

R. 11.798

X/763

118981719

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA

SINTESIS DE 6-AMINO-2,3,6-TRIDESOXI-  
D-ERITRO-HEXOSA Y PRECURSORES QUIMICOS

Ma Carmen Martín Madero

Junio, 1976

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

SECRETARIA CIENCIAS

15-6-76

ENTRADA N.º 534

UNIVERSIDAD

DE

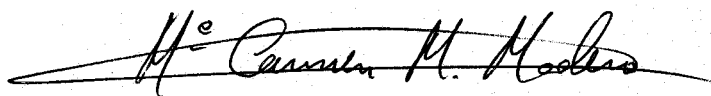
SEVILLA

DEPARTAMENTO

DE

QUIMICA ORGANICA

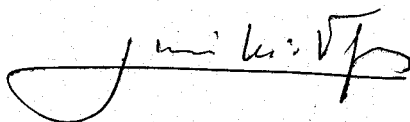
Tesis presentada por  
Ma CARMEN MARTIN MADERO para  
optar al grado de Doctor en  
Ciencias Químicas.



Fdo. Ma Carmen Martín Madero

Vº Bº

El Catedrático Padrino

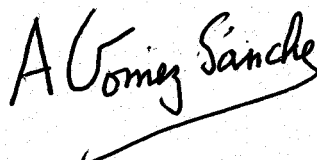


Fdo. José Ma Viguera

Lobo

Vº Bº

El Director de la Tesis



Fdo. Antonio Gómez

Sánchez

Sevilla, Junio de 1976.

Esta Tesis ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Sevilla, bajo la dirección del Dr. D. Antonio Gómez Sanchez, Profesor de Investigación del Patronato "Juan de la Cierva" del C.S.I.C., estando apadrinada por el Dr. D. José M<sup>e</sup> Viguera Lobo, Catedrático de Química Orgánica de dicha Facultad.

Deseo expresar mi agradecimiento:

A los citados profesores Viguera Lobo, padrino de la Tesis, y Gómez Sanchez por su dirección y ayuda.

Al Dr. A. Cañas Rodriguez y al Ldo. J. Galán Cortés, por la colaboración prestada.

A Laboratorios del Dr. Esteve S.A., por las materias primas suministradas y por la ayuda económica concedida para la realización de este trabajo.

A la Sección de Análisis y Técnicas Instrumentales del Instituto de Química Orgánica General, por una parte de los microanálisis incluidos (Dr. J. Calderón) y por los espectros de RMN (Dr. A. Alemany).

Al Instituto Territorial de Sevilla de Higiene y Seguridad en el Trabajo (Dr. A. Cert), por los espectros de masas.

## INDICE

	<u>Página</u>
1. INTRODUCCION.....	1
2. ANTECEDENTES HISTORICOS SOBRE DIDESOXI- HEXOSAS Y AMINOTRIDESOXIHEXOSAS.....	10
3. SINTESIS DE LA 2,3-DIDESOXI- <u>D-ERITRO</u> - HEXOSA Y DERIVADOS.....	19
4. SINTESIS DE 6-AMINO-2,3,6-TRIDESOXI- - <u>D-ERITRO</u> -HEXOSA Y DERIVADOS.....	33
4.1. A partir de metil 2,3-didesoxi- $\alpha$ - <u>D</u> - -eritro-hexopiranosido.....	34
4.2. A partir de metil 4,6- <u>O</u> -benciliden-2,3- didesoxi- $\alpha$ - <u>D-eritro</u> -hexopiranosido.....	57
4.3. Hidrólisis ácida de metil 6-acetamido- 2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ - <u>D-eritro</u> - hexopiranosido.....	70
4.4. Acetólisis de metil 6-acetamido-2,3,6- tridesoxi- $\alpha$ - <u>D-eritro</u> - hexopiranosido.....	80
4.5. Espectros de masas de 6-acetamido-1,6- anhidro-2,3,6-tridesoxi- $\beta$ - <u>D-eritro</u> - hexosa y 6-acetamido-4- <u>O</u> -acetil-1,6- anhidro-2,3,6-tridesoxi- $\beta$ - <u>D-eritro</u> - hexosa.....	85
5. DISCUSION COMPARATIVA DE LOS PROCEDIMIEN- TOS EMPLEADOS PARA LA SINTESIS DE 6-AMINO- 2,3,6-TRIDESOXI- <u>D-ERITRO</u> -HEXOSA.....	92

6. PARTE EXPERIMENTAL.....	98
6.1. Métodos generales.....	99
6.2. Materias primas.....	102
6.2.1. Metil $\alpha$ - <u>D</u> -glucopiranosido.....	102
6.2.2. Metil 4,6- <u>O</u> -benciliden- $\alpha$ - <u>D</u> - glucopiranosido.....	102
6.2.3. Metil 4,6- <u>O</u> -benciliden-2,3-di- <u>O</u> - tolueno-p-sulfonil- $\alpha$ - <u>D</u> -gluco- piranosido.....	104
6.2.4. Metil 4,6- <u>O</u> -benciliden-2,3-didesoxi- - $\alpha$ - <u>D</u> - <u>eritro</u> -hexen-2-eno-piranosido.....	105
6.2.5. Metil 4,6- <u>O</u> -benciliden-2,3-didesoxi- - $\alpha$ - <u>D</u> - <u>eritro</u> -hexopiranosido.....	106
6.2.6. Metil 4- <u>O</u> -benzoil-6-bromo-2,3,6-tri- desoxi- $\alpha$ - <u>D</u> - <u>eritro</u> -hexopiranosido.....	107
6.3. Nuevas experiencias.....	109
6.3.1. Metil 2,3-didesoxi- $\alpha$ - <u>D</u> - <u>eritro</u> - hexopiranosido.....	109
6.3.2. Metil 4- <u>O</u> -bencil-2,3-didesoxi- $\alpha$ - <u>D</u> - <u>eritro</u> -hexopiranosido.....	111
6.3.3. Metil 4,6-di- <u>O</u> -acetil-2,3-didesoxi- $\alpha$ - - <u>D</u> - <u>eritro</u> -hexopiranosido.....	113
6.3.4. Metil 2,3-didesoxi-4,6-di- <u>O</u> -p-nitro- benzoil- $\alpha$ - <u>D</u> - <u>eritro</u> -hexopiranosido.....	115
6.3.5. 2,3-didesoxi- <u>D</u> - <u>eritro</u> -hexosa.....	116
6.3.6. 2,4-dinitrofenilhidrazona de 2,3- didesoxi- <u>D</u> - <u>eritro</u> -hexosa.....	117

6.3.7. Metil 2,3-didesoxi-6- <u>O</u> -tolueno- <u>p</u> -sulfonil- - <u>α-D-eritro</u> -hexopiranósido.....	118
6.3.8. Metil 4- <u>O</u> -acetil-2,3-didesoxi-6- <u>O</u> -tolueno- - <u>p</u> -sulfonil- <u>α-D-eritro</u> -hexopiranósido.....	120
6.3.9. Metil 6-azido-4- <u>O</u> -benzoil-2,3,6-tridesoxi- - <u>α-D-eritro</u> -hexopiranósido.....	122
6.3.10. Metil 6-azido-2,3,6-tridesoxi- <u>α-D-eritro</u> - <u>eritro</u> -hexopiranósido.....	124
6.3.11. Metil 6-amino-2,3,6-tridesoxi- <u>α-D-eritro</u> - hexopiranósido, clorhidrato.....	127
6.3.12. Metil 4- <u>O</u> -acetil-6-azido-2,3,6-tridesoxi- - <u>α-D-eritro</u> -hexopiranósido.....	129
6.3.13. Metil 6-azido-2,3,6-tridesoxi-4- <u>O</u> - metanosulfonil- <u>α-D-eritro</u> - hexopiranósido.....	132
6.3.14. 6-azido-2,3,6-tridesoxi- <u>D-eritro</u> - hexosa.....	134
6.3.15. 2,4-dinitrofenilhidrazona de 6-azido- 2,3,6-tridesoxi- <u>D-eritro</u> -hexosa.....	135
6.3.16. Metil 6-acetamido-4- <u>O</u> -benzoil-2,3,6- tridesoxi- <u>α-D-eritro</u> -hexopiranósido.....	136
6.3.17. Metil 4- <u>O</u> -acetil-6-amino-2,3,6-tridesoxi- - <u>α-D-eritro</u> -hexopiranósido y metil 6- acetamido-2,3,6-tridesoxi- <u>α-D-eritro</u> - hexopiranósido.....	138
6.3.18. Metil 6-acetamido-4- <u>O</u> -acetil-2,3,6- tridesoxi- <u>α-D-eritro</u> -hexopiranósido.....	141

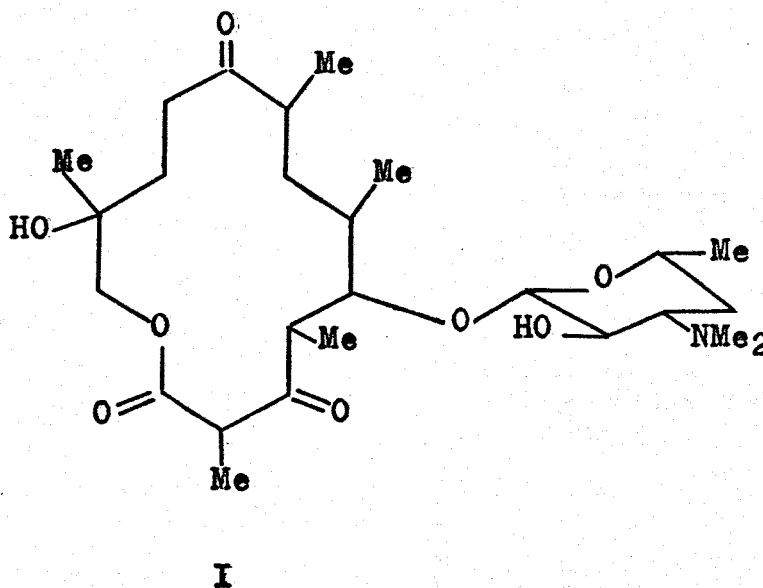


6.3.19. Metil 6-acetamido-2,3,6-tridesoxi-4-O-metanosulfonil- $\alpha$ - <u>D-eritro</u> -hexopiranosido.....	144
6.3.20. 6-acetamido-2,3,6-tridesoxi- <u>D-eritro</u> -hexosa y 6-acetamido-1,6-anhidro-2,3,6-tridesoxi- $\beta$ - <u>D-eritro</u> -hexosa.....	146
6.3.21. 2,4-dinitrofenilhidrazona de 6-acetamido-2,3,6-tridesoxi- <u>D-eritro</u> -hexosa.....	149
6.3.22. 6-acetamido-4-O-acetil-1,6-anhidro-2,3,6-tridesoxi- $\beta$ - <u>D-eritro</u> -hexosa.....	151
6.3.23. Desacetilación de 6-acetamido-4-O-acetil-1,6-anhidro-2,3,6-tridesoxi- $\beta$ - <u>D-eritro</u> -hexosa.....	153
6.3.24. Intento de acetólisis de metil 6-acetamido-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ - <u>D-eritro</u> -hexopiranosido.....	154
6.3.25. Intentos de acetólisis de metil 2,3-didesoxi- $\alpha$ - <u>D-eritro</u> -hexopiranosido y de metil 6-azido-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ - <u>D-eritro</u> -hexopiranosido.....	154
7. CONCLUSIONES.....	156
BIBLIOGRAFIA.....	163

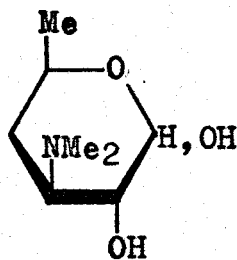
1. INTRODUCCION.

## 1. INTRODUCCION.

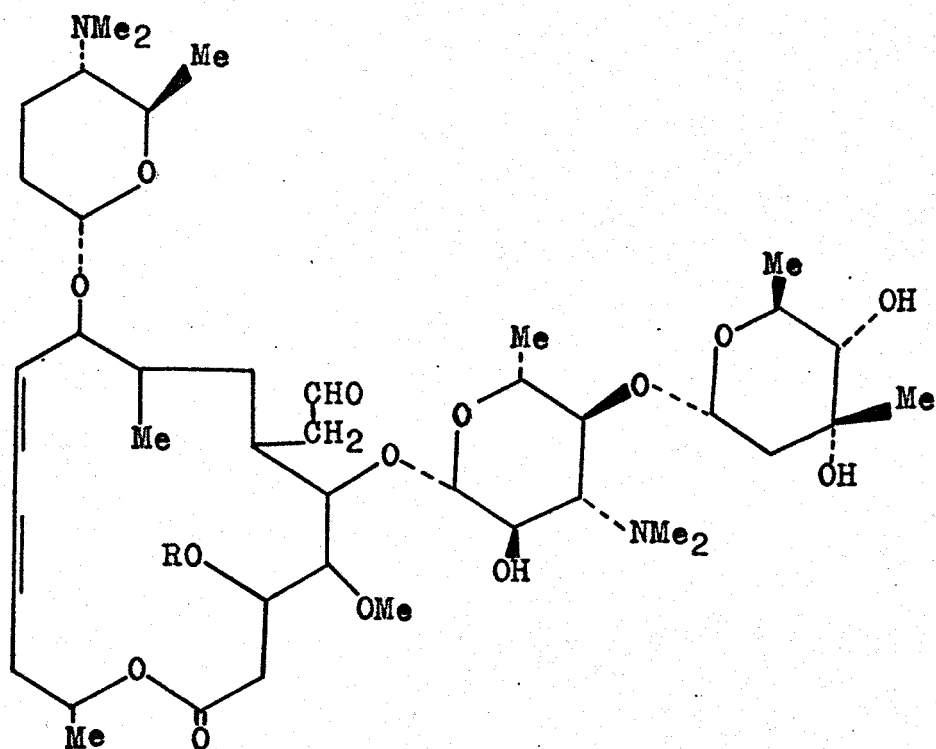
Las polidesoxihexosas y sus aminoderivados son sustancias de interés porque son los monosacáridos componentes de numerosos antibióticos. A título de ejemplo presentamos la picromicina (I), que contiene



la 3-dimetilamino-3,4,6-tridesoxi-D-xilohexosa (desosamina, II), y las espiramicinas (III) que son glicósidos ma-

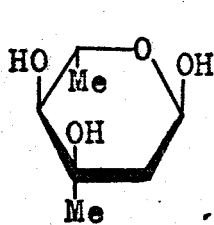


crocíficos de tres hexosas, la 2,6-didesoxi-3-C-metil-  
 -L-ribo-hexosa (micarosa, IV)), la 4-dimetilamino-  
 -2,3,4,6-tetradeseoxi-D-eritro-hexosa (forosamina, V) y la

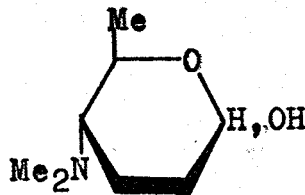


III, Espiramicina A, R=H  
 Espiramicina B, R=OAc  
 Espiramicina C, R=COEt

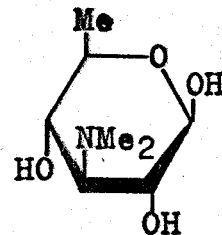
3,6-didesoxi-3-dimetilamino- $\beta$ -D-glucosa (micamina, VI).



IV

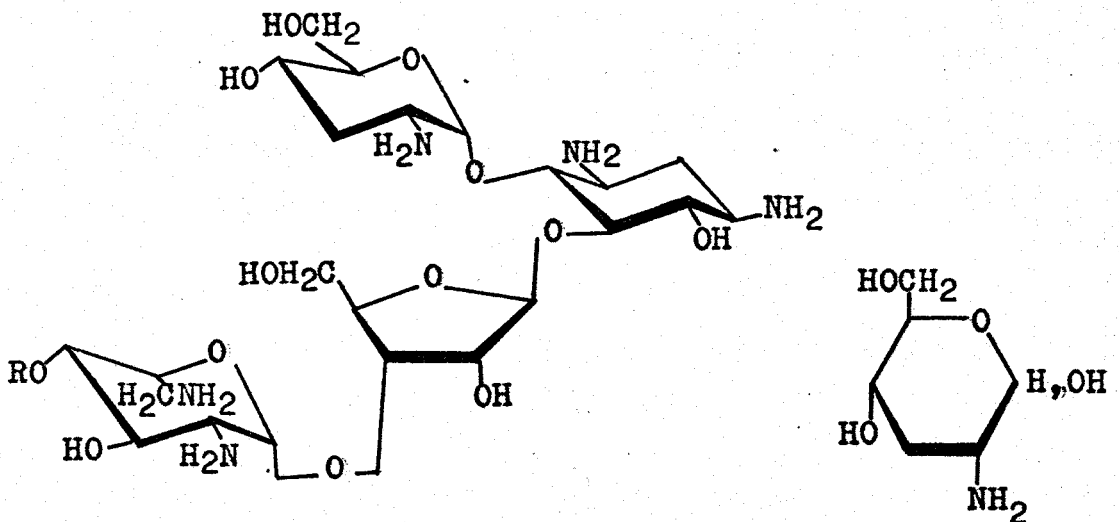


V

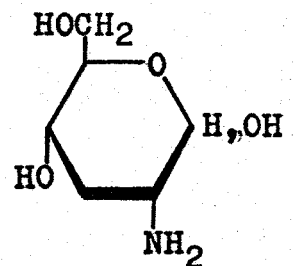


VI

Otros antibióticos que contienen aminopolidesoxihexosas son de tipo aminoglicosídico, constituyendo ejemplos típicos las lividomicinas (VII), que contienen

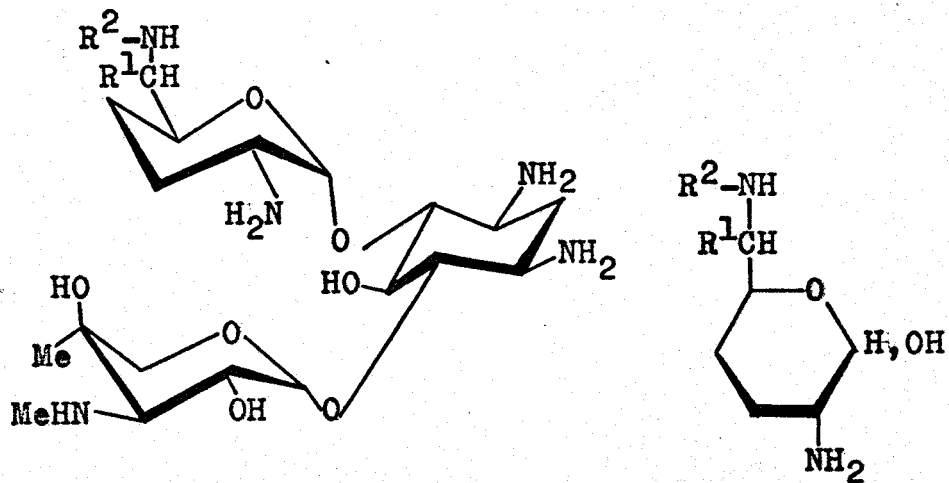


VII, Lividomicina A, R= $\alpha$ -D-manopiranosilo  
Lividomicina B, R=H



VIII

la 2-amino-2,3-didesoxi-D-ribo-hexosa (VIII), y las gentamicinas C (IX), que son glicósidos de la 2,6-diamino-2,3,4,6-tetradesoxi-D-eritro-hexosa (ó sus C<sub>6</sub>-metil ó N<sub>6</sub>-metil derivados) (purpurosaminas, X).



IX, Gentamicina C<sub>1</sub>, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Me

Gentamicina C<sub>2</sub>, R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=H

Gentamicina C<sub>1a</sub>, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H

X

X, Purpurosamina A, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Me

Purpurosamina B, R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=H

Purpurosamina C, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H

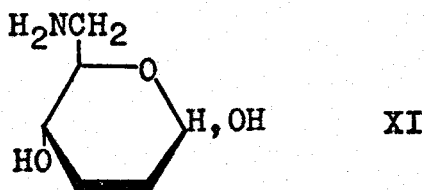
Existen dos amplias revisiones bibliográficas, sobre antibióticos conteniendo aminoazúcares, una de S. Hanessian y T. Haskell<sup>1</sup> de caracter general, y otra so-

bre antibióticos aminoglicosídicos, por S. Umezawa<sup>2</sup>; en ambas se pueden encontrar numerosos ejemplos de glicósidos de polidesoxiazúcares y aminopolidesoxiazúcares. La actividad biológica y la toxicidad de estos antibióticos están determinadas por la presencia, número y disposición de las funciones amino y alcohol en la molécula de aminodesoxihexosa. Por otra parte se ha demostrado<sup>2,3</sup> que cuando se modifican químicamente algunos antibióticos aminoglicosídicos (kanamicinas, neomicinas, ribostamicina), sustituyendo determinados grupos hidroxilos por hidrógeno, se produce un aumento en la actividad biológica, y el antibiótico así modificado, que contiene una aminohexosa menos hidroxilada, resulta con frecuencia activo incluso frente a mutantes de bacterias resistentes al antibiótico no modificado. Los trabajos de H. Umezawa y otros<sup>3</sup> han demostrado que las cepas de microorganismos que han desarrollado resistencia a los antibióticos aminoglicosídicos lo hacen en virtud de su capacidad para producir enzimas que modifican químicamente las funciones amino e hidroxilo de los aminoazúcares componentes del antibiótico, bien por fosforilación, acetilación o adenilación; si estas funciones son sustituidas por hidrógeno (o sea el correspondiente aminoazúcar del antibiótico se ha transformado por vía química en un aminoazúcar menos sustituido por grupos hidroxilo y amino), el nuevo aminoglicósido desoxigenado y/o desaminado, así constituido, recupera la

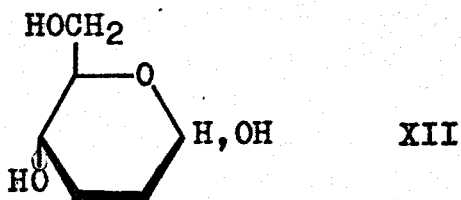
capacidad de inhibir la bacteria resistente. Es de interés, además, indicar que los antibióticos aminoglicósidos semisintéticos que no tienen grupo hidroxilo en la posición 2 (el OH en 2") del aminoazúcar unido a la posición 6 de la 2-desoxiestreptamina, como la 2"-desoxigen-tamicina C<sub>2</sub><sup>4</sup>, son activos frente a bacterias capaces de inactivar el antibiótico no modificado por adenilación del OH-2", y que similarmente la eliminación del hidroxilo en posición 3 (el OH-3') del aminoazúcar unido a la posición 4 de la 2-desoxiestreptamina, como es el caso<sup>5</sup> de la 3'-desoxikanamicina A, hace que el antibiótico sea activo frente a clones de bacterias que inactivan la kanamicina por fosforilación del OH-3'.

En este contexto sería de interés examinar las propiedades bacteriostáticas de aminoglicósidos que han sido desfuncionalizados simultáneamente en las posiciones 2 y 3 y contienen la función amino en otra posición (4 ó 6) del anillo de hexopiranososa. No existen antecedentes de estos compuestos en la literatura y a los efectos de su síntesis en la presente Tesis nos hemos planteado el estudio de métodos de preparación de uno de los aminoazúcares que pueden originar esta clase de aminoglicósidos, la 6-amino-2,3,6-tridesoxi-D-eritro-hexopiranososa (XI):



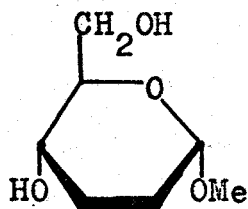


La exposición de la tesis se ha dividido en las siguientes partes: En la Sección 2 se hace una revisión bibliográfica de los antecedentes existentes en la literatura sobre didesoxihexopiranosas y monoaminotridesoxihexopiranosas y se intenta sistematizar y discutir los métodos de preparación que se han seguido. La Sección 3 está dedicada a la descripción de la síntesis de la 2,3-didesoxi-D-eritro-hexopiranososa(XII), sustancia no conocida pero que obviamente podría servir como compuesto de

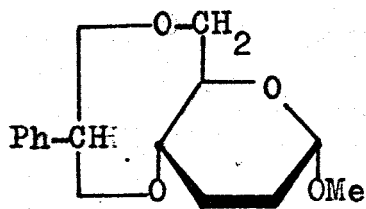


partida para la preparación de su 6-aminoderivado (XI). La descripción de la síntesis de esta sustancia se hace en la Sección 4 en dos subsecciones: en la primera (4.1) se describe el proceso tomando como sustancia de partida

el metil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XIII);  
 en la segunda (4.2.) se describe un segundo procedimiento



XIII



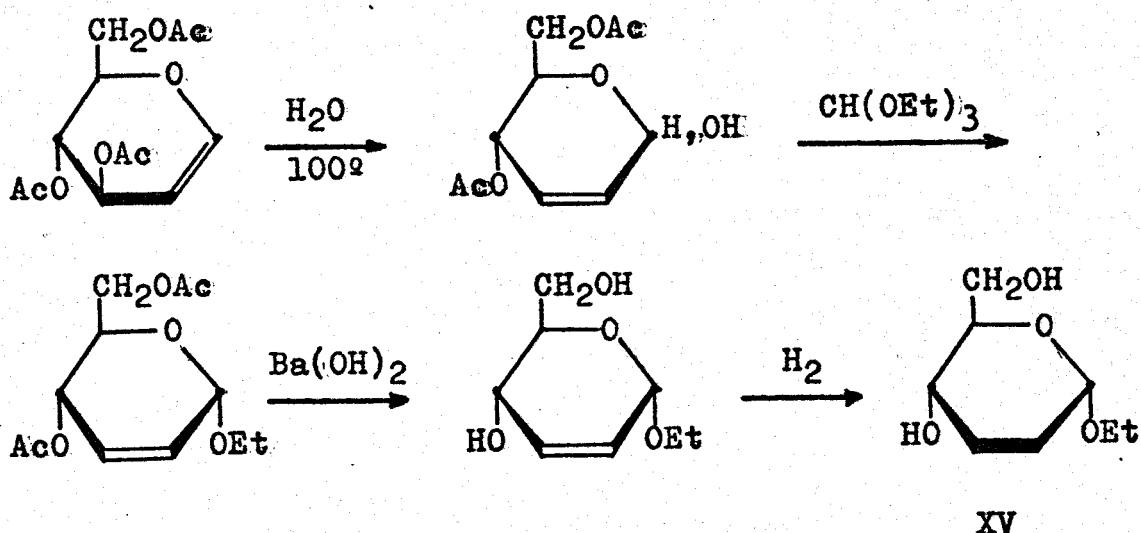
XIV

en que la sustancia de partida es el metil 4,6-O-bencilid-  
 den-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XIV). La dis-  
 cusión comparativa de las ventajas de los diferentes mé-  
 todos se hace en la Sección 5, y finalmente, la Sección  
 6 está dedicada a la descripción detallada de los experi-  
 mentos y de los compuestos.

2. ANTECEDENTES HISTORICOS SOBRE  
DIDESOXIHEXOSAS Y AMINOTRI-  
DESOXIHEXOSAS.

Se encuentra descrito en la literatura el  $\alpha$ -etilglicósido de la 2,3-didesoxi-D-eritro-hexosa (XV) preparado por Laland y colaboradores<sup>6</sup> a partir de tri-O-acetil-glucal según se indica en el Esquema 1.

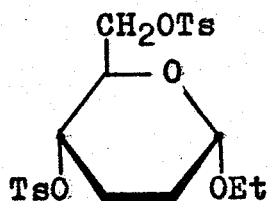
Esquema 1



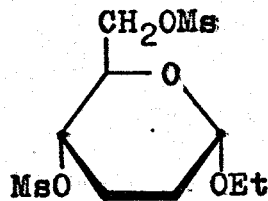
Estos mismos autores han preparado dos derivados de XV: el etil 2,3-didesoxi-4,6-di-O-tolueno-*p*-sulfonil- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XVI) y el etil 2,3-didesoxi-4,6-di-O-metanosulfonil- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XVII).

Foster y otros<sup>7</sup> han obtenido el treoisómero (XVIII) de XV tratando el etil 2,3-didesoxi-4,6-di-O-metano-sulfonil- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XVII) con benzoato sódico y posterior saponificación del di-O-benzoil-derivado obtenido. (Esquema 2).

Usando como sustancia de partida tetra-O-acetil-1-desoxi-D-arabino-hexenil-enopiranosido (XIX), Bock y



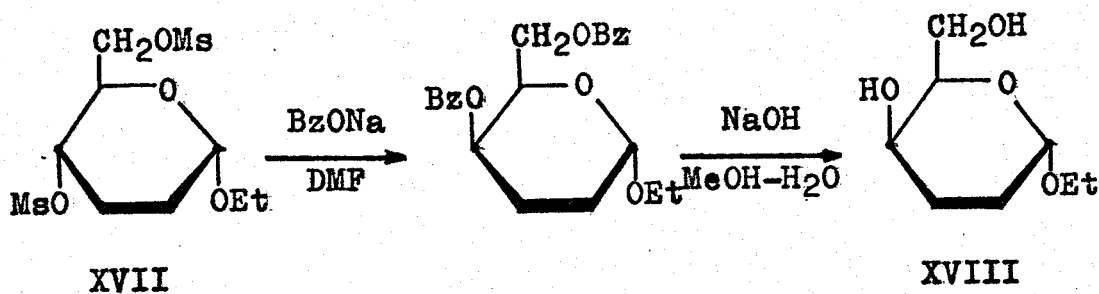
XVI



XVII

Pedersen<sup>8</sup> en una secuencia de reacciones indicadas en el Esquema 3 han sintetizado metil 2,6-di-O-acetil-3,4-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XX) y metil 2,6-di-O-acetil-3,4-didesoxi- $\beta$ -D-tree-hexopiranosido (XXI). Tambien

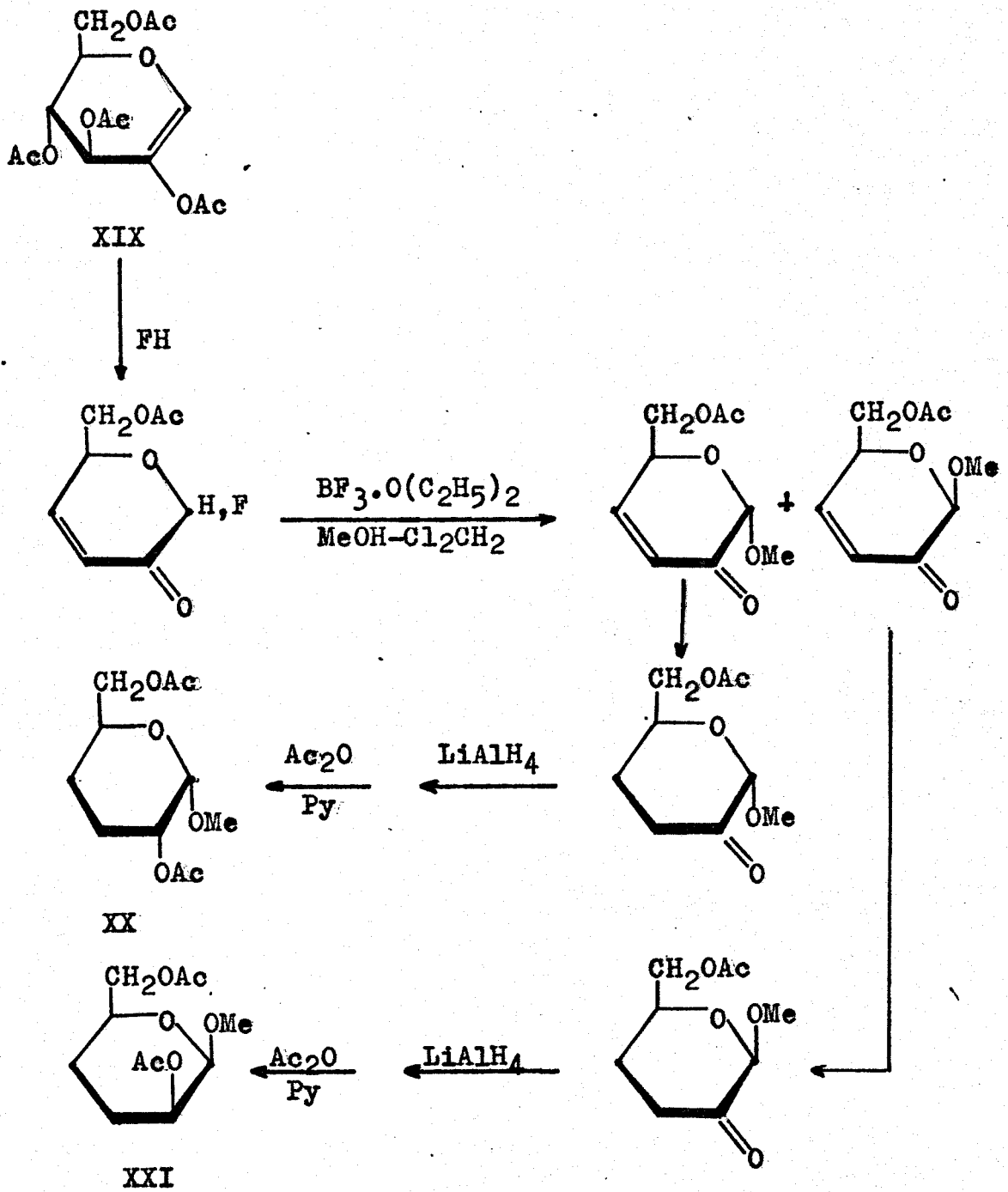
Esquema 2



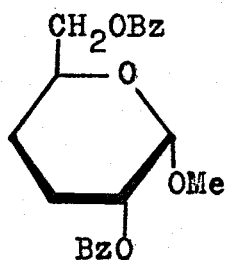
XVII

XVIII

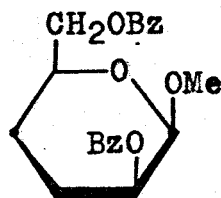
han preparado metil 2,6-di-O-benzeil-3,4-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XXII) y metil 2,6-di-O-benzeil-3,4-didesoxi- $\beta$ -D-tree-hexopiranosido (XXIII), desacetilando XX y XXI con metóxido de sodio y seguida benzoilación con cloruro de benzoilo en piridina.

Esquema 3

A partir de L-ramnosa (XXIV), Marsh y col.<sup>9</sup> obtuvieron metil 2,6-didesoxi-3-O-tolueno-p-sulfonil- $\alpha$ -L-arabino-hexopiranosido (XXV). Este tosilderivado fué

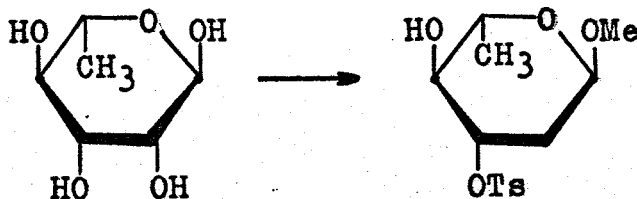


XXII



XXIII

usado por S. K. Gupta<sup>10</sup> como sustancia de partida para obtener metil 3-amino-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -L-arabino-hexopiranosido (XXVI) (Esquema 4) preparando también los deri-



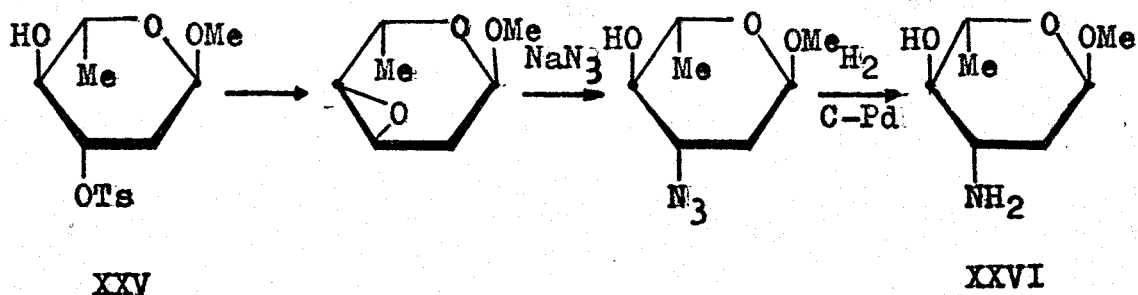
XXIV

XXV

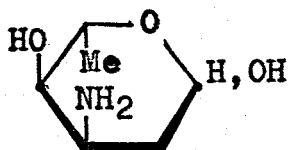
vados acetilado y benzoilado de dicho aminoderivado.

Un componente del antibiótico ristomicina, el aminoazúcar conocido como ristosamina (XXVII) (3-amino-

Esquema 4



2,3,6-trideoxi-L-ribo-hexopiranososa) ha sido sintetizado como N-benzilristosamina.(XXVIII). Sztaricskai y otros<sup>11</sup>



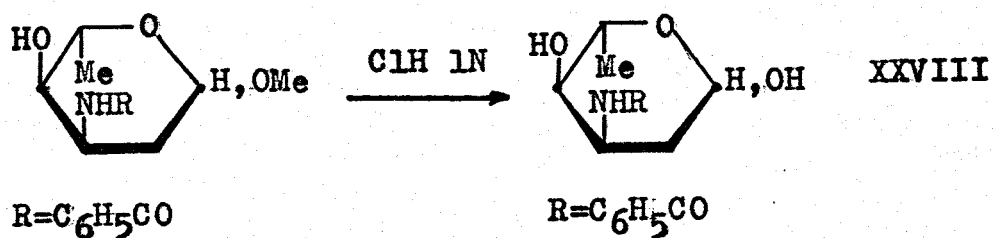
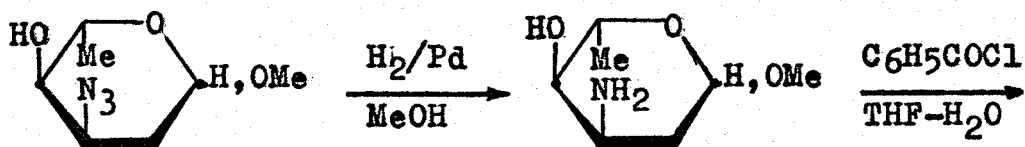
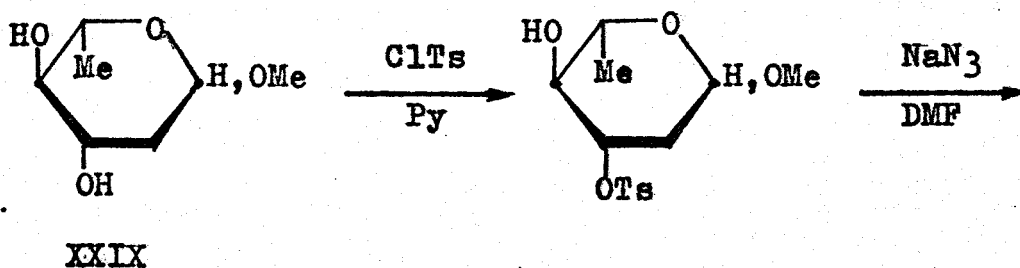
XXVII

trataron una mezcla de los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$  de metil 2,6-di-desoxi-L-arabino-hexopiranosido (XXIX) con cloruro de tolueno-p-sulfonilo y el 3-O-tolueno-p-sulfonate resultante lo transformaron según se indica en el Esquema 5



en 3-benzamido-2,3,6-tridesoxi-L-ribo-hexopiranososa (XXVIII).

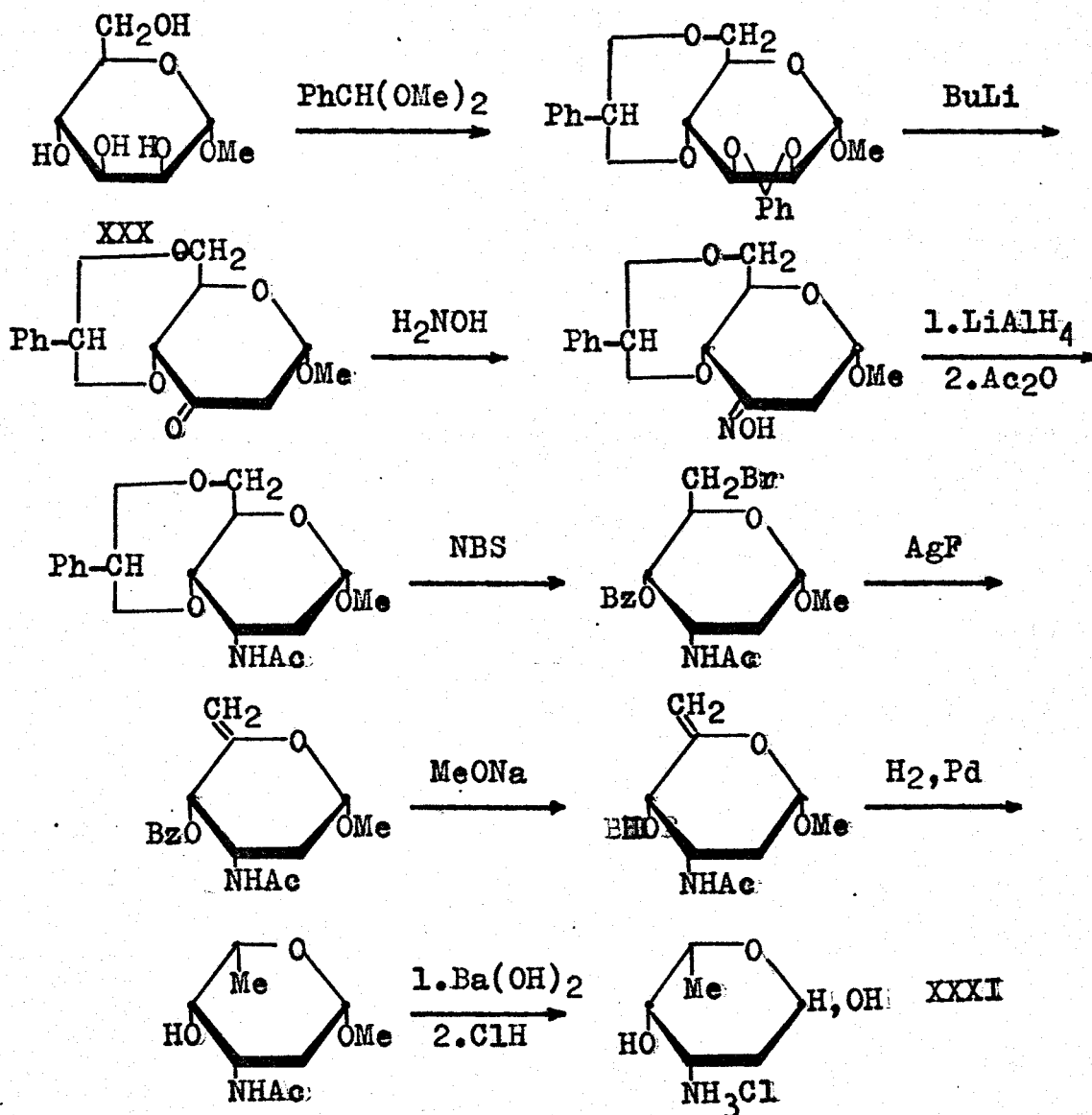
Esquema 5



Partiendo de metil  $\alpha$ -D-mannopiranosido (XXX), Horton y Weckerle<sup>12</sup> han obtenido 3-amino-2,3,6-tridesoxi-

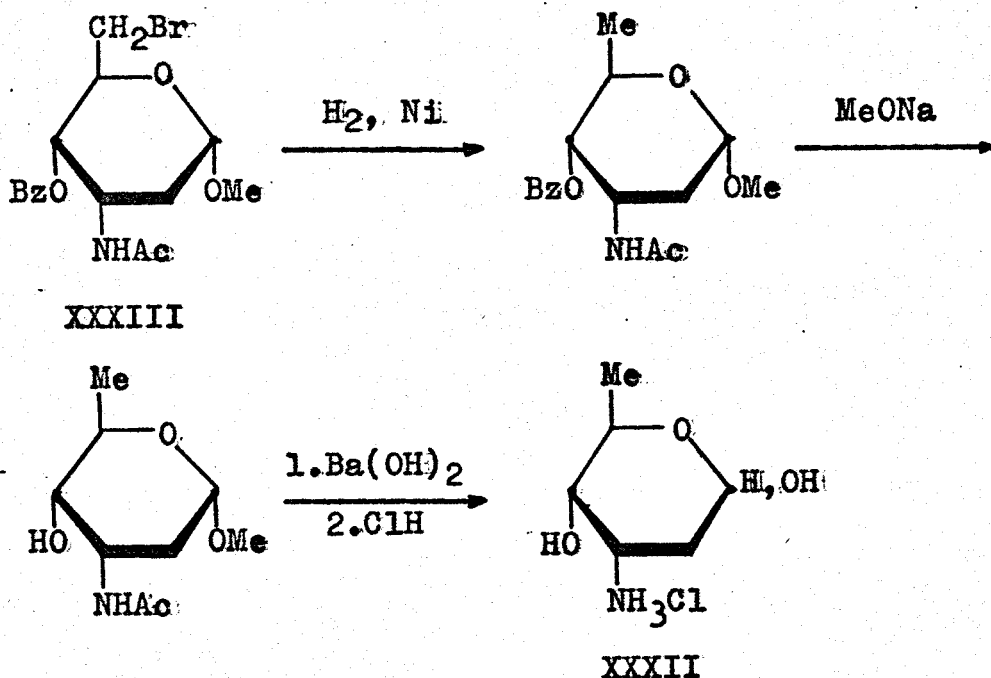
-L-lixo-hexosa (XXXI) en forma de clorhidrato. Este aminoazúcar ha sido preparado en nueve pasos en la forma que indica el Esquema 6.

Esquema 6



Los mismos autores indicados anteriormente<sup>13</sup> han publicado la síntesis de 3-amino-2,3,6-tridesoxi-D-ribohexosa (XXXII), epímero de la dannosamina en C-5, usando también como materia prima metil  $\alpha$ -D-mannopiranosido (XXX). En los cinco primeros pasos indicados en el Esquema 6, este producto ~~XXX~~ se transformó en metil 3-acetamido-4-O-benzoil-6-bromo-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-ribohexopiranosido (XXXIII) a partir del cual y según el Esquema 7 se preparó el aminoazúcar XXXII.

Esquema 7

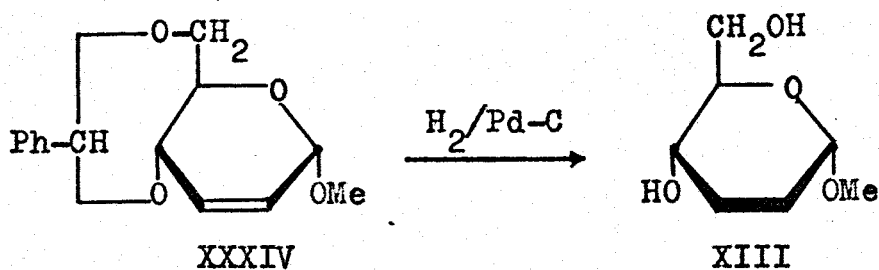


3. SINTESIS DE LA 2,3-DIDESOXI-  
D-ERITRO-HEXOSA Y DERIVADOS.

La sustancia de partida para la síntesis de la 2,3-didesoxi-D-eritro-hexosa (XII) fué el metil 4,6-O-benciliden-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexen-2-eno-pirano-sido (XXXIV) que se preparó con un rendimiento del 23% a partir de metil  $\alpha$ -D-glucopirano-sido (LVII) según procedimientos descritos en la literatura<sup>14</sup> pero incluyendo diversas modificaciones realizadas en el curso de esta investigación (ver parte Experimental).

El compuesto insaturado de partida (XXXIV) se hidrogenó, según se indica en el Esquema 8, usando como catalizador paladio sobre carbón al 10%. Después de 48

Esquema 8



horas de reacción se aisló un producto de consistencia siruposa (93% de rendimiento) que purificado por cromatografía de columna de gel de sílice se caracterizó como metil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopirano-sido (XIII).

Efectivamente, el análisis elemental correspondió a la fórmula empírica  $C_7H_{14}O_4$  que concuerda con la estructura asignada XIII. El espectro IR (Fig. 1) de esta sustancia XIII muestra como señales más caracterís-

Fig. 1. Espectro IR (pelcula) de metil 2,3-didesoxi-α-D-eritro-hexopiranosido (XIII).

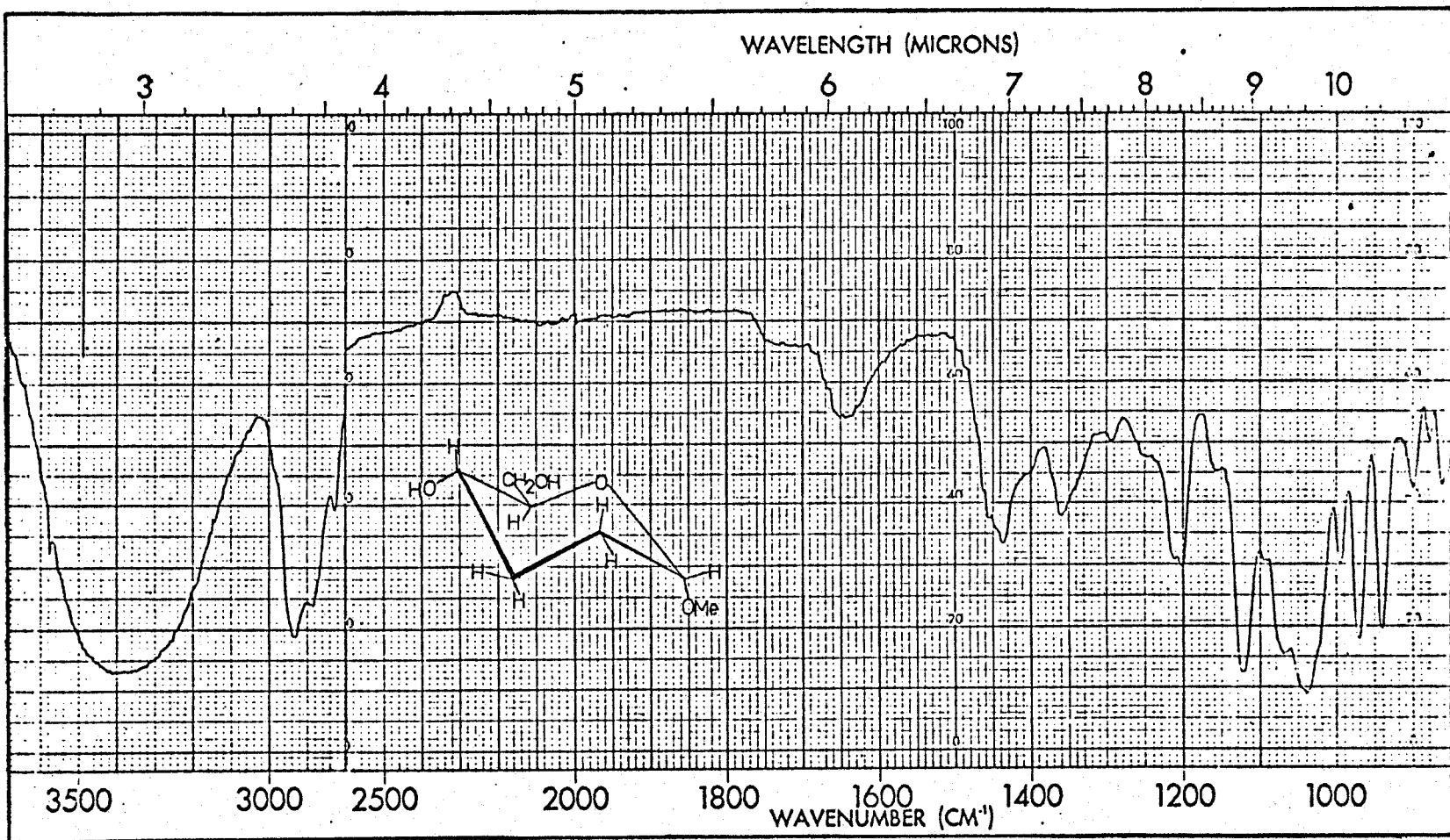
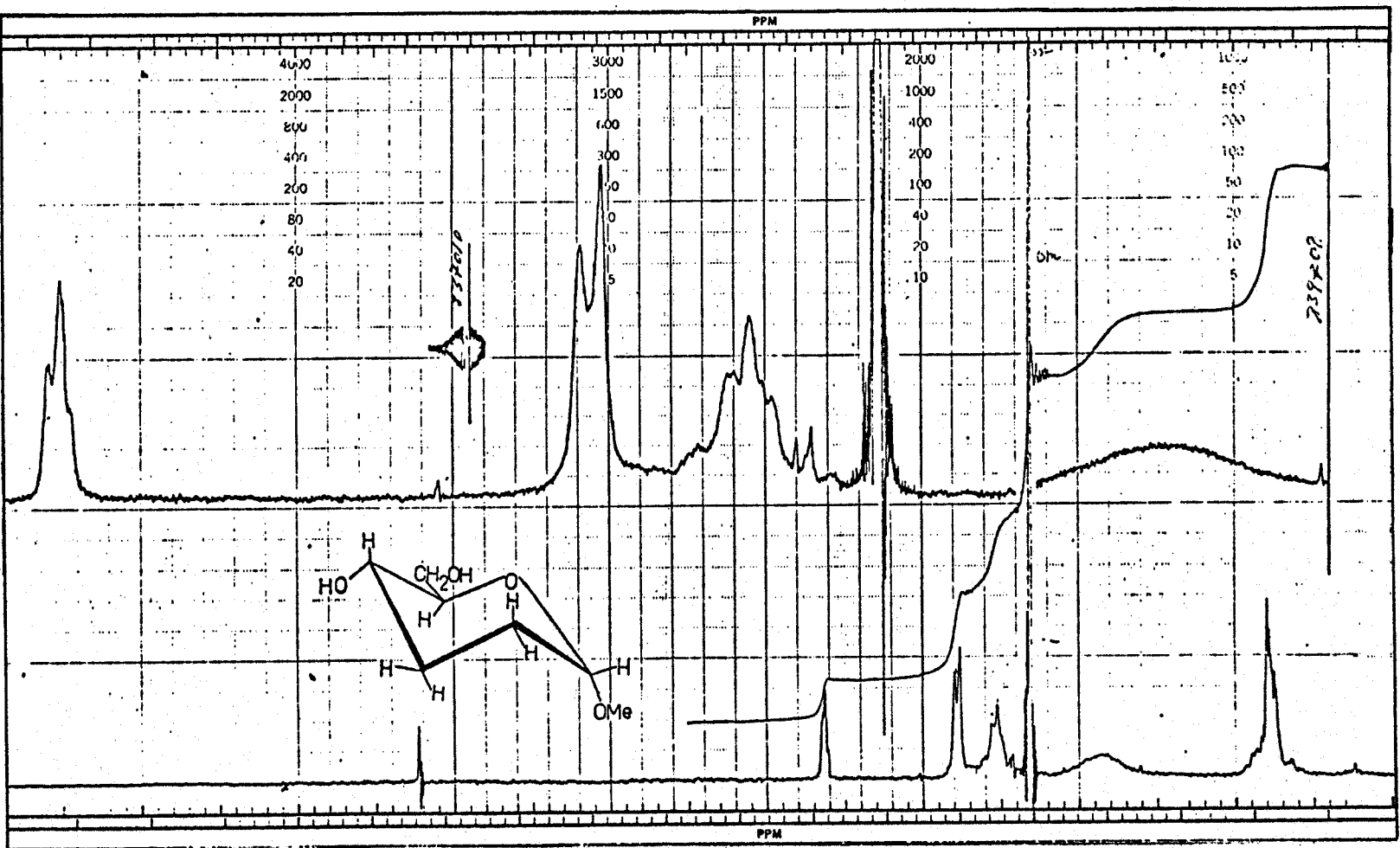


Fig. 2. Espectro de RMN (100 MHz) de metil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XIII).

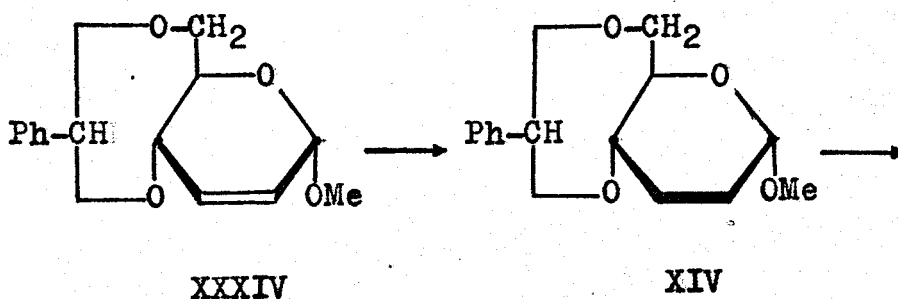


ticas una banda ancha y fuerte a  $3390\text{ cm}^{-1}$  propia de  $\gamma(\text{OH})$  y otra banda débil a  $839\text{ cm}^{-1}$  atribuible al anillo piranósico con configuración anomérica  $\alpha\text{-D}$ . Por el contrario no aparecieron las bandas típicas del anillo bencénico a  $1600$ ,  $1585$  y  $710\text{ cm}^{-1}$ .

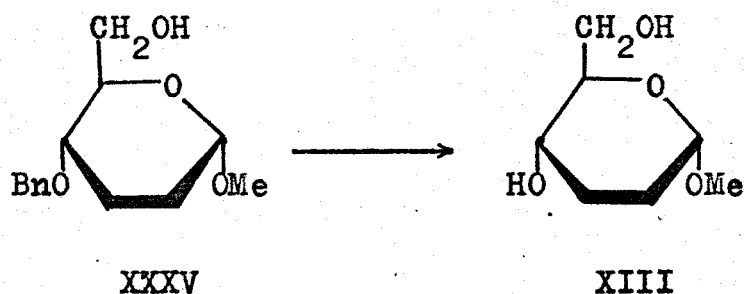
El espectro de RMN (Fig. 2) presenta a  $\delta 2,86$  un singulete ancho de intensidad 2 protones correspondiente a los dos grupos hidroxilo y a  $\delta 3,32$  un singulete de intensidad 3 protones, debido al OMe. La señal del protón anomérico H-1 aparece como un triplete no resuelto, de anchura 3 Hz, a  $\delta 4,64$  y a  $\delta 1,80$  los 2H-2 y 2H-3 como un multiplete de intensidad 4 protones. Estas señales del anillo piranósico, los protones H-1, 2H-2, 2H-3, H-4, H-5 y los dos protones en H-6 aparecen a posiciones muy características que se mantienen, como se verá, en todos los compuestos de esta serie.

La transformación de XXXIV en XIV se realiza a través de varias sustancias intermedias (Esquema 9)

Esquema 9







a cuyo aislamiento y caracterización hemos procedido.

Deteniendo la hidrogenación de la sustancia XXXIV después de 2 horas de reacción, se aísla el metil 4,6-O-benciliden-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XIV) descrito anteriormente en la literatura<sup>15</sup>.

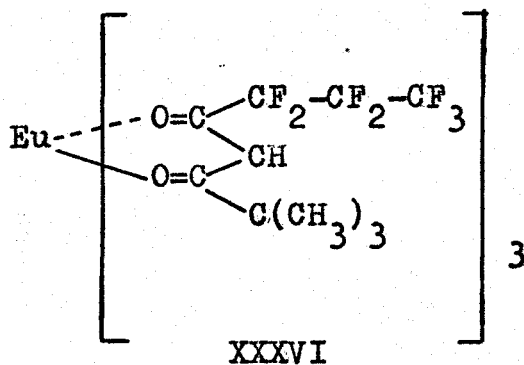
Si se detiene la reacción después de transcurrir 18 horas se obtiene, con un rendimiento del 80%, un producto intermedio que hemos caracterizado como metil 4-O-bencil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XXXV). Esta sustancia, de consistencia siruposa y cromatográficamente homogénea, tuvo un Rf de 0,57 (c.c.f. acetato de etilo y gel de sílice como adsorbente).

El espectro IR de este compuesto XXXV muestra una banda ancha y fuerte de OH a  $3440\text{ cm}^{-1}$ . Las bandas aromáticas aparecen a  $1490$ ,  $1450$  y  $1370\text{ cm}^{-1}$ .

El espectro de RMN en cloroformo- $d$  presenta a  $\delta$  2,17 un singulete ancho de intensidad 1 protón debido al grupo hidroxilo. A  $\delta$  3,33 un singulete de intensidad 3 protones correspondiente al grupo metoxilo, a  $\delta$  4,55 un cuadruplete de intensidad 2 protones, originado por el metileno bencílico y a  $\delta$  7,32 un multiplete de intensidad 5 protones, del anillo de fenilo.

Las señales correspondientes a los protones de la estructura base del anillo piranósico estan situadas de la forma siguiente:  $\delta$  1,78 (multiplete intensidad 4 protones, 2H-2 y 2H-3), 3,67 (multiplete intensidad 2 protones, H-4 y H-5), 3,76 (multiplete intensidad 2 protones, 2H-6), 4,66 (multiplete intensidad 1 protón, H-1).

La posición del grupo bencilo en el oxígeno de la posición 4 se determinó por espectroscopía de RMN usando un reactivo de desplazamiento<sup>16,17,18</sup>. A la disolución del compuesto XXXV en cloroformo- $d$ , se adicionó el reactivo de desplazamiento 1,1,1,2,2,3,3-heptafluor-7,7-dimetil-4,6-octanodionato de europio,  $\text{Eu}(\text{Fod})_3$ , (XXXVI), y se observó el efecto producido en el espectro.



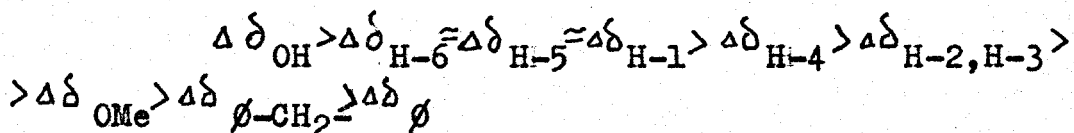
El ión lantánido puede aumentar su número de coordinación mediante interacción con pares de electrones no compartidos pertenecientes a los distintos grupos funcionales y modificar, consiguientemente, los desplazamientos químicos de los protones de estos grupos y los más inmediatos.

Se registraron una serie de espectros añadiendo cantidades sucesivamente crecientes del reactivo de desplazamiento a la disolución de XXXV en cloroformo- $d$  a  $37^{\circ}$  y se midieron los desplazamientos para todos los protones. Los resultados fueron los siguientes:

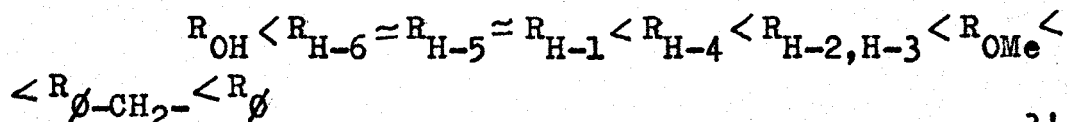
Protón	$\delta_0^*$	$\delta_1$	$\Delta\delta_1$	$\delta_2$	$\Delta\delta_2$	$\delta_3$	$\Delta\delta_3$
H-2, H-3	1,73	1,77	0,04	1,82	0,09	1,90	0,17
OH	2,55	2,73	0,18	2,97	0,32		
OMe	3,30	3,34	0,04	3,37	0,07	3,40	0,10
H-4	3,45	3,55	0,10	3,67	0,22	3,72	0,27
H-5	3,62	3,70	0,08	3,82	0,20	4,00	0,38
H-6	3,73	3,84	0,11	3,97	0,24	4,10	0,37
$\phi$ -CH <sub>2</sub> -	4,53	4,54	0,01	4,56	0,03	4,60	0,07
H-1	4,63	4,73	0,10	4,87	0,24	5,04	0,41
$\phi$	7,27	7,27		7,28	0,01	7,30	0,03

\* En ausencia de reactivo.

En la tabla anterior se observa:



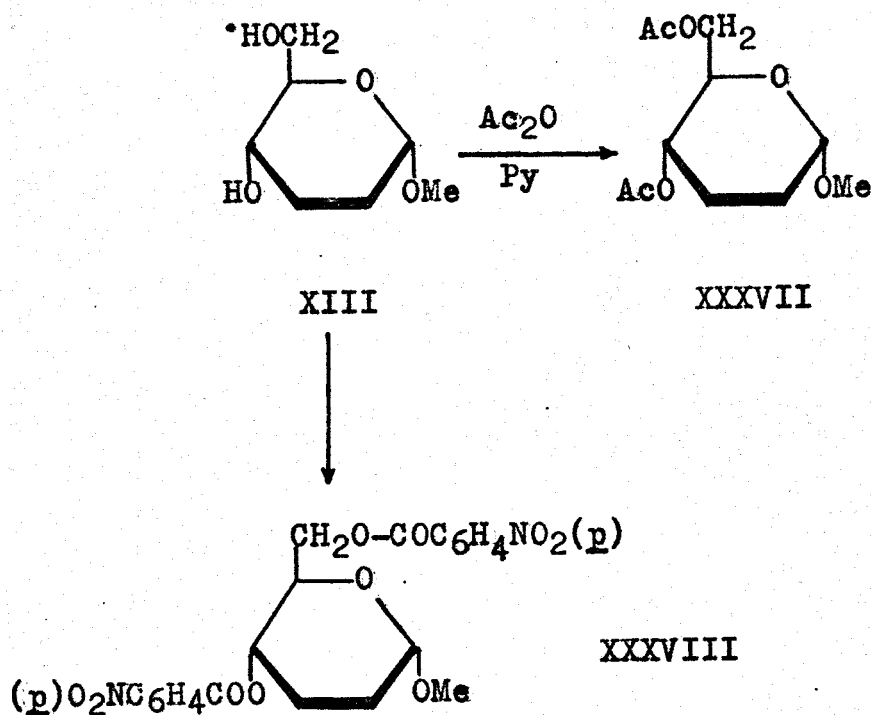
A partir de estos datos puede deducirse que el ión Europio está unido al OH y cercano a los H-1, H-5 y H-6. La distancia a los H-2 y H-3 es similar a la distancia a los protones metílicos y mayor que la distancia a los tres primeros (H-1, H-5 y H-6):



Si el grupo bencil estuviera en C-6, el  $\text{Eu}^{3+}$  se uniría al OH en C-4; los desplazamientos de los protones H-2 y H-3 serían mayores que los observados y los de H-1 serían menores. También sería menor el desplazamiento observado para H-6, mientras que el mayor de todos los observados correspondería al de H-4.

A los efectos de su mejor caracterización, el metil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XIII) fué transformado por tratamiento con anhídrido acético en piridina, en metil 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XXXVII) con un rendimiento del 67%. Esta sustancia, de consistencia sirupsosa y cromatográficamente homogénea, tuvo Rf 0,56 (acetato de etilo y adsorbente de gel de sílice).

Esquema 10



La estructura de este compuesto quedó establecida mediante su análisis elemental ( $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_6$ ) que corres-

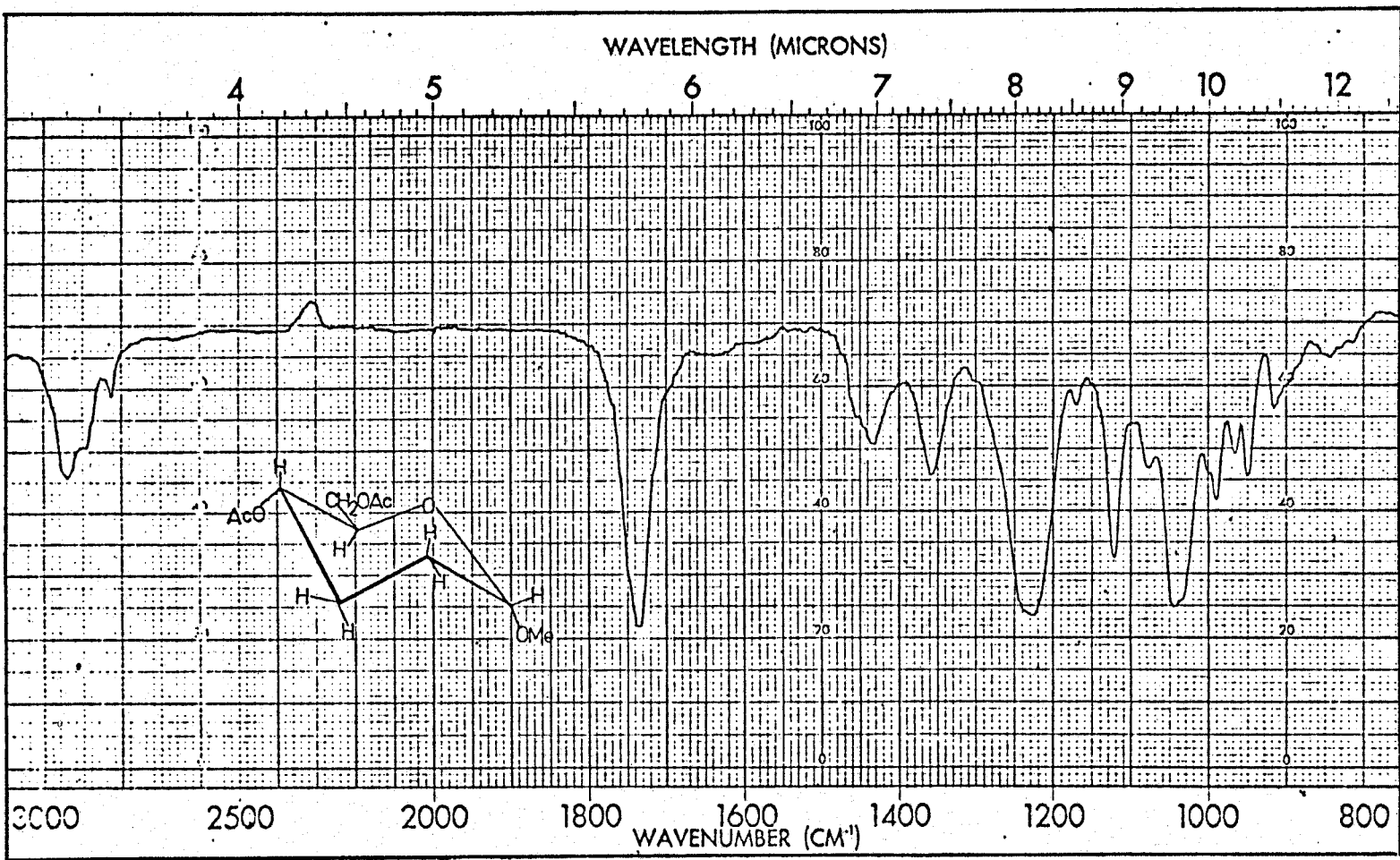
ponde a la estructura XXXVII y por sus espectros IR y de RMN. El primero (Fig. 3) no presenta banda  $\nu(\text{OH})$  y muestra en cambio bandas fuertes a 1745 y 1227  $\text{cm}^{-1}$  correspondientes a O-acetato. La banda a 843  $\text{cm}^{-1}$  se asigna a la configuración anomérica  $\alpha$ -D-del anillo piranósico.

El espectro de RMN (Fig. 4) tiene a  $\delta$  2,00 y 2,04 dos singletes de intensidad 3 protones cada uno, correspondientes a los dos O-acetato y a  $\delta$  3,32 un singlete de intensidad 3 protones debido al OMe. El resto de las señales correspondientes a los protones de la estructura base del anillo, aparecen en posiciones semejantes a las de los compuestos XIII y XXXV.

El 4,6-di-O-p-nitrobenzoato XXXVIII se obtuvo tratando el metil glicósido XIII disuelto en piridina, con cloruro de p-nitrobenzoilo en solución de benceno seco. El producto, metil 2,3-didesoxi-4,6-di-O-p-nitrobenzoil- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranósido (XXXVIII), es cristalino de p.f. 153-155°. Tuvo  $(\alpha)_{5461}^{21} +185^\circ$  y su análisis elemental  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_{10}$  corresponde a la estructura XXXVIII asignada y confirma de esta manera la del metil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranósido (XIII).

Por hidrólisis ácida con clorhídrico 0,1 M del metil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranósido (XIII) (Esquema 11) se obtuvo con un rendimiento del 97%, la correspondiente 2,3-didesoxi-D-eritro-hexosa (XII) en forma de un líquido siruposo, cromatográficamente homogéneo,

Fig. 3. Espectro IR (película) de metil 4,6-  
 -di-O-acetil-2,3-áidosoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopirano-  
 sido (XXXVII).



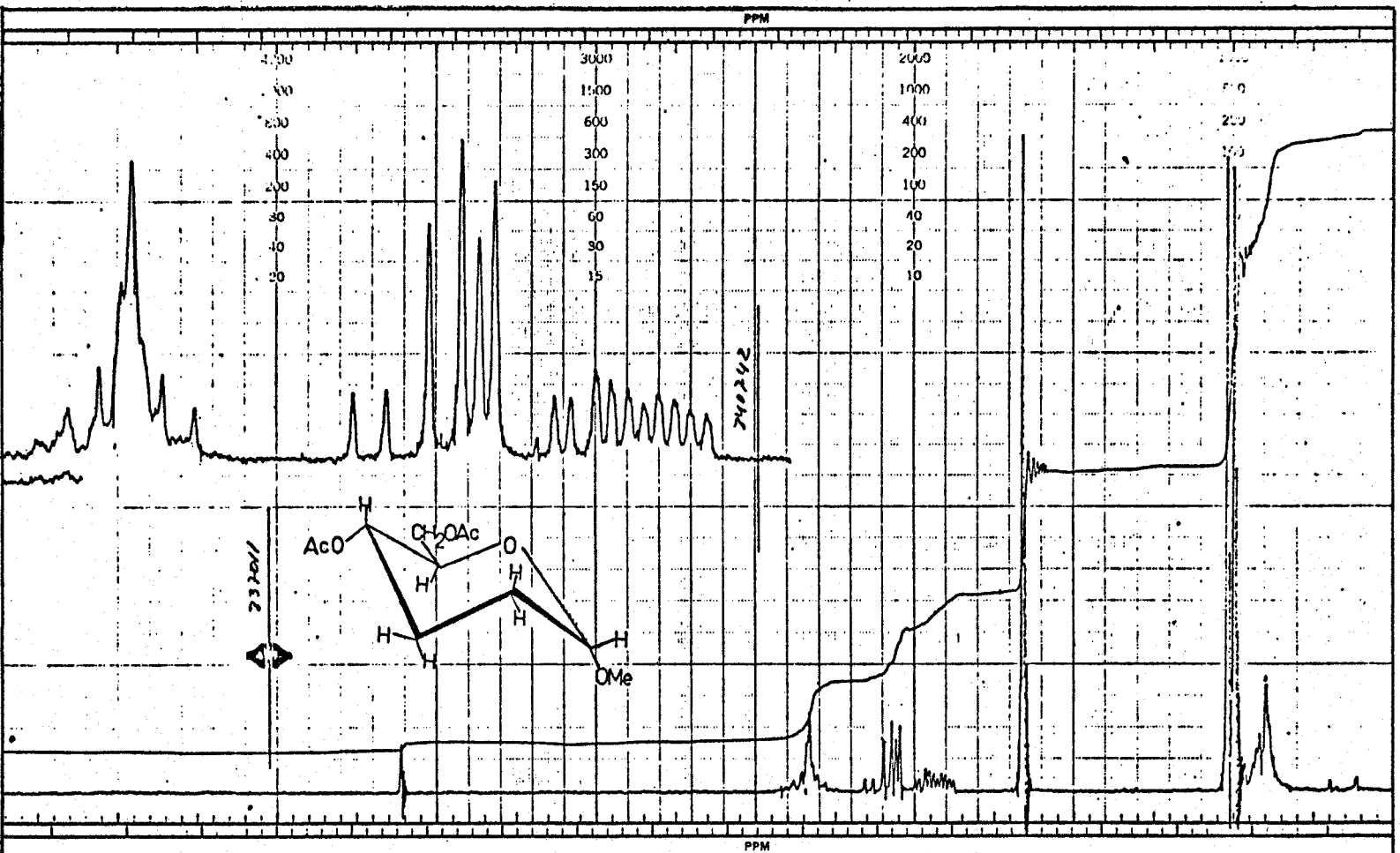
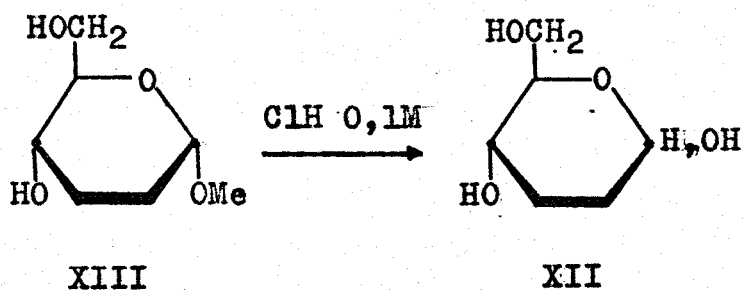


Fig. 4. Espectro de RMN (100 MHz) de metil  
 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopira-  
 nósido (XXXVII).



de Rf 0,25 (c.c.f. éter-metanol 9:1 y adsorbente de gel de sílice).

Esquema 11



Esta sustancia XII dió reacción de Fehling positiva y su análisis elemental ( $C_6H_{12}O_4$ ) correspondió a la estructura XII.

Su espectro IR presenta como banda más representativa una ancha y fuerte a  $3350\text{ cm}^{-1}$  que corresponde a la presencia de OH. Igualmente en el espectro de RMN es significativa la falta del singulete de intensidad 3 protones, correspondiente a OMe y que en el espectro del producto XIII aparecía a  $\delta$  3,32 ppm.

El tratamiento de la 2,3-didesoxi-D-eritro-hexosa (XII) con disolución de 2,4-dinitrofenilhidrazina en ácido clorhídrico 2M dió la correspondiente hidrazona como un sólido cristalino de p.f. 134-135° y cuyo análisis elemental ( $C_{12}H_{16}N_4O_7$ ) confirmó la estructura del azúcar correspondiente.

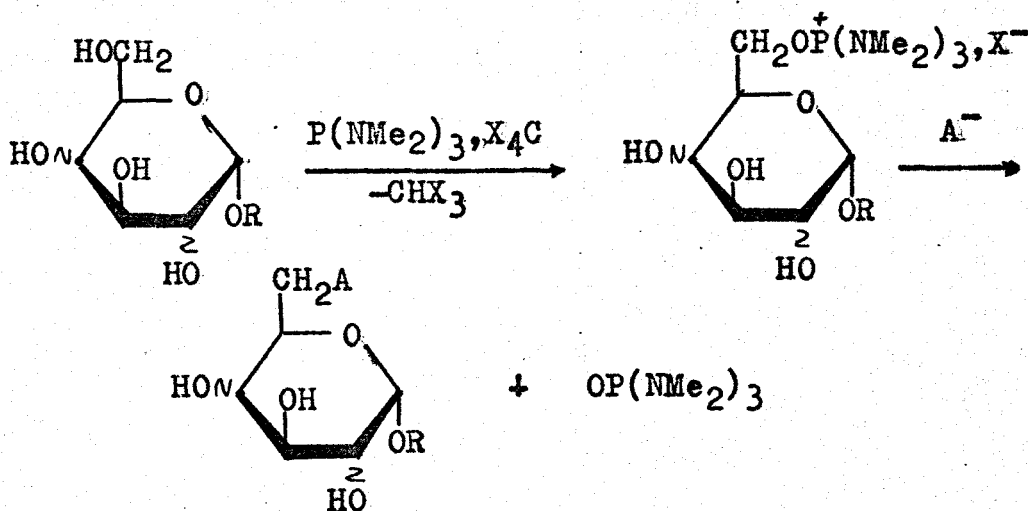
4. SINTESIS DE 6-AMINO-2,3,6-TRIDESOXI  
-D-ERITRO-HEXOSA Y DERIVADOS.

4.1. A partir de metil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XIII).

La preparación de la 6-amino-2,3,6-tridesoxi-D-eritro-hexosa (XI) la hemos llevado a cabo empleando dos caminos distintos. En el primero de ellos, la sustancia de partida fué el metil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XIII), obtenido según se indicó en la Sección 3, por hidrogenación y siguiente hidrogenólisis del metil 4,6-O-benciliden-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexen-2-eno-piranosido (XXXIV).

Empleando como reactivos<sup>19,20</sup> hexametilfosforotriamida  $-P(NMe_2)_3-$  y un tetrahaluro de carbono se consigue la activación de un grupo hidroxilo primario por formación (Esquema 12) de una sal de fosonio cuaternario que, sin necesidad de ser aislada,

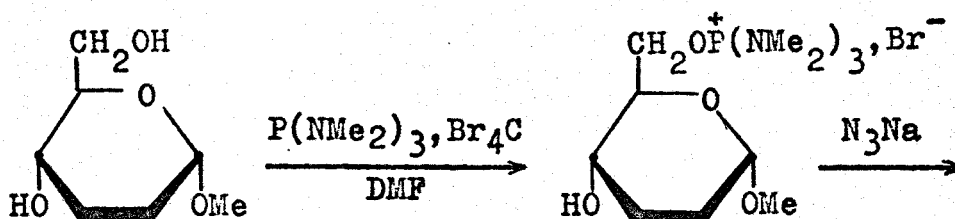
Esquema 12



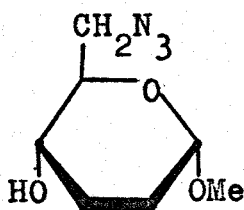
produce en N,N-dimetilformamida como disolvente y por adición de un reactivo nucleófilo, la sustitución selectiva del hidroxilo primario sin necesidad de bloquear los secundarios.

En nuestro caso, una disolución de XIII en N,N-dimetilformamida se trató con hexametilfosforotriamida y tetrabromuro de carbono. Después de agitar a 45-50° durante 2 horas se añadió azida sódica y se continuó la reacción agitando nuevamente a 60° 12 horas más. El

Esquema 13



XIII



XXXIX

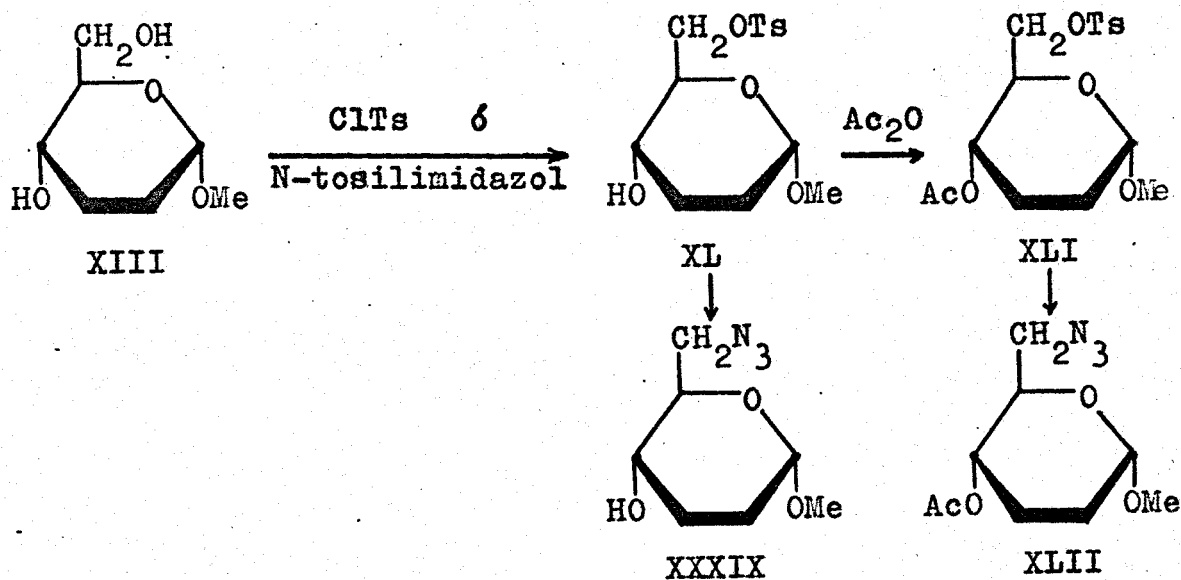
azidoderivado XXXIX (Esquema 13) resultó ser un líquido siruposo que destiló a 120°(baño)/0,1 mm, de Rf 0,62 (c.c.f. acetato de etilo) y 0,32 (cloroformo). Se obtu-

vo con un rendimiento del 78% a partir del metilglicósido XIII y un 73% a partir del alqueno inicial XXXIV.

La activación del grupo hidroximetilo terminal primario del metil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XIII) se puede también hacer, aunque con menor rendimiento, por tosilación selectiva de esta posición.

La tosilación selectiva de esta sustancia XIII la hemos llevado a cabo (Esquema 14) usando un mol de

Esquema 14



cloruro de tolueno-p-sulfonilo en piridina obteniendo un rendimiento moderado (65%) del metil 2,3-didesoxi-6-O-tolueno-p-sulfonil- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XL). Si se emplea como agente tosilante N-tosylimidazol, el

producto XL se obtiene con un rendimiento del 77%.

La estructura del metil 2,3-didesoxi-6-O-tolueno-p-sulfonil- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XL) ha quedado demostrada mediante el análisis elemental, que coincidió con la fórmula empírica  $C_{14}H_{20}O_6S$  correspondiente a la estructura XL, y por sus propiedades espectroscópicas.

El espectro IR de XL presenta a  $3520\text{ cm}^{-1}$  una banda ancha y fuerte propia de OH, a  $1595\text{ cm}^{-1}$  la banda correspondiente al anillo fenilo y a  $1175$  una banda correspondiente a  $-SO_2-$ .

En el espectro de RMN aparecen a  $\delta$  2,43 y 3,27 dos singletes de intensidad tres protones cada uno y que corresponden, el primero al metilo unido al anillo de fenilo y el segundo al grupo O-metilo. A  $\delta$  7,35 y 7,8 aparecen dos multipletes de intensidad dos protones cada uno y que corresponden a los protones aromáticos. La posición de los restantes protones del anillo del azúcar concuerda con la correspondiente a otros compuestos de esta serie.

Por acetilación subsiguiente de XL se obtuvo su correspondiente 4-O-acetato (XLI) cuyo análisis elemental coincidió con la fórmula empírica  $C_{16}H_{22}O_7S$  correspondiente a la estructura de metil 4-O-acetil-2,3-didesoxi-6-O-tolueno-p-sulfonil- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XLI).

El espectro IR de XLI presenta a 1730 y 1230  $\text{cm}^{-1}$  bandas correspondientes a O-acetato, a 1595 una banda característica de fenilo y a 1175  $\text{cm}^{-1}$  la banda de ester sulfónico.

En el espectro de RMN aparece a  $\delta$  1,95 un singulete de intensidad tres protones que corresponde al O-acetato, a  $\delta$  2,45 y 3,3 aparecen otros dos singuletes de intensidad tres protones cada uno y que corresponden respectivamente a los grupos metil-fenil- y O-metilo. A  $\delta$  7,3 y 7,78 aparecen dos multipletes de intensidad dos protones cada uno y que corresponden a los protones aromáticos.

El desplazamiento del grupo tolueno-p-sulfonil-oxi- del metil 2,3-didesoxi-6-O-tolueno-p-sulfonil- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XL) con azida sódica en dimetilformamida produce metil 6-azido-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XXXIX) con un rendimiento del 56%. La reacción similar con el correspondiente 4-O-acetato (XLI) dió el metil 4-O-acetyl-6-azido-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XLII) con un 87% de rendimiento.

La estructura de metil 6-azido-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido asignada al compuesto XXXIX se dedujo de su análisis elemental, que coincidió con la fórmula empírica  $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$  correspondiente a la estructura XXXIX, su forma de síntesis, y las propieda-

des espectroscópicas y químicas que discutimos a continuación:

El espectro IR de XXXIX (Fig. 5) presenta como principales características, a  $3420\text{ cm}^{-1}$  una banda ancha y fuerte asignada como  $\nu(\text{OH})$ , a  $2099\text{ cm}^{-1}$  una fuerte correspondiente a la vibración de tensión de  $-\text{N}_3$ , y a  $840\text{ cm}^{-1}$  la banda correspondiente a la configuración anomérica  $\alpha\text{-D}$  del anillo piranósico.

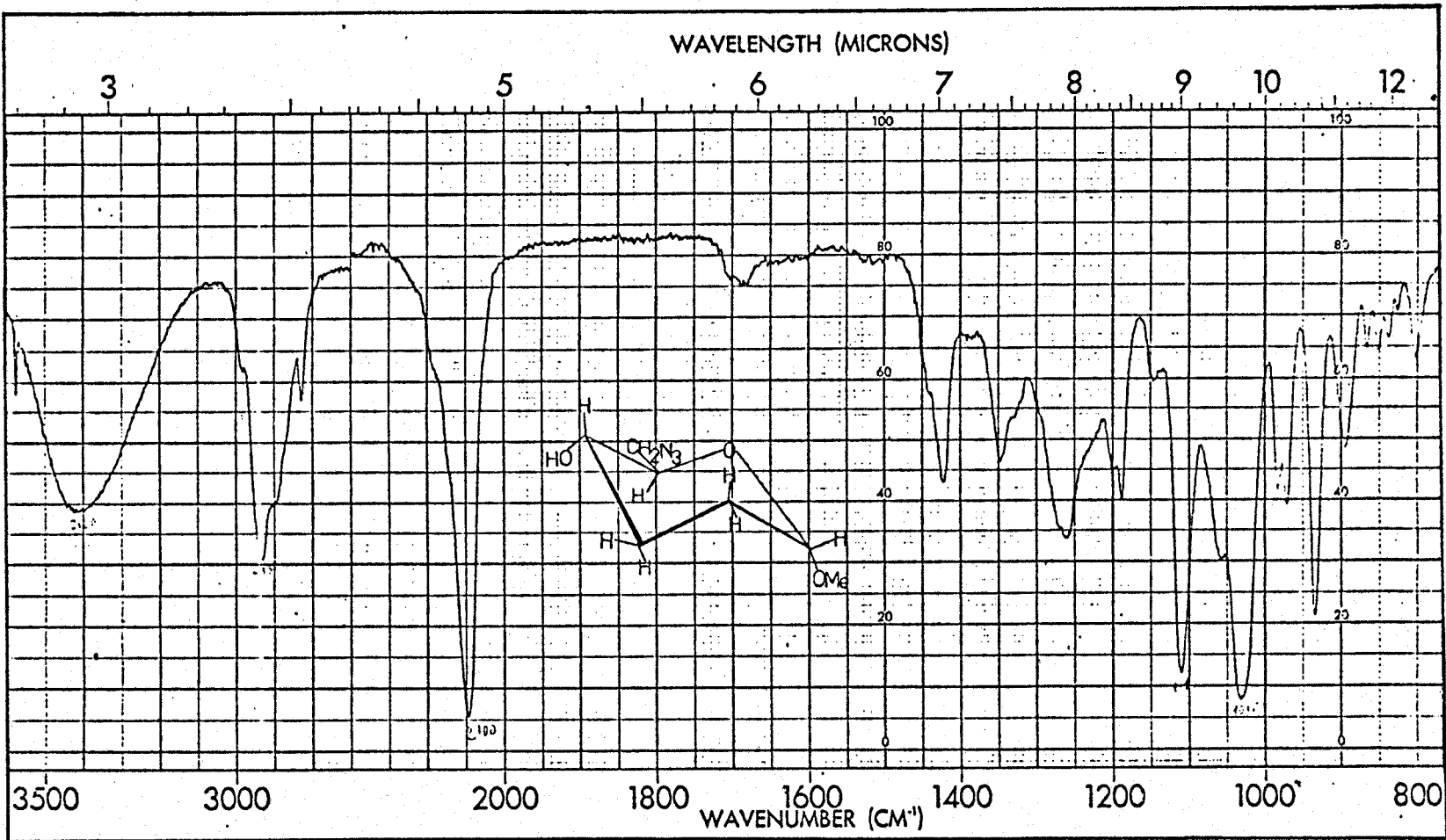
El espectro de RMN en cloroformo- $d$  (Fig. 6) muestra igualmente las señales que se preveen para la estructura XXXIX: los cuatro protones metilénicos en posiciones 2 y 3 aparecen como un multiplete a  $\delta 1,80$ , los protones piranósicos H-4, H-5 y los dos H-6 salen juntos formando un multiplete de intensidad 4 protones a  $\delta 3,50$ , y el protón anomérico es un triplete no resuelto de anchura 4 Hz que sale a  $\delta 4,66$ . Los dos sustituyentes del anillo piranósico, el OMe en posición 1 y el OH en posición 4, salen como singuletes a  $\delta 3,16$  (tres protones) y  $\delta 2,23$  (un protón), respectivamente.

El metil 4-O-acetil-6-azido-2,3,6-tridesoxi- $\alpha\text{-D-eritro}$ -hexopiranósido (XLIII) se aisló como un líquido siruposo de Rf 0,25 (c.c.f. cloroformo) y 0,65 (acetato de etilo y adsorbente de gel de sílice).

Su estructura quedó demostrada mediante el análisis elemental que coincidió con la fórmula empírica  $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$  correspondiente a la estructura XLIII, y sus



Fig. 5. Espectro IR (película) de metil 6-azido-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XXXIX).



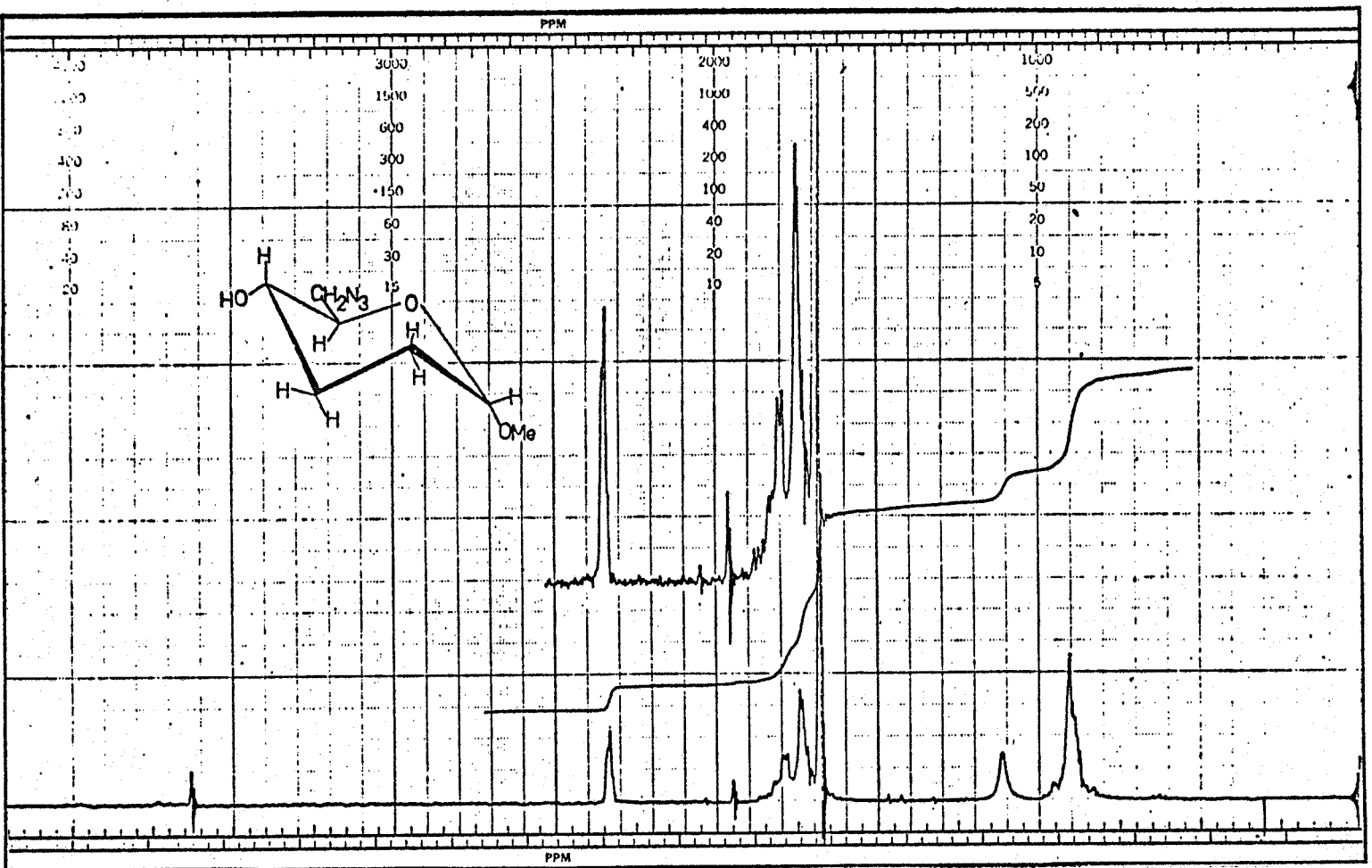


Fig. 6. Espectro de RMN (100 MHz) de metil 6-azido-2,3,6-trideoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XXXIX).

espectros IR y de RMN.

El espectro IR (Fig. 7) presenta a  $2095\text{ cm}^{-1}$  una banda fuerte de azida y a  $1740$  y  $1235\text{ cm}^{-1}$  las bandas fuertes correspondientes a O-acetato.

En el espectro de RMN (Fig. 8) aparecen a  $\delta 2,02$  un singulete de intensidad 3 protones correspondiente a O-acetato; a  $\delta 3,38$  un singulete de intensidad 3 protones debido al OMe. Las señales correspondientes a los protones del anillo piranósico aparecen de la siguiente forma: los cuatro protones metilénicos 2H-2 y 2H-3 aparecen como un multiplete a  $\delta 1,84$ , los dos H-6 aparecen como un multiplete a  $\delta 3,30$ , el H-5 aparece como un quintuplete a  $\delta 3,86$  siendo  $J_{4,5} = 9\text{ Hz}$ ,  $J_{5,6} = J_{5,6'} = 5\text{ Hz}$ . A  $\delta 4,60$  aparece el H-4 como un multiplete, y el protón anomérico H-1 aparece como un triplete no resuelto de anchura  $4\text{ Hz}$  a  $\delta 4,69$ .

La reducción de metil 6-azido-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XXXIX) en metanol, en presencia de paladio sobre carbón al 10%, produjo (Esquema 15) el correspondiente aminoazúcar como una sustancia

Esquema 15

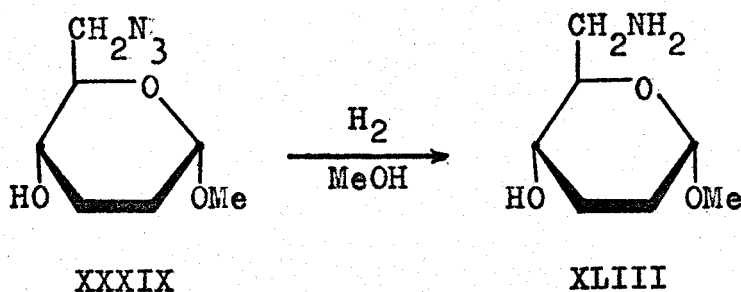
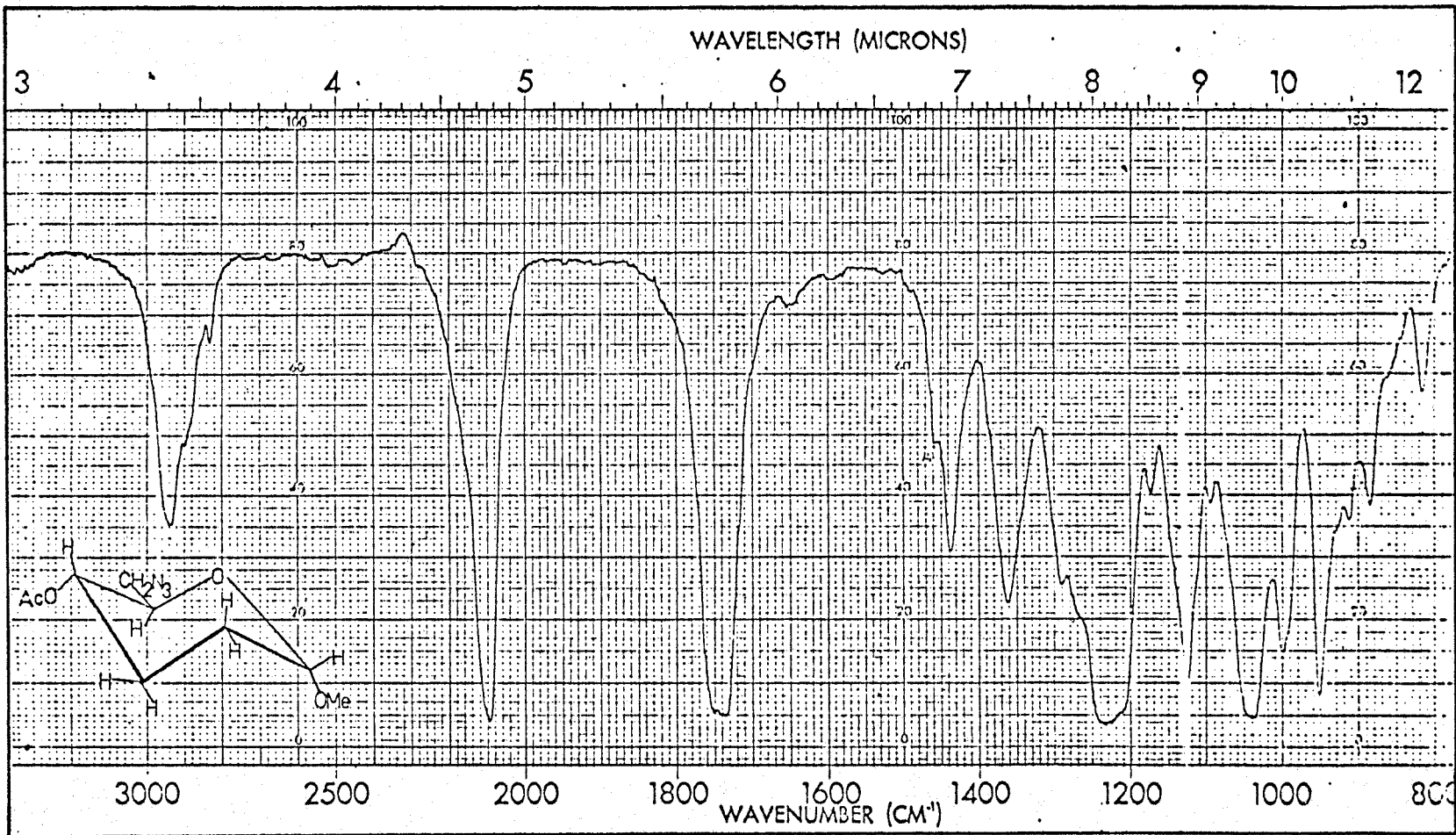
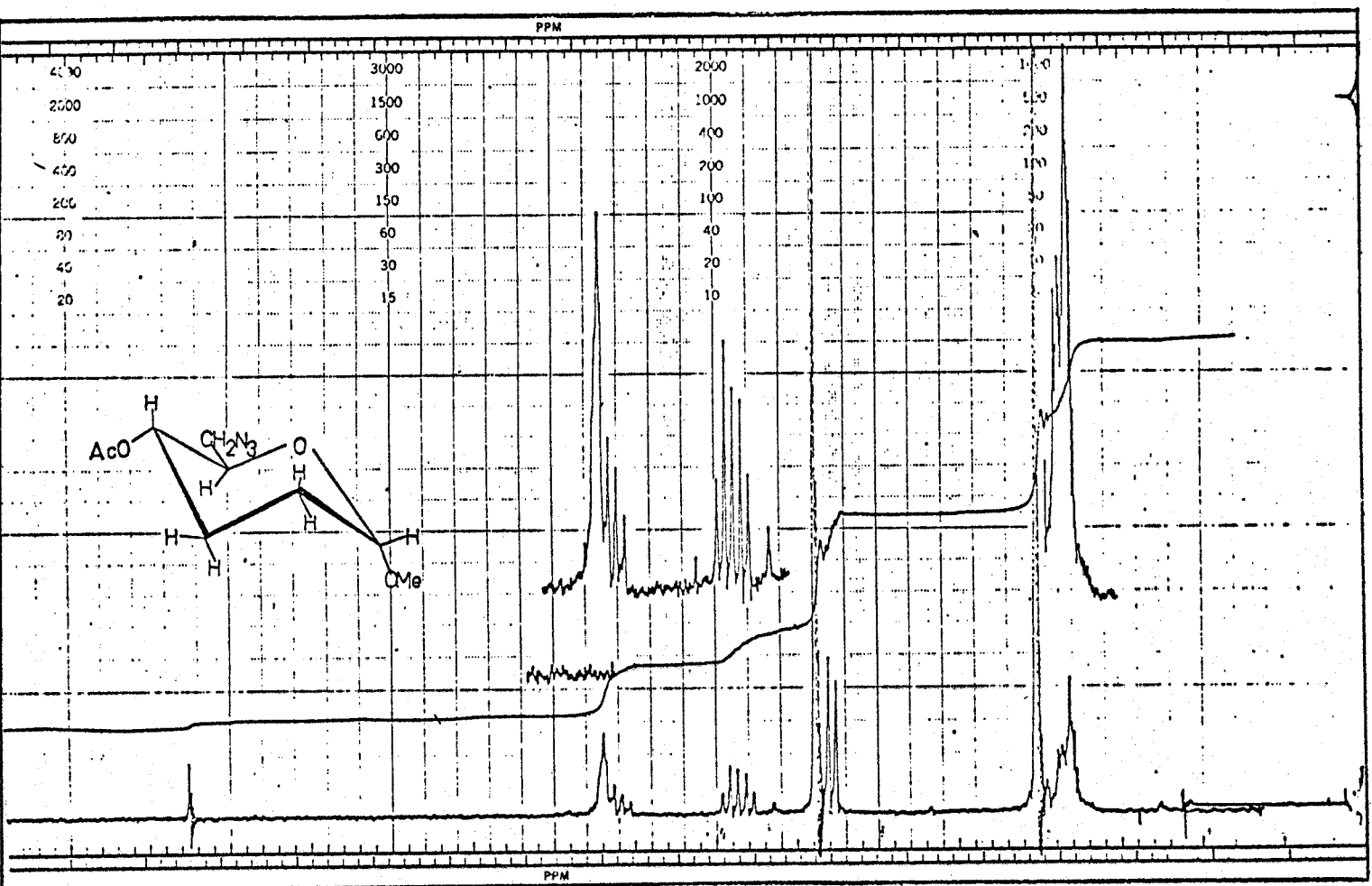


Fig. 7. Espectro IR (pelfcula) de metil  
4-O-acetil-6-azido-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-  
hexopiranosido (XLIII).





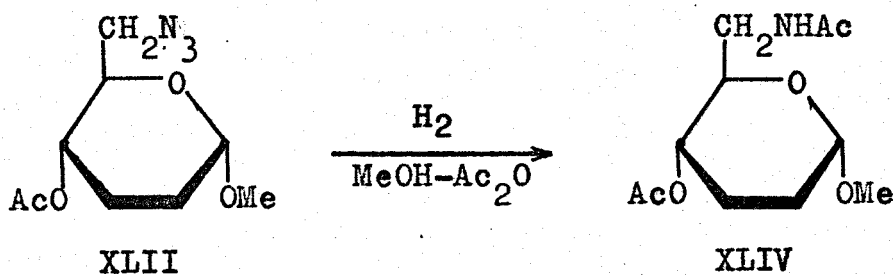
siruposa. Este aminoazúcar (XLIII) se aisló en forma de clorhidrato, tratando la sustancia disuelta en metanol con solución de cloruro de hidrógeno en éter hasta precipitación completa. Es un sólido cristalino de p.f. 153-154° que dió reacción positiva con ninhidrina y un rendimiento del 79%.

El espectro IR en nujol de XLIII presenta a 3130  $\text{cm}^{-1}$  bandas correspondientes a NH y OH y a 1580  $\text{cm}^{-1}$  de NH.

El espectro de RMN en cloroformo- $d$  presenta a 3,33 un singlete de intensidad tres protones debido al OMe. Los protones del anillo piranósico aparecen a posiciones similares a las de los restantes miembros de esta serie.

La reducción catalítica de metil 4-O-acetil-6-azido-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XLII) con paladio sobre carbón en metanol conteniendo anhídrido acético produce (Esquema 16) metil 6-acetamido-4-O-acetil-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XLIV).

Esquema 16



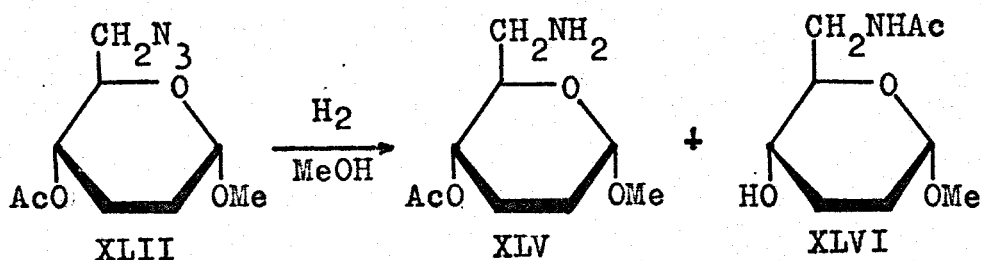
Esta sustancia XLIV, obtenida con un 80% de rendimiento es un sólido cristalino de p.f. 97-98° y cuyo análisis elemental coincidió con la estructura propuesta.

En su espectro IR (Fig. 9) aparece a 3328  $\text{cm}^{-1}$  la banda de NH, a 1725 y 1715 las bandas de éster carboxílico de O-acetato, a 1240 una banda de O-acetato y a 1640, 1550 y 1294  $\text{cm}^{-1}$  las bandas de Amida I, Amida II y Amida III respectivamente.

El espectro de RMN (Fig. 10) tiene a  $\delta$  1,96 y 2,04 dos singuletes de intensidad tres protones cada uno correspondientes a N-acetato y O-acetato. A  $\delta$  3,32 un singulete de intensidad tres protones debido al OMe y a  $\delta$  5,82 un singulete ancho de intensidad un protón producido por el NH.

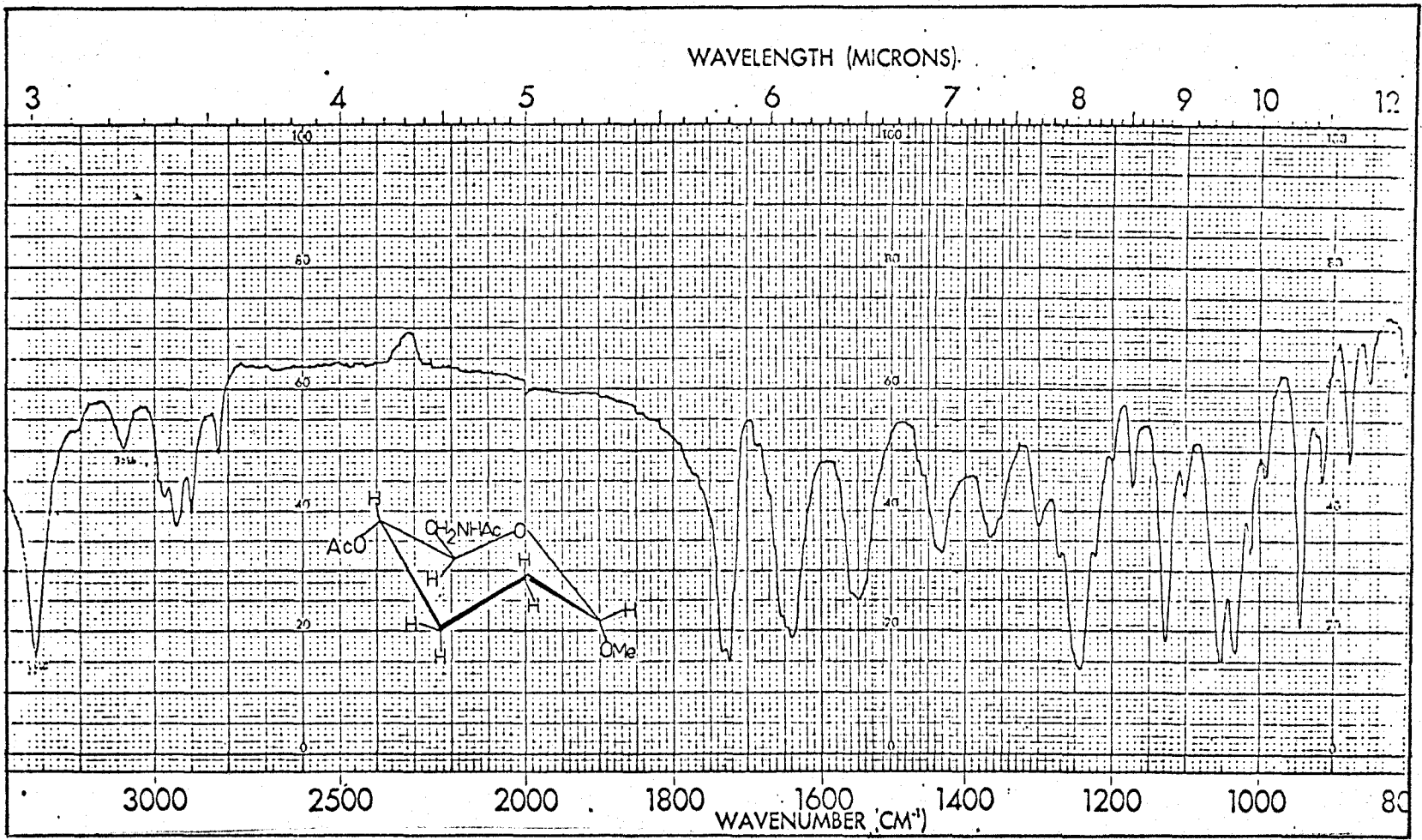
Si se omite el anhídrido acético en la reducción del metil 4-O-acetil-6-azido-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-

### Esquema 17

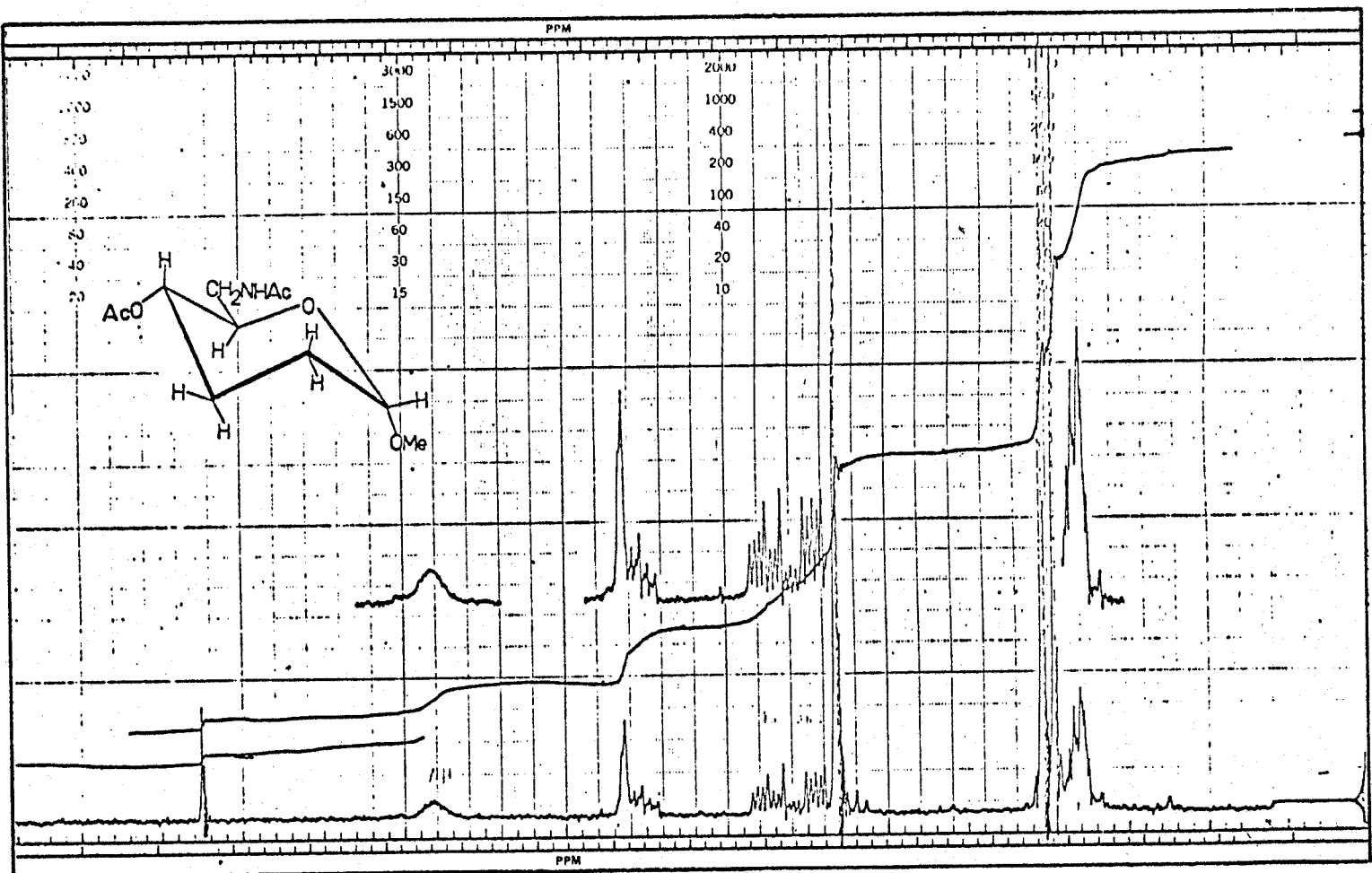


-hexopiranosido (XLII) se obtiene una mezcla (Esquema 17) de metil 4-O-acetil-6-amino-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-

Fig. 9. Espectro IR (Brk) de metil 6-acetamido-4-O-acetil-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XLIV).







-eritro-hexopiranosido (XLV) y metil 6-acetamido-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XLVI) en proporción de 1:2. El compuesto XLV se transforma espontáneamente en metil 6-acetamido-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XLVI) dejándolo estar a temperatura ambiente.

El análisis elemental de XLVI coincidió con la fórmula empírica  $C_9H_{17}NO_4$  correspondiente a la estructura XLVI.

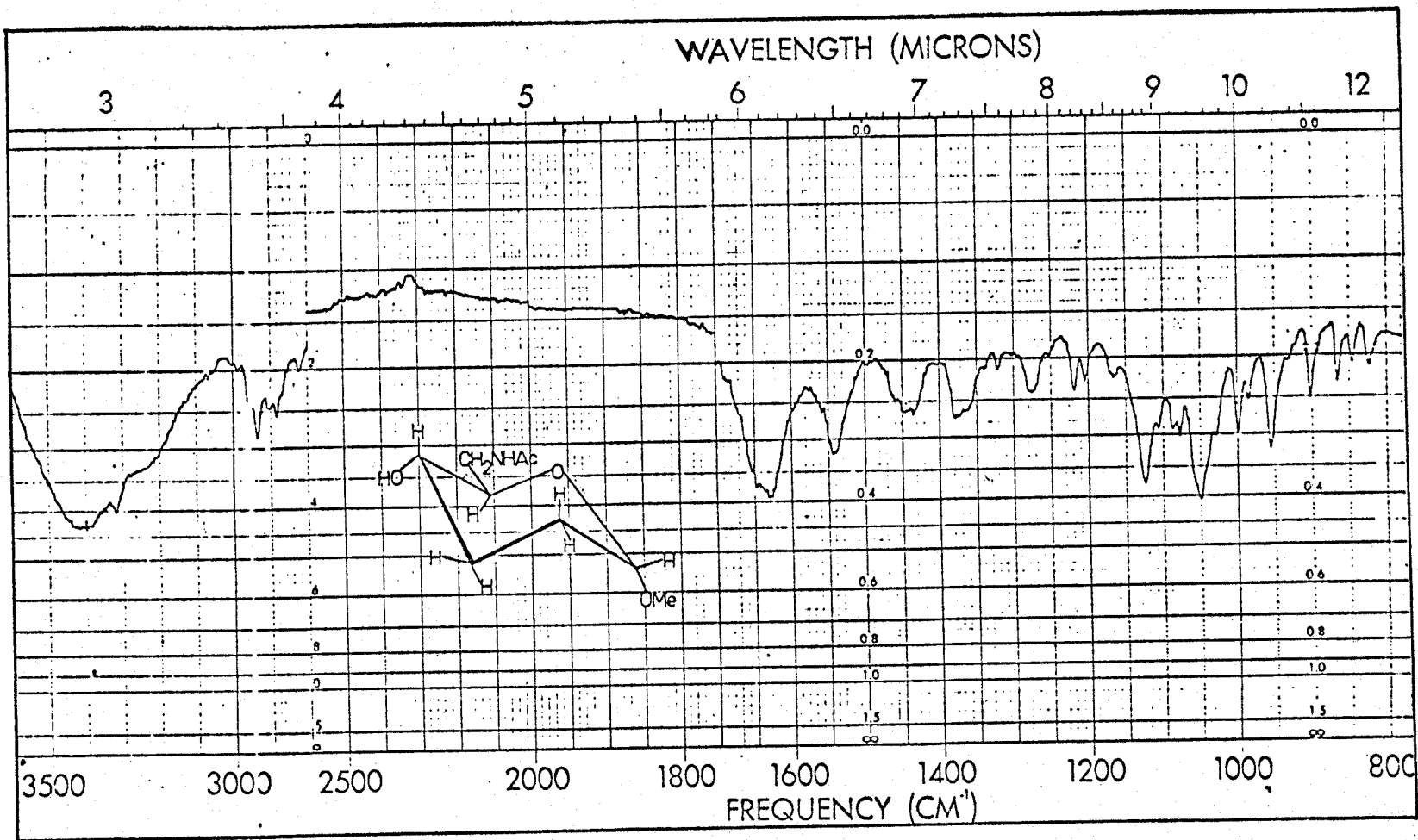
El espectro IR (Fig. 11) de XLVI mostró la banda ancha y fuerte de  $\nu(OH)$  a  $3400\text{ cm}^{-1}$  y a  $3320\text{ cm}^{-1}$  una banda fuerte correspondiente a NH. A 1640, 1540 y  $1280\text{ cm}^{-1}$  aparecen las bandas correspondientes a Amida I, Amida II y Amida III.

En el espectro de RMN (Fig. 12) aparece a  $\delta$  2,03 un singulete de intensidad 3 protones correspondiente a N-acetato. A  $\delta$  3,29 un singulete de intensidad 3 protones debido a OMe, a  $\delta$  4,19 un singulete ancho de intensidad un protón, del OH, y el NH aparece como un singulete muy ancho de intensidad un protón a  $\delta$  6,56. Las demás señales que aparecen en el espectro son igualmente consistentes con la estructura propuesta.

La acetilación de XLVI con anhídrido acético en piridina dió el correspondiente 4-O-acetil derivado (XLIV) que se identificó con el descrito anteriormente.

acetamido-2, 3, 6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopirano-  
sido (XLVI).

Fig. 11. Espectro IR (BrK) de metil 6-



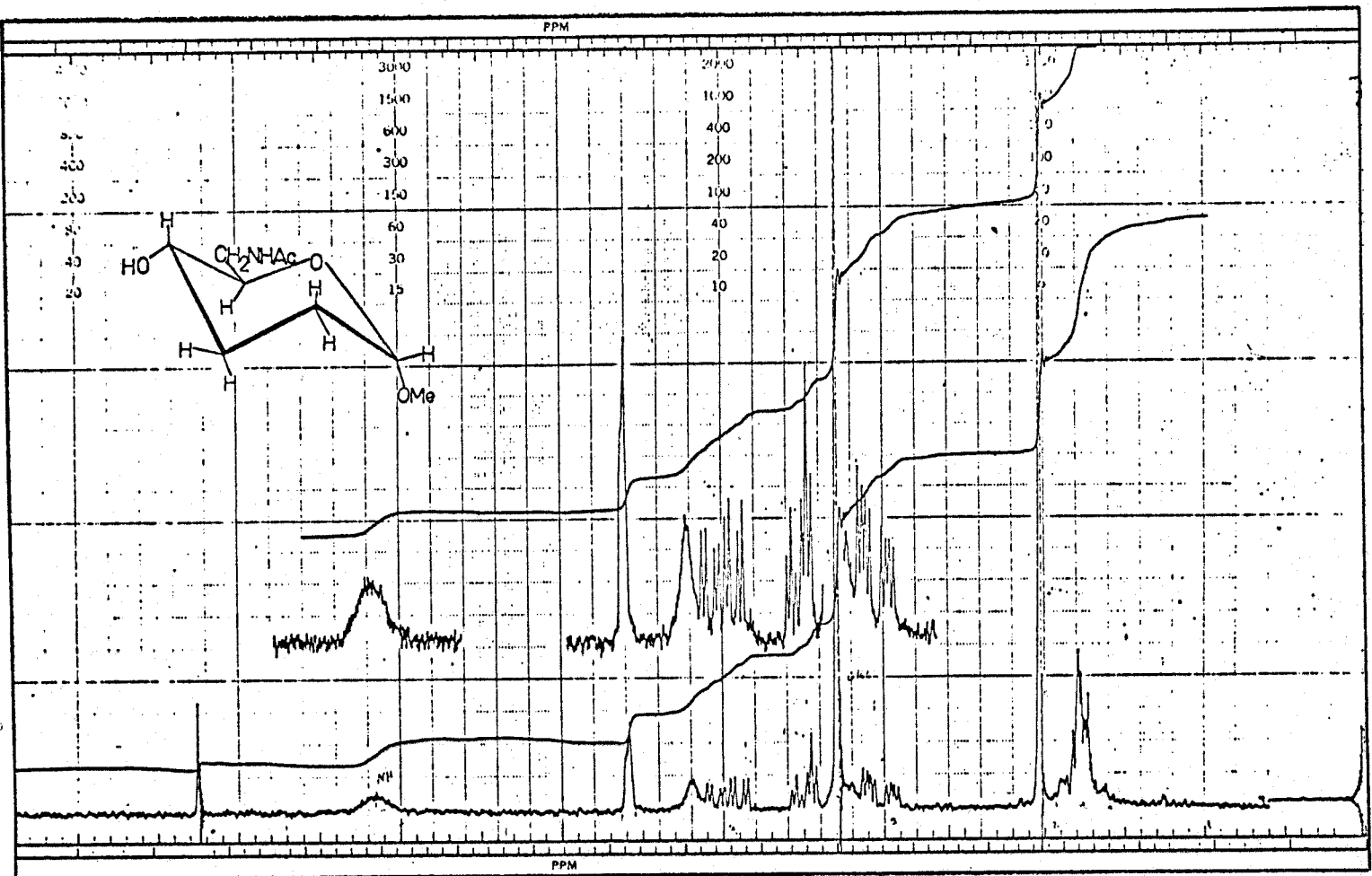
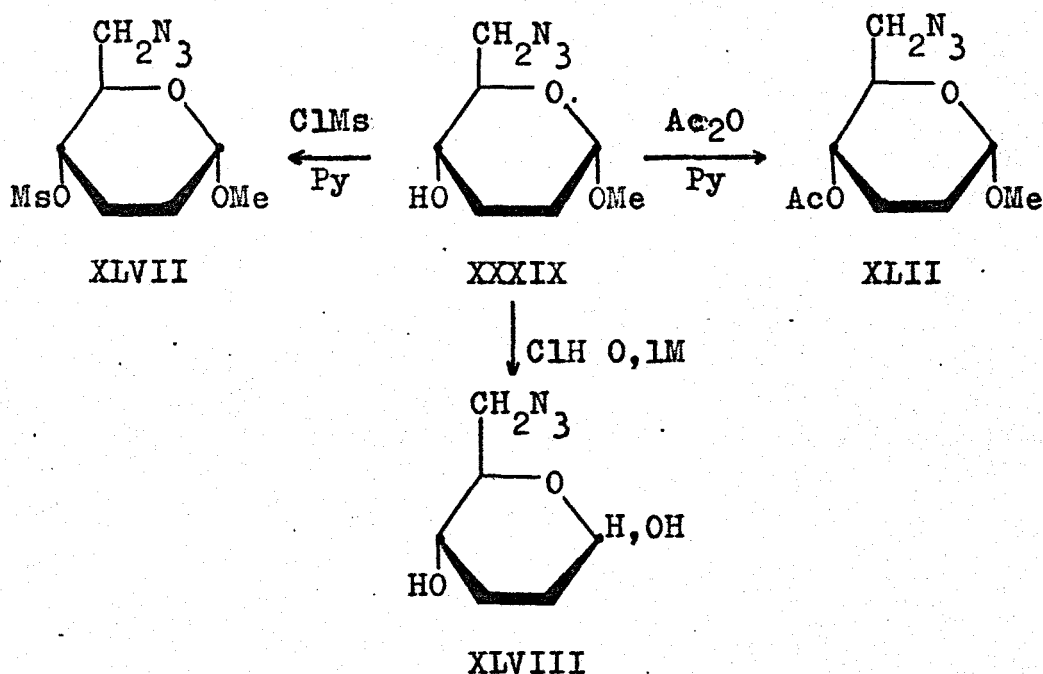


Fig. 12. Espectro de RMN (100 MHz) de  
 metil 6-acetamido-2,3,6-trideoxi- $\alpha$ -D-eritro-  
 hexopiranosido (XIV I).

A partir de metil 6-azido-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XXXIX) se han preparado diversos derivados según se indica en el Esquema 18:

Esquema 18



El metil 4-O-acetil-6-azido-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XLII) se obtuvo por tratamiento de XXXIX con anhídrido acético en piridina. El producto XLII se aisló con un rendimiento del 65% y se identificó con el que habíamos preparado por desplazamiento con azida sódica del grupo tolueno-p-sulfonil-oxi- del compuesto XLI.

La reacción de XXXIX disuelto en piridina con cloruro de metanosulfonilo (ClMs) originó metil 6-azido-2,3,6-tridesoxi-4-O-metanosulfonil- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XLVII) en forma de un líquido siruposo con un 84,5% de rendimiento. Este producto cuyos espectros IR (Fig. 13) y de RMN (Fig. 14) así como su análisis elemental ( $C_8H_{15}N_3O_5S$ ) corresponden a la estructura XLVII asignada, puede ser de interés para introducir, en trabajos posteriores, una nueva función amino en el aminoazúcar XI y obtener así un 4,6-diaminoazúcar de posible interés desde un punto de vista biológico según ha quedado reseñado en la Introducción.

La hidrólisis de metil 6-azido-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XXXIX) con ácido clorhídrico 0,1 M nos dió la 6-azido-2,3,6-tridesoxi-D-eritrohexosa (XLVIII) con un 97% de rendimiento. Esta sustancia, de consistencia siruposa, dió reacción de Fehling positiva y su análisis elemental coincide con la fórmula empírica  $C_6H_{11}N_3O_3$  correspondiente a la estructura XLVIII.

Su espectro de IR presenta una banda ancha y fuerte de OH libre a  $3360\text{ cm}^{-1}$ . En su espectro de RMN falta el singulete de intensidad tres protones correspondiente a OMe y que aparece a  $\delta$  3,16 ppm en el espectro del metil 6-azido-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido del que procede.

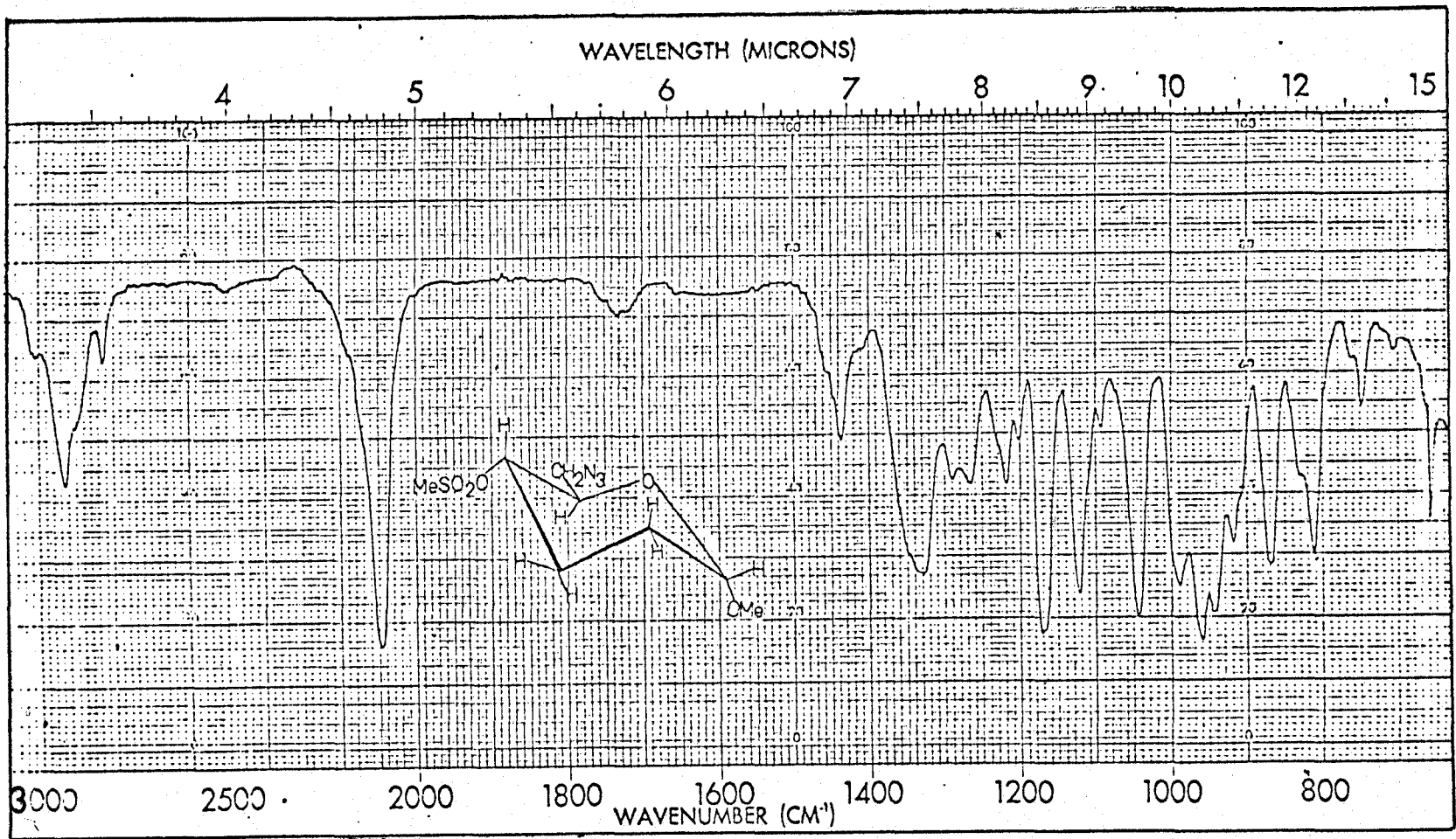
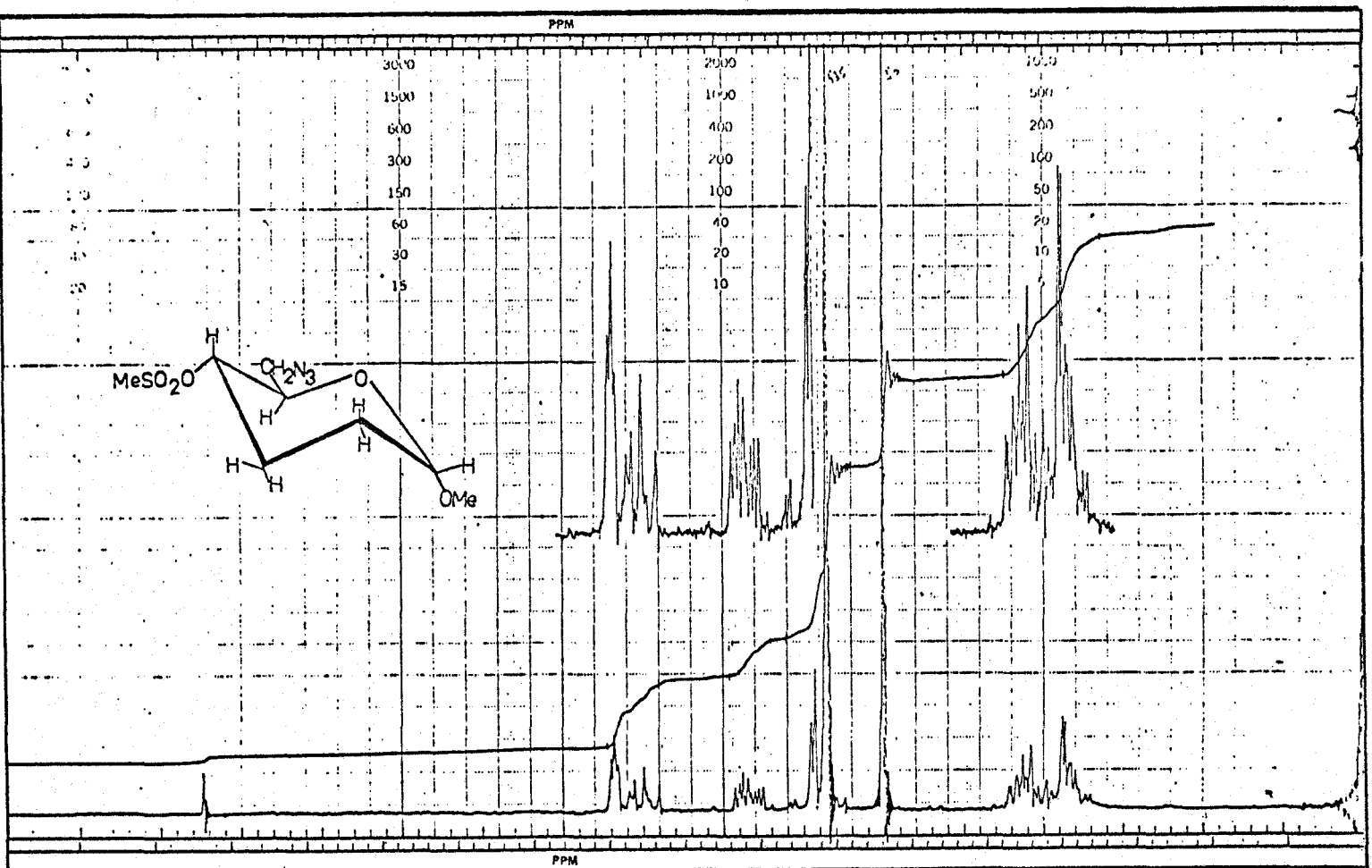


Fig. 13. Espectro IR (película) de metil  
 6-azido-4-O-metasulfonil-2,3,6-trideoxi- $\alpha$ -D-  
 eritro-hexopiranosido (XIVII).





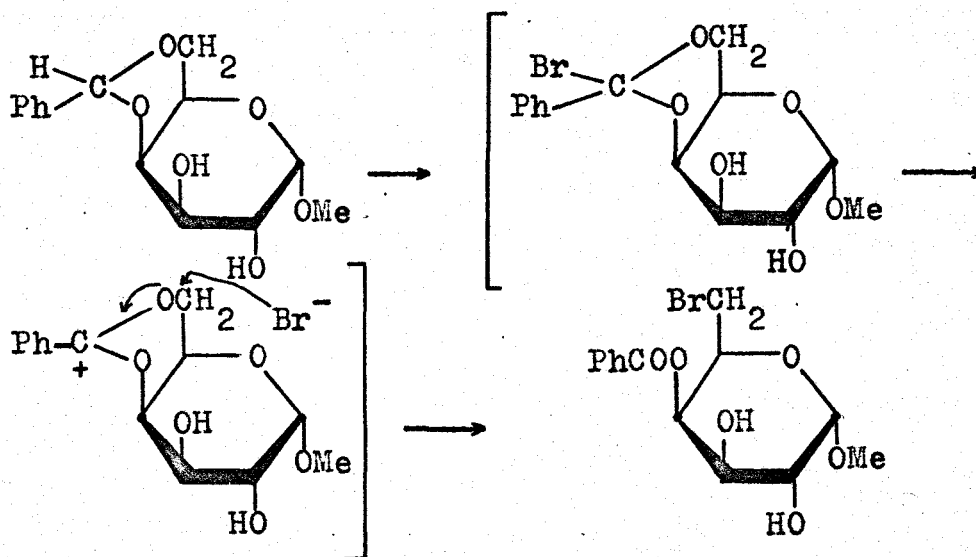
Por reacción con 2,4-dinitrofenilhidrazina, este producto XLVIII se transformó en la correspondiente 2,4-dinitrofenilhidrazona, un sólido amarillo de p.f. 142-143°, cuyo análisis elemental nos confirmó la estructura de XLVIII.

4.2. A partir de metil 4,6-O-benciliden-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XIV).

En el segundo procedimiento que hemos seguido para la síntesis de la 6-amino-2,3,6-tridesoxi-D-eritrohexosa, la sustancia de partida usada ha sido el metil 4,6-O-benciliden-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XIV). Esta sustancia se preparó por hidrogenación durante dos horas del metil 4,6-O-benciliden-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexen-2-eno-piranosido (XXXIV) según procedimiento descrito en la Parte Experimental (Sección 6).

El tratamiento de metil 4,6-O-benciliden-hexopiranosidos con *N*-bromosuccinimida y un exceso de carbonato de bario produce los correspondientes 6-bromo-4-benzoatos con un rendimiento alto<sup>21, 22, 23, 24, 25</sup>. Un probable mecanismo (Esquema 19) para esta reacción supone

Esquema 19

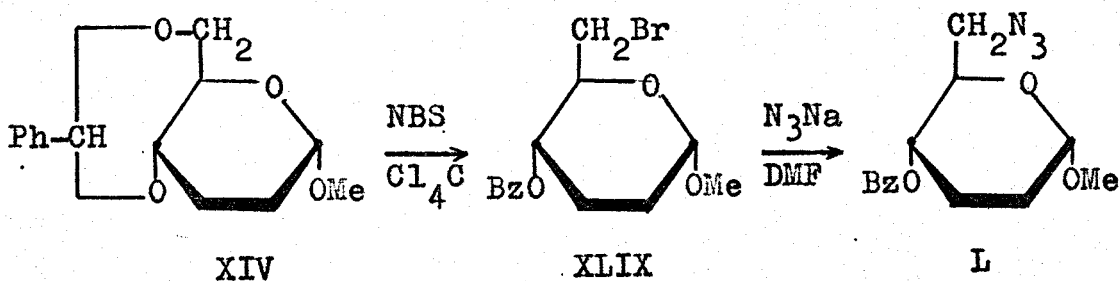


un ataque inicial en el cual el átomo de hidrógeno ben-  
cílico es eliminado en una reacción de radicales libres  
dando un bromo acetal inestable que se disocia en un ión  
carbonio cíclico intermedio y un ión bromuro. El ión  
bromuro ataca a continuación al átomo de carbono prima-  
rio, C-6, menos impedido, dando el producto de la reac-  
ción.

El tratamiento de XIV con N-bromosuccinimida en  
tetracloruro de carbono introduce un átomo de bromo en  
la posición 6 del azúcar, obteniéndose, metil 4-O-ben-  
zoil-6-bromo-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido  
(XLIX) descrito en la literatura<sup>26</sup>, que se transformó  
posteriormente en el azidoderivado L por desplazamiento  
nucleofílico del bromo con azida sódica.

El Esquema 20 muestra la serie de reacciones

Esquema 20



que conducen a la formación de metil 6-azido-4-O-benzoil-  
-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (L). El pro-

ducto obtenido como un líquido siruposo con un rendimiento del 91%, se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice y tuvo Rf 0,58 (c.c.f. de gel de sílice, diclorometano). Su estructura quedó establecida de la siguiente forma:

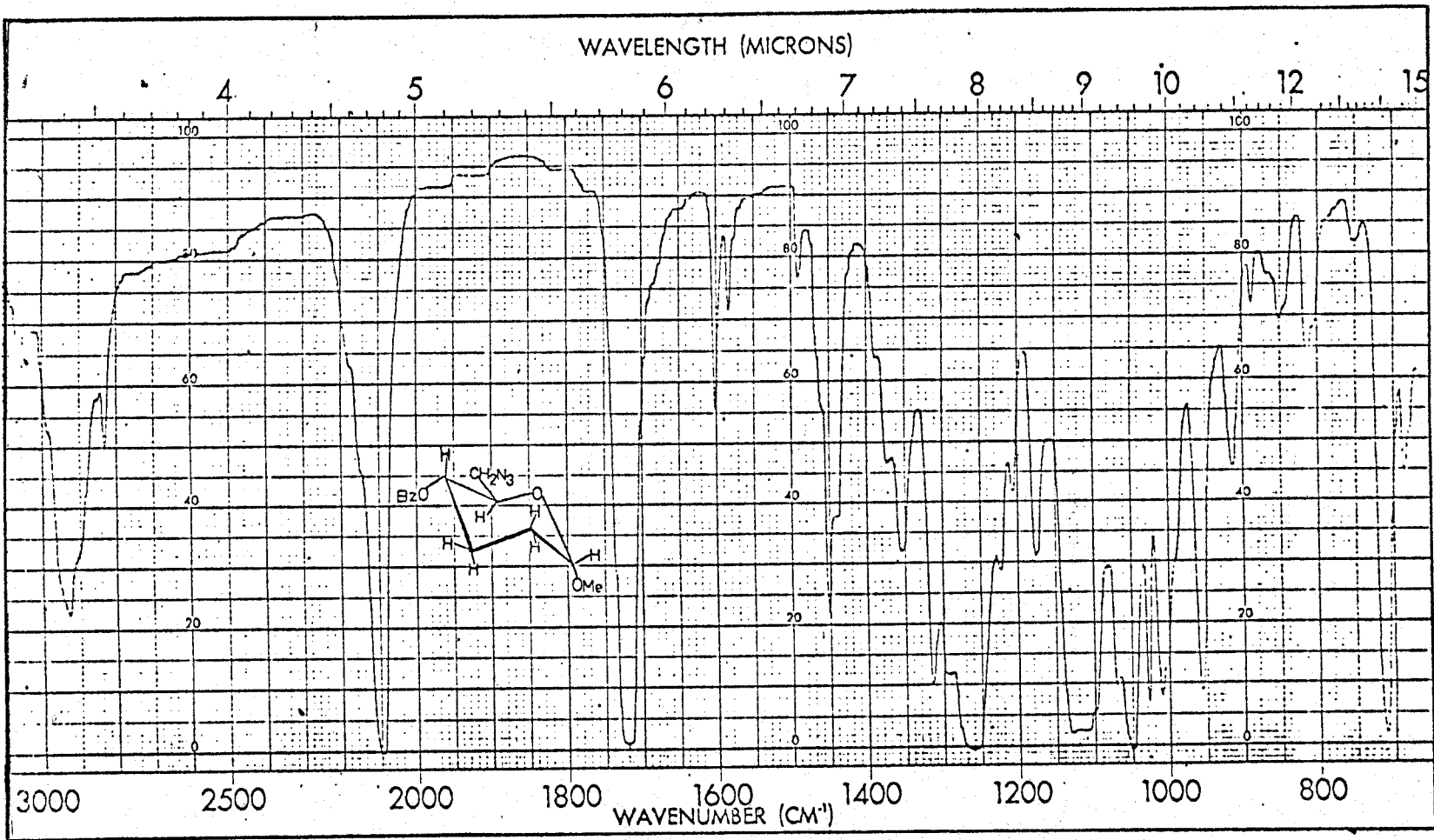
El análisis elemental coincide con la fórmula empírica  $C_{14}H_{17}N_3O_4$  que corresponde a la estructura L.

El espectro IR (Fig. 15) presenta a  $2100\text{ cm}^{-1}$  la banda fuerte del grupo azido. A 1720 la banda de éster carboxílico correspondiente al grupo benzoato. A 1600 y 1585 bandas de fenilo y a  $850\text{ cm}^{-1}$  la correspondiente al anillo piranósico con configuración anomérica  $\alpha$ -D.

Las señales que aparecen en el espectro de RMN (Fig. 16) son igualmente consistentes con la estructura propuesta: el grupo benzoilo en posición 4 da los dos multipletes típicos a  $\delta$  7,40 (tres protones) y 7,92 (dos protones) y el agrupamiento OMe glicosídico aparece como un singulete de intensidad tres protones a  $\delta$  3,42. Los protones del anillo piranósico quedan a aproximadamente las mismas posiciones observadas en otros compuestos de esta misma serie: los dos grupos metilénicos en posiciones 2 y 3 dan el multiplete típico de intensidad 4 protones a  $\delta$  1,96. El protón H-4 sale a campo más bajo,  $\delta$  4,92, que los restantes del anillo piranósico, por la presencia del grupo benzoato en posición  $\alpha$ ; la multiplicidad de la señal es de triplete. Los

6-azido-4-O-benzoil-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (I).

Fig. 15. Espectro IR (película) de metil



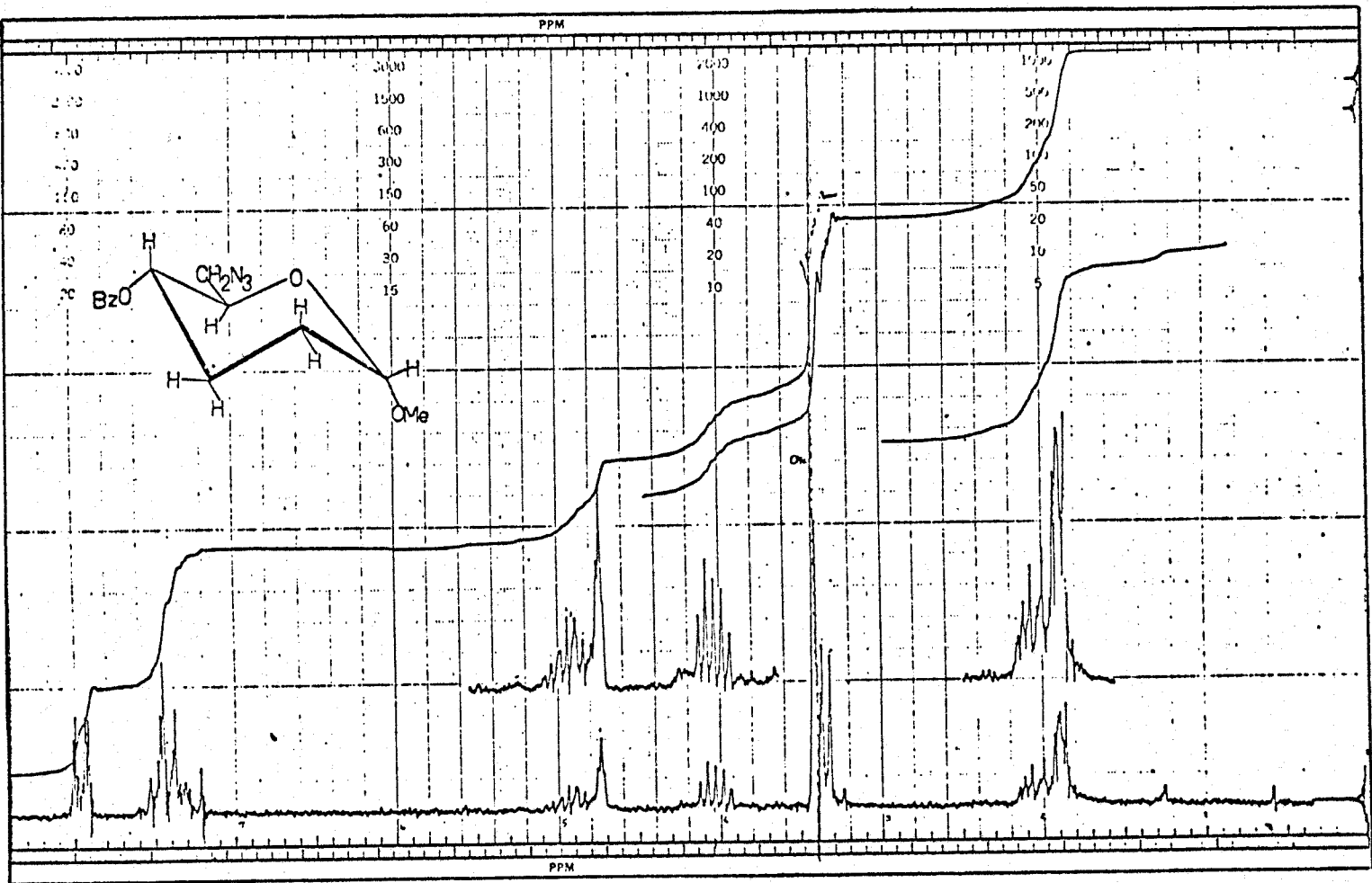
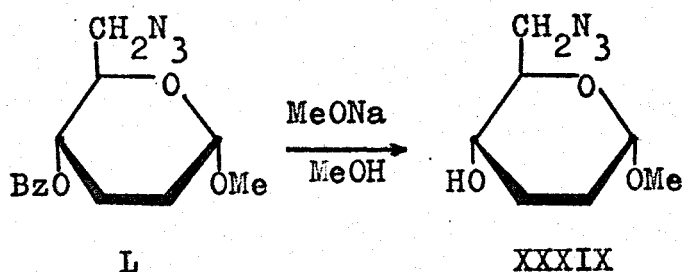


Fig. 16. Espectro de RMN (100 MHz) de  
 metil 6-azido-4-O-benzoil-2,3,6-trideoxi- $\alpha$ -D-  
 eritro-hexopiranosídeo (I).

protones H-5 y 2H-6 salen a  $\delta$  4,04 (un protón) y 3,36 (dos protones) respectivamente, en la forma esperada de multiplete. Este compuesto es el 4-O-benzoil derivado de la sustancia XXXIX descrita en la Sección 4.1., y los espectros de RMN son muy similares salvo en lo que respecta a la presencia en el espectro de L de las señales del grupo benzoato y el desplazamiento paramagnético del H-4, también en el espectro de L que se ha comentado. Estas características espectrales nos comprueban la posición en 4 del grupo benzoato.

La desbenzoilación catalítica con metóxido de sodio en metanol de L produjo (Esquema 21) el metil

Esquema 21

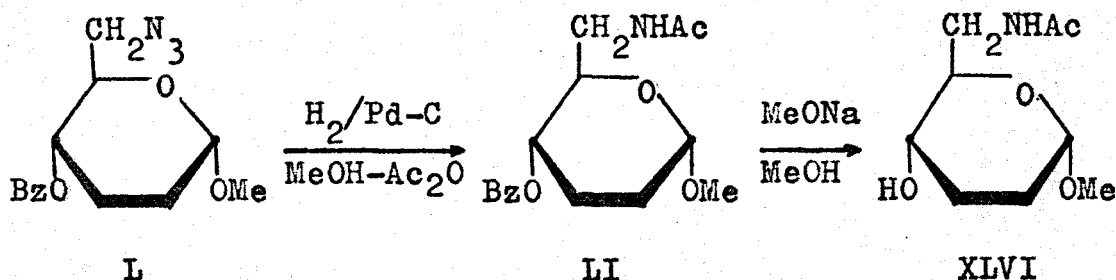


6-azido-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XXXIX) con un rendimiento del 48% (32% a partir del alqueno XXXIV) cuya estructura ha quedado confirmada en la Sección 4.1. La reducción catalítica de XXXIX produce el metil 6-amino-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido XLIII, aislado en forma de clorhidrato según hemos indi-

cado en la sección anterior.

La hidrogenación del metil 6-azido-4-O-benzoil-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (L) disuelto en metanol que contenía anhídrido acético, produjo un N-acetilderivado cristalino (LI) de p.f. 176-178° con un rendimiento del 60%. La estructura de este compuesto formulado como metil 6-acetamido-4-O-benzoil-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (LI) se confirmó

Esquema 22



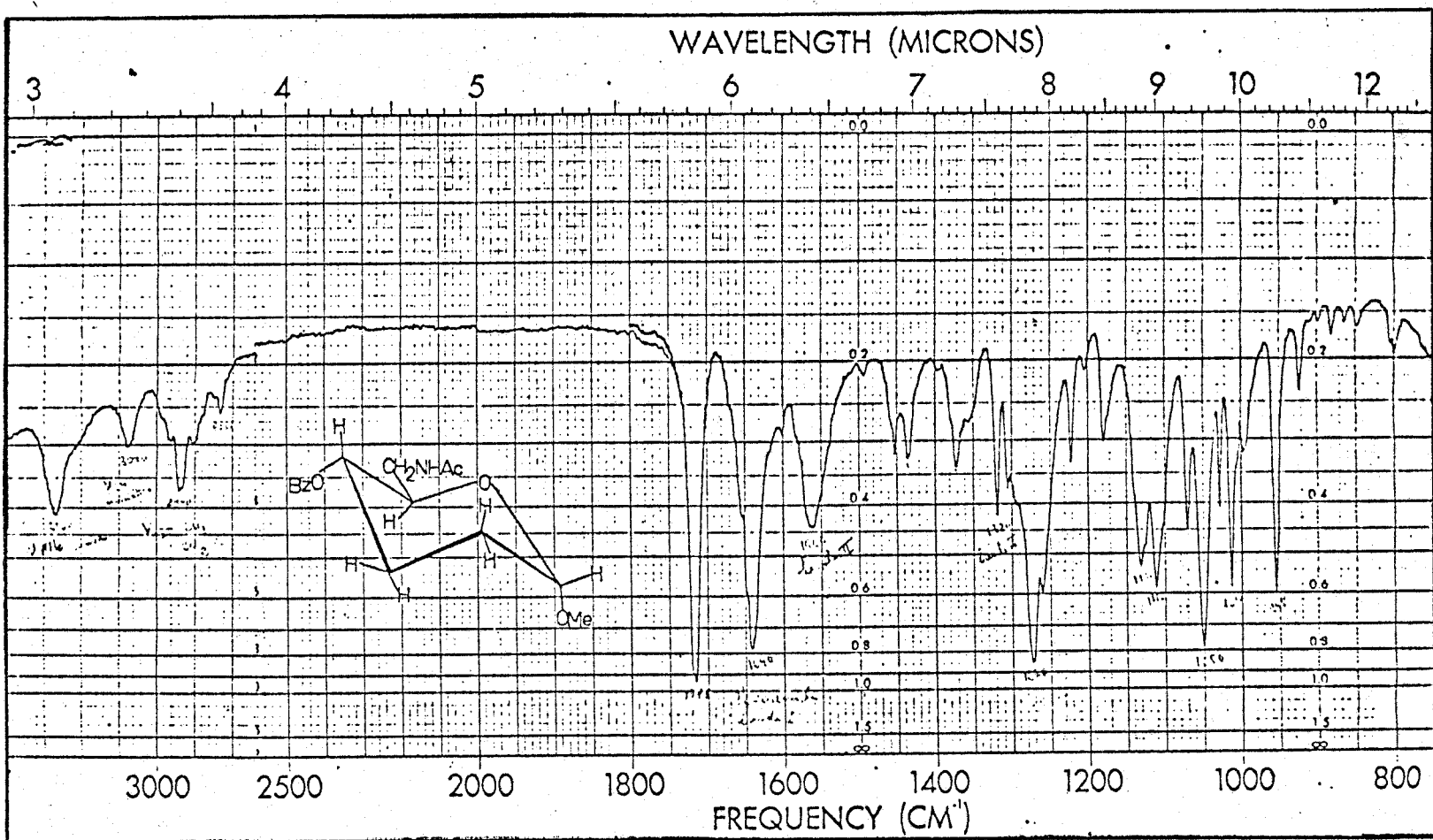
por su análisis elemental, que coincidió con la fórmula empírica  $C_{16}H_{21}NO_5$  correspondiente a la estructura LI, y por espectroscopía IR y de RMN.

El espectro IR (Fig. 17) presenta a  $3260\text{ cm}^{-1}$  la banda correspondiente a NH, a 1715 la de éster carboxílico propia de O-benzoato y a 1640, 1540 y 1270 las bandas de Amida I, Amida II y Amida III respectivamente. A  $710\text{ cm}^{-1}$  aparece una banda fuerte que se asigna al anillo fenilo.

En el espectro de RMN (Fig. 18) aparecen a  $\delta$



Fig. 17. Espectro IR (Brk) de metil 6-acetamido-4-O-benzoil-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritrohexopiranosido (II).



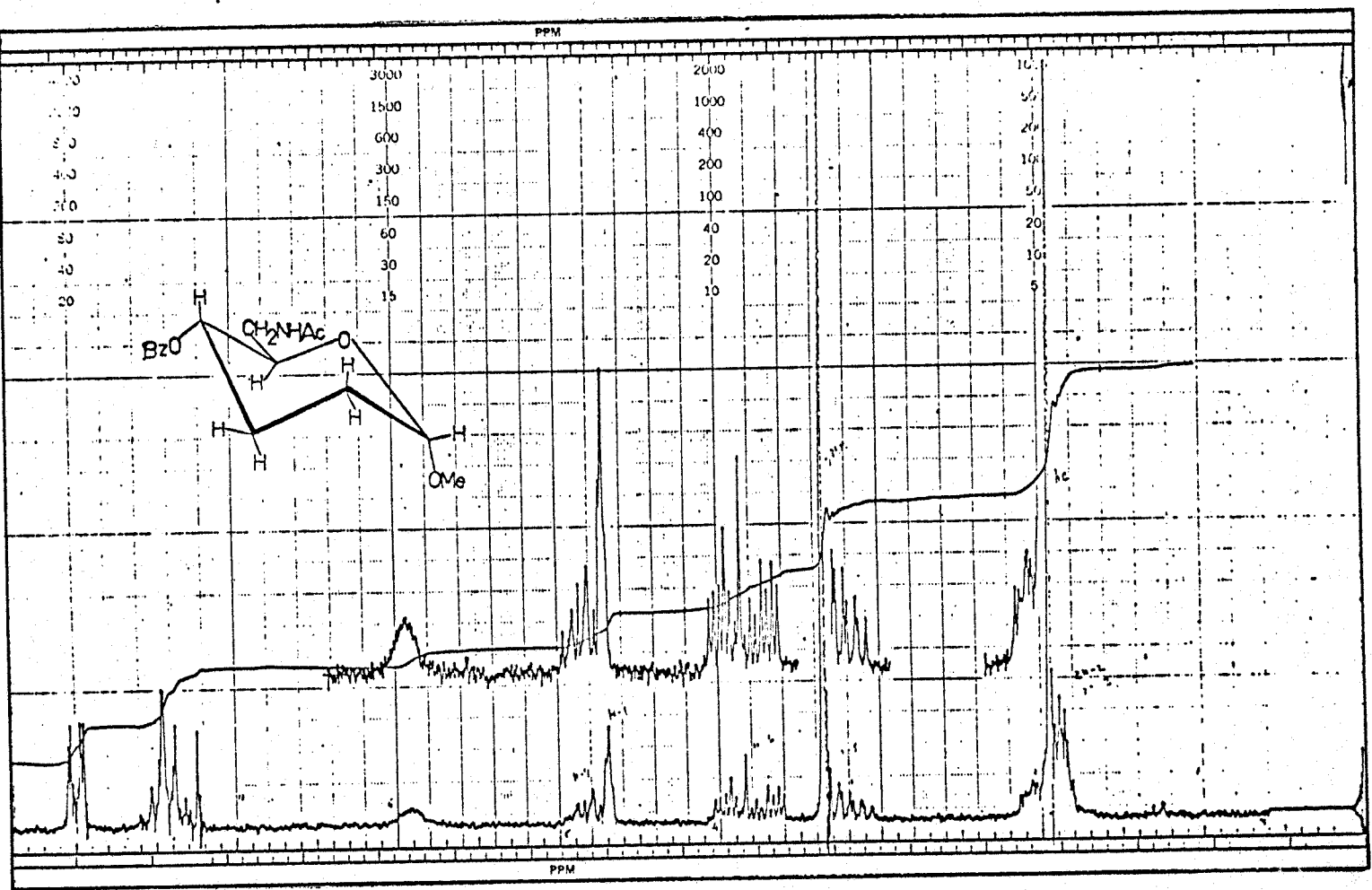


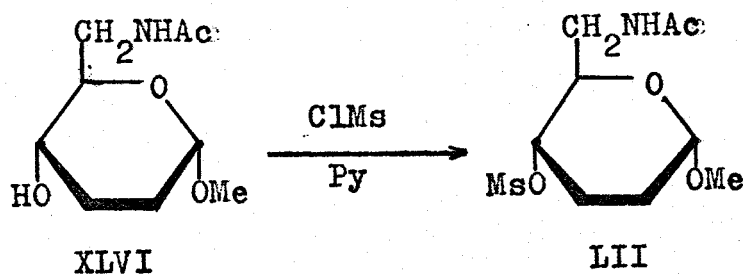
Fig. 18. Espectro de RMN (100 MHz) de metil  
 6-acetamido-4-O-benzoil-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-  
 hexopiranosido (LI).

1,94 un singulete de intensidad tres protones, del N-acetato, a  $\delta$  5,94 un singulete ancho de intensidad un protón del NH, y a  $\delta$  7,40 y 8,00 dos multipletes de intensidades respectivas tres y dos protones, correspondientes a los protones aromáticos del grupo benzoato. Las restantes señales aparecen a posiciones similares a los otros compuestos ya descritos en esta serie.

La desbenzoilación catalítica de LI dió con rendimiento cuantitativo el metil 6-acetamido-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido XLVI indicado en el Esquema 22. Este producto se identificó con el obtenido al hidrogenar metil 4-O-acetil-6-azido-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XLIII) en metanol y con ausencia de anhídrido acético, según queda expuesto en la Sección 4.1.

A partir de XLVI se ha preparado (Esquema 23)

Esquema 23



un 4-O-metanosulfonilderivado (LII) en la forma indica-

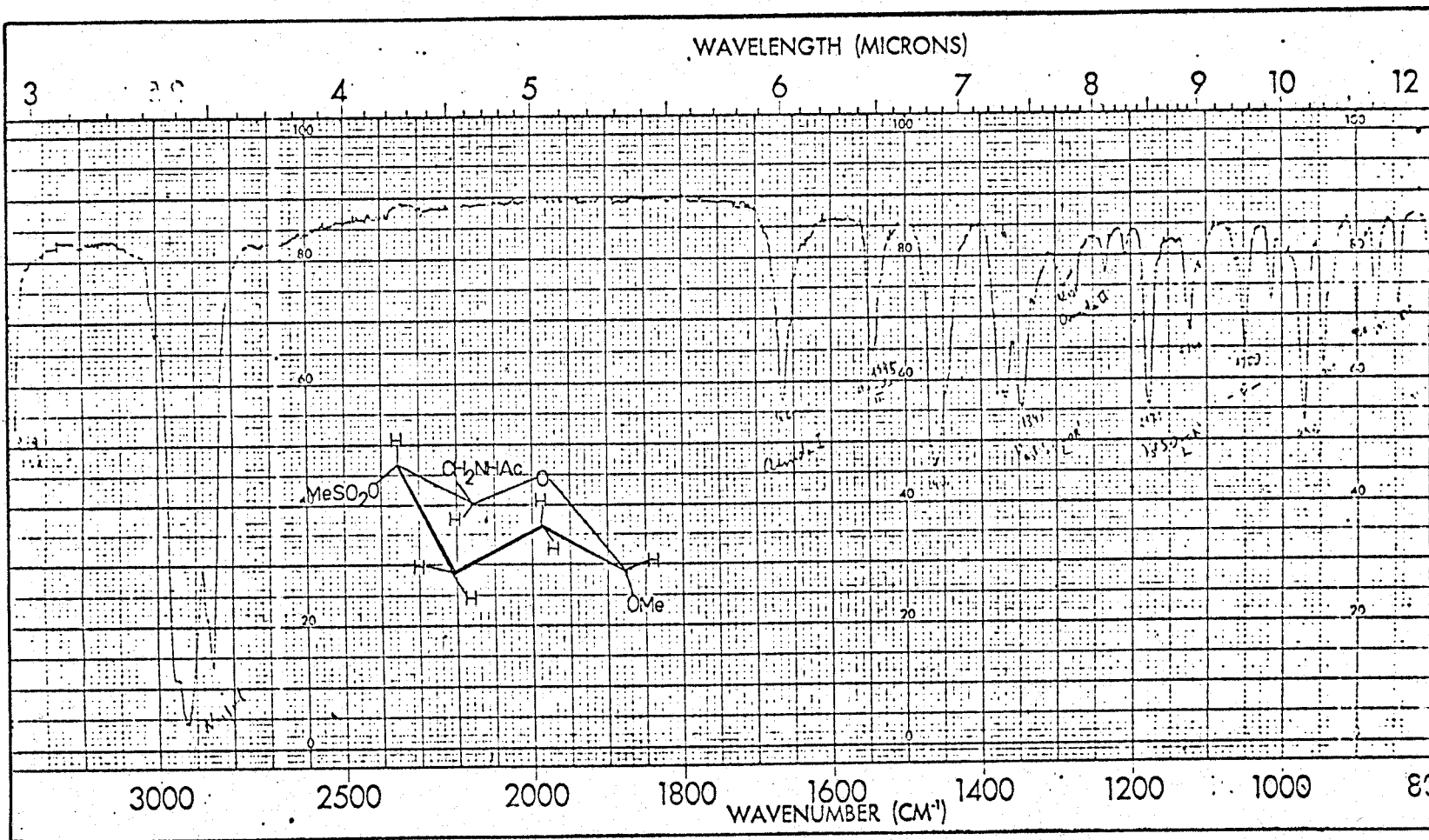
da a continuación:

Al tratar XLVI disuelto en piridina, con cloruro de metanosulfonilo (ClMS) cristalizó de la misma mezcla de reacción un sólido de p.f. 141-142° y que hemos identificado como metil 6-acetamido-2,3,6-tridesoxi-4-O-metanosulfonil- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (LII).

El espectro IR en nujol de LII tiene (Fig. 19) como principales bandas: a 3380  $\text{cm}^{-1}$  la de NH, a 1665 Amida I, a 1545 Amida II, a 1290 Amida III, a 1345 y 1175 las bandas de éster sulfónico y a 845  $\text{cm}^{-1}$  la correspondiente a la configuración anomérica  $\alpha$ -D del anillo piranósico.

En el espectro de RMN (Fig. 20) aparecen a  $\delta$  1,99 un singulete de intensidad tres protones, de O-acetato; a  $\delta$  3,08 y 3,32 dos singuletes de intensidad tres protones cada uno correspondientes a  $\text{MeSO}_2\text{O}$ - y  $\text{MeO}$ - respectivamente; a  $\delta$  5,88 un singulete ancho de intensidad un protón, del NH.

Fig. 19. Espectro IR (nujol) de metil 6-acetamido-2,3,6-tridesoxi-4-O-metanosulfonil- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (III).



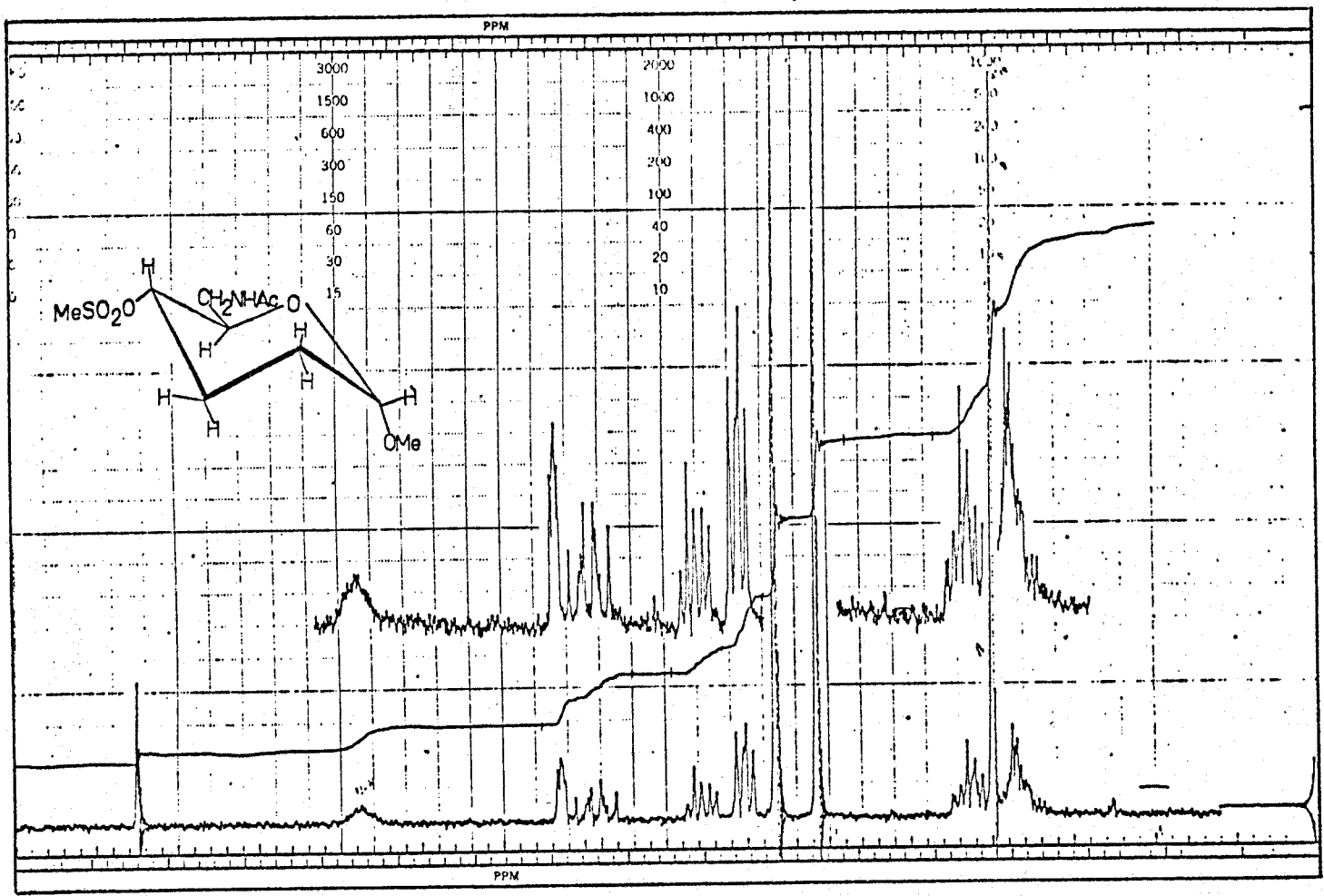
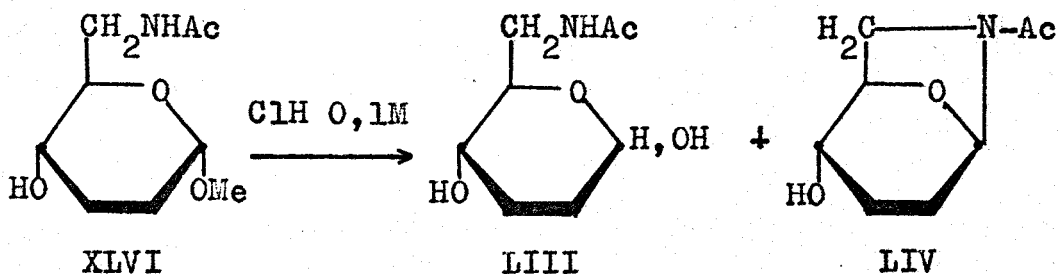


Fig. 20. Espectro de RMN (100 MHz) de  
metil 6-acetamido-2,3,6-tridesoxi-4-O-metanosulfonil-  
-α-D-eritro-hexopiranosido (LII).

4.3. Hidrólisis ácida de metil 6-acetamido-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XLVI).

Al tratar el metil 6-acetamido-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XLVI) con ácido clorhídrico 0,1 M se obtuvo (Esquema 24) una mezcla de dos productos que se separaron en cromatografía de columna de gel de sílice. El producto más abundante (39,5%), de

Esquema 24



consistencia siruposa y Rf 0,08 (c.c.f. de gel de sílice, éter-metanol 9:1) lo hemos caracterizado como 6-acetamido-2,3,6-tridesoxi-D-eritro-hexosa (LIII) en virtud de las siguientes pruebas:

1). Su análisis elemental coincidió con la fórmula empírica  $C_8H_{15}NO_4$  correspondiente a la estructura propuesta LIII.

2). Dió reacción de Fehling positiva, lo que demuestra que se trata de un azúcar libre.

3). El espectro IR presenta a  $3309\text{ cm}^{-1}$  una ban-

da ancha y fuerte de  $\nu(\text{OH})$ ; a  $3100 \text{ cm}^{-1}$  aparece la banda de NH y a 1640, 1545 y  $1290 \text{ cm}^{-1}$  las bandas de Amida I, Amida II y Amida III respectivamente. El compuesto es por tanto una amida secundaria.

4). Por reacción de LIII con 2,4-dinitrofenilhidrazina se obtuvo su correspondiente 2,4-dinitrofenilhidrazona, un sólido amarillo de p.f.  $120-122^\circ$  cuyo análisis elemental estuvo de acuerdo con la estructura propuesta para LIII.

El segundo producto obtenido en la hidrólisis de XLVI con un rendimiento del 6% fué un sólido cristalino que tuvo p.f.  $125-126^\circ$  y Rf 0,05 (c.c.f. de gel de sílice, éter-metanol 9:1), al que asignamos la estructura de 6-acetamido-1,6-anhidro-2,3,6-tridesoxi- $\beta$ -D-eritro-hexosa (LIV).

Las pruebas de la estructura de esta sustancia son las siguientes:

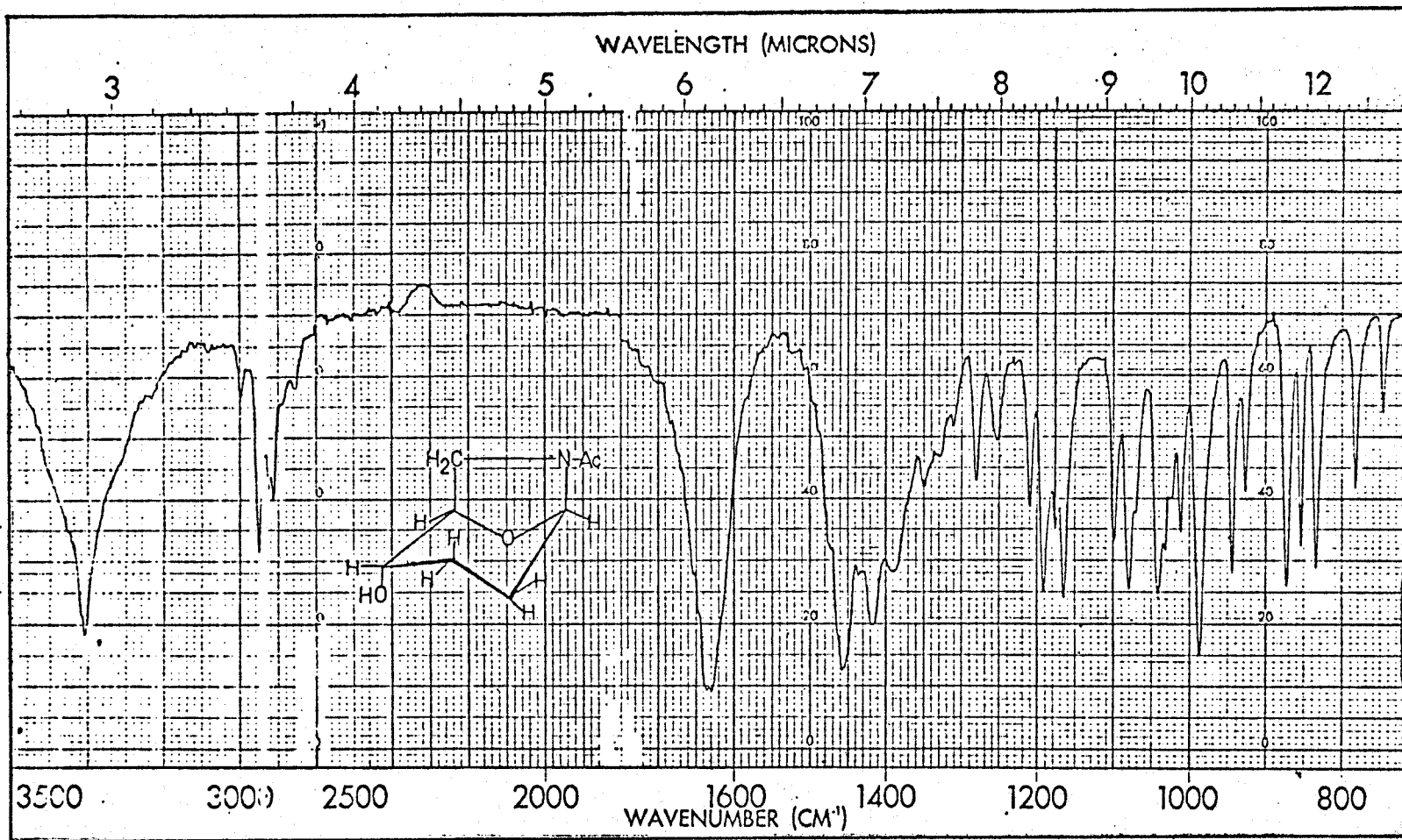
1). El análisis elemental correspondió a la fórmula empírica  $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_3$  lo que demuestra que esta sustancia es un anhidro del compuesto LIII. De acuerdo con ello, el espectro de masas que se discute con detalle más adelante, dió un peso molecular de 171,0914 ( $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_3$  requiere 171,0895).

2). No dió reacción de Fehling.

3). En su espectro IR (Fig. 21) aparecen las bandas de OH a  $3410 \text{ cm}^{-1}$  y de Amida I a  $1635 \text{ cm}^{-1}$  pero no aparece la banda de Amida II. Se trata por tanto de una amida terciaria.



Fig. 21. Espectro IR (Brk) de 6-acetamido-1,6-anhidro-2,3,6-tridesoxi- $\beta$ -D-eritro-hexosa (LIV).



4). El espectro de RMN en cloroformo-d (Fig. 22) difiere considerablemente del típico de una hexopiranososa en la conformación habitual  ${}^4C_1$ . Este espectro presenta como características más importantes la señal de N-acetato escindida en dos singuletes, a  $\delta$  2,04 y 2,07, con intensidad total tres protones. La señal del protón anomérico se presenta igualmente escindida apareciendo como dos singuletes de anchura 4 Hz cada uno e intensidad total un protón, a  $\delta$  5,44 y 5,71. La relación entre las intensidades de las señales es 7:9.

En piridina-d, el espectro de RMN (Fig. 22a) a temperatura ambiente muestra la señal correspondiente a N-acetato escindida, de forma análoga a como aparece en el espectro de RMN en cloroformo-d, en dos singuletes a  $\delta$  1,84 y 1,86. La señal debida al protón anomérico H-1 aparece igualmente escindida en dos singuletes anchos, a  $\delta$  5,37 y 5,74, de intensidad total un protón. Calentando a 70° (Fig. 22b) los dos singuletes correspondientes a NAcetato colapsan en uno sólo a  $\delta$  1,83, de intensidad 3 protones. De igual forma, las dos señales correspondientes al H-1 aparecen como una sólo: un singulete ancho a  $\delta$  5,65 de intensidad un protón.

Las características espectrales anteriores son típicas de monosacáridos que contienen un átomo de nitrógeno formando parte del anillo del azúcar<sup>27</sup>. Los compuestos así constituidos son amidas terciarias las

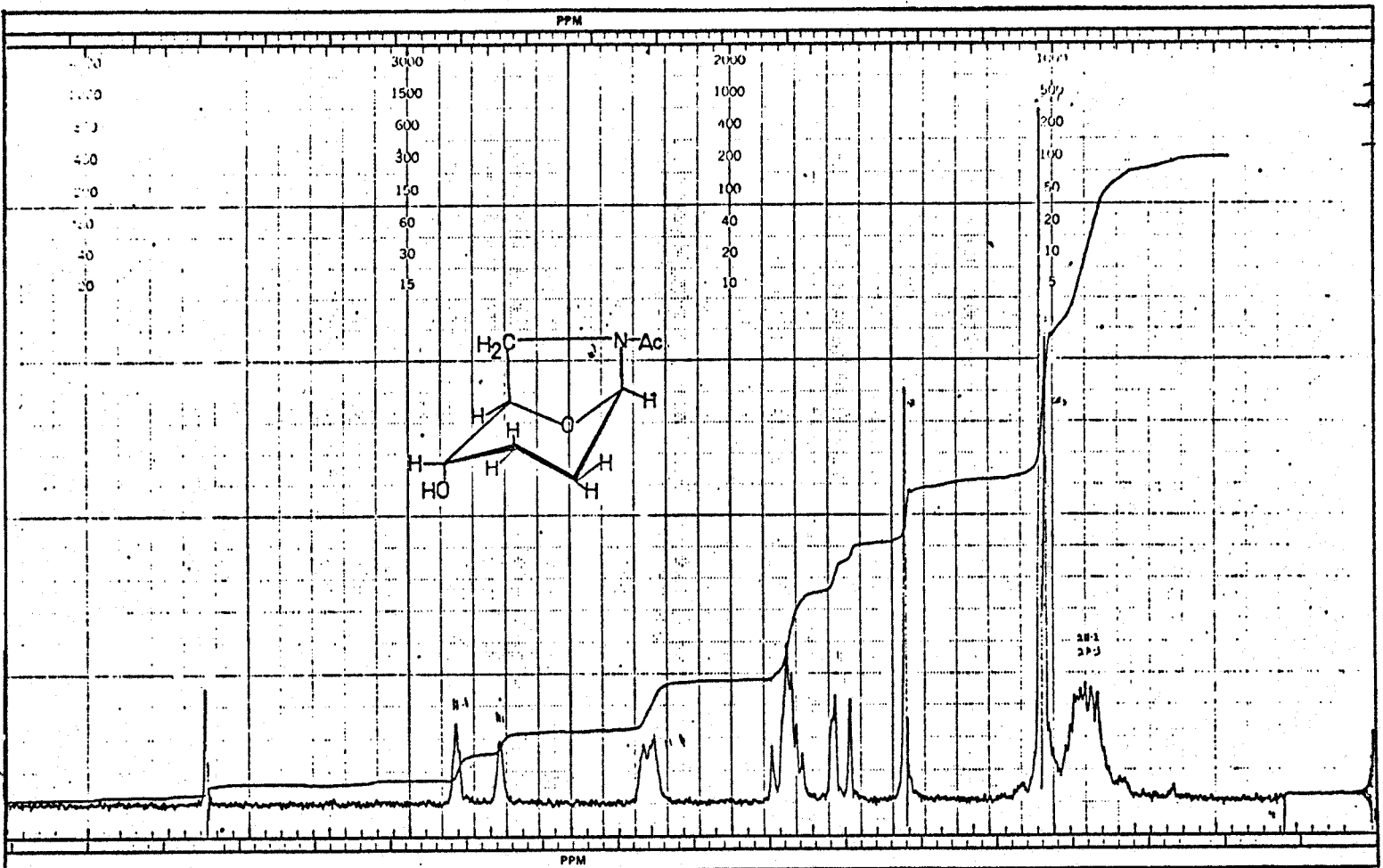


Fig. 22. Espectro de RMN en  $Cl_3CD$  (100 MHz) de 6-acetamido-1,6-anhidro-2,3,6-trideoxi- $\beta$ -D-eritro-hexosa (LIV).

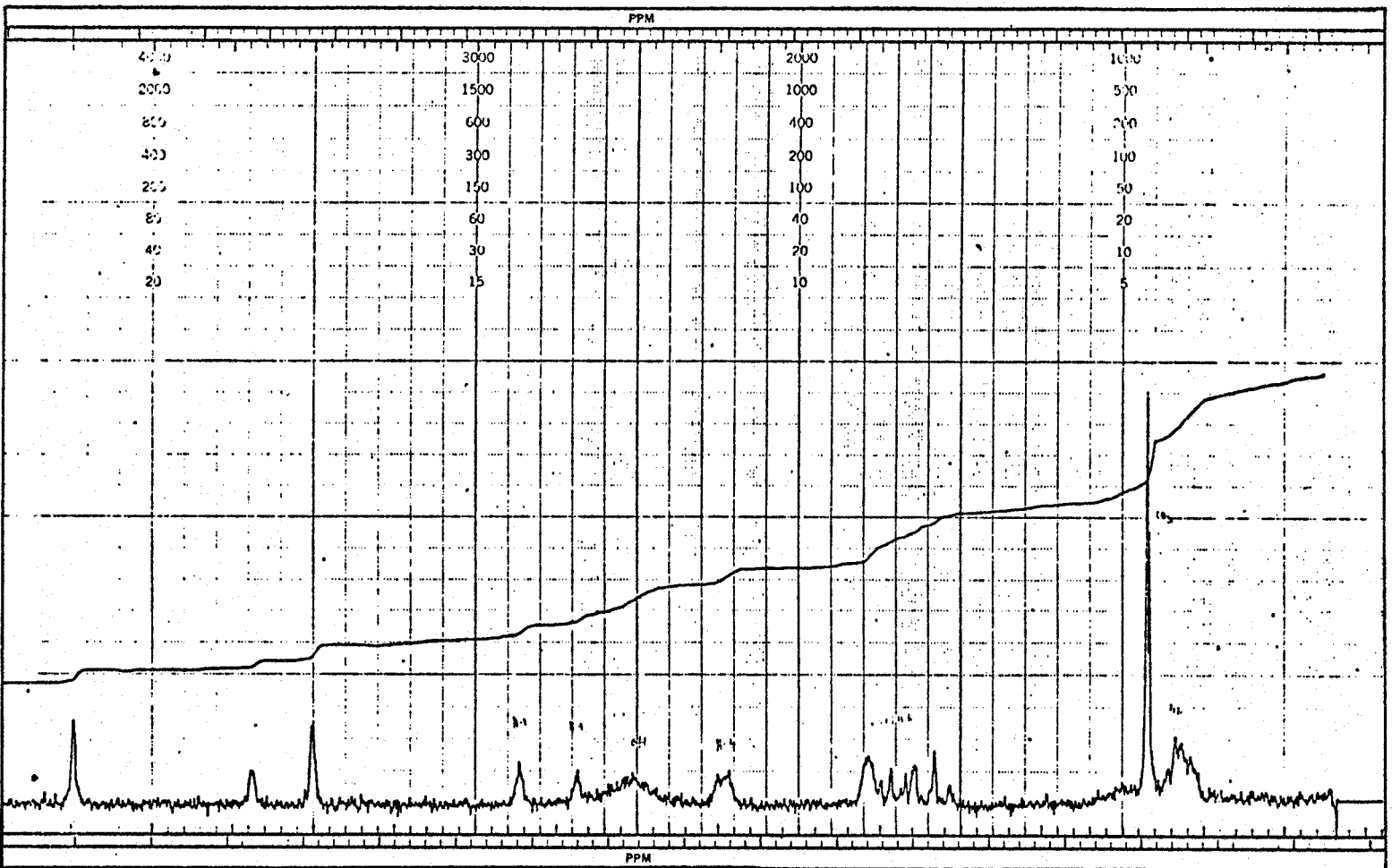


Fig. 22a. Espectro de RMN en piridina-d de  
 6-acetamido-1,6-anhidro-2,3,6-trideoxi- $\beta$ -D-  
eritro-hexosa (IV).

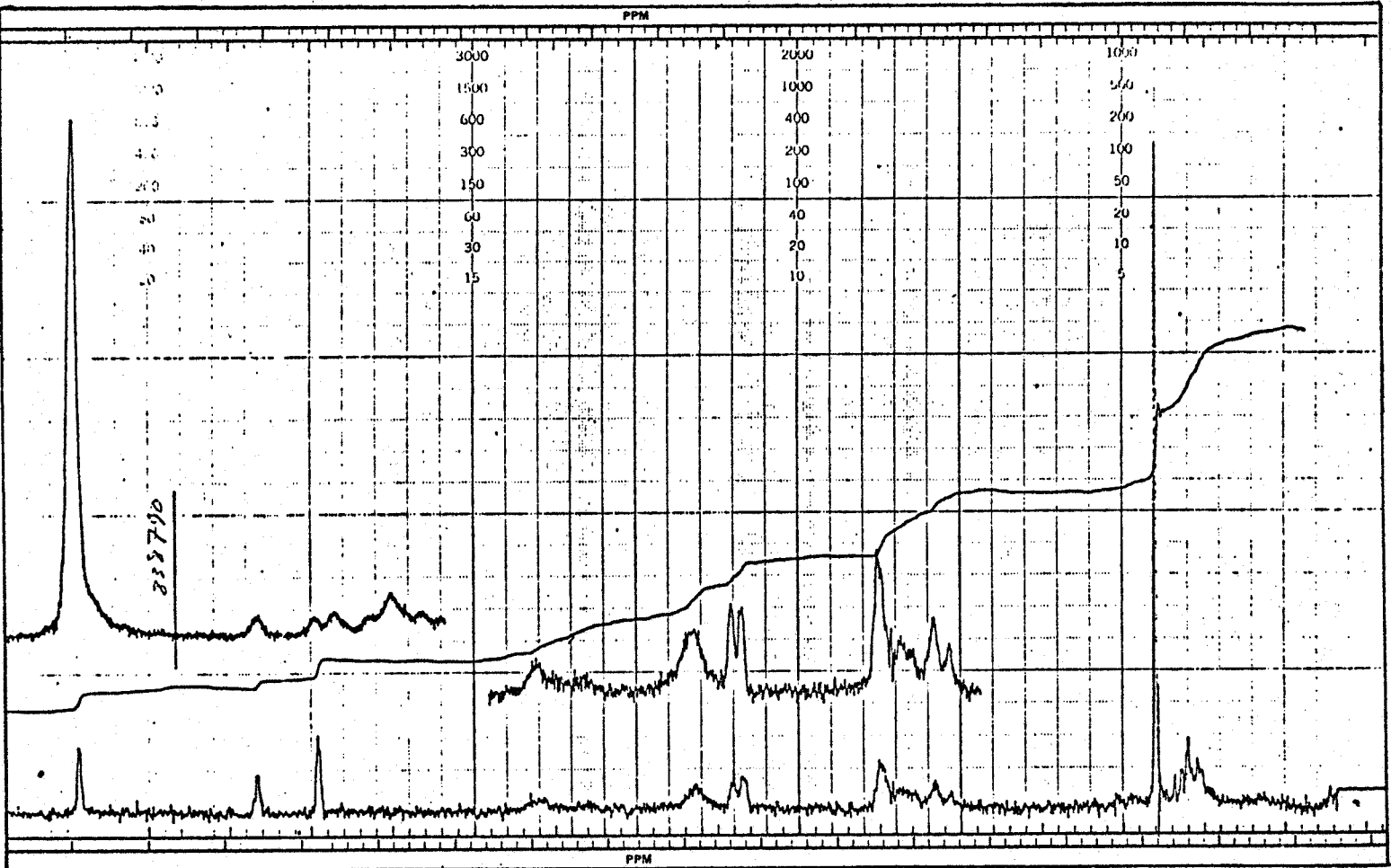
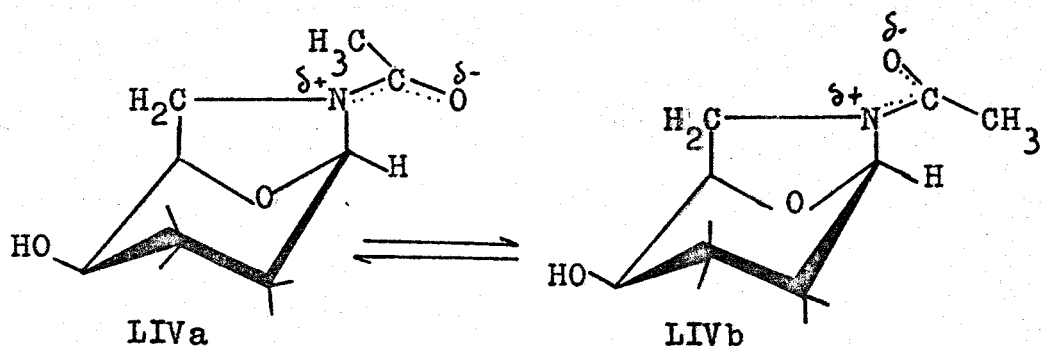


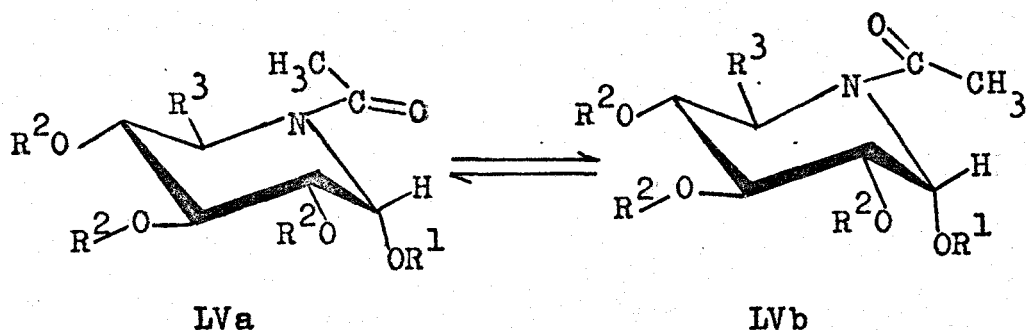
Fig. 22b. Espectro de RMN en piridina-d a  
70 $\alpha$  de 6-acetamido-1,6-anhidro-2,3,6-tridesoxi-  
- $\beta$ -D-eritro-hexosa (LIV).

cuales presentan el impedimento al giro alrededor del enlace simple  $N-C=O$  peculiar de estos compuestos con la consiguiente existencia de dos isómeros de rotación que



en nuestro caso tendrían las estructuras LIVa y LIVb. Se puede observar que el protón anomérico H-1, los protones metilénicos H-6 y el metilo del grupo acetamido se encuentran en distintos entornos geométricos y, consiguientemente magnéticos, en cada uno de los rotámeros y, en consecuencia, deben dar señales diferentes en el espectro de RMN supuesto que la interconversión de los rotámeros sea un proceso lento en la escala de tiempo de la RMN. Los derivados de azúcares estudiados hasta ahora en que se presenta este tipo de fenómeno<sup>27</sup> son compuestos monocíclicos en que el nitrógeno es el heteroátomo (o sea, piperidinosas, LV) habiéndose observado en un gran número de casos el desdoblamiento de las señales del protón anomérico y del grupo acetamido, presentándose el protón anomérico del rotámero en que este protón

y el oxígeno carbonílico están en disposición cisoides (LVa) a campo más bajo ( $\Delta\delta = 0,4$  ppm) que el mismo pro-



tón del rotámero LVb con la conformación trans. Los grupos acetamido se encuentran muy poco desplazados el uno con respecto al otro ( $\Delta\delta = 0,04$  ppm) apareciendo la señal del isómero cis LVa a campo más alto. Las entalpías libres de activación  $\Delta G^\ddagger$  medidas son del orden de 15 Kcal/mol lo que permite que los desdoblamientos se observen a temperatura ambiente (temperatura de coalescencia  $T_c$  300-350° K). Las observaciones hechas por nosotros en el compuesto LIV se adaptan perfectamente a esta descripción; este compuesto se puede presentar por consiguiente en las dos conformaciones LIVa y LIVb. La señal del protón anomérico observada a campo más bajo,  $\delta$  5,71, más intensa, se asigna en virtud de lo dicho al rotámero LIVa cisoides, y la otra, más débil, a  $\delta$  5,44 al rotámero LIVb transoides. La relación entre las concentraciones de estos rotámeros es aproximadamente 7:9, o sea,

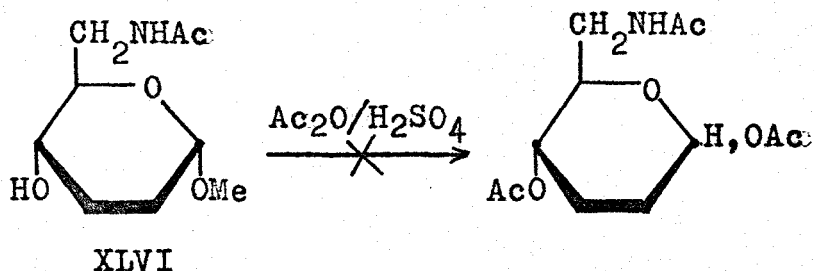
deben diferir muy poco en energía libre según se deduce de la relación de intensidades de las señales. El hecho antes indicado de que este espectro difiera del típico observado de los compuestos de esta misma familia de conformación  ${}^4C_1$  se explica simplemente porque la sustancia LIV se ve forzada, al formarse el segundo anillo entre las posiciones 1 y 6, a adoptar la conformación  ${}^4C^1$  que se representa en las fórmulas LIVa y LIVb.



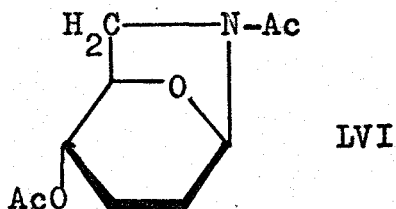
4.4. Acetólisis del metil 6-acetamido-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XLVI).

Esta reacción se llevó a cabo con la idea de obtener acetatos de la 6-acetamido-2,3,6-tridesoxi-D-eritro-hexosa (LIII) según el esquema previsto siguiente:

Esquema 25



Sin embargo, cuando la reacción se llevó a cabo tratando XLVI con anhídrido acético conteniendo el 1% de ácido sulfúrico se obtuvo una sustancia para la cual hemos demostrado la estructura de 6-acetamido-4-O-acetil-1,6-anhidro-2,3,6-tridesoxi- $\beta$ -D-eritro-hexosa (LVI), o sea es el 4-O-acetilderivado del producto LIV descrito en la sección anterior.



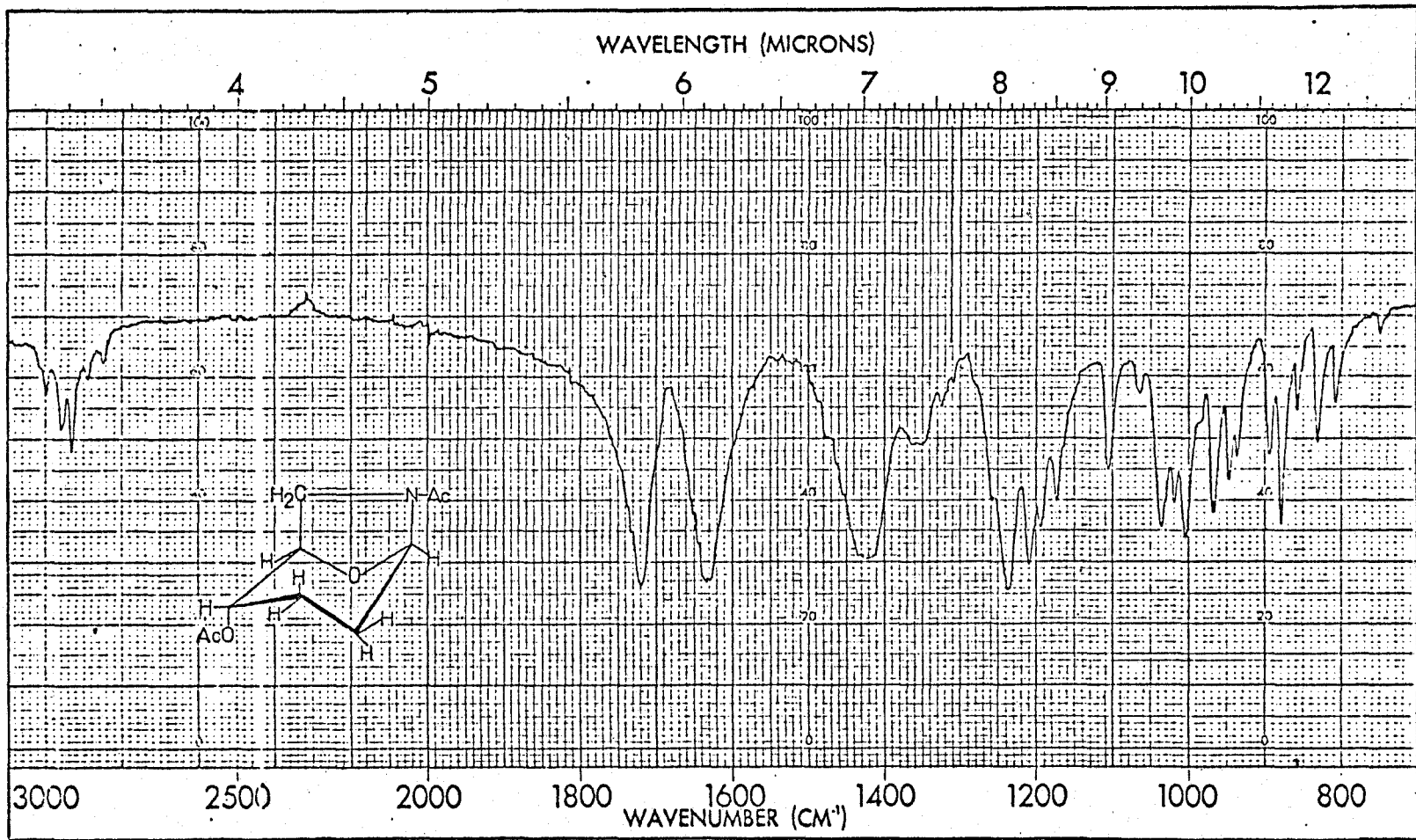
En efecto, el análisis elemental coincidió con la fórmula empírica  $C_{10}H_{15}NO_4$  correspondiente a la estructura LVI. De acuerdo con ella, el espectro de masas dió un peso molecular de 213,1008 (calculado para  $C_{10}H_{15}NO_4$  213,1001).

Este producto, 6-acetamido-4-O-acetil-1,6-anhidro-2,3,6-tridesoxi- $\beta$ -D-eritro-hexosa (LVI) tiene un espectro IR (Fig. 23) característico de una amida terciaria: presenta una banda fuerte a  $1650\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a la banda I de Amida pero no tiene la banda de Amida II.

En el espectro de RMN (Fig. 24) aparece a  $\delta$  2,11 un singlete de intensidad 3 protones, debido a O-acetato. La señal correspondiente a N-acetato aparece escindida en dos singletes de intensidad total tres protones a  $\delta$  2,04 y 2,07, debido a la existencia de dos rotámetros como ya hemos explicado en la sección anterior. Igualmente el conjunto de señales correspondiente al protón anomérico H-1 aparece escindido en dos singletes anchos a  $\delta$  5,46 y 5,75, de intensidad total un protón y en la relación 2:3 producidos igualmente por los dos rotámetros de LVI.

Una muestra de LVI fué desacetilada catalíticamente con metóxido de sodio en metanol obteniéndose una mezcla de 6-acetamido-2,3,6-tridesoxi-D-eritro-hexosa (LIII)(1,1% de rendimiento) y 6-acetamido-1,6-anhidro-

Fig. 23. Espectro IR (BrK) de 6-acetamido-4-O-acetil-1,6-anhidro-2,3,6-tridesoxi- $\beta$ -D-eritrohexosa (LVI).



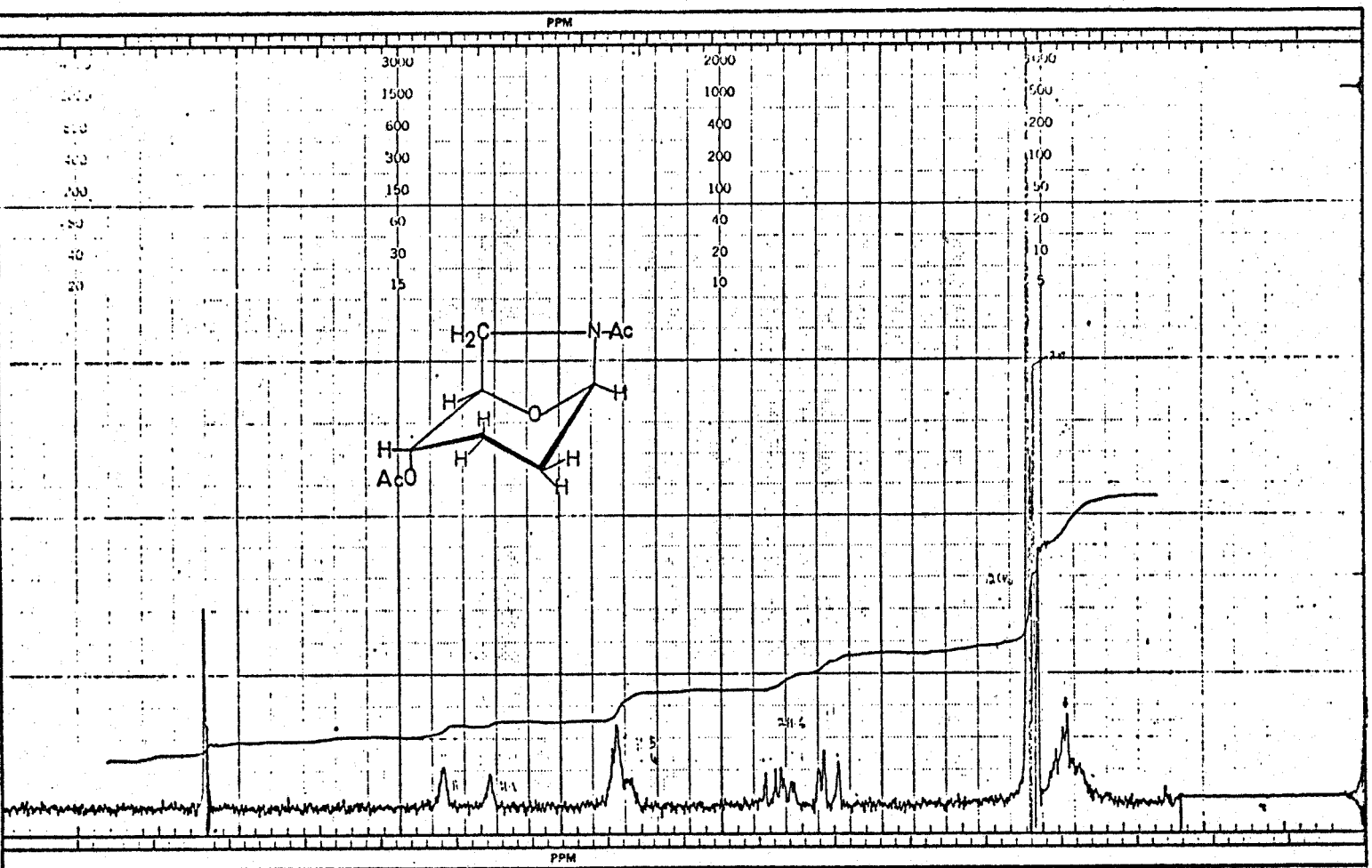


Fig. 24. Espectro de RMN (100 MHz) de 6-acetamido-4-O-acetil-1,6-anhidro-2,3,6-trideoxi- $\beta$ -D-eritro-hexosa (IVI).

-2,3,6-tridesoxi- $\beta$ -D-eritro-hexosa (LIV) (30% de rendimiento).

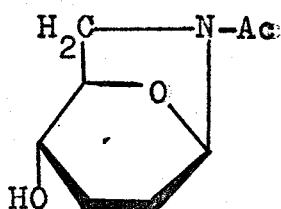
Estas sustancias fueron identificadas con las obtenidas por hidrólisis de metil 6-acetamido-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XLVI).

4.5. Espectros de masas de 6-acetamido-1,6-anhidro-2,3,6-tridesoxi- $\beta$ -D-eritro-hexosa (LIV) y 6-acetamido-4-O-acetil-1,6-anhidro-2,3,6-tridesoxi- $\beta$ -D-eritro-hexosa (LVI).

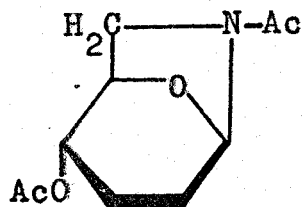
Los espectros de masas de las 1,6-anhidropiránosas LIV y LVI se tomaron con la intención primaria de determinar las masas moleculares de estas sustancias las cuales apoyarían los datos del análisis elemental. El espectro de masas del acetil derivado LVI fué tomado en condiciones de alta resolución con el fin de obtener las masas del ión molecular y de los iones fragmentos con errores inferiores a  $10^{-5}$  dalton y deducir, en consecuencia, las fórmulas empíricas de estos iones. Los resultados obtenidos aparte confirmar las fórmulas empíricas y pesos moleculares de LIV y LVI han puesto de manifiesto que estas sustancias se fragmentan de formas análogas que sólo son compatibles con las estructuras de 6-acetamido-1,6-anhidro-2,3,6-tridesoxi- $\beta$ -D-eritro-hexosa (LIV) y su 4-O-acetato (LVI) propuestas.

La característica más destacada de la fragmentación de estas sustancias es la eliminación de los átomos de carbono C-2 y C-3 como un fragmento de dos átomos formando un radical etilo o etileno y la formación de un ión derivado del oxazol, estabilizado por resonancia y que produce posteriormente un ión oxazolio.

El Esquema 26 representa las más importantes fragmentaciones del compuesto LIV. El ión molecular de esta sustancia (m/e 171) aparece con una abundancia relativa alta (6,5%).



LIV



LVI

La fragmentación se inicia con la pérdida del grupo acetilo de la función acetamido, en forma de cetona ( $-\text{CH}_2-\text{CO}$ ) originando el ión m/e 129,0799 (Calculado para  $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_2$  129,0789) que pierde a continuación un grupo etileno ( $-\text{C}_2\text{H}_4$ ) produciendo un ión m/e 101 derivado del oxazol.

Este mismo ión m/e 101, se produce por eliminación primero de un radical etileno ( $-\text{C}_2\text{H}_4$ ) procedente de C-2 y C-3, con lo cual se rompe el anillo de seis miembros y se produce el ión m/e 143, seguido de la pérdida del grupo acetilo de la función acetamido. Los iones m/e 143 y 101 se transforman por pérdida de un radical formilo ( $-\text{CHO}$ ) en el de m/e 72.

El ión de m/e 72 es el de abundancia relativa más alta (86%) y se origina también a través de una tercera vía de fragmentación: el ión molecular (m/e 171) pierde un radical etilo originando el fragmento de m/e

## Esquema 26

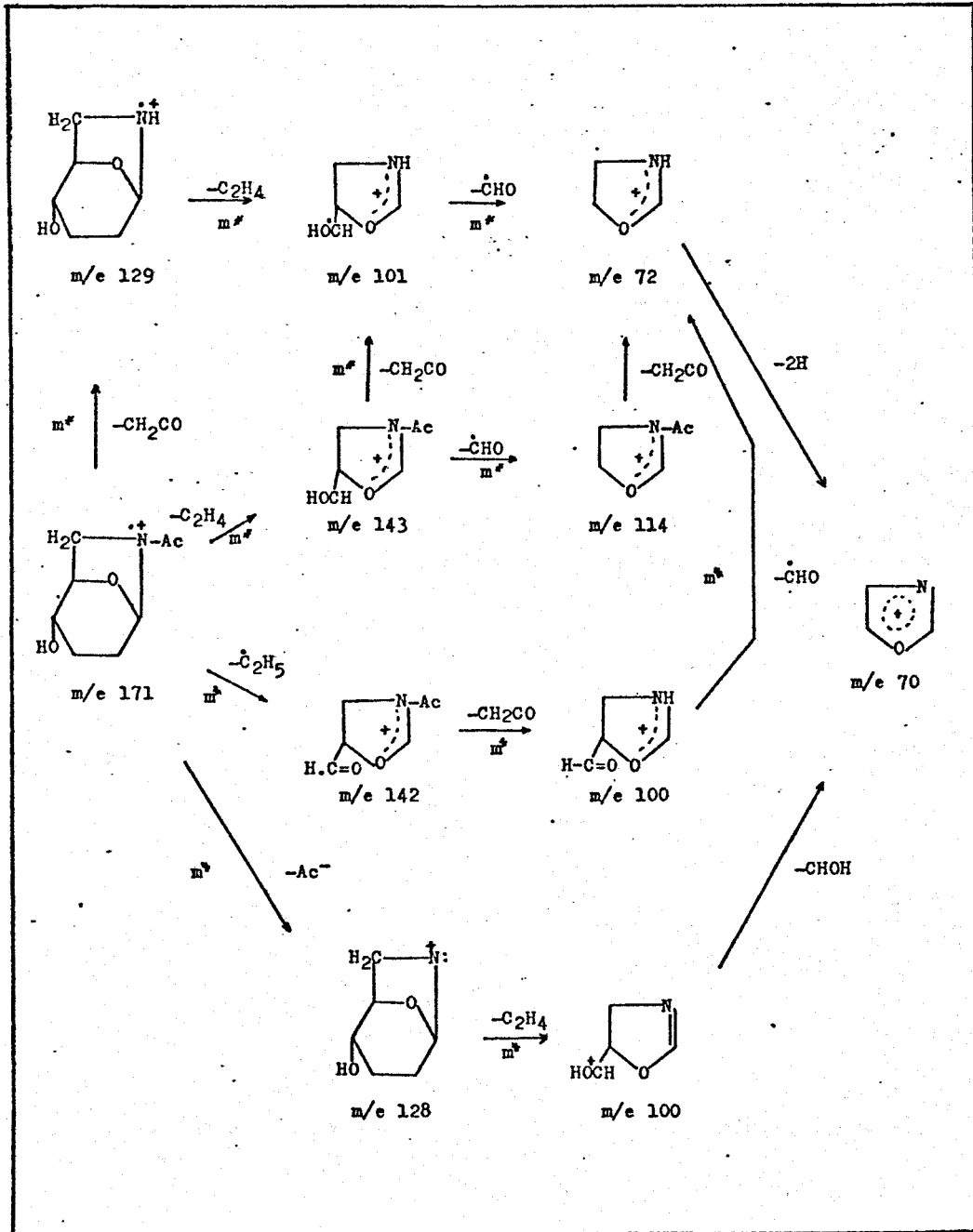
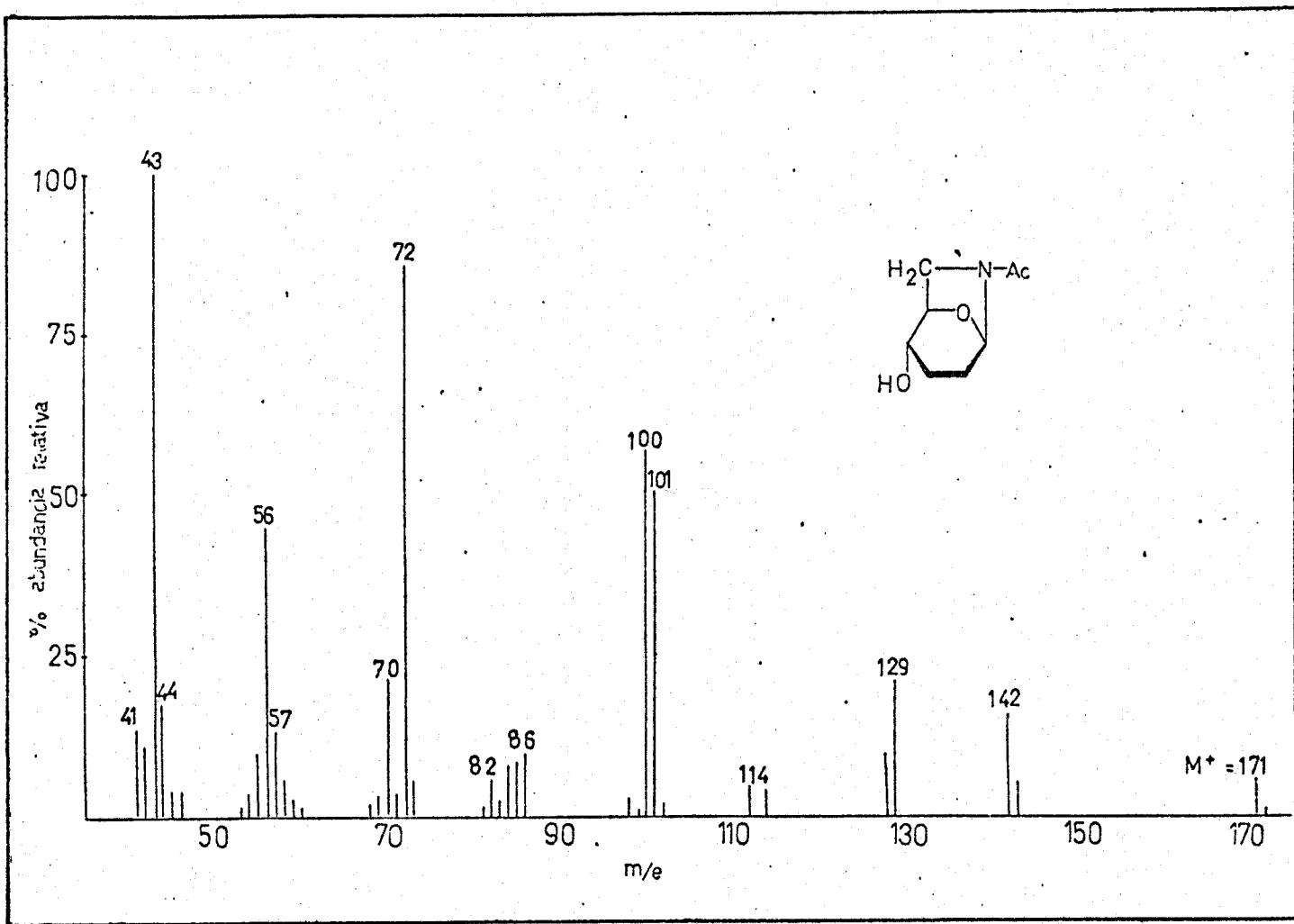




Fig. 25. Espectro de masas de 6-acetamido- $\beta$ -D-eritro-hexosa (LIV).  
1,6-anhidro-2,3,6-tridesoxi-



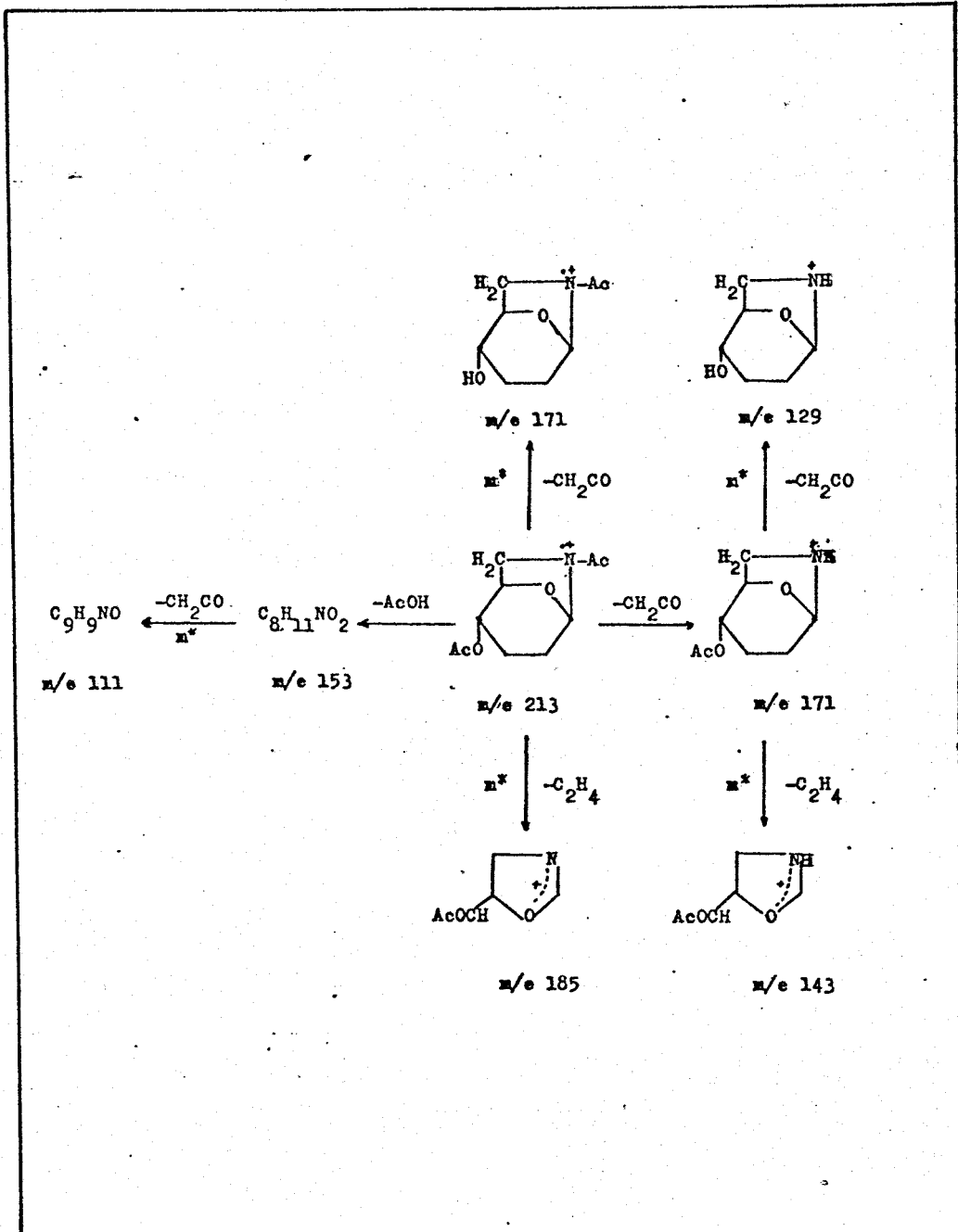
142 que sufre las pérdidas sucesivas del grupo acetilo de la función amida y de un radical formilo.

Para el ión molecular  $M^+$  del compuesto LVI se obtuvo el valor de 213,1008 (calculado para  $C_{10}H_{15}NO_4$  213,1001) y las principales fragmentaciones están indicadas en el esquema 27.

Se inicia la fragmentación por pérdida de un grupo acetilo en forma de cetena ( $-CH_2CO$ ) de una de las funciones acetato o acetamido. En el primer caso se forma el ión molecular del compuesto LIV (m/e 171,0914; calculado para  $C_8H_{13}NO_3$  171,0895) que se fragmenta a continuación de la forma indicada en el esquema 26.

La pérdida del grupo acetilo de la función acetamido produce un ión isómero (m/e 171) que a continuación pierde la función acetato, como cetena, produciendo el ión m/e 129 que también aparece en la fragmentación de LIV.

El espectro de masas de LVI (Fig. 26) contiene todos los picos observados en el espectro del compuesto LIV (Fig. 25). Algunos otros iones producidos por el compuesto LVI que no están presentes en el espectro de LIV se indican también en el esquema 27.

Esquema 27

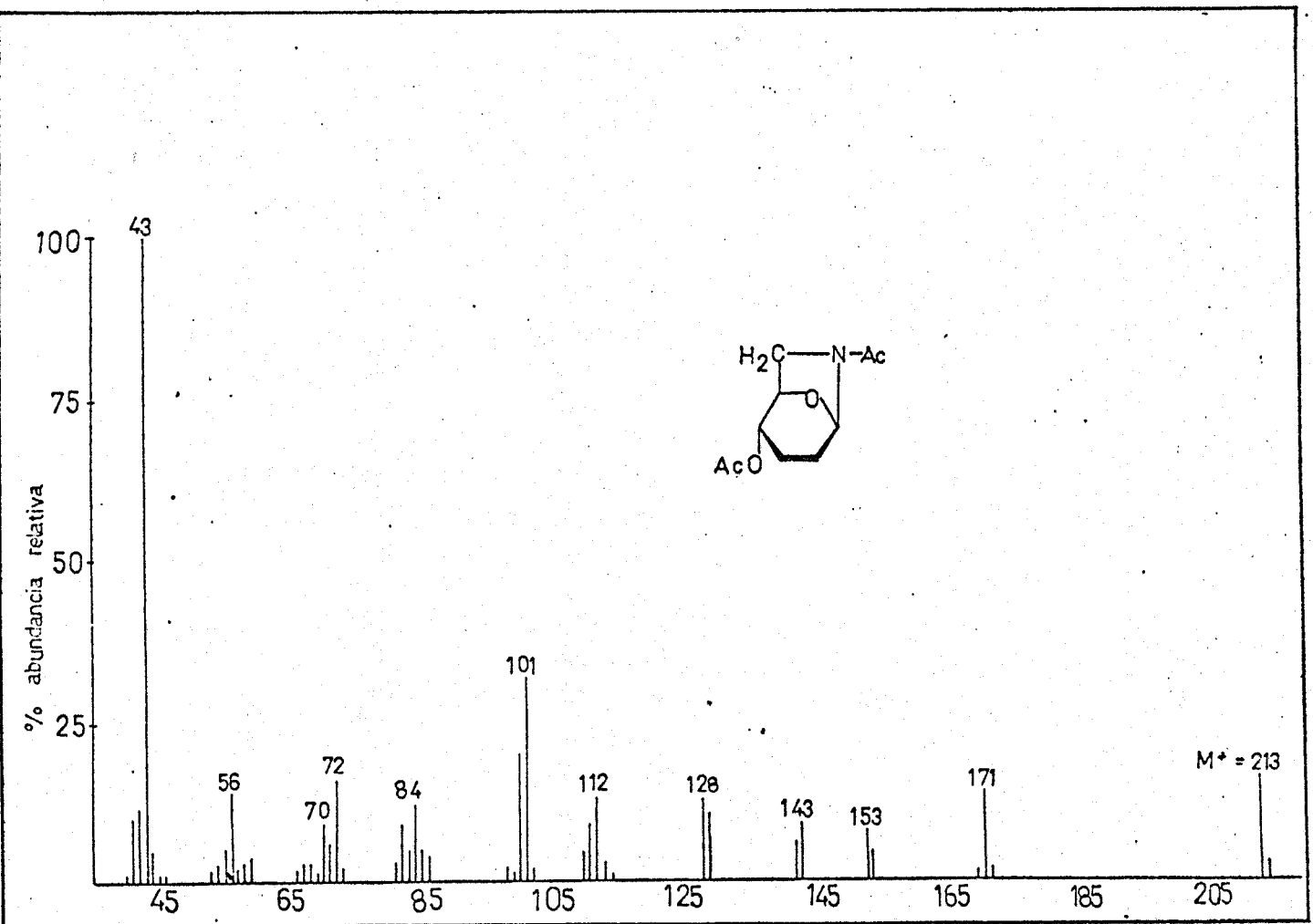


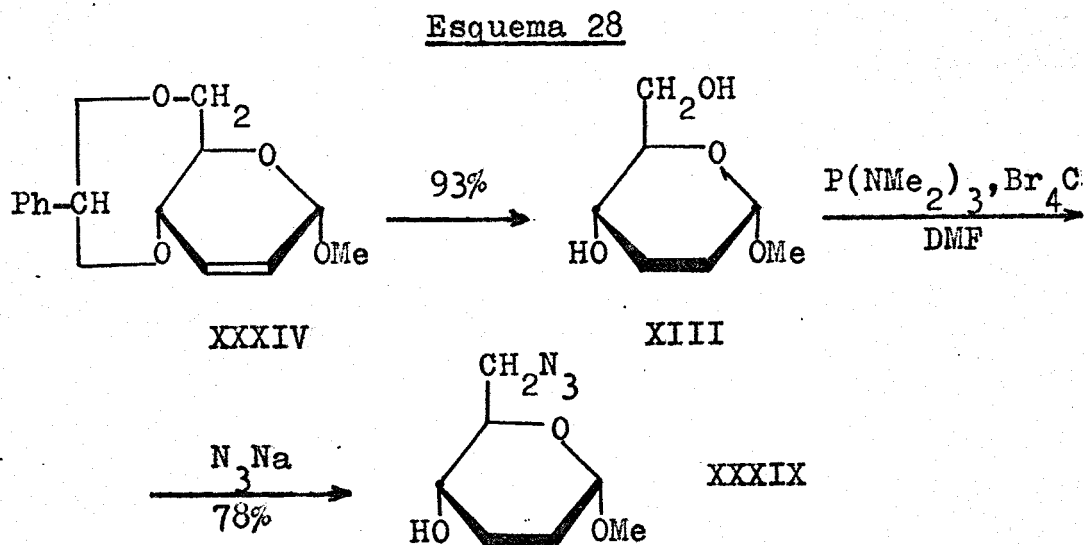
Fig. 26. Espectro de masas de 6-acetamido-4-O-acetil-1,6-anhidro-2,3,6-tridesoxi- $\beta$ -D-eritrohexosa (VI).

5. DISCUSION COMPARATIVA DE LOS PRO-  
CEDIMIENTOS EMPLEADOS PARA LA  
SINTESIS DE 6-AMINO-2,3,6-TRI-  
DESOXI-D-ERITRO-HEXOSA.

Un intermedio clave para la preparación de la 6-amino-2,3,6-tridesoxi-D-eritro-hexosa (XI) es el metil 6-azido-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XXXIX). Esta sustancia la hemos sintetizado por dos caminos distintos, de los que indicamos a continuación las ventajas e inconvenientes de cada uno.

La sustancia que vamos a usar como referencia para comparar los rendimientos es el metil 4,6-O-benciliden-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexen-2-eno-piranosido (XXXIV).

A partir de esta sustancia XXXIV, la primera ruta seguida está representada en el Esquema 28:

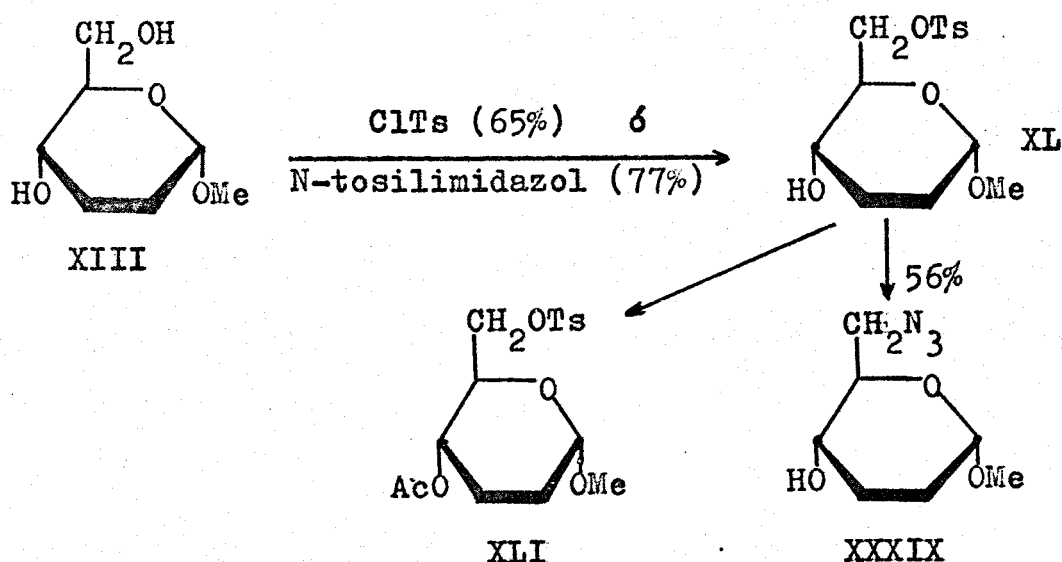


En este procedimiento hay tres etapas para preparar XXXIX a partir de XXXIV. El rendimiento de XXXIX es del 78% a partir del metilglucósido XIII y del 73% a

partir del alqueno XXXIV.

En la variante del proceso anterior en que la activación del grupo hidroxilo terminal primario del metil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XIII) se consigue por tosilación selectiva (Esquema 29), el rendimien-

Esquema 29

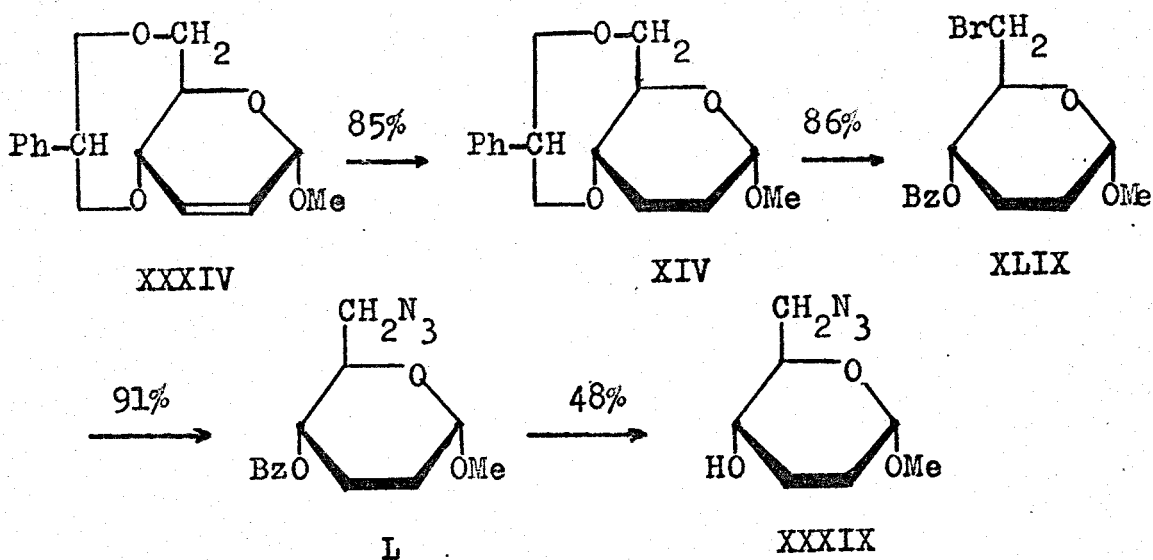


to del azido derivado XXXIX a partir del compuesto XIII son el 36% (65x56%) o el 43% (77x56%) según se emplee como agente tosilante el cloruro de tosilo o el N-tosilimidazol. Los rendimientos evaluados a partir del alqueno son el 34% (36x93%) y el 40% (43x93%), respectivamente. Los rendimientos son considerablemente más altos, por tanto, usando la hexametilfósforotriamida como agente activante (Esquema 28) y este sería el método a ele-

gir si nó se tiene en cuenta que los reactivos (tetra-bromuro de carbono y hexametilfósforo-triamida) que se usan en este procedimiento son mucho más caros que el cloruro de tosilo que se emplea en las reacciones del Esquema 29.

En el segundo procedimiento usado, el número de etapas necesarias para transformar XXXIV en XXXIX es de cuatro según se indica en el Esquema 30:

Esquema 30



El rendimiento obtenido en cada una de las etapas es, en general, bastante elevado como puede observarse, con excepción del paso de L a XXXIX que se produce con sólo el 48% de rendimiento y atribuible a la



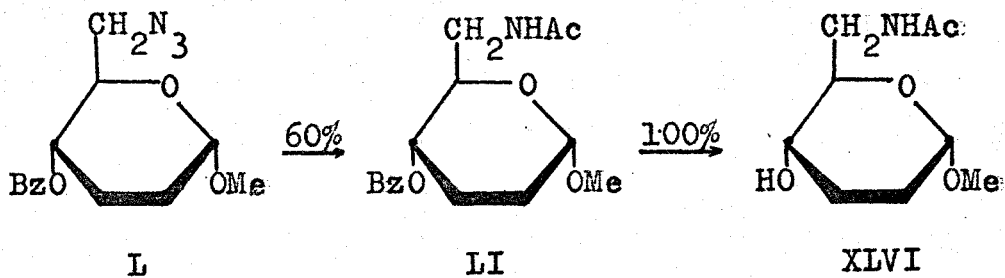
serie de manipulaciones necesarias para eliminar el benzoato de metilo que se produce en la reacción. Muy probablemente las pérdidas de producto en esta etapa se conseguirán reducir en experimentos hechos a mayor escala.

El rendimiento pues de XXXIX a partir de XXXIV por este segundo camino es el 32%, o sea, aproximadamente igual al que se obtiene usando cloruro de tosilo en la tosilación selectiva (Esquema 29).

La reducción de metil 6-azido-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XXXIX) produce el correspondiente aminoglicósido (XLIII) con un 79% de rendimiento, por lo cual se obtiene el aminoazúcar XLIII con un 58% de rendimiento a partir de XXXIV siguiendo el camino indicado en el Esquema 28. Usando la variante formulada en el Esquema 29 y empleando cloruro de tosilo, el rendimiento de metil 6-amino-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido clorhidrato (XLIII) es del 29%, mientras que si el azido glicósido se obtiene por el método indicado en el Esquema 30 el rendimiento del clorhidrato del aminoazúcar es del 25%.

Como se ha descrito en la Sección 4.2., hemos transformado también el 6-azido-4-O-benzoil derivado L, en el metil 6-acetamido-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XLVI) reduciendo el grupo azido a amino (con N-acetilación simultánea) antes de la O-desbenzoi-

lación, evitando la reacción  $L \rightarrow XXXIX$  del Esquema 30 que reduce considerablemente el rendimiento total:



El rendimiento de estas dos etapas es del 60% con lo que el rendimiento del acetamido glicósido XLVI a partir del alqueno XXXIV es ahora del 40%.

6. PARTE EXPERIMENTAL.

### 6.1. Métodos generales.

Los puntos de fusión (p.f.) se determinaron en un aparato del Dr. Tottoli (Buchi), están sin corregir y se refieren a muestras secadas sobre cloruro cálcico a vacío.

Las disoluciones fueron secadas sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida y a temperaturas inferiores a 50°.

El éter de petróleo se refiere a la fracción de p.e. comprendido entre 50-70°.

La identificación de los compuestos se ha realizado mediante sus p.f. mixtos y la comparación de sus espectros infrarrojos y movilidades cromatográficas.

#### Rotaciones ópticas.

En general se midieron en un polarímetro automático 143 C Bendix-NPL empleando luz verde de mercurio ( $\lambda = 5461 \text{ \AA}$ ). Para algunas identificaciones de productos se utilizó el polarímetro visual Zeiss Winkel que emplea 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  $(\alpha)_D^t$ .

#### Espectros de absorción en el IR.

Se registraron en espectrofotómetros Perkin-Elmer 621 y Beckman IR 5A.

Las muestras sólidas se pulverizaron bien y se dispersaron en bromuro potásico sólido (pastilla) ó, en

algunos casos se suspendieron en nujol, empleando concentraciones de 5-6 mg de sólido por gota de nujol.

Para las sustancias líquidas o de consistencia siruposa se usaron películas sobre celdas de cloruro sódico.

Se dan los valores de los números de ondas ( $\nu$ ) en  $\text{cm}^{-1}$  indicándose la intensidad de las bandas de absorción con las abreviaturas: d (débil), m (media), f (fuerte), h (hombro) y a (ancho).

#### Espectros de RMN.

Se hicieron en disoluciones en cloroformo-d en un espectrómetro Varian XL a 100 MHz. Se usó tetrametilsilano como referencia interna ( $\delta=0$ ). Los valores de las constantes de acoplamiento (J) se dan en hercios (HZ).

#### Espectros de masa.

Fueron tomados en un espectrómetro AEI MS 30 operando a 70 eV y con inserción directa de la muestra en el sistema.

#### Cromatografía en capa fina (c.c.f.).

Se empleó este método con carácter analítico cualitativo, siguiendo la técnica de Stahl y colaboradores<sup>28</sup>. En otros casos se realizaron las c.c.f. sobre portas de microscopio<sup>29</sup>.

Las sustancias que absorben en el UV se detectaron con una lámpara Uvatom con  $\lambda$  máxima a 254 nm. Otras veces se revelaron las placas pulverizándolas con ácido sulfúrico al 50%, calentándolas durante unos minu-

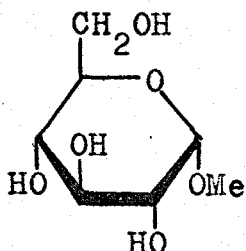
tos sobre un calentador eléctrico a 150-200°.

Se usaron capas de gel de sílice HF<sub>254</sub> (Merck).

Cromatografía de columna.

Se usó este procedimiento con fines preparativos. Como absorbente se utilizó gel de sílice Merck. El relleno de la columna se realizó como sigue:

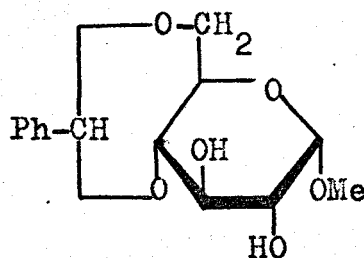
Se colocó una capa de algodón en el fondo de la columna y a continuación el absorbente seco en proporción de 20-30 g por cada gramo de mezcla a separar. En la parte superior de la columna se añadió el producto mezclado intimamente con una cantidad apropiada de absorbente. Se puso después una última capa de algodón y se eluyó la columna.

6.2. Materias primas.6.2.1. Metil  $\alpha$ -D-glucopiranosido (LVII).

LVII.

Se preparó siguiendo exactamente el método de Bollenback<sup>30</sup> usando como catalizador Amberlita IR-120H<sup>+</sup>.

También se utilizaron muestras comerciales suministradas por la casa Fluka.

6.2.2. Metil 4,6-O-benciliden- $\alpha$ -D-glucopiranosido<sup>31</sup> (LVIII).

LVIII

Una mezcla de 120 g de metil  $\alpha$ -D-glucopiranosido (LVII), 90 g de cloruro de cinc fundido finamente pulverizado y 300 ml de benzaldehído comercial se agitó durante 48 horas. Pasado este tiempo se vertió lentamen-

te y agitando sobre 3 litros de agua fría, con lo cual cristalizó el producto. Se dejó enfriar durante varias horas (465) y se agitó después la mezcla media hora con 150 ml de éter de petróleo para separar el exceso de benzaldehído.

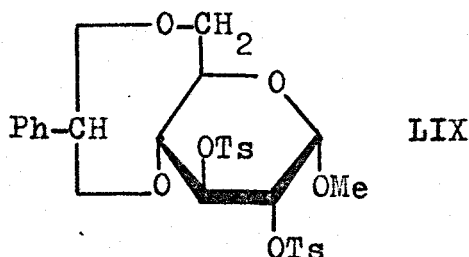
Se filtró en un buchner, se lavó abundantemente con agua fría, con éter de petróleo y nuevamente con agua fría. Se secó al aire y posteriormente a vacío. Rendimiento 120 g, 70%.

El producto así obtenido es satisfactorio para ser usado en el paso siguiente. Puede recristalizarse de agua pero el rendimiento es bajo. P.f. 161-163°; lit.<sup>31</sup> p.f. 163-164°.

Un intento de purificación eliminando el exceso de benzaldehído por destilación con arrastre de vapor, no dió resultado positivo. Se producía la hidrólisis del acetal recuperándose el producto de partida.



6.2.3. Metil 4,6-O-benciliden-2,3-di-O-tolueno-  
-p-sulfonil- $\alpha$ -D-glucopiranosido (LIX).



Se preparó introduciendo algunas modificaciones en el método de Richtmyer<sup>31</sup>. La técnica que se usó fué:

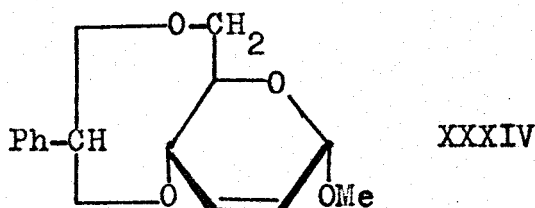
Una mezcla de 45 g de metil 4,6-O-benciliden- $\alpha$ -D-glucopiranosido (LVIII), 200 ml de piridina anhidra y 115 g de cloruro de tolueno-p-sulfonilo se dejó a temperatura ambiente 4 ó 5 días (los mejores resultados se obtuvieron cuando se dejó la mezcla de reacción durante 10 días a temperatura ambiente). Pasado este tiempo se vertió sobre hielo picado (2 litros) lográndose la cristalización del ditosil derivado. Cuando fundió todo el hielo se filtró el sólido, se lavó con abundante agua fría y se dejó secar; p.f. 146-148°. Después de seco se recrystalizó de etanol. Se obtuvieron 60-70 g de p.f. 150-154°. Una segunda recrystalización de etanol dió el producto puro, p.f. 155-156°. También se recrystalizó de cloroformo por adición de éter hasta turbidez pero fué difícil su cristalización, p.f. 155-156°,  $(\alpha)_D^{25} + 10^\circ$  (c 6, cloroformo). Lit.<sup>31</sup> p.f. 147-148°,  $(\alpha)_D^{20}$

+ 12 ° (c 6, cloroformo).

Cuando se usaron cantidades de producto inicial superiores a 45 g, no se logró la cristalización al verter la mezcla de reacción sobre hielo picado.

Si se emplea mayor cantidad de piridina debe eliminarse parcialmente antes de verter sobre hielo la mezcla de reacción. Se logra así fácilmente la cristalización del producto.

6.2.4. Metil 4,6-O-benciliden-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexen-2-eno-piranósido (XXXIV).



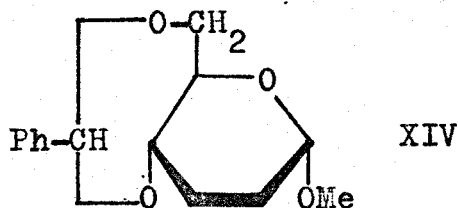
En la preparación de esta sustancia el método seguido fué el descrito por Albano y colaboradores<sup>14</sup> pero se observó que se obtenía el mismo rendimiento si las cantidades de reactivo se reducen a la mitad y el tiempo de reacción se aumenta a 4,5 horas.

Una mezcla de 60 g de metil 4,6-O-benciliden-2,3-di-O-tolueno-p-sulfonil- $\alpha$ -D-glucopiranósido (LVI), 375 g de yoduro sódico, 180 g de polvo de cinc y 700 ml de N,N-dimetilformamida agitada vigorosamente, se hirvió

a reflujo 4,5 horas. La mezcla se dejó enfriar por debajo de 100°; se añadieron 600 ml de agua y cuando estuvo a 25° aproximadamente se mezcló con 600 ml de diclorometano y se filtró. Se separó la fase orgánica; la acuosa se extrajo dos veces con porciones de 100 ml de diclorometano y los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con 600 ml de agua.

La fase orgánica seca (sulfato sódico anhidro) se evaporó hasta sequedad, se disolvió en éter en caliente y se filtró. La evaporación del filtrado y recristalización del residuo de metanol, dió el producto puro. Rendimiento 11 g (45%), p.f. 118-119°, Rf 0,63 (éter-éter de petróleo 1:1); lit.<sup>14</sup> p.f. 117-118°.

6.2.5. Metil 4,6-O-benciliden-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido<sup>15</sup> (XIV).

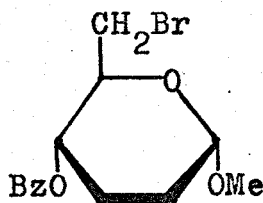


Una disolución de 8 g de metil 4,6-O-benciliden-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexen-2-eno-piranosido (XXXIV) en 300 ml de metanol absoluto comercial se hidrogenó con 1 g de paladio sobre carbón al 10% (Fluka) en un

sistema cerrado a la temperatura del ambiente y a una presión de 1,5 atmósferas. Después de 1 hora se filtró el catalizador y el filtrado se evaporó a sequedad. Rendimiento 7,5 g (85%), p.f. 81-82°; lit.<sup>15</sup> p.f. 82-84°. Se recristalizó de éter-hexano pero el producto es válido para ser usado en el paso siguiente. Rf 0,61 (éter-éter de petróleo 1:1).

En ensayos realizados posteriormente y en los cuales se usó como catalizador paladio sobre carbón al 10% Merck, se observó que para hidrogenar 8 g de XXXIV se necesitan solamente 125 mg de catalizador y que el tiempo necesario es de 0,5 horas.

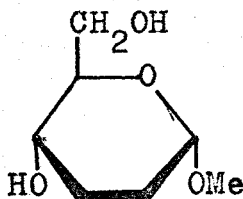
6.2.6. Metil 4-O-benzoil-6-bromo-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido<sup>26</sup> (XLIX).



XLIX

A una solución de 4 g de metil 4,6-O-benciliden-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XIV) en 100 ml de tetracloruro de carbono seco se añadieron 3,14 g de N-bromosuccinimida y 4 g de carbonato de bario. La mezcla se refluyó 2 horas y luego se dejó enfriar a 0°.

Se filtró y el filtrado se lavó sucesivamente con porciones de 20 ml de tiosulfato sódico al 5% y con agua. La solución seca sobre sulfato sódico anhidro se evaporó a presión reducida. El sirupo resultante (4,8 g; 86%) es suficientemente puro para ser usado en el paso siguiente. Se purificó en una columna de gel de sílice con diclorometano como eluyente. Rf 0,40 (diclorometano),  $(\alpha)_D^{18} + 130^\circ$  (c 1, cloroformo); lit.<sup>26</sup> Rf 0,25 (diclorometano),  $(\alpha)_D^{21} + 133^\circ$  (c 1,1 cloroformo).

6.3. Nuevas experiencias.6.3.1. Metil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XIII).

XIII

Una solución de 10 g de metil 4,6-O-benciliden-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexen-2-eno-piranosido (XXXIV), en 300 ml de metanol absoluto comercial, se hidrogenó con 2 g de paladio sobre carbón al 10% (Fluka) como catalizador, a una presión de 4 atmósferas y a temperatura ambiente. Después de 48 horas de reacción, se filtró el catalizador y el filtrado se evaporó a presión reducida. Se obtuvo una sustancia de aspecto siruposo (6 g, 93%) que se purificó por cromatografía de columna usando como eluyente acetato de etilo-etanol 8:1.

Rf 0,10 (cloroformo); 0,37 (acetato de etilo-etanol 8:1);  $(\alpha)_{5461}^{22} + 155^{\circ}$  ( $\alpha$  1,6 cloroformo).

IR(película):  $\nu_{\max}$  3390af (OH), 1644ad, 1212m, 1202m, 1123f, 1070f, 1040f, 995f, 971f, 941f, 900m, 878d, 862m, 839d  $\text{cm}^{-1}$  (configuración anomérica  $\alpha$ -D).

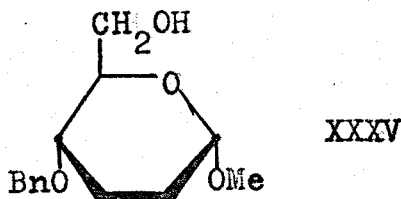
RMN:  $\delta$  1,80 (multiplete intensidad 4 protones, 2H-2 y 2H-3), 2,86 (singulete ancho intensidad 2 protones, 2 OH), 3,32 (singulete intensidad 3 protones, OMe), 3,52 (multiplete intensidad 2 protones), 3,79 (multiplete intensidad 2 protones), 4,64 (triplete no resuelto, intensidad 1 protón, anchura 3 Hz, H-1).

Análisis.-

Calculado para  $C_7H_{14}O_4$ : C, 51,86; H, 8,70.

Encontrado : C, 51,95; H, 8,80.

6.3.2. Metil 4-O-bencil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XXXV).



Una disolución de 2 g de metil 4,6-O-benciliden-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexen-2-eno-piranosido (XXXIV) en 40 ml de metanol absoluto que contenía 0,36 g de paladio sobre carbón al 10% se hidrogenó durante 18 horas. La c.c.f. (acetato de etilo) mostró que el producto inicial XXXIV de Rf 0,85 se convertía en el metil 4-O-bencil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XXXV) de Rf 0,57.

El catalizador se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida obteniéndose una sustancia de consistencia siruposa que se purificó por cromatografía de columna con acetato de etilo como eluyente. Rendimiento 1,6 g (80%);  $(\alpha)_D^{20} + 151^\circ$  (c 1,2 cloroformo).

IR:  $\nu_{\text{max}}$  3440<sub>af</sub> (OH), 1490, 1450, 1370, 1217, 1175, 1130, 1085, 1050, 978, 950, 910, 885, 870 y 845  $\text{cm}^{-1}$ .



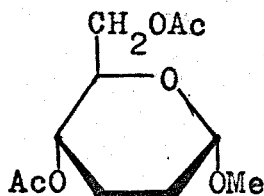
RMN:  $\delta$  1,78 (multiplete intensidad 4 protones, 2H-2 y 2H-3), 2,17 (singulete ancho intensidad 1 protón, OH), 3,33( singulete intensidad 3 protones, OMe), 3,67 (multiplete intensidad 2 protones, 2H-6), 4,55 (cuadru-  
plete intensidad 2 protones, 2H-bencil), 4,66 (multi-  
plete intensidad 1 protón, H-1), 7,32 (singulete intensi-  
sidad 5 protones, fenil).

Análisis.-

Calculado para  $C_{14}H_{21}O_4$ : C 66,38; H 8,36.

Encontrado : C 66,26; H 8,50.

6.3.3. Metil 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XXXVII).



XXXVII

A una solución de 0,48 g de metil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XIII) en 1,5 ml de piridina anhidra se añadieron 2,5 ml de anhídrido acético y se dejó estar durante 48 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo-agua y la solución resultante se extrajo 4 veces con porciones de 5 ml de cloroformo. Los extractos clorofórmicos se lavaron con ácido sulfúrico 0,5 N, con disolución de carbonato sódico y con agua; se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida dando el producto XXXVII (0,63 g; 67%). La muestra para análisis se purificó por cromatografía de columna. Como eluyente se empleó cloroformo-metanol 200:1.

Rf 0,56 (acetato de etilo);  $(\alpha)_{5461}^{22} + 157^{\circ}$   
(c 0,7 cloroformo).

IR(película):  $\nu_{\max}$  1745f (OAc), 1227f (OAc), 1170d, 1122f, 1077d, 1044f, 990m, 950m, 843d  $\text{cm}^{-1}$  (con-

figuración anomérica  $\alpha$ -D).

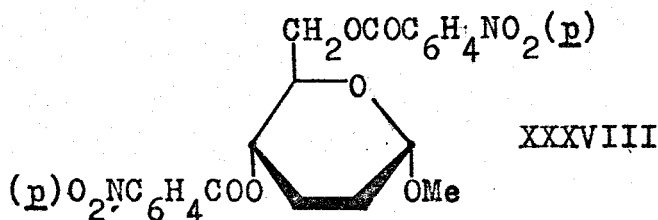
RMN:  $\delta$  1,80 (multiplete ancho intensidad 4 protones, 2H-2 y 2H-3), 2,00 y 2,04 (singuletes de intensidad 3 protones cada uno, 2 OAc), 3,32 (singulete intensidad 3 protones, OMe), 3,87 (multiplete intensidad 1 protón, H-5), 4,19 (multiplete intensidad 2 protones, 2H-6), 4,67 (multiplete no resuelto intensidad 1 protón, anchura 3 Hz, H-1), 4,70 (4,70 multiplete intensidad 1 protón, H-4).

Análisis.-

Calculado para  $C_{11}H_{18}O_6$ : C 53,65; H 7,37.

Encontrado : C 53,50; H 7,45.

6.3.4. Metil 2,3-didesoxi-4,6-di-O-p-nitrobenzoil- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XXXVIII).

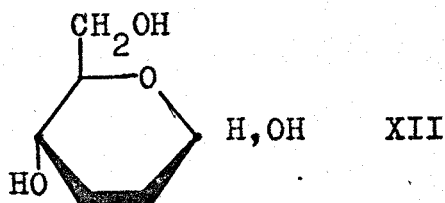


A una solución de 162 mg de metil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XIII) en piridina anhidra (1 ml), se añadieron 410 mg de cloruro de p-nitrobenzoilo disueltos en 1,8 ml de benceno seco. La mezcla se calentó a reflujo 0,5 horas y después de fría, se vertió sobre hielo picado. Cuando todo el hielo hubo fundido se separó la fase orgánica y la acuosa se extrajo con diclorometano. La fase orgánica y los extractos se reunieron, lavaron con agua y secaron sobre sulfato sódico. Se evaporó a presión reducida obteniéndose 459 mg de un sólido cristalino. Se recristalizó de benceno dando el producto (258 mg) p.f. 152-156°. Después de una segunda recristalización tuvo p.f. 153-155°;  $(\alpha)_{5461}^{21} + 185^\circ$  (c 0,5 cloroformo).

Análisis.-

Calculado para  $C_{21}H_{20}N_2O_{10}$ : C 54,78; H 4,39; N 6,12.

Encontrado : C 54,90; H 4,48; N 6,32.

6.3.5. 2,3-didesoxi-D-eritro-hexosa (XII).

Una solución de 0,6 g de metil 2,3-dideoxi-- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XIII) en 15 ml de ácido clorhídrico 0,1 M se calentó a 100° durante 25 minutos en baño de agua. La mezcla de reacción, después de fría, se neutralizó con Amberlita IR-400 en forma de  $\text{CO}_3\text{H}^-$  y se filtró. La evaporación del filtrado dió el producto (0,5g 97%) como un líquido siruposo que se purificó por cromatografía de columna usando éter-metanol 9:1 como eluyente. Rendimiento 0,24 g (43%).

Rf 0,25 (éter-metanol 9:1);  $(\alpha)_{5461}^{20} + 38^\circ$   
(c 0,54 metanol).

IR (película):  $\nu_{\text{max}}$  3350af (OH), 1640d, 1436m, 1307d, 1207d, 1112m, 1054f, 974f, 930m, 903m, 862d, 840d y 818d  $\text{cm}^{-1}$ .

Análisis.-

Calculado para  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_4$ : C 48,64; H 8,16.

Encontrado : C 48,61; H 7,92.

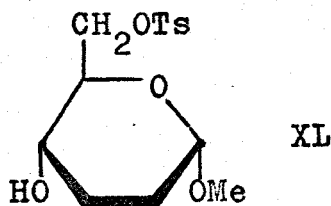
6.3.6. 2,4-dinitrofenilhidrazona de 2,3-didesoxi-D-eritro-hexosa.

A una solución de 59 mg de 2,3-didesoxi-D-eritro-hexosa (XII) en 0,5 ml de agua se añadió una solución caliente de 75 mg de 2,4-dinitrofenilhidrazina en 10 ml de ácido clorhídrico 2 M. La solución, después de fría, dió un precipitado amarillo que se filtró y secó sobre cloruro cálcico a vacío. Recristalizado de etanol, el producto (54 mg) dió p.f. 134-135°. ( $\alpha$ )<sup>25</sup><sub>5461</sub> - 10° (c 0,5 piridina).

Análisis.-

Calculado para  $C_{12}H_{16}N_4O_7$ : C 43,90; H 4,91; N 17,07.  
 Encontrado (1ª det.) : C 43,55; H 4,78; N 17,08.  
 (2ª det.) : C 43,84; H 4,78; N 16,80.

6.3.7. Metil 2,3-didesoxi-6-O-tolueno-p-sulfonil  
- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XL).



a). Una mezcla de 31 g de metil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XIII) (0,191 moles) y 36,29 g de cloruro de tolueno-p-sulfonilo (0,191 moles) en 150 ml de piridina anhidra se dejó a temperatura ambiente 0,5 horas. Pasado este tiempo se añadieron 2 ml de agua y el disolvente se evaporó a presión reducida. El sirupo resultante se repartió entre 500 ml de una mezcla agua-éter 1:1. La capa acuosa se extrajo con éter (3x50 ml) se secó y se evaporó hasta pequeño volumen. Dejando esta solución a 0° se obtuvo un sólido cristalino que se filtró, lavó con éter de petróleo y secó a vacío a 45°. Se recristalizó de benceno-éter de petróleo dando 39,2 g de producto (65%) de p.f. 100-102,5°;  $(\alpha)_D^{20} + 78^\circ$  (c 1, cloroformo). Rf 0,55 (acetato de etilo).

IR (cloroformo-d):  $\gamma$  max. 3520 (OH), 1595 (fenil), 1190 y 1175 ( $-\text{SO}_2-$ ), 1130, 1055, 950, 910 y 815  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN:  $\delta$  1,75 (multiplete intensidad 4 protones, 2H-2 y 2H-3), 2,43 (singulete intensidad 3 protones, Ph-Me), 3,27 (singulete intensidad 3 protones, OMe), 3,6 (multiplete intensidad 2 protones, H-4 y H-5), 4,27 (multiplete intensidad 2 protones, 2H-6), 4,6 (multiplete intensidad 1 protón, H-1), 7,35 (multiplete intensidad 2 protones, protones aromáticos), 7,8 (multiplete intensidad 2 protones, protones aromáticos).

Análisis.-

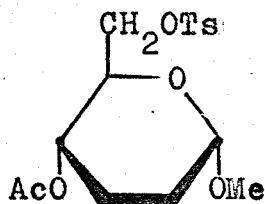
Calculado para  $C_{14}H_{20}O_6S$ : C 53,16; H 6,37; S 10,12.

Encontrado : C 53,26; H 6,57; S 10,39.

b). Una mezcla de 3,24 g (20 mmoles) de metil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XIII) y 4,16 g de tolueno-p-sulfonilimidazol (20 mmoles) en 25 ml de dioxano anhidro se agitó durante 3 horas a 35°. Pasado este tiempo, se evaporó el disolvente y se vertió sobre agua obteniéndose un aceite que se extrajo con éter (3x20 ml). Los extractos etéreos se secaron y evaporaron a pequeño volumen y se dejó a 0° durante la noche. Se obtuvo un sólido cristalino que se recristalizó de benceno-éter de petróleo. Rendimiento 4,74 g (75%); p.f. 100-102,5°. Fue identificado con el obtenido por el método a).



6.3.8. Metil 4-O-acetil-2,3-didesoxi-6-O-tolueno-p-sulfonil- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XLI).



XLI

A una solución de 1,0 g de metil 2,3-didesoxi-6-O-tolueno-p-sulfonil- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XL) en 10 ml de piridina anhidra se añadió 1 ml de anhídrido acético y se dejó estar durante 24 horas a 20°. Después de eliminar el disolvente, el residuo siruposo se vertió sobre 100 ml de hielo-agua con lo que cristalizó el producto. El sólido así obtenido se filtró, secó y recristalizó de benceno-éter de petróleo dando 1,06 g (93%) de p.f. 92-94°;  $(\alpha)_D^{20} + 117^\circ$  (c 1, cloroformo). Rf 0,72 (acetato de etilo), 0,64 (cloroformo-acetato de etilo 3:1).

IR (cloroformo-d):  $\nu_{\max}$ . 1730 (AcO), 1595 (fenil), 1230 (AcO), 1190 y 1175 ( $-\text{SO}_2-$ ), 1130, 1050 (glicósido), 960, 880, 670  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN:  $\delta$  1,75 (multiplete intensidad 4 protones, 2H-2 y 2H-3), 1,95 (singulete intensidad 3 protones, OAc), 2,45 (singulete intensidad 3 protones, Me-Ph-), 3,3 (sin-

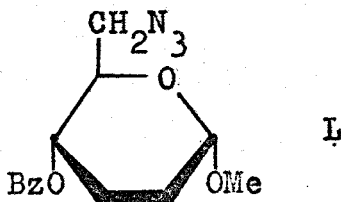
gulete intensidad 3 protones, OMe), 3,9 (multiplete intensidad 2 protones, H-4 y H-5), 4,12 (multiplete intensidad 2 protones, 2H-6), 4,6 (triplete no resuelto intensidad 1 protón, H-1), 7,3 (multiplete intensidad 2 protones, protones aromáticos), 7,78 (multiplete intensidad 2 protones, protones aromáticos).

Análisis.-

Calculado para  $C_{16}H_{22}O_7S$ : C 53,62; H 6,18; S 8,94.

Encontrado : C 53,84; H 6,30; S 9,13.

6.3.9. Metil 6-azido-4-O-benzoil-2,3,6-tridesoxi-  
- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (I).



A una solución de 23,3 g de metil 4-O-benzoil-6-bromo-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XLIX) en 200 ml de N,N-dimetilformamida anhidra se añadieron 10,0 g de azida sódica y la mezcla se agitó a 60-70° durante 36 horas. Al cabo de este tiempo la c.c.f. (diclorometano) mostró que el producto inicial (Rf 0,40) se había transformado en otra sustancia de Rf 0,58.

La mezcla de reacción se diluyó con 200 ml de agua y se extrajo con diclorometano (3x100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y seccionaron sobre sulfato sódico anhidro. La evaporación del disolvente dió el producto (18,7 g; 91%) como un líquido siruposo que es suficientemente puro para ser usado en el paso siguiente.

La muestra analítica se purificó por cromatografía de columna con diclorometano como eluyente.

La sustancia tuvo  $(\alpha)_{5461}^{24} + 151^{\circ}$  (c 0,3 etanol).

IR (película):  $\gamma$  max. 2100f ( $N_3$ ), 1720f (BzO),

1600m y 1585d (fenilo), 1355m, 1315f, 1260f, 1220m, 1175m, 1110f, 1050f, 1030f, 1010f, 955f, 890d, 850d  $\text{cm}^{-1}$  (configuración anomérica  $\alpha$ -D).

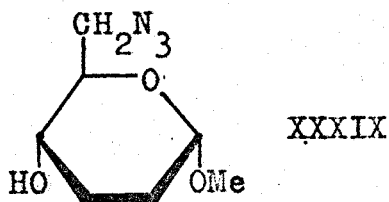
RMN:  $\delta$  1,96 (multiplete intensidad 4 protones, 2H-2 y 2H-3), 3,36 (multiplete intensidad 2 protones, 2H-6), 3,42 (singulete intensidad 3 protones, OMe), 4,04 (multiplete intensidad 1 protón, H-5), 4,73 (triplete intensidad 1 protón,  $J_{1,2} = J_{1,2}' = 2$  Hz, H-1), 4,92 (triplete intensidad 1 protón, H-4), 7,40 (multiplete intensidad 3 protones, protones aromáticos), 7,92 (multiplete intensidad 2 protones, protones aromáticos).

Análisis.-

Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$ : C 57,72; H 5,88; N 14,42.

Encontrado : C 57,56; H 5,64; N 14,70.

6.3.10. Metil 6-azido-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XXXIX).



a). A una disolución de metil 6-azido-4-O-benzoil-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (L) (1,45 g) en metanol absoluto (20 ml), se añadió una pequeña cantidad de sodio y se dejó estar durante la noche a temperatura ambiente. La c.c.f. (cloroformo) mostró la formación de un producto de Rf 0,31 y de benzoato de metilo. La mezcla de reacción se neutralizó con Amberlita IR-120H<sup>+</sup>, se filtró y evaporó. El residuo se extrajo repetidas veces con éter de petróleo hasta eliminación del benzoato de metilo (c.c.f.). El producto (0,45 g; 48%) es suficientemente puro para ser usado en el paso siguiente. El producto bruto se purificó por destilación a 120°(baño)/0,1 mm y finalmente por cromatografía de columna que se eluyó con cloroformo.

Rf 0,62 (acetato de etilo); 0,46 (cloroformo-etanol 15:1). ( $\alpha$ )<sub>5461</sub><sup>20</sup> + 157° (c 1, cloroformo).

IR (película):  $\gamma$  max. 3420am (OH), 2099f (N<sub>3</sub>), 1262m, 1200m, 1189m, 1146m, 1112f, 1034f, 984m, 971m,

935f, 895m, 867d, 853d, 840d (configuración anomérica  $\alpha$ -D).

RMN:  $\delta$  1,80 (multiplete intensidad 4 protones, 2H-2 y 2H-3), 2,23 (singulete ancho intensidad 1 protón, OH), 3,16 (singulete intensidad 3 protones, OMe), 3,5 (multiplete intensidad 4 protones, H-4, H-5 y 2H-6), 4,66 (tripleto no resuelto intensidad 1 protón anchura 4 Hz, H-1).

Análisis.-

Calculado para  $C_{77}H_{133}N_3O_3$ : C 44,90; H 7,00; N 22,44.

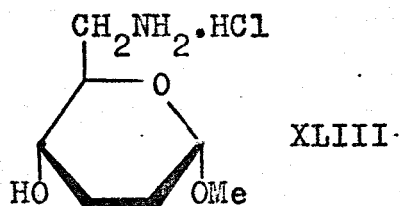
Encontrado : C 44,66; H 7,05; N 22,15.

b). A una solución de metil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XIII) (1,62 g) en dimetilformamida anhidra (15 ml) se añadieron 1,78 g de hexametilfósforotriamida y 3,32 g de tetrabromuro de carbono. Después de agitar 2 horas a 45-50° se añadieron 1,30 g de azida sódica y se agitó nuevamente 12 horas a 60°. La mezcla de reacción se evaporó a 1 mm de presión y después se diluyó con 30 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3 porciones de 30 ml cada una de cloroformo y los extractos clorofórmicos combinados se lavaron con agua (2x25 ml), secaron y evaporaron a presión reducida dando un líquido siruposo que se destiló

a 120° (baño)/0,1 mm. Se obtuvo un aceite incoloro (1,5 g 78%) que fué identificado con el producto descrito en a).

c). Una disolución de 10,0 g de metil 2,3-didesoxi-6-0-tolueno-p-sulfonil- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XL) y 6,0 g de azida sódica en 120 ml de dimetilformamida anhidra se agitó a 80° durante 24 horas. Después de eliminar el disolvente a presión reducida (1 mm) se obtuvo un residuo siruposo que se disolvió en 50 ml de agua y se extrajo con cloroformo (3x100 ml). Los extractos clorofórmicos combinados se lavaron con agua (3x50 ml), se secaron y evaporaron dando un residuo siruposo que se purificó por destilación a 110-120° (baño)/0,1 mm. Rendimiento 5,2 g (88%). Se identificó con el producto descrito en el apartado a).

6.3.11. Metil 6-amino-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-  
-eritro-hexopiranosido, clorhidrato (XLIII).



Una solución de 1,5 g de metil 6-azido-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XXXIX) en metanol absoluto conteniendo 0,4 g de paladio sobre carbón al 10% se hidrogenó a 2,5 atmósferas de presión durante 5 horas. Se filtró el catalizador, y el filtrado se evaporó a presión reducida dando 1,2 g de una sustancia si-  
ruposa que se disolvió en metanol absoluto y se trató con una solución de cloruro de hidrógeno en éter hasta que el clorhidrato del aminoglicósido (XLIII) precipitó completamente. El sólido obtenido se filtró, lavó con éter y secó. Rendimiento 1,25 g (79%). Se recristalizó de metanol-éter y tuvo p.f. 153-154° (descompone). Rf 0,65 (cloroformo-metanol-amoniaco 20:6:1). Reacción positiva con ninhidrina;  $(\alpha)_{5461}^{22} + 130$  (c 1, agua).

IR (nujol):  $\nu$  max. 3130 (NH y OH), 1610 y 1580 (NH), 1210, 1120, 1070, 1050, 1015, 935, 790 y 660  $\text{cm}^{-1}$ .



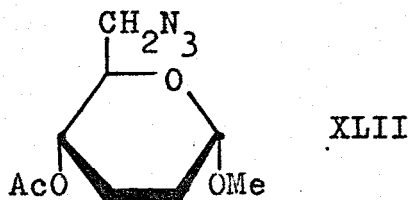
RMN:  $\delta$  1,77 (multiplete intensidad 4 protones, 2H-2 y 2H-3), 2,97 (multiplete intensidad 2 protones, 2H-6), 3,33 (singulete intensidad 3 protones, OMe), 3,47 (multiplete intensidad 2 protones, H-4 y H-5), 4,63 (tripleto no resuelto intensidad 1 protón, H-1).

Análisis.-

Calculado para  $C_7H_{16}NOCl$ : C 42,53; H 8,15; N 7,08;  
Cl 17,93.

Encontrado: : C 42,70; H 8,01; N 7,25;  
Cl 18,16.

6.3.12. Metil 4-O-acetil-6-azido-2,3,6-tridesoxi-  
- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XLII).



a). Una muestra de 0,1 g de metil 6-azido-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XXXIX) se disolvió en 1 ml de piridina anhidra y se añadió 1,5 ml de anhídrido acético. La solución se dejó estar a temperatura ambiente 48 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo-agua y la solución resultante se extrajo con cloroformo. Los extractos clorofórmicos reunidos se lavaron sucesivamente con ácido sulfúrico 0,5 N, con solución de carbonato sódico y con agua. Después de seco sobre sulfato sódico se evaporó obteniéndose el producto XLII como un líquido siruposo. La muestra analítica se purificó por cromatografía de columna usando cloroformo como eluyente.

Rf 0,25 (cloroformo); 0,65 (acetato de etilo).

( $\alpha$ )<sup>20</sup><sub>5461</sub> + 165° (c 1, cloroformo).

IR (película):  $\nu_{\text{max}}$ . 2095f ( $\text{N}_3$ ), 1740f (OAc), 1282f, 1235f, (OAc), 1173m, 1126f, 1095m, 1041f, 1000f, 951f, 913m, 885m, 818d.

RMN:  $\delta$  1,84 (multiplete intensidad 4 protones, 2H-2 y 2H-3), 2,02 (singlete intensidad 3 protones, AcO), 3,30 (multiplete intensidad 2 protones, 2H-6), 3,38 (singlete intensidad 3 protones, OMe), 3,86 (quintuplete intensidad 1 protón,  $J_{4,5} = 9 \text{ Hz}$ ,  $J_{5,6} = J_{5,6'} = 5 \text{ Hz}$ , H-5), 4,60 (multiplete intensidad 1 protón, H-4), 4,69 (tripleto no resuelto intensidad 1 protón, anchura 4 Hz, H-1).

Análisis.-

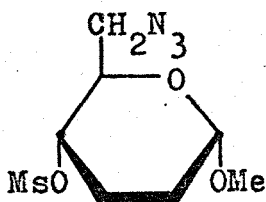
Calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$ : C 47,15; H 6,60; N 18,33.

Encontrado : C 47,07; H 6,75; N 18,50.

b). Una solución de 0,5 g de metil 4-O-acetil-2,3-didesoxi-6-O-tolueno-p-sulfonil- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XLI) y 0,3 g de azida sódica en 10 ml de dimetilformamida anhidra se agitó a 80° durante 16 horas. Después de eliminar el disolvente a presión reducida (1 mm), el residuo siruposo se disolvió en 20 ml de agua y se extrajo con cloroformo (3x50 ml). Los extractos clorofórmicos se lavaron con agua (3x25 ml), se secaron y evaporaron dando un sirupo que se purificó por

destilación (120°/1 mm). Se obtuvieron 0,28 g (87%) de una sustancia de consistencia siruposa que se identificó con la descrita en el apartado a).

6.3.13 Metil 6-azido-2,3,6-tridesoxi-4-O-metano-  
sulfonil- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XLVII).



XLVII

Metil 6-azido-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XXXIX) (0,5 g), se disolvió en 5 ml de piridina anhidra. A la solución enfriada externamente con hielo se añadieron 0,3 ml de cloruro de metanosulfonilo. La mezcla se tuvo a 0° y luego a temperatura ambiente. Después de 4 horas se vertió sobre hielo-agua y se extrajo con cloroformo (4x5 ml). Los extractos clorofórmicos reunidos se lavaron con agua, secaron sobre sulfato sódico y finalmente se evaporaron a presión reducida obteniéndose 0,6 g de un producto de consistencia sirupsosa (84,5% de rendimiento) que se purificó por cromatografía de columna usando cloroformo como eluyente. Rendimiento 0,39 g (55%). El producto tuvo  $(\alpha)_{5461}^{25} + 170^\circ$  (c 0,5 cloroformo). Rf 0,35 (cloroformo).

IR (película):  $\gamma$  max. 2095f ( $N_3$ ), 1435m, 1330f, (MeSO<sub>2</sub>O), 1290m, 1265m, 1220m, 1200m, 1172f, (MeSO<sub>2</sub>O),

1122f, 1092d, 1045f, 990f, 960f, 945f, 920f, 870f, 833m  
(configuración anomérica  $\alpha$ -D).

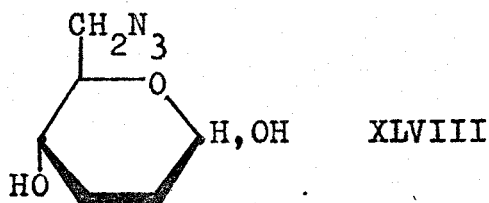
RMN:  $\delta$  1,97 (multiplete intensidad 4 protones, 2H-2 y 2H-3), 3,0 (singulete intensidad 3 protones, MeSO<sub>2</sub>O), 3,35 (singulete intensidad 3 protones, OMe), 3,42 (multiplete intensidad 2 protones, 2H-6), 3,84 (multiplete intensidad 1 protón, H-5), 4,50 (multiplete intensidad 1 protón, H-4), 4,69 (tripleto intensidad 1 protón,  $J_{1,2} = J_{1,2}' = 2$  Hz, H-1).

Análisis.-

Calculado para C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S: C 36,22; H 5,70; N 15,84;  
S 12,09.

Encontrado : C 36,31; H 5,56; N 15,69;  
S 11,60.

6.3.14. 6-azido-2,3,6-tridesoxi-D-eritro-hexosa  
(XLVIII).



Una solución de metil 6-azido-2,3,6-tridesoxi-  
-D-eritro-hexopiranosido (XXXIX) (1,0 g) en ácido  
clorhídrico 0,1 M (20 ml) se calentó en baño de agua a  
100° durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se dejó  
enfriar y se neutralizó con Amberlita IR-400 en forma de  
CO<sub>3</sub>H y se filtró. La evaporación del filtrado dió un  
producto (0,9 g; 97%) que fué purificado por cromatogra-  
fía de columna usando cloroformo-etanol 93:7 como elu-  
yente. El producto, de consistencia siruposa, dió reac-  
ción de Fehling positiva y tuvo  $(\alpha)_{5461}^{26} + 56^{\circ}$  (c 0,6  
agua). Rf 0,06 (cloroformo-etanol 93:7).

IR (película):  $\nu_{\max}$ . 3360af (OH), 2092f (N<sub>3</sub>),  
1210h, 1115m, 1060f, 970f, 900m, 875m, 865m, 815cm<sup>-1</sup>.

Análisis.-

Calculado para C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C 41,61; H 6,40; N 24,60.

Encontrado :

6.3.15. 2,4-dinitrofenilhidrazona de 6-azido-2,3,6-tridesoxi-D-eritro-hexosa.

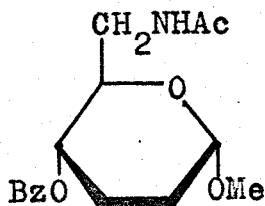
Una solución de 100 mg de 6-azido-2,3,6-tridesoxi-D-eritro-hexosa (XLVIII) en la menor cantidad posible de agua se mezcló con otra solución de 137 mg de 2,4-dinitrofenilhidrazina en 20 ml de ácido clorhídrico 2 M. El precipitado amarillo formado, se filtró, lavó con agua y secó sobre cloruro cálcico a vacío. Se recristalizó de etanol dando 167 mg de p.f. 142-143°. Tuvo  $(\alpha)_{5461}^{25} + 13^\circ$  (c 0,5 piridina).

Análisis.-

Calculado para  $C_{12}H_{15}N_7O_6$ : C 40,79; H 4,28; N 27,75.  
 Encontrado (1ª det.) : C 40,97; H 4,36; N 27,70.  
 (2ª det.) : C 40,77; H 4,07; N 27,61.



6.3.16. Metil 6-acetamido-4-O-benzoil-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (LI).



LI

Una solución de 16,5 g de metil 6-azido-4-O-benzoil-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (L) en 100 ml de metanol conteniendo 25 ml de anhídrido acético y 1,5 g de paladio sobre carbón al 10% se hidrógeno a 1,5 atmósferas y temperatura ambiente durante 4 horas. Se filtró el catalizador y el filtrado se concentró obteniéndose 8,1 g de un sólido de p.f. 173-175°. Por concentración de las aguas madres se obtuvo una segunda cosecha (2,3 g) de igual p.f.; rendimiento total 60%. Recristalizado de metanol dió p.f. 176-178°.  $(\alpha)_{5461}^{23} + 170^\circ$  (c 0,5 metanol).

IR (bromuro potásico):  $\nu_{\text{max}}$ . 3260m (NH), 1715f (BzO), 1640f (amida I), 1560m (amida II), 1320m, 1270f, (amida III), 1260f, 1222m, 1203d, 1179d, 1130m, 1110f, 1070m, 1050f, 1027m, 1010f, 999d, 954f, 922d, 898d, 880d, 863d, 845d, (configuración anomérica  $\alpha$ -D), 800d, 710f

(anillo fenilo).

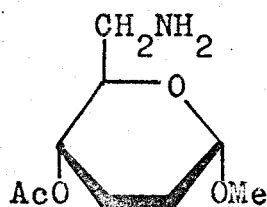
RMN:  $\delta$  1,94 (singulete intensidad 3 protones, NAc), 1,95 (multiplete intensidad 4 protones, 2H-2 y 2H-3), 3,18 (multiplete intensidad 1 protón, H-5), 3,24 (singulete intensidad 3 protones, OMe), 3,82 (multiplete intensidad 2 protones, 2H-6), 4,69 (tripleto no resuelto de intensidad 1 protón, anchura 4 Hz, H-1), 4,8 (multiplete intensidad 1 protón, H-4), 5,94 (singulete ancho intensidad 1 protón, NH), 7,40 (multiplete intensidad 3 protones, protones aromáticos), 8,00 (multiplete intensidad 2 protones, protones aromáticos).

Análisis.-

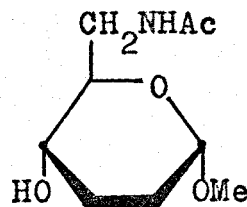
Calculado para  $C_{16}H_{21}NO_5$ : C 62,53; H 6,88; N 4,55.

Encontrado : C 62,72; H 6,67; N 4,53.

6.3.17. Metil 4-O-acetil-6-amino-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XLV) y metil 6-acetamido-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XLVI).



XLV



XLVI

a). A una solución de metil 6-acetamido-4-O-benzoil-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (LI) (3,0 g) en metanol absoluto (70 ml) se añadió una pequeña cantidad de sodio y la solución resultante se dejó estar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con Amberlita IR-120H<sup>+</sup>, se filtró y evaporó a presión reducida obteniéndose un residuo siruposo que cristalizó al tratarlo con éter; rendimiento 2,0 g (cuantitativo), p.f. 115-117°. Recristalizado de cloroformo-éter dió p.f. 117-118°;  $(\alpha)_{5461}^{22} -13^\circ$  (c 1, cloroformo); Rf 0,32 (cloroformo-etanol 15:1).

IR (bromuro potásico):  $\nu$  max. 3400af (OH), 3320f (NH), 1640f (amida I), 1540f (amida II), 1280m (amida III), 1220m, 1205m, 1165d, 1125f, 1105m, 1087m, 1077m, 1050f, 1029m, 1000m, 983m, 955m, 900m, 864d (configuración anomérica  $\alpha$ -D) y 822 cm<sup>-1</sup>.

RMN:  $\delta$  1,77 (multiplete intensidad 4 protones, 2H-2' y 2H-3), 2,03 (singulete intensidad 3 protones, NAc), 3,04 (doble cuartete intensidad 2 protones,  $J_{6,6'} = -14$  Hz;  $J_{5,6} = 3$  Hz;  $J_{5,6''} = 3,5$  Hz; H-6 y H-6'), 3,29 (singulete intensidad 3 protones, OMe), 3,51 (doble triplete intensidad 1 protón,  $J_{4,5} = 9,0$  Hz, H-5), 3,98 (doble cuartete intensidad 1 protón,  $J_{3,4} = 3,0$  Hz;  $J_{3,4'} = 12$  Hz, H-4), 4,19 (singulete ancho intensidad 1 protón, OH), 4,58 (triplete no resuelto intensidad 1 protón anchura 5 Hz, H-1) y 6,56 (singulete muy ancho intensidad 1 protón, NH).

Análisis.-

Calculado para  $C_9H_{17}NO_4$ : C 53,18; H 8,43; N 6,89.

Encontrado : C 53,08; H 8,53; N 6,73.

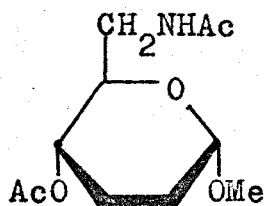
b). Una disolución de 1,0 g de metil 4-O-acetil-6-azido-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XLII) en 100 ml de metanol absoluto se hidrogenó en presencia de 0,4 g de paladio sobre carbón al 10%, a una presión de 2,5 atmósferas durante 2 horas. Pasado este tiempo, se filtró el catalizador y el filtrado se evaporó a presión reducida dando una sustancia siruposa que en c.c.f. (cloroformo+metanol-amoniaco 20:6:1) mostró la presencia de dos sustancias distintas: la primera (producto a) de Rf 0,34, se identificó como metil 4-O-acetil-6-amino-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XLV) pues es-

ta sustancia dió positiva la reacción con ninhidrina, lo cual indica la presencia de un grupo  $\text{-NH}_2$ , y las reacciones con hidroxilamina y cloruro férrico, que son características de ésteres.

La segunda sustancia (producto b) de Rf 0,82 no dió las reacciones anteriores y al triturarla con éter y dejar estar a  $0^\circ$  durante varias horas se obtuvo un sólido cristalino que recristalizado de cloroformo-éter dió 0,53 g (60%) de p.f.  $116-118^\circ$  de metil 6-acetamido-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XLVI) que se identificó con el producto preparado por el método a).

Cuando las aguas madres resultantes de la separación de metil 6-acetamido-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XLVI) se evaporaron a pequeño volumen y se dejaron estar a temperatura ambiente, el componente a (Rf 0,34) se transformó en el producto XLVI como lo evidenció la c.c.f. periódica de la solución. Esto indica una transferencia  $O \rightarrow N$  acil.

6.3.18. Metil 6-acetamido-4-O-acetil-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XLIV).



XLIV

a). A una solución de 0,4 g de metil 6-acetamido-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XLVI) en 2 ml de piridina anhidra se añadieron 3 ml de anhídrido acético y se dejó a temperatura ambiente 4 días. Pasado este tiempo, la mezcla se vertió sobre hielo picado y se extrajo tres veces con porciones de 5 ml de cloroformo, una vez que hubo fundido todo el hielo. Los extractos clorofórmicos reunidos se lavaron con ácido clorhídrico 1 M, con disolución de bicarbonato sódico y con agua. La disolución obtenida se secó sobre sulfato sódico y se evaporó dando una sustancia siruposa que cristalizó al tratar con éter. Se obtuvieron 0,34 g (70%). Recristalizada de éter-hexano tuvo p.f. 97-98°;  $(\alpha)_{5461}^{20} + 135^{\circ}$  (c 0,5 cloroformo). Rf 0,60 (cloroformo-acetona 3:1); 0,34 (cloroformo-etanol 15:1).

IR (bromuro potásico):  $\nu_{\max}$ . 3328f (NH), 1725f y

1715f (OAc), 1640f (amida I), 1550f (amida II), 1294m (amida III), 1270f, 1240f (OAc), 1219m, 1194m, 1169m, 1125f, 1097m, 1047f, 1030f, 1009f, 990m, 941f, 920m, 910m, 874m y 847d  $\text{cm}^{-1}$  (configuración anomérica  $\alpha$ -D).

RMN:  $\delta$  1,82 (multiplete ancho intensidad 4 protones, 2H-2 y 2H-3), 1,96 y 2,04 (singuletes de intensidad 3 protones cada uno, NAc y OAc), 3,32 (singulete intensidad 3 protones, OMe), 3,58 (multiplete intensidad 3 protones, H-5 y 2H-6), 4,52 (multiplete intensidad 1 protón, H-4), 4,64 (triplete no resuelto intensidad 1 protón, anchura 4 Hz, H-1), 5,82 (singulete ancho intensidad 1 protón, NH).

#### Análisis.-

Calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ : C 53,86; H 7,81; N 5,71.

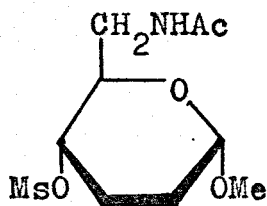
Encontrado : C 54,05; H 7,98; N 5,52.

b). Una solución de 2,0 g de metil 4-O-acetil-6-azido-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XLII) en 100 ml de metanol absoluto que contenía 5 ml de anhídrido acético se hidrogenó a 2,5 atmósferas de presión durante 2 horas y usando como catalizador 0,4 g de paladio sobre carbón al 10%. Transcurrido el tiempo de reacción, se filtró el catalizador y la solución resultante se evaporó a presión reducida obteniéndose una

sustancia siruposa que se disolvió en éter y añadió hexano hasta turbidez. Se dejó enfriar a 0° y se obtuvo un sólido (1,73 g; 80%) de p.f. 97-98°. Rf 0,50 (acetato de etilo-etanol 8:1); 0,95 (cloroformo-metanol-amoniaco 20:6:1).



6.3.19. Metil 6-acetamido-2,3,6-tridesoxi-4-O-metanosulfonil- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (LII).



LII

A una disolución de 4,25 g de metil 6-acetamido-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XLVI) en 25 ml de piridina anhidra se añadieron 1,60 ml de cloruro de metanosulfonilo enfriando externamente con hielo. Después de 4-5 horas apareció un sólido blanco que se filtró, lavó con éter y secó sobre cloruro cálcico a vacío obteniéndose 4 g de producto. Por adición de unas gotas de éter a las aguas madres se obtuvo una nueva cosecha de 1,5 g. Rendimiento total 93%. El producto recristalizado de cloroformo-éter de petróleo dió p.f. 141-142°, ( $\alpha$ ) $_{5461}^{21} + 115^\circ$  (c 0,5 cloroformo); Rf 0,38 (cloroformo-acetona 3:1).

IR (nujol):  $\nu$  max. 3380f (NH), 1165f (amida I), 1145f (amida II), 1345f (MeSO<sub>2</sub>O), 1290m (amida III), 1175f (MeSO<sub>2</sub>O), 1140m, 1050f, 970f, 945f, 900m, 845d cm<sup>-1</sup> (configuración anomérica  $\alpha$ -D).

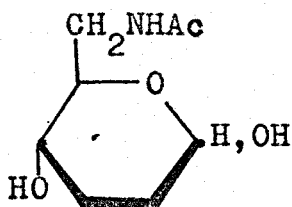
RMN:  $\delta$  1,96 (multiplete intensidad 4 protones, 2H-2 y 2H-3), 1,99 (singlete intensidad 3 protones, OAc), 3,08 y 3,32 (singletes intensidad 3 protones cada uno, MeSO<sub>2</sub>O y MeO respectivamente), 3,52 (cuadruplete intensidad 2 protones, 2H-6), 3,77 (quintuplete intensidad 1 protón, H-5), 4,45 (multiplete intensidad 1 protón, H-4), 4,65 (triplete intensidad 1 protón,  $J_{1,2} = 3$  Hz, H-1), 5,88 (singlete ancho intensidad 1 protón, NH).

Análisis.-

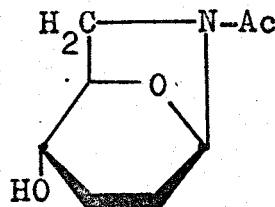
Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>6</sub>S: C 42,69; H 6,80; N 5,06;  
S 11,39.

Encontrado : C 43,00; H 6,72; N 5,06;  
S 11,53.

6.3.20. 6-acetamido-2,3,6-tridesoxi-D-eritro-  
hexosa (LIII) y 6-acetamido-1,6-anhidro-2,3,6-tridesoxi-  
-β-D-eritro-hexosa (LIV).



LIII



LIV

Una solución de metil 6-acetamido-2,3,6-trideoxi-  
 -α-D-eritro-hexopiranosido (XLVI) (0,3 g) en ácido clor-  
 hídrico 0,1 M (6 ml) se calentó en baño de agua a 100°  
 durante 20 minutos. Después de fría, la disolución se  
 neutralizó con Amberlita IR-400 (forma CO<sub>3</sub>H), se filtró  
 y evaporó dando un producto siruposo (0,3 g). La c.c.f.  
 indicó la presencia de dos componentes de Rf 0,08 y 0,05.  
 Ambos productos se separaron por cromatografía de colum-  
 na sobre gel de sílice (50 g) usando como eluyente éter-  
 metanol 9:1. Las fracciones que contenían el producto de  
 Rf 0,08 se reunieron y evaporaron obteniéndose la 6-ace-  
 tamido-2,3,6-trideoxi-D-eritro-hexosa (0,12 g; 39,5%)  
 como una sustancia siruposa cromatográficamente homoge-  
 nea, que dió reacción de Fehling positiva;  $(\alpha)_{5461}^{25} + 50^{\circ}$   
 (c 0,5 agua).

IR(película):  $\gamma_{\max}$ . 3309af (OH), 3100hf (NH), 1640f (amida I), 1545f (amida II), 1290m (amida III), 1209m, 1059f, 970f, 916d y 860d  $\text{cm}^{-1}$ .

Análisis.-

Calculado para  $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_4$ : C 50,78; H 7,99; N 7,40.

Encontrado : C 50,83; H 8,03; N 6,94.

La evaporación de las fracciones que contenían puro el componente de Rf 0,05 dió la 6-acetamido-1,6-anhidro-2,3,6-tridesoxi- $\beta$ -D-eritro-hexopiranososa (16 mg; 6%) como un sirupo que no dió reacción de Fehling y que cristalizó dejándolo estar en desecador; p.f. 125-126°,  $(\alpha)_{5461}^{24} - 32^\circ$  (c 0,5 agua).

IR(bromuro potásico):  $\gamma_{\max}$ . 3410f (OH), 1635f (amida I), 1330m, 1311d, 1282m, 1253m, 1210m, 1192f, 1176m, 1165f, 1099m, 1080f, 1070fh, 1042f, 1032f, 1013m, 988f, 944f, 927m, 874f, 854f, 834f.

RMN (en cloroformo-d):  $\delta$  1,82 (multiplete ancho intensidad 4 protones, 2H-2 y 2H-3), 2,04 y 2,07 (singuletes de intensidad total 3 protones, isómeros rotacionales de N-Ac), 2,91 (singulete intensidad 1 protón, OH. La señal desaparece en presencia de óxido de deuterio), 3,51 (multiplete intensidad 3 protones, H-5 y 2H-6)

4,52 (multiplete no resuelto intensidad 1 protón, anchura 10 Hz, H-4), 5,44 y 5,71 (dos singuletes anchos, anchura 4 Hz, intensidad total 1 protón, relación 7:9, isómeros rotacionales de H-1).

En piridina-d a temperatura ambiente:  $\delta$  1,82 y 1,85 (singuletes de intensidad total 3 protones, isómeros rotacionales de N-Ac), 5,37 y 5,74 (singuletes anchos, anchura 6 Hz, intensidad total 1 protón y relación de intensidad 4:3, isómeros rotacionales de H-1).

En piridina-d a 70°:  $\delta$  1,83 (singulete intensidad 3 protones, N-Ac), 5,65 (singulete ancho intensidad 1 protón, H-1).

Masa molecular calculada por espectroscopía de masa: m/e 171,0914 ( $M^+$ ; calculado para  $C_8H_{13}NO_3$ , 171,0895)

Análisis.-

Calculado para  $C_8H_{13}NO_3$ : C 56,12; H 7,65; N 8,18.

Encontrado : C 56,11; H 7,92; N 7,93.

6.3.21. 2,4-dinitrofenilhidrazona de 6-acetamido-2,3,6-tridesoxi-D-eritro-hexosa.

a) Una disolución de 0,1 g de metil 6-acetamido-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XLVI) en ácido clorhídrico 2 M se calentó en baño de agua a 100° durante 30 minutos. Esta solución se mezcló con otra solución caliente de 140 mg de 2,4-dinitrofenilhidrazina en 20 ml de ácido clorhídrico 2 M. La mezcla se dejó dos días en el frigorífico. La hidrazona cristalizó por adición de unas gotas de acetona a la mezcla de reacción. El sólido amarillo formado se filtró, lavó con agua y secó a vacío sobre cloruro cálcico. Recristalizado de etanol, el producto (0,11 g) dió p.f. 120-122°;  $(\alpha)_{5461}^{25} -11^{\circ}$  (c 0,3 piridina).

Análisis.-

Calculado para  $C_{14}H_{19}N_5O_7$ : C 45,53; H 5,18; N 18,96.

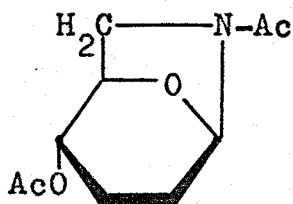
Encontrado : C 45,30; H 4,95; N 19,12.

b) Una disolución de 39 mg de 6-acetamido-2,3,6-tridesoxi-D-eritro-hexosa (LIII) en 0,5 ml de agua se mezcló con otra solución caliente de 50 mg de 2,4-dinitrofenilhidrazina en 8 ml de ácido clorhídrico 2M y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Por adición de unas

gotas de acetona se obtuvo un precipitado amarillo que se filtró, lavó con agua y secó. Rendimiento 73 mg; p.f. 120-122°. Recristalizado de etanol dió p.f. 120-122° y se identificó con el producto descrito en el apartado a).

c) Una solución de 0,10 g de 6-acetamido-1,6-anhidro-2,3,6-tridesoxi- $\beta$ -D-eritro-hexosa (LIV) en 0,5 ml de agua se trató con otra solución caliente de 0,13 g de 2,4-dinitrofenilhidrazina en 20 ml de ácido clorhídrico 2 M. A la disolución resultante, fría, se añadieron unas gotas de acetona, lográndose de esta forma la cristalización de la hidrazona. El sólido amarillo obtenido se filtró, lavó con agua y secó sobre cloruro cálcico a vacío. Se obtuvieron 0,14 g de p.f. 115-120°. Recristalizado de etanol dió p.f. 120-121° y se identificó con el descrito en el apartado a).

6.3.22. 6-acetamido-4-O-acetil-1,6-anhidro-2,3,6-tridesoxi-β-D-eritro-hexosa (LVI).



LVI

Una solución de 0,4 g de metil 6-acetamido-2,3,6-tridesoxi-α-D-eritro-hexopiranosido (XLVI) en 5 ml de anhídrido acético conteniendo ácido sulfúrico concentrado (0,05 ml; 1% v/v) se dejó estar durante 2 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo-agua y se añadió bicarbonato sódico sólido hasta pH 6,5-7,0. La suspensión resultante se filtró y el sólido se lavó con cloroformo. El filtrado se extrajo con cloroformo (5x5 ml) y los extractos clorofórmicos combinados se lavaron con agua y secaron sobre sulfato sódico. La evaporación de la disolución dió un sirupo que se disolvió en éter y evaporó repitiéndose esta operación 2 veces. El residuo siruposo final, dejándolo estar dió un sólido (0,18 g; 43%) de p.f. 61-67°. Se recristalizó de éter dando p.f. 69-70°. Rf 0,26 (éter-cloroformo 9:1), (α)<sup>25</sup><sub>5461</sub> - 46° (c 0,5 cloroformo).



IR(bromuro potásico):  $\nu_{\text{max}}$ . 1720f (AcO), 1633f (amida I), 1329d, 1309d, 1259f, 1238f, 1210f, 1194f, 1173m, 1105m, 1064d, 1036f, 1020f, 1004f, 948f, 937m, 894m, 879f, 858m, 833m, 808d.

RMN:  $\delta$  1,82 (multiplete intensidad 4 protones, 2H-2 y 2H-3), 2,04 y 2,07 (singuletes de intensidad total 3 protones, 2 isómeros rotacionales de N-Ac), 2,11 (singulete intensidad 3 protones, OAc), 3,52 (multiplete intensidad 2 protones, 2H-6), 4,63 (multiplete intensidad 2 protones, H-4 y H-5), 5,46 y 5,75 (singuletes anchos, anchura 3,5 Hz, intensidad total 1 protón, 2 isómeros rotacionales de H-1).

#### Análisis.-

Calculado para  $C_{10}H_{15}NO_4$ : C 56,32; H 7,09; N 6,57.

Encontrado : C 56,60; H 7,10; N 6,69.

6.3.23. Desacetilación de 6-acetamido-4-O-acetil-1,6-anhidro-2,3,6-tridesoxi- $\beta$ -D-eritro-hexosa (LVI).

Una muestra de 1,8 g de 6-acetamido-4-O-acetil-1,6-anhidro-2,3,6-tridesoxi- $\beta$ -D-eritro-hexosa (LVI) fué desacetilada por tratamiento de 5 ml de una disolución de metóxido de sodio que se preparó disolviendo una pequeña cantidad de sodio en metanol absoluto. Después de 3 horas la mezcla de reacción se neutralizó con Amberlita IR-120H<sup>+</sup>. La resina se filtró y el filtrado se evaporó dando un producto siruposo (0,94 g). La c.c.f. (éter-metanol 19:1) mostró la presencia de dos componentes, uno de Rf 0,05 más abundante, y otro de Rf 0,08. Se separaron por cromatografía de columna usando 20 g de gel de sílice como adsorbente. La columna se eluyó con éter-metanol 19:1.

El producto de Rf 0,08 de consistencia siruposa (12 mg; 1,1%) fué identificado con la 6-acetamido-2,3,6-tridesoxi-D-eritro-hexosa (LIII) descrita anteriormente. El de Rf 0,05 (0,33 g; 30%) cristalizó lentamente dejándolo estar en desecador a temperatura ambiente. Se identificó con la 6-acetamido-1,6-anhidro-2,3,6-tridesoxi- $\beta$ -D-eritro-hexosa (LIV).

6.3.24. Intento de acetolisis de metil 6-acetamido-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XLVI).

Cuando el metil 6-acetamido-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XLVI) se trató con anhídrido acético que contenía 0,5% (peso/volumen) de ácido sulfúrico concentrado, el producto obtenido (43% de rendimiento) fué identificado con el metil 6-acetamido-4-O-acetil-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XLIV) de p.f. 93-94°.

6.3.25. Intentos de acetolisis de metil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XIII) y de metil 6-azido-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XXXIX).

El tratamiento de metil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XIII) con anhídrido acético que contenía ácido sulfúrico concentrado (1,8% peso/volumen) dió un producto que se identificó como metil 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XXXVII). Rendimiento 87%.

Un tratamiento similar del metil 6-azido-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XXXIX) con anhídrido acético conteniendo 0,15% (peso/volumen) de ácido sulfúrico concentrado dió con un rendimiento del 75%

el metil 4-O-acetil-6-azido-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido (XLII).

Cuando la concentración de ácido sulfúrico se elevó a 1,8% (peso/volumen) el producto obtenido fué también XLII.

7. CONCLUSIONES

1. Se describe un procedimiento para obtener con alto rendimiento el metil glicósido de un nuevo 2,3-didesoxiazúcar, el metil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido. El método de síntesis se basa en la hidrogenación catalítica del metil 4,6-O-benciliden-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexen-2-eno-piranosido.
2. Se demuestra que la hidrogenación anterior es un proceso por etapas que transcurre a través del metil 4,6-O-benciliden-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido y el metil 4-O-bencil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido. Ambos compuestos se han aislado y caracterizado.
3. A los efectos de caracterización del metil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido, se preparan su 4,6-di-O-acetato y 4,6-di-O-p-nitrobenzoato.
4. La hidrólisis ácida del metil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido origina un nuevo 2,3-didesoxi-azúcar, la 2,3-didesoxi-D-eritro-hexosa, un líquido siruposo que se caracteriza en forma de su 2,4-dinitrofenilhidrazona cristalina.
5. Con objeto de introducir funciones nitrogenadas en la posición 6 del metil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido se estudia la activación del grupo hidroxilo

primario terminal de esta sustancia por tosilación selectiva. Usando como agente tosilante el cloruro de tosilo se obtiene el metil 2,3-didesoxi-6-O-tolueno-p-sulfonil- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido con un rendimiento del 65%. Si se usa como agente tosilante el N-tosilimidazol el rendimiento del tosil derivado se puede elevar al 77%.

6. Se prepara, a los efectos de caracterización del tosil derivado citado anteriormente, su 4-O-acetato.
7. Se estudia el desplazamiento nucleofílico del grupo tolueno-p-sulfonilo por grupo azido en los dos tosil derivados antes reseñados. El tratamiento del metil 2,3-didesoxi-6-O-tolueno-p-sulfonil- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido con azida sódica proporciona el metil 6-azido-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido con un rendimiento del 88%. La reacción similar del metil 4-O-acetil-2,3-didesoxi-6-O-tolueno-p-sulfonil- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido rinde el 87% del metil 4-O-acetil-6-azido-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido.
8. Se estudia la activación del grupo hidroxilo en posición 6 del metil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido por tratamiento con hexametilfosforotriamida, reacción en que se forma una sal de fosfonio en la po-

- sición 6 del azúcar que después se somete a un desplazamiento nucleofílico con azida sódica obteniéndose finalmente el metil 6-azido-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido con un rendimiento del 78%.
9. Se describe la obtención del metil 6-azido-4-O-benzoil-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido por tratamiento del metil 4,6-O-benciliden-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido con N-bromosuccinimida y posterior reacción  $S_N$  con azida sódica del metil 4-O-benzoil-6-bromo-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido así formado. El rendimiento global de estas reacciones es el 78%.
  10. La O-desbenzoilación catalítica del 6-azido-4-O-benzoil derivado indicado en la conclusión anterior proporciona un nuevo procedimiento para obtener el metil 6-azido-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido.
  11. A los efectos de caracterización del metil 6-azido-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido se prepara su 4-O-metanosulfonil derivado.
  12. La hidrólisis ácida del metil 6-azido-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido origina un nuevo tridesoxiazúcar, la 6-azido-2,3,6-tridesoxi-D-eritro-hexosa, que se caracteriza además en forma de su 2,4-dinitro-



fenilhidrazona.

13. Se describe el metil glicósido de un nuevo amino-2,3,6-tridesoxiazúcar, el metil 6-amino-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido, que se obtiene por hidrogenación catalítica del correspondiente 6-azido derivado mencionado en las conclusiones anteriores. Este aminoglicósido se aísla en forma de su clorhidrato cristalino con un rendimiento global del 62% a partir del metil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido.
14. La hidrogenación catalítica del metil 4-O-acetil-6-azido-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido proporciona una mezcla de metil 4-O-acetil-6-amino-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido y metil 6-acetamido-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido en la proporción 1:2. El primer producto es inestable y se transpone espontáneamente en el segundo por emigración O $\rightarrow$ N del grupo acetilo.
15. La hidrogenación catalítica en presencia de anhídrido acético del metil 4-O-acetil-6-azido-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido proporciona el metil 6-acetamido-4-O-acetil-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido.
16. Se describe así mismo el metil 6-acetamido-4-O-ben-

zoil-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido obtenido por reducci3n catalitica en presencia de anhídrido acético del correspondiente 6-azido derivado.

17. La O-desbenzoilaci3n catalitica del 6-acetamido-4-O-benzoil derivado de la conclusi3n anterior da con rendimiento cuantitativo el metil 6-acetamido-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido.
  
18. Se describe un nuevo acetamidotridesoxiazúcar libre, la 6-acetamido-2,3,6-tridesoxi-D-eritro-hexosa, que se obtiene por hidrólisis ácida del correspondiente metil glicósido reseñado en la conclusi3n anterior. Como producto secundario de esta reacci3n se obtiene el 1,6-anhídrido azúcar correspondiente, la 6-acetamido-1,6-anhídrido-2,3,6-tridesoxi- $\beta$ -D-eritro-hexosa.
  
19. Se estudian las acetolisis de los nuevos metil glicósidos que se indican en las conclusiones anteriores. La reacci3n con el metil 6-acetamido-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido da como producto principal la 6-acetamido-4-O-acetil-1,6-anhídrido-2,3,6-tridesoxi- $\beta$ -D-eritro-hexosa. La reacci3n similar con el metil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido y con el metil 6-azido-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hexopiranosido da los correspondientes O-acetil derivados.

20. Las estructuras de los nuevos compuestos que se reseñan en las conclusiones anteriores se demuestran por sus propiedades químicas y por sus espectros de infrarrojo, resonancia magnética nuclear y, en algunos casos, de masas.

BIBLIOGRAFIA

- 1) S. Hanessian y T. Haskell, "The Carbohydrates", 2nd Edition, editado W. Pigman y D. Horton.
- 2) S. Umezawa, Advan. Carbohyd. Chem., 30, 111 (1974)
- 3) H. Umezawa, Advan. Carbohyd. Chem., 30, 183 (1974)
- 4) P. J. L. Daniels, J. Weinstein, R. W. Tkach y J. Morton, J. Antibiot. (Tokio), 27, 150 (1974)
- 5) S. Umezawa, Y. Nishimura, H. Hineno, K. Watanabe, S. Koike, T. Tsuchiya and H. Umezawa, Bull. Chem. Soc. Jap. 45, 2847 (1972)
- 6) S. Laland, W. G. Overend and M. Stacey, J. Chem. Soc. 738 (1950)
- 7) A. B. Foster, R. Harrison, J. Lehman and J. M. Welber, J. Chem. Soc. 4471 (1963)
- 8) Klaus Bock and Christian Pedersen, Acta Chemica Scandinavica 25, 1021 (1971)
- 9) J. P. Marsh Jr., C. W. Mosher, E. M. Acton and L. Goodman, Chem. Commun. 973 (1967)
- 10) S. K. Gupta, Carbohyd. Res. 37, 381 (1974)

- 11) F. Sztaricskai, I. Pelyvás, R. Bognar. Tetrahedrons Letters, 1111 (1975)
- 12) D. Horton and W. Weckerle, Carbohydr. Res. 44, 227 (1975)
- 13) D. Horton and W. Weckerle, Carbohydr. Res. 46, 227 (1976)
- 14) Ester L. Albano, D. Horton and T. Tsuchiya, Carbohydr. Res. 2, 349 (1966)
- 15) Ester L. Albano and D. Horton, J. Org. Chem. 34, 3519 (1969)
- 16) NMR Quarterly. Perkin-Elmer. Number 1, august 1971
- 17) A. F. Cockerill, G. L. O. Davies, R. C. Harden and D. M. Rackham. Chemical Reviews, 73, 553 (1973)
- 18) B. C. Mayo, Quarterly Reviews, 28-2, 49 (1974)
- 19) B. Castro, Y. Chapleur et B. Gross, Bull. Sec. Chim. Fr. 3034 (1973)
- 20) B. Castro, Y. Chapleur, B. Gross et C. Selve, Tetrahedron Letters, 5001 (1972)

- 21) S. Hanessian, Carbohydr. Res. 2, 86 (1966)
- 22) S. Hanessian, Adv. Carbohydr. Chem. 21, 143 (1966)
- 23) S. Hanessian, R. N. Plessas, J. Org. Chem. 34, 1035 (1969)
- 24) S. Hanessian, R. N. Plessas, J. Org. Chem. 34, 1045 (1969)
- 25) D. L. Failla, T. L. Hullar and S. B. Siskin, Chem. Commun., 716 (1966)
- 26) E. L. Albano and D. Horton, J. Org. Chem. 34, 3519 (1969)
- 27) H. Paulsen and K. Todt, Advan. Carbohydr. Chem. 23, 115 (1968)  
  
W. A. Szarek, S. Wolfe and J. K. N. Jones, Tetrahedron Letters, 2743 (1964)
- 28) J. M. Bobbit, "Thin-Layer Chromatography", Reinhold Publishing Co., New-York and London, 1963
- 29) D. J. Pasto y C. R. Johnson, "Determinación de estructuras orgánicas", Edit. Reverté, S.A., 1974

- 30) G. N. Bollenback, Methods in Carbohyd. Chem. 2, 327  
(1963)
- 31) N. K. Richtmyer, Methods in Carbohyd. Chem. 1, 108  
(1962)



ACUERDO

Tribunal integrado por ...  
de la fecha, para juzgar la Tesis

de M.<sup>o</sup> Carmen Martín Madrazo  
de "Estratos de G. Amisio - 236 - Tardisoxi - D-Ento-  
- Hixose y precusos quimicos"

no otorgarle la calificación de Sobresaliente "cum  
laude"

Sevilla, 9 de Julio 1.976

El Vocal,

*Alfonso Sanz*

El Presidente,

*[Signature]*

El Vocal,

*[Signature]*

El Secretario,

*[Signature]*

El Vocal,

*[Signature]*

El Rectorado,

*[Signature]*

