

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA Y FARMACEUTICA

SINTESIS DE DERIVADOS DEL ACIDO  
2-AMINO-2-DESOXI-D-GLUCONICO  
Y SU UTILIZACION EN REACCIONES DE  
POLICONDENSACION

Memoria presentada para optar al  
grado de Licenciada en Farmacia  
por María Violante de Paz Báñez.



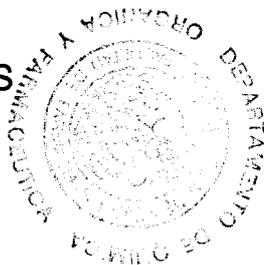
Violante

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA Y FARMACEUTICA

Vº Bº LOS DIRECTORES



JUAN A. GALBIS PEREZ  
Catedrático de Química  
Orgánica

M. GRACIA GARCIA MARTIN  
Profesora titular de  
Química Orgánica

Esta Tesis de Licenciatura ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica de la Universidad de Sevilla, bajo la dirección del Prof. Dr. D. Juan Antonio Galbis Pérez y la Prof. Dra. Dña. María de Gracia García Martín, a quienes expreso mi más sincero agradecimiento por la confianza y estímulo que me han prestado en todo momento.

Asímismo, desearía agradecer su ayuda y estímulo a todos mis compañeros del Departamento.

## INDICE

1.	INTRODUCCION.....	1
2.	PARTE TEORICA.....	7
	2.1. Antecedentes bibliográficos.....	8
	2.2. Resultados y discusión	
	2.2.1. Protección del grupo amino de la 2- amino-2-desoxi- <b>D</b> -glucosa por el grupo <i>terc</i> -butoxicarbonilo.....	13
	2.2.2. Protección del grupo amino de la 2- amino-2-desoxi- <b>D</b> -glucosa por el grupo ftaloílo.....	20
	2.2.3. Obtención del <i>N</i> -carboxianhidrido <b>29</b> y ensayos de polimerización.....	24
3.	PARTE EXPERIMENTAL.....	30
	3.1. Métodos generales.....	31
	3.2. Productos comerciales.....	35
	3.3. Productos previos	
	3.3.1. Metil 2-acetamido-2-desoxi-3,4,6- tri- <i>O</i> -metil- $\alpha,\beta$ - <b>D</b> -glucopi- ranósido ( <b>13</b> ).....	36
	3.3.2. Clorhidrato de la 2-amino-2-desoxi- 3,4,6-tri- <i>O</i> -metil- <b>D</b> -glucosa ( <b>14</b> ).....	39

### 3.4. Nuevas investigaciones

3.4.1.	2-Desoxi-2-( <i>terc</i> -butoxicarbonil)amino-3,4,6-tri- <i>O</i> -metil- $\alpha,\beta$ - <b>D</b> -glucopiranososa (15).....	40
3.4.2.	2-Desoxi-2-( <i>terc</i> -butoxicarbonil)amino-3,4,6-tri- <i>O</i> -metil- <b>D</b> -glucono-1,5-lactona (16).....	41
3.4.3.	2-Desoxi-2-( <i>terc</i> -butoxicarbonil)amino-3,4,6-tri- <i>O</i> -metil- <b>D</b> -gluconohidrazida (17).....	42
3.4.4.	Intentos de obtención del hidrobromuro de la acil azida 18.....	43
3.4.5.	Clorhidrato del ácido 2-amino-2-desoxi-3,4,5,6-tetra- <i>O</i> -metil- <b>D</b> -glucónico (19).....	44
3.4.6.	1- <i>O</i> -Acetil-2-desoxi-2-(ftaloil)amino-3,4,6-tri- <i>O</i> -metil- $\alpha,\beta$ - <b>D</b> -glucopiranososa (20).....	46
3.4.7.	2-Desoxi-2-(ftaloil)amino-3,4,6-tri- <i>O</i> -metil- $\alpha,\beta$ - <b>D</b> -glucopiranososa (21).....	48
3.4.8.	2-Desoxi-2-(ftaloil)amino-3,4,6-tri- <i>O</i> -metil- <b>D</b> -glucono-1,5-lactona (22).....	49
3.4.9.	Intentos de apertura de la lactona 22....	50
3.4.10.	4- <b>D</b> - <i>Arabino</i> -tetrametoxibutil-1,3-oxazolidina-2,5-diona (29).....	54
3.4.11.	Ensayo de polimerización del NCA 29....	55
4.	CONCLUSIONES.....	57
5.	BIBLIOGRAFIA.....	62

6.	ESPECTROS.....	67
6.1.	Espectros de I.R.....	68
6.2.	Espectros de r.m.n. de protones.....	77
6.3.	Espectros de r.m.n. de carbono-13.....	97

## **1.- INTRODUCCION**

## 1.- INTRODUCCION

Las propiedades físicas y químicas de los polímeros dependen de su constitución química, o lo que es lo mismo, de la naturaleza de los monómeros que los integran. Dichas propiedades son las responsables de la amplia variedad de aplicaciones prácticas que presentan. Esto significa que de acuerdo con unas necesidades específicas se puede diseñar un determinado tipo de polímero, y en este sentido se observa como en los últimos años se están dedicando importantes esfuerzos al desarrollo de la química de polímeros.

Las poliamidas, junto con otros tipos de polímeros de condensación, tales como los poliésteres y los poliuretanos, constituyen una de las principales familias de polímeros sintéticos consideradas de interés en aplicaciones biomédicas (fibras para suturas quirúrgicas, membranas, recubrimientos superficiales, o como transportadores de fármacos)<sup>1</sup>. Las razones que justifican su utilización en biomedicina son su carácter compatible, inherente a su constitución química, sus excelentes propiedades mecánicas<sup>2</sup> y su respuesta física y química frente a la biodegradación<sup>3</sup>. Es precisamente este último aspecto el que condiciona las actuales estrategias para el diseño de nuevos productos que no presenten respuesta inmunológica y/o carcinogénica durante su biodegradación "in vivo"<sup>4</sup>.

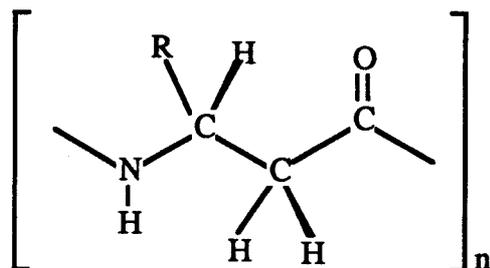
Las poliamidas alifáticas (nylons) constituyen un grupo de polímeros bien conocido por sus aplicaciones tecnológicas. Las propiedades de cada nylon en particular vienen determinadas esencialmente por la constitución del grupo químico que actúa como espaciador de las funciones amidas a lo largo de las

cadena, siendo en este caso la longitud del segmento polimetilénico el único parámetro variable a considerar.

Mientras que en las proteínas y polipéptidos se observa una rica diversidad de manifestaciones físicas, propiedades y funciones, las poliamidas alifáticas presentan un comportamiento mucho más monótono, lo que no es más que el reflejo de su propia uniformidad constitucional. El resultado es que la utilización de los nylons se ha circunscrito tradicionalmente a aplicaciones de ingeniería, estando aún por desarrollar sus capacidades como polímeros funcionales.

La potencialidad de un polímero como material funcional viene dada por la presencia de grupos químicos activos a lo largo de las cadenas así como por las propiedades conformacionales que éstas presentan. La inserción regular de centros quirales en las cadenas moleculares, suele provocar la aparición de conformaciones rígidas de un gran interés tanto desde el punto de vista estructural como práctico. Por esta razón, últimamente se está dedicando gran atención al desarrollo de polímeros ópticamente activos.

Aparte de los polipéptidos y las copoliamidas obtenidas con  $\alpha$ -aminoácidos, son escasas las poliamidas ópticamente activas que han sido investigadas hasta el momento, pudiéndose señalar como ejemplos más significativos las poliamidas alicíclicas, las derivadas del ácido canfórico y los nylons 3-alquilsustituídos. Dentro de este último tipo, se ha descubierto recientemente que ciertas modificaciones en la cadena del nylon-3 determina que esta poliamida adopte modelos estructurales hasta entonces reservados a los polipéptidos; así se ha encontrado que el poli( $\alpha$ -isobutil-L-aspartato)<sup>5</sup> (1) presenta una estructura de  $\alpha$ -hélice tipo proteína, insólita en este tipo de polímeros.



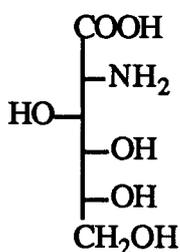
1

La presente Tesis de Licenciatura forma parte de un amplio proyecto de investigación cuya finalidad es la obtención de poliamidas alifáticas portadoras de secuencias ininterrumpidas de centros quirales con el objeto de estudiar la influencia de la estereorregularidad sobre la conformación y las propiedades, sobre todo las más trascendentes para las potenciales aplicaciones de estos polímeros en Biomedicina.

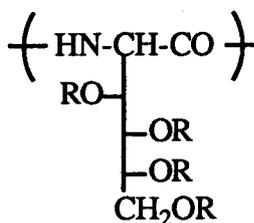
A pesar de que los monosacáridos constituyen un grupo diverso de sustancias portadoras de múltiples centros quirales, único por su sistemática constitucional, las poliamidas derivadas de carbohidratos (polisacaramidas) no han sido hasta el momento exploradas en este contexto, aunque comienzan a observarse los primeros intentos de utilización de monosacáridos como fuentes de monómeros<sup>4</sup> para el desarrollo de nuevos biomateriales.

En esta Tesis hemos abordado la preparación del ácido 2-amino-2-desoxi-D-glucónico (2) con sus grupos hidroxilos convenientemente protegidos y su transformación en un

monómero activo para las reacciones de policondensación, las cuales conducirían a polisacaramidas del tipo  $-(A.B)-$  (3) de constitución polipeptídica derivada de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa, producto fácilmente asequible resultante de la hidrólisis del polisacárido natural quitina.



2



3

En los siguientes apartados hacemos una exposición detallada del planteamiento de la investigación y de los resultados obtenidos.

Primeramente, en la Sección 2 que sigue, indicamos los antecedentes bibliográficos y, a continuación, los resultados obtenidos junto con una discusión general.

En la Parte Experimental (Sección 3) se hace una descripción detallada de las sustancias, métodos y experimentos realizados.

En las Secciones 4 y 5 se recogen las Conclusiones y la Bibliografía, respectivamente.

Por último, en la Sección 6, se han incluido los espectros más característicos de infrarrojos y de resonancia magnética nuclear de protones y de carbono-13.

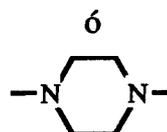
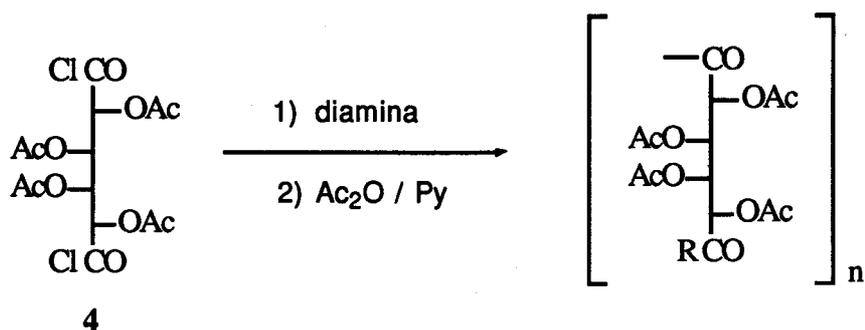
## **2.- PARTE TEORICA**

## 2.- PARTE TEORICA

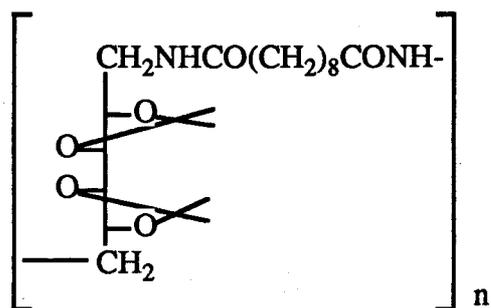
### 2.1.- Antecedentes bibliográficos

En la síntesis de polisacaramidas es necesario proteger convenientemente los grupos funcionales de los monosacáridos que van a ser utilizados como monómeros en las reacciones de policondensación. De no proceder así, la multifuncionalidad que presentan los monosacáridos podría conducir a productos de entrecruzamiento insolubles y de difícil caracterización. En este sentido, los grupos protectores de los grupos hidroxilos de los monosacáridos que más extensamente se han utilizado son los grupos isopropilidén, metilén y bencilidén acetal.

Las primeras síntesis de poliamidas a partir de monosacáridos se llevaron a cabo a principios de los años cuarenta<sup>6</sup>. Se obtuvieron polisacaramidas a partir del 1,6-diamino-1,6-didesoxi-2,4:3,5-di-*O*-metilén-*D*-manitol y los ácidos oxálico, adípico y sebácico, bajo condiciones muy drásticas de reacción, que daban fibras oscuras que se rompían con facilidad. En 1958, Wolfrom et al.<sup>7</sup> sintetizaron poliamidas de bajo peso molecular por reacción del dicloruro de tetra-*O*-acetilgalactaróilo (4) con etilendiamina o piperazina. La reacción transcurría con desacetilación parcial y los polímeros reacetilados resultaron ser insolubles en los disolventes orgánicos comunes. También se obtuvieron poligalactaramidas lineales<sup>8</sup> por condensación de los di-*O*-metilén, etilidén e isopropilidén derivados del dicloruro de galactaróilo con diversas diaminas tanto alifáticas como aromáticas.



Existe un estudio sistemático realizado por Bird et al.<sup>9,10</sup> sobre la obtención de poliamidas sintetizadas a partir de los ácidos aldáricos y/o los 1,6-diaminoalditales de configuración *galacto*, *mano*, *ido* y *gluco*, empleando como monómeros las diaminas hexametilendiamina y decametilendiamina y los ácidos sebácico, adípico y ftálico, respectivamente. El poli(1,6-didesoxi-2,3:4,5-di-O-isopropilidén-1-sebacamido-D-galactitol)<sup>9</sup> (5) se obtuvo, empleando la técnica de policondensación interfacial<sup>11</sup>, bajo condiciones más suaves de reacción. Todas estas poliamidas, que presentaron viscosidades comparables a las de los nylons comerciales, quedaron finalmente recogidas en varias patentes entre 1965-1970<sup>12</sup>, y



5

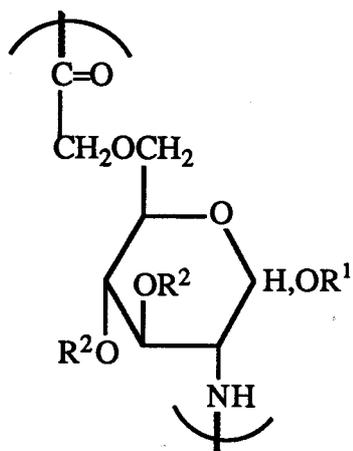
a partir de entonces no se encuentran experiencias adicionales realizadas por este grupo.

La síntesis de poliamidas derivadas del ácido múxico ha recibido una atención continuada debido, sin duda alguna, a la facilidad de preparación de este ácido en particular.

Ogata et al.<sup>13</sup> han descrito reacciones de polimerización bajo condiciones suaves, sin la protección previa de los grupos hidroxilos.

También se han intentado preparar poliamidas ópticamente activas derivadas del ácido L-tartárico (politartaramidas)<sup>13-15</sup>, pero en todos los casos se obtuvieron polímeros epimerizados de bajo peso molecular.

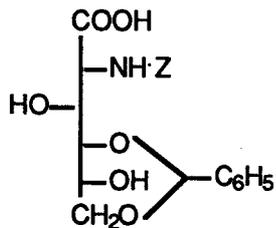
Como único caso descrito de poliamida obtenida a partir de un aminoazúcar mencionamos la síntesis de la poliamida derivada de la 2-amino-2-desoxi-6-carboximetil-D-glucopiranososa<sup>16</sup> (6, 7).



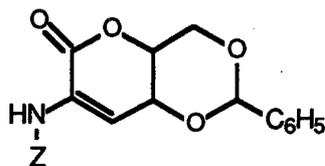
6:  $R^1 = \text{Br}$ ,  $R^2 = \text{COCH}_3$

7:  $R^1 = \text{OH}$ ,  $R^2 = \text{H}$

El ácido 2-amino-2-desoxi-D-glucónico (2), que se puede considerar como el análogo al aminoácido serina, se intentó utilizar como componente aminoácido (monómero) en síntesis de péptidos<sup>17</sup>, pero con resultados negativos. Los métodos empleados (DCC, ester activo, anhídrido mixto) fallaron en todos los casos. Se observó la interferencia de los grupos hidroxilos, incluso en el caso de su 4,6-O-bencilidén derivado (8). Aparte de la propia insolubilidad de 8 en disolventes apolares, la protección de sus grupos hidroxilos presentó una problemática adicional. Los intentos de acilación (bencilación, *t*-butilación y acetilación) de dichos grupos no tuvieron éxito. Así, por ejemplo, cuando 8 se sometió a diferentes condiciones de acetilación ( $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Py}$  o  $\text{Ac}_2\text{O}/\text{NaOAc}$ ) se obtuvo como único producto la lactona 9.

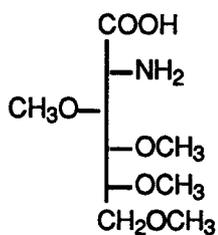


8



9

En la presente Tesis de Licenciatura hemos estudiado la síntesis del ácido 2-amino-2-desoxi-D-glucónico con los grupos hidroxilos protegidos en forma de éteres metílicos y las funciones amino y carboxilo libres (10). Estas funciones son susceptibles de transformación en otras que conducirán a un monómero activo para las reacciones de polimerización.



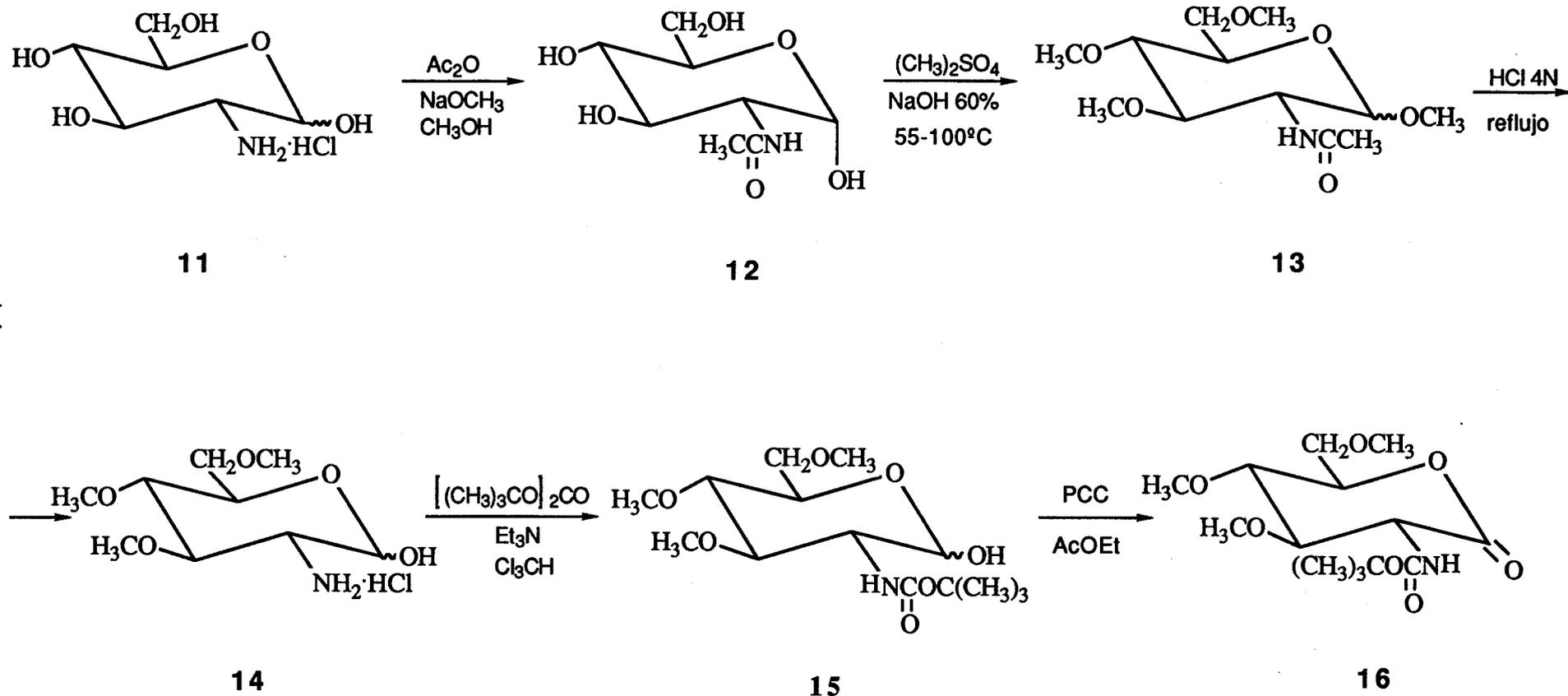
10

## 2.2.- Resultados y discusión

La síntesis del clorhidrato del ácido 2-amino-2-desoxi-3,4,5,6-tetra-*O*-metil-*D*-glucónico (19) la hemos llevado a cabo a partir del clorhidrato de la 2-amino-2-desoxi-*D*-glucosa, que es un producto comercial fácilmente asequible, según se indica en el Esquema 1. Como grupos protectores del grupo amino de este aminoazúcar se han utilizado el grupo *terc*-butoxicarbonilo y el grupo ftaloílo, siendo el primero el que ofreció los mejores resultados.

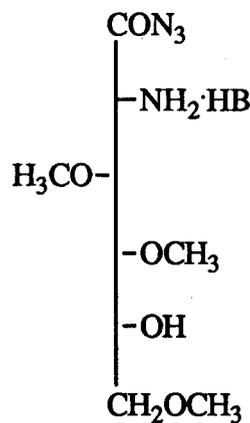
### 2.2.1.- Protección del grupo amino de la 2-amino-2-desoxi-*D*-glucosa por el grupo *terc*-butoxicarbonilo.

El clorhidrato de la 2-amino-2-desoxi-*D*-glucosa (11) se transformó<sup>19</sup> en su *N*-acetilderivado 12 (actualmente también comercial). La per-*O*-metilación de 12 se realizó con sulfato de dimetilo e hidróxido sódico al 60% en tetracloruro de carbono, siguiendo el procedimiento descrito<sup>20</sup>. Nosotros, bajo estas condiciones de reacción, obtuvimos la mezcla de los  $\alpha$  y  $\beta$  metilglicósidos 13, según se pudo comprobar mediante cromatografía en capa fina (c.c.f.). Cuando la metilación del compuesto 12 se llevó a cabo con yoduro de metilo en condiciones anhidras, siguiendo un procedimiento general de metilación<sup>21</sup> (DMF seca / KOH / 18-Crown-6), se obtuvo la misma mezcla de anómeros, aunque en distinta proporción. La hidrólisis de los metilglicósidos y del grupo acetamido de 13 se llevó a cabo con ácido clorhídrico 4N a reflujo<sup>20</sup> y el clorhidrato de la 2-amino-2-desoxi-3,4,6-tri-*O*-metil-*D*-glucosa (14) se obtuvo con un rendimiento del 80%.

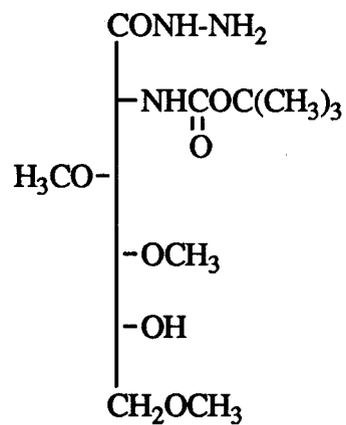
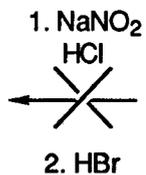


ESQUEMA 1

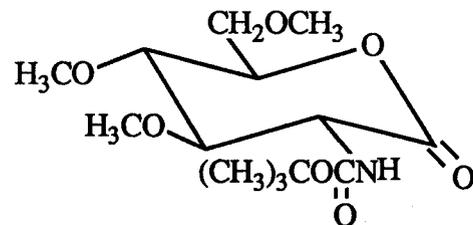
15



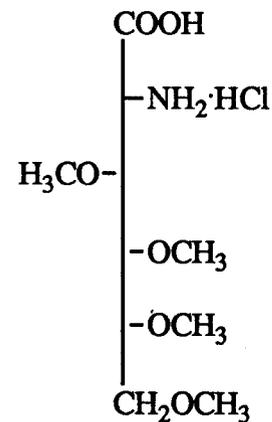
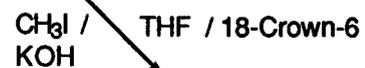
18



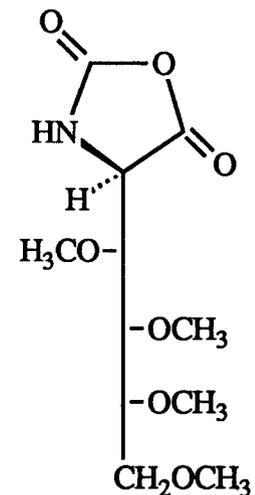
17



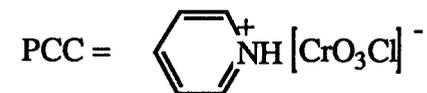
16



19



29



ESQUEMA 1 (Cont.)

Para la protección del grupo amino de **14** se utilizó el grupo *terc*-butoxicarbonilo (Boc), que ha sido ampliamente utilizado para proteger el grupo amino de los aminoácidos en química de péptidos y suele dar productos cristalinos fáciles de manejar. La introducción del grupo Boc se realizó mediante una reacción sencilla entre el clorhidrato **14**, que se trató previamente con trietilamina para liberar la base, y el carbonato de di-*terc*-butoxicarbonilo en cloroformo, a temperatura ambiente, para dar **15** con elevado rendimiento (85% después de recristalizar de metanol-agua). El compuesto **15** se obtuvo como una mezcla de los correspondientes anómeros  $\alpha$  y  $\beta$  en una proporción aproximada 3:2, según se puede deducir de la integración de las señales correspondientes a los protones anoméricos (H-1) en los espectros de resonancia magnética nuclear de protones. Los dobletes correspondientes a H-1 se observan a  $\delta$  5.15 ( $J_{1,2}$  3.2 Hz) y 4.85 p.p.m. ( $J_{1,2}$  9,2 Hz) para los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$ , respectivamente. Los espectros de carbono-13 mostraron las señales correspondientes a C-1 a  $\delta$  92.38 y 96.87 p.p.m. para los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$ , respectivamente.

La lactona **16**, que fue un aceite, se obtuvo con elevado rendimiento por oxidación de **15** con clorocromato de piridinio en diclorometano, en presencia de tamiz molecular 3A y a temperatura ambiente<sup>22</sup>. La estructura de lactona se asigna en base a los datos espectroscópicos. Los espectros de masas de alta resolución presentan un pico a una relación m/z que corresponde a la del ión molecular ( $M^+$ ). Los espectros de carbono-13 muestran dos señales a campo muy bajo, a  $\delta$  168.92 y 155.47 p.p.m. que se asignan al carbonilo de lactona (C-1) y al carbonilo de amida del grupo protector, respectivamente. El resto de las señales se asignan sin dificultad (ver Parte Experimental). Así mismo, los espectros de protones no presentan señales dobletes correspondientes a H-1, como era de esperar. La estructura de lactona del compuesto **16** se

confirma por su transformación en un derivado sólido cristalino, la hidrazida 17 (ver más adelante).

Una de las reacciones más utilizadas en síntesis de polipéptidos es el acoplamiento de Curtius entre aminas y acil azidas<sup>23</sup>. La utilización de este acoplamiento presenta muchas ventajas, incluyendo el hecho de que el agua y otros compuestos polares como son los alcoholes y los ácidos reaccionan muy lentamente con las acil azidas. Tampoco se han observado racemizaciones con aminoácidos ópticamente activos<sup>24,25</sup>. Este procedimiento ha sido aplicado a la síntesis de polipéptidos de elevado peso molecular a partir de hidrobromuros de acil azidas derivadas de aminoácidos sin protección previa de otros grupos polares laterales (tal es el caso de la serina o de la treonina)<sup>26</sup>.

Nosotros intentamos obtener el hidrobromuro de la acil azida 18 a partir de la hidrazida 17, que a su vez se obtiene a partir de la lactona 16 (ver Esquema 1). El tratamiento de la lactona 16 con hidrazina en metanol condujo con rendimiento casi cuantitativo a la hidrazida 17 que fue un sólido blanco esponjoso. La estructura de esta hidrazida se asigna en base a sus datos espectroscópicos. Así, el espectro de masas presenta un pico a una relación m/z que se corresponde con la del ión molecular. De la misma manera, en los espectros de r.m.n. de carbono-13 se pueden asignar todas las señales en base a la estructura propuesta. Las señales que aparecen a campo más bajo a  $\delta$  171.88 y 155.77 p.p.m., se asignan a los carbonilos de hidrazida y uretano, respectivamente. Los tres grupos OCH<sub>3</sub> aparecen a  $\delta$  60.15, 59.94 y 58.91 p.p.m.. Los carbonos del esqueleto del azúcar, así como los correspondientes al grupo protector se asignan sin dificultad (ver Parte Experimental).

Los ensayos correspondientes a la transformación de la hidrazida **17** en el hidrobromuro de la acil azida **18** no tuvieron éxito. Cuando la hidrazida **17** se trató con nitrito sódico en ácido clorhídrico se observó (c.c.f.) la formación de varios productos, aunque uno de ellos en mayor proporción que los demás. Este compuesto mayoritario presentó la misma movilidad y características cromatográficas (por ejemplo, el color anaranjado de la mancha al pulverizar con ácido sulfúrico y calentamiento posterior) que la lactona **16**. Este resultado sugiere que efectivamente la acil azida se forma aunque simultáneamente tiene lugar una sustitución nucleofílica por parte del grupo hidroxilo en posición 5 del esqueleto del azúcar sobre el C-1.

Los resultados negativos anteriormente indicados nos condujeron hacia una nueva ruta sintética partiendo también de la lactona **16**. Pensamos que esta lactona, análogamente a otras preparadas por nuestro grupo de investigación<sup>27</sup>, se abriría en medio básico y en presencia de yoduro de metilo conduciría al tetra-*O*-metil derivado de cadena abierta. Bajo estas condiciones, el grupo protector del grupo amino (Boc) no debería, en principio, alterarse<sup>28</sup> aunque sí se podría obtener una cierta cantidad de producto *N*-metilado.

La apertura del anillo de lactona de **16** se llevó a cabo en condiciones básicas, cuando este producto se sometió a las condiciones de metilación siguientes: hidróxido de potasio recientemente pulverizado en tetrahidrofurano seco y yoduro de metilo como agente metilante; como catalizador se empleó el éter corona 18-Crown-6. La reacción, que transcurre a temperatura ambiente, se siguió mediante c.c.f. (eluyente: éter etílico-éter de petróleo, 5:1) indicando la desaparición del producto de partida al cabo de dos horas de reacción. Al cabo de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con

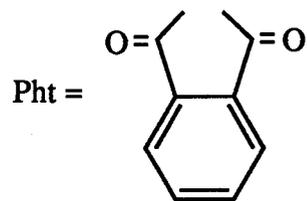
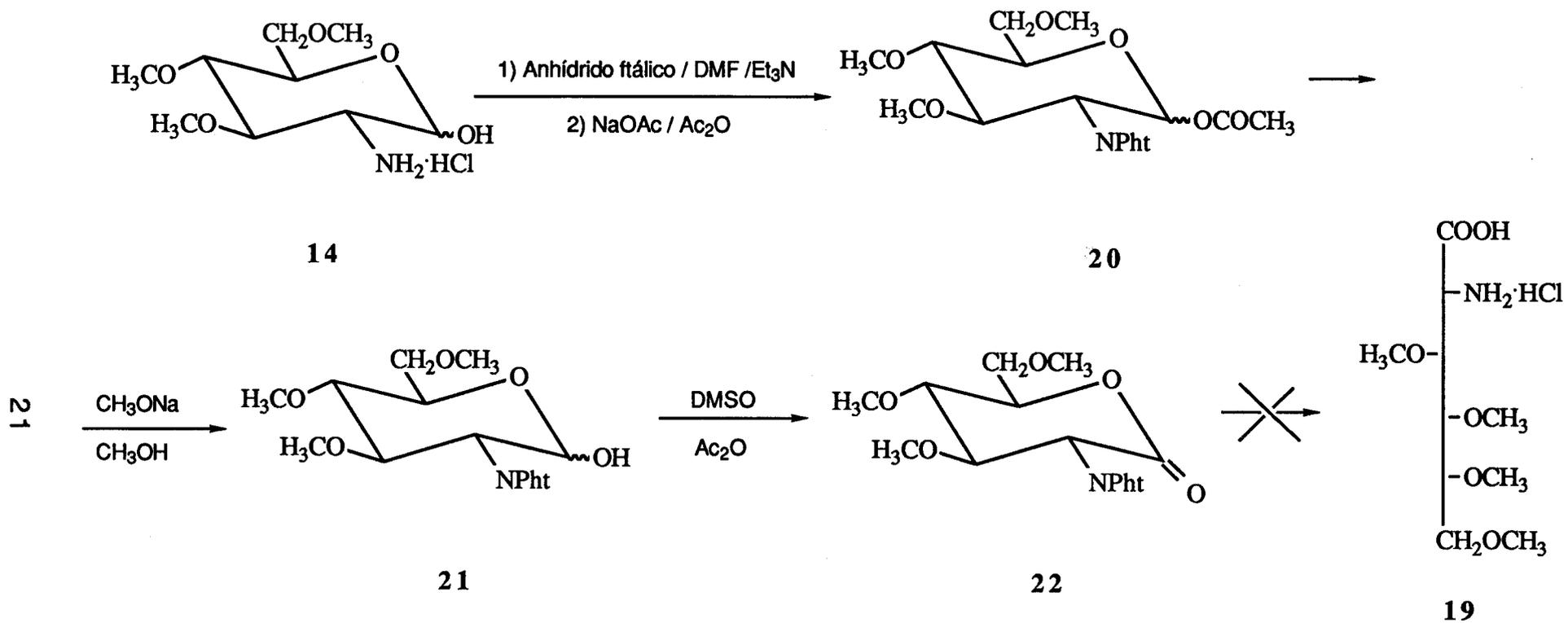
diclorometano y se lavó con agua. La fase acuosa se llevó a pH ligeramente ácido por adición de ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se evaporaron a sequedad dando un residuo siruposo amarillento que supuestamente debe ser el ácido 2-desoxi-2-(*terc*-butoxicarbonil)amino-3,4,5,6-tetra-*O*-metil-*D*-glucónico. Este residuo, sin purificación previa, se puso en presencia de ácido con el objeto de hidrolizar el grupo protector Boc. Para ello, se disolvió en acetato de etilo y a esta disolución se añadió igual volumen de una disolución de acetato de etilo saturada de cloruro de hidrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Al día siguiente había precipitado un sólido blanco que se identificó como el clorhidrato del ácido 2-amino-2-desoxi-3,4,5,6-tetra-*O*-metil-*D*-glucónico (**19**) en base a sus datos espectrales.

El espectro de carbono-13 del compuesto **19**, realizado en dimetilsulfóxido- $d_6$ , mostró únicamente diez señales, correspondientes a los diez carbonos que contiene el compuesto y que se asignan como se indica a continuación:  $\delta$  169.02 (C-1), 53.25 (C-2), 79.91, 79.19 y 78.92 (C-3/5), 69.89 (C-6), 60.19, 59.55, 58.21 y 56.69 p.p.m. (4 OCH<sub>3</sub>). Así mismo, los espectros de masas presentan un pico a una relación m/z que corresponde a la del ión molecular.

### 2.2.2.- Protección del grupo amino de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa por el grupo ftaloílo.

Intentamos utilizar el grupo ftaloílo como grupo protector del grupo amino de la 2-amino-2-desoxi-3,4,6-tri-O-metil-D-glucosa (14) con objeto de obtener el aminoácido 19 aunque con resultados negativos, según se indica en el esquema 2. Con la utilización de este grupo protector se evita la presencia de hidrógenos acídicos sobre el grupo amino del aminoazúcar, lo cual es beneficioso desde el punto de vista de las posteriores reacciones de O-metilación que deberían llevarse a cabo.

Para la introducción del grupo ftaloílo seguimos el procedimiento descrito por P. J. Garegg<sup>29</sup> para la preparación de la 2-desoxi-2(ftaloil)amino-1,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranososa. El clorhidrato del aminoazúcar de partida suspendido en *N,N*-dimetilformamida seca se trató con trietilamina con el objeto de liberar el grupo amino; posteriormente se adicionó el anhídrido ftálico y la mezcla se calentó a 70° C durante 15 minutos. A continuación, se añadió un mezcla de anhídrido acético y acetato sódico, la temperatura se aumentó hasta 100° C y se mantuvo el calentamiento durante 4-5 horas. La reacción procede con formación del correspondiente derivado acetilado en C-1, en efecto, se obtiene una mezcla de los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$  1-O-acetilados (20). La purificación de 20 se llevó a cabo mediante "flash chromatography", utilizando como eluyente una mezcla de éter etílico-éter de petróleo, 2:1, obteniéndose en forma de un aceite ligeramente amarillento, con un rendimiento del 95,7%.



ESQUEMA 2

Para la caracterización de **20** se han llevado a cabo sus estudios espectroscópicos, tanto de infrarrojos como de resonancia magnética nuclear de protones y de carbono-13. En los primeros, podemos observar una banda que aparece a  $1240\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a las tensiones C-O del grupo acetilo. También se observa la aparición de una banda a  $722\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a las tensiones C-H del anillo aromático. Por último, encontramos en el espectro de I.R. las bandas de amida I y II, del grupo ftaloilo (ver Parte Experimental). En los espectros de  $^1\text{H}$ -r.m.n. del compuesto **20** se observa que éste existe como una mezcla de anómeros  $\alpha$ ,  $\beta$  en proporción 1:3, según se desprende de la integración de las señales correspondientes a los protones anoméricos (H-1). El doblete correspondiente a H-1 del anómero  $\beta$  aparece a  $\delta$  6.26 p.p.m. y presenta  $J_{1,2}$  8.2 Hz. Los espectros de  $^{13}\text{C}$ -r.m.n. de **20** muestran la presencia del grupo ftalimido protector y del grupo acetilo en C-1 ( $\delta$  20.66 p.p.m. para el anómero  $\beta$ ) confirmando la estructura propuesta (ver Parte Experimental). En el espectro de masas de alta resolución se observa un pico a una relación  $m/z$  393.1423 correspondiente a la del ión molecular y otras fragmentaciones acordes con dicha estructura.

La desacetilación de Zemplén de **20** se llevó a cabo de forma selectiva mediante tratamiento con metóxido de sodio, en metanol seco obteniéndose el compuesto **21**. La reacción se siguió mediante c.c.f. (éter etílico-éter de petróleo, 4:1). Se observó la desaparición casi inmediata del producto de partida y la formación de dos nuevos productos de  $R_f$  0.4 y  $R_f$  0, siendo mayoritario el primero. El producto de  $R_f$  0.4 se aisló mediante "flash chromatography" (éter etílico-éter de petróleo, 4:1) y se caracterizó como el compuesto desacetilado **21**, que se obtuvo como un sólido blanco cristalino; el rendimiento total de la reacción gira en torno al 70%.

En el espectro de I.R. de **21** se observa la desaparición de la banda a  $1240\text{ cm}^{-1}$  que se observaba en el caso del acetil derivado **20**. En cuanto a los espectros de  $^1\text{H}$ - y  $^{13}\text{C}$ -r.m.n. de **21**, es de destacar la desaparición de las señales correspondientes al grupo acetilo en la posición C-1 del compuesto **20** a  $\delta$  1.96 y 20.66 p.p.m., respectivamente.

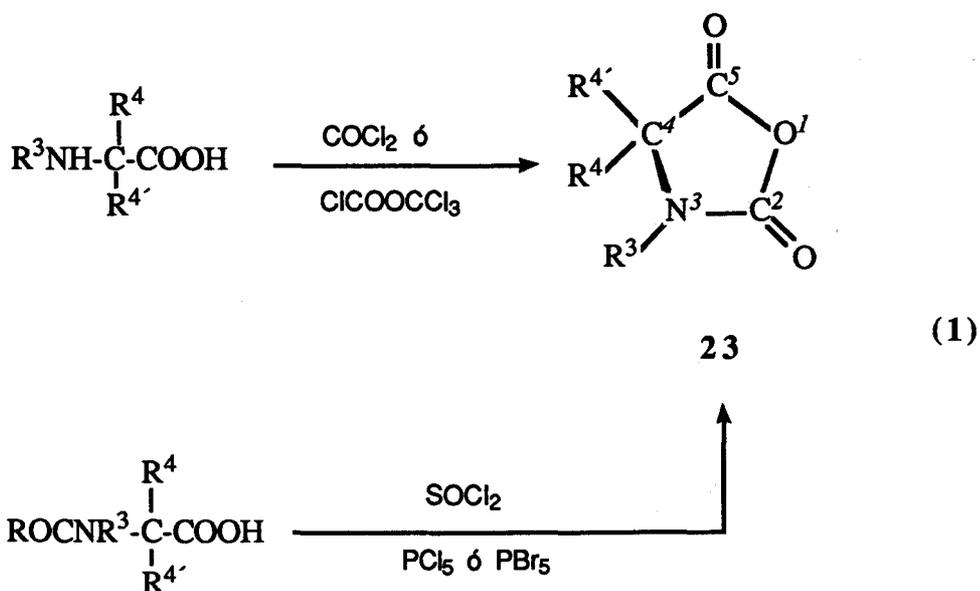
La lactona **22** se obtuvo por oxidación del compuesto **21** con dimetilsulfóxido y anhídrido acético<sup>30,31</sup> en condiciones anhidras, a temperatura ambiente durante la noche, con un rendimiento cuantitativo. Esta lactona es un sólido blanco cristalino, que cristalizó cuando se añadió una mezcla de agua-hielo al medio de reacción y se rascó en frío.

Se realizaron, al igual que en el caso de los productos anteriores, los espectros de infrarrojos, r.m.n. de protones, carbono-13 y masas del compuesto **22**. En el espectro de infrarrojos aparece una nueva banda a  $1750\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a las tensiones C-O del carbonilo de lactona. En los espectros de R.M.N. de protones ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) es de destacar que, debido a la desaparición del protón H-1, el protón H-2 aparece como un doblete a  $\delta$  4.83 p.p.m., en lugar de un doblete como ocurría con el caso del compuesto **21**; esto es debido a que ahora H-2 únicamente se acopla con H-3 y presenta  $J_{2,3}$  10.6 Hz. En el espectro de R.M.N. de carbono-13 ( $\text{CDCl}_3$ , 20.15 MHz) el carbono del carbonilo de lactona aparece a  $\delta$  165.8 p.p.m.. El espectro de masas del compuesto **22**, presentó un pico a una relación  $m/z$  349 que corresponde con la del ión molecular.

### **2.2.3.- Obtención del *N*-carboxianhidrido 29 y ensayos de polimerización.**

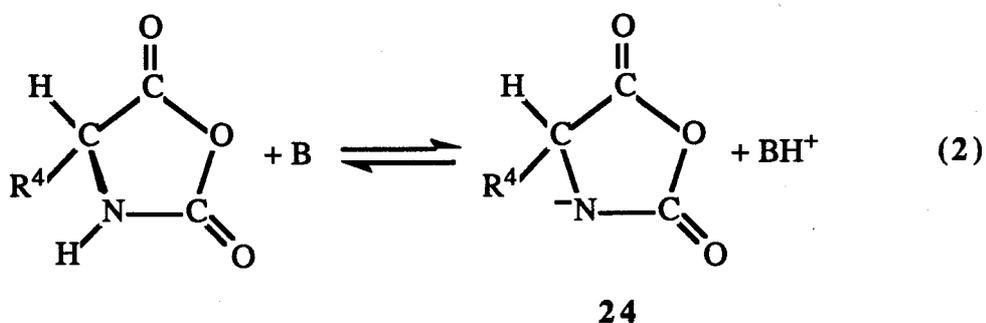
En el campo de la Química de Polímeros, un  $\alpha$ -aminoácido se define como un monómero del tipo A-B que conduce a la obtención de polipéptidos mediante reacciones de policondensación. Ahora bien, es indispensable la activación del grupo amino o del grupo carboxilo del aminoácido si se quieren obtener polipéptidos de elevado peso molecular. A este respecto, los *N*-carboxianhidridos (NCAs) de los  $\alpha$ -aminoácidos son compuestos muy importantes en Química de Péptidos porque han sido ampliamente utilizados para la preparación de poli( $\alpha$ -aminoácidos)<sup>32</sup> y péptidos<sup>33</sup> de elevado peso molecular sin peligro de racemización. Este procedimiento requiere la protección previa de los grupos funcionales de las cadenas laterales y no se puede aplicar a la síntesis de *w*-polipéptidos.

Leuchs et al.<sup>34</sup> sintetizaron NCAs de  $\alpha$ -aminoácidos (**23**) y fueron los primeros que demostraron la formación de un polipéptido mediante la polimerización de un NCA. Los NCAs de los  $\alpha$ -aminoácidos se sintetizan por tratamiento del correspondiente *N*-carboalcoxi derivado del  $\alpha$ -aminoácido con un reactivo clorante o por tratamiento del  $\alpha$ -aminoácido con fosgeno<sup>35</sup> (reacción 1).

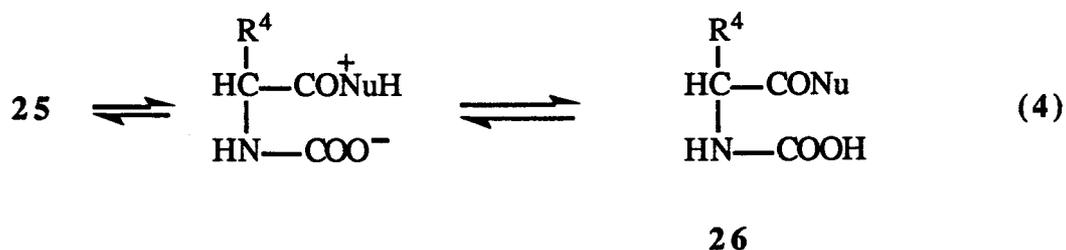
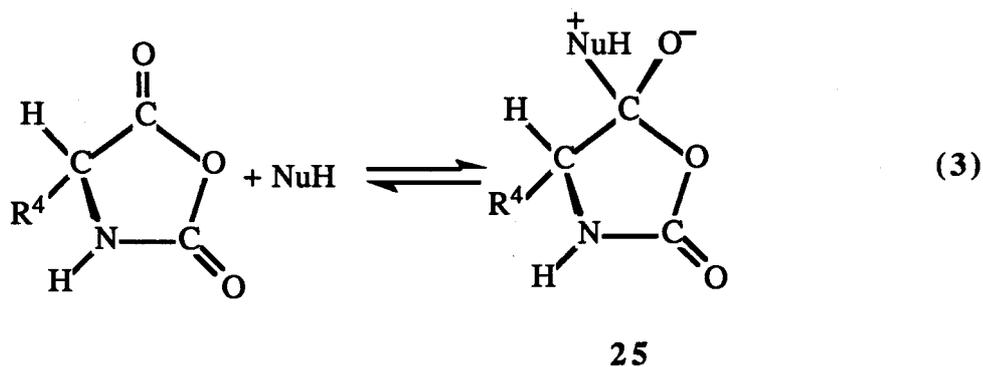


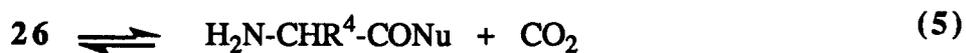
El método del fosgeno es simple y ha sido extensamente utilizado, obteniéndose los NCAs con buenos rendimientos. Sin embargo, recientemente se ha puesto a punto un procedimiento en un sólo paso para la síntesis de NCAs que es aún más simple y más seguro, a partir del cloroformiato de triclorometilo<sup>36</sup>.

El NCA de un  $\alpha$ -aminoácido es formalmente una 1,3-oxazolidina-2,5-diona, sustituida en 4. En el caso de los *N*-carboxianhidridos de los  $\alpha$ -aminoácidos comunes,  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4 = \text{H}$ . El anillo de oxazolidina-2,5-diona de **23** es electrofílico y por lo tanto reacciona con una base o un nucleófilo en las posiciones C-2, N-3 ó C-5. La transferencia de un protón (reacción **2**) a una base B da lugar a un NCA activado **24**. Para que la reacción (2) tenga lugar,  $\text{R}^3$  de **23** tiene que ser H. Esta reacción no tiene lugar con  $\alpha$ -aminoácidos *N*-sustituídos.



Los NCAs de los  $\alpha$ -aminoácidos y el nucleófilo forman el aducto **25**, de acuerdo con la reacción (3). El aducto se abre para dar el derivado del ácido carbámico **26**, de acuerdo con la reacción (4), y posteriormente se descarboxila para formar el derivado **27**, de acuerdo con la reacción (5).

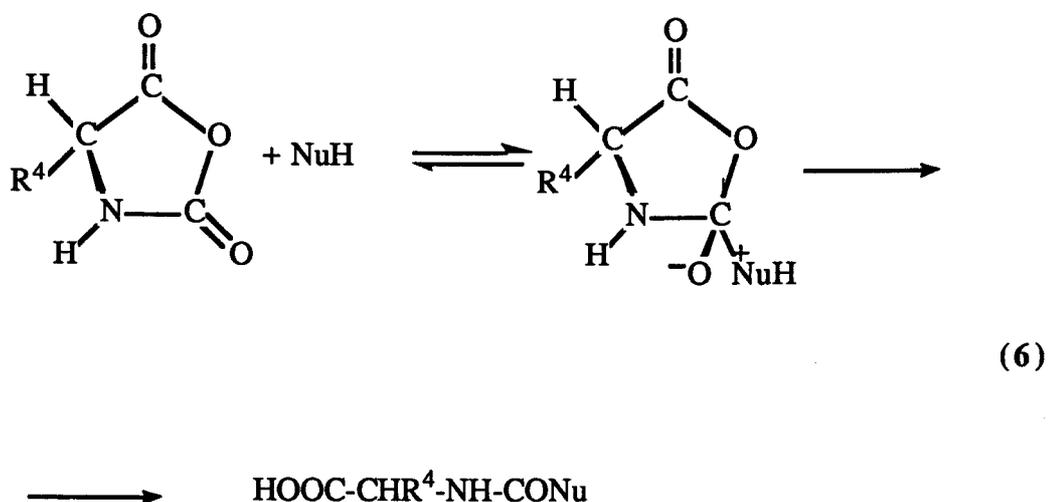




27

Para que las reacciones (3), (4) y (5) tengan lugar, el nucleófilo debe contener un protón, o al menos debería haber presente en el medio de reacción un donador de protones adecuado.

Cuando el nucleófilo reacciona con el NCA en la posición C-2, se forma el derivado ureídico 28 (reacción 6), en el cual no está implicada la pérdida de CO<sub>2</sub>.



28

Las reacciones (2), (3), (4) y (5) están íntimamente relacionadas con la iniciación de la reacción de polimerización. El mecanismo de la polimerización se determina por el tipo de la reacción de iniciación. Se han empleado como bases y como nucleófilos los metales alcalinos, amidas metálicas, alcóxidos

27

metálicos, carboxilatos metálicos (incluyendo los carbamatos) y las aminas. Estos compuestos pueden ser considerados como "iniciadores" en las reacciones de polimerización aunque es este precisamente el origen de la larga controversia existente acerca del mecanismo de la polimerización de los NCAs<sup>37</sup>. La reacción (6) se ha relacionado con la terminación de la reacción de polimerización.

Nosotros hemos preparado el NCA del ácido 2-amino-2-desoxi-3,4,5,6-tetra-*O*-metil-*D*-glucónico (29) a partir del clorhidrato del aminoácido 19 por tratamiento con cloroformiato de triclorometilo (T.C.F.) en tetrahidrofurano seco. Este procedimiento implica, en primer lugar, la descomposición del T.C.F. a temperatura moderada produciendo fosgeno; seguidamente el fosgeno reacciona con el aminoácido. Se ha demostrado que tal descomposición es necesaria para que la reacción de formación del NCA tenga lugar<sup>36</sup>. Recientemente se han publicado los resultados obtenidos en la preparación, con elevados rendimientos, de una serie de NCA de  $\alpha$ -aminoácidos utilizando el T.C.F. en presencia de carbón activo. Bajo estas condiciones, el T.C.F. se descompone instantáneamente para dar fosgeno, con lo cual los tiempos de reacción son mucho más cortos. El procedimiento es muy simple<sup>38</sup>: el aminoácido y el carbón activo se suspenden en tetrahidrofurano, se añade el T.C.F. y la mezcla se agita, a 55° C, hasta que el aminoácido se disuelve. En general, la reacción se completa al cabo de aproximadamente 30 minutos para todos los aminoácidos descritos. Cuando se da por terminada la reacción, el carbón activo se elimina mediante filtración a través de celita. El filtrado se concentra y generalmente el aceite residual que se obtiene cristaliza cuando se trata con éter de petróleo en frío.

En nuestro caso, para la obtención de **29** mantuvimos la reacción durante cuatro horas. Al cabo de este tiempo, se añadió diclorometano al medio de reacción y se procedió según el método general que acabamos de indicar. El NCA **29** cristalizó de una mezcla de tetrahidrofurano-éter de petróleo. Se obtuvo como un sólido blanco estable de p.f. 88-89° C. La estructura de **29** se asigna en base a sus datos espectrales (ver Parte Experimental).

Hemos realizado algunos ensayos de polimerización del NCA **29** utilizando como disolventes *N,N*-dimetilformamida y diclorometano. El primer ensayo de polimerización en *N,N*-dimetilformamida utilizando como catalizador trietilamina (ver Parte Experimental) ofreció un producto sólido al añadir éter etílico al medio de reacción, al cabo de dos días de reacción. El espectro de infrarrojos del compuesto obtenido mostró las bandas de absorción características de la función amida (1670 de amida I y 1510  $\text{cm}^{-1}$  de amida II). Por otro lado, el espectro de  $^{13}\text{C}$ -r.m.n. presenta diez bandas anchas, como era de esperar para este tipo de compuestos. Los estudios estructurales del supuesto polímero se están realizando en la actualidad en el Departamento de Ingeniería Química de la Universidad Politécnica de Cataluña.

### **3.- PARTE EXPERIMENTAL**

### 3.- PARTE EXPERIMENTAL

#### 3.1.- Métodos generales

Los puntos de fusión se determinaron en aparatos Electrotermal, están sin corregir y se refieren a muestras secadas sobre cloruro de calcio O pentóxido de fósforo a vacío, en desecador, o en pistola de desecación a temperatura no superior a 60°C.

Las evaporaciones de disolventes se efectuaron a temperaturas inferiores a 60°C a presión reducida (0.1 a 20 mm de Hg).

Las rotaciones ópticas se midieron en un polarímetro automático Perkin-Elmer 241 MC, empleando luz amarilla de sodio ( $\lambda = 5890 \text{ \AA}$ ). La notación empleada para el poder rotatorio específico, a la longitud de onda señalada, es  $[\alpha]_D^t$ .

Las sustancias descritas en la literatura que han sido obtenidas en esa Tesis por otros procedimientos se han caracterizado por su punto de fusión,  $[\alpha]_D^t$  y espectro de infrarrojos.

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

Esta técnica se empleó como método analítico cualitativo empleando cromatoplasas comerciales (Merck, 60F<sub>254</sub>) sobre láminas de aluminio (0.2 mm de espesor) o sobre vidrio (0.25 mm de espesor). Como reveladores se han usado luz

ultravioleta, yodo y ácido sulfúrico al 50% con posterior calentamiento. Las sustancias que absorben en el ultravioleta se detectaron por exposición a una fuente de dicha luz de longitud de onda 254 nm. Los eluyentes empleados se indican en cada caso.

### Cromatografía en columna.

Se empleó gel de sílice Merck, 60 (230 a 400 mesh) usando la técnica "flash chromatography". El eluyente empleado se indica en cada caso.

### Espectros de absorción en el infrarrojo (I.R.).

Se registraron en un espectrofotómetro Michelson 100 FT-IR. Los espectros de muestras sólidas se registraron en pastillas de bromuro potásico seco Merck para espectroscopía. Los espectros en disolución se realizaron en cloroformo, usándose concentraciones de 0.01 a 0.04M. Se usaron las siguientes abreviaturas para indicar la intensidad de las bandas: mF (muy fuerte), F (fuerte), M (media) y D (débil).

### Espectros de r.m.n. de protones.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protones se han registrado en espectrómetros Bruker WP-80-SY (80 MHz), Varian XL-200 (200 MHz), Bruker AMX-500 (500 MHz), en disolución de deuterocloroformo, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub> u óxido de deuterio. Se utilizó tetrametilsilano como referencia interna, usándose para el desplazamiento químico el parámetro  $\delta$  (p.p.m.). La multiplicidad de las señales se indica

mediante las abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (tripleto), q (cuartete), dd (doble doblete), dt (doble tripleto), dq (doble cuartete) y m (multiplete). La interpretación de los espectros de protones se facilitó empleando las técnicas siguientes:

- a) Doble resonancia: técnica de desacoplamiento spín-spín.
- b) Intercambio isotópico con óxido de deuterio.
- c) Espectros bidimensionales (COSY homonuclear).

### Espectros de r.m.n. de carbono-13.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de carbono-13 se han registrado en espectrómetros Bruker WP-80-SY (20.15 MHz) y Bruker AMX-500 (125 MHz), en disolución de deuterocloroformo, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub> u óxido de deuterio. Como referencia interna se utilizó tetrametilsilano, usándose para el desplazamiento químico el parámetro  $\delta$  (p.p.m.). Las constantes de acoplamiento ( $J$ ) se expresan en hercios (Hz). La interpretación de los espectros se facilitó empleando las técnicas siguientes:

- a) D.E.P.T. (Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer). La longitud de pulsos utilizada, se ha elegido de forma que los carbonos primarios y terciarios aparecen con fase positiva y los secundarios con fase negativa. Los cuaternarios no aparecen.
- b) Espectros bidimensionales (HETCOR <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C).

### Espectros de masas.

Los espectros de masas (M.S.) se efectuaron en un espectrómetro Kratos MS-80-RFA, utilizando la técnica de impacto electrónico (E.I.) e ionización química (C.I.). A algunos compuestos se les han realizado espectros de alta resolución (H.R.).

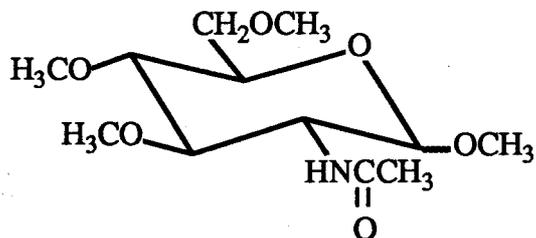
### **3.2.- Productos comerciales**

Se emplearon los siguientes:

- Clorhidrato de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa (Fluka).
- 2-Acetamido-2-desoxi-D-glucosa (Fluka).
- 18-Crown-6 (Aldrich).
- Carbonato de di-*terc*-butoxicarbonilo (Fluka).
- Clorocromato de piridinio (Aldrich).
- Hidrazina anhidra (Aldrich).
- Yoduro de metilo (Merck)
- Cloroformiato de triclorometilo (Fluka).
- Anhídrido ftálico (Panreac).

### 3.3.- Productos previos

#### 3.3.1.- Metil 2-acetamido-2-desoxi-3,4,6-tri-O-metil- $\alpha,\beta$ -D-glucopiranosido (13).



**Método A:** Se siguió el procedimiento de T. White<sup>20</sup> ligeramente modificado según se indica a continuación:

En un matraz de dos litros de capacidad provisto de tres bocas, se preparó una suspensión de la 2-acetamido-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa (12, 12 g) en agua (25 mL). La mezcla se agitó vigorosamente (agitación mecánica) y se calentó a baño María a 55° C. A continuación, se añadió rápidamente una disolución de sulfato de metilo (37.5 mL) en tetracloruro de carbono (50 mL), seguida por una disolución de hidróxido sódico al 60% (162.5 mL) a una velocidad de una gota cada dos segundos durante los primeros cinco minutos, una gota por segundo durante los siguientes cinco minutos y tres gotas por segundo hasta completar la adición. La temperatura del baño se elevó entonces a 75° C y se añadió otra porción de sulfato de metilo (56.5 mL) (tres gotas por segundo). Cuando se completó la adición, la temperatura del baño se elevó a 100° C y se mantuvo la agitación durante media hora más. A la mezcla de reacción enfriada se le añadió cloroformo (300 mL), se calentó a reflujo durante 20 minutos y posteriormente se filtró en caliente. El filtrado acuoso y el sulfato sódico formado se calentaron a reflujo durante media

hora con cloroformo (200 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a sequedad. El residuo aceitoso obtenido se disolvió en acetato de etilo y se enfrió, con lo cual se separó una masa de cristales que se filtró y secó (5.2 g, 40%). El análisis cromatográfico del sólido obtenido (c.c.f., cloroformo-metanol, 20:1) indicó la presencia de varios componentes, uno de ellos mayoritario ( $R_f$  0.35). Cristalizaciones fraccionadas de acetato de etilo permiten obtener el anómero  $\beta$  (componente mayoritario) puro, p.f.  $192^\circ$  C (Lit.<sup>20</sup>  $192^\circ$  C, de acetato de etilo).

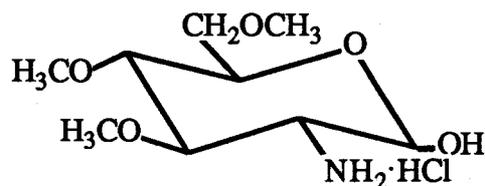
A pesar de que T. White<sup>20</sup> describe un rendimiento del 85% en la obtención del anómero  $\beta$ , en nuestras manos esta reacción no superó un rendimiento del 40% de la mezcla de anómeros. Para la preparación del clorhidrato **14** nosotros hemos partido de la mezcla de anómeros **13** obtenida en la primera cristalización de acetato de etilo, es decir, del producto bruto de reacción.

Método B: Se siguió el procedimiento descrito por M. Bessodes<sup>21</sup> aplicado a otros azúcares, obteniéndose los siguientes resultados:

A una disolución de 2-acetamido-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa (**12**, 12 g) en *N,N*-dimetilformamida seca (200 mL) enfriada exteriormente con un baño de hielo, se añadió hidróxido potásico (27 g) recientemente pulverizado. A continuación, se añadió lentamente yoduro de metilo (27 mL) y 18-Crown-6 (540 mg). La suspensión resultante se agitó enérgicamente durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (200 mL) y se filtró sobre un lecho de celita. El filtrado se concentró a sequedad, primero a  $40^\circ$  C y 15 mm de Hg de presión y

posteriormente a 0.1 mm de Hg de presión. El residuo semisólido obtenido se trató con diclorometano (300 mL), y la disolución diclorometánica se lavó con agua (30 mL). Se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad. El residuo así obtenido se disolvió en acetato de etilo caliente dando lugar a la cristalización en masa de **13** (6.5 g, 50%). La c.c.f. (cloroformo-metanol, 20:1) de este sólido indicó que se trataba de la mezcla de los correspondientes anómeros aunque en distinta proporción de la que se obtiene cuando se utiliza el método A.

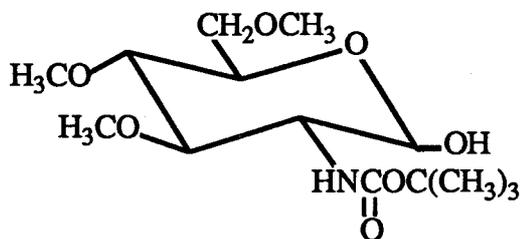
**3.3.2.- Clorhidrato de la 2-amino-2-desoxi-3,4,6-tri-O-metil-D-glucosa<sup>20</sup> (14).**



Una muestra del compuesto 13 (11.75 g) en una disolución de ácido clorhídrico 4N (400 mL) se calentó durante dos horas a reflujo. La disolución ligeramente coloreada se concentró a sequedad y el residuo resultante se trató con una mezcla de metanol-éter etílico, 1:2 (300 mL). El sólido blanco obtenido (8.7 g, 80%) presentó p.f. 210° C (descomposición) [Lit.<sup>20</sup> 210° C (dec.) recristalizado de etanol del 75%]. El compuesto 14 así obtenido pudo ser utilizado como producto de partida en las síntesis posteriores sin necesidad de ser recristalizado previamente.

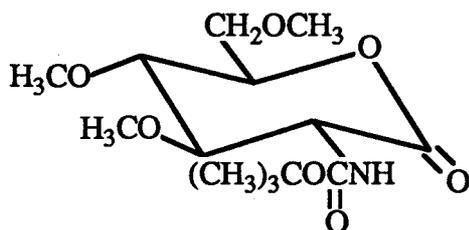
### 3.4.- Nuevas investigaciones

#### 3.4.1.-2-Desoxi-2-(*terc*-butoxicarbonil) amino-3,4,6-tri-*O*-metil- $\alpha,\beta$ -D-glucopiranososa (15).



A una suspensión del clorhidrato de la 2-amino-2-desoxi-3,4,6-tri-*O*-metil-*D*-glucosa (14, 0.5 g, 1.8 mmol) en cloroformo (7 mL) conteniendo trietilamina (0.25 mL, 1.89 mmol) se añadió carbonato de di-*terc*-butoxicarbonilo (0.41 g, 1.89 mmol) y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 24 horas. Al cabo de este tiempo se dio por terminada la reacción, se diluyó con cloroformo y se lavó con agua. La fase clorofórmica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a sequedad, obteniéndose un sólido que se recrystalizó de metanol-agua (0.52 g, 90%); p.f. 150-151° C.  $[\alpha]_D^{22} +81^\circ$  (*c* 1, cloroformo);  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  3336 F (OH asociado), 1698 mF (NH-CO-O) y 1246 F  $\text{cm}^{-1}$  (C-N);  $^1\text{H-r.m.n.}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 80 MHz):  $\delta$  5.15 (d, 1H,  $J_{1,2}$  3.2 Hz, H-1 del anómero  $\alpha$ ), 4.85 (d, 1H,  $J_{1,2}$  9.2 Hz, H-1 del anómero  $\beta$ ) y 1.45 p.p.m. (s, 18H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$  de la mezcla de anómeros);  $^{13}\text{C-r.m.n.}$  anómero  $\alpha$  ( $\text{CDCl}_3$ , 20.15 MHz):  $\delta$  92.38 (C-1), 54.88 (C-2), 82.50 (C-3), 80.09 (C-4), 75.41 (C-5), 77.00 (C-6), 155.75 (C=O), 60.09, 59.01 (3  $\text{OCH}_3$ ) y 28.35 p.p.m. ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ );  $m/z$  322 (M+H)+.

**3.4.2.- 2-Desoxi-2-(*terc*-butoxicarbonil) amino-3,4,6-tri-*O*-metil-D-glucono-1,5-lactona (16).**

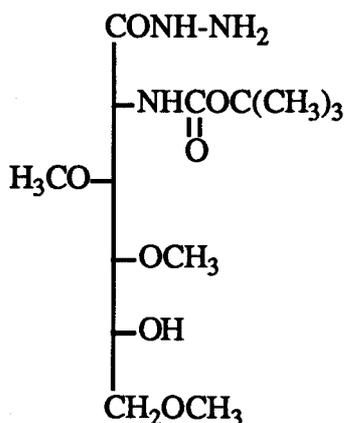


Una disolución de la 2-desoxi-2-(*terc*-butoxicarbonil)amino-3,4,6-tri-*O*-metil- $\alpha,\beta$ -D-glucopiranososa (15, 0.63 g, 1.97 mmol) en diclorometano seco (10 mL) se agitó durante varios minutos con tamiz molecular 3A ( 5.91 g). A continuación se añadió clorocromato de piridinio (2.12 g, 9.85 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente y en la oscuridad durante 5 horas. Al cabo de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con éter etílico y se filtró a través de un filtro que contenía una mezcla de silicagel-sulfato de calcio, 9:1 (silicagel G, Merck Darmstadt). La disolución obtenida se concentró a sequedad para dar el compuesto del título como un aceite incoloro cromatográficamente puro (0.53 g, 85%),  $[\alpha]_D^{22} +66^\circ$  (*c* 1.56, diclorometano);  $\nu_{\max}^{\text{film}}$  1760 F (C=O de lactona) y 1167  $\text{cm}^{-1}$  (C-O de lactona);  $^{13}\text{C}$ -r.m.n. ( $\text{CDCl}_3$ , 20.15 MHz);  $\delta$  168.92 (C-1), 56.03 (C-2), 78.58 (C-3/4), 82.10 (C-5), 70.82 (C-6), 59.17, 59.56, 59.98 (3 OCH<sub>3</sub>), 28.18 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 155.47 (NCOO) y 80.46 p.p.m. (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

HRMS Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>7</sub>: 319.1630.

Encontrado: 319.1648.

**3.4.3.- 2-Desoxi-2-(*terc*-butoxicarbonil) amino-3,4,6-tri-*O*-metil-D-gluconohidrazida (17).**

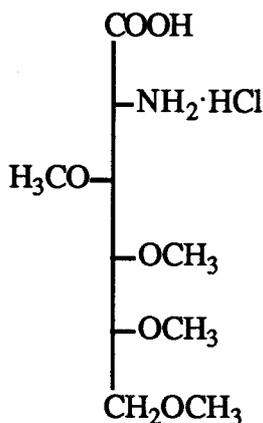


Una disolución de la lactona **16** (0.54 g, 1.7 mmol) en metanol (9 mL) se agitó con hidrazina (0.27 mL, 6.8 mmol) durante 24 horas a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, la disolución se concentró a un tercio de su volumen original, se enfrió a aproximadamente 0° C y se añadió éter etílico gota a gota hasta turbidez. Cuando se rascó la mezcla fría, se separó un sólido blanco esponjoso (0.55 g, 92%); p.f. 104-105° C (recristalizado de metanol),  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -88^\circ$  (c 1, diclorometano);  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  3200 M (N-H de hidrazida), 1670 mF (C=O amida I de hidrazida) y 1530 mF cm<sup>-1</sup> (N-C=O amida II de hidrazida); <sup>13</sup>C-r.m.n. (CDCl<sub>3</sub>, 20.15 MHz): δ 171.88 (C-1), 53.95 (C-2), 81.24 (C-3), 80.32 (C-4), 73.23 (C-5), 73.42 (C-6), 155.77 (N-COO), 58.91, 59.94, 60.15 (3 OCH<sub>3</sub>) y 28.35 p.p.m. (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); m/z 352 (M+H)<sup>+</sup>.

#### **3.4.4.- Intentos de obtención del hidrobromuro de la acil azida (18)**

A una disolución de la hidrazida 17 (0.2 g, 0.5 mmol) en una mezcla de ácido clorhídrico 0.5N y de ácido acético (0.19 mL), enfriado a  $-10^{\circ}$  C se le añadió una disolución de nitrito sódico (0.04 g, 0.65 mmol) en agua (0.8 mL). La mezcla se mantuvo a  $-10^{\circ}$  C durante cinco minutos y al cabo de este tiempo se le añadió éter etílico frío (20 mL). La c.c.f. (eluyente: diclorometano) de la fase orgánica indicó la formación de varios productos, de los cuales, uno de ellos fue mayoritario ( $R_f$  0.8). Este producto presentó la misma movilidad cromatográfica que la de la muestra auténtica de la lactona 16. Cuando se utilizó como revelador ácido sulfúrico al 50% también se observó que ambas manchas presentaron la misma coloración anaranjada intensa, lo que por otro lado, se había encontrado como propiedad característica de la lactona 16.

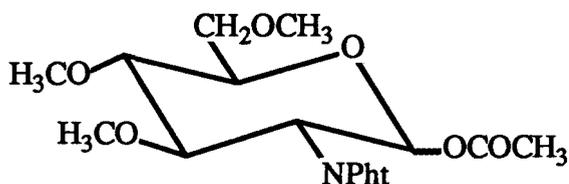
**3.4.5.- Clorhidrato del ácido 2-amino-2-desoxi-3,4,5,6-tetra-O-metil-D-glucónico  
(19)**



A una disolución de la lactona **16** (0.57 g, 1.78 mmol) en tetrahidrofurano seco (12 mL) se añadió hidróxido de potasio (0.4 g, 7.13 mmol) recientemente pulverizado, 18-Crown-6 (0.05 g, 0.19 mmol) y yodometano (0.4 mL, 6.28 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y al cabo de este tiempo se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase acuosa se llevó a pH ligeramente ácido (pH 4-5) por adición de ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con cloroformo. Los extractos orgánicos se evaporaron a sequedad, obteniéndose un residuo aceitoso amarillento (400 mg). Este residuo se disolvió en acetato de etilo (4 mL) y se añadió una disolución de acetato de etilo saturada de cloruro de hidrógeno (4 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, con lo que se separó el compuesto del título como un sólido blanco (0.25 g, 48.7%); p.f. 178-180° C,  $[\alpha]_D^{22} 0^\circ$  (c 1, metanol);  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  1622 D (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>) y 1737 M cm<sup>-1</sup> (COO<sup>-</sup>); <sup>13</sup>C-r.m.n. (dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>, 20.15 MHz):  $\delta$  169.02 (C-1), 53.25 (C-2),

79.91, 79.19 y 78.92 (C-3/5), 69.89 (C-6), 60.19, 59.55, 58.21  
y 56.69 p.p.m. (4 OCH<sub>3</sub>); m/z 252 (M+H)<sup>+</sup>.

**3.4.6.- 1-*O*-Acetil-2-desoxi-2-(ftaloil)amino-3,4,6-tri-*O*-metil- $\alpha,\beta$ -*D*-glucopiranososa (20).**



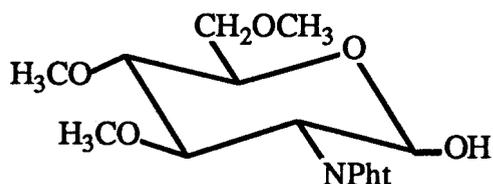
A una suspensión del clorhidrato de la 2-amino-2-desoxi-3,4,6-tri-*O*-metil-*D*-glucosa (14, 0.25 g, 1 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1.4 mL) se añadió trietilamina (0.35 mL, 2.5 mmol) y anhídrido ftálico (0.22 g, 1.5 mmol) y la mezcla se agitó durante media hora a temperatura ambiente. Posteriormente se calentó a 70° C durante 15 minutos. Pasado este tiempo, se añadió rápidamente acetato de sodio anhidro (0.20 g, 1.5 mmol) y anhídrido acético (0.38 mL, 4 mmol) y la mezcla se agitó durante 4-5 horas a 100° C. La disolución oscura obtenida se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, después de lo cual, se añadió sobre una mezcla de agua-hielo (20 mL). Se separó una masa oscura gomosa que se trató con diclorometano (50 mL). La disolución resultante se lavó sucesivamente con agua, disolución de bicarbonato sódico al 10% y agua. Se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El análisis cromatográfico (c.c.f., eluyente: éter etílico-éter de petróleo, 2:1) del residuo siruposo obtenido indicó la presencia de un producto mayoritario ( $R_f$  0.35). Este compuesto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ("flash chromatography") utilizando como eluyente una mezcla de éter etílico-éter de petróleo en la proporción 2:1. Se obtuvo un aceite ligeramente amarillento y cromatográficamente puro

(0.37 g, 95.7%), que se identificó como el compuesto del título,  $[\alpha]_D^{22} +94.4^\circ$  (c 1, diclorometano);  $\nu_{\max}^{\text{film}}$  1717  $\text{mF}$  (C=O), 1240  $\text{M}$  (OCOCH<sub>3</sub>) y 722  $\text{M cm}^{-1}$  (aromático); <sup>1</sup>H-r.m.n. (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): Anómero β: δ 7.90-7.70 (m, 4H, aromático), 6.26 (d, 1H,  $J_{1,2}$  8.2 Hz, H-1), 3.57, 3.44 y 3.42 (s, 3H, 3 OCH<sub>3</sub>) y 1.96 p.p.m. (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-r.m.n. (CDCl<sub>3</sub>, 20.15 MHz): Anómero β: δ 167.94 (C=O de ftalimido), 133.95, 131.48 y 123.34 (aromático), 91.24 (C-1), 54.53 (C-2), 81.18 (C-3), 76.15 (C-4), 73.60 (C-5), 70.68 (C-6), 60.10, 59.50 y 59.04 (3 OCH<sub>3</sub>) y 20.66 p.p.m. (OCOCH<sub>3</sub>).

HRMS Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>8</sub>: 393.1423.

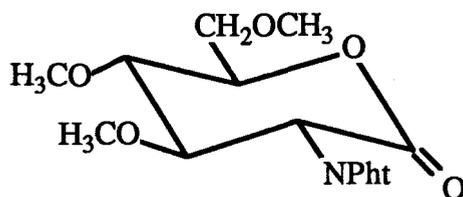
Encontrado: 393.1436.

**3.4.7.- 2-Desoxi-2-(ftaloil)amino-3,4,6-tri-O-metil- $\alpha,\beta$ -D-glucopiranososa (21).**



Una disolución del acetil derivado **20** (0.39 g, 1 mmol) en metanol seco (5 mL) se trató con una disolución de metóxido sódico 0.2M (0.15 mL) durante media hora a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, la disolución se neutralizó con Amberlita IR-120 (H<sup>+</sup>) y posteriormente se llevó a sequedad, obteniéndose el compuesto del título (0.33 g), el cual se purificó mediante "flash chromatography", utilizando como eluyente: éter etílico-éter de petróleo, 4:1. El compuesto **21** se obtuvo como un sólido blanco cristalino (0.24 g, 67.5%); p.f. 139-140<sup>o</sup> C,  $[\alpha]_D^{22} +107.7^{\circ}$  (c 0.54, diclorometano);  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  3443 M (OH), 1773 M (C=O amida I), 1712 mF (N-C=O amida II) y 722 M cm<sup>-1</sup> (aromático); <sup>1</sup>H-r.m.n. (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): Anómero  $\beta$ :  $\delta$  7.90-7.70 (m, 4H, aromático), 5.27 (d, 1H,  $J_{1,2}$  8.4 Hz, H-1), 4.03 (dd, 1H,  $J_{2,3}$  11.0 Hz, H-2), 4.17 (dd, 1H,  $J_{3,4}$  8.8 Hz, H-3), 3.53, 3.40 y 3.38 p.p.m. (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); Anómero  $\alpha$ :  $\delta$  5.29 (d, 1H,  $J_{1,2}$  3.4 Hz, H-1), 4.36 (dd, 1H,  $J_{2,3}$  11.5 Hz, H-2) y 4.50 p.p.m. (dd, 1H,  $J_{3,4}$  8.8 Hz, H-3); <sup>13</sup>C-r.m.n. (CDCl<sub>3</sub>, 20.15 MHz): Anómero  $\beta$ :  $\delta$  168.42 (C=O ftalimido), 134.13, 131.95 y 123.48 (aromático), 93.17 (C-1), 57.55 (C-2), 80.81 (C-3), 80.46 (C-4), 75.01 (C-5), 71.54 (C-6), 60.16, 59.75 y 59.20 p.p.m. (3 OCH<sub>3</sub>); m/z 334 (M-OH)<sup>+</sup>.

**3.4.8.- 2-Desoxi-2-(ftaloil)amino-3,4,6-tri-O-metil-D-glucono-1,5-lactona (22).**



Una disolución del compuesto **21** (0.5 g, 1.4 mmol) en una mezcla de dimetilsulfóxido-anhídrido acético 1:1 (8.4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Al cabo de este tiempo se añadió una mezcla de agua-hielo (25 mL) al medio de reacción con lo cual se separó un aceite pesado. Después de rascar el aceite sobre las paredes del matraz, en frío, se separó un sólido blanco que se filtró y lavó abundantemente con agua y se obtuvo la lactona del título (0.47 g, 95.6%), que se recristalizó de etanol; p.f. 135-136° C,  $[\alpha]_D^{22} +10.4^\circ$  (c 1, diclorometano);  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  1750 mF (C=O lactona), 1720 mF (N-C=O amida II) y 722 cm<sup>-1</sup> (aromático); <sup>1</sup>H-r.m.n. (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 7.90-7.70 (m, 4H, aromático), 4.83 (d, 1H,  $J_{2,3}$  10.6 Hz, H-2), 4.29 (dt, 1H,  $J_{5,6}$  8.8, H-5), 4.09 (dd, 1H,  $J_{3,4}$  10.5 Hz, H-3), 3.74 (t, 1H,  $J_{4,5}$  9, H-4), 3.70 (dd, 1H, H-6), 3.66 (dd, 1H, H-6'), 3.57, 3.41 y 3.40 p.p.m. (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-r.m.n. (CDCl<sub>3</sub>, 20.15 MHz): δ 167.00 (C=O de ftalimido), 165.80 (C-1), 134.24, 131.59 y 123.48 (aromático), 52.81 (C-2), 79.20, 79.02 y 78.59 (C-3/5) y 70.52 p.p.m. (C-6).

HRMS Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>7</sub>: 349.1161.

Encontrado: 349.1177.

### **3.4.9.- Intentos de apertura de la lactona 22.**

#### **Ensayo A.**

A una suspensión de la lactona **22** (0.1 g, 0.28 mmol) en tetrahidrofurano seco (4 mL) se añadieron hidróxido potásico (0.09 g, 1.72 mmol) recientemente pulverizado, yoduro de metilo (0.1 mL, 2.24 mmol) y 18-Crown-6 (1 mg). La mezcla se agitó en la oscuridad y la reacción se siguió mediante c.c.f. utilizando como eluyente éter etílico y como reveladores ácido sulfúrico al 50% y una disolución de verde de bromocresol en etanol / hidróxido sódico. Al cabo de 3 1/2 horas se comprobó que el producto de partida **22** ( $R_f$  1) había desaparecido, y se observó la presencia de otros productos de  $R_f$  0, con lo cual se dio por terminada la reacción. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a sequedad obteniéndose un residuo sólido (0.02 g). El análisis cromatográfico (c.c.f., eluyente: éter etílico) de este sólido indicó que se trataba de una mezcla de tres productos de  $R_f$  comprendidos entre 0.2 y 0.5.

La fase acuosa se llevó a pH ligeramente ácido (pH 4-5) por adición de ácido clorhídrico concentrado y se extrajo exhaustivamente con cloroformo. La c.c.f. (cloroformo-metanol, 10:1) del extracto clorofórmico mostró la presencia de varios productos que presentaban una baja movilidad cromatográfica ( $R_f$  entre 0 y 0.2) y coloración amarilla cuando se utilizó como revelador verde de bromocresol.

Los intentos de aislamiento y purificación de estos productos no tuvieron éxito.

### Ensayo B.

Con objeto de caracterizar algunos de los productos que se forman en la reacción de apertura de la lactona **22**, según se ha indicado en el ensayo A, se aumentó la escala de la reacción a 0.5 g de producto de partida. La reacción se siguió mediante c.c.f. y se utilizó como eluyente acetato de etilo-hexano, 5:1. En este caso, y con respecto al ensayo A, se introdujeron algunas modificaciones durante el "work up".

La reacción también se dio por finalizada al cabo de 3 1/2 horas, se diluyó con diclorometano y se lavó con muy pequeña cantidad de agua. La c.c.f. de la fase orgánica indicó la presencia de dos productos mayoritarios de R<sub>f</sub> 0.2 y 0.4. La fase orgánica se concentró a sequedad y el residuo obtenido (0.2 g) se sometió nuevamente a las condiciones de metilación empleando un fuerte exceso de yoduro de metilo y un tiempo más largo de reacción. Se procedió al "work up" en la forma habitual y se obtuvo un residuo que al ser tratado con acetato de etilo dio lugar a la separación de un sólido blanco de p.f. 250° C (descomposición). Este sólido fue soluble en diclorometano pero la c.c.f. (acetato de etilo-hexano, 5:1) sugirió que se trataba de una sal inorgánica ya que no presentaba movilidad cromatográfica incluso cuando se utilizaron mezclas de disolventes polares, ni quemaba con ácido sulfúrico al 50%. El análisis cromatográfico de las aguas madres de acetato de etilo mostró de nuevo la presencia de los dos productos de partida inalterados (R<sub>f</sub> 0.2 y 0.4).

Una vez acidulada la fase acuosa y extraída con cloroformo, la c.c.f. de la fase orgánica indicó la presencia de varios productos muy polares que no pudieron ser aislados.

### Ensayo C.

Partimos de 0.5 g de la lactona **22**, se utilizó mayor exceso de yoduro de metilo y se prolongó el tiempo de reacción hasta 24 horas. Se añadió agua al medio de reacción y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Posteriormente se añadió ácido clorhídrico concentrado hasta pH ligeramente ácido, con lo cual, la disolución cambió de color, alcanzando fuerte coloración anaranjada. La mezcla se extrajo con cloroformo y las c.c.f. de los extractos clorofórmicos indicaron la presencia de una mezcla compleja de productos.

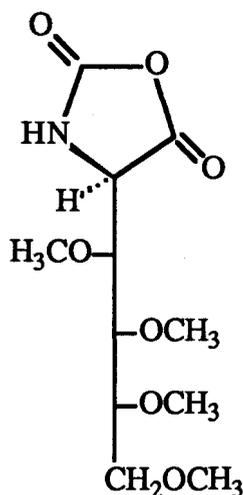
### Ensayo D.

Se partió de 0.5 g de la lactona **22** y se utilizaron las cantidades de reactivos indicadas en los ensayos A y B, siendo el tiempo de reacción en este caso de 12 horas, bajo atmósfera de Argon y en la oscuridad. Pasado este tiempo la suspensión en tetrahidrofurano se filtró y el sólido obtenido se lavó abundantemente con cloroformo. Los extractos clorofórmicos y el filtrado de tetrahidrofurano se reunieron y se concentraron a sequedad obteniéndose un residuo aceitoso (0.2 g). La c.c.f. (acetato de etilo-éter de petróleo, 1:1) de este sólido indicó que estaba formado por tres componentes, uno de ellos mayoritario ( $R_f$  0.4). Este producto se aisló mediante "flash chromatography" (0.04 g) y su espectro de  $^1\text{H}$ -r.m.n. indicó la presencia de NH, lo cual sugiere que el grupo ftalimido protector se había alterado.

El sólido obtenido en la filtración inicial de tetrahidrofurano se trató con metanol y el filtrado se evaporó a sequedad obteniéndose un sólido que pesó 2.0 g. Este sólido se

disolvió en cloroformo y se lavó con agua. Cuando se analizó la fase orgánica mediante c.c.f. no se observó la presencia de ningún compuesto orgánico. Las aguas de lavado se acidularon hasta pH ligeramente ácido por adición de ácido clorhídrico concentrado y se extrajeron con cloroformo. La disolución clorofórmica evaporada ofreció un residuo semisólido cuya c.c.f. (cloroformo-metanol, 5:1) indicó que se trataba de una mezcla compleja de productos.

3.4.10.- 4-D-*Arabino*-tetrametoxibutil-1,3-oxazolidina-2,5-diona (29).



A una suspensión del clorhidrato **19** (0.26 g, 0.93 mmol) en tetrahidrofurano seco (14 mL) se añadieron cloroformiato de triclorometilo (0.14 mL, 1.28 mmol) (40% de exceso) y carbón activo (aproximadamente 3 mg). La mezcla se calentó a 55° C con agitación durante 4 horas. Después de este tiempo, la reacción se dió por terminada, se dejó enfriar hasta que alcanzó la temperatura ambiente, se diluyó con tetrahidrofurano seco y se filtró a través de celita. La disolución incolora resultante se concentró a sequedad obteniéndose un residuo semisólido que cristalizó al ser coevaporado con éter de petróleo y posteriormente tratado con el mismo disolvente en frío. El sólido blanco obtenido se separó por filtración (0.24 g, 95%), p.f. 88-89° C,  $[\alpha]_D^{22}$  6.6° (c 0.5, cloroformo);  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  1856 F, 1797 mF (C=O de anhídrido) y 920 mF cm<sup>-1</sup> (C-O-C de anhídrido); <sup>13</sup>C-r.m.n. ( CDCl<sub>3</sub>, 20.15 MHz):  $\delta$  170.00 (C-5), 152.18 (C-2), 80.05 (C-1'/'3'), 70.50 (C-

4'), 60.53, 59.54 y 59.08 (4 OCH<sub>3</sub>), y 58.70 p.p.m. (C-4); m/z 278 (M+H)<sup>+</sup>.

### **3.4.11.- Ensayo de polimerización del NCA 29.**

Una muestra del NCA 29 (0.23 g, 0.83 mmol) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida seca (0.5 mL) y se añadió trietilamina (0.03 mL). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante dos días. Transcurrido este tiempo, se añadió éter etílico (10 mL) con lo cual se separó un sólido gomoso. Se decantaron las aguas madres (*N,N*-dimetilformamida-éter etílico) y el residuo semisólido se trató con éter etílico, enfriando exteriormente el matraz con un baño de hielo-sal (-5° C), dando lugar a la separación de un sólido blanco, amorfo que presentó un amplio punto de fusión (90-184° C, y a partir de esta temperatura comenzó a descomponerse). El espectro de infrarrojos de este sólido mostró las bandas de absorción características de la función amida (1670 de amida I y 1510 cm<sup>-1</sup> de amida II; ver Sección 6).

El espectro de <sup>13</sup>C-r.m.n. ( CDCl<sub>3</sub>, 20.15 MHz) presentó diez señales anchas, que se asignan como se indica a continuación :  
δ 170.18 (C=O de amida), 53.40 (C-2), 81.07 y 80.09 (C-3/5), 71.02 (C-6), 60.73, 60.16, 58.94 y 57.43 p.p.m. (4 OCH<sub>3</sub>).

## **4.- CONCLUSIONES**

#### 4.- CONCLUSIONES

##### Primera:

Se ha obtenido el clorhidrato del ácido 2-amino-2-desoxi-3,4,5,6-tetra-*O*-metil-**D**-glucónico (19) a partir del clorhidrato de la 2-amino-2-desoxi-**D**-glucosa (11) que es un producto comercial fácilmente asequible, resultante de la hidrólisis del polisacárido natural quitina.

##### Segunda:

El clorhidrato de la 2-amino-2-desoxi-**D**-glucosa se ha transformado en el metil 2-acetamido-2-desoxi-3,4,6-tri-*O*-metil- $\alpha,\beta$ -**D**-glucopiranosido (13) que es un producto clave en la preparación de 19. Se describe un nuevo procedimiento para la obtención de 13 bajo condiciones anhidras con un rendimiento del 50%. Este método presenta las siguientes ventajas: a) Permite obtener 13 con un rendimiento superior al observado cuando se sigue el procedimiento habitual; b) la manipulación del medio de reacción es mucho más simple que en el caso del método descrito en la literatura.

##### Tercera:

El clorhidrato de la 2-amino-2-desoxi-3,4,6-tri-*O*-metil-**D**-glucosa (14) se obtiene con elevado rendimiento a partir de 13.

#### Cuarta:

Para la síntesis del aminoácido **19** a partir del clorhidrato de la 2-amino-2-desoxi-3,4,6-tri-*O*-metil-**D**-glucosa (**14**) se han utilizado como grupos protectores del grupo amino de este aminoazúcar los grupos *terc*-butoxicarbonilo y ftaloílo, obteniéndose los nuevos derivados *N*-protegidos siguientes:

- 2-Desoxi-2-(*terc*-butoxicarbonil)amino-3,4,6-tri-*O*-metil- $\alpha,\beta$ -**D**-glucopiranososa (**15**).
- 1-*O*-Acetil-2-desoxi-2-(ftaloil)amino-3,4,6-tri-*O*-metil- $\alpha,\beta$ -**D**-glucopiranososa (**20**).

#### Quinta:

La oxidación de **15** con clorocromato de piridinio ha permitido obtener la 2-(*terc*-butoxicarbonil)amino-3,4,6-*O*-metil-**D**-glucono-1,5-lactona (**16**) con un rendimiento del 85%.

#### Sexta:

La 2-desoxi-2-(*terc*-butoxicarbonil)amino-3,4,6-tri-*O*-metil-**D**-gluconohidrazida (**17**) se ha obtenido con un rendimiento del 92% a partir de **16**, lo cual es una prueba inequívoca de la estructura de lactona de **16**.

Séptima:

Los intentos de transformación de la hidrazida **17** en la correspondiente acil azida **18** no han tenido éxito. En cambio, se ha observado en todas las experiencias realizadas la formación de la lactona **16** como producto mayoritario.

Octava:

La apertura de la lactona **16** se ha llevado a cabo en medio básico anhidro en presencia de un agente metilante. El tratamiento posterior con cloruro de hidrógeno ha permitido obtener el clorhidrato del ácido 2-amino-2-desoxi-3,4,5,6-tetra-*O*-metil-*D*-glucónico (**19**) con un rendimiento próximo al 49%.

Novena:

La 2-desoxi-2-(ftaloil)amino-3,4,6-tri-*O*-metil-*D*-glucono-1,5-lactona (**22**) se ha obtenido por oxidación con dimetilsulfóxido-anhídrido acético del compuesto **21**, con un rendimiento casi cuantitativo. En cambio, los intentos de apertura de esta lactona, bajo las mismas condiciones de metilación referidas en el apartado anterior, han sido infructuosos.

Décima:

El *N*-carboxianhidrido del ácido 2-amino-2-desoxi-3,4,5,6-tetra-*O*-metil-*D*-glucónico (**29**) se ha obtenido por tratamiento del clorhidrato del aminoácido **19** en tetrahidrofurano con cloroformiato de triclorometilo, aislándose con un rendimiento del 95%.

Undécima:

Se han realizado algunos ensayos de polimerización del monómero activo **29** bajo diferentes condiciones de reacción, obteniéndose un producto sólido cuyas características espectrales indican que se trata de una sustancia de naturaleza polimérica. Los correspondientes estudios estructurales se están realizando actualmente en el Departamento de Ingeniería Química de la Universidad Politécnica de Cataluña.

## **5.- BIBLIOGRAFIA**

## 5.- BIBLIOGRAFIA

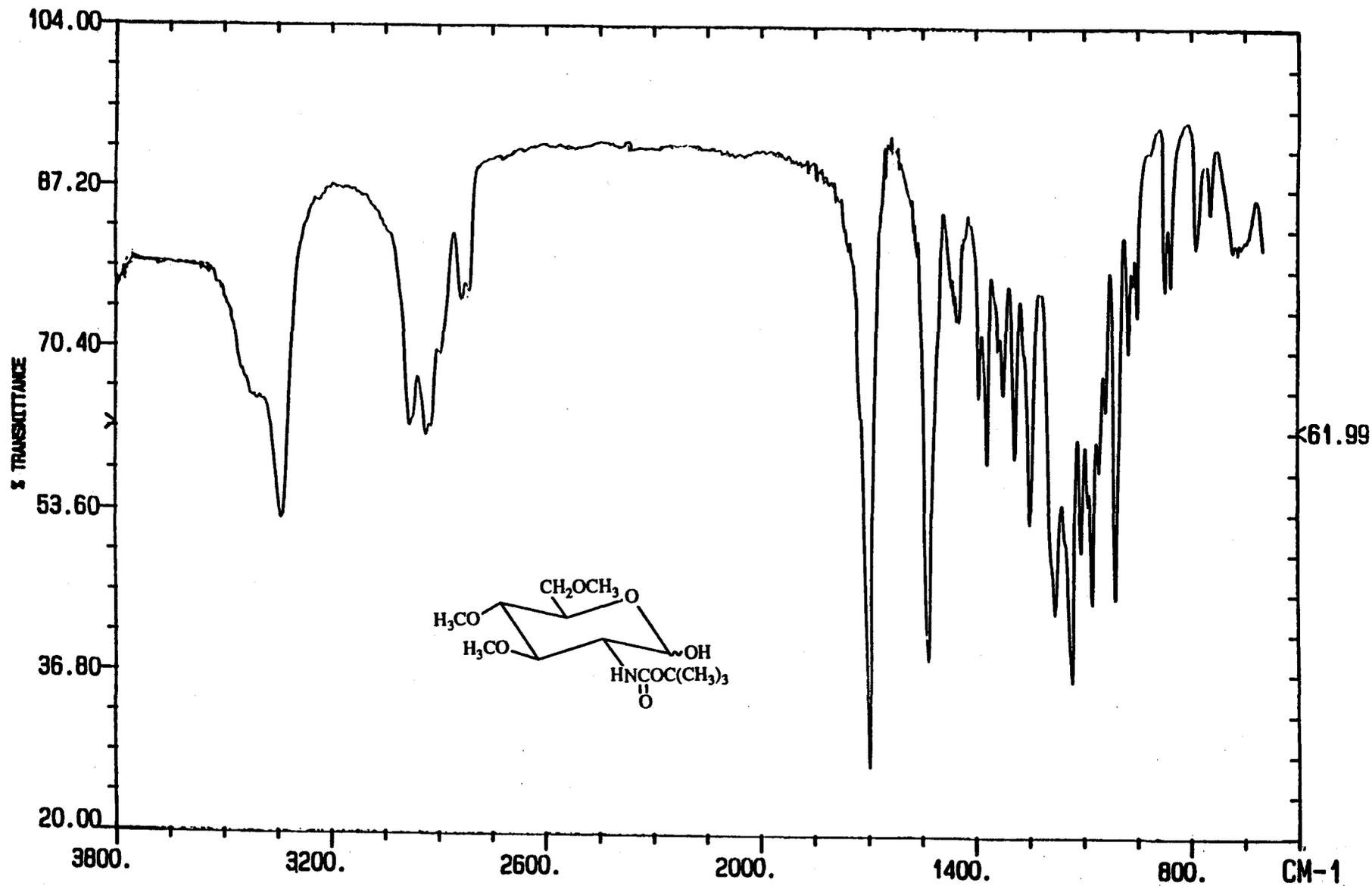
- 1 C. Migliaresi, L. Nicolas, P. Guisti and E. Chiellini, in *Polymers in Medicine*, Elsevier Pub. Co., Amsterdam, **1988**, 5.
- 2 M. I. Kohan, in *Nylon Plastics*, J. Wiley Ed., New York, **1973**.
- 3 G. S. Kumar, in *Biodegradable Polymers*, M Dekker Ed., New York, **1987**.
- 4 Proceedings of VIth International Conference on *Polymers in Medicine and Surgery*, The Plastic and Rubber Institute Ed., London, **1989**.
- 5 J. M. Fernández Santín, J. Aymami, A. Rodríguez Galán, S. Muñoz Guerra, and J. A. Subirana, *Nature*, **1984**, 311, 53.
- 6 a) Y. Hamamura and M. Otsuka, *J. Agric. Chem. Soc. Japan*, **1942**, 18, 1092.  
b) Y. Hamamura and M. Otsuka, *Bull. Agric. Chem. Japan*, **1942**, 18, 88.  
c) W. N. Haworth, R. L. Heath and L. F. Wiggins, *J. Chem. Soc.*, **1944**, 155.  
d) L. F. Wiggins, *J. Chem. Soc.*, **1946**, 384.
- 7 M. L. Wolfrom, M. S. Toy and A. Chaney, *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, 80, 6328.
- 8 K. Butler and D. R. Lawrence, *Brit. 750822*, *CA*. **1956**, 50, 14239d.

- 9 T. P. Bird, W. A. P. Black, E. T. Dewar and J. B. Hare, *Chem. and Ind.*, **1961**, 1077.
- 10 T. P. Bird, W. A. P. Black, E. T. Dewar and J. B. Hare, *J. Chem. Soc.*, **1963**, 1208; *ibid*, **1963**, 3389.
- 11 a) E. L. Wittbecker and P. W. Morgan, *J. Polymer. Sci.*, **1959**, *40*, 289.  
b) R. G. Beaman, P. W. Morgan, C. R. Koller, E. L. Wittbecker and E. E. Magat, *J. Polymer. Sci.*, **1959**, *40*, 329.
- 12 W. A. P. Black, E. T. Dewar and Rutherford, US 3, 225, 012, CA, **1966**, *64*, 11347f.
- 13 a) N. Ogata, K. Sanui and H. Nakamura, *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.*, **1980**, *18*, 933.  
b) N. Ogata, K. Sanui, M. Yoshikawa and Y. Saigon, *Polymer Journal*, **1985**, *17*, (11), 1221.
- 14 N. Ogata and Y. Hosoda, *J. Polymer. Sci.*, **1975**, *13*, 1973; *ibid*, *Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, **1974**, *12*, 355.
- 15 N. Ogata, K. Sanui, Y. Hosoda and H. Nakamura, *J. Polymer. Sci.*, **1976**, *14*, 783.
- 16 Y. Minoura, S. Urayama and Y. Noda, *J. Polym. Sci.*, **1967**, *5*, 2441.
- 17 S. Tokura, Y. Ikuchi, S. Nishimura and N. Nishi, *Int. J. Biol. Macromol.*, **1983**, *5*, 249.
- 18 G. Deák, K. Gáll-Istók, J. Haskó-Brener and P. Sohár, *Acta Chimica*, **1977**, *92*, 3.

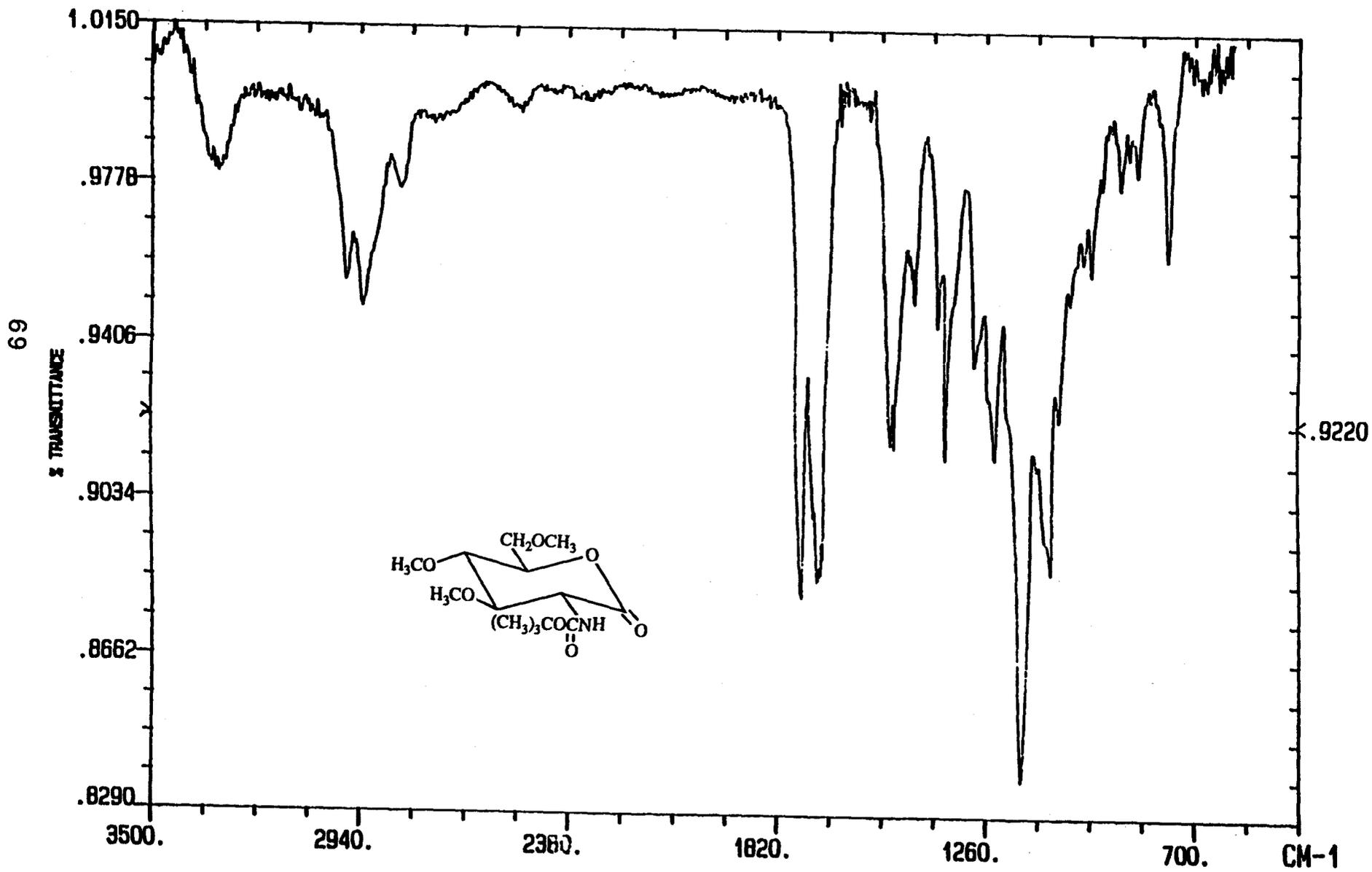
- 19 Y. Inouye, K. Onodera, S. Kitaoka and S. Hirano, *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 4722.
- 20 T. White, *J. Chem. Soc.*, **1940**, 428.
- 21 M. Bessodes, J. Shamsazar and A. Kostas, *Synthesis*, **1988**, *7*, 560.
- 22 J. Herscovici and A. Kostas, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 561.
- 23 T. Curtius, *Ber.*, **1902**, *35*, 3226.
- 24 F. Weygand, A. Prox, L. Schmidthamer and W. König, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1963**, *2*, 183.
- 25 M. Goodman, W. J. McGahren and C. Glaser, *Chem. Eng. News*, **1968**, *46* (13), 40.
- 26 W. J. Bailey, N. Kawabata and R. C. Capozza, *Kinetics and Mechanism of Polyreactions*, **1974**, *1/45*, 195.
- 27 M. T. Ugalde Donoso, *Tesis de Licenciatura*, Universidad de Sevilla, **1990**.
- 28 M. T. Greene, in *Protective groups in Organic Synthesis*, J. Wiley and Sons Eds., New York, **1981**.
- 29 P. J. Garegg and F. Dasgupta, *J. Carbohydr. Chem.*, **1988**, *7* (3), 701.
- 30 N. Pravdic and H. G. Fretcher, Jr.: *Carbohydr. Res.*, **1971**, *19*, 353.

- 31 A. J. Mancuso and D. Swern, *Synthesis.*, **1981**, 165.
- 32 C. H. Bamford, A. Elliot and W. E. Hanby, in *Synthetic Polypeptides*, Academic Press. Ed., New York, **1956**.
- 33 a) R. G. Denkewaletr, H. Schwam, R. G. Strahan, T. E. Beesley, D. F. Veber, E. F. Schoenewaldt, H. Barkemeyer, W. J. Paleveda Jr., T. A. Jacob and R. Hirschmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 3163.  
b) K. D. Kopple, T. Saito and M. Ohnishi, *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 1631.  
c) Y. Iwajura, K. Uno, M. Oya and R. Katakai, *Biopolymers*, **1970**, *9*, 1419.
- 34 H. Leuchs, *Ber.*, **1906**, 857; H. Leuchs and W. Manasse, *ibid.*, **1907**, *40*, 3235; H. Leuchs and W. Geiger, *ibid.*, **1908**, *41*, 1721.
- 35 C. H. Bamford and H. Block, in *Cyclic Monomers, High Polymers Series*, K.C. Frisch Ed., Interscience, New York, **1972**, 26.
- 36 M. Oya, R. Katakai, H. Nakai and I. Iwakura, *Chem. Lett.*, **1973**, 1143.
- 37 Y. Imanishi, in *Ring Opening Polymerization*, K. J. Ivin and T. Saegusa Eds., Elsevier Pub. Co., Amsterdam, **1984**, *2*, 523.
- 38 R. Katakai and Y. Iizuka, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 715.

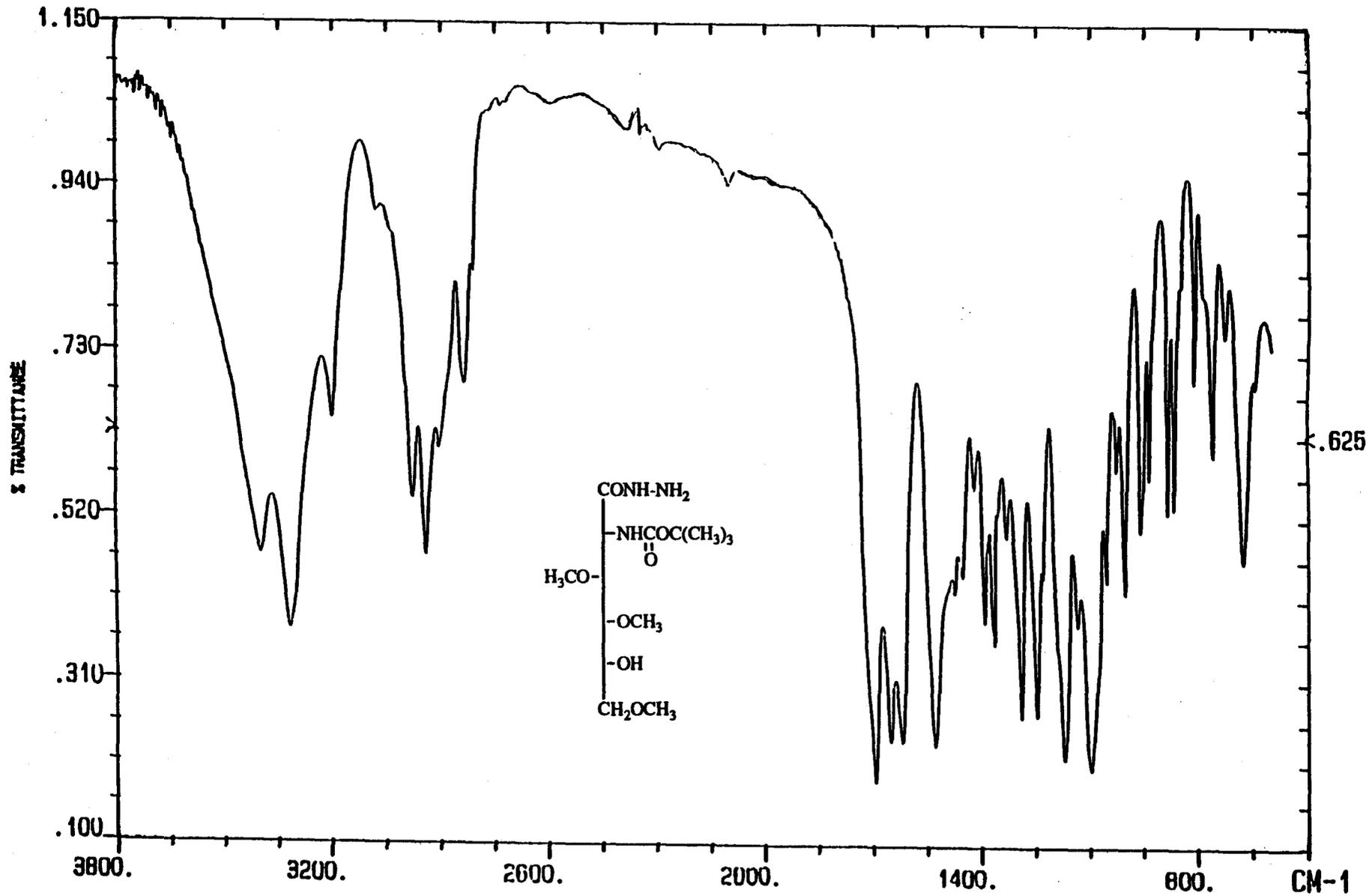
## **6.- ESPECTROS**



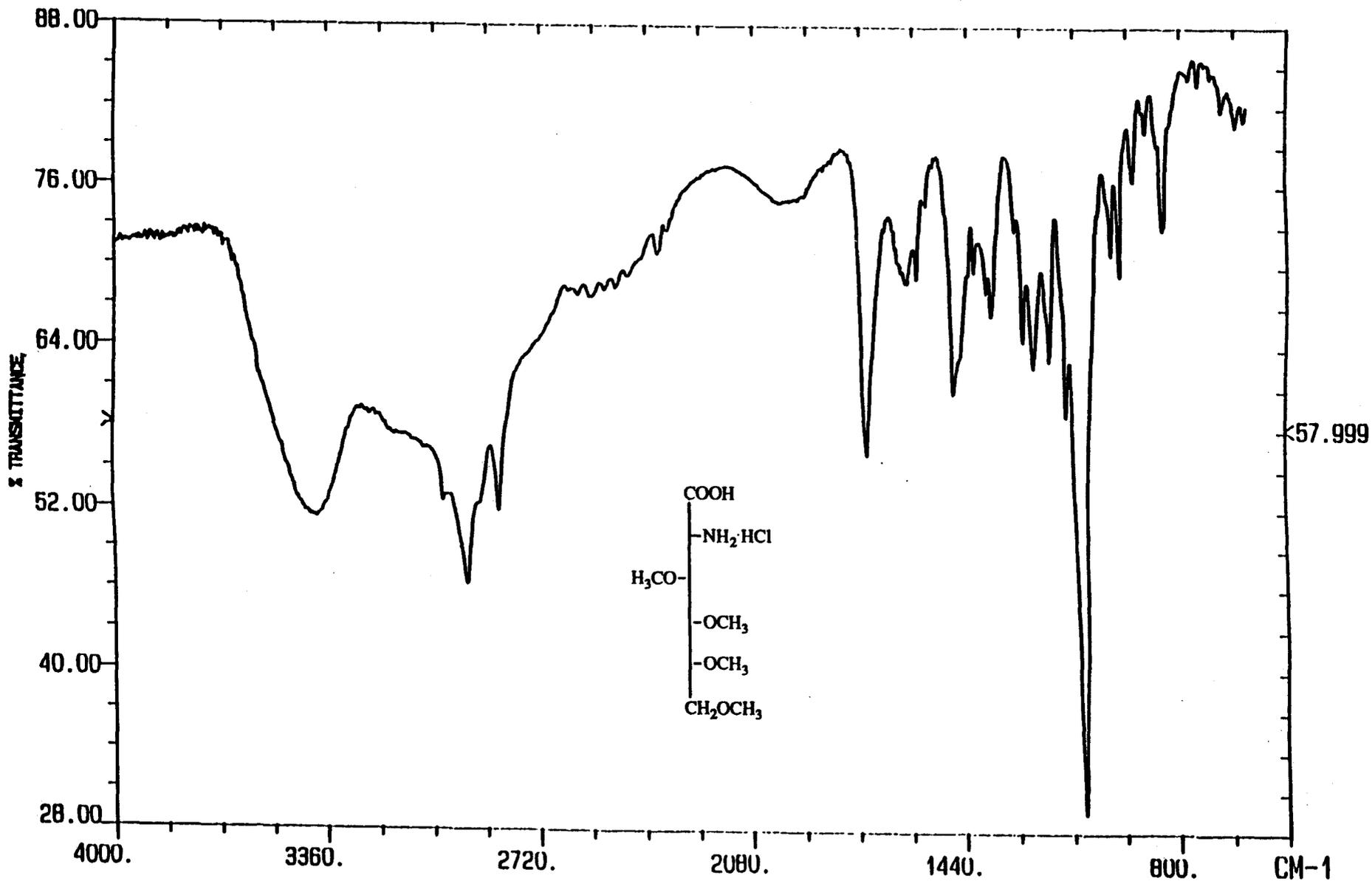
Espectro de I.R. de la 2-desoxi-2-(*tert*-butoxicarbonil)amino-3,4,6- tri-*O*-metil- $\alpha,\beta$ -D-glucopiranos (15)



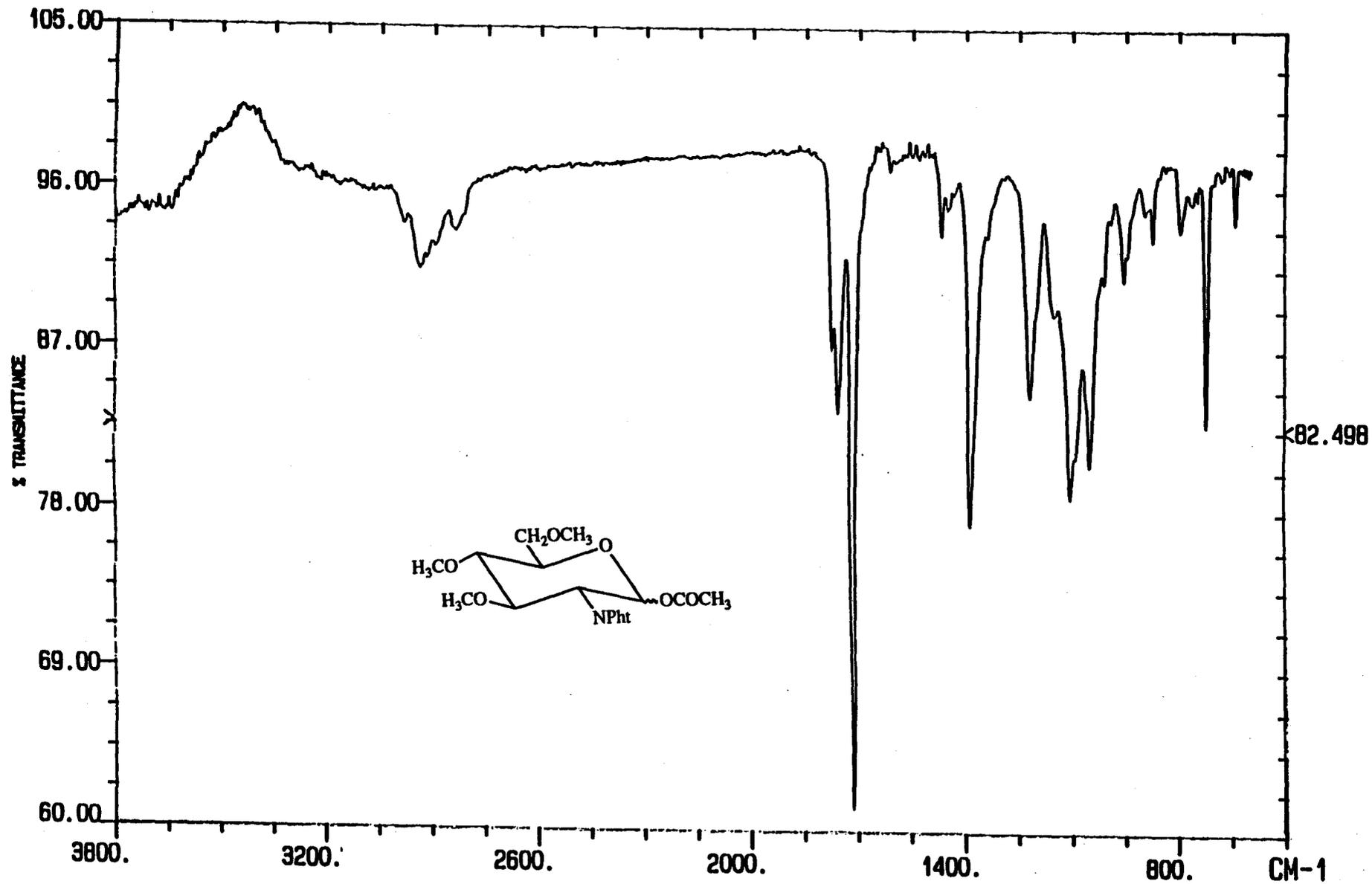
Espectro de I.R. de la 2-desoxi-2-(*tert*-butoxicarbonil)amino-3,4,6- tri-*O*-metil-D-glucono-1,5-lactona (16)



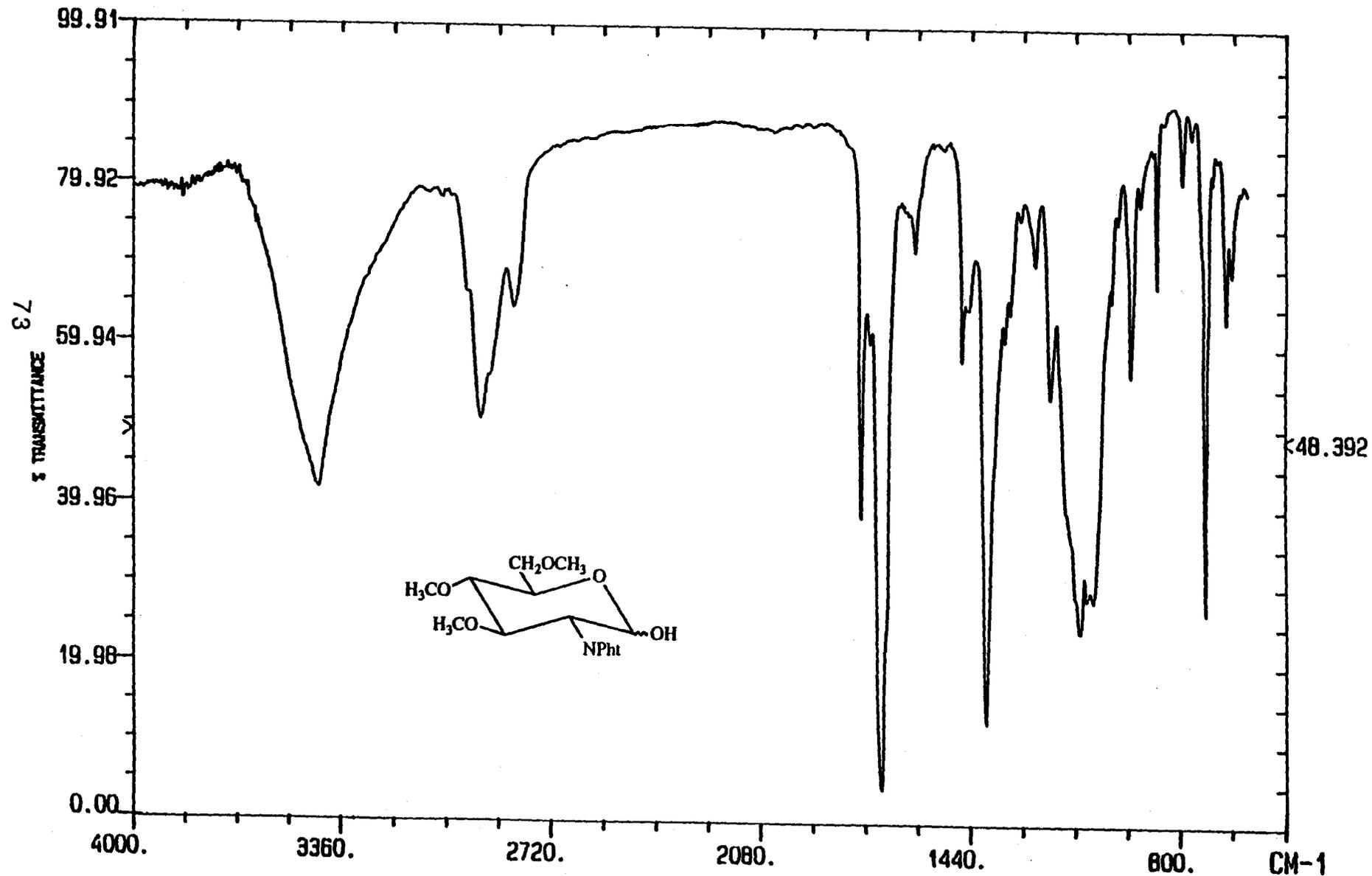
Espectro de I.R. de la 2-desoxi-2-(*terc*-butoxicarbonil)amino-3,4,6- tri-*O*-metil-*D*-gluconohidrazida (17)



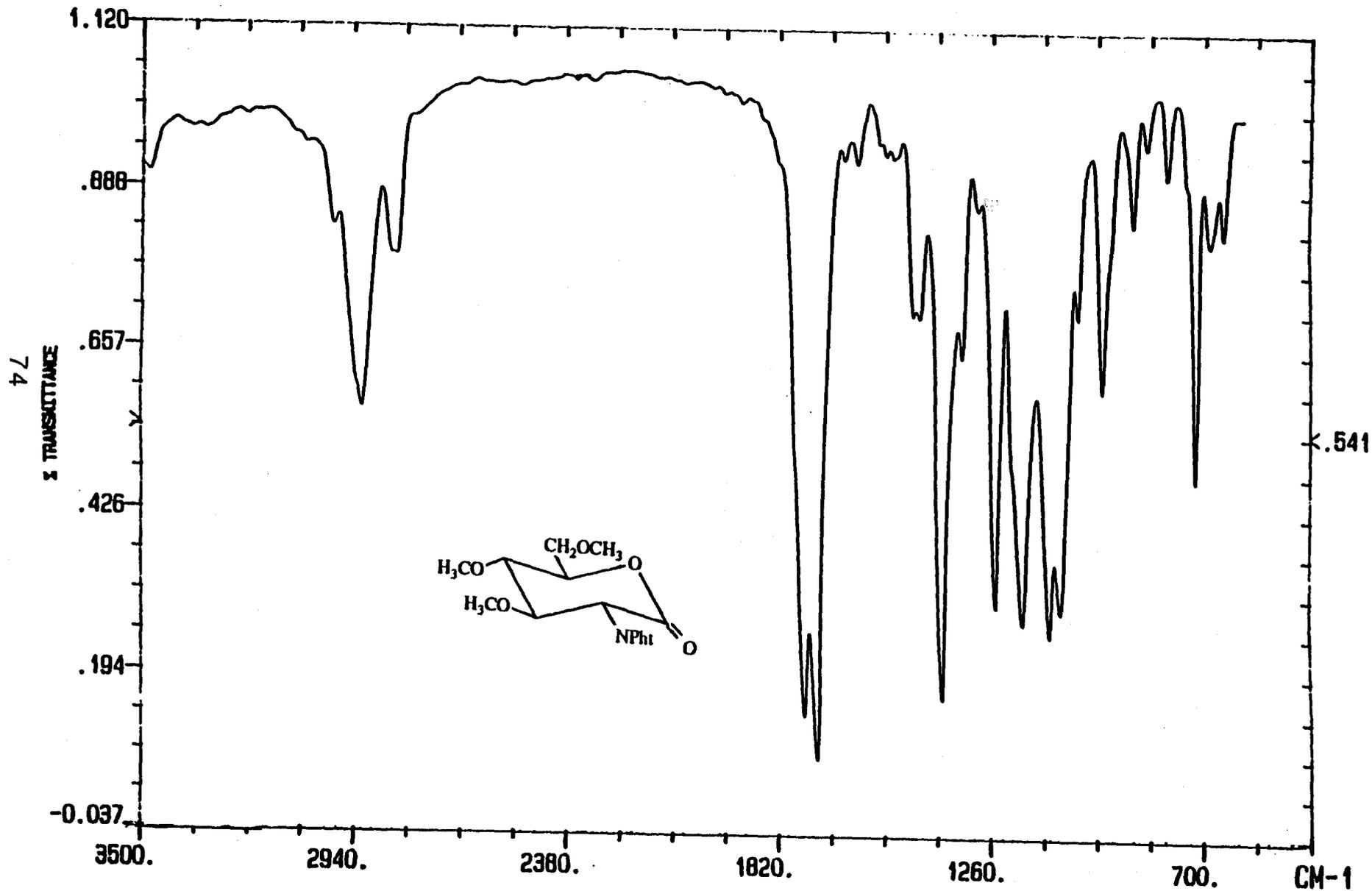
Espectro de I.R. del clorhidrato del ácido 2-amino-2-desoxi- 3,4,5,6-tetra-O-metil-D-glucónico (19)



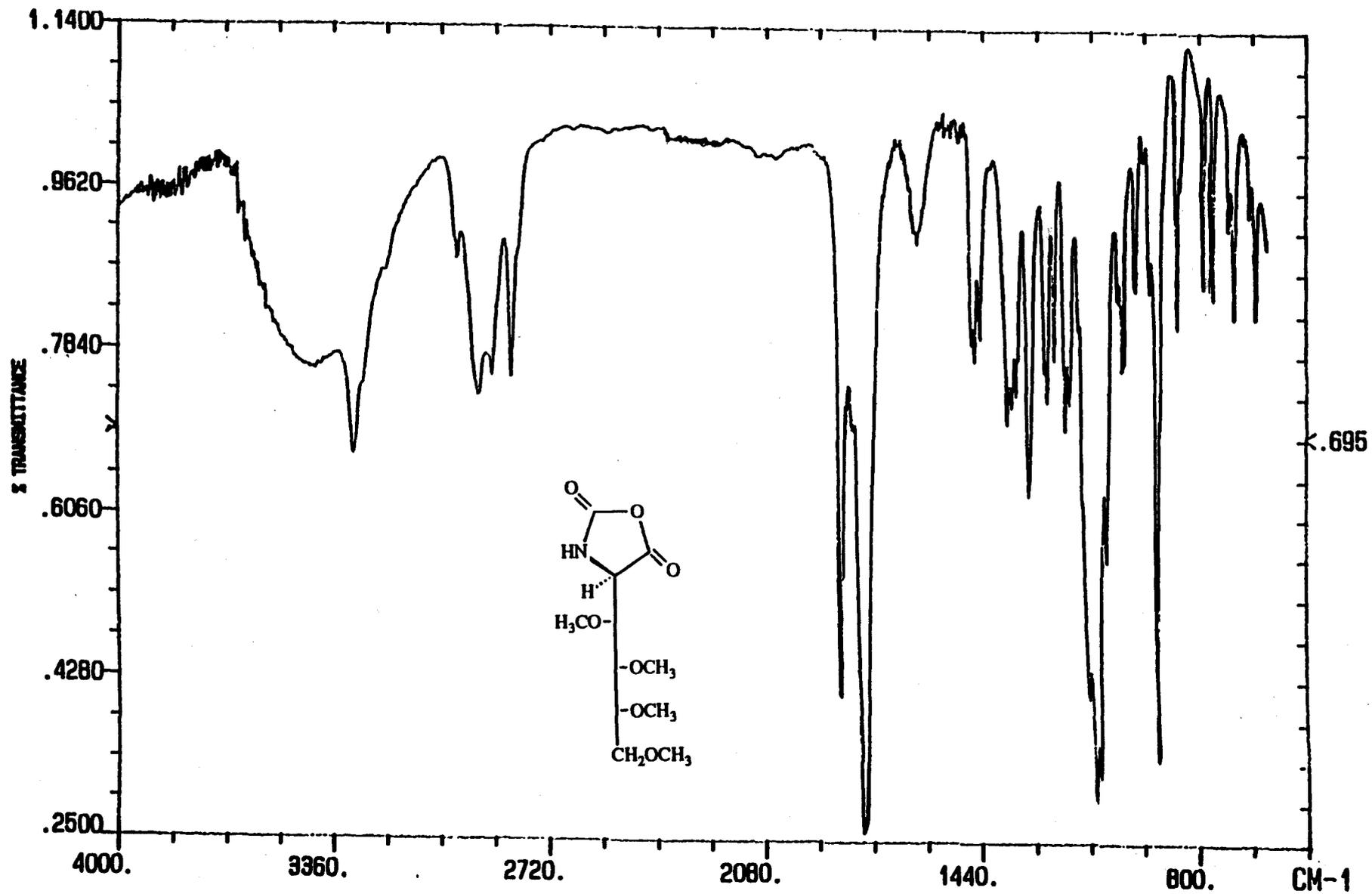
Espectro de I.R. de la 1-O-acetil-2-desoxi-2-(ftaloil)amino-3,4,6- tri-O-metil- $\alpha,\beta$ -D-glucopiranososa (20)



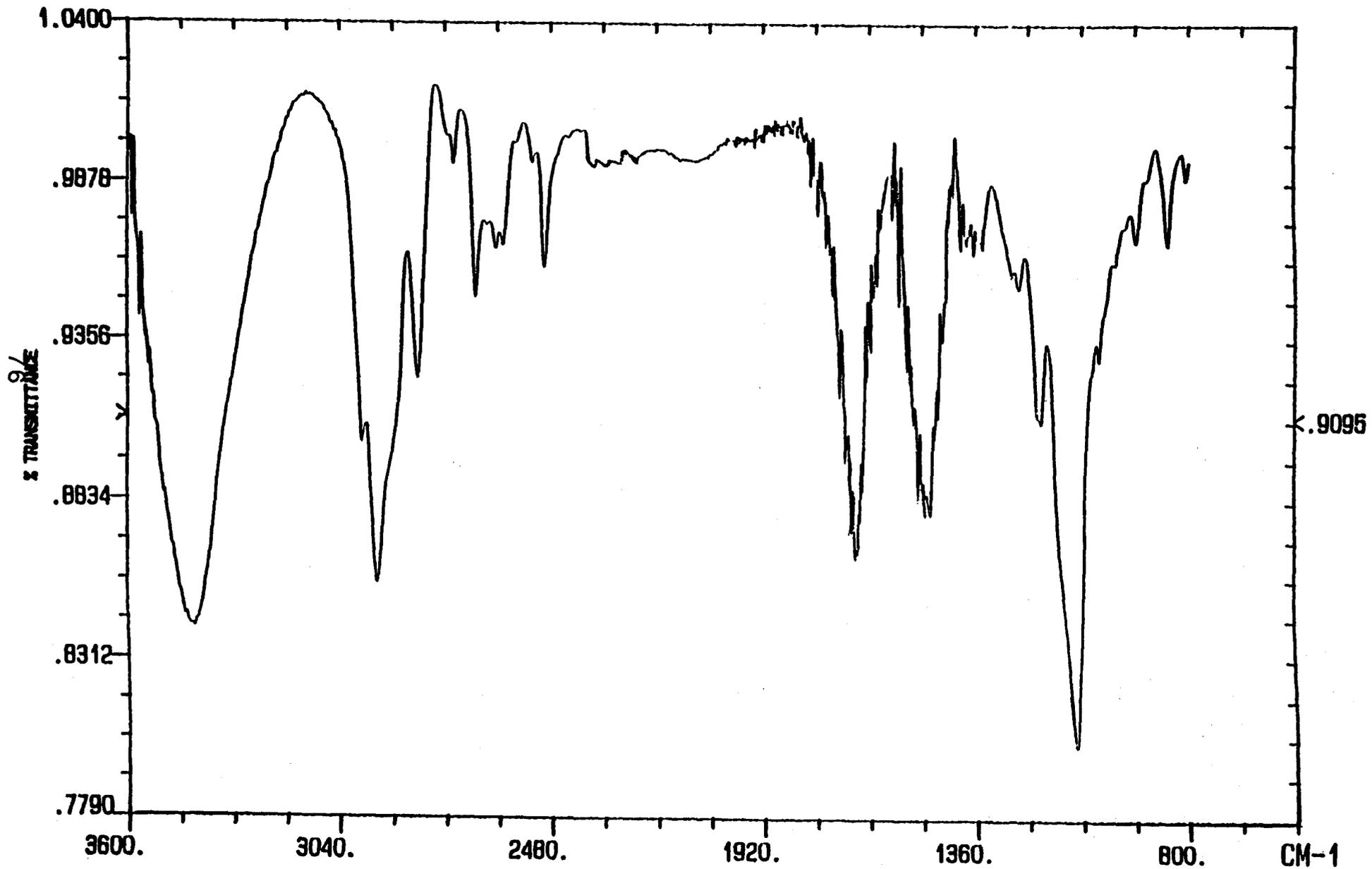
Espectro de I.R. de la 2-desoxi-2-(ftaloil)amino-3,4,6-tri-O-metil- $\alpha,\beta$ -D-glucopiranososa (21)



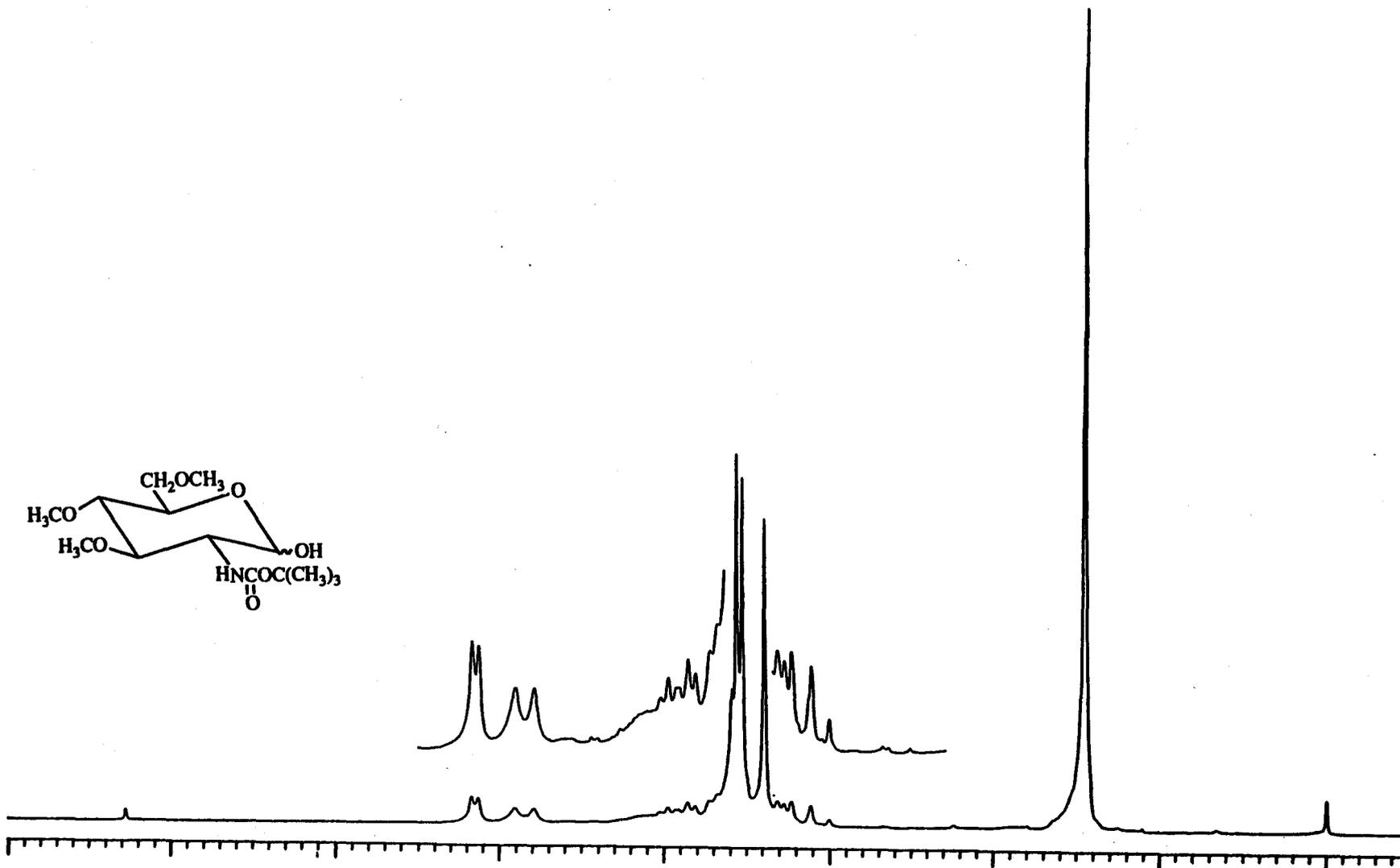
Espectro de I.R. de la 2-desoxi-2-(faloil)amino-3,4,6-tri-O-metil-D-glucono-1,5-lactona (22)



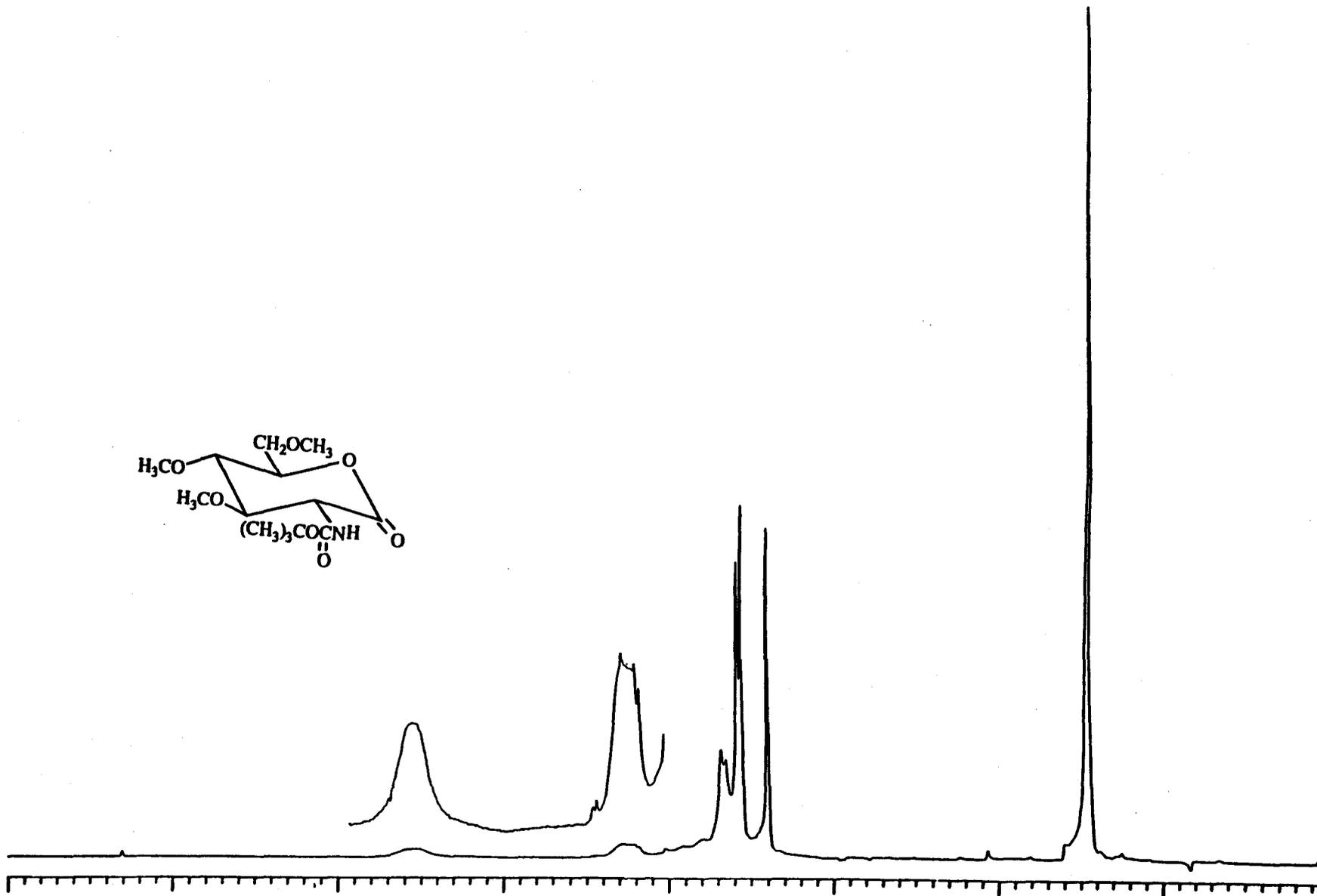
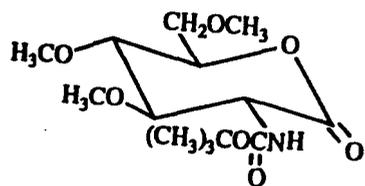
Espectro de I.R. de la 4-D-arabino-tetrametoxibutil-1,3-oxazolidina-2,5-diona (29)



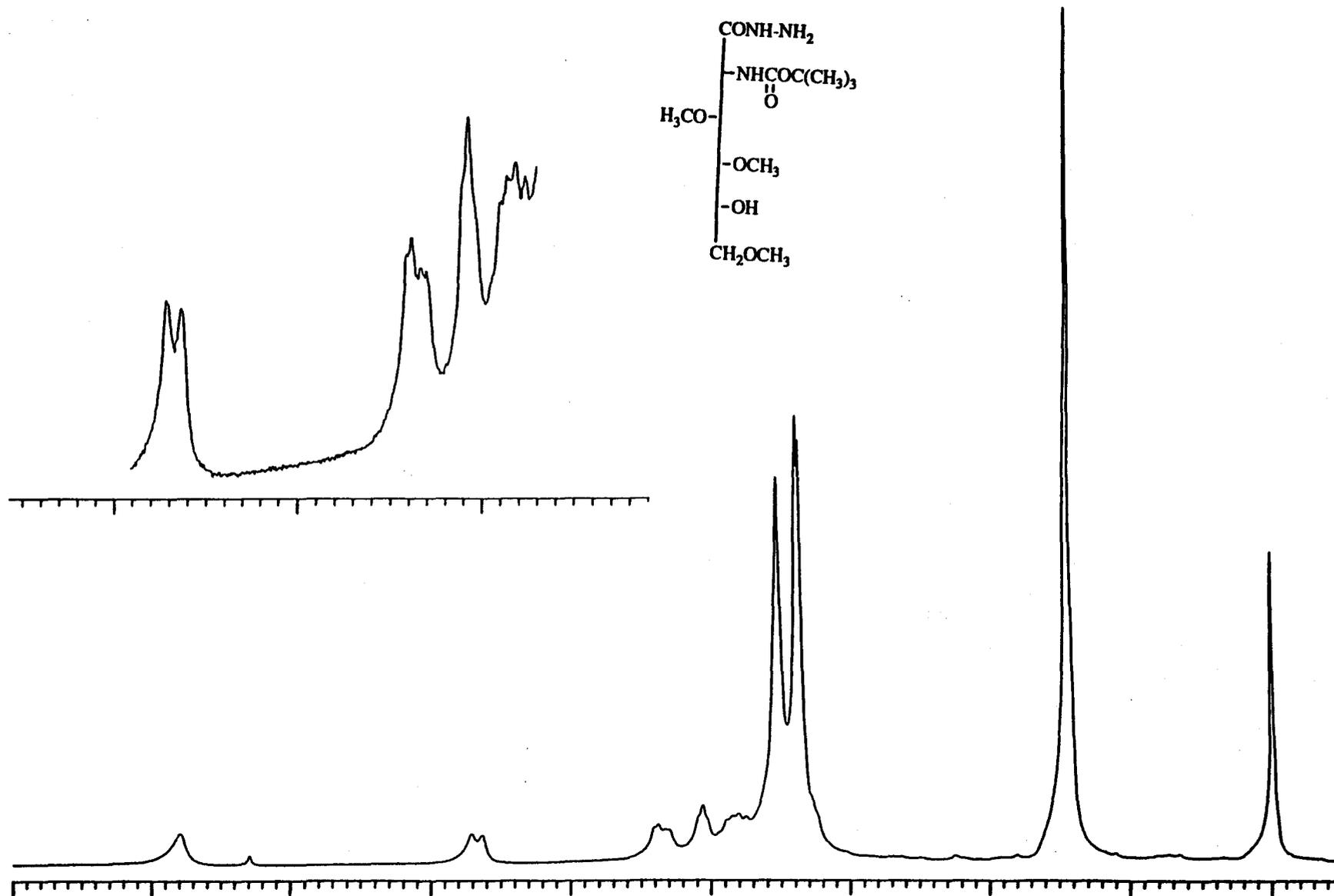
Espectro de I.R. del compuesto obtenido en la polimerización del NCA 29



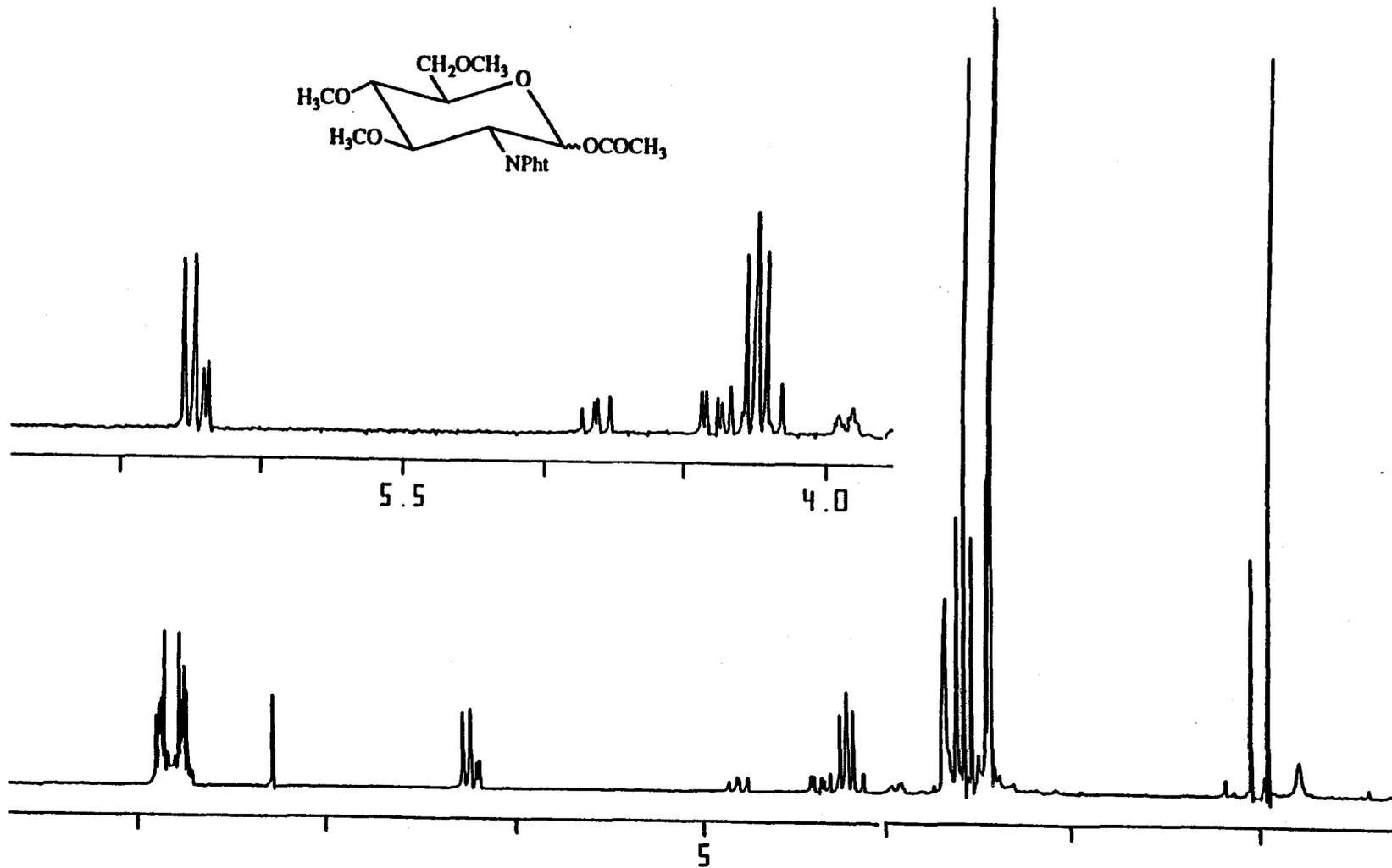
Espectro de  $^1\text{H}$ -R.M.N. de la 2-desoxi-2-(*tert*-butoxicarbonil)amino-3,4,6-tri-*O*-metil- $\alpha,\beta$ -D-glucopiranososa (15)



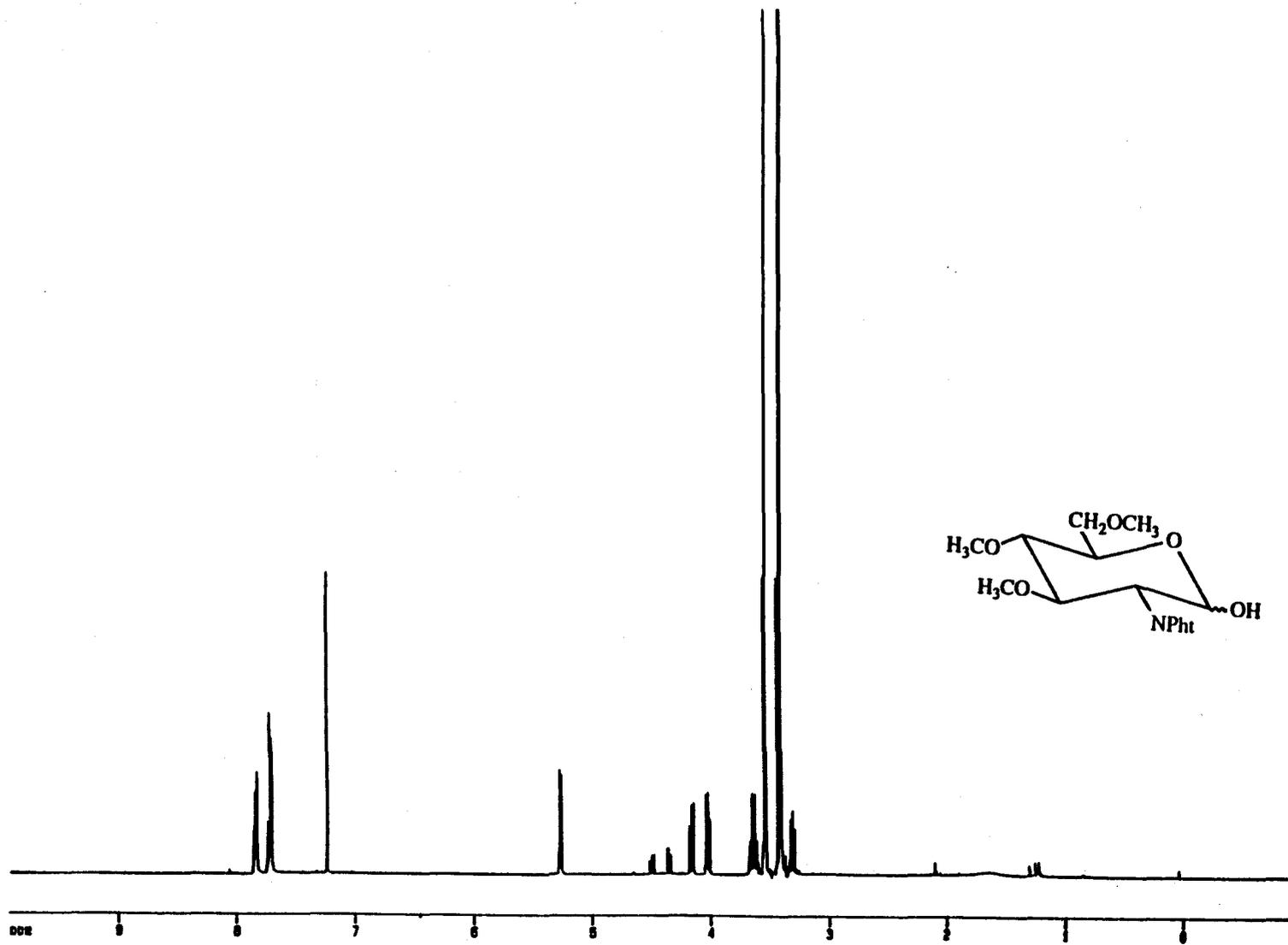
Espectro de  $^1\text{H-R.M.N.}$  de la 2-desoxi-2-(*tert*-butoxicarbonil)amino-3,4,6- tri-*O*-metil-D-glucono-1,5-lactona (16)



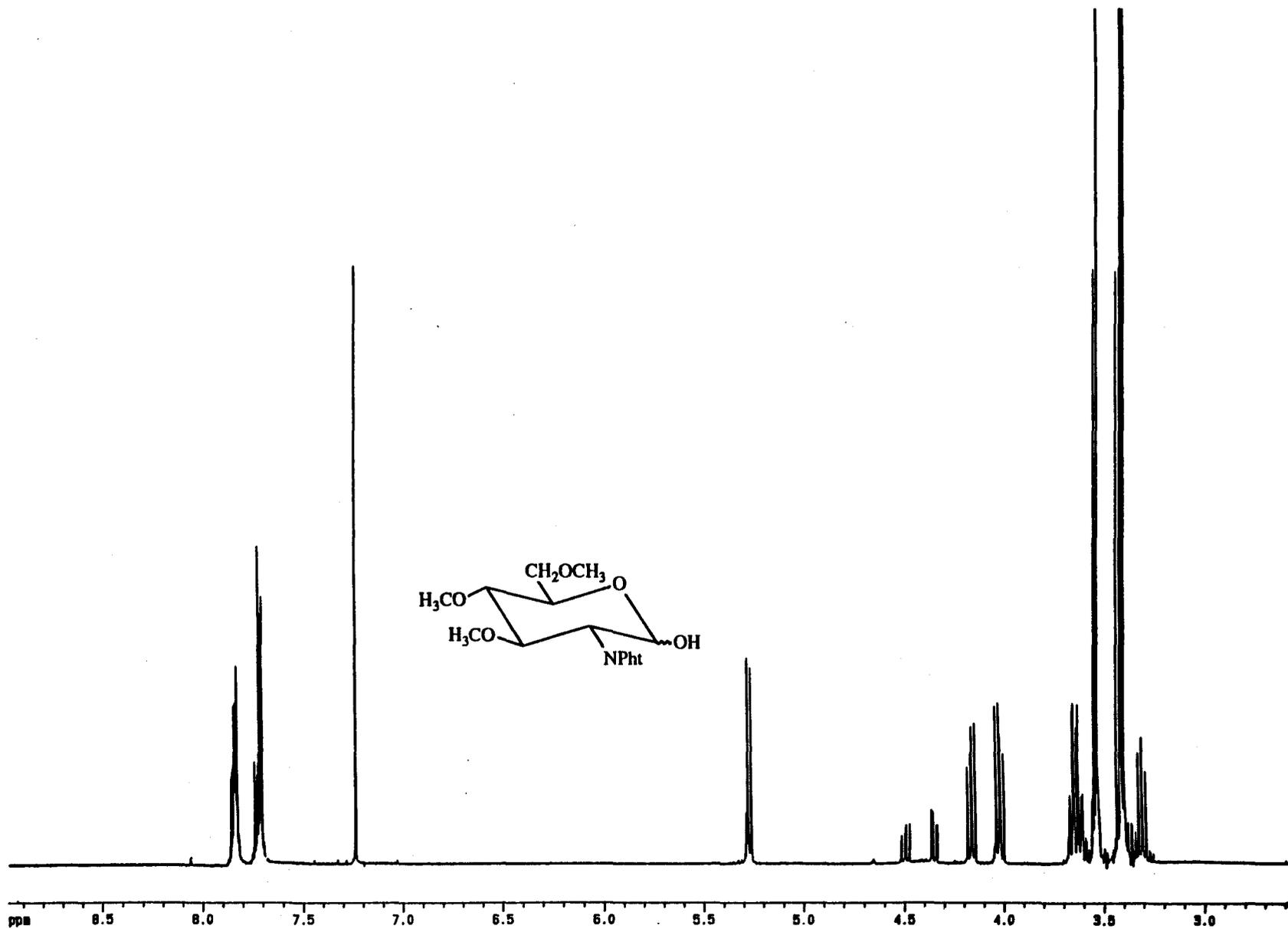
Espectro de  $^1\text{H}$ -R.M.N. de la 2-desoxi-2-(*tert*-butoxycarbonil)amino-3,4,6-tri-*O*-metil-D-gluconohidrazida (17)



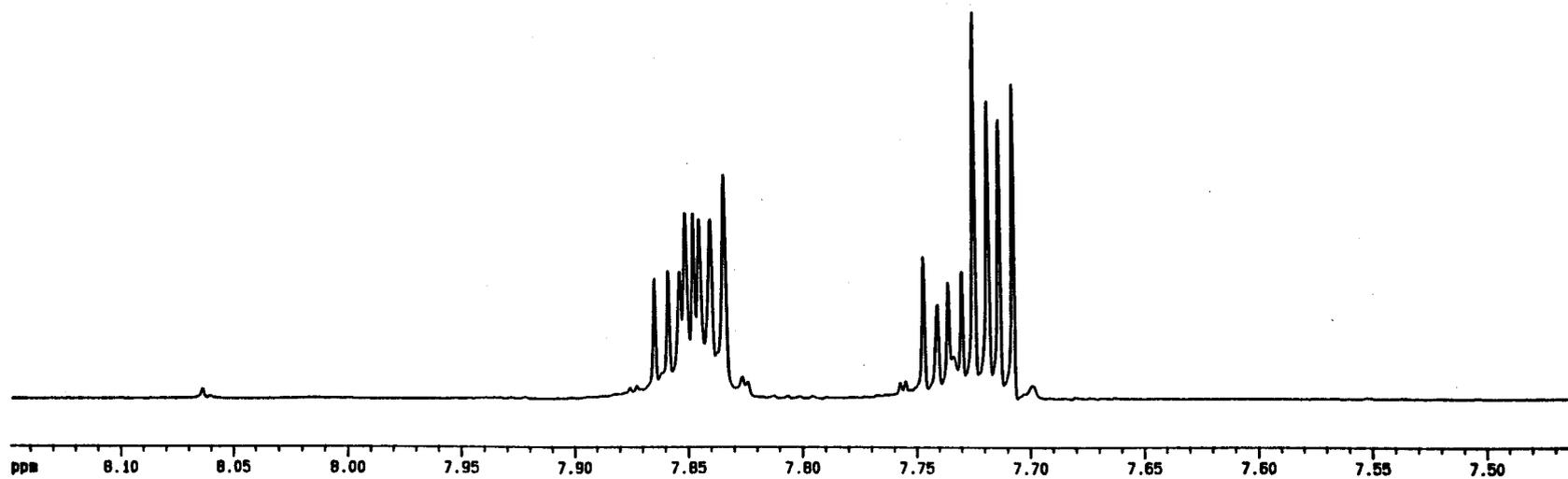
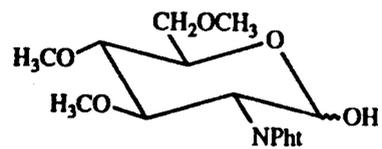
Espectro de  $^1\text{H}$ -R.M.N. de la 1-O-acetil-2-desoxi-2-(ftaloil)amino-3,4,6-tri-O-metil- $\alpha,\beta$ -D-glucopiranososa (20)



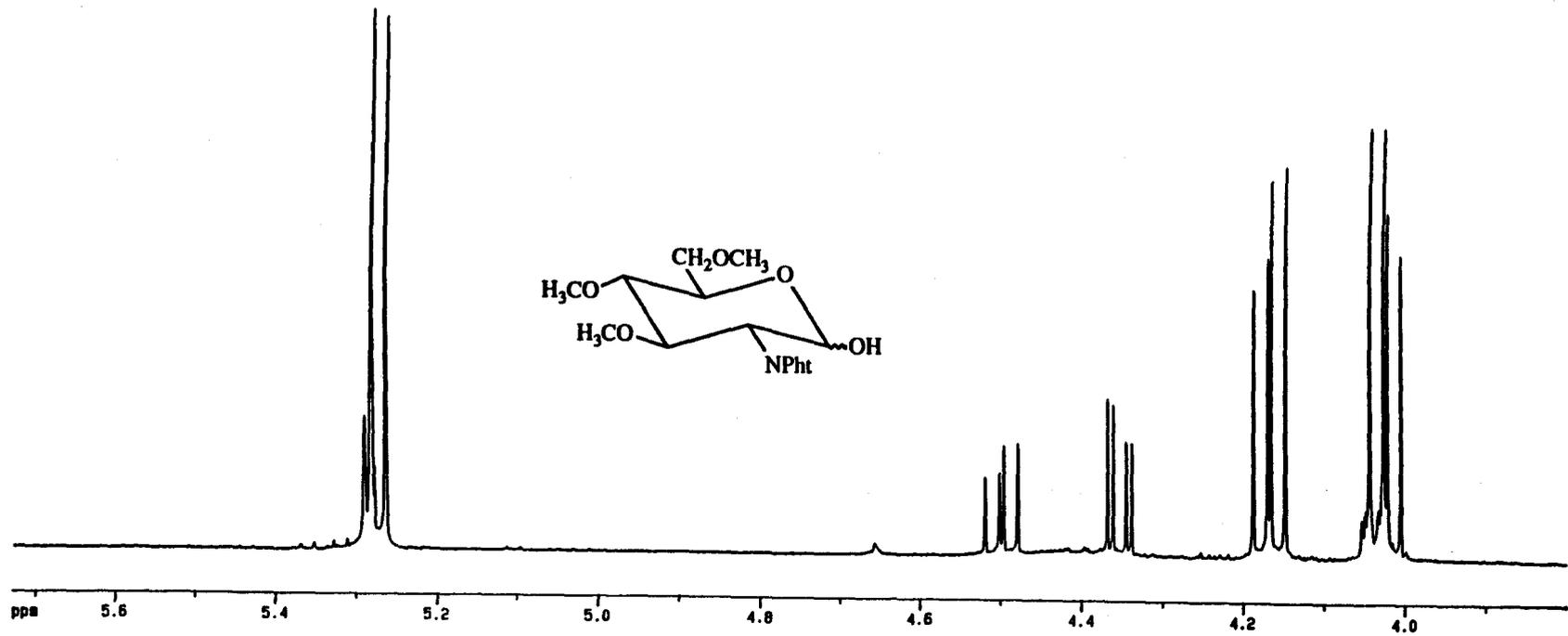
Espectro de  $^1\text{H}$ -R.M.N. de la 2-desoxi-2-(ftaloil)amino-3,4,6-tri-*O*-metil- $\alpha,\beta$ -D-glucopiranososa (21)



Espectro de  $^1\text{H}$ -R.M.N. de la 2-desoxi-2-(ftaloil)amino-3,4,6-tri-O-metil- $\alpha,\beta$ -D-glucopiranososa (21)



Espectro de  $^1\text{H}$ -R.M.N. de la 2-desoxi-2-(ftaloil)amino-3,4,6-tri-*O*-metil-  $\alpha,\beta$ -D-glucopiranososa (21)



Espectro de  $^1\text{H}$ -R.M.N. de la 2-desoxi-2-(ftaloil)amino-3,4,6-tri-*O*-metil-  $\alpha,\beta$ -D-glucopiranososa (21)

85

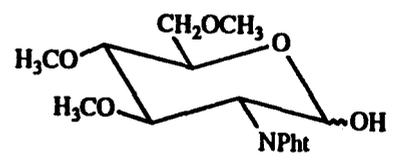
2646.5  
2641.9  
2640.3  
2633.5

2261.2  
2252.4  
2249.7  
2240.9

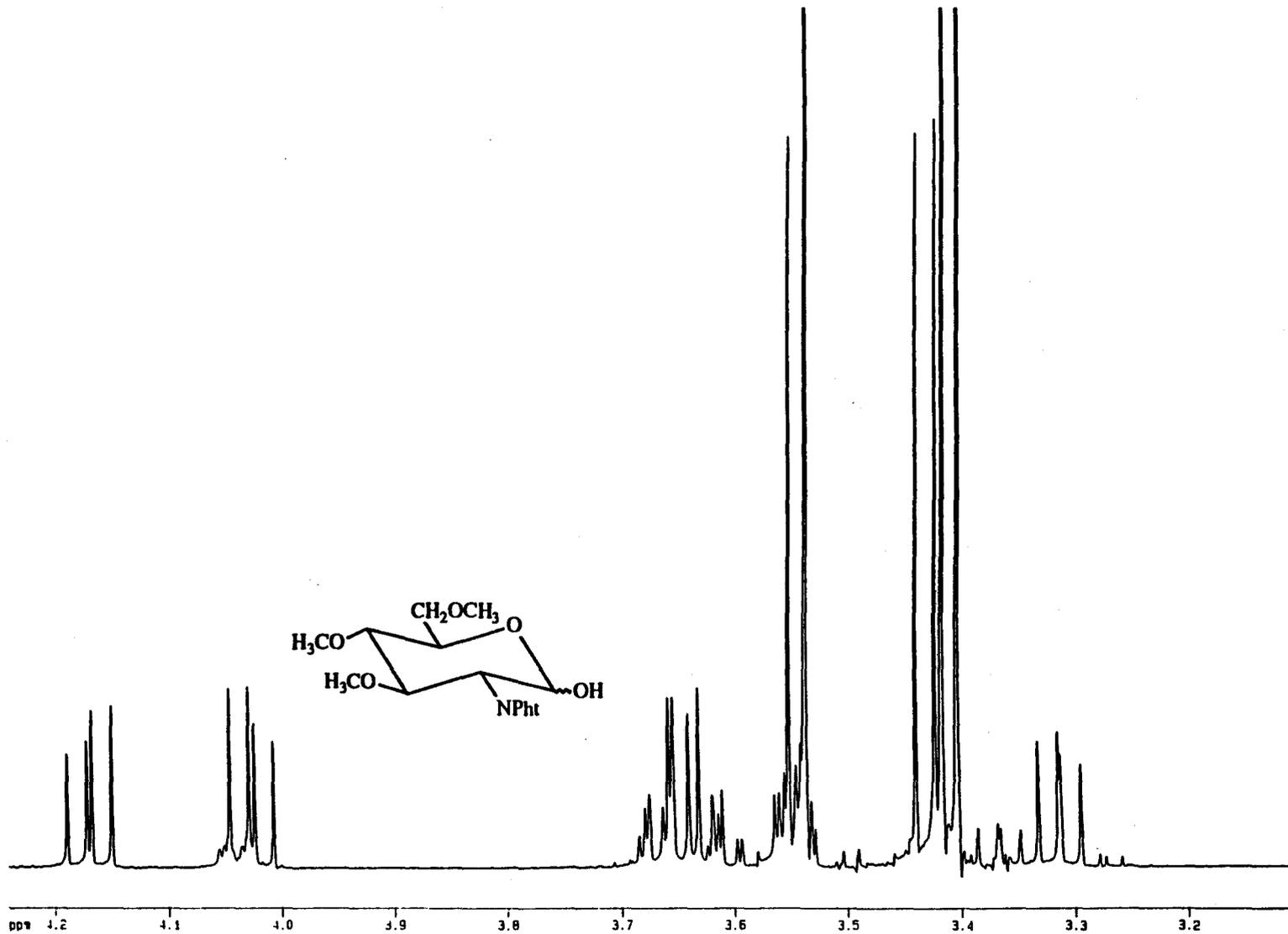
2195.8  
2182.4  
2174.4  
2170.9

2095.4  
2086.6  
2084.4  
2075.7

2023.5  
2015.1  
2012.6  
2004.2

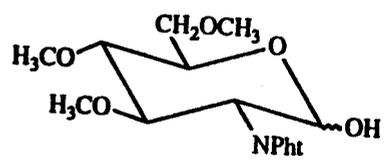


Espectro de <sup>1</sup>H-R.M.N. de la 2-desoxi-2-(faloil)amino-3,4,6-tri-O-metil- $\alpha,\beta$ -D-glucopiranososa (21)

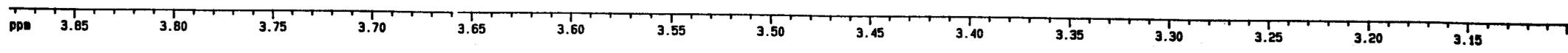


Espectro de  $^1\text{H}$ -R.M.N. de la 2-desoxi-2-(ftaloil)amino-3,4,6-tri-*O*-metil- $\alpha,\beta$ -D-glucopiranososa (21)

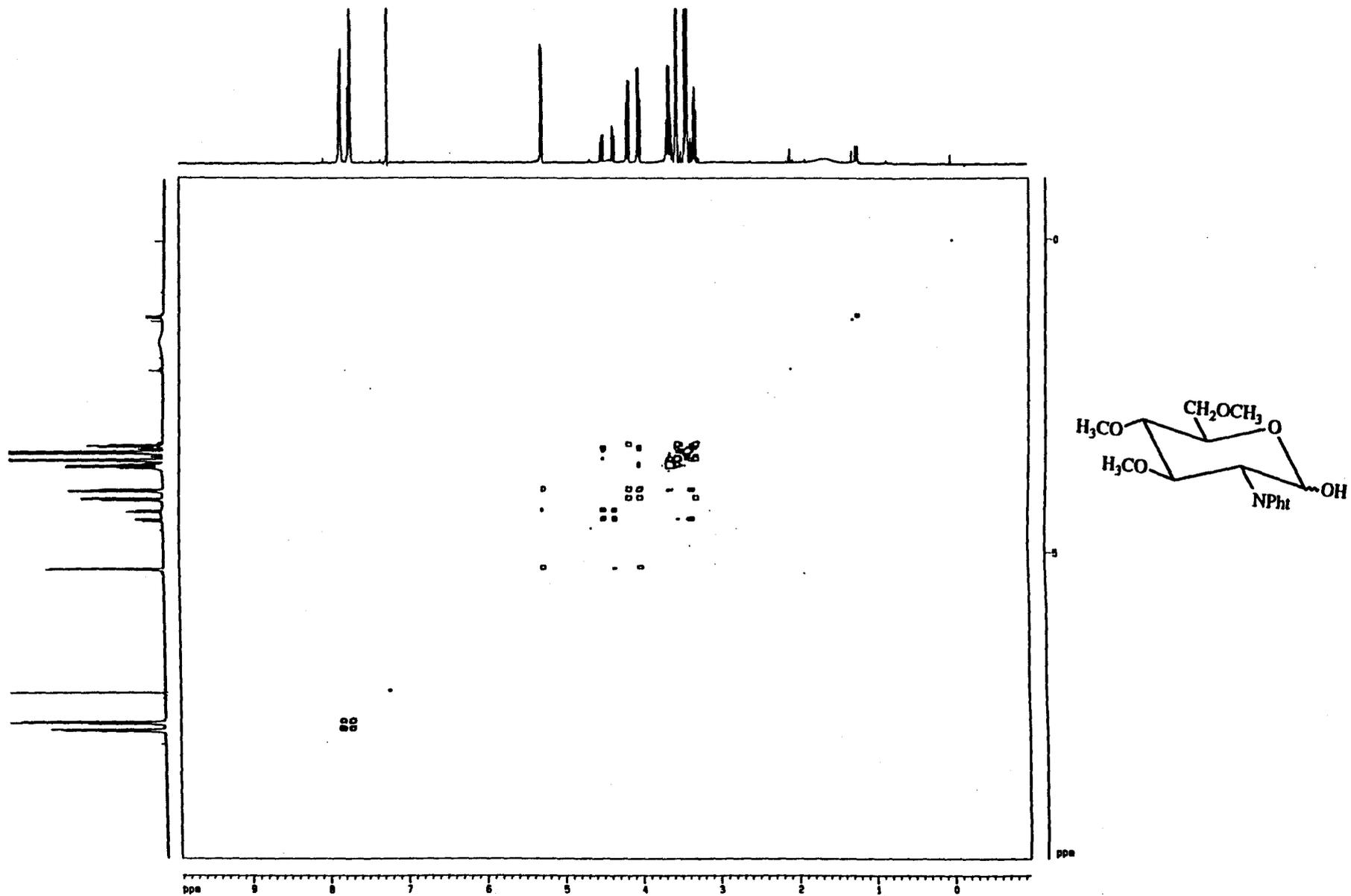
87



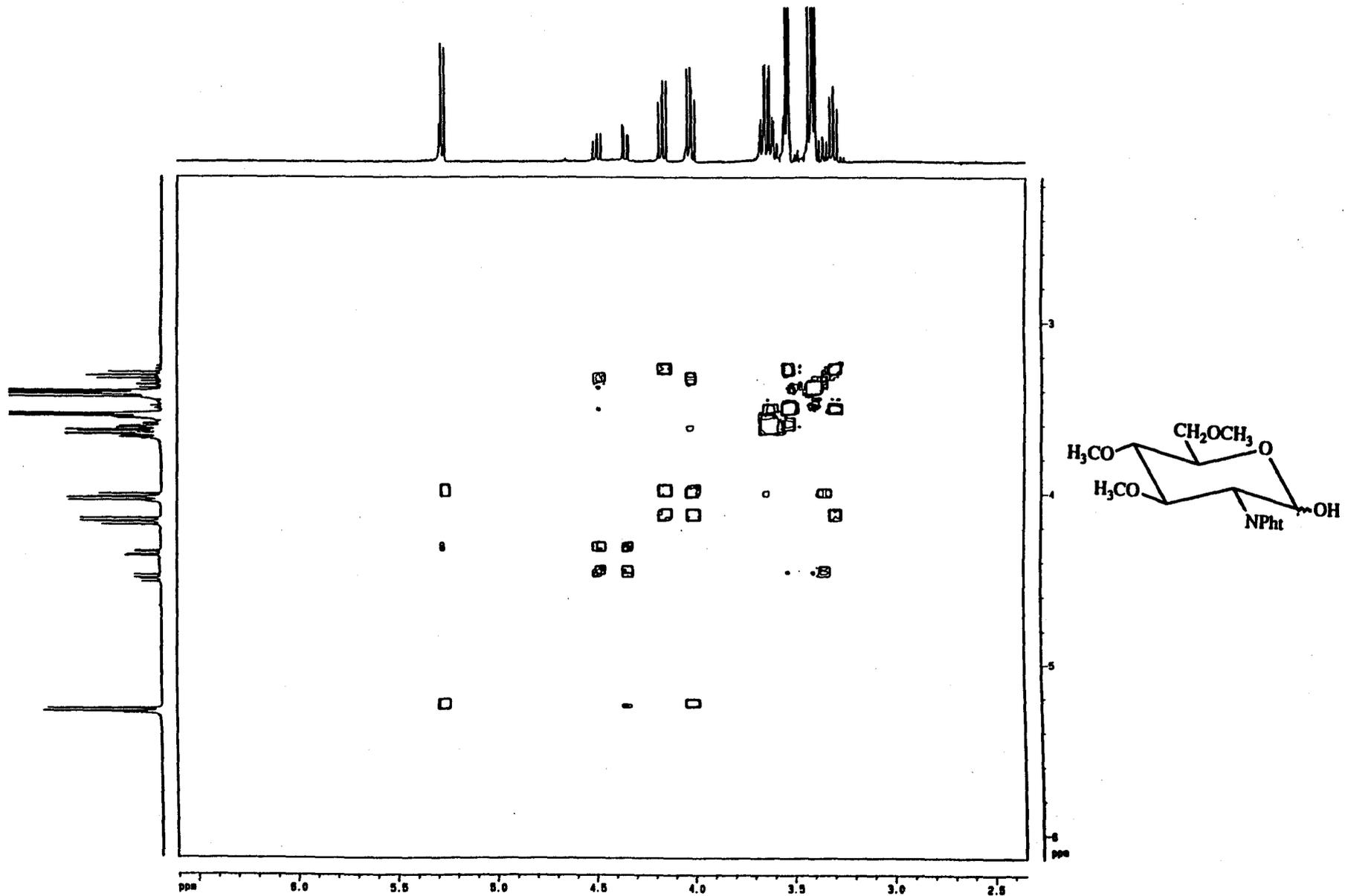
- 1842.8
- 1840.2
- 1838.1
- 1832.3
- 1829.8
- 1827.7
- 1820.8
- 1816.3
- 1810.2
- 1807.7
- 1805.9
- 1799.2
- 1797.2
- 1782.7
- 1780.5
- 1778.1
- 1776.1
- 1772.9
- 1770.7
- 1769.6
- 1766.2
- 1764.5
- 1723.3
- 1722.6
- 1720.4
- 1716.6
- 1711.7
- 1708.5
- 1706.5
- 1705.9
- 1701.8
- 1699.5
- 1693.2
- 1684.3
- 1683.1
- 1674.2
- 1666.2
- 1657.5
- 1656.4
- 1647.6



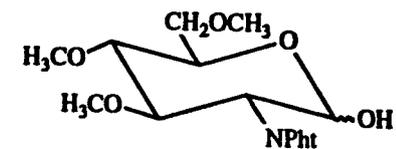
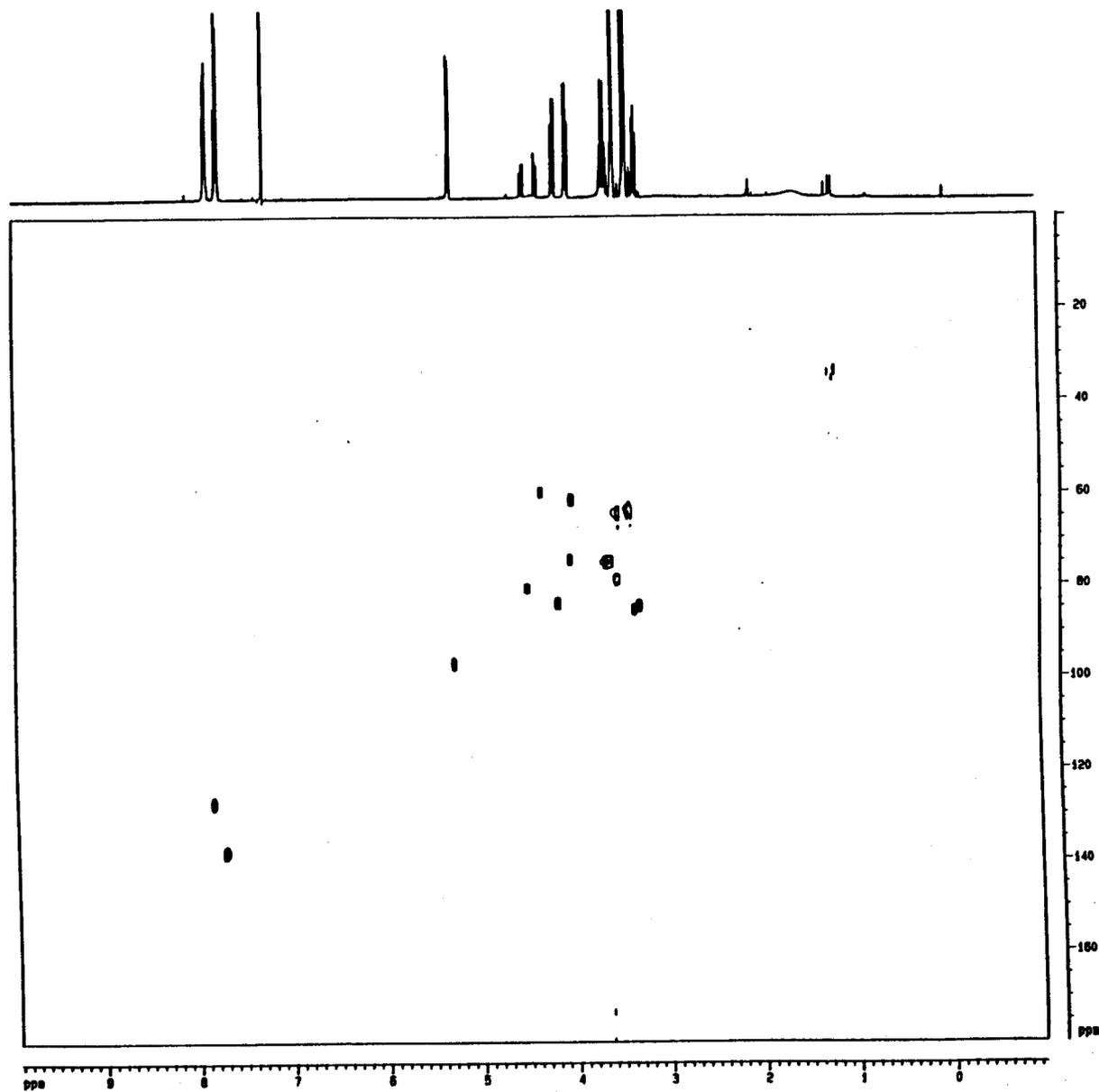
Espectro de <sup>1</sup>H-R.M.N. de la 2-desoxi-2-(faloil)amino-3,4,6-tri-O-metil- $\alpha,\beta$ -D-glucopiranososa (21)



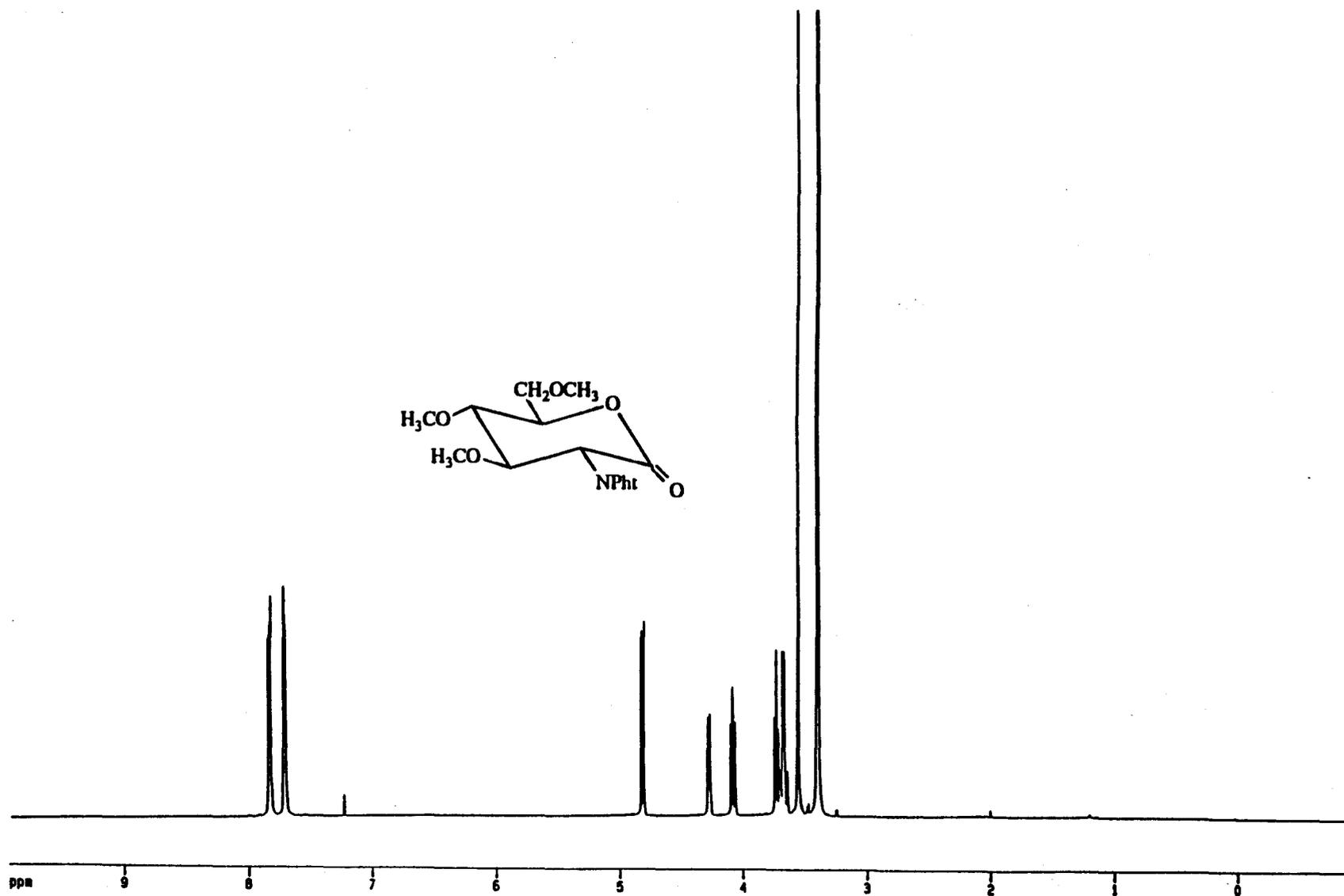
Espectro bidimensional protón-protón de la 2-desoxi-2-(ftaloil)amino-3,4,6-tri-O-metil- $\alpha,\beta$ -D-glucopiranososa (21)



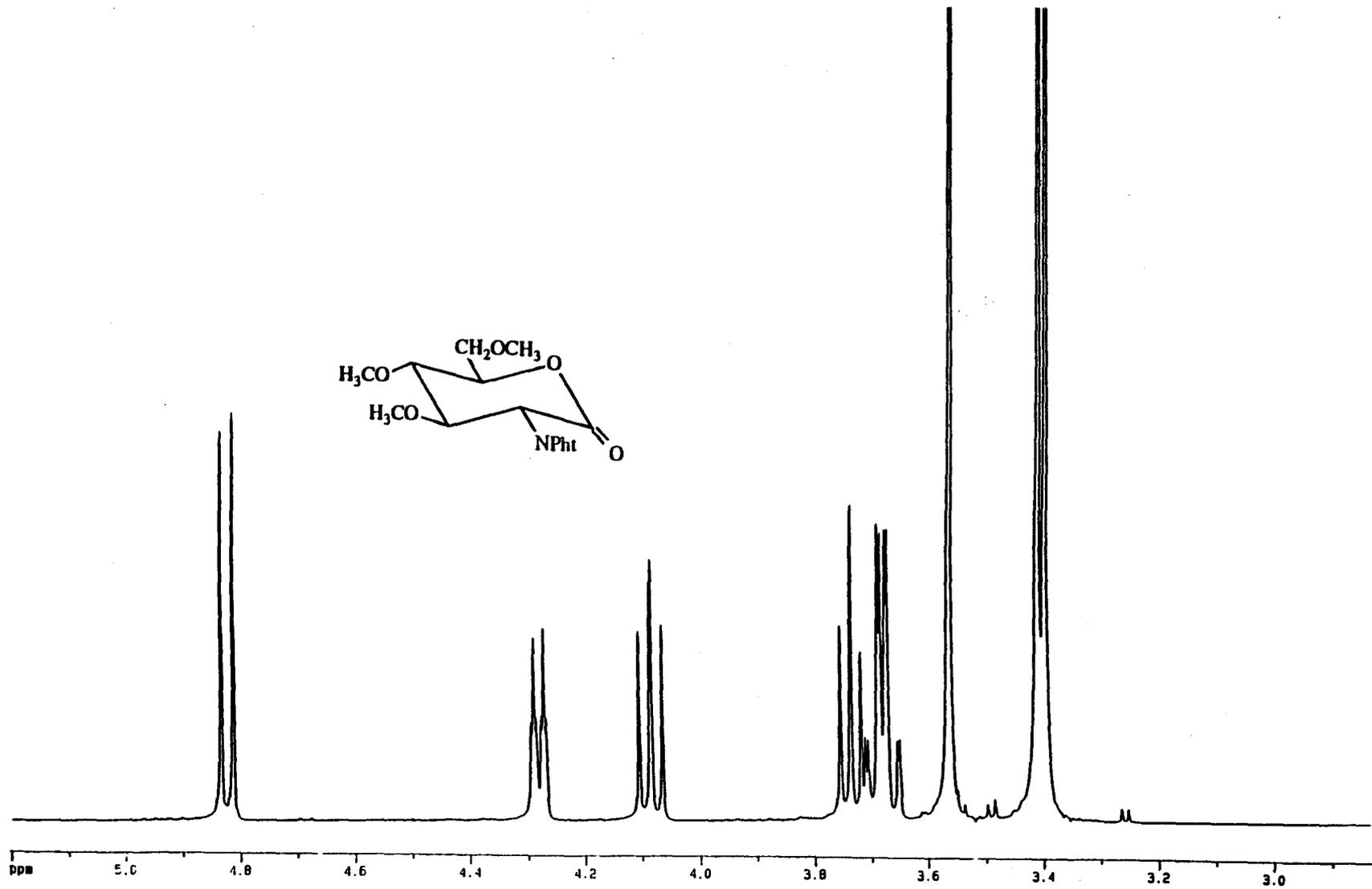
Espectro bidimensional protón-protón de la 2-desoxi-2-(ftaloil)amino-3,4,6-tri-O-metil-  $\alpha,\beta$ -D-glucopiranososa (21)



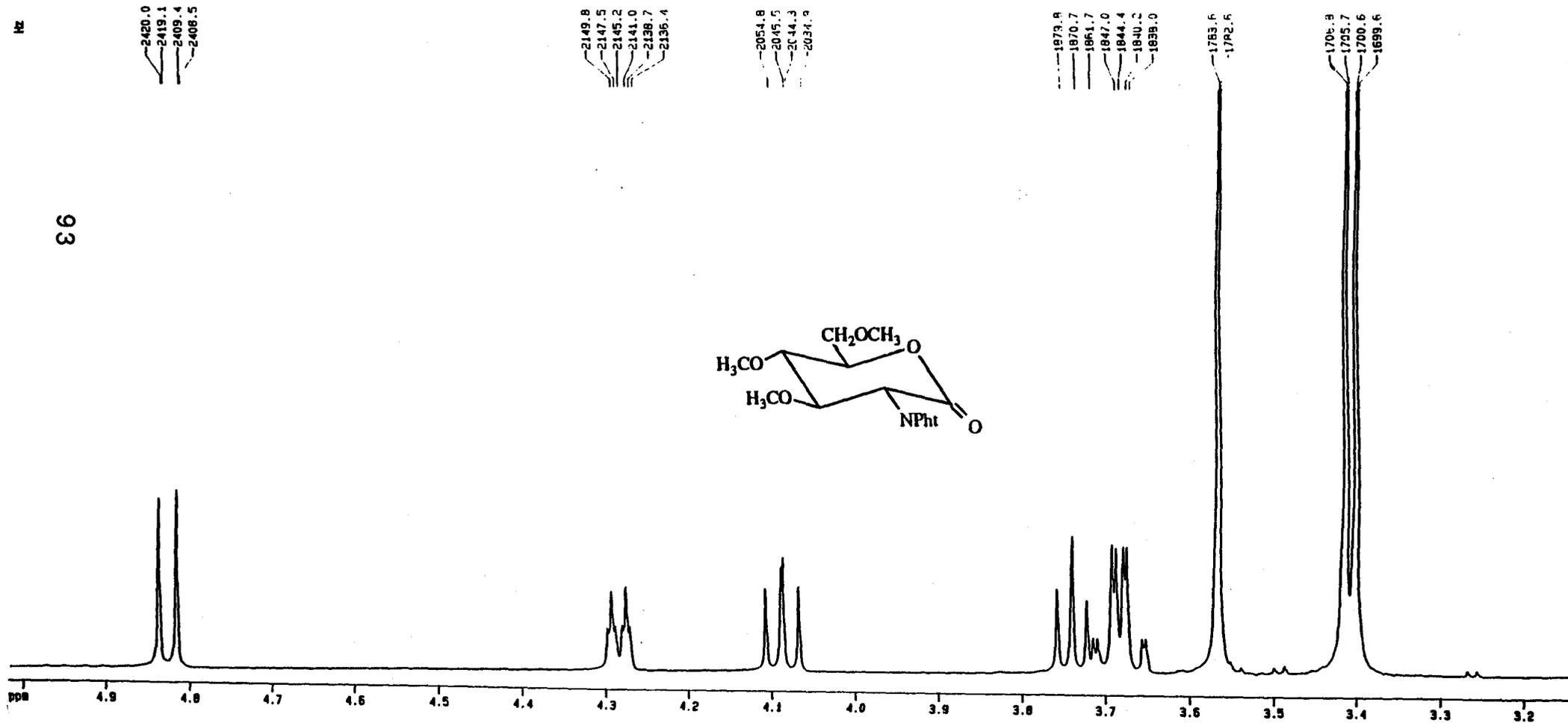
Espectro bidimensional protón-carbono-13 de la 2-desoxi-2-(ftaloil)amino-3,4,6-tri-O-metil-  $\alpha,\beta$ -D-glucopiranososa (21)



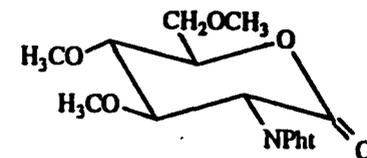
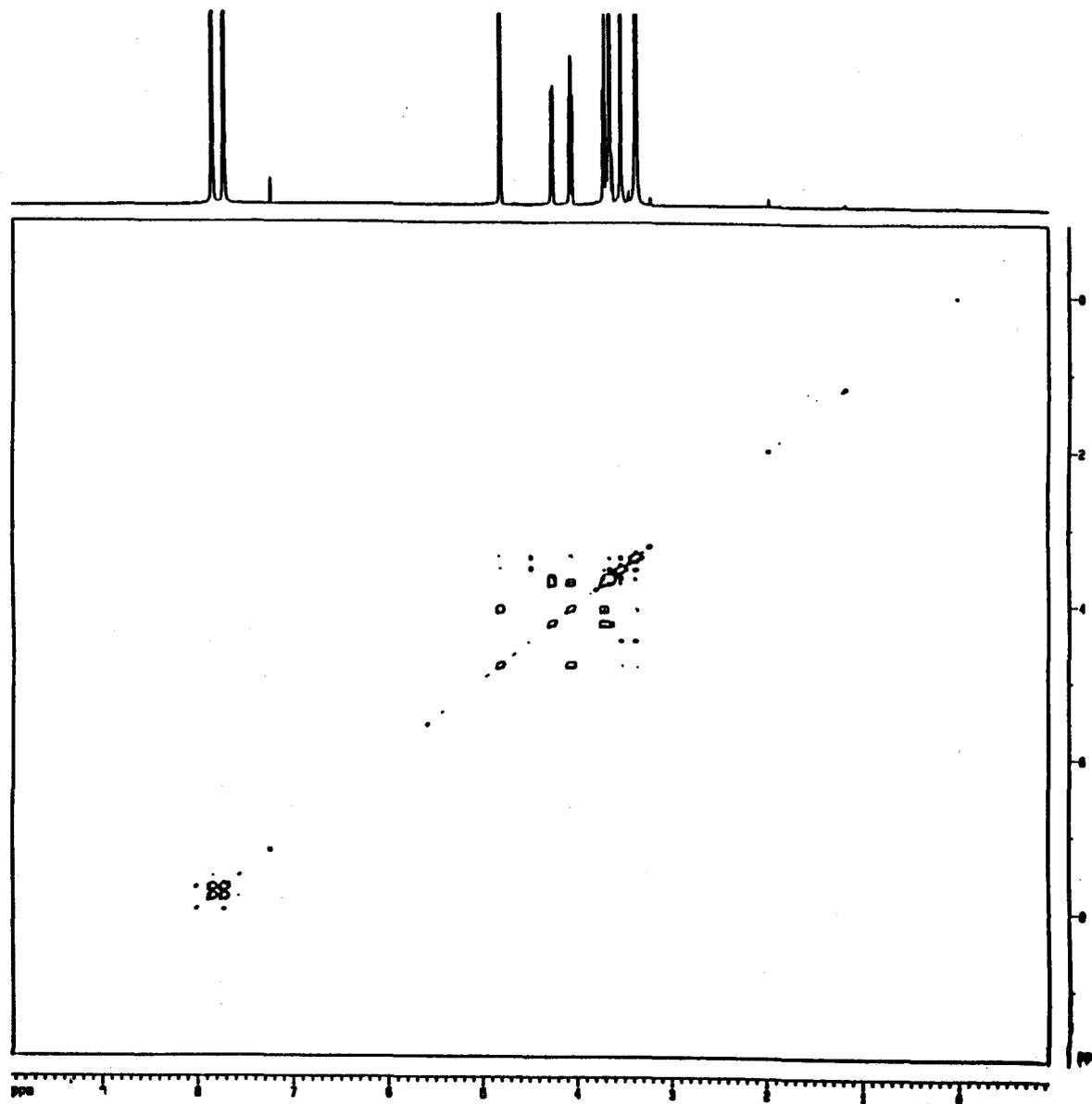
Espectro de  $^1\text{H}$ -R.M.N. de la 2-desoxi-2-(ftaloil)amino-3,4,6-tri-*O*-metil- D-glucono-1,5-lactona (22)



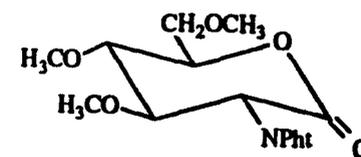
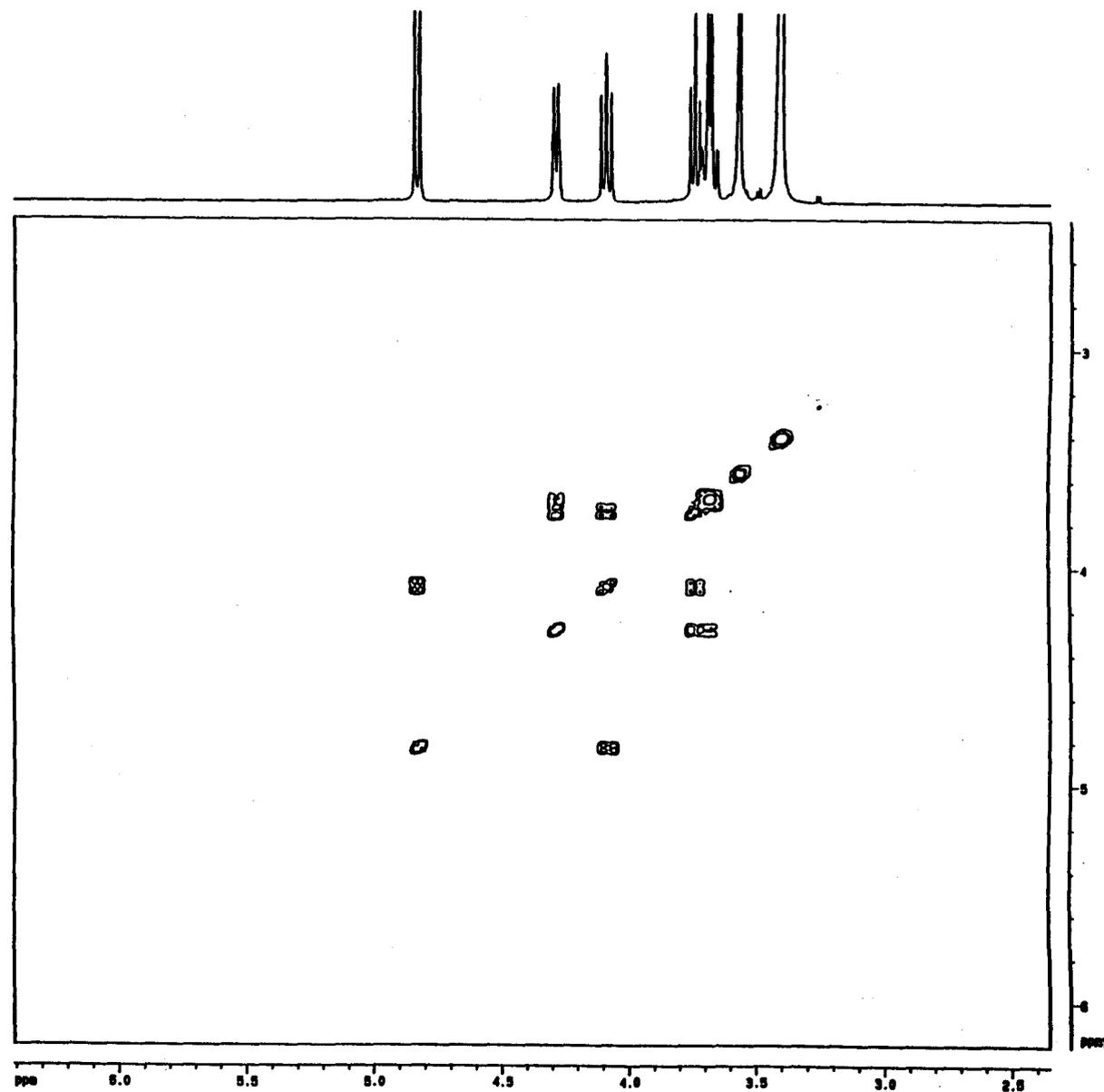
Espectro de  $^1\text{H}$ -R.M.N. de la 2-desoxi-2-(ftaloil)amino-3,4,6-tri-O-metil- D-glucono-1,5-lactona (22)



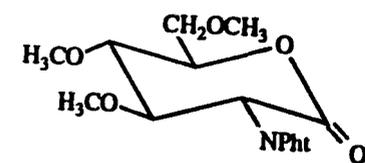
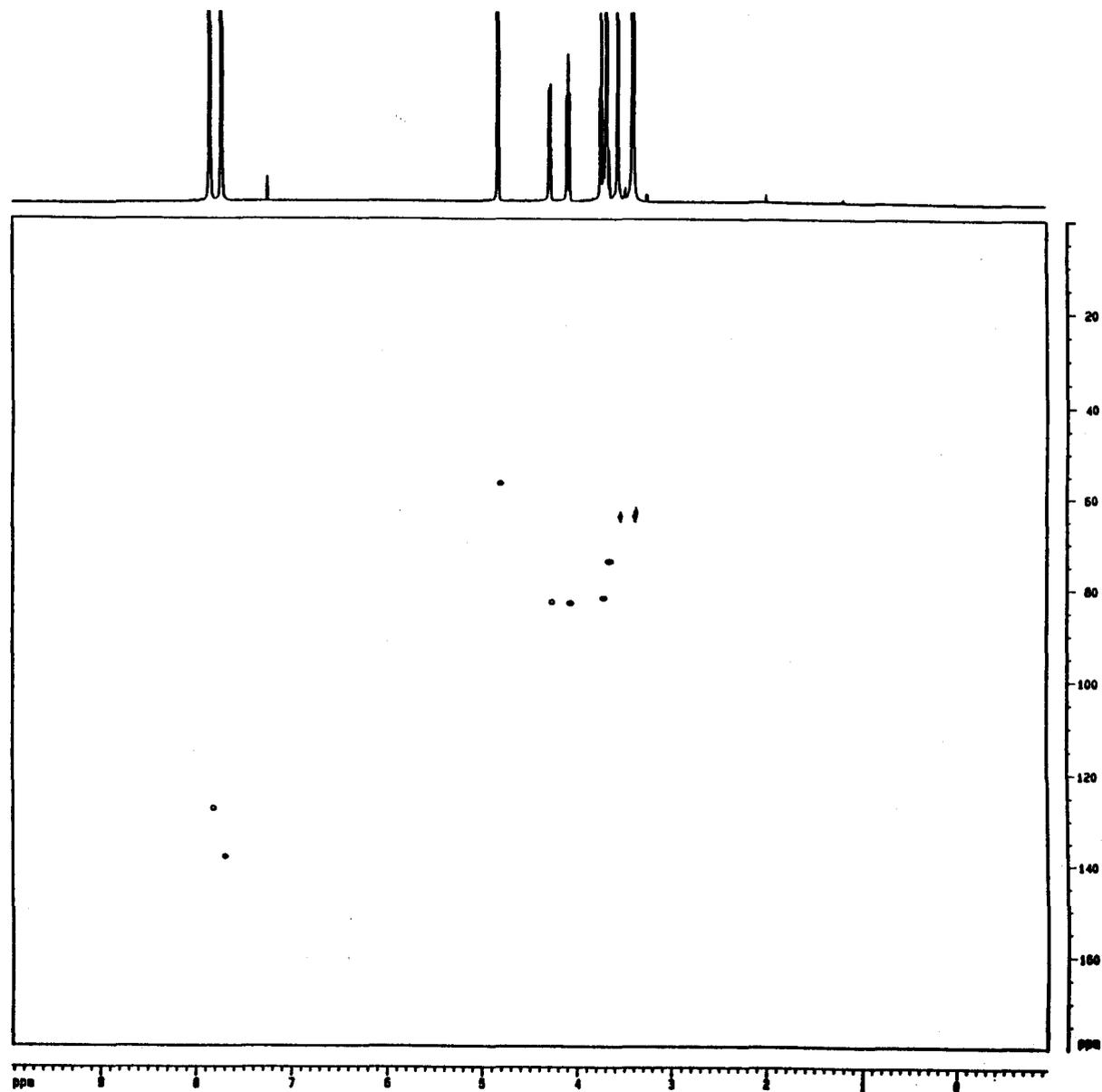
Espectro de <sup>1</sup>H-R.M.N. de la 2-desoxi-2-(ftaloil)amino-3,4,6-tri-O-metil-D-glucono-1,5-lactona (22)



Espectro bidimensional protón-protón de la 2-desoxi-2-(ftaloil)amino-3,4,6-tri-O-metil-D-glucono-1,5-lactona (22)

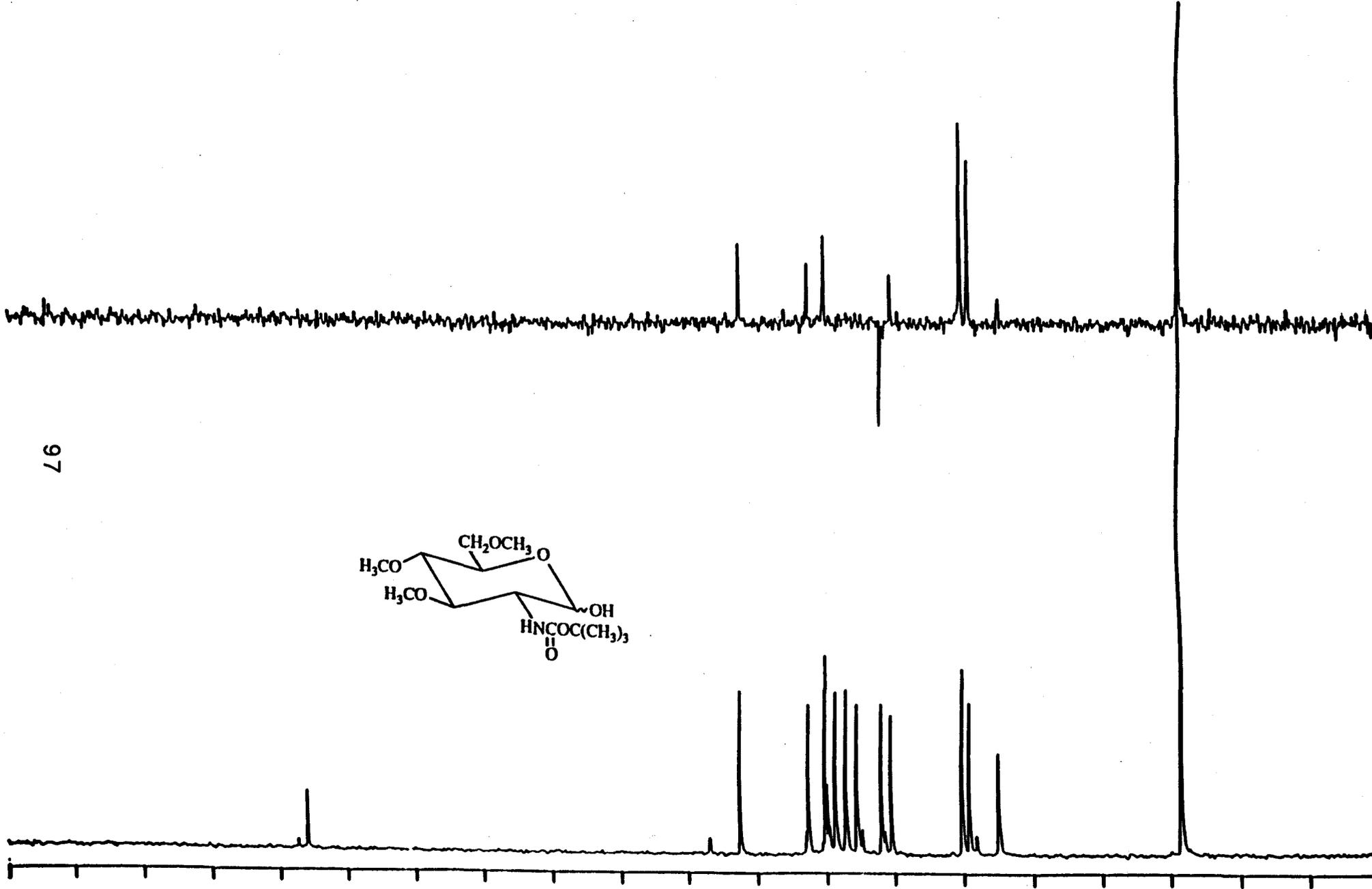
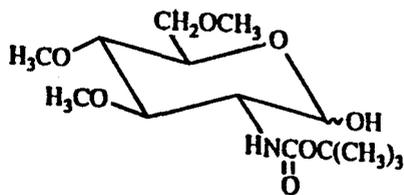


Espectro bidimensional protón-protón de la 2-desoxi-2-(ftaloil)amino-3,4,6-tri-*O*-metil- *D*-glucono-1,5-lactona (22)

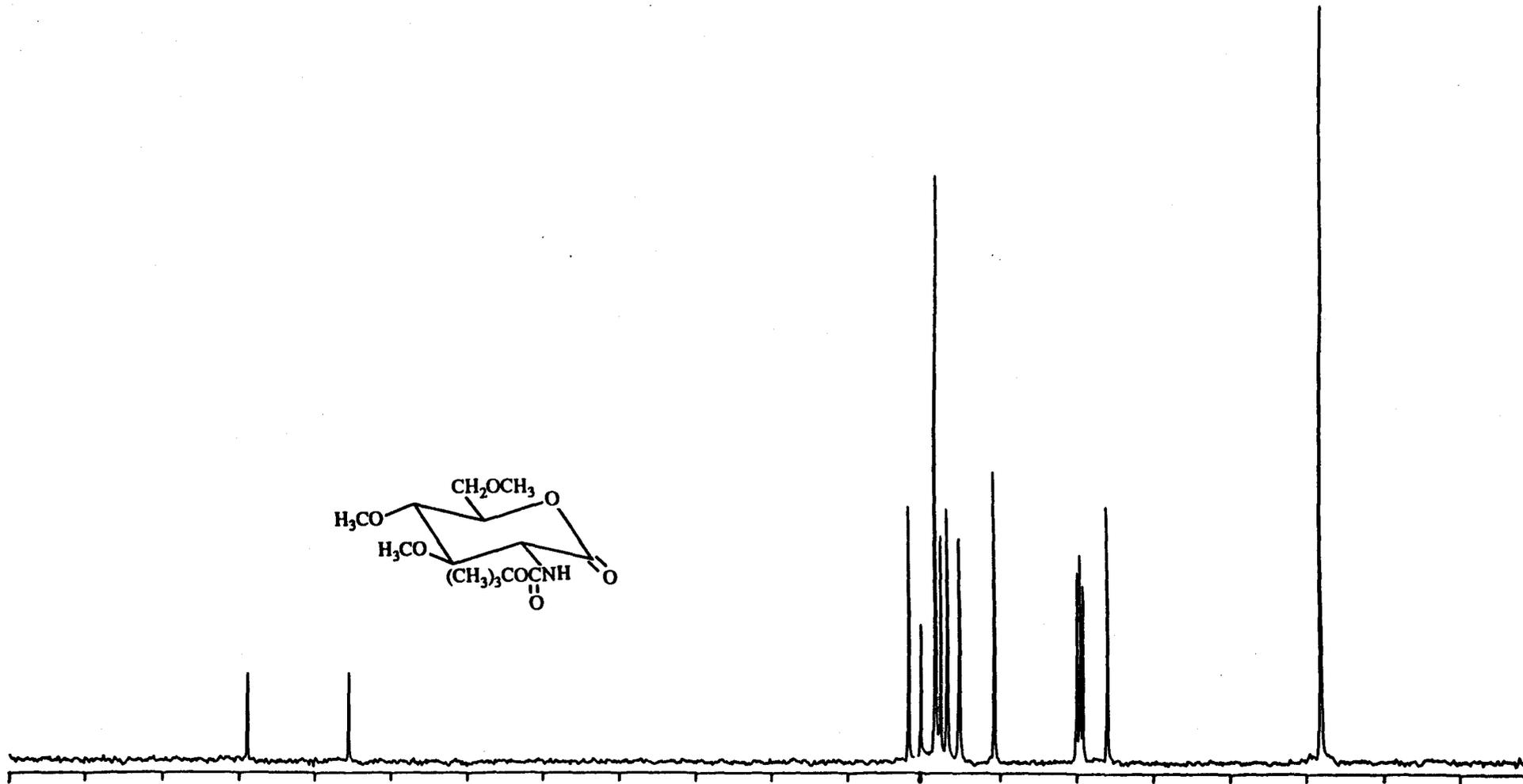
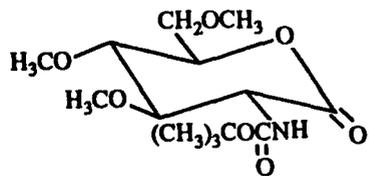


Espectro bidimensional protón-carbono-13 de la 2-desoxi-2-(ftaloil)amino-3,4,6-tri-*O*-metil- *D*-glucono-1,5-lactona (22)

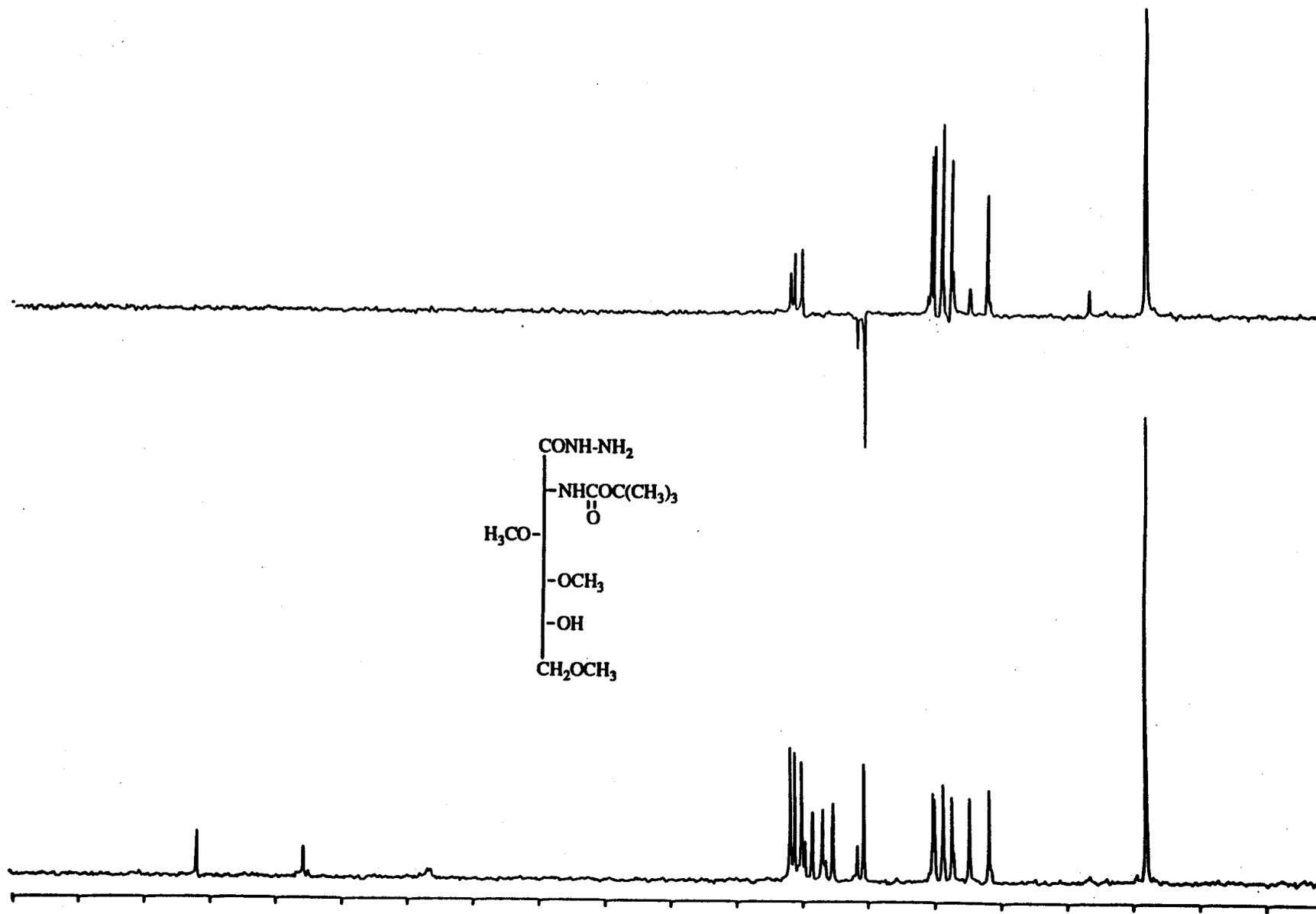
97



Espectro de  $^{13}\text{C}$ -R.M.N. de la 2-desoxi-2-(*tert*-butoxicarbonil)amino-3,4,6- tri-*O*-metil- $\alpha,\beta$ -D-glucopiranososa (15)

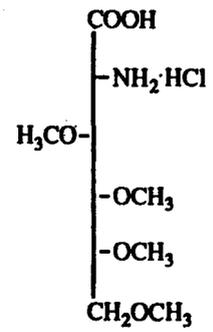


Espectro de  $^{13}\text{C}$ -R.M.N. de la 2-desoxi-2-(*tert*-butoxicarbonil)amino-3,4,6- tri-*O*-metil-*D*-glucono-1,5-lactona (16)



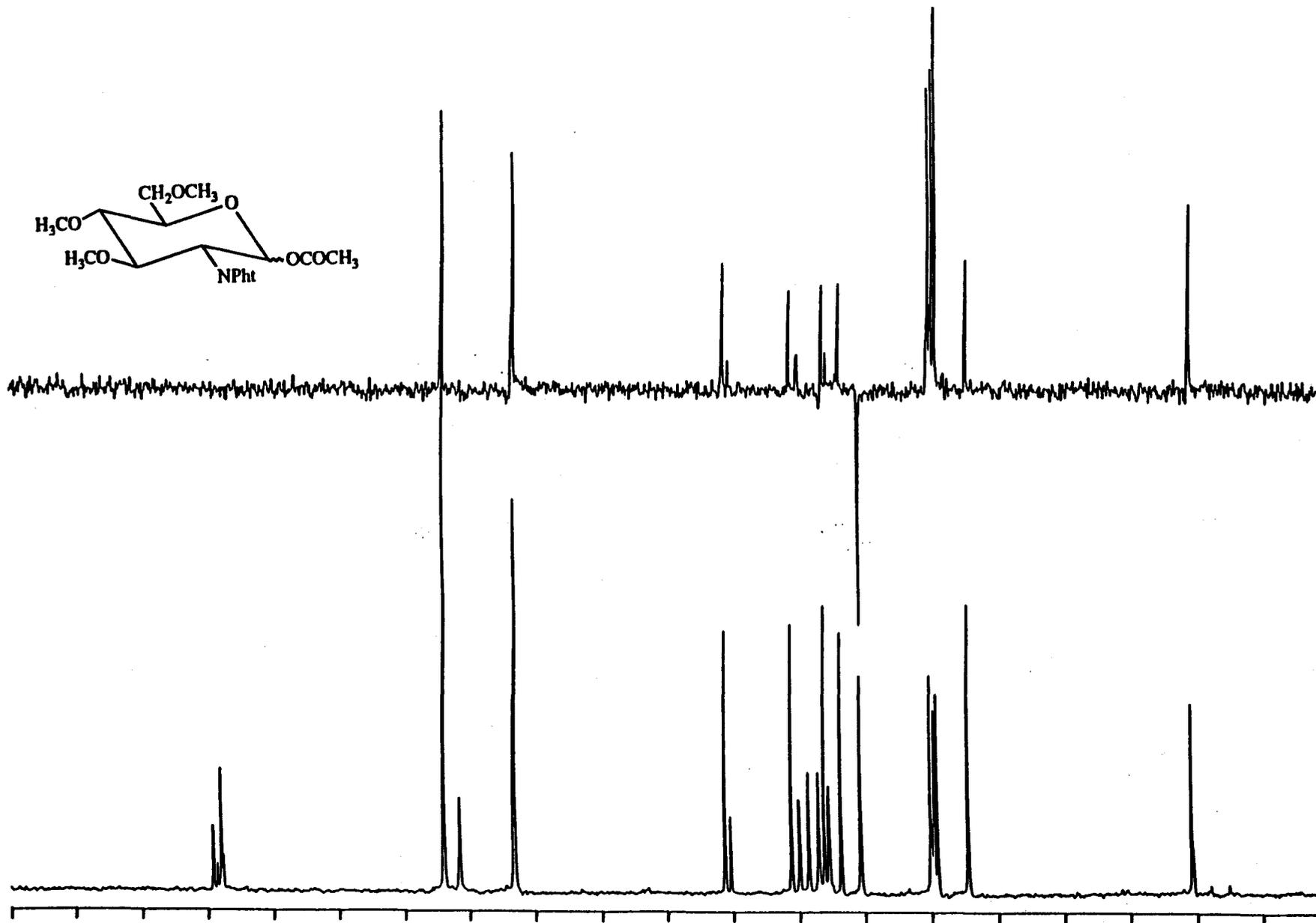
Espectro de  $^{13}\text{C}$ -R.M.N. de la 2-desoxi-2-(*tert*-butoxycarbonil)amino-3,4,6- tri-*O*-metil-D-gluconohidrazida (17)

100

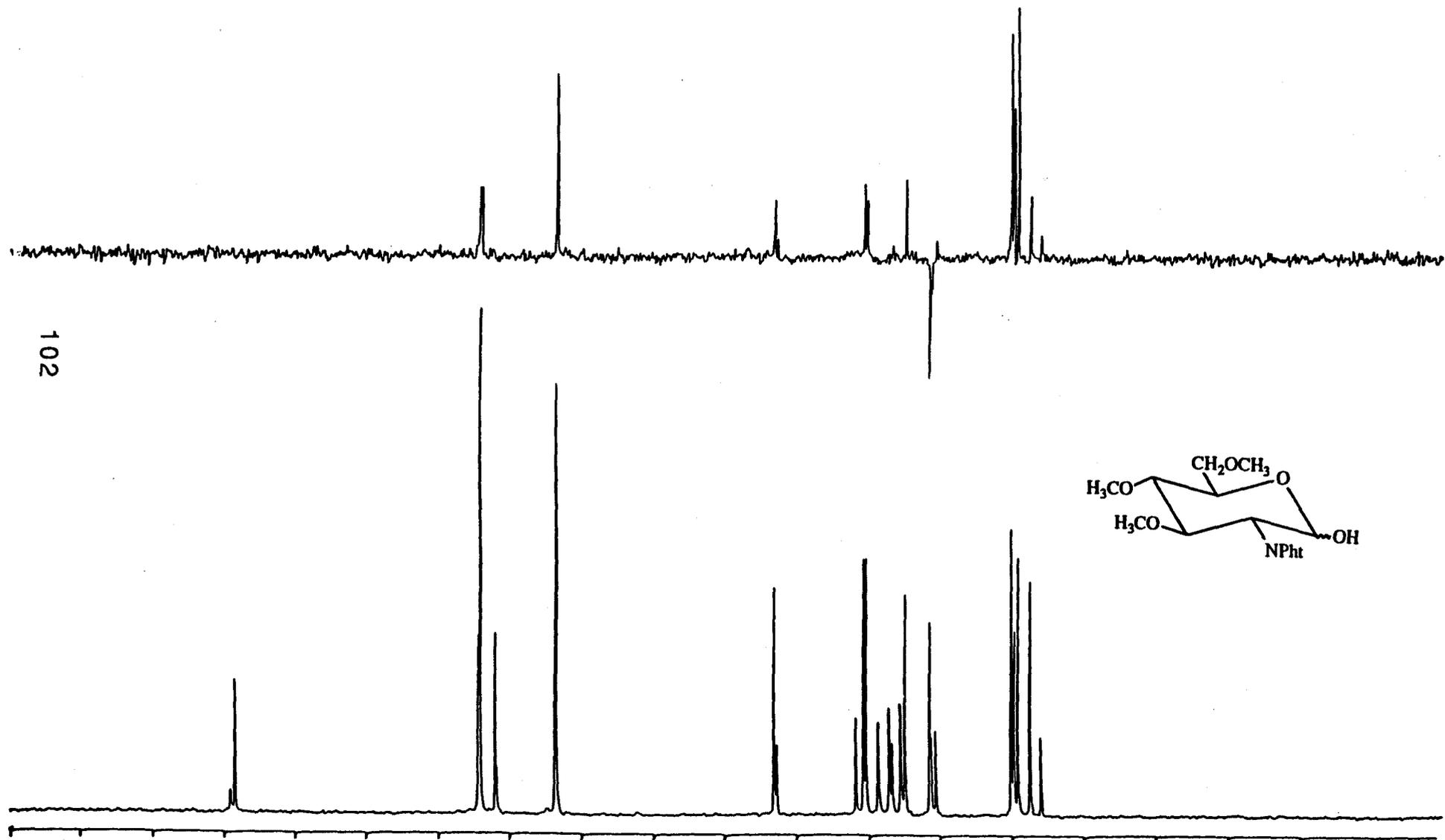


Espectro de <sup>13</sup>C-R.M.N. del clorhidrato del ácido 2-amino-2-desoxi- 3,4,5,6-tetra-*O*-metil-D-glucónico (19)

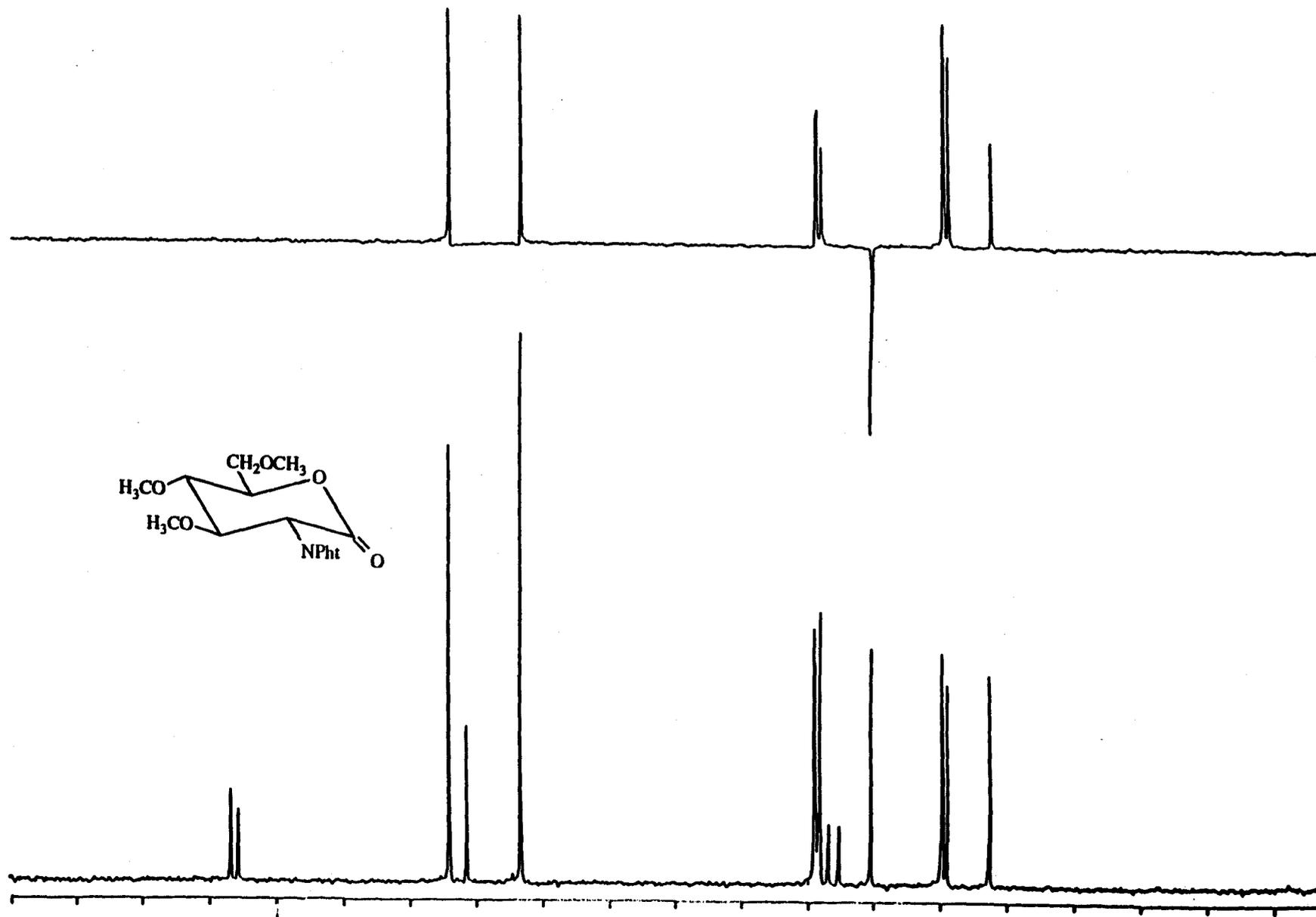
101



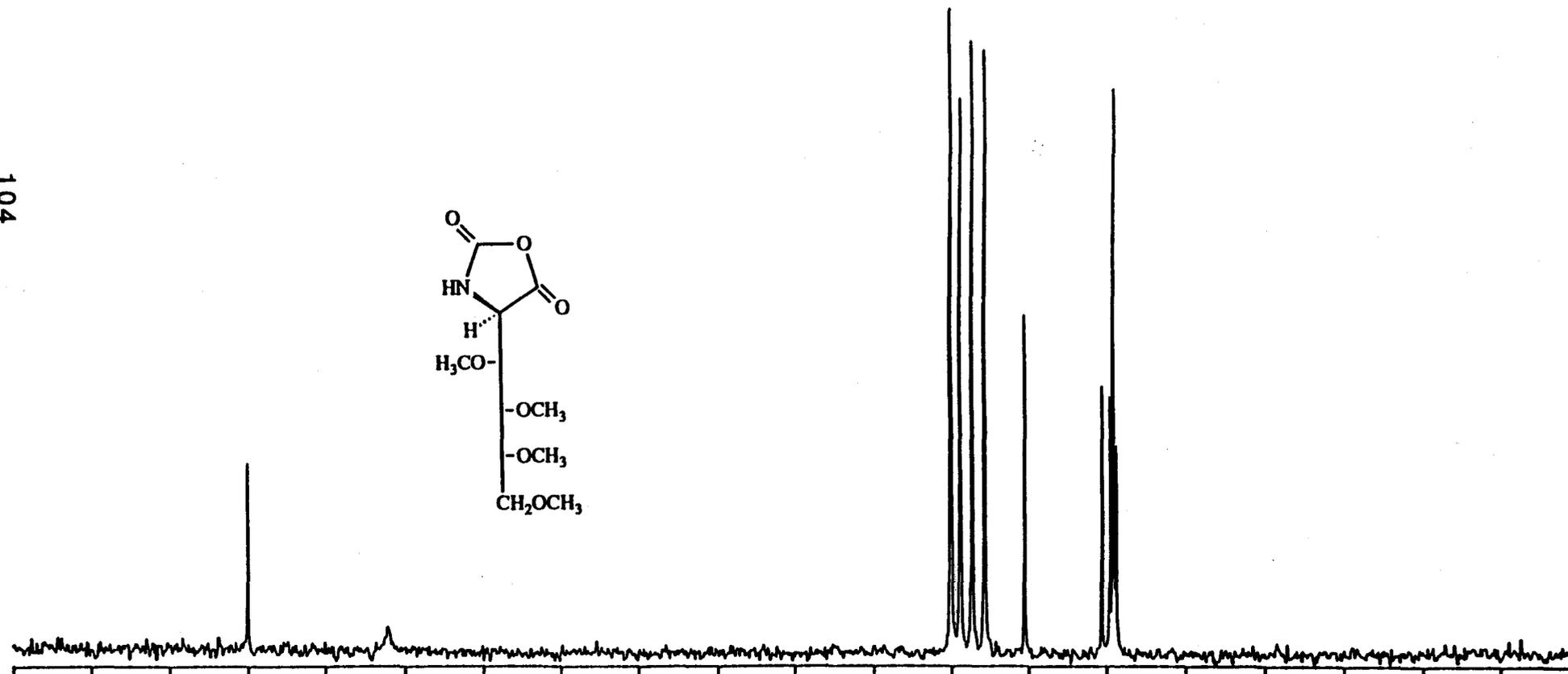
Espectro de  $^{13}\text{C}$ -R.M.N. de la 1-O-acetil-2-desoxi-2-(ftaloil)amino-3,4,6- tri-O-metil- $\alpha,\beta$ -D-glucopiranososa (20)



Espectro de <sup>13</sup>C-R.M.N. de la 2-desoxi-2-(ftaloil)amino-3,4,6-tri-O-metil- α,β-D-glucopiranososa (21)

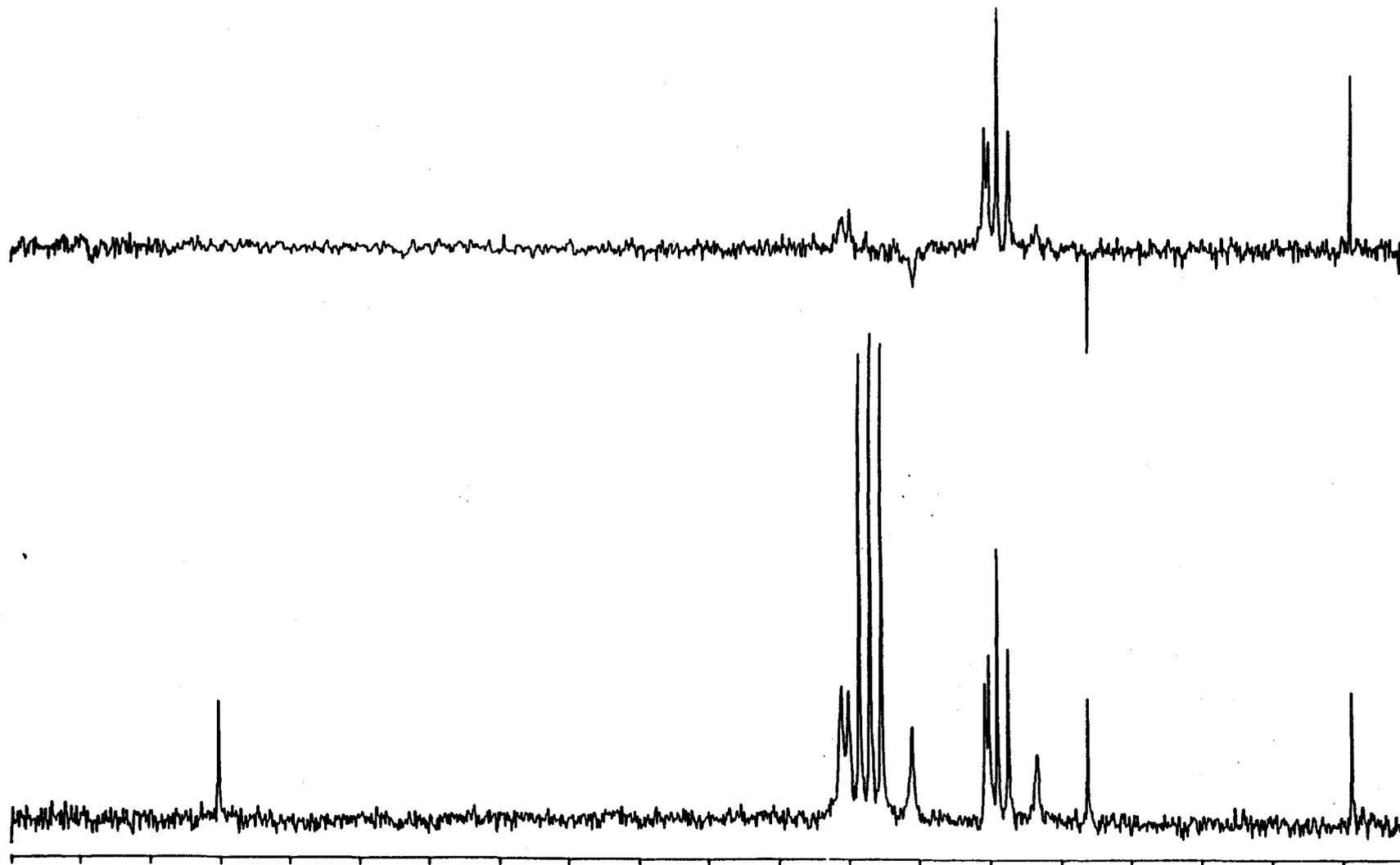


Espectro de  $^{13}\text{C}$ -R.M.N. de la 2-desoxi-2-(faloil)amino-3,4,6-tri-O-metil- D-glucono-1,5-lactona (22)



Espectro de  $^{13}\text{C}$ -R.M.N. de la 4-D-arabino-tetrametoxibutil-1,3-oxazolidina-2,5-diona (29)

105



Espectro de  $^{13}\text{C}$ -R.M.N. del compuesto obtenido en la polimerización del NCA 29