

i267272x

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE QUIMICA

+1165

DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA

ESTUDIOS SOBRE ENAMINONAS DE AZUCARES.  
APLICACION A LA SINTESIS DE ENAMINO  
GLICOSIDOS Y AMINOGLICOSIDOS.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
FACULTAD DE QUIMICA  
SECRETARIA  
4 - 2 - 83  
ENTRADA 59

Trabajo presentado para optar  
al Grado de Doctor en Ciencias  
Químicas, por

PASTORA BORRACHERO MOYA

*P. Borrachero*

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE QUIMICA

DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA

ESTUDIOS SOBRE ENAMINONAS DE AZUCARES.  
APLICACION A LA SINTESIS DE ENAMINO  
GLICOSIDOS Y AMINOGLICOSIDOS.

V° B°

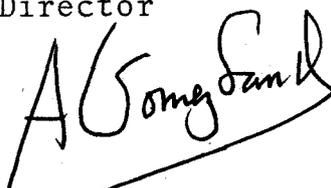
El Catedrático Padrino



Fdo: Manuel Gómez Guillén  
Catedrático y Director  
del Dpto. de Química Orgá  
nica de la Facultad de  
Química de Sevilla

V° B°

El Director



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

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Química de la Universidad de Sevilla. Ha sido dirigida por el Dr. D. Antonio Gómez Sánchez, Profesor de Investigación del C.S.I.C., y apadrinada por el Dr. D. Manuel Gómez Guillén, Catedrático y Director del Departamento, a quienes deseo expresar mi agradecimiento.

Asímismo lo deseo expresar:

- A la Dra. D<sup>a</sup>. Juana Bellanato, Profesora de Investigación del C.S.I.C., por la realización de los espectros I.R. y Raman y su colaboración en la interpretación de los mismos.

- Al Dr. D. Manuel Rico Sarompas. Investigador Científico del Instituto de Estructura de la Materia del C.S.I.C., por la realización de los espectros de R.M.N. protónicos, a 270 y 360 MHz.

- Al Dr. D. José Fuentes Mota, Catedrático y Director del Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Química de la Universidad de Extremadura, por la realización de los espectros de R.M.N. protónicos a 90 MHz.

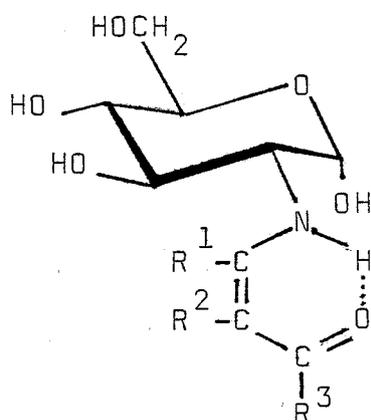
- A la Sección de Microanálisis del Instituto de Química Orgánica General del C.S.I.C.

- A los compañeros del Departamento de Química Orgánica por su desinteresada ayuda.

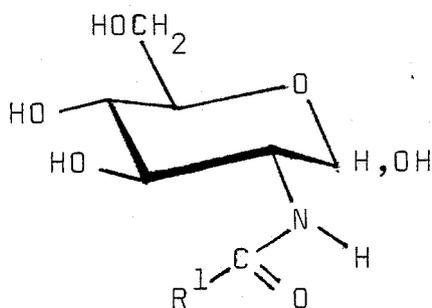
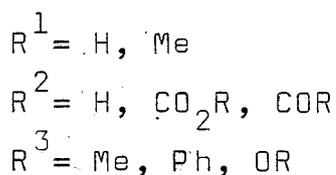
1. INTRODUCCION Y ANTECEDENTES

# 1 INTRODUCCION Y ANTECEDENTES

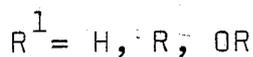
Las sustancias objeto de estudio en esta Tesis corresponden a la fórmula general (I). Son derivados de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa (D-glucosamina) cuya función amino ocupa la posición  $\beta$  del sistema conjugado de una cetona o éster  $\alpha, \beta$ -insaturado; se



(I)



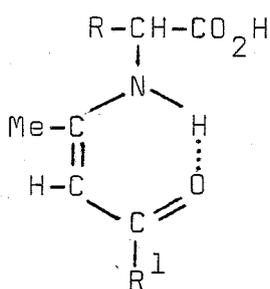
(II)



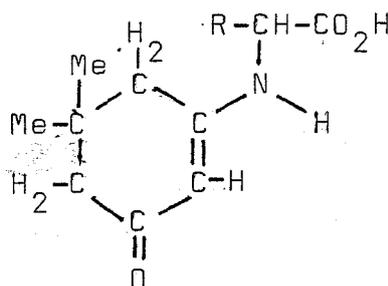
pueden denominar por ello, "enaminonas" (enaminocetonas o enaminoésteres) de azúcares.

Estos compuestos son análogos vinílicos de las amidas y los uretanos (II, R = alquilo u O-alquilo) de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa, por lo que cabe esperar que existan semejanzas entre sus propiedades químicas. Como es sabido, durante las transformaciones

químicas de los aminoazúcares la función amino se protege por formación de N-acil derivados ó de uretanos, pudiendo ocurrir que una protección similar, y quizás más ventajosa en algunos casos, se pueda conseguir usando sus vinil análogos, o sea las enaminonas (I). Conviene recordar a este respecto que la función amino de los aminoácidos se puede proteger, bien mediante la formación de N-acil derivados y de uretanos similares a (II), o bien mediante la formación de las enaminonas (III) y (IV) similares a (I).<sup>1,3</sup> Las enaminonas (III) de aminoácidos son especialmente útiles como intermedios en la síntesis de penicilinas y cefalosporinas<sup>2a,4</sup> y en la de péptidos.<sup>5</sup>



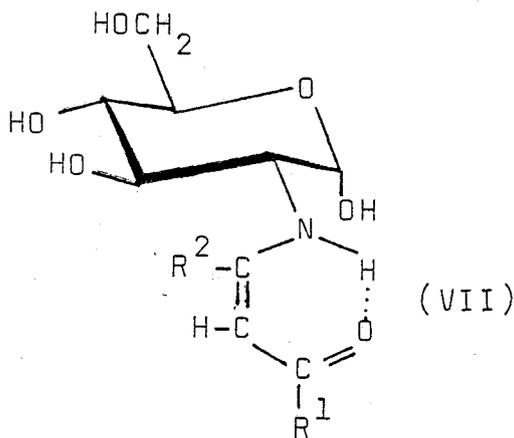
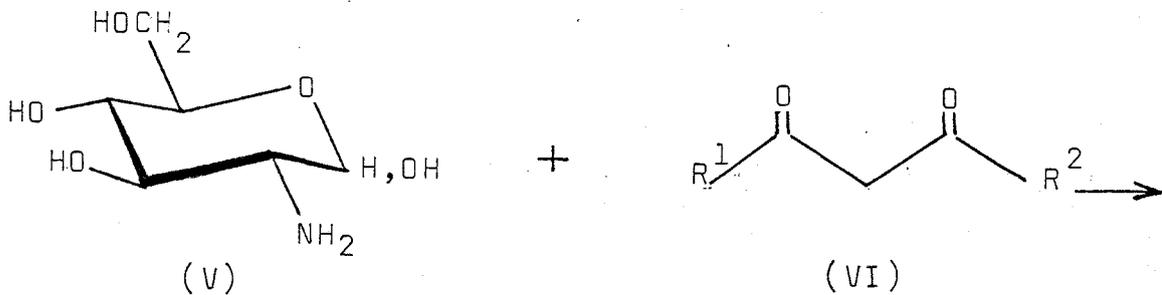
(III)



(IV)



El punto de partida de esta investigación lo constituye la observación<sup>6,7</sup> de que los compuestos  $\beta$ -dicarbonílicos acíclicos (VI) reaccionan muy fácilmente con la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa (V) dando altos rendimientos de la correspondiente enaminona (VII) (Esquema 1):



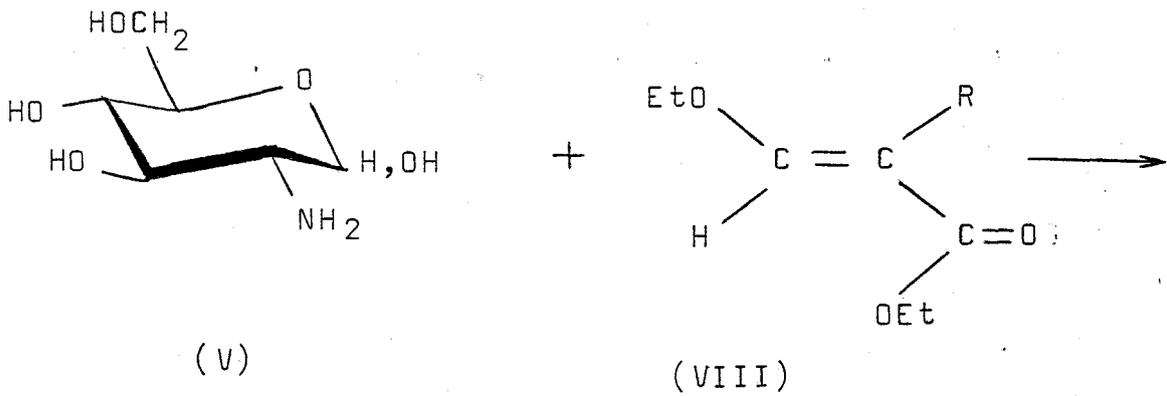
R<sup>1</sup> = OMe, OEt, Me, Ph

R<sup>2</sup> = H, Me

Esquema 1

Por otra parte los ésteres 3-alcoxiacrílicos 2-sustituídos, tales como el etoximetilénmalonato de dietilo (VIII, R = CO<sub>2</sub>Et) y el etoximetilén cianacetato de etilo (VIII, R = CN), también reaccionan fácilmente con aminoazúcares dando enaminonas (IX) (Esquema 2), igualmente con rendimientos muy altos<sup>7a,9</sup>.

Esquema 2

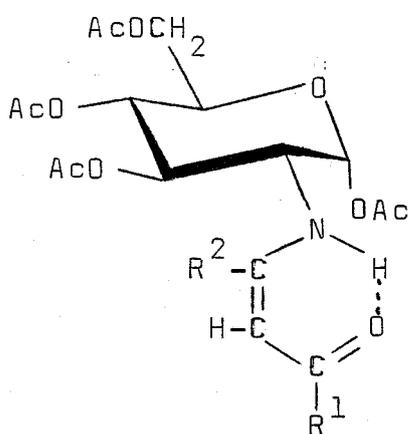


R = CO<sub>2</sub>Et, CN

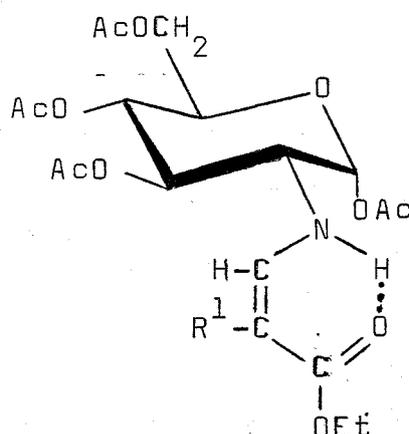
Las enaminonas (VII) y (IX) presentan una serie de propiedades de interés en relación con su posible uso como intermediarios en la preparación de otros derivados de azúcares. Entre ellas son de destacar:

1) En las reacciones de formación de estas sustancias se producen sólo las formas anoméricas  $\alpha$  (VII y IX).<sup>6-9</sup>

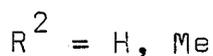
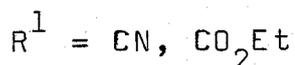
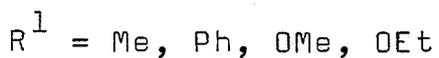
2) Las enaminonas (VII) y (IX) producen en las acetilaciones los tetraacetatos (X) y (XI), también con la configuración anomérica  $\alpha$ .<sup>6-9</sup>



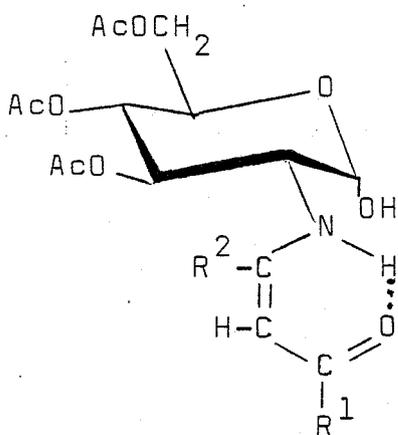
(X)



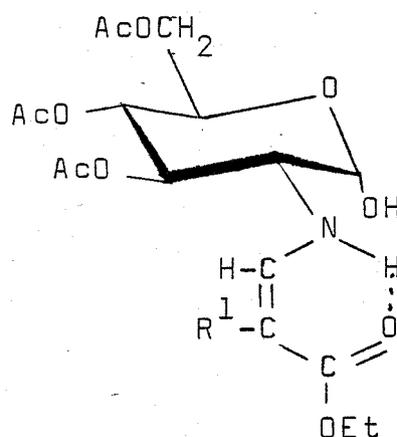
(XI)



3) La o-desacetilación catalítica de los tetraacetatos anteriores transcurre preferentemente en el centro anomérico dando los 3,4,6-triacetatos (XII) y (XIII), igualmente con la configuración anomérica  $\alpha$ .<sup>8</sup>

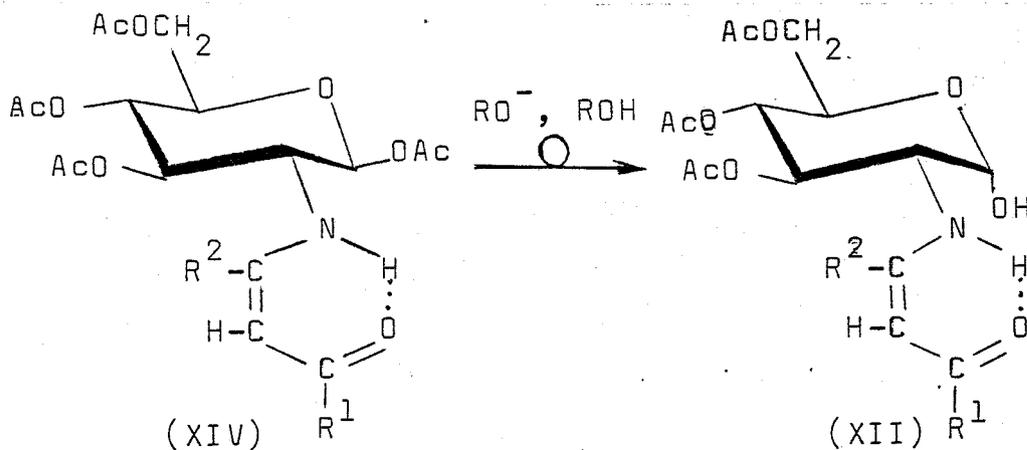


(XII)



(XIII)

4) Las O-desacetilaciones catalíticas de los tetraacetatos (XIV) con la configuración anomérica  $\beta$  (obtenidos <sup>8a,c</sup> por un procedimiento indirecto que asegura esta configuración anomérica) dan <sup>8c</sup> los mismos triacetatos (XII) de configuración anomérica  $\alpha$ . O sea, durante la reacción de desacetilación ocurre una inversión de Walden (Esquema 3):



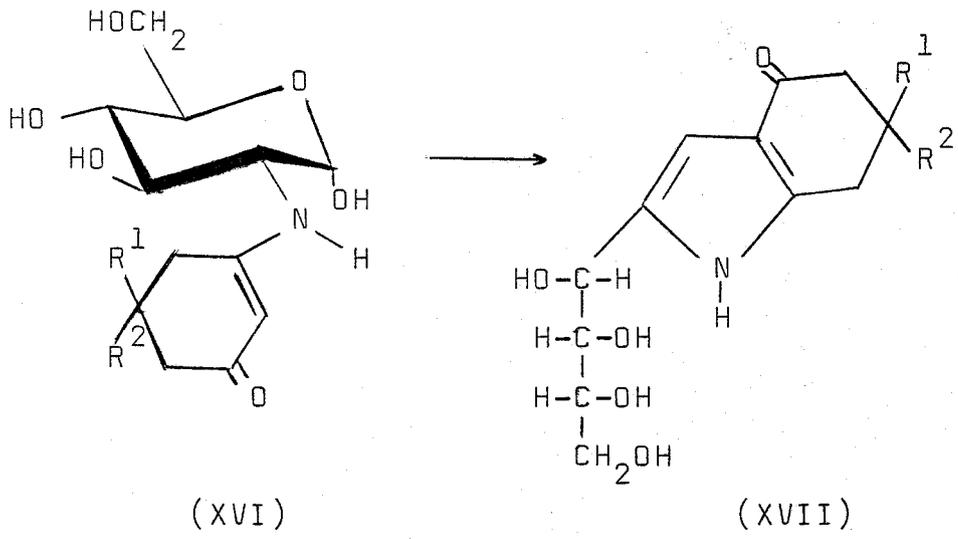
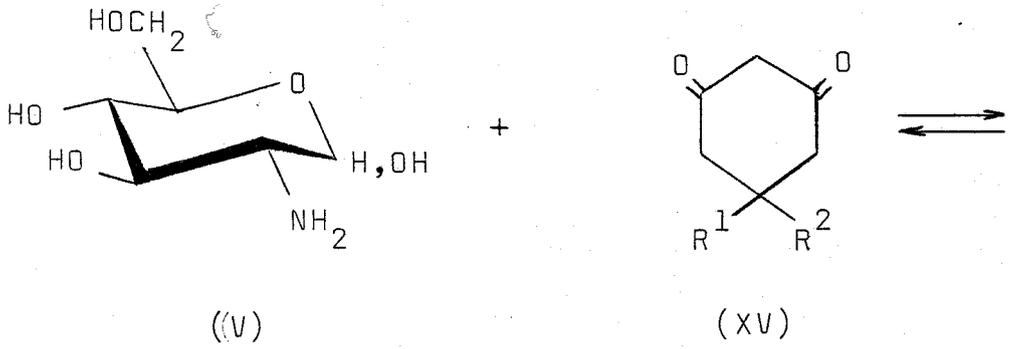
Esquema 3

Estas propiedades indican que, por razones no aclaradas, la agrupación de enaminona en el C-2 del anillo del azúcar hace que la configuración  $\alpha$  (OH anomérico en disposición axial) sea mucho más estable que la  $\beta$ . Esta peculiaridad de las enaminonas de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa, si tiene carácter general, es de interés en relación con la preparación de derivados (por ejemplo, glicósidos) de este azúcar con la configuración anomérica  $\alpha$ .

Otras propiedades interesantes en relación con las posibles aplicaciones en síntesis de estas enaminonas de azúcares son:

5) Las enaminonas (VII) y (IX) son sustancias bastante estables que permiten una manipulación cómoda. La estabilidad es debida en parte a la presencia en ellas de la estructura de quelato indicada en las fórmulas. De acuerdo con esto, las enaminonas (XVI) que proceden<sup>10</sup> de las reacciones de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa con  $\beta$ -dicetonas cíclicas (XV) (Esquema 4), en las cuales el enlace de hidrógeno intramolecular es imposible debido a la geometría molecular, son mucho menos estables y se hidrolizan fácilmente, o ciclan dando derivados indólicos (XVII). La enaminona (XVI,  $R^1 = R^2 = \text{Me}$ ) derivada del aminoazúcar y la 5,5 -dimetil-1,3-ciclohexanodiona (dimedona) no se ha podido obtener, produciéndose siempre en la reacción entre estas dos sustancias el indol (XVII =  $R^1 = R^2 = \text{Me}$ ).<sup>7a,11</sup>

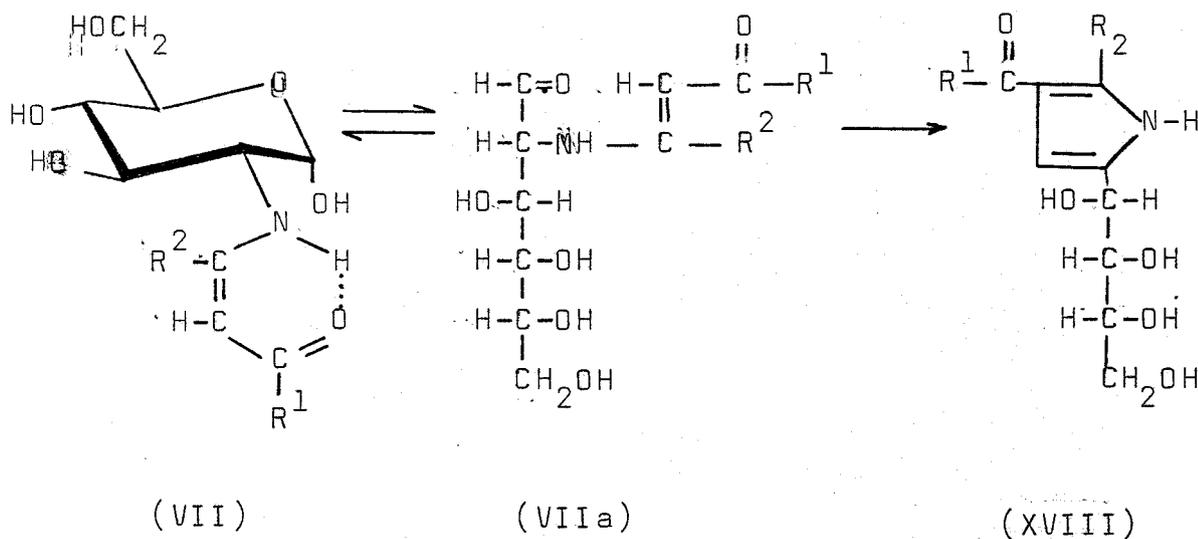
Esquema 4



$R^1 = H, Me$

$R^2 = H, Me$

6) Las enaminonas (VII) que no poseen sustituyentes en la posición  $\beta$  del sistema enaminónico son inestables y experimentan, con mayor ó menor facilidad según la naturaleza de los grupos  $R^1$  y  $R^2$ , una reacción de ciclación que rinde los 3-acil-5-(D-arabino-tetrahidroxibutil)pirroles (XVIII).<sup>6,7,8</sup> La reacción, que se considera que transcurre a través de una condensación aldehído-enamina intramolecular, se formula en el Esquema 5. Estas enaminonas no parecen

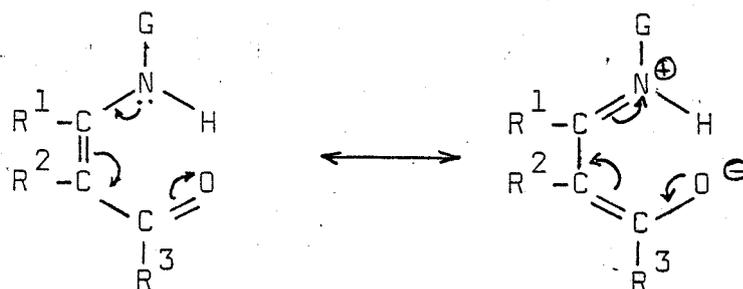


Esquema 5

en principio las más convenientes para ser usadas como derivados protegidos de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa. Por el contrario, las enaminonas (IX) sustituidas en la posición  $\beta$  no pueden experimentar esta reacción y son por consiguiente, de mayor interés a este respecto.

7) La agrupación de enaminona (XIX) con

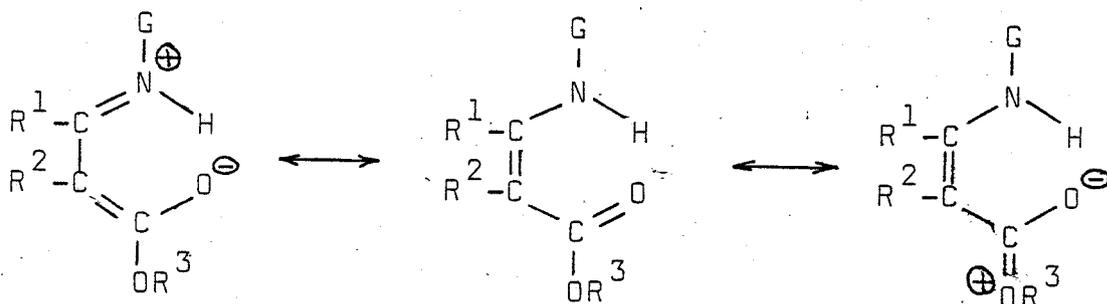
tiene un sistema conjugado mesómero, según se formula a continuación:



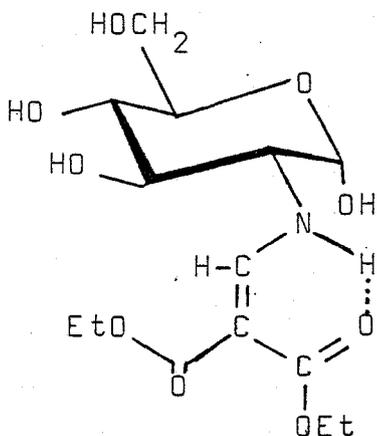
(XIXa)

(XIXb)

La deslocalización electrónica confiere estabilidad adicional al quelato y resta carácter básico al grupo NH; haciéndolo resistente a la hidrólisis y, en general, a los reactivos electrofílicos. Las enaminonas más estables serán, por tanto, aquellas que contengan grupos  $R^1$ - $R^3$  que faciliten la deslocalización electrónica o permitan una mayor extensión del sistema mesómero. De acuerdo con esto se ha observado<sup>7,8</sup> que las enaminocetonas son más estables (resisten mejor la hidrólisis) que los enaminoésteres; la conjugación cruzada existente en estos últimos compuestos acorta de hecho la longitud del sistema mesómero de la enaminona y frena el drenaje de electrones del grupo NH.

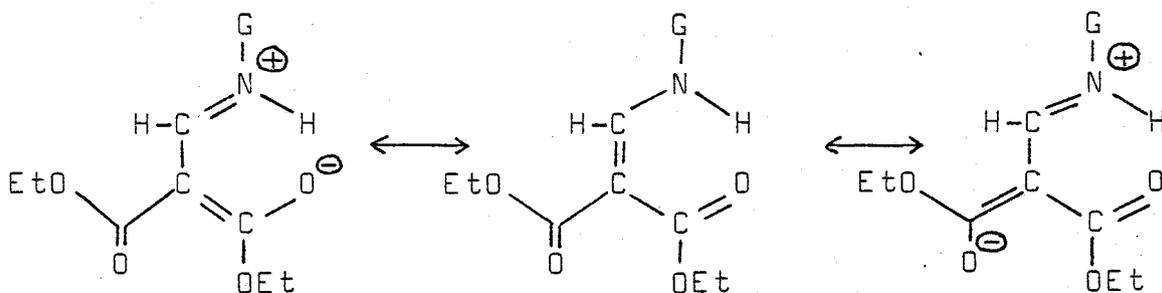


Por el contrario, si el grupo  $R^2$  puede actuar retirando electrones del sistema mesomérico, bien por un mecanismo inductivo o de resonancia, la molécula debe ganar estabilidad y el grupo NH debe perder basicidad. Efectivamente se ha observado <sup>8a,9a</sup>



(XX)

que la enaminona (XX; idéntica a IX,  $R = OEt$ ) es especialmente estable y resiste condiciones hidrolíticas relativamente fuertes. En este compuesto la deslocalización cruzada actúa concurrentemente retirando electrones de la enamina y del grupo NH según se formula:

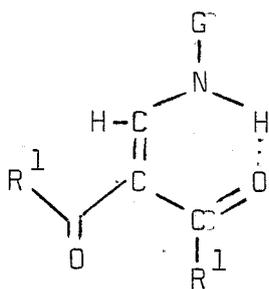


$G =$  resto del azúcar

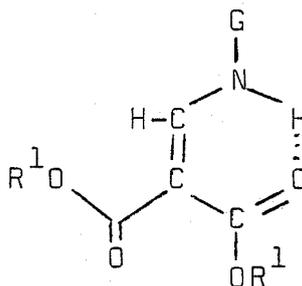
De lo expresado en el párrafo anterior se puede concluir que las enaminonas de azúcares más

idóneas para ser usadas como derivados protegidos de aminoazúcares deben ser enaminodictonas (XXI) y enaminodiésteres (XXII), compuestos que de una manera genérica designamos como enamino-3-dionas de azúcares:

*Enaminodionas de azúcares*



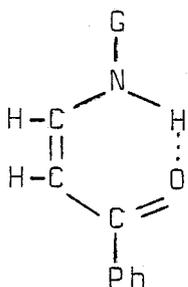
(XXI)



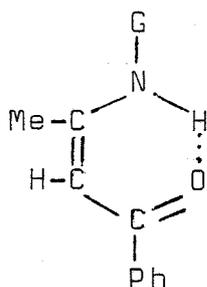
(XXII)

$R^1$  = alquilo, G = resto de azúcar

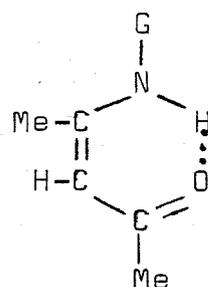
Por otra parte, en caso de usarse enaminonas con un solo grupo carbonilo, las enaminocetonas deberían preferirse a los enaminoésteres, y, entre las primeras, las derivadas del benzoinalacetaldehído (XXIII) y de la 1-fenil-1,3-butanodiona (benzoinalacetonas) (XXIV) se deberían preferir a las derivadas de la 2,4-pentanodiona (acetilacetona) (XXV). La comparación



(XXIII)



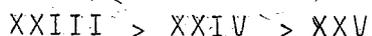
(XXIV)



(XXV)

G = resto de azúcar

de las propiedades (rendimientos de su obtención, facilidad para la hidrólisis y dificultad de ciclación a pirrol) de las enaminoacetonas derivadas de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa ha permitido establecer<sup>7a</sup> el siguiente orden de estabilidad:

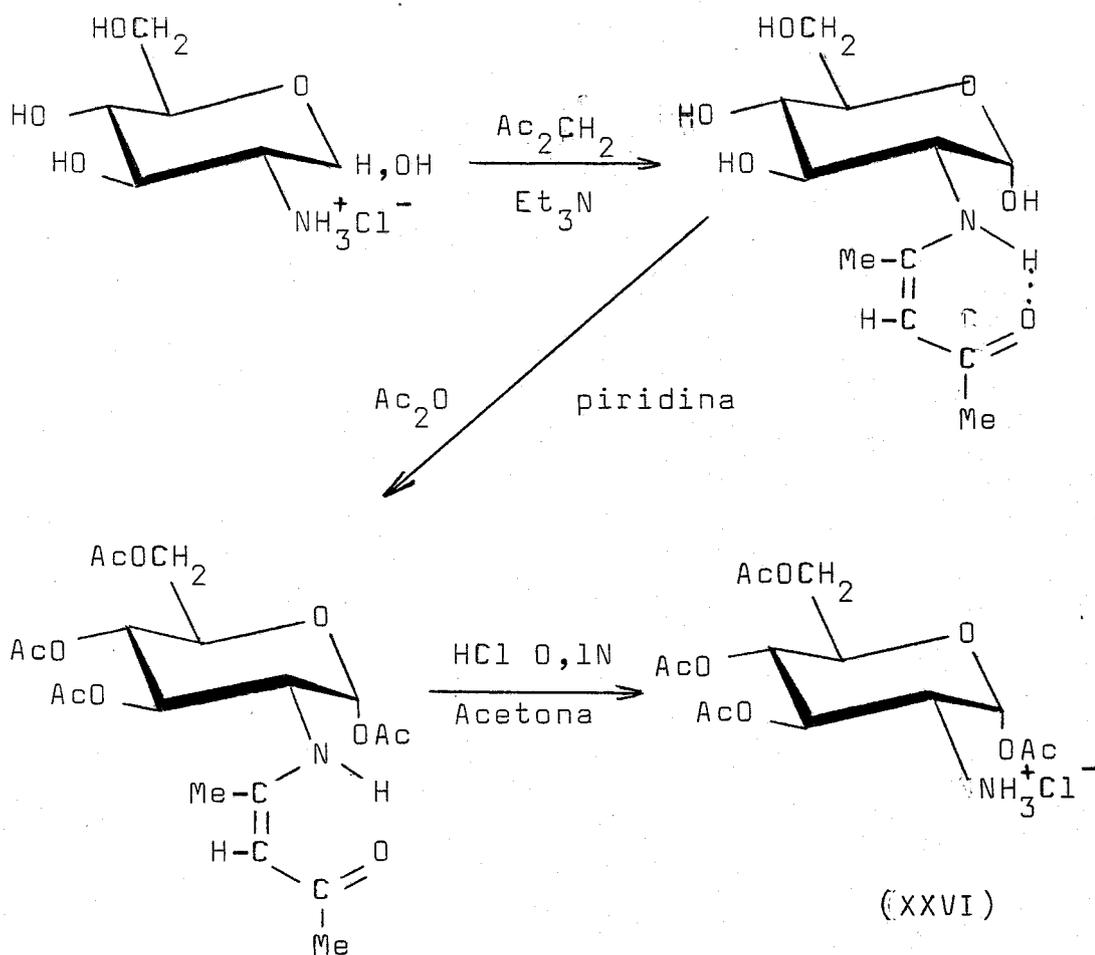


En esta Tesis se hace un estudio de las propiedades químicas de las enaminoacetonas (I) con objeto de establecer y evaluar en qué medida el grupo acilvinilo ( $\begin{matrix} \text{R}^1 & \text{R}^2 & \text{O} \\ | & | & || \\ -\text{C} & = & \text{C} & - & \text{C} & - & \text{R}^3 \end{matrix}$ ) puede reemplazar al acilo ( $\begin{matrix} \text{O} \\ || \\ \text{C} & - & \text{R} \end{matrix}$ ) para proteger la función amina en las transformaciones químicas de los aminoazúcares, en especial en la formación de aminoglicósidos. Como es sabido, la síntesis de aminoglicósidos con la configuración anomérica  $\alpha$  es un problema no satisfactoriamente resuelto de la química de los hidratos de carbono, y teniendo en cuenta la tendencia antes reseñada de las enaminoacetonas (I) y de sus derivados a adoptar la configuración  $\alpha$ , se podía esperar que en la formación de glicósidos de (I) se manifestara la misma estereoselectividad produciéndose los anómeros  $\alpha$ . Las investigaciones anteriores<sup>7, 8</sup> sobre enaminoacetonas de azúcares ya habían puesto de manifiesto que la función amino de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa se puede proteger mediante la formación de enaminoacetona (con dicetonas o ésteres acetoacéticos) en la obtención de los 1,3,4,6-tetra-O-acetil y 3,4,6-tri-O-acetil derivados de la 2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa (Esquemas 6 y 7, respectivamente); en estas transformaciones la estereoselectividad fué total. Por otra parte, la  $\beta$ -dicetona cíclica 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona

se ha usado<sup>12</sup> para proteger el grupo amino en posición

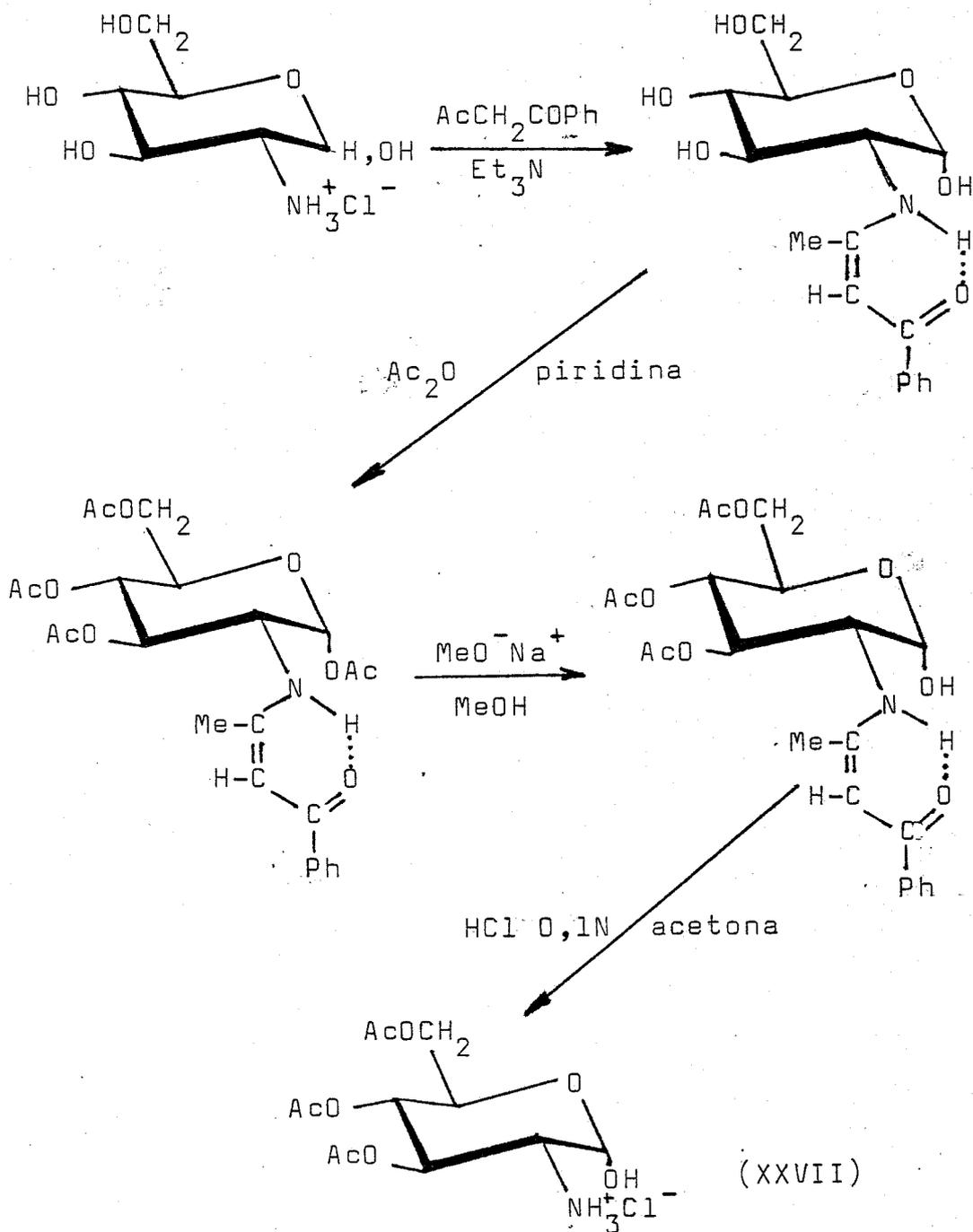
Esquema 6

Síntesis<sup>7</sup> de la 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-amino-2-desoxi-D-glucopiranososa (XXVI) a partir de clorhidrato de D-glucosamina, usando 2,4-pentanodiona para proteger el grupo amino.



## Esquema 7

Síntesis<sup>8</sup> de la 3,4,6-tri-O-acetil-2-amino-2-desoxi-D-glucopiranososa (XXVII) a partir de clorhidrato de D-glucosamina, usando 1-fenil-1,3-butanodiona, para proteger el grupo amino.

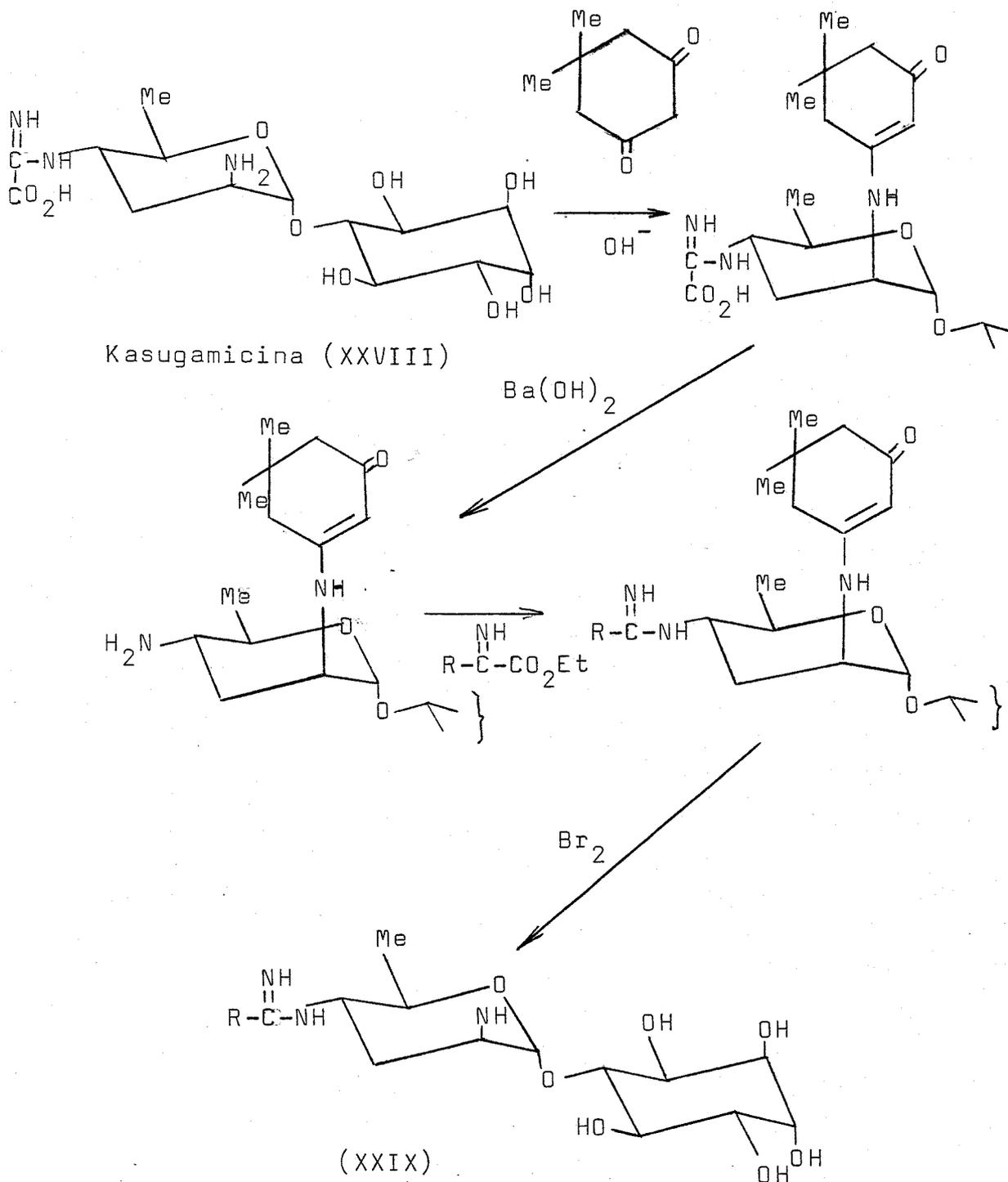


2 del antibiótico aminoglicosídico Kasugamicina (XXVIII) durante la transformación (Esquema 8) de esta sustan

cia en sus alquilamidinos análogos (XXIX)

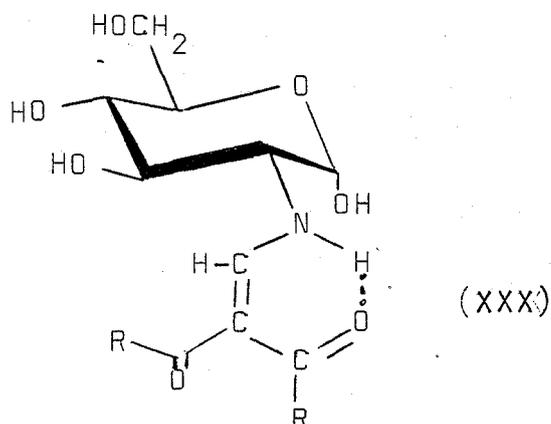
Esquema 8

Preparación<sup>12</sup> de análogos alquilamidínicos (XXIX) de la Kasugamicina (XXIX, R = H o alcoholo) usando 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona como grupo protector.

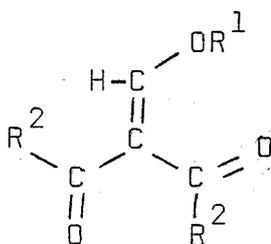


Kasugamicina modificada en posición 4'

Por las razones antes señaladas, en nuestra investigación hemos usado preferentemente enaminodicarbonas y enaminodiésteres (XXX) derivados de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa. Como sólo existía un



compuesto de esta clase descrito en la literatura<sup>9a</sup> la 2-desoxi-2-(2,2-dietoxicarbonil-vinil)amino- $\alpha$ -D-glucopiranososa (XX), hemos sintetizado en primer lugar una serie de estas enaminodionas por reacción del aminoazúcar con 1-alcoxi-2-diacetilenos (XXXI) (2-acetil-1-etoxi-2-penten-3-ona y metoximetilénmalonato de dimetilo). A efectos comparativos en algu



(XXXI)

nos casos hemos utilizado también enaminonas con un solo grupo carbonílico, unas conocidas y otras como la derivada del acetoacetato de bencilo, cuya obtención se describe ahora. Por otra parte, como un objetivo de la investigación era transformar las enaminonas de azúcares en sus glicósidos, o sea, obtener las sustancias que en la Tesis denominamos "enaminoglicósidos", estos compuestos se han sintetizado previamente por una ruta diferente e inequívoca consistente en hacer reaccionar las formas  $\alpha$  y  $\beta$  del metil-2-amino-2-desoxi-D-glucopiranosido con el reactivo (compuesto  $\beta$ -dicarbonílico o 1-alcosi-2-aciletileno) apropiado. Las obtenciones de estos nuevos derivados de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa y las de los correspondientes acetatos, así como la discusión de sus propiedades físicas que apoyan sus estructuras constituyen las Secciones 2.1. y 2.2. con que se inicia la PARTE TEORICA.

En la Sección 2.3. siguiente se describe el comportamiento de las enaminonas en la reacción de formación de glicósidos por el método de Fischer (o sea tratamiento con un alcohol en presencia de un catalizador ácido) y las propiedades de los compuestos así obtenidos.

La Sección 2.4. describe los intentos de preparar haluros de 3,4,6-tri-O-acetil-2-(2-acilvinil-amino)-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosilo a partir de las enaminonas (I) y la conversión en los correspondientes glicósidos por el procedimiento de Koenigs-Knorr.

Para que el grupo protector de una agrupación química sea realmente efectivo, es necesario

que se pueda separar fácilmente, una vez que ha cumplido su función protectora. En nuestro estudio hemos examinado diferentes métodos que permiten regenerar el grupo amino de las enaminonas de azúcar ya transformadas; los resultados se exponen en la Sección 2.5.

La PARTE EXPERIMENTAL (Sección 3) se presenta de una manera paralela.

A las CONCLUSIONES, incluidas en la Sección 4, sigue un APENDICE (Sección 5) en el que se dan tabulados los datos espectroscópicos (UV, IR, RMN) de las nuevas sustancias.

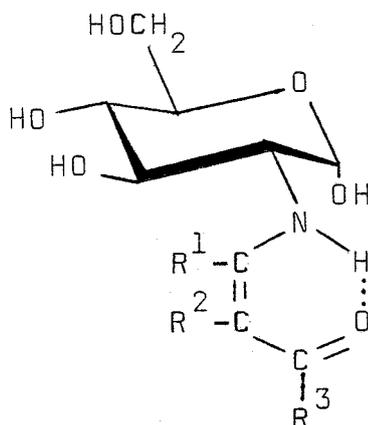
Finalmente, nos parece oportuno indicar que aunque esta investigación se refiere sólo a enaminonas derivadas de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa, es más que probable que las conclusiones obtenidas sean extensibles a las enaminonas de otros aminoazúcares y, muy particularmente de otras 2-amino-2-desoxi-aldosas. Existen datos en la literatura de enaminonas de 2-amino-2-desoxi-D-galactosa y 2-amino-2-desoxi-D-manosa y la  $\beta$ -dicetona 2,4-pentanodiona,<sup>13,14</sup> y de la 2-amino-2-desoxi-D-glicero-L-gulo-heptosa y el benzoilacetaldehído<sup>15</sup>; las propiedades de estas sustancias, por lo que se conoce de ellas, son prácticamente idénticas a las de los correspondientes derivados de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa.

## 2. PARTE TEORICA

2.1 Enaminonas de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa.

2.1.1 Obtención.

Las enaminonas de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa que se han usado en esta investigación son las siguientes:



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
<u>a</u>	Me	H	Me
<u>b</u>	Me	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
<u>c</u>	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
<u>d</u>	H	CO.Me	Me
<u>e</u>	Me	H	OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
<u>f</u>	H	CO <sub>2</sub> Me	OMe
<u>g</u>	H	CO <sub>2</sub> Et	OEt

Sus propiedades físicas (P.F.,  $[\alpha]_{\lambda}$ , absorción U. V.) características, y los rendimientos

con que se obtienen se han recopilado en la Tabla I. Las enaminonas Ia, Ib, y Ic eran conocidas y habían sido preparadas a partir de clorhidrato de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa por reacción con 2,4-pentanodiona,<sup>6</sup> 1-fenil-1,3-butanodiona,<sup>7</sup> y benzoilacetaldehído,<sup>7</sup> respectivamente. También era conocido el enaminoéster (Ig) obtenido<sup>8a,b</sup> a partir del clorhidrato del aminoazúcar y 3-etoxi-2-etoxicarbonilacrilato de etilo (etoximetilénmalonato de dietilo) por calefacción en metanol en presencia de trietilamina. Estos compuestos se han vuelto a preparar por los procedimientos descritos. Las constantes físicas que hemos encontrado para ellos y los rendimientos con que se obtienen son prácticamente los mismos que los reseñados en las referencias, salvo en los casos de la enaminona (Ib), que se logró obtener con mejor rendimiento (60 %) que el descrito (49 %).<sup>7</sup> La enaminona (Ig) también se logró preparar, con pureza analítica, meramente agitando a temperatura ambiente, una solución de clorhidrato de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa y la cantidad equivalente de carbonato sódico con 3-etoxi-2-etoxicarbonil-acrilato de etilo; en estas condiciones el producto cristaliza rápidamente del medio de reacción obteniéndose un rendimiento del 83 % frente al 80 % reportado.

El enaminoéster (Ie) es un nuevo compuesto que se ha obtenido a partir de acetoacetato de bencilo y 2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa (base libre). Estas sustancias se hicieron reaccionar en metanol que contenía cantidades catalíticas de trietilamina a la temperatura del laboratorio. El procedimiento usado presenta el inconveniente de tener que emplear el aminoazúcar como base libre, cuya preparación a par

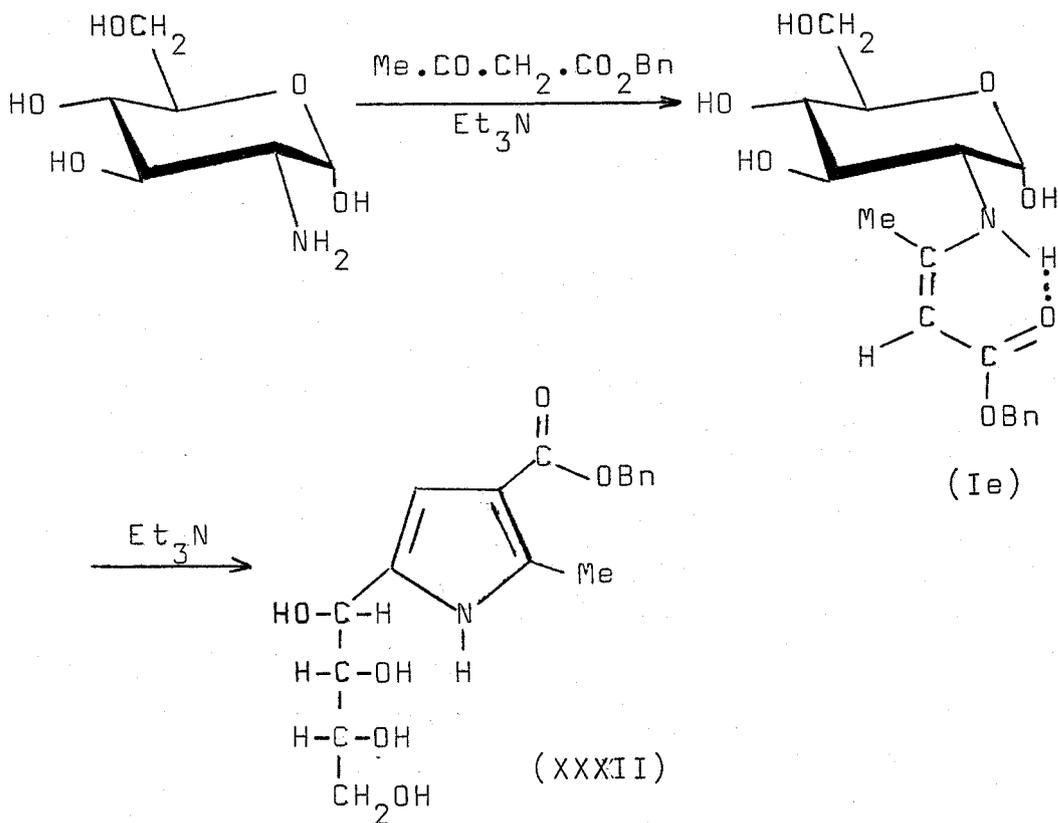
TABLA I

Propiedades físicas y rendimientos de obtención de las enamionas (Ia-g) de 2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa

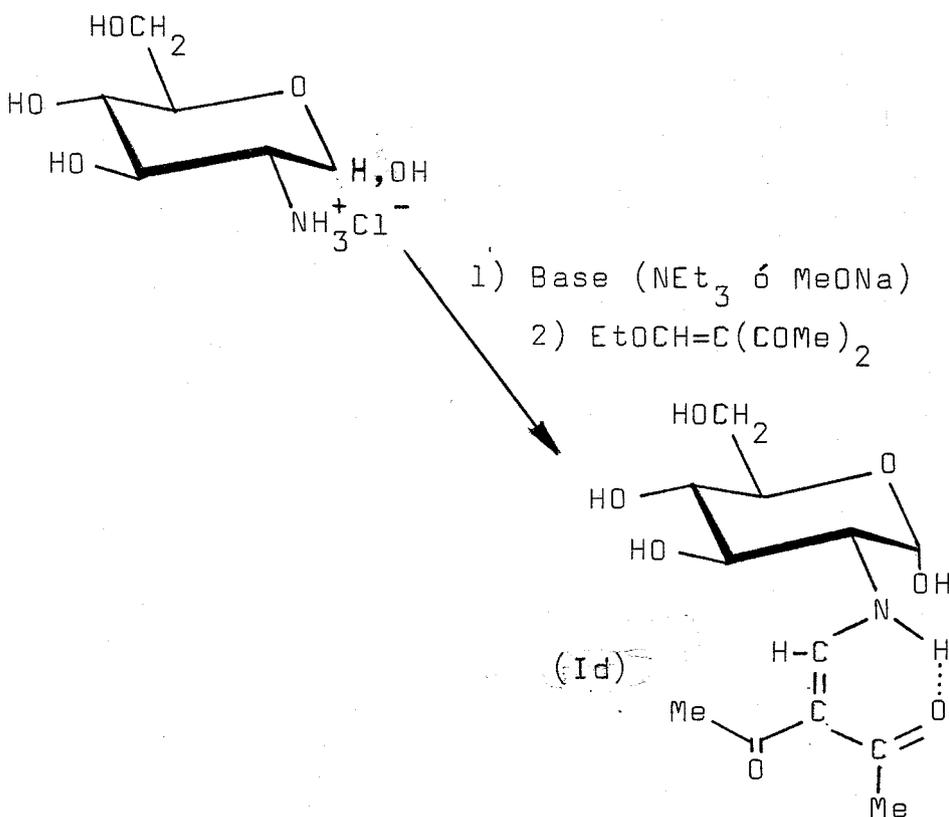
Enamionona	P.F. ( $^{\circ}$ ) <sup>a</sup>	$\{\alpha\}_{\lambda}$ ( $^{\circ}$ ) <sup>b</sup>	Absorción U.V. <sup>b</sup> $\lambda_{\max}$ (nm), (Log $\epsilon$ )	Rdto. (%) <sup>c</sup>	Referencia
2-{Z-(2-Acetil-1-metilvinil)amino}- 2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa (Ia)	110-112 (EtOH)	+213,5	312 (4,27)	75	6
2-{Z-(2-Benzoil-1-metilvinil)amino}- 2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa (Ib)	152-154 (MeOH)	+216	246 (4,21) 251 (4,21) 263 (3,86)	60	7
2-{Z-(2-Benzoilvinil)amino}-2- desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa (Ic)	167-170 (EtOH)	+85	247 (3,98)	78	7
2-{(2,2-Diacetilvinil)amino}-2- desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa (Id)	204-205 (EtOH)	+189	262 (4,17) 294 (4,28)	83 <sup>d</sup> , 98 <sup>e</sup>	
2-{Z-(2-Benzoxicarbonil-1-metilvinil) amino}-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa (Ie)	122-125		217 (3,90) 289 (4,27)	73	
2-Désoxi-2-((2,2-dimetoxicarbonil-vinil) amino)- $\alpha$ -D-glucopiranososa (If)	164-165 (EtOH)	+132	227 (3,78) 278 (4,26)	89 <sup>d</sup> , 98 <sup>e</sup>	
2-Desoxi-2-((2,2-dietoxicarbonil-vinil) amino)- $\alpha$ -D-glucopiranososa (Ig)	119-120 (EtOH)	+118	224 (4,11) 280 (4,36)	80 <sup>d</sup> , 83 <sup>e</sup>	8

<sup>a</sup> Entre paréntesis disolvente de cristalización. <sup>b</sup> En etanol. <sup>c</sup> Después de la primera recristalización. <sup>d</sup> Obtenida en Metanol/trietilamina. <sup>e</sup> Obtenida en Agua/carbonato sódico.

tir del correspondiente clorhidrato es largo y tedio so, pero es el único de los experimentados que dió resultado positivo. Cuando se empleó el clorhidrato de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa y un exceso de trietilamina en metanol, siguiendo el procedimiento usado para preparar las enaminonas Ia-c, el producto que se obtuvo fué el 5-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-2-metilpirrol-3-carboxilato de bencilo (XXXII), sustancia que probablemente proviene de la ciclación del ena minoéster (Ie) en las condiciones más drásticas de la reacción (véase, Parte Experimental, Sección 3.4) empleadas:

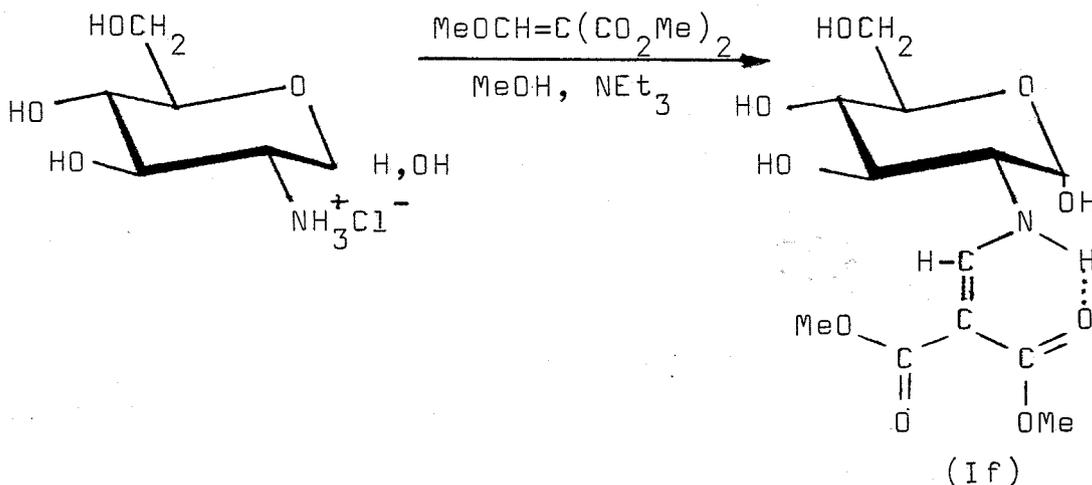


Igualmente, cuando se trató una solución metanólica saturada de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa (obtenida tratando una suspensión del correspondiente clorhidrato en metanol con un mol equivalente de sodio) con acetato de bencilo el producto obtenido fué el pirrol (XXXII). El enaminoéster (Ie) obtenido como se ha indicado antes es menos estable que las enamionas (Ia-c) hasta el extremo de que cuando se intentó recristalizar de etanol se transformó parcialmente en el pirrol como puso de manifiesto el control por cromatografía en capa fina de la pureza del producto cristalizado. No se obtuvo, por tanto, un análisis satisfactorio de (Ie) y su caracterización se hizo transformándolo en el tetra-O-acetil derivado (XXXIIIe) estable que se describe más adelante. Los antecedentes existentes<sup>8b</sup> sobre estabilidades de los enaminoésteres similares a (Ie) derivados de los acetoacetatos de metilo y etilo apoyan lo anteriormente expuesto.



Los restantes nuevos compuestos (I) son enaminodionas ó enaminodiésteres. El (Id) se obtuvo por reacción de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa con la 3-acetil-4-etoxi-3-buten-2-ona (etoximetilén acetil acetona), una sustancia que, aunque no es comercial, se obtiene fácilmente de la 2,4-pentanodiona y el ortoformiato de trietilo. La reacción se puede llevar a cabo bien por tratamiento de los reactantes en metanol caliente conteniendo un exceso de trietilamina, obteniéndose el producto con un rendimiento del 83%, o, mejor, agitando una solución acuosa de clorhidrato de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa y carbonato sódico con la 3-acetil-4-etoxi-3-buten-2-ona, siendo entonces el rendimiento un 98%.

El enaminodiéster (If) se obtuvo también fácilmente partiendo del clorhidrato del aminoazúcar y el 2-metoxicarbonil-3-metoxiacrilato de metilo (metoximetilénmalonato de dimetilo) por calefacción en metanol conteniendo trietilamina. (rendimiento 89%) ó agitando la solución acuosa de cantidades equivalentes de clorhidrato de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa y carbonato sódico con 2-metoxicarbonil-3-metoxiacrilato de metilo (rendimiento 98%).



### 2.1.2. Estructuras y propiedades

La asignación de las estructuras (Ia-g) de enaminonas de 2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa a las sustancias reseñadas en la Sección anterior, se hace teniendo en cuenta los valores de sus rotaciones ópticas y sus propiedades espectroscópicas y químicas así como las de sus derivados tetra-O-acetilados. Estas últimas sustancias (XXXIIIa-g) se han preparado por tratamiento de las enaminonas (Ia-g) con anhídrido acético y piridina. Las constantes físicas (P.F.,  $\{\alpha\}_\lambda$ , espectros U.V.) de los acetatos y los rendimientos con que se obtienen aparecen recopilados en la Tabla II. Los acetatos (XXXIIIa-c) y (XXXIIIg) eran sustancias conocidas;<sup>6,7,8</sup> sus propiedades físicas coincidieron con las descritas.

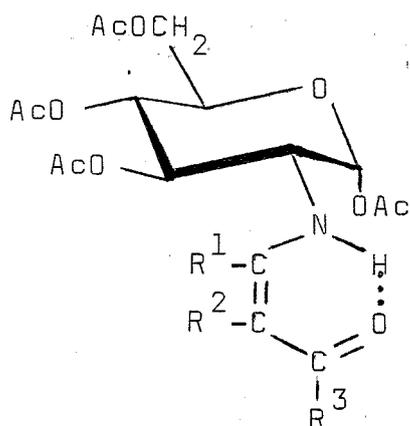
Los análisis elementales de las nuevas enaminonas (Id-f) y de los correspondientes tetraacetatos (XXXIIIId-f) estuvieron de acuerdo con las estructuras que se les da y mostraron que las enaminonas se forman por condensación a partir del aminoazúcar y el compuesto  $\beta$ -dicarbonílico (o el  $\alpha$ -alcoximetilén derivado del compuesto  $\beta$ -dicarbonílico) con pérdida de un mol de agua (o de alcohol). La introducción de cuatro grupos acetilos en la acetilación demuestra la existencia de cuatro hidroxilos libres en los compuestos (I). Excepcionalmente, como se ha indicado antes, la enaminona (Ie) dió resultados incorrectos, debido a la dificultad de obtener muestras analíticamente puras por su inestabilidad; sin embargo, su tetraacetato (XXXIIIe), estable, dio un análisis satisfactorio.

TABLA II

Propiedades físicas y rendimientos de obtención de los acetatos (XXXIII) de enaminonas de 2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosas.

Acetato de enaminona (fórmula)	P. F. (°C) <sup>a</sup>	$\{\alpha\}_\lambda$ (°)	Absorción U.V. $\lambda_{\text{max}}$ (nm) (Log $\epsilon$ ) <sup>b</sup>	Rdto. %	Referencia
1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-{Z-(2-acetil-1-metilvinil)amino}-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosas (XXXIIIa)	170-172 (EtOH)	+194 (Piridina)		81	6, 7
1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-{Z-(2-benzoil-1-metilvinil)amino}-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosas (XXXIIIb)	186-188 (EtOH)	+259 (CHCl <sub>3</sub> )		76	7
1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-{Z-(2-benzoilvinil)amino}-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosas (XXXIIIc)	178-180 (CCl <sub>4</sub> )	+283 (CHCl <sub>3</sub> )		91	7
1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-[(2,2-diacetilvinil)amino]-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosas (XXXIIId)	138-139 (EtOH)	+155 (CHCl <sub>3</sub> )	249 (3,80) 288 (4,16)	78	
1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-{Z-(benzoxicarbonil-1-metilvinil)amino}-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosas (XXXIIIe)	141-143 (EtOH)		211 (3,80) 283 (4,28)	74	
1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-{(2,2-dimetoxi carbonilvinil)amino}- $\alpha$ -D-glucopiranosas (XXXIIIf)	120-121 (EtOH)	+136 (CHCl <sub>3</sub> )	225 (3,55) 277 (4,17)	99	
1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-[(2,2-dietoxi carbonilvinil)amino]- $\alpha$ -D-glucopiranosas (XXXIIIg)	100-102 (EtOH)	+136 (CHCl <sub>3</sub> )		77	8a 8b

<sup>a</sup> Entre paréntesis, disolvente de cristalización. <sup>b</sup> En etanol. <sup>c</sup> Después de la primera recristalización.



(XXXIII)

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
<u>a</u>	Me	H	Me
<u>b</u>	Me	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
<u>c</u>	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
<u>d</u>	H	CO.Me	Me
<u>e</u>	Me	H	OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
<u>f</u>	H	CO <sub>2</sub> Me	OMe
<u>g</u>	H	CO <sub>2</sub> Et	OEt

Las estructuras de la porción de enaminona de los nuevos compuestos (Id)-(If), así como las de los correspondientes tetra-o-acetil derivados (XXXIIIId)-(XXXIIIIf), se basan en sus propiedades espectrales.

Las características más significativas de los espectros del compuesto (Id) y su acetato (XXXIIIId) se reseñan en la Tabla III juntamente con

TABLA III<sup>a</sup>

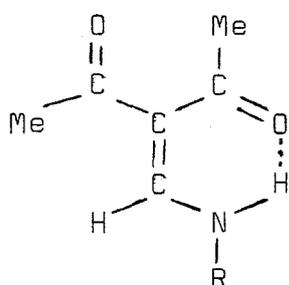
Comparación de los espectros de las enamionas (Id) y (XXXIIIId) con los de las sustancias modelos (XXXIV a-b)

Compuesto	Absorción U.V. <sup>b</sup>		Absorción I.R. (cm <sup>-1</sup> ) <sup>c</sup>		Espectro R.M.N. de <sup>1</sup> H. δ (p.p.m.) (J, Hz)							
	λ <sub>max</sub> (nm)	(log ε)	Medio	(NH)	OAC	v(C=O)	Libre (s-trans)	ligado (s-cis)	C=C.NH	NH	=CH	=C(COCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
(Id)	262 (4,17)		KBr	(d)		1649 M	1615 F	1569 F	10,8 a,dd		8,12 d	2,32 s
(XXXIIIId)	294 (4,28)		DMSO	(d)		1658 L	1619 F	1576 M	(13,5; 8,7)		(13,5)	2,45 s
	249 (3,80)		KBr	3020 D,a	1765 F	1660 L	1630 F	1590 F	10,90 dd		7,70 d	2,30 s
	288 (4,16)				1750 F							
(XXXIV a)	261 (4,03)		CDCl <sub>3</sub>			1658 D	1630 F	1585 M				
	295 (4,16)		KBr	3200 D		1659 F	1620 F	1595 F	10,08 a		7,77 d	2,23 s
			DMSO	3200 D		1655 D	1621 F	1582 M			(14,0)	2,44 s
(XXXIV b)			CDCl <sub>3</sub>	3160 D		1653 M	1624 F	1585 M				
			CCl <sub>4</sub>	3185 D		1660 L	1631 F	1590 M				
			KBr	3190 D		1657 M	1615 F	1592 F	11,07 a		7,80	2,26 s
			CDCl <sub>3</sub>	3180 D		1655 L	1625 F	1588 M			(13,0)	2,48 s
			Sólido			(1657 F)	(1632 F)	(1565 F)				
							(1617 F)					
			CDCl <sub>3</sub>			(1655 F)	(1625 M)	(1590 M)				
			CCl <sub>4</sub>			(1660 F)	(1632 M)	(1585 M)				

<sup>a</sup> Abreviaturas: a, ancha; d, doblete; dd, doble doblete; D, débil; F, fuerte; L, lateral; M, media; s, singulete.

<sup>b</sup> En etanol. <sup>c</sup> Entre paréntesis, frecuencias Raman. <sup>d</sup> Obscurecida por la fuerte absorción ν(OH).

las de las enaminodionas modelos (XXXIVa-b) preparadas y estudiadas a efectos comparativos. Los espectros U.V. de todas estas sustancias presentan máximos de intensidades similares a aproximadamente las mismas longitudes de onda lo que sugiere que contienen el mismo sistema cromóforo. En los espectros I.R., la vibración  $\nu(\text{NH})$  aparece en todos los compuestos, tanto en los espectros tomados en disolución como



(XXXIV)

a: R = Me

b: R = n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>

en estado sólido, ensanchada y notablemente desplazada ( $<3200 \text{ cm}^{-1}$ ) en relación con el valor normal de esta vibración lo que demuestra la participación del grupo amino en un enlace de hidrógeno intramolecular particularmente fuerte. Esto se confirma por la aparición del protón amínico a campo muy bajo ( $\delta \sim 11 \text{ p.p.m.}$ ) en los espectros de R.M.N. de  $^1\text{H}$ . Como en todas las enaminodionas similares estudiadas,<sup>7-9,18,19</sup> la señal es muy ancha, un efecto debido al relajamiento inducido por el momento cuadrupolar del  $^{14}\text{N}$ ; no obstante, se puede apreciar y medir el acoplamiento ( $J_{\text{NH},=\text{CH}} = 13-14 \text{ Hz}$ ) con el protón olefínico contiguo. Las bandas infrarrojas de  $\nu(\text{C}=\text{O})$  están igualmente perturbadas tanto por la quela ción de uno de los grupos carbonilos como por la deslocalización electrónica y el acoplamiento mecánico parcial de las vibraciones de ambos carbonilos que ter

mina dando lugar a una vibración asimétrica a frecuencia más baja ( $\delta 1620 \text{ cm}^{-1}$ ), de intensidad fuerte (débil en el espectro Raman) que contiene un componente alto de la vibración del grupo C=O enlazado intramolecularmente con el grupo NH, y por ello en disposición s-cis con respecto al grupo C=C, y otra simétrica a frecuencia más alta ( $\delta \approx 1650 \text{ cm}^{-1}$ ) y menor intensidad (más fuerte en el Raman) debido principalmente a la vibración del grupo C=O libre en disposición s-trans con respecto al grupo C=C. La tercera banda fuerte en la región del doble enlace, sensible a la N-deuteración, se asigna, análogamente a como se ha hecho en sustancias similares,<sup>18, 19</sup> a una vibración mixta  $\nu(\text{C}=\text{C}) + \delta(\text{N}-\text{H})$ . El protón olefínico da en el espectro de R.M.N. un doblete muy bien definido con el acoplamiento  $J_{\text{NH}, =\text{CH}}$  (13,0 Hz) antes mencionado; el alto valor de esta constante de acoplamiento indica una disposición trans entre los protones amínicos y olefínicos y el impedimento estérico al giro sobre el enlace C-N impuesto por la quelación. Los dos grupos  $\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$  gemelos sustituyentes del carbono olefínico dan sendos singuletes a  $\delta 2,30$  y  $\delta 2,46$  p.p.m. Un estudio<sup>20</sup> por cristalografía de rayos X del compuesto modelo (XXXIV b) ha demostrado que posee la estructura y conformación indicadas en la fórmula, siendo el anillo de quelato que contiene el carbonilo con la conformación s-cis plano, y el grupo carbonilo libre con la conformación s-trans ligeramente desviado de este plano. La analogía de los espectros de las sustancias (Id) y su acetato (XXXIIIId) y los de este modelo permiten razonablemente concluir que presentan la misma estructura y conformación. A

efectos ilustrativos, en las Figuras 1, 2, 3, 4, 5 y 6 se representan, alternativamente, los espectros I.R. y Raman de las enaminonas de azúcar (Id) y (XXXIIIId) y del compuesto modelo (XXXIVa); por último en la Figura 7 se muestra el espectro de R.M.N. correspondiente a la anaminona del azúcar (XXXIIIId).

Los valores de las rotaciones ópticas y los espectros de R.M.N. de  $^1\text{H}$  de los compuestos (Id) y (XXXIIIId) indican que el anillo del azúcar en estas sustancias es piranósico con la configuración anomérica  $\alpha$ . Análogamente a otras enaminonas derivadas de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa anteriormente estudiadas,<sup>6-9</sup> para las que se ha demostrado que contienen el anillo de  $\alpha$ -D-glucopiranososa, estos compuestos son fuertemente dextrorrotatorios. Por otra parte, el protón anomérico (H-1) de (Id) da en el espectro de R.M.N. un doblete con un desplazamiento químico y una constante de acoplamiento similares ( $\delta$  5,13 p.p.m;  $J_{1,2}$  3,0 Hz) a los observados ( $\delta$  5,15 p.p.m;  $J_{1,2}$  3,5 Hz)<sup>9a</sup> para el mismo protón del compuesto (Ig), y en el espectro de R.M.N. (Figura 7) del acetato (XXXIIIId) se pueden identificar la señal del H-1 con el doblete ( $J_{1,2}$  3,6 Hz) a  $\delta$  6,28 p.p.m. y los protones H-3 y H-4 con los tripletes a  $\delta$  5,42 p.p.m. ( $J_{2,3}$  10,0 Hz:  $J_{3,4}$  9,75 Hz) y 5,14 p.p.m. ( $J_{3,4}$  9,75 Hz:  $J_{4,5}$  9,33 Hz) respectivamente, análogamente a como ocurre<sup>9a</sup> en el compuesto (XXXIIIg), lo que demuestra que estos protones tienen disposiciones ecuatorial, axial y axial, respectivamente, en un anillo de  $\alpha$ -D-glucopiranososa con la conformación  $^4\text{C}_1$ . El protón H-2 axial, contiguo a la función amínica, da lugar a un sextuplete ( $J_{1,2}$  3,6 Hz:  $J_{2,3}$  10,0 Hz:  $J_{2,\text{NH}}$  10 Hz) a  $\delta$  3,74 p.p.m., perfecta

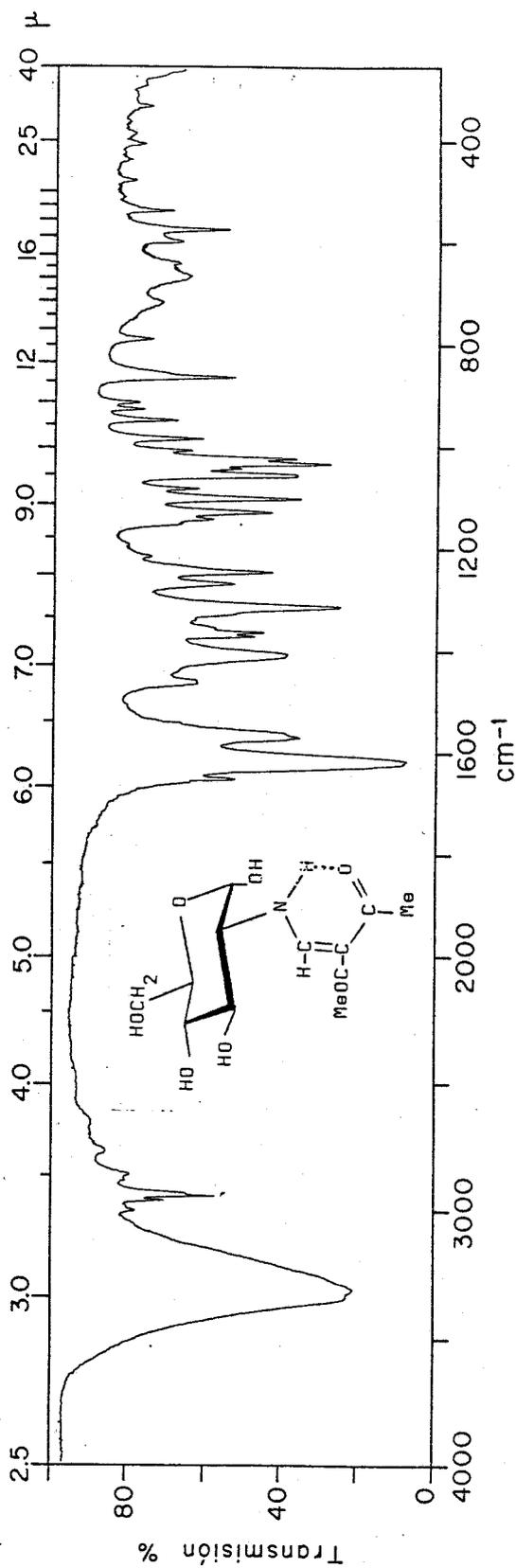


Fig.1.- Espectro de absorción en el I.R. del 2-((2,2-diacetilvinil)amino)-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa.

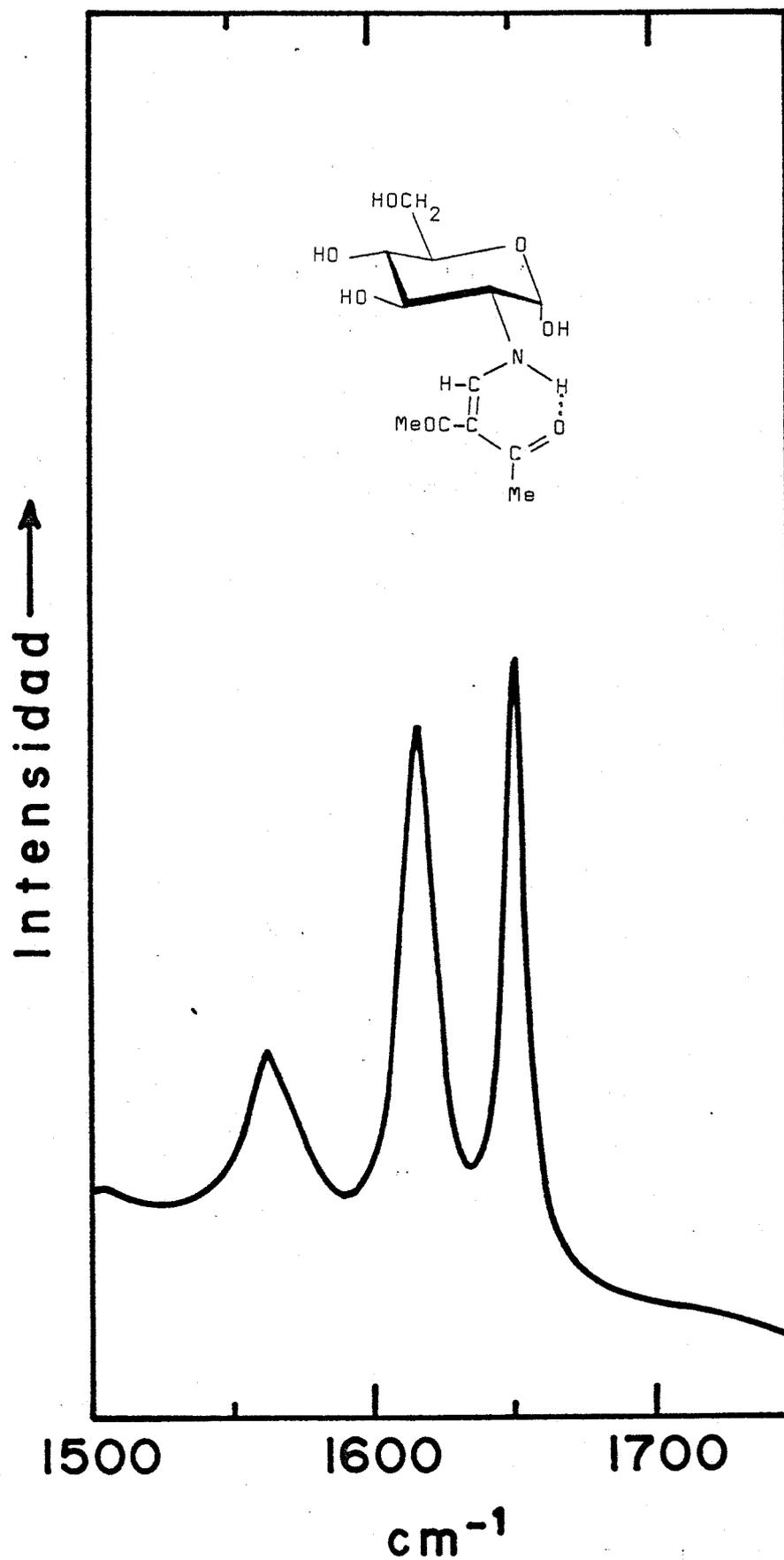


Fig.2.- Espectro RAMAN de 2-((2,2-diacetil-vinil)amino)-  
2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosas.

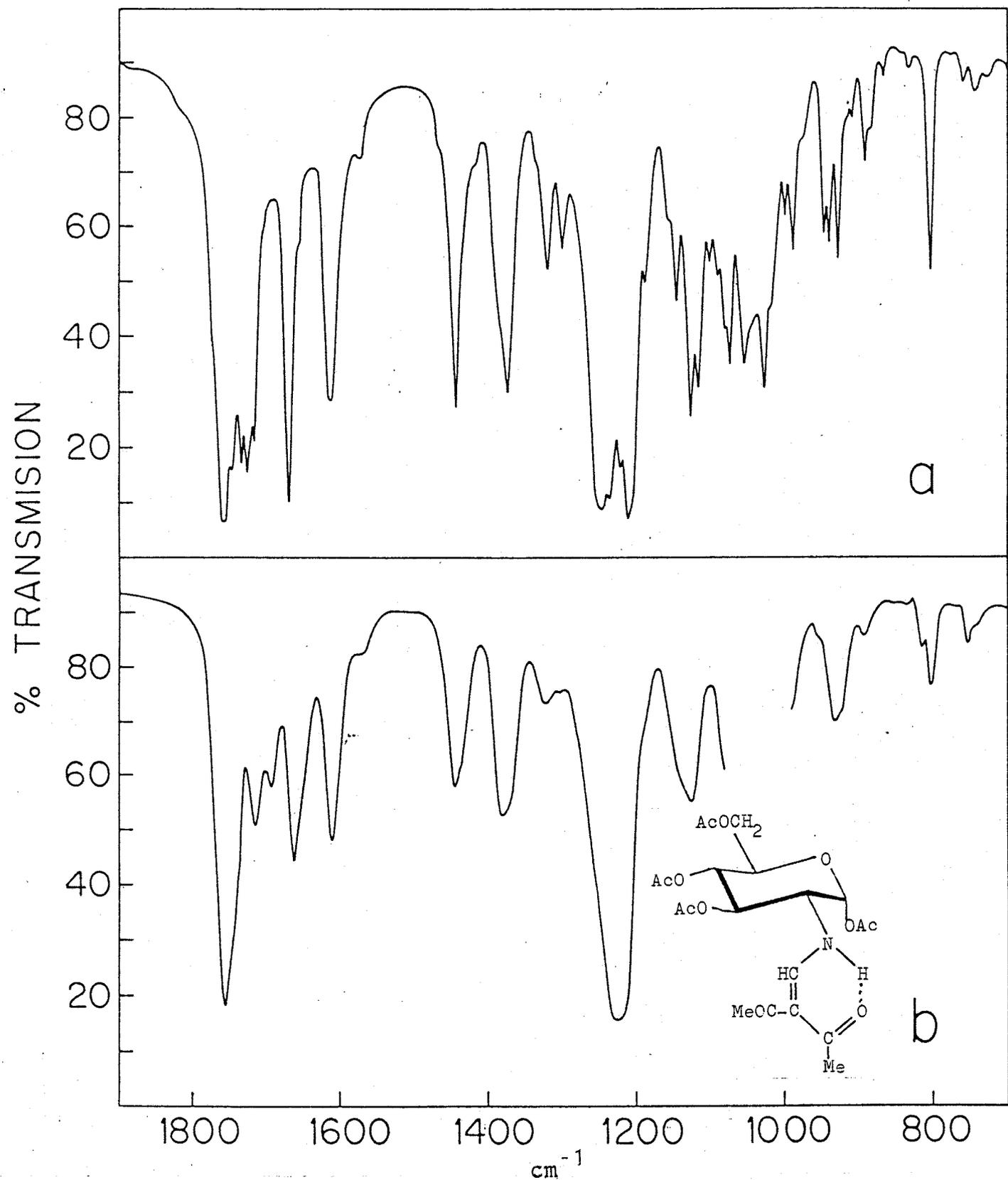


Fig.3.- Espectro de absorción en el I.R. de 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-((2,2-diacetilvinil)amino)- $\alpha$ -D-glucopiranosas.  
a: En KBr; b: En DMSO

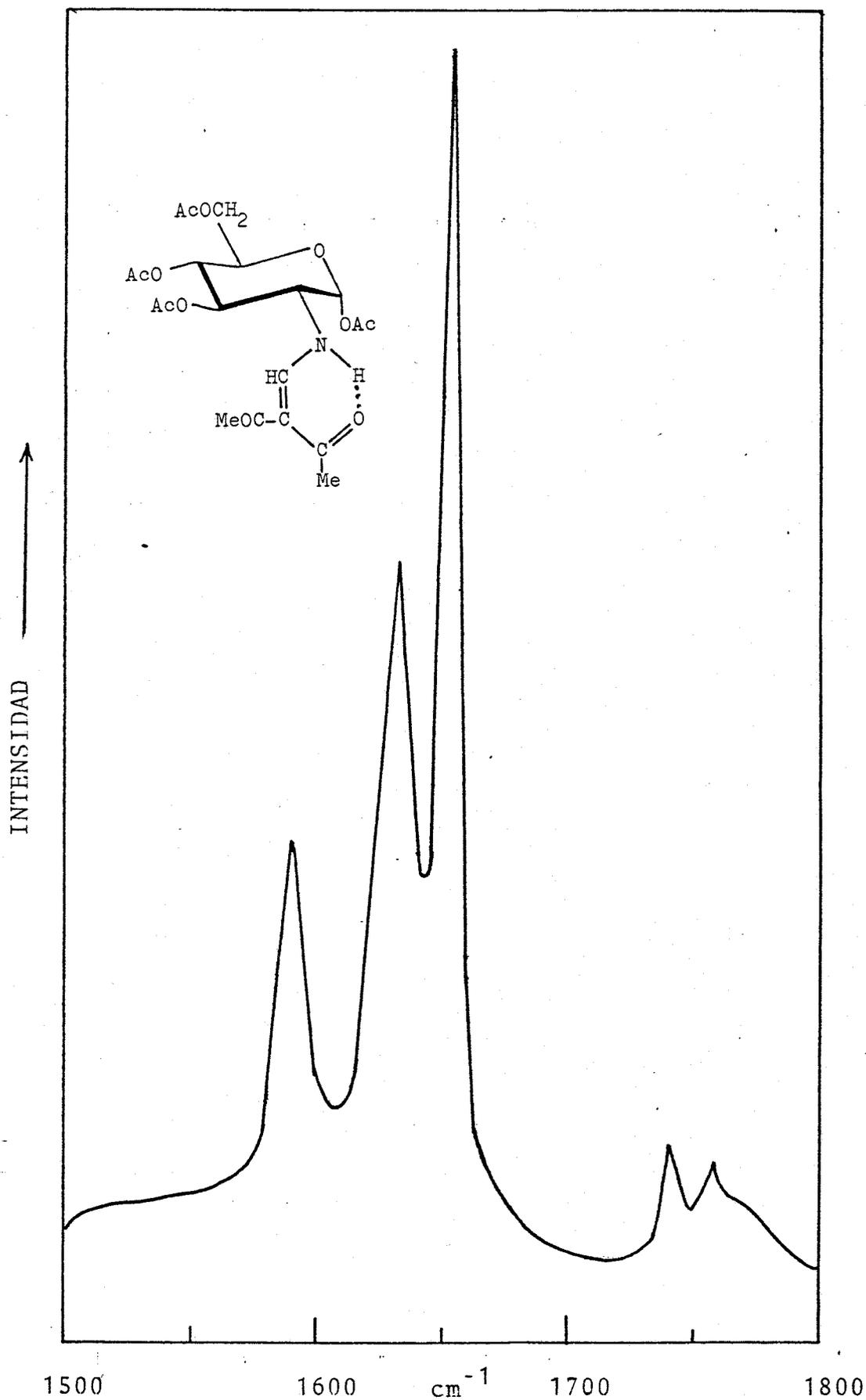


Fig.4.- Espectro RAMAN de 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-((2,2-diacetilvinil)amino)-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa.

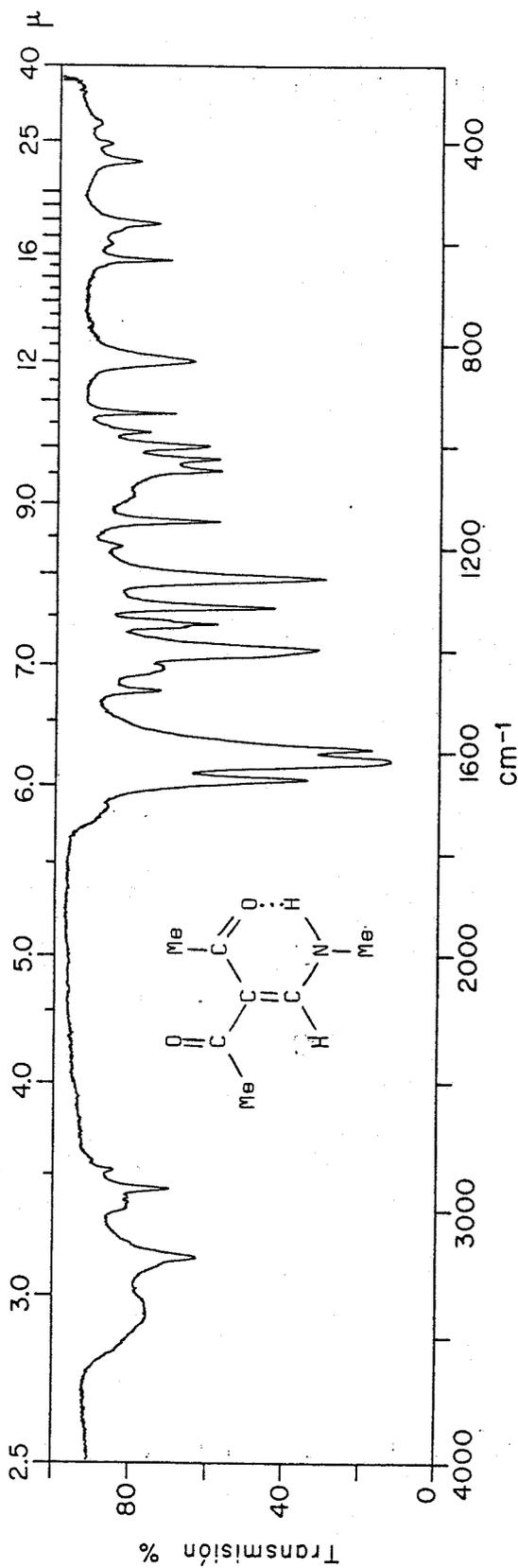


Fig:5.- Espectro de absorción en el I.R. de 3-acetil-4-metilamino-3-buten-2-ona.

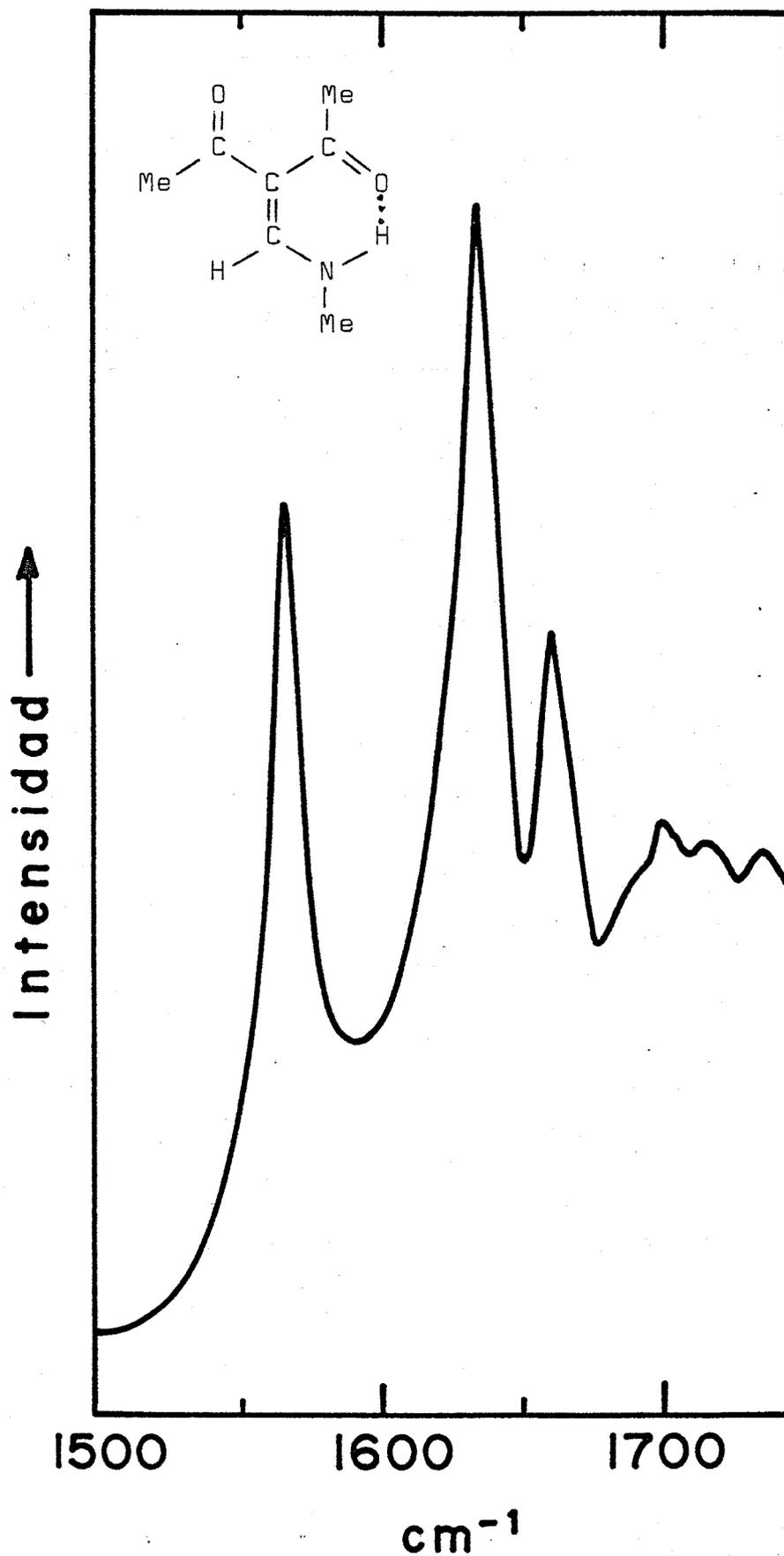
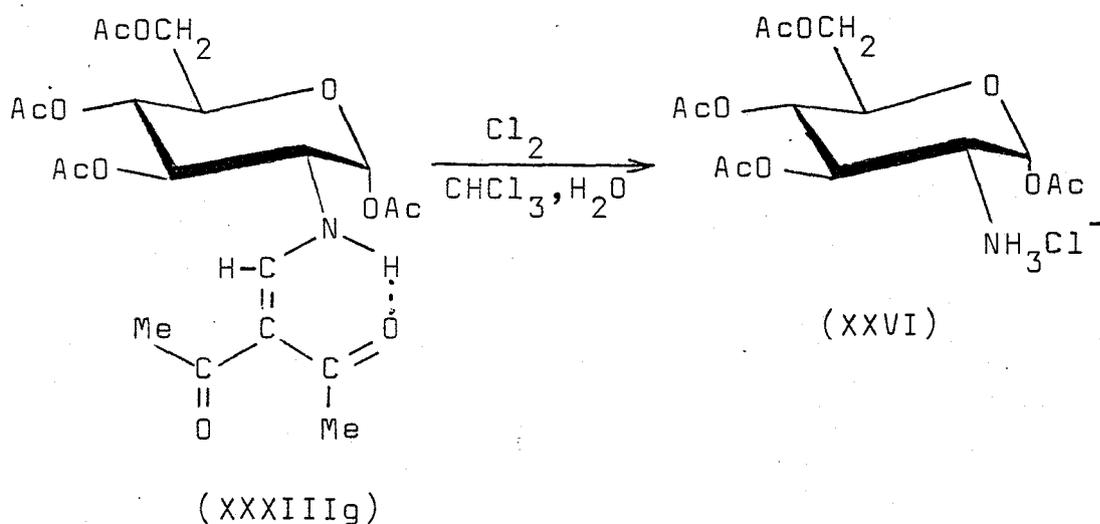


Fig.6.- Espectro RAMAN de 3-acetil-4-metil-amino-3-buten-2-ona.

mente destacado, como se ha observado también<sup>9</sup> en enaminonas de 2-amino-2-desoxi-D-glucopiranosas tetra-O-acetiladas análogas. La presencia de un singulete de acetoxilo axial (probablemente el que tiene  $\delta$  2,27 p.p.m.) destacándose de las restantes de acetoxilo más próximas a  $\delta$  2,0 p.p.m. confirma la configuración anagónica  $\alpha$ .

Finalmente la presencia del anillo de  $\alpha$ -D-glucopiranosas en el acetato (XXXIIIg) se ha demostrado por vía química escindiendo este compuesto en clorhidrato de 1,3,4,6-tetra-O-acetil- $\alpha$ -D-glucopiranosas (XXVI) por la acción de cloro elemental disuelto en cloroformo. La reacción, que tiene lugar conforme se formula a continuación, se discute en un contexto más amplio en la Sección 2.5.



De manera análoga, las estructuras asignadas al enaminoéster bencílico (Ie) y su tetraa-

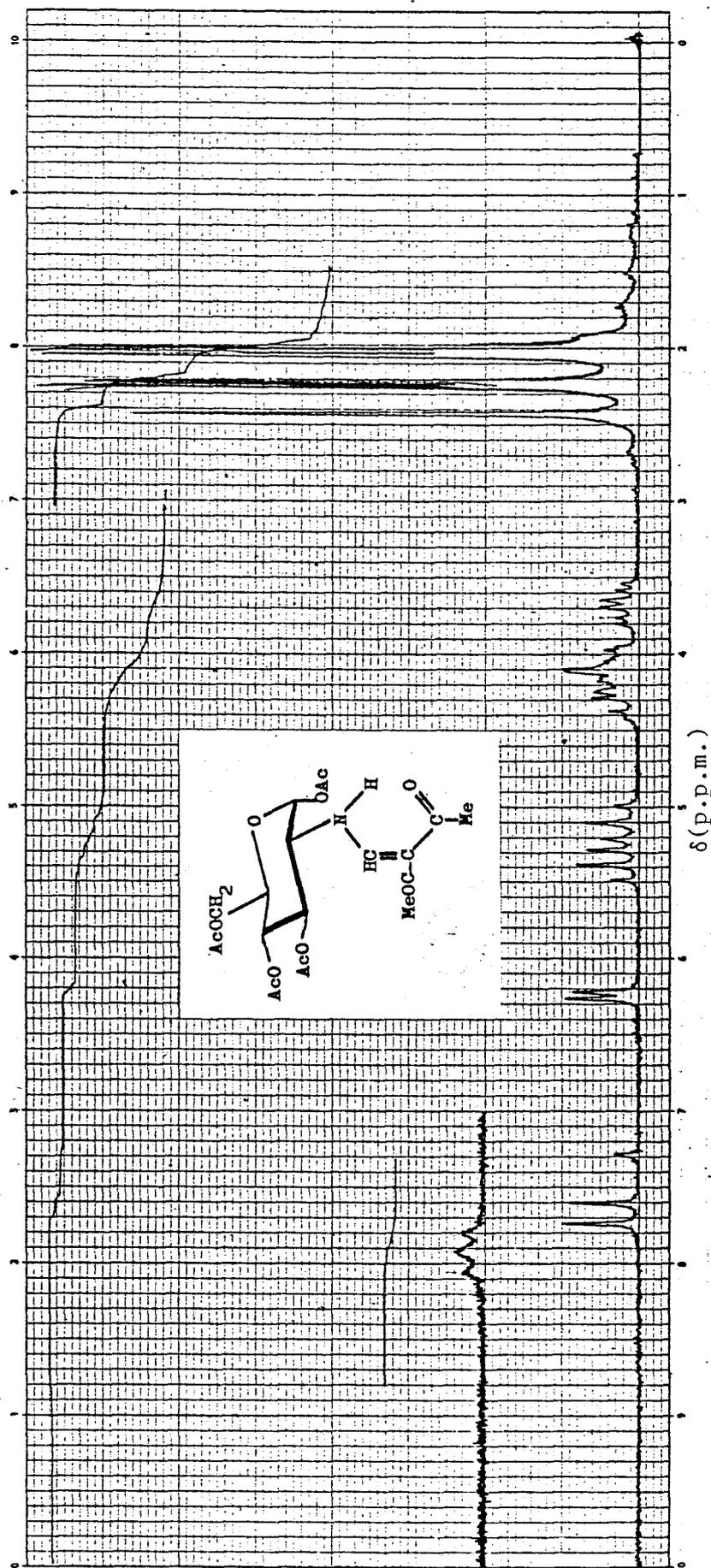
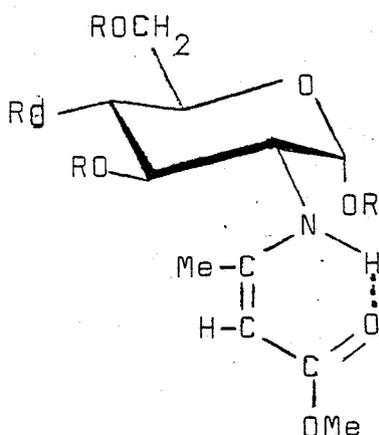


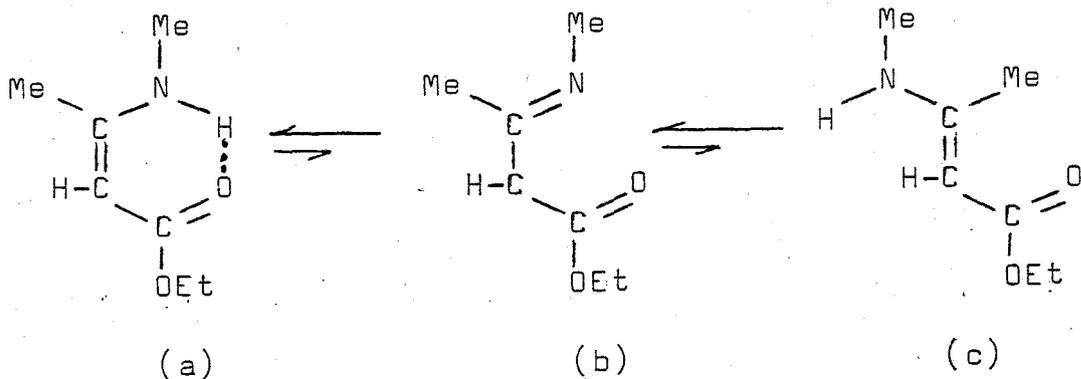
Fig. 7.- Espectro de  $H^1$ -R.M.N. a 90 MHz en  $CDCl_3$  del 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-((2,2-diacetilvinil)amino)-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosas.

cetato (XXXIIIe) se basan en la comparación de sus propiedades espectrales con las del éster metílico (XXXVa) de igual estructura, y su acetato (XXXVb), compuestos previamente descritos,<sup>9b</sup> y con las del 3-(metilamino)crotonato de etilo (XXXVI). Los ésteres 3-(alquilamino)crotónicos, de los que (XXXVI) es un representante típico, existen<sup>21,22</sup> como mezclas en equilibrio de la forma (Z) (XXXVIa), con el enlace de hidrógeno intramolecular indicado, y la correspondiente forma (E) (XXXVIc): en estado líquido y, en particular, en disolventes apolares, la forma (Z) quelatada es fuertemente predominante; en disolventes polares (etanol, dimetilsulfóxido)



(XXXVa) R = H

(XXXVb) R = Ac



(XXXVI)

existen proporciones bastante altas de la forma (E). Los dos isómeros son claramente distinguibles por sus espectros de R.M.N.<sup>21</sup> e I.R.<sup>22</sup> La forma imina (XXXVIb), teóricamente posible, no se detecta.

Los enaminoésteres crotónicos derivados de azúcares, de los que los compuestos (XXXVa,b) son ejemplos, sólo se han observado en la forma que latada (Z) representada.<sup>8b,23</sup> En la Tabla IV se muestran comparativamente los datos más significativos de los espectros de los nuevos compuestos (Ie) y (XXXIIIe) con los de (XXXVa) y (XXXVb), y con los de las formas (Z) y (E) {(XXXVIa) y (XXXVIc)} del 3-(metilamino)crotonato de etilo; estos datos demuestran conclusivamente que (Ie) y (XXXIIIe) contienen la agrupación de un éster crotónico con la configuración (Z) quelatada, no siendo detectable la forma (E) o la correspondiente forma de imina.

Los espectros de R.M.N. de (Ie) y (XXXIIIe) muestran asimismo que estos compuestos son derivados de la  $\alpha$ -D-glucopiranososa con la conformación  ${}^4C_1$ . En efecto, el protón H-1 anomérico ecuatorial de (Ie) sale a un valor de  $\delta$  5,15 p.p.m., como un doblete de espaciado  $J_{1,2}$  3,8 similar al observado en otras enaminonas de la  $\alpha$ -D-glucopiranososa {véase por ejemplo los valores reseñados en la página 34 para el compuesto (Id) ( $\delta$  5,13 p.p.m;  $J_{1,2}$  3,4 Hz) y el compuesto (Ig) ( $\delta$  5,15 p.p.m;  $J_{1,2}$  3,5 Hz)}. En el derivado acetilado (XXXIIIe) (Tabla V), H-1 da lugar a un doblete ( $J_{1,2}$  3,6 Hz) a  $\delta$  6,12 p.p.m., los H-3 y H-4 a sendos tripletes a 5,30 p.p.m. ( $J_{2,3} \approx J_{3,4}$  10 Hz) y 5,10 p.p.m. ( $J_{3,4} \approx J_{4,5}$  10 Hz), y el acetoxilo anomérico axial al singulete a 2,21 p.p.m; estos valores son prácticamente

TABLA IV<sup>a</sup>

Comparación de los espectros de los enaminoésteres (Ie) y (XXXIIIe) con los enaminoésteres análogos (XXXVa, b) y con los de las formas (Z) y (E) del 3-(metilamino)crotonato de etilo (XXXVI)

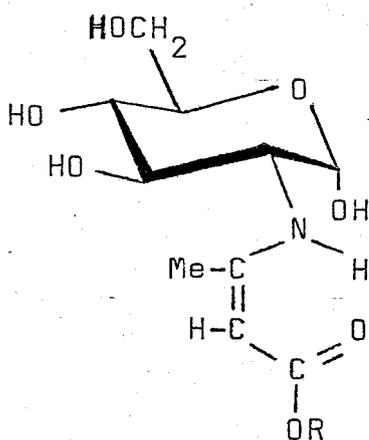
Compuesto	Absorción U.V. <sup>b</sup>		Absorción I.R., (cm <sup>-1</sup> )		Espectro <sup>c</sup> R.M.N. de <sup>1</sup> H. δ(p.p.m.)(J,Hz)							Ref.	
	λ <sub>max</sub> (nm)	(Logε)	Medio	ν(NH)	OAc	ν(C=O)	C=C-NH	NH	=CH	Me-C=	H-1		1-OAc
(Ie)	289 (4,27)		KBr	( <sup>d</sup> )		1630F	1585F;	8,60d,a <sup>e</sup>	4,92s	1,94s	5,15d		
							1505M	(11,0)			(3,8)		
(XXXIIIe)	283 (4,28)		KBr		3260D,a	1760F	1610F;	8,55d,a	4,55s	1,95s	6,15d	2,20s	
						1740	1505M	(10,8)			(3,6)		
(XXXVa)	287 (4,29)		Nujol	( <sup>d</sup> )		1635F	1585F;						9b
							1505M						
(XXXVb)	280 (4,33)		CHCl <sub>3</sub>		3260D,a	1762F	1620F;	8,55d,a	4,50s	1,93s	6,14d	2,25s	9b
							1500M	(10,6)			(3,9)		
(XXXVIa)	282.5 (4,25)		Líquido puro		3304D	1651F	1611F;	8,46a	4,42s	1,86s			21;
							1508D						22
(XXXVIc)			Líquido puro		3375	1687	1537	5,50a	4,52s	2,26s			21;
													22

<sup>a</sup> Abreviaturas: a, ancha; d, doblete; D, débil; F, fuerte; M, media; s, singulete; m, multiplete. <sup>b</sup> En etanol.

<sup>c</sup> En CDCl<sub>3</sub>, a menos que se indique otra cosa. <sup>d</sup> Obscurecida por la fuerte absorción ν(OH). <sup>e</sup> Espectro tomado en DMSO.

te iguales a los observados<sup>9b</sup> para el ester metílico (XXXVb): H-1 dá un doblete ( $J_{1,2}$  3,9 Hz) a  $\delta$  6,14 p.p.m., y el OAc en posición anomérica el singulete a  $\delta$  2,25 p.p.m. Las restantes señales de los espectros de R.M.N. a 60 MHz de (Ie) y (XXXIIIe) están de acuerdo con estas asignaciones.

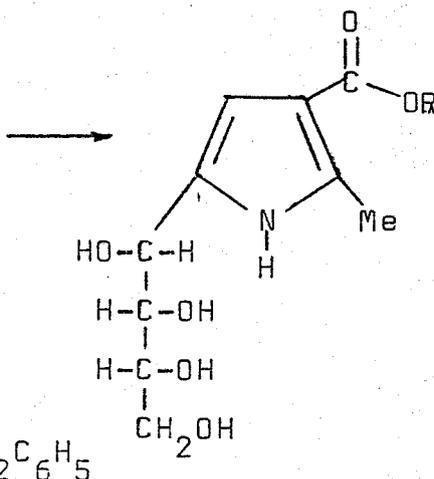
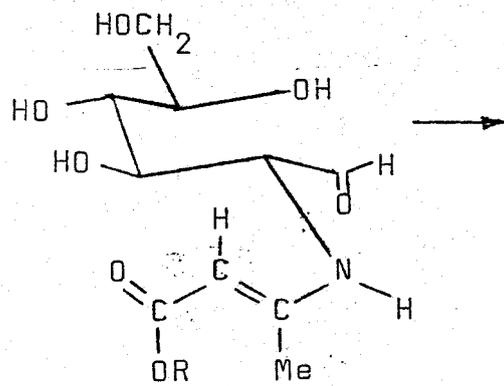
Las propiedades químicas de (Ie) también indican que se trata de un enaminoéster derivado de 2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucosa. Investigaciones anteriores<sup>8a,b</sup> han puesto de manifiesto que los enaminoésteres metílico (XXXVa) y etílico (XXXVII) análogos a (Ie) ciclan con gran facilidad dando ésteres pirrólicos (XXXVIIIa) y (XXXVIIIb); esta tendencia a la ciclación dificulta la obtención<sup>6,8b</sup> y purificación de



(XXXVa): R = Me

(XXXVII): R = Et

(Ie): R =  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$

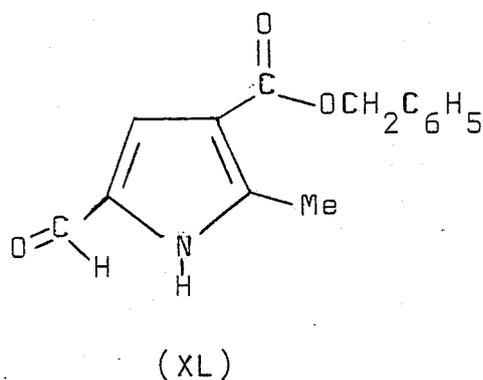
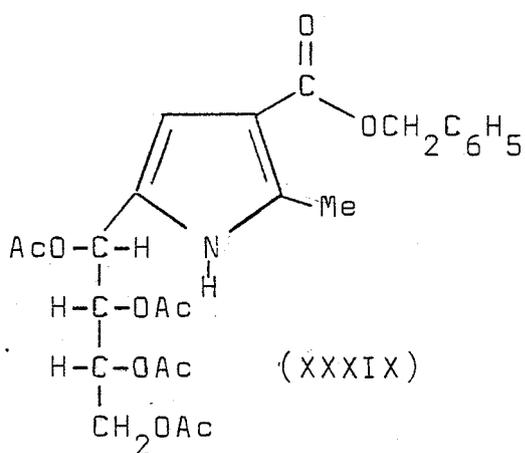


(XXXVIIIa): R = Me

(XXXVIIIb): R = Et

(XXXII): R =  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$

los enaminoésteres. Como se ha mencionado previamente (página 26), el compuesto (Ie) muestra aún una mayor facilidad para experimentar esta reacción dando lugar, cuando se intentó recristalizar de etanol, al 2-metil-5-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-3-pirrolcarboxilato de bencilo (XXXII), idéntico al obtenido directamente a partir del clorhidrato de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa y acetoacetato de bencilo. El compuesto pirrólico (XXXII) se caracterizó también en forma de tetraacetato (XXXIX), y cuando se oxidó con metaperydato sódico rindió el 3-benzoxycarbonil-2-metil-5-pirrolcarbaldehído (XL) esperado. Las propiedades espec



troscópicas de los nuevos pirroles (XXXII) , (XXXIX), y (XL) (véase APENDICE), fueron las previstas por analogía con los correspondientes ésteres metílico y etílico.<sup>8a,b</sup>

Las propiedades espectrales más significativas de la 2-desoxi-2-[(2,2-dimetoxycarbonil-vinil)amino]- $\alpha$ -D-glucopiranososa (If) y su tetraacetato (XXXIIIIf) se han resumido en las Tablas V y VI conjuntamente con las del diéster etílico análogo (Ig) y las de su tetraacetato (XXXIII g) y las del 3-(n-butil

TABLA V<sup>a</sup>

Comparación de los espectros U.V. e I.R. de los enaminoésteres dimetilicos (If) y (XXXIIIIf) con los análogos dietílicos (Ig) y (XXXIIIg) y con los del 3-(n-butilamino)-2-metoxicarbonil acrilato de metilo (XLI).

Compuesto	Absorción U.V. <sup>b</sup>		Medio	$\nu(\text{NH})$	Absorción I.R. ( $\text{cm}^{-1}$ )						
	$\lambda_{\text{max}}$ (nm)	(Log $\epsilon$ )			$\nu(\text{C=O})$		Ligado			C=C-NH	OAC
					Libre	s-trans	s-cis	s-trans	s-trans		
(If)	227 (3,78) 278 (4,26)		KBr	( $\bar{c}$ )	1700mF <sup>d</sup>	1668F 1658F	1669mF	1612F	1612F	1758mF 1735F 1760mF	1740L 1726F
(XXXIIIIf)	225 (3,55)		KBr	3260mD	1716F	1669mF	1660L	1617mF	1612F	1758mF 1735F 1760mF	1740L 1726F
	277 (4,17)		CDCl <sub>3</sub>	3270mD	1712F 1698L	1669mF	1660L	1617mF	1612F	1758mF 1735F 1760mF	1740L 1726F
			CCl <sub>4</sub>	3265mD	1732F	1698F	1665mF	1612F	1612F	1758mF 1735F 1760mF	1740L 1726F
			DMS	3275mD	1715F	1693F	1650L	1612mF	1612mF	1758mF 1735F 1760mF	1740L
(Ig)	224 (4,11) 280 (4,36)		KBr	3280L		1691mF	1669F	1618F	1618F	1758mF 1735F 1760mF	1740L
(XXXIIIg)			KBr	3265mD	1705F <sup>d</sup>	1656F	1642L <sup>g</sup>	1606F	1606F	1758mF 1735F 1760mF	1740L
(XLI)	231 (3,65) 280 (4,42)		KBr <sup>e</sup> CDCl <sub>3</sub>	3305mD 3278mD	1715L <sup>g</sup> 1695F <sup>h</sup>	1682mF <sup>f</sup> 1687L <sup>f</sup>	1655L <sup>f</sup> 1642L <sup>g</sup>	1615L 1615F	1615L 1615F	1758mF 1735F 1760mF	1740L 1726F
			CCl <sub>4</sub> <sup>e</sup>	3270mD	1721F <sup>g</sup>	1690F <sup>g</sup>	1660mF <sup>f</sup> 1649mF <sup>g</sup>	1612F	1612F	1758mF 1735F 1760mF	1740L
			DMS <sup>e</sup>	3270D	1708F <sup>g</sup> , <sup>h</sup>	1687F	1653L <sup>f</sup> , <sup>g</sup>	1611F	1611F	1758mF 1735F 1760mF	1740L

<sup>a</sup> Abreviaturas: F, fuerte; L, lateral; mD, muy débil; mF, muy fuerte. <sup>b</sup> En etanol. <sup>c</sup> Obscurecida por la absorción  $\nu(\text{OH})$ .  
<sup>d</sup> Conformación aproximadamente s-cis. <sup>e</sup> Datos de la referencia (19). <sup>f</sup> Asignada al rotámero (XLIa). <sup>g</sup> Asignada al rotámero no (XLIb). <sup>h</sup> Asignada al rotámero (XLIc).

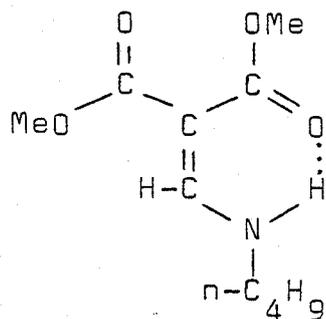
Comparación de los espectros de R.M.N. de los enaminoésteres dimetilicos (If) y (XXXIIIIf) con los de los ésteres dietílicos (Ig) y (XXXIIIg) análogos, y con los del 3-(n-butilamino)-2-metoxicarbonilacrilato de metilo (XLI)

Valores de $\delta$ en p.p.m. (J en Hz)												
Compuesto	(If) <sup>c</sup>	NH	=CH	CO <sub>2</sub> Me(Et)	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5+2H-6	1-OAc	OAc	
(XXXIIIIf)	9,30dd	J <sub>NH</sub> , =CH <sup>13,2</sup>	8,15d	3,95s, 3,99s	5,13 <sup>d</sup>							
		J <sub>NH</sub> , =CH <sup>13,2</sup>	J <sub>NH</sub> , =CH <sup>13,2</sup>		J <sub>H-1, H-2</sub> <sup>3,5</sup>							
		J <sub>NH</sub> , H-2 <sup>8,4</sup>										
	9,10dd	7,95d	3,70s, 3,77s	6,25d			5,40t	5,11		2,25s	2,03s	
	J <sub>NH</sub> , =CH <sup>13,2</sup>	J <sub>NH</sub> , =CH <sup>13,2</sup>		J <sub>H-1, H-2</sub> <sup>3,5</sup>			J <sub>H-2, H-3</sub> <sup>8,5</sup>	J <sub>H-3, H-4</sub> <sup>8,5</sup>			2,04s	
	J <sub>NH</sub> , H-2 <sup>8,3</sup>						J <sub>H-3, H-4</sub> <sup>8,5</sup>	J <sub>H-4, H-5</sub> <sup>8,5</sup>			2,07s	
(Ig) <sup>c</sup>	9,10dd	8,02d	1,21t; 1,30t	5,15d								
	J <sub>NH</sub> , =CH <sup>14,0</sup>	J <sub>NH</sub> , =CH <sup>14,0</sup>	4,05c; 4,12c	J <sub>H-1, H-2</sub> <sup>3,5</sup>								
	J <sub>NH</sub> , H-2 <sup>9,0</sup>		(J 7,5)									
(XXXIIIg)	9,06dd	7,89d	1,26t; 1,30t;	6,25d								
	J <sub>NH</sub> , =CH <sup>13,5</sup>	J <sub>NH</sub> , =CH <sup>13,5</sup>	4,14c; 4,21c	J <sub>H-1, H-2</sub> <sup>3,9</sup>								
	J <sub>NH</sub> , H-2 <sup>9,5</sup>		(J 7,0)	J <sub>H-1, H-2</sub> <sup>3,9</sup>								
	J <sub>NH</sub> , H-2 <sup>9,5</sup>			J <sub>H-2, H-3</sub> <sup>9,5</sup>								
(XLI)	9,25t	8,05d	3,69s; 3,76s									
	J <sub>NH</sub> , =CH <sup>13,7</sup>	J <sub>NH</sub> , =CH <sup>13,7</sup>		J <sub>H-2, H-3</sub> <sup>9,5</sup>								
	J <sub>NH</sub> , H-2 <sup>5,4</sup>			J <sub>H-3, H-4</sub> <sup>9,5</sup>								

<sup>a</sup> Abreviaturas: c, cuartete; d, doblete; dd, doblete; dt, doblete; dt, doblete; dt, doblete; dt, triplete; m, multiplete; s, singulete; t, triplete.

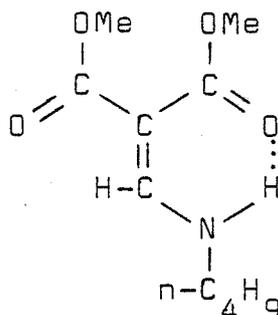
<sup>b</sup> En Cl<sub>3</sub>CD, a menos que se indique otra cosa.<sup>c</sup> En DMSO. <sup>d</sup> Observadas después de tratar la muestra con D<sub>2</sub>O

amino)-2-metoxicarbonilacrilato de metilo (XLI) que se toma como modelo para interpretar las absorciones de la porción de "enaminodiéster" de estas moléculas. Los espectros de vibración (I.R. y Raman) y de R.M.N. de los ésteres 2-(alcosicarbonil)-3-aminoacrilicos y sus derivados N-sustituídos, de los que (XLI)



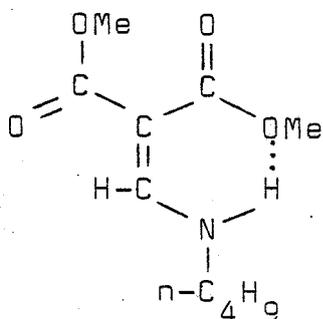
s-trans s-cis

(XLIa)



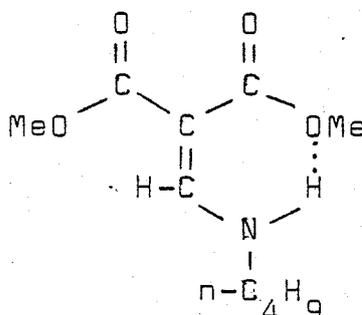
s-cis s-cis

(XLIb)



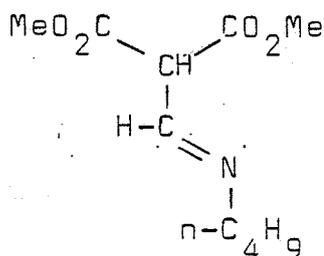
s-cis s-trans

(XLIc)



s-trans s-trans

(XLIId)



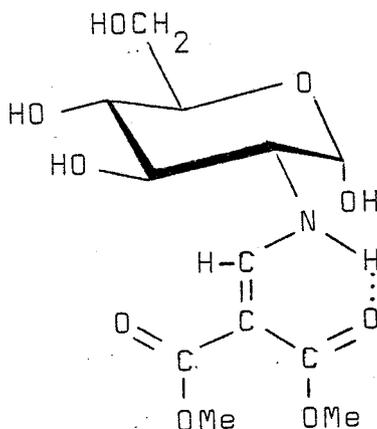
Forma imina

(XLIe)

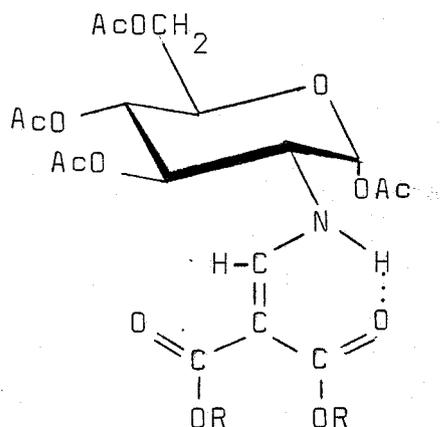
es un representante típico, han sido estudiados<sup>19, 24</sup> con anterioridad. Los datos espectrales indican que estas sustancias existen en el estado cristalino con la estructura y conformación s-trans, s-cis (XLIa) y en disolventes poco polares como mezclas en equilibrio de los conformeros (XLIa) y (XLIb);<sup>19,24</sup> en disolventes polares (cloroformo, dimetilsulfóxido) también parece participar en el equilibrio un tercer rotámero, probablemente el conformero (XLIc) que debe estar más exento de interacciones dipolares desestabilizantes que el rotámero (XLId) con dos grupos carbonilos casi coplanarios paralelos. Tanto los espectros I.R. como los de R.M.N. muestran la ausencia de forma imina (XLIe). Sobre la planaridad del sistema conjugado contenido en estas sustancias hay ciertas discrepancias: mientras para unos autores<sup>24</sup> el anillo de quelato queda en un plano y el grupo  $\text{-C-OR}$  libre (en trans con el grupo NH) en otro apreciablemente desviado del anterior, otros autores<sup>19</sup> consideran que, aunque puedan existir desviaciones de la planaridad, éstas no son significativas ni, en base a los datos experimentales disponibles, cuantificables.

La práctica identidad de los espectros U.V. de los nuevos ésteres dimetílicos (If) y (XXXIIIIf) con los de los compuestos de referencia (Ig) y (XLI), indican que poseen el mismo sistema cromóforo. En los espectros I.R., la posición de la banda  $\nu(\text{N-H})$  y la casi constancia de su valor en los casos en que se midió en medios de diferentes polaridades, indicó la presencia de un grupo amino con enlace de hidrógeno intramolecular fuerte; este punto es corroborado por los espectros de R.M.N. en que se observa la señal de in

tensidad 1H y la multiplicidad esperada (doble doblete en estas enaminonas de azúcares) a campo bajo ( $\delta \sim 9,00$  p.p.m.). La porción de éster 3-amino-2-metoxicarbonilacrílico contenida en las estructuras de (If) y (XXXIIIIf) se demuestra por la aparición en los espectros de R.M.N. del doblete del protón olefínico con los valores de  $\delta$  y J previstos, por la presencia de la banda infrarroja característica de la agrupación C=C-NH, por la aparición de señales diferentes, a los valores de  $\delta$  previstos, correspondientes a cada uno de los grupos  $\text{CO}_2^{\text{Me}}$  no equivalentes en los espectros de R.M.N., y la presencia en el I.R. de bandas  $\nu(\text{C}=\text{O})$  asignables a los dos grupos éster uno ligado intramolecularmente con el NH, y el otro libre en disposición trans con respecto a este último grupo. En cuanto a la conformación que adoptan los grupos éster, los datos I.R. indican que estas enaminonas de azúcares no siguen la pauta de comportamiento encontrada<sup>19</sup> en los compuestos modelos más simples; así el diéster metílico (If) parece preferir en el estado cristalino la conformación:



con el grupo éster libre en disposición s-cis o próxima a ella (según indica la posición de la banda a  $1700\text{ cm}^{-1}$  que se atribuye a esta conformación) y el grupo éster ligado igualmente en la conformación s-cis (bandas a  $1668$  y  $1658\text{ cm}^{-1}$ ), en tanto que los cristales del diéster etílico (Ig) contienen estos grupos en la conformación s-trans (banda a  $1691\text{ cm}^{-1}$ , C=O libre) y s-cis (banda a  $1669\text{ cm}^{-1}$ , C=O ligado), respectivamente, o sea, como en los compuestos modelos. Los acetatos (XXXIIIIf) y (XXXIIIg) cristalinos dan una banda de grupo éster libre y otra de éster ligado que, por sus frecuencias, parecen estar ambos en la conformación s-cis:



En disolución, en particular en  $\text{CCl}_4$ , la analogía entre los espectros del acetato (XXXIIIIf) y los de los modelos es mayor, lo que sugiere los mismos equilibrios conformacionales, o sea entre rotámeros similares a (XLIa) y (XLIb).

En lo que concierne a la porción de azúcar del compuesto (If) y su acetato (XXXIIIIf), sus espectros de R.M.N. indican que se trata de derivados

de la 2-amino-2-desoxi-D-glucopiranososa. Esto es especialmente claro en el acetato (XXXIIIIf) (Figura 8) que muestra los protones del anillo del azúcar, y los de los grupos AcO, prácticamente con los mismos valores de  $\delta$ , multiplicidades y J que el compuesto (XXXIIIg) y que los otros tetraacetatos de enaminonas previamente discutidos. En el compuesto sin acilar, (If), la asignación se hace únicamente en base a la posición, multiplicidad y acoplamiento del H-1, y su analogía con los mismos parámetros del protón anomérico del compuesto de referencia y de otras enaminonas de azúcares discutidas en páginas anteriores.

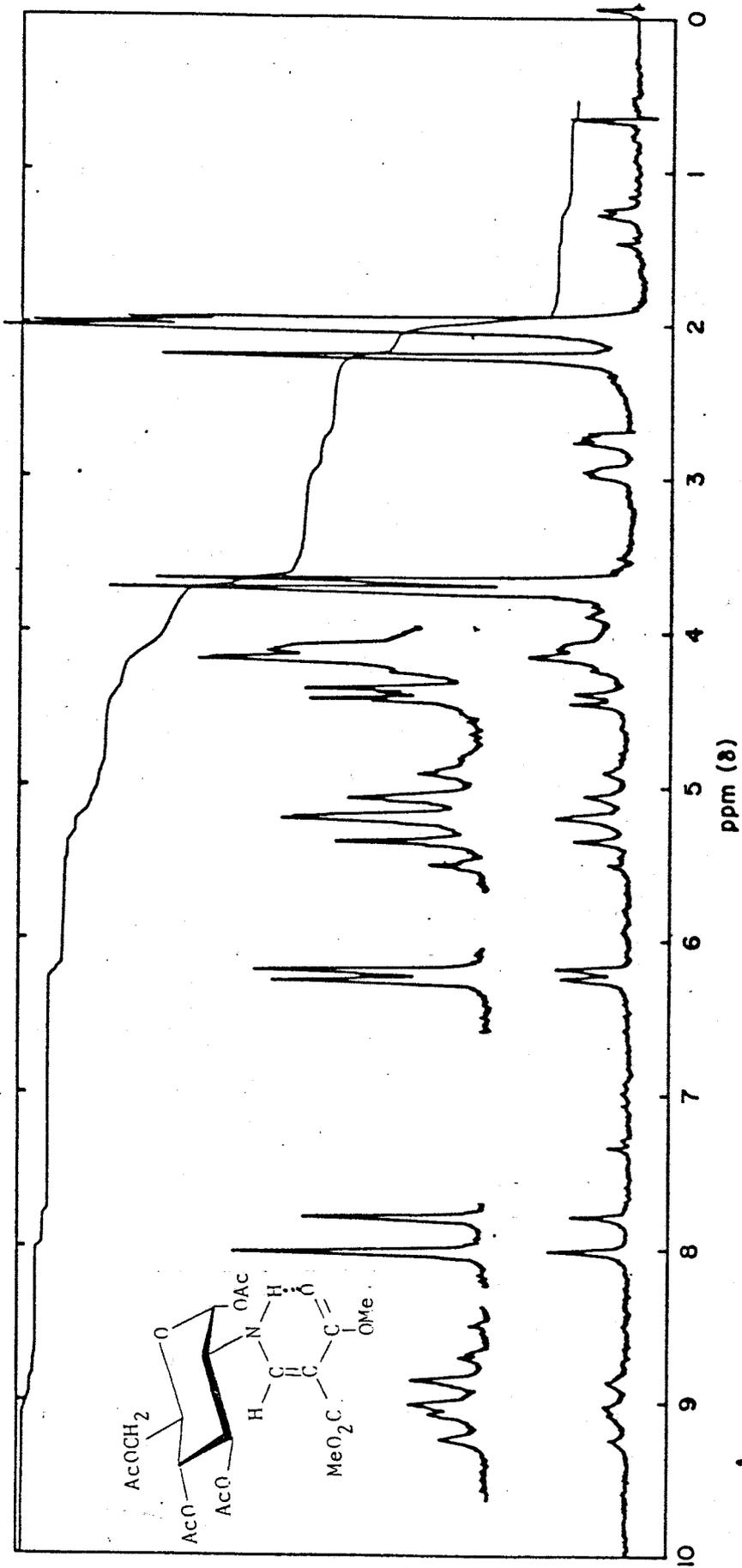
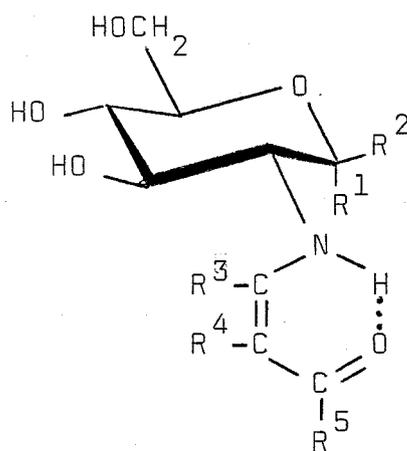


Fig.8.- Espectro de  $\text{H}^1$ -R.M.N. a 60 MHz de 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-desoxi-2-((2,2,-dimetoxiacarbonil-vinil)amino)- $\alpha$ -D-glucopiranosas.

2.2. "Enaminonas" de alquil 2-amino-2-desoxi- $\alpha$ - y  $\beta$ -D-glucopiranosidos ("enaminoglicósidos").

En esta Sección describimos la obtención y propiedades de glicósidos, con configuración anomérica y tamaño de anillo conocidos, de las enaminonas reseñadas en la Sección 2.1. Con objeto de que estas características estructurales fueran indubitadas, hemos procedido a sintetizar primeramente el glicósido apropiado de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa por un método establecido, y después se han obtenido las enaminonas de estos aminoglicósidos usando reacciones similares a las descritas en la Sección anterior. Los compuestos así obtenidos, designados abreviadamente como "enaminoglicósidos", que constituyen una nueva familia de derivados de azúcares, nos sirven de referencia para establecer las estructuras de los compuestos presuntamente enaminoglicósidos, que resultan de someter las enaminonas de azúcares a las reacciones de glicosidación de Fischer y de Koenigs-Knorr que se estudian más adelante.

Los enaminoglicósidos preparados según este principio responden a la fórmula general (XLII) y aparecen reseñados en la Tabla VII con sus propiedades físicas características y rendimientos con que se obtuvieron.



(XLII)

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
a	OMe	H	Me	H	Me
b	OMe	H	Me	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
c	OMe	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
d	OMe	H	H	CO <sub>2</sub> Me	OMe
e	OMe	H	H	CO <sub>2</sub> Et	OEt
f	OEt	H	H	CO <sub>2</sub> Et	OEt
g	H	OMe	H	CO <sub>2</sub> Et	OEt

TABLA VII

Propiedades físicas y rendimientos de obtención de los "alquil enamínoglicósidos" (XLI).<sup>c</sup>

Enamínoglicósido	P.F. (°) <sup>a</sup>	{α} <sub>λ</sub> (°) <sup>b</sup>	Absorción U.V. <sup>b</sup>	Rdto (%) <sup>c</sup>
	( <sup>d</sup> )		λ <sub>max</sub> (nm) (log ε)	
Metil 2-{Z-(2-acetil-1-metilvinil)amino}- 2-desoxi-α-D-glucopiranosido (XLIia)	+173		310 (4,23)	69
Metil 2-{Z-(2-benzoil-1-metilvinil)amino}- 2-desoxi-α-D-glucopiranosido (XLIib)	+204	234-236 (EtOH)	340 (4,05) 241 (3,90)	49
Metil 2-{Z-(2-benzoilvinil)amino}-2- desoxi-α-D-glucopiranosido (XLIic)	+272	176-178 (EtOH)	243 (3,95) 343 (4,27)	39
Metil 2-desoxi-2-[(2,2-dietoxicarbonil- vinil)amino]-α-D-glucopiranosido (XLIId)	+142	158-159 (EtOH)	278 (4,24) 226 (3,77)	98
Metil 2-desoxi-2-[(2,2-dietoxicarbonil- vinil)amino]-α-D-glucopiranosido (XLIIE)	+104	146-148 (EtOH)	279 (4,26) 228 (3,78)	70
Etil 2-desoxi-2-[(2,2-dietoxicarbonil- vinil)amino]-α-D-glucopiranosido (XLIIf)	+144	115-116 (EtOH)	224 (4,14) 282 (4,36)	55
Metil 2-desoxi-2-[(2,2-dietoxicarbonil- vinil)amino]-β-D-glucopiranosido (XLIIG)	-12	152-153 (EtOH)		66

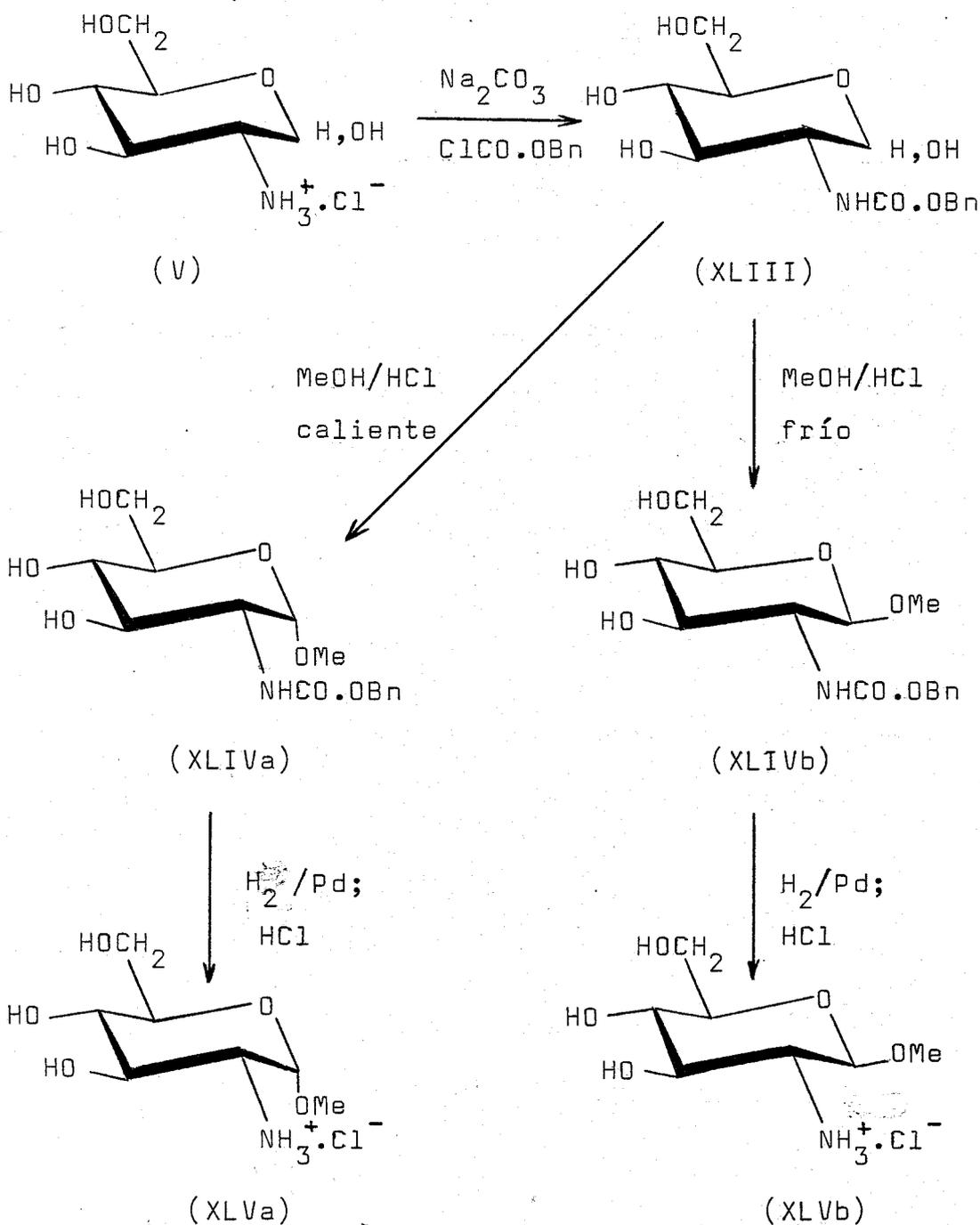
<sup>a</sup> Entre paréntesis disolvente de cristalización. <sup>b</sup> En etanol. <sup>c</sup> Después de la primera recristalización.

<sup>d</sup> Aislado en estado amorfo y purificado por cromatografía sobre gel de sílice.

2.2.1 Obtención

Hemos obtenido previamente los hidrocioruros de los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$  del metil 2-amino-2-desoxi-D-glucopiranosido (XLVa y b) siguiendo el procedimiento descrito por Foster, Horton y Stacey<sup>25</sup> con forme se indica en el Esquema 9. Las propiedades de

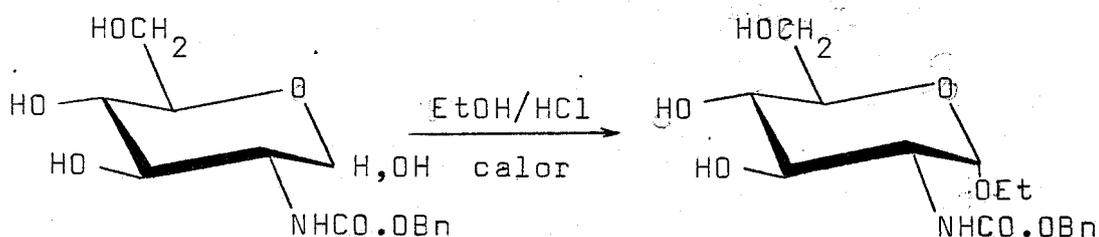
Esquema 9



los compuestos (XLVa) y (XLVb) así obtenidos coincidieron con las descritas.<sup>25,26a</sup>

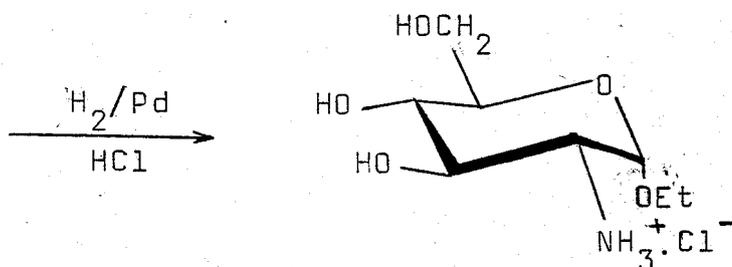
También hemos preparado el clorhidrato del etil 2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glicopiranosido (XLVII), por una ruta similar (Esquema 10): la eta

Esquema 10



(XLIII)

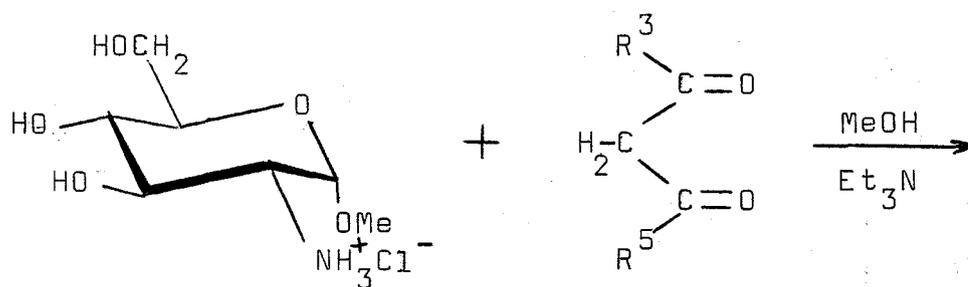
(XLVI)



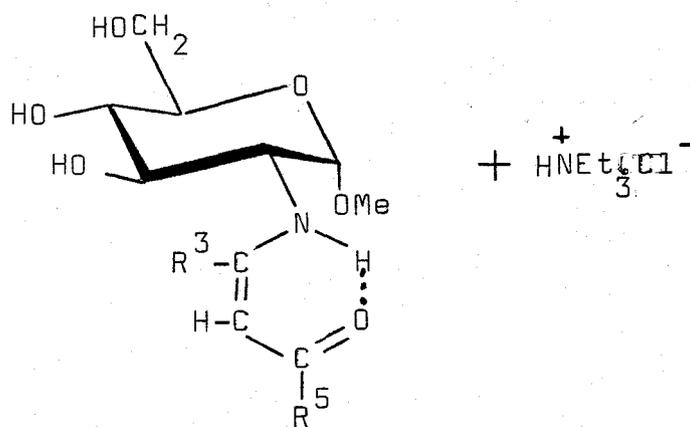
(XLVII)

hidrogenólisis de la 2-benzoxycarbonilamino-2-desoxi-D-glicopiranososa (XLIII) en caliente dió el N-benzoxycarbonil derivado del etil  $\alpha$ -D-glicósido (XLVI) conocido,<sup>25</sup> cuya hidrogenólisis sobre C/Pd en presencia de HCl suministró (XLVII) como un sólido cristalino de propiedades físicas muy parecidas a las encontradas en la bibliografía.<sup>26b</sup>

Las reacciones del clorhidrato de metil-2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosido (XLVa) con los compuestos  $\beta$ -dicarbonílicos 2,4-pentanodiona, 1-fenil-1,3-butanodiona y benzoinalaldehído, llevadas a cabo en metanol conteniendo trietilamina, dieron los metil enaminoglucopiranosidos esperados (XLIIa), (XLIIb) y (XLIIc) respectivamente, con la configuración anomérica  $\alpha$ :



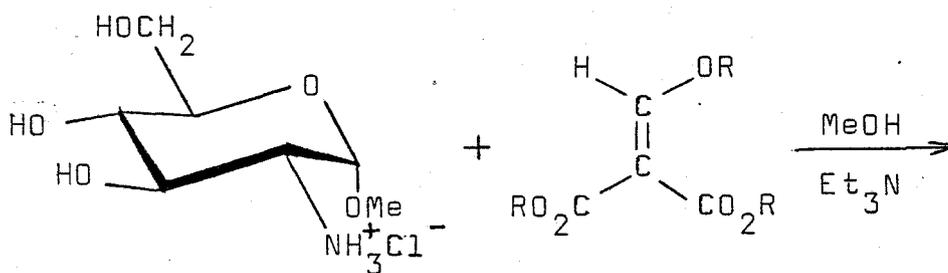
(XLVa)



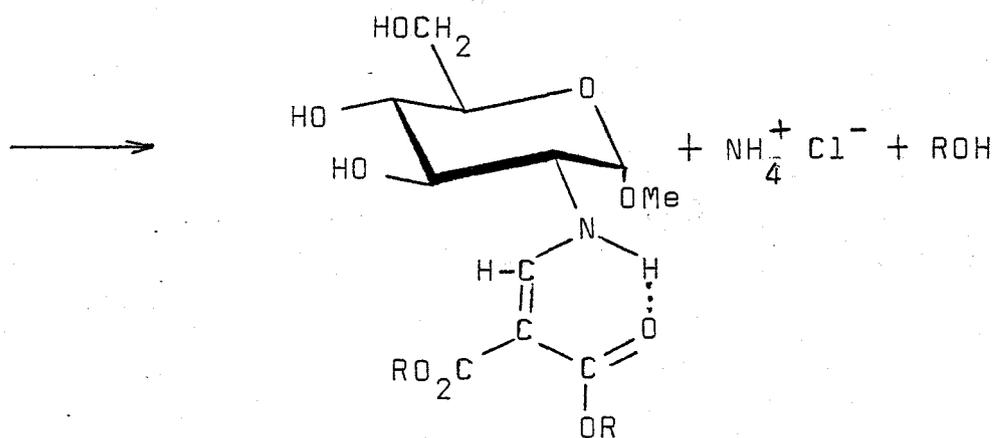
(XLII)

- a:  $\text{R}^3 = \text{R}^5 = \text{Me}$
- b:  $\text{R}^3 = \text{R}^5 = \text{C}_6\text{H}_5$
- c:  $\text{R}^3 = \text{H}, \text{R}^5 = \text{C}_6\text{H}_5$

Las reacciones similares del glicósido (XLVa) con el 3-metoxi-2-metoxycarbonilacrilato de metilo y con el 3-etoxi-2-etoxycarbonilacrilato de etilo dieron los metil- $\alpha$ -enaminoglicósidos (XLIIId) y (XLIIe):



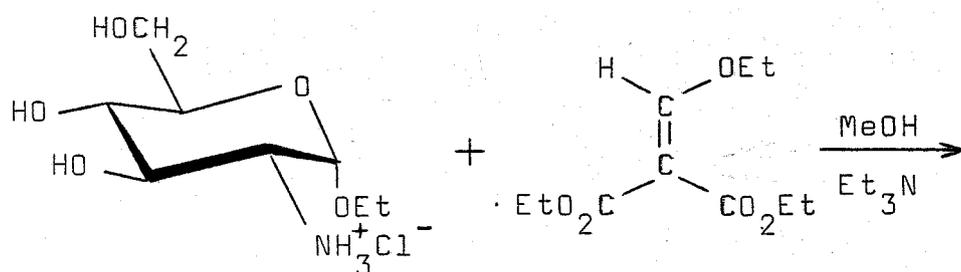
(XLVa)



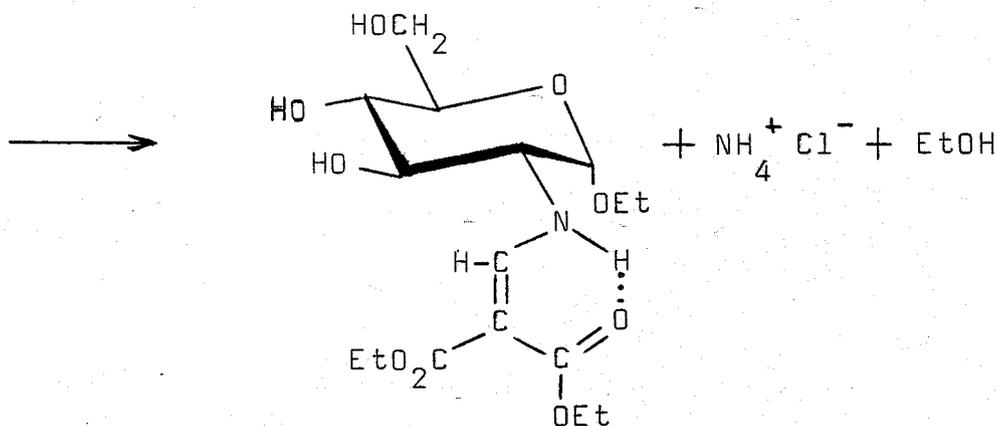
(XLII)

d: R = Me; e: R = Et

Igualmente la reacción del clorhidrato del etil 2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosido (XLII) con el 3-etoxi-2-etoxicarbonilacrilato de etilo dió el etil- $\alpha$ -enaminoglicósido (XLIIIf):

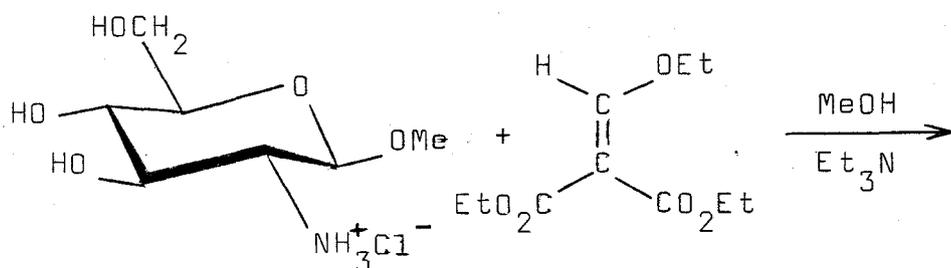


(XLVII)

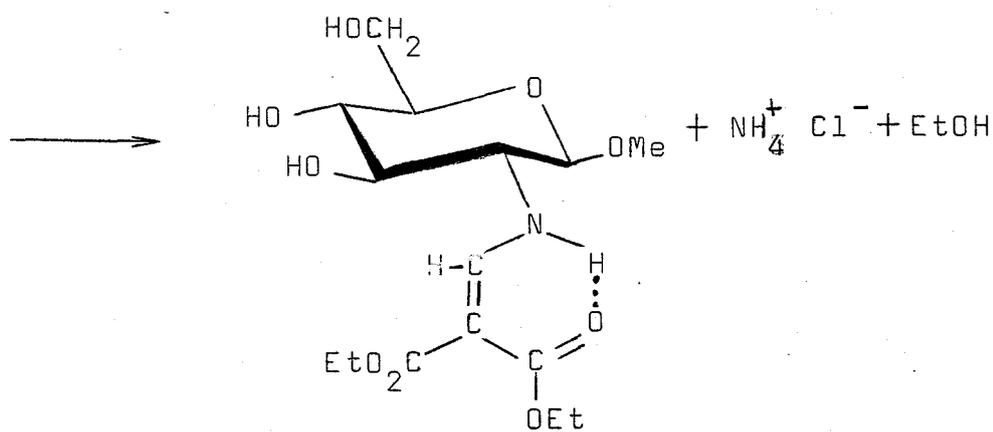


(XLIIIf)

La reacción del clorhidrato del metil 2-amino-2-desoxi- $\beta$ -D-glucopiranosido (XLVb) con el 3-etoxi-2-etoxicarbonilacrilato de etilo suministró el enaminoglicósido (XLIIIf) con la configuración anomérica  $\beta$ .



(XLVb)



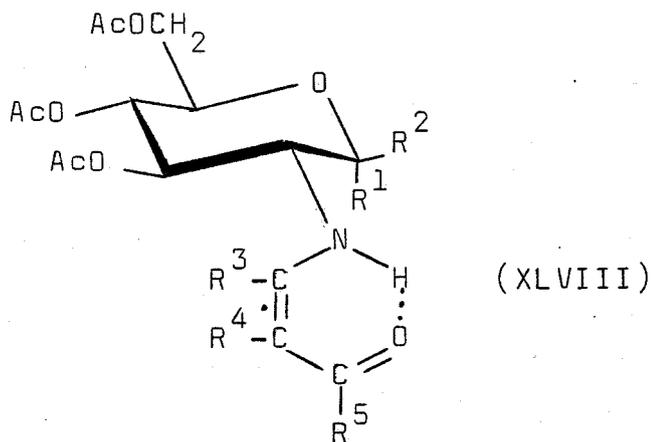
(XLIIg)

Con la excepción del compuesto (XLIIa) que se obtuvo en forma amorfa y se purificó por cromatografía, estos nuevos derivados de aminoglicósidos son sólidos cristalinos fácilmente cristalizables de etanol y P. F. muy definidos. Esto y la facilidad y buenos rendimientos con que en muchos casos se obtienen permite que se puedan usar para caracterizar fácilmente glicósidos de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa y, probablemente, de otros aminoazúcares.

2.2.2. Propiedades.

Las propiedades físicas y químicas de los enaminoglicósidos (XLIIa-g) confirman las estructuras que se les asigna según discutimos a continuación.

En primer lugar, las acetilaciones (anhídrido acético-piridina) de estos compuestos dieron buenos rendimientos de los derivados 3,4,6-tri-O-acetilados (XLVIIIb-g) previstos. No se intentó



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
b	OMe	H	Me	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
c	OMe	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
d	OMe	H	H	CO <sub>2</sub> Me	OMe
e	OMe	H	H	CO <sub>2</sub> Et	OEt
f	OEt	H	H	CO <sub>2</sub> Et	OEt
g	H	OMe	H	CO <sub>2</sub> Et	OEt

preparar el triacetato correspondiente a (XLIIa) debido a las dificultades que tuvimos para obtener pura esta sustancia. Las constantes físicas de los nuevos acetatos y los rendimientos con que se obtuvieron se han recopilado en la Tabla VIII. Los datos más significativos de los espectros I.R. y de R.M.N. de los compuestos (XLII) y sus acetatos (XLVIII) aparecen en las Tablas IX y X.

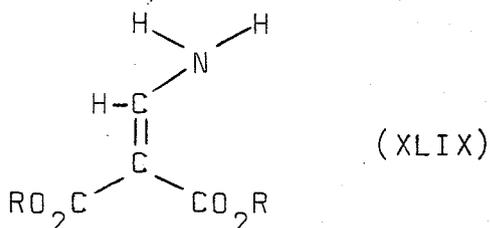
Las absorciones U.V. (Tablas VII y VIII) de los compuestos (XLII) y (XLVIII), que son debidas al sistema de  $\beta$ -amino-cetona (o éster)  $\alpha, \beta$ -insaturado que contienen, demuestran la presencia de éste. Así el enaminoglicósido (XLIIa), derivado de 2,4-pentandiona, tiene prácticamente la misma absorción ( $\lambda_{\max}$  310 nm,  $\log \epsilon$  4,23; Tabla VII) que la enaminoglicosa (Ia) ( $\lambda_{\max}$  312 nm,  $\log \epsilon$  4,27; Tabla I) preparada a partir del mismo compuesto  $\beta$ -dicarbonílico. Igualmente (XLIIb) y (XLVIIIb), derivados de 1-fenil-1,3-butandiona tienen espectros U.V. similares ( $\lambda_{\max}$  241 y 340 nm,  $\log \epsilon$  3,90 y 4,1, Tabla VII y  $\lambda_{\max}$  240 y 377 nm,  $\log \epsilon$  3,9 y 4,30, Tabla VIII) al de la enaminoglicosa (Ib) ( $\lambda_{\max}$  246 nm,  $\log \epsilon$  4,2, Tabla I). También los compuestos (XLIIc) y (XLVIIC) derivados del benzoinal, absorben prácticamente a la misma longitud de onda y con la misma intensidad ( $\lambda_{\max}$  243 y 343 nm,  $\log \epsilon$  3,95 y 4,27, Tabla VII y  $\lambda_{\max}$  250 y 333 nm,  $\log \epsilon$  3,88 y 4,26, Tabla VIII) que la enaminona (Ic) ( $\lambda_{\max}$  247 y 333 nm,  $\log \epsilon$  3,98 y 4,20, Tabla I) de la que son glicósidos. Los restantes enaminoglicósidos (XLIIId-g) y (XLVIIIId-g) contienen la agrupación cromofórica (XLIX) que también está presente en las enaminoglicosas (If) y (Ig) (Tabla I); todos estos compuestos tienen espec

TABLA VIII

Acetato del enaminoglicósido (Fórmula)	P.F. (°) <sup>a</sup>	{α} <sub>λ</sub> (°) <sup>b</sup>	Absorción U.V. λ <sub>max</sub> (nm) (log ε)	Rendimiento (%) <sup>c</sup>
Metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-{Z-(2-benzoil-1-metilvinil)amino}-2-desoxi- <u>xi-α-D</u> -glucopiranosido (XLVIIIb)	141-142 (EtOH)	+384	240 (3,90) 337 (4,30)	85
Metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-{Z-(2-benzoilvinil)amino}-2-desoxi- <u>α</u> -D-glucopiranosido (XLVIIIc)	154-156 (Cl <sub>4</sub> C)	+332	250 (3,88) 333 (4,26)	87
Metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(2,2-dimetoxicarbonil-vinil)amino]- <u>α-D</u> -glucopiranosido (XLVIIIId)	98-100 (EtOH)	+200	224 (3,57) 277 (4,11)	72
Metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(2,2-dietoxicarbonil-vinil)amino]- <u>α-D</u> -glucopiranosido (XLVIIIe)	87-88 (EtOH)	+154	224 (3,67) 276 (4,15)	74
Etil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(2,2-dietoxicarbonil-vinil)amino]- <u>α-D</u> -glucopiranosido (XLVIIIIf)	97-98 (EtOH)	+174	236 (3,88) 282 (4,24)	78
Metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(2,2-dietoxicarbonil-vinil)amino]- <u>β-D</u> -glucopiranosido (XLVIIIg)	94-96 (EtOH)	+34.9	242 (3,79) 280 (3,96)	60

<sup>a</sup> Entre paréntesis, disolvente de cristalización. <sup>b</sup> En etanol. <sup>c</sup> Después de la primera cristalización.

tros U.V. prácticamente iguales,  $\lambda_{\max}$  a aproximadamente 225 nm (a veces oscurecido por la absorción del disolvente) y 280 nm,  $\log \epsilon$  4,1 y 4,4 .



Lo mismo se puede decir de los espectros I.R. de (XLII) y (XLVIII) en que se aprecian absorciones similares a las presentes en los espectros de la respectiva enaminoglicosa (I) que contiene idéntico sustituyente en el grupo amino. Así la enaminocetona (XLIIa) derivada de 2,4 pentanodiona presenta las vibraciones  $\nu(\text{N-H})$ ,  $\nu(\text{C=O})$  y  $\nu(\text{C=C}) + \delta(\text{N-H})$  prácticamente a los mismos valores de frecuencia reducida que (Ia);<sup>6</sup> los enaminoglicósidos (XLIIb) y (XLVIIIb) derivados de 1-fenil-1,3-butanodiona a los mismos que (Ib) y (XXXIIIb),<sup>7</sup> y los derivados de benzilacetaldehído (XLIIc) y (XLVIIIc) a los mismos que (Ic) y (XXXIIIc).<sup>7</sup> Los restantes compuestos (XLII d-g) y (XLVIII d-g) tienen la agrupación dimetoxicarbonilamino (XLIX) cuyas absorciones características se han discutido en la Sección 2.1.2 en relación con los espectros de (If-g), (XXXIII f-g) y el compuesto modelo (XLI) (Tabla V); la similitud de las absorciones de todos estos compuestos indican que efectivamente contienen esta agrupación.

Los espectros de R.M.N. confirmaron igualmente en todos los compuestos la estructura del

TABLA IX

Espectros<sup>a,b</sup> I.R. de los enaminoalcoholes (XLII) y sus acetatos (XLVIII)

Compuesto	Absorción (cm <sup>-1</sup> )				
	(NH)	(C=O)	C=C-N-H	R <sup>4</sup>	v(OH)
(XLIIa)	3230D, <sup>a</sup>	1610F	1566F, 1520M		3400F, <sup>a</sup>
(XLIIb)	3380D	1605L, 1590F	1575F, 1530M		3420F
(XLVIIIb)	3200D	1602F	1580F, 1555M		1730F
(XLIIc)	3280D	1629F	1585M, 1530M		
(XLVIIIc)	3270D	1632F	1554M		1747F
(XLIIId)	3280L	1668F <sup>d</sup>	1614F	1728F <sup>d</sup> , 1690mF <sup>e</sup>	3500L, 3400F
(XLIIId) <sup>f</sup>	3270D	1660mF <sup>e</sup> , 1648L <sup>d</sup>	1605F	1709F <sup>d</sup> , 1688F <sup>e</sup>	3500L, 3400L, 3300F <sup>a</sup>
(XLVIIId)	3280L	1655F <sup>d</sup>	1610F	1720F <sup>d</sup>	1735F, <sup>a</sup>
(XLIIe)	3285mD	1655F <sup>d</sup> , 1645L	1613F	1694mF <sup>e</sup>	3460L, 3390F
(XLIIe) <sup>f</sup>	3270mD	1654F, 1642L	1604F	1704F <sup>d</sup> , 1683F <sup>e</sup>	3380L, 3310M, <sup>a</sup>
(XLVIIIe) <sup>g</sup>	3280L	1668mF, 1651F	1611mF	1708mF <sup>d</sup> , 1679mF <sup>e</sup> , 1683F <sup>e</sup>	1762mF, 1737mF
(XLVIIIe) <sup>f</sup>	3280L	1660mF	1608mF	1710L, 1698F, 1687L	1752mF
(XLIIIf)	3250D	1659mF, 1648L	1606mF	1709F, 1685F	1749mF
(XLVIIIIf)	3280D	1666F, 1638F	1611F	1720L, 1691mF	3470L, 3395F
(XLVIIIIf)	3280D	1660F, 1650L	1602F	1692	1755mF, 1730F
(XLIIIf)	3250D, 3230D	1660F	1608F	1685F	3450F, <sup>a</sup>
(XLVIIIIf)		1666M, 1648mF	1600F	1714M, 1686F	1754mF, 1739F

<sup>a</sup> Abreviaturas: D, débil; D,a, débil y ancha; F, fuerte; F,a, fuerte y ancha; L, lateral; mD, muy débil; mF, muy fuerte;

<sup>b</sup> En pastilla de KBr a no ser que se indique otra cosa. <sup>c</sup> Obscurecida por la absorción v(OH). <sup>d</sup> Conformación s-trans.

<sup>e</sup> Conformación s-trans. <sup>f</sup> En DMSO. <sup>g</sup> En CDCl<sub>3</sub>

TABLA X<sup>a</sup>, b, c

Espectros de R.M.N. de los alquil enaminoglicósidos (XLII) y sus triacetatos (XLVIII)

mpuesto	NH	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	H-2	H-3	H-4	H-5	2H-6	OAc
LIa)	10,67d	3,34s	4,65d	1,92s	4,92s	1,82s						
LIb) <sup>d</sup>	J 8,0	J 2,6										
LIb) <sup>d</sup>	11,26d	3,30s	4,66d	2,06s	5,65s	7,76m						
	J 10,0	J 3,0				7,36m						
LVIIIb) <sup>d</sup>	11,13d	3,48s	4,77d	2,06s	5,62s	7,9m	3,79sx	5,34t	4,90t	4,2m		2,06s
	J <sub>NH</sub> , 2 <sup>10</sup> , 0	J 3,4				7,2m	J <sub>2,3</sub> <sup>~J</sup> 2, NH 10	J <sub>2,3</sub> <sup>~J</sup> 3, 4	J <sub>3,4</sub> <sup>~J</sup> 4, 5			1,96s, 1,90s
							J <sub>1,2</sub> 3, 5	~10	~10			
LIc)	10,23dd	3,30s	4,68d	7,15dd	5,75d	7,80m						
	J <sub>NH</sub> , 2 <sup>8</sup> , 5	J <sub>1,2</sub> <sup>3,6</sup>		J <sub>NH</sub> , 1 <sup>13</sup> , 0	J <sub>1,2</sub> <sup>7,6</sup>							
	J <sub>NH</sub> , 1 <sup>13</sup> , 6			J <sub>1,2</sub> <sup>7,6</sup>								
VIIIc)	10,05t, a	3,41s	4,70d	6,80dd	5,76d	7,80m	3,38sx	5,35t	4,95t	3,95-4,45m		2,05s
	J <sub>NH</sub> , 2 <sup>~</sup>	J <sub>1,2</sub> <sup>3,7</sup>	J <sub>1,2</sub> <sup>3,7</sup>	J <sub>NH</sub> , 1 <sup>13</sup> , 0	J <sub>1,2</sub> <sup>7,6</sup>	7,40m	J <sub>1,2</sub> <sup>3,7</sup> J <sub>2,3</sub> <sup>9,5</sup>	J <sub>2,3</sub> <sup>~</sup>	J <sub>3,4</sub> <sup>~</sup>			1,96s, 1,93s
	J <sub>NH</sub> , 1 <sup>13</sup>			J <sub>1,2</sub> <sup>7,6</sup>			J <sub>NH</sub> , 2 <sup>~13</sup>	J <sub>3,4</sub> <sup>~9,3</sup>	J <sub>4,5</sub> <sup>~8,7</sup>			
LIId)	9,10dd, a	3,33s	4,76d	8,02d	3,59s	3,64s						
	J <sub>NH</sub> , 1 <sup>14</sup> , 6	J <sub>1,2</sub> <sup>2,7</sup>	J <sub>1,2</sub> <sup>2,7</sup>	J <sub>NH</sub> , 1 <sup>14</sup> , 6								
	J <sub>NH</sub> , 2 <sup>~7</sup>											
VIIIId)	8,98dd, a	3,49s	4,90d	7,90d	3,71s	3,79s		5,34t	5,03t	3,95-4,50m		2,09s
	J <sub>NH</sub> , 2 <sup>10</sup> , 7	J <sub>1,2</sub> <sup>3,4</sup>	J <sub>1,2</sub> <sup>3,4</sup>	J <sub>NH</sub> , 1 <sup>14</sup> , 0				J <sub>2,3</sub> <sup>~J</sup> 3, 4	J <sub>3,4</sub> <sup>~J</sup> 4, 5			2,03s, 1,98s
	J <sub>NH</sub> , 1 <sup>14</sup> , 0							~9,3	~9,3			
IIe) <sup>e</sup>	8,97dd, a	3,32s	4,73d	7,96d	4,10c,	4,04c,						
	J <sub>NH</sub> , 2 <sup>~9</sup>	J <sub>1,2</sub> <sup>3,0</sup>	J <sub>1,2</sub> <sup>3,0</sup>	J <sub>NH</sub> , 1 <sup>15</sup> , 0	1,28t	1,20t						
	J <sub>NH</sub> , 1 <sup>15</sup> , 0											

TABLA X (cont.)

uesto	NH	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>u</sup>	R <sup>5</sup>	H-2	H-3	H-4	H-5	2H-6	OAc
IIIIIIe) <sup>d</sup>	8,88dd,a	3,44s	4,83d	7,83d	4,20c,	4,13c	3,45sx	5,26t	4,98t	3,90-4,40m		2,04s
	J <sub>NH,2</sub> <sup>~10</sup>	J <sub>1,2</sub> <sup>3,4</sup>	J <sub>NH,1</sub> <sup>14,0</sup>	J <sub>NH,1</sub> <sup>14,0</sup>	1,28t	1,22t	J <sub>1,2</sub> <sup>3,4</sup>	J <sub>2,3</sub> <sup>~J</sup> <sub>3,4</sub> <sup>~</sup>	J <sub>3,4</sub> <sup>~J</sup> <sub>4,5</sub>			1,98s;1,96s
	J <sub>NH,1</sub> <sup>14,0</sup>				J 7,5	J <sub>NH,2</sub> <sup>~J</sup> <sub>2,3</sub> <sup>~10</sup>		~10	~10			
IF)	8,99dd,a		4,85d	7,96d	4,12c,	4,01c,						
	J <sub>NH,2</sub> <sup>~6,5</sup>		J <sub>1,2</sub> <sup>2,8</sup>	J <sub>NH,1</sub> <sup>14,6</sup>	1,22t	1,19t						
	J <sub>NH,1</sub> <sup>14,6</sup>											
IIIF)	8,98dd,a	4,25c,	4,98d	7,88d	4,25c,	4,19c	3,52sx	5,36t	5,04t			2,12s
	J <sub>NH,2</sub> <sup>~9</sup>	1,37t	J <sub>1,2</sub> <sup>3,3</sup>	J <sub>NH,1</sub> <sup>14,0</sup>	1,37t	1,32t	J <sub>1,2</sub> <sup>3,4</sup>	J <sub>2,3</sub> <sup>~J</sup> <sub>3,4</sub> <sup>~</sup>	J <sub>3,4</sub> <sup>~J</sup> <sub>4,5</sub>			2,06s;2,05s
	J <sub>NH,1</sub> <sup>14,0</sup>	J 7,3			J 7,3	J <sub>NH,2</sub> <sup>~J</sup> <sub>2,3</sub> <sup>~10</sup>		~10	~10			
IIIG) <sup>f</sup>	9,02dd,a	4,35d	3,53s	7,93d	4,25c,	4,18c,	3,30c	5,17t	5,08t	3,70oc	4,33c,	2,10s
	J <sub>NH,2</sub> <sup>~9</sup>	J <sub>1,2</sub> <sup>8,1</sup>		J <sub>NH,1</sub> <sup>14,0</sup>	1,34t	1,28t	J <sub>NH,2</sub> <sup>~9</sup>	J <sub>2,3</sub> <sup>~J</sup> <sub>3,4</sub> <sup>~</sup>	J <sub>3,4</sub> <sup>~J</sup> <sub>4,5</sub>	J <sub>4,5</sub> <sup>9,6</sup>	J <sub>5,6</sub> <sup>4,41</sup>	2,04s;2,03s
	J <sub>NH,1</sub> <sup>14,0</sup>				J 7,5	J <sub>1,2</sub> <sup>8,1</sup>	J <sub>1,2</sub> <sup>8,1</sup>	~9,93	~9,60	J <sub>5,6</sub> <sup>4,41</sup>	J <sub>6,6</sub> <sup>1-12,5</sup>	
						J <sub>2,3</sub> <sup>~10</sup>				J <sub>5,6</sub> <sup>1,2,57</sup>	J <sub>5,6</sub> <sup>1,2,578</sup>	
										J <sub>6,6</sub> <sup>1-12,5</sup>		

<sup>a</sup> A 60 MHz a no ser que se indique otra cosa. <sup>b</sup> Los compuestos (XLIII) se examinaron en DMSO-d<sub>6</sub> y los compuestos (XLVIII) en CHCl<sub>3</sub>-d.

<sup>c</sup> Abreviaturas: a, ancha; c, cuadruplete; d, doblete; dd, doblete; m, multiplete; oc, octuplete; s, singulete. <sup>d</sup> A 100 MHz.

<sup>e</sup> A 90 MHz. <sup>f</sup> A 270 MHz.

sustituyente en el nitrógeno. En los enaminoglicósidos (XLII) la única señal debida a protones del anillo del azúcar localizable fué la del protón anomérico (H-1); del espaciado ( $J_{1,2}$ ) de esta señal doblete se dedujo la configuración anomérica. En los acetatos (XLVIII), por el contrario, se pudieron asignar las señales de todos, o casi todos, los protones del anillo piranósico. Curiosamente en muchos casos (compuestos XLVIIIc, XLVIIIId, XLVIIIIf) los espectros tomados a 60 MHz se pudieron interpretar casi en primera aproximación; en los otros casos se requirieron frecuencias más altas. Como ejemplos representativos vamos a discutir con algún detalle los espectros de la cetona (XLVIIIb) y de los diésteres (XLVIIIa), (XLVIIId) y (XLVIIIg).

En el espectro de (XLVIIIb) (Figura 9) en  $\text{CDCl}_3$  tomado a 100 MHz aparecen, por un lado, las señales de la agrupación de enaminona y, por otro, las debidas al anillo de azúcar. Las señales del grupo de enaminona son: el doblete ( $J_{\text{NH},2} \sim 10$  Hz) ancho a campo bajo ( $\delta 11,26$  p.p.m.) debido al grupo NH enlazado intramolecularmente; los multipletes complejos a  $\delta 7,9$  y  $7,2$  p.p.m. son debidos al fenilo de un grupo benzoílo; el singulete, algo ensanchado ( $\delta$  acoplamiento a larga distancia con el  $\text{CH}_3$  en C-1') a  $\delta 5,62$  p.p.m. es debido al protón olefínico y el singulete a  $\delta 2,06$  p.p.m. (superpuesto a otro singulete con aproximadamente el mismo valor de  $\delta$  debido a uno de los grupos acetilo; intensidad total de la señal 6H) es debido a los protones del Me-C=. Las señales de los protones del anillo de azúcar son: el doblete con espaciado  $J_{1,2} 3,4$  Hz a  $\delta 4,77$  p.p.m. asignado

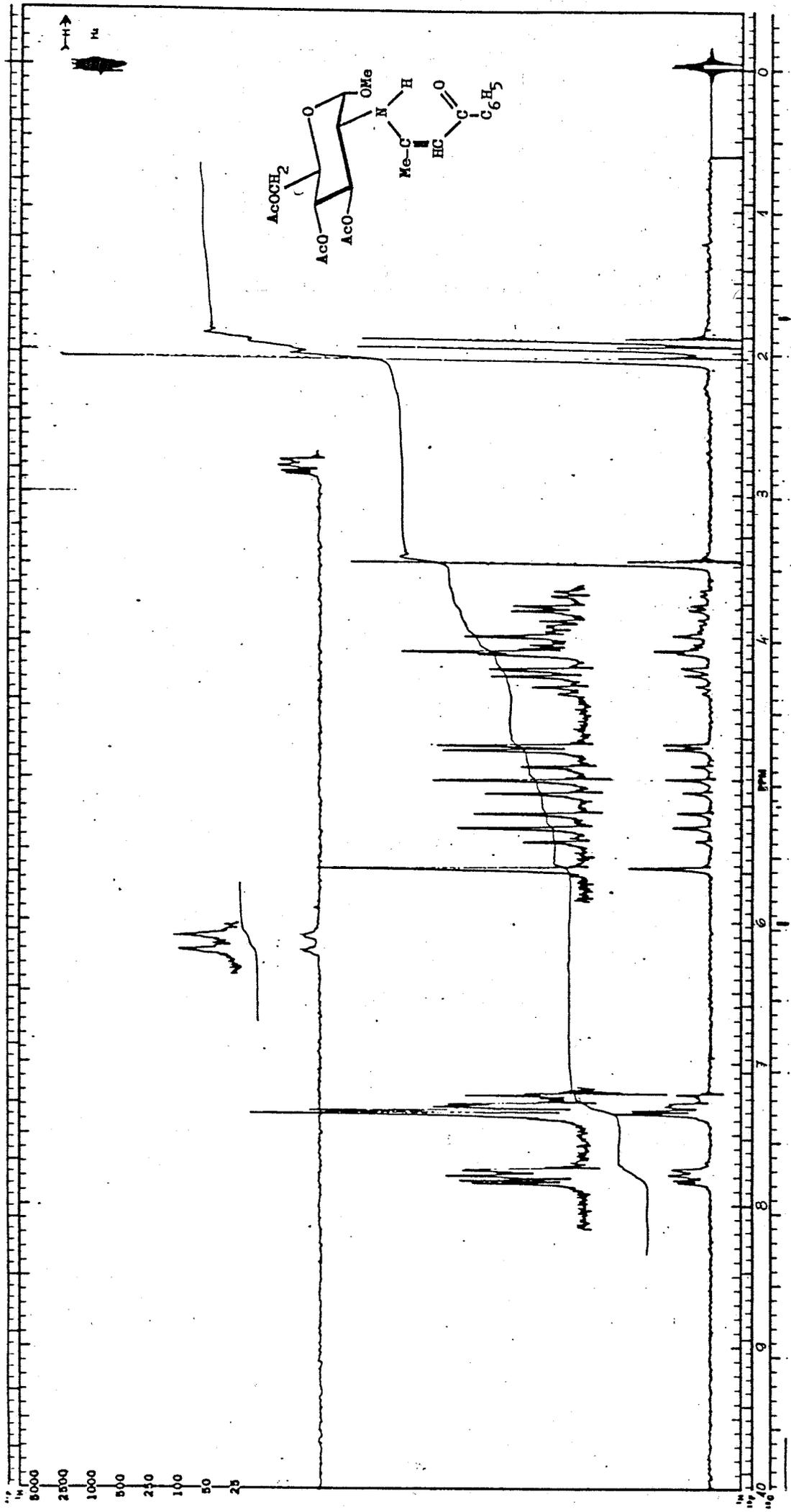


Fig. 9.- Espectro de  $\text{H}^1$ -R.M.N. a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-{Z-(2-benzoil-1-metilvinil) amino}-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosido.

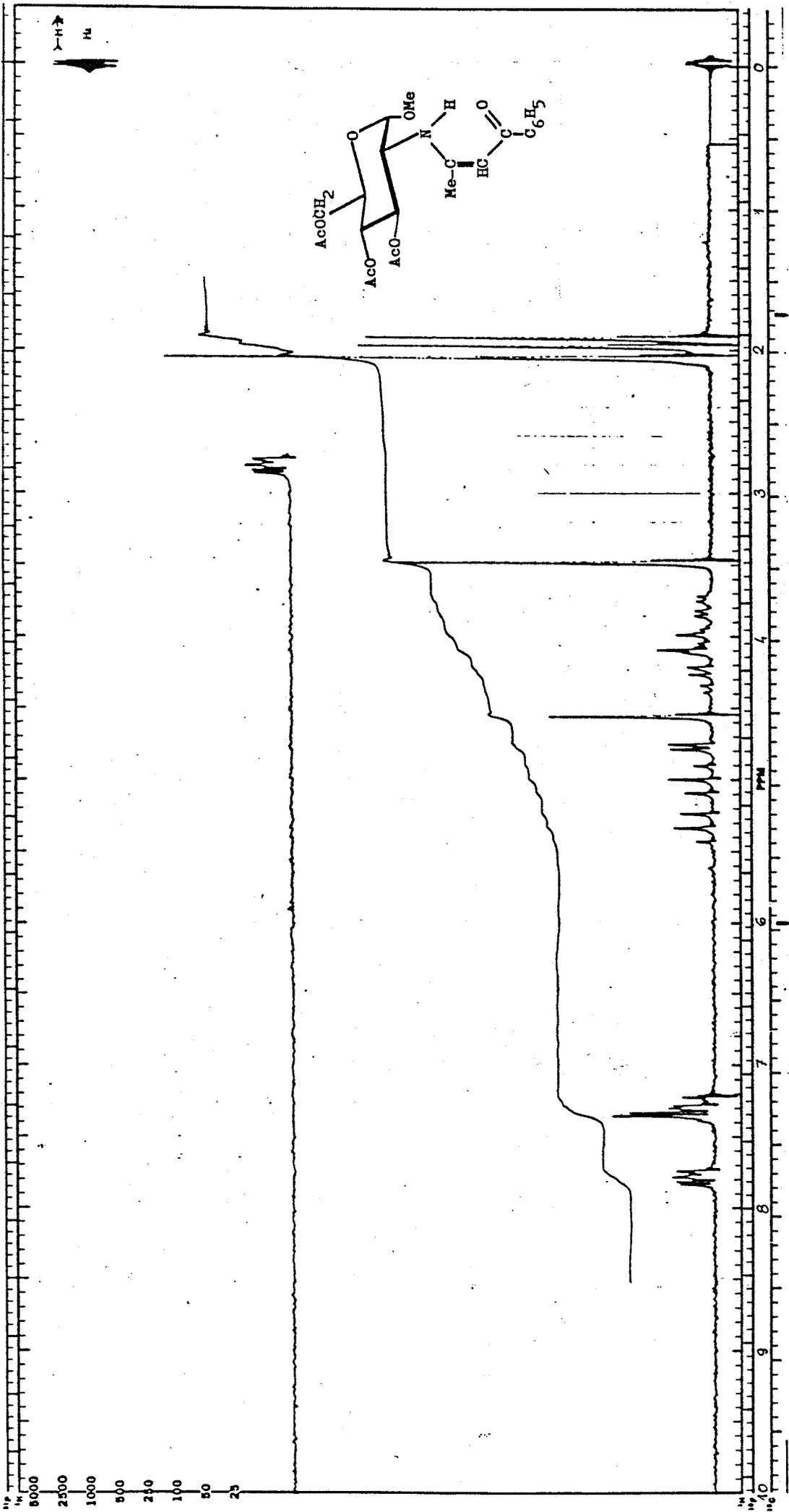


Fig.10.- Espectro de H<sup>1</sup>-R.M.N. a 100 MHz en CDCl<sub>3</sub>/D<sub>2</sub>O del metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-{Z-(2-benzoil-1-metilvinil)amino}-2-desoxi-α-D-glucopiranosido.

al protón anomérico H-1; el sextuplete ( $J_{1,2} \sim J_{2,3} \sim J_{NH,2} \sim 10$  Hz) a  $\delta$  3,79 p.p.m. proviene del H-2; los tripletes a 5,34 p.p.m. ( $J_{2,3} \sim J_{3,4} \sim 10$  Hz) y 4,90 p.p.m. ( $J_{3,4} \sim J_{4,5} \sim 10$  Hz) son debidos a los protones H-3 y H-4, respectivamente. Las señales del H-5 y los dos H-6 aparecen superpuestas parcialmente formando un multiplete en la posición esperada ( $\delta$  3,9-4,4 p.p.m.). El grupo -OMe da el singulete a  $\delta$  3,48 p.p.m. y los tres grupos -OAc los singuletes a  $\delta$  2,06 (que incluye también la señal del =C-Me antes mencionada), 1,96 y 1,50 p.p.m. Al tratar la muestra con óxido de deuterio se produce el intercambio  $NH \rightarrow ND$  lo que hace que en el espectro desaparezca la señal del NH, y que el sextuplete debido al H-2 se convierta en un doble doblete ( $J_{1,2}$  y  $J_{2,3}$ ) (Figura 10).

El espectro a 60 MHz del diéster (XLIId) en solución de dimetilsulfóxido- $d_6$  aparece en la Figura 11. Las señales que se pueden asignar de manera inmediata son el doble doblete ( $J_{NH,2} \sim 7$  Hz y  $J_{NH,=CH} 14,6$  Hz) ancho a campo bajo ( $\delta$  9,10 p.p.m.) debido al NH enlazado intramolecularmente, el doblete ( $J_{NH,=CH} 14,6$  Hz) a  $\delta$  8,02 p.p.m. debido al protón olefínico, los dos singuletes, cada uno de intensidad 3H a  $\delta$  3,59 y 3,64 p.p.m. debidos a los dos grupos  $CO_2Me$  no equivalentes, y el singulete de intensidad 3H a  $\delta$  3,33 p.p.m. correspondiente al metilo OMe glucosídico. El resto del espectro es un complejo conjunto de multipletes debido a los OH y a los protones de la hexapiranososa. Al tratar con óxido de deuterio (Figura 12) se intercambian los hidrógenos de los grupos OH y, lentamente, el del grupo NH por deuterio; desapa

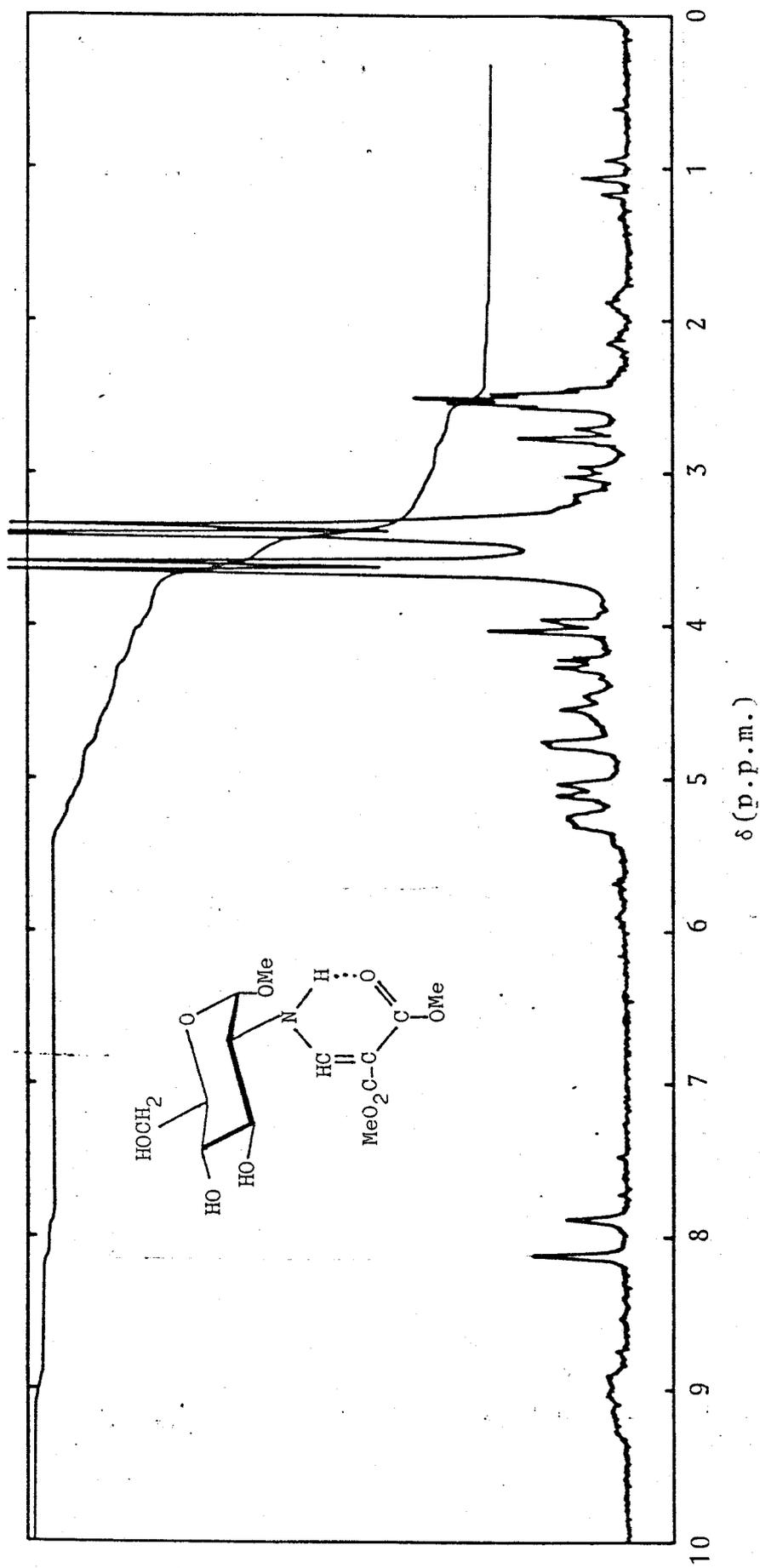


Fig. 11.- Espectro de H<sup>1</sup>-R.M.N. a 60 MHz en DMSO de metil 2-deoxi-2-((2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino)- $\alpha$ -D-glucopiranosido

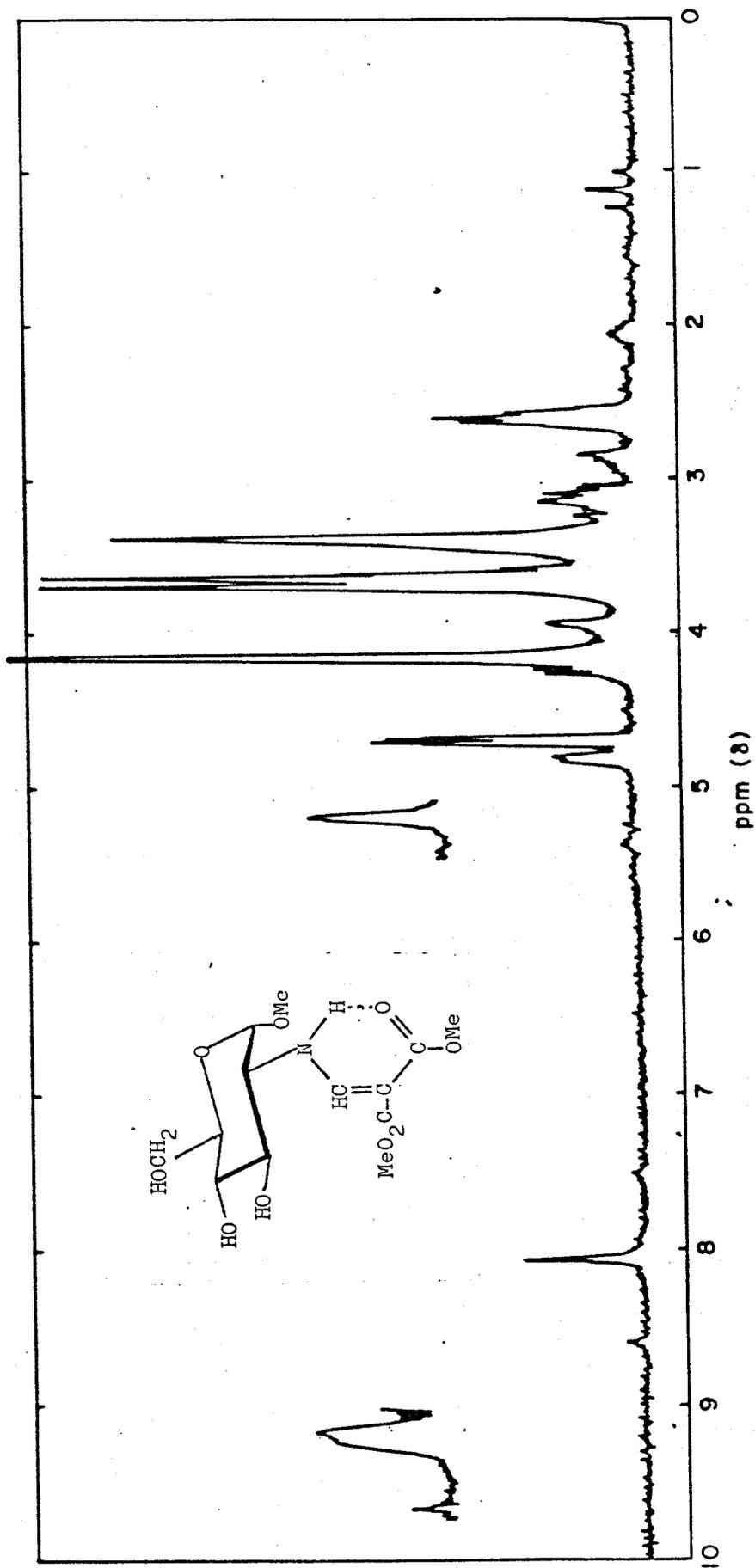
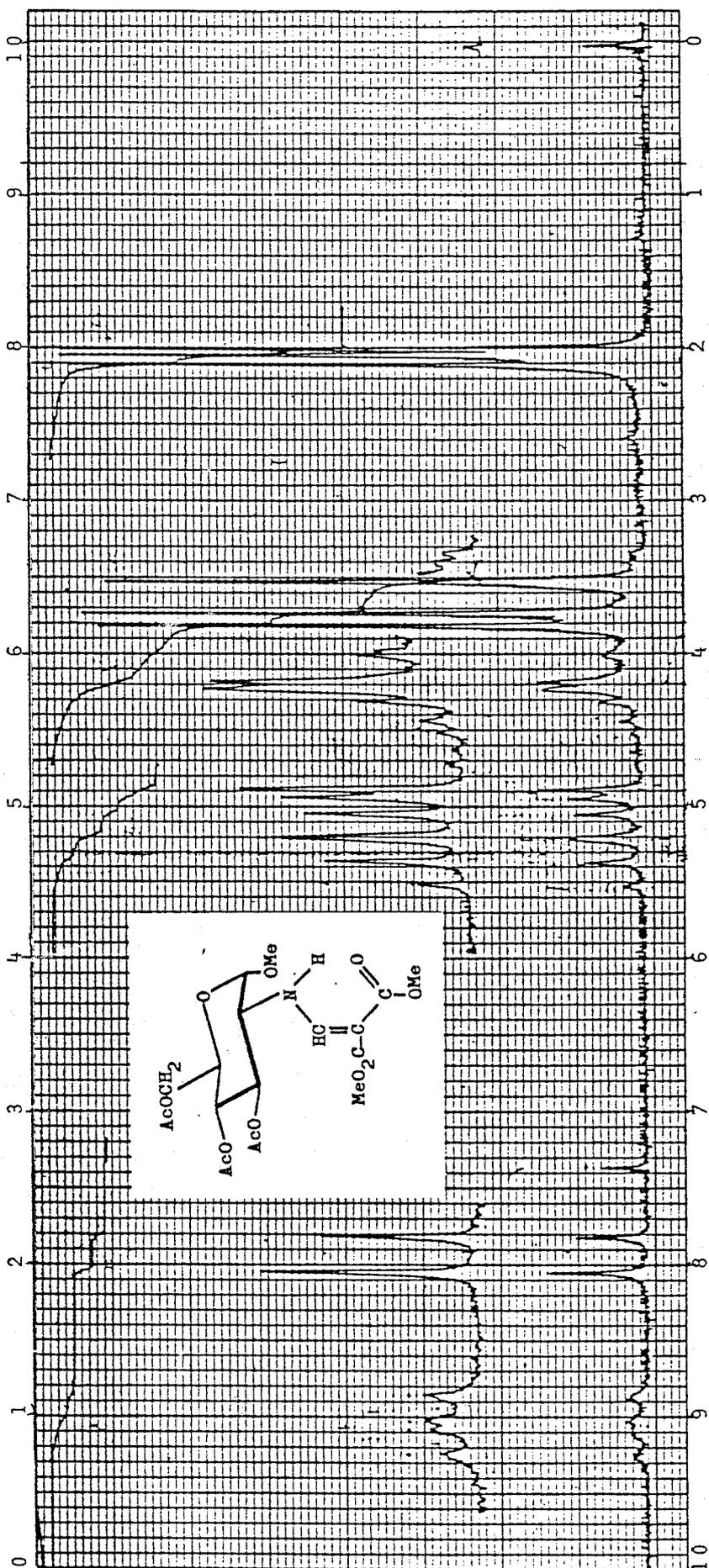


Fig.12.- Espectro de H<sup>1</sup>-R.M.N. a 60 MHz en DMSO/D<sub>2</sub>O de metil 2-desoxi-2-((2,2-dimetoxicar**onil**-vinil)amino)-α-D-glucopiranosido.

recen entonces gradualmente las señales del NH y los OH, la del protón olefínico colapsa a un singulete y la del protón anomérico H-1 queda claramente visible como un doblete ( $J_{1,2}$  2,7, configuración anomérica  $\alpha$ ) a  $\delta$  4,76 p.p.m.; los restantes protones del azúcar quedan a campo más alto.

Los espectros del diéster metílico acetilado (XLVIIIId) en disolución de  $\text{CDCl}_3$  a 60 MHz y 360 MHz se presentan en las Figuras 13 y 14, respectivamente. Las señales de la agrupación (2,2 dimetoxicarbonil)amino se asignan de manera inmediata: el doblete ( $J_{\text{NH},2}$  8,1 Hz,  $J_{=\text{CH},\text{NH}}$  13,9 Hz) de intensidad 1H a  $\delta$  9.06 p.p.m. corresponde al NH que la tado; el doblete ( $J_{=\text{CH},\text{NH}}$  13,9 Hz) de intensidad 1H a  $\delta$  7,93 p.p.m. es debido al protón olefínico; los dos singuletes, de intensidad 3H cada uno, a  $\delta$  3,80 y  $\delta$  3,71 p.p.m. son debidos a los dos grupos  $\text{CO}_2\text{Me}$  no equivalentes. El singulete de intensidad 3H a  $\delta$  3,50 p.p.m. proviene del OMe glicosídico y los tres singuletes, de intensidad 3H cada uno, a  $\delta$  2,10, 2,03 y 1,99 p.p.m., son debidos a los tres grupos acetoxilos. Los protones del azúcar aparecen entre  $\delta$  3,4 y 5,6 p.p.m. En el espectro a 360 MHz todos estos protones aparecen claramente diferenciados y la interpretación es posible en primer orden: H-3 y H-4 salen como se dos tripletes a  $\delta$  5,32 p.p.m. ( $J_{2,3} = J_{3,4} = 9,9$  Hz) y  $\delta$  5,05 p.p.m. ( $J_{3,4} = J_{4,5} = 9,9$  Hz) cada uno de intensidad 1H; el protón anomérico H-1 da lugar al do blete ( $J_{1,2}$  3,5 Hz), de intensidad 1H, a  $\delta$  4,89 p.p.m.; los protones H-6, H-6' y H-5 dan lugar al esperado sistema ABX perfectamente resuelto siendo H-6 el do



$\delta$  (p.p.m.)

Fig.13.- Espectro de  $^1\text{H}$ -R.M.N. a 60 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(2,2-dimetoxicarbonil-vinil)amino]- $\alpha$ -D-glucopiranosido.

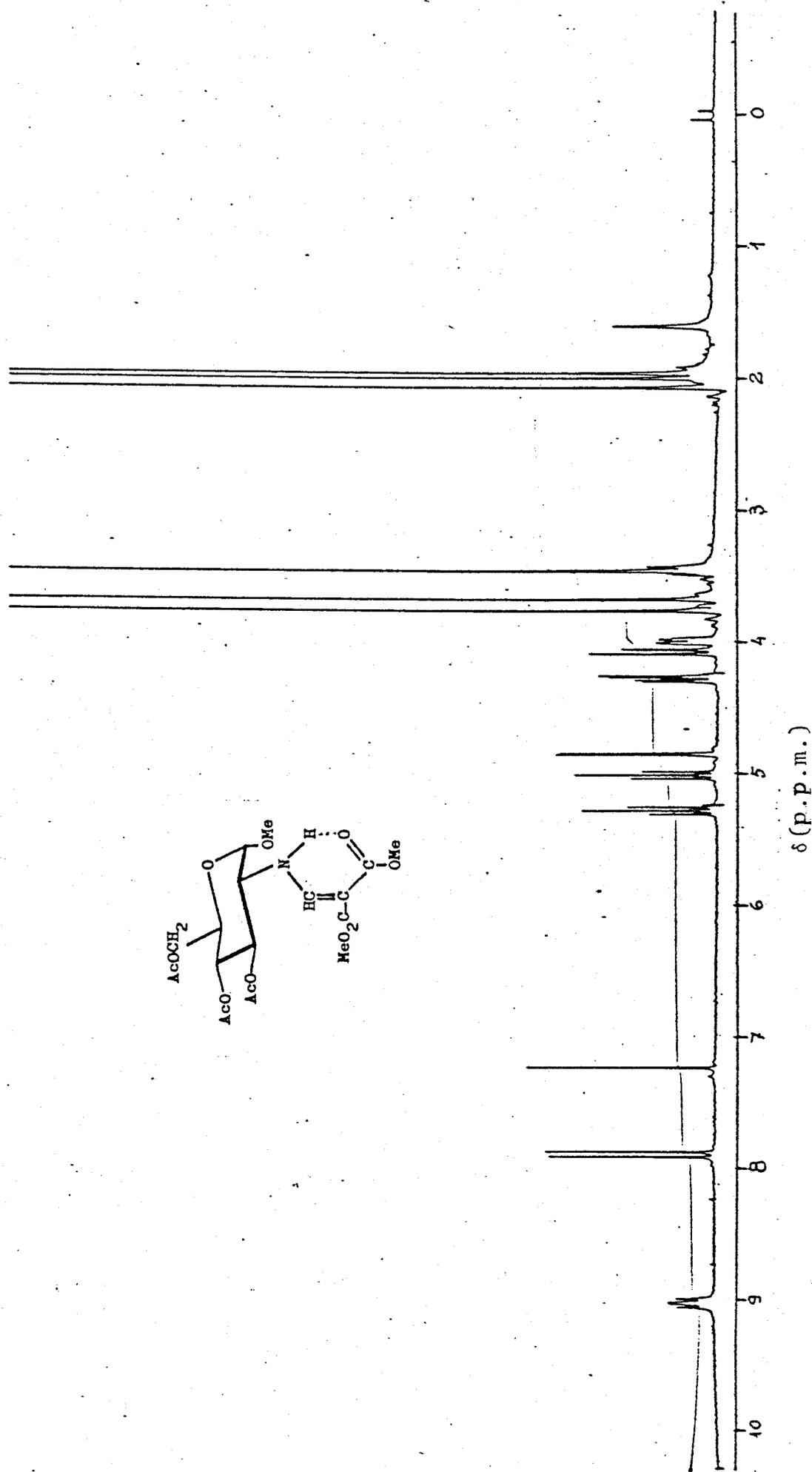


Fig. 14.- Espectro de  $^1\text{H-R.M.N.}$  a 360 MHz, en  $\text{CDCl}_3$  del metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-deoxi-2-[(2,2-dimetoxicarbonil-vinil)amino]- $\alpha$ -D-glucopiranosido.

ble doblete ( $J_{6,6}$ , -12,3 Hz;  $J_{5,6}$  4,5 Hz), de intensidad 1H, a  $\delta$  4,32 p.p.m., H-6' el doble doblete ( $J_{6,6}$ , -12,3 Hz,  $J_{5,6}$ , 2,1 Hz), de intensidad 1H, a  $\delta$  4,11 p.p.m., y H-5 el octuplete (doble de doblete de doblete;  $J_{4,5}$  9,9 Hz,  $J_{5,6}$  4,5 Hz y  $J_{5,6}$ , 2,1 Hz), de intensidad 1H, a  $\delta$  4,03 p.p.m.; la señal del H-2, aparentemente un sextuplete ( $J_{1,2}$  3,5 Hz,  $J_{2,3}$  9,9 Hz y  $J_{NH,2}$  8,1 Hz), aparece a  $\delta$  3,49 p.p.m. con las dos ramas centrales solapadas por el singulete del OMe. El registro con escala expandida de esta porción del espectro aparece en la Figura 15. En el espectro a 60 MHz (Figura 13, los triplete de H-3 y H-4 tienen una rama en común, y el doblete del H-1 pisa el triplete del H-4. Las asignaciones se comprobaron por deutерación del NH y por doble resonancia irradiando NH, H-1 y H-2, consecutivamente, como se ha indicado anteriormente en las enaminonas.

El espectro del metil enaminoglicósido (XLVIIIg) de la configuración anomérica  $\beta$  en solución de  $CDCl_3$  sólo se pudo interpretar en primer orden cuando se obtuvo a 270 MHz (Figura 16). Las señales debidas a los grupos NH ( $\delta$  9,02 p.p.m. doble doblete,  $J_{NH,2}$  9 y  $J_{NH,=CH}$  14,0 Hz), metino olefínico =CH ( $\delta$  7,93 p.p.m., doblete,  $J_{NH,=CH}$  14,0 Hz), OMe glicosídico ( $\delta$  3,53 singulete) y los tres grupos OAc ( $\delta$  2,10, 2,04 y 2,03 p.p.m., singulete) se asignan con gran facilidad. Los protones H-3 y H-4 aparecen nuevamente como señales triplete bastante próximos (5,17 p.p.m.,  $J_{2,3}$   $J_{3,4}$  10 Hz, y 5,08 p.p.m.,  $J_{3,4}$   $J_{4,5}$  10 Hz) pero claramente diferenciados. Entre 3,7 y 4,37 p.p.m. aparece un conjunto de señales parcialmente superpuestas con intensidad total 7H,

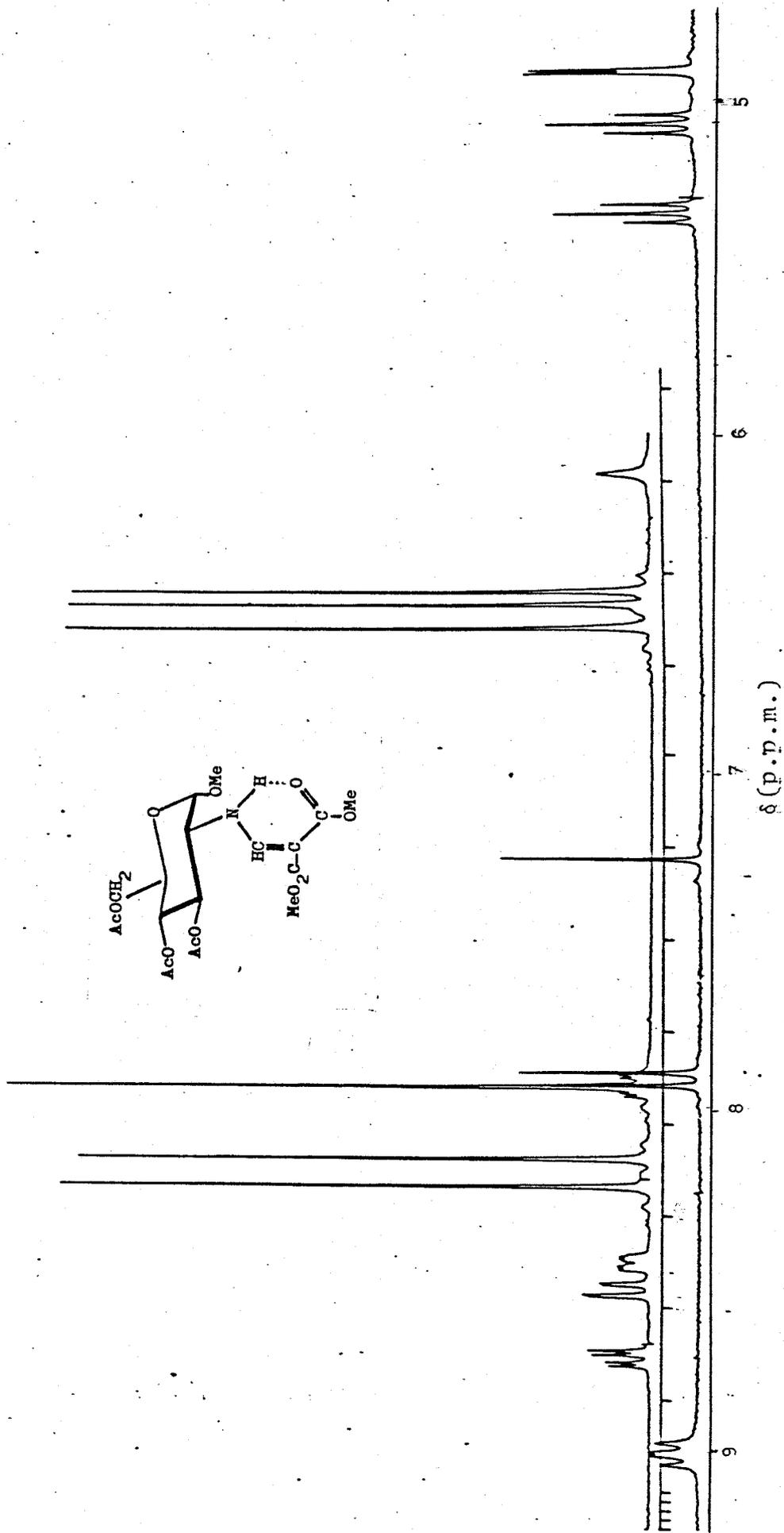


Fig. 15.- Espectro de  $\text{H}^1$ -R.M.N. a 360 MHz (escala ampliada) en  $\text{CDCl}_3$  del metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-((2,2-dimetoxicarbonil-vinil)amino)- $\alpha$ -D-glucopiranosido.

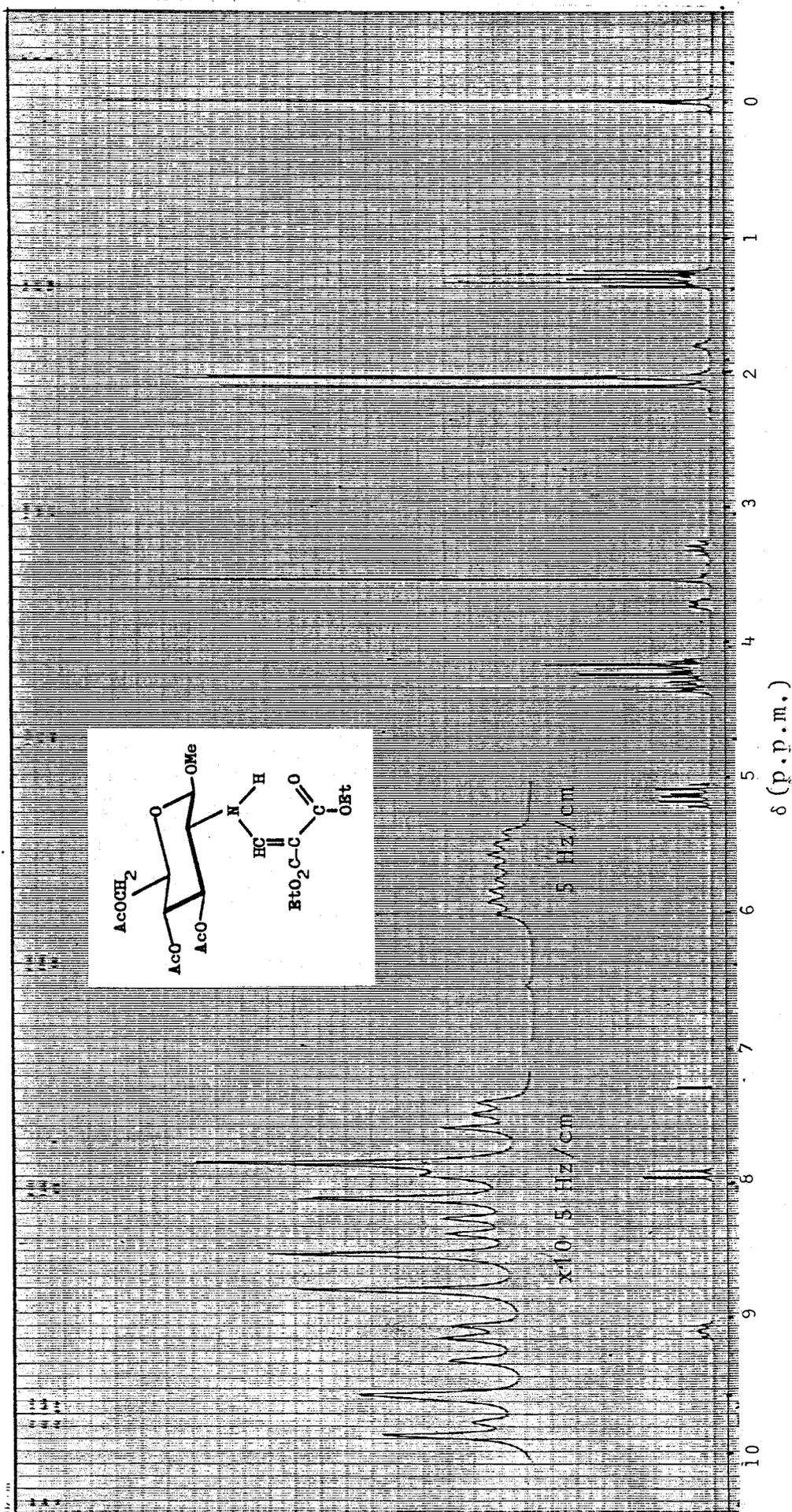
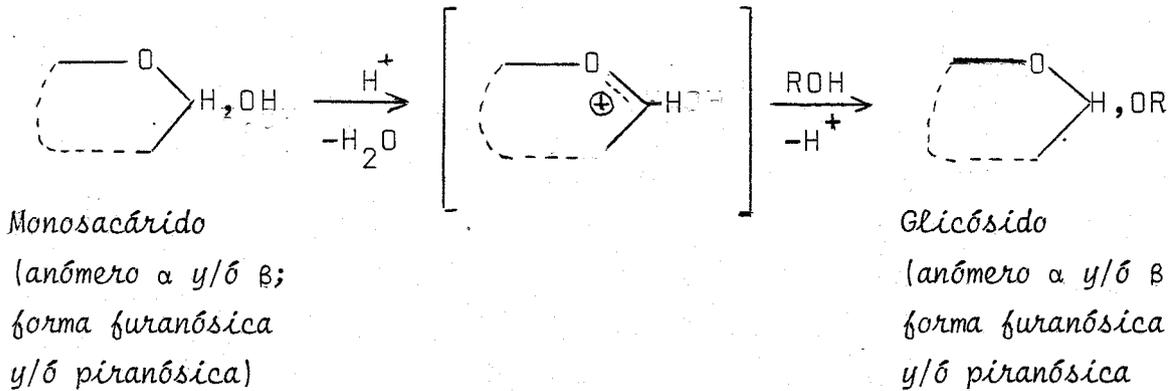


Fig. 16.- Espectro de  $\text{H}^1$ -R.M.N. a 270 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-deoxi-2-((2,2-dietoxicarbonil-vinil)amino)- $\beta$ -D-glucopiranosido.

cuyo examen y consideración cuidadosa a escala ampliada permite concluir que está compuesto de: un doblete ( $J_{1,2}$  8,1 Hz, configuración  $\beta$ ) a  $\delta$  4,35 p.p.m. debido al protón anomérico H-1; un doble doble te ( $J_{6,6}$  -12,5 Hz y  $J_{5,6}$  4,41 Hz) a  $\delta$  4,33 p.p.m. debido a uno de los H-6 (la rama segunda de este do ble doblete está solapada por el doblete del H-1); un segundo doble doble te ( $J_{6,6}$  -12,5 Hz y  $J_{5,6}$  2,57 Hz) a  $\delta$  4,15 p.p.m. debida al otro H-6 (la ra ma segunda de este doble doblete está solapada por una de las ramas centrales del cuadruplete metilé nico de uno de los grupos  $\text{CO}_2\text{Et}$  que se indica a con tinuación) y los dos cuadrupletes ( $J$  7,5 Hz) a  $\delta$  4,25 y 4,18 p.p.m. debido a los metilenos de los dos gru pos  $\text{CO}_2\text{Et}$ . El H-5 aparece claramente destacado como un octuplete ( $J_{4,5}$  9,6 Hz,  $J_{5,6}$  4,41 Hz y  $J_{5,6}$  2,57 Hz; véase la señal ampliada) a  $\delta$  3,70 y el H-2 como un cuadruplete ( $J_{\text{NH},2}$  9,0 Hz,  $J_{1,2}$  8,1 Hz y  $J_{2,3}$  10 Hz) a 3,30 p.p.m. El multiplete a campo más alto es tá formado por dos tripletes ( $J$  7,5 Hz)  $\delta$  1,34 y 1,28 p.p.m. debido a los metilos de los grupos  $\text{CO}_2\text{Et}$ .

2.3 Reacciones de glicosidación de Fischer de enaminas de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa.

Es bien conocido que los monosacáridos reaccionan con los alcoholes en presencia de catalizadores ácidos para dar glicósidos.<sup>27</sup> Esta es la llamada reacción de "glicosidación de Fischer" o "reacción de Fischer" que permite obtener con facilidad glicósidos de alcoholes sencillos y que, en términos genéricos, se puede formular como sigue:

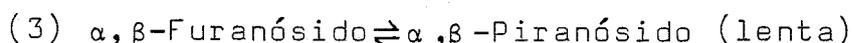
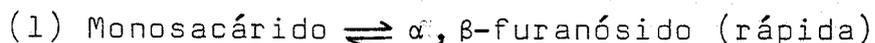


En la práctica habitual la reacción se lleva a cabo tratando una suspensión o solución del azúcar en alcohol con cloruro de hidrógeno (0,7 al 5%) en frío o en caliente según el isómero particular del glicósido que se desee obtener. También se puede usar como catalizador una resina cambiadora de ión en su forma ácida<sup>28</sup> que se separa fácilmente de la mezcla de reacción una vez terminada ésta.

La cinética de la reacción de Fischer ha sido estudiada por varios autores<sup>29</sup> con vista a obtener información sobre su mecanismo. Aunque no se ha llegado a una formulación mecanística precisa, los resultados de estos estudios han permitido sentar

las siguientes conclusiones de interés en el contexto de la presente investigación:

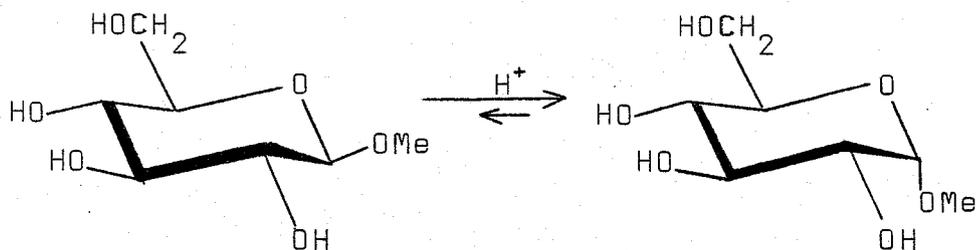
a) La reacción de glicosidación de Fischer es un proceso complejo en el que participan cuatro reacciones reversibles que compiten entre sí y que terminan en un equilibrio. Estas reacciones son:



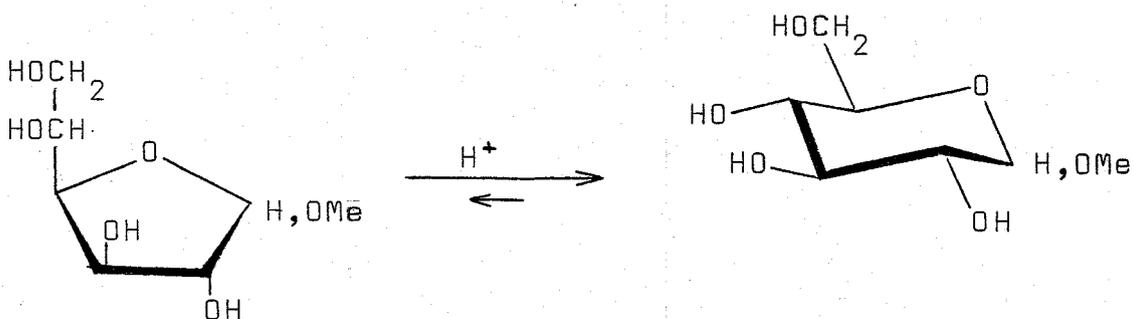
b) La composición de glicósidos en el equilibrio está determinada en cada monosacárido por las estabilidades relativas de los cuatro glicósidos. Para las aldosas no sustituidas, las formas piranósicas se encuentran en proporción mucho más alta que las furanósicas, y para las aldohexosas más comunes las formas  $\alpha$ -piranósicas son más estables que las  $\beta$ -piranósicas. Por ejemplo, en el caso de la D-glucosa la composición porcentual del equilibrio de los metil D-glicósidos en metanol a 35° es la siguiente:  $\alpha$ -furanósido, 0,6;  $\beta$ -furanósido, 0,9 (total de los furanósidos, 1,5);  $\alpha$ -piranósido, 66;  $\beta$ -piranósido, 32,5 (total de piranósidos, 98,5).<sup>30</sup> Usualmente el (los) isómero (s) predominante (s) en el equilibrio se aísla (n) con facilidad en forma cristalina como ocurre con el metil  $\alpha$ -D-glucopiranósido en la metanólisis de la D-glucosa.

c) Los factores que determinan las estabilidades termodinámicas de los glicósidos- y,

por consiguiente, la posición del equilibrio- son de tipo estérico y polares similares a los que determinan las diferentes formas de las aldosas presentes en los equilibrios de sus soluciones acuosas. Por ejemplo, en el caso de los D-glucósidos, los D-glucopiranosídeos son las formas más estables porque pueden adoptar la conformación  ${}^4C_1$  en que los sustituyentes en los carbonos C-2 a C-5 están todos dispuestos ecuatorialmente, y la forma anomérica  $\alpha$  es más estable que la  $\beta$  en virtud del efecto anomérico que actúa sobre el grupo metoxilo en metanol que es más fuerte (aproximadamente en  $0,8 \text{ Kcal mol}^{-1}$ ) que el que experimenta el grupo hidroxilo en agua:

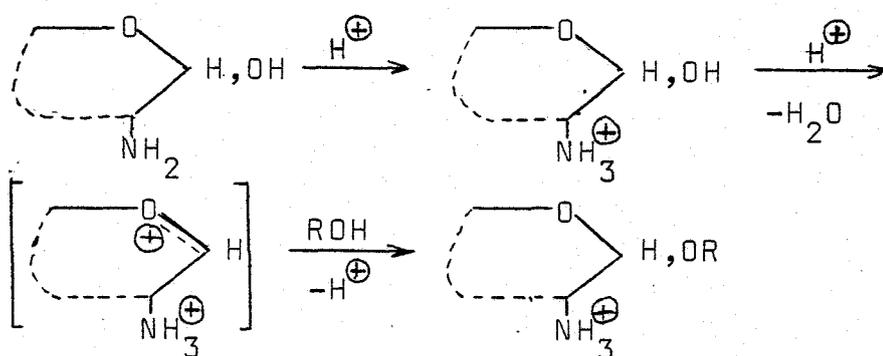


Los D-glucofuranósidos son menos estables debido a la interacción cis desestabilizante entre OH en C-3 y el sustituyente en C-4:



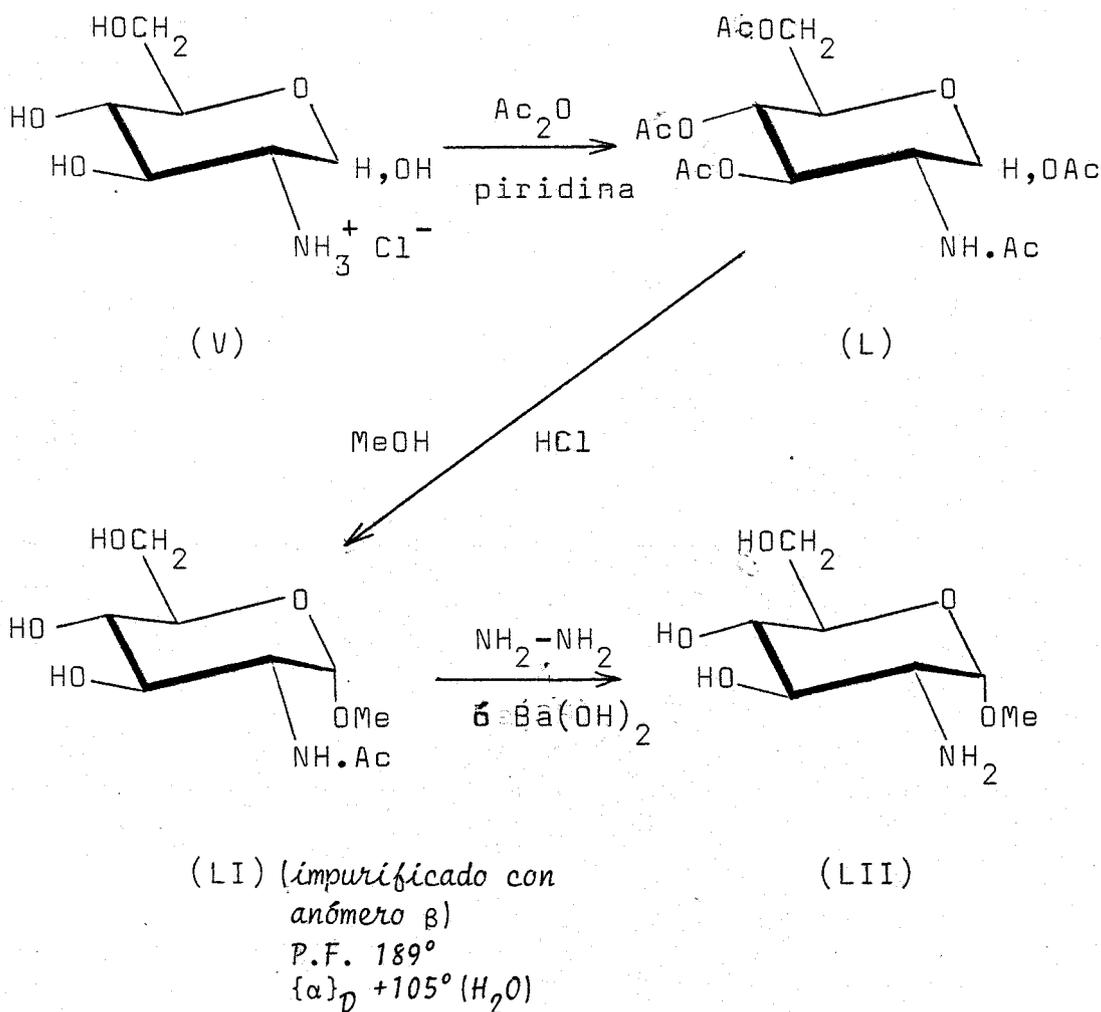
Lo anterior justifica la práctica experimental común que consiste en calentar durante un período de tiempo prolongado la mezcla de reacción cuando se desea obtener los productos del control termodinámico de la reacción (usualmente los piranósidos) y usar condiciones más suaves (temperaturas bajas, tiempos de reacción cortos, menor concentración de ácido) cuando se intenta obtener mezclas ricas en furanósidos.

En el caso de las 2-amino-2-desoxialdosas la formación de glicósidos presenta problemas adicionales debido a la presencia de la función amino. En la mezcla ácido-alcohol el aminoazúcar está protonado, y el grupo  $\text{-NH}_3^+$  impide por un efecto electrostático, la aproximación de otro reactivo catiónico al centro glicosídico contiguo:



En consecuencia, la reacción de Fischer no tiene lugar. La dificultad se puede vencer modificando la basicidad del grupo amino por acilación. De esta manera, Mogridge y Neuberger<sup>31</sup> obtuvieron el metil 2-acetamido-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranósido (LI) partiendo de la mezcla anomérica  $\alpha, \beta$  de la 2-acetamido-1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-desoxi-D-glucopiranososa (L) por tratamiento con cloruro de hidrógeno al 2,2% en metanol a 65°. El

acetil derivado (L) fué obtenido por acetilación ( $\text{Ac}_2\text{O}$ , piridina) del clorhidrato de 2-amino-2-deoxi-D-glucosa (V), y el rendimiento global del acetamido glicósido (LI) calculado a partir de (V) es del 76%. Sin embargo, Kuhn y colaboradores<sup>32</sup> han

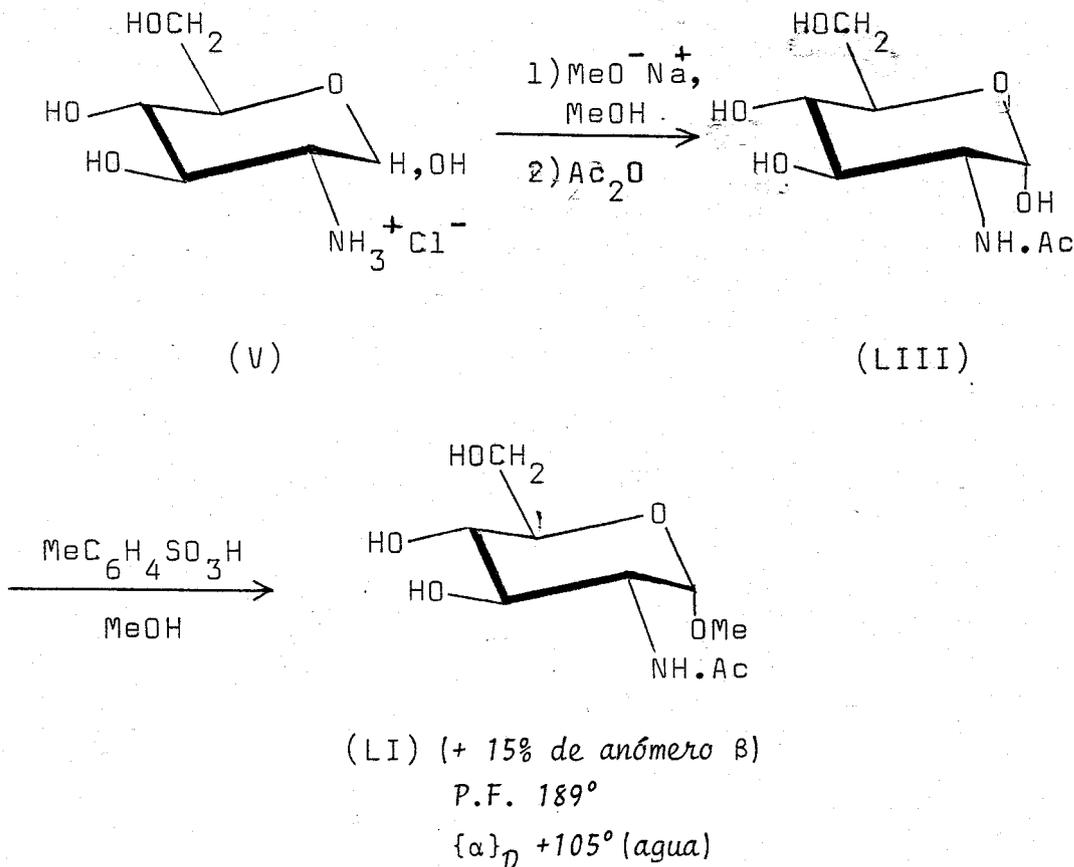


mostrado que el producto así obtenido {P.F. 189° y  $[\alpha]_D 105^\circ$ } todavía contiene un 15% del anómero  $\beta$ ; el preparado puro sólo se consigue, con rendimiento mucho más bajo, acetilando este producto impuro, cristalizando repetidamente la mezcla de los triacetatos así obtenida hasta obtener el metil-2-acetamido-3,4,6-tri-O-acetil- $\alpha$ -D-glucopiranosido puro, y finalmen

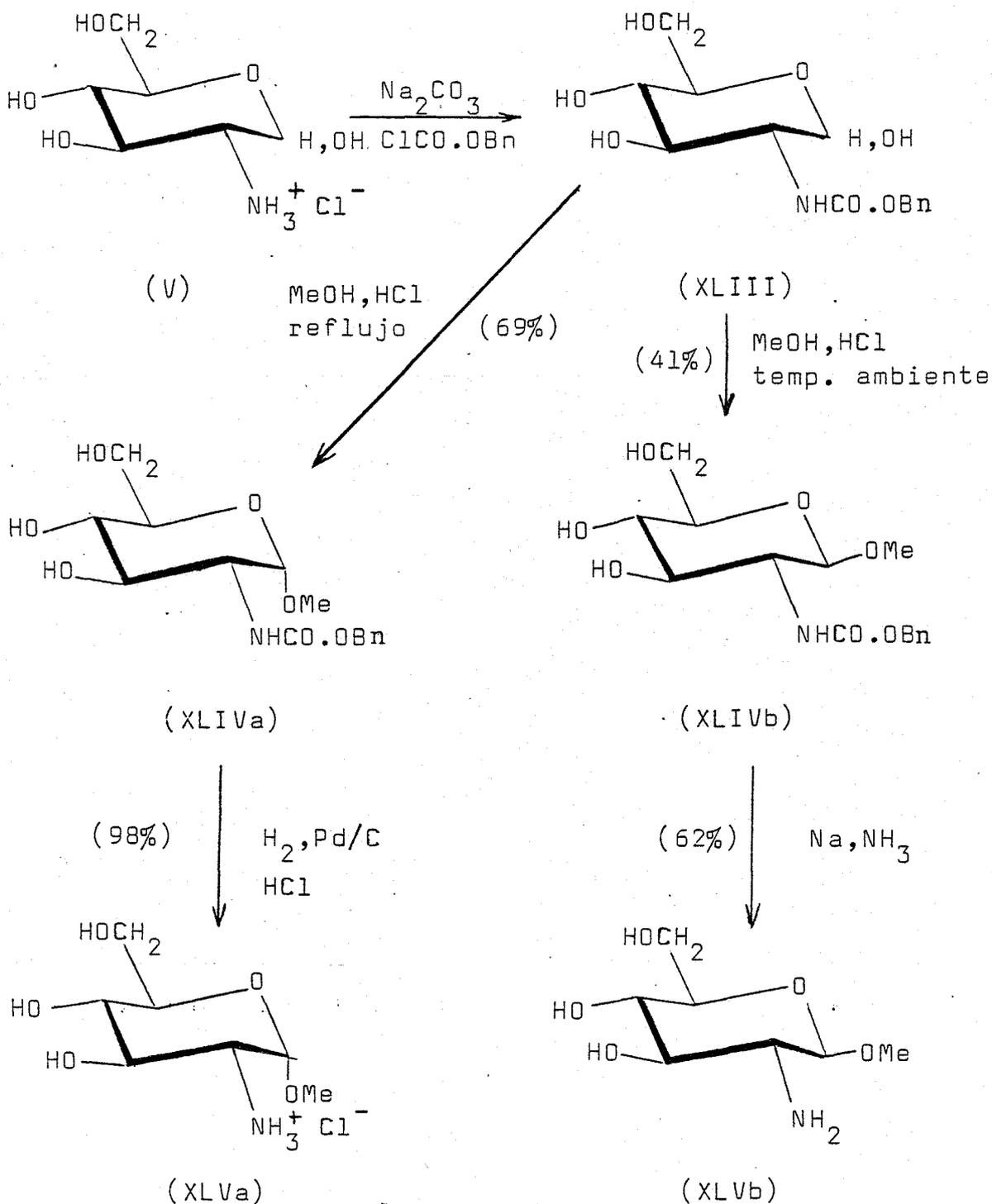
te D-desacetilando esta última sustancia con amoníaco. El glicósido (LI) puro tiene P.F. 187-188° y  $\{\alpha\}_D +131^\circ$ .

A la misma mezcla de (LI) con el 15% de su anómero  $\beta$  se puede llegar con un rendimiento del 50% por el procedimiento descrito por Freudenberg, y colaboradores<sup>33</sup> consistente en calentar la 2-acetamido-2-desoxi-D-glucosa (LIII) en metanol conteniendo ácido p-toluensulfónico. El acetamido derivado (LIII) se obtiene<sup>34</sup> fácilmente (92 %) a partir del clorhidrato de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa (V) según se indica en el esquema siguiente:

Esquema 11

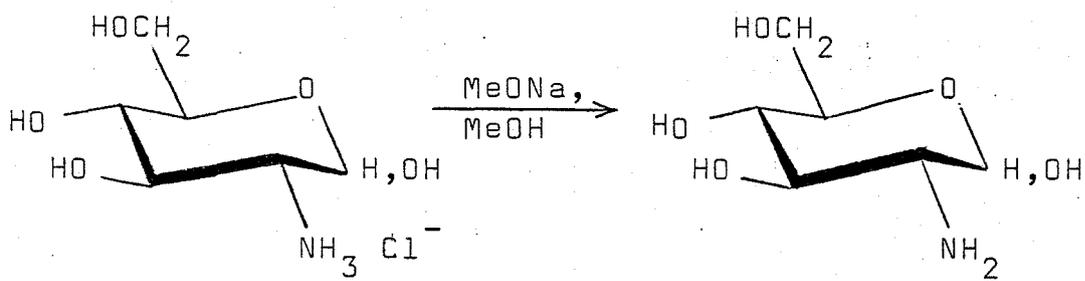


Actualmente se prefiere usar como grupo acilo protector el benzoxicarbonilo,  $C_6H_5-CH_2-O-C(=O)-$ , frecuentemente empleado en la química de péptidos. La 2-benzoxicarbonil-amino-2-desoxi-D-glucosa (XLIII) se obtiene con facilidad y buen rendimiento a partir del clorhidrato del aminoazúcar (V) comercial y clorofor<sub>m</sub>iato de bencilo en presencia de carbonato sódico.<sup>16</sup>



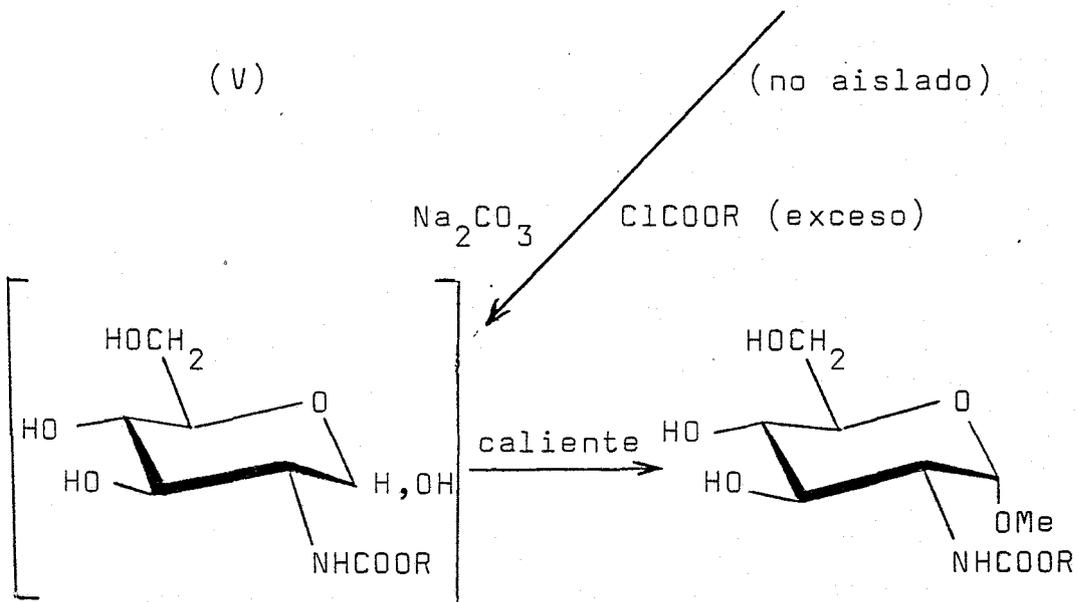
El tratamiento de (XLIII) con metanol conteniendo cloruro de hidrógeno (en caliente) da un 69% del metil 2-benzoxicarbonil-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosido (XLIVa).<sup>25,35</sup> El grupo protector se puede separar posteriormente por hidrogenólisis en presencia de carbón-paladio y obteniéndose el hidrocloruro del metil 2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosido (XLVa) con el 98% de rendimiento. Por otra parte la reacción de (XLIII) con metanol y cloruro de hidrógeno a temperatura ambiente da el 41% del N-benzoxicarbonilamino- $\beta$ -D-glucosamínido (XLIVb) del cual se obtiene (62%) el metil 2-amino-2-desoxi- $\beta$ -D-glucopiranosido (XLVb) por tratamiento con sodio y amoníaco líquido.<sup>25</sup>

Otros uretanos mixtos de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa, similares a (XLIII) se han usado en la síntesis de aminoglicósidos. Así la 2-desoxi-2-metoxicarbonilamino-D-glucosa (LIVa) y la 2-desoxi-2-etoxicarbonilamino-D-glucosa (LIVb), que se obtienen muy fácilmente tratando el hidrocloruro del aminoazúcar con el correspondiente clorocarbonato,<sup>36,37</sup> dan buenos rendimientos de los correspondientes metil  $\alpha$  o  $\beta$  glicósidos (LVa,b) y (LVIa,b) en el tratamiento con metanol/cloruro de hidrógeno en caliente o en frío. El uretano (LIVa,b) no requiere ser aislado y el procedimiento experimental se simplifica mucho usando un exceso del clorocarbonato que por una parte actúa produciendo la acilación y por otra generando por metanólisis el cloruro de hidrógeno que la reacción requiere, evitándose la manipulación con cloruro de hidrógeno gaseoso.<sup>38</sup>



(V)

(no aislado)



(LIVa): R = Me

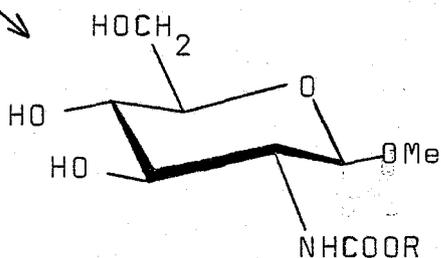
(LIVb): R = Et

(no aislado)

(LVa): R = Me

(LVb): R = Et

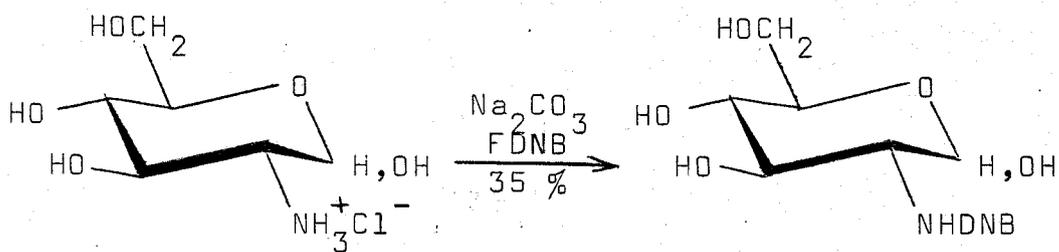
temp.  
ambiente



(LVIa): R = Me (65%)

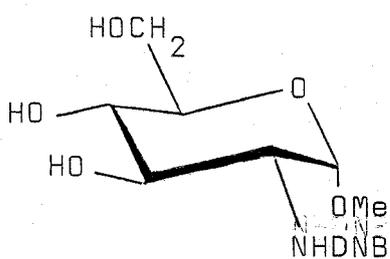
(LVIb): R = Et

Un tercer tipo de grupo protector de la función amino de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa, también tomado de la química de péptidos, es el 2,4-dinitrofenilo.<sup>39</sup> La 2-(2',4'-dinitrofenilamino)-2-desoxi-D-glucosa (LVII) se obtiene con facilidad tratando el hidrocloreto del aminoazúcar con 1-fluoro-



(LVII)

MeOH, HCl en caliente

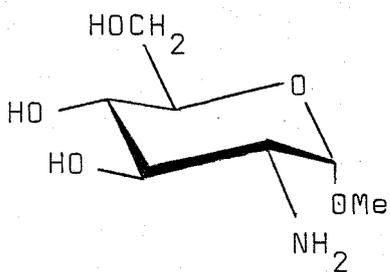


(LVIII)

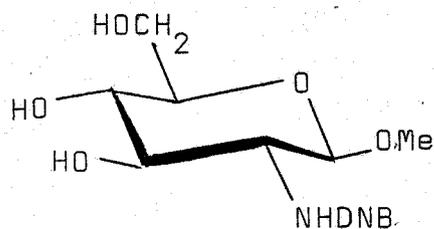
(LIX)

MeOH, HCl en frío

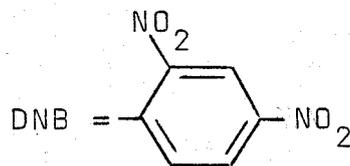
Resina Amberlita IRA-400 (OH)



(LII)



(LX)



2,4-dinitrobenceno, pero el producto puro solo se consigue con rendimiento bajo (35%). En el tratamiento de (LVII) con metanol/cloruro de hidrógeno en caliente se obtuvo una mezcla de glicósidos que contiene mayoritariamente el metil 2-(2',4'-dinitrofenilamino)-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosido (LVIII) junto con el metil 2-(2',4'-dinitrofenilamino)-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucofuranósido (LIX), que se separaron y purificaron por cristalización fraccionada y repetidas recristalizaciones.<sup>39</sup> Aparentemente, los glicósidos (LVIII) y (LIX) se purifican tan difícilmente como el azúcar (LVII) de origen. La misma reacción de (LVII) llevada a cabo en frío dió el  $\beta$ -glicósido (LX) con rendimiento muy bajo. El grupo protector de la función amino se puede separar convenientemente por tratamiento con una resina cambiadora de ión básica (IRA-400, forma OH).<sup>39</sup>

Las resinas ácidas cambiadoras de ión también se han usado en la síntesis de aminoglicósidos. Zilliken y colaboradores<sup>40</sup> obtuvieron los glicósidos de los alcoholes sencillos tratando la 2-acetamido-2-desoxi-D-glucosa y el correspondiente alcohol con Amberlita IR-120 (forma ácida); la reacción en caliente dá mezclas ricas en el  $\alpha$ -glucopiranosido, mientras que trabajando a 50 se favoreció la formación del anómero  $\beta$ . Este procedimiento ha sido objeto de una patente.<sup>41</sup> Curiosamente el uso de estas resinas puede hacer innecesario la protección del grupo amino; así, se ha encontrado que el tratamiento de clorhidrato de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa con un gran exceso de Amberlita IR-120 (H<sup>+</sup>) y metanol a reflujo dió una mezcla de glicósidos de la cual se aislaron, tras cro

matografía sobre una columna de Dowex-1 x 4 (forma  $\text{OH}^-$ ), el  $\alpha$ - y el  $\beta$ -metil 2-amino-2-desoxi-D-glucopiranosido, con rendimientos bajos, y otros productos, no bien caracterizados, que se consideraron ser los correspondientes furanosidos.<sup>39</sup> Aparentemente, el aminoazúcar se combina en forma de sal con la resina en cuya superficie queda retenido con lo que el reactante y el catalizador quedan muy próximos facilitándose así la reacción.

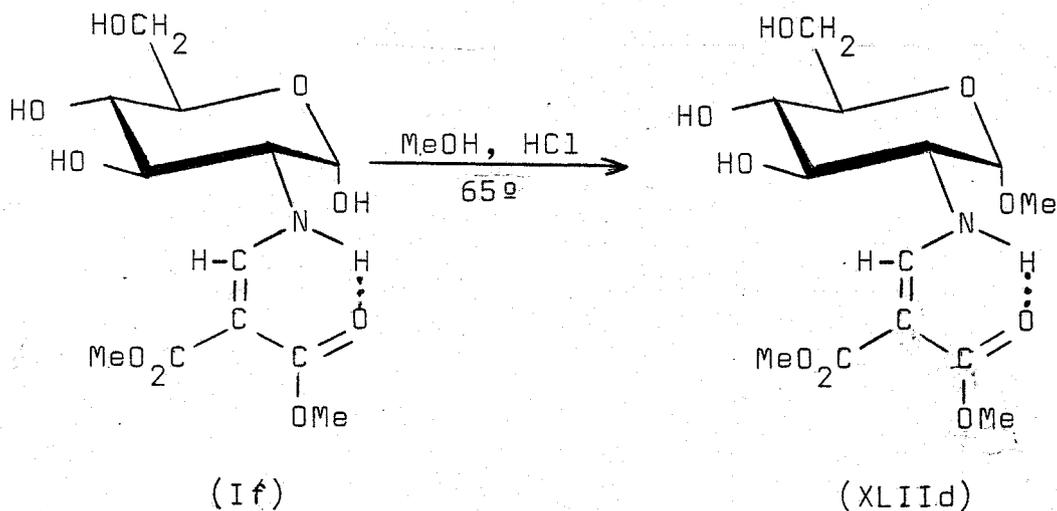
La exposición anterior se ha referido casi exclusivamente a la preparación de metil 2-amino-2-desoxiglucósidos. En la literatura aparecen también descritos obtenidos por glicosidación de Fischer el etil 2-benzoxicarbonil-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosido (a partir de 2-benzoxicarbonil-2-desoxi-D-glucosa y etanol + HCl en caliente),<sup>25</sup> el bencil 2-acetamido-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosido (a partir de 2-acetamido-2-desoxi-D-glucosa y alcohol bencílico + HCl en caliente),<sup>42</sup> y el bencil 2-benzoxicarbonilamino-2-desoxi- $\alpha$ - y  $\beta$ -D-glucopiranosido (a partir de 2-benzoxicarbonilamino-2-desoxi-D-glucosa y alcohol bencílico/HCl en caliente)<sup>43</sup>.

A continuación presentamos los resultados obtenidos en los ensayos de glicosidación de Fischer usando enaminonas de 2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa de diferente constitución.

2.3.1 Ensayos con 2-desoxi-2-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]- $\alpha$ -D-glucopiranososa (If).

Se han llevado a cabo experimentos de glicosidación usando metanol como alcohol y cloruro de hidrógeno ó una resina cambiadora de ión ácida como catalizadores ácidos. Los resultados obtenidos fueron diferentes según las condiciones experimentales.

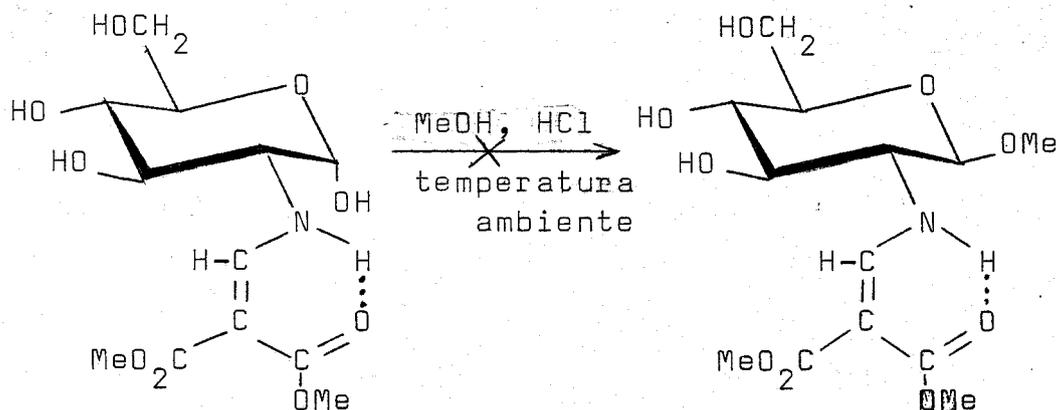
La reacción de (If) con metanol conteniendo un 2,5 % de cloruro de hidrógeno en caliente (temperatura de ebullición) se llevó a cabo con la expectativa de obtener el metil enaminoglicósido (XLIId) con la configuración anomérica  $\alpha$ . El transcurso de la



reacción de puede seguir cómodamente por c.c.f. sobre gel de sílice usando como desarrollador cloroformo-metanol 4:1; en estas condiciones (XLIId) tiene una movilidad muy diferente ( $R_f$  0,59) de la del compuesto de partida (If) ( $R_f$  0,35). Tras 0,5 h. de reflujo, (XLIId) se detecta claramente como único pro

ducto en los cromatoplatos y su concentración (intensidad relativa de la mancha) fué aumentando paulatinamente a expensas de la de (If). Después de aproximadamente 5 h., (If) se había consumido completamente detectándose únicamente el glicósido (XLIIId). Este se aisló con gran facilidad en estado cristalino después de neutralizar la mezcla de reacción con carbonato básico de plomo, filtrar y evaporar a sequedad el filtrado. El rendimiento de producto bruto así obtenido, es superior al 95 % y su cromatografía y P.F. (145-150°) indicaron que estaba prácticamente puro. La recristalización de etanol dió la sustancia con pureza analítica, P.F. 155-156°,  $[\alpha]_{\lambda}^{29} + 142^{\circ}$  (c 1, EtOH), que se identificó con el metil 2-desoxi-2-[(2',2'-dimetoxicarbonilvinil)amino]- $\alpha$ -D-glucopiranosido (XLIIId) obtenido conforme se ha descrito en la Sección 2.2.1 por su espectro I.R., P.F.,  $R_f$ , y la prueba del punto de fusión mixto. Una porción del producto bruto se acetiló conforme se ha descrito en la Sección 2.2.2. obteniéndose con alto rendimiento el correspondiente triacetato (XLVIIIId) idéntico en todas sus propiedades al compuesto antes descrito.

Se realizaron diversos ensayos de reacción de la enaminona con metanol conteniendo cloruro de hidrógeno a diferentes concentraciones de 0,5 al 4,5 %, en frío, esperando obtener el metil 2-desoxi-2-[(2',2'-dimetoxicarbonilvinil)amino]- $\beta$ -D-glucopiranosido (LXI):



(If)

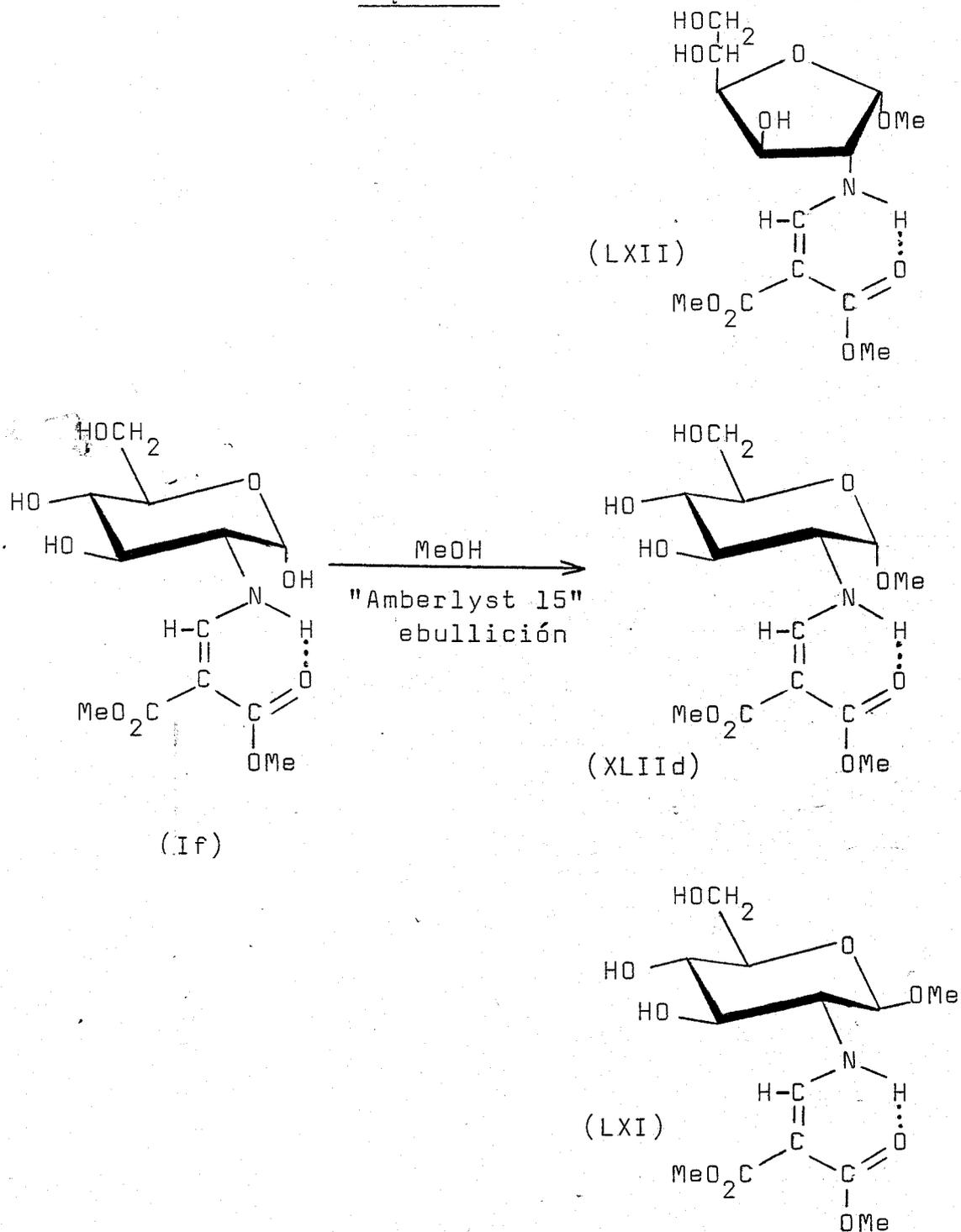
(LXI).

La posible reacción se siguió por c.c.f., como en la obtención del anómero  $\alpha$ , y polarimétricamente midiendo el valor de rotación óptica en diferentes tiempos. Por ninguno de los procedimientos se observó cambios significantes en la mezcla: la rotación óptica se mantuvo constante y las cromatografías no revelaron la presencia de ninguna sustancia aparte de la de partida. De las mezclas de reacción se recuperó, después de neutralizar el catalizador, la mayor parte de la enamina (If) inicial.

Se ha ensayado también el empleo de una resina cambiadora de ión de carácter ácido como catalizador. Hemos usado "Amberlyst 15" con preferencia a la Amberlita IR-120 empleada por otros autores con finalidad similar, ya que las resinas de la serie Amberlyst son más idóneas para trabajar en medios orgánicos anhidros. La reacción de (If) con metanol con teniendo Amberlyst 15 (forma  $H^+$ ) en suspensión a la temperatura de ebullición de la mezcla fué mucho más

lenta que cuando se usó cloruro de hidrógeno, formándose una mezcla de productos según se indica en el esquema siguiente:

Esquema 12

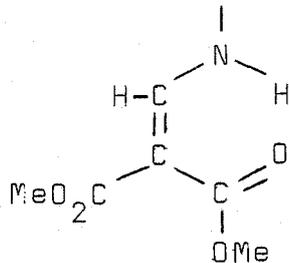


El transcurso del proceso se siguió por c.c.f. sobre gel de sílice usando como desarrollador cloroformo-etanol (9:1). Al poco tiempo de comenzar se observó la formación de los tres productos con  $R_f$  0,50 (sustancia LXII), 0,36 (XLIId) y 0,33 (LXI); la sustancia de partida (If) tiene  $R_f$  0,01. La reacción progresó lentamente y a las 24 h pareció alcanzarse una situación estacionaria, detectándose aún la enaminona de partida (If) y la misma mezcla de productos. La resina catalizadora se separó fácilmente por filtración y la mezcla de productos se fraccionó sobre una columna de gel de sílice eluyendo primeramente con cloroformo y después con cloroformo-etanol (9:1). El producto de mayor movilidad ( $R_f$  0,50), el metil 2-desoxi-2-[(2',2'-dimetoxicarbonilvinil)-amino]- $\alpha$ -D-glucofuranósido (LXII) se obtuvo puro como un sólido cristalino (rendimiento > 21 %). cristizable de etanol, de P.F. 144-146° y  $[\alpha]_D^{22} + 170^\circ$  (c 0,5 cloroformo).

Los dos productos de  $R_f$  0,36 (XLIId) y 0,33 (LXI) salieron de la columna mezclados, obteniéndose como una masa cristalina con un rendimiento global de aproximadamente el 30 %. Los intentos de separar esta mezcla por posterior cromatografía fueron infructuosos; por recristalización de etanol la mezcla se enriquece apreciablemente en el producto de mayor movilidad. (LVIId,  $R_f$  0,36) más insoluble.

El tratamiento de la mezcla anterior con anhídrido acético-piridina llevó, con alto rendimiento ( $\approx 99,9$  %), a una mezcla siruposa de dos acetatos de  $R_f$  0,39 y 0,32 en éter-hexano (8:1). El de mayor movilidad tuvo igual  $R_f$  que el metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(2',2'-dimetoxicarbonilvinil)amino]-

$\alpha$ -D-glucopiranosido (XLVIIId). El espectro de R.M.N. (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de esta mezcla de acetatos (Figura 17) presenta las señales características de la agrupación dimetoxicarbonilvinilamino:



en las mismas posiciones en que se observa en el acetato (XLVIIId), y dos señales doblete de protón anómérico: una a  $\delta$  4,90 p.p.m. ( $J_{1,2}$  3,5 Hz) que corresponde al H-1 ecuatorial del acetato (XLVIIId) (comparar con la Figura 13) y otra a  $\delta$  4,43 p.p.m. ( $J_{1,2}$  9 Hz) correspondiente al H-1 axial del acetato (LXIII) del enaminoglicósido (LXI) de configuración  $\beta$ , (comparar con el espectro de este compuesto puro, (Figura 18). La relación de intensidades (aproximadamente 1:1,2) de estas dos señales, que están casi libres de otras señales, da una medida aproximada de la proporción en que se encuentran los anómeros. Las señales de los grupos OMe están también desplazadas una con respecto a la otra, pero no lo suficiente para medir independientemente sus intensidades; no obstante, se puede observar que la correspondiente al anómero  $\beta$  (la que sale a campo más bajo) es algo más intensa que la que corresponde al anómero  $\alpha$ .

La mezcla de acetatos se separó por cromatografía en capa preparativa recuperándose un 26,5 % del compuesto (XLVIIId) puro, con propiedades

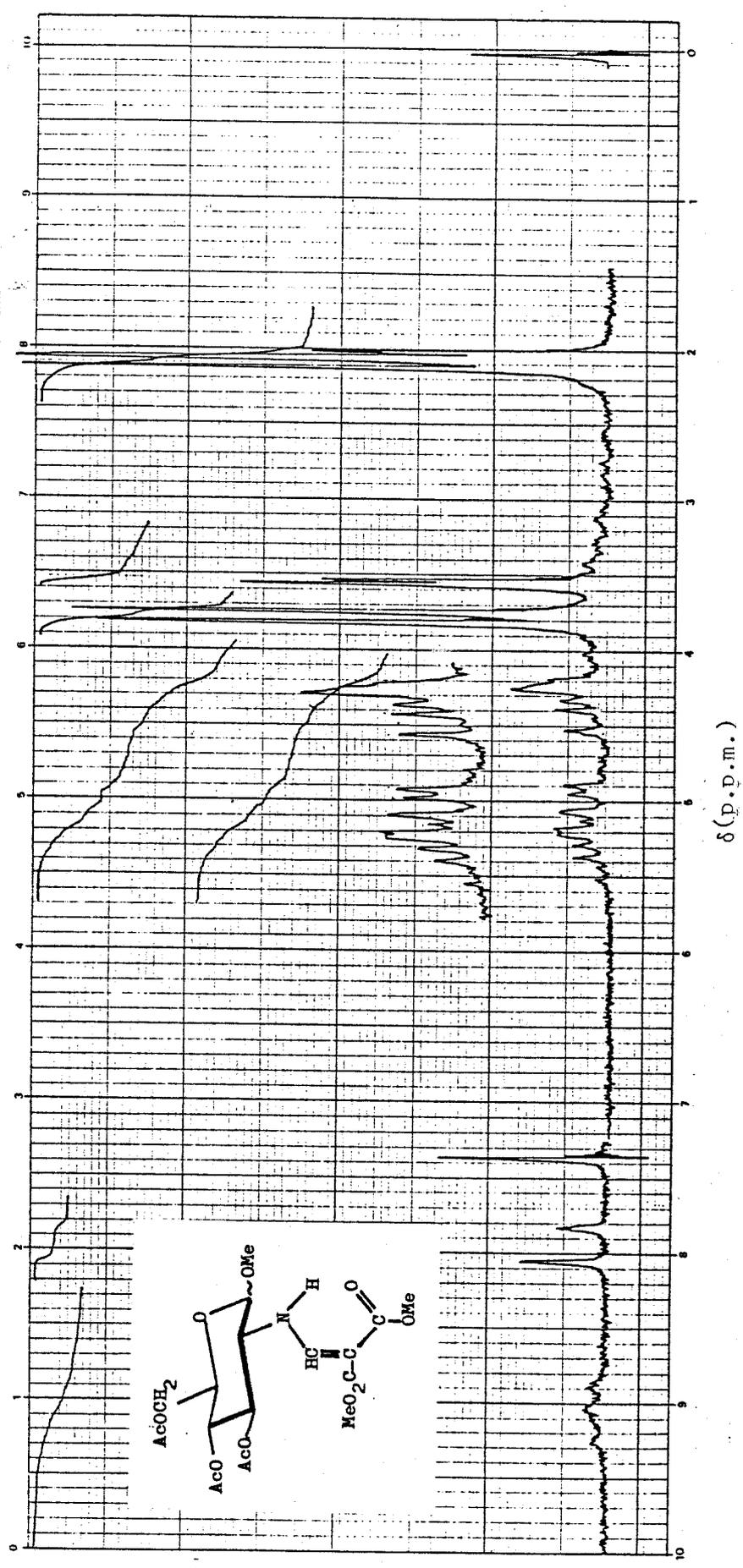
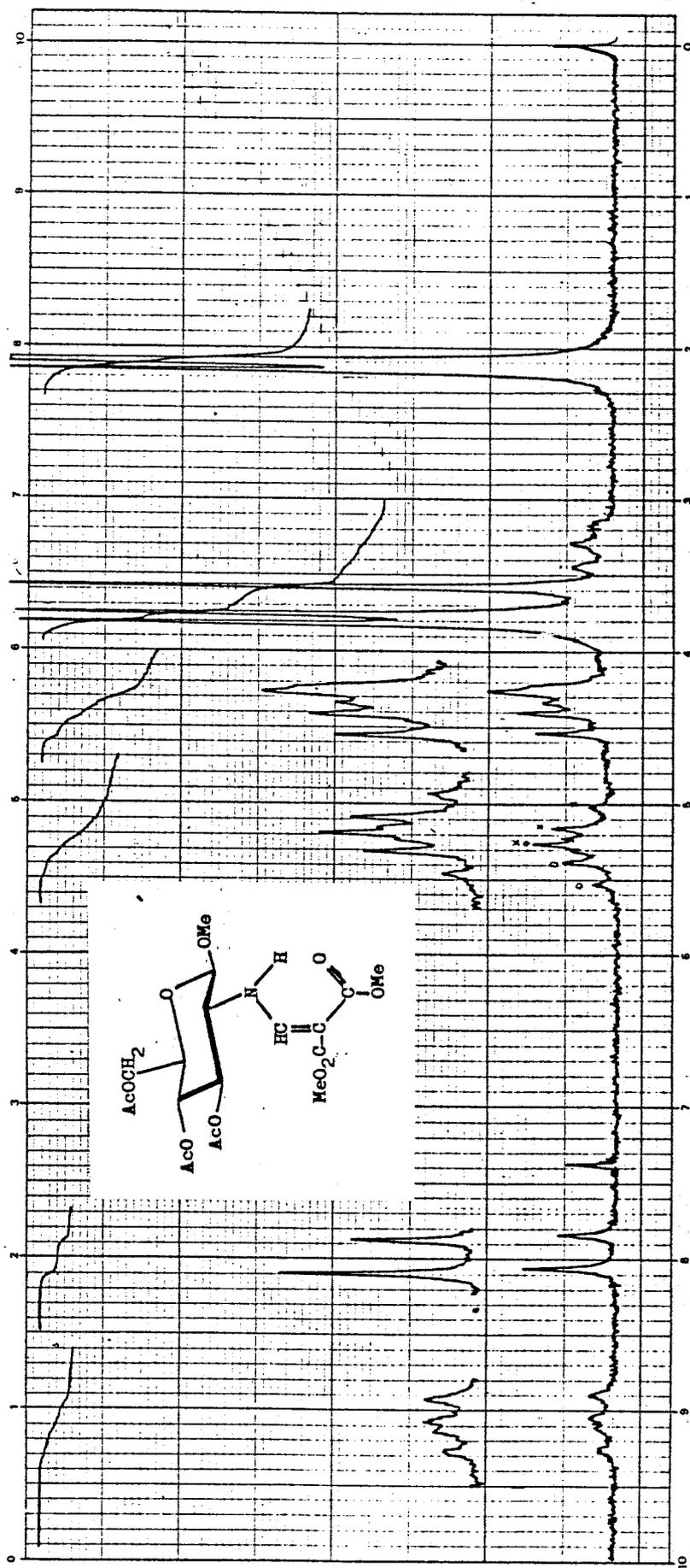


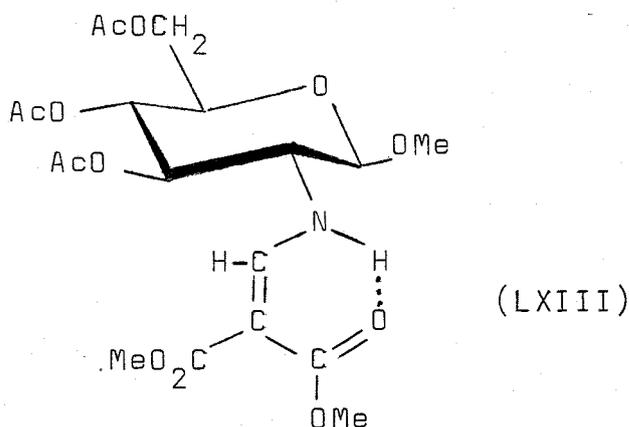
Fig. 17.- Espectro de  $H^1$ -R.M.N. a 60 MHz en  $Cl_3CD$  de la mezcla de los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$  del metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-((2,2-dimetoxicarbonil-vinil)amino)-D-glucopiranosido.



δ (p.p.m.)

Fig. 18.- Espectro de <sup>1</sup>H-R.M.N. a 60 MHz en CDCl<sub>3</sub> del metil-2-desoxi-2-((2,2-dimetoxicarbo  
nil-vinil)amino)-β-D-glucopiranosido.

idénticas a las anteriormente descritas, y un 38,7 % del metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(2',2'-dimetoxicarbonilvinil)amino]-β-D-glucopiranosido (LXIII), (los anómeros fueron recuperados en la proporción 1:1,4). Los rendimientos referidos a la enaminona de partida (If), para los anómeros α y β son, respectivamente, del 7,8 % y del 11,7 %. Este nuevo glicósido tie



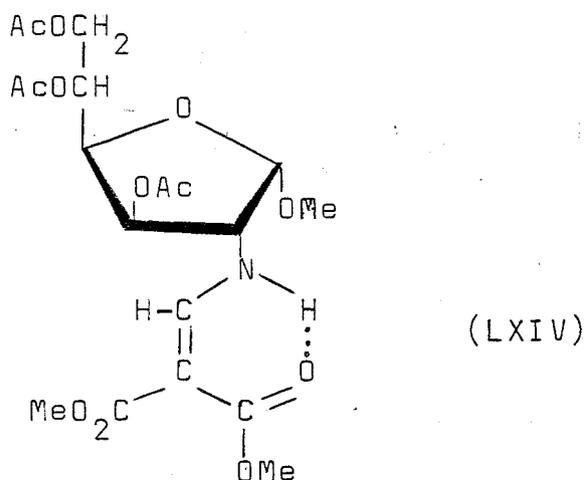
ne P.F. 110-112°;  $[\alpha]_{\lambda} +45^{\circ}$  (c 1, cloroformo).

Las pruebas de la estructura del furanosido (LXII) son las siguientes:

— El análisis elemental que corresponde a la fórmula empírica  $C_{13}H_{21}NO_9$  de (LXII).

— La acetilación de (LXII) dió un triacetato cristalino de P.F. 105-107° y  $[\alpha]_{\lambda} +204^{\circ}$  que se formula como el metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(2',2'-dimetoxicarbonilvinil)amino]-α-D-glucofuranosido (LXIV). El análisis de esta sustancia correspondió a la fórmula empírica  $C_{19}H_{27}NO_{12}$  prevista y apoya la presencia de tres grupos hidroxilos en (LXII).

Los espectros U.V. tanto de (LXII) ( $\lambda_{\max}$  284 y 227 nm,  $\log \epsilon$  4,23 y 3,81) como de su acetato (LXIV) ( $\lambda_{\max}$  280 y 226 nm,  $\log \epsilon$  4,16 y 3,65)

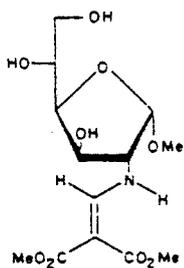
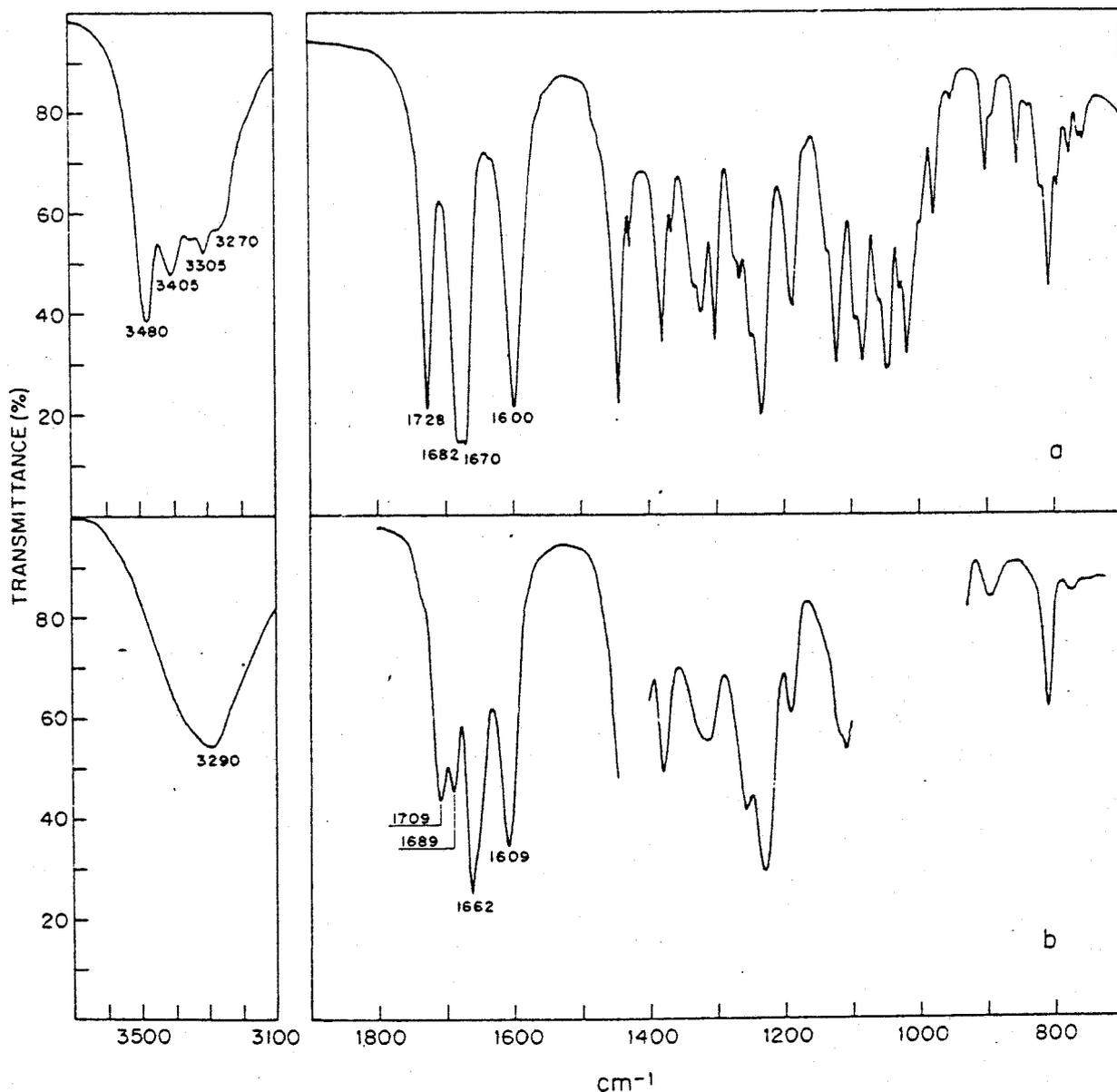


son casi idénticos a los de otras enaminonas de constitución similar anteriormente reseñados (por ejem plo, XLIIId y su acetato XLVIIId); véanse Tablas VII y VIII) y demuestran la presencia de la agrupación 2,2-dimetoxicarbonil-vinilamino.

Igualmente los espectros I.R. de (LXII) y de (LXIV) (Figuras 19 y 20) (ver valores numéricos en el APENDICE) muestran las bandas características del grupo 2,2-dimetoxicarbonil-vinilamino con la estructura de quelato que se ha discutido previamente en relación con los compuestos (If) y (XXXIIIIf) (pá gina 48, Tabla V) y con los correspondientes metil glicósidos (XLIIId) y (XLVIIId) (página 69, Tabla IX) lo que confirma la estructura del sustituyente en el nitrógeno.

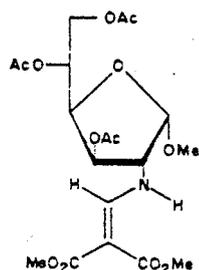
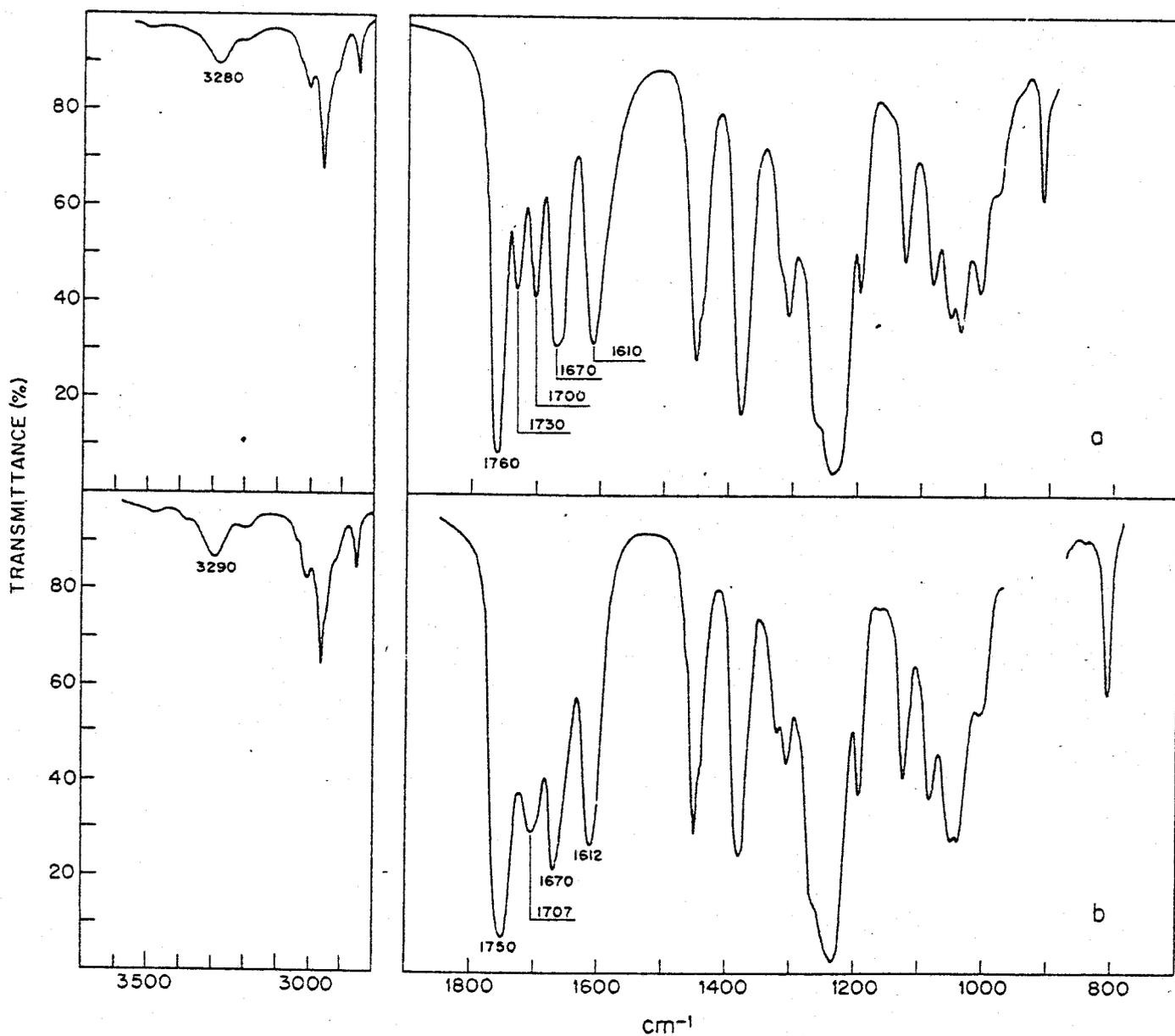
Los espectros de R.M.N. de (LXXII) y (LXIV) confirmaron igualmente las conclusiones precedentes e indicaron además el tamaño del anillo del azúcar y la configuración anomérica. El espectro de (LXII) (Figura

Fig.19.- Espectro de absorción en el I.R. de metil 2-desoxi-2-  
 {(2,2-dimetoxicarbonil-vinil)amino}- $\alpha$ -D-glucofuranósido.



a: in KBr  
 b: in DMSO

Fig.20.- Espectro de absorción en el I.R. de metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(2,2-dimetoxicarbonil-vinil)aminò]- $\alpha$ -D-glucofuranósido.

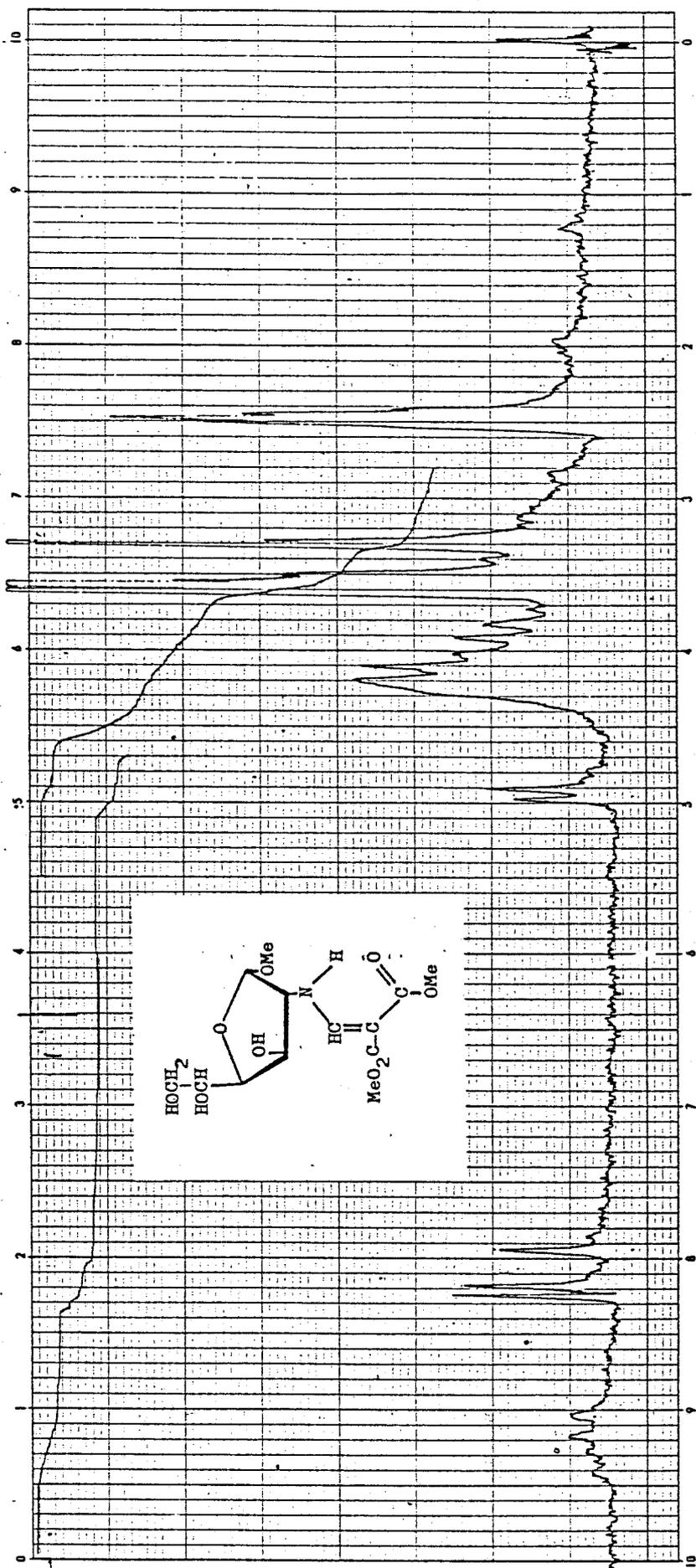


a: in CCl<sub>4</sub>

b: in CDCl<sub>3</sub>

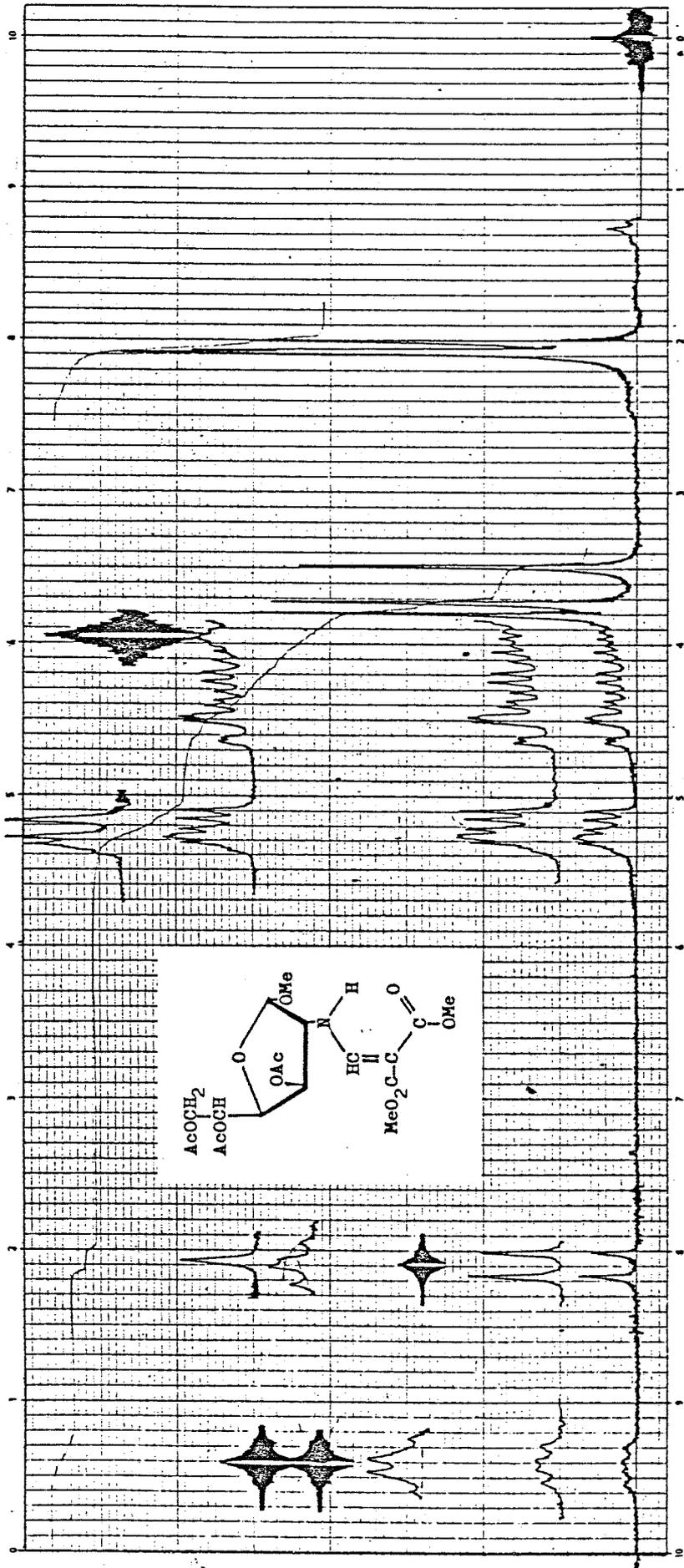
ra 21) se tomó en solución de dimetil sulfóxido- $d_6$  a 60 MHz. Se asignan fácilmente la señal de NH enlazado intramolecularmente ( $\delta$  9,30 p.p.m.; doble doblete:  $J_{=CH,NH}$  14,0 Hz,  $J_{2,NH}$  8,7 Hz), la señal del protón olefínico ( $\delta$  8,06 p.p.m.; doblete:  $J_{=CH,NH}$  14,0 Hz), las señales de los dos grupos  $CO_2Me$  no equivalentes ( $\delta$  3,61 y  $\delta$  3,57 p.p.m.; ambos singuletes) y la señal del grupo OMe ( $\delta$  3,30 p.p.m.; singulete); todas estas señales tienen los desplazamientos químicos, acoplamientos e intensidades previstos. A  $\delta$  4,95 p.p.m. se observa además una señal doblete ( $J_{1,2}$  4,70 Hz) de intensidad 1H, que se asigna al protón anomérico H-1 que es de los del azúcar el que sale a campo más bajo. Las restantes señales del espectro forman un multiplete muy complejo entre 3,0 y 4,5 p.p.m. y deben constituir las resonancias de los protones H-2 a H-6 del azúcar. Al tratar con óxido de deuterio se produjo la esperada desaparición de la señal del NH y la conversión del doblete olefínico en un singulete.

El espectro del acetato (LXIV) se tomó a 90 MHz (Figura 22) y a 360 MHz (Figura 23) en deuterioclороformo. Las señales de los grupos dietoxicarbonilvinilamino, OMe y OAc se asignan rápidamente: el doble doblete a  $\delta$  9,43 p.p.m. ( $J_{=CH,NH}$  14,2 Hz,  $J_{NH,2}$  8,2 Hz) de intensidad 1H corresponde al NH; el doblete de intensidad 1H a  $\delta$  8,10 p.p.m. ( $J_{=CH,NH}$  14,2 Hz) es el protón olefínico; los singuletes a  $\delta$  3,78 y 3,73 p.p.m. de intensidad 3H cada uno, corresponde a los grupos  $CO_2Me$  no equivalentes; el singulete de intensidad 3H a  $\delta$  3,49 p.p.m. se debe al grupo OMe, y los tres singuletes, de intensidad total 9H,



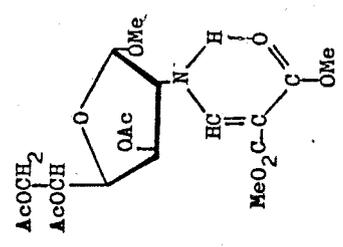
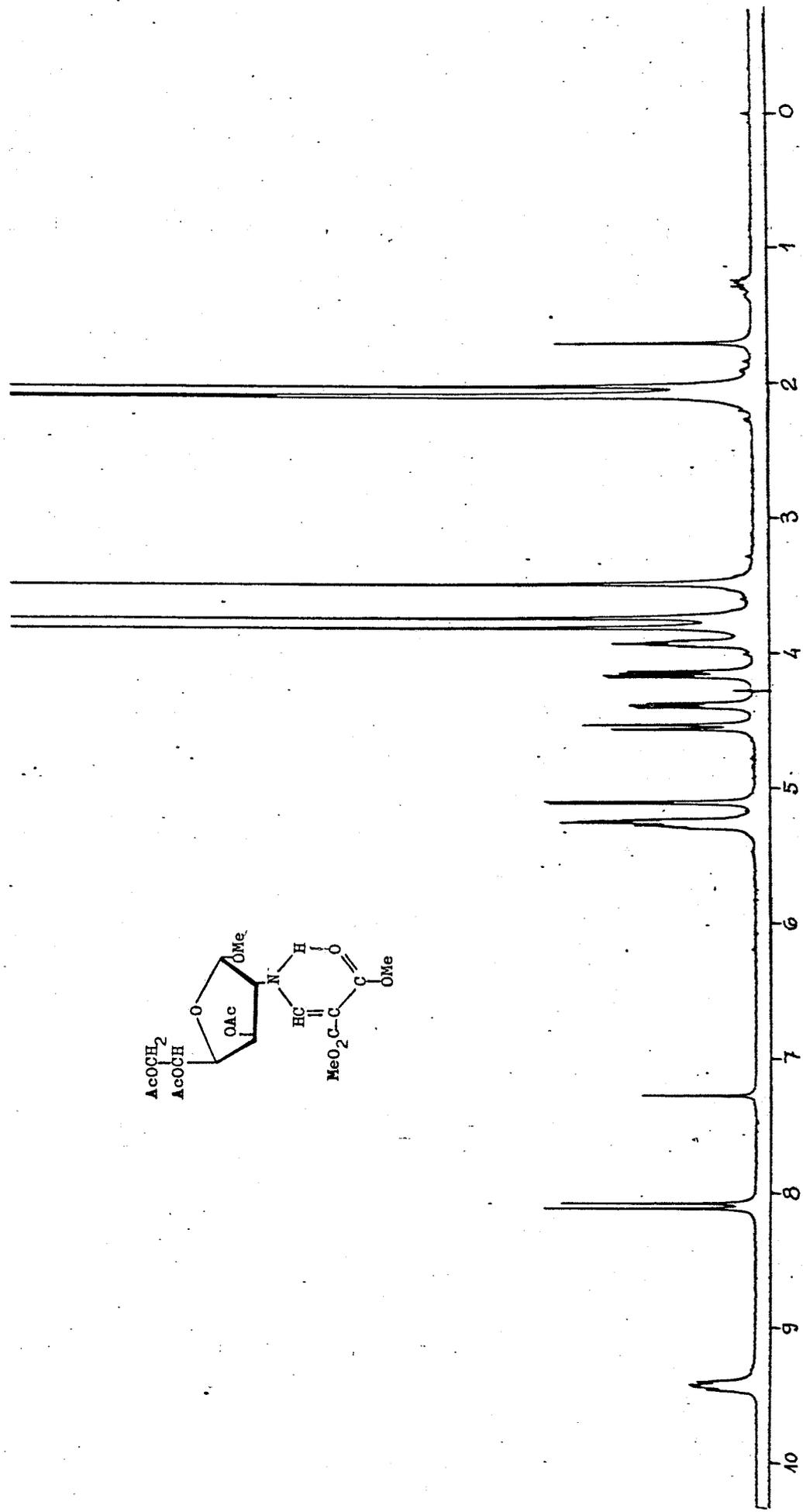
$\delta$  (p.p.m.)

Fig. 21.- Espectro de  $^1\text{H}$ -R.M.N. a 60 MHz en DMSO de metil 2-desoxi-2-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]- $\alpha$ -D-glucofuranósido.



$\delta$  (p.p.m.)

Fig. 22.- Espectro de <sup>1</sup>H-R.M.N. a 90 MHz en CDCl<sub>3</sub> del metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-{(2,2-dimetoxicarbonil-vinil)amino}- $\alpha$ -D-glucofuranósido.



$\delta$  (p.p.m.)

Fig. 23.- Espectro de H<sup>1</sup>-R.M.N. a 360 MHz en Cl<sub>3</sub>CD del metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-(2,2-dimetoxicarbonil-vinil)amino)- $\alpha$ -D-glucopiranosido.

a  $\delta$  2,10, 2,08 y 2,024 p.p.m. provienen de los tres grupos OAc. Quedan entonces en el espectro un conjunto de señales de intensidad total 7H que se extienden entre 5,4 y 3,8 p.p.m. que corresponde a los hidrógenos del azúcar, cuyas asignaciones se hacen en virtud de las siguientes consideraciones:

Al irradiar, en un experimento de doble resonancia, el centro de la señal del protón amínico se produjo el esperado colapso del doblete del protón olefínico a singulete, y, además el multiplete a  $\delta$  3,93 p.p.m. se convirtió en un triplete con las ramas ensanchadas; en consecuencia, esta última señal se asigna al H-2 que es, como era previsible, el que sale a campo más alto de los protones del azúcar. Por otra parte, al irradiar el centro de la señal de H-2 ( $\delta$  3,93 p.p.m.) se produjo el colapso del doblete a  $\delta$  5,11 p.p.m. en un singulete y se modificó el multiplete a  $\delta$  5,25 p.p.m.; el doblete se asigna, por tanto, al protón anomérico H-1, su espaciado 5,1 Hz da el valor de  $J_{1,2}$ , y el multiplete con centro  $\delta$  5,25 p.p.m. encierra la señal del H-3. El examen de este multiplete en el espectro a 360 MHz a escala ampliada (Figura 24) permite ver que está formado por un doble doblete ( $J_{2,3}$  3,6 Hz y  $J_{3,4}$  5,2 Hz) con centro a  $\delta$  5,25 p.p.m. que sobresale de un multiplete (asignado al H-5, véase más adelante) más extendido del que se ven cinco ramas; el doble doblete se asigna al H-3. En el espectro a 360 MHz se asignan además fácilmente por sus posiciones, formas y multiplicidades las señales del H-6 ( $\delta$  4,55 p.p.m.; doblete de doblete  $J_{6,6}$  -12,3 Hz;  $J_{5,6}$  2,3 Hz) y del H-6' (doblete de doblete,  $\delta$  4,16 p.p.m.;  $J_{6,6}$  -12,3 Hz;  $J_{5,6}$ ,

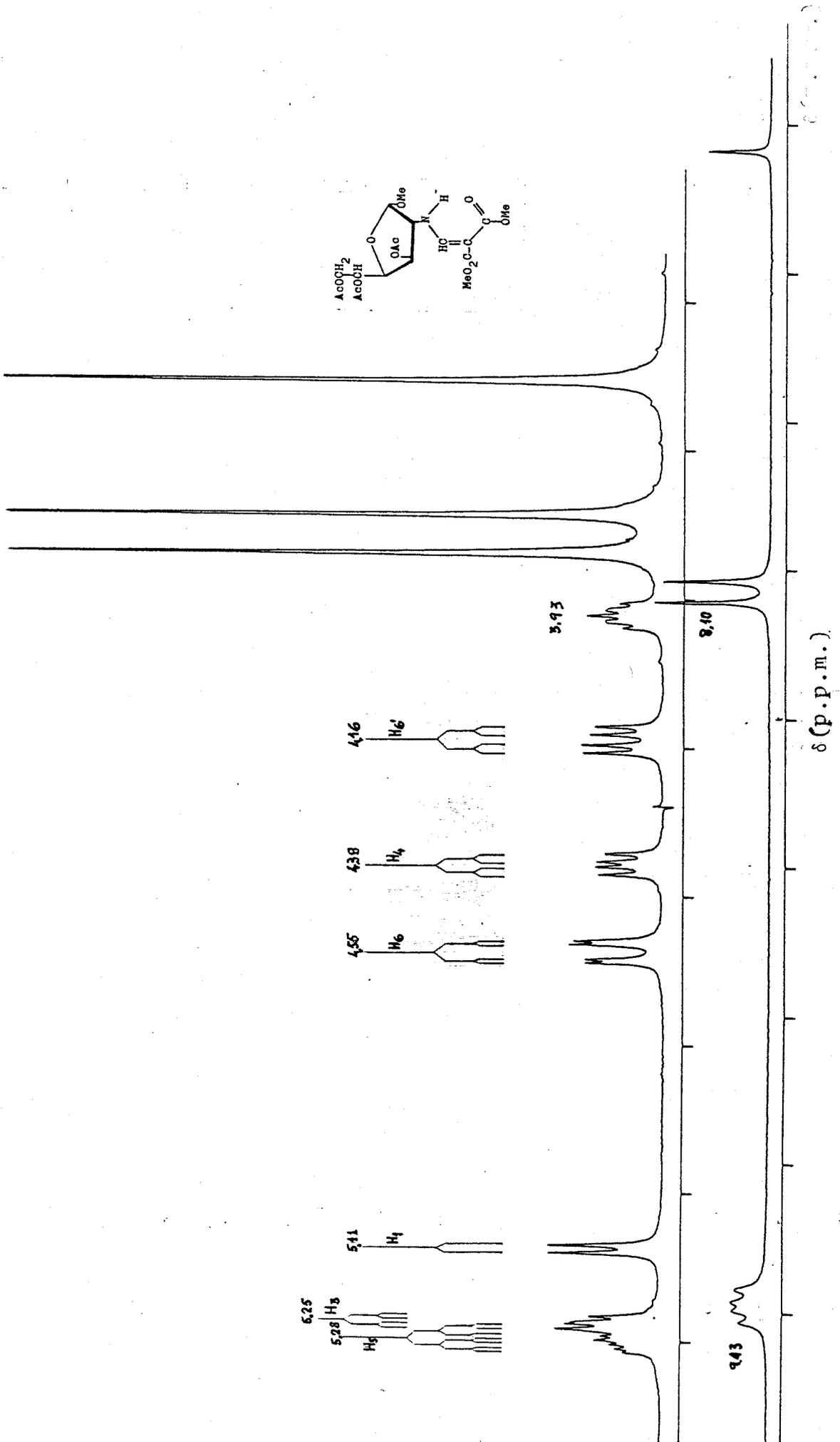


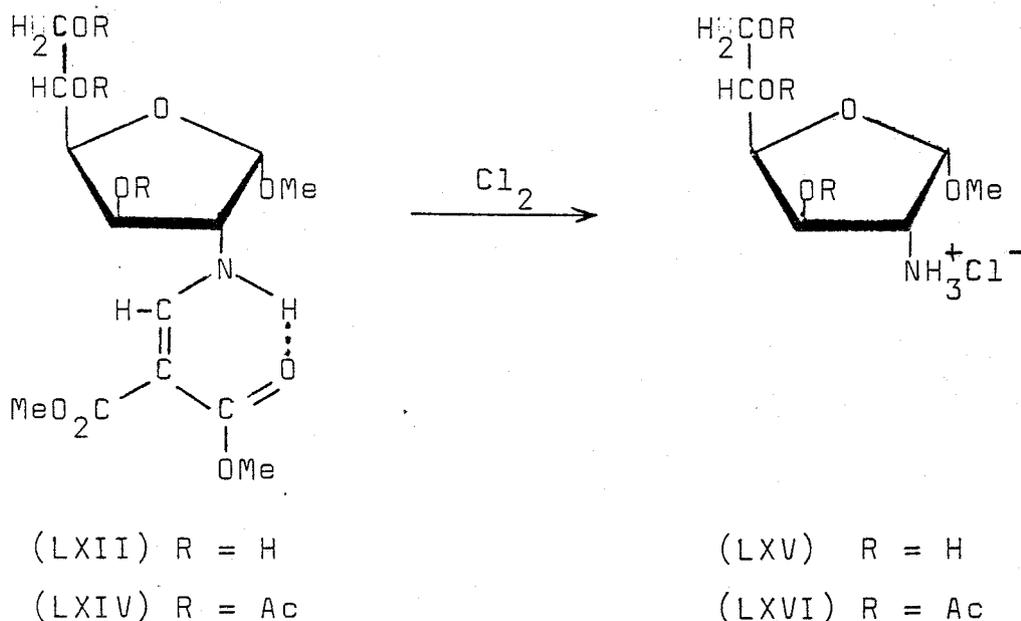
Fig. 24.- Espectro de H<sup>1</sup>-R.M.N. a 360 MHz (escala ampliada) en Cl<sub>3</sub>CD del metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-((2,2-dimetoxicarbonil-vinil)amino)- $\alpha$ -D-glucopiranosido.

5,3 Hz) que forman la parte AB de un sistema ABX en que X es el H-5. Restan que asignar, finalmente, el multiplete complejo, de intensidad 2H, centrado a  $\delta$  5,25 p.p.m., que contiene la señal del H-3, como se ha indicado antes, y la del H-4 (ó H-5), y el doble doblete ( $J_{3,4}$  5,2 Hz y  $J_{4,5}$  8,4 Hz, anchura 13,6 Hz) de intensidad 1H a  $\delta$  4,39 p.p.m. que sólo puede corresponder a H-4 ya que por ser H-5 la porción X de un sistema ABX su multiplicidad debe de ser teóricamente ocho ( $J_{4,5}$  8,4 Hz,  $J_{5,6}$  2,3 Hz y  $J_{5,6}$  5,3 Hz) con distribución simétrica de las ramas y una anchura de 16 Hz (8,4 Hz + 5,3 Hz + 2,3 Hz). El examen del multiplete a escala expandida (Figura 24) permite ver que el octuplete, del que sólo son visibles cinco ramas, forma la porción que está a campo más bajo; el centro de este octuplete (5,28 p.p.m.) da el valor de  $\delta$  H-5; este protón, más desapantallado que el H-4, debe ser el que está en el carbono que porta la función OAc y H-4 el que está en el carbono que porta el oxígeno del anillo del azúcar que, en consecuencia, es furanósico.

La configuración anomérica  $\alpha$  de (LXII) y (LXIV) se asigna en base a los altos valores positivos de sus rotaciones ópticas y los valores de  $J_{1,2}$  de aproximadamente 5 Hz. De acuerdo con la bibliografía<sup>45</sup> los anillos furanósicos con H-1 y H-2 en disposición cis tie nen  $J_{1,2}$  de aproximadamente 5 Hz, en tanto que cuando estos protones están en disposición trans la constante de acoplamiento que se observa es próxima a cero. Aunque recientemente se han expresado<sup>46</sup> reservas sobre esta regla, se considera que una disposición H-1, H-2 trans requiere siempre  $J_{1,2} < 4$  Hz. Los compuestos (LXII)

y (LXIV) tienen H-1 y H-2 cis y, en consecuencia, son anómeros  $\alpha$ .

Finalmente, y como pruebas de tipo químico, se puede añadir que el metil  $\alpha$ -furanósido (LXII) se transformó en el clorhidrato de metil 2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucofuranósido (LXV) por tratamiento con cloro, y, de manera análoga, el acetato (LXIV) se transformó en el clorhidrato de metil 3,5,6-tri-O-acetil-2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucofuranósido (LXVI):



Estas transformaciones, y su significación desde el punto de vista sintético, se discuten en un contexto más amplio en la Sección 2.5.

Las pruebas de la estructura del metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(2,2-dimetoxycarbonil-vinil)amino]- $\alpha$ -D-glucopiranósido (LXIII) son:

— Su análisis elemental correspondiente a la fórmula

mula empírica  $C_{13}H_{21}NO_9$  prevista.

— Su espectro I.R. (KBr) que muestra el conjunto de bandas que hemos venido viendo que son características de la agrupación 2,2-dimetoxicarbonil-vinil amino a las siguientes frecuencias:

<u>Frecuencia</u> ( $cm^{-1}$ )	<u>Asignación</u>
3225	NH quelatado
1700	$CO_2Me$ libre ( <u>trans</u> con respecto al NH)
1660	$CO_2Me$ quelatado ( <u>cis</u> con respecto al NH)
1605	$\nu(C=C) + \delta(N-H)$

— Su espectro de R.M.N. ( $CDCl_3$ , 60 MHz) (Figura 18) que muestra igualmente las señales que son características de la agrupación 2,2-dimetoxicarbonil-vinil amino, a saber:

<u><math>\delta</math>(p.p.m.)</u>	<u>Multiplicidad</u>	<u>(J, Hz)</u>	<u>Intensidad</u>	<u>Asignación</u>
9,10	doblete de	$J_{NH,2} 9,3$	1	NH
	doblete	$J_{NH,=CH} 14,0$	1	
7,95	doblete	$J_{NH,=CH} 14,0$	1	=CH
3,78	singulete		3	$CO_2Me$
3,71	singulete		3	$CO_2Me$

El espectro muestra también un singulete, de intensidad 3H, a  $\delta$  3,52 p.p.m. que corresponde al grupo OMe glicosídico, y tres singuletes a  $\delta$  2,10, 2,05 y 2,04 p.p.m., de intensidad global 9H, debido a los tres grupos OAc.

Las restantes señales, dispuestas entre  $\delta$  5,5 y 3,0 p.p.m., intensidad total 7H, (después de deducir las intensidades de otras señales ya asig

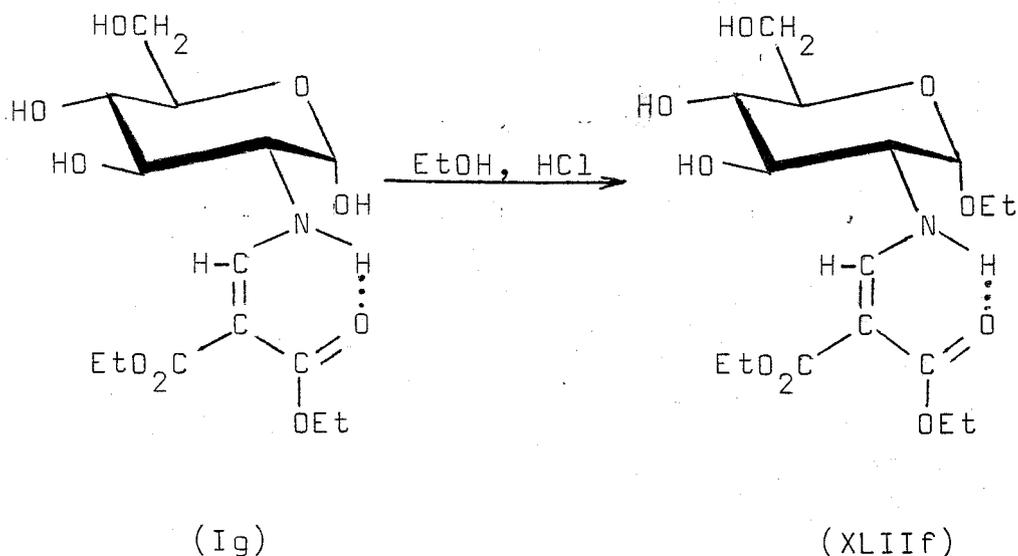
nadas) corresponden a los protones de la porción de D-glucosa. De éstas, el multiplete centrado a  $\delta$  5,2 p.p.m. de intensidad 2H, que se destaca a campo más bajo, se asigna a H-3 y H-4, por formar parte estos protones de grupos metinos que portan un grupo OAc y por su analogía con los espectros de glicopiranosidos previamente discutidos; la analogía entre esta porción del espectro y la señal multiplete debida igualmente a H-3 y H-4 en el espectro del metil  $\beta$ -enaminoglicósido (XLVIIIf) tomado a 90 MHz es especialmente significativa. A continuación, y también bastante destacada de otras señales, aparece un doblete de intensidad aproximada 1H, con  $\delta$  4,48 p.p.m. y  $J_{1,2}$  8,0 Hz que se asigna al protón anomérico H-1 por su posición y especialmente por analogía con la posición y forma que tiene la señal de este protón en el compuesto (XLVIIIg) con configuración anomérica  $\beta$ . La comparación de los valores de  $\delta$  y  $J_{1,2}$  de H-1 de (LXIII) con las del (XLIId) de configuración  $\alpha$ , indican que el primero tiene la configuración anomérica  $\beta$ .

La comparación de la rotación óptica del nuevo acetato (LXIII) con la de (XLIId) ( $[\alpha]_{\lambda} +142^{\circ}$ ) confirma la configuración  $\beta$  de (LXIII).

### 2.3.2. Ensayos con 2-desoxi-2-[(2,2-dietoxicarbonilvinil)amino]- $\alpha$ -D-glucopiranososa (Ig).

La reacción de la enaminona (Ig) con etanol conteniendo cloruro de hidrógeno (2,5 %) en caliente transcurre de una manera análoga a como se ha descrito para la enaminona dimetílica (If) similar, formándose con muy alto rendimiento el etil 2-desoxi-[(2,2-dietoxicarbonilvinil)amino]- $\alpha$ -D-glucopiranosido (XLIIf)

esperado según se formula en el esquema siguiente:



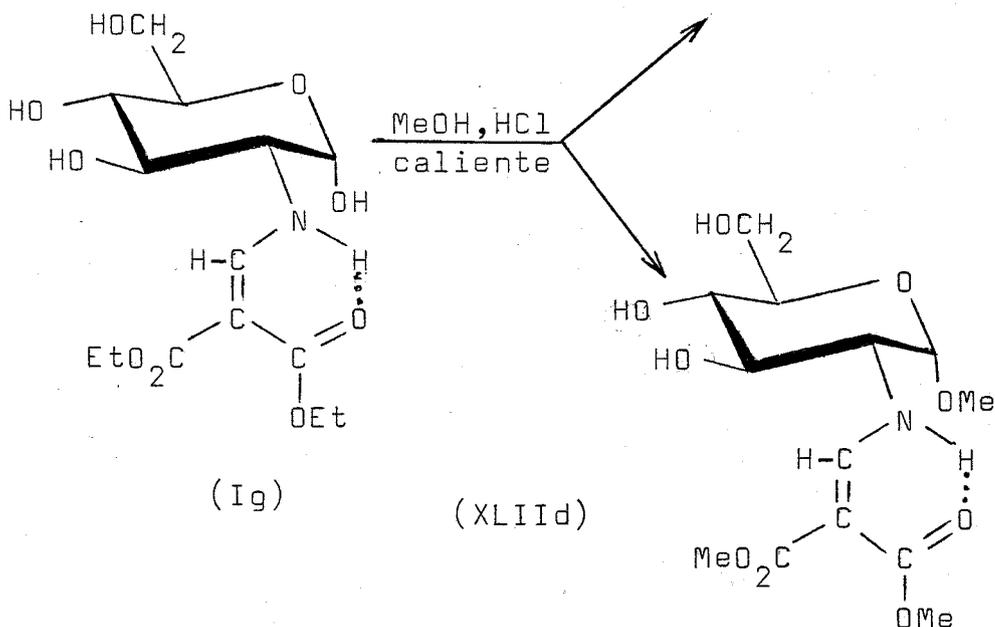
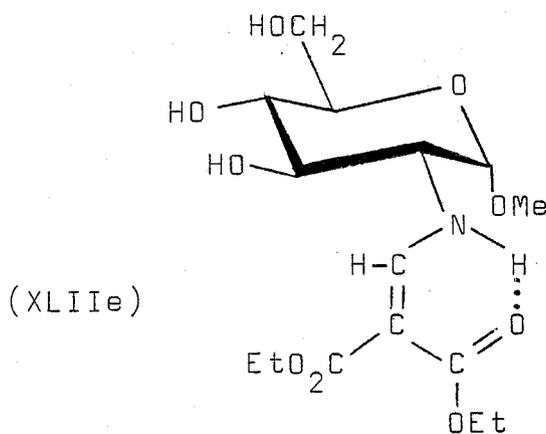
### Esquema 13

También aquí la reacción se puede seguir muy fácilmente por c.c.f. ( $\text{CHCl}_3$ -MeOH, 6:1) sobre gel de sílice: (Ig) y (XLIIf) difieren apreciablemente en movilidad ( $R_f$  0.07 y 0.67, respectivamente) y se observa cómo la mancha de la sustancia de partida (Ig) pierde intensidad con el tiempo en tanto que la mancha correspondiente al producto (XLIIf) se hace más intensa. A las 4 h. de reacción (Ig) se ha consumido totalmente apareciendo prácticamente como único producto en el cromatoplateo el etil enaminoglicósido (XLIIf); no obstante, la reacción no es tan limpia como en el caso del diéster metílico (If): en algunos de los ensayos se observaron trazas de una sustancia de movilidad muy baja ( $R_f \approx 0$ ) detectable sólo por pulverización del cromatoplateo con ácido sulfúrico, que podría provenir de una parcial hidrólisis de la enaminona para dar clorhidrato de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa, y trazas de otro compuesto de movilidad un poco mayor que la del producto (XLIIf), que se solapa parcialmente con él en los cromatoplateos (pero del que se distingue claramente

por ser sólo detectable con luz U.V. y no con ácido sulfúrico), y probablemente es el formilmalonato de dietilo,  $\text{CHO}-\text{CH}-(\text{CO}_2\text{Et})_2$  o un tautómero suyo, fácilmente volatilizable del cromatoplate. La mezcla de reacción se neutralizó con carbonato básico de plomo y se filtró, y del filtrado se aisló por evaporación el producto prácticamente puro con rendimiento del orden del 90 %. En muchos casos la sustancia fue ya cristalina en este grado de pureza siendo entonces su P.F. 104-107°; en otros casos fue una sustancia siruposa que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con cloroformo-metanol 6:1, obteniéndose un 67 % de producto sólido de P.F. 114-117°. La muestra analítica se obtuvo tras recristalizar dos veces de etanol, siendo entonces el P.F. 115-117°; el producto (XLIIIf) así obtenido se mostró idéntico al preparado conforme se ha descrito en la Sección 2.2. por la identidad de los P.F. y espectros I.R. y por la prueba del P.F. mixto. Una muestra de este producto se acetiló con anhídrido acético-piridina obteniéndose el correspondiente triacetato (XLIIIf), de P.F. 97-98°, idéntico a la sustancia obtenida según se ha descrito en (2.2.2.).

Se estudió a continuación una reacción de Fischer usando un alcohol diferente del que forma parte de las funciones éster del grupo protector. La enaminona (Ig), con la agrupación 2,2-dietoxicarbonilvinilo, se trató en caliente con metanol conteniendo cloruro de hidrógeno. El producto de esta reacción podría ser el metilglicósido (XLIIe) de la enaminona (Ig) si la única reacción que se produjese fuese la de gli

cosidación, o bien, metil enaminoglicósido (XLIIId),  
 conteniendo la agrupación 2,2-dimetoxicarbonil-vinilo  
 si también tuviese lugar un proceso de transesterifi-  
 cación que afectase a ambos grupos  $\text{CO}_2\text{Et}$ :



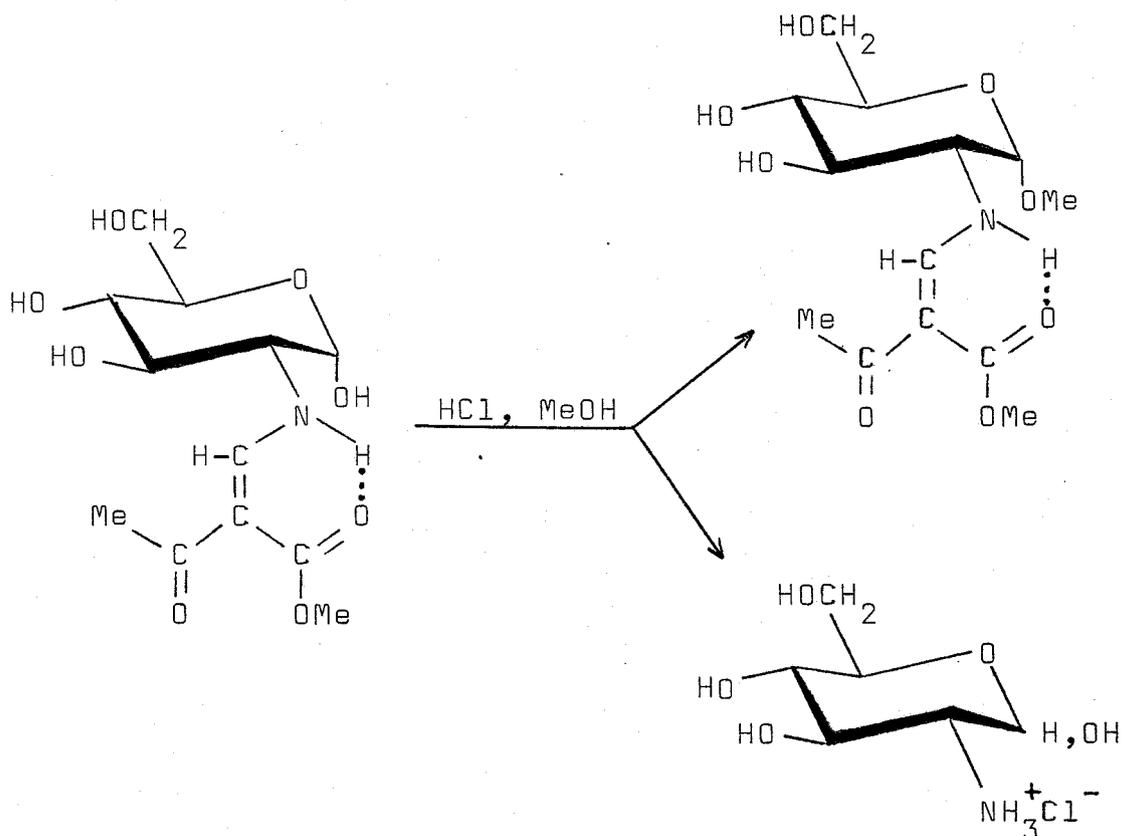
Nuevamente la reacción se siguió por c.c.f., usando  
 como testigos los enaminoglicósidos (XLIIe) y (XLIIId),  
 pudiéndose apreciar la aparición de varios productos,  
 entre ellos (XLIIe) y (XLIIId). Al cabo de 8 h. de re

flujo (XLIIId) era producto predominante, aunque se detectaba una cantidad apreciable de (XLIIe), lo cual parece indicar que la reacción de transesterificación es más lenta que la de glicosidación. También se apreciaron entonces productos de baja movilidad cromatográfica (2-amino-2-desoxi-D-glucosa clorhidrato ó sus glicósidos), presumiblemente originados en la descomposición de la enaminona ó los glicósidos, por lo cual se interrumpió la reacción. Tras neutralizar la mezcla (carbonato básico de plomo) y concentrar se logró separar puro con rendimiento mayor del 50 % el enaminoglicósido (XLIIId), que es el producto predominante y cristaliza fácilmente de alcohol; en las aguas madres queda una mezcla de (XLIIId) (predominante) y (XLIIe). La sustancia así obtenida se identificó con la obtenida por otros procedimientos descritos anteriormente, por la identidad de sus propiedades cromatográficas y espectroscópicas y por su P.F.

### 2.3.3. Ensayos con 2-[(2,2-diacetilvinil)amino]-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa (Id).

Los ensayos de reacción de Fischer usando la enaminona (Id) y MeOH + HCl en caliente, en los que se esperaba la formación del enaminoglicósido (XLIIId) por analogía con los resultados anteriormente expuestos, dieron un resultado diferente. El transcurso de la transformación se puede también seguir fácilmente en este caso por c.c.f. usando como desarrollador cloroformo-metanol 4:1; se observó la gradual desaparición de (Id) a la par que aparecía una sustancia

revelable con ácido sulfúrico pero no con luz U.V., de movilidad próxima a cero, siendo la transformación total al cabo de 2-3 h. En algunos ensayos el producto, aparentemente único, detectable cromatográficamente, de

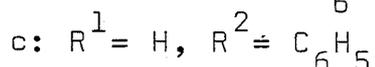
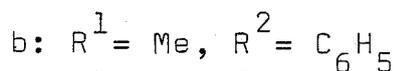
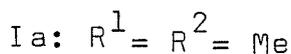
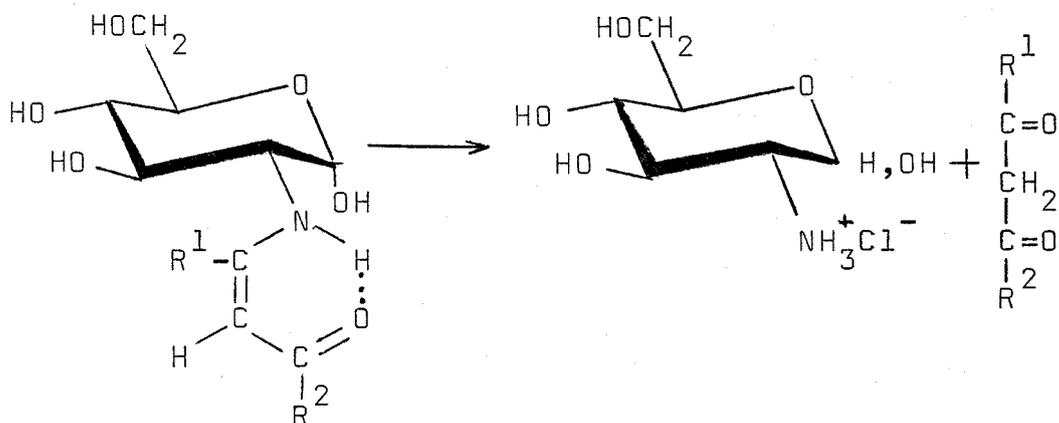


movilidad  $R_f \approx 0$ , se aisló tras neutralizar (carbonato básico de plomo), filtrar y evaporar el filtrado, obteniéndose un sólido cristalino que se mostró idéntico a la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa por su espectro I.R. y movilidad cromatográfica en papel (Whatman nº 2, desarrollador butanol-piridina-agua 1:1:1, revelado con ninhidrina). En otros ensayos se observó la separación de un sólido cristalino en el medio de reacción, que

trás ser filtrado, resultó ser clorhidrato de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa usando los mismos criterios de identidad; la dilución con éter del líquido filtrado dió igualmente el clorhidrato de este aminoazúcar, correspondiendo la cantidad total de este producto aislado a un 69,65 % de la enaminona (Id) usada en el experimento.

#### 2.3.4. Ensayos con las enaminonas (Ia), (Ib) y (Ic).

Estos ensayos se hicieron usando metanol y cloruro de hidrógeno en caliente, de manera similar a los anteriormente descritos. Las reacciones transcurrieron como en el caso de la enaminona (Id), formándose 2-amino-2-desoxi-D-glucosa, aislado como clorhidrato, y el compuesto  $\beta$ -dicarbonílico del que la correspondiente enaminona deriva, que se identificó cromatográficamente (véanse detalles en la Parte Experimental). Por tanto, las reacciones transcurrieron como sigue:



### 2.3.5. Discusión

Los resultados anteriores indican claramente que las enaminonas (If) y (Ig), análogos vinílicos de uretanos de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa, son derivados apropiados para obtener glicósidos de alcoholes sencillos por el procedimiento de Fischer usando cloruro de hidrógeno en caliente. Otras reacciones que podrían interferir (hidrólisis, formación de sales de la enaminona) no se producen o no afectan al proceso de manera definitiva. Es de destacar el alto rendimiento de producto obtenido, la facilidad con que se aísla y el que se trate de una sola especie anomérica (anómero  $\alpha$ -D). Aparentemente opera el mismo reforzamiento del efecto anomérico que se observa en las propias enaminonas hasta ahora preparadas lo que hace que en las condiciones de control termodinámico se forme sólo el isómero  $\alpha$ -D.

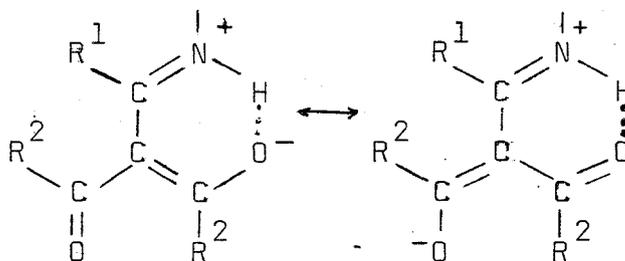
También se observa que estas reacciones de Fischer son más lentas que las descritas en la literatura usando las amidas o uretanos convencionales que requieren tiempos de reacciones más cortos y, con frecuencia, temperaturas más bajas. La diferencia es notoria en la reacción en frío en la cual la velocidad es tan baja que el producto no se llega a detectar. Usando una resina ácida en caliente se consigue una situación de velocidad intermedia y la composición de productos se asemeja a la que normalmente se observa en una reacción convencional de Fischer en frío, es decir, predominio del piranósido  $\beta$ -D sobre el  $\alpha$ -D y presencia de una cantidad apreciable del furanósido  $\alpha$ -D, como si en estas condiciones el control de la

reacción fuese predominantemente de carácter cinético.

El inconveniente que el uso de enaminodiesteres del tipo (If) y (Ig) puede tener como método preparativo de enaminoglicósidos estriba en la reacción de transesterificación simultánea que, en el caso de que el alcohol ROH que se glicosida y el grupo R' que forma parte del éster del grupo protector sean distintos, puede llevar a mezclas de productos que reduzcan los rendimientos de productos puros conforme se ha visto en el experimento usando (Ig) y MeOH + HCl en caliente. Dado que los únicos ésteres alcoximetilénmalónicos (3-alcoxi-2-alcoxycarbonílicos) comerciales o fácilmente asequibles para usar como reactivos protectores son el metílico y el etílico, parece que los únicos glicósidos que se pueden sintetizar fácilmente por este procedimiento son el metil y el etil-glicósido.

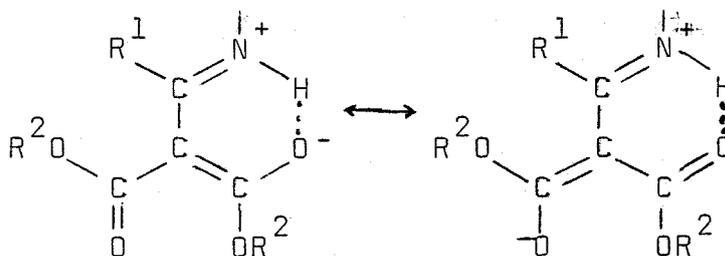
Justamente los experimentos usando las enaminonas (Ia), (Ib), (Ic), y, especialmente, la enaminodiona (Id) se planearon con la idea de vencer la dificultad anterior, ya que en estos casos, obviamente, no puede haber reacciones de transesterificación. En estos compuestos, no obstante, la reacción de glicosidación tampoco se observa. La velocidad de reacción se reduce considerablemente al modificar la estructura del grupo protector, y este hecho se podría atribuir a la mayor polarización previsible en las enaminodionas debido a una participación de las formas mesómeras (LXVII); en los enaminodiesteres las formas mesómeras similares (LXVIII) deben ser mucho más estables dado el menor efecto mesómero en relación al grupo cetónico. Esto hace que en las enaminodicetonas haya una

alta densidad de carga positiva en el grupo NH que



(LXVII)

actúa dificultando la aproximación del protón y la aparición de carga positiva en el centro anomérico o en su proximidad, que requiere la reacción de glicosidación, de manera análoga a como ocurre con los aminoazúcares con el grupo amino libre anteriormente comentada. También la existencia de una cierta densi

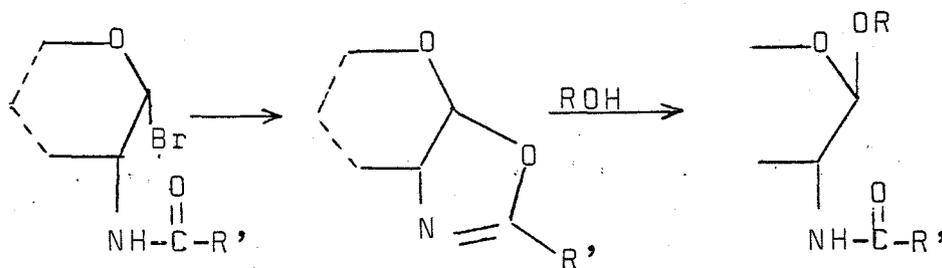


(LXVIII)

dad de carga positiva incluso en el grupo NH de los enaminodiésteres (If) y (Ig) puede ser la explicación de que reaccionen más lentamente que los uretanos y amidas usuales, y que en frío no reaccionen prácticamente.

2.4 Reacciones de glicosidación de Koenigs-Knorr con enaminonas derivadas de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa.

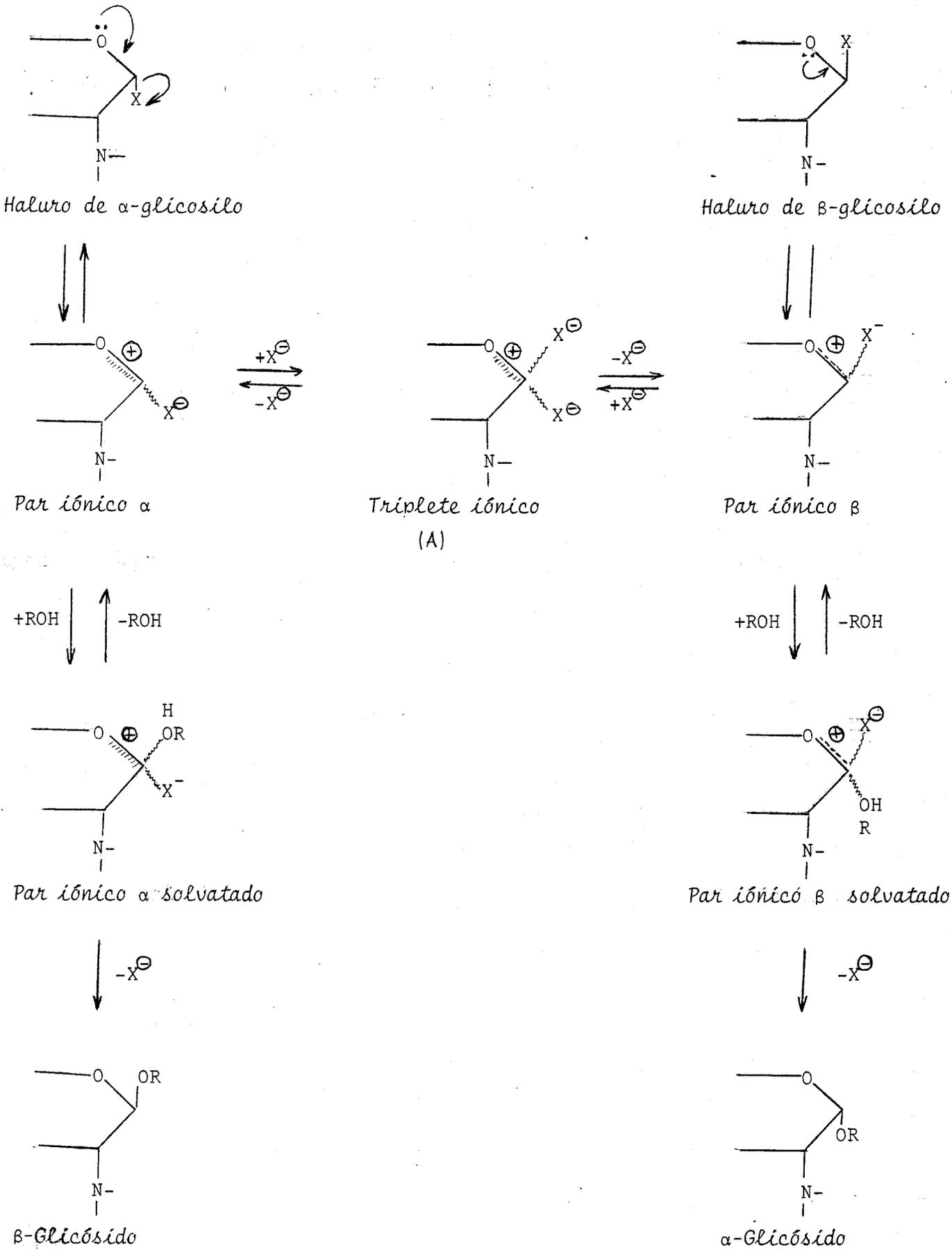
El segundo método general de formación de glicósidos es el de Koenigs-Knorr que tiene la ventaja sobre el método de Fischer de que sirve además para la obtención de oligosacáridos y glicósidos de aglicón complejo. En principio la reacción de Koenigs-Knorr consiste en el desplazamiento nucleofílico del halógeno de un haluro de glicosilo Q (y N) protegido por el grupo OR de un alcohol, pero mecanísticamente el proceso puede ser más complejo debido a la presencia de grupos en la posición 2 del anillo del azúcar que pueden ayudar anquiméricamente a la reacción y determinar su estereoquímica.<sup>47</sup> Los haluros y, en particular, los bromuros, de piranosilo N,Q-acilados de 2-amino-azúcares son lábiles y se transforman con facilidad en 1,3-oxazolinas (o haluros de oxazolidina) mediante la participación vecinal del grupo N-acilo; estas oxazolinas (o haluros de oxazolidina) son atacadas nucleofílicamente por el alcohol ROH en el C-1 formándose estereoselectivamente el glicósido con los grupos OR y NH-COR<sup>1</sup> en posición trans ( $\beta$ -glicósidos en la serie D-gluco):



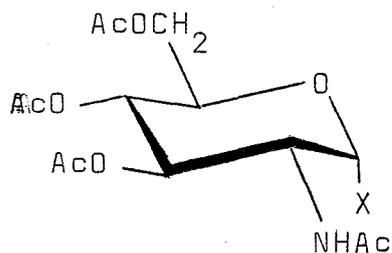
En los casos en que el sustituyente nitrogenado en C-2 no tenga capacidad de asistencia anquimérica, como son los grupos 2,4-dinitrofenilo, p-metoxibencilidenó, azido, etc., la reacción puede dar la mezcla del  $\alpha$  y  $\beta$  glicósido, o uno de ellos preponderantemente, según las condiciones experimentales: En fase homogénea el mecanismo que generalmente se acepta<sup>47</sup> es el indicado en el Esquema 14.

El intermedio clave es el triplete iónico (A) que permite la interconversión de los haluros de glicósilo  $\alpha$  y  $\beta$  a través de los correspondientes pares iónicos  $\alpha$  y  $\beta$ ; cada uno de estos pares iónicos da lugar al glicósido de configuración anómérica opuesta. La formación del triplete iónico y, por consiguiente, la interconversión de los haluros y pares iónicos  $\alpha$  y  $\beta$ , y la formación de los glicósidos  $\alpha$  y  $\beta$  está catalizada por iones haluros  $X^-$ , y, por otra parte, los pares iónicos se estabilizan en disolventes poco polares lo que facilita igualmente la formación de los dos glicósidos. En ausencia de halógeno y en disolventes polares se forma preferentemente el glicósido 1,2-trans ( $\beta$  en la serie D-gluco) a través del par iónico  $\alpha$ .

Esquema 14



Ejemplos de haluros de 2-acetamido-3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosilo que se pueden usar en la obtención de glucosamínidos son el bromuro (LXIXa) y el cloruro (LXIXb). El primero es un compuesto sumamente inestable que se obtiene con dificultad y rendimiento bajo (30 %) a partir de la  $\alpha$  y  $\beta$  2-acetamido-1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-desoxi-D-glucopiranososa y se puede transformar en alquil 2-acetamido-3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi- $\beta$ -D-glucopiranosidos con rendimientos del 60-70 %.<sup>48</sup> El 1-cloro de



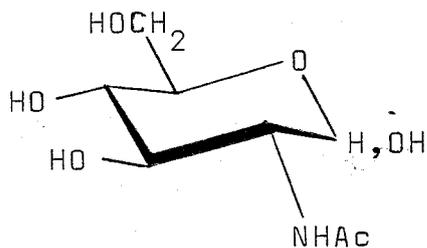
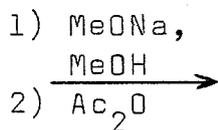
(LXIXa): X = Br

(LXIXb): X = Cl

rivado (LXIXb) es menos lábil y se obtiene bien tratando la 2-acetamido-1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-desoxi- $\alpha$ - (o  $\beta$ )-D-glucopiranososa con anhídrido acético y cloruro de hidrógeno (rendimiento 70 %) <sup>49</sup> o, más convenientemente, por acetilación y halogenación simultánea de la 2-acetamido-2-desoxi-D-glucosa con cloruro de aceto en ausencia de disolvente.<sup>50</sup> (Esquema 15)

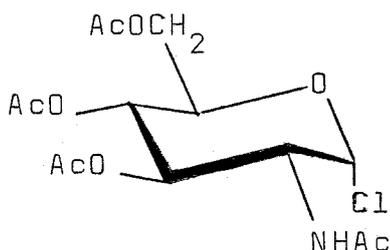
Esquema 15

Clorhidrato de  
D-glucosamina



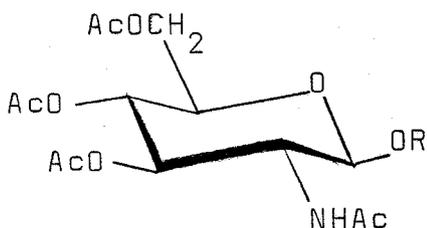
(96 %)

ClAc



ROH

(LXIXb) (67-79 %)



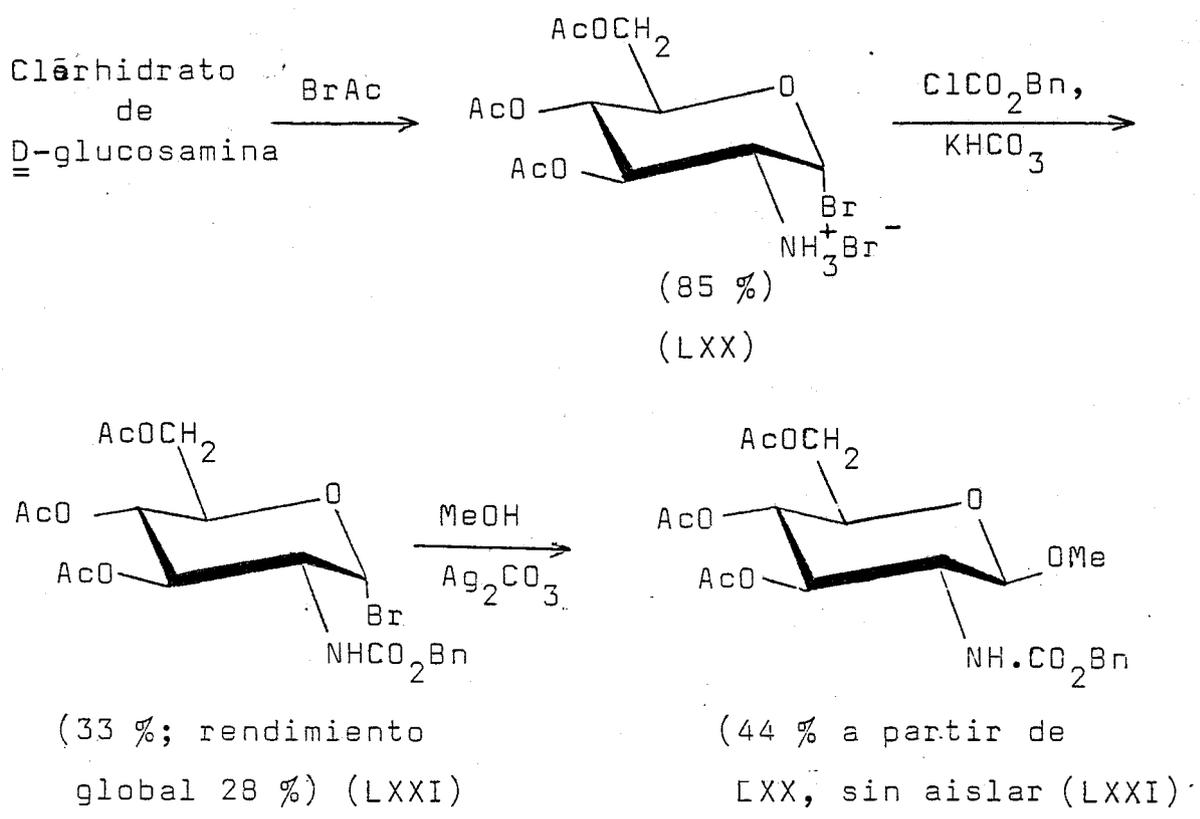
(40-50 %)

Su reacción con alcoholes da rendimientos medianos (40-50 %) de β-glicopiranosidos. Las glicosidaciones usando estos haluros tienen lugar muy probablemente a través de una oxazolina (o una sal de oxazolidina) como se ha indicado anteriormente.

Un sustituyente arílico en el átomo de

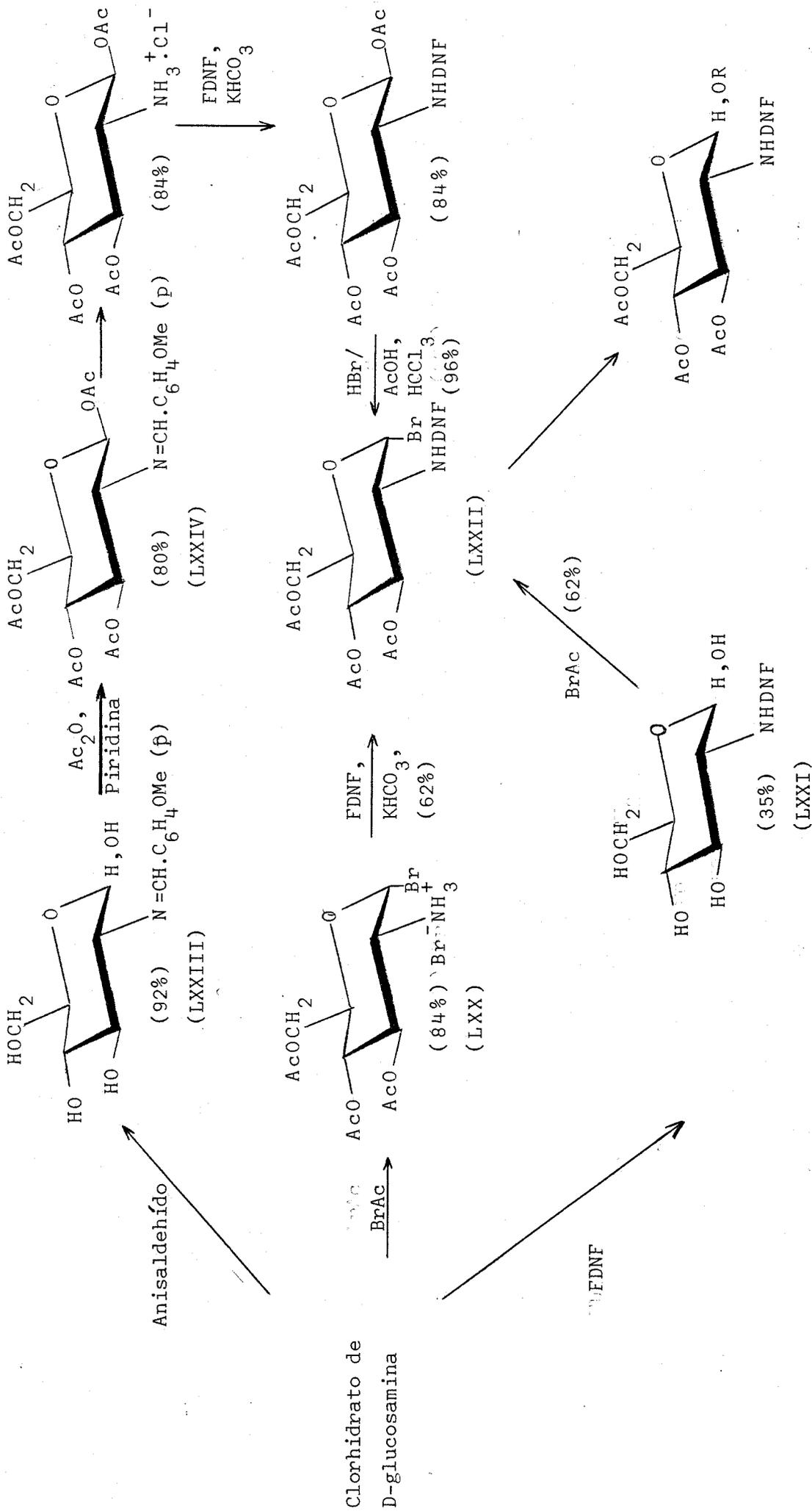
nitrógeno estabiliza el enlace C<sub>1</sub>-halógeno, lo que ha permitido preparar una gama de bromuros (y en algún caso cloruro) de 3,4,6-tri-O-acetil-2-acilamido-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosilo con acilo igual a benzoílo, p-toluensulfonilo, bencilsulfonilo, difenilfosforilo y otros; todos ellos reaccionan con alcoholes dando rendimientos sólo discretos de  $\beta$ -glicósidos.<sup>51,52</sup> Por el contrario, el grupo N-benzoxicarbonilo no es un protector adecuado porque se rompe durante la reacción de formación del haluro de glicosilo por la acción del reactivo halogenante (AcOH-XH).<sup>51,52</sup> El bromuro de 3,4,6-tri-O-acetil-2-benzoxicarbonilamino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosilo (LXXI) se puede preparar indirectamente, sin embargo, con rendimiento del 33 % a partir del bromhidrato del bromuro de 3,4,6-tri-O-acetil-2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosilo (LXX) por

Esquema 16



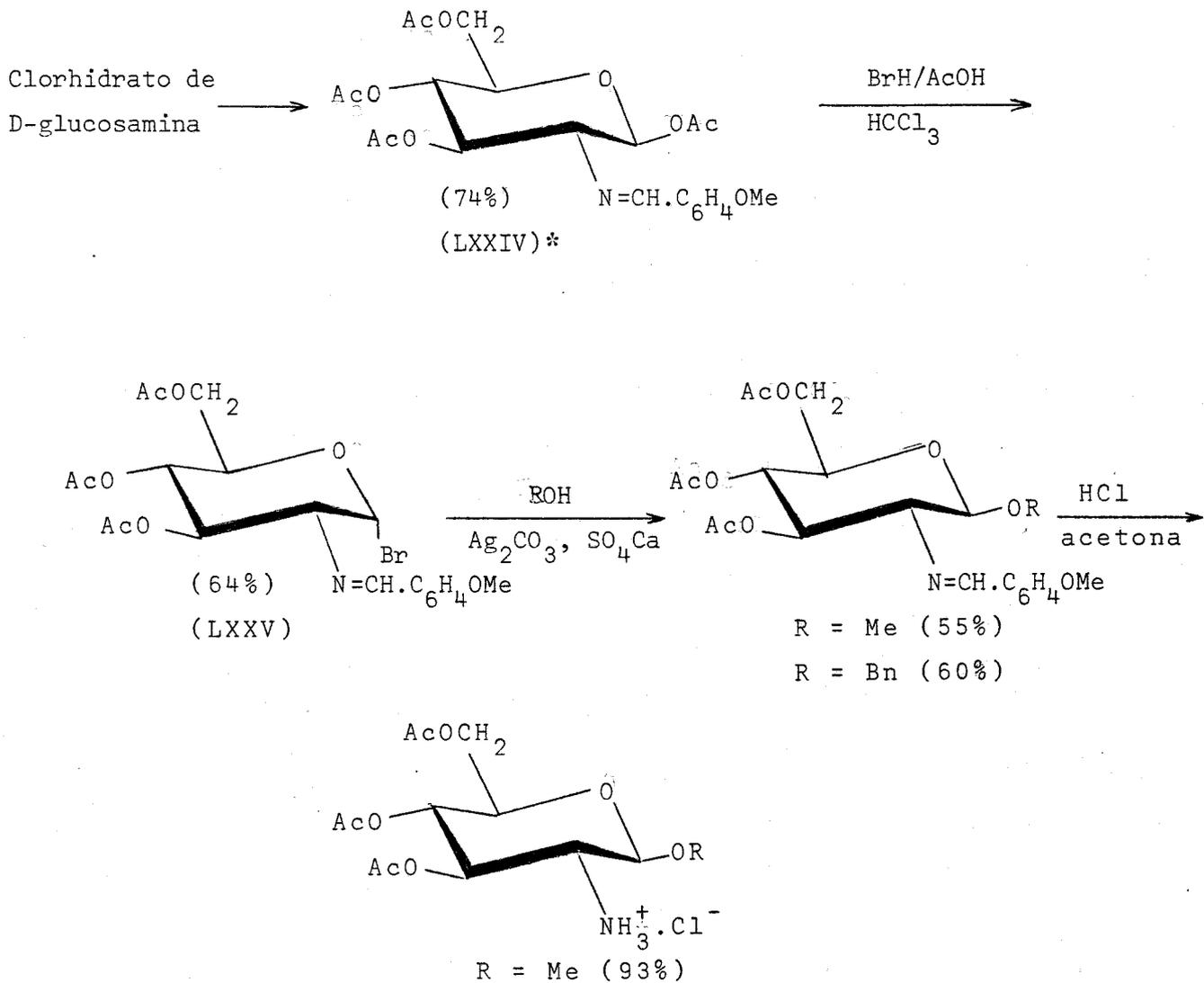
tratamiento con cloroformiato de bencilo.<sup>52</sup> Como el bromhidrato (LXX) se obtiene (85 %) fácilmente a partir del clorhidrato de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa y bromuro de acetilo,<sup>7,53</sup> el rendimiento global de (LXXI) es del 28 %. La reacción de (LXXI) con alcohol da rendimientos mediocres de  $\beta$ -glicósidos (Esquema 16).<sup>52</sup>

Aparte de los grupos N-protectores de tipo acilo, se deben mencionar otros como el 2,4-dinitrofenilo y el p-metoxibencilideno incapaces de participación anquimérica. El bromuro de 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-(2,4-dinitrofenilamino)- $\alpha$ -D-glucopiranosilo (LXXII) fue preparado primeramente a partir del clorhidrato de 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-amino-2-desoxi- $\beta$ -D-glucopiranososa<sup>54</sup> o del bromhidrato del bromuro de 3,4,6-tri-O-acetil-2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosilo<sup>26b</sup> (LXX), a través de los correspondientes N-(2,4-dinitrofenil)derivados, según se indica en el Esquema 17; un procedimiento más simple consiste en tratar directamente la 2-desoxi-2-(2,4-dinitroanilino)-D-glucosa con bromuro de acetilo.<sup>50b</sup> La reacción del bromuro (LXXII) con etanol y otros alcoholes en diferentes disolventes y en presencia de piridina da mezcla del  $\alpha$  y  $\beta$  glicósido correspondiente, siendo la proporción del primero tanto mayor mientras más baja es la constante dieléctrica del disolvente; la misma reacción usando carbonato de plata como catalizador da preferentemente el anómero  $\beta$  en cuantía tanto mayor mientras mayor es la polaridad del medio.<sup>26b</sup> Finalmente, hay que destacar que el bromuro de 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-(p-metoxibencilidenamino)- $\alpha$ -D-glucopiranosilo (LXXV) se obtiene a partir de la fácilmente asequible 2-(p-metoxibencilidenamino)-D-glucosa (LXXIII) por



DNF = 2,4-dinitrofenilo

Esquema 18



\* Véase Esquema 17

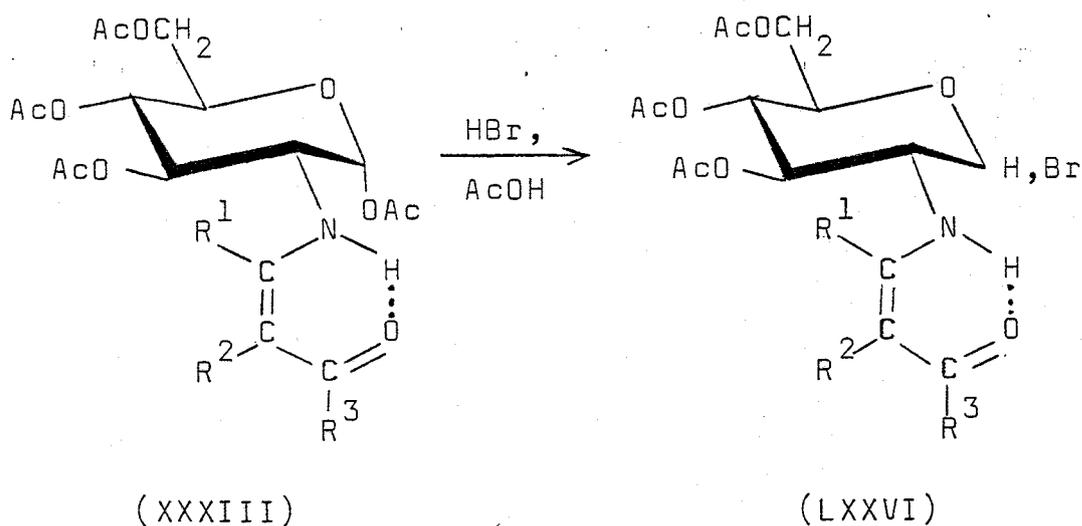
acetilación y subsiguiente bromación con bromuro de hidrógeno/anhídrido acético (rendimiento global a partir del clorhidrato de D-glucosamina, 47 %), y se puede transformar en el metil o bencil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-(p-metoxibencilidenamino)- $\beta$ -D-glucopiranosido al ser tratado con metanol o alcohol bencílico en presencia de carbonato de plata y drierita (rendimiento, 55 y 60%, respectivamente). El grupo p-metoxibencilideno protector de estos glicósidos se separa muy fácilmente por hidrólisis con ácido clorhídrico/acetona, obteniéndose los clorhidratos de los glicósidos O-acetilados con rendimientos mayores del 90%<sup>52</sup> (Esquema 18).

A pesar del considerable número de reacciones de Koenigs-Knorr con aminoazúcares, los rendimientos globales de glicósido, computados a partir del aminoazúcar de partida, distan mucho de ser satisfactorios como los ejemplos reseñados indican. Ello induce a buscar nuevos grupos N-protectores diferentes. A continuación se describen los intentos de preparar bromuros y cloruros de 3,4,6-tri-O-acetil-2-(2-acilvinil)-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosilo a partir de las fácilmente asequibles enaminonas (I) y la conversión de alguno de ellos en los correspondientes glicósidos.

#### 2.4.1. Reacciones de enaminonas de azúcares con bromuro de hidrógeno-ácido acético glacial.

Las enaminonas O-acetiladas (XXXIII) reseñadas en el Esquema 19, suspendidas en cloroformo seco, fueron tratadas con disoluciones de bromuro de hidrógeno en ácido acético glacial con la expectativa de conseguir el desplazamiento del 1-OAc por bromo:

Esquema 19



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
c	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
f	H	CO <sub>2</sub> Me	OMe
g	H	CO <sub>2</sub> Et	OEt

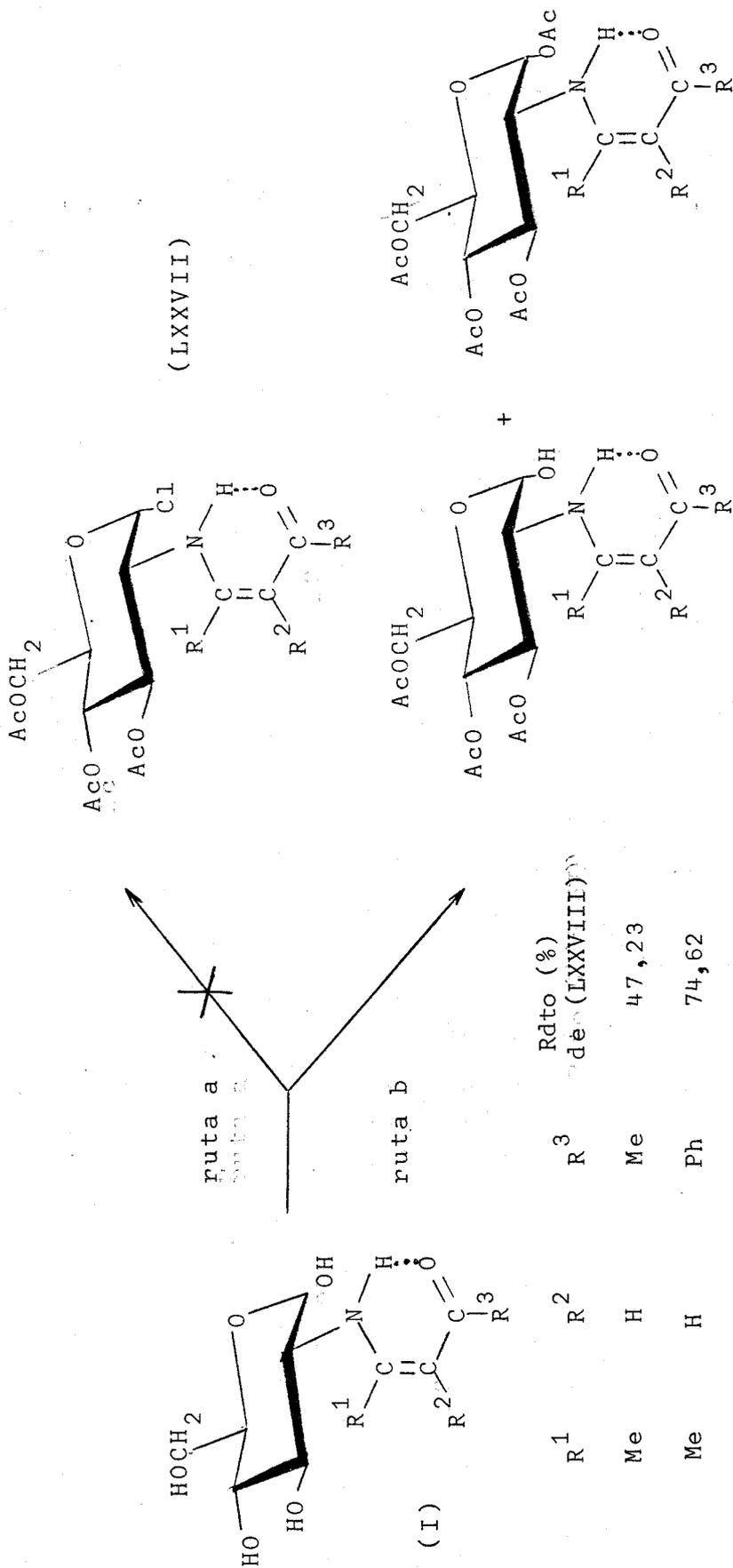
Se hicieron diversos ensayos cambiando las proporciones de los disolventes, concentración de HBr, temperatura, etc. En todos los casos se produjeron mezclas complejas, según revelaron los controles hechos por c.c.f. Los intentos de inducir la cristalización de productos fueron infructuosos.

2.4.2. Reacciones de enaminonas de azúcares con cloruro de acetilo.

Hemos intentado utilizar la reacción de enaminonas de azúcares con cloruro de acetilo para obtener cloruros de 3,4,6-tri-O-acetil-2-{2-acilvinilamino}-2-desoxi-α(?) -D-glucopiranosilo (LXXVII) (Esquema 20) siguiendo el procedimiento<sup>50,53,55</sup> utilizado por

Esquema 20

Reacción de enamínonas de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa (I) con cloruro de acetilo.



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Rdto (%) de (LXXVIII)
a	Me	H	Me	47,23
b	Me	H	Ph	74,62
c	H	H	Ph	78,5
f	H	CO <sub>2</sub> Me	OMe	46,0
g	H	CO <sub>2</sub> Et	OEt	79,3

distintos autores en la preparación de haluros de glicosilo, algunos de los cuales se han mencionado anteriormente (Esquemas 15 y 17). Las enaminonas (I), con los sustituyentes que se indican en el Esquema 20, fueron tratadas con enfriamiento externo con un exceso de cloruro de acetilo. Tras la vigorosa reacción producida, la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo, y esta disolución, después de neutralizada por sucesivos lavados con bicarbonato sódico y agua y secada, se analizó cromatográficamente. En todos los casos los productos detectados fueron los 3,4,6-tri-O-acetil derivados (LXXVIII) (producto mayoritario o único) acompañado (a veces) de pequeñas cantidades de los tetraacetatos (XXXIII). Cuando (LXXVIII) era el único producto o el muy mayoritario, su purificación se consiguió por cristalización; en otros casos, la separación se consiguió mediante cromatografía en columna. Los rendimientos con que se aislaron aparecen en el Esquema 20.

Los tri-O-acetil derivados de enamino na (LXXVIIIa-c), y LXVIIIg) eran productos conocidos preparados por otro procedimiento<sup>10,11</sup> (véase Introducción, Esquema 3). Sus identidades se establecieron por comparación de las movilidades cromatográficas, los P.F., y espectros de I.R. y por la prueba del P.F. mixto.

La 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(2,2-dimetoxicarbonil-vinil)amino]- $\alpha$ -D-glucopiranososa (LXXVIIIIf) es un nuevo compuesto que se obtiene con un rendimiento del 46 % después de ser recristalizado de etanol. Su estructura se ha establecido tomando co

mo base:

- 1) Su análisis elemental, que concordó con el correspondiente a la fórmula empírica de (LXXVIIIIf).
- 2) Su espectro I.R., con bandas 3450 (fuerte,  $\nu$  OH), 1740 (fuerte, OAc), 1700 (fuerte,  $\text{CO}_2\text{Me}$  no ligado en disposición trans con el grupo NH), 1665 (fuerte,  $\text{CO}_2\text{Me}$  ligado intramolecularmente) y  $1610 \text{ cm}^{-1}$  (fuerte,  $\nu \text{C}=\text{C} + \delta \text{N}-\text{H}$ ).
- 3) Su espectro de R.M.N. (Tabla XI), compatible igualmente con la estructura de cetoenamina quelatada; las señales de los grupos NH, =CH,  $\text{CO}_2\text{Me}$ , y de los tres OAc aparecen a los valores de  $\delta$  previstos. Las señales de los protones del azúcar, no aparecen bien resueltas y se interpretan por comparación con el espectro del derivado tetra-O-acetilado (XXXIIIIf) como sigue: H-1 es el doblete ( $J_{1,2} 3,75 \text{ Hz}$ ) que aparece a  $\delta 5,32 \text{ p.p.m.}$ , destacándose sobre el triplete a  $\delta 5,42 \text{ p.p.m.}$  debido al H-3; H-4 aparece a  $\delta 5,05 \text{ p.p.m.}$  como un triplete ( $J_{4,3} 9,3 \text{ Hz}$ ) y el resto de los protones H-2, H-5 y 2H-6 aparecen como multipletes complejos, superpuestos a otras señales.

2.4.3 Reacción de enaminonas de azúcares con bromuro de acetilo. Formación de  $\beta$ -glicósidos por reacción de Koenigs-Knorr de los bromuros de 3,4,6-tri-O-acetil-2-{2-(acilvinil)amino}-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosilo.

Las reacciones similares a las indicadas en el apartado anterior usando bromuro de acetilo dan lugar a productos inestables que, teniendo en cuenta sus propiedades, se formulan provisionalmente como los bromuros de 3,4,6-tri-O-acetil-2-{2-(acilvinil)ami

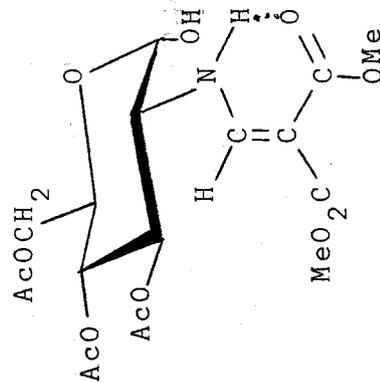
TABLA XI<sup>a</sup>

Espectro de R.M.N. (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-(2,2-dimetoxiacarbonilvinil)amino- $\alpha$ -D-glucopiranosas (LXXVIIIff).

	NH	=CH	-OAc	2(CO <sub>2</sub> Me)	H-1	H-2 + H-5	H-3	H-4	H-6
$\delta$ (p.p.m.)	9,03 c	7,89 d	1,98 s 2,02 s 2,05 s	3,64 s 3,73 s	5,30 d <sup>b</sup>	3,03-3,93 m <sup>b</sup>	5,34 t	4,96 t	4,23 m <sup>b</sup>
J (Hz)	J <sub>NH,=CH</sub> 14,5 J <sub>NH,2</sub> 8,7	J <sub>=CH,NH</sub> 14,6			J <sub>1,2</sub> 3,75		J <sub>3,4</sub> 9,3	J <sub>4,3</sub> 9,3	
Intensidad	1H	1H	9H	6H	1H	2H	1H	1H	2H

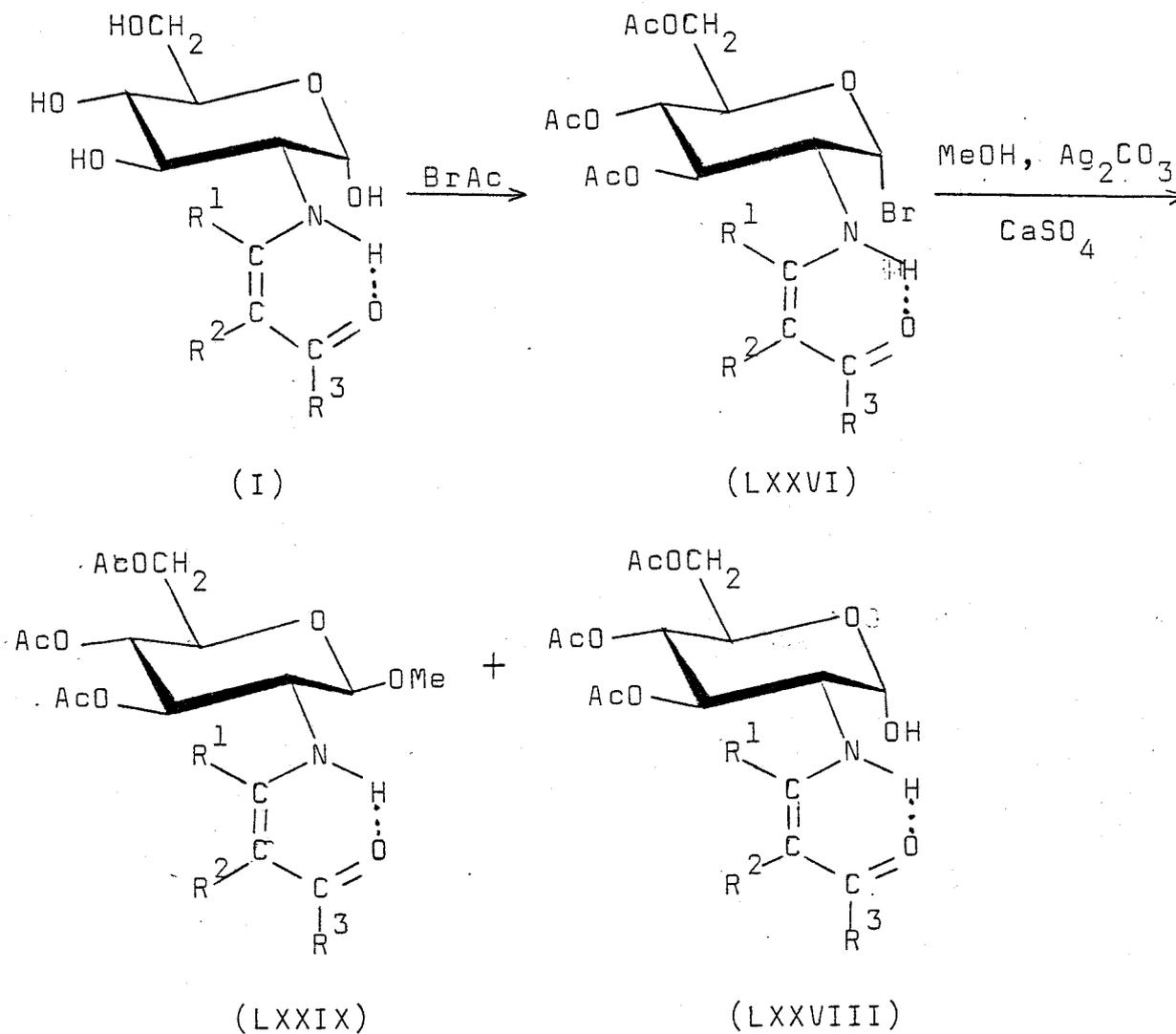
<sup>a</sup> Abreviaturas: c, cuartete; d, doblete; m, multiplete; s, singulete; t, triplete.

<sup>b</sup> Superpuesta a otras señales.



no -2-desoxi- $\alpha$ (?)-D-glucopiranosilo (LXXVI) (Esquema 21)

Esquema 21



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Rdto (%) (LXXIX)	Rdto (%) (LXXVIII)
a	Me	H	Me	44,27	12
g	H	CO <sub>2</sub> Et	OEt	41,28	17

Las dos enaminonas (Ia) y (Ig), fueron tratadas con bromuro de acetilo recién destilado. Cuando las reacciones enérgicas producidas se calmaron, las mezclas de reacción se evaporaron al vacío, y las disoluciones clorofórmicas de los residuos amorfos resultantes, se lavaron ( $\text{NaHCO}_3$ , agua) hasta pH neutro. Los análisis cromatográficos de estas soluciones mostraron la presencia de los triacetatos (LXXVIIIa) y (LXXVIIIg) de las sustancias de partida junto a un producto mayoritario en cada caso, de mayor movilidad cromatográfica, a los que se adjudican de manera provisional las estructuras (LXXVIa-g). Los intentos de cristalizar estos productos no tuvieron éxito. Su purificación se pudo conseguir mediante una cromatografía preparativa en capa o en columna, llevada a cabo lo más rápidamente posible. Se obtuvieron así sólidos pulverulentos de color crema, inestables al aire, que contenían bromo, pero que no dieron análisis correctos.

Los productos brutos purificados así obtenidos fueron tratados con metanol en presencia de carbonato de plata y sulfato de calcio anhidro. Los controles (c.c.f.) de las mezclas de reacción mostraron la presencia de cantidades minoritarias de los triacetatos de enaminona (LXXVIIIa) y (LXXVIIIg) junto al producto principal que fueron, en cada caso, el metil  $\beta$ -enaminoglicósido triacetilado (LXXIXa) y (LXXIXg). La movilidad de esta última sustancia fue idéntica a la de metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(2,2-dietoxycarbonil-vinil)amino]- $\beta$ -D-glucopiranosido obtenido por la ruta inequívoca descrita en el Apartado 2.2.2.

No se observaron manchas que pudieran ser atribuidas al correspondiente anúmero  $\alpha$ .

Las mezclas de los productos se separaron por cromatografía sobre gel de sílice aislándose los  $\beta$ -glicósidos (LXXIXa) y (LXXIXg) con rendimientos del 44,3 y 41,3 % respectivamente. El (LXXIXg) así obtenido fue idéntico (P.F. y P.F. mixto,  $R_f$ , I.R.) al descrito en la Sección 2.2.

La estructura del metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-{Z-(2-acetil-1-metilvinil)amino}- $\beta$ -D-glucopiranosido (LXXIXa), que es un nuevo compuesto, se asigna en base a:

1) Su espectro U.V. con máximos a  $\lambda_{\max}$  308 nm ( $\log \epsilon$  4,77) similarmente a como se observa en otras enaminonas derivadas de la 2,4-pentanodiona, por ejemplo los compuestos (Ia) con  $\lambda_{\max}$  312 nm ( $\log \epsilon$  4,27) y (XLIIa) con  $\lambda_{\max}$  310 nm ( $\log \epsilon$  4,23).

2) Su espectro I.R. (Tabla XII) que muestra igualmente máximos a los mismos valores de  $\bar{\nu}$  que otras enaminonas similarmente constituidas. Es de destacar la aparente ausencia de banda  $\nu(N-H)$  debido a su desplazamiento a frecuencia baja y solapamiento con las bandas  $\nu(C-H)$  conforme también se observa en la enaminona de partida (I) y su tetraacetato (XXXIII); este desplazamiento y los observados en las bandas  $\nu(C=O)$  y  $\nu(C=C)+\delta(N-H)$  delatan el sistema "enaminoce tónico" fuertemente quelatado.

3) El espectro de R.M.N. (Tabla XIII), igualmente compatible con la estructura de cetoenamina quelatada: Las señales de los grupos NH, =CH, 2'-Ac, 1'-C-Me, OMe y de los tres OAc aparecen en las posiciou

TABLA XII<sup>a</sup>

Espectro I.R. del metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-((Z)(2-acetil-1-metilvinil)amino)- $\beta$ -D-glucopiranosido (LXXIXa).

$\bar{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> )	NH	OAc	- (C=O)	$\nu$ (C=C) + $\delta$ (N-H)
3160 ma, mD		1750 F	1610 F	1580 mF; 1510M

<sup>a</sup> Abreviaturas: D, débil; mD, muy débil; F, fuerte; mF, muy fuerte; M, media; ma, muy ancha.

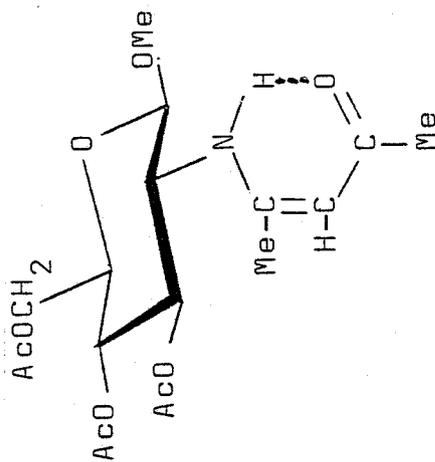


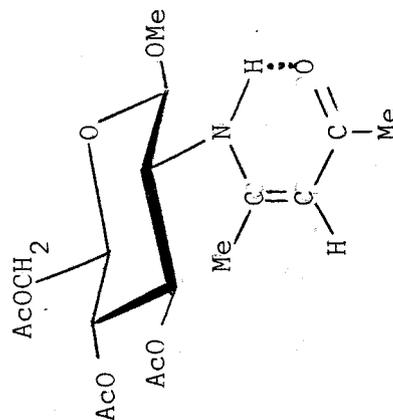
TABLA XIII<sup>a</sup>

Espectro de R.M.N. (100 MHz, en CDCl<sub>3</sub>) del metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-{Z-(2-acetil-1-metilvinil)amino}-β-D-glucopiranosido (LXXIXa)

	NH	=CH	Ome	3OAc + 2'-Ac + 1'-Me	H-1	H-2	H-3 + H-4	H-5	2H-6
δ (p.p.m.)	10,7 d	4,95 s <sup>b</sup>	3,4 s	1,90s, 1,94s, 1,96s	4,28 d <sup>b</sup>	3,6 m <sup>b</sup>	4,9 - 5,2 m <sup>b</sup>	3,6 m <sup>b</sup>	4,0-4,4 m <sup>b</sup>
J	J <sub>NH,1'</sub> 9,0			1,98s, 2,04s	J <sub>1,2</sub> 9,0				
Intensidad	1H	1H	3H	15H (total)	1H	1H	2H	1H	2H

<sup>a</sup> Abreviaturas: d, doblete; m, multiplete; s, singlete.

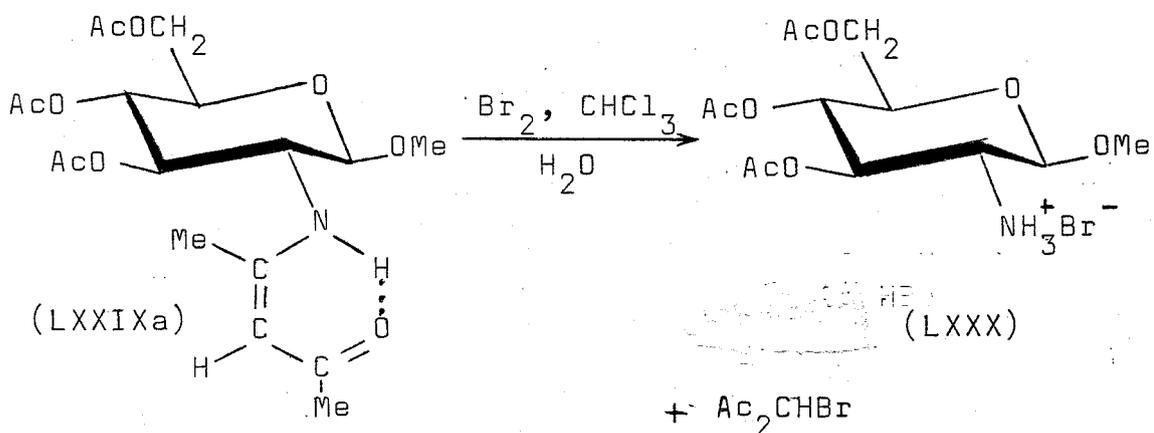
<sup>b</sup> Superpuesta a otras señales.



nes previstas. Las señales de los protones del azúcar no aparecen completamente resueltas y se interpretan por comparación con el espectro a 100 MHz del metil enaminoglicósido (XLIIg) como sigue: H-1 es el doblete ( $J_{1,2}$  9 Hz, configuración anomérica  $\beta$ ) que aparece a  $\delta$  4,28 p.p.m. destacándose claramente sobre el multiplete complejo debido a los dos H-6; H-2 y H-5 dan lugar a un multiplete complejo entre  $\delta$  4,9 y 5,2 p.p.m., superpuesto a la señal del protón olefínico.

4) Su rotación óptica,  $[\alpha]_{\lambda}^{22} + 48,5^{\circ}$ , baja en relación con el valor encontrado para el metil 2-((2-acetil-1-metilvinil)amino)-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosido ( $[\alpha]_{\lambda} + 173^{\circ}$ ), es indicativa de la configuración  $\beta$ .

5) Finalmente, el tratamiento de este glicósido con bromo en solución clorofórmica originó la ruptura del sistema de enaminona y la formación del bromhidrato del 3,4,6-tri-O-acetil-2-amino-2-desoxi- $\beta$ -D-glucopiranosido, aislado con un rendimiento del 96 %, que se mostró idéntico al producto descrito en la bibliografía. Esta transformación, que se discute en un contexto más amplio en la Sección 2.5, tiene lugar de la manera siguiente:



#### 2.4.4. Discusión

Los resultados anteriores muestran que es posible llevar a cabo reacciones de Koenigs-Knorr usando enaminonas de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa, aunque con el condicionante restrictivo de que los haluros de tri-O-acetil enaminoglicosilo se obtienen con mayor dificultad, y parecen ser menos estables, que los compuestos similares conteniendo otros grupos protectores de la función amino.

Se podía esperar, en principio, que en un medio fuertemente ácido como la mezcla AcOH-BrH (pKa  $\approx -6$ )<sup>56</sup> las enaminonas de tipo (XXXIII), para cuyos ácidos conjugados es previsible<sup>57</sup> un pKa del orden de 3, estuviesen protonadas en una cuantía mucho mayor que las amidas y uretanos de las que son vinilanálogos (con pKa para sus ácidos conjugados aproximadamente  $\approx -0,5$ )<sup>56</sup>, y fuesen consiguientemente más vulnerables a la hidrólisis que entorpece el proceso de halogenación; sin embargo el hecho de que la 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-desoxi-2-(p-metoxibencilidena amino)- $\beta$ -D-glucopiranososa (LXXIV), que se hidroliza más fácilmente<sup>58</sup> que la 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-desoxi-2-((2,2-dietoxicarbonil-vinil)amino)- $\alpha$ -D-glucopiranososa (XXXIIIg)<sup>8</sup>, se convierta con facilidad y buen rendimiento en el bromuro de glicosilo (LXXVI) (Esquemas 17 y 18) correspondiente, relativamente estable,<sup>56</sup> sugiere que la interacción del bromuro de hidrógeno con el grupo 2-acilvinilamino va más allá de la mera formación, fácilmente reversible, de un bromhidrato hidrolizable. Más probablemente se produce una reacción química compleja que modifica la agrupación de enamina y origina la diversidad de productos observados.

Es también de destacar que mientras los tetraacetatos (XXXIII) de enaminonas reaccionan de una manera complicada por la acción de  $\text{AcOH-BrH}$ , los haluros de acetilo actúan sobre las enaminonas (I) sin alterar el grupo 2-acilvinilo dando los triacetatos (LXXVIII), los tetraacetatos (XXXIII) y en el caso de la reacción con  $\text{BrAc}$  los bromuros (LXXVI). Aunque en estas reacciones se producen haluro de hidrógeno y ácido acético, la menor concentración en que estas últimas sustancias están en un medio en el que el disolvente predominante sigue siendo el haluro de acetilo, de menor capacidad ionizante que el ácido acético, podría ser la causa de la diferencia.

El diferente tipo de producto en las reacciones con haluro de acetilo según sea éste el cloruro o el bromuro podría ser explicado teniendo en cuenta la disminución de la reactividad, comentada en la Sección 2.3.5., del centro anomérico que puede ser compensada por la fuerte nucleofilia del ión  $\text{Br}^-$ , pero no por la menor del  $\text{Cl}^-$ . En la reacción de las enaminonas (I) con cloruro de acetilo, el 1-cloro derivado no debe ser considerado, según esta explicación, como un intermedio de la formación de los triacetatos de enaminona.

Finalmente, se quiere resaltar que, aun siendo las nuevas reacciones de glicosidación aquí descritas de rendimientos medianos, que en sí mismas no suponen una mejora sustancial de otras similares descritas, la facilidad y altos rendimientos con que se obtienen las enaminonas (I) a partir del clorhidrato de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa, la fácil transformación (con rendimientos discretos) de estas enaminonas en los  $\beta$ -

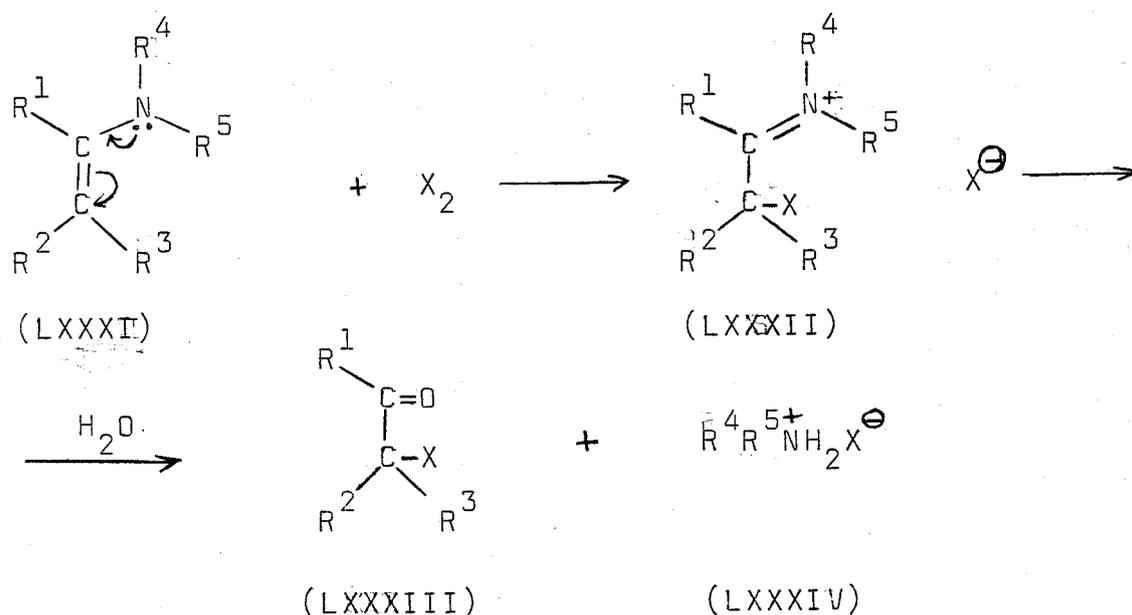
enaminoglicósidos (a través de los previstos bromuros), y la facilidad y altos rendimientos con que los enaminoglicósidos acetilados se convierten en los enaminoglicósidos con el  $\text{NH}_2$  libre (véase la Sección 2.5), hace que los rendimientos de estos últimos compuestos, computados a partir del clorhidrato de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa, sean relativamente altos y la preparación de aminoglicósidos por este procedimiento, de interés. Por ejemplo, el bromhidrato de metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa (LXXX) se obtiene con un rendimiento del 42,5 % a partir del clorhidrato de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa en tres etapas a través de los compuestos (XXXIII), (LXXVI), que no se aísla, y (LXXIX); el mejor método descrito en la literatura tiene un rendimiento del 45 % y comprende dos etapas una de ellas de difícil reproducción.

2.5. Ruptura de las enamionas de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa. Regeneración del grupo amino del aminoazúcar.

Para que el grupo protector de una agrupación química sea realmente efectivo es necesario que se pueda separar fácilmente y con alto rendimiento, una vez que ha cumplido su misión protectora. En este trabajo hemos examinado diferentes métodos que permiten regenerar el grupo amino de las enamionas de azúcar ya transformadas.

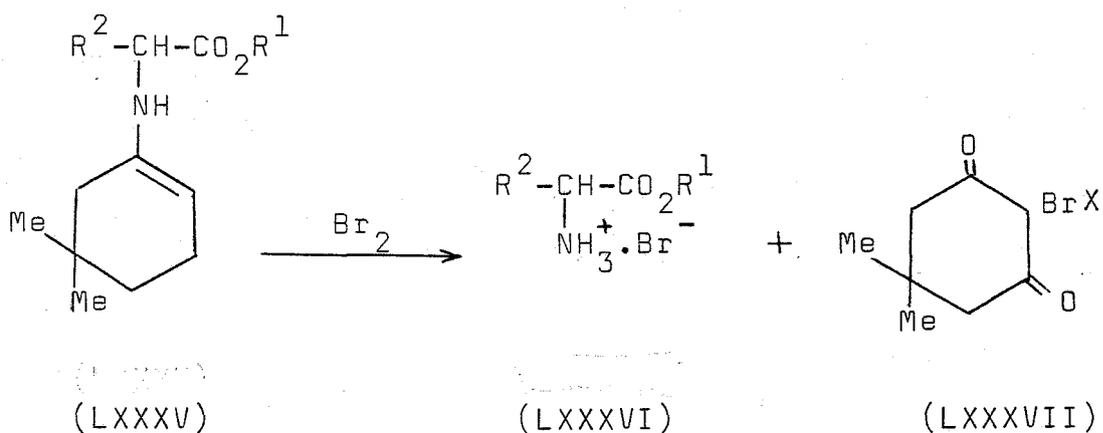
2.5.1. Tratamiento de las enamionas de aminoazúcares con halógenos.

En la literatura existen antecedentes <sup>59</sup> de las reacciones de enaminas con halógenos. Consisten en el ataque electrofílico del catión halógeno ( $X^+$ ) a la posición  $\beta$  de la enamina (LXXXI) que origina los haluros de  $\beta$ -haloiminio (LXXXII), los cuales

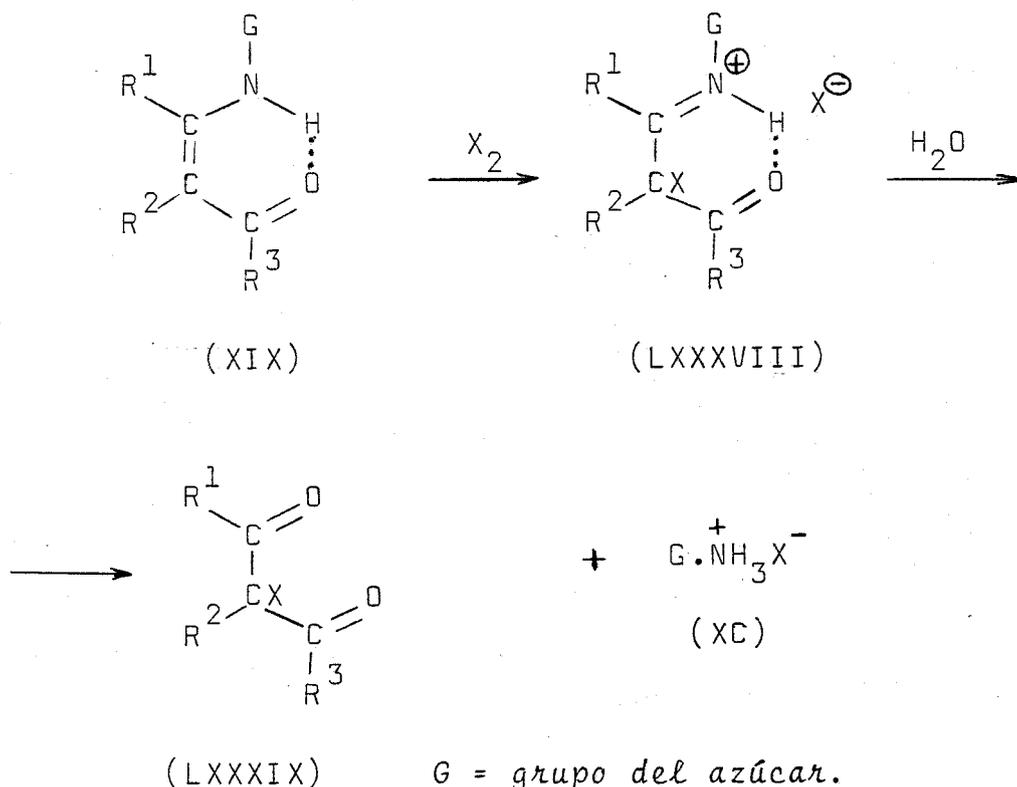


son fácilmente hidrolizados dando  $\alpha$ -bromo-aldehídos o  $\alpha$ -bromo-cetonas (LXXXIII) y sales de amonio (LXXXIV).

También existen antecedentes, aunque más escasos, de las reacciones similares de enaminonas con halógenos o con halosuccinimida: el tratamiento con un equivalente de bromo, o con N-bromo- o N-cloro succinimida, suministra la  $\beta$ -haloenaminona.<sup>60,61</sup> Por otra parte, las enaminonas (LXXXV) que provienen de hacer reaccionar (proteger) los ésteres de aminoácidos con dimedona reaccionan<sup>62</sup> con un exceso de bromo, suministrando (regenerando) el bromhidrato del éster del aminoácido (LXXXVI) y un segundo producto formulado, sin aportar pruebas, como la 2,2-dibromo-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (LXXXVII, X = Br), pero que más probablemente es el monobromoderivado (LXXXVII X = H).



Con la finalidad de regenerar la función amino de las enaminonas de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa hemos hecho reaccionar estos compuestos con halógenos. De acuerdo con los antecedentes reseñados la reacción prevista es:



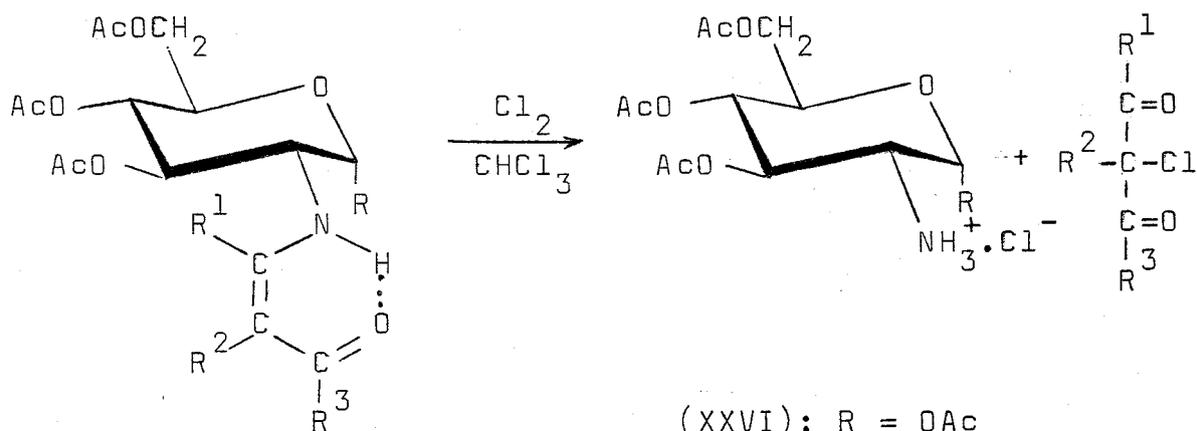
El ataque electrofílico del halógeno a la posición  $\beta$  de la enaminona (XIX), forma la sal de iminio (LXXXVIII) inestable, que se hidroliza dando un derivado halogenado (LXXXIX) del compuesto  $\beta$ -dicarbonílico y la sal del derivado del aminoazúcar (XC).

Estas reacciones las hemos llevado a cabo, en el caso de enaminonas acetiladas, tratando la disolución de la enaminona en cloroformo con una disolución clorofórmica de cloro. Los clorhidratos de aminoazúcar acetilado cristalizan de las soluciones cloro

fórmicas. Los resultados son los expuestos en el Esquema siguiente:

Esquema 22

Reacción de enaminonas acetiladas (XXXIII) de 2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosas con cloro en cloroformo.



(XXVI):  $\text{R} = \text{OAc}$

(XXVII):  $\text{R} = \text{OH}$

(XXXIII)

	R	$\text{R}^1$	$\text{R}^2$	$\text{R}^3$	Rdto (%) de (XXVI)	P.F. (°) de (XXVI)
XXXIIIa	OAc	Me	H	Me	58,0	177-183
c	OAc	Me	H	$\text{C}_6\text{H}_5$	52,1	175-185
d	OAc	H	$\text{CO}_2\text{Me}$	Me	83,3	182-185
e	OAc	H	$\text{CO}_2\text{Et}$	OEt	68,7	175-180
LXXVIII	OH	H	$\text{CO}_2\text{Et}$	OEt	65,7*	195-198**

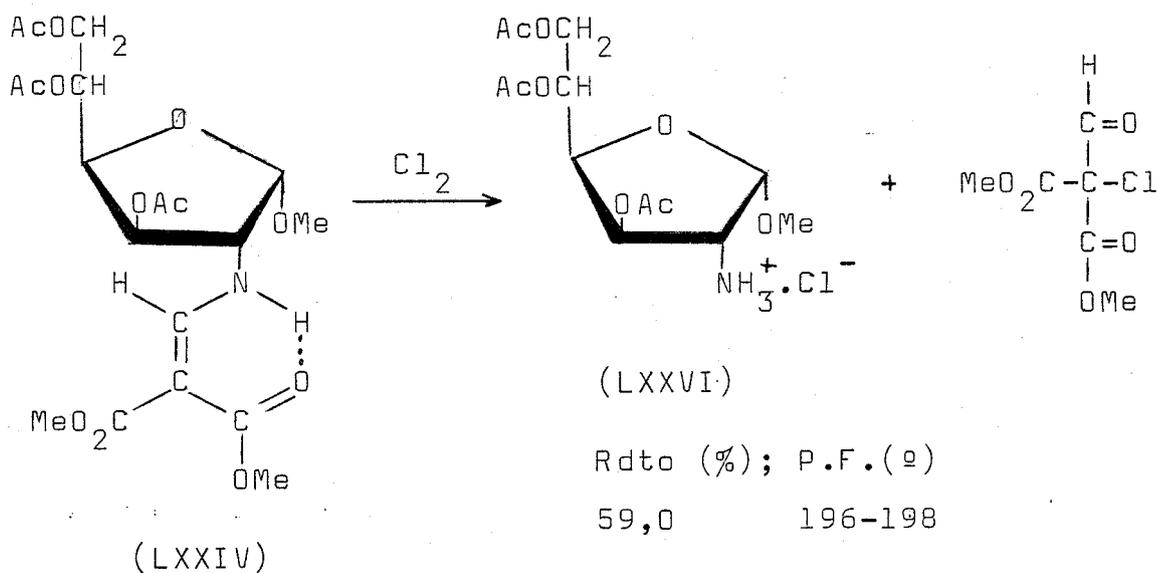
\*Rdto (%) de (XXVII); \*\*P.F. (°) de (XXVII)

En los cuatros primeros casos en que se usaron las enaminonas tetra-O-acetiladas (XXXIII) se obtuvo un mismo producto con P.F. 175-185° (descomposición) y cuyo espectro de I.R. coincide con el descrito<sup>7</sup> para el clorhidrato de 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa (P.F. 180°, descomposición).

En la reacción usando la 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(2,2-dietoxicarbonil-vinil)amino]- $\alpha$ -D-glucopiranososa (LXXVIIg), se obtuvo un producto que fué identificado como el clorhidrato de 3,4,6-tri-O-acetil-2-amino-2-desoxi-D-glucopiranososa (XXVII) por comparación de su P.F. y espectro I.R. con los de la sustancia auténtica.<sup>8</sup>

Esquema 23

Reacción del metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(2,2-dimetoxicarbonil-vinil)amino]- $\alpha$ -D-glucofuranósido (LXXIV) con cloro en cloroformo.



Cuando la enaminona tratada fué el metil 3,5,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-((2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino)- $\alpha$ -D-glucofuranósido (LXXIV) (Esquema 23) se obtuvo un nuevo glucosamínido (90,3 %, rendimiento de producto bruto; 59,0 %, rendimiento de producto puro) de P.F. 196-198° que formulamos como el clorhidrato del metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucofuranósido (LXXVI), teniendo en cuenta:

a) Su análisis elemental que corresponde a la fórmula empírica  $C_{13}H_{22}O_8NCl$ .

b) Su falta de absorción en el U.V. entre 220-330 nm.

c) Su espectro de I.R. con las bandas a 3150-2800 (muy ancha, solapando vibraciones  $\nu(CH)$  asignada a  $\nu_{as}(NH_3)$  y  $\nu_s(NH_3)$ }, 1760 y 1750 (OAc), 1590 y 1480  $\delta_{as}(NH_3)$  y  $\delta_s(NH_3)$   $cm^{-1}$  previsibles. Las absorciones del sistema de enaminona están ausentes. Hay, por otra parte, bandas a 908, 886, 869, 847, 817 y 805  $cm^{-1}$  que se pueden adscribir a vibraciones de los tipos A, B, C y D del anillo furanósico (LXXVI).

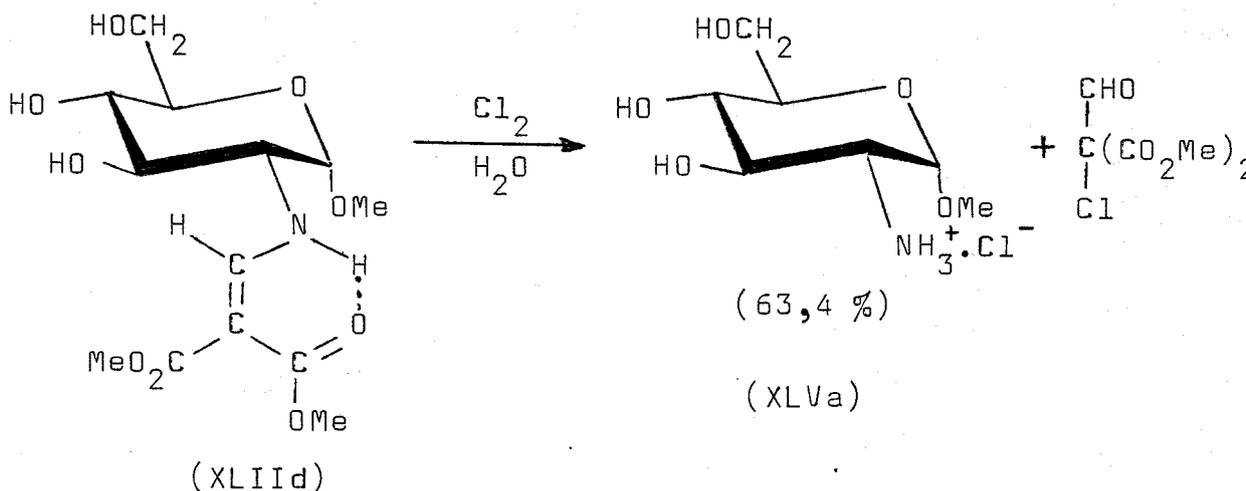
d) Su rotación óptica,  $\{\alpha\}_\lambda^{22} + 102^\circ$  indicativa de la configuración anomérica  $\alpha$ . Los valores de  $\{\alpha\}_D$ , que aparecen en la literatura<sup>63</sup> para las parejas anoméricas de metil glucofurosamínidos son:

	$\{\alpha\}_D^{20}$ (en agua)	
	Anómero $\alpha$	Anómero $\beta$
Metil 2-amino-2-desoxi-D-glucofuranósido	+105°	-86°
Metil 2-acetamido-2-desoxi-D-glucofuranósido	+122°	-52°

En los casos en que la enaminona de partida no sea soluble en cloroformo, como ocurre cuando estos compuestos no están O-acetilados, se pueden usar soluciones acuosas a través de las cuales se pasa una corriente de cloro hasta saturación; el derivado halogenado del compuesto  $\beta$ -dicarbonílico que se produce se separa por extracción con éter, y el clorhidrato del derivado de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa se aisló por evaporación de la solución final. En los Esquemas 24 y 25 se presentan los ejemplos estudiados.

Esquema 24

Reacción del metil 2-desoxi-2-[(2,2-dimetoxicarbonil-vinil)amino]- $\alpha$ -D-glucopiranosido con cloro en agua.

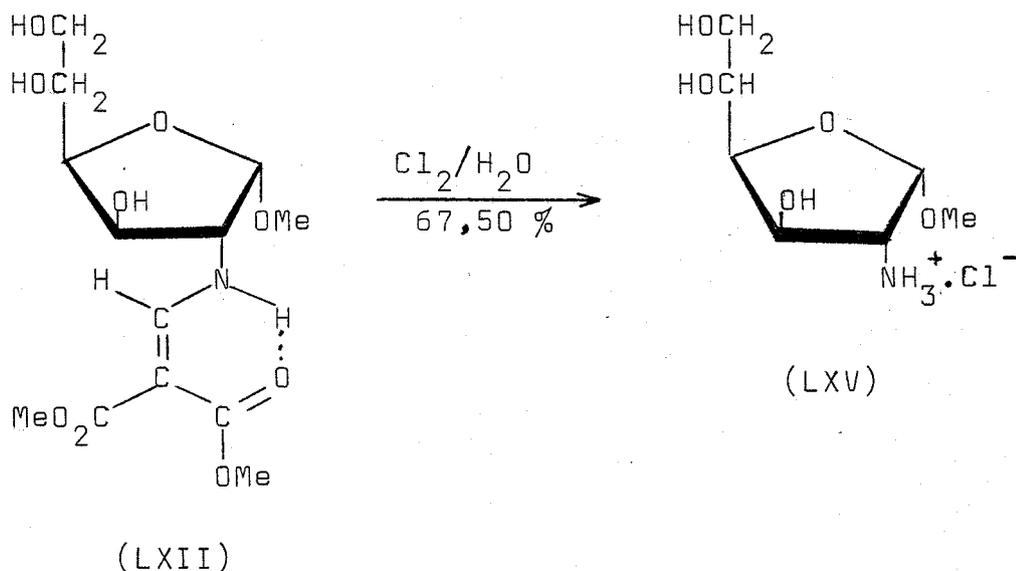


El clorhidrato del metil 2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosido (XLVa), producido a partir del metil 2-desoxi-2-[(2,2-dimetoxicarbonil-vinil)amino]- $\alpha$ -D-glucopiranosida (Esquema 24), se aisló como una espuma y se identificó con una muestra auténtica, también amorfa, de esta sustancia por su movilidad cromatográfica.

tográfica y reacciones coloreadas sobre papel usando diferentes mezclas de disolventes.

Esquema 25

Reacción del metil 2-desoxi-2-((2,2-dimetoxicarbonil-vinil)amino)- $\alpha$ -D-glucofuranósido con cloro en agua.

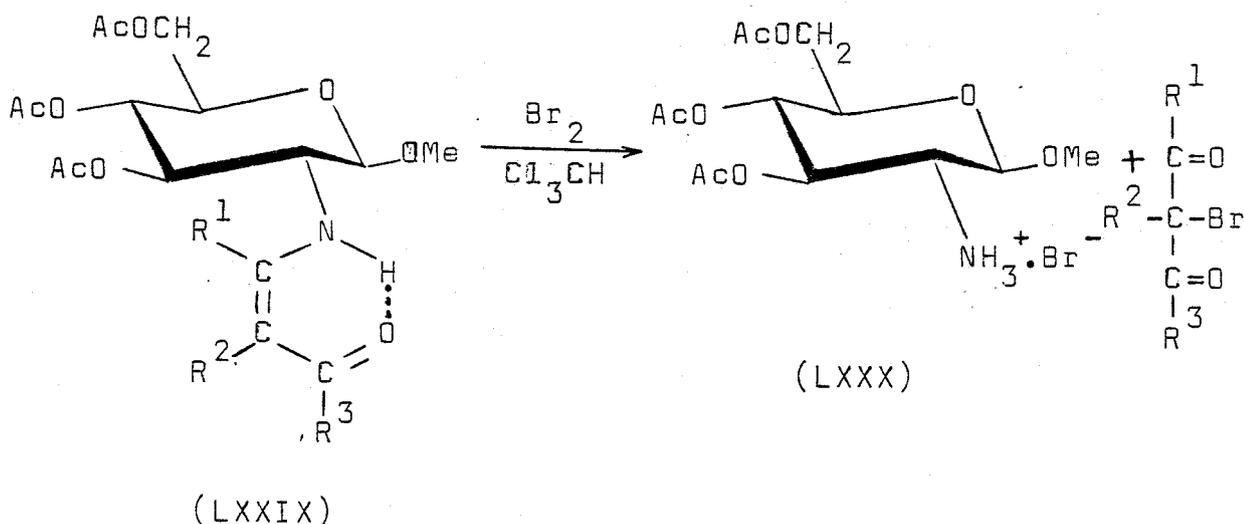


En la reacción similar con el metil 2-desoxi-2-((2,2-dimetoxicarbonil-vinil)amino)- $\alpha$ -D-glucofuranósido (Esquema 25), se obtuvo el clorhidrato del metil 2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucofuranósido (LXV) (67,5 %), que es un sólido cristalino con P.F. 234-236° después de ser recristalizado de etanol. La estructura de este compuesto del que no existen datos en la literatura, se asigna en base a su análisis elemental, falta de absorción en el U.V., y rotación óptica ( $[\alpha]_D +65^\circ$ ,  $[\alpha]_\lambda +75^\circ$ ) que indica la configuración anómérica  $\alpha$ . La base libre de esta sal aparece descrita.<sup>63</sup>

Las reacciones similares usando bromo transcurren igualmente bien, obteniéndose bromhidratos del derivado del aminoazúcar; tienen, no obstante, el inconveniente de que las soluciones finales resultan coloreadas lo que complica la purificación del producto. Este procedimiento funciona mejor con derivados acetilados; dos ejemplos se ilustran en el Esquema 26.

Esquema 26

Reacción de enamínoglicósidos acetilados (LXXIX) con bromo en cloroformo.



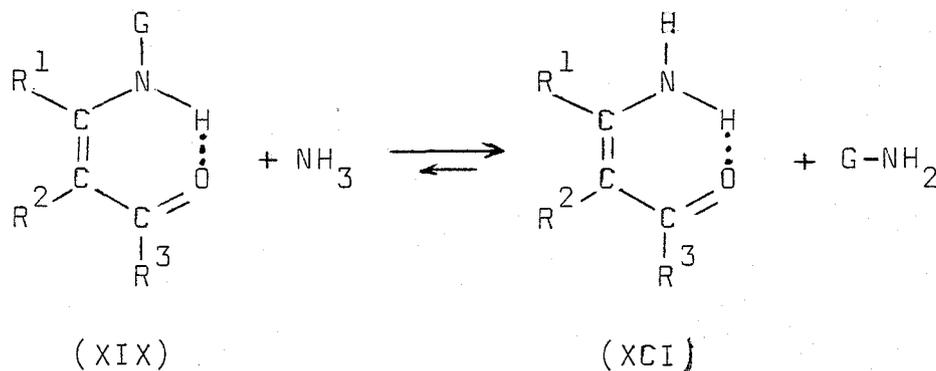
Enaminona	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Rdto. de (LXXX)(%)	P.F.(°)	{α} <sub>λ</sub> <sup>22</sup>
(LXXIXa)	Me	H	Me	96,3	230-233	+21,2
(LXXIXb)	H	CO <sub>2</sub> Et	OEt	56,0	233-235	+21,8

En ambos casos se obtuvo el bromhidrato del metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-amino-2-desoxi-β-D-glucopiranosido, un sólido cristalino que tuvo igual P.F. y rotación óptica que el producto descrito<sup>64</sup> en la literatura (P.F. 230-233°, {α}<sub>D</sub> +20,26°). El aná

lisis elemental de una muestra de (LXXX), obtenido en el ensayo usando la enaminona (Ia), dió resultados también correctos.

2.5.2 Tratamiento de las enaminonas de aminoglicósidos con amoníaco.

Un segundo procedimiento para regenerar el grupo amino de las enaminonas de aminoazúcares consiste en su tratamiento con amoníaco. Según la literatura<sup>65</sup> cuando ciertas enaminonas se tratan con aminas se produce una reacción de intercambio en que se origina la enaminona de la amina reactivo y se libera la amina que formaba parte de la enaminona inicial. Usando como reactivo el mismo amoníaco, la reacción con una enaminona de azúcar se podría formular como el equilibrio:



G = grupo del azúcar

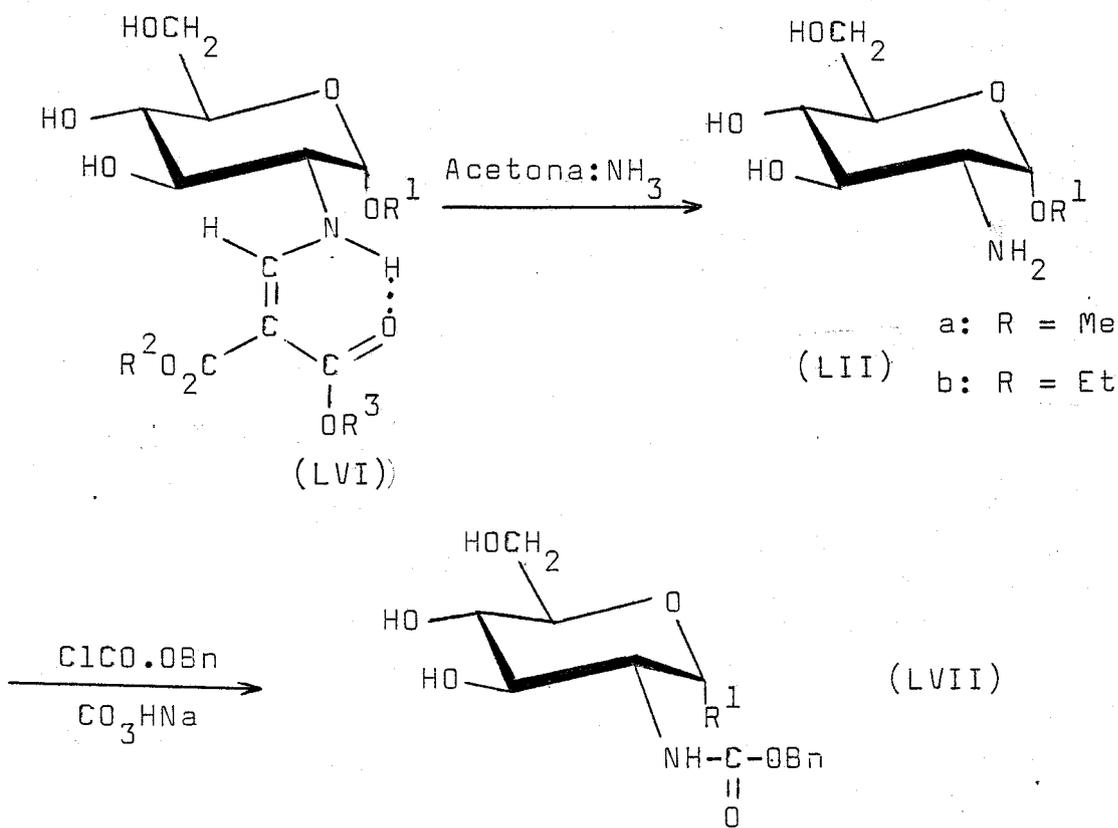
Este procedimiento de regeneración del grupo amino puede ser incompatible con la presencia de grupos OAc en el azúcar (que podrían ser transformados en OH) o con la presencia del OH anomérico libre (que podría transformarse en NH<sub>2</sub>); la interferencia de los grupos R<sup>1</sup>-R<sup>2</sup> de la enaminona, susceptibles de alterarse

también por la acción del amoníaco, no tiene mayor significación ya que el producto que interesa es G-NH<sub>2</sub>.

Las reacciones se han ensayado con los tres enamínoglicósidos (LVId-f) indicados en el Esquema 27.

Esquema 27

Reacción de enamínoglicósidos (LVI) con amoníaco.



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Rdto (%) de (LII)	Rdto (%) de (LVII)	P.F. (°) de (LVII)
LVId	Me	Me	Me	50,0	61,1	154-157
e	Me	Et	Et	43,1	38,0	155-157
f	Et	Et	Et	99,0	62,0*	129-130**

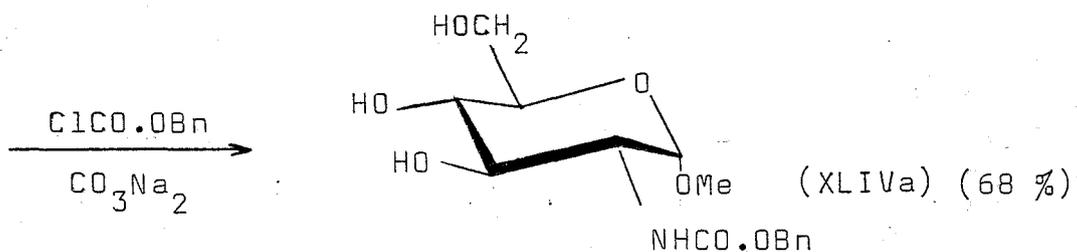
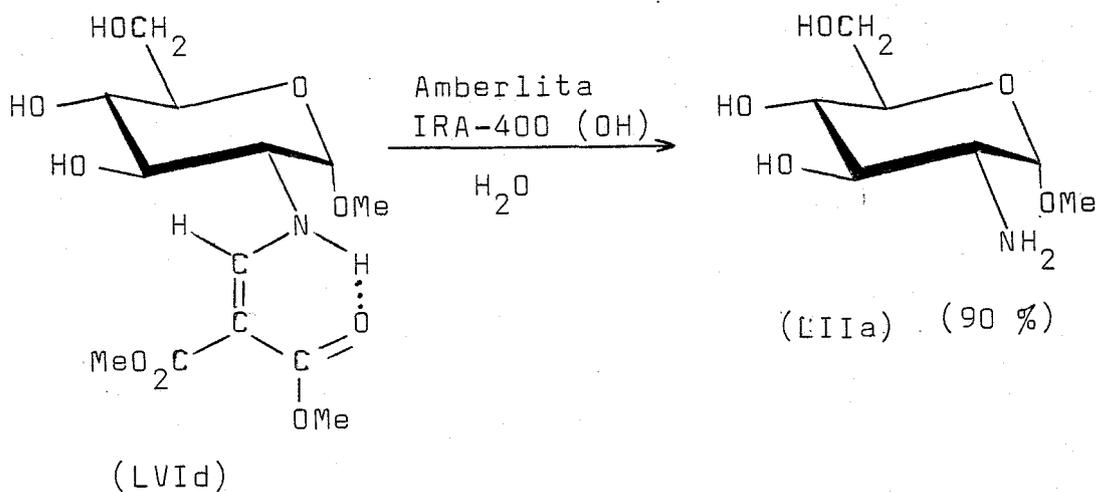
\*Rdto (%) de (LIX); \*\* P.F. de (LIX).

Los ensayos se llevaron a cabo dejando estar aproximadamente a 0% una disolución del enaminoglicósido (LVI) en una mezcla de acetona:amoníaco concentrado. El proceso que tiene lugar se sigue por c.c.f. y se dá por terminada cuando se alcanza una situación estacionaria (equilibrio ?) en que la cuantía del enaminoglicósido apreciable (muy pequeña) no parece disminuir más. La evaporación de la mezcla deja un residuo, del cual, tras el tratamiento con éter se puede obtener puro el glicósido (caso de LVIf) o después de una purificación en una columna de gel de sílice (casos de LVId y e). Los rendimientos obtenidos de producto cromatográficamente puro se indican en el Esquema 27. Como estos productos resultaron amorfos se procedió a su caracterización en forma de sus N-benzoxicarbonil derivados cristalinos (LVII y LIX), los cuales resultaron idénticos (P.F., P.F. mixto, espectro I.R. y  $R_f$ ) a muestras auténticas de estas sustancias obtenidas por otro procedimiento según se describe en la literatura.<sup>25,26</sup>

### 2.5.3 Tratamiento de las enaminonas de aminoglicósidos con Amberlita IRA-400 (OH<sup>-</sup>).

Es conocido<sup>50</sup> que los glicósidos de la 2-desoxi-2-(2,4-dinitro-anilino)-D-glucosa (LXXI) se pueden descomponer por hidrólisis en presencia de resinas fuertemente básicas dando glicósidos de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa y 2,4-dinitrofenol que queda retenido por la resina. Hemos investigado la reacción similar usando el metil 2-desoxi-2-[(2,2-dimetoxicarbonil-vinil)amino]-α-D-glucopiranosido (LVId) esperando que se produjesen el metil 2-amino-2-deso

$\alpha$ -D-glucopiranosido (LIIa) y sustancias referibles al formilmalonato de dimetilo, de tipo acídico, que quedasen neutralizando la resina. Para ello, el enaminoglicósido (LVIId), disuelto en acetona-agua (2:1), se agitó con Amberlita IRA-400 (OH<sup>-</sup>) durante la noche, observándose (c.c.f.) al cabo de este tiempo que esta sustancia se había transformado completamente dando el producto (LIIa) esperado. La filtración de la suspensión y la evaporación del filtrado rindió el aminoglicósido (LIIa) en forma siruposa, pero cromatográficamente puro, con un rendimiento del 90%. Como en casos anteriores, el glicósido se caracterizó en forma de su N-benzoxicarbonil derivado (XLIVa) (68%, a partir del glicósido base) que resultó idéntico al producto descrito<sup>25</sup> obtenido por otro procedimiento.



### 3. PARTE EXPERIMENTAL

### 3.1. Métodos generales.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de la casa Buchi Modelo Dr. Tottoli; están sin corregir y se refieren a muestras secadas sobre cloruro cálcico a vacío.

Las evaporaciones de disolventes se efectuaron a temperaturas inferiores a 50° a presión reducida (15 a 25 mm).

Las rotaciones ópticas se midieron en polarímetros automáticos 143-C Bendix-NPL y Perkin-Elmer modelo 241 MC, empleando luz verde de mercurio ( $\lambda=5461 \text{ \AA}$ ), o luz amarilla de sodio ( $\lambda=5893 \text{ \AA}$ ). Las notaciones utilizadas para el poder rotatorio específico a estas longitudes de ondas son:  $[\alpha]_{\lambda}^t$ ,  $[\alpha]_D^t$ , respectivamente.

Los análisis elementales se han realizado en el laboratorio de Microanálisis del Instituto de Química Orgánica General del C.S.I.C. (Madrid) bajo la dirección del profesor J. Calderón.

#### Espectros de absorción en el U.V.

Se tomaron en espectrofotómetros Unicam, modelo SP-8000, y Beckman DB-GT. Se usaron disoluciones en etanol, metanol o cloroformo a concentraciones comprendidas entre  $10^{-5}$  y  $10^{-4}$  M.

#### Espectros de absorción en el I.R.

Se registraron en espectrofotómetros

Perkin-Elmer 621, 299 y 577. Los espectros de sólidos cristalinos se tomaron en pastilla de bromuro de potasio conteniendo el 1 % de muestra. Los espectros en disolución se realizaron en tetracloruro de carbono, cloroformo, y ocasionalmente dimetilsulfóxido, usándose celdas de 0,2 y 0,5 mm y concentraciones comprendidas entre 0,01 y 0,04 M/L.

### Espectros de $^1\text{H}$ -R.M.N.

Se tomaron en disolución de deuterio cloroformo y DMSO- $d_6$  en espectrómetros Perkin-Elmer R-12B (60 MHz), Perkin-Elmer R-32 (90 MHz), Varian XL-100 (100 MHz), Bruker WH-270 (270 MHz) y Bruker WM-360 (360 MHz). Se ha utilizado siempre el TMS como referencia interna usándose para el desplazamiento químico el parámetro  $\delta$ .

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

Se empleó este método con carácter analítico cualitativo, siguiendo la técnica de Stahl y colaboradores, usándose gel de sílice HF<sub>254</sub> (Merck). Las sustancias que absorben en el U.V. se detectaron por exposición a una lámpara Uvatón con  $\lambda$  máxima a 245 y 360 nm. El revelado también se llevó a cabo pulverizando los cromatoplatos con ácido sulfúrico (50%) y calentando durante unos minutos a 150-200°. Los eluyentes empleados se indican en cada caso.

### Cromatografía en columna

Se ha utilizado este procedimiento con fines preparativos. La técnica empleada ha sido la de columna seca y la de columna húmeda. Como adsorbente se usó gel de sílice 60 (Merck). La proporción de adsorbente fué de 25 a 30 g por cada gramo de mezcla a separar. El fraccionamiento se ha realizado en un colector 7000 ULTRORAC, siguiendo el curso de la reacción por c.c.f.

### Acetilaciones de compuestos polihidroxílicos

Se disolvió el compuesto polihidroxílico en la mínima cantidad de piridina anhidra, generalmente diez veces su peso y se añadió gota a gota anhídrido acético (cinco veces su peso) enfriando exteriormente con hielo. Se dejó estar la mezcla bien tapada a 0° durante al menos 24 h y entonces se volcó sobre hielo picado agitando y rascando las paredes del recipiente. Se separó el acetato casi siempre en forma cristalina; se filtró, se lavó con agua fría y el producto obtenido se recristalizó del disolvente apropiado.

### 3.2 Sustancias

#### 3.2.1. Productos comerciales

Se emplearon muestras comerciales de las siguientes sustancias:

- Clorhidrato de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa (Fluka).
- Etoximetilénmalonato de dietilo (Fluka).
- 2,4-Pentanodiona (Merck-Schuchardt).
- Malonato de dimetilo (Merck-Schuchardt)
- 1-Fenil-1,3-butanodiona (Merck-Schuchardt).
- Acetofenona (Merck-Schuchardt).
- Formiato de etilo (Merck-Schuchardt).
- Cloroformiato de bencilo (Merck-Schuchardt)
- n-Butilamina (Merk-Schuchardt).

#### 3.2.2. Otras sustancias

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

- Benzoilacetaldehído<sup>7</sup>
- Metil 2-benciloxicarbonil-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranósido.<sup>25</sup>
- Metil 2-benciloxicarbonil-amino-2-desoxi- $\beta$ -D-glucopiranósido.<sup>25</sup>
- Etil 2-benciloxicarbonil-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranósido.<sup>25</sup>
- Clorhidrato de metil 2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranósido.<sup>25,26a</sup>

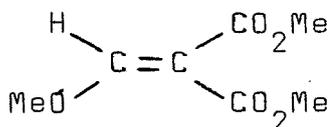
-Clorhidrato de metil 2-amino-2-desoxi- $\beta$ -D-glucopiranosido.<sup>25,26a</sup>

-Clorhidrato de etil 2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosido.<sup>26b</sup>

-2-Amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucosa (base libre).<sup>66</sup>

Las siguientes sustancias se prepararon modificando métodos de la literatura:

3.2.3. Metoximetilén malonato de dimetilo. (3-metoxi-2-metoxi-carbonilacrilato de metilo).

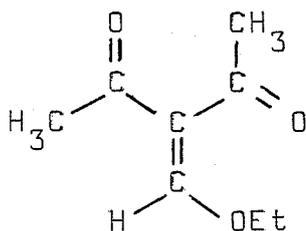


El procedimiento, descrito brevemente por Claisen,<sup>67</sup> se interpretó como sigue:

Una mezcla de 100,0 g (0,76 mol) de malonato de dimetilo, 93,0 g (0,88 mol) de ortoformiato de metilo, 128,0 g (0,125 mol) de anhídrido acético y 7,0 g de cloruro de cinc, se hirvió a reflujo durante una hora en baño de glicerina. Luego se destiló hasta 110° para eliminar el acetato de metilo formado y que reduce fuertemente el punto de ebullición de la mezcla. El residuo se calentó de nuevo a reflujo durante dos ó tres horas y se volvió a interrumpir la calefacción para destilar hasta alcanzar 110°. Así se continuó interrumpiendo la calefacción cada dos o tres horas para destilar hasta que se completó un total de doce horas de calefacción.

Tras finalizar la calefacción se filtró la mezcla de reacción para eliminar el cloruro de cinc y se destiló a vacío (1 mm de Hg). Se recogió una fracción entre 50-60° de ácido acético; otra entre 80-85° formada por una mezcla de malonato de dimetilo y ortoformiato de metilo inalterados; por último, entre 110-115° destiló el metoximetilénmalonato de dimetilo en forma de un líquido denso e incoloro, que al enfriar cristalizó en forma de un sólido blanco. Se obtuvieron 41,2 g (Rdto, 31,6 %) con un P.F. de 46°.

3.2.4. 3-Acetil-4-etoxi-3-buten-2-ona. (3-Etoximetilén acetilacetona),



El método seguido es esencialmente el propuesto por Claisen.<sup>67</sup>

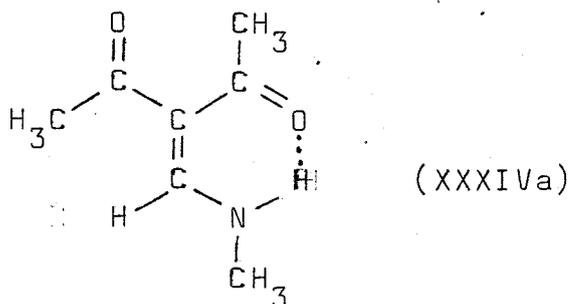
Se hirvió durante 40 min. una mezcla de acetilacetona (100 g, 1 mol), ortoformiato de tri etilo (148,2 g, 1 mol) y anhídrido acético (204 g, 2 mol). La masa de reacción de color amarillo rojiza, se destiló a presión ordinaria, usando una columna de fraccionamiento, para separar el acetato de etilo y el ácido acético formado. El líquido residual se fraccionó a presión reducida. El producto (80,12 g; 51,30 %) se recogió como un líquido levemente coloreado de ama

rillo (se torna parduzco si no se guarda en la nevera y en la obscuridad). El punto de ebullición fué de 256-258° a presión ordinaria, 140-142° a unos 17 mm y 70-80° a unos 0,7 mm. Se despreció la última fracción recogida, por estar fuertemente coloreada debido a la pirólisis del producto.

Este compuesto tiene valores de  $R_f$  0,38 (cloroformo-éter 7:1), 0,61 (cloroformo-éter, 2:1) y 0,49 (cloroformo-hexano 7:2).

### 3.3. Sustancias usadas como referencia.

#### 3.3.1. 3-Acetil-4-metilamino-3-buten-2-ona.



A una solución de 3-acetil-4-etoxi-3-buten-2-ona (1,5 mL) en cloroformo (5 mL) se agregó, enfriando exteriormente y agitando, una disolución acuosa al 33 % de metilamina. La reacción fué exotérmica, pudiendo seguirse por c.c.f. (cloroformo-hexaano 7:2); El  $R_f$  del producto es 0,35 mientras que el de la sustancia de partida es 0,49. La reacción quedó completada en 15 min, extrayéndose entonces el producto con cloroformo (10 porciones de 5 mL). Los extracatos clorofórmicos reunidos se evaporaron a sequedad

y el residuo se diluyó con éter. De la solución etérea enfriada cristalizó el producto en forma de grandes cristales blancos (0,48 g, 32 %). Después de recristalizar de éter tuvo P.F. 109-110°.

Análisis.-

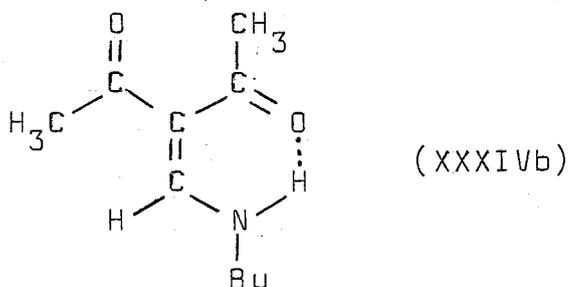
Calculado para  $C_7H_{11}NO_2$ : C, 59,56; H, 8,11; N, 9,92

Encontrado: C, 59,31; H, 7,85; N, 9,65

Espectro de I.R.- (KBr, DMSO,  $CDCl_3$ ,  $Cl_4C$ ). Tabla III, página 31. Figura 1, página 35.

Espectro de  $H^1$ -R.M.N.- ( $Cl_3CD$ ). Tabla III, página 31.

3.3.2. 3-Acetil-4-butilamino-3-buten-2-ona



Una mezcla de 3-acetil-4-etoxi-3-buten-2-ona (1,5 mL, 0,01 mol) y n-butilamina (3 mL, 0,03 mol), se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Después se evaporó calentando suavemente para eliminar el exceso de amina y el sirupo residual se disolvió en hexano y la solución se dejó varias horas en el frigorífico formándose grandes cristales blancos que se filtraron y secaron. El producto obte

nido (1,10 g; 59 %) tuvo P.F. 64-65°. Se recristalizó de hexano, fundiendo finalmente a 65-66° y mostrando un  $R_f$  de 0,59 (cloroformo-hexano 7:2).

Análisis.-

Calculado, para  $C_{10}H_{17}NO_2$ : C, 65,64; H, 9,35; N, 7,64

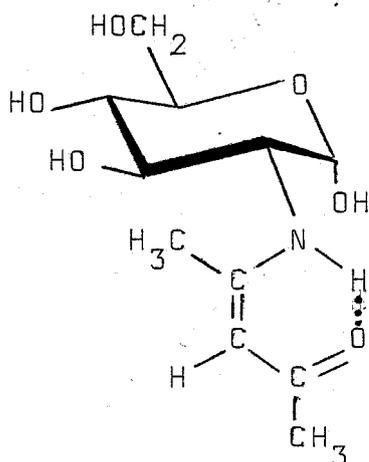
C, 65,55; H, 9,70; N, 7,28

Espectro de I.R.- (KBr,  $Cl_3CD$ ). Tabla III, página 31

Espectro de  $H^1$ -R.M.N.- ( $Cl_3CD$ ). Tabla III, página 31.

3.4 Enaminonas de aminoazúcares.

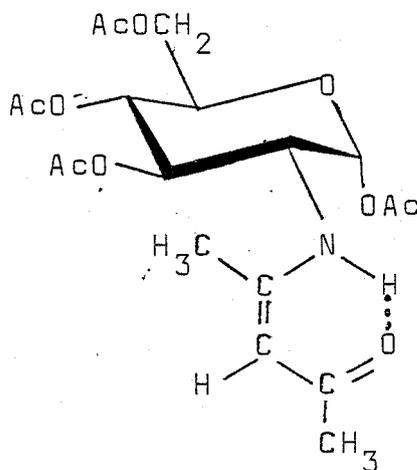
3.4.1. 2-{Z-(2-Acetil-1-metilvinil)amino}-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa. (Ia)<sup>6</sup>



Una suspensión de 10,8 g (0,05 mol) de clorhidrato de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa y 15,0 g (0,15 mol) de 2,4-pentanediona, en una mezcla de 220 mL de metanol y 15 mL de trietilamina, se calentó suavemente hasta disolución total de los reactivos y luego durante 5-10 min. a reflujo. Se concentró a mitad de volumen y se dejó en el frigorífico durante

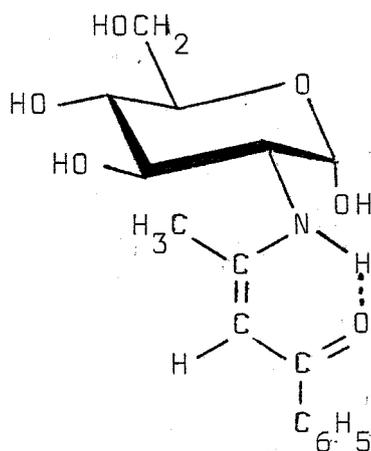
varias horas. El producto se separó en forma cristalina y pesó 9,60 g (70 %). Se recristalizó de etanol absoluto, presentando un P.F. de 110-112° y  $[\alpha]_{\lambda}^{22} = +213,5^{\circ}$  (c 0,5, metanol). Las constantes físicas dadas en la bibliografía son P.F. 111-112° y  $[\alpha]_{\lambda}^{22} = +215^{\circ}$  (c 0,5, metanol).

3.4.2. 1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-{Z-(2-acetil-1-metilvinil)amino}-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa.  
(XXXIIIa)<sup>6,7</sup>



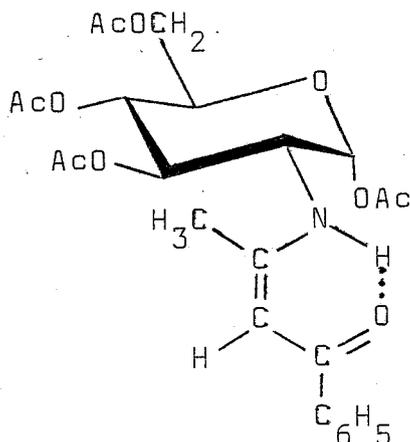
Se acetilaron por el procedimiento general 3,00 g (11,40 mmol) de la enaminona anterior, obteniéndose 3,90 g (80 %) del tetraacetato correspondiente. Recristalizado de etanol absoluto, el producto presentó un P.F. de 170-172° y  $[\alpha]_{\lambda}^{22} +194^{\circ}$  (c 1, piridina). Los datos encontrados en la bibliografía<sup>6,7</sup> son P.F. 172-174° y  $[\alpha]_{\lambda}^{20} +194^{\circ}$  (c 1, piridina).

3.4.3. 2-[Z-(2-Benzoil-1-metilvinil)amino]-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa. (Ib)<sup>7</sup>



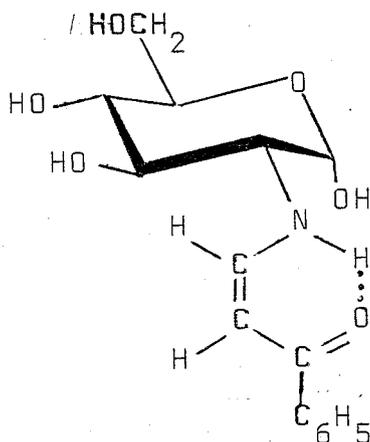
Una suspensión de 43,0 g (0,20 mol) de clorhidrato de 2 amino-2-desoxi-D-glucosa y 97,0 g (0,60 mol) de 1-fenil-1,3-butanodiona, en una mezcla de 880 mL de metanol y 60 mL de trietilamina, se calentó suavemente hasta disolución y a continuación a reflujo durante 5-10 min. Al dejar enfriar cristalizó el producto (38,7 g, 60 %), mostrando un P.F. de 151-154° y  $[\alpha]_{\lambda}^{20} +216^{\circ}$  (c 0,5, metanol). Los datos bibliográficos de este producto son P.F. 152-154° y  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +212^{\circ}$  (c 0,5, metanol).

3.4.4. 1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-{Z-(2-benzoil-1-metilvinil)amino}-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosa.  
(XXXIIIb)<sup>7</sup>



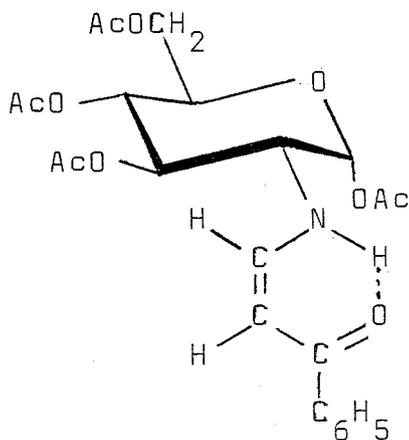
La acetilación por el método general del producto anterior (Ib) (3,00 g 9,28 mmol) rindió 3,48 g (76,3 %) del correspondiente tetraacetato. Recristalizado de etanol absoluto, tuvo P.F. 186-188° y  $[\alpha]_{\lambda}^{22} = +259^{\circ}$  (c 0,5, cloroformo). Literatura:<sup>7</sup> P.F. 193-195° y  $[\alpha]_{\lambda}^{24} = +260^{\circ}$  (c 0,25, cloroformo).

3.4.5. 2-{Z-(2-Benzoilvinil)amino}-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosa (Ic)<sup>7</sup>



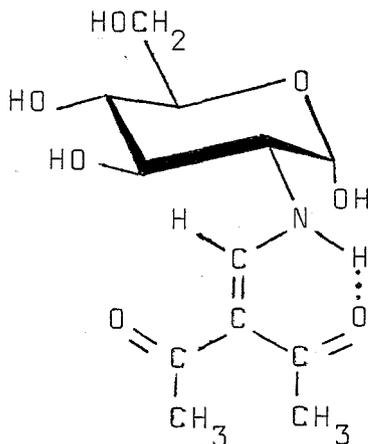
A una disolución de 19,50 g (0,09 mol) de clorhidrato de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa y 44,70 g (0,045 mol) de carbonato sódico en 45 mL de agua, se añadieron 13,20 g (0,09 mol) de benzoilacetaldehído. Después de una noche en el frigorífico, se agitó vigorosamente la mezcla de reacción, cristalizando el producto (21,0 g 78 %). Recristalizado de etanol absoluto y decolorado con C activo, presentó un P.F. de 167-170° y  $[\alpha]_{\lambda}^{22} + 85^{\circ}$  (c 1, agua). Las constantes dadas en la bibliografía<sup>7</sup> son P.F. 168-170° y  $[\alpha]_{\text{D}}^{21} + 82^{\circ}$  (c 1, agua).

3.4.6. 1,3,4,6-Tetra-O-acetil-{Z-(2-benzoilvinil)amino}-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa (XXXIIIc)<sup>7</sup>



Una muestra de 2,00 g (6,45 mmol) de la enaminona anterior se acetiló siguiendo el método general, obteniéndose 2,80 g (91 %) del tetraacetato (XXXIIIc) de P.F. 155-160°. Tras recristalizar en tetracloruro de carbono, su P.F. fué de 178-180° y  $[\alpha]_{\lambda}^{20} + 283^{\circ}$  (c 1, cloroformo). Literatura:<sup>7</sup> P.F. 180-181° y  $[\alpha]_{\lambda}^{24.5} + 286^{\circ}$  (c 0,5, cloroformo)

3.4.7. 2-((2,2-Diacetilvinil)amino)-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa (Id).



a) Una mezcla de 10,80 g (0,05 mol) de clorhidrato de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa, 7,8 g de etoximetilén acetilacetona (0,05 mol), 15 mL de trietilamina y 220 mL de metanol se calentó a reflujo durante 2 horas. Se concentró la solución hasta que aparecieron los primeros cristales y se dejó estar en el frigorífico. Se obtuvieron 12,0 g (83 %) del producto de P.F. 197-200° con descomposición. Recristalizado de etanol absoluto tuvo un P.F. de 204-205° (descomposición) y  $[\alpha]_{\lambda}^{22} +189^{\circ}$  (c 1, metanol).

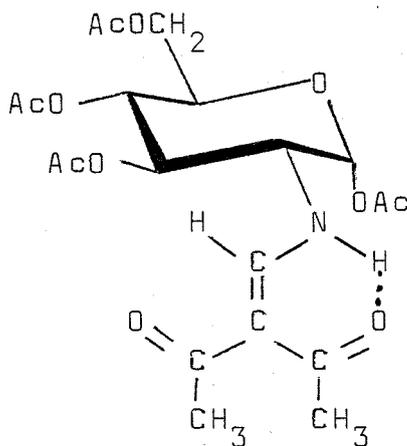
Análisis.-

Calculado para $C_{12}H_{19}NO_7$ :	C, 49,82; H, 6,62; N, 4,84
Encontrado	C, 49,56; H, 6,92; N, 4,91

b) En un mortero se trituraron 21,6 g (0,01 mol) de clorhidrato de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa y 0,53 g (0,005 mol) de carbonato sódico y la mezcla obtenida se disolvió en 7,5 mL de agua. A la solución se añadieron 1,56 g (0,01 mol) de etoxime

tilén acetilacetona, produciéndose una rápida reacción y cristalización del producto, observándose por c.c.f. que se había consumido la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa. El producto filtrado se recrystalizó de etanol obteniéndose 2,9 g (98 %) de 2-{(2,2-diacetilvinil)amino}-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa (Id) con un P.F. de 200-205 $^{\circ}$  (descomposición), idéntico al descrito en a).

3.4.8. 1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-{(2,2-diacetilvinil)amino}-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa (XXXIIId).



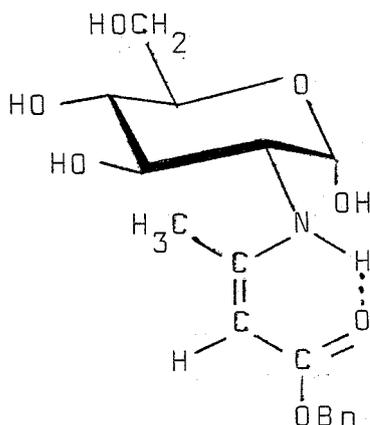
Se acetilaron, siguiendo el método general, 1,00 g de la enaminona anterior, obteniéndose 1,24 g del tetraacetato (XXXIIId) de P.F. 137-139 $^{\circ}$  y  $[\alpha]_{\lambda}^{20} +155^{\circ}$  (c 1, cloroformo)

Análisis.-

Calculado para  $C_{20}H_{27}NO_{11}$ : C 52,51; H 5,95; N 3,06

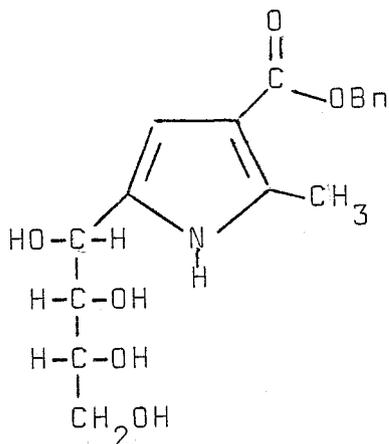
Encontrado: C 52,56; H 6,24; N 3,18

3.4.9.a. 2-{Z-(2-Benzoxycarbonil-1-metilvinil)amino} - 2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa (Ie).



A una suspensión de 3,58 g (20 mmol) de 2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa en 40 mL de metanol absoluto que contenía 5 g (26 mmol) de acetato de bencilo, se añadieron 7 gotas de trietilamina y la mezcla se agitó durante 70 horas. Cristalizaron 5,22 g (73 %) del producto con un P.F. de 112-118°. Se recristalizó de etanol absoluto y su P.F. pasó a ser 122-125°. La c.c.f. de esta sustancia indicó que era una mezcla de (Ie) y pequeñas cantidades del pirrol (XXXII), producto de su ciclación, cuya cuantía fué aumentando en las subsiguientes recristalizaciones. Este producto no se logró obtener analíticamente puro.

3.4.9.b. 5-(D-arabino-Tetrahidroxibutil)-2-metilpirrol-3-carboxilato de bencilo (XXXII).



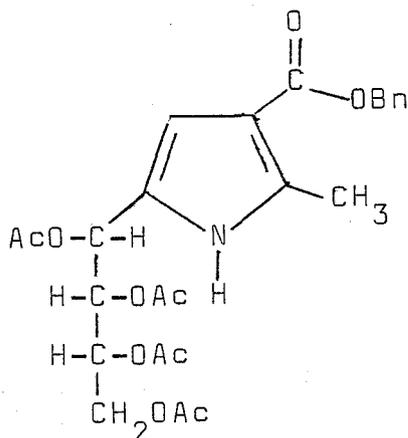
Se preparó una disolución de 4,3 g (20 mmol) de clorhidrato de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa en 40 mL de metanol anhidro en los que previamente se había disuelto una cantidad equivalente de sodio (0,46 g). La disolución se agitó, se separó el cloruro sódico formado y se le añadieron 5,0 g (26 mmol) de acetoacetato de bencilo y unas gotas de trietilamina. Al cabo de veinticuatro horas, se observó (c.c.f. cloroformo-metanol 3:1) que se había formado un nuevo producto que daba positiva la reacción con el reactivo de Erlich. Se concentró la disolución y se dejó estar en el frigorífico. Se obtuvieron 4,32 g (49,6 %) del producto con P.F. 114-116°. Recristalizado de etanol y etanol-agua (3:1) el producto pasó a tener un P.F. de 118-119°.

Análisis.-

Calculado para  $C_{17}H_{21}NO_6$ : C 60,88; H 6,31; N 4,17

Encontrado: C 60,77; H 6,40; N 4,04

3.4.9.c. 5-(D-arabino-Tetraacetoxibutil)-2-metilpirrol-3-carboxilato de bencilo (XXXIX).



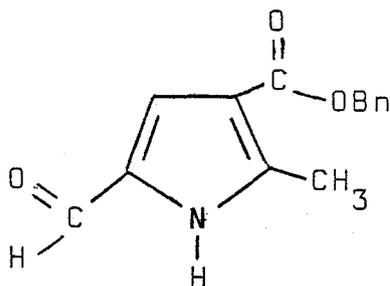
0,5 g de (XXXII) se acetilaron según el procedimiento general, obteniéndose 0,53 g (70,6%) del 5-(D-arabino-tetraacetoxibutil)-2-metilpirrol-3-carboxilato de bencilo de P.F. 123-128°. Recristalizado de etanol absoluto su P.F. pasó a ser 161-163°.

Análisis.-

Calculado para  $C_{25}H_{29}NO_{10}$ : C 59,63; H 5,80; N 2,78

Encontrado: C 60,00; H 5,94; N 3,07

3.4.9.d. 5-Formil-2-metilpirrol-3-carboxilato de bencilo (XL).



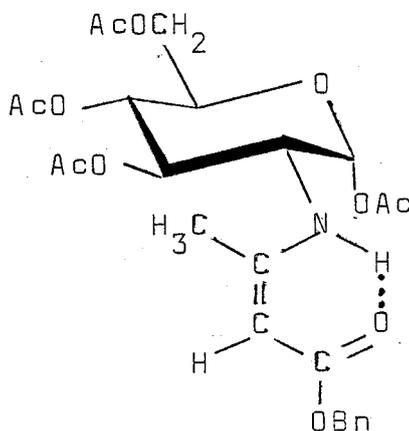
A una suspensión de 1 g (3 mmol) de 5-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-2-metilpirrol-3-carboxilato de bencilo en 25 mL de agua se añadieron 25 mL de éter y 2,3 g de metaperyodato sódico. La mezcla se agitó mecánicamente durante media hora, al cabo de la cual se neutralizó con hidróxido sódico hasta pH 7. Se decantó la fase etérea, la fase acuosa se extrajo con éter y los extractos orgánicos reunidos se evaporaron. Se obtuvo un sólido amorfo (0,497 g, 70 %) que recristalizado de etanol pesó 0,237 g (33,3 %) y tuvo P.F. 119-121°

Análisis.-

Calculado para  $C_{14}H_{13}NO_3$ : C 69,12; H 5,58; N 5,75

Encontrado C 68,83; H 5,29; N 5,58

3.4.10. 1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-{Z-(2-benzoxicar -  
bonil-1-metilvinil) amino}-2-desoxi- $\alpha$ -D-glu  
copiranososa (XXXIIIe).



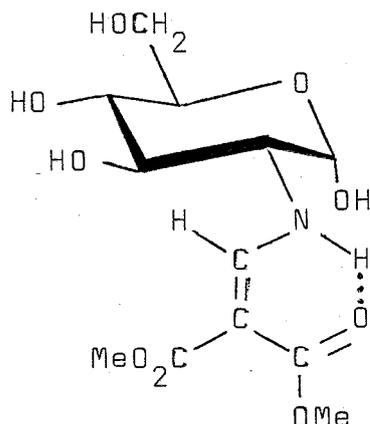
Una muestra de 0,5 g de la enaminona anterior se acetiló siguiendo el método usual obteniéndose 0,75 g (74,0 %) del derivado tetra-O-acetilado (XXXIIIe). Se recristalizó de etanol absoluto, P.F. 141-143°.

Análisis.-

Calculado para  $C_{25}H_{31}NO_{11}$ : C 57,57; H 5,99; N 2,68

Encontrado: C 57,56; H 5,56; N 2,90

3.4.11. 2-Desoxi-2-[(2,2-dimetoxicarbonil-vinil)amino]- $\alpha$ -D-glucopiranososa (If).



a) Una suspensión de 4,4 g (0,02 mol) de clorhidrato de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa, 3,5 g (0,02 mol) de metoximetilénmalonato de dimetilo y 7 mL de trietilamina en 110 mL de etanol absoluto, se calentó suavemente hasta disolución total de los reactivos y luego durante 30 min. a reflujo. Se evaporó la disolución hasta la aparición de los primeros cristales y se dejó durante la noche en el frigorífico. El producto pesó 5,71 g (89.0%) y tuvo P.F. 164-165° después de ser recristalizado de etanol y  $[\alpha]_{\lambda}^{26} +132^{\circ}$  (c 1, etanol).

Análisis.-

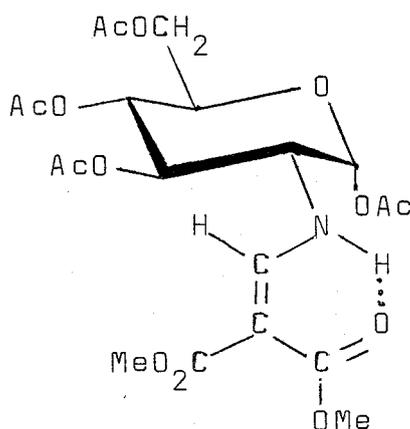
Calculado para  $C_{12}H_{19}NO_9$ : C 44,86; H 5,96; N 4,35

Encontrado: C 44,50; H 6,04; N 4,18

b) Se mezclaron íntimamente en un mortero 2,16 g (0,01 mol) de clorhidrato de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa y 0,53 g (0,005 mol) de carbonato sódico y la mezcla se disolvió en 7,5 mL de agua. A

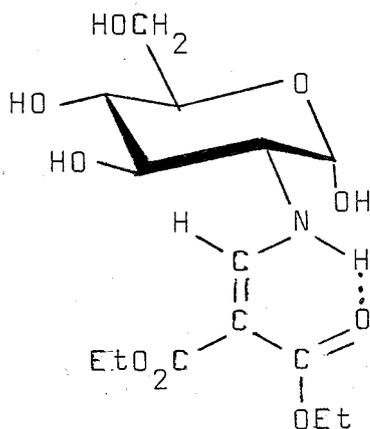
La disolución se le añadieron 3,48 g (0,02 mol) de metoximetilénmalonato de dimetilo y la mezcla se agitó. La reacción fué instantánea, separándose el producto en forma cristalina. Se filtró y se recristalizó de etanol obteniéndose 3,31 g (98 %) de 2-deoxi-2-[(2,2-dimetoxicarbonil-vinil)amino]- $\alpha$ -D-glucopiranososa con un P.F. de 163-165°, que resultó idéntico al descrito en a).

3.4.12. 1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-[(2,2-dimetoxicarbonil-vinil)amino]- $\alpha$ -D-glucopiranososa (XXXIIIIf).



Se acetilaron por el procedimiento general, 2,0 g de la enaminona anterior, obteniéndose 3,00 g (98,70 %) del correspondiente tetraacetato (XXXIIIIf) de P.F. 119-120°. Recristalizado de etanol absoluto mostró P.F. 120-121° y  $[\alpha]_{\lambda}^{18} +136^{\circ}$  (e 1, cloroformo).

3.4.13. 2-Desoxi-2-[(2,2-dietoxicarbonil-vinil)amino]- $\alpha$ -D-glucopiranososa (I<sub>g</sub>).

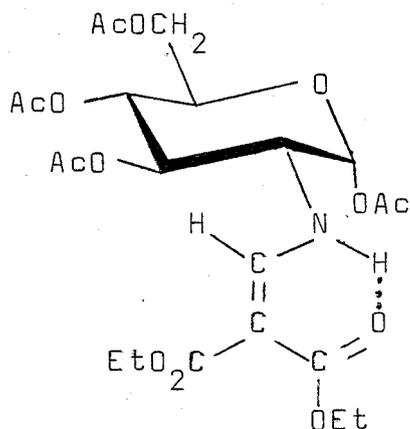


a) Se siguió el método descrito<sup>8b</sup> de la forma siguiente: Una suspensión de 8,8 g (0,04 mol) de clorhidrato de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa y 8,8 g (0,04 mol) de etoximetilénmalonato de dietilo y 14 mL de trietilamina en 220 mL de metanol, se calentó suavemente hasta disolución total de los reactivos y luego a reflujo durante 5-10 min. Se concentró hasta la separación de cristales y se dejó en el frigorífico durante varias horas. Se separaron 11,1 g (80,2 %) del producto con P.F. 119-120° y  $[\alpha]_{\lambda}^{18} +118^{\circ}$  (c 1, metanol). Literatura:<sup>8a,8b</sup> P.F. 120-121°,  $[\alpha]_{\lambda}^{18} +120^{\circ}$  (c 1, metanol).

b) Se disolvieron 2,16 g (0,01 mol) de clorhidrato de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa y 0,53 g (0,005 mol) de carbonato sódico en 7,5 mL de agua, después de haber sido ambos sólidos bien mezclados y triturados en un mortero. Se agitó hasta disolución total y se agregaron 6,09 mL (0,03 mol) de eto

ximetilénmalonato de dietilo y 1-2 mL de acetona para homogeneizar el medio de reacción y después se calentó durante tres horas. La disolución se concentró y se filtró, obteniéndose un sólido que pesó 4,2 g. Se recristalizó de etanol con C activo y se obtuvieron 2,75 g (83 %) de la enaminona buscada P.F. 118-120° idéntica a la obtenida en a).

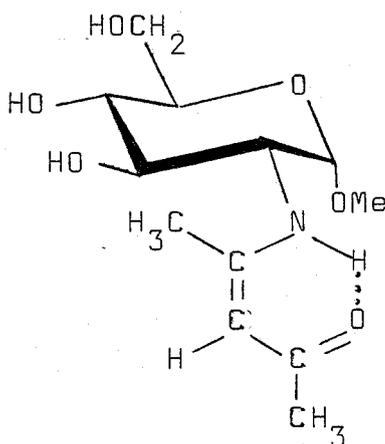
3.4.14. 1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-desoxi-[(2,2-dietoxicarbonil-vinil)amino]- $\alpha$ -D-glucopiranos (XXXIIIg).



Se acetilaron por el método general 3,0 g de la enaminona anterior (I<sub>g</sub>), obteniéndose 3,42 g (77,09 %) de su derivado tetra-O-acetilado (XXXIIIg) de P.F. 100-102° y un valor  $[\alpha]_{\lambda}^{20} +136^{\circ}$  (c 1, cloroformo). Los datos de la bibliografía son: P.F. 100-102°,  $[\alpha]_{\lambda}^{20} +138^{\circ}$  (cloroformo).

### 3.5. Preparación de enaminoalcoicósidos.

#### 3.5.1.a. Metil 2-{Z-(2-acetil-1-metilvinil)amino}-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosido (XLIIa).



Una solución de clorhidrato de metil 2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosido (850 mg, 3,7 mmol) en metanol (16 mL) se trató con trietilamina (0,6 mL) y acetilacetona (1,2 g, 12 mmol) calentando a reflujo durante una hora. Se evaporó la solución y el residuo se lavó con hexano para eliminar el ex ceso de acetilacetona. Este producto (1,5 g) se cro matografió en una columna de gel de sílice (25 g) uti lizando como eluyente cloroformo- etanol 4:1. Un gru po de fracciones, que contenían como única sustancia el enaminoalcoicósido (XLIIa) ( $R_f$  0,62, cloroformo-me tanol 4:1), evaporadas conjuntamente suministró este producto (0,7 g, 69 %) prácticamente puro en forma de una espuma que no se logró cristalizar. Esta espu ma se volvió a cromatografiar sobre gel de sílice usan do como eluyente cloroformo-metanol (6:1), obteniénd

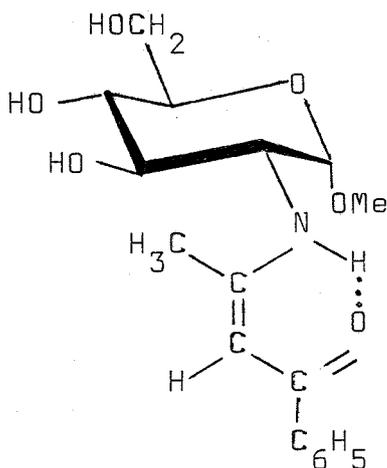
se el enaminoglicósido con pureza analítica como un sólido amorfo, con  $[\alpha]_{\lambda}^{26} +173^{\circ}$  (c 1, etanol).

Análisis.-

Calculado para  $C_{12}H_{21}NO_6$ : C 52,35; H 7,68; N 5,08

Encontrado: C 52,05; H 7,87; N 4,96

3.5.2.a. Metil 2-{Z-(2-benzoil-1-metilvinil)amino}-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosido (XLIIb).



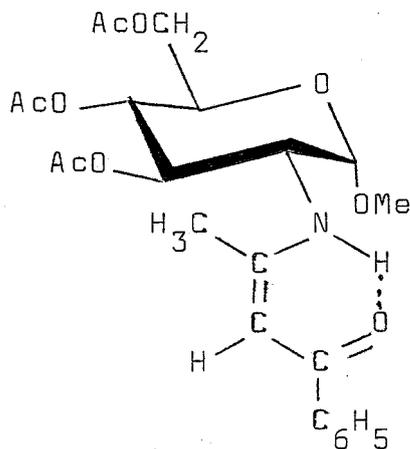
Una mezcla de clorhidrato de metil 2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosido (2,0 g, 8 mmol), 1-fenil-1,3-butanodiona (2,91 g, 18 mmol) y trietil amina (2,8 mL) en metanol (40 mL), se calentó a reflujo durante 30 min. La solución se evaporó a vacío y el residuo se lavó con éter y se disolvió en etanol absoluto caliente. La refrigeración de esta solución dió el producto (1,54 g, 49 %) en forma cristalina. Recristalizado dos veces de etanol tuvo un P.F. de 236-238° y  $[\alpha]_{\lambda}^{29} +204^{\circ}$  (c 1, etanol).

Análisis.-

Calculado para  $C_{13}H_{23}NO_6$ : C 60,49; H 6,87; N 4,14

Encontrado: C 60,31; H 6,85; N 3,98

3.5.2.b. Metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-{Z-(2-benzoil-1-metilvinil)amino}-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosido (XLVIIIb).



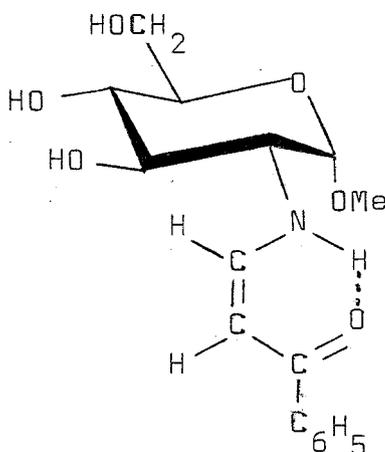
La acetilación por el método general, del enamínoglicósido anterior (0.5 g) dió el correspondiente triacetato (XLVIIIb) (0,6 g, 86 %), de P.F. 138-140° y  $[\alpha]_{\lambda}^{29} +384^{\circ}$  (c 0.5, etanol).

Análisis.-

Calculado para  $C_{23}H_{29}NO_9$ : C 59,60; H 6,30; N 3,02

Encontrado: C 59,30; H 6,48; N 3,15

3.5.3.a. Metil 2-{Z-(2-benzoilvinil)amino}-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosido (XLIIc).



Una solución de clorhidrato de metil 2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosido (2,30 g, 0,01 mol), benzoilacetaldehído (1,48g, 0,01 mol), y trietilamina (1,01 g, 0,01 mol) en metanol (50 mL) se calentó a reflujo durante 0,5 horas. El disolvente se eliminó por evaporación, el residuo se disolvió en etanol caliente, y la disolución se refrigeró cristalizando un sólido (2,16 g) formado por el compuesto del título (XLIIc) ( $R_f$  0,54, cloroformo-etanol 5:1) y clorhidrato de trietilamina ( $R_f$  0,33).

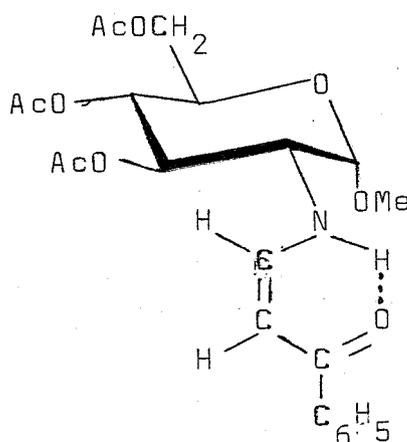
Los componentes de esta mezcla se separaron por cromatografía sobre una columna de gel de sílice, obteniéndose 1,25 g (39 %) del enaminoglucósido puro (XLIIc), con P.F. 176-178° y  $[\alpha]_D^{27} +272^\circ$  (c 1, etanol).

#### Análisis.-

Calculado para  $C_{16}H_{21}NO_6$ : C 59,43; H 6,54; N 4,33

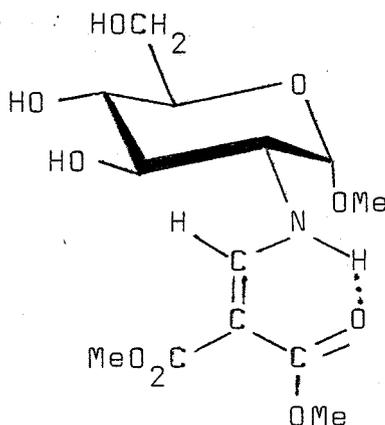
Encontrado: C 59,03; H 6,26; N 4,23

#### 3.5.3.b. Metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-{Z-(2-benzoilvinil)amino}-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosido (XLVIIIc).



Una muestra de 0,5 g, de metil 2-{Z-  
(2-benzoilvinil)amino}-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosido,  
se acetiló siguiendo el método general. Se obtuvo un  
sólido blanco que pesó 0,60 g (86,90 %) y tuvo P.F.  
154-156° y  $\{\alpha\}_{\lambda}^{27} +332^{\circ}$  (c 1, cloroformo).

3.5.4.a. Metil 2-desoxi-2-((2,2-dimetoxicarbonil-  
vinil)amino)- $\alpha$ -D- glucopiranosido (XLIIId).



A una disolución de clorhidrato de me  
til 2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosido (1,72 g, 7,5  
mmol) en metanol (45 mL), se adicionó trietilamina  
(7,56 mg, 7,49 mmol) y metoximetilén malonato de di  
metilo (1,3 g, 7,49 mmol). La mezcla se calentó a re  
flujo durante 50 min. y después se dejó durante la  
noche en el frigorífico cristalizando el producto  
(1,75 g). Las aguas madres se concentraron obtenién  
dose una segunda cosecha de 0,604 g, (rendimiento to  
tal, 94 %), P.F. 145-150°. Se recristalizó dos veces  
de etanol, teniendo entonces P.F. 158-159°, y  $\{\alpha\}_{\lambda}^{27}$

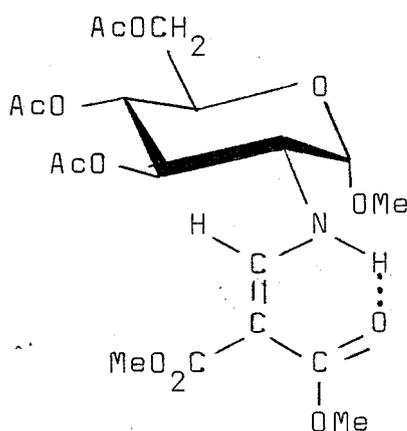
+142°(c 1, etanol).

Análisis.-

Calculado para  $C_{13}H_{21}NO_9 \cdot H_2O$ : C 44,19; H 6,51; N 3,97

Encontrado: C 44,69; H 6,15; N 3,86

3.5.4.b. Metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(2,2-dimetoxicarbonil-vinil)amino]- $\alpha$ -D-glucopiranosido, (XLVIIIId).



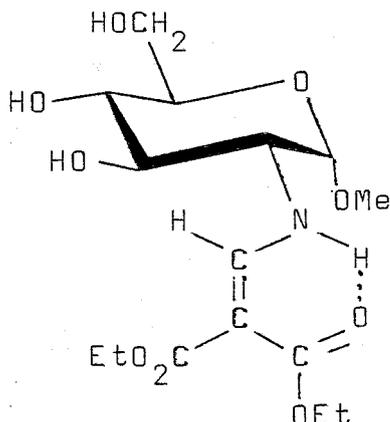
Una muestra de 0,45 g del enaminoglucósido anterior se acetiló por el método general obteniéndose 0,40 g (71,70 %) de su correspondiente triacetato (XLVIIIId). Se recrystalizó de etanol, P.F. 96-98° y  $[\alpha]_{\lambda}^{28} +200^{\circ}$  (c 1, etanol).

Análisis.-

Calculado para  $C_{19}H_{27}NO_{12}$ : C 49,45; H 5,89; N 3,03

Encontrado: C 49,23; H 5,89; N 3,07

3.5.5.a. Metil 2-desoxi-2-((2,2-dietoxicarbonilvinil)amino)- $\alpha$ -D-glucopiranosido (XLIIe).



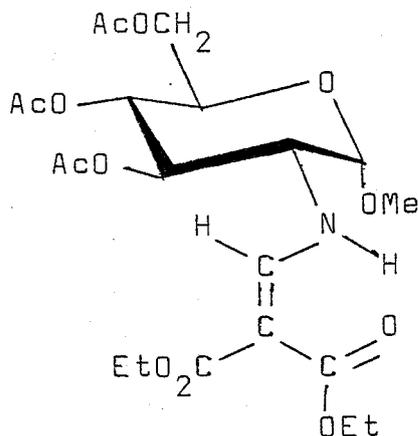
Una mezcla de 2,29 g (0,01 mol) de clorhidrato de metil 2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosido, 2,16 g (0,01 mol) de etoximetilénmalonato de dietilo, 1,08 g (0,01 mol) de trietilamina, en 50 mL de metanol, se calentó a reflujo durante 1 hora. La disolución se filtró y evaporó hasta la aparición de los primeros cristales y se dejó en el frigorífico. Se obtuvieron 2,55 g (70,2 %) del producto en forma cristalina, con P.F. 145-148. Recristalizado de etanol tuvo finalmente un P.F. de 146-148°,  $R_f$  0.67 (cloroformo-metanol 4:1) y  $[\alpha]_{\lambda}^{29} +104^{\circ}$  (c 1, etanol).

Análisis.-

Calculado para  $C_{15}H_{25}NO_9$ : C 49,58; H 6,93; N 3,85

Encontrado: C 49,55; H 6,91; N 3,82

3.5.5.b Metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(2,2-dietoxicarbonil-vinil)amino]- $\alpha$ -D-glucopiranosido (XLVIIIe).



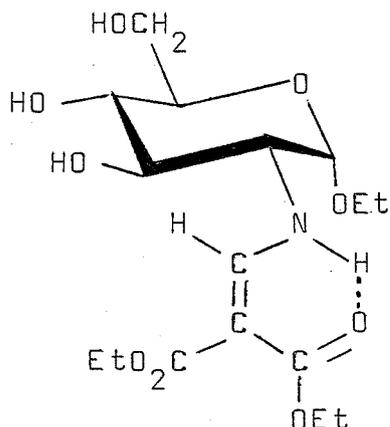
Se acetiló, siguiendo el método usual, 1,0 g (2,04 mol) de metil 2-desoxi-2-[(2,2-dietoxicarbonil-vinil)amino]- $\alpha$ -D-glucopiranosido. Al volcar sobre hielo picado se formó un sirupo blanco que se extrajo con cloroformo. Se lavó con ácido sulfúrico 1 N, disolución saturada de bicarbonato sódico y agua hasta pH = 7. Se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se evaporó quedando un sirupo. Se trató con etanol absoluto y se obtuvo un sólido cristalino que pesó 0,99 g (74 %) y tuvo P.F. 87-88°;  $[\alpha]_{\lambda}^{29} +154,5^{\circ}$  (c 1, etanol);  $R_f$  0,83 (cloroformo-etanol 4:1).

Análisis.-

Calculado para  $C_{21}H_{31}NO_{12}$ : C 51,52; H 6,38; N 2,86

Encontrado: C 51,28; H 6,52; N 2,65

3.5.6.a. Etil 2-desoxi-2-((2,2-dietoxicarbonil-vinil) amino)- $\alpha$ -D-glucopiranosido (XLIIf).



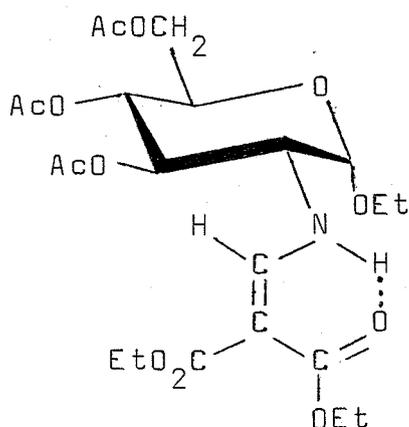
A una disolución de 1,0 g (4,10 mmol) de clorhidrato de etil 2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosido en 24 mL de etanol absoluto, se añadieron 1,08 g (4 mmol) de etoximetilénmalonato de dietilo y 0,5 g de trietilamina y se calentó a reflujo durante 45 min. Se evaporó a vacío obteniéndose un sólido blanco (1,90 g) que examinado por c.c.f. (cloroformo-metanol 6:1) dió lugar a tres manchas de  $R_f$  0,98,  $R_f$  0,67 y una tercera casi en el origen. Se lavó el sólido varias veces con hexano, eliminando así el exceso de etoximetilénmalonato de dietilo y a continuación se introdujo en una pequeña columna de gel de sílice (cloroformo-metanol 6:1), recogiendo varias fracciones. La segunda fracción conteniendo la sustancia de  $R_f$  0,67 que resultó ser el producto deseado, se evaporó y se obtuvieron 0,85 g (55 %) de un sólido que recristalizado de etanol, tuvo P.F. 115-116° y  $[\alpha]_{\lambda}^{27} +144^{\circ}$  (c 1, etanol).

Análisis.-

Calculado para  $C_{16}H_{27}NO_9$ : C 50,92; H 7,21; N 3,71

Encontrado: C 50,53; H 7,28; N 3,97

3.5.6.b. Etil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(2,2-dietoxicarbonil-vinil)amino]- $\alpha$ -D-glucopiranosido (XLVIIIIf).



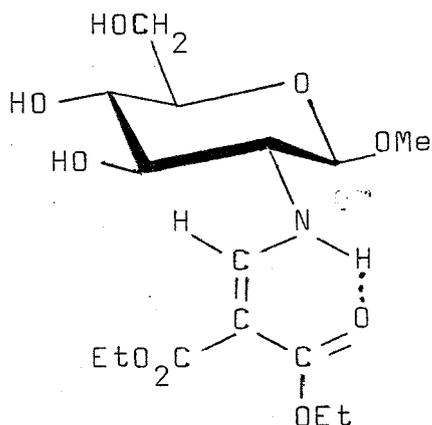
Se acetiló una muestra de 0,25 g (0,66 mmol) de etil 2-desoxi-2-[(2,2-dietoxicarbonil-vinil)amino]- $\alpha$ -D-glucopiranosido, por el método usual. Se obtuvo un sólido que pesó 0,26 g (78,2 %) y tuvo P.F. 92-94°. Recristalizado de etanol absoluto, la muestra analítica tuvo P.F. 97-98°,  $R_f$  (acetato de etilo:benceno 2:1) 0,86 y  $[\alpha]_{\lambda}^{26} +174^{\circ}$  (c 1, etanol).

Análisis.-

Calculado para  $C_{22}H_{23}NO_{12}$ : C 52,47; H 6,60; N 2,78

Encontrado: C 52,43; H 6,68; N 3,05

3.5.7.a. Metil 2-desoxi-2-[(2,2-dietoxicarbonilvinil)amino]- $\beta$ -D-glucopiranosido (XLIIg).



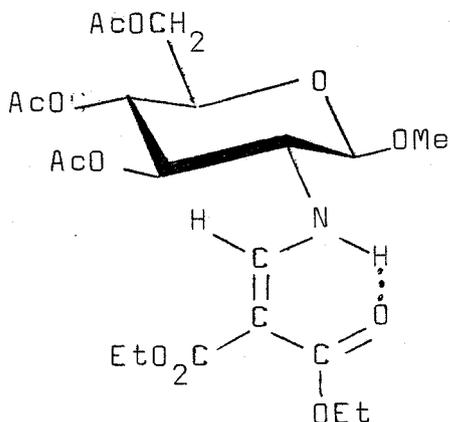
A una disolución de 0,30 g (0,131 mol) de clorhidrato de metil 2-amino-2-desoxi- $\beta$ -D-glucopiranosido en 6,50 mL de metanol absoluto, se añadieron 0,283 g (0,131 mol) de etoximetilénmalonato de dietilo y 0,132 g de trietilamina y se calentó a reflujo durante 20 min. Se filtró la disolución en caliente y a continuación se evaporó bajo presión reducida hasta aparición de los primeros cristales. Se dejó en el frigorífico, cristalizando un producto que pesó 0,316 g (66,40 %). El producto se recrystalizó de etanol absoluto. P.F. 152-153°;  $[\alpha]_{\lambda}^{28} -12^{\circ}$  (c 1, etanol)

Análisis.-

Calculado para  $C_{15}H_{25}NO_9$ : C 49,58; H 6,93; N 3,85

Encontrado: C 49,64; H 7,09; N 4,10

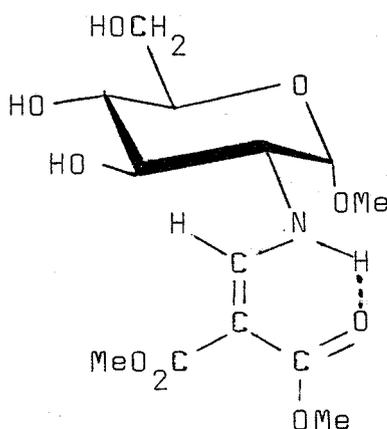
3.5.7.b. Metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-((2,2-dietoxicarbonil-vinil)amino)- $\beta$ -D-glucopiranosido (XLVIIIg).



Se acetilaron por el método general 0,150 g (0.41 mmol) de metil 2-desoxi-2-((2,2-dietoxicarbonil-vinil)amino)- $\beta$ -D-glucopiranosido, obteniéndose un sólido blanco que tras ser recristalizado de etanol absoluto pesó 0,120 g (60 %) y tuvo un P.F. de 94-96°;  $[\alpha]_{\lambda}^{29} + 34,89^{\circ}$  (c 1, etanol);  $R_f$  0,82 (cloroforno-acetona 4:1).

3.6. Reacciones de glicosidación de Fischer de enaminonas de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa.

3.6.1. Reacción de 2-desoxi-2-((2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino)- $\alpha$ -D-glucopiranosá con MeOH/HCl en caliente. (Obtención del metil 2-desoxi-2-((2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino)- $\alpha$ -D-glucopiranosido (XLIId).



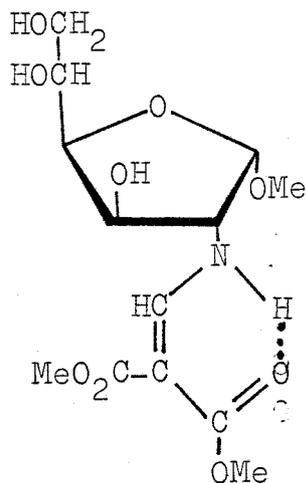
Una disolución de 1,0 g (3,11 mmól) de 2-desoxi-2-((2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino)- $\alpha$ -D-glucopiranososa en 50 mL de metanol absoluto conteniendo un 2,5 % de cloruro de hidrógeno se calentó a reflujo, durante cinco horas. Se observó por c.c.f. (cloroformo-metanol 4:1) la formación de un nuevo producto de igual movilidad cromatográfica que el metil 2-desoxi-2-((2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino)- $\alpha$ -D-glucopiranosido. Se neutralizó el medio de reacción se filtró y concentró hasta la aparición de los primeros cristales. Se dejó en el frigorífico, cristalizando el producto (XLIId). Se recogieron tres cosechas, obteniéndose un peso total de 1,010 g (97 %)

de P.F. 147-151°. Tras varias recristalizaciones en etanol absoluto, se obtuvo la muestra analítica con un rendimiento del 50 %, un P.F. de 158-159°, un  $R_f$  0,59 (cloroformo-metanol 4:1) y un  $[\alpha]_D^{25} +142$  (c 1, etanol). Este producto fué idéntico (espectro I.R.,  $R_f$ , P.F. mixto) con el metil 2-desoxi-2-[(2,2-dimetoxicarbonil-vinil)amino]- $\alpha$ -D-glucopiranosido, obtenido como se ha descrito en el apartado 3.5.4.a.

3.6.2. Reacción de 2-desoxi-2-[(2,2-dimetoxicarbonil-vinil)amino]- $\alpha$ -D-glucopiranososa con MeOH/HCl en frío.

Una disolución de 1,0 g (3.11 mmol) de la enaminona del título en 100 mL de metanol conteniendo un 0,7 % de cloruro de hidrógeno, se dejó estar a temperatura ambiente. La posible reacción se siguió por polarimetría no observándose cambio en el valor de la rotación óptica en 140 horas. El control por c.c.f. indicó, no obstante, que a partir de las 120 horas del inicio, aparecían trazas de lo que podría ser el producto esperado, el metil 2-desoxi-2-[(2,2-dimetoxicarbonil-vinil)amino]- $\alpha$ -D-glucopiranosido.

3.6.3. Tratamiento de la 2-desoxi-2-((2,2-dimetoxi-carbonil-vinil)amino)- $\alpha$ -D-glucopiranososa con MeOH/Amberlyst-15. Obtención del metil 2-desoxi-2-((2,2-dimetoxicarbonil-vinil)amino)- $\alpha$ -D-glucofuranósido (LXII).



A una disolución de 2,0 g (6,2 mmol) de 2-desoxi-2-((2,2-dimetoxicarbonil-vinil)amino)- $\alpha$ -D-glucopiranososa en 100 mL de metanol absoluto, se añadieron 16 g de Amberlyst-15 y la suspensión se agitó durante 24 horas a 70-75°. Se filtró, se lavó la resina con metanol y el filtrado y los lavados se evaporaron, obteniéndose un sólido de 1,85 g. Este sólido fué analizado por c.c.f. (cloroformo-etanol 9:1) observándose que era una mezcla de cuatro productos de  $R_f$  0,50; 0,36; 0,33 y 0,01. La mezcla se aplicó a una columna húmeda de gel de sílice y se eluyó con 200 mL de cloroformo y a continuación con una mezcla de cloroformo-etanol 9:1.

Se obtuvo una primera fracción (0,446 g, 21 %) del producto de  $R_f$  0,50 que es el producto

del título (LXII). Una segunda fracción (0,60 g, 29%), fué mezcla de los productos de  $R_f$  0,36 y 0,34, en cantidades aproximadamente iguales y trazas del producto de  $R_f$  0,50. Una tercera fracción (0,10 g) fué una mezcla de tres productos de  $R_f$  0,36, 0,33 y 0,01 y finalmente una cuarta fracción (0,30 g, 15 %) conteniendo sólo el producto de  $R_f$  0,01 que al ser evaporada dió 0,30 g de la enaminona (If) de partida. El producto aislado en la primera fracción, el metil 2-desoxi-2-((2,2-dimetoxicarbonil-vinil)amino)- $\alpha$ -D-glucofuranósido, se recristalizó de etanol absoluto obteniéndose la muestra analítica con P.F. 144-146° y  $[\alpha]_{\lambda}^{22} +170^{\circ}$  (c 0,5, cloroformo).

#### Análisis.-

Calculado para  $C_{13}H_{21}NO_9$ : C 46,56; H 6,31; N 4,17

Encontrado: C 46,40; H 6,52; N 4,01.

Los productos obtenidos en la segunda fracción se intentaron separar sin éxito, no obstante el tratamiento de dicha mezcla con anhídrido acético-piridina en las condiciones usuales de acetilación, llevó con alto rendimiento (99,9 %) a una mezcla de dos acetatos de  $R_f$  0,39 y 0,32 (c.c.f. éter-hexano 8:1) que pudieron ser separados por cromatografía en capa preparativa, utilizando como eluyente éter-hexano 8:1. Se recuperó un 26,5 % del compuesto de mayor movilidad que resultó ser idéntico (espectro I.R.,  $R_f$  y P.F. mixto) al metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-((2,2-dimetoxicarbonil-vinil)amino)- $\alpha$ -D-glucopiranosido (XLVIIIId), y un 38,7 % del metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-((2,2-dimetoxicarbonil-vinil)amino)- $\beta$ -D-glucopiranosido (LXIII, Figura en página 105).

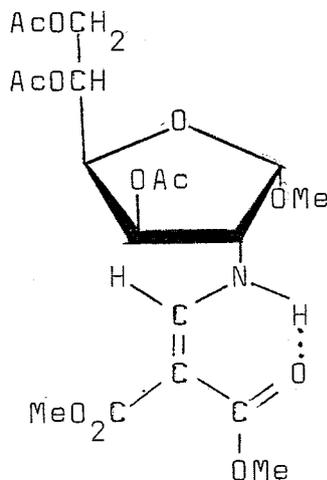
Los rendimientos referidos a la enaminona (If) para los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$  son respectivamente 7,8 % y 11,7%. El nuevo glicósido (LXIII), recristalizado de etanol tuvo P.F. 110-112° y  $\{\alpha\}_{\lambda}^{22} + 45^{\circ}$  (c 1, cloroformo).

Análisis.-

Calculado para  $C_{19}H_{27}NO_{12}$ : C 49,45; H 6,08; N 3,03

Encontrado: C 49,55; H 6,08; N 3,20

3.6.3.b. Metil 3,5,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(2,2-dimetoxicarbonil-vinil)amino]- $\alpha$ -D-glucofuranósido (LXIV).



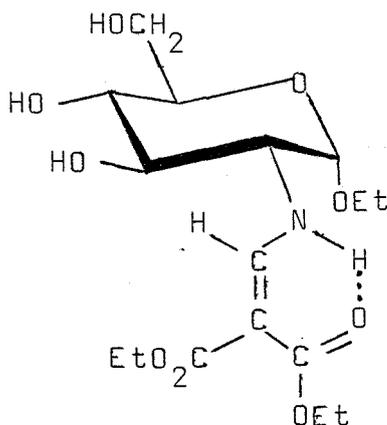
Una muestra de 70 mg del glucofuranósido anterior (LXII) se acetiló por el método usual, obteniéndose 70,3 mg (73,0 %) de su correspondiente triacetato (LXIV). Recristalizado de etanol absoluto tuvo P.F. 105-107° y  $\{\alpha\}_{\lambda}^{22} + 204^{\circ}$  (c 1, cloroformo).

Análisis.-

Calculado para  $C_{19}H_{27}NO_{12}$ : C 49,45; H 5,89; N 3,03

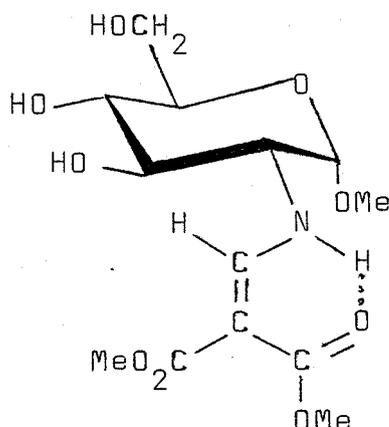
Encontrado: C 49,18; H 6,06; N 3,03

3.6.4. Reacción de 2-desoxi-2-[(2,2-dietoxicarbonil-vinil)amino]- $\alpha$ -D-glucopiranososa con EtOH/HCl en caliente. Obtención del etil 2-desoxi-2-[(2,2-dietoxicarbonil-vinil)amino]- $\alpha$ -D-glucopiranosido (XLIIIf).



Una disolución de 2-desoxi-2-[(2,2-dietoxicarbonil-vinil)amino]- $\alpha$ -D-glucopiranososa (1,0 g) en 50 mL de etanol conteniendo 1,25 g de HCl, se calentó a reflujo durante cuatro horas. La mezcla se neutralizó con carbonato básico de plomo, se filtró y evaporó. Se obtuvo un residuo que se disolvió con acetato de etilo-metanol (10:1) y la solución se dejó toda la noche en el frigorífico. Al no cristalizar, la solución se evaporó y el sirupo (0,98 g) que quedó se pasó por una columna de gel de sílice, eluyendo con cloroformo-metanol (6:1). Se recogieron 0,71 g (65,8 %) de un producto sólido de  $R_f$  0,59 que cuando se recristalizó de etanol tuvo un P.F. de 114-117°. Este producto fué idéntico al obtenido por síntesis (3.5.6.a.) (P.F. mixto, espectro de I.R.,  $R_f$ ).

3.6.5. Reacción de 2-desoxi-2-((2,2-dietoxicarbonilvinil)amino)- $\alpha$ -D-glucopiranososa con MeOH/HCl en caliente. Obtención del metil 2-desoxi-2-((2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino)- $\alpha$ -D-glucopiranosido (XLIId).



A una muestra de 1,0 g (3,86 mmol) de 2-desoxi-2-((2,2-dietoxicarbonilvinil)amino)- $\alpha$ -D-glucopiranososa se le hizo el tratamiento similar descrito en el apartado 3.6.1. para la enaminona (If). La calefacción en este caso duró ocho horas, al cabo de las cuales se dió por terminada la reacción. La disolución se neutralizó con carbonato básico de plomo, se filtró y evaporó hasta que aparecieron algunos cristales. Se dejó en el frigorífico, recogién dose dos cosechas con un peso total de 480 mg (50 %) (P.F. 144-147°) de un producto de  $R_f$  0,59 (c.c.f., cloroformo-metanol, 4:1) igual al del metil 2-desoxi-2-((2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino)- $\alpha$ -D-glucopiranosido (XLIId). Se recristalizó de etanol y se obtuvo el producto puro, P.F. 153-155° y  $[\alpha]_D^{25} +139^\circ$  (c 1, etanol), idéntico a (XLIId) (P.F. mixto y espectro de I.R.).

3.6.6. Reacción de 2-{Z-(2-acetil-1-metilvinil)amino}-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa con MeOH/HCl en caliente.

Una disolución de 0,5 g (1,92 mmol) de 2-{Z-(2-acetil-1-metilvinil)amino}-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa en 25 mL de metanol absoluto conteniendo un 2,5 % de cloruro de hidrógeno se calentó a reflujo. La posible reacción se siguió cromatográficamente, observándose que la enamina se descomponía casi desde el comienzo de la reacción. Se continuó la calefacción durante seis horas hasta la total desaparición de la sustancia de partida. Se neutralizó con carbonato básico de plomo, se filtró y evaporó obteniéndose un residuo de color oscuro de 0,45 g. Al cromatografiarlo en capa fina (cloroformo-metanol, 4:1) se observaron dos manchas, una que coincidía en movilidad con el clorhidrato de glucosamina y otra que coincidía con la de la acetil-acetona utilizadas como referencias.

3.6.7. Reacción de 2-{Z-(2-benzoil-1-metilvinil)amino}-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa con MeOH/HCl en caliente.

Una solución de 1,0 g (3 mmol) de 2-{Z-(2-benzoil-1-metilvinil)amino}-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa en 50 mL de metanol absoluto conteniendo el 2,5% de cloruro de hidrógeno, se calentó a reflujo. La reacción se siguió desde su comienzo por c.c.f. (cloro

formo-metanol, 4:1) y se dió por finalizada al cabo de cuatro horas, ya que se observó que no quedaba ena minona de partida en el medio de reacción.

La disolución se neutralizó con carbo nato básico de plomo, se filtró y evaporó, obteniénd<sup>o</sup> se un residuo casi negro que pesó 1,1 g. Cuando este sólido se cromatografió en capa fina (cloroformo-metanol, 4:1) dió dos manchas cuyas movilidades coincidie ron con las del clorhidrato de 2-amino-2-desoxi-D-glu casa y la benzoilacetona utilizadas como referencias.

3.6.8. Reacción de 2-{Z-(2-benzoilvinil)amino}-2-de soxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa con MeOH/HCl en calien te.

Una muestra de 1,0 g de 2-{Z-(2-ben zoilvinil)amino}-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa se trató igual que la enaminona del apartado anterior (3,6,7.), obteniéndose 0,2 g de un sólido cuya movilidad cromatográfica (cloroformo-etanol, 5:1) coincidió con una referencia de clorhidrato de 2-amino-2-desoxi-D-gluco piranososa. Una vez separado el sólido se neutralizó el medio de reacción con carbonato básico de plomo. Se filtró detectándose en el filtrado (c.c.f., cloroformo-etanol, 5:1) trazas de sustancia de partida y pro ductos de descomposición del benzoilacetaldehído. Uti lizando como eluyente cloroformo-etanol (5:1) se ob<sup>s</sup> servó también la presencia de clorhidrato de 2-amino-2-desoxi-D-glucopiranososa.

3.6.9. Reacción de 2-((2,2-diacetilvinil)amino)-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa con MeOH/HCl en caliente.

1,0 g de 2-((2,2-diacetilvinil)amino)-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa se disolvió en 50 mL de metanol que contenían cloruro de hidrógeno al 2,5 % y la solución se calentó a reflujo durante dos horas, al cabo de las cuales se observó (c.c.f., cloroformo-metanol, 2:1 con unas gotas de trietilamina) que no quedaba enaminona de partida. Se neutralizó con carbonato de plomo básico y se concentró, apareciendo un sólido blanco, que se filtró. Este sólido, se analizó por cromatografía en papel Whatman nº 1 (butanol, piridina, agua 1:1:1) observándose una sola mancha con idéntico  $R_f$  que el clorhidrato de 2-amino-2-desoxi-D-glucopiranososa utilizado como referencia.

3.7. Tratamiento de las enaminoas de azúcares con bromuro de hidrógeno en ácido acético.

3.7.1. 1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-{Z-(2-benzoilvinil) amino}-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosa.

A una disolución de 0,95 g de 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-{Z-(2-benzoilvinil) amino}-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosa en 0,4 mL de cloroformo se añadieron 1,6 mL de ácido acético glacial saturado de bromuro de hidrógeno. La mezcla se dejó a temperatura ambiente con agitación durante hora y media. Se le añadieron 10 mL de éter-hexano (1:10) y se dejó toda la noche a temperatura ambiente.

El sirupo formado se separó por decantación y se disolvió en cloroformo. La disolución se lavó con agua fría hasta pH 7, secándose después sobre sulfato sódico anhidro. Se analizó cromatográficamente (c.c.f., cloroformo-acetona, 4:1) observándose la presencia de cinco o seis productos.

3.7.2. 1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-((2,2-dimetoxicarbonil-vinil) amino)- $\alpha$ -D-glucopiranosa.

A una muestra de 0,8 g de 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-desoxi-2-((2,2-dimetoxicarbonil-vinil) amino)- $\alpha$ -D-glucopiranosa, se añadieron 0.4 mL de cloroformo y 1,6 mL de ácido acético glacial saturado de bromuro de hidrógeno. La disolución se dejó a tempera

tura ambiente durante hora y media y a continuación se le añadieron 10 mL de éter-hexano (1:10) y se dejó estar una noche a temperatura ambiente. Se formó un precipitado siruposo, que se separó por decantación del líquido sobrenadante. El sirupo se disolvió en cloroformo, se lavó con agua fría y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La c.c.f. (cloroformo-acetona, 4:1) mostró que el producto obtenido era una mezcla compleja.

3.7.3. 1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-((2,2-dietoxicarbonil-vinil)amino)- $\alpha$ -D-glucopiranososa.

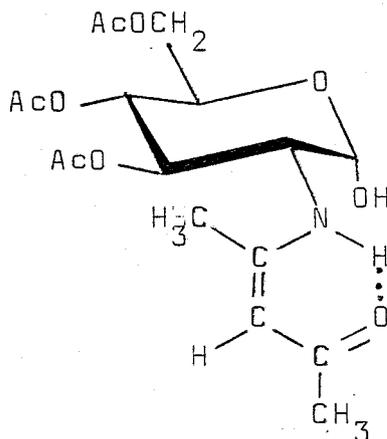
Una disolución de 1,023 g (2 mmol) de 1.3.4.6-tetra-O-acetil-2-desoxi-2-((2,2-dietoxicarbonil-vinil)amino)- $\alpha$ -D-glucopiranososa en 0,4 mL de cloroformo, se trató con 1,6 mL de ácido acético glacial saturado de bromuro de hidrógeno. Se agitó la mezcla hasta disolución de los reactivos. Al cabo de noventa min. se añadió un poco de éter anhidro y éter de petróleo en gran cantidad. Se repitió esta operación cuatro veces y finalmente se disolvió en cloroformo frío y se lavó con agua hasta pH 7. Se secó sobre sulfato sódico y se evaporó hasta sequedad, obteniéndose un residuo que se intentó cristalizar de tetrahidrofurano. Su análisis en c.c.f. mostró la presencia de una sustancia principal cuya movilidad coincidía con la de la sustancia de partida, seguido de una estela intensa que llegaba hasta el origen.

3.8. Tratamiento de las enaminoas de azúcares con cloruro de acetilo.

Método general:

En un matraz provisto de refrigerante de reflujo se puso una muestra de 1,0 g de la enamino na, se enfrió externamente con hielo y a través del re frigerante se añadieron 2 mL de cloruro de acetilo. Se dejó que la reacción transcurriera con disolución to tal de la enamino na y a continuación se diluyó con 10 mL de cloroformo. La disolución se lavó con agua y di solución saturada de bicarbonato sódico hasta pH 7, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. Se evaporó y se obtuvo un residuo con aspecto variable, según la enamino na de partida.

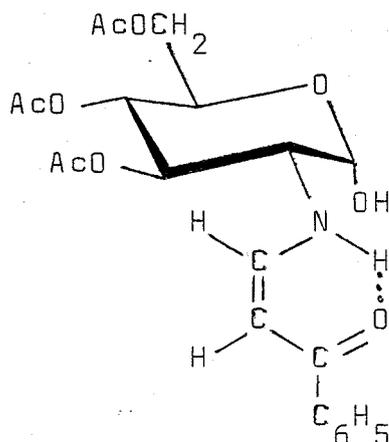
3.8.1. 2-{Z-(2-Acetil-1-metilvinil)amino}-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa (Ia). Obtención de la 3,4,6-tri-O-acetil-2-{Z-(2-acetil-1-metilvinil)amino}-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa (LXXVIIIa).





producto sólido de P.F. 184-186° que tuvo la misma movilidad (c.c.f., cloroformo-etanol, 1:2) e igual P.F. que la 3,4,6-tri-O-acetil-2-{Z-(2-benzoil-1-metilvinil)amino}-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa (LXXVIIb) (P.F. 186-187°). Su espectro de I.R. fué también idéntico al de (LXXVIIb).

3.8.3. 2-{Z-(2-Benzoilvinil)amino}-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa (Ic). Obtención de la 3,4,6-tri-O-acetil-2-{Z-(2-benzoilvinil)amino}-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa (LXXVIIc).

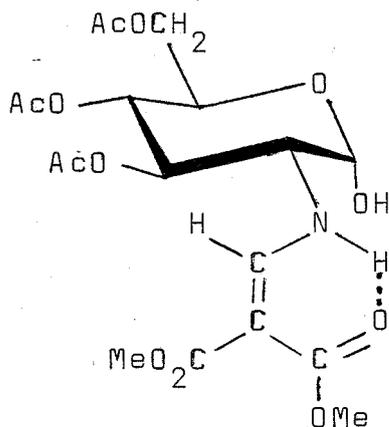


La enaminona (Ic) se trató con cloro de acetilo siguiendo el método general, obteniéndose 1,1 g (78,5 %) de un sólido que una vez recristalizado de etanol tuvo P.F. 160-163° y  $R_f$  0,62 (cloroformo-metanol, 1:3).

Este producto resultó ser idéntico a la 3,4,6-tri-O-acetil-2-{Z-(2-benzoilvinil)amino}-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa (LXXVIIc) (P.F. 158-163°). Al comparar sus movilidades cromatográficas y sus espec

tros de I.R. resultan idénticos; la prueba del P.F. mixto fué positiva.

3.8.4. 2-Desòxi-2-{(2,2-dimetoxicarbonil-vinil)amino}- $\alpha$ -D-glucopiranosa (If). Obtención de la 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-{(2,2-dimetoxi carbonil-vinil)amino}- $\alpha$ -D-glucopiranosa, (LXXVIIIIf).



La enaminona (If) se trató con cloro de acetilo por el método general, obteniéndose al evaporar un residuo sólido amorfo (1,12 g). Su análisis por c.c.f. (benceno-acetato de etilo, 1:1) mostró la presencia de dos productos, uno de  $R_f$  0,57 y otro mayoritario de  $R_f$  0,40.

Una muestra (0,350 g) de esta mezcla se fraccionó en sus componentes por cromatografía en capa preparativa (benceno-acetato de etilo, 1:1), obteniéndose 75 mg (15,76 %) del producto de  $R_f$  0,57; y 0,200 g (46 %) del producto de  $R_f$  0,40.

El primero de los productos aislados

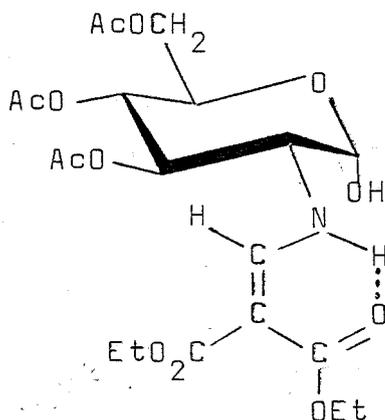
( $R_f$  0,57), recristalizado de etanol tuvo P.F. 118-120° y fué idéntico ( $R_f$ , P.F., y espectro de I.R.) con la 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-desoxi-2-{(2,2-dimetoxicarbonil-vinil)amino}- $\alpha$ -D-glucopiranososa. El segundo de los productos aislados fué la 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-{(2,2-dimetoxicarbonil-vinil)amino}- $\alpha$ -D-glucopiranososa (LXXVIIIf). Se recristalizó tres veces de etanol-agua, obteniéndose la muestra analítica con P.F. 149-152° y  $[\alpha]_{\lambda}^{23} +197^{\circ}$  (c 1, cloroformo).

Análisis.-

Calculado para  $C_{18}H_{25}NO_{12}$ : C 48,32; H 5,63; N 3,13

Encontrado: C 48,30; H 5,82; N 3,57

3.8.5. 2-Desoxi-2-{(2,2-dietoxicarbonil-vinil)amino}- $\alpha$ -D-glucopiranososa (Ig). Obtención de la 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-{(2,2-dietoxicarbonil-vinil)amino}- $\alpha$ -D-glucopiranososa (LXXVIIIf).

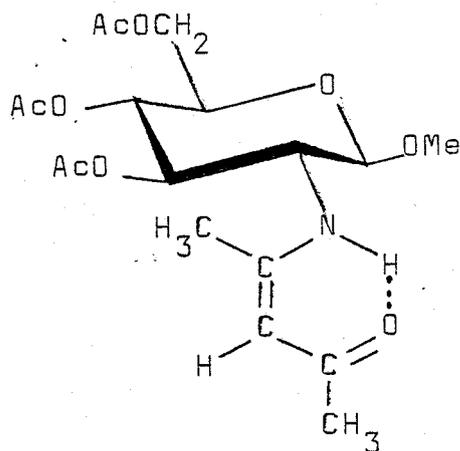


Una muestra de la enaminona (Ig) se trató por el método general. Al evaporar se obtuvo una

espuma que pesó 0,93 g (79.28 %). Se trató con éter pasando a ser un sólido. La c.c.f. (cloroformo-acetona, 3:1) indicó la presencia de un producto de  $R_f 0,52$ ; esta mancha va acompañada de una estela hasta el origen de la placa. La muestra analítica se obtuvo por cromatografía en capa preparativa (cloroformo-acetona, 3:1). Se obtuvo un producto con P.F. 128-129° y  $R_f 0,52$  (cloroformo-acetona, 3:1). Su P.F., espectro de I.R. y  $R_f$  coincidieron con los de la 3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxi-2-[(2,2-dietoxicarbonil-vinil) amino]- $\alpha$ -D-glucopiranososa (LXXVIIIG).

3.9. Reacciones de Koenigs-Knorr con enaminonas de  
derivadas de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa.

3.9.1. Obtención del metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-{Z-  
(2-acetil-1-metilvinil)amino}-2-desoxi-β-D-  
glucopiranosido (LXXIXa).



Una muestra de 5,0 g (19 mmol) de 2-{Z-(2-acetil-1-metilvinil)amino}2-desoxi-α-D-glucopiranososa (Ia) se disolvió en 10 mL de bromuro de acetilo, enfriando exteriormente el matraz con hielo. Se diluyó con 50 mL de cloroformo y se evaporó añadiendo cloroformo al residuo y evaporando varias veces, hasta la eliminación total del exceso de bromuro de acetilo. El residuo rojizo final se disolvió en cloroformo y la disolución se examinó (c.c.f.) observándose la presencia de un producto principal de  $R_f$  0,76 (cloroformo-acetona, 4:1) (la mancha tenía una estela que llegaba hasta el origen). Se evaporó el disolvente y se obtuvo un sólido amorfo que pesó 10,08 g.

Una muestra (0,50 g) de este producto se disolvió en cloroformo y la solución se pasó por

una columna de gel de sílice (cloroformo-acetona, 4:1). El producto de  $R_f$  0,76 se cromatografió en capa fina a escala preparativa, obteniéndose un producto color crema, pulverulento, cromatográficamente puro, inestable, que no dió análisis correcto.

En los ensayos que se describen a continuación se utilizó el producto amorfo sin purificar cromatográficamente.

El sólido amorfo bruto (10,0 g) se disolvió en 72,7 mL de metanol absoluto y a dicha disolución se añadieron 7,21 g de  $Ag_2CO_3$  y 7,21 g de  $CaSO_4$ . La mezcla se agitó durante diez horas hasta que se observó (c.c.f.) que la reacción había finalizado. Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó, obteniéndose un residuo (6,09 g) que analizado por c.c.f. mostró tener tres componentes de  $R_f$  0,75 (muy débil), 0,72 (mayoritaria) y 0,36. Esta mezcla se fraccionó en una columna de gel de sílice (cloroformo-acetona 4:1). Se recogieron cuatro grupos de fracciones, de las cuales el segundo contenía el producto mayoritario de  $R_f$  0,72. La evaporación de esta fracción dió 3,63 g (44,27 %, calculado sobre la enamina (Ia) de partida) del metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-{Z-(2-acetil-1-metilvinil)amino}-2-desoxi-β-D-glucopiranosido, con R.F. 157-159°. Recristalizado dos veces de etanol el metil:enaminoglucósido (LXXIXa) puro tuvo P.F. 161-162° y  $[\alpha]_D^{22} +164^\circ$  (c 0,5, cloroformo)

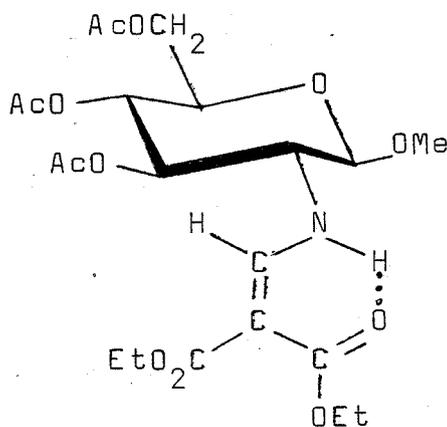
Análisis.-

Calculado para  $C_{18}H_{27}NO_9$ : C 53,86; H 6,78; N 3,40

Encontrado: C 53,85; H 6,78; N 3,82

El tercer grupo de fracciones evaporadas conjuntamente dió 0,94 g (12 %) de un sólido de P.F. 159-160° que se identificó (P.F., movilidad cromatográfica y espectro de I.R.) con la 3,4,6-tri-O-acetil-2-{Z-(2-acetil-1-metilvinil)amino}-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa.

3.9.2. Obtención del metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-{(2,2-dietoxicarbonil-vinil)amino}- $\beta$ -D-glucopiranosido (LXXIXg).



Una muestra de 2,0 g (5,70 mmol) de 2-desoxi-2-{(2,2-dietoxicarbonil-vinil)amino}- $\alpha$ -D-glucopiranososa (Ig) se trató con 4 mL de bromuro de acetilo, manteniendo el matraz rodeado de hielo. Se dejó hasta disolución total de los reactivos, se diluyó después con 20 mL de cloroformo y la solución se evaporó. Al residuo se le añadió cloroformo y se evaporó nuevamente, y la evaporación se repitió varias veces para eliminar el exceso de bromuro de acetilo.

La c.c.f. indicó la formación de un producto de  $R_f$  0,77 (con una larga estela) (cloroformo-acetona, 4:1). Se evaporó la disolución obteniéndose una espuma (3,75 g) que se utilizó sin purificar en la etapa siguiente.

Este producto (3,75 g) se disolvió en 28 mL de metanol y la solución se agitó con 27,88 g de  $Ag_2CO_3$  y 2,788 g de  $CaSO_4$  anhidro, durante diez horas, al cabo de las cuales la reacción había concluido (c.c.f.) (cloroformo-acetona, 4:1). Se filtró la suspensión y el filtrado se evaporó, obteniéndose un residuo (2,95 g) que contenía al cromatografarlo (c.c.f. cloroformo-acetona, 4:1) dos productos de  $R_f$  0,88 (mayoritario) y  $R_f$  0,60. Para separarlos se utilizó una columna de gel de sílice (cloroformo-acetona, 4:1) recogiendo tres grupos de fracciones, uno conteniendo el producto de  $R_f$  0,88, un segundo grupo con mezclas de dos productos y un tercero con el producto de  $R_f$  0,6. La evaporación del primer grupo de fracciones dió el producto de  $R_f$  0,88 como un sirupo {1,73 g, 41,28 % calculado sobre la enaminona de partida (Ig)}, que se logró cristalizar disolviendo en etanol caliente, añadiéndole gotas de agua hasta turbidez y dejándolo enfriar a temperatura ambiente y después en el frigorífico. El metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-((2,2-dietoxicarbonil-vinil)amino)- $\beta$ -D-glucopiranosido (LXXIXg) cristalino tuvo P.F. 85-86° y  $\{\alpha\}_D^{22} + 48,5^\circ$  (c 1, etanol)

Análisis.-

Calculado para  $C_{21}H_{31}NO_{12}$ : C 51,52; H 6,38; N 2,86

Encontrado: C 51,31; H 6,12; N 2,94

El tercer grupo de fracciones, evaporadas dió un sólido (0,45 g, 17 % sobre la enaminona de partida) que se recristalizó de etanol presentando P.F. 119-122° y  $[\alpha]_{\lambda} = +175^{\circ}$  (c 1, etanol). Sus constantes físicas y su espectro de I.R. coincidieron con los de la 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-((2,2-dietoxycarbonil-vinil)amino)- $\alpha$ -D-glucopiranososa (LXXVIIIg).

3.10. Ruptura de las enaminonas con regeneración del grupo amino del aminoazúcar.

3.10.1. Por acción de un halógeno.

3.10.1.1. Tratamiento de 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-{Z-(2-acetil-1-metilvinil)amino}-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa (XXXIIIa) con  $Cl_2/CHCl_3$ . Obtención del clorhidrato de 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa (XXVI).

A una disolución de 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-{Z-(2-acetil-1-metilvinil)amino}-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa (0,429 g, 1mmol), en la menor cantidad de cloroformo, se añadió gota a gota una disolución saturada de cloro en cloroformo, hasta turbidez. Se dejó estar veinticuatro horas al cabo de las cuales se burbujeó cloro directamente por la disolución y se dejó en el frigorífico. Apareció un precipitado que una vez filtrado y seco pesó 0,222 g (58%) y tuvo P.F. 177-183° (descomposición). Este producto fué idéntico (P.F., I.R.) al clorhidrato de 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa, previamente descrito (XXVI).

3.10.1.2. Tratamiento de 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-{Z-(2-benzoil-1-metilvinil)amino}-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa (XXXIIIb) con  $\text{Cl}_2/\text{CHCl}_3$ . Obtención del clorhidrato de 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa (XXVI).

Por una disolución de 0,49 g (1 mmol) de (XXXIIIb) en la menor cantidad de cloroformo se burbujeó cloro. Se dejó después en el frigorífico y el precipitado formado se filtró (0,200 g, 52 %). P.F. 175-185° (descomposición). Este producto se identificó con el clorhidrato de 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa (XXVI) por su P.F. y espectro de I.R.

3.10.1.3. Tratamiento de 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-{(2,2-diacetilvinil)amino}-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa (XXXIIIId) con  $\text{Cl}_2/\text{CHCl}_3$ . Obtención del clorhidrato de 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa (XXVI).

Por una disolución de 0,300 g (1 mmol) de (XXXIIIId) en cloroformo se burbujeó cloro. Se dejó después en el frigorífico y al cabo de veinticuatro horas se filtró el sólido separado (122 mg). Se recogió una segunda cosecha de 87 mg. El rendimiento de producto fué 83,26 % con P.F. 184-185° (descomposición). Su espectro I.R. y P.F. fueron coincidentes con los

del clorhidrato de 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa (XXVI).

3.10.1.4. Tratamiento de 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-desoxi-2-((2,2-dietoxicarbonil-vinil)amino)- $\alpha$ -D-glucopiranososa con  $Cl_2/CHCl_3$ . Obtención del clorhidrato de 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa (XXVI).

Una disolución de 0,50 g de 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-desoxi-2-((2,2-dietoxicarbonil-vinil)amino)- $\alpha$ -D-glucopiranososa en 5 mL de cloroformo, se trató con cloroformo saturado de cloro hasta turbidez. Se dejó unas horas en reposo y después se evaporó hasta 1/3 del volumen inicial. Se dejó estar nuevamente, formándose, un sólido blanco que pesó 128 mg y tuvo P.F. 175-180° con obscurecimiento previo. A las aguas madres se añadió más solución saturada de cloro produciéndose una segunda cosecha de 125 mg (rendimiento total 68,7 %) con un P.F. de 176-180° (descomposición). Su P.F. y espectro de I.R. coincidieron con los del clorhidrato de 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa (XXVI).

3.10.1.5. Tratamiento de 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-((2,2-dietoxicarbonil-vinil)amino)- $\alpha$ -D-glucopiranososa (LXXVIII) con  $Cl_2/CHCl_3$ . Obtención del clorhidrato de 3,4,6-tri-O-acetil-2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa, (XXVII).

Una muestra de 0,200 g de (LXXVIII) disuelta en cloroformo, se trató gota a gota con una disolución de cloro en cloroformo, hasta turbidez. Se dejó durante una noche en el frigorífico, se evaporó el volumen a la mitad y apareció un precipitado blanco de 77 mg y P.F. 195-200°. A las aguas madres se les añadió más disolución de cloro hasta turbidez y se dejó otra noche en el frigorífico, recogiendo una segunda cosecha de 17 mg y P.F. 194-197°. El rendimiento total obtenido de producto fue (65,7 %). Se recristalizó en metanol frío, añadiendo éter gota a gota. El producto así obtenido tuvo P.F. 195-198° y espectro de I.R. igual al clorhidrato de 3,4,6-tri-O-acetil-2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa (XXVII).

3.10.1.6. Tratamiento del metil 3,5,6-tri-O-acetil-2-[(2,2-dimetoxicarbonil-vinil)amino]- $\alpha$ -D-glucofuranósido (LXXIV) con  $\text{Cl}_2/\text{CHCl}_3$ . Obtención del clorhidrato del metil 3,5,6-tri-O-acetil-2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucofuranósido (LXXVI).

75 mg, (0,21 mmol) de metil 3,5,6-tri-O-acetil-2-[(2,2-dimetoxicarbonil-vinil)amino]- $\alpha$ -D-glucofuranósido se disolvieron en 2 mL de cloroformo y por la solución se burbujó cloro. Se dejó después un día en el frigorífico, al cabo del cual se evaporó el cloroformo obteniéndose un sólido blanco que pesó 52 mg (90,27 %). Este sólido se lavó cuidadosamente con éter triturándolo muy bien, y después se secó a vacío sobre cloruro cálcico. El clorhidrato de metil 3,5,6-tri-O-acetil-2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucofuranósido (LXXVI) así obtenido pesó 34 mg (59,02 %) y tuvo P.F. 196-198° (descomposición) y  $[\alpha]_{\lambda}^{21} +102^{\circ}$  (c 1, etanol).

Análisis.-

Calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_8\text{NCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ : C 41,77; H 6,17; N 3,74

Encontrado: C 41,32; H 6,07; N 3,06

3.10.1.7. Tratamiento del metil 2-desoxi-2-[(2,2-dimetoxicarbonil-vinil)amino]- $\alpha$ -D-glucopiranosido (XLIId) con  $\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ . Obtención del clorhidrato del metil 2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosido (XLVa).

Por una disolución de 0,30 g de metil 2-desoxi-2-[(2,2-dimetoxicarbonil-vinil)amino]- $\alpha$ -D-glucopiranosido en agua, se burbujeó cloro. La disolución ligeramente enturbiada se dejó en el frigorífico una noche, y se comprobó (c.c.f., cloroformo-metanol, 3:1) que no quedaba sustancia de partida. La solución se lavó varias veces con cloroformo para extraer la turbidez orgánica, y la capa acuosa se evaporó obteniéndose un sirupo oscuro que pesó 130 mg (63,4 %). Este producto así obtenido, clorhidrato del metil 2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosido (XCI), se mostró idéntico al de una muestra auténtica de la sustancia (siruposa) por su movilidad cromatográfica en papel (Whtman nº 1) usando diferentes disolventes (descendente, butanol-ácido acético-agua 12:3:5,  $R_f$  0,32; butanol-piridina-agua 1:1:1), y por su coloración con ninhidrina y nitrato de plata amoniacal.

3.10.1.8. Tratamiento del metil 2-desoxi-{(2,2-dimetoxicarbonil-vinil)amino}- $\alpha$ -D-glucofuranósido (LXII) con  $\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ . Obtención del clorhidrato del metil 2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucofuranósido (LXV).

Una disolución de 70 mg del metil 2-desoxi-2-{(2,2-dimetoxicarbonil-vinil)amino}- $\alpha$ -D-glucofuranósido (LXII) en agua se saturó de cloro y se dejó estar dos días en el frigorífico. A continuación se evaporó y al residuo se añadió metanol, volviéndose a evaporar a sequedad. La operación se repitió varias veces hasta eliminar totalmente el exceso de cloro. La cristalización del residuo sólido que quedó finalmente dió 30 mg (67,50 %) de producto que se recristalizó de etanol obteniéndose 20 mg del clorhidrato de metil 2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucofuranósido de P.F. 234-236° y  $[\alpha]_{\lambda}^{22} +75^{\circ}$  (c 1, agua).

Análisis.-

Calculado ( $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{NO}_5\text{Cl}$ ): C 36,61; H 7,02; N 6,10; Cl 15,44

Encontrado: H 6,52; N 6,49; Cl 15,02

3.10.1.9. Tratamiento del metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-{Z-(2-acetil-1-metilvinil)amino}-2-desoxi-β-D-glucopiranosido (LXXIXa) con Br<sub>2</sub>/CHCl<sub>3</sub>. Obtención del bromhidrato del metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-amino-2-desoxi-β-D-glucopiranosido (LXXX).

Una solución de 0,200 g del β-metil glucosamínido (LXXIXa) en cloroformo se trató gota a gota con una disolución al 2 % de bromo en cloroformo, hasta que tomó un leve color rojizo. Se dejó estar cinco o seis horas y se evaporó a sequedad. Apareció un residuo que se trató con éter, formándose un sólido que pesó 192 mg (96,3 %). Este producto se recristalizó de metanol obteniéndose el bromhidrato (LXXIXa) del título con P.F. 231-233° y  $\{\alpha\}_{\lambda}^{22} + 21,2^{\circ}$  (c 0,5, metanol). (Literatura<sup>64</sup> P.F. 230-233° y  $\{\alpha\}_{D}^{22} + 20,26^{\circ}$ )

Análisis.-

Calculado (C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>8</sub>Br): C 39,01; H 5,54; N 3,50; Br 19,96

Encontrado: C 38,84; H 5,52; N 3,50; Br 20,23

3.10.1.10. Tratamiento del metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-{(2,2-dietoxicarbonil-vinil) amino}-β-D-glucopiranosido (LXXIXb) con Br<sub>2</sub>/CHCl<sub>3</sub>. Obtención del bromhidrato de metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-amino-2-desoxi-β-D-glucopiranosido (LXXX).

Una muestra de 0,200 g del β-glucosamínido (LXXIXb) se disolvió en cloroformo se trató gota a gota con una disolución al 2 % de bromo en cloroformo hasta que apareció un débil color rojizo. Se

dejó estar una noche y se evaporó a sequedad. El residuo se trató con éter formándose un sólido blanco que se filtró, obteniéndose el bromhidrato del metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-amino-2-desoxi- $\beta$ -D-glucopiranosido (83 mg, 56 %) con P.F. 233-235 $\mu$  y  $\{\alpha\}_{\lambda}^{22} + 21,8^{\circ}$  (c 0,5, metanol). Estas constantes coincidieron con las del bromhidrato (LXXX) descrito en el apartado (3.10.1.9)

### 3.10.2. Por tratamiento con amoníaco.

#### 3.10.2.1. Tratamiento de metil 2-desoxi-2-[(2,2-dimetoxycarbonil-vinil)amino]- $\alpha$ -D-glucopiranosido (LVId) con NH<sub>3</sub>. Obtención del metil 2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosido (LIIa).

Una disolución de 0,2 g (0,6 mmol) del enamínoglicósido (LVId) en (16 mL) de una mezcla 1:1 de acetona-amoniaco concentrado, se dejó estar a temperatura ambiente durante un día; al cabo de dicho tiempo la reacción no había aún terminado (c.c.f.). Se añadieron 4 mL de amoníaco concentrado y se dejó estar la mezcla otras dos días, al cabo de los cuales se evaporó. El residuo contenía (c.c.f., cloroformo-metanol 6:1) tres sustancias: una con  $R_f$  0,82 sólo revelable con luz U.V.; una segunda cuyo  $R_f$  era igual al del enamínoglicósido (LVId) de partida, y una tercera de  $R_f \approx 0$  casi en el origen sólo revelable con ácido sulfúrico, que era el glicósido (LIIa). Este residuo se lavó varias veces con éter con lo que se extrajo la mayor parte del producto de  $R_f$  superior, quedando una mezcla (100 mg 81,66 %) enriquecida en el producto de  $R_f \approx 0$  pero con cantidades aún apreciables de los otros dos. Para fraccionarla se pasó por una columna de gel de sílice, eluyendo con cloroformo-metanol (6:1) obteniéndose 58 mg (50,03 %) del metil 2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosido puro, ( $R_f \approx 0$ ) en forma siruposa. Para su identificación, se transformó en el metil 2-benciloxycarbonilamino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosido de la manera siguiente: se disolvieron

los 58 mg (0,30 mmol) del sirupo en 2 mL de agua y se trataron con 58 mg de bicarbonato sódico y 58 mg de clorocarbonato de bencilo con agitación durante dos horas y media a temperatura ambiente. Después de toda la noche en el frigorífico, se filtró el sólido blanco (20 mg) de P.F. 151-154°. La disolución que quedó se neutralizó con resina IR-120 y se evaporó obteniéndose 40 mg más del derivado cristalino (rendimiento total 62 %). Recristalizado de etanol absoluto presentó un P.F. de 154-157°; su P.F. mixto con una muestra auténtica fué 155-157° y su espectro I.R. fué también idéntico al espectro de ésta.

3.10.2.2. Tratamiento de metil 2-desoxi-2-[(2,2-dietoxicarbonil-vinil)amino]- $\alpha$ -D-glucopiranosido (LVie) con NH<sub>3</sub>. Obtención del metil 2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosido (LIIa).

Se disolvieron 0,218 g (0,6 mmol) de (LVie) en 12 mL de una mezcla (1:1) de acetona-amoniaco concentrado y la solución se dejó estar durante la noche, observándose (c.c.f.) que no había concluido. Se añadieron 2 mL más de amoniaco concentrado y se dejó estar tres días más. Al cabo de este tiempo, la mezcla de reacción se evaporó a vacío, y el residuo se evaporó varias veces con metanol para eliminar el exceso de amoniaco. El residuo obtenido se lavó con éter y pesó 139 mg. Este producto contenía (c.c.f.), tres sustancias: una sólo revelable

con luz U.V. de  $R_f$  0,82, otra minoritaria, de  $R_f$  0,54, igual al del enaminoglicósido (LVIIe) de partida y el producto (LII a) de la reacción de  $R_f \approx 0$ , sólo revelable con ácido sulfúrico. La mezcla se agitó con objeto de eliminar el producto de  $R_f$  0,82, pero no se consiguió totalmente, quedando un residuo de 83 mg (72 %) que se purificó haciéndolo pasar a través de una columna de gel de sílice, utilizando cloroformo-metanol (6:1) como eluyente. Se obtuvieron así 50 mg (43,13 %) del metilglucosamínido (LIIa) puro en forma de sirupo. Para su identificación, se disolvió en 2 mL de agua y a la solución se adicionaron 50 mg de bicarbonato sódico y 50 mg de clorocarbonato de bencilo. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante dos horas y media y se dejó en el frigorífico durante toda la noche. El metil 2-benciloxicarbonilamino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosido (LVII) formado (32 mg, 38 %) tuvo P.F. 155-157°, (literatura<sup>25,26</sup> 153-158°) y su espectro I.R. idéntico al de una muestra auténtica. P.F. mixto con una muestra auténtica sin depresión.

3.10.2.3. Tratamiento del etil 2-desoxi-2-[(2,2-dietoxicarbonil-vinil)amino]- $\alpha$ -D-glucopiranosido (LVII f) con  $NH_3$ . Obtención del etil 2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosido (LII b).

Una disolución de 0,226 g (0,6 mmol) de (LVII f) en 12 mL de una mezcla 1:1 de acetona-amoniaco concentrado se dejó estar tres días a tempera

tura ambiente. Al cabo de este tiempo aún quedaba sustancia de partida (c.c.f.) por lo que se añadió a la mezcla 2 mL más de amoníaco concentrado y se dejó otro día. Se evaporó y al residuo se coevaporó varias veces con metanol. Se obtuvo finalmente un sirupo que se lavó repetidamente de éter, y secó pesando entonces 0,123 g (99 %). La c.c.f. (cloroformo-metanol 6:1) de este sirupo, indicó la presencia de (LII b) de  $R_f = 0,87$  y trazas de otro de mayor movilidad. Para su identificación se transformó en el etil 2-benciloxycarbonilamino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosido (LIX) de la manera siguiente:

Se disolvieron los 0,123 g (0,59 mmol) de sirupo en agua (4,5 mL) y la disolución se trató con bicarbonato sódico (0,123 g) y clorocarbonato de bencilo (0,123 g). La mezcla se agitó durante dos horas y media a temperatura ambiente y se dejó estar en el frigorífico durante la noche. La mezcla de reacción se agitó con Amberlita IR-120 (forma ácida) hasta neutralización y se evaporó. El residuo sólido (0,125 g 62,06 %) recristalizado de etanol tuvo P.F. 129-130° igual al de una muestra auténtica de etil 2-benciloxycarbonilamino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosido (LIX), P.F. mixto, sin depresión. Los espectros I.R. de ambas sustancias fueron idénticos.

3.10.3. Con resinas cambiadoras de ión básicas.

3.10.3.1. Tratamiento del metil 2-desoxi-2-[(2,2-dimetoxicarbonil-vinil)amino]- $\alpha$ -D-glucopiranosido (LVId) con Amberlita IRA-400 (forma OH). Obtención del metil 2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosido (LIIa).

Una disolución de 0,201 g (0,6 mmol) del metilglucopiranosido (LVId) en (10 mL) de una mezcla de acetona-agua (2:1) se agitó con 9 g de Amberlita IRA-400 (forma OH) durante la noche. La resina se separó por filtración y lavó con acetona-agua. El filtrado y los lavados reunidos se evaporaron quedando un residuo de 0,120 g cromatográficamente idéntico al metil 2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosido (LII a). Para su identificación se transformó en el metil 2-benciloxicarbonilamino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosido como sigue: se disolvieron los 120 mg (0,6 mmol) de sirupo en agua (4,5 mL) y se añadió bicarbonato sódico (0,120 g) y clorocarbonato de bencilo (0,120 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y media. Se dejó toda la noche en el frigorífico, y el sólido separado (81,7 mg, 68,18 %) tuvo P.F. 150-155°. Su P.F. mixto con el metil 2-benciloxicarbonilamino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosido auténtico (P.F. 155-156°) fué 152-156° y su espectro I.R. coincidió con el de esta sustancia.

#### 4. CONCLUSIONES

#### 4. CONCLUSIONES.

Primera. Con el fin de ser usados posteriormente como derivados de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa con la función amino protegida, se han obtenido los nuevos N-acilvinil derivados (enaminonas) de este aminoazúcar, siguientes:

\* 2-{(2,2-Diacetilvinil)amino}-2-desoxi-α-D-glucopiranososa (Id)

\* 2-{Z-(2-Benzoxicarbonil-1-metilvinil)amino}-2-desoxi-α-D-glucopiranososa (Ie)

\* 2-Desoxi-2-{(2,2-dimetoxicarbonil-vinil)amino}-α-D-glucopiranososa (If)

por reacción del clorhidrato de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa con 3-acetil-4-metoxi-3-buten-2-ona, acetoacetato de bencilo, y 3-metoxi-2-metoxicarbonilacrilato de metilo, respectivamente.

Las dos sustancias (Id y If) tienen estabilidad apropiada para ser utilizadas como intermedios en síntesis; la enaminona (Ie) es inestable y se transforma con facilidad en el nuevo derivado del pirrol:

\* 2-Metil-5-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-pirrol-3-carboxilato de bencilo (XXXII).

Segunda. Se han obtenido los derivados acetilados de las enaminonas (Id), (Ie), y (If), a saber:

\* 1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-{(2,2-diacetilvinil)amino}-2-desoxi-α-D-glucopiranososa (XXXIIIId).

\* 1,3,4,6-Tetra-D-acetil-2-{Z-(2-benzo-xicarbonil-1-metilvinil)amino}-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa (XXXIIIe).

\* 1,3,4,6-Tetra-D-acetil-2-desoxi-2-{2,2-dimetoxicarbonil-vinil)amino}- $\alpha$ -D-glucopiranososa (XXXIII f).

Tercera. Los espectros I.R. y de R.M.N. de  $^1\text{H}$  y las rotaciones ópticas de las enaminonas (Id), (Ie), (If), y sus acetatos (XXXIII d), (XXXIII e) y (XXXIII f), demuestran que estas sustancias tienen el anillo piranósido en la conformación  $^4\text{C}_1$  y la configuración anomérica  $\alpha$ . Estos nuevos compuestos presentan, por tanto, el reforzamiento del efecto anomérico observado anteriormente en otras enaminonas similares. Este reforzamiento del efecto anomérico parece ser una propiedad general de las enaminonas de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa

Cuarta. Se demuestra la estructura del nuevo pirrol (XXXII) en base a sus características espectrales y su transformación en su derivado acetilado:

\* 2-Metil-5-(D-arabino-tetraacetoxibutil)-pirrol-3-carboxilato de bencilo (XXXIX)

y por su oxidación con metaperyodato, en el

\* 2-Metil-3-benzoxicarbonil-5-pirrolcarbaldehído (XL).

Quinta. Se describen las preparaciones de una serie de enaminoglicósidos mediante reacción

del metil (o etil) 2-amino-2-desoxi- $\alpha$ (o  $\beta$ )-D-glucopiranosido con el compuesto  $\beta$ -dicarbonílico o el 2,2-diacilvinil éter apropiado. Los compuestos así obtenidos, que constituyen una nueva clase de derivados de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa, son los siguientes:

- \* Metil 2-{Z-(2-acetil-1-metilvinil)amino}-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosido (XLIIa).
- \* Metil 2-{Z-(2-benzoil-1-metilvinil)amino}-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosido (XLIIb).
- \* Metil 2-{Z-(2-benzoilvinil)amino}-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosido (XLIIc).
- \* Metil 2-desoxi-2-[(2,2-dimetoxicarbonil-vinil)amino]- $\alpha$ -D-glucopiranosido (XLIIId).
- \* Metil 2-desoxi-2-[(2,2-dietoxicarbonil-vinil)amino]- $\alpha$ -D-glucopiranosido (XLIIe).
- \* Etil 2-desoxi-2-[(2,2-dietoxicarbonil-vinil)amino]- $\alpha$ -D-glucopiranosido (XLIIIf).
- \* Metil 2-desoxi-2-[(2,2-dietoxicarbonil-vinil)amino]- $\beta$ -D-glucopiranosido (XLIIg).

Sexta. Se prepararon los derivados O-acetilados de los enaminoglicósidos (XLII) anteriores, obteniéndose la nueva serie de compuestos:

- \* Metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-{Z-(2-benzoil-1-metilvinil)amino}-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosido (XLVIIIf).
- \* Metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-{Z-(2-ben

zoilvinil)amino}-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosido (XLVIIIf).

\* Metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-  
{(2,2-dimetoxicarbonil-vinil)amino}-  
 $\alpha$ -D-glucopiranosido (XLVIIId)

\* Metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-  
{(2,2-dietoxicarbonil-vinil)amino}-  
 $\alpha$ -D-glucopiranosido (XLVIIIf)

\* Etil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-  
{(2,2-dietoxicarbonil-vinil)amino}-  
 $\alpha$ -D-glucopiranosido (XLVIIIf)

\* Metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-  
{(2,2-dietoxicarbonil-vinil)amino}-  
 $\beta$ -D-glucopiranosido (XLVIIIf).

#### Séptima.

Se estudian las propiedades espectroscópicas (U.V., I.R., R.M.N. de  $^1\text{H}$ ) de los enaminoglicósidos (XLII) y sus triacetatos (XLVIII) que demuestran las estructuras asignadas.

#### Octava.

El N-(2,2-dimetoxicarbonil)- y el N-(2,2-dietoxicarbonil)-amino derivado de la 2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa (If y Ig) se pueden transformar en glicósidos por tratamiento en caliente con alcoholes simples y cloruro de hidrógeno (procedimiento de Fischer). En estas reacciones se observa una gran estereoselectividad formándose únicamente los anómeros  $\alpha$  que se aislan fácilmente con buenos rendimientos. Se han obtenido de esta manera los compuestos:

\* Metil 2-desoxi-2- $\{$ (2,2-dimetoxicarbonyl-vinil)amino $\}$ - $\alpha$ -D-glucopiranosido (XLIId) a partir de la enaminona (If) y metanol.

\* Etil 2-desoxi-2- $\{$ (2,2-dietoxicarbonyl-vinil)amino $\}$ - $\alpha$ -D-glucopiranosido (XLIIf) a partir de la enaminona (Ig) y etanol.

Estas reacciones son más lentas que las de las amidas y uretanos del aminoazúcar.

Novena.

La reacción de glicosidación usando la 2-desoxi-2- $\{$ (2,2-dietoxicarbonil-vinil)amino $\}$ - $\alpha$ -D-glucopiranososa (Ig) y metanol/HCl en caliente, va acompañada de un proceso de transesterificación, obteniéndose un rendimiento aceptable del metil 2-desoxi-2- $\{$ (2,2-dimetoxicarbonil-vinil)amino $\}$ - $\alpha$ -D-glucopiranosido (XLIId).

Décima.

A diferencia de las amidas y uretanos usuales de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa que dan  $\beta$ -glicósidos en el tratamiento con alcoholes y cloruro de hidrógeno en frío, la enaminona (If) no reacciona, o muy lentamente, en estas condiciones.

Undécima.

La 2-desoxi-2- $\{$ (2,2-dimetoxicarbonil-vinil)amino $\}$ - $\alpha$ -D-glucopiranososa (If) reacciona lentamente con metanol en presencia de la resina ácida Amberlyst 15 en caliente dando una mezcla del

\* Metil 2-desoxi-2- $\{$ (2,2-dimetoxicarbonyl-vinil)amino $\}$ - $\alpha$ -D-glucopiranosido (XLIId)

nil-vinil)amino}- $\alpha$ -D-glucofuranósido  
(LXII) (rendimiento de producto ais  
lado 21 %)

y de los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$  del metil 2-deso  
xi-2-{(2,2-dimetoxicarbonil-vinil)amino}  
 $\alpha$ -D-glucopiranoósido (XLIIId) y (LXI) (ais  
lados con un rendimiento conjunto del 29%)

Duodécima. La acetilación del metil enaminogluco  
furanósido (LXII), mencionado en la conclu  
sión anterior, dió el metil 3,5,6-tri-O-  
acetil-2-desoxi-2-{(2,2-dimetoxicarbonil-  
vinil)amino}- $\alpha$ -D-glucofuranósido (LXIV).

Similarmente, la acetilación de la mez  
cla de los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$  de los enamino  
piranoósidos dió una mezcla aproximadamente  
1:1 de los correspondientes metil 3,4,6-  
tri-O-acetil-2-desoxi-2-{(2,2-dimetoxicar  
bonil-vinil)amino}- $\alpha$  y  $\beta$ -glucopiranoósidos,  
(XLVIIId) y (LXIII), separables por cromato  
grafía.

Decimotercera. Las estructuras asignadas a las sus  
tancias reseñadas en las conclusiones 11<sup>a</sup>  
y 12<sup>a</sup> se hizo en base a sus propiedades  
espectrales (U.V., I.R. y R.M.N.) y valo  
res de  $\{\alpha\}_\lambda$ . En particular, el tamaño del  
anillo y la configuración anomérica de  
los enaminofuranósidos (LXII) (LXIV) se  
dedujeron de los espectros de R.M.N. a  
alta campo (360 MHz).

Decimocuarta.

Las siguientes enaminoas:

2-{Z-(2-Acetil-1-metilvinil)amino}-  
2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa (Ia).

2-{Z-(2-Benzoil-1-metilvinil)amino}  
2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa (Ib)

2-{Z-(2-Benzoilvinil)amino}-2-desoxi-  
 $\alpha$ -D-glucopiranososa (Ic)

2-{(2,2-Diacetilvinil)amino}-2-deso  
xi- $\alpha$ -D-glucopiranososa (Id)

no reaccionan con metanol + HCl en caliente para dar glicósidos, sino que tras un largo tratamiento terminan descomponiéndose originando clorhidrato de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa.

La diferente capacidad de las enaminonas para dar glicósidos se relaciona con la magnitud de la deslocalización electrónica (polarización) de la porción de enaminona de la molécula, la cual determina la cuantía de carga positiva acumulada sobre el grupo NH que a su vez afecta la reactividad del centro anomérico en posición inmediata. Los diferentes sustituyentes al rededor del sistema deslocalizado modifican la deslocalización (y la carga en el grupo NH) a causa de efectos estéricos de cross-conjugación.

Decimôquinta.

Las reacciones de los N-acilvinil derivados (I) de la 2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa con cloruro de acetilo transcurren dando lugar al correspondiente

3,4,6-tri-O-acetil-2- $\{(2\text{-acilvinil})\text{amino}\}$ -2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa como producto mayoritario (en algunos casos único) a veces acompañado de la 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2- $\{(2\text{-acilvinil})\text{amino}\}$ -2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa (XXXIII). Se han obtenido así los siguientes triacetatos de enamina:

3,4,6-Tri-O-acetil-2- $\{\underline{Z}$ -(2-acetil-1-metilvinil)amino $\}$ -2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa (LXXVIIIa).

3,4,6-Tri-O-acetil-2- $\{\underline{Z}$ -(2-benzóil-1-metilvinil)amino $\}$ -2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa (LXXVIIIb).

3,4,6-Tri-O-acetil-2- $\{\underline{Z}$ -(2-benzóilvinil)amino $\}$ -2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa (LXXVIIIc).

\*3,4,6-Tri-O-acetil-2-desoxi-2- $\{(2,2\text{-dimetoxicarbonil-vinil})\text{amino}\}$ - $\alpha$ -D-glucopiranososa (LXXVIII f).

3,4,6-Tri-O-acetil-2-desoxi-2- $\{(2,2\text{-dietoxicarbonil-vinil})\text{amino}\}$ - $\alpha$ -D-glucopiranososa (LXXVIII g).

La estructura del compuesto (LXXVIII f) no descrito con anterioridad, se asigna en base a sus propiedades espectrales y valor de  $\{\alpha\}_\lambda$

Decimosexta.

Las reacciones de la 2- $\{\underline{Z}$ -(2-acetil-1-metilvinil)amino $\}$ -2-desoxi- $\alpha$ -D-glucosa (Ia) y de la 2-desoxi-2- $\{(2,2\text{-dietoxicarbonil-vinil})\text{amino}\}$ - $\alpha$ -D-glucopiranososa (Ig)

con bromuro de acetilo dan compuestos sólidos amorfos inestables que se formulan provisionalmente con las estructuras de

\* Bromuro de 3,4,6-tri-O-acetil-2-{Z-(2-acetil-1-metilvinil)amino}-2-desoxi-β-D-glucopiranosilo (LXXVIa) y

\* Bromuro de 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-{(2,2-dietoxicarbonil-vinil)amino}-β-D-glucopiranosilo (LXXVIg),

respectivamente.

Decimoséptima. Los dos bromuros de "tri-acetil enaminoglicosilo" indicados en la anterior conclusión forman glicósidos cuando se tratan con alcoholes y carbonato de plata (reacción de Koenigs-Knorr). Usando metanol se han obtenido rendimientos aceptables de los nuevos enaminoglicósidos:

\* Metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-{Z-(2-acetil-1-metilvinil)amino}-2-desoxi-β-D-glucopiranosido (LXXIXa) y

\* Metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-{(2,2-dietoxicarbonil-vinil)amino}-β-D-glucopiranosido (LXXIXg),

cuyas estructuras se asignan en base a sus propiedades ópticas y espectrales (U.V., I.R., y de R.M.N. de <sup>1</sup>H).

Decimooctava. A diferencia de los tetra-O-acetil derivados de las amidas y uretanos de la 2-amino-2-desoxi-α (y β)-D-glucopiranososa, los tetraacetatos de enaminonas siguientes:

1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-{Z-(2-ben  
zoilvinil) amino}-2-desoxi- $\alpha$ -D-gluco  
piranosa (XXXIIIc),

1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-  
(2,2-dimetoxicarbonil-vinil) amino -  
-D-glucopiranososa (XXXIII f). y

1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-desoxi- $\alpha$ -(2,2-  
dietoxicarbonil-vinil) amino}-D-glu  
copiranososa (XXXIII g)

no reaccionan con bromuro de hidrógeno-  
ácido acético glacial dando el bromuro de  
3,4,6-tri-O-acetil enamínoglicosilo. Se  
obtienen, en su lugar, mezclas de produc  
tos.

#### Decimonovena.

El tratamiento de las enaminonas de  
2-amino-2-desoxi-D-glucosa con halógeno  
provoca la escisión de la enaminona, rege  
nerándose el grupo amino del aminoazúcar.  
Así el tratamiento de los tetraacetatos  
siguientes:

1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-{Z-(2-acetil-  
1-metilvinil) amino}-2-desoxi- $\alpha$ -D-glu  
copiranososa (XXXIIIa),

1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-{Z-(2-benzoil-  
1-metilvinil) amino}-2-desoxi- $\alpha$ -D-glu  
copiranososa (XXXIIIb),

1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2- $\alpha$ -(2,2-diace  
tilvinil) amino}-2-desoxi-D-glucopi  
ranosa (XXXIII d) y

1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2- $\alpha$ -(2,2-dieto  
xicarbonil-vinil) amino}-D-glucopi

ranosa (XXXIIIg)

con cloro-cloroformo, rindió en todos los casos el clorhidrato de la 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosa (XXVI).

El tratamiento similar del tri-acetato: 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-((2,2-dietoxicarbonil-vinil)amino)- $\alpha$ -D-glucopiranosa (LXXVIII) dió lugar al clorhidrato de la 3,4,6-tri-O-acetil-2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosa (XXVII).

El tratamiento del metil 3,5,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-((2,2-dimetoxicarbonil-vinil)amino)- $\alpha$ -D-glucofuranósido con cloro-cloroformo dió el nuevo glucosamínido acetilado:

\*Clorhidrato del metil 3,5,6-tri-O-acetil-2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucofuranósido (LXXVI)

Las enaminonas, insolubles en cloroformo, se pueden escindir por tratamiento con este halógeno en solución acuosa, dando clorhidratos del aminoazúcar. Así se han obtenido:

A partir del metil 2-desoxi-2-((2,2-dimetoxicarbonil-vinil)amino)- $\alpha$ -D-glucopiranósido (XLIIId), \*el clorhidrato del metil 2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosido (XLVa)

A partir del metil 2-desoxi-2-((2,2-dimetoxicarbonil-vinil)amino)- $\alpha$ -D-glucofuranósido (LXII), \*el clorhidrato del metil

2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucofuranósido (LXV), no descrito previamente.

Análogamente, el tratamiento de las enaminonas acetiladas con bromo-cloroformo origina bromhidratos de derivados simples de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa. Así de los enaminoglicósidos del metil 3,4,6-tri-O-acetil-2- $\{(2\text{-acetil-1-metilvinil})\text{amino}\}$ - $\beta$ -D-glucopiranoósido (LXXIXa) y del metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2- $\{(2,2\text{-dietoxicarbonilvinil})\text{amino}\}$ - $\beta$ -D-glucopiranoósido (LXXIXg) se ha obtenido el bromhidrato del metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-amino-2-desoxi- $\beta$ -D-glucopiranoósido (LXXX).

Vigésima.

La acción del amoníaco sobre las enaminonas da lugar a un proceso de intercambio en que se origina la enaminona de amoníaco y se libera el derivado de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa con la función amino  $\text{NH}_2$  libre. Así el tratamiento con amoníaco-agua-acetona de los enaminoglicósidos

Metil 2-desoxi-2- $\{(2,2\text{-dimetoxicarbonilvinil})\text{amino}\}$ - $\alpha$ -D-glucopiranoósido (LVId),

Metil 2-desoxi-2- $\{(2,2\text{-dietoxicarbonilvinil})\text{amino}\}$ - $\alpha$ -D-glucopiranoósido (LVIf) y

Etil 2-desoxi-2- $\{(2,2\text{-dietoxicarbonilvinil})\text{amino}\}$ - $\alpha$ -D-glucopiranoósido (LVIf)

dió lugar al metil 2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranoósido como un sólido amorfo que se ca

racterizó en forma del derivado N-benzoxycarbonílico (LIX).

Vigésimo primera.

La escisión de la enamina y la regeneración del grupo amino del aminoazúcar también se puede conseguir mediante una reacción de hidrólisis catalizada por la resina básica Amberlita IRA-400 (forma  $\text{OH}^-$ ). Así el tratamiento del metil 2-desoxi-2-((2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino)- $\alpha$ -D-glucopiranosido permite obtener con alto rendimiento el metil 2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosido (LII) amorfo caracterizado como derivado N-benzoxycarbonílico cristalino.

Vigésimo segunda.

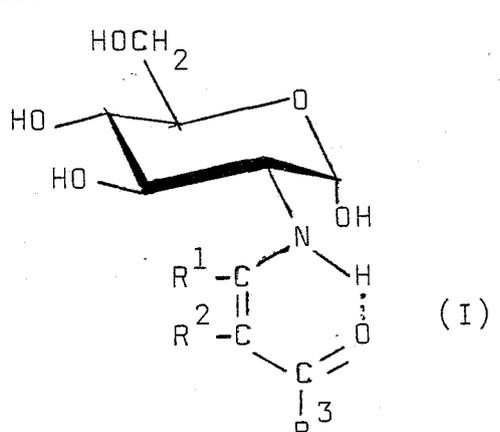
Del conjunto de conclusiones anteriores se extrae la conclusión general de que las agrupaciones 2-acilvinilo o 2,2-diacilvinilo sirven para proteger el grupo amino de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa en reacción de acilación y de formación de glicósidos. La agrupación de 2-acilvinilo más conveniente a usar depende de la transformación en concreto que se desea llevar a cabo.

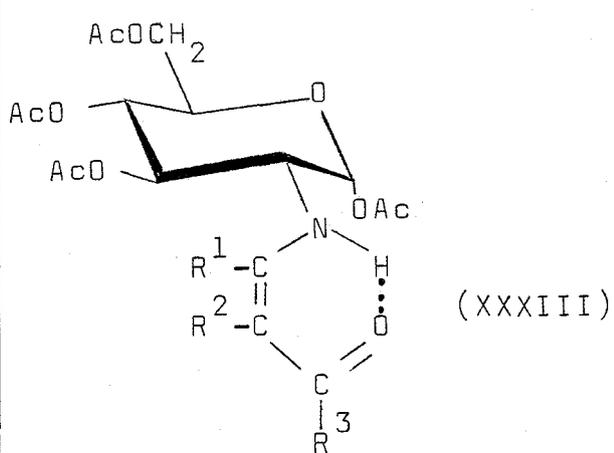
Estos nuevos grupos protectores permiten obtener con facilidad y, a veces de una manera estereoselectiva y con mejores rendimientos, glicósidos del aminoazúcar. En particular pueden servir para obtener  $\alpha$ -glucofuranósidos, sustancias poco asequibles hasta la fecha.

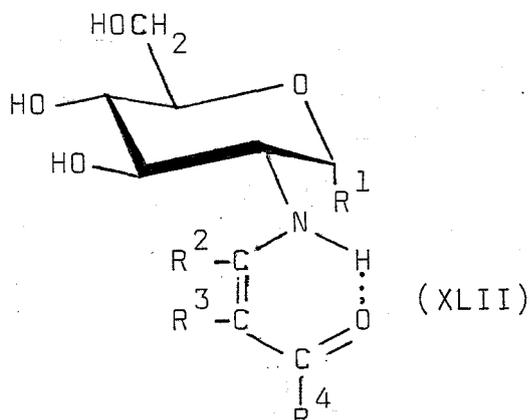
5. APENDICE

ESPECTROS U.V.

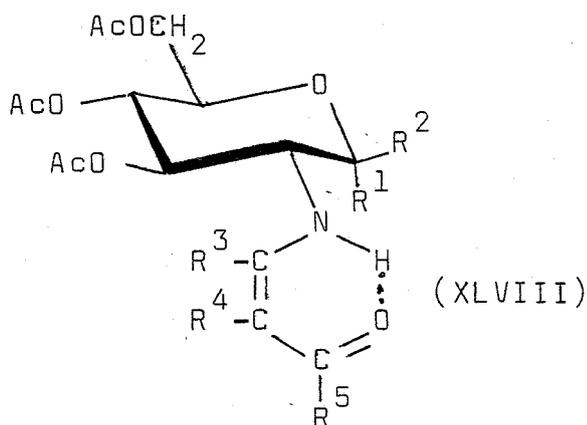
Valores de la longitud de onda ( $\lambda$ , nm) y del log del coeficiente de extinción molar ( $\log \epsilon$ ) de los máximos de absorción observados en los espectros U.V. de las sustancias estudiadas en esta Tesis.

 <p>(I)</p>				
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Máximos ( $\log \epsilon$ )
Id	H	COMe	Me	262 (4,17); 294 (4,28)
Ie	Me	H	OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	217 (3,90); 289 (4,27)
If	H	CO <sub>2</sub> Me	OMe	227 (3,78); 278 (4,26)

 <p>(XXXIII)</p>				
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Máximos ( $\log \epsilon$ )
XXXIIIId	H	COMe	Me	249 (3,80); 288 (4,16)
XXXIIIIE	Me	H	OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	211 (3,80); 283 (4,28)
XXXIIIIf	H	CO <sub>2</sub> Me	OMe	225 (3,55); 277 (4,17)



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Máximos (log ε)
XLIIa	OMe	Me	H	Me	310 (4,23)
XLIIb	OMe	Me	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	241 (3,90); 340 (4,05)
XLIIc	OMe	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	243 (3,95); 343 (4,27)
XLIIId	OMe	H	CO <sub>2</sub> Me	OMe	226 (3,77); 278 (4,24)
XLIIe	OMe	H	CO <sub>2</sub> Et	OEt	228 (3,78); 279 (4,26)
XLIIIf	OMe	H	CO <sub>2</sub> Et	OEt	224 (4,14); 282 (4,36)



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Máximos (log ε)
XLVIIIb	OMe	H	Me	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	240 (3,90); 337 (4,30)
XLVIIIc	OMe	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	250 (3,88); 333 (4,26)
XLVIIIId	OMe	H	H	CO <sub>2</sub> Me	OMe	224 (3,57); 277 (4,11)
XLVIIIe	OMe	H	H	CO <sub>2</sub> Et	OEt	224 (3,67); 276 (4,15)
XLVIIIIf)	OEt	H	H	CO <sub>2</sub> Et	OEt	242 (3,79); 280 (3,96)
XLVIIIIg	H	OMe	H	CO <sub>2</sub> Et	OEt	236 (3,88); 282 (4,24)

ESPECTROS I.R.<sup>a</sup>

Valores de los números de ondas ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) de las bandas de absorción observadas en los espectros de I.R. de las sustancias estudiadas en esta Tesis.

(XXXIVa)				(XXXIVb)	
$\text{CCl}_4$	$\text{CDCl}_3$	DMSO	KBr	$\text{CDCl}_3$	KBr
3185 mD	3160 mD	3200 mD	3200 mD	3180 D	3190 D
3010 mD	3010 mD	3020 h	3010 mD	3055 h	3055 h
2970 D	2970 D	2990 D	2980 mD	2960 M	2980 M
2950 D	2950 D	2935 D	2935 D	2935 M	2945 D
2930 D	2930 D	2820 h	2860 mD	2875 D	2890 D
2820 mD	2820 mD	1655 D	1659 F	2870 h	2870 D
1710 mD	1660 h	1621 mF	1620 mF	1655 h	1657 M
1660 h	1631 mF	1582 M	1595 M	1625 mF	1615 mF
1631 mF	1590 M	1435 h	1440 D, <sup>a</sup>	1588 M	1592 mF
1590 M	1435 D, <sup>a</sup>	1392 M	1399 M	1465 D	1468 M
1435 D, <sup>a</sup>	1399 M	1355 M	1350 M	1414 D	1402 M
1399 M	1357 M	1312 F	1316 F	1395 M	1367 M
1357 M	1310 F	1263 F	1263 F	1360 M	1319 M
1310 F	1255 F	1145 M	1150 M	1314 M	1262 F
1255 F	1140 M	810 M, <sup>a</sup>	834 M, <sup>a</sup>	1257 M	1160 D
1140 M	800 M, <sup>a</sup>			1150 D	850 M, <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Abreviaturas: a, ancha; D, débil; F, fuerte; h, hombro; L, lateral; M, media; mD, muy débil; mF, muy fuerte.

## ESPECTROS I.R. (continuación)

(Id)	(Ie)	(If)	(XXXII)	(XL)	
KBr	DMSO	KBr	KBr	Nujol	KBr
3320 F		3300 F	3350 mF	3270 F	3250 M, a
2990 D		3020 D	2950 F	3170 h	1705 F
2950 D		2960 M	2920 h	1650 F	1650 F
2928 D		2930 M	2850 D	1450 M	1570 M
1649 M	1658 L	1630 F	1700 mF	1337 M	1505 M
1615 mF	1619 mF	1585 F	1668 F	1255 F	1460 M
1569 F	1576 M	1505 M	1658 M	1225 F	1230 F
1405 F		1450 M	1612 F	1105 F	1140 M
1312 mF		1380 M	1446 F	1085 M	1080 F
1268 M		1340 M	1328 F	1038 F	940 D
1242 M		1300 F	1314 M	952 D	910 D
1130 M		1260 F	1265 F	890 D	860 D
1100 F		1220 M	1226 F	830 D	786 M
1055 F		1185 F	1432 F	800 M	750 M
1032 mF		1140 F	1080 F	735 M	700 M
1020 F		1085 F	1070 F		
980 D		1002 M	1040 F		
950 D		920 D	910 M		
865 M		880 D	837 D		
		858 D	798 F		
		848 D			
		780 M			

## ESPECTROS I.R. (continuación)

(XXXIIIId)		(XXXIIIe)	(XXXIII f)	(XXIX)	(XLIIa)
KBr	CDCl <sub>3</sub>	KBr	KBr	KBr	KBr
3020 D		3260 D	3250 D	3330 M, a	3400 mF
2965 D		3165 D	2960 F	3068 D	2970 h
2940 D		3030 D	2890 mD	3040 D	2924 F
2920 D		2950 h	1755 mF	2980 D	2840 h
1765 F		2920 M	1745 h	1750 mF	1610 mF
1750 mF		2850 D	1725 F	1680 mF	1565 mF
1735 F	1757 F	1760 F	1715 h	1600 M	1520 L
1660 L	1658 D	1740 mF	1665 mF	1535 M	1445 F
1630 mF	1630 mF	1680 F	1615 F	1455 F	1360 F
1590 F	1585 M	1610 F	1445 F	1380 F	1310 F
1396 M	1541 M	1500 M	1375 F	1245 mF	1190 M
1387 M	1314 D	1455 D	1320 F	1225 mF	1135 F
1320 F		1440 D	1245 F	1135 M	1085 F
1243 F		1380 F	1225 h	1100 F	1045 mF
1212 mF		1365 M	930 F	1060 F	938 D
1128 F		1320 M	845 mD	1020 F	900 M
1082 M		1270 F	800 F	975 F	770 M
1022 F		1255 mF		950 F	750 M
1010 F		1225 mF		850 M	
962 D		1180 M		790 M	
930 F		1155 M			
890 D		1140 F			
820 D, a		1040 M			
		1015 F			
		950 M			
		930 F			
		850 D			

## ESPECTROS DE I.R. (continuación)

(XLIIfb)	(XLIIfc)	(XLIIfd)			(XLIIfe)
KBr	KBr	DMSO	KBr	Nujol	DMSO
3420 F	3450 M	3500 L	3500 L	3550 L	3380 L
3230 D, a	3360 L	3400 L	3400 F	3490 L	3310 M, a
2890 D	3040 D	3300 F, a	3280 L	3330 L	1704 F
2820 D	2940 D	1709 F	2950 M	3290 F	1683 F
1640 h	2910 D	1668 F	2920 M	3280 L	1642 L
1590 F	2845 mD	1660 mF	2850 D	1728 L	1654 mF
1575 F	1630 F	1648 L	1728 F	1710 L	1604 F
1530 M	1600 D	1605 F	1697 mF	1692 mF	1315 M
1440 M	1585 M	1315 M	1668 F	1668 F	1253 F
1365 D	1530 M	1257 F	1625 F	1616 F	1225 F
1325 F	1505 F	1226 F	1446 F	1332 F	1180 D
1300 M	1480 M	1186 M	1328 M	1269 F	1166 D
1255 M	1440 mD	1138 M	1266 F	1223 F	1138 M
1190 D	1415 D	836 L	1227 M	1143 M	840 mD
1140 M	1380 M	806 M	1192 M	857 D	805 D
1090 M	1305 M		1140 M	837 mD	
1040 F	1280 M		1130 M	795 F	
1010 F	1255 D		854 mD		
990 M	1235 D		836 mD		
925 D	1195 D		796 F		
	1170 D				
	1145 M				
	1085 M				
	1060 M				
	1045 M				
	1025 M				
	885 D				

## ESPECTROS I.R. (continuación)

(XLIIE)	(XLIIF)	(XLIIG)	(XLVIIIb)	(XLVIIIc)	(XLVIId)
KBr	KBr	KBr	KBr	KBr	KBr
3460 L	3470 L	3450 F, a	3380 D, a	3460 D, a	3270 D, a
3390 F	3395 F	3380 F, a	2960 h	3030 mD	2950 D
3280 L	3280 L	2980 M	2920 D	2920 D	2910 D
1694 mF	1720 L	2905 M	1730 F	2840 mD	2840 h
1665 F	1691 mF	1670 mF	1605 F	1740 F	1735 F
1645 L	1666 F	1625 mF	1580 F	1625 F	1720 F
1613 F	1638 F	1485 M	1570 F	1580 M	1665 F
1328 M	1611 F	1440 h	1550 F	1545 M	1610 F
1318 M	1440 L	1380 F	1515 h	1495 M	1445 M
1308 M	1330 M	1330 F	1430 M, a	1470 M	1430 M
1265 F	1318 M	1265 F	1365 M, a	1440 M	1365 M
1224 F	1305 M	1230 F	1320 M	1365 M	1325 M
1193 D	1258 F	1080 F	1300 M	1345 M	1220 F
1170 D	1228 F	1050 F	1230 F, a	1284 F	1140 M
1143 M	1165 L	1030 F	1180 h	1250 F	1110 M
849 mD	1140 F	910 M	1120 M	1230 F	1045 F
800 M	890 D	860 mD	1030 F, a	1190 M	925 M
	856 mD	800 F	930 F	1165 M	875 D
	795 M		831 M	1130 M	805 M
			730 F	1045 F	
			710 M	1030 F	
				925 D	
				920 M	
				875 D	
				755 M	

## ESPECTROS I.R. (continuación)

(XLVIIIe)			(XLVIII f)	(XLVIII g)	(LXII)
CDCl <sub>3</sub>	DMSO	KBr	KBr	KBr	KBr
3375 mD		3270 mD	3250 D	3250 D	3500 M
3285 mD		1762 mF	2980 M	3230 D	2960 M
1752 mF	1749 mF	1753 F	2930 M	1754 mF	2850 D
1710 L	1709 F	1737 mF	2900 D	1739 F	1730 F
1698 F	1685 F	1708 mF	1755 F	1714 M	1685 F
1687 L	1659 mF	1697 mF	1730 F	1686 M	1670 F
1650 mF	1648 L	1683 F	1690 F	1666 M	1605 F
1608 mF	1606 mF	1668 mF	1660 F	1648 mF	1450 F
1438 L	1315 M	1651 F	1430 M	1600 F	1430 h
1315 M	1230 mF	1611 mF	1400 F	1318 M	1380 M
1308 M	892 mD	1444 M	1370 F	1248 mF	1325 M
1231 mF	806 M	1320 M	1345 F	1225 mF	1305 M
1192 F		1307 F	1310 F	1190 L	1235 F
1148 L		1230 mF	1300 F	1164 F	1190 F
1094 M		1200 L	1245 h	1141 M	
1062 F		1160 M	1225 mF	1070 F	
806 M		1144 F	1130 M	900 D	
		1070 F	1105 F	860 mD	
		892 D	1065 F	802 M	
		808 M	1025 mF		
			985 M		
			915 M		
			880 M		
			800 M		

## ESPECTROS I.R. (continuación)

(LXIV)	(LXIII)	(LXXVIII F)	(LXXIXa)	(LXXVI)	(LXXX)
KBr	KBr	KBr	KBr	KBr	KBr
3280 M	3225 D	3450 M, a	3480 D	3460 D	3460 D
2960 M	2960 D	3270 M	2960 M	2990 F	2860 M
2860 D	1705 mF	2960 M	2930 M	2940 F, L	1755 F
1750 mF	1700 F	2920 D	1750 mF	2880 h	1575 D
1725 mF	1660 F	1740 F	1610 mF	1760 mF	1495 M
1660 mF	1605 F	1700 F	1580 mF	1750 mF	1440 D
1615 mF	1450 F	1665 F	1510 M	1590 D	1370 D
1452 F	1405 h	1610 F	1440 F	1480 M	1240 F
1390 mF	1385 h	1445 F	1370 F	1460 D	1220 F
1370 F	1380 F	1430 F	1300 F	1430 D	1170 M
1330 F	1322 M	1385 F	1220 mF	1375 M	1080 F
1240 mF	1305 F	1370 F	1155 F	1260 F	1035 F
1090 M	1255 F	1335 F	1110 F	1240 mF	995 D
1055 mF	1230 F	1250 F, a	1040 mF	1190 M	975 D
930 M	1165 M	1112 F	915 D	1120 F	950 D
875 D	1145 M	1080 F	900 D	1070 mF	920 D
810 F	1100 F	1060 F	880 M	1040 mF	895 D
	1070 F	1040 F	800 D	990 D	
	1040 F	1010 M	750 M	940 D	
	905 M	945 D		908 D	
	805 M	885 M		876 D	
		805 F		869 D	
		760 M		847 D	
				817 D	
				805 D	

ESPECTROS DE  $^1\text{H-R.M.N.}^a$

Valores de  $\delta$  (p.p.m.) observados en los espectros de  $^1\text{H-R.M.N.}$  de las sustancias estudiadas en esta Tesis

(XXIVa)	(XXIVb)	(Id)	(Ie)	(If)
$\text{CDCl}_3$	$\text{CDCl}_3$	DMSO	DMSO	DMSO
2,23s	2,84s	2,32s	1,94s	3,95s
2,24s	2,26s	2,45s	3,05-3,85m	3,20-3,90m
7,77d	7,80d	3,58m	4,25-4,65m	3,99s
10,08t,a	11,07t,a	4,47m	4,92s	4,50t
		5,13m	5,15d	5,13d
		7,05d	6,72d	7,05d
		8,12d	7,25s	8,15d
		10,86dd	8,60d	9,30dd

<sup>a</sup> Abreviaturas: a, ancha; c, cuartete; d, doblete; dd, doble doblete; m, multiplete; oc, octuplete; s, singulete; sx, sextuplete; t, triplete.

ESPECTROS DE  $^1\text{H}$ -R.M.N. (continuación)

(XXXIIIId)	(XXXIIIe)	(XXXIIIIf)	(XLIIa)	(XLIIb)
$\text{CDCl}_3$	$\text{CDCl}_3$	$\text{CDCl}_3$	DMSO	DMSO
2,00s	1,90s	2,03s	1,82s	2,06s
2,02s	1,95s	2,04s	1,92s	3,30s
2,05s	1,99s	2,07s	3,34s	3,2-3,7m
2,30s	2,04s	2,25s	3,52-3,82m	4,44t
2,46s	2,20s	3,70s	4,65d	4,66d
3,74sx	3,8-4,32m	3,77s	4,92s	4,93d
5,14t	4,55s	5,11t	10,67d	5,16d
5,42t	5,01s	5,40t		5,65s
6,28d	5,10t	6,25d		7,36-7,76m
7,70d	5,30t	7,95d		11,26d
10,95t	6,12d	9,10dd		
	7,28s			
	8,55d,a			

ESPECTROS DE <sup>1</sup>H-R.M.N. (continuación)

(XLIIc)	(XLIIId)	(XLIIe)	(XLIIF)	(XLVIIIb)	(XLVIIIc)
DMSO	DMSO	DMSO	DMSO	CDCl <sub>3</sub>	CDCl <sub>3</sub>
3,30s	3,33s	1,20t	1,19t	1,90s	1,93s
4,05t	3,59s	1,28t	1,22t	1,96s	1,96s
4,68d	3,64s	3,32s	3,01c	2,06s	2,05s
5,00d	4,76d	4,04c	4,01c	2,062s	3,38s
5,18d	8,02d	4,10c	4,12c	3,48s	3,41s
5,75d	9,10dd,a	4,73d	4,85d	3,79sx	3,95-4,45m
7,15dd		7,96d	7,96d	4,2m	4,70d
7,80m		8,97dd,a	8,99dd,a	4,77d	4,95t
10,23dd				4,90t	5,35t
				5,34t	5,76d
				5,62s	6,80dd
				7,20m	7,80m
				7,90m	7,40m
				11,13d	10,05t,a

ESPECTROS DE  $^1\text{H}$ -R.M.N. (continuación)

(XLVIIIId)	(XLVIIIIE)	(XLVIIIIF)	(XLVIIIIG)	(LXII)
$\text{CDCl}_3$	$\text{CDCl}_3$	$\text{CDCl}_3$	$\text{CDCl}_3$	DMSO
1,98s	1,22t	1,32t	1,28t	3,30s
2,03s	1,28t	1,37t	1,34t	3,57s
2,09s	1,96s	2,05s	2,03s	3,61s
3,49s	1,98s	2,06s	2,04s	3,0-4,5m
3,71s	2,04s	2,12s	2,10s	4,95d
3,79s	3,44s	3,52sx	3,30c	8,06d
3,95-4,50m	3,45sx	4,19c	3,53s	9,30dd
4,90d	3,95-4,40m	4,25c	3,70oc	
5,03t	4,13c	4,26c	4,18c	
5,34t	4,20e	4,98d	4,25c	
7,90d	4,83d	5,04t	4,33c	
8,98dd,a	4,98t	5,36t	4,35d	
	5,26t	7,88d	5,08t	
	7,83d	8,98dd,a	5,17t	
	8,88dd,a		7,93d	
			9,02dd,a	

ESPECTROS DE  $^1\text{H-R.M.N.}$  (continuación)

(LXIV)	(LXIII)	(LXXVIII f)	(LXXIX a)
$\text{CDCl}_3$	$\text{CDCl}_3$	$\text{CDCl}_3$	$\text{CDCl}_3$
2,02s	3,30s	1,98s	1,90s
2,08s	5,56s	2,02s	1,94s
2,10s	3,7-4,5m	2,05s	1,96s
3,49s	4,93d	3,03-3,93m	1,98s
3,74s	8,02d	3,64s	2,04s
3,78s	9,22c	3,73s	3,4s
3,93t		4,23m	3,6m
4,16dd		4,96t	4,0-4,4m
4,39dd		5,30d	4,28d
4,55dd		5,34t	4,9-5,2m
5,11d		7,89d	4,95s
5,25d		9,03c	10,7d
5,28oc			
8,10d			
9,43c			

6. BIBLIOGRAFIA

6. BIBLIOGRAFIA

1) J. W. Barton

"Protection of N-H bonds and NR<sub>3</sub>", en "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J. F. W. McOmie, Plenum Press, London and New York, pag. 43, (1973).

2) a) E. Dane, F. Dress, P. Konrad y T. Dockner

Angew. Chem. Internat. Edn., 1, 658 (1962)

b) E. Dane y T. Dockner,

ibid., 3, 439 (1964)

3) B. Halpern y L. B. James

Austral. J. Chem., 17, 1282 (1964);

B. Halpern,

Austral. J. Chem., 18, 417 (1965)

4) E. Dane y T. Dockner,

Chem. Ber., 98, 789 (1965)

5) G. L. Southard, G. S. Brooke, y J. M. Pettee

Tetrahedron Letters, 3505 (1969)

6) F. García Gonzalez, A. Gómez Sánchez y M. I. Goñi de Rey

Carbohyd. Res., 1, 261 (1965)

7) a) M. Gómez Guillén,

"Tesis Doctoral", Universidad de Sevilla, 1966;

b) A. Gómez Sánchez, M. Gómez Guillén y U. Scheidegger,

Carbohyd. Res., 3, 486 (1967).

8) a) A. Cert Ventulá

"Tesis Doctoral", Universidad de Sevilla, 1969;

- b) A. Gómez Sánchez, A. Cert Ventulá y U. Scheidegger  
Carbohyd. Res., 17, 275 (1971);
- b) A. Gómez Sánchez, A. Cert Ventulá y U. Scheidegger  
ibid., 18, 173 (1971)
- 9) a) A. Gómez Sánchez, M. Gómez Guillén, A. Cert Ven  
tulá y U. Scheidegger,  
Anales Real Soc. Españ. Fís. Quím., 64B, 579 (1969).  
b) A. Gómez Sánchez, A. Cert Ventulá, M. Gómez Gui  
llén y U. Scheidegger,  
ibid., 67B, 545 (1971)
- 10) a) E. Toledano Lamarca,  
"Tesis Doctoral", Universidad de Sevilla, 1974;  
b) A. Gómez Sánchez, E. Toledano y M. Gómez Guillén,  
J. C. S. Perkin I, 1237 (1974)
- 11) F. García González, A. Gómez Sánchez y M. Gómez  
Guillén,  
Anales Real Soc. Españ. Fís. Quím., 62B, 471 (1966)
- 12) M. J. Cron, R. E. Smith, I. R. Hooper, J. G. Keil,  
E. A. Ragan, R. H. Schreiber, G. Schwab, y J. C.  
Godfrey,  
Antimicrobial Agents Chemotherapy, 219 (1969)
- 13) C. Cessi y Franca Serafini Cessi,  
Biochem. J., 120, 873 (1970)
- 14) Norman S. Bhacca, Julio J. Ludovieg  
Carbohyd. Res., 11, 432 (1969)
- 15) F. García González, M. Gómez Guillén, J. A. Galbis  
Pérez, P. Areces Bravo, y E. Román Galán.  
An. Quím., 76C, 130 (1980)

- 16) A. N. Meldrum  
J. Chem. Soc., 93, 598 (1908)
- 17) G. A. Bihlmayer, G. Derflinger, J. Derkosch y D. E. Polansky,  
Monatsh. Chem., 98, 564 (1967)
- 18) A. Gómez Sánchez, P. Borrachero y J. Bellanato,  
An. Quím., 70, 1186 (1974)
- 19) A. Gómez Sánchez, E. Sempere y J. Bellanato,  
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 561 (1981)
- 20) A. López Castro  
Resultados sin publicar
- 21) A. Gómez Sánchez, M. Tena Aldave y U. Scheidegger,  
J. Chem. Soc. (C), 2570 (1968)
- 22) A. Gómez Sánchez, A. M. Valle y J. Bellanato,  
J. Chem. Soc. (B), 2330 (1971)
- 23) A. Gómez Sánchez y J. Velasco del Pino,  
Carbohyd. Res., 1, 421 (1966)  
b) A. Gómez Sánchez, M. Tena Aldave y U. Scheidegger,  
ibid., 9, 335 (1969)
- 24) D. Smith y P. J. Taylor,  
J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, 1376 (1979)
- 25) A. B. Foster, D. Horton, y M. Stacey  
J. Chem. Soc. 81, (1975)
- 26) a) E. Chargaff, M. Bovarnick  
J. Biol. Chem. 118, 421 (1937)  
b) P. F. Lloyd y G. P. Roberts,  
J. Chem. Soc. 2962 (1963)

- 27) E. Fischer  
Ber. 26, 2400 (1893); ibid., 28, 1145 (1895)
- 28) a) E. M. Osman, K. C. Habbs y W. E. Walston  
J. Am. Chem. Soc., 73, 2726 (1951)  
b) J. E. Cadotte, F. Smith, y D. Spriestersbach  
J. Am. Chem. Soc., 74, 1501 (1952).  
c) G. N. Bollenback en "Methods in Carbohydrate  
Chemistry", Volumen II, pág. 326 (1963)  
d) D. F. Mowery, Jr., ibid., pág. 328
- 29) Una revisión bibliográfica de estos estudios apa  
rece en el artículo "Glycosides" de W. G. Overend,  
en "The Carbohydrate Chemistry and Biochemistry",  
Editado por W. Pigman y D. Horton, Academic Press,  
New York y Londres, 1972, Volumen IA, pág. 279 y ss.
- 30) C. T. Bishop y F. P. Cooper  
Can. J. Chem., 41, 2743 (1963)
- 31) R. C. G. Moggridge y A. Neuberger  
J. Chem. Soc., 745 (1938)
- 32) R. Kuhn, F. Zilliken y A. Gauhe  
Chem. Ber., 86, 466 (1953)
- 33) K. Freudenberg, H. Eich, C. Knoevenagel y W. Westphal  
Ber., 73, 441 (1940)
- 34) D. Horton  
Methods in Carbohydrate Chemistry, Volumen VI, pág.  
282 y ss. (1972)
- 35) A. Neuberger y R. P. Rivers  
J. Chem. Soc., 122 (1939)
- 36) M. Viscontini y J. Meier  
Helv. Chim. Acta, 35, 807 (1952)

- 37) S. Akiya y T. Osawa  
Yakugaku Zasshi, 77, 726 (1957); C. A. 51, 17763g  
(1957)
- 38) S. Otani  
Bull. Chem. Soc. Japan, 47, 781 (1974)
- 39) P. F. Lloyd y M. Stacey  
Tetrahedron, 9, 116 (1960)
- 40) F. Zilliken, C. S. Rose, G. A. Braun y P. Gyorgy  
Archiv. Biochem. Biophys., 54, 392 (1955)
- 41) H. Kūshida y I. Hayashi, Patente Japonesa  
Nº 15780 (1960); C. A. 55, 10338 (1961)
- 42) R. Kuhn, H. N. Baer y A. Seelinger  
Ann., 611, 236 (1958)
- 43) P.H. Gross y H. K. Zimmermann, Jr.,  
Ann., 674, 211 (1964)
- 44) "Ion exchange resins", Publicaciones de B.D.H.,  
5ª edición, 6ª impresión revisada, pág. 57 y 58  
(1977)
- 45) T. D. Inch,  
Ann. Rev. NMR Spectroscopy, 2, 71 (1969)
- 46) D. R. Bunclé y R. U. Lemieux  
"Methods in Carbohydrate Chemistry", Vol VII,  
pág. 80 (1976)
- 47) Una revisión bibliográfica: H. Paulsen,  
Angew. Chem., Internat. Ed. Engl. 21, 155 (1982)
- 48) F. Micheel y H. Petersen,  
Chem. Ber, 92, 298 (1959)

- 49) D. H. Leaback y P. G. Walker,  
J. Chem. Soc., 4754 (1957)
- 50) a) F. Micheel, F. P. van de Kamp, y H. Petersen,  
Chem. Ber., 90, 521 (1957)  
b) D. Horton y M. L. Wolfrom,  
J. Org. Chem., 27, 1794 (1962)  
c) D. Horton,  
Org. Syntheses, Collect. Vol.V, 1 (1973)
- 51) D. Horton, en "The Amino Sugars", editado por Roger  
W. Jeanloz, Vol. 1A, págs. 88-95 y 97-107, Academic  
Press, Nueva York y Londres, 1969
- 52) L. Zervas y S. Konstas,  
Chem. Ber., 93, 435 (1960)
- 53) a) G. Fodor y L. Otvos,  
Ann. Chem., 604, 29 (1957)  
b) M. L. Wolfrom y T. M. Shen Han,  
J. Org. Chem., 26, 2145 (1961)
- 54) P. F. Lloyd y M. Stacey  
Tetrahedron, 9, 116 (1960)
- 55) M. A. Colley  
Ann. Chim. Phys., (4), 21, 363 (1870)
- 56) J. March,  
"Advanced Organic Chemistry", 2nd Edition,  
McGraw-Hill, Kogakusha, Tokyo, 1977, págs. 280
- 57) J. V. Greenhill,  
Chem. Soc. Reviews, 6, 277 (1977)
- 58) M. Bergmann y L. Zervas,  
Ber., 64, 975 (1931)

- 59) a) G. H. Act, "Enamines. Synthesis, structure, and reactions", editado por A. Gilbert Cook, Marcel Dekker, New York y Londres, 1969, pág. 152 y ss.  
b) Martin E. Kuehue  
ibid., pág 415
- 60) T. Tokumitsu y T. Hayashi  
Nippon Kagaku Kaishi (II), 2152, (1973); C. A., 80,  
95430d (1974)
- 61) I. Jirkousky  
Can. J. Chem., 52 (1), 55 (1974); C. A., 80, 108042  
(1974)
- 62) B. Halpern y L. B. James  
Aust. J. Chem., 17, 1282 (1964)
- 63) D. M. L. Morgan y A. Neuberger  
Carbohyd. Res., 53, 167 (1977)
- 64) J. C. Irvine, D. McNicoll,  
J. Chem. Soc., 99, 250 (1911)
- 65) a) L. Marchetti y V. Passalacqua,  
Ann. Chim. Rome, 57, 1266 (1967)  
b) A. I. Febell y H. Feuer,  
J. Org. Chem., 43, 1238 (1978)  
c) H. Dabrowska, A. R. Katritzky y T. Urbansky  
Tetrahedron 25, 1617 (1969)
- 66) Claisen y Haase  
Ann. 297, 5 (1878)
- 67) M. Stacey y J. M. Webber en "Methods in Carbohydrate Chemistry", Vol. I, pág. 229 (1962)

INDICE

INDICE

1.	INTRODUCCION Y ANTECEDENTES	1
2.	PARTE TEORICA	21
2.1.	Enaminonas de 2-amino-2-desoxi- <u>D</u> -glucosa	22
2.1.1.	Obtención	22
2.1.2.	Estructuras y propiedades	28
2.2.	"Enaminonas" de alquil 2-amino-2-desoxi- $\alpha$ - y $\beta$ -glucopiranosidos ("enaminoglicósidos")	56
2.2.1.	Obtención	59
2.2.2.	Propiedades	65
2.3.	Reacciones de glicosidación de Fischer de enaminonas de la 2-amino-2-desoxi- <u>D</u> -glucosa	85
2.3.1.	Ensayos con 2-desoxi-2-((2,2-dimetoxicarbonil-vinil)amino)- $\alpha$ - <u>D</u> -glucopiranososa	97
2.3.2.	Ensayos con 2-desoxi-2-((2,2-dietoxicarbonil-vinil)amino)- $\alpha$ - <u>D</u> -glucopiranososa	118
2.3.3.	Ensayos con 2-((2,2-diacetilvinil)amino)-2-desoxi- $\alpha$ - <u>D</u> -glucopiranososa	122
2.3.4.	Ensayos con las enaminonas (Ia), (Ib) y (Ic)	124
2.3.5.	Discusión	125
2.4.	Reacciones de glicosidación de Koenigs-Knorr con enaminonas derivadas de la 2-amino-2-desoxi- <u>D</u> -glucosa	128
2.4.1.	Reacciones de enaminonas de azúcares con bromuro de hidrógeno-	

acido acético glacial	136
2.4.2. Reacciones de enaminonas de azú cares con cloruro de acetilo	138
2.4.3. Reacciones de enaminonas de azú cares con bromuro de acetilo. Formación de $\beta$ -glicósidos por reacción de Koenigs-Knorr de los bromuros de 3,4,6-tri- <u>O</u> -acetil- 2-{2-(acilvinil)amino}-2-desoxi- $\alpha$ - <u>D</u> -glucopiranosilo	141
2.4.4. Discusión	149
2.5. Ruptura de las enaminonas de 2-amino-2- desoxi- <u>D</u> -glucosa. Regeneración del gru po amino del aminoazúcar	152
2.5.1. Tratamiento de las enaminonas de aminoazúcares con halógenos	152
2.5.2. Tratamiento de las enaminonas de aminoglicósidos con amoní <u>a</u> co	161
2.5.3. Tratamiento de las enaminonas de aminoglicósidos con Amberli ta IRA-400 ( $\text{OH}^-$ )	163
3. PARTE EXPERIMENTAL	165
3.1. Métodos generales	166
3.2. Sustancias	169
3.2.1. Productos comerciales	169
3.2.2. Otras sustancias	169
3.2.3. Metoximetilén malonato de di metilo	170
3.2.4. 3-Acetil-4-etoxi-3-buten-2-ona	171
3.3. Sustancias usadas como referencia	172

3.3.1.	3-Acetil-4-metilamino-3-buten- 2-ona	172
3.3.2.	3-Acetil-4-butilamino-3-buten- 2-ona	173
3.4.	Enaminonas de aminoazúcares	174
3.4.1.	2-{ <u>Z</u> -(2-Acetil-1-metilvinil)ami- no}-2-desoxi- $\alpha$ - <u>D</u> -glucopiranos <u>a</u>	174
3.4.2.	1,3,4,6-Tetra- <u>O</u> -acetil-2-{ <u>Z</u> - (2-acetil-1-metilvinil)amino}- 2-desoxi- $\alpha$ - <u>D</u> -glucopiranos <u>a</u>	175
3.4.3.	2-{ <u>Z</u> -(2-Benzoil-1-metilvinil) amino}-2-desoxi- $\alpha$ - <u>D</u> -glucopira- nosa	176
3.4.4.	1,3,4,6-Tetra- <u>O</u> -acetil-2-{ <u>Z</u> - (2-benzoil-1-metilvinil)amino}- 2-desoxi- $\alpha$ - <u>D</u> -glucopiranos <u>a</u>	177
3.4.5.	2-{ <u>Z</u> -(2-Benzoilvinil)amino}- 2-desoxi- $\alpha$ - <u>D</u> -glucopiranos <u>a</u>	177
3.4.6.	1,3,4,6-Tetra- <u>O</u> -acetil-2-{ <u>Z</u> - (2-benzoilvinil)amino}-2-deso- xi- $\alpha$ - <u>D</u> -glucopiranos <u>a</u>	178
3.4.7.	2-((2,2-Diacetilvinil)amino)- 2-desoxi- $\alpha$ - <u>D</u> -glucopiranos <u>a</u>	179
3.4.8.	1,3,4,6-Tetra- <u>O</u> -acetil-2-((2,2- diacetilvinil)amino)-2-desoxi- $\alpha$ - <u>D</u> -glucopiranos <u>a</u>	180
3.4.9.a.2.	2-{ <u>Z</u> -(2-Benzoxicarbonil-1-metil- vinil)amino}-2-desoxi- $\alpha$ - <u>D</u> -gluco- piranos <u>a</u>	181
3.4.9.b.5.	( <u>D</u> -arabino-Tetrahidroxi-bu- til)-2-metilpirrol-3-carboxila- to de bencilo	182

- 3.4.9.c. 5-(D-arabino-Tetraacetoxibutil)  
-2-metilpirrol-3-carboxilato  
de bencilo 183
- 3.4.9.d. 5-Formil-2-metilpirrol-3-carbo  
xilato de bencilo 184
- 3.4.10. 1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-{Z-  
(2-benzoxicarbonil-1-metilvi  
nil)amino}-2-desoxi- $\alpha$ -D-gluco  
piranosa 185
- 3.4.11. 2-Desoxi-2-{(2,2-dimetoxicarbo  
nil-vinil)amino}- $\alpha$ -D-glucopira  
nosa 186
- 3.4.12. 1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-deso  
xi-2-{(2,2-dimetoxicarbonil-  
vinil)amino}- $\alpha$ -D-glucopiranosa 187
- 3.4.13. 2-Desoxi-2-{(2,2-dietoxicarbo  
nil-vinil)amino}- $\alpha$ -D-glucopira  
nosa 188
- 3.4.14. 1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-deso  
xi-2-{(2,2-dietoxicarbonil-vi  
nil)amino}- $\alpha$ -D-glucopiranosa 189
- 3.5. Preparación de enaminoglicósidos 190
- 3.5.1.a. Metil 2-{Z-(2-acetil-1-metil  
vinil)amino}-2-desoxi- $\alpha$ -D-glu  
copiranósido 190
- 3.5.2.a. Metil 2-{Z-(2-benzoil-1-metil  
vinil)amino}-2-desoxi- $\alpha$ -D-glu  
copiranósido 191
- 3.5.2.b. Metil 3,4,6-tetra-O-acetil-2-  
{Z-(2-benzoil-1-metilvinil)ami  
no}-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranó  
sido 192

- 3.5.3.a. Metil 2-Z-(2-benzoilvinil) amino}-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosido 192
- 3.5.3.b. Metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-Z-(2-benzoilvinil) amino}-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosido 193
- 3.5.4.a. Metil 2-desoxi-2-Z-(2,2-dimetoxicarbonil-vinil) amino}- $\alpha$ -D-glucopiranosido 194
- 3.5.4.b. Metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-Z-(2,2-dimetoxicarbonil-vinil) amino}- $\alpha$ -D-glucopiranosido 195
- 3.5.5.a. Metil 2-desoxi-2-Z-(2,2-dietoxicarbonil-vinil) amino}- $\alpha$ -D-glucopiranosido 196
- 3.5.5.b. Metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-Z-(2,2-dietoxicarbonil-vinil) amino}- $\alpha$ -D-glucopiranosido 197
- 3.5.6.a. Etil 2-desoxi-2-Z-(2,2-dietoxicarbonil-vinil) amino}- $\alpha$ -D-glucopiranosido 198
- 3.5.6.b. Etil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-Z-(2,2-dietoxicarbonil-vinil) amino}- $\alpha$ -D-glucopiranosido 199
- 3.5.7.a. Metil 2-desoxi-2-Z-(2,2-dietoxicarbonil-vinil) amino}- $\beta$ -D-glucopiranosido 200
- 3.5.7.b. Metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-

- desoxi-2- $\{$ (2,2-dietoxicarbonyl-vinil)amino $\}$ - $\beta$ -D-glucopiranosido 201
- 3.6. Reacciones de glicosidación de Fischer de enaminonas de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa 202
- 3.6.1. Reacción de 2-desoxi-2- $\{$ (2,2-dimetoxicarbonil-vinil)amino $\}$ - $\alpha$ -D-glucopiranososa con MeOH/HCl en caliente. Obtención del metil 2-desoxi-2- $\{$ (2,2-dimetoxicarbonil-vinil)amino $\}$ - $\alpha$ -D-glucopiranosido 202
- 3.6.2. Reacción de 2-desoxi-2- $\{$ (2,2-dimetoxicarbonil-vinil)amino $\}$ - $\alpha$ -D-glucopiranososa con MeOH/HCl en frío. 203
- 3.6.3.a. Tratamiento de la 2-desoxi-2- $\{$ (2,2-dimetoxicarbonil-vinil)amino $\}$ - $\alpha$ -D-glucopiranososa con MeOH/Amberlyst-15. Obtención del metil 2-desoxi-2- $\{$ (2,2-dimetoxicarbonil-vinil)amino $\}$ - $\alpha$ -D-glucofuranósido 204
- Metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2- $\{$ (2,2-dietoxicarbonil-vinil)amino $\}$ - $\beta$ -D-glucopiranosido 205
- 3.6.3.b. Metil 3,5,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2- $\{$ (2,2-dietoxicarbonil-vinil)amino $\}$ - $\alpha$ -D-glucofuranósido 206

- 3.6.4. Reacción de 2-desoxi-2-[(2,2-dietoxicarbonil-vinil)amino]- $\alpha$ -D-glucopiranososa con EtOH/HCl en caliente. Obtención del etil 2-desoxi-2-[(2,2-dietoxicarbonil-vinil)amino]- $\alpha$ -D-glucopiranosido 207
- 3.6.5. Reacción de 2-desoxi-2-[(2,2-dietoxicarbonil-vinil)amino]- $\alpha$ -D-glucopiranososa con MeOH/HCl en caliente. Obtención del metil 2-desoxi-2-[(2,2-dietoxicarbonil-vinil)amino]- $\alpha$ -D-glucopiranosido 208
- 3.6.6. Reacción de 2-[Z-(2-acetil-1-metilvinil)amino]-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa con MeOH/HCl en caliente 209
- 3.6.7. Reacción de 2-[Z-(2-benzoil-1-metilvinil)amino]-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa con MeOH/HCl en caliente 209
- 3.6.8. Reacción de 2-[Z-(2-benzoilvinil)amino]-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa con MeOH/HCl en caliente 210
- 3.6.9. Reacción de 2-[(2,2-diacetilvinil)amino]-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa con MeOH/HCl en caliente 211
- 3.7. Tratamiento de las enaminonas de azúcares con bromuro de hidrógeno en ácido acético 212

- 3.7.1. 1,3,4,6-Tetra-0-acetil-2-  
 {Z-(2-benzoilvinil) amino}-  
 2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiránosa 212
- 3.7.2. 1,3,4,6-Tetra-0-acetil-2-de  
 soxi-2- {(2,2-dimetoxicarbo  
 nil-vinil) amino}- $\alpha$ -D-gluco  
 piránosa 212
- 3.7.3. 1,3,4,6-Tetra-0-acetil-2-de  
 soxi-2- {(2,2-dietoxicarbonil+  
 vinil) amino}- $\alpha$ -D-glucopirano  
 sa 213
- 3.8. Tratamiento de las enaminonas de azú  
 cares con cloruro de acetilo 214
- 3.8.1. 2-{Z-(2-Acetil-1-metilvinil)-  
 amino}-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopi  
 ranosa. Obtención de la 3,4,6-  
 tri-0-acetil-2-{Z-(2-acetil-1-  
 metilvinil) amino}-2-desoxi- $\alpha$ -  
D-glucopiránosa 214
- 3.8.2. 2-{Z-(2-Benzoil-1-metilvinil)  
 amino}-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopira  
 nosa. Obtención de la 3,4,6-  
 tri-0-acetil-2-{Z-(2-benzoil-  
 1-metilvinil) amino}-2-desoxi-  
 $\alpha$ -D-glucopiránosa 215
- 3.8.3. 2-{Z-(2-Benzoilvinil) amino}-  
 2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiránosa.  
 Obtención de la 3,4,6-tri-0-  
 acetil-2-{Z-(2-benzoilvinil)  
 amino}-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopira  
 nosa 216

- 3.8.4. 2-Desoxi-2-((2,2-dimetoxicarbonil-vinil)amino)- $\alpha$ -D-glucopiranosas. Obtención de la 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-((2,2-dimetoxicarbonil-vinil)amino)- $\alpha$ -D-glucopiranosas 217
- 3.8.5. 2-Desoxi-2-((2,2-dietoxicarbonil-vinil)amino)- $\alpha$ -D-glucopiranosas. Obtención de la 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-((2,2-dietoxicarbonil-vinil)amino)- $\alpha$ -D-glucopiranosas 218
- 3.9. Reacciones de Koenigs-Knorr con enaminonas derivadas de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa 220
- 3.9.1. Obtención del metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-{Z-(2-acetil-1-metilvinil)amino}-2-desoxi- $\beta$ -D-glucopiranosido 220
- 3.9.2. Obtención del metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-((2,2-dimetoxicarbonil-vinil)amino)- $\beta$ -D-glucopiranosido 222
- 3.10. Ruptura de las enaminonas con regeneración del grupo amino del aminoazúcar 225
- 3.10.1. Por acción de un halógeno 225
- 3.10.1.1. Tratamiento de la 1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-{Z-(2-acetil-1-metilvinil)amino}- $\alpha$ -D-glucopiranosas con

$\text{Cl}_2/\text{CHCl}_3$ . Obtención del clorhidrato de 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa 225

3.10.1.2. Tratamiento de 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-{Z-(2-benzoil-1-metilvinil)amino}-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa con  $\text{Cl}_2/\text{CHCl}_3$ . Obtención del clorhidrato de 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa 226

3.10.1.3. Tratamiento de 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-[(2,2-diacetilvinil)amino]-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa con  $\text{Cl}_2/\text{CHCl}_3$ . Obtención del clorhidrato de 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa 226

3.10.1.4. Tratamiento de 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-desoxi-[(2,2-dietoxicarbonil-vinil)amino]- $\alpha$ -D-glucopiranososa

- con  $Cl_2/CHCl_3$ . Ob  
tención del clorhi  
drato de 1,3,4,6-  
tetra-O-acetil-2-  
amino-2-desoxi- $\alpha$ -  
D-glucopiranosas 227
- 3.10.1.5. Tratamiento de 3,4,  
6-tri-O-acetil-2-de  
soxi-2-[(2,2-dieto  
xicarbonil-vinil)ami  
no]- $\alpha$ -D-glucopirano  
sas con  $Cl_2/CHCl_3$ . Ob  
tención del clorhi  
drato de 3,4,6-tri-O-  
acetil-2-amino-2-deso  
xi- $\alpha$ -D-glucopiranosas 228
- 3.10.1.6. Tratamiento del metil  
3,5,6-tri-O-acetil-  
2-[(2,2-dietoxicarbo  
nil-vinil)amino]- $\alpha$ -D-  
glucofuranósido con  
 $Cl_2/CHCl_3$ . Obtención  
del clorhidrato del  
metil 3,5,6-tri-O-ace  
til-2-amino-2-desoxi-  
 $\alpha$ -D-glucofuranósido 229
- 3.10.1.7. Tratamiento del metil  
2-desoxi-2-[(2,2-dime  
toxicarbonil-vinil)ami  
no]- $\alpha$ -D-glucopiranosí  
do con  $Cl_2/H_2O$ . Obten

- ción del clorhidra  
to de metil 2-amino-  
2-desoxi- $\alpha$ -D-gluco  
piranósido 230
- 3.10.1.8. Tratamiento del me  
til-2-desoxi-2-((2,2-  
dimetoxicarbonil-vi  
nil)amino)- $\alpha$ -D-glu  
cofuranósido con  $\text{Cl}_2$ /  
 $\text{H}_2\text{O}$ . Obtención del  
clorhidrato del me  
til 2-amino-2-deso  
xi- $\alpha$ -D-glucofuranó  
sido 231
- 3.10.1.9. Tratamiento del me  
til 3,4,6-tri-O-ace  
til-2- $\{Z$ -(2-acetil-  
1-metilvinil)amino}-  
2-desoxi- $\beta$ -D-gluco  
piranósido con  $\text{Br}_2$ /  
 $\text{CHCl}_3$ . Obtención del  
bromhidrato del me  
til 3,4,6-tri-O-ace  
til-2-amino-2-desoxi-  
 $\beta$ -D-glucopiranósido 232
- 3.10.1.10. Tratamiento del me  
til 3,4,6-tri-O-ace  
til-2-desoxi-2-((2,2-  
diétoxicarbonil-vi  
nil)amino)- $\beta$ -D-glu  
copiranósido con  $\text{Br}_2$ /  
 $\text{CHCl}_3$ . Obtención del

- brómhidrato de metil  
3,4,6-tri-O-acetil-  
2-amino-2-desoxi- $\beta$ -  
D-glucopiranosido 232
- 3.10.2. Por tratamiento con amoníaco 234
- 3.10.2.1. Tratamiento de metil  
2-desoxi-2-[(2,2-di-  
metóxicarbonil-vinil)  
amino]- $\alpha$ -D-glucopira  
nósido con  $\text{NH}_3$ . Obten  
ción del metil 2-ami  
no-2-desoxi- $\alpha$ -D-gluco  
piranosido 234
- 3.10.2.2. Tratamiento de metil  
2-desoxi-2-[(2,2-die  
toxicarbonil-vinil))  
amino]- $\alpha$ -D-glucopira  
nósido con  $\text{NH}_3$ . Obten  
ción del metil 2-amino-  
2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopira  
nósido 235
- 3.10.2.3. Tratamiento del etil  
2-desoxi-2-[(2,2-die  
toxicarbonil-vinil)  
amino]- $\alpha$ -D-glucopira  
nósido con  $\text{NH}_3$ . Obten  
ción del etil 2-amino-  
2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopira  
nósido 236
- 3.10.3. Con resinas cambiadoras de ión  
básicas 238

3.10.3.1.	Tratamiento del me til 2-desoxi-2-{(2, 2-dimetoxicarbonil- vinil)amino}- $\alpha$ - <u>D</u> -glu copiranosido con Am berlita IRA-400 (for ma OH). Obtención de metil 2-amino-2-deso xi- $\alpha$ - <u>D</u> -glucopiranos <u>i</u> do	238
4.	CONCLUSIONES	239
5.	APENDICE	253
6.	BIBLIOGRAFIA	268
7.	INDICE	276

UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes  
en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de  
D.ª Pastora Borrachero Moya  
titulada "Estudios sobre Énaminoas de Azuca-  
res. Aplicación a la síntesis de Énaminoalco-  
sidos y Aminoalco-sidos."

acordó otorgarle la calificación de \_\_\_\_\_

Suficiente "cum laude"

Sevilla, 24 de marzo

1.983

El Vocal.

A. Gómez Somo

El Vocal.

Manuel Gómez

El Vocal.

J. Muñoz

El Presidente,

J. López

El Secretario,

Juan Alalín

El Doctorado.

P. Borrachero