

R-12960

6737 T 955

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA Y FARMACEUTICA

Queda registrado este Tesis Doctoral  
el día 71 de marzo 190 del libro  
correspondiente.  
Sevilla, 30 OCT. 1997

El Jefe del Mercado de Tesis.

*Alvaro Koffler*

SINTESIS DE POLIAMIDAS QUIRALES ANALOGAS  
A LOS NYLONS 2 Y 3 A PARTIR DE HIDRATOS DE CARBONO  
Y SU CARACTERIZACION FISICO-QUIMICA

*Violante*

Memoria presentada por la Licenciada  
M. Violante de Paz Báñez para optar al  
Grado de Doctora en Farmacia

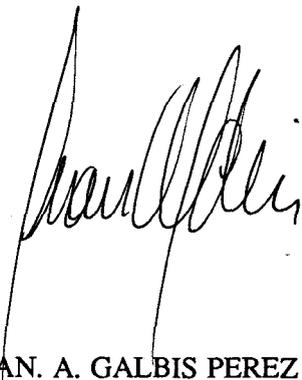
LOS 1002662

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA Y FARMACEUTICA

Vº Bº LOS DIRECTORES



JUAN. A. GALBIS PEREZ  
Catedrático de Química Orgánica  
Departamento de Química Orgánica  
y Farmacéutica  
Universidadde Sevilla



M. GRACIA GARCIA MARTIN  
Profesora Titular de Química Orgánica  
Departamento de Química Orgánica  
y Farmacéutica  
Universidad de Sevilla

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

Asímismo, deseo expresar mi agradecimiento:

Al Prof. Dr. Don Felipe Alcudia González, Catedrático de Química Orgánica del Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica de la Universidad de Sevilla, por las facilidades otorgadas.

Al Prof. Dr. Don Sebastián Muñoz Guerra por la obtención de diagramas de difracción de Rayos-X.

Al Prof. Dr. Don Benjamín Conde García, Catedrático de Ingeniería Química y Director del Departamento de Ingeniería Química, Química Física y Química Orgánica de la Universidad de Huelva, así como a todos mis compañeros de Huelva, por su comprensión.

A mi madre, por todo.

A Andrés, que ha vivido conmigo toda la realización del presente trabajo, por su incombustible paciencia, cariño y ayuda.

A mi familia, por su afecto y apoyo incondicionales.

A todos mis amigos, que me han dado su aliento en los momentos difíciles.

A todos mis compañeros del Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica de la Universidad de Sevilla, siempre solícitos ante cualquier petición mía.

A mi madre

Al Doctor No.

## **INDICE**

<b>1.- INTRODUCCION .....</b>	<b>3</b>
<b>2.- SINTESIS Y CARACTERIZACION DE POLIAMIDAS QUIRALES</b>	
<b>2.1.- Antecedentes .....</b>	<b>15</b>
2.1.1.- POLIAMIDAS DERIVADAS DE AMINOAZUCARES .....	16
2.1.2.- POLIAMIDAS A PARTIR DEL ALMIDON.....	22
2.1.3.- POLIAMIDAS A PARTIR DE DERIVADOS DE ACIDOS GLICARICOS .....	23
<b>2.2.- Poliamidas de tipo polipeptídico. Síntesis y polimerización de NCAs .....</b>	<b>28</b>
2.2.1.- MECANISMO DE LA POLIMERIZACION	
2.2.1.1.- Reacciones de iniciación.....	32
2.2.1.2.- Reacciones de propagación .....	35
2.2.2.- PREPARACION DEL ACIDO	
2-AMINO-2-DESOXI-3,4,5,6--TETRA- <i>O</i> -METIL-D-GLUCÓNICO (1).....	38
2.2.2.1.- Protección del grupo amino de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa por el grupo <i>terc</i> -butoxicarbonilo.....	41
2.2.2.2.- Protección del grupo amino de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa por el grupo ftaloflo.....	46
2.2.3.- PREPARACION DE LA 4-(D-ARABINO-TETRAMETOXI-BUTIL)-1,3-OXAZOLIDINA-2,5-DIONA (2).....	51

2.2.4.- POLIMERIZACION DEL NCA 2 .....	52
<b>2.3.- Análogos quirales del nylon 3</b>	
2.3.1.- SINTESIS DE $\beta$ -LACTAMAS QUIRALES.....	54
2.3.1.1.- Síntesis de la azetidin-2-ona ( $\beta$ -propiolactama o lactama de la $\beta$ -alanina).....	55
2.3.1.2.- Síntesis de $\beta$ -lactamas C-sustituidas .....	56
2.3.1.2.A.- $\beta$ -lactamas sustituidas en C-3.....	57
2.3.1.2.B.- $\beta$ -Lactamas sustituidas en C-3 y C-4 (monobactamas) .....	62
2.3.2.- POLIMERIZACION DE $\beta$ -LACTAMAS	
2.3.2.1.- Introducción.....	69
2.3.2.1.A.- Polimerización aniónica de N-carboxianhidridos de $\beta$ -aminoácidos ( $\beta$ -NCAs).....	70
2.3.2.1.B.- Polimerización de lactamas.....	71
2.3.2.2.- Mecanismo de la polimerización aniónica	
2.3.2.2.A.- Catalizadores aniónicos .....	74
2.3.2.2.B.- Iniciadores de cadena .....	76
2.3.2.2.C.- Mecanismo de la polimerización asistida.....	77
2.3.2.2.D.- Mecanismo de la polimerización no asistida.....	79
2.3.2.2.E.- Papel de contraión.....	82
2.3.2.2.F.- Consecuencias del mecanismo.....	83



3.11.- 2-Desoxi-2-(ftaloil)amino-3,4,6-tri- <i>O</i> -metil-D-glucono- -1,5-lactona (57).....	158
3.12.- Intentos de apertura de la lactona 57 .....	161
3.13.- Metil 3-azido-3-desoxi- $\alpha$ -D-altropiranosido (69).....	165
3.14.- Metil 3-azido-3-desoxi-2,4,6-tri- <i>O</i> -metil- $\alpha$ -D- -altropiranosido (73) .....	168
3.15.- 3-Azido-3-desoxi-2,3,6-tri- <i>O</i> -metil- $\alpha,\beta$ -D-altro- piranosa (75).....	170
3.16.- 3-Acetamido-3-desoxi-2,4,6-tri- <i>O</i> -metil- - $\alpha,\beta$ -D-altropiranososa (95).....	173
3.17.- 3-Acetamido-3-desoxi-2,4,6-tri- <i>O</i> -metil-D-altrono- -1,5-lactona (96).....	176
3.18.- Apertura de la 3-acetamido-3-desoxi-2,4,6-tri- <i>O</i> -metil-D- -altrono-1,5-lactona (96).....	178
3.19.- Clorhidrato del ácido 3-amino-3-desoxi-2,4,5,6-tetra- <i>O</i> - -metil-D-altrónico (5).....	181
3.20.- (3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> )-3-Metoxi-4-( <i>D</i> - <i>eritro</i> -trimetoxipropil)-azetidín- -2-ona (6).....	183
3.21.- Metil 3-azido-3-desoxi-4,6- <i>O</i> -benciliden- $\alpha$ -D- -altropiranosido (68) .....	186
3.22.- 3-Azido-3-desoxi-2,4,6-tri- <i>O</i> -metil-D-altrono- -1,5-lactona (76).....	189
3.23.- 3-Azido-3-desoxi-2,4,6-tri- <i>O</i> -metil-D-altronato de metilo (85).....	191
3.24.- Intentos de apertura de la lactona 76	
(A) CON KOH /MeI / THF a -20 °C.....	194
(B) CON CH(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> / MeOH / H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> / $\Delta$ .....	195
(C) CON CH(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> / MeOH / CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H.....	197

(D) CON Ag <sub>2</sub> O / MeI / CH <sub>3</sub> CN.....	198
(E) CON TRICLOROACETIMIDATO DE BENCILO / / CF <sub>3</sub> COOH / CCl <sub>4</sub> .....	199

**3.25.- Intentos de protección del OH-5 del éster 85**

(A) CON CH <sub>2</sub> N <sub>2</sub> / SILICAGEL.....	200
(B) CON NaH / MeI / DMF SECA.....	201
(C) CON TRICLOROACETIMIDATO DE BENCILO / / CF <sub>3</sub> COOH / CCl <sub>4</sub> .....	210
(D) CON TRICLOROACETIMIDATO DE BENCILO / / CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H Et <sub>2</sub> O.....	211
(E) CON Ag <sub>2</sub> O / MeI / THF.....	214
(F) CON Ag <sub>2</sub> O / MeI / CH <sub>3</sub> CN.....	215
(G) CON AgClO <sub>4</sub> / MeI / CH <sub>3</sub> CN.....	221

<b>3.26.- 3-Amino-3-desoxi-2,4,5,6-tetra-O-metil-D-altronato de metilo (<u>94</u>).....</b>	<b>222</b>
---	------------

<b>3.27.- Clorhidrato del ácido 3-Amino-3-desoxi-2,4,5,6-tetra-O-metil-D-altrónico (<u>5</u>).....</b>	<b>223</b>
--	------------

<b>3.28.- Metil 3-azido-3-desoxi-2,4,6-tri-O-bencil-<math>\alpha</math>-D-altropiranosido (<u>70</u>).....</b>	<b>224</b>
--	------------

<b>3.29.- 3-Azido-3-desoxi-2,4,6-tri-O-bencil-<math>\alpha,\beta</math>-D-altropiranosida (<u>71</u>).....</b>	<b>227</b>
--	------------

<b>3.30.- 3-Azido-3-desoxi-2,4,6-tri-O-bencil-D-altrono-1,5-lactona (<u>72</u>).....</b>	<b>235</b>
--	------------

<b>3.31.- 3-Amino-3-desoxi-2,4,6-tri-O-bencil-<math>\alpha,\beta</math>-D-altropiranosida (<u>77</u>).....</b>	<b>241</b>
--	------------

<b>3.32.- Metil 3-amino-3-desoxi-2,4,6-tri-O-bencil-<math>\alpha</math>-D-altropiranosido (<u>79</u>).....</b>	<b>242</b>
--	------------

3.33.- Metil-3-amino-3-desoxi-2,4,6-tri- <i>O</i> -metil- $\alpha$ ,D-	
- <i>altropiranosido</i> (80) .....	245
3.34.- 3-Amino-3-desoxi-2,4,6-tri- <i>O</i> -metil- $\alpha$ ,D- <i>altropiranososa</i> (78) .....	248
3.35.- 3-Benciloxicarbonilamino-3-desoxi-2,4,6-tri- <i>O</i> -metil- $\alpha$ ,D-	
- <i>altropiranososa</i> (81) .....	252
3.36.- 3-Benciloxicarbonilamino-3-desoxi-2,4,6-tri- <i>O</i> -metil-D-	
- <i>altrono-1,5-lactona</i> (82) .....	255
3.37.- Intento de obtención del ácido 3-Benciloxicarbonilamino-	
-3-desoxi-2,4,5,6-tetra- <i>O</i> -metil-D- <i>altrónico</i> .....	257
3.38.- (3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> )-3-Benciloxi-4-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-1-	
-(4-metoxifenil)azetidín-2-ona (100) .....	260
3.39.- (3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> )-3-Benciloxi-4-(1,2-dihidroxietil)-1-	
-(4-metoxifenil)-azetidín-2-ona (101) .....	262
3.40.- (3 <i>R</i> , 4 <i>R</i> )-3-Benciloxi-4-formil-1-(4-metoxifenil)-azetidín-	
-2-ona (102) .....	265
3.41.- (3 <i>R</i> , 4 <i>R</i> )-3-Benciloxi-4-dietoxiformil-1-(4-metoxifenil)-	
-azetidín-2-ona (103) .....	267
3.42.- Acido (3 <i>R</i> , 4 <i>R</i> )-3-benciloxi-1-(4-metoxifenil)-2-	
-oxoazetidín-4-carboxílico (104) .....	270
3.43.- (3 <i>R</i> , 4 <i>R</i> )-3-Benciloxi-4-isobutoxicarbonil-1-	
-(4-metoxifenil)-oxoazetidín-2-ona (105) .....	274
3.44.- 3-Benciloxi-4-estirenil-1-(4-metoxifenil)-azetidín-	
-2-ona (107) .....	277
3.45.- 3-Benciloxi-4-formil-1-(4-metoxifenil)-azetidín-	
-2-ona (108) .....	280
3.46.- 3-Benciloxi-4-dietoxiformil-1-(4-metoxifenil)-azetidín-	
-2-ona (109) .....	282

### 3.47.- Obtención de las $\beta$ -lactamas **8, 9, 10** y **14**

3.47.1.- PROCEDIMIENTO GENERAL de <i>N</i> -DESARILACION .....	284
3.47.2.- (3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> )-3-BENCILOXI-4-(2,2-DIMETIL-1,3-DIOXOLAN-4-IL)AZETIDIN-2-ONA (8).....	285
3.47.3.- (3 <i>R</i> , 4 <i>R</i> )-3-BENCILOXI-4-DIETOXIFORMIL-AZETIDIN-2-ONA (10).....	287
3.47.4.- (3 <i>R</i> , 4 <i>R</i> )-3-BENCILOXI-4-ISOBUTOXICARBONIL-AZETIDIN-2-ONA (9).....	289
3.47.5.- 3-BENCILOXI-4-DIETOXIFORMILAZETIDIN-2-ONA (14).....	291

### 3.48.- Polimerización de las $\beta$ -lactamas **6, 8, 9, 10**, y **14**

3.48.1.- PROCEDIMIENTO GENERAL DE POLIMERIZACION .....	293
3.48.2.- POLI[(2 <i>R</i> , 3 <i>S</i> )-2-BENCILOXI-3-(2',2'-DIMETIL-1',3'-DIOXOLAN-4'-IL)-1,3-PROPANAMIDA] (11).....	294
3.48.3.- POLI[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-3-BENCILOXIASPARTATO DE ISOBUTILO] (12).....	296
3.48.4.- POLI[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-2-BENCILOXI-3-DIETOXIMETIL-1,3-PROPANAMIDA] (13).....	298
3.48.5.- POLI ( $\pm$ ) (2-BENCILOXI-3-DIETOXIMETIL-1,3-PROPANAMIDA) (15).....	300
3.48.6.- POLI[(2 <i>S</i> , 3 <i>R</i> )-2-METOXI-3-( <i>D-ERITRO</i> -TRIMETOXIPROPIL)PROPANAMIDA] (7) .....	302

4.- CONCLUSIONES .....	305
------------------------	-----

## ***1.- INTRODUCCION***

---

## 1.- INTRODUCCION

La industria de los polímeros comenzó a desarrollarse en el siglo XIX basándose en la modificación de ciertos polímeros naturales, por ejemplo, algunos hidratos de carbono como el almidón, la celulosa y la caseína, que fueron finalmente sustituidos por otras materias primas procedentes del petróleo. Hoy en día, el desarrollo de nuevos materiales a partir de materias primas procedentes de fuentes renovables, como es el caso de los hidratos de carbono que se encuentran ampliamente distribuidos en la Naturaleza, es de gran interés debido al acceso limitado a materias primas fósiles. Presumiblemente, estos materiales derivados de azúcares presentarán propiedades muy atractivas como biomateriales debido a su alta hidrofilia, biodegradabilidad y biocompatibilidad<sup>1</sup>.

La investigación básica de Carothers<sup>2</sup> fue fundamental en el desarrollo de las poliamidas, las cuales llegaron a comercializarse después de la Segunda Guerra Mundial y son hoy en día, sin duda, los polímeros sintéticos más importantes por sus excepcionales propiedades mecánicas y térmicas. Las poliamidas son polímeros orgánicos que contienen el grupo amida en la cadena polimérica y se pueden obtener por diversos métodos:

- Policondensación térmica de  $\omega$ -aminoácidos o por acoplamiento de diácidos y diaminas,
- polimerización por transferencia de hidrógeno de la acrilamida (polimerización por adición tipo Michael),
- policondensación de derivados activos (cloruros de ácidos, ésteres activos) o por policondensación directa, en presencia de un agente activante, de aminoácidos o de diaminas-diácidos a temperaturas moderadas,

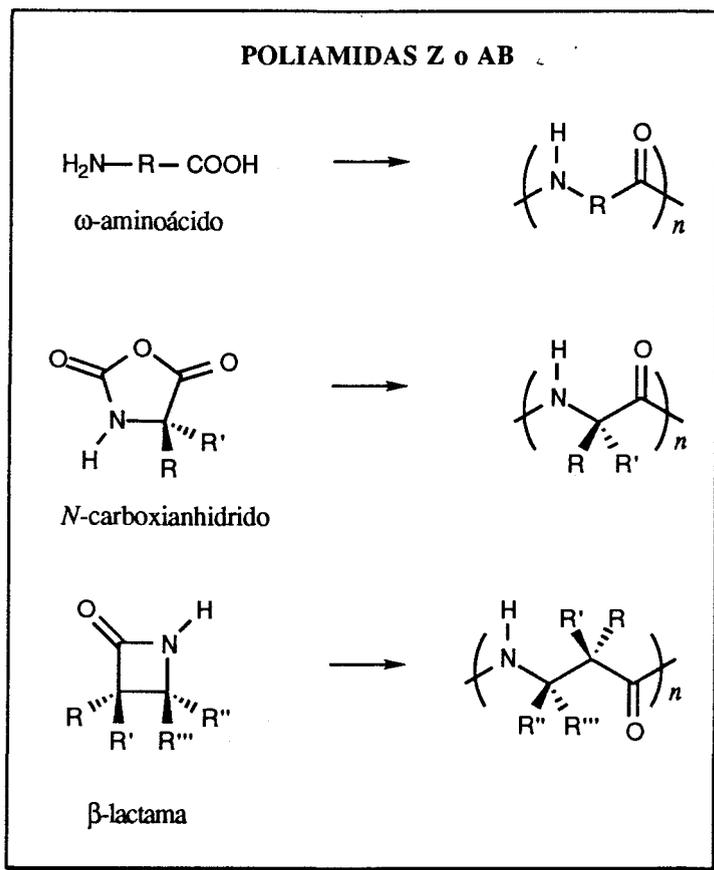
---

<sup>1</sup> J. Thiem and F. Bachmann, *TRIP*, 425 (1994)

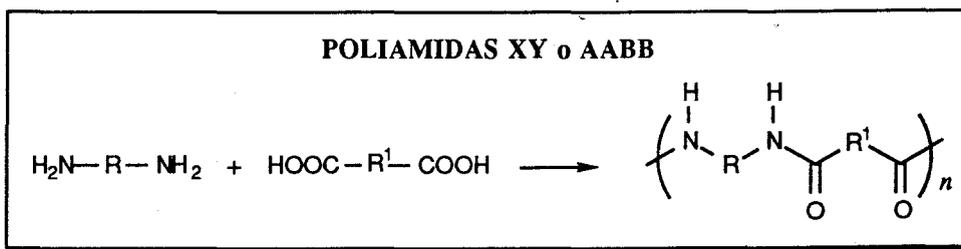
<sup>2</sup> W. H. Carothers, *J. Am. Chem. Soc.*, 51, 2548 (1929)

• polimerización por apertura de anillos de  $\beta$ -lactamas (amidas cíclicas) y *N*-carboxianhidridos (NCAs) de aminoácidos.

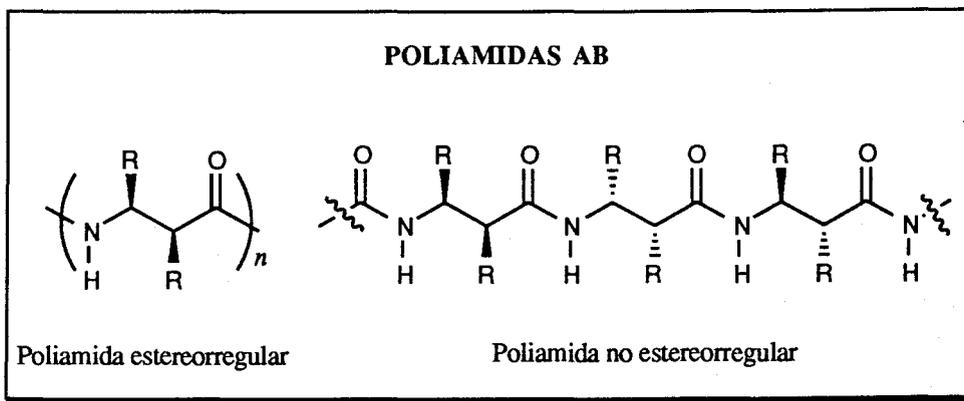
Dependiendo del tipo de monómero de partida utilizado en dichas reacciones, se consideran dos tipos de poliamidas, las Z y las XY. Las poliamidas Z, también denominadas AB, se preparan a partir de un sólo monómero que es un aminoácido o algunos de sus derivados. Los polipéptidos son poliamidas naturales derivadas de poli( $\alpha$ -aminoácidos); son por tanto, poliamidas Z.



Las que se obtienen a partir de dos comómeros, una diamina y un diácido (o alguno de sus derivados) se conocen como poliamidas XY o poliamidas AABB. Para las poliamidas alifáticas o de cadena lineal, las letras X, Y y Z corresponden al número de carbonos (incluidos los carbonilos) de la cadena principal del monómero del aminoácido, diamina y diácido, respectivamente. Las poliamidas alifáticas se llaman también nylons o nailones ya que las primeras que se comercializaron lo hicieron con este nombre. Para poliamidas no lineales (ej. monómeros con anillos aromáticos) las letras X, Y y Z se sustituyen por las letras mayúsculas que correspondan a las iniciales del monómero utilizado.



La estereorregularidad de los centros quirales a lo largo de las cadenas poliméricas favorece la adopción de estructuras cristalinas modificando las



propiedades del polímero, tanto en disolución como en estado sólido.

Los polipéptidos y las proteínas pueden considerarse como derivados naturales del nylon 2 conteniendo diversos tipos de grupos laterales. Esta constitución les confiere unas características muy particulares por lo que se las considera un tipo especial de poliamidas y por tanto, aquellas poliamidas sintéticas modificadas que contengan grupos rígidos o polares, ramificaciones, etc., deben presentar también propiedades especiales.

En la actualidad se obtienen muchas poliamidas hidrofílicas, por procesos físicos de hidrofiliación<sup>1</sup>. Un procedimiento alternativo y muy atractivo para preparar poliamidas hidrofílicas consiste en partir de derivados azucarados que deben contener el grupo funcional amino y/o carboxilo. Debido al alto grado de funcionalización que presentan los azúcares, la introducción de un grupo amino o de un grupo carboxilo, para conseguir el monómero apropiado susceptible de polimerización, es un reto muy importante desde el punto de vista químico. En la mayor parte de los casos, se requiere una larga secuencia sintética en la que la utilización de los grupos protectores de los diferentes grupos funcionales es fundamental.

Aunque se habían preparado algunas poliamidas derivadas de azúcares<sup>3,4</sup>, ha sido recientemente cuando ha crecido el interés por nuevas poliamidas de este tipo<sup>1,5,6,7</sup>, habiéndose descrito algunas con estructuras bien definidas<sup>8,9</sup>, por ejemplo, algunas polialdaramidas estereorregulares derivadas de ácidos aldáricos y

---

<sup>3</sup> T. P. Bird, W. A. P. Black, E. T. Dewar, and J. B. Hare, *J. Chem. Soc.*, 1208 and 3389 (1963)

<sup>4</sup> N. Ogata and Y. Hosoda, *J. Polym. Sci., Polym. Lett. Ed.*, **14**, 409 (1976)

<sup>5</sup> J. Thiem and F. Bachmann, *Makromol. Chem.*, **192**, 2163 (1991)

<sup>6</sup> *Ibid.*, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **30**, 2059 (1992)

<sup>7</sup> *Ibid.*, *Makromol. Chem.*, **194**, 1035 (1993)

<sup>8</sup> J. J. Bou, A. Rodríguez-Galán, and S. Muñoz-Guerra, *Macromolecules*, **26**, 5664 (1993)

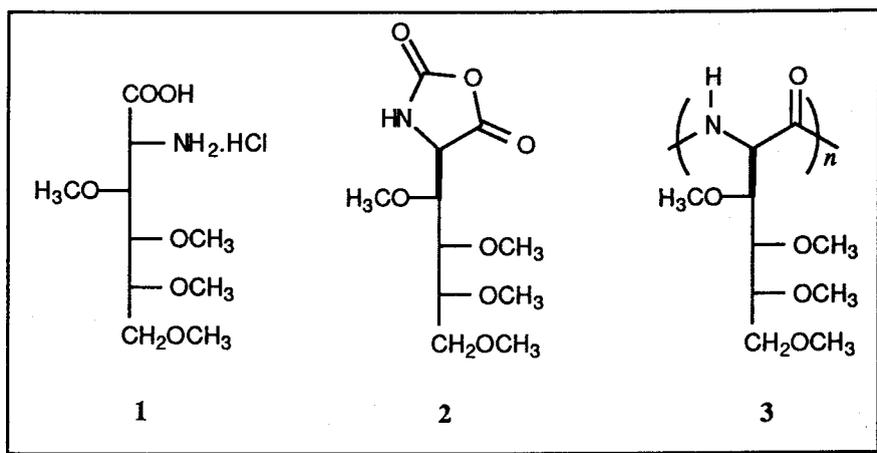
<sup>9</sup> T. Chen, *A. C. S. Polym. Prepr.*, **34**, 550 (1993)

diaminas<sup>8</sup>. A pesar de esta proliferación en la síntesis de poliamidas de azúcares no se había descrito ninguna poligluconamida. La síntesis de poligluconamidas estereorregulares no viene determinada por la isomería direccional y se pueden obtener polímeros regiorregulares independientemente de la configuración del monómero<sup>10</sup>.

En la Sección 2 de esta Tesis hemos abordado la preparación de dos tipos de poliamidas AB:

- Sección 2.2) Poliamidas de tipo polipeptídico (análogos quirales del nylon 2)
- Sección 2.3) Análogos quirales del nylon 3.

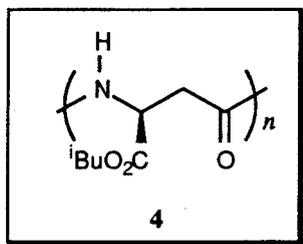
Para la obtención de poliamidas de tipo polipeptídico preparamos un ácido 2-amino-2-desoxialdónico con sus grupos hidroxilos convenientemente protegidos, el ácido 2-amino-2-desoxi-3,4,5,6-tetra-*O*-metil-D-glucónico 1, que se



<sup>10</sup> M. Bueno, J. A. Galbis, M. G. García-Martín, M. V. de Paz Bañez, F. Zamora, and S. Muñoz-Guerra, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, 33, 299 (1995)

transformó en un monómero activo **2** para las reacciones de polimerización. Estas reacciones condujeron a la poliamida **3** del tipo AB, de constitución polipeptídica derivada de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa (D-glucosamina).

Por otro lado, las poliamidas sintéticas que contienen residuos de ácido  $\beta$ -aspártico en la cadena principal son polímeros de particular interés debido a su carácter intermedio entre los polipéptidos y los nylons. De esta manera, los nylons que llevan un grupo alcóxicarbonilo unido estereorregularmente al esqueleto carbonado del polímero son únicos entre las poliamidas sintéticas de tipo no polipeptídico y presentan conformaciones helicoidales similares a las estructuras de  $\alpha$ -hélice características de las proteínas, como han demostrado Muñoz Guerra y col.<sup>11,12,13,14</sup> para el isobutil aspartato **4**. Como ocurre en el caso de los



polipéptidos<sup>15</sup>, las propiedades conformacionales de estos nylons modificados deben estar influidas decisivamente por pequeñas diferencias en la naturaleza de la cadena alifática lateral. La introducción de un nuevo centro quiral en la unidad

<sup>11</sup> J. M. Fernández-Santín, J. Aymanú, A. Rodríguez Galán, S. Muñoz Guerra, and J. A. Subirana, *Nature*, **311**, 53 (1984)

<sup>12</sup> J. M. Fernández-Santín, S. Muñoz Guerra, A. Rodríguez Galán, J. Aymanú, J. Lloveras, J. A. Subirana, E. Giralt, and M. Ptak, *Macromolecules*, **20**, 62 (1987)

<sup>13</sup> S. Muñoz Guerra, J. M. Fernández-Santín, C. Alegre, and J. A. Subirana, *Macromolecules*, **22**, 1540 (1989)

<sup>14</sup> S. Muñoz Guerra, *Makromol. Chem. Makromol. Symp.*, 71-91, 48/49 (1989)

<sup>15</sup> Fraser and T. P. Mcrae, "Conformation in Fibrous Proteins", Academic Press: New York, (1973)

repetitiva del polímero debería aportar nuevas propiedades físicas y mecánicas de interés a estos tipos de nylon 3 modificados. También está ampliamente aceptado que el diseño de polímeros sintéticos biodegradables tienda a mimetizar aquellas estructuras que predominan en la naturaleza, debido a que los enzimas producidos por las poblaciones microbianas no discriminan entre polímeros de estructura similar<sup>16</sup>. Además, la poliamidas que contengan grupos atractores de electrones en la posición  $\alpha$  al grupo carbonilo experimentarían una hidrólisis más rápida y podrían usarse como polímeros biocompatibles por su aumentada biodegradabilidad<sup>17</sup>.

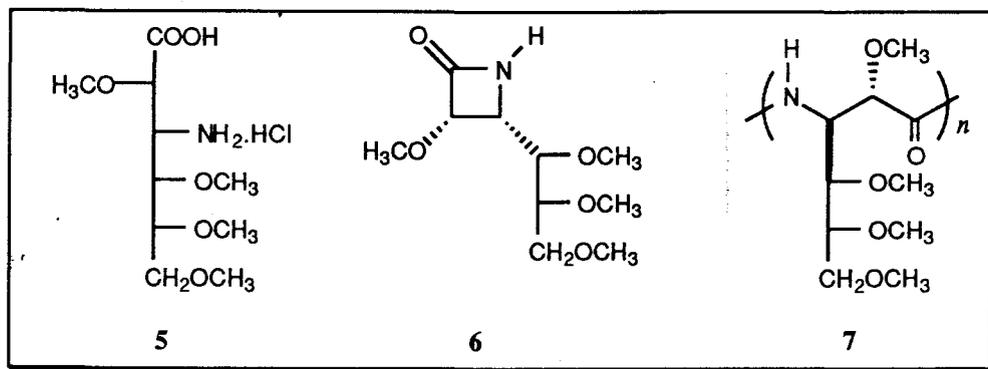
En la Sección 2.3 describimos la preparación de varios nylons 3 modificados por reacciones de policondensación de las correspondientes azetidín-2-onas ( $\beta$ -lactamas), las cuales se sintetizaron por diversos procedimientos.

En la Sección 2.3.3 se describe la obtención de un ácido 3-amino-3-desoxialdónico con sus grupos hidroxilos protegidos, el ácido 3-amino-3-desoxi-2,4,5,6-tetra-*O*-metil-D-altrónico 5, y de su correspondiente  $\beta$ -lactama 6, que originó la poliamida 7.

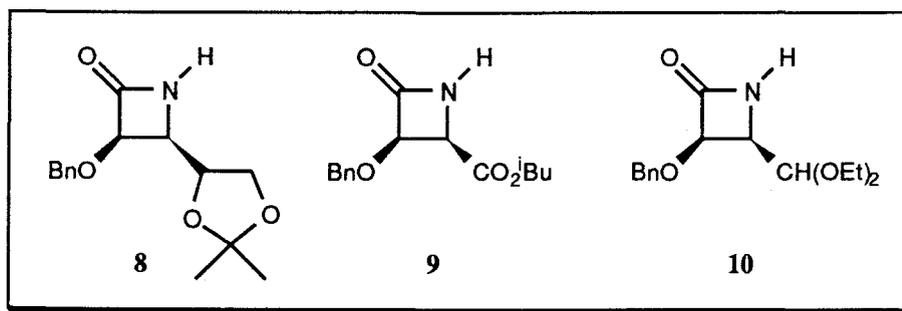
---

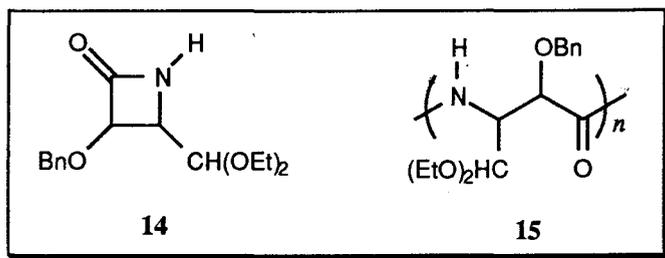
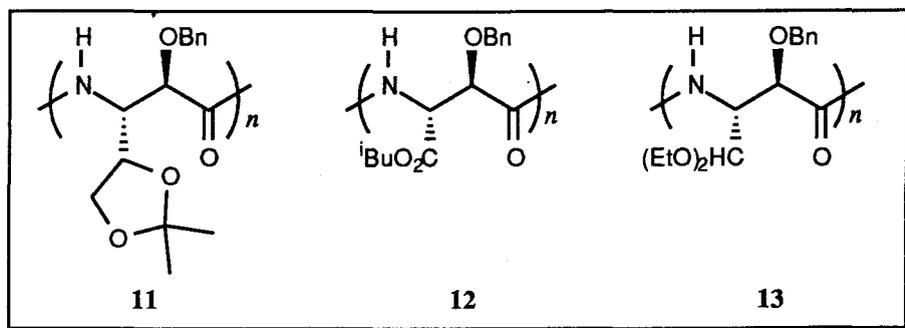
<sup>16</sup> G. Swift, *Acc. Chem. Res.*, **26**, 105 (1993)

<sup>17</sup> E. S. Kumar, "*Biodegradable polymers: Peospects and Progress*", Marcel Dekker, New York, 50-55,(1987)



En la Sección 2.3.4 se recogen los resultados sobre la síntesis de las  $\beta$ -lactamas polimerizables 8, 9, y 10 (que rindieron los correspondientes polímeros quirales 11, 12 y 13) y la preparación de la  $\beta$ -lactama 14, como una mezcla de enantiómeros (que evolucionó hacia la correspondiente poliamida 15).





En la Sección 2.3.5 se exponen los resultados obtenidos en las polimerizaciones de las  $\beta$ -lactamas 6, 8, 9, 10 y 14.

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

## ***2.- SINTESIS Y CARACTERIZACION DE POLIAMIDAS QUIRALES***

### ***2.1.- ANTECEDENTES***

### ***2.2.- POLIAMIDAS DE TIPO POLIPEPTIDICO. SÍNTESIS Y POLIMERIZACION DE NCAs***

### ***2.3.- ANALOGOS QUIRALES DEL NYLON 3***

---

## 2.- SINTESIS Y CARACTERIZACION DE POLIAMIDAS QUIRALES

### 2.1.- ANTECEDENTES

Las poliamidas se encuentran entre los polímeros sintéticos más importantes<sup>18</sup> debido a que sus fibras son muy resistentes y presentan, entre otras propiedades, la de ductilidad en frío. Como se indicó en la Introducción, en la actualidad es de gran interés el desarrollo de nuevos polímeros a partir de productos naturales. Los hidratos de carbono son los materiales más abundantes, se conocen muy bien sus propiedades químicas; proceden fundamentalmente del reino vegetal y muchos de ellos se comercializan a gran escala, por lo que constituyen una materia prima idónea para esta finalidad. Por otra parte, la combinación de las propiedades físicas de los hidratos de carbono (alta polaridad y funcionalidad, biodegradabilidad y biocompatibilidad) con las ya clásicas de los polímeros convencionales (estabilidad térmica y resistencia) conduciría a un tipo de materiales de aplicaciones muy diversas, encontrándose quizás las más interesantes en el campo de los biomateriales.

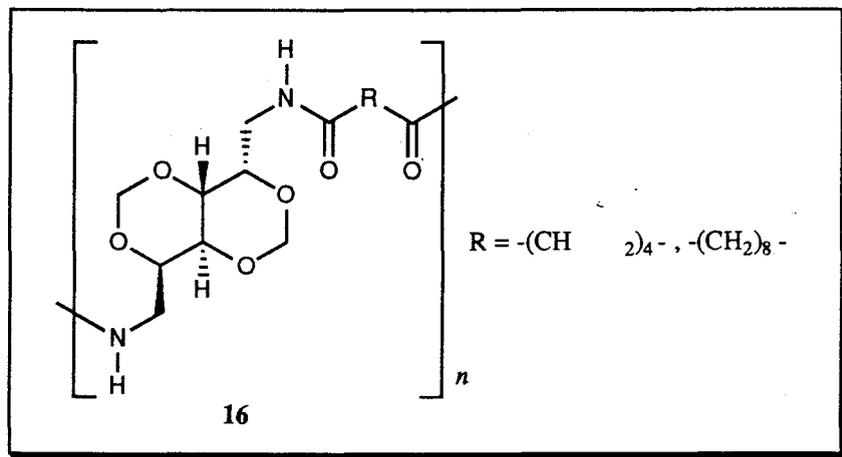
Para obtener poliamidas derivadas de azúcares es necesario disponer de los monómeros polimerizables apropiados que contengan el grupo funcional amino y/o carboxilo, lo que supone un gran esfuerzo desde el punto de vista químico debido, sobre todo, a la multifuncionalidad que presentan los hidratos de carbono.

Los primeros intentos que se hicieron para modificar y mejorar las propiedades del Nylon® incorporando restos de hidratos de carbono no tuvieron éxito debido a que los azúcares empleados no presentaban la estabilidad térmica

---

<sup>18</sup> M. I. Kohan en "*Ullmann's Encyclopedia of Industrial Research*", B. Elvers, S. Hawkins, and G. Schulz, eds., Vol. A21, 179-205, VCH (1992)

requerida durante el proceso de la policondensación por fusión<sup>19</sup>. Además, las frágiles fibras que se obtuvieron, de bajo peso molecular, no eran dúctiles en frío. El desarrollo de la nueva técnica de policondensación interfacial hizo posible que se pudiera sintetizar la primera poliamida de tipo Nylon®, no estereorregular conteniendo derivados azucarados<sup>3</sup> (16).



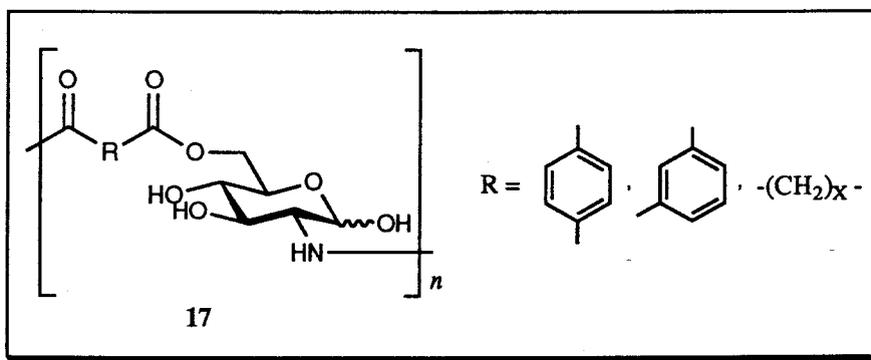
### 2.1.1.- POLIAMIDAS DERIVADAS DE AMINOAZUCARES

La multifuncionalidad de los azúcares y el hecho de que los centros anoméricos libres sean particularmente reactivos hacen que la utilización de estas moléculas sea realmente complicada. Generalmente, la introducción de grupos aminos se ha llevado a cabo mediante la preparación de un éster sulfónico, desplazamiento nucleofílico por azida y subsiguiente hidrogenación para dar la amina. Alternativamente, un grupo hidroxilo primario se podría convertir

<sup>19</sup> L. F. Wiggins, *J. Chem. Soc.*, 384 (1946)

directamente en azido por un procedimiento "one pot" usando el método modificado de Appel<sup>20,21</sup> con trifenilfosfina, *N*-bromosuccinimida y azida sódica.

En los 80, Kurita y col<sup>22</sup> prepararon un nuevo tipo de polímeros semisintéticos que presentaban propiedades muy interesantes como son la rigidez y la maleabilidad de los polímeros sintéticos combinadas con la biodegradabilidad y biocompatibilidad características de los hidratos de carbono. La primera poliámina estereorregular sintetizada a partir de un aminoazúcar fácilmente asequible, la *D*-glucosamina, que se obtiene fácilmente por hidrólisis del polisacárido quitina y cloruros de ácidos dicarboxílicos, es en realidad una poliésteramida (17). Estas reacciones debieron transcurrir con entrecruzamientos ya que no se protegieron los grupos hidroxilos.



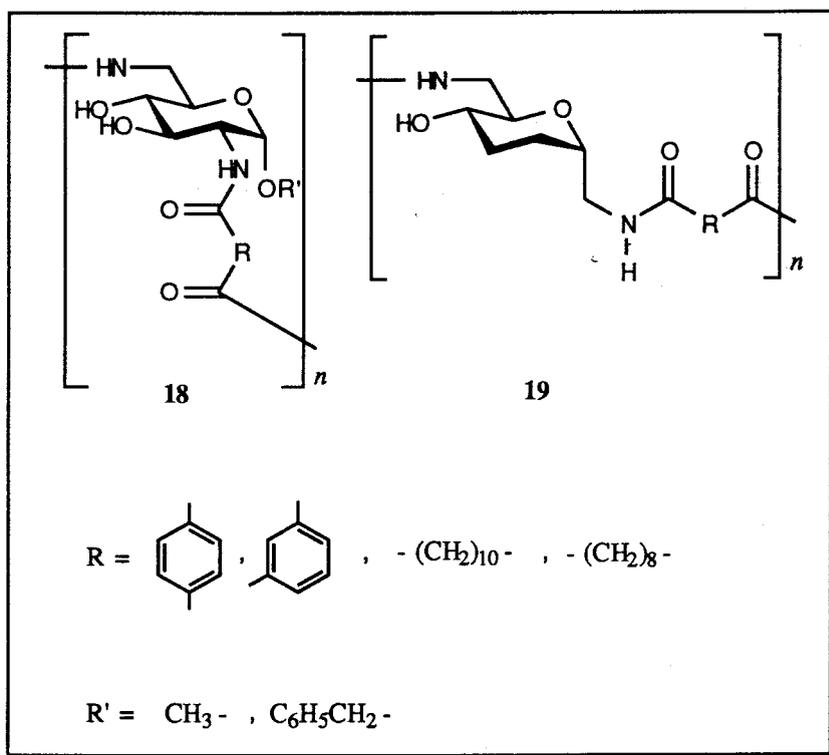
Recientemente, Thiem y col.<sup>7</sup> han descrito las reacciones de policondensación interfacial y en disolución de varios diaminoazúcares derivados de la *D*-glucosamina con cloruros de ácidos dicarboxílicos para obtener poliámidas como 18. Se observó que la presencia de un grupo bencilo anomérico

<sup>20</sup> R. Appel, *Angew. Chem.*, **87**, 863 (1975) [*Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **14**, 801 (1975)]

<sup>21</sup> S. Hanessian, D. Ducharme, R. Masse, and M. L. Chapman, *Carbohydr. Res.*, **63**, 265 (1978)

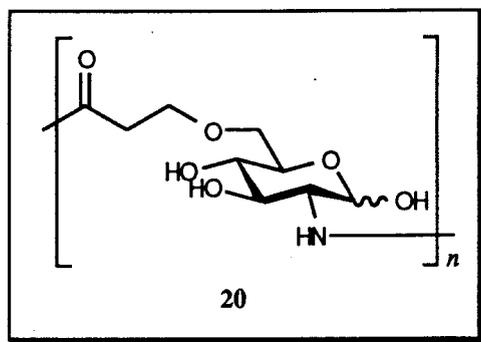
<sup>22</sup> K. Kurita, K. Miyajima, T. Sannan, and Y. Iwakura, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, **18**, 359 (1980)

(bencil glicósido) no disminuyó la reactividad del grupo amino en C-2. Las poliamidas que se obtuvieron por policondensación interfacial presentaron los pesos moleculares más elevados ( $M_n$  10.000 - 24.000). La poliamida **19** se obtuvo a partir de un 1,7-diamino derivado de un C-glicósido.

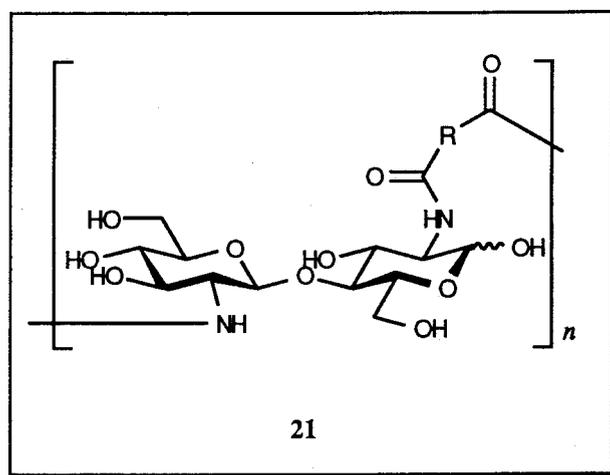


La primera poliamida derivada de azúcares del tipo Perlon<sup>®</sup> conocida (**20**) fue sintetizada por Tokura y col.<sup>23</sup> y presentó  $M_w$  15.000 según se determinó por electroforesis y GPC y se propuso como modelo útil para reconocimiento de lecitinas.

<sup>23</sup> S. Tokura, Y. Ikeuchi, S. Nishimura, and N. Nishi, *Int. J. Biol. Macromol.*, **5**, 249 (1983)



Kurita y col.<sup>24</sup> continuaron la síntesis de poliamidas derivadas de quitina preparando 21 a partir de quitobiosa, la unidad de disacárido de la quitina. Se consideró de utilidad en la preparación de membranas permeables para diálisis.

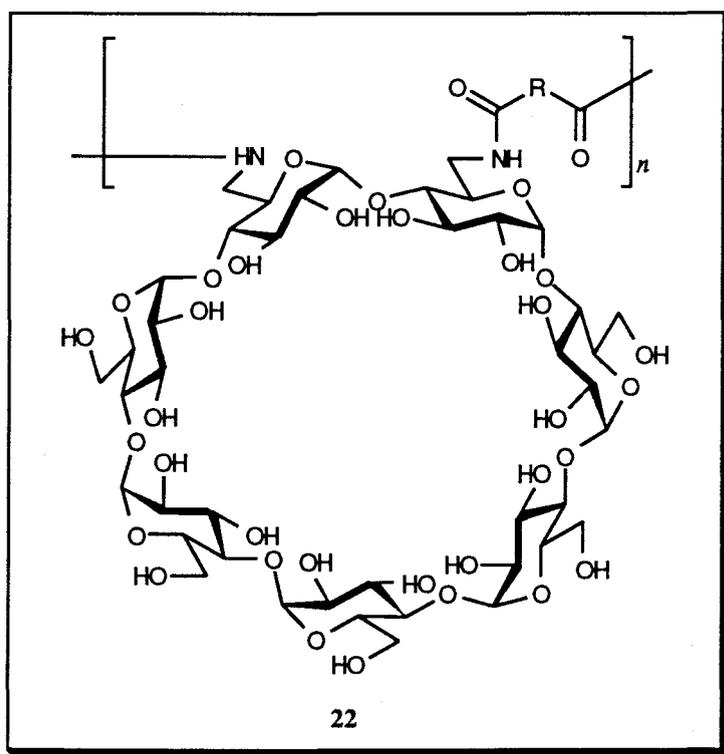


También se sintetizaron poliamidas a partir de disacáridos como la trehalosa y la sacarosa<sup>25</sup> pero la síntesis de sus diaminos derivados es complicada. Como es

<sup>24</sup> K. Kurita, Y. Koyama, K. Murakami, N. Kato, and K. Katsuya, *Kenkyu Hokoku-Asahi Garasu Kogyo Gijutsu Shoreikai*, 52, 157 (1988) [*Chem. Abstr.*, 111, 25217z (1988)]

<sup>25</sup> R. A. Khan, K. S. Sultan Mufti, and K. J. Parker, U. K. Patent 1 431 559 [*Chem. Abstr.*, 85, 47008d (1973)]

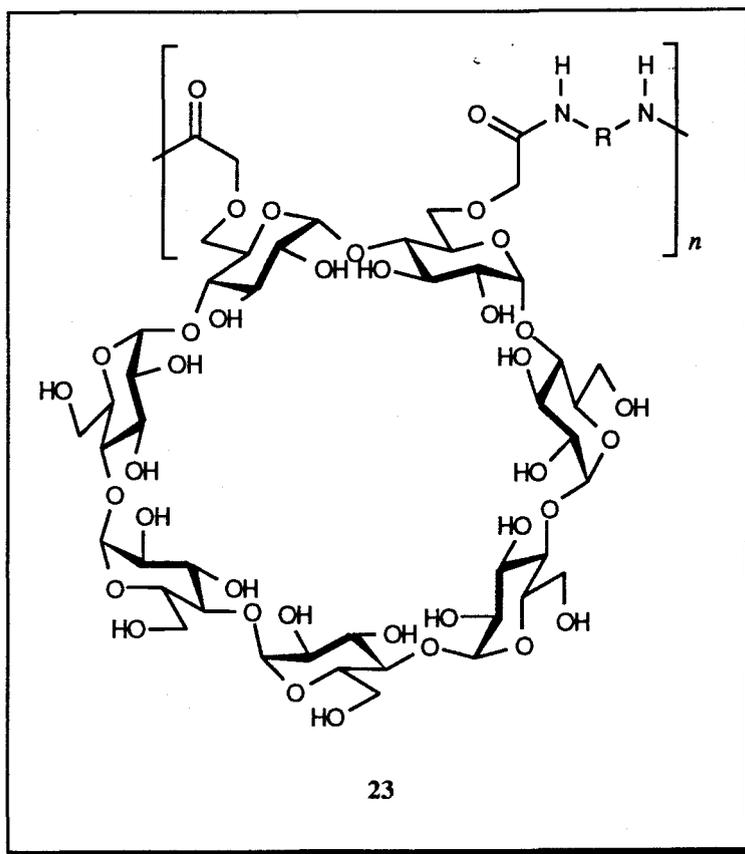
de suponer, en lo que respecta a otros oligosacáridos, la síntesis de los monómeros apropiados es aún más problemática, con la excepción, posiblemente, de las ciclodextrinas (CDs). Las CDs son oligosacáridos cíclicos constituidos por unidades de glucosa con la unión  $\alpha$  (1,4). Muchas de ellas, de diferentes tamaños ( $\alpha$ -CD, ciclomaltohexosa,  $\beta$ -CD, ciclomaltoheptosa,  $\gamma$ -CD, ciclomaltooctaosa) se producen a escala industrial. Se utilizan como complejos para catálisis de reacciones químicas o como modelos para síntesis enzimática. Incluso se comercializó la 6-mono-*O*-tosil- $\beta$ -ciclodextrina, facilitando la modificación selectiva del anillo de CD. La síntesis de  $\beta$ -CD-poliamidas y su uso como membranas ha sido patentado<sup>26</sup>.



<sup>26</sup> M. Yoshinaga, *Jpn. Tokkyo Koho* (Patente Japonesa 03 221 505) [*Chem. Abstr.*, **116**, 8166t (1991)]

Las diamino CDs se prepararon vía ditosil y diazido, y posterior hidrogenación. La policondensación en disolución con cloruros de ácidos dicarboxílicos en agua-dimetilformamida dio la poliámida **22** con unidades de CD en la cadena principal.

Los monómeros CD conteniendo ácidos dicarboxílicos se obtuvieron por doble carboximetilación con ácido yodoacético. Las poliámidas se obtuvieron por reacción de estos carboximetil CD derivados con diaminas alifáticas (**23**).

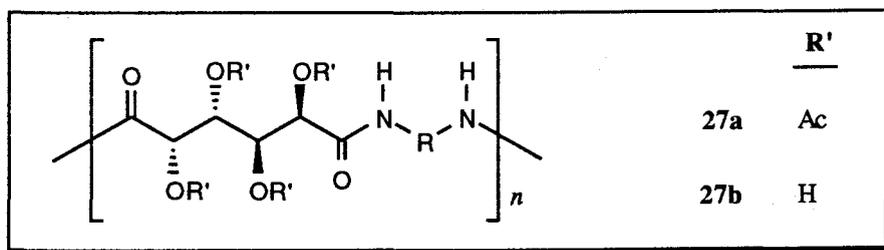




También se obtuvieron poliamidas con la estructura de tetrahidrofurano en la cadena principal (26) a partir de los correspondientes diaminoanhidroalditales derivados de eritrosa y treosa<sup>5</sup>. Las poliamidas 25 y 26 son estereorregulares, en cambio la 24 no lo es.

### 2.1.3.- POLIAMIDAS A PARTIR DE DERIVADOS DE ACIDOS GLICARICOS

También el dicloruro de 2,3,4,5-tetra-*O*-acetilgalactaroflo se policondensó con diaminas alifáticas y aromáticas<sup>5,6</sup> para dar poliamidas semisintéticas (27a, 27b).



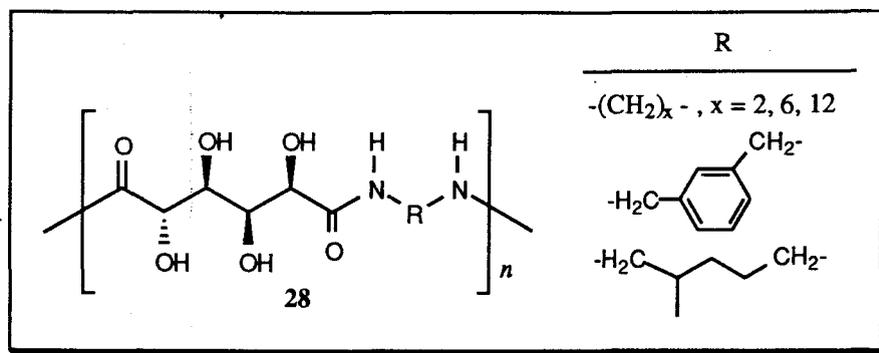
Ogata y col. describieron una poliamida análoga al Nylon<sup>®</sup> por policondensación de un galactaroato de dietilo con hexametildiamina<sup>29</sup>. Si se utiliza la etilendiamina sin proteger tiene lugar la lactonización y después la polimerización.

Kiely y col. emplearon ácidos aldéricos con diversas diaminas en disolventes orgánicos polares (ej. 28 de configuración *gluco*)<sup>30, 31</sup>.

<sup>29</sup> N. Ogata, K. Sanui, and J. Kayama, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, **14**, 783 (1976)

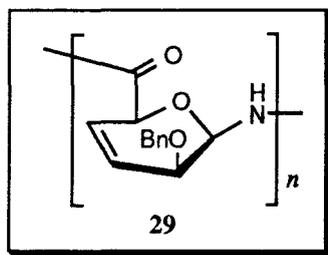
<sup>30</sup> D. E. Kiely and T. H. Lin, US Patent 4 833 230 [*Chem. Abstr.*, **112**, 8070z (1989)]

<sup>31</sup> D. E. Kiely, L. Chen, and T. H. Lin, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 571 (1994)



También se han utilizado ampliamente las lactonas como monómeros, por ejemplo, las 1,4:6,3-dilactonas de configuraciones *mano* y *gluco* (con los grupos hidroxilos sin proteger) y alquilidendiaminas<sup>32,33</sup>, para dar análogos a 27b y 28, dependiendo de la configuración.

Las oxalactamas bicíclicas se habían polimerizado aniónicamente<sup>34</sup>. También se sintetizó una lactama bicíclica<sup>35</sup> en ocho pasos utilizando glucuronolactona como material de partida; por polimerización aniónica se obtuvo una poliamida AB (29).



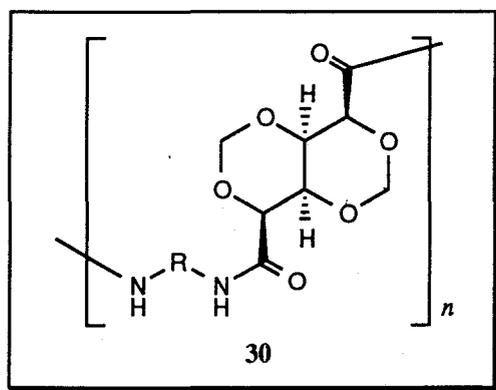
<sup>32</sup> K. Hashimoto, M. Okada, and N. Honjou, *Makromol. Chem., Rapid Commun.*, **11**, 393 (1990)

<sup>33</sup> K. Hashimoto, S. Wibullucksanakul, and M. Matsuura, *J. Polym. Sci., Polym. Chem.*, **31**, 3141 (1993)

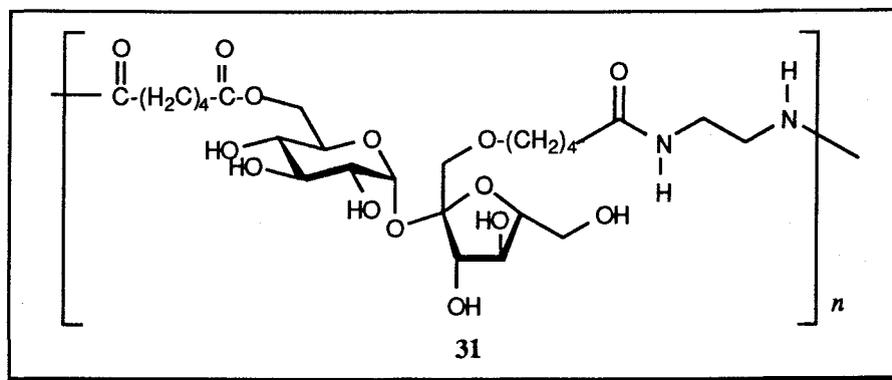
<sup>34</sup> H. Sumimoto and K. Hashimoto, *Macromolecules*, **10**, 1327 (1977)

<sup>35</sup> K. Hashimoto, K. Mori, and M. Okada, *Ibid.*, **25**, 2592 (1992)

La apertura de algunos derivados protegidos de  $\epsilon$ -caprolactama ofreció algunos análogos del Perlon<sup>®</sup>. Alternativamente, la oxidación electroquímica de derivados del ácido glucónico protegidos dio una mezcla de 2,4:3,5-di-*O*-metilen-*D*-gluco y -*L*-ido que se policondensó con diaminas<sup>36</sup> para dar poliamidas del tipo 30.



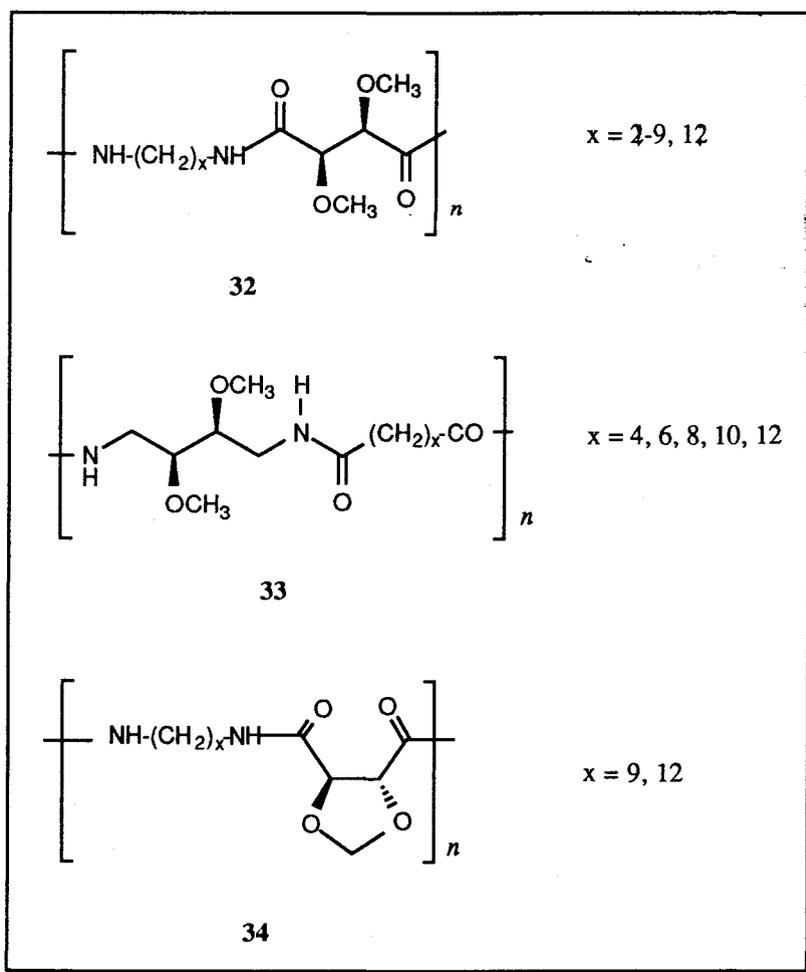
En 1991, se ha publicado una síntesis químico-enzimática de la poliamida 31 conteniendo sacarosa, a partir del correspondiente diéster y etilendiamina<sup>37</sup>.



<sup>36</sup> A. H. A. Tinnemans, H. A. Budding, F. Stein, and J. C. Venekamp, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **109**, 181 (1990)

<sup>37</sup> D. R. Patil, J. S. Dordick, and D. G. Rethwisch, *Macromolecules*, **24**, 3462 (1991)

También, recientemente, Muñoz-Guerra y col.<sup>8</sup> han estudiado la síntesis y propiedades de algunas poliamidas estereorregulares derivadas del ácido L-tartárico y diaminas (32-34).



La correlación entre las propiedades fisicoquímicas de las poliamidas derivadas de azúcares y las poliamidas convencionales es difícil debido a que

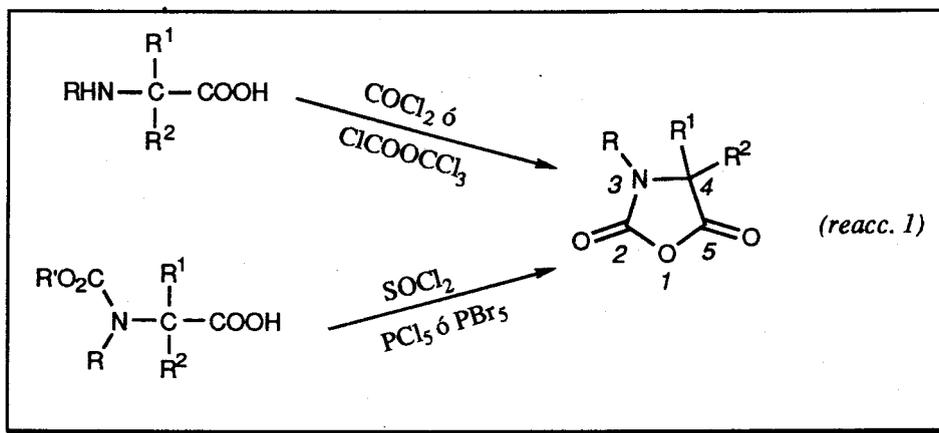
depende del peso molecular y también de las propiedades específicas de los hidratos de carbono, como la presencia de los grupos hidroxilos libres, lo que implicaría un componente de enlaces por puente de hidrógeno considerable. En muchos casos, la poca solubilidad de las poliamidas limita la caracterización de los polímeros.

## 2.2.- POLIAMIDAS DE TIPO POLIPEPTIDICO. SINTESIS Y POLIMERIZACION DE NCAs

En el campo de la Química de Polímeros, un  $\alpha$ -aminoácido se define como un monómero que conduce a la obtención de poliamidas AB 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 péptidos<sup>38,39</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  $\omega$ -polipéptidos.

Leuchs y col.<sup>40</sup> sintetizaron NCAs de  $\alpha$ -aminoácidos (*reacción 1*) y fueron los primeros que obtuvieron 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>41</sup>.

- 
- <sup>38</sup> C. H. Bamford, A. Elliot, and W. E. Hanby, *Synthetic Poly-peptides*, Academic Press, Ed., New York (1956)
- <sup>39</sup> (a) R. G. Denkwalter, 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.*, **88**, 3163 (1966)  
(b) K. D. Kopple, T. Saito, and M. Ohnishi, *J. Org. Chem.*, **34**, 1631 (1969)  
(c) Y. Iwajura, K. Uno, M. Oya, and R. Katakai, *Biopolymers*, **9**, 1419 (1970)
- <sup>40</sup> (a) H. Leuchs, *Ber.*, 857 (1906)  
(b) H. Leuchs and W. Manasse, *ibid.*, **40**, 3235 (1907)  
(c) H. Leuchs and W. Geiger, *ibid.*, **41**, 1721 (1907)
- <sup>41</sup> C. H. Bamford and H. Block, *Cyclic Monomers, High Polymers Series*, K.C. Frisch Ed., Interscience, New York, **26** (1972)



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 de cloroformiato de triclorometilo<sup>42</sup>.

El NCA de un  $\alpha$ -aminoácido es formalmente una 1,3-oxazolidina-2,5-diona, sustituida en la posición 4. En el caso de los *N*-carboxianhidridos de los  $\alpha$ -aminoácidos comunes, R y R<sup>1</sup> = H.

Los NCAs de  $\alpha$ -aminoácidos presentan una elevada reactividad<sup>43,44</sup> debido a que poseen cuatro centros reactivos (dos electrofílicos y dos nucleofílicos) lo que unido a su capacidad de polimerización hace que presenten una química relativamente compleja. Los dos centros electrofílicos son los grupos carbonilos (C-2 y C-5), y los dos lugares nucleofílicos son el NH y los grupos  $\alpha$ -CH, los

<sup>42</sup> M. Oya, R. Katakai, H. Nakai, and I. Iwakura, *Chem. Lett.*, 1143 (1973)

<sup>43</sup> Y. Imanishi, *Ring Opening Polymerization*, K. J. Ivin and Saegusa Eds., Elsevier Pub. Co., Amsterdam, 2, 523 (1984)

<sup>44</sup> H. R. Kricheldorf,  *$\alpha$ -Aminoacid-N-Carboxy-Anhydrides and related Heterocycles: Syntheses, Properties, Peptide synthesis, Polymerization*, Springer-Verlag, Berlín Heidelberg (1987)

cuales, después de la desprotonación dan lugar a aniones amidas nucleofílicos y carbaniones, respectivamente.

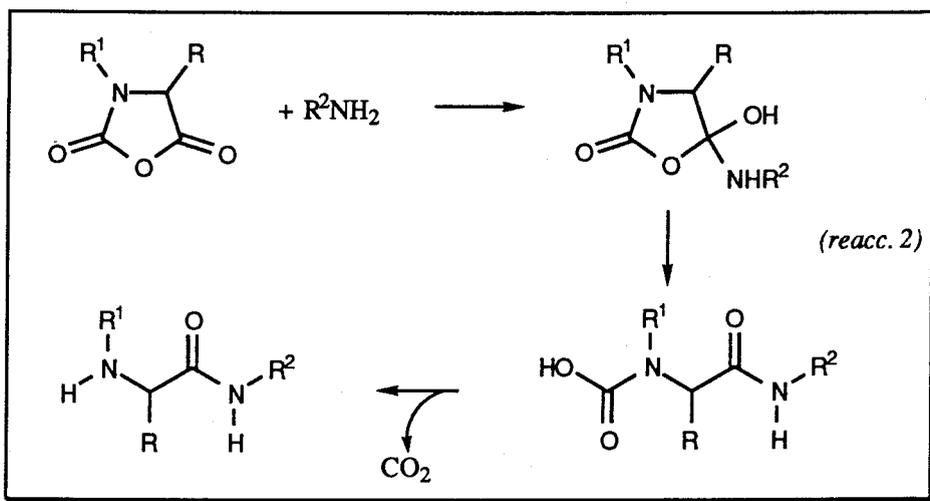
El estudio del mecanismo de la polimerización de estos compuestos se ha prolongado durante décadas. La elevada reactividad, antes mencionada, y la baja solubilidad de los oligo- y polipéptidos en disolventes orgánicos conduce a la precipitación de los oligopéptidos en crecimiento afectando a la reactividad de los grupos activos terminales, lo que cambia el curso cinético de la polimerización. La tercera dificultad son los cambios conformacionales que también influyen en la velocidad de la propagación. Debido a la heterogeneidad de muchos medios de reacción el único, o al menos el más utilizado, método para estudios cinéticos es la medida del  $\text{CO}_2$  producido. Este método presenta la cuarta problemática porque incluye todos los efectos que influyen en el curso cinético y porque las reacciones laterales que provoca la emisión de  $\text{CO}_2$  no se pueden evitar.

Las etapas implicadas en la reacción de polimerización dependen de la naturaleza del iniciador, de ahí que éste sea precisamente el origen de la larga controversia existente acerca del mecanismo. Se sabe que ni los radicales, ni los cationes, ni los ácidos inician la polimerización de los NCAs. Además del calor, las cuatro clases de iniciadores más importantes son: nucleófilos próticos, nucleófilos apróticos, bases apróticas y compuestos organometálicos.

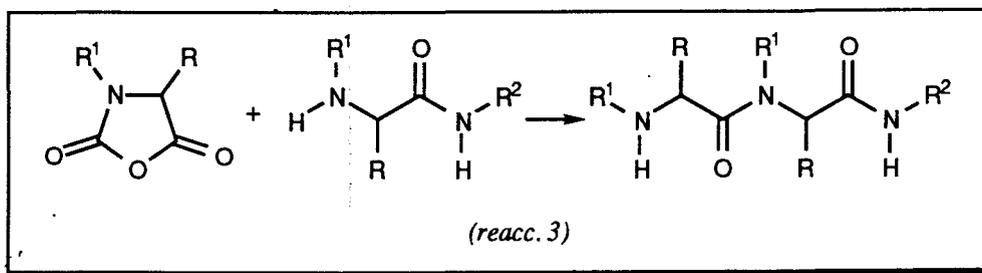
Clasificar los iniciadores de acuerdo con su basicidad no es totalmente correcto. La basicidad es exclusivamente una descripción termodinámica de la interacción entre los iniciadores y los protones y no da una información fiable sobre la reactividad del iniciador hacia los lugares electrofílicos de un NCA. Desde el punto de vista cinético, se debe considerar la nucleofilia del iniciador y algo muy importante, la relación nucleofilia/basicidad. También se pueden clasificar los iniciadores en próticos y no próticos. Otro aspecto muy importante a considerar es

la habilidad del iniciador para formar un grupo terminal estable. Todos los factores anteriormente mencionados deben tenerse en cuenta a la hora de estudiar el mecanismo de las reacciones de polimerización de los NCAs.

La síntesis de péptidos por etapas requiere dos tipos de reactivos: un reactivo nucleofílico, generalmente, un éster alquilico del aminoácido o un aminoácido sililado (péptido) y un reactivo electrofílico, por ejemplo, un aminoácido *N*-protegido (péptido) con un grupo carboxilo activado. A primera vista, los NCAs parecen reactivos electrofílicos ideales porque su estructura de anhídrido cíclico activa el carbonilo en *C*-5 y protege el grupo amino. La reacción de cantidades equimoleculares de un NCA y un nucleófilo prótico como un aminoácido o un éster peptídico lleva a un derivado peptídico con un grupo amino libre, porque el ácido carbámico intermedio que se forma se descarboxila rápidamente (*reacción 2*).



El nuevo grupo amino puede reaccionar con NCAs produciendo oligómeros.



Para evitar la formación de oligómeros y otras reacciones secundarias se han desarrollado diversas estrategias, entre ellas:

I) Los NCAs no sustituidos en el nitrógeno se hacen reaccionar con aminoácidos o ésteres peptídicos bajo condiciones que impidan una descarboxilación rápida del ácido carbámico intermedio que se forma. El nitrógeno de este carbamato no es bastante reactivo para competir con el reactivo nucleofílico, por ejemplo, el éster del aminoácido.

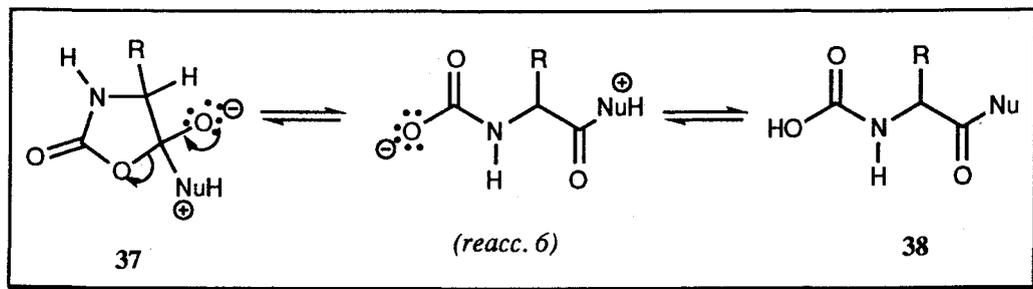
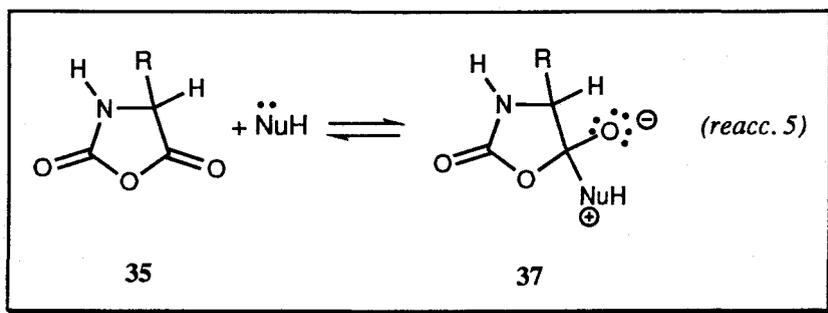
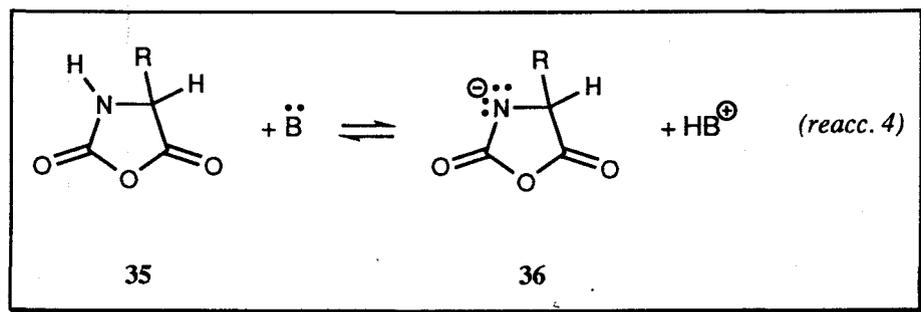
II) También se utilizan los NCAs *N*-sustituidos donde los sustituyentes en el nitrógeno actúan como grupos protectores que se pueden eliminar después de la formación del grupo peptídico deseado.

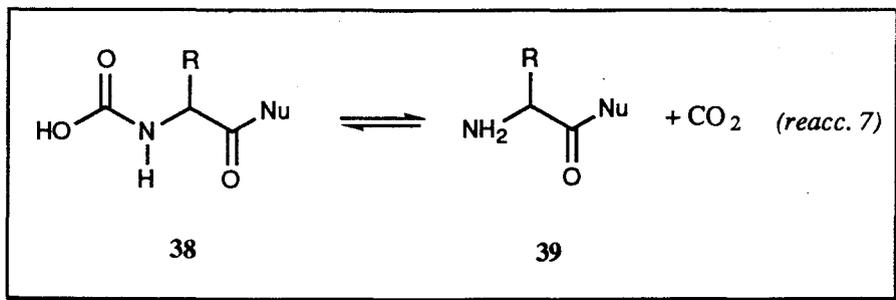
## 2.2.1.- MECANISMO DE LA POLIMERIZACION

### 2.2.1.1.- Reacciones de iniciación.

Los NCAs de los  $\alpha$ -aminoácidos sufren una reacción ácido-base con aminas terciarias o nucleófilos apróticos para dar los NCAs activados **36**. Esta reacción sólo es posible con los NCAs no sustituidos en el nitrógeno y se denomina "reacción de iniciación de NCAs activados". Por otro lado, los nucleófilos próticos

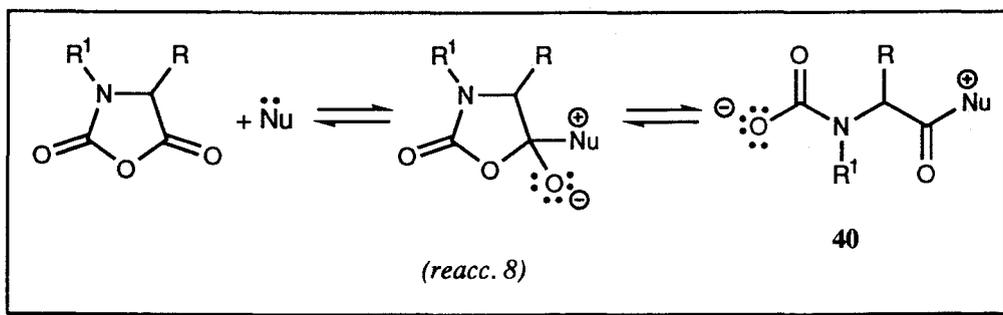
(NuH), tales como aminas primarias, sufren reacciones de adición nucleofílicas con los NCAs. Estas reacciones se conocen como "reacciones de iniciación mediante adiciones nucleofílicas".

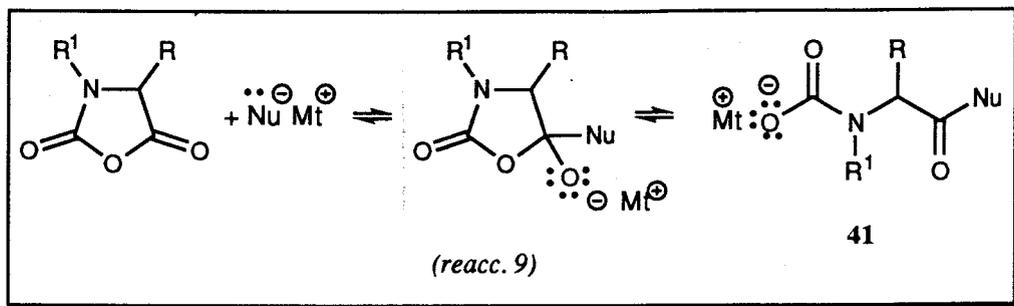




Ahora bien, es posible que las aminas primarias actúen también como bases según la *reacción 4*. Las aminas secundarias pueden dar lugar a los dos tipos de reacciones de iniciación porque su basicidad es relativamente alta y vienen acompañadas de un componente de impedimento estérico en la reacción de adición nucleofílica en C-5 del NCA.

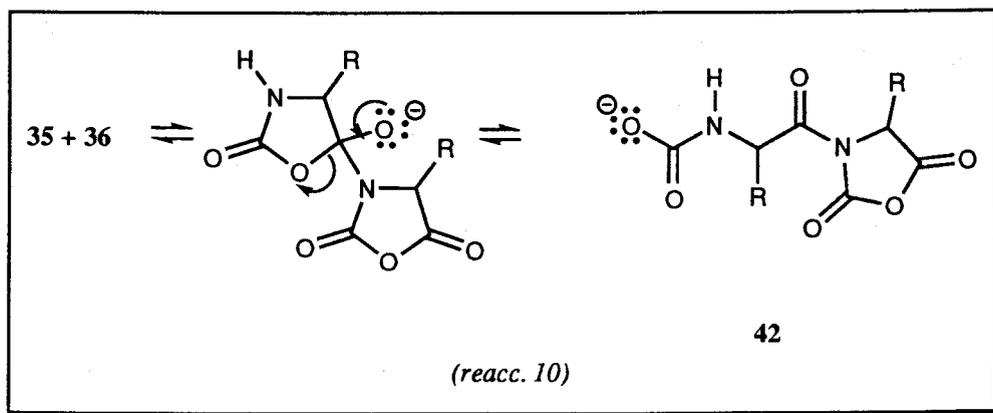
Las aminas terciarias o los nucleófilos apróticos ( $\text{Nu}$  o  $\text{Nu}^-\text{Mt}^+$ ) también pueden inducir la "reacción de iniciación mediante adición nucleofílica". En la polimerización de NCAs de  $\alpha$ -aminoácidos *N*-sustituídos, estos iniciadores producen un zwitterion **40**, o sal **41**, por reacciones de adición nucleofílicas, *reacciones 8 y 9*, respectivamente.

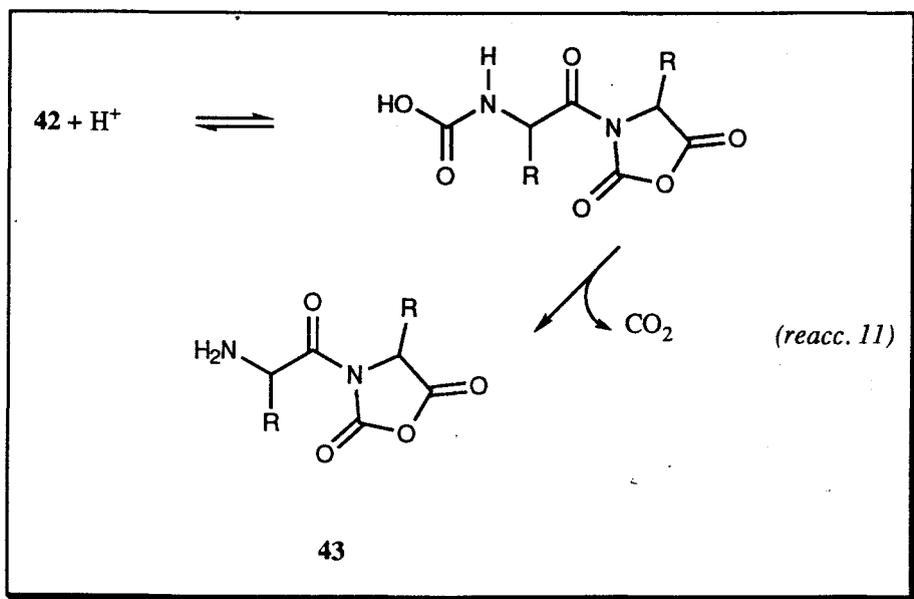




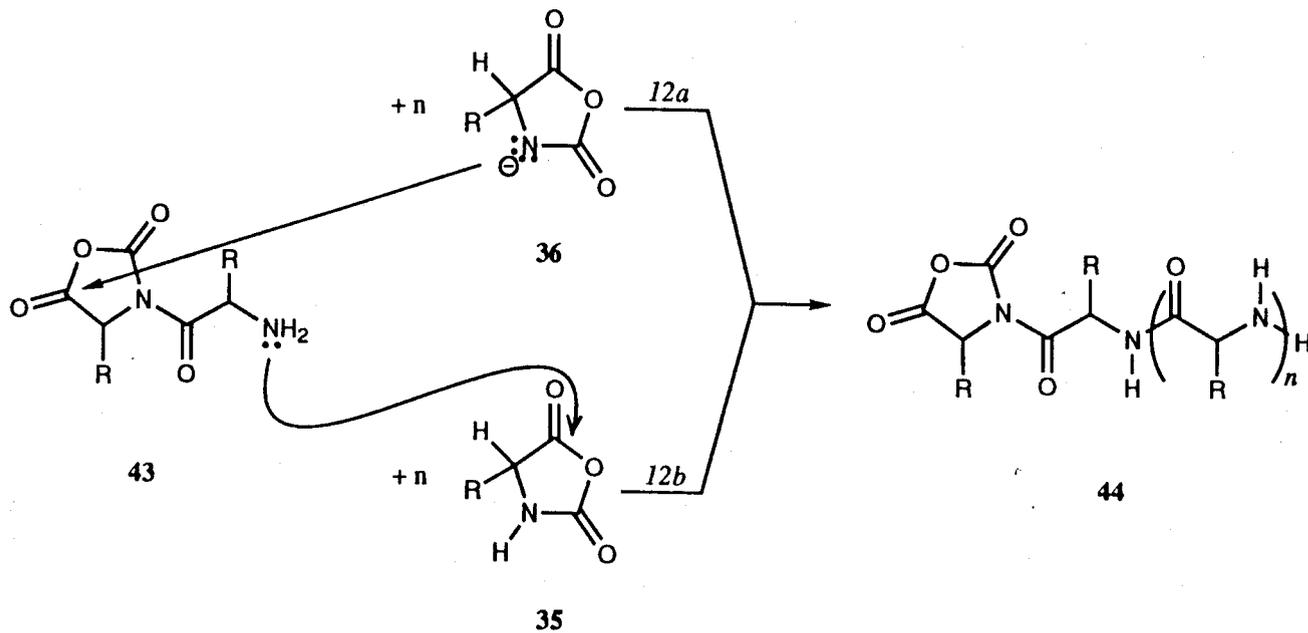
### 2.2.1.2.- Reacciones de propagación

El mecanismo de las reacciones de propagación depende del modo de reacción de las especies 36, 39, 40 ó 41 con los NCAs. En primer lugar, el NCA activado 36, producido en la *reacción 4* (reacción ácido-base) sufre una reacción de adición nucleofílica sobre el NCA 35 (*reacción 10*), y finalmente produce una cadena bifuncional en propagación, 43.





En la reacción de descarboxilación de 42 (*reacción 11*), necesariamente se tiene que añadir un protón a 42. Con los NCAs no sustituidos en el nitrógeno, el protón donador puede proceder del propio NCA o del ácido conjugado del iniciador  $BH^+$  producido en la *reacción 4*. Durante las siguientes reacciones de propagación de 43, el NCA activado 36, se adiciona al anillo de oxazolidina-2,5-diona en el C-terminal de 43 (*reacción 12a*) o el N-terminal de 43 se adiciona al NCA 35 (*reacción 12b*). Este mecanismo del "NCA activado" se denomina mecanismo de Bamford-Szwarc. Desde 1960 muchos investigadores han estudiado el mecanismo de reacción en relación a las condiciones de polimerización principalmente por métodos no cinéticos.



(reac. 12)

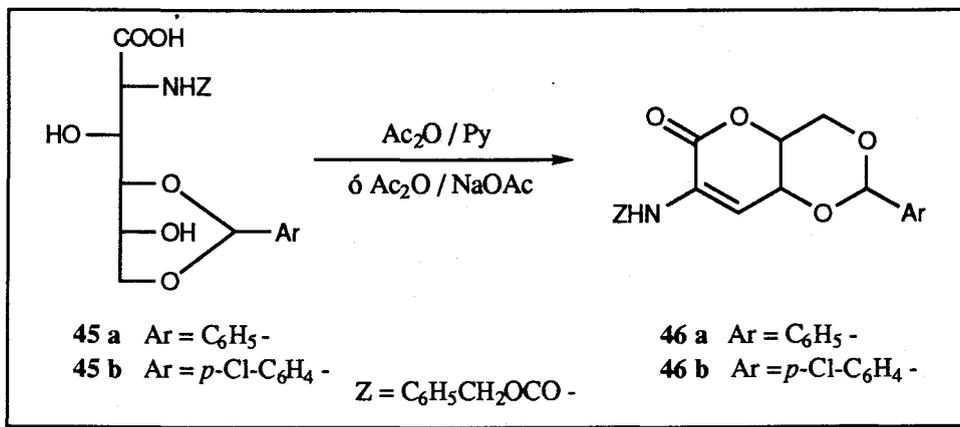
### 2.2.2.- PREPARACION DEL ACIDO 2-AMINO-2-DESOXI- -3,4,5,6-TETRA-O-METIL-D-GLUCONICO (1)

Desde 1973 Sohár y col. habían intentado utilizar el ácido 2-amino-2-desoxi-D-glucónico como componente aminoacídico en síntesis de péptidos, pero con resultados negativos<sup>45</sup>. Los métodos empleados (DCC, éster activo, anhídrido mixto) fallaron en todos los casos y se observó la interferencia de los grupos hidroxilos, incluso en el caso de su 4,6-O-bencilidén derivado (45a). Aparte de la propia insolubilidad de 45a en los disolventes apolares que generalmente se utilizan en síntesis de péptidos, la protección de sus grupos hidroxilos en C-3 y C-5 presentó una problemática adicional. Los intentos de acilación del éster etílico de 45a con anhídrido acético o cloruro de benzoflo en piridina anhidra condujo a los 3,5-di-O-acil derivados con rendimientos satisfactorios. Sin embargo, cuando la acetilación se llevó a cabo sobre los ácidos 45a y 45b, bajo similares condiciones, se obtuvieron unos productos inesperados, la lactonas 46a y 46b. Estas lactonas también se obtuvieron cuando las acilaciones se llevaron a cabo con cloruro de benzoflo o anhídrido benzoico en piridina, o con anhídrido acético o anhídrido benzoico en presencia de acetato sódico o benzoato sódico, respectivamente. La lactonización tuvo que ser de crucial importancia en el proceso de  $\beta$ -eliminación, ya que en la acilación del éster glucosamínico, donde la lactonización no es posible, no se observó  $\beta$ -eliminación. Kuzuhara y col.<sup>46</sup> observaron resultados similares con el N-benzamido derivado del ácido bencilidenglucosamínico.

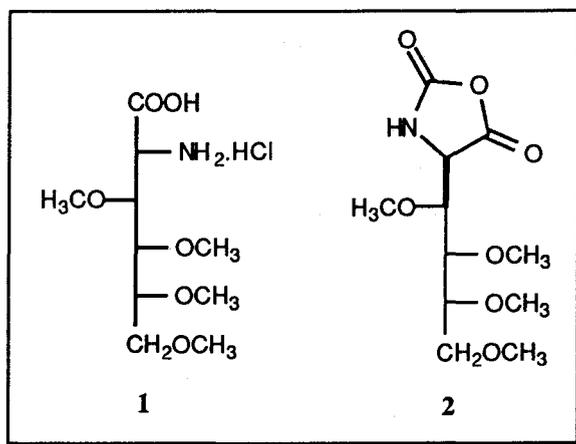
<sup>45</sup> (a) G. Deák, K. Gáll-Istok, and P. Sohár, *Acta Chim. (Budapest)*, **75**, 189 (1973);

(b) G. Deák, K. Gáll-Istok, J. Haskó-Breuer, and P. Sohár, *ibid.*, **92**, 3 (1977)

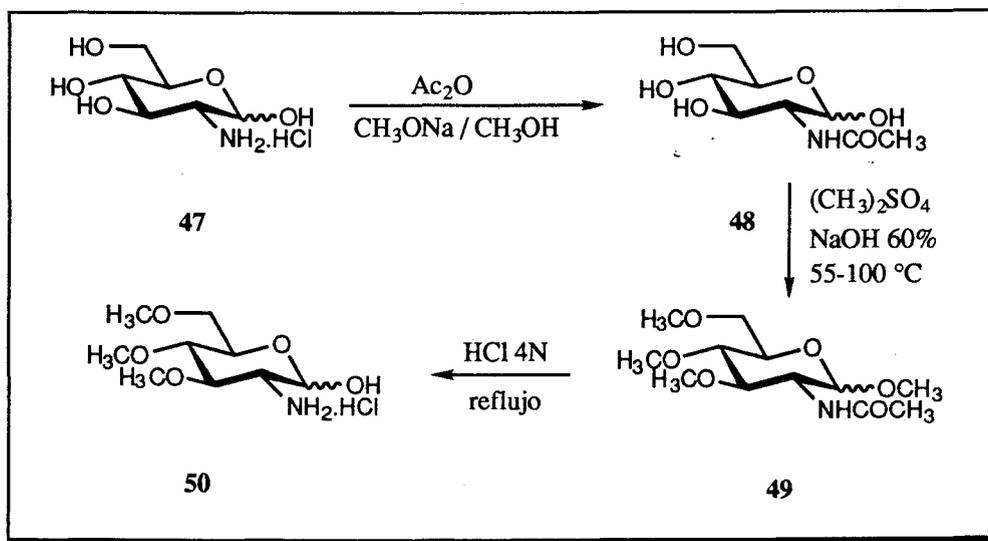
<sup>46</sup> H. Kuzuhara and S. Emoto, *Agr. Biol. Chem. (Tokyo)*, **26**, 334 (1962), *Chem. Abstr.* **58**, 4638 (1963)



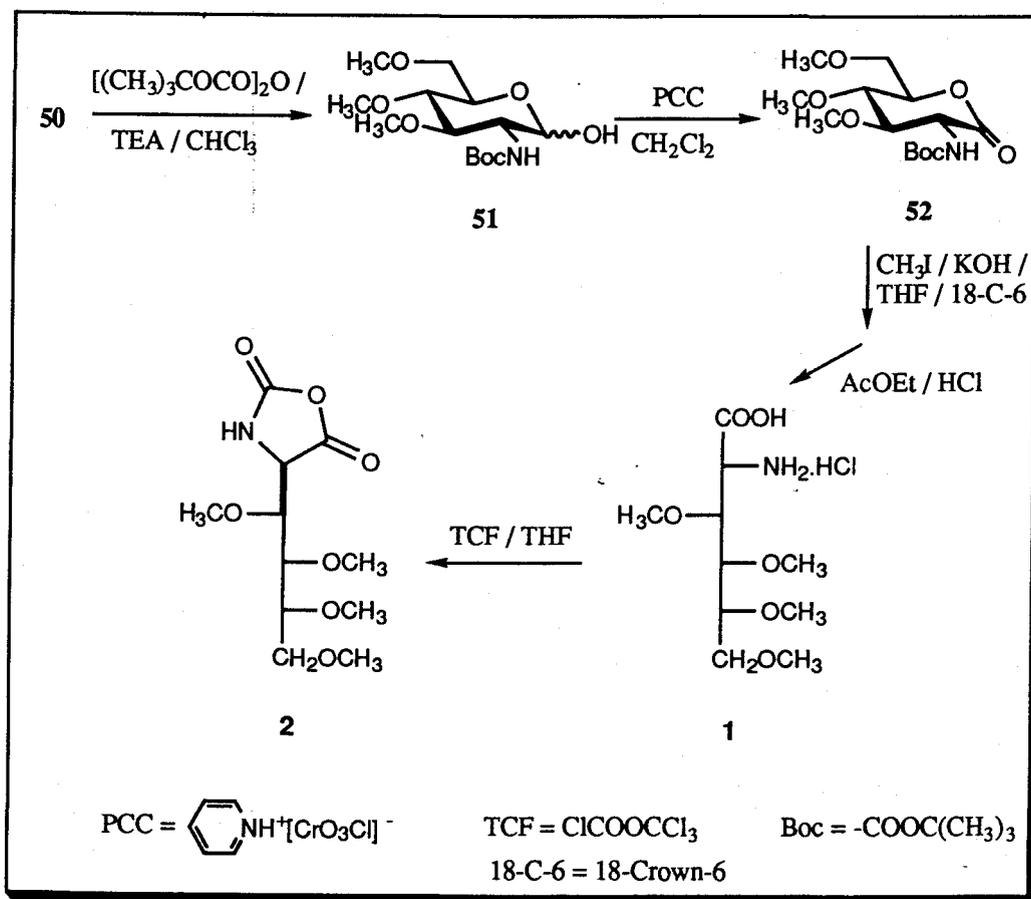
Con objeto de obtener un derivado apropiado del ácido 2-amino-2-desoxi-D-glucónico que se pueda utilizar en reacciones de polimerización, hemos estudiado en esta tesis la protección de los grupos hidroxilos mediante su transformación en éteres metílicos, manteniendo libres los grupos funcionales amino y carboxilo. Hemos obtenido el clorhidrato del ácido 2-amino-2-desoxi-3,4,5,6-tetra-*O*-metil-D-glucónico (1), que posteriormente se transformó en el *N*-carboxianhidrido 2, susceptible de polimerización.



La síntesis de **1** se llevó a cabo a partir del clorhidrato de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa (D-glucosamina), que es un producto comercial fácilmente asequible, según se indica en el *Esquema 1*. Como grupos protectores del grupo amino de este aminoazúcar se utilizaron el grupo *terc*-butoxicarbonilo y el grupo ftaloilo, siendo el primero el que ofreció resultados satisfactorios.



*Esquema 1a*



Esquema 1b

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

El clorhidrato de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa (47) se transformó<sup>47</sup> en su *N*-acetil derivado 48 (actualmente también es comercial). La per-*O*-metilación de

<sup>47</sup> Y. Inouye, K. Onodera, S. Kitaoka, and S. Hirano, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 4722 (1956)

**48** se realizó con sulfato de dimetilo e hidróxido sódico acuoso al 60% en tetracloruro de carbono, siguiendo el procedimiento descrito<sup>48</sup>. Nosotros, bajo estas condiciones de reacción, obtuvimos una mezcla de los  $\alpha$ - y  $\beta$ -metil glicósidos **49**, según se pudo comprobar mediante ccf. Cuando la metilación de **48** se llevó a cabo con yoduro de metilo en condiciones anhidras, siguiendo un procedimiento general de metilación<sup>49</sup> (DMF seca / KOH / 18-crown-6), se obtuvo la misma mezcla de anómeros, aunque en distinta proporción, como cabría esperar. La hidrólisis de los metil glicósidos y del grupo acetamido de **49** se llevó a cabo con ácido clorhídrico 4N a reflujo<sup>48</sup> y el clorhidrato de la 2-amino-2-desoxi-3,4,6-tri-*O*-metil- $\alpha,\beta$ -D-glucopiranososa (**50**) se obtuvo con un rendimiento del 80%.

Para la protección del grupo amino de **50** se utilizó el grupo *tert*-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 **50**, que se trató previamente con trietilamina para liberar la base, y el dicarbonato de di-*tert*-butilo en cloroformo, a temperatura ambiente, para dar **51** con elevado rendimiento (85% después de recristalizar de metanol-agua). El compuesto **51** 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 <sup>1</sup>H-RMN. Los dobletes correspondientes a H-1 se observan a  $\delta$  5,15 ( $J_{1,2}$  3,2 Hz) y 4,85 ppm ( $J_{1,2}$  9,2 Hz) para los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$ , respectivamente. Los espectros de <sup>13</sup>C-RMN muestran las señales correspondientes a C-1 a  $\delta$  92,38 y 96,87 ppm para los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$ , respectivamente.

<sup>48</sup> T. White, *J. Chem. Soc.*, 428 (1940)

<sup>49</sup> M. Bessodes, J. Shamsazar, and A. Kostas, *Synthesis*, 7, 560 (1988)

La lactona **52**, que fue un aceite, se obtuvo con elevado rendimiento por oxidación de **51** con clorocromato de piridinio en diclorometano, en presencia de tamiz molecular 3Å y a temperatura ambiente<sup>50</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 ion molecular (M<sup>+</sup>). Los espectros de <sup>13</sup>C-RMN muestran dos señales a campo muy bajo, a δ 168,92 y 155,47 ppm, que se asignan al carbonilo de lactona (C-1) y al carbonilo de uretano del grupo protector, respectivamente. El resto de las señales se asignan sin dificultad (ver Parte Experimental). Asimismo, los espectros de <sup>1</sup>H-RMN no presentan señales dobletes correspondientes a H-1, como era de esperar. La estructura de lactona del compuesto **52** se confirma por su transformación en un derivado sólido cristalino, la hidrazida **53** (ver más adelante).

Una de las reacciones más utilizadas en síntesis de polipéptidos es el acoplamiento de Curtius entre aminas y acil azidas<sup>51</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>52,53</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>54</sup>.

<sup>50</sup> J. Herscovici and A. Kostas, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 561 (1980)

<sup>51</sup> T. Curtius, *Ber.*, 35, 3226 (1902)

<sup>52</sup> F. Weygand, A. Prox, L. Schmidthamer, and W. König, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2, 183 (1963)

<sup>53</sup> M. Goodman, W. J. McGahren, and C. Glaser, *Chem. Eng. News*, 46 (13), 40 (1968)

<sup>54</sup> W. J. Bailey, N. Kawabata, and R. C. Capozza, *Kinetics and Mechanism of Polyreactions*, 1/45, 195 (1974)



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 52. Este resultado sugiere que efectivamente la acil azida se forma aunque simultáneamente tiene lugar una sustitución nucleofílica por parte del grupo hidroxilo en C-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 52. Pensamos que esta lactona, análogamente a otras preparadas por nuestro grupo de investigación<sup>55</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>56</sup> aunque sí se podría obtener una cierta cantidad de producto *N*-metilado.

La apertura del anillo de lactona de 52 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 ccf (eluyente: éter etílico-hexano, 5:1) indicando la desaparición del producto de partida al cabo de dos horas de reacción. Después 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

<sup>55</sup> M. Bueno, F. Zamora, M. T. Ugalde, and J. Galbis, *Carbohydr. Res.*, **230**, 191 (1992)

<sup>56</sup> M. T. Greene, in *Protective groups in Organic Synthesis*, J. Wiley and Sons Eds., New York (1981)

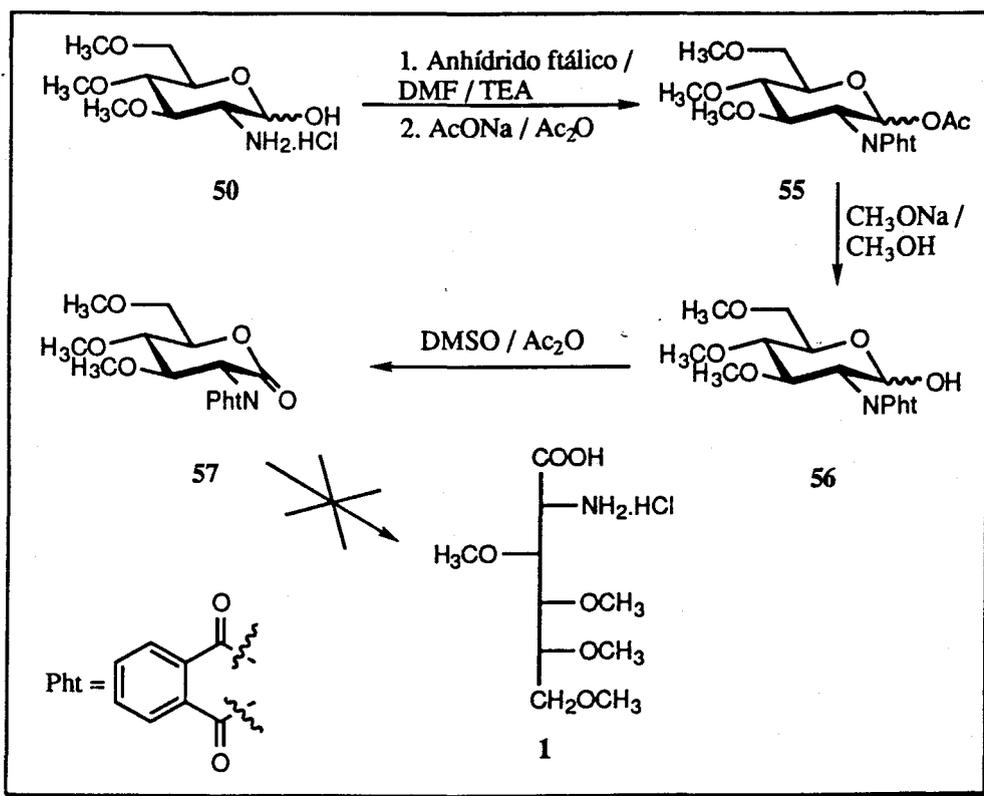
debía ser el ácido 2-desoxi-2-(*tert*-butoxicarbonil)amino-3,4,5,6-tetra-*O*-metil-D-glucónico. Este residuo, sin purificación previa, se disolvió en acetato de etilo y a esta disolución se añadió igual volumen de una disolución de acetato de etilo saturada de cloruro de hidrógeno y la mezcla se agitó 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 (1) en base a sus datos espectrales.

El espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del compuesto 1, realizado en dimetilsulfóxido- $\text{d}_6$ , 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 ppm (4  $\text{OCH}_3$ ). Así mismo, los espectros de masas presentan un pico a una relación  $m/z$  que corresponde a la del ion molecular.

#### **2.2.2.2.- Protección del grupo amino de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa por el grupo ftaloilo**

Intentamos utilizar el grupo ftaloilo como grupo protector del grupo amino de la 2-amino-2-desoxi-3,4,6-tri-*O*-metil- $\alpha,\beta$ -D-glucopiranososa (50) con objeto de obtener el aminoácido 1 aunque con resultados negativos, según se indica en el *Esquema 3*. Con la utilización de este grupo protector se evita la presencia de hidrógenos 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 ftaloilo seguimos el procedimiento descrito por P. J. Garegg<sup>57</sup> para la preparación de la 2-desoxi-2-(ftaloil)amino-1,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-glucopiranos. El clorhidrato del aminoazúcar



Esquema 3

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 una 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 procedió

<sup>57</sup> P. J. Garegg and F. Dasgupta, *J. Carbohydr. Chem.*, 7, 701 (1988)

con formación del correspondiente derivado acetilado en C-1, y se obtuvo una mezcla de los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$  1-O-acetilados **55**, en forma de un aceite ligeramente amarillento, con un rendimiento del 96%.

Para la caracterización de **55** se han llevado a cabo sus estudios espectroscópicos, tanto de IR como  $^1\text{H}$ -RMN y de  $^{13}\text{C}$ -RMN. En los primeros, podemos observar una banda que aparece a  $1.240\text{ cm}^{-1}$  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 IR las bandas de amida I y II, del grupo ftaloflo (ver Parte Experimental). En los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto **55** se observa que la proporción de anómeros  $\alpha,\beta$  es 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 ppm y presenta  $J_{1,2}$  8,2 Hz. Los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN de **55** muestran la presencia del grupo ftalimido protector y del grupo acetilo en C-1 ( $\delta$  20,66 ppm 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 ion molecular y otras fragmentaciones acordes con dicha estructura.

La desacetilación de Zemplén de **55** se llevó a cabo de forma selectiva mediante tratamiento con metóxido de sodio, en metanol seco, obteniéndose el compuesto **56**. La reacción se siguió mediante ccf (éter etílico-hexano, 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-hexano, 4:1) y se caracterizó como el compuesto desacetilado **56**, que se obtuvo como un sólido blanco cristalino. El rendimiento total de la reacción gira en torno al 70%.

En el espectro de IR de **56** se observa la desaparición de la banda a  $1.240\text{ cm}^{-1}$  que se observaba en el caso de los acetil derivados **55**. En cuanto a los espectros de  $^1\text{H}$ - y  $^{13}\text{C}$ -RMN de **56**, es de destacar la desaparición de las señales correspondientes a los grupos acetilos en la posición C-1 del compuesto **55** a  $\delta$  1,96 y 20,66 ppm, respectivamente.

La lactona **57** se obtuvo por oxidación del compuesto **56** con dimetilsulfóxido y anhídrido acético<sup>58,59</sup> en condiciones anhidras, a temperatura ambiente durante la noche, con un rendimiento cuantitativo. Esta lactona fue un sólido blanco cristalino, que cristalizó cuando se añadió una mezcla de agua-hielo al medio de reacción y se rascó en frío.

En el espectro de IR del compuesto **57** aparece una nueva banda a  $1.750\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a las tensiones C-O del carbonilo de lactona. En los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 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 ppm, en lugar de un doblete como ocurre con el caso del compuesto **56**; 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  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 20,15 MHz) el carbono del carbonilo de lactona aparece a  $\delta$  165,8 ppm. El espectro de masas de la lactona **57**, presenta un pico a una relación m/z 349 que corresponde con la del ion molecular.

Los intentos de apertura de la lactona **57** realizados bajo diferentes condiciones de reacción resultaron infructuosos. En primer lugar, se llevaron a cabo varios ensayos de apertura del anillo de lactona bajo condiciones similares a

<sup>58</sup> N. Pravdic and H. G. Fretcher, Jr.: *Carbohydr. Res.*, **19**, 353 (1971)

<sup>59</sup> A. J. Mancuso and D. Swern, *Synthesis*, 165 (1981)

las que se utilizaron para la apertura de la lactona **52**, es decir, tratamiento de la lactona con hidróxido de potasio pulverizado en THF seco, yoduro de metilo y 18-crown-6 en la oscuridad y a t. a.. Las ccf (éter etílico) del medio de reacción mostraron que al cabo de 3,5 horas había desaparecido el producto de partida. Después de realizar el "work-up" (ver Parte Experimental) se observó (ccf, éter etílico) que se habían formado tres productos de baja movilidad cromatográfica ( $R_f$  0,2-0,5) que no pudieron aislarse tras repetidos intentos de purificación mediante cromatografía rápida en columna.

Posteriormente se realizaron otros ensayos utilizando un mayor exceso de yoduro de metilo y tiempos de reacción más largos. En estos casos se observó la aparición de una mezcla compleja de productos de la cual tampoco se pudo aislar puro ninguno de ellos.

Finalmente, se llevó a cabo otro ensayo utilizando ligeros excesos de reactivos y con un tiempo de reacción de 12 horas, en atmósfera inerte y en la oscuridad. La ccf (acetato de etilo-hexano) del residuo obtenido mostró que se habían formado tres productos, uno de ellos mayoritario ( $R_f$  0,4), que pudo ser aislado mediante cromatografía en columna. Los espectros de  $^1\text{H}$ - y  $^{13}\text{C}$ -RMN de este producto indican la alteración del grupo ftalimido protector, lo que está de acuerdo con algunos datos<sup>60</sup> sobre la alteración de este grupo protector en medio básico.

---

<sup>60</sup> B. Astleford and L. O. Weigel, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 3301 (1991)

### 2.2.3.- PREPARACION DE LA 4-(D-ARABINO- TETRAMETOXI)BUTIL-1,3-OXAZOLIDINA- -2,5-DIONA (2)

Nosotros hemos preparado el NCA del ácido 2-amino-2-desoxi-3,4,5,6-tetra-*O*-metil-D-glucónico **2** (*Esquema 1*) por tratamiento del clorhidrato del aminoácido **1** con cloroformiato de triclorometilo (TCF) en tetrahidrofurano seco. Este procedimiento implica, en primer lugar, la descomposición del TCF 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>42</sup>. Recientemente se han publicado los resultados obtenidos en la preparación, con elevados rendimientos, de una serie de NCAs de  $\alpha$ -aminoácidos utilizando el TCF en presencia de carbón activo<sup>61</sup>. Bajo estas condiciones, el TCF se descompone instantáneamente para dar fosgeno, con lo cual los tiempos de reacción son mucho más cortos. El procedimiento es muy simple: el aminoácido y el carbón activo se suspenden en tetrahidrofurano, se añade el TCF 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 hexano en frío.

En nuestro caso, para la obtención de **2** 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 **2** cristalizó de una mezcla de tetrahidrofurano-hexano. Se obtuvo como un sólido

<sup>61</sup> R. Katajai and Y. Iizuka, *J. Org. Chem.*, **50**, 715 (1985)

blanco estable de p.f. 88-89 °C. La estructura de **2** se asigna en base a sus datos espectrales (ver Parte Experimental).

#### 2.2.4.- POLIMERIZACION DEL NCA **2**

La poligluconamida de tipo polipeptídico **3**, conteniendo una cadena lateral tetrametoxibutílica unida estereorregularmente al carbono  $\alpha$  de la unidad repetitiva se obtuvo mediante el método del NCA. Se llevaron a cabo varias polimerizaciones del NCA **2**, en DMF y en diclorometano, utilizando en ambos casos trietilamina como iniciador, a temperatura ambiente durante dos días. La poligluconamida **3** se precipitó por adición de éter etílico y los rendimientos fueron del orden del 90%.

Esta poliamida fue soluble en agua y en disolventes orgánicos como cloroformo, DMF, DMSO, y DCA, y presentó una elevada rotación óptica ( $[\alpha]_D -80^\circ$  en cloroformo).

Se estimaron pesos moleculares de 10.000 mediante GPC, y de 25.000 mediante viscosidad intrínseca aplicando la ecuación del poli( $\gamma$ -bencil- $\alpha$ -L-glutamato)<sup>62</sup> ( $[\eta] = 2.87 \cdot 10^{-5} \cdot M^{0.870}$ ).

La curva de DSC mostró la descomposición de la poliamida a 225 °C. Su caracterización se llevó a cabo mediante IR y <sup>13</sup>C-RMN. El espectro de IR muestra las bandas de amida a 3.427, 1.670, y 1.510 cm<sup>-1</sup> para la vibración de tensión de N-H, y las bandas de Amida I y II, respectivamente. El espectro de <sup>13</sup>C-RMN demuestra que durante la polimerización no tuvo lugar epimerización. Solamente se observa una señal de carbonilo a 170,2 ppm, y cuatro señales de metoxilo entre 60,7 y 57,4 ppm. Los carbonos metínicos de la cadena lateral presentan dos señales a 81,1 y 80,1 ppm, y el grupo metileno aparece a 71,0 ppm. La señal a

<sup>62</sup> P. Doty, J. A. Bradbury, A. M. Halzler, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 947 (1956)

campo más alto, 53,4 ppm, se asigna al carbono metínico de la cadena principal unido a nitrógeno.

### 2.3.- ANALOGOS QUIRALES DEL NYLON 3

Dentro de la familia de las poliamidas, las  $\beta$ -poliamidas (nylon 3) ocupan una posición intermedia entre los  $\alpha$ -poliaminoácidos y los  $\omega$ -poliaminoácidos. Se parecen a estos últimos por sus propiedades térmicas y mecánicas pero su estructura química es parecida a la de los  $\alpha$ -poliaminoácidos o polipéptidos en lo que respecta a la naturaleza de los grupos amida. Aunque contienen un carbono más en la unidad repetitiva, presentan similares características de biodegradabilidad, biocompatibilidad y estructura helicoidal.

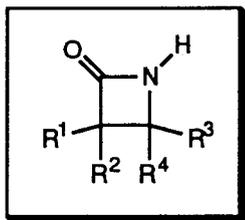
Las  $\beta$ -poliamidas son polímeros muy interesantes desde el punto de vista de su estructura y propiedades. Tienen utilidad en un campo amplio de aplicaciones, por ejemplo: polímeros para uso biomédico, polímeros para separación y desdoblamiento (membranas, resinas, soportes cromatográficos, ...), catalizadores poliméricos, etc.

Entre las diferentes vías de obtención de  $\beta$ -poliamidas, el método que utiliza  $\beta$ -lactamas como material de partida es el que presenta mayor atractivo ya que éstas son particularmente reactivas. Contrariamente a otras lactamas sustituidas (5 y 6 miembros en particular), las  $\beta$ -lactamas sustituidas pueden rendir  $\beta$ -poliamidas de pesos moleculares elevados mediante reacciones de polimerización aniónica por apertura del ciclo en disolución.

#### 2.3.1.- SINTESIS DE $\beta$ -LACTAMAS QUIRALES

El ciclo azetidín-2-ona o  $\beta$ -lactama presente en las penicilinas y cefalosporinas es el responsable de sus propiedades antibacterianas, antidepresivas, sedantes, etc.

Existen varias revisiones bibliográficas sobre los métodos de síntesis de este tipo de ciclos<sup>63,64,65,66,67,68</sup>.



### 2.3.1.1.- Síntesis de la azetidín-2-ona o $\beta$ -propiolactama o lactama de la $\beta$ -alanina

En 1949 Holley y Holley<sup>69</sup> obtuvieron por primera vez esta lactama con un rendimiento del 0,76% mediante la ciclación del éster etílico de la  $\beta$ -alanina con bromuro de etilmagnesio. Con reactivos de Grignard más voluminosos<sup>70</sup> se favorece la ciclación y se obtuvieron rendimientos de hasta el 75%. Otros derivados protegidos en el nitrógeno también fueron ciclados mediante estos reactivos con rendimientos aceptables; por ejemplo, Birkofer y col.<sup>71</sup> emplearon el derivado *N*-trimetilsililado de este aminoácido y Bestian<sup>72</sup> utilizó el éster etílico

<sup>63</sup> J. C. Sheehan and E. J. Corey, "Organic Reactions", Wiley, New York (1975), vol 9, capítulo 6

<sup>64</sup> K. Hensler, *Helv. Chim. Acta*, 55, 388 (1972)

<sup>65</sup> A. K. Mukerjee and R. C. Srivastava, *Synthesis*, 328 (1973)

<sup>66</sup> P. G. Sammes, *Chem. Rev.*, 76, 113 (1976)

<sup>67</sup> N. S. Isaacs, *Chem. Soc. Rev.*, 5, 181 (1976)

<sup>68</sup> G. A. Koppel, "Heterocyclic Compounds", Small Ring Heterocycles (Ed. A. Hassner), Interscience, New York (1983), vol. 42, parte 2, capítulo 2

<sup>69</sup> R. W. Holley and A. D. Holley, *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 2129 (1949)

<sup>70</sup> S. Searles Jr. and R. E. Wann, *Chem & Ind.*, 51, 2097 (1964)

<sup>71</sup> L. Birkofer and J. Schramm, *Liebigs Ann. Chem.*, 2195 (1975)

<sup>72</sup> H. Bestian, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 7, 278 (1968); *Angew. Chem.*, 80, 304 (1968)

de la *N*-bencil  $\beta$ -alanina. En el último caso, la *N*-bencil  $\beta$ -propiolactama resultante se convirtió en el derivado no sustituido en el nitrógeno por reducción con sodio en amoníaco líquido. Bestian observó que esta  $\beta$ -lactama polimerizaba cuantitativamente en algunos minutos en DMSO a temperatura ambiente.

Más recientemente, en 1981 Kobayashi y col.<sup>73</sup> han propuesto un nuevo método de ciclación de la  $\beta$ -alanina utilizando trifenilfosfina y 2,2'-dipiridildisulfuro y como disolvente acetonitrilo, obteniéndose rendimientos de aproximadamente el 50%.

### 2.3.1.2 Síntesis de $\beta$ -lactamas C-sustituidas

Podemos considerar dos tipos de métodos:

(A) Obtención de  $\beta$ -lactamas sustituidas en C-3 por ciclación de  $\beta$ -aminoésteres o  $\beta$ -aminoácidos.

(B) Obtención de  $\beta$ -lactamas sustituidas en C-3 y C-4 por reacción entre olefinas sustituidas e isocianato de clorosulfonilo (CSI) y por reacción entre cloruros de ácidos e iminas.

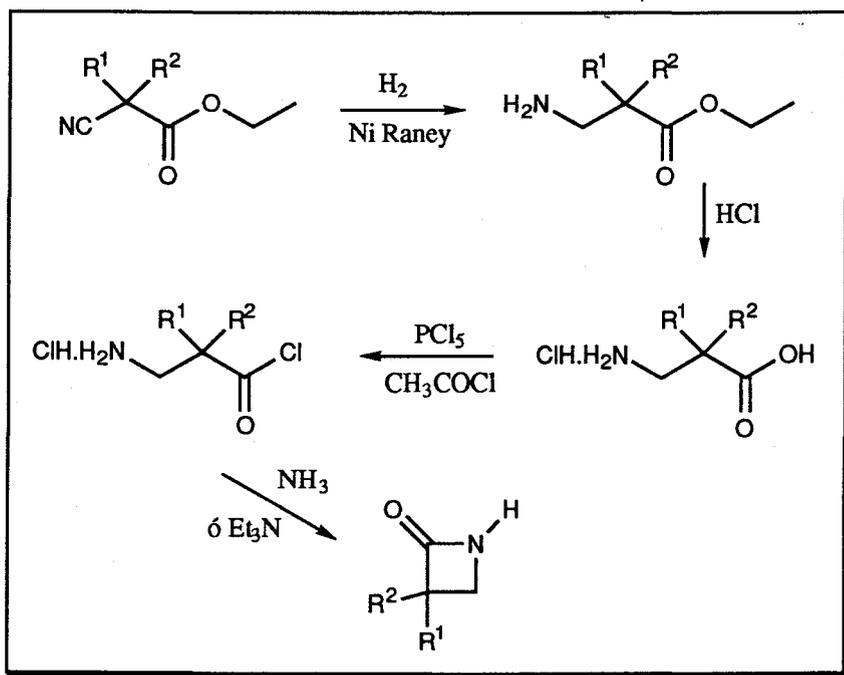
---

<sup>73</sup> S. Kobayashi, T. Iimori, T. Izawa, Y. F. Wong, and M. Ohno, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2406 (1981)

### 2.3.1.2A.- $\beta$ -lactamas sustituidas en C-3

Durante el estudio de las propiedades farmacológicas de las  $\beta$ -lactamas sustituidas en C-3, los autores italianos Testa y col.<sup>74</sup> han empleado dos tipos diferentes de síntesis:

- *Ciclación de clorhidratos de los cloruros de ácidos 3-amino propanoicos disustituidos en C-2 en presencia de una base.*

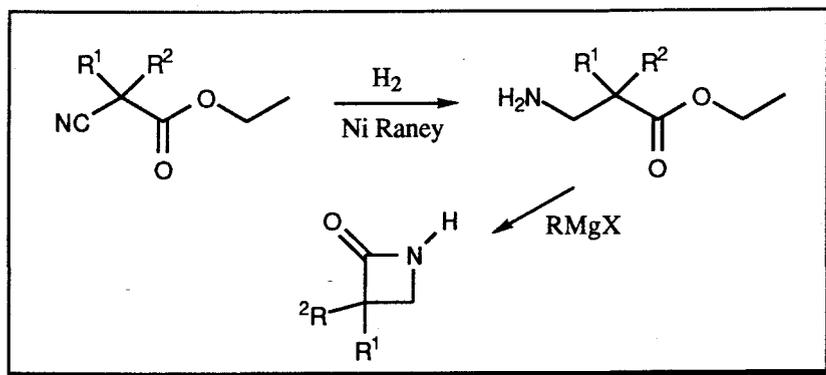


<sup>74</sup> E. Testa, L. Fontanella, and F. Fava, *Farmaco (Pavia) Ediz. Sci.*, 13, 152 (1958)

• *Ciclación de ésteres de ácidos 3-amino propanoicos disustituídos en C-2 con reactivos de Grignard.*

Este método ofreció los mejores resultados y parece presentar un carácter más general.

Los reactivos de Grignard más utilizados son MeMgI o EtMgBr en éter etílico. Testa y col.<sup>75</sup> han constatado que la ciclación de estos  $\beta$ -aminoésteres es más fácil cuanto más sustituido esté el C-2. Los mejores resultados se obtuvieron entre 0 y 5 °C ya que a temperaturas superiores se obtienen también los polímeros, que a veces, pueden llegar a ser los productos predominantes<sup>76</sup>.

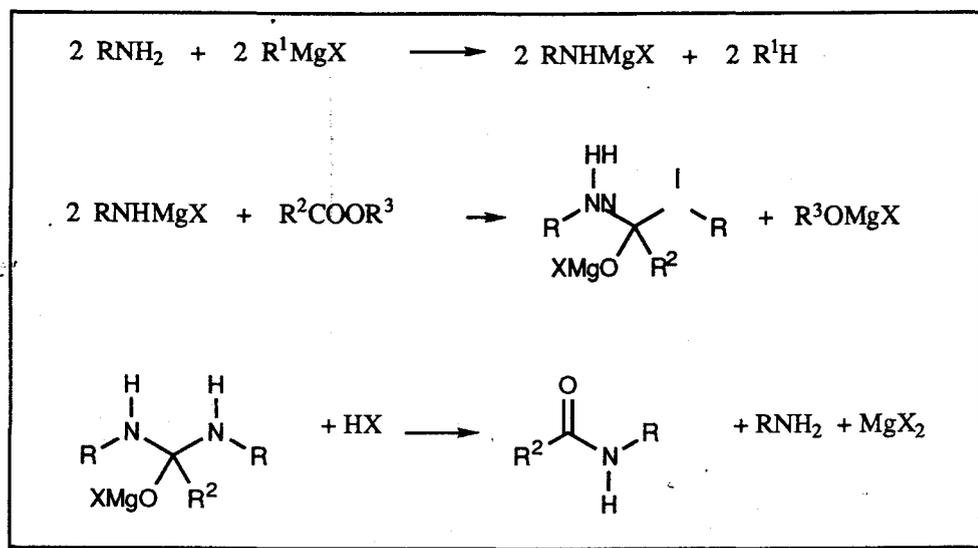


La ciclación de un  $\beta$ -aminoéster para dar una  $\beta$ -lactama es una excepción a la síntesis de amidas de Bodroux<sup>77</sup>, según la cual dos moles de haluro de aminomagnesio se adicionan a un mol del éster carboxílico con formación de la amida y recuperación de un mol de la amina de partida.

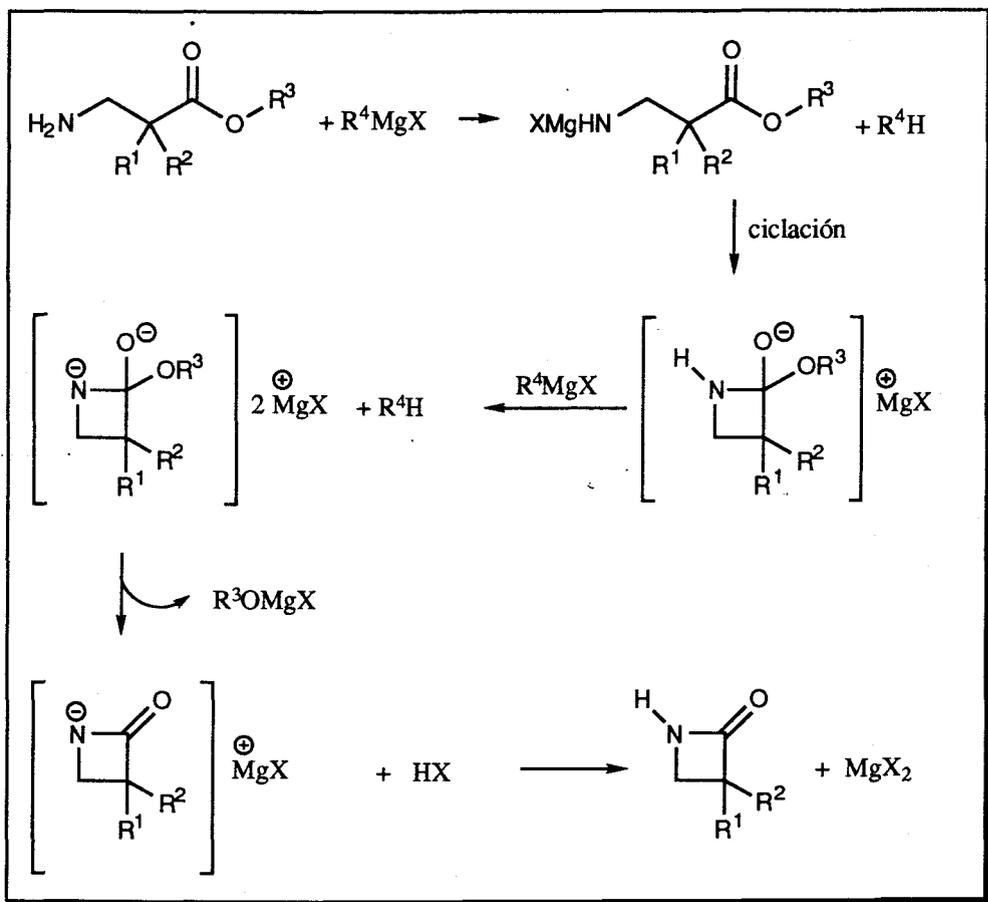
<sup>75</sup> E. Testa and L. Fontanella, *Liebigs Ann. Chem.*, **625**, 95 (1959)

<sup>76</sup> E. Testa, L. Fontanella, G. F. Cristiani, and F. Fava, *Liebigs Ann. Chem.*, **614**, 158 (1958)

<sup>77</sup> F. Bodroux, *C. R. Acad. Sci.*, **138**, 1427 (1904)

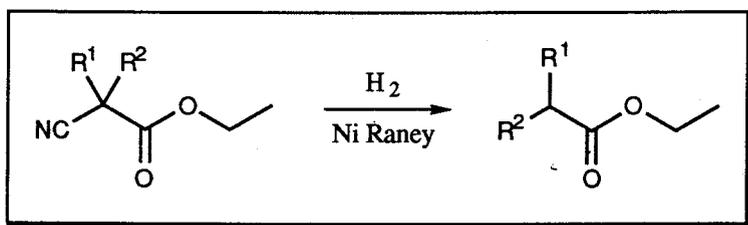


Según Holley y col.<sup>69</sup> el producto intermedio de la ciclación sería el compuesto organometálico formado por reacción de la amina primaria o secundaria con el reactivo de Grignard. En el caso del éster  $\beta$ -aminocarboxílico, se necesitan dos moles de reactivo de Grignard para obtener un rendimiento óptimo; además, la azetidín-2-ona formada reacciona con un mol de EtMgBr produciendo un mol de etano. Testa y Fontanella propusieron el mecanismo siguiente para la ciclación del  $\beta$ -aminoéster en  $\beta$ -lactama:

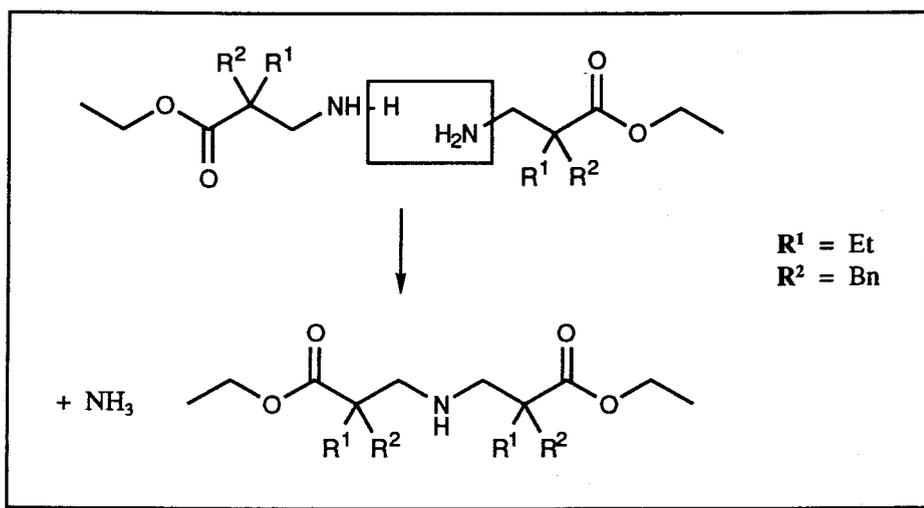


El cierre del ciclo para producir  $\beta$ -lactamas se estudió con detalle en el caso del 3-amino-2-etil-2-fenilpropanoato de etilo, en éter etílico y en benceno conteniendo el 10% de éter etílico. Como reactivos de Grignard se emplearon los bromuros de metilo, etilo y butilo, obteniéndose prácticamente los mismos resultados. La ciclación depende de la temperatura de la reacción. A 0-5 °C, se obtienen las  $\beta$ -lactamas con buenos rendimientos. A 80 °C solo se forman trazas de la  $\beta$ -lactama y en cambio, se obtiene el polímero soluble en benceno e insoluble en éter etílico<sup>76</sup>. Tanto la 3-etil-3-fenil-azetidín-2-ona y el polímero se obtienen en proporciones diferentes cuando la temperatura de reacción oscila entre 5 y 80 °C.

La obtención de ácidos 3-aminopropanoicos por hidrogenación catalítica con níquel Raney de los cianoacetatos de etilo disustituídos presenta algunos problemas. Testa y col. identificaron un producto que se forma junto con el producto deseado por escisión del grupo ciano unido al átomo de carbono cuaternario:



Recientemente, Sekiguchi y col.<sup>78</sup> han demostrado que durante la hidrogenación del  $\alpha$ -etil  $\alpha$ -bencil cianoacetato de etilo, se forma un producto de condensación entre dos moles de  $\beta$ -aminoéster con liberación de amoniaco.



<sup>78</sup> F. J. Carriere, R. Blottiau, and H. Sekiguchi, *Eur. Polym. J.*, 22, 285 (1986)

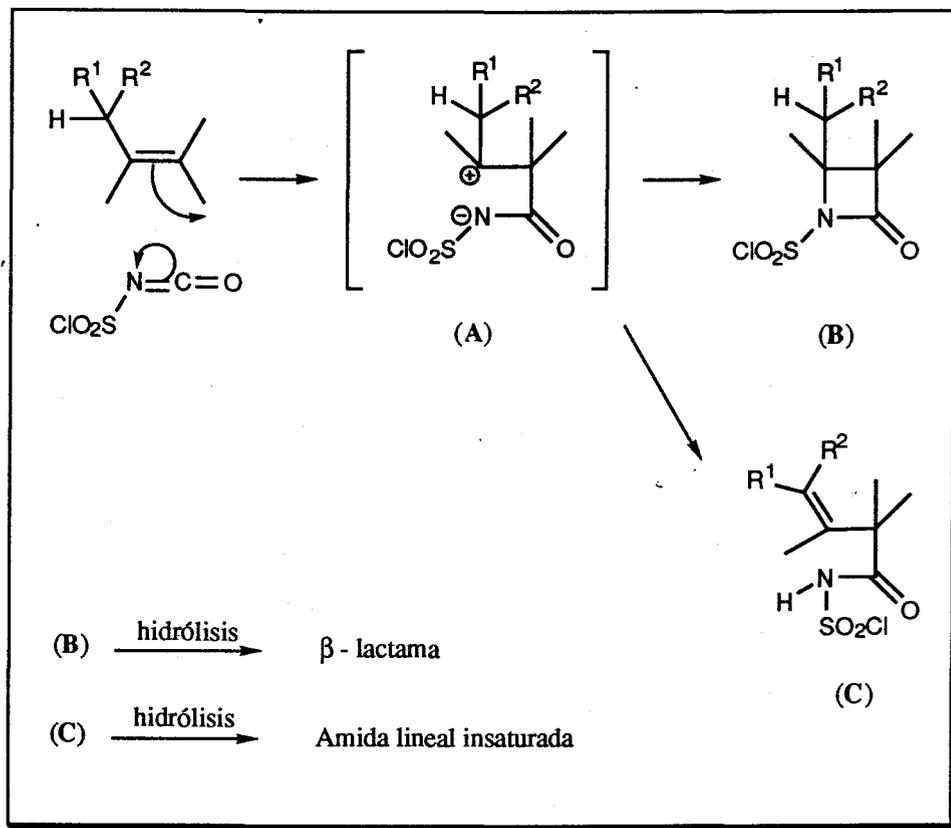
2.3.1.2.B.-  $\beta$ -Lactamas sustituidas en C-3 y C-4 (monobactamas)

Las  $\beta$ -lactamas sustituidas en C-3 y C-4 se obtienen difícilmente por ciclación de los correspondientes ésteres disustituidos con compuestos organomagnésicos. Estas lactamas se pueden obtener con buen rendimiento por los procedimientos que se indican a continuación:

- Reacción entre isocianato de clorosulfonilo (CSI) y olefinas.
- Reacción entre cloruros de ácido e iminas  
Cicloadición de cetenas e iminas<sup>79</sup>  
Condensación de enolatos de ésteres con iminas<sup>80</sup>
- Reacción entre isocianato de clorosulfonilo (CSI) y olefinas.

El isocianato de clorosulfonilo es un agente electrofílico muy reactivo y reacciona fácilmente con olefinas sustituidas dando directamente  $\beta$ -lactamas con buenos rendimientos<sup>81,82,83</sup>. Graf<sup>81</sup> propuso un mecanismo en dos etapas para esta reacción: el producto inicial de adición es de naturaleza 1,4-dipolar (A). Este zwitterion intermedio puede ciclarse para dar la lactama deseada (B), o puede transferirse un protón para dar una N-clorosulfonilamida insaturada lineal (C). La proporción de B y C dependerá del número y tipo de sustituyentes de las olefinas utilizadas, es decir, de su nucleofilia.

- 
- <sup>79</sup> (a) H. Staudinger, *Liebigs Ann. Chem.*, **356**, 51 (1907)  
(b) R. D. G. Cooper, B. W. Daugherty, and D. B. Boyd, *Pure Appl. Chem.*, **59**, 485 (1987)  
(c) T. R. Govindachari, P. Chinnashamy, S. Rajeswaru, S. Chandrasekaran, M. S. Premila, S. Natarajan, K. Natarajan, and B. R. Pai, *Heterocycles*, **22**, 585 (1984)  
(d) J. S. Sandhu and B. Sain, *Heterocycles*, **26**, 777 (1987)
- <sup>80</sup> (a) D. J. Hart and D.-C. Ha, *Chem. Rev.*, **89**, 1447 (1989)  
(b) M. J. Brown, *Heterocycles*, **29**, 2225 (1989)
- <sup>81</sup> R. Graf, *Liebigs Ann. Chem.*, **661**, 111 (1963)
- <sup>82</sup> H. Bestian, H. Biener, K. Clauss, and H. Heya, *Liebigs Ann. Chem.*, **718**, 94 (1968)
- <sup>83</sup> T. Haug, F. Lohse, K. Metzger, and H. Batzer, *Helv. Chim. Acta*, **51**, 2069 (1968)

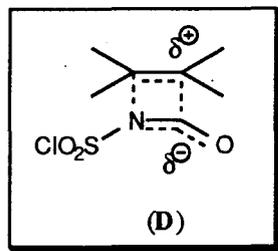


Las 1-clorosulfonilazetididin-2-onas (B), son térmicamente inestables y se convierten fácilmente en las  $\beta$ -lactamas correspondientes por hidrólisis.

Por otra parte, Moriconi<sup>84,85</sup> ha propuesto una cicloadición concertada, con formación de un complejo, que procede a través del estado de transición D.

<sup>84</sup> E. J. Moriconi and W. C. Meyer, *J. Org. Chem.*, **36**, 2841 (1971)

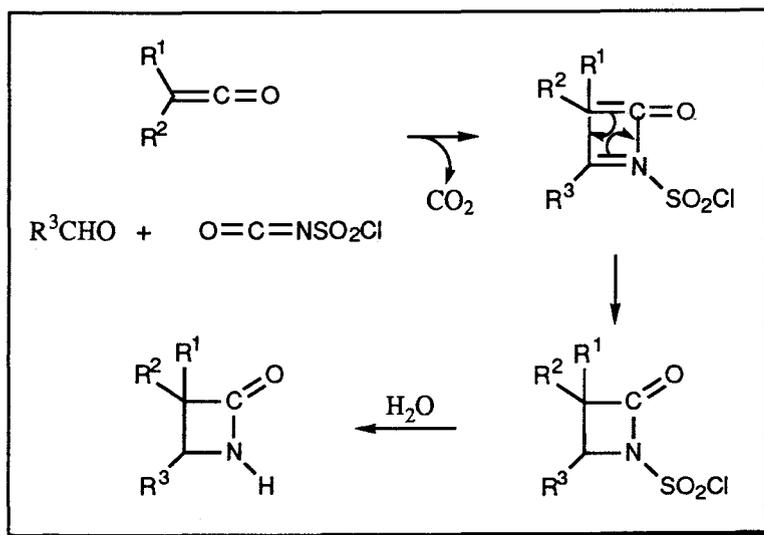
<sup>85</sup> E. J. Moriconi, en "*Mechanism of Reactions of Sulfur Compounds*", Intra-Science Research Foundation, Santa Monica, California, **3**, 131 (1968)



• *Reacción entre cloruros de ácido e iminas*

La principal característica de este procedimiento y el anterior, en contraste con otros métodos descritos en la literatura, consiste en la creación de dos centros quirales asimétricos en una sólo etapa, con excelente estereoselección.

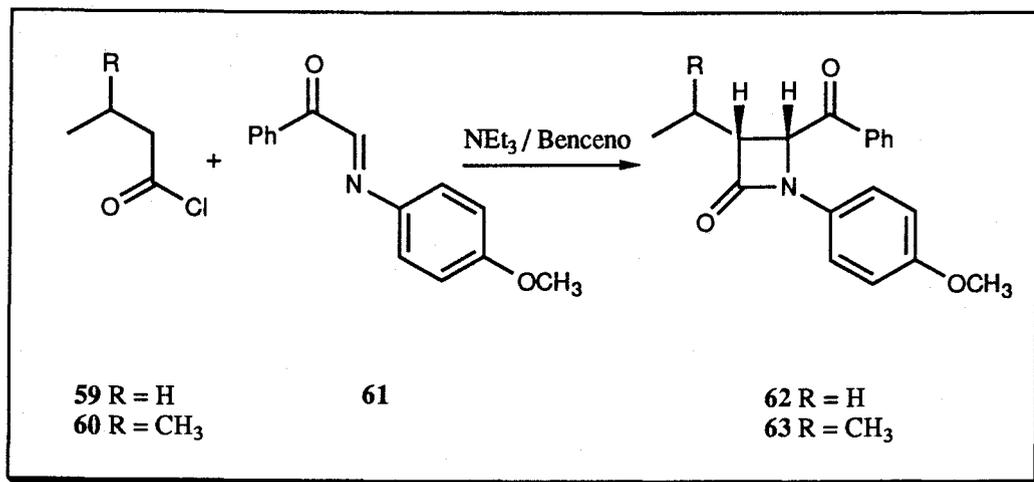
*Cicloadición de cetenas e iminas*



Tiene lugar, la formación *in situ* de una imina con desprendimiento de  $\text{CO}_2$ . La reacción entre iminas y cetenas ha sido descrita como una cicloadición dipolar iniciada por el ataque del nitrógeno de la imina sobre el grupo carbonilo. La estereoquímica sobre los  $\text{C}_\alpha$  y  $\text{C}_\beta$  queda definida sin ambigüedad.

En 1911, Staudinger<sup>86</sup> obtuvo una  $\beta$ -lactama a partir de difenilcetena y de *p*-nitrosodimetilanilina. Se interpretó como una cicloadición inicial sobre el grupo nitroso, con formación de  $\text{CO}_2$  (para dar una imina) y una segunda cicloadición sobre la imina. Esta interpretación se confirmó posteriormente<sup>87</sup>.

Plumet y col.<sup>88</sup> han descrito la cicloadición de cetenas, generadas a partir de los correspondientes cloruros de ácidos y trietilamina, a iminas derivadas del fenilglioxal.

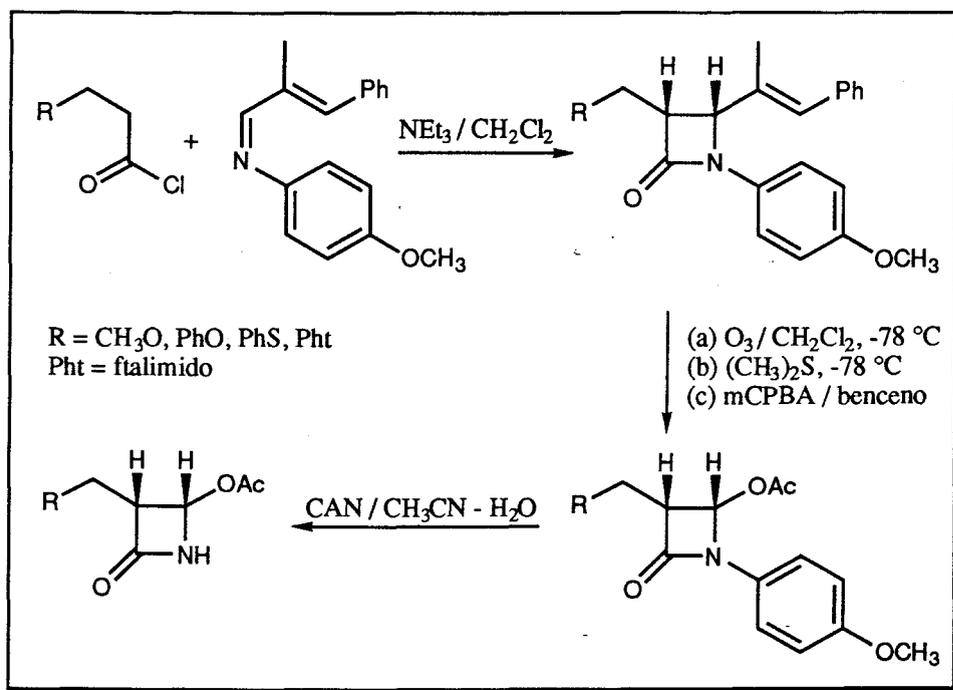


<sup>86</sup> H. Staudinger and S. Jelagin, *Chem. Ber.*, **44**, 373 (1911)

<sup>87</sup> R. C. Kerber and M. C. Cann, *J. Org. Chem.*, **39**, 2552 (1974)

<sup>88</sup> B. Alcaide, G. Domínguez, G. Escobar, V. Parreno, and J. Pumet, *Heterocycles*, **24**, 1579 (1986)

Palomo y col.<sup>89</sup> desarrollaron un procedimiento sencillo para acceder en cuatro etapas a 4-acetoxiazetidín-2-onas. Este método no funciona con cloruros de ácido alifáticos tales como el cloruro de butanoflo y el cloruro de 3-metilbutanoflo, ambos de interés en la síntesis de ciertos antibióticos.

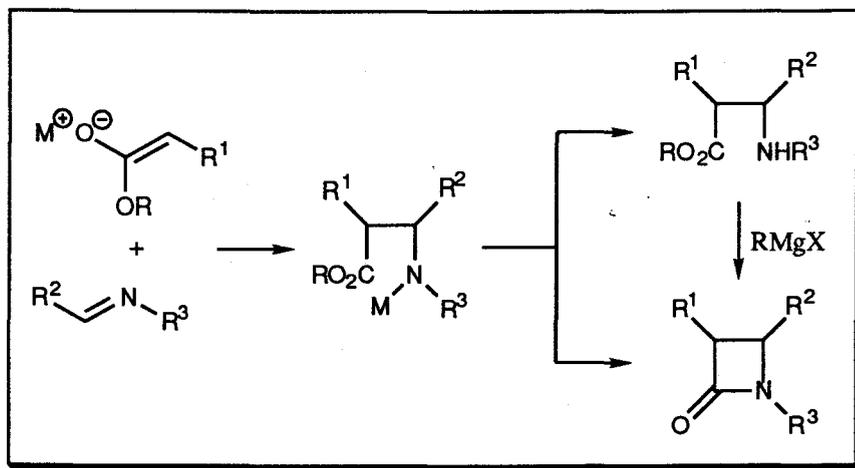


### Condensación de enolatos de ésteres con iminas

Aunque la reacción cloruro de ácido-imina es inoperante con ácidos alifáticos, la condensación de enolatos de ésteres con iminas ofrece una interesante solución a dicho problema. La condensación de enolatos de ésteres con iminas conduce, como intermedios, a  $\beta$ -aminoésteres metalados. Dependiendo de los

<sup>89</sup> J. M. Aizpurua, F. P. Cossío, B. Lecea, and C. Palomo, *Tetrahedron Lett.*, 4359 (1986)

sustituyentes y de las condiciones de reacción, estas especies pueden ciclar espontáneamente o bien aislarse como los correspondientes  $\beta$ -aminoésteres protonados, que se pueden transformar a su vez en las  $\beta$ -lactamas mediante reacción de un equivalente de reactivo de Grignard; este procedimiento se conoce como reacción de Breckpot<sup>90</sup>.



A partir de 1980 numerosos grupos de investigación han utilizado enolatos de litio e iminas en la aproximación a la síntesis de carbapenems<sup>79,91,92,93</sup>. En general, este método no funciona con iminas enolizables o *N*-alquiliminas.

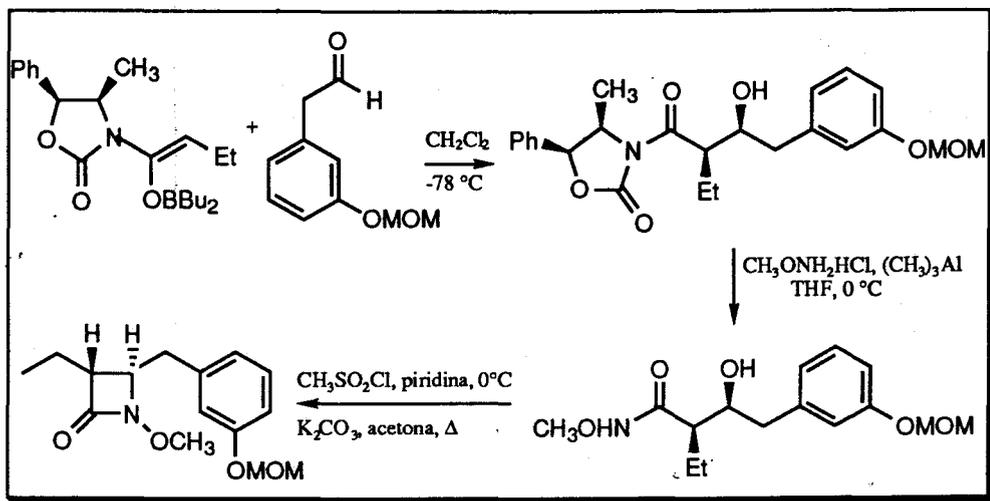
- <sup>90</sup> (a) R. Breckpot, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **32**, 412 (1923)  
(b) R. W. Holley and A. D. Holley, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 2124 (1949)  
(c) M. Chibuya and S. Kubota, *Heterocycles*, **14**, 601 (1980)  
(d) T. Kametani, S. P. Huang, S. Yokohama, Y. Suzuki, and M. Ihara, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 2060 (1980)
- <sup>91</sup> C. Gluchowshi, L. Cooper, D. E. Bergbreiter, and M. J. Newcomb, *J. Org. Chem.*, **45**, 3413 (1980)
- <sup>92</sup> (a) L. E. Overman and T. Osawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 1698 (1985)  
(b) A. K. Bose, M. S. Khajavi, and M. S. Manhas, *Synthesis*, 407 (1982)  
(c) D.-C. Ha, D. J. Hart, T. K. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 4819 (1984)  
(d) D.-C. Ha and D. J. Hart, *J. Antibiot.*, **40**, 309 (1987)  
(e) G. Guanti, L. Banfi, E. Narisano, C. Scolastico, and E. Bonsoni, *Synthesis*, 609 (1985)
- <sup>93</sup> G. I. Georg, *"Studies in Natural Product Chemistry"*, Ed., Rahman A-ur, Elsevier, Amsterdam, **4**, 431 (1989)

Otras reacciones conceptualmente análogas a la condensación de enolatos de litio con iminas provienen de la utilización de sililacetal cetenas, enolatos de boro y enolatos de estaño, entre otros<sup>90</sup>. Ojima y col.<sup>94</sup> introdujeron en 1977 una nueva metodología de formación de β-aminoésteres y β-lactamas a través de la condensación de sililacetal cetenas con iminas. Esta reacción da muy buenos resultados con iminas derivadas de aminas alifáticas<sup>95</sup>.

• *Otros métodos*

Una metodología que ha sido ampliamente utilizada es la reacción de ciclación intramolecular de β-halohidroxiatos o β-hidroxihiidroxiatos. La etapa clave de este método es la formación de ácidos β-hidroxicarboxílicos quirales, seguida de la ciclación intramolecular. De este modo, Evans y col.<sup>96</sup> han descrito una síntesis total del (+)-PS-5 en la que los dos centros quirales del anillo de β-lactama se crean mediante condensación de un enolato de boro y un aldehído.

- 
- <sup>94</sup> (a) I. Ojima, S. Inaba, and K. Yoshida, *Tetrahedron Lett.*, 3643 (1977)  
(b) I. Ojima and S. Inaba, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 2077 (1980), *ibid.*, **21**, 2081 (1980)
- <sup>95</sup> (a) K. Ikeda, K. Achiwa, and M. Sekiya, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 4707 (1983)  
(b) J. E. Dubois and G. Axiotis, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 2143 (1984)  
(c) K. Okano, T. Morimoto, and M. Sekiya, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 883 (1984)  
(d) T. Morimoto and M. Sekiya, *Chem. Lett.*, 1371 (1985)  
(e) T. Shono, K. Tsubata, and N. Okinaga, *J. Org. Chem.*, **49**, 1056 (1984)  
(f) E. W. Colvin and D. G. McGarry, *J. Chem. Soc., Chem Commun.*, 539 (1985)  
(g) G. Guanti, E. Narisano, and L. Banfi, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 4331 (1987)
- <sup>96</sup> D. A. Evans and E. B. Sjogren, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 3119 (1986)



## 2.3.2.- POLIMERIZACION DE $\beta$ -LACTAMAS

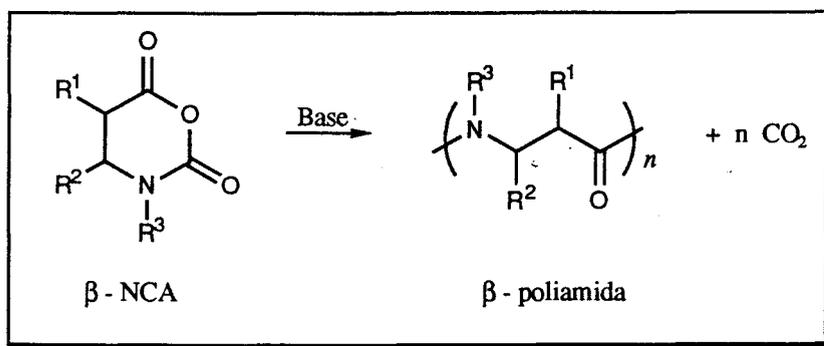
### 2.3.2.1.- Introducción

La primera poliamida comercial obtenida por polimerización mediante la apertura de un ciclo fue el Perlon L® (polihexanoamida o nylon 6), a partir de la hexanolactama. Se cuenta con dos tipos de ciclos que se pueden polimerizar para obtener  $\beta$ -poliamidas, esto es, que contengan las funciones amida en la cadena principal: los  $N$ -carboxianhidridos de  $\beta$ -aminoácidos ( $\beta$ -NCAs) y las  $\beta$ -lactamas.

A continuación vamos a tratar algunos de los aspectos que consideramos más interesantes de la polimerización de los  $\beta$ -NCAs y de las lactamas en general.

### 2.3.2.1.A.- Polimerización aniónica de *N*-carboxianhidridos de β-aminoácidos (β-NCAs)

Birkofer y Modic<sup>97</sup> obtuvieron la primera β-poliámidas a partir de un β-NCA ( $R^1=H$ ,  $R^2=Ph$ ) en dioxano mediante polimerización aniónica, análogamente a la de los NCAs de los α-aminoácidos para dar polipéptidos.



Kricheldorf y col.<sup>98,99</sup> han estudiado la polimerización y las reacciones secundarias de una serie de β-NCA mono-, bi- y tricíclicos, con ciclos como ciclopropano, ciclobutano, ciclohexano, ciclohexeno, benceno y norborneno unidos en C-4 y C-5. Los tres últimos se polimerizan mucho más fácilmente que los otros. Kricheldorf<sup>100</sup> también ha estudiado la tacticidad de las β-poliámidas mediante <sup>13</sup>C-RMN confirmando la distribución estadística D y L a lo largo de la cadena cuando el monómero utilizado es, por ejemplo, el β-NCA del ácido D,L-β-aminobutírico.

<sup>97</sup> L. Birkofer and R. Modic, *Liebigs Ann. Chem.*, **604**, 56 (1957), *ibid.*, **628**, 162 (1959)

<sup>98</sup> H. R. Kricheldorf, *Makromol. Chem.*, **173**, 13 (1973)

<sup>99</sup> H. R. Kricheldorf and R. Mulhaupt, *Makromol. Chem.*, **180**, 1419 (1979)

<sup>100</sup> H. R. Kricheldorf, R. Mulhaupt, and W. E. Hull, *J. Macromol. Sci. Chem.*, **A14**, 977 (1980)

En general, las poliamidas obtenidas por este método presentan pesos moleculares bastante bajos.

### 2.3.2.1.B.- Polimerización de lactamas.

La polimerización de las lactamas en general y de las  $\beta$ -lactamas en particular puede llevarse a cabo mediante tres mecanismos o vías alternativas:

- Por vía catiónica
- Por vía hidrolítica
- Por vía aniónica

#### • *Por vía catiónica*

La polimerización catiónica ha sido poco utilizada en la obtención de poliamidas. Generalmente no se obtienen pesos moleculares elevados debido a que intervienen numerosas reacciones secundarias durante el curso de la polimerización, sobre todo a elevadas temperaturas.

• *Por vía hidrolítica.*

Ciertas lactamas que no polimerizan por calentamiento a 250 °C pueden polimerizarse fácilmente en presencia de agua. La polimerización hidrolítica llegó a tener una gran importancia industrial. El Perlon L<sup>®</sup> se produce por este método a partir de la hexanolactama. Este mecanismo hidrolítico no produce, en general, resultados satisfactorios.

• *Por vía aniónica.*

Las lactamas no sustituidas en el nitrógeno se polimerizan aniónicamente y esta es la vía de obtención de poliamidas de pesos moleculares elevados, por lo tanto, es el método más ampliamente utilizado.

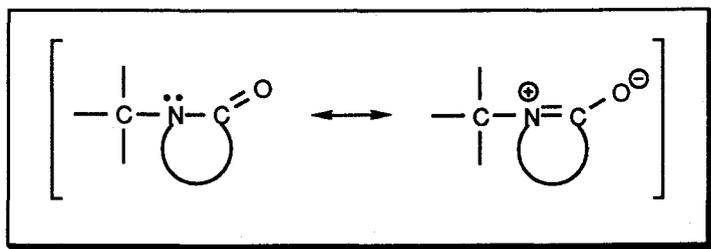
La polimerización por apertura de ciclo consiste en una adición sucesiva de monómeros sobre la cadena en crecimiento. Se puede decir, de manera muy general, que el peso molecular de un polímero depende esencialmente de la polimerizabilidad del monómero, es decir, de factores termodinámicos y de factores cinéticos. Entre los primeros se pueden citar el equilibrio monómero-polímero y la estructura del polímero resultante; y entre los factores cinéticos: la reactividad química, el efecto de resonancia del grupo amida, la concentración de los reactivos, la posibilidad de formación de puentes de hidrógeno intra e intermoleculares, la solubilidad del polímero formado, etc.

Se pueden hacer las siguientes consideraciones sobre la relación entre el grado de sustitución del anillo de  $\beta$ -lactama y la polimerizabilidad del mismo:

La presencia de sustituyentes favorece el cierre del ciclo, es decir, desplaza el equilibrio monómero-polímero hacia el primero. La facilidad de ciclación

aumenta, por tanto, con el grado de sustitución y con el tamaño de los sutituyentes, al mismo tiempo que la facilidad de polimerización disminuye. Esto es debido a que la sustitución del ciclo aumenta su estabilidad<sup>101</sup> y por tanto disminuye su polimerizabilidad<sup>102</sup>.

Las lactamas *N*-sustituidas no polimerizan aniómicamente debido a la imposibilidad de formación del anión sobre el nitrógeno, ya que no hay hidrógeno disponible (paso clave en la polimerización aniónica, como se verá más adelante). Ogata<sup>103</sup> ha justificado la no polimerización de las lactamas *N*-sustituidas en base a su mayor estabilidad por el efecto de resonancia del grupo amida sustituido:



<sup>101</sup> C. Lavellee; D. Grenier, R. Prud'homme, A. Le Borgne, and N. Spassky, "Advances in Polymer Synthesis", Eds. B. M. Culbertson and J. E. McGrath, Plenum Publishing Corporation, 441 (1985)

<sup>102</sup> R. Graf, G. Lohaus, K. Borner, E. Schmidt, and H. Bestian, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1**, 481 (1962); *ibid*, *Angew. Chem.*, **74**, 523 (1962)

<sup>103</sup> N. Ogata, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **34**, 248 (1961), *ibid.*, **32**, 813 (1959)

**2.3.2.2.- Mecanismo de la polimerización aniónica<sup>104</sup>****2.3.2.2.A.- Catalizadores aniónicos**

La propagación de la polimerización aniónica requiere la interacción de dos especies activas, el anión lactama y la parte terminal de la *N*-acillactama. El monómero se consume sólomente vía su anión. Por lo tanto, es necesario establecer en primer lugar, una cierta basicidad en la mezcla de polimerización y esto se puede llevar a cabo reemplazando los protones del monómero por un catión menos ácido, principalmente cationes alcalinos. Las sales alcalinas de las lactamas se preparan preferiblemente *extra situ* o *in situ* por acción de un derivado de un metal alcalino. Cuando se trata de una sal de un metal alcalino  $Q^+A^-$ , es importante eliminar los productos secundarios HA de carácter ácido. En el caso de utilizar un metal alcalino o su hidruro, se reduce una parte de la lactama a amina cíclica y agua mediante una reacción secundaria que es muy difícil evitar. Se recomienda recrystalizar la sal, o mejor, utilizar *t*-butóxido potásico<sup>105</sup> como agente alcalino, porque su ácido conjugado, el *t*-butanol, no influye en la reacción de polimerización. Recientemente, los mismos autores han descrito un método de síntesis de sales de metales alcalinos puros de las  $\beta$ -lactamas. Estas sales actúan como catalizadores de la polimerización. Los demás agentes alcalinos son sólomente precursores de catalizadores y debido a ello ciertos autores les llaman también iniciadores. Nosotros preferimos llamarlos también catalizadores ya que son la fuente de la parte catiónica de los catalizadores, lo que asegura la regeneración de las especies activas en cada reacción de polimerización.

Se ha propuesto un gran número de catalizadores aniónicos que se pueden dividir en varios grupos: metales alcalinos, haluros de metales alcalinos, óxidos,

<sup>104</sup> H. Sekiguchi, *Ring Opening Polymerization*, K. J. Ivin and T. Saegusa, Eds., Elsevier Pub. Co., Amsterdam, 2, 809 (1984)

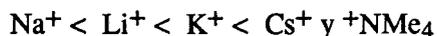
<sup>105</sup> J. Roda, M. Kusková and J. Králíček, *Makromol. Chem.*, 178, 247 (1977); J. Roda, I. Kmínek, and J. Králíček, *ibid.*, 179, 345, 353 (1978)

hidróxidos, alcóxidos, carbonatos, sales de metales alcalinos y ácidos orgánicos, derivados alquílicos de aluminio, hidruros alcalinos de aluminio y sus alcóxidos o sales de lactamas, sales de amonio cuaternario de las lactamas o de otros compuestos y sales de guanidinio de lactamas.

La reacción de los catalizadores aniónicos con el monómero origina, o bien las sales de los metales alcalinos, o bien las sales de amonio cuaternarias, del anión lactama. El anión lactama generado es la especie activa de la polimerización.

Se ha observado en todos los casos que es preferible utilizar catalizadores fuertemente disociados en baja concentración que catalizadores débilmente disociados en elevada concentración.

La actividad catalítica de varias sales de metales alcalinos y de amonio cuaternario de una  $\beta$ -lactama sigue el orden de su disociación iónica, la cual depende del catión<sup>106,107</sup>. Sin embargo, el catión litio es una excepción, observándose que su sal tiene una actividad catalítica mayor que la del catión sodio.



Por otro lado, todas las sales de amonio cuaternario presentan actividades similares las cuales disminuyen ligeramente con el aumento del tamaño de los cationes, probablemente debido a la movilidad restringida de los cationes más grandes<sup>108</sup>.

<sup>106</sup> P. Cefelín and J. Sebenda, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **21**, 312 (1956)

<sup>107</sup> H. Sekiguchi, P. Rapacoulia and B. Coutin, *Nuova Chim.*, **49**, 32 (1973)

<sup>108</sup> H. Sekiguchi, P. Rapacoulia and B. Coutin, *J. Polym. Sci., Polym. Symp.*, **42**, 51 (1973)



En todos los casos la concentración del anión lactama puede cambiar a medida que progresa la polimerización.

#### 2.3.2.2.B.- Iniciadores de cadena

Las lactamas son agentes acilantes moderados; en cambio, la *N*-acillactama terminal de una cadena en crecimiento, que posee una estructura de imida, tiene un poder acilante fuerte y acila efectivamente al anión lactama, que por su parte, es un nucleófilo fuerte. La polimerización tiene lugar muy fácilmente cuando se adiciona una imida o un compuesto que la origine. Los compuestos imídicos más apropiados para este propósito son las *N*-acillactamas, las cuales son los prototipos de las cadenas en crecimiento.

Parece que el término más correcto para nombrar estos agentes es el de "iniciadores de cadena", ya que inician la polimerización al incorporarse sus fragmentos a la cadena en crecimiento en el punto de partida. Merece la pena señalar que la presencia de un catalizador alcalino es necesaria para generar el anión lactama. En cierto sentido, el catalizador alcalino actúa como un co-iniciador en esta reacción.

En la práctica se conoce un gran número de iniciadores de cadena y se han hecho muchos esfuerzos para clasificarlos. Existe una lista de 127 patentes pero es suficiente decir que todos ellos son *N*-acillactamas o compuestos que dan la

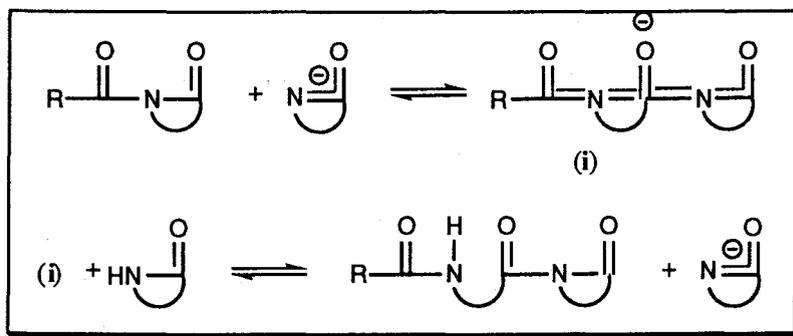
*N*-acillactama al reaccionar con el monómero o el catalizador<sup>109</sup>.

### 2.3.2.2.C.- Mecanismo de la polimerización asistida

La polimerización se lleva a cabo, en general, en presencia de un álcali cáustico o de una sal de lactama alcalina y de un iniciador de cadena, en condiciones anhidras.

El "iniciador de cadena" no es indispensable para la polimerización aniónica de las lactamas pero facilita la reacción, ya que su adición permite evitar el paso difícil de la iniciación por dimerización. A este tipo de reacciones se las debería denominar "polimerización asistida" en lugar de "polimerización activada" para no confundir con el "mecanismo del monómero activado (MMA)". La polimerización asistida se corresponde con los pasos de propagación en la polimerización no asistida.

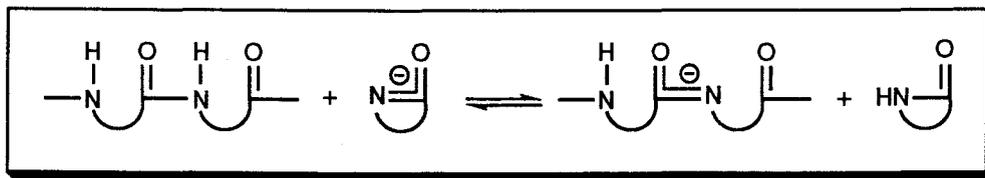
En la mezcla de polimerización el agente acilante más reactivo es la *N*-acillactama y el nucleófilo más fuerte es el anión lactama y se propone la siguiente reacción de acilación:



<sup>109</sup> T. M. Frunze, V. V. Kurashev, V. A. Kotel'nikov, and T. V. Volkova, *USP. Khim.*, **48**, 1856 (1979); *Russ. Chem. Rev.*, **48**, 991 (1979).

El intermedio iónico bicíclico presenta un grupo diimida fusionado que está estabilizado por dos sistemas de resonancia solapados. Este anión podría ser menos básico que el anión lactama, y a pesar de ello protonarse en un equilibrio de ionización con el monómero debido a la elevada concentración de este último. Se genera así una nueva acilactama que asegura el crecimiento de la cadena.

Esta reacción se repite en el extremo de la cadena con el consecuente alargamiento. Cualquier grupo amida de esta cadena puede, en un momento determinado, intercambiar un protón con el anión lactama mediante un equilibrio de ionización.



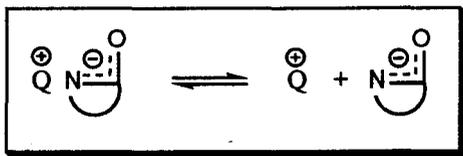
El factor más característico de este mecanismo es la ionización del monómero, en contraste con muchas polimerizaciones que proceden por el ataque de la parte terminal ionizada de la cadena sobre el monómero no ionizado. Esta misma situación se encuentra en uno de los mecanismos elementales de polimerización aniónica de NCAs de  $\alpha$ -aminoácidos. A estos tipos de polimerizaciones se los denomina "Mecanismo del Monómero Activado" (MMA). En estos tipos de mecanismos no hay reacciones de terminación, de aquí que las especies en crecimiento sean un tipo de "polímero vivo".

### 2.3.2.2.D.- Mecanismo de la polimerización no asistida

Hasta ahora hemos considerado las polimerizaciones aniónicas con "iniciadores de cadena" pero la presencia de éstos no es esencial. En ausencia de un "iniciador de cadena" externo, la polimerización procede a través de la formación interna de "especies de partida" (autoiniciación) y se denomina polimerización no asistida. Otro tipo de polimerización no asistida es aquella en la que la polimerización se estimula por adición de ciertos "co-iniciadores" como el dióxido de carbono con los dímeros de lactamas deshidratadas. Los co-iniciadores no se incorporan al esqueleto del polímero resultante.

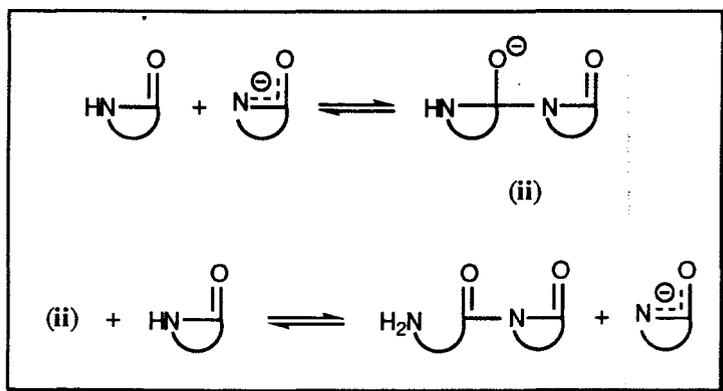
#### • *Pre-iniciación*

Es la ionización de la sal alcalina de la lactama (del catalizador).



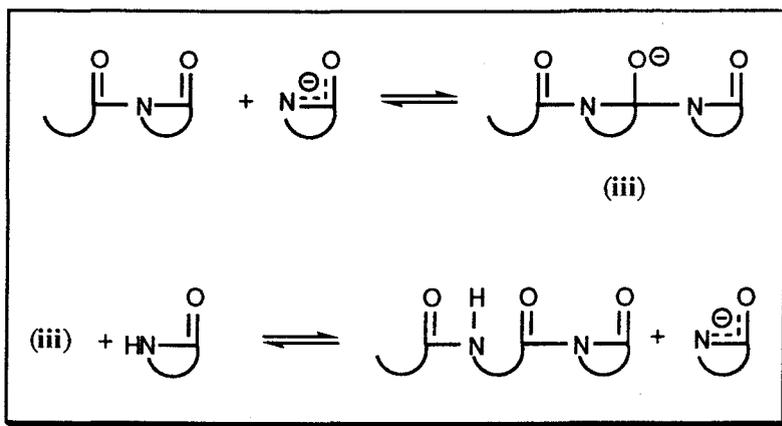
#### • *Iniciación*

Implica la acilación del anión lactama, el nucleófilo más fuerte, por el monómero como agente acilante. Como la lactama es un agente acilante mucho menos fuerte que las imidas, la reacción es, en general, lenta a temperatura ambiente y requiere temperaturas altas para que proceda rápidamente.

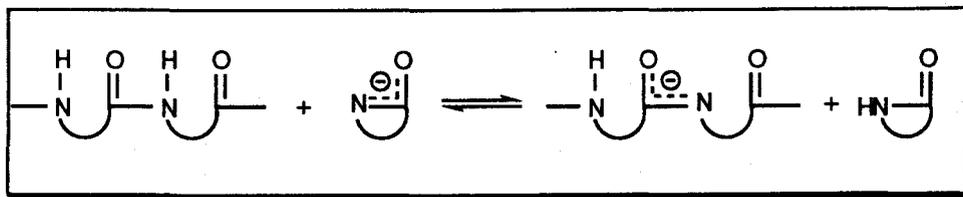


• *Propagación*

Implica la acilación del anión lactama por la imida o solvolisis de la imida por la lactama. Es la misma reacción que en la polimerización asistida donde la *N*-acillactama es ahora reemplazada por el dímero (una aminoacillactama) o por una cadena mayor que lleve el ciclo en su parte terminal.



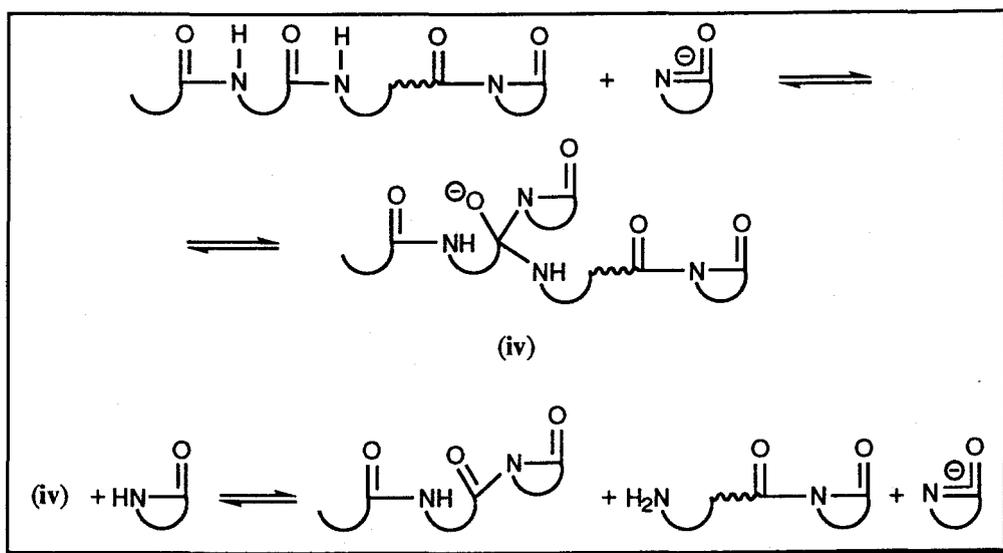
También en este caso los grupos amidas de cadena abierta también pueden intercambiar un protón con el anión lactama mediante un equilibrio de ionización.



Como resultado de la formación de un grupo amida lineal, la concentración de anión lactama disminuye.

• *Degradación*

Como la proporción de los grupos amidas lineales aumenta, la posibilidad de ser atacados por el anión lactama aumenta.



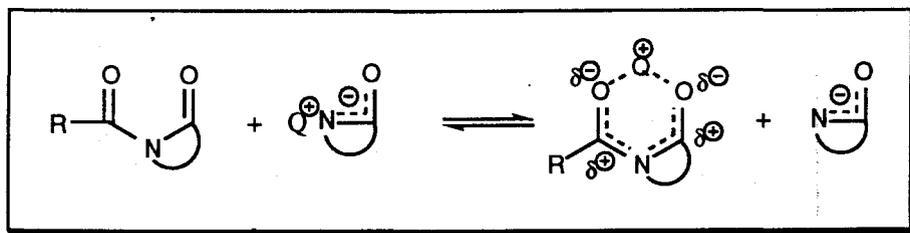
Se trata de una reacción en cadena de "multiplicación" porque se obtienen dos cadenas en crecimiento a partir de una.

Cuando la conversión ha alcanzado una cierta extensión, los grupos amidas lineales, los grupos imidas y los aminos terminales que resultan de estas reacciones participarán en reacciones con nucleófilos o agentes acilantes. Como consecuencia, se genera un equilibrio global de polimerización-despolimerización que implica una variedad de reacciones elementales competitivas en la mezcla de polimerización. A pesar de que estas reacciones elementales son menos importantes a bajas temperaturas, en principio, todas ellas están presentes en mayor o menor extensión en la polimerización en fase heterogénea.

#### 2.3.2.2.E.- Papel de contraión

El catión tiene un papel importante en la interacción entre el catalizador y el monómero o unidad monomérica (incluyendo la parte terminal de la cadena). El estudio de este efecto ha clarificado el papel jugado por el catión catalizador durante la polimerización.

Sekiguchi y col. han realizado estudios de conductividad durante la polimerización de algunas lactamas con el objeto de ver la importancia del catión en el proceso de polimerización. Observaron que la adición de *N*-acillactama a una sal de la lactama aumenta la conductividad de la disolución en algunos casos. La explicación esgrimida fue que el catión se coordina con el grupo imida de la *N*-acillactama, lo que implicaría que el anión lactama quede libre en el medio de reacción y su concentración aumente. Por otra parte, esta coordinación metálica supondría un aumento de la sensibilidad del grupo imida al ataque nucleófilo. Ambos factores favorecen el progreso de la polimerización.



### 2.3.2.2.F.- Consecuencia del mecanismo

La consecuencia más inmediata en la polimerización aniónica es la ausencia de reacciones de terminación y, por tanto, los polímeros en crecimiento son "polímeros vivos". Por ello, cuando la polimerización debe tener lugar a temperatura relativamente elevada (170 - 210 °C) pueden darse reacciones secundarias como transamidación, condensaciones de tipo Claisen, etc.

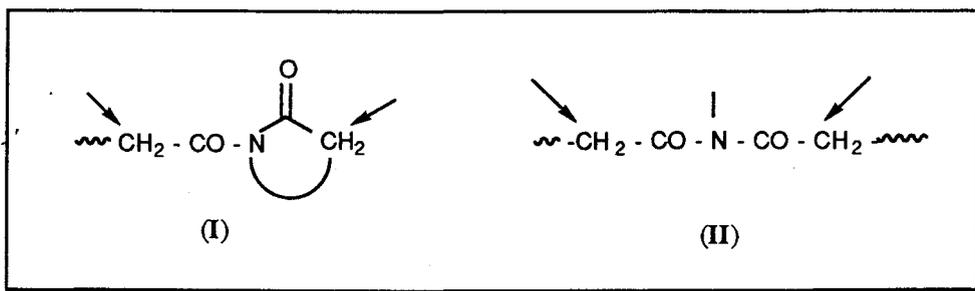
En el mecanismo aniónico, la propagación exige la intervención de dos especies activas:

- El anión lactama que es la especie más nucleófila en el medio, y
- La *N*-acillactama que es la especie más electrófila y es fuertemente acilante.

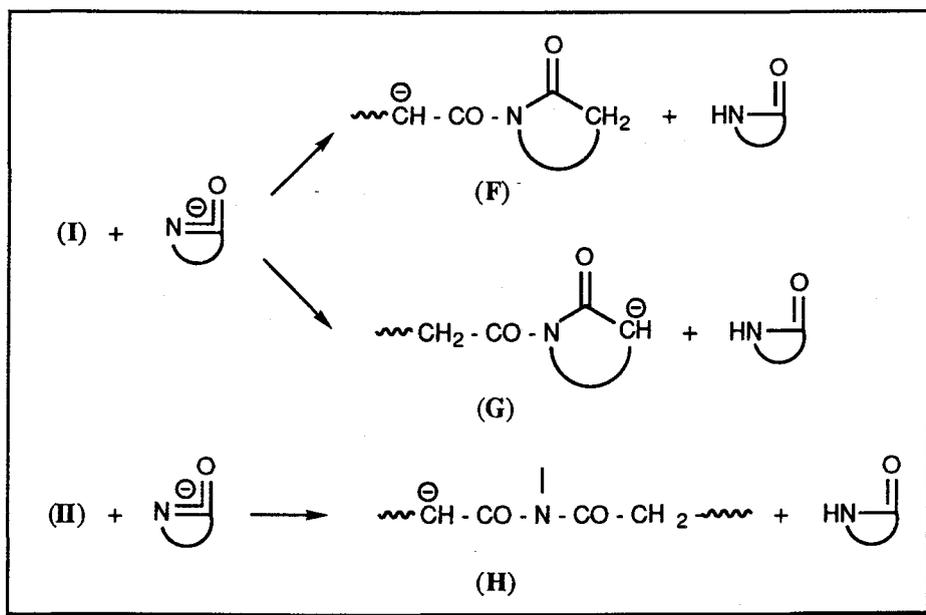
### 2.3.2.2.G.- Reacciones secundarias en la polimerización aniónica de las lactamas

Los hidrógenos de los grupos metílenos en posición  $\alpha$  al carbonilo de las imidas terminales (I) y de las imidas lineales en la cadena (II) son ligeramente

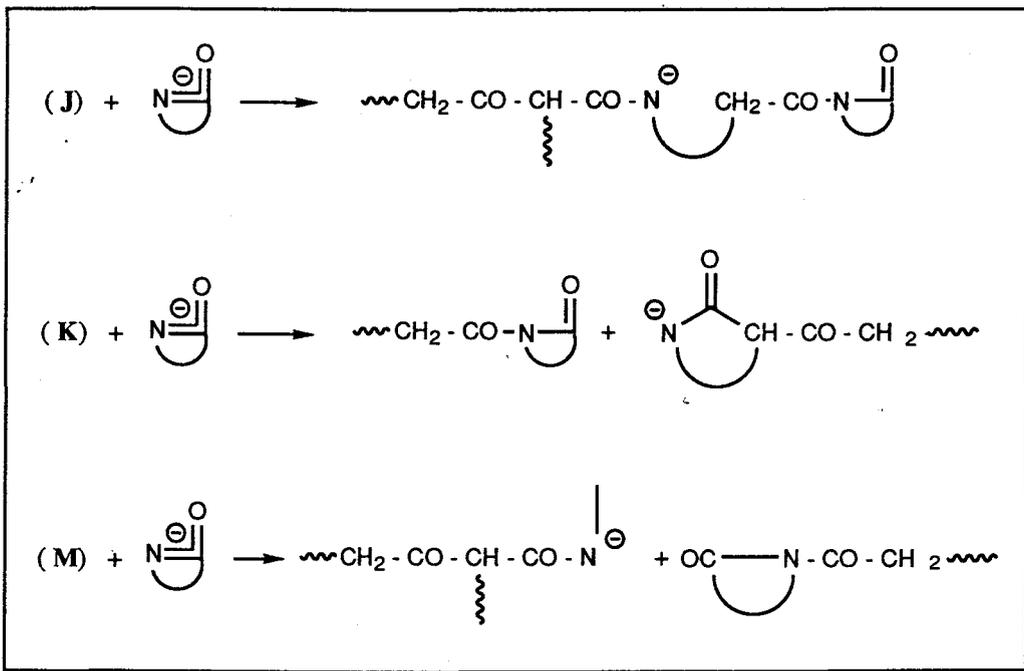
ionizables bajo el efecto de los agentes básicos que se utilizan en la polimerización aniónica de las lactamas.



Por otro lado, cada una de estas dos especies tiene dos grupos acilantes. Pueden tener lugar reacciones complejas de C-acilación y N-acilación por los lugares activos de las especies (I) y (II) y del monómero:





• *N*-acilación

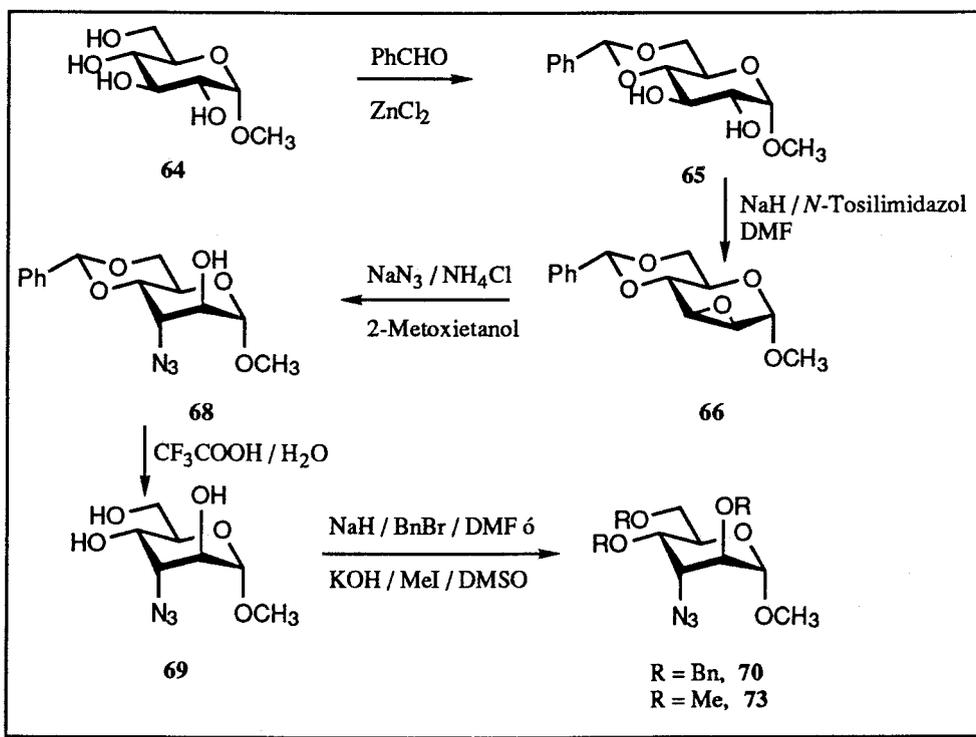
Como consecuencia de estas reacciones las cadenas se rompen y disminuye la basicidad del medio. La concentración del anión lactama disminuye igualmente y la velocidad de la polimerización se ve afectada.

Estas reacciones del tipo Claisen son inherentes a los grupos imida y no se pueden evitar durante la polimerización aniónica de las lactamas. Las  $\beta$ -cetoimididas y las  $\beta$ -cetoamidas formadas en estas reacciones secundarias son muy reactivas y pueden dar lugar a reacciones complejas con la formación de subproductos del tipo cetena y amida o del tipo isocianato y cetona. Estos compuestos a su vez pueden reaccionar con los *C*- y *N*-aniones anteriormente citados y dar lugar a pirimidinas, piperidinas, ácido barbitúrico y trioxotriazina.

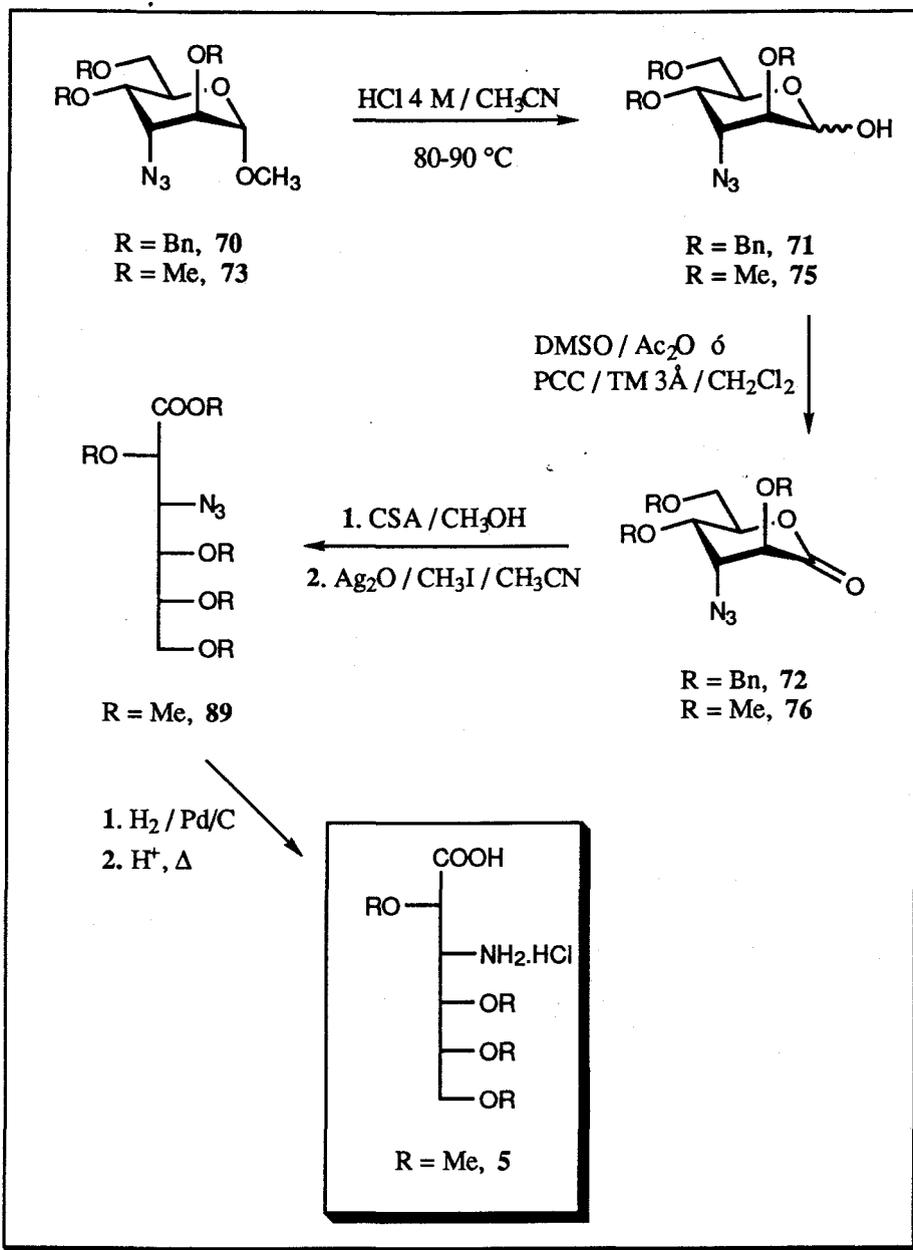
Además de estas reacciones secundarias inherentes, también se pueden producir otras reacciones indeseables debidas, en particular, a las impurezas prácticas como alcoholes y agua, que pueden destruir los grupos imida terminales, es decir, los centros de crecimiento del polímero.

### 2.3.3.- OBTENCION DE LA $\beta$ -LACTAMA $\epsilon$ A PARTIR DE D-ALTRONO-1,5-LACTONAS

Con objeto de obtener  $\beta$ -poliamidas derivadas de azúcares nos planteamos, en primer lugar, la síntesis de un ácido 3-amino-3-desoxialdónico con los grupos hidroxilos convenientemente protegidos y activado para la reacciones de polimerización. El monosacárido de partida elegido fue el metil- $\alpha$ -D-glucopiranosido (64) que es un azúcar comercial, barato, que según la secuencia sintética mostrada en el *Esquema 4* se transformó en el clorhidrato del ácido 3-amino-3-desoxi-2,4,5,6-tetra-*O*-metil-D-altrónico (5) mediante la introducción regioespecífica del grupo amino en la posición 3 del azúcar.



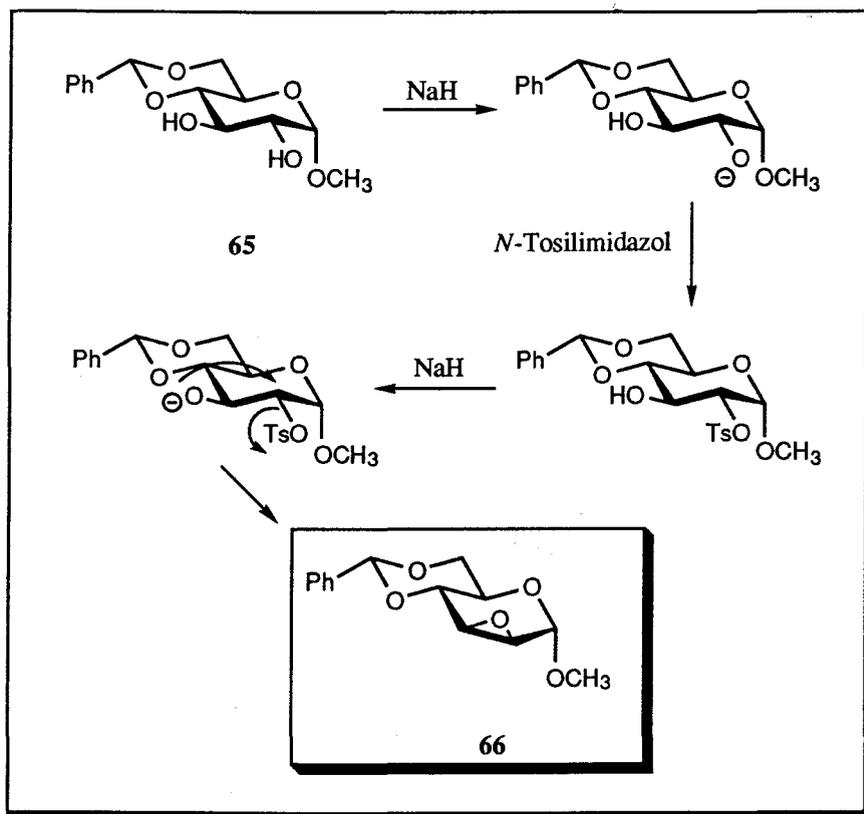
Esquema 4a



Esquema 4b

El producto de partida **64** se transformó en su 4,6-*O*-bencilidén derivado **65**, según el procedimiento descrito<sup>110</sup>.

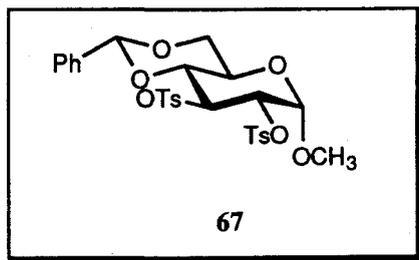
Para llevar a cabo la introducción del grupo azido en la posición *C*-3 de **65**, se obtuvo previamente el oxirano de configuración *mano* **66** por tratamiento con NaH y *N*-tosilimidazol en *N,N*-dimetilformamida seca<sup>111</sup>. La reacción parece que procedería a través del anión en *O*-3 del metil 4,6-*O*-bencilidén-2-*O*-tosil- $\alpha$ -D-glucopiranososa (que no se aísla) y que evolucionaría mediante un desplazamiento intramolecular que origina el anhido derivado de configuración *mano*.



<sup>110</sup> M. E. Evans, *Carbohyd. Res.*, **21**, 473 (1972)

<sup>111</sup> D. R. Hicks and B. Fraser-Reid, *Synthesis Comm.*, 203 (1974)

Como producto secundario de la reacción se aisló el metil 4,6-O-benciliden-2,3-di-O-tosil- $\alpha$ -D-glucopiranosido **67**, que se pudo caracterizar por RMN.



La estructura de **67** se asignó en base a sus espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN. Este compuesto presentó las siguientes señales características del grupo tosilato en su espectro de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 4 dobletes (correspondientes a 2H cada uno) a  $\delta$  7,70; 7,63; 7,31 y 7,27 ppm, que se asignan a los protones de los anillos aromáticos de los dos grupos O-tosilos. También se observan 2 singuletes a  $\delta$  2,43 y 2,42 ppm, (3H cada uno), que corresponden a los grupos metilos unidos a cada anillo aromático. Los datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz) confirman esta estructura.

La purificación del oxirano **66** se realizó sin dificultad mediante cromatografía en columna rápida (éter etílico - hexano, 1:4, 82% rendimiento; lit.<sup>111</sup>:78%), ya que en este eluyente el compuesto ditosilado **67** no presenta movilidad cromatográfica.

La apertura del anillo de oxirano de **66** para dar el azido derivado **68** se llevó a cabo con azida de sodio bajo diferentes condiciones de reacción<sup>112,113</sup>. El método que proporcionó mejores rendimientos consistió en utilizar mezclas de

<sup>112</sup> M. Chini, P. Crotti, and F. Macchia, *Tetrahed. Lett.*, **31**, 5641 (1990)

<sup>113</sup> Guthrie and Murphy; 5288 (1963)

2-metoxietanol-agua, como disolvente y cloruro de amonio, como catalizador ácido (78%). En cambio, se obtuvieron rendimientos por debajo del 50% si los disolventes eran acetonitrilo o dimetilformamida y perclorato de litio como catalizador ácido. En todos los casos las temperaturas de reacción fueron superiores a los 90 °C (hasta 120°C).

La hidrólisis del grupo 4,6-*O*-bencilideno de **68** se llevó a cabo por distintos métodos. Cuando se utilizó una mezcla de ácido trifluoroacético-agua, 7:3, se obtuvo el derivado **69** con un rendimiento cuantitativo. También se obtuvieron rendimientos aceptables con mezclas de ácido clorhídrico concentrado - acetona (74%).

Las propiedades espectrales del compuesto **69** demuestran la desaparición del grupo bencilideno. Los espectros de <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) presentan tres señales a campo bajo ( $\delta$  5,49; 5,25 y 4,58 ppm, singuletes anchos), correspondientes a los 3 grupos OH. Su espectro de IR (pélfcula) presenta una banda ancha, de intensidad fuerte, de vibración de tensión de enlace O-H, centrada a 3.394 cm<sup>-1</sup>, y una banda fuerte, a 2.115 cm<sup>-1</sup>, correspondiente a las vibraciones de tensión del grupo azido.

En nuestro Grupo de Investigación se ha desarrollado una metodología para la protección de los grupos hidroxilos de los monosacáridos en forma de éteres metílicos que permite obtener monómeros susceptibles de polimerización sin riesgo de reacciones laterales<sup>10,114</sup>. En nuestro caso, intentamos preparar también los derivados per-*O*-bencilados, paralelamente a la síntesis de los per-*O*-metilados ya clásicos. En principio, los derivados *O*-bencilados presentarían ventajas interesantes como son: (a) mayor probabilidad de que los compuestos fueran cristalinos; (b) facilidad de desprotección de los hidroxilos de la poliamida

---

<sup>114</sup> M. G. García Martín, M. V. de Paz, and J. A. Galbis, *Carbohydr. Res.*, **240**, 301 (1993)

resultante mediante hidrogenolisis. Los resultados no fueron satisfactorios, como se comentará mas adelante, aunque consideramos que la investigación no está cerrada en este aspecto.

El tri-*O*-bencil derivado **70** se preparó a partir de **69** con bromuro de bencilo, hidruro de sodio y *N,N*-dimetilformamida, en atmósfera de argón. El compuesto se aisló con un rendimiento del 92%. En sus espectros de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) se observa la presencia de los 3 grupos *O*-bencilos como un multiplete centrado a  $\delta$  7,3 ppm, y en los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz) las bandas de aromáticos (entre  $\delta$  137,988 y 127,641 ppm). Los espectros de masas (ionización química) muestran como pico base el que corresponde a una relación  $m/z = 91$   $[(\text{Ph-CH}_2)]^+$ . Los espectros de IR presentan las bandas características de tensión y flexión de anillos aromáticos (3.030, 747 y 701  $\text{cm}^{-1}$ ). El análisis elemental confirma el peso molecular de **70**.

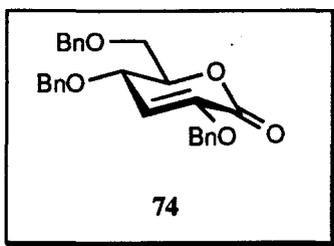
La hidrólisis del grupo glicosídico de **70** para obtener el hemiacetal **71** presentó dificultades. Se intentaron diversos procedimientos, muchos de los cuales fueron infructuosos debido, en parte, a la propia insolubilidad de la sustancia de partida. Por este motivo, se utilizaron mezclas de disolventes orgánicos con disoluciones acuosas ácidas. Los resultados de estas experiencias se resumen en la *Tabla 1*:

*Tabla 1: Ensayos de obtención de 71 a partir del metil glicósido 70*

Ensayo	Reactivos	Proporción	T (°C)	Tiempo	Otros
A	THF-HCl 4M	1:1	90	40 h	no reacción
B	THF-HBr 47%	1:1	60-120	16 h	descomp.
C	THF-HBr 47%-H <sub>2</sub> O	5:1:5	t.a. a 50	26 h	no reacción
D	CF <sub>3</sub> COOH-H <sub>2</sub> O	2:1	t.a.	2 días	no reacción
E	CF <sub>3</sub> COOH-H <sub>2</sub> O	2:1	reflujo	30 min.	descomp.
F	THF-HBr 47%	1:1	80	45 min.	Rto. 15%
G	THF-HBr 47%-THF	4:1:4	100	24 h	Rto. 12%
H	THF-HCl 4M-CH <sub>3</sub> CN	1:2:2	90	10 h	Rto. 31%
I	HCl 4M-HOAc	1:1	90	4 h	Rto. 28%
J	HCl 4M-CH <sub>3</sub> CN	3:2	85	4 días	Rto. 75%

Los mejores resultados se obtuvieron con mezclas de acetonitrilo-ácido clorhídrico 4M, 3:2, a 85 °C (*Ensayo J*). Los tiempos de reacción fueron largos (4-6 días).

La oxidación del compuesto **71** en la posición anomérica para la obtención de **72** resultó complicada. Bajo las condiciones de oxidación de Swern<sup>58,59</sup> con una mezcla de dimetilsulfóxido y anhídrido acético, la oxidación fue lenta. Las ccf (éter etílico-hexano, 1:1) mostraron que, a pesar del largo periodo de reacción (2 días) seguía existiendo producto de partida sin reaccionar ( $R_f = 0,26$ ), aunque se había formado un nuevo producto ( $R_f = 0,35$ ). Después del "work up" de la reacción (ver Parte Experimental) se observó la aparición de nuevos productos, de los cuales se aisló y caracterizó la lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada **74** (Rendimiento: 6%).



Este resultado, junto a los que también se observaron con los compuestos *O*-metilados, indican la facilidad que presentan las lactonas que poseen un grupo azido en *C*-3, para formar sistemas  $\alpha,\beta$ -insaturados, con salida del grupo azido y del *H*-2 cuando se ponen en contacto con un medio básico. Esta tendencia se ha puesto de manifiesto incluso en presencia de bases tan débiles como la trietilamina (TEA). "The driving force" de este proceso es la elevada estabilidad que presentan esos sistemas  $\alpha,\beta$ -insaturados (unido al factor entrópico favorable) y no la bondad del grupo azido como grupo saliente. Anteriormente, en nuestro laboratorio<sup>115</sup> ya se habían observado ciertas eliminaciones de grupos fuertemente básicos como son los grupos metoxilos, en compuestos con grados de oxidación similar. Es conveniente recordar en este punto, que se han usado en esta Tesis, en presencia del grupo azido (precursor del grupo amino), bases tan fuertes como potasa e incluso hidruro de sodio ( $pK_a H_2 = 35$ ), cuya basicidad es comparable con la de la LDA (diisopropilamiduro de litio) ( $pK_a NH_3 = 35$ ).

La estructura de la lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada 74 se establece en base a sus datos analíticos y propiedades espectroscópicas. Los espectros de  $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ , 500 MHz) muestran H-3 como un doblete, a  $\delta$  5,34 ppm, acoplado con H-4 ( $J_{3,4}$  4,1 Hz). En cambio, no aparece ninguna señal de H-2, como cabría esperar. En el espectro de  $^{13}C$ -RMN ( $CDCl_3$ , 125 MHz), se observa que los C-2 y C-3

<sup>115</sup> F. Zamora and J. A., Galbis, *Carbohydr. Res.*, 293, 251 (1996)

aparecen a campos bajos ( $\delta$  144,02 y 110,16 ppm, respectivamente), datos que concuerdan con el sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado del que forman parte. En su espectro de IR se observa una banda de intensidad media, a  $1.640\text{ cm}^{-1}$ , correspondiente a la vibración de tensión de un doble enlace C=C conjugado con un grupo carbonilo.

La oxidación en C-1 del compuesto **71** con PCC, en diclorometano, en presencia de tamiz molecular  $3\text{\AA}$ <sup>50</sup>, rindió la lactona **72** con un rendimiento aceptable (56%) después de 2 días de reacción (la reacción no finalizó). Estos fueron los mejores resultados obtenidos para la obtención de la lactona **72**.

El compuesto permetilado **73** se obtuvo con rendimiento cuantitativo a partir del metil 3-azido-3desoxi- $\alpha$ -D-altropiranososa (**69**) siguiendo el método de Bessodes<sup>49</sup> (potasa, yoduro de metilo, dimetilsulfóxido). La hidrólisis del grupo glicosídico de **73** no presentó los inconvenientes encontrados para el bencil derivado **70** (tiempos de reacción, solubilidad, etc.), pudiendo llevarse a cabo en una mezcla de ácido clorhídrico - acetonitrilo, 5:1, a  $85\text{ }^\circ\text{C}$ , en sólo 12 horas. El compuesto **75** se aisló con un rendimiento del 70%, como una mezcla de los anómeros  $\alpha,\beta$  (44:56, respectivamente).

La caracterización de **75** se realizó mediante las técnicas habituales. Su espectro de IR presentó, a  $3.404\text{ cm}^{-1}$ , una banda ancha, de gran intensidad correspondiente a la vibración de tensión del enlace O-H. También se observó en su espectro de masas (ionización química) un pico a  $m/z$  230, correspondiente al ion  $(M-OH)^+$ .

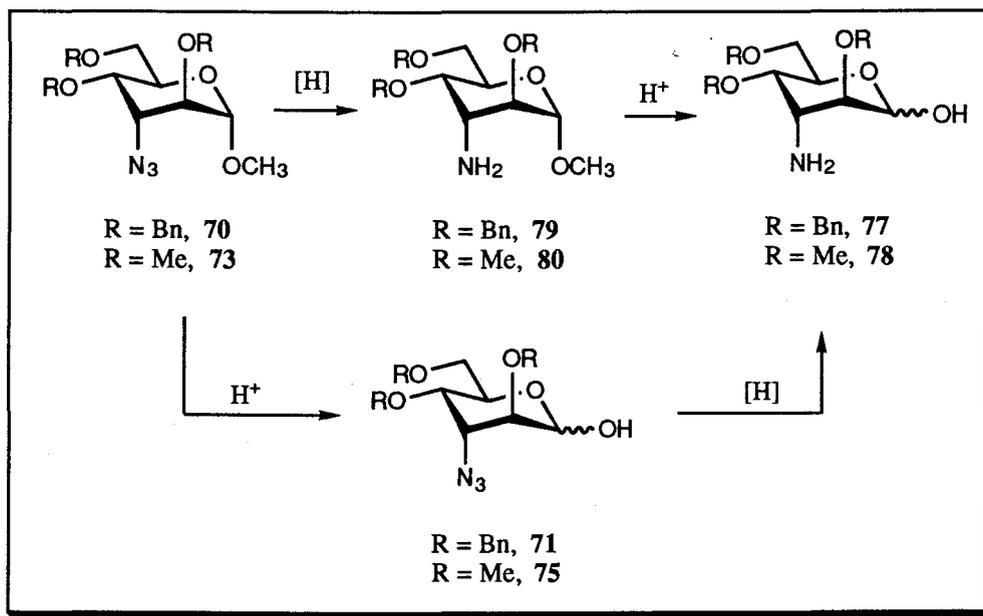
La oxidación del hidroxilo anomérico del compuesto **75** se realizó con PCC (clorocromato de piridinio)<sup>50</sup>, en diclorometano seco, en presencia de tamiz molecular  $3\text{\AA}$ , a temperatura ambiente y en atmósfera de argón. La lactona **76** se obtuvo pura con un rendimiento del 92%.

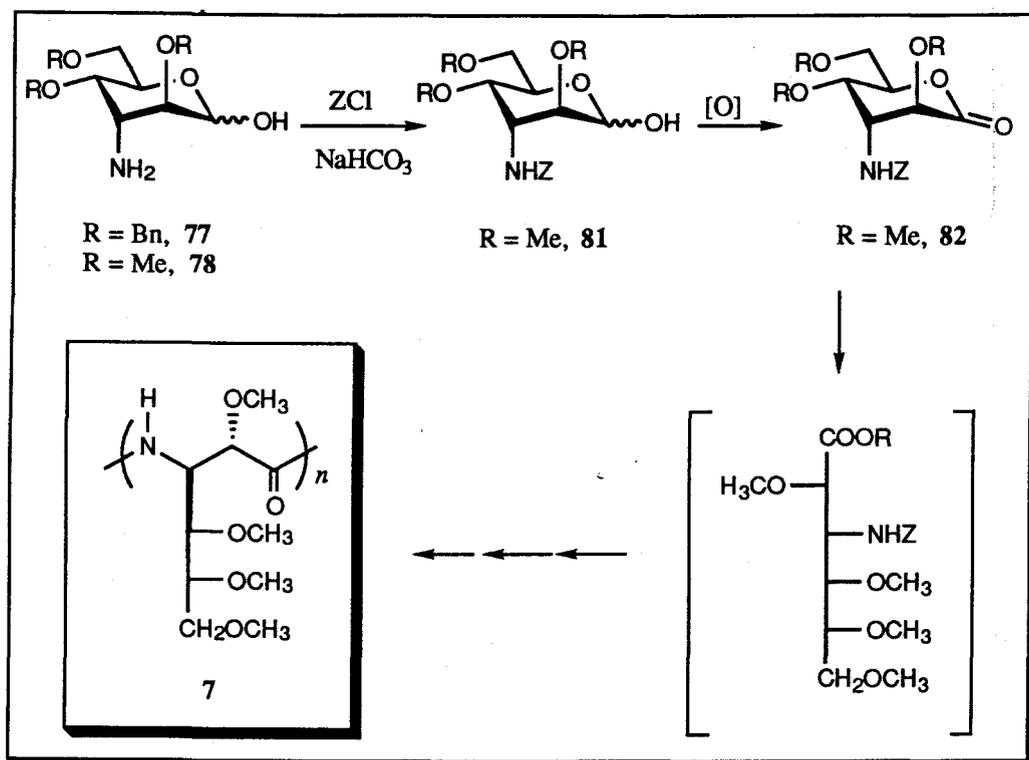
En el espectro de IR, aparece una banda a  $1.752\text{ cm}^{-1}$ , de intensidad muy fuerte, correspondiente a la vibración de tensión del enlace C=O de lactona. Los espectros de RMN ( $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ ) y masas, así como su análisis elemental, fueron concluyentes para la caracterización de 76.

Se intentó la apertura de la lactona 76 en condiciones similares a las desarrolladas por nuestro Grupo de Investigación<sup>55</sup>, aunque la reacción se llevó a cabo por debajo de la temperatura ambiente. Una disolución de la lactona en tetrahidrofurano seco se trató con potasa recientemente pulverizada, 18-corona-6 y yoduro de metilo, a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  en atmósfera de argón. La evolución de la reacción se siguió mediante ccf hasta la desaparición del producto de partida (15 horas después). Al cabo de este tiempo se observó la presencia de un producto mayoritario que absorbía intensamente al ultravioleta, lo cual indicaba que podría haberse producido eliminación. El espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de esta sustancia presenta señales a  $\delta$  151,54 y 110,65 ppm, asignables a los carbonos olefínicos  $\alpha$  y  $\beta$ , respectivamente de un sistema carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado. Presenta, también, una señal correspondiente a carbonilo a  $\delta$  163,32 ppm.

La reactividad inesperada del grupo azido de 71 y 75 hacia la eliminación nos hicieron considerar otros posibles métodos para acceder a las lactonas deseadas. La ruta alternativa consistiría en reducir el grupo azido de 70 y 73 (*Esquema 5*). La mayor solubilidad de los 3-amino-3-desoxi derivados 79 y 80 en agua facilitaría la hidrólisis de los glicósidos correspondientes [reacciones que no son fáciles sobre los 3-azido derivados (Ver Parte Experimental)]. Los grupos aminos de 77 y 78 serían protegidos convenientemente para proceder a la oxidación de la posición anomérica. Los grupos protectores de grupo amino elegidos fueron el benciloxicarbonilo (Z) y el *terc*-butoxidocarbonilo (Boc), que se pueden introducir y separar fácilmente; además, suelen dar derivados cristalinos

fácilmente manejables: Descartamos la utilización del grupo ftalimido ya que este grupo presenta problemas cuando se trabaja en medios básicos (Ver reactividad de la lactona 57). En el caso del bencil derivado 79, la hidrólisis no tuvo éxito, observándose (ccf, diclorometano - metanol, 10:1) que el producto se descomponía en una mezcla de ácido clorhídrico 2 M y 2-metoxietanol, a 100 °C. El resultado para el metil derivado 80 fue bien distinto: el grupo glicosídico se hidrolizó en presencia de una mezcla de acetonitrilo - ácido clorhídrico, 1:5 a 85 °C, obteniéndose el hemiacetal 78 con un 85% de rendimiento.

*Esquema 5a*



Esquema 5b

La reducción del grupo azido del metil 3-azido-2,4,6-tri-*O*-bencil-3-desoxi- $\alpha$ -*D*-altrópironósido **70** se llevó a cabo siguiendo el método propuesto de Kobayashi y col.<sup>116</sup> ( $\text{H}_2$ , Pd/C, metanol, presión atmosférica), método que implica unas condiciones muy suaves de reducción y que se puede llevar a cabo en presencia de *O*-bencilo. La reacción se completó en sólo 2,5 horas y el 3-amino-3-desoxi derivado **79** se obtuvo con un rendimiento cuantitativo. En su espectro de IR se puede observar, por un lado, la desaparición de la banda de azida del compuesto de partida ( $\approx 2.110 \text{ cm}^{-1}$ ) y la aparición de dos nuevas bandas

<sup>116</sup> Y. Kobayashi, H. Miyazaki, and M. Shiozaki, *Tetrahedron Lett.* 1505 (1993)

(3.382 F y 1.606 D  $\text{cm}^{-1}$ ) correspondientes a las vibraciones de tensión y flexión del enlace N-H. Cuando se procedió a la hidrólisis del grupo metil glicosídico del compuesto **79**, las dificultades fueron similares a las encontradas para la hidrólisis del mismo grupo del azido derivado **70**, no pudiéndose aislar el compuesto **77**. Pensamos hidrolizar primero, el metil glicósido de **70** para rendir el compuesto **71** y posteriormente se reduciría el grupo azido para la obtención del compuesto **77**.

La reducción del grupo azido de **71** se llevó a cabo según el el procedimiento utilizado para **70** pero no se pudo obtener el producto **77** puro, (rendimiento 65%).

La reducción del metil 3-azido-3-desoxi-2,4,6-tri-*O*-metil- $\alpha$ -D-altropiranosido **73** se realizó siguiendo el método de Staudinger<sup>117</sup>, que utiliza trietilfosfito como agente reductor, en tolueno. La reacción transcurrió a temperatura ambiente y se dio por terminada al 5º día (aunque todavía quedaba producto de partida sin reaccionar). Se aisló el amino derivado **80** esperado, con un rendimiento del 33%. Cuando se llevó a cabo la reducción con hidrógeno y Pd/C los resultados fueron excelentes (93%).

En los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de **80** se puede observar un singlete ancho (correspondiente a 2H) a  $\delta$  1,8 ppm, que se asigna al grupo amino generado en C-3. Además, los datos de espectroscopía de IR también son concluyentes: desaparición de la banda de tensión del grupo azido ( $\approx 2.110 \text{ cm}^{-1}$ ) y aparición de 2 bandas, a 3.440 y 1.632  $\text{cm}^{-1}$ , de vibración de tensión y flexión, respectivamente, de N-H.

---

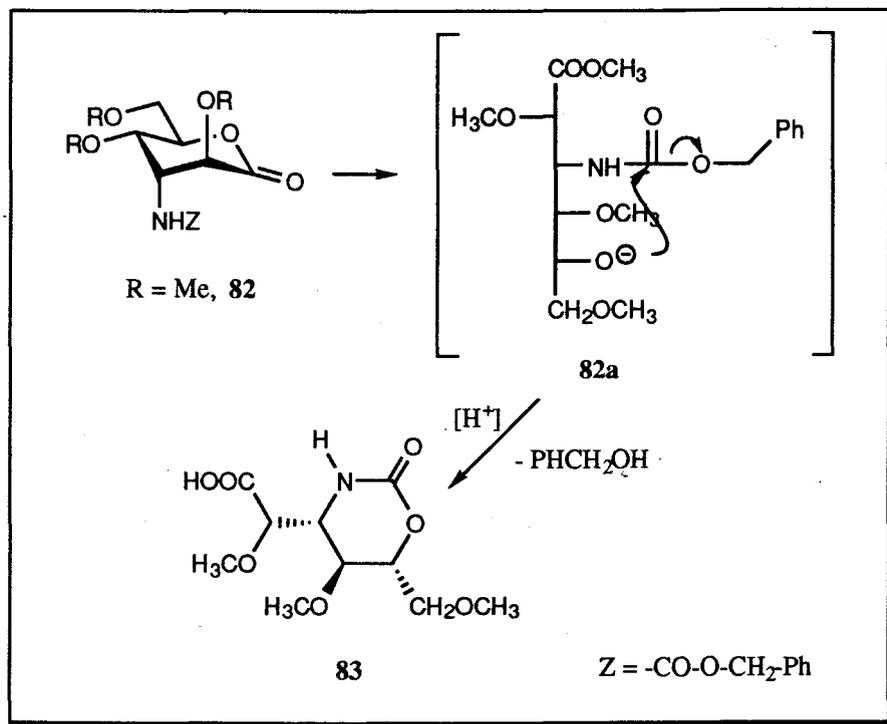
<sup>117</sup> A. Koziara, K. Osowska-Pacewicka, S. Zawadzki, and A. ZWierzak, *Synthesis Comm.*, 202 (1985)

La reacción de hidrólisis del metil glicósido de **80** para la obtención de la 3-amino-3-desoxi-2,4,6-tri-*O*-metil- $\alpha,\beta$ -D-altropiranososa **78** se consiguió con una mezcla de acetonitrilo - ácido clorhídrico, 1:5, a 85 °C durante 2 horas de reacción, que fue un compuesto sólido que se aisló con un rendimiento del 85%.

El grupo amino de **78** se protegió en forma de *N*-benciloxicarbonilo por el procedimiento tradicional con cloruro de benciloxicarbonilo para dar **81** con un rendimiento del 50%.

La oxidación del compuesto **81** con clorocromato de piridinio, condujo a la lactona **82** (rendimiento, 87%), cuyo espectro de masas de alta resolución presenta un pico a  $m/z = 353,1490$  correspondiente al ion molecular ( $M$ )<sup>+</sup>.

Cuando la lactona **82** se sometió a las condiciones habituales para la obtención de los correspondientes ácidos de cadena abierta (potasa recientemente pulverizada, yoduro de metilo, 18-corona-6, en tetrahidrofurano seco, atmósfera inerte) se observó la formación de un producto mayoritario (ccf, diclorometano - metanol 5:1) y la consumición del producto de partida al cabo de 3 horas de reacción. El nuevo producto que se obtuvo con un rendimiento del 60% se caracterizó como el uretano cíclico **83**.



La formación de este producto cíclico podría explicarse a través de la generación del ion alcóxido en C-5 del intermedio 82a que daría lugar a un ataque nucleofílico sobre el carbono carbonílico del grupo protector, provocando el desplazamiento del ion benzóxico ( $\text{PhCH}_2\text{O}^-$ ). Los datos espectrales de esta sustancia confirman la estructura propuesta: en su espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ , 200 MHz) se observa un singlete ancho a  $\delta$  6,85 ppm (1H) del NH de carbamato cíclico. En su espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO- $d_6$ , 50 MHz) aparecen dos carbonos carbonílicos, uno a  $\delta$  172,05 ppm (correspondiente a la función ácido) y otro a 154,20 ppm (correspondiente al uretano). No aparecen otras señales por encima de 100 ppm, lo que indica la pérdida de la parte aromática del grupo protector. En el espectro de masas (ionización química) el pico base presenta una relación  $m/z = 264$ , correspondiente al ion  $(M+1)^+$  del compuesto.

La participación del grupo protector Z (benciloxycarbonilo) para formar el producto 82 no deseado nos hizo desistir de la idea de la utilización del grupo Boc ya que presentaría problemas similares.

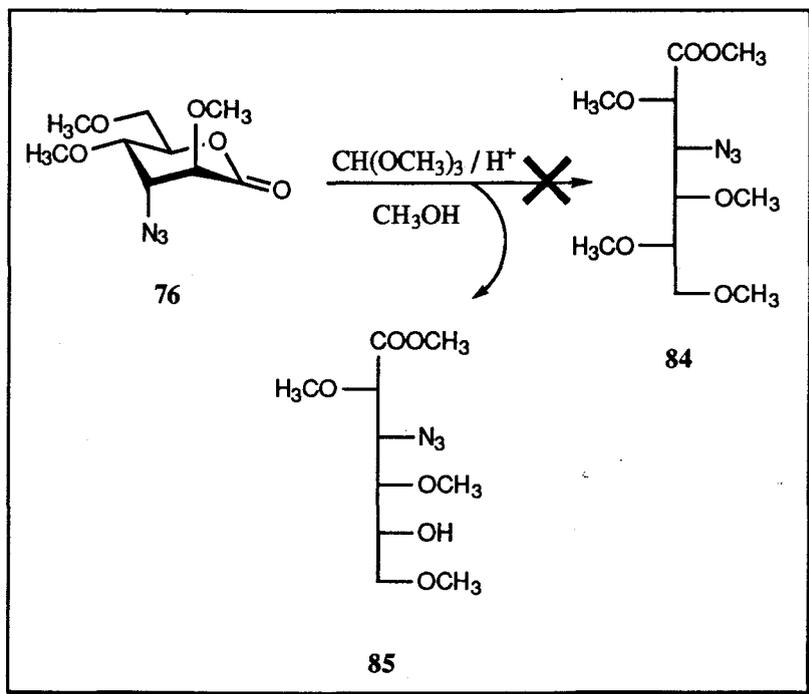
En este punto de nuestra investigación decidimos volver a nuestra idea original de obtención de los derivados del ácido 3-amino-3-desoxi-D-aldónicos a partir de las 3-azido lactonas 72 y 76 intentando utilizar condiciones de reacción suaves.

King<sup>118</sup> demostró para una serie de lactonas sencillas que éstas se podían convertir con facilidad en los correspondientes eter-ésteres metílicos por tratamiento con ortoformiato de trimetilo en metanol, en presencia de ácido sulfúrico. Este procedimiento implica la inversión de la configuración en el carbono que porta el grupo hidroxilo, que a su vez, se recupera como éter metílico. En nuestro caso podríamos obtener el 3-azido-3-desoxi-2,4,5,6-tetra-O-metil-L-galactonato de metilo 84. Sin embargo, la lactona 76 bajo estas condiciones de reacción, no condujo al compuesto 84 sino al 85.

Cuando llevamos a cabo la reacción de la lactona 76 según el procedimiento descrito, se observó después de 14 horas la presencia de un único producto de  $R_f$  ligeramente inferior al producto de partida (ccf, acetato de etilo - hexano, 3:2,  $R_f = 0,45$ ;  $R_f$  lactona 76 = 0,54). Este producto se aisló con un rendimiento del 35% y fue caracterizado como el 3-azido-3-desoxi-2,4,6-tri-O-metil-D-altronato de metilo 85.

---

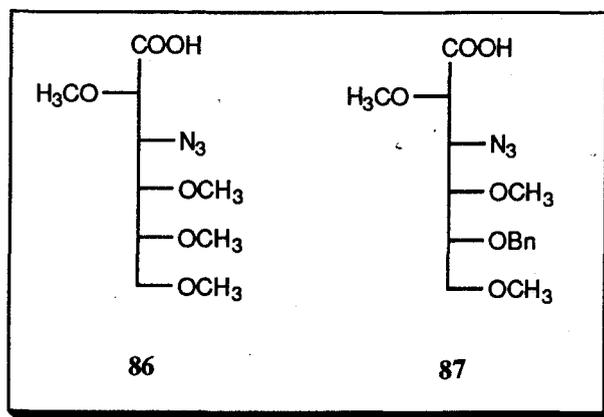
<sup>118</sup> S. A. King, *J. Org. Chem.*, 59, 2253 (1994)



Los espectros de  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ , 200 MHz) de **85** presentan un doblete a  $\delta$  5,19 ppm (1H) correspondiente a OH-5 y 4 singuletes (3H cada uno) correspondientes al metilo de la función éster ( $\delta$  3,70 ppm) y a  $\delta$  3,38; 3,36 y 3,25 ppm, los 3 metoxilos de la molécula. El espectro de masas (ionización química) presenta un pico a una relación  $m/z = 278$ , correspondiente al ion  $(M+1)^+$ .

La reacción anterior también se llevó a cabo usando como catalizador ácido trifluorometanosulfónico, a temperatura ambiente, y en este caso se obtuvo el éster metílico **85** con un rendimiento del 59%.

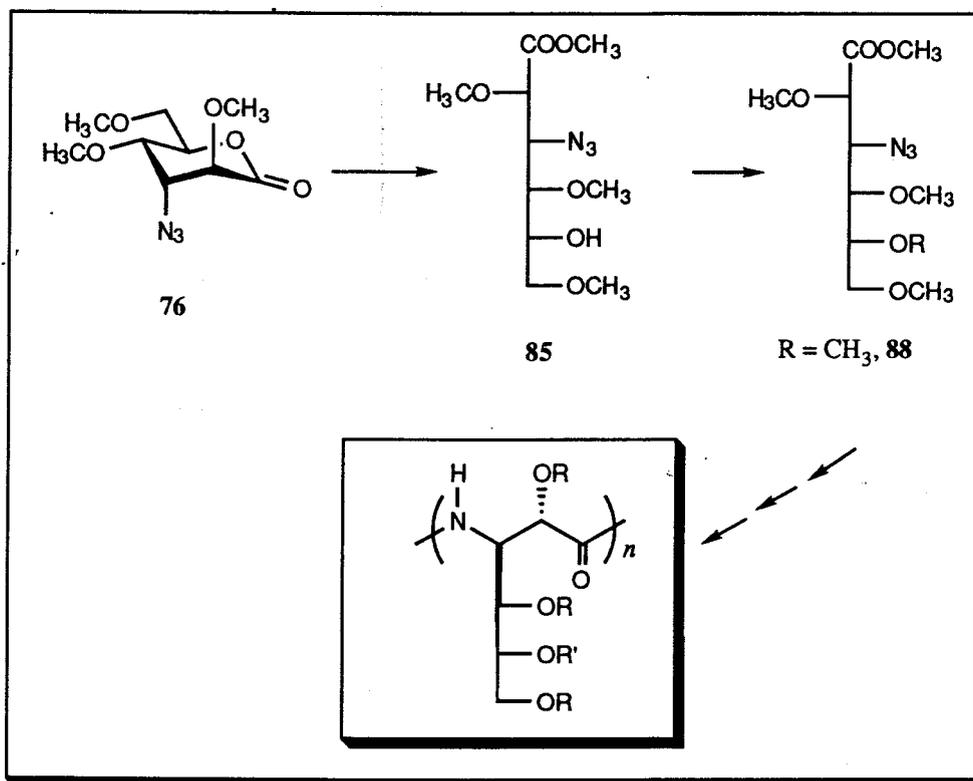
Los resultados tampoco fueron satisfactorios cuando se intentó abrir la lactona 76 con óxido de plata, yoduro de metilo en acetonitrilo<sup>119</sup> (para la obtención del ácido 86) o con tricloroacetimidato de bencilo, ácido trifluoroacético en tetracloruro de carbono<sup>120</sup> (para obtener el bencil derivado 87). En ambos casos, se recuperó la lactona de partida 76 inalterada (ver Parte Experimental).



Debido a que el éster metílico podía obtenerse con rendimiento aceptable decidimos utilizarlo como intermedio sintético intentando proteger posteriormente el OH-5 (*Esquema 6*). En este caso, la secuencia sintética sólo aumentaría una etapa.

<sup>119</sup> N. Finch, J. J. Fitt, and I. H. S. Hsu, *J. Org. Chem.*, **40**, 206 (1975)

<sup>120</sup> H. P. Wessel, T. Iversen, and D. R. Bundle, *J. Chem. soc., Prekin Trans. I.*, 2247 (1985)



Esquema 6

La protección del *OH*-5 debería llevarse a cabo en medio neutro o ácido, ya que el medio básico podría provocar la eliminación del grupo azido en posición  $\beta$  respecto al grupo éster.

Cuando se trató una disolución de la lactona **76** en metanol con cantidades catalíticas de ácido canforsulfónico, se transformó en el éster **85** con un rendimiento del 94%.

Se intentó transformar **85** en **88** mediante tratamiento con una disolución de diazometano en éter etílico, usando como catalizador silicagel (G Merck,

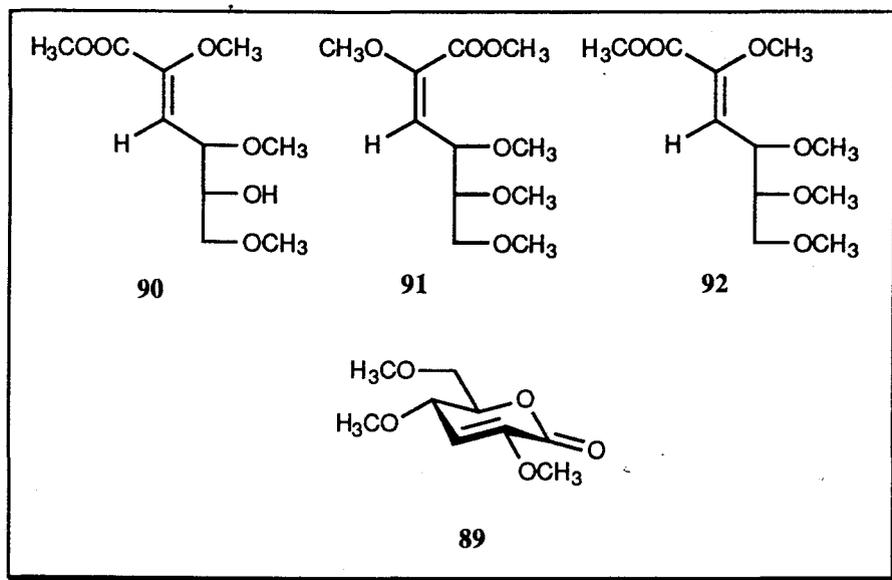
Darmstadt)<sup>121</sup>: Al parecer, esta reacción de protección de grupos hidroxilos procede más fácilmente cuanto más ácidos sean éstos. En nuestro caso, la reacción no evolucionó después de varios días a -5 °C, recuperándose el éster de partida **85** inalterado.

Tanto la lactona **76** como el compuesto **85** mostraron una elevada sensibilidad a las condiciones básicas. Esto se comprobó en un ensayo en que la reacción había marchado de forma cuantitativa hacia la formación de **85**. Cuando se procedió al "work up" tratando con bicarbonato de potasio (para neutralizar el catalizador y evitar que el equilibrio revirtiera), se observó la aparición de varios productos que absorbían intensamente al ultravioleta y que se caracterizaron con posterioridad (compuestos **89**, **90**, **91** y **92**). Todos estos compuestos presentaban sistemas  $\alpha,\beta$ -insaturados carbonílicos debido a reacciones de eliminación del grupo azido.

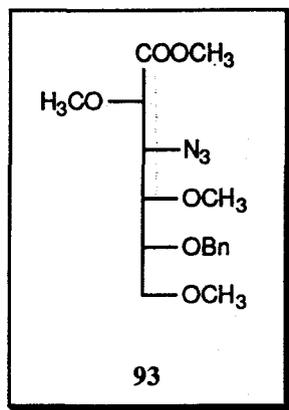
A pesar de las dificultades encontradas trabajando en medio básico, se volvió a intentar la protección del OH-5 de **85** usando hidruro de sodio, yoduro de metilo, en dimetilformamida seca, en atmósfera de argón. El resultado, tras 6 horas de reacción, fue la desaparición del producto de partida y la formación de 4 compuestos que absorbían al ultravioleta y que se aislaron y caracterizaron como los compuestos **89**, **90**, **91** y **92** (ver Parte Experimental).

---

<sup>121</sup> K. Ohno, H. Nishiyama, and H. Nagase, *Tetrahedron Lett.*, 4405 (1979)



El tratamiento del éster **85** con tricloroacetimidato de bencilo y ácido trifluoroacético en tetracloruro de carbono después de 5 días de reacción, tampoco condujo al producto deseado **93** (Ver Experimental). En cambio, cuando se hizo un nuevo ensayo, usando como catalizador ácido trifluorometanosulfónico y como disolvente, éter etílico, se obtuvo el producto **93** casi puro, con un rendimiento del 40%. Sin embargo, los intentos para reproducir a mayor escala la reacción fueron infructuosos. Esta reacción también se intentó con mezclas de ciclohexano y diclorometano, como disolventes.



La estructura de **93** se pudo confirmar por métodos espectroscópicos, encontrándose en el  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) un multiplete centrado a  $\delta$  7,31 ppm, que integra como 5H, correspondientes a los hidrógenos aromáticos del grupo O-bencilo. En el  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz) se observó, de igual modo, la presencia del anillo aromático: las señales que aparecen a  $\delta$  138,25; 128,30; 128,02 y 127,57 ppm, corresponden a los 4 tipos de carbonos presentes en el anillo, así como dos grupos metilenos (DEPT) a  $\delta$  72,58 y 71,71 ppm, correspondientes al C-6 del azúcar y al  $-\text{CH}_2-$  del grupo  $-\text{OBn}$ . En su espectro de IR (película), además de las bandas características de tensión del grupo azido y  $\text{C}=\text{O}$  de éster, se pueden observar las bandas del anillo aromático a 2.988 (C-H ar, banda de tensión), 739 y 698  $\text{cm}^{-1}$  (flexión).

A continuación se describen las experiencias realizadas a partir de **85** para la obtención de **88** con yoduro de metilo como agente metilante y óxido de plata como catalizador de la reacción. Las variables con las que se jugó fueron: disolvente, temperatura, proporciones de reactivos, etc. En la *Tabla 2* se resumen los resultados obtenidos:

Tabla 2: Reactividad de la lactona 85 para la obtención de 88

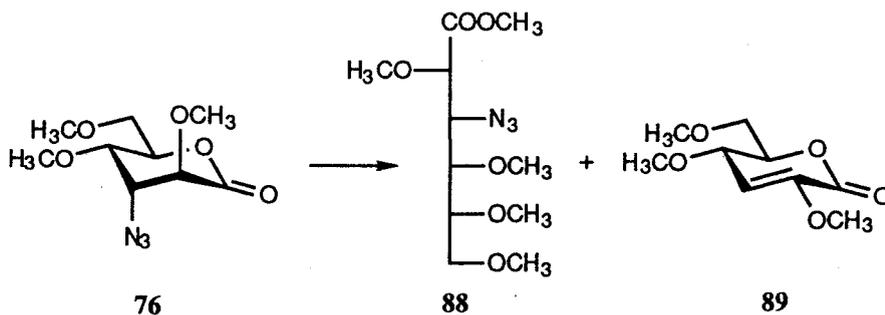
Ensayo	Disolvente otros	MeI <sup>a)</sup>	Ag <sub>2</sub> O <sup>a)</sup>	T (°C)	Tiempo reacc.	P.P. <sup>b)</sup>	Prod. finales (% Rto.)
A	THF	20	1,1	ta.	5h	(-)	<b>89</b> (87%)
B	CH <sub>3</sub> CN	17,3	2	85	5h	(-)	<b>88</b> (trazas), <b>comp. insat<sup>c)</sup></b> (resto)
C	CH <sub>3</sub> CN	34,6	4	60	60h	(-)	<b>76</b> (13%), <b>88</b> (17%), <b>89</b> (58%)
D	CH <sub>3</sub> CN	50	2	ta.	7días	(+)	<b>76</b> (21%), <b>88</b> (23%), <b>89</b>
E	CH <sub>3</sub> CN TM 3Å Dowex 50x8	40	5	80-30	10h+12h	(+)	<b>76</b> (2%), <b>88</b> (24%)
F	CH <sub>3</sub> CN 1,1 (AgClO <sub>4</sub> )	50	(-) <sup>d)</sup>	ta.	6h	(-)	<b>76</b> (93%)

a) n° de mmoles de reactivo / mmol de producto de partida

b) P. P. = Presencia de producto de partida cuando se procesó al reacción

c) Los compuestos insaturados fueron **89**, **90**, **91** y **92**

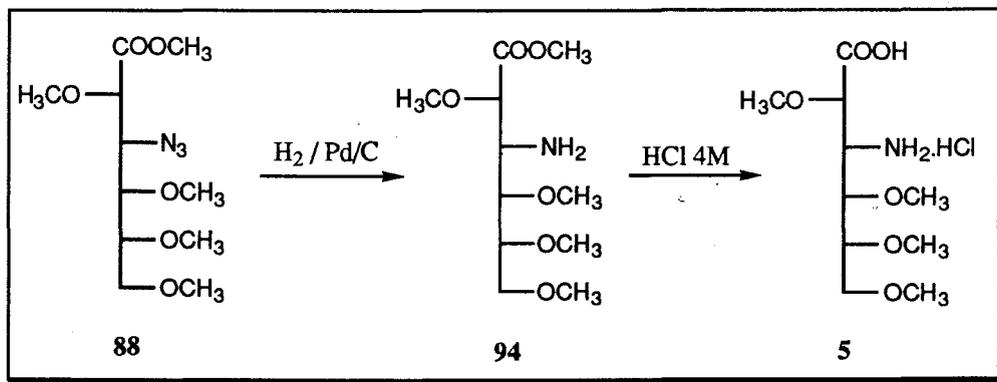
d) Se adicionó como reactivo de plata perclorato de plata en lugar de óxido de plata



A la luz del *Ensayo A* se descartó como disolvente el tetrahidrofurano, ya que se formó la lactona insaturada **89** de forma casi cuantitativa. Los mejores resultados se obtuvieron con acetonitrilo como disolvente, pero cuanto mayor era la temperatura de reacción, mayor fue el porcentaje de los compuestos insaturados (*Ensayos B y C*). Cuando la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente (*Ensayo D*) al cabo de 7 días quedaba producto de partida sin reaccionar y el compuesto **88** se aisló con un rendimiento del 23%. En los *Ensayos B, C y D* se observó también la formación de la lactona **76**. La presencia de humedad podría ser la causa de la aparición de los compuestos insaturados obtenidos en los *Ensayos A, B, C y D* ya que podría provocar un medio básico en la reacción. Con objeto de evitar cualquier traza de humedad en el medio de reacción, se adicionó tamiz molecular 3Å y resina ácida Dowex 50x8, que contribuiría a ir neutralizando la alcalinidad que se pudiera generar. (*Ensayo E*). No se originaron productos insaturados pero el producto de partida no se consumió. Por último, se realizó otro ensayo adicionando perclorato de plata (*Ensayo F*) y el único producto aislado fue la lactona **76**.

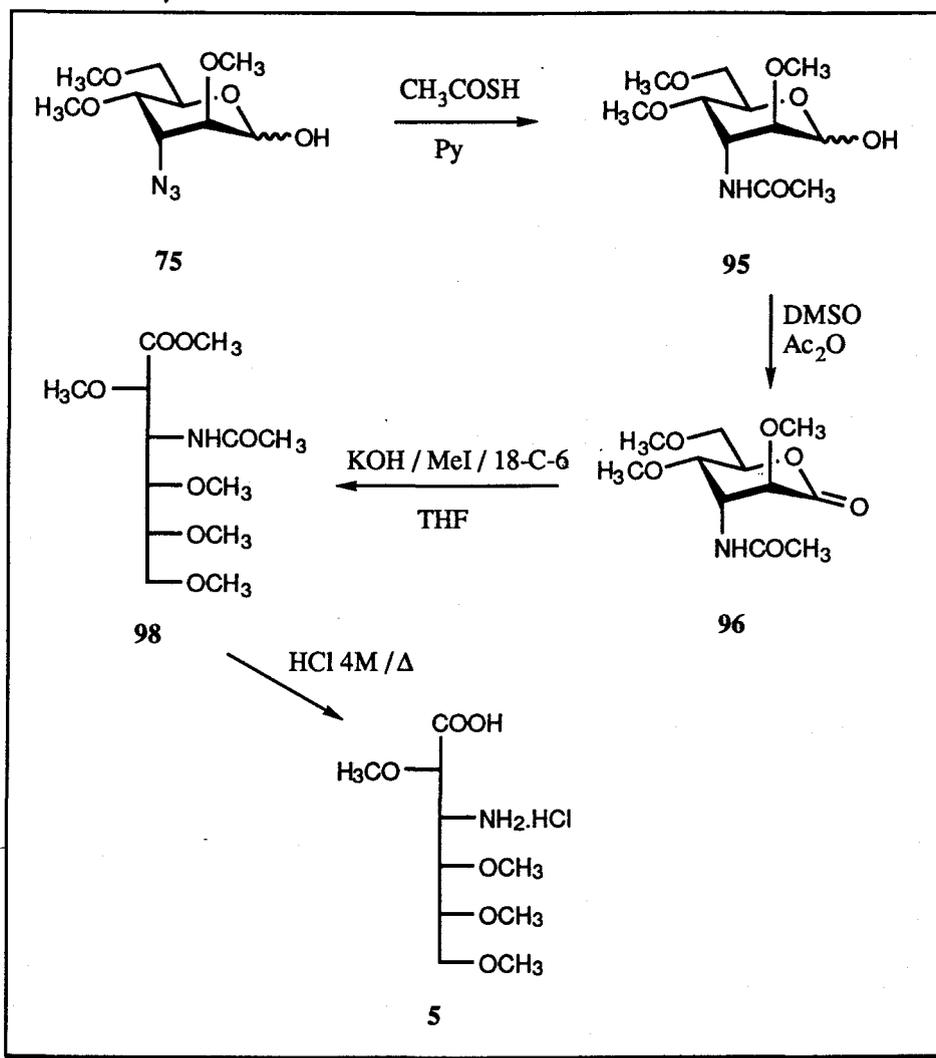
La caracterización de **88** se realizó de la forma habitual mediante su análisis elemental y por métodos espectroscópicos. En sus espectros de  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) se observan 5 singuletes (que integran como 3H cada uno) correspondientes al metilo del éster ( $\delta$  3,77 ppm) y a los 4 grupos metoxilos de la cadena ( $\delta$  3,47; 3,44; 3,42 y 3,34 ppm).

La reducción del azido **88** con hidrógeno en presencia de Pd/C condujo en 2 horas al compuesto **94** con un rendimiento casi cuantitativo (97%). La hidrólisis del éster se realizó a temperatura ambiente, en una disolución de ácido clorhídrico 4M. Se obtuvo el clorhidrato **5** con un rendimiento del 93%, después de 5 días de reacción.



El paso limitante de esta ruta sintética fue la obtención del compuesto totalmente protegido **88**, que no se consiguió obtener con un rendimiento superior al 24%, incluso tras tiempos de reacción largos y después de añadir grandes excesos de reactivos.

Se buscó un camino alternativo que aumentara el rendimiento global del proceso y que se muestra en el *Esquema 7*.



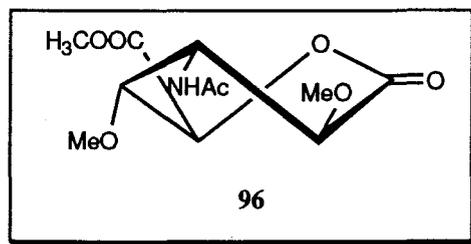
Esquema 7

La reducción y protección simultánea del azido **75** se consiguió usando ácido tiolacético en piridina<sup>122</sup>, a temperatura ambiente, durante 12 horas, obteniéndose **95** como mezcla de anómeros  $\alpha,\beta$  con un rendimiento del 80%.

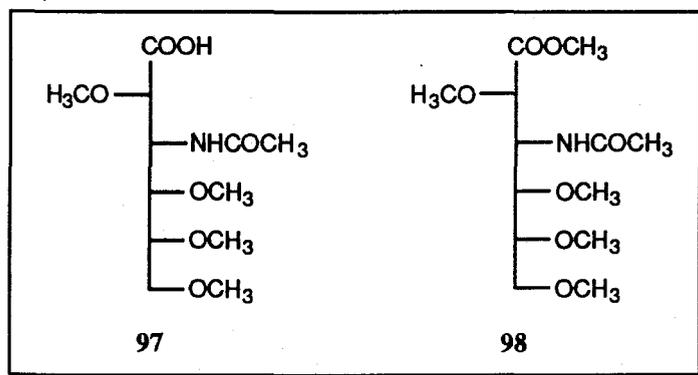
<sup>122</sup> M. Elofsson and J. Kihlberg, *Eurocarb VIII*, A-130 (1995)

Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) muestran el grupo acetamido ( $\delta$  6,70, d, 1H, NH acetamido; 1,86, s, 3H,  $\text{CH}_3$  acetamido) y  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz,  $\delta$ : 170,219,  $\text{NHCOCH}_3$ ; 23,157,  $\text{NHCOCH}_3$ ), el IR presenta las bandas características de amida: 1.656 F, amida I; 1.533 F, Amida II.

El método de oxidación que resultó ser eficaz para la transformación del compuesto **95** en la lactona **96** fue el de Swern con dimetilsulfóxido seco y anhídrido acético, que permitió obtenerla con un rendimiento del 75%. La lactona **96** presentó una conformación preferente TB, como se desprende de la magnitud de las constantes de acoplamiento en su espectro de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) entre H-2 y H-3 ( $J_{2,3} = 10,6$  Hz) y H-4 con H-5 ( $J_{4,5} = 3$  Hz).

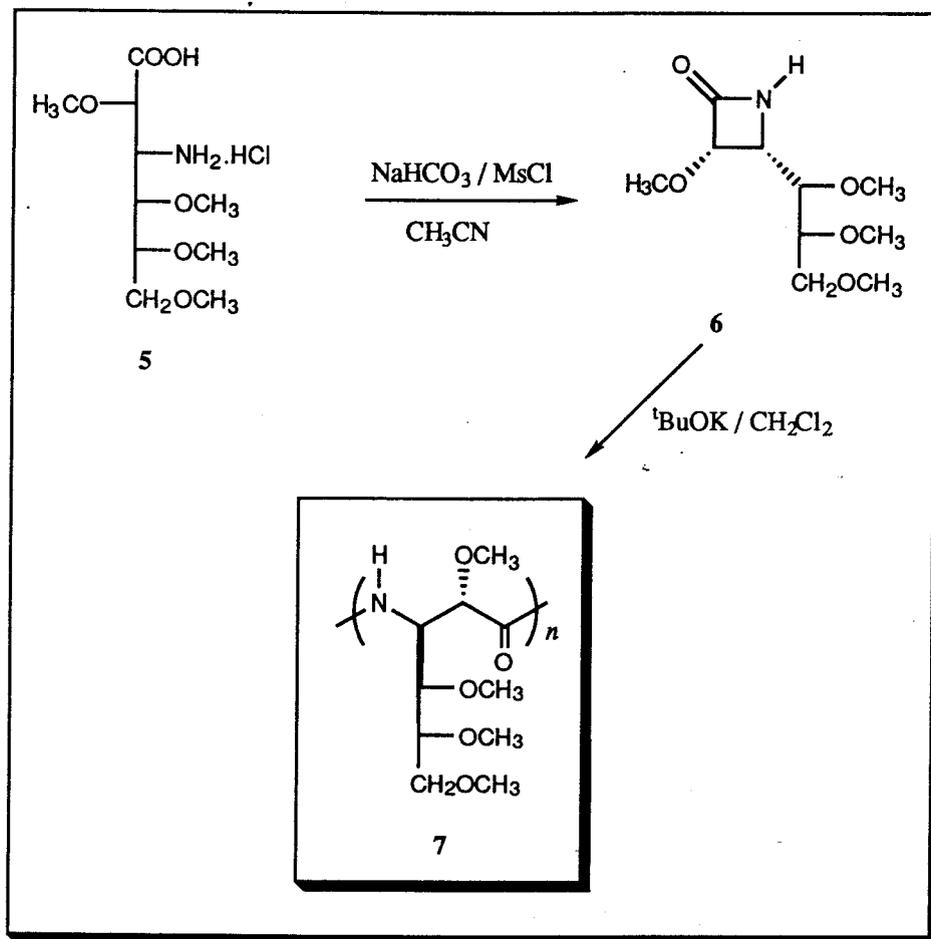


La apertura de la lactona **96** se realizó por el método ampliamente utilizado en nuestro grupo con yoduro de metilo, potasa recientemente pulverizada, 18-corona-6, en tetrahidrofurano seco, siendo el producto principal de la reacción el ácido **97** (84%) aunque también se aisló el éster metílico **98** (10%).



La obtención del  $\beta$ -aminoácido 5 se llevó a cabo a partir del compuesto 97 ó 98; en ambos casos, se trató con ácido clorhídrico 4M, a 90 °C, durante 2 días; la presencia del aminoácido se puso de manifiesto por ccf (acetato de etilo-metano-agua-ácido acético, 6:2:1:1) usando como reveladores: anisaldehído, ácido sulfúrico, verde de bromocresol y ninhidrina. La caracterización del aminoácido se llevó a cabo del modo habitual. En su espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ , 50 MHz) se encuentran las siguientes señales: a  $\delta$  178,80 ppm una señal correspondiente al C=O del grupo ácido; a  $\delta$  81,69; 81,35 y 79,87 ppm los carbonos C-2, C-4 y C-5; a  $\delta$  70,54 ppm, C-6; a  $\delta$  60,94; 59,10; 58,18 y 57,50 ppm los carbonos de los 4 grupos metoxilos y a  $\delta$  54,71 ppm el C-3. En el espectro de IR se encuentra la banda de tensión del grupo C=O de ácido (a  $1.595\text{ cm}^{-1}$ ) y la banda de tensión del enlace N-H del grupo  $-\text{NH}_3^+$  ( $2.924\text{ cm}^{-1}$ ).

Con objeto de obtener un derivado activado del  $\beta$ -aminoácido 5 susceptible de ser polimerizado, se procedió a su transformación en la  $\beta$ -lactama 6.

*Esquema 8*

La ciclodeshidratación del  $\beta$ -aminoácido **5** se intentó llevar a cabo mediante dos procedimientos:

1.- La reacción del aminoácido **5** con cloruro de mesilo, bicarbonato de sodio, en acetonitrilo<sup>123</sup>, a 80 °C.

<sup>123</sup> M. F. Loewe, R. J. Cvetovich, and G. C. Hazen, *Tetrahedron Lett.*, 32, 2299 (1991)

2.- El tratamiento de una suspensión del aminoácido 5 en acetonitrilo con trifetilfosfina y Aldrithiol-27<sup>3</sup> a 80 °C durante 4 horas.

El primer método ofreció la  $\beta$ -lactama 6 con un rendimiento del 51%.

Siguiendo el segundo método, el rendimiento inicial (tras una prepurificación del producto en cromatografía en columna rápida, diclorometano - éter etílico, 1:1,  $R_f = 0,2$ ) fue casi cuantitativo, pero cuando se intentó obtener la  $\beta$ -lactama totalmente pura, se descompuso, no pudiéndose recuperar.

En el espectro de IR de la  $\beta$ -lactama 6 aparece la banda de amida I ( $1.744\text{ cm}^{-1}$ ), como cabría esperar para este tipo de compuestos. Se observan también las bandas de tensión del enlace N-H del anillo ( $3.279\text{ cm}^{-1}$ ). Su espectro de <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) presenta la señal correspondiente a NH como un singlete ancho, centrado a  $\delta$  6,17 ppm. Además, la constante de acoplamiento entre los hidrógenos H-3 y H-4 del anillo ( $J_{3,4}$  4,37 Hz) nos confirma la disposición *cis* de los sustituyentes en C-3 y C-4<sup>124,125</sup>.

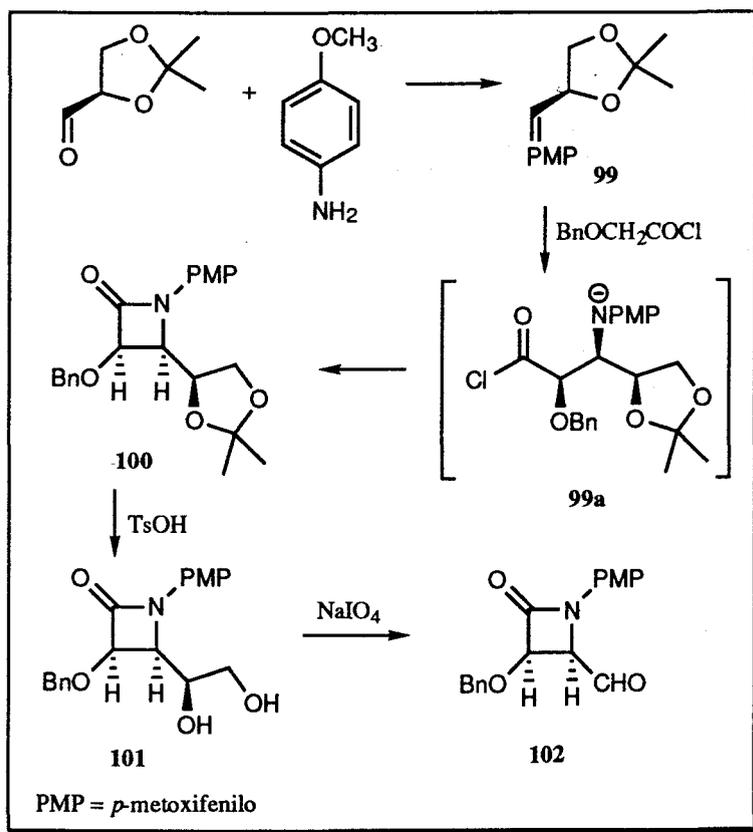
---

<sup>124</sup> A. Bolognesse, M. V. Diurno, O. Mazzoni, and F. Giordano, *Tetrahedron*, **47**, 7417 (1991)

<sup>125</sup> C. Palomo, F. P. Cossío, J. M. Ontoria, and M. J. Odriozola, *J. Org. Chem.*, **56**, 5948 (1991)

2.3.4.- OBTENCION DE LAS  $\beta$ -LACTAMAS **8, 9, 10 Y 14**

Con objeto de conseguir una completa diastereoselectividad en la obtención de  $\beta$ -lactamas quirales, se han utilizado aminas aquirales y algunos aldehidos quirales<sup>126</sup>. La reacción de 2,3-di-*O*-isopropiliden-D-gliceraldehido (como aldehido quiral) con *p*-anisidina tanto en diclorometano como en éter etílico, dio la base de Schiff **99**, que se utilizó sin purificación previa en la formación de la  $\beta$ -lactama **100** (*Esquema 9*).

*Esquema 9*

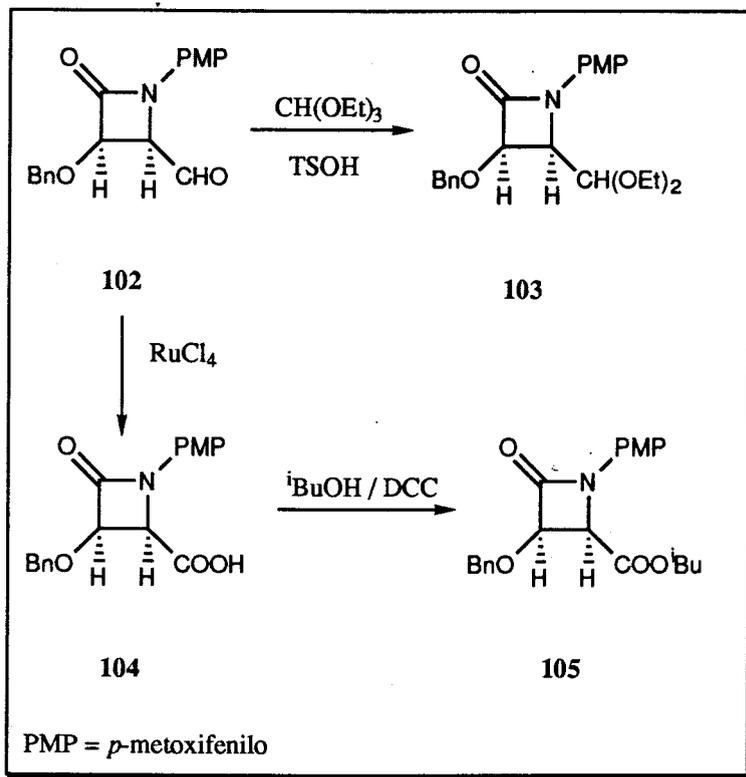
<sup>126</sup> D. R. Wagle, Ch, Garai, J. Chiang, M. G. Monteleone, B. E. Kurys, T. W. Strohmeyer, V. R. Hedge, M. S. Manhas, and A. K. Bose, *J. Org. Chem.*, **53**, 4227 (1988)

Esta  $\beta$ -lactama se preparó con un rendimiento del 45% mediante la reacción entre el cloruro de benciloxiacetilo y la base de Schiff **99** en disolución de diclorometano a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y en presencia de trietilamina, en atmósfera inerte. El grupo *p*-anisilo (*p*-metoxifenilo) resultó ser un excelente grupo protector ya que se puede eliminar en condiciones muy suaves. La  $\beta$ -lactama **100** ópticamente activa se obtuvo como único estereoisómero y su configuración absoluta ha sido establecida inequívocamente<sup>126</sup>. Los espectros de  $^1\text{H-RMN}$  mostraron  $J_{3,4} = 5,6$  Hz, como se ha establecido para este tipo de configuración<sup>124,125</sup>. Este producto se puede formar a través del intermedio **99a** de acuerdo con el mecanismo propuesto por Evans<sup>127</sup>.

El grupo isopropilideno de **100** se hidrolizó con facilidad en condiciones ácidas: ácido *p*-toluensulfónico monohidrato en una mezcla de tetrahidrofurano - agua ( $\approx 2:1$ ) a reflujo durante 24 horas y el dihidroxietil derivado **101** se aisló con un rendimiento del 97%. La oxidación de la cadena lateral de **101** con peryodato de sodio en metanol dio el aldehído **102** con un rendimiento del 97%.

Con objeto de realizar las transformaciones oportunas para convertir la  $\beta$ -lactama **102** en una  $\beta$ -lactama susceptible de ser polimerizada, procedimos a proteger en primer lugar, el grupo formilo. Se protegió en forma de dietil acetal por tratamiento de una disolución de la  $\beta$ -lactama en diclorometano con ortoformiato de trietilo en presencia de ácido *p*-toluensulfónico monohidrato y tamiz molecular 3Å. El dietilacetal **103** se obtuvo con un rendimiento del 75%.

<sup>127</sup> D. A. Evans, J. V. Nelson, T. R. Taber, *Top. Stereochem.*, **13**, 1 (1982)

*Esquema 10*

La oxidación del grupo formilo de **102** (*Esquema 10*) hasta ácido se llevó a cabo con un oxidante fuerte, el tetraóxido de rutenio que se generó *in situ* siguiendo dos procedimientos diferentes:

1.- Una suspensión del hidrato de tricloruro de rutenio en tetracloruro de carbono - acetonitrilo (1:1) se trató con una disolución acuosa de peryodato sódico a 0 °C durante 20 minutos;

2.- una suspensión de peryodato de sodio en acetona - agua, 2:1, se agitó con el hidrato de tricloruro de rutenio a 0 °C durante 20 minutos. El ácido **104** se obtuvo con rendimientos que oscilaron entre 47% (*Método 1*) y 69% (*Método 2*).

Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de las  $\beta$ -lactamas 101 a 104 confirman la configuración *cis* de los protones H-3 y H-4, ya que las constantes de acoplamiento  $J_{3,4}$  son 5,3 Hz para todas ellas.

El éster isobutílico 105 se preparó con un 84% de rendimiento mediante la reacción del ácido carboxílico 104 con 2-metil-propan-1-ol en presencia de *N,N*-diciclohexilcarbodiimida y 4-dimetilaminopiridina<sup>128</sup> en diclorometano a temperatura ambiente. También intentamos llevar a cabo la conversión directa del aldehído 102 en el isobutil éster 105 mediante diferentes procedimientos descritos, via hemiacetales intermedios, pero con resultados infructuosos:

1.- Tratamiento del aldehído en una mezcla de alcohol isobutílico - agua (9:1) conteniendo bicarbonato de sodio con un exceso de bromo<sup>129</sup>.

2.- Tratamiento del aldehído en una mezcla de alcohol isobutílico - hemametilfosfortriamida (HMPT) en presencia de bicarbonato sódico, con un exceso de bromo<sup>130</sup>.

---

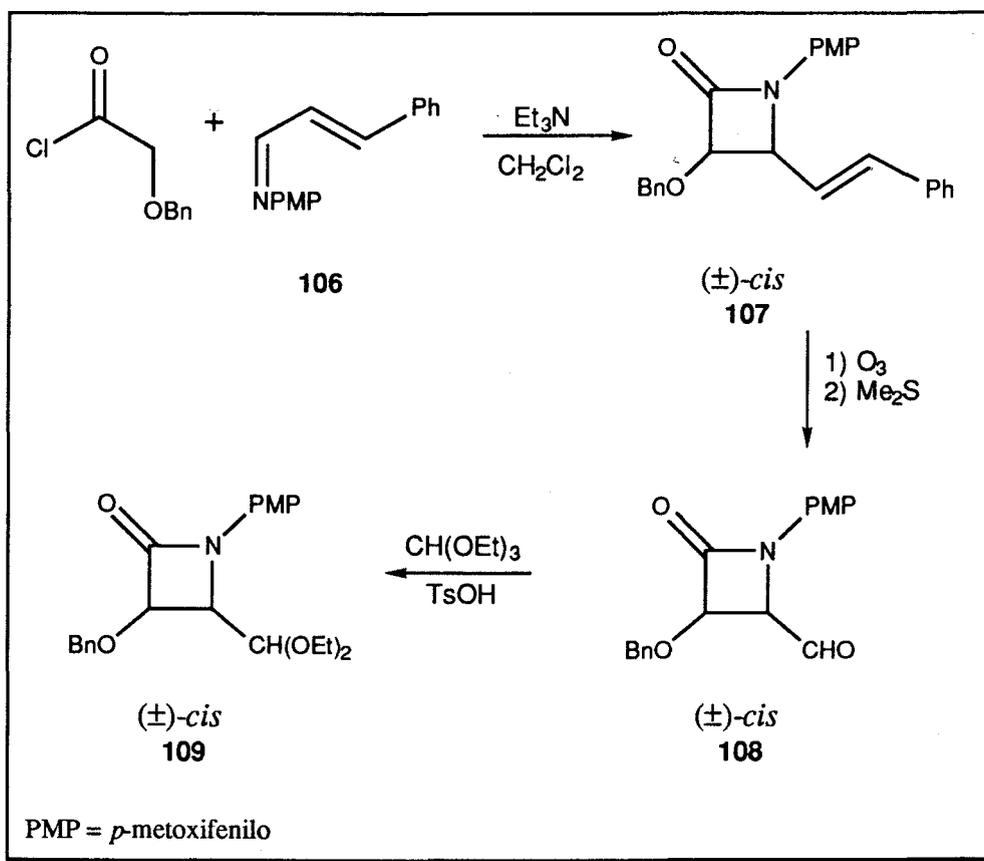
<sup>128</sup> A. Hassner, V. Alexanian, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 4475 (1978)

<sup>129</sup> (a) D. R. Williams, F. D. Hingler, E. E. Allen, and F. D. Lichtenthaler, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 5087 (1988)

(b) F. W. Lichtenthaler, P. Jarglis, and K. Lorenz, *Synthesis*, 790 (1988)

<sup>130</sup> M. A. Neirabeyeh, M. D. Pujol, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 2273 (1990)

La  $\beta$ -lactama racémica ( $\pm$ )-*cis* **107** se sintetizó bajo las mismas condiciones de reacción empleadas para la preparación de la  $\beta$ -lactama quiral **100**. Se hizo reaccionar la *N*-(cinamiliden)-*p*-anisidina<sup>131</sup> (**106**) con el cloruro de benciloxiacetilo en diclorometano, en presencia de trietilamina, a baja temperatura y en atmósfera de argón. La  $\beta$ -lactama **107** se obtuvo con un rendimiento del 51%.

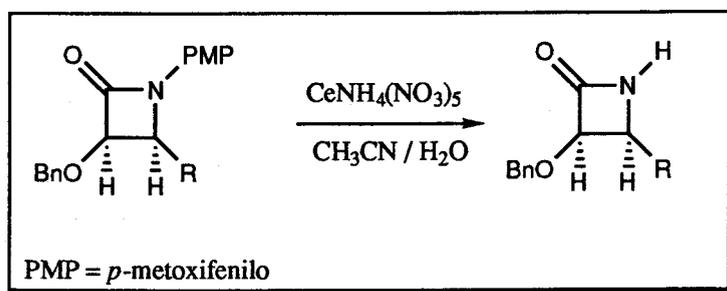
*Esquema 11*

<sup>131</sup> J. M. Odriozola Ibareguren, *Tesis Doctoral*, San Sebastián (1992)

El aldehído racémico **108** se preparó a través de la ozonólisis de **107**, con un rendimiento del 70%. Como era de esperar, este producto racémico presentó las mismas características espectroscópicas que el correspondiente aldehído quiral **102**.

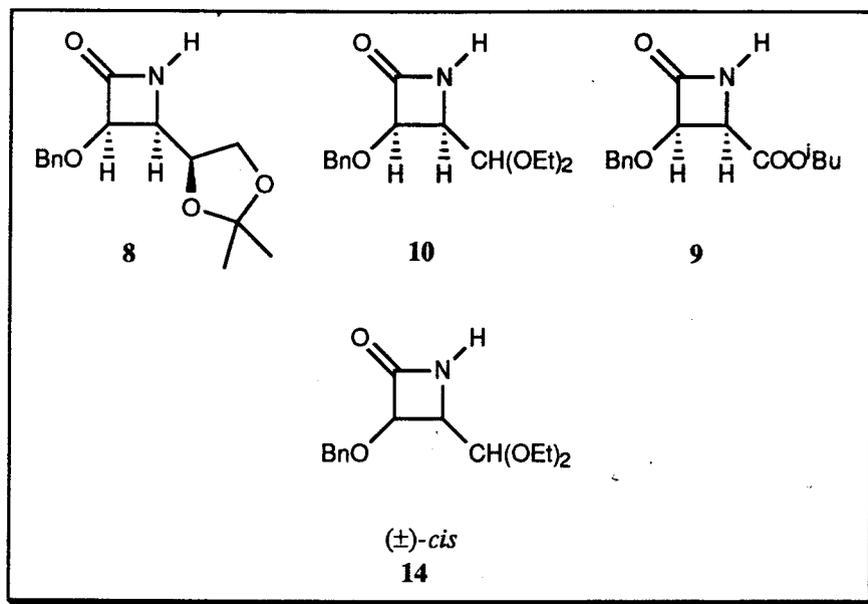
De la misma manera a como se procedió para la obtención del dietil acetal quiral **103** a partir de **102**, se obtuvo el dietilacetal racémico ( $\pm$ )-*cis* **109** con un rendimiento del 82%. Ambos productos (**103** y **109**) presentan también similares características espectroscópicas.

El grupo *p*-anisilo de las  $\beta$ -lactamas **100**, **103**, **105** y **109** se eliminó en condiciones suaves de oxidación con nitrato de cerio (IV) y amonio (CAN)<sup>132</sup>, obteniéndose las correspondientes  $\beta$ -lactamas **8**, **10**, **9** y **14**, respectivamente (*Esquema 12*). En general, el procedimiento de desarilación consiste en añadir gota a gota una disolución acuosa del oxidante sobre una disolución enfriada (0-5 °C) de la correspondiente  $\beta$ -lactama en acetonitrilo. Las  $\beta$ -lactamas desprotegidas se obtuvieron con rendimientos que oscilaron entre el 59 y el 77%.



*Esquema 12a*

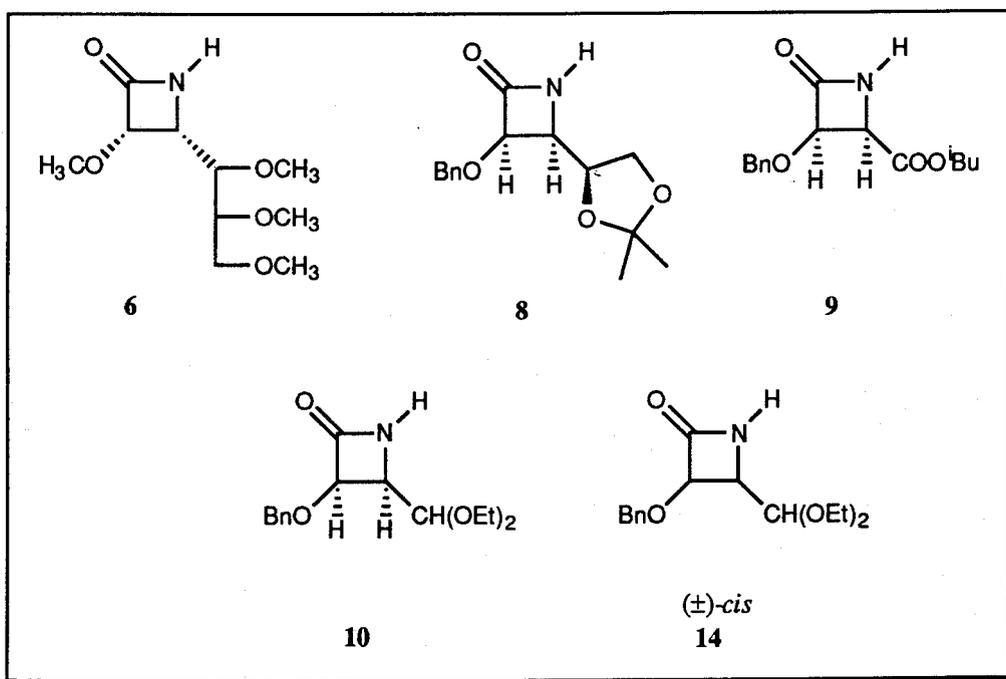
<sup>132</sup> K. Kronenthal, C. Y. Hahn, and M. K. Taylor, *J. Org. Chem.*, **47**, 2765 (1982)



*Esquema 12b*

### 2.3.5.- SINTESIS DE LAS POLIAMIDAS 7, 11, 12, 13 Y 15 Y SU CARACTERIZACION FISICO-QUIMICA

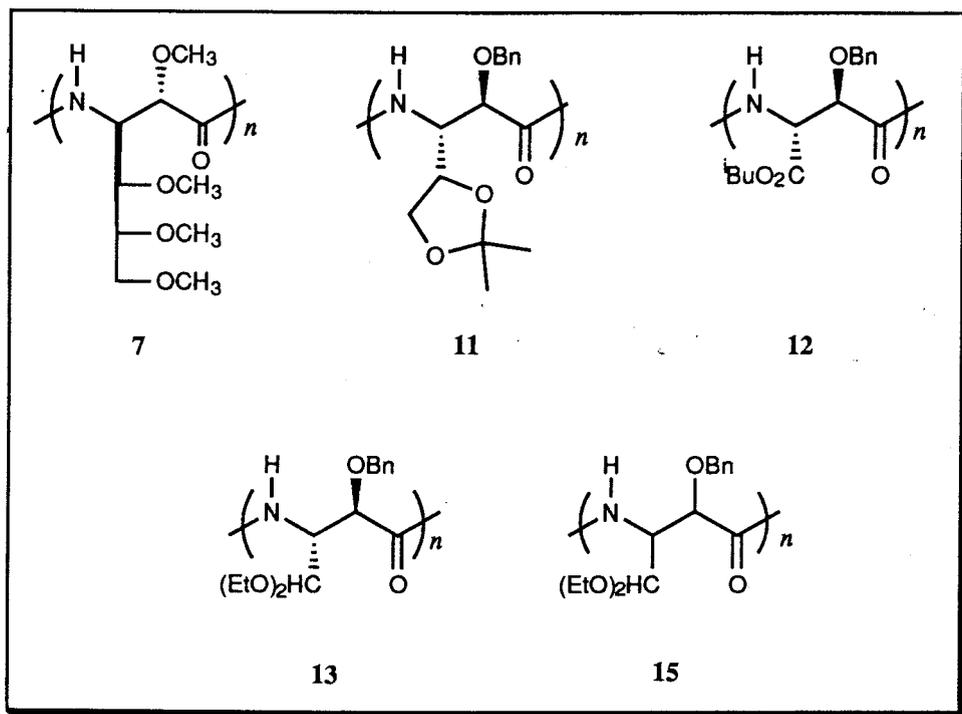
Las poliamidas 7, 11, 12, 13 y 15 se sintetizaron a partir de las  $\beta$ -lactamas 6, 8, 9, 10 y 14, respectivamente mediante polimerización aniónica.



Estas polimerizaciones se llevaron a cabo siguiendo el procedimiento desarrollado por el Prof. H. Sekiguchi y col.<sup>133</sup> en el Departamento de Química Macromolecular de la Universidad de Pierre et Marie Curie de París. Este procedimiento consiste en agitar una disolución 0,15 M de la correspondiente  $\beta$ -lactama en diclorometano con una *N*-acilactama que es el iniciador de la

<sup>133</sup> J. Vives, A. Rodríguez-Galán, S. Muñoz-Guerra, H. Sekiguchi, *Makromol. Chem., Rapid Commun.*, 10, 13 (1989)

reacción [en nuestro caso, la 4-fenil-4-metil-1-(*tert*-butoxicarbonil)-azetidina-2-ona], en una proporción del 1% con respecto al monómero.



A continuación, se añade el catalizador de la reacción, el *tert*-butóxido de potasio, en una proporción del 5% con respecto al monómero. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente, bajo atmósfera inerte durante 2 días. Al cabo de este tiempo, la mezcla de reacción se añade gota a gota sobre éter etílico con agitación, con lo cual tiene lugar la precipitación de la poliamida. Se filtra y se lava sucesivamente con éter etílico, hexano, agua y nuevamente éter etílico. Los polímeros se secaron bajo vacío y los rendimientos oscilaron entre el 70 y el 85% (ver Parte Experimental).

La poliamida 7 se obtuvo con un rendimiento del 80%. No fue soluble en los disolventes orgánicos usuales aunque fue parcialmente soluble en dimetilsulfóxido. En este disolvente presentó una viscosidad inherente de 0,9 dL/g. Los espectros de 7 de  $^{13}\text{C}$ -RMN (50 MHz) muestran 10 señales anchas, correspondientes a los 10 carbonos de la unidad repetitiva del polímero, que se asignan como sigue:  $\delta$ : 172,054 (C-1); 81,998 (C-2); 50,881 (C-3); 77,629; 76,994 (C-1' / C-2'); 72,435 (C-3'); 59,236; 58,280; 61,138 y 57,850 (4 OCH<sub>3</sub>) ppm.

La poliamida 11 se obtuvo con un rendimiento del 80%. Su análisis elemental estuvo de acuerdo con los valores calculados para (C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>)<sub>n</sub>. Esta poliamida resultó ser insoluble en los disolventes orgánicos usuales. Resultó ser parcialmente soluble en *m*-cresol, lo que permitió obtener su viscosidad inherente que resultó ser de 0,27 dL/g. Sin embargo, cuando se intentó obtener su viscosidad intrínseca se obtuvieron valores anómalos. El ácido dicloroacético (DCA) es un disolvente que se ha utilizado muy frecuentemente para medidas de viscosidad; sin embargo, en nuestro caso no resultó útil debido a la labilidad del grupo isopropilideno lateral en medio ácido.

Tampoco pudimos observar su rotación óptica. Una disolución viscosa de la poliamida 11 en *m*-cresol presentó unos valores de rotación óptica que no resultaron concluyentes. Los estudios de DSC de la poliamida 11 mostraron una endoterma de fusión a 284,8 °C y la poliamida fundió a partir de 309 °C.

Difracción de rayos X: Se obtuvo el diagrama de polvos observándose los siguientes espaciados Bragg (Å): 8,58 (fuerte); 7,36 (fuerte); 4,24 (media); 3,26 (media, difusa); 2,71 (débil difusa); 2,51 (débil). Estos resultados son compatibles con los obtenidos para otras poliamidas que presentan una estructura helicoidal en  $\alpha$ -hélice, análogo a la que presentan las proteínas naturales<sup>11</sup>.

El poli(3-benciloxiaspartato de isobutilo) (12) se obtuvo con un rendimiento del 85% como un sólido blanco. Presentó una viscosidad intrínseca en ácido dicloroacético de 1,23 dL/g. El peso molecular promedio estimado en base a este valor de viscosidad fue de 543.000, aplicando la ecuación  $[\eta] = 1,2 \cdot 10^{-3} M^{0,525}$  para poli(*N*-bencil- $\beta$ -alanina)<sup>134,135</sup>. El peso molecular promedio estimado mediante GPC fue de 230.000.

Esta poliamida fue ópticamente activa y presentó  $[\alpha]_D = -10,4^\circ$ , en cloroformo. En sus espectros de <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) se pueden encontrar las señales correspondientes a los carbonilos de amida ( $\delta$  168,9 ppm) y carbonilo de éster ( $\delta$  169,1 ppm). Se pueden observar asimismo, las señales del anillo aromático del radical *O*-bencilo ( $\delta$  136,4; 12,4; 128,0 y 127,9 ppm), y el grupo metileno del mismo ( $\delta$  72,8 ppm). El resto de las señales se asignan sin dificultad.

Los estudios de DSC de esta poliamida mostraron una endoterma de fusión a 366 °C. Cuando la muestra fundida y enfriada se sometió a un nuevo calentamiento hasta temperaturas más elevadas, se observó una nueva fusión a 393 °C. Por encima de esta temperatura la poliamida se descompuso.

La poliamida 13 se obtuvo con un rendimiento del 82%. No fue soluble en los disolventes orgánicos usuales aunque fue parcialmente soluble en *m*-cresol. En este disolvente presentó una viscosidad inherente de 0,24 dL/g. Su análisis elemental mostró que esta poliamida se hidrata, calculándose 0,6 moles de agua por unidad repetitiva (Ver Parte Experimental). El DSC de esta poliamida mostró

<sup>134</sup> H. Yuki, Y. Okamoto, Y. Kaketani, T. Tsubota, and Y. Marubayashi, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, **16**, 2237, (1978)

<sup>135</sup> M. García Álvarez, A. Rodríguez-Galán, and S. Muñoz Guerra, *Makromol. Chem., Rapid Commun.*, **13**, 173 (1992)

que funde con descomposición por encima de 230 °C. Los estudios de difracción de Rayos-X de polvos presentaron los siguientes espaciados Bragg en Å: 10,71 (muy fuerte); 3,94 (fuerte); 2,54 (media).

La poliamida racémica 15 se obtuvo con un rendimiento del 78%. Su análisis elemental mostró que esta poliamida era higroscópica. La muestra analítica presentó unos resultados concordantes con la presencia de 0,6 moles de agua por unidad repetitiva. Esta poliamida fue soluble en los disolventes orgánicos habituales: cloroformo, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, pero no en agua, hexano o éter etílico. Presentó una viscosidad intrínseca de 0,3 dL/g, en cloroformo.

Los estudios de DSC mostraron en un primer calentamiento una endoterma de fusión de 185 °C. Cuando la muestra se calentó de nuevo se observó una nueva fusión a 267 °C. Por encima de esta temperatura, la poliamida se descompuso. El peso molecular promedio calculado mediante GPC fue de 173.000.

Los estudios de difracción de Rayos-X de polvos presentaron los siguientes valores de espaciados Bragg: 12,40 (muy fuerte); 9,44 (fuerte); 5,01 (media); 3,86 (fuerte); 3,10 (débil); 2,93 (muy débil); 2,68 (muy débil). Los diagramas de RX de polvos de 13 y 15 presentan unas difracciones a 3,94 Å (fuerte) y 3,86 Å (fuerte), respectivamente, que no aparecen en el correspondiente diagrama de la poliamida 11. Estos valores parecen estar de acuerdo con una estructura de láminas plegada tipo  $\beta$ .

Recientemente se ha podido preparar una fibra de esta poliamida cuyos estudios de difracción de RX se están realizando en la actualidad.

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

### 3.- PARTE EXPERIMENTAL

#### 3.1.- METODOS GENERALES

Los reactivos utilizados en las distintas síntesis fueron productos comerciales de las firmas ALDRICH, FLUKA, MERCK, PANREAC Y SIGMA, empleándose sin ninguna purificación previa salvo en los casos indicados.

Las evaporaciones de disolventes se efectuaron a temperaturas inferiores a 60 °C, a presión reducida, (rango de presiones estimado: 0,1 a 25 mm Hg). Cuando los disolventes tuvieron que emplearse anhidros o en elevado estado de pureza se siguieron los procedimientos indicados en la bibliografía<sup>136</sup>. En los procesos de secado y almacenamiento de empleó tamiz molecular de 4 Å activado.

Las rotaciones ópticas, ( $\alpha$ ) se midieron, o bien en un polarímetro automático PERKIN-ELMER 241 MC, o bien en uno de la casa BELLINGHAM-STANLEY, Ltd P-20, empleando en cualquier caso luz amarilla de sodio (raya D,  $\lambda = 589$  nm), a una temperatura de  $20 \pm 5$  °C. La notación empleada para el poder rotatorio específico, a la longitud de onda señalada, es  $[\alpha]_D$ . En cada caso se indicó el disolvente y la concentración (g/100 mL) utilizada.

Los puntos de fusión se determinaron, o bien en aparatos de la casa ELECTROTHERMAL, o bien en aparatos de la casa GALLENKAMP, en tubos capilares abiertos y están sin corregir. Las muestras fueron 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.

---

<sup>136</sup> "Purification of Laboratory Chemicals", 3rd Ed., Pergamon Press (1988)

Los análisis elementales cuantitativos se realizaron en el Centro de Microanálisis Elemental de la Universidad Complutense de Madrid y en el Departamento de Química Analítica de la Facultad de Química de la Universidad de Sevilla.

### **Cromatografía en capa fina (ccf)**

El desarrollo de las reacciones se siguió mediante esta técnica, que se empleó como método analítico cualitativo utilizando cromatoplasmas comerciales de gel de sílice (MERCK 60 GF<sub>254</sub>) sobre láminas de aluminio (0,2 mm de espesor) o sobre vidrio (0,25 mm de espesor). Los eluyentes empleados se indican en cada caso. Como reveladores se han usado:

- a) Luz ultravioleta de  $\lambda_{\max}$  254 nm
- b) Yodo
- c) Acido sulfúrico al 50% + calor
- d) Ninhidrina + calor
- e) Verde de bromocresol
- f) Acido fosfomolibdico + calor
- g) Anisaldehido + calor

### **Cromatografía en columna**

La purificación y separación de los diversos productos de reacción se ha realizado mediante la técnica "flash chromatography" descrita por Still y col.<sup>137</sup>. Se utilizó gel de sílice tipo 60, con un tamaño de partícula de 230-400 mesh (MERCK) como fase estacionaria. El eluyente se indica en cada caso.

---

<sup>137</sup> W. C. Still, M. Kahn, and A. Mitra, *J. Org. Chem.*, **43**, 2923 (1978)

### **Espectros de absorción en el infrarrojos (IR)**

Se registraron en un espectrofotómetro FT-IR Bomem, Michelson M-100. Los espectros de muestras sólidas se registraron en pastillas de bromuro potásico seco (MERCK), para espectroscopía. Para los espectros de aceites, se llevó a cabo el registro en película (se colocó la muestra disuelta en cloroformo como una fina película entre dos pastillas de cloruro de sodio), o en disolución (la concentración estuvo comprendida entre 0,01 y 0,04 M). Se usaron las siguientes abreviaturas para indicar la intensidad de las bandas: mF (muy fuerte), F (fuerte), M (media), D (débil).

### **Espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)**

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de protones ( $^1\text{H}$ -RMN) se registraron a 80, 200 ó 500 MHz en espectrofotómetros BRUKER WP-80-SY (80 MHz), VARIAN XL-200 (200 MHz), BRUKER AMX-500 (500 MHz), en disolución de deuterocloroformo, dimetilsulfóxido- $\text{d}_6$  y óxido de deuterio. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se expresaron en ppm referidos a tetrametilsilano ( $\text{SiMe}_4$ ) como referencia interna ( $\delta = 0,00$ ). La multiplicidad de las señales se indica mediante las abreviaturas: s (singulete), sa (singulete ancho) d (doblete), dd (doble doblete), t (triplete), dt (doble triplete), c (cuartete), dc (doble cuartete), m (multiplete). La interpretación de los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN se facilitó empleando las técnicas siguientes:

- Doble resonancia: técnica de desacoplamiento spin-spin
- Intercambio isotópico con óxido de deuterio
- COSY homonuclear

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de carbono-13 ( $^{13}\text{C}$ -RMN) se registraron a 20, 50 ó 125 MHz en espectrofotómetros BRUKER WP-80-SY (80 MHz), VARIAN XL-200 (200 MHz), BRUKER AMX-500 (500 MHz), en disolución de deuterocloroformo, dimetilsulfóxido- $d_6$  y óxido de deuterio. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se expresaron en ppm referidos a tetrametilsilano ( $\text{SiMe}_4$ ) como referencia interna ( $\delta = 0,00$ ). La interpretación de los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN se facilitó empleando técnicas de:

- DEPT a  $135^\circ$
- COSY heteronuclear H-C

### **Espectros de Masas**

Los espectros de masas de impacto electrónico (EI), ionización química (CI) y FAB fueron obtenidos con un espectrofotómetro de masas Kratos, modelo MS-80-RFA. Las condiciones típicas fueron las siguientes: temperatura,  $250^\circ\text{C}$ ; energía electrónica, 70 eV para EI y  $500\ \mu\text{A}$  para CI. La resolución fue 1000/10%. Las muestras se introdujeron mediante una sonda de sólidos calentada desde temperatura ambiente hasta  $280^\circ\text{C}$ . Las evaporaciones se llevaron a cabo a vacío. Los espectros de CI fueron obtenidos usando isobutano como gas reactivo. En los espectros de FAB se usó la matriz de nitrobeneno-yoduro de sodio y argón como gas reactivo.

## Solubilidad

Los ensayos de solubilidad se realizaron modificando ligeramente la metodología descrita por Braun<sup>138</sup>. Se deposita 1 mg del polímero precipitado en un tubo de ensayo de 7 mm de diámetro x 65 mm de alto y se añade sin agitar alrededor de 0,5 mL de disolvente. Se deja reposar 15 minutos y luego se agita manualmente el tubo de ensayo observando si hay algún tipo de cambio en el índice de refracción del líquido; si es así, es que hay disolución. Si no se detecta nada, se concluye que no hay disolución a temperatura ambiente. Aquellos tubos en los que no se detecta disolución en frío, se calientan a ebullición o hasta 100 °C y se realizan las mismas observaciones.

## Viscosimetría

Las viscosidades se han determinado empleando un viscosímetro Ubbelohde, marca Cannon, modelo 100, termostático a  $25,0 \pm 0,1$  °C en un baño de agua. El disolvente fue ácido dicloroacético (ALDRICH) recientemente destilado. Las concentraciones variaron entre 1 g/dL y 0,2 g/dL. Los tiempos de caída se midieron con precisión de hasta la centésima de segundo y se consideró buena la medida cuando se obtuvieron 3 tiempos consecutivos con dispersidades inferiores al 0,5%. Los resultados se expresaron como viscosidades inherentes y se calcularon a partir de la expresión:

$$\eta_{\text{inherente}} = \frac{\ln \frac{t}{t_0}}{c}$$

<sup>138</sup> D. Braun, H. Cherdron, W. Kern, *Prácticas de Química Macromolecular*, Instituto de Plásticos y Caucho: Madrid, 4 (1968)

donde  $t$  y  $t_0$  son los tiempos de caída de la disolución y del disolvente, respectivamente, y  $c$  es la concentración de polímero en g/dL.

Las rectas de extrapolación de Huggins y Kraemer para obtener la viscosidad intrínseca se obtuvieron en todos los casos con un coeficiente de correlación superior a 0,99.

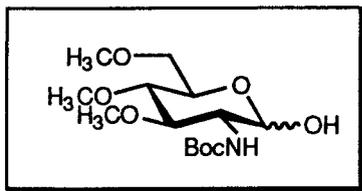
### **Cromatografía de permeabilidad en gel (GPC)**

Los distintos análisis se realizaron en un cromatógrafo equipado con dos columnas HR 1 y HR 4 colocadas en serie y utilizando un detector de índice de refracción modelo 410 RI, todo de la casa Waters. El flujo fue de 1,0 mL/min y el registro se recogió digitalmente con el programa Millennium 2010 de la casa Waters. El calibrado se efectuó mediante estándares de poliestireno (12 estándares; intervalo de 2727 a 2146000 g/mol) ajustando los resultados a un polinomio de tercer grado con un coeficiente de correlación de 0,998 y una desviación estándar de 0,1034. La fase móvil fue cloroformo o *N,N*-dimetilformamida grado HPLC. La concentración de las inyecciones fue de 0,1% para los estándares y 0,25% para las muestras polidispersas. El volumen de inyección fue de 300  $\mu$ l. No se realizó ninguna corrección del cromatograma ni tampoco se aplicó ningún calibrado universal.

### **Diagramas de difracción de rayos-X en polvo**

Se obtuvieron en una cámara Statton modificada usando un filtro de Cu K $\alpha$  (radiación de longitud de onda de 0,1542 nm) y calibrada con sulfuro de molibdeno.

3.2.- 2-(*terc*-Butoxicarbonil)amino-2-desoxi-  
-3,4,6-tri-*O*-metil- $\alpha,\beta$ -D-glucopiranososa (51)



A una suspensión del clorhidrato de la 2-amino-2-desoxi-3,4,6-tri-*O*-metil- $\alpha,\beta$ -D-glucopiranososa 47 (0,5 g, 1,8 mmol) en cloroformo (7 mL) conteniendo trietilamina (0,25 mL, 1,89 mmol) se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (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%). El sólido obtenido era una mezcla de los anómeros  $\alpha,\beta$  en proporción 3:2, respectivamente.

Análisis elemental

Sólido blanco

$C_{14}H_{27}NO_7$  (MM = 321,18)

p.f. = 150-151 °C

$[\alpha]_D = +81^\circ$  (c 1, cloroformo)

$R_f = 0,42$  ( $CHCl_3$  - MeOH, 10:1)

átomo	valor (%)	
	calculado	encontrado
C	52,31	52,44
H	8,47	8,50
N	4,36	4,15

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 80 MHz)

$\delta$ (ppm)	multiplicidad	integral	asignación
5,15	d	1H	H-1 del anómero $\alpha$ $J_{1,2} = 3,2$ Hz
4,85	d	1H	H-1 del anómero $\beta$ $J_{1,2} = 9,2$ Hz
1,45	s	18H	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$ de la mezcla de anómeros

 $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 20,15 MHz) anómero  $\alpha$ 

$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s
92,38	C-1	75,41	C-5	28,35	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$
54,88	C-2	77,0	C-6	79,90	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$
82,50	C-3	155,75	C=O	60,09; 59,01	3 $\text{OCH}_3$
80,09	C-4				

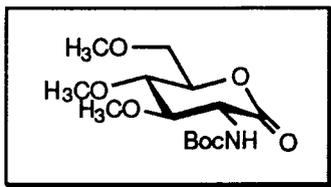
## IR (pastilla KBr)

$\nu$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	Banda / s
3.336 F	OH / NH
2.930 M	$\text{OCH}_3$
1.698 mF	NH-CO-O
1.246 F	C-N

## E. Masas: Ionización Química

m / z	asignación
322	$(\text{M}+\text{H})^+$
248	Pico base $\{\text{M}-[\text{OC}(\text{CH}_3)_3]\}^+$

**3.3.- 2-(*tert*-Butoxicarbonil)amino-2-desoxi-3,4,6-tri-*O*-metil-D-glucono-1,5-lactona (52)**



Una disolución de la 2-(*tert*-butoxicarbonil)amino-2-desoxi-3,4,6-tri-*O*-metil- $\alpha,\beta$ -D-glucopiranososa **51** (0,63 g, 1,97 mmol) en diclorometano seco (10 mL) se agitó durante varios minutos con tamiz molecular 3Å (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, 84%).

Aceite incoloro

$C_{14}H_{25}NO_7$  (MM = 319,16)

$[\alpha]_D = +66^\circ$  (c 1,56, diclorometano)

$R_f = 0,67$  (éter etílico)

**E.M. Alta Resolución**

valor (%)	
calculado	encontrado
319,1630	319,1648

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 20,15 MHz)

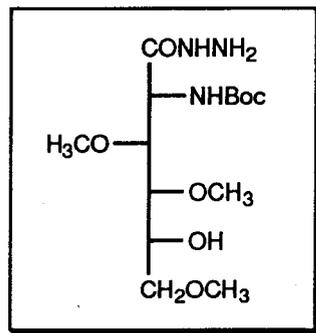
$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s
168,92	C-1	70,82	C-6	28,18	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$
56,03	C-2	59,56	$\text{OCH}_3$	155,47	$\text{NCOO}$
78,58	C-3/4	59,98	$\text{OCH}_3$	80,46	$\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$
82,10	C-5	59,17	$\text{OCH}_3$		

## IR (película)

$\nu$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	Banda / s
3.402 D	NH
2.931 M	$\text{OCH}_3$
1.760 F	C=O lactona
1.715 F	C=O uretano

## E. Masas: Impacto Electrónico

m/z	asignación
319	$\text{M}^+$
263	$[(\text{M}+\text{H}) - \text{C}(\text{CH}_3)_3]^+$
246	$[\text{M} - [\text{OC}(\text{CH}_3)_3]]^+$

**3.4.- 2-(*terc*-Butoxicarbonil)amino-2-desoxi-3,4,6-tri-*O*-metil-  
-D-gluconohidrazida (53)**

Una disolución de la lactona **52** (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 esponjoso (0,55 g, 92%).

Sólido blanco esponjoso

$[\alpha]_D = -88^\circ$  (*c* 1, diclorometano)

C<sub>14</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> (MM = 351,40)

R<sub>f</sub> = 0.37 (diclorometano-metanol 10:1)

p.f. = 104-105 °C (recrist. metanol)

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 20,15 MHz)

$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s
171,88	C-1	73,23	C-5	60,15	$\text{OCH}_3$
53,95	C-2	73,42	C-6	155,77	$\text{NCOO}$
81,24	C-3	58,91	$\text{OCH}_3$	28,35	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$
80,32	C-4	59,94	$\text{OCH}_3$	80,30	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$

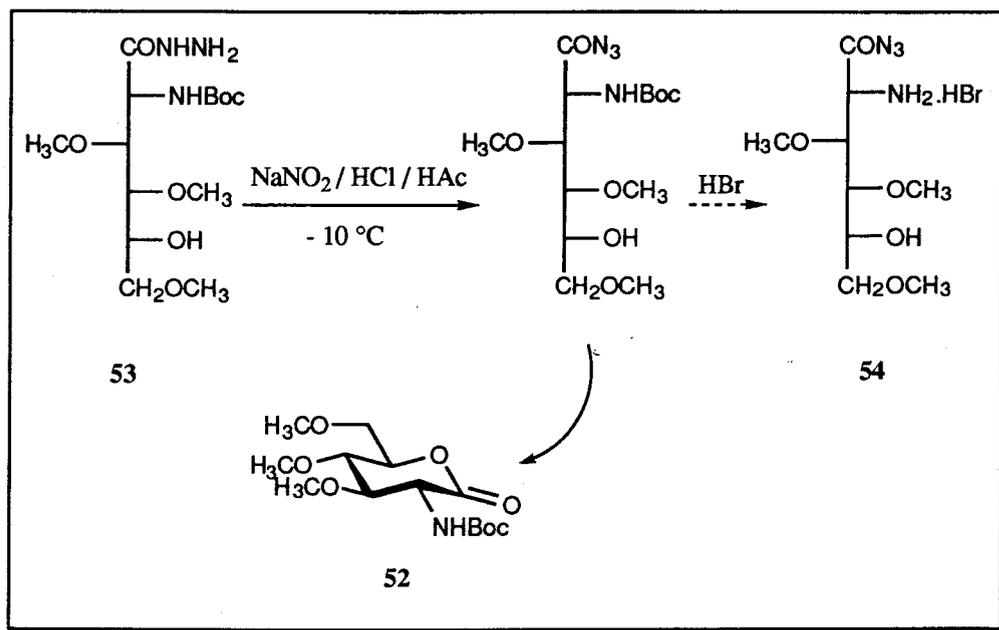
## IR (pastilla KBr)

$\nu$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	Banda / s
3.393 M	OH
3.200 M	N-H de hidrazida
2.833 M	$\text{OCH}_3$
1.698 mF	C=O uretano
1.670 mF	C=O amida I
1.530 mF	N-C=O amida II

## E. Masas: Ionización Química

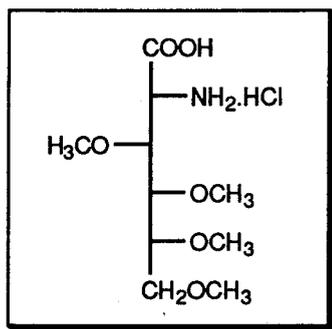
m/z	asignación
352	$(\text{M}+\text{H})^+$

### 3.5.- INTENTOS DE OBTENCIÓN DEL HIDROBROMURO DE LA ACIL AZIDA (54)



A una disolución de la hidrazida 53 (0,2 g, 0,5 mmol) en una mezcla de ácido clorhídrico 0,5 N y de ácido acético, 1:1 (0,19 mL), enfriada a -10 °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 °C durante 5 minutos y al cabo de este tiempo se le añadió éter etílico frío (20 mL). La ccf (eluyente: diclorometano) de la fase orgánica indicó la formación de varios productos, de los cuales, uno de ellos fue mayoritario (R<sub>f</sub> 0,8). Este producto presentó la misma movilidad cromatográfica que la de una muestra auténtica de la lactona 52. 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 52.

3.6.- Clorhidrato del ácido  
2-amino-2-desoxi-3,4,5,6-tetra-O-metil-D-glucónico (1)



A una disolución de la lactona 42 (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 3-4) por adición de ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con cloroformo. Los extractos orgánicos se evaporaron a sequedad, obteniéndose un residuo aceitoso amarillento (0,4 g). 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, 49%).

**Análisis elemental**calculado para:  $C_{10}H_{22}NClO_6 \cdot H_2O$ 

Sólido blanco

 $C_{10}H_{22}NClO_6$  (MM = 287,11)

p.f. = 178-180 °C

 $[\alpha]_D = 0^\circ$  (c 1, metanol)

átomo	valor (%)	
	calculado	encontrado
C	39,28	39,33
H	7,91	8,11
N	4,58	4,59

 $^{13}C$ -RMN ( $CDCl_3$ , 20,15 MHz)

$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s
169,02	C-1	60,19	OCH <sub>3</sub>
53,25	C-2	59,55	OCH <sub>3</sub>
79,91; 79,19; 78,92	C-3 / C-4 / C-5	58,21	OCH <sub>3</sub>
69,89	C-6	56,69	OCH <sub>3</sub>

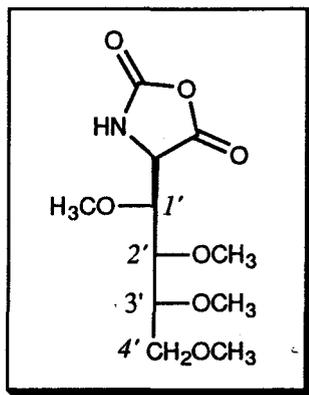
IR (pastilla HBr)

$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Banda / s
3.391 F	NH / OH
2.835 M	OCH <sub>3</sub>
1.737 M	C=O

E. Masas: Ionización Química

m / z	asignación
252	(M+H) <sup>+</sup>

3.7.- (4*R*)-4-(D-Arabino-tetrametoxibutil)-1,3-oxazolidina-2,5-diona (2)



A una suspensión del clorhidrato 1 (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 ( $\approx$  3 mg). La mezcla se calentó a 55 °C con agitación durante 4 horas. Después de este tiempo, la reacción se dio 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 hexano y posteriormente tratado con el mismo disolvente en frío. El sólido blanco obtenido se separó por filtración (0,24 g, 93%).

**Análisis elemental**

Sólido blanco

 $C_{11}H_{19}NO_7$  (MM = 277,12)

p.f. = 88-89 °C

 $[\alpha]_D = 6,6^\circ$  (c 0,5, cloroformo)

átomo	valor (%)	
	calculado	encontrado
C	47,63	47,91
H	6,91	7,19
N	5,05	4,83

 $^{13}C$ -RMN ( $CDCl_3$ , 20,15 MHz)

$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s
80,05	C-1' / C-2' / C-3'	170,00	C-5	59,08	OCH <sub>3</sub>
152,18	C-2	60,53	OCH <sub>3</sub>	58,70	C-4
70,50	C-4'	59,54	OCH <sub>3</sub>		

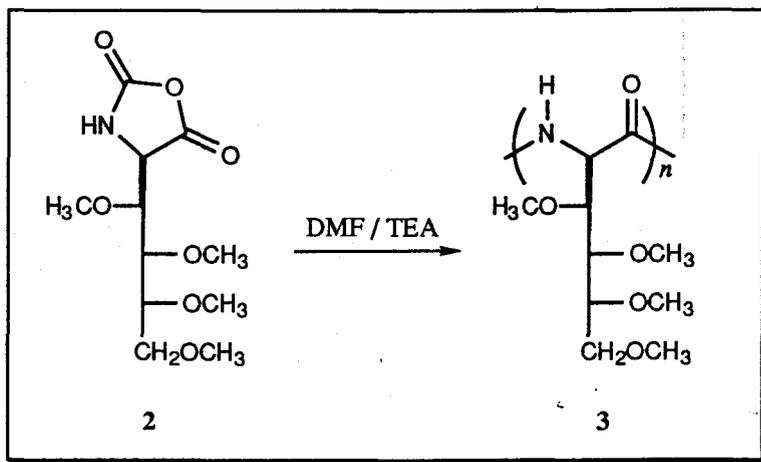
IR (pastilla KBr)

$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Banda / s
1.856 F	C=O anhídrido
1.797 mF	C=O anhídrido
920 mF	C-O-C anhídrido

E. Masas: Ionización Química

m / z	asignación
278	(M+H) <sup>+</sup>
250	pico base [(M+H) - CO] <sup>+</sup>
133	(C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> O <sub>3</sub> ) <sup>+</sup>
89	(C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O <sub>2</sub> ) <sup>+</sup>

## 3.4.7.- Polimerización del NCA (2)



Una muestra del NCA 2 (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 que se filtró y secó a vacío (0,18 g, 90%).

**Análisis elemental**calculado para  $(C_{10}H_{19}NO_5 \cdot 0,5 H_2O)_n$ 

Sólido blanco amorfo higroscópico

 $M_w = 10.000$  (determinado por GPC) $M_v = 25.000^*$  $[\eta]_{DCA} = 0,2$  dL/g (a 25 °C) $T_m / T_d = 225^\circ C$  (DSC) $[\alpha]_D = -80^\circ$  (c 1,85, cloroformo)

átomo	valor (%)	
	calculado	encontrado
C	49,57	49,51
H	8,32	8,08
N	5,77	6,55

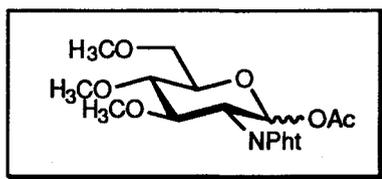
(\*) Estimado de acuerdo con la ecuación  $[\eta] = 2,87 \cdot 10^{-5} \cdot M^{0,87062}$  **$^{13}C$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 20,15 MHz)**

$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s
170,18	C=O amida	71,02	C-6	58,94	OCH <sub>3</sub> / C-4
53,40	C-2	60,73	OCH <sub>3</sub>	57,43	OCH <sub>3</sub>
81,07; 80,09	C-3 / C-5	60,16	OCH <sub>3</sub>		

**IR (pastilla KBr)**

$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Banda / s
3.433 mF	N-H
2.933 mF	OCH <sub>3</sub>
1.670 F	amida I
1.510 F	amida II

También se realizó una experiencia de polimerización utilizando diclorometano como disolvente; en este caso la poliamida se obtuvo con un rendimiento del 85% y presentó similares propiedades fisico-químicas

**3.9.- 1-*O*-Acetil-2-desoxi-2-(ftaloil)amino-3,4,6-tri-*O*-metil- $\alpha,\beta$ -D-glucopiranososa (55)**

A una suspensión del clorhidrato de la 2-amino-2-desoxi-3,4,6-tri-*O*-metil- $\alpha,\beta$ -D-glucopiranososa **50** (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 NaHCO<sub>3</sub> al 10% y agua. Se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro), se filtró y se concentró a sequedad. El análisis cromatográfico (ccf, eluyente: éter etílico-hexano, 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-hexano en la proporción 2:1. Se obtuvo un aceite ligeramente amarillento y cromatográficamente puro (0,37 g, 94%) con una proporción de los anómeros  $\alpha,\beta$  2:5, respectivamente.

**E.M. Alta Resolución**

Aceite amarillo

 $C_{19}H_{23}NO_8$  (MM = 393,14) $[\alpha]_D = +94,4^\circ$  (c 1, diclorometano) $R_f = 0,35$  (éter etílico-hexano, 2:1)

valor (%)	
calculado	encontrado
393,1423	393,1436

 **$^1H$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) Anómero  $\beta$** 

$\delta$ (ppm)	multiplicidad	integral	asignación
7,90-7,70	m	4H	aromático
6,26	d	1H	H-1, $J_{1,2}$ 8,2 Hz
3,57	s	3H	OCH <sub>3</sub>
3,44	s	3H	OCH <sub>3</sub>
3,42	s	3H	OCH <sub>3</sub>
1,96	s	3H	OCOCH <sub>3</sub>

 **$^{13}C$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 20,15 MHz) Anómero  $\beta$** 

$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s
91,24	C-1	70,68	C-6	131,48	aromático
54,53	C-2	60,10	OCH <sub>3</sub>	123,34	aromático
81,18	C-3	59,50	OCH <sub>3</sub>	167,94	C=O ftalimido
76,15	C-4	59,04	OCH <sub>3</sub>	20,66	OCOCH <sub>3</sub>
73,60	C-5	133,95	aromático	169,58	OCOCH <sub>3</sub>

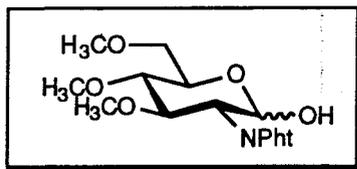
## IR (película)

$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Banda / s
2.835 D	OCH <sub>3</sub>
1.756 M	C=O éster
1.717 mF	C=O amida I
722 M	aromáticos

## E. Masas: Ionización Química

m / z	asignación
392	(M-H) <sup>+</sup>
362	(M-OCH <sub>3</sub> ) <sup>+</sup>
302	pico base (M-C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> ) <sup>+</sup>

3.10.- 2-Desoxi-2-(ftaloil)amino-3,4,6-tri-*O*-metil-  
- $\alpha,\beta$ -D-glucopiranososa (**56**)



Una disolución del acetyl derivado **55** (0,39 g, 1 mmol) en metanol seco (5 mL) se trató con una disolución de metóxido sódico 0,2 M (0,15 mL, 0,03 mmol, 30% mol) 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 impuro (0,33 g), el cual se purificó mediante "flash chromatography" utilizando como eluyente: éter etílico-hexano, 4:1. El compuesto **56** se obtuvo como una mezcla de los anómeros  $\alpha,\beta$ , en proporción 1:5, respectivamente (0,24 g, 68%).

Análisis elemental

Sólido blanco cristalino

C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>7</sub> (MM =351,13)

p.f. = 139-140 °C

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +107,7° (c 0,54, diclorometano)

R<sub>f</sub> = 0,12 (éter etílico-hexano 2:1)

átomo	valor (%)	
	calculado	encontrado
C	58,10	57,55
H	6,03	6,43
N	3,99	3,47

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) Anómero  $\beta$ 

$\delta$ (ppm)	multiplicidad	integral	asignación
7,90-7,70	m	4H	aromático
5,27	d	1H	H-1, $J_{1,2}$ 8,4 Hz
4,03	dd	1H	H-2, $J_{2,3}$ 11,0 Hz
4,17	dd	1H	H-3, $J_{3,4}$ 8,8 Hz
3,53	s	3H	$\text{OCH}_3$
3,40	s	3H	$\text{OCH}_3$
3,38	s	3H	$\text{OCH}_3$

 $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 20,15 MHz) Anómero  $\beta$ 

$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s
93,17	C-1	71,54	C-6	155,75	C=O
57,55	C-2	168,42	C=O ftalimido	60,16	$\text{OCH}_3$
80,81	C-3	134,13	aromático	59,75	$\text{OCH}_3$
80,46	C-4	131,95	aromático	59,20	$\text{OCH}_3$
75,01	C-5	123,48	aromático		

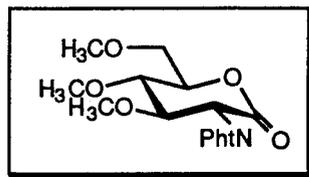
## IR (pastilla KBr)

$\nu$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	Banda / s
3.443 M	OH
2.925 M	$\text{OCH}_3$
1.712 mF	C=O amida I
722 M	aromático

## E. Masas: Ionización Química

m / z	asignación
350	(M-H) <sup>+</sup>
334	(M-OH) <sup>+</sup>
320	(M-OCH <sub>3</sub> ) <sup>+</sup>

### 3.11.- 2-Desoxi-2-(ftaloil)amino-3,4,6-tri-*O*-metil--D-glucono-1,5-lactona (57)



Una disolución del compuesto **56** (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 denso. 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 para dar la lactona del título (0,47 g, 96%).

#### Análisis elemental

Sólido blanco

$C_{17}H_{19}NO_7$  (MM = 349,12)

p.f. = 135-136 °C, (recrist. etanol)

$[\alpha]_D = +10,4^\circ$  (c 1, diclorometano)

$R_f = 0,29$  (éter etílico -hexano 4:1)

átomo	valor (%)	
	calculado	encontrado
C	58,45	58,53
H	5,48	5,29
N	4,01	4,05

E.M. Alta Resolución	valor	
	calculado	encontrado
	349,1161	349,1177

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)

δ (ppm)	multiplicidad	integral	asignación
7,90-7,70	m	4H	aromático
4,83	d	1H	H-2, $J_{2,3}$ 10,6 Hz
4,29	dt	1H	H-5, $J_{5,6}$ 8,8 Hz
4,09	dd	1H	H-3, $J_{3,4}$ 10,5 Hz
3,74	t	1H	H-4, $J_{4,5}$ 9 Hz
3,70	dd	1H	H-6
3,66	dd	1H	H-6'
3,57	s	3H	OCH <sub>3</sub>
3,41	s	3H	OCH <sub>3</sub>
3,40	s	3H	OCH <sub>3</sub>

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 20,15 MHz)

δ (ppm)	Carbono / s	δ (ppm)	Carbono / s
165,80	C-1	131,59	aromático
52,81	C-2	123,48	aromático
79,20; 79,02; 78,59	C-3 / C-4 / C-5	59,918	OCH <sub>3</sub>
70,52	C-6	59,747	OCH <sub>3</sub>
167,00	C=O ftalimido	59,077	OCH <sub>3</sub>
134,24	aromático		

**IR (pastilla KBr)**

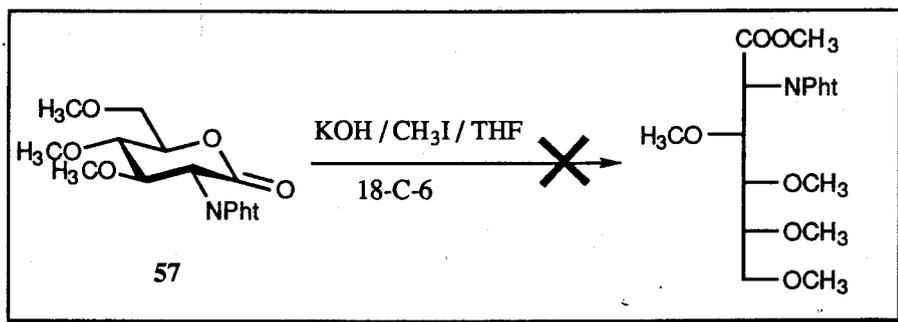
$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Banda / s
2.835 M	OCH <sub>3</sub>
1.750 mF	C=O lactona
1.720 mF	C=O amida I
722 M	aromático

**E. Masas: impacto electrónico**

m / z	asignación
349	M <sup>+</sup>
203	(M-NPh <sub>t</sub> ) <sup>+</sup>

## 3.12.- Intentos de apertura de la lactona 57

## Ensayo A



A una suspensión de la lactona 57 (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,  $3,8 \cdot 10^{-3}$  mmol, 1,5% mol)). La mezcla se agitó en la oscuridad y la reacción se siguió mediante ccf 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 3,5 horas se comprobó que el producto de partida 57 ( $R_f$  1) había desaparecido, y se observó la presencia de otros productos de  $R_f$  inferior, 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 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro) y se concentró a sequedad obteniéndose un residuo sólido (0,02 g). El análisis cromatográfico (ccf, 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 3-4) por adición de ácido clorhídrico concentrado y se extrajo exhaustivamente con cloroformo. La ccf (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 formaban en la reacción de apertura de la lactona **57**, 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 ccf y se utilizó como eluyente acetato de etilo-hexano, 5:1. En este caso, y con respecto al *Ensayo A*, se introdujeron algunas modificaciones.

La reacción también se dio por finalizada al cabo de 3,5 horas, se diluyó con diclorometano y se lavó con muy pequeña cantidad de agua. La ccf de la fase orgánica indicó la presencia de dos productos mayoritarios de  $R_f$  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 ccf (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 las dos sustancias de  $R_f$  0,2 y 0,4.

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

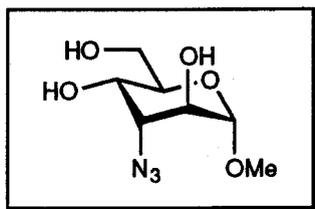
### **Ensayo C**

Partimos de 0,5 g de la lactona 57, 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 ccf de los extractos clorofórmicos indicaron la presencia de una mezcla compleja de productos.

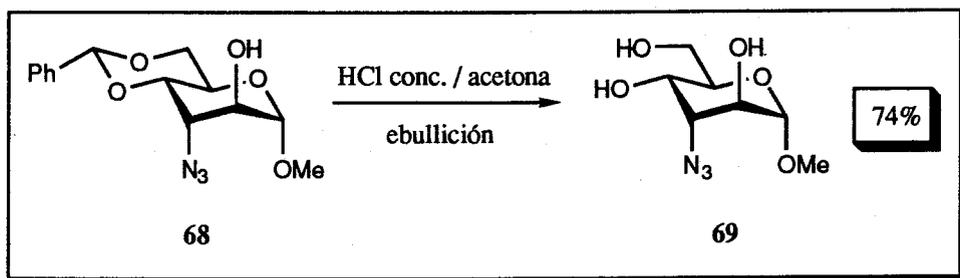
### **Ensayo D**

Se partió de 0,5 g de la lactona 57 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 argón 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 ccf (acetato de etilo-hexano, 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  $^1\text{H-RMN}$  indicó la presencia de NH, lo cual sugiere que el grupo ftalimido protector se había alterado.

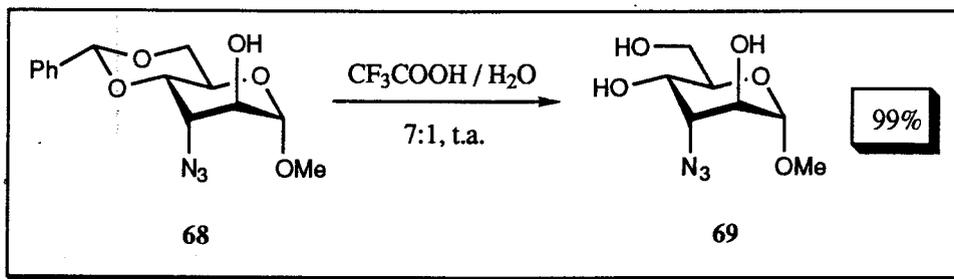
El sólido obtenido en la filtración inicial de tetrahidrofurano se trató con metanol y el filtrado se evaporó a sequedad obteniéndose un sólido que pesó 2,0 g. Este sólido se disolvió en cloroformo y se lavó con agua. Cuando se analizó la fase orgánica mediante ccf no se observó la presencia de ningún 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 ccf (cloroformo-metanol, 5:1) indicó que se trataba de una mezcla compleja de productos.

3.13.- Metil 3-azido-3-desoxi- $\alpha$ -D-altropiranosido (69)

## Método A:



A una disolución del producto **68** (0,29 g, 0,945 mmol) en acetona (26 mL) se añadió ácido clorhídrico concentrado (0,26 mL) y la mezcla se calentó a ebullición durante 30 minutos. La disolución rojiza resultante fue enfriada y se neutralizó por adición de carbonato básico de plomo (3,5 g, 4,51 mmol). La suspensión se filtró sobre celita y el filtrado de color amarillento se evaporó a sequedad obteniéndose un residuo aceitoso (0,2 g, 96%) que fue purificado mediante cromatografía en columna rápida utilizando como eluyente diclorometano - metanol, 10:1. El compuesto del título se obtuvo como una aceite incoloro (0,154 g, 74%).

**Método B:**

Una disolución del bencilidén derivado **68** (3,7 g, 12,05 mmol) en una mezcla de ácido trifluoroacético-agua (7:1, 24 mL) se agitó a temperatura ambiente durante media hora. Al cabo de este tiempo, se dio por terminada la reacción al observarse (ccf, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - MeOH, 10:1) la total desaparición del producto de partida. La disolución se concentró a sequedad a presión reducida y a temperatura siempre inferior a 30 °C. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano (150 mL) y se extrajo con agua (3 x 200 mL). La fase acuosa se evaporó a sequedad obteniéndose un aceite que se purificó mediante "flash chromatography" (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 10:1) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (2,6 g, 99%).

**Análisis elemental**

Aceite incoloro

C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (MM = 219,09)[α]<sub>D</sub> = +97° (c 1,98, metanol)R<sub>f</sub> = 0,3 (CHCl<sub>3</sub>-MeOH 10:1)

átomo	valor (%)	
	calculado	encontrado
C	38,36	37,97
H	5,98	6,00
N	19,17	19,34

**$^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)**

$\delta$ (ppm)	multiplicidad	integral	asignación
5,49	d	1H	OH, $J$ 4,6 Hz
5,25	d	1H	OH, $J$ 5,55 Hz
4,58	dd	1H	OH-6, $J_{\text{OH},6}$ 5,3 Hz; $J_{\text{OH},6'}$ 5,9 Hz
3,24	s	3H	OCH <sub>3</sub>
4,38	d	1H	H-1, $J_{1,2}$ 4,38 Hz
3,81	dd	1H	H-3, $J$ 3,3 Hz, $J$ 8,1 Hz,
3,55 a 3,63	m	4H	H-2, H-3, H-6, H-6'
$\approx$ 3,45	m	1H	H-5

 **$^1\text{H}$ -RMN (D<sub>2</sub>O, 200 MHz, 45 °C)**

$\delta$ (ppm)	multiplicidad	integral	asignación
4,39	d	1H	H-1, $J_{1,2}$ 1,95 Hz
3,82	dd	1H	H-4, $J$ 3,21 Hz; $J$ 7,63 Hz
3,23	s	3H	OCH <sub>3</sub>

 **$^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO- $d_6$ , 50 MHz)**

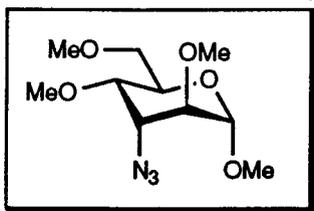
$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s
101,457	C-1	63,582	C-3	61,398	C-6
71,559; 68,955	C-2 / C-5	65,089	C-4	55,268	OCH <sub>3</sub>

**IR (película)**

$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Banda / s
3.394 F	OH
2.115 mF	N <sub>3</sub>

**E. Masas: Ionización Química**

m/z	asignación
188	(M - OCH <sub>3</sub> ) <sup>+</sup>
145	(M - OCH <sub>3</sub> - HN <sub>3</sub> ) <sup>+</sup>

3.14.- Metil 3-azido-3-desoxi-2,4,6-tri-*O*-metil- $\alpha$ -D-altropiranosido (73)

A una disolución del metil glicósido **69** (0,71 g, 3,24 mmol) en dimetilsulfóxido seco (9,25 mL) enfriada a 0 °C, se adicionó potasa recientemente pulverizada (1,154 g, 20,62 mmol) y la suspensión se agitó durante 10 minutos. A continuación, se adicionó yoduro de metilo (0,92 mL, 14,71 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche en la oscuridad. Al cabo de este tiempo, se observó la desaparición del producto de partida **69** (ccf, CHCl<sub>3</sub>-MeOH, 10:1) y se dio por terminada la reacción. Se adicionó agua (50 mL); la mezcla se agitó durante 30 minutos y se extrajo con diclorometano (4 x 90 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a sequedad, obteniéndose un aceite que se purificó mediante cromatografía de columna rápida (eluyente: éter etílico-hexano, 1:1) y que se identificó como el producto del título (0,84 g, 99%).

## Análisis elemental

Aceite incoloro

C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (MM = 261,13)[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +113,8° (c 1,23, diclorometano)R<sub>f</sub> = 0,95 (CHCl<sub>3</sub>-MeOH 10:1)

= 0,3 (éter etílico-hexano, 1:1)

átomo	valor (%)	
	calculado	encontrado
C	45,97	46,40
H	7,33	7,17
N	16,08	15,92

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)

$\delta$ (ppm)	multiplicidad	integral	asignación
4,66	d	1H	H-1, $J_{1,2}$ 1,8 Hz
3,43	dd	1H	H-2, $J_{2,3}$ 4,3 Hz
4,03	t	1H	H-3, $J_{3,4}$ 4,1 Hz
3,65	dd	1H	H-4, $J_{4,5}$ 8,7 Hz
3,98	dt	1H	H-5, $J_{5,6} = J_{5,6} = 3,5$ Hz
3,61	d	2H	H-6, H-6'
3,46	s	3H	$\text{OCH}_3$
3,45	s	3H	$\text{OCH}_3$
3,42	s	3H	$\text{OCH}_3$
3,41	s	3H	$\text{OCH}_3$

 $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)

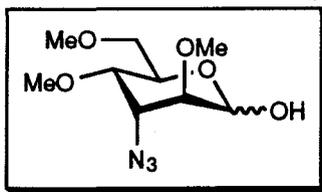
$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s
98,99	C-1	67,19	C-5	58,42	$\text{OCH}_3$
78,46	C-2	71,56	C-6	57,70	$\text{OCH}_3$
57,95	C-3	59,25	$\text{OCH}_3$	55,48	$\text{OCH}_3$
74,61	C-4				

## IR (película)

$\nu$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	Banda / s
2.830 F	O- $\text{CH}_3$
2.105 mF	$\text{N}_3$

## E. Masas: Ionización Química

m / z	asignación
230	$(\text{M}-\text{OCH}_3)^+$
202	$(\text{M}-\text{OCH}_3-\text{N}_2)^+$

3.15.- 3-Azido-3-desoxi-2,3,6-tri-*O*-metil- $\alpha,\beta$ -D-altropiranososa (75)

Una disolución del metil glicósido 73 (3 g, 11,49 mmol) en una mezcla de HCl 4 M - acetonitrilo (5:1, 80 mL) se calentó a 85 °C durante la noche. Al cabo de este tiempo, se comprobó que todo el producto de partida había reaccionado (ccf, éter etílico-hexano 1:1) y la disolución se evaporó a sequedad, a presión reducida. El aceite coloreado resultante se disolvió en diclorometano (100 mL) y se trató con bicarbonato de sodio sólido (4,5 g). Se filtró y la disolución resultante se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro), se filtró de nuevo y se concentró, obteniéndose un residuo aceitoso ((2,54 g, 89%) que se purificó mediante "flash chromatography" (eluyente: éter etílico-hexano, 3:2). El compuesto 75 del título se aisló como un aceite incoloro (2 g, 70%,  $\alpha$ - $\beta$ , 56:44).

## Análisis elemental

Aceite incoloro

 $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5$  (MM = 247,11) $[\alpha]_{\text{D}} = +60,6^\circ$  (c 1,65, diclorometano) $R_f = 0,1$  (éter etílico-hexano, 3:2)

= 0,45 (éter etílico)

átomo	valor (%)	
	calculado	encontrado
C	43,72	43,43
H	6,93	6,74
N	17,00	16,74

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) Anómero  $\alpha$ 

$\delta$ (ppm)	multiplicidad	integral	asignación
4,3	s	1H	OH
5,00	s	1H	H-1, (+D <sub>2</sub> O, t, $J_{1,2}$ 0,85 Hz; $J_{1,3}$ 0,85 Hz)
3,38	d	1H	H-2, $J_{2,3}$ 1,8 Hz
4,06	m	1H	H-3
4,14	m	1H	H-5

 $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) Anómero  $\beta$ 

$\delta$ (ppm)	multiplicidad	integral	asignación
3,9	s	1H	OH
4,84	s	1H	H-1, (+D <sub>2</sub> O, d, $J_{1,2}$ 1,8 Hz)
4,20	t	1H	H-3, $J_{3,4}$ 3,9 Hz
3,78	m	1H	H-5, $J$ 2,6 Hz; $J$ 4,3 Hz; $J$ 9 Hz

 $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) Anómero  $\alpha,\beta$ 

$\delta$ (ppm)	multiplicidad	integral	asignación
3,474	s	3H	OCH <sub>3</sub>
3,384	s	3H	OCH <sub>3</sub>
3,381	s	3H	OCH <sub>3</sub>
3,379	s	3H	OCH <sub>3</sub>
3,322	s	3H	OCH <sub>3</sub>
3,312	s	3H	OCH <sub>3</sub>

**$^{13}\text{C}$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) Anómero  $\alpha$** 

$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s
92,159	C-1	58,003	C-3	67,053	C-5
78,315	C-2	74,656	C-4	71,575	C-6

 **$^{13}\text{C}$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) Anómero  $\beta$** 

$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s
91,245	C-1	57,176	C-3	72,198	C-5
78,638	C-2	74,547	C-4	71,499	C-6

 **$^{13}\text{C}$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) Anómero  $\alpha,\beta$** 

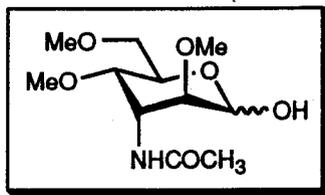
$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s
59,103	OCH <sub>3</sub>	58,180	OCH <sub>3</sub>	57,502	OCH <sub>3</sub>
59,054	OCH <sub>3</sub>	57,587	OCH <sub>3</sub>		

**IR (película)**

$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Banda / s
3.404 mF	OH
2.832 M	OCH <sub>3</sub>
2.114 mF	N <sub>3</sub>

**E. Masas: Ionización Química**

m / z	asignación
230	(M - OH) <sup>+</sup>
101	Pico base (C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> O <sub>2</sub> ) <sup>+</sup>

**3.16.- 3-Acetamido-3-desoxi-2,4,6-tri-*O*-metil- $\alpha,\beta$ -D-altropiranososa (95)**

A una disolución enfriada (0-5 °C) de la azida **75** (1,67 g, 6,76 mmol) en piridina (3 mL, 37,1 mmol) se adicionó lentamente y con agitación ácido tiolacético (3 mL, 42,0 mmol). Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se mantuvo la agitación durante la noche. La suspensión amarilla resultante se evaporó y el residuo semisólido obtenido se adsorbió sobre silicagel y se purificó mediante cromatografía en columna rápida, utilizando como eluyentes las siguientes mezclas de disolventes:

- 1.- Acetato de etilo-hexano, 1:1,
- 2.- Acetato de etilo,
- 3.- Acetato de etilo-metanol, 30:1.

El análisis espectroscópico ( $^1\text{H-RMN}$ ) del residuo aceitoso obtenido demostró que se trataba de una mezcla de los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$  del título (**95**) (1,418 g, 80%) en proporción 10:1, respectivamente.

## Análisis elemental

Aceite incoloro

 $C_{11}H_{21}NO_6$  (MM = 263,14) $[\alpha]_D = +52,3^\circ$  (c 1,26, diclorometano) $R_f = 0$  (Acetato de etilo-hexano, 1:1) $n_D = 0,06$  (Acetato de etilo) $n_D = 0,35$  (Acetato de etilo-metanol, 10:1)

átomo	valor (%)	
	calculado	encontrado
C	50,16	50,09
H	8,04	8,08
N	5,32	5,01

E.M. alta resolución	valor	
	calculado	encontrado
	263,1363	263,1387

 $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ , 200 MHz) Anómero  $\alpha$ 

$\delta$ (ppm)	multiplicidad	integral	asignación
5,19	sa	1H	H-1
3,43	m	1H	H-2
4,81	m	1H	H-3, $J_{2,3} = J_{3,4}$ 3,3 Hz; $J_{1,3}$ 1,1 Hz
3,3	m	1H	H-4
4,03	m	1H	H-5, $J_{4,5}$ 9,9 Hz; $J_{5,6}$ 2,2 Hz; $J_{5,6'}$ 7,4 Hz
3,67	dd	1H	H-6, $J_{6,6'}$ 10,2 Hz
3,52	dd	1H	H-6'
6,70	d	1H	NH acetamido, $J_{NH,3}$ 9,78 Hz
1,86	s	3H	$CH_3$ acetamido
5,97	s	1H	OH
3,27; 3,20	2 s	9H	3 $OCH_3$

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz) Anómero  $\alpha$** 

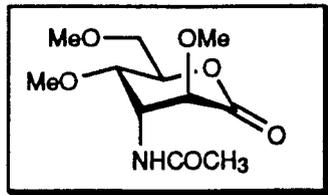
$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s
91.735	C-1	65.755	C-5	58.624	$\text{OCH}_3$
78.045	C-2	72.071	C-6	57.516	$\text{OCH}_3$
43.910	C-3	170.219	$\text{NHCOCH}_3$	56.767	$\text{OCH}_3$
72.264	C-4	23.157	$\text{NHCOCH}_3$		

**IR (película)**

$\nu$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	Banda / s
3.300 M	OH / NH st
2.831 M	$\text{OCH}_3$ st
1.656 F	amida I
1.533 F	amida II

**E. Masas: Ionización Química**

m / z	asignación
264	$(\text{M} + \text{H})^+$
246	$(\text{M} - \text{OH})^+$
101	pico base $(\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_2)^+$

3.17.- 3-Acetamido-3-desoxi-2,4,6-tri-*O*-metil-D-altrono-1,5-lactona (26)

Una disolución del producto de partida 95 (0,557 g, 2,12 mmol) en DMSO seco (6,52 mL, 91,8 mmol) se trató con anhídrido acético (4,36 mL, 46,12 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Al día siguiente, se adicionó agua (15 mL) y la mezcla se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 x 30 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evaporaron a sequedad a presión reducida ( $\approx 1$  mm Hg). El residuo semisólido resultante se purificó mediante "flash chromatography" usando como eluyente acetato de etilo - isopropanol, 30:1. Se obtuvo el compuesto del título puro (0,417g, 75%).

## Análisis elemental

Sólido blanco cristalino

 $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_6$  (MM = 261,12)

p.f. = 95-97 °C

 $[\alpha]_D = -44,4^\circ$  (c 1,17, diclorometano) $R_f = 0,16$  (hexano-isopropanol, 5:2)

átomo	valor (%)	
	calculado	encontrado
C	50,57	50,40
H	7,33	7,34
N	5,36	5,21

E.M. Alta Resolución	valor	
	calculado	encontrado
	261,1207	261,1200

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)**

δ (ppm)	multiplicidad	integral	asignación
4,00	d	1H	H-2, $J_{2,3}$ 10,6 Hz
4,79	m	1H	H-3, $J_{3,4}$ 3,51 Hz
3,67	t	1H	H-4, $J_{4,5}$ 3 Hz
4,51	dt	1H	H-5, $J_{5,6} = J_{5,6'} = 4,08$ Hz
≈ 3,5	m	2H	H-6, H-6'
6,29	d	1H	NH acetamido, $J_{NH,3}$ 8,41 Hz
1,98	s	3H	CH <sub>3</sub> acetamido
3,43	s	3H	OCH <sub>3</sub>
3,36	s	3H	OCH <sub>3</sub>
3,32	s	3H	OCH <sub>3</sub>

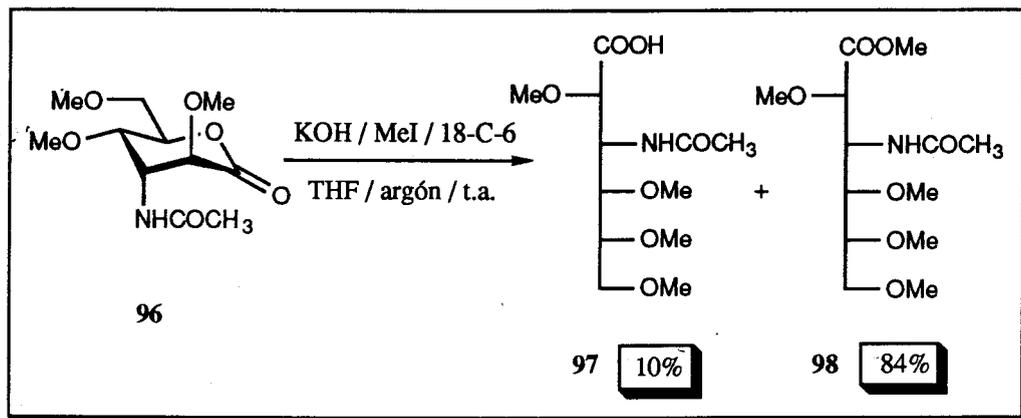
**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)**

δ (ppm)	Carbono/s	δ (ppm)	Carbono/s	δ (ppm)	Carbono/s
75,241	C-2	71,387	C-6	59,023	OCH <sub>3</sub>
47,379	C-3	22,775	NHCOCH <sub>3</sub>	57,357	OCH <sub>3</sub>
76,998	C-4	169,88; 168,92	C-1 / NHCOCH <sub>3</sub>	57,159	OCH <sub>3</sub>
76,021	C-5				

**IR (pastilla KBr)**

v (cm <sup>-1</sup> )	Banda / s
3.297 F	NH st
2.829 M	OCH <sub>3</sub> st
1.753 F	C=O lactona
1.651 F	amida I
1.546 F	amida II

**3.18.- Apertura de la  
3-Acetamido-3-desoxi-2,4,6-tri-*O*-metil-D-altrono-1,5-lactona (96)**



A una disolución del producto de partida **96** (0,51 g, 1,954 mmol) en tetrahidrofurano seco (13 mL) y bajo atmósfera de argón, se añadió sucesivamente potasa recientemente pulverizada (0,436 g, 7,816 mmol), éter corona 18-C-6 (3 mg) y yoduro de metilo (0,435 mL, 3,57 mmol). La mezcla se agitó durante 7 horas, a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte. Pasado este tiempo, se diluyó con diclorometano (100 mL) y la suspensión se filtró sobre un lecho de celita. El sólido remanente se lavó con más diclorometano, y los extractos orgánicos reunidos se evaporaron a sequedad. El residuo aceitoso resultante se trató con una disolución saturada de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (50 mL) durante 30 minutos. Se evaporó a sequedad (0,8 g) y se purificó mediante "flash chromatography" usando como eluyente diclorometano - metanol, 20:1 primero y diclorometano - metanol, 1:1, después. Se obtuvieron el ácido permetilado **97** (0,483 g, 84%) y el éster metílico **98** (0,058 g, 10%) como productos de la reacción.

Características físicas y datos espectroscópicos del compuesto **28**

## Análisis elemental

Aceite incoloro

 $C_{13}H_{25}NO_7$  (MM = 307,34) $[\alpha]_D = +17,2^\circ$  (c 1,63, metanol) $R_f = 0,4$  (diclorometano-metanol, 10:1)

átomo	valor (%)	
	calculado	encontrado
C	50,81	51,21
H	8,20	8,09
N	4,56	4,38

 $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ , 200 MHz)

$\delta$ (ppm)	multiplicidad	integral	asignación
5,81	d	1H	NH acetamido, $J_{NH,3}$ 9,8 Hz
4,33	dt	1H	H-3, $J_{2,3} = J_{3,4}$ 1,8 Hz
4,11	d	1H	H-2
3,66	s	3H	$COOCH_3$
3,44	s	3H	$OCH_3$
3,40	s	3H	$OCH_3$
3,36	s	3H	$OCH_3$
3,32	s	3H	$OCH_3$
1,89	s	3H	$NHCOCH_3$

**$^{13}\text{C}$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)**

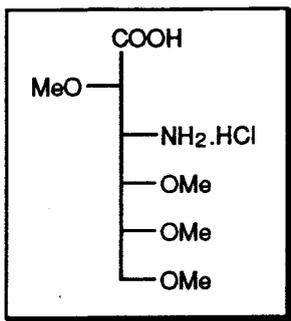
$\delta$ (ppm)	Carbono/s	$\delta$ (ppm)	Carbono/s
171,344; 169,478	C-1 / NHCOCH <sub>3</sub>	58,257	OCH <sub>3</sub>
81,237; 79,028; 77,961	C-2 / C-4 / C-5	57,831	OCH <sub>3</sub>
71,339	C-6	52,078; 51,966	C-3
60,150	OCH <sub>3</sub>	22,981	NHCOCH <sub>3</sub>
58,905	OCH <sub>3</sub>		

**IR (película)**

$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Banda / s
3.347 M	NH amida
2.831 M	OCH <sub>3</sub> st
1.747 F	C=O éster
1.656 M	amida I
1.535 F	amida II

**E. Masas: Ionización Química**

m / z	asignación
308	(M + H) <sup>+</sup>
276	(M - OCH <sub>3</sub> ) <sup>+</sup>
262	(M - CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ) <sup>+</sup>

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

Una disolución del producto de partida **98** (0,16 g, 0,521 mmol) en ácido clorhídrico 4 M (5,2 mL) se agitó a 80-90 °C y se siguió cromatográficamente, usando como reveladores disoluciones de anisaldehído, ninhidrina y verde de bromocresol. Al cabo de 35 horas, la reacción se dio por finalizada. Se evaporó a sequedad, se trató con tolueno, y se concentró nuevamente, obteniéndose un residuo semisólido que se purificó mediante "flash chromatography" (acetato de etilo-metanol-agua-ácido acético, 6:2;1:1) dando el compuesto del título **5** (0,05 g, 34%).

El clorhidrato **5** también se obtuvo a partir del ácido **97** bajo las mismas condiciones de reacción pero los rendimientos no superaron el 35%.

Sólido blanco

p.f. = 163-164 °C (descomp)

C<sub>10</sub>H<sub>22</sub>NC<sub>10</sub>O<sub>6</sub> (MM = 287,5)

[α]<sub>D</sub> = -405° (c 0,87, metanol)

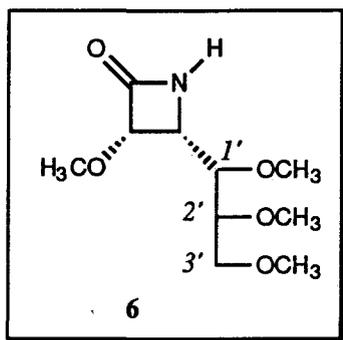
**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ , 50-MHz)**

$\delta$ (ppm)	Carbono/s	$\delta$ (ppm)	Carbono/s
178,801	C-1	59,099	$\text{OCH}_3$
81,689; 81,353; 79,866	C-2 / C-4 / C-5	58,183	$\text{OCH}_3$
70,541	C-6	57,504	$\text{OCH}_3$
60,935	$\text{OCH}_3$	54,713	C-3

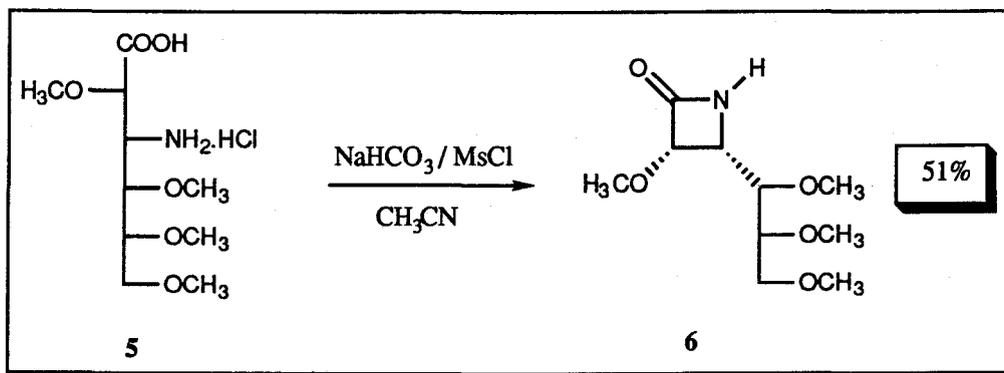
**IR (pastilla KBr)**

$\nu$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	Banda / s
2.924 M	$\text{NH}_3^+$
2.827 M	$\text{OCH}_3$ st
1.595 F	C=O ácido

3.20.- (3*R*, 4*S*) -3-Metoxi-4-(*D*-eritro-trimetoxipropil)-  
-azetidín-2-ona (6)



Ensayo A



A una suspensión del clorhidrato de partida 5 (0,06 g, 0,21 mmol) en acetonitrilo seco (9 mL) se le añadió etildiisopropilamina (36,5  $\mu$ L, 0,21 mmol) y se agitó durante 10 minutos. Una mezcla de acetonitrilo (1 mL), bicarbonato de sodio (0,105 g, 1,26 mmol) y cloruro de mesilo (32  $\mu$ L, 0,42 mmol) se adicionó a la suspensión anterior y se calentó a 80 °C durante la noche. Pasado este tiempo, se dio por finalizada la reacción. La suspensión resultante se enfrió, se filtró sobre un

lecho de celita y se evaporó a sequedad. El residuo resultante (0,052 g) se purificó mediante cromatografía en columna rápida (acetato de etilo - hexano, 3:1), obteniéndose la lactama **6** (0,025 g, 51%) pura.

### Ensayo B

A una suspensión del clorhidrato de partida **5** (0,029 g, 0,1 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se le añadió trifenilfosfina (0,032 g, 0,12 mmol) y dipiridildisulfuro (0,027 g, 0,12 mmol) y se calentó a 85 °C durante 4 horas. Se comprobó (ccf, acetato de etilo - metanol-agua, 6:2:1) que pasado este tiempo no había producto de partida. Se pudo observar (ccf, acetato de etilo) la formación de un producto de  $R_f$  idéntico a la  $\beta$ -lactama aislada en el *Ensayo A*. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, y se purificó mediante "flash chromatography" (éter etílico - diclorometano, 1:1), obteniéndose la lactama impura (0,028 g). Se realizó una segunda columna rápida con el objeto de purificar la sustancia obtenida, pero se descompuso, y no se pudo aislar.

### Análisis elemental

Aceite incoloro

$C_{10}H_{19}NO_5$  (MM = 233,13)

$[\alpha]_D = -54^\circ$  (c 0,74, diclorometano)

$R_f = 0,47$  (acetato de etilo)

átomo	valor (%)	
	calculado	encontrado
C	51,47	51,10
H	8,21	8,35
N	6,01	5,89

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)

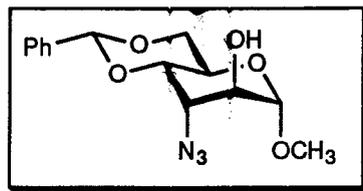
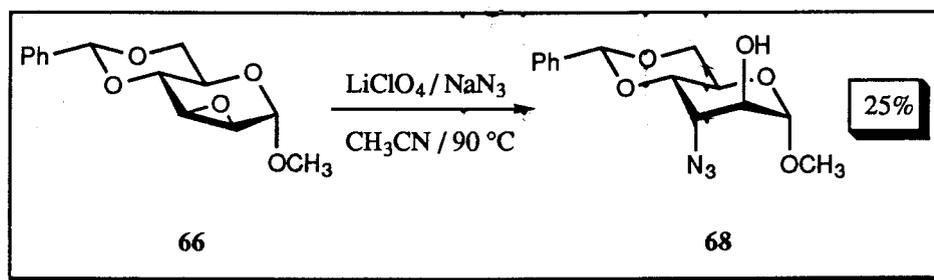
$\delta$ (ppm)	multiplicidad	integral	asignación
6,17	sa	1H	NH
4,53	dd	1H	H-3, $J_{2,\text{NH}}$ 2,85 Hz; $J_{3,4}$ 4,37 Hz
3,71	dd	1H	H-4, $J_{4,1'}$ 8,8Hz
3,60	dd	1H	H-1', $J_{1',2'}$ 2,8Hz
3,53	s	3H	$\text{OCH}_3$
3,41	s	3H	$\text{OCH}_3$
3,32	s	3H	$\text{OCH}_3$
3,65-3,30	m	3H	H-2', H-3'a, H-3'b

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)

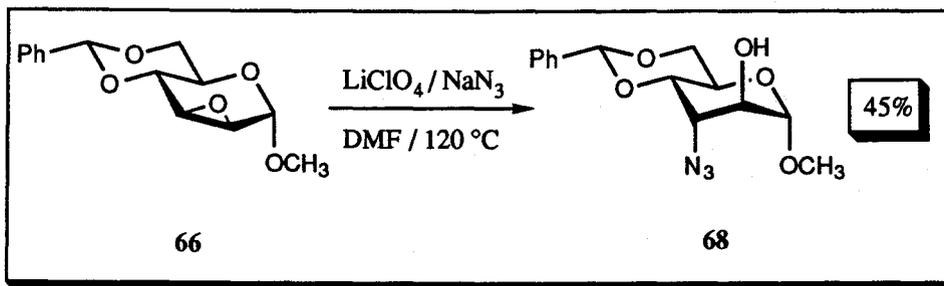
$\delta$ (ppm)	Carbono/s	$\delta$ (ppm)	Carbono/s	$\delta$ (ppm)	Carbono/s
167,956	C-1	70,632	C-6	59,054	$\text{OCH}_3$
85,142	C-2	55,085	C-3	58,831	$\text{OCH}_3$
81,313	C-5	59,339	$\text{OCH}_3$	58,163	$\text{OCH}_3$
78,075	C-4				

IR (película)

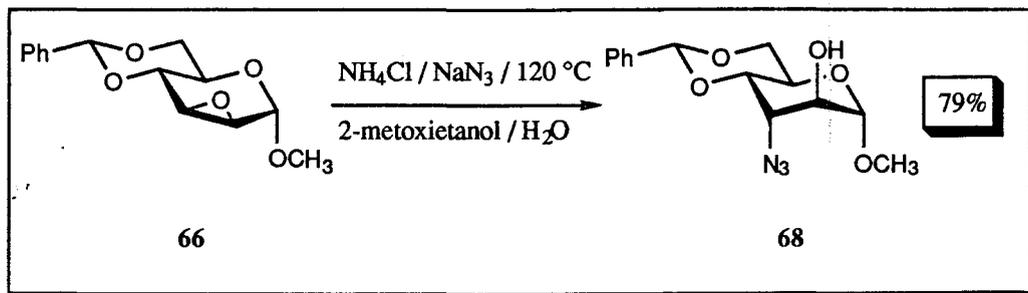
$\nu$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	Banda / s
3.279 M	NH st
2.833 M	$\text{OCH}_3$ st
1.744 F	C=O st (amida I)

**3.21.- Metil 3-Azido-3-desoxi-4,6-O-benciliden- $\alpha$ -D-altropiranosido (68)****Método A:**

El oxirano de partida **66** (0,106 g, 0,4 mmol) se disolvió en acetonitrilo (2 mL) y a continuación se añadió  $\text{LiClO}_4$  (0,064 g, 0,6 mmol) y  $\text{NaN}_3$  (0,039 g, 0,6 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C bajo atmósfera de argón y la reacción se siguió mediante ccf (éter etílico, hexano, 1:4). Después de 21 horas de reacción, ésta se dio por terminada; se diluyó con agua y se extrajo con éter etílico. Los extractos etéreos reunidos, previamente secados ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro) se evaporaron a sequedad, obteniéndose un residuo que pesó 0,13 g. La purificación de este residuo mediante "flash chromatography" (acetato de etilo-hexano, 1:2) rindió el azido derivado **68** puro (0,03 g, 25%).

**Método B:**

Se llevó a cabo un ensayo con las mismas proporciones utilizadas en el *Método A*, pero en esta ocasión se utilizó como disolvente DMF seca y sólo un tercio del volumen de disolvente empleado en el anterior método. La reacción se llevó a cabo a  $120^\circ\text{C}$  durante 21 horas, trascurridas las cuales se observó la desaparición del producto de partida. La mezcla de reacción se diluyó con agua helada (10 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 mL). La fase orgánica se secó y evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna rápida (acetato de etilo - hexano, 2:3) obteniéndose el azido derivado 68 puro (0,055g, 45%).

**Método C:**

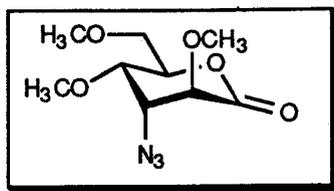
A una disolución de cloruro de amonio (0,932 g, 17,58 mmol), en una mezcla de 2-metoxietanol - agua 15:4 (29,5 mL) se le añadió el oxirano de partida **66** (2,33 g, 8,826 mmol) y azida de sodio (2,33 g, 35,85 mmol) y la mezcla se calentó a 120 °C durante 4 horas. Al cabo de este tiempo, se observó (ccf, éter etílico - hexano, 1:4) que la reacción había terminado. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo resultante se extrajo con cloroformo en caliente. Los extractos orgánicos reunidos se evaporaron a sequedad obteniéndose un residuo que fue cristalizado de acetato de etilo para dar el compuesto del título puro (2,141 g, 79%).

Esta sustancia resultó ser idéntica a la obtenida por los *Métodos A y B*. Sus datos espectroscópicos coinciden con los de la literatura<sup>113</sup>.

**Constantes físicas**

Sólido blanco cristalino

 $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5$  (MM = 307,12) $R_f = 0,1$  (éter etílico - hexano, 1:1)

3.22.- 3-Azido-3-desoxi-2,4,6-tri-*O*-metil-D-altrono-1,5-lactona (76)

Una disolución de la 3-azido-3-desoxi-2,4,6-tri-*O*-metil- $\alpha,\beta$ -D-glucopiranososa 75 (1,2 g, 4,858 mmol) en diclorometano seco (24 mL) se agitó durante varios minutos con tamiz molecular 3Å (19,44 g). A continuación, se añadió clorocromato de piridinio (5,24 g, 24,29 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 que se purificó mediante "flash chromatography", usando como eluyente acetato de etilo - hexano, 1:1. Se obtuvo la lactona 76 pura (1,1 g, 92%).

## Análisis elemental

Aceite incoloro

 $C_9H_{15}N_3O_5$  (MM = 245,10) $[\alpha]_D = -29^\circ$  (c 1,17, diclorometano) $R_f = 0,41$  (acetato de etilo- hexano, 1:1)

átomo	valor (%)	
	calculado	encontrado
C	44,08	44,11
H	6,16	6,04
N	17,14	17,07

**$^1\text{H}$ -RMN (CHCl<sub>3</sub>, 200 MHz)**

$\delta$ (ppm)	multiplicidad	integral	asignación
4,03	d	1H	H-2, $J_{2,3}$ 9,22 Hz
4,15	dd	1H	H-3, $J_{3,4}$ 3,06 Hz
3,75	t	1H	H-4, $J_{4,5}$ 3,3 Hz
4,51	c	1H	H-5, $J_{5,6} = J_{5,6'} = 3,5$ Hz
3,58	d	2H	H-6, H-6'
3,66	s	3H	OCH <sub>3</sub>
3,49	s	3H	OCH <sub>3</sub>
3,36	s	3H	OCH <sub>3</sub>

 **$^{13}\text{C}$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)**

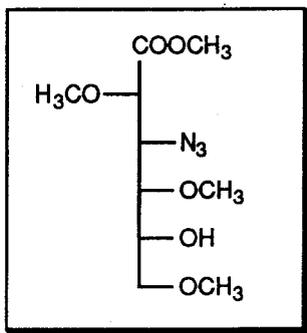
$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s
168,59	C-1	77,00	C-4	60,22	OCH <sub>3</sub>
76,92	C-2	77,47	C-5	59,61	OCH <sub>3</sub>
59,71	C-3	71,76	C-6	58,48	OCH <sub>3</sub>

**IR (película)**

$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Banda / s
2.836 F	O-CH <sub>3</sub>
2.112 mF	N <sub>3</sub>
1.752 mF	C=O lactona

**E. Masas: Ionización Química**

m/z	asignación
246	(M + H) <sup>+</sup>

3.23.- 3-Azido-3-desoxi-2,4,6-tri-*O*-metil-D-altronato de metilo (85)

A una disolución de la lactona 76 (0,16 g, 0,65 mmol) en metanol seco (10 mL) se añadió una cantidad catalítica de ácido canforsulfónico (6,4 mg.) y la mezcla se agitó durante 7 horas a temperatura ambiente. Al cabo de este tiempo, se añadió resina básica IRA 400 (OH<sup>-</sup>) (para que el equilibrio no revirtiera a la lactona de partida) y se agitó durante 10 minutos. La mezcla se diluyó con éter etílico, se filtró y se evaporó a sequedad, obteniéndose un sirupo que se purificó mediante cromatografía en columna rápida (acetato de etilo - hexano, 2:3). Se aisló un aceite incoloro cromatográficamente puro que se identificó como el compuesto del título (0,17 g, 94%).

## Análisis elemental

Aceite incoloro

C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (MM = 277,13)[α]<sub>D</sub> = -44° (c 0,69, diclorometano)R<sub>f</sub> = 0,39 (acetato de etilo - hexano, 1:1),

átomo	valor (%)	
	calculado	encontrado
C	43,22	43,22
H	6,90	6,87
N	15,16	15,07

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)**

$\delta$ (ppm)	multiplicidad	integral	asignación
4,17	d	1H	H-2, $J_{2,3}$ 4,2 Hz
3,64	dd	1H	H-3, $J_{3,4}$ 7,9 Hz
3,41	dd	1H	H-4, $J_{4,5}$ 7,1 Hz
3,91	m	1H	H-5
3,81	s	3H	COOCH <sub>3</sub>
3,51	s	3H	OCH <sub>3</sub>
3,47	s	3H	OCH <sub>3</sub>
3,41	s	3H	OCH <sub>3</sub>

**<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz)**

$\delta$ (ppm)	multiplicidad	integral	asignación
5,19	d	1H	OH, $J_{OH,5}$ 5 Hz
4,16	d	1H	H-2, $J_{2,3}$ 3,6 Hz
3,64	dd	1H	H-3, $J_{3,4}$ 9,2 Hz
3,4	m	1H	H-4
3,91	m	1H	H-5
3,45	dd	1H	H-6, $J_{5,6}$ 5,9 Hz; $J_{6,6'}$ 9,5 Hz
3,34	dd	1H	H-6', $J_{5,6'}$ 5,5 Hz
3,70	s	3H	COOCH <sub>3</sub>
3,38	s	3H	OCH <sub>3</sub>
3,36	s	3H	OCH <sub>3</sub>
3,25	s	3H	OCH <sub>3</sub>

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)**

$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s
170,942	C-1	70,413	C-5	59,079	OCH <sub>3</sub>
80,320	C-2	62,498	C-3	58,978	OCH <sub>3</sub>
79,471	C-4	59,429	OCH <sub>3</sub>	52,207	COOCH <sub>3</sub>
72,904	C-6				

**IR (película)**

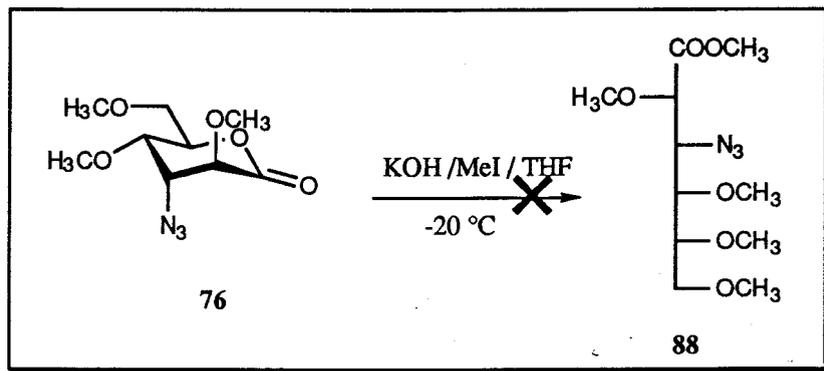
$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Banda / s
3.488 M	OH
2.834 M	OCH <sub>3</sub>
2.114 mF	N <sub>3</sub>
1.747 mF	C=O éster

**E. Masas: Ionización Química**

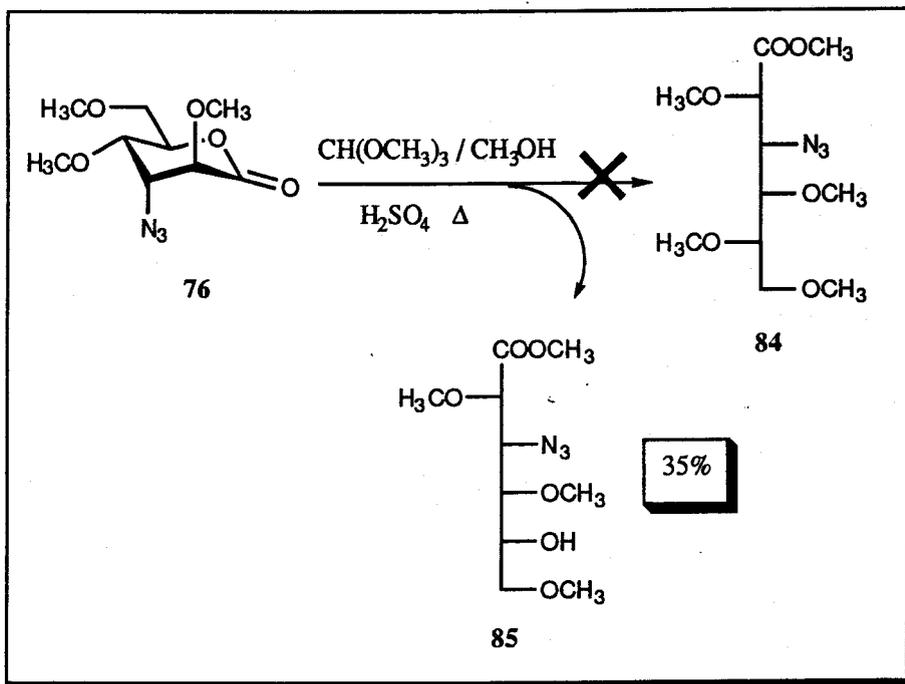
m/z	asignación
278	(M + H) <sup>+</sup>
250	(M + H - N <sub>2</sub> ) <sup>+</sup>
246	(M - OCH <sub>3</sub> ) <sup>+</sup>
218	(M - N <sub>2</sub> - OCH <sub>3</sub> ) <sup>+</sup>

3.24.- INTENTOS DE APERTURA DE LA LACTONA **76**

(A) con KOH / MeI / THF a -20 °C



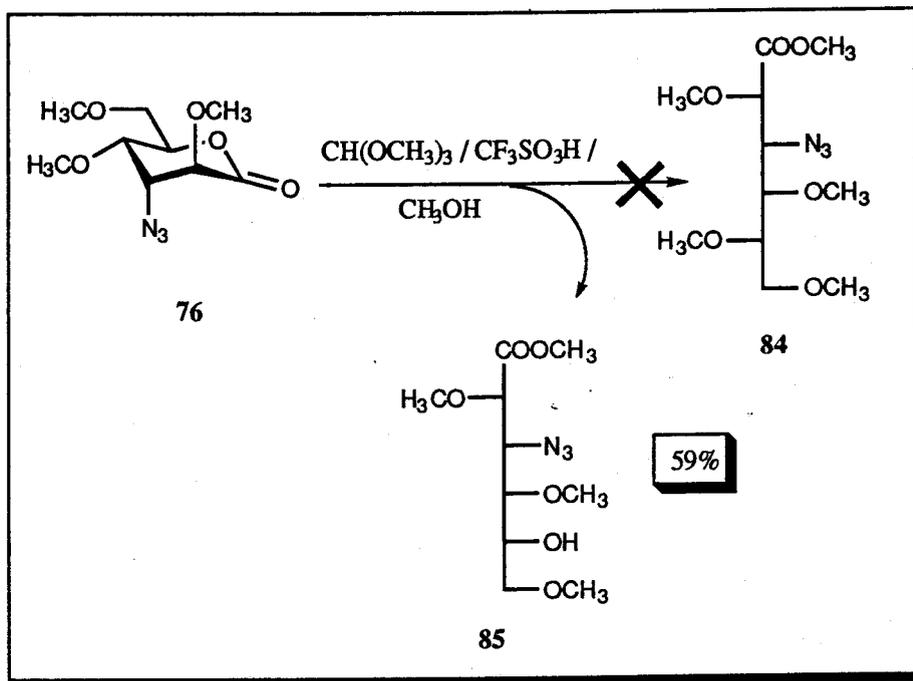
A una disolución de la lactona **76** (0,035 g, 0,143 mmol) en tetrahidrofurano seco (1 mL) se añadió hidróxido de potasio (0,032 g, 0,572 mmol) recientemente pulverizado, 18-Crown-6 (0,004 g, 0,1% mmol) y yodometano (0,031 mL, 0,5 mmol). La mezcla se agitó a -20 °C durante 15 horas y al cabo de este tiempo se observó mediante ccf (acetato de etilo - hexano, 1:1) que la reacción había finalizado. Se diluyó con diclorometano hasta un volumen total de ≈10 mL, se lavó con una disolución amortiguadora (pH 4,74) de ácido acético - acetato de sodio (2 x 10 mL) y 0,5 M en cada componente del tampón, con lo cual el producto de la reacción pasó a la fase acuosa. La fase acuosa se aciduló hasta pH ≈ 2 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado (≈ 2,1 mL), se extrajo con acetato de etilo (5 x 15 mL); se secó (MgSO<sub>4</sub> anhidro) y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se obtuvo un aceite crudo que pesó 0,04 g y se purificó mediante cromatografía de columna rápida (eluyente, diclorometano - metanol, 4:1), obteniéndose un compuesto que no se pudo caracterizar, pero sus espectros <sup>13</sup>C-RMN hicieron pensar en la presencia de insaturaciones en la molécula.

(B) con  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_3 / \text{CH}_3\text{OH} / \text{H}_2\text{SO}_4 / \Delta$ 

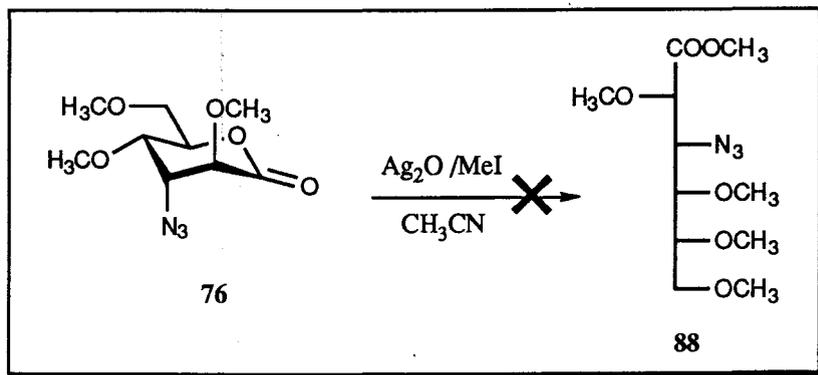
A una disolución 1 M de la lactona 76 (0,05 g, 0,204 mmol) en metanol (0,204 mL) se le añadió ortoformiato de metilo (0,045 mL, 0,408 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (1,09  $\mu\text{L}$ ,  $2,04 \times 10^{-3}$  mmol, 0,1% mol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 14 horas. Las ccf del medio de reacción (acetato de etilo - hexano, 1:1) mostraron que al cabo de este tiempo había desaparecido el compuesto de partida observándose la presencia de un único producto de  $R_f$  ligeramente inferior al producto de partida. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se diluyó con acetato de etilo (15 mL) y se agitó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (2 mL). La fase orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$  anhidro) y se concentró. La purificación del crudo se realizó mediante "flash chromatography" (acetato de etilo - hexano, 1:1) obteniéndose el 3-azido-3-

-desoxi-2,4,6-tri-*O*-metil-D-altronato de metilo **85** (0,02 g, 35%) como único producto.

Con objeto de obtener el derivado tetra-*O*-metilado, se trabajó en atmósfera inerte (argón) y la mezcla de reacción se calentó durante 11 horas a 80 °C. La coloración de la reacción había cambiado después de 2 horas. Se observó (ccf, acetato de etilo - hexano, 1:1) la aparición de numerosos productos, muchos de los cuales absorbían fuertemente al ultravioleta, lo que indicaba que se habían producido eliminaciones. Se aislaron por "flash chromatography" (éter etílico - hexano, 1:2) tres productos distintos al éster metílico tri-*O*-metilado **85**. Sus espectros de RMN indicaron que ninguno de ellos era el producto buscado.

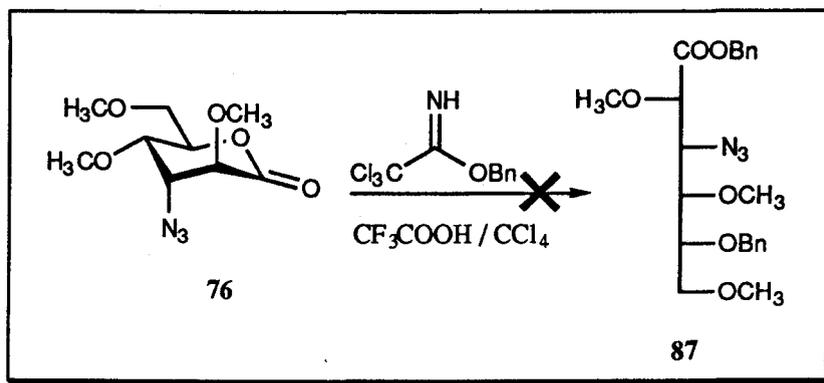
(C) con  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_3$  /  $\text{CH}_3\text{OH}$  /  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ 

La lactona **76** (0,05 g, 0,204 mmol) se disolvió en una disolución 0,11 M de ácido trifluorometanosulfónico en metanol (0,065 mL), se añadió ortoformiato de trimetilo (45  $\mu\text{L}$ , 0,408 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Al día siguiente, se observó mediante ccf (acetato de etilo - hexano, 1:1) la formación de un nuevo producto que se identificó como el éster metílico **85** (0,033 g, 59%).

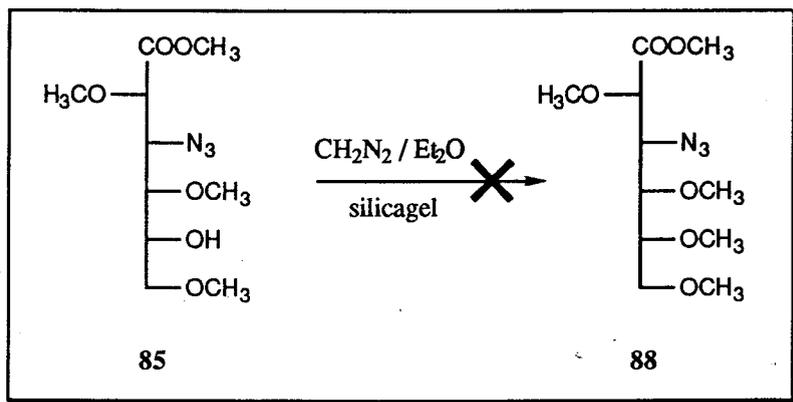
(D) con  $\text{Ag}_2\text{O} / \text{MeI} / \text{CH}_3\text{CN}$ 

A una disolución de la lactona **76** (0,065 g, 0,265 mmol) en acetonitrilo (0,49 mL) se le añadió óxido de plata (0,068 g, 0,296 mmol) y yodometano (0,332 mL, 5,3 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón y la reacción se siguió mediante ccf (acetato de etilo - hexano, 1:1). Al cabo de 24 horas, el compuesto de partida no se había alterado prácticamente por lo que se adicionó la misma cantidad de yodometano y óxido de plata. Después de varios días el producto mayoritario seguía siendo la lactona de partida, aunque también se observó la aparición del éster metílico tri-*O*-metilado **85** así como un producto de  $R_f$  ligeramente superior a de la lactona de partida que no se identificó.

(E) con tricloroacetimidato de bencilo /  $\text{CF}_3\text{COOH}$  /  $\text{CCl}_4$



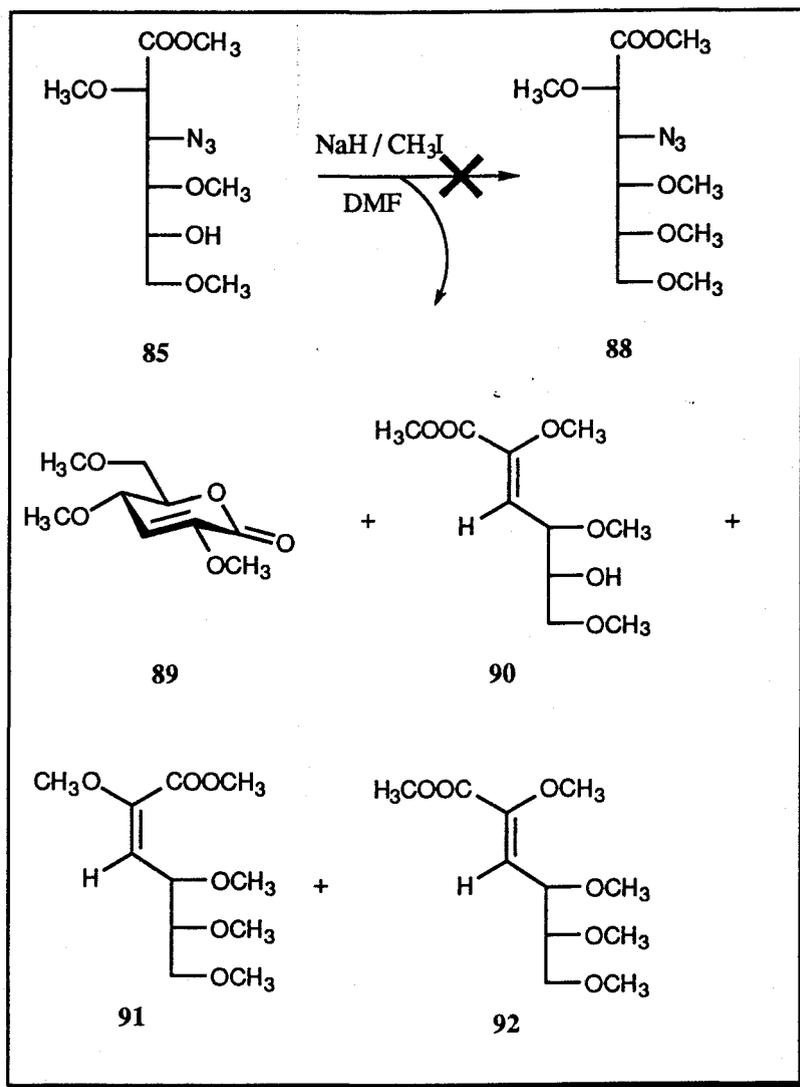
A una suspensión de la lactona 76 (0,034 g, 0,139 mmol) en tetracloruro de carbono (1 mL) se le adicionó bajo atmósfera de argón, ácido trifluoroacético (0,1  $\mu\text{L}$ , 1% mol) y tricloroacetimidato de bencilo (28  $\mu\text{L}$ , 0,153 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días no observándose ningún cambio sobre la lactona de partida que se recuperó inalterada.

**3.25.- INTENTOS DE PROTECCION DEL OH-5 DEL ESTER 85  
(A) con CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> / SILICAGEL**

A 200 mL de una disolución enfriada (-5 °C) de diazometano  $\approx$  0,7 M ( $\approx$  5,9 g,  $\approx$  140 mmol) en éter etílico se añadió una disolución del éster **85** (0,262 g, 0,945 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 mL) y silicagel (G Merck, Darmstadt) (0,076 g, 80 mg / mmol). La suspensión se agitó a -5 °C durante 6 días. Las ccf de la mezcla de reacción indicaron la no alteración del compuesto de partida.

La reacción se filtró y se evaporó a sequedad. Se adicionó de nuevo una disolución del diazometano y silicagel, esta vez sin disolver previamente el producto de partida en diclorometano. El resultado fue el mismo después de un periodo de tiempo similar: el éster de partida sin reaccionar (0,14 g) se recuperó mediante cromatografía en columna (gradiente acetato de etilo - hexano).

## (B) con NaH / MeI / DMF seca



Una disolución del éster **85** (0,1 g, 0,361 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (5 mL) se adicionó, en atmósfera de argón, sobre NaH al 60% (0,023 g 0,578 mmol) previamente lavado con pentano (3 x 15 mL) también en atmósfera

inerte y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A continuación, se añadió yoduro de metilo bajo las mismas condiciones (75  $\mu$ L, 1,19 mmol) y se agitó durante 6 horas más. Al cabo de este tiempo, las ccf (acetato de etilo - hexano, 2:3) del medio de reacción mostraron la presencia de cuatro nuevos productos que absorbían intensamente al ultravioleta, así como la desaparición del compuesto de partida. La reacción se dio por terminada, se diluyó con diclorometano (20 mL), se lavó con una disolución amortiguadora de ácido acético / acetato de sodio (2 x 10 mL) 0,5 M en cada componente y de pH 4,74 y agua (10 mL) y se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro). El disolvente se evaporó a presión reducida obteniéndose un residuo amarillento que pesó 0,17 g. La purificación se realizó mediante "flash chromatography" usando mezclas de acetato de etilo - hexano en proporciones comprendidas entre 1:5 a 2:3, con objeto de crear un gradiente de polaridad. Se aislaron los productos **92** (0,03 g, 33%) y **91** (0,025 g, 28%) con  $R_f$  superior al producto de partida y que absorbían intensamente al ultravioleta, y **90** (0,015 g, 18%) y **89** (0,015 g, 20%) con  $R_f$  inferior al producto de partida y que también absorbían intensamente al ultravioleta.

## COMPUESTO 89

## Análisis elemental

Aceite amarillo

 $C_9H_{14}O_5$  (MM = 202,08) $[\alpha]_D = +84,2^\circ$  (c 1,99, cloroformo) $R_f = 0,09$  (acetato de etilo - hexano, 2:3)

átomo	valor (%)	
	calculado	encontrado
C	53,44	53,30
H	6,98	6,73

 $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ , 200 MHz)

$\delta$ (ppm)	multiplicidad	integral	asignación
5,65	d	1H	H-3, $J_{3,4}$ 4,1 Hz
4,23	dd	1H	H-4, $J_{4,5}$ 6,05 Hz
4,45	dt	1H	H-5
3,64	dd	1H	H-6, $J_{5,6}$ 4,12 Hz, $J_{6,6'}$ 10,7 Hz
3,55	dd	1H	H-6', $J_{5,6'}$ 4,6 Hz
3,67	s	3H	$OCH_3$
3,41	s	3H	$OCH_3$
3,37	s	3H	$OCH_3$

**$^{13}\text{C}$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)**

$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s
159,474	C-1	79,2; 71,2	C-4 / C-5	56,620	OCH <sub>3</sub>
145,209	C-2	70,815	C-6	55,569	OCH <sub>3</sub>
107,207	C-3	59,441	OCH <sub>3</sub>		

**IR (película)**

$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Banda / s
3.073 D	=C-H
2.830 M	O-CH <sub>3</sub>
1.753 F	C=O lactona
1.655 M	C=C

## COMPUESTO 90

Aceite incoloro

 $C_{10}H_{18}O_6$  (MM =234,11) $R_f = 0,13$  (acetato de etilo - hexano, 2:3) $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ , 200 MHz)

$\delta$ (ppm)	multiplicidad	integral	asignación
6,10	d	1H	H-3, $J_{3,4}$ 9,4 Hz
4,24	dd	1H	H-4, $J_{4,5}$ 5,0 Hz
3,79	s	3H	COOCH <sub>3</sub>
3,69	s	3H	OCH <sub>3</sub>
3,36	s	3H	OCH <sub>3</sub>
3,29	s	3H	OCH <sub>3</sub>

**$^{13}\text{C}$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)**

$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s
163,289	C-1	75,7; 71,9	C-4 / C-5	59,132	OCH <sub>3</sub>
149,194	C-2	73,015	C-6	556,959	OCH <sub>3</sub>
123,203	C-3	60,078	OCH <sub>3</sub>	52,959	COOCH <sub>3</sub>

**IR (película)**

$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Banda / s
3.507 M	OH
3.080 D	=C-H
2.830 M	O-CH <sub>3</sub>
1.728 F	C=O lactona
1.651 M	C=C

## COMPUESTO 91

Aceite incoloro

 $C_{11}H_{20}O_6$  (MM =248,13) $R_f = 0,3$  (acetato de etilo - hexano, 2:3) $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ , 200 MHz)

$\delta$ (ppm)	multiplicidad	integral	asignación
5,08	d	1H	H-3, $J_{3,4}$ 9,0 Hz
4,78	dd	1H	H-4, $J_{4,5}$ 2,9 Hz
3,80	s	3H	COOCH <sub>3</sub>
3,62	s	3H	OCH <sub>3</sub>
3,49	s	3H	OCH <sub>3</sub>
3,31	s	3H	OCH <sub>3</sub>
3,29	s	3H	OCH <sub>3</sub>

 $^{13}C$ -RMN ( $CDCl_3$ , 50 MHz)

$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s
163,345	C-1	72,321	C-6	56,842	OCH <sub>3</sub>
148,083	C-2	59,037	OCH <sub>3</sub>	55,514	OCH <sub>3</sub>
109,519	C-3	58,689	OCH <sub>3</sub>	52,171	COOCH <sub>3</sub>
82,6; 75,3	C-4 / C-5				

## COMPUESTO 92

Aceite incoloro

 $C_{11}H_{20}O_6$  (MM =248,13) $R_f = 0,2$  (acetato de etilo - hexano, 2:3) $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ , 200 MHz)

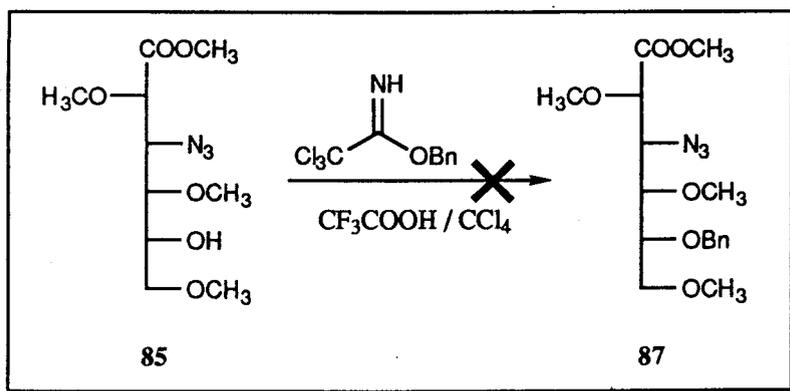
$\delta$ (ppm)	multiplicidad	integral	asignación
6,10	d	1H	H-3, $J_{3,4}$ 9,4 Hz
4,32	dd	1H	H-4, $J_{4,5}$ 3,7 Hz
3,77	s	3H	COOCH <sub>3</sub>
6,68	s	3H	OCH <sub>3</sub>
3,45	s	3H	OCH <sub>3</sub>
3,33	s	3H	OCH <sub>3</sub>
3,27	s	3H	OCH <sub>3</sub>

 $^{13}C$ -RMN ( $CDCl_3$ , 50 MHz)

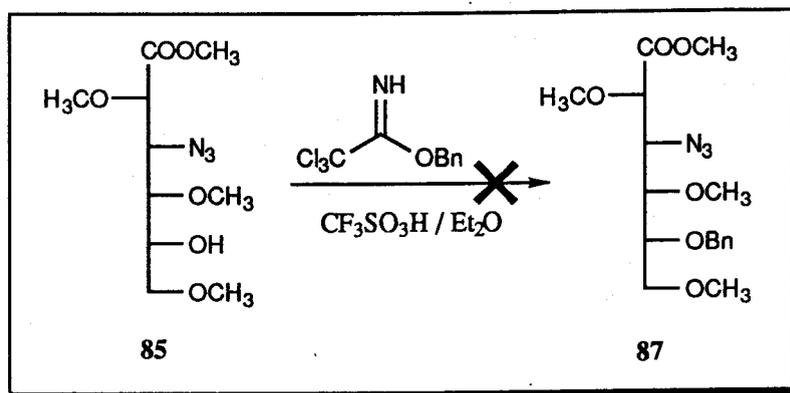
$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s
163,400	C-1	71,801	C-6	58,812	OCH <sub>3</sub>
148,668	C-2	60,019	OCH <sub>3</sub>	57,146	OCH <sub>3</sub>
123,831	C-3	59,151	OCH <sub>3</sub>	52,105	COOCH <sub>3</sub>
82,1; 75,2	C-4 / C-5				

IR (película)

$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Banda / s
3.144 D	=C-H
2.855 M	O-CH <sub>3</sub>
1.728 F	C=O lactona
1.657 D	C=C

(C) con tricloroacetimidato de bencilo /  $\text{CF}_3\text{COOH}$  /  $\text{CCl}_4$ 

A una suspensión del éster **85** (0,030 g, 0,108 mmol) en tetracloruro de carbono (0,2 mL) se le añadió tricloroacetimidato de bencilo (40  $\mu\text{L}$ , 0,216 mmol) y ácido trifluoroacético (0,83  $\mu\text{L}$ , 1% mol) en atmósfera de argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 días y al cabo de este tiempo, se comprobó mediante ccf (acetato de etilo - hexano, 2:3) que la sustancia de partida permanecía inalterada.

(D) con tricloroacetimidato de bencilo /  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$  /  $\text{Et}_2\text{O}$ 

A una disolución del éster **85** (47 mg, 0,17 mmol) en éter etílico (1 mL) se le añadió, bajo atmósfera inerte, tricloroacetimidato de bencilo (0,11 mL, 0,595 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (1,3  $\mu\text{L}$ , 1% mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 horas. Al cabo de este tiempo, se dio por terminada la reacción, se diluyó con éter etílico (10 mL), y se lavó con agua (2 x 3 mL). La fase etérea se secó ( $\text{MgSO}_4$  anhidro) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida, utilizando como eluyente acetato de etilo - hexano, 1:5, y después acetato de etilo - hexano, 1:4. El producto del título se aisló casi puro (0,025 g). Este resultado no fue reproducible cuando se intentó llevar a cabo la reacción a mayor escala.

Aceite incoloro

 $[\alpha]_D = -53,6$  (c 0,56, cloroformo) $C_{17}H_{25}N_3O_6$  (MM = 367,17) $R_f = 0,3$  (acetato de etilo - hexano, 1:4) $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ , 200 MHz)

$\delta$ (ppm)	multiplicidad	integral	asignación
7,31	m	5H	aromático
4,12	d	1H	H-2, $J_{2,3}$ 3,5 Hz
3,88	dt	1H	H-5, $J_{4,5}$ 2,1 Hz; $J_{5,6} = J_{5,6'} = 5,7$ Hz
3,78	s	3H	COOCH <sub>3</sub>
3,47	s	3H	OCH <sub>3</sub>
3,44	s	3H	OCH <sub>3</sub>
3,34	s	3H	OCH <sub>3</sub>

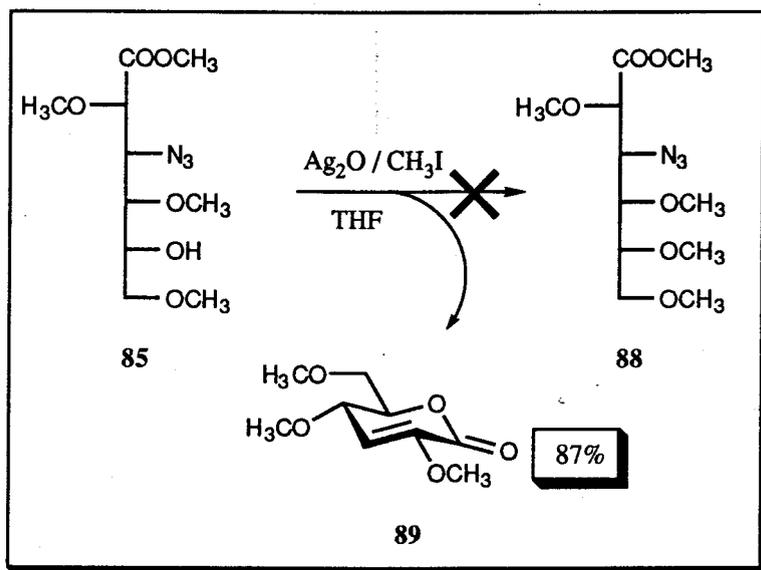
 $^{13}C$ -RMN ( $CDCl_3$ , 50 MHz)

$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s
171,078	C-1	79,956; 78,876; 78,053	C-2 / C-4 / C-5
138,245	aromático	72,576; 71,713	C-6 / CH <sub>2</sub> Ph
128,295	aromático	62,888	COOCH <sub>3</sub>
128,021	aromático	59,665; 59,072	3 OCH <sub>3</sub>
127,569	aromático	52,116	C-3

IR (película)

$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Banda / s
2.830 M	O-CH <sub>3</sub>
2.112 mF	N <sub>3</sub>
1.755 F	C=O éster
738, 698	aromático

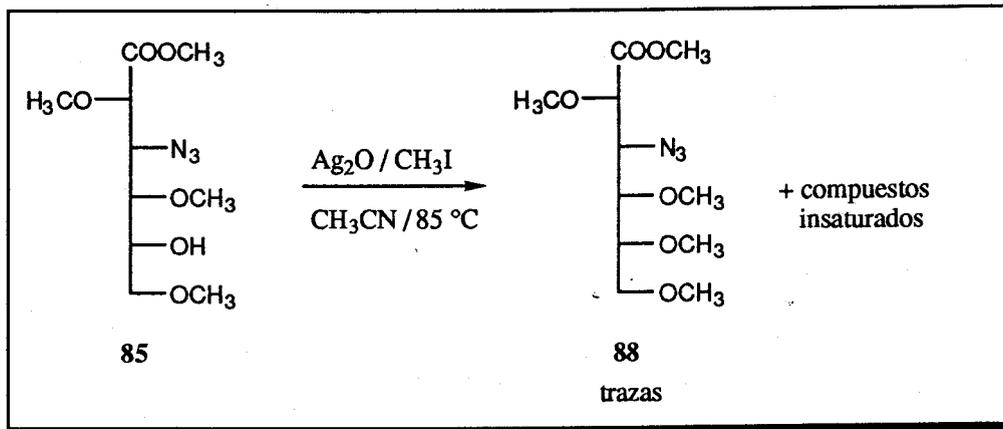
También se utilizó una mezcla de ciclohexano y diclorometano como disolventes, aunque no se obtuvieron resultados satisfactorios..

**(E) con Ag<sub>2</sub>O / MeI / THF**

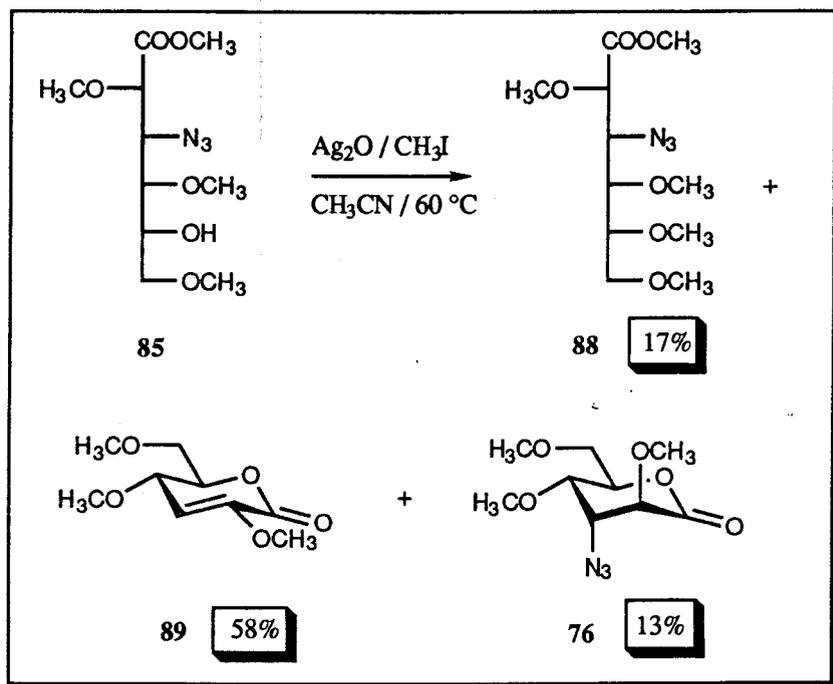
A una disolución del éster **85** (0,083 g, 0,3 mmol) en tetrahidrofurano seco (1 mL) se adicionó óxido de plata (0,076 g, 0,33 mmol) y yoduro de metilo (0,375 mL, 6 mmol) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón. La suspensión resultante se agitó durante 5 horas. Al cabo de este tiempo, se comprobó (ccf, acetato de etilo - hexano, 2:3) que se había formado un producto mayoritario ( $R_f = 0,09$  que se aisló e identificó como la lactona insaturada **89** (0,052 g, 87%).

(F) con  $\text{Ag}_2\text{O}$  / MeI /  $\text{CH}_3\text{CN}$ 

## Ensayo A:

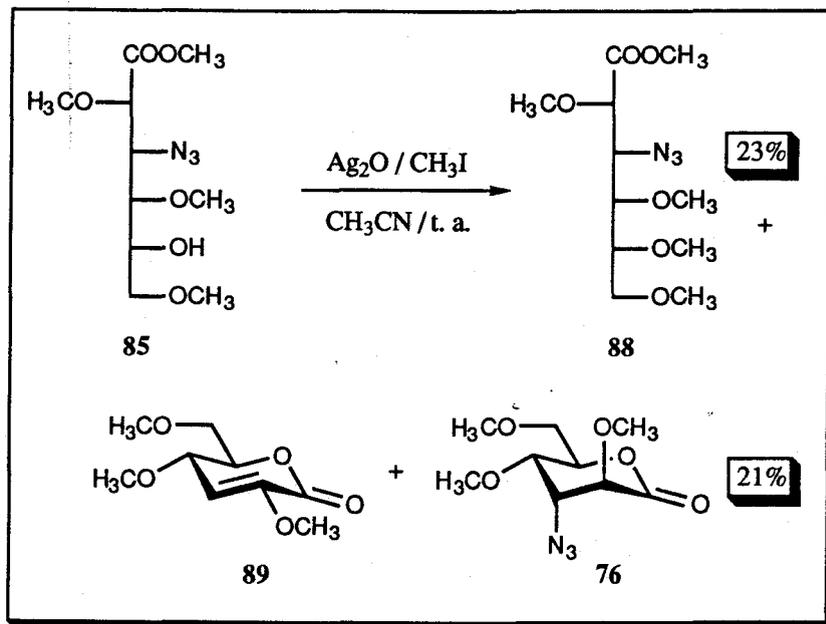


A una disolución del compuesto de partida **85** (0,03 g, 0,108 mmol) en acetonitrilo seco (0,5 mL) se le adicionó óxido de plata (0,119 g, 0,216 mmol) y yoduro de metilo (0,3 mL, 1,87 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 5 horas. Al cabo de este tiempo, se observó (ccf, acetato de etilo - hexano, 1:1) la desaparición de la sustancia de partida y la aparición de una mezcla compleja de productos, con lo cual, se dio por terminada la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo y se filtró a través de celita. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó mediante la técnica "flash chromatography" (acetato de etilo - hexano, 1:5; después, acetato de etilo - hexano, 1:3). Se aisló casi pura una sustancia (trazas) que presentaba un  $R_f$  ligeramente mayor al del compuesto de partida y que no absorbía al ultravioleta. Estas características hicieron pensar en el éster permetilado buscado. Su espectro de IR mostró la banda característica de vibración de tensión del grupo azido a  $2.110\text{ cm}^{-1}$ , así como la banda de vibración de tensión del grupo carbonilo de éster a  $1.755\text{ cm}^{-1}$ .

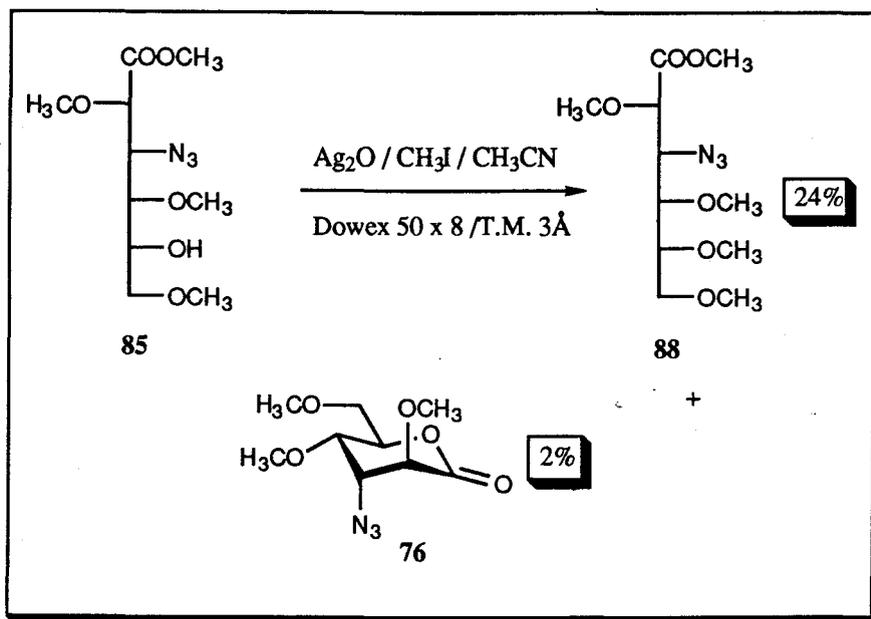
**Ensayo B:**

La diferencia de este *Ensayo* con respecto al *Ensayo A* consistió en utilizar el doble de las cantidades de los reactivos y disolvente y calentar a 60 °C durante 60 horas. También se observó la formación de una mezcla compleja de productos, entre los cuales se identificaron la lactona insaturada **89** (0,025 g, 58%) como producto mayoritario, la lactona **76** (0,007 g, 13%) y el éster permetilado **88** (0,011 g, 17%).

## Ensayo C:



El éster **85** (0,115 g, 0,415 mmol) se disolvió en acetonitrilo seco (1 mL) y a esta disolución se adicionó óxido de plata (0,192 g, 0,830 mmol) y yoduro de metilo (1,3 mL, 20,75 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 días, observándose mediante ccf (acetato de etilo - hexano, 1:1) la presencia de producto de partida **85** así como la formación de la lactona insaturada **89** y los compuestos **76** y **88**. La mezcla se procesó y purificó como se ha indicado para los *Ensayos A* y *B*, pudiendo aislarse el éster permetilado **88** (0,028 g, 23%) y la lactona **76** (0,021 g, 21%).

**Ensayo D:**

A una disolución del éster **85** (0,4 g, 1,443 mmol) en acetonitrilo seco (7,5 mL) se le adicionó resina ácida (Dowex 50 x 8, 0,289 g, 1,443 meq de  $\text{H}^+$ ), tamiz molecular 3Å (0,390 g), óxido de plata (0,335 g, 1,443 mmol) y yoduro de metilo (1,8 mL, 28,86 mmol) y se calentó a 80 °C, bajo atmósfera de argón, mientras se mantenía una agitación vigorosa. Se continuó adicionando cada 2 horas la misma cantidad de óxido de plata arriba reseñada y la quinta parte de la cantidad inicial de yoduro de metilo durante 10 horas. Al cabo de este tiempo, se diluyó con acetonitrilo seco (5 mL) y se mantuvo la agitación a 30 °C durante la noche. Las ccf del medio de reacción mostraron que la reacción había progresado hacia la formación de nuevos productos aunque también se observó la presencia de compuesto de partida sin reaccionar. La reacción se dio por terminada, se añadió cloruro de amonio (0,27 g, 5,05 mmol) y se diluyó con acetonitrilo (50 mL). Se filtró sobre celita y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo

obtenido se purificó mediante cromatografía en columna rápida, como se ha indicado en los *Ensayos* anteriores A-D. Se aislaron los siguientes compuestos: el éster permetilado **88** (0,1 g, 24%), la lactona **76** (0,008 g, 2%) y parte del éster de partida sin reaccionar (0,018 g, 5%).

### Características físicas y datos espectrales del éster metílico **88**

#### Análisis elemental

Aceite incoloro

$C_{11}H_{21}N_3O_6$  (MM = 291,30)

$[\alpha]_D = -33.3^\circ$  (c 1,2, diclorometano)

$R_f = 0,5$  (acetato de etilo-hexano, 1:1)

átomo	valor (%)	
	calculado	encontrado
C	45,36	45,30
H	7,27	7,01
N	14,42	14,04

#### $^1H$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)

$\delta$ (ppm)	multiplicidad	integral	asignación
3,77	s	3H	COOCH <sub>3</sub>
3,47	s	3H	OCH <sub>3</sub>
3,44	s	3H	OCH <sub>3</sub>
3,42	s	3H	OCH <sub>3</sub>
3,34	s	3H	OCH <sub>3</sub>
4,09	d	1H	H-2, $J_{2,3}$ 3,6 Hz
3,73	dd	1H	H-3, $J_{3,4}$ 9,2 Hz
3,66 - 3,40	m	4H	H-4, H-5, H-6, H-6'

**$^{13}\text{C}$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)**

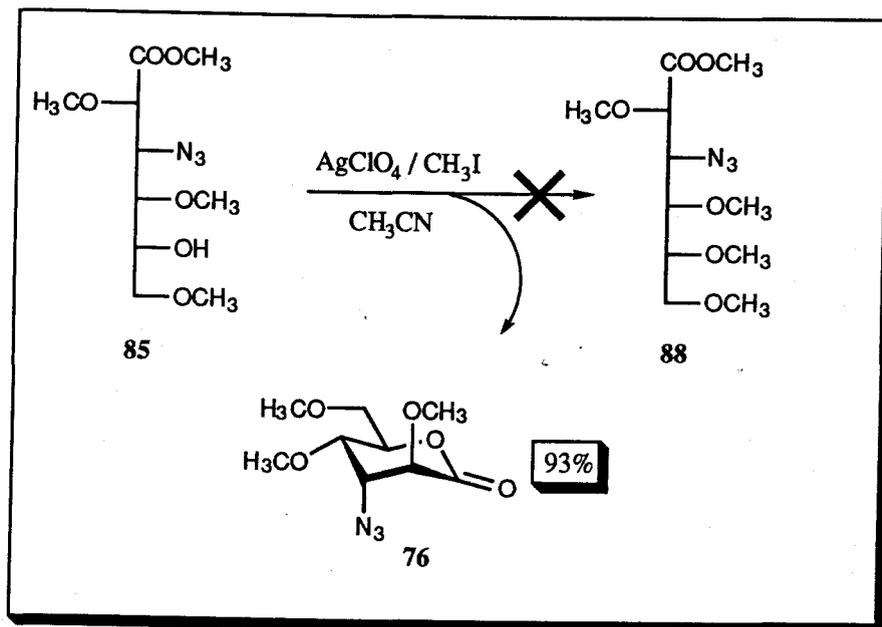
$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s
171,03	C-1	62,79	C-3
80,46; 80,00; 78,21	C-2; C-4; C-5	59,62; 59,09; 58,46	4 OCH <sub>3</sub>
71,28	C-6	52,12	COOCH <sub>3</sub>

**IR (película)**

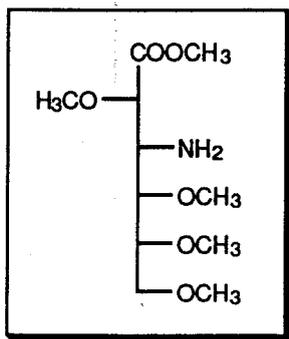
$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Banda / s
2.834 M	OCH <sub>3</sub>
2.112 mF	N <sub>3</sub>
1.755 F	C=O éster

**E. Masas: Ionización Química**

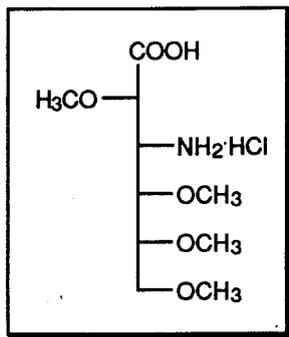
m / z	asignación
247	(M + H - COOCH <sub>3</sub> ) <sup>+</sup>
232	(M - COOCH <sub>3</sub> ) <sup>+</sup>
101	pico base (C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> O <sub>2</sub> ) <sup>+</sup>

(G) con  $\text{AgClO}_4 / \text{MeI} / \text{CH}_3\text{CN}$ 

A una disolución del éster de partida 85 (0,062 g, 0,224 mmol) en acetonitrilo seco (1 mL) se le añadió perclorato de plata (0,051 g, 0,246 mmol) y yoduro de metilo (0,7 mL, 11,2 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se observó por ccf (acetato de etilo - hexano, 1:1) la desaparición del producto de partida y la formación de un único producto, que se identificó como la lactona 76 (0,051 g, 93%).

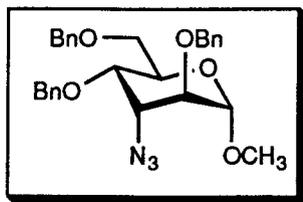
**3.26.- 3-Amino-3-desoxi-2,4,5,6-tetra-O-metil-D-altronato de metilo**  
**(94)**

El azido derivado **88** (0,025 g, 0,086 mmol) se disolvió en metanol (1 mL) y a esta disolución se añadió Pd/C al 10% (0,003 g). La suspensión se agitó en atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica y a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla de reacción se diluyó con metanol y se filtró sobre un filtro de celita. El filtrado se llevó a sequedad a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna rápida (acetato de etilo), obteniéndose el compuesto del título (0,022 g, 97%).

**3.27.- Clorhidrato del ácido 3-Amino-3-desoxi-2,4,5,6-tetra-*O*-metil-D-altrónico (5)**

Una disolución del éster metílico **94** (0,011 g, 0,041 mmol) en HCl 4 M (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. Al cabo de este tiempo, se observó (ccf, acetato de etilo) la desaparición del producto de partida. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, obteniéndose puro del clorhidrato del aminoácido **5** (0,012 g, 93%).

Los datos espectroscópicos y las propiedades físicas del compuesto obtenido coincidieron con los de la sustancia aislada en el *Apartado 3.19*.

**3.28.- Metil 3-azido-3-desoxi-2,4,6-tri-*O*-bencil- $\alpha$ -D-altropiranosido (70)**

Una disolución del metil 3-azido-3-desoxi- $\alpha$ -D-altropiranosido **69** (0,134 g, 0,612 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (7 mL) se añadió bajo atmósfera de argón sobre NaH del 60% (0,122 g, 3,048 mmol) previamente lavado con pentano (3 x 20 mL), mientras se enfriaba exteriormente con un baño de hielo. Se continuó la agitación a 0 °C durante 1 hora. Transcurrido este tiempo, se adicionó bromuro de bencilo (0,245 mL, 2,056 mmol) y se agitó dejando que alcanzara la temperatura ambiente durante la noche. Al día siguiente, la reacción había finalizado (ccf, éter etílico - hexano, 1:2). Se añadió metanol (2,5 mL) gota a gota y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió sobre una mezcla agitada de cloroformo (50 mL) y una disolución saturada de bicarbonato de sodio (25 mL). La fase orgánica se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio (25 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub> anhidro) y se evaporó el disolvente a presión reducida, obteniéndose un residuo amarillento ( $\approx$  0,3 g). Se purificó mediante "flash chromatography" (eluyente: éter etílico - hexano, 1:2) y se obtuvo el compuesto tri-*O*-bencilado **70** (0,277 g, 92%) como un aceite ligeramente coloreado.

## Análisis elemental

Aceite ligeramente coloreado

 $C_{28}H_{31}N_3O_5$  (MM = 489.23) $[\alpha]_D = +52^\circ$  (c 1.31, diclorometano) $R_f = 0,3$  (éter etílico - hexano, 1:2)

átomo	valor (%)	
	calculado	encontrado
C	68.69	68.29
H	6.38	6.28
N	8.58	8.35

 $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ , 200 MHz)

$\delta$ (ppm)	multiplicidad	integral	asignación
4,69	d	1H	H-1, $J_{1,2}$ 1,9 Hz
3,63	dd	1H	H-2, $J_{2,3}$ 4,7 Hz
3,83	ddd	1H	H-3, $J_{3,4}$ 3,4 Hz; $J_{1,3}$ 0,6 Hz
7,35 a 7,25	m	15H	aromáticos
3,38	s	3H	$OCH_3$

 $^{13}C$ -RMN ( $CDCl_3$ , 50 MHz)

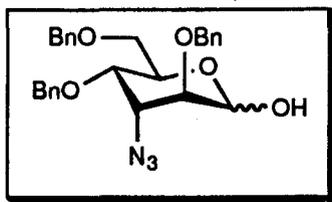
$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s
99.891	C-1	73.354	$OCH_2Ph$	128,335	aromáticos
77.646	C-2	72.434	$OCH_2Ph$	128,281	aromáticos
59.077	C-3	72.243	$OCH_2Ph$	128,196	aromáticos
72.651	C-4	137,988	aromáticos	128,085	aromáticos
67.916	C-5	137,479	aromáticos	127,825	aromáticos
69.065	C-6	137,312	aromáticos	127,641	aromáticos
55.341	$OCH_3$				

## IR (película)

$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Banda / s
3.030 D	ar C-H
2.100 mF	N <sub>3</sub>
747, 701 F	aromáticos

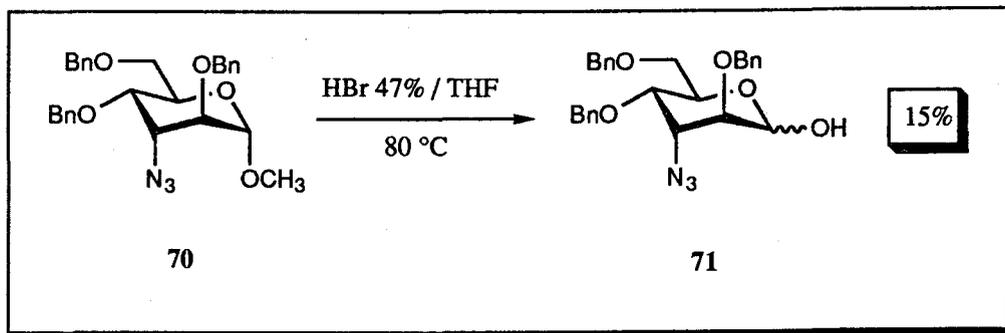
## E. Masas: Ionización Química

m/z	asignación
462	(M + H - N <sub>2</sub> ) <sup>+</sup>
430	(M - N <sub>2</sub> - OCH <sub>3</sub> ) <sup>+</sup>
91	Pico base (Ph-CH <sub>2</sub> ) <sup>+</sup>

3.29.- 3-Azido-3-desoxi-2,4,6-tri-*O*-bencil- $\alpha,\beta$ -D-altropiranososa (71)

El producto del título se obtuvo por hidrólisis del glicósido **70** con rendimientos que oscilaron del 12-75%, según las condiciones de reacción empleadas. Estos resultados se exponen a continuación:

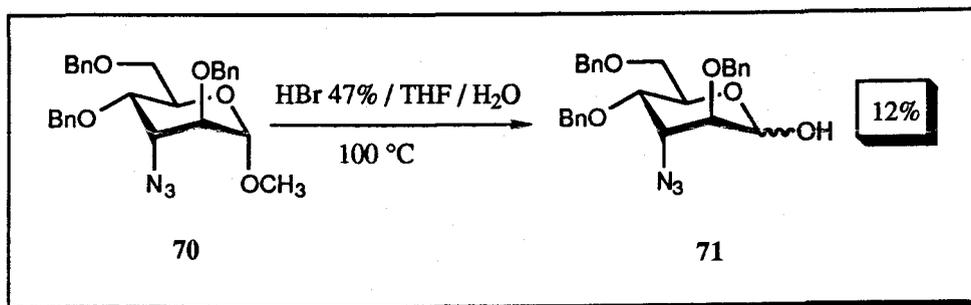
## METODO A:



Se disolvió el metil glicósido de partida **70** (0,089 g, 0,182 mmol) en tetrahidrofurano seco (1 mL) y se añadió ácido bromhídrico del 47% (1 mL). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 45 minutos. Pasado este tiempo, se observó (ccf, éter etílico - hexano, 1:1) que el producto de partida había desaparecido y se habían formado varios productos. Se aisló el producto mayoritario. Se diluyó con tetrahidrofurano (2 mL), se neutralizó con carbonato

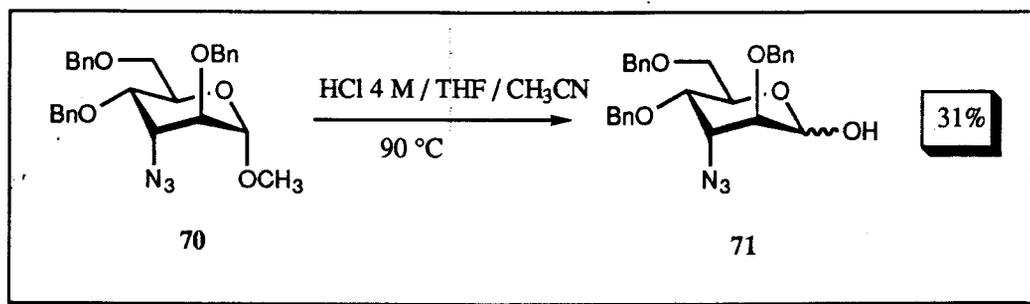
básico de plomo, se filtró y se evaporó a sequedad, quedando un residuo semisólido que se extrajo con cloroformo, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro) se filtró y se llevó a sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante "flash chromatography", utilizando mezclas de éter etílico - hexano (1:1 a 3:1). El producto del título se aisló como un aceite incoloro (0,013 g, 15%).

## METODO B:



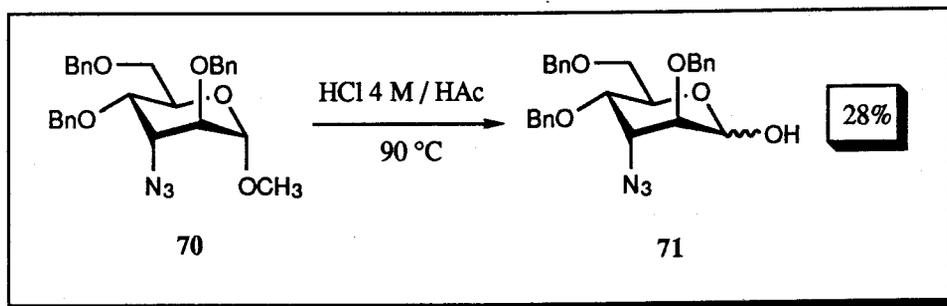
El glicósido de partida **70** (0,136 g, 0,278 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano seco (2 mL) y se añadió agua (2 mL) y ácido bromhídrico del 47% (0,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a  $100\text{ }^\circ C$  durante 24 horas. Se neutralizó con carbonato básico de plomo, se filtró y el filtrado se llevó a sequedad. El residuo se diluyó con cloroformo ( $\approx 25$  mL) y se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (3 x 10 mL). La fase clorofórmica se secó ( $MgSO_4$  anhidro) y se concentró a sequedad, obteniéndose un aceite coloreado (0,135 g). La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna rápida (éter etílico - hexano, 2:1) y se obtuvo la sustancia **71** (0,016 g, 12%) como un aceite incoloro.

## METODO C: .

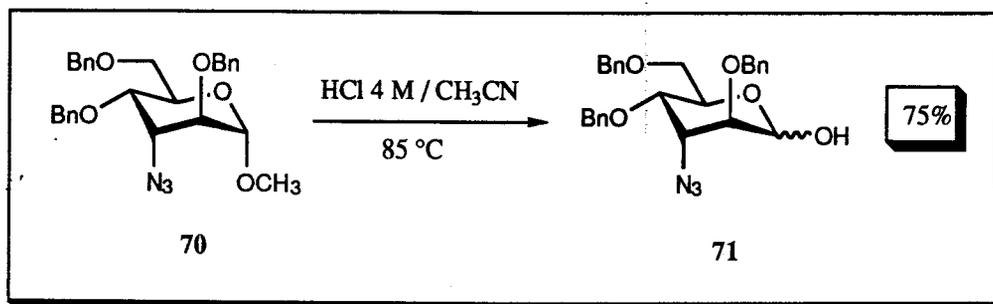


A una disolución del compuesto de partida **70** (0,1 g, 0,204 mmol) en tetrahidrofurano - acetonitrilo, 1:2 (3 mL) se le añadió ácido clorhídrico 4M (2 mL) y se agitó durante 10 horas a  $90\ ^\circ C$ . Al cabo de este tiempo, se observó la formación de un sólido blanco (0,075 g) (probablemente acetamida) que se eliminó mediante filtración. Se neutralizó con bicarbonato de sodio sólido, se filtró sobre celita y se lavó el precipitado con acetonitrilo. El filtrado se evaporó a sequedad (0,1 g) y se purificó como en el *Método B*, obteniéndose el compuesto deseado (0,03 g, 31%).

## METODO D:



Una disolución del glicósido **70** (0,05 g, 0,102 mmol) en ácido clorhídrico 4M - ácido acético, 1:1 (1 mL) se calentó a 90 °C durante 4 horas. Al cabo de este tiempo, se observó (ccf, éter etílico - hexano, 1:1) la desaparición del producto de partida. Se concentró a sequedad y se purificó como en los casos anteriores, obteniéndose el compuesto **71** puro (0,014 g, 28%).

**METODO E: .**

A una disolución del glicósido **70** (2,17 g, 4,438 mmol) en acetonitrilo (48 mL) se añadió ácido clorhídrico 4 M (30 mL) y la mezcla se calentó a 85 °C durante 4 días. Transcurrido este tiempo, (ccf, éter etílico - hexano, 1:1), la fase orgánica se separó y se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (3 x 15 mL). A las fases acuosas reunidas se añadió bicarbonato de potasio sólido y se extrajo con cloroformo (3 x 75 mL). Las fases orgánicas se reunieron, se secaron (MgSO<sub>4</sub> anhidro) y se llevaron a sequedad. El residuo resultante se purificó como se indicó en los métodos anteriores, recuperándose parte del producto de partida sin reaccionar (0,18 g, 8%) y el producto final deseado (1,454 g, 75%).

## Análisis elemental

Aceite incoloro

 $C_{27}H_{29}N_3O_5$  (MM = 475,54)[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +14° (c 1,4, diclorometano)R<sub>f</sub> = 0,26 (éter etílico-hexano, 1:1)

átomo	valor (%)	
	calculado	encontrado
C	68,19	67,82
H	6,15	6,26
N	8,84	8,68

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)

$\delta$ (ppm)	multiplicidad	integral	asignación
7,20-7,45	m	15H	Ph
5,40	d	1H	H-1 $\alpha$ , $J_{1,2}$ 1,5 Hz
5,10	d	1H	H-1 $\beta$ , $J_{1,2}$ 9,1 Hz

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)

$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s
99,523	C-1	73,188	OCH <sub>2</sub> Ph
59,788	C-3	72,454	OCH <sub>2</sub> Ph
68,965	C-6	137,992 - 137,281	aromáticos
78,155; 72,656; 67,584	C-2 / C-4 / C-5	128,675 - 127,608	aromáticos
73,543	OCH <sub>2</sub> Ph		

## IR (película)

$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Banda / s
3.425 M	OH
3.030 M	aromático (C-H)
2.110 mF	N <sub>3</sub>
742 M	aromáticos
699 M	aromáticos

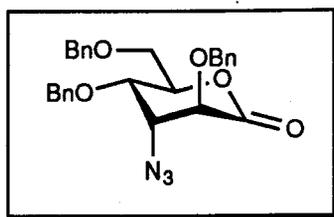
## E. Masas: Ionización Química

m / z	asignación
340	(M-OCH <sub>2</sub> Ph-N <sub>2</sub> ) <sup>+</sup>
91	(C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> ) <sup>+</sup> pico base
181	(C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> ) <sup>+</sup>

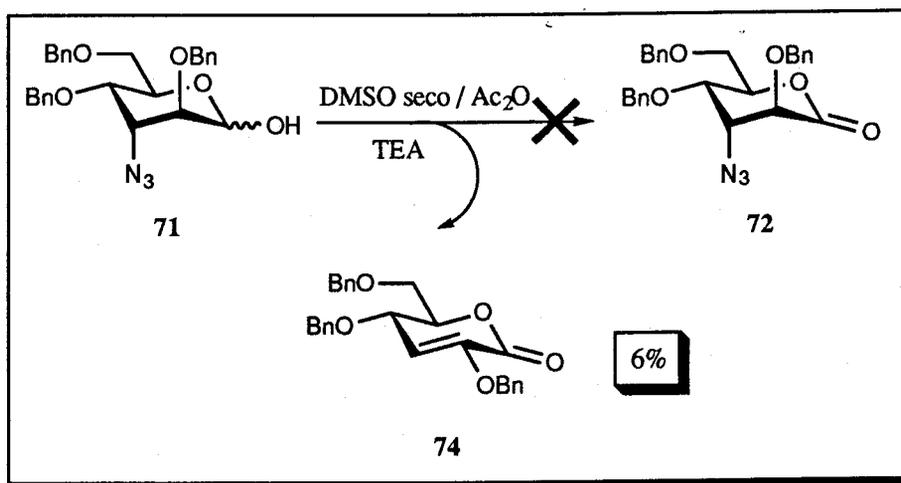
Los intentos de hidrólisis del acetal del metil altropiranosido **70** fueron infructuosos en muchos casos debido a la propia insolubilidad del producto de partida en los medios de reacción empleados.

Los resultados fueron negativos en los siguientes casos:

- A): THF - HCl 4 M, 1:1; 90 °C
- B): THF - HBr 47%, 1:1; 60-120 °C
- C): H<sub>2</sub>O - THF - HBr 47%, 5:5:1; t.a. a 50 °C
- D): H<sub>2</sub>O - CF<sub>3</sub>COOH, 1:2; t.a.
- E): H<sub>2</sub>O - CF<sub>3</sub>COOH, 1:2; reflujo

3.30.- 3-Azido-3-desoxi-2,4,6-tri-*O*-bencil-D-altrono-1,5-lactona (72)

## Ensayo A:



Una disolución de 71 (0,12 g, 0,254 mmol) en una mezcla de dimetilsulfóxido seco y anhídrido acético 1:1 (4 mL) se agitó durante 2 días a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. Se observó mediante ccf (éter etílico - hexano, 1:1) la aparición de un producto de  $R_f = 0,35$  superior al del producto de partida ( $R_f = 0,26$ , eluyente éter etílico - hexano, 1:1) y la desaparición de éste. La mezcla de reacción se añadió sobre una mezcla de agua - hielo ( $\approx 15$  mL) que contenía 1 mL de trietilamina. Se extrajo con éter etílico (3 x 20 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro) y se evaporó a sequedad bajo presión

reducida. El análisis cromatográfico (ccf, éter etílico = hexano, 1:1) del residuo obtenido mostró que el producto de  $R_f = 0,35$  había desaparecido y un nuevo producto de  $R_f = 0,25$  se había formado. El residuo se purificó mediante columna rápida de cromatografía tratando el gel de sílice previamente con una disolución al 1% de trietilamina en hexano. Se utilizó como eluyente acetato de etilo - hexano, 1:5. El producto de  $R_f = 0,25$  se caracterizó como la lactona  $\alpha,\beta$  insaturada **74** (0,007 g, 6%) según se dedujo del estudio de sus datos espectroscópicos.

Aceite incoloro

$C_{27}H_{26}O_5$  (MM = 430,18)

$R_f = 0,25$  (éter etílico - hexano, 1:1)

**$^1H$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)**

$\delta$ (ppm)	multiplicidad	integral	asignación
7,34-7,24	m	15H	Ph
5,34	d	1H	H-3, $J_{3,4}$ 4,1 Hz
4,89	d	1H	CH <sub>2</sub> Ph, $J$ 12,1 Hz
4,86	d	1H	CH <sub>2</sub> Ph, $J$ 12,1 Hz
4,58-4,46	m	6H	H-4, H-5, 2 CH <sub>2</sub> Ph
3,73	m	1H	H-6, $J_{5,6}$ 3,9 Hz, $J_{6,6'}$ 10,7 Hz
3,65	m	1H	H-6', $J_{5,6'}$ 4,7 Hz,

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)**

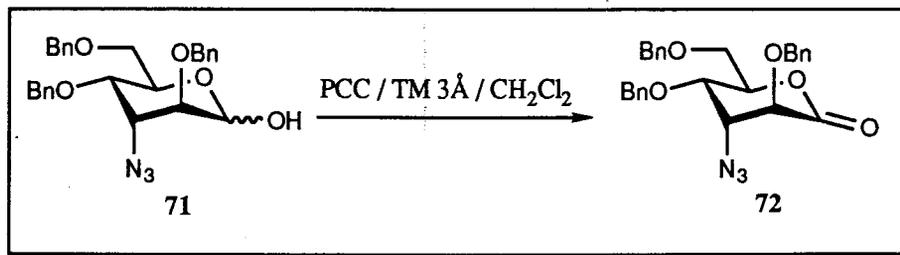
δ (ppm)	Carbono / s	δ (ppm)	Carbono / s	δ (ppm)	Carbono / s
159,37	C-1	128,47	aromático	127,34	aromático
144,02	C-2	128,44	aromático	110,16	C-3
137,41	aromático	128,41	aromático	79,74; 69,34	C-4 / C-5
137,26	aromático	128,21	aromático	73,54	C-6
135,17	aromático	128,05	aromático	71,11	CH <sub>2</sub> Ph
128,60	aromático	127,87	aromático	70,33	CH <sub>2</sub> Ph
128,54	aromático	127,83	aromático	38,28	CH <sub>2</sub> Ph
128,50	aromático	127,68	aromático		

**IR (película)**

ν (cm <sup>-1</sup> )	Banda / s
3.030 D	=C-H y C-H ar
1.744 F	C=O lactona
1.640 M	C=C
736 / 690 M	aromático

**E. Masas: Ionización Química**

m / z	asignación
339	(M-C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> ) <sup>+</sup>
91	Pico base (Ph-CH <sub>2</sub> ) <sup>+</sup>
181	(C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> ) <sup>+</sup>

**ENSAYO B:**

A una disolución de **71** (0,16 g, 0,337 mmol) en diclorometano seco (12 mL) se le añadió tamiz molecular 3Å (0,152 g) y clorocromato de piridinio (PCC) (0,361 g, 1,685 mmol), agitándose a temperatura ambiente, en ausencia de luz y bajo atmósfera inerte durante 2 días. Al cabo de este tiempo, se observó (ccf, éter etílico - hexano, 1:1) la formación de un producto mayoritario de  $R_f = 0,35$  y la presencia de parte del producto de partida ( $R_f = 0,26$ ) sin reaccionar.

La mezcla de reacción se filtró sobre una mezcla de gel de sílice -  $\text{CaSO}_4$ , 9:1 y se eluyó con éter etílico. El filtrado se evaporó a sequedad, obteniéndose un residuo incoloro (0,14 g) que se purificó mediante cromatografía en columna rápida. El eluyente empleado fue éter etílico - hexano, 2:3 y la fase estacionaria fue una mezcla de gel de sílice -  $\text{CaSO}_4$ , 9:1 (silicagel G, Merck Darmstadt) obteniéndose la lactona **72** (0,09 g, 56%) como un aceite incoloro y puro.

## Análisis elemental

Aceite incoloro

 $C_{27}H_{27}N_3O_5$  (MM = 473,20) $[\alpha]_D = -44^\circ$  (c 0,68, diclorometano) $R_f = 0,35$  (éter etílico - hexano, 1:1)

átomo	valor (%)	
	calculado	encontrado
C	68,49	68,27
H	5,75	5,76
N	8,87	8,61

 $^1H$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)

$\delta$ (ppm)	multiplicidad	integral	asignación
7,6-7,25	m	15H	Ph
4,36	d	1H	H-2, $J_{2,3}$ 8,7 Hz
4,20	dd	1H	H-3, $J_{3,4}$ 3,2 Hz
4,15	dd	1H	H-4, $J_{4,5}$ 4,1 Hz
$\approx$ 4,6	m	1H	H-5
3,69	dd	1H	H-6, $J_{5,6}$ 4,1 Hz, $J_{6,6'}$ 10,9 Hz
3,65	dd	1H	H-6'', $J_{5,6'}$ 3,1 Hz,
5,12	d	1H	$CH_2Ph$ , $J$ 11 Hz
4,74	d	1H	$CH_2Ph$ , $J$ 11 Hz
4,72	d	1H	$CH_2Ph$ , $J$ 11,6 Hz
4,66	d	1H	$CH_2Ph$ , $J$ 11,6 Hz
4,60	d	1H	$CH_2Ph$ , $J$ 12 Hz
4,52	d	1H	$CH_2Ph$ , $J$ 12 Hz

**$^{13}\text{C}$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)**

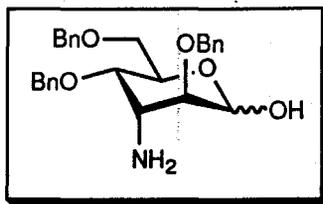
$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s
168,368	C-1	127,829	aromático	73,538	$\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$
136,696	aromático	127,594	aromático	72,901	$\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$
128,446	aromático	78,155	C-5	68,663	C-6
128,307	aromático	74,457	C-2	60,012	C-3
128,114	aromático	73,863	C-4		
127,951	aromático	73,863	$\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$		

**IR (película)**

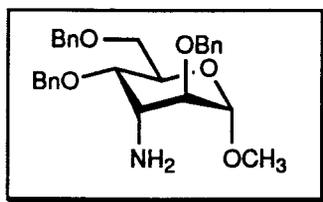
$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Banda / s
3.031 D	ar C-H
2.110 mF	N <sub>3</sub>
1.748 mF	C=O lactona
742 / 699 F	aromáticos

**E. Masas: ionización química**

m / z	asignación
91	(Ph-CH <sub>2</sub> ) <sup>+</sup> Pico base
181	(C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> ) <sup>+</sup>

3.31.- 3-Amino-3-desoxi-2,4,6-tri-*O*-bencil- $\alpha,\beta$ -D-altropiranososa (77)

A una disolución del azido derivado 71 (1,422 g, 2,992 mmol) en metanol (15 mL) se le añadió Pd/C al 10% (0,142 g) y la suspensión se agitó durante 3,5 horas a temperatura ambiente, bajo atmósfera de hidrógeno, a presión atmosférica. Al cabo de este tiempo, se observó por ccf que el producto de partida se había consumido. Se diluyó la mezcla de reacción con metanol y se filtró sobre un lecho de celita. El filtrado se concentró a sequedad a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante "flash chromatography" (diclorometano - metanol, 30:1), obteniéndose el compuesto del título 77 (0,88 g, 65%) como un aceite incoloro.

**3.32.- Metil 3-amino-3-desoxi-2,4,6-tri-*O*-bencil- $\alpha$ -D-altropiranosido****(79)**

A una disolución del azido derivado **70** (0,455 g, 0,930 mmol) en metanol (10 mL) se le añadió Pd/C al 10% (0,045 g) y la mezcla se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente, en atmósfera de hidrógeno, a presión atmosférica. Se observó por ccf que el producto de partida se había consumido después de este tiempo. Se diluyó la mezcla de reacción con metanol y se filtró sobre un lecho de celita. El filtrado se evaporó y el residuo obtenido se purificó mediante "flash chromatography" (acetato de etilo), obteniéndose el compuesto del título **79** (0,423 g, 98%) como un aceite incoloro.

**Análisis elemental**

Aceite incoloro

C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>5</sub> (MM = 463,24)[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = 58,1° (c, 1,86, diclorometano)R<sub>f</sub> = 0,15 (acetato de etilo)

= 0 (éter etílico - hexano, 1:1)

átomo	valor (%)	
	calculado	encontrado
C	72,55	72,53
H	7,17	7,11
N	3,02	2,54

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)

$\delta$ (ppm)	multiplicidad	integral	asignación
7,4-7,2	m	15H	aromáticos
3,39	s	3H	$\text{OCH}_3$
4,72	d	1H	H-1, $J_{1,2}$ 1,8 Hz
3,62	dd	1H	H-2, $J_{2,3}$ 3,8 Hz
3,37	t	1H	H-3, $J_{3,4}$ 3,8 Hz,
3,82	dd	1H	H-4, $J_{4,5}$ 9,5 Hz
3,97	ddd	1H	H-5, $J_{5,6}$ 2,4 Hz, $J_{5,6'}$ 5,3 Hz
3,77	dd	1H	H-6, $J_{6,6'}$ 10,7 Hz
3,73	dd	1H	H-6', $J_{6,6'}$ 10,7 Hz
4,6	d	1H	$\text{CH}_2\text{Ph}$ , $J$ 12,1 Hz
4,56	d	1H	$\text{CH}_2\text{Ph}$ , $J$ 12,1 Hz
4,62	d	1H	$\text{CH}_2\text{Ph}$ , $J$ 12,1 Hz
4,58	d	1H	$\text{CH}_2\text{Ph}$ , $J$ 12,1 Hz
4,52	d	1H	$\text{CH}_2\text{Ph}$ , $J$ 11,4 Hz
4,43	d	1H	$\text{CH}_2\text{Ph}$ , $J$ 11,4 Hz

**$^{13}\text{C}$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)**

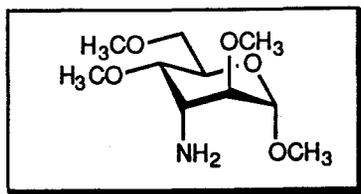
$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s
100,26	C-1	138,05	aromático	127,65	aromático
77,63	C-2	137,93	aromático	127,46	aromático
49,30	C-3	128,37	aromático	73,45	$\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$
73,08	C-4	128,26	aromático	72,06	$\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$
66,69	C-5	127,84	aromático	71,43	$\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$
69,79	C-6	127,77	aromático	55,21	OCH <sub>3</sub>
138,33	aromático	127,67	aromático		

**IR (película)**

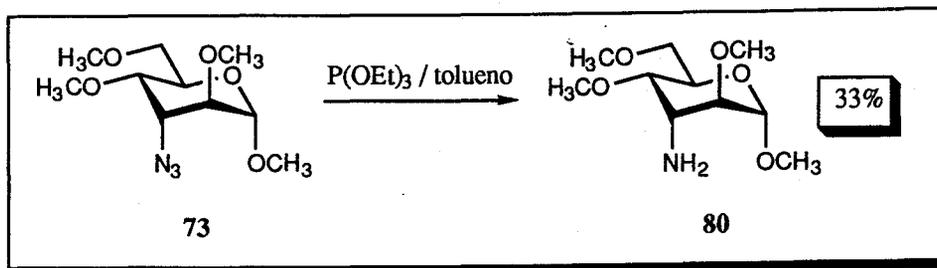
$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Banda / s
3.382 F	NH <sub>2</sub>
2.923 M	ar C-H
1.606 D	NH <sub>2</sub>
746 M	aromáticos
701 M	aromáticos

**E. Masas: Ionización Química**

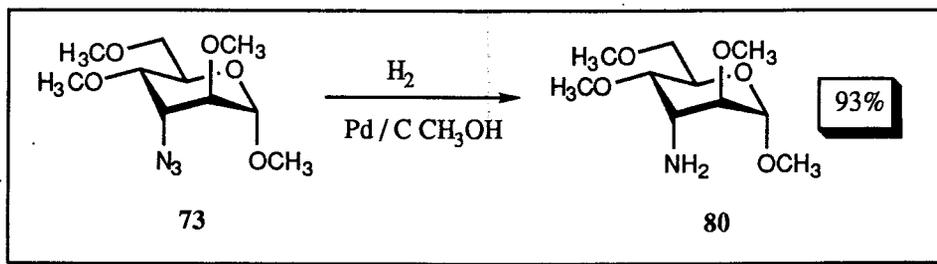
m / z	asignación
464	(M + H) <sup>+</sup>
432	(M - OCH <sub>3</sub> ) <sup>+</sup>
342	(M - C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> -OCH <sub>3</sub> ) <sup>+</sup>
252	(M - C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> -C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> -OCH <sub>3</sub> ) <sup>+</sup>
162	(M - C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> -C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> -C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> -OCH <sub>3</sub> ) <sup>+</sup>
91	(C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> ) <sup>+</sup>

3.33.- Metil-3-amino-3-desoxi-2,4,6-tri-*O*-metil- $\alpha$ -D-altropiranosido (80)

## Método A:



A una disolución saturada del azido derivado 73 (0,531 g, 2,034 mmol) en tolueno (1 mL) se añadió fosfito de trietilo (349  $\mu$ L, 2,034 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. Pasado este tiempo, se observó por ccf (éter etílico) que aún quedaba producto de partida sin reaccionar. Se adicionó más fosfito de trietilo (100  $\mu$ L, 0,583 mmol) y se mantuvo la agitación durante 24 horas más. La disolución se evaporó a sequedad y el residuo se purificó mediante "flash chromatography" (diclorometano - isopropanol, 10:1). Se obtuvo un aceite (0,157 g, 33%) cuyos datos espectroscópicos indicaron inequívocamente que se trataba del compuesto del título.

**Método B:**

A una disolución del azido derivado **73** (0,360 g, 1,379 mmol) en metanol (3 mL) se le añadió Pd/C al 10 % (0,036 g) y la mezcla se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente y en atmósfera de hidrógeno, a presión atmosférica. Al cabo de este tiempo, se observó mediante ccf (acetato de etilo) que el producto de partida se había consumido. La mezcla de reacción se diluyó con metanol y se filtró sobre un lecho de celita. La disolución resultante se concentró a sequedad a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante "flash chromatography" (acetato de etilo), obteniéndose el compuesto del título **80** (0,3 g, 93%) como un aceite incoloro.

**E. M. Alta Resolución**

Aceite incoloro

 $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NO}_5$  (MM = 235,14) $[\alpha]_{\text{D}} = +98,2^\circ$  (c 1,63, diclorometano) $R_f = 0,2$  (Acetato de etilo)

valor (%)	
calculado	encontrado
235,1414	235,1418

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)

$\delta$ (ppm)	multiplicidad	integral	asignación
4,55	d	1H	H-1, $J_{1,2}$ 1 Hz
3,70	m	1H	H-5, $J_{5,6}$ 5,3 Hz
3,51	dd	1H	H-6, $J_{5,6}$ 2,5 Hz, $J_{6,6'}$ 10,4 Hz
3,45	dd	1H	H-6', $J_{5,6'}$ 5,6 Hz
3,3-3,2	m	3H	H-2, H-3, H-4
1,8	sa	2H	$\text{NH}_2$
3,29	s	3H	$\text{OCH}_3$
3,28	s	3H	$\text{OCH}_3$
3,26	s	3H	$\text{OCH}_3$
3,23	s	3H	$\text{OCH}_3$

 $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)

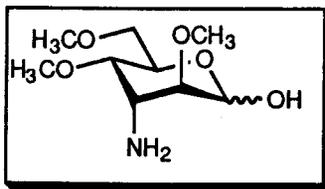
$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s
99,32	C-1	65,733	C-5	57,841	$\text{OCH}_3$
74,352	C-2	72,046	C-6	56,596	$\text{OCH}_3$
48,053	C-3	59,035	$\text{OCH}_3$	54,984	$\text{OCH}_3$
79,597	C-4				

## IR (película)

$\nu$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	Banda / s
3.440 M	$\text{NH}_2$
2.918 F	O- $\text{CH}_3$
1.632 D	$\text{NH}_2$

## E. Masas: Ionización Química

m / z	asignación
236	$(\text{M} + \text{H})^+$
204	$(\text{M} - \text{OCH}_3)^+$
172	$(\text{M} - \text{OCH}_3 - \text{CH}_3\text{OH})^+$

3.34.- 3-Amino-3-desoxi-2,4,6-tri-*O*-metil- $\alpha$ -D-altropiranososa (78)

El metil glicósido **80** (0,5 g, 2,126 mmol) se disolvió en una mezcla de acetonitrilo - ácido clorhídrico 4 M, 1:5 (20 mL) y la disolución se calentó a 85 °C durante 2 horas. La reacción había finalizado al cabo de este tiempo, no observándose la presencia del producto de partida (ccf, acetato de etilo). La disolución se evaporó a sequedad, se diluyó con diclorometano (20 mL) y se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 10 mL). Las fases acuosas reunidas se extrajeron con diclorometano (3 x 25 mL) y los extractos orgánicos reunidos se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro) y se evaporó el disolvente. Se obtuvo un residuo que pesó 0,452 g y que se purificó mediante cromatografía en columna rápida (diclorometano - metanol, 10:1), aislándose el compuesto del título **78** puro (0,4 g, 85%).

## Análisis elemental

Sólido amarillo

 $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}_5$  (MM = 221,13)

p.f. = 174 °C (descomp)

 $[\alpha]_D = -73^\circ$  (c, 0,52, dimetilsulfóxido) $R_f = 0,22$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH 5:1)

átomo	valor (%)	
	calculado	encontrado
C	48,84	49,42
H	8,66	8,30
N	6,33	6,51

**$^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz) Anómero  $\alpha$** 

$\delta$ (ppm)	multiplicidad	integral	asignación
5	s	1H	H-1
4,36	s	1H	OH
3,30	dd	1H	H-2, $J$ 2,5 Hz, $J$ 5 Hz
4,05	m	1H	H-3
4,12	ddd	1H	H-5, $J$ 2,4 Hz; $J$ 5 Hz; $J$ 6 Hz
$\approx$ 3,55	m	1H	H-4
$\approx$ 3,36	m	2H	H-6 y H-6'

 **$^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz) Anómero  $\beta$** 

$\delta$ (ppm)	multiplicidad	integral	asignación
4,85	s	1H	H-1
4,03	s	1H	OH
3,27	dd	1H	H-2, $J$ 1,9 Hz, $J$ 4,2 Hz
4,03	m	1H	H-3
3,77	ddd	1H	H-5, $J$ 2,4 Hz; $J$ 4,5 Hz; $J$ 9 Hz
$\approx$ 3,55	m	1H	H-4
$\approx$ 3,36	m	2H	H-6 y H-6'

**$^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz) Anómeros  $\alpha$ ,  $\beta$** 

$\delta$ (ppm)	multiplicidad	integral	asignación
3,462	s	3H	OCH <sub>3</sub>
3,458	s	3H	OCH <sub>3</sub>
3,373	s	3H	OCH <sub>3</sub>
3,368	s	3H	OCH <sub>3</sub>
3,366	s	3H	OCH <sub>3</sub>
3,363	s	3H	OCH <sub>3</sub>

 **$^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO- $d_6$ , 125 MHz) Anómero  $\alpha$** 

$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s
92,122	C-1	57,949	C-3	67,030	C-5
78,303	C-2	74,647	C-4	71,548	C-6

 **$^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO- $d_6$ , 125 MHz) Anómero  $\beta$** 

$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s
91,219	C-1	57,144	C-3	72,157	C-5
78,575	C-2	74,540	C-4	71,482	C-6

 **$^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO- $d_6$ , 125 MHz) Anómero  $\alpha$ ,  $\beta$** 

$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s
59,06	OCH <sub>3</sub>	58,138	OCH <sub>3</sub>	57,445	OCH <sub>3</sub>
58,994	OCH <sub>3</sub>	57,526	OCH <sub>3</sub>		

## IR (pastilla KBr)

$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Banda / s
3.413 M	NH <sub>2</sub>
3.264 M	OH
2.827 F	OCH <sub>3</sub>
1.665 M	NH <sub>2</sub>



## Análisis elemental

Sólido blanco

 $C_{17}H_{25}NO_7$  (MM = 355,16)

p.f. = 106-107 °C

 $[\alpha]_D = +64,4^\circ$  (c, 0,87, diclorometano) $R_f = 0,06$  (éter etílico - hexano, 1:1)

0,10 (éter etílico - hexano, 3:1)

átomo	valor (%)	
	calculado	encontrado
C	57,46	57,45
H	7,09	7,05
N	3,94	3,74

 $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ , 500 MHz) Anómero  $\alpha$ 

$\delta$ (ppm)	multiplicidad	integral	asignación
7,376-7,262	m	5H	aromáticos
6,046	d	1H	NH, $J_{NH,3}$ 9,7 Hz
5,208	d	1H	H-1, $J_{1,2}$ 3,7 Hz
5,156	d	1H	$CH_2$ -Ph, $J$ 12,2 Hz
5,082	d	1H	$CH_2$ -Ph, $J$ 12,2 Hz
4,491	sa	1H	H-3
4,380	sa	1H	OH
4,037	ddd	1H	H-5, $J_{4,5}$ 9,7 Hz; $J_{5,6}$ 2,2 Hz; $J_{5,6'}$ 7,2 Hz
3,670	dd	1H	H-6, $J_{6,6'}$ 10,2 Hz
3,539	dd	1H	H-6'
3,421	dd	1H	H-2, $J_{1,2}$ 3,4 Hz; $J_{2,3}$ 1,5 Hz
$\approx$ 3,4	m	1H	H-4
3,440	s	3H	$OCH_3$
3,376	s	3H	$OCH_3$
3,366	s	3H	$OCH_3$

**$^{13}\text{C}$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) Anómero  $\alpha$** 

$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s
92,32	C-1	66,39	C-5	57,19	OCH <sub>3</sub>
73,02	C-2	72,44	C-6	136,48-128,05	aromáticos
46,20	C-3	59,13	OCH <sub>3</sub>	156,39	C=O de NHZ
78,37	C-4	58,05	OCH <sub>3</sub>	66,80	CH <sub>2</sub> de NHZ

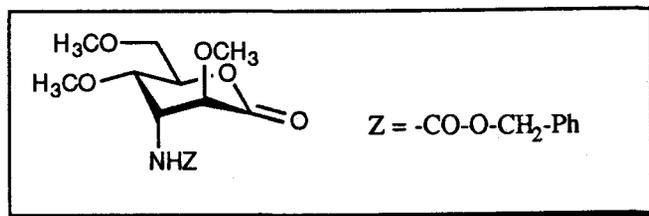
**IR (pastilla KBr)**

$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Banda / s
3.426 F	NH y OH
2.990 M	ar C-H
2.825 F	OCH <sub>3</sub>
1.683 F	NH-CO-O
762 M	aromáticos
695 M	aromáticos

**E. Masas: Ionización Química**

m / z	asignación
338	(M - NH <sub>3</sub> ) <sup>+</sup>
248	(M - PhCH <sub>2</sub> O) <sup>+</sup>
230	(M - PhCH <sub>2</sub> O - H <sub>2</sub> O) <sup>+</sup>
91 pico base	(C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> ) <sup>+</sup>

3.36.- 3-(Benciloxycarbonilamino)-3-desoxi-2,4,6-tri-O-metil-D-  
-altrono-1,5-lactona (82)



Se agitó una disolución del hemiacetal de partida **81** (0,4g, 1,126 mmol) en diclorometano seco (6 mL) con tamiz molecular 3Å (0,511 g). Se añadió clorocromato de piridinio (1,128 g, 5,63 mmol) y se agitó la suspensión resultante durante 1 día, a temperatura ambiente y en ausencia de luz. La reacción finalizó en este tiempo y se procesó. Se diluyó la mezcla de reacción con éter etílico y se filtró a través una columna que contenía una mezcla 90:10 de silicagel-CaSO<sub>4</sub> (silicagel G, Merck Damstadt) y que había sido previamente compactada con hexano. Se eluyó la columna con éter etílico y los extractos etéreos reunidos se llevaron a sequedad, obteniéndose el compuesto del título puro (0,345 g, 87%).

Aceite incoloro

C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>7</sub> (MM = 353,15)

[α]<sub>D</sub> = + 64,4° (c, 0,87, diclorometano)

R<sub>f</sub> = 0,55 (acetato de etilo)

0,57(diclorometano-metanol 10:1)

**E.M. Alta Resolución**

valor (%)	
calculado	encontrado
353,1468	353,1490

**$^{13}\text{C}$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)**

$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s
169,292	C-1	128,167	aromáticos
77,873; 76,382; 76,250	C-2 / C-4 / C-5	59,556	OCH <sub>3</sub>
50,345	C-3	58,538	OCH <sub>3</sub>
72,032	C-6	57,824	OCH <sub>3</sub>
135,219	aromáticos	155,904	C=O de NHZ
128,575	aromáticos	67,123	CH <sub>2</sub> de NHZ
128,282	aromáticos		

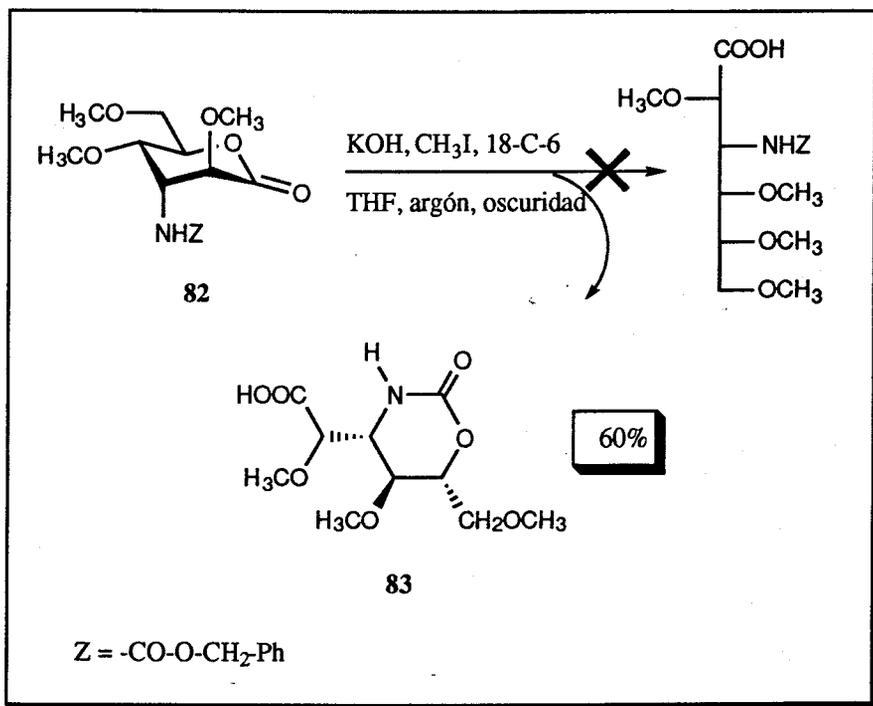
**IR (pastilla KBr)**

$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Banda / s
3.420 F	NH
2.931 M	ar C-H
1.727 F	C=O, lactona
745 M	aromáticos
699 M	aromáticos

**E. Masas: Ionización Química**

m / z	asignación
354	(M + H) <sup>+</sup>
310	(M + H - C <sub>2</sub> O) <sup>+</sup>
91	pico base (C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> ) <sup>+</sup>

**3.37.- INTENTO DE OBTENCION DEL ACIDO 3-  
-(Benciloxycarbonilamino)-3-desoxi-2,4,5,6-tetra-O-metil-D-  
altrónico**



A una disolución de la lactona de partida **82** (0,112 g, 0,317 mmol) en tetrahidrofurano seco (3 mL) se le añadió, por el siguiente orden, potasa (0,071 g, 1,268 mmol) recientemente pulverizada, 18-C-6 (8,4 mg, 10% mol) y yoduro de metilo (0,07 mL, 1,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas bajo atmósfera de argón y en la oscuridad. Transcurrido este tiempo, no quedaba producto de partida (ccf: diclorometano - metanol, 10:1), habiéndose formado un producto, que no absorbía al ultravioleta, de R<sub>f</sub> inferior a la lactona **82**. Se procesó la reacción diluyendo la mezcla de reacción con diclorometano (10 mL) y se lavó la fase orgánica con agua (5 mL). Se aciduló la

fase acuosa hasta pH.2 con HCl concentrado y se extrajo con diclorometano (4 x 15 mL). Se secó la disolución diclorometánica resultante y se llevó a sequedad, obteniéndose un residuo que pesó 0,027 g, residuo que cuando se cromatografió se comprobó que no absorbía al ultravioleta. El nuevo producto formado no se había extraído con el diclorometano. Se evaporó la fase acuosa y el residuo resultante se extrajo con metanol. El único producto que quemaba con sulfúrico en esta fase, era un producto que no absorbía al ultravioleta. Se purificó mediante cromatografía en columna rápida (diclorometano - metanol, 1:1), obteniéndose el uretano cíclico 83 (0,05 g, 60%) puro.

#### Análisis elemental

Sólido blanco

$C_{10}H_{17}NO_7$  (MM = 263,10)

p.f. = 118 °C (descomp)

$[\alpha]_D = -43,5^\circ$  (c 0,69, metanol)

$R_f = 0,5$  (diclorometano - metanol, 1:1)

átomo	valor (%)	
	calculado	encontrado
C	45,79	45,70
H	6,15	6,22
N	5,34	5,20

#### $^1H$ -RMN (DMSO- $d_6$ , 200 MHz)

$\delta$ (ppm)	multiplicidad	integral	asignación
6,850	sa	1H	NH
3,333	s	3H	OCH <sub>3</sub>
3,327	s	3H	OCH <sub>3</sub>
3,270	s	3H	OCH <sub>3</sub>
4,25 - 3,40	m	6H	hidrógenos azúcar

**<sup>13</sup>C-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 50 MHz)**

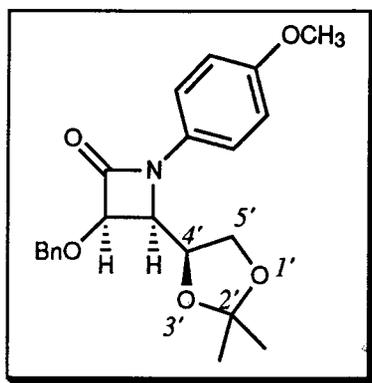
δ (ppm)	Carbono / s	δ (ppm)	Carbono / s
172,045	COOH	60,060	OCH <sub>3</sub>
154,199	C-2	59,137	OCH <sub>3</sub>
79,285; 77,499; 71,495	C-5 / C-6 / C-1'	58,853	OCH <sub>3</sub>
70,339	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	57,122	C-4

**IR (pastilla KBr)**

ν (cm <sup>-1</sup> )	Banda / s
3.336 M	COOH
1.703 F	C=O ácido

**E. Masas: ionización química**

m / z	asignación
264	pico base (M +H) <sup>+</sup>
220	(M+H-C <sub>2</sub> O) <sup>+</sup>

**3.38.- (3R, 4S)-3-Benciloxi-4-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-  
-1-(4-metoxifenil)-azetidín-2-ona (100)**

A una disolución de 2,3-*O*-isopropiliden-D-gliceraldehído (1,43 g, 11 mmol) en diclorometano (5 mL) enfriada a 0 °C, se adicionó una disolución de *p*-anisidina (1,23 g, 10 mmol) en diclorometano (5 mL) y sulfato de magnesio anhidro. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1,5 horas, se filtró y evaporó para dar la base de Schiff **99**, la cual se disolvió en diclorometano (20 mL) sin purificación previa. Esta disolución se enfrió a -78 °C, se trató con trietilamina (3,22 mL, 23 mmol) y otra disolución de cloruro de benciloxiacetilo (1,8 mL, 11,5 mmol) en diclorometano (10 mL) se fue adicionando gota a gota en atmósfera de argón con agitación. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Al cabo de este tiempo, se añadió agua (10 mL) y la fase orgánica se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 0,1 M, disolución saturada de bicarbonato de sodio y agua; se secó la fase orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro), se filtró y se llevó a sequedad, obteniéndose un residuo siruposo coloreado que cuando se trató con una mezcla de acetato de etilo - hexano, dio el compuesto del título como un sólido cristalino (1,9 g, 45%).

Sólido blanco cristalino

C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub> (MM = 219,09)

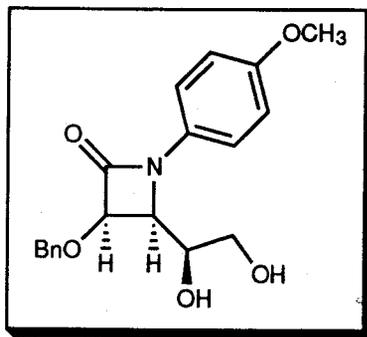
p.f. = 120-121 °C

p.f. (lit.)<sup>126</sup> = 120 °C[α]<sub>D</sub> = +120° (c 1, cloroformo)[α]<sub>D</sub> (lit.)<sup>126</sup> = +109,2° (c 0,541, metanol)<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)

δ (ppm)	multiplicidad	integral	asignación
7,70 - 6,63	m	9H	aromáticos
4,96	d	1H	CH <sub>2</sub> Ph, <i>J</i> 11,7 Hz
4,73	d	1H	CH <sub>2</sub> Ph, <i>J</i> 11,7 Hz
4,74	d	1H	H-3, <i>J</i> <sub>3,4</sub> 5,6 Hz
4,44	d d d	1H	H-1', <i>J</i> <sub>4,1'</sub> 8,7 Hz; <i>J</i> <sub>1',2'a</sub> 6,8 Hz; <i>J</i> <sub>1',2'b</sub> 6,5 Hz
4,27	d d	1H	H-2'a, <i>J</i> <sub>2'a,2'b</sub> 9,0 Hz
3,74	d d	1H	H-2'b
4,18	d d	1H	H-4
3,79	s	3H	OCH <sub>3</sub>
1,52; 1,33	2s	6H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)

δ (ppm)	Carbono / s	δ (ppm)	Carbono / s	δ (ppm)	Carbono / s
165,0	C-2	128,0	aromáticos	73,2	CH <sub>2</sub> Ph
156,5	aromáticos	119,5	aromáticos	67,1	C-5'
136,5	aromáticos	113,9	aromáticos	61,8	C-4
133,0	aromáticos	109,5	C-2'	55,4	OCH <sub>3</sub>
128,6	aromáticos	79,6	C-3	26,7; 24,9	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
128,2	aromáticos	77,1	C-4'		

**3.39.- (3R, 4S)-3-Benciloxi-4-(1,2-dihidroxietil)-  
-1-(4-metoxifenil)-azetidín-2-ona (101)**

A una disolución de **100** (0,83 g, 2,16 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (12,5 mL) y agua (5 mL) se le añadió ácido *p*-toluensulfónico monohidrato (0,176 g, 0,92 mmol) y la mezcla de reacción se reflujoó durante 24 horas. Pasado este tiempo, se evaporó a sequedad y el residuo resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y agua, secándose y concentrándose posteriormente. El residuo obtenido se disolvió en etanol caliente, se añadió hexano hasta turbidez y se enfrió a 0 °C, con lo cual, cristalizó el compuesto **101** del título (0,72 g, 97%).

## Análisis elemental

Sólido blanco

 $C_{19}H_{21}NO_5$  (MM = 343,14)

p.f. = 92-93 °C (recrist. acetato etilo)

 $[\alpha]_D = +120^\circ$  ( $c$  1, cloroformo)

átomo	valor (%)	
	calculado	encontrado
C	66,44	66,34
H	6,17	6,04
N	4,08	3,93

 $^1H$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)

$\delta$ (ppm)	multiplicidad	integral	asignación
7,35-6,80	m	9H	aromáticos
4,97	d	1H	CH <sub>2</sub> Ph, $J = 11,6$ Hz
4,73	d	1H	CH <sub>2</sub> Ph, $J = 11,6$ Hz
4,78	d	1H	H-3, $J_{3,4} = 5,3$ Hz
4,32	d d	1H	H-4
4,10	m	1H	H-1'
3,74	s	3H	OCH <sub>3</sub>
3,61	m	2H	H-2'a, H-2'b
2,94	d	1H	OH sec. $J = 3,9$ Hz
2,30	m	1H	OH prim.

**$^{13}\text{C}$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)**

$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s
165,0	C-2	119,9	aromáticos	71,4	C-1'
128,6	aromáticos	114,1	aromáticos	67,4	C-2'
128,3	aromáticos	80,5	C-3	58,0	C-4
128,1	aromáticos	73,6	CH <sub>2</sub> Ph	55,4	OCH <sub>3</sub>

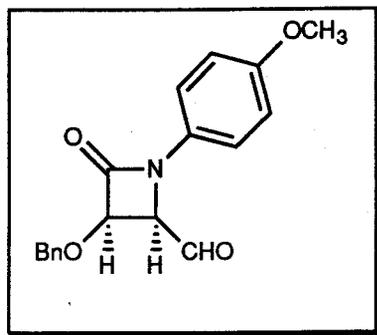
**IR (pastilla KBr)**

$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Banda / s
3.394 mF	OH
1.728 mF	C=O amida I

**E. Masas: Ionización Química**

m / z	asignación
343	(M) <sup>+</sup>

3.40.- (3*R*, 4*R*)-3-Benciloxi-4-formil-  
-1-(4-metoxifenil)-azetidín-2-ona (102)



Una disolución de **101** (0,9 g, 2,89 mmol) en metanol (11,5 mL) se agitó con peryodato de sodio (1,0 g, 4,67 mmol) durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con metanol, y se evaporó hasta sequedad. El residuo sólido se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL) y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua, y posteriormente se concentraron. El residuo sólido se disolvió en acetato de etilo en caliente, se añadió hexano hasta turbidez y se enfrió a 0 °C dando lugar a la cristalización del compuesto del título (0,79 g, 97%).

Análisis elemental

Sólido blanco

C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> (MM = 311,12)

p.f. = 146-147 °C

[α]<sub>D</sub> = + 164 ° (c 1, diclorometano)

átomo	valor (%)	
	calculado	encontrado
C	69,44	69,33
H	5,50	5,46
N	4,49	4,47

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)**

$\delta$ (ppm)	multiplicidad	integral	asignación
9,70	d	1H	H-1', $J_{1,4}$ 3,7 Hz
7,40-6,85	m	9H	aromáticos
5,05	d	1H	H-3, $J_{3,4}$ 5,3 Hz
4,76	c	2H	CH <sub>2</sub> Ph, $J$ 11,7 Hz
4,50	d d	1H	H-4
3,80	s	3H	OCH <sub>3</sub>

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)**

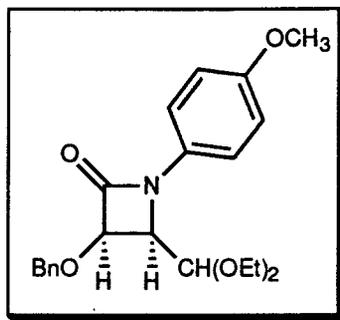
$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s
198,8	C-1'	128,4	aromático	82,6	C-3
163,0	C-2	128,3	aromático	73,5	CH <sub>2</sub> Ph
157,0	aromático	118,0	aromático	63,2	C-4
128,6	aromático	114,6	aromático	55,4	OCH <sub>3</sub>

**IR (película)**

$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Banda / s
1.750 mF	C=O Amida I

**E. Masas: Ionización Química**

m / z	asignación
311	(M) <sup>+</sup>

**3.41.- (3*R*, 4*R*)-3-Benciloxi-4-dietoxiformil-  
-1-(4-metoxifenil)-azetidina-2-ona (103)**

Una disolución del compuesto 102 (1,44 g, 4,62 mmol) en diclorometano (18 mL) se agitó con tamiz molecular 3Å, durante 10 minutos; luego se adicionó ortoformiato de trietilo (3 mL, 18,5 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico monohidrato (8,74 mg, 0,064 mmol 1,4% mol) y se mantuvo la agitación a temperatura ambiente durante la noche. Al cabo de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 mL), y se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 20 mL), agua (20 mL) y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro). El filtrado se evaporó a sequedad obteniéndose un aceite, que cristalizó cuando se le dejó estar. La recristalización del producto con acetato de etilo - hexano dio el compuesto del título (1,33 g, 75%).

## Análisis elemental

Sólido blanco

 $C_{22}H_{27}NO_5$  (MM = 385,19)

p. f. = 57-58 °C (acetato de etilo-hexano)

 $[\alpha]_D = +49^\circ$  (c 0,8, diclorometano)

átomo	valor (%)	
	calculado	encontrado
C	68,55	68,40
H	7,06	6,95
N	3,63	3,61

 $^1H$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)

$\delta$ (ppm)	multiplicidad	integral	asignación
7,60-6,70	m	9H	aromáticos
4,833	d	1H	CH <sub>2</sub> Ph, $J = 12$ Hz
4,775	d	1H	CH <sub>2</sub> Ph, $J = 12$ Hz
4,772	d	1H	H-3, $J_{3,4} = 5,12$ Hz
4,746	d	1H	H-1', $J_{1',4} = 7,33$ Hz
4,261	d d	1H	H-4
3,90-3,30	m	4H	2OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
3,763	s	3H	OCH <sub>3</sub>
1,218	t	2H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ; $J = 7,05$ Hz
0,910	t	1H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ; $J = 7,03$ Hz

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)**

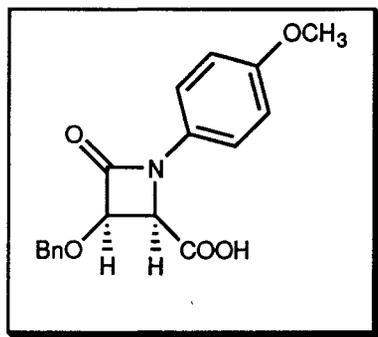
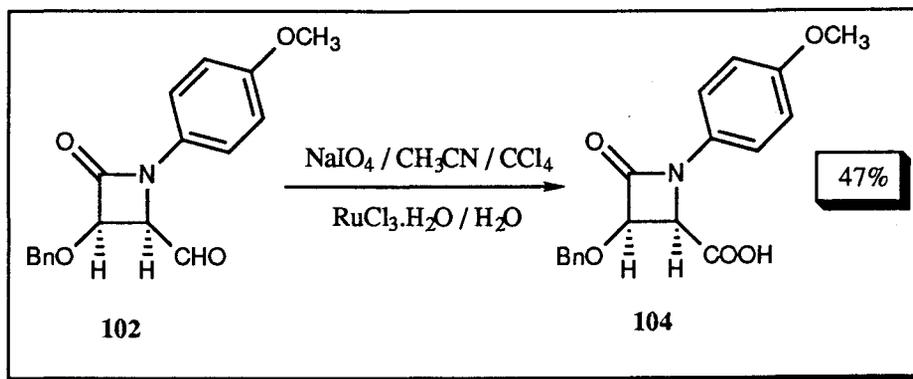
$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s
165,2	C-2	127,5	aromático	73,2	$\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$
156,3	aromático	119,7	aromático	66,3; 63,9	C-2'
137,0	aromático	113,6	aromático	60,0	C-4
130,9	aromático	103,1	C-1'	55,4	OCH <sub>3</sub>
128,4	aromático	80,4	C-3	15,2; 15,1	C-3'
127,9	aromático				

**IR (pastilla KBr)**

$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Banda / s
1.756	C=O amida I

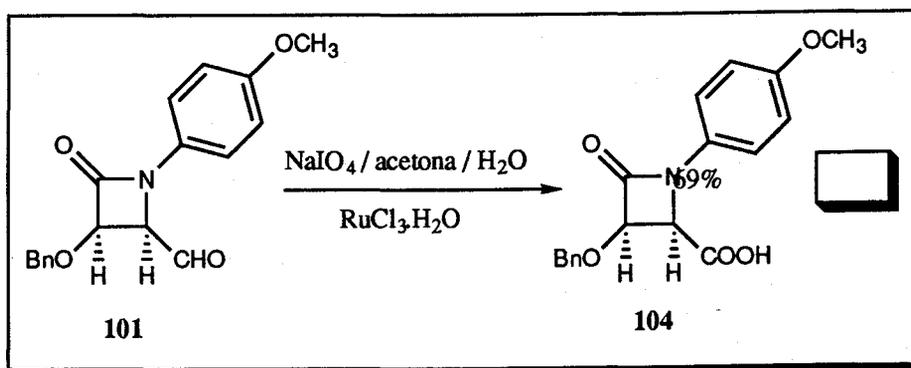
**E. Masas: Ionización Química**

m / z	asignación
385	(M <sup>+</sup> )

**3.42.- ACIDO (3R, 4R)-3-benciloxi-1-(4-metoxifenil)-  
-2-oxoazetidín-4-carboxílico (104)****METODO A:**

A una suspensión enfriada (0-5 °C) del compuesto 102 (0,46 g, 1,49 mmol) en una mezcla de tetracloruro de carbono (6,5 mL) y acetonitrilo (6,5 mL) se adicionó bajo agitación una disolución de peryodato de sodio (1,59 g, 7,43 mmol) en agua (6,5 mL). A esta mezcla difásica se le añadió tricloruro de rutenio hidratado (8 mg, 2,2% mol) y se agitó vigorosamente durante dos horas más a 0 °C, después se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se mantuvo la

agitación durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (4 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). La fase orgánica se lavó con una disolución de bicarbonato de sodio saturada (8 mL). La fase acuosa se acidificó y se extrajo posteriormente con acetato de etilo (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro) y se evaporaron hasta la obtención de un residuo sólido. El tratamiento del residuo con acetato de etilo en caliente y posterior adición de hexano dio lugar a la cristalización del compuesto **104** (0,23 g, 47%).

**METODO B:**

A una suspensión enfriada (0-5 °C) de peryodato de sodio (0,526 g, 2,46 mmol) en una mezcla de acetona (19 mL) y agua (10 mL) se adicionó tricloruro de rutenio hidratado (8,3 mg, 3,9% mol) y la mezcla se agitó durante 20 minutos. A continuación, se adicionó una suspensión del aldehído **102** (0,276 g, 0,88 mmol) en acetona (4 mL) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente durante dos horas a la misma temperatura. Al cabo de este tiempo, se filtró la suspensión y el sólido se lavó con acetona y diclorometano. Los filtrados reunidos se evaporaron a una temperatura siempre inferior a 40 °C y la disolución acuosa

remanente se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y las fases acuosas reunidas se acidularon, con lo cual precipitó un sólido blanco que se filtró, se lavó con agua helada y posteriormente se secó a vacío (<50 °C) (0,20 g, 69%).

### Análisis elemental

Sólido blanco

$C_{18}H_{17}NO_5$  (MM = 327,11)

p.f. = 205-207 °C (descomp.)

$[\alpha]_D = +44^\circ$  (c 0,5, metanol)

átomo	valor (%)	
	calculado	encontrado
C	66,05	65,38
H	5,23	5,27
N	4,27	4,29

### $^1H$ -RMN (DMSO- $d_6$ , 200 MHz)

$\delta$ (ppm)	multiplicidad	integral	asignación
7,25-6,95	m	9H	aromáticos
5,20	d	1H	H-3, $J_{3,4}$ 5,3 Hz
4,95	d	1H	H-4
4,70	c	2H	$CH_2Ph$ , $J$ 11,4 Hz
3,15	s	3H	$OCH_3$

**$^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO- $d_6$ , 50 MHz)**

$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s
169,0	C-1'	128,2	aromático	81,8	C-3
162,8	C-2	127,8	aromático	72,5	$\text{CH}_2\text{Ph}$
155,9	aromático	127,7	aromático	58,8	C-4
136,9	aromático	118,0	aromático	55,2	$\text{OCH}_3$
130,4	aromático	114,3	aromático		

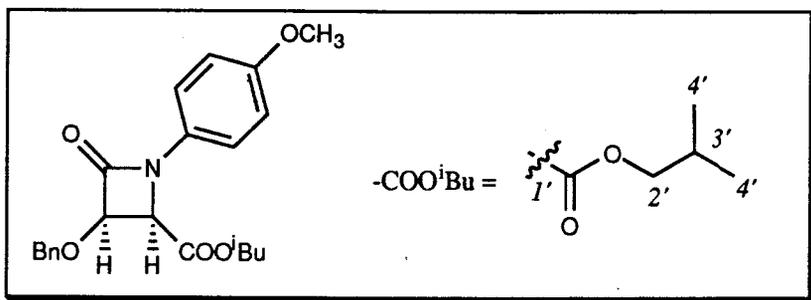
**IR (pastilla KBr)**

$\nu$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	Banda / s
1.740 mF	C=O amida I
1.700 mF	COOH

**E. Masas: Ionización Química**

m / z	asignación
328	$(\text{M}+\text{H})^+$

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos fueron idénticos independientemente de que la muestra se sintetizara por el *Método A* o por el *Método B*.

**3.4.42.- (3R, 4R)-3-Benciloxi-4-isobutoxicarbonil-  
-1-(4-metoxifenil)-oxoazetidín-2-ona (105)**

A una suspensión del ácido **104** (0,109 g, 0,33 mmol) en diclorometano (3 mL) se añadió sucesivamente *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (0,075 g, 0,36 mmol), 2-metil-1-propanol (0,03 mL, 0,36 mmol) y 4-(*N,N*-dimetil)aminopiridina (3,6 mg, 0,029 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La *N,N*-diciclohexilurea que se formó se eliminó por filtración y se lavó con agua. El filtrado se diluyó con diclorometano y se lavó con una disolución al 5% de ácido acético y nuevamente con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub> anhidro) y el disolvente se evaporó para dar el éster **105** impuro (0,13 g), el cual se purificó mediante cromatografía en columna rápida, usando como eluyente éter etílico-hexano, 1:2. Se obtuvo así el compuesto puro (0,107 g, 85%).

## Análisis elemental

Sólido blanco

 $C_{22}H_{25}NO_5$  (MM = 383,17)

p.f. = 59-60 °C

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +64° (c 0,5, diclorometano)

átomo	valor (%)	
	calculado	encontrado
C	68,91	68,87
H	6,57	6,60
N	3,65	3,36

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)

$\delta$ (ppm)	multiplicidad	integral	asignación
7,35-6,85	m	9H	aromáticos
5,00	d	1H	H-3, $J_{3,4}$ 5,3 Hz
4,79	s	2H	CH <sub>2</sub> Ph
4,72	d	1H	H-4
3,95	m	2H	H-2'a, H-2'b
3,77	s	3H	OCH <sub>3</sub>
1,85	m	1H	H-3'
0,81; 0,80	2 d	6H	CH <sub>3</sub> , $J = 6,7$ Hz

**$^{13}\text{C}$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)**

$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s
167,6	C-1'	128,1	aromático	71,9	C-2'
162,8	C-2	127,9	aromático	59,2	C-4
156,7	aromático	118,4	aromático	55,5	OCH <sub>3</sub>
136,3	aromático	114,4	aromático	27,6	C-3'
130,4	aromático	81,6	C-3	18,8	2 C-4'
128,4	aromático	73,2	CH <sub>2</sub> Ph		

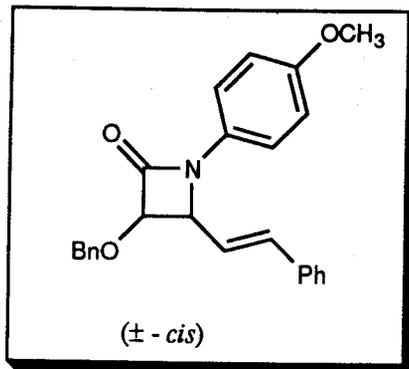
**IR (pastilla KBr)**

$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Banda / s
1.755 mF	C=O

**E. Masas: Ionización Química**

m/z	asignación
383	(M) <sup>+</sup>

## 3.4.43.- 3-Benciloxi-4-estirenil-1-(4-metoxifenil)-azetidín-2-ona (107)



A una disolución enfriada (-78 °C) de *N*-cinamiliden-*p*-anisidina **106** (6,39 g, 27 mmol) en diclorometano (47 mL) se añadió trietilamina (7,56 mL, 54 mmol) en atmósfera de argón y a continuación se adicionó gota a gota y con agitación una disolución de cloruro de benciloxiacetilo (5,0 g, 27 mmol) en diclorometano (30 mL) bajo las mismas condiciones. Se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se mantuvo la agitación durante la noche. Al día siguiente, se añadió agua (25 mL) y la fase orgánica se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 0,1 M (25 mL), disolución saturada de bicarbonato de sodio (25 mL) y agua (25 mL). Posteriormente se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro), se filtró y se evaporó obteniéndose un sólido que fue recristalizado de acetato de etilo y se caracterizó como el compuesto **107** (5,3 g, 51%).

## Análisis elemental

Sólido amarillo cristalino

 $C_{25}H_{23}NO_3$  (MM = 385,17)

p.f. = 154-155 °C

átomo	valor (%)	
	calculado	encontrado
C	77,90	77,77
H	6,01	6,13
N	3,63	3,60

 $^1H$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)

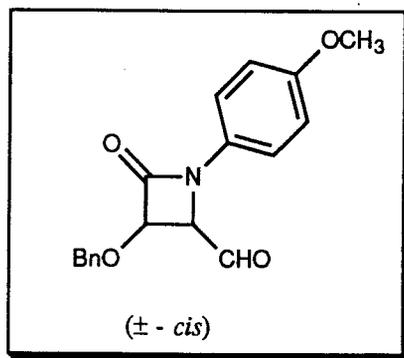
$\delta$ (ppm)	multiplicidad	integral	asignación
7,25-7,50	m	10H	aromáticos
6,75-6,90	m	4H	aromáticos
6,850	d	1H	H-2', $J_{1',2'} = 16,1$ Hz
6,375	d d	1H	H-1', $J_{1',4} = 4,77$ Hz
4,958	d	1H	H-3, $J_{3,4} = 4,77$ Hz
4,770	d d	1H	H-4
4,777	d	1H	OH <sub>2</sub> Ph, $J = 11,2$ Hz
4,697	d	1H	OH <sub>2</sub> Ph, $J = 4,72$ Hz
3,579	s	3H	OCH <sub>3</sub>

**$^{13}\text{C}$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)**

$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s
163,6	C-2	128,3	aromático	123,8	C-1'
136,6	aromático	128,2	aromático	82,8	C-3
135,8	aromático	128,1	aromático	73,0	CH <sub>2</sub> Ph
131,1	aromático	126,7	aromático	61,1	C-4
128,6	aromático	136,3	C-2'	55,4	OCH <sub>3</sub>
128,4	aromático				

**E. Masas: Ionización Química**

m/z	asignación
386	(M + H) <sup>+</sup>

**3.45.- 3-Benciloxi-4-formil-1-(4-metoxifenil)-azetidina-2-ona (108)**

Sobre una disolución del compuesto **107** (1,03 g, 2,67 mmol) en diclorometano seco (20 mL) enfriada a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  se burbujó ozono hasta que se observó una débil coloración azul persistente. A continuación, la disolución se purgó con oxígeno y se añadió gota a gota con agitación una disolución de sulfuro de dimetilo (1 mL) en diclorometano (2 mL) a la misma temperatura. Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se mantuvo la agitación durante la noche. Se diluyó con diclorometano (30 mL) y se lavó primero con agua (2 x 20 mL), luego con una disolución saturada de NaCl (2 x 20 mL) y finalmente se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro) y evaporó hasta la obtención del aldehído sólido crudo. La recristalización de acetato de etilo dio una primera cosecha del compuesto **108** puro (0,25 g, 30%). Las aguas madres se llevaron a sequedad, y el residuo resultante se purificó mediante la técnica "flash chromatography" (éter etílico - hexano, 1:1), obteniéndose 0,33 g del aldehído puro (rendimiento total: 70%).

## Análisis elemental

Sólido blanco

 $C_{18}H_{17}NO_4$  (MM = 311,12)

p. f. = 121-122 °C

átomo	valor (%)	
	calculado	encontrado
C	69,44	68,95
H	5,50	5,62
N	4,49	4,44

E.M. Alta Resolución	valor	
	calculado	encontrado
	311,1170	311,1148

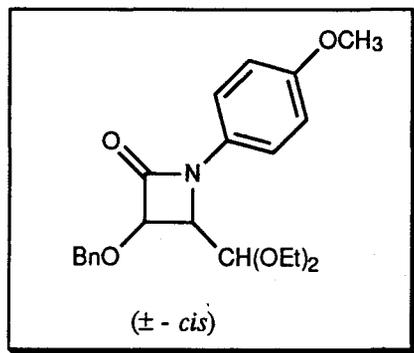
 $^{13}C$ -RMN ( $CDCl_3$ , 50 MHz)

$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s
198,9	C-1'	128,3	aromático	73,5	$\underline{C}H_2Ph$
156,9	C-2	118,0	aromático	63,2	C-4
128,6	aromático	114,6	aromático	55,5	OCH <sub>3</sub>
128,5	aromático	82,6	C-3		

## IR (pastilla KBr)

$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Banda / s
1.755	C=O

**3.46.- 3-Benciloxi-4-dietoxiformil-1-(4-metoxifenil)-  
-azetidina-2-ona (109)**



Una disolución del compuesto **108** (0,68 g, 2,18 mmol) en diclorometano (8 mL) se agitó con tamiz molecular 3Å (0,1 g), ortoformiato de trietilo (1,45 mL, 8,7 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico monohidrato (4 mg, 0,087 mmol) durante 5 horas a temperatura ambiente. El compuesto **109** se aisló de manera análoga a como se describió para el compuesto **103** (0,69 g, 82%).

**Análisis elemental**

Sólido blanco

C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub> (MM = 385,19)

p. f. = 64-65 °C (recrist. de hexano)

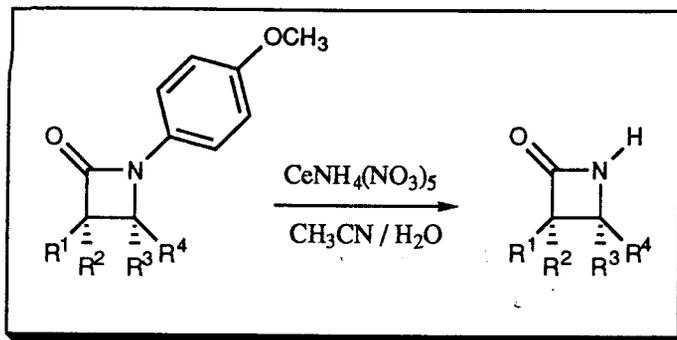
átomo	valor (%)	
	calculado	encontrado
C	68,55	68,50
H	7,06	6,91
N	3,63	3,61

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)

$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s
165,2	C-2	127,5	aromático	73,2	$\text{CH}_2\text{Ph}$
156,3	aromático	119,7	aromático	66,3; 63,9	C-2'
137,0	aromático	113,6	aromático	60,0	C-4
130,9	aromático	103,1	C-1'	55,4	$\text{OCH}_3$
128,4	aromático	80,4	C-3	15,2; 15,1	C-3'
127,9	aromático				

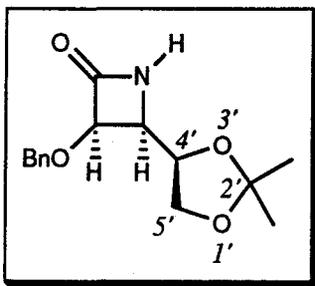
## E. Masas: Ionización Química

m/z	asignación
385	( $\text{M}^+$ )

**3.47.- OBTENCION DE LAS  $\beta$ -LACTAMAS 8, 9, 10 Y 14****3.47.1.- Procedimiento general de *N*-desarilación**

A una disolución enfriada (0-5 °C) de la correspondiente  $\beta$ -lactama (1 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se le añadió con agitación una disolución de nitrato de cerio (IV) y amonio (1,64 g, 3 mmol) en agua (5 mL) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos más y se procedió al aislamiento del producto de la reacción. Para ello, la mezcla se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 20 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (20 mL) y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (10 mL). Los extractos orgánicos se lavaron sucesivamente con una disolución de bisulfato de sodio al 40% (2 x 20 mL), una disolución saturada de bicarbonato de sodio (20 mL), una disolución saturada de cloruro de sodio (20 mL), se secaron ( $Na_2SO_4$  anhidro) y se evaporó el disolvente. El sólido crudo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (gradientes de éter etílico - hexano) y luego se recristalizó utilizando el disolvente apropiado.

3.47.2.: (3*R*, 4*S*)-3-Benciloxi-4-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-  
-azetidín-2-ona (8)



El compuesto del título se recristalizó de éter etílico - hexano y se obtuvo como un sólido blanco cristalino (0,214 g, 77%).

Análisis elemental

Sólido blanco

C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> (MM = 277,13)

p. f. = 74-75 °C

[α]<sub>D</sub> = +71° (c 2, diclorometano)

átomo	valor (%)	
	calculado	encontrado
C	64,96	65,09
H	6,90	6,51
N	5,05	4,88

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)**

$\delta$ (ppm)	multiplicidad	integral	asignación
7,35	m	5H	aromático
6,41	s a	1H	H-1
4,92	d	1H	CH <sub>2</sub> Ph, <i>J</i> 11,8 Hz
4,65	d	1H	CH <sub>2</sub> Ph, <i>J</i> 11,8 Hz
4,68	d d	1H	H-3, <i>J</i> <sub>1,3</sub> 2,3 Hz, <i>J</i> <sub>3,4</sub> 5,1 Hz
4,32	d d d	1H	H-1', <i>J</i> <sub>4,1'</sub> 8,9 Hz, <i>J</i> <sub>1',2'a</sub> 6,6 Hz; <i>J</i> <sub>1',2'b</sub> 6,7 Hz
4,14	d d	1H	H-2'a, <i>J</i> <sub>2'a,2'b</sub> 8,7 Hz
3,70	d d	1H	H-4
3,64	d d	1H	H-2'b
1,35; 1,42	2 s	6H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)**

$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s
168,3	C-2	127,8	aromático	72,8	CH <sub>2</sub> Ph
136,7	aromático	109,4	C-2'	66,5	C-5'
128,5	aromático	81,5	C-3	56,9	C-4
128,1	aromático	76,8	C-4'	26,8; 25,0	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

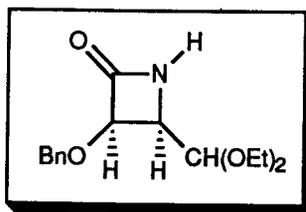
**IR (pastilla KBr)**

$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Banda / s
3.192 mF	NH
1.754 mF	C=O amida I

**E. Masas: Ionización Química**

m / z	asignación
278	(M+1) <sup>+</sup>

3.47.3.- (3*R*, 4*R*)-3-Benciloxi-4-dietoxiformilazetidín-2-ona (10)



La  $\beta$ -lactama del título se recristalizó de hexano, obteniéndose como un sólido blanco cristalino (0,172 g, 62%).

Análisis elemental

Sólido blanco

$C_{15}H_{21}NO_4$  (MM = 279,15)

p. f. = 46-47 °C

$[\alpha]_D = -20^\circ$  (c 1, diclorometano)

átomo	valor (%)	
	calculado	encontrado
C	64,49	64,27
H	7,57	7,41
N	5,01	4,94

**$^1\text{H}$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)**

$\delta$ (ppm)	multiplicidad	integral	asignación
7,30	m	5H	aromático
6,30	s a	1H	H-1
4,74	s	2H	CH <sub>2</sub> Ph
4,70	d d	1H	H-1', $J_{4,7}$ Hz, $J_{2,4}$ Hz
4,66	d	1H	H-3, $J_{3,4}$ 7,7 Hz
3,65	m	5H	H-4, 2 CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
1,19	t	3H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , $J$ 7,0 Hz
1,17	t	3H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , $J$ 7,0 Hz

 **$^{13}\text{C}$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)**

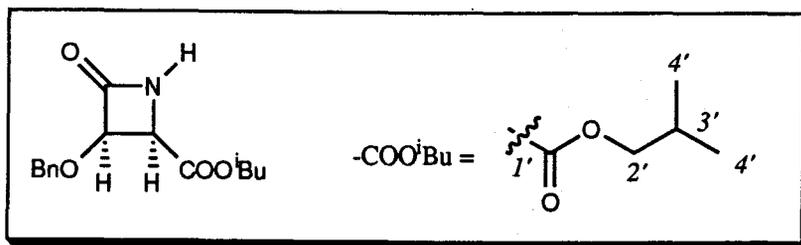
$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s
168,2	C-2	127,5	aromático	63,8; 63,7	C-2'
137,0	aromático	101,9	C-1'	55,6	C-4
128,3	aromático	82,0	C-3	15,5; 15,3	C-3'
127,8	aromático	72,8	CH <sub>2</sub> Ph		

**IR (pastilla KBr)**

$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Banda / s
3.265 mF	NH
1.764 mF	C=O

**E. Masas: Ionización Química**

m / z	asignación
280	(M + H) <sup>+</sup>

3.47.4.- (3*R*, 4*R*)-3-Benciloxi-4-isobutoxicarbonilazetidín-2-ona (9)

La purificación del residuo sólido (0,290 g) mediante "flash chromatography", usando como eluyente acetato de etilo - hexano 1:2, condujo al compuesto del título en estado puro como un aceite incoloro (0,172 g, 62%).

## E.M. Alta Resolución

valor (%)	
calculado	encontrado
277,1309	277,1319

Aceite incoloro

$C_{15}H_{19}NO_4$  (MM =277,13)

$[\alpha]_D = +10^\circ$  (*c* 1,4, diclorometano)

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)**

$\delta$ (ppm)	multiplicidad	integral	asignación
7,30	m	5H	Ph
6,53	s a	1H	H-1
4,93	d d	1H	H-3, $J_{1,3}$ 1,7 Hz, $J_{3,4}$ 5,1 Hz
4,73	s	2H	CH <sub>2</sub> Ph
4,36	d	1H	H-4
3,93	m	2H	H-2'a, H-2'b
1,90	m	1H	H-3'
0,87; 0,88	2 d	6H	2 OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , $J = 6,7$ Hz

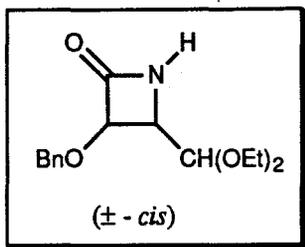
**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)**

$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s
168,9	C-1'	128,0	aromático	71,8	C-2'
167,1	C-2	127,7	aromático	55,7	C-4
136,3	aromático	84,0	C-3	27,6	C-3'
128,4	aromático	72,9	CH <sub>2</sub> Ph	18,9	2 C-4'

**IR (película)**

$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Banda / s
3.192 mF	NH
1.754 mF	C=O

## 3.47.5.- 3-Benciloxi-4-dietoxiformilazetidín-2-ona (14)



La  $\beta$ -lactama del título se obtuvo como un sólido blanco cristalino (0,165g, 59%).

## Análisis elemental

Sólido blanco

$C_{15}H_{21}NO_4$  (MM = 279,15)

p. f. = 86-87 °C

átomo	valor (%)	
	calculado	encontrado
C	64,49	64,44
H	7,57	7,41
N	5,01	4,98

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)**

$\delta$ (ppm)	multiplicidad	integral	asignación
7,30	m	5H	aromático
6,30	s a	1H	H-1
4,74	s	2H	CH <sub>2</sub> Ph
4,70	d d	1H	H-1', <i>J</i> <sub>4,7</sub> Hz, <i>J</i> <sub>2,4</sub> Hz
4,66	d	1H	H-3, <i>J</i> <sub>3,4</sub> 7,7 Hz
3,65	m	5H	H-4, 2 CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
1,19	t	3H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , <i>J</i> 7,0 Hz
1,17	t	3H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , <i>J</i> 7,0 Hz

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)**

$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s
168,2	C-2	127,5	aromático	63,8; 63,7	C-2'
137,0	aromático	101,9	C-1'	55,6	C-4
128,3	aromático	82,0	C-3	15,5; 15,3	C-3'
127,8	aromático	72,8	CH <sub>2</sub> Ph		

**IR (pastilla KBr)**

$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Banda / s
3.237 mF	NH
1.760 mF	C=O amida I

**E. Masas: Ionización Química**

m / z	asignación
191	[BnOCH=CH-CH=OEt] <sup>+</sup>

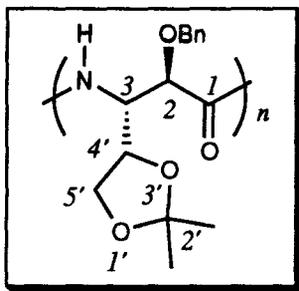
### 3.48.- POLIMERIZACION DE LAS $\beta$ -LACTAMAS

#### 6, 8, 9, 10 Y 14

##### 3.48.1.- PROCEDIMIENTO GENERAL DE POLIMERIZACION

A una disolución 0,15 M del correspondiente monómero azetidín-2-ona en diclorometano se le añadió 4-fenil-4-metil-1-*terc*-butoxicarbonilazetidín-2-ona (1% mol monómero) y *terc*-butóxido de potasio (5% mol de monómero) en atmósfera de argón y la mezcla se agitó durante dos días a temperatura ambiente. Al cabo de este tiempo, la mezcla de reacción se añadió gota a gota sobre éter etílico (500 mL/mmol), con agitación dando lugar a la precipitación del polímero que se filtró, se lavó con éter etílico, hexano, agua y nuevamente éter etílico. Los polímeros se secaron bajo vacío y los rendimientos oscilaron entre el 70 y el 85%.

3.48.2.- Poli[(2*R*, 3*S*)-2-benciloxi-3-(2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4'-il)-1,3-propanamida] (**11**)



Análisis elemental

calculado para  $(C_{15}H_{19}NO_4)_n$

átomo	valor (%)	
	calculado	encontrado
C	64,96	64,91
H	6,90	6,99
N	5,05	5,06

Sólido blanco

$[\eta]_{inh} = 0,27$  dL/g (*m*-cresol)

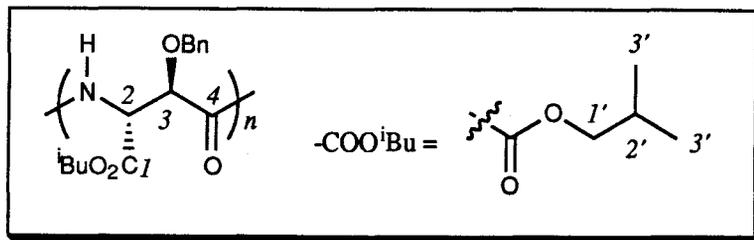
$T_m / T_d = 285$  °C (DSC)

$[\alpha]_D = -80^\circ$  (*c* 1,85, cloroformo)

$^{13}C$ -RMN ( $CDCl_3$ , 50 MHz) (sólido)

$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s
171,1	C-1	108,1	C-2'	49,3	C-3
137,1	aromático	73,4	$\underline{C}H_2Ph$	25,1	$C(CH_3)_2$
128,3	aromático	68,4; 66,0	C-2, C-4', C-5'		

<b>Espaciados en Rayos X (Å)</b>	8,58 fuerte	3,26 media (difusa)
	7,36 fuerte	2,71 débil
	4,24 media	2,51 débil

3.48.3.- Poli[(2*R*,3*R*)-3-benciloxiaspartato de isobutilo] (12)

## Análisis elemental

calculado para (C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>)<sub>n</sub>

Sólido blanco

(C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>)<sub>n</sub> $T_m / T_d = 393 \text{ }^\circ\text{C}$  $[\alpha]_D = -10,4^\circ$  (*c* 0,5, cloroformo) $[\eta]_{DCA} = 1,23 \text{ dL/g}$  $M_w = 230.000$  (determinado GPC) $M_v = 543.000^*$ 

átomo	valor (%)	
	calculado	encontrado
C	64,98	64,79
H	6,90	6,73
N	5,05	4,93

(\*) Estimado de acuerdo con la ecuación  $[\eta] = 1,2 \cdot 10^{-3} M^{0,525}$  para poli(*N*-bencil-β-alanina)<sup>134,135</sup>

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)**

$\delta$ (ppm)	multiplicidad	integral	asignación
7,97	d	1H	NH, $J_{\text{NH}2}$ 8,5 Hz
7,25	m	5H	aromático
4,99	dd	1H	H-2, $J_{2,3}$ 3,1 Hz
4,63	c	2H	$\text{CH}_2\text{Ph}$ , $J$ 11,8 Hz
4,30	d	1H	H-3
3,67	m	2H	H-1'
1,68	m	1H	H-2'
0,74	dd	3H	$\text{CH}_3$ , $J$ 6,6 Hz
0,72	d	3H	$\text{CH}_3$

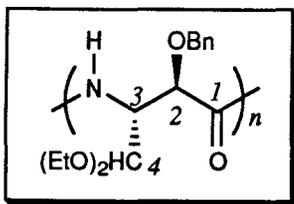
 **$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)**

$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s	$\delta$ (ppm)	Carbono / s
169,1	C-1	128,0	aromático	71,5	C-1'
168,9	C-4	127,9	aromático	52,6	C-2
136,4	aromático	77,6	C-3	27,4	C-2'
128,4	aromático	72,8	$\text{CH}_2\text{Ph}$	18,8	2 $\text{CH}_3$

**IR (pastilla KBr)**

$\nu$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	Banda / s
1.670 mF	amida I
1.510 mF	amida II

3.48.4.- Poli[(2*R*,3*R*)-2-benciloxi-3-dietoximetil-  
-1,3-propanamida] (13)



Análisis elemental

calculado para  $(C_{15}H_{21}NO_4)_n$

átomo	valor (%)	
	calculado	encontrado
C	64,50	62,09
H	7,58	6,94
N	5,01	4,72

Sólido blanco

$[\eta]_{inh} = 0,24$  dL/g (*m*-crseol)

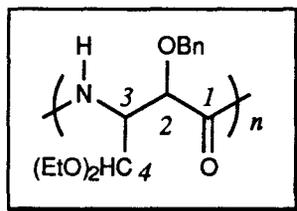
$T_m / T_d = 230^\circ\text{C}$  (DSC)

Análisis elemental

calculado para  $(C_{15}H_{21}NO_4 \cdot 0,6 H_2O)_n$

átomo	valor (%)	
	calculado	encontrado
C	62,09	62,09
H	7,71	6,94
N	4,82	4,72

<b>Espaciados en Rayos X (Å)</b>	10,71 muy fuerte	2,54 media
	3,94 fuerte	

3.48.5.- Poli ( $\pm$ ) (2-benciloxi-3-dietoximetil-1,3-propanamida) (15)

## Análisis elemental

calculado para  $(C_{15}H_{21}NO_4)_n$ 

átomo	valor (%)	
	calculado	encontrado
C	64,50	62,05
H	7,58	7,01
N	5,01	4,71

Sólido blanco

 $M_w = 173.000$  (determinado GPC) $[\eta]_{CHCl_3} = 0,31$  dL/g $T_m / T_d = 267$  °C (DSC)

## Análisis elemental

calculado para  $(C_{15}H_{21}NO_4 \cdot 0,6 H_2O)_n$ 

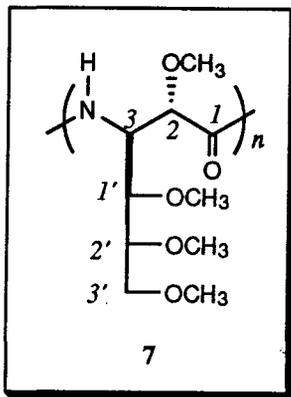
átomo	valor (%)	
	calculado	encontrado
C	62,09	62,05
H	7,71	7,01
N	4,82	4,71

Espaciados en Rayos X (Å)	12,40 muy fuerte	3,10 débil
	9,44 fuerte	2,93 muy débil
	5,01 media	2,68 muy débil
	3,86 fuerte	

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)**

δ (ppm)	Carbono / s	δ (ppm)	Carbono / s	δ (ppm)	Carbono / s
169,3	C-1	100,5	C-4	62,9	<u>CH</u> <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
137,1	aromático	78,4	C-2	50,7	C-3
128,3	aromático	74,0	<u>CH</u> <sub>2</sub> Ph	15,1	CH <sub>2</sub> <u>CH</u> <sub>3</sub>
127,7	aromático				

3.48.6.- Poli[(2*S*, 3*R*) 2-Metoxi-3-(*D*-eritro-trimetoxipropil)-  
-propanamida-(*Z*)



$[\eta]_{inh} = 0,9 \text{ dL/g (DMSO)}$

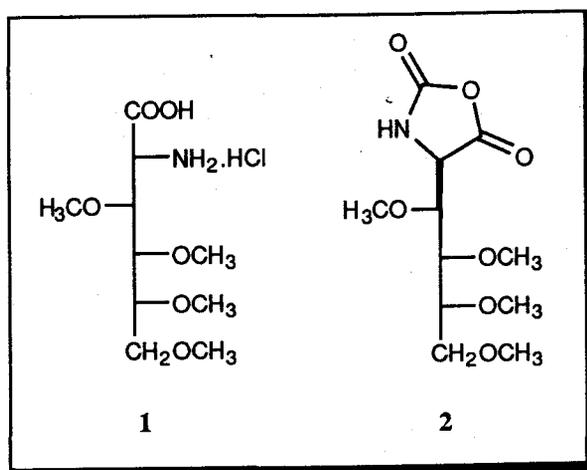
$^{13}\text{C-RMN (CDCl}_3, 50 \text{ MHz)}$

$\delta$ (ppm)	Carbono/s	$\delta$ (ppm)	Carbono/s	$\delta$ (ppm)	Carbono/s
50,881	C-2	77,629; 76,994	C-1' / C-2'	59,236	OCH <sub>3</sub>
81,998	C-3	72,435	C-3'	58,280	OCH <sub>3</sub>
172,054	C-4	61,138	OCH <sub>3</sub>	57,850	OCH <sub>3</sub>

#### **4.- CONCLUSIONES**

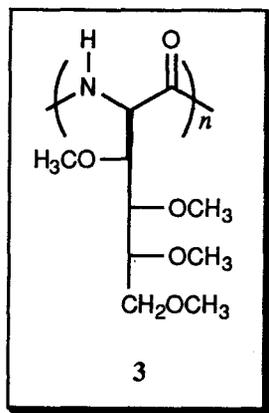
## 4.- CONCLUSIONES

1.- Con objeto de obtener poliamidas de tipo polipeptídico, se ha preparado el hidrocloreto del ácido 2-amino-2-desoxi-3,4,5,6-tetra-*O*-metil-D-glucónico (1), no descrito anteriormente en la literatura, con un rendimiento global del 30% a partir de D-glucosamina.



Para su utilización en reacciones de policondensación se transformó en el *N*-carboxianhidrido (NCA) (4*R*)-4-(*D*-arabino-tetrametoxibutil)-1,3-oxazolidina-2,5-diona (2), por reacción con cloroformiato de triclorometilo, con un rendimiento del 93%.

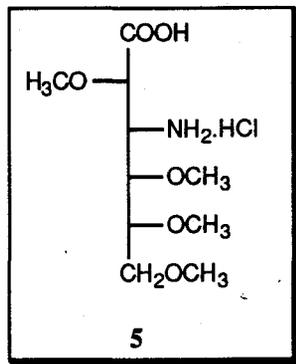
2.- La reacción de polimerización aniónica por apertura de anillo del NCA anterior (2) condujo a la poliamida de tipo polipeptídico poli[(2*R*) 2-(*D*-arabino-tetrametoxibutil)-etanamida] (3).



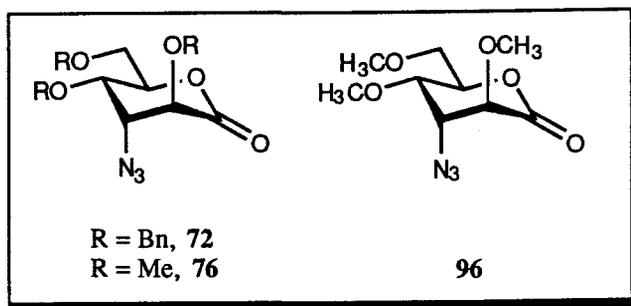
Las reacciones de polimerización se llevaron a cabo en *N,N*-dimetilformamida y diclorometano, obteniéndose rendimientos del 90 y 85%, respectivamente.

3.- La poliamida 3 fue soluble en agua y en disolventes orgánicos, tales como cloroformo, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y ácido dicloroacético. Presentó un valor de rotación óptica elevada. Se estimó un peso molecular promedio en peso de 10.000 (GPC) mientras que se estimó un valor de 25.000 a partir de su viscosidad intrínseca (0,2 dL/g) calculada a partir de la ecuación conocida para el poli( $\gamma$ -bencil- $\alpha$ -L-glutamato). Los estudios de DSC mostraron que este producto funde con descomposición a partir de 225 °C.

4.- Para la obtención de  $\beta$ -poliamidas hemos sintetizado el hidrocloruro del ácido 3-amino-3-desoxi-2,4,5,6-tetra-*O*-metil-D-altrónico (5) con un rendimiento global del 8,5%, a partir de D-glucosa.



Intermedios claves en esta síntesis fueron los 3-azido-3-desoxi-2,4,6-tri-*O*-alquil-D-altrono-1,5-lactonas (72 y 76) y la 3-acetamido-3-desoxi-2,4,6-tri-*O*-metil-D-altrono-1,5-lactona (96).

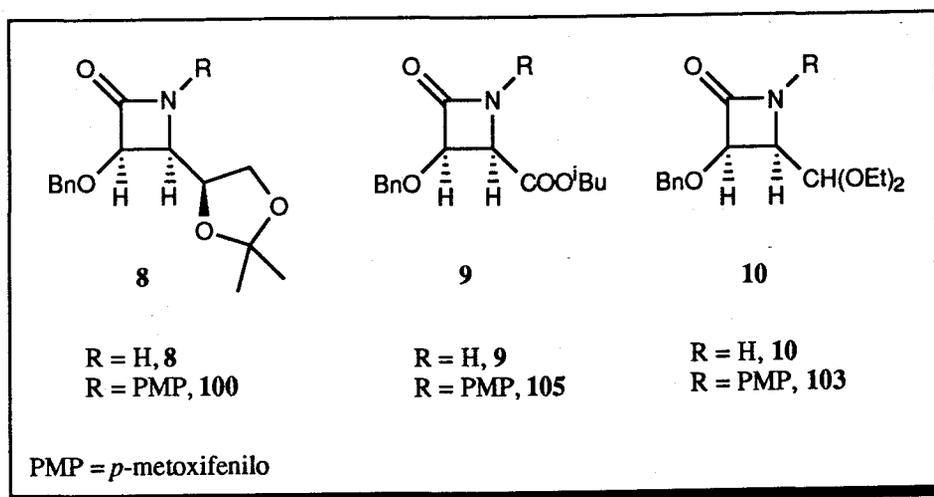


En las lactonas 72 y 76 se observó una inusual reactividad del grupo azido para actuar como grupo saliente en reacciones de  $\beta$ -eliminación conducentes a aldonolactonas y ésteres aldónicos  $\alpha,\beta$ -insaturados. Una reactividad similar del



Esta poliamida resultó ser insoluble en agua y en los disolventes orgánicos usuales. La poliamida 7 presentó una viscosidad inherente de 0,9 dL/g en dimetilsulfóxido.

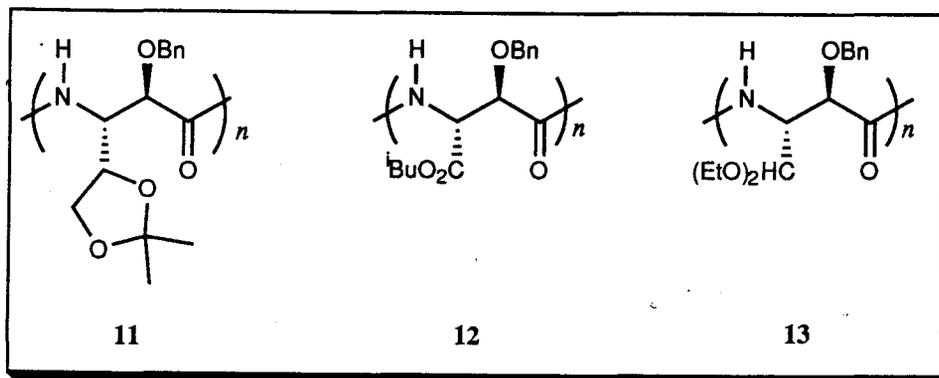
6.- A partir de D-gliceraldehído se obtuvieron las  $\beta$ -lactamas quirales (3*R*, 4*S*)-3-benciloxi-4-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-azetidín-2-ona (8), (3*R*, 4*R*)-3-benciloxi-4-isobutoxicarbonilazetidín-2-ona (9) y (3*R*, 4*R*)-3-benciloxi-4-dietoxiformil-azetidín-2-ona (10), previa desarilación con nitrato de cerio (IV) y amonio (CAN) de las  $\beta$ -lactamas (3*R*, 4*S*)-3-benciloxi-4-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-1-(4-metoxifenil)azetidín-2-ona (100), (3*R*, 4*R*)-3-benciloxi-4-isobutoxicarbonil-1-(4-metoxifenil)-oxoazetidín-2-ona (105) y (3*R*, 4*R*)-3-benciloxi-4-dietoxiformil-1-(4-metoxifenil)-azetidín-2-ona (103), respectivamente.



Los rendimientos globales oscilaron entre 15 y 35%.

7.- Las reacciones de polimerización de las  $\beta$ -lactamas 8, 9 y 10 condujeron a las poliamidas poli[(2*R*, 3*S*)-2-benciloxi-3-(2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4'-il)-

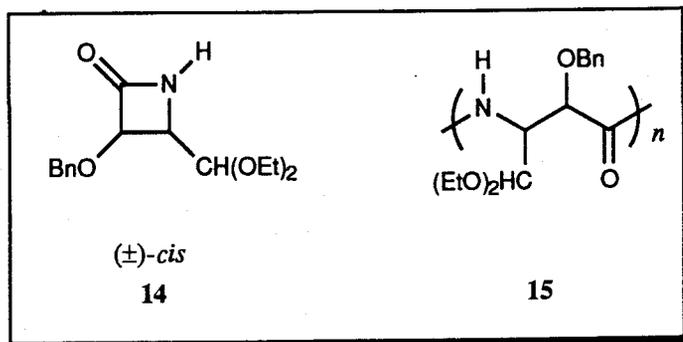
-1,3-propanamida] (**11**), poli[(2*R*,3*R*)-3-benciloxiaspartato de isobutilo] (**12**) y poli[(2*R*,3*R*)-2-benciloxi-3-dietoximetil-1,3-propanamida] (**13**), respectivamente, con rendimientos entre el 70 y 85%.



8.- La poliamida **12**, que fue soluble en los disolventes orgánicos usuales, incluido el cloroformo, presentó una viscosidad intrínseca de 1,23 dL/g en ácido dicloroacético. El peso molecular estimado aplicando la ecuación de la poli(*N*-bencil-β-alanina) fue de 543.000. El peso molecular promedio en peso, estimado mediante GPC fue de 232.000.

9.- Las poliamidas **11** y **13** resultaron insolubles tanto en agua como en los disolventes orgánicos usuales. Los estudios de DSC así como de difracción de Rayos-X, indicaron que ambas eran cristalinas.

10.- A partir de cinamaldehído se obtuvo la β-lactama racémica 3-benciloxi-4-dietoxiformilazetidín-2-ona (**14**) con un rendimiento global del 17%.



La polimerización de esta  $\beta$ -lactama, bajo las mismas condiciones que las anteriores, condujo a la poliamida racémica poli ( $\pm$ ) (2-benciloxi-3-dietoximetil-1,3-propanamida) (**15**), con un rendimiento del 70%. Esta poliamida racémica, a diferencia de la análoga quiral **13**, fue soluble en los disolventes orgánicos usuales. Presentó una viscosidad intrínseca de 0,31 dL/g en cloroformo y su peso molecular promedio fue de 173.000 (GPC). Análogamente a su homóloga quiral, esta poliamida también resultó ser ligeramente higroscópica.

Los estudios de DSC mostraron que fundía con descomposición por encima de 267 °C. La difracción de Rayos-X de polvo cristalino indicó la cristalinidad de esta poliamida. Asimismo, los estudios preliminares de Rayos-X de una fibra orientada de la poliamida **15** muestran diagramas de difracción que son compatibles con una conformación de láminas  $\beta$ .

M. Vissante de Paz Be'na

Sistema de Pstramidas Fundes am'loas a les  
nyons 2/3 a parts de Inditt de Carbon j'u caracterizacio  
puro - pura

Apto Luis Louche

80

Septiembre

97

Alf

V  
Alf

Alf

Alf