

DERIVADOS DEL PIRROL. XXI.
REACCION DE 2-AMINO-2-DESOXI-HEPTOSAS CON
2,4-PENTANODIONA Y 1-FENIL-1,3-BUTANODIONA (*) (**)

POR

F. GARCIA GONZALEZ

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias,
Universidad de Sevilla.

M. GOMEZ GUILLEN, J. A. GALBIS PEREZ y P. ARECES BRAVO

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias de Badajoz
Universidad de Extremadura.

Recibido el 10 de marzo de 1979

RESUMEN.—Por reacción de las 2-amino-2-desoxi-heptosas de configuraciones *D-glicero-L-gluco* (Ia), *D-glicero-D-talo* (Ib) y *D-glicero-D-ido* (Ic) con 2,4-pentanodiona (II) se han obtenido los 3-acetil-2-metil-5-(pentahidroxipentil)pirroles, de configuraciones *D-galacto* (IVa), *D-mano* (IVb) y *D-gluco* (IVc), respectivamente, en la cadena polihidroxílica. De forma análoga, se han obtenido 3-benzil-2-metil-5-(*D-galacto*-pentitol-1-il)pirrol (Va) y 3-benzil-2-metil-5-(*D-mano*-pentitol-1-il)pirrol (Vb) por reacción de 1-fenil-1,3-butanodiona (III) con los aminoazúcares Ia y Ib, respectivamente. La asignación de las estructuras de estos compuestos se basa en el análisis elemental, polarimetría, valoración oxidante de la cadena polihidroxílica con metaperiodato sódico, datos espectroscópicos (UV, IR y H-RMN) y preparación de derivados.

SUMMARY.—By reaction of 2-amino-2-deoxy-heptoses, having *D-glicero-L-gluco* (Ia), *D-glicero-D-talo* (Ib) and *D-glicero-D-ido* (Ic) configurations, with 2,4-pentanedione, the 3-acetyl-2-methyl-5-(pentahydroxypentyl)pyrroles having *D-galacto* (IVa), *D-manno* (IVb), and *D-gluco* (IVc) configurations in the polyhydroxyl chain, are obtained, respectively. In a similar way, 3-benzoyl-2-methyl-5-(*D-galacto*-pentitol-1-yl)pyrrole (Va) and 3-benzoyl-2-methyl-5-(*D-manno*-pentitol-1-yl)pyrrole (Vb) are obtained by reaction of 1-phenyl-1,3-butanedione (III) with the amino sugars Ia and Ib, respectively. The structures of these compounds are assigned on the basis of the elemental analyses, polarimetric measurements, oxidative evaluation of the polyhydroxyl chain with sodium metaperiodate, spectral data (UV, IR and H-NMR), and the preparation of derivatives.

INTRODUCCION

En una comunicación anterior (1) de esta misma serie se ha descrito la preparación de 2-metil-3-etoxicarbonil-5-pentahidroxipentil-pirroles por reacción de 2-amino-2-desoxi-heptosas con acetoacetato de etilo. Los pentahidroxipentil-pirroles así obtenidos son sustancias de gran interés por la facilidad de anhidrización de sus cadenas polihidroxílicas (1, 2, 3); mediante esta reacción se obtienen *C*-nucleósidos, derivados de pentosas, de gran analogía estructural con otros compuestos de este tipo que muestran interesantes propiedades biológicas como antivirales y antitumorales (4).

(*) Parte XX: García González, F., Fernández-Bolaños, J., Martín Jiménez de la Plata, G., López Partida, N. y Robina Ramírez, I.: estos ANALES, 74, 1281 (1978).

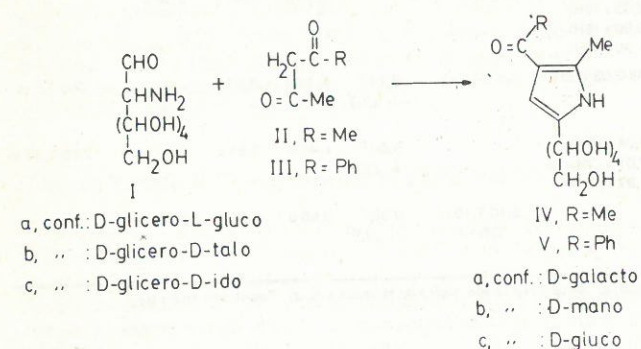
(**) Comunicado en parte, en el congreso conmemorativo del 75 Aniversario de la Real Sociedad Española de Física y Química; Madrid, octubre de 1978.

En la presente comunicación se describen los productos de condensación de la 2-amino-2-desoxi-*D-glicero-L-gluco*-heptosa (Ia), 2-amino-2-desoxi-*D-glicero-D-talo*-heptosa (Ib) y 2-amino-2-desoxi-*D-glicero-D-ido*-heptosa (Ic) con 2,4-pentanodiona y los obtenidos de forma análoga por reacción de los aminoazúcares Ia y Ib con 1-fenil-1,3-butanodiona.

RESULTADOS Y DISCUSION

La reacción de los aminoazúcares Ia, Ib y Ic con 2,4-pentanodiona se llevó a cabo en medio acuoso-etanólico, a pH neutro, temperatura ambiente y protegida de la luz, siguiendo su curso mediante cromatografía en capa fina. Estas reacciones condujeron a los pentahidroxipentil-pirroles IVa, IVb y IVc, respectivamente. Análogamente, por reacción de las 2-amino-2-desoxi-heptosas Ia y Ib con 1-fenil-1,3-butanodiona, llevada a cabo en condiciones similares a las anteriores, se han obtenido los pentahidroxipentil-pirroles Va y Vb.

Las estructuras propuestas para los productos IVa, IVb, IVc, Va y Vb se basan en su análisis elemental y datos espectroscópicos (UV, IR y H-RMN). La existencia de la cadena pentahidroxipentílica se demostró mediante valoración oxidante con metaperiodato sódico. Estas oxida-



ciones mostraron un consumo de 4 moles de metaperiodato en cada caso, lo que confirma la existencia de cinco hidroxilos contiguos. La asignación de las configuraciones *D-galacto*, *D-gluco* y *D-mano* a estas cadenas se basa en la

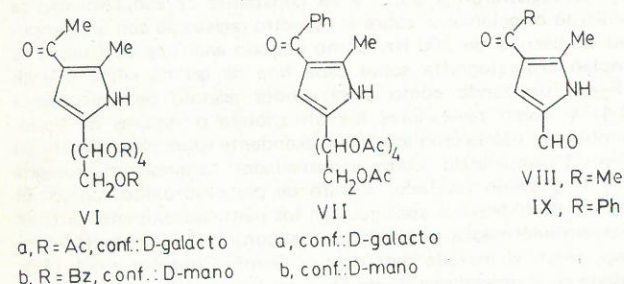


TABLA I

Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (Hz) de los compuestos IVa, IVc y Va, registrados en DMSO-d_6 a 90 MHz^a.

Comp. núm.	CADENA		HETEROCICLO			
	6 H	H-1	H-4	Me-Het.	Me-CO-Het.	Ph-CO-Het.
IVa	4,80-3,30 m ^b	10,92 ^c	6,29 d ^d	2,42 s	2,26 s	—
IVc	5,00-3,00 m ^b	11,05 ^c	6,27 d ^d	2,40 s	2,25 s	—
Va	4,80-3,40 m ^b	11,17 ^c	6,13 d ^d	2,47 s	—	7,60 m

^a Multiplicidad de las señales: (m) multiplete; (s) singlete; (d) doblete.

^b Varios multipletes.

^c Señal ensanchada, típica de H unido a N. Desaparece al agitar la muestra con D_2O .

^d Se transforma en singlete al agitar la muestra con D_2O .

TABLA II

Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (Hz) de los compuestos VIa, VIIa, VIIb y VIb a 90 MHz^a

Comp. n.º	CADENA						HETEROCICLO						
	H-1'	H-2'	H-3'	H-4'	H-5'	H-5''	-OAc	-OBz	H-1	H-4	Me-Het.	Me-CO-Het.	Ph-CO-Het.
VIa ^b	5,90 d J _{1,2} :4,0	5,52 dd J _{2,3} :9,0	←5,40-5,20 m→ J _{4,5} :7,0		4,22 m J _{5,5} :11,5	3,88 dd	2,07 s (12H) 2,00 s (3H)	—	8,80 ^c J _{1,4} :2,5	6,47 d	2,51 s	2,36 s	—
VIa ^d	6,43 d J _{1,2} :3,8	5,91 dd J _{2,3} :9,0	5,79 dd J _{3,4} :1,6	5,65 m J _{4,5} :4,6 J _{4,5} :7,0	4,50 dd J _{5,5} :11,6	4,15 dd	2,05 s (3H) 2,02 s (3H) 2,00 s (6H) 1,95 s (3H)	—	—	6,76 s	2,63 s	2,38 s	—
VIIa ^b	5,96 d J _{1,2} :3,6	5,54 dd J _{2,3} :8,6	5,38 dd J _{3,4} :1,6	5,31 m J _{4,5} :5,0 J _{4,5} :7,3	4,26 dd J _{5,5} :11,6	3,89 dd	2,05-2,03 (15H)	—	9,73 ^c J _{1,4} :2,3	6,35 d	2,50 s	—	7,8-7,3 m
VIIb ^b	5,80 d J _{1,2} :8,2	←5,60 m→ J _{2,3} :2,0 J _{3,4} :9,5		5,10 m	←4,18 m→		2,04 s (9H) 2,01 s (3H) 1,97 s (3H)	—	9,60 ^c J _{1,4} :2,3	6,45 d	2,51 s	—	7,75-7,30 m
VIb ^b	6,44 d J _{1,2} :5,0	←6,25 m→ J _{3,4} :7,0		5,80 m J _{4,5} :3,5 J _{4,5} :5,0	4,85 dd J _{5,5} :12,0	4,50 dd	—	8,10-7,10 m (25 H)	9,30 ^c J _{1,4} :2,5	6,55 d	2,35 s	2,20 s	—

a) Multiplicidad: (s) singlete; (d) doblete; (dd) doble doblete; (m) multiplete; b) Registrado en Cl₃CD; c) Señal ensanchada, típica de H unido a N; d) Registrado en Py-d₅.

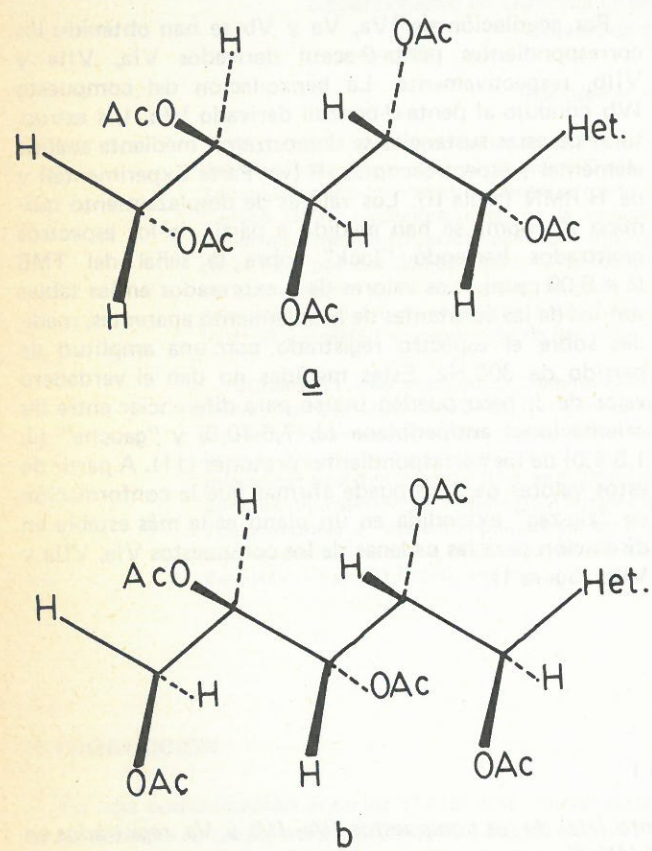


Figura 1

Conformaciones en "zig-zag" de las cadenas pentaacetoxipentílicas: a) configuración D-galacto (compuestos VIa y VIIa); b) configuración D-mano (compuesto VIIb).

PARTE EXPERIMENTAL

Métodos generales

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de la casa Gallenkamp, y están sin corregir. Las rotaciones ópticas se midieron en un polarímetro automático Perkin-Elmer 141. Los espectros de absorción en el infrarrojo se registraron en pastillas de bromuro potásico, en un espectrofotómetro Beckman IR-33. Los

espectros de ultravioleta se efectuaron en un espectrofotómetro Pye-Unicam SP-8000 de doble haz y registro automático; se utilizaron diluciones acuosas de concentraciones comprendidas entre $5 \cdot 10^{-5}$ y $5 \cdot 10^{-4}$ M. Los espectros de H-RMN se registraron en un espectrómetro Perkin-Elmer R-32 a 90 MHz, empleando como disolventes deuterio y dimetilsulfóxido hexadeuterado; los valores de desplazamientos químicos (δ , ppm) se dan referidos al tetrametilsilano (TMS) ó 4,4-dimetil-4-silapentano-1-sulfonato sódico (DSS). La interpretación de espectros se facilitó empleando la técnica de doble resonancia (modalidad "barrido de frecuencia"); los espectros se registraron a 35,5° y las constantes de acoplamiento se midieron directamente sobre el espectro registrado con una amplitud de barrido de 300 Hz. Como método analítico cualitativo se empleó cromatografía sobre capa fina de gel de sílice (Merck GF₂₅₄) utilizando como desarrollador acetato de etilo:etanol (3:1) y como reveladores luz ultravioleta o vapores de yodo. También se usó la cromatografía ascendente sobre papel Whatman núm. 1 empleando como desarrollador butanol:piridina:agua (1:1:1) y como revelador nitrato de plata-hidróxido sódico. El número de hidroxilos contiguos en los pentahidroxipentil-pirroles se determinó mediante valoración del consumo de ion metaperydato, según el método descrito por García González y col. (12), basado en el procedimiento de Fleury y Lange (13).

3-Acetil-2-metil-5-(D-galacto-pentitol-1-il)pirrol (IVa)

Una disolución del hidrocloreto de 2-amino-2-desoxi-D-glicero-L-gluco-heptosa (14, 15) (4,4 g, 17,9 mmol) en agua (6 ml) se trató con resina Amberlita IR-45 (forma OH⁻) hasta pH 6-7, se añadió 2,4-pentanodiona (3,13 ml, 31,3 mmol), previamente disuelta en etanol (5,5 ml), y la mezcla se dejó estar protegida de la luz, manteniendo el pH neutro con resina, a temperatura ambiente, durante cuatro días; al cabo de este tiempo se eliminaron el etanol y parte del agua a presión reducida. La mezcla se dejó en el frigorífico, observándose la separación de un sólido blanco cristalino. Rto. 36%. Recristalizado de agua se obtuvo el monohidrato, que presentó p.f. 155-156°; $[\alpha]_D^{14} + 18,54^\circ$ (c, 0,55 en agua); $\lambda_{\text{máx}}$ 246, 290 nm (ϵ 8900, 6600); $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ 3400-3200 (NH, OH), 1605 (C=O), 1515 y 1475 (C=C pirrol) cm⁻¹; H-RMN: tabla I. **Análisis.**—Calculado para C₁₂H₁₉NO₆ · H₂O: C, 49,48; H, 7,21; N, 4,81. Encontrado: C, 49,36; H, 7,34; N, 4,94. Consumo de IO₄⁻: 4,0 moles.

Al recristalizarlo de metanol absoluto se obtuvo como sólido blanco cristalino, sin agua de cristalización, que presentó p.f. 165-166°; $[\alpha]_D^{14} + 20,15^\circ$ (c, 0,51 en agua); $\lambda_{\text{máx}}$ 246, 290 nm (ϵ 8900, 6600); $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ 3360-3180 (NH, OH), 1605 (C=O), 1570 y 1500 (C=C pirrol) cm⁻¹.

Análisis.—Calculado para C₁₂H₁₉NO₆: C, 52,74; H, 6,95; N, 4,81. Encontrado: C, 52,44; H, 6,88; N, 4,94. Consumo de IO₄⁻: 4,0 moles.

3-Acetil-5-(penta-O-acetil-D-galacto-pentitol-1-il)pirrol (VIa)

3-Acetil-2-metil-5-(D-galacto-pentitol-1-il)pirrol (IVa) (0,1 g, 0,34 mmol) se disolvió en una mezcla de piridina (1 ml) y anhídrido acético (0,5 ml). La mezcla de reacción se dejó estar 24 horas en el frigorífico, al cabo de las cuales se añadió agitadamente sobre agua-hielo (40 ml), apareciendo un precipitado blanco cristalino que se separó por filtración. Rto. 70%. Recristalizado de etanol-agua 1:1, presentó p.f. 189-190°; $[\alpha]_D^{14} + 102,5^\circ$ (c, 0,51 en piridina); $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ 3290 (NH), 1755 (C=O éster), 1650 (C=O cetónico), 1580 y 1520 (C=C pirrol) cm⁻¹; H-RMN: tabla II.

Análisis.—Calculado para C₂₂H₂₉NO₁₁: C, 54,65; H, 6,04; N, 2,89. Encontrado: C, 54,82; H, 6,09; N, 2,55.

3-Acetil-2-metil-5-(D-mano-pentitol-1-il)pirrol (IVb)

2-Amino-2-desoxi-D-glicero-D-talo-heptosa (15) (2,3 g, 9,36 mmol) se trató con 2,4-pentanodiona (1,8 ml, 18 mmol) por un procedimiento análogo al utilizado en la síntesis de IVa. La mezcla de reacción se dejó estar protegida de la luz, a temperatura ambiente, manteniendo el pH a 6-7 con resina durante 36 horas, al cabo de las cuales se llevó a sequedad a presión reducida. El residuo aceitoso se redisolvió en la mínima cantidad de agua y se dejó en el frigorífico, filtrándose a las 24 horas un sólido blanco. Rto. 21%. Recristalizado de agua presentó p.f. 131-132° (rebland. desde 115°). $[\alpha]_D^{14} - 12,75^\circ$ (c, 0,58 en agua); $\lambda_{\text{máx}}$ 246, 290 nm (ϵ 8100, 6550); $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ 3545-3200 (NH, OH), 1620 (C=O), 1585 y 1510 (C=C pirrol) cm⁻¹.

Análisis.—Calculado para C₁₂H₁₉NO₆ · H₂O: C, 49,48; H, 7,21; N, 4,81. Encontrado: C, 49,25; H, 7,34; N, 5,01. Consumo de IO₄⁻: 3,9 moles.

3-Acetil-5-(penta-O-benzoil-D-mano-pentitol-1-il)-2-metilpirrol (VIb)

3-Acetil-2-metil-5-(D-mano-pentitol-1-il)pirrol (IVb) (0,5 g, 1,71 mmol) se disolvió en piridina anhidra (4 ml). Sobre esta disolución, enfrada a 0°, se añadió cloruro de benzoilo (1,5 ml, 10,7 mmol) y la mezcla se dejó en el frigorífico 24 horas, al cabo de las cuales se vertió sobre agua-hielo (100 ml) y se agitó rascando las paredes hasta que el producto solidificó. El sólido se separó por filtración y se lavó sobre el filtro repetidas veces con agua a 0°. Rto. 78%. Recristalizado de etanol absoluto, presentó p.f. 168-169°; $[\alpha]_D^{14} + 17,7^\circ$ (c, 0,52 en cloroformo); $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ 3200 (NH), 1710 (C=O éster), 1625 (C=O cetónico), 1585 y 1500 (C=C pirrol) cm⁻¹; H-RMN: tabla II.

Análisis.—Calculado para C₄₇H₃₉NO₁₁: C, 71,12; H, 4,91; N, 1,16. Encontrado: C, 71,33; H, 4,89; N, 1,64.

3-Acetil-2-metil-5-(D-gluco-pentitol-1-il)pirrol (IVc)

El hidrocloreto de 2-amino-2-desoxi-D-glicero-D-ido-heptosa (15) (1,0 g, 4,07 mmol) se trató con 2,4-pentanodiona (0,8 ml, 8 mmol) por un procedimiento análogo al utilizado en la síntesis de IVa. La mezcla de reacción se dejó estar protegida de la luz a temperatura ambiente durante 48 horas, manteniendo el pH neutro con resina; al cabo de este tiempo se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo aceitoso resultante se redisolvió a continuación en la mínima cantidad de etanol absoluto y se dejó en el congelador, con lo que cristalizó un sólido blanco que se filtró a los dos días. Rto. 18%. Recristalizado de etanol absoluto, presentó p.f. 157-158°; $[\alpha]_D^{13} + 20,18^\circ$ (c, 0,53 en agua); $\lambda_{\text{máx}}$ 247, 290 nm (ϵ 8600, 6650); $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ 3340-3250 (NH, OH), 1635 (C=O), 1587 y 1250 (C=C pirrol) cm⁻¹; H-RMN: tabla I.

Análisis.—Calculado para C₁₂H₁₉NO₆: C, 52,74; H, 6,95; N, 5,12. Encontrado: C, 52,69; H, 6,94; N, 4,89. Consumo de IO₄⁻: 3,9 moles.

3-Acetil-2-metilpirrol-5-carbaldehído (VIII)

Este compuesto se preparó a partir de IVa, IVb o IVc empleando el siguiente procedimiento: Una disolución de metaperydato

sódico (2,11 g, 9,85 mmol) en agua (10 ml), enfrada a 0°, se adicionó gota a gota y con agitación sobre otra disolución, también a 0° del compuesto (IVa, IVb o IVc) (0,76 g, 2,61 mmol) en agua (8 ml). Inmediatamente se observó la aparición de un precipitado blanco voluminoso. Una vez terminada la adición, la suspensión se continuó agitando durante media hora a 0° y se filtró el producto que se lavó sobre el filtro con agua a 0° hasta que las aguas de lavado no precipitaron al añadir unas gotas de nitrato de plata. Rto. 75%. Recristalizado de acetona-agua, presentó p.f. 147-148°. Este compuesto se identificó por comparación de sus propiedades con las de una muestra auténtica (9) (IR, H-RMN y p.f. mixto).

3-Benzoil-2-metil-5-(D-galacto-pentitol-1-il)pirrol (Va)

El hidrocloreto de 2-amino-2-desoxi-D-glicero-L-gluco-heptosa (14, 15) (3,4 g, 13,84 mmol) disuelto en agua (10 ml), se trató con resina Amberlita IR-45 (forma OH⁻) hasta pH 6-7. A la disolución neutralizada se añadió 1-fenil-1,3-butanodiona (2,3 g, 14,19 mmol), previamente disuelta en etanol (30 ml). La mezcla de reacción se dejó estar a temperatura ambiente durante tres días y medio, manteniéndose un pH neutro mediante sucesivas adiciones de bicarbonato sódico, y al cabo de este tiempo se eliminó el etanol a presión reducida, precipitando la 1-fenil-1,3-butanodiona que no había reaccionado. Una vez filtrado el compuesto dicarbo-nílico, la mezcla de reacción se llevó a sequedad a presión reducida y el residuo semisólido se trató con éter (2 x 50 ml). Finalmente, se redisolvió en la mínima cantidad de agua y se dejó en el frigorífico, cristalizando al cabo de unas horas un sólido blanco. Rto. 16%. Recristalizado de agua, se obtuvo el producto dihidratado que presentó p.f. 163-165° (rebland. desde 157°); $[\alpha]_D^{16} + 27,85^\circ$ (c, 0,49 en piridina); $\lambda_{\text{máx}}$ 250, 315 nm (ϵ 13700, 5900); $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ 3490-3180 (NH, OH), 1590 (C=O), 1560 (C=C aromático) cm⁻¹; H-RMN: tabla I.

Análisis.—Calculado para C₁₇H₂₁NO₆ · 2H₂O: C, 54,97; H, 6,78; N, 3,77. Encontrado: C, 55,20; H, 6,54; N, 3,71. Consumo de IO₄⁻: 4,0 moles.

5-(Penta-O-acetil-D-galacto-pentitol-1-il)-3-benzoil-2-metilpirrol (VIIa)

Se obtuvo a partir de 3-benzoil-2-metil-5-(D-galacto-pentitol-1-il)pirrol (Va) por el procedimiento descrito en la preparación de VIa. Rto. 77%. Recristalizado de etanol-agua, presentó p.f. 118-119°; $[\alpha]_D^{20} + 95,4^\circ$ (c, 0,5 en piridina); $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ 3570-3460 (NH), 1740 (C=O éster), 1610 (C=O cetónico), 1560 y 1515 (C=C aromático) cm⁻¹; H-RMN: tabla II.

Análisis.—Calculado para C₂₇H₃₁NO₁₁: C, 59,44; H, 5,73; N, 2,57. Encontrado: C, 59,65; H, 6,00; N, 2,80.

3-Benzoil-2-metil-5-(D-mano-pentitol-1-il)pirrol (Vb)

El hidrocloreto de 2-amino-2-desoxi-D-glicero-D-talo-heptosa (15) (4 g, 16,28 mmol) se trató con 1-fenil-1,3-butanodiona (2,7 g, 16,6 mmol) por un procedimiento análogo al utilizado en la síntesis de Va. La mezcla de reacción se dejó estar a temperatura ambiente durante cinco días, manteniéndose el pH neutro mediante sucesivas adiciones de bicarbonato sódico, y al cabo de este tiempo se eliminó el etanol a presión reducida, precipitando la 1-fenil-1,3-butanodiona que no había reaccionado. El filtrado se extrajo a continuación con éter (3 x 50 ml), y después se redujo de volumen la fase acuosa y se dejó en el frigorífico, apareciendo un sólido blanco que se filtró a las 24 horas. Rto. 44%. Recristalizado de agua, se obtuvo el producto monohidratado, que presentó p.f. 85-86°; $[\alpha]_D^{25} - 17,8^\circ$ (c, 0,56 en piridina); $\lambda_{\text{máx}}$ 251, 315 nm (ϵ 13700, 6650); $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ 3400-3180 (NH, OH), 1600 (C=O), 1555 (C=C aromático) cm⁻¹.

Análisis.—Calculado para C₁₇H₂₁NO₆ · H₂O: C, 57,78; H, 6,56; N, 3,96. Encontrado: C, 57,56; H, 6,38; N, 3,96. Consumo de IO₄⁻: 3,9 moles.

5-(Penta-*O*-acetil-*D*-mano-pentitol-1-il)-3-benzoil-2-metilpirrol (VIIb)

Se obtuvo a partir de 3-benzoil-2-metil-5-(*D*-mano-pentitol-1-il)pirrol (Vb) por el procedimiento descrito en la preparación de VIa. Rto. 95%. P.f. 72-74° (rebland. desde 62°); $[\alpha]_D^{25} - 17,4^\circ$ (c, 0,5 en piridina); $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ 3280 (NH), 1735 (C=O éster), 1620 (C=O cetónico), 1560 y 1500 (C=C aromático) cm^{-1} ; H-RMN: tabla II.

Análisis.—Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}_{11}$: C, 59,44; H, 5,68; N, 2,56. Encontrado: C, 59,18; H, 5,76; N, 2,74.

3-Benzoil-2-metilpirrol-5-carbaldehído (IX)

Este compuesto se preparó a partir de Va o Vb empleando el siguiente procedimiento: Una disolución de metaperiodato sódico (0,22 g, 1,038 mmol) en agua (1 ml) enfriada a 0°, se adicionó gota a gota y con agitación sobre otra disolución, también a 0°, del compuesto (Va o Vb) (0,087 g, 0,25 mmol) en agua (6 ml). Inmediatamente, la disolución se coloreó de amarillo y se observó la aparición de un precipitado blanco voluminoso. La suspensión, una vez terminada la adición, se continuó agitando durante media hora, pasada la cual se filtró el producto, que se lavó sobre el filtro con agua a 0° hasta que las aguas de lavado no precipitaron al añadir unas gotas de nitrato de plata. Rto. 77%. Recristalizado de etanol-agua, presentó p.f. 133-134°. Este compuesto se identificó por comparación de sus propiedades con las de una muestra auténtica (10) (IR, H-RMN y p.f. mixto).

AGRADECIMIENTO

Los autores desean expresar su agradecimiento al Profesor Dr. J. Calderón por los microanálisis elementales incluidos, realizados bajo su dirección en el Instituto de Química Orgánica General (C.S.I.C.), Madrid.

BIBLIOGRAFIA

1. GARCIA GONZALEZ, F., FERNANDEZ-BOLAÑOS, J. y GALBIS PEREZ, J. A.; *estos ANALES*, 70, 1082 (1974).
2. ROMAN GALAN, E.; Tesis Doctoral. Universidad de Extremadura (1978).
3. GOMEZ GUILLÉN, M., GALBIS PEREZ, J. A., ROMAN GALAN, E. y ESPINOSA GARCIA, J.; *estos ANALES*, pendiente de publicación.
4. HANESSIAN, S. y PERNET, A. G.; *Advan. Carbohyd. Chem. and Biochem.*, 33, 111 (1976).
5. RICHTMYER, N. K. y HUDSON, C. S.; *J. Am. Chem. Soc.*, 64, 1612 (1942).
6. RICHTMYER, N. K.; *Advan. Carbohyd. Chem.*, 6, 175 (1951).
7. GARCIA GONZALEZ, F.; *Advan. Carbohyd. Chem.*, 11, 97 (1956).
8. GARCIA GONZALEZ, F. y GOMEZ SANCHEZ, A.; *Advan. Carbohyd. Chem.*, 20, 303 (1965).
9. GARCIA GONZALEZ, F. y DE CASTRO BRZEZICKI, R.; *estos ANALES*, 46 B, 68 (1950).
10. GOMEZ SANCHEZ, A., GOMEZ GUILLÉN, M. y SCHEIDEGGER, U.; *Carbohyd. Res.*, 3, 486 (1967).
11. SELDES, A. M., GROS, E. G., THIEL, I. M. y DEFERRARI, J. O.; *Carbohyd. Res.*, 39, 11 (1975).
12. GARCIA GONZALEZ, F., FERNANDEZ-BOLAÑOS, J. y PRADERA DE FUENTES, M. A.; *estos ANALES*, 70, 57 (1974).
13. FLEURY, P. F. y LANGE, J.; *J. Pharm. Chim.*, 17, 196 (1933).
14. KUHN, R. y KIRSCHENLOHR, W.; *Ann.*, 600, 115 (1956).
15. GALBIS PEREZ, J. A., PINTO CORRALIZA, R. M., ROMAN GALAN, E. y GOMEZ GUILLÉN, M.; *estos ANALES*, 75, 387 (1979).

NOTAS

DERIVADOS ESPIRANICOS HETEROCICLICOS XII. "TROPANO- Y GRANATANO-ESPIRO-TIOHIDANTOINAS"

POR

G. GONZALEZ TRIGO, C. AVENDAÑO y E. SANTOS

Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica.
Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.

Recibido el 21 de enero de 1978

RESUMEN.—Se estudia la síntesis de ditioespirohiantoínas a partir de tropinona y pseudopelletierina, identificándose como productos mayoritarios de la reacción los tiocianatos de estas aminocetonas. Se describe igualmente la 2'-trotropano-3-espiro-5'-hidantoina. La desulfuración con ácido cloroacético al 20% de la ditiotropanoespirohiantoina conduce exclusivamente a uno de los dos isómeros posibles de tropanoespirohiantoina.

SUMMARY.—The reaction to obtain spirodithiohydantoin from tropinone and pseudopelletierine is studied. The major products of this reaction are the aminoketone thiocyanates. 2'-Thiotropane-3-spiro-5'-hydantoin is also described. Boiling 20% aqueous chloroacetic acid completely removed the sulphur from 2',4'-dithiotropane-3-spiro-5'-hydantoin and affords exclusively the β -isomer of tropane-3-spiro-5'-hydantoin.

INTRODUCCION

La sustitución del átomo de oxígeno de un grupo carbonilo por azufre (C=O \rightarrow C=S), ha sido y sigue siendo un ejemplo clásico de aplicación del isosterismo en la búsqueda de nuevos agentes farmacológicamente activos. En el caso concreto de las hidantoinas, dicha sustitución da lugar a los correspondientes ditio y monotiocompuestos, modificando favorablemente su acción biológica, debido posiblemente a la mayor liposolubilidad que el agrupamiento C=S determina, lo que influye de una manera decisiva en la farmacocinética. Realizando esta sustitución en la difenilhidantoina, una de las hidantoinas más utilizadas en clínica, se obtuvieron interesantes modificaciones en los efectos cardiovasculares de aquella (1).

Algunas N-alkil-2',4'-ditiopiperidina-4-espiro-5'-hidantoinas, se han mostrado igualmente con mayor actividad antiarrítmica que los isómeros oxigenados, a la vez que han resultado menos tóxicas y con buena acción antiinflamatoria (2).

Se describe en este trabajo la preparación de monotio y ditioespirohiantoínas derivadas de tropano y granatano con el fin de destinarlas a un posterior "screening" farmacológico. Sus correspondientes análogos oxigenados se prepararon anteriormente en este Departamento (3, 4) y han mostrado interesantes acciones biológicas (5).

RESULTADOS Y DISCUSION

La modificación de la síntesis de Bucherer-Bergs (6) propuesta por Carrington y col. (7), en la que el grupo carbonílico reacciona con cianuro alcalino, cloruro amónico y sulfuro de carbono para obtener 2',4'-ditiohidantoinas, es bien conocida y ha sido ampliamente utilizada. Sin embargo es muy escasa la información que se tiene de la misma cuando el soporte carbonílico es una aminocetona. Winters y col. (2) obtuvieron así algunas N-alkilpiperidina-4-espiro-2',4'-ditio-5'-hidantoinas a partir de las correspondientes N-alkil-4-piperidonas. Cuando se practicó la reacción con tropinona, se obtuvo un bajo rendimiento ($\approx 10\%$) en 2',4'-ditiotropano-3-espiro-5'-hidantoina (I). El producto mayoritario de la reacción se identificó como tiocianato de tropinona (II). Este resultado puede explicarse si se tiene en cuenta que, junto a la reacción que da lugar a la ditiohidantoina, se produce la reacción competitiva del sulfuro de carbono con el amoníaco para producir ácido tiocianico que forma una sal estable con el átomo de nitrógeno básico de la tropinona.

La 2'-trotropano-3-espiro-5'-hidantoina (IV) se preparó siguiendo el método de Carrington y col. (7), por tratamiento de la correspondiente 2',4'-ditiohidantoina con 2-aminoetanol seguido de hidrólisis con ácido clorhídrico del intermedio III (figura 1).