nuevo centro quiral, como se ha discutido anteriormente, siendo posible la formación de dos diastereoisómeros. En estos casos no hubo indicación cromatográfica que nos señalara la existencia de los dos isómeros; es de presumir, que estos no difieren apreciablemente en sus propiedades físicas ó, menos probablemente, que la reacción de adición es estereoselectiva en estos casos. Los productos aislados fueron, quizás por ser mezclas de los dos isómeros, sólidos amorfos, higroscópicos, muy alterables a la luz.

Las estructuras que se proponen para ellos se basan en las siguientes consideraciones:

-Sus fórmulas empíricas, de acuerdo con los análisis elementales encontrados, indicaron que las reacciones tuvieron lugar llevándose a cabo, en todos los casos, una adición mol a mol entre las sustancias de partida; estos análisis elementales encontrados correspondieron,

en cada uno de los compuestos obtenidos, a los calculados para las estructuras propuestas.

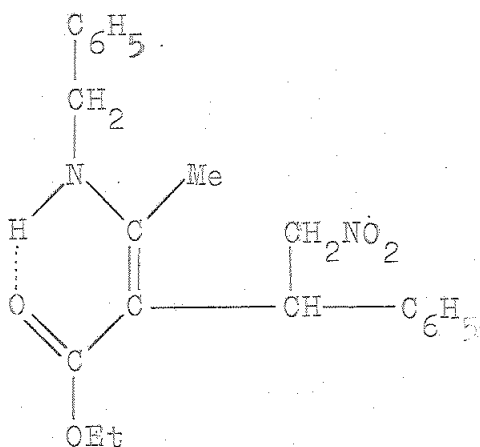
-Los espectros de absorción en el ultravioleta (Tabla 7) presentan un único máximo de absorción característico, a 293-296 nm, $\log \epsilon$ 4,14 a 4,33, semejante al de otros 3-(monoalquilamino)crotonatos de alquilo mas sencillos como 3-(bencilamino)crotonato de etilo (Id), ($\lambda_{\text{máx.}}$ 286,5 nm, $\log \epsilon$ 4,3)³⁸, 3-(veratrilamino)-crotonato de etilo (Ie), ($\lambda_{\text{máx.}}$ 284 nm, $\log \epsilon$ 4,29) y 3-(n-butilamino)crotonato de etilo (If), ($\lambda_{\text{máx.}}$ 285 nm, $\log \epsilon$ 4,32)³⁵. El desplazamiento del máximo hacia longitudes de ondas mas largas, en relación a estos 3-(monoalquilamino)crotonatos de etilo mas sencillos, se atribuye a la presencia del sustituyente en posición 2 de la molécula. En apoyo de esta última consideración cabe citar que el 3-bencilamino-2-(1-fenil-2-nitroetil)-crotonato de etilo (LXXIIIc), compuesto modelo sintetizado y estudiado recientemente en este laboratorio⁴⁵, presenta un único máximo de absorción a 295 nm, $\log \epsilon$ 4,27. A efecto ilustrativo se incluye, Figura 5, el espectro UV del (Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-bencilamino-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-D-ido(D-gulo)-2-noneno (LVII).

TABLA 7

Absorción en el UV

Comp. Nº.	Disolvente	$\lambda_{\text{máx.}}$ (log ϵ)
LVII	Etanol abs.	294 (4,17)
LVIII	Etanol abs.	295 (4,23)
LIX	Etanol abs.	293 (4,14)
LX	Etanol abs.	296 (4,33)
* LXXIIIc	Etanol abs.	295 (4,27)

* El dato referente al compuesto LXXIIIc se incluye con fin comparativo.



LXXIIIc

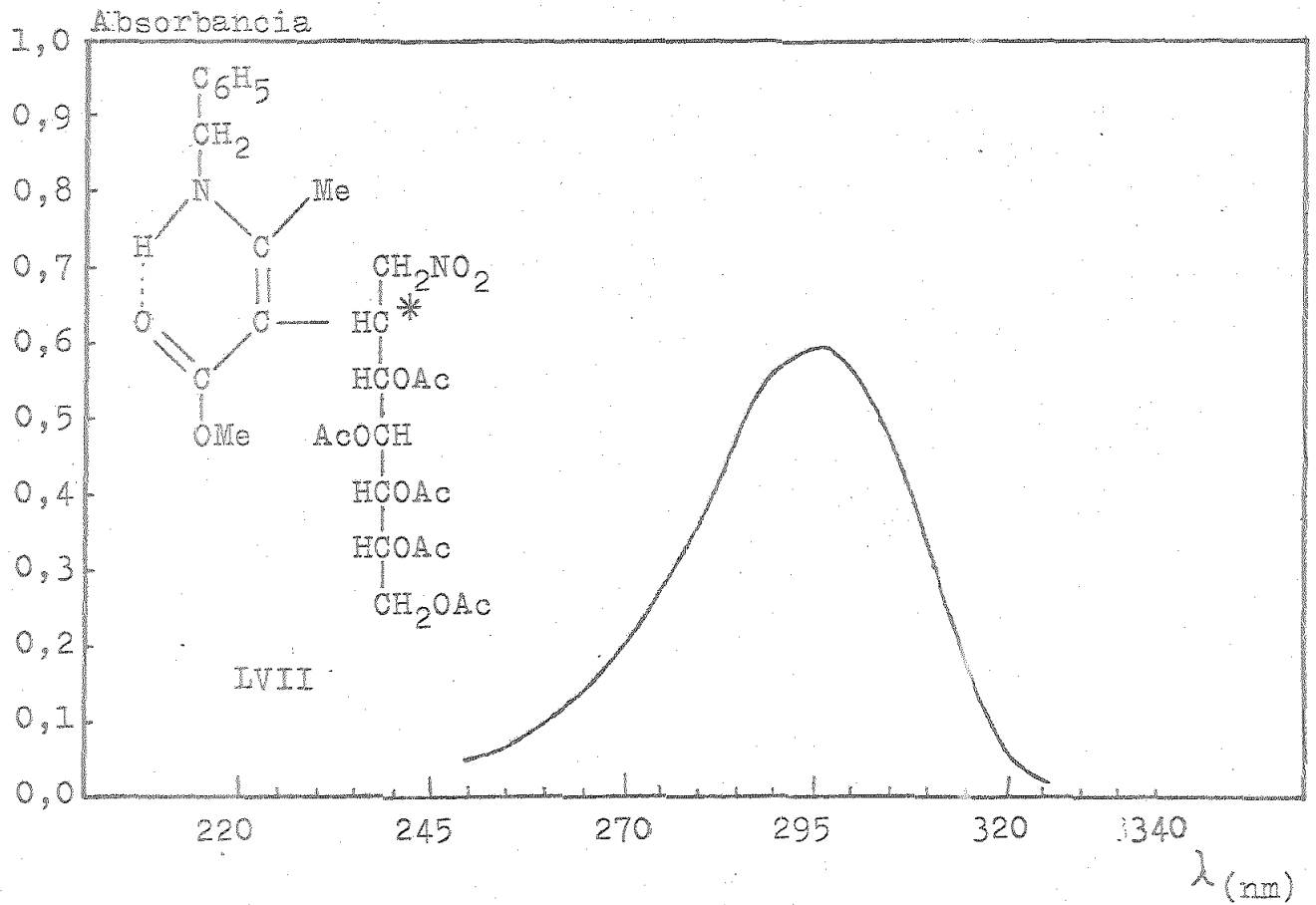
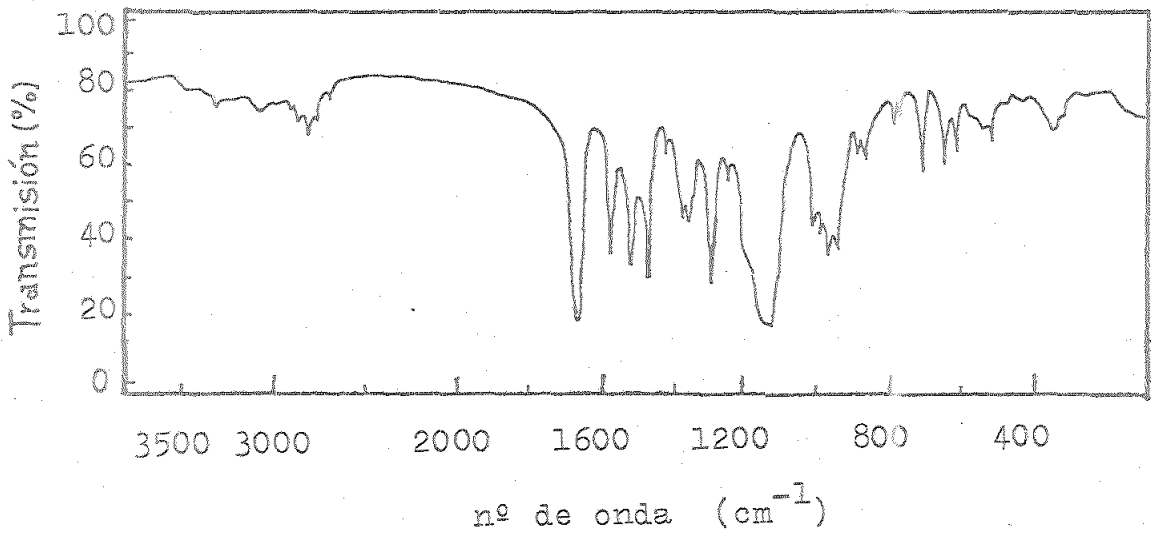


Fig. 5. Espectros UV e IR del 5,6,7,8,9 pentaacetoxi-2-bencilamino-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-D-ido(D-gulo)-2-noneno (forma Z) (LVII)



-Los espectros de absorción en el infrarrojo de LVII (Figura 5), LVIII, LIX y LX, análogos entre sí, muestran bandas que indican la presencia de los grupos característicos de las estructuras asignadas (Tabla 8), al mismo tiempo que revelan que las moléculas correspondientes existen, en estado sólido, en una sola forma isomérica que tiene la configuración (Z). Estudio de la región $\nu_{(NH)}$ revela la presencia de un enlace de hidrógeno intramolecular fuerte ya que, tomando como ejemplo típico de estos espectros el correspondiente al 5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-bencilamino-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-D-ido(D-gulo)-2-noneno (LVII), la banda que aparece a 3240 cm^{-1} , asignada a la vibración $\nu_{(NH)}$, indica un enlace de hidrógeno mas intenso que en el 3-(bencilamino)crotonato de metilo (Lc) (3294 cm^{-1} en fase líquida). En la región del doble enlace, además de la banda intensa a 1750 cm^{-1} asignada a la $\nu_{(C=O)}$ de los acetatos de la cadena, aparecen las dos bandas características de aminocrotonatos monosustituidos a 1652 y 1595 cm^{-1} , indicando la magnitud de la frecuencia de la primera de ellas, asignada a la $\nu_{(C=O)}$ del grupo CO_2Me , un enlace intramolecular muy fuerte. La vibración asimétrica $\nu_{(NO_2)}$

TABLA 8

Absorción en el IR

Comp. No.	Fase	ν (NH) libre	ν (C=O) acetato est. quel.	ν (C=O) anillo aromát.	ν_a (NO ₂) ν_s (CH ₃)	δ (CH) δ (CN)	ν (CN) δ (CNO)	
LVII	KBr	3240d	1750F	1652f	1595f	1580h 1498d	1372f	735m 697m
LVIII	KBr	3260d	1755F	1650f	1595f	1580h 1498d	1372f	735d 700d
LIX	KBr	3250d	1750F	1645f	1593f	1515f	1370f	855d 805d
LX	KBr	3240ad	1755F	1645f	1595f		1373f	855d 600d
Lc	líquido (Z)	3294md		1653f	1607F			
	(Z)	3292md		1652F	1608F			
Ld	líquido	3375 ^a h		1684	1553 ^a			
	(E)							
Le	KBr (Z)	3270d		1642F	1592F	1520m		872d
	(Z)					1493m		805d
Lf	líquido	3285d		1651F	1609F			
	(Z)							
	(E)	3367 ^a		1688.	1535 ^a			
LXXIIIc	KBr	3250a		1663f	1593af	1498m 1472d	1370m	742m 695m

a.- asignada al grupo N-H enlazado intermoleculáramente.

da lugar a una banda intensa a 1555 cm^{-1} , al igual que en el 3-aminocrotonato modelo LXXIIIc antes citado. Como en casos anteriores, la banda característica de la vibración simétrica $\nu(\text{NO}_2)$ es difícil de localizar en el espectro debido a la posible superposición con la banda característica de la vibración de flexión simétrica de los grupos metilo de la molécula. La asignación de otras bandas características de estas sustancias que se da en la Tabla 8 se ha hecho por comparación con los datos espectroscópicos de infrarrojo^{39b,45} del compuesto modelo LXXIIIc y de los 3-(monocalquilamino)crotonatos de alquilo sencillos (Lc,d,e,f), los cuales se incluyen en la citada Tabla. No se pudo observar en ninguno de los compuestos la presencia de la forma isomérica de configuración (E).

-Los espectros de H^1 -RMN de LVII, LVIII, LIX y LX, realizados en deuteriocloroformo, confirman las estructuras propuestas. Los datos de desplazamientos químicos (δ) de estos compuestos se indican en la Tabla 9. La resonancia, de intensidad un protón, a campo mas bajo (δ 9,90-10,58 ppm) se debe al protón amínico enlazado intramolecularmente; la unicidad de esta señal, y el hecho de

que el grupo =C-Me solo da una señal de intensidad 3 protones apreciable en el espectro a $\delta \sim 2,0$ ppm, confundida con las señales de los grupos acetoxílicos de la cadena, permite concluir que estos compuestos existen en una sola forma isómera, y, comparando estos valores de δ con los observados para las formas (E) y (Z) de los 3-(monoalquilamino)crotonatos de alquilo sencillos Lc,d,e,f^{39a} y para el 3-bencilamino-2-(1-fenil-2-nitroetil)-crotonato de etilo⁴⁵ LXXIIIc, deducimos que tienen la estructura (Z) quelatada. No obstante, el hecho de que estos compuestos, sólidos amorfos muy higroscópicos, no puedan cristalizarse de los disolventes y mezclas usuales, unido a que presenten señales algo anchas, y a veces dobles, en sus espectros de H^1 -RMN nos hace suponer que existen como mezclas de los dos diastereoisómeros posibles debido al nuevo centro quiral (marcado*) creado. A efecto ilustrativo en la Figura 6 aparece el espectro de H^1 -RMN del (Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-bencilamino-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-D-ido(D-gulo)-2-noneno (LVII).

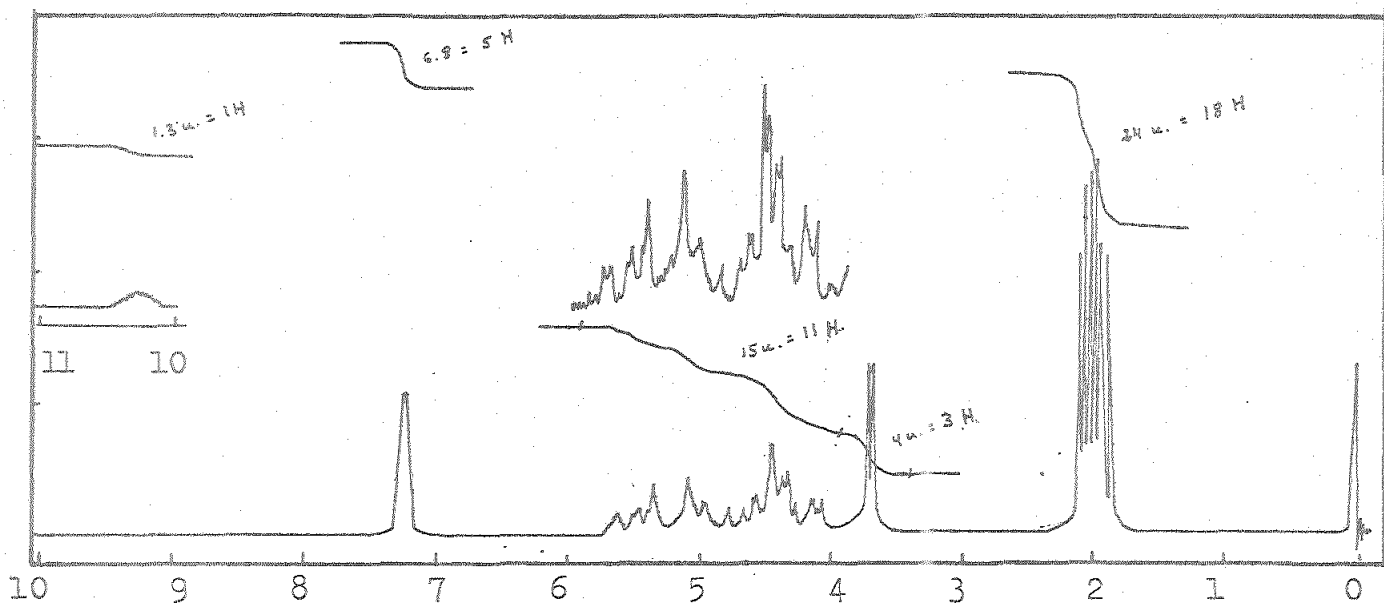


Fig.6. Espectro de H^1 -RMN del 5,6,7,8,9 pentaacetoxi-2-bencila-
mino-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-D-ido(D-gulo)-2-
noneno (forma Z) (LVII)

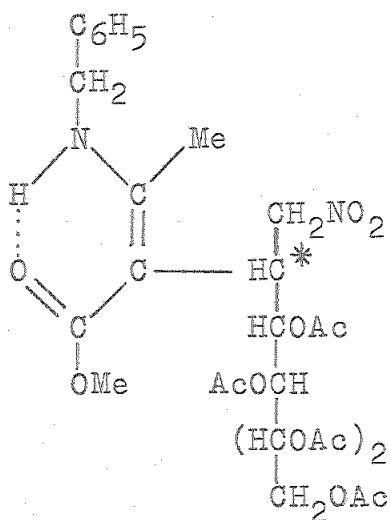
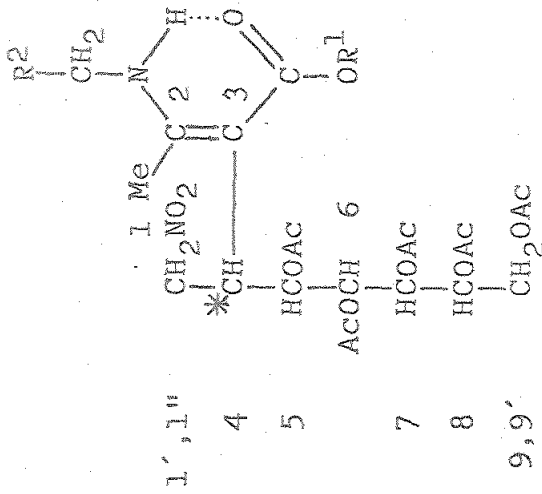


TABLA 9

Valores de los desplazamientos (ppm) e intensidades (en número de protones) de los protones de las enaminas



60 MHz

Asignación	-NH	H-1'	H-1''	H-4	H-5	H-6	H-7	H-8	H-9	H-9'	H-9''	R2	Me-C=	CH3 (R ¹)
Comp. No. LVII (R ¹ = Me; R ² = C ₆ H ₅)	10,42a (1H)												AC	
Comp. No. LVIII (R ¹ = Et; R ² = C ₆ H ₅)	10,31a (1H)												AC	
Comp. No. LIX (R ¹ = Et; R ² = C ₆ H ₃ (OMe) ₂)	10,58a (1H)												AC	
Comp. No. LX (R ¹ = Et; R ² = n-propil)	9,90a (1H)												AC	

Abreviaturas: s, singlete; t, triplete; m, multiplete; a, ancha; v, varios singletes; compl., complejo; i.t., intensidad total.

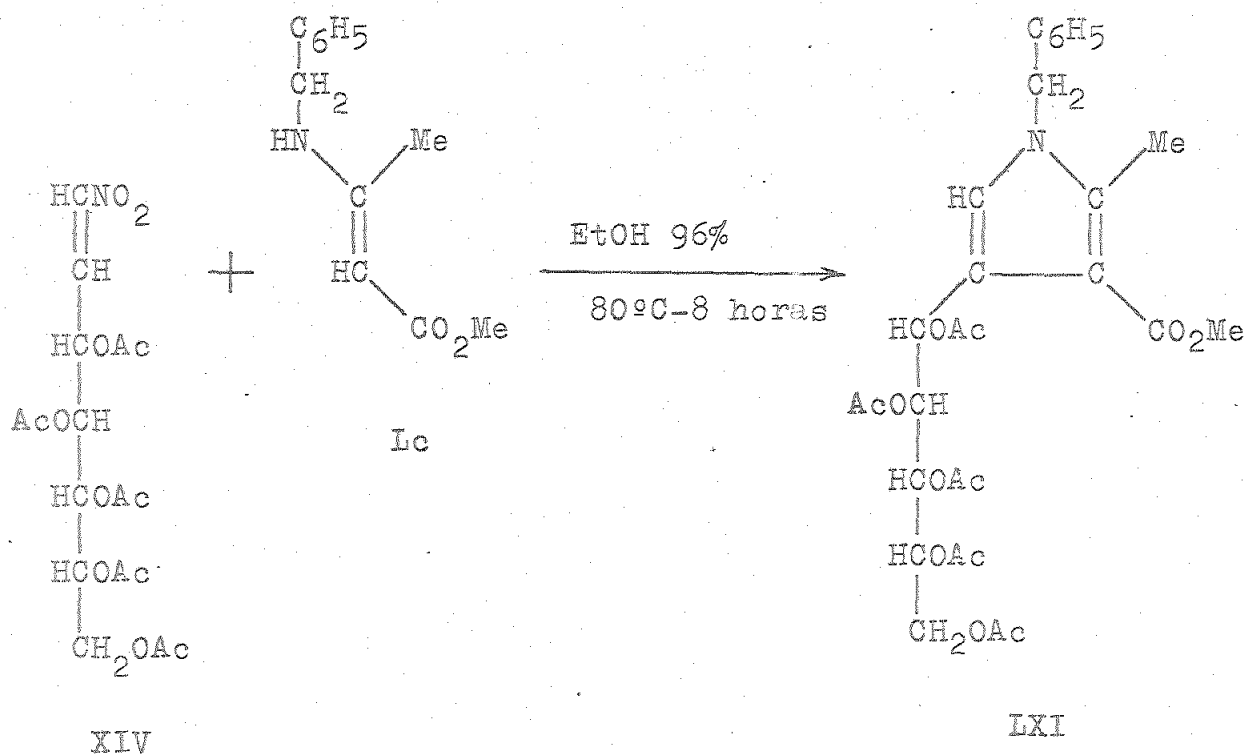
II.3.2.2. Reacciones de formación de esteres 4-(D-gluco-
pentaacetoxipentil)-1-alquil-2-metil-3-pirrol-
carboxílicos

Las reacciones de esteres 3-(monoalquilamino)cro-
tónicos con pentaacetoxi-D-gluco-1-nitro-1-hepteno lle-
vadas a cabo en etanol 96% a la temperatura de reflujo
dan lugar a esteres 4-(D-gluco-pentaacetoxipentil)-1-
alquil-2-metil-3-pirrolcarboxílicos. Hemos obtenido de
esta manera 4-(D-gluco-pentaacetoxipentil)-1-bencil-2-
metil-3-metoxicarbonilpirrol (LXI), 4-(D-gluco-pentaa-
cetoxipentil)-1-bencil-3-etoxicarbonil-2-metilpirrol
(LXIV), 4-(D-gluco-pentaacetoxipentil)-3-etoxicarbonil-
2-metil-1-veratrilpirrol (LXVII) y 4-(D-gluco-pentaa-
cetoxipentil)-1-n-butyl-3-etoxicarbonil-2-metilpirrol
(LXX). A continuación describimos la obtención y propie-
dades de cada uno de estos compuestos.

II.3.2.2.1. 4-(D-Gluco-pentaacetoxipentil)-1-bencil-2-metil-3-metoxicarbonilpirrol

En primer lugar, hemos preparado el compuesto del título (LXI) por la reacción de 3-(bencilamino)crotonato de metilo (Lc) con pentaacetoxi-D-gluco-1-nitro-1-hepteno (XIV) que se indica en el Esquema 22. La reacción se ha efectuado en etanol 96%, en condiciones de reflujo (80°C) del disolvente. El curso de la reacción se ha seguido por cromatografía en capa fina de gel de sílice (eluyente c), comprobándose como el primer producto que se forma en la mezcla de reacción, de R_f 0,56, tiene igual movilidad que el aducto LVII del 3-(bencilamino)-crotonato de metilo a la nitroolefina, y que este producto a medida que transcurre el tiempo de calefacción, va transformándose, entre otros, en un producto fuertemente positivo al reactivo de Ehrlich, de R_f 0,44. Al cabo de 8 horas se dió por terminada la reacción al comprobarse cromatográficamente que la mezcla de reacción, que contenía principalmente el producto de R_f 0,44, se había estabilizado. Las otras manchas menos intensas, corresponden al aducto intermedio (LVII) no transformado y a posibles productos secundarios, resultantes de la

Esquema 22

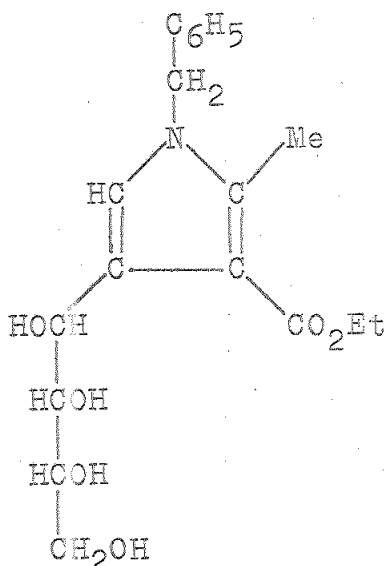
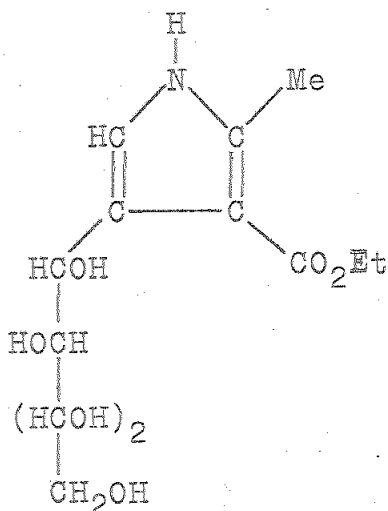


descomposición de éste ó del nuevo producto antes mencionado. Por cristalización en la mezcla de reacción y fraccionamiento en columna de gel de sílice del extracto etéreo del residuo que resulta al llevar a sequedad las aguas madres y de lavado de dicha cristalización se consiguió aislar, con un rendimiento global del 40%, un producto cristalino, de p.f. 107-108°C y $[\alpha]_{\lambda}^{23^\circ\text{C}} + 95,8$ (c 0,96 en piridina), al que asignamos la estructura de 4-(D-gluco-pentaacetoxipentil)-1-bencil-2-metil-3-metoxicarbonilpirrol (LXI).

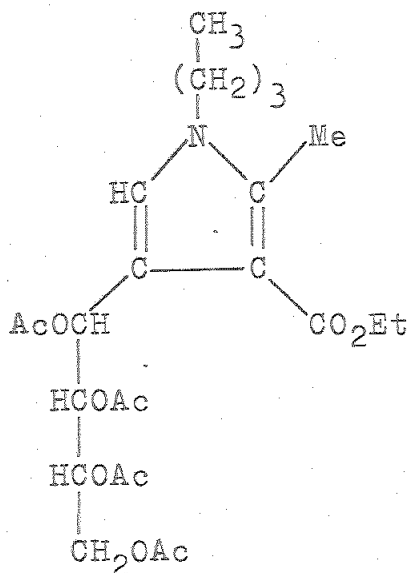
Apoyan esta estructura los siguientes hechos:

-Su fórmula empírica ($C_{29}H_{35}NO_{12}$), de acuerdo con el análisis elemental encontrado, indica que la reacción ha tenido lugar mol a mol, con pérdida de los elementos de una molécula de ácido nitroso y una molécula de hidrógeno.

-El espectro de absorción en el ultravioleta (Tabla 10) presenta un máximo de absorción a 240 nm, (ϵ 7200), y un hombro a 254 nm, (ϵ 6900), comparables a los que presentan el 3-etoxicarbonil-4-(D-glucopentahidroxipentil)-2-metilpirrol⁶ (LXXV) ($\lambda_{\text{máx}}$. 232, 263 nm) y los polihidroxiálquilpirroles análogos^{43,50,51} de cadena tetrahidroxibutílica. Como ejemplo de estos últimos citamos el 1-bencil-3-etoxicarbonil-4-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-2-metilpirrol⁴³ (LXXVI), el cual presenta un máximo de absorción a 243 nm, (ϵ 10080), y un hombro a 263 nm, (ϵ 7000).



-El espectro de absorción en el infrarrojo (Figura 7, Tabla 11) presenta, como ocurre con otros poli-acetoxialquilpirroles análogos^{43,51} de cadena tetrahidroxibutílica, por ejemplo el 4-(D-arabino-tetraacetoxibutil)-1-n-butil-3-etoxicarbonil-2-metilpirrol⁴³ (LXXVII), bandas intensas a 1750 cm^{-1} y a 1701 cm^{-1} , asignadas, respectivamente, a la vibración $\nu_{(C=O)}$ de los acetatos de la cadena y del grupo CO_2Me . Las vibraciones $\nu_{(C=C)}$ de aromáticos, correspondientes a los anillos pirrólico y bencénico, dan lugar a bandas a 1575 , 1525 , 1495 y 1455 cm^{-1} .



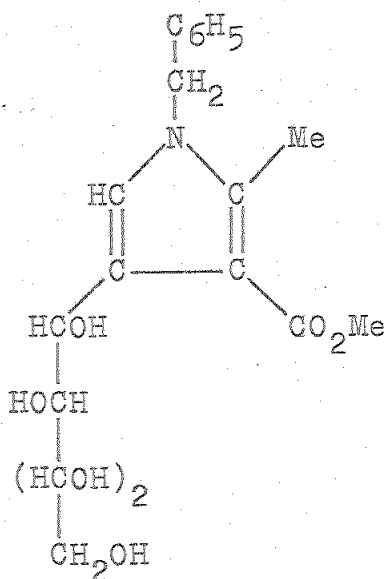
LXXVII

-El espectro de H^1 -RMN (Figura 8), realizado en deuteriocloroformo, confirma la estructura propuesta.

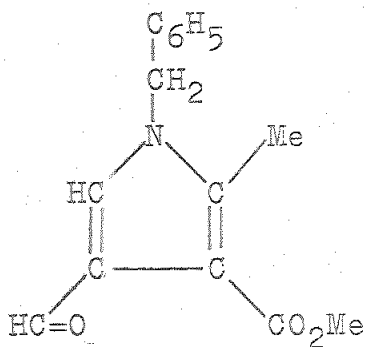
Los datos sobre desplazamientos químicos (δ) y constantes de acoplamiento se indican en la Tabla 14. La resonancia, de intensidad cinco protones, a campo mas bajo (6,90-7,24 ppm) se debe a los protones fenílicos; a continuación (6,48 ppm) aparece un singlete debido al protón aromático del núcleo pirrólico que se superpone a un doblete ($J_{1,2}$ 5 Hz) asignado al H-1 de la cadena pentaacetoxipentílica; la intensidad total de la señal resultante es de dos protones. En la zona comprendida entre 5,69 y 4,28 ppm resuenan el resto de protones de la cadena y los protones del metileno bencílico (ancho singlete a 4,96 ppm). De estas señales, los dos tripletes a 5,69 y 5,35 ppm (de intensidad un protón cada uno), se asignan, respectivamente, a H-2 y H-3 (ó a la inversa). A continuación se observa una señal compleja (5,10 ppm), probablemente un sextuplete de intensidad un protón, asignada al protón H-4, que se interpreta como la parte X de un sistema ABX formado por este protón y los dos del grupo $-\text{CH}_2-$ contiguo (H-5 y H-5'), los cuales aparecen a campo mas alto (4,28 ppm), dando otra señal compleja, de intensidad dos protones, que corresponde a la parte AB de dicho sistema. Los distintos grupos metí

licos de la molécula, metilo del grupo ester, metilo unido a núcleo pirrólico y metilos de los acetatos, aparecen, respectivamente, como singlete a 3,79 ppm, singlete a 2,36 ppm y varios singletes en la zona comprendida entre 1,86 y 2,01 ppm.

-Por O-desacetilación catalítica del compuesto LXI con metóxido de sodio en metanol absoluto se ha obtenido el correspondiente derivado O-desacetilado, 1-bencil-4-(D-gluco-pentahidroxipentil)-2-metil-3-metoxicarbonilpirrol (LXII), p.f. 180-181°C, apoyando esta estructura los siguientes hechos:



LXII



LXIII

El análisis elemental encontrado correspondió al calculado para la estructura propuesta.

El espectro de absorción en el ultravioleta (Figura 9) presenta un máximo de absorción a 239 nm, (ϵ 6600), y un hombro a 262 nm, (ϵ 4400). Estos valores son comparables a los ya citados para el 3-etoxicarbonil-4-(D-gluco-pentahidroxipentil)-2-metilpirrol⁶ (LXXV) y los polihidroxiálquil-pirroles análogos^{43,50,51} de cadena tetrahidroxibutílica, como ejemplo de los cuales citaremos el 1-bencil-3-etoxicarbonil-4-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-2-metilpirrol⁴³ (LXXVI) (Tabla 10).

El espectro de absorción en el infrarrojo (Figura 10, Tabla 12) presenta los máximos previsibles para la estructura asignada. Al igual que ocurre con otros polihidroxiálquil-pirroles análogos^{6,43,50,51}, presenta bandas intensas a 3440 y 3260 cm^{-1} , asignadas a vibraciones $\nu_{(\text{OH})}$, una banda aguda a 1695 cm^{-1} , asignada a la vibración $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$ del grupo ester. Las vibraciones $\nu_{(\text{C}=\text{C})}$ de aromáticos, correspondientes a los anillos pirrólico y bencénico, dan lugar a bandas a 1570, 1518, 1498 y 1455 cm^{-1} .

El poder rotatorio específico del compuesto LXII es $\left[\alpha \right]_{\lambda}^{23^{\circ}\text{C}} +50,4$ (c 1,19 en piridina) que está de acuerdo con las reglas de Richtmyer y Hudson⁴⁸, que cumplen

estas sustancias. Según estas reglas, el poder rotatorio de estos compuestos es positivo si el hidroxilo situado en el carbono contiguo al núcleo está a la derecha en la fórmula de proyección de Fischer y negativo si está a la izquierda, considerando la serie D, y viceversa en el caso de la serie L.

-La existencia de la cadena pentaacetoxipentílica del compuesto LXI se demuestra por valoración con metaperiodato sódico de su derivado O-desacetilado (LXII), al encontrar para éste, un equivalente de reducción de 46,63, siendo 47,42 el valor teórico calculado para este compuesto con cinco hidroxilos contiguos.

-La existencia del núcleo pirrólico se demostró por degradación oxidante del compuesto LXII con tetraacetato de plomo, obteniéndose 1-bencil-2-metil-3-metoxicarbonil-4-pirrolcarbaldehído (LXIII), p.f. 80-81°C. La estructura de este último compuesto está apoyada por los siguientes hechos:

El análisis elemental encontrado correspondió al calculado para la estructura propuesta.

El espectro de absorción en el ultravioleta (Figura 11) presenta máximos a 266 nm, (ϵ 8500), y a 287 nm,

(ϵ 7000), comparables a los que presentan otros 3-pirrol-carbaldehidos análogos^{43,50,51}, como ejemplo de los cuales citaremos el 1-bencil-3-etoxicarbonil-2-metil-4-pirrolcarbaldehido⁴³ (LXVI), que presenta máximos de absorción a 267 y 288 nm (Tabla 10).

El espectro de absorción en el infrarrojo (Figura 12, Tabla 13) presenta, similarmente a otros 3-pirrol-carbaldehidos análogos^{43,50,51}, una banda débil a 2860 cm^{-1} , que se asigna a la vibración $\nu_{(\text{CH})}$ aldehídico, y dos bandas intensas a 1702 y 1655 cm^{-1} , asignadas, respectivamente, a la vibración $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$ del grupo ester y del grupo aldehídico. Las vibraciones $\nu_{(\text{C}=\text{C})}$ de aromáticos, correspondientes a los anillos pirrólico y bencénico, dan lugar a bandas a 1550, 1520, 1498 y 1455 cm^{-1} .

El espectro de H^1 -RMN (Figura 13), realizado en deutericloroformo, confirma la estructura propuesta. Los datos sobre desplazamientos químicos (δ) y constantes de acoplamiento se indican en la Tabla 15. El singlete, de intensidad un protón, a campo mas bajo (10,33 ppm) se debe al protón aldehídico, correspondiendo la señal que aparece a continuación, un multiplete de intensidad cinco protones a 7,32-6,97 ppm, a los protones aromáticos

del radical bencilo unido al átomo de nitrógeno; el protón aromático del núcleo pirrólico aparece como un singlete a 7,26 ppm, mientras que los protones del metileno bencilico dan lugar a un ancho singlete a 5,04 ppm. Los grupos metílicos de la molécula, metilo del grupo ester y metilo unido a núcleo pirrólico, aparecen, respectivamente, como singletes a 3,83 y 2,42 ppm.

-Los productos LXI, LXII y LXIII dan reacción positiva, en caliente, con el reactivo Ehrlich, característica de pirroles con el átomo de nitrógeno y otras posiciones α y β sustituidas²⁵.

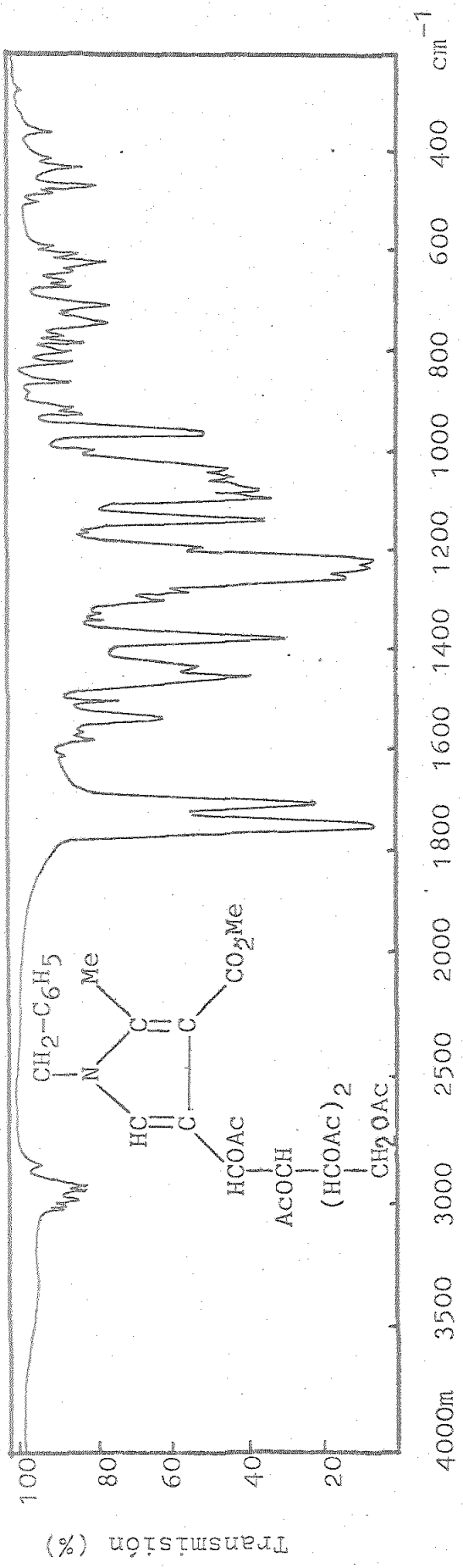


Fig. 7. Espectro de IR del 4-(D-glucopentaacetoxipentil)-1-bencil-2-metil-3-metoxicarbonil-pirrol (LXI)

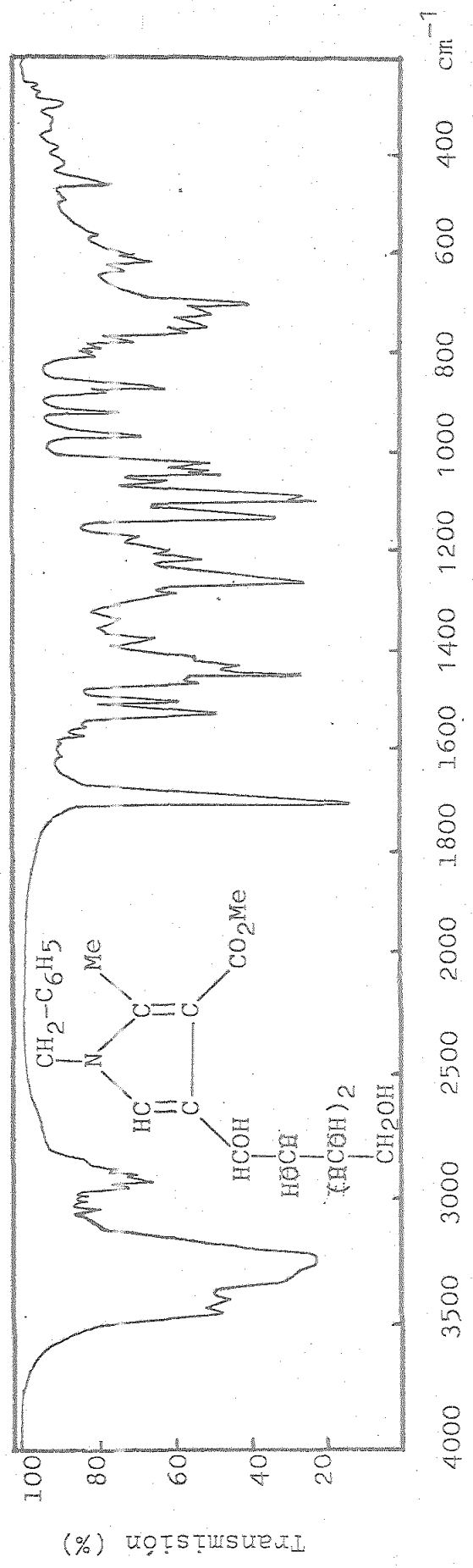


Fig. 10. Espectro de IR del 1-bencil-4-(D-glucopentahidroxipentil)-2-metil-3-metoxicarbonil-pirrol (LXII)

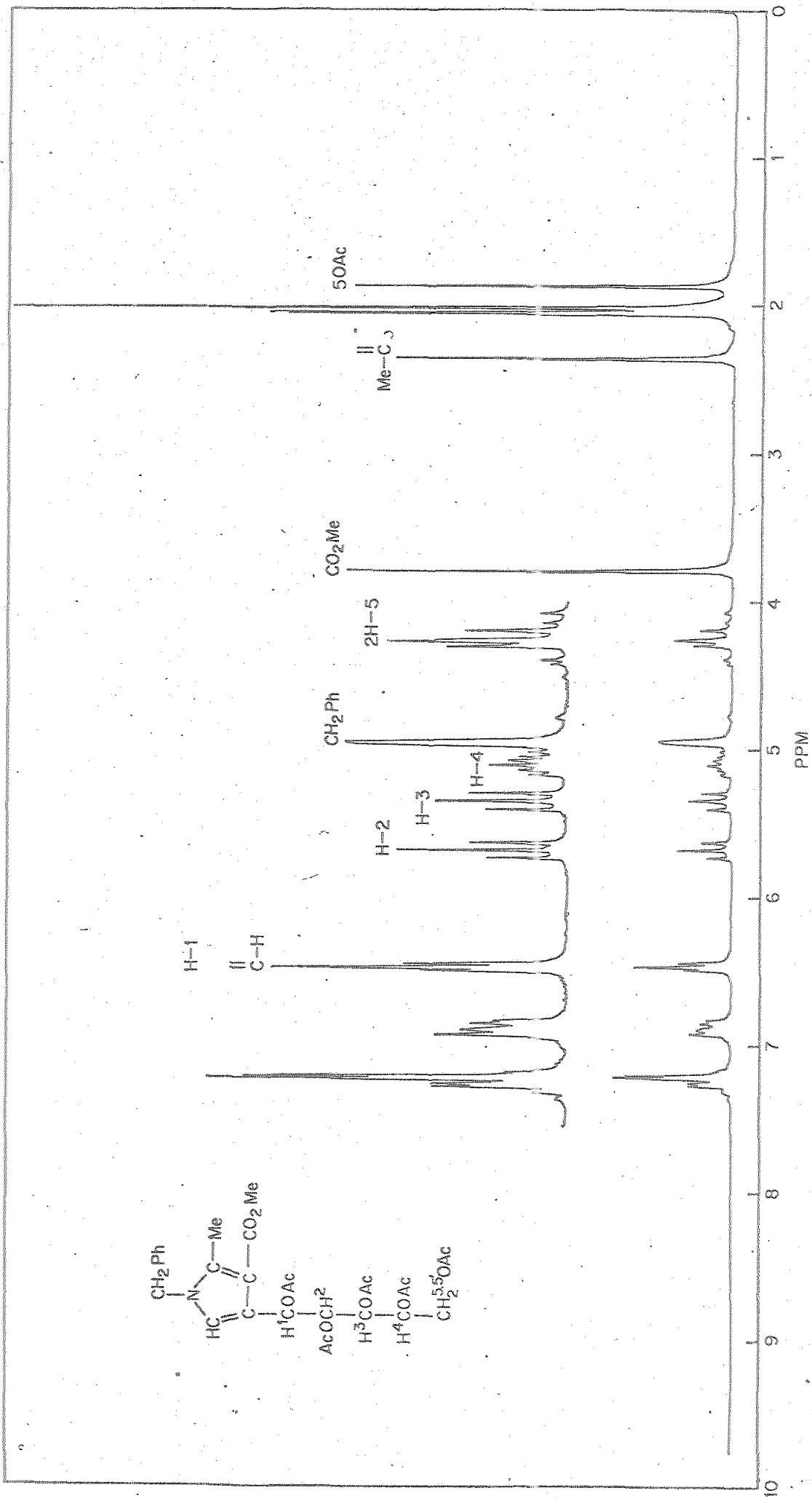
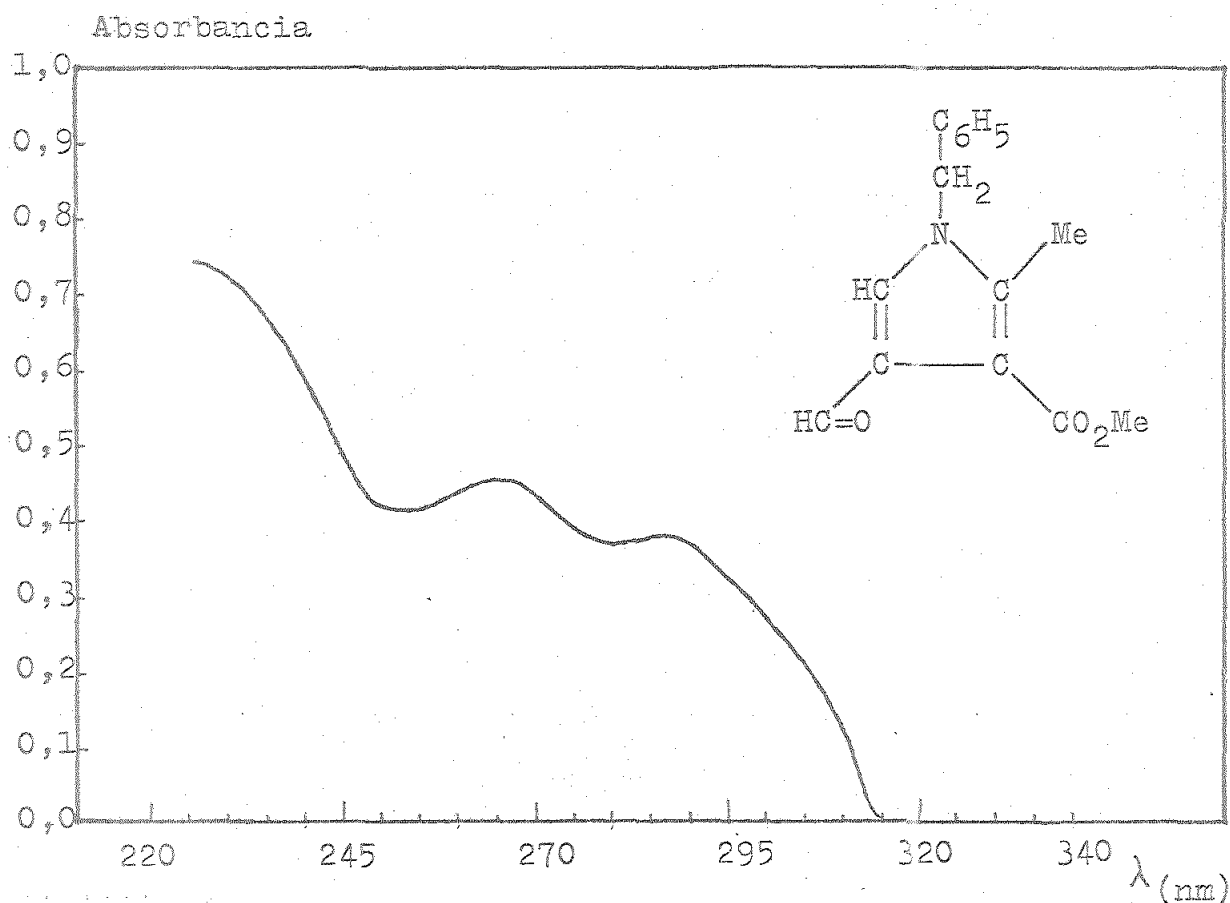
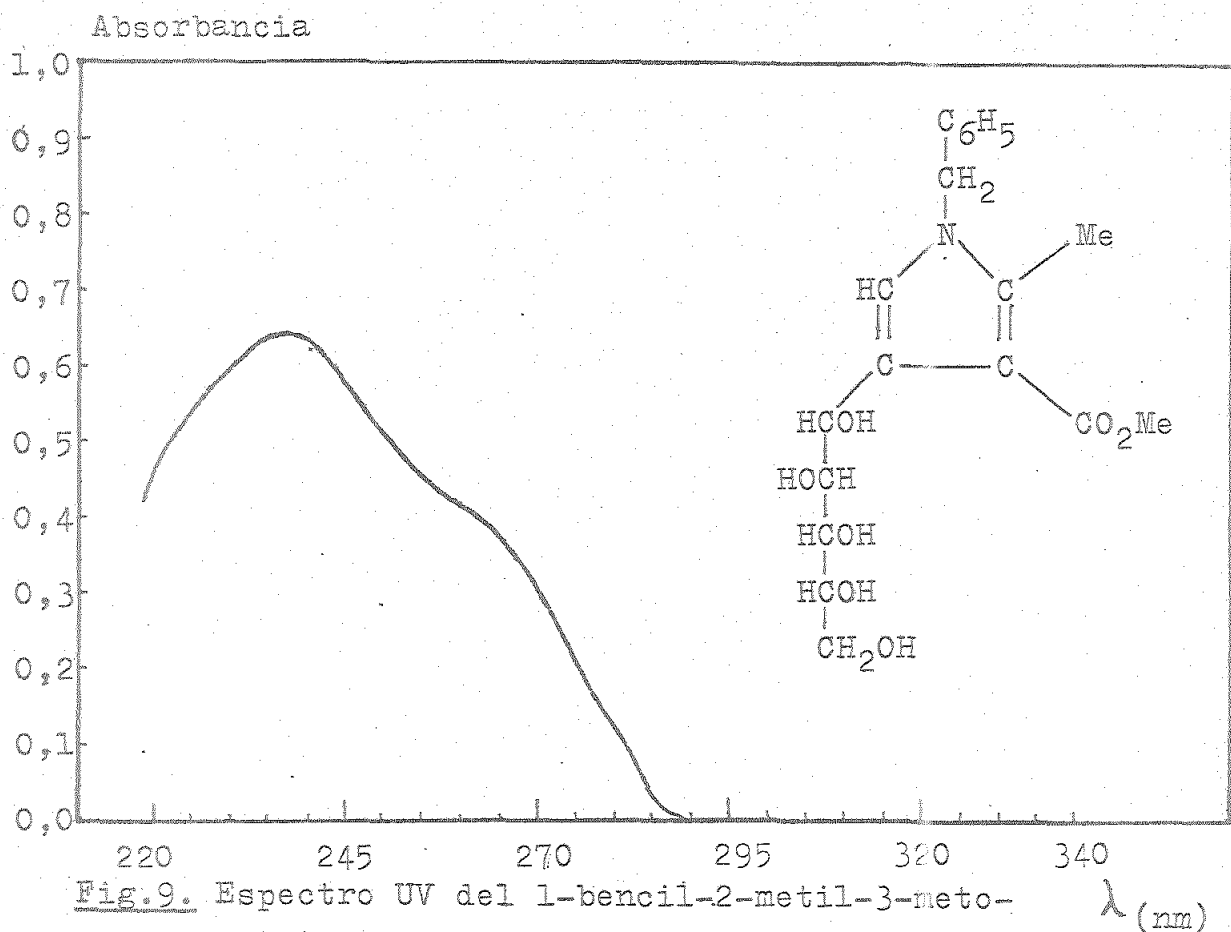


Fig. 8. Espectro de H¹-RMN del 4-(D-gluco-pentaacetoxipentil)-1-bencil-2-metil-3-metoxycarbonilpirrol (LXI)



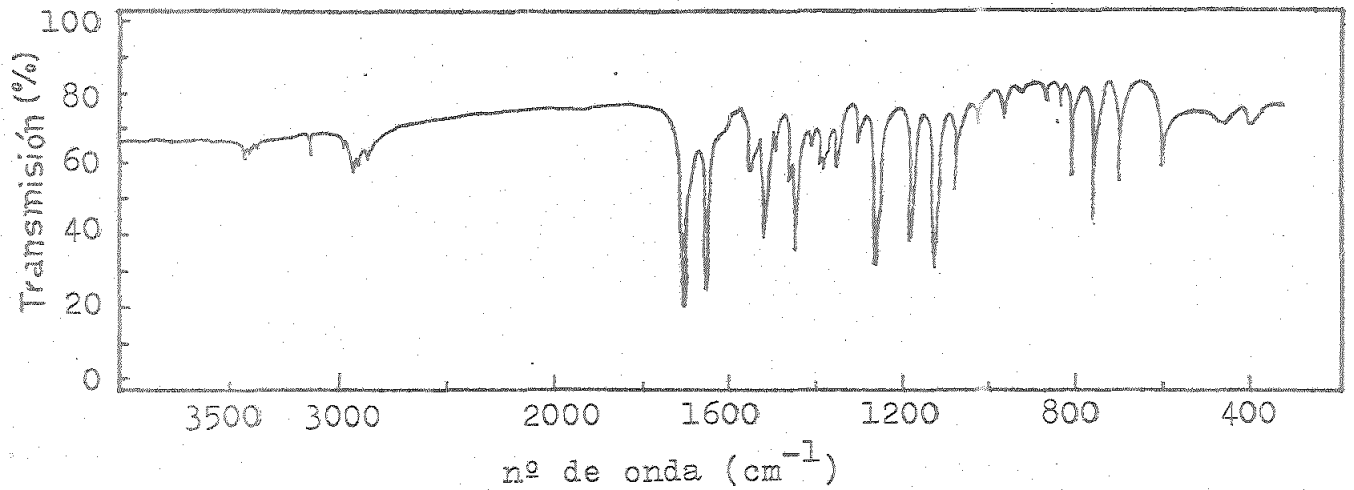


Fig.12. Espectro de IR del 1-bencil-2-metil-3-metoxi-carbonil-4-pirrolcarbaldehido (LXIII)

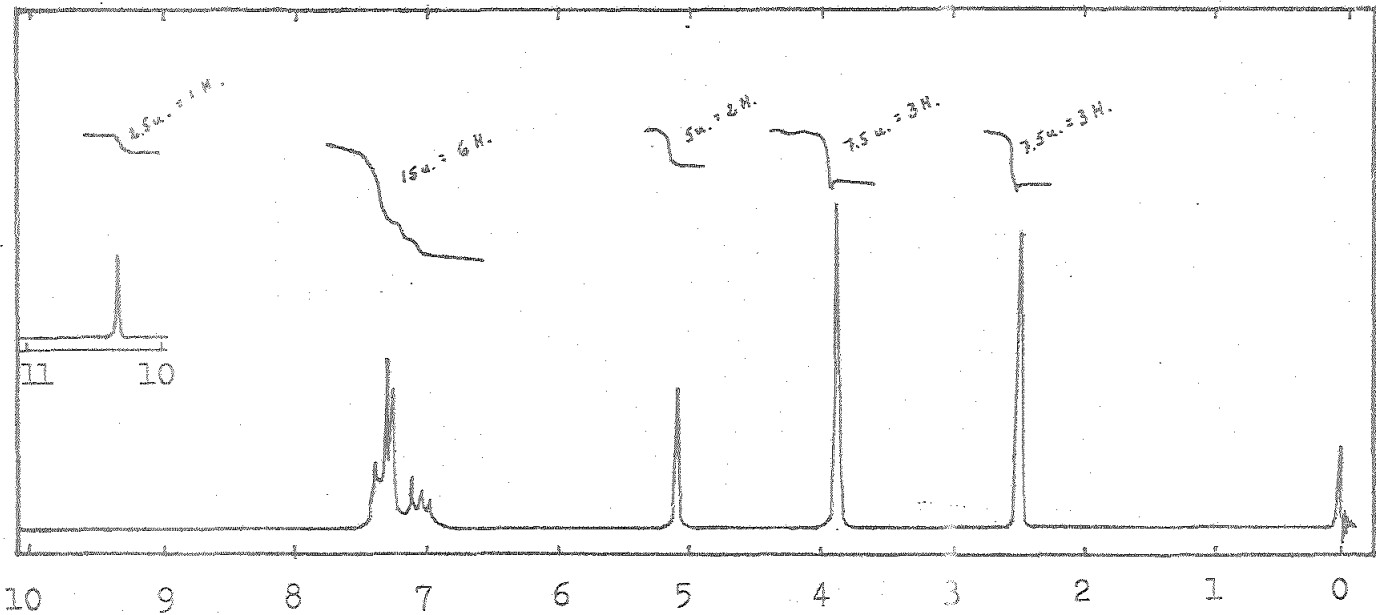
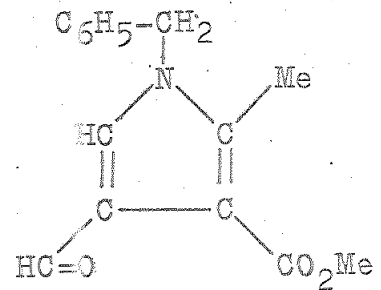
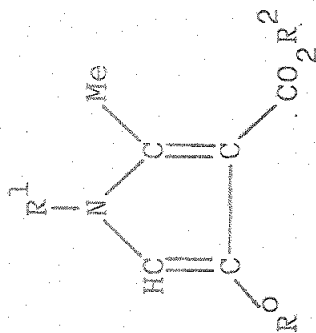


Fig.13. Espectro de H¹-RMN del 1-bencil-2-metil-3-metoxicarbonil-4-pirrolcarbaldehido (Cl₃CD) (LXIII)

Absorción en el UV de los compuestos

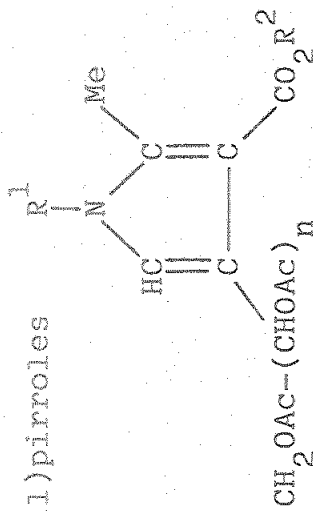


Comp. N ^o .	R ^o (config.)	R ¹	R ²	Disolvente	λ máx. (ε) nm
LXI	-(CHOAc) ₄ CH ₂ OAc (D-glucó)	-CH ₂ C ₆ H ₅	Me	Etanol	240(7200) 254h(6900)
LXIV	-(CHOAc) ₄ CH ₂ OAc (D-glucó)	-CH ₂ C ₆ H ₅	Et	Etanol	239(6540) 254h(6000)
LXVII	-(CHOAc) ₄ CH ₂ OAc (D-glucó)	-CH ₂ C ₆ H ₃ (OMe) ₂	Et	Etanol	236(13900) 260h(7200)
LXX	-(CHOAc) ₄ CH ₂ OAc (D-glucó)	-C ₄ H ₉	Et	Etanol	243(8400) 254h(7100)
LXXV*	-(CHOH) ₄ CH ₂ OH (D-glucó)	H	Et	Etanol	232 263
LXXII	-(CHOH) ₄ CH ₂ OH (D-glucó)	-CH ₂ C ₆ H ₅	Me	Etanol	239(6600) 262h(4400)
LXXVI*	-(CHOH) ₃ CH ₂ OH (D-arabino)	-CH ₂ C ₆ H ₅	Et	Etanol	243(10080) 263h(7000)
LXV	-(CHOH) ₄ CH ₂ OH (D-glucó)	-CH ₂ C ₆ H ₅	Et	Etanol	243(6200) 261h(4300)
LXVIII	-(CHOH) ₄ CH ₂ OH (D-glucó)	-CH ₂ C ₆ H ₃ (OMe) ₂	Et	Etanol	236(16100) 262h(7500)
LXXI	-(CHOH) ₄ CH ₂ OH (D-glucó)	-C ₄ H ₉	Et	Etanol	244(7000) 258h(5290)
LXIII	-CHO	-CH ₂ C ₆ H ₅	Me	Etanol	266 (8500) 287(7000)
LXVI	-CHO	-CH ₂ C ₆ H ₅	Et	Etanol	267 (7600) 288(7000)
LXVI*	-CHO	-CH ₂ C ₆ H ₅	Et	Etanol	267 288
LXIX	-CHO	-CH ₂ C ₆ H ₃ (OMe) ₂	Et	Etanol	270h(8300) 285(9300)
LXXII*	-CHO	-C ₄ H ₉	Et	Etanol	268 (9400) 288(8040)
LXXII	-CHO	-C ₄ H ₉	Et	Etanol	267 (9200) 288(8400)

Los datos referentes a los compuestos: LXXV*, LXXVI* y LXVII*, LXXII* están tomados de la literatura (6,43) y se incluyen, respectivamente, con fines de comparación e identificación.

TABLA II

Absorción en el IR de (pentaacetoxipentil)pirroles

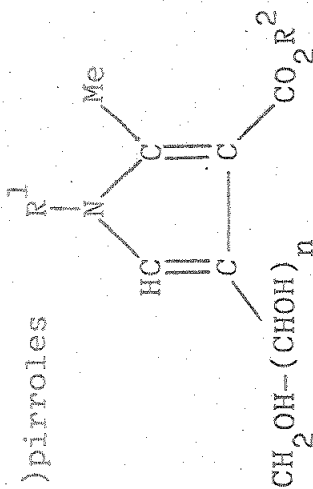


Comp. N ^o .	n	(config.)	R ¹	R ²	ν (C=O) acetato	ν (C=O) ester	anillo pirrol	anillo bencénico	δ_s (CH ₃)	δ (CH) fuera del plano; an. benc.
LXI	4	(D-glucó)	-CH ₂ C ₆ H ₅	Me	1750f	1701f	1525d	1575d	1370f	735m
LXIV	4	(D-glucó)	-CH ₂ C ₆ H ₅	Et	1745f	1695f	1528m	1495d	1369f	700m
LXXVII	4	(D-glucó)	-CH ₂ C ₆ H ₃ (OMe) ₂	Et	1750f	1698f	1518f	1593d	1370f	850d
LXX	4	(D-glucó)	-C ₄ H ₉	Et	1750f	1698f	1525m	1500m	1371f	808d
LXXVII*	3	(D-arabino)	-C ₄ H ₉	Et	1754f	1695f	1465d	-	1366f	-

Los datos referentes al compuesto LXXVII* están tomados de la literatura⁴³ y se incluyen con fines de comparación.

TABLA 12

Absorción en el IR de (pentahidroxipentil)pirroles

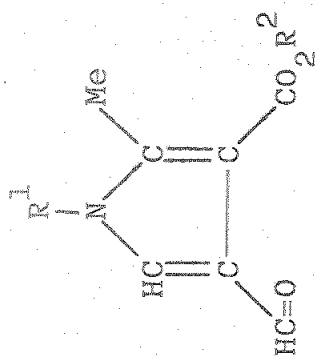


Comp. No.	n	(config.)	R ¹	R ²	ν (OH)	ν (C=O)	anillo pirrol	anillo bencénico	δ (CH) fuera del plano; an. bencénico
LXII	4	(<u>D</u> -gluco)	-CH ₂ C ₆ H ₅	Me	3440-3400m	1695F	1518m	1570d	742m
LXV	4	(<u>D</u> -gluco)	-CH ₂ C ₆ H ₅	Et	3260af	1690F	1455m	1498m	700m
LXVIII	4	(<u>D</u> -gluco)	-CH ₂ C ₆ H ₃ (OMe) ₂	Et	3450am	1690F	1520m	1550d	738m
LXXI	4	(<u>D</u> -gluco)	-C ₄ H ₉	Et	3290af	1694F	1455h	1498m	698f
LXXV*	4	(<u>D</u> -gluco)	H	Et	3510f	1694F	1518F	1595d	849d
LXXVI*	3	(<u>D</u> -arabino)	-CH ₂ C ₆ H ₅	Et	3400af	1698F	1465m	1475d	812m
					3430af	1698F	1520f	-	-
					3290af	1698F	1468m	-	-
					3425af	1690f	1538d	-	-
					3311f	1690f	1471m	-	-
					3460d	1689f	1517m	-	-
					3322f	1689f	1458f	-	-

Los datos referentes a los compuestos LXXV* y LXXVI* están tomados de la literatura^{6,43} y se incluyen con fines de comparación.

TABLA 13

Absorción en el IR de formil-pirroles

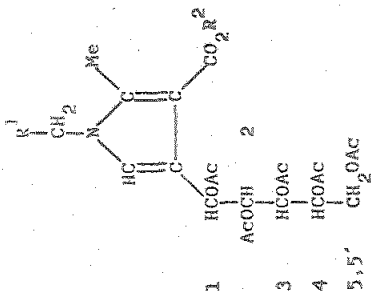


Comp. No.	R ¹	R ²	ν (CH) aldehído	ν (C=O) éster	ν (C=O) aldehído	anillo pirrol	anillo bencénico	ν (=CH)	δ (CH) fuera del plano; an. bencén.
LXIII	-CH ₂ C ₆ H ₅	Me	2860d	1702F	1655F	1520f	1550d	800m	759m
LXVI	-CH ₂ C ₆ H ₅	Et	2860d	1696F	1666F	1455h	1498d	801f	703m
LXVI*	-CH ₂ C ₆ H ₅	Et	2860d	1698F	1669F	1457m	1498m	801f	759f
LXIX	-CH ₂ C ₆ H ₃ (OMe) ₂	Et	2860d	1698m	1668F	1525f	1595d	795m	856d
LXXII	-C ₄ H ₉	Et	2880d	1701F	1668F	1450m	1547m	800d	812d

Los datos referentes al compuesto LXVI* están tomados de la literatura⁴³ y se incluyen con fines de identificación.

TABLA 14

Valores de los desplazamientos (ppm), intensidades (en número de protones) y constantes de acoplamiento J (en Hz) de los protones de los compuestos

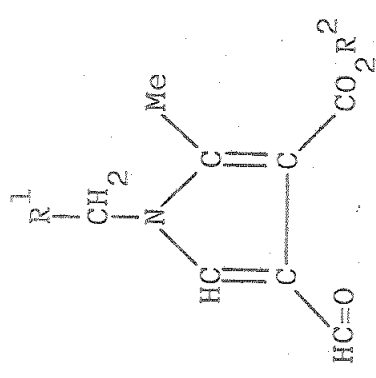


Asignación	R ¹	H-1	H-2	H-3	H-4	-CH ₂ -N	H-5, 5'	R ²	Me-C=	AC
Comp. N ^o . LXI (R ¹ = -C ₆ H ₅ ; R ² = Me)	7,24m 6,90m (5H)	6,47d (J _{1,2} 5) (int. tot. 2H)	5,69t (J _{1,2} 2,3 5) (1H)	5,35t (J _{2,3} 3,4 5) (1H)	5,10s _x (J _{3,4} 4,5 5; J _{4,5} 7) (1H)	4,96s _a (2H)	4,28m (J _{4,5} 5; J _{4,5} 7; J _{5,5'} 12) (2H)	3,79s (3H)	2,36s (3H)	1,86-2,01v _s (15H)
Comp. N ^o . LXIV (R ¹ = -C ₆ H ₅ ; R ² = Et)	7,24m 6,92m (5H)	6,48s 6,51d (J _{1,2} 5) (int. tot. 2H)	5,72t (J _{1,2} 2,3 5) (1H)	5,35t (J _{2,3} 3,4 5) (1H)	5,10s _x (J _{3,4} 4,5 5; J _{4,5} 7) (1H)	4,96s _a (2H)	4,28m (2H)	4,26c (2H) 1,34t (3H)	2,35s (3H)	1,85-2,00v _s (15H)
Comp. N ^o . LXVII (R ¹ = -C ₆ H ₅ (OMe) ₂ ; R ² = Et)	6,74d 6,44d 6,49s 3,81s 3,79s (9H)	6,46s 6,47d (J _{1,2} 5) (int. tot. 2H)	5,68t (J _{1,2} 2,3 5) (1H)	5,32dd (J _{2,3} 3,4 5) (1H)	5,08s _x (J _{3,4} 4,5 5; J _{4,5} 7) (1H)	4,87s _a (2H)	4,27m (2H)	4,29c (2H) 1,34t (3H)	2,37s (3H)	1,86-2,00v _s (15H)
Comp. N ^o . LXX [*] (R ¹ = -n-C ₃ H ₇ ; R ² = Et)	(7H)	6,48s 6,51d (J _{1,2} 5) (int. tot. 2H)	5,75dd (J _{1,2} 2,3 5) (1H)	5,33t (J _{2,3} 3,4 5) (1H)	5,10m (1H)	3,77t (2H)	4,31m (2H)	4,31c (2H) 1,37t (3H)	2,43s (3H)	2,04m (15H)

Abreviaturas: s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuadruplete; s_x, sextuplete; m, multiplete; a, ancha; v_s, varios singletes; dd, doble doblete.

* Los datos de h¹-PMR de los compuestos LXI, LXIV y LXVII se refieren a espectros registrados a 100 MHz, mientras que el de LXX está registrado a 60 MHz.

Valores de los desplazamientos (ppm), intensidades (en número de protones) y constantes de acoplamiento J (en Hz) de los protones de los compuestos



Asignación	HC=O	R ¹	=CH	-CH ₂ -N	R ²	Me-C=
Comp. No. LXIII (R ¹ = -C ₆ H ₅ ; R ² = Me)	10,33s (1H)	7,32m (5H)	7,26s (1H)	5,04s (2H)	3,83s (3H)	2,42s (3H)
Comp. No. LXVI* (R ¹ = -C ₆ H ₅ ; R ² = Et)	10,33s (1H)	7,26m (5H)	7,26s (1H)	5,02s (2H)	4,30c(2H) _J 6,8 1,36t(3H)	2,44s (3H)
Comp. No. LXIX (R ¹ = -C ₆ H ₃ (OMe) ₂ ; R ² = Et)	10,33s (1H)	6,66m (9H)	7,27s (1H)	4,96s _a (2H)	4,32c(2H) _J 7 1,34t(3H)	2,44s (3H)
Comp. No. LXXII (R ¹ = -C ₃ H ₇ ; R ² = Et)	10,34s (1H)	0,96t (7H) J 6,6	7,26s (1H)	3,87t (2H) J 6,6	4,33c(2H) 1,38t(3H)	2,52s (3H)

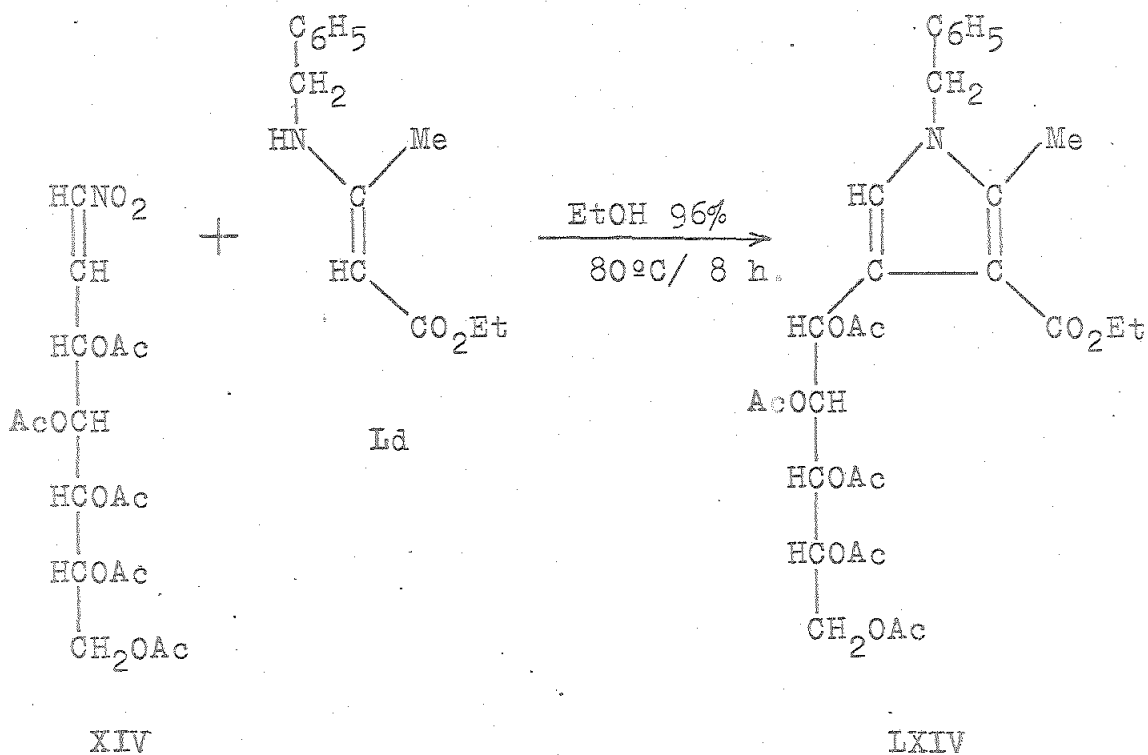
Abreviaturas: s, singlete; t, triplete; c, cuadruplete; m, multiplete; a, ancha

* Los datos de H¹-RMN de los compuestos LXIII, LXIX y LXXII se refieren a espectros registrados a 60 MHz, mientras que el de LXVI está registrado a 100 MHz.

II.3.2.2.2. 4-(D-Gluco-pentaacetoxipentil)-1-bencil-
3-etoxicarbonil-2-metilpirrol

Hemos preparado el 4-(D-gluco-pentaacetoxipentil)-1-bencil-3-etoxicarbonil-2-metilpirrol (LXIV), por reacción de 3-(bencilamino)crotonato de etilo (Id) con pentaacetoxi-D-gluco-1-nitro-1-hepteno (XIV), tal como se indica en el Esquema 23. La reacción se ha efectuado en etanol 96%, en condiciones de reflujo (80°C) del disolvente. El curso de la reacción se ha seguido por cromatografía en capa fina de gel de sílice (eluyente c), transcurriendo ésta de forma análoga a como comentamos en el compuesto anteriormente descrito. La reacción se dió por finalizada al cabo de 8 horas; el producto principal de la mezcla (R_f 0,43), que se fue formando paulatinamente a partir del aducto (R_f 0,57) primeramente observado, se consiguió aislar, por cristalización en la mezcla de reacción y fraccionamiento posterior en columna cromatográfica del extracto etéreo del residuo que resulta al llevar a sequedad las aguas madres y de lavado de dicha cristalización, con un rendimiento total del 33%. Este producto es un sólido cristalino de p.f. 95-97°C, $[\alpha]_{\lambda}^{21^{\circ}\text{C}} + 90,0$ (c 1,0 en metanol absoluto), que se

Esquema 23



recristaliza fácilmente de etanol absoluto. Su estructura se apoya en las siguientes consideraciones:

-Su análisis elemental, correspondiente a $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{NO}_{12}$, está de acuerdo con la estructura LXIV.

-El espectro de absorción en el ultravioleta (Tabla 10) presenta un máximo a 239 nm, (ϵ 6540), y un hombro a 254 nm, (ϵ 6000), característicos de esta serie de pirroles.

-El espectro de absorción en el infrarrojo presenta máximos que apoyan la estructura propuesta (Tabla 11).

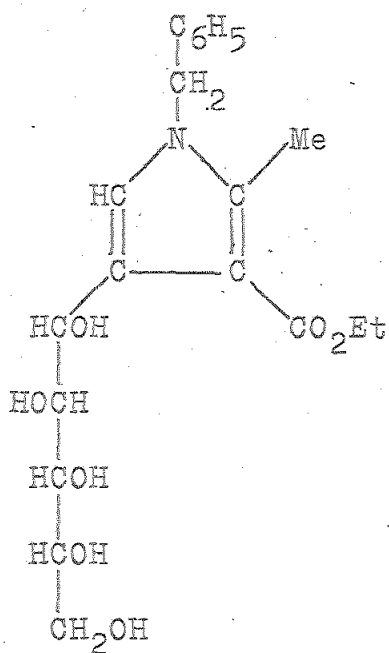
Las bandas intensas a 1745 y 1695 cm^{-1} se asignan, respectivamente, a la vibración $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$ de los acetatos de la cadena y del grupo ester CO_2Et . Las vibraciones $\nu_{(\text{C}=\text{C})}$ de aromáticos, correspondientes a los anillos pirrólico y bencénico, dan lugar a bandas a 1568, 1528, 1498 y 1465 cm^{-1} .

-El espectro de H^1 -RMN, realizado en deuteriocloroformo, confirma la estructura propuesta. Los datos sobre desplazamientos químicos (δ) y constantes de acoplamiento (J, Hz), similares a los del compuesto LXI descrito en el apartado anterior, están detallados en la Tabla 14, incluida al final del apartado II.3.2.2.1.

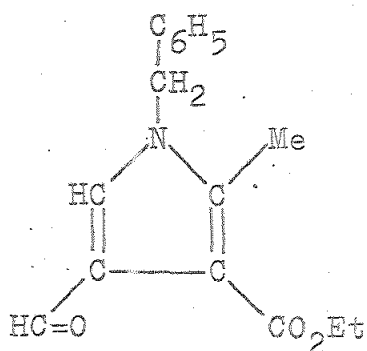
-Por O-desacetilación catalítica del compuesto LXIV con metóxido de sodio en metanol absoluto se ha obtenido el correspondiente derivado O-desacetilado, 1-bencil-3-etoxicarbonil-4-(D-gluco-pentahidroxipentil)-2-metilpirrol (LXV), p.f. 182-184°C, cuyo análisis elemental concuerda con la estructura propuesta.

El espectro de absorción en el ultravioleta de este último compuesto (LXV) presenta un máximo a 243 nm, (ϵ 6200), y un hombro a 261 nm, (ϵ 4300), valores muy

parecidos a los mostrados por otros polihidroxialquilpirroles análogos^{6,43,50,51} (Tabla 10), como ejemplo de los cuales citaremos el 1-bencil-3-etoxicarbonil-4-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-2-metilpirrol⁴³ (LXXVI), el cual presenta un máximo a 243 nm, (ϵ 10080), y un hombro a 263 nm, (ϵ 7000).



LXV



LXVI

El espectro de absorción en el infrarrojo (Tabla 12) presenta bandas intensas a 3450 y 3290 cm^{-1} , asignadas a vibraciones ν (OH), una banda aguda a 1690 cm^{-1} , asignada a la vibración ν (C=O) del grupo ester. Las vibraciones ν (C=C) de aromáticos, correspondientes a los anillos pirrólico y bencénico, dan lugar a bandas a 1550,

1520, 1498 y 1455 cm^{-1} .

-En la valoración con metaperiodato sódico de este derivado O-desacetilado (LXV) se encontró un equivalente de reducción de 48,72, que demuestra la presencia de la cadena pentahidroxipentílica de LXV; el valor teórico calculado para este compuesto con cinco hidroxilos contiguos es de 49,17.

-El poder rotatorio específico del compuesto LXV es $[\alpha]_{\lambda}^{21^{\circ}\text{C}} + 43,6$ (c 1,1 en piridina), que está de acuerdo con las reglas de Richtmyer y Hudson⁴⁸.

-La degradación oxidante del compuesto LXV, tanto con tetraacetato de plomo como con metaperiodato sódico, condujo a la obtención de 1-bencil-3-etoxicarbonil-2-metil-4-pirrolcarbaldehído (LXVI), el cual se identificó con una muestra auténtica⁴³. Sus espectros de absorción en el ultravioleta y en el infrarrojo, Tablas 10 y 13, respectivamente, están de acuerdo con los anteriormente obtenidos para este mismo compuesto⁴³.

El espectro de H^1 -RMN del compuesto LXVI, realizado en deuteriocloroformo, confirma asimismo la estructura. Los datos sobre desplazamientos químicos (δ) y constantes de acoplamiento (J, Hz), muy similares a los

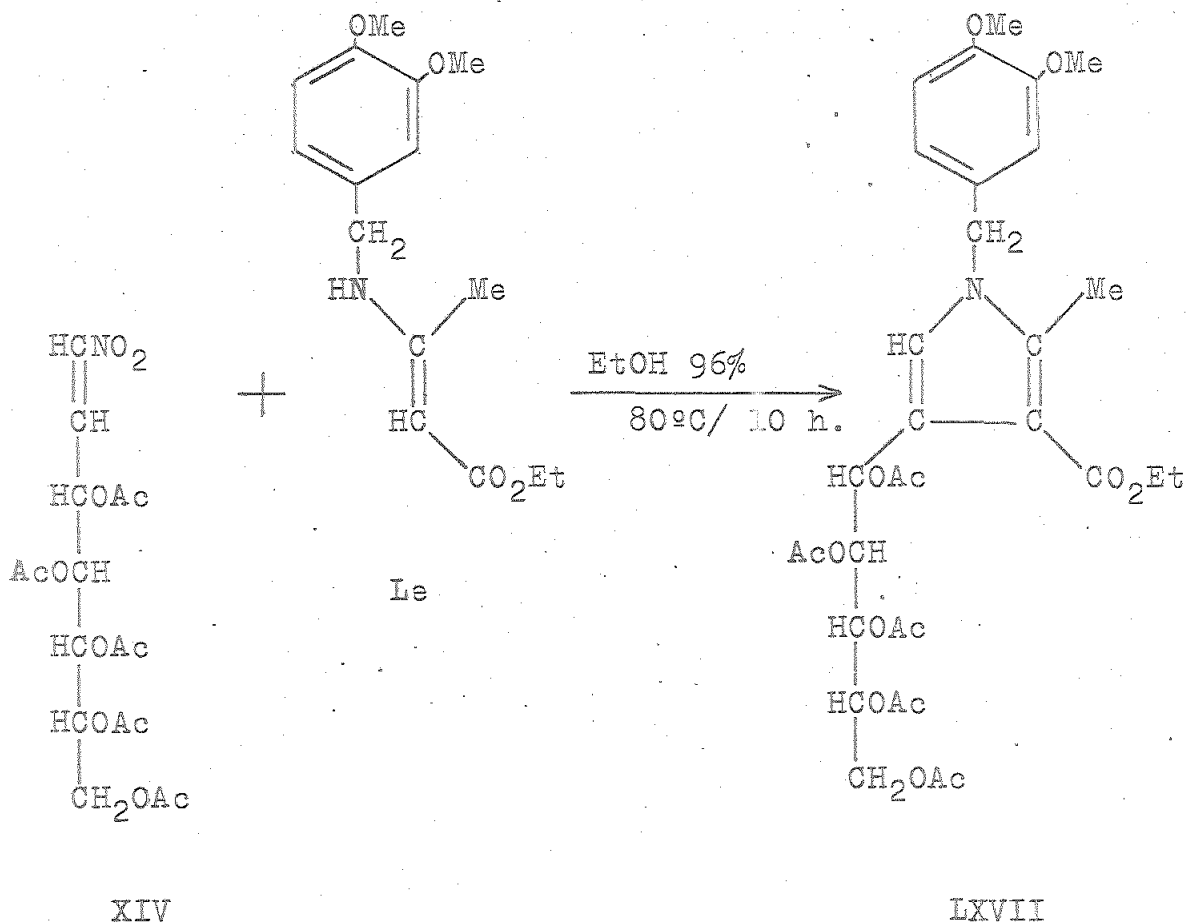
del compuesto LXIII que fueron comentados en el apartado anterior, están dados en la Tabla 15.

-Los productos LXIV, LXV y LXVI dan reacción positiva, en caliente, con el reactivo Ehrlich, característica de pirroles con el átomo de nitrógeno y otras posiciones α y β sustituidas²⁵.

II.3.2.2.3. 4-(D-Gluco-pentaacetoxipentil)-3-etoxicarbonil-2-metil-1-veratrilpirrol

La preparación del compuesto del título (LXVII) se ha efectuado similarmente haciendo reaccionar 3-(veratrilamino)erotonato de etilo (Le) con pentaacetoxi-D-gluco-1-nitro-1-hepteno (XIV) tal como se indica en el Esquema 24. Esta reacción se ha llevado a cabo en etanol 96%, en condiciones de reflujo (80°C) del disolvente. La reacción transcurrió de forma análoga a como se ha comentado en los compuestos anteriormente descritos, dándose, en este caso, por finalizada al cabo de 12-13 horas de su comienzo. El producto principal (R_f 0,44; c.c.f., eluyente a) se aisló de la mezcla de reacción, como un sólido cristalino de p.f. 69-70°C, $\left[\begin{matrix} \alpha \\ \lambda \end{matrix} \right]^{23^\circ\text{C}} + 86,3$ (c 0,88 en piridina), tras separación cromatográfica en columna seca de sílica gel.

Esquema 24



-El análisis elemental de LXVII concuerda con la fórmula molecular de esta sustancia.

-Por O-desacetilación catalítica del compuesto LXVII con metóxido de sodio en metanol absoluto, se ha obtenido el correspondiente derivado O-desacetilado, 3-etoxicarbonil-4-(D-gluco-pentahidroxipentil)-2-metil-1-veratrilpirrol (LXVIII), p.f. 170-171°C, cuyo análisis

elemental está de acuerdo con la estructura propuesta para esta sustancia.

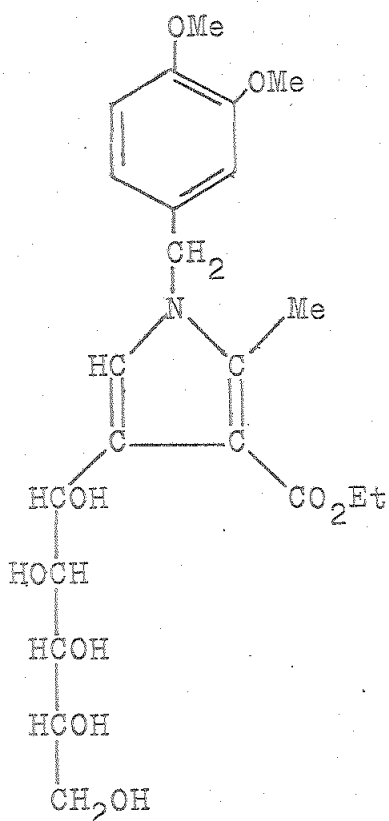
-En la valoración con metaperiodato sódico del poliol LXVIII se encontró un equivalente de reducción de 56,89 , que demuestra la presencia de la cadena pentahidroxipentílica; el valor teórico calculado para este compuesto con cinco hidroxilos contiguos es de 56,68.

-La existencia del núcleo pirrólico se demostró por degradación oxidante del compuesto LXVIII con tetraacetato de plomo, obteniéndose el correspondiente 3-etoxicarbonil-2-metil-1-veratril-4-pirrolcarbaldehído (LXIX), p.f. 133-134°C, cuyo análisis elemental concuerda con la estructura propuesta.

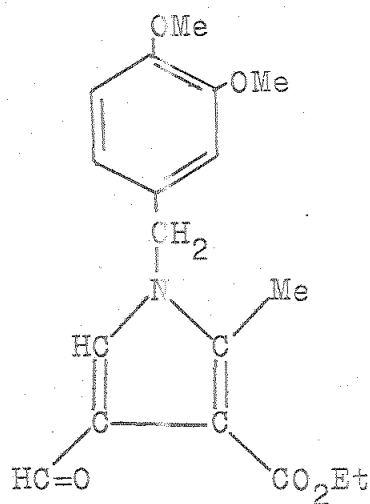
-El poder rotatorio específico del compuesto LXVIII es $\left[\alpha \right]_{\lambda}^{23^{\circ}\text{C}} + 43,2$ (c, 1,34 en piridina), que está de acuerdo con las reglas de Richtmyer y Hudson⁴⁸.

-Los productos LXVII, LXVIII y LXIX dan reacción positiva, en caliente, con el reactivo Ehrlich, característica de pirroles con el átomo de nitrógeno y otras posiciones α y β sustituidas.

-Los espectros de absorción en el ultravioleta de



LXVIII



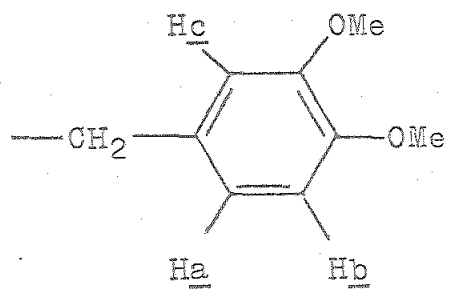
LXIX

LXVII, LXVIII y LXIX, cuyos máximos de absorción se recogen en la Tabla 10, son muy parecidos a los de los derivados N-bencílicos antes descritos, y se muestran de acuerdo con las estructuras propuestas para estas sustancias.

-Los espectros de absorción en el infrarrojo de LXVII, LXVIII y LXIX indican la presencia de los grupos característicos de las estructuras asignadas. Los valores correspondientes a los máximos mas importantes, así como los grupos a los que se asignan, se encuentran da-

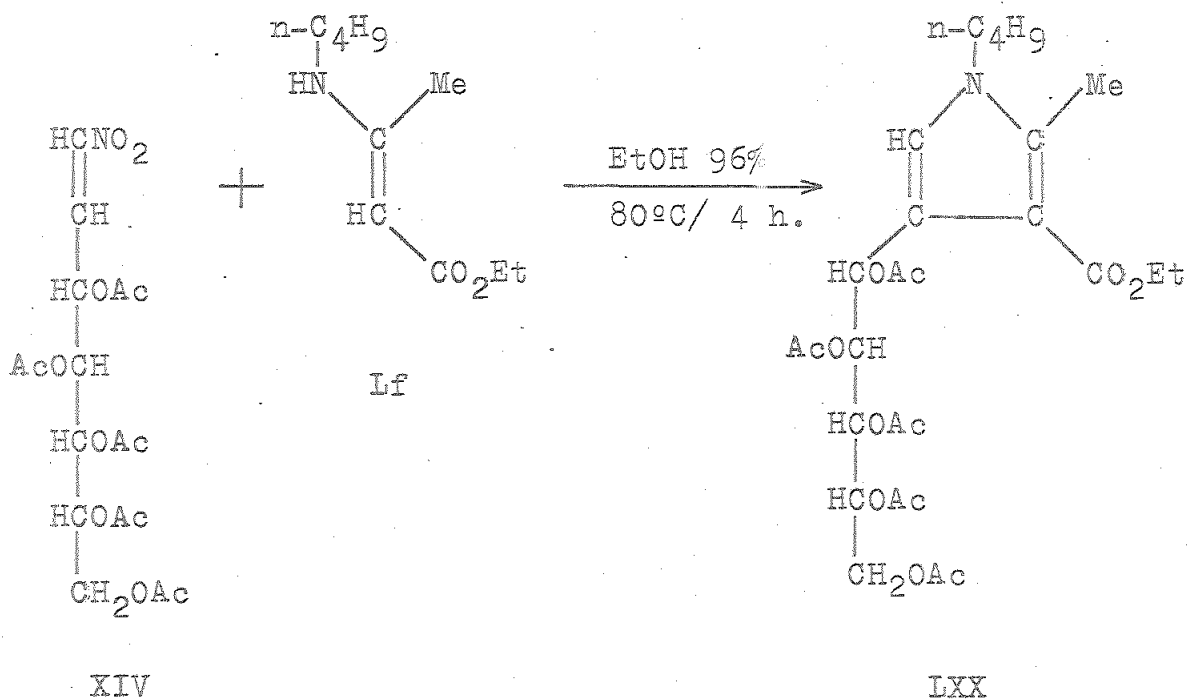
dos en las Tablas 11, 12 y 13, respectivamente, incluidas en el apartado II.3.2.2.1.

-Los espectros de H^1 -RMN, realizados en deuterio-cloroformo, de los compuestos LXVII y LXIX también confirman las estructuras propuestas para estas sustancias. Los datos sobre desplazamientos químicos (δ) y constantes de acoplamiento (J, Hz), muy similares a los ya comentados para los compuestos descritos en apartados anteriores, están detallados en las Tablas 14 y 15, incluidas al final del apartado II.3.2.2.1. En el espectro correspondiente a LXVII es de reseñar que la señal compleja que aparece a campo mas bajo (6,44-6,74 ppm), de intensidad total cinco protones, se interpreta como, un doblete (6,74 ppm) asignado a la parte A del sistema AB que forman los dos protones aromáticos Ha y Hb contiguos del grupo veratrilo, un doblete (6,44 ppm) asignado a la parte B del sistema mencionado, un singlete (6,49 ppm) asignado al protón aromático Hc del grupo veratrilo, un doblete (6,47 ppm) asignado al H-1 de la cadena pentaacetoxipentílica y un singlete (6,46 ppm) asignado al protón aromático del núcleo pirrólico.



II.3.2.2.4. 4-(D-Gluco-pentaacetoxipentil)-1-n-butil-3-etoxicarbonil-2-metilpirrol

La preparación del compuesto del título (LXX) se ha efectuado haciendo reaccionar 3-(n-butilamino)crotonato de etilo (Lf) con pentaacetoxi-D-gluco-1-nitro-1-hepteno (XIV), tal como se indica en el Esquema 25:



La reacción se ha llevado a cabo en etanol 96%, en condiciones de reflujo (80°C) del disolvente y transcurrió de forma análoga a como se ha comentado para los compuestos anteriormente descritos en los apartados precedentes, dándose, en este caso, por finalizada al cabo de 4 horas. El producto principal (LXX), de R_F 0,48

(c.c.f., eluyente c), se obtuvo en forma de un sólido cristalino de p.f. 53-54°C, $[\alpha]_{\lambda}^{23^{\circ}\text{C}} + 96,2$ (c 0,81 en piridina, mediante fraccionamiento cromatográfico de la mezcla de reacción en columna seca de sílica gel.

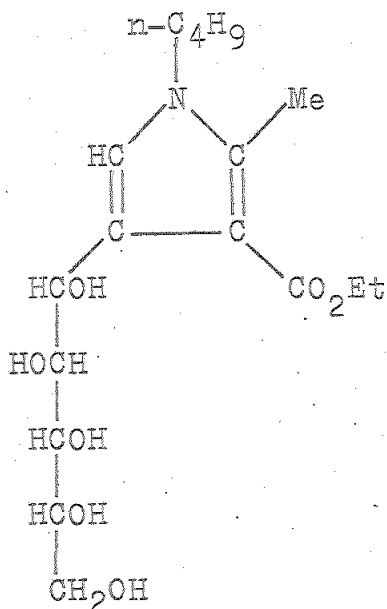
-El análisis elemental de LXX está de acuerdo con la fórmula molecular de esta sustancia.

-Su O-desacetilación catalítica con metóxido de sodio en metanol absoluto dió el 1-n-butil-3-etoxicarbonil-4-(D-gluco-pentahidroxipentil)-2-metilpirrol (LXXI), p.f. 174-175°C, cuyo análisis elemental concuerda igualmente con la estructura propuesta para esta sustancia.

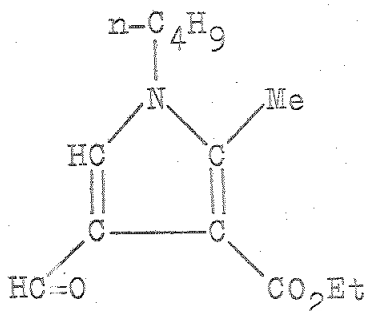
-En la valoración con metaperiodato sódico del poliol LXXI se encontró un equivalente de reducción de 44,78, que demuestra la presencia de la cadena pentahidroxipentílica; el valor teórico calculado para este compuesto con cinco hidroxilos contiguos es de 44,92.

-La existencia del núcleo pirrólico se demostró por degradación oxidante del compuesto LXXI con metaperiodato sódico, obteniéndose el correspondiente 1-n-butil-3-etoxicarbonil-2-metil-4-pirrolcarbaldehído (LXXII). Además de su análisis elemental, que concuerda con la estructura propuesta, la identificación de esta sustan-

cia se llevó a cabo por comparación de sus propiedades físicas con las ya indicadas en la literatura⁴³ para esta misma sustancia.



LXXI



LXXII

-El poder rotatorio específico del compuesto LXXI es $[\alpha]_{\lambda}^{24^{\circ}\text{C}} + 33,0$ (c 1,0 en piridina), que está de acuerdo con las reglas de Richtmyer y Hudson⁴⁸.

-Los productos LXX, LXXI y LXXII presentan reacción positiva, en caliente, con el reactivo Ehrlich, característica de pirroles con el átomo de nitrógeno y otras posiciones α y β sustituidas²⁵.

-Los espectros de absorción en el ultravioleta de LXX y LXXI presentan los máximos típicos de esta serie

de pirroles, estando el espectro correspondiente al compuesto LXXII de acuerdo con el anteriormente obtenido para este mismo compuesto⁴³. En la Tabla 10 se citan los valores de λ y ϵ correspondientes a los máximos de absorción de estos compuestos.

-Los espectros de absorción en el infrarrojo de los compuestos LXX y LXXI muestran bandas que apoyan las estructuras que se proponen, estando el espectro correspondiente al compuesto LXXII de acuerdo con el anteriormente obtenido para este mismo compuesto⁴³. En las Tablas 11, 12 y 13 se recogen, respectivamente, los valores de números de ondas, en cm^{-1} , de los máximos de absorción mas importantes de estos tres compuestos y se hacen las correspondientes asignaciones.

-Los espectros de H^1 -RMN, realizados en deuterio-cloroformo, de los compuestos LXX y LXXII confirman las estructuras propuestas para estas sustancias. Los datos sobre desplazamientos químicos (δ) y constantes de acoplamiento (J, Hz), muy similares a los de los compuestos descritos en apartados anteriores, están detallados en las Tablas 14 y 15.

II.3.2.3. Ciclación de los aductos en derivados del pirrol

Con el fin de demostrar que los compuestos de adición (LVII, LVIII, LIX y LX) de 3-(monoalquilamino)crotonatos de alquilo al pentaacetoxi-D-gluco-1-nitro-1-hepteno, estudiados en el apartado II.3.2.1., son sustancias intermedias en la formación de los esterés 4-(D-gluco-pentaacetoxipentil)-1-alquil-2-metil-3-pirrolcarboxílicos estudiados en el apartado anterior (II.3.2.2.), se ha llevado a cabo la transformación de dos de los citados productos de adición, (Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-bencilamino-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-D-ido(D-gulo)-2-noneno (LVII) y (Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-bencilamino-3-etoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-D-ido(D-gulo)-2-noneno (LVIII), en los correspondientes compuestos pirrólicos, 4-(D-gluco-pentaacetoxipentil)-1-bencil-2-metil-3-metoxicarbonilpirrol (LXI) y 4-(D-gluco-pentaacetoxipentil)-1-bencil-3-etoxicarbonil-2-metilpirrol (LXIV), tal como se indica en el Esquema 26.

En los dos casos la reacción se ha llevado a cabo preparando una disolución concentrada en EtOH 96% del aducto, la cual ha sido sometida a calefacción (tempera-

El aislamiento del nuevo producto formado, componente mayoritario de la solución resultante, se ha efectuado por cristalización en la mezcla de reacción al dejar a 0°C ésta durante varios días y fraccionamiento posterior en columna cromatográfica del extracto etéreo del residuo que resulta al llevar a sequedad las aguas madres y de lavado de dicha cristalización. De esta forma, se ha conseguido transformar, con un rendimiento del 45%, el aducto de estructura LVII en un producto cristalino que presenta idénticas propiedades físicas y químicas que el 4-(D-gluco-pentaacetoxipentil)-1-bencil-2-metil-3-metoxicarbonilpirrol (LXI), descrito en el apartado II.3.2.2.1., por lo que le asignamos esta misma estructura. Igualmente, con un rendimiento del 42%, se ha conseguido transformar el aducto de estructura LVIII en un producto cristalino de idénticas propiedades físicas y químicas que el 4-(D-gluco-pentaacetoxipentil)-1-bencil-3-etoxicarbonil-2-metilpirrol (LXIV), por lo que le asignamos la misma estructura.

III. PARTE EXPERIMENTAL

III. 1. Métodos generales

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de la casa Büchi, modelo del Dr. Tottoli; están sin corregir y se refieren a muestras secadas sobre cloruro cálcico ó pentóxido de fósforo a vacío.

Las evaporaciones de disolventes se efectuaron siempre a temperaturas inferiores a 50°C, a presiones comprendidas entre 10 y 25 mm. de Hg.

Las rotaciones ópticas se midieron en un polarímetro automático 143C Bendix-NPL (de la casa Bendix Electronics Ltd.) empleando luz verde de mercurio ($\lambda = 5461 \text{ \AA}$). Se utiliza como símbolo para el poder rotatorio específico la expresión $(\alpha)_{\lambda}^{t^{\circ}\text{C}}$.

Los análisis elementales se han determinado en el laboratorio de Microanálisis del Instituto de Química Orgánica General del C. S. I. C., bajo la dirección del Prof. Calderón.

Espectros de absorción en el UV

Se registraron en un espectrofotómetro Unicam modelo SP-8000, de doble haz y registro automático, usando disoluciones en etanol 99% ó en metanol 99,5%, de concentraciones comprendidas entre 5×10^{-5} y 10^{-4} M, para valores de longitudes de onda comprendidas entre 215 y 350 nm, siendo el camino óptico de 1 cm.

Espectros de absorción en el IR

Se registraron en espectrofotómetros Perkin-Elmer 534 y Perkin-Elmer 621. En los registros de las muestras en estado sólido se ha usado la técnica de los comprimidos de bromuro potásico, disgregando alrededor de 3 mg de la muestra en 300 mg de bromuro potásico seco, Merck, para espectroscopia. Los espectros en solución de tetracloruro de carbono y deuteriocloroformo se registraron en celdas de 0,2 y 0,5 mm utilizando concentraciones comprendidas entre 0,01-0,04 mol/l. En la PARTE TEORICA, para algunos compuestos, y en la PARTE EXPERIMENTAL se dan los valores de números de ondas ($\bar{\nu}$) a los que aparecen los máximos de absorción mas significativos, indicandose la intensidad de estos con las abreviaturas siguientes: md, muy débil; d, débil; m, media; f, fuerte; F, muy fuerte; a, ancha; h, hombro.

Espectros de H^1 -RMN

Se registraron en solución de deuteriocloroformo en espectrómetros Perkin-Elmer R-12B, que trabaja a 60 MHz, y Varian XL-100, que trabaja a 100 MHz, usándose tetrametilsilano como referencia interna. Los valores de desplazamientos químicos (δ) se dan en p.p.m., facilitándose la interpretación de algunos espectros mediante el empleo de las técnicas:

A) Doble resonancia (modalidad "barrido de frecuencia").

B) Deuteración de la mezcla por agitación con óxido de deuterio.

Cromatografía en capa fina (c.c.f.)

Se empleó este método con carácter analítico cualitativo, empleando gel de sílice HF₂₅₄ (Tip. 60) de Merck.

Los eluyentes empleados han sido:

- a) Eter anhidro
- b) Eter-hexano, (10:1)
- c) Eter-hexano, (7:1)
- d) Cloroformo-metanol, (3:1)
- e) Cloroformo-metanol, (7:1)

Como reveladores se usaron:

- 1) Luz ultravioleta de λ 254 nm
- 2) Exposición al aire
- 3) Reactivo de Ehrlich⁴⁰
- 4) Acido sulfúrico al 50% en caliente⁴¹
- 5) Cloruro férrico al 1%⁴²

Cromatografía en papel

Se siguió la técnica de cromatografía descendente, utilizándose como soporte papel Whatman nº 3, únicamente con fines analíticos cualitativos, para determinación de R_f gluc. de 1-desoxi-1-nitro-D-glicero-D-guloheptitol y 1-desoxi-1-nitro-D-glicero-D-idoheptitol obtenidos. El desarrollador empleado fue n-butanol saturado de agua y como revelador se utilizó nitrato de plata-hidróxido sódico por tratarse de compuestos de cadena polihidroxílica⁴⁰.

Cromatografía en columna

Se utilizó este procedimiento con fines preparativos. Como soporte se empleó gel de sílice Merck, y la técnica seguida fue tanto la usual, empleando como eluyente éter-éter de petróleo (7:1), como la de columna seca, utilizándose en este caso los mismos eluyentes empleados en cromatografía de capa fina (c.c.f.).

En ambos casos se fueron separando fracciones de 5-10 ml, las cuales se analizaron mediante c.c.f., y las de igual composición se mezclaron y evaporaron a vacío.

Valoración oxidativa con metaperiodato sódico de compuestos con cadena polihidroxílica

Se preparó una disolución en etanol 99% del compuesto con cadena polihidroxílica aproximadamente $2,5 \times 10^{-3} \text{ M}$ ($2 \times 10^{-2} \text{ N}$). A 1 ml de esta solución se añadieron 10 ml de una disolución acuosa de metaperiodato sódico $0,01 \text{ M}$ ($0,02 \text{ N}$), y de igual manera se preparó un blanco, añadiendo a 1 ml de etanol absoluto, 10 ml de la disolución de metaperiodato sódico $0,01 \text{ M}$. Se dejaron estar estas soluciones de concentración exactamente conocida durante una hora en la oscuridad y se tomaron muestras de 1 ml de los correspondientes matraces aforados del problema y del blanco, añadiéndose a cada una de ellas solución saturada de bicarbonato sódico hasta color débilmente rosa a la fenolftaleína, y 1 ml de solución de KI al 20%. Pasados unos minutos, en matraz cerrado, se valoró el iodo formado con solución de arsenito sódico de normalidad exacta, utilizándose almidón como indicador.

El equivalente se obtuvo según:

$$\text{Eq (encontrado)} = \frac{m}{(V_2 - V_1) N}$$

donde m es el peso en mg de la sustancia polihidroxilica por ml de muestra tomada para la valoración; V_2 y V_1 son, respectivamente, los volúmenes de la solución de arsenito consumidos por el blanco y por el problema y N es la normalidad exacta del arsenito.

El equivalente de reducción calculado para una sustancia con n hidroxilos contiguos es:

$$\text{Eq (calculado)} = \frac{M}{2(n - 1)}$$

donde M es el peso molecular de la sustancia.

III.2. Materias primas

III.2.1. Productos comerciales

Se emplearon muestras comerciales de las siguientes sustancias:

D-Glucosa (B.D.H.)

Nitrometano (Merck-Schuchardt)

Acetoacetato de metilo (Merck-Schuchardt)

Acetoacetato de etilo (Merck-Schuchardt)

n-Butilamina (Merck-Schuchardt)

Bencilamina (Merck-Schuchardt)

Veratrilamina (Merck-Schuchardt)

Tetraacetato de plomo (Merck-Schuchardt)

Metaperiodato sódico (Merck)

III.2.2. Esteres 3-aminocrotónicos

Las sustancias que se citan a continuación se prepararon por los procedimientos citados en la bibliografía:

3-Aminocrotonato de metilo^{32,36}

3-Aminocrotonato de etilo³³

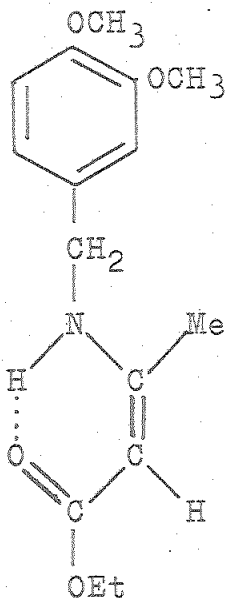
3-(Bencilamino)crotonato de metilo^{39b}

3-(Bencilamino)crotonato de etilo^{37,38}

3-(n-Butilamino)crotonato de etilo³⁵

El compuesto 3-(veratrilamino)crotonato de etilo se preparó a partir de veratrilamina utilizando una técnica parecida a la empleada por G. R. Allen y col.³⁵ como se describe a continuación

(Z)-3-(Veratrilamino)crotonato de etilo



A una solución, enfriada a -5°C , de 13,1 g (0,1 mol) de acetoacetato de etilo en 45 ml de éter anhidro, se agregaron gota a gota y agitando, 16,7 g (0,1 mol) de veratrilamina. Terminada la adición, se dejó estar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante dos horas, pasadas las cuales se depositó el matraz en el frigorífico. Al cabo de unas horas la solución cuajó en una masa blanquecina que fue filtrada, y lavada con una mezcla de éter-hexano (1:1). El peso del sólido obtenido fue de 26,68 g (96%) y su p.f. $65-66^{\circ}\text{C}$. La muestra analítica, recristalizada de éter-hexano (1:1), fundió a $66-67^{\circ}\text{C}$.

Análisis.- Calculado para $C_{15}H_{21}NO_4$:

C, 64,49; H, 7,58; N, 5,01.

Encontrado: C, 64,57; H, 7,54; N, 5,20.

Espectro UV.- $\lambda_{\text{máx.}}$ (EtOH): 284 nm (log ϵ 4,29)

Espectro IR.- (KBr). Tabla 8; pag. 114, comp. N^o. Le

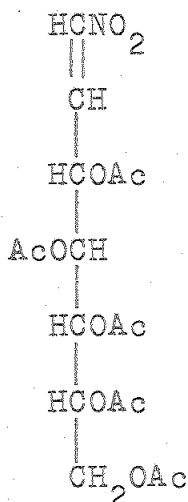
Espectro de H^1 -RMN.- 60 MHz (deuteriocloroformo)

ppm (J/Hz)	multiplicidad	n ^o de H	asignación
1,21 (6,9)	triplete	3	etilo
1,90	singlete	3	=C-Me <u>trans</u> con respecto al grupo CO ₂ Et
3,84	singlete	6	MeO-
4,06 (6,9)	cuadruplete	2	etilo
4,32 (6,4)	doblete	2	-N-CH ₂ -Ph
4,52	singlete	1	=CH
6,80	singlete	3	aromát.
8,90	señal ancha	1	-NH enlaz. intramol.

60 MHz (deuteriocloroformo/óxido de deuterio)

ppm (J/Hz)	multiplicidad	n ^o de H	asignación
1,21 (6,9)	triplete	3	etilo
1,88	singlete	3	=C-Me <u>trans</u> con respecto al grupo CO ₂ Et
3,82	singlete	6	MeO-
4,05 (6,9)	cuadruplete	2	etilo
4,30	singlete	2	-N-CH ₂ -Ph
6,77	singlete complejo	3	aromát.

III.2.3. Pentaacetoxi-D-gluco-1-nitro-1-hepteno



Para la preparación de este producto se ha seguido el procedimiento descrito por Perry y Williams¹⁸, basado en el anterior de Sowden y Fischer²⁹, introduciendo algunas modificaciones ventajosas.

III.2.3.1. 1-Desoxi-1-nitro-D-glicero-D-ido-heptitol y
1-Desoxi-1-nitro-D-glicero-D-gulo-heptitol

A una suspensión de D-glucosa anhidra (50 g) en metanol absoluto (100 ml) y nitrometano (150 ml) enfriada exteriormente con hielo y agitada mecánicamente se añadió lentamente una solución de metóxido sódico (13 g de sodio en 300 ml de metanol) y se continuó la agitación durante 36 horas. El precipitado de las sales sódicas de los nitroheptitoles se separó por filtración y se lavó con metanol enfriado y éter etílico. Estas sales

se disolvieron en agua a 0°C (400 ml), y la solución se desionizó con Amberlita IR-120 H⁺ y se concentró a presión reducida hasta un aceite espeso que se cristalizó de etanol absoluto (150 ml). Rendimiento, 17 g. Por cristalización de etanol absoluto se obtuvo el 1-desoxi-1-nitro-D-glicero-D-ido-heptitol (14 g). R_f gluc. 2,00, cromatografía descendente, papel Whatman nº 3, en n-butanol saturado de agua. P. f. 133-135°C. F. García González y col.⁹ dan p.f. 134-135°C. Por concentración de las aguas madres a mitad de volumen y dejando estar la solución a 0°C durante dos días se obtuvo una mezcla cristalina de 1-desoxi-1-nitro-D-glicero-D-gulo-heptitol y 1-desoxi-1-nitro-D-glicero-D-ido-heptitol (6,6 g). R_f gluc. 2,56 y 2,00, respectivamente, cromatografía descendente, papel Whatman nº 3, en n-butanol saturado de agua.

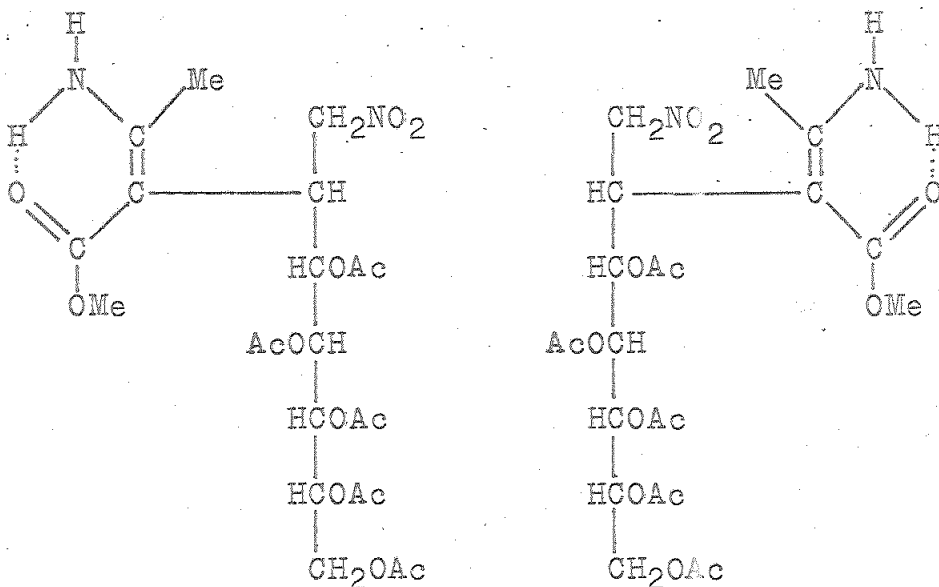
III.2.3.2 Pentaacetoxi-D-gluco-1-nitro-1-hepteno

La mezcla de 1-desoxi-1-nitro-D-glicero-D-ido(y D-gulo)-heptitol (20,2 g) en anhídrido acético (100 ml) fue tratada con dos gotas de ácido sulfúrico y la solución resultante se dejó estar seis horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre agua-hielo (800 ml) y el producto siruposo formado se extrajo con cinco porciones de 50 ml de cloroformo; los extractos reunidos se lavaron con disolución saturada de bicarbonato sódico (3x50 ml) y agua (2x50 ml), y las aguas de lavado se reextrajeron con dos porciones

de 50 ml de cloroformo. El conjunto de extractos cloro-
fórmicos se secaron sobre sulfato de magnesio, y se con-
centraron a presión reducida hasta un aceite espeso li-
geramente amarillo que se disolvió en 500 ml de bence-
no seco y la solución resultante fue calentada a reflu-
jo en baño de agua hirviendo durante 2,5 horas con bi-
carbonato sódico (54 g). La mezcla de reacción se fil-
tró y el filtrado se concentró a sirupo, y se disolvió
en 150 ml de etanol absoluto en caliente. Cuando la so-
lución se dejó estar cristalizó el producto, pentaace-
toxi-D-gluco-1-nitro-1-hepteno, el cual despues de ser
recristalizado de etanol absoluto mostró un p.f. 105-
106°C. J. C. Sowden y col.²⁹ dan p.f. 106-107°C. Obtu-
vieronse 24,9 g del citado producto, por lo que el ren-
dimiento global referido a la D-glucosa de partida ha
sido del 20,7%.

III.3. Reacción de pentaacetoxi-D-gluco-1-nitro-1-hepteno con esteres 3-aminocrotónicos

III.3.1. Reacción con 3-aminocrotonato de metilo. Formación de los aductos: (Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-amino-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-D-ido (ó D-gulo)-2-noneno y (Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-amino-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-D-gulo (ó D-ido)-2-noneno



A una disolución de 3-aminocrotonato de metilo (0,575 g, 5mmol) en etanol 96% (5 ml) se añadió pentaacetoxi-D-gluco-1-nitro-1-hepteno (2,167 g, 5 mmol) y la suspensión resultante se agitó mecánicamente, a temperatura ambiente, durante dos días. Al cabo de este tiempo, la solución amarillo-pálida que se había formado se mantuvo 48 horas a 0°C, apareciendo un producto cristalino (0,648 g, 24%), que se filtró y se recrysta-

lizó de etanol 96% varias veces hasta mostrar punto de fusión constante 101-103°C. Este producto se caracterizó como (Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-amino-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-D-ido(ó D-gulo)-2-noneno. R_f 0,56 (c.c.f., eluy. a); $[\alpha]_{\lambda}^{23^{\circ}}$ +31,2 (c 1,1 en piridina).

Análisis.- Calculado para $C_{22}H_{32}N_2O_{14}$
C, 48,17 ; H, 5,88; N, 5,10.

Encontrado: C, 47,97 ; H, 5,59; N, 4,81.

Espectro UV.- $\lambda_{m\acute{a}x.}$ (EtOH): 277 nm (log ϵ 4,29). Fig.2; pág. 64.

Espectro IR.- (KBr, Cl_3CD , Cl_4C). Tabla 3; pág.69, comp.Nº.LI
(Cl_3CD). Figura 1; pág.61.

Espectro de H^1 -RMN.- (Cl_3CD). Tabla 4; pág. 72.
Figura 3; pág. 70.

Las aguas madres del producto anteriormente descrito fueron concentradas hasta un residuo amorfo amarillo muy soluble en etanol 96% en frío. Este residuo se extrajo con éter anhidro, despreciando la fase insoluble parda-amarilla que se formó; el extracto etéreo se evaporó a sequedad y se fraccionó en una columna seca de gel de sílice, empleando como eluyente éter anhidro. Reunidas y concentradas las fracciones de R_f 0,56 (c.c.f., eluy. a), se obtuvo un residuo semisólido incoloro (1,50 g, 55%), que no pudo ser cristalizado de los disolventes mas usuales. Este residuo fue secado al vacío (0,5 mm/Hg) antes de ser enviado a analizar, y se caracterizó como (Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-amino-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-D-gulo(ó D-ido)-2-noneno; $[\alpha]_{\lambda}^{23^{\circ}}$ +4,5 (c 2,0 en piridina).

Análisis.- Calculado para $C_{22}H_{32}N_2O_{14}$

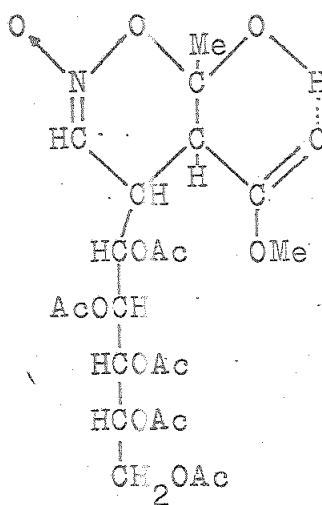
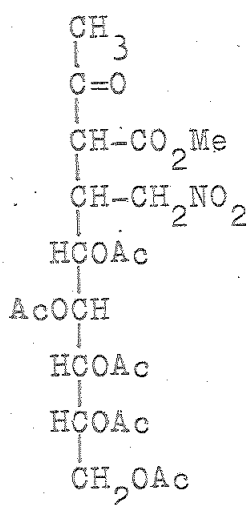
C, 48,17 ; H, 5,88 ; N, 5,10.

Encontrado: C, 48,12 ; H, 6,23 ; N, 4,68.

Espectro UV.- $\lambda_{\text{máx.}}$ (EtOH): 279 nm ($\log \epsilon$ 4,28). Fig.2; pág. 64.

Espectro IR.- (KBr, Cl_3CD , Cl_4C). Tabla 3; pág. 69, comp. Nº LII
(Cl_3CD). Figura 1; pág. 61.

III.3.1.1. Hidrólisis del (Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-amino-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-D-ido(ó D-gulo)-2-noneno, de p.f. 101-103°C. Formación de: 5,6,7,8,9-penta-O-acetil-1,3,4-tridesoxi-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-eritro-L-ido(ó L-gulo ó L-galacto ó L-talo)nonulosa y ester nitrónico cíclico del compuesto anterior



A una solución del isómero cristalino 5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-amino-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-D-ido(ó D-gulo)-2-noneno (1,00 g, 1,82 mmol) en dioxano (5 ml) se añadieron unas gotas de ácido clorhídrico N hasta pH ácido (1-2), y se mantuvo en agitación a temperatura ambiente. La reacción se siguió por c.c.f. (eluy. b), observándose la formación de dos productos (R_f 0,22 y R_f 0,36) de diferente movilidad cromatográfica que la sustancia de partida (R_f 0,33). Al cabo de unas horas se separó un precipitado blanco que se filtró, comprobándose que se trataba de una sal inorgánica (cloruro amónico

formado en la reacción), por su elevado punto de fusión. La c.c.f. (eluy. b) del filtrado mostró que aún quedaba sustancia de partida, por lo cual se añadió más ácido clorhídrico N. De nuevo se formó un precipitado y se procedió de idéntica manera y así hasta que por c.c.f. se advirtió la total desaparición de la sustancia de partida. Entonces, tras comprobar la acidez de la solución (pH 3), se neutralizó ésta con hidróxido amónico N, se concentró a sequedad, y se extrajo con cloroformo (3x5 ml), quedando un resto semicristalino blanco, que tras comprobar se trataba de cloruro amónico, se desechó. El extracto clorofórmico se evaporó a sequedad y se fraccionó en columna seca de gel de sílice, empleando como eluyente el mismo utilizado para c.c.f. Por concentración de las fracciones conteniendo el producto de R_f 0,36 se obtuvo un sólido amorfo que resistió todos los intentos hechos para lograr su cristalización (0,124 g, 12,3%). Este residuo fue secado a vacío (0,5 mm/Hg) antes de ser enviado a analizar, y se caracterizó como 5,6,7,8,9-penta-O-acetil-1,3,4-tridesoxi-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-eritro-L-ido (ó L-gulo ó L-galacto ó L-talo) nonulosa;

$$[\alpha]_{\lambda}^{28^{\circ}} + 113,3 \text{ (c 0,6 en cloroformo).}$$

Análisis.- Calculado para $C_{22}H_{31}NO_{15}$

C, 48,08 ; H, 5,68 ; N, 2,54.

Encontrado: C, 48,39 ; H, 5,67 ; N, 2,47.

Espectro UV.- $\lambda_{\text{máx}}$ (EtOH) : 254 nm (log ϵ 3,73). Fig. 4; pág. 7

Espectro IR.- (KBr). Tabla 5; pág. 81. Comp. N^o. LIII.

Figura 4; pág. 78.

Por concentración de las fracciones conteniendo el producto de R_f 0,22 se obtuvieron 84 mg (8,4%) de un sólido blanco de p.f. 150-152°C, el cual, después de ser recristalizado de una mezcla de éter-hexano, mostró un p.f. 157-159°C; $[\alpha]_{\lambda}^{28^{\circ}} + 168,4$ (c 0,95 en cloroformo). A esta sustancia se le ha asignado, provisionalmente, la estructura de ester nitrónico cíclico del compuesto anteriormente descrito.

Análisis.

Calculado para $C_{22}H_{31}NO_{15}$

C, 48,08 ; H, 5,68 ; N, 2,54.

Encontrado: C, 48,65 ; H, 5,95 ; N, 2,18.

Espectro UV. - $\lambda_{\text{máx.}}$ (EtOH) : 248 nm ($\log \epsilon$ 4,02). Fig:4; pág. 78.

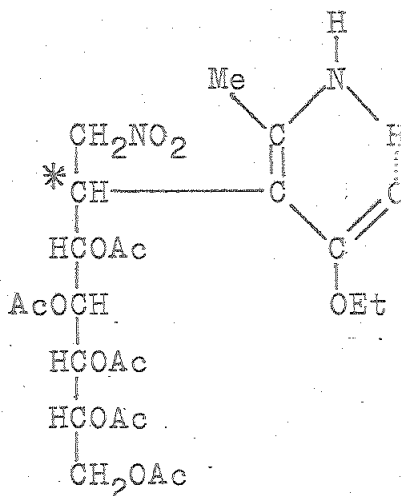
Espectro IR. - Figura 4; pág. 78; comp.Nº. LIV.

(KBr): 3400-3200cm⁻¹(ν_{OH}), 1750aF($\nu_{C=O}$ acetato);
1712f($\nu_{C=O}$ ester quelato); 1650f($\nu_{C=N}$);
1375f(δ_{sCH_3}) cm⁻¹.

Espectro H¹-RMN. - (Cl₃CD). 60 MHz.

δ 2,1 (multiplete intensidad 18 protones, 5 Ac y Me-C $\begin{smallmatrix} O \\ \diagdown \\ \diagup \\ O \end{smallmatrix}$), 3,64 (singlete intensidad 3 protones, Me-O-), 3,42 (multiplete intensidad 2 protones), 4,05 (multiplete intensidad 2 protones), 4,81-5,62 (multiplete intensidad 6 protones).

III.3.2. Reacción con 3-aminocrotonato de etilo. Formación del aducto: (Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-amino-3-etoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-D-ido(ó D-gulo)-2-noneno



A. A una solución de 3-aminocrotonato de etilo (0,516 g, 4 mmol) en etanol 96% (4 ml) se añadió pentaacetoxi-D-glucó-1-nitro-1-hepteno (1,732 g, 4 mmol) y la suspensión resultante se calentó suavemente hasta disolución, aumentando entonces la temperatura a 80°C y manteniendo la mezcla de reacción a reflujo durante dos horas. La reacción se siguió por c.c.f. (eluy. o), comprobándose que al cabo de este tiempo, la solución de color amarillo-anaranjado mostraba un producto (R_F 0,46) de distinta movilidad de las sustancias de partida, apareciendo, además, una mancha algo intensa, coloreada, correspondiente a un producto(s) que no avanzaba al desarrollar el cromatoplateo en ese eluyente. Dejada estar la mezcla de reacción a 0°C durante 24 horas, se formó una masa cristalina, que filtrada y secada, dió una primera fracción de 0,59 g de producto. Las aguas madres concentradas producen una segunda cosecha de 0,32 g de este producto de p.f. 121-122°C, por lo que el rendimiento total

fue del 40,5%. Tras recristalizar de etanol-agua (1:1) fundió finalmente a 123-124°C.

B. A una solución de 3-aminocrotonato de etilo (0,258 g, 2 mmol) en etanol 96% (2 ml) se añadió pentaacetoxi-D-glucó-1-nitro-1-hepteno (0,866 g, 2 mmol) y la suspensión resultante se agitó mecánicamente, a temperatura ambiente, durante 60 horas; al cabo de este tiempo, la solución amarillo-pálida que se formó a las pocas horas de comenzar la reacción fue cuajando en una masa cristalina, completándose esta cristalización en el frigorífico, una vez que se hubo comprobado cromatográficamente la desaparición de las sustancias de partida. El producto cristalino (0,674 g, 60%), se filtró y recristalizó de etanol-agua (1:1), mostrando p.f. 124-125°C. R_f 0,46 (c.c.f., eluy. c); $[\alpha]_{\lambda}^{23}$ -8,6 (c 1,04 en piridina).

Análisis.-

Calculado para $C_{23}H_{34}N_2O_{14}$

C, 49,11; H, 6,09 ; N, 4,98.

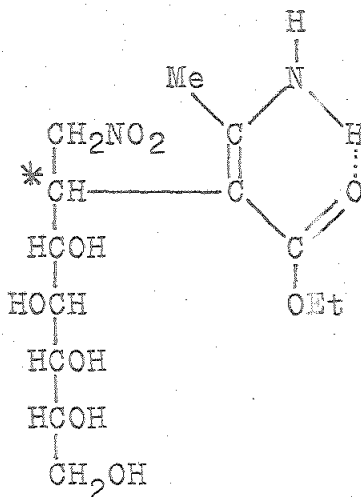
Encontrado: C, 49,19; H, 6,11 ; N, 4,96.

Espectro UV.- $\lambda_{\text{máx.}}$ (MeOH) : 280 nm (log ϵ 4,25)

Espectro IR.-(KBr, Cl_3CD , Cl_4C).Tabla 3; pág. 69.Comp.Nº LV

Espectro de H^1 -RMN.-(Cl_3CD). Tabla 4; pág. 72.

III.3.2.1. (Z)-2-amino-3-etoxicarbonil-5,6,7,8,9-penta-
hidroxi-4-nitrometil-D-glicero-D-ido(ó D-gu-
lo)-2-noneno



1,200 g de 5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-amino-3-etoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-D-ido(ó D-gulo)-2-noneno (2,13 mmol) fueron disueltos en metanol absoluto (10 ml). Se añadieron dos gotas de una disolución de metóxido sódico 0,2 N (0,5 g de sodio en 100 ml de metanol absoluto), y la solución transparente se dejó estar 24 horas a temperatura ambiente. La reacción se siguió por c.c.f. (eluy. c), observándose que apenas había evolucionado, añadiéndose por ello cinco gotas de solución de metóxido sódico 0,2 N y dejando estar la solución a temperatura ambiente cinco días mas. Al cabo de este tiempo, pudo darse por finalizada la reacción, comprobándose por c.c.f. (eluy. d) la existencia de un producto principal de R_f 0,36, en unión de otros, de menor movilidad cromatográfica, que estaban presentes en menor cuantía, habiéndose consumido totalmente la sustancia de partida. La solución, tras ser desionizada con Amberlita IR-120H⁺,

fue concentrada a presión reducida hasta sequedad, y el residuo se fraccionó en una columna seca de gel de sílice, empleando como eluyente el mismo utilizado en c.c.f. (eluy. \underline{d}); por concentración de las fracciones mas enriquecidas en el producto de R_f 0,36 se obtuvo un residuo semisólido que tras cristalización de éter-acetona dió 0,140 g (19%) del producto del título, de p.f. 127-129°C. $[\alpha]_{\lambda}^{23} - 62,0$ (c 0,1 en etanol).

Análisis.- Calculado para $C_{13}H_{24}N_2O_9$

C, 44,31 ; H, 6,86 ; N, 7,95.

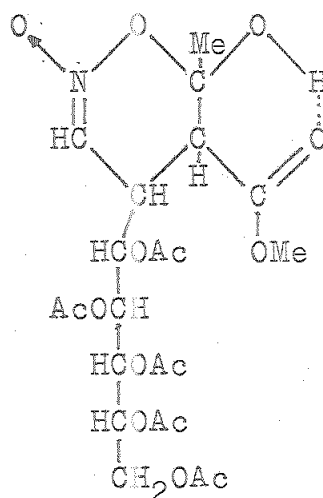
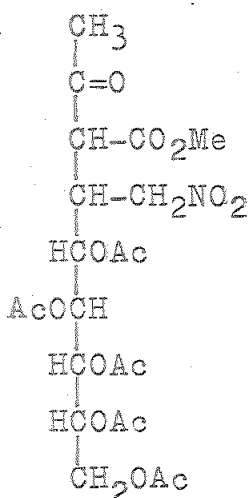
Encontrado: C, 44,08 ; H, 6,89 ; N, 7,69.

Espectro UV.- $\lambda_{\text{máx.}}$ (EtOH) : 281 nm (log ϵ 4,00)

Espectro IR.- (KBr). Tabla 3; pág. 69, comp.Nº. LVI.

III.4. Adición de Michael de acetoacetato de metilo al pentaacetoxi-D-gluco-1-nitro-1-hepteno

III.4.1. 5,6,7,8,9-Penta-O-acetil-1,3,4-tridesoxi-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-eritro-L-ido (ó L-gulo ó L-galacto ó L-talo) nonulosa y ester nítrónico cíclico de 5,6,7,8,9-penta-O-acetil-1,3,4-tridesoxi-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-eritro-L-ido (ó L-gulo ó L-galacto ó L-talo) nonulosa



A una solución de acetoacetato de metilo (0,58 g, 5 mmol) en metanol absoluto (5 ml) conteniendo una cantidad equimolecular de metóxido sódico (0,27 g) se añadió pentaacetoxi-D-gluco-1-nitro-1-hepteno (2,166 g, 5 mmol) y se mantuvo en agitación la mezcla de reacción durante 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se siguió por c.c.f. (eluy. b), observándose la formación de dos productos (R_f 0,22 y 0,36) de diferente movilidad que las sustancias de partida (este mismo resultado se observó, pero al cabo de varios días de reacción, en otra experiencia llevada a cabo de forma análoga pero utili-

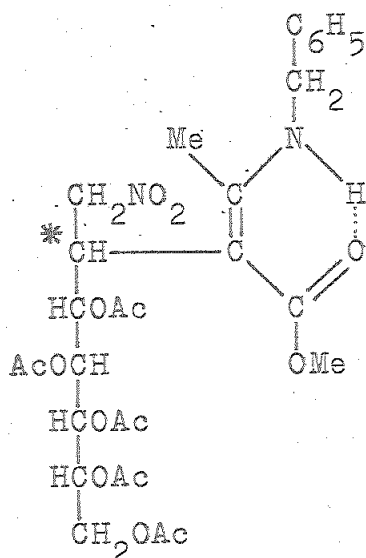
zando solo una cantidad catalítica de metóxido sódico). Al cabo de este tiempo, al observar cromatográficamente la total desaparición de las sustancias de partida, procediose a la desionización de la solución con Amberlita IR-120 H⁺, la cual fue posteriormente concentrada hasta un residuo que se fraccionó en columna seca de gel de sílice, empleando como eluyente el mismo utilizado en c.c.f. Por concentración de las fracciones de R_f 0,36 se obtuvo un producto amorfo que resistió todos los intentos hechos para lograr su cristalización (0,165 g, 6%), cuyas propiedades físicas ($[\alpha]_{\lambda}$, espectros UV e IR) fueron idénticas a las mostradas por el compuesto de igual movilidad cromatográfica obtenido en la reacción de hidrólisis descrita en el apartado III.3.1.1., por lo que le asignamos la estructura de 5,6,7,8,9-penta-O-acetil-1,3,4-tridesoxi-3-metoxycarbonil-4-nitrometil-D-eritro-L-ido(ó L-gulo ó L-galacto ó L-talo)nonulosa.

Por concentración de las fracciones de R_f 0,22 se obtuvieron 1,488 g (,2%) de un producto blanco, el cual, despues de ser recristalizado de éter-hexano, mostró p.f. 157-159°C, idéntico al del compuesto de igual movilidad cromatográfica obtenido en la reacción de hidrólisis descrita en el apartado III.3.1.1. El punto de fusión mixto con una muestra de esta última sustancia no sufrió depresión; las propiedades físicas de ambos ($[\alpha]_{\lambda}$, espectros UV e IR) fueron idénticas, por lo que asignamos a este producto la estructura de ester nitrónico cíclico de 5,6,7,8,9-penta-O-acetil-1,3,4-tridesoxi-3-metoxycarbonil-4-nitrometil-D-eritro-L-ido(ó L-gulo ó L-galacto ó L-talo)nonulosa.

III.5. Reacción de pentaacetoxi-D-gluco-1-nitro-1-hepteno con esteres 3-(monocalquilamino)crotónicos

III.5.1. Reacción con 3-(bencilamino)crotonato de metilo

III.5.1.1. Formación del aducto: (Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-bencilamino-3-metoxycarbonil-4-nitrometil-D-glicero-D-ido (D-gulo)-2-noneno



A. A una disolución de 3-(bencilamino)crotonato de metilo (0,205 g, 1 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se añadió pentaacetoxi-D-gluco-1-nitro-1-hepteno (0,433 g, 1 mmol) y la suspensión resultante se agitó mecánicamente, a temperatura ambiente, durante 8 horas. Al cabo de este tiempo, la c.c.f. de la solución amarilla-pálida que se había formado mostró la formación de un producto principal de R_f 0,56 (eluy. c), positivo Ehrlich al calentar sua-

vemente y que adquiere tonalidad parduzca al proseguir el calentamiento del cromatoplate, y trazas de un producto de R_f 0,44 y sustancias de partida. A continuación se evaporó hasta sequedad la solución obtenida, quedando un jarabe que se lavó repetidas veces con hexano (5x2 ml) para eliminar restos de disolvente y las trazas de impurezas y que fue tomando consistencia semisólida, pero al no ser posible su cristalización de los disolventes usuales, se disolvió en éter anhidro (2 ml) y la solución se filtró. Al evaporar a presión reducida el éter, quedaron 0,515 g (80,7%) de un sólido blanco, higroscópico, cromatográficamente puro, que fue secado a vacío (0,1 mm/Hg) antes de ser enviado a analizar. R_f 0,56 (c.c.f., eluy. c); $\left[\alpha \right]_{\lambda}^{27^{\circ}} + 29,6$ (c 0,91 en piridina).

Se procedió de idéntica forma que en el ensayo anteriormente descrito. En este caso, el disolvente utilizado fue éter anhidro (4 ml), resguardándose de la luz el matraz de reacción mediante el empleo de papel de aluminio, y el tiempo requerido por la reacción fue de 8 días. Se obtuvo así un producto que presentó las mismas características que el preparado según el procedimiento A. Rto. 0,586 g (92%).

Análisis.-

Calculado para $C_{29}H_{38}N_2O_{14}$

C, 54,54 ; H, 5,99 ; N, 4,38.

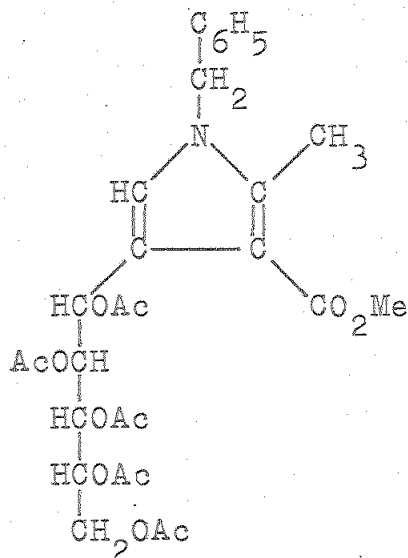
Encontrado: C, 54,43 ; H, 6,05 ; N, 4,37.

Espectro UV.- $\lambda_{\text{máx.}}$ (EtOH) : 294 nm ($\log \epsilon$ 4,17). Fig.5; pág. 112.

Espectro IR.- (KBr). Tabla 8; pág. 114, comp.Nº LVII.
Figura 5; pág. 112.

Espectro de H^1 -RMN.- (Cl_3CD). Tabla 9; pág. 118. Figura 6; pág. 117

III.5.1.2. 4-(D-Gluco-pentaacetoxipentil)-1-bencil-2-metil-3-metoxicarbonilpirrol



A. A una solución de 3-(bencilamino)crotonato de metilo (1,026 g, 5 mmol) en etanol 96% (8 ml) se añadió pentaacetoxi-D-gluco-1-nitro-1-hepteno (2,166 g, 5 mmol), y la suspensión resultante se agitó, calentando suavemente, hasta total disolución. La mezcla de reacción se calentó a reflujo (80°C) durante 8 horas, y posteriormente dejada estar a 0°C durante una semana, apareciendo un sólido cristalino en las paredes del recipiente que fue filtrado, lavado con una mezcla de etanol-agua (1:1) y secado sobre cloruro cálcico. Obtuvoéronse 0,540 g de producto de p.f. 106-107°C. Las aguas madres y de lavado fueron concentradas a mitad de volumen, sin conseguirse una nueva cristalización, por lo que se evaporaron casi a sequedad, y el producto, algo impurificado, se extrajo con éter (5x10 ml); el extracto etéreo se evaporó a sequedad y se fraccionó en una columna seca de gel de sílice, empleando como eluyente éter-hexano (7:1). Por con-

centración de las fracciones mas enriquecidas en el producto se obtuvo una segunda fracción de 0,409 g, por lo que el rendimiento total fue del 40%. Se recristalizó de etanol absoluto, mostrando p.f. 107-108°C; R_f 0,44 (c.c.f., eluy. c); $[\alpha]_{\lambda}^{23}$ + 95,8 (c 0,96 en piridina).

B. Una disolución de 5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-bencil-amino-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-D-ido(D-gulo)-2-noneno (0,6 g, 0,93 mmol) en etanol 96% (5 ml) fue calentada a reflujo (80°C) durante 8 horas. Se procedió con la mezcla de reacción de idéntica forma que en el ensayo anteriormente descrito, obteniéndose así un producto que presentó las mismas características que el preparado según el procedimiento A. Rto. 0,248 g (45%).

Análisis.- Calculado para $C_{29}H_{35}NO_{12}$

C, 59,07 ; H, 5,98 ; N, 2,37.

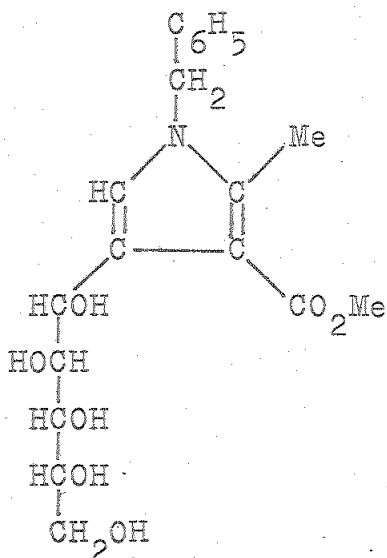
Encontrado: C, 58,80 ; H, 5,85 ; N, 2,31.

Espectro UV.- λ máx. (EtOH) : 240 nm (ϵ 7200)
hombro: 254 nm (ϵ 6900)

Espectro IR.- (KBr). Tabla 11; pág. 135, comp. N° LXI.
Figura 7; pág. 130.

Espectro de H^1 -RMN.- (Cl_3CD). Tabla 14; pág. 138.
Figura 8; pág. 131.

III.5.1.2.1. 1-Benzil-(D-glucopentahidroxipentil)-2-metil-3-metoxicarbonilpirrol



0,412 g de 4-(D-glucopentaacetoxipentil)-1-benzil-2-metil-3-metoxicarbonilpirrol (0,69 mmol) fueron disueltos en metanol absoluto (5 ml). Se añadieron dos gotas de una disolución de metóxido sódico 0,2 N (0,5 g de sodio en 100 ml de metanol) y la solución transparente que se obtuvo se dejó estar a 0°C durante 24 horas, apareciendo un sólido blanco, que se recogió mecánicamente. Rto. 0,245 g (93%). Recristalizado de metanol absoluto mostró p.f. 180-181°C; R_f 0,43 (c.c.f., eluy. e); $[\alpha]_{\lambda}^{23} + 50,4$ (c 1,19 en piridina).

Análisis.-

Calculado para $C_{19}H_{25}NO_7$

C, 60,14 ; H, 6,64; N, 3,69.

Encontrado: C, 60,26 ; H, 6,67; N, 3,66.

Espectro UV.- $\lambda_{\text{máx}}$ (EtOH) : 239 nm (ϵ 6600)

hombro 262 nm (ϵ 4400)

Figura 9; pág. 132, comp.Nº. LXII.

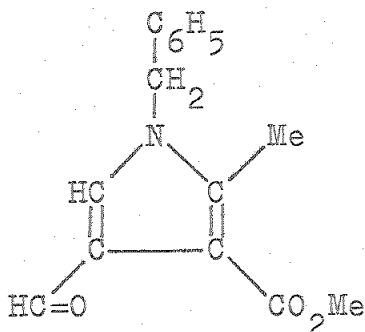
Espectro IR.- (KBr). Tabla 12; pág. 136.

Figura 10; pág. 130.

Valoración de la cadena polihidroxílica por consumo de IO_4^- . Se siguió el método descrito en los procedimientos generales. El resultado obtenido se expresa a continuación:

peso de sust. mg	c.c. de AsO_2^- $0,0099 \frac{\text{N}}{\text{g}}$	Eq. de reducción	
		calc.	encont.
0,0930	0,200	47,42	46,63

III.5.1.2.2. 1-Bencil-2-metil-3-metoxicarbonil-4-pirrol-
carbaldehido



A una solución conteniendo 0,250 g (0,65 mmol) de 1-bencil-4-(D-gluco-pentahidroxipentil)-2-metil-3-metoxicarbonilpirrol en 6 ml de ácido acético glacial y 6 ml de benceno, enfriada exteriormente con hielo, se agregó poco a poco tetraacetato de plomo hasta reacción positiva al papel de yoduro de potasio-almidón. Se dejó estar media hora a fin de completar la oxidación y seguidamente se evaporó la capa bencénica previamente secada sobre sulfato sódico. Llevada a sequedad quedó el compuesto aldehídico en forma de agujas transparentes de p.f. 75-78°C. Rto. 0,135 g, (80%). Seguidamente fue recristalizado varias veces de etanol-agua (1:1). p.f. 80-81°C; R_f 0,75 (c.c.f. eluy. c).

Análisis.-

Calculado para $C_{15}H_{15}NO_3$

C, 70,02 ; H, 5,87 ; N, 5,44.

Encontrado: C, 69,80 ; H, 5,80 ; N, 5,19.

Espectro UV.- $\lambda_{m\acute{a}x.}$ (EtOH) : 266 nm (ϵ 8500)
287 nm (ϵ 7000)

Figura 11; pág. 132, comp.Nº. LXIII.

Espectro IR.- (KBr). Tabla 13; pág. 137; Comp.No. LXIII.

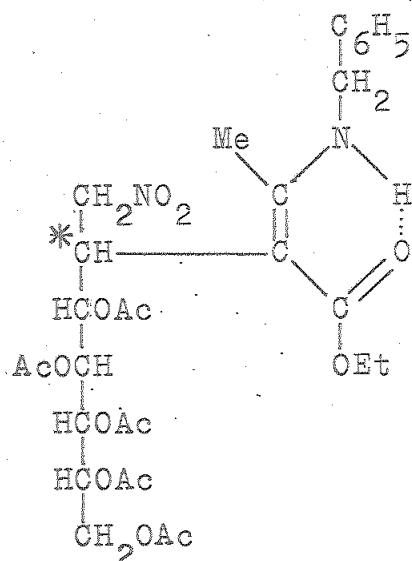
Figura 12; pág. 133.

Espectro de H¹-RMN.- (Cl₃CD). Tabla 15; pág. 139.

Figura 13; pág. 133.

III.5.2. Reacción con 3-(bencilamino)crotonato de etilo

III.5.2.1. Formación del aducto: (Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-bencilamino-3-etoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-D-ido(D-gulo)-2-noneno



A. A una solución de 3-(bencilamino)crotonato de etilo (0,228 g, 1,04 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se añadió pentaacetoxi-D-glucó-1-nitro-1-hepteno (0,452 g, 1,04 mmol) y la suspensión resultante se agitó mecánicamente, a temperatura ambiente, durante 8-10 horas. Al cabo de este tiempo, la solución amarillo-pálida que se había formado mostró la formación de un producto principal de R_f 0,57 y sustancias de partida (c.c.f., eluy. c). A continuación, se evaporó hasta sequedad la solución obtenida, formándose un jarabe que se purificó por repetidos lavados con hexano (5x2 ml) para eliminar restos de disolvente y las sustancias trazas, y que fue tomando consistencia semisólida. Al no ser posible su cristalización

de disolventes usuales, se disolvió en éter anhidro (2 ml) y la solución se filtró. Al evaporar a presión reducida el éter, quedaron 0,516 g (75,8%) de un sólido blanco, cromatográficamente puro, muy higroscópico, que fue secado a vacío (0,1 mm/Hg) y posteriormente enviado a analizar. R_f 0,57 (c.c.f., eluy. c); $[\alpha]_{\lambda}^{27^{\circ}} + 26,3$ (c 0,91 en piridina).

B. Se procedió de idéntica forma que en el ensayo anteriormente descrito. Los disolventes usados fueron: metanol absoluto, etanol 96% y éter anhidro. En los dos primeros casos, el tiempo requerido por la reacción fue de 10 horas, mas no se procedió al aislamiento del producto primordial de R_f 0,57 (c.c.f., eluy. c), por existir en solución una cierta cantidad del producto de R_f 0,43, que se forma antes del consumo total de las sustancias de partida; en el tercer caso, el ensayo se llevó a cabo protegiendo de la luz el matraz de reacción mediante papel de aluminio, siendo el tiempo requerido para la reacción de 8 días, obteniéndose un producto que presentó las mismas características que el preparado según el procedimiento A. Rto. 0,538 g, (79,1%).

Análisis.- Calculado para $C_{30}H_{40}N_2O_{14}$

C, 55,20 ; H, 6,17 ; N, 4,29.

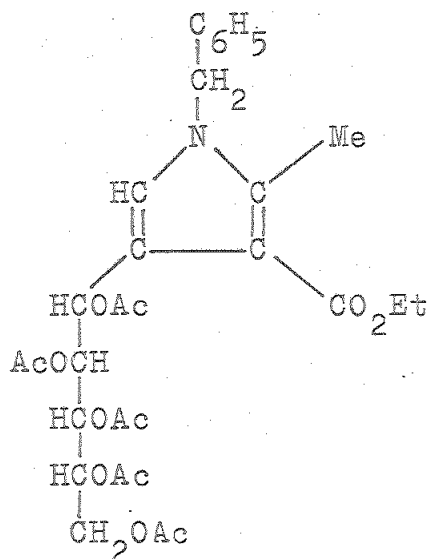
C, 54,98 ; H, 6,33 ; N, 4,18.

Espectro de UV.- $\lambda_{\text{máx.}}$ (EtOH) : 295 nm (log ϵ 4,23)

Espectro IR.- (KBr). Tabla 8; pág. 114, comp.Nº. LVIII.

Espectro de H^1 -RMN.- (Cl_3CD). Tabla 9; pág. 118.

III.5.2.2. 4-(D-Gluco-pentaacetoxipentil)-1-bencil-3-etoxycarbonil-2-metilpirrol



- A. A una solución de 3-(bencilamino)crotonato de etilo (3,048 g, 13,9 mmol) en etanol 96% (20 ml) se añadió pentaacetoxi-D-glucó-1-nitro-1-hepteno (6,00 g, 13,9 mmol), y la suspensión resultante se agitó, calentando suavemente, hasta total disolución; se calentó ésta a reflujo (80°C) por espacio de 8 horas y se dejó la mezcla de reacción en el frigorífico a 0°C. Al cabo de unos días apareció un sólido cristalino en las paredes del recipiente que fue filtrado, lavado con etanol-agua (1:1) y secado sobre cloruro cálcico. Obtuvieronse 1,534 g de producto. Las aguas madres y de lavado fueron concentradas hasta sirupo, el cual se fraccionó en columna de sílica gel, para lo cual se disolvió el sirupo en la mínima cantidad del eluyente empleado (eluy. c, c.c.f.) como fase móvil. Por concentración de las fracciones de R_f 0,43 (c.c.f., eluy. c) se obtuvo una segunda fracción de

1,227 g, por lo que en total se obtuvieron 2,761 g de producto (33%). Recristalizado de etanol absoluto varias veces mostró un p.f. 95-97°C; $[\alpha]_{\lambda}^{21^{\circ}} + 90,0$ (c 1,0 en metanol absoluto).

B. Una disolución de 5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-bencil-amino-3-etoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-D-ido(D-gulo)-2-noneno (0,46 g, 0,7 mmol) en etanol 96% (4 ml) fue calentada a reflujo (80°C) durante 8 horas. Se procedió con la mezcla de reacción de idéntica forma que en el ensayo anteriormente descrito, obteniéndose así un producto que presentó las mismas características que el preparado según el procedimiento A. Rto. 0,177 g, (42%).

Análisis.-

Calculado para $C_{30}H_{37}NO_{12}$

C, 59,69 ; H, 6,17 ; N, 2,32.

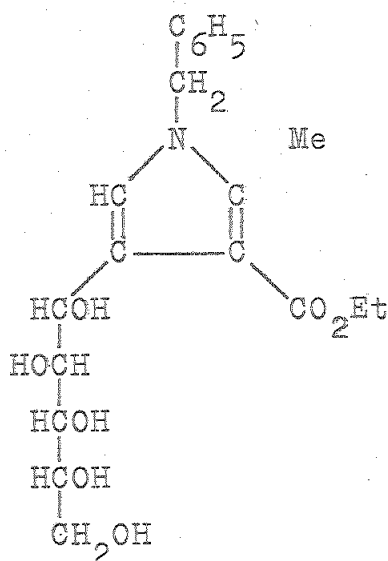
Encontrado: C, 59,67 ; H, 5,96 ; N, 2,52.

Espectro UV.- $\lambda_{\text{máx.}}$ (EtOH) : 239 nm (ϵ 6540)
hombro 254 nm (ϵ 6000)

Espectro IR.- (KBr). Tabla 11; pág. 135, comp.Nº. LXIV.

Espectro de H^1 -RMN.- (Cl_3CD). Tabla 14; pág. 138.

III.5.2.2.1. 1-Bencil-3-etoxicarbonil-4-(D-glucopenta-
hidroxipentil)-2-metilpirrol



0,4 g de 4-(D-glucopentaacetoxipentil)-1-bencil-3-etoxicarbonil-2-metilpirrol (0,66 mmol) fueron disueltos en metanol absoluto (4 ml). Se añadieron dos gotas de una disolución de metóxido sódico 0,2 N (0,5 g de sodio en 100 ml de metanol), y la solución que se obtuvo se dejó estar a 0°C, apareciendo al cabo de unas horas un sólido blanco, que se recogió mecánicamente. Rto. 0,246 g (95%). Recristalizado de metanol absoluto, mostró p.f. 182-184°C; R_f 0,48 (c.c.f. eluy. e); $[\alpha]_{\lambda}^{21} + 43,6$ (c 1,1 en piridina).

Análisis.-

Calculado para $C_{20}H_{27}NO_7$

C, 61,06 ; H, 6,91 ; N, 3,56.

Encontrado: C, 60,83 ; H, 7,09 ; N, 3,47.

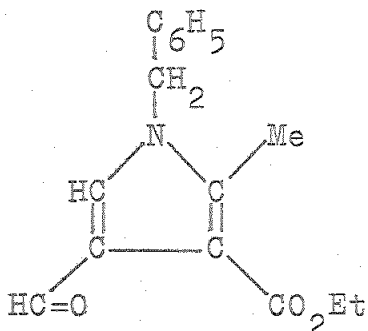
Espectro UV.- $\lambda_{\text{máx.}}$ (EtOH) : 243 nm (ϵ 6200)
hombro 261 nm (ϵ 4300)

Espectro IR.- (KBr). Tabla 12; pág. 136, comp.Nº. LXV.

Valoración de la cadena polihidroxílica por consumo de IO_4^- . Se siguió el método descrito en los procedimientos generales. El resultado obtenido se expresa a continuación:

peso de sust.	c.c. de AsO_2^- $0,0105 \frac{\text{N}}{5}$	Eq. de reducción	
		calc.	encont.
0,1028	0,200	49,17	48,72

III.5.2.2.2. 1-Bencil-3-etoxicarbonil-2-metil-4-pirrol-
carbaldehido



A. A una solución conteniendo 0,2 g (0,5 mmol) de 1-bencil-3-etoxicarbonil-4-(D-gluco-pentahidroxipentil)-2-metilpirrol en 6 ml de ácido acético glacial y 6 ml de benceno, enfriada exteriormente con hielo, se agregó poco a poco tetraacetato de plomo hasta reacción positiva al papel de ioduro de potasio-almidón. Se dejó estar media hora a fin de completar la oxidación y seguidamente se evaporó la capa bencénica previamente secada sobre sulfato sódico. Llevada a sequedad quedó el compuesto en forma de agujas blancas de p.f. 133-134°C. Rto. 0,138 g, (83%). Seguidamente fue recristalizado dos veces de etanol-agua (2:1), p.f. 134-135°C. García González y col.⁴³ dan p.f. 136-137°C. El p.f. mixto con una muestra del producto no sufrió depresión.

B. A una solución conteniendo 50 mg. (0,12 mmol) de 1-bencil-3-etoxicarbonil-4-(D-gluco-pentahidroxipentil)-2-metilpirrol en 25 ml de etanol absoluto se añadieron 20 ml de una disolución de metaperiodato 0,25 M. La mezcla de reacción se dejó estar 24 horas en el frigorífico, y el producto cristalino que se obtuvo, se filtró, lavó con etanol-agua (2:1) y secó a la trompa de agua.

y posteriormente en desecador con cloruro cálcico. Obtuvo-
viéronse 24 mg. de aldehído (70%), p.f. 134-135°C; R_f
0,61 (c.c.f., eluy. c).

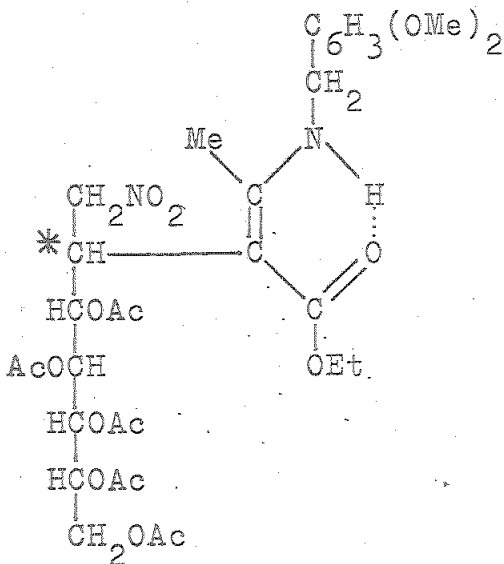
Espectro UV.- $\lambda_{\text{máx.}}$ (EtOH) : 267 nm (ϵ 7600).
288 nm (ϵ 7000)

Espectro IR.- (KBr). Tabla 13; pág. 137, comp.Nº. LXVI.

Espectro de H^1 -RMN.- (Cl_3CD). Tabla 15; pág. 139.

III.5.3. Reacción con 3-(veratrilamino)crotonato de etilo

III.5.3.1. Formación del aducto: (Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-3-etoxicarbonil-4-nitrometil-2-veratrilamino-D-glicero-D-ido(D-gulo)-2-noneno



A una solución de 3-(veratrilamino)crotonato de etilo (1,396 g, 5 mmol) en etanol 96% (15 ml) se añadió pentaacetoxi-D-gluco-1-nitro-1-hepteno (2,166 g, 5 mmol) y la suspensión resultante se agitó mecánicamente, a temperatura ambiente, durante 12-13 horas. Al cabo de este tiempo, la solución clara que se había formado mostró la existencia de un solo producto de R_f 0,66 (c.c.f., eluy. a), positivo al Ehrlich al calentar suavemente y que adquiere tonalidad parduzca al proseguir el calentamiento del cromatoplato; se dejó estar a 0°C varios días, una vez que se hubo concentrado la solución a mitad de volumen, sin resultado alguno, por lo que se continuó evapo-

rando el disolvente a presión reducida, obteniéndose un jarabe consistente transparente que se trituró con agua-hielo (50 ml) hasta obtener un polvo amorfo blanco que se lavó varias veces con etanol-agua (1:10) y secó sobre cloruro cálcico. Se tuvieron de esta manera 3,255 g (91,7%) del producto indicado que no se consiguió cristalizar de los disolventes usuales, pero que examinado cromatográficamente estaba prácticamente puro. P.f. 48-52°C. Para obtener la muestra analítica, una fracción de este se cromatografió en columna seca de gel de sílice, empleando como eluyente éter-hexano (7:1). Por concentración de las fracciones que contenían el producto puro cromatográficamente se obtuvo una muestra de p.f. 51-52°C. $[\alpha]_{\lambda}^{23} + 37,3$ (c 0,91 en piridina).

Análisis.-

Calculado para $C_{32}H_{44}N_2O_{16}$

C, 53,92 ; H, 6,22 ; N, 3,93.

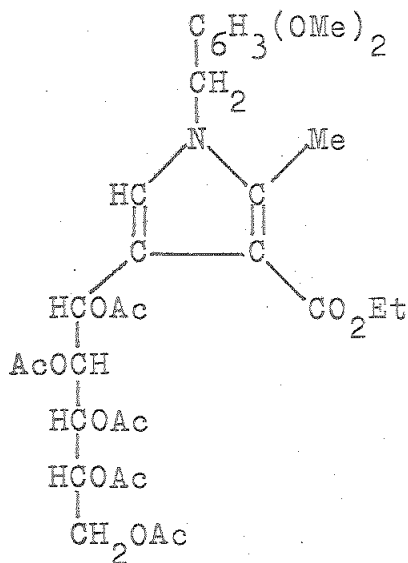
Encontrado: C, 53,66 ; H, 6,02 ; N, 3,92.

Espectro UV.- $\lambda_{\text{máx.}}$ (EtOH) : 293 nm (log ϵ 4,14)

Espectro IR.- (KBr), Tabla 8; pág. 114, comp.Nº. LIX.

Espectro de H^1 -RMN.- (Cl_3CD). Tabla 9 ; pág. 118.

III.5.3.2. 4-(D-Gluco-pentaacetoxipentil)-3-etoxicarbonil-2-metil-1-veratrilpirrol



A una solución de 3-(veratrilamino)crotonato de etilo (1,396 g, 5 mmol) en etanol 96% (8 ml) se añadió pentaacetoxi-D-gluco-1-nitro-1-hepteno (2,166 g, 5 mmol) y la suspensión se agitó, calentando suavemente, hasta total disolución, la cual se calentó a reflujo (80°C) durante 8 horas. La solución resultante se dejó en el frigorífico durante 15 días, y al no sufrir alteración, fue concentrada a mitad de volumen, y dejada estar a 0°C algunos días mas, sin que por ello apareciese algún cambio, por lo que se evaporó a sequedad y el producto principal, algo impurificado, se extrajo con éter (5x10 ml); el extracto etéreo se evaporó a sequedad y se fraccionó en una columna seca de gel de sílice, empleando como eluyente éter etílico. Por concentración de las fracciones mas enriquecidas en el producto de R_f 0,49

(c.c.f., eluy. a) se obtuvo un sólido cristalino, que fue recristalizado de una mezcla de éter-hexano (7:1), mostrando p.f. 68-69°C. Rto. 0,949 g, (30%). Recristalizado nuevamente dió p.f. 69-70°C; R_f 0,49 (c.c.f., eluy. a); $[\alpha]_{\lambda}^{23}$ + 86,3 (c 0,88 en piridina).

Análisis.-

Calculado para $C_{32}H_{41}NO_{14}$

C, 57,91 ; H, 6,22 ; N, 2,11.

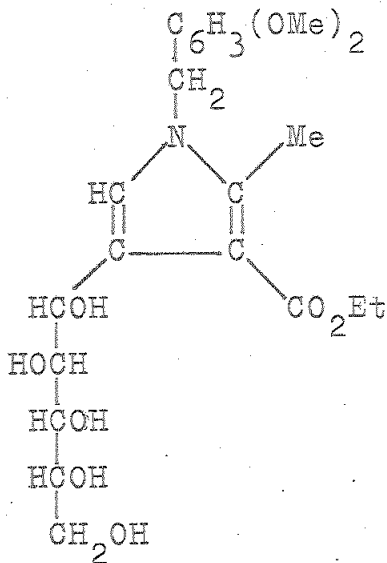
Encontrado: C, 57,80 ; H, 6,17 ; N, 2,36.

Espectro UV.- $\lambda_{\text{máx.}}$ (EtOH) : 236 nm (ϵ 13900)
hombro 260 nm (ϵ 7200)

Espectro IR.- (KBr). Tabla 11; pág. 135, comp.Nº. LXVII.

Espectro de H^1 -RMN.- (Cl_3CD). Tabla 14; pág. 138.

III.5.3.2.1. 3-Etoxicarbonil-4-(D-gluco-pentahidroxipentil)-2-metil-1-veratrilpirrol



0,595 g de 4-(D-gluco-pentaacetoxipentil)-3-eto-
xicarbonil-2-metil-1-veratrilpirrol (0,89 mmol) fueron
disueltos en metanol absoluto (5 ml). Se añadieron dos
gotas de una disolución de metóxido sódico 0,2 N (0,5 g
de sodio en 100 ml de metanol) y la solución que se ob-
tuvo se dejó estar a 0°C durante 24 horas, apareciendo
un sólido blanco, que se recogió mecánicamente. Rto.
0,366 g (90%). Recristalizado de metanol absoluto, mos-
tró p.f. 170-171°C; R_f 0,48 (c.c.f., eluy. e); $[\alpha]_{\lambda}^{23}$
+ 43,2 (c 1,34 en piridina).

Análisis.-

Calculado para $C_{22}H_{31}NO_9$

C, 58,26 ; H, 6,89 ; N, 3,08.

Encontrado: C, 57,93 ; H, 7,00 ; N, 3,16.

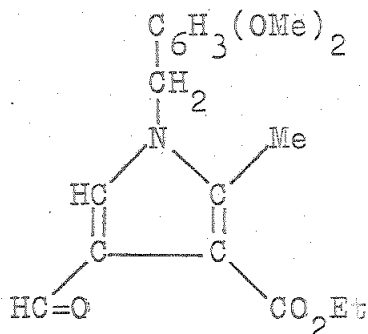
Espectro de UV.- $\lambda_{\text{máx.}}$ (EtOH) : 236 nm (ϵ 16100)
hombro 262 nm (ϵ 7500)

Espectro IR.- (KBr). Tabla 12; pág. 136, comp.Nº. LXVIII.

Valoración de la cadena polihidroxílica por consumo de IO_4^- . Se siguió el método descrito en los procedimientos generales. El resultado obtenido se expresa a continuación:

peso de sust.	c.c. de AsO_2^- $0,0999 \underline{\text{N}}$	Eq. de reducción	
		calc.	encont.
0,1080	0,190	56,68	56,89

III.5.3.2.2. 3-Etoxicarbonil-2-metil-1-veratril-4-pi-
rrolcarbaldehido



A una solución conteniendo 0,2 g (0,44 mmol) de 3-etoxicarbonil-4-(D-gluco-pentahidroxipentil)-2-metil-1-veratrilpirrol en 6 ml de ácido acético glacial y 6 ml de benceno, enfriada exteriormente con hielo, se agregó poco a poco tetraacetato de plomo hasta reacción positiva al papel de ioduro de potasio-almidón. Se dejó estar media hora a fin de completar la oxidación y seguidamente se evaporó la capa bencénica previamente secada sobre sulfato sódico. Llevada a sequedad quedó el compuesto aldehídico en forma de agujas blancas de p.f. 133-134°C. Rto. 0,104 g (72%). Se recristalizó dos veces de etanol-agua (2:1), p.f. 134-135°C; Rf 0,63 (c.c.f., eluy. c).

Análisis.-

Calculado para $C_{18}H_{21}NO_5$

C, 65,24 ; H, 6,38 ; N, 4,22.

Encontrado: C, 64,98 ; H, 6,30 ; N, 3,98.

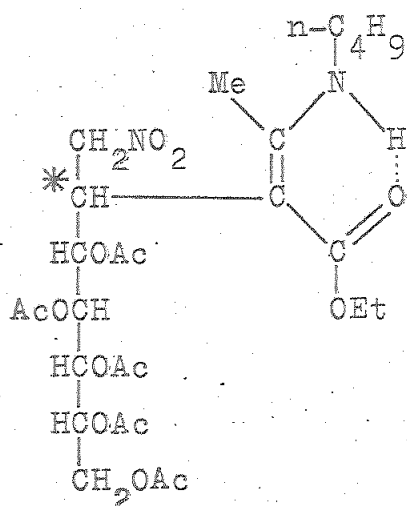
Espectro UV.- $\lambda_{\text{máx.}}$ (EtOH) : 270 (hombro) nm (ϵ 8300)
285 nm (ϵ 9300)

Espectro IR.- (KBr). Tabla 13; pág. 137, comp.Nº. LXIX.

Espectro de H^1 -RMN.- (Cl_3CD). Tabla 15; pág. 139.

III.5.4. Reacción con 3-(n-butilamino)crotonato de etilo

III.5.4.1. Formación del aducto: (Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-n-butilamino-3-etoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-D-ido(D-gulo)-2-noneno



A. A una solución de 3-(n-butilamino)crotonato de etilo (0,187 g, 1,01 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se añadió pentaacetoxi-D-glucó-1-nitro-1-hepteno (0,438 g, 1,01 mmol) y la suspensión resultante se agitó mecánicamente, a temperatura ambiente, durante una hora. Al cabo de este tiempo, la solución anaranjada que se había formado mostró la existencia de un solo producto de R_f 0,61 (c.c.f., eluy. c), positivo al Ehrlich al calentar suavemente y que adquiere tonalidad parda al proseguir el calentamiento del cromatoplato. A continuación, se evaporó hasta sequedad la solución obtenida, formándose un jarabe que se lavó repetidas veces con hexano (5x2 ml) para eliminar restos de disolvente e impurezas, mas al no ser posible su cristalización de los disolventes usuales, se disolvió

en éter anhidro (2 ml). Al evaporar a presión reducida el éter, en el filtrado correspondiente, quedaron 0,455 g (72,8%) de un sólido blanco, muy higroscópico, que fue secado al vacío (0,1 mm/Hg) y posteriormente enviado a analizar. R_f 0,61 (c.c.f., eluy. c).

B. Se procedió de idéntica forma que en el ensayo anteriormente descrito. Los disolventes usados fueron etanol 96% y éter anhidro. En el primer caso, el tiempo requerido para la reacción fue de 2-3 horas, mas no se procedió al aislamiento del producto principal de R_f 0,61 (c.c.f., eluy. c); por existir en solución una cierta cantidad de otro producto de R_f 0,48. En el segundo caso, el tiempo requerido para la reacción fue de 3 días y se obtuvo así un producto que presentó las mismas características que el preparado según el procedimiento A. Rto. 0,543 g, (87%).

Análisis, -

Calculado para $C_{27}H_{42}N_2O_{14}$

C, 52,41 ; H, 6,84 ; N, 4,52.

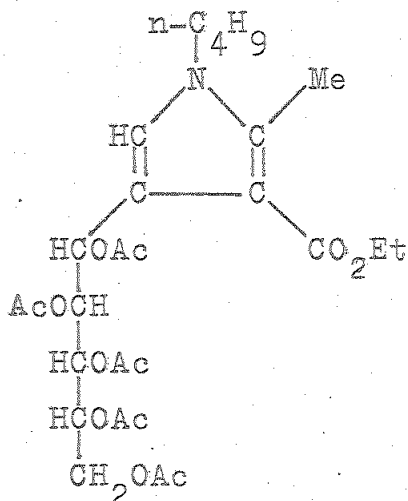
Encontrado: C, 52,12 ; H, 7,06 ; N, 4,37.

Espectro UV. - $\lambda_{\text{máx}}$. (EtOH) : 296 nm (log ϵ 4,33)

Espectro de IR. - (KBr). Tabla 8; pág. 114, comp. N^o. LX.

Espectro de H^1 -RMN. - (Cl_3CD). Tabla 9; pág. 118.

III.5.4.2. 4-(D-Gluco-pentaacetoxipentil)-1-n-butil-
3-etoxicarbonil-2-metilpirrol



A una solución de 3-(n-butilamino)crotonato de etilo (2,052 g, 10 mmol) en etanol 96% (15 ml) se añadió pentaacetoxi-D-gluco-1-nitro-1-hepteno (4,333 g, 10 mmol), y la suspensión resultante se agitó, calentando suavemente, hasta total disolución. Esta se calentó a reflujo (80°C) durante 4 horas. La solución resultante se dejó en el frigorífico durante quince días, y al no producirse cristalización, fue concentrada a mitad de volumen, y dejada estar a 0°C algunos días mas, sin que por ello apareciese algún cambio, por lo que se evaporó a sequedad, y el residuo, conteniendo el producto principal, algo impurificado, se extrajo con éter (5x20 ml); el extracto etéreo se evaporó a sequedad y se fraccionó en una columna seca de gel de sílice, empleando como eluyente éter-hexano (7:1). Por concentración de las fracciones mas enriquecidas en el producto de R_f 0,48 (c.c.f., eluy. c)

se obtuvo un aceite espeso amarillo-pálido, que se cristalizó de una mezcla de metanol-etanol, mostrando p.f. 53-55°C. Rto. 1,52 g, (27%). Recristalizado nuevamente de metanol absoluto dió p.f. 53-54°C; R_f 0,48 (c.c.f., eluy. c); $[\alpha]_{\lambda}^{23} + 96,2$ (c 0,81 en piridina).

Análisis.-

Calculado para $C_{27}H_{39}NO_{12}$

C, 56,93 ; H, 6,90 ; N, 2,45.

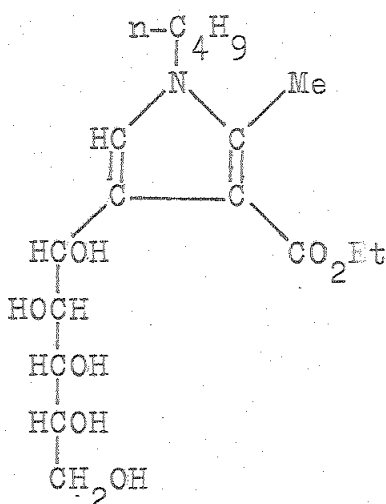
C, 56,66 ; H, 6,66 ; N, 2,28.

Espectro UV.- $\lambda_{\text{máx.}}$ (EtOH) : 243 nm (ϵ 8400)
hombro 254 nm (ϵ 7100)

Espectro IR.- (KBr). Tabla 11; pág. 135, comp.Nº. LXX.

Espectro de H^1 -RMN.- (Cl_3CD). Tabla 14; pág. 138.

III.5.4.2.1. 1-n-Butil-3-etoxicarbonil-4-(D-glucopenta-
hidroxipentil)-2-metilpirrol



0,5 g de 4-(D-glucopentaacetoxipentil)-1-n-butil-3-etoxicarbonil-2-metilpirrol (0,87 mmol) fueron disueltos en metanol absoluto (10 ml). Se añadieron dos gotas de una disolución de metóxido sódico 0,2 N (0,5 g de sodio en 100 ml de metanol) y la solución que se obtuvo se dejó estar a temperatura ambiente durante ocho horas y posteriormente a 0°C durante 24 horas, apareciendo un sólido blanco, que se recogió mecánicamente. Rto. 0,290 g (92%). Recristalizado de metanol absoluto, mostró p.f. 174-175°C; $[\alpha]_{\lambda}^{24^{\circ}} + 33,0$ (c 1,0 en piridina).

Análisis.-

Calculado para $C_{17}H_{29}NO_7$

C, 56,82; H, 8,07; N, 3,89.

Encontrado: C, 56,62; H, 7,85; N, 3,66.

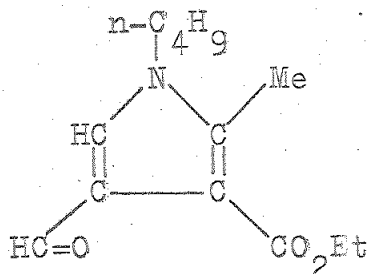
Espectro UV.- $\lambda_{\text{máx.}}$ (EtOH) : 244 nm (ϵ 7000)
hombro 258 nm (ϵ 5290)

Espectro IR.- (KBr). Tabla 12; pág. 136, comp.Nº. LXXI.

Valoración de la cadena polihidroxílica por consumo de IO_4^- . Se siguió el método descrito en los procedimientos generales. El resultado obtenido se expresa a continuación:

peso de sust.	c.c. de AsO_2^- 0,0099 $\underline{\text{N}}$	Eq. de reducción	
		calc.	encont.
0,1051	0,235	44,92	44,78

III.5.4.2.2. 1-n-Butil-3-etoxicarbonil-2-metil-4-pirrol-
carbaldehído



0,54 g de 1-n-butil-3-etoxicarbonil-4-(D-glucopentahidroxipentil)-2-metilpirrol (1,5 mmol) en 50 ml de agua suspendidos se tratan con 1,28 g (6,0 mmol) de metaperiodato sódico en solución saturada (10 ml). La mezcla de reacción se dejó estar a 0°C durante 12 horas, y transcurrido este tiempo se extrajo con éter (4x20 ml) y los extractos se secaron sobre sulfato sódico y evaporaron a sequedad. El residuo obtenido, 0,250 g (70,2%), p.f. 37-39°C, se recristalizó de hexano hasta p.f. constante 39-40°C. García González y col.⁴³ dan p.f. 41-42°C.

Análisis.-

Calculado para $C_{13}H_{19}NO_3$

C, 65,79 ; H, 8,07 ; N, 5,90.

Encontrado: C, 65,71 ; H, 8,04 ; N, 6,05.

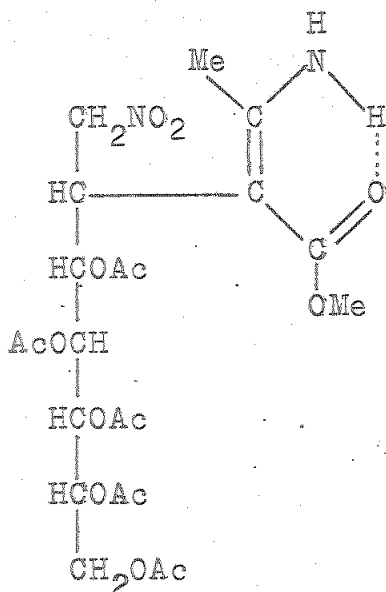
Espectro UV.- $\lambda_{\text{máx.}}$ (EtOH) : 267 nm (ϵ 9200)
288 nm (ϵ 8400)

Espectro IR.- (KBr). Tabla 13; pág. 137, comp.Nº. LXXII.

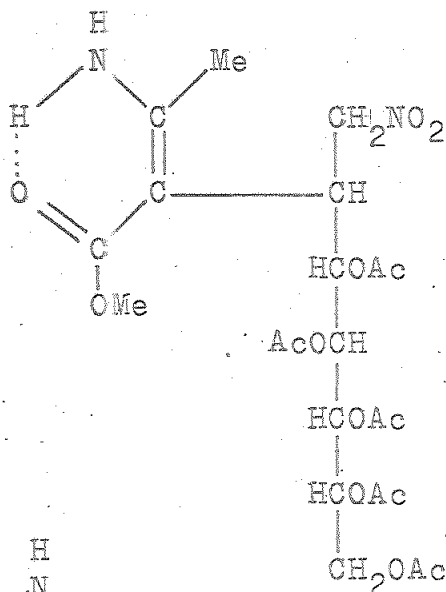
Espectro de H^1 -RMN.- (Cl_3CD). Tabla 15; pág. 139.

IV. CONCLUSIONES

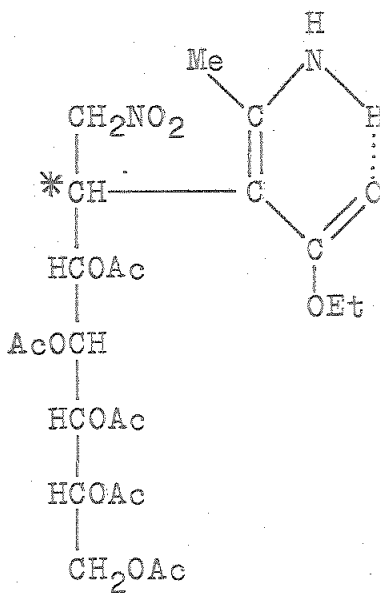
Primera.- Los esteres 3-aminocrotónicos con grupo amino primario reaccionan con pentaacetoxi-D-glucó-1-nitro-1-hepteno dando rendimientos casi cuantitativos de los aductos de fórmulas:



LIII



LI



IV

Representan estas sustancias un nuevo tipo de azúcares con cadena ramificada que pueden servir de interme-

dios en la síntesis de aldosas ramificadas y de (polihidroxi)alquil)derivados de heterociclos.

Se han preparado por este procedimiento los siguientes compuestos:

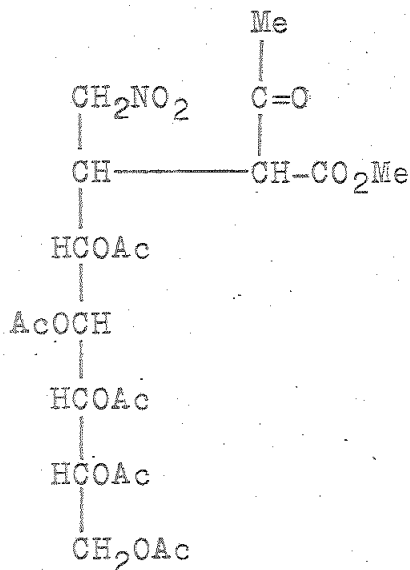
-(Z)-5,6,7,8,9-Pentaacetoxi-2-amino-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-D-ido(y D-gulo)-2-noneno (LI, LII):

-(Z)-5,6,7,8,9-Pentaacetoxi-2-amino-3-etoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-D-ido(ó D-gulo)-2-noneno (IV).

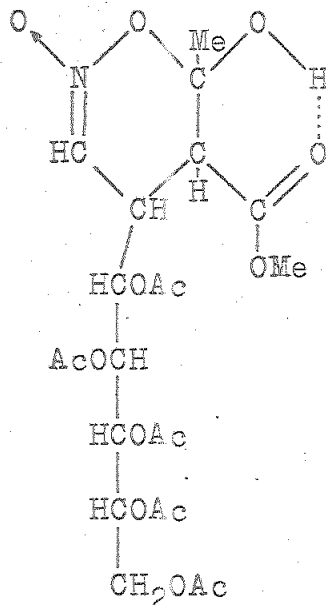
Segunda.- Se logran separar los dos estereoisómeros previsibles, debido al nuevo centro quiral creado (marcado *), con las configuraciones D-glicero-D-ido (LI) y D-glicero-D-gulo (LII) formados en el caso de la reacción con 3-aminocrotonato de metilo.

Tercera.- La hidrólisis ácida en condiciones suaves del aducto cristalino de 3-aminocrotonato de metilo, (Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-amino-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-D-ido(ó D-gulo)-2-noneno (LI ó LII), da el β -cetoester 5,6,7,8,9-penta-O-acetil-1,3,4-trideoxi-3-metoxicarbonil-4-nitrometil-D-eritro-L-ido(ó L-

gulo ó L-galacto ó L-talo)nonulosa (LIII), como producto principal, y un producto minoritario al que se asigna provisionalmente, la estructura LIV de ester nitrónico cíclico tautómero del compuesto anterior.



LIII

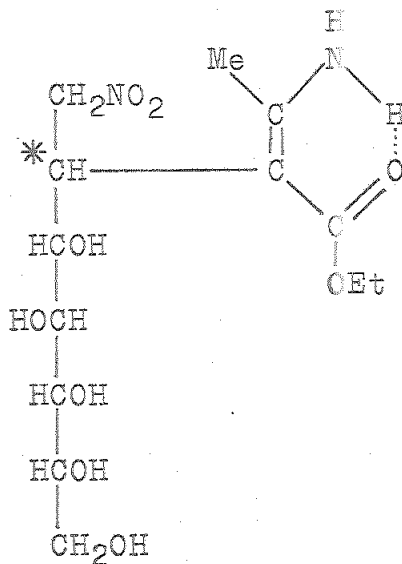


LIV

Cuarta.- Los mismos productos indicados en la conclusión anterior pueden ser obtenidos también en la reacción de adición de Michael del acetoacetato de metilo al pentaacetoxi-D-gluco-1-nitro-1-hepteno en presencia de una cantidad equimolecular de metóxido de sodio. En este caso el producto principal es el ester nitrónico cíclico (LIV), y el minoritario el β -cetoester (LIII).

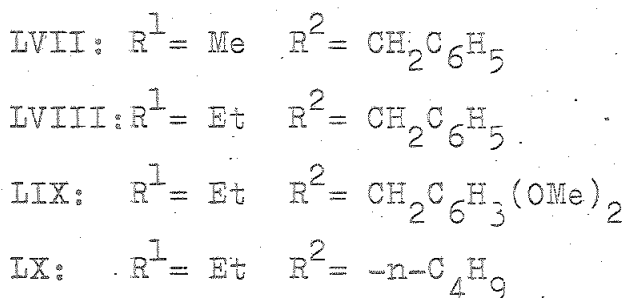
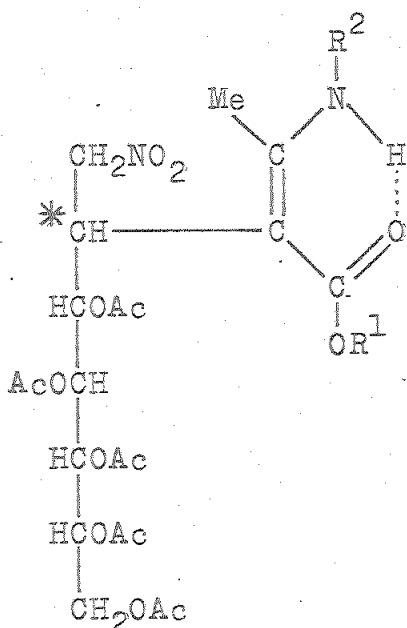
Quinta.- Se formulan mecanismos que permiten interpretar las reacciones de hidrólisis selectiva y de adición de Michael indicadas en las dos conclusiones anteriores. Los productos LIII y LIV obtenidos en estas reacciones son también representantes de nuevos tipos de derivados polifuncionales de hidratos de carbono, susceptibles de transformarse en aldosas de cadena ramificada y/ó en (polihidroxi)alquil)-derivados de heterociclos.

Sexta.- La O-desacetilación catalítica del aducto cristalino derivado del 3-aminocrotonato de etilo, (Z)-5,6,7,8,9-pentaacetoxi-2-amino-3-etoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-D-ido(ó D-gulo)-2-noneno (LV), da el correspondiente poliol (Z)-2-amino-3-etoxicarbonil-5,6,7,8,9-pentahidroxi-4-nitrometil-D-glicero-D-ido(ó D-gulo)-2-noneno (LVI).



LVI

Séptima.- Los esterres 3-aminocrotónicos N-alquilsustituidos reaccionan con el pentaacetoxi-D-gluco-1-nitro-1-hepteno, en condiciones suaves, dando rendimientos casi cuantitativos de los (poliacetoxialquil)nitrometilena-minoesteres LVII-LX.



Se han obtenido de esta manera los siguientes nuevos compuestos:

-(Z)-5,6,7,8,9-Pentaacetoxi-2-bencilamino-3-metoxi-carbonil-4-nitrometil-D-glicero-D-ido(D-gulo)-2-noneno (LVII)

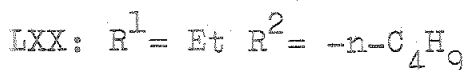
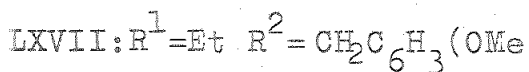
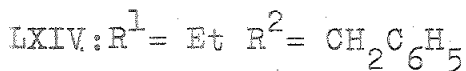
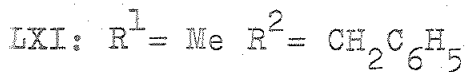
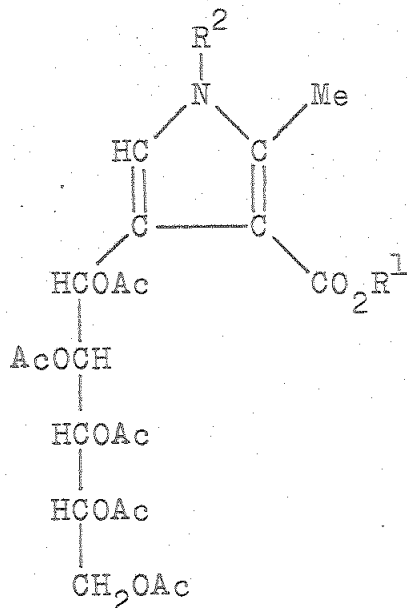
-(Z)-5,6,7,8,9-Pentaacetoxi-2-bencilamino-3-etoxi-carbonil-4-nitrometil-D-glicero-D-ido(D-gulo)-2-noneno (LVIII)

-(Z)-5,6,7,8,9-Pentaacetoxi-3-etoxicarbonil-4-nitrometil-2-veratrilamino-D-glicero-D-ido(D-gulo)-2-noneno (LIX).

-(Z)-5,6,7,8,9-Pentaacetoxi-2-n-butylamino-3-etoxicarbonil-4-nitrometil-D-glicero-D-ido(D-gulo)-2-noneno (LX).

La velocidad (rendimiento) con que se forman estos productos y su estabilidad dependen de la naturaleza del disolvente, siendo los mas convenientes los disolventes apróticos polares (acetonitrilo), a temperatura ambiente.

Octava.- Los esterres 3-(alquilamino)crotónicos reaccionan con pentaacetoxi-D-gluco-1-nitro-1-hepteno, en disolventes polares de carácter prótico (metanol, etanol) en caliente dando lugar a esterres 4-(D-gluco-pentaacetoxipentil)-1-alquil-2-metil-3-pirrolcarboxílicos (LXI, LXIV, LXVII y LXX) con rendimientos del 30-40%. Se dispone de esta manera de un nuevo procedimiento, mas simple y rentable que los conocidos, para obtener esta clase de compuestos.



Se han obtenido de esta manera los siguientes nuevos derivados del pirrol:

-4-(D-Gluco-pentaacetoxipentil)-1-bencil-2-metil-3-metoxicarbonilpirrol (LXI).

-4-(D-Gluco-pentaacetoxipentil)-1-bencil-3-etoxicarbonil-2-metilpirrol (LXIV).

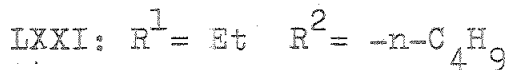
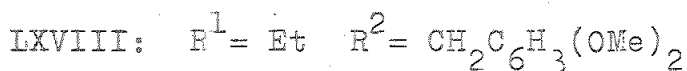
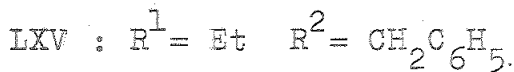
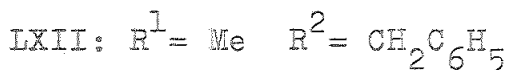
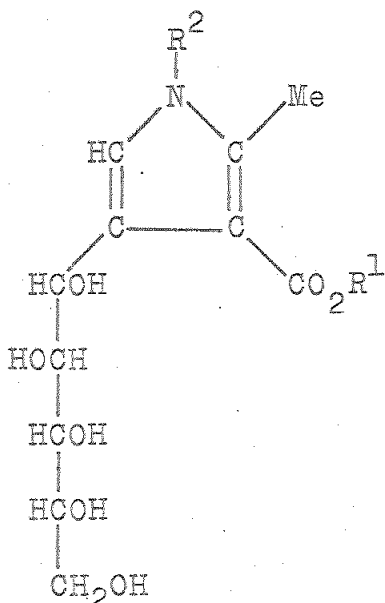
-4-(D-Gluco-pentaacetoxipentil)-3-etoxicarbonil-2-metil-1-veratrilpirrol (LXVII).

-4-(D-Gluco-pentaacetoxipentil)-1-n-butil-3-etoxicarbonil-2-metilpirrol (LXX).

Novena.- Los nuevos enaminoesteres de azúcar con grupo amino primario II, LII y LV (mencionados en la conclu-

sión primera), son estables cuando se someten a calefacción prolongada en etanol. Por el contrario, los correspondientes derivados N-alquil sustituidos LVII-LX (indicados en la conclusión séptima), son inestables y se transforman en los correspondientes 4-(D-gluco-pentaacetoxipentil)pirroles (LXI y LXIV) en tiempos de reacción y con rendimientos (42-45%) comparables a los observados en la formación directa de los pirroles a partir del ester 3-(alquilamino)crotónico y la nitroolefina. Este resultado demuestra que los aductos LVII-LX son sustancias intermedias en la formación de los pirroles.

Décima.- La O-desacetilación catalítica de los nuevos (pentaacetoxipentil)pirroles proporcionan excelentes rendimientos de los correspondientes esteres 1-alquil-4-(D-gluco-pentahidroxipentil)-2-metil-3-pirrolcarboxílicos (LXII, LXV, LXVIII y LXXI).



Se describen, obtenidos de esta manera los siguientes nuevos compuestos:

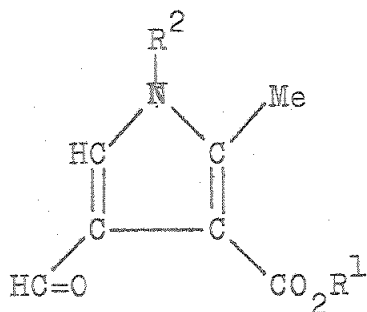
-1-Bencil-4-(D-gluco-pentahidroxipentil)-2-metil-3-metoxicarbonilpirrol (LXII).

-1-Bencil-3-etoxicarbonil-4-(D-gluco-pentahidroxipentil)-2-metilpirrol (LXV).

-3-Etoxicarbonil-4-(D-gluco-pentahidroxipentil)-2-metil-1-veratrilpirrol (LXVIII).

-1-n-Butil-3-etoxicarbonil-4-(D-gluco-pentahidroxipentil)-2-metilpirrol (LXXI).

Undécima.- La oxidación con periodato ó tetraacetato de plomo de los (pentahidroxipentil)pirroles mencionados en la conclusión anterior permite obtener buenos rendimientos de 3-alcoxicarbonil-1-alkil-2-metil-4-pirrolcarbaldehidos (LXIII, LXVI, LXIX y LXXII).



LXIII: $R^1 = \text{Me}$ $R^2 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$

LXVI : $R^1 = \text{Et}$ $R^2 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$

LXIX : $R^1 = \text{Et}$ $R^2 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{OMe})_2$

LXXII: $R^1 = \text{Et}$ $R^2 = -n-\text{C}_4\text{H}_9$

Se han obtenido de esta manera los siguientes compuestos:

-1-Bencil-2-metil-3-metoxycarbonil-4-pirrolcarbaldehído (LXIII).

-1-Bencil-3-etoxycarbonil-2-metil-4-pirrolcarbaldehído (LXVI).

-3-Etoxycarbonil-2-metil-1-veratril-4-pirrolcarbaldehído (LXIX).

-1-n-Butil-3-etoxycarbonil-2-metil-4-pirrolcarbaldehído (LXXII).

Duodécima.— Se presentan datos espectroscópicos de ultravioleta, infrarrojo y resonancia magnética nuclear de protones que apoyan las estructuras que se asignan a los nuevos productos descritos. En el caso de los enaminoes-teres LI, LII y LV, mencionados en la conclusión primera, y sus N-alquilderivados los compuestos LVII-LX (conclusión séptima), los espectros indican que estas sustancias existen preferentemente, en la forma geométrica (Z), que permite el enlace de hidrógeno intramolecular, conteniendo por otra parte la agrupación $\text{CH}_2-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{=O} \\ \text{O} \end{smallmatrix}$, pudiéndose excluir la presencia de cantidades significantes de cualquier otra forma isómera y/ó tautómera.

BIBLIOGRAFIA.-

- 1) S. Hanessian y A. G. Pernet
Advan. Carbohyd. Chem. Biochem., 33, 111 (1976)
- 2) F. García González
Advan. Carbohyd. Chem., 11, 97 (1958)
- 3) F. García González y A. Gómez Sánchez
Advan. Carbohyd. Chem., 20, 303 (1965)
- 4) F. García González, J. M. Fernández-Bolaños y F. J. López Aparicio
"Synthetic Methods for Carbohydrates", H. S. El Khanden Editor, A. C. S. Symposium Series 39, Washington, 1976, pág. 207
- 5) F. García González, A. Gómez Sánchez y M. I. Goñi de Rey
Carbohyd. Res., 1, 261 (1965);
A. Gómez Sánchez, M. Gómez Guillén y U. Scheidegger
ibid., 3, 486 (1967);
A. Gómez Sánchez, A. Cert Ventulá y U. Scheidegger
ibid., 17, 275 (1971)
A. Gómez Sánchez, E. Toledano y M. Gómez Guillén
J. Chem. Soc., Perkin Trans I, 1237 (1974)
- 6) F. García González, J. Fernández-Bolaños y J. Galbis Pérez
An. Quim., 70, 1082 (1974); ibid., 72, 855 (1976)

- 7) E. Román Galán
Tesis Doctoral, Universidad de Extremadura (Badajoz),
Mayo 1978
- 8) C. A. Grob y K. Camenisch
Helv. Chim. Acta, 36, 49 (1953)
- 9) C. A. Grob y H. P. Schad
Helv. Chim. Acta, 38, 1121 (1955)
- 10) J. C. Sowden
Advan. Carbohyd. Chem., 6, 291 (1951)
- 11) "Rules of Carbohydrate Nomenclature"
J. Org. Chem., 28, 281 (1963); véase también:
"The Carbohydrates, Chemistry and Biochemistry"
Vol. IIB, Ed. by W. Pigman y D. Horton, Academic Press,
New York, 1970, pág. 809
- 12) F. García González, A. Gómez Sánchez, M. Gómez Guillén
y M. Tena Aldave
An. Quim. 67, 389 (1971)
- 13) C. Satoh y A. Kiyomoto
Chem Pharm. Bull., Tokyo, 12, 615 (1964)
- 14) M. B. Perry y A. C. Webb
Can. J. Chem., 46, 2481 (1968); ibid., 47, 1245 (1969)
M. B. Perry y J. Furdova
ibid., 46, 2859 (1968)

- 15) R. Kuhn y W. Kirschenlohr
Angew. Chem., 67, 786 (1955)
R. Kuhn y W. Kirschenlohr
Ann., 600, 115 (1956)
- 16) C. F. Gibbs, D. T. Williams y M. B. Perry
Can. J. Chem., 47, 1479 (1969)
- 17) C. Satoh y A. Kiyomoto
Carbohydr. Res., 7, 145 (1968)
- 18) D. T. Williams y M. B. Perry
Can. J. Chem., 47, 2763 (1969); ibid., 47, 4493 (1969)
- 19) J. Druey y G. Hüber
Helv. Chim. Acta, 40, 342 (1957)
- 20) N. K. Richtmyer
Methods Carbohydr. Chem., 1, 160 (1962)
- 21) M. L. Wolfson y H. B. Wood Jr.
J. Am. Chem. Soc., 73, 2933 (1951)
- 22) H. El Khadem, M. M. Abdel Rahman y M. A. E. Sallam
J. Chem. Soc. (C), 24111 (1968)
- 23) F. Wild
"Identificación de compuestos orgánicos". G. Gili Ed.,
Barcelona, 1951, pág. 85-86

- 24) R. L. Heath y J. D. Rose
J. Chem. Soc., 1488 (1947)
- 25) R. Alan Jones y Gerrit P. Bean
"The Chemistry of Pyrroles", Academic Press Inc.,
New York, 1977, pág. 65
- 26) Rodd's
"Chemistry of Carbon Compounds" Vol. IV Part A. Ed. by
S. Coffey-Elsevier S. P. C., Amsterdam, 1973, pág. 332
- 27) J. Stanek, M. Cerný, J. Kocourek y J. Pacák
"The Monosaccharides", Academic Press, New York,
1963, pág. 148
- 28) E. Schmidt y G. Rutz
Ber., 61, 2142 (1928)
- 29) J. C. Sowden y H. O. L. Fischer
J. Am. Chem. Soc., 69, 1048 (1947)
- 30) J. C. Sowden y D. R. Strobach
J. Am. Chem. Soc., 82, 954 (1960)
- 31) J. C. Sowden y R. Schaffer
J. Am. Chem. Soc., 73, 4662 (1951)
- 32) M. Conrad y W. Epstein
Ber., 20, 3055 (1887)

- 33) A. D. Josey y E. L. Jenner
J. Org. Chem., 27, 2466 (1962)
- 34) L. J. Bellamy
"The Infra-red Spectra of Complex Molecules". Methen
and Co. Ltd., London, 1958, pág. 297-301
- 35) G. R. Allen, G. Pidacks y M. J. Weiss
J. Am. Chem. Soc., 88, 2536 (1966)
- 36) P. C. Anderson y B. Staskun
J. Org. Chem., 30, 3033 (1965)
- 37) R. Mohlau
Ber., 27, 3376 (1894)
- 38) H. P. Schad
Helv. Chim. Acta, 38, 1117 (1955)
- 39) a.- A. Gómez Sánchez, M. Tena Aldave y U. Scheidegger
J. Chem. Soc. (C), 2570 (1968)
- b.- A. Gómez Sánchez, A. M. Valle y J. Bellanato
ibid. (B), 2330 (1971)
- c.- A. Gómez Sánchez, A. M. Valle y J. Bellanato
J. C. S. Perkin II, 15 (1973)
- d.- A. Gómez Sánchez y J. Bellanato
ibid., 1561 (1975)

- 40) R. Block, E. L. Durrum y G. Zweig
"A Manual of Paper Chromatography and Paper Electro-
phoresis", Academic Press Inc., New York, 1964
- 41) K. Randerath
"Thin Layer Chromatography", Academic Press, New York,
1964
- 42) I. Smith
"Chromatographic and Electrophoretic Techniques"
Vol. I. Chromatography. W. Heinemann, Medical Books.Ltd.,
London, 1969
- 43) F. García González, A. Gómez Sánchez y M. I. Goñi de Rey
An. Real Soc. Españ. Fis. Quim., 60B, 579 (1964)
- 44) C. N. Rao
"Espectroscopía UV y visible", Ed. Alhambra S. A.,
Madrid, 1970
- 45) F. Cabrera Escribano
Tesis de Licenciatura, Universidad de Sevilla, 1977
- 46) E. B. Hodge y R. Abbot
J. Org. Chem., 27, 2254 (1962)
- 47) a.- A. T. Nielsen y T. G. Archibald
J. Org. Chem., 34, 1470 (1969)
b.- A. T. Nielsen y T. G. Archibald
Tetrahedron, 26, 3475 (1970)

- 48) N. K. Richmyer y C. S. Hudson
J. Am. Chem. Soc., 64, 1612 (1942)
- 49) V. V. Perekalin y A. S. Sopova
Zh. Obshch Khim., 24, 513 (1954); ibid., 28, 675 (1958)
J. Gen Chem. USSR, 24, 523 (1954); ibid., 28, 656 (1958)
- 50) G. Martín Jiménez de la Plata
Tesis Doctoral, Universidad de Sevilla 1977
- 51) A. Gómez Sánchez, L. Rey Romero y F. García González
An. Real Soc. Españ. Fis. Quim., 60B, 505 (1964)
- 52) A. E. Gillam y E. S. Stern
"An Introduction to Electronic Absorption Spectroscopy in Organic Chemistry". E. Arnold Ltd., London, 1958

FACULTAD DE CIENCIAS

El Tribunal integrado por los abajo firmantes en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral

Dr. Francisco de Paula Rosado Nieto
Título de Reacción de almidón 3-sulfato con pentosacosa-D-glucosa 6-aminato - hepteno un nuevo procedimiento de síntesis de 3,6-D-glucosa - pentahidroxipentul - pirutal
accedió otorgarle la calificación de

Sobresaliente "Cum Laude"

Sevilla, 11 de Diciembre 1978

El Vocal,



El Presidente,

El Vocal,



El Secretario,

El Vocal,



El Secretario,

