

U N I V E R S I D A D D E S E V I L L A

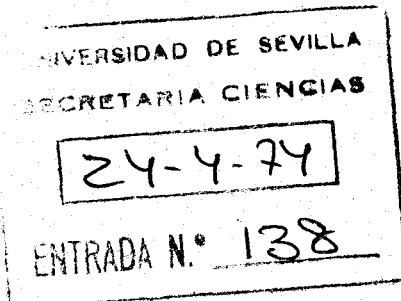
D E P A R T A M E N T O D E Q U I M I C A O R G A N I C A

ESTUDIOS SOBRE LAS REACCIONES DE AMINOAZUCARES
CON COMPUESTOS β -DICARBONILICOS. REACCIONES CON
1,3-CICLOHEXANODIONAS.

Eusebio Toledano Lamarca

Mayo de 1974

UNIVERSIDAD
DE
SEVILLA



DEPARTAMENTO
DE
QUIMICA ORGANICA

†/952

Tesis presentada por el Licenciado
EUSEBIO TOLEDANO LAMARCA para optar
al Grado de Doctor en Ciencias,
Sección de Químicas

Fdo. Eusebio Toledano Lamarca

V.º B.º

El Catedrático Padrino

Fdo. Francisco García
González

V.º B.º

El Director de la Tesis

Fdo. Antonio Gómez Sánchez

Sevilla, mayo de 1974

A MIS PADRES

El autor desea expresar su sincero agradecimiento: al Prof. García González, padrino de esta Tesis, y al Dr. Gómez Sánchez, por su dirección y ayuda; al Dr. J. Calderón, de la Sección de Microanálisis del Instituto de Química "Alonso Barba", por los microanálisis; al Dr. J. Alemany, del Instituto de Química Orgánica General, por los espectros de RMN a 100 MHz; al Dr. J. Fernández de la Cátedra de Química Orgánica de la Universidad de Granada, por los espectros de RMN a 60 MHz; al Dr. J. Bellanato del Instituto de Optica "Daza Valdés", por su colaboración en el estudio de los espectros IR; al Prof. F. Pino Pérez por los espectros UV; a los compañeros de Laboratorio y en especial al Dr. Gómez Guillén y a la Ldo. M^º Eugenia Blanco por la ayuda prestada durante la realización de la Tesis.

	Pag.
I. <u>INTRODUCCION</u>;	1
II. <u>ANTECEDENTES SOBRE SINTESIS DE 4,5,6,7,-TETRA-</u> <u>HIDRO-4-OXOINDOLES</u>	9
III. <u>PARTE TEORICA</u>	
1. ENAMINAS DERIVADAS DE 1,3-CICLOHEXANODIONAS.	14
1.1 Propiedades Físicas.....	17
1.2 Propiedades Químicas.....	28
2. CICLIZACION DE LAS ENAMINAS A 4,5,6,7-TETRA- HIDRO-4-OXOINDOLES.....	37
3. FORMACION DE LOS 4,5,6,7-TETRAHIDRO-4-OXOIN- DOLES POR REACCION DIRECTA DE AMINOAZUCARES Y 1,3-CICLOHEXANODIONAS.....	45
4. PROPIEDADES DE LOS 4,5,6,7-TETRAHIDRO-4-OXO- INDOLES.....	49
5. ESPECTROS IR DE ENAMINAS DERIVADAS DE 1,3- CICLOHEXANODIONAS UTILIZADAS COMO MODELOS...	66
IV. <u>PARTE EXPERIMENTAL</u>	
6. METODOS GENERALES.....	79
6.1. Métodos físicos, cromatografías.....	79
6.2. <u>Materias primas</u>	84
6.3. <u>Enaminas modelos</u>	86
7. OBTENCION DE ENAMINAS. PROPIEDADES QUIMICAS.	
7.1. <u>Enaminas derivadas de 2-amino-2-desoxi-D-</u> <u>glucosa</u>	90
7.1.1. 2-Desoxi-2-[1-(3-oxociclohex-1-enil)ami- no]- <u>D</u> -glucosa.....	90
7.1.2. 1,3,4,6-Tetra- <u>O</u> -acetil-2-desoxi-2-[1-(3- oxociclohex-1-enil)amino]- <u>α</u> - <u>D</u> -glucopira- nosa.....	92

7.1.3.	2-Desoxi-2-[1-(5-metil-3-oxociclohex-1-enil) amino]- <u>D</u> -glucosa.....	93
7.1.4.	Hidrólisis ácida de la 2-desoxi-2-[1-(5-metil-3-oxociclohex-1-enil) amino]- <u>D</u> -glucosa...	95
7.1.5.	1,3,4,6-Tetra- <u>O</u> -acetil-2-desoxi-2-[1-(5-metil-3-oxociclohex-1-enil) amino]- α - <u>D</u> -glucopiranososa.....	97
7.2.	<u>Enaminas derivadas de 1-amino-1-desoxi-<u>D</u>-fructosa</u>	99
7.2.1.	1-Desoxi-1-[1-(3-oxociclohex-1-enil) amino]- <u>D</u> -fructosa.....	99
7.2.2.	Hidrólisis ácida de la 1-desoxi-1-[1-(3-oxociclohex-1-enil) amino]- <u>D</u> -fructosa.....	101
7.2.3.	1-Desoxi-1-[1-(5-metil-3-oxociclohex-1-enil) amino]- <u>D</u> -fructosa.....	103
7.3.	<u>Enaminas derivadas de 1-amino-2,2-dimetoxietano</u>	105
7.3.1.	3-(2-Dimetoxietilamino)-2-ciclohexenona....	105
7.3.2.	3-(2-Dimetoxietilamino)-5-metil-2-ciclohexenona.....	106
7.3.3.	3-(2-Dimetoxietilamino)-5,5-dimetil-2-ciclohexenona.....	107
8.	CICLIZACION DE LAS ENAMINAS A 4,5,6,7-TETRAHIDRO-4-OXOINDOLES.	
8.1.	<u>Ciclización de 2-desoxi-2-[1-(3-oxociclohex-1-enil) amino]-<u>D</u>-glucosa</u>	109
8.1.1.	4,5,6,7-Tetrahidro-2-(<u>D</u> -arabino-tetrahidroxibutil)-4-oxoindol.....	109

8.1.2.	<u>4,5,6,7-Tetrahidro-2-[1-(1,4-anhidro-D-arabino)-tetrahidroxibutil]-4-oxoindol</u>	111
8.1.3.	<u>4,5,6,7-Tetrahidro-4-oxoindol</u>	112
8.2.	<u>Ciclización de 2-desoxi-2-[1-(5-metil-3-oxo-ciclohex-1-enil)amino]-D-glucosa</u>	113
8.2.1.	<u>4,5,6,7-Tetrahidro-2-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-6-metil-4-oxoindol</u>	113
8.2.2.	<u>4,5,6,7-Tetrahidro-6-metil-2-[1-(1,4-anhidro-D-arabino)-tetrahidroxibutil]-4-oxoindol</u>	115
8.2.3.	<u>4,5,6,7-Tetrahidro-6-metil-4-oxoindol</u>	117
8.3.	<u>Ciclización de 1-desoxi-1-[1-(3-oxociclohex-1-enil)amino]-D-fructosa</u>	119
8.3.1.	<u>4,5,6,7-Tetrahidro-3-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-4-oxoindol</u>	119
8.4.	<u>Ciclización de 1-desoxi-1-[1-(5-metil-3-oxociclohex-1-enil)amino]-D-fructosa</u>	121
8.4.1.	<u>4,5,6,7-Tetrahidro-3-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-6-metil-4-oxoindol</u>	121
8.5.	<u>Ciclización de 3-(2-dimetoxietilamino)-2-ciclohexenona</u>	123
8.5.1.	<u>4,5,6,7-Tetrahidro-4-oxoindol</u>	123
8.6.	<u>Ciclización de 3-(2-dimetoxietilamino)-5-metil-2-ciclohexenona</u>	124
8.6.1.	<u>4,5,6,7-Tetrahidro-6-metil-4-oxoindol</u>	124
8.7.	<u>Ciclización de 3-(2-dimetoxietilamino)-5,5-dimetil-2-ciclohexenona</u>	125

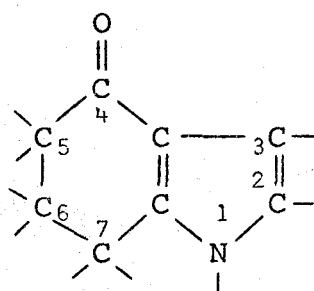
8.7.1.	4,5,6,7-Tetrahidro-6,6-dimetil-4-oxoindol.....	125
9.	FORMACION DIRECTA DE 4,5,6,7-TETRAHIDRO-4- OXOINDOLES.	
9.1.	4,5,6,7-Tetrahidro-2-(<u>D</u> -arabino-tetrahidro- xibutil)-4-oxoindol.....	126
9.2.	4,5,6,7-Tetrahidro-3-(<u>D</u> -arabino-tetrahidro- xibutil)-4-oxoindol.....	128
9.3.	4,5,6,7-Tetrahidro-3-(<u>D</u> -arabino-tetrahidro- xibutil)-6-metil-4-oxoindol.....	130
9.4.	1-Bencil-4,5,6,7-Tetrahidro-3-(<u>D</u> -arabino- tetrahidroxibutil)-4-oxoindol.....	131
10.	DERIVADOS DE 4,5,6,7-TETRAHIDRO-4-OXOINDOLES	
10.1.	4,5,6,7-Tetrahidro-2-(<u>D</u> -arabino-tetraace- toxibutil)-4-oxoindol.....	133
10.2.	4,5,6,7-Tetrahidro-2-(<u>D</u> -arabino-tetraace- toxibutil)-6-metil-4-oxoindol.....	134
10.3.	4,5,6,7-Tetrahidro-3-(<u>D</u> -arabino-tetraace- toxibutil)-4-oxoindol.....	135
10.4.	4,5,6,7-Tetrahidro-3-(<u>D</u> -arabino-tetraace- toxibutil)-6-metil-4-oxoindol.....	136
10.5.	4,5,6,7-Tetrahidro-4-oxoindol-2-carboxal- dehido.....	137
10.6.	4,5,6,7-Tetrahidro-6-metil-4-oxoindol-2- carboxaldehido.....	139
10.7.	4,5,6,7-Tetrahidro-4-oxoindol-3-carboxal- dehido.....	140
10.8.	4,5,6,7-Tetrahidro-6-metil-4-oxoindol-3- carboxaldehido.....	141

10.9.	1-Bencil-4,5,6,7-tetrahidro-4-oxoindol-3-carboxaldehido.....	142
10.10	4,5,6,7-Tetrahidro-2-[1-(1,4-anhidro-D-arabino-tetrahidroxibutil)]-4-oxoindol.....	143
10.11	4,5,6,7-Tetrahidro-2-[1-(1,4-anhidro-D-arabino-tetrahidroxibutil)]-6-metil-4-oxoindol.	144
	<u>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</u>	145
	<u>CONCLUSIONES</u>	149

I. INTRODUCCION.

Esta Tesis forma parte del estudio sistemático que se viene realizando en nuestro Laboratorio sobre las reacciones de aminoazúcares con compuestos β -dicarbonílicos^{1,2}. Tales reacciones tienen interés, desde el punto de vista sintético, porque permiten obtener una amplia gama de derivados del pirrol^{1,2,3} y de sustancias relacionadas con los ácidos nonulosamínicos (siálicos)⁴, y, desde el punto de vista analítico, por su relación con el conocido método de Elson-Morgan⁵ para la valoración de 2-amino-2-desoxi-aldosas.

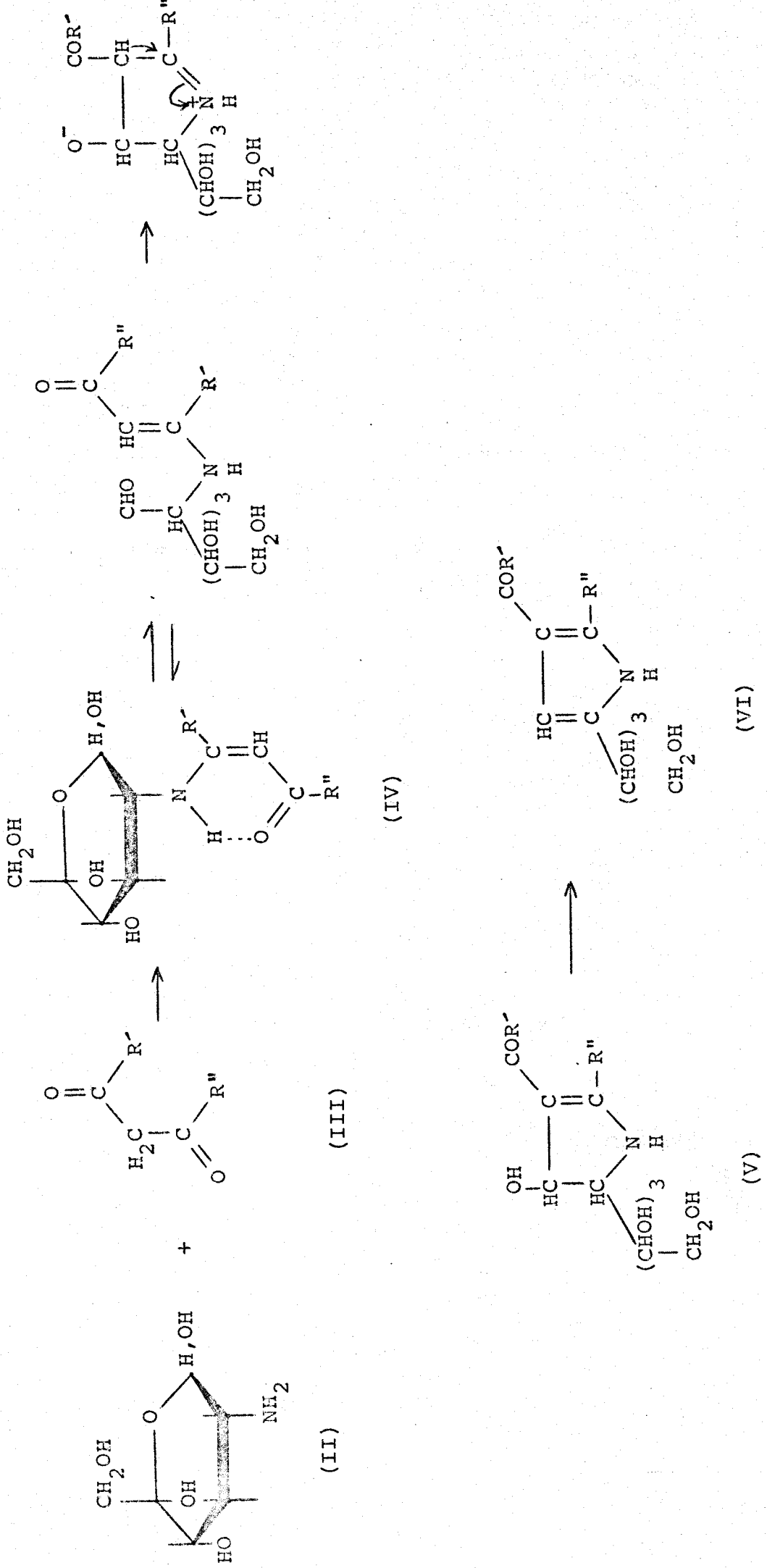
El objeto primario de la Tesis ha sido extender la reacción a las 1,3-ciclohexanodionas, de tal manera que se puedan obtener derivados del sistema bicíclico del 4,5,6,7-tetrahidro-4-oxoindol (I).



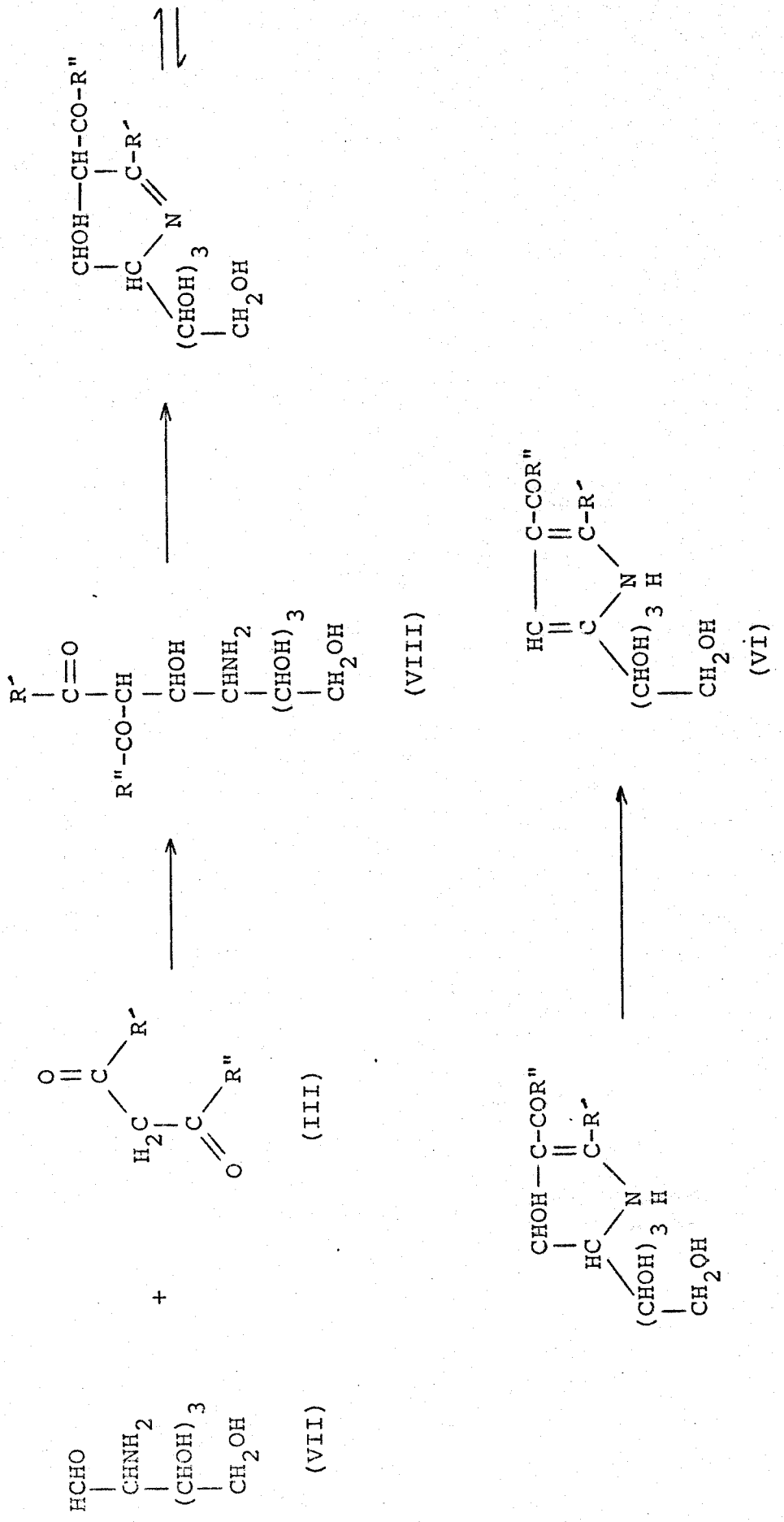
(I)

La química de esta clase de sustancias es poco conocida, aunque en los últimos años han despertado interés por su posibilidad de convertirse con facilidad en derivados del indol.

Esquema 1



Esquema 2

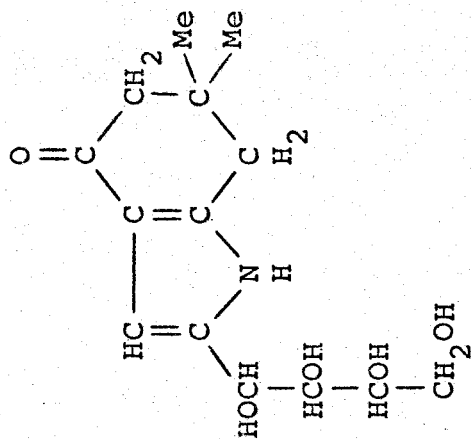
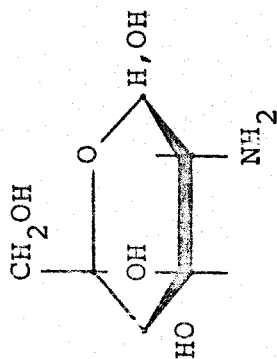
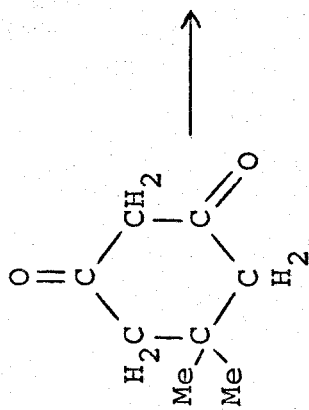
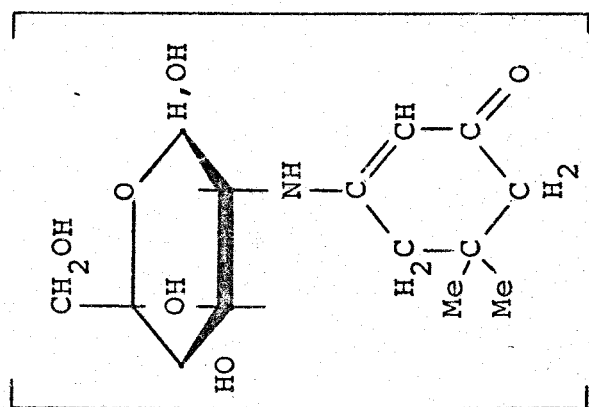


El segundo objeto de la Tesis ha sido acumular nuevos datos que permitan establecer el mecanismo de la reacción entre aminoazúcares y compuestos β -dicarbonílicos. Las investigaciones anteriores^{1,2} han puesto de manifiesto que se trata de una reacción compleja, que transcurre por etapas, probablemente a través de dos mecanismos. En uno de ellos (Esquema 1), que se considera que es el que tiene lugar preferentemente, la reacción se inicia formándose primeramente una enamina IV derivada del aminoazúcar II y el compuesto β -dicarbonílico III; esta enamina experimenta una condensación aldehído-enamina interna dando un derivado de pirrolidina V que finalmente se transforma en pirrol VI. Las pruebas aducidas en favor de este mecanismo son el haberse aislado una serie de enaminas derivadas de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa^{2,3} y de 1-amino-1-desoxi-D-fructosa⁶, y la transformación de estas enaminas en derivados del pirrol.

En el segundo mecanismo¹ (Esquema 2), la reacción se inicia por una condensación aldólica entre la forma carbonílica VII del aminoazúcar y el grupo metilénico del compuesto β -dicarbonílico III; el producto VIII que resulta, que es similar a un ácido ulosamínico, se estabiliza por transformación en un derivado del pirrol VI.

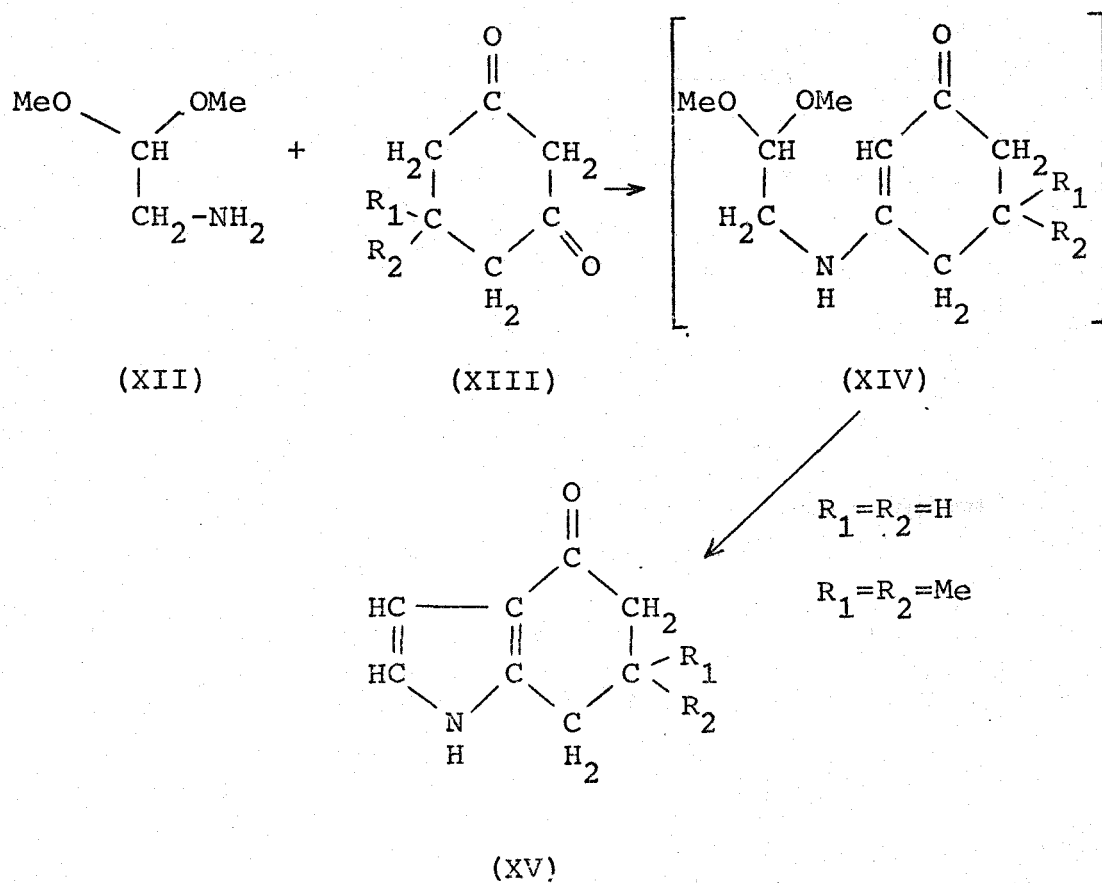
Existen pocos antecedentes de reacciones de monosacáridos con 1,3-ciclohexanodionas u otras β -dicetonas cíclicas. En una comunicación anterior⁷ de este Labora-

Esquema 3



torio ya se puso de manifiesto que la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa (II) reacciona con la 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (IX) de acuerdo con el Esquema 3. El producto de la reacción XI es un 4,5,6,7-tetrahidro-4-oxoindol que presumiblemente se forma a través de la enamina intermedia X. Este último compuesto no se consiguió aislar ni detectar cromatográficamente. Con posterioridad a este trabajo, ha aparecido una comunicación breve de Bobbit y Dutta⁸ en la que se obtienen 4,5,6,7-tetrahidro-4-oxoindoles (XV) por reacción de varias 1,3-ciclohexanodionas (XIII) con

Esquema 4



el 1-amino-2,2-dimetoxietano (aminoacetaldehído dimetilacetal(XII)). Las reacciones transcurren según el Esquema 4, a través de unos intermedios aislados como líquidos siruposos y no caracterizados que probablemente son las enaminas XIV; las hidrólisis ácidas de estas sustancias intermedias dan los 4,5,6,7-tetrahidro-4-oxoindoles (XV).

En la presente Tesis se hace un estudio detallado de las reacciones de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa, la 1-amino-1-desoxi-D-fructosa, y algunos N-alquil derivados de esta última con la 1,3-ciclohexanodiona, la 5-metil-1,3-ciclohexanodiona, y la 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona y se reinvestigan las reacciones⁸ del dimetilacetal del aminoacetaldehído con las mismas dicetonas.

La Tesis se ha ordenado de la manera siguiente. En primer lugar hacemos una reseña de los ANTECEDENTES existentes en la bibliografía para preparar 4,5,6,7-tetrahidro-4-oxoindoles. La PARTE TEORICA, está dedicada a la descripción de los resultados de nuestra investigación, comenzando (Sección 1) con las nuevas enaminas que se han logrado aislar en las reacciones de aminoazúcares y de 1-amino-2,2-dimetoxietano con 1,3-ciclohexanodionas. Se continúa (Sección 2) con un estudio de las transformaciones de estas enaminas en 4,5,6,7-tetrahidro-4-oxoindoles. En la Sección 3 se describe la formación de estos últimos compuestos por reacción directa entre aminoazúcares y 1,3-ciclohexanodionas. Las descripciones de las propiedades

y las demostraciones de las estructuras de los 4,5,6,7-tetrahidro-4-oxoindoles forman la Sección 4. La PARTE TEORICA termina con el estudio detallado de los espectros IR de las enaminas sencillas derivadas de 1,3-ciclohexanodionas que se han usado como sustancias modelos (Sección 5).

La organización de la PARTE EXPERIMENTAL (Secciones 5-10), en la que se describen con detalle los experimentos, es similar a la indicada para la PARTE TEORICA. La Tesis concluye con una Sección dedicada a las REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS y las CONCLUSIONES.

II. ANTECEDENTES SOBRE SINTESIS DE 4,5,6,7-TETRAHIDRO-
4-OXOINDOLES.

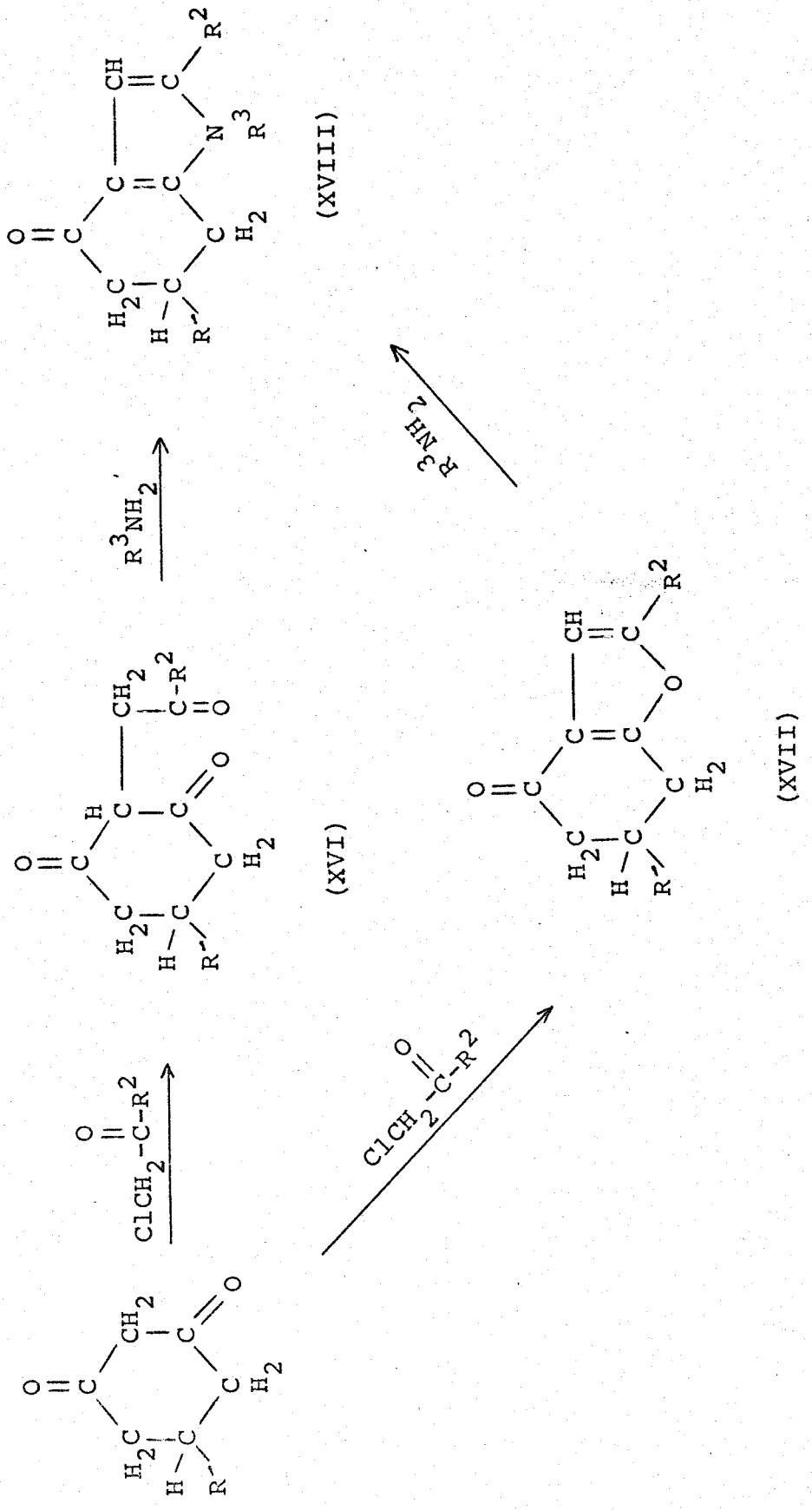
La química de los 4,5,6,7-tetrahidro-4-oxoindoles, incluyendo métodos para su síntesis y su transformación en derivados del indol, ha sido objeto de una reciente revisión bibliográfica⁹.

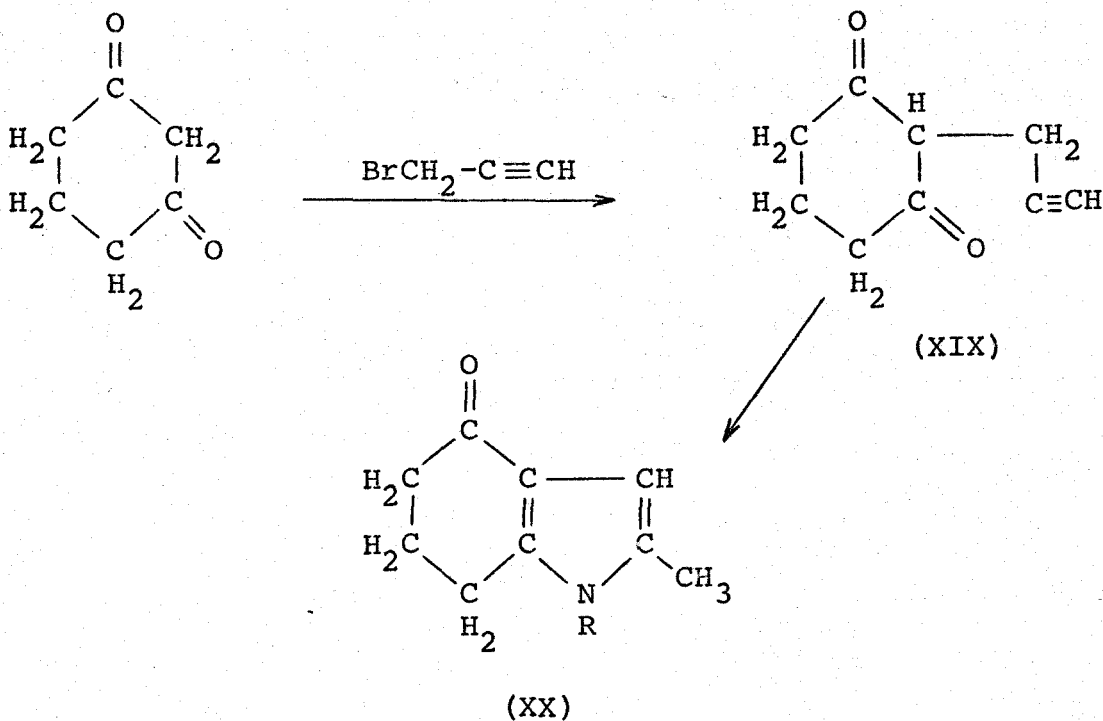
Los 4,5,6,7-tetrahidroindoles pueden ser considerados como pirroles 2,3-disustituídos, y los métodos existentes en la bibliografía para su síntesis son realmente adaptaciones de los procedimientos que se usan para la preparación de pirroles, en que uno de los reactivos de partida contiene de antemano el anillo de ciclohexano; sobre el cual se construye el anillo de pirrol. Los ejemplos que damos a continuación ilustran este principio.

1. El método^{10,11} generalmente usado consiste en alcohilar una 1,3-ciclohexanodiona con una α -haloacetona, y tratar la tricetona XVI obtenida, con amoníaco o una amina primaria (Esquema 5). En la primera reacción se producen también 4,5,6,7-tetrahidro-4-oxocumaronas (XVII) que son susceptibles de transformarse en los 4,5,6,7-tetrahidro-4-oxoindoles (XVIII) por tratamiento con amoníaco o aminas.

Una variante¹² de este método consiste en tratar la 1,3-ciclohexanodiona con bromuro de propargilo formándose el 2-propargil-1,3-ciclohexanodiona (XIX), el cual mediante el tratamiento con aminas produce XX.

Esquema 5

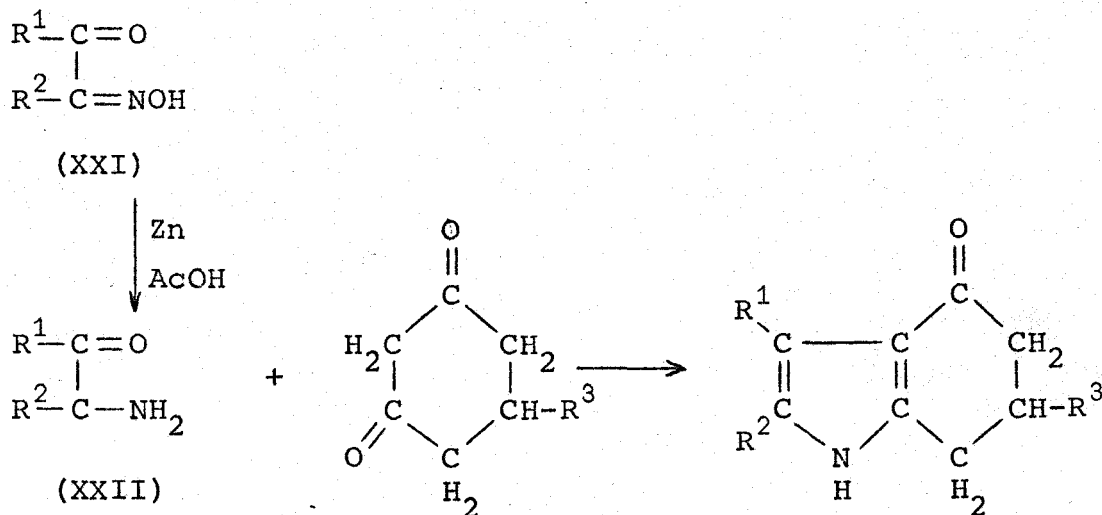




2. La conocida reacción de Knorr para la síntesis de derivados del pirrol se puede adaptar¹³ a la síntesis de 4,5,6,7-tetrahidro-4-oxoindoles condensando, bajo condiciones reductoras, la 1,3-ciclohexanodiona con una isonitrosocetona XXI, preparada, como es habitual, in situ a partir de una cetona y nitrito sódico o un éster del ácido nitroso (Esquema 6). El intermedio de esta reacción es, probablemente, la aminocetona XXII, que condensa con 1,3-ciclohexanodiona. El mecanismo de este proceso no está aclarado ni aún en el caso de la formación de los pirroles propiamente dichos.

En relación con la síntesis anterior, y con su mecanismo son de interés los antecedentes⁷, ya reseñados en la INTRODUCCION, de la formación del

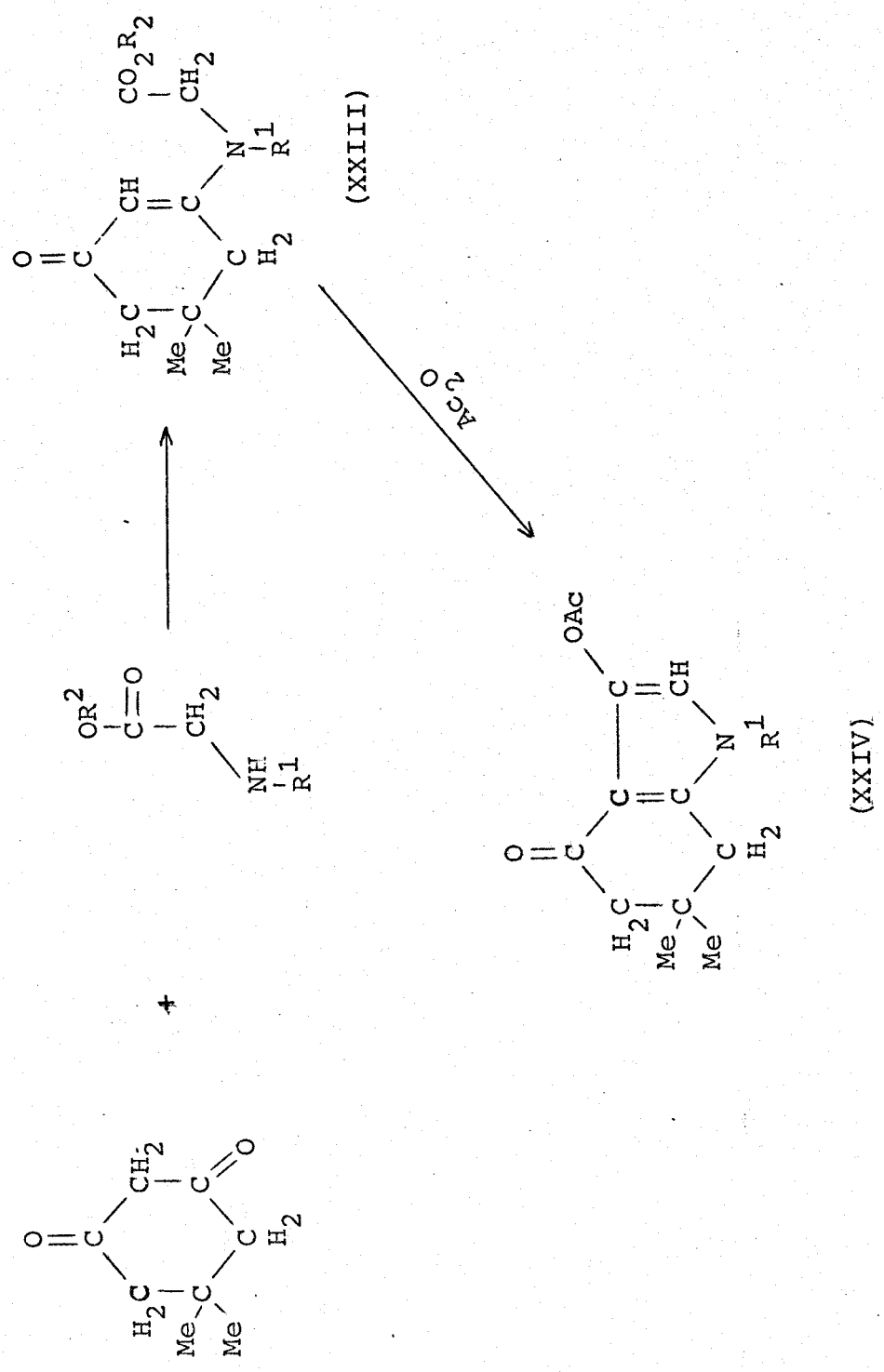
Esquema 6



sistema del 4,5,6,7-tetrahidroindol por condensación de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa con 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona⁷ (Esquema 3), y las reacciones de esta y otras 1,3-ciclohexanodionas con aminoacetaldehido dimetilacetal (Esquema 4)⁸. En estas reacciones los supuestos intermedios, las enaminas X y XIV, respectivamente, no fueron aisladas o caracterizadas.

Existe un antecedente¹⁴, sin embargo, de formación de derivados de 3-acetoxi-4,5,6,7-tetrahidro-4-oxoindol (XXIV) a través de una enamina bien caracterizada. Se trata de la reacción de 1,3-ciclohexanodiona con ésteres de aminoácidos en que se forman las enaminas XXIII, y la ciclización de estos compuestos por la acción del anhídrido acético:

Esquema 7

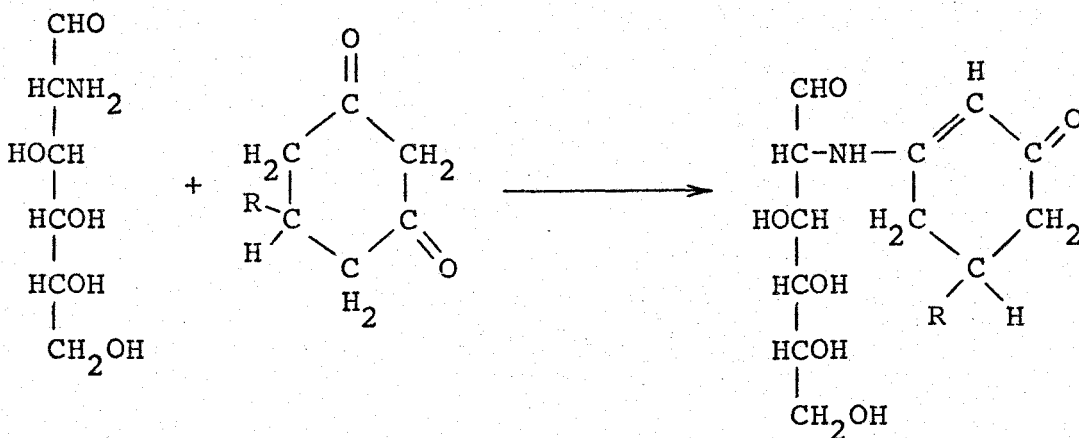


III. PARTE TEORICA

1. ENAMINAS DERIVADAS DE 1,3-CICLOHEXANODIONAS

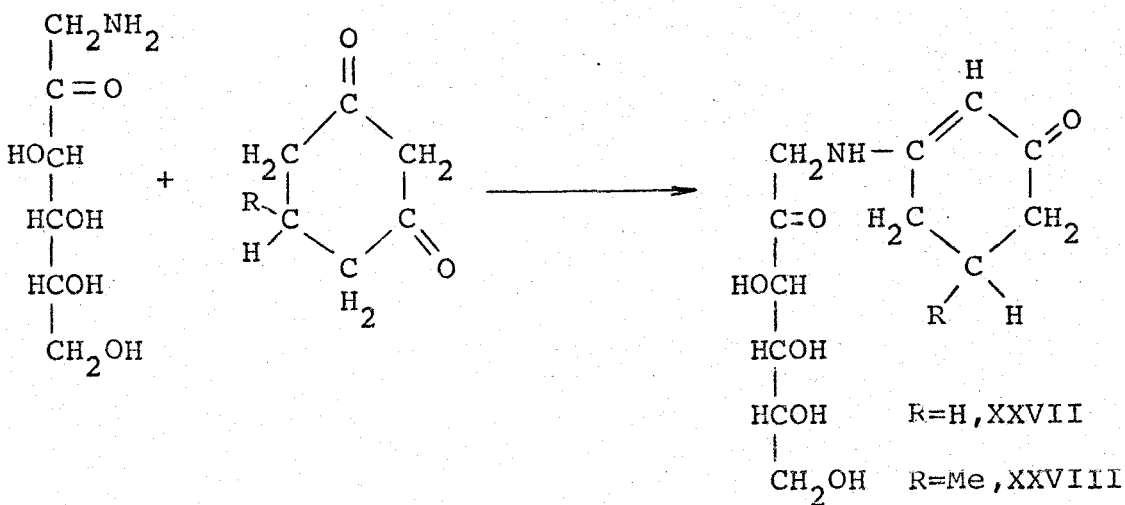
La reacción de un aminoazúcar con una 1,3-ciclohexanodiona transcurre con la formación inicial de una enamina. En las reacciones de D-glucosamina y D-fructosamina con 1,3-ciclohexanodiona y 5-metil-1,3-ciclohexanodiona se han obtenido cristalinas las enaminas XXV, XXVI, XXVII; y XXVIII, formuladas en el Esquema 8.

Esquema 8



R=H, XXV

R=Me, XXVI



R=H, XXVII

R=Me, XXVIII

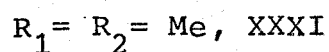
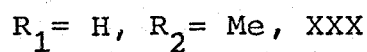
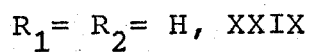
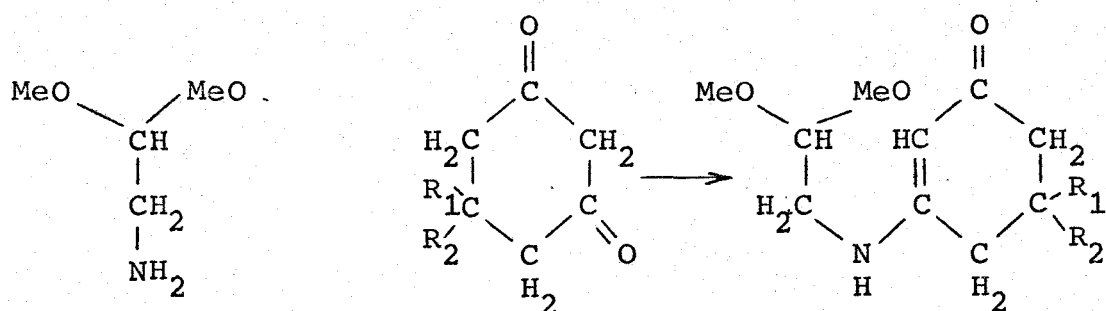
Estas enaminas se obtuvieron dejando estar el aminoazúcar y el compuesto β -dicarbonílico en solución acuosa a temperatura ambiente o próxima. Las enaminas se empiezan a formar inmediatamente según se puede poner de manifiesto siguiendo la reacción por cromatografía en papel, pero parcialmente se convierten por ciclización en los tetrahidro-4-oxoindoles a los que nos referiremos mas adelante. Esta tendencia a la ciclización es mayor en los derivados de D-glucosamina que en los de D-fructosamina. Así, partiendo de D-fructosamina se consiguieron mezclas en las que predominaban las enaminas, que se pudieron separar del tetrahidroindol contaminante por cromatografía en columna; los rendimientos de enamina conseguidos fueron hasta del 63%. En las reacciones con D-glucosamina se consiguieron mezclas en las que había concentraciones aproximadamente iguales de enamina y su ciclado. En este caso las separaciones, mas difíciles, limitaron los rendimientos a aproximadamente el 30%.

La tendencia de estas enaminas a la ciclización aumenta también a medida que se van introduciendo grupos metilo en la posición 5 del anillo de ciclohexeno. Posiblemente esta es la razón por la que las enaminas derivadas de 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (dimedona) con D-glucosamina y D-fructosamina no se consiguieron aislar ni detectar. En este caso la reacción progresó hasta la formación de los 4,5,6,7-tetrahidro-4-oxoindoles.

En las reacciones del aminoacetaldehido dimetil-

acetal con las 1,3-ciclohexanodionas se han obtenido en estado cristalino las enaminas XXIX, XXX y XXXI, indicadas en el Esquema 9.

Esquema 9



Estos compuestos se obtuvieron con rendimientos casi cuantitativos bien dejando estar a temperatura ambiente los reactivos mezclados, o por calefacción de una solución de estos en benceno con separación azeotrópica de agua.

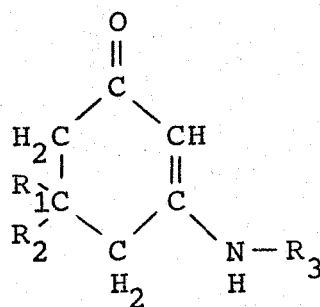
Las estructuras que se proponen para las enaminas aisladas están de acuerdo con sus propiedades tanto físicas como químicas, que comentamos a continuación.

1.1. Propiedades físicas

Nos referiremos primeramente a las enaminas mas sencillas XXIX-XXXI derivadas del aminoacetaldehido dimetilacetal. Los espectros UV de estos compuestos se presentan en la Tabla I. A efectos comparativos, se han incluido en la Tabla los espectros de otras enaminas mas simples, sin-

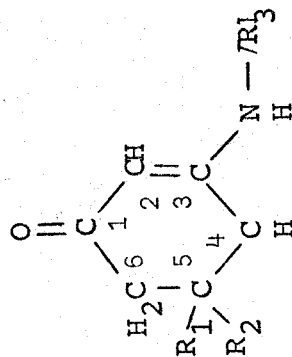
Tabla I

Absorciones UV de las enaminas



R_1	R_2	R_3	λ_{max}	$\log \epsilon$
H	H	$CH_2C_6H_5$	288	4,502
Me	Me	CH_3	289	4,352
Me	Me	$CH_2C_6H_5$	290	4,465
Me	Me	$n-C_4H_9$	284	4,781
H	H	$CH_2-CH(OCH_3)_2$	280	4,908
H	Me	$CH_2-CH(OCH_3)_2$	286	4,830
Me	Me	$CH_2-CH(OCH_3)_2$	288	4,728

tetizadas a partir de enaminas sencillas (Sección 6.3). Los datos existentes en la bibliografía¹⁵ sobre la absorción UV de uno de ellos, la 3-aminobencil-5,5-dimetil-2-ciclohexenona (I, $R_1=R_2=Me$, $R_3=CH_2-C_6H_5$) coinciden con los valores encontrados por nosotros. Todos estos compuestos



(J, en paréntesis) 1,2

Tabla II. Espectros de RMN de los compuestos

R ₁	R ₂	R ₃	H-2	H-4	H-5	H-6	N-H	H-1'	H-2'	Otras señales
H	H	¹ CH ₂ -C ₆ H ₅	5,09s	2,24t (5,5)	2,15m (5,5)	2,42t (5,5)	6,32s,b	4,21d (6,0)	-	7,29s (C ₆ H ₅)
Me	Me	Me	5,08s	2,18s	-	2,28s	6,45s,b	2,82d (6,0)	-	1,04s; C(CH ₃) ₂
Me	Me	¹ CH ₂ (CH ₂) ^{4'} (CH ₃) ₂	5,09s	2,16s	-	2,16s	4,73s,b	2,10 (6,0;6,0)	~2,46	1,03s C(CH ₃) ₂ 0,95m ^{3'} CH ₂ ^{4'} CH ₃
Me	Me	¹ CH ₂ -C ₆ H ₅	5,03s	2,03s	-	2,24s	(3)	4,18d (5,5)	-	0,98s C(CH ₃) ₂ 7,26s (C ₆ H ₅)

1) En deuteriocloroformo a 60 MHz. 2) Abreviaturas: s, singulete; d, doblete; t, triplete; c, cuadruplete; m, multiplete; b, ancha 3) NO localizada

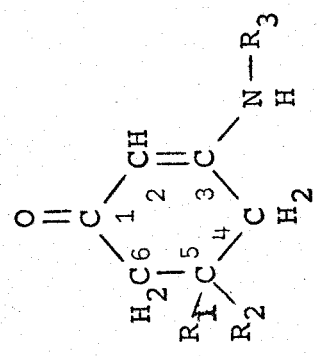


Tabla II (continuación). Espectros de RMN de los compuestos

R ₁	R ₂	R ₃	H-2	H-4	H-5	H-6	NH	H-1'	H-2'	Otras señales
H	H	¹ CH ₂ 2' CH(OCH ₃) ₂	5,08s	2,30t (6,0)	2,0m	2,38t (5,5)	5,5s,b	3,18t (5,5;5,5)	4,52t (5,5)	4,34s (OCH ₃)
H	Me	¹ CH ₂ 2' CH(OCH ₃) ₂	5,05s					3,18t (5,5;5,5)	4,48t (5,5)	3,35s (OCH ₃) 1,08d (Me)
Me	Me	¹ CH ₂ 2' CH(OCH ₃) ₂	5,08s	2,14s,b		2,25s,b	6,20t,b (5,5)	3,22t (5,5;5,5)	4,55t (5,5)	4,34s (OCH ₃)

1) En deuteriocloroformo a 60 MHz.

muestran un sólo máximo de absorción en el intervalo de 280-290 nm, con coeficientes de extinción molar similares, lo cual indica que poseen el mismo grupo cromóforo.

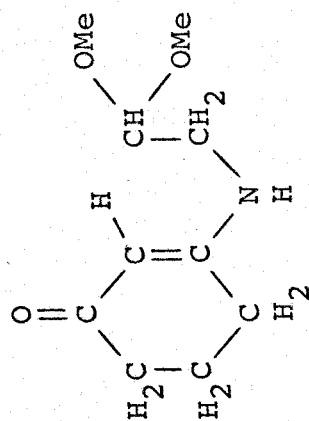
Los espectros de RMN dados en la Tabla II, en comparación con los de compuestos modelos sencillos, también están de acuerdo con las estructuras asignadas. Todas las señales, se pueden asignar con facilidad: el protón olefínico (H-2) apareció en todas las sustancias como un singulete a δ 5,08. Los protones metilénicos en posición 4 (H-4), aparecieron como un singulete a 2,03-2,18 cuando $R_1=R_2=Me$; cuando $R_1=R_2=H$ esta señal apareció como un triplete a δ 2,24 por el acoplamiento con los protones en la posición 5. Análogamente los protones metilénicos en posición 6 (H-6) aparecieron como un singulete a δ 2,16-2,28 cuando $R_1=R_2=Me$ y como un triplete, por los acoplamientos con los protones en la posición 5, a δ 2,42 cuando $R_1=R_2=H$. El protón amínico (NH) tuvo una posición variable en el espectro. Los protones de los grupos metoxilos aparecieron como un singulete a δ 4,34.

Para la interpretación de los espectros IR de las enaminas XXIX-XXXI también se tomaron como referencia los espectros de las enaminas simples. La discusión detallada de los espectros IR de estas últimas se hace en la Sección 5.

Los espectros IR de las enaminas XXIX, XXX y XXXI se compendian en la Tabla III. Análogamente a las enaminas modelos (Sección 5), estos compuestos presentan

Tabla III

Absorciones IR (cm^{-1}) del compuesto

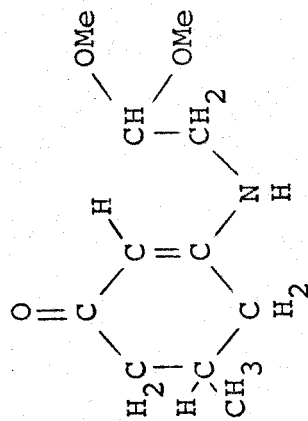


Medio	c (mol/l)	l (mm)	ν_{NH}		$\nu_{\text{C=O}}$	δ_{NH}	$\delta_{\text{C-NH}}$	δ_{NH}	$\gamma_{\text{=CH}}$
			libre	ligado					
BrK	-	-	-	3255M	3062F	1595F	1580mF	1545mF 1505h	818M
CCl ₄	0,0071	10/1	3448h 3428D	3280a	-	1638F	1595mF	1508M	-
CDCl ₃	0,12	0,096	3445h 3428M	3285a	-	1610M	1587mF	1520F	811D
Me ₂ SO	0,29	0,034/0,096	-	3270D	3072D	1610F	1584mF	1562mF	808mD

Abreviaturas: mD=muy débil; D= débil; M=.media; F= fuerte; mF= muy fuerte; h= hombro; a= ancha

Tabla III (continuación)

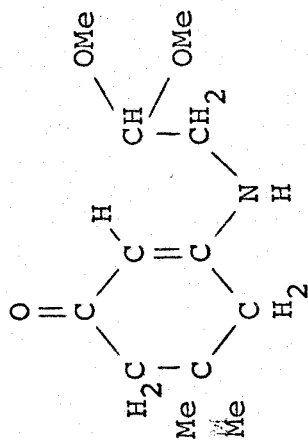
Absorciones IR (cm^{-1}) del compuesto



Medio	c (mol/l)	l (mm)	νNH		$\nu\text{C=O}$	δNH	C=C-NH	δNH	$\gamma (=CH)$
			libre	ligado					
BrK	-	-	-	3255F	1600M	3080M	1570mF	1545mF	790D
CCl_4	0,0093	1	3440h 3420D	3270a	1635F	-	1592mF	1505M	-
C_2Cl_4	0,0079	1	3450h 3425D	3280a	1640F	-	1597mF	1508M	-
CHCl_3	0,041	0,095/0,20	3440h 3418D	-	1605h	-	1580mF	1512M	-
CDCl_3	0,046	0,095	3440h 3420D	-	1610M	-	1580mF	1512M	808mD

Tabla III (continuación)

Absorciones IR (cm^{-1}) del compuesto



Medio	c (mol/l)	l (mm)	νNH		$\nu\text{C=O}$	C=C-NH	δNH	$\gamma (=CH)$
			libre	ligado				
BrK	-	-	-	3235M	1590h	1570mF	1532mF	812D
CCl_4	0,052	10/1	3450h 3430D	3270a	1638F	1598mF	1508M	-
C_2Cl_4	0,03	1	3438h 3428D	3280a	1642F	1602mF	1552h 1510M	-
CDCl_3	0,077	0,096	3445h 3428D	-	1614h	1587mF	1517M	812mD
Me_2SO	0,44	0,034/0,096	-	3268D	1611M	1586mF	1562F	810mD

en la región del doble enlace tres bandas a 1610, 1587 y 1520 cm^{-1} (en Cl_3CD) características del sistema enamino-cetónico con la configuración trans-s-trans, presente en estos compuestos. De estas tres bandas la de frecuencia mas alta se atribuye a la vibración $\nu\text{C}=\text{O}$; a su vez la de frecuencia menor se atribuye a una vibración fundamentalmente δNH . La vibración νNH aparece a 3428 cm^{-1} en disolución de Cl_3CD , desplazándose a 3255 cm^{-1} en el registro de la fase sólida. La vibración de flexión fuera del plano del protón olefínico se aprecia como una banda de intensidad media a 818 cm^{-1} .

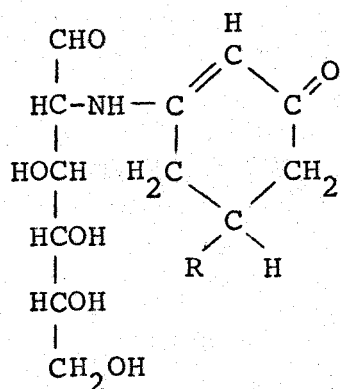
Los espectros UV de las enaminas XXV y XXVI derivadas de D-glucosamina se recogen en la Tabla IV. Como se observa, presentan máximos de absorción a longitudes de onda similares a las de las enaminas del aminoacetaldehído dimetilacetal y de las enaminas modelos, deduciéndose la existencia de la agrupación enamino-cetónica. La existencia de esta agrupación se confirmó mediante el estudio IR, aunque por razón de solubilidad los espectros sólo se pudieron realizar en bromuro potásico y sulfóxido de dimetilo. En la Tabla V se tabulan los valores encontrados en las regiones del NH, doble enlace y la región de 800 cm^{-1} .

La región de 3500-3000 cm^{-1} presenta una absorción compleja debida a la presencia de grupos OH. Por comparación con los valores encontrados en las enaminas modelos (Sección 5) atribuimos la banda a 3305 cm^{-1} (en BrK) a la vibración νNH . En la región de 1600-1500 cm^{-1} se pueden

distinguir las bandas características del grupo enamino-cetona. La banda carbonílica apareció en sulfóxido de dimetilo a 1609 cm^{-1} , correspondiéndose con los valores en-

Tabla IV

Absorciones UV de las enaminas



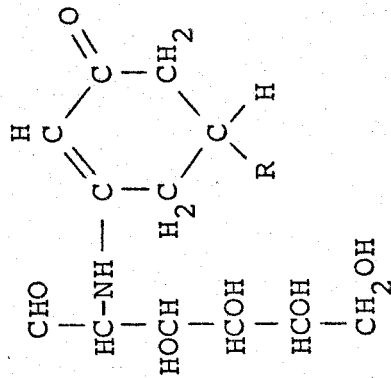
R	λ_{max}	$\log \epsilon$
H	290	4,477
Me	294	4,485

contrados para las enaminas modelos en este disolvente (Sección 5). La banda muy fuerte asignable a la agrupación enamina apareció, también en sulfóxido de dimetilo, a 1578 cm^{-1} y la banda de deformación del NH a 1552 cm^{-1} . La vibración de flexión fuera del plano del protón olefínico se mostró a 800 cm^{-1} .

Las enaminas XXVII y XXVIII derivadas de fructosamina poseyeron propiedades espectroscópicas concordantes con las estructuras asignadas. Los espectros UV (Tabla VI) presentaron máximos de absorción a las longitudes de onda

Tabla V

Absorciones IR (cm^{-1}) de los compuestos



R	Medio	c (mol/l)	l (mm)	ν_{NH}		$\nu_{\text{C=O}}$	$\delta_{\text{C-NH}}$	región 950-850 cm^{-1}	γ (=CH)
				libre	ligado				
H	BrK	-	-	-	3300aF	1580h	1550mF	920D, 860D, 825D	811D
	Me ₂ SO	0,21	0,098	-	3270 ^a	1609M	1580mF	910D, 860D, 830D	805mD
Me	BrK	-	-	-	3305F	1582h 1563h	1550mF	914D, 864D, 832D	815h
	Me ₂ SO	0,19	0,034/0,096	-	3280 ^a	1609M	1578F	900mD, 858mD, 840mD	800mD

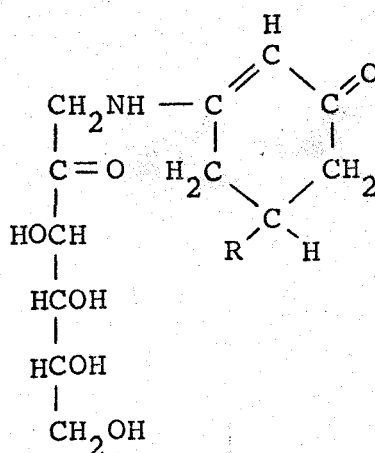
a) A esta absorción contribuyen también los grupos OH

previstas para la agrupación de enaminoacetona.

Los espectros IR (Tabla VII) realizados sólo en bromuro potásico y sulfóxido de dimetilo mostraron

Tabla VI

Absorciones UV de las enaminas

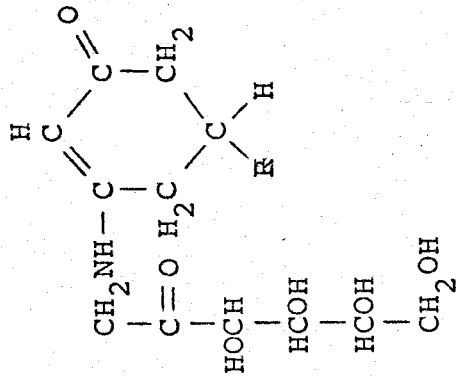


R	λ_{\max}	$\log \epsilon$
H	291	4,482
Me	293	4,499

bandas, en el registro del sólido, a 1596, 1581, y 1543 cm^{-1} que se corresponden con las bandas a 1608, 1579 y 1560 cm^{-1} en sulfóxido de dimetilo. Estas absorciones se atribuyen a las vibraciones $\nu\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{C}-\text{NH}$ y δNH , respectivamente. En la región 950-700 cm^{-1} la absorción es característica de las cetosas^{16,17}, presentando bandas a 872 y 828 cm^{-1} (860, 820 cm^{-1} en sulfóxido de dimetilo).

Tabla VII

Absorciones IR (cm^{-1}) de los compuestos



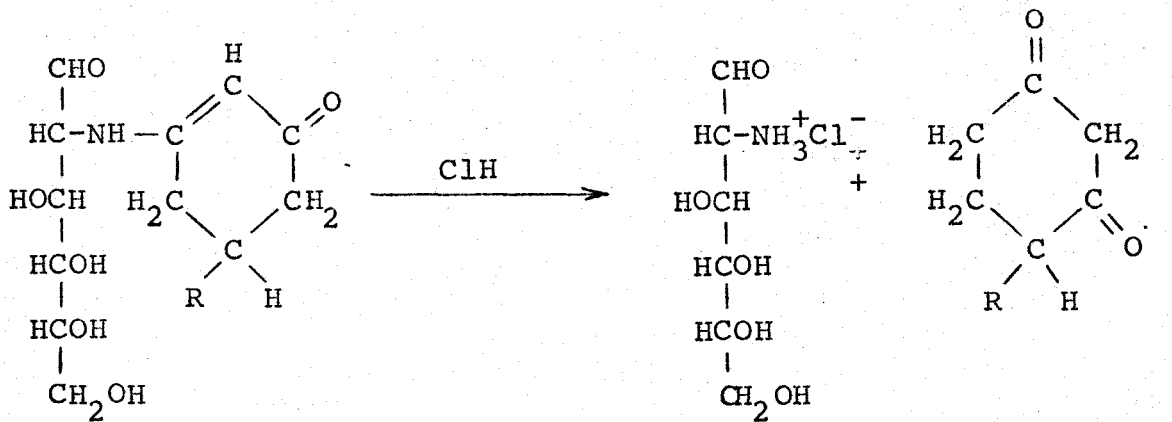
R	Medio	c (mol/l)	l (mm)	νNH		$\nu\text{C=O}$	δNH	otras señales	γ (=CH)
				libre	ligado				
H	BrK	-	-	-	3235F	1596F	1581mF	1543mF 923mD, 872D, 828M	806D
	Me ₂ SO	0,21	0,034/0,096	-	3300 ^a F	1608M	1579mF	1560h 900mD, 860mD, 822mD	808h 1540h
Me	BrK	-	-	-	3250F	1597F	1582mF	1544mF 922D, 872M, 823F	809M
	Me ₂ SO	0,17	0,034	-	3300 ^a F	1610M	1580mF	1560h 895D, 862D, 820D	802mD

a) A esta vibración contribuyen tambien los grupos OH

1.2. Propiedades químicas

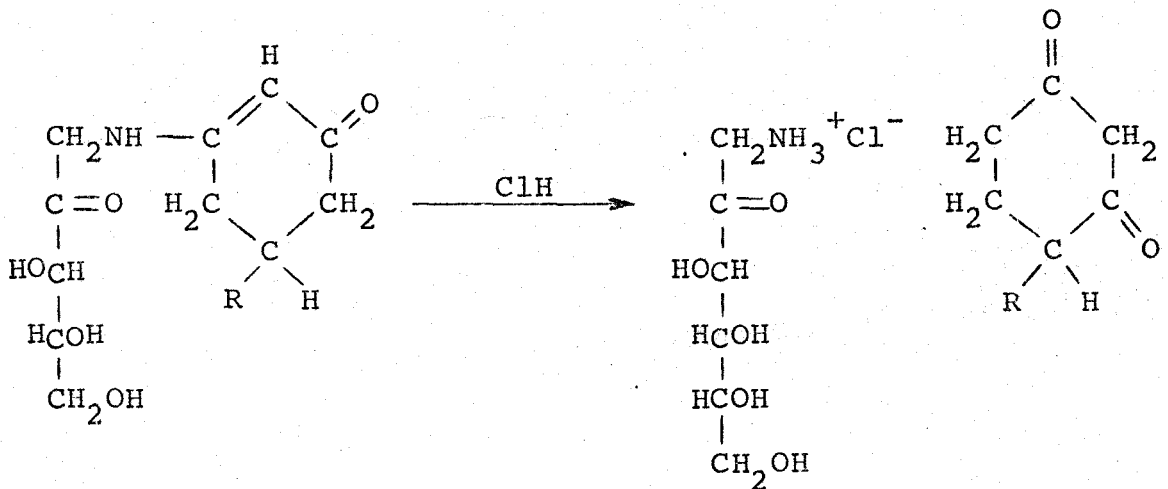
El tratamiento prolongado de los enaminoazúcares con ácido clorhídrico diluido provoca la hidrólisis de la enamina, produciéndose el compuesto β -dicarbonílico y el clorhidrato del aminoazúcar de partida (Esquema 10).

Esquema 10



R=H, XXVII

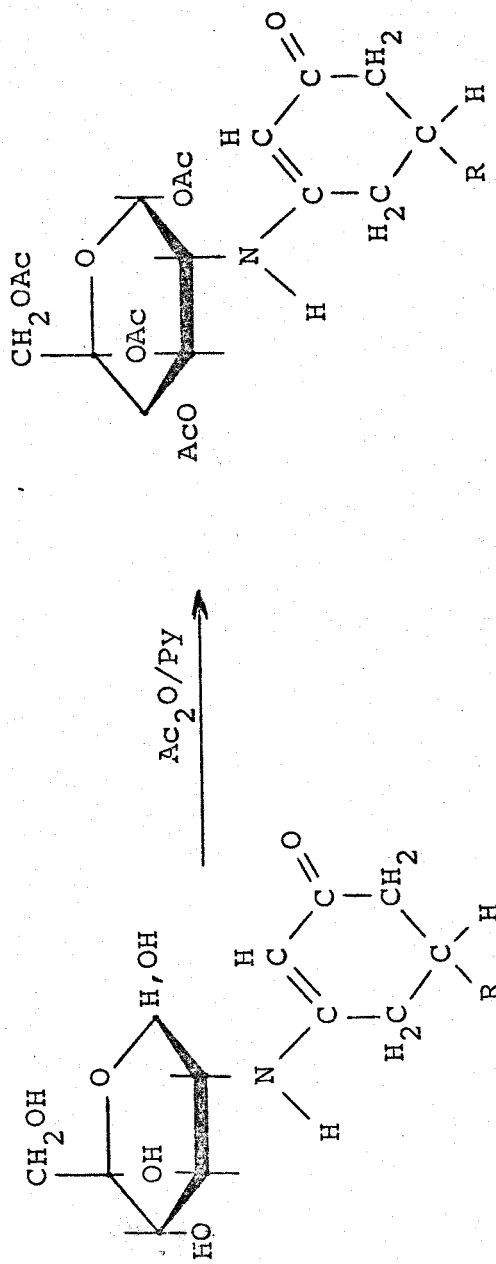
R=Me, XXVIII



R=H, XXVII

R=Me, XXVIII

Esquema 11



R = H, XXV

R = Me, XXVI

R = H, XXXII

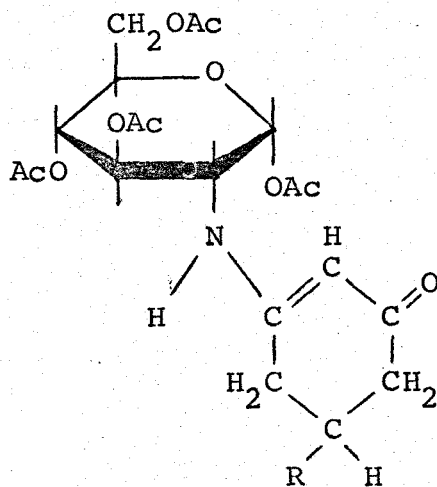
R = Me, XXXIII

Las acetilaciones de las enaminas XXV y XXVI derivadas de glucosamina (Esquema 11), dan los correspondientes tetra-O-acetil derivados, (XXXII) y (XXXIII) respectivamente. Las propiedades espectroscópicas, que se comentan a continuación, demostraron las estructuras de estos acetatos y confirmaron las estructuras de las enaminas de partida.

Los espectros UV (Tabla VIII) son muy similares a los de las enaminas antes mencionadas.

Tabla VIII

Absorciones UV de las enaminas

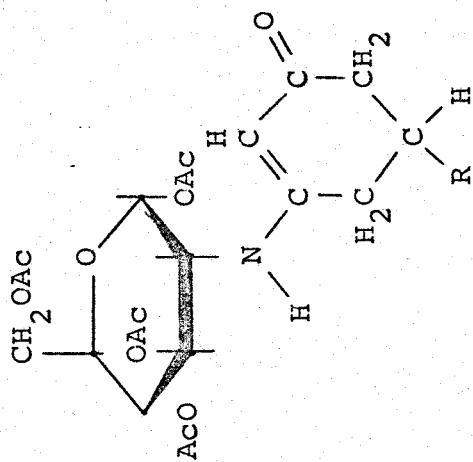


R	λ_{max}	$\log \epsilon$
H	282	4,489
Me	282	4,510

Los espectros IR (Tabla IX) se tomaron en fase sólida y en disolución de deuterocloroformo y sulfóxido de dimetilo. Debido a la poca solubilidad en tetracloruro de carbono y tetracloroetileno, sólo se pudieron utilizar disoluciones muy diluidas en estos disolventes.

Tabla IX

Absorciones IR (cm^{-1}) de los compuestos



R	Medio	c (mol/l)	l (mm)	vNH		vC=O	vC=O	C=C-NH	δ NH	α -glucosamina	γ (=CH)
				libre	ligado						
H	BrK	-	-	-	3240M	1750mF	1600F	1580mF	1550F	845D, 880D	-
						1735mF 1720h					
H	CDCl ₃	0,11	0,0965	3420D	-	1755mF	1620F	1594mF	1520F	860mD	815D
Me	BrK	-	-	-	3262D	1760mF 1750mF 1723F	1610h	1581mF	1550h	856D, 842D	-
	CCl ₄	$5 \cdot 10^{-5}$	40	3425	-						
	CDCl ₃	0,12	0,096	3418D	-	1755mF 1745mF	1622mF	1593mF	1545h	852mD	811mD
	C ₂ Cl ₄	$5 \cdot 10^{-5}$	40	3422	-	-	1648	1605	-	-	-
	Me ₂ SO	0,109	0,034	-	3260M	1752mF	1617F	1590mF	1555mF	895D, 862mD	-

La vibración ν_{NH} aparece en el espectro de la fase sólida a 3250 cm^{-1} y a 3420 cm^{-1} en los disolventes orgánicos. Las bandas a 1750 cm^{-1} y 1250 cm^{-1} se asignan a los grupos acetoxilo. El grupo carbonilo del sistema de enaminocetona apareció, como es usual en este tipo de compuestos, a frecuencia mas baja de lo normal, a 1600 cm^{-1} (en bromuro potásico) y 1620 cm^{-1} (en deuterocloroformo). La estructura enaminocetónica se pone de manifiesto además, por la banda a 1580 cm^{-1} (en bromuro potásico) y 1593 cm^{-1} (en deuterocloroformo). La vibración de flexión del grupo amino se asigna a una banda a 1550 cm^{-1} (en bromuro potásico), que se muestra en deuterocloroformo a 1520 cm^{-1} . La banda a 840 cm^{-1} típica¹⁸ de los derivados de $\alpha\text{-L-clucopiranososa}$, sugiere la configuración anomérica $\alpha\text{-D}$.

Los espectros de RMN se incluyen en la Tabla X. Las cuatro bandas agudas a δ 2,18 2,03 y 2,09 ppm, se atribuyen a los grupos acetoxilo. De estas señales la que aparece a campo mas bajo (δ 2,18) se asigna al acetoxilo axial¹⁹ (en C-1'). El protón anomérico (H-1') aparece a δ 6,20 como un doblete, por el acoplamiento con el protón en posición 2, con una constante de acoplamiento, $J_{1',2'} = 3,5 \text{ Hz}$, que indica²⁰ la configuración anomérica α . El sextuplete a δ 3,85 se asigna al protón en C-2', que está acoplado con el NH y los protones H-1' y H-3'. Las constantes de acoplamiento $J_{\text{NH},2'}$ y $J_{2',3'}$ son aproximadamente iguales (9 Hz), por lo que el cuadruplete teórico degenera en un triplete, el cual se desdobra subsiguientemente por el acoplamiento $J_{1',2'}$.

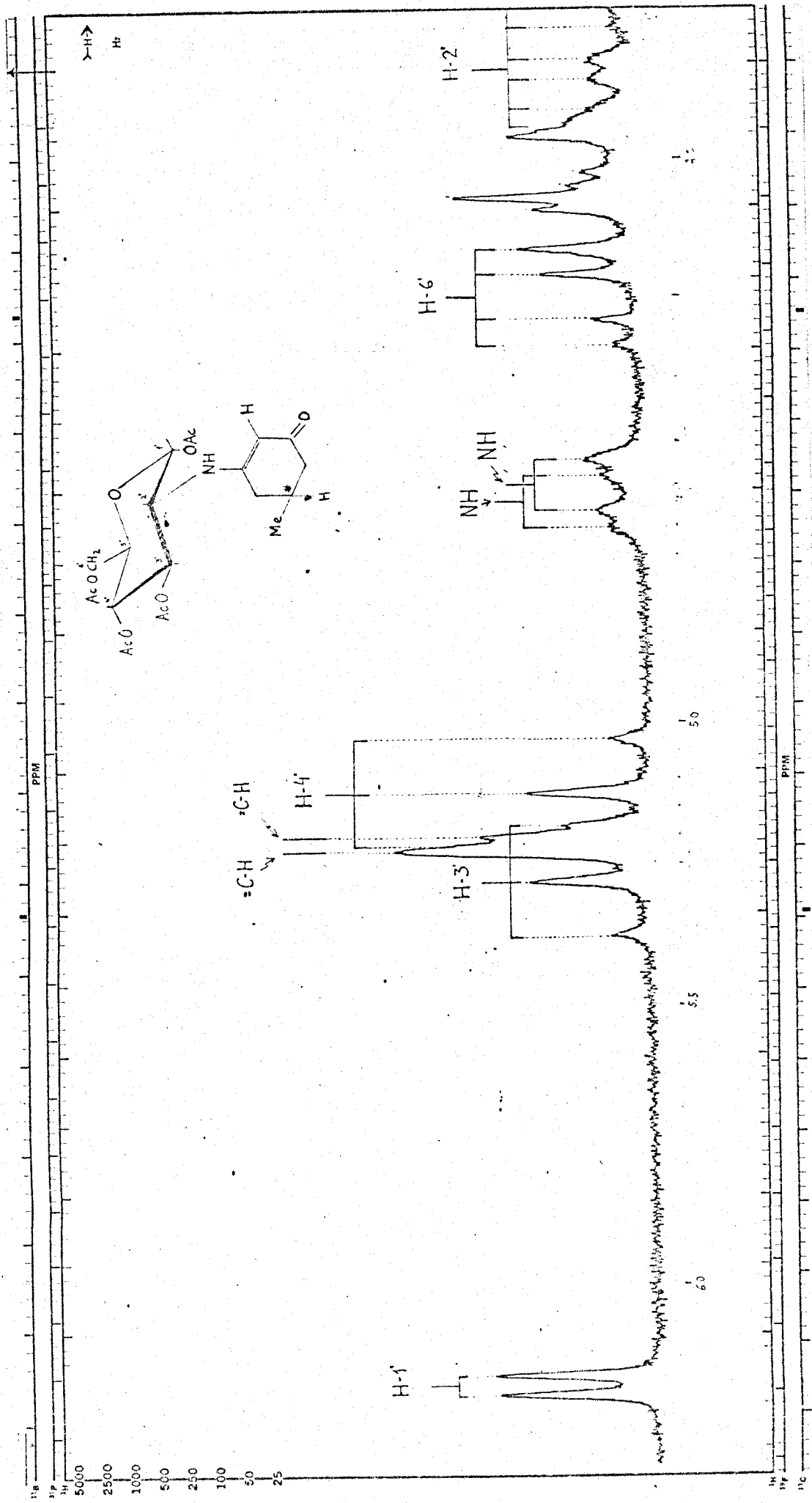
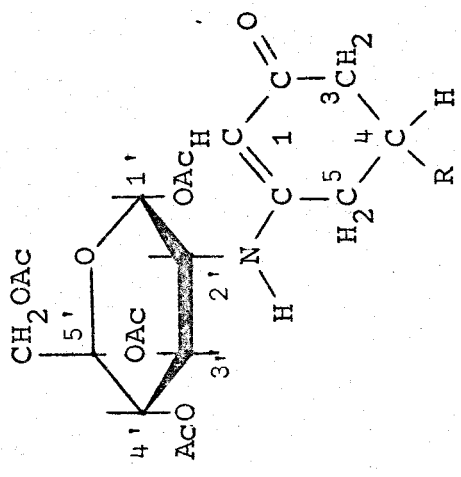


Figura 1. Espectro de RMN (100 MHz) de la 1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-[1-(5-metil-3-oxociclohex-1-enil)amino]- α -D-glucopiranosu en deuteriocloroformo.

Tabla X

Valores de los desplazamientos (ppm) y de las constantes de acoplamiento (J, cps) de las enaminas



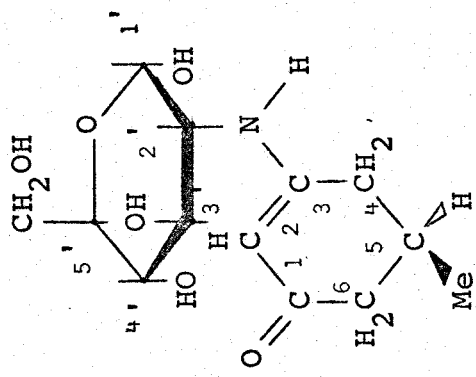
R	H-1'	H-3'	H-2	H-4'	NH	H-6'	H-5'	H-2'	Ac-1'	Ac
H	6,20d (J _{1,2} , 3,5Hz)	5,26t (J _{2,3} , J _{3,4} , 9Hz)	5,22s	5,14t (J _{3,4} , J _{4,5} , 9Hz)	4,52d (J _{NH,2} , 9,5Hz)	4,26m	4,1m	3,78sx (J _{1,2} , J _{NH,2} , J _{2,3} , 9Hz)	2,19s 2,02s 2,08s	2,01s 2,02s 2,08s
Me	6,19d (J _{1,2} , 3,5Hz)	5,29t (J _{2,3} , J _{3,4} , 9Hz)	5,23s (J _{3,4} , J _{4,5} , 9Hz)	5,13t (J _{3,4} , J _{4,5} , 9Hz)	4,58d (J _{NH,2} , 9Hz)	4,24m	4,1m	3,85sx (J _{1,2} , J _{NH,2} , J _{2,3} , 9Hz)	2,18s 2,03s 2,09s	2,01s 2,03s 2,09s

Abreviaturas: d, doblete; m, multiplete; t, triplete; s, singulete; sx, sextuplete

A δ 5,29 aparece un triplete que se atribuye al protón H-3', siendo en realidad un doble doblete en el que coinciden las dos señales centrales, por ser iguales las constantes de acoplamiento ($J_{2',3'} = J_{3',4'} = 9$ Hz). El protón H-4' a δ 5,13 aparece como un triplete que, análogamente al caso anterior, se interpreta como un doble doblete por los acoplamientos ($J_{3',4'} = J_{4',5'} = 9$ Hz), similares en los protones H-3' y H-5'. El protón amínico (NH) aparece a δ 4,60 como un doblete por el acoplamiento ($J_{1',2'} = 3,5$ Hz). El protón olefínico, en la porción de enamina, aparece a δ 5,23 como un singulete.

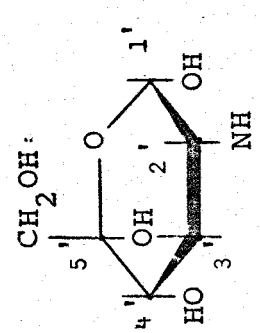
En este punto es necesario indicar que las señales del protón anomérico (H-1') y del olefínico (H-2), en el espectro del derivado XXXIII de 5-metil-1,3-ciclohexanodiona y D-glucosamina, son dobles. En principio se consideró que este desdoblamiento se debía a un acoplamiento a larga distancia entre los protones olefínico y amínico. Esta interpretación se descartó por ser incompatible con lo observado en los compuestos modelos (Tabla II) y porque al deuterearse el protón amínico la duplicidad de la señal del protón olefínico persiste. Por otra parte el espectro de la enamina XXXII derivada de 1,3-ciclohexanodiona no presentó este desdoblamiento. La explicación que damos al desdoblamiento de señales es el siguiente: la molécula de 5-metil-1,3-ciclohexanodiona (XXXIV) tiene un plano de simetría (Esquema 12) que se pierde al formarse la enamina, resultando una molécula asimétrica en la que el carbono 5 de la ciclohexenona puede adoptar la configuración R XXXV y la

Esquema 12

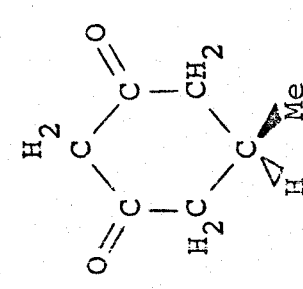


XXXV

XXXVI



α -D-glucopiranososa



XXXIV

<u>Configuración</u>	
Centro	Quiralidad
5	R
1'	R
2'	R
3'	S
4'	R
5'	R

<u>Configuración</u>	
Centro	Quiralidad
5	S
1'	R
2'	R
3'	S
4'	R
5'	R

<u>Configuración</u>	
Centro	Quiralidad
1'	R
2'	R
3'	S
4'	R
5'	R

S XXXVI. Si el sustituyente en el nitrógeno es asimétrico, como es el caso presente que tiene la configuración de la α -D-glucopiranososa, se originan dos diastereoisómeros, cuyas configuraciones están indicadas en las fórmulas, con diferentes propiedades físicas (entre ellas, diferentes espectros de RMN). Los estados de transición que llevan a estos diastereoisómeros deben de poseer también diferente geometría y por tanto deben de diferir en energía. Es muy probable, por ello, que se formen en diferente proporción, y de aquí que las señales que se observan en el espectro sean dobles.

2. CICLIZACION DE LAS ENAMINAS A 4,5,6,7-TETRAHIDRO-4- OXO-INDOLES.

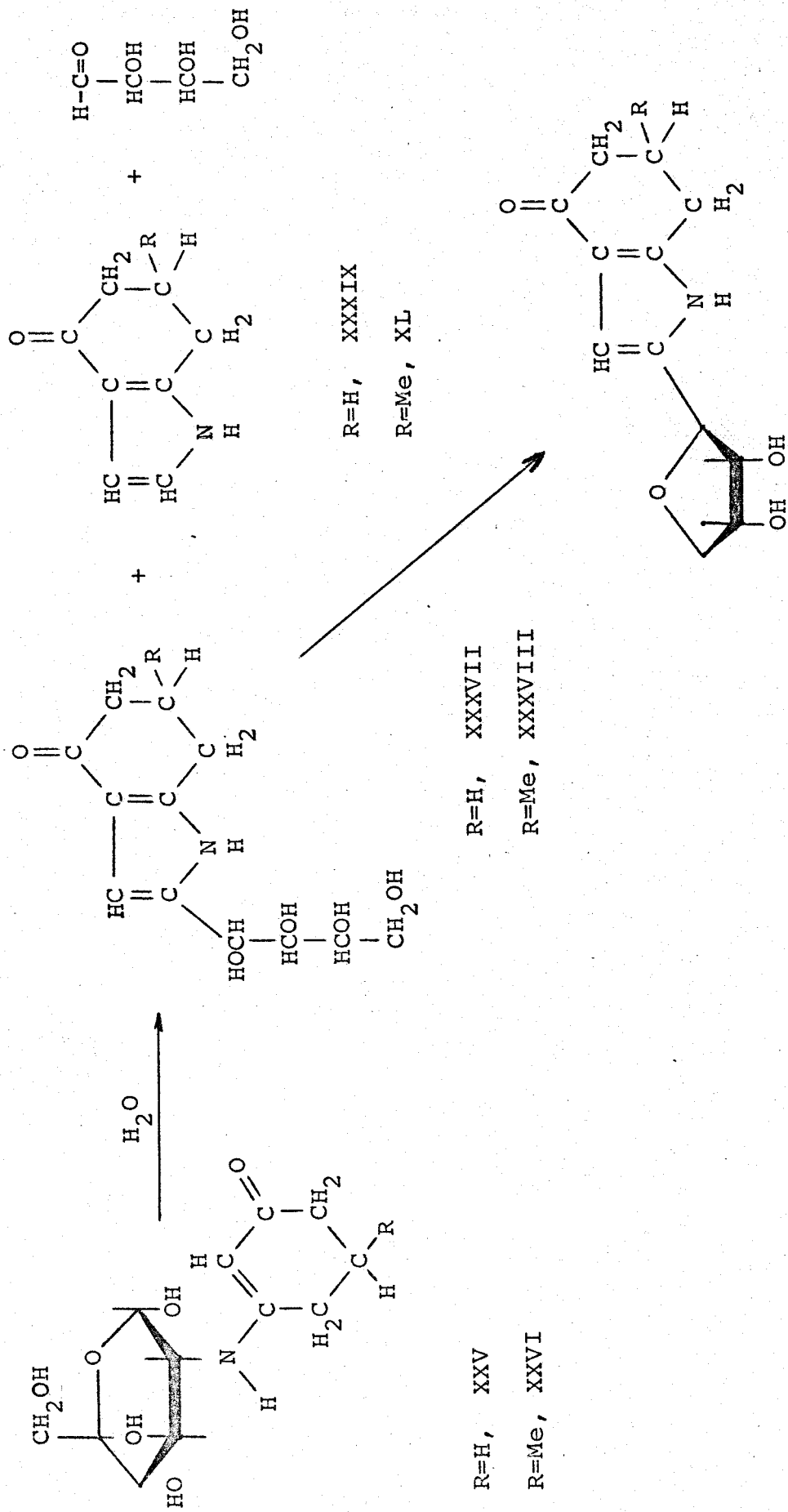
Las enaminas obtenidas de los aminoazúcares y del aminoacetaldehído dimetilacetal con 1,3-ciclohexanodionas se pueden ciclizar dando tetrahidro-4-oxoindoles.

Las enaminas de D-glucosamina XXV y XXVI experimentan la reacción con gran facilidad incluso a temperatura ambiente. La reacción es compleja formándose los 4,5,6,7-tetrahidro-2-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-4-oxoindoles (XXXVII y XXXVIII), los 4,5,6,7-tetrahidro-4-oxoindoles (XXXIX y XL) sin la cadena de pirrol y D-eritrosa (Esquema 13).

Los tetrahidro-oxoindoles sin la cadena se separaron de los tetrahidroxibutil-oxoindoles por su diferencia de solubilidades. Los primeros son fácilmente solubles en cloroformo y se extrajeron, en este disolvente, del medio de reacción. La D-eritrosa formada solo se detectó cromatográficamente.

Cuando la ciclización se realizó en medio acuoso a pH neutro, los rendimientos de los (tetrahidroxibutil)-oxoindoles fueron del 50-60% y no fueron más altos debido a la tendencia de estas sustancias a transformarse en los compuestos anhidros XLI y XLII; los tetrahidro-oxoindoles sin cadena polialcohólica XXXIX y XL se aislaron con rendimientos del 9%. Cuando la ciclización se realizó en medio ligeramente básico los compuestos sin cade-

Esquema 13

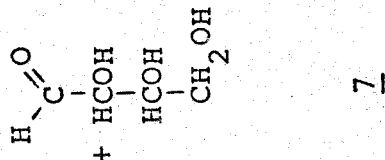
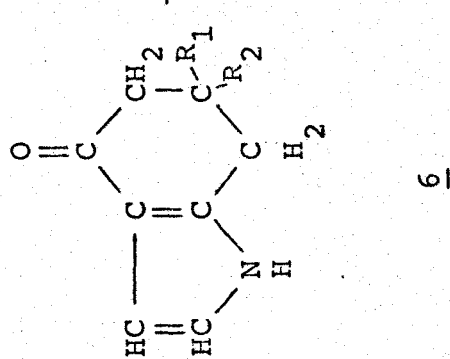
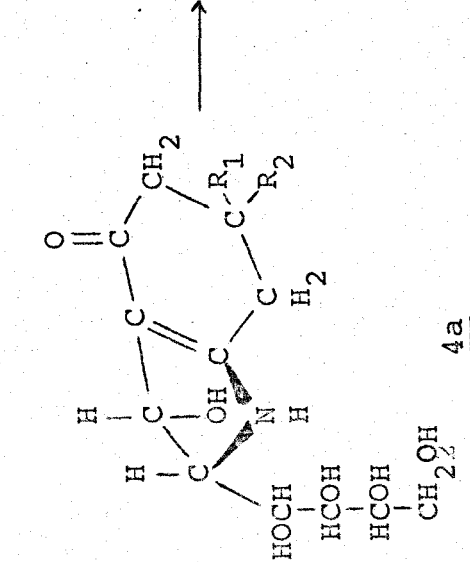
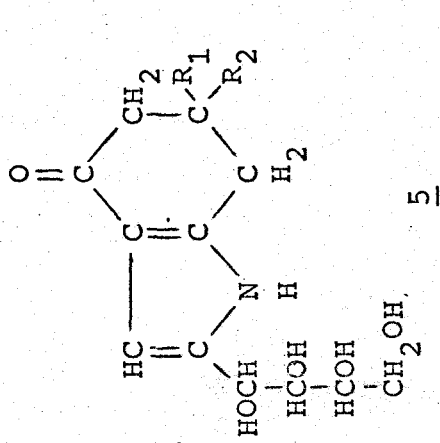
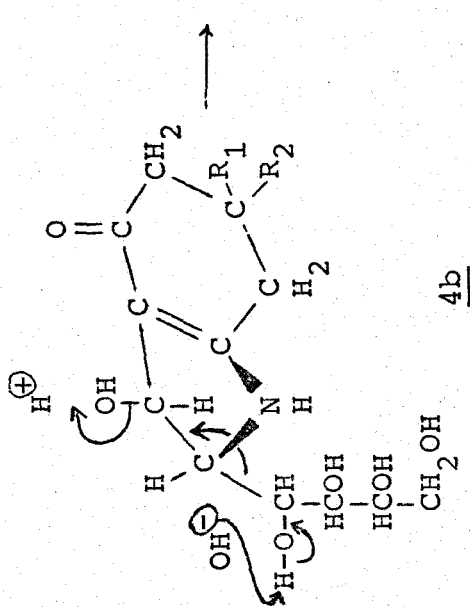
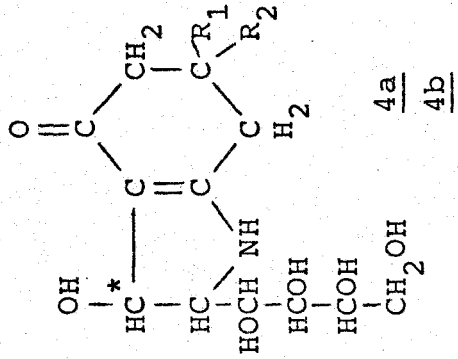
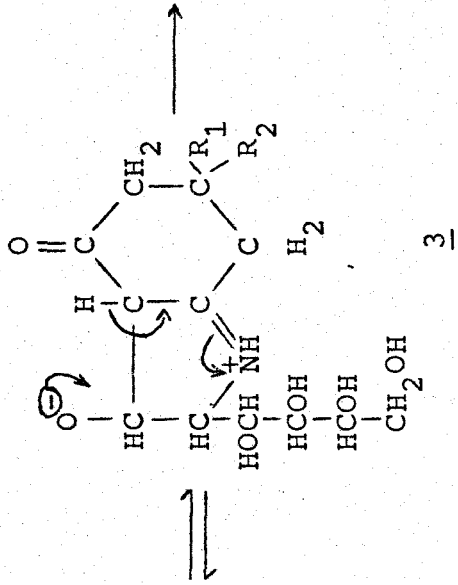
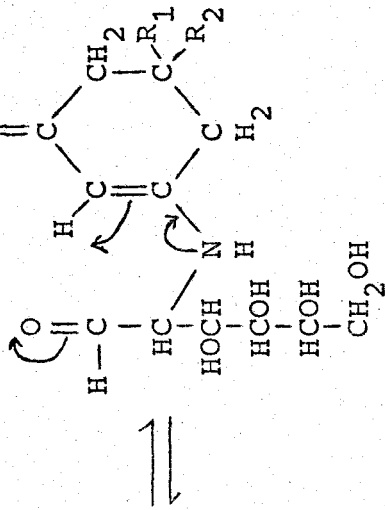
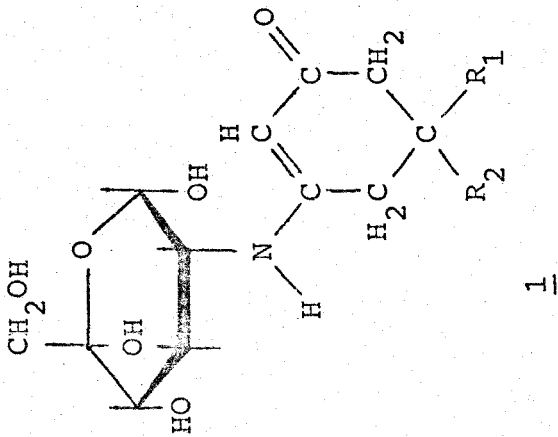


na polialcohólica se obtuvieron con rendimientos del orden del 25-30%, obteniéndose entonces los compuestos anhidros con rendimientos del 30%.

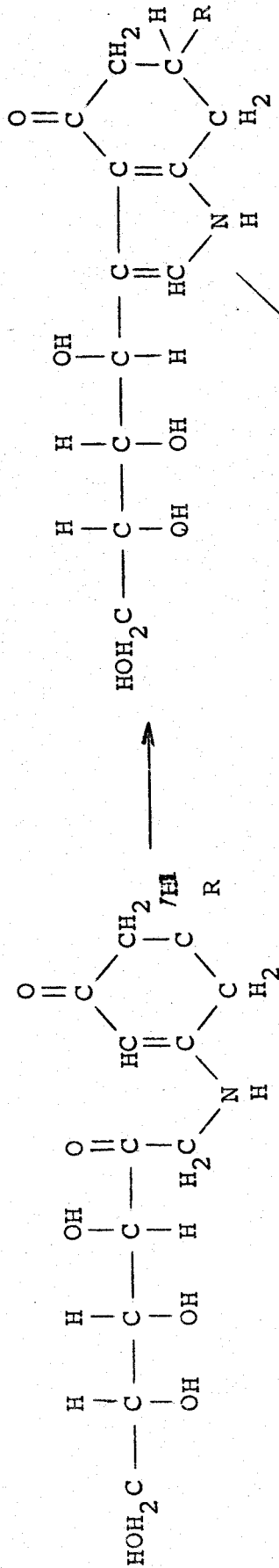
En el Esquema 14 se da una formulación del mecanismo posible para esta reacción. La enamina (1) reacciona en su forma tautómera (2) en la que el azúcar está en la forma aldehído. La condensación de esta función aldehído a la enamina, tal como se representa, es equivalente a una condensación aldólica y produce el intermedio (4) que por poseer un nuevo centro quiral (marcado *) existe en las dos formas diastereoisómeras (4a) y (4b) representadas en perspectiva. La eliminación trans de los elementos del agua en (4a) da el tetrahidroxibutil-tetrahidro-oxoindol (5). La fisión de la cadena de azúcar ocurre en el diastereoisómero (4b), y se puede formular mediante un proceso de eliminación trans con formación de un doble enlace. Este proceso se inicia por el ataque concertado de un ión hidroxilo sobre el hidrógeno del hidroxilo 1 de la cadena polialcohólica y de un ión hidrógeno sobre el OH del anillo, como se indica en la fórmula 4b, resultando el tetrahidro-oxoindol (6) y la D-eritrosa.

En medio básico, como se verá mas adelante, se favorece la anhidrización de las cadenas tetrahidroxibutílicas. Esta es la razón por la que al realizar la ciclización de las enaminas a pH 9, se obtuvieron los derivados anhidros XLI y XLII en lugar de los correspondientes (tetrahidroxibutil)-oxoindoles XXXVII y XXXVIII.

Esquema 14



Esquema 15

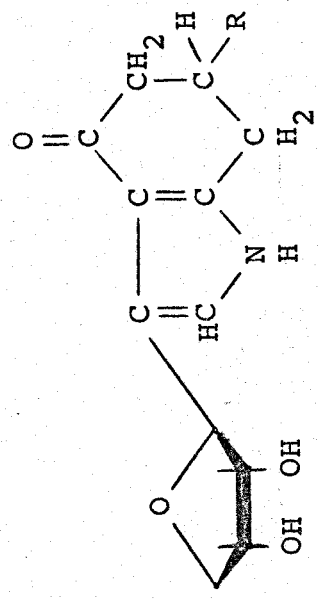


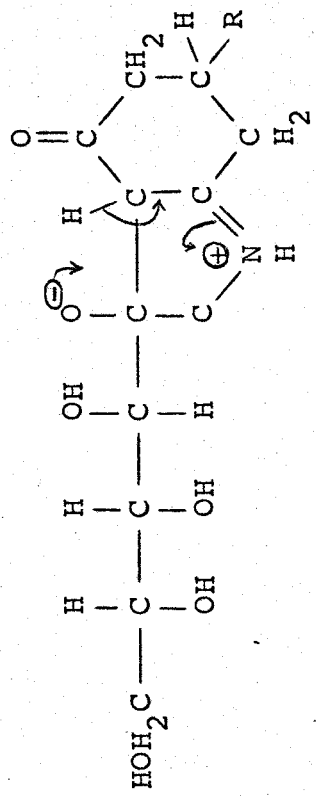
R = H, XXVII

R = Me, XXVIII

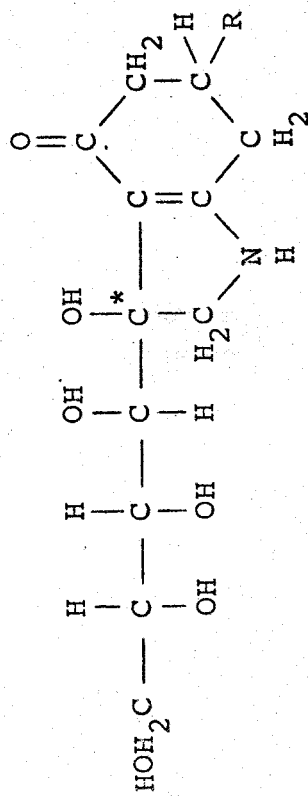
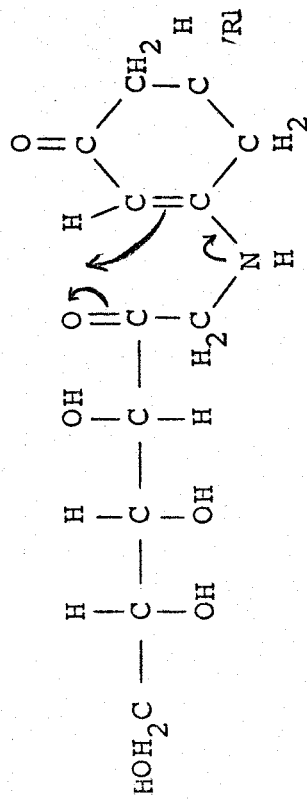
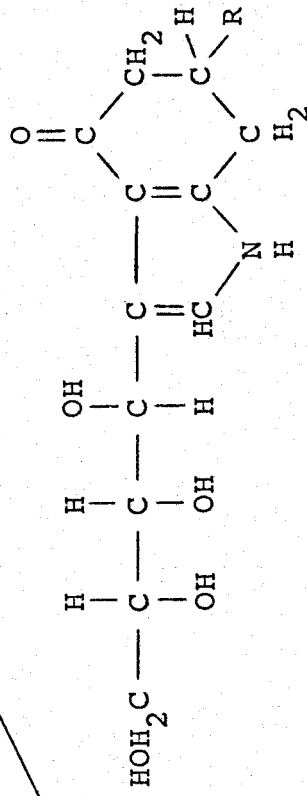
R = H, XLIII

R = Me, XLIV





(2)



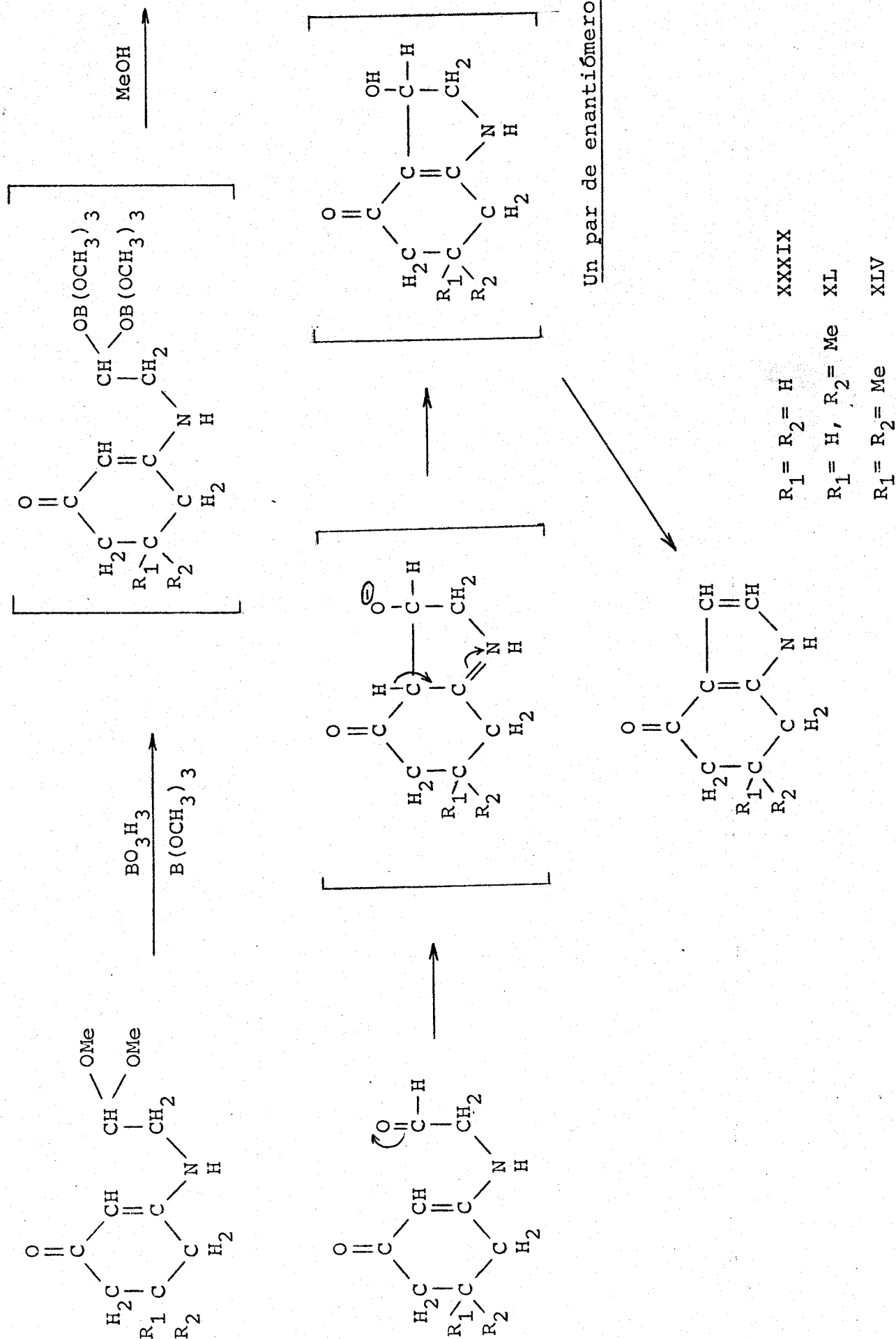
Las reacciones de ciclización de las enaminas XXVII y XXVIII derivadas de D-fructosa se consiguieron calentando las soluciones de estos compuestos, bien en medio acuoso neutro o débilmente básico, y no se observó en ningún caso la formación de los productos que resultan de la escisión de la cadena. La reacción se puede formular como se indica en el Esquema 15.

Los rendimientos de los (tetrahidroxibutil)-tetrahidro-oxoindoles fueron en estos casos del 50 al 80%. Estos productos al ser calentados se transforman posteriormente en anhídros derivados, no aislados, y es esta reacción subsiguiente la que limita el rendimiento.

La formulación del posible mecanismo para la reacción de ciclización se da en el Esquema 16, y su interpretación es similar a la expuesta para las enaminas derivadas de D-glucosa. En el caso que nos ocupa la trans-eliminación con formación de agua y el (tetrahidroxibutil)-4-oxoindol son igualmente posibles en los diastereoisómeros 3a y 3b y no se produce la fisión de la cadena carbonada.

La formación de tetrahidro-oxoindoles a partir de las enaminas del aminoacetaldehído dimetilacetal requiere la hidrólisis previa de la función acetal para liberar el carbonilo del acetaldehído (Esquema 17). Esta hidrólisis se ha conseguido mediante el tratamiento con borato de trimetilo en medio débilmente ácido (bórico), de forma análoga²¹ a la utilizada por Mattson y Volpenheim para la eliminación de grupos bencilideno e isopropilideno. Los rendimientos fueron del orden del 70%.

Esquema 17



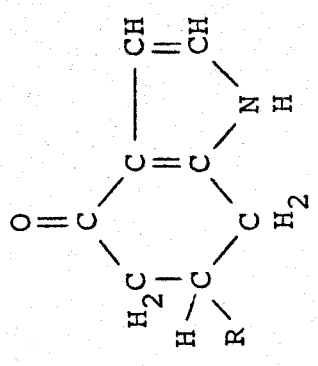
3. FORMACION DE LOS 4,5,6,7-TETRAHIDRO-4-OXOINDOLES POR REACCION DIRECTA DE AMINOAZUCARES Y 1,3-CICLOHEXANODIONAS.

Por lo anteriormente expuesto era de esperar que los tetrahidro-4-oxoindoles se podrían obtener directamente de los aminoazúcares sin aislar las enaminas intermedias. Los experimentos realizados, resumidos en el Esquema 18, confirmaron esta previsión, obteniéndose los indol-derivados con los rendimientos que se indican.

Los (tetrahidroxibutil)-oxoindoles derivados de D-glucosamina se obtuvieron dejando estar las sustancias de partida en solución acuosa y a temperatura ambiente. Las enaminas se forman inmediatamente, según se pone de manifiesto por cromatografía en papel, y van ciclizando a los correspondientes tetrahidro-oxoindol derivados, que cristalizan del medio de reacción dejando estar la solución tiempo suficiente.

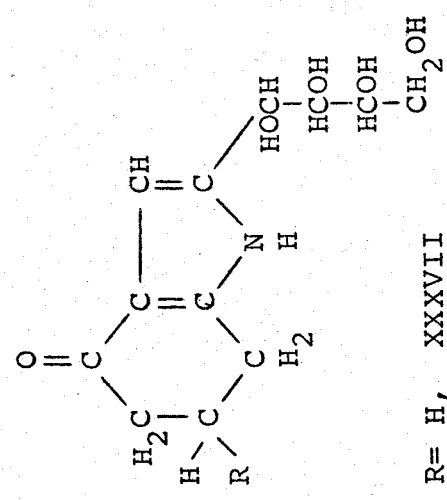
Los derivados de D-fructosamina se aislaron mediante calefacción de los reactivos a temperaturas próximas a 100°C. De este modo se facilitó la ciclización de las enaminas que como ya hemos especificado son mas estables que las similares derivadas de D-glucosamina. En ningún caso se detectó la presencia de compuestos sin cadena polihidroxílica.

Las reacciones de las D-fructosaminas N-sustituidas con 1,3-ciclohexanodionas dieron rendimientos de tetrahidro-oxoindoles muy bajos (caso de N-bencil-D-fruc-



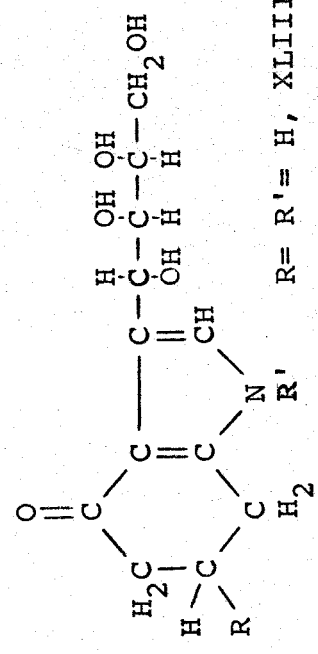
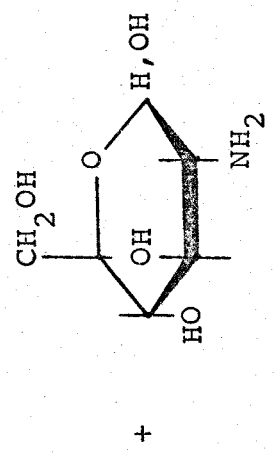
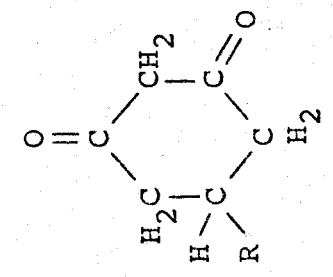
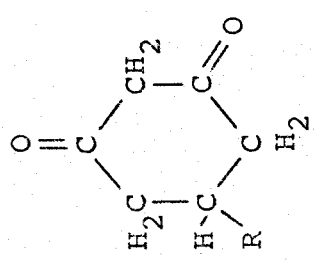
R= H, XXXIX

R= Me, XL



R= H, XXXVII

R= Me, XXXVIII



R= R' = H, XLIII

R= Me, R' = H, XLIV

R= H, R' = φ, XLVI

Compuesto Rendimiento

XXXVII 37%

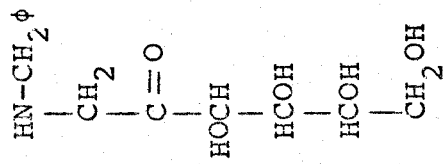
XLIII 38%

XLIV 57%

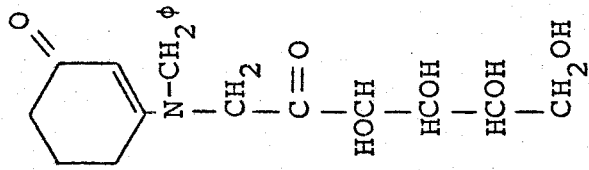
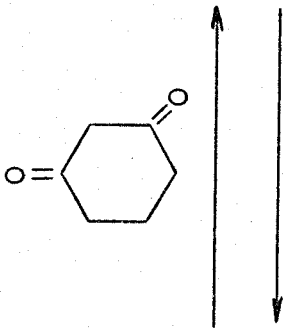
XLVI 8%

tosamina $R_3 = CH_2-C_6H_5$) o no reaccionaron. En el caso de la N-bencil-D-fructosamina el (tetrahidroxibutil)-oxo-indol XLVI se obtuvo con un rendimiento del 8%; el producto principal de esta reacción, aislado con un rendimiento superior al 50%, fue la 3-aminobencil-2-ciclohexenona, detectándose además cromatográficamente la formación de D-glucosa.

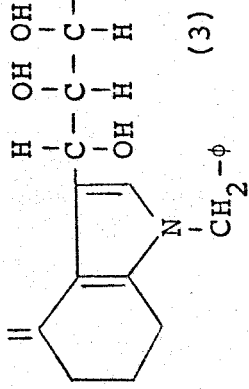
La explicación más probable de este inesperado resultado se presenta en el Esquema 19: el aminoazúcar (1) y la 1,3-ciclohexanodiona forman primeramente la enamina (2) la cual cicla lentamente (por tratarse de una enamina de cetosa) dando el derivado del indol (3) que es el producto minoritario. La reacción transcurre más rápidamente en el sentido de la enolización produciéndose (4). La transposición del doble enlace, catalizada por el ácido (la misma 1,3-ciclohexanodiona), da el compuesto (5), que es el catión de una base de Schiff. La isomerización de este compuesto a la glicosilamina (7), presumiblemente a través del ácido conjugado (6) de esta, y la subsiguiente hidrólisis originan aldosas (D-glucosa, D-manosa) y la 3-aminobencil-2-ciclohexenona (8). Este mecanismo en sentido inverso, es el mecanismo comúnmente aceptado²² de la reacción de Amadori, es decir la reacción mediante la cual una glicosilamina (7), se convierte en la correspondiente 1-aminocetosa (como 2).



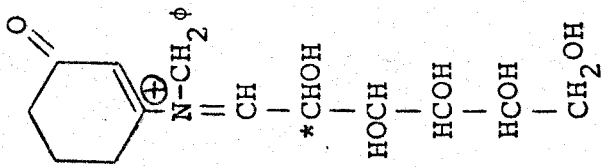
(1)



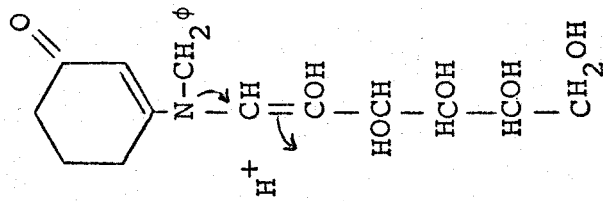
(2)



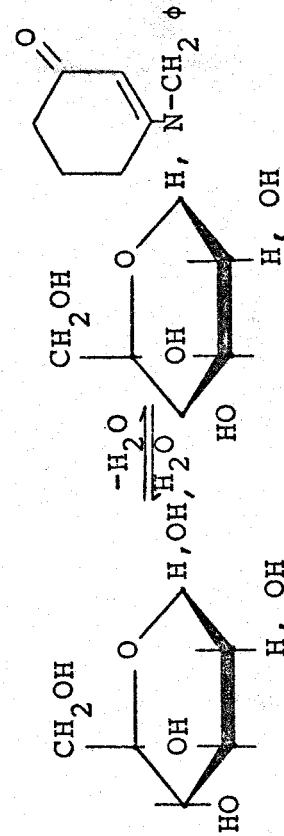
(3)



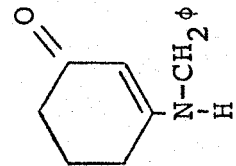
(5)



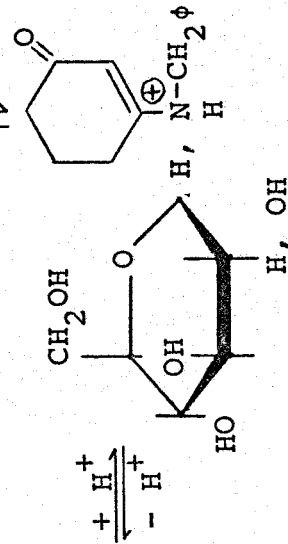
(4)



(7)



(8)



(6)

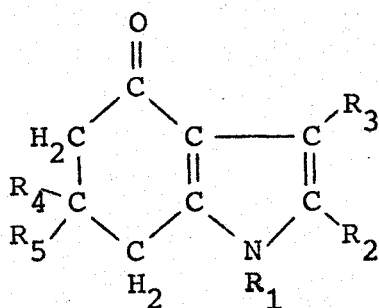
4. PROPIEDADES DE LOS 4,5,6,7-TETRAHIDRO-4-OXOINDOLES

Los 4,5,6,7-tetrahidro-2-(6 3)-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-4-oxoindoles estudiados dan reacción positiva con el nitrato de plata alcohólico, debido a la presencia de la cadena tetrahidroxibutílica. La valoración con metaperiodato sódico de la cadena polialcohólica, consumió tres moles de metaperiodato, lo que demuestra la existencia de cuatro hidroxilos contiguos. La configuración D-arabino de estas cadenas tetrahidroxibutílicas está de acuerdo con los valores de $[\alpha]$, débilmente negativos, de los compuestos, según requiere la regla de Richtmyer-Hudson²³ que cumplen los polihidroxiálquilpirroles²⁴ y los 4,5,6,7-tetrahidro-4-oxoindoles previamente estudiados³. Según esta regla, el poder rotatorio de estos compuestos es positivo si el OH situado en el carbono contiguo al núcleo está a la derecha en la fórmula de proyección de Fischer, y negativo si está a la izquierda, en la serie D, y a la inversa, en el caso de la serie L.

Los espectros UV de los tetrahidroxibutil-4,5,6,7-tetrahidro-4-oxoindoles están resumidos en la Tabla XI, en la que se incluyen como términos de comparación los espectros del 4,5,6,7-tetrahidro-2-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-6,6-dimetil-4-oxoindol (XLVII) y 4,5,6,7-tetrahidro-3-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-6,6-dimetil-4-oxoindol (XLVIII) ya conocidos³. Todos los compuestos presentan los dos máximos de absorción en los rangos 246-257 y 285-290 nm, lo que es típico del sistema aromático del pirrol.

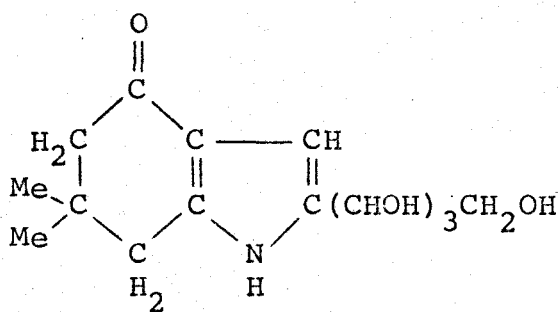
Tabla XI

Absorciones UV de los compuestos

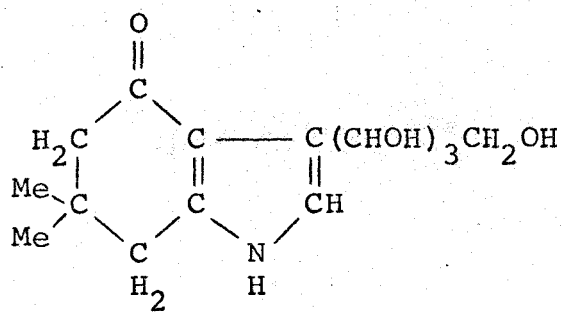


R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	λ _{max} (log ε)
H	cd ¹	H	H	H	246 (3,959) 285 (3,869)
H	cd	H	H	Me	246 (3,880) 285 (3,792)
H	cd	H	Me	Me	248 (3,804) 290 (3,380)
H	H	cd	H	H	253 (3,939) 283 (3,724)
H	H	cd	H	Me	252 (3,546) 285 (3,618)
H	H	cd	Me	Me	253 (3,991) 283 (3,816)
Bz	H	cd	H	H	257 (4,017) 288 (3,748)h

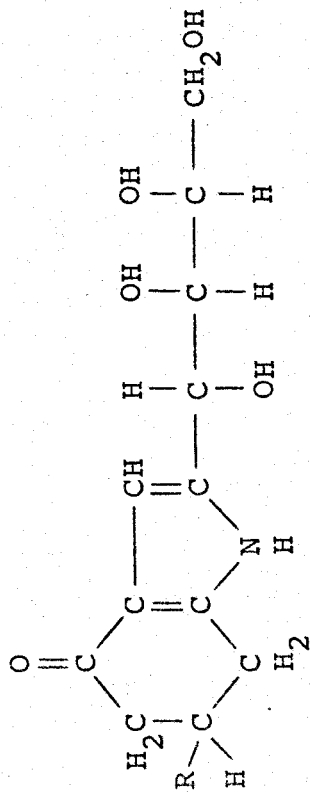
1) cd = (CHOH)₃-CH₂OH, Bz = CH₂-C₆H₅, h = hombro



(XLVII)

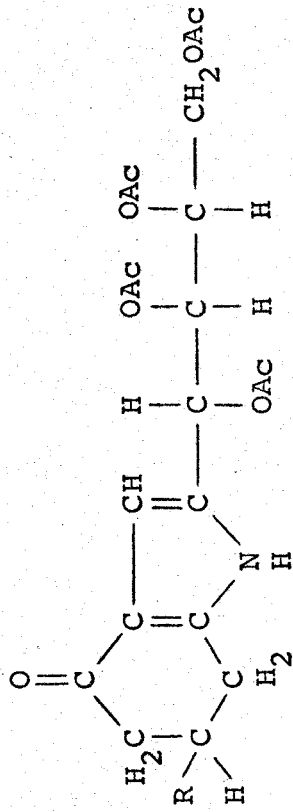
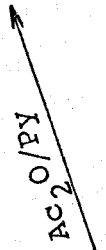


(XLVIII)



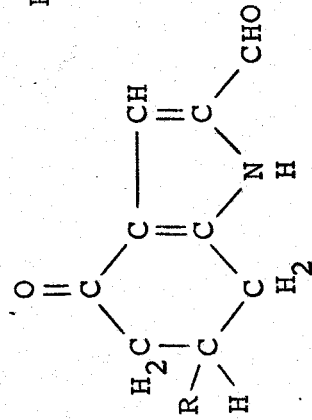
R = H, XXXVII

/R = Me, XXXVIII



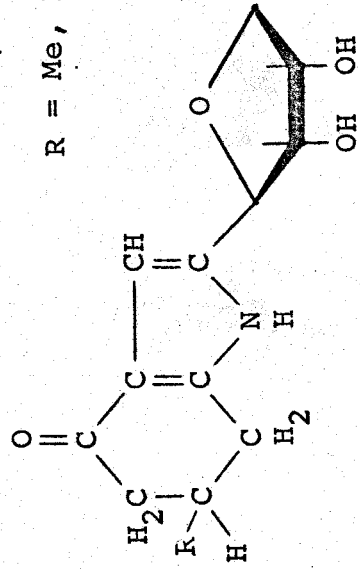
R = H, XLIX

R = Me, L



R = H, LI

R = Me, LII



R = H, XLI

R = Me, XLII

Compuesto Rendimiento

XLIX 74%

L 65%

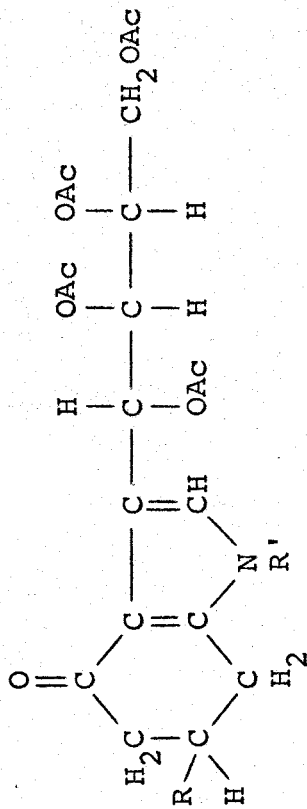
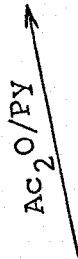
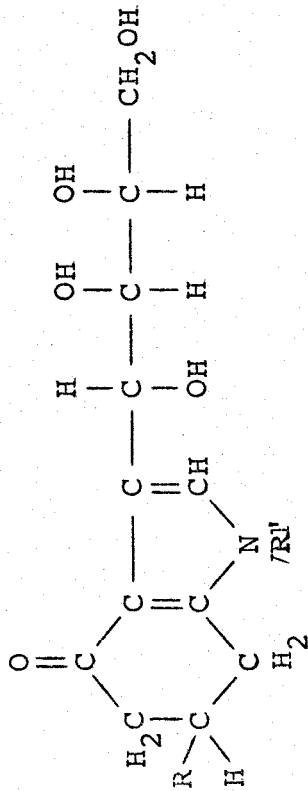
LI 71%

LII 80%

XLI 90%

XLII 80%

Esquema 21



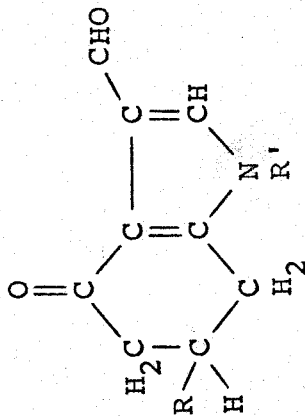
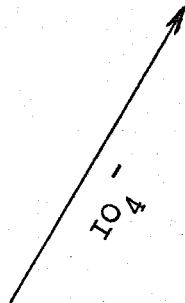
R = R' = H, LIII

R = Me, R' = H, LIIV

R = R', XLIII

R = Me, R' = H, XLIV

R = H, R' = CH₂-φ, XLVI



R = R' = H, LV

R = Me, R' = H, LVI

R = H, R' = CH₂-φ, LVII

Compuesto

LIII

LIV

LV

LVI

LVII

Rendimiento

77%

71%

78%

93%

80%

Los espectros IR se resumen en la Tabla XII.

La absorción ν_{NH} aparece conjuntamente con la ν_{OH} en una banda ancha a 3250 cm^{-1} . El grupo carbonilo se presenta a 1640 cm^{-1} , a frecuencia mas baja de lo usual, pero que está de acuerdo con los valores encontrados^{25,26} en compuestos pirrólicos similares en grupos carbonilos conjugados con el anillo. Las dos bandas a $1600-1570 \text{ cm}^{-1}$ y $1530-1500 \text{ cm}^{-1}$ se asignan a las vibraciones de tensión del anillo de pirrol, y las bandas en la región $3140-3100 \text{ cm}^{-1}$ a la vibración de tensión del =C-H pirrólico.

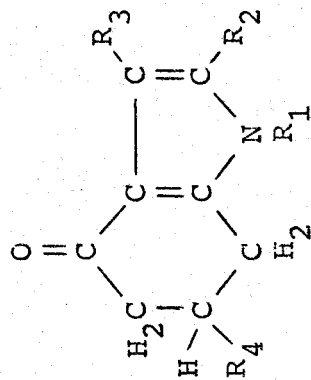
Las propiedades químicas de los D-arabino-tetra-hidroibutil-4,5,6,7-tetrahidro-indoles se resumen en los Esquemas 20 y 21. Las acetilaciones proporcionan los tetra-O-acetil derivados cuyos espectros IR (Tabla XIII) muestran, además de las vibraciones típicas del pirrol, la existencia del C=O cetónico (1645 cm^{-1}) y del grupo acetato (1750 cm^{-1} y 1250 cm^{-1}). Los poderes rotatorios débilmente negativos de todos los acetatos estan de acuerdo con la configuración D-arabino de la cadena.

Las oxidaciones con metaperiodato consumieron los tres moles de oxidante previsto y produjeron, con altos rendimientos, los 2-(6 3)-formil-4,5,6,7-tetrahidro-4-oxoindoles esperados. Las estructuras propuestas para esta aldehidos se basan en sus análisis elementales y en sus propiedades espectroscópicas.

Los espectros UV se resumen en la Tabla XIV comparándolos con los del 4,5,6,7-tetrahidro-6,6-dimetil-4-

Tabla XII

Absorciones IR (cm^{-1}) de los compuestos

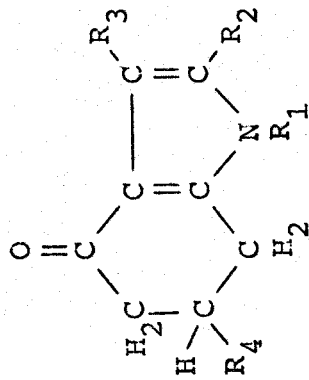


R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Medio	νNH y/o νOH	$\nu\text{C=O}$ cetónico	Anillo de Pirrol	Grupo bencilo
H	cd ¹	H	H	BrK	3260aF	1640mF	1612F, 1490F	-
H	cd	H	Me	BrK	3300aF	1640mF	1585M, 1480F	-
H	H	cd	H	BrK	3210F	1625mF	1575M, 1475F	-
H	H	cd	Me	BrK	3220F	1622mF	1575M, 1472M	-
Bz	H	cd	H	BrK	3300F	1658mF	1570M, 1472F	3030D, 1620M, 1512F 1445F, 760M, 690F

1) cd = (CHOH)₃-CH₂OH ; Bz = CH₂-C₆H₅

Tabla XIII

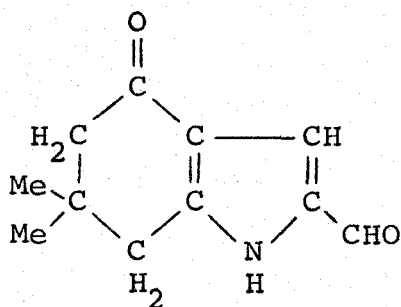
Absorciones IR (cm^{-1}) de los compuestos



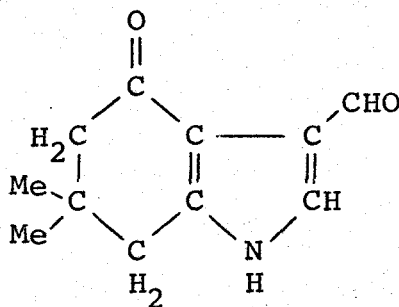
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Medio	νNH	$\nu\text{C=O ester}$	$\nu\text{C=O cetónico}$	Anillo de pirrol
H	ac ¹	H	H	BrK	3245F	1750mF	1645mF	1575F, 1490F
H	ac	H	Me	Cl ₃ CH	3440F	1750mF	1655mF	1600M, 1480F
H	H	ac	H	BrK	3245F	1750mF	1645mF	1580M, 1490F
H	H	ac	H	Cl ₃ CH	3430F	1745mF	1655mF	1580D, 1480F
H	H	ac	H	BrK	3240F	1740mF	1628mF	1575M, 1470F
H	H	ac	Me	Cl ₃ CH	3450F	1740mF	1655F	1570D, 1470F
H	H	ac	Me	BrK	3300M	1750mF	1635mF	1570M, 1470F
H	H	ac	Me	Cl ₃ CH	3450F	1740mF	1660mF	1570D, 1470F

1) ac = (CHOAc)₃-CH₂OAc

oxoindol-2-carboxaldehido (LVIII) y 4,5,6,7-tetrahidro-6,6-dimetil-4-oxoindol-3-carboxaldehido (LIX), obtenidos³ por oxidación de XLVII y XLVIII respectivamente.



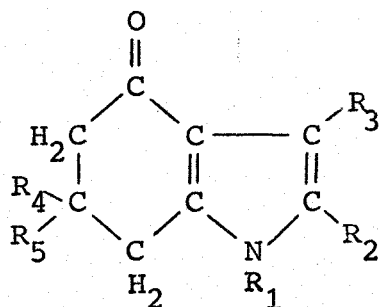
(LVIII)



(LIX)

Tabla XIV

Absorciones UV de los compuestos

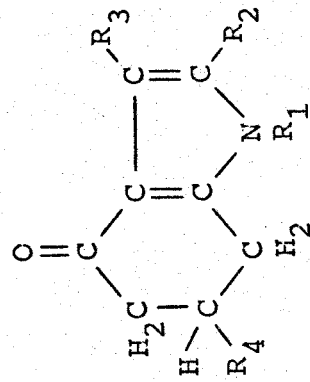


R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	λ_{max} (log ϵ)		
H	CHO	H	H	H	228 (4,383)	260 (4,056)	299 (4,434)
H	CHO	H	H	Me	227 (4,278)	259 (3,924)	299 (4,380)
H	CHO	H	Me	Me	228 (4,041)	264 (3,758)	300 (4,158)
H	H	CHO	H	H	227 (4,447)	263 (4,079)	293 (3,963)
H	H	CHO	H	Me	237 (3,880)	269 (4,000)	294 (3,944)
H	H	CHO	Me	Me	235 (3,990)	269 (4,064)	295 (3,992)
Bz	H	CHO	H	H	225 (4,387)	275 (3,963)	296 (3,924)

Bz = $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$

Tabla XV

Absorciones IR (cm^{-1}) de los compuestos



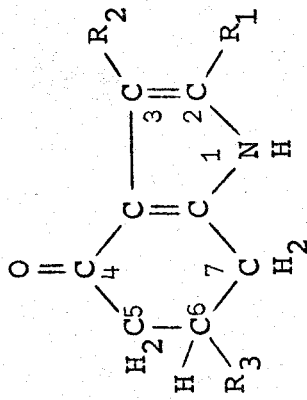
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Medio	ν_{NH}	H $\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{C=O}}$ ald.	Anillo pirrol	Grupo bencilo
H	CHO	H	H	BrK	3230F	2760D 2820D	1680F	1645mF 1560F, 1508mF	-
				Cl ₃ CH	3430F		1660mF	1560M, 1510F	-
H	CHO	H	Me	BrK	3220F	2790D 2870D	1670F	1645mF 1560F, 1510mF	-
H	H	CHO	H	BrK	3190F	2760D 2820D	1660mF	1635mF 1570F, 1520mF	-
H	H	CHO	Me	BrK	3200F	2760D 2810D	1670mF	1635mF 1570F, 1520mF	-
Bz ¹	H	CHO	H	BrK	-	2740D 2820D	1668mF	1650mF 1575D, 1460F	3030D, 1620M 1530F, 1435M 770F, 710M

1) Bz = CH₂-C₆H₅

Tabla XVI

Espectros de RMN de los compuestos

(J en paréntesis)¹



R ₁	R ₂	R ₃	NH	H-2	H-3	H-5	H-6	H-7	H-1' Otras señales
1'CHO	H	H ²	(3)	-	7,30s	3,00t (J _{H5,H6} , 6,0)	2,30m (J _{6,5} , J _{6,7} , 6,0)	2,60t (J _{NH,H7} , 6,0)	9,50s
1'CHO	H	Me	12,47s	-	7,15s	interfiere el Me ₂ SO			9,44s 1,05d (CH ₃) (J _{CH₃,H6,4,5})
H	1'CHO	H	(3)	7,50s	-	2,77t (J _{H5,H6} , 6,0)	(3)	2,12t (J _{NH,H7} , 6,0)	9,25s
H	1'CHO	Me	(3)	7,50s	-	2,75t	(3)	2,35t (J _{NH,H7} , 6,0)	10,22s 1,09d (CH ₃) (J _{CH₃,H6} , 3,7)

Abreviaturas: 1) En sulfóxido de dimetilo a 60 Mz. 2) En deuteriocloroformo a 60 Mz. 3) No localizada

En todos ellos aparecen tres máximos de absorción a longitudes de onda próximas a 230, 265 y 296 nm, con coeficientes de extinción molar similares.

En el IR (Tabla XV) la vibración ν (C=O) aldehídica aparece a 1660 cm^{-1} , el grupo cetónico se muestra a 1640 cm^{-1} y la vibración de tensión del C-H aldehídico a 2760 cm^{-1} y 2820 cm^{-1} .

Los espectros de RMN, en sulfóxido de dimetilo- d_6 , de estos aldehídos (Tabla XVI) presentan las señales con los desplazamientos químicos previstos para las estructuras que se proponen. El protón aldehídico aparece a δ 9,50 como un singulete, el protón olefínico a δ 7,50 también como un singulete, y el protón amínico a δ 12,47. El uso del sulfóxido de dimetilo como disolvente, interfiere con las señales de los protones en la posición 6 del anillo.

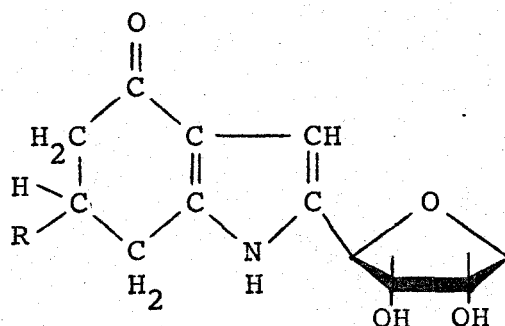
El tratamiento de los 4,5,6,7-tetrahidro-2-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-4-oxoindoles (XXXVII) y (XXXVIII) en buffer a pH 9-10 produce una deshidratación de la cadena tetrahidroxibutílica y la formación de los derivados anhidros formulados como XLI y XLII. En la Tabla XVII se dan los máximos de absorción en el UV de estos anhidros que como puede observarse se corresponden con los valores encontrados para los compuestos XXXVII y XXXVIII con cadena tetrahidroxibutílica.

La configuración anomérica β asignada a estos

compuestos se basa (Tabla XVII) en la constante de acoplamiento $J_{1,2}$, ($> 6,0$ Hz) y en los valores de la rotación óptica $\{\alpha\}_\lambda = -100^\circ$ que son muy similares a los observados²⁷ en otros C- β -D-eritrofuranosidos; los anómeros α -D tienen²⁷ $J_{1,2}$ aproximadamente de 4,5 Hz y $\{\alpha\}_\lambda$ de -20° .

Tabla XVII

Absorciones UV de los compuestos



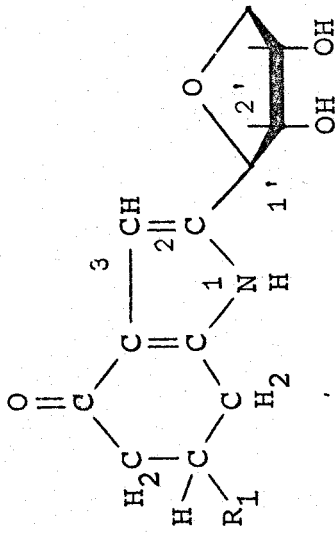
R	λ_{\max} (log ϵ)
H	243 (3,982) 281 (3,963)
Me	246 (3,832) 284 (3,845)

Las absorciones IR (Tabla XIX) de estos anhidros derivados muestran la vibración de tensión del anillo del pirrol a 1560 y 1490 cm^{-1} , la vibración de tensión del NH a 3205 cm^{-1} y la del grupo cetónico a 1610 cm^{-1} .

La asignación de las estructuras de los compuestos sin la cadena tetrahidroxibutílica XXXIX, XL y XLV se fundamentan en el análisis elemental, la reacción positi-

Tabla XVIII

Espectros de RMN de los compuestos



(J en paréntesis)¹

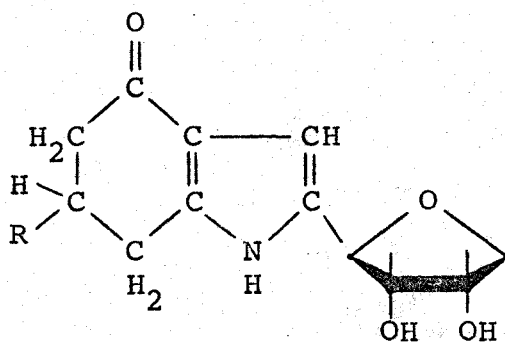
R ₁	H-3	H-1'	Otras señales
H	6,13d (J _{1,3} , 2,25)	4,43 d (J _{1',2'} , 7,2)	1,05d (CH ₃)
Me	6,12d (J _{1,3} ; 2,25)	4,41d (J _{1',2'} , 7,2)	-

1) En sulfóxido de dimetilo a 60 MHz.

va con el reactivo de Ehrlich y los datos espectroscópicos. En el UV (Tabla XX), estos compuestos presentan

Tabla XIX

Absorciones IR (cm^{-1})
de los compuestos



R	Medio	νNH	$\nu\text{C=O}$ cetónico	Anillo de pirrol
H	BrK	3200F	1600mF	1580h, 1490F
Me	BrK	3205F	1610mF	1560D, 1490F

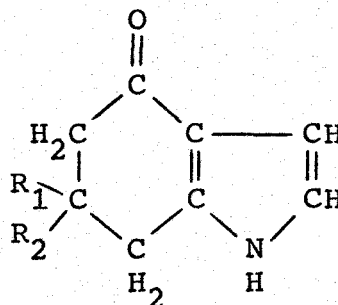
máximos de absorción a las longitudes de onda y con los coeficientes de extinción con que absorben los pirroles con grupos cetónicos conjugados³.

La absorción IR (Tabla XXI) también es típica de este tipo de compuestos. La banda a 1640 cm^{-1} se asigna al carbonilo cetónico, las bandas a $1490\text{-}1600 \text{ cm}^{-1}$ se atribuyen a la vibración del anillo pirrólico y la absorción a 3200 cm^{-1} a la tensión del grupo amino.

Los espectros de RMN realizados en deuterocloroforno se compendian en la Tabla XXII. El protón amínico

Tabla XX

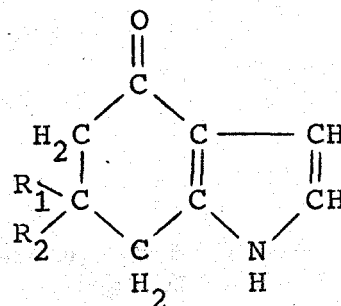
Absorciones UV de los compuestos



R_1	R_2	λ_{\max} (log ϵ)	
H	H	242 (3,778)	275 (3,732)
H	Me	243 (3,880)	275 (3,792)
Me	Me	244 (4,050)	278 (3,955)

Tabla XXI

Absorciones IR (cm^{-1}) de los compuestos

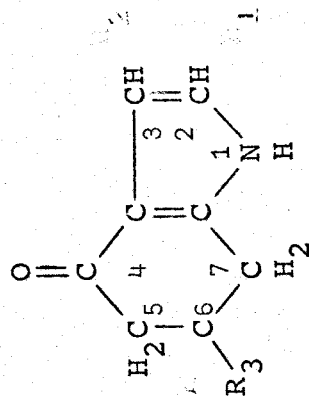


R_1	R_2	Medio	ν_{NH}	$\nu_{\text{C=O}}$ cetónico	Anillo de pirrol
H	H	BrK	3200F	1630mF	1565F, 1495 mF
H	Me	BrK	3230F	1645mF	1600h, 1510F, 1480F
Me	Me	BrK	3160F	1640mF	1615mF, 1560F, 1490F

Tabla XXII

Espectros de RMN de los compuestos

(J en paréntesis)¹



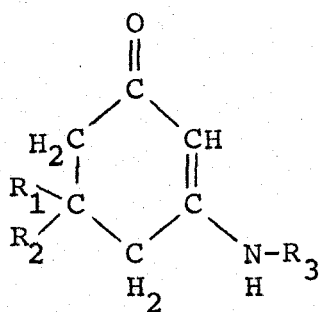
R ₁	R ₂	NH	H-2	H-3	H-5	H-6	H-7	Otras señales
H	H	9,3sb	6,65t (acoplados)	6,60t	2,82t (J _{H5,H6} , 6,0)	2,18m	2,52t (J _{H5,H6} , 6,0)	-
H	Me	9,5sb	6,62t (acoplados)	6,45t (acoplados)	2,38d (J _{H5,H6} , 4,5)	-	2,7m	1,12d (CH ₃) (J _{CH₃,H6} , 4,5)
Me	Me	(2)	6,3t (acoplados)	6,2t (acoplados)	2,31s	-	2,17s	1,02s

1) En deuteriocloroformo a 60 Mz. 2) No localizada.

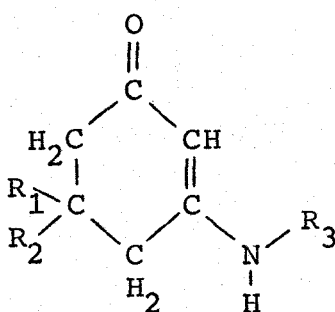
aparece como una banda ancha a δ 9,3. Los protones olefínicos se mostraron acoplados entre sí y con el protón amínico, dando dos tripletes a δ 6,6 y δ 6,4. Los grupos metilo tuvieron un δ 1,0.

5. ESPECTROS IR DE LAS ENAMINAS DERIVADAS DE 1,3-CICLOHEXANODIONAS UTILIZADAS COMO MODELOS.

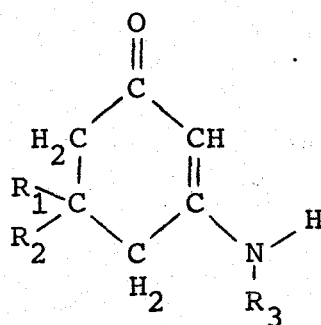
Para el estudio de las estructuras de los ceto-enaminoazúcares descritos en esta Tesis interesaba conocer los espectros IR de cetoenaminas similares mas simples. Para ello se eligieron compuestos de fórmula general LX donde R_1 y R_2 fueron H ó CH_3 y R_3 fue CH_3 , $(CH_2)_3-CH_3$ ó $CH_2-C_6H_5$.



LX



LX a



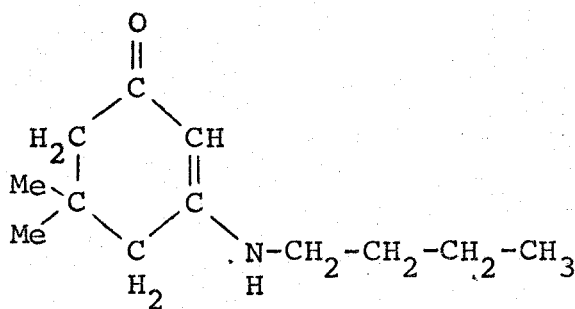
LX b

Estos compuestos presentan una conformación trans-s-trans fija, con la posibilidad de rotación restringida sobre el enlace C-N y debido a ello podrían existir dos conformeros LX a y LX b con diferencias espectrales.

Los datos bibliográficos encontrados^{28,29} relativos a enaminoacetonas que poseen el grupo mesómero $O=C-C=C-N \leftrightarrow O^- -C=C-C=N^+$, indican que hay acoplamientos de vibraciones que dan lugar a frecuencias de vibración no características de un grupo funcional determinado, sino mas bien del conjunto del sistema mesómero. Ello ha lleva-

do a Dabrowski y col. a considerar estos compuestos como "vinflogos" de las amidas y designar a las bandas de las vibraciones de valencia del sistema $O=C-C=C-NH$, incluso las que tienen una gran participación de δNH , con la nomenclatura AV-I, AV-II, etc. por similitud ó analogía con las bandas amida I, amida II, etc.

Asimismo como la banda AV-II experimenta un desplazamiento isotópico en la deuteración del grupo amino, se deduce que esta banda posee una gran contribución de la vibración de deformación δNH y corresponde por tanto a una forma de vibración complicada del sistema $O=C-C=N-$ donde también hay una participación de la coordenada $\nu C-N$.



LXI

De los compuestos elegidos para este estudio la 3-aminobutil-5,5-dimetil-2-ciclohexenona (LXI) ha sido estudiada por Dabrowski y Dabrowska²⁹. Según estos autores el espectro IR de la forma cristalina de este compuesto muestra tres bandas a 1596, 1561 y 1537 cm^{-1} que solo sufren un pequeño desplazamiento en el preparado fundido (1577, 1599, y 1543 cm^{-1}).

La banda a 1596 cm^{-1} (AVI-trans-s-trans) ($\nu\text{C=O}$) se desplaza a 1630 y 1642 cm^{-1} en disolución de dioxano y tetracloroetileno respectivamente, lo que indica un fuerte enlace de hidrógeno intermolecular en la fase sólida, confirmado por el estudio de la región $3000\text{-}3500\text{ cm}^{-1}$. En cloroformo esta banda aparece como un hombro a $1609\text{-}1612\text{ cm}^{-1}$ lo que se ha atribuido a la formación de fuertes enlaces de hidrógeno con el disolvente a través del grupo carbonilo.

Las otras dos bandas sufren también un desplazamiento notable en tetracloroetileno. Según los autores la banda a 1561 cm^{-1} del sólido se corresponde probablemente con la de 1512 cm^{-1} de la disolución y la de 1537 con la de 1600 cm^{-1} .

La banda a 1561 cm^{-1} , AV-II trans-s-trans, la asignan a una vibración del sistema O=C-C=C-N y la de 1537 cm^{-1} a una vibración con una notable contribución de la coordenada de deformación NH, pudiendo relacionarse con la banda amida II, según confirman por otra parte los resultados del compuesto N-deuterado.

Las enaminas modelos que nosotros hemos estudiado (Tablas XXIII-XXVII) muestran bandas características que permiten caracterizarlas como grupo. Estas bandas se refieren especialmente a la región de las vibraciones de valencia NH y a la del doble enlace. Los resultados obtenidos han sido comparables a los mencionados de Dabrowski para la 3-aminobutil-5,5-dimetil-2-ciclohexenona (LXI).

Se ha observado que los espectros correspondientes a la fase sólida en BrK, muestran mayores diferencias entre sí que los espectros en disolución, debido a que en el sólido se incrementan las interacciones intermoleculares afectadas por el sustituyente en el nitrógeno.

Región del ν NH

En disolución de tetracloruro de carbono (0,002 molar) y deuterocloroformo (0,1 molar) aparece una banda en la región de $3462-3428 \text{ cm}^{-1}$ y $3455-3425 \text{ cm}^{-1}$, respectivamente, atribuida a la vibración ν NH libre. Esta banda va acompañada de un hombro en la zona de frecuencias más elevadas. A igualdad de otros factores la frecuencia de la banda principal está influida por el sustituyente en el nitrógeno. En la deuteración la banda se desplaza a las proximidades de 2550 cm^{-1} y es también claramente asimétrica. En la 3-(2-dimetoxietilamino)-2-ciclohexenona (XXIX), esta banda presenta dos máximos bien diferenciados. En todos los casos, este desdoblamiento es atribuible a la coexistencia de dos isómeros rotacionales LX a, y LX b, mencionados.

La 3-aminometil-5,5-dimetil-2-ciclohexenona presenta diferencias marcadas, respecto a los restantes compuestos, en esta región. Así la banda ν NH es simétrica y presenta una frecuencia más elevada tanto en tetracloruro de carbono como en deuterocloroformo.

Se ha estudiado el efecto de la concentración en las disoluciones de deuterocloroformo, comprobándose que al aumentar la concentración disminuye la intensidad de la

banda a 3455 cm^{-1} y aumenta la absorción de una banda ancha a 3280 cm^{-1} , que se asigna a la vibración de tensión del grupo N-H enlazado intermolecularmente. Al mismo tiempo va adquiriendo preponderancia una tercera banda a 3080 cm^{-1} . Las intensidades de las tres bandas disminuye al deuterar, a la vez que las de las bandas a 1550 cm^{-1} y 1522 cm^{-1} .

En sulfóxido de dimetilo, disolvente muy básico, las bandas que se corresponden con la disolución en deuterocloroformo son las de 3278 , 3075 y 1560 cm^{-1} . En el espectro sólido (bromuro potásico) estas bandas son las de 3232 , 3045 y 1530 cm^{-1} .

Los resultados descritos, que son comparables en todos los compuestos estudiados, indican que la banda a $3045\text{-}3080\text{ cm}^{-1}$ es un armónico de la banda a $1530\text{-}1560\text{ cm}^{-1}$, la cual a su vez es debida fundamentalmente a la vibración δNH en la molécula asociada. La intensidad del armónico aumenta por resonancia de Fermi con la banda νNH que se encuentra próxima en el caso de las moléculas asociadas.

Región del doble enlace

Como se deduce de los trabajos de Dabrowski, y se confirma en el presente trabajo, el acoplamiento de las vibraciones del sistema mesómero $\text{O}=\text{C}-\text{C}=\text{C}-\text{N}$ es muy fuerte y da lugar a frecuencias de vibración no características. La deslocalización de electrones debe de afectar considerablemente al grupo $\text{C}=\text{O}$ dando lugar a una disminución considerable de

la intensidad y frecuencia de la banda infrarroja correspondiente. El predominio de la estructura de enlace simple polar C^+O^- aumentará la capacidad de formación de fuertes enlaces de hidrógeno que pueden tener lugar bien entre moléculas iguales (fase sólida o disoluciones concentradas) ó desiguales (soluto-disolvente).

En la región $1650-1500\text{ cm}^{-1}$ se presentan tres o cuatro bandas según las condiciones de trabajo. De acuerdo con Dabrowski, asignamos la banda de frecuencia mas elevada a una vibración predominantemente $\nu C=O$, siendo esta banda la mas sensible a los efectos del sustituyente. Las frecuencias mas elevadas a las que aparece esta vibración son del orden de 1640 cm^{-1} , correspondiendo a disoluciones diluidas en disolventes como tetracloruro de carbono y tetracloroetileno. En cloroformo la banda suele aparecer como un hombro en las proximidades de 1610 cm^{-1} , lo que según Dabrowski se debe a la formación de un fuerte enlace de hidrógeno con el disolvente. En sulfóxido de dimetilo la frecuencia es también del orden de 1610 cm^{-1} pero la intensidad disminuye no observándose variación de la frecuencia con la dilución.

La banda mas intensa en esta región presenta una frecuencia en disolución entre 1600 y 1579 cm^{-1} y aunque propiamente se trata de una vibración de valencia del sistema $O=C-C=C-N$, hay que considerarla como una vibración predominantemente $\nu C=C$, con contribuciones $\nu C=O$ y δNH como se verá mas adelante.

La intensidad relativa de las otras dos bandas 1560-1522 y 1522-1510 cm^{-1} depende de la concentración. A concentraciones diluidas predomina ó aparece únicamente, según los casos, la banda de menor frecuencia. Al aumentar la concentración, aumenta correlativamente la banda de mayor frecuencia que atribuimos por consiguiente a una banda de asociación.

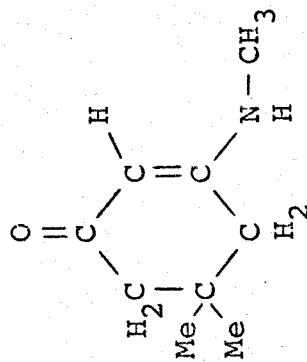
Consecuentemente con esto, la banda que aparece en disoluciones en sulfóxido de dimetilo en el rango 1562-1522 cm^{-1} y que no varía con la dilución hasta concentración 0,03 M, se atribuye a una banda de asociación soluto-disolvente.

Los ensayos de deuteración en deuteriocloroformo revelan que la banda atribuida a la vibración $\nu\text{C}=\text{O}$ no se afecta prácticamente. De igual modo ocurre al deuterar las disoluciones en tetracloruro de carbono y tetracloroetileno, aunque por razones de solubilidad no pudo estudiarse bien toda la región. Sin embargo la banda en las proximidades de 1585 cm^{-1} se desplaza unos 20 cm^{-1} hacia frecuencias menores, y en las deuteraciones parciales que se han llevado a cabo, la banda a 1520 cm^{-1} disminuye considerablemente de intensidad, paralelamente a la disminución de la banda $\nu\text{N-H}$. Al mismo tiempo resalta el incremento de absorción a 1408 cm^{-1} en la 3-aminometil-5,5-dimetil-2-ciclohexenona y entre 1424 y 1430 cm^{-1} en los demás compuestos estudiados.

Los resultados de la deuteración indican que en la región del doble enlace la banda a 1520 cm^{-1} es la que posee mayor participación del modo de deformación NH y , por otra parte, aunque en menor grado, contribuye también a la absorción a 1585 cm^{-1} . La absorción nueva en la región de $1424\text{-}1430\text{ cm}^{-1}$ debe tener una gran contribución de la vibración $\nu\text{C-N}$ mientras que en el caso del compuesto no deuterado tiene más carácter de doble enlace.

Tabla XXIII

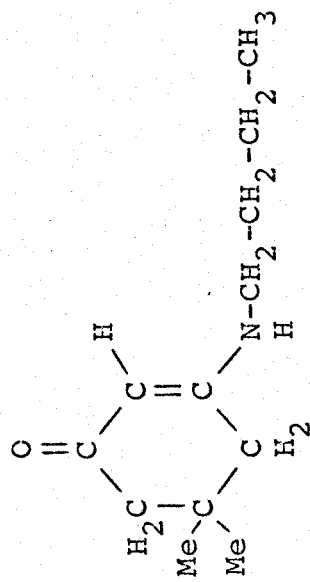
Absorciones IR (cm^{-1}) del compuesto



Medio	c (mol/l)	l (mm)	ν_{NH}		$2\delta_{\text{NH}}$	$\nu_{\text{C=O}}$	C=C-NH	δ_{NH}	$\gamma (=CH)$
			libre	ligado					
BrK	-	-	-	3232M	3045M	1595h	1584mF	1530F 1500h	803mD
Nujol	-	-	-	3230M	3045M	1595h	1584mF	1530F	803mD
CCl_4	0,002	10/1	3462	3300a	-	1638	1600mF	-	-
CDCl_3	0,11	0,0965	3455D	3280M	3080mD	1600h	1587mF	1550h 1522F	811D
CDCl_3	0,47	0,0965	3448D	3265M	3078D	1610h	1582mF	1550mF 1522mF	810D
Me_2SO	0,18	0,034/0,096	-	3278D	3075D	1608M	1583mF	1560F	802mD

Tabla XXIV

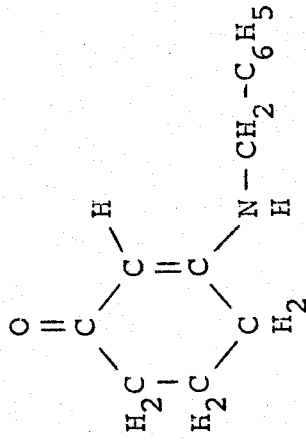
Absorciones IR(cm^{-1}) del compuesto



Medio	c (mol/l)	l (mm)	νNH		$\nu\text{C=O}$	δNH	$\delta\text{C-NH}$	$\gamma\text{(=CH)}$
			libre	ligado				
BrK	-	-	-	3265F	1597F	3070M	1565F	1535mF 811D
CCl_4	0,002	10/1	3450h 3438	3300a	1636	-	1596	-
C_2Cl_4	saturada	1	3448h 3438	3260a	1642	-	1599	1545 1510
CHCl_3	0,098	0,0965	3435D	3300a	1610h	-	1581mF	1540h 1519mF
CDCl_3	0,091	0,0965	3445h 3425D	-	1612h	-	1585mF	1518F 811mD
Me_2SO	0,15	0,034/0,096	-	3270D	1607M	3060D	1579F	1552F 808mD

Tabla XXV

Absorciones IR (cm^{-1}) del compuesto

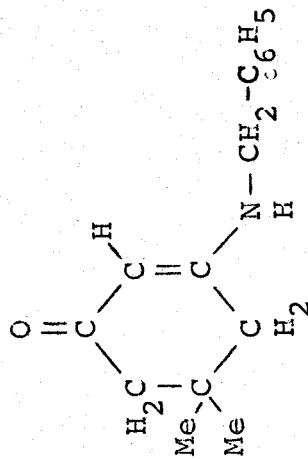


Medio	c (mol/l)	l (mm)	ν_{NH}		$2\delta_{\text{NH}}$	$\nu_{\text{C=O}}$	$\text{C}=\overset{\text{H}}{\text{C}}-\text{NH}$	δ_{NH}	γ (=CH)
			libre	ligado					
BrK	-	-	-	3320F 3270F	3045D	1599F	1572mF	1520mF	804M
CCl_4	0,0018	1	3450h 3438	3300	-	1641	1595	1535	-
CDCl_3	0,076	0,0965	3445h 3428D	3270a	-	1612h	1582mF	1517mF	812D
Me_2SO	0,273	0,034/0,096	-	3265M	3060D	1605F	1580mF ^a	1558mF	809M

a) Vibración acoplada con el modo ν_{8b} del núcleo bencénico ($1588-7 \text{ cm}^{-1}$)

Tabla XXVI

Absorciones IR (cm^{-1}) del compuesto

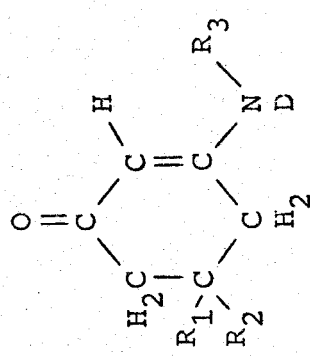


Medio	c (mol/l)	l (mm)	ν_{NH}		$\nu_{\text{C=O}}$	δ_{NH}	$\delta_{\text{C-NH}}$	γ (=CH)
			libre	ligado				
BrK	-	-	-	3230M	1590M	3038F	1510mF	806D
CDCl ₃	0,078	0,096	3445h	3270a	1612h	-	1512M	812mD
			3430D					
Me ₂ SO	0,023	0,034/0,096	-	3265D	1608D	3060D	1555F ^a	810mD

a) Vibración acoplada con el modo ν_{8b} del núcleo bencénico ($1588-7 \text{ cm}^{-1}$)

Tabla XXVII

Absorciones IR (cm^{-1}) de los compuestos



R_1	R_2	R_3	Medio	$\nu\text{N-D}$	$\nu\text{C=O}$	$\nu\text{C=C}$	$\nu\text{C-N}$
Me	Me	Me	Cl_3CD	2563 2540h	1608	1567	1408
Me	Me	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	CCl_4 CHCl_3 CDCl_3	2548 2552 2543 2528h	1634 1605 1611	- 1565 1564	- 1429 1424
H	H	$\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	CCl_4 CDCl_3	2568h 2550 2568h 2548	1639 1612	- 1562	1414 1428
Me	Me	$\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	CDCl_3	2565h 2548	1612	1563	1424

IV. PARTE EXPERIMENTAL

6. METODOS GENERALES

6.1. Métodos físicos, cromatografías

Las evaporaciones de disolventes se consiguieron a temperaturas inferiores a 50°C, apresiones comprendidas entre 10 y 15 mm de mercurio. Los puntos de fusión (p.f.) se determinaron en un aparato de la casa Electrothermal Engineering; están sin corregir y se refieren a muestras secadas sobre cloruro cálcico a vacío.

Rotaciones ópticas. Se midieron en un polarímetro automático 143C Bendix-NPL, empleando luz verde de mercurio (5461 Å). En otros casos se usó un polarímetro visual Zeiss Winkel empleando luz amarilla de sodio (raya D). En el primer caso se utiliza como símbolo para el poder rotatorio específico la expresión $(\alpha)_{\lambda}^t$ y en el segundo la expresión $(\alpha)_D^t$.

Espectros de absorción en el UV. Se registraron en un espectrofotómetro Unicam SP-800, usando disoluciones de etanol ó agua de concentraciones 10^{-4} ó $5 \cdot 10^{-5}$ mol/l y en cubetas de 1 cm de camino óptico. Los valores que se dan son los correspondientes al logaritmo del coeficiente de extinción molar ($\log \epsilon$) deducidos de la ley de Beer ($\epsilon = D.O./c.l$) para valores de longitudes de onda comprendidos entre 220 y 310 nm.

Espectros de absorción en el IR. Se registraron en espectrofotómetros Perkin-Elmer 577 ó 621. Los espectros en soluciones 0,01 M en la región $3600-3000 \text{ cm}^{-1}$ se midie-

ron en células de cuarzo de 1 cm y 4 cm. Para otras regiones del espectro y en soluciones comprendidas entre 0,01-0,4 mol/l se usaron células de 1mm y 0,003 mm. En los registros de las muestras en estado sólido se ha usado la técnica de los comprimidos de bromuro potásico, disgregando alrededor de 3 mg de la muestra en 300 mg de bromuro potásico. Para las deuteraciones se procedió como sigue: las disoluciones de concentraciones 0,4-0,001 mol/l en los disolventes apropiados (tetracloruro de carbono, cloroformo, deuteriocloroformo) se agitaron con óxido de deuterio durante diferentes períodos. La fase orgánica, una vez separada, se transfirió a la célula para su registro .

Espectros de RMN. Se tomaron en espectrómetros Varian XL-100 (100 MHz) y Perkin-Elmer R-20 (60 MHz), utilizando deuteriocloroformo (cloroformo-d) o sulfóxido de dimetilo hexadeuterado (sulfóxido de dimetilo-d₆) como disolvente. Los valores de los desplazamientos químicos (δ) se dan en partes por millón (ppm) referidos al tetrametilsilano como referencia interna ($\delta = 0$). Los valores de las constantes de acoplamiento (J) se dan en hercios (Hz) (6 cps). Para facilitar la interpretación de los espectros se emplearon las técnicas:

- A) Deuteración de la muestra por agitación con una gota de óxido de deuterio durante unos minutos.
- B) Doble resonancia

C) Indor

Con estos métodos se eliminan los acoplamientos producidos por determinados protones.

Valoración de cadenas polihidroxílicas. Se preparó una disolución del producto polihidroxílico, pesando unos 20 mg del mismo y disolviendo en 50 ml de agua destilada. A 10 ml de esta disolución se añadieron 4 ml de metaperiodato sódico 0,1 N, dejando la disolución resultante en la oscuridad durante media hora. Se adicionaron 10 ml de una disolución saturada de bicarbonato sódico y 2 ml de disolución al 10% de yoduro potásico. La mezcla se dejó estar durante cinco minutos y el yodo liberado se valoró con solución 0,1 N de arsenito sódico. Se realizó un ensayo en blanco en las mismas condiciones.

El equivalente de reducción se calculó por la fórmula siguiente:

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

Donde m es el peso en mg de la sustancia polihidroxílica, V_2 y V_1 los volúmenes de la disolución de arsenito consumida por el blanco y el problema respectivamente, y N la normalidad del arsenito.

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

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

(M es el peso molecular)

Cromatografías en papel. Se empleó este método únicamente con fines analíticos, utilizándose las técnicas circular (horizontal) y descendente. Se utilizó como soporte papel Whatman n°1 y se pusieron como referencia sustancias conocidas. El eluyente empleado en ambos casos fue n-butanol-etanol-amoniaco-agua 40:10:1:49 (fase orgánica). Como reveladores se emplearon:

1) Reactivo de Ehrlich para pirroles³⁰. Los pirroles con una o dos posiciones libres dan color rosa o violeta en frío. Aquellos con dos posiciones α sustituidas dan los mismos colores en caliente. Algunas enaminas dan también reacciones coloreadas con el reactivo, generalmente en caliente.

2) Nitrato de plata en medio alcalino³⁰ para monosacáridos y compuestos con cadena polihidroxílica.

Cromatografías en capa fina de gel de sílice. Se empleó este método con carácter analítico cualitativo, siguiendo la técnica de Stahl y col.³¹ y empleando gel de sílice (Merck). Los desarrolladores empleados fueron AcOEt/éter y éter/éter de petróleo en diversas proporciones.

Cromatografías en capa fina de celulosa. Se utilizó este método con fines cualitativos empleando capas finas (c.f.) de celulosa de la casa Merck. Como líquido de desarrollo se empleó el eluyente utilizado para las cromatografías de papel, y como reveladores los reactivos 1 y 2.

Cromatografías en columna de celulosa. Se utili-

zó como soporte celulosa microcristalina Merck. Como eluyente se usó n-butanol-etanol-amoniaco-agua (40:10:1:49) (fase orgánica), el transcurso de la separación cromatográfica se siguió mediante cromatografía en papel usando la técnica descrita.

6.2. Materias prima

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

2-Amino-2-desoxi- β -D-glucopiranososa³²

D-Arabino-hexosa-fenilosazona³³

5-Metil-1,3-ciclohexanodiona³⁴

N-Bencil-D-glucosilamina³⁵

Oxalato de 1-bencilamino-1-desoxi-D-fructosa³⁶

Se emplearon muestras comerciales de las siguientes sustancias:

Clorhidrato de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa (Schuchardt)

1,3-Ciclohexanodiona recristalizada de benceno (Fluka)

1,3-Ciclohexanodiona (Schuchardt)

5,5-Dimetil-1,3-ciclohexanodiona (Merck)

Tetraacetato de plomo (Fluka)

Metaperiodato sódico (Merck)

Acetoacetato de etilo (Merck)

Paladio sobre carbón activo (10% Pd) (Fluka)

Aminoacetaldehído dimetilacetal (Fluka)

Butilamina (Merck)

Bencilamina (Merck)

Metilamina (disolución acuosa al 10%) (Merck)

Los compuestos acetato de 1-amino-1-desoxi-D-fructosa y clorhidrato de 1-amino-1-desoxi-D-fructosa se prepararon modificando ligeramente las técnicas originales³⁷.

Acetato de 1-amino-1-desoxi-D-fructosa.³⁷

En un reactor se mezclaron íntimamente 10,0 g de D-arabino-hexosa-fenilosazona con 2,0 g de carbón-paladio al 10% como catalizador. A esta mezcla se añadieron 200 ml de etanol del 96% y 100 ml de ácido acético. Se pasó hidrógeno a temperaturas comprendidas entre 45°-55°C, hasta disolución total del sólido, lo cual requirió de tres a cuatro horas. Al cabo de este tiempo se separó el catalizador por filtración, eliminándose el alcohol y el acético por evaporación a vacío. El jarabe final se disolvió en la mínima cantidad de etanol absoluto, se rascó sembró y dejó a 0°C. El filtrado se lavó con etanol absoluto. Rendimiento 58%. p.f. 138°-140°C.

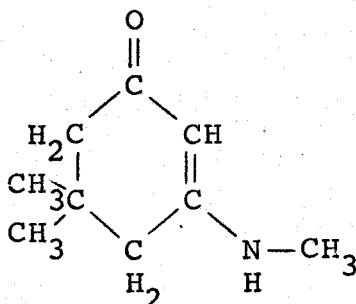
Clorhidrato de 1-amino-1-desoxi-D-fructosa.

Para la obtención del clorhidrato de 1-amino-1-desoxi-D-fructosa se operó de la misma forma que para el acetato, salvo que el jarabe obtenido después de la operación, se disolvió en etanol que contenía ClH 12 N. El filtrado se lavó con etanol absoluto. Rendimiento 60%. p.f. 130°C (desc.).

6.3. Enaminas modelos

Los compuestos que a continuación se citan y que se usaron como referencia en los estudios espectroscópicos de las enaminas, se prepararon por los procedimientos que se describen:

3-Aminometil-5,5-dimetil-2-ciclohexenona.



Una disolución de 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (6,95 g, 50 mmoles) en benceno (50 ml) se trató con 100 ml de una disolución acuosa de metilamina (33% en peso). La mezcla de reacción se calentó en baño de agua hirviendo durante hora y media, y el agua formada durante la calefacción se eliminó azeotrópicamente mediante un dispositivo de Acheson. La fase bencénica se concentró a vacío hasta sequedad. El jarabe obtenido se trató con 2 ml de etanol absoluto y se dejó a 0°C. De este modo se obtuvieron 5,0 g (75%) del compuesto del título de p.f. 147°-149°C. Recristalizado varias veces de etanol presentó para análisis un p.f. de 151°-153°C.

Análisis

Calculado para $C_9H_{15}NO$ C, 70,54; H, 9,68; N, 9,14

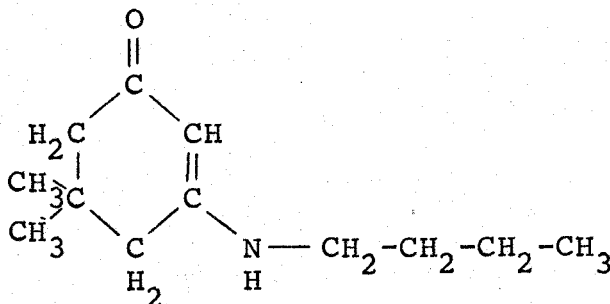
Encontrado C, 70,38; H, 9,60; N, 8,97

Espectro UV. λ_{\max} (EtOH): 289 nm ($\log \epsilon$, 4,352)

Espectro IR. Tabla XXIII

Espectro RMN. Tabla II

3-Aminobutil-5,5-dimetil-2-ciclohexenona



Una disolución de 5,5-dimetil-1,3-ciclohexano-diona (1,39 g, 10 mmoles) en benceno anhidro (30 ml) se trató con butilamina (1 ml, 10 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una hora, eliminándose al mismo tiempo el agua que se fue formando mediante un dispositivo Acheson. Al dejar enfriar la fase bencénica, cristalizaron 1,8 g (92%) del compuesto de p.f. 118°-121°C. Recristalizado de etanol-agua fundió a 123°-125°C. La muestra analítica fundió a 122°-124°C.

Análisis

Calculado para $C_{12}H_{21}NO$ C, 73,79; H, 10,84; N, 7,17

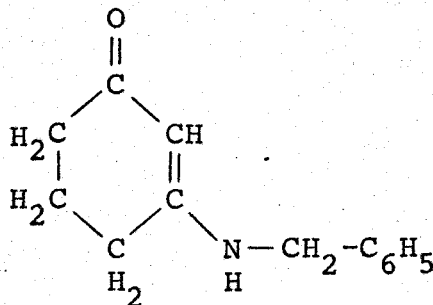
Encontrado C, 73,95; H, 10,97; N, 7,23

Espectro UV. λ_{\max} (EtOH): 284 nm ($\log \epsilon$, 4,781)

Espectro IR. Tabla XXIV

Espectro RMN. Tabla II

3-Aminobencil-2-ciclohexenona.



Una disolución de bencilamina (1,07 g, 10 mmoles) en benceno anhidro (10 ml), se trató con otra de 1,3-ciclohexanodiona (1,12 g, 10 mmoles) en benceno seco (10 ml). La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante una hora. El agua formada durante el transcurso del calentamiento se eliminó mediante un dispositivo Acheson. De la fase bencénica, dejada estar a bajas temperaturas, cristalizaron 1,83 g (91%) del compuesto, de p.f. 125°-127°C. La muestra analítica recristalizada varias veces de etanol fundió a 127°-129°C.

Análisis

Calculado para C₁₃H₁₅NO C, 77,50; H, 7,33; N, 6,83

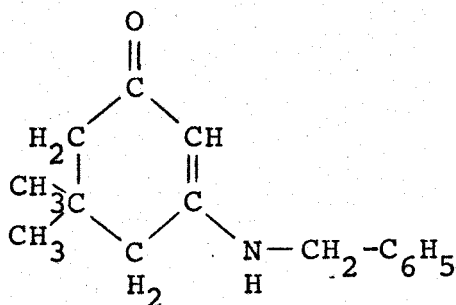
Encontrado C, 77,57; H, 7,51; N, 6,96

Espectro UV. λ_{max} (EtOH): 288 nm(logε, 4,502)

Espectro IR. Tabla XXV

Espectro RMN. Tabla II

3-Aminobencil-5,5-dimetil-2-ciclohexenona.



Una disolución de bencilamina (1,07 g, 10 mmoles) en benceno anhidro (10 ml), se trató con una disolución de 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (1,40 g, 10 mmoles) en benceno anhidro (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y el agua que se fue formando, se separó azeotrópicamente mediante un separador Acheson. De la fase bencénica cristalizaron por enfriamiento 2,23 g (97%) del compuesto del título de p.f. 130°-132°C. La muestra analítica, recristalizada varias veces de etanol, fundió a 132°-134°C.

Análisis

Calculado para $C_{15}H_{19}NO$ C, 78,56; H, 8,35; N, 6,11

Encontrado C, 78,73; H, 8,32; N, 6,41

Espectro UV. λ_{max} (EtOH); 290 nm ($\log \epsilon$, 4,465)

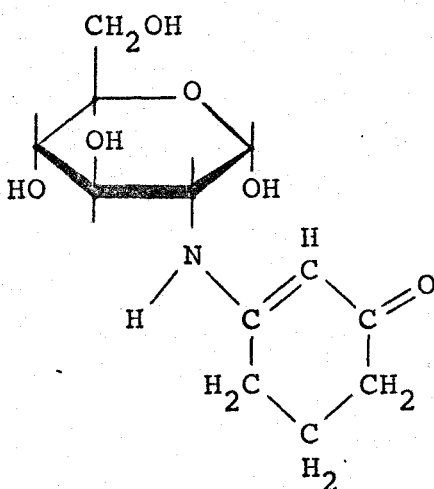
Espectro IR. Tabla XXVI

Espectro RMN. Tabla II

7. OBTENCION DE ENAMINAS. PROPIEDADES QUIMICAS.

7.1. Enaminas derivadas de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa.

7.1.1. 2-desoxi-2-[1-(3-oxociclohex-1-enil)amino]-D-glucosa.



Una disolución de 2-amino-2-desoxi- β -D-glucopiranososa (3,58 g, 20 mmoles) en agua (30 ml), se trató con una disolución de 1,3-ciclohexanodiona (2,24 g, 20 mmoles) en agua (10 ml) y la mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente. La cromatografía en papel mostró la formación de la enamina XXV (R_f 0,41) (reveladores 1 y 2) y de los compuestos XXXVII (R_f 0,50) (reveladores 1 y 2) y XXXIX (R_f 0,87) (revelador 1). Al cabo de tres días la intensidad relativa de la mancha de (R_f 0,41) era máxima. La mezcla de reacción se concentró a vacío hasta sequedad y el residuo siruposo obtenido se sometió a una cromatografía en una columna de celulosa (58x3 cm), recogiendo fracciones de 5 ml. Las fracciones que contenían la sustancia de (R_f 0,41) se concentraron a alto vacío sin calentar, hasta unos 5 ml. Por enfriamiento de esta disolución se obtuvieron 0,94 g

(17%) de la enamina de (R_f 0,41) de p.f. 115°C (desc. con rebl. a partir de 90°C). En una segunda cosecha se obtuvieron 0,57 g de p.f. 110°C (desc. con rebl. a partir de 85°C). (rendimiento total 27%).

La muestra analítica, recristalizada de metanol absoluto, fundió a 115°C (desc. y rebl. a partir de 90°C). Este compuesto dió reacción positiva con el reactivo de Fehling.

Análisis

Calculado para $C_{12}H_{19}NO_6$ C, 52,74; H, 7,01; N, 5,13

Encontrado C, 52,70; H, 7,26; N, 5,32

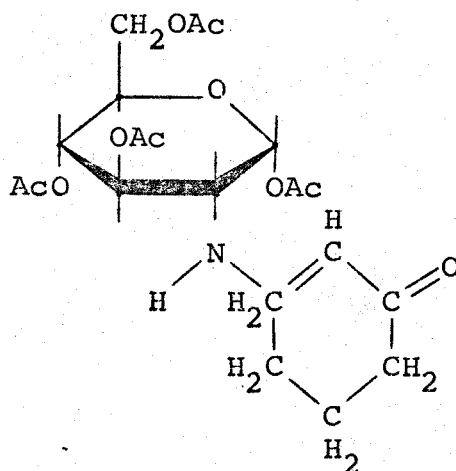
Poder rotatorio: $(\alpha)_{\lambda}^{28^{\circ}} = + 55^{\circ}$ al comienzo, -15° al final
(c, 1; H_2O)

Espectro UV. $\lambda_{\max}(H_2O)$: 291 nm ($\log \epsilon$, 4,477)

Espectro IR. Tabla V

Espectro RMN. Tabla

7.1.2. 1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-[1-(3-oxociclohex-1-enil)amino]- α -D-glucopiranososa



Una disolución de 2-desoxi-2-[1-(3-oxociclohex-1-enil)amino]-D-glucosa (0,2 g) en piridina anhidra (1 ml) se trató con anhídrido acético (3 ml) y se dejó durante 24 horas a 0°C. Al volcar la mezcla de reacción sobre hielo-agua se formó una masa siruposa que cristalizó al rascar. De este modo se obtuvieron 0,25 g (78%) de un sólido de p.f. 259°-261°C. Tras recrystalizar de etanol, la muestra analítica fundió a 262°-263°C.

Análisis

Calculado para $C_{20}H_{27}NO_{10}$ C, 54,47; H, 6,17; N, 3,17

Encontrado C, 54,67; H, 6,13; N, 3,25

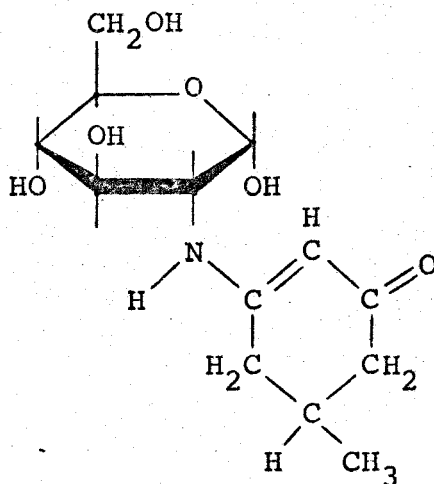
Poder rotatorio. $(\alpha)_{\lambda}^{27} = -50^{\circ}$ (c, 0,5; Cl_3CH)

Espectro UV. λ_{max} (EtOH): 282 nm ($\log \epsilon$, 4,489)

Espectro IR. Tabla IX

Espectro RMN. Tabla X

7.1.3. 2-Desoxi-2-[1-(5-metil-3-oxociclohex-1-enil)amino]-D-glucosa.



Una disolución de 5-metil-1,3-ciclohexanodiona (2,52 g, 20 mmoles) en acetona-agua 1:1 (30 ml), se trató con otra de 2-amino-2-desoxi- β -D-glucopiranososa (3,58 g, 20 mmoles) en agua (10 ml) y la mezcla de reacción se abandonó a temperatura ambiente durante seis días. El análisis cromatográfico en papel (revelador 2), exteriorizó la rápida formación de la enamina XXVI (R_f 0,50) (reveladores 1 y 2) y mas tardíamente la de los compuestos XXXVIII (R_f 0,61) (reveladores 1 y 2) y XL (R_f 0,90) (revelador 1) y D-eritrosa (R_f 0,40) (Revelador 2).

La disolución se extrajo con cloroformo (4x5 ml), así se eliminó el exceso del compuesto β -dicarbonílico y el compuesto de (R_f 0,90). La fase acuosa se concentró a vacío en baño de agua a 10°C, hasta pequeño volumen. De esta disolución cristalizó la enamina del título (R_f 0,50) que se filtró y lavó con metanol absoluto. El peso obteni-

do fue 0,82 g y el p.f. 161°-163°C. En una segunda cosecha se obtuvieron 0,75 g de p.f. 160°-162°C. Rendimiento total 27%. La muestra analítica recristalizada de metanol comercial y metanol absoluto fundió a 156°-157°C. Esta enamina dió reacción positiva con el reactivo de Fehling.

Análisis

Calculado para $C_{13}H_{21}NO_6$ C, 54,34; H, 7,36; N, 4,87

Encontrado C, 54,30; H, 7,63; N, 4,64

Poder rotatorio. $(\alpha)_{\lambda}^{23^{\circ}} = -36^{\circ} (c, 1; H_2O)$

Espectro UV. $\lambda_{\max}(H_2O): 294 \text{ nm} (\log \epsilon, 4,485)$

Espectro IR. Tabla V

7.1.4. Hidrólisis ácida de la 2-desoxi-2-[1-(5-metil-3-oxociclohex-1-enil)amino]-D-glucosa.

Se hizo un ensayo preliminar calentando, en baño de agua hirviendo, una disolución de 2-desoxi-2-[1-(5-metil-3-oxociclohex-1-enil)amino]-D-glucosa (14 mg, 1/20 mmol) en agua (4 ml) a la que se añadió otra de ClH 0,1 N (0,5 ml, 0,05 mmol). El transcurso del calentamiento se siguió cromatográficamente en papel, tomando muestras cada 15 minutos y utilizando el revelador (2). Al cabo de 1,5 horas de calentamiento, se observó que la hidrólisis había sido total ya que la mancha correspondiente a la enamina de partida había desaparecido completamente. Al mismo tiempo se observó la aparición de manchas de igual movilidad que el clorhidrato de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa.

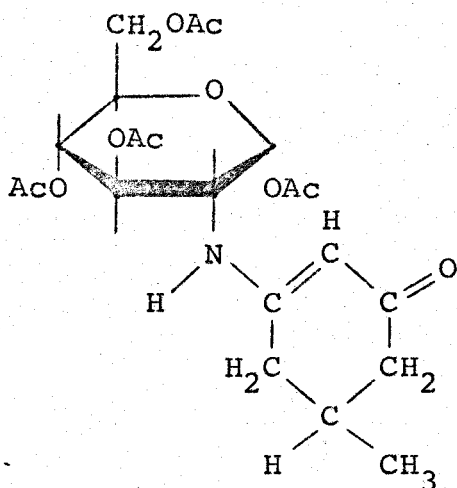
Para la obtención de los productos resultantes de la hidrólisis, se operó como sigue:

Una disolución de 2-desoxi-2-[1-(5-metil-3-oxociclohex-1-enil)amino]-D-glucosa (2,87 g, 10 mmoles) en ClH 0,1 N (120 ml, 12 mmoles), se calentó en baño de agua hirviendo durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se extrajo con cloroformo (12x10 ml) y la fase acuosa se pasó a través de una columna formada con 20 ml de Amberlita IR-120 (forma ácida). La columna se lavó con bastante agua y se eluyó con ClH 1N hasta que los eluatos dejaron de dar reacción positiva al licor de Fehling. El eluato ácido se concentró hasta unos 5 ml, separándose un sólido que lavado

con etanol absoluto pesó 1,27 g (59%) y cuyo p.f. fue 192°C (desc.). Este sólido se identificó como clorhidrato de glucosamina por su espectro de absorción IR, que fue idéntico al de una muestra purísima de clorhidrato de glucosamina de la casa Schuchardt. El p.f. mixto con una muestra de esta misma casa no sufrió depresión.

La fase clorofórmica procedente de la extracción se secó sobre sulfato magnésico anhidro. Al evaporar el cloroformo quedaron 0,70 g (55%) de 5-metil-1,3-ciclohexanodiona de p.f. 109°-112°C. A fin de obtener el resto de 5-metil-1,3-ciclohexanodiona que no se había recuperado, se concentraron las fracciones acuosas procedentes de los lavados de la resina. Se extrajo con cloroformo y la fase clorofórmica se secó sobre sulfato magnésico anhidro. Al evaporar el cloroformo se recuperaron 0,33 g de 5-metil-1,3-ciclohexanodiona de p.f. 108°-111°C (rendimiento total 81%). Recristalizada de acetato de etilo fundió a 127°-129°C. El p.f. mixto con una muestra de 5-metil-1,3-ciclohexanodiona obtenida según el procedimiento de A. W. Crossley³² fue 126°-128°C. estos autores dan para esta sustancia un p.f. de 128°C.

7.1.5. 1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-[1-(5-metil-3-oxociclohex-1-enil)amino]- α -D-glucopiranososa.



Una suspensión de 2-desoxi-2-[1-(5-metil-3-oxociclohex-1-enil)amino]-D-glucosa (0,57 g, 2 mmoles) en piridina anhidra (4 ml) y anhídrido acético (3 ml), se agitó a temperatura ambiente hasta disolución total. La mezcla de reacción se dejó a temperatura inferior a 0°C durante veinte horas. Al cabo de este tiempo la disolución se volcó sobre unos 60 ml de agua helada y se extrajo con cloroformo (12x5 ml). La fase clorofórmica, se extrajo sucesivamente con sulfúrico 1N hasta reacción ácida, con disolución saturada de bicarbonato potásico hasta reacción básica y con agua hasta reacción neutra. La fase clorofórmica procedente de todas estas extracciones se secó sobre sulfato magnésico anhidro. Al evaporar el cloroformo a sequedad quedaron 0,82 g (90%) de un sólido de p.f. 205°-206°C. Para recrystalizarlo se disolvió en la mínima cantidad de etanol caliente, añadiendo éter hasta turbidez. La muestra

analítica presentó un p.f. de 209°-210°C.

Análisis

Calculado para $C_{21}H_{29}NO_{10}$ C, 55,38; H, 6,41; N, 3,07

Encontrado C, 55,34; H, 6,41; N, 3,07

Poder rotatorio: $(\alpha)_{\lambda}^{20} = -47^{\circ}$ (c, 0,5; Cl_3CH)

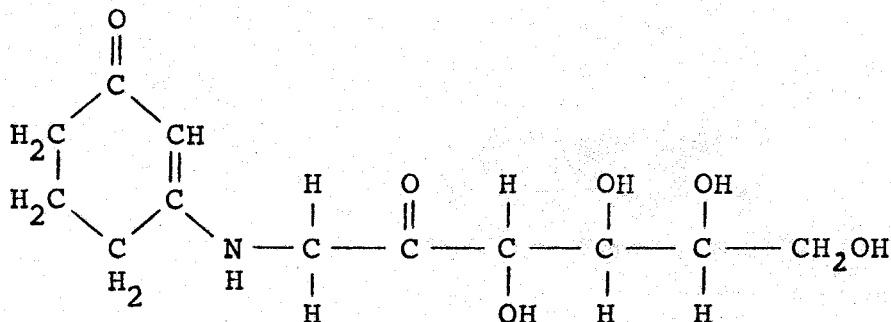
Espectro UV: λ_{max} (EtOH): 282 nm (log ϵ , 4,510)

Espectro IR: Tabla IX

Espectro RMN: Tabla X

7.2. Enaminas derivadas de 1-amino-1-desoxi-D-fructosa.

7.2.1. 1-Desoxi-1-[1-(3-oxociclohex-1-enil)amino]-D-fructosa.



Una disolución de acetato de 1-amino-1-desoxi-D-fructosa (2,39 g, 10 mmoles) y carbonato sódico (0,53 g, 5 mmoles) en agua (65 ml), se trató con otra disolución de 1,3-ciclohexanodiona (1,12 g, 10 mmoles) en agua (35 ml). La mezcla de reacción se mantuvo durante cinco días a temperaturas comprendidas entre 35°-40°C. Al cromatografiar en papel, se detectaron con los reveladores 1 y 2 dos manchas diferentes de las de los compuestos de partida, una a (R_f 0,55) y otra muy débil a (R_f 0,63). Esta última sustancia se caracterizó mas tarde como el correspondiente tetrahidroindol XLIII (sección 8.3.1.).

La disolución se concentró a un tercio del volumen inicial y , con el fin de eliminar el exceso del compuesto β -dicarbonílico, se extrajo con cloroformo (3x5 ml). La fase acuosa se concentró hasta sequedad obteniéndose un aceite. El aceite obtenido de dos mezclas de reacción, pre-

paradas de la forma antes descrita, se pasó a través de una columna de celulosa (60x3 cm) y se recogieron fracciones de 10 ml. Concentrando las fracciones que contenían la sustancia de (R_f 0,55) se obtuvieron 3,45 g (63%) de un sólido blanco de p.f. 158°-160°C. Recristalizado de metanol absoluto fundió finalmente a 161°-162°C (desc.). Este compuesto dió reacción positiva con el reactivo de Fehling.

Análisis

Calculado para $C_{12}H_{16}NO_6$ C, 52,74; H, 7,01; N, 5,13

Encontrado C, 52,69; H, 6,98; N, 5,00

Poder rotatorio. $(\alpha)_D^{22} = -88^\circ (c, 1; H_2O)$; $(\alpha)_\lambda^{24} = -85^\circ (c, 1)$

Espectro UV. $\lambda_{max}(H_2O) = 291 \text{ nm} (\log \epsilon, 4,482)$

Espectro IR. Tabla VII

7.2.2. Hidrólisis ácida de la 1-desoxi-1-[1-(3-oxociclohex-1-enil)amino]-D-fructosa.

Con el fin de determinar el tiempo óptimo de calentamiento para la hidrólisis, se hizo un ensayo preliminar. Para ello una disolución de 1-desoxi-1-[1-(3-oxociclohex-1-enil)amino]-D-fructosa (13 mg, 1/20 mmol) en agua (3 ml), se trató con ClH 0,1 N (0,5 ml, 0,05 mmol) y se calentó en baño de agua hirviendo. El transcurso de la hidrólisis se siguió cromatográficamente en papel (revelador 2) tomando muestras cada 15 minutos. De esta forma pudo observarse como a las tres horas de calentamiento la enamina inicial había desaparecido completamente, originando manchas de igual movilidad que el clorhidrato de fructosamina.

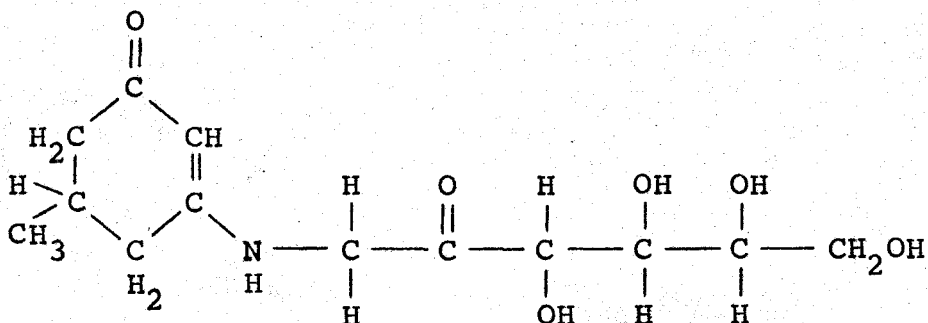
Para la obtención de los productos resultantes de la hidrólisis se operó como sigue:

Una disolución de 1-desoxi-1-[1-(3-oxociclohex-1-enilamino)-D-fructosa (1,36 g, 5 mmoles) en ClH 0,1 N (60 ml, 6 mmoles) se calentó en baño de agua hirviendo durante tres horas. Al cabo de este tiempo se dejó enfriar y se extrajo con cloroformo (12x10 ml). Los extractos clorofórmicos, una vez reunidos y secados sobre sulfato magnésico anhidro, se evaporaron a sequedad, obteniéndose 197 mg (35%) de 1,3-ciclohexanodiona de p.f. 92°-95°C. La fase acuosa procedente de la extracción anterior se concentró suavemente para eliminar el cloroformo que pudiera

haber quedado disuelto . A continuación se pasó a través de una columna formada por 10 ml de resina IR-120 (forma ácida). La columna se lavó con bastante agua y se eluyó con ClH 1N, hasta que los eluatos dejaron de dar reacción positiva al licor de Fehling. Los eluatos ácidos se concentraron a sequedad con lo que se obtuvo un jarabe que se disolvió en la mínima cantidad de etanol absoluto. De esta disolución alcohólica, dejada a bajas temperaturas, se obtuvieron 0,71 g (65%) de un sólido blanco de p.f. 130°C (desc.). El sólido aislado se identificó como clorhidrato de 1-amino-1-desoxi-D-fructosa por presentar idéntico espectro de absorción en el IR que una muestra de clorhidrato de fructosamina obtenida según el procedimiento de Hubber³⁵ y col. modificado (sección 6.2.).

Las aguas madres procedentes de los lavados de la columna se extrajeron nuevamente con cloroformo. Después de secar sobre sulfato magnésico anhidro y concentrar hasta sequedad se obtuvieron 183 mg de 1,3-ciclohexanodiona de p.f. 91°-94°C. El rendimiento total fue del 73%. Tras recristalizar de benceno el p.f. ascendió a 104°-106°C. El p.f. de una muestra de 1,3-ciclohexanodiona de la casa Schuchardt fue 106°-108°C y el p.f. mixto 105°-107°C.

7.2.3. 1-desoxi-1-[1-(5-metil-3-oxociclohex-1-enil)amino]-D-fructosa.



Una disolución de acetato de 1-amino-1-desoxi-D-fructosa (2,39 g, 10 mmoles) y carbonato sódico (0,53 g, 5 mmoles) en agua (50 ml), se trató con otra disolución de 5-metil-1,3-ciclohexanodiona (1,26 g, 10 mmoles) en acetona-agua 1:1 (25 ml). La mezcla de reacción se dejó estar a temperatura ambiente durante cinco días. Mediante el análisis cromatográfico en c.f. de celulosa (reveladores 1 y 2) se detectaron dos manchas diferentes de las de los compuestos de partida, una a (R_f 0,50) y otra muy débil a (R_f 0,60) caracterizada mas tarde (Sección 8.4.1.) como el correspondiente tetrahidro-4-oxoindol XLIV.

La disolución se concentró hasta un tercio del volumen inicial y con el fin de eliminar el exceso de compuesto β -dicarboxílico, se extrajo con cloroformo (4x5 ml). La fase acuosa se concentró a sequedad obteniéndose un jarabe. El jarabe obtenido de dos mezclas de reacción, preparadas de la forma antes descrita, se pasó a través de una colum-

na de celulosa (55x3 cm), recojiéndose fracciones de 10 ml. Las fracciones que contenían la sustancia de (R_f 0,50) se mezclaron y evaporaron a vacío, obteniéndose nuevamente un jarabe. La masa siruposa así formada tratada con metanol absoluto y dejada estar a bajas temperaturas cristalizó. Después de filtrar y lavar con metanol absoluto, se obtuvieron 0,95 g de un sólido de p.f. 150°-153°C. Una segunda cosecha dió 0,43 g de p.f. 143°-145°C (rend. total 24%). Recristalizado para análisis de metanol-agua el producto fundió a 167°-169°C.

Análisis

Calculado para $C_{13}H_{21}NO_6$ C, 54,34; H, 7,36; N, 4,87

Encontrado C, 54,21; H, 7,19; N, 4,63

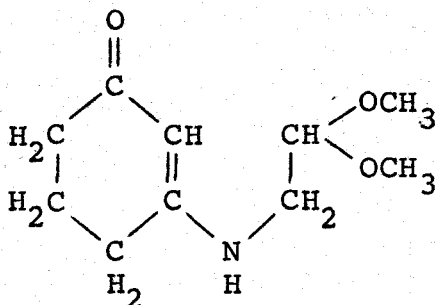
Poder rotatorio. $(\alpha)_{\lambda}^{26^{\circ}} = -155^{\circ}$ (c, 0,5; H_2O); $(\alpha)_{D}^{24^{\circ}} = -172^{\circ}$

Espectro UV. λ_{max} (H_2O): 293 nm ($\log \epsilon$, 4,499)

Espectro IR. Tabla VII

7.3. Enaminas derivadas de 1-amino-2,2-dimetoxietano

7.3.1. 3-(2-Dimetoxietilamino)-2-ciclohexenona.



Una disolución de 1,3-ciclohexanodiona (1,12 g, 10 mmoles) en aminoacetaldehído dimetilacetal (3,5 ml) se abandonó a 0°C durante 24 horas. Al cabo de este tiempo apareció una masa cristalina que se suspendió en éter, se filtró y lavó con abundante éter. El peso del sólido obtenido fue 1,97 g (99%) y sup.f. 71°-73°C. Recristalizado para análisis de dioxano fundió a 72°-74°C.

Análisis

Calculado para C₁₀H₁₇NO₃ C, 60,27; H, 8,60; N, 7,03

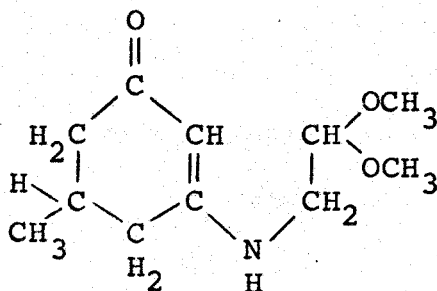
Encontrado C, 59,98; H, 8,36; N, 7,08

Espectro UV. λ_{max} (EtOH): 280 nm(log ϵ , 4,908)

Espectro IR. Tabla III

Espectro RMN. Tabla II

7.3.2. 3-(2-Dimetoxietilamino)-5-metil-2-ciclohexenona.



Una disolución de 5-metil-1,3-ciclohexanodiona (1,26 g, 10 mmol) en aminoacetaldehído dimetilacetal (4 ml), se abandonó a temperatura ambiente durante tres días, precipitando un sólido que se filtró y lavó con éter. El peso obtenido fue 1,8 g (86%) y el p.f. 95°-97°C. Recristalizado de dioxano para análisis fundió a 94°-96°C.

Análisis

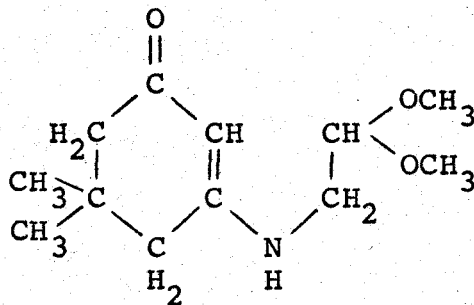
Calculado para $C_{11}H_{19}NO_3$	C, 61,96; H, 8,98; N, 6,57
Encontrado	C, 61,63; H, 9,16; N, 6,30

Espectro UV. λ_{max} (EtOH): 286 nm ($\log \epsilon$, 4,83)

Espectro IR. Tabla III

Espectro RMN. Tabla II

7.3.3. 3-(2-Dimetoxietilamino)-5,5-dimetil-2-ciclohexenona.



- A. Una disolución de 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (1,39 g, 10 mmoles) en aminoacetaldehido dimetilacetal (3,5 ml) se dejó a 0°C durante 24 horas. Al cabo de este tiempo, se obtuvieron unos cristales que filtrados y lavados con éter pesaron 2,26 g (99%) y cuyo p.f. fue de 106°-108°C. Después de recristalizar varias veces de dioxano, la muestra analítica presentó un p.f. de 110°-111°C.
- B. Una disolución de 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (1,39 g, 10 mmoles) en benceno seco (45 ml), se trató con aminoacetaldehido dimetilacetal (1,05 g, 10 mmoles). A la disolución formada se le añadió ácido p-toluénsulfónico como catalizador (0,005 mol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante tres horas y el agua formada durante el transcurso de la reacción se eliminó mediante un dispositivo de Acheson. De la fase bencénica, dejada a bajas temperaturas, se obtuvieron 1,0 g de un sólido de p.f. 110°-112°C. Las aguas madres concentradas dieron una se-

gunda cosecha que pesó 1,25 g (rendimiento total 99%) y p.f. 110°-112°C. La muestra analítica recristalizada de benceno fundió a 112°-114°C.

Análisis

Calculado para $C_{12}H_{21}NO_3$	C, 63,40; H, 9,31; N, 6,16
Encontrado	C, 63,39; H, 9,47; N, 6,23

Espectro UV. λ_{max} (EtOH): 288 nm ($\log \epsilon$, 4,728)

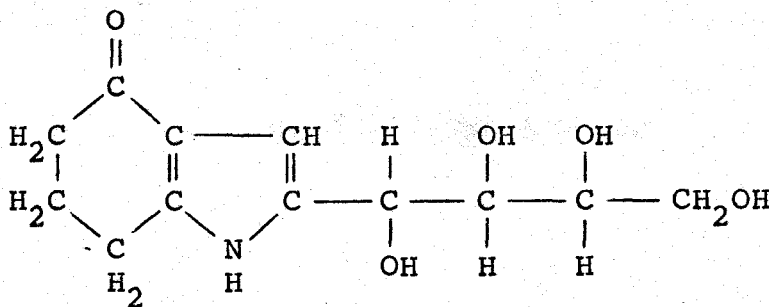
Espectro IR. Tabla III

Espectro RMN. Tabla II

8. CICLIZACION DE LAS ENAMINAS A 4,5,6,7-TETRAHIDRO-
4-OXOINDOLES.

8.1. Ciclización de 2-desoxi-2-[1-(3-oxociclohex-1-enil)-amino]-D-glucosa.

8.1.1. 4,5,6,7-Tetrahydro-2-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-4-oxoindol.



Una disolución de 2-desoxi-2-[1-(3-oxociclohex-1-enil)amino]-D-glucosa (0,273 g, 1 mmol) en agua (10 ml) se calentó en baño de agua hirviendo durante 1,5 horas. La cromatografía en papel circular mostró como la enamina inicial XXV (R_f 0,41) (reveladores 1 y 2) daba lugar a los compuestos XXXVII (R_f 0,50) (reveladores 1 y 2), XLI (R_f 0,67) (revelador 1), y XXXIX (R_f 0,87) (revelador 1). Durante el transcurso del calentamiento también se detectó la formación de glucosamina.

La mezcla de reacción se dejó enfriar y se extrajo con cloroformo (3x5 ml). La fase acuosa se concentró a sequedad, obteniéndose un sólido blanco amarillento que pesó 0,23 g (90%) de p.f. 142°-145°C. Se trataba del compuesto XXXVII impurificado por el anhídrido XLI y glucosamina. Se recristalizó de agua, obteniéndose 0,12 g (47%) de p.f. 151°-153°C.

Recristalizado nuevamente de agua fundió para análisis a 151°-153°C.

Análisis

Calculado para $C_{12}H_{17}NO_5$ C, 56,47; H, 6,71; N, 5,48

Encontrado C, 56,55; H, 6,96; N, 5,62

Poder rotatorio: $(\alpha)_D^{18^\circ} = -38^\circ (c\ 0,5, H_2O)$; $(\alpha)_\lambda^{30^\circ} = -38^\circ$

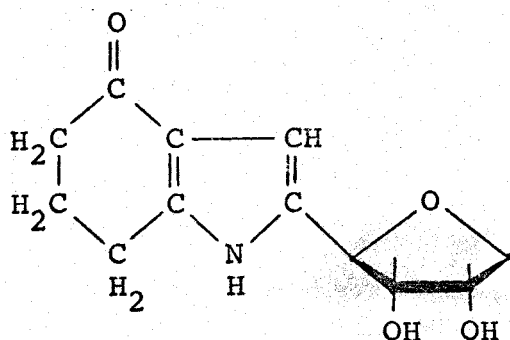
Espectro UV. λ_{max} (H₂O): 214(4,173), 246(3,959), 285(3,869)
nm(log ϵ)

Espectro IR. Tabla XII

Equivalente de reducción calculado 42,54

Equivalente de reducción encontrado 41,42

8.1.2. 4,5,6,7-Tetrahidro-2-[1-(1,4-anhidro-D-arabino)-tetrahidroxibutil]-4-oxoindol.



Una disolución de 2-desoxi-2-[1-(3-oxociclohex-1-enil)amino]-D-glucosa (1,36 g, 5 mmoles) en buffer $\text{CO}_3^{=}/\text{CO}_3\text{H}^-$ (20 ml) se calentó en baño de agua hirviendo durante 30 minutos. La disolución se dejó enfriar y se neutralizó con Amberlita IR-120 (H^+). La cromatografía en papel circular detectó la existencia de los productos XXXVII (R_f 0,50) (reveladores 1 y 2), XLI (R_f 0,67) y XXXIX (R_f 0,87) (revelador 1). La mezcla de reacción se extrajo con cloroforno (10x5 ml) con lo que se eliminó el compuesto de (R_f 0,87) (Sección 8.1.3.). La fase acuosa se concentró hasta pequeño volumen. De esta disolución dejada estar a bajas temperaturas se obtuvieron 0,39 g (33%) del compuesto del título (R_f 0,67) de p.f. 231°-233°C. Recristalizado para análisis de agua-etanol fundió a 233°-235°C.

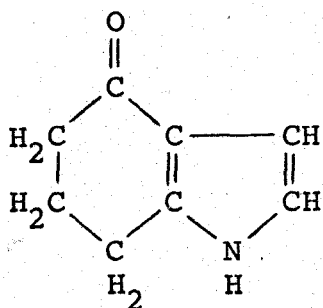
Análisis

Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4$	C, 60,75; H, 6,37; N, 5,90
Encontrado	C, 60,54; H, 6,10; N, 5,80

Espectro IR. Tabla XIX

Espectro RMN. Tabla XVIII

8.1.3. 4,5,6,7-Tetrahidro-4-oxoindol.



Una disolución de 2-desoxi-2-[1-(3-oxociclohex-1-enil)amino]-D-glucosa (1,36 g, 5 mmoles) en buffer $\text{CO}_3^{=}/\text{CO}_3\text{H}^-$ (20 ml) se calentó en baño de agua hirviendo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se neutralizó con Amberlita IR-120 (forma ácida). La cromatografía en papel exteriorizó la existencia de los productos XXXVII (R_f 0,50) (reveladores 1 y 2), XLI (R_f 0,67) (revelador 1), y XXXIX (R_f 0,87) (revelador 1). La mezcla de reacción se extrajo con cloroformo (10x5 ml) y la fase clorofórmica se secó sobre sulfato magnésico anhidro. Al evaporar el cloroformo quedaron 190 mg (24%) del compuesto XXXIX de p.f. 182°-184°C. Recristalizado de etanol-éter de petróleo fundió para análisis a 185°-187°C.

Análisis

Calculado para $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}$ C, 71,12; H, 6,71; N, 10,37

Encontrado C, 71,28; H, 6,81; N, 10,39

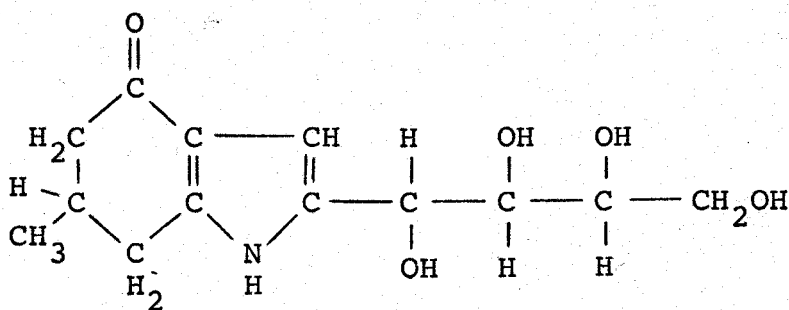
Espectro UV: λ_{max} (EtOH): 242 (3,778), 275 (3,732), nm(log ϵ)

Espectro IR. Tabla XXI

Espectro RMN. Tabla XXII

8.2. Ciclización de 2-desoxi-2-[1-(5-metil-3-oxociclohex-1-enil)amino]-D-glucosa.

8.2.1. 4,5,6,7-Tetrahidro-2-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-6-metil-4-oxoindol.



Una disolución de 2-desoxi-2-[1-(5-metil-3-oxociclohex-1-enil)amino]-D-glucosa (2,87 g, 10 mmoles) en agua (50 ml), se calentó en baño de agua hirviendo durante dos horas. El transcurso de la reacción se siguió mediante cromatografía en papel circular, observándose como la enamina inicial XXVI (R_f 0,50) (reveladores 1 y 2) daba lugar a los compuestos XXXVIII (R_f 0,61) (reveladores 1 y 2), XLII (R_f 0,70) (revelador 1), y XL (R_f 0,90) (revelador 1). También se detectó la formación de D-eritrosa (R_f 0,40). Después de de dos horas de calentamiento la enamina de partida había desaparecido completamente. La mezcla de reacción se condensó hasta sequedad, apareciendo un jarabe que tratado con metanol absoluto y dejado a 0°C durante 24 horas cristalizó. El peso obtenido fue 1,28 g (48%) y su p.f. 139°-141°C. La muestra analítica recristalizada de agua fundió a 142°-144°C.

Análisis

Calculado para $C_{13}H_{19}NO_5$ C, 59,34; H, 7,27; N, 5,35

Encontrado C, 59,12; H, 7,30; N, 5,33

Poder rotatorio: $(\alpha)_{\lambda}^{20^{\circ}} = -43^{\circ} (c\ 1, H_2O)$

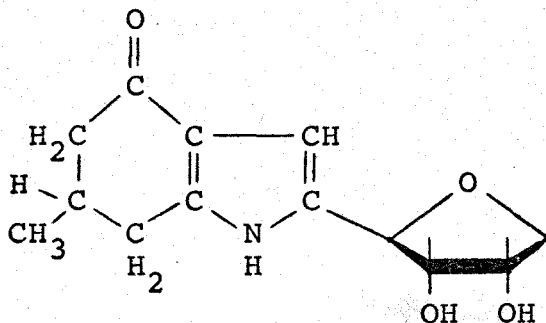
Espectro UV. $\lambda_{\max} (H_2O)$: 216(3,982), 246(3,880), 285(3,792)
nm(log ϵ)

Espectro IR. Tabla XII

Equivalente de reducción calculado. 44,83

Equivalente de reducción encontrado. 44,32

8.2.2. 4,5,6,7-Tetrahidro-6-metil-2-[1-(1,4-anhidro-D-arabino)-tetrahidroxibutil]-4-oxoindol.



Una disolución de 2-desoxi-2-[1-(5-metil-3-oxociclohex-1-enil)amino]-D-glucosa (1,43 g, 5 mmol) en buffer $\text{CO}_3^{=}/\text{CO}_3\text{H}^-$ (20 ml), se calentó en baño de agua hirviendo durante 30 minutos. La disolución se dejó enfriar y se neutralizó con Amberlita IR-120 (H^+). La cromatografía en papel circular exteriorizó los compuestos XXXVIII (R_f 0,61) (reveladores 1 y 2), XLII (R_f 0,70) (revelador 1), y XL (R_f 0,90) (revelador 1). La mezcla de reacción se extrajo con cloroformo (8x5 ml), con lo que se eliminó el compuesto de (R_f 0,90) (sección 8.2.3.). La fase acuosa se concentró hasta pequeño volumen. De esta disolución, por enfriamiento, se obtuvieron 0,35 g (28%) del compuesto del título (R_f 0,70) de p.f. 195°-197°C. Recristalizado de metanol absoluto fundió a 198°-200°C.

Análisis

Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ C, 62,15; H, 6,82; N, 5,57

Encontrado C, 61,85; H, 6,87; N, 5,52

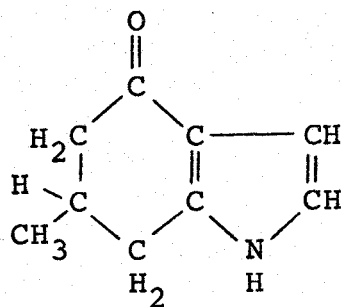
Poder rotatorio: $(\alpha)_{\lambda}^{25^{\circ}} = -96^{\circ} (c\ 0,5, H_2O)$

Espectro UV: $\lambda_{\max} (H_2O): 221(4,035), 246(3,832), 284(3,845)$
nm(log ϵ)

Espectro IR. Tabla XIX

Espectro RMN. Tabla XVIII

8.2.3. 4,5,6,7-Tetrahidro-6-metil-4-oxoindol.



- A. Ciclización de 2-desoxi-2-[1-(5-metil-3-oxociclohex-1-enil)amino]-D-glucosa en medio básico (buffer $\text{CO}_3^{=}/\text{CO}_3\text{H}^-$).

Una disolución de 2-desoxi-2-[1-(5-metil-3-oxociclohex-1-enil)amino]-D-glucosa (1,43 g, 5 mmoles) en buffer $\text{CO}_3^{=}/\text{CO}_3\text{H}^-$ (20 ml), se calentó en baño de agua hirviendo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se neutralizó con Amberlita IR-120 (H^+). Mediante cromatografía en papel circular se detectaron los compuestos XXXVIII (R_f 0,61) (reveladores 1 y 2), XLII (R_f 0,70) (revelador 1), y XL (R_f 0,90) (revelador 1). La disolución neutra se extrajo con cloroformo (8x5 ml). La fase clorofórmica tras secarla sobre sulfato magnésico anhidro se evaporó a sequedad. De este modo se obtuvieron 203 mg (27%) del compuesto XL (R_f 0,90) de p.f. $139^\circ\text{-}141^\circ\text{C}$. Recristalizado de etanol-éter de petróleo fundió para análisis a $140^\circ\text{-}141^\circ\text{C}$.

B. Ciclización de 2-desoxi-2-[1-(5-metil-3-oxociclohex-1-enil)amino]-D-glucosa en medio neutro.

Una disolución de 2-desoxi-2-[1-(5-metil-3-oxociclohex-1-enil)amino]-D-glucosa (1,43 g, 5 mmol) en agua (30 ml) se calentó en baño de agua hirviendo durante dos horas. La cromatografía en papel fue idéntica a la descrita en el apartado A, también se detectó D-eritrosa (R_f 0,40). La mezcla de reacción se dejó enfriar y se extrajo con cloroformo (6x5 ml). La fase clorofórmica se secó sobre sulfato magnésico anhidro. Al evaporar el cloroformo quedaron 69 mg (9%) del compuesto del título (R_f 0,90) de p.f. 138°-140°C. Recristalizado de etanol-éter de petróleo fundió para análisis a 140°-141°C.

Análisis

Calculado para	$C_9H_{11}NO$	C, 72,55; H, 7,44; N, 9,34
Encontrado		C, 72,40; H, 7,38; N, 9,26

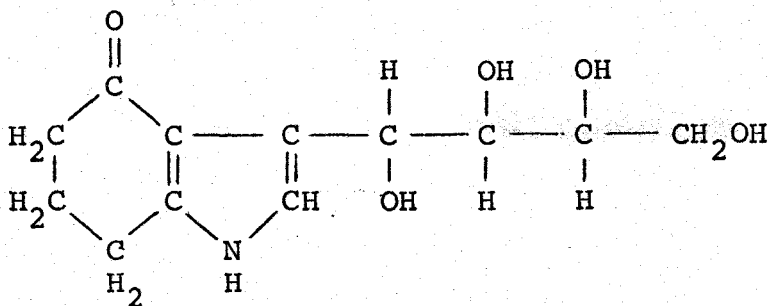
Espectro UV. λ_{max} (EtOH): 243(3,880), 275(3,792), nm(log ϵ)

Espectro IR. Tabla XXI

Espectro RMN. Tabla XXII

8.3. Ciclización de 1-desoxi-1-[1-(3-oxociclohex-1-enil) amino]-D-fructosa.

8.3.1. 4,5,6,7-Tetrahydro-3-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-4-oxoindol.



A. Ciclización en medio acuoso neutro.

Una disolución de 1-desoxi-1-[1-(5-metil-3-oxo-ciclohex-1-enil)amino]-D-fructosa (0,273 g, 1 mmol) en agua (10 ml), se calentó en baño de agua hirviendo durante 2,5 horas. La cromatografía en papel mostró cómo durante el transcurso de la calefacción la enamina XXVII (R_f 0,55) (reveladores 1 y 2) daba lugar al compuesto XLIII (R_f 0,63) (reveladores 1 y 2) y, a otro compuesto (R_f 0,68) (revelador 1) que se presumió fuera el derivado anhídrido del tetrahidroindol XLIII. También se identificó la formación de fructosamina. La disolución se extrajo con cloroformo (3x5 ml) y la fase acuosa se evaporó a sequedad, obteniéndose un sólido blanco amarillento que pesó 0,21 g (82%) de p.f. 162°-164°C. La cromatografía en papel mostró que el sólido aislado era fun-

damentalmente el compuesto XLIII (R_f 0,63) impurificado por fructosamina y en menor proporción por el compuesto de (R_f 0,68). Después de recristalizar de agua, se obtuvieron 90 mg (35%) del compuesto XLIII de p.f. 171°-173°C. Recristalizado nuevamente para análisis presentó un p.f. de 172°-174°C.

B. Ciclización en medio básico (buffer $\text{CO}_3^{=}/\text{CO}_3\text{H}^-$)

Una disolución de 1-desoxi-1-[1-(5-metil-3-oxo-ciclohex-1-enil)amino]-D-fructosa (0,54 g, 2 mmoles) en buffer $\text{CO}_3^{=}/\text{CO}_3\text{H}^-$ (10 ml), se calentó en baño de agua hirviendo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se neutralizó con Amberlita IR-120 (H^+). La cromatografía en papel fue idéntica a la descrita en el apartado A. La disolución se concentró hasta sequedad obteniéndose un jarabe que se disolvió en la mínima cantidad de agua, y se dejó a 0°C. De este modo se obtuvieron 0,16 g (31%) del compuesto del título de p.f. 170°-172°C. Recristalizado de agua fundió a 172°-174°C.

Análisis

Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ C, 56,47; H, 6,71; N, 5,48

Encontrado C, 56,44; H, 6,83; N, 5,70

Poder rotatorio: $(\alpha)_{\lambda}^{23^\circ} = -32^\circ (c\ 0,5, \text{H}_2\text{O})$

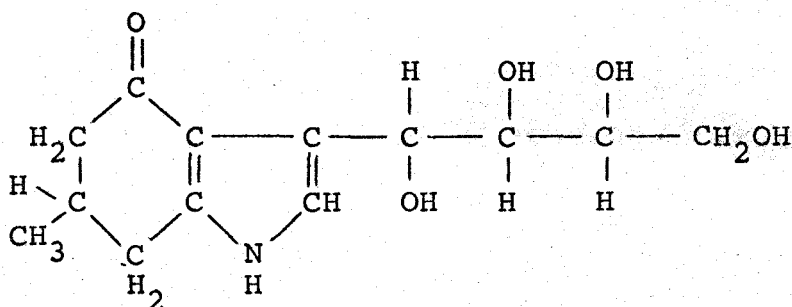
Espectro UV. $\lambda_{\text{max}}(\text{H}_2\text{O})$: 215(3,944), 253(3,939), 283(3,724)

Equivalente de reducción calculado 42,54

Equivalente de reducción encontrado 41,35

8.4. Ciclización de 1-desoxi-1-[1-(5-metil-3-oxociclohex-1-enil)amino]-D-fructosa.

8.4.1. 4,5,6,7-Tetrahidro-3-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-6-metil-4-oxoindol.



Una disolución de 1-desoxi-1-[1-(5-metil-3-oxociclohex-1-enil)amino]-D-fructosa (0,28 g, 1 mmol) en agua (15 ml) se calentó en baño de agua hirviendo durante 2,5 horas. Mediante cromatografía en c.f. de celulosa se observó como la enamina XXVIII (R_f 0,50) (reveladores 1 y 2) se transformaba en XLIV (R_f 0,63) (reveladores 1 y 2). Se identificó también débilmente la formación de fructosamina y una sustancia de (R_f 0,70) (revelador 1) que se presumió pudiera ser el derivado anhidro del tetrahidroindol XXVIII. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se extrajo con cloroformo (3x5 ml). De la fase acuosa, concentrada hasta sequedad, se obtuvieron 0,23 g (86%) de un sólido de p.f. 158°-160°C. Recristalizado de etanol-agua se obtuvieron 98 mg (38%) del compuesto del título de p.f. 168°-170°C. Recristalizado para análisis fundió nuevamente a 168°-170°C.

Análisis

Calculado para $C_{13}H_{19}NO_5$ C, 59,34; H, 7,27; N, 5,35
Encontrado C, 59,62; H, 7,05; N, 5,60

Poder rotatorio: $(\alpha)_{\lambda}^{25^{\circ}} = -28^{\circ} (c\ 0,5, H_2O)$

Espectro UV. λ_{max} (EtOH): 218(3,662), 252(3,546), 285(3,618)
nm(log ϵ)

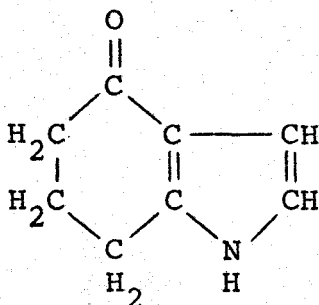
Espectro IR. Tabla XII

Equivalente de reducción calculado 44,83

Equivalente de reducción encontrado 44,44

8.5. Ciclización de 3-(2-dimetoxietilamino)-2-ciclohexenona.

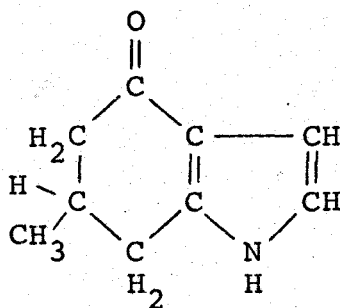
8.5.1. 4,5,6,7-Tetrahidro-4-oxoindol.



Una disolución de 3-(2-dimetoxietilamino)-2-ciclohexenona (1,9 g, 10 mmoles) en borato de metilo (25 ml), se trató con ácido bórico (1,12 g, 20 mmoles) y se calentó a reflujo durante 8 horas. El transcurso de la reacción se siguió por/c.c.f. de gel de sílice (AcOEt/Eter 3:1), observándose como la enamina XXIX daba lugar a XXXIX (R_f 0,80) y 1,3-ciclohexanodiona (R_f 0,50). La mezcla de reacción se trató con metanol (10 ml), destilándose el borato de metilo, y repitiendo el proceso hasta eliminación total del ácido bórico. La disolución metanólica resultante se concentró hasta pequeño volumen, añadiendo benceno hasta turbidez. Tras dejar enfriar se obtuvieron 0,88 g (58%) del compuesto del título de p.f. 181°-183°C. Una segunda cosecha dió 130 mg de p.f. 180°-182°C (rendimiento total 67%). Recristalizado varias veces de benceno-etanol fundió finalmente a 185°-187°C. Este compuesto se identificó como 4,5,6,7-tetrahidro-4-oxoindol por poseer espectros UV, IR, y RMN, idénticos a los de una muestra obtenida según el procedimiento de la Sección 8.1.3.

8.6. Ciclización de 3-(2-dimetoxietilamino)-5-metil-2-ciclohexenona.

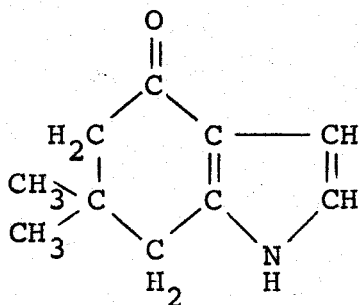
8.6.1. 4,5,6,7-Tetrahidro-6-metil-4-oxoindol.



Una disolución de 3-(2-dimetoxietilamino)-5-metil-2-ciclohexenona (1,06 g, 5 mmoles) en borato de metilo (12 ml) se trató con ácido bórico (0,56 g, 10 mmoles) y se calentó a reflujo durante 7 horas. La enamina XXX dió lugar, según pudo observarse por c.c.f. sobre gel de sílice, al compuesto XL (R_f 0,89) y 5-metil-1,3-ciclohexanodiona (R_f 0,60). La mezcla de reacción se trató con metanol (10 ml) y se destiló el borato de metilo. El proceso se repitió hasta la eliminación total del ácido bórico. La disolución resultante se evaporó hasta sequedad y el sólido obtenido se extrajo con acetato de etilo (15x5 ml). Al evaporar el acetato de etilo se obtuvieron 0,62 g (85%) de un sólido de p.f. 140°-141°C. Recristalizado de etanol-éter de petróleo volvió a fundir a 140°-141°C. El sólido obtenido se identificó como 4,5,6,7-tetrahidro-4-oxoindol por sus espectros UV e IR idénticos a los del compuesto aislado en la Sección 8.2.3.

8.7. Ciclización de 3-(2-dimetoxietilamino)-5,5-dimetil-2-ciclohexenona.

8.7.1. 4,5,6,7-Tetrahidro-6,6-dimetil-4-oxoindol.



Una disolución de 3-(2-dimetoxietilamino)-5,5-dimetil-2-ciclohexenona (1,13 g, 5 mmoles) en borato de metilo (12 ml) se trató con ácido bórico (0,56 g, 10 mmoles) y se calentó a reflujo durante 9 horas. La c.c.f. sobre gel de sílice reveló que la enamina XXXI se transformaba en XLV (R_f 0,90) y dimedona (R_f 0,66). La mezcla de reacción se sometió al proceso descrito en la Sección 8.6.1., obteniéndose 0,60 g (74%) de un sólido de p.f. 176°-178°C. Tras recristalizar de benceno-etanol fundió finalmente a 179°-181°C. Este compuesto se identificó como 4,5,6,7-tetrahidro-6,6-dimetil-4-oxoindol por poseer idéntico espectro IR que el compuesto descrito por M. Gómez Guillén³ en su Tesis Doctoral.

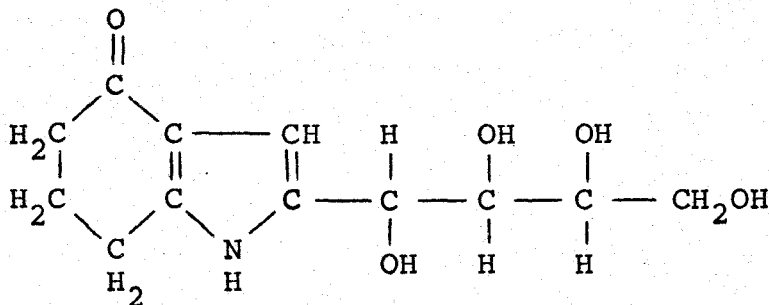
Espectro UV. λ_{max} (EtOH): 244(4,050), 278(3,955), nm(log ϵ)

Espectro IR. Tabla XXI

Espectro RMN. Tabla XXII

9. FORMACION DIRECTA DE 4,5,6,7-TETRAHIDRO-4-OXOINDOLES.

9.1. 4,5,6,7-Tetrahidro-2-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-4-oxoindol.



A. Por cristalización directa del medio de reacción.

Una disolución de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa (3,58 g, 20 mmoles) en agua (30 ml), se trató con 1,3-ciclohexanodiona (2,24 g, 20 mmoles) en agua (10 ml). La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante 5 días. Al cabo de este tiempo la disolución se concentró a 1/3 de su volumen y se extrajo con cloroformo (4x5 ml). La fase acuosa se concentró nuevamente hasta 1/4 del volumen inicial. Tras dejar 24 horas a 0°C, se separó un producto cristalino que pesó 1,41 g (28%) de p.f. 141°-143°C. Recristalizado varias veces de agua fundió finalmente a 151°-153°C.

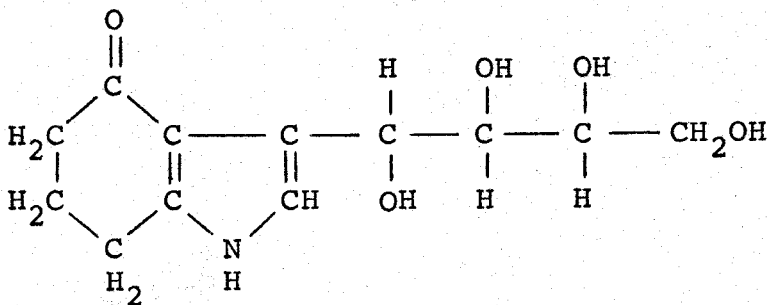
B. Por separación cromatográfica en columna de celulosa.

Se procedió de idéntica forma que en el ensayo descrito en la Sección 7.1.1. Las fracciones que contenían la sustancia de R_f 0,50 se mezclaron

y evaporaron a sequedad. De este modo se obtuvieron 1,19 g (37%) de un sólido de p.f. 136°-138°C. Se recristalizó de agua fundiendo a 143°-145°C. Recristalizado nuevamente de agua fundió a 151°-153°C.

El compuesto aislado en estos ensayos se identificó como 4,5,6,7-tetrahidro-2-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-4-oxoindol por sus espectros UV, IR y análisis elemental, idénticos a los descritos en la Sección 8.1.1.

9.2. 4,5,6,7-Tetrahidro-3-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-4-oxoindol.



A. Por separación cromatográfica en columna de celulosa.

Se procedió de la forma descrita en la Sección 7.2.1. Las fracciones que contenían el compuesto de (R_f 0,63) se mezclaron y evaporaron a sequedad. Se obtuvieron 0,19 g (3%) de un sólido de p.f. 174°-176°C. Recristalizado de agua fundió a 172°-174°C.

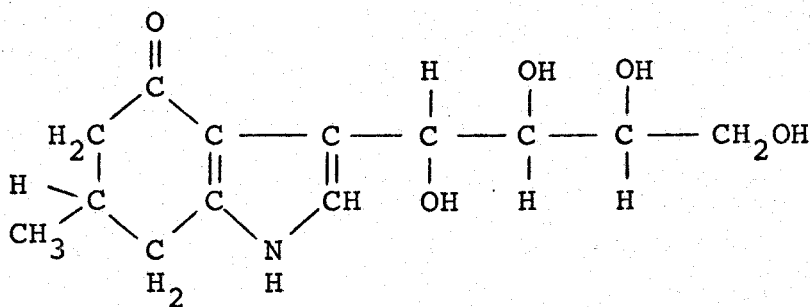
B. Por calefacción de la mezcla de reacción en medio acuoso.

Una disolución de acetato de 1-amino-1-desoxi-D-fructosa (2,39 g, 10 mmoles) y carbonato sódico (0,53 g, 5 mmoles) en agua (65 ml) se trató con 1,3-ciclohexanodiona (1,12 g, 10 mmol) en agua (35 ml). La mezcla de reacción se mantuvo durante cinco días a temperaturas comprendidas entre 35°-40°C. La disolución se concentró a 1/4 de su volumen inicial. Tras extraer con cloroformo (3x5 ml), la fase acuosa se calentó en baño de agua hirviendo durante 2,5 horas. Después de dejar enfriar, la disolución se

extrajo con cloroformo (3x5 ml) y la fase acuosa se concentró a vacío. De este modo se obtuvieron 0,95 g (38%) de un sólido que presentó un p.f. de 168°-170°C. Recristalizado de agua, se obtuvieron 0,63 g (24%) de p.f. 177°-179°C. Recristalizado nuevamente de agua fundió para análisis a 172°-174°C.

Los datos espectroscópicos, análisis elemental y poder rotatorio de este compuesto coincidieron con los valores encontrados para el 4,5,6,7-tetrahidro-3-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-4-oxoindol (Sección 8.3.1.)

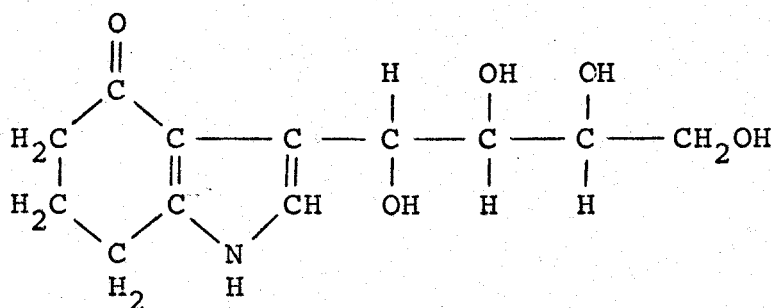
9.3. 4,5,6,7-Tetrahidro-3-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-6-metil-4-oxoindol.



Una disolución de acetato de 1-amino-1-desoxi-D-fructosa (2,39 g, 10 mmoles) y carbonato sódico (0,53 g, 5 mmoles) en agua (50 ml) se trató con 5-metil-1,3-ciclohexanodiona (1,26 g, 10 mmoles) en acetona-agua 1:1 (30 ml). La mezcla de reacción se mantuvo durante 5 días a 35°-40°C. Al cabo de este tiempo, la disolución se extrajo con cloroformo (3x5 ml) y la fase acuosa se calentó en baño de agua hirviendo durante 2,5 horas. Después de dejar enfriar, la mezcla de reacción se extrajo nuevamente con cloroformo (3x5 ml) con lo que se insolubilizó espontáneamente del medio acuoso un sólido blanco que pesó 1,56 g (57%) de p.f. 171°-173°C. Recristalizado de agua fundió a 168°-170°C.

Las propiedades físicas de este compuesto coincidieron con las encontradas para el 4,5,6,7-tetrahidro-3-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-6-metil-4-oxoindol descritos en la Sección 8.4.1.

9.4. 1-Bencil-4,5,6,7-tetrahidro-3-(D-arabino-tetrahidroxi-butil)-4-oxoindol.



Una disolución de oxalato de 1-bencilamino-1-desoxi-D-fructosa (3,48 g, 10 mmoles) y carbonato sódico (1,06 g, 10 mmoles) en agua (80 ml) se añadió sobre otra de 1,3-ciclohexanodiona (1,12 g, 10 mmoles) en agua (30 ml). La mezcla de reacción se mantuvo durante 7 días a temperaturas comprendidas entre 45°-50°C. Al término de este tiempo la disolución se concentró a la mitad de su volumen, insolubilizándose un sólido que pesó 1,5 g (50%) y cuyo p.f. fue de 124°-126°C. Recristalizado para análisis fundió a 126°-128°C. El análisis elemental de este compuesto correspondió a la fórmula empírica $C_{13}H_{25}NO$ y su espectro de absorción UV presentó un sólo máximo a 288 nm ($\log \epsilon$, 4,502). Con estos datos y el espectro IR se identificó esta sustancia como 3-aminobencil-2-ciclohexenona.

Las aguas madres, procedentes del filtrado, se concentraron a sequedad obteniéndose un sólido que en parte fundió a 138°-143°C y en parte fue infusible (oxalato sódico).

Este sólido se extrajo con etanol absoluto (3x5 ml) y la fase alcohólica se evaporó a sequedad. Se obtuvieron 0,11g (8%) de un compuesto que fundió a 152°-154°C. Recristalizado para análisis de etanol-agua fundió a 152°-153°C.

Análisis

Calculado para $C_{19}H_{23}NO_5$	C, 66,10; H, 6,71; N, 4,05
Encontrado	C, 66,17; H, 6,89; N, 4,18

Poder rotatorio: $(\alpha)_{\lambda}^{26^{\circ}} = -16^{\circ} (c\ 0,5, H_2O)$

Espectro UV. λ_{max} (EtOH): 217(4,040), 257(4,017), 288h(3,748)
nm(log ϵ)

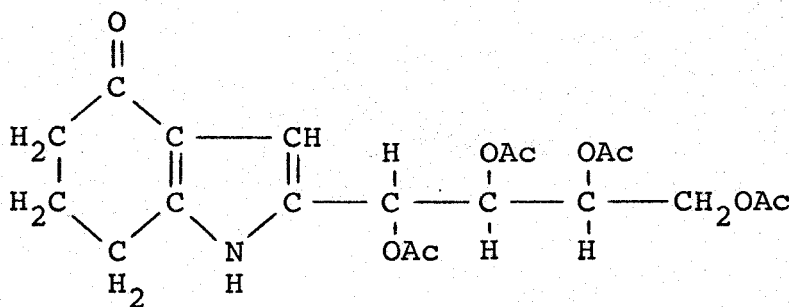
Espectro IR. Tabla XII

Equivalente de reducción calculado 57,50

Equivalente de reducción encontrado 57,14

10. DERIVADOS DE 4,5,6,7-TETRAHIDRO-4-OXOINDOLES.

10.1. 4,5,6,7-Tetrahidro-2-(D-arabino-tetraacetoxibutil)-4-oxoindol.



Una disolución de 4,5,6,7-tetrahidro-2-(D-arabino-tetraacetoxibutil)-4-oxoindol (0,2 g) en piridina anhidra (2 ml), se trató con anhídrido acético (3 ml). La disolución se mantuvo durante 24 horas a 0°C. Pasado este tiempo la mezcla de reacción se volcó sobre hielo-agua. El acetato se separó entonces en forma de agujas blanquecinas que pesaron 0,28 g (74%) y de p.f. 155°-156°C. Recristalizado de etanol-agua (1:1) presentó un p.f. de 157°-158°C.

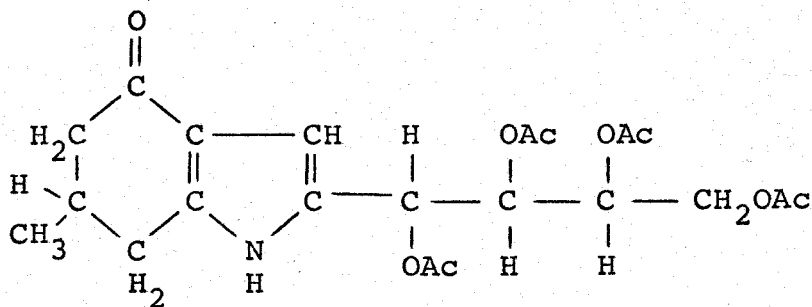
Análisis

Calculado para C ₂₀ H ₂₅ NO ₉	C, 56,73; H, 5,95; N, 3,31
Encontrado	C, 56,96; H, 5,94; N, 3,48

Poder rotatorio: $(\alpha)_{\lambda}^{25^{\circ}} = -66^{\circ} (c 1, Cl_3CH)$

Espectro IR. Tabla XIII

10.2. 4,5,6,7-Tetrahidro-2-(D-arabino-tetraacetoxibutil)-
6-metil-4-oxoindol.



Una disolución de 4,5,6,7-tetrahidro-2-(D-arabino-tetraacetoxibutil)-4-oxoindol (0,2 g) en piridina anhidra (2 ml), se trató con anhídrido acético (3 ml). Después de dejar a temperaturas inferiores a 0°C durante 24 horas, se volvió sobre hielo machacado rascando. De esta forma se insolubilizaron 210 mg (65%) de un sólido cristalino de p.f. 144°-146°C. Se recrystalizó para análisis de agua con unas gotas de etanol, fundiendo a 146°-148°C.

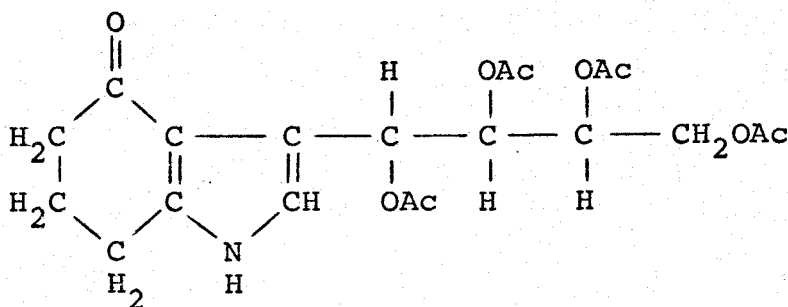
Análisis

Calculado para C ₂₁ H ₂₇ NO ₉	C, 57,66; H, 6,22; N, 3,20
Encontrado	C, 57,41; H, 6,31; N, 3,19

Poder rotatorio: $(\alpha)_{\lambda}^{23^{\circ}} = -80^{\circ} (c 1, Cl_3CH)$

Espectro IR. Tabla XIII

10.3. 4,5,6,7-Tetrahydro-3-(D-arabino-tetraacetoxibutil)-4-oxoindol.



Una suspensión de 4,5,6,7-tetrahydro-3-(D-arabino-tetraacetoxibutil)-4-oxoindol (0,2 g) en piridina -anhidrido acético (1:1) (4 ml), se agitó hasta disolución total y se dejó a bajas temperaturas durante 36 horas. Al cabo de este tiempo la mezcla de reacción se volcó sobre agua helada y se extrajo con cloroformo (8x5 ml). La fase clorofórmica se extrajo sucesivamente con disolución de sulfúrico 1N, hasta reacción ácida, con disolución saturada de bicarbonato sódico hasta reacción básica y finalmente con agua hasta reacción neutra. La fase clorofórmica, secada sobre sulfato magnésico anhidro, se evaporó a sequedad con lo que se obtuvieron 0,27 g (77%) de un sólido de p.f. 125°-127°C. Se recristalizó de tetracloruro de carbono con unas gotas de etanol, fundiendo para análisis a 128°-130°C.

Análisis

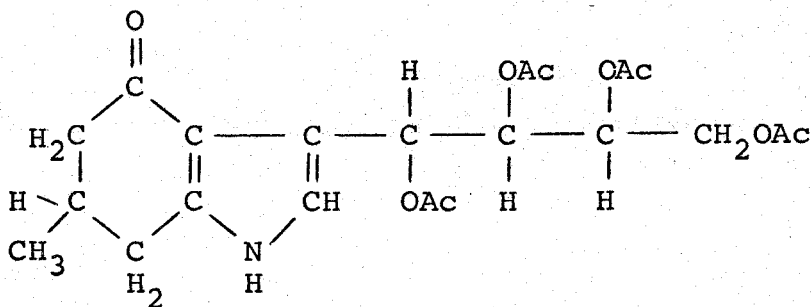
Calculado para $C_{20}H_{25}NO_9$ C, 56,78; H, 5,95; N, 3,31

Encontrado C, 56,69; H, 6,02; N, 3,51

Poder rotatorio: $(\alpha)_{\lambda}^{23^{\circ}} = -20^{\circ} (c 1, Cl_3CH)$

Espectro IR. Tabla XIII

10.4. 4,5,6,7-Tetrahidro-3-(D-arabino-tetraacetoxibutil)-6-metil-4-oxoindol.



Una suspensión de 4,5,6,7-tetrahidro-3-(D-arabino-tetraacetoxibutil)-6-metil-4-oxoindol (0,34 g) en piridina anhídrido acético (1:1) (6 ml), se agitó hasta disolución. La mezcla de reacción se dejó durante 36 horas a 0°C. Al cabo de este tiempo la disolución se volcó sobre hielo-agua con lo que se insolubilizó un sólido cristalino que filtrado y lavado con agua fría pesó 0,378 (71%) de p.f. 142°-144°C. Recristalizada de etanol la muestra analítica fundió a 144°-145°C.

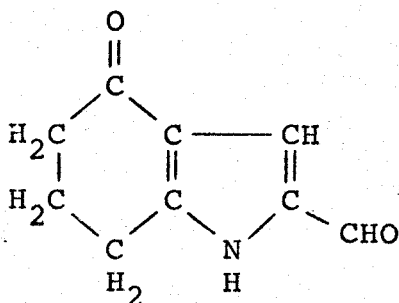
Análisis

Calculado para	$C_{21}H_{27}NO_9$	C, 57,66; H, 6,22; N, 3,20
Encontrado		C, 57,55; H, 6,34; N, 3,49

Poder rotatorio: $(\alpha)_{\lambda}^{24} = -16^{\circ} (c 0,5, Cl_3CH)$

Espectro IR. Tabla XIII

10.5. 4,5,6,7-Tetrahidro-4-oxoindol-2-carboxaldehido.



- A. Por oxidación de 4,5,6,7-tetrahidro-2-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-4-oxoindol con metaperiodato sódico.

Una disolución de 4,5,6,7-tetrahidro-2-(D-ara-bino-tetrahidroxibutil)-4-oxoindol (0,51 g, 2 mmoles) en agua (15 ml), se trató con metaperiodato sódico (1,28 g, 6 mmoles) en agua (20 ml). La mezcla de reacción se dejó estar a baja temperatura durante media hora, extrayéndose a continuación con cloroformo (8x10 ml). Los extractos clorofórmicos reunidos se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. Al eliminar el cloroformo quedó como residuo un sólido cristalino que pesó 0,24 g (71%) y cuyo p.f. fue de 199°-202°C. Después de recristalizar dos veces de etanol-agua (1:1), la muestra analítica fundió a 200°-203°C.

B. Por oxidación de 4,5,6,7-tetrahidro-2-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-4-oxoindol con tetraacetato de plomo.

Se suspendió el compuesto polihidroxílico (1,0 g) en benceno anhidro (100 ml) y se añadió ácido acético glacial (0,5 ml). La suspensión se trató, bajo fuerte agitación y enfriando exteriormente con hielo, con pequeñas porciones de tetraacetato de plomo hasta que se produjo un viraje persistente del papel iodurado de almidón, lo cual exigió 36 horas de agitación. Al cabo de este tiempo la suspensión se filtró. El sólido filtrado se extrajo con benceno (3x10 ml) y los extractos se unieron al líquido filtrado. La solución bencénica se lavó con agua (3x15 ml) y la fase bencénica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Al evaporar el benceno quedó como residuo cristalino el aldehído que pesó 0,2 g (34%). Tras dos recristalizaciones de etanol-agua (1:1) se obtuvieron 61 mg de p.f. 202°-205°C.

Análisis

Calculado para $C_6H_9NO_2$ C, 66,25; H, 5,56; N, 8,58

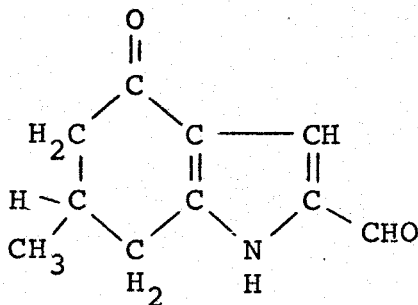
Encontrado C, 66,58; H, 5,68; N, 8,85

Espectro UV. λ_{max} (EtOH): 228(4,383), 260(4,056), 299(4,434)
nm(log ϵ)

Espectro IR. Tabla XV

Espectro RMN. Tabla XVI

10.6. 4,5,6,7-Tetrahidro-6-metil-4-oxoindol-2-carboxaldehido.



Una disolución de 4,5,6,7-tetrahidro-2-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-6-metil-4-oxoindol (0,53 g, 2 mmoles) en agua (30 ml), se trató con una disolución de metaperiodato sódico (1,28 g, 6 mmoles) en agua (10 ml). Al mezclar las dos disoluciones se produjo una precipitación brusca del carboxaldehido que filtrado y lavado con agua pesó 0,28 g (80%) teniendo un p.f. de 227°-229°C con reblandecimiento previo. Se recristalizó de etanol absoluto fundiendo finalmente a 227°-228°C (con rebl. previo).

Análisis

Calculado para $C_{10}H_{11}NO_2$ C, 67,81; H, 6,26; N, 7,91

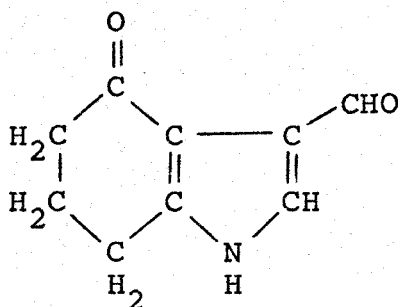
Encontrado C, 67,94; H, 6,35; N, 8,09

Espectro UV. λ_{max} (EtOH): 227(4,278), 259(3,924), 299(4,380)
nm(log ϵ)

Espectro IR. Tabla XV

Espectro RMN. Tabla XVI

10.7. 4,5,6,7-Tetrahidro-4-oxoindol-3-carboxaldehido



Una disolución de 4,5,6,7-tetrahidro-3-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-4-oxoindol (0,51 g, 2 mmoles) en agua (30 ml), se trató con una disolución de metaperiodato sódico (1,28 g, 6 mmoles) en agua (20 ml). La disolución se enfrió a 0°C durante media hora, con lo que precipitó un sólido que filtrado y lavado con agua fría pesó 0,25 g (78%). El p.f. fue de 247°-249°C con reblandecimiento a partir de 230°C. Recristalizado de etanol-agua (1:1) presentó un p.f. de 249°-251°C con desc. (rebl. a partir de 230°C).

Análisis

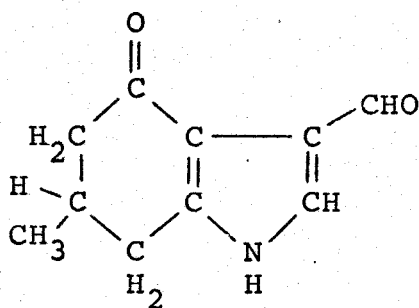
Calculado para	$C_9H_9NO_2$	C, 66,27; H, 5,56; N, 8,58
Encontrado		C, 66,01; H, 5,77; N, 8,77

Espectro UV. λ_{max} (EtOH): 227(4,447), 263(4,079), 293(3,963)
nm(log ϵ)

Espectro IR. Tabla XV

Espectro RMN. Tabla XVI

10.8. 4,5,6,7-Tetrahidro-6-metil-4-oxoindol-3-carboxaldehido.



Una disolución de 4,5,6,7-tetrahidro-3-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-6-metil-4-oxoindol (0,53 g, 2 mmoles) en agua (50 ml) se trató con metaperiodato sódico (1,28 g, 6 mmoles) en agua (10 ml). A los pocos minutos de mezclar ambas disoluciones empezó a cristalizar un sólido que, tras dejar estar media hora a baja temperatura, se filtró y lavó con agua fría. El peso obtenido fue de 0,33 g (93%) y el p.f. de 228°-230°C. Recristalizado de etanol-agua (1:1) fundió a 229°-231°C.

Análisis

Calculado para $C_{10}H_{11}NO_2$ C, 67,81; H, 6,27; N, 7,91

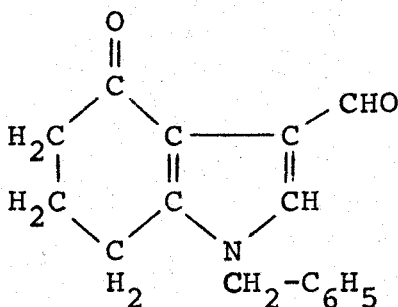
Encontrado C, 67,86; H, 6,08; N, 7,79

Espectro UV. λ_{max} (EtOH): 237 (3,880), 269 (4,000), 294 (3,944) nm (log ϵ)

Espectro IR. Tabla XV

Espectro RMN. Tabla XVI

10.9. 1-Bencil-4,5,6,7-tetrahidro-4-oxoindol-3-carboxaldehido.



Una disolución de 1-bencil-4,5,6,7-tetrahidro-3-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-4-oxoindol en agua-etanol se trató con disolución acuosa de metaperiodato sódico. De este modo precipitó, después de dejar a 0°C durante media hora, un sólido de p.f. 144°-146°C. Recristalizada de etanol-agua la muestra analítica fundió a 148°-150°C.

Análisis

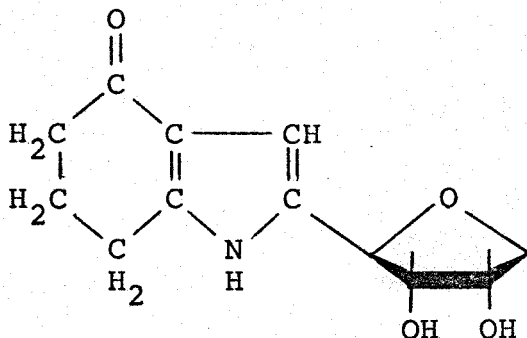
Calculado para $C_{16}H_{15}NO_2$ C, 75,87; H, 5,97; N, 5,52

Encontrado C, 75,76; H, 5,67; N, 5,25

Espectro UV. λ_{max} (EtOH): 225(4,387), 275(3,963), 296h(3,924)
nm(log ϵ)

Espectro IR. Tabla XV

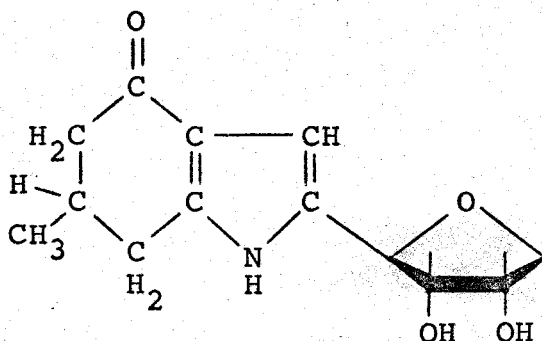
10.10. 4,5,6,7-Tetrahidro-2-[1-(1,4-anhidro-D-arabino)-tetrahidroxibutil]-4-oxoindol.



Una disolución de 4,5,6,7-tetrahidro-2-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-4-oxoindol (0,255 g, 1 mmol) en buffer $\text{CO}_3/\text{CO}_3\text{H}^-$ (5 ml) se calentó en baño de agua hirviendo durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se neutralizó con Amberlita IR-120(H^+). Al concentrar hasta pequeño volumen se obtuvieron 213 mg (90%) del compuesto del título de p.f. $225^\circ\text{-}227^\circ\text{C}$. Recristalizado para análisis de etanol-agua fundió a $233^\circ\text{-}235^\circ\text{C}$.

Las propiedades físicas de este compuesto fueron idénticas a las encontradas para el anhidro XLI, obtenido por el procedimiento indicado en la Sección 8.1.2.

10.11. 4,5,6,7-Tetrahidro-2-[1-(1,4-anhidro-D-arabino)-tetra-
hidroxibutil)]-6-metil-4-oxoindol-



Una disolución de 4,5,6,7-tetrahidro-2-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-6-metil-4-oxoindol (0,26 g, 1 mmol) en buffer $\text{CO}_3/\text{CO}_3\text{H}^-$ (5 ml) se calentó en baño de agua hirviendo durante 2,5 horas. Tras dejar enfriar, la disolución se neutralizó con Amberlita IR-120(H^+) y se concentró hasta pequeño volumen. Por enfriamiento de esta disolución se obtuvieron 0,20 g (80%) del anhidro derivado de p.f. $188^\circ\text{-}190^\circ\text{C}$. Recristalizado de metanol fundió a $195^\circ\text{-}197^\circ\text{C}$. Recristalizado nuevamente para análisis fundió a $198^\circ\text{-}200^\circ\text{C}$.

El análisis elemental, espectros UV, IR y RMN de este compuesto fueron idénticos a los encontrados para el anhidro derivado XLII, obtenido según el procedimiento de la Sección 8.2.2.

BIBLIOGRAFIA

- 1) F. García González y A. Gómez Sánchez
Advan. Carbohydrate Chem. 20, 303 (1965)
- 2) A. Cert Ventulá
Tesis Doctoral, Universidad de Sevilla 1969
- 3) M. Gómez Guillén
Tesis Doctoral, Universidad de Sevilla 1966
- 4) F. Zilliken and M.W. Whitehous
Advan. Carbohydrate Chem. 14, 213 (1959)
- 5) L. A. Elson and W. T. J. Morgan
Biochem. J. 27, 1824 (1933)
- 6) F. García González, A. Gómez Sánchez, M. Gómez Guillén
M. Tena Alvade, Anal. Real Soc. Esp. Fis. Quim. 67, 389 (1971)
- 7) F. García González, A. Gómez Sánchez, M. Gómez Guillén
Anal. Real Soc. Esp. Fis. Quim. 67B, 471 (1966)
- 8) J. M. Bobbit and C. P. Dutta
Chemical Communications 1968, 1429
- 9) M. J. Weiss, G. R. Allen, J.R.G. Gibs, C. Pidacks, J.F. Polletto, W. A. Remers, "Topics in heterocyclic chemistry".
Edited by Raymond N. Castle. Wiley Interscience. N. 1969
- 10) H. Stetter and R. Lauterbach
Ann. 655, 20, (1962)

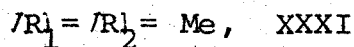
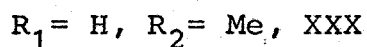
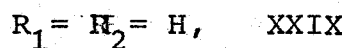
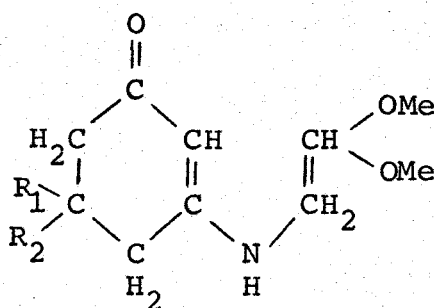
- 11) H. Stetter and E. Sichnold
Chem. Ber. 88, 271, (1955)
- 12) K. E. Shulte, J. Reisch and H. Land
Chem. Ber. 96, 1470 (1963)
- 13) S. Hauptmann, H. Blume, G. Hartmann, D. Haendel, Franke
Z. Chem. 6, 107, (1966)
- 14) J. A. King and F. Mc Millan
J. Amer. Chem. Soc. 72, 1236 (1952)
- 15) Choji Kashima, Malkoto Yamamoto and Noborn Sugiyama
J. Chem. Soc. 1970 (C), 111
- 16) L. M. J. Verstraeten
Anal. Chem. 36, 1040 (1964)
- 17) L. M. J. Verstraeten
Carbohydrate Res. 1, 481 (1966)
- 18) R. S. Tipson and H. S. Isbell
J. Research Natl. Bur. Standards 66A, 31 (1962)
- 19) R.U. Lemieux, R.K. Kulhing, H.J. Bernstein, W.G. Schneider
J. Amer. Chem. Soc. 80, 6088 (1958)
J. A. Pople, W.G. Schneider and H.J. Bernstein "High
Resolution Nuclear Magnetic Resonance" Mc Crw-Hill
Bock, Co. Inc. N.Y. 1959 pag. 395
- 20) L. D. Hall
Advan. Carbohydrate Chem. 19, 51 (1964)

- 21) F. H. Mattson and R. A. Volpenhein
Journal of Lipid Research Vol. 3 n°3 (July 1962), 281
- 22) J. E. Hodge
Advan. Carbohydrate Chem. 10, 169 (1955) pag 181 y sig.
- 23) N. K. Richtmyer C. S. Hudson
J. Amer. Chem. Soc. 64, 1612 (1942)
- 24) F. García González, A. Gómez Sánchez
Advan. Carbohydrate Chem. 20, 303 (1965)
- 25) L. Rey Romero
Tesis Doctoral Universidad de Sevilla 1963
- 26) U. Eisner and R. L. Erskine
J. Chem. Soc. 971 (1958)
- 27) A. Gómez Sánchez, A. Rodríguez Roldán
Carbohyd. Res. 22, 53 (1972)
- 28) J. Weinstein and G. M. Wyman
J. Org. Chem. 23, 1618 (1958)
- 29) J. Dabrowski and U. Dabrowska
Chem. Ber. 101, 2365 (1968)
- 30) R. Block, E. Durrum and G. Zweig
"A manual of paper chromatography and paper electrophoresis" Academic Press Inc. N.Y. 1955
- 31) J. M. Bobbit
"Thin layer chromatography" Academic Press Inc. N.Y. 1964

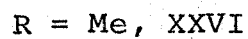
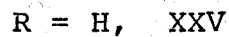
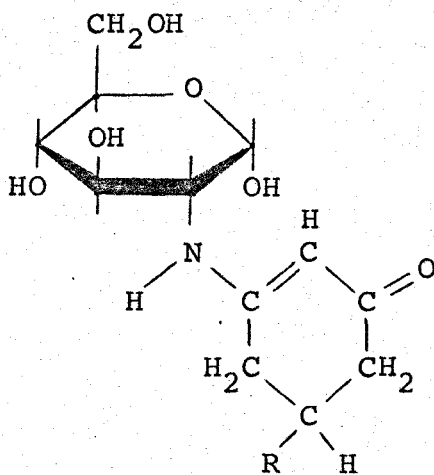
- 32) R. Breuer
Ber. 31, 2193 (1898)
- 33) E. Melson K. Richtmyer
Methods in carbohydrate chemistry, Ed. by Whisther and
Wolfson II, 128 (1963)
- 34) A. W. Crossley and N. Renouf
J. Amer. Chem. Soc. 107 (1915), pag 602
- 35) C. N. Cameron
J. Amer. Chem. Soc. 49, 1760 (1927)
- 36) F. Micheel and G. Hagemann
Chem. Ber. 92, 2836 (1959)
- 37) J. Druey and G. Huber
Helv. Chem. Acta 40 343 (1957)

CONCLUSIONES

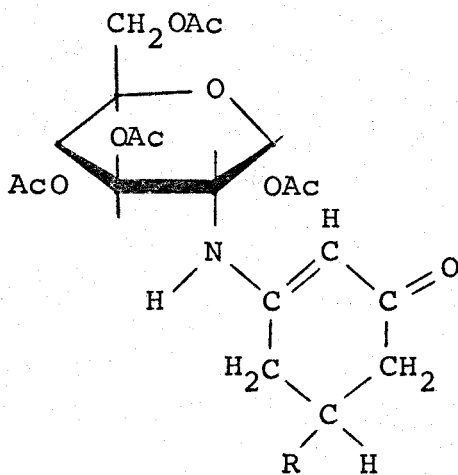
1º Las 1,3-ciclohexanodionas reaccionan con el aminoacetaldehído dimetilacetal dando, con rendimientos casi cuantitativos, enaminas cristalinas de fórmula general:



2º La 1,3-ciclohexanodiona y la 5-metil-1,3-ciclohexanodiona reaccionan con 2-amino-2-desoxi- β -D-glucopiranosa dando enaminoazúcares cristalinos de fórmula:



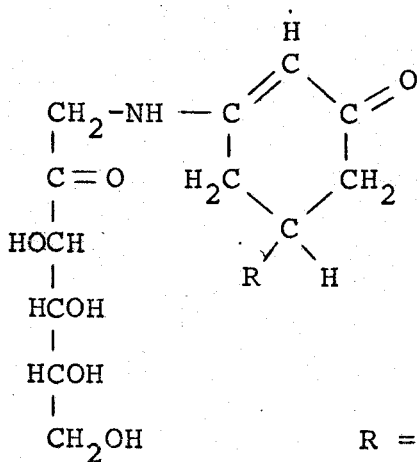
3°. Las acetilaciones de las enaminas XXV y XXVI originan, con altos rendimientos, los tetra-O-acetil derivados XXII y XXIII.



R = H, XXXII

R = Me, XXXIII

4°. La 1,3-ciclohexanodiona y la 5-metil-1,3-ciclohexanodiona reaccionan con 1-amino-1-desoxi-D-fructosa dando enaminoazúcares cristalinos de fórmula:



R = H, XXVII

R = Me, XXVIII

- 5°. El tratamiento, en medio clorhídrico, de los enaminoazúcares indicados en las conclusiones 2° y 4°, produce la β -dicetona y el clorhidrato del aminoazúcar de partida.
- 6°. Las enaminas derivadas del aminoacetaldehído dimetilacetal ciclizan, dando derivados del 4,5,6,7-tetrahidro-4-oxoindol.
- 7°. Los enaminoazúcares a que se refiere la conclusión 2° ciclizan en medio acuoso, dando fundamentalmente 4,5,6,7-tetrahidro-2-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-4-oxoindoles y con menor rendimiento (10%) 4,5,6,7-tetrahidro-4-oxoindoles. Cuando la ciclización se realiza en medio básico, se obtienen con alto rendimiento 4,5,6,7-tetrahidro-2-[1-(1,4-anhidro-D-arabino)-tetrahidroxibutil]-4-oxoindoles y en menor proporción (30%) 4,5,6,7-tetrahidro-4-oxoindoles.
- 8°. Los enaminoazúcares derivados de 1-amino-1-desoxi-D-fructosa ciclizan a 4,5,6,7-tetrahidro-3-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-4-oxoindoles, sin que se observe la formación de 4,5,6,7-tetrahidro-4-oxoindoles.
- 9°. La 2-amino-2-desoxi-D-glucosa y 1-amino-1-desoxi-D-fructosa reaccionan con 1,3-ciclohexanodiona y 5-metil-1,3-ciclohexanodiona, en condiciones más enérgicas que las requeridas para la obtención de los

enaminoazúcares, dando directamente 4,5,6,7-tetrahidro-2-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-4-oxoindoles y 4,5,6,7-tetrahidro-3-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-4-oxoindoles respectivamente.

10° La 1-bencilamino-1-desoxi-D-fructosa reacciona con 1,3-ciclohexanodiona originando 3-aminobencil-2-ciclohexenona y 1-bencil-4,5,6,7-tetrahidro-3-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-4-oxoindol. Se formula un mecanismo que justifica la obtención de la 3-aminobencil-2-ciclohexenona.

11° Se obtienen y caracterizan los tetra-O-acetil derivados y formil derivados de todos los 4,5,6,7-tetrahidro-(2 ó 3)-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-4-oxoindoles previamente mencionados.

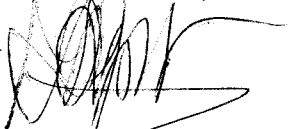
12° Se presentan pruebas químicas y espectroscópicas (Ultravioleta, Infrarrojo y Resonancia Magnética Nuclear) que demuestran las estructuras de las sustancias mencionadas en las conclusiones precedentes.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE CIENCIAS

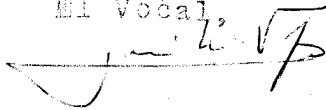
Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes
en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de
D. Eusebio Toledano Lamarca
titulada "Estudios sobre las reacciones de ami-
noagüicaras con compuestos Beta-dicarboni-
licos reacciones con 1'3'-Ciclohexanodionas"
acordó otorgarle la calificación de Subsistente
cum laude

Sevilla, de 1.0

El Vocal,



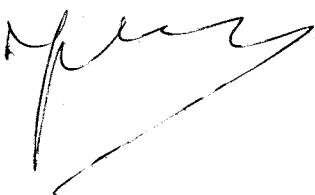
El Vocal,



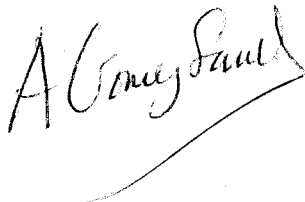
El Vocal,



El Presidente,



El Secretario,



El Doctorado,

