

R. 4285

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

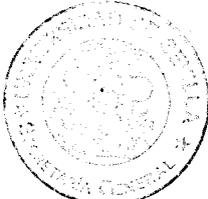
FACULTAD DE QUIMICA

DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA
SECRETARIA GENERAL

+
379

Queda registrada esta Tesis Doctoral
al folio 81 número 54 del libro
correspondiente

Sevilla, 3 NOV. 1988
El Jefe del Negociado de Tesis,



SINTESIS DE GLICOSIDOS DE LA 2-AMINO-2-DESOXI-D-GLUCOSA
Y LA 1-AMINO-1-DESOXI-D-FRUCTOSA

Memoria presentada por la
Licenciada Consolación Gasch
Illescas para optar al grado
de Doctor en Química

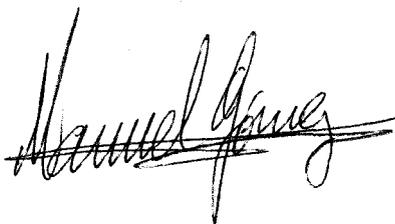
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE QUIMICA

DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA

V^o B^o

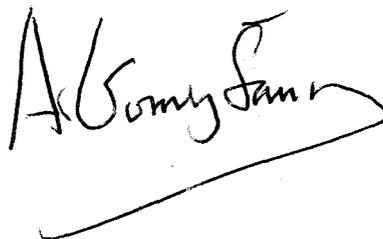
El Catedrático Ponente



Fdo.: D. M. Gómez Guillén
Catedrático del Dpto. de
Química Orgánica de la
Facultad de Química de
Sevilla.

V^o B^o

El Director



Fdo.: D. A. Gómez Sánchez
Profesor de Investigación
del C.S.I.C..

La autora desea expresar su agradecimiento:

Al Dr. D. Manuel Gómez Guillén, Catedrático y Director del Departamento de Química Orgánica, ponente de esta Tesis.

Al Dr. D. Antonio Gómez Sánchez, Profesor de Investigación del C.S.I.C., por su dirección, ayuda y confianza prestadas.

A la Dra. Maria de Gracia García Martín, por su colaboración en la realización de la segunda parte de esta Tesis.

A los miembros del servicio de RMN del Departamento de Química Orgánica y, en especial, al Dr. D. Francisco Javier Hidalgo García, por la realización de los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN (200 y 50.3 MHz).

Al Dr. D. Juan Galbis Pérez, por la realización de los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN (80 y 20 MHz).

A la Dra. Dña. Maria de los Angeles Pradera Adrián, por la realización de los espectros de masas.

A la Sección de Microanálisis del Instituto de Química Orgánica General, por la realización de los análisis elementales.

Al Departamento de Química Analítica, por la realización de los análisis elementales.

A los compañeros del Departamento de

Química Orgánica, por su colaboración y apoyo.

INDICE

	pag.
1.- INTRODUCCION Y ANTECEDENTES	1
2.- PARTE TEORICA	18
2.1.- Síntesis y estudio estructural de 1-acilvinil-amino-1-desoxi-D-fructosas	18
2.1.1.- Síntesis	18
2.1.2.- Estudio estructural	22
2.2.- Glicosidación de 1-acilvinilamino-1-desoxi-D-fructosas por el método de Fischer	34
2.2.1.- Glicosidación de la 1-desoxi-1-[(2,2-dietoxicarbonilvinil)amino]-D-fructosa (33) con etanol. Obtención de los anómeros α y β del etil 1-desoxi-1-[(2,2-dietoxicarbonilvinil)amino]-D-fructofuranósidos (34 α y 34 β)	38
2.2.2.- Glicosidación de la 1-desoxi-1-[(2-benzoil-1-metilvinil)amino]-D-fructosa (29)	41
2.2.2.1.- Con metanol. Obtención de los anómeros α y β del metil 1-desoxi-1-[(2-benzoil-1-metilvinil)amino]-D-fructofuranósidos (36 α y 36 β)	41
2.2.2.2.- Con alcohol alílico. Obtención de de los anómeros α y β del alil 1-desoxi-1-[(2-benzoil-1-metilvinil)amino]-D-fructofuranósido (38 α y 38 β)	44
2.2.3.- Glicosidación de la 1-desoxi-1-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]-D-fructosa (29)	46
2.2.3.1.- Con metanol. Obtención de los anómeros α y β del metil 1-desoxi-1-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]-D-fructofuranósido (40 α y 40 β)	48
2.2.3.2.- Con alcohol alílico. Obtención de los anómeros α y β del alil 1-	50

-desoxi-1-[(4,4-dimetil-2,6-dioxo- ciclohexilidenmetil)amino]-D-fruc- tofuranósido (42 α y 42 β)	
2.2.3.3.- Con alcohol bencílico. Obtención de los anómeros α y β del bencil 1-desoxi-1-[(4,4-dimetil-2,6-di- oxociclohexilidenmetil)amino]-D- fructofuranósido (44 α y 44 β)	52
2.3.- Alquil 1-amino-1-desoxi- α -D-fructofura- nósidos	65
2.4.- Síntesis de haluros de 3,4,6-tri-O-ace- til-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxo- ciclohexilidenmetil)amino]- α -D-gluco- piranosilo	71
2.5.- Síntesis de la 1,3,4,6-tetra-O-acetil- -2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxoci- clohexilidenmetil)amino]- β -D-gluco- piranososa (28 β)	88
2.6.- Glicosidación de Koenigs-Knorr usando el bromuro de 3,4,6-tri-O-acetil-2-des- oxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexi- lidenmetil)amino]- α -D-gluco- piranosilo (26)	95
2.6.1.- Glicosidación con metanol, isopro- panol, alcohol alílico y ciclohexa- nol	100
2.6.2.- Glicosidación con 1,2:3,4-di-O-iso- propiliden- α -D-galactopiranososa	102
2.6.3.- Mecanismo de la reacción	107
2.7.- Ensayos de glicosidación utilizando la 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-desoxi-2-[(4,4- -dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)- metil)amino]- β -D-gluco- piranososa (28 β)	122
2.8.- Obtención de 2-amino-2-desoxi- β -D-glu- copiranosidos	124
3.- PARTE EXPERIMENTAL	127
3.1.- Métodos generales	127
3.2.- Productos comerciales	131

3.3.- Materias primas	132
3.4.- Obtención de amino enonas de la 1-amino- -1-desoxi-D-fructosa	133
3.4.1.- 1-Desoxi-1-[(2,2-dietoxicarbonilvi- nilvinil)amino]-D-fructosa (33)	133
3.4.2.- 1-Desoxi-1-[(2-benzoil-1-metilvinil) amino]-D-fructosa (29)	134
3.5.- Reacciones de glicosidación de Fischer utilizando amino enonas de la 1-amino-1- -desoxi-D-fructosa. Síntesis de α y β fructofuranósidos	136
3.5.1.- Glicosidación de la 1-desoxi-1-[(2,2- -dietoxicarbonilvinil)amino]-D-fruc- tosa (33) con etanol. Anómeros α y β del etil 1-desoxi-1-[(2,2-dietoxicar- bonilvinil)amino]-D-fructofuranósido (34 α y 34 β)	136
3.5.1.1.- Etil 3,4,6-tri-O-acetil-1-desoxi- -1-[(2,2-dietoxicarbonilvinil)- amino]- α -D-fructofuranósido (35 α)	138
3.5.1.2.- Etil 3,4,6-tri-O-acetil-1-desoxi- -1-[(2,2-dietoxicarbonilvinil)- amino]- β -D-fructofuranósido (35 β)	139
3.5.2.- Glicosidación de la 1-desoxi-1-[(2- -benzoil-1-metilvinil)amino]-D-fruc- tosa (29) con metanol. Anómeros α y β del metil 1-desoxi-1-[(2-benzoil-1- metilvinil)amino]-D-fructofuranósido (36 α y 36 β)	140
3.5.2.1.- Metil 3,4,6-tri-O-acetil-1-desoxi- -1-[(2-benzoil-1-metilvinil)ami- no]- α -D-fructofuranosido (37 α)	142
3.5.2.2.- Metil 3,4,6-tri-O-acetil-1-desoxi- -1-[(2-benzoil-1-metilvinil)ami- no]- β -D-fructofuranósido (37 β)	143
3.5.3.- Glicosidación de la 1-desoxi-1-[(2- -benzoil-1-metilvinil)amino]-D-fruc- tosa (29) con alcohol alílico. Obten-	145

<p>ción de los anómeros α y β del alil 1-desoxi-1-[(2-benzoil-1-metilvinil)-amino]-D-fructofuranósido (38α y 38β)</p>	
<p>3.5.3.1.- Alil 3,4,6-tri-O-acetil-1-desoxi-1-[(2-benzoil-1-metilvinil)amino]-α-D-fructofuranósido (39α)</p>	147
<p>3.5.3.2.- Alil 3,4,6-tri-O-acetil-1-desoxi-1-[(2-benzoil-1-metilvinil)amino]-β-D-fructofuranósido (39β)</p>	148
<p>3.5.4.- Glicosidación de la 1-desoxi-1-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]-D-fructosa (32) con metanol. Anómeros α y β del metil 1-desoxi-1-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]-D-fructofuranósido (40α y 40β)</p>	149
<p>3.5.4.1.- Metil 3,4,6-tri-O-acetil-1-desoxi-1-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]-α-D-fructofuranósido (41α)</p>	151
<p>3.5.4.2.- Metil 3,4,6-tri-O-acetil-1-desoxi-1-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]-β-D-fructofuranósido (41β)</p>	152
<p>3.5.5.- Glicosidación de la 1-desoxi-1-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]-D-fructosa (32) con alcohol alílico. Anómeros α y β del alil 1-desoxi-1-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]-D-fructofuranósido (42α y 42β)</p>	154
<p>3.5.5.1.- Alil 3,4,6-tri-O-acetil-1-desoxi-1-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]-α-D-fructofuranósido (43α)</p>	156
<p>3.5.5.2.- Alil 3,4,6-tri-O-acetil-1-desoxi-1-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]-β-D-fruc-</p>	157

	tofuranósido (42 β)	
3.5.6.-	Glicosidación de la 1-desoxi-1-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]-D-fructofuranosa (32) con alcohol bencílico. Anómeros α y β del bencil 1-desoxi-1-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]-D-fructofuranósido (44 α y 44 β)	159
3.5.6.1.-	Bencil 3,4,6-tri-O-acetil-1-desoxi-1-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]- α -D-fructofuranósido (45 α)	161
3.6.-	Obtención de α -aminofructofuranósidos	163
3.6.1.-	Etil 1-amino-1-desoxi- α -D-fructofuranósido (46)	163
3.6.2.-	Metil 1-amino-1-desoxi- α -D-fructofuranósido (47)	164
3.6.3.-	Alil 1-amino-1-desoxi- α -D-fructofuranósido (48)	166
3.6.4.-	Bencil 1-amino-1-desoxi- α -D-fructofuranósido (49)	167
3.7.-	Reacción de la 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]- α -D-glucopiranososa (28 α) con bromuro de hidrógeno y ácido acético	169
3.8.-	Bromuro de 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]- α -D-glucopiranosilo (26)	171
3.9.-	Cloruro de 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]- α -D-glucopiranosilo (27)	173
3.10.-	1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]- β -D-glucopiranososa (28 β)	178
3.11.-	Reacciones de glicosidación de Koenigs-Knorr utilizando el bromuro de 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexi-	180

lidenmetil)amino]- α -D-glucopiranosilo (26)	
3.11.1.- Metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi- -2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohe- xilidenmetil)amino]- β -D-glucopira- nósido (61)	180
3.11.2.- Isopropil 3,4,6-tri-O-acetil-2-des- oxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclo- hexilidenmetil)amino]- β -D-gluco- piranosido (62)	181
3.11.3.- Alil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi- -2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohe- xilidenmetil)amino]- β -D-gluco- piranosido (63)	183
3.11.4.- Ciclohexil 3,4,6-tri-O-acetil-2- -desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxo- ciclohexilidenmetil)amino]- β -D- -glucopiranosido (64)	185
3.11.5.- Anómeros α y β de la O-{3,4,6-tri- -O-acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dime- til-2,6-dioxociclohexilidenmetil)- amino]-(1 \rightarrow 6)-1,2:3,4-di-O-isopro- piliden- α -D-galactopiranososa (66 α y 66 β)	187
3.12.- Reacción del cloruro de 3,4,6-tri-O-ace- -acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6- -dioxociclohexilidenmetil)amino]- α -D- -glucopiranosilo (27) con metanol.	193
3.13.- Ensayos de glicosidación de Koenigs- -Knorr usando la 1,3,4,6-tetra-O-ace- -til-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxo- ciclohexilidenmetil)amino]- β -D-gluco- piranososa (28 β)	194
3.14.- Obtención de β -D-glucopiranosidos	196
3.14.1.- Hidrocloruro del metil 3,4,6-tri- -O-acetil-2-amino-2-desoxi- β -D- -glucopiranosido (69)	196

3.14.2.- Hidrocloruro del isopropil 3,4,6- -tri- <i>O</i> -acetil-2-amino-2-desoxi- β - - <i>D</i> -glucopiranosido (70)	197
3.14.3.- Hidrocloruro del ciclohexil 3,4,6- tri- <i>O</i> -acetil-2-amino-2-desoxi- β - <i>D</i> - -glucopiranosido (71)	198
3.14.4.- Hidrocloruro de la <i>O</i> -(3,4,6-tri- <i>O</i> - -acetil-2-amino-2-desoxi- β - <i>D</i> -gluco- piranosil-(1 \rightarrow 6)-1,2:3,4-di- <i>O</i> -iso- propiliden- α - <i>D</i> -galactopiranososa (72)	199
3.14.5.- Alil 2-amino-2-desoxi- β - <i>D</i> -glucopi- ranosido (73)	200
4.- CONCLUSIONES	201
5.- BIBLOGRAFIA	209

INTRODUCCION Y ANTECEDENTES

En las transformaciones químicas de compuestos polifuncionales, como los amino ácidos y los amino azúcares, la protección selectiva de algunas de las funciones es habitualmente un requisito para poder actuar sobre las restantes. Un buen grupo protector debe tener las siguientes propiedades:

1) Se debe poder introducir selectivamente, a partir de reactivos fácilmente asequibles que den lugar a un sustrato estable en las reacciones que se proyectan.

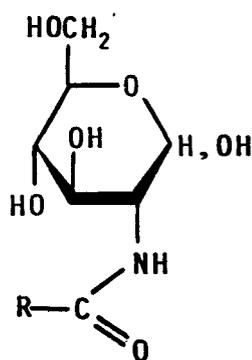
2) Debe dar lugar a un alto rendimiento del sustrato protegido, que debe ser estable y cristalino, y

3) Debe ser separado con facilidad usando reactivos fácilmente asequibles que no alteren la función regenerada.

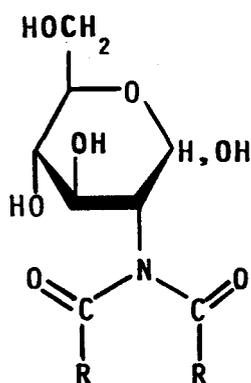
En la obtención de glicósidos de amino azúcares (amino glicósidos) es necesario proteger la función amino, procediéndose después a la reacción de glicosidación en las condiciones habitualmente empleadas para un azúcar no aminado. El grupo protector más frecuentemente empleado es el grupo acilo, habiéndose usado en el caso de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa una amplia variedad de sus amidas (1a), diamidas (1b) y uretanos (1c)¹.

En estudios recientes^{2, 3} llevados a cabo en este Departamento se ha hecho uso del grupo acilvinilo, que al ser introducido en el amino azúcar da lugar a derivados de los tipos 2a, 2b y 2c. Estos compuestos son,

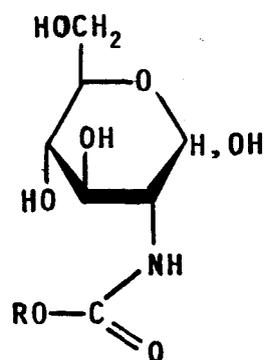
respectivamente, los vinil análogos de las amidas (1a), diamidas (1b) y uretanos (1c). Se debe señalar que el grupo acilvinilo se había empleado con anterioridad para proteger el grupo NH_2 de los amino ácidos y sus ésteres durante la preparación de péptidos⁴.



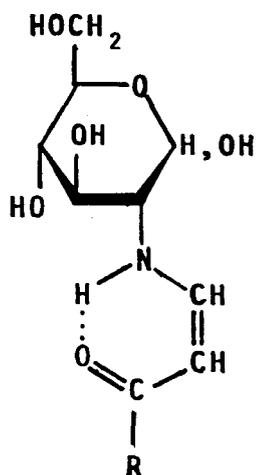
1a



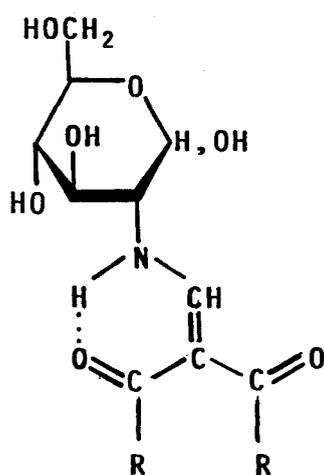
1b



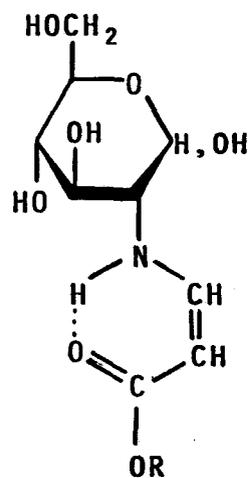
1c



2a

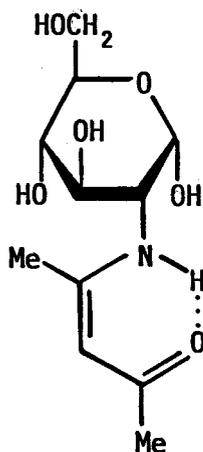


2b



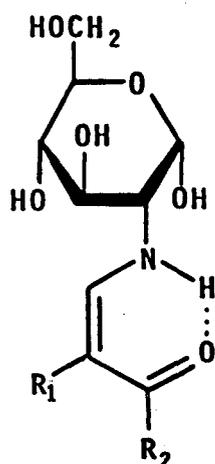
2c

Existen varios procedimientos para preparar acilvinil derivados de amino azúcares de los tipos 2a-c. El más general de ellos se basa en la reacción del amino azúcar con un compuesto 1,3-dicarbonílico^{5,6}. Así por ejemplo, partiendo de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa y la acetilacetona se ha obtenido, con buen rendimiento, el derivado 3.



3

En un segundo procedimiento, el amino azúcar se hace reaccionar con un acilvinileter (por ejemplo etoximetilenmalonato de dietilo)^{7,8}. Se pueden obtener así, con rendimientos casi cuantitativos, los N-diacilvinil derivados de la 2-amino-2-desoxi- α -D-gluco-piranososa 4a-c.

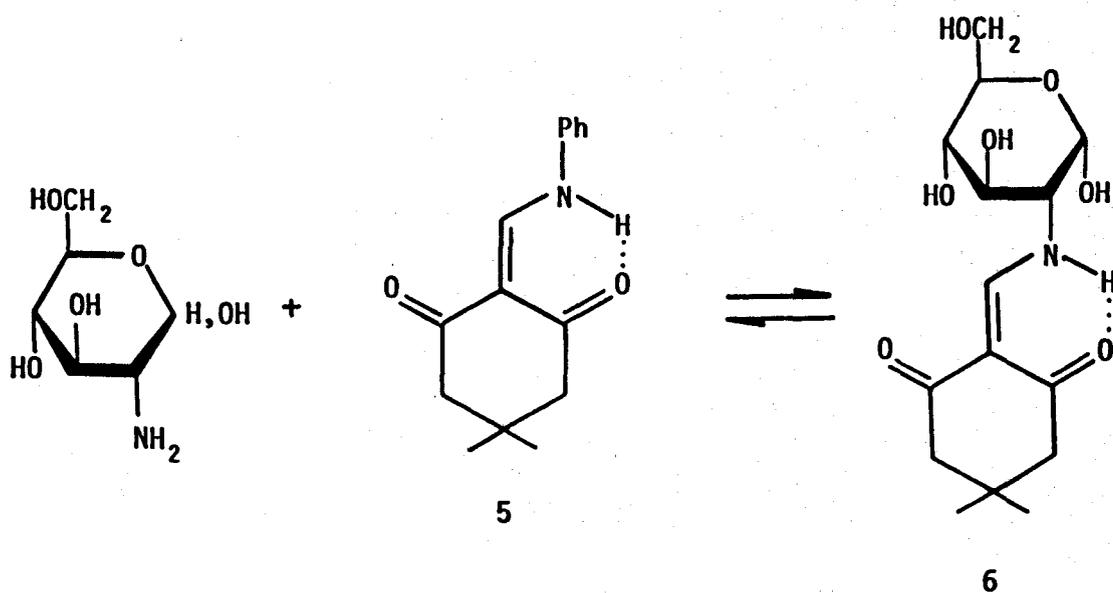


4a: $R_1 = \text{COMe}$; $R_2 = \text{Me}$

4b: $R_1 = \text{CO}_2\text{Me}$; $R_2 = \text{OMe}$

4c: $R_1 = \text{CO}_2\text{Et}$; $R_2 = \text{OEt}$

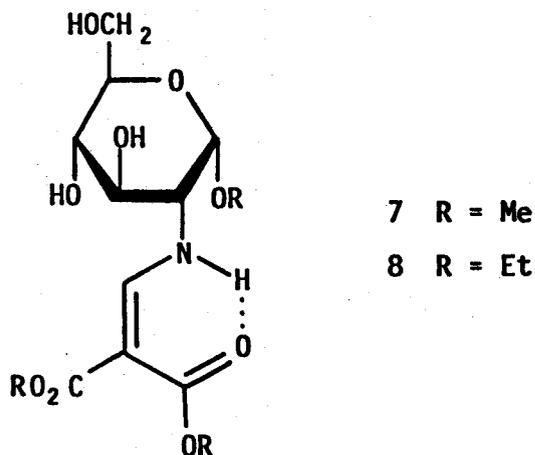
En nuestra Tesis de Licenciatura^{3,9} pusimos a punto un tercer procedimiento, de alcance probablemente general, en el que el amino azúcar se trataba con la



Esquema 1

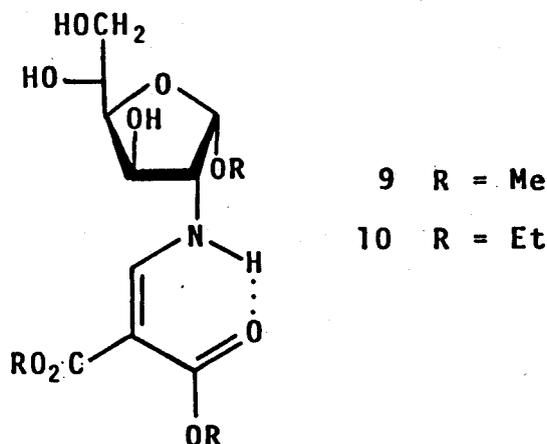
2-anilinometilen-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (5)* .
 Se produce una reacción de transaminación que origina la amino enona del amino azúcar 6 con un rendimiento del 75% (Esquema 1).

El estudio de los *N*-acilvinil derivados de amino azúcares como sustratos en reacciones de glicosidación fue iniciado en la Tesis Doctoral de P. Borrachero^{2, 11, 12}. Se encontró entonces que las 2-(dialcoxicarbonilvinil-amino)-2-desoxi- α -D-glucopiranosas 4b y 4c se pueden glicosidar por el procedimiento de Fischer con los alcoholes metílico y etílico, respectivamente, para dar, en condiciones de control termodinámico (es decir, temperatura de ebullición del disolvente, tiempo de reacción largo), altos rendimientos de los glicósidos 7 y 8.



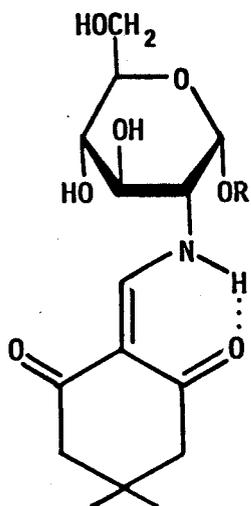
* Este producto no es comercial pero se obtiene, con rendimiento muy alto, calentando anilina, dimedona y ortoformiato de trietilo¹⁰

En condiciones de control cinético, se formaron además los furanósidos 9 y 10, que fueron aislados con rendimientos del 25% y 15%, respectivamente.

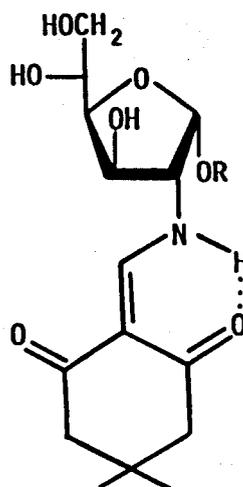


Por el contrario, la dicetona 4a, análoga a los diésteres 4b-c no se glicosila en estas condiciones. Tras largo tiempo de reacción solo se pudo observar la escisión hidrolítica del grupo protector y la regeneración del amino azúcar.

El deseo de extender la reacción de glicosidación a alcoholes diferentes del metanol y el etanol, y el fracaso obtenido con el compuesto 4a, motivó que, en nuestra Tesis de Licenciatura, investigásemos^{3, 10} la glicosidación de Fischer de la endiona 6. Se obtuvieron así, usando los alcoholes metílico, alílico y bencílico, los correspondientes glicopiranosidos 11 (rendimientos entre 20 y 30%) y glicofuranósidos 12 (rendimientos, 15%).



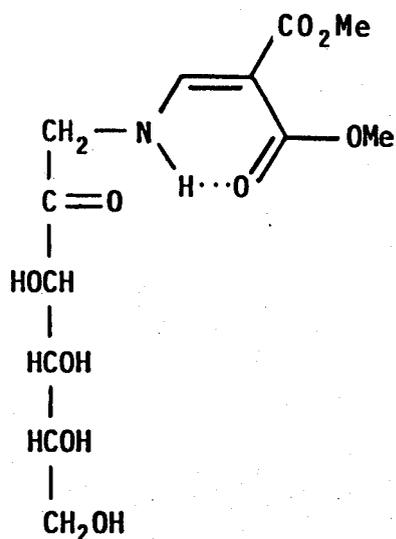
11



12

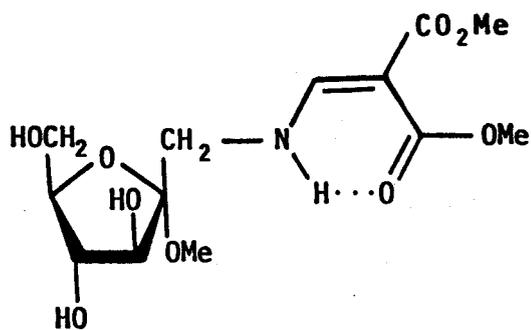
- a R = Me
- b R = CH₂-CH=CH₂
- c R = CH₂-C₆H₅

La posibilidad de glicosidar por el procedimiento de Fischer la 1-amino-1-desoxi-D-fructosa, protegiendo la función amino con el grupo dimetoxicarbonilo, fue investigada en la Tesis Doctoral de M. G. García Martín^{13, 14}. El derivado 13 con la función amino protegida fue obtenido con rendimiento cuantitativo tratando el acetato del amino azúcar con metoximetilenmalonato de dimetilo. La glicosidación de 13 con metanol y cloruro de hidrógeno a temperatura ambiente dió un rendimiento cuantitativo de la mezcla de los glicósidos 14 α , 14 β y 15, cuyas concentraciones estaban en la relación 7:2:1. Estos glicosidos solo pudieron ser separados en forma de los

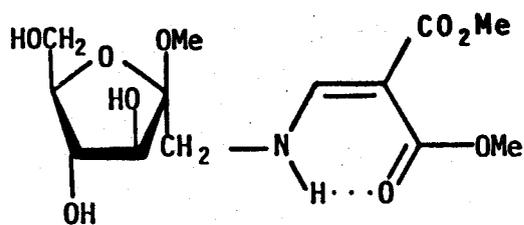


13

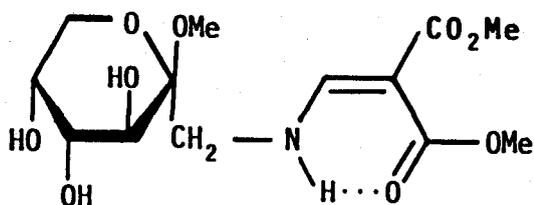
correspondientes triacetil derivados, obteniéndose los derivados de 14 α y 14 β con rendimientos del 55 y 12% (computados a partir del acetato del amino azúcar). El compuesto 14 α fue despues obtenido por desacetilación de su tri-acetato.



14 α

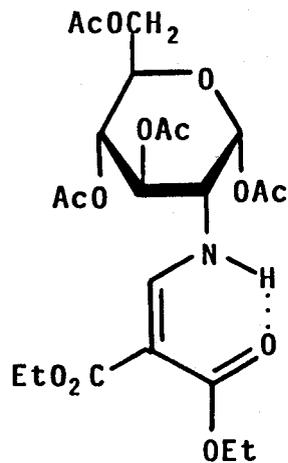


14 β



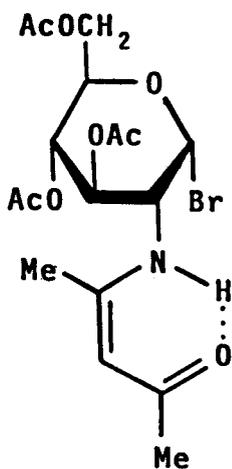
15

La posible utilidad de *N*-acilvinil derivados de amino azúcares como sustratos en reacciones de glicosidación por el procedimiento de Koenigs-Knorr fué también investigada en la Tesis Doctoral de P. Borrachero^{11, 12}, con resultados mediocres. Como es sabido, en este procedimiento se requiere proteger las funciones OH y NH₂ del azúcar y activar el centro anomérico por sustitución con un halógeno. Los haluros de amino glicosilo *N*-*O*-sustituidos se preparan habitualmente a partir del correspondiente tetra-acetato por tratamiento con haluro de hidrógeno. Sorprendentemente se encontró que los tetra-*O*-acetil derivados de los *N*-acilvinil amino azúcares (por ejemplo el compuesto 16) con configuración α permanecen inalterados en el tratamiento con bromuro de hidrógeno/ácido acético. No se investigó entonces el comportamiento de los anómeros β . Sin embargo, el tratamiento directo de las 2-(acilvinilamino)-2-desoxi- α -*D*-glucopiranosas con bromuro de acetilo, suministró los bromuros de amino glicosilo *N*,*O*-protegidos esperados; así, de los compuestos 3, 4a y 4c, se obtuvieron los bromuros

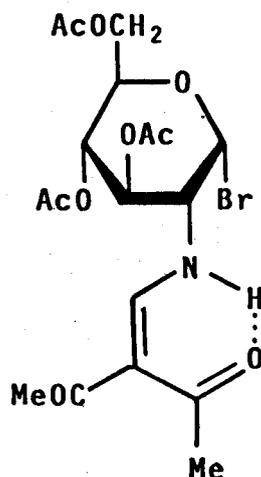


16

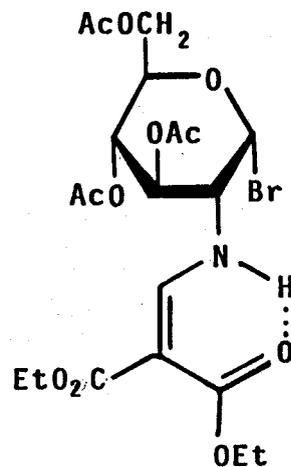
de glicosilo 17, 18 y 19, respectivamente. Aunque los rendimientos obtenidos parecían ser altos (a juzgar por los controles cromatográficos), estos productos resultaron ser inestables y amorfos, y no se pudieron purificar. Su identidad se dedujo de los datos espectrales y de su transformación en el metil β -glicósido correspondiente esperado, con rendimiento del 40-60%, al ser tratados con



17



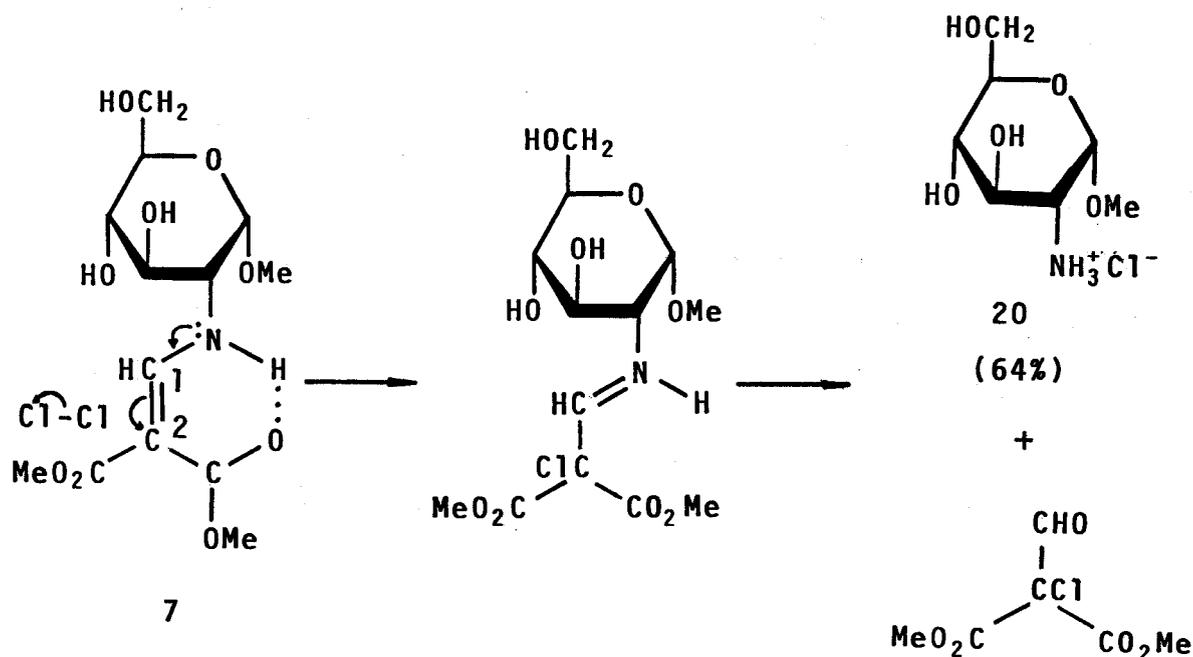
18



19

metanol en presencia de $\text{Ag}_2\text{CO}_3/\text{CaSO}_4$. La labilidad de los bromuros 17-19 y las dificultades encontradas en su purificación (y en la purificación de los glicósidos de ellos derivados), hablan en contra de la utilidad de los *N*-acilvinil derivados de amino azúcares en la glicosidación de Koenigs-Knorr, y en su momento desalentó la investigación de la glicosidación por este método de alcoholes más complejos y la síntesis de oligosacáridos.

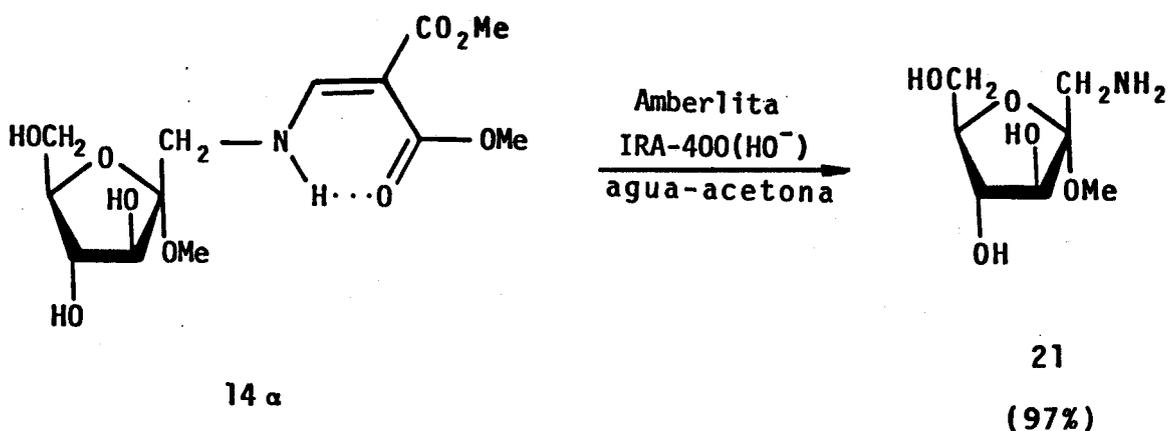
La regeneración del grupo amino de los acilvinil derivados de aminoazúcares fué también objeto de investigación en la Tesis de P. Borrachero^{2,11}, poniéndose a punto tres procedimientos. En el primero de ellos, ya usado en la desprotección de los acilvinil derivados de



Esquema 2

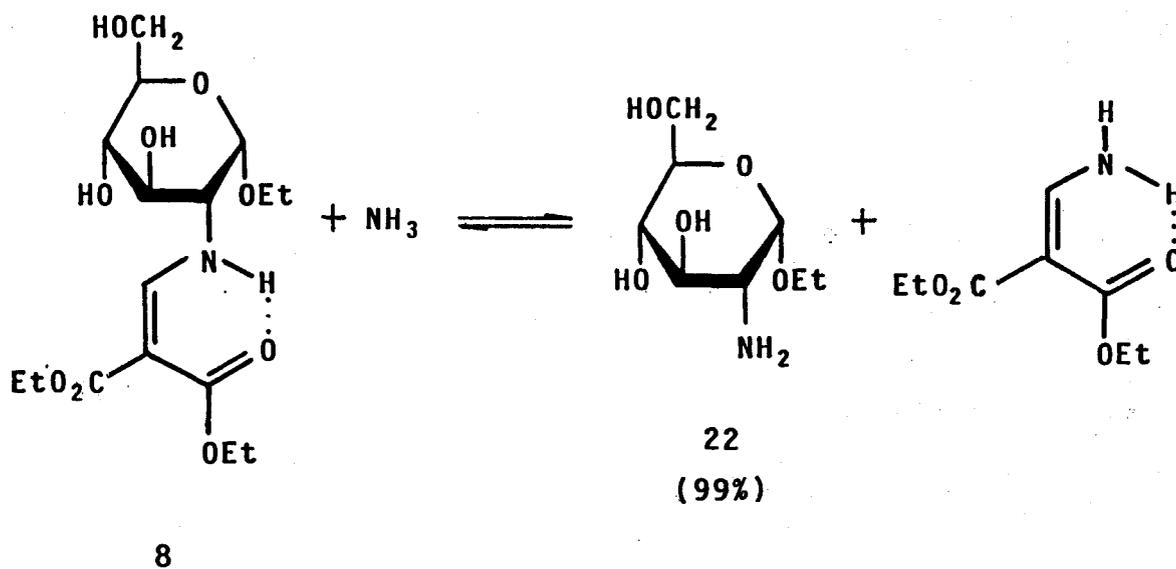
amino ácidos⁴, se emplea como reactivo un halógeno (cloro o bromo), el cual ataca el C-2 de la amino enona (ver Esquema 2) originando una imina que se hidroliza por el agua presente en el medio, para dar finalmente, con buen rendimiento, el hidroháluro del amino glicósido 20.

En el segundo procedimiento, el grupo acilvinilo del glicósido protegido se hidroliza con una resina cambiadora de ión de carácter básico:



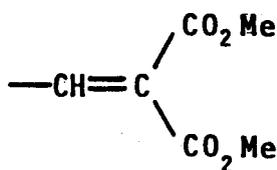
La resina retiene el producto de la escisión del grupo protector y una vez separada por filtración, el amino glicósido 21 queda como único producto en el medio de reacción, aislándose fácilmente con altos rendimientos, y a veces cuantitativamente.

El tercer procedimiento consiste en la reacción de transaminación del amino glicósido protegido con amoníaco, como se indica:

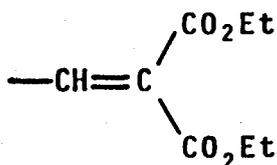


Los antecedentes reseñados muestran las ventajas y limitaciones encontradas hasta ahora en el uso de los grupos acilvinilo en reacciones de glicosidación. Son ventajas obvias la facilidad y selectividad con que se introducen, con rendimientos altos o semicuantitativos, y la cristalinidad y estabilidad de la mayoría de los derivados. Por otra parte, el alto número de variantes del grupo acilvinilo de que se puede disponer, permite elegir el más apropiado para la reacción en particular que se desea llevar a cabo. Así, los grupos dimetoxicarbonilvinilo (23) y dietoxicarbonilvinilo (24) han resultado ser especialmente apropiados para la preparación, con rendimientos muy altos, de los metil (20) y etil (22) 2-amino-2-desoxi- α -D-glucopiranósidos; y el grupo dimetoxicarbonilvinilo (23) lo es para preparar el metil 1-amino-1-desoxi- α -D-fructofuranósido (21) con

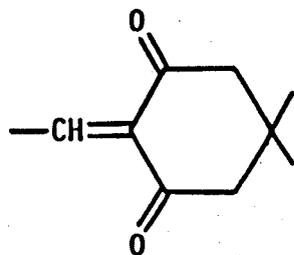
rendimiento aceptable, siendo éste el primer, y único, glicósido de la 1-amino-1-desoxi-D-fructosa conocido. Usando estos grupos, o bien el grupo 25, se pueden obtener también con facilidad los 2-amino-2-desoxi- α -D-glucofuranósidos de alcoholes sencillos (metílico, etílico, alílico y bencílico), con rendimientos modestos; este resultado, no obstante, es interesante si se tiene en cuenta que no existe ningún procedimiento de carácter general que permita obtener estos amino furanósidos.



23



24



25

La tercera ventaja de los grupos acilvinilo sobre muchos de los habitualmente usados es la facilidad y buen rendimiento con que se regenera el grupo amino del amino glicósido, obteniéndose éste directamente, bien como base libre o como hidroháluro.

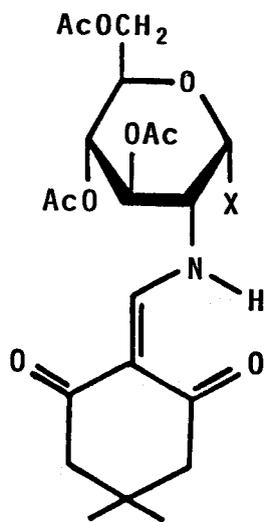
Las limitaciones se refieren a dos aspectos importantes y relacionados: 1) la dificultad de obtener α - y β - amino glicósidos con aglicones de estructura compleja, incluyendo oligosacáridos, y 2) la preparación

fácil de intermedios estables y, a ser posible, cristalinos (por ejemplo haluros de *N*-acilvinilglicosilo), que permitan llegar a los glicósidos complejos mediante la reacción de Koenigs-Knorr u otras similares. A ésto se añade el interés de la extensión de la nueva metodología a la preparación de glicósidos de amino azúcares diferentes de la 2-amino-2-desoxi- D -glucosa.

En nuestra investigación hemos abordado algunas de estas cuestiones. Ya en la Tesis de Licenciatura^{3,9} pusimos a punto el procedimiento para introducir el grupo 4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetilo (25) en la 2-amino-2-desoxi- D -glucosa, e hicimos uso del derivado 6 así obtenido para preparar glicósidos de este azúcar y diversos alcoholes, usando el método de Fischer, con los rendimientos poco satisfactorios anteriormente indicados. Como continuación de la investigación, en esta Tesis hemos estudiado la posibilidad de desarrollar un método general de obtención de glicósidos de la 1-amino-1-desoxi- D -fructosa. A pesar del interés biológico de las 1-amino-1-desoxi- D -fructosas *N*-sustituidas (los llamados "compuestos de Amadori")¹⁵, se conocen muy pocos derivados de este amino azúcar, y solamente uno de sus glicósidos, el metil 1-amino-1-desoxi- α - D -fructofuranósido (21)¹⁴ preparado, con problemática en el aislamiento, por el procedimiento anteriormente indicado. Este estudio constituye las secciones 2.1, 2.2 y 2.3 de la Tesis, que se refieren, respectivamente, a la preparación de nuevos *N*-acilvinil derivados de la 1-amino-1-desoxi- D -fructosa

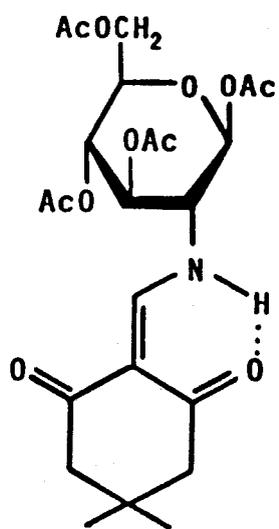
con reactivos fácilmente asequibles, a la glicosidación de Fischer de estos derivados, y a la subsiguiente *N*-desprotección para obtener una variedad de glicósidos de esta amino cetosa.

Una segunda parte de la Tesis, se refiere al uso del grupo 4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetilo (25) para la *N*-protección de la 2-amino-2-desoxi-*D*-glucosa durante su glicosidación por el método de Koenigs-Knorr. En la sección 2.4 se describe la preparación de los haluros de glicosilo 26 y 27 requeridos, que resultaron ser cristalinos y relativamente estables, y en la Sección 2.5 la preparación de la 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-desoxi-2-.(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino - β -*D*-glucopiranososa (28 β). Compuestos análogos a esta última sustancia se han usado¹⁶ como sustratos en variantes del procedimiento de Koenigs-Knorr.



26 X = Br

27 X = Cl



28 β

Los experimentos de glicosidación de diversos alcoholes con los derivados 26 y 28 β se describen y discuten en las Secciones 2.6 y 2.7, y la transformación de los glicósidos *N*-protegidos en los 2-amino-2-desoxi- β -D-glucopiranósidos, en la Sección 2.8.

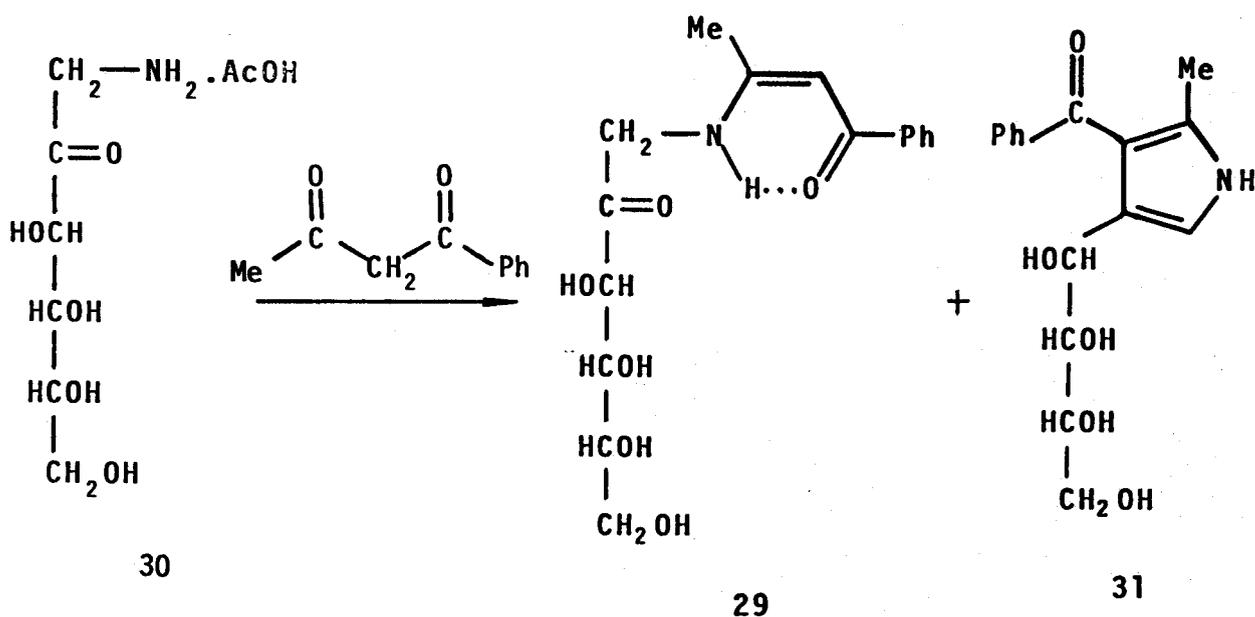
PARTE TEORICA

2.1- Síntesis y estudio estructural de 1-acilvinilamino-1-desoxi-D-fructosas

2.1.1.- Síntesis

Describimos en este apartado la síntesis de las 1-acilvinilamino-1-desoxi-D-fructosas que hemos considerado más idóneas para llevar a cabo la glicosidación de la 1-amino-1-desoxi-D-fructosa con diferentes alcoholes. Algunas de ellas, ya conocidas, se han obtenido introduciendo ligeras modificaciones en el método descrito; otras se describen por primera vez.

En primer lugar interesaba que el grupo protector no tuviera la función éster, y por ello hemos preparado la 1-desoxi-1-[(2-benzoil-1-metilvinil)amino]-D-fructosa (29). Este producto, que es conocido¹⁷, se había obtenido por tratamiento del acetato de 1-amino-1-desoxi-D-fructosa (30) con benzoilacetona en metanol conteniendo trietilamina (condiciones a) (Esquema 3). El rendimiento en estas condiciones fue mediocre (47%), ya que parte de la enaminona 29 cicla dando el pirrol 31. El compuesto 29 se ha vuelto a preparar ahora de manera similar, pero omitiendo la amina¹⁸ (condiciones b). En estas condiciones se inhibe la ciclación a pirrol, lo que hace que el rendimiento de la amino enona 29 aumente hasta el 87%.

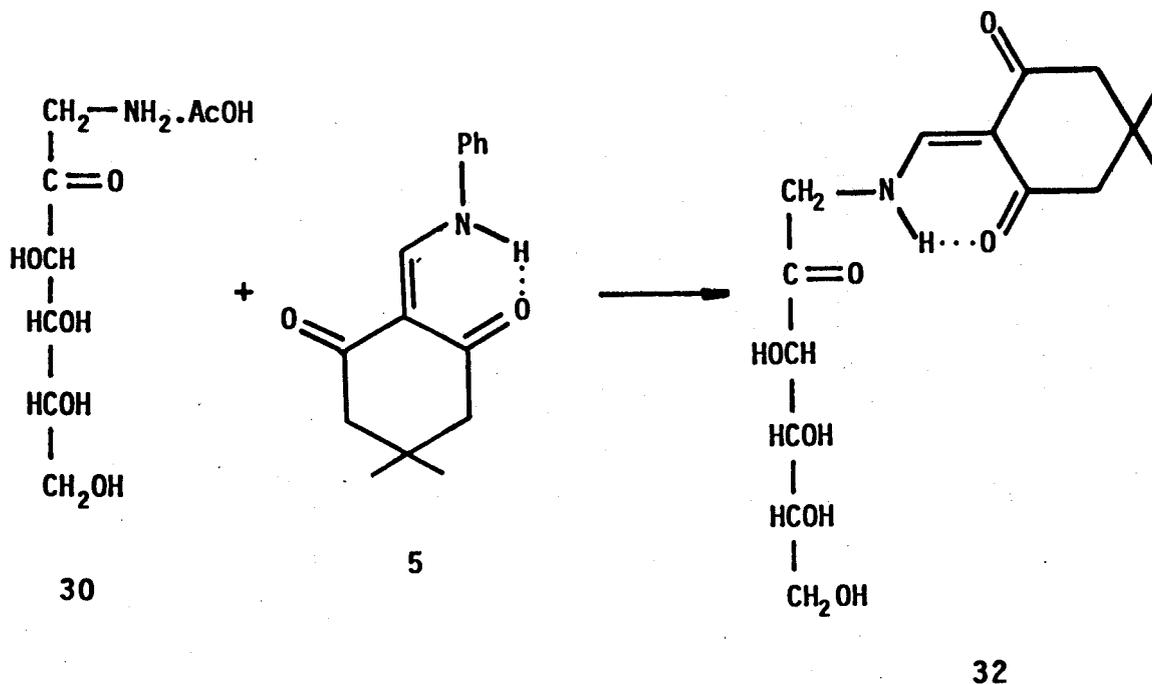


	<u>Condiciones</u>	<u>Rendimiento(%)</u>
a	MeOH/Et ₃ N, reflujo	47
b	MeOH, reflujo	87

Esquema 3

Más recientemente ha sido descrita¹⁴ la 1-desoxi-1-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]-D-fructosa (32), preparada por reacción del acetato de 1-amino-1-desoxi-D-fructosa (30) con 2-anilinometileno-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (5) en presencia de trietilamina (condiciones a) (Esquema 4). Hemos repetido la reacción en estas mismas condiciones, obteniendo el derivado 32 con un rendimiento del 85%. Si se omite la trietilamina, el efecto es desfavorable, ya que solo se

consigue un rendimiento del 75%.

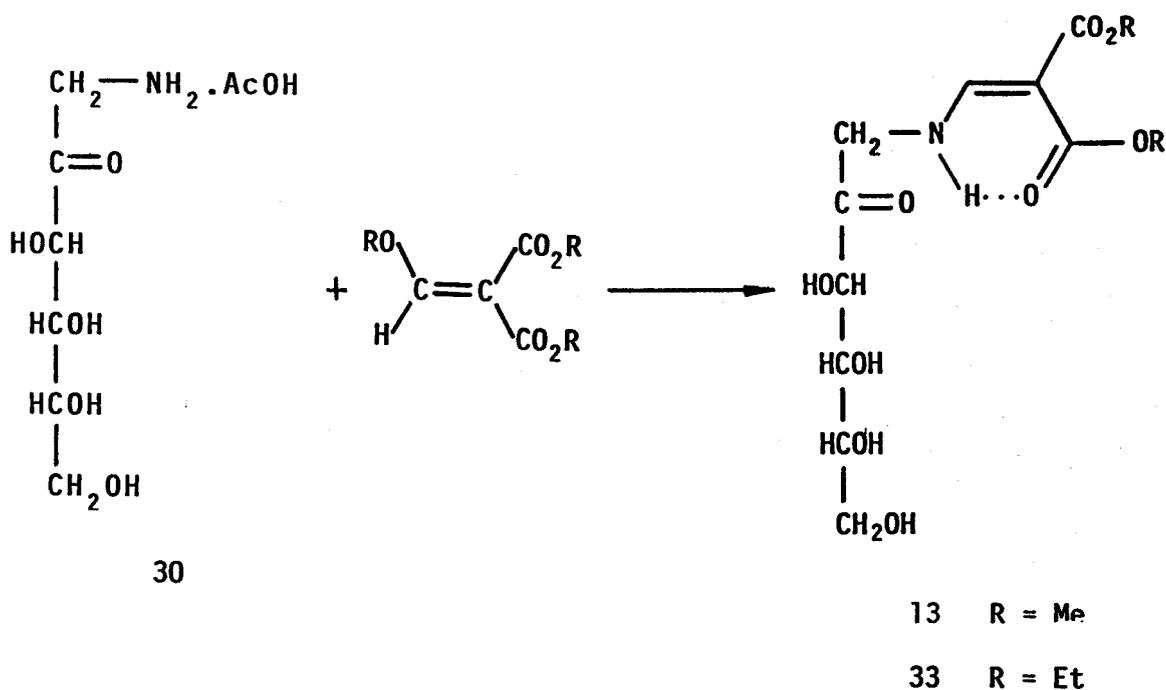


	<u>Condiciones</u>	<u>Rendimiento(%)</u>
a	MeOH/Et ₃ N, temperatura ambiente	85
b	MeOH, reflujo	75

Esquema 4

Hemos preparado también la 1-desoxi-1-[(2,2-di-etoxicarbonilvinil)amino]-D-fructosa (33), que es el éster dietílico similar al compuesto 13 anteriormente descrito¹⁴. Su obtención se realizó por tratamiento del acetato del amino azúcar (30) con etoximetilenmalonato de dietilo, siguiendo un procedimiento análogo al empleado en

la síntesis de 13 (Esquema 5). El nuevo compuesto se obtuvo, con rendimiento cuantitativo, como un sólido higroscópico que se purifica fácilmente por cromatografía sobre gel de sílice. Sus propiedades físicas y sus datos analíticos y espectrales de U.V. e I.R., concordantes con la estructura que se le asigna, se encuentran en la Parte Experimental.



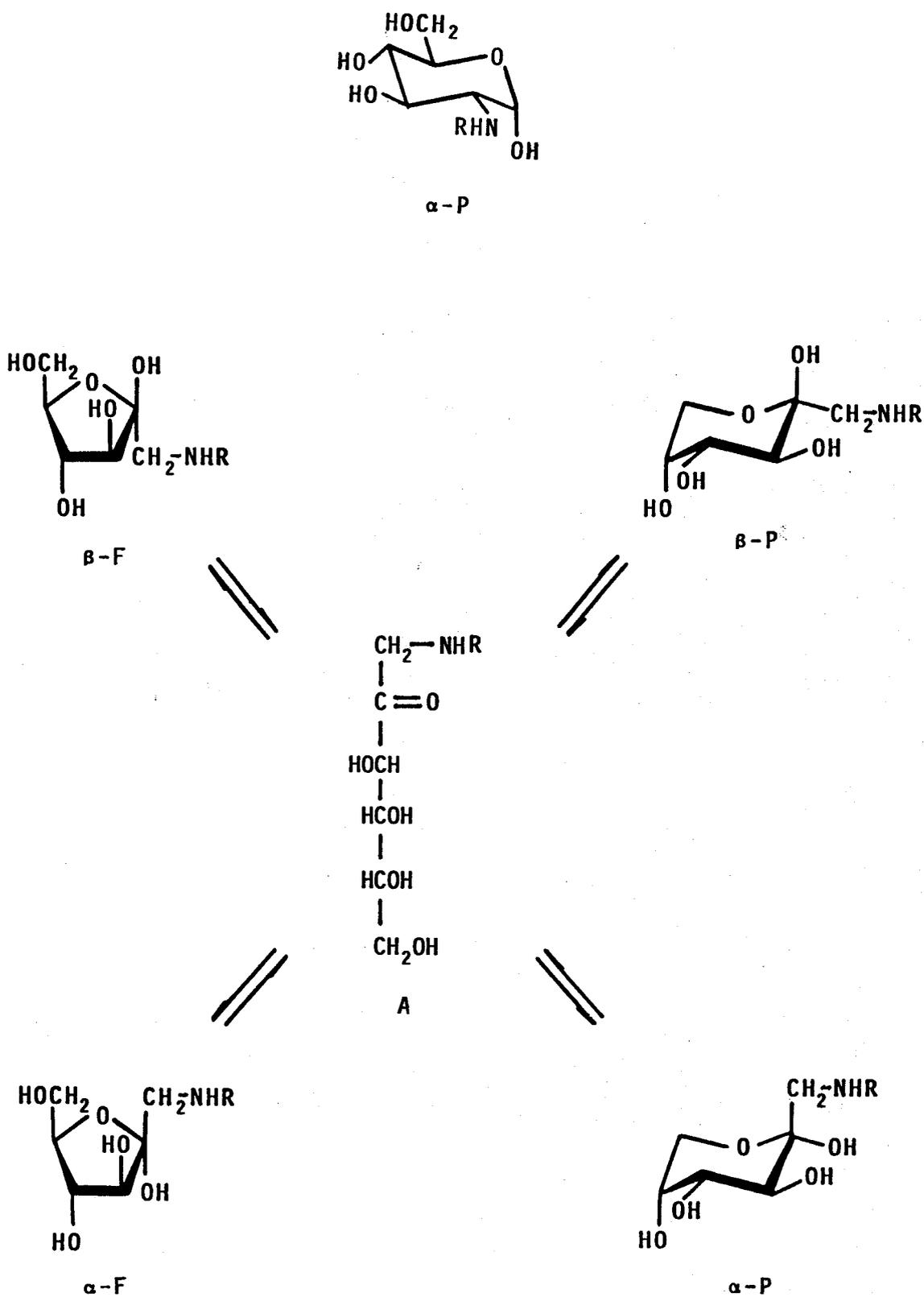
Esquema 5

2.1.2.- Estudio estructural

El estudio estructural de las 1-acilvinilamino-1-desoxi-D-fructosas presenta mayores dificultades que el de los derivados análogos de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa. En primer lugar, mientras las 2-acilvinilamino-2-desoxi-D-glucosas se presentan, tanto en estado sólido como en disolución, exclusivamente en la forma α -piranósica (α -P), las 1-acilvinilamino-1-desoxi-D-fructosas se pueden encontrar en disolución como un equilibrio entre la forma carbonílica abierta (A), las dos formas furanósicas de configuraciones α y β (α -F y β -F), y las dos formas piranósicas de configuraciones α y β (α -P y β -P), como se indica en el Esquema 6. Dado que el rango en el que aparecen las señales correspondientes a los protones de los distintos isómeros es muy pequeño, resulta muy difícil abordar el estudio estructural de estos compuestos por H^1 -RMN. Por otro lado, al no existir protón anomérico, no se dispone de la información que proporciona la constante de acoplamiento vecinal $J_{1,2}$, decisiva en los derivados de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa para la determinación del tamaño del anillo y la configuración anomérica.

La determinación de las estructuras de estos compuestos se ha llevado a cabo fundamentalmente en base a los datos obtenidos de los espectros de ^{13}C -RMN. Las asignaciones se han hecho por comparación de los espectros de estos compuestos con los existentes para la D-fructosa^{19, 20}, el acetato de la 1-amino-1-desoxi-D-fructosa¹⁴ y

los *N*-(1-desoxi-*D*-fructos-1-il)amino ácidos²¹.



Esquema 6

En el espectro de ^{13}C -RMN de la D-fructosa en óxido de deuterio^{20, 21} (Tabla I) se observan, a temperatura ambiente, las señales correspondientes a los isómeros β -P, β -F, α -F y α -P, encontrándose en mayor proporción (75%) la forma β -P. Cuando el espectro se registra a 80°C aparecen 5 señales más asignables a la forma abierta (A), fácilmente distinguible por el valor del desplazamiento químico de C-2, que forma parte del grupo C=O y aparece por tanto a campo mucho más bajo (214.2 p.p.m.) que en las formas cíclicas.

Análogamente, el acetato de 1-amino-1-desoxi-D-fructosa¹⁴ y los N-(1-desoxi-fructos-1-il)amino ácidos²¹ se encuentran en óxido de deuterio predominantemente en la forma β -P, participando también en el equilibrio las formas β -F, α -F y α -P. Los desplazamientos químicos de carbono en estos compuestos (Tabla I) difieren ligeramente de los de la D-fructosa. Así, se observa un desplazamiento a campo alto de la señal de C-1, más acusado para el acetato de 1-amino-1-desoxi-D-fructosa, lo que hace suponer que esta sal debe estar casi totalmente disociada en disolución acuosa. Por otra parte, el orden en que aparecen las señales de C-3, C-4 y C-5 en la forma β -P cambia con respecto a la D-fructosa y las señales de C-4 de la forma α -F y de C-3 de la forma β -F se encuentran intercambiadas. Las asignaciones de estos carbonos se han hecho, en el caso de los N-(1-desoxi-D-fructos-1-il)amino ácidos, mediante desacoplamientos selectivos y estudiando la influencia del pH sobre los valores de los

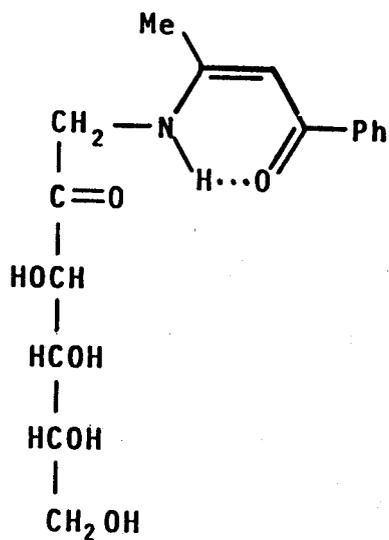
desplazamientos químicos de las señales.

Tanto en el acetato de 1-amino-1-desoxi-D-fructosa como en los N-(1-desoxi-D-fructos-1-il)amino ácidos, existen diferencias considerables en los desplazamientos químicos de carbono de los distintos isómeros. Así, los carbonos C-2, C-3, C-4 y C-5 del anillo de azúcar correspondientes a las formas furanósicas originan señales a campo más bajo que los de las formas piranósicas y, para el mismo tamaño de anillo, los α -anómeros originan señales a campo más bajo que los β -anómeros. En todos los isómeros, al carbono C-2 le corresponden las señales a campo más bajo de todas las de los carbonos de azúcar. Estas señales aparecen en una zona poco compleja del espectro, por lo que la distinción entre los distintos isómeros resulta más fácil de realizar en base a este carbono.

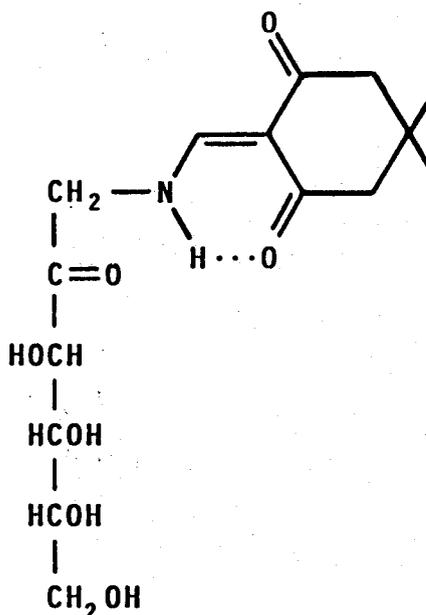
En la Tabla II se recogen los datos obtenidos de los espectros de ^{13}C -RMN de las 1-acilvinilamino-1-desoxi-D-fructosas 33 y 29 en óxido de deuterio y dimetilsulfóxido- D_6 . A efectos comparativos se han incluido también los datos de dos compuestos de referencia anteriormente estudiados¹⁴: el éster dimetílico 13 para el compuesto 33 y la dicetona 32 para el compuesto 29. En las figuras 1 y 2 se reproducen los espectros de ^{13}C -RMN de 33 en dimetilsulfóxido- D_6 y óxido de deuterio, respectivamente.

Se registraron en primer lugar los espectros de soluciones recién preparadas, usando tiempos de

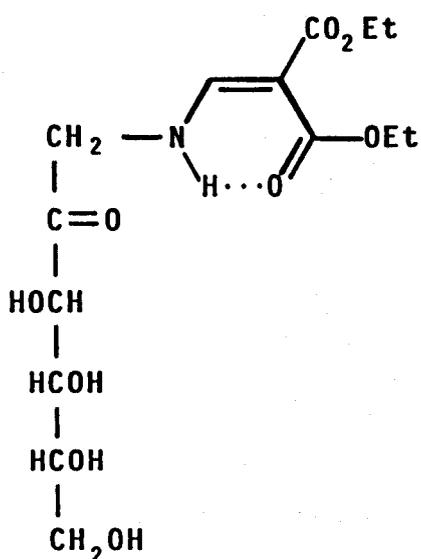
adquisición pequeños. Para ambos compuestos, tanto en óxido de deuterio como en dimetilsulfóxido-D₆, las únicas señales que aparecieron fueron las correspondientes a la



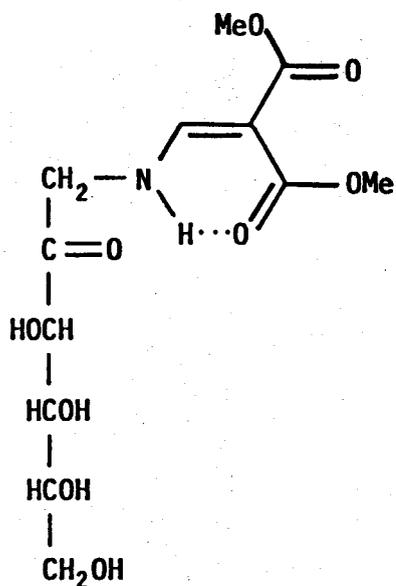
29



32

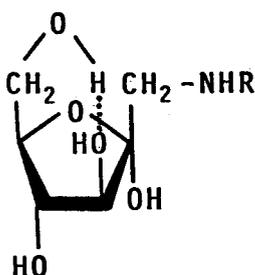


33



13

forma β -P, lo que permite suponer que es ésta la estructura que presentan en estado sólido. Se tomaron a continuación espectros a distintos intervalos de tiempo hasta alcanzar el equilibrio, observándose entonces una mezcla de las formas α -F, β -F y β -P. La proporción en la que se encuentran los distintos isómeros en la disolución se ha deducido en base a las integrales de las señales correspondientes a C-2, C-3, C-4, C-5 y C-6 y varía de un disolvente a otro. Así, mientras en óxido de deuterio la forma predominante es la β -P, análogamente a como ocurre en la D-fructosa, el acetato de 1-amino-1-desoxi-D-fructosa y los N-(1-desoxi-D-fructos-1-il)aminoácidos, en dimetilsulfóxido-D₆ lo es la α -F (ver Tabla III). Este desplazamiento del equilibrio hacia la forma α -F había sido ya observado en la D-fructosa²² y se debe probablemente a la estabilización de este isómero por enlace de hidrógeno intramolecular entre los grupos hidroxilo en C-3 y C-6, como se indica:



El enlace de hidrógeno entre el grupo amino y el

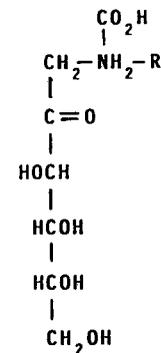
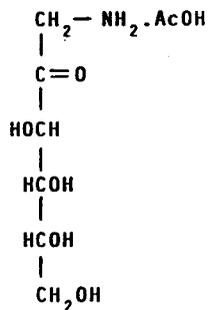
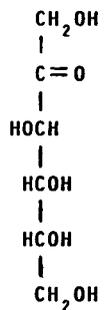
hidroxilo en C-2, similar al sugerido en la D-fructosa entre los grupos hidroxilo en C-1 y C-4, no es posible en estos compuestos, ya que el grupo amino participa en un enlace de hidrógeno fuerte con el carbonilo del grupo protector.

La distinción entre los distintos isómeros se ha realizado en base a las señales de C-2, C-3, C-4 y C-5, cuyos valores de desplazamiento químico siguen la misma secuencia que en el acetato de 1-amino-1-desoxi-D-fructosa y en los N-(1-desoxi-D-fructos-1-il)amino ácidos. Esto es, disminuyen en el siguiente sentido: $\alpha\text{-F} > \beta\text{-F} > \alpha\text{-P} > \beta\text{-P}$.

Los valores de los desplazamientos químicos de C-1 y C-2 en estos compuestos son intermedios entre los correspondientes de la D-fructosa y del acetato de 1-amino-1-desoxi-D-fructosa, lo que se atribuye a la anisotropía magnética y a la deslocalización electrónica del grupo acilvinilo que provoca una acumulación de carga positiva sobre el grupo amino. Esta deslocalización electrónica explica también la gran diferencia entre los desplazamientos químicos de los carbonos olefínicos, C-1' y C-2', consecuencia de un desplazamiento electrónico desde el nitrógeno y C-1' hacia C-2'. Los carbonos C-3, C-4 y C-5 aparecen en todos los compuestos a desplazamientos químicos muy parecidos a los de los correspondientes del acetato de 1-amino-1-desoxi-D-fructosa y los N-(1-desoxi-D-fructos-1-il)amino ácidos y se han asignado por comparación con éstos.

TABLA I

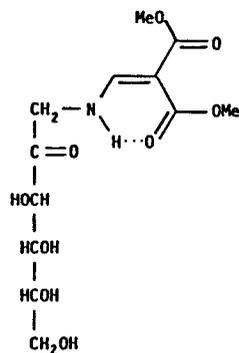
Desplazamientos químicos de ^{13}C -RMN de la D-fructosa, acetato de 1-amino-1-desoxi-D-fructosa y N-(1-desoxi-fructos-1-il)amino ácidos



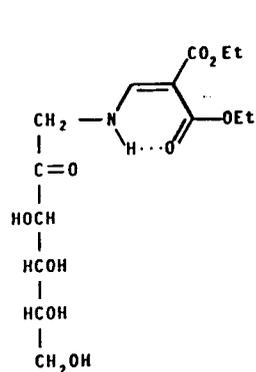
	β -P	β -F	α -F	α -P	A	β -P	β -F	α -F	α -P	β -P	β -F	α -F	α -P
C-1	65.6	64.7	64.5	63.2	67.3	45.39	43.65	44.71	40.88	51.94-63.23	50.21-53.00	51.40-53.19	48.37-48.64
C-2	99.1	102.8	105.7	99.0	214.2	95.62	99.12	102.08	96.32	95.27-95.75	98.22-99.33	101.68-102.27	95.86-96.27
C-3	69.3	77.5	83.4	71.8		69.83	77.78	82.49	70.59	69.98-70.68	78.04-78.54	82.66-83.15	70.52-70.87
C-4	71.1	76.3	77.9	72.1	72.8	69.59	74.50	76.27	71.93	69.44-69.83	74.10-74.89	76.09-76.75	71.92-72.20
C-5	70.4	82.1	83.0	66.2	71.5	69.17	81.07	82.58	66.02	69.01-69.36	81.11-81.69	82.59-82.96	65.18-65.97
C-6	64.6	63.7	62.7	62.2	64.2	64.13	62.19	61.01	62.94	69.01-64.35	61.96-62.41	60.91-61.39	62.67-63.07

TABLA II

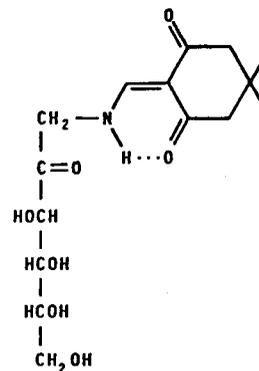
Desplazamientos químicos de ^{13}C -RMN^{a, b} de las 1-acilvinilamino-1-desoxi-D-fructosas



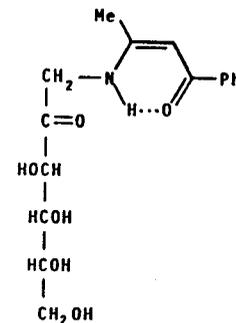
13



33



32



29

	13				33				32				29			
	β -P	β -F	α -F	α -P	β -P	β -F	α -F	α -P	β -P	β -F	α -F	α -P	β -P	β -F	α -F	α -P
C-1	55.30 (55.12)	53.90 (54.25)	53.90 (53.90)		55.92 (55.29)	54.45 (54.00)	54.60 (54.51)		56.03		54.66		48.56 (48.90)	48.40 (47.91)	48.40 (47.81)	
C-2	97.40 (96.88)	100.60 (100.69)	103.80 (103.88)	96.38	97.97 (97.18)	101.30 (100.93)	104.52 (103.60)		97.09	103.55	107.87		97.39 (97.81)	97.39 (101.53)	97.39 (104.54)	
C-3	69.80 (69.52)	76.80 (77.18)	81.20 (81.43)	71.25	70.43 (69.66)	77.28 (77.24)	81.86 (81.44)		69.79	77.05	81.18		69.44 (69.89)	76.15 (76.99)	76.36 (81.69)	
C-4	69.40 (69.04)	74.40 (74.76)	76.40 (76.82)		69.96 (69.13)	76.92 (74.84)	75.01 (76.95)		69.60	74.38	76.04		68.83 (69.19)	74.00 (74.88)	74.65 (76.90)	
C-5	69.30 (68.94)	81.10 (82.33)	82.80 (83.12)		69.90 (69.13)	81.82 (85.52)	83.42 (83.39)		69.25	81.27	82.95		68.70 (68.84)	80.80 (82.55)	81.15 (82.99)	
C-6	64.00 (63.64)	62.50 (62.60)	61.30 (61.96)		64.62 (63.88)	63.56 (62.94)	63.10 (62.29)		64.15	62.49	61.15		63.43 (63.82)	62.23 (62.96)	62.03 (62.43)	
C-1'	162.30	162.50 (161.00)	162.10 (161.10)		162.56 (161.12)	162.35 (161.05)	162.46 (161.12)						168.31 (165.55)	165.48		
C-2'	88.40 (88.25)	88.40 (88.03)	88.00 (87.59)		89.48 (88.62)	89.14 (88.84)	89.75 (88.19)						98.72 (91.63)	91.34		

^aA 50.3 MHz en D₂O con T.M.S. o acetona como referencia interna. ^bLos valores entre paréntesis se refieren a los espectros registrados en DMSO-D₆.

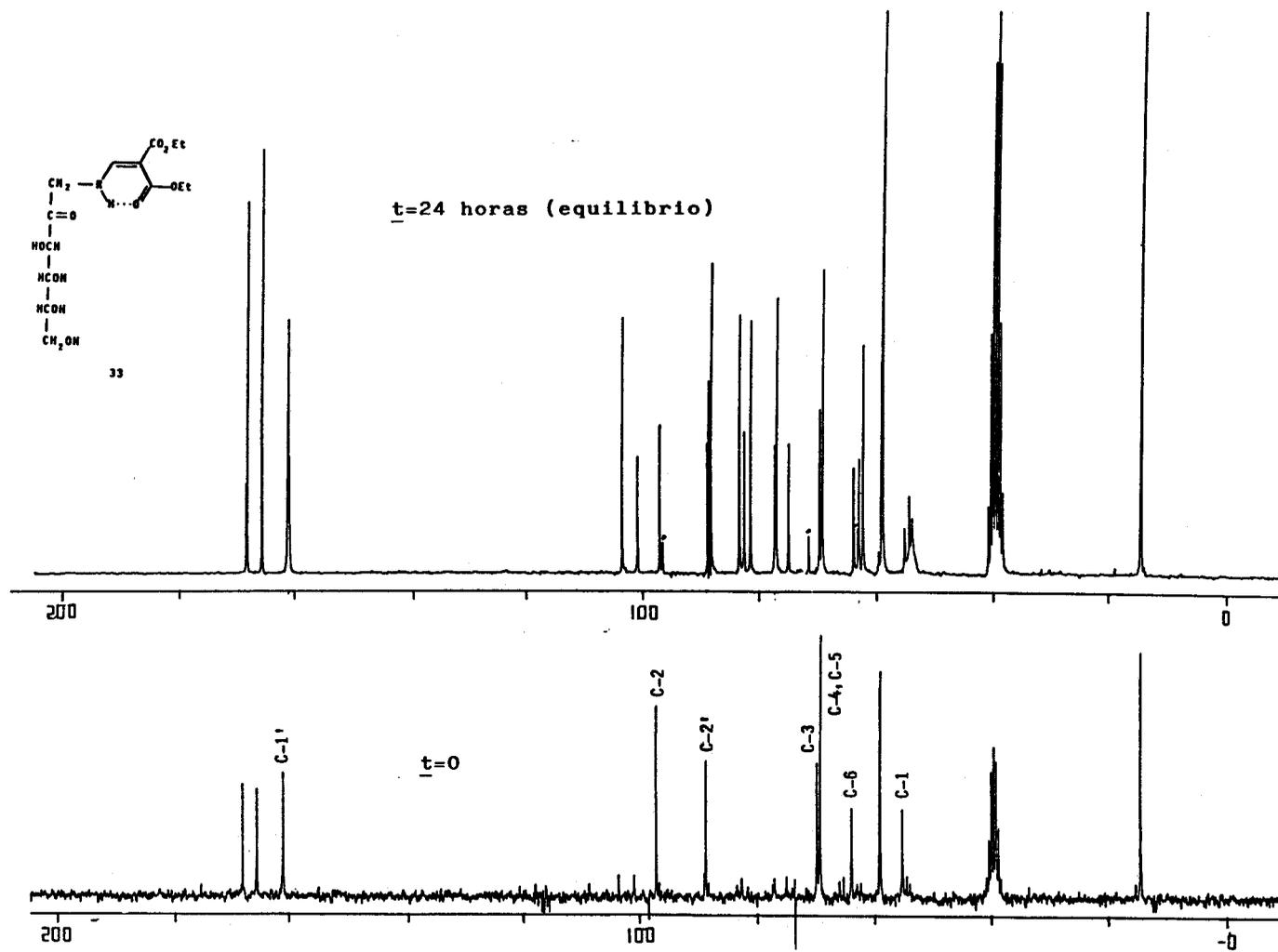


Figura 1. Espectro de ^{13}C -RMN a 50.4 MHz en DMSO-D_6 de la 1-desoxi-1-[(2,2-dietoxicarbonil-,
vinil)amino]-D-fructosa (33).

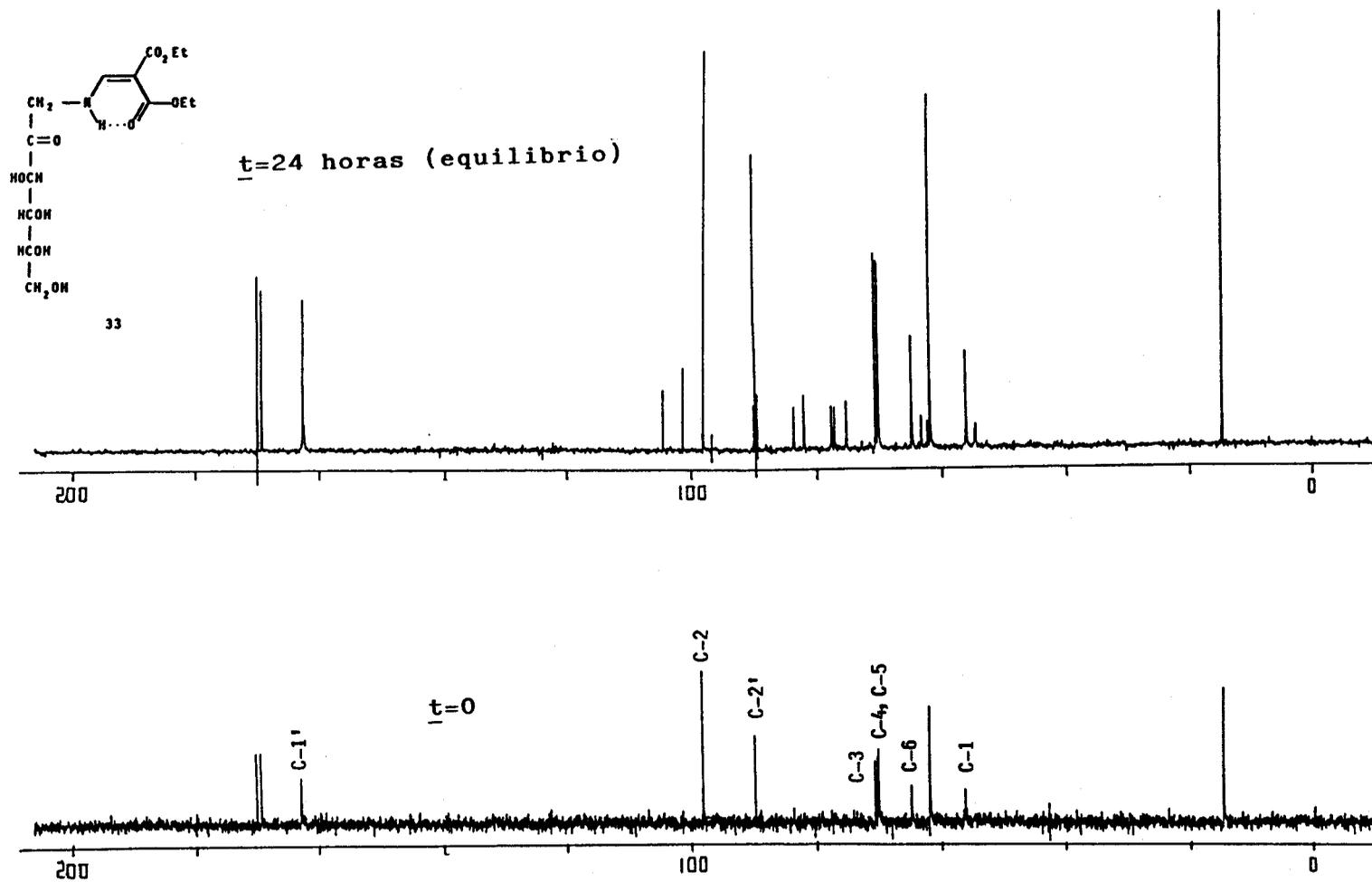


Figura 2. Espectro de ^{13}C -RMN a 50.4 MHz en D_2O de la 1-desoxi-1-[(2,2-dietoxicarbonilvinil)amino]-D-fructosa (33).

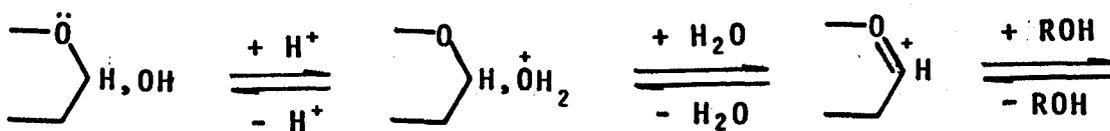
TABLA III

Equilibrio isomérico en las 1-acilvinilamino-1-desoxi-D-fructosas

<u>Compuesto</u>	<u>Disolvente</u>	<u>Distribución relativa de los isómeros (%)</u>			
		<u>β-P</u>	<u>β-F</u>	<u>α-F</u>	<u>α-P</u>
29	DMSO-D ₆	25	25	50	—
	D ₂ O	55	20	25	—
33	DMSO-D ₆	25	25	50	—
	D ₂ O	74	15	11	—
13	DMSO-D ₆	22	28	40	10
	D ₂ O	75	15	10	—
32	DMSO-D ₆				
	D ₂ O	70	13	17	—

2.2.- Glicosidación de 1-acilvinilamino-1-desoxi-D-fructosas por el método de Fischer

La reacción de glicosidación de Fischer consiste en el tratamiento de un azúcar con un alcohol en presencia de un catalizador ácido. En términos generales, esta reacción se puede formular de la siguiente forma:



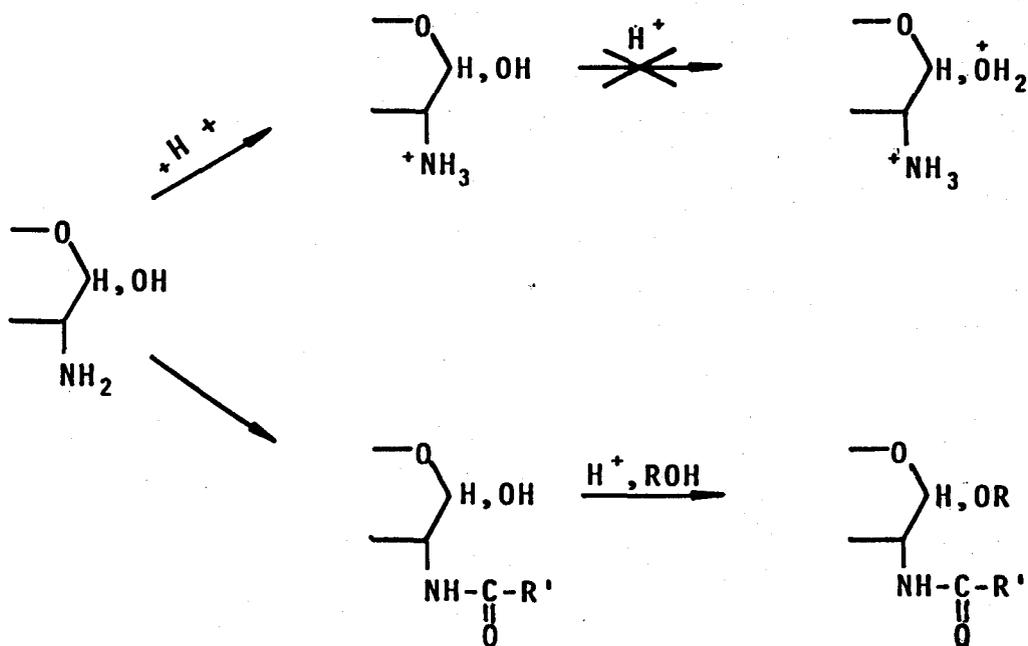
α, β -furanósidos

α, β -piranósidos

Como catalizador se usa cloruro de hidrógeno o una resina cambiadora de iones en su forma ácida. El producto de la reacción puede ser²³ una mezcla compleja de los glicósidos en las formas α - y β -piranósica y/o α - y β -furanósica, cuya composición va a depender de las estabilidades relativas de los distintos isómeros y de las condiciones en las que se realice la reacción.

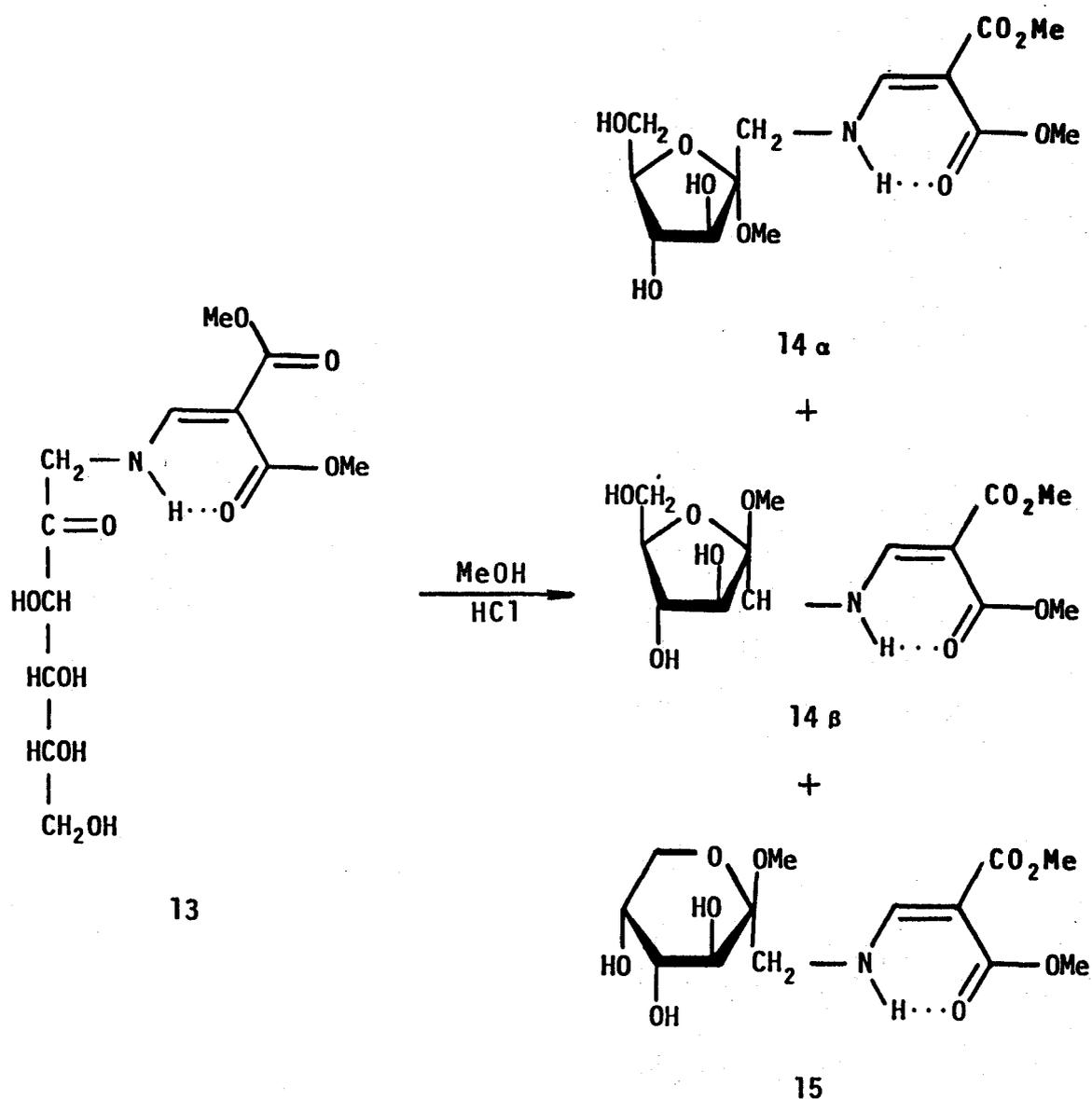
Cuando la reacción de Fischer se aplica a amino

azúcares es necesario proteger la función amino con grupos atrayentes de electrones ya que, en caso contrario, la protonación del grupo amino impide la aproximación de la especie protonada al centro anomérico :



Como ya se ha comentado en la Introducción, en trabajos anteriores^{2, 3} se han utilizado 2-acilvinilamino-2-desoxi-D-glucosas como formas protegidas de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa durante reacciones de glicosidación de Fischer. Así mismo, y con objeto de extender la utilización de estos grupos protectores a otros amino azúcares, se empleó¹⁴ la 1-desoxi-1-[(2,2-dimetoxicarbonil)amino]-D-fructosa (13) para preparar el primer y único glicósido de la 1-amino-1-desoxi-D-fructosa hasta ahora conocido, el metil 1-amino-1-desoxi- α -D-fructofuranósido(22). Cuando se llevó

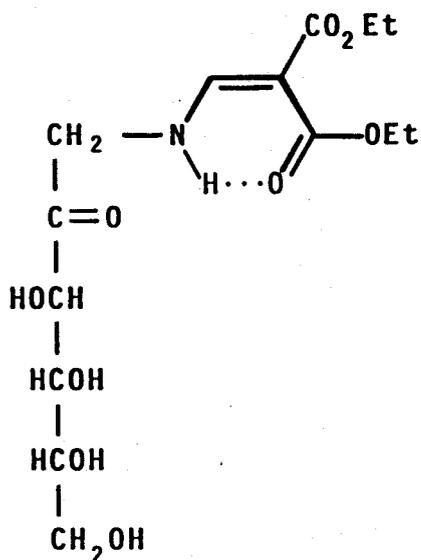
a cabo la reacción de 13 con metanol y cloruro de hidrógeno a temperatura ambiente se obtuvo, con rendimiento cuantitativo, una mezcla que contenía como componentes mayoritarios los α y β metil fructofuranósidos 14 α y 14 β y, en cantidades menores, el metil β -fructopiranósido 15 (Esquema 7).



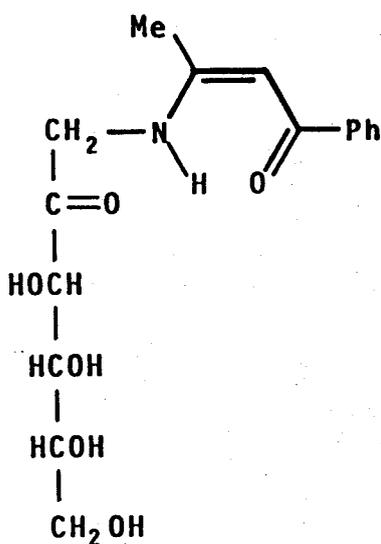
Esquema 7

En los ensayos realizados a la temperatura de reflujo se observó descomposición de 13 y/o sus glicósidos y un menor rendimiento de estos últimos compuestos.

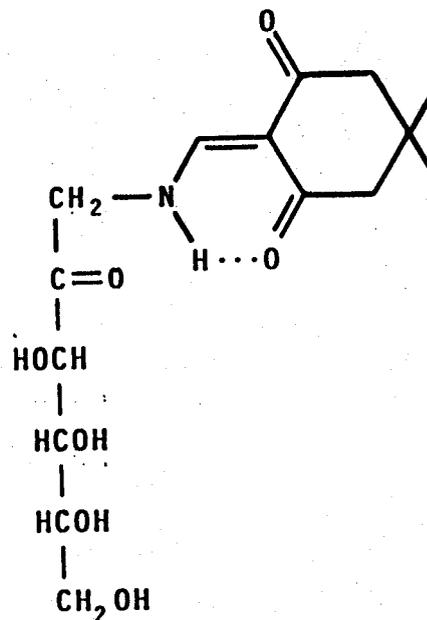
Describimos a continuación los experimentos de glicosidación de Fischer realizados con las 1-acilvinilamino-D-fructosas 33, 29 y 32.



33



29

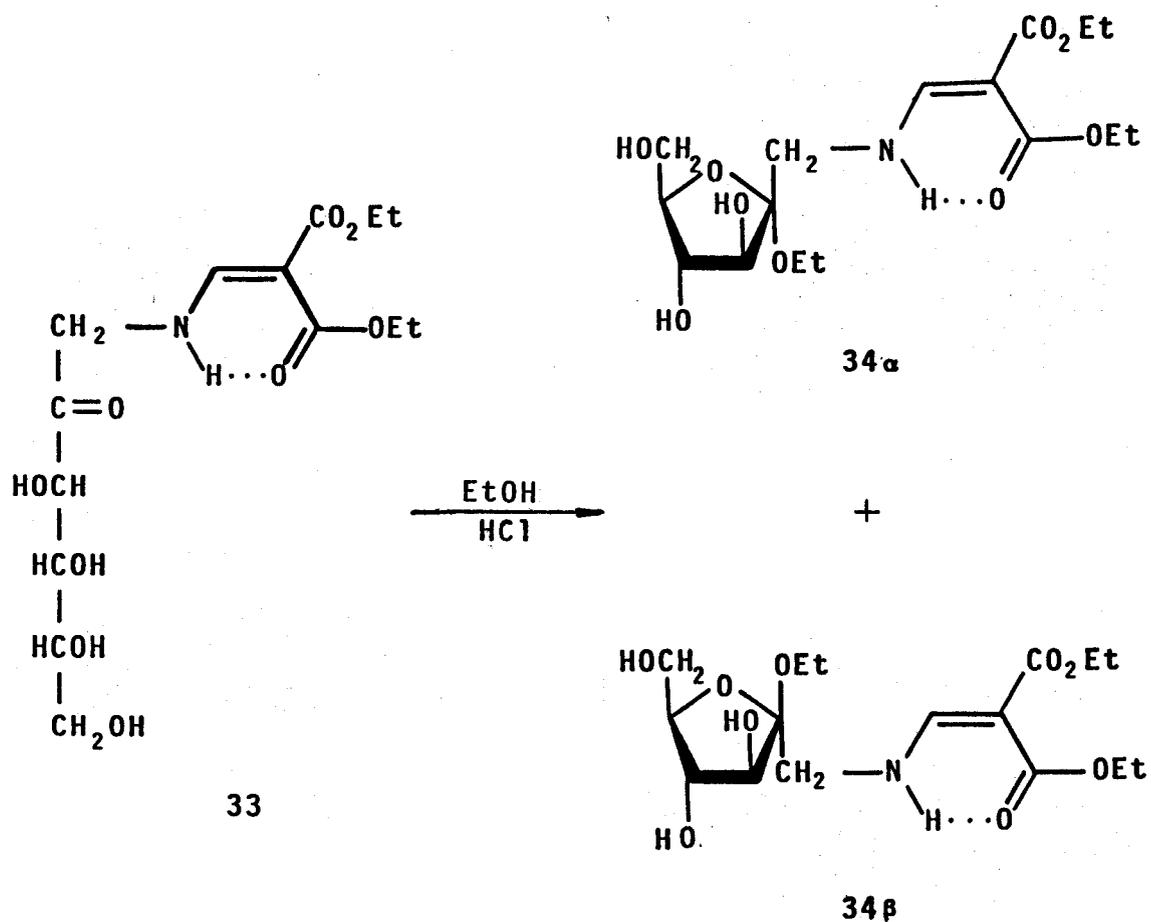


32

La elección de estos derivados se ha hecho teniendo en cuenta los buenos resultados obtenidos con los grupos dialcoxycarbonilvinilo en la obtención de metil y etil glicósidos de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa² y de metil glicósidos de la 1-amino-1-desoxi-D-fructosa¹⁴, así como al deseo de extender esta reacción a alcoholes distintos del metílico y el etílico. Para esto último era necesario utilizar enaminoacetona, evitando así las

reacciones de transesterificación que tienen lugar cuando se utilizan enaminoesteres.

2.2.1.- Glicosidación de la 1-desoxi-1-[(2,2-dietoxicarbonilvinil)amino]-D-fructosa (33) con etanol. Obtención de los anómeros α y β del etil 1-desoxi-1-[(2,2-dietoxicarbonilvinil)amino]-D-fructofuranósidos (34 α y 34 β).



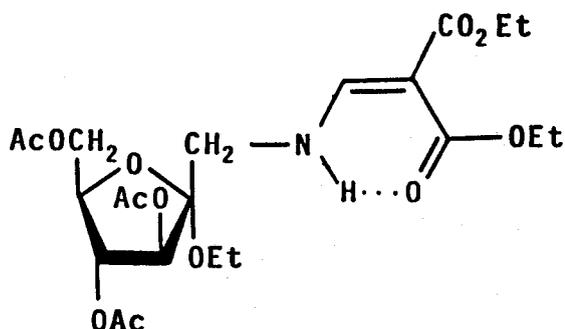
Esquema 8

La reacción de 33 con etanol conteniendo cloruro de hidrógeno (1.25%) transcurre según se indica en el Esquema 8. La mezcla de glicósidos obtenida a diferentes temperaturas es siempre la misma, y las proporciones relativas de éstos muy similares.

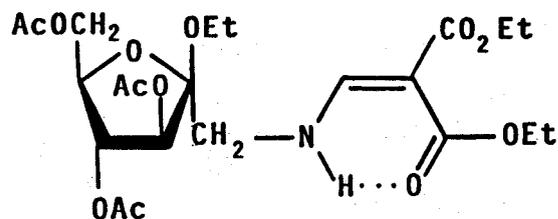
Cuando el ensayo se efectuó a la temperatura de reflujo, la sustancia de partida 33 se consumió a la media hora de reacción, detectándose (c.c.f., diclorometano-metanol 7:1) la formación de los nuevos glicósidos 34 α (R_F 0.76, mayoritario) y 34 β (R_F 0.65) junto con una cantidad considerable de productos de descomposición ($R_F \sim 0$).

La reacción a temperatura ambiente transcurrió también rápidamente (1.5 horas hasta consumirse totalmente 33). La c.c.f. fue muy parecida a la del ensayo en caliente en cuanto a la naturaleza y proporción de los glicósidos se refiere, con la ventaja de que la cantidad detectada de productos de descomposición fue muy pequeña. De este ensayo se obtuvo, después de neutralizar la mezcla de reacción con carbonato básico de plomo, una mezcla siruposa de glicósidos que se cromatografió en una columna de gel de sílice, separándose los glicósidos 34 α y 34 β con rendimientos del 60% y 7% respectivamente.

La acetilación de 34 α y 34 β con anhídrido acético en piridina dió los correspondientes triacetatos 35 α y 35 β .



35 α



35 β

Finalmente, con objeto de averiguar si el tiempo de reacción influía en la composición de la mezcla de glicósidos, se hizo un ensayo a temperatura ambiente con un tiempo de reacción prolongado (16 horas). Ni los cromatogramas, ni el espectro de ^{13}C -RMN del bruto de reacción así obtenido, indicaron cambios apreciables en la composición de la mezcla con respecto al ensayo anterior (1.5 horas).

Los análisis elementales, las constantes físicas y los datos espectrales de U.V. e I.R. de 34 α,β y 35 α,β se recogen en la Parte Experimental y están de acuerdo con las estructuras propuestas. La estructura de furanósido y la configuración anomérica se dedujo de los espectros de ^{13}C -RMN (Tabla IV) y ^1H -RMN (Tabla V).

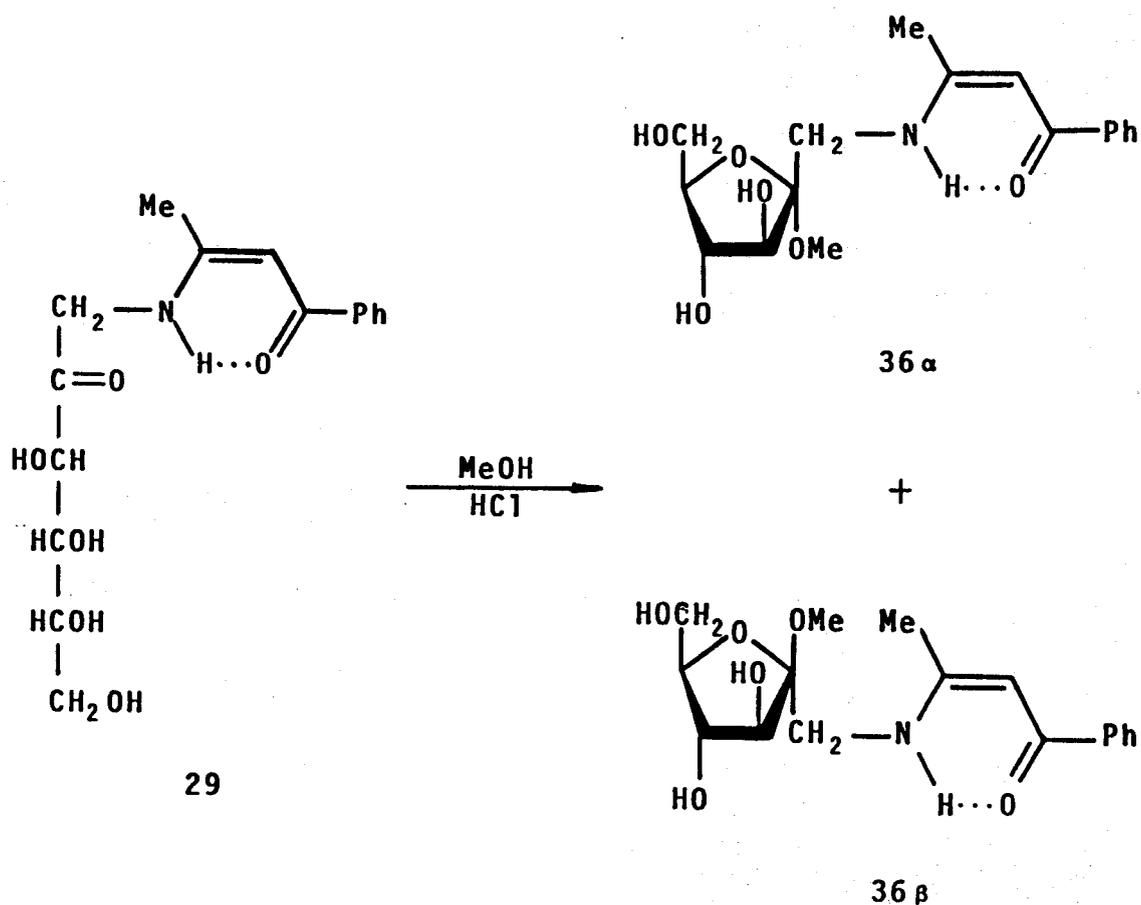
La interpretación de los espectros de ^{13}C -RMN se ha hecho por comparación con los de la 1-acilvinilamino-1-desoxi-D-fructosa 33 de la que derivan. Los desplazamientos químicos de los carbonos del anillo de

azúcar y, especialmente, los altos valores observados para C-2, C-3, C-4 y C-5 en todos estos compuestos indican una estructura furanósica y son más altos para el α -anómero que para el β -anómero. La configuración anomérica en cada caso se confirma por los valores de las constantes de acoplamiento $J_{3,4}$ en los espectros de $^1\text{H-RMN}$. En el α -fructofuranósido 35α esta constante vale 2.7 Hz, y en los β -fructofuranósidos 34β y 35β 7.9 y 7.3 Hz, respectivamente, lo que está de acuerdo con los datos que existen en la bibliografía para compuestos de Amadori²⁴ para los que se dan valores de 3.0-3.5 Hz para la forma α -F y de 6.5-7.5 Hz para la β -P.

2.2.2.- Glicosidación de la 1-desoxi-1- [(2-benzoil-1-metilvinil)amino]-D-fructosa(29).

2.2.2.1.- Con metanol. Obtención de los anómeros α y β del metil 1-desoxi-1-[(2-benzoil-1-metilvinil)amino]-D-fructofuranósido (36α y 36β)

La glicosidación de 29 con metanol en las condiciones de Fischer conduce a una mezcla del metil α -D-fructofuranósido (36α) (mayoritario) y del metil β -D-fructofuranósido (36β) (Esquema 9).



Esquema 9

Con el objeto de optimizar los rendimientos de la reacción se hicieron una serie de experimentos preliminares, a escala de miligramo, en diferentes condiciones. En cada caso, el transcurso de la reacción se siguió por c.c.f. (diclorometano-metanol 7:1), obteniéndose los siguientes resultados:

1) Catalizador, cloruro de hidrógeno al 1.25%; temperatura de reflujo. La sustancia de partida 29 se transformó a los 30 minutos, formándose los glicósidos 36 α (R_F 0.74) y 36 β (R_F 0.65) y observándose cantidades

apreciables de productos de descomposición ($R_F \sim 0$).

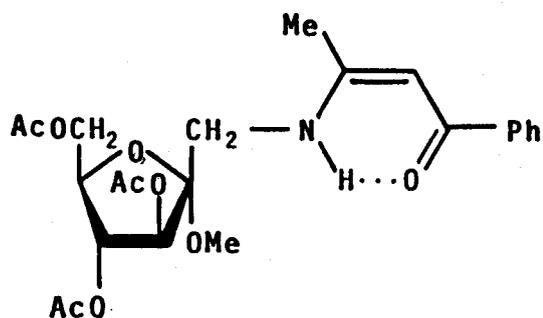
2) Catalizador, cloruro de hidrógeno al 1.25%; temperatura ambiente. A las 14 horas de reacción aún quedaban restos de 29. Las proporciones con que se formaron los glicósidos 36α y 36β , así como la cantidad de productos de descomposición, fueron semejantes a las observadas en el ensayo anterior.

3) Catalizador, resina ácida Amberlyst-15; temperatura ambiente. No se observó reacción al cabo de 24 horas.

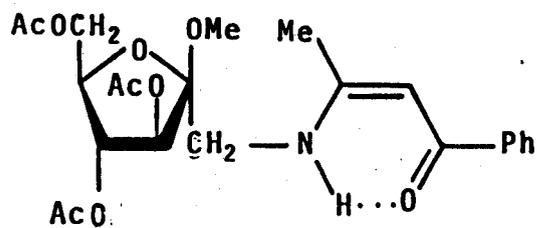
A la vista de estos resultados, los ensayos a escala de multigramo se hicieron en las condiciones 1).

De la mezcla de reacción, una vez neutralizada (carbonato básico de plomo) y concentrada, se separó cristalino el metil α -D-fructofuranósido 36α con un rendimiento del 32%. La cromatografía en columna de las aguas madres permitió obtener un 7% adicional de este producto, además de un 4% del metil β -D-fructofuranósido 36β . Las acetilaciones de estos compuestos dieron los triacetatos 37α y 37β , respectivamente.

Los análisis elementales, las constantes físicas y los datos espectrales de U.V. e I.R. de 36α y 36β y de sus derivados triacetilados 37α y 37β se encuentran en la Parte Experimental y están de acuerdo con las fórmulas propuestas. La estructura furanósica y la configuración anomérica se estableció en base a los espectros de ^{13}C -RMN (Tabla VI) y ^1H -RMN (Tabla VII).

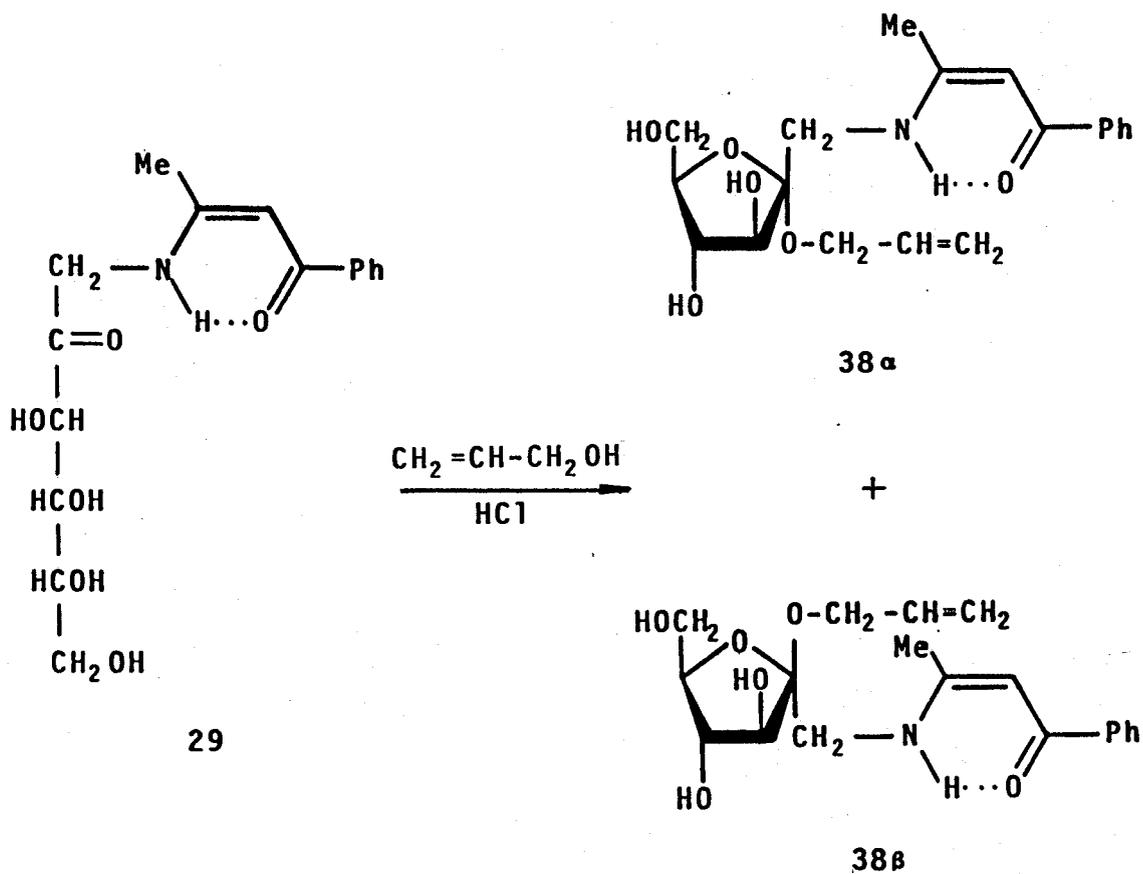


37 α



37 β

2.2.2.2.- Con alcohol alílico. Obtención de los anómeros α y β del alil 1-desoxi-1-[(2-benzoil-1-metilvinil)amino]-D-fructofuranósido (38 α y 38 β)

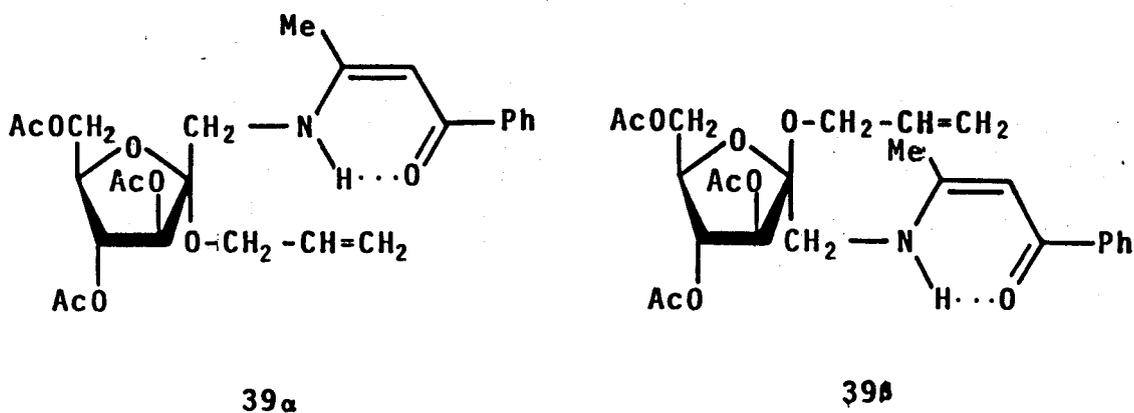


Esquema 10

Al igual que en el caso anterior, los experimentos preliminares realizados en diferentes condiciones, nos permitieron establecer las condiciones óptimas: calefacción durante 15 minutos de una disolución de 29 en alcohol alílico conteniéndolo cloruro de hidrógeno al 0.75%.

Los resultados fueron similares (Esquema 10) a los descritos con metanol. En la reacción se producen los alil α - y β -D-fructofuranósidos 38 α y 38 β . Estos productos se obtuvieron puros, después de una separación cromatográfica en gel de sílice, con rendimientos del 35% y 7% respectivamente.

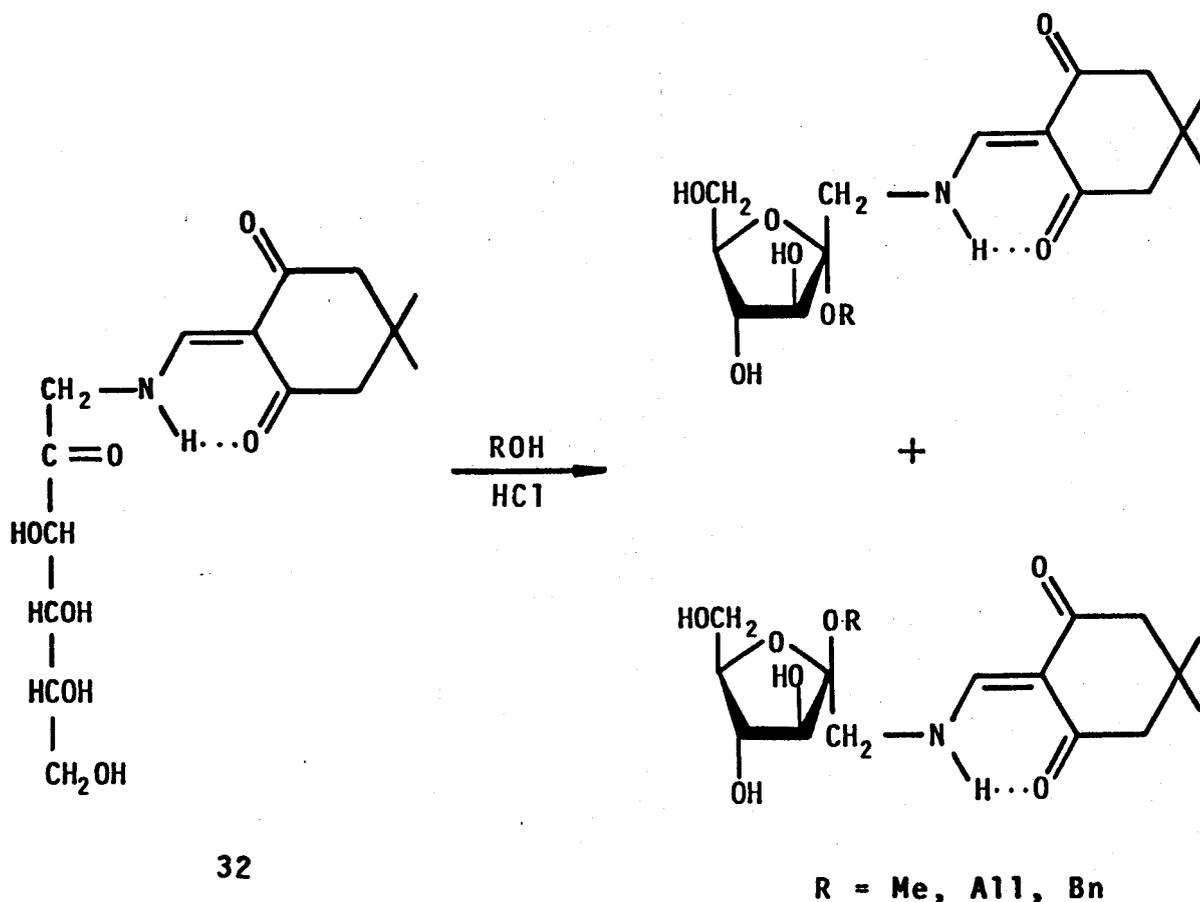
Las acetilaciones de estos compuestos rindieron los respectivos acetatos 39 α y 39 β .



Los datos analíticos y espectrales de U.V. e I.R. y las constantes físicas de los nuevos compuestos se encuentran en la Parte Experimental. Los datos de los espectros de ^{13}C -RMN y ^1H -RMN se recogen en las Tablas VI

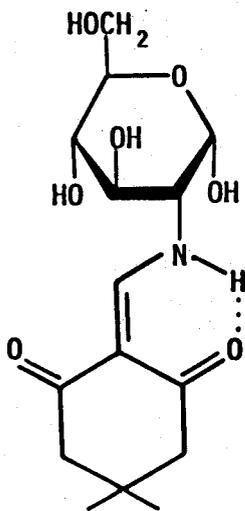
y VII respectivamente. Los valores de los desplazamientos químicos de carbono y los de las constantes de acoplamiento $J_{3,4}$ en el espectro de protones están de acuerdo con las estructuras asignadas. Para el compuesto 38 α se ha llevado a cabo también un estudio²⁵ paralelo de difracción de Rayos X, cuyos resultados confirman la estructura propuesta.

2.2.3.- Glicosidación de la 1-desoxi-1-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]-D-fructosa (29).



Esquema 11

La glicosidación de la 1-desoxi-1-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]-D-fructosa (32) se ha llevado a cabo con los alcoholes metílico, alílico y bencílico. De manera análoga a los ensayos descritos con las 1-acilvinilamino-1-desoxi-D-fructosas 33 y 29, se produce una mezcla de los anómeros α y β del alquil fructofuranósido correspondiente, como se indica en el Esquema 11. Estas reacciones transcurren mucho más rápidamente y conducen a los glicósidos con mejores rendimientos que las llevadas a cabo con el derivado análogo (6) de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa.



6

Las condiciones de las reacciones han sido elegidas en cada caso después de realizar diversos ensayos preliminares variando la temperatura, el tiempo de

reacción y la concentración de cloruro de hidrógeno.

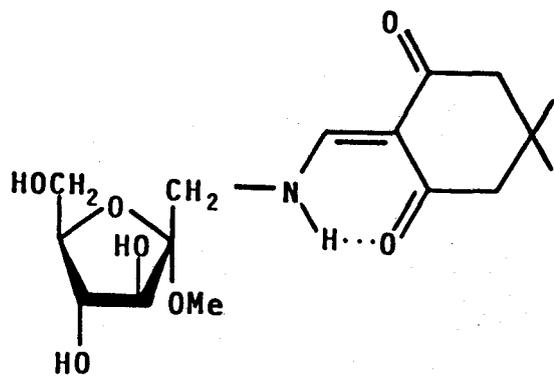
2.2.3.1.- Con metanol. Obtención de los anómeros α y β del metil 1-desoxi-1-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]-D-fructofuranósido (40 α y 40 β)

La glicosidación con metanol se llevó a cabo calentando a reflujo, durante 10 minutos, una disolución de 32 en metanol que contenía un 1.25% de cloruro de hidrógeno. Después de neutralizar la mezcla y cromatografiar el concentrado de esta en una columna de gel de sílice, se obtuvo el metil α -D-fructofuranósido 40 α como un sólido amorfo con un rendimiento del 62% y el metil β -D-fructofuranósido 40 β como un líquido siruposo con un rendimiento del 5%. Las cantidades de productos de descomposición detectadas en este ensayo fueron muy pequeñas.

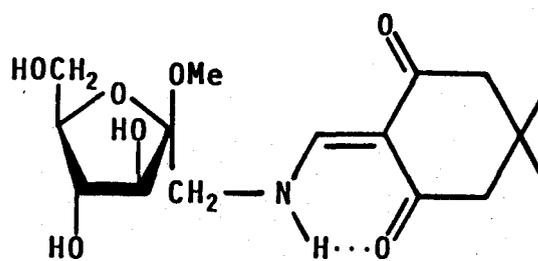
La acetilación de 40 α y 40 β con anhídrido acético en piridina condujo a los correspondientes derivados triacetilados 41 α y 41 β , ambos siruposos.

Los análisis elementales, las constantes físicas y los datos de los espectros de U.V. e I.R. de 40 α,β y 41 α,β se encuentran en la Parte Experimental. Los datos de sus espectros de ^{13}C -RMN y ^1H -RMN se recogen en las Tablas VIII y IX respectivamente. En las figuras 3 y 4 se reproducen los espectros de ^{13}C -RMN de 40 α y 40 β , y en las

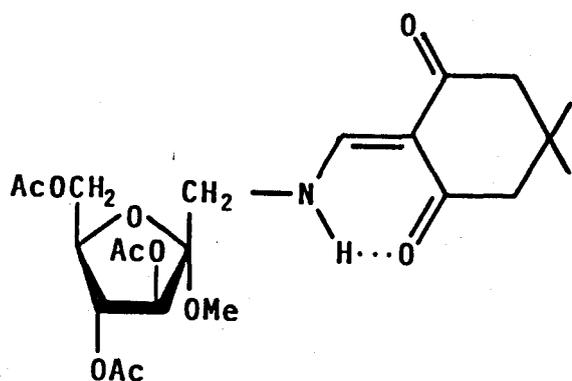
figuras 5 y 6 los espectros de ^1H -RMN de sus derivados tri-*O*-acetilados 41 α y 41 β .



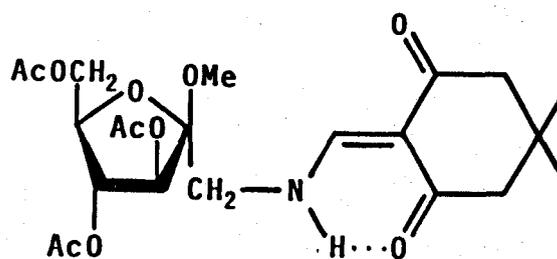
40 α



40 β



41 α



41 β

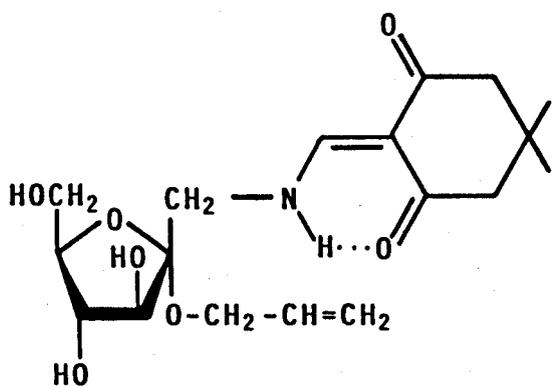
2.2.3.2.- Con alcohol alílico. Obtención de los anómeros α y β del alil 1-desoxi-1-[(4,4-dimetil-2,6-dioxo-ciclohexilidenmetil)amino]-D-fructofuranósido (42α y 42β).

La glicosidación de 32 con alcohol alílico conteniendo un 0.75% de cloruro de hidrógeno se realizó calentando a 70°C durante 25 minutos. Se formaron así los nuevos glicósidos 42α (mayoritario; R_f 0.62, diclorometano-metanol 7:1) y 42β (R_f 0.53) junto con cantidades apreciables de productos de descomposición. La separación cromatográfica de ambos compuestos fue en este caso más difícil que en los comentados en apartados anteriores.

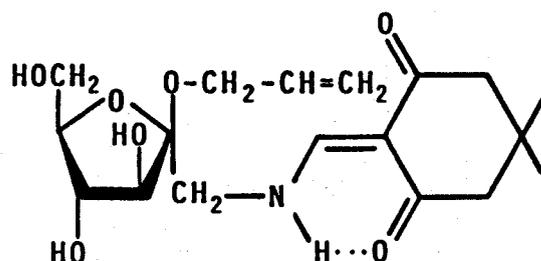
En primer lugar se eluyó 42α obteniéndose, como un sólido amorfo, con un rendimiento del 51%. Su derivado triacetilado 43α , obtenido según el procedimiento habitual, tampoco fue cristalino.

Un segundo grupo de fracciones contenía mezclas de 42α y 42β , sin que se pudiera recoger ninguna con este último producto como único componente. Sin embargo, este compuesto se pudo obtener puro, con un rendimiento del 6%, por cristalización de la mezcla de cloroformo. Su acetilación con anhídrido acético en piridina rindió su derivado triacetilado 43β como un líquido siruposo.

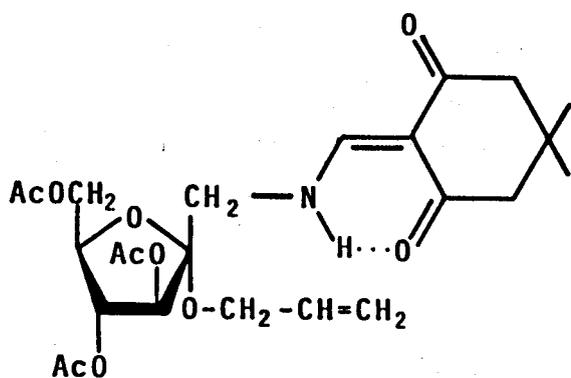
Los análisis elementales de los nuevos compuestos estuvieron de acuerdo con las estructuras propuestas y se encuentran, junto con las constantes físicas y los datos espectrales de U.V. e I.R., en la Parte Experimental. Los



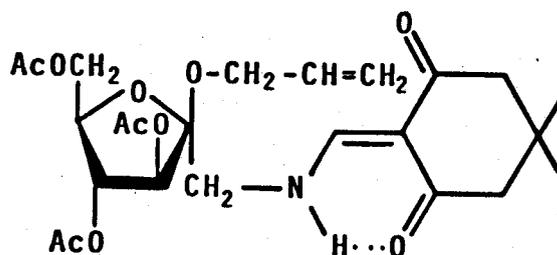
42 α



42 β



43 α



43 β

datos obtenidos de los espectros de ^{13}C -RMN y ^1H -RMN se recogen las Tablas VIII y IX, respectivamente.

2.2.3.3.- Con alcohol bencílico. Obtención de los anómeros α y β del bencil 1-desoxi-1-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]-D-fructofuranósido (44α y 44β).

La glicosidación con alcohol bencílico se realizó calentando a 70°C durante 20 minutos una disolución de 32 en alcohol bencílico conteniendo un 0.75% de cloruro de hidrógeno. Al igual que en ensayos anteriores, la c.c.f. (diclorometano-metanol 7:1) indicó la formación de los α y β bencil fructofuranósidos 44α (R_f 0.68) y 44β (R_f 0.60) junto a pequeñas cantidades de productos de descomposición. Después de neutralizar y concentrar se obtuvo una sustancia siruposa coloreada que se cromatografió en una columna de gel de sílice.

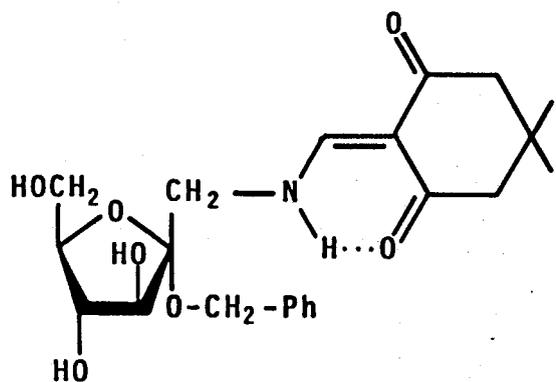
De un primer grupo de fracciones se obtuvo un 45% de 44α , impurificado con pequeñas cantidades de su anómero 44β . De esta mezcla se aisló puro el compuesto mayoritario por cristalización de etanol-agua.

Un segundo grupo de fracciones dió una mezcla (12%) de los glicósidos 44α y 44β en cantidades aproximadamente iguales, la cual se cromatografió en capa fina de gel de sílice obteniéndose puro el bencil β -D-fructofuranósido 44β .

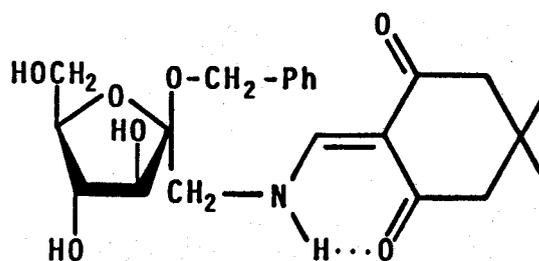
La acetilación de 44α por el procedimiento habitual condujo al derivado triacetilado esperado 45, que fue siruposo. El triacetato de 44β no se preparó por las dificultades que este producto presentó en su

purificación.

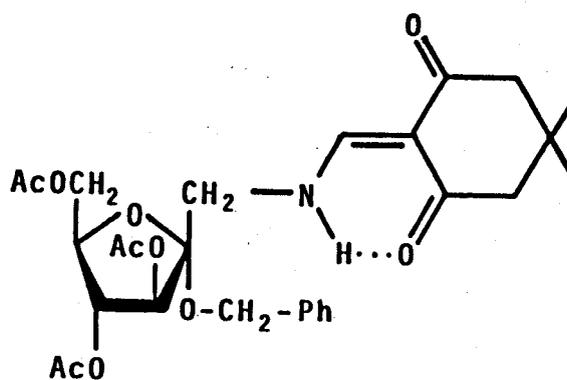
Los datos analíticos, constantes físicas y espectros de U.V. e I.R. (Parte Experimental), así como los de ^{13}C -RMN (Tabla VIII) y ^1H -RMN (Tabla IX) confirmaron las estructuras propuestas.



44 a



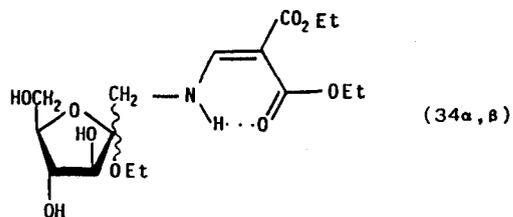
44 b



45

TABLA IV

Datos de ^{13}C -RMN ^{a, b} de los compuestos :



y sus acetatos (35a, b)

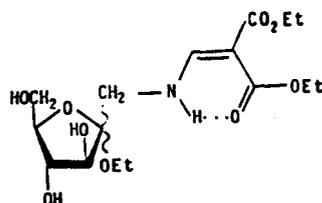
	<u>34a^c</u>	<u>34b^c</u>	<u>35a^d</u>	<u>35b^d</u>
C-1	46.40	50.62	49.25	51.77
C-2	108.40	102.31	106.41	103.17
C-3	79.73	76.01	79.93	76.00
C-4	78.00	78.67	77.47	74.72
C-5	86.34	81.67	80.90	77.50
C-6	61.56	63.33	62.69	64.09
C-1'	160.58	160.63	160.30	160.41
C-2'	89.53	90.70	90.65	90.76
OEt	56.80	57.24	56.97	57.48
	15.36	15.52	15.38	15.13
COOEt	168.93	169.10	168.88	168.65
	166.56	166.76	163.90	165.86
	59.83	60.03	59.86	59.62
	59.70	60.10	59.63	59.44
	14.16	14.26	14.44	14.18
	14.08	14.36	14.32	14.12
OAc			170.52	170.56
			169.95	170.26
			169.20	169.82
			20.63	20.49
				20.38

^aA 50.3 MHz. ^bDesplazamientos químicos en p.p.m. con T.M.S. como referencia interna.

^cEn DMSO-D₆. ^dEn CDCl₃.

TABLA V

Datos de ^{13}C -RMN^{a, b, c} de los compuestos:



(34a, b)

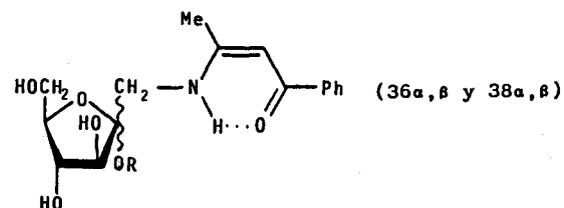
y sus acetatos (35a, b)

	<u>34a^d</u>	<u>34b^d</u>	<u>35a^e</u>	<u>35b^e</u>
H-1	<u>f</u>	<u>g</u>	3.4-3.8 ^h	3.4-3.8 ^h
H-2	<u>f</u>	<u>g</u>	3.4-3.8 ^h	3.4-3.8 ^h
H-3	<u>f</u>	3.92d (J _{3,4} = 7.9)	5.24d (J _{3,4} = 2.7)	5.13d (J _{3,4} = 7.3)
H-4	<u>f</u>	~4.1	4.99dd (J _{4,5} = 5.3)	5.45dd (J _{4,5} = 6.3)
H-5	<u>f</u>	<u>g</u>	4.1-4.3	4.07dt (J _{5,6} = 6.5) (J _{5,6'} = 3.8)
H-6	<u>f</u>	<u>g</u>	4.1-4.3	4.19dd (J _{6,6'} = -8.0)
H-6'	<u>f</u>	<u>g</u>	4.40dd (J _{5,6'} = 5.4) (J _{6,6'} = -13.8)	4.34dd
=CH	7.89d (J _{-CH,NH} = 14.2)	7.95d (J _{-CH,NH} = 14.0)	7.23d (J _{-CH,NH} = 14.7)	8.03d (J _{-CH,NH} = 12.6)
NH	9.20m	9.13m	9.25m	9.40m
OEt	1.22t	1.18t	1.33t 3.60c	1.35t
COOEt	1.28t 1.32t 4.17c 4.21c	1.28t 1.32t 4.17c 4.21c	1.25t 1.26t 4.18c 4.24c	1.21t 1.30t 4.18c 4.28c
OAc			2.18s 2.09s	2.14s 2.10s 2.08s

^aA 200 MHz. ^bDesplazamientos químicos en p.p.m. con T.M.S. como referencia interna. ^cConstantes de acoplamiento en Hz. ^dEn DMSO-D₆. ^eEn CDCl₃. ^fSeñal compleja entre 3.4 y 3.9 p.p.m. para H-1 H-6' y CH₂ de OEt. ^gSeñal compleja entre 3.4 y 3.9 p.p.m. para H-1, H-1', H-5, H-6, H-6' y CH de OEt. ^hOculto por CH₂ de OEt.

TABLA VI

Datos de ^{13}C -RMN ^{a, b} de los compuestos:



y sus acetatos (37 α, β y 39 α, β)

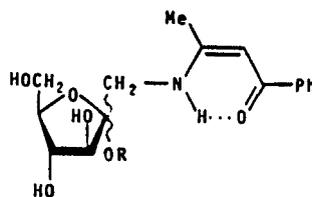
	<u>36α^c</u>	<u>36β^c</u>	<u>38α^c</u>	<u>38β^c</u>	<u>37α^d</u>	<u>37β^d</u>	<u>39α^d</u>	<u>39β^d</u>
R	Me	Me	All	All	Me	Me	All	All
C-1	44.03	45.37	44.76	45.66	42.28	45.70	42.70	43.35
C-2	107.59	103.38	107.67	103.43	106.37	103.98	106.43	104.01
C-3	80.28	77.98	80.89	77.68	79.91	77.32	79.78	76.92
C-4	77.29	74.48	77.11	74.34	77.42	75.68	76.90	75.28
C-5	83.52	82.34	83.33	82.32	80.64	78.40	80.39	78.08
C-6	62.23	62.45	62.18*	62.40	62.73	64.65	62.47	64.01
C-1'	165.44	165.82	165.42	165.41	163.45	164.88	163.09	164.59
C-2'	91.51	91.87	91.52	91.78	92.59	93.53	92.07	93.25
OR	48.55	49.18	135.67	135.87	48.59	49.98	133.22	134.06
			115.94	115.41			115.62	116.56
			62.10*	62.05			62.09	63.20
>C=O	185.48	185.94	187.48	185.86	187.90	189.37	187.32	188.24
Me	19.65	19.52	19.65	19.43	19.35	20.11	19.90	19.71
C ₆ H ₅	140.33	140.16	140.31	140.12	140.02	140.69	139.48	140.31
	130.56	130.78	130.53	130.63	131.07	131.07	129.69	130.54
	128.38	128.49	128.36	128.36	128.58	128.58	127.30	128.14
	126.79	126.88	126.77	126.79	127.44	127.44	126.14	126.99
OAc					170.40	171.02	169.86	170.60
					169.85	170.68	169.27	170.56
					169.11	21.25	168.64	170.27
					20.51	21.19	20.01	20.81
						21.15	18.77	20.75
								20.70

^aA 50.3 MHz. ^bDesplazamientos químicos en p.p.m. con T.M.S. como referencia interna.

^cEn DMSO-D₆. ^dEn CDCl₃. *Señales en principio intercambiables.

TABLA VII

Datos de $^1\text{H-RMN}^{\text{a,b,c}}$ de los compuestos:



(36 α,β y 38 α,β)

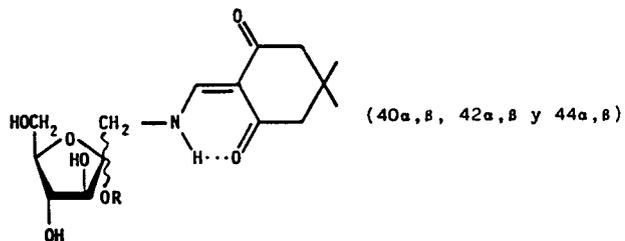
y sus acetatos (37 α,β y 39 α,β)

	36 α^{d}	36 β^{d}	38 α^{d}	38 β^{d}	37 α^{e}	37 β^{e}	39 α^{e}	39 β^{e}
R	Me	Me	All	All	Me	Me	All	All
H-1	f	f	g	g	k	k	3.60dd	3. dd
H-1'	f	f	g	g	k	k	3.70dd	3. dd
H-3	f	f	g	g	5.29d ($J_{3,4} = 2.4$)	5.41d ($J_{3,4} = 7.5$)	5.36d ($J_{3,4} = 2.4$)	5.37d ($J_{3,4} = 6.9$)
H-4	f	f	g	g	5.02dd ($J_{4,5} = 5.5$)	5.36dd ($J_{4,5} = 5.4$)	5.03dd ($J_{4,5} = 5.1$)	5.47dd ($J_{4,5} = 5.9$)
H-5	f	f	g	g	h	h	i	i
H-6	f	f	g	g	4.21dd	4.24dd	i	i
H-6'	f	f	g	g	4.47dd ($J_{5,6'} = 2.5$) ($J_{6,6'} = -11.4$)	4.39dd	4.47dd ($J_{5,6'} = 2.2$) ($J_{6,6'} = -10.8$)	4.34dd ($J_{5,6'} = 2.2$) ($J_{6,6'} = -9.8$)
=CH	5.75s	5.91s	5.76s	5.80s	5.69s	5.73s	5.68s	5.72s
NH	11.30t	11.40t	11.31t	11.32t	11.48t	11.50t	11.49t	11.50t
OR ^j	3.48s	3.40s	5.97m(Ha) 5.16dd(Hb) 5.35dd(Hc) ($J_{a, \text{OCH}_2} \sim 5$) ($J_{a,b} = 10.3$) ($J_{a,c} = 17.3$) ($J_{b,c} = 1.9$)	5.91m(Ha) 5.11dd(Hb) 5.30dd(Hc) ($J_{a, \text{OCH}_2} = 5.2$) ($J_{a,b} = 10.5$) ($J_{a,c} = 17.3$) ($J_{b,c} = 1.9$)	3.39s	3.43s	5.95m(Ha) 5.19dd(Hb) 5.38dd(Hc) ($J_{a, \text{OCH}_2} = 5.2$) ($J_{a,b} = 10.5$) ($J_{a,c} = 17.2$) ($J_{b,c} = 1.8$)	5.94m(Ha) 5.32dd(Hb) 5.37dd(Hc) ($J_{a, \text{OCH}_2} = 5.2$) ($J_{a,b} = 10.4$) ($J_{a,c} = 17.2$) ($J_{b,c} = 1.8$)
Me	2.11s	2.21s	2.11s	2.11s	2.09s*	2.03s*	2.09s*	2.03s*
C ₆ H ₅	7.43m 7.34m	7.96m 7.55m	7.85m 7.47m	7.85m 7.45m	7.86m 7.39m	7.89m 7.41m	7.85m 7.39m	7.87m 7.41m
OAc					2.07s* 2.21s*	2.10s* 2.11s* 2.12s*	2.06s* 2.23s*	2.10s* 2.12s* 2.13s*

^a A200 MHz. ^bDesplazamientos químicos en p.p.m. con T.M.S. como referencia interna. ^cConstantes de acoplamiento en Hz. ^dEn DMSO-D₆. ^eEn CDCl₃. ^fSeñal compleja entre 3.2 y 4.1 p.p.m. para H-1 H-6'. ^gSeñal compleja entre 3.3 y 4.3 p.p.m. para H-5 H-6 y CH₂ de OR. ^hOculto por H-6. ⁱSeñal compleja entre 4.0 y 4.3 p.p.m. para H-5, H-6 y CH₂ de OR. ^jLos protones del grupo alilo se han nombrado de la siguiente forma: OCH₂-CHa-C^{Hc}₂-H^b. ^kMultiplete centrado a 3.62 p.p.m. para H-1 y H-1'. *Señales en principio intercambiables.

TABLA VIII

Datos de ^{13}C -RMN^{a, b} de los compuestos:



y sus acetatos (41α,β, 43α,β y 45)

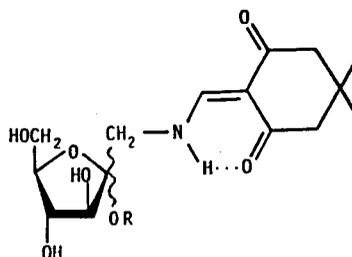
	<u>40α^c</u>	<u>40β^c</u>	<u>42α^c</u>	<u>42β^c</u>	<u>44α^c</u>	<u>44β^c</u>	<u>41α^d</u>	<u>41β^d</u>	<u>43α^d</u>	<u>43β^d</u>	<u>45^d</u>
R	Me	Me	All	All	Bn	Bn	Me	Me	All	All	Bn
C-1	50.79*	51.20*	51.13*	53.23	51.39*	52.53	51.37*	51.93*	51.36*	52.58	49.57
C-2	106.54	108.03	107.86*	108.13	106.87*	107.09	107.93	108.31	107.91	108.05	107.27
C-3	80.62	78.89	81.07	79.11	81.77	78.31	80.13	76.23	80.58	76.15	80.31
C-4	76.56	75.55	77.70	75.23	76.97	74.03	77.44	74.63	77.05	74.51	76.89
C-5	82.66	81.90	85.24	82.64	83.07	82.10	80.87	78.05	80.95	77.89	80.46
C-6	61.54	63.09	62.72*	62.31*	61.74*	61.86*	62.85	64.29	62.25*	63.98*	62.24
C-1'	158.90	159.70	159.75	160.64	159.28	159.20	158.94	159.42	158.93	159.20	158.30
C-2'	106.06	101.95	107.61*	103.15	106.69	102.60	106.17	102.94	106.40	102.93	106.04
OR	48.27	49.14	134.01	135.92	138.52	138.91	48.81	49.63	133.50	133.45	136.40
			117.57	117.04	128.32	128.18			117.03	116.61	127.90
			61.31*	63.08	127.65	127.36			62.85*	62.83*	127.30
					127.43	127.17					126.83
>C=O	197.32	199.70	199.62	200.44	197.61	197.90	199.23	199.40	199.23	199.10	198.57
	194.34	197.13	197.02	198.25	194.54		196.16	196.36	196.17	196.02	195.54
Me	28.25	28.61	28.52	29.10	28.38	28.36	28.51	28.71	28.50	28.43	28.85
	27.69	28.15		28.83	28.07	28.09		28.55		28.31	
-CH ₂ -	50.71*	50.96*	50.87*	51.56	51.01*	50.95	51.08*	51.48*	51.06*	51.25	50.70
	50.46*	50.81	50.56*	51.29	50.76*	50.74	49.30*	51.21*	50.13*	50.97	50.41
-C-	30.63	31.19	31.18	31.87	30.90	30.89	31.12	31.18	31.13	30.92	30.48
OAc							170.49	171.01	170.51	179.69	169.87
							169.97	170.60	169.98	170.29	169.30
							169.20	170.08	169.20	169.23	168.55
							20.72	20.86	20.72	20.60	20.08
								20.77	20.66	20.51	19.97
								20.66		20.37	

^aA 50.3 MHz. ^bDesplazamientos químicos en p.p.m. con T.M.S. como referencia interna. ^cEn DMSO-D.

^dEn CDCl₃. *Señales en principio intercambiables.

TABLA IX

Datos de $^1\text{H-NMR}^{\text{a,b,c}}$ de los compuestos:



(40 α,β , 42 α,β y 44 α,β) y sus acetatos (41 α,β , 43 α,β y 45)

	$\overline{40\alpha^d}$	$\overline{40\beta^d}$	$\overline{42\alpha^d}$	$\overline{42\beta^d}$	$\overline{44\alpha^d}$	$\overline{44\beta^d}$	$\overline{41\alpha^e}$	$\overline{41\beta^e}$	$\overline{43\alpha^e}$	$\overline{43\beta^e}$	$\overline{45^e}$
R	Me	Me	All	All	Bn	Bn	Me	Me	All	All	Bn
H-1	<u>f</u>	<u>g</u>	<u>h</u>	<u>i</u>	<u>j</u>	<u>k</u>	3.68dd ($J_{1,NH} = 7.3$) ($J_{1,1'} = -14.2$)	3.68dd ($J_{1,NH} = 7.0$) ($J_{1,1'} = -13.8$)	3.74dd ($J_{1,NH} = 7.4$) ($J_{1,1'} = -14.3$)	3.69dd ($J_{1,NH} = 7.0$) ($J_{1,1'} = -13.9$)	3.80dd ($J_{1,NH} = 7.4$) ($J_{1,1'} = -14.3$)
H-1'	<u>f</u>	<u>g</u>	<u>h</u>	<u>i</u>	<u>j</u>	<u>k</u>	3.55dd ($J_{1',NH} = 5.7$)	3.53dd ($J_{1',NH} = 6.1$)	3.61dd ($J_{1',NH} = 5.7$)	3.57dd ($J_{1',NH} = 6.3$)	3.67dd ($J_{1',NH} = 5.7$)
H-3	3.93d ($J_{3,4} = 5.5$)	<u>g</u>	<u>h</u>	<u>i</u>	<u>j</u>	<u>k</u>	5.18d ($J_{3,4} = 2.7$)	5.13d ($J_{3,4} = 7.7$)	5.28d ($J_{3,4} = 2.4$)	5.20d ($J_{3,4} = 7.5$)	5.33d ($J_{3,4} = 2.1$)
H-4	3.51dd ($J_{4,5} = 7.8$)	<u>g</u>	<u>h</u>	5.35dd ($J_{4,5} = 5.7$)	<u>j</u>	<u>k</u>	4.94dd ($J_{4,5} = 5.3$)	5.45dd ($J_{4,5} = 6.2$)	4.97dd ($J_{4,5} = 5.2$)	5.46dd ($J_{4,5} = 6.4$)	4.97dd ($J_{4,5} = 5.0$)
H-5	<u>f</u>	<u>g</u>	<u>h</u>	<u>i</u>	<u>j</u>	<u>k</u>	4.10c ($J_{5,6} = 5.4$) ($J_{5,6'} = 5.4$)	4.09ddd ($J_{5,6} = 6.7$) ($J_{5,6'} = 3.3$)	<u>l</u>	<u>m</u>	<u>n</u>
H-6	3.32dd ($J_{5,6} = 6.4$) ($J_{6,6'} = -11.9$)	<u>g</u>	<u>h</u>	<u>i</u>	<u>j</u>	<u>k</u>	4.36dd ($J_{6,6'} = -14.0$)	4.36dd ($J_{6,6'} = -11.7$)	<u>l</u>	<u>m</u>	<u>n</u>
H-6'	<u>f</u>	<u>g</u>	<u>h</u>	<u>i</u>	<u>j</u>	<u>k</u>	4.13dd	4.19dd	<u>l</u>	4.34dd ($J_{5,6'} = 3.0$) ($J_{6,6'} = -11.7$)	<u>n</u>

TABLA IX (continuación)

R	<u>40α</u>	<u>40β</u>	<u>42α</u>	<u>42β</u>	<u>44α</u>	<u>44β</u>	<u>41α</u>	<u>41β</u>	<u>43α</u>	<u>43β</u>	<u>45</u>
=CH	8.05d ($J_{-CH,NH} = 14.4$)	8.12d ($J_{-CH,NH} = 14.1$)	8.11d ($J_{-CH,NH} = 14.4$)	8.07d ($J_{-CH,NH} = 14.2$)	8.12d ($J_{-CH,NH} = 14.3$)	8.22d ($J_{-CH,NH} = 14.3$)	7.97d ($J_{-CH,NH} = 13.9$)	8.12d ($J_{-CH,NH} = 14.7$)	8.01d ($J_{-CH,NH} = 13.8$)	8.12d ($J_{-CH,NH} = 14.0$)	8.02d ($J_{-CH,NH} = 11.8$)
NH	10.93dt	11.07dt	11.15dt	10.92dt	11.00dt	11.09dt	11.02ddd	11.32m	11.08dt	11.31m	11.11ddd
OR ^o	3.22s	3.36s	5.93m(Ha)	5.92m(Ha)	4.58m	4.78m	3.32s	3.37s	5.93m(Ha)	5.89m(Ha)	4.67m
			5.21dd(hb)	5.06dd(Hb)	7.32m	7.43m			5.23dd(Hb)	5.20dd(Hb)	7.20m
			5.32dd(Hc)	5.25dd(Hc)					5.38dd(Hc)	5.30dd(Hc)	
			($J_{a,OCH_2} = 5.2$)	($J_{a,OCH_2} = 5.1$)					($J_{a,OCH_2} = 5.2$)	($J_{a,OCH_2} = 5.2$)	
			($J_{a,b} = 10.4$)	($J_{a,b} = 10.6$)					($J_{a,b} = 10.4$)	($J_{a,b} = 10.4$)	
			($J_{a,c} = 17.5$)	($J_{a,c} = 17.3$)					($J_{a,c} = 17.1$)	($J_{a,c} = 17.2$)	
			($J_{b,c} = 1.5$)	($J_{b,c} = 2.0$)					($J_{b,c} = 1.7$)	($J_{b,c} = 1.4$)	
Me	0.97s	1.03s	1.03s	0.96s	0.97s	1.08s	1.00s	1.06s	1.05s	1.06s	1.04s
-CH ₂ -	2.28s	2.36s	2.36s	2.30s	2.29s	2.42s	2.32s	2.40s	2.37s	2.40s	2.37s
	2.23s	2.33s	2.32s	2.24s	2.24s	2.36s	2.29s	2.36s	2.33s	2.36s	2.33s
OAc							2.17s	2.16s	2.22s	2.15s	2.22s
							2.05s	2.11s	2.09s	2.10s	2.09s
								2.07s		2.07s	2.05s

^a A 200 MHz. ^b Desplazamientos químicos en p.p.m. con T.M.S. como referencia interna. ^c Constantes de acoplamiento en Hz. ^d En DMSO-d₆.
^e En CDCl₃. ^f Señal compleja entre 3.4 y 3.8 p.p.m. para H-1, H-1', H-5 y H-6'. ^g Señal compleja entre 3.5 y 4.1 p.p.m. para H-1, H-1', H-3, H-4, H-5, H-6, H-6' y OCH₂. ^h Señal compleja entre 3.6 y 4.4 p.p.m. para H-1, H-1', H-3, H-5, H-6, H-6' y OCH₂. ⁱ Señal compleja entre 3.2 y 4.2 p.p.m. para H-1, H-1', H-3, H-5, H-6, H-6' y OCH₂. ^j Señal compleja entre 3.3 y 3.8 p.p.m. para H-1, H-1', H-3, H-4, H-5, H-6 y H-6'. ^k Señal compleja entre 3.5 y 4.1 p.p.m. para H-1, H-1', H-3, H-4, H-5, H-6 y H-6'. ^l Señal compleja entre 4.0 y 4.4 p.p.m. para H-5, H-6, H-6' y OCH₂. ^m Señal compleja entre 4.0 y 4.3 p.p.m. para H-5, H-6 y OCH₂. ⁿ Señal compleja entre 4.08 y 4.42 p.p.m. para H-5, H-6 y H-6'. ^o Los protones del grupo alilo se han nombrado de la siguiente forma: OCH₂-CH_a=C^b/_{Hc}

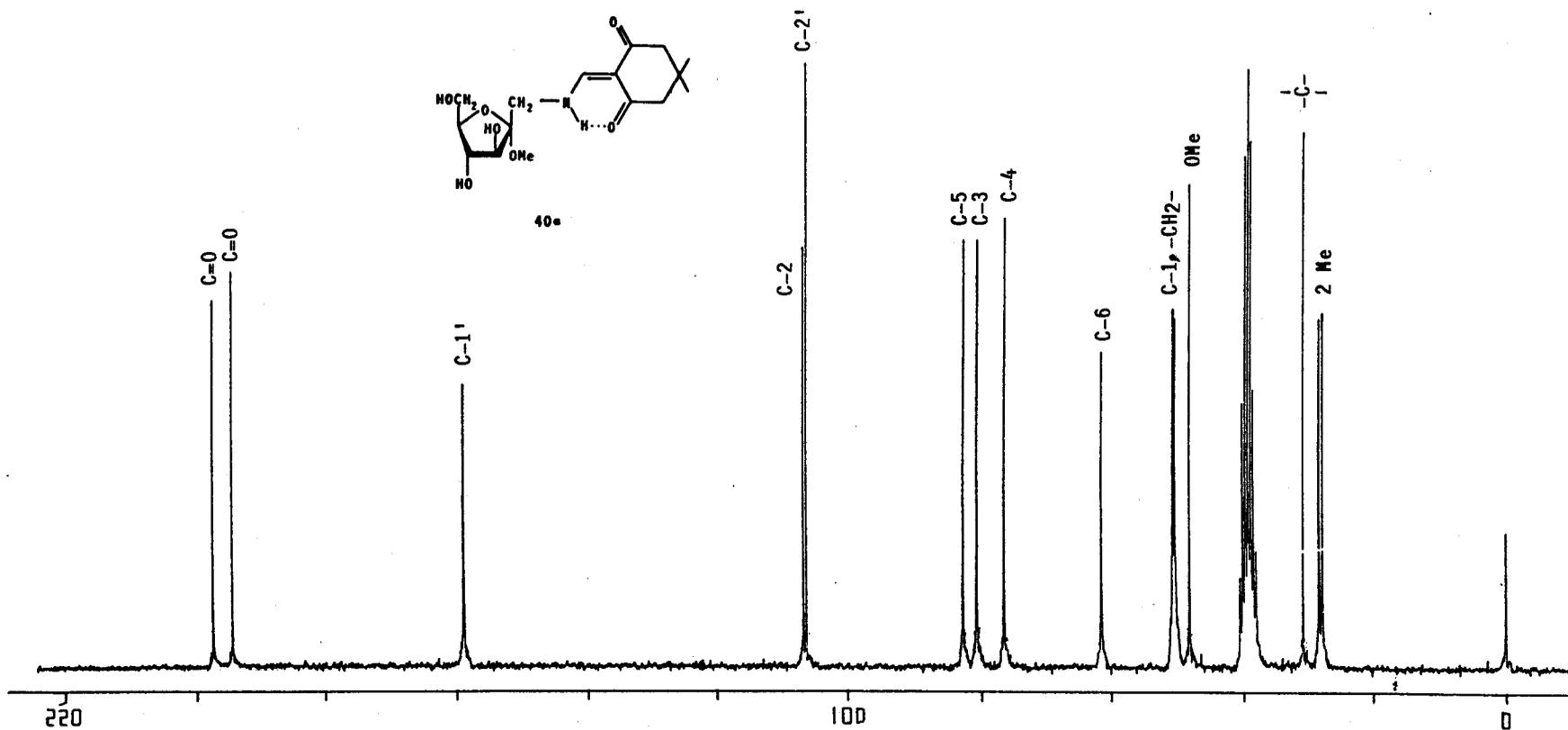


Figura 3. Espectro de ^{13}C -RMN a 50.4 MHz en $\text{DMSO}-\text{D}_6$ del metil 1-desoxi-1-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]- α -D-fructofuranósido (40a).

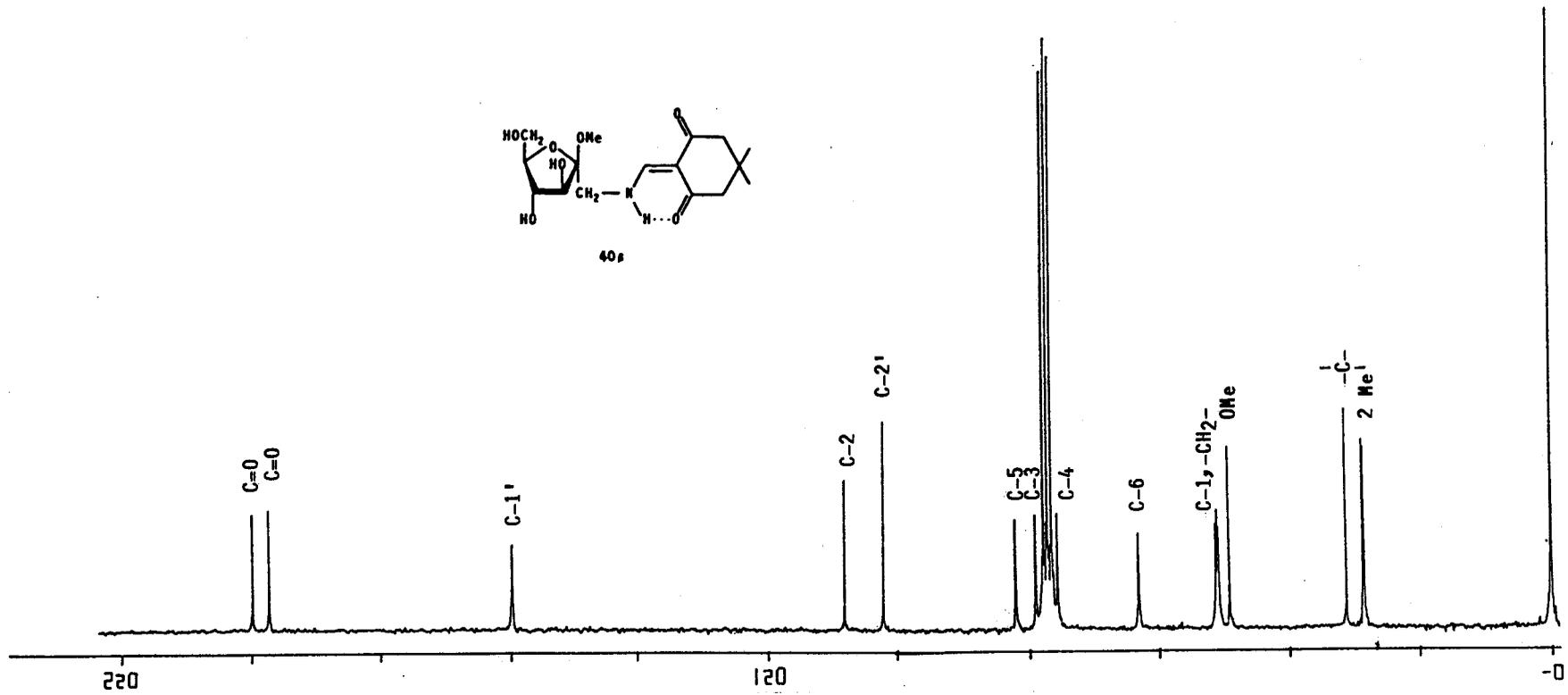


Figura 4. Espectro de ^{13}C -RMN a 50.4 MHz en $\text{DMSO}-\text{D}_6$ del metil 1-desoxi-1-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]- β -D-fructofuranósido (40 β).

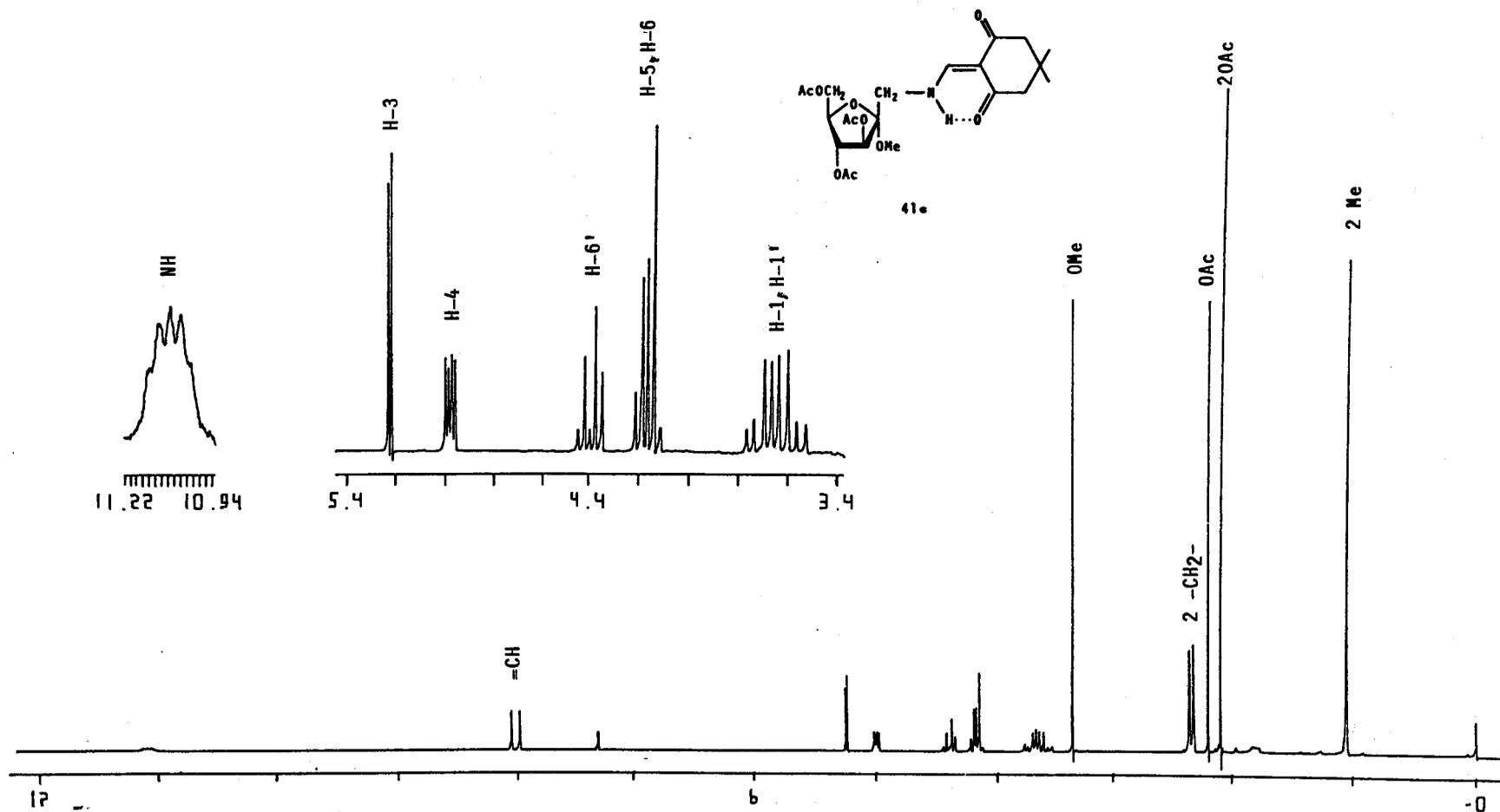


Figura 5. Espectro de $^1\text{H-RMN}$ a 200 MHz en CDCl_3 del metil 3,4,6-tri-O-acetil-1-desoxi-1-
-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]- α -D-fructofuranósido (41a).

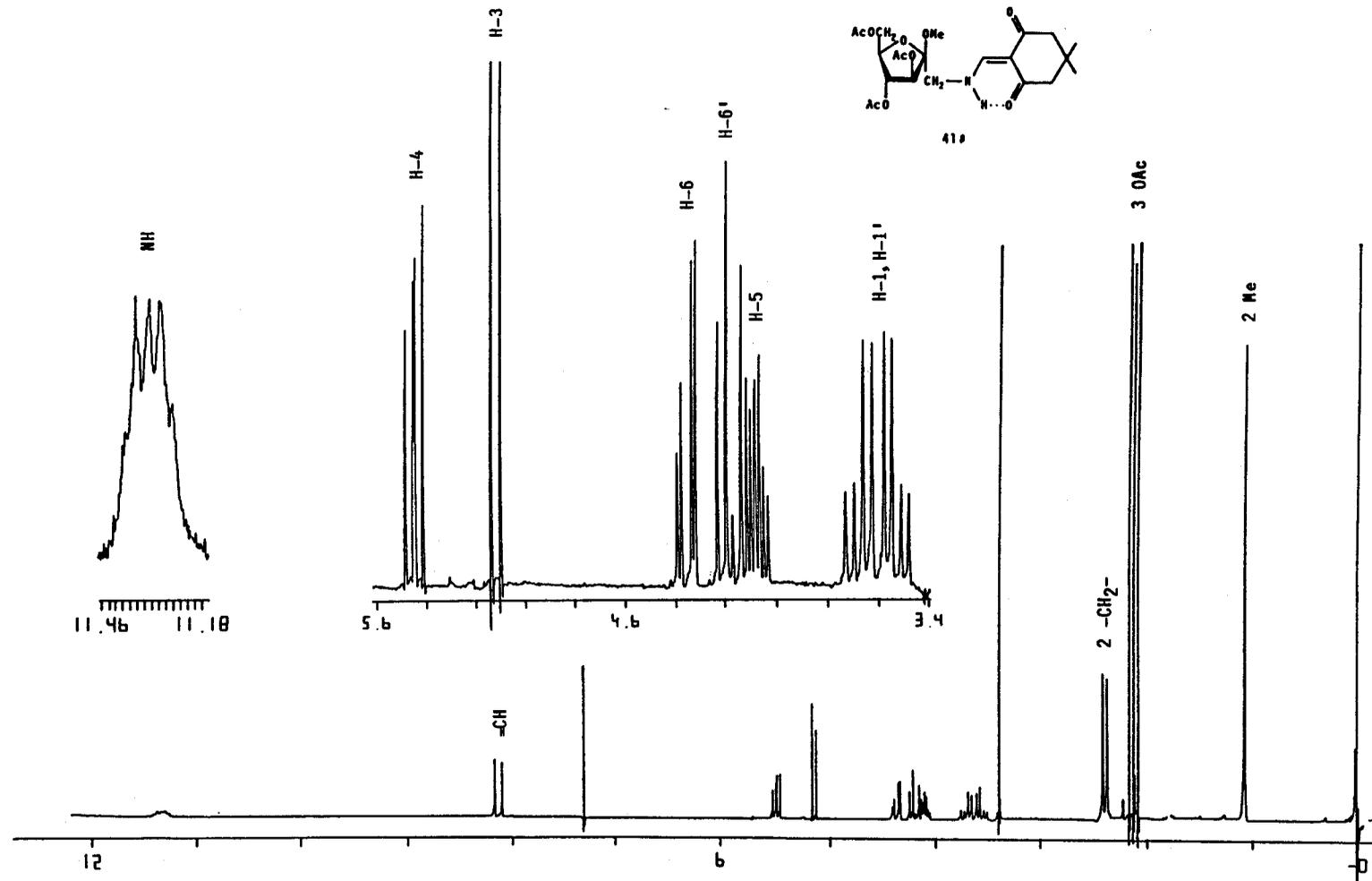


Figura 6. Espectro de ¹H-RMN a 200 MHz en CDCl₃ del metil 3,4,6-tri-O-acetil-1-desoxi-1-
-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]-β-D-fructofuranósido (41β).

2.3.-Alquil 1-amino-1-desoxi- α -D-fructofuranósidos

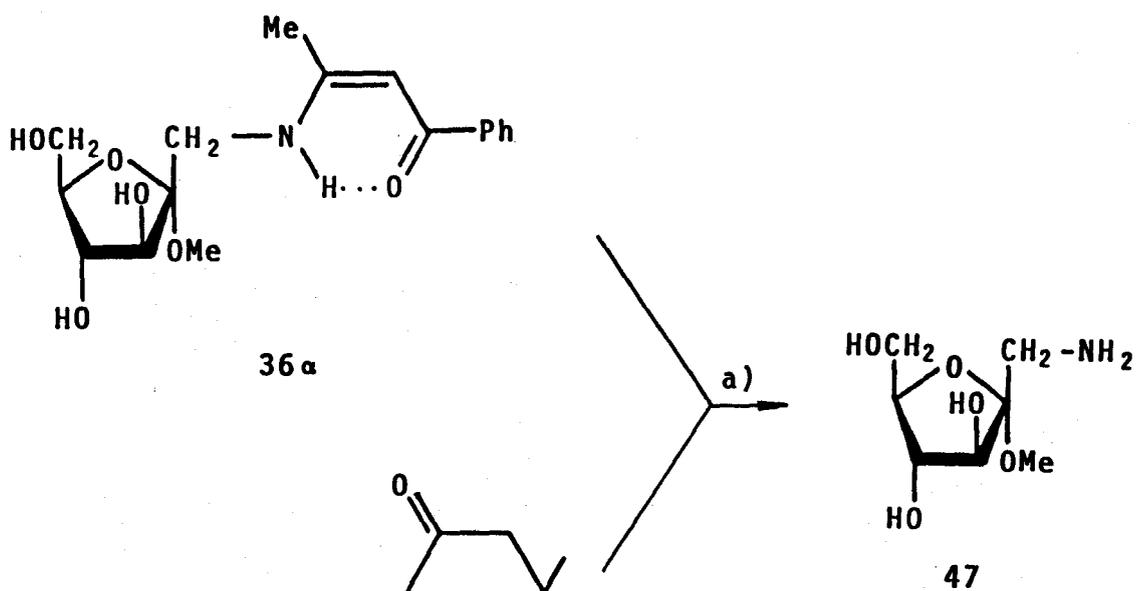
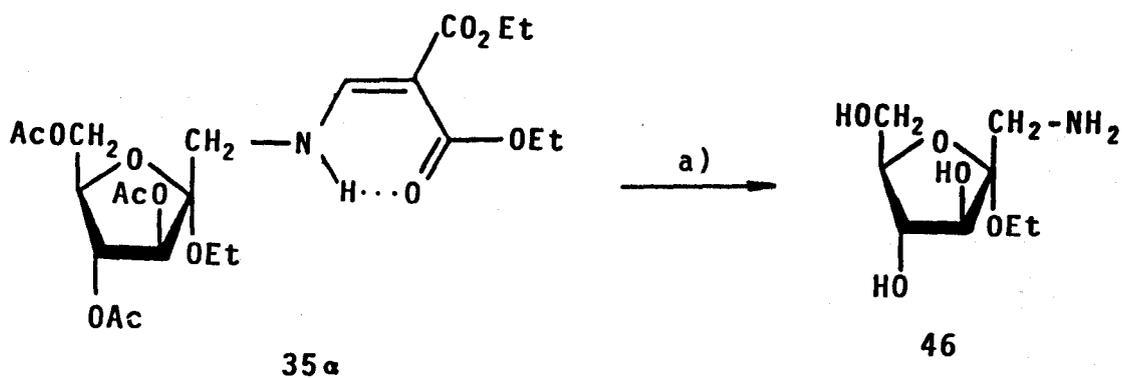
Como se ha indicado en la Introducción, en trabajos anteriores^{2, 11} se han puesto a punto tres procedimientos para la regeneración del grupo amino en los acilvinil derivados de amino azúcares:

- 1) Tratamiento con halógeno (cloro o bromo).
- 2) Hidrólisis básica con la resina Amberlita IRA-400 (HO^-).
- 3) Reacción de transaminación con amoníaco.

Los mejores rendimientos y las reacciones más limpias se han conseguido^{2, 3, 14} utilizando la resina básica Amberlita IRA-400 (HO^-). Es por esto que hemos escogido este procedimiento para la obtención de amino glicósidos de la 1-amino-1-desoxi-D-fructosa. El método, muy sencillo, consiste en agitar, a temperatura ambiente, una disolución del alquil acilvinilamino- α -D-fructofuranósido (14 α , 35 α -44 α) , en acetona-agua 2:1, con un exceso de resina (Esquema 12). El control cromatográfico de las reacciones indicó, en la mayoría de los casos, que la transformación total de las sustancias de partida en los nuevos amino glicósidos 46-49 tiene lugar en tiempos muy cortos (10-30 minutos).

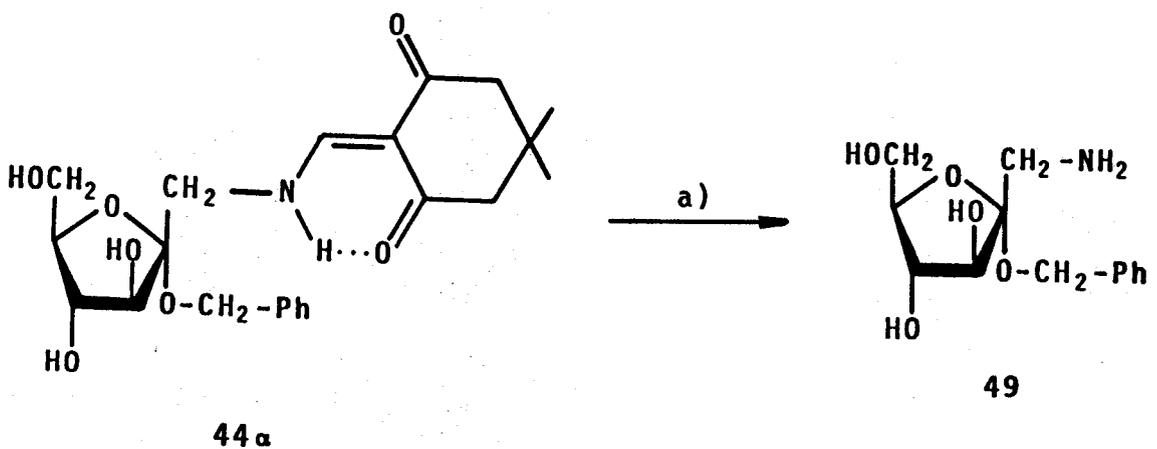
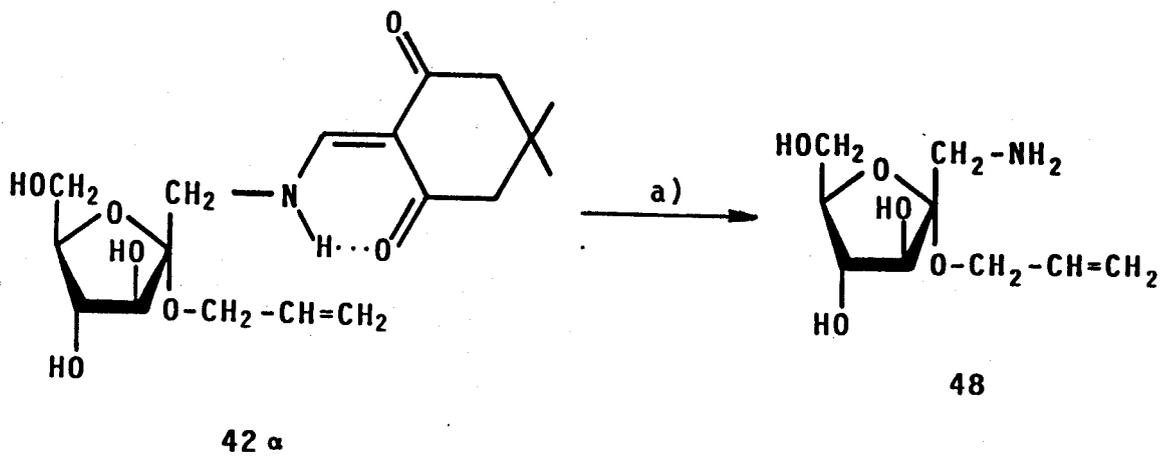
Los resultados obtenidos en esta reacción se indican en la Tabla X.

Los amino glicósidos 46-49 se han obtenido como sustancias siruposas. El metil 1-amino-1-desoxi- α -D-fructofuranósido (47) y el alil 1-amino-1-desoxi- α -D-fruc-



a) Amberlita IRA-400 (HO^-)

Esquema 12



a = Amberlita IRA-400($\bar{\text{O}}\text{H}$)

Esquema 12

tofuranósido(48) han sido caracterizados a través de sus respectivos oxalatos (50) y (51), que se obtuvieron cristalinos por calentamiento a reflujo de una disolución de 47 y 48 en metanol-dioxano 7:1 conteniendo un equivalente de ácido oxálico. Los intentos de obtener

derivados cristalinos del etil 1-amino-1-desoxi-
- α -D-fructofuranósido (46) y del bencil 1-amino-1-desoxi-
- α -D-fructofuranósido (49) fueron infructuosos. Las
constantes físicas de estos compuestos que se dan, se
obtuvieron de muestras purificadas por cromatografía en
columna de gel de sílice.

Las constantes físicas y los datos analíticos de
los nuevos compuestos se encuentran en la Tabla X. Las
estructuras α -furanósicas quedan confirmadas por el método
de síntesis y por los datos obtenidos de los espectros de
 ^{13}C -RMN (Tabla XI).

TABLA X

Acilvinilamino glicósido de partida	Tiempo de reacción (minutos)	Amino glicósido obtenido	Rendimiento (%)	$[\alpha]_D$	Derivado cristalino
3	30	Etil 1-amino-1-desoxi- α -D-fructofuranósido(46)	95	+58 ^{0 a}	
36	10	Metil 1-amino-1-desoxi- α -D-fructofuranósido (47)	76	+37 ^{0 a, b}	Oxalato(P.F.=146-147)
40	10	Metil 1-amino-1-desoxi- α -D-fructofuranósido (47)	90		
42	10	Alil 1-amino-1-desoxi- α -D-fructofuranósido (48)	75	-94 ^{0 a}	Oxalato(P.F.=140desc.)
44	60	Bencil 1-amino-1-desoxi- α -D-fructofuranósido (49)	87		

^a En agua. ^bDatos referidos al derivado cristalino.

TABLA XI

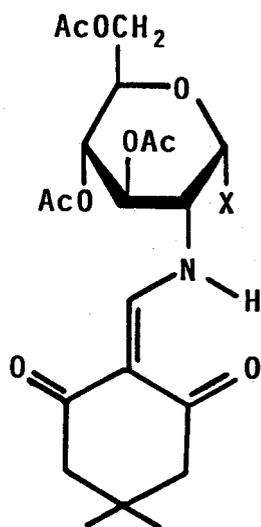
Datos de $^{13}\text{C-RMN}^{\text{a,b,c}}$ de los compuestos 46, 47, 48 y 49

C-1	42.86	40.00	40.62	43.50
C-2	107.19	105.08	98.55	108.31
C-3	82.01	79.38	69.02	82.59
C-4	77.00	75.91	68.83	77.68
C-5	82.21	83.24	69.90	83.12
C-6	60.82	60.46	64.85	61.25
OR	55.81	48.47	134.97	139.52
	15.93		115.91	128.57
			60.82	127.89
$\text{C}_2\text{O}_4\text{H}_2$		164.89	165.03	127.53
				62.76

^a-A 200 MHz. ^b-Desplazamientos químicos en p.p.m. con TMS como referencia interna. ^c-En DMSO-D₆

2.4,- Síntesis de haluros de 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi-
-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]-
- α -D-glucopiranosilo.

En este apartado describimos el bromuro y el
cloruro de 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-
-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]- α -D-glucopiranosilo
26 y 27 respectivamente.



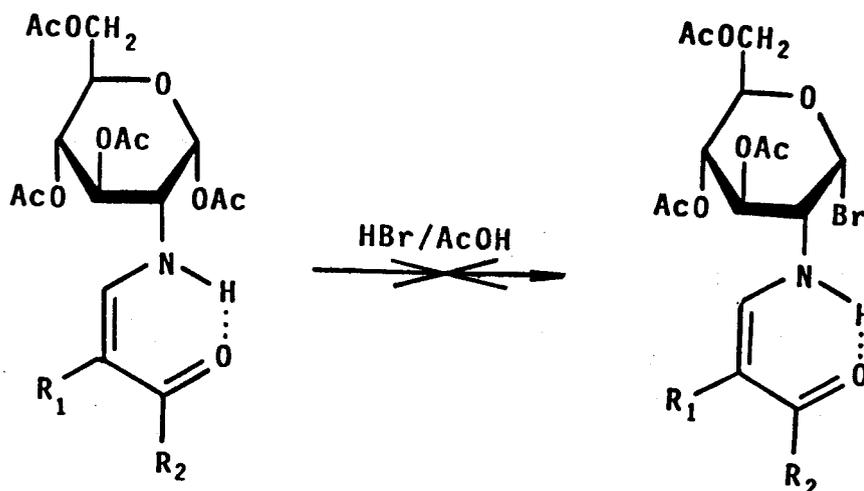
26 X = Br

27 X = Cl

La preparación de estos compuestos se ha
abordado, en primer lugar, según los procedimientos
clásicos utilizados²⁶⁻³³ para la síntesis de haluros de
glicosilo, esto es: 1) tratamiento del acetato del amino
azúcar *N*-protegido con bromuro de hidrógeno en acético
glacial y 2) halogenación y acetilación simultanea del
amino azúcar *N*-protegido con un haluro de acetilo.

Como ya se ha comentado en la Introducción, la

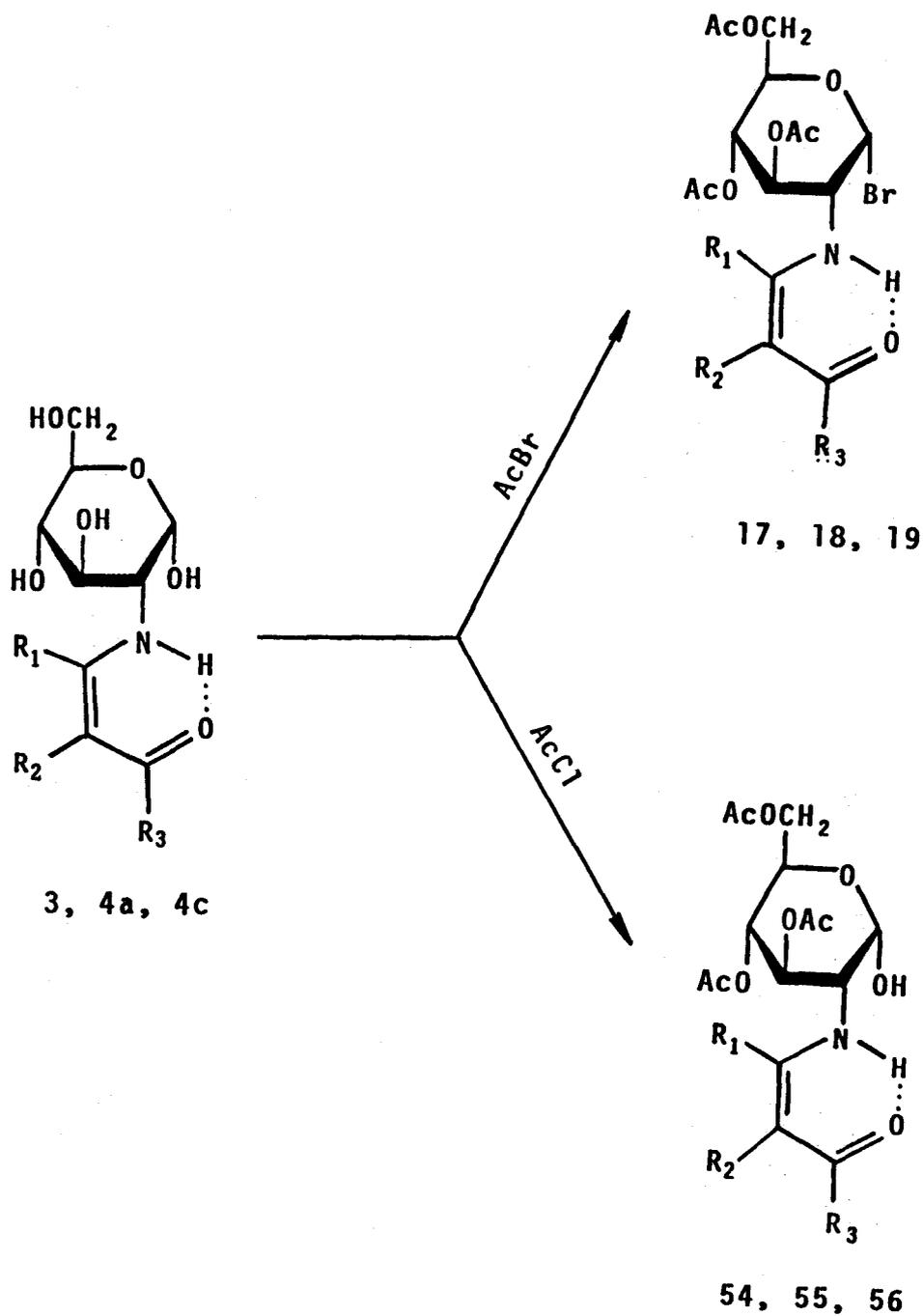
síntesis de haluros de 2-acilvinilamino-2-desoxi- α -D-glu-
copiranosilo por ambos procedimientos fue investigada en
la Tesis Doctoral de P. Borrachero Moya^{11,12}. Los
derivados que entonces se ensayaron utilizando el
procedimiento 1) fueron las 2-acilvinilamino-2-desoxi- α -D-
-glucopiranosas tetra-O-acetiladas 16, 52 y 53, no
consiguiéndose aislar en ninguno de los casos el haluro de
glucosilo esperado.



- 16 $R_1 = \text{CO}_2\text{Et}; R_2 = \text{OEt}$
 52 $R_1 = \text{CO}_2\text{Me}; R_2 = \text{OMe}$
 53 $R_1 = \text{H}; R_2 = \text{Ph}$

El tratamiento de los *N*-acilvinil derivados 3, 4a
y 4c con bromuro de acetilo (procedimiento 2)) si condujo,
por el contrario, a la formación de los bromuros de amino
glucosilo *N,O*-protegidos 17-19. Sin embargo, estos
compuestos resultaron ser amorfos y muy inestables, por lo

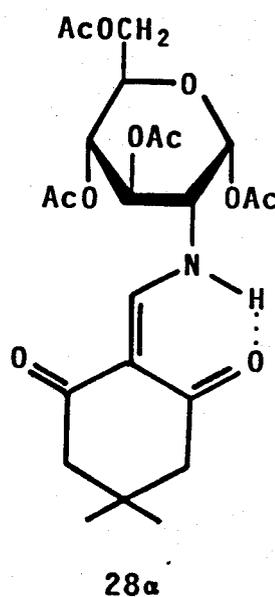
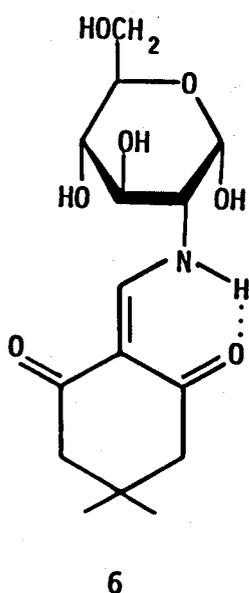
que no se consiguieron obtener buenos rendimientos de los productos puros.



- | | |
|------------|---|
| 3, 17, 54 | R ₁ = R ₃ = Me; R ₂ = H |
| 4a, 18, 55 | R ₁ = H; R ₂ = COMe; R ₃ = Me |
| 4c, 19, 56 | R ₁ = H; R ₂ = CO ₂ Et; R ₃ = OEt |

Las reacciones análogas con cloruro de acetilo no condujeron a la formación de los cloruros de glucosilo, siendo los correspondientes derivados 3,4,6-tri-*O*-acetilados 54-56 los únicos productos aislados de la reacción.

Hemos ensayado ahora estas reacciones utilizando la 2-acilvinilamino-2-desoxi- α -D-glucopiranososa 6. Este compuesto, cuya síntesis y aplicación en reacciones de glicosidación de Fischer describimos en nuestra Tesis de Licenciatura³, parece ser, según indica nuestra experiencia, más estable que otros acilvinil derivados de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa. Además, tanto él como su derivado tetra-*O*-acetilado 28 α son sustancias cristalinas que se preparan fácilmente con altos rendimientos; así mismo, sus glicósidos son estables y en la mayoría de los

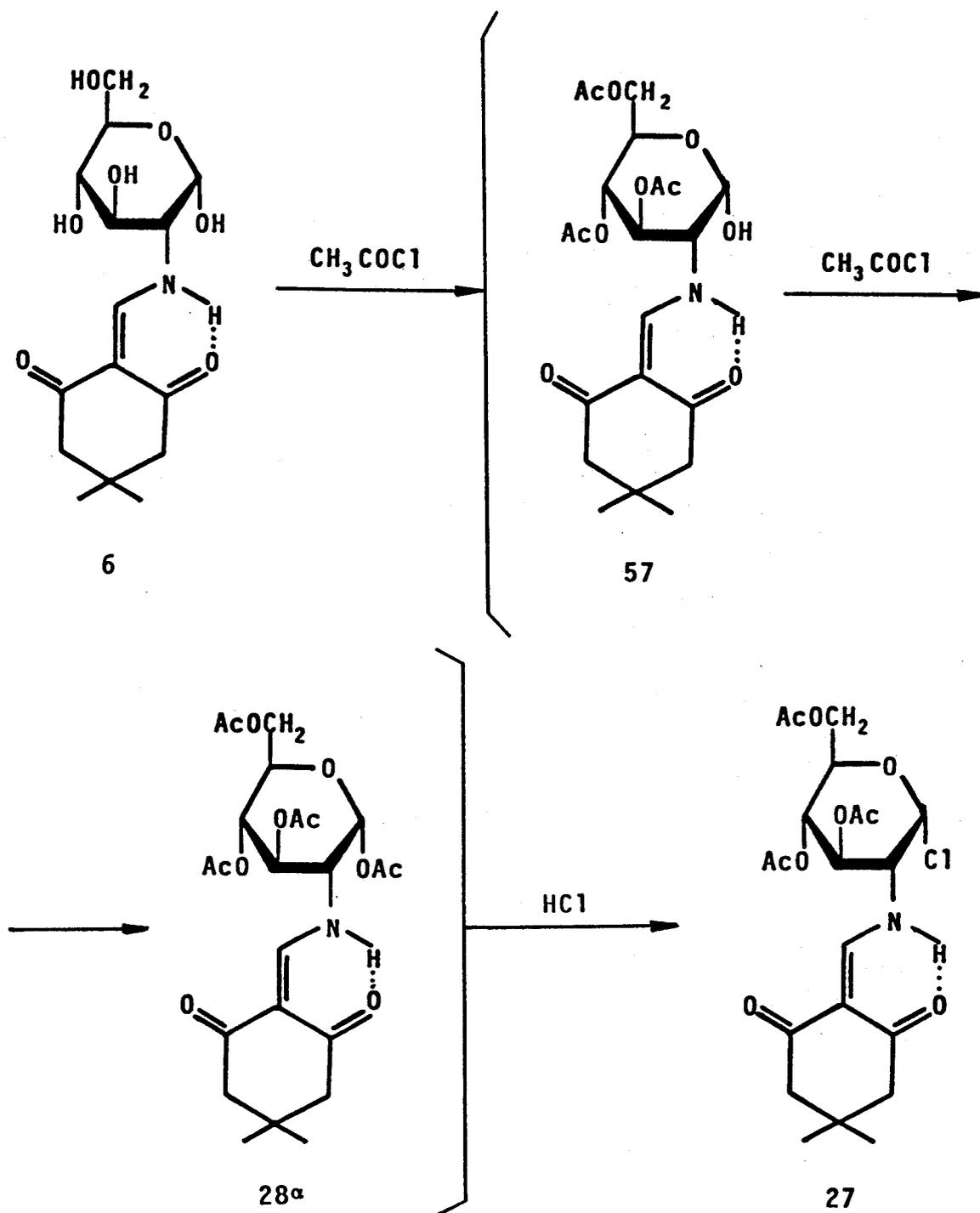


casos cristalinos. Todo esto nos llevó a pensar que los derivados 6 y 28 α podrían ser mejores sustratos que los anteriormente investigados para la obtención de haluros de glucosilo y, por consiguiente, para la obtención de glicósidos por el procedimiento de Koenigs-Knorr.

Cuando se trató el tetra-acetato 28 α con una disolución saturada de bromuro de hidrógeno en acético glacial a temperatura ambiente se obtuvo, después de una hora y media de reacción, un producto blanco cuya identidad se investigó por $^1\text{H-RMN}$. Su espectro indicó que se trataba fundamentalmente de la sustancia de partida 28 α mezclada con pequeñas cantidades del nuevo compuesto buscado, el bromuro de glucosilo 26, que se identificó con la sustancia pura que más adelante se describe.

Mucho mejores fueron los resultados obtenidos al utilizar bromuro de acetilo. El compuesto 6 se trató, primero a 0°C y luego durante cinco horas a temperatura ambiente, con bromuro de acetilo. De la mezcla de reacción, después de diluir con diclorometano, neutralizar y concentrar a sequedad se obtuvo, con rendimiento cuantitativo (99%), el bromuro de glucosilo 26 como un sólido cromatográficamente puro (R_f 0.60 en cloroformo-metanol 4:1). Este compuesto, a diferencia de los bromuros de acilvinil derivados de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa 16-18 anteriormente preparados^{11, 12}, es un sólido cristalino ($\alpha = +188^\circ$; P.F. = $122-125^\circ\text{C}$), fácilmente recristalizable de etanol y que se puede conservar en el desecador durante varios meses.

Análogamente, el tratamiento de 6 con cloruro de acetilo dió lugar al cloruro de glucosilo 27. La reacción es mucho más lenta que con bromuro de acetilo, como cabe esperar de la menor nucleofilia del ión cloruro frente al



Esquema 13

bromuro. Este hecho, sin embargo, nos permitió tener un mejor conocimiento del transcurso de la reacción, ya que hizo posible seguir su evolución detalladamente por c.c.f. (cloroformo-acetona 4:1). Así, se observó que la formación del cloruro de glucosilo 27 (R_F 0.60) tiene lugar en tres etapas. En primer lugar, se produce la *O*-acetilación parcial de 6, formándose el derivado 3,4,6-tri-*O*-acetilado 57 (R_F 0.55) que describiremos más adelante. Este intermedio se transforma lentamente en el derivado 1,3,4,6-tetra-*O*-acetilado 28 α (R_F 0.55), que finalmente, por desplazamiento del grupo acetilo en C-1 por cloro, conduce a la formación de 27 (Esquema 13).

Después de tres días de reacción a temperatura ambiente, el producto principal de la reacción fue el cloruro de glucosilo 27, aunque aún quedaban pequeñas cantidades del tetraacetato 28 α . De la mezcla de reacción, diluida con diclorometano y neutralizada con bicarbonato sódico, cristalizó, al añadir eter-hexano, el cloruro de glucosilo 27 con un rendimiento del 80%. Se intentó mejorar el rendimiento aumentando el tiempo de reacción, pero ello solo condujo a la aparición, en la mezcla de reacción, del triacetato 57, esta vez formado por hidrólisis del cloruro de glucosilo 27 y, sobre todo, a la formación de productos de descomposición que aparecen en el origen del cromatograma.

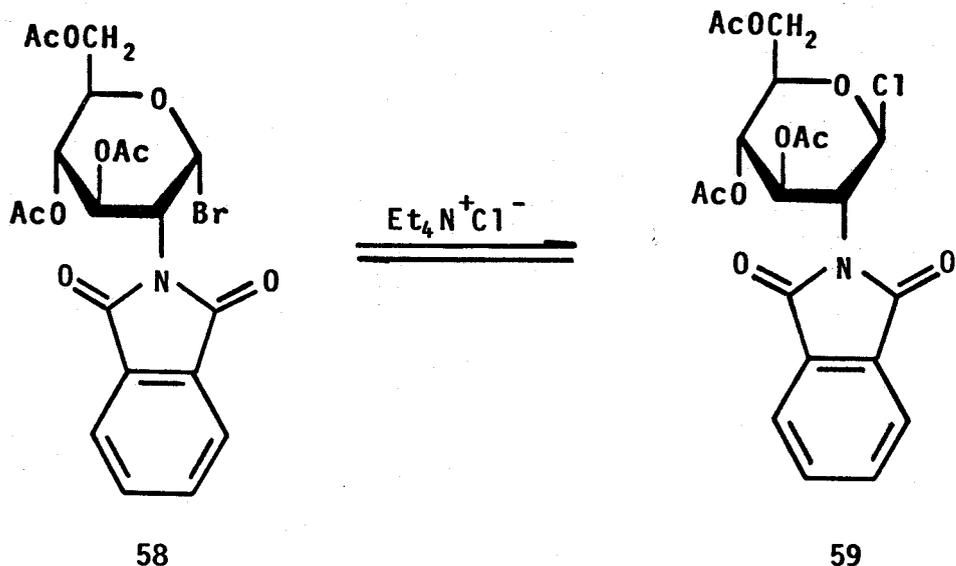
Los resultados obtenidos en estas reacciones y las observaciones hechas a cerca del mecanismo de reacción en el tratamiento con cloruro de acetilo, pueden justificar

el que, como se ha comentado anteriormente, en el tratamiento^{11,12} de las 2-acilvinilamino-2-desoxi- α -D-glucopiranosas 3, 4a, y 4c con con cloruro de acetilo se hayan obtenido los triacetatos *N*-protegidos en tanto que, usando bromuro de acetilo, se obtuvieron los correspondientes bromuros.

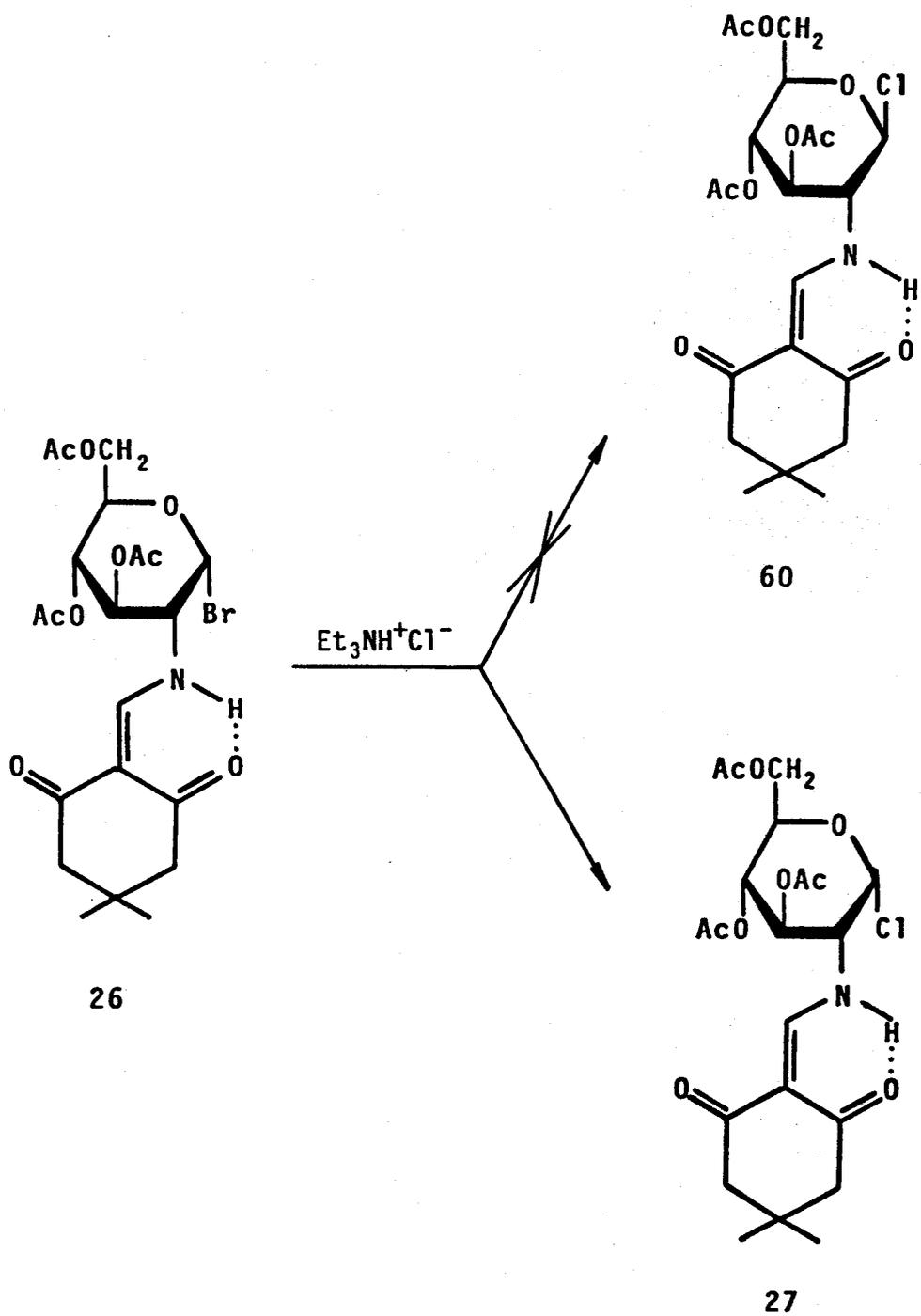
Recientemente se ha descrito³⁴ la utilización de cloruro de mesilo como agente clorante en la preparación de haluros de glicosilo, por lo que estudiamos ésta como una tercera vía posible para la síntesis del α -cloruro 27. El procedimiento consistió en tratar una disolución del derivado 3,4,6-tri-*O*-acetilado 57 con un gran exceso de cloruro de mesilo en presencia de sym-colidina. El seguimiento cromatográfico de la reacción indicó la formación de 27 tan solo parcialmente, detectándose, después de seis días de reacción, bastante cantidad del producto de partida. La separación de ambos compuestos se llevó a cabo por cromatografía en placa de sílice, aislándose 27 y 57 en proporción de 2:1.

Dada la facilidad de obtención y la alta estabilidad de los α -haluros 26 y 27, se planteó la posibilidad de preparar sus β -anómeros con el fin de utilizarlos en la síntesis de α -amino glicósidos por el procedimiento de Koenigs-Knorr. En la literatura³⁵ existen antecedentes de anomerización de α y β haluros de amino azúcares *N*-protegidos utilizando haluros de tetraetilamonio. Así, al tratar el α -haluro de glucosilo 58 con cloruro de tetraetilamonio en acetonitrilo se obtiene,

casi cuantitativamente (rendimiento mayor del 90%), el correspondiente β -cloruro 59.



Hemos intentado aplicar este procedimiento en nuestro caso y para ello hemos tratado el α -bromuro 26 con cloruro de trietilamonio esperando que se formara el β -cloruro 60. La reacción se realizó a temperatura ambiente en acetonitrilo y se controló polarimetricamente. A las diez horas la rotación óptica alcanzó un valor constante, dándose por finalizada la reacción. Después de lavar con agua y concentrar a sequedad se obtuvo una sustancia siruposa de la que, por tratamiento con eter-hexano, cristalizó (91%) el α -cloruro 27 antes descrito, no detectándose ($^1\text{H-RMN}$), ni siquiera en pequeñas cantidades, la presencia de su β -anómero 60 (Esquema 14).



Esquema 14

Si comparamos los rendimientos de obtención de 27 a partir de 6, directamente por tratamiento con cloruro de

acetilo (80%) o a través de 26 por reacción con cloruro de trietilamonio (89%), se deduce que este segundo procedimiento, aunque indirecto, resulta más ventajoso en cuanto al rendimiento se refiere.

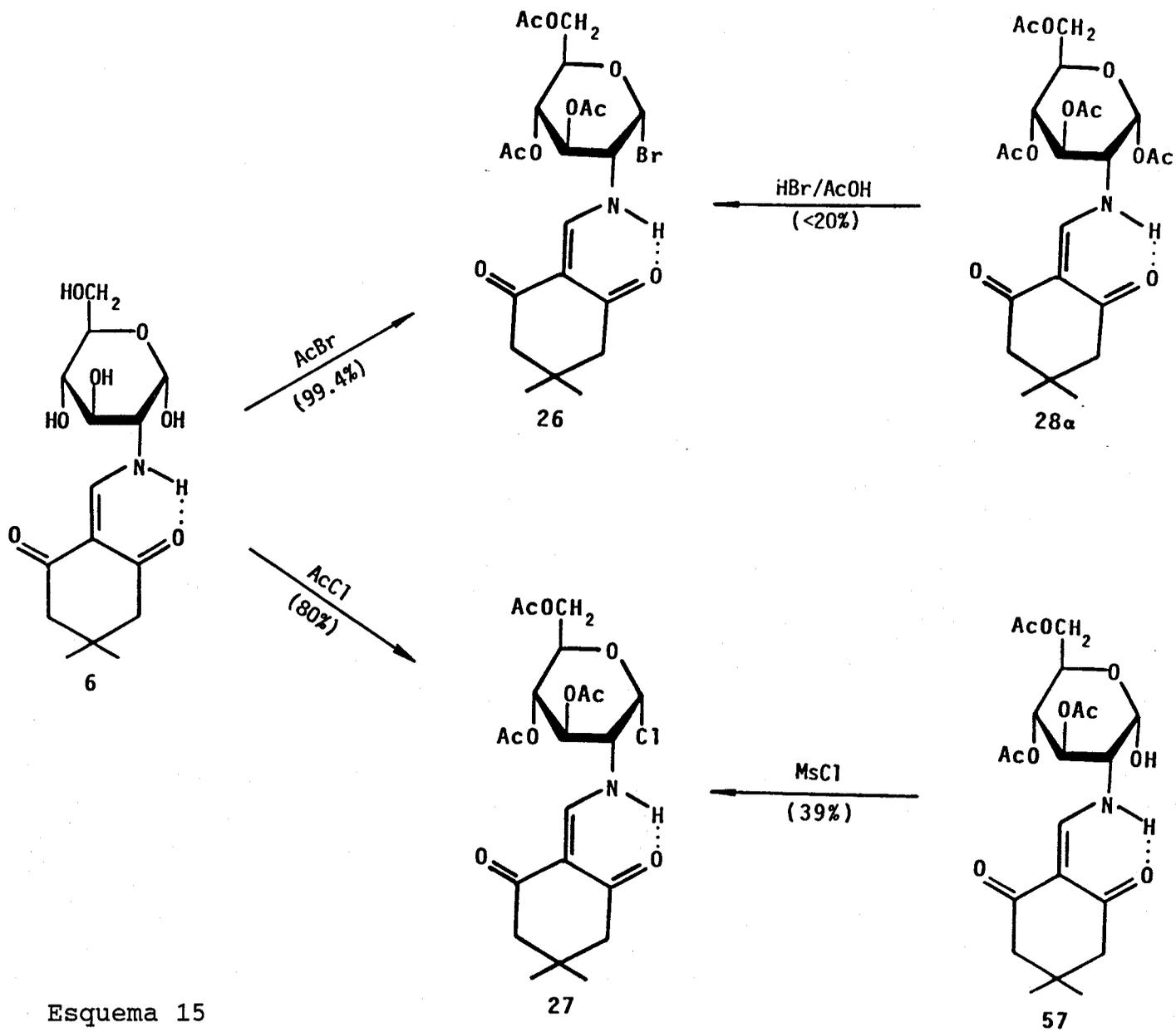
En el Esquema 15 resumimos los resultados obtenidos en cada una de las reacciones descritas.

Los análisis elementales y los datos espectrales de U.V. e I.R. de los nuevos compuestos 26 y 27 se encuentran en la Parte Experimental. En las Figuras 7 y 8 reproducimos los espectros de ^{13}C -RMN y ^1H -RMN del bromuro 26 y en las Tablas XII y XIII se recogen los datos de ^{13}C -RMN y ^1H -RMN de 26 y 27.

Los desplazamientos químicos de carbono en ambos compuestos son muy parecidos, observándose una mayor diferencia en la señal correspondiente al carbono anomérico, que aparece a δ 88.50 p.p.m. para el bromuro 26 y a δ 91.90 p.p.m. para el cloruro 27.

En los espectros de ^1H -RMN se asignan fácilmente las señales correspondientes a todos los protones excepto H-5, H-6 y H-6', que originan una señal compleja entre valores de δ de 4.1 y 4.5 p.p.m.. Los espectros de ambos compuestos son prácticamente idénticos a excepción de las señales correspondientes a H-1 y H-2 que aparecen a δ 6.49 y 3.68 p.p.m. para 26 y a δ 6.21 y 3.81 para 27, respectivamente. Los valores de las constantes de acoplamiento $J_{1,2} < 4$ están de acuerdo con la configuración anomérica asignada. El resto de los protones aparecen a los desplazamientos químicos y con las constantes de

acoplamiento esperados.



Esquema 15

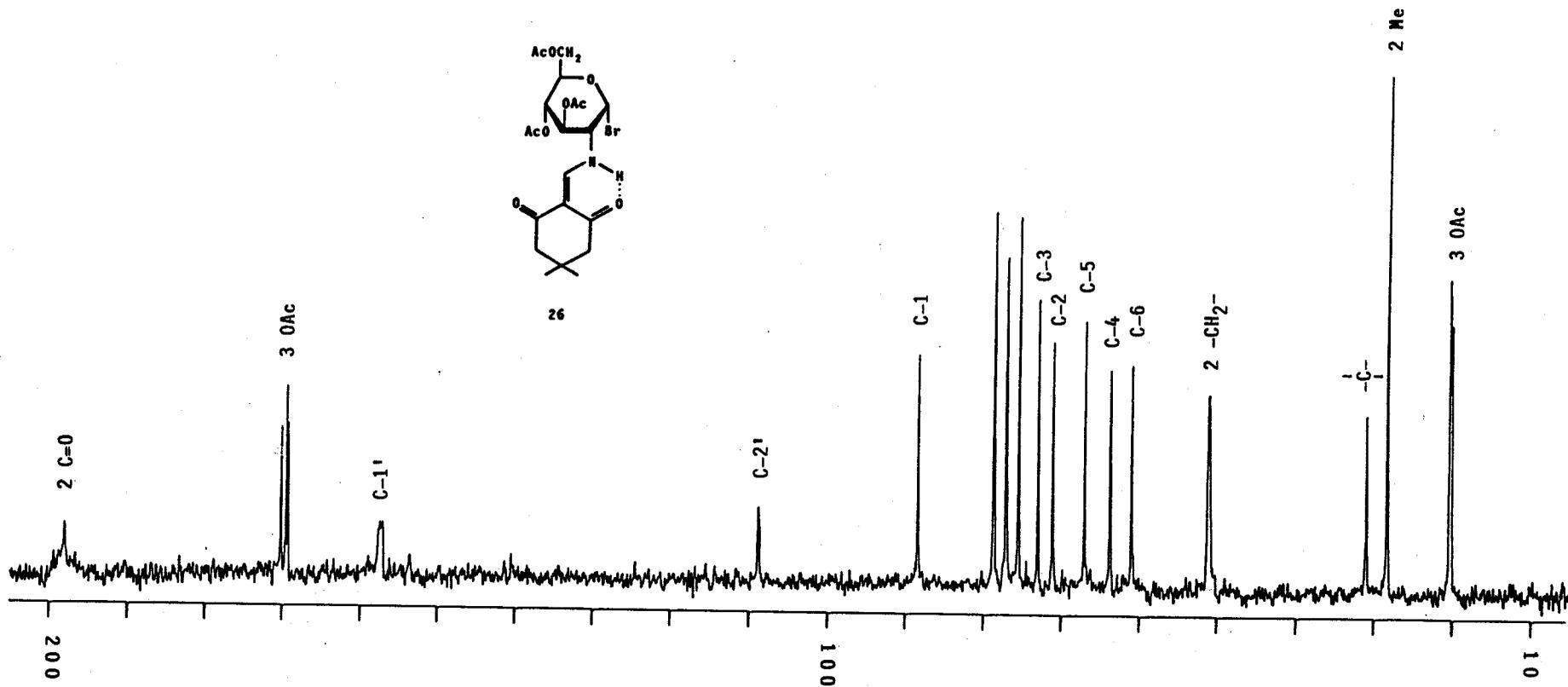


Figura 7. Espectro de ¹³C-RMN a 20 MHz en CDCl₃ del bromuro de 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]-α-D-glucopiranosilo (26).

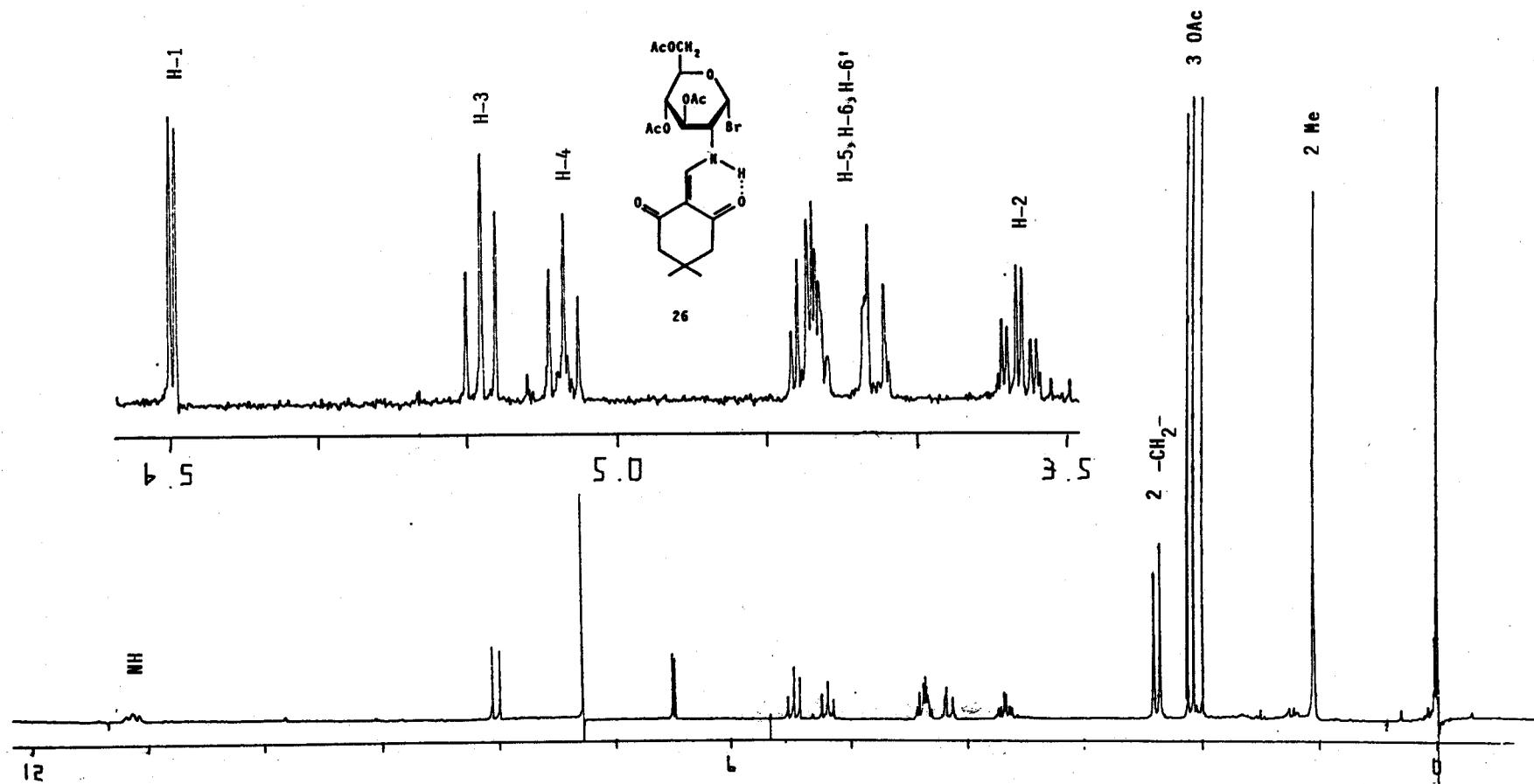
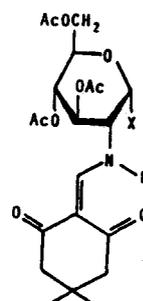


Figura 8. Espectro de $^1\text{H-RMN}$ a 200 MHz en CDCl_3 del bromuro de 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]- α -D-glucopiranosilo (26).

TABLA XII

Datos de ^{13}C -RMN^{a, b} de los compuestos 26 y 27

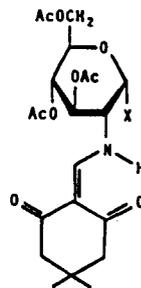


	26 ^c	27 ^d
X	Br	Cl
C-1	88.50	91.90
C-2	71.20	70.12
C-3	73.10	71.03
C-4	63.85	63.51
C-5	67.10	66.88
C-6	61.10	61.00
C-1'	157.30	157.07
C-2'	108.90	108.73
C O	197.94	199.59
		196.23
Me	28.50	28.51
		28.39
-CH-	51.20	51.26
		51.15
-C-	31.10	31.03
OAc	170.20	170.41
	169.50	169.55
	169.20	169.42
	20.55	20.66
	20.45	20.53
	20.30	20.39

^aDesplazamientos químicos en p.p.m. con T.M.S. como referencia interna. ^bEn CDCl_3 . ^cA 20 MHz. ^dA 50.3 MHz.

TABLA XIII

Datos de $^1\text{H-RMN}^{\text{a,b,c,d}}$ de los compuestos 26 y 27



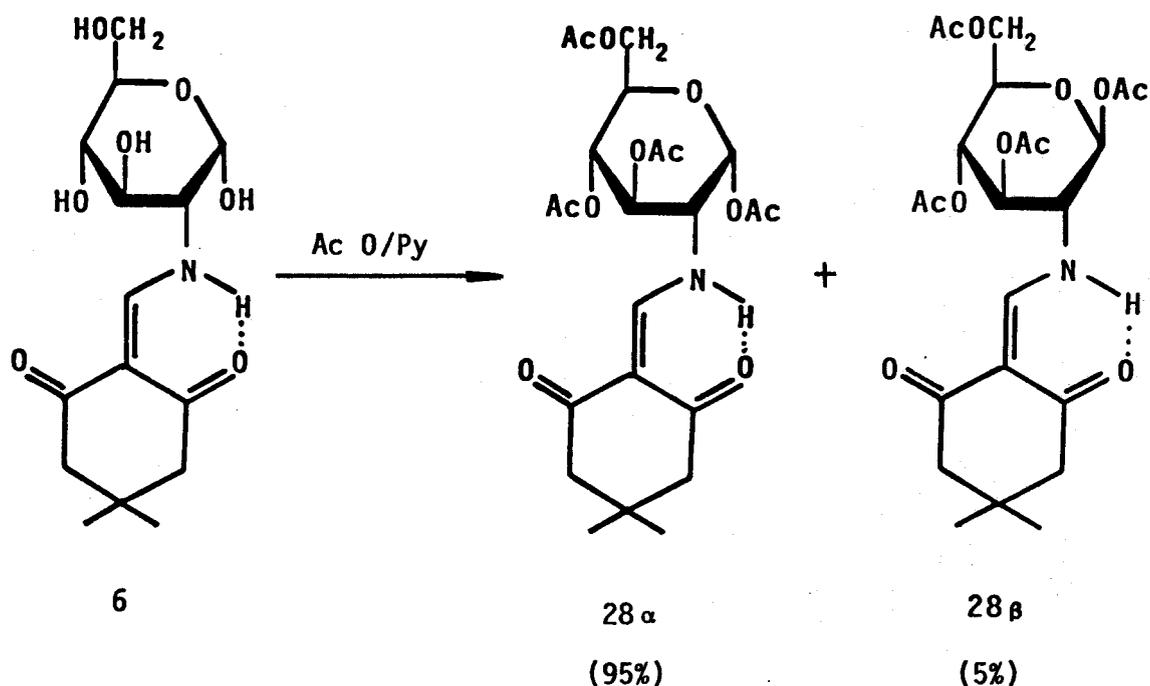
	26	27
X	Br	Cl
H-1	6.49d ($J_{1,2}=3.7$)	6.21d ($J_{1,2}=3.8$)
H-2	3.68m ($J_{2,3}=9.7$) ($J_{2,\text{NH}}=9.7$)	3.81m ($J_{2,3}=9.7$) ($J_{2,\text{NH}}=9.8$)
H-3	5.46t ($J_{3,4}=9.7$)	5.18t ($J_{3,4}=9.7$)
H-4	5.18t ($J_{4,5}=9.7$)	5.16t ($J_{4,5}=9.7$)
H-5	<u>e</u>	<u>f</u>
H-6	<u>e</u>	<u>f</u>
H-6'	<u>e</u>	<u>f</u>
=CH	8.01d ($J_{\text{-CH,NH}}=13.2$)	8.02d ($J_{\text{-CH,NH}}=13.2$)
NH	11.12t	11.13t
Me	1.04s	1.04s
-CH ₂ -	2.40s 2.34s	2.40s 2.35s
OAc	2.11s 2.06s 1.99s	2.11s 2.06s 1.99s

^aA 200 MHz. ^bDesplazamientos químicos en p.p.m. con T.M.S. como referencia interna. ^cConstantes de acoplamiento en Hz. ^dEn CDCl₃. ^eSeñal compleja entre 4.1 y 4.5 p.p.m. para H-5, H-6 y H-6'. ^fSeñal compleja entre 3.8 y 4.2 p.p.m. para H-5, H-6 y H-6'.

2.5.- Síntesis de la 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-desoxi-2-
-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]-
- β -*D*-glucopiranososa (28 β)

Las investigaciones^{2, 3, 5-7} llevadas a cabo anteriormente con distintos *N*-acilvinil derivados de la 2-amino-2-desoxi-*D*-glucosa han puesto de manifiesto la preferencia de estos compuestos por la configuración anomérica α -*D*. Esta preferencia se manifiesta tanto en la formación de estos derivados como en las de sus correspondientes tetraacetatos. Así, la acetilación de diversas 2-acilvinilamino-2-desoxi- α -*D*-glucopiranosas con anhídrido acético en piridina ha conducido siempre al aislamiento de sus α -tetraacetatos como únicos productos de la reacción.

Hemos realizado ahora una investigación más minuciosa de estos hechos usando la espectroscopía de ¹H-RMN y hemos repetido la reacción de acetilación de 6 con anhídrido acético en piridina³. El espectro obtenido del producto bruto de la reacción (Figura 9) ha permitido confirmar los resultados anteriores, ya que, aunque se observó la formación del β -tetra-acetato 28 β , éste se encontró presente en la mezcla de reacción en proporción inferior al 5% (Esquema 16), según indicaron las integrales de las señales correspondientes a los protones anoméricos de ambos compuestos.



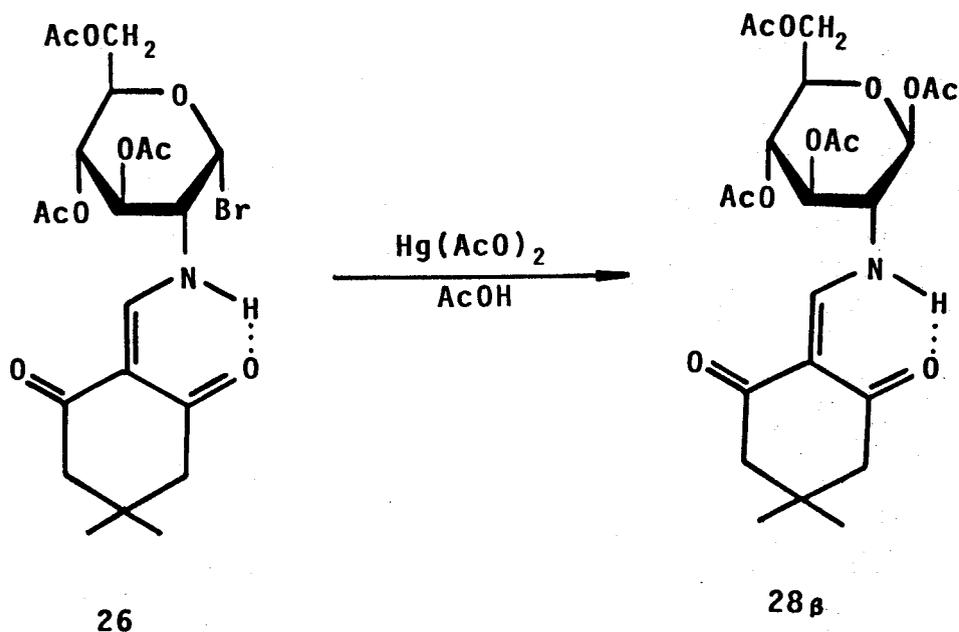
Esquema 16

Por otra parte, teníamos gran interés en obtener el β -tetraacetato 28β , al ser este compuesto un posible sustrato para la síntesis de β -glicósidos de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa utilizando una variante de la reacción de Koenigs-Knorr (ver Sección 2.7).

Recientemente se ha descrito¹⁶ la síntesis del β -tetra-acetato de un *N*-aliloxicarbonil derivado de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa a partir del correspondiente α -bromuro tri-*O*-acetilado por tratamiento con acetato de mercurio (II) en ácido acético.

Hemos utilizado este procedimiento en nuestro caso. Así, partiendo del bromuro de glucosilo 26 se obtuvo, después de una hora de reacción a temperatura ambiente y tras cristalización del producto crudo de la

reacción con éter, un 78% del β -tetraacetato (28 β) (Esquema 17)



Esquema 17

Las constantes físicas y los datos analíticos y espectrales de U.V. e I.R. del nuevo compuesto se encuentran en la Parte Experimental. Su estructura se estableció fundamentalmente por comparación de sus espectro de ^1H -RMN (Tabla XV) con el del correspondiente α -anómero (28 α) que también incluimos en la Tabla. El valor de la constante de acoplamiento $J_{1,2}$ es de 8.7 Hz (3.5 para 28 α), lo que está de acuerdo con una configuración anomérica β -D. El grupo acetato en C-1, que origina una señal a δ 2.29 p.p.m. en el α -anómero, aparece

en el β -anómero a δ . 2.10 p.p.m., como corresponde³⁶ al pasar de la posición axial a la ecuatorial. Las señales correspondientes a los protones H-1 y H-2 aparecen en el β -anómero a campo más alto (δ 5.76 y 3.51 p.p.m., respectivamente) que en el α -anómero (δ 6.27 y 3.72 p.p.m.). Estas diferencias son similares a las que se observan³⁷ en los dos anómeros de la 2-acetamido-1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-desoxi-D-glucosa. El resto de las señales del espectro se asignan sin dificultad y son muy parecidas en ambos compuestos. El espectro de ^{13}C -RMN de 28 α está también de acuerdo con la estructura propuesta y se recoge en la Tabla XIV.

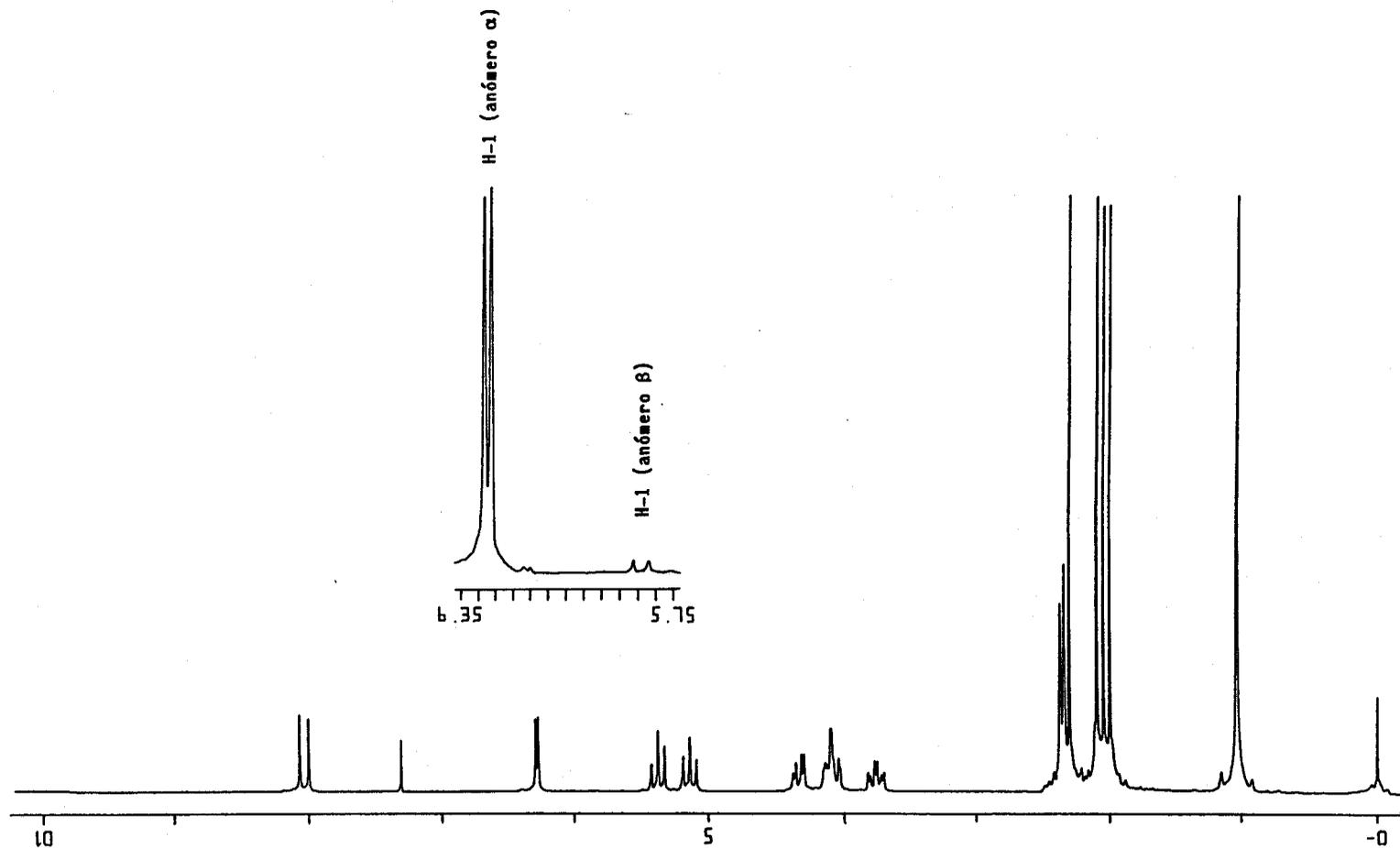
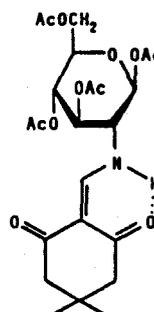


Figura 9. Espectro de $^1\text{H-NMR}$ a 200 MHz en CDCl_3 del producto bruto obtenido en la acetilación de la 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]- α -D-glucopiranososa (6).

TABLA XIV

Datos de ^{13}C -RMN^{a, b, c} del compuesto 288

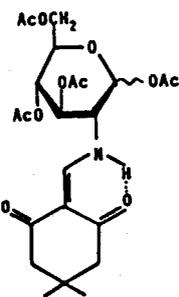


C-1	91.53
C-2	67.32
C-3	72.49
C-4	63.41
C-5	71.56
C-6	61.16
C-1'	157.91
C-2'	108.40
C=O	199.21
	196.06
Me	28.26
-CH ₂ -	51.05
	50.94
 -C- 	30.81
OAc	170.36
	169.71
	169.25
	168.44
	20.51
	20.36
	20.23

^aA 50.3 MHz. ^bDesplazamientos químicos en p.p.m. con T.M.S. como referencia interna. ^cEn CDCl₃.

TABLA XV

Datos de $^1\text{H-RMN}^{\text{a, b, c, d}}$ de los compuestos 28 β y 28 α



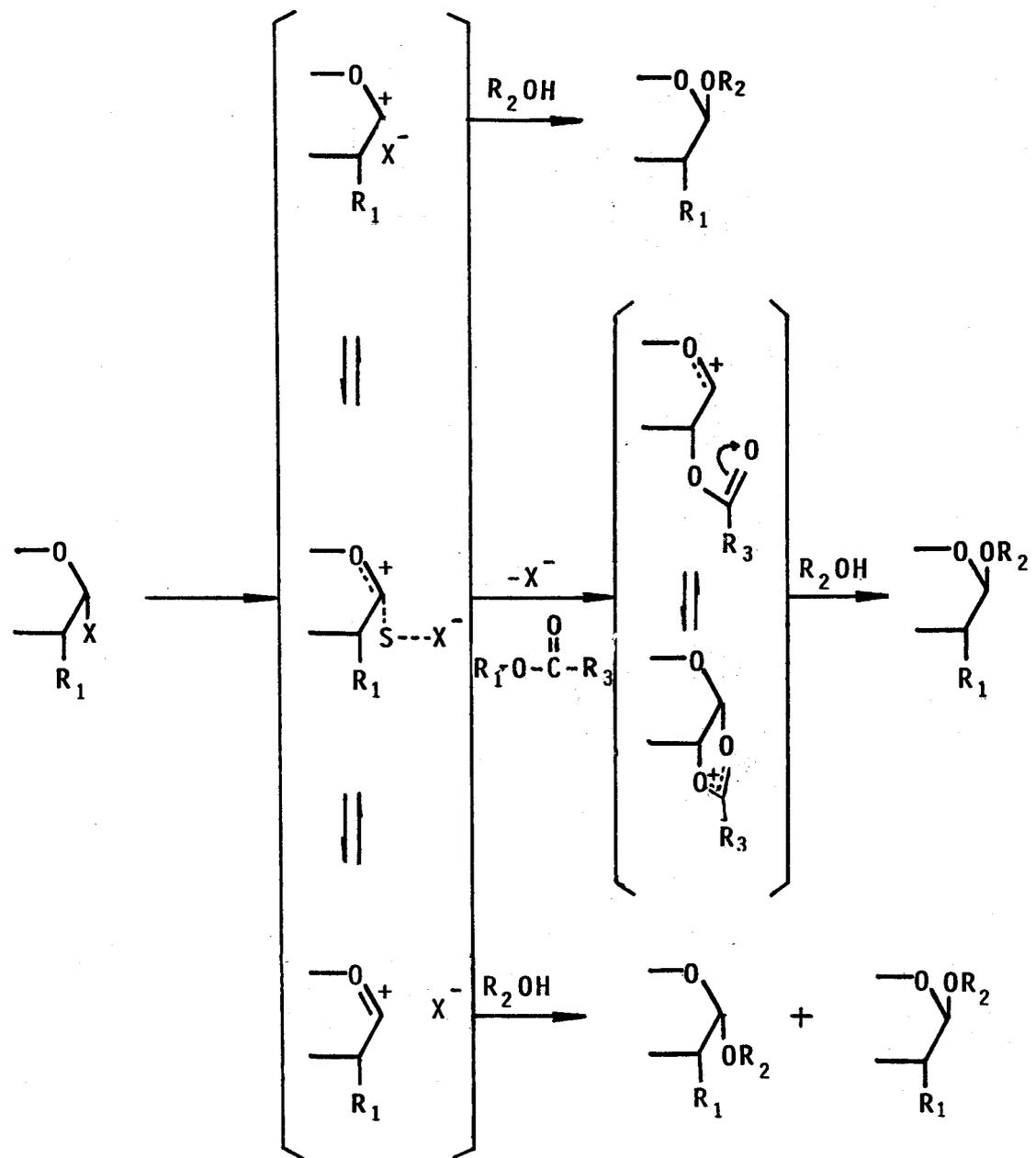
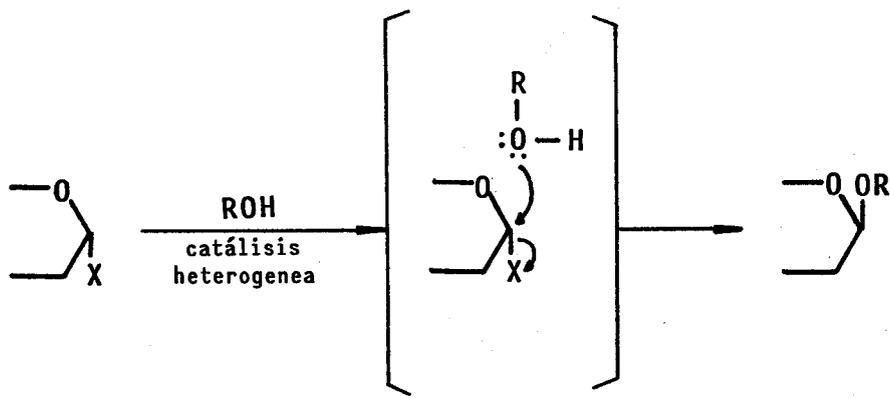
	28 β	28 α
H-1	5.76d ($J_{1,2}=8.7$)	6.27d ($J_{1,2}=3.5$)
H-2	3.51q ($J_{2,3}=9.7$) ($J_{2,\text{NH}}\sim 9$)	3.72ddd ($J_{2,3}=10.0$) ($J_{2,\text{NH}}=10.9$)
H-3	5.33t ($J_{3,4}=9.7$)	5.39t ($J_{3,4}=9.7$)
H-4	5.12t ($J_{4,5}=9.7$)	5.15t ($J_{4,5}=9.7$)
H-5	3.90ddd ($J_{5,6}=4.5$) ($J_{5,6'}=2.2$)	4.08ddd ($J_{5,6}=4.5$) ($J_{5,6'}=2.2$)
H-6	4.33dd ($J_{6,6'}=-12.5$)	4.35dd ($J_{6,6'}=-12.4$)
H-6'	4.11dd	4.12dd
=CH	8.03d ($J_{\text{-CH,NH}}=13.1$)	8.02d ($J_{\text{-CH,NH}}=13.8$)
NH	10.93dd	10.99dd
Me	1.03s	1.03s
-CH ₂ -	2.37s 2.34s	2.35s 2.33s
OAc	2.11s 2.10s 2.05s 2.01s	2.29s 2.09s 2.04s 1.99s

^a A 200 MHz. ^b Desplazamientos químicos en p.p.m. con T.M.S. como referencia interna. ^c Constantes de acoplamiento en Hz. ^d En CDCl₃.

2.6.- Glicosidación de Koenigs-Knorr usando el bromuro de 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]- α -D-glucopiranosilo

La reacción de Koenigs-Knorr introducida a principios de siglo³⁸ para la síntesis de β -glucopiranosidos, constituye hoy el procedimiento más general para la preparación de glicósidos. Presenta, sobre la glicosidación de Fischer, la ventaja de poder ser utilizada en la síntesis de glicósidos de aglicón complejo y oligosacáridos. El procedimiento, que utiliza como reactivo un haluro de glicosilo O-protegido, consiste esencialmente en el desplazamiento nucleofílico del halógeno por el grupo OR de un alcohol. Mecanicamente sin embargo, puede ser muy compleja, y solo en raras ocasiones se puede hablar de reacciones del tipo SN1 o SN2 típicas (Esquema 18).

Desde que fue descrita la reacción hasta hoy se han introducido^{39, 40} una amplia gama de variantes que difieren en el uso de disolventes, catalizadores y naturaleza del medio de reacción (homogeneo o heterogeneo). Todos estos son factores que influyen en el mecanismo y estereoselectividad de la reacción y que se pueden utilizar para dirigir el proceso hacia el producto deseado. Particular interés ofrecen aquellos haluros de glicosilo que tienen en C-2 un grupo con capacidad de ayuda anquimérica. Estos compuestos conducen, con alta estereoselectividad, a la formación de 1,2-*trans*-



Esquema 18

-glicósidos (β -glicósidos de la serie D-glucos).

Cuando la reacción de Koenigs-Knorr se aplica a amino azúcares, aparecen una serie de dificultades adicionales. En primer lugar, dada la necesidad de proteger la función amino durante estas reacciones, se plantea el problema de la elección del grupo protector. Algunos de los grupos que hasta ahora se han utilizado ofrecen dificultades a la hora de regenerar la función amino, siendo a veces necesarias condiciones drásticas que pueden afectar al resto de la molécula con el consiguiente deterioro en los rendimientos. Otras veces la dificultad estriba en la obtención de haluros de glicosilo puros estereoquímicamente y estables.

Los grupos protectores que se han utilizado se pueden clasificar en dos clases atendiendo al mecanismo de la reacción y a la estereoquímica de los productos finales:

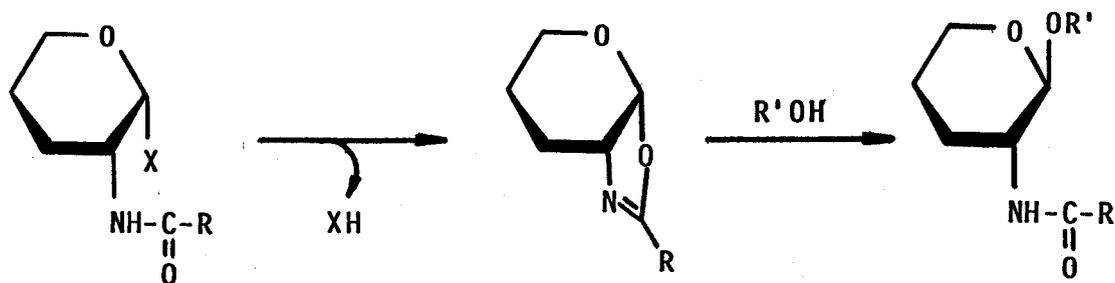
1) Grupos incapaces de participación anquimérica.

Son de este tipo los grupos 2,4-dinitrofenilo, p-metoxibencilidino, azido etc.... En estos casos la reacción conduce, en principio, a una mezcla de α y β glicósidos. Sin embargo, y en muchos casos, se puede obtener uno de ellos preponderantemente, según las condiciones de reacción usadas. Así por ejemplo, partiendo de α -haluros, el grupo azido se ha usado para la síntesis de los dos anómeros. El α -glicósido se ha obtenido por anomerización "in situ" catalizada por cloruro de tetraetilamonio, y el β -glicósido usando catálisis

heterogénea en condiciones de S_N2 .

2) Grupos capaces de participación anquimérica

Estos grupos conducen, en la serie D -gluco, a la formación de β -glicósidos. Entre los más usados se encuentran los grupos acilo tales como acetilo, benzoilo, *p*-toluensulfonilo, etc.... La reacción transcurre probablemente a través de la oxazolina (o una sal de oxazolidinio) (Esquema 19), que en algunos casos se puede aislar constituyendo de por sí un método para la obtención de β -glicósidos.

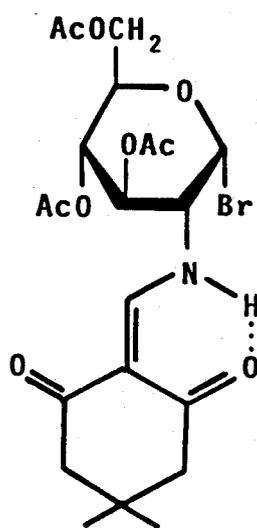


Esquema 19

El grupo ftalimido se ha usado también con buenos resultados. La formación de β -glicósidos se ve favorecida además por factores estéricos. La limitación que presenta consiste en que la desprotección ha de llevarse a cabo con hidracina, lo que a veces puede plantear problemas en la síntesis de oligosacáridos.

Los resultados obtenidos en el gran número de reacciones de Koenigs-Knorr llevadas a cabo con amino azúcares son muy variables pero en cualquier caso, los rendimientos globales computados a partir del amino azúcar, no son del todo satisfactorios. Con el objeto de introducir nuevos grupos protectores para la reacción, tal como se ha comentado en la Introducción, en la Tesis de P. Borrachero Moya^{2, 12} se estudió el comportamiento de los acilvinil derivados de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa 3, 4a y 4c. Aunque se consiguieron preparar así β -metil y etil glicósidos, los resultados no mejoraron los obtenidos con otros grupos protectores.

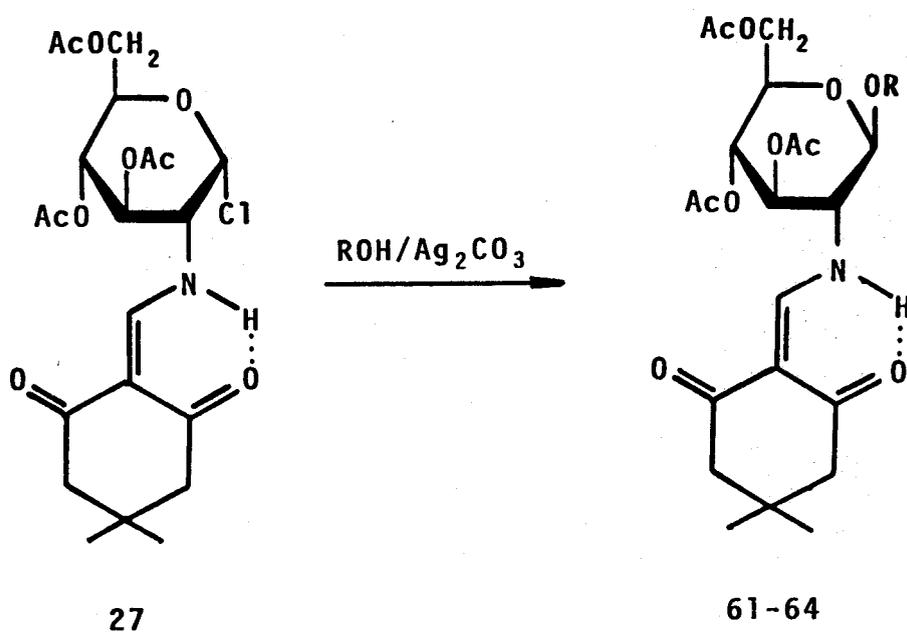
Describimos ahora los resultados obtenidos al utilizar el bromuro de 2-acilvinilamino-2-desoxi- α -D-glucopiranosilo 26 durante reacciones de glicosidación de Koenigs-Knorr.



26

2.6.1.- Glicosidación con metanol, isopropanol, alcohol alílico y ciclohexanol.

En primer lugar se abordó la síntesis de glicósidos con alcoholes sencillos usando el procedimiento de Koenigs-Knorr original. Para ello se trató el bromuro de glucosilo 26 con metanol, isopropanol, alcohol alílico y ciclohexanol (Esquema 20). Las reacciones se llevaron a



<u>β-glicósido</u>	<u>R</u>	<u>Rendimiento(%)</u>
61	Me	98
62	CH(CH ₃) ₂	80
63	CH ₂ -CH=CH ₂	71
64	ciclo-C ₆ H ₁₁	99

Esquema 20

cabo en la oscuridad y bajo atmósfera de nitrógeno, utilizando sulfato cálcico y tamiz molecular como desecantes. El catalizador empleado fue carbonato de plata. Estas reacciones rindieron los correspondientes alquil β -glucopiranosidos 61-64 con rendimientos del 99 al 71%. Los tiempos de reacción oscilaron desde diez minutos para el metil glicósido 61 hasta dos horas para el ciclohexil glicósido 64. Todos los compuestos, a excepción de 64, que se obtuvo como una espuma, fueron sólidos cristalinos.

El menor rendimiento en la obtención del alilglicósido 63 se debió a la parcial hidrólisis del bromuro de partida 26 con formación del triacetato 57. Este compuesto se obtuvo, mediante separación cromatográfica en gel de sílice, con un rendimiento del 17%.

En ningún caso se aislaron los correspondientes α -anómeros y, solamente, en la glicosidación con isopropanol se detectaron pequeñas cantidades (c.c.f.) de otro compuesto que podría ser el α -glicósido.

El metil β -glicósido 61 lo habíamos obtenido previamente por un método inequívoco³. Los datos espectrales y las constantes físicas del compuesto obtenido ahora son idénticas a las del producto descrito. Las constantes físicas, los análisis elementales y los datos espectroscópicos de U.V. e I.R. de 62-64 se recogen en la Parte Experimental y están de acuerdo con las estructuras propuestas. Los valores de las rotaciones

ópticas de estos compuestos son considerablemente más bajos que los que presentan α -glicósidos análogos³. Los datos de ^{13}C -RMN y ^1H -RMN se encuentran en las Tablas XVI y XVII respectivamente. La estructura de β -D-piranososa queda confirmada por el valor de la constante de acoplamiento $J_{1,2}$, que es del orden de 8 Hz en todos los compuestos. Además, en el caso del β -alilglicósido 63, cuyo anómero α habíamos preperado con anterioridad³, se observa, al comparar los espectros de protones de ambos isómeros, que las señales de H-1 y H-2 aparecen en el β -glicósido a campo más alto que en el α . El resto de las señales se asignan sin dificultad por comparación de los espectros con los de compuestos similares.

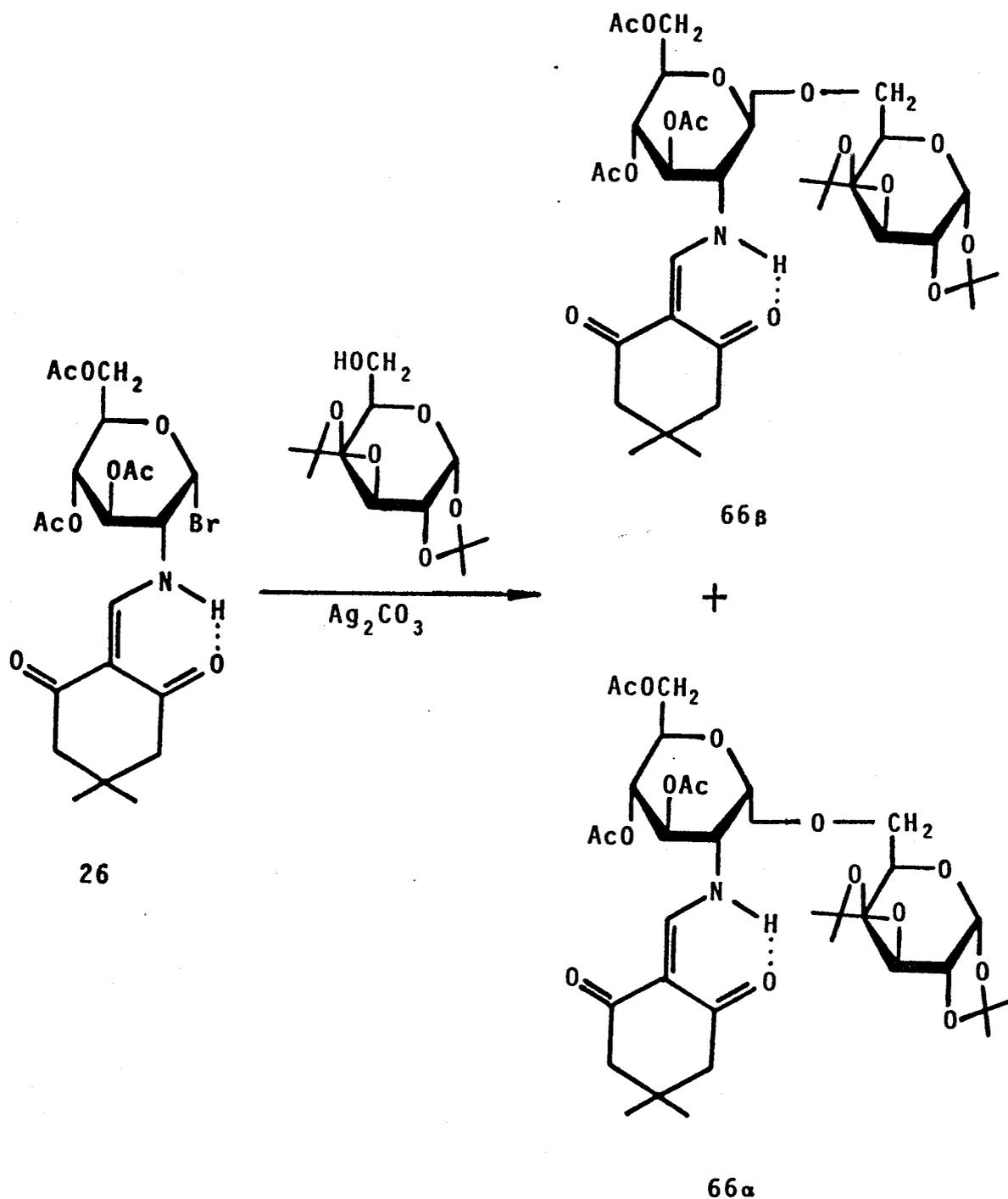
En la Tabla XVIII se recogen los datos del espectro de ^1H -RMN del tri-acetato 57 y sus constantes físicas, análisis elemental y datos espectrales de U.V. e I.R. se encuentran en la Parte Experimental.

2.6.2.- Glicosidación con 1,2:3,4-di-O-isopropiliden- α -D-galactopiranososa

Dado los buenos resultados obtenidos en las reacciones del bromuro de glucosilo 26 con alcoholes sencillos, se pensó en la posibilidad de usar este compuesto como donador en la síntesis de disacáridos. Así, se hizo reaccionar el bromuro de glucosilo 26 con la 1,2:3,4-di-O-isopropiliden- α -D-galactopiranososa (65). La

reacción se llevó a cabo empleando tres catalizadores diferentes (Esquema 21), obteniéndose resultados similares con todos ellos. La c.c.f. (cloroformo-acetona 4:1) mostró siempre la formación de dos nuevos productos de R_f 0.60 y 0.51 (mayoritario) que posteriormente se identificaron como los anómeros α y β de la *O*-{3,4,6-tri-*O*-acetil-2-de-soxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]- \rightarrow -glucopiranosil}-(1 \rightarrow 6)-1,2:3,4-di-*O*-isopropiliden- α -*D*-galactopiranososa 66 α y 66 β , respectivamente, así como de trazas del triacetato 57 proveniente de la hidrólisis del bromuro 26. Los rendimientos que se recogen en la Tabla del Esquema 21 se refieren a los productos puros obtenidos por cromatografía del producto bruto de reacción en columna de gel de sílice. Todos los ensayos se han realizado en atmósfera de argón y utilizando tamiz molecular como desecante.

Cuando se empleó carbonato de plata como catalizador se detectó (c.c.f., cloroformo-acetona 4:1), en algunos de los ensayos, la presencia de cantidades minoritarias de otro producto de R_f 0.62. Se trata de una sustancia muy cristalina e insoluble en los disolventes usuales, que se aisló, por separación cromatográfica en gel de sílice, con un rendimiento del 1.5%. Sin embargo, este resultado no es reproducible, no consiguiéndose obtener el compuesto en otros ensayos. A esta sustancia, por las razones que más tarde se comentan, se le asigna provisionalmente la estructura de glicósido de enol interno 67.



Catalizador

Disolvente

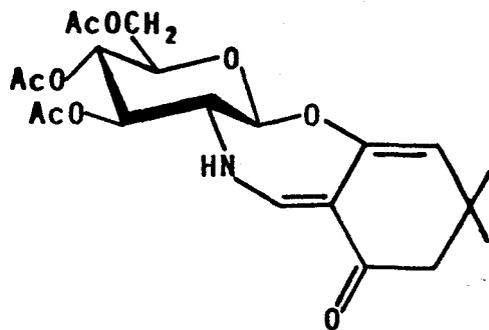
Rendimiento(%)

Ag_2CO_3
triflato de plata
 $\text{Hg}(\text{CN})_2$

benceno
 CH_2Cl_2 - Et_2O
acetonitrilo

66a	66b
5	34
7	27
5	27

Esquema 21



Las constantes físicas de 66 α y 66 β así como el análisis elemental y los datos espectrales de U.V. e I.R. de 66 β se encuentran en la Parte Experimental y estuvieron de acuerdo con las estructuras propuestas. Los valores de las rotaciones ópticas confirman las configuraciones asignadas a cada isómero (+69° para 66 α y -11.5° para 66 β).

Los datos espectrales de ^{13}C -RMN de 66 β y de ^1H -RMN de 66 α y 66 β se encuentran en las Tablas XIX y XX, respectivamente. En las figuras 10 y 11 se reproducen los espectros de ^1H -RMN de ambos isómeros. Se han podido asignar, con la ayuda de experimentos de doble resonancia, las señales correspondientes a todos los protones de azúcar, tanto de la unidad de glucosa como de la de galactosa. La disposición del enlace glicosídico queda establecida por el valor de la constante de acoplamiento $J_{1,2}$ de la unidad de glucosa, que es de 3.5 Hz para el

anómero α (66 α) y de 8.1 Hz para el anómero β (66 β).

Las constantes físicas y los datos analíticos y espectrales (U.V. e I.R.) del compuesto 67 se encuentran en la Tabla XXI. De la fórmula molecular de esta sustancia ($C_{21}H_{27}NO_7$) se deduce que se ha formado a partir del bromuro de glucosilo 26 por pérdida de una molécula de bromuro de hidrógeno y a la misma conclusión se llega del recuento de carbonos y protones en los espectros de ^{13}C -RMN y 1H -RMN. Estos espectros (Tablas XXII y XXIII y Figuras 12 y 13) indican también que se trata de un glicósido 3,4,6-tri-*O*-acetilado de la 2-amino-2-desoxi- β -*D*-glucopiranososa. En el espectro de U.V. se observa un máximo a 319 nm desplazado batocromicamente con respecto al que presentan, a 305 nm, los alquil glicósidos tales como los compuestos 61-64, que contienen la agrupación 4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetilamino, lo que sugiere la existencia en 67 de un sistema conjugado más extenso. La existencia de un solo grupo carbonilo en la molécula se deduce de la presencia de una única banda de C=O a 1665 cm^{-1} en el espectro de I.R. y de una sola señal de C=O a δ 199.55 p.p.m. en el espectro de ^{13}C -RMN. En el espectro de 1H -RMN aparecen dos señales de protones olefínicos a δ 7.29 (doblete, 1H, $J_{NH,=CH}$ 12.4 Hz, =CH-N) y 4.62 p.p.m. (singulete, 1H, H-3') y en el de ^{13}C -RMN cuatro señales correspondientes a protones olefínicos a δ 149.94 (C-2'), 146.77 (=CH-N), 103.61 (C-1') y 101.78 p.p.m. (C-3'). La constante de acoplamiento $J_{1,2}$ en el espectro de 1H -RMN es de 8.1 Hz, lo que está de acuerdo

con la configuración β asignada. Los espectros de ^{13}C -RMN y ^1H -RMN de la parte de azúcar son similares a los de los compuestos 61-64.

2.6.3.- Mecanismo de la reacción

La alta estereoselectividad observada en estas reacciones, y el aislamiento del glicósido interno 67, sugiere la posibilidad de asistencia anquimérica por parte del grupo 4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetilo, similar al postulado para el grupo ftalimido³⁵. El grupo 4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetilo contiene un sistema electrónico altamente deslocalizado, siendo por ello muy polar, con gran acumulación de carga negativa en los grupos C=O, y muy polarizable³.

El bromuro de glucosilo 26 puede adoptar la conformación 26A, y el "par-iónico interno" formado por pérdida del ión bromuro podría ser el intermedio de la reacción. Si esto es así, la cara α del anillo de glucopiranososa quedaría impedida, y el ataque del alcohol tendría lugar por la cara β (Esquema 22).

La formación del compuesto tricíclico 67 se podría explicar por un ataque intramolecular de uno de los grupos carbonilo por la cara β . El ataque por la cara α puede quedar impedido por efectos estéricos, tal y como parece observarse del estudio de modelos moleculares.

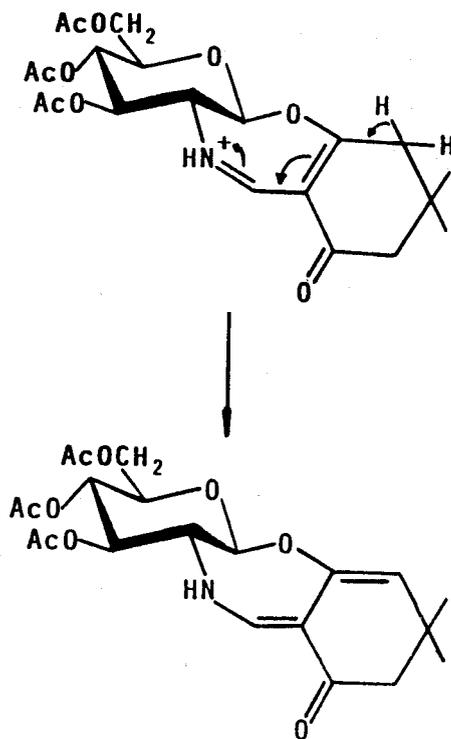
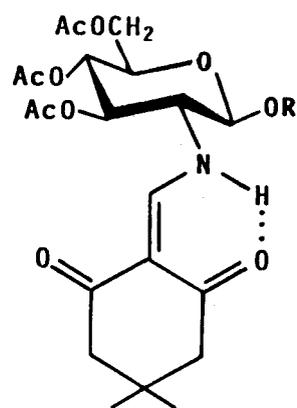
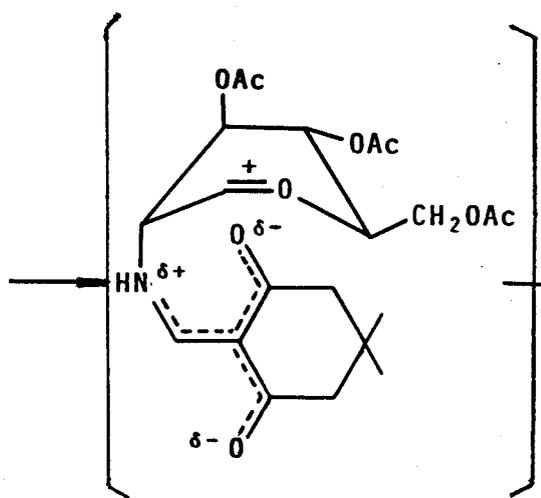
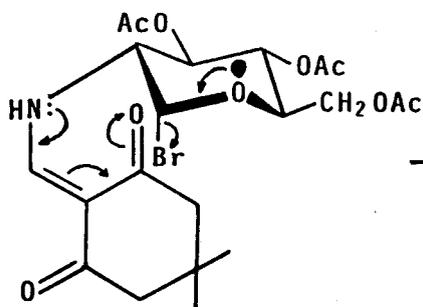
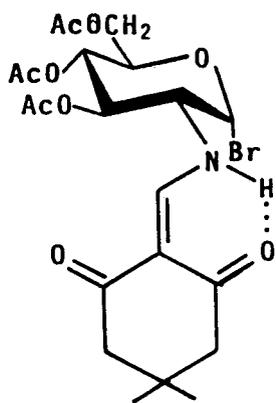
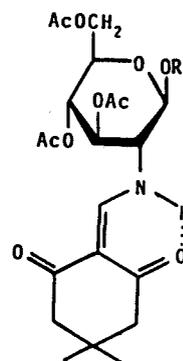


TABLA XVI

Datos de ^{13}C -RMN^{a, b} de los compuestos 62, 63 y 64

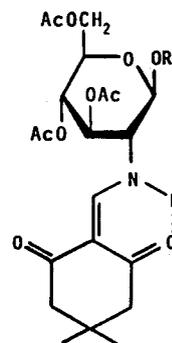


	62 ^c	63 ^d	64 ^e
R	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ -CH=CH ₂	ciclo-C ₆ H ₁₁
C-1	99.90	99.19	99.29
C-2	68.75	67.84	68.61
C-3	73.65	71.71	71.87
C-4	64.15	63.98	64.08
C-5	72.15*	71.71	71.87
C-6	62.30	61.59	62.08
C-1'	159.00	158.75	158.82
C-2'	108.55	108.24	108.36
OR	72.35*	132.52	32.97
	23.20	118.37	30.86
		70.25	25.28
			23.33
			23.22
C=O	199.40	199.42	199.10
	195.80	195.95	195.50
Me	28.70	28.45	28.60
	28.30	28.15	27.95
-CH ₂ -	51.60	51.18	51.40
	51.40	50.96	51.17
-C-	31.10	30.90	31.12
OAc	170.40	170.45	170.19
	170.00	169.90	169.79
	169.40	169.27	169.29
	20.60	20.57	20.24
	20.50	20.42	
	20.40	20.30	

^aDesplazamientos químicos en p.p.m. con T.M.S. como referencia interna. ^bEn CDCl₃.
^cA 20 MHz. ^dA 50.3 MHz. *Señales en principio intercambiables.

TABLA XVII

Datos de $^1\text{H-RMN}^{\text{a,b,c,d}}$ de los compuestos 62, 63 y 64

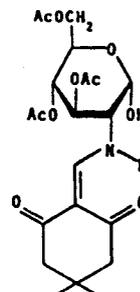


	62	63 ^e	64
R	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	ciclo- C_6H_{11}
H-1	4.50d ($J_{1,2} \sim 8.0$)	4.49d ($J_{1,2} \sim 8.1$)	4.54d ($J_{1,2} \sim 8.0$)
H-2	3.33td ($J_{2,3} \sim 9.5$) ($J_{2,\text{NH}} \sim 9.5$)	3.35c ($J_{2,3} \sim 9.0$) ($J_{2,\text{NH}} \sim 8.9$)	3.35td ($J_{2,3} \sim 9.4$) ($J_{2,\text{NH}} \sim 9$)
H-3	5.25t ($J_{3,4} \sim 9.5$)	5.20t ($J_{3,4} \sim 9.5$)	5.25t ($J_{3,4} \sim 9.4$)
H-4	5.08t ($J_{4,5} \sim 9.5$)	5.04t ($J_{4,5} \sim 9.5$)	5.09t ($J_{4,5} \sim 9.4$)
H-5	3.73ddd ($J_{5,6} \sim 5.0$) ($J_{5,6'} \sim 2.5$)	3.67ddd ($J_{5,6} \sim 5.0$) ($J_{5,6'} \sim 2.2$)	3.71ddd ($J_{5,6} \sim 4.8$) ($J_{5,6'} \sim 2.5$)
H-6	4.30dd ($J_{6,6'} \sim -12.4$)	4.26dd ($J_{6,6'} \sim -14.8$)	4.32dd ($J_{6,6'} \sim -12.4$)
H-6'	4.13dd	4.08dd	4.32dd
OR	3.92m 2.46d 1.06d	5.37m(Ha) 5.14dd(Hb) 5.16dd(Hc) 3.97-4.35m ^f ($J_{a,b} \sim 9.0$) ($J_{a,c} \sim 18.6$) ($J_{b,c} \sim 1.4$)	3.6m 1-2m
=CH	8.09d	8.02d	8.10d
Me	1.03s	0.98s	1.04s 1.03s
$-\text{CH}_2-$	2.38s 2.34s	2.32s 2.28s	2.38s 2.34s
OAc	2.10s 2.04s 2.02s	2.05s 1.98s 1.96s	2.10s 2.04s 2.02s

^aA 200 MHz. ^bDesplazamientos químicos en p.p.m. con T.M.S. como referencia interna. ^cConstantes de acoplamiento en Hz. ^dEn CDCl_3 . ^eLos protones del grupo alilo se han nombrado de la siguiente forma: $-\text{OCH}-\text{CH}=\text{C} \begin{matrix} \text{Hb} \\ \text{Hc} \end{matrix}$. ^fOcultada por H-6 y H-6'.

TABLA XVIII

Datos de $^1\text{H-RMN}^{\text{a,b,c,d}}$ del compuesto 57

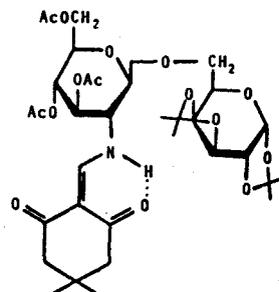


H-1	5.93d ($J_{1,2} = 3.7$)
H-2	3.45m ($J_{2,3} = 9.4$) ($J_{2,NH} = 9.0$)
H-3	<u>e</u>
H-4	<u>e</u>
H-5	<u>f</u>
H-6	<u>f</u>
H-6'	<u>f</u>
OH	<u>e</u>
=CH	8.10d ($J_{-CH,NH} = 14.6$)
NH	10.95dd
Me	1.04s
-CH ₂ -	2.36s 2.33s
OAc	2.10s

^aA 80 MHz. ^bDesplazamientos químicos en p.p.m. con T.M.S. como referencia interna. ^cConstantes de acoplamiento en Hz. ^dEn CDCl_3 . ^eSeñal compleja entre 4.9 y 5.6 p.p.m. para H-3, H-4 y OH. ^fSeñal compleja entre 4.0 y 4.5 p.p.m. para H-5, H-6 y H-6'.

TABLA XIX

Datos de ^{13}C -RMN^{a, b, c, d} del compuesto 668

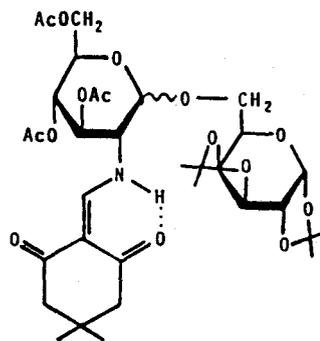


C-1	100.90	C-1	95.90
C-2	67.90	C-2	70.40*
C-3	71.70	C-3	70.10
C-4	64.05	C-4	67.00
C-5	70.80*	C-5	71.70
C-6	61.60	C-6	69.10
C-1'	158.80	>CMe ₂	109.20
C-2'	108.40		108.30
C=O	199.10		25.70
	195.80		24.75
			24.10
Me	28.60		
	28.20		
-CH ₂ -	51.10		
	51.00		
 -C- 	30.80		
OAc	170.40		
	169.80		
	169.30		
	28.60		
	28.20		

^aA 50.3 MHz. ^bDesplazamientos químicos en p.p.m. con T.M.S. como referencia interna. ^cEn CDCl₃. ^dLos superíndices 1 se refieren a la unidad de glucosa y los superíndices 2 a la de galactosa. *Señales en principio intercambiables.

TABLA XX

Datos de $^1\text{H-RMN}$ ^{a.b.c.d} de los compuestos 66a y 66b



	66b	66a
H-1 ¹	4.62d ($J_{1^1,2^1} = 8.1$)	5.05d ($J_{1^1,2^1} = 3.5$)
H-2 ¹	3.42ddd ($J_{2^1,3^1} = 9.5$) ($J_{2^1,NH} = 8.0$)	3.53ddd ($J_{2^1,3^1} = 2.5$) ($J_{2^1,NH} = 9.7$)
H-3 ¹	5.24t ($J_{3^1,4^1} = 9.5$)	5.34t ($J_{3^1,4^1} = 9.7$)
H-4 ¹	5.08t ($J_{4^1,5^1} = 9.5$)	5.07t ($J_{4^1,5^1} = 9.7$)
H-5 ¹	e	f
H-6 ¹	4.32dd ($J_{5^1,6^1} = 4.6$) ($J_{6^1,6^1} = 12.3$)	4.36dd ($J_{5^1,6^1} = 3.3$) ($J_{6^1,6^1} = 12.0$)
H-6 ¹ ¹	4.13dd ($J_{5^1,6^1} = 2.5$)	4.08dd ($J_{5^1,6^1} = 2.0$)
=CH	8.03d ($J_{-CH,NH} = 13.2$)	8.01d ($J_{-CH,NH} = 13.6$)
NH	11.04dd	10.90dd
Me	1.05s 1.03s	1.04s 1.02s
-CH ₂ -	2.35s 2.32s	2.35s 2.32s
OAc	2.10s 2.04s 2.00s	2.11s 2.03s 1.97s
H-1 ²	5.42d ($J_{1^2,2^2} = 5.0$)	5.51d ($J_{1^2,2^2} = 4.8$)
H-2 ²	4.26dd ($J_{2^2,3^2} = 2.5$)	4.33dd ($J_{2^2,3^2} = 2.3$)
H-3 ²	4.55dd ($J_{3^2,4^2} = 7.9$)	4.66dd ($J_{3^2,4^2} = 7.8$)
H-4	4.17dd	4.47dd

TABLA XX (continuación)

	66 ^b	66 ^a
	(J _{4,5} ² = 1.8)	(J _{4,5} ² = 1.9)
H-5 ²	3.86ddd	4.18m
	(J _{5,6} ² = 4.1)	(J _{5,6} ² = 6.3)
	(J _{5,6'² = 6.9)}	(J _{5,6'² = 7.3)}
H-6 ²	4.00dd	4.36dd
	(J _{6,6'² = 10.8)}	(J _{6,6'² = 10.1)}
Me	1.43s	1.61s
	1.42s	1.40s
	1.32s	1.35s
	1.29s	1.26s

^aA 200 MHz. ^bDesplazamientos químicos en p.p.m. con T.M.S. como referencia interna. ^cEn CDCl₃. ^dLos superíndices 1 se refieren a la unidad de glucosa y los superíndices 2 a la de galactosa. ^eOculto por H-6¹. ^fOculto por H-6 y H-6¹.

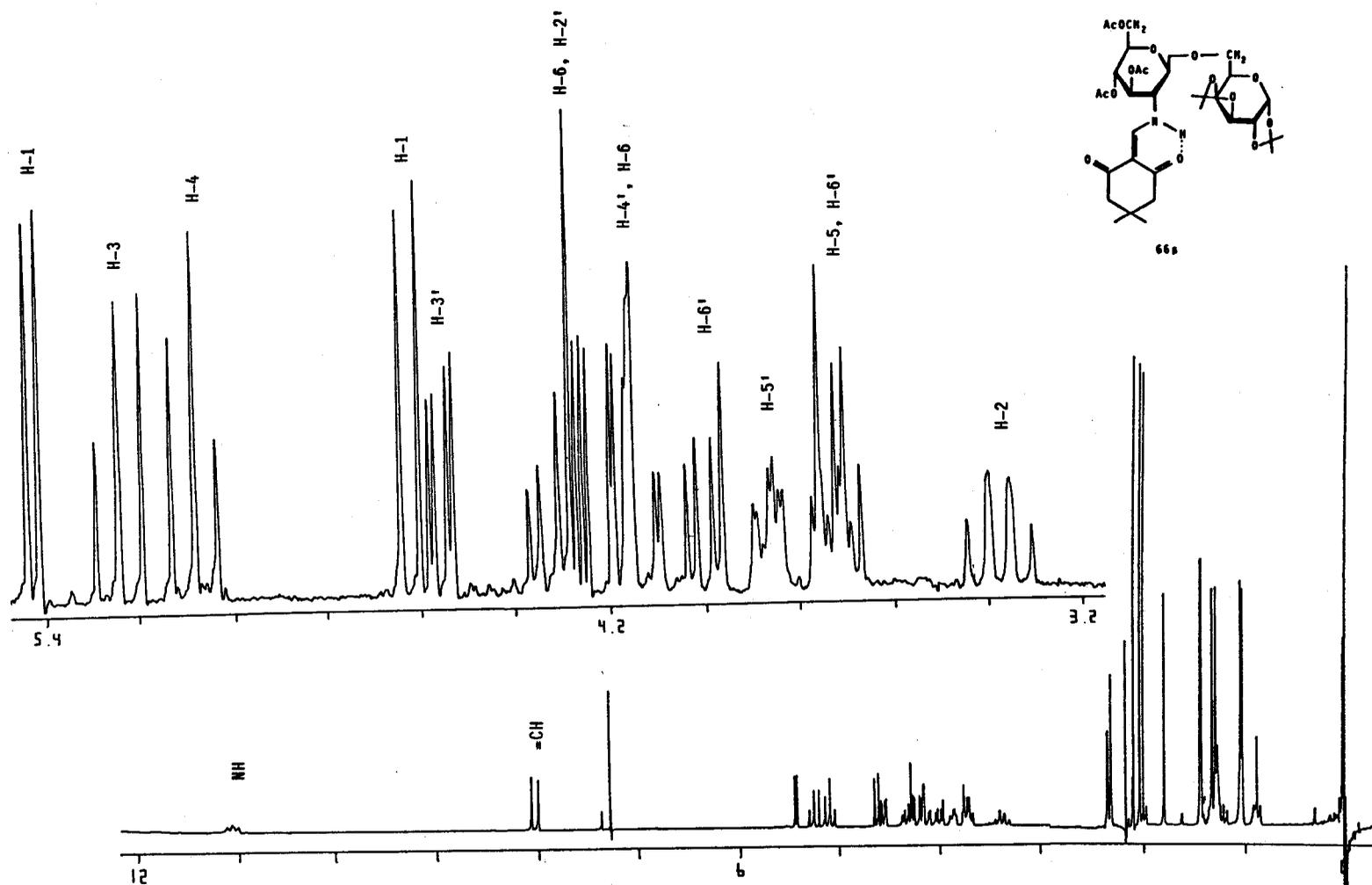


Figura 10. Espectro de $^1\text{H-RMN}$ a 200 MHz en CDCl_3 de la $\beta\text{-D-glucopiranosil}-\{3,4,6\text{-tri-O-acetil-2-desoxi-2-}[(4,4\text{-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]-(1+6)-1,2:3,4\text{-di-O-isopropiliden-}\alpha\text{-D-galactopiranosil}\}$ (668).

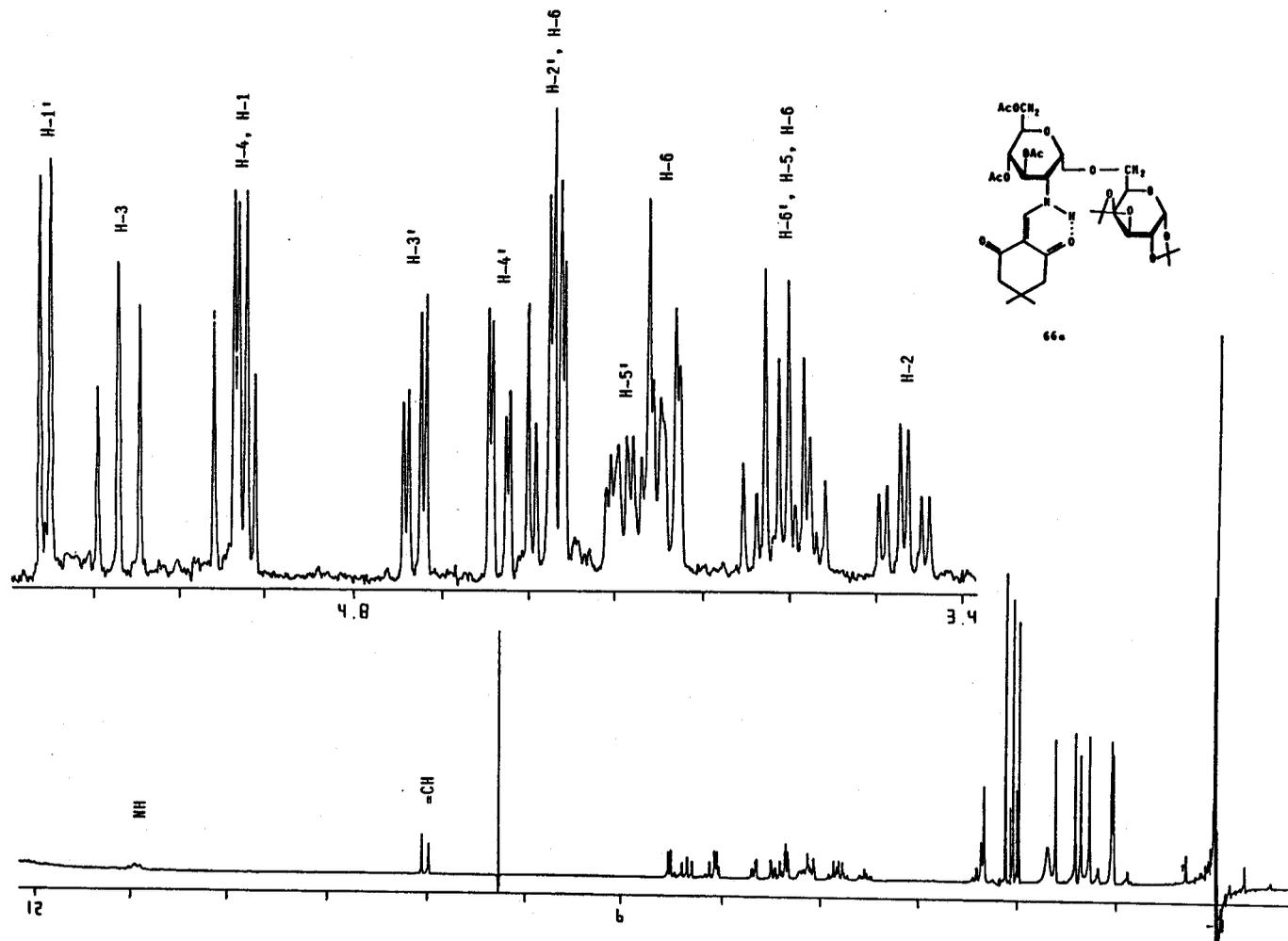
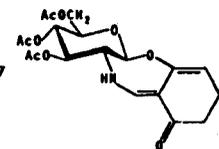


Figura 11. Espectro de $^1\text{H-RMN}$ a 200 MHz en CDCl_3 de la α - D -{3,4,6-tri- O -acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]- α - D -glucopiranosil}-(1+6)-1,2:3,4-di- O -isopropiliden- α - D -galactopiranososa (66a).

TABLA XXI

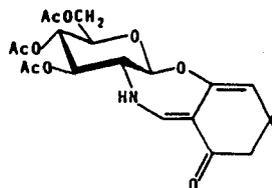
Propiedades físicas y datos analíticos y espectrales de U.V. e I.R. del compuesto 67



P.F. (°C)	Absorción U.V. (CH ₂ Cl ₂)		Absorción I.R. (KBr)				Análisis					
	λ_{max} (nm)	Log ϵ	NH	C=O	C=C	C=C-NH	Calculado			Encontrado		
							<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
245-248	248	4.31	3240D	1665F	1630M	1580F	57.66	6.22	3.20	57.56	6.16	3.00
	317	4.23										
	340	4.49										

TABLA XXII

Datos de ^{13}C -RMN^{a, b, c} del compuesto 67

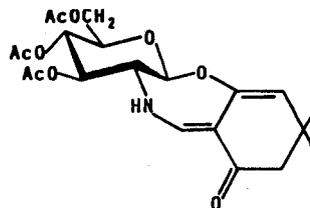


C-1	100.98
C-2	62.80
C-3	71.77
C-4	68.58
C-5	72.39
C-6	62.64
=CH-NH-	146.77
C-1'	103.61
C-2'	149.94
C-3'	101.78
C-4'	32.35
C-5'	52.42
C-6'	199.55
Me	31.25
	29.74
OAc	171.00
	170.91
	170.04
	21.24
	21.15
	21.07

^aA 50.3 MHz. ^bDesplazamientos químicos en p.p.m. con T.M.S. como referencia interna. ^cEn CDCl_3 .

TABLA XXIII

Datos de $^1\text{H-RMN}^{\text{a, b, c}}$ del compuesto 67



H-1	4.75d
H-2	3.45m
H-3	<u>d</u>
H-4	<u>d</u>
H-5	3.83m
H-6	4.30dd
H-6'	4.15dd
=CH-NH-	7.29d
NH	9.45dd
H-3'	4.62s
2 H-5'	2.25s
Me	1.06s
	1.03s
OAc	2.10s
	2.06s

^aA 200 MHz. ^bDesplazamientos químicos en p.p.m. con T.M.S. como referencia interna. ^cEn CDCl_3 . ^f Señal compleja entre 5.1 y 5.3 p.p.m. para H-3 y H-4.

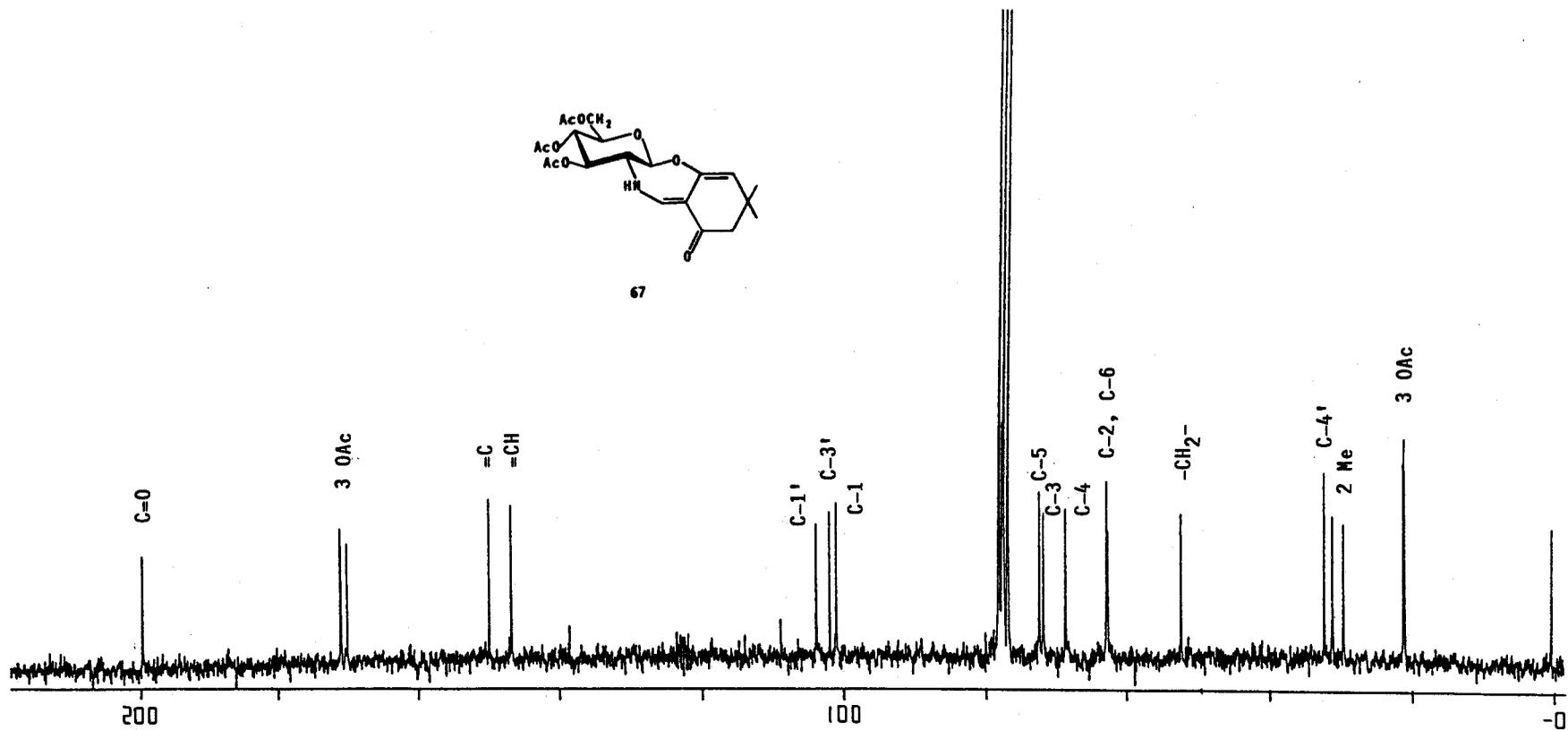


Figura 12. Espectro de ¹³C-RMN a 50.4 MHz en CDCl₃ de la 3,4,6-tri-O-acetil-1,2'-anhidro-2-desoxi-2-[(2'-hidroxi-4',4'-dimetil-6'-oxo-2'-ciclohexilidenmetil)amino]-β-D-glucopiranososa (67).

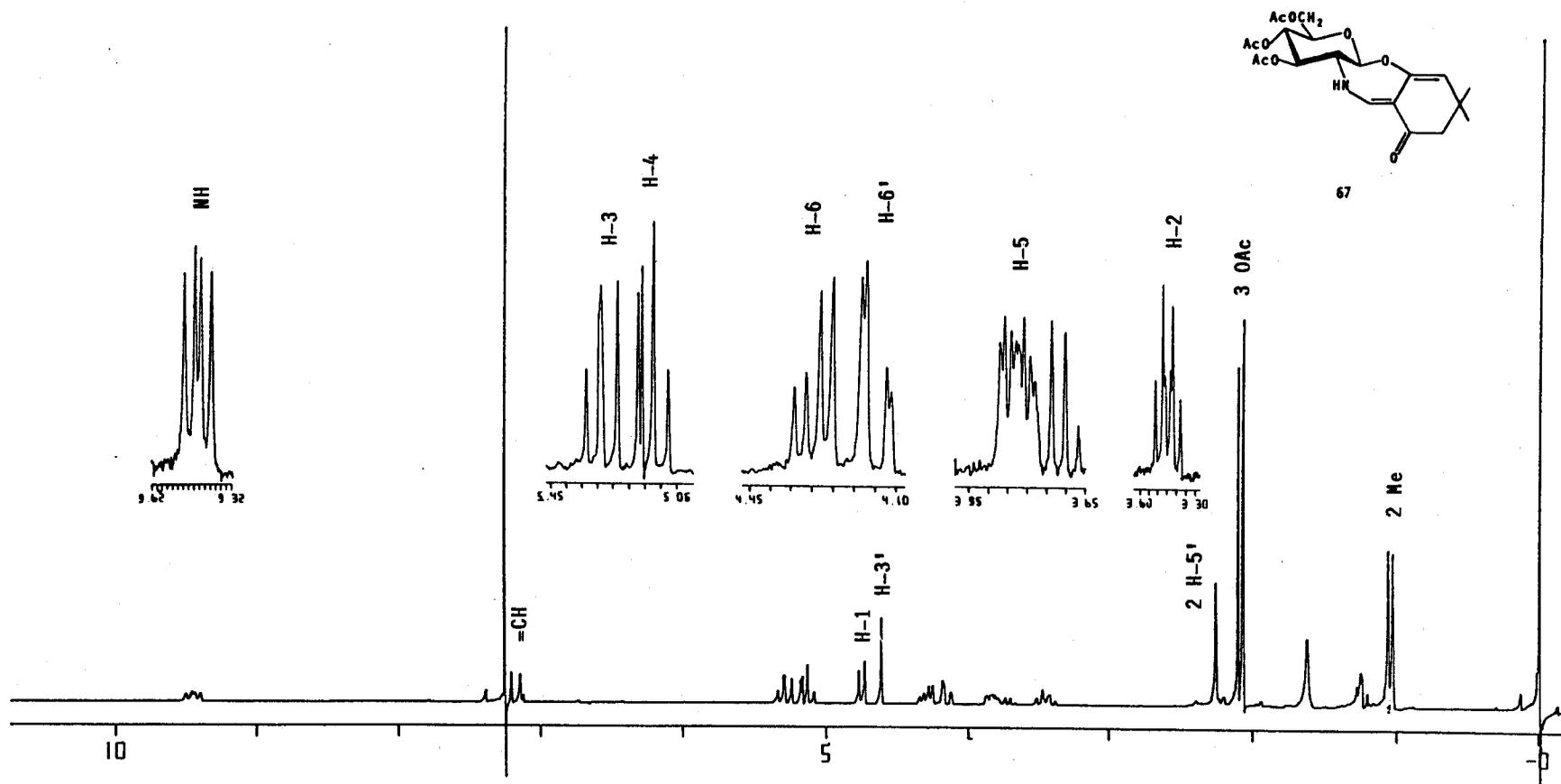
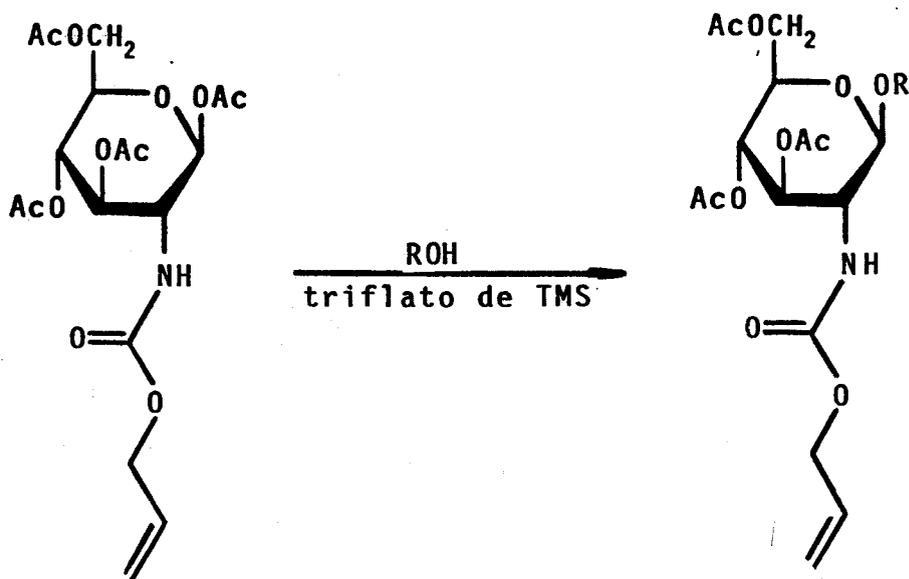


Figura 13. Espectro de $^1\text{H-RMN}$ a 200 MHz en CDCl_3 de la 3,4,6-tri-O-acetil-1,2'-anhidro-2'-desoxi-2-[(2'-hidroxi-4',4'-dimetil-6'-oxo-2'-ciclohexilidenmetil)amino]- β -D-glucopiranos (67).

2.7.- Ensayos de glicosidación utilizando la 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]- β -*D*-glucopiranososa (28 β) y triflato de trimetilsililo como promotor.

Una variante de la reacción de Koenigs-Knorr consiste en el uso de β -1-*O*-acetatos en sustitución de los clásicos haluros de glicosilo, utilizando triflato de trimetilsililo como catalizador⁴⁰. El procedimiento ha sido recientemente aplicado¹⁶ para la preparación de β -glicósidos y disacáridos de la glucosamina a través del *N*-aliloxicarbonil derivado (68) (Esquema 23).



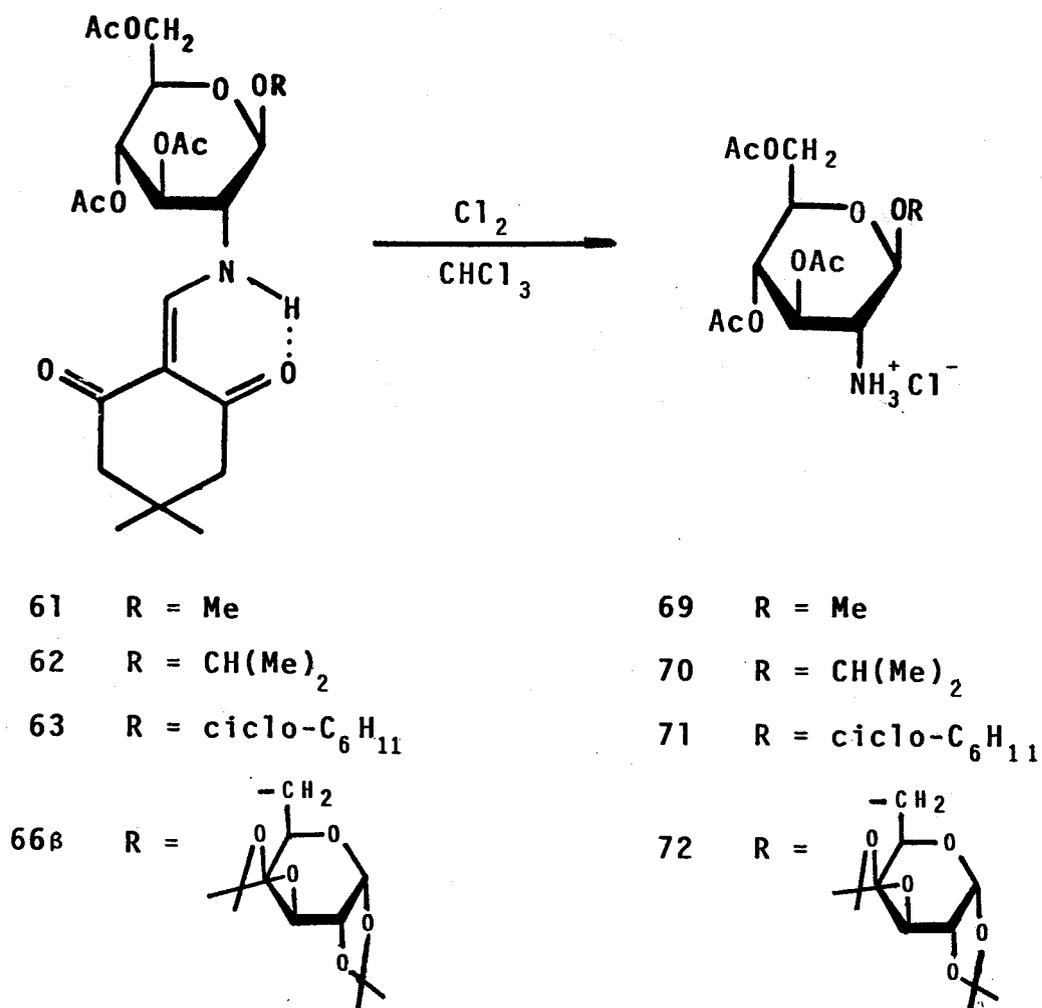
Esquema 23

Los rendimientos de estas reacciones son bastante buenos (95-66%) y, en el caso de alcoholes secundarios, superan a los obtenidos a partir del bromuro de glucosilo correspondiente¹⁶.

A la vista de estos hechos, y dada la facilidad de obtención del β -tetraacetato 28 β , hemos ensayado este procedimiento. Como alcoholes se han empleado metanol y 1,2:3,4-di-*O*-isopropiliden- α -*D*-galactopiranososa (65). Las reacciones se han llevado a cabo en atmósfera de argón a -35°C y, para 65, se utilizó diclorometano como disolvente. En ningún caso, según demostraron los cromatogramas y espectros de ¹H-RMN, se formaron los glicósidos esperados 61 y 66 β , recuperándose finalmente los productos de partida inalterados.

2.8.- Obtención de 2-amino-2-desoxi-β-D-glucopiranósidos

La *N*-desprotección de los glicósidos 61, 62, 64 y 66β se ha llevado a cabo por tratamiento con cloro. El procedimiento ha consistido en añadir, hasta coloración débilmente amarilla, una disolución saturada de cloro en cloroformo a otra del enamínoglicósido en el mismo disolvente. Después de 15-30 minutos, los hidroccloruros de los glicósidos *O*-acetilados 69-72 cristalizaron del medio de reacción, por tratamiento con éter, con excelentes rendimientos (Esquema 24).



Esquema 24

<u>Enamino glicósido</u>	<u>Amino glicósido</u>	<u>Rendimiento (%)</u>
61	Hidrocloruro del metil 3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-2-amino-2-desoxi- β -D-gluco- piranósido (69)	91
62	Hidrocloruro del isopro- pil 3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-2- amino-2-desoxi- β -D-gluco- piranósido (70)	95
64	Hidrocloruro del ciclohe- xil 3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-2- amino-2-desoxi- β -D-gluco- piranósido (71)	98
66 β	Hidrocloruro del <i>O</i> -(3,4,6-tri- - <i>O</i> -acetil-2-amino-2-desoxi- β - -D-glucopiranosil)-(1-6)- -1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropiliden- - α -D-galactopiranososa (72)	85

Esquema 24

Las constantes físicas y análisis elementales de los compuestos 69-72 se encuentran en la Parte

Experimental.

Este procedimiento no se pudo aplicar al alil glicósido 63, por contener la molécula un doble enlace susceptible de adicionar cloro. Para este compuesto, la escisión del grupo protector se llevó a cabo mediante hidrólisis básica con Amberlita IRA-400 (HO^-). Se obtuvo así el glicósido *N*-desprotegido y *O*-desacetilado 73 con un rendimiento del 89%. El producto amorfo se caracterizó a través de su conocido³ *N*-acetil derivado cristalino.

PARTE EXPERIMENTAL

3.1.- Métodos generales

Los puntos de fusión (P.F.) se determinaron en un aparato de la casa Buchi mod. Dr. Tottoli; están sin corregir y se refieren a muestras secadas sobre cloruro de calcio en desecadores.

El secado de las disoluciones se llevó a cabo con sulfato sódico o magnésico anhidro.

Las evaporaciones de disolventes se efectuaron a temperaturas inferiores a 60°C a presión reducida (15 a 25 mm de Hg).

Las rotaciones ópticas se midieron en un polarímetro automático Perkin-Elmer mod. 241 MC, empleando luz amarilla de sodio ($\lambda=5839 \text{ \AA}$). La notación utilizada para los poderes rotatorios específicos a esta longitud de onda es $[\alpha]_D^t$

Los análisis elementales se han realizado en el Instituto de Química Orgánica General del C.S.I.C (Madrid) y en el Departamento de Química Analítica de la Facultad de Química de la Universidad de Sevilla.

Los disolventes para espectroscopía (Merck-Uvasol) se utilizaron en el estado suministrado por las casas comerciales.

Espectros de U.V.

Se registraron en un espectrofotómetro Hewlett-Packard mod. 8450A y Perkin-Elmer Lambda 5. Se usaron disoluciones en metanol, etanol, agua o

cloroformo en concentraciones (c) comprendidas entre 10^{-4} y 10^{-5} M.

Espectro de I.R.

Se realizaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 299. Los espectros de muestra sólida se registraron en pastilla de bromuro potásico y los de sustancias siruposas en disolución de cloroformo usando celdas de 1, 0.5 y 0.1 mm de espesor y concentraciones de 0.01 a 0.04 M.

La posición de los máximos de absorción se indican en cm^{-1} y la intensidad de las bandas por las abreviaturas: mF (muy fuerte), F (fuerte), M (media), D (débil), mD (muy débil), h (hombro) y a (ancha).

Espectros de ^1H -RMN

Se registraron en espectrofotómetros Varian XL-80 (80 MHz) y XL-200 (200 MHz). Se usaron disoluciones de deuterocloroformo, dimetilsulfóxido- D_6 y óxido de deuterio. En las Tablas se dan los valores de los desplazamientos químicos (δ) en p.p.m. usando tetrametilsilano (T.M.S.) como referencia interna, y los valores de las constantes de acoplamiento (J) en Hz. Las abreviaturas utilizadas para indicar la multiplicidad de las señales son: s (singulete), d (doblete), t (triplete), c (cuartete) y m (multiplete).

Espectros de ^{13}C -RMN

Se registraron en un espectrómetro Varian XL-80

(20 MHz) y Varian XL-200 (50.3 MHz) en disoluciones de deuterocloroformo, dimetilsulfóxido-D₆ y óxido de deuterio, usando T.M.S. como referencia interna. Los espectros completamente desacoplados se tomaron usando la secuencia de pulsos MLEV-16. En algunos casos, para ayudar a la interpretación de los espectros, se tomaron también espectros usando la secuencia APT.

Espectros de masas

Se realizaron en un espectrómetro Kratos MS-80 RFA utilizando la técnica de impacto electrónico a 70 eV.

Cromatografía en capa fina (c.c.f.)

Esta técnica se empleó como método analítico cualitativo utilizando cromatoplatos preparados según la técnica de Stahl y col. o comerciales (Merck, 60F₂₅₄). La detección de sustancias con absorción en el ultravioleta se realizó por exposición a una fuente de dicha luz de longitud de onda 254 nm. Los reveladores empleados fueron ácido sulfúrico al 50% o yodo. Los eluyentes utilizados se indican en cada caso.

Cromatografía en columna

Este procedimiento se usó con fines preparativos. La técnica empleada ha sido la de columna húmeda usando gel de sílice Merck (0.063-0.200 cm) como soporte en proporción de 20 a 25 g de adsorbente por gramo de mezcla. El eluyente utilizado se especifica en cada caso. El

control de la separación se realizó mediante c.c.f.

3.2.- Productos comerciales

Se utilizaron los siguientes:

- Alcohol alílico (Merck)
- Alcohol bencílico (Merck)
- Acido oxálico (Merck)
- Anilina (Panreac)
- Benzoilacetona (Merck)
- Bromuro de acetilo (Merck)
- Carbón-paladio 10% (Merck)
- Cianuro de mercurio (II) (Merck)
- Hidrocloruro de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa (Merck)
- Cloruro de acetilo (Merck)
- Cloruro de mesilo (Merck)
- Cloruro de trietilamonio (Merck)
- Dimedona (Merck)
- Fenilhidracina (Merck)
- Glucosa (Panreac)
- Malonato de dietilo (Merck)
- Ortoformiato de trietilo (Merck)
- Resina Amberlita IRA-400 ($\bar{\text{O}}\text{H}$) (BDH)
- sym-Colidina (Merck)
- Triflato de plata (Merck)
- Triflato de trimetilsililo (Merck)

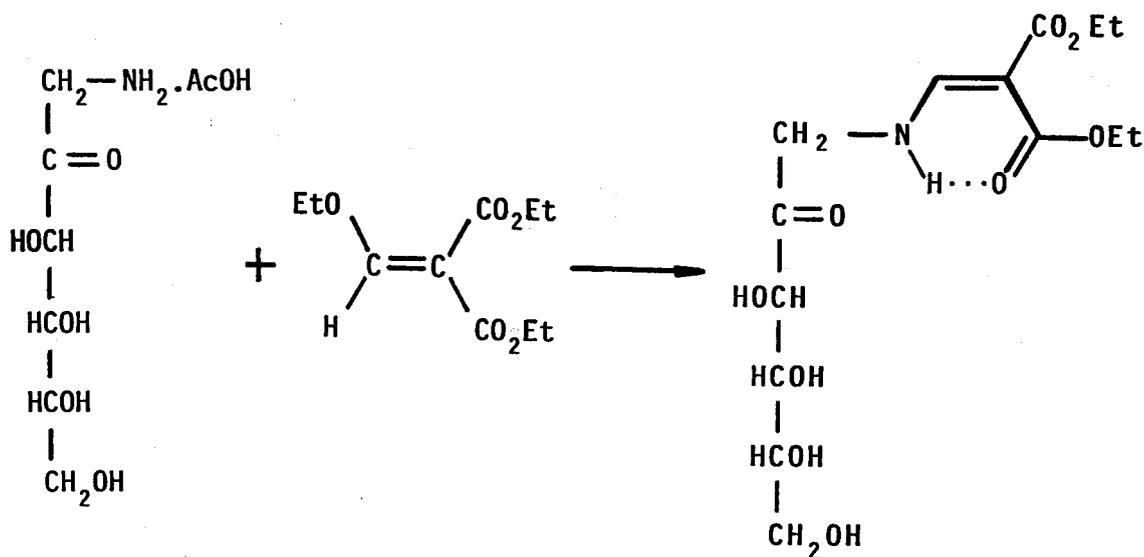
3.3.- Materias primas

Las siguientes sustancias se prepararon por los procedimientos descritos en la bibliografía:

- Acetato de 1-amino-1-desoxi-D-fructosa (30)⁴¹
- 1,2:3,4-Di-O-isopropilidén- α -D-galactopiranososa⁴²
- 3-Etoxi-2-etoxicarbonilacrilato de etilo (etoximetilén-malonato de dietilo)⁴³
- 1-Desoxi-1-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)-amino]-D-fructosa(32)¹⁴
- 2-Desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)-amino]- α -D-glucopiranososa (6)³
- 1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]- α -D-glucopiranososa (28 α)³

3.4.- Obtención de enaminonas de la 1-amino-1-desoxi-D-fructosa

3.4.1.- 1-Desoxi-1-[(2,2-dietoxicarbonilvinil)amino]-D-fructosa (33)



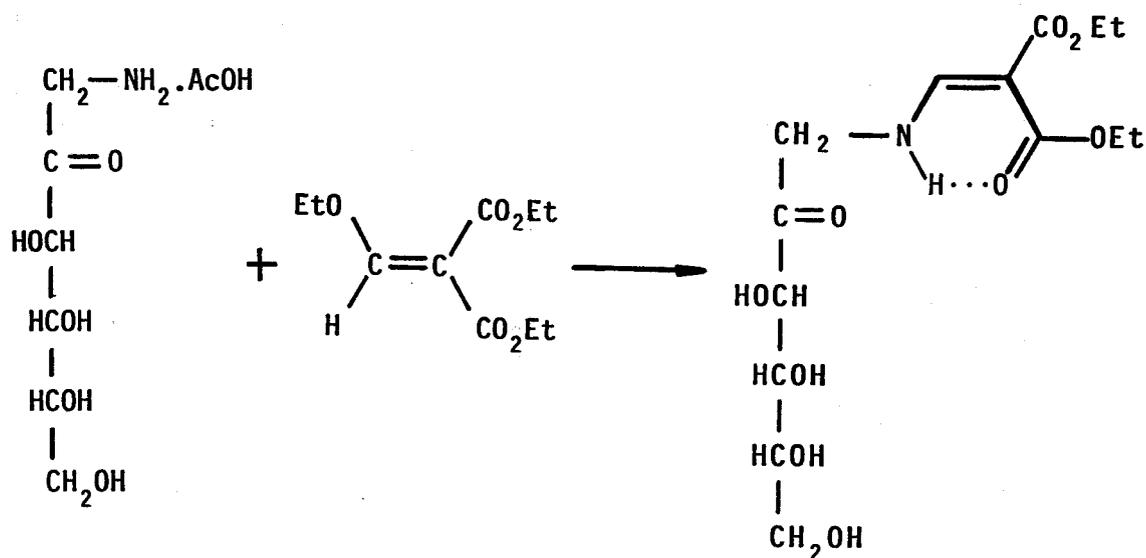
30

33

Se disolvieron 2.39 g (10.0 mmol) del acetato de 1-amino-1-desoxi-D-fructosa (30) y 0.53g (5 mmol) de carbonato sódico en 7.5 ml de agua. Se añadieron, con agitación, 2.71 g (12.0 mmol) de etoximetilenmalonato de dietilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La disolución se concentró a sequedad obteniéndose un residuo siruposo que dió origen a un sólido amorfo, cromatográficamente puro, por

3.4.- Obtención de enaminonas de la 1-amino-1-desoxi-D-fructosa

3.4.1.- 1-Desoxi-1-[(2,2-dietoxicarbonilvinil)amino]-D-fructosa (33)



30

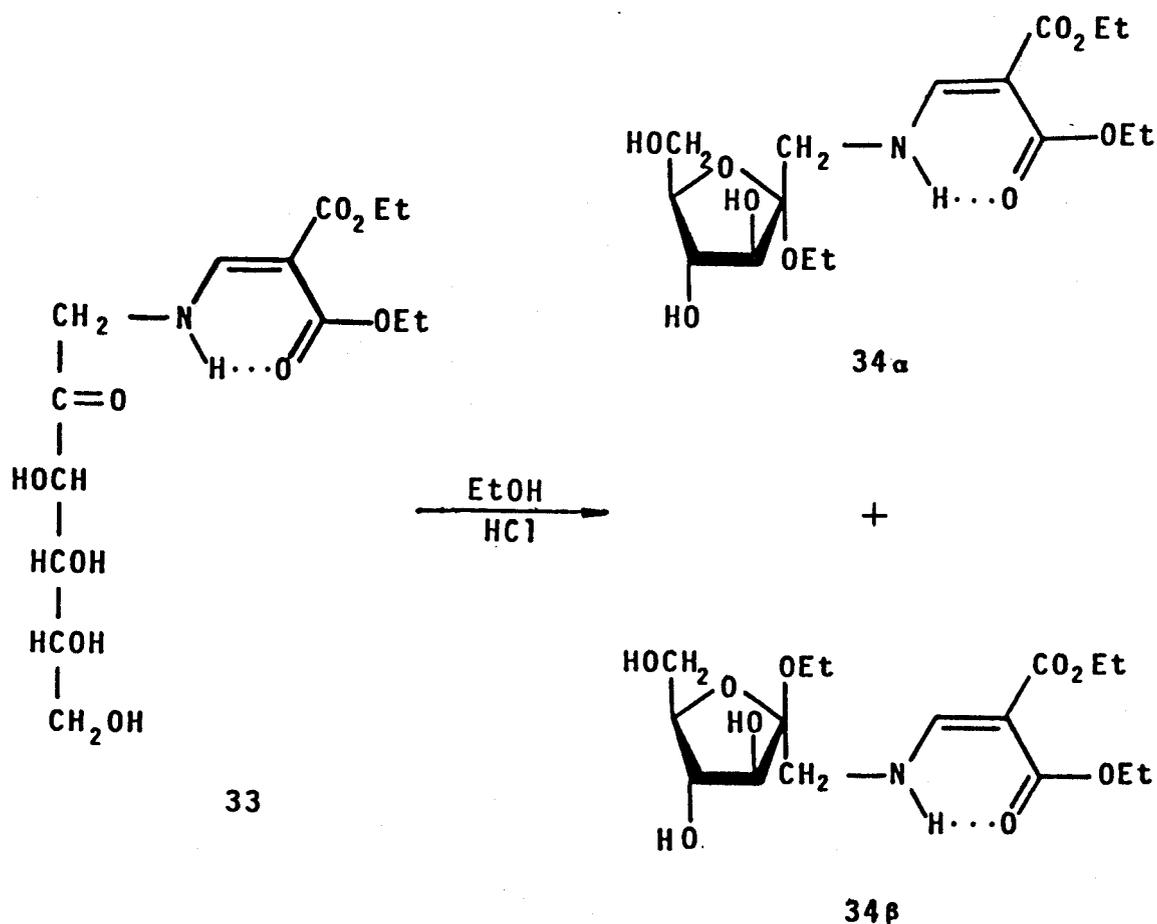
33

Se disolvieron 2.39 g (10.0 mmol) del acetato de 1-amino-1-desoxi-D-fructosa (30) y 0.53g (5 mmol) de carbonato sódico en 7.5 ml de agua. Se añadieron, con agitación, 2.71 g (12.0 mmol) de etoximetilenmalonato de dietilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La disolución se concentró a sequedad obteniéndose un residuo siruposo que dió origen a un sólido amorfo, cromatográficamente puro, por

benzoilacetona y 3.00 g (12.0 mmol) de acetato de 1-amino-1-desoxi-D-fructosa (30) en 50 mL de metanol absoluto se calentó a reflujo hasta disolución de los reactivos y luego durante 1 hora más. La disolución se concentró a vacío hasta iniciación de la cristalización y se dejó a 0° C durante una noche. Se obtuvieron 4.81 g (87%) del producto del título cromatográficamente puro. Se recristalizó de metanol, obteniéndose un sólido de P.F. 110-112° C (literatura¹⁷, P.F. 114-115° C); $[\alpha]_D^{26} -7^\circ$ (c 1, agua); ν_{\max}^{KBr} 1600F (C=O), 1580F (C=C-NH). Los datos de ¹³C-RMN se encuentran en la Tabla II.

3.5 Reacciones de glicosidación de Fischer utilizando amino enonas de la 1-amino-1-desoxi-D-fructosa. Síntesis de α y β fructofuranósidos.

3.5.1.- Glicosidación de la 1-desoxi-1-[(2,2-dietoxicarbonilvinil)amino]-D-fructosa (33) con etanol. Anómeros α y β del etil 1-desoxi-1-[(2,2-dietoxicarbonilvinil)amino]-D-fructofuranósido (34 α y 34 β).



Se disolvieron 2.95 g (8.40 mmol) de 33 en 130 mL de etanol seco que contenía cloruro de hidrógeno al 1.25%. La disolución se agitó a temperatura ambiente, y la reacción se siguió por c.c.f. (diclorometano-metanol 7:1). Al cabo de 1.5 horas los cromatogramas mostraron la desaparición de la amino enona de partida (R_F 0.49), y la presencia de dos nuevos productos de R_F 0.76 (34 α) y 0.65 (34 β). La mezcla de reacción se neutralizó con 17.3 g de carbonato básico de plomo (2 $PbCO_3 \cdot Pb(OH)_2$), se filtró y se concentró a sequedad. Se obtuvo un residuo siruposo que se cromatografió en una columna de gel de sílice (diclorometano-metanol 9:1, y luego 8:1), obteniéndose las siguientes fracciones:

A) 1.90 g (60%) de 34 α como un líquido siruposo de $[\alpha]_D^{20} +40^\circ$ (c 1.5, metanol); λ_{max}^{EtOH} 223 y 280 nm (log ϵ 4.07 y 4.34); $\nu_{max}^{CCl_4}$ 1710M, 1675F, 1655F y 1635F (C=O), 1610F (C=C-NH). Los datos de ^{13}C -RMN y 1H -RMN se encuentran en las Tablas IV y V.

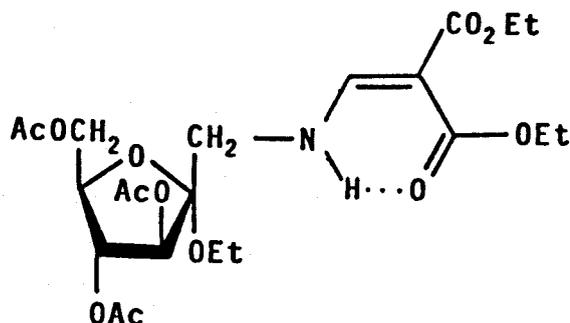
Análisis. Calculado para $C_{16}H_{27}NO_9$: C, 50.92; H, 7.21; N, 3.71. Encontrado C, 51.03; H, 7.27; N, 3.73.

B) 0.41 g (13%) de una mezcla de 34 α y 34 β .

C) 0.22 g (7%) de 34 β como un líquido siruposo de $[\alpha]_D^{19} 0^\circ$ (c 1.3, etanol); λ_{max}^{EtOH} 228 y 281 nm (log ϵ 3.40 y 4.16); ν_{max}^{KBr} 1715F, 1675F, 1655F y 1635mF (C=O), 1610hf (C=C-NH). Los datos de ^{13}C -RMN y de 1H -RMN se encuentran en las Tablas IV y V.

Análisis. Calculado para $C_{16}H_{27}NO_9$: C, 50.92; H, 7.21; N, 3.71. Encontrado: C, 50.39; H, 7.60; N, 3.47.

3.5.1.1.- Etil 3,4,6-tri-*O*-acetil-1-desoxi-1-[(2,2-dietoxycarbonilvinil)amino- α -*D*-fructofuranósido
(35 α)

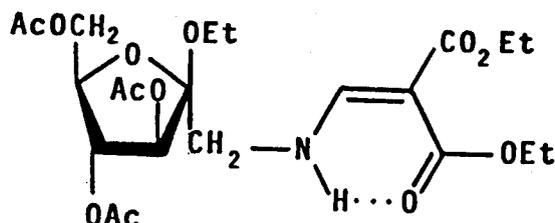


35 α

Se disolvieron 0.50 g (1.32 mmol) de 34 α en la mínima cantidad posible de piridina, añadiéndose 2 mL de anhídrido acético a 0° C. La mezcla de reacción se dejó estar a temperatura ambiente, consumiéndose la sustancia de partida en 15 minutos. La disolución se vertió sobre hielo picado y se obtuvo un precipitado blanco (0.56 g, 84%) del acetato 35 α puro cromatográficamente. Recristalizado de etanol, el nuevo compuesto presentó P.F. 87-89° C; $[\alpha]_D^{26} +42^\circ$ (c 1, cloroformo); $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 219 y 279 nm (log ϵ 4.14 y 4.40); ν_{\max}^{KBr} 1760F, 1745F y 1730F (C=O, AcO), 1680F, 1635F y 1625F (C=O), 1600F (C=C-NH). Los datos de ^{13}C -RMN y ^1H -RMN se encuentran en las Tablas IV y V.

Análisis. Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_{12}$: C, 52.48; H, 6.61; N, 2.78. Encontrado: C, 52.70; H, 6.71; N, 2.78.

3.5.1.2.- Etil 3,4,6-tri-*O*-acetil-1-desoxi-1-[(2,2-dietoxycarbonilvinil)amino]- β -*D*-fructofuranósido
(35 β)



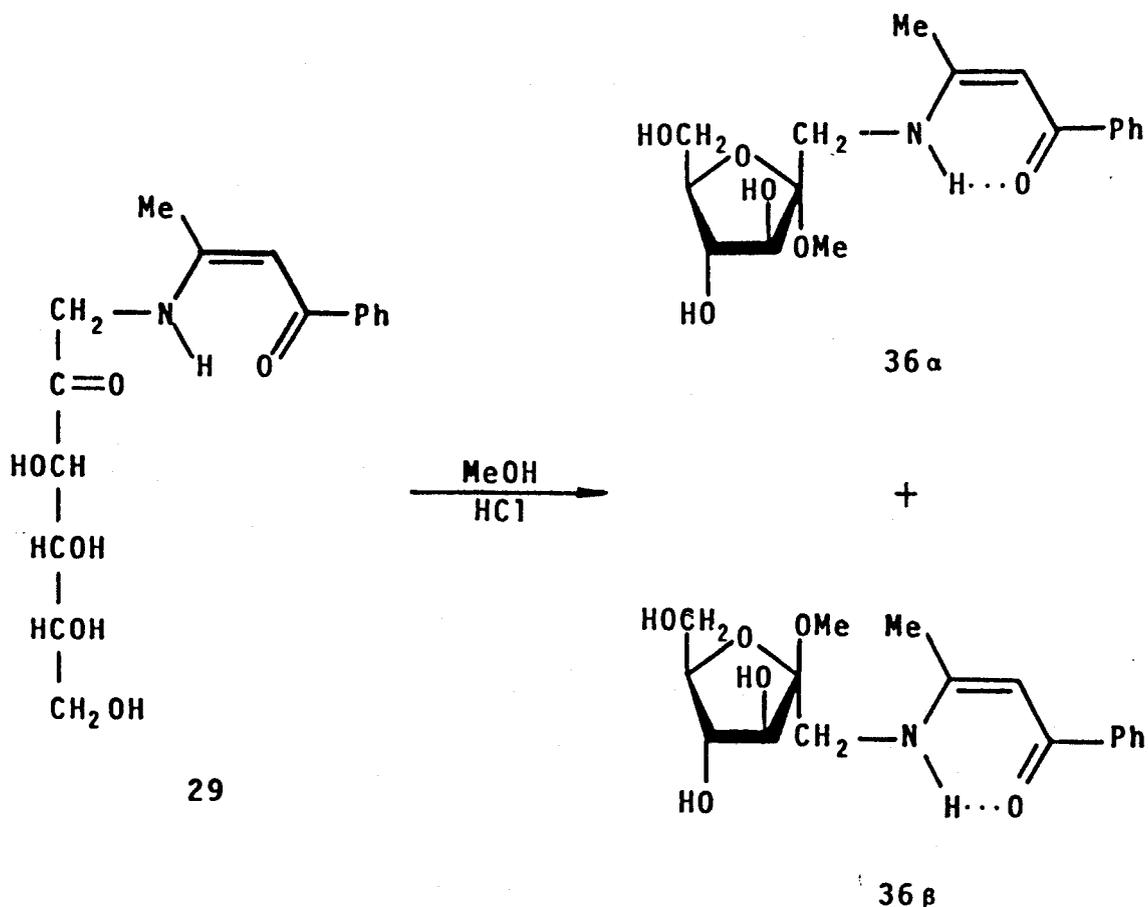
35 β

A 0.30 g (0.79 mmol) de 34 α disuelto en la mínima cantidad posible de piridina, se la añadieron 0.8 mL de anhídrido acético a 0° C. Después de 20 minutos a temperatura ambiente, se vertió la mezcla sobre hielo picado, separándose una sustancia siruposa que, junto con el sobrenadante, se extrajo con diclorometano, se lavó con disolución diluida de ácido sulfúrico, disolución saturada de bicarbonato sódico hasta neutralización, y agua. Después de secar y concentrar el extracto a sequedad se obtuvieron 0.31 g (77%) del producto del título como un líquido siruposo. La muestra analítica se obtuvo por purificación cromatográfica en una columna de gel de sílice usando éter-hexano 1:1 como eluyente. $[\alpha]_D^{26} -36^\circ$ (c 1, cloroformo); $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 205 y 279 nm (log ϵ 4.04 y 4.00); $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1740mF (C=O, AcO), 1680F y 1655F (C=O), 1605F (C=C-NH). Los datos de ^{13}C -RMN y ^1H -RMN se encuentran en

las Tablas IV y V.

Análisis. Calculado para $C_{22}H_{33}NO_{12}$: C, 52.48; H, 6.61; N, 2.78. Encontrado: C, 52.18; H, 6.58; N, 2.80.

3.5.2.- Glicosidación de la 1-desoxi-1-[(2-benzoil-1-metilvinil)amino]-D-fructosa (29) con metanol. Anómeros α y β del metil 1-desoxi-1-[(2-benzoil-1-metilvinil)amino]-D-fructofuranósido (36 α y 36 β).



Una disolución de 5.0 g (15.5 mmol) de 29 en 300 mL de metanol absoluto que contenía cloruro de hidrógeno al 1.25% se calentó a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 10 minutos. Al cabo de este tiempo los cromatogramas (diclorometano-metanol 7:1) mostraron la presencia de dos nuevos productos de R_F 0.74 (36 α) y 0.65 (36 β), así como pequeñas cantidades de la sustancia de partida 29 (R_F 0.51) y productos de descomposición ($R_F \sim 0$). La mezcla de reacción se neutralizó rápidamente con carbonato básico de plomo (40 g), se filtró y se concentró a sequedad, obteniéndose un producto siruposo del que, por tratamiento con metanol en frío, se separaron 1.64 g (32%) del metil α -D-fructofuranósido 36 α . El nuevo compuesto, recristalizado de metanol, presentó P.F. 147-148° C; $[\alpha]_D^{26} +104^\circ$ (c 0.5, metanol); λ_{max}^{EtOH} 243 y 344 nm (log ϵ 3.95 y 4.34); ν_{max}^{KBr} 1600cm⁻¹ (C=O) y 1580cm⁻¹ (C=C-NH). Los datos de ¹³C-RMN y ¹H-RMN se encuentran en las Tablas VI y VII.

Análisis. Calculado para C₁₇H₂₃NO₆: C, 60.52; H, 6.87; N, 4.15. Encontrado: C, 60.30; H, 6.69; N, 3.99.

El resto de la mezcla de reacción se cromatografió en una columna de gel de sílice utilizando diclorometano-metanol 9:1 como eluyente. Las fracciones obtenidas fueron las siguientes:

A) 0.35 g (7%) del metil α -D-fructofuranósido 36 α anteriormente descrito.

B) 0.50 g (10%) de una mezcla de 36 α y su β -anómero 36 β .

C) 0.20 g (4%) de 36 β como un sólido blanco

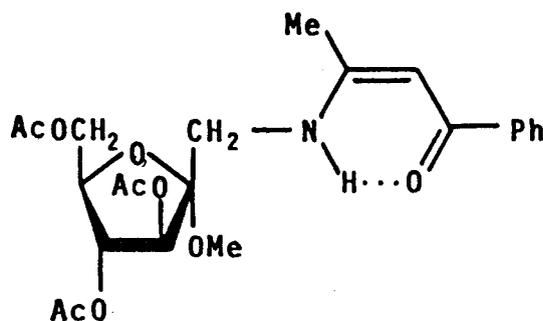
cromatográficamente puro que se recristalizó de metanol. P.F. 167-168° C; $[\alpha]_D^{19} +24$ (c 0.7, etanol); $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1600F (ν C=O), 1580F (C=C-NH). Los datos de ^{13}C -RMN y ^1H -RMN se encuentran en las Tablas VI y VII.

Análisis. Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_6$: C, 60.52; H, 6.87; N, 4.15. Encontrado: C, 60.52; H, 7.10; N, 4.05.

D) 0.13 g de una mezcla de 36 β y amino enona de partida.

E) 0.41 g (8%) de amino enona de partida.

3.5.2.1.- Metil 3,4,6-tri-*O*-acetil-1-desoxi-1-[(2-benzoil-1-metilvinil)amino]- β -D-fructofuranósido (37 α).

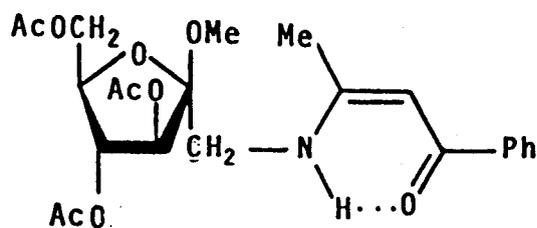


37 α

A una disolución, enfriada a 0° C, de 36 α (0.50 g, 1.48 mmol) en la mínima cantidad de piridina, se le añadió anhídrido acético (2 mL). La mezcla de reacción se dejó estar 1 hora a temperatura ambiente, consumiéndose

totalmente el glicósido de partida. Se vertió la mezcla sobre hielo picado y el conjunto de producto precipitado y el líquido sobrenadante se extrajo con diclorometano, se lavó el extracto con disolución diluida de ácido sulfúrico, disolución saturada de bicarbonato sódico y agua. El extracto clorofórmico se concentró a sequedad, obteniéndose 0.60 g (87%) de 37 α como un líquido siruposo amarillento que se purificó en una columna de gel de sílice utilizando éter-hexano 3:1 como eluyente. El nuevo compuesto fue un líquido siruposo e higroscópico que se colorea con mucha facilidad, lo que no permitió obtener un análisis correcto. Los datos de ^{13}C -RMN y ^1H -RMN se encuentran en las Tablas VI y VII.

3.5.2.1.- Metil 3,4,6-tri-*O*-acetil-1-desoxi-1-[(2-benzoxi-carbonil-1-metilvinil)amino]- β -D-fructofuranósido (37 β)



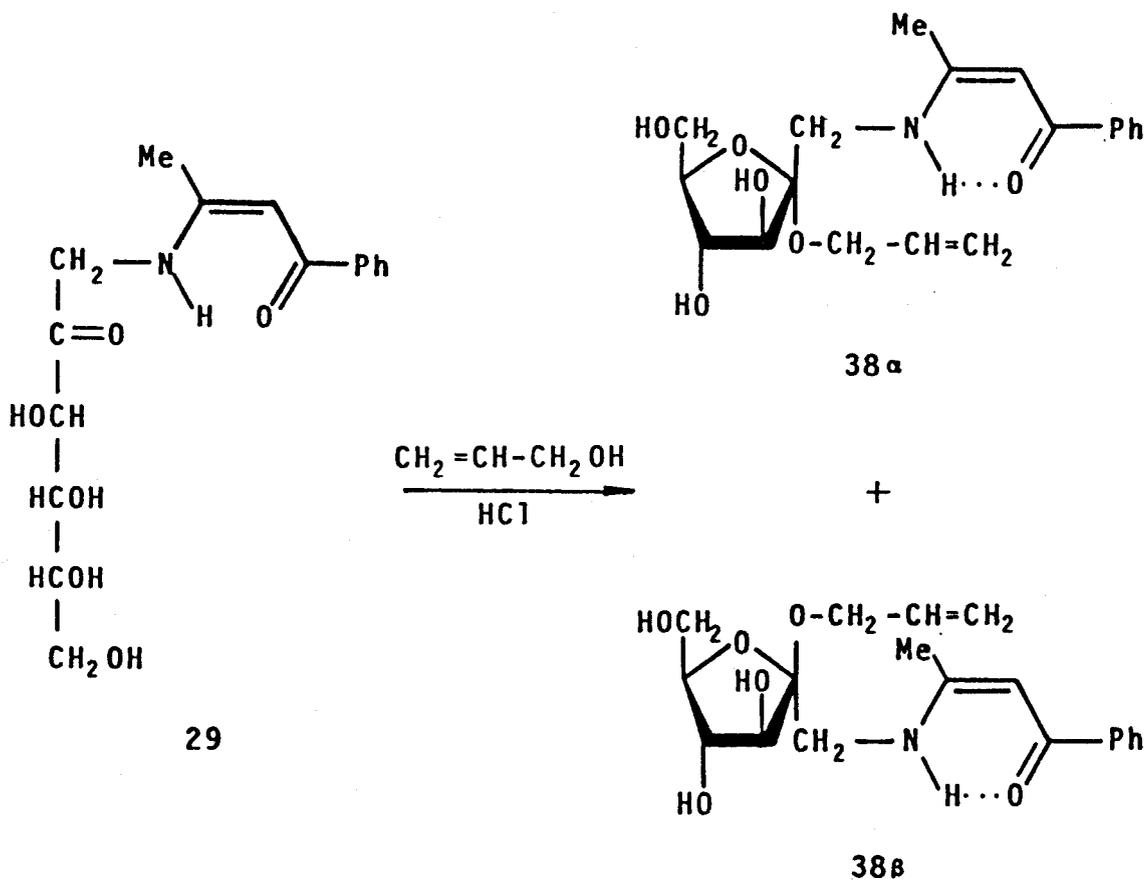
37 β

A 0.13 g (0.38 mmol) de 36 β disueltos en la mínima

cantidad posible de piridina, se le añadieron 0.5 mL de anhídrido acético a 0° C. Al cabo de 1 hora de reacción a temperatura ambiente se vertió la mezcla de reacción sobre hielo picado, cristalizando 0.16 g (90%) de 37 β . Recristalizado de etanol presentó P.F. 128-130° C; $[\alpha]_D^{19}$ -59° (c 1, cloroformo); $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 243 y 341 nm (log ϵ 3.97 y 4.31); ν_{\max}^{KBr} 1735 (C=O, AcO), 1600 (C=O), 1580 (C=C-NH). Los datos de ^{13}C -RMN se encuentran en las Tablas VI y VII.

Análisis. Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_9$: C, 59.69; H, 6.31; N, 3.02. Encontrado : C, 59.69; H, 6.55; N, 3.35.

3.5.3.- Glicosidación de la 1-desoxi-1-[(2-benzoil-1-metilvinil)amino]-D-fructosa (29) con alcohol alílico. Anómeros α y β del alil 1-desoxi-1-[(2-benzoil-1-metilvinil)amino]-D-fructofuranósido (38 α y 38 β).



Una disolución de 4.00 g (12.4 mmol) de 29 en 100 mL de alcohol alílico que contenía cloruro de hidrógeno al 0.75% se calentó a 70° C, bajo atmósfera de nitrógeno, durante 20 minutos. La mezcla de reacción se neutralizó rápidamente con 9 g de carbonato básico de plomo, se filtró, y el filtrado se concentró a sequedad. Los cromatogramas (diclorometano-metanol 7:1) mostraron la presencia de dos nuevos productos de R_F 0.73 (38 α) y 0.65

(38 β) junto con restos de la sustancia de partida 29 (R_f 0.51) y productos de descomposición ($R_f \sim 0$). El concentrado se cromatografió en una columna de gel de sílice usando diclorometano-metanol 12:1 como eluyente. Se obtuvieron así las siguientes fracciones:

A) 1.52 g (35%) de 38 α como un sólido amarillento cromatográficamente puro que tras ser recristalizado varias veces de etanol presento P.F. 120-122° C; $[\alpha]_D^{19} +104^\circ$ (c 1, etanol); λ_{\max}^{EtOH} 243 y 344 (log ϵ 3.94 y 4.32) ν_{\max}^{KBr} 1600mF (C=O), 1580F (C=C-NH). Los datos de ^{13}C -RMN y 1H -RMN se encuentran en las Tablas VI y VII.

Análisis. Calculado para $C_{19}H_{25}NO_6$: C, 62.80; H, 6.93; N, 3.85. Encontrado: C, 62.49; H, 7.14; N, 3.91.

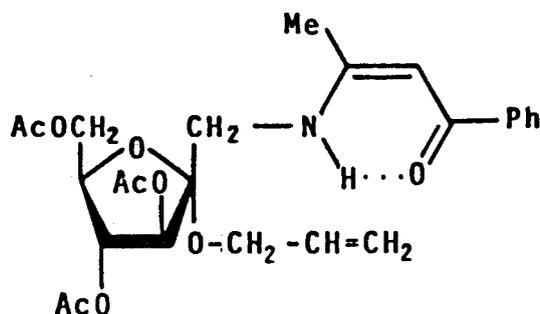
B) 0.03 g (1%) de una mezcla de los dos anómeros 38 α y 38 β .

C) 0.30 g (7%) de 38 β cromatográficamente puro. Recristalizado de etanol, el nuevo compuesto presentó P.F. 160-161° C; $[\alpha]_D^{19} +20^\circ$ (c 1, etanol); λ_{\max}^{EtOH} 243 y 344 nm (log ϵ 3.76 y 4.15); ν_{\max}^{KBr} 1600F (C=O), 1575F (C=C-NH). Los datos de ^{13}C -RMN y 1H -RMN se encuentran en las Tablas VI y VII.

Análisis. Calculado para $C_{19}H_{25}NO_6$: C, 62.80; H, 6.93; N, 3.85. Encontrado: C, 62.70; H, 7.04; N, 4.17.

D) 0.16 g (4%) de la amino enona de partida.

3.5.3.1.- Alil 3,4,6-tri-*O*-acetil-1-desoxi-1-[(2-benzoil-1-metilvinil)amino]- α -*D*-fructofuranósido (39a).

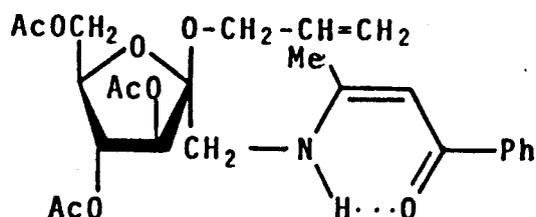


39a

Una disolución de 0.25 g (0.69 mmol) de 38a en piridina y anhídrido acético (1 mL) se dejó estar a temperatura durante 45 min., no observándose al cabo de este tiempo (c.c.f.) sustancia de partida. La disolución se vertió sobre hielo picado, separándose una sustancia siruposa. El conjunto de producto separado y sobrenadante se extrajo con diclorometano, se lavó con ácido sulfúrico diluido y disolución saturada de bicarbonato sódico y se concentró a sequedad, obteniéndose 0.31 g (91%) de un líquido siruposo. El producto, que se colorea con mucha facilidad, se purificó por cromatografía en una columna usando éter-hexano 3:1 como eluyente. Los datos de ^{13}C -RMN y ^1H -RMN se encuentran en las Tablas VI y VII.

Análisis. Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_9$: C, 61.34; H, 6.38; N, 2.86. Encontrado: C, 61.10; H, 6.10; N, 2.70.

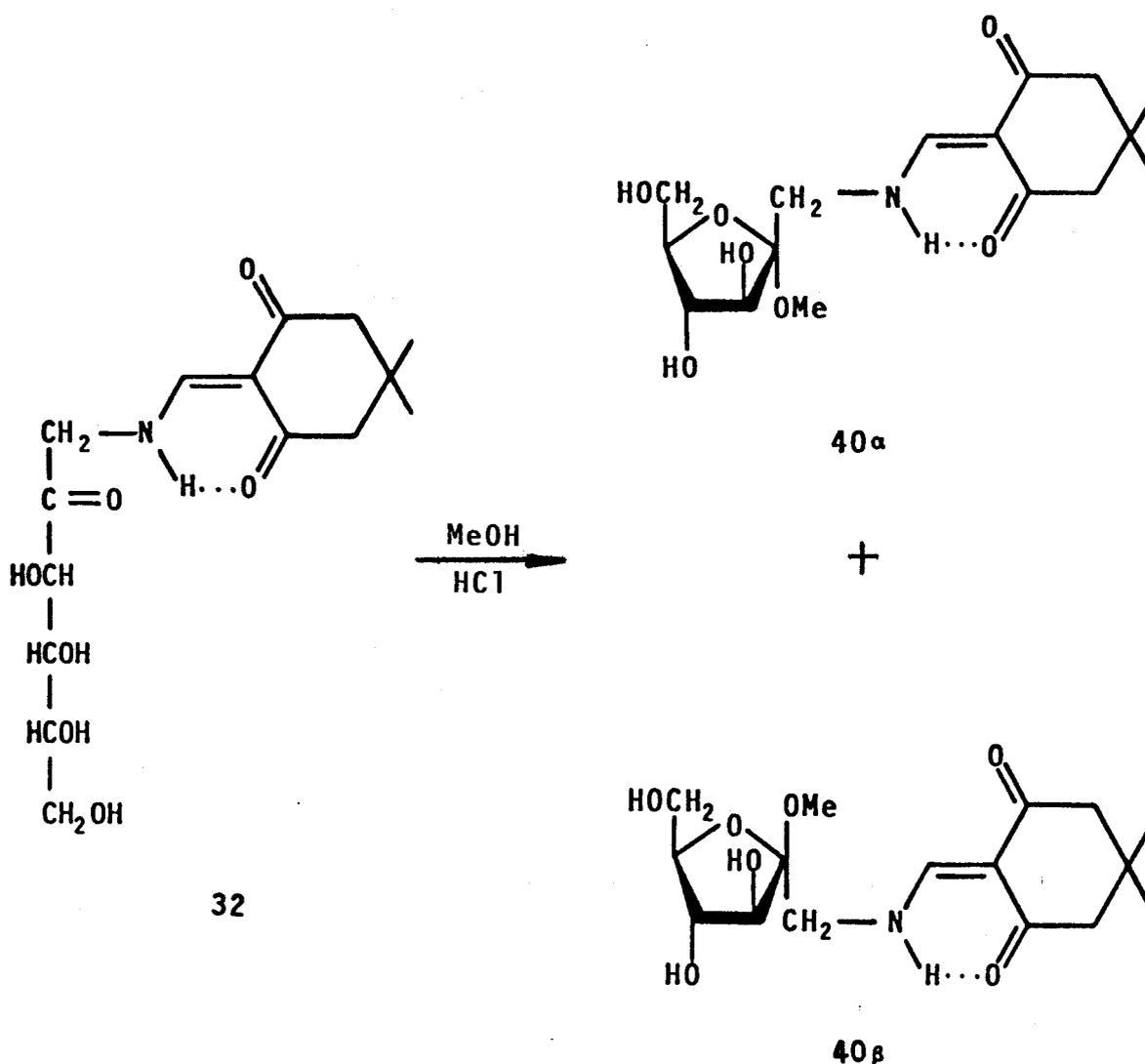
3.5.3.2.- Alil 3,4,6-tri-*O*-acetil-1-desoxi-1-[(2-benzoil-1-metilvinil)amino]- β -D-fructofuranósido (39 β).



39 β

A una disolución de 0.22 g (0.45 mmol) de 38 β en la mínima cantidad posible de piridina, se la añadieron 0.8 mL de anhídrido acético a 0° C. La mezcla de reacción se dejó estar 1 hora a temperatura ambiente y se vertió sobre hielo picado. El conjunto del producto siruposo que se separó y el sobrenadante se extrajo con diclorometano, se lavó con ácido sulfúrico diluido y con disolución saturada de bicarbonato sódico y se concentró a sequedad. Se obtuvieron 0.25 g (86%) de un producto siruposo higroscópico que se altera con mucha facilidad, no pudiéndose obtener un análisis correcto aún tras sucesivas purificaciones en columna de gel de sílice. $[\alpha]_D^{26} = +23^\circ$ (c 1, cloroformo); $\nu_{\text{max}}^{\text{CCl}_4}$ 1750mF (AcO), 1605mF (C=O), 1580F, (C=C-NH). Los datos de ^{13}C -RMN y ^1H -RMN se encuentran en las Tablas VI y VII.

3.5.4.- Glicosidación de la 1-desoxi-1-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]-D-fructosa (32) con metanol. Anómeros α y β del metil 1-desoxi-1-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]-D-fructofuranósido (40 α y 40 β).



Una disolución de 4.00 g (12 mmol) de 32 en 240 mL de metanol seco que contenía cloruro de hidrógeno al 1.25% se calentó a reflujo durante 10 minutos. Al cabo de

este tiempo los cromatogramas (diclorometano-metanol 7:1) mostraron la total consumición del compuesto de partida y la aparición de dos productos de R_f 0.43 (40 α) y 0.54 (40 β), así como pequeñas cantidades de productos de descomposición ($R_f \sim 0$). La mezcla de reacción se neutralizó con 32 g de carbonato básico de plomo, se filtró y se concentró a sequedad, obteniéndose 4.42 g de una espuma amarilla. El concentrado se cromatografió en una columna de gel de sílice (diclorometano-metanol 11:1), obteniéndose las siguientes fracciones:

A) 2.61 g (62%) de 40 α como un sólido amorfo cromatográficamente puro. El nuevo producto se recrystalizó de agua. P.F. 89-91° C; $[\alpha]_D^{26} +31^\circ$ (c 1, etanol); λ_{\max}^{EtOH} 253 y 305 nm (log ϵ 4.14 y 4.25); ν_{\max}^{KBr} 1660mF y 1590mF (C=O), 1570mF (C=C-NH). Los datos de ^{13}C -RMN y 1H -RMN se encuentran en las Tablas VIII y IX.

Análisis. Calculado para $C_{16}H_{25}NO_7 \cdot H_2O$: C, 53.18; H, 7.53; N, 3.88. Encontrado: C, 53.31; H, 7.70; N, 3.84.

B) 0.57 g (14%) de una mezcla de los dos anómeros 40 α y 40 β .

C) 0.20 g (5%) de 40 β . El nuevo compuesto fue siruposo. La muestra analítica se obtuvo por purificación en una columna de gel de sílice utilizando diclorometano-metanol 11:1 como eluyente. $[\alpha]_D^{20} 0^\circ$ (c 1, metanol); λ_{\max}^{EtOH} 251 y 306 nm (log ϵ 4.12 y 4.25); ν_{\max}^{KBr} 1660mF y 1590mF (C=O), 1570F (C=C-NH). Los datos de ^{13}C -RMN y 1H -RMN se encuentran en las Tablas VIII y IX.

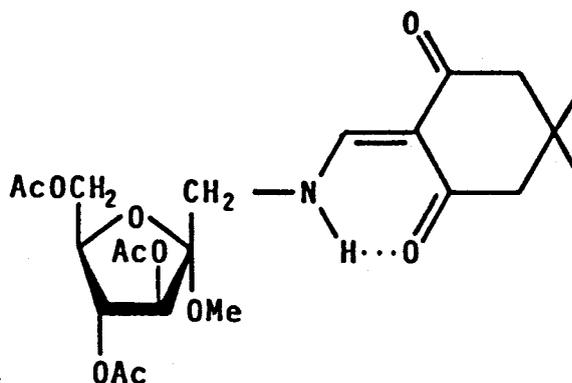
Análisis. Calculado para $C_{16}H_{25}NO_7$: C, 55.97; H,

7.34; N, 4.08. Encontrado: C, 55.75; H, 7.10; N, 3.91.

D) 0.020 g de una mezcla de 40 β y sustancia de partida.

E) 0.17 g (4%) de la amino enona de partida (R_F 0.29).

3.5.4.1.- Metil 3,4,6-tri-*O*-acetil-1-desoxi-1-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]- α -D-fructofuranósido (41 α)



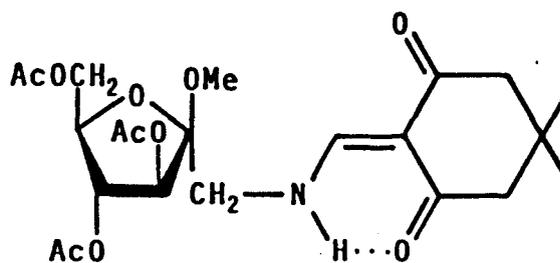
41 α

A 0.5 g (1.46 mmol) de 40 α disueltos en la mínima cantidad posible de piridina, se le añadieron 2 mL de anhídrido acético a 0° C. Después de 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo. El acetilado no cristalizó, por lo que se extrajo con diclorometano, se lavó con disolución diluida de ácido

sulfúrico y disolución saturada de bicarbonato sódico. Después de concentrar a sequedad se obtuvieron 0.60 g (85%) del producto del título como un líquido siruposo muy higroscópico. La purificación de este producto se llevó a cabo por sucesivas cromatografías en columna de gel de sílice con éter-hexano 6:1 como eluyente. $[\alpha]_D^{26} +38$ (c 1, cloroformo); $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 250 y 306 nm (log ϵ 4.11 y 4.22); $\nu_{\text{max}}^{\text{CCl}_4}$ 1750F (AcO), 1670F y 1605 mF (C=O), 1580ma (C=C-NH). Espectrometría de masas, m/z 469 (M^+). Los datos de ^{13}C -RMN y ^1H -RMN se encuentran en las Tablas VIII y IX.

Análisis. Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_{10}$: C, 56.28; H, 6.66; N, 2.98. Encontrado: C, 55.64; H, 6.76; N, 2.88.

3.5.4.2.- Metil 3,4,6-tri-*O*-acetil-1-desoxi-1-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino] β -*D*-fructofuranósido (41 β)



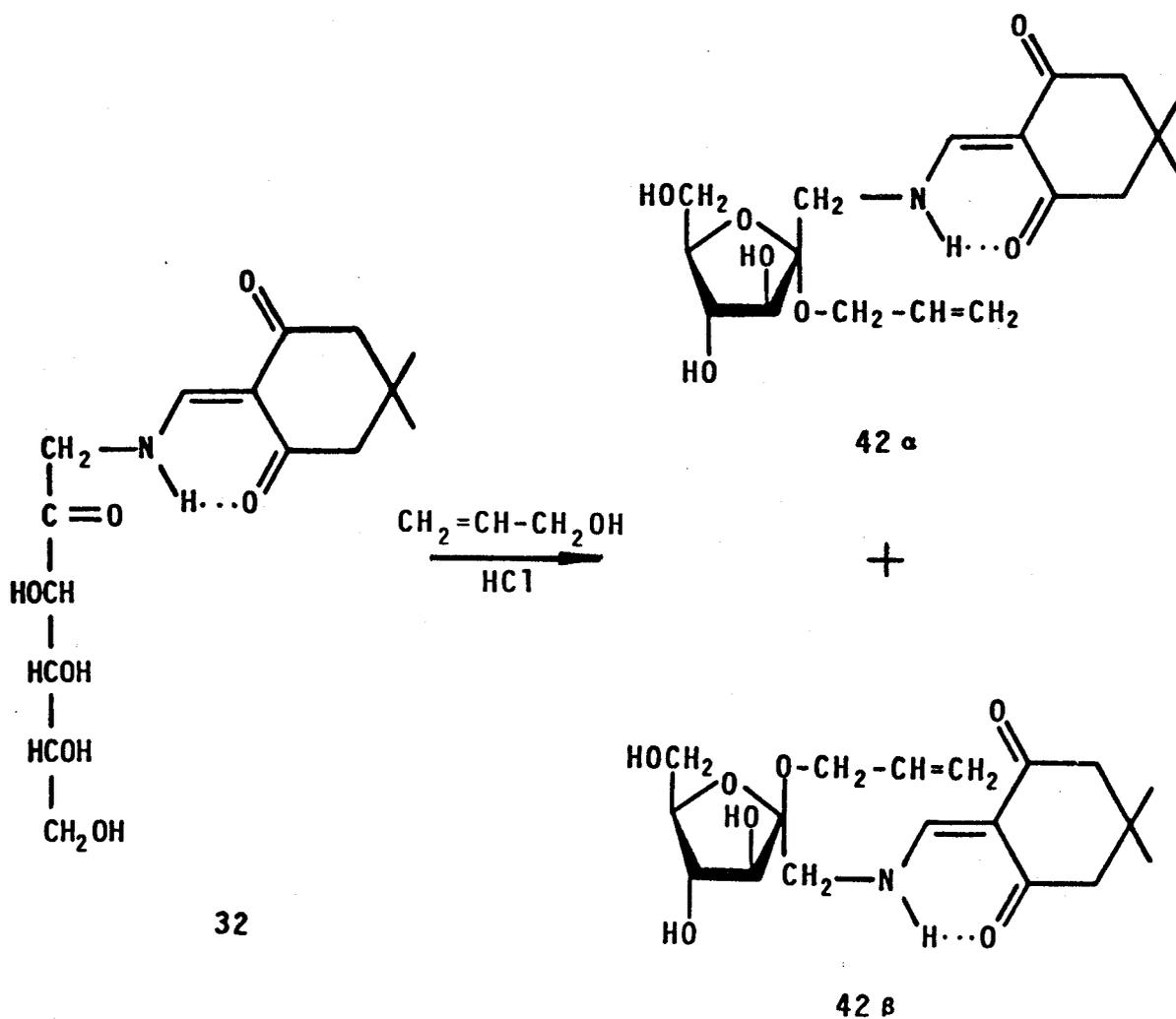
41 β

A una disolución, a 0° C, de 40 β (0.25 g, 0.73 mmol) en piridina se le añadió 1 mL de anhídrido acético

y se dejó estar 1 hora a temperatura ambiente. La disolución se vertió sobre hielo, separándose un producto siruposo que, junto con el sobrenadante, se extrajo con diclorometano. El extracto se lavó con una disolución diluida de ácido sulfúrico y luego con otra saturada de bicarbonato sódico y se concentró a sequedad. Se obtuvieron 0.31 g (87%) de 41 β como un líquido siruposo que se purificó por cromatografía en una columna de gel sílice utilizando éter-hexano 6:1 como eluyente. $[\alpha]_D^{26}$ -22° (c 1, cloroformo); $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 251 y 305 nm (log ϵ 4.00 y 4.10); ν_{\max}^{KBr} 1745mF (AcO), 1665F y 1605mF (C=O), 1585hF (C=C-NH). Los datos de ^{13}C -RMN y ^1H -RMN se encuentran en las Tablas VIII y IX.

Análisis. Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_{10}$: C, 56.28; H, 6.66; N, 2.98. Encontrado: C, 56.20; H, 6.53; N, 2.75.

3.5.5.- Glicosidación de la 1-desoxi-1-[4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]-D-fructosa con alcohol alílico. Anómeros α y β del alil 1-desoxi-1-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]-D-fructofuranósido (42 α y 42 β).



Una disolución de 0.5 g (15 mmol) de 32 en 125 mL de alcohol alílico seco que contenía un 0.75% de cloruro

de hidrógeno, se calentó a 70° C durante 25 minutos bajo atmósfera de argón. Al cabo de este tiempo los cromatogramas indicaron la formación de dos productos de R_f 0.62 y 0.53 (diclorometano-metanol 7:1), así como trazas de la sustancia de partida (R_f 0.29) y productos de descomposición ($R_f \sim 0$). La mezcla de reacción se neutralizó con 11.25 g de carbonato básico de plomo, se filtró y se concentró a sequedad. El concentrado se cromatografió en una columna de gel de sílice usando un gradiente de diclorometano-metanol desde 30:1 a 10:1 como eluyente. Las fracciones obtenidas fueron las siguientes:

A) 2.83 g (51%) del producto de R_f 0.62, el alil α -D-fructofuranósido 42a. El nuevo compuesto se obtuvo como un sólido amorfo que no se pudo recristalizar, por lo que su purificación se llevó a cabo utilizando una segunda columna de gel de sílice y el mismo eluyente. $[\alpha]_D^{26} +22^\circ$ (c 1, etanol); λ_{\max}^{EtOH} 253 y 305 nm (log ϵ 4.12 y 4.24); $\nu_{\max}^{CHCl_3}$ 1665F y 1600mF (C=O), 1575hF (C=C-NH). Los datos de ^{13}C -RMN y 1H -RMN se encuentran en las Tablas VIII y IX.

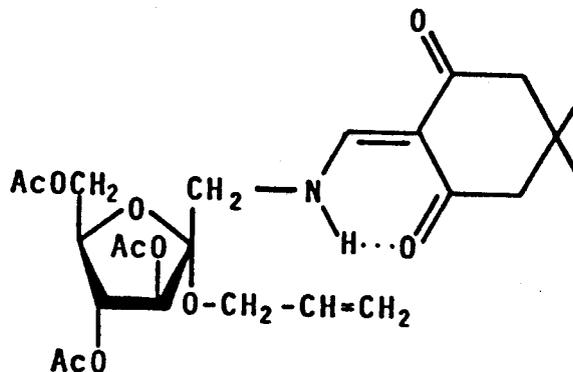
Análisis. Calculado para $C_{18}H_{27}NO_7 \cdot H_2O$: C, 55.80; H, 7.55; N, 3.62. Encontrado: C, 55.55; H, 7.38; N, 3.42.

B) 0.91 g (16%) de una mezcla de los productos de R_f 0.62 y 0.53. De esta mezcla cristalizaron de cloroformo 0.32 g (6%) del producto de R_f 0.53 puro, el alil β -D-fructofuranósido 42b. Recristalizado de cloroformo presentó P.F. 164-166° C; $[\alpha]_D^{26} -8^\circ$ (c 1, agua); λ_{\max}^{EtOH} 251 y 306 nm (log ϵ 4.13 y 4.26); ν_{\max}^{KBr} 1660mF y 1590F (C=O), 1560F (C=C-NH). Los datos de ^{13}C -RMN y 1H -RMN se

encuentran en las Tablas VIII y IX.

Análisis. Calculado para $C_{18}H_{27}NO_7$: C, 58.52; H, 7.37; N, 3.79. Encontrado: C, 58.37; H, 7.20; N, 3.74.

3.5.5.1.- Alil 3,4,6-tri-*O*-acetil-1-desoxi-1-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]- α -*D*-fructofuranósido (43 α)



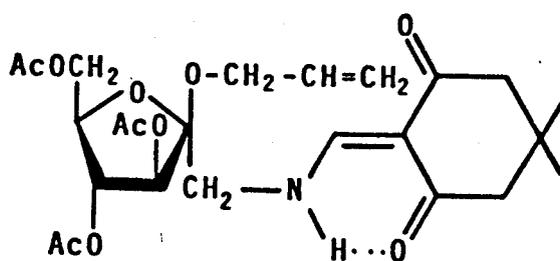
43 α

Una disolución, enfriada a 0° C, de 42 α (0.38 g, 1.00 mmol) en piridina se trató con 1.6 mL de anhídrido acético. La mezcla se dejó estar 1 hora a temperatura ambiente, comprobándose por c.c.f. la total transformación de la sustancia de partida. La disolución se vertió sobre hielo y el producto se extrajo con diclorometano siguiendo el procedimiento habitual. Se obtuvieron así 0.44 g (94%) de 43 α como un líquido siruposo higroscópico

cromatográficamente puro. La muestra analítica se obtuvo por purificación cromatográfica en columna de gel de sílice utilizando eter-hexano 3:1 como eluyente. $[\alpha]_D^{26} +31^\circ$ (c 1, etanol); $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 251 y 304 nm (log ϵ 4.10 y 4.20); $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 1740mF (AcO), 1660F y 1595mF (C=O), 1580hF (C=C-NH). Espectrometría de masas, m/z 495 (M^+). Los datos de ^{13}C -RMN y ^1H -RMN se encuentran en las Tablas VIII y IX.

Análisis. Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_{10}$: C, 58.17; H, 6.71; N, 2.83. Encontrado: C, 57.66; H, 6.74; N, 2.60.

3.5.5.2.- Alil 3,4,6-tri-O-acetil-1-desoxi-1-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]- β -D-fructofuranósido (43 β)



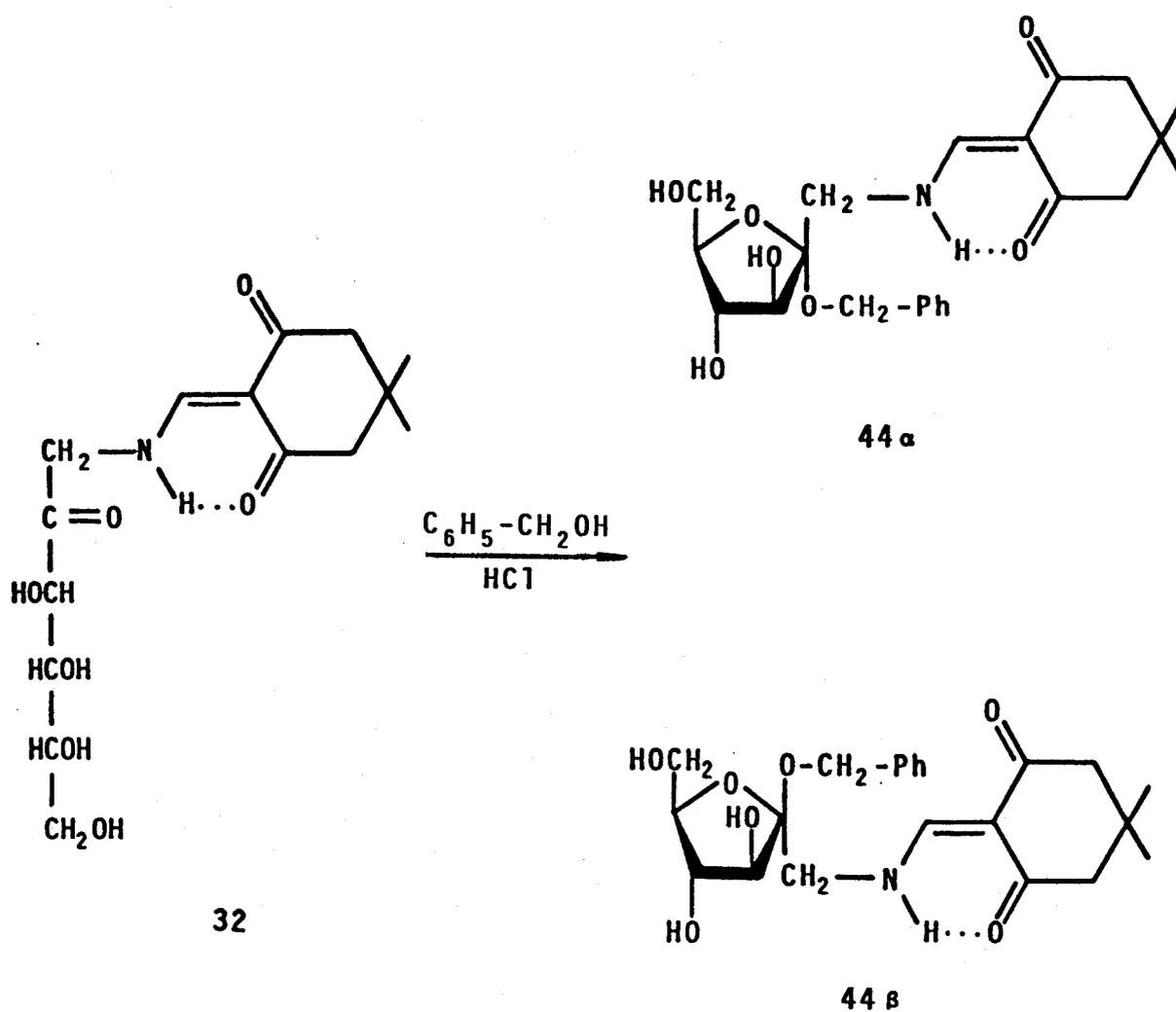
43 β

Una disolución, enfriada a 0°C , de 42 β (0.19 g, 0.51 mmol) en la mínima cantidad de piridina, se trató con 0.8 mL de anhídrido acético. La mezcla se dejó estar 1

hora a temperatura ambiente y se vertió sobre hielo picado. Al no cristalizar el producto, la mezcla se extrajo con diclorometano y se concentró siguiendo el procedimiento habitual, obteniéndose 0.22 g (94%) de 43 β como una espuma. La muestra analítica se obtuvo por purificación cromatográfica en una columna de gel de sílice utilizando éter-hexano 3:1 como eluyente. $[\alpha]_D^{26}$ -42 (c 1, cloroformo); $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 250 y 305 nm (log ϵ 4.05 y 4.17); $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 1740mF (AcO), 1665F y 1660mF (C=O), 1580hF (C=C-NH). Los datos de ^{13}C -RMN y ^1H -RMN se encuentran en las Tablas VIII y IX.

Análisis. Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_{10}$: C, 58.17; H, 6.71; N, 2.83. Encontrado: C, 57.93; H, 7.03; N, 2.62.

3.5.6.- Glicosidación de la 1-desoxi-1-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]-D-fructosa (32) con alcohol bencílico. Anómeros α y β del bencil 1-desoxi-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]-D-fructofuranósido (44 α y 44 β).



Una disolución de 4.0 g (12 mmol) de 32 en 100 mL de alcohol bencílico que contenía cloruro de hidrógeno al

0.75% se calentó, bajo atmósfera de nitrógeno, a 70°C durante 20 minutos. La c.c.f. de la mezcla de reacción indicó la formación de dos productos de R_f 0.68 (44 α) y 0.60 (44 β) (diclorometano-metanol 7:1), así como la presencia de pequeñas cantidades de la sustancia de partida (R_f 0.29) y productos de descomposición ($R_f \sim 0$). La mezcla de reacción se neutralizó con 8.00 g de carbonato básico de plomo, se filtró y se concentró a sequedad, obteniéndose un producto siruposo rojizo que se cromatografió en una columna de gel de sílice utilizando gradiente de diclorometano-metanol desde 30:1 hasta 10:1 como eluyente. Las fracciones obtenidas fueron las siguientes:

A) Una pequeña cantidad de 44 α impurificado con diversos productos de R_f superior así como restos de alcohol bencílico.

B) 2.30 g (45%) de 44 α mezclado con una pequeña cantidad de su anómero 44 β . De esta mezcla se obtuvo puro el compuesto mayoritario, el bencil α -D-fructofuranósido 44 α , por cristalización de etanol-agua (el producto bruto se suspendió en agua y en caliente se fue añadiendo etanol hasta disolución). La muestra analítica se obtuvo tras dos recristalizaciones utilizando el mismo disolvente. P.F. 99-101° C; $[\alpha]_D^{32} +33$ (c 1, etanol); $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 253 y 305 nm (log ϵ 4.15 y 4.26); ν_{\max}^{KBr} 1660cmF y 1605F (C=O), 1595mF (C=C-NH). Los datos de ^{13}C -RMN y ^1H -RMN se encuentran en las Tablas VIII y IX.

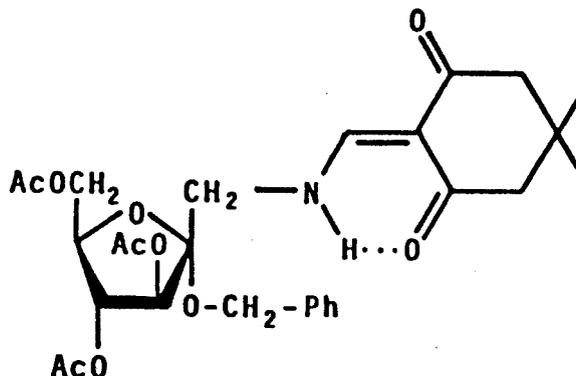
Análisis. Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 60.40;

H, 7.14; N, 3.20. Encontrado: C, 60.71; H, 7.24; N, 2.99.

C) 0.62 g (12%) de una mezcla, aproximadamente a partes iguales, de 44 α y 44 β . De esta mezcla se consiguieron obtener, por separación cromatográfica en placa preparativa de sílice utilizando diclorometano-metanol 10:1 como eluyente, 136 mg de 44 β como un sólido blanco. Recristalizado de etanol-agua presentó P.F. 178-180° C; $[\alpha]_D^{32}$ -22° (c 1, etanol); $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 252 y 306 nm (log ϵ 4.11 y 4.23); ν_{\max}^{KBr} 1660F (C=O), 1590F (C=C-NH). Los datos de ^{13}C -RMN y ^1H -RMN se encuentran en las Tablas VIII y IX.

Análisis. Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_7$: C, 62.99; H, 6.97; N, 3.34. Encontrado: C, 63.00; H, 6.91; N, 3.13.

3.5.6.1.- Bencil 3,4,6-tri-*O*-acetil-1-desoxi-1-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]- α -D-fructofuranósido (45)



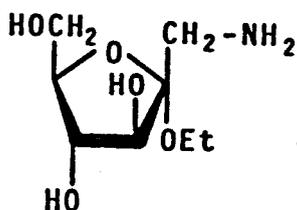
45

Se disolvieron 0.30 g (0.71 mmol) de 44a en la mínima cantidad posible de piridina y se añadieron 1.3 mL de anhídrido acético a 0° C. Después de 1 hora a temperatura ambiente la c.c.f. indicó que el glicósido de partida se había consumido. La disolución se vertió sobre hielo y no se produjo precipitación, por lo que se procedió a la extracción de la mezcla con diclorometano y subsiguiente tratamiento del extracto por el procedimiento habitual. Se obtuvieron así 0.35 g (95%) de 45 como un líquido siruposo incoloro que amarillea con el tiempo. La muestra analítica se obtuvo por purificación cromatográfica en una columna de gel de sílice usando éter-hexano 4:1 como eluyente. $[\alpha]_D^{32} +42$ (c 1.1, diclorometano); $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 250 y 306 nm (log ϵ 4.13 y 4.25); ν_{\max} 1665 (C=O), 1600 (C=C-NH), oculta por $\nu_{\text{C=C}}$ de C_6H_6 . Los datos de ^{13}C -RMN y ^1H -RMN se encuentran en las Tablas VIII y IX.

Análisis. Calculado para: $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{NO}_{10}$: C, 61.64; H, 6.46; N, 2.57. Encontrado: C, 61.68; H, 6.47; N, 2.27.

3.6.- Obtención de α -amino fructofuranósidos

3.6.1.- Etil 1-amino-1-desoxi- α -D-fructofuranósido (46)

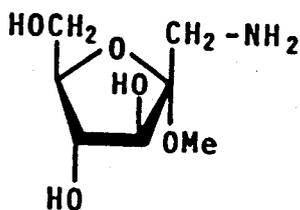


Una disolución de 0.35 g (0.93 mmol) del etil 1-desoxi-1-[(2,2-dietoxicarbonilvinil)amino]- α -D-fructofuranósido (35a) en 14 mL de acetona-agua 2:1 se agitó con 42 mL de Amberlita IRA-400(OH) a temperatura ambiente. La reacción se siguió por c.c.f. (diclorometano-metanol 7:1), observándose que al cabo de 0.5 horas se había transformado completamente la sustancia de partida (R_F 0.76) en otro producto, de R_F 0, sólo observable con iodo. Se filtró la resina y se lavó varias veces con acetona-agua 2:1 y luego con metanol. La disolución se evaporó para eliminar los disolventes orgánicos y luego se liofilizó, obteniéndose 0.18 g (95%) del producto del título como un líquido siruposo. Todos los intentos llevados a cabo para preparar un derivado cristalino

fueron infructuosos, por lo que se procedió a la purificación por cromatografía en una columna de gel de sílice utilizando diclorometano-metanol 3:1 como eluyente. $[\alpha]_D^{25} +58^\circ$ (c 1, agua). Los datos de ^{13}C -RMN se encuentran en la Tabla XI.

Análisis. Calculado para $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO}_5$: C, 46.37; H, 8.27; N, 6.76. Encontrado: C, 46.08; H, 7.95; N, 6.46.

3.6.2.- Metil 1-amino-1-desoxi- α -D-fructofuranósido (47)



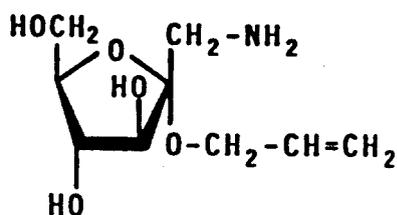
47

A) Una disolución de 0.350 g (1.04 mmol) del metil 1-desoxi-1-[(2-benzoil-1-metilvinil)amino]- α -D-fructofuranósido (36 α) en 14 mL de acetona-agua 2:1 se agitó, durante 10 minutos a temperatura ambiente, con 42 mL de Amberlita IRA-400 ($\bar{\text{O}}\text{H}$). Los cromatogramas (diclorometano-metanol 7:1) indicaron la aparición de un nuevo producto, sólo observable con I_2 , a R_F 0 y la total transformación de 36 α (R_F 0.74). Tras filtrar la resina,

lavar con acetona-agua y metanol y concentrar a sequedad, se obtuvieron 0.15 g (76%) del producto del título como una espuma algo coloreada. Con el fin de preparar un derivado cristalino se disolvieron los 0.15 g obtenidos en 7 mL de metanol seco-dioxano seco 3:7 y se añadieron 0.070 g de ácido oxálico anhidro. La disolución se calentó a reflujo durante 30 minutos, se enfrió, y tras añadir éter hasta turbidez, se obtuvieron 0.14 g (92%) del oxalato de 47 como un sólido blanco. Recristalizado de etanol presentó P.F. 146-147°C (literatura¹⁴, P.F. 144-146°C). Los datos de ¹³C-RMN se encuentran en la Tabla XI.

B) Una disolución de 100 mg de 40α en 4 mL de acetona-agua 2:1 se agitó a temperatura ambiente con 12 mL de Amberlita IRA-400 (⁻OH). Al cabo de 10 minutos los cromatogramas indicaron la total transformación de la sustancia de partida. Después de filtrar la resina, lavar y concentrar a sequedad, se obtuvieron 48 mg (90%) de 47. Para su caracterización se transformó en su oxalato siguiendo el procedimiento descrito en el apartado anterior.

3.6.4.- Alil 1-amino-1-desoxi- α -D-fructofuranósido (48)

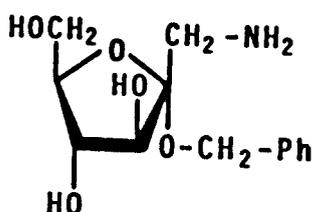


48

Una disolución de 0.40 g (1.03 mmol) del alil 1-desoxi-1-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino- α -D-fructofuranósido (42a) en 16 mL de acetona-agua 2:1 se agitó a temperatura ambiente con 48 mL de Amberlita IRA-400 ($\bar{O}H$). A los 10 minutos, no observándose por c.c.f. la sustancia de partida, se dió por terminada la reacción. Se filtró la resina, se lavó repetidas veces con acetona-agua 2:1 y metanol y se concentró a sequedad. Se obtuvieron así 0.18 g (75%) del alil glicósido 48 como un producto siruposo. El correspondiente oxalato se preparó tratando una disolución de 48 (0.18 g) en metanol seco-dioxano seco 3:7 (10 mL) con ácido oxálico (0.70 g) y calentando a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se disolvió en etanol, obteniéndose 0.18 g (80%) del oxalato cristalino. P.F. 140°C (descomposición); $[\alpha]_D^{26} -94^\circ$ (c 0.5, agua). Los datos de ^{13}C -RMN se encuentran en la Tabla XI.

Análisis. Calculado para $C_{11}H_{19}NO_9$: C, 42.72; H, 6.19; N, 4.53. Encontrado: C, 42.58; H, 6.29; N, 4.48.

3.6.4.- Bencil 1-amino-1-desoxi- α -D-fructofuranósido (49)



49

Una disolución de 0.25 g (0.59 mmol) del bencil 1-desoxi-1- (4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino - α -D-fructofuranósido (44a) en 10 mL de acetona-agua 2:1 se agitó a temperatura ambiente con 35 mL de Amberlita IRA-400 (^-OH). Al cabo de una hora, no observándose por c.c.f. la sustancia de partida, se dió por finalizada la reacción. La resina se filtró, se lavó repetidas veces con metanol y la disolución resultante se concentró a sequedad. Se obtuvieron 0.137 g (87%) del bencil glicósido (49) como una sustancia siruposa cuya muestra analítica se obtuvo mediante una cromatografía en columna de gel de sílice utilizando diclorometano-metanol 3:1 como eluyente. α _D. Los datos de su espectro de ^{13}C -RMN se encuentran en la Tabla

XI.

Análisis. Calculado para $C_{13}H_{19}NO_5$: C, 57.98; H, 7.11; N,

5.20. Encontrado: C, ; H, ; N, .

57.45 7.25 4.84

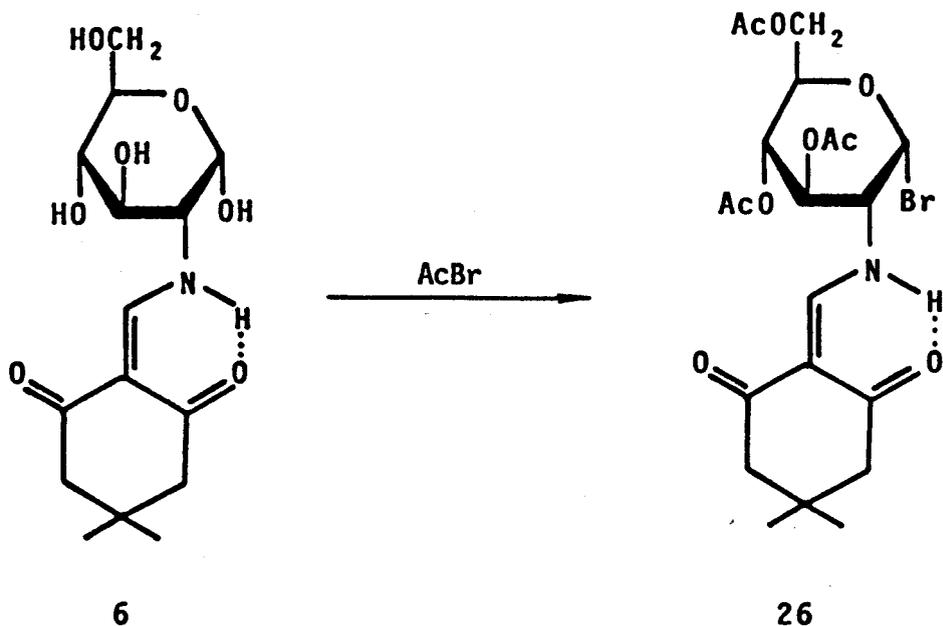
3.7.- Reacción de la 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-desoxi-2-
-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]-
- α -*D*-glucopiranososa (28 α) con bromuro de hidrógeno y
ácido acético.

Ensayo 1) 0.40 g (1.6 mmol) de 28 α se humedecieron con
0.2 mL de diclorometano y se trataron, a 0° C, con 1.30 mL
de disolución saturada de bromuro de hidrogeno en ácido
acético glacial. La mezcla se agitó a temperatura ambiente
durante 1.5 horas y se trató con éter-hexano en frío,
precipitando un sólido amorfo. Se decantó el disolvente y
el sólido se disolvió en diclorometano, se lavó con agua a
0° C, se secó con sulfato de magnesio y se concentró a
sequedad, obteniéndose 0.39 g de un sólido blanco. El
espectro de ¹H-RMN demostró que se trataba de una mezcla
del producto de partida y del bromuro de glucosilo 26, con
mucho mayor proporción del primero.

Ensayo 2: 0.39 g (1.56 mmol) de 28 α se humedecieron con
0.2 mL de diclorometano y se trataron, a 0° C, con 1.30 mL
de disolución saturada de bromuro de hidrógeno en ácido
acético glacial. La mezcla se agitó a temperatura ambiente
durante 10 horas y se añadió éter-hexano. Después de
decantar el disolvente, el residuo obtenido se disolvió en
diclorometano, se lavó dos veces con agua a 0° C, se secó
con sulfato de magnesio y se concentró a sequedad. Se
obtuvieron así 0.28 g de una espuma bastante coloreada,
cuya c.c.f. (diclorometano-metanol) indicó que se trataba

de una mezcla compleja, uno de cuyos componentes parecía ser el bromuro de glucosilo 26 esperado (R_F 0.60). Todos los ensayos llevados a cabo para conseguir cristalizar el producto fracasaron.

3.8.- Bromuro de 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi-2[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]- α -D-glucopiranosilo (26)



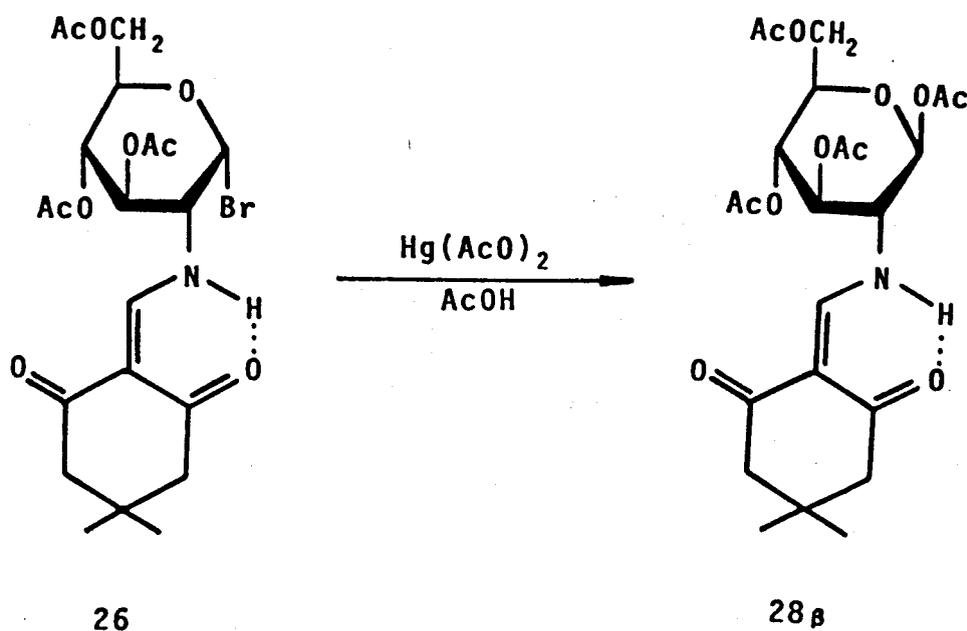
A 1.0 g (1.93 mmol) de la 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]- α -D-glucopiranososa (6) se le añadieron, lentamente a 0° C a través de un refrigerante de reflujo, 2 mL de bromuro de acetilo recién destilado. La mezcla de reacción se mantuvo a 0° C hasta que cesó el desprendimiento de calor y luego se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente y se diluyó con 100 mL de diclorometano. La disolución se lavó con agua a 0° C, disolución saturada de bicarbonato sódico y de nuevo agua, se secó con sulfato de magnesio y se concentró a

sequedad. Se obtuvieron 1.56 g (99%) del producto del título cromatográficamente puro (R_f 0.60, diclorometano-metanol 4:1). Después de recristalizar de etanol el producto (1.34 g, 85%) tuvo P.F. 122-125° C; $[\alpha]_D^{20} +188^\circ$ (c 1, diclorometano); $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2} 242$ y 305 nm (log ϵ 4.22 y 4.26); $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1748F y 1765F (AcO), 1670F y 1605mF (C=O), 1580F (C=C-NH). Los datos de ^{13}C -RMN y ^1H -RMN se encuentran en las Tablas XII y XIII.

Análisis. Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NO}_9\text{Br}$: C, 48.66; H, 5.44; N, 2.70; Br, 15.41. Encontrado: C, 48.77; H, 5.50; N, 2.26; Br, 15.48.

3.9.- Cloruro de 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]- α -D-glucopiranosilo (27)

A) Por tratamiento de la 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]- α -D-glucopiranososa (6) con cloruro de acetilo.

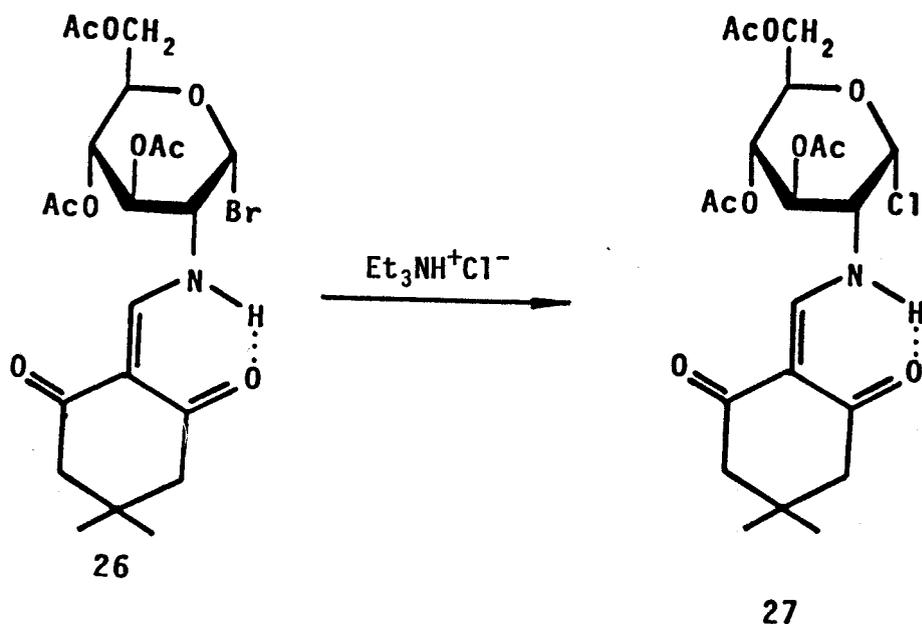


A 1.0 g de 6 se le añadieron, lentamente a 0° C a través de un refrigerante de reflujo, 2 mL de cloruro de acetilo. La reacción, mucho menos vigorosa que la descrita

en el apartado 3.8 con bromuro de acetilo, se agitó durante tres días a temperatura ambiente. Al cabo de este tiempo, la c.c.f. (diclorometano-acetona 4:1) indicó la total transformación del compuesto de partida (R_f 0) y la formación de un producto mayoritario (R_f 0.60) y trazas del derivado tetra-*O*-acetilado 28a. La mezcla de reacción se diluyó con 100 mL de diclorometano, se lavó con agua a 0° C, disolución saturada de bicarbonato sódico y de nuevo con agua. El extracto se secó con sulfato de magnesio y se concentró a sequedad, obteniéndose una sustancia siruposa coloreada de la que, por tratamiento con éter-hexano, cristalizó el cloruro de glicosilo (27) (1.15 g, 80%) puro cromatográficamente. El nuevo compuesto recristalizado de etanol presentó P.F. 148-150° C; $[\alpha]_D^{26} +172$ (c 1, cloroformo); $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 246 y 305 nm (log ϵ 4.14 y 4.30); $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1770F y 1750F (AcO), 1670F y 1605mF (C=O), 1585F (C=C-NH). Los datos de ^{13}C -RMN y ^1H -RMN se encuentran en las Tablas XII y XIII.

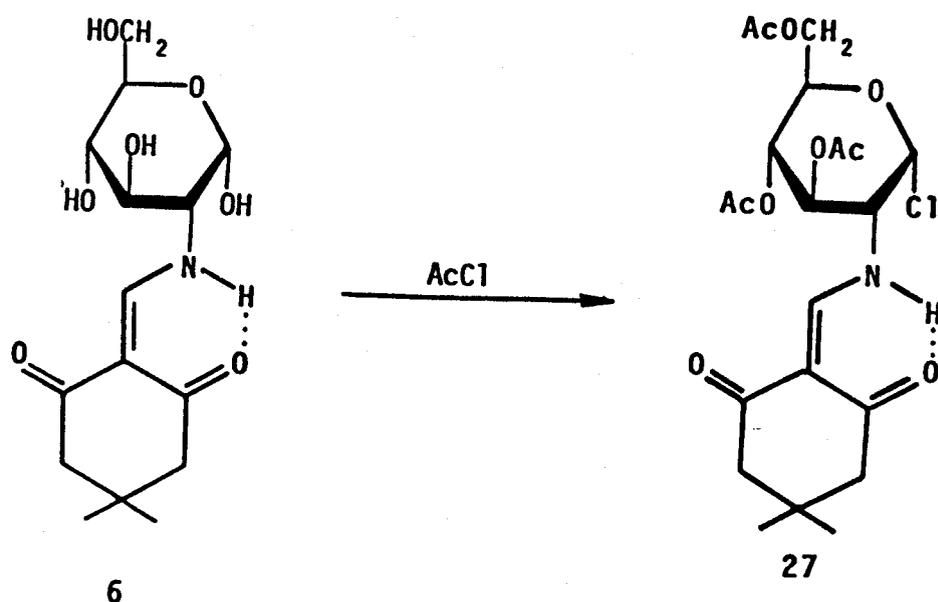
Análisis. Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NO}_9\text{Cl}$: C, 53.22; H, 5.95; N, 2.95; Cl, 7.48. Encontrado: C, 53.26; H, 6.00; N, 3.14; Cl, 7.49.

B) Por tratamiento del bromuro de 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino- α -D-glucopiranosilo (26) con cloruro de trietilamonio.



A 1.0 g (1.92 mmol) de 26 en 100 mL de acetonitrilo, se le añadieron 0.32 g (3.97 mmol) de cloruro de trietilamonio. La reacción se dejó estar a temperatura ambiente hasta que la rotación óptica se mantuvo constante (~10 horas) y se concentró a sequedad. El concentrado se disolvió en diclorometano, se lavó dos veces con agua, se secó con sulfato de magnesio y se volvió a concentrar a sequedad. Se obtuvo una sustancia siruposa de la que, por tratamiento con éter-hexano, cristalizaron 0.83 g (91%) del cloruro 27. El producto recristalizado de etanol presentó constantes físicas y espectrales idénticas a las que presentó el compuesto obtenido según se describe en el apartado A).

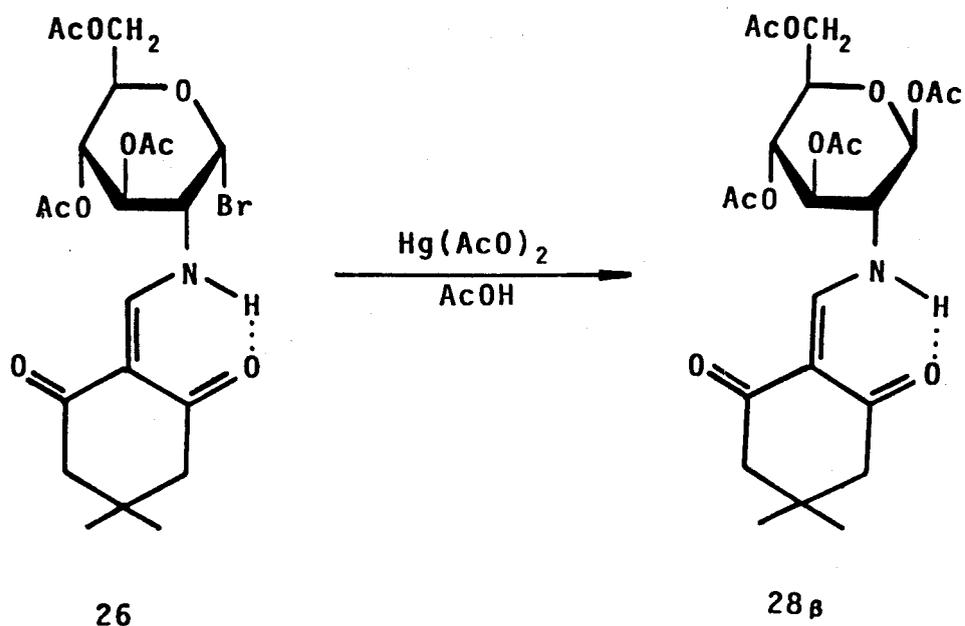
C) Por tratamiento de la 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]- α -D-glucopiranososa (57) con cloruro de mesilo.



Se disolvieron 0.12 g (0.26 mmol) del triacetato 57 en 5 mL de diclorometano seco y se añadieron 0.02 mL (0.32 mmol) de cloruro de mesilo, 0.09 mL (0.65 mmol) de sym-colidina y tamiz molecular de 4A. La mezcla se agitó a temperatura ambiente, observándose por c.c.f. (éter-hexano 4:1) la lenta aparición del cloruro de glucosilo 27 como único producto de la reacción. Se continuó la agitación añadiéndose a distintos intervalos de tiempo porciones de 0.02 mL de cloruro de mesilo hasta

un total de 0.06 mL. No se consiguió que se transformara totalmente el compuesto de partida por lo que al cabo de seis días se diluyó la mezcla de reacción con 25 mL de diclorometano, se lavó con una disolución de bicarbonato sódico, luego con ácido acético al 5%, otra vez con bicarbonato sódico y finalmente con agua. El extracto clorofórmico se secó (sulfato de magnesio) y se concentró a sequedad, obteniéndose 0.16 g de un sustancia siruposa amarillenta. Una cromatografía en capa fina preparativa sobre sílice, utilizando éter-hexano 10:1 como eluyente, rindió 45 mg del cloruro de glucosilo 27 y 22 mg del triacetato de partida 57.

3.10.- 1,3,4,6-Tetra-*O*-acetil-2-desoxi--2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino- β -*D*-glucopiranososa (28 β)



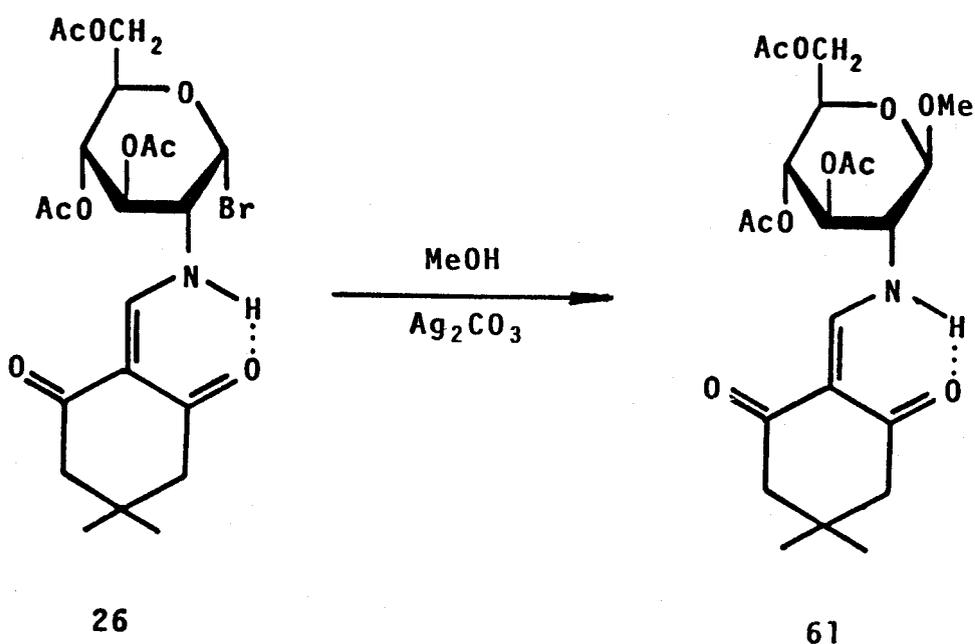
Una disolución del bromuro de 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]- α -*D*-glucopiranosilo (26) (0.80 g, 1.56 mmol) y acetato de mercurio (II) (0.52 g, 1.6 mmol) en ácido acético glacial (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La c.c.f. (éter-hexano 4:1) indicó que al cabo de este tiempo 26 se había transformado cuantitativamente en otro producto. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (100 mL), se lavó con agua fría, disolución de carbonato sódico fría y de nuevo agua. El extracto

orgánico se concentró a sequedad, obteniéndose 0.79 g (99%) del producto 28 β como un sólido blanco prácticamente puro (c.c.f.). Por recristalización de la mezcla de éter se obtuvieron 0.59 g (78%) del β -tetra-acetato 28 β de pureza analítica. P.F. 168-170° C; $[\alpha]_D^{23} +70^\circ$ (c 1, diclorometano); $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_2\text{CL}_2} 244$ y 306 nm (log ϵ 4.11 y 4.24); $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} 1750\text{mF}$ (AcO), 1665F y 1610F (C=O), 1590mF (C=C-NH). Los datos de ^{13}C -RMN y ^1H -RMN se encuentran en las Tablas XIV y XV.

Análisis. Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_{10}$: C, 55.53; H, 6.28; N, 2.82. Encontrado: C, 55.60; H, 6.33; N, 2.73.

3.11.-Reacciones de glicosidación de Koenigs-Knoor utilizando el bromuro de 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]- α -D-glucopiranosilo (26)

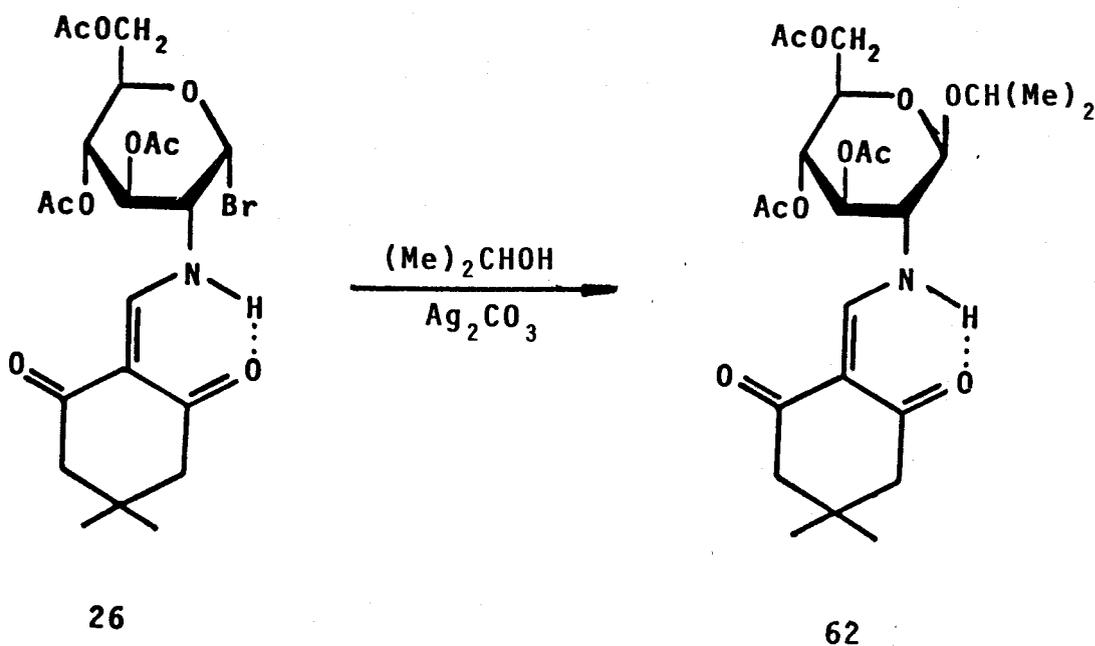
3.11.1.- Metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]- β -D-glucopiranosido (61)



A 0.50 g (0.96 mmol) del bromuro de glucosilo 26 en 100 mL de metanol se le añadió carbonato de plata (0.6 g), sulfato cálcico anhidro (0.6 g) y tamiz molecular de 3 A. La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de

nitrógeno durante 3 horas, se filtró, se lavó con metanol y se concentró en el rotavapor, cristalizando 0.44 g (98%) del metil glicósido 61. Sus propiedades físicas y espectrales fueron idénticas a las del producto descrito en la literatura³.

3.11.2.- Isopropil 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]- β -D-glucopiranosido (62)

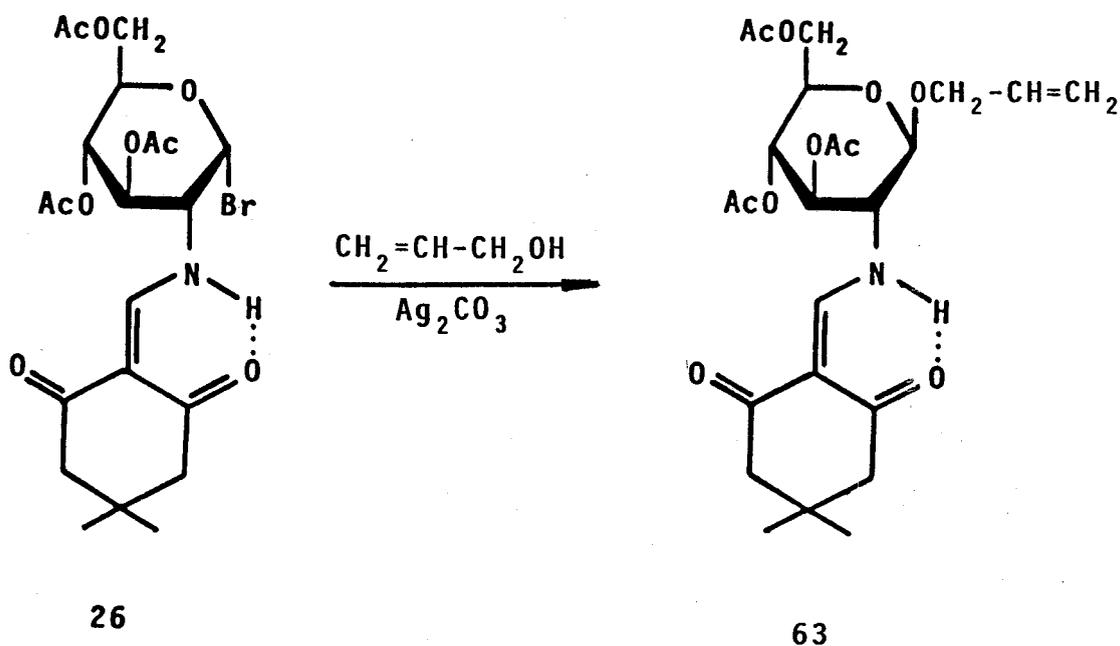


A 0.5 g (0.96 mmol) de 26 en 10 mL de isopropanol se le añadió carbonato de plata (0.6 g), sulfato de calcio (0.6 g) y tamiz molecular de 3 A. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente bajo

atmósfera de nitrógeno. Al cabo de este tiempo la c.c.f. (cloroformo-metanol 4:1) sólo mostró la presencia de un nuevo producto de R_F 0.70 (62) y trazas de otro de R_F 0.65 (probablemente su α -anómero). La mezcla de reacción se filtró y se concentró a sequedad, obteniéndose 0.48 g (100%) de un sólido amorfo. Por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando éter como eluyente se obtuvieron 0.38 g (80%) del isopropil β -D-glucopiranosido 62 puro. P.F. 60-62° C; $[\alpha]_D^{20} +16.2^\circ$ (c 0.8 diclorometano); $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 248 y 307 nm (log ϵ 4.34 y 4.48); ν_{\max}^{KBr} 1750F (AcO), 1655F y 1600mF (C=O), 1575hF (C=C-NH). Los datos de ^{13}C -RMN y ^1H -RMN se encuentran en las Tablas XVI y XVII.

Análisis. Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_{10}$: C, 57.93; H, 7.09; N, 2.81. Encontrado: C, 57.75; H, 6.76; N, 2.64.

3.11.3.- Alil 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]- α -D-glucopiranosido (63)



Se disolvieron 0.5 g (0.96 mmol) de 26 en 10 mL de alcohol alílico seco y se añadieron 0.6 g de carbonato de plata, 0.6 g de sulfato cálcico y tamiz molecular de 3 A. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas bajo atmósfera de nitrógeno, se filtró y se concentró a sequedad, obteniéndose 0.45 g de un sólido amorfo. La c.c.f. (cloroformo-acetona 4:1) indicó que se trataba de una mezcla de un nuevo producto de R_f 0.53 y menor cantidad de otro de R_f 0.30. La mezcla se fraccionó en una columna de gel de sílice usando hexano y luego éter-hexano 9:1 como eluyente, obteniéndose las siguientes fracciones:

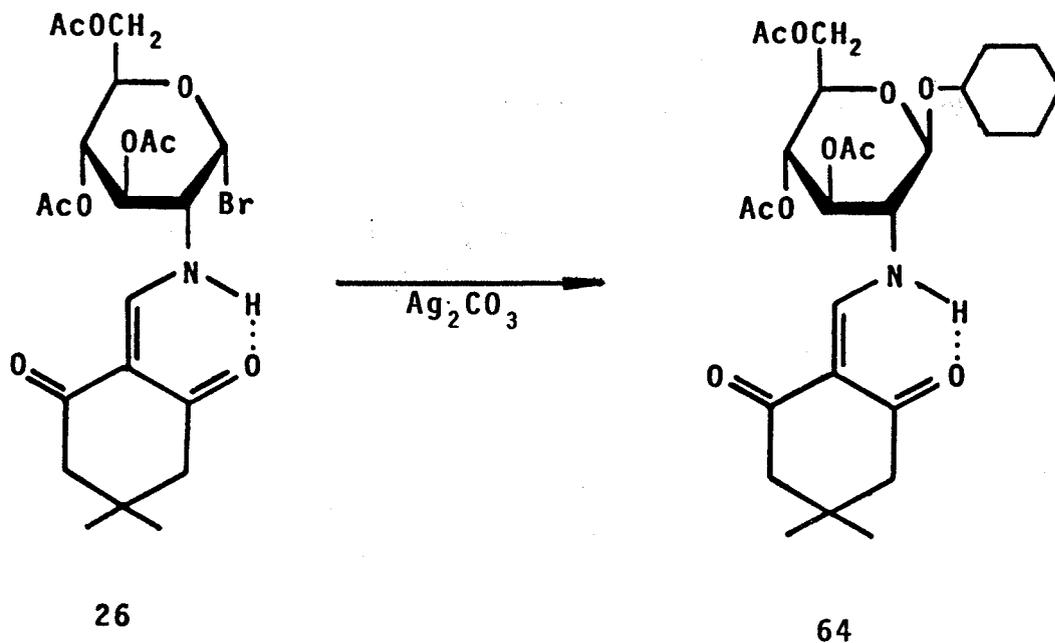
A) 0.34 g (71%) del producto de R_F 0.53, el alil β -D-glucopiranosido 63. P.F. 53-55° C; $[\alpha]_D^{23} + 28.7^\circ$ (c 0.8, diclorometano); λ_{max}^{EtOH} 248 y 305 nm (log ϵ 4.10 y 4.35); ν_{max}^{KBr} 1760mF (AcO), 1670F y 1610mF (C=O), 1580hF (C=C-NH). Los datos de ^{13}C -RMN y 1H -RMN se encuentran en las Tablas XVI y XVII.

Análisis. Calculado para $C_{24}H_{33}NO_{10}$: C, 58.17; H, 6.71; N, 2.38. Encontrado: C, 58.05; H, 6.75; N, 2.95.

B) 0.08 g (17%) del producto de R_F 0.30, el derivado triacetilado 57. P.F. 172-174° C; $[\alpha]_D^{20} + 130^\circ$ (c 0.7, cloroformo); λ_{max}^{EtOH} 248 y 305 nm (log ϵ 4.20 y 4.45); ν_{max}^{KBr} 1755mF y 1730mF (AcO), 1660mF y 1590mF (C=O), 1575hF (C=C-NH). Los datos de 1H -RMN se encuentran en la Tabla XVIII.

Análisis. Calculado para $C_{21}H_{29}NO_{10}$: C, 55.38; H, 6.41; N, 3.08. Encontrado: C, 55.15; H, 6.60; N, 3.30.

3.11.4.- Ciclohexil 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]- β -*D*-glucopiranosido (64).

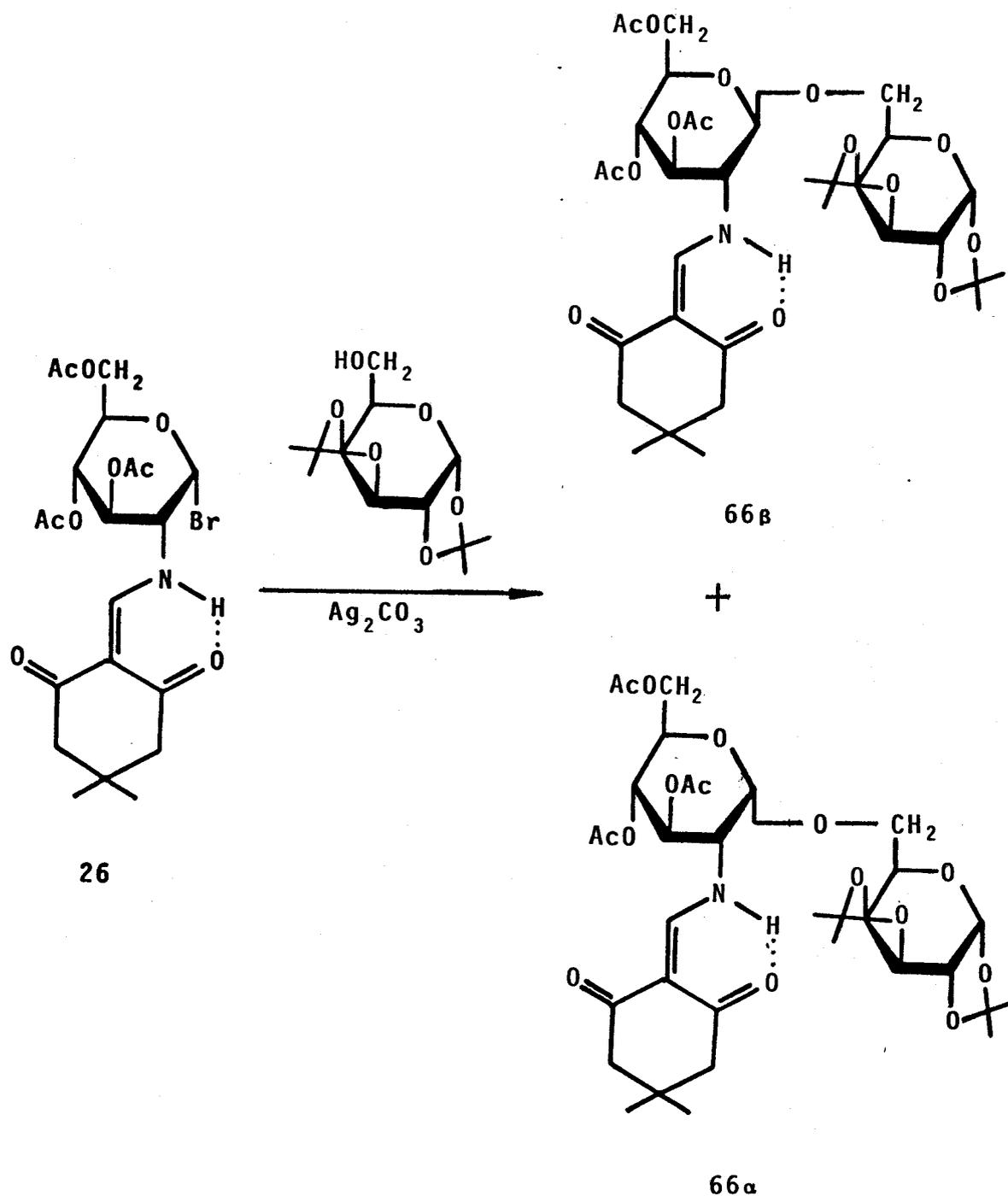


A 0.5 g (0.96 mmol) de 26 en 10 mL de ciclohexanol, se le añadió carbonato de plata (0.6 g), sulfato cálcico anhidro (0.6 g) y tamiz molecular de 3A. La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de nitrógeno durante 3 horas, se filtró y se concentró a sequedad. Se obtuvieron 0.50 g (98.5%) del ciclohexil glicósido 64 como una espuma cromatográficamente pura que no se consiguió cristalizar. La muestra analítica se obtuvo por cromatografía en una columna de gel de sílice. P.F. 70-75° C; $[\alpha]_D^{20} +16^\circ$ (c 1, diclorometano); $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 248 y 305 nm

(log ϵ 4.13 y 4.29); ν_{\max}^{KBr} 1750mF (AcO), 1670F y 1605mF (C=O), 1578hM (C=C-NH). Los datos de ^{13}C -RMN y ^1H -RMN se encuentran en las Tablas XVI y XVII.

Análisis. Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{NO}_{10}$: C, 60.32; H, 7.31; N, 2.61. Encontrado: C, 60.00; H, 7.20; N, 2.52.

3.11.5.-Anómeros α y β de la *O*-[3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)-amino]-*D*-glucopiranosil]-(1 \rightarrow 6)-1,2:3,4-di-*O*-isopropiliden- α -*D*-galactopiranososa (66a) y (66b).



A) Con carbonato de plata como condensante

Ensayo 1: A una disolución del bromuro de 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]- α -*D*-glucopiranosilo (26) (1.0 g, 1.93 mmol) en benceno seco (18 mL) se le añadió, mientras se agitaba en atmósfera de nitrógeno, sulfato cálcico (1.2 g) y una disolución de 1,2:3,4-di-*O*-isopropiliden- α -*D*-galactopiranososa (1.70 g, 6.5 mmol) en benceno (10 mL). Después de 10 minutos, se añadió carbonato de plata (1.2 g) y tamiz molecular de 3A, continuándose la agitación en la oscuridad durante toda la noche. Al cabo de este tiempo los cromatogramas (cloroformo-acetona 4:1) mostraron la formación de un producto de R_f 0.51 y trazas de otro de R_f 0.62 y del triacetato 57 (R_f 0.25). Después de filtrar y lavar la mezcla de reacción con diclorometano, la disolución obtenida se concentró a sequedad y el concentrado se cromatografió en una columna de gel de sílice utilizando éter como eluyente. Las fracciones obtenidas fueron las siguientes:

A) 295 mg (38%) de 65

B) 0.53 g de una mezcla del producto de R_f 0.51, el β -disacárido 66 β , y del producto de R_f 0.62, la 3,4,6-tri-*O*-acetil-1,2'-anhidro-2-desoxi-2-[(2'-hidroxi-4',4'-dimetil-6'-oxo-2'-ciclohexilidenmetil)amino]- β -*D*-glucopiranososa (67). De esta mezcla cristalizó cuantitativamente 67 (12 mg, 1.4%) como un sólido cristalino que presentó P.F. 245-247° C; $\lambda_{\text{máx}}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2}$ 248, 319 y 340 nm (log ϵ

4.31, 4.23 y 4.49); ν_{\max}^{KBr} 3240D (NH), 1740mF (AcO), 1665F (C=O), 1630M (C=C), 1580F (C=C-NH). Los datos de ^{13}C -RMN y ^1H -RMN se encuentran en las Tablas XXI y XXII.

Análisis. Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_7$: C, 57.66; H, 6.22; N, 3.20. Encontrado: C, 57.56; H, 6.16; N, 3.00.

De la evaporación de las aguas madres de cristalización de 67 se obtuvo el β -disacárido 66 β (0.52 g, 39%) como un sólido blanco que presentó P.F. 93-96° C; $[\alpha]_D^{23}$ -11.5° (c 1.3, diclorometano); $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 248 y 305 nm (log ϵ 4.12 y 4.20); ν_{\max}^{KBr} 1750 mF (AcO), 1670F y 1605mF (C=O), 1585hF (C=C-NH). Los datos de ^{13}C -RMN y ^1H -RMN se encuentran en las Tablas XIX y XX.

Análisis. Calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{47}\text{NO}_{15}$: C, 56.80; H, 6.79; N, 2.00. Encontrado: C, 56.70; H, 6.83; N, 1.88.

Ensayo 2: A una disolución del bromuro de glucosilo 26 (0.29 g, 0.57 mmol) en benceno seco (6 mL), se le añadió, mientras se agitaba en atmósfera de argon, sulfato cálcico (0.4 g) y 0.159 g (0.57 mmol) del derivado de galactosa 65 disuelto en benceno (2 mL). A los 10 minutos se añadió carbonato de plata (0.4 g) y tamiz molecular de 3 A, continuándose la agitación en la oscuridad durante una noche. Al cabo de este tiempo los cromatogramas (cloroformo-acetona 4:1) mostraron la presencia de dos productos de R_f 0.60 y 0.51, así como del derivado de galactosa 65 y de pequeñas cantidades del triacetato 57 (R_f 0.30). La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (10 mL), se filtró y se lavó con

diclorometano. La disolución obtenida se concentró a sequedad obteniéndose 0.310 g de una espuma. La cromatografía del concentrado en una columna de gel de sílice utilizando un gradiente de éter-hexano desde 4:1 a 20:1 rindió las siguientes fracciones:

A) 79 mg (35%) de 65.

B) 30 mg (5%) del producto de R_F 0.60, el α -disacárido 66 α como un sólido blanco. P.F. 70-72° C; $[\alpha]_D^{25} +69^\circ$ (c 0.8, cloroformo). Los datos de $^1\text{H-RMN}$ se encuentran en la Tabla XX.

C) 30 mg (5.1%) de una mezcla de los productos de R_F 0.60 y 0.51.

D) 0.160 g (27%) del producto de R_F 0.51, el β -disacárido 66 β .

B) Con triflato de plata como condensante.

A una disolución de 0.15 g (0.57 mmol) del derivado de galactosa 65 en diclorometano seco (3 mL) y éter seco (2 mL), se le añadió tamiz molecular de 4 A y triflato de plata (0.12 g). La reacción se agitó durante 15 minutos en atmósfera de argon en la oscuridad, añadiéndose entonces 0.29 g (0.57 mmol) del bromuro 26. La agitación se continuó durante toda la noche y la mezcla de reacción se filtró, se lavó con diclorometano y se concentró a sequedad, obteniéndose 0.330 g de una espuma blanca. La separación cromatográfica en columna de esta

espuma utilizando la misma técnica que en el apartado anterior, condujo a las siguientes fracciones:

- A) 17 mg (11%) de 65
- B) 30 mg (8%) de 66 α .
- C) 24 mg (6%) de una mezcla de los anómeros 66 α y 66 β .
- D) 105 mg (27%) de 66 β .
- E) 5 mg de una mezcla de 66 β y triacetato 57.
- F) 3 mg de 57.

C) Con cianuro de mercurio (II) como condensante.

Una disolución de 1.03 g (2 mmol) del bromuro de glucosilo 26 en 3 mL de acetonitrilo, se añadió lentamente (40 minutos) a otra disolución de acetonitrilo (2 mL) que contenía 0.15 g (0.57 mmol) de 65 y 0.82 g (2 mmol) de cianuro de mercurio (II). La mezcla de reacción se agitó en la oscuridad durante una noche, se diluyó con 50 mL de diclorometano, se lavó con una disolución molar de ioduro potásico que contenía una pequeña cantidad de bicarbonato potásico (2x25 mL), y luego con agua (2x50 mL). Después de secar el extracto orgánico con sulfato de magnesio y concentrar a sequedad, se obtuvieron 1.10 g de una espuma amarillenta que se cromatografió en una columna usando la misma técnica que en apartados anteriores. Las fracciones obtenidas fueron las siguientes:

- A) 59 mg (39%) de 65.

B) 21 mg (5%) de 66 α .

C) 27 mg (7%) de una mezcla de 66 α y 66 β .

D) 86 mg (22%) de 66 β .

E) 39 mg de una mezcla de 66 β y triacetato 57. De esta fracción, tras una segunda separación cromatográfica en placa preparativa de sílice, se obtuvieron 20 mg (5%) más de 66 β .

F) 43 mg del triacetato 57.

3.12.- Reacción del cloruro de 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-deso-
xi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)-
amino]- α -D-glucopiranosilo (27) con metanol.

A una disolución del cloruro de glucosilo 27 (0.5 g, 1.05 mmol) en metanol seco (10 mL), se le añadió carbonato de plata (0.6 g), sulfato cálcico (0.6 g) y tamiz molecular de 3 Å. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, bajo atmósfera de argón y en la oscuridad, durante 1 hora. Al cabo de este tiempo la c.c.f. (cloroformo-acetona 4:1) indicó la total transformación de la sustancia de partida y la formación de un único producto del mismo R_f que el metil glicósido 61. Después de filtrar y concentrar a sequedad se obtuvieron 0.42 g (90%) de 61, cuya estructura fue confirmada por $^1\text{H-RMN}$.

3.13.- Ensayos de glicosidación de Koenigs-Knorr usando la 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino- β -D]-glucopiranososa (28 β).

A) Con metanol

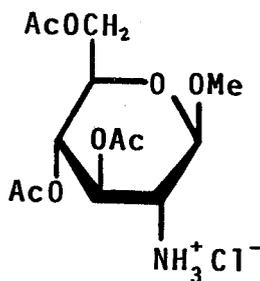
Se disolvieron 0.2 g (0.40 mmol) del β -tetraacetato (28 β) en 8 mL de diclorometano y 0.1 mL (3 mmol) de metanol. Se añadió tamiz molecular de 3 A y se desalojó el aire con argón a la vez que se enfrió a -35° C. Se añadieron entonces 0.09 g de triflato de trimetilsililo y se continuó el paso de argón durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se mantuvo durante una noche en atmósfera de argón a -35° C y al cabo de este tiempo se añadieron 0.15 mL (1.07 mmol) de trietilamina a -35° C con el objeto de parar la reacción. Después de llevar la mezcla de reacción a 0° C, se filtró sobre celita y se lavó con agua fría, disolución de carbonato sódico fría y de nuevo agua. El extracto orgánico se secó con sulfato de magnesio y se concentró a sequedad, obteniéndose 0.154 g de un sólido blanco. El estudio por ^1H -RMN de esta sustancia mostró que se trataba del producto de partida 28 β puro.

B) Con 1,2:3,4-di-*O*-isopropiliden- α -*D*-galactopiranososa (65)

Cuando se realizó un experimento similar al descrito en el apartado A) usando el derivado de galactosa 65 no se observó reacción al cabo de 20 h, recuperándose la mezcla cuantitativa de las sustancias de partida.

3.14.- Obtención de β -D-glucopiranósidos.

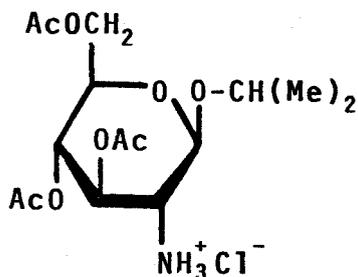
3.14.1.- Hidrocloruro del metil 3,4,6-tri-O-acetil- β -D-glucopiranósido (69)



69

A una disolución del 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-
-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]- β -D-
glucopiranosido (61) (0.30 g, 0.64 mmol) en cloroformo (2
mL) se le añadió lentamente una disolución saturada de
cloro en cloroformo hasta obtener una coloración
débilmente amarilla. Después de 15 minutos, la disolución
se concentró a sequedad y el residuo se trató con éter.
Precipitaron así 0.19 g (91%) de 69. P.F. 225-228° C
(descomposición) (literatura⁴³ P.F 227-229° C).

3.14.2.- Hidrocloruro del isopropil 3,4,6-tri-O-acetil- β -D-glucopiranosido (70)

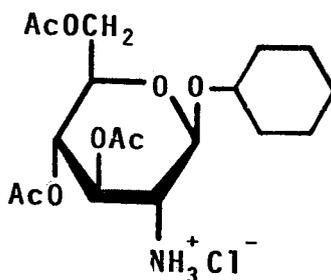


70

A una disolución de 0.09 g (0.18 mmol) de 62 en cloroformo se le añadió, hasta coloración débilmente amarilla, una disolución saturada de cloro en cloroformo. Al cabo de 30 minutos se concentró a sequedad y se añadió éter, precipitando 0.06 g (95%) de 70. Recristalizado de metanol-éter presentó P.F. 234-236° C (descomposición); $[\alpha]_D^{23}$ 0° (c 1, metanol).

Análisis. Calculado para C₁₅H₂₆NO₈Cl: C, 46.93; H, 6.82; N, 3.65; Cl, 9.23. Encontrado: C, 46.75; H, 6.60; N, 3.30; Cl, 9.28.

3.14.3.- Hidrocloruro del ciclohexil 3,4,6-tri-O-acetil-
 β -D-glucopiranosido (71)

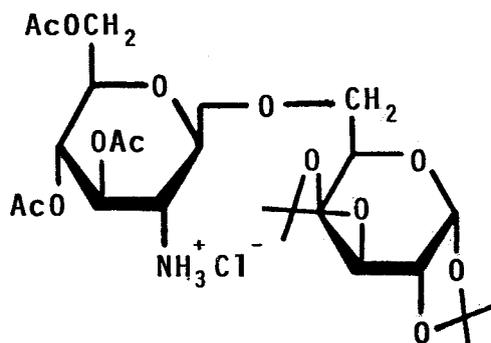


71

A una disolución de 0.058 g (0.011 mmol) de 64 en cloroformo se le añadió otra disolución saturada de cloro en cloroformo hasta obtener una coloración débilmente amarilla. A los 30 minutos se concentró a sequedad y se añadió éter. Precipitaron 0.045 g (98%) de 71. P.F. 238-239° C (descomposición); $[\alpha]_D^{23}$ 8.6° (c 0.7, metanol).

Análisis. Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{NO}_8\text{Cl}$: C, 51.00; H, 7.13; N, 3.30; Cl, 8.36. Encontrado: C, 51.05; H, 6.75; N, 2.98; Cl, 8.38.

3.14.4.- Hidrocloruro del *O*-(3,4,6-tri-*O*-acetil-2-amino-2-desoxi- β -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 6)-1,2:3,4-di-*O*-isopropiliden- α -D-galactopiranososa (72)

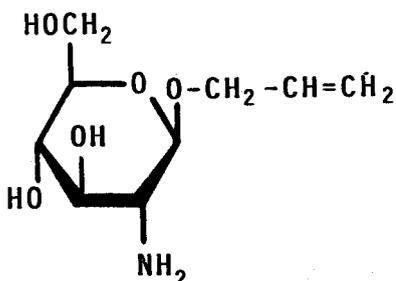


72

A una disolución de 0.040 g (0.057 mmol) de 66 β en cloroformo se le añadió, hasta coloración débilmete amarilla, una disolución saturada de cloro en cloroformo. Al cabo de 1 hora 15 minutos se concentró a sequedad y el residuo obtenido se trató con éter, obteniéndose 0.028 g (85%) de 72 como un sólido blanco. P.F. 158-160° C (descomposición); $[\alpha]_D^{23} +11^{\circ}$ (c 1, metanol).

Análisis. Calculado para $C_{24}H_{38}NO_{13}Cl$: C, 49.35; H, 6.56; N, 2.40; Cl, 6.07. Encontrado: C, 49.25; H, 6.53; N, 2.36; Cl, 6.20.

3.14.5.- Alil 2-amino-2-desoxi- β -D-glucopiranosido (73)



73

Una disolución de 63 (0.30 g, 0.6 mmol) en 20 mL de acetona-agua 2:1 se agitó durante 30 minutos con 14 mL de Amberlita IRA-400 ($\bar{\text{O}}\text{H}$). Después de filtrar, lavar varias veces la resina con acetona-agua y concentrar a sequedad, se obtuvieron 0.12 g (89%) de 73 como un líquido siruposo de $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +12^{\circ}$ (c 1, metanol). El nuevo compuesto fue caracterizado como su *N*-acetil derivado. P.F. = 168-170° C (literatura⁴⁴ P.F. = 171-172° C).

CONCLUSIONES

Primera:

Con objeto de obtener glicósidos de la 1-amino-1-desoxi-D-fructosa por el método de Fischer, se han preparado los siguientes N-acilvinil derivados de este amino azúcar:

- La 1-desoxi-1-[(2,2-dietoxicarbonilvinil)amino]-D-fructosa (33), obtenida con rendimiento cuantitativo a partir del acetato de 1-amino-1-desoxi-D-fructosa y etoximetilenmalonato de dietilo.

- La 1-desoxi-1-[(2-benzoil-1-metilvinil)amino]-D-fructosa (29), que se ha preparado con rendimiento del 87% a partir del acetato de 1-amino-1-desoxi-D-fructosa y benzoilacetona, modificando el método descrito.

- La 1-desoxi-1-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]-D-fructosa (32), obtenida, según el procedimiento descrito, mediante una reacción de transaminación a partir del acetato de 1-amino-1-desoxi-D-fructosa y la 2-anilinetil-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona con un rendimiento del 85%.

Segunda:

El estudio estructural mediante espectroscopía de ^{13}C -RMN de los N-acilvinil derivados reseñados en la conclusión anterior indica que estos compuestos se presentan en estado sólido en la forma β -piranósica en conformación ${}^2\text{C}_6$, mientras que en disolución se encuentran en equilibrio isomérico entre las formas β -piranósica, α -furanósica y β -furanósica. La proporción de los

distintos isómeros depende del disolvente, predominando la forma β -piranósica en óxido de deuterio y la forma α -furanósica en dimetilsulfóxido-D₆.

Tercera:

Los *N*-acilvinil derivados de la 1-amino-1-desoxi- α -D-fructosa 33, 29 y 32 son sustratos apropiados para la obtención de glicósidos de este amino azúcar por el procedimiento de Fischer. Como productos mayoritarios de estas reacciones se han obtenido los siguientes α -fructofuranósidos:

- Etil 1-desoxi-1-[(2,2-dietoxicarbonilvinil)amino]- α -D-fructofuranósido (34 α) (rendimiento, 60%).

- Metil 1-desoxi-1-[(2-benzoil-1-metilvinil)amino]- α -D-fructofuranósido (36 α) (rendimiento, 38%).

- Alil 1-desoxi-1-[(2-benzoil-1-metilvinil)amino]- α -D-fructofuranósido (38 α) (rendimiento, 35%).

- Metil 1-desoxi-1-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]- α -D-fructofuranósido (40 α) (rendimiento, 62%).

- Alil 1-desoxi-1-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]- α -D-fructofuranósido (42 α) (rendimiento, 51%).

- Bencil 1-desoxi-1-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]- α -D-fructofuranósido (44 α) (rendimiento, 45%).

Como compuestos minoritarios se han obtenido los siguientes β -D-fructofuranósidos:

- Etil 1-desoxi-1-[(2,2-dietoxicarbonilvinil)amino]- β - D -fructofuranósido (34 β) (rendimiento, 7%).

- Metil 1-desoxi-1-[(2-benzoil-1-metilvinil)amino]- β - D -fructofuranósido (36 β) (rendimiento, 4%).

- Alil 1-desoxi-1-[(2-benzoil-1-metilvinil)amino]- β - D -fructofuranósido (38 β) (rendimiento, 7%).

- Metil 1-desoxi-1-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]- β - D -fructofuranósido (40 β) (rendimiento, 5%).

- Alil 1-desoxi-1-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]- β - D -fructofuranósido (42 β) (rendimiento, 6%).

- Bencil 1-desoxi-1-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]- β - D -fructofuranósido (44 β) (rendimiento, 5%).

Cuarta:

Las estructuras de los nuevos α -fructofuranósidos y β -fructofuranósidos *N*-protegidos mencionados en la conclusión anterior se han establecido en base a sus propiedades físicas y espectrales y a las de sus correspondientes triacetatos, preparados con altos rendimientos.

Quinta:

La eliminación del grupo protector en los α -fructofuranósidos mencionados en la conclusión tercera, llevada a cabo por hidrólisis básica con Amberlita IRA-400

($\bar{\text{O}}\text{H}$), ha conducido a los alquil 1-amino-1-desoxi- α - D -fructofuranósidos siguientes:

- Etil 1-amino-1-desoxi- α - D -fructofuranósido (47)
(rendimiento, 76% a partir de 36 α y 90% a partir de 40 α).
- Alil 1-amino-1-desoxi- α - D -fructofuranósido (48)
(rendimiento, 80% a partir de 42 α).
- Bencil 1-amino-1-desoxi- α - D -fructofuranósido (49)
(rendimiento, 40%).

Sexta:

El conjunto de las reacciones reseñadas en las conclusiones anteriores constituye un método de carácter general para obtener alquil α -furanósidos de la 1-amino-1-desoxi- D -fructosa con rendimientos del 54% al 20%, computados a partir del amino azúcar.

Séptima:

El grupo 4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetilo es un excelente protector de la función amino en la 2-amino-2-desoxi- D -glucosa durante reacciones de glicosidación de Koenigs-Knorr. El tratamiento de la 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]- α - D -glucopiranososa (6) con bromuro de acetilo ha conducido al bromuro de 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]- α - D -glucopiranosilo (26) con rendimiento cuantitativo. Este compuesto, a diferencia de otros haluros de *N*-acilvinil derivados anteriormente descritos, es un sólido cristalino

y relativamente estable que se puede manejar con gran comodidad.

Octava:

La reacción de Koenigs-Knorr del bromuro de glucosilo 26, antes mencionado, con alcoholes sencillos y carbonato de plata como catalizador da los correspondientes β -D-glucopiranosidos con rendimientos muy altos. Se han obtenido así los siguientes compuestos:

- Metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]- β -D-glucopiranosido (61) (rendimiento, 98%).

- Isopropil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]- β -D-glucopiranosido (62) (rendimiento, 80%).

- Alil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]- β -D-glucopiranosido (63) (rendimiento, 71%).

- Ciclohexil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]- β -D-glucopiranosido (64) (rendimiento, 99%).

Novena:

La reacción del bromuro de glucosilo 26 con 1,2:3,4-di-O-isopropiliden- α -D-galactopiranososa conduce a la formación de los anómeros α y β del disacárido O-{3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]- β -D-glucopiranosil}-(1 \rightarrow 6)-

-1,2:3,4-di-*O*-isopropiliden- α -*D*-galactopiranososa (66 α y 66 β) con un rendimiento global del 40% aproximadamente. De esta mezcla se aísla el α -disacárido con rendimientos del 34% al 27%, dependiendo del catalizador empleado, y el β -disacárido con rendimientos del 8% al 5%.

Décima:

La eliminación del grupo protector de la función amino en los β -glicósidos y el β -disacárido mencionados en las conclusiones anteriores, se realiza fácilmente por tratamiento con cloro en cloroformo o con Amberlita IRA-400 ($\bar{O}H$). Se han obtenido así los siguientes β -amino glucopiranósidos:

- Hidrocloruro del metil 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-amino-2-desoxi- β -*D*-glucopiranósido (69) (rendimiento, 91%).

- Hidrocloruro del isopropil 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-amino-2-desoxi- β -*D*-glucopiranósido (70) (rendimiento, 95%).

- Alil 2-amino-2-desoxi- β -*D*-glucopiranósido (73) (rendimiento, 89%).

- Hidrocloruro del ciclohexil 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-amino-2-desoxi- β -*D*-glucopiranósido (71) (rendimiento, 98%).

- Hidrocloruro del *O*-(3,4,6-tri-*O*-acetil-2-amino-2-desoxi- β -*D*-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 6)-1,2:3,4-di-*O*-isopropiliden- α -*D*-galactopiranososa (72) (rendimiento, 85%).

Undécima:

En la reacción de glicosidación descrita en la conclusión octava se puede aislar, con rendimiento del

1.5%, un producto que provisionalmente formulamos como 3,4,6-tri-*O*-acetil-1,2'-anhidro-2-desoxi-2-[(2'-hidroxi-4',4'-dimetil-6'-oxo-2'-ciclohexilidenmetil)amino]- β -*D*-glucopiranososa (67). El aislamiento de este glicósido de enol interno y la alta estereoselectividad observada en las reacciones de glicosidación con el bromuro de glucosilo (26) sugieren la posibilidad de asistencia anquimérica por parte del grupo 4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetilo con intervención de un par "iónico interno" formado por pérdida de ión bromuro en el bromuro de glucosilo 26.

Duodécima:

El tratamiento de la 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]- α -*D*-glucopiranososa (6) con cloruro de acetilo conduce, con rendimiento del 80%, al cloruro de 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]- α -*D*-glucopiranosilo (27) como un sólido cristalino y estable. Este compuesto se ha obtenido también por reacción del bromuro de glucosilo 26 con cloruro de trietilamonio con un rendimiento del 91%.

Décimotercera:

El cloruro de glucosilo 27 es también un excelente donador en reacciones de glicosidación de Koenigs-Knorr. A partir de él se ha preparado el metil 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)ami

no]- β -D-glucopiranosilo (61) con un rendimiento del 90%.

Décimocuarta:

El tratamiento del bromuro de glucosilo 26 con acetato mercurico y ácido acético conduce a la formación de la 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilidenmetil)amino]- β -D-glucopiranososa (28 β), aislada con rendimiento cuantitativo.

Décimoquinta:

A diferencia de lo observado empleando β -tetraacetatos de la 2-amino-2-desoxi- β -D-glucopiranososa protegida en la función amino con otros grupos protectores, los ensayos realizados con el β -tetraacetato 28 β N-acil protegido como donador en reacciones de glicosidación de Koenigs-Knorr con diferentes alcoholes empleando triflato de trimetilsililo como promotor, han sido infructuosos.

BIBLIOGRAFIA

- 1 (a) E. Fischer, *Ber.* 1987, 26, 2400-2406.
(b) *Ibid.* 1985, 28, 1145-1149.
- 2 A. Gómez-Sánchez y P. Borrachero Moya, *Carbohydr. Res.* 1984, 135, 101-116.
- 3 M.G. García Martín, C. Gasch, A. Gómez-Sánchez, M.J. Diánez y A. López, *Carbohydr. Res.* 1987, 162, 181-197.
- 4 (a) E. Dane, F. Dress, D. Konrad y T. Dockner, *Angew. Chem.* 1962, 74, 873.
(b) E. Dane y T. Dockner, *ibid* 1964, 76, 342.
(c) E. Dane, F. Drees y P. Konrad, *Pat. Belg.* 616.915, *Chem. Abstr.* 1963, 59, 1754-1756.
- 5 F. García González, A. Gómez Sánchez y M.I. Goñi de Rey, *Carbohydr. Res.* 1965, 1, 261.
- 6 A. Gómez Sánchez, M. Gómez Guillén y U. Scheidegger, *Carbohydr. Res.* 1967, 3, 486.
- 7 (a) A. Gómez Sánchez, A. Cert Ventulá y U. Scheidegger, *Carbohydr. Res.* 1971, 17, 275.
(b) A. Gómez Sánchez, A. Cert Ventulá y U. Scheidegger, *ibid.* 1971, 18, 173.
- 8 (a) A. Gómez Sánchez, M. Gómez Guillén, A. Cert Ventulá y U. Scheidegger, *An. Fis. Quim.* 1968, 64B, 579-590.
(b) A. Gómez Sánchez, A. Cert Ventulá, M. Gómez Guillén y U. Scheidegger, *ibid.* 1971, 67B, 545.

- 9 C. Gasch Illescas, *Tesis de Licenciatura, Universidad de Sevilla* 1984.
- 10 O. S. Wolfbeis y E. Ziegler, *Z. Naturforsch., Teil B* 1979, *31*, 1519-1525.
- 11 P. Borrachero Moya, *Tesis Doctoral, Universidad de Sevilla* 1983.
- 12 A. Gómez-Sánchez y P. Borrachero Moya, *An. Quim.* 1988, *84C*, 55-59.
- 13 M.G. García Martín, *Tesis Doctoral, Universidad de Sevilla* 1985.
- 14 A. Gómez-Sánchez, M.G. García Martín y C. Pascual, *Carbohydr. Res.* 1986, *149*, 329-345.
- 15 L.M.J. Verstraeten, *Adv. Carbohydr. Chem.* 1967, *22*, 229-305.
- 16 P. Boullanger, J. Banoub y G. Descotes, *Can. J. Chem.* 1978, *65(6)*, 1343-1348.
- 17 F. García González, A. Gómez Sánchez, M. Gómez Guillén y M. Tena Aldere, *An. Fis. Quim.* 1971, *67*, 389-396.
- 18 P. G. Baraldi, D. Simoni y S. Manfredini, *Synthesis* 1983, 902-903.
- 19 W. Funcke, C. V. Sonntag y Ch. Triantaphylides, *Carbohydr. Res.* 1979, *75*, 305-309.

- 20 D. Doddrell y A. Allerhand, *J. Am. Chem. Soc.* 1971, *93*, 2779-2781.
- 21 H. Röper, K. Heyns y B. Meyer, *Carbohydr. Res.* 1983, *116*, 183-195.
- 22 P. Dair y A. S. Perlin, *Carbohydr. Res.* 1985, *136*, 215-223.
- 23 *Glycosides*, W. G. Overand en *The Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, editado por W. Pigman y D. Horton, Academic Press, New York and London, 1972, *1A*, 27
- 24 S. B. Tjan y G.A.M.v.d. Ouweland, *Tetrahedron* 1974, *30*, 2891-2897.
- 25 M.J. Diáñez, A. López Castro y R. Márquez, *Acta Cryst.* 1988, *C44*, 657-660.
- 26 D.H. Leaback y P.G. Walker, *J. Chem. Soc.* 1957, 4754.
- 27 F. Micheel, F.P. Van de Kamp y H. Petersen, *Chem. Ber.* 1957, *90*, 521.
- 28 D. Horton y M.L. Wolfrom, *J. Org. Chem.* 1962, *27*, 1794.
- 29 D. Horton, *Org. Syntheses, Collect.* 1973, *Vol. V*, 1.
- 30 G. Fodor y L. Otros, *Ann. Chem.* 1957, *604*, 29.

- 31 M.L. Wolfrom y T.M. Shen Han, *J. Org. Chem.* 1961, 26, 2145.
- 32 P.F. Lloyd y M. Stacey, *Tetrahedron* 1960, 9, 116.
- 33 M.A. Colley, *Ann. Chim. Phys.* (4) 1870, 21, 363.
- 34 Bovin, N.V.; Zurabyan, S.E; Khorlin, A. Ya. *Izv. Akad. Nank., SSSR, Ser. Khim.* 1981, 12, 2806-2808 (Russ.).
- 35 R.U. Lemieux, T. Takeda y B.Y. Chung, *Synthetic Methods for Carbohydrates* 1977, 39, 90-115.
- 36 R.U. Lemieux, R.K. Kullning, H.J. Bernstein y W.G. Scheneider, *J. Am. Chem. Soc.* 1958, 80, 6098.
- 37 D. Horton, J.B. Hughes, J.S. Jewell, R.D. Philips y W. N. Turner, *J. Org. Chem.* 1967, 32, 1073.
- 38 W. Koenigs, E. Knorr, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1901, 34, 957.
- 39 Gunter Wulff y Gerhard Röhle, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1974, 13, 157-216.
- 40 H. Paulsen, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1982, 21, 155-173.
- 41 M.L. Wolfrom, H.S. El Khaden y J.R. Vercellott, *J. Org. Chem.* 1964, 29, 3284-3286.
- 42 H. Ohle y G. Berend, *Ber.* 1925, 58, 2585.

- 43 L. Claisen, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1987, 297, 1-14.
- 44 L. Zervas y S. Konstans, *Chem. Ber.* 1969, 93, 435-446.
- 45 R.T. Lee y Ch. Lee, *Carbohydr. Res.* 1974, 37, 193-201.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de D. Concepción José Illera titulada "Síntesis de glicósidos de la L-amino-2-deoxi-D-glucosa y la L-amino-1-deoxi-D-fructosa" acordó otorgarle la calificación de Apto "Cum Laude"

Sevilla, 16 de diciembre 1988

El Vocál,

El Vocál,

El Vocál,

El Presidente

El Secretario,

El Doctorado,

J. López

P. Borrachero

Concepción José Illera

María Fernández Bolaños VOCAL



500332787

FQU I T/379