

R. 6543

T 373

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA

ESTUDIOS SOBRE *N*-DIACILVINILDERIVADOS
DE AMINOAZUCARES. GLICOSIDACION DE
LA 2-AMINO-2-DESOXI-D-GLUCOSA Y DE
LA 1-AMINO-1-DESOXI-D-FRUCTOSA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA
BIBLIOTECA

Memoria presentada por la
Licenciada M^a de Gracia García
Martín para optar al Grado de
Doctor en Farmacia.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA

Vº Bº

El Catedrático Ponente



Fdo.: F. Alcudia González
Catedrático del Dpto. de
Química Orgánica de la
Facultad de Farmacia de
Sevilla.

Vº Bº

El Director



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

La autora desea expresar su agradecimiento:

Al Prof. Felipe Alcudia González, Catedrático y Director del Departamento de Química Orgánica, ponente de esta Tesis.

Al Dr. Antonio Gómez Sánchez, Profesor de Investigación del C.S.I.C., por la dirección, ayuda y confianza prestadas.

Al Dr. Conrado Pascual, del Instituto de Química Orgánica General del C.S.I.C., por la realización de los espectros de ^1H - y ^{13}C -R.M.N. (300 y 500, y 75.43 MHz, respectivamente), y su colaboración en la interpretación.

A la Prof. Juana Bellanato, del Instituto de Óptica del C.S.I.C., por su colaboración en la realización e interpretación de los espectros de I.R. y Raman.

Al Prof. José Fuentes Mota, Catedrático del Dpto. de Química Orgánica de la Facultad de Química de la Universidad de Extremadura, por la realización de los espectros de ^1H -R.M.N. a 90 MHz.

A la Licenciada Consolación Gasch Illescas, por su colaboración en la realización de la primera parte de esta Tesis.

Al Licenciado Francisco Javier Hidalgo García, por la realización de los espectros de ^1H - y ^{13}C -R.M.N. (200 y 50.30 MHz, respectivamente).

Al Dr. Daniel Rosales Martínez, por su colaboración en la realización de las oxidaciones analíticas.

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

A los compañeros de los Departamentos de Química Orgánica de las Facultades de Química y Farmacia.

INDICE

	i
	Pág.
1. INTRODUCCION	1
2. PARTE TEORICA	17
2.1. Obtención de 2-[alquil- (y aril-)aminometilen]-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodionas y y de 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α - o - β - <u>D</u> -glucopiranasas	17
2.1.1. Reacciones de transeminación	21
2.1.1.1. 2-Desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α - <u>D</u> -glucopiranosas	
2.1.1.2. Anómeros α y β del metil 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- <u>D</u> -glucopiranosido	
2.1.1.3. 2-Desoxi-2-[(2,2-diacetilvinil)amino]- α - <u>D</u> -glucopiranosas	
2.1.1.4. 2-Desoxi-2-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxano-5)metilnamino]- α - <u>D</u> -glucopiranosas	
2.1.2. Estructura y propiedades de las nuevas enaminonas	30
2.2. Reacciones de glicosidación de Fischer de enaminonas de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa	43
2.2.1. Glicosidación de la 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α - <u>D</u> -glucopiranosas	51
2.2.1.1. Glicosidación con metanol	
2.2.1.2. Glicosidación con alcohol alílico	
2.2.1.3. Glicosidación con alcohol bencílico	
2.3. Glicosidación de la 2-desoxi-2-[(2,2-dietoxicarbonilvinil)amino]- α - <u>D</u> -glucopiranosas	74
2.3.1. Con metanol/cloruro de hidrógeno	75

2.3.2. Con etanol/Amberlyst-15	77
2.4. Escisión de las enaminonas con regeneración del grupo amino del aminoazúcar. Obtención de aminoglicósidos	81
2.5. Síntesis y estudio estructural de 1-desoxi-1-[(2,2-diacilvinil)amino]- <u>D</u> -fructosas	84
2.5.1. Síntesis de las 1-desoxi-1-[(2,2-diacilvinil)amino]- <u>D</u> -fructosas	88
2.5.2. Equilibrio isomérico en la 1-amino-1-desoxi- <u>D</u> -fructosa y sus <i>N</i> -(diacilvinil)aminoderivados	90
2.5.2.1. Acetato de la 1-amino-1-desoxi- <u>D</u> -fructosa	
2.5.2.2. 1-Desoxi-1-[(2,2-diacilvinil)amino]- <u>D</u> -fructosas	
2.5.3. Acetilación de la 1-desoxi-1-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]- <u>D</u> -fructosa	97
2.6. Glicosidación de la 1-desoxi-1-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]- <u>D</u> -fructosa	108
2.6.1. Acetilación de α , β y δ	111
2.7. Obtención del metil 1-amino-1-desoxi- α - <u>D</u> -fructofuranósido	116
3. PARTE EXPERIMENTAL	118
3.1. Métodos generales	118
3.2. Productos comerciales	121
3.3. Materias primas	121
3.4. Intentos de síntesis de la 2-etoximetilen-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona	122
3.5. Reacciones de transaminación	123
3.5.1. Obtención de 2-[alquil- (y aril-)ami-	

nometilen]-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodionas

123

3.5.1.1. Equilibrio entre enaminonas derivadas de anilina y metilamina

a) Reacción entre la 2-anilinometilen-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona y metilamina. Obtención de la 2-metilaminometilen-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona

b) Reacción entre la 2-metilaminometilen-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona y anilina

3.5.1.2. Equilibrio entre enaminonas derivadas de anilina y *n*-butilamina

a) Reacción entre la 2-anilinometilen-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona y *n*-butilamina. Obtención de la 2-(*n*-butilaminometilen)-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona

b) Reacción entre la 2-(*n*-butilaminometilen)-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona y anilina

3.5.2. Obtención de 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α - o - β -D-glucopiranosas

126

3.5.2.1. Equilibrio entre enaminonas derivadas de anilina y 2-amino-2-desoxi-D-glucosa

a) Reacción entre la 2-anilinometilen-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona y el clorhidrato de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa. Obtención de la 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranosas

- b) Reacción entre la 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranososa y anilina
- 3.5.2.2. Reacción entre la 2-anilinometilen-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona y el clorhidrato del metil 2-amino-2-desoxi- α -D-glucopiranósido. Obtención del metil 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranósido
- 3.5.2.3. Reacción entre la 2-anilinometilen-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona y el clorhidrato del metil 2-amino-2-desoxi- β -D-glucopiranósido. Obtención del metil 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- β -D-glucopiranósido
- 3.5.2.4. 1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranososa
- 3.5.2.5. Metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranósido
- 3.5.2.6. Metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- β -D-glucopiranósido
- 3.5.2.7. Reacción entre la 3-acetil-4-fenil-amino-3-buten-2-ona y el clorhidrato de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa. Obtención de la 2-desoxi-2-

[(2,2-diacetilvinil)amino]- α -D-glucopiranososa

3.5.2.8. Reacción entre la 2,2-dimetil-5-anilinometilen-1,3-dioxano-4,6-diona y el clorhidrato de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa. Obtención de la 2-desoxi-2-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxano-5)metilenamino]- α -D-glucopiranososa

3.6. Glicosidación de la 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranososa

135

3.6.1. Reacción de la 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranososa con metanol/cloruro de hidrógeno en caliente

135

3.6.1.1. Reacción de la 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metilamino)- α -D-glucopiranososa con metanol/cloruro de hidrógeno a temperatura ambiente

3.6.1.2. Metil 3,5,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucofuranósido

3.6.1.3. Acetilación de la mezcla de los anómeros α y β del metil 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]-D-glucopiranósido

3.6.2. Reacción de la 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranososa con alcohol alílico/cloruro de hidrógeno

140

- 3.6.2.1. Alil 3,5,6-tri-0-acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucofuranósido
- 3.6.2.2. Alil 3,4,6-tri-0-acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranoósido
- 3.6.3. Reacción de la 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranososa con alcohol bencílico/cloruro de hidrógeno 144
- 3.6.3.1. Bencil 3,4,6-tri-0-acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranoósido
- 3.7. Glicosidación de la 2-desoxi-2-[(2,2-dietoxicarbonilvinil)amino]- α -D-glucopiranososa 147
- 3.7.1. Reacción de la 2-desoxi-2-[(2,2-dietoxicarbonilvinil)amino]- α -D-glucopiranososa con metanol/cloruro de hidrógeno 147
- 3.7.2. Reacción de la 2-desoxi-2-[(2,2-dietoxicarbonilvinil)amino]- α -D-glucopiranososa con etanol/Amberlyst-15 148
- 3.7.2.1. Etil 3,5,6-tri-0-acetil-2-desoxi-2-[(2,2-dietoxicarbonilvinil)amino]- α -D-glucofuranósido
- 3.8. Escisión de las enamionas con regeneración del grupo amino del aminoazúcar 153
- 3.8.1. Tratamiento del metil 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexili-

- den-1-metil)amino]- α -D-glucofuranósido con Amberlita IRA-400(HO^-). Obtención del metil 2-amino-2-desoxi- α -D-glucofuranósido 153
- 3.8.1.1. Metil 2-desoxi-2-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]- α -D-glucofuranósido
- 3.8.2. Tratamiento del metil 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranosido con Amberlita IRA-400(HO^-). Obtención del metil 2-amino-2-desoxi- α -D-glucopiranosido 155
- 3.8.3. Tratamiento del alil 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucofuranósido con Amberlita IRA-400(HO^-). Obtención del alil 2-amino-2-desoxi- α -D-glucofuranósido 156
- 3.8.4. Tratamiento del alil 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranosido con Amberlita IRA-400(HO^-). Obtención del alil 2-amino-2-desoxi- α -D-glucopiranosido 157
- 3.8.5. Tratamiento del bencil 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranosido con Amberlita IRA-400(HO^-). Obtención del bencil 2-amino-2-desoxi- α -D-glucopiranosido 158
- 3.8.5.1. Bencil 2-desoxi-2-acetamido- α -D-glucopiranosido
- 3.8.6. Tratamiento del etil 2-desoxi-2-[(2,2-

di-etoxicarbonilvinil)amino]- α - <u>D</u> -glucopiranosido con Amberlita IRA-400 (HO ⁻). Obtención del etil 2-amino-2-desoxi- α - <u>D</u> -glucopiranosido	160
3.9. Obtención de <i>N</i> -(diacilvinil)aminoderivados de la 1-amino-1-desoxi- <u>D</u> -fructosa	161
3.9.1. 1-Desoxi-1-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]- <u>D</u> -fructosa	161
3.9.2. 1-Desoxi-1-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- <u>D</u> -fructosa	162
3.9.3. 1-Desoxi-1-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxano-5)metilenamino]- <u>D</u> -fructosa	163
3.9.4. Acetilación de la 1-desoxi-1-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]- <u>D</u> -fructosa	164
3.10. Glicosidación de la 1-desoxi-1-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]- <u>D</u> -fructosa con metanol/cloruro de hidrógeno	168
a) En caliente	
b) A temperatura ambiente	
3.10.1. Metil 3,4,6-tri- <u>O</u> -acetil-1-desoxi-1-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]- α - <u>D</u> -fructofuranósido y metil 3,4,5-tri- <u>O</u> -acetil-1-desoxi-1-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]- α - <u>D</u> -fructopiranosido	170
3.10.2. Obtención del metil 1-desoxi-1-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]- α - <u>D</u> -fructofuranósido	171
3.10.3. Obtención del metil 1-amino-1-desoxi- α - <u>D</u> -fructofuranósido	173
3.10.4. Oxalato del metil 1-amino-1-desoxi- α - <u>D</u> -fructofuranósido	174

4. CONCLUSIONES

176

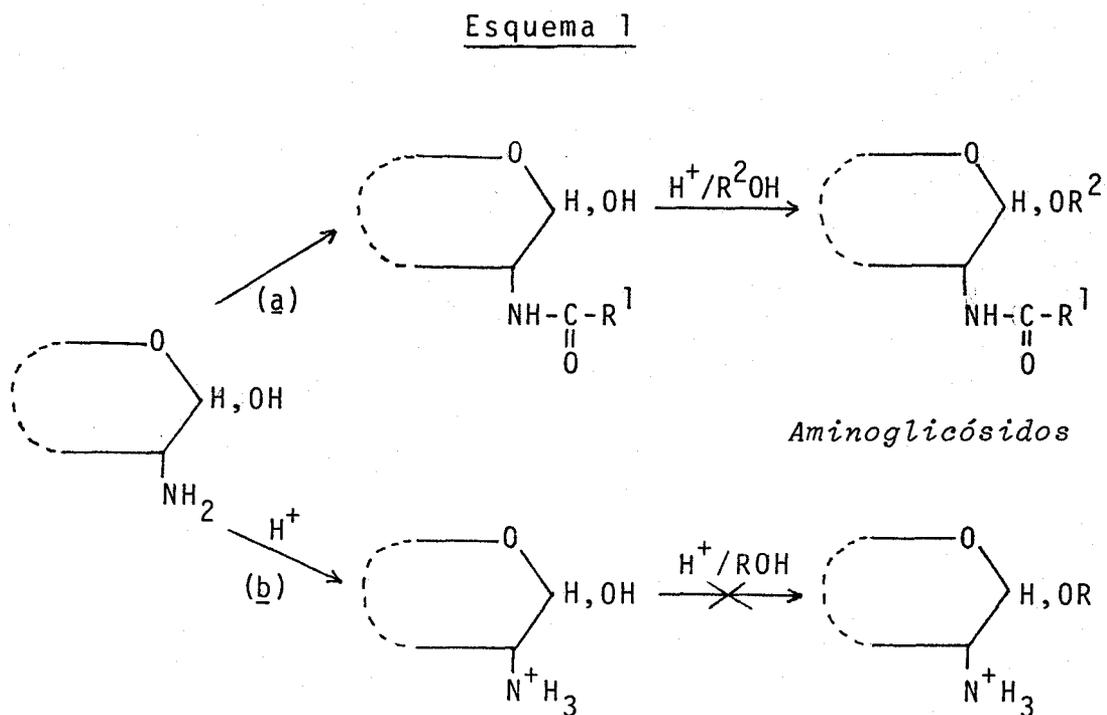
5. BIBLIOGRAFIA

188

1. INTRODUCCION

1. INTRODUCCION.

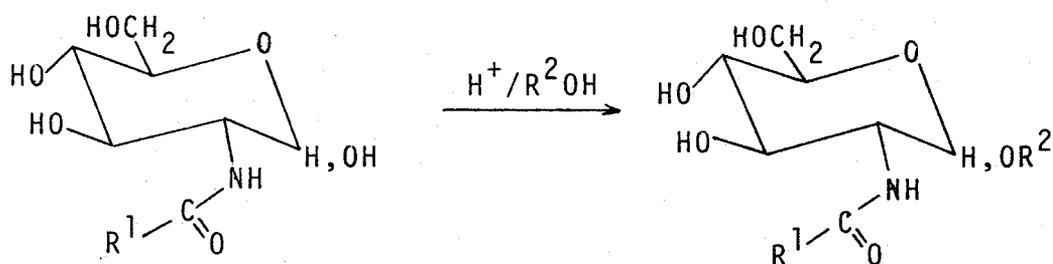
En la síntesis de glicósidos de aminoazúcares (aminoglicósidos) mediante la reacción de Fischer, es necesario proteger previamente el grupo amino (Esquema 1, vía a). En caso de que no se proceda así, la proto-



nación del grupo amino¹ por el catalizador ácido empleado impide, probablemente por un efecto electrostático de campo, la aproximación de la especie protonada (H^+ , ROH ; RO^+H_2 ó similar) al centro anomérico en que va a tener lugar la reacción (Esquema 1, vía b).

El procedimiento de protección² normalmente seguido consiste en transformar la función amino en una función amida (1) o uretano (2): la *N*-acetil, la *N*-ben-

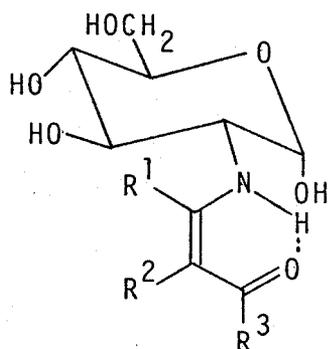
zoil o la *N*-benzoxicarbonil derivados de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa son los derivados protegidos en el nitrógeno de este aminoazúcar que se han empleado más frecuentemente.



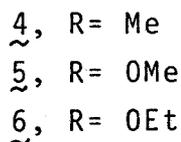
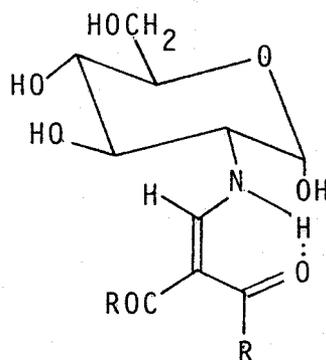
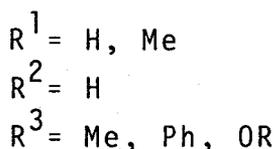
- 1, $\text{R}^1 = \text{Alquilo (amida)}$ $\text{R}^2 = \text{Alquilo}$ (Mezcla de anómeros α y β)
 2, $\text{R}^1 = \text{O-alquilo (uretano)}$

En la literatura existen antecedentes de protección de la función amino de aminoácidos mediante grupos acilvinilo ($\text{R}-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-$), en la síntesis de péptidos y de antibióticos³⁻⁵ del tipo β -lactámico.

En anteriores investigaciones^{6,7,8} se han puesto a punto procedimientos sencillos para obtener, con altos rendimientos, monoacil (3) y diacil-vinilamino (4, 5 y 6) derivados de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa mediante reacción del clorhidrato del aminoazúcar con compuestos β -dicarbonílicos o con alcoximetilenderivados de compuestos β -dicarbonílicos (ésteres alcoximetilenmalónicos o etoximetilenacetona)

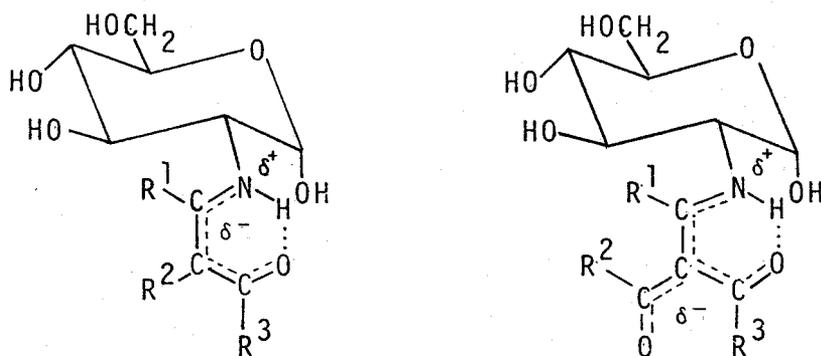


3



El estudio estructural de los acilvinil derivados 3, 4, 5 y 6 de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa, ha puesto de manifiesto que se presentan en una forma isómera común, estando el sustituyente en el nitrógeno únicamente en la forma de enaminoacetona (con exclusión de otras formas tautómeras teóricamente posibles) y en la forma geométrica que permite la formación del enlace de hidrógeno entre el hidrógeno unido al nitrógeno y el oxígeno del carbonilo. El azúcar existe siempre en forma piranósica de la conformación silla 4C_1 y la configuración anomérica α . La agrupación acilvinilamino parece actuar reforzando el efecto anomérico que estabiliza la disposición axial del grupo OH en relación a la disposición ecuatorial.

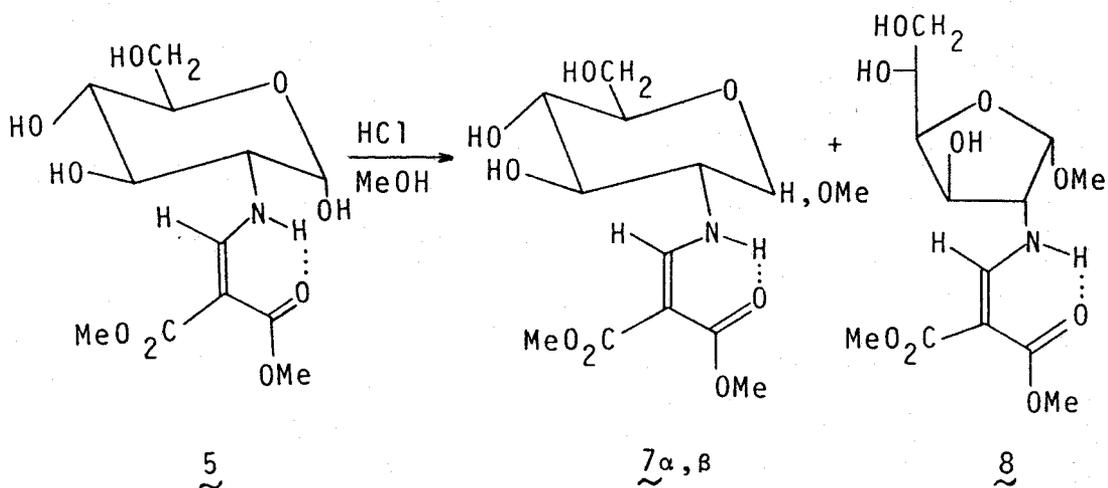
Análogamente a la función acilamino, la función acilvinilamino, contiene un sistema electrónico deslocalizado que produce una polarización como se indica en las siguientes fórmulas:



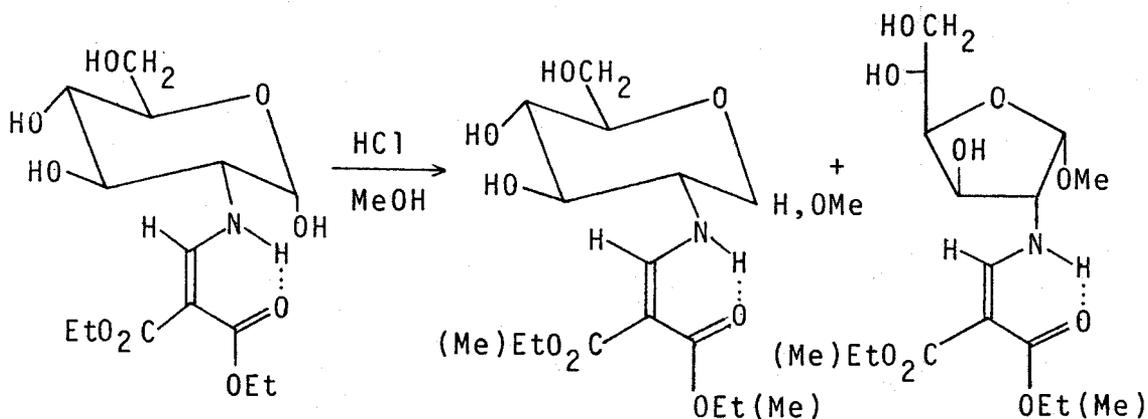
Esta deslocalización electrónica y el enlace de hidrógeno intramolecular confieren estabilidad a estos compuestos. Además, la deslocalización electrónica reduce la disponibilidad de electrones del grupo NH dificultando su protonación y crea en él una carga parcial positiva que podría dificultar la aproximación del protón solvatado procedente del catalizador al OH anomérico. Esto podría dar lugar a una situación parecida a la que se produce cuando el grupo amino del aminoazúcar no se ha protegido previamente (Esquema 1, vía b).

Por otra parte, la deslocalización electrónica requiere la planeidad del sistema insaturado, de tal forma que cualquier característica estructural que provoque la desviación de la planeidad debe inhibir parcialmente la polaridad de la enaminona. Este hecho puede afectar las propiedades físicas (por ejemplo, espectroscópicas) y químicas de las enaminonas y puede ser detectable experimentalmente.

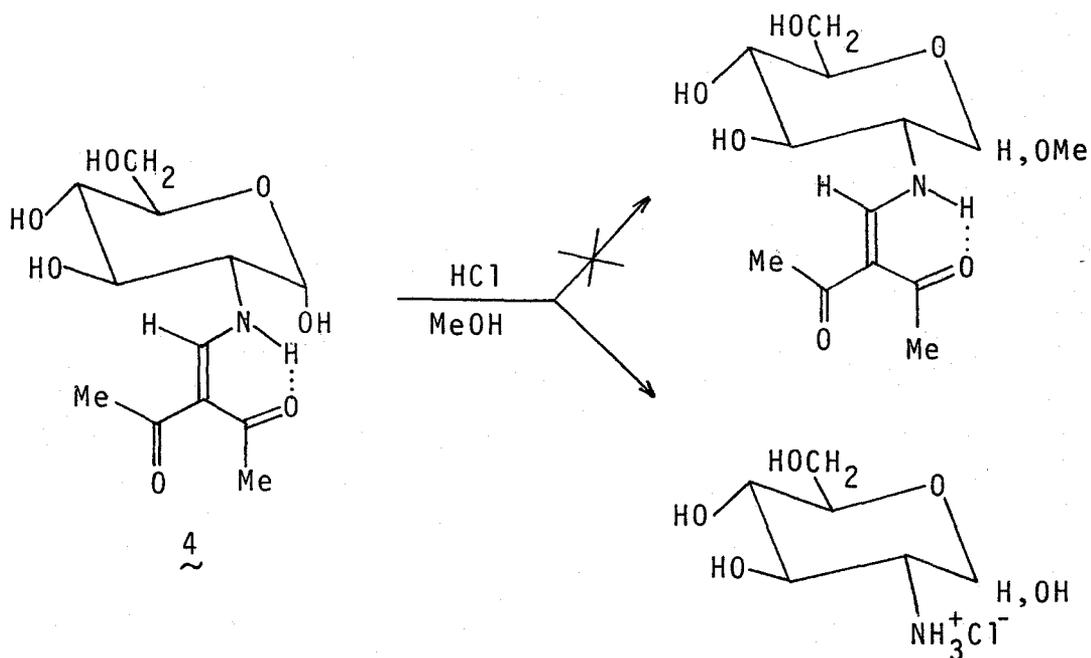
En una investigación⁹ reciente se ha demostrado la utilidad de los *N*-(dialcoxycarbonilvinil)derivados 5 y 6 de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa para obtener aminoglicósidos mediante la reacción de Fischer aislándose α -glucopiranosidos con altos rendimientos y estereoselectividad. En condiciones apropiadas, se pueden obtener también α -furanósidos. Por ejemplo:



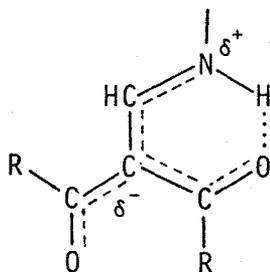
Una limitación de este procedimiento es que cuando se emplean los derivados 5 y 6 con alcoholes ($R^2\text{OH}$) con un grupo R^2 diferente del grupo R^1 contenido en las funciones ésteres, se producen reacciones de transesterificación obteniéndose mezclas complejas de productos:



Esta complicación se podría evitar si el grupo acilvinil protector contuviese grupos cetónicos en lugar de los grupos ésteres. Sin embargo, al intentar reacciones de glicosidación de Fischer usando la 2-desoxi-[(2,2-diacetilvinil)amino]- α -D-glucopiranososa (4) y cloruro de hidrógeno en metanol, sólo se recuperó el clorhidrato de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa (75%) no detectándose la formación de glicósidos.



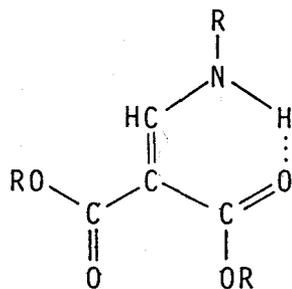
La explicación dada⁹ para la diferente reactividad de la enaminodiketona **4** y los enaminodiésteres **5** y **6**, se basa en el diferente grado de deslocalización y polarización del sistema 2,2-diacilvinilamino que se puede representar por la estructura **9**



9

Un estudio cristalográfico de rayos X¹⁰ de la enaminodicetona 4 ha mostrado que la agrupación C=C-NH y el grupo acetilo *trans* con respecto a la función amino son coplanares, mientras que el grupo acetilo quelatado se encuentra en un plano ligeramente desviado (7°) del primero. El grupo 9 de 4 por tanto, es casi plano y está altamente deslocalizado lo que producirá sobre el grupo amino una alta densidad de carga positiva que puede impedir la aproximación a la posición anomérica del ión H⁺ solvatado que requiere la reacción de glicosidación. Por tanto, la reacción de glicosidación será más lenta, como experimentalmente se observa.

Por el contrario, el examen de los modelos moleculares y el estudio de los espectros de infrarrojo^{11,12} de una variedad de ésteres alquil(aril)aminometilenmalónicos (10) sugieren que estas moléculas adoptan la confor-



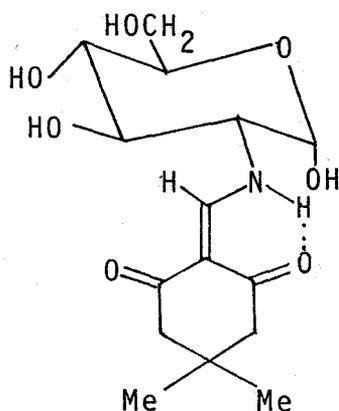
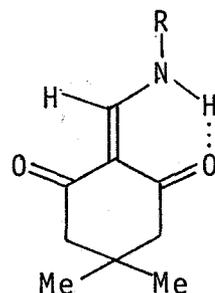
10

R= Alquil, aril

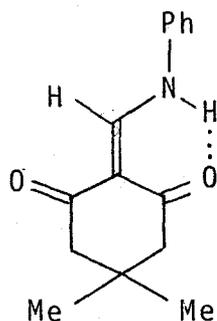
mación indicada en que los grupos carbonilo y amino en disposición *cis* con respecto al doble enlace, enlazados intramolecularmente por el enlace de hidrógeno y el grupo C=C son coplanarios, mientras que el grupo éster se

sitúa en un plano diferente. La conjugación de este segundo grupo éster queda consiguientemente inhibida. La disminución de la planeidad, y también la conjugación cruzada que introducen los grupos OR en 5 y 6, hacen que la polaridad de la enaminona sea menor y el enlace de hidrógeno más débil.

Si esta explicación es correcta, la falta de reactividad que se observa en la enaminodicetona 4 no ocurriría en otras enaminodicetonas en que por condicionamientos estéricos, se perdiese la planeidad en el sistema diacilvinilamino. Según esto, un sustrato adecuado para la síntesis de glicósidos mediante la reacción de Fischer podría ser la enaminodicetona cíclica 11.

1112

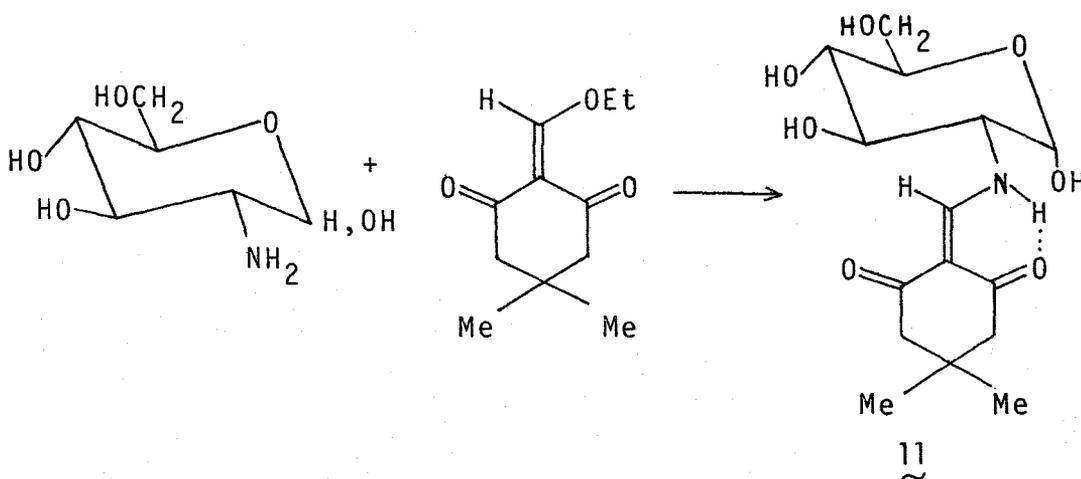
Un examen de modelos moleculares a escala de este compuesto y de los *N*-alquilderivados 12 afines indica la imposibilidad estérica de mantener los dos grupos C=O y el grupo C=C-NH en un plano. Por otro lado, el estudio¹¹ de los espectros de infrarrojo del anilinderivado 13



13

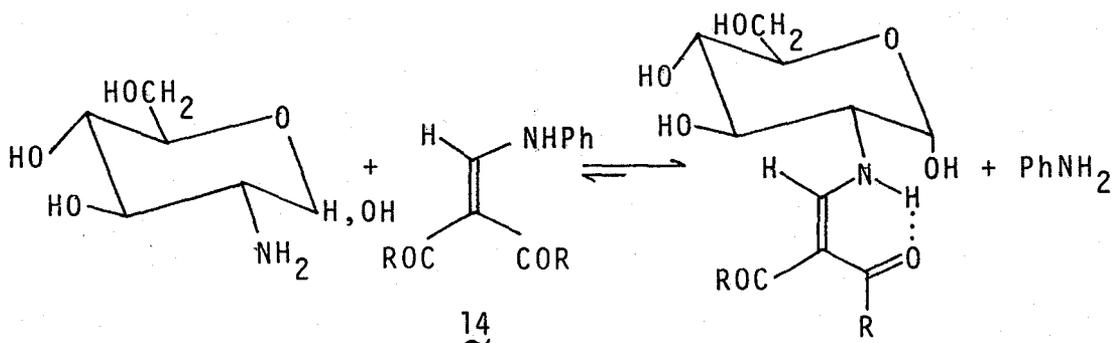
muestra la presencia de un enlace de hidrógeno intramolecular fuerte entre el carbonilo y el grupo NH y que el anillo de quelato de la molécula debe ser aproximadamente plano en tanto que el grupo C=O libre se debe proyectar fuera de este plano. La situación sería entonces similar a la de los ésteres alquilaminometilenmalónicos 10, y la enaminodiona 11 debería parecerse en su reactividad más a los diésteres 5 y 6 que al diacetilvinilderivado 4.

En esta Tesis hemos estudiado la síntesis de la enaminodiketona 11 y sus propiedades. En principio, esta sustancia se podría obtener por reacción de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa con 2-etoximetilen-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona:

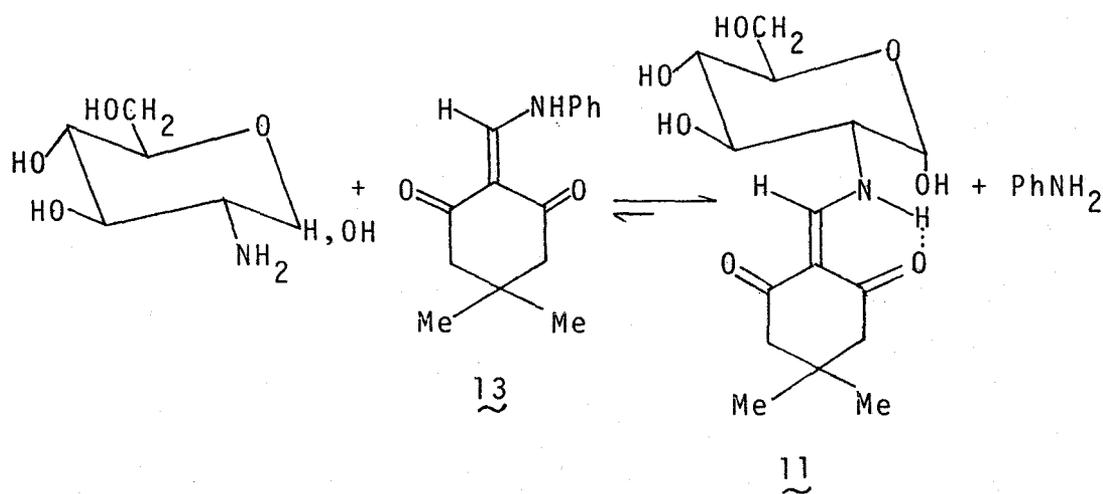


11

Dado que esta última sustancia no aparece descrita en la literatura y que nuestros intentos de prepararla siguiendo el procedimiento general¹³ para obtener este tipo de compuestos (tratamiento de dimedona con ortoformiato de etilo y anhídrido acético) no tuvieron éxito, hemos investigado y puesto a punto un nuevo procedimiento, de carácter general, que permite obtener diacilvinil derivados de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa, incluyendo el compuesto 11 deseado, que se basa en una reacción de intercambio entre la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa y el anilinetilenderivado 14 de un compuesto β -dicarboxílico:



Usando la 2-anilinetilen-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (13) en la reacción de intercambio el producto sería 11:



El reactivo 13 requerido se obtiene¹⁴ con gran facilidad y alto rendimiento en una reacción "one pot" a partir de dimedona, ortoformiato de etilo y anilina.

En la Sección 2.1. de esta Tesis se describe con detalle el nuevo procedimiento de síntesis de enamionas de azúcares y su aplicación a la obtención del compuesto 11. Esta Sección incluye además una discusión de las propiedades de esta sustancia en relación con la estructura asignada y en particular con la cuestión de la planeidad del sustituyente en el nitrógeno. La reactividad de la nueva enamionona 11 con diferentes alcoholes (metanol, alcohol alílico y alcohol bencílico) en la síntesis de glicósidos por el procedimiento de Fischer, así como la naturaleza de los enamínoglicósidos que se obtienen usando condiciones experimentales distintas, se discuten en la Sección 2.2.

En la Sección 2.3. describimos los resultados de una reinvestigación de las reacciones de glicosidación usando el diester 6 en las condiciones en que por ser $R^1 \neq R^2$ se produce también la transesterificación. La razón de insistir en el estudio de esta reacción compleja es que por ser el compuesto 6, el *N*-diacilvinilderivado de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa que se obtiene con mayor rendimiento y facilidad a partir de un reactivo (etoximetilenmalonato de dietilo) comercial, es de interés averiguar si puede servir para obtener glicósidos diferentes del etílico.

En la Sección 2.4. se describe la escisión de los grupos protectores de los nuevos enamínoglicósidos por el procedimiento previamente descrito⁹.

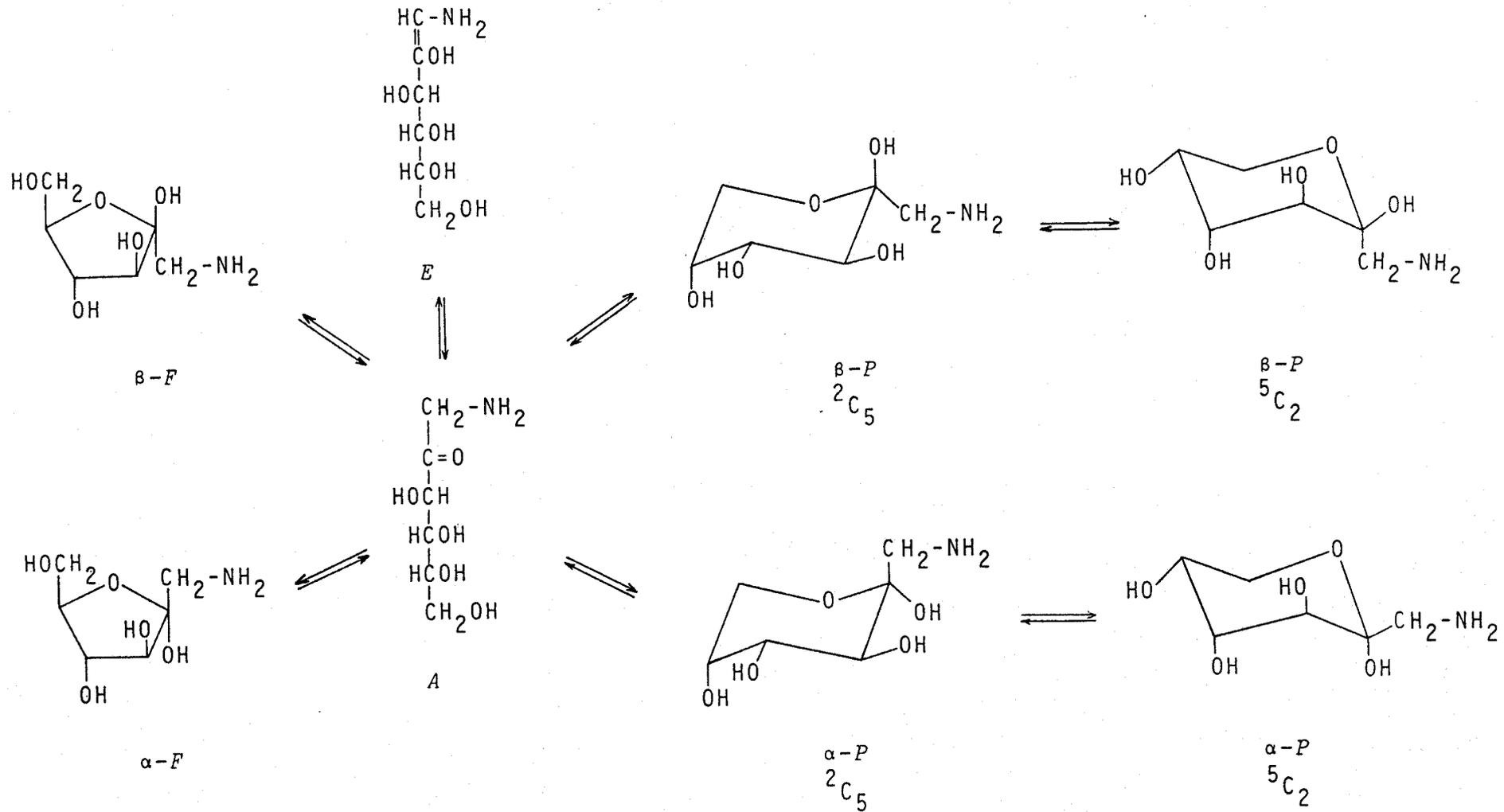
Los estudios sobre protección de aminoazúcares con grupos acilvinilo se han realizado hasta ahora usando la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa. Es más que probable que muchas de las conclusiones obtenidas en estas inves-

tigaciones se pueden extender a las enaminonas de otros aminoazúcares de estructura similar, en particular, de otras 2-amino-2-desoxialdosas. Por el contrario, no es tan fácilmente previsible el comportamiento de las enaminonas de otros aminoazúcares con menor similitud estructural. Uno de estos azúcares es la 1-amino-1-desoxi-D-fructosa (15) en que el grupo amino es primario y no es sustituyente del anillo en las formas cíclicas del azúcar (véase Esquema 2).

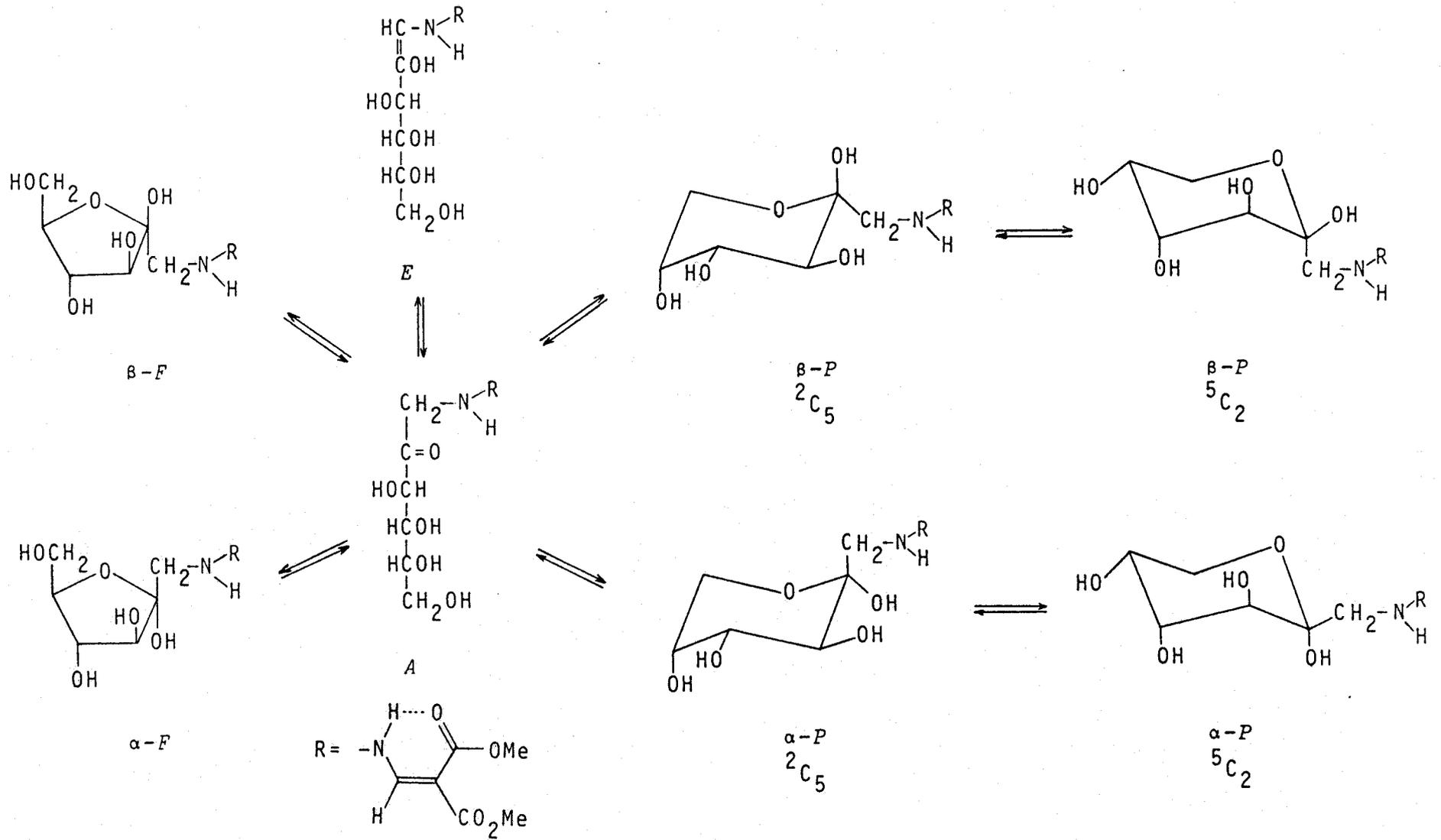
A pesar de que algunos derivados de este aminoazúcar, los llamados "compuestos de Amadori", tienen interés biológico¹⁵, su química es poco conocida, y no existen datos sobre sus amidas o uretanos y, quizá por esta razón, sobre sus glicósidos. Con objeto de obtener un mejor conocimiento de la química de este aminoazúcar, hemos procedido a la preparación de una serie de sus *N*-(diacilvinil)derivados y al estudio mediante ¹H-R.M.N. de alta resolución y de ¹³C de estas estructuras (formas cíclicas en equilibrio, conformación). Un representante típico de estos compuestos es la 1-desoxi-1-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]-D-fructosa (16), que se obtiene fácilmente y, en principio, puede presentarse en las distintas formas isómeras que se indican en el Esquema 3. Como referencia para este estudio, se ha llevado a cabo otro similar sobre las diferentes estructuras cíclicas presentes en la 1-amino-1-desoxi-D-fructosa (15) (Esquema 2). Esta parte de la investigación constituye la Sección 2.5. de esta Tesis.

En la Sección 2.6. se describen los experimentos de glicosidación realizados usando la enaminona 16 y la caracterización de los diferentes enaminoglicósidos aislados.

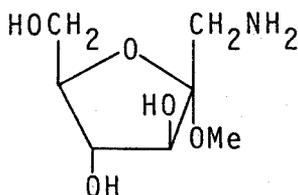
Esquema 2



Esquema 3



Por último, en la Sección 2.7. se describe la obtención del metil 1-amino-1-desoxi- α -D-fructofuranósido (17) por desprotección del enaminoglicósido producto



17

principal de la glicosidación. Este es el primer glicósido de la 1-amino-1-desoxi-D-fructosa descrito.

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

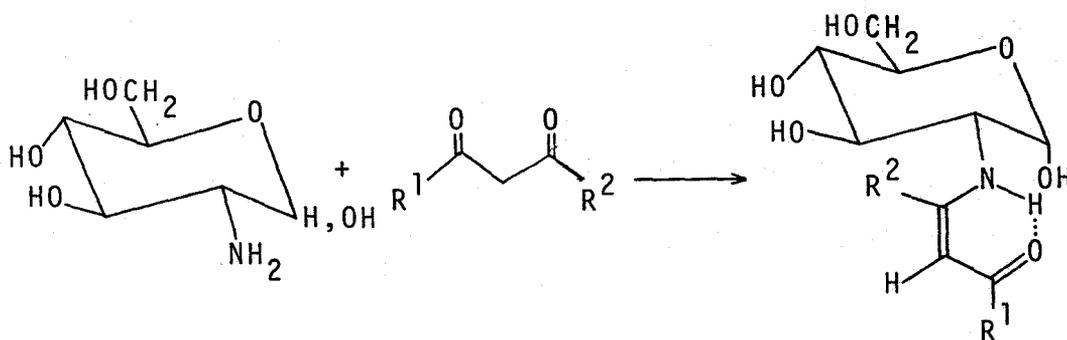
2. PARTE TEORICA

2. PARTE TEORICA.

2.1. Obtención de 2-[alquil- (y aril-)aminometilen]-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodionas y de 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α - o - β -D-glucopiranosas.

Para la preparación de *N*-(acilvinil-) y *N*-(diacilvinil-)derivados "enaminonas", de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa⁶⁻⁹, se han usado hasta ahora dos procedimientos:

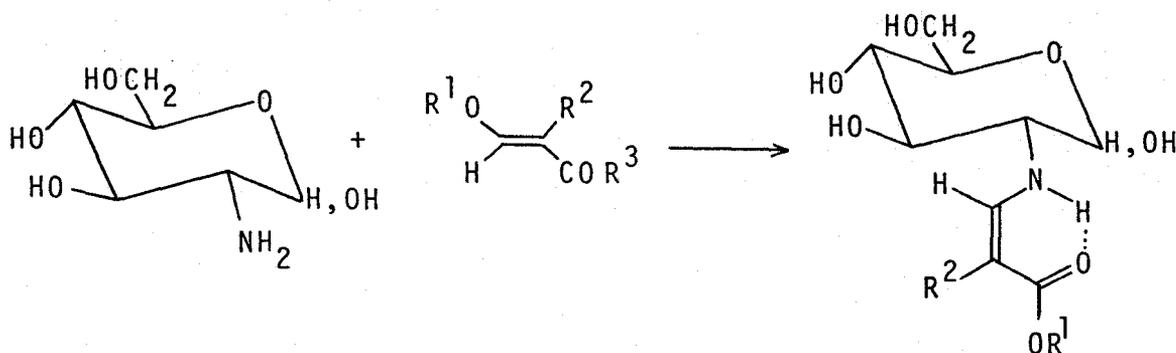
1º) Reacción de un compuesto β -dicarbonílico con la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa:



- Condiciones
- Aminoazúcar libre, cantidades catalíticas de Et_3N y MeOH
 - Clorhidrato del aminoazúcar, Et_3N en exceso y MeOH .

R^1	R^2	Condiciones	Rendimiento (%)	Referencia
Me	Me	b	75	6
OMe	Me	a	41	8
OEt	Et	a	40	8
OBu _t	Me	a	56	8
Ph	H	b	78	7
Ph	Me	b	49;60	7 ; 9
OBn	Me	a	73	9

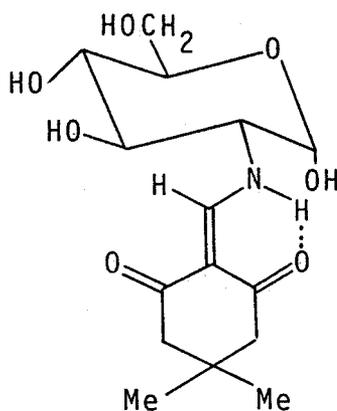
2º) Reacción de ésteres 3-alcoxiacrílicos-2-sustituídos o de la 3-acetil-4-etoxi-3-buten-2-ona con la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa:



- Condiciones a) Clorhidrato del aminoazúcar, Et_3N en exceso y MeOH.
 b) Clorhidrato del aminoazúcar, Na_2CO_3 y agua.

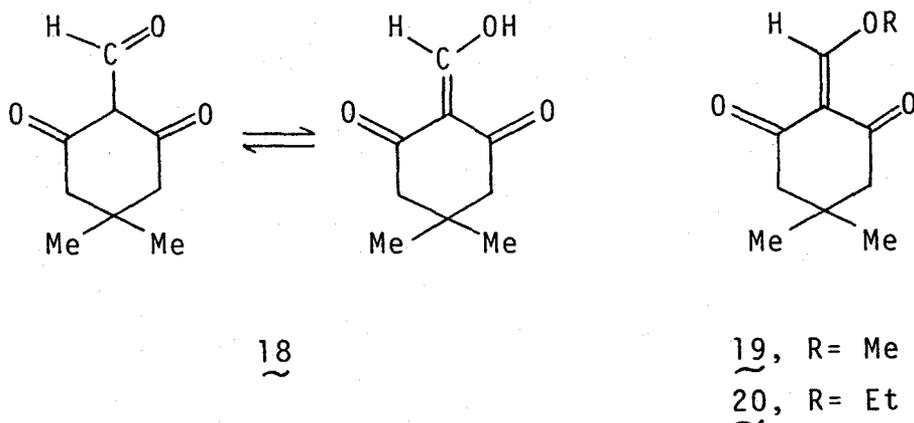
<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>Condiciones</u>	<u>Rto. (%)</u>	<u>Referencia</u>
Me	CO ₂ Me	OMe	a	89	9
			b	98	9
Et	CO ₂ Et	OEt	a	80	8
			b	98	9
Et	COMe	Me	a	83	9
			b	98	9
Et	CN	OEt	b	19(referido al acetilado)	8

Al intentar la síntesis de la 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-gluco-piranosa (11):

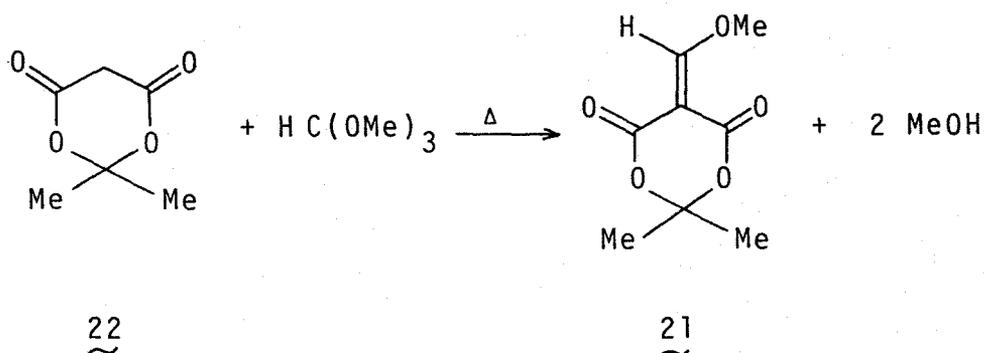


11

siguiendo uno de estos procedimientos, se requeriría como reactivo, en el caso de emplear el procedimiento 1º), la 2-formil-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (18), y en el caso de seguir el procedimiento 2º), la 2-metoximetilen-19) o la 2-etoximetilen-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (20).



Ninguna de estas sustancias aparece descrita en la bibliografía y, en principio, se podrían sintetizar a partir de dimedona y ésteres ortofórmicos ya que según Claisen¹³, los compuestos con grupos metilénicos activos reaccionan con ésteres ortofórmicos con formación de los correspondientes derivados alcoximetilénicos. La condensación puede llevarse a cabo en presencia de anhídrido acético¹³ o simplemente por calefacción del compuesto metilénico activo y el ortoéster^{16,17}. Por ejemplo, el 2,2-dimetil-5-metoximetilen-4,6-dioxo-1,3-dioxano (21) fue obtenido¹⁸ calentando una mezcla de malonato de isopropilideno (ácido de Meldrum) (22) y ortoformiato de metilo a 85-95°C:

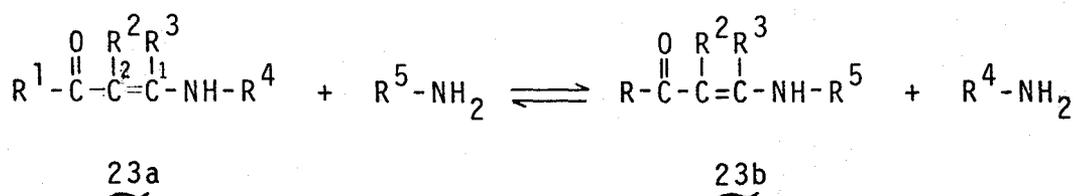


Dada la semejanza estructural entre el compuesto 21 y las 2-alcoximetilen-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodionas (19) y (20), se intentó la síntesis de estos últimos utilizando el mismo procedimiento. Para ello, se calentó a 90°C una suspensión de 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona en ortoformiato de etilo, obteniéndose un compuesto cuyo análisis elemental $(C_6H_8O)_n$ no coincidió con el del producto esperado $(C_{11}H_{16}O_3)$ y cuyas propiedades espectroscópicas (I.R. y 1H -R.M.N.) no se correspondieron con las previstas para la estructura 20. Cuando se intentó llevar a cabo el experimento utilizando anhídrido acético como disolvente también se obtuvo la sustancia $(C_6H_8O)_n$ (ver Parte Experimental, página 122). No se ha llevado a cabo una investigación detallada sobre la estructura de dicha sustancia ni se intentó obtenerla modificando las condiciones de experimentación ya que se consiguió poner a punto un nuevo procedimiento distinto a los 1º) y 2º), antes formulados, para la síntesis de enaminoas de azúcares. En este nuevo método, el reactivo que introduce la agrupación de la enaminoa es la 2-anilino-metilen-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (13) que se obtiene¹⁹ muy fácilmente y con alto rendimiento a partir de dimedona, anilina y ortoformiato de metilo.

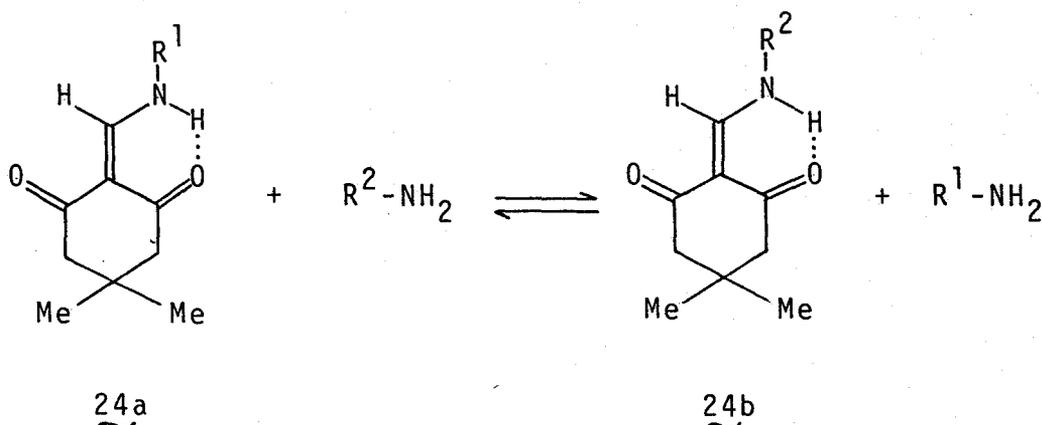
El nuevo proceso se basa en el intercambio del grupo anilino (PhNH-) por el de otra amina (RNH-), incluyendo la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa. Esta reacción que denominamos de transenaminación, se comenta a continuación,

2.1.1. Reacciones de transenaminación.

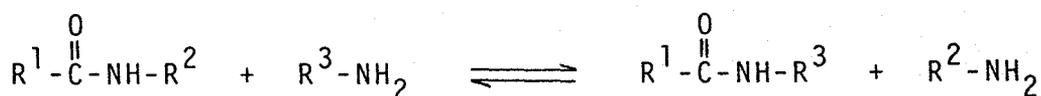
La reacción de transenaminación:



consiste en el desplazamiento nucleofílico de un grupo amino (NHR^4) por otro (NHR^5) de diferente nucleofilia en el carbono olefínico (C-1) de una enamínona. En particular, la reacción de transenaminación en la que estamos interesados, se formularía:



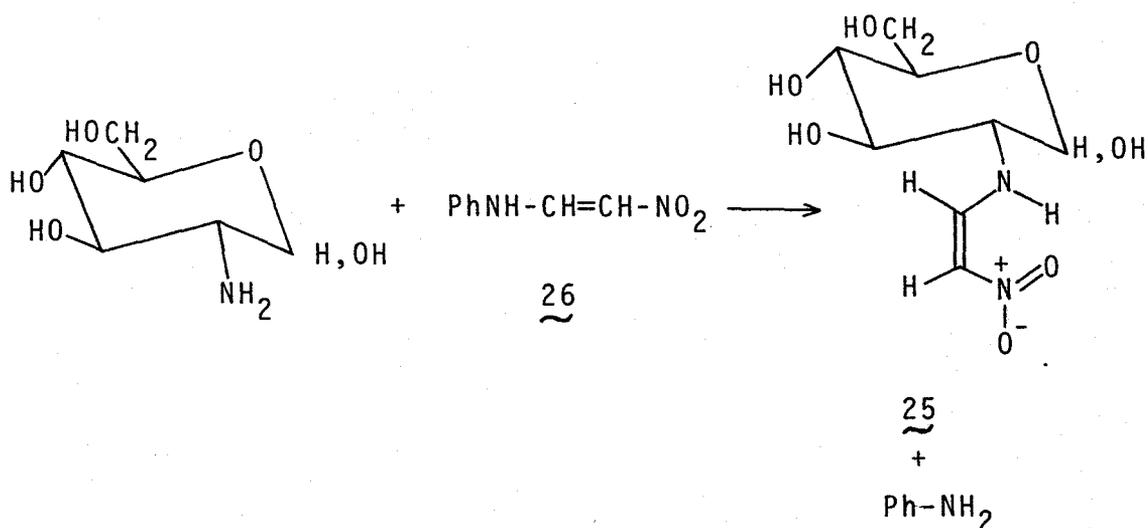
Teniendo en cuenta que las acilvinilaminas 23 y 24 son análogos vinílicos de las amidas, la reacción de transenaminación es similar a la de transamidación que consiste en la sustitución de un resto R^2NH por otro R^3NH en una amida:



En este caso, se establece un equilibrio químico

mico que está desplazado en el sentido de formarse la amida de la amina más fuertemente básica (presumiblemente, más fuertemente nucleofílica²⁰).

En la literatura aparecen descritas algunas reacciones de transaminación aplicadas a la síntesis de nitroenaminas²¹⁻²⁴. Así, por ejemplo, la preparación²³ de la 2-desoxi-2-nitrovinilamino-D-glucosa (25) se ha llevado a cabo por reacción del 1-anilino-2-nitroetileno (26) con 2-amino-2-desoxi-D-glucosa:

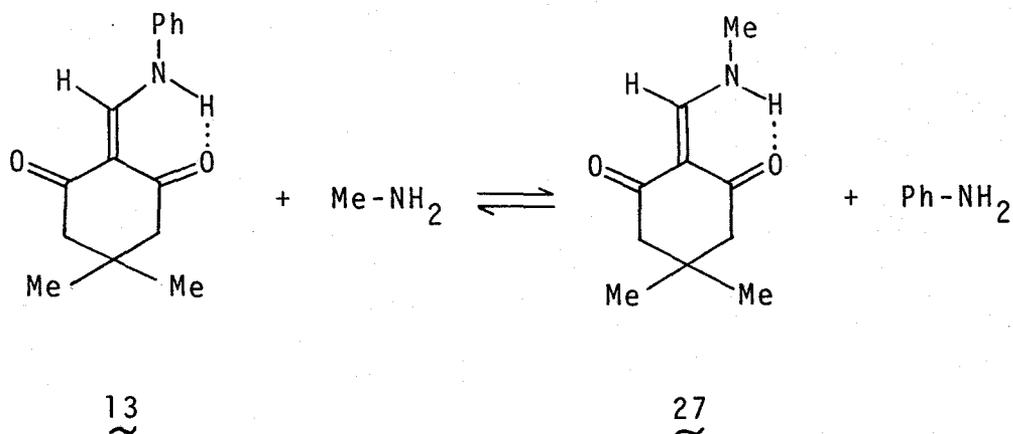


Hemos estudiado en primer lugar, la reacción de transaminación usando aminas alifáticas sencillas, con objeto de establecer su viabilidad antes de extenderla a los aminoazúcares más complejos.

El reactivo escogido para estas síntesis, ha sido, como ya se ha indicado, la 2-anilino-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (13). La elección se ha hecho en base a la facilidad de su obtención¹⁹ y el bajo carácter básico de la anilina ($pK_{a, H_2O, 25^\circ C}$ 4.63) comparado con los de las otras aminas alifáticas, entre ellas los aminoazúcares, que se iban a utilizar.

Primeramente, hemos estudiado la reacción entre 13 y la metilamina ($pK_{a, H_2O, 25^\circ C}$ 10.657) en metanol, espe-

rándose que se produjera el equilibrio:

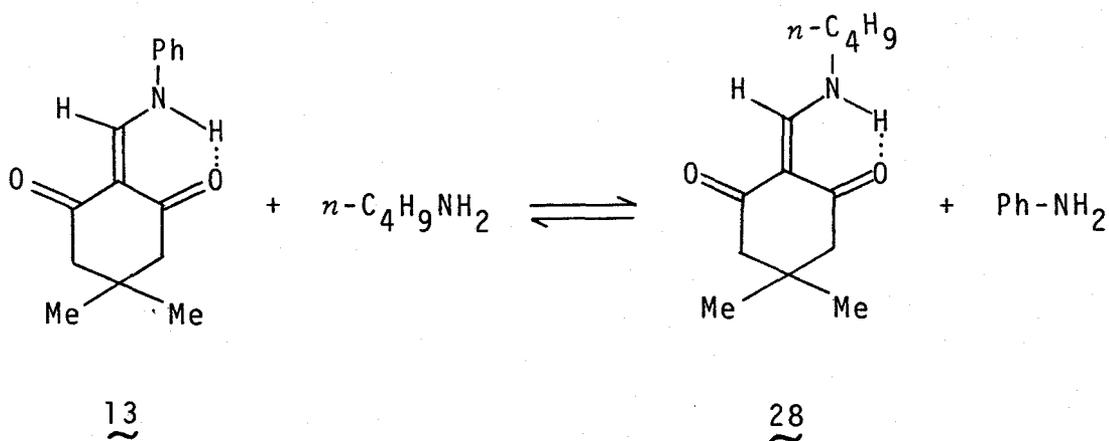


El proceso, que se siguió por c.c.f., indicó la formación de anilina y de un nuevo producto que posteriormente se caracterizó como la 2-metilaminometilen-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (27) cuya concentración aumentó con el tiempo a la vez que progresivamente disminuyó la concentración de 13, alcanzándose finalmente una situación de equilibrio en la que las sustancias predominantes eran la nueva enaminona 27 y anilina. La 2-metilaminometilen-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (27) se aisló con un rendimiento del 88%.

En un segundo experimento, y con objeto de comprobar que efectivamente, se trataba de una reacción de equilibrio, se hizo la reacción en sentido inverso partiendo de la 2-aminometilen-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (27) y anilina en las mismas condiciones. Se observó cromatográficamente la formación de 2-anilinometilen-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (13) y una disminución en la concentración de la enaminona 27 de partida. Se alcanzó una situación final de equilibrio en la que estaban

presentes las cuatro sustancias, obteniéndose un cromatograma prácticamente igual al del primer experimento. De la mezcla de reacción se recuperó el 80% de la enaminona 27.

Otra reacción modelo estudiada fué la de 13 con *n*-butilamina ($pK_{a \text{ H}_2\text{O}, 25^\circ\text{C}} 10,77$):



El control cromatográfico del proceso indicó igualmente que al cabo de cierto tiempo se alcanzaba un equilibrio en el que estaban presentes cuatro sustancias: *n*-butilamina, anilina y un nuevo producto que posteriormente se caracterizó como la 2-(*n*-butilaminometileno)-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (28), que se aisló del medio de reacción con un rendimiento del 91%. El ensayo de la reacción inversa, con 2-(*n*-butilaminometileno)-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (28) y anilina, en las mismas condiciones, llevó a una situación idéntica a la de la reacción precedente, observándose (c.c.f.) la formación, en muy baja proporción de 2-anilinometileno-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona y *n*-butilamina, recuperándose de la mezcla de reacción la mayor parte del compuesto 28.

Estas dos experiencias realizadas con sustancias modelo demuestran:

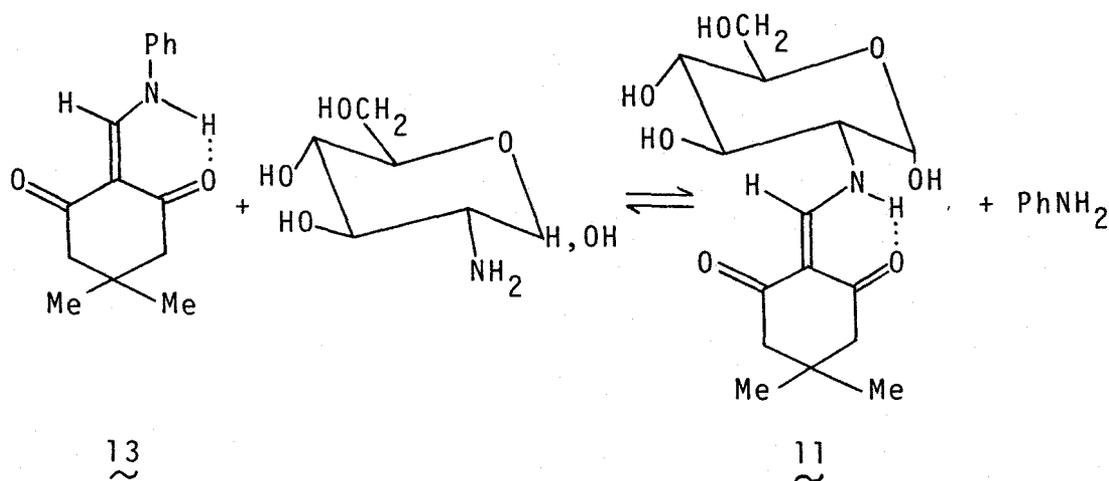
a) Que es posible la preparación de nuevas enaminoas a partir de otra fácilmente asequible, mediante el proceso de transaminación antes formulado.

b) Que estas reacciones de transaminación son procesos reversibles que, están desplazados en el sentido de formarse la enaminoas de la amina más básica o nucleofílica.

Una vez establecidos estos principios se procedió a su aplicación a la obtención de las enaminoas de aminoazúcares que se describen a continuación:

2.1.1.1. 2-Desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino] - α -D-glucopiranosas (11).

Esta enaminoas se obtiene fácilmente y con buen rendimiento partiendo de la 2-anilinometileno-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (13) y la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa que es una base ($pK_{a \text{ H}_2\text{O}, 25^\circ\text{C}}$ 7,8) más fuerte que la anilina ($pK_{a \text{ H}_2\text{O}, 25^\circ\text{C}}$ 4,63):

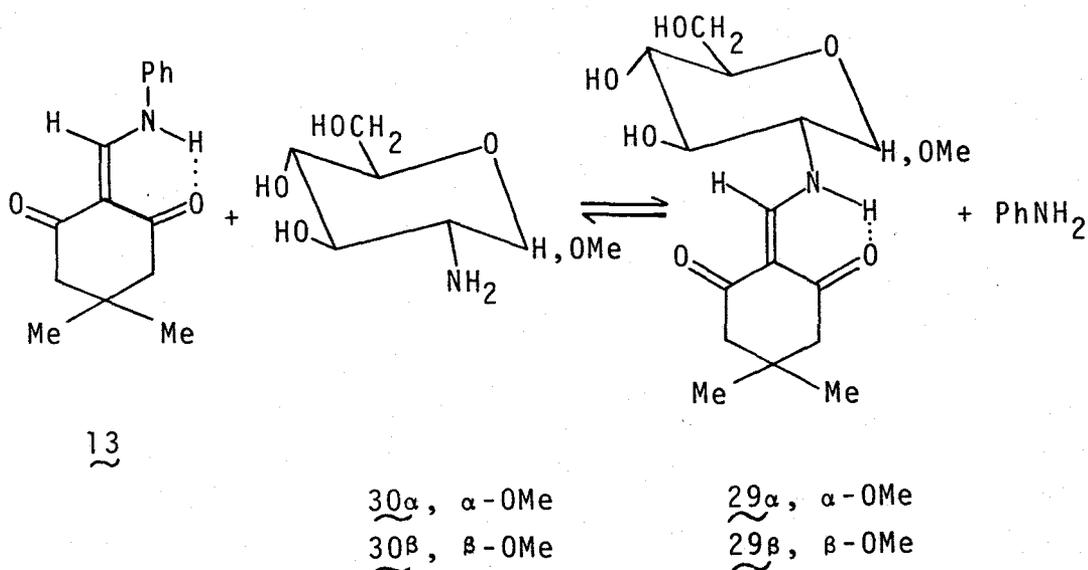


La reacción se llevó a cabo agitando a t.a. una suspensión en metanol de 2-anilinometilen-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona, clorhidrato de la 2-amino-2-desoxi- \underline{D} -glucosa y un exceso de trietilamina con objeto de liberar *in situ* el aminoazúcar. Después de tres horas se estableció un equilibrio (c.c.f.), detectándose como producto mayoritario la 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α - \underline{D} -glucopiranososa (11), anilina y una pequeña proporción del reactivo 13. La nueva enamina 11 se aisló pura del medio de reacción con un rendimiento del 75%.

Cuando se ensayó la reacción inversa, partiendo de 11 y anilina, se comprobó, por c.c.f., la formación de la 2-anilinometilen-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona.

2.1.1.2. Anómeros α y β del metil 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- \underline{D} -glucopiranósido (29 α y 29 β).

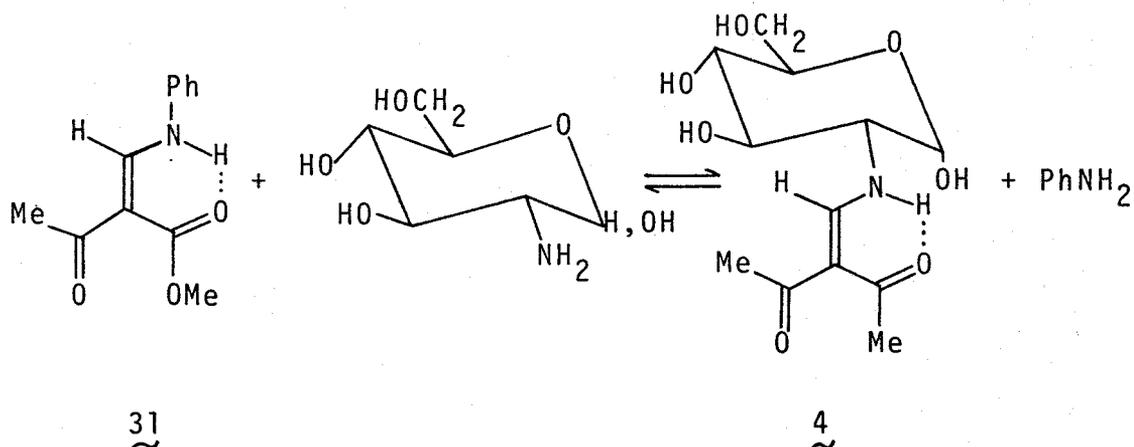
La síntesis del metil 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α - \underline{D} -glucopiranósido (29 α) y del metil 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- β - \underline{D} -glucopiranósido (29 β) se llevó a cabo mediante reacciones de transaminación similares a las descritas, utilizando el reactivo 13 y metil 2-amino-2-desoxi- α - \underline{D} -glucopiranósido (30 α) o metil 2-amino-2-desoxi- β - \underline{D} -glucopiranósido (30 β):



Los nuevos enaminoglicósidos $\text{29}\alpha$ y $\text{29}\beta$ se obtuvieron con rendimientos del 97% y del 87%, respectivamente.

2.1.1.3. 2-Desoxi-2-[(2,2-diacetilvinil)amino]- α -D-glucopiranososa (4).

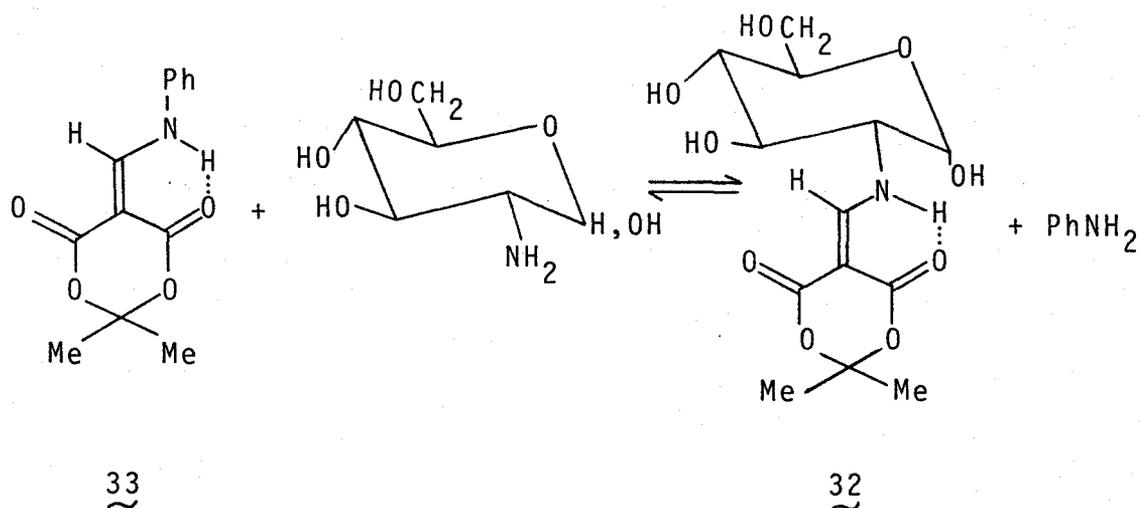
La reacción de transaminación permite obtener fácilmente y con buenos rendimientos otras enaminodictetonas derivadas de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa. Para ello, es necesario disponer del anilinetil derivado del compuesto β -dicarbonílico del cual deriva la enaminodictetona deseada. Así, se ha obtenido la 2-desoxi-2-[(2,2-diacetilvinil)amino]- α -D-glucopiranososa (4) a partir de la 3-acetil-4-fenilamino-3-buten-2-ona (31)¹⁹ y la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa.



El control cromatográfico (c.c.f.) del medio de reacción, mostró la aparición de anilina y de un producto mayoritario cuya movilidad cromatográfica coincidió con la de una muestra auténtica del compuesto 4, preparada⁹ por otro procedimiento. La enaminona 4 se aisló con un rendimiento del 76%.

2.1.1.4. 2-Desoxi-2-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxano-5)metilenamino]-α-D-glucopiranososa (32)

El reactivo usado es el 5-anilinometilen-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (33)¹⁹. La nueva enaminona 32 se prepara tratando 33 con el clorhidrato de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa en metanol en presencia de trietilamina:

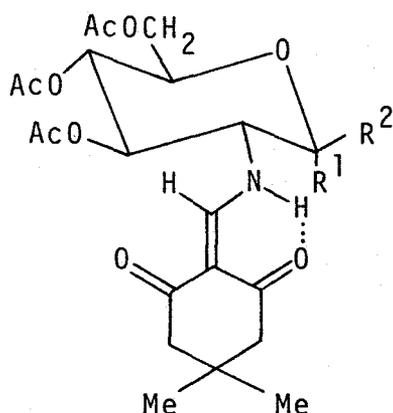


La reacción, que sigue el mismo curso que en los casos anteriores, permitió obtener la enaminodiketona 32 con un rendimiento del 76%.

2.1.2. Estructura y propiedades de las nuevas enaminonas.

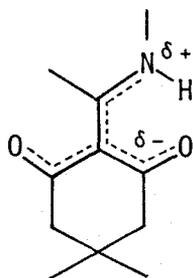
Las estructuras de las nuevas enaminonas de azúcares 11, 29 α y 29 β se asignan en base a sus análisis elementales y a sus propiedades espectrales que se comparan con las de los *N*-alquilderivados similares 27 y 28 y con las de la 2-anilino metileno-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (13), sustancia de la que todos estos compuestos derivan y cuya estructura está firmemente establecida¹⁹.

La acetilación de 11, 29 α y 29 β proporcionó los correspondientes derivados acetilados 34, 35 α y 35 β . Los análisis elementales y las propiedades espectrales de estos acetatos están de acuerdo con las estructuras asignadas, y confirman, por tanto, las estructuras propuestas para las sustancias de partida 11, 29 α y 29 β .

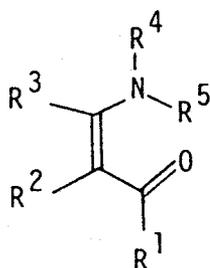


- $\underline{34}$, $R^1 = \text{OAc}$, $R^2 = \text{H}$
 $\underline{35\alpha}$, $R^1 = \text{OMe}$, $R^2 = \text{H}$
 $\underline{35\beta}$, $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{OMe}$

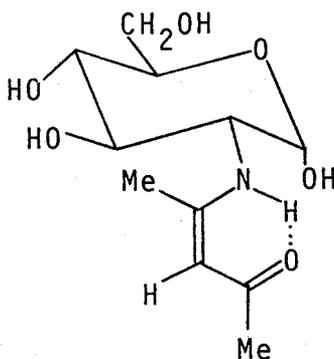
Los datos de los espectros U.V. de los compuestos $\underline{27}$, $\underline{28}$, $\underline{11}$, $\underline{34}$, $\underline{29\alpha}$, $\underline{35\alpha}$, $\underline{29\beta}$ y $\underline{35\beta}$ se consignan en la Tabla I. La similitud de los espectros de todos estos compuestos indica que contienen el mismo grupo cromóforo:



Las absorciones U.V. de las acilvinilaminas de fórmula:



se pueden calcular mediante las reglas de Ostercamp²⁵ y las de Dabrowski²⁶ que son extensiones de las conocidas reglas de Woodward²⁷ para calcular el λ_{\max} de las enonas. Comparando el valor de λ_{\max} encontrado para la 2-desoxi-2-[β -(2-acetil-1-metilvinil)amino]- α -D-glucopiranososa (36):

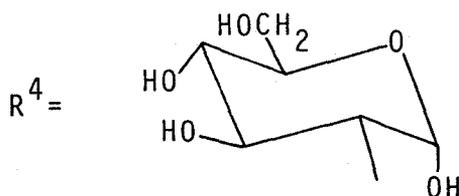


36

λ_{\max} : Observado, 312 nm
 Calculado, 312 nm

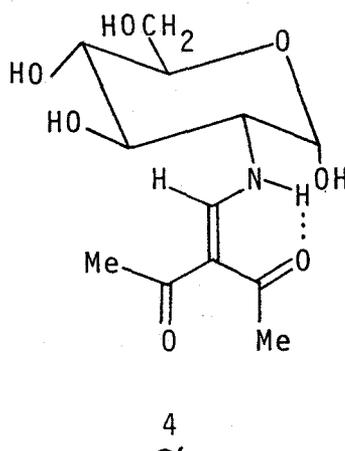
con el valor calculado^{25 (*)} tomando para el sustituyente

(*) Los valores de λ_{\max} calculados para las enaminonas de azúcares, son más próximos a los encontrados tomando los $\Delta\lambda_{\max}$ introducidos por Ostercamp.



el mismo valor, $\Delta\lambda = +10$ nm, que el que corresponde a R⁴ = alquilo²⁵, se obtiene total concordancia. El resto de azúcar produce, por tanto, un efecto similar al de un grupo alquílico.

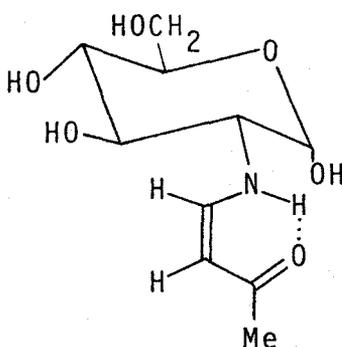
La introducción de un grupo acilo R-CO-, en la posición 2 de la agrupación de acilvinilamina, como es el caso del compuesto 4



λ_{\max} : Observado, 294 nm
Calculado, 294 nm

produce un efecto hipsocrómico, $\Delta\lambda = -6$ nm, que se puede atribuir a la mayor extensión del sistema deslocalizado, con conjugación cruzada, plano. La planeidad del grupo diacetilvinilamino contenido en 4 ha sido demostrada por cristalografía de rayos X¹⁰. El cálculo del λ_{\max} de este compuesto se ha hecho tomando $\Delta\lambda = +10$ nm para el sustituyente en el nitrógeno (R⁴), y $\Delta\lambda = -6$ nm para el grupo acetilo en posición 2 (R²).

Los λ_{\max} observados (301-303 nm) para las enaminodionas 11, 27, 28, 29 α y 29 β coinciden con el calculado²⁵ para el compuesto

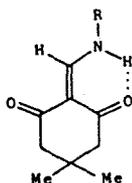


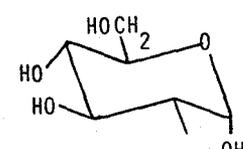
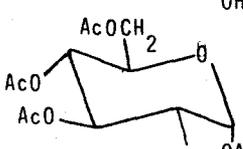
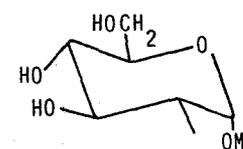
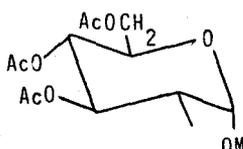
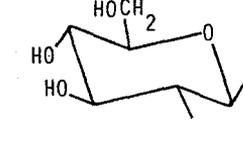
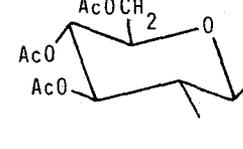
λ_{\max} : Calculado, 300 nm

$\Delta\lambda = + 10$ nm para R^4

o sea, en los compuestos 11, 27, 28, 29 α y 29 β , el valor $\Delta\lambda$ para R^2 es ~ 0 . La diferencia entre las absorciones de estos últimos compuestos y la del compuesto 4 se puede atribuir a la desviación de la planeidad del sistema diacilvinilo en los compuestos cíclicos que inhibe la deslocalización (a los efectos de su contribución a la absorción, el segundo grupo acilo no existe) y/o a la diferente conformación *s-Z* y *s-E*, que este segundo grupo acilo tiene en unos y otros compuestos.

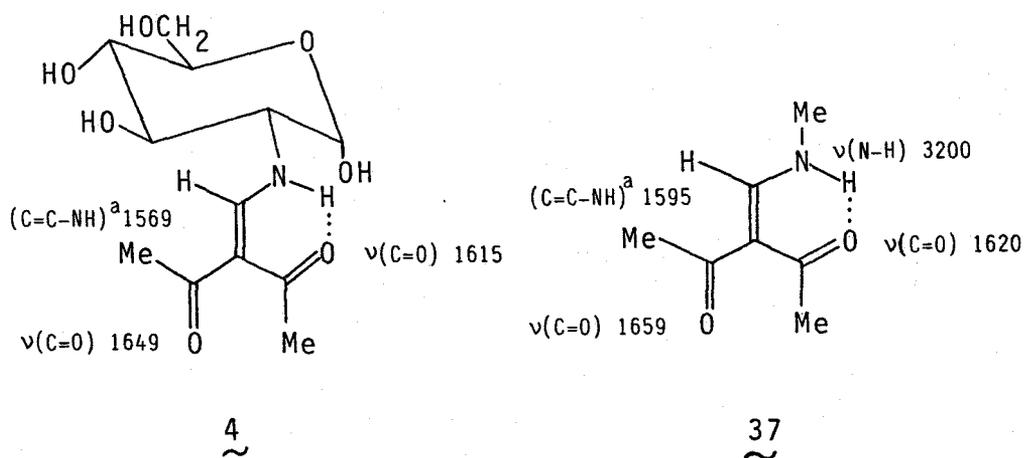
Tabla I. Datos de absorción en el U.V.^a de los compuestos



Compuesto	R	λ_{\max} , nm (log ϵ)
27	Me	302 (4.22) 250 (4.17)
28	<i>n</i> -C ₄ H ₉	302 (4.21) 250 (4.14)
11 ^b		302 (4.25) 252 (4.05)
34 ^c		306 (4.08) 252 (3.63)
29 α		303 (4.31) 249 (4.17)
35 α ^c		306 (4.23) 247 (4.13)
29 β		301 (4.30) 251 (4.15)
35 β ^c		306 (4.25) 245 (4.17)

^a En etanol si no se indica otra cosa. ^b En agua. ^c En cloroformo.

Los datos de los espectros de I.R. de las nuevas enaminonas cíclicas se recogen en la Tabla II. Resulta también de interés discutir estos datos comparándolos con los correspondientes a la 2-desoxi-2-[(2,2-diacetilvinil)amino]- α -D-glucopiranososa (4) y a la 3-acetil-4-metilamino-3-buten-2-ona (37), cuyas estructuras han sido demostradas^{9,28}.



Las enaminonas cíclicas presentan la banda $\nu(\text{N}-\text{H})$ a $\sim 3200 \text{ cm}^{-1}$, análogamente a como se observa en 4 y 37. La baja posición de esta banda y el hecho de que no se desplace al registrar los espectros en disolución, indica que al igual que en los compuestos 4 y 37, el grupo N-H de las enaminonas cíclicas participa en un enlace de hidrógeno intramolecular fuerte con el carbonilo en disposición *Z,s-Z*.

En la región del doble enlace aparecen tres bandas. De ellas, la de mayor frecuencia ($1660\text{-}1678 \text{ cm}^{-1}$)

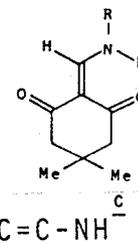
^a Asignadas al modo $\nu(\text{C}=\text{C}) + \delta(\text{N}-\text{H})$. (Frecuencias de absorción en cm^{-1})

fuerte o muy fuerte en el I.R. y fuerte en el Raman, cuya posición varía apreciablemente según la polaridad del medio, se asigna a la vibración acoplada "en fase" de los dos grupos carbonilo con contribución mayor del grupo carbonilo libre $E, s-Z$. La banda de frecuencia menor ($\sim 1600 \text{ cm}^{-1}$, más fuerte en el I.R. que en el Raman), se asigna al modo "fuera de fase" de la vibración acoplada, en la que predomina la participación del grupo carbonilo $Z, s-Z$ ligado intramolecularmente con el grupo amino. Estas dos bandas no fueron afectadas apreciablemente por la N -deuteración. En cambio, la tercera banda ($\sim 1580 \text{ cm}^{-1}$) se desplazó hacia frecuencias menores ($\sim 1548 \text{ cm}^{-1}$) al tratar la muestra con óxido de deuterio, por lo que se asigna a la vibración $\nu(\text{C}=\text{C})$ con contribución del modo $\delta(\text{N}-\text{H})$.

La diferencia existente entre las posiciones de las bandas $\nu(\text{C}=\text{O})$ de las enaminodionas cíclicas y en las acíclicas 4 y 37 es atribuible a la diferente planeidad y conformación de los carbonilos en ambos tipos de compuestos. En las enaminodionas cíclicas, la separación entre las dos bandas es bastante mayor ($\Delta\nu \sim 60 \text{ cm}^{-1}$) que en las acíclicas. El hecho de que la banda que aparece a frecuencia más alta, que contiene como componente principal la vibración $\nu(\text{C}=\text{O})$ del grupo carbonilo libre, se desplace hacia frecuencias mayores, puede tomarse como indicación de que este carbonilo está menos conjugado que el análogo de las enaminonas 4 y 37, a consecuencia de la no coplaneidad con el resto del sistema diacilvinilamino.

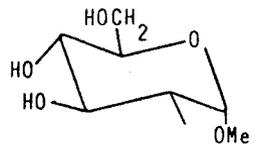
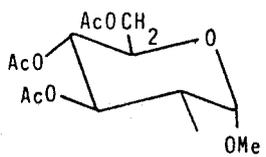
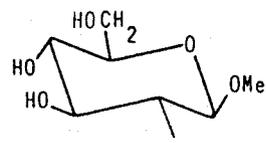
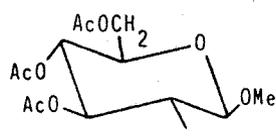
Por otra parte, el desplazamiento hacia frecuencias menores de la banda que contiene como componente principal la vibración del grupo carbonilo ligado puede indicar que su participación en la deslocalización electrónica es mayor, ya que el efecto de la conjugación cruzada ha disminuído, o se ha anulado. Otros factores que también pueden contribuir a esta mayor separación de las bandas en los compuestos cíclicos son la diferente dispo-

Tabla II. Frecuencias de absorción (cm^{-1}) en el I.R. y Raman^a de los compuestos



Compuesto	R	Medio	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{C=O})^b$		C=C-NH^c
				Libre	Ligado	
13 ~	Ph	KBr	3190D	1674mF	1600mF	1590mF
		CDCl_3		1665mF	1608mF	1572mF
		CCl_4	3190D	1675mF	1610mF	1572mF
27 ~	Me	KBr	3185D	1666F (1670F)	1604mF (1610D)	1585mF
		CDCl_3	3185D	1670F	1602mF	1587hF
		CCl_4	3185D	1678F	1612mF	1588F
28 ~	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	KBr	3200D	1664F (1670F)	1610hF (1615F)	1580mF
		CDCl_3	3200D	1665F	1595mFa	1595mFa
11 ~		KBr	<u>d</u>	1670mF	1605mF	1585hmF
34 ~		KBr	3190D	1670F	1610mF	1580F

cont. Tabla II.

Compuesto	R	Medio	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{C=O})^{\text{b}}$		C=C-NH^{c}
				Libre	Ligado	
29 α		KBr	<u>d</u>	1660F	1600mF	1585mF
35 α		KBr	3190D	1670mF	1600mF	1580hF
29 β		KBr	<u>d</u>	1660mF	1600mF	1580mF
35 β		KBr	3190D	1670mF	1600mF	1580mF

^a Valores entre paréntesis. ^b De la agrupación 2,2-diacilvinil. ^c Asignadas al modo $\nu(\text{C=C}) + \delta(\text{N-H})$, desaparece al deuterar.

^d - Oscurecida por $\nu(\text{O-H})$.

sición geométrica de los grupos carbonilo y el mayor acoplamiento mecánico entre ellos previsible¹¹ para la disposición $s-Z, s-Z$

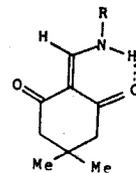
Los espectros de ^1H -R.M.N. de las nuevas enaminonas cíclicas confirman igualmente las estructuras propuestas. Los datos están recogidos en la Tabla III donde también se indican los correspondientes¹⁹ a la enaminona 13 conocida. Los espectros de los compuestos modelo, 13, 27 y 28, son muy simples y semejantes entre sí. En ellos, se asigna fácilmente la parte común del resto de la 5,5-dimetil-1,3-diclohexanodiona, y estas asignaciones han servido de referencia para la interpretación de los espectros de las enaminonas de azúcares. Los dos grupos metilo gemelos del anillo de dimedona aparecen como singletes, de intensidad 6H, en el intervalo de δ 0.95-1.08 p.p.m. Los dos grupos metileno se han diferenciado a veces, presentando sendos singletes, estos grupos se observan a δ 2.20-2.44 p.p.m.

La estructura de quelato prevista para el sistema acilvinilamino se confirma por la posición a campo muy bajo (δ 11 p.p.m.) de las señales correspondientes a los protones del grupo NH, y por el valor, extraordinariamente grande de la constante de acoplamiento $J_{\text{NH},=\text{CH}}$ (~ 14 Hz). Los protones olefínicos se observan a δ 7.95-8.45 p.p.m. como dobletes ($J_{\text{NH},=\text{CH}}$).

Los espectros de las enaminonas de azúcares, mostraron mayor complejidad debido a las señales de los protones de la porción de azúcar. Los valores de δ y J de estos protones son los previstos para anillos piranósicos en la conformación 4C_1 en 11, 34 y 35 α y la configuración anomérica α ($J_{1,2}$ 3-3.6 Hz). La enaminona 35 β tiene la estructura piranósica de la conformación 4C_1 y su configuración anomérica es β ($J_{1,2}$ 8 Hz).

Las resonancias de los protones del sustituyente en el N, común a todos ellos, aparecen a los valores de δ , y con acoplamiento J , similares a los de los compuestos 13, 27 y 28.

Tabla III. Datos de $^1\text{H-R.M.N.}^{\text{a,b}}$ de los compuestos



Compuesto	R	NH	=CH	CMe ₂	CH ₂	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	2H-6	Otras	
13	Ph	12.7d	8.45d	1.08s	2.41s 2.44s							6.9-7,2m (Ph)	
27 ^b	Me	10.8ma	8.13d	0.95s	2.20s 2.25s							3.15d (Me)	
28 ^c	n-C ₄ H ₉	11.3ma	8.13d	1.08s	2.35s							0.95t 1.2-1.9m 3.45c } (n-C ₄ H ₉)	
11 ^{b,c}		10.85dd	7.95d	0.95s	2.33s 2.40s	5.07d	señal compleja entre 3.10 y 3.55 p.p.m. para H-2,H-3,H-4,H-5 y 2H-6						
34 ^b		10.95dd	8.10d	1.03s	2.33s	6.33d	4.00m	5.20t	señal centrada a 4.20 p.p.m. para H-5 y 2H-6			1.97s 2.03s 2.06s 2.28s } (OAc)	
35 ^a		10.85dd	8.02d	1.04s	2.32s 2.38s	4.90d	3.48ddd	5.40t	5.05t	señal compleja entre 3.90 y 4.45 para H-5 y 2H-6			3.50s (OMe) 1.95s } (OAc) 2.02s 2.10s
35 ^β		11.00dd	8.10d	1.08s	2.28s 2.32s	4.53d	3.30m	5.34t	5.10t	3.80ddd	4.20m	3.55s (OMe) 2.03s } (OAc) 2.07s 2.13s	

cont. Tabla III.

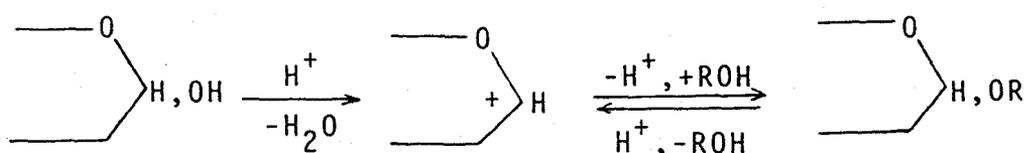
Constantes de acoplamiento (Hz)

Compuesto	$J_{\text{NH},=\text{CH}}$	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{5,6'}$	$J_{6,6'}$	$J_{\text{NH},2}$	Otras
<u>13</u>	13.5									
<u>27</u>	15.0									6.0 ^d
<u>28</u>	14.0									7.0 ^e
<u>11</u>	14.0	3.0								
<u>34</u>	13.0	3.0	8.0	8.0	8.0					
<u>35α</u>	12.0	3.6	9.6	9.6	9.6				9.0	
<u>35β</u>	13.0	8.0	9.3	9.3	9.3	4.7	2.7	-12.3	9.0	

^a A 90 MHz en CDCl_3 si no se indica otra cosa. ^b En $\text{Me}_2\text{DO-d}_6$. ^c A 60 MHz. ^d $J_{\text{NH},\text{CH}_3}$. ^e $J_{\text{NH},\text{CH}_2}$; $J_{\text{CH}_2,\text{CH}_2}$; $J_{\text{CH}_3,\text{CH}_2}$.

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

La reacción de glicosidación de Fischer se puede formular como se indica a continuación:



Monosacárido
 (anómero α y/o
 β -furanósico y/o
 α y/o β -piranósico)

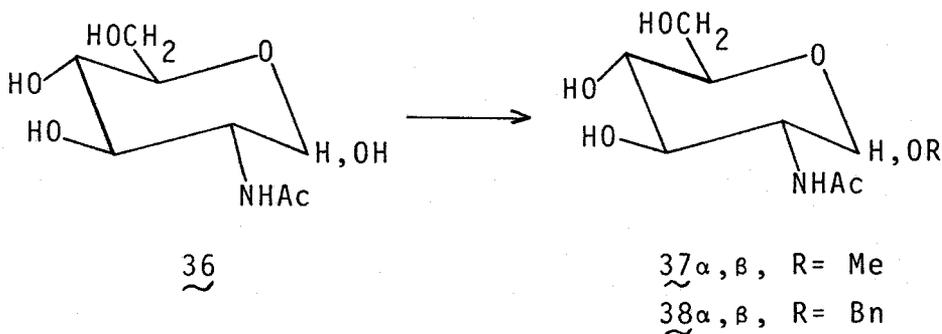
Glicósido
 (anómero α y/o
 β -furanósido y/o
 α y/o β -piranósido)

Estudios realizados por varios autores²⁹ han permitido establecer las siguientes conclusiones acerca de esta reacción: el producto puede ser una mezcla compleja de los glicósidos en las formas α - y β -piranósica y/o α - y β -furanósica. La composición de dicha mezcla en el equilibrio está determinada en cada monosacárido por las estabildades relativas de los cuatro glicósidos, estabildades que vienen determinadas por factores de tipo estérico y polares. Las condiciones en que se realiza la reacción son también muy importantes desde el punto de vista de la composición del producto de reacción: si la reacción se lleva a cabo en caliente (condiciones de control termodinámico) se obtienen normalmente las formas α piranósicas y si la reacción se realiza en condiciones más suaves (control cinético), predominan las formas furanósicas.

En la práctica habitual la reacción se lleva a cabo tratando una suspensión o disolución del azúcar en el alcohol conteniendo cloruro de hidrógeno (0,7 al 5%), en frío o en caliente, según la forma isomérica del glucósido que se desee obtener. También se puede emplear como catalizador una resina cambiadora de ión en su forma ácida³⁰ que se separa fácilmente del medio de reacción una vez que ésta se da por terminada.

La glicosidación de 2-amino-2-desoxialdosas y, en particular, de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa, presenta problemas. Como hemos comentado en la Introducción, el grupo amino del aminoazúcar se protona en el medio ácido de la reacción y el grupo -NH_3^+ dificulta, por un efecto electrostático, la aproximación de otro protón al grupo hidroxilo anomérico, lo que retarda o impide, la reacción. Este problema se puede subsanar introduciendo en la función amino grupos atrayentes de electrones que disminuyen la basicidad del nitrógeno. A continuación, y con objeto de valorar los resultados obtenidos en esta Tesis, se amplían los antecedentes de esta reacción, a los cuales ya nos hemos referido en la Introducción.

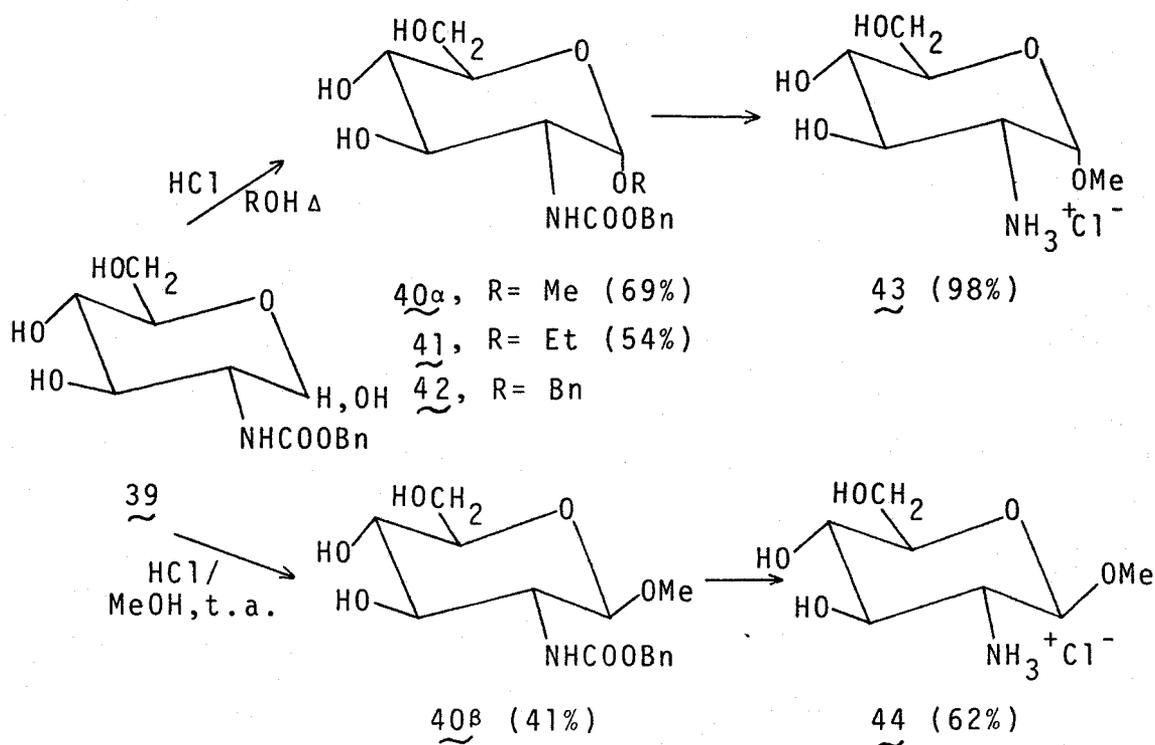
La acilación ha sido el método más usado. La 2-desoxi-2-acetamido-D-glucosa (36), permite obtener con buenos rendimientos el metil 2-desoxi-2-acetamido- α,β -D-glucopiranosido (37 α,β) y el bencil 2-desoxi-2-acetamido- α,β -D-glucopiranosido (38 α,β):



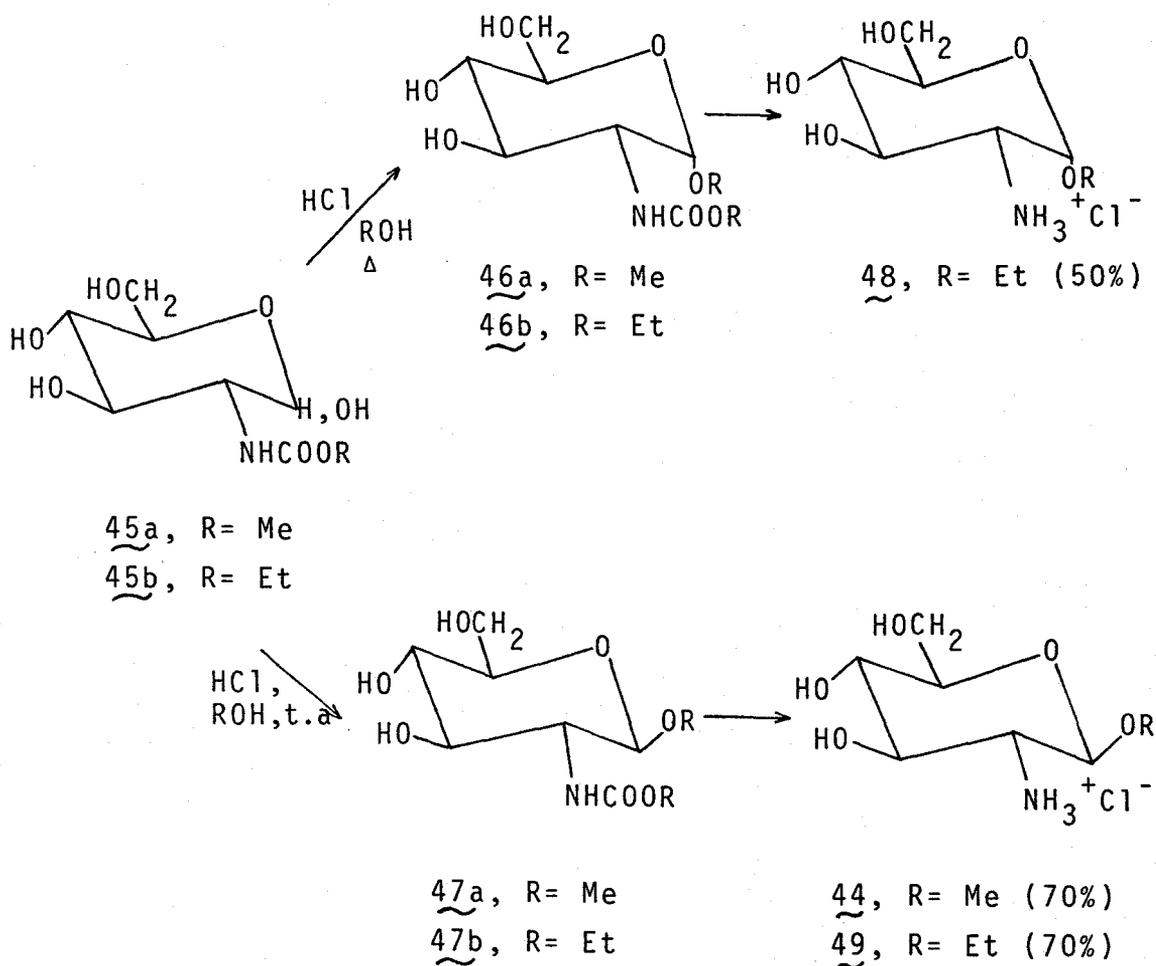
- Condiciones a) HCl/ROH, reflujo
 b) Amberlita IR-120(H⁺)/MeOH, reflujo
 c) Resina Dowex 50W-X8/MeOH, reflujo

Compuesto	Proporción $\alpha:\beta$	Condiciones	Rto.(%)	Ref.
<u>37</u> α, β		a	14.3	31
		b	72.4	31
	5:1	c	91	32
<u>38</u> α, β	7:3	a	65	32
<u>38</u> α		a	64	33

Otro grupo acilo utilizado ha sido el benzoxi-carbonilo, la 2-benzoxicarbonilamino-2-desoxi-D-glucosa (39), que se obtiene muy fácilmente, se glicosida^{34,35} en diferentes condiciones según se indica en el siguiente Esquema:

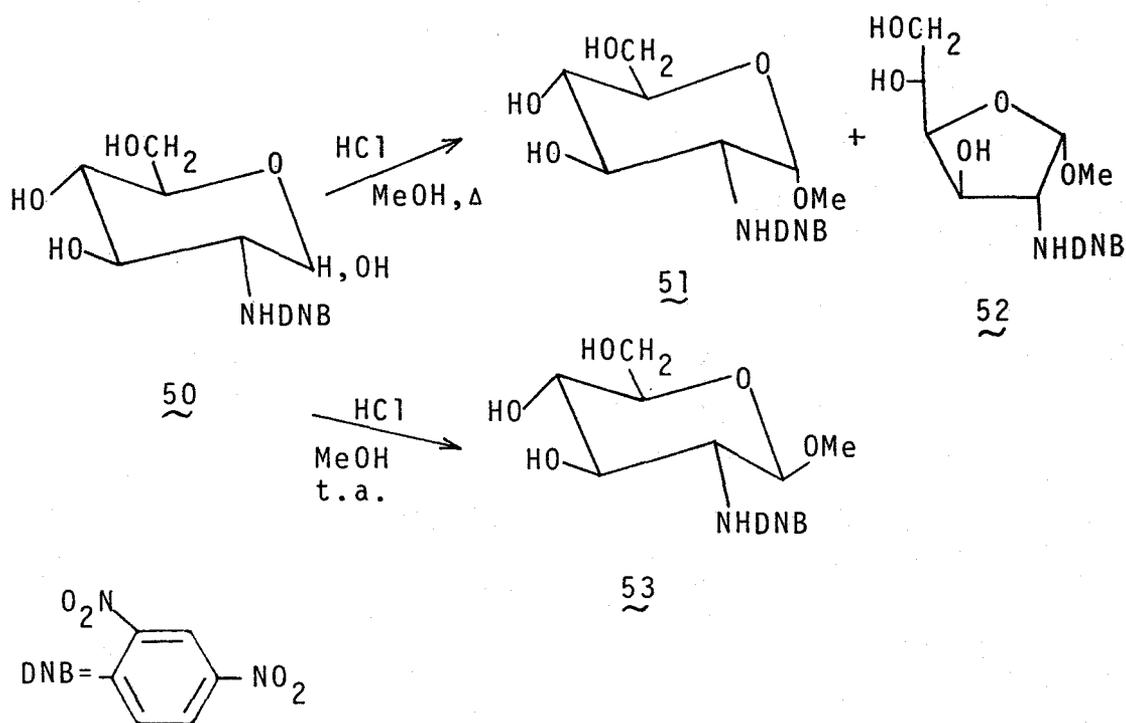


De manera análoga, la 2-desoxi-2-metoxicarbonil-amino-D-glucosa (45a) y la 2-desoxi-2-etoxicarbonilamino-D-glucosa (45b), que también se preparan fácilmente (60-80%), permiten obtener³⁶ los correspondientes metil o etil α - o β -glucopiranosidos con rendimientos del 25-35%.

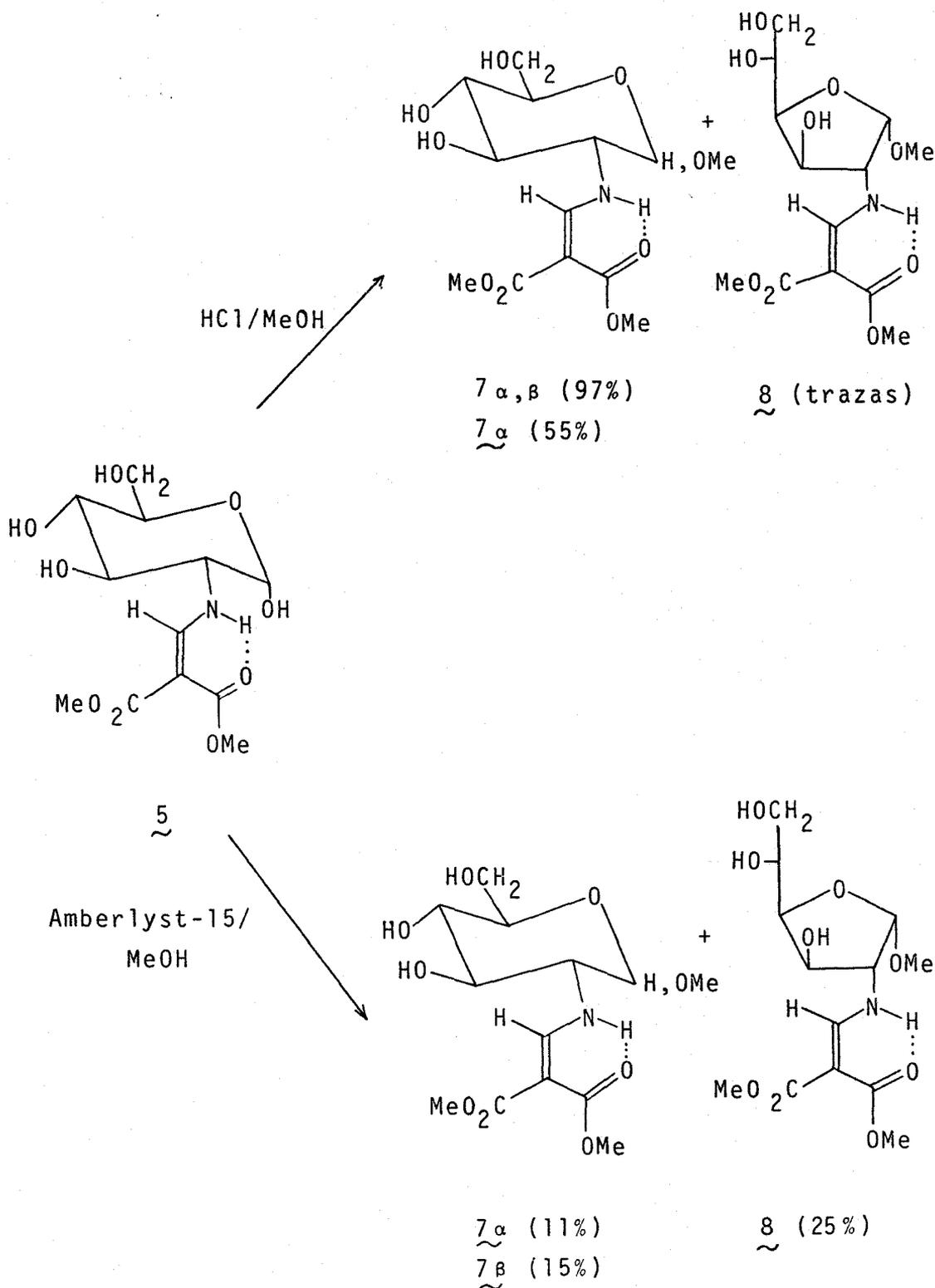


Los glicósidos 46a y 47a se obtuvieron³⁷ con rendimientos del 83% y 9% respectivamente, por una reacción "one pot" a partir del clorhidrato de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa, en metanol conteniendo metóxido sódico, carbonato sódico y un exceso de clorocarbonato de metilo, a reflujo. La misma reacción, a temperatura ambiente, dio un 29% de 46a y un 66% de 47a.

Un grupo protector de otro tipo que también se ha utilizado es el 2,4-dinitrofenilo³⁸. La 2-desoxi-2-(2,4-dinitrofenilamino)-D-glucosa (50) se obtiene a partir del clorhidrato del aminoazúcar y el 1-fluoro-2,4-dinitrobenzenceno con un rendimiento del 35%. Este compuesto, cuando se trató con metanol conteniendo cloruro de hidrógeno, en caliente, dió una mezcla del metil 2-desoxi-2-(2,4-dinitrofenil)amino- α -D-glucopiranosido (51) y del metil 2-desoxi-2-(2,4-dinitrofenil)amino- α -D-glucofuranosido (52), siendo 51 el componente principal de la mezcla³⁸. Ambos glicósidos se separaron dificultosamente por cristalizaciones fraccionadas:



En relación con la protección por el grupo acilvinilo, los resultados obtenidos⁹ son los siguientes:



1) La glicosidación de 5 con metanol, conteniendo un 2,5% de cloruro de hidrógeno, a la temperatura de ebullición dió una mezcla de metil 2-desoxi-2-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]- α - (7 α) y - β -D-glucopiranosido (7 β) (en la proporción 4:1), con un rendimiento del 97% y trazas del metil 2-desoxi-2-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]- α -D-glucofuranósido (8). De la mezcla se aisló puro el α -piranosido con un rendimiento del 55%.

2) Cuando se empleó la resina Amberlyst-15(H⁺) como catalizador ácido en metanol, a la temperatura de ebullición, se obtuvo un 33% de la mezcla de α - y β -piranosido (en la proporción 2:3), y un 21% del α -furanósido 8.

3) La reacción de 6 con etanol conteniendo cloruro de hidrógeno en caliente rindió el etil 2-desoxi-[(2,2-dietoxicarbonilvinil)amino]- α -D-glucopiranosido en un 66%.

4) Las reacciones de Fischer son más lentas con estas enaminonas que cuando se usan las amidas o los uretanos convencionales. La diferencia es especialmente notoria cuando se efectúa la reacción en frío, no llegándose siquiera a la formación de los productos. Empleándose la resina ácida en caliente, como se ha indicado anteriormente, se consigue una situación que se asemeja a la que normalmente se observa en una reacción de Fischer en frío, obteniéndose predominantemente las formas β -piranosica y α -furanósica. Dicho en otros términos, empleando la resina se obtienen los productos del control cinético.

5) Cuando se emplean las enaminonas 5 y 6 en reacciones de glicosidación de Fischer con alcoholes diferentes del resto contenido en las funciones ésteres de la enaminona, tienen lugar reacciones de transesterificación. Así, cuando la enaminona 6 se trató en caliente con metanol conteniendo cloruro de hidrógeno se obtuvo 7 α con un rendimiento del 50%.

6) Los intentos de glicosidación de la 2-desoxi-2-[(2,2-diacetilvinil)amino]- α -D-glucopiranososa (4) en condiciones similares a las descritas no tuvieron éxito, lo cual, como se ha indicado en la Introducción, se ha atribuido a la alta densidad de carga positiva que se acumula en esta enaminona muy deslocalizada y plana.

2.2.1. Glicosidación de la 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranososa (11).

Hemos estudiado la glicosidación de 11 usando los alcoholes metílico, alílico y bencílico, en distintas condiciones.

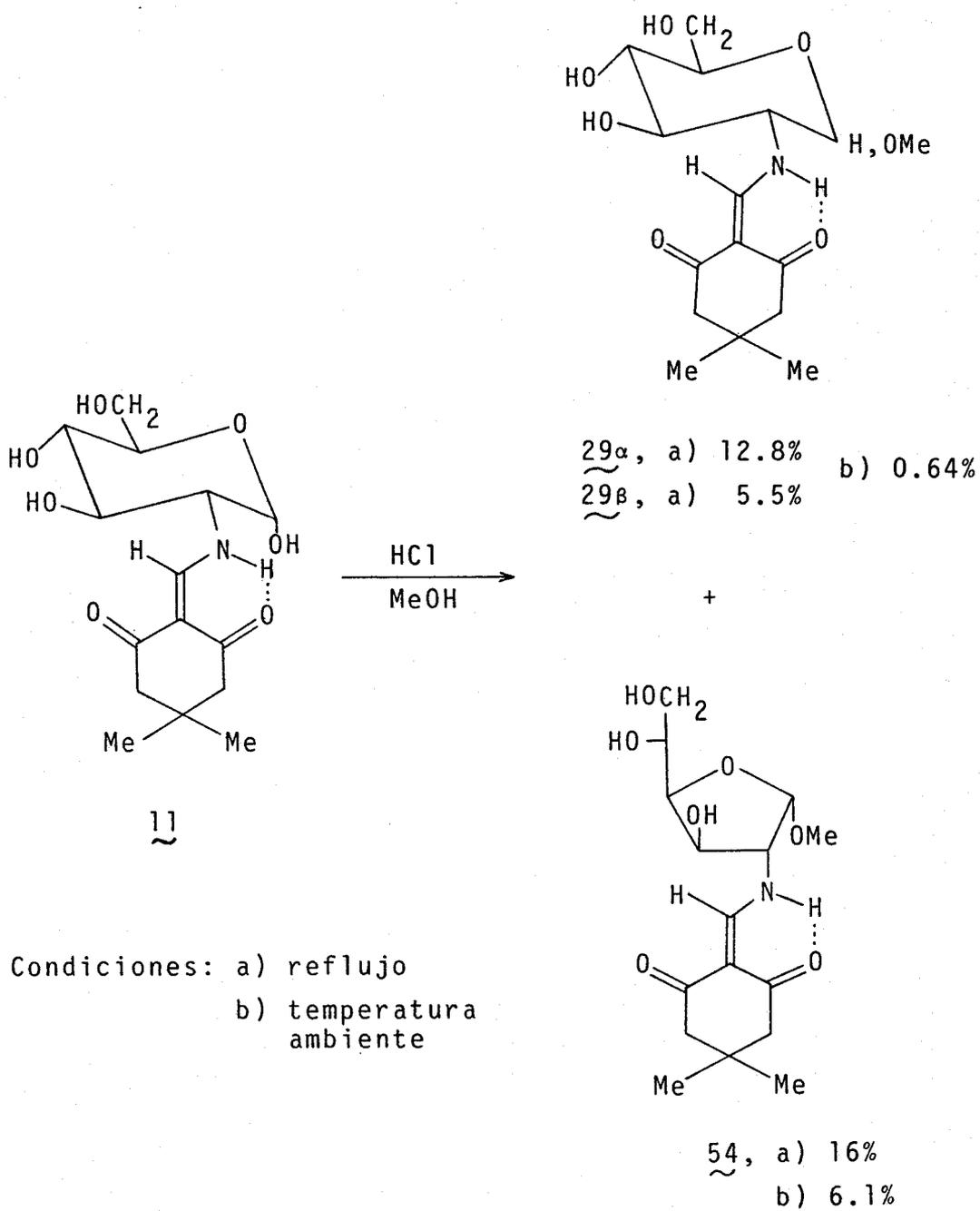
2.2.1.1. Glicosidación con metanol.

La glicosidación de 11 con metanol conteniendo cloruro de hidrógeno al 1.25%, tiene lugar según se indica en el Esquema 4, dando siempre la misma mezcla de glicósidos aunque en proporción diferente según las condiciones usadas. Estas reacciones fueron más lentas que las de los *N*-dialcoxicarbonilvinilderivados 5 y 6⁹.

A la temperatura de reflujo, y después de siete horas de reacción, se detectaron (c.c.f., cloroformo-metanol, 7:1) dos nuevos productos, de R_f 0.48 y 0.42, y la enamínona 11 de partida de R_f 0.14. La reacción se interrumpió al cabo de este tiempo (neutralizándose con carbonato básico de plomo) ya que se detectó también un producto de $R_f \sim 0$ (clorhidrato de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa procedente de la hidrólisis de 11) y, probablemente, clorhidrato de glicósidos del aminoazúcar producidos por la hidrólisis de los productos de R_f 0.48 y 0.42). De la mezcla de reacción se obtuvo un sólido amorfo, formado por la mezcla de los productos, que se fraccionó en una columna de gel de sílice.

El producto de R_f 0.42 se obtuvo como un sólido de P.F. 135-137°C y $[\alpha]_D^{23} +75^\circ$ (c 1, etanol) (18.3%). Su espectro de ¹H-R.M.N. (90 MHz) (ver Parte Experimental) indicó que se trataba de una mezcla de los anómeros α y β del metil 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]-D-glucopiranósidos (29 α y 29 β) en la proporción 7:3. Este espectro mostró dos señales doblete

Esquema 4



a δ 4.80 ($J_{1,2}$ 3 Hz) y 4.50 ($J_{1,2}$ 8 Hz) p.p.m., de intensidad total 1H, que se asignan al H-1 de 29 α y 29 β , respectivamente. De la relación de las intensidades de ambas señales se dedujo la proporción en que estaba cada anómero. También se observaron dos dobletes, completamente resueltos, de intensidad total 1H, a δ 7.93 ($J_{\text{NH},=\text{CH}}$ 14 Hz) y 8.00 ($J_{\text{NH},=\text{CH}}$ 14 Hz) p.p.m., que se asignan al protón olefínico. Los protones correspondientes al grupo (4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino, aparecieron a los mismos valores de δ que en los de los compuestos que contienen este grupo y que están consignados en la Tabla III.

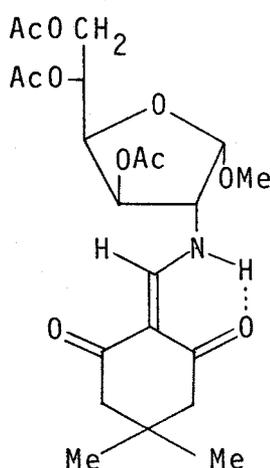
Del valor de la rotación óptica de la mezcla de los anómeros 29 α y 29 β , y de los valores de $[\alpha]_D$ (y $[\alpha]_\lambda$) obtenidos con los compuestos puros, se vio que estaban en la proporción 65:35.

La acetilación de la mezcla de 29 α y 29 β dio los triacetatos correspondientes, 35 α y 35 β , que fueron separados por cristalización fraccionada de etanol, obteniéndose con rendimientos del 58% y 29%, respectivamente. Estos porcentajes reflejan la relación α : β existente en la mezcla inicial. Los triacetatos así obtenidos fueron idénticos a los que procedieron de la acetilación de 29 α y 29 β , según se comprobó por su P.F. mixto y por sus propiedades espectrales.

El producto de R_f 0.48 se aisló como un sólido higroscópico, con un rendimiento del 16%. No se consiguió obtener un análisis elemental satisfactorio de este compuesto, por lo que se preparó su derivado acetilado, que fue un sólido blanco cristalino de P.F. 113-115°C, cuyo análisis elemental correspondió al de un derivado triacetilado de un metil glicósido de 11, isómero, por tanto, de 35 α y 35 β .

Las estructuras de estos dos nuevos compuestos se han establecido en base a sus espectros de U.V., I.R. y ^1H -R.M.N. Los espectros de U.V. y de I.R. (ver Parte

Experimental) fueron muy similares a los de la enaminona 11, y a los de sus glicósidos 29 α y 29 β , lo cual indicó la presencia del grupo (4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino. Los espectros de ^1H -R.M.N. del compuesto de R_f 0.48 (60 MHz) y de su derivado triacetilado (90 MHz) mostraron una señal doblete (J 5 Hz) de intensidad 1H a δ 5.02 y 5.15 p.p.m., respectivamente, que se asignan por comparación con el espectro del furanósido 8 (y de su derivado acetilado), al protón H-1 de un anillo de furanosa con configuración anomérica α . En estos espectros también se observaron las señales previstas para la agrupación (4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino, a δ 11.00 (doble doblete, 1H, $J_{\text{NH},=\text{CH}}$ 14 Hz, NH), 8.15 (doblete, 1H, $J_{\text{NH},=\text{CH}}$ 14 Hz, =CH), 2.28-2.37 (singuletes, 4H, CH_2) y 0.94-1.05 (singuletes, 6H, CMe_2) p.p.m. Por lo tanto, al producto de R_f 0.48 debe corresponderle la estructura metil 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucofuranósido (54) y su derivado triacetilado debe tener la estructura 55:



En el espectro de ^1H -R.M.N. de 55, las señales correspondientes a los protones del azúcar aparecieron superpuestas en dos multipletes complejos centrados a δ 5.25 y 4.25 p.p.m. (Figura 1). El uso de un reactivo de desplazamiento, $[\text{Eu}(\text{fod})_3]$, permitió asignar las diferentes señales y medir las constantes de acoplamiento. Se observó que el multiplete a δ 5.25 p.p.m., de intensidad 3H, se escindió en un doblete a δ 5.15 p.p.m. ($J_{1,2}$ 5 Hz) que se asignó al H-1, un doble doblete a δ 5.35 p.p.m. ($J_{3,4}$ 5.3 Hz y $J_{2,3}$ 3.5 Hz) correspondiente al H-3 y un doble doblete a δ 5.25 p.p.m. ($J_{4,5}$ 8.5 Hz, $J_{5,6}$ 2.6 Hz y $J_{5,6}$ 5.0 Hz) que se asignó al H-5. El multiplete a δ 4.25 p.p.m. dio lugar a un doble doblete a δ 4.45 p.p.m. ($J_{3,4}$ 5.3 Hz y $J_{4,5}$ 8.5 Hz), que se asignó al H-4, y dos dobles dobletes a δ 5.53 y 4.10 p.p.m. que se asignaron a H-6 y H-6' ($J_{5,6}$ 2.6 Hz, $J_{5,6}$ 5.0 Hz y $J_{6,6'}$ -11.9 Hz) (Figura 2). Estas asignaciones se comprobaron mediante experiencias de doble resonancia (Figura 3).

Los valores de δ y J así obtenidos para los diferentes protones son muy similares a los observados⁹ en el triacetato del furanósido 8. La aparición del protón H-4 a campo más alto que H-5 indica que el C-5 lleva un grupo OAc, y nos confirma la estructura furanósica.

El grupo metilo glicosídico apareció como singulete a δ 3.48 p.p.m. y los grupos acetato como singuletes a δ 2.0 (3H) y 2.07 (3H) y 2.07 (3H) p.p.m.

La estructura α -furanósica de 54 fue confirmada por un procedimiento químico, mediante su transformación en un compuesto conocido⁹, el metil 2-desoxi-2-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]- α -D-glucofuranósido (8), que transcurrió con rendimiento casi cuantitativo:

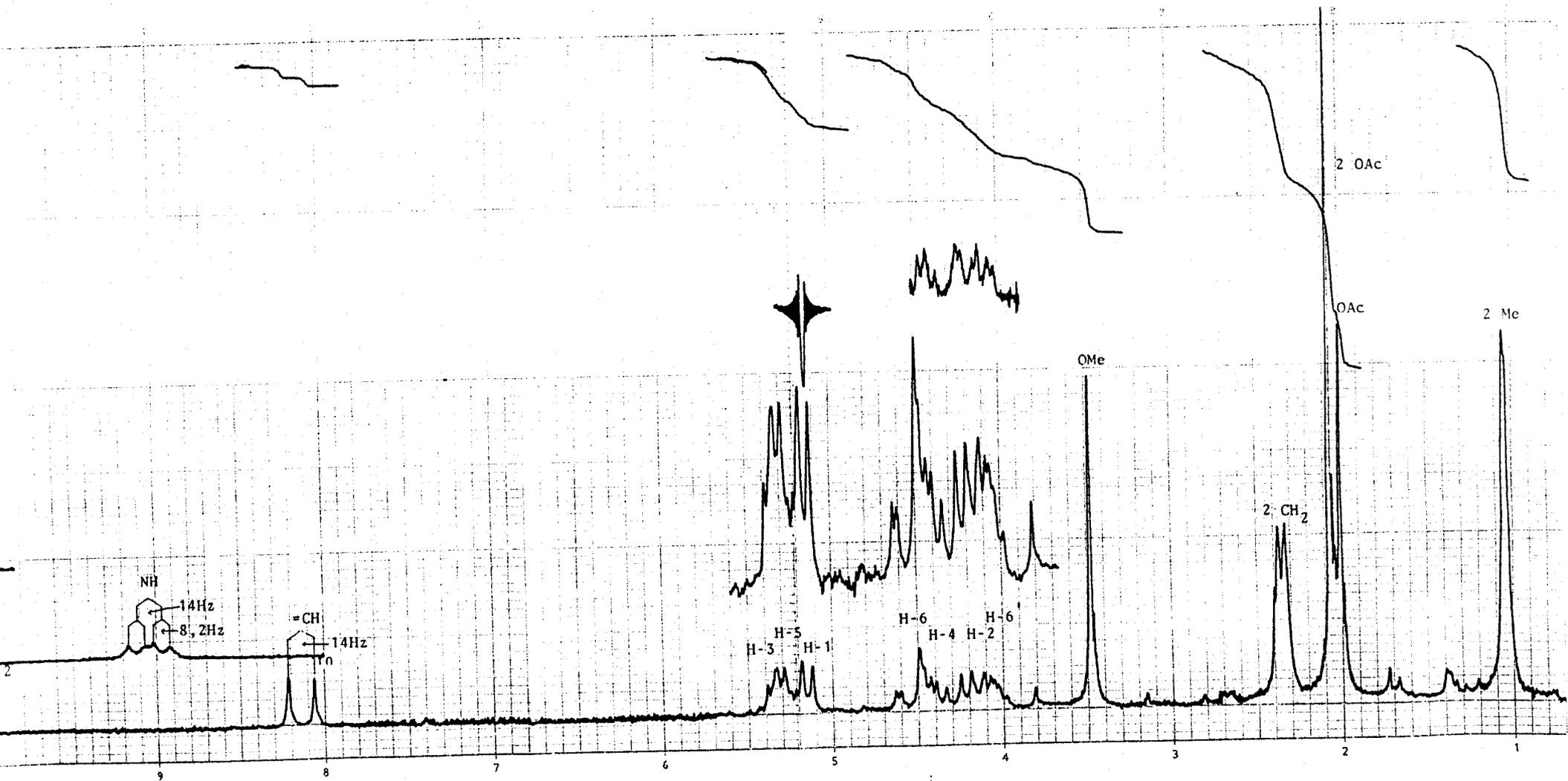


Figura 1. Espectro de ^1H -R.M.N. a 90 MHz en Cl_3CD del metil 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucofuranósido (54)

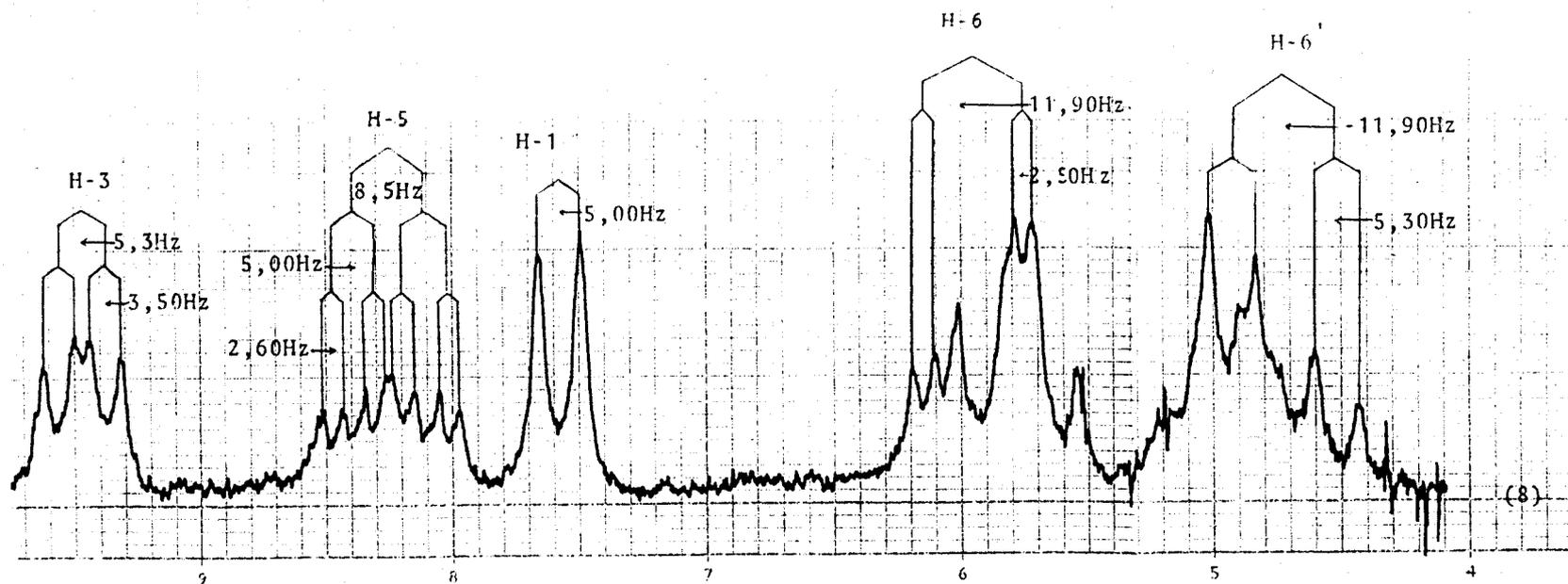


Figura 2. Espectro de ^1H -R.M.N. a 90 MHz en Cl_3CD del metil 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucofuranósido (54)

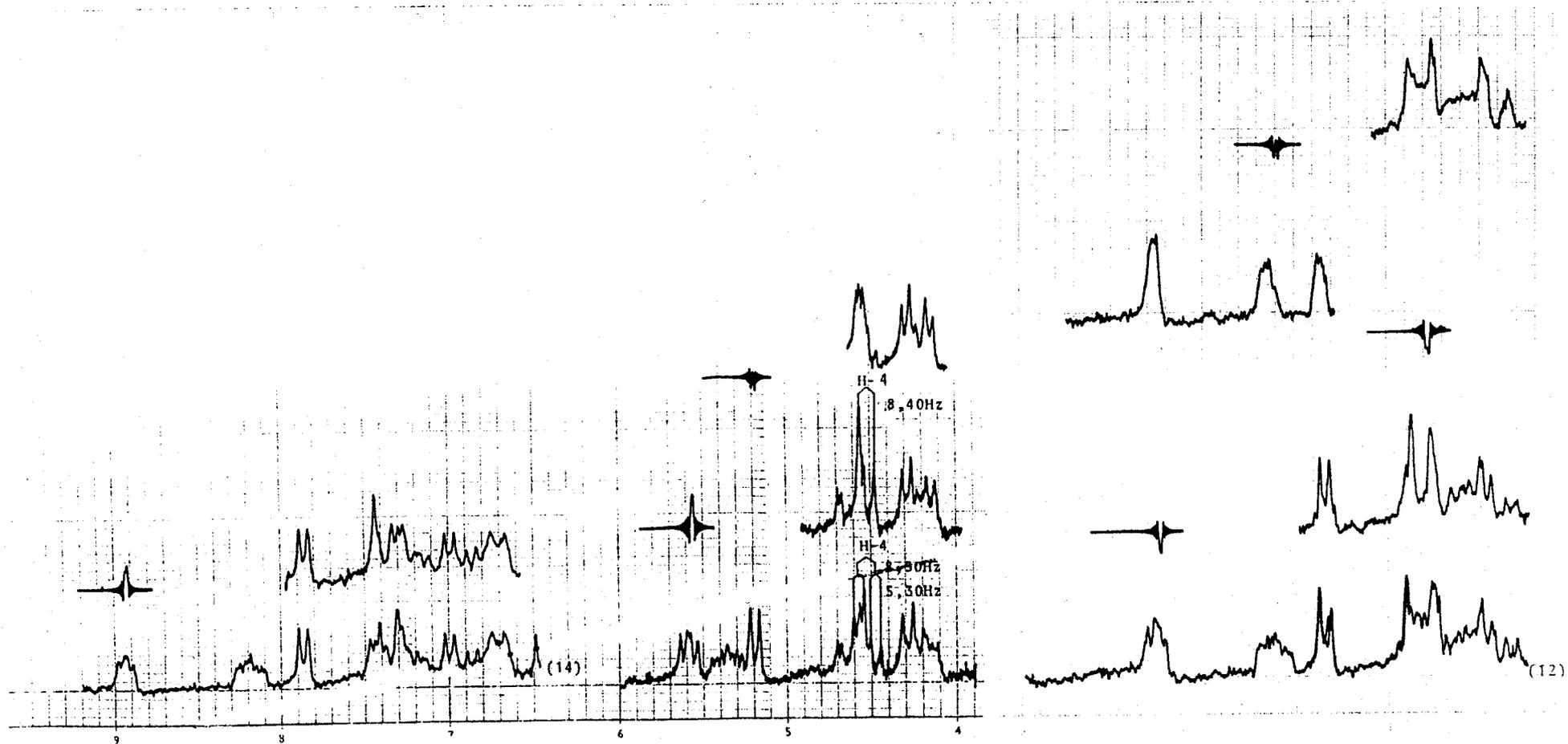
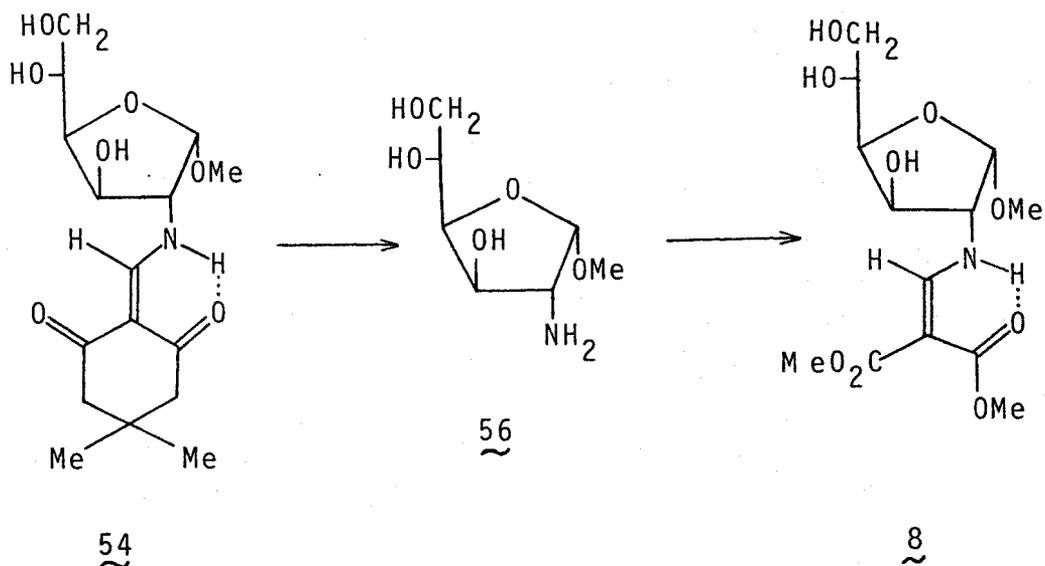


Figura 3. Experiencias de doble resonancia realizadas a 90 MHz en Cl_3CD sobre el metil 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucofuranósido (54)



El metil 2-amino-2-desoxi- α -D-glucofuranósido (56), se obtuvo a partir de 54 por tratamiento con la resina Amberlita IRA-400 (HO^-). La escisión de las enamionas mediante este procedimiento se describe en las Secciones 2.4. y 3.8. La transformación de 56 en 8, se llevó a cabo siguiendo el procedimiento descrito⁹ para la obtención de enamionas de azúcares, tratando el aminoazúcar disuelto en agua con metoximetilenmalonato de dimetilo. Las propiedades espectrales, P.F. mixto y movilidad cromatográfica fueron coincidentes con las del producto 8 obtenido por otro procedimiento⁹.

2.2.1.2. Glicosidación con alcohol alílico.

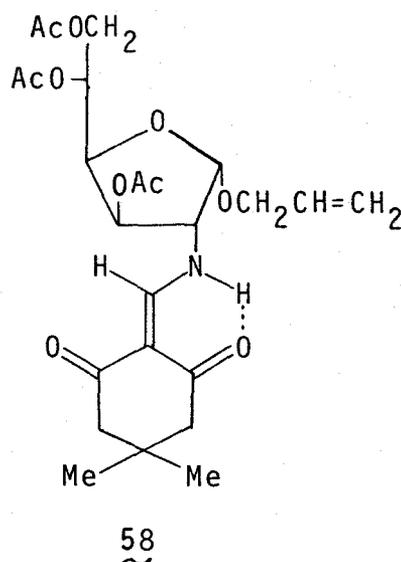
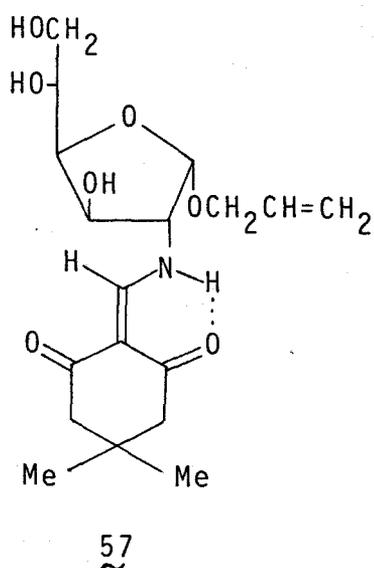
La glicosidación de la 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranososa (11) con alcohol alílico conteniendo el 2% de cloruro de hidrógeno, a la temperatura de reflujo, dio lugar a la formación (c.c.f., cloroformo-metanol, 7:1) de tres nuevos compuestos de R_f 0.59, 0.46 y 0.39. Al cabo de tres horas se dio por terminada la reacción, al detectarse (c.c.f.) productos de descomposición. La cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente cloroformo-metanol en distinta proporción, permitió resolver la mezcla de productos.

En primer lugar, se eluyó el producto de R_f 0.59 (3%) como un sirupo rojizo, algo impurificado por productos de descomposición. Debido a la pequeña cantidad obtenida y a la dificultad en su purificación, no se pudo caracterizar.

El producto de R_f 0.46 se obtuvo (13%) como un sólido blanco cristalino, cuyo análisis elemental correspondió a la fórmula empírica de un alil glicósido de 11. Su derivado acetilado, dio asimismo el análisis elemental correspondiente al triacetato de un alil glicósido de 11. Las constantes físicas, rendimientos con que se obtienen y análisis del nuevo glicósido y de su derivado triacetilado, se encuentran en la Tabla IV. A estos dos nuevos compuestos les asignamos las estructuras (57) y (58), en base a sus propiedades que discutimos a continuación.

Los espectros de U.V. (Tabla IV) e I.R. (Tabla V) de 57 y 58 son muy similares a los de otras enamionas del mismo tipo discutidas en Secciones anteriores y ponen de manifiesto la presencia del grupo (4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino.

Los espectros de $^1\text{H-R.M.N.}$, a 60 MHz, resultaron bastante complejos y no se pudieron interpretar en primera



aproximación. Es particularmente desfavorable la proximidad de las señales del protón anomérico (H-1) y de los protones olefínicos del grupo alilo. Las señales correspondientes a los dos grupos metilo y a los dos metilenos del resto de dimedona se asignan sin dificultad: aparecen como singuletes a δ 1.10 (6H) y 2.35 (4H) p.p.m. para el compuesto 57, y a δ 1.05, 2.33 y 2.37 p.p.m. para su derivado triacetilado 58. Las señales a δ 10.75 (doble doblete, $J_{\text{NH},=\text{CH}}$ 14 Hz, $J_{\text{NH},2}$ 9 Hz) en el espectro de 57 y a 10.75 p.p.m. (doble doblete, $J_{\text{NH},=\text{CH}}$ 13 Hz, $J_{\text{NH},2}$ 9 Hz) en el de 58, se asignan al NH. Las señales correspondientes al protón olefínico aparecen como dobletes a δ 8.15 ($J_{\text{NH},=\text{CH}}$ 14 Hz) para 57, y a δ 8.05 p.p.m. ($J_{\text{NH},=\text{CH}}$ 13 Hz) para 58. Las señales que aparecen a δ 5.70 p.p.m. en los dos compuestos, 57 y 58, se asignan, por comparación con el espectro del alcohol alílico, al hidrógeno H_a (ver fórmula de Tabla VI) del resto de aliloxilo. Las señales que aparecen, para el compuesto 58 a δ 5.50 (doblete, $J_{a,b}$ 6 Hz) y 5.30 p.p.m. (doblete, $J_{a,c}$ 12 Hz) se asignan a los hidrógenos H_b y H_c del grupo alilo. Los dobletes a δ 5.05 p.p.m. en los espectros de 57 y 58 con un espaciado (J 5 Hz), se asignan al protón anomérico del azúcar. La posición de esta señal y el valor de su constante de acopla-

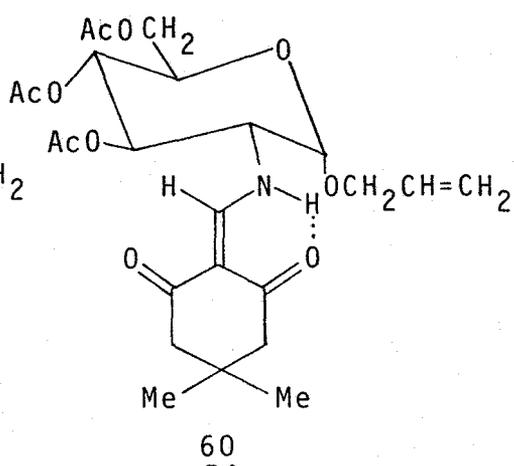
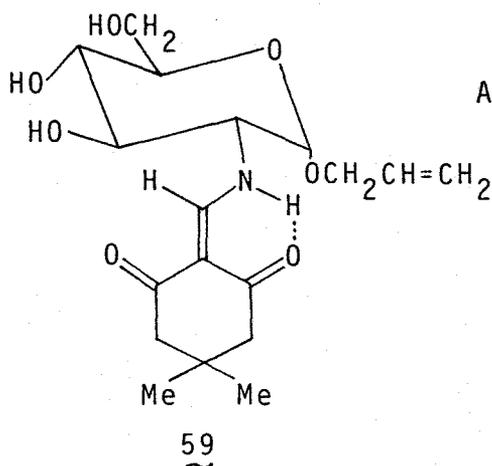
miento parecen indicar, teniendo en cuenta los valores observados para H-1 en los espectros de los furanósidos 54 y 55, que el anillo es de tipo furanósico y la configuración anomérica α .

El compuesto 57 sería entonces el alil 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino] α -D-glucofuranósido. El resto de los protones del azúcar deben estar incluidos en la señal compleja (intensidad total 8H) entre δ 3.60 y 4.80 p.p.m., que también debe englobar la correspondiente al grupo OCH_2- .

La estructura furanósica de 57 se confirmó mediante la oxidación analítica con metaperiodato³⁹, que requirió un mol de metaperiodato por mol de compuesto y produjo 0.95 mol de formaldehído⁴⁰.

Los valores de las rotaciones ópticas de 57 [$[\alpha]_D^{22} +160^\circ$ (c 1, cloroformo) y $[\alpha]_\lambda^{22} +217.5^\circ$ (c 1, cloroformo)] y de su triacetato 58 [$[\alpha]_D^{22} +112^\circ$ (c 1, cloroformo) y $[\alpha]_\lambda^{22} +135^\circ$ (c 1, cloroformo)] (compárense con los valores observados para 54 y 55), confirmaron la configuración anomérica α .

El producto de R_f 0.39 se obtuvo (30%) como un sólido blanco, cristalino. Su análisis elemental también estuvo de acuerdo con el esperado para un alil glicósido de 11. Su transformación en un derivado acetilado cristalino confirma esta estructura. A estos dos nuevos compuestos se les asignan las estructuras (59) y (60):



Las propiedades físicas, rendimientos y los datos analíticos de estos compuestos se recogen en la Tabla IV.

Los espectros de U.V. e I.R. de 59 y 60 tienen las mismas características que los de otras enaminonas similares, previamente discutidas, y no requieren comentario especial (Tablas IV y V).

Los espectros de ^1H -R.M.N. de 59 y 60 (ver Tabla VI), permitieron determinar el tamaño del anillo y la configuración anomérica. En el espectro del compuesto 59, registrado a 90 MHz, se asignan con gran facilidad las señales correspondientes a los seis protones del grupo CMe_2 (δ 0.94 p.p.m., singulete), a los cuatro protones metilénicos del anillo ciclohexánico (δ 2.22, singulete y 2.30 p.p.m., singulete), al protón amínico (δ 10.8 p.p.m., doblete, $J_{\text{NH},=\text{CH}}$ 14 Hz, $J_{\text{NH},2}$ 9 Hz) y al protón olefínico del sistema de enaminona (δ 8.05 p.p.m., doblete, $J_{\text{NH},=\text{CH}}$ 14 Hz). El multiplete a δ 6.00 p.p.m. se asigna al protón H_a , y las señales a δ 5.20 (doble triplete, $J_{a,b}$ 10 Hz, J_{b,OCH_2} <3 Hz) y 5.33 p.p.m. (doble triplete, $J_{a,c}$ 15 Hz, J_{c,OCH_2} <2 Hz) a los protones H_b y H_c , respectivamente, del resto de aliloxilo. El grupo OCH_2 - originó un multiplete a δ 3.45 p.p.m. (J_{a,OCH_2} 7 Hz).

En cuanto a los protones del azúcar, el doble doblete a δ \sim 3.25 p.p.m. se asigna al H-2. El protón anomérico de 59 sale como doblete a δ 4.92 p.p.m., y el valor de la constante de acoplamiento, $J_{1,2}$ \sim 3 Hz, permite asignarle la configuración anomérica α de un anillo piranósico. La irradiación de la señal a δ 3.25 p.p.m. produjo la conversión de este doblete a singulete, lo que confirma la asignación propuesta. La señal compleja comprendida entre δ 3.70 y 4.20 p.p.m., de intensidad 3H, debe corresponder a H-3, H-4 y H-5, mientras que la señal de los dos H-6 debe encontrarse oculta en la que aparece

entre δ 3.40 y 3.70 p.p.m.

En el espectro de ^1H -R.M.N. (60 MHz) del triacetato 60 se asignan sin dificultad los protones correspondientes al grupo protector: δ 1.00 (singulete, 6H, CMe_2), 2.30 y 2.35 (singuletes, 4H, CH_2), 8.00 (doblete, $J_{\text{NH},=\text{CH}}$ 14 Hz, =CH). El doble doblete a δ 10.90 p.p.m. se asigna al NH ($J_{\text{NH},=\text{CH}}$ 14 Hz y $J_{\text{NH},2}$ 9 Hz). Los protones H_b y H_c del grupo aliloxilo dieron dos dobletes a δ 5.20 ($J_{a,b}$ 9) y 5.25 p.p.m. ($J_{a,c}$ 17 Hz), respectivamente. El multiplete a δ 5.80 p.p.m. debe corresponder a H_a . De los protones del anillo del azúcar, el H-1 dio un doblete a δ 4.98 p.p.m. con un espaciado, $J_{1,2}$ 3 Hz, que confirma la estructura α -piranósica. El doble doblete a δ 3.52 p.p.m. se asigna al H-2 ($J_{1,2}$ 3 Hz, $J_{\text{NH},2}$ 9 Hz y $J_{2,3}$ 14 Hz) y la señal compleja entre δ 3.90 y 4.50 p.p.m. debe corresponder a H-3, H-4, H-5, 2H-6 y OCH_2 -. Los tres grupos acetato dieron tres singuletes a δ 1.93, 1.99 y 2.07 p.p.m.

La confirmación de la estructura piranósica de 59 se obtuvo mediante su oxidación analítica con metaperiodato³⁹ que consumió un mol de metaperiodato por mol y no produjo formaldehído⁴⁰.

Los valores de la rotación óptica $[[\alpha]_D^{22} + 142^\circ$ (c 0.66, cloroformo) y $[\alpha]_\lambda^{22} + 156^\circ$ (c 0.66, cloroformo)] en el compuesto 59 y $[[\alpha]_D^{22} + 144^\circ$ (c 0.85, cloroformo) y $[\alpha]_\lambda^{22} + 175^\circ$ (c 1, cloroformo)] en su triacetato 60, demostraron la configuración anomérica α .

Tabla IV. Propiedades físicas, rendimientos y datos analíticos de los alil glicósidos 57, 58, 59 y 60.

Compuesto	P.F.(°C) ^a	[α] _D (°) ^b	[α] _λ (°) ^b	Absorción U.V. ^c		Rto.(%)	Fórmula	Análisis					
				λ _{max} (nm)	log ε			Calculado			Encontrado		
								C	H	N	C	H	N
57	125-127	+160	+217.5	305	4.36	13	C ₁₈ H ₂₇ NO ₇	58.52	7.37	3.79	58.42	7.40	3.53
				248	4.25								
58	126-128	+112	+135	307 ^b	4.25	82	C ₂₄ H ₃₃ NO ₁₀	58.17	6.71	2.83	58.24	6.73	2.79
				246	4.14								
59	210-212	+142	+156	302	4.33	30	C ₁₈ H ₂₇ NO ₇	58.52	7.37	3.79	58.46	7.63	3.90
				247	4.23								
60	122-124	+144	+175	303	4.20	74.6	C ₂₄ H ₃₃ NO ₁₀	58.17	6.71	2.83	58.33	6.67	2.54
				247	4.12								

^a Disolvente de recristalización: etanol. ^b En cloroformo. ^c En etanol, si no se indica otra cosa.

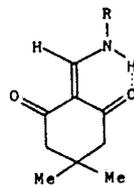
Tabla V . Frecuencias de absorción (cm^{-1}) en el I.R.^a de los alil glicósidos 57, 58, 59 y 60.

Compuesto	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{C=O})$ ^b		C=C-NH ^c
		Libre	Ligado	
57	<u>d</u>	1660F	1595mF	1580F
58	<u>e</u>	1670mF	1615mF	1575F
59	<u>d</u>	1665F	1600F	1595F
60	<u>e</u>	1670F	1610mF	1580F

^a En KBr. ^b De la agrupación 2,2-diacilvinil. ^c Asignadas al modo $\nu(\text{C=C}) + \delta(\text{N-H})$. ^d Oscurecida por $\nu(\text{O-H})$

^e Se confunde con el ruido.

Tabla VI. Datos de $^1\text{H-R.M.N.}^a$ de los compuestos



Compuesto	R	NH	=CH	CMe ₂	CH ₂	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	2H-6	OCH ₂	H _a	H _b	H _c	OAc
57		10.75dd	8.15d	1.10s	2.35s	5.05d	señal compleja entre 3.60 y 4.80 para H-2, H-3, H-4, H-5, 2H-6 y OCH ₂					5.7m	señal entre 5.10 y 5.35 para H _b y H _c			
58		10.75dd	8.05d	1.05s	2.33s 2.37s	5.05d	señal compleja entre 3.80 y 4.60 para H-2, H-3, H-4, H-5, 2H-6 y OCH ₂					5.7m	5.5d	5.3d	2.02s 2.08s	
59		10.80dd	8.05d	0.94s	2.22s 2.30s	4.92d	~3.25m	señal entre 3.7 y 4.2 para H-3 y H-4 y H-5		3.4-3.7 (oculta)	3.45d	6.0m	5.2dt	5.3dt		

cont. Tabla VI.

Compuesto	R	NH	=CH	CMe ₂	CH ₂	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	2H-6	OCH ₂	H _a	H _b	H _c	OAc	
60		10.90dd	8.00d	1.00s	2.30s 2.35s	4.98d	3.52 ddd	señal compleja entre 3.90 y 4.50 para H-3, H-4, H-5, 2H-6 y OCH ₂			5.80m	5.20d	5.25d	1.93s 1.99s 2.07s			

Constantes de acoplamiento (Hz)

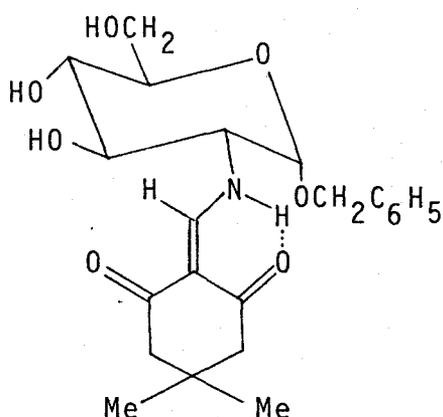
Compuesto	J _{NH,=CH}	J _{1,2}	J _{2,3}	J _{NH,2}	J _{a,b}	J _{a,c}	J _{a,OCH₂}	J _{b,OCH₂}	J _{c,OCH₂}
57	14	5		9					
58	13	5		9					
59	14	~3		9	10	15	7	<3	<2
60	14	3	14	9	9	17			

^a A 60 MHz en CDCl₃, si no se indica otra cosa. ^b En Me₂SO-d₆. ^c A 90 MHz.

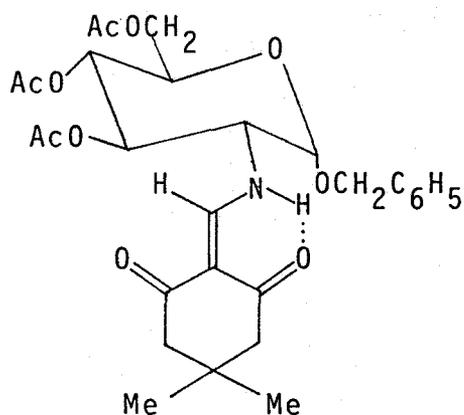
2.2.1.3. Glicosidación con alcohol bencílico.

La glicosidación de la 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranososa (11) con alcohol bencílico, fue aún más lenta que cuando se usó metanol o alcohol alílico. La reacción se llevó a cabo calentando a 100-110°C durante 40 horas, una suspensión de 11 en alcohol bencílico conteniendo el 2.5% de cloruro de hidrógeno y una pequeña cantidad de tamiz molecular (Merck, 3A). En los primeros estadios de la reacción, se observó (c.c.f., cloroformo-metanol, 6:1) la presencia de dos nuevos compuestos, de R_f 0.60 y 0.56 y una gran cantidad de enaminona 11 de partida (R_f 0.15), por lo que se continuó el calentamiento. Después de 40 horas, el compuesto mayoritario era el de R_f 0.56, había desaparecido el de R_f 0.60, que sin duda debía tratarse del bencil furanósido, inestable termodinámicamente, y aún quedaban trazas de 11. También se observaron producto(s) de $R_f \sim 0$ procedente(s) de la descomposición de 11 y/o sus glicósidos. La reacción se interrumpió (neutralizando con carbonato básico de plomo) y se eliminó el exceso de alcohol por destilación al vacío. La mezcla de productos resultante se fraccionó por cromatografía sobre gel de sílice.

La sustancia de R_f 0.56 se obtuvo (29%) como un sólido blanco cristalino con P.F. 228-229°C y $[\alpha]_D^{25} +122.5^\circ$ (c 1, metanol). La acetilación de este compuesto dio un derivado acetilado cristalino de P.F. 168-169°C y $[\alpha]_D^{18} +109^\circ$ (c 1, cloroformo). A estos compuestos se les asigna las estructuras 61 y 62, en base a los datos de sus análisis y de sus propiedades que discutimos a continuación.



61



62

Los espectros de U.V. de 61 [λ_{\max} 304 y 249 ($\log \epsilon$ 4.25 y 4.13) y 62 [λ_{\max} 304 y 244 ($\log \epsilon$ 4.22 y 4.07)] e I.R. (Tabla VII), pusieron de manifiesto la presencia de la agrupación (4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino. Los espectros de ^1H -R.M.N. (200 MHz) de ambas sustancias mostraron las señales correspondientes a esta agrupación a los valores de δ esperados (ver Tabla VIII). Los dobletes a δ 8.09 ($J_{\text{NH},=\text{CH}}$ 14.1 Hz) para 61 y a 7.90 p.p.m. ($J_{\text{NH},=\text{CH}}$ 13.5 Hz) para 62, se asignan a los protones olefinicos. Los protones aminicos de una y otra sustancias dieron, como es característico de estas enamionas, sendos dobles dobletes a $\delta \sim 11$ p.p.m. Los protones correspondientes a los grupos fenilo glicosídicos de 61 y 62 dieron lugar a dos multipletes a δ 7.28 y 7.42 p.p.m., respectivamente. Los dos protones del grupo metileno bencílico forman un sistema AB y originaron dos dobletes, a δ 4.78 y 4.56 p.p.m. ($J_{\text{A,B}}$ 12 Hz) para 61 y a δ 4.72 y 4.60 p.p.m. ($J_{\text{A,B}}$ 12 Hz) para 62.

Las estructuras piranósicas con configuración anomérica α , de 61 y 62, se confirmaron por los valores de las constantes de acoplamiento $J_{1,2}$ de los protones H-1: 61 dio un doblete a δ 5.02 p.p.m. ($J_{1,2}$ 2.7 Hz) y 62 presentó un doblete a δ 4.96 p.p.m. ($J_{1,2}$ 3.8 Hz).

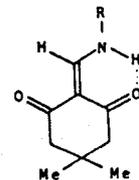
En el espectro del acetato 62, se asignan todos los protones del azúcar: δ 5.31 (triplete, $J_{3,4}$ 10 Hz, H-3), 4.99 (triplete, $J_{4,5}$ 10 Hz, H-4), 4.46 (doble doble doblete, $J_{1,2}$ 3.8 Hz, $J_{2,3}$ 10 Hz y $J_{NH,2}$ 10 Hz, H-2), 3.98 (octuplete, $J_{4,5}$ 10 Hz, $J_{5,6}$ 4.6 Hz y $J_{5,6}$ 2.3 Hz, H-5), 4.22 (doble doblete, $J_{5,6}$ 4.6 Hz y $J_{6,6}$ -12.8 Hz, H-6) y 3.93 p.p.m. ($J_{5,6}$ 2.3 Hz y $J_{6,6}$ -12.8 Hz, H-6') y los tres grupos acetato a δ 1.90, 1.94 y 2.04 p.p.m. (singuletes).

Tabla VII. Frecuencias de absorción (cm^{-1}) en el I.R.^a de los compuestos 61 y 62.

Compuesto	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{C=O})$ ^b		C=C-NH ^c
		Libre	Ligado	
<u>61</u>	<u>d</u>	1670F	1605mF	1575F
<u>62</u> ^e	3190D	1670F	1600mF	1570F

^a En KBr. ^b De la agrupación 2,2-diacilvinil. ^c Asignadas al modo $\nu(\text{C=C}) + \delta(\text{N-H})$. ^d Oscurecida por $\nu(\text{O-H})$.
^e Bandas de OAc a 1760mF, 1735F y 1240mF (cm^{-1}).

Tabla VIII. Datos de $^1\text{H-R.M.N.}^a$ de los compuestos



Compuesto	R	NH	=CH	CMe ₂	CH ₂	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'	H _A	H _B	C ₆ H ₅	OAc	
61		8.09d		1.02s 1.03s	2.36s 2.37s	5.02d											
62		10.92dd	7.90d	1.90s 1.94s	2.33s 2.56s	4.96d	4.46 ddd	5.31t	4.99t	3.98 oct	4.22 dd	3.93dd	4.72d	4.60d	7.42m	1.90s 1.94s 2.04s	

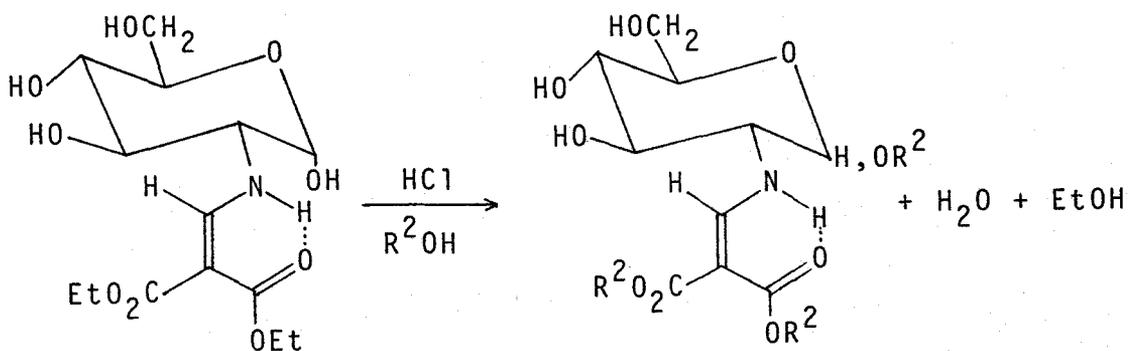
Constantes de acoplamiento (Hz)

Compuesto	J _{NH,=CH}	J _{NH,2}	J _{1,2}	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}	J _{5,6}	J _{5,6'}	J _{6,6'}	J _{A,B}
61	14.1		2.7							-12.0
62	13.5	10.0	3.8	10.0	10.0	10.0	4.6	2.3	-12.8	-12.0

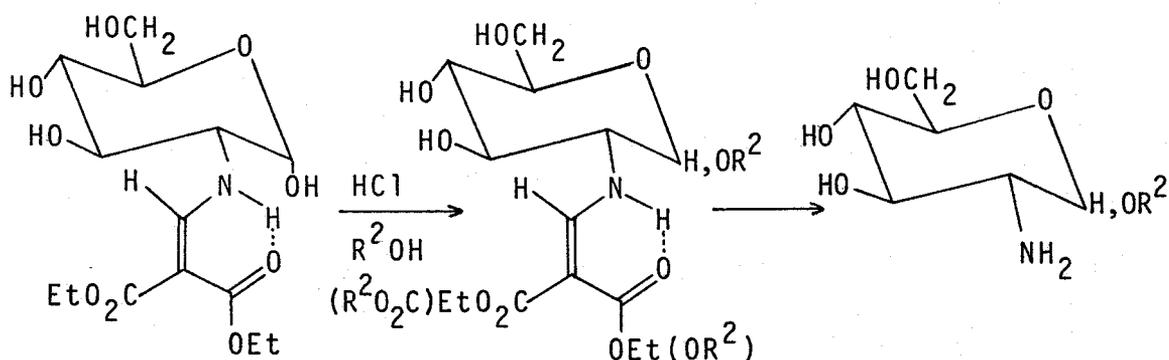
^a A 200 MHz.

2.3. Glicosidación de la 2-desoxi-2-[(2,2-dietoxi-carbonilvinil)amino]- α -D-glucopiranososa (6).

Como se ha indicado anteriormente, cuando los *N*-(dialcoxycarbonilvinil)aminoderivados, 5 y 6, de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa se han utilizado⁹ en reacciones de glicosidación con alcoholes R^2OH con un grupo (R^2) diferente del R^1 contenido en las funciones ésteres del grupo protector, tienen lugar reacciones de transesterificación, obteniéndose mezclas complejas de productos (ver página 5). No obstante, la 2-desoxi-2-[(2,2-dietoxicarbonilvinil)amino]- α -D-glucopiranososa (6), que se obtiene muy fácilmente a partir de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa y el etoximetilenmalonato de dietilo comercial, sería un substrato ideal para la obtención de glicósidos diferentes del etílico. La inconveniencia de la mayor complejidad del proceso se podría obviar de dos maneras: 1) prolongando el tiempo de reacción lo suficiente para que la transesterificación se complete. De esta forma, se obtendrían enamínoglicósidos en que el grupo R^2 del glicósido sería también el grupo alquílico presente en las funciones ésteres del grupo *N*-protector:



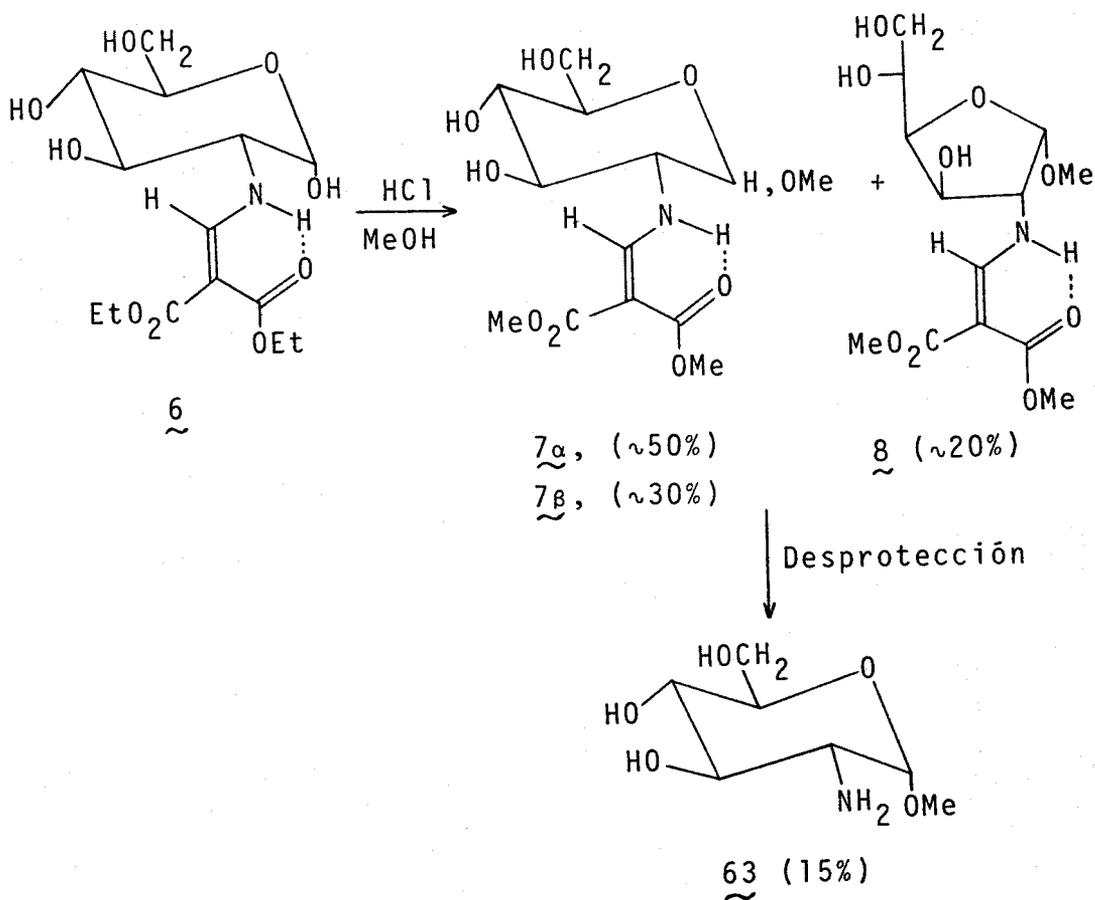
2) En el caso de que el proceso de transesterificación no se llegase a completar, sería aún posible obtener un aminoglicósido mayoritario si, sobre la mezcla de enaminoglicósidos obtenida, se efectuase la reacción de desprotección del grupo amino:



En la presente investigación se ha estudiado la viabilidad de cada uno de estos procedimientos.

2.3.1. Glicosidación de 6 con metanol / cloruro de hidrógeno en caliente.

El tratamiento de 6 con metanol conteniendo cloruro de hidrógeno al 2.5% a reflujo durante 5.5 horas dio un sólido cuya c.c.f. (cloroformo-etanol, 9:1), mostró la presencia de solo tres compuestos (rendimiento cuantitativo): el metil 2-desoxi-2-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]- α -D-glucofuranósido (8) (R_f 0.60), el metil 2-desoxi-2-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]- α -D-glucopiranosido (7 α) (R_f 0.52, compuesto mayoritario) y el metil 2-desoxi-2-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]- β -D-glucopiranosido (7 β) (R_f 0.47). Este resultado, que se esquematiza a continuación, indicó que tanto la reacción de glicosidación, como la reacción de transesterificación habían sido completas.



El espectro de ^1H -R.M.N. (200 MHz) de este producto confirmó que, la reacción de transesterificación había sido completa al no observarse las señales correspondientes al grupo etilo. El espectro indicó también la presencia de **8**, **7 α** y **7 β** , y del valor de la integral se dedujo la proporción de cada uno de ellos en la mezcla. Los dobletes observados a δ 4.76 ($J_{1,2}$ 2.6 Hz), 4.80 ($J_{1,2}$ 8.3 Hz) y 4.95 p.p.m. ($J_{1,2}$ 4.7 Hz), se asignan a los protones H-1 de **7 α** , **7 β** y **8**, respectivamente, por comparación con los espectros⁹ de las sustancias puras. De la integración de estas señales se dedujo que estas sustancias estaban en la proporción $\sim 5:3:2$. Se observaron además tres singuletes, con una intensidad total de 3H, a δ 3.30, 3.33 y 3.38 p.p.m. correspondientes, respectivamente a **8**, **7 α** y **7 β** . Los protones olefínicos se detectaron como tres dobletes a δ 8.04 ($J_{\text{NH},=\text{CH}}$ 14.3 Hz) (**7 α**), δ 7.93 ($J_{\text{NH},=\text{CH}}$ 14.3 Hz) (**7 β**) y δ 8.11 p.p.m. ($J_{\text{NH},=\text{CH}}$

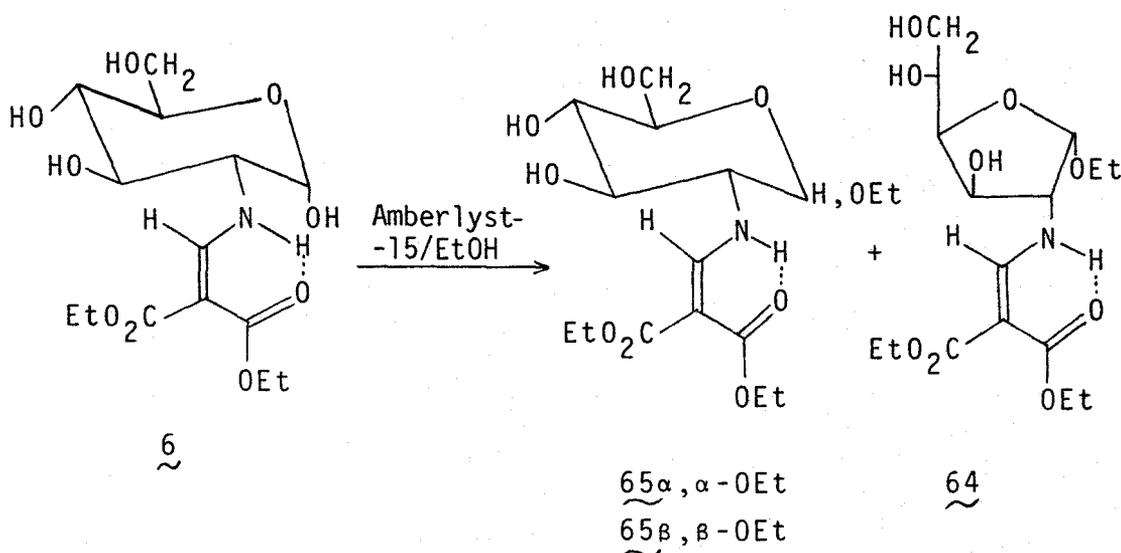
14 Hz) (8).

Una muestra de la mezcla de glicósidos, disuelta en acetona-agua, se trató con Amberlita IRA-400 (HO^-). La resina se filtró y del filtrado se obtuvo la mezcla de los metil glucosaminidos, con rendimiento cuantitativo. De la mezcla se aisló el metil 2-amino-2-desoxi- α -D-glucopiranosido (63).

2.3.2. Glicosidación de 6 con etanol / Amberlyst-15 en caliente.

Con objeto de obtener el etil 2-amino-2-desoxi-[(2,2-dietoxicarbonilvinil)amino]- α -D-glucofuranósido y el etil 2-amino-2-desoxi-[(2,2-dietoxicarbonilvinil)amino]- β -D-glucopiranosido, se procedió a la glicosidación de 6 con etanol/Amberlyst-15.

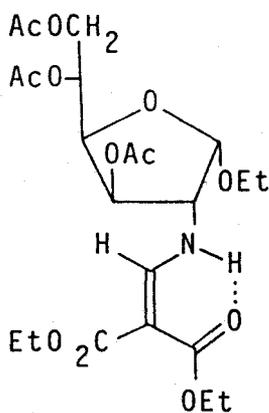
El tratamiento de 6 con etanol conteniendo Amberlyst-15, a reflujo durante 24 horas, dio una mezcla (c.c.f., cloroformo-etanol, 9:1) de etil 2-desoxi-2-[(2,2-dietoxicarbonilvinil)amino]- α -D-glucofuranósido (64) (R_f 0.58), etil 2-desoxi-2-[(2,2-dietoxicarbonilvinil)amino]- α -D-glucopiranosido (65 α) (R_f 0.50), etil 2-desoxi-2-[(2,2-dietoxicarbonilvinil)amino]- β -D-glucopiranosido (65 β) (R_f 0.45) y enaminona 6 de partida (R_f 0.13):



La duración del tiempo de reacción se eligió, en base a los resultados obtenidos en otras experiencias, porque aparentemente era el momento en que la concentración del furanósido 64 era mayor. La enaminona 6 de partida puede tardar en consumirse más de 60 horas, y al cabo de este tiempo se alcanza una situación donde no existe el furanósido 64 siendo el compuesto mayoritario 65a.

La separación de los glicósidos se llevó a cabo mediante cromatografía sobre gel de sílice (usando como eluyente cloroformo y cloroformo-etanol, 9:1).

En primer lugar, se eluyó 64, que se obtuvo (15%) como un sólido amorfo amarillento que, cuando se recristalizó de etanol, tuvo P.F. 96-98°C y $[\alpha]_D^{29} +112^\circ$ (c 1, etanol). La acetilación de 64 condujo al derivado triacetilado 66, que fue líquido. La muestra analítica se obtuvo mediante cromatografía sobre gel de sílice, y el compuesto puro fue un líquido siruposo incoloro, de $[\alpha]_D^{18} +125^\circ$ (c 0.88, tetracloruro de carbono).



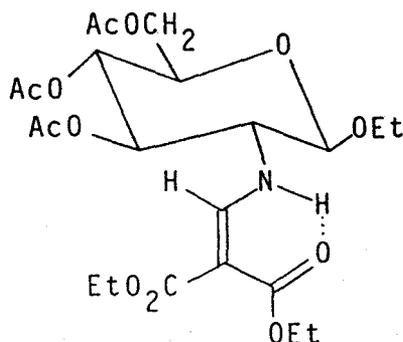
66

La estructura de la porción de enaminona de 64 y 66 se establece en base a los datos de los espectros de U.V. e I.R. (véase Parte Experimental) que son los característicos de la agrupación (2,2-dietoxicarbonilvinil)amino. Este grupo también presentó en el espectro de ^1H -

R.M.N. (200 MHz) de 66 las señales esperadas, y de los valores de los δ y J de las señales correspondientes al anillo del azúcar se puede deducir el tamaño de éste y su configuración anomérica: la señal doblete a δ 5.19 p.p.m. con J 5.1 Hz se asigna al H-1 correspondiente a un anillo de furanosa con la configuración anomérica α , el H-3 dio un doblete a δ 5.29 (J_{2,3} 3.9 Hz y J_{3,4} 5.5 Hz) y el H-4 un doblete a δ 4.41 (J_{3,4} y J_{4,5} 8.6 Hz). El H-2 presentó un doblete a δ 3.90 y el sistema ABX que forman H-5, H-6 y H-6' se asigna fácilmente: 5.25 (doblete, J_{4,5}, J_{5,6} 2.5 Hz y J_{5,6}, 5.4 Hz), 4.54 (doblete, J_{6,6'}, -12.2 Hz) y 4.13 (doblete), para H-5, H-6 y H-6', respectivamente.

En segundo lugar se eluyó 65 α con un rendimiento del 29.3%, y se identificó por sus constantes físicas y características espectrales, con el etil glicósido descrito⁹.

El anómero β , de R_f 0.45, se eluyó mezclado con 65 α (R_f 0.50) (38%). Cuando la mezcla se trató con éter, cristalizó 65 α (2%). La evaporación de las aguas madres de éter dio un líquido siruposo amarillento (36%) constituido por el compuesto de R_f 0.45 con trazas de 65 α . Este líquido siruposo se acetiló, obteniéndose el etil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(2,2-dietoxicarbonilvinil)amino]- β -D-glucopiranosido (67) que tuvo P.F. 114-116°C y $[\alpha]_D^{18} +16.9^\circ$ (c 0.82, diclorometano).



La estructura de 67 se asigna en base a sus datos analíticos y a sus características espectrales. La presencia de la agrupación (2,2-dietoxicarbonilvinil)amino, se manifiesta claramente por las absorciones en el U.V. (λ_{max} 276 y 217 nm, $\log \epsilon$ 4.35 y 4.10, respectivamente) y en el I.R. [3185 ν (N-H), 1690 ν (C=O) libre, 1645 ν (C=O) ligado y 1603 cm^{-1} ν (C=C) + δ (N-H)]. Asimismo, el espectro de ^1H -R.M.N. presentó las señales correspondientes a esta agrupación: δ 9.10 (doble doblete, $J_{\text{NH},=\text{CH}}$ 13.4 Hz, $J_{\text{NH},2}$ 8.7 Hz, NH), 8.00 (doblete, $J_{\text{NH},=\text{CH}}$ 13.4 Hz, =CH), 1.28 y 1.34 (tripletes, J 7.0 Hz, CH_3CH_2), 4.18 y 4.25 p.p.m. (cuartetos, J 7.0 Hz, CH_3CH_2). El grupo metileno del grupo etilo glicosídico dio un sistema ABX_3 : dos dobles cuartetos a δ 3.56 p.p.m. (J_{A,CH_3} 8.9 Hz y $J_{\text{A},\text{B}}$ -14.4 Hz) y a δ 3.96 p.p.m. (J_{B,CH_3} 8.9 Hz y $J_{\text{A},\text{B}}$ -14.4 Hz). El tamaño del anillo del azúcar y la configuración anomérica se asignan en base al bajo valor de la rotación óptica y a la constante de acoplamiento $J_{1,2}$ 8.1 Hz, que presenta el doblete correspondiente al H-1 a δ 4.42 p.p.m. El resto de los protones del azúcar se asignan sin dificultad: H-3 (δ 5.20 p.p.m., triplete, $J_{3,4}$ 9.5 Hz), H-4 (δ 5.02 p.p.m., triplete, $J_{4,5}$ 9.5 Hz), H-2 (δ 3.30 p.p.m., cuartete, $J_{2,3}$ 9.5 Hz) y el típico sistema ABX que forman H-5, H-6 y H-6', presentó un doblete doblete para H-5 a δ 3.70 p.p.m. ($J_{4,5}$ 9.5 Hz, $J_{5,6}$ 4.7 Hz y $J_{5,6'}$ 2.5 Hz) y dos dobles dobletes para H-6 y H-6', a δ 4.32 p.p.m. ($J_{5,6}$ 4.7 Hz y $J_{6,6'}$ -12.3 Hz) y a δ 4.13 p.p.m. ($J_{5,6}$ 2.5 Hz y $J_{6,6'}$ -12.3 Hz), respectivamente. Los tres singuletes a δ 2.03, 2.04 y 2.10 p.p.m. corresponden a los grupos acetato.

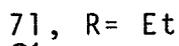
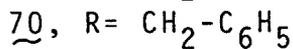
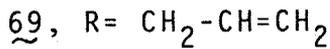
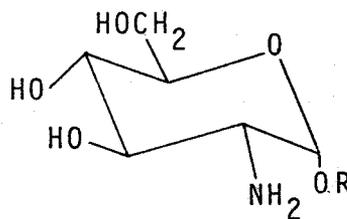
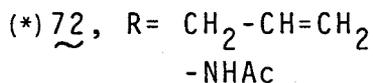
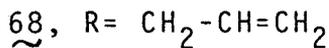
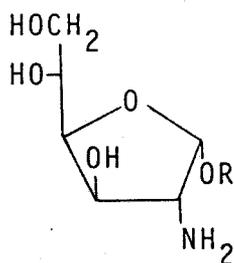
2.4. Escisión de las enamionas con regeneración del grupo amino del aminoazúcar. Obtención de aminoglicósidos.

La escisión del grupo protector 2,2-dimetoxycarbonilvinil⁹, de la función amino de los enamínoglicósidos 7_α y 8, se llevó a cabo por tres procedimientos: a) Tratamiento con cloro, b) Reacción de transaminación con amoníaco y c) Hidrólisis básica con Amberlita IRA-400 (HO⁻), siendo éste último el que dio mejores resultados.

La desprotección del grupo amino de los nuevos enamínoglicósidos que se describen en esta Tesis, se ha realizado siguiendo el método c), consiguiéndose en algunos casos, los aminoglicósidos con rendimientos cuantitativos. El procedimiento, que es muy simple, consiste en tratar una disolución del enamínoglicósido en una mezcla de acetona-agua (2:1), con Amberlita IRA-400 (HO⁻). En el caso de los glicósidos derivados de la 5,5-dimetil-1,3-diclohexanodiona, la reacción transcurre a temperatura ambiente y al cabo de 15 o 20 minutos se ha consumido la sustancia de partida. Las c.c.f. del control de las reacciones mostraron, después de este tiempo, únicamente las manchas correspondientes a los aminoglicósidos cuyos R_f oscilaron entre 0-1, dependiendo de la naturaleza del aglicón. La porción de enamínona hidrolizada debe quedar retenida en la resina básica.

En cambio, cuando el grupo protector fue el 2,2-dietoxicarbonilvinil, se necesitaron cinco horas, a temperatura ambiente, para que se consumiera el compuesto de partida (ver Parte Experimental, Sección 3.8.).

Los nuevos aminoglicósidos obtenidos son:



A continuación se indican los resultados de esta reacción:

<u>Enaminoglicósido</u>	<u>Aminoglicósido</u>	<u>Rendimiento (%)</u>
<u>54</u>	Metil 2-amino-2-desoxi- α - <u>D</u> -glucofuranósido (<u>56</u>)	92.4; 82 ^a
<u>29α</u>	Metil 2-amino-2-desoxi- α - <u>D</u> -glucopiranósido (<u>63</u>)	71
<u>57</u>	Alil 2-amino-2-desoxi- α - <u>D</u> -glucofuranósido (<u>68</u>)	84.3; 65 ^b
<u>59</u>	Alil 2-amino-2-desoxi- α - <u>D</u> -glucopiranósido (<u>69</u>)	94.4
<u>61</u>	Bencil 2-amino-2-desoxi- α - <u>D</u> -glucopiranósido (<u>70</u>)	100; 86 ^c
<u>64α</u>	Etil 2-amino-2-desoxi- α - <u>D</u> -glucopiranósido (<u>71</u>)	73

^a Rendimiento del metil 2-desoxi-2-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]- α -D-glucofuranósido (8) a partir de 56.

^b Rendimiento del alil 2-desoxi-2-acetamido- α -D-glucofuranósido (72) (*) a partir de 68.

^c Rendimiento del bencil 2-desoxi-2-acetamido- α -D-glucopiranósido a partir de 70.

Tabla IX. Propiedades físicas y datos analíticos de los compuestos 63, 69, 70, 71 y 72

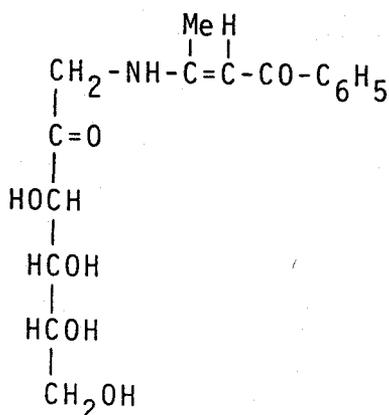
Compuesto	P.F.(°C) ^a	[α] _D (°) ^b	Fórmula	Análisis					
				Calculado			Encontrado		
				C	H	N	C	H	N
63	154-156	+161 ^c	C ₇ H ₁₅ NO ₅	43.52	7.83	7.25	43.80	8.04	7.44
69	117-118	+142.5 ^c	C ₉ H ₁₇ NO ₅	49.30	7.81	6.39	49.30	7.75	6.21
70	141-143	+126	C ₁₃ H ₁₉ NO ₅	57.98	7.11	5.20	57.75	7.20	5.45
71	137-138	+155	C ₈ H ₁₄ NO ₅	46.37	8.27	6.76	46.44	8.46	6.78
72	<u>d</u>	+89.5	C ₁₁ H ₁₉ NO ₆	50.56	7.33	5.36	50.25	7.33	5.24

^a Disolvente de recristalización, etanol. ^b En etanol, si no se indica otra cosa. ^c En agua. ^d Compuesto amorfo.

2.5. Síntesis y estudio estructural de 1-desoxi-1-[(2,2-diacilvinil)amino]-D-fructosas.

En esta Sección describimos la preparación de varios *N*-(diacilvinil)aminoderivados de la 1-amino-1-desoxi-D-fructosa. Estos compuestos son derivados del aminoazúcar protegidos en el nitrógeno apropiados, en principio, para la síntesis de sus glicósidos.

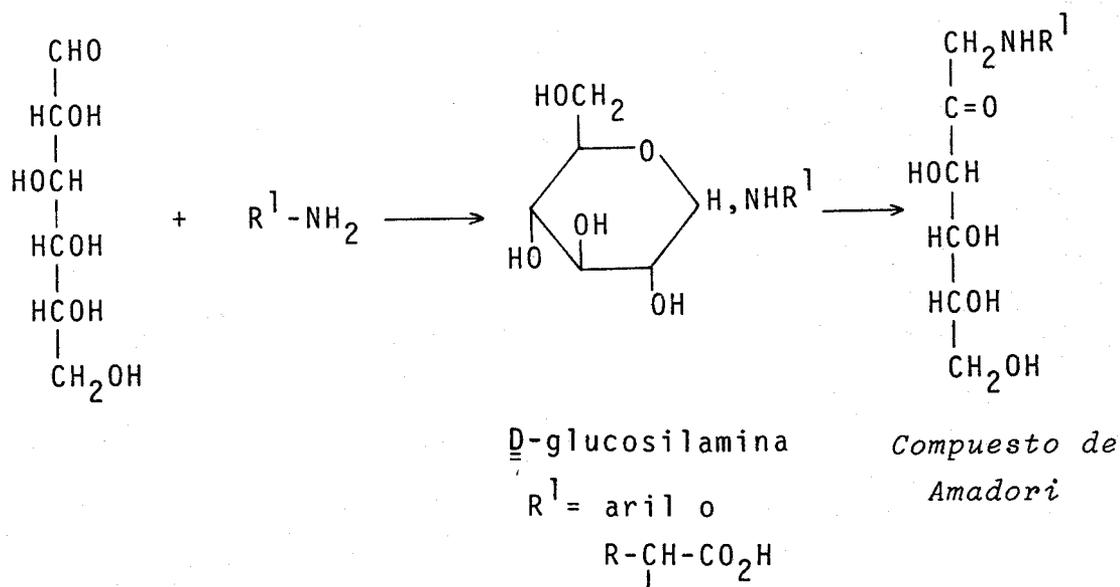
Anteriormente se había preparado⁴¹ un compuesto de este tipo, la 1-desoxi-1-[2-(4-fenil-4-oxo-2-butenil)-amino]-D-fructosa (73) por reacción del acetato de



73
~

1-amino-1-desoxi-D-fructosa (15) con 1-fenilbutano-1,3-diona. El análisis elemental del producto estuvo de acuerdo con la fórmula asignada, y la estructura de la porción de "enamina" se estableció en base a sus datos espectrales (U.V. e I.R.). La formulación dada a la cadena de azúcar fue arbitraria. La reacción de 15 con benzoilacetaldéhidó condujo⁴¹ a un compuesto siruposo que no se caracterizó y que presumiblemente era la enaminona correspondiente.

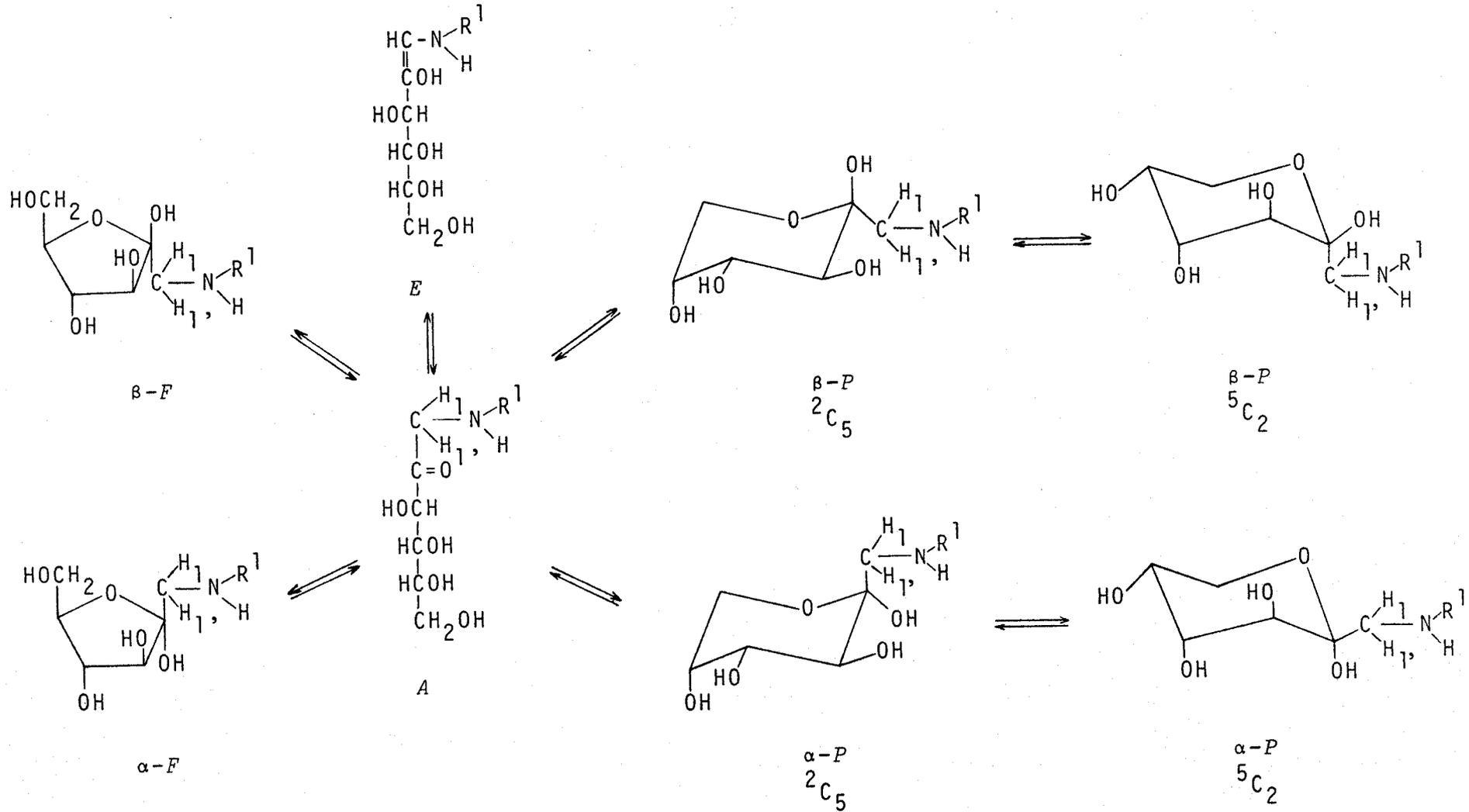
Muchos derivados *N*-sustituídos de la 1-amino-1-desoxi-D-fructosa se obtienen a partir de D-glucosa (o D-manosa) y una amina aromática o un aminoácido mediante la llamada "reacción de Amadori":



Por esta razón a estos compuestos se les llama "compuestos de Amadori". Los compuestos de Amadori derivados de aminoácidos intervienen en diferentes procesos biológicos¹⁵, y tienen un papel básico en el oscurecimiento no enzimático de los alimentos (reacción de Maillard). En disolución pueden existir como un equilibrio entre las varias formas isómeras que se indican en el Esquema 4: cetónica con cadena abierta (*A*), enólica (*E*), α - y β -piranósica (α -*P* y β -*P*) en las conformaciones ${}^2\text{C}_5$ y ${}^5\text{C}_2$, y α - y β -furanósica (α -*F* y β -*F*), independientemente de que en estado sólido sean un solo isómero.

La espectroscopía de R.M.N. ha permitido determinar la estructura de estos compuestos en disolución y establecer la proporción de cada forma isómera, siendo la de ${}^{13}\text{C}$ la que más ha contribuido a ello. La proporción en que se presentan las distintas formas en el equi-

Esquema 4



librio depende de los sustituyentes en el nitrógeno y del disolvente.

Los espectros de ^1H -R.M.N.^{43,44}, en general, son muy complejos ya que, con frecuencia, las señales correspondientes a los protones de los isómeros que participan en el equilibrio, aparecen en un rango de $\delta \sim 0.3$ p.p.m., siendo muy difícil la asignación de las diferentes señales.

Las formas isómeras *A*, *F* y *P* se pueden distinguir por los valores de las constantes de acoplamiento vecinal $J_{3,4}$ y geminal $J_{1,1}$. La magnitud^{45,46} de $J_{1,1}$, de la forma abierta *A* presenta un valor muy alto [17-19 Hz] y difiere considerablemente de la que corresponde a las formas cíclicas *F* y *P* [$J_{1,1}$, $\sim 11-13$ Hz]. Los protones H-1 y H-1' son intercambiables por deuterio, presumiblemente a través de la forma *E*. El valor de $J_{3,4}$ es decisiva⁴⁷ para diferenciar las estructuras furanósicas de las piranósicas. En la forma β -*P*, $J_{3,4}$ vale ~ 10 Hz como corresponde a la disposición *anti*-periplanar de H-3 y H-4. La forma α -*F* presenta valores de $J_{3,4}$ de 3.0-3.5 Hz y la β -*F* de 6.5-7.5 Hz. La forma α -*P* suele aparecer en proporciones inferiores al 7% y es muy difícil de detectar mediante ^1H -R.M.N.

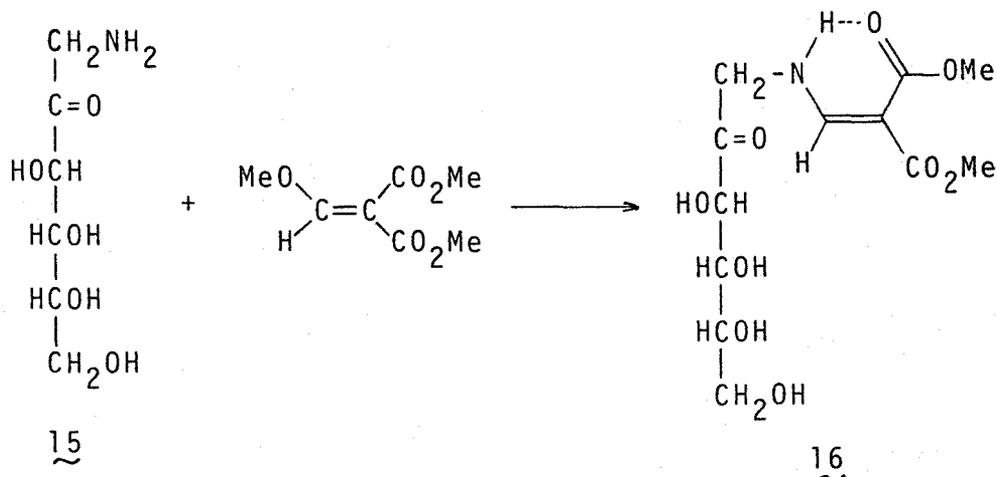
En disolución de óxido de deuterio, tanto la $\underline{\text{D}}$ -fructosa⁴⁸⁻⁵⁰ como algunos compuestos de Amadori^{43,47,51} existen predominantemente en la forma β -*P* en la conformación $^2\text{C}_5$. Al parecer, la conformación no es afectada⁴³ por la *N*-sustitución.

Los espectros de ^{13}C -R.M.N. de una serie de compuestos de Amadori derivados de aminoácidos⁴³ presentan dos grupos de señales a δ 69.0-70.5 y a 74.0-83.0 p.p.m. asignadas a los C-3, C-4 y C-5 de la forma β -*P* y de las α , β -*F*, respectivamente. Los desplazamientos químicos correspondientes a los carbonos de la forma β -*P* fueron asignados mediante desacoplamientos selectivos, y el orden de las

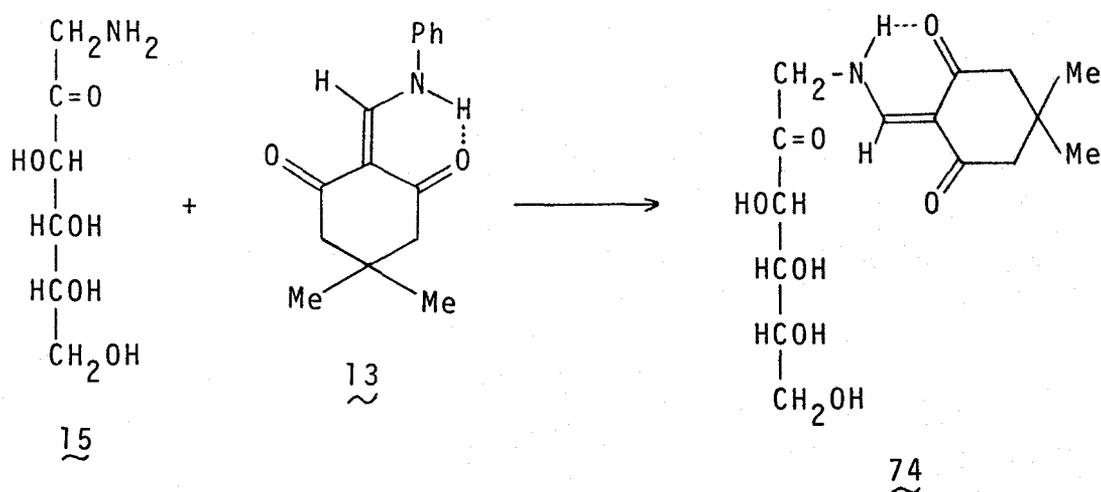
señales C-3, C-4 y C-5 se estableció por comparación con los correspondientes de la D-fructosa⁴⁹. El desplazamiento químico⁴⁸ de ¹³C del átomo de carbono cuaternario C-2 de las formas α, β -*F* y α, β -*P* se puede distinguir muy fácilmente, y en la estructura acíclica *A*, el C-2, que forma parte del grupo C=O, aparece a campo mucho más bajo. En la Tabla X aparecen los valores de δ_{13C} correspondientes a las formas isómeras de la D-fructosa, y en la Tabla XI los rangos en que aparecen los carbonos correspondientes a los compuestos de Amadori de aminoácidos. Basándonos en estos datos, hemos investigado mediante espectroscopía de ¹³C-R.M.N. el equilibrio isomérico del acetato de 1-amino-1-desoxi-D-fructosa (15) (véase Esquema 2) y los de las 1-amino-1-[(2,2-diacilvinil)amino]-D-fructosas preparadas.

2.5.1. Síntesis de las 1-desoxi-1-[(2,2-diacilvinil)amino]-D-fructosas.

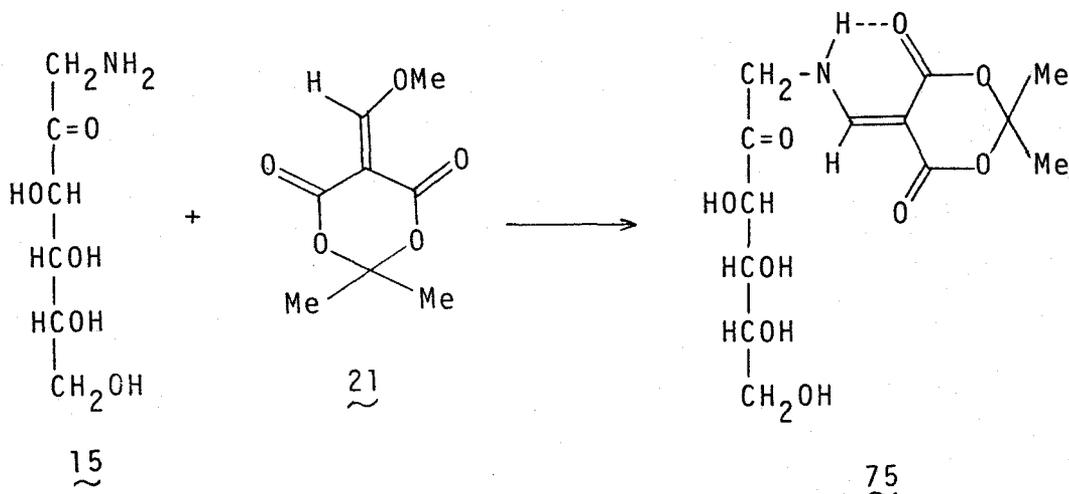
La 1-desoxi-1-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]-D-fructosa (16) se obtuvo con rendimiento cuantitativo tratando una disolución acuosa del acetato de 1-amino-1-desoxi-D-fructosa (15) y carbonato sódico con metoximaleonilmalonato de dimetilo:



La 1-desoxi-1-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]-D-fructosa (74) se preparó (85%) por una reacción de transenaminación entre 15 y la 2-anilinetileno-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (13), en metanol que contenía trietilamina:



La 1-desoxi-1-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxano-5)metilenoamino]-D-fructosa (75) se obtuvo (92%) por tratamiento de 15 con 2,2-dimetil-5-metoximetileno-1,3-dioxano-4,6-diona (21) en metanol conteniendo trietilamina:



El compuesto 16 se obtuvo como un sólido amorfo higroscópico que no se consiguió cristalizar; se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. Los compuestos 74 y 75 fueron sólidos cristalinos estables, que se recristalizaron sin dificultad. Las propiedades físicas, datos analíticos y los datos de los espectros de U.V. y de I.R. de estos compuestos se indican en la Parte Experimental. La estructura del sustituyente en el nitrógeno queda establecida en base a estos datos que son muy similares a los de las enamionas análogas derivadas de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa. La estructura de la parte de azúcar de 16, 74 y 75 y el equilibrio en que se presentan las diversas formas isómeras posibles se ha investigado mediante ^{13}C -R.M.N.

2.5.2. Equilibrio isomérico en la 1-amino-1-desoxi-D-fructosa y sus *N*-(diacilvinil)aminoderivados.

2.5.2.1. Acetato de 1-amino-1-desoxi-D-fructosa (15).

El espectro de ^{13}C -R.M.N. del acetato de 1-amino-1-desoxi-D-fructosa (15) en óxido de deuterio (Figura 4), presentó 24 señales que indicaron la presencia de 4 formas isómeras en el equilibrio (Esquema 5), además de la señal del ión acetato. La ausencia de la señal a $\delta \sim 215$ p.p.m. correspondiente al C-2 de la forma abierta (A), demostró que este isómero no participa en el equilibrio. Por tanto, los 4 isómeros deben ser las formas cíclicas α -F, β -F, α -P y β -P indicadas en el Esquema 5. La asignación de las señales (Tabla XII) se hizo en base a los datos de la D-fructosa (Tabla X) y los compuestos de Amadori de aminoácidos (Tabla XI). La proporción de

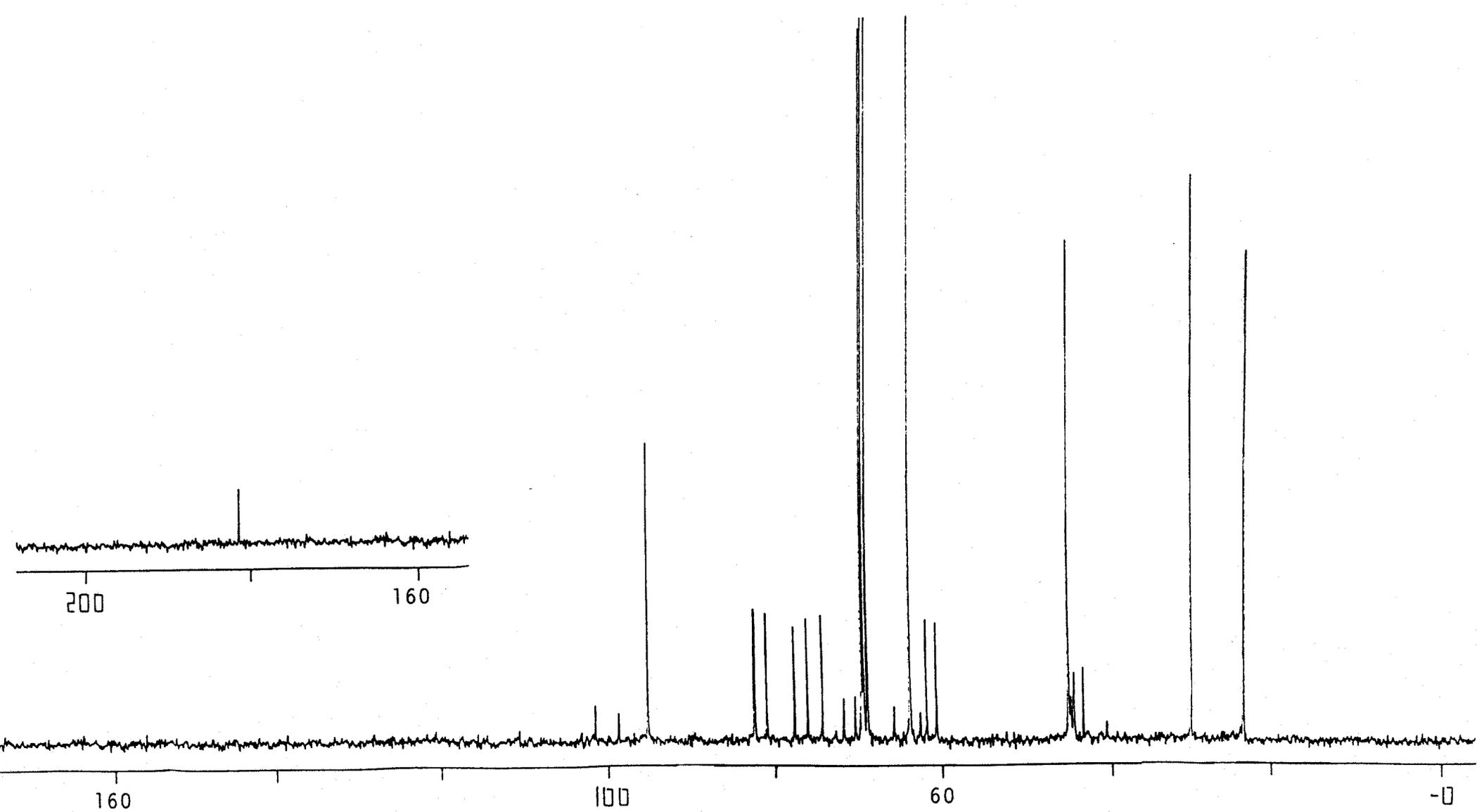


Figura 4. Espectro de ^{13}C -R.M.N. a 75.43 MHz en óxido de deuterio del acetato de la 1-amino-1-desoxi-D-fructosa (15)

Esquema 5

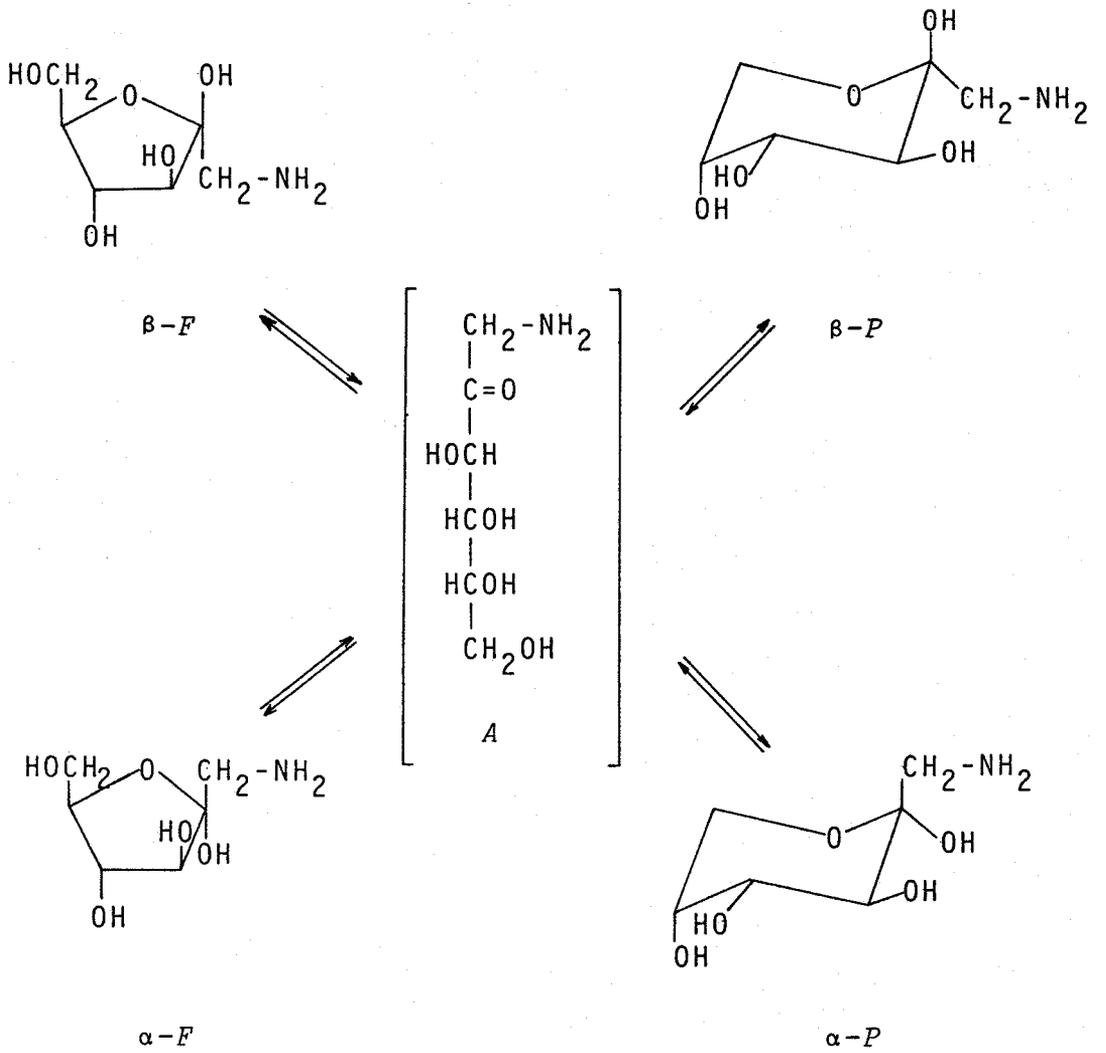


Tabla X. Desplazamientos químicos de ^{13}C de la D-fructosa⁴⁹.

	β -P	β -F	α -F	α -P	A
C-1	65.6	64.7	64.5	63.2	67.3
C-2	99.1	102.8	105.7	99.0	214.2
C-3	69.3	77.5	83.4	71.8	
C-4	71.1	76.3	77.9	72.1	72.8
C-5	70.4	82.1	83.0	66.2	71.5
C-6	64.6	63.7	62.7	62.2	64.2

Tabla XI. Desplazamientos químicos de ^{13}C de los compuestos de Amadori de aminoácidos⁴³.

	β -P	β -F	α -F	α -P
C-1	51.94-63.23	50.21-53.00	51.40- 53.19	48.37-48.64
C-2	95.27-95.75	98.22-99.33	101.68-102.27	95.86-96.27
C-3	69.98-70.68	78.04-78.54	82.66-83.15	70.52-70.87
C-4	69.44-69.83	74.10-74.89	76.09-76.75	71.92-72.20
C-5	69.01-69.36	81.11-81.69	82.59-82.96	65.18-65.97
C-6	64.01-64.35	61.96-62.41	60.91-61.39	62.67-63.07

Tabla XII. Desplazamientos químicos^a de ^{13}C del acetato de 1-amino-1-desoxi-D-fructosa .

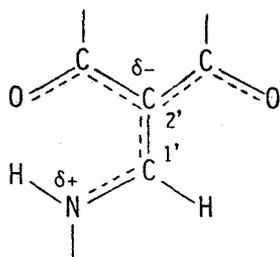
	β -P	β -F	α -F	α -P
C-1	45.39	43.65	44.71	40.88
C-2	95.62	99.12	102.08	96.32
C-3	69.83	77.78	82.49	70.59
C-4	69.59	74.50	76.27	71.93
C-5	69.17	81.07	82.58	66.02
C-6	64.13	62.19	61.01	62.94

^a A 75.42 MHz, en D_2O con acetona como referencia interna.

cada isómero se dedujo de las intensidades relativas de las señales. Se registraron espectros a diferentes intervalos de tiempo, no apreciándose cambios sustanciales en la composición de la mezcla. La forma isómera mayoritaria ($\sim 72\%$) fue la β -*P*, como ocurre en la D-fructosa y en los compuestos de Amadori. Las formas α -*F* y β -*F* estuvieron en el equilibrio en una relación $\sim 1:1$, en una proporción total del $\sim 24\%$, y la α -*P* en $\sim 4\%$.

2.5.2.2. 1-Desoxi-1-[(2,2-diacilvinil)amino]-D-fructosas (16), (74) y (75).

Los datos de los espectros de ^{13}C -R.M.N. de los compuestos 16, 74 y 75 en óxido de deuterio, y para 16 también en dimetilsulfóxido- d_6 se encuentran en la Tabla XIII. Las asignaciones de las señales de las diferentes formas isómeras se ha hecho por comparación con las similares que aparecen en el espectro de la 1-amino-1-desoxi-D-fructosa. Se puede ver también en la Tabla que los isómeros difieren en las señales de los carbonos olefínicos (C-1' y C-2') de la porción de enaminona; la gran diferencia existente entre los valores de δ de estos carbonos es debido a la deslocalización electrónica del sistema de enaminona.



que lleva electrones del N y el C-1' hacia el C-2'.

Tabla XIII. Desplazamientos químicos de ^{13}C de los compuestos

	$^{16}\text{C}^{\text{a,b}}$				$^{74}\text{C}^{\text{c}}$				$^{75}\text{C}^{\text{c}}$			
	$\beta\text{-P}$	$\beta\text{-F}$	$\alpha\text{-F}$	$\alpha\text{-P}$	$\beta\text{-P}$	$\beta\text{-F}$	$\alpha\text{-F}$	$\alpha\text{-P}$	$\beta\text{-P}$	$\beta\text{-F}$	$\alpha\text{-F}$	$\alpha\text{-P}$
C-1	55.30 (55.12)	53.90 (54.25)	53.90 (53.90)		56.03		54.66		55.80	54.54		
C-2	97.40 (96.88)	100.60 (100.69)	103.80 (103.38)	96.38	97.09	103.55	107.87		97.08	101.09	106.17	
C-3	69.80 (69.52)	76.80 (77.18)	81.20 (81.43)	71.25	69.79	77.05	81.18		69.80	77.20	81.29	
C-4	69.40 (69.04)	74.40 (74.76)	76.40 (76.82)		69.60	74.38	76.04		69.65	74.48	76.00	
C-5	69.30 (68.94)	81.10 (82.33)	82.80 (83.12)		69.25	81.27	82.95		69.27	82.97	84.00	
C-6	64.00 (63.64)	62.50 (62.60)	61.30 (61.96)	62.93	64.15	62.49	61.15		64.14	62.52	60.95	
C-1'	162.30 (161.00)	162.50 (161.10)	162.10 (161.10)						162.24		162.16	
C-2'	88.40 (88.25)	88.40 (88.03)	88.0 (87.59)									

^a A 75.42 MHz en D_2O , con acetona como referencia interna. ^b Entre paréntesis, en $\text{Me}_2\text{SO-d}_6$. ^c A 50.3 MHz.

El espectro de 16 en óxido de deuterio, mostró la presencia de las formas β -*P* mayoritaria ($\sim 74\%$), α -*F* ($\sim 10\%$), β -*F* ($\sim 15\%$), no detectándose las señales correspondientes a α -*P* que debe estar ausente del equilibrio, o, en proporción $< 2\%$. En cambio, el espectro de 16 en dimetilsulfóxido- d_6 mostró que este isómero está en el equilibrio en la proporción $\sim 10\%$, según se deduce de la presencia de las señales correspondientes a esta forma, además de las formas β -*P* ($\sim 22\%$), α -*F* ($\sim 40\%$) y β -*F* ($\sim 28\%$). La tendencia de diversos monosacáridos a presentarse en mayor proporción en la forma furanosa en disolución de dimetilsulfóxido ha sido previamente observada⁴².

En el espectro de 74 en óxido de deuterio, se observaron las señales correspondientes a las formas β -*P* ($\sim 70\%$), α -*F* ($\sim 17\%$) y β -*F* ($\sim 13\%$), y en el de 75 las de los mismos isómeros en los porcentajes $\sim 70\%$, $\sim 16\%$ y $\sim 14\%$, respectivamente.

2.5.3. Acetilación de la 1-desoxi-1-[(2,2-dimetoxycarbonilvinil)amino]-D-fructosa (16)

La reacción de acetilación de los *N*-(diacilvinil)aminoderivados de la 1-amino-1-desoxi-D-fructosa es mucho más compleja que la de los derivados similares de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa. Hemos estudiado con detalle la correspondiente a la 1-desoxi-1-[(2,2-dimetoxycarbonilvinil)amino]-D-fructosa (16). El tratamiento de este compuesto con un exceso de anhídrido acético en piridina a temperaturas comprendidas entre 0-20°C, dio lugar a un producto siruposo cuya c.c.f. (éter-hexano, 9:1) mostró que estaba formado (véase Esquema 6) por un componente mayoritario de R_f 0.50, constituido por los anómeros α y β de la 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-desoxi-1-[(2,2-dimetoxycarbonilvinil)amino]-D-fructofuranosa (76 α y 76 β) que no difieren en movilidad cromatográfica, un segundo componente de R_f 0.35 formado por los anómeros α y β de la 3,4,6-tri-O-acetil-1-desoxi-1-[(2,2-dimetoxycarbonil-

vinil)amino]-D-fructofuranosa ($\underline{77\alpha}$ y $\underline{77\beta}$) que tampoco difieren en movilidad cromatográfica, y dos compuestos minoritarios, el pentaacetato de la forma enólica ($\underline{78}$), de R_f 0.65, y la 3,4,5-tri-O-acetil-1-desoxi-1-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]- β -D-fructopiranososa ($\underline{79}$) de R_f 0.25. La mezcla de acetatos se fraccionó mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

En primer lugar se eluyó $\underline{78}$, que se obtuvo (8.5%) como un sólido blanco cristalino de P.F. 106-107°C y $[\alpha]_{\lambda}^{23}$ -147.3° (c 1, cloroformo).

La mezcla de $\underline{76\alpha}$ y $\underline{76\beta}$ (R_f 0.50) se obtuvo (36.4%) como un sólido amorfo higroscópico, que se purificó para análisis mediante una segunda cromatografía sobre gel de sílice y tuvo $[\alpha]_{\lambda}^{23}$ -7.22° (c 1.8, cloroformo).

La mezcla de $\underline{77\alpha}$ y $\underline{77\beta}$ (R_f 0.35) (12%) fue un sólido amorfo higroscópico con gran tendencia a colorearse. Una segunda cromatografía sobre gel de sílice proporcionó la muestra analítica que presentó $[\alpha]_{\lambda}$ -3.06° (c 1.37, diclorometano) y $[\alpha]_D^{23}$ -2.18° (c 1.37, diclorometano).

Por último, el compuesto minoritario $\underline{79}$ (R_f 0.25) se aisló (5%) como un sólido cristalino de P.F. 161-162°C y $[\alpha]_{\lambda}^{23}$ -53.3° (c 1, cloroformo).

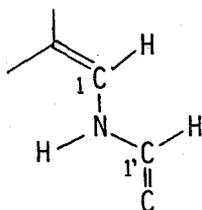
En algunas experiencias de acetilación no se detectaron los triacetatos $\underline{77\alpha}$ y $\underline{77\beta}$.

Cuando el triacetato $\underline{79}$ se trató con anhídrido acético en piridina a ~0°C, se observó (c.c.f., éter-hexano, 9:1) la formación de los compuestos $\underline{78}$ (R_f 0.65), $\underline{76\alpha}$ y $\underline{76\beta}$ (R_f 0.50) quedando una cierta proporción de $\underline{79}$ (R_f 0.25) sin reaccionar.

Los análisis elementales de estos compuestos estuvieron de acuerdo con las estructuras asignadas, y la estructura de la porción de enamínona contenida en ellos se estableció en base a los datos de los espectros de U.V. y de I.R. (véase Parte Experimental) y de los

espectros de R.M.N. que se discuten a continuación.

El espectro de ^1H -R.M.N. del compuesto 78 registrado a 500 MHz (Figura 5, Tabla XIV) presentó dos señales dobletes a δ 7.95 ($J_{\text{NH},=\text{CH}_1}$, 13.1 Hz) y 6.47 p.p.m. ($J_{\text{NH},=\text{CH}_1}$, 11.4 Hz) que se asignan, respectivamente, al protón olefínico del grupo 2,2-dimetoxicarbonilvinilo y al protón H-1 del azúcar en la forma *E*. A δ 10.65 p.p.m. se observó un doble doblete ($J_{\text{NH},=\text{CH}_1}$, y $J_{\text{NH},=\text{CH}_1}$) mal resuelto, que se asigna al protón amínico acoplado con los dos protones olefínicos. Los valores de las constantes $J_{\text{NH},=\text{CH}_1}$, y $J_{\text{NH},=\text{CH}_1}$ sugieren que ambos protones acoplados están en disposición *s-trans* con respecto al NH, adoptando la disposición



El valor de δ encontrado para el NH es más bajo que el habitualmente observado (δ 9.3-9.4 p.p.m.) lo cual se atribuye a la doble conjugación. Los dos singuletes a δ 3.80 y 3.70 p.p.m. se asignan a los grupos CO_2Me y los singuletes a δ 2.35, 2.10, 2.06, 2.06 y 2.05 p.p.m. a los cinco grupos OAc. Los restantes protones de la cadena del azúcar se asignan sin dificultad en base a los valores de δ y J observados: el H-3 es el que apareció a campo más bajo como doblete, a δ 5.57 p.p.m. ($J_{3,4}$ 5.9 Hz), seguido por el H-4 que sale como doblete ($J_{3,4}$ 5.9 Hz, $J_{4,5}$ 6.2 Hz) a δ 5.52 p.p.m. El H-5 dio un doble doblete a δ 5.19 p.p.m. con los acoplamientos $J_{4,5}$ 6.2 Hz, $J_{5,6}$ 2.9 Hz y $J_{5,6}$, 6.2 Hz. Los protones H-6 y H-6' aparecieron como sendos dobles do-

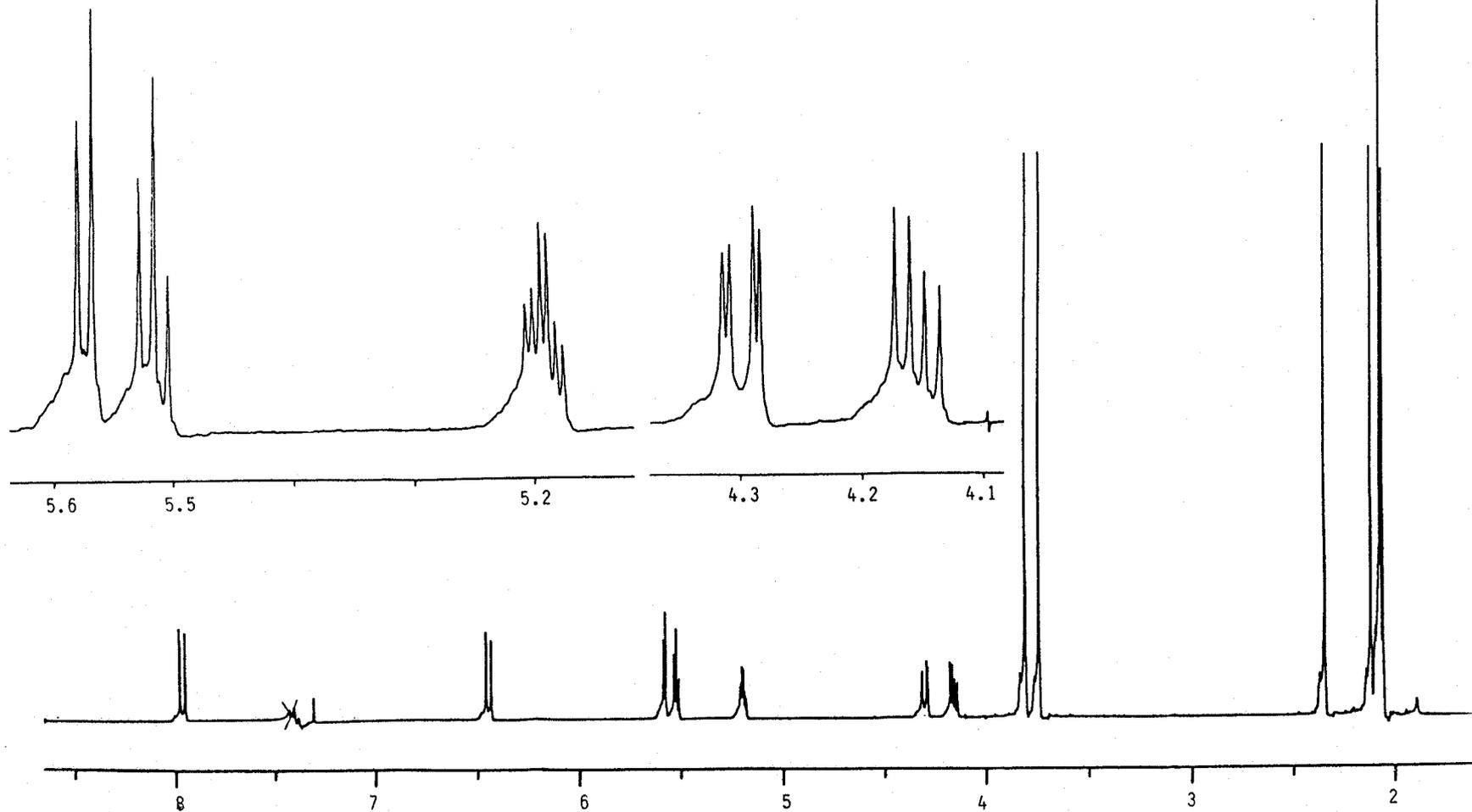


Figura 5. Espectro de $^1\text{H-R.M.N.}$ a 500 MHz en Cl_3CD del 2,3,4,5,6-penta-0-acetil-1-desox-1-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]-D-arabino-hex-1-enitol (78)

Tabla XIV. Datos de ^1H - y ^{13}C -R.M.N.^a del compuesto 78.

$=\text{CH}_1$	$=\text{CH}_1,$	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'	CO_2Me	OAc	NH
6.47d	7.95d	5.57d	5.52d	5.19ddd	4.30dd	4.16dd	3.80s 3.70s	2.35s 2.10s 2.06s 2.05s	10.65dd
$J_{\text{NH},=\text{CH}_1} 11.4$	$J_{\text{NH},=\text{CH}_a} 13.1$	$J_{3,4} 5.9$	$J_{4,5} 6.2$	$J_{5,6} 2.9$		$J_{6,6'} -12.4$			
				$J_{5,6'} 6.2$					
C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-1'	C-2'	CO_2Me	OAc
122.60	128.91	69.69	69.48	69.28	61.70	153.98	94.77	165.25; 51.47 167.89; 51.64	168.81; 20.43 169.42; 20.64 169.57 169.79 170.45

^a A 500 y 75.43 MHz en Cl_3CD , respectivamente.

bletes a δ 4.30 ($J_{5,6}$ 2.9 Hz, $J_{6,6}$ -12.4 Hz) y δ 4.16 p.p.m. ($J_{5,6}$ 6.2 Hz, $J_{6,6}$ -12.4 Hz), respectivamente.

El espectro de ^{13}C -R.M.N. (Tabla XIV) demostró igualmente la cadena del azúcar en la forma *E*. Los carbonos sp^2 C-1 y C-2 se observaron a los valores de δ esperados: C-1 es la señal doblete a δ 122.60 y C-2 la señal singulete a 128.91 p.p.m. Las señales dobletes a δ 69.69, 69.48 y 69.28 p.p.m. se asignan por comparación con los correspondientes de la *D*-fructosa⁴⁹, a los carbonos sp^3 C-3, C-4 y C-5, y la señal triplete a δ 61.70 p.p.m. se asigna al C-6. Los dos grupos CO_2Me dieron señales de carbonilo a δ 165.25 y 167.89 y de metilo a 51.47 y 51.64 p.p.m. se observaron también las señales esperadas para cinco grupos OAc.

La configuración sobre el doble enlace entre C-1 y C-2 no se ha podido determinar. El valor de δ_{H} encontrado (6.47 p.p.m.) difiere considerablemente de los valores calculados mediante la regla de Pascual y Simon para las formas (*E*) (δ 5.79 p.p.m.) y (*Z*) (δ 5.56 p.p.m.). En cuanto a la conformación de la cadena del azúcar, no se puede establecer en base a los valores de las constantes de acoplamiento observados ($J_{3,4}$ 5.9 Hz y $J_{4,5}$ 6.2 Hz) que son probablemente valores promediados que indican la existencia de un equilibrio entre distintos confórmeros.

Las estructuras de $\underline{76\alpha}$, $\underline{76\beta}$, $\underline{77\alpha}$ y $\underline{77\beta}$ se asignan en base a los datos de ^1H - y ^{13}C -R.M.N. (véanse Tablas XV y XVI). El espectro de ^1H -R.M.N. del producto formado por la mezcla de $\underline{76\alpha}$ y $\underline{76\beta}$ indicó, según se dedujo de la integración de las señales correspondientes a los protones H-3 y H-4, que estos compuestos se encontraban en la relación $\sim 8.5:1.5$. La parte común correspondiente al grupo (2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino de $\underline{76\alpha}$ presentó los δ y J esperados. Los protones H-1, H-1' y el protón amínico forman un sistema ABX que se asigna

Tabla XV. Datos de $^1\text{H-R.M.N.}^a$ de los compuestos 76α , 77α , 76β y 77β .

Compuesto	H-1	H-1'	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'	=CH	CO ₂ Me	OAc	NH
76α	3.97dd	3.76dd	5.81d	5.06dd	4.49ddd	4.35dd	4.18dd	7.95d	3.79s 3.71s	2.00s 2.10s 2.19s	9.31ddd
$77\alpha^b$			5.31d	5.00dd				7.98d			9.33ddd
76β			5.31d	5.50dd				8.05d	3.73s 3.82s		
$77\beta^c$	3.55dd	3.48dd	5.15d	5.37dd	4.13ddd	4.48dd	4.29dd	8.05d	3.81s 3.73s	2.09s 2.11s 2.17s	9.44ddd

Constantes de acoplamiento (Hz).

Compuesto	$J_{\text{NH},1}$	$J_{\text{NH},1'}$	$J_{1,1'}$	$J_{\text{NH},=\text{CH}}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{5,6'}$	$J_{6,6'}$
76α	6.2	6.8	-14.2	13.8	4.0	6.6	3.3	5.4	-12.4
77α	6.8	6.9		14.1	2.3	5.0			
76β				13.8	7.3				
77β	6.6	6.7	-14.0	14.1	6.3	5.0	7.2	3.9	-11.9

^a A 300 MHz, en Cl₃CD. ^b δ_{OH} 4.38 p.p.m. (singulete). ^c δ_{OH} 4.40 p.p.m. (singulete)

Tabla XVI. Datos de ^{13}C -R.M.N.^a de los compuestos 76 α , 77 α y 77 β .

Compuesto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-1'	C-2'	CO ₂ Me	OAC
76 α	51.54	108.21	79.47	76.20	80.53	62.49	161.08	90.74	166.03, 51.18 169.04; 51.33	169.28; 20.63 169.63; 21.52 169.73 170.49
77 α	53.64	103.71	76.49	76.15	79.00	63.11	161.37	89.86	166.62; 51.22* 169.16; 51.30*	169.29; 20.66* 170.37; 20.72* 171.38; 20.90*
77 β	54.63	101.59	79.71	77.86	81.26	64.87	161.25	90.23	166.48 169.53	170.10 170.65 170.70

^a A 75.43 MHz en Cl₃CD. * Assignables a 77 α y a 77 β .

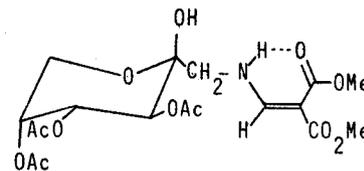
fácilmente. La estructura α -F de $\underline{76\alpha}$ se deduce del valor $J_{3,4}$ 4.0 Hz (lit.⁴⁷ $J_{3,4}$ 3.0-3.5 Hz) y la estructura β -F de $\underline{76\beta}$ del valor $J_{3,4}$ 7.3 Hz (lit.⁴⁷ $J_{3,4}$ 6.5-7.5 Hz). El compuesto $\underline{76\beta}$ no se detectó en el espectro de ^{13}C .

Los espectros de ^1H - y ^{13}C -R.M.N. de $\underline{77\alpha}$ y $\underline{77\beta}$ en Cl_3CD demostraron que recién preparada la disolución estos compuestos se encontraban en la proporción $\alpha:\beta \sim 1:1$, y al cabo de varios días en la proporción $\sim 1:2$. Las estructuras α -F y β -F de $\underline{77\alpha}$ y $\underline{77\beta}$ se asignan en base al valor de $J_{3,4}$ 2.3 Hz y 6.3 Hz, respectivamente. Los grupos OH en C-1 de $\underline{77\alpha}$ y $\underline{77\beta}$ se observaron como singuletes a δ 4.38 y 4.40 p.p.m., respectivamente.

Los valores de $\delta_{^{13}\text{C}}$ de $\underline{76\alpha}$, $\underline{76\beta}$, $\underline{77\alpha}$ y $\underline{77\beta}$ están de acuerdo con las estructuras asignadas.

La estructura de $\underline{79}$ se demuestra en base a los datos espectrales de R.M.N. (^1H y ^{13}C) (véase Tabla XVII). La agrupación (2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino presentó las señales características. La estructura β -P en la conformación $^2\text{C}_5$ se asigna en base al valor $J_{3,4}$ 10.5 Hz (lit.⁴⁷ 10 Hz). Los sistemas ABX que forman los protones H-1, H-1' y NH, y H-5, H-6 y H-6' se asignan sin dificultad. El H-3 dio a δ 5.25 p.p.m. un doble doblete con dos constantes de acoplamiento muy diferentes, una de 1.1 Hz y otra de 10.5 Hz que corresponden a $^4J_{3,\text{OH}}$ y $J_{3,4}$, respectivamente. El grupo hidroxilo acoplado con H-3 es el anomérico, que apareció como doblete ($J_{3,\text{OH}}$ 1.1 Hz) a δ 4.42 p.p.m. La irradiación de esta señal provocó la conversión del doble doblete a δ 5.25 p.p.m. en un doblete ($J_{3,4}$). El acoplamiento $^4J_{3,\text{OH}}$ observado confirma también que el grupo OH y H-3 están en disposición *anti*-periplanar y por tanto indica que el compuesto tiene la configuración β -D como sugiere el valor de $[\alpha]_{\lambda}$ (-53.3°) observado. La asignación dada al sistema formado por H-5, H-6 y H-6' también se confirmó mediante experiencias de doble resonancia.

Tabla XVII. Datos de ^1H - y ^{13}C -R.M.N.^a del compuesto 79



H-1	H-1'	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'	=CH	NH	CO ₂ Me	OAc	OH
3.50dd	3.33dd	5.25dd	5.41dd	5.31ddd	4.15dd	3.79dd	7.96d	9.40ddd	3.78s 3.71s	2.00s 2.10s 2.15s	4.42d
$J_{\text{NH},1}$ 5.2	$J_{\text{NH},1'}$ 7.8	$J_{3,4}$ 10.5	$J_{4,5}$ 3.3	$J_{5,6}$ 2.0		$J_{6,6'}$ -13.0	$J_{\text{NH},=\text{CH}}$ 14.0				
$J_{1,1'}$ -13.9		$J_{3,\text{OH}}$ 1.1		$J_{5,6'}$ 1.0							
C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-1'	C-2'	CO ₂ Me	OAc		
55.33	96.43	68.99	68.35	68.25	61.42	161.53	90.20	166.94; 51.29 169.10; 51.38	170.13; 20.67 170.38; 20.76 170.86; 20.85		

^a A 300 y 75.43 MHz en Cl_3CD , respectivamente.

2.6. Glicosidación de la 1-desoxi-1-[(2,2-dimetoxi-carbonilvinil)amino]-D-fructosa (16).

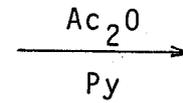
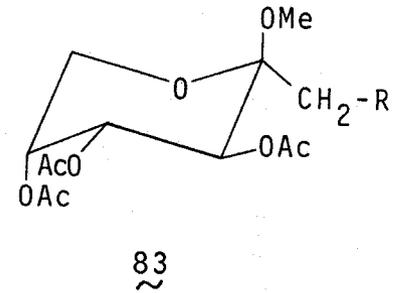
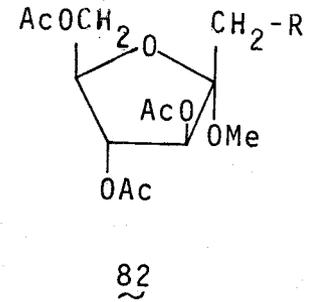
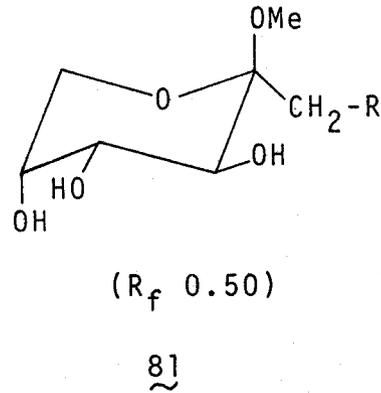
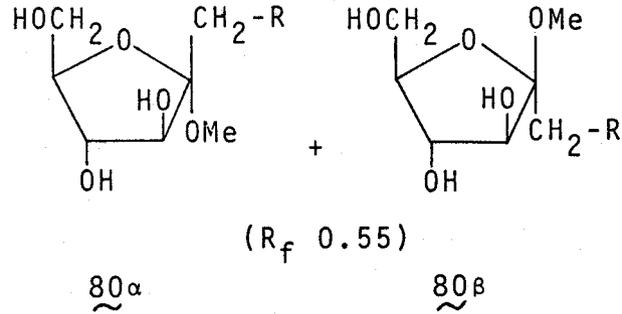
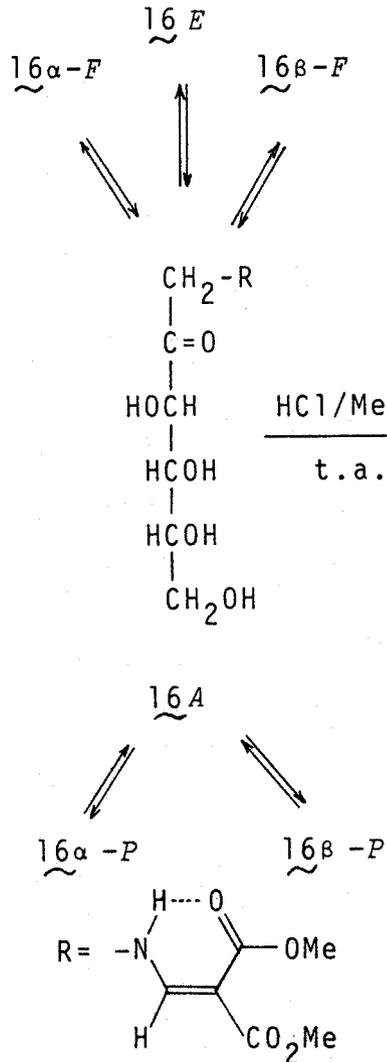
Como se ha indicado anteriormente, no existen antecedentes sobre glicósidos de la 1-amino-1-desoxi-D-fructosa (15), y ello podría ser debido a que no existen los derivados adecuados de este aminoazúcar, con el grupo amino protegido, para llevar a cabo la reacción de glicosidación.

En principio, cabría esperar que los mismos grupos protectores que se emplean con la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa fuesen apropiados para glicosidar 15.

Dado que el grupo dimetoxicarbonilvinilo es un excelente grupo protector de la función amino en la glicosidación con metanol de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa, hemos estudiado el comportamiento de la 1-desoxi-1-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]-D-fructosa (16) en las condiciones de la reacción de glicosidación por el procedimiento de Fischer usando metanol, alcohol con el que cabe esperar que la reacción sea más simple y rápida.

Se han llevado a cabo ensayos en diferentes condiciones. Usando metanol, conteniendo el 2.5% de cloruro de hidrógeno, a reflujo (o sea, las condiciones empleadas con el derivado 5 similar de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa), tuvo lugar una reacción rápida observándose (c.c.f., cloroformo-metanol 8:1) después de cinco horas (véase Esquema 7), la completa transformación de 16 (R_f 0.25) en el metil 1-desoxi-1-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]- α, β -D-fructofuranósido (80 α y 80 β) (R_f 0.55) y el metil 1-desoxi-1-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]- β -D-fructopiranosido (81) (R_f 0.50); en estas condiciones, sin embargo, también tiene lugar una parcial descomposición de 16 y/o sus glicósidos, como se deduce de la presencia de productos de $R_f \sim 1$ y ~ 0 en los cromatogramas.

Esquema 7



Empleando condiciones más suaves (temperatura ambiente, con metanol conteniendo cloruro de hidrógeno al 1.25%), después de cuatro horas de reacción el producto mayoritario fue $\underline{80\alpha}$ y $\underline{80\beta}$ (R_f 0.55), observándose también la presencia de $\underline{81}$ (R_f 0.50) y trazas de la sustancia de partida $\underline{16}$ (R_f 0.25). El control polarimétrico de la reacción en estas condiciones indicó que se alcanzó una situación de equilibrio ($[\alpha]_D$ constante) al cabo de 24 horas. La cromatografía del medio de reacción indicó entonces la presencia de $\underline{80\alpha}$ y $\underline{80\beta}$ (mayoritarios) y $\underline{81}$. La reacción se interrumpió después de este tiempo mediante neutralización con carbonato básico de plomo y la evaporación de los filtrados dio un sólido amorfo constituido por $\underline{80\alpha}$, $\underline{80\beta}$ y $\underline{81}$ con rendimiento cuantitativo. La mezcla de glicósidos se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y el análisis elemental de esta mezcla estuvo de acuerdo con el calculado para un metil glicósido de $\underline{16}$. La separación cromatográfica de los metil glicósidos fue muy difícil; sin embargo, se consiguió aislar $\underline{80\alpha}$ por un método que comentaremos más adelante.

El espectro de ^{13}C -R.M.N. de la mezcla de $\underline{80\alpha}$, $\underline{80\beta}$ y $\underline{81}$ (Tabla XVIII) permite asignar las estructuras de estos compuestos por comparación con los valores de $\delta_{^{13}\text{C}}$ de los compuestos que se han usado de referencia, y deducir la proporción de cada uno de ellos. En un tiempo de reacción de 24 horas, la proporción de $\underline{80\alpha}$, $\underline{80\beta}$ y $\underline{81}$ fue $\sim 7:2:1$, y en 18 horas fue $\sim 3:5:2$.

Tabla XVIII. Datos de ^{13}C -R.M.N.^a de los compuestos 80 α , 80 β y 81.

Compuesto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-1'	C-2'	OMe	CO ₂ Me
80 α	51.06	106.38	80.81	76.88	82.88	61.71	160.87	87.83	48.29	165.59; 50.37* 168.18; 50.41* 50.46
80 β	51.17	102.43	78.13	74.31	82.11	62.11	160.66	88.40	48.86	165.51 168.25
81	51.07	99.37	69.73	69.02	68.67	64.35	160.44	88.26	47.85	165.61 167.91

^a A 75.43 MHz en Me₂SO-d₆. * Asignables a 80 α , 80 β y 81.

2.6.1. Acetilación de 80α , 80β y 81 .

La mezcla de 80α , 80β y 81 obtenida de la glicosidación a temperatura ambiente de 16 con metanol conteniendo cloruro de hidrógeno al 1.25% durante cinco horas, se acetiló con anhídrido acético en piridina. Se obtuvo, con rendimiento cuantitativo, un sólido amorfo constituido (c.c.f., éter) (véase Esquema 6) por el metil 3,4,6-tri-O-acetil-1-desoxi-1-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]- α -D-fructofuranósido (82) (compuesto mayoritario, R_f 0.60) y por el metil 3,4-5-tri-O-acetil-1-desoxi-1-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]- β -D-fructopiranosido (83) (R_f 0.45).

El compuesto 82 se obtuvo (54.6%) mediante cristalización fraccionada de etanol, como un sólido blanco de P.F. 95-96°C y $[\alpha]_{\lambda}^{25} +65.7^\circ$ (c 1, cloroformo).

De las aguas madres de etanol se aisló mediante cromatografía sobre gel de sílice el acetato 83 (28%), que fue un sólido amorfo de P.F. $\sim 50^\circ\text{C}$ y $[\alpha]_{\lambda}^{23} -78^\circ$ (c 1, diclorometano).

Los datos analíticos de estos compuestos estuvieron de acuerdo con el calculado para un derivado triacetilado de un metil glicósido de 16 . Los datos de los espectros de U.V. e I.R. (ver Parte Experimental) son los típicos de los compuestos que contienen la agrupación (2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino.

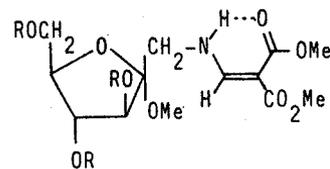
La estructura α -*F* de 82 se establece en base a los datos de los espectros de ^1H - y ^{13}C -R.M.N. (Tablas XIX y XX, respectivamente). En el espectro de ^1H -R.M.N. en Cl_3CD se asigna fácilmente el sistema ABX formado por H-1, H-1' y el protón amínico, en cambio, el mismo sistema formado por H-5, H-6 y H-6' no es interpretable en primer orden. En cambio, en el espectro realizado en C_6D_6 se asignan fácilmente las señales correspondientes a este sistema, y de sus valores de δ y J se obtuvo el espectro simulado en Cl_3CD , lo que permitió la asignación del siste-

ma constituido por H-5, H-6 y H-6'. El resto de los protones del azúcar aparecieron a los valores de δ y con los acoplamientos esperados. El valor de $J_{3,4}$ fue 3.0 Hz, que está de acuerdo con la estructura asignada. El OMe glicosídico apareció como singulete a δ 3.36 p.p.m. (en Cl_3CD).

La desacetilación de 82 con una cantidad catalítica de metóxido de sodio en metanol permitió obtener el metil 1-desoxi-1-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)-amino]- α -D-fructofuranósido (80 α) con rendimiento cuantitativo. Este compuesto fue un sólido amorfo higroscópico que tuvo $[\alpha]_{\lambda} +62.3^{\circ}$ (c 1.05, metanol), presentó un análisis elemental correcto, y en la oxidación analítica consumió un mol de metaperiodato y no produjo formaldehído. La estructura correspondiente a la porción de enaminona se establece en base a los datos de los espectros de U.V. e I.R. que se indican en la Parte Experimental. Asimismo, los espectros de ^1H - y ^{13}C -R.M.N. mostraron las señales características de esta agrupación y permitieron asignar la estructura de la parte del azúcar. El espectro de ^1H -R.M.N. en $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$ (Tabla XIX) mostró los δ y J esperados para una estructura α -F, como se deduce del valor $J_{3,4}$ 2.4 Hz. El OMe glicosídico dio un singulete a δ 3.21 p.p.m. El espectro de ^{13}C presentó unos valores de δ análogos a los observados en la mezcla de 80 α , 80 β y 81 (véase Tabla XVIII).

La estructura β -P de 83 se demuestra en base a los datos de los espectros de ^1H - y ^{13}C -R.M.N. (véase Tabla XXI). Los valores de los δ y J estuvieron de acuerdo con la estructura β -P ($J_{3,4}$ 10.0 Hz). El OMe glicosídico apareció a δ 3.36 p.p.m. (singulete) y los tres grupos OAc también se detectaron a los valores de δ esperados.

Tabla XIX. Datos de $^1\text{H-R.M.N.}^{\text{a}}$ de los compuestos



Compuesto	R	H-1	H-1'	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'	=CH	NH	OMe	CO ₂ Me	OAc
$\approx 80^{\text{b}}$	H	3.32dd	3.34dd		3.93dd	3.54m	3.66dd	3.47dd	8.00d		3.21s	3.58s 3.62s	
$\approx 82^{\text{c}}$	Ac	3.66dd	4.54dd	5.22d	4.99dd	4.11m*	4.36m*	4.14m*	7.44d		3.36s	3.71s 3.78s	2.09s 2.10s 2.18s
$\approx 82^{\text{d}}$				5.44d	5.17dd	3.96 ddd	4.38dd	4.16dd	7.97d		2.86s	3.52s 3.59s	1.55s 1.70s 1.86s

Constantes de acoplamiento (Hz)

Compuesto	$J_{\text{NH},1}$	$J_{\text{NH},1'}$	$J_{1,1'}$	$J_{\text{NH},=\text{CH}}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{5,6'}$	$J_{6,6'}$
$\approx 80^{\text{a}}$	5.8	6.1	-11.8	14.5	2.4	5.6	2.7	6.6	-14.3
≈ 82	5.4	7.3	-14.5	13.9	3.0	6.1	3.3	5.3	-12.1

^a A 300 MHz. ^b En Me₂SO-d₆. ^c En Cl₃CD. (*) No interpretables en primer orden; asignaciones comprobadas en el espectro simulado.

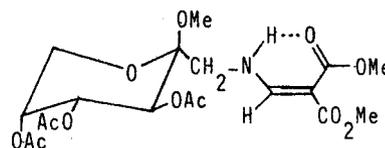
^d En C₆D₆.

Tabla XX. Datos de ^{13}C -R.M.N.^a del compuesto 82.

C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-1'	C-2'	OMe	CO ₂ Me	OAc
48.42	106.45	79.98	77.53	80.91	62.85	160.57	90.43	48.91	166.25; 51.09 169.22; 51.19	169.22; 20.62 169.92 170.43

^a A 75.43 MHz, en Cl₃CD.

Tabla XXI. Datos ^1H - y ^{13}C -R.M.N.^a del compuesto 83

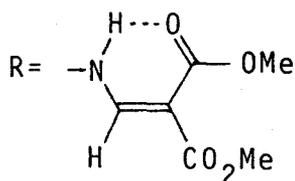
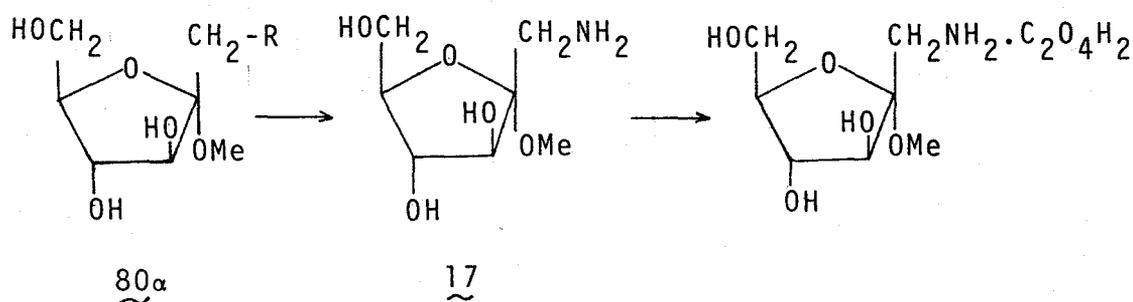


H-1	H-1'	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'	=CH	NH	OMe	CO ₂ Me	OAc
3.55dd	3.33dd	5.31d	5.34dd	5.27m	3.84m	3.80m	7.96d		3.36s	3.73s 3.82s	1.99s 2.05s 2.13s
$J_{\text{NH},1}$ 7.4	$J_{\text{NH},1'}$ 5.1	$J_{3,4}$ 10.0	$J_{4,5}$ 2.7	$J_{5,6}$ 1.8		$J_{6,6'}$ -12.8	$J_{\text{NH},=\text{CH}}$ 14.1				
				$J_{5,6}$ 1.3							
C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-1'	C-2'	OMe	CO ₂ Me	OAc	
50.77	99.00	68.85	68.35	68.16	61.78	160.92	90.53	49.0	166.48; 169.18;	51.13 51.23	169.90; 170.26 171.12

^a A 300 y 75.43 MHz en Cl_3CD , respectivamente.

2.7. Obtención del metil 1-amino-1-desoxi- α -D-fructofuranósido (17).

El tratamiento del metil 1-desoxi-1-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]- α -D-fructofuranósido (80 α) con Amberlita IRA-400 (HO⁻), según el procedimiento descrito en la Sección 2.4., condujo al metil 1-amino-1-desoxi- α -D-fructofuranósido (17) que se obtuvo (100%) como un líquido cromatográficamente puro (cromatografía en papel descendente, R_f 0.62, R_{Acetato de la 1-amino-1-desoxi-D-fructosa} 1.42, *n*-butanol-piridina-agua 1:1:1) de $[\alpha]_{\lambda}^{25} = +49.5^{\circ}$ (c 1, agua) y $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +37^{\circ}$ (c 1, agua). Este fructósido se transformó en su oxalato, un sólido blanco, cristalino, de P.F. 144-146°C, $[\alpha]_{\lambda}^{25} +69^{\circ}$ (c 1, agua) y $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +59^{\circ}$ (c 1, agua).



El análisis elemental del oxalato de 17 estuvo de acuerdo con el calculado y su espectro de ¹³C-R.M.N., que se indica a continuación, presentó los δ característicos de las estructuras α -F anteriormente estudiadas:

C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	OMe	CO ₂ H
40.00	104.95	79.24	75.80	83.02	60.22	48.16	165.00

3. PARTE EXPERIMENTAL

3. PARTE EXPERIMENTAL.

3.1. Métodos generales.

Los puntos de fusión se determinaron en aparatos Buchi y Electrothermal, están sin corregir y se refieren a muestras secadas sobre cloruro cálcico o pentóxido de fósforo a vacío, en desecador o en pistola de desecación a temperatura no superior a 80°C.

Las evaporaciones de disolventes se efectuaron a temperaturas inferiores a 60°C a presión reducida (15 a 25 mm).

Las rotaciones ópticas se midieron en un polarímetro automático Perkin-Elmer 241 MC, empleando luz verde de mercurio ($\lambda = 4661 \text{ \AA}$) y luz amarilla de sodio ($\lambda = 5839 \text{ \AA}$). Las notaciones utilizadas para esta magnitud, a las longitudes de onda señaladas, son $[\alpha]_{\lambda}^t$ y $[\alpha]_D^t$, respectivamente.

Las sustancias descritas en la literatura que han sido obtenidas en esta Tesis por otros procedimientos, se han caracterizado por su P.F. (y en algunos casos por su P.F. mixto con una muestra auténtica preparada según el método descrito), $[\alpha]_{\lambda}^t$ y/o $[\alpha]_D^t$ y espectro de I.R.

Los análisis elementales han sido realizados en el laboratorio de Microanálisis del Instituto de Química Orgánica General del C.S.I.C. (Madrid).

Cromatografía en capa fina (c.c.f.).

Esta técnica se empleó como método analítico cualitativo empleando cromatoplatos comerciales (Merck, 60F₂₅₄) o preparados según la técnica de Stahl y col. Los reveladores empleados fueron ácido sulfúrico al 50% o iodo. Las sustancias que absorben en el U.V. se detectaron por exposición a una fuente de dicha luz de longitud de onda 254 nm. Los eluyentes empleados se indican en cada caso.

Cromatografía en columna.

Este procedimiento se utilizó con fines preparativos. La técnica empleada ha sido la de columna húmeda y la de columna seca. El soporte empleado fue gel de sílice 60 (Merck) (0.063-0.200) en proporción de 30 a 40 gramos de gel de sílice por gramo de mezcla a separar. El fraccionamiento se realizó en un colector L.K.B. Ultrorac 7000. Las fracciones fueron analizadas por c.c.f.

Cromatografía en papel.

Se ha empleado con fines analíticos la técnica descendente sobre papel Whatman nº 1 y 3, empleando como reveladores nitrato de plata-hidróxido sódico y ninhidrina. Los eluyentes empleados se indican en cada caso.

Espectros de absorción en el U.V.

Se realizaron en espectrofotómetros Beckman DB-GT, Perkin-Elmer 554 y Bausch-Lomb Spectronic 2000. Se usaron disoluciones en etanol, metanol, agua o cloroformo a concentraciones comprendidas entre 10^{-5} y 10^{-4} M.

Espectros de absorción en el I.R.

Se registraron en espectrofotómetros Perkin-Elmer 299, 1310 y 599B. Los espectros de muestras sólidas se registraron en pastilla de bromuro potásico y los de consistencia siruposa se registraron en estado puro (película). Los espectros en disolución se realizaron en tetracloruro de carbono, cloroformo y deuterocloroformo usándose celdas de 0.2 y 0.5 mm de espesor y concentraciones de 0.01 a 0.04 M.

Espectros de ^1H -R.M.N.

Se tomaron en espectrómetros Perkin-Elmer R-12B (60 MHz), Perkin-Elmer R-32 (90 MHz), Varian XL-90 (90 MHz), Varian XL-200 (200 MHz), Varian XL-300 (300

MHz), en disolución de deuterocloroformo, dimetilsulfóxido- d_6 , óxido de deuterio y benceno- d_6 . Se utilizó tetrametilsilano como referencia interna, usándose para el desplazamiento químico el parámetro δ (p.p.m.).

Espectros de ^{13}C -R.M.N.

Se tomaron en espectrómetros Varian XL-200 (50.3 MHz) y Varian XL-300 (75.4 MHz), en disolución de deuterocloroformo, dimetilsulfóxido- d_6 y óxido de deuterio. Como referencia interna se utilizó tetrametilsilano y acetona.

Acetilación de compuestos polihidroxílicos.

El compuesto polihidroxílico se disolvió en la mínima cantidad de piridina anhidra y se añadió anhídrido acético (~ 6 veces su peso) enfriando exteriormente con hielo. La mezcla se mantuvo, bien tapada, a $\sim 0^\circ\text{C}$ durante 24 h como mínimo y entonces se vertió sobre hielo picado agitando y rascando las paredes del recipiente. Cuando el acetato se separó en forma cristalina se filtró, se lavó con agua fría y, una vez seco, se recrystalizó del disolvente apropiado. En el caso en que el acetato no cristalizó, se extrajo con cloroformo o diclorometano y el extracto orgánico se lavó con ácido sulfúrico 1N, disolución saturada de bicarbonato sódico y agua. Los extractos orgánicos, secados sobre sulfato sódico anhidro, se evaporaron a sequedad, obteniéndose normalmente sólidos amorfos que se purificaron mediante cromatografía en columna.

3.2. Productos comerciales.

Se emplearon los siguientes:

- Clorhidrato de 2-amino-2-desoxi- \underline{D} -glucosa (Merck)
- Glucosa (Panreac)
- Cloroformiato de bencilo (Fluka)
- 2,4-pentanodiona (Merck)
- Etoximetilenmalonato de dietilo (Fuka)
- Ortoformiato de trimetilo (Fluka)
- Ortoformiato de trietilo (Fluka)
- Anilina (Panreac)
- *n*-Butilamina (Merck)
- Metilamina (disolución acuosa al 40%) (Merck)
- Dimedona (Merck)
- Malonato de dimetilo (Merck)
- Acido malónico (Fluka)
- Fenilhidrazina (Merck)
- Resina Amberlyst-15 (BDH)
- Resina IRA-400(Cl⁻) (BDH)

3.3. Materias primas.

Las siguientes sustancias se prepararon por los procedimientos descritos en la bibliografía:

- Clorhidrato del metil 2-amino-2-desoxi- α - \underline{D} -glucopiranosido⁵²
- Clorhidrato del metil 2-amino-2-desoxi- β - \underline{D} -glucopiranosido³⁴
- Acetato de 1-amino-1-desoxi- \underline{D} -fructosa⁵³
- 3-Metoxi-2-metoxicarbonilacrilato de metilo (metoximetilenmalonato de dimetilo)⁵⁴
- 3-Acetil-4-etoxi-3-buten-2-ona (etoximetilenacetilacetona)¹³

- 2-Anilinetil-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona¹⁹
- 3-Acetil-4-fenilamino-3-buten-2-ona¹⁹
- 2,2-Dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (Acido de Meldrum)^{18a}
- 2,2-Dimetil-5-metoximetil-1,3-dioxano-4,6-diona¹⁸
- 2,2-Dimetil-5-anilinetil-1,3-dioxano-4,6-diona¹⁹

3.4. Intentos de síntesis de la 2-etoximetil-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (20).

- Reacción de la 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona con ortoformiato de trietilo.

a) Una suspensión de 0.21 g (1.0 mmol) de 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona en 1.67 mL (10.0 mmol) de ortoformiato de trietilo se calentó a 90°C hasta disolución y se mantuvo a 50°C durante 1 h. Se obtuvo un sólido amarillo que pesó 1.0 g y tras ser recristalizado de etanol tuvo P.F. 228-229°C.

Análisis calculado para la 2-etoximetil-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (20) ($C_{11}H_{16}O_3$): C, 67.32; H, 8.21. Análisis encontrados: C, 72.72; H, 7.92, y C, 72.97; H, 7.91. Estos resultados corresponden a una estructura $(C_6H_8O)_n$.

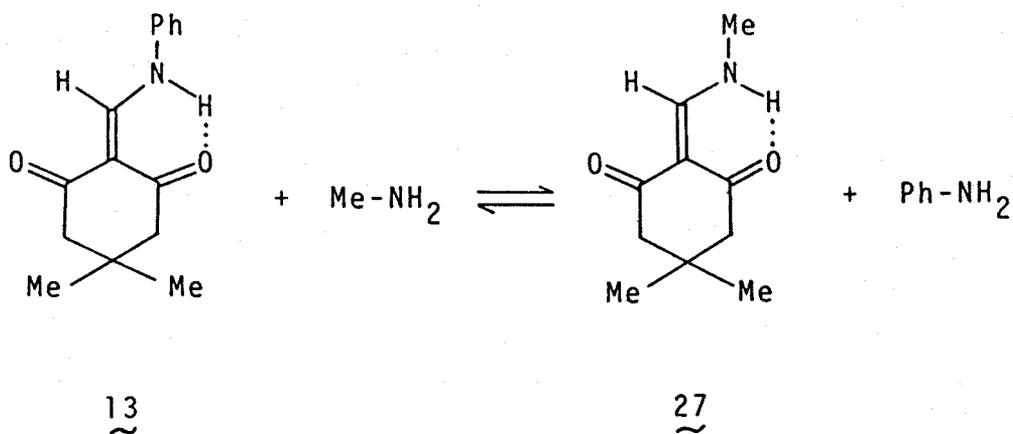
b) Una mezcla de 1.40 g (10.0 mmol) de 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona, 1.7 mL (10.0 mmol) de ortoformiato de trietilo y 2.04 mL (20.0 mmol) de anhídrido acético, se calentó a 110°C con agitación durante 1 h, precipitando un sólido cuya movilidad cromatográfica, P.F. y espectro de I.R. fueron idénticos a los del producto aislado en el ensayo a).

c) En un ensayo en las mismas condiciones a las descritas en a) utilizando ortoformiato de trimetilo, se aisló un producto (0.14 g) de P.F. 225-227°C, cuya movilidad cromatográfica y espectro de I.R. fueron idénticos al del producto obtenido en a) y en b).

3.5. Reacciones de transaminación.

3.5.1. Obtención de 2-[alquil- (y aril-)aminometilén]-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodionas.

3.5.1.1. Equilibrio entre enaminonas derivadas de anilina y metilamina.



Esta reacción se ha estudiado en ambos sentidos como se indica a continuación:

- a) Reacción entre 2-anilinometilén-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (13) y metilamina. Obtención de la 2-metilaminometilén-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (27).

Una disolución de 5.00 g (21.0 mmol) de 2-anilinometilén-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (13) en 100 mL de metanol que contenía 2.3 mL de disolución acuosa al 40% de metilamina se agitó a temperatura ambiente. La reacción se siguió por c.c.f. (éter:hexano, 1:3), observándose la paulatina desaparición de la enaminona de partida (R_f 0.14) y la aparición simultánea de anilina (R_f 0.44) y un nuevo producto ($R_f \sim 0$). Al cabo de 1 h pareció alcanzarse el equilibrio y la reacción se dio por terminada. La disolución se concentró hasta aproximadamente un tercio del volumen original y se enfrió, preci-

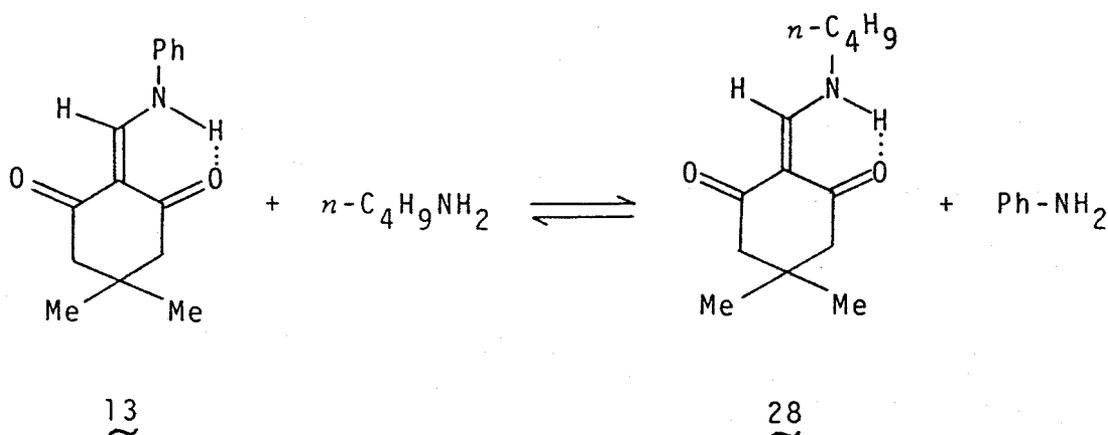
pitando un sólido blanco que se filtró y lavó con etanol del 96%. Se recogieron 3.30 g (88%) de 2-metilaminometilen-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (27) como un sólido blanco cristalino. Una recrystalización de etanol del 96% proporcionó la muestra analítica de P.F. 171-173°C. Los datos de los espectros de U.V., I.R. y ^1H -R.M.N., se encuentran en las Tablas I, II y III, respectivamente.

Análisis. Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_2$: C, 66.47; H, 8.34; N, 7.73. Encontrado: C, 66.46; H, 8.69; N, 7.82.

b) Reacción entre la 2-metilaminometilen-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (27) y anilina.

Una disolución de 0.10 g (0.55 mmol) de 2-metilaminometilen-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (27) y 0.55 mL de anilina en 5 mL de metanol se agitó a temperatura ambiente. La reacción se siguió por c.c.f. (éter-hexano, 1:3), observándose rápidamente la aparición de trazas de la 2-anilinetil-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (13); la cantidad de esta enaminona fue aumentando lentamente hasta estabilizarse, al cabo de ~ 1 h de agitación.

3.5.1.2. Equilibrio entre enaminonas derivadas de anilina y *n*-butilamina.



- a) Reacción entre la 2-anilinometilen-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (13) y *n*-butilamina. Obtención de la 2-(*n*-butilaminometilen)-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (28).

Una disolución de 2.50 g (11.0 mmol) de 2-anilinometilen-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (13) y 1.25 mL (12.7 mmol) de *n*-butilamina, en 50 mL de metanol absoluto, se agitó a temperatura ambiente. La reacción se siguió por c.c.f. (éter-hexano, 1:3), observándose a los pocos minutos la aparición de anilina (R_f 0.44) y una nueva sustancia ($R_f \sim 0$). Al cabo de 1 h había una gran proporción de anilina y del nuevo producto y pequeñas cantidades de enaminona de partida y de *n*-butilamina. La disolución se concentró a pequeño volumen y el concentrado se enfrió en baño de hielo-sal, apareciendo un precipitado blanco que se filtró y lavó con etanol del 96%. Se recogieron 2.10 g (91%) de 2-(*n*-butilaminometilen)-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (28) como un sólido blanco brillante. El compuesto se recrystalizó de etanol del 96% y tuvo P.F. 157-159°C. Los datos espectrales de U.V., I.R. y ^1H -R.M.N. se encuentran recogidos en las Tablas I, II y III, respectivamente.

Análisis. Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_2$: C, 69.92; H, 9.48; N, 6.27. Encontrado: C, 70.02; H, 9.72; N, 6.49.

- b) Reacción entre la 2-(*n*-butilaminometilen)-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (28) y anilina.

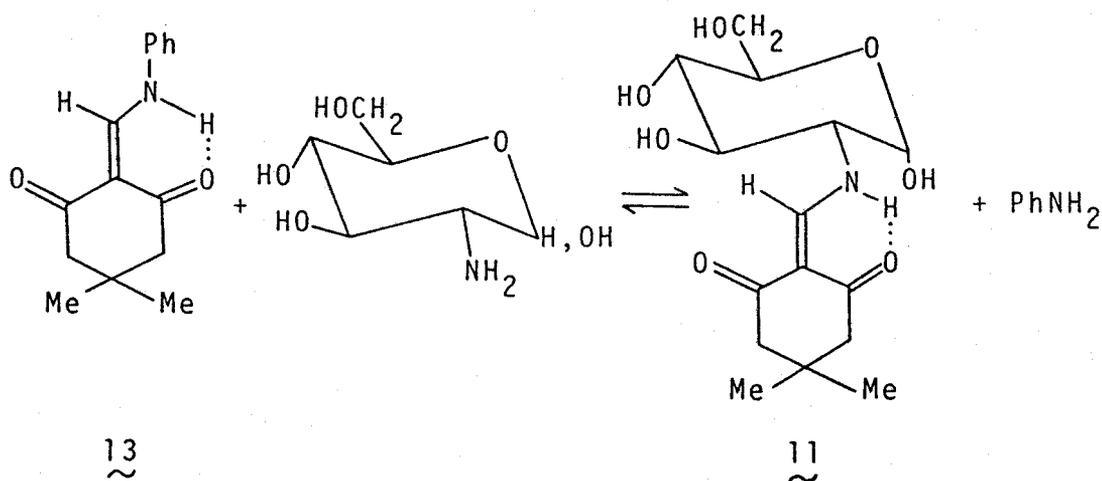
Se disolvieron 0.11 g (0.5 mmol) de 2-(*n*-butilaminometilen)-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (28) en 5 mL de metanol que contenían 0.5 mL (5.0 mmol) de anilina, y la disolución se agitó a temperatura ambiente. El transcurso de la reacción se siguió por c.c.f. (éter-hexano, 1:3), comprobándose desde el inicio de la misma,

la aparición de trazas de la 2-anilinometilen-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (13).

3.5.2. Obtención de 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α - o - β -D-glucopiranosas.

3.5.2.1. Equilibrio entre enaminonas derivadas de anilina y 2-amino-2-desoxi-D-glucosa.

a) Reacción entre la 2-anilinometilen-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (13) y el clorhidrato de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa. Obtención de la 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranososa (11).



Una suspensión de 10.0 g (46.0 mmol) del clorhidrato de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa y 11.36 g (46.0 mmol) de la 2-anilinometilen-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (13) en 225 mL de metanol que contenían 16 mL de trietilamina se agitó vigorosamente a temperatura ambiente. La reacción se siguió por c.c.f. (cloroformo-me-

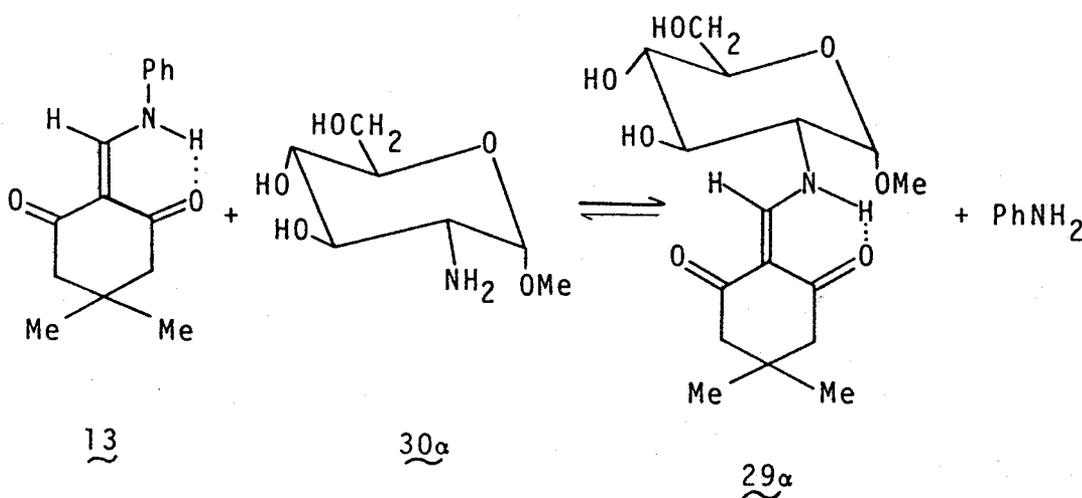
tanol, 6:1), observándose la formación de un nuevo compuesto de R_f 0.44, cuya concentración fue aumentando con el tiempo a la vez que la mancha de la 2-anilino metilen-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (13) (R_f 0.95) disminuía de intensidad. Al cabo de tres horas pareció alcanzarse una situación de equilibrio en la que las intensidades de las manchas no variaban más. Se concentró entonces la mezcla a la mitad de su volumen y se enfrió, con lo cual precipitó en masa un sólido constituido por la 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranososa (11) (R_f 0.44) y trazas del reactivo 13 (R_f 0.95). Por recristalización de agua se obtuvieron 11.34 g (75%) de la enaminona del título como un sólido blanco cristalino de P.F. 225-227°C, $[\alpha]_{\lambda}^{25} +94^{\circ}$ (c 1, etanol) y $[\alpha]_D^{25} +72^{\circ}$ (c 1, etanol). Los datos de los espectros de U.V., I.R. y ^1H -R.M.N. están consignados en las Tablas I, II y III, respectivamente.

Análisis. Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_7$: C, 54.60; H, 7.04; N, 4.25. Encontrado: C, 54.52; H, 7.14; N, 4.44.

b) Reacción entre la 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranososa (11) y anilina.

Se disolvieron 0.33 g (1.0 mmol) de la 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranososa (11) en 10 mL de metanol que contenía 1 mL de anilina y la disolución se agitó a temperatura ambiente. La reacción se siguió por c.c.f. (cloroformo-metanol, 6:1) observándose la formación de la 2-anilino metilen-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (13) (R_f 0.95), cuya concentración fue aumentando a la vez que disminuía la de la enaminona 11 y la de anilina. Al cabo de 1.5 h se alcanzó el equilibrio.

3.5.2.2. Reacción entre la 2-anilinometilen-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (13) y el clorhidrato del metil 2-amino-2-desoxi- α -D-glucopiranosido (30 α). Obtención del metil 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranosido (29 α).

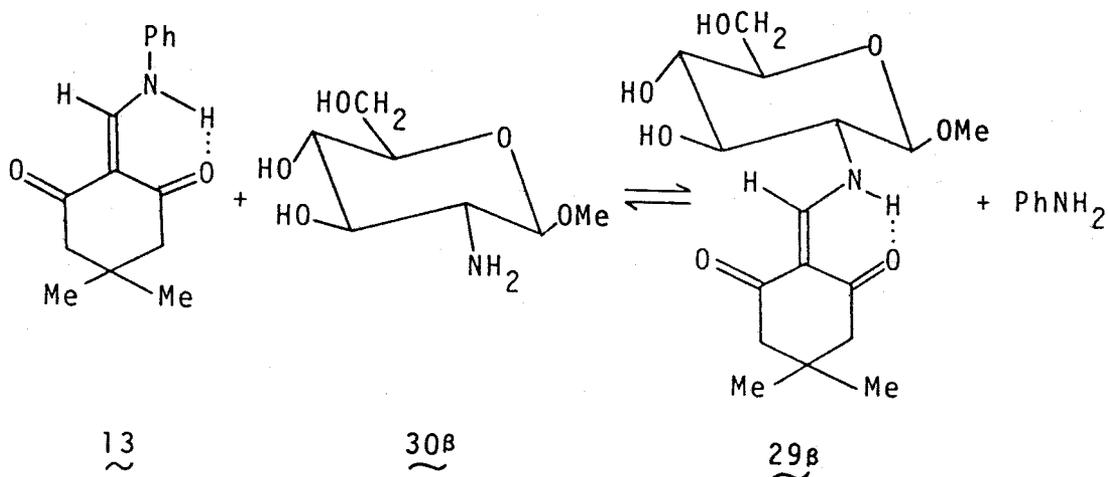


Una suspensión de 1.20 g (5.22 mmol) del clorhidrato del metil 2-amino-2-desoxi-D-glucopiranosido (30 α) finamente pulverizado en 25 mL de metanol que contenían disueltos 1.7 mL de trietilamina y 1.20 g (4.93 mmol) de 2-anilinometilen-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (13) agitó vigorosamente a temperatura ambiente. Al cabo de 1.5 h se dio por terminada la reacción al observarse (c.c.f., cloroformo-metanol, 6:1) la total desaparición del clorhidrato de partida. La disolución se concentró a sequedad obteniéndose un sólido blanco (2.35 g) que tras ser recristalizado de etanol rindió 1.65 g (97%) del compuesto 29 α del título de P.F. 241-243°C, $[\alpha]_{\lambda}^{23} +143.5^{\circ}$ (c 1,

etanol) y $[\alpha]_D^{23} +116.6^\circ$ (c 1, etanol). Los datos de los espectros de U.V. e I.R. se encuentran en las Tablas I y II, respectivamente.

Análisis. Calculado para $C_{16}H_{25}NO_7$: C, 55.96; H, 7.34; N, 4.08. Encontrado: C, 56.20; H, 7.68; N, 4.09.

3.5.2.3. Reacción entre la 2-anilinometilen-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (13) y el clorhidrato del metil 2-amino-2-desoxi- β -D-glucopiranosido (30 β). Obtención del metil 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- β -D-glucopiranosido (29 β).

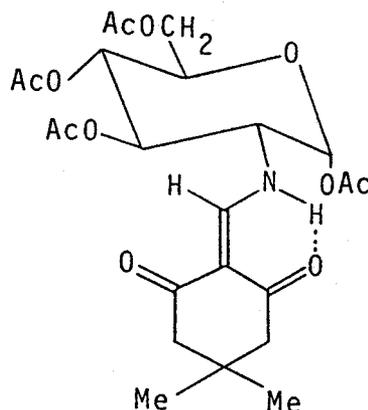


Una suspensión de 0.58 g (2.53 mmol) del clorhidrato del metil 2-amino-2-desoxi- β -D-glucopiranosido (30 β) finamente pulverizado en 12 mL de metanol que contenían 0.8 mL de trietilamina y 0.58 g (2.38 mmol) de la 2-anilinetileno-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (13) se agitó

a temperatura ambiente. La reacción se siguió por c.c.f. (cloroformo-metanol, 6:1) y al cabo de 2 h se dio por finalizada. La disolución se concentró hasta que comenzó a aparecer un sólido y se dejó a baja temperatura durante varias horas. El sólido se filtró, obteniéndose 0.71 g (87%) del compuesto 29 β del título, puro. Después de recristalizarse de etanol tuvo P.F. 199-201°C, $[\alpha]_{\lambda}^{23} 0^{\circ}$ (c 1, etanol) y $[\alpha]_{\text{D}}^{23} 0^{\circ}$ (c 1, etanol). Los datos de los espectros de U.V. e I.R. están recogidos en las Tablas I y II, respectivamente.

Análisis. Calculado para: $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_7$: C, 55.96; H, 7.38; N, 4.08. Encontrado: C, 55.75; H, 7.39; N, 4.15.

3.5.2.4. 1,3,4,6-Tetra-0-acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranososa (34).

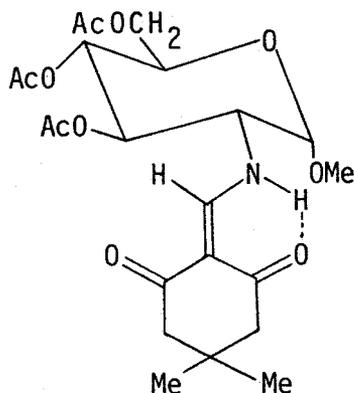


Se acetilaron, por el procedimiento general, 0.50 g de la 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranososa (11), obteniéndose 0.54 g (72%) del correspondiente tetraacetato (34). Re-

cristalizado de etanol absoluto el compuesto tuvo P.F. 168-170°C, $[\alpha]_{\lambda}^{25} +130^{\circ}$ (c 1, cloroformo) y $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +98^{\circ}$ (c 1, cloroformo). Los datos del espectro de U.V. se encuentran en la Tabla I. Los datos espectrales de I.R. están recogidos en la Tabla II (también es característica la absorción 1750cm^{-1} , correspondiente a OAc). Los datos de $^1\text{H-R.M.N.}$ se encuentran en la Tabla III.

Análisis. Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_{11}$: C, 55.53; H, 6.28; N, 2.81. Encontrado: C, 55.65; H, 6.39; N, 2.79.

3.5.2.5. Metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranosido (35 α).

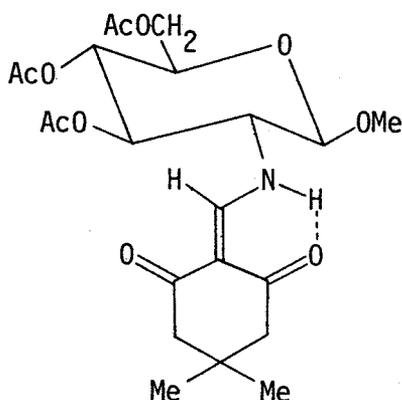


Se acetilaron 0.15 g del metil 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranosido (29 α), obteniéndose 0.2 g (97.6%) del metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranosido

(35 α). Una recristalización de etanol proporcionó la muestra analítica de P.F. 165-166°C, $[\alpha]_{\lambda}^{25} +200^{\circ}$ (c 1, diclorometano). Los datos de los espectros de U.V., I.R. (que presenta también la absorción a 1760 cm^{-1} de OAc) y $^1\text{H-R-M.N.}$, se encuentran en las Tablas I, II y III, respectivamente.

Análisis. Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_{10}$: C, 56.28; H, 6.65; N, 2.98. Encontrado: C, 56.48; H, 6.90; N, 3.12.

3.5.2.6. Metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- β -D-glucopiranosido (35 β)

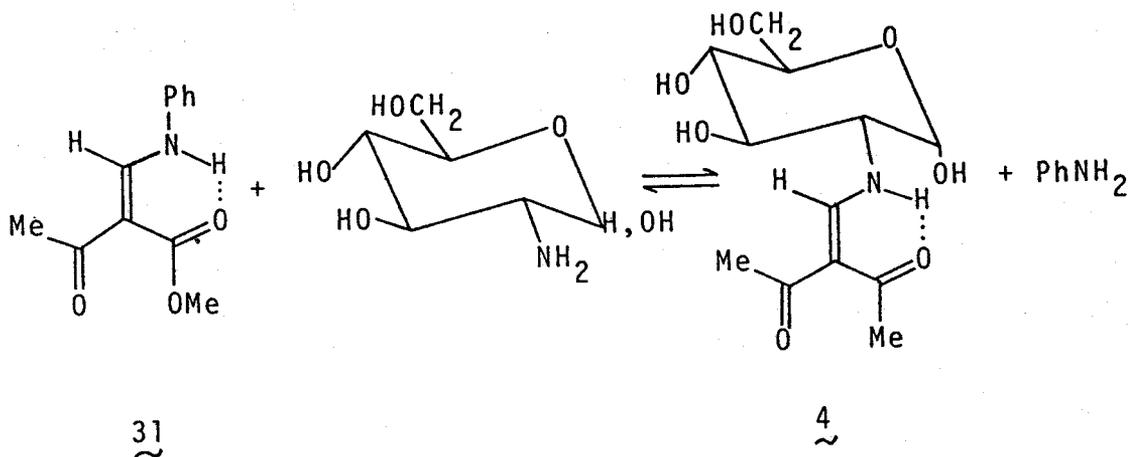


Una muestra de 0.21 g del metil 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- β -D-glucopiranosido (29 β) fue acetilada, obteniéndose 0.29 g (99.3%) del derivado triacetilado correspondiente que cuando se recristalizó de etanol presentó P.F. 151-152°C y $[\alpha]_{\lambda}^{25} +61^{\circ}$ (c 1, diclorometano). Los datos de

los espectros de U.V., I.R. (también es característica la absorción a 1755 cm^{-1} de OAc) y ^1H -R.M.N. están consignados en las Tablas I, II y III, respectivamente.

Análisis. Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_{10}$: C, 56.28; H, 6.65; N, 2.98. Encontrado: C, 56.02; H, 6.80; N, 2.78.

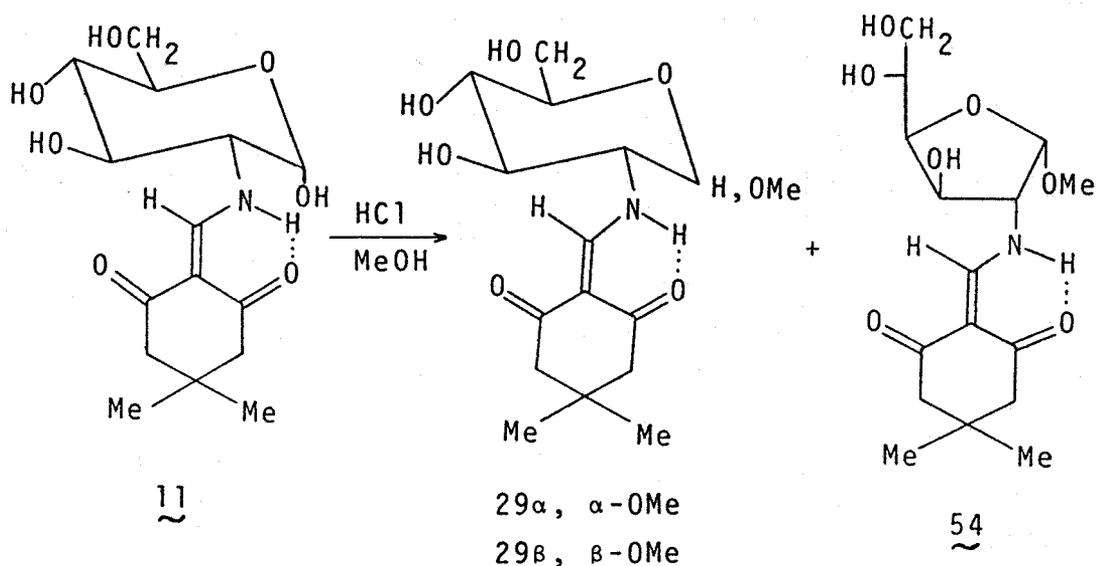
3.5.2.7. Reacción entre la 3-acetil-4-fenilamino-3-buten-2-ona (31) y el clorhidrato de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa. Obtención de la 2-desoxi-2-[(2,2-diacetilvinil)amino]- α -D-glucopiranososa (4).



A una suspensión de 0.14 g (0.66 mmol) del clorhidrato de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa en 3 mL de metanol que contenía 0.24 mL de trietilamina se añadieron 0.16 g (0.8 mmol) de 3-acetil-4-fenilamino-3-buten-2-ona (31). La mezcla se agitó a temperatura ambiente

3.6. Glicosidación de la 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranososa (11).

3.6.1. Reacción de la 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranososa (11) con metanol/cloruro de hidrógeno en caliente.



Una disolución de 2.00 g (6.06 mmol) de la 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranososa en 100 mL de metanol seco que contenía cloruro de hidrógeno al 1.25%, se calentó a reflujo durante 7 h. Se observó (c.c.f., cloroformo-metanol, 7:1) la formación de dos nuevos compuestos de R_f

0.48 y 0.42 (mayoritario), de igual movilidad cromatográfica que los anómeros α y β del metil 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]-D-glucopiranosido (29α y 29β) (cuyos R_f no difieren entre sí). También se observó la parcial descomposición de la enaminona 11 de partida (indicada por la aparición en el cromatograma de una mancha muy próxima al origen, de R_f coincidente con el del clorhidrato de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa) y/o sus glicósidos, y enaminona 11 (R_f 0.14). La mezcla de reacción se neutralizó (carbonato básico de plomo) y se filtró. El filtrado se concentró, cristalizando un sólido (0.40 g) que resultó ser una mezcla de enaminona de partida y del clorhidrato de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa. Las aguas madres de la cristalización se concentraron a sequedad, obteniéndose un sólido amorfo rojizo (1.63 g, 78.36%) constituido por la mezcla de los glicósidos 54, 29α , 29β y enaminona 11 de partida. Esta mezcla se introdujo en una columna húmeda de cromatografía de gel de sílice y se eluyó con cloroformo-metanol 95:5. Se recogieron las siguientes fracciones:

Un grupo de fracciones cuya evaporación dio 0.33g (16%) de 54 (R_f 0.48) como un sólido blanco que no se consiguió cristalizar. La muestra analítica se obtuvo pasando cierta cantidad de este producto por una segunda columna de cromatografía. El metil 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucofuranósido (54) así obtenido fue un sólido amorfo e higroscópico que tuvo $[\alpha]_{\lambda}^{25} +189^{\circ}$ (c 1, etanol) y $[\alpha]_D^{25} +158^{\circ}$ (c 1, etanol); $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 305 y 248 nm (log ϵ 4.36 y 4.25); ν_{\max}^{KBr} 1660F (C=O libre), 1600mF (C=O ligado) y 1580F cm^{-1} (C=C-NH).

Un segundo grupo de fracciones, evaporadas conjuntamente, dieron 0.38 g (18.3%) de la mezcla de anómeros $29\alpha + 29\beta$ (R_f 0.42), como un sólido blanco

cristalino que se recristalizó de etanol, presentando P.F. 135-137°C, $[\alpha]_{\lambda}^{23} +93^{\circ}$ (c 1, etanol) y $[\alpha]^{23} +75^{\circ}$ (c 1, etanol); $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 304 y 251 nm (log ϵ 4.17 y 3.92); ν_{\max}^{KBr} 1665F (C=O libre), 1600F (C=O ligado) y 1580F cm^{-1} (C=C-NH); $^1\text{H-R.M.N.}$ (90 MHz; $\text{Me}_2\text{SO-d}_6$): δ 11.00 (dd, $J_{\text{NH},=\text{CH}}$ 14.0, $J_{\text{NH},2}$ 7.0 Hz, NH), 8.00 (d, =CH de 29^{α}), 7.93 (d, =CH de 29^{β}), 4.80 (d, $J_{1,2}$ 3.0 Hz, H-1 de 29^{α}), 4.50 (d, $J_{1,2}$ 8.0 Hz, H-1 de 29^{β}), 3.00-3.80 (señal compleja para H-2, H-3, H-4, H-5, H-6 y H-6', de 29^{α} y 29^{β}), 3.55 (s, OMe de 29^{α}), 3.55 (s, OMe de 29^{β}), 2.22 (s, CH_2), 2.30 (s, CH_2), 0.94 (s, CMe_2).

Análisis. Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_7$: C, 55.96; H, 7.34; N, 4.08. Encontrado: C, 56.15; H, 7.40; N, 4.15.

Un tercer grupo de fracciones, evaporadas, dieron 0.50 g de la enaminona 11 de partida.

3.6.1.1. Reacción de la 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranos (11) con metanol/cloruro de hidrógeno a temperatura ambiente.

Una disolución de 3.00 g (9.09 mmol) de la enaminona del título en 60 mL de metanol absoluto, conteniendo cloruro de hidrógeno al 1.25%, se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. La c.c.f. (cloroformo: metanol, 7:1) indicó que los productos obtenidos en este caso eran idénticos a los obtenidos en la reacción en caliente, pero la proporción entre ellos era distinta. La mezcla se neutralizó (carbonato básico de plomo), se filtró, y el filtrado se concentró, separándose un sólido blanco (1.91 g) formado por enaminona de partida (R_f 0.14) y productos de descomposición ($R_f \sim 0$). Las aguas madres se evaporaron a sequedad, obteniéndose un

sólido (1.16 g) formado por 54, 29 α , 29 β y 11, que se separaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizándose como eluyente cloroformo-metanol, 95:5.

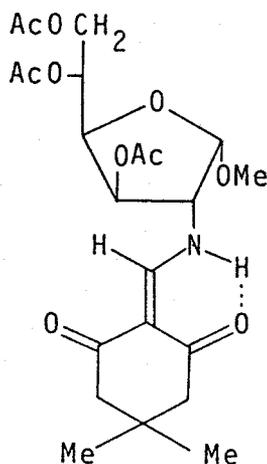
En primer lugar se eluyó el metil 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucofuranósido (54) (R_f 0.48), obteniéndose 0.19 g (6.1%).

De la mezcla de los anómeros α y β del metil 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]-D-glucopiranosido (29 α + 29 β) (R_f 0.42) se obtuvieron 0.02 g (0.64%).

A continuación, se eluyó una mezcla de 54 (R_f 0.48) y 29 α + 29 β (R_f 0.42), que fue un sólido amorfo que pesó 0.07 g (2.3%).

Por último, se recuperó la enamínona 11 de partida (R_f 0.14) (0.26 g).

3.6.1.2. Metil 3,5,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucofuranósido (55)



Se acetilaron 0.17 g del metil 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucofuranósido (54), obteniéndose 0.16 g del derivado triacetilado correspondiente (55) como un sólido blanco cristalino. Recristalizado de etanol tuvo P.F. 113-115°C, $[\alpha]_D^{20} +151^\circ$ (c 0.8, diclorometano); $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 305 y 247 nm (log ϵ 4.30 y 4.21); ν_{\max}^{KBr} 3190D (NH), 1665mF (C=O libre), 1600mF (C=O ligado) y 1580hF cm^{-1} (C=C-NH); $^1\text{H-R.M.N.}$ (90 MHz, Cl_3CD): δ 11.05 (dd, $J_{\text{NH},=\text{CH}}$ 14.0, $J_{\text{NH},2}$ 8.2 Hz, NH), 8.15 (d, =CH), 5.32 (dd, $J_{2,3}$ 3.5 Hz, $J_{3,4}$ 5.3 Hz, H-3), 5.25 (ddd, $J_{4,5}$ 8.5, $J_{5,6}$ 2.6, $J_{5,6}$ 5.0 Hz, H-5), 5.15 (d, $J_{1,2}$ 5.0 Hz, H-1), 4.53 (dd, $J_{6,6'}$ -11.9 Hz, H-6), 4.45 (dd, H-4), 4.10 (dd, H-6'), 3.48 (s, OMe), 2.37 (s, CH_2), 2.33 (s, CH_2), 2.07 (s, OAc), 2.00 (s, OAc), 2.00 (s, OAc) y 1.05 (s, CMe_2).

Análisis. Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_{10}$: C, 56.28, H, 6.65; N, 2.98. Encontrado: C, 56.13; H, 6.93; N, 2.67.

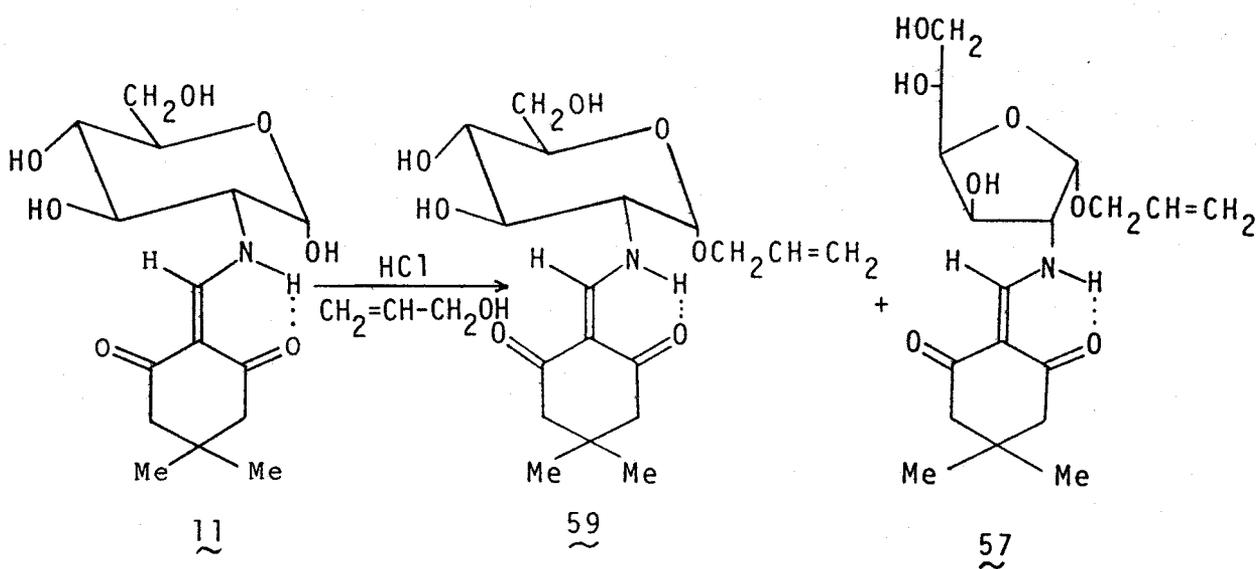
3.6.1.3. Acetilación de la mezcla de los anómeros α y β del metil 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]-D-glucopirranósido ($29\alpha + 29\beta$).

Una muestra de 0.134 g de la mezcla de 29α y 29β se acetiló, siguiendo el procedimiento general. Se obtuvo un sólido blanco (0.183 g, 100%) cuyo análisis cromatográfico (c.c.f., éter) mostró la presencia del 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopirranósido (35α) (R_f 0.50) y el metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- β -D-glucopirranósido (35β) (R_f 0.40). Esta mezcla se recristalizó de etanol, obteniéndose el anómero α (35α) como un sólido cristalino (0.107 g, 58.4%) de P.F. 165-166°C, que fue

idéntico al 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranosido (35 α).

Las aguas madres de la anterior cristalización, conteniendo 35 β como componente mayoritario, se evaporaron a sequedad. El residuo sólido se recrystalizó de etanol dando 35 β puro (0.053 g, 28.9%) de P.F. 151-152°C, que fue idéntico al metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- β -D-glucopiranosido (35 β).

3.6.2. Reacción de la 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranososa (11) con alcohol alílico/cloruro de hidrógeno.



Una disolución de 4.00 g (12.0 mmol) de la 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranososa (1) en 100 mL de alcohol alílico que contenía un 2% de cloruro de hidrógeno, se calentó a reflujo. La reacción se siguió por c.c.f. (cloroformo-metanol, 7:1), interrumpiéndose a las 3 h, al observarse la formación de productos de descomposición. La disolución se neutralizó con carbonato básico de plomo, se filtró y el filtrado se concentró a un tercio del volumen original, cristalizando el clorhidrato de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa (0.87 g) ($R_f \sim 0$). Las aguas madres de esta cristalización se concentraron a sequedad, obteniéndose un residuo siruposo de color rojizo (3.10 g, 69%) cuya c.c.f. (cloroformo-metanol, 7:1) mostró que se trataba de una mezcla de tres nuevos productos de R_f 0.59, 0.46 y 0.39, además de enamina de partida (R_f 0.20) y productos de $R_f \sim 1$ y ~ 0 . La mezcla se introdujo en una columna de cromatografía húmeda de gel de sílice y se eluyó con mezclas de cloroformo-metanol.

Se obtuvieron:

A) 0.134 g del producto de R_f 0.59 como un residuo siruposo rojizo que no se pudo caracterizar.

B) El alil 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucofuranósido (57) (R_f 0.46) (0.42 g, 9.4%) como un sólido blanco, cristalino, que recristalizado de etanol tuvo P.F. 125-127°C, $[\alpha]_{\lambda}^{22} +217.5^{\circ}$ (c 1, cloroformo) y $[\alpha]_D^{22} +160^{\circ}$ (c 1, cloroformo); $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 305 y 248 nm (log ϵ 4.36 y 4.25). Los datos de los espectros de I.R. y $^1\text{H-R.M.N.}$ se encuentran consignados en las Tablas V y VI, respectivamente.

Análisis. Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_7$: C, 58.52; H, 7.37; N, 3.79. Encontrado: C, 58.42; H, 7.40; N, 3.53.

En la valoración oxidativa con metaperiodato sódico, este compuesto consumió en un tiempo de 15 minutos 1 mol de IO_4^- ; y liberó 0.95 mol de formaldehído.

C) 0.144 g (3.21%) de una mezcla de los produc-

tos 57 y 59 (R_f 0.46 y 0.39, respectivamente).

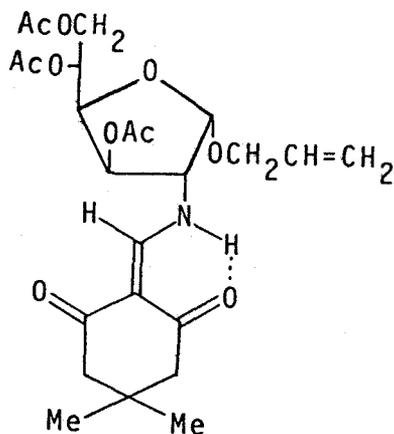
D) El alil 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranosido (59) 1.044 g (23.3%), en forma de sólido blanco cristalino. Recristalizado de etanol presentó P.F. 210-212°C, $[\alpha]_{\lambda}^{22} +156^{\circ}$ (c 0.66, cloroformo) y $[\alpha]_D^{22} +142^{\circ}$ (c 0.66, cloroformo); $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 302 y 247 nm (log ϵ 4.33 y 4.23). Los datos de los espectros de I.R. y ^1H -R.M.N. se encuentran en las Tablas V y VI, respectivamente.

Análisis. Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_7$: C, 58.52; H, 7.37; N, 3.79. Encontrado: C, 58.46; H, 7.63; N, 3.90.

En la valoración oxidativa en metaperiodato sódico, este compuesto consumió en un tiempo de 45 minutos 1 mol de IO_4^- ; no produjo formaldehído.

E) Por último, se recogió la enaminona de partida que no había reaccionado (0.20 g).

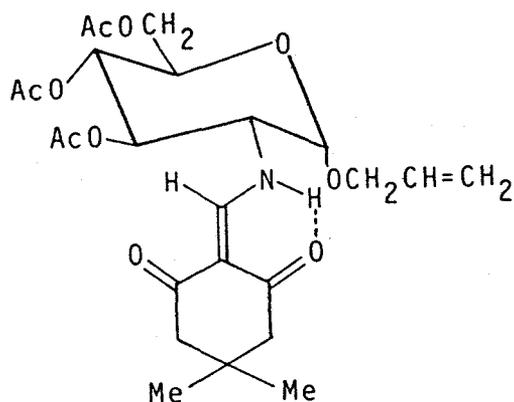
3.6.2.1. Alil 3,5,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucofuranósido (58).



Se acetilaron 0.10 g del alil 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucofuranósido (57), obteniéndose 0.11 g (82%) del triacetato 58. Se recrystalizó de etanol-agua (1:2) presentando P.F. 126-128°C, $[\alpha]_{\lambda}^{22} +135^{\circ}$ (c 1, cloroformo) y $[\alpha]_D^{22} +112^{\circ}$ (c 1, cloroformo); $\lambda_{\max}^{Cl_3CH}$ 307 y 247 nm (log ϵ 4.25 y 4.14). Los datos espectrales de I.R. y 1H -R.M.N. se encuentran en las Tablas V y VI, respectivamente.

Análisis. Calculado para $C_{24}H_{33}NO_{10}$: C, 58.17; H, 6.71; N, 2.83. Encontrado: C, 58.24; H, 6.73; N, 2.79.

3.6.2.2. Alil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranósido (60)

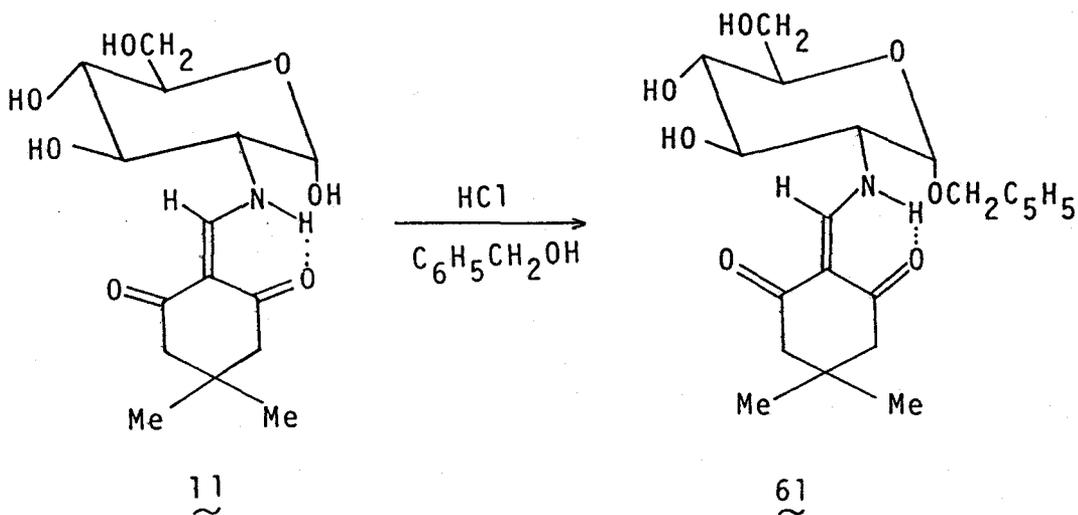


La acetilación del alil 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranósido (59) (0.10 g), dio 0.10 g (74.6%) del triacetato 60, como un sólido blanco, cristalino, que se recrystalizó de etanol. Presentó P.F. 122-124°C, $[\alpha]_{\lambda}^{22} +175^{\circ}$ (c 0.85, cloroformo) y $[\alpha]_D^{22} +144^{\circ}$ (c 0.85, cloroformo); λ_{\max}^{EtOH}

303 y 247 nm ($\log \epsilon$ 4.20 y 4.12). Los datos de los espectros de I.R. y ^1H -R.M.N. se encuentran en las Tablas V y VI, respectivamente.

Análisis. Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_{10}$: C, 58.17; H, 6.71; N, 2.83. Encontrado: C, 58.33; H, 6.67; N, 2.54.

3.6.3. Reacción de la 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranososa (11) con alcohol bencílico/cloruro de hidrógeno.

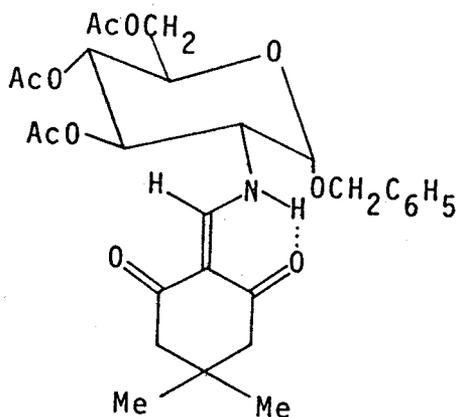


A una suspensión de 4.00 g (12 mmol) de la 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranososa (11) en 100 mL de alcohol bencílico que contenía 2.5 g de cloruro de hidrógeno, se añadió tamiz molecular (Merck, 3A) y la mezcla se calentó a 100-110°C. La evolución de la reacción se siguió por c.c.f. (cloroformo-metanol, 6:1). En los primeros esta-

dios de la reacción se observaron dos nuevos productos de R_f 0.60 (¿ bencil 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucofuranósido ?) y 0.56 (bencil 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranosido (6]), y una gran cantidad de enaminona 1] de partida (R_f 0.15). Después de 22 h de reacción aún quedaba producto de partida, pero no se detectó el de R_f 0.60. Se añadieron 50 mL de alcohol bencílico conteniendo cloruro de hidrógeno al 2.5% y la mezcla se siguió calentando durante 18 h más, al cabo de las cuales, la c.c.f. del medio de reacción mostró la presencia de 6] (R_f 0.56) como producto mayoritario, enaminona de partida y productos procedentes de la descomposición. Se interrumpió la calefacción, y la disolución de color oscuro se enfrió y se neutralizó con carbonato básico de plomo. Se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida (~ 0.1 mm de Hg) quedando un residuo siruposo negro. Este residuo se fraccionó en una columna de cromatografía húmeda de gel de sílice, usándose como eluyente mezclas de cloroformo-metanol. El bencil 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranosido (6]) (R_f 0.56) se obtuvo (1.43 g, 28.6%) en forma de sólido blanco cristalino. Recristalizado de metanol tuvo P.F. 228-229°C y $[\alpha]_D^{25} +122.5^\circ$ (c 1, metanol); $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 304 y 249 nm (log ϵ 4.25 y 4.13). Los datos de los espectros de I.R. y $^1\text{H-R.M.N.}$ se encuentran en las Tablas VII y VIII, respectivamente.

Análisis. Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_7$: C, 62.99; H, 6.96; N, 3.34. Encontrado: C, 62.78; H, 7.12; N, 3.20.

3.6.3.1. Bencil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranosido (62).

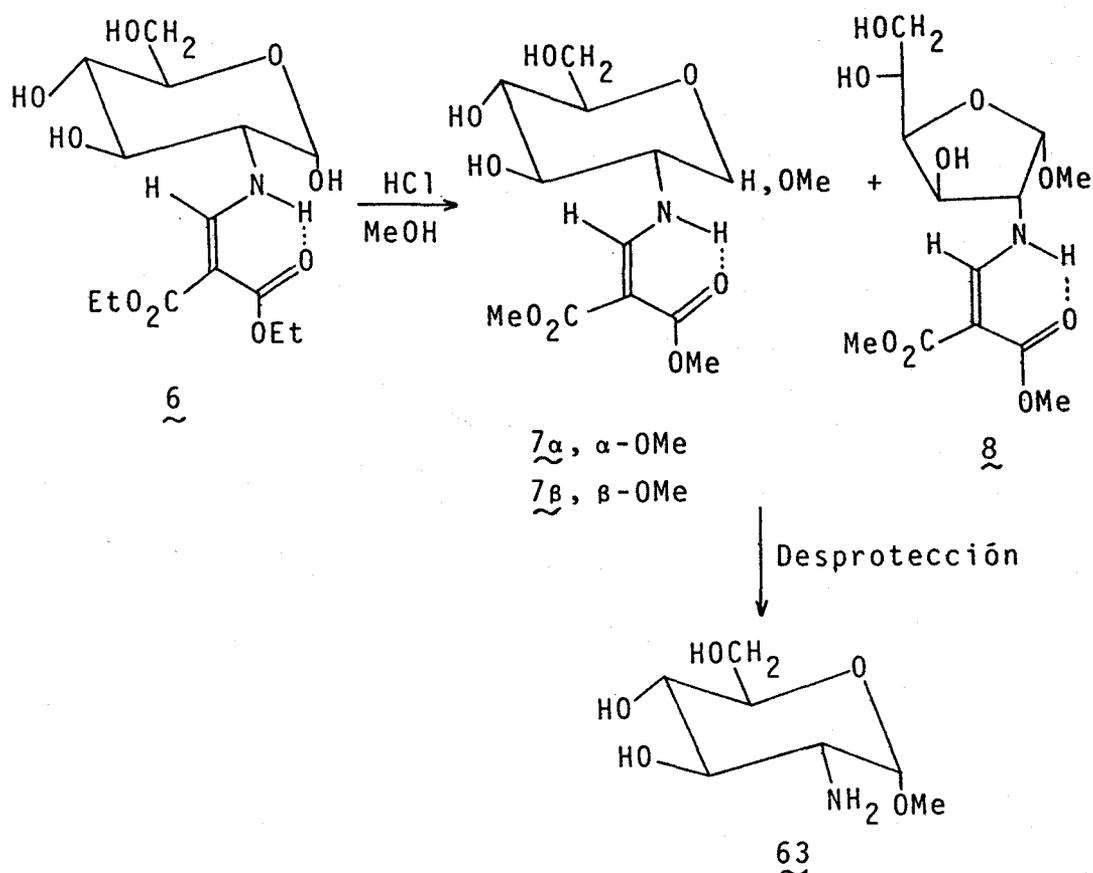


La acetilación por el procedimiento general del bencil 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranosido (61) (0.10 g), suministró el correspondiente triacetato 62 (0.18 g, 91%) como un sólido blanco esponjoso, que recristalizado de etanol tuvo P.F. 168-169°C y $[\alpha]_D^{18} +109^\circ$ (c 1, cloroformo); $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 304 y 244 nm (log ϵ 4.22 y 4.07). Los datos espectrales de I.R. y $^1\text{H-R.M.N.}$ se encuentran en las Tablas VII y VIII, respectivamente.

Análisis. Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{NO}_{10}$: C, 61.64; H, 6.46; N, 2.56. Encontrado: C, 61.38; H, 6.53; N, 2.42.

3.7. Glicosidación de la 2-desoxi-2-[(2,2-dietoxi-carbonilvinil)amino]- α -D-glucopiranosa (6).

3.7.1. Reacción de la 2-desoxi-2-[(2,2-dietoxi-carbonilvinil)amino]- α -D-glucopiranosa (6) con metanol.

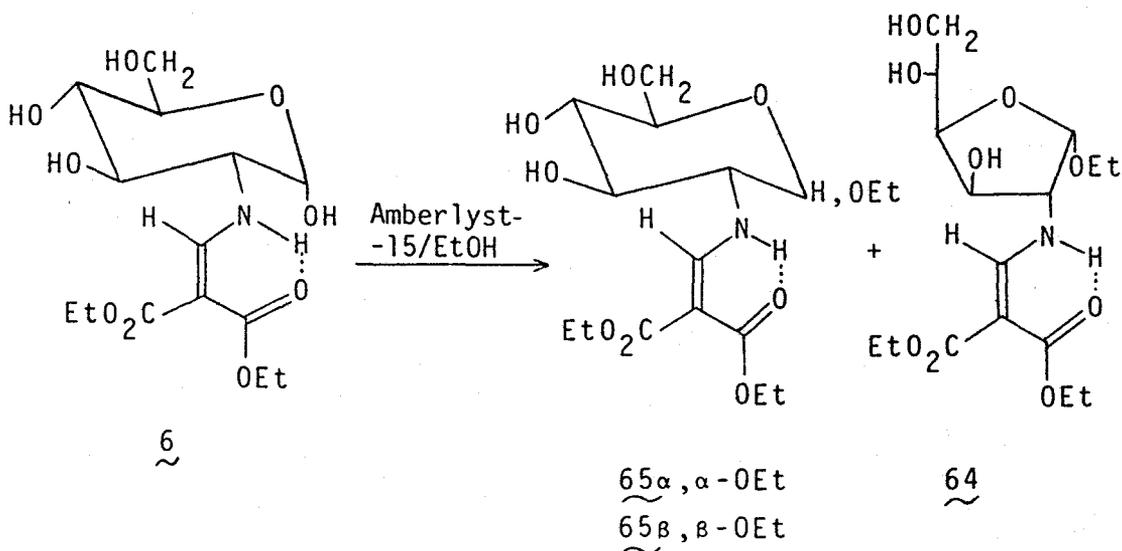


Una disolución de 1.00 g (3.0 mmol) de 6 en 50 mL de metanol seco que contenía cloruro de hidrógeno al 2.5% se calentó a ebullición durante 5.5 h. La disolución se enfrió y se neutralizó (carbonato básico de plomo). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a sequedad obteniéndose un sólido (1.10 g, 98.3%), cuya c.c.f. (cloroformo-etanol, 9:1) mostró que era una mezcla del metil 2-desoxi-2-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)-amino]- α -D-glucofuranósido (8) (R_f 0.60), el metil 2-

desoxi-2-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]- α -D-glucopiranosido (7α) (R_f 0.52, mayoritario) y el metil 2-desoxi-2-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]- β -D-glucopiranosido (7β) (R_f 0.47). El espectro de ^1H -R.M.N. de esta mezcla demostró que 8 , 7α y 7β estaban en la relación $\sim 2:5:3$. En este espectro no se detectaron señales correspondientes al grupo OEt.

Una disolución de 1.00 g de la mezcla de 8 , 7α y 7β en 50 mL de una mezcla de acetona-agua (2:1), se trató con 120 mL de Amberlita IRA-400(HO^-) durante 6 h a temperatura ambiente. Al cabo de este tiempo, la c.c.f. (cloroformo-etanol, 9:1) del medio de reacción mostró la presencia de un componente de $R_f \sim 0$, no detectándose los enaminoglicósidos de partida. La resina se filtró y se lavó repetidamente con agua. Los filtrados reunidos se concentraron, obteniéndose un residuo siruposo (0.50 g, 100%) que cuando se trató con éter cristalizó el metil 2-amino-2-desoxi- α -D-glucopiranosido (63) (0.07 g, 15%).

3.7.2. Reacción de la 2-desoxi-2-[(2,2-dietoxicarbonilvinil)amino]- α -D-glucopiranososa (6) con etanol/Amberlyst-15.



A una disolución de 4.00 g (12 mmol) de 6 en 200 mL de etanol absoluto se añadieron 32 g de Amberlyst-15(H⁺) y la suspensión se calentó a reflujo durante 24 h. La resina se filtró y se lavó con etanol absoluto. Los filtrados reunidos se evaporaron a sequedad obteniéndose un sólido amorfo coloreado (3.80 g) cuyo análisis cromatográfico (c.c.f., cloroformo-etano, 9:1) mostró que estaba constituido por tres productos de R_f 0.58, 0.50 y 0.45 y por enaminona 6 de partida. La mezcla fue fraccionada en una columna de cromatografía húmeda de gel de sílice usándose como eluyente cloroformo y posteriormente mezclas de cloroformo-etanol.

En primer lugar se eluyó el etil 2-desoxi-2-[(2,2-dietoxicarbonilvinil)amino]- α -D-glucofuranósido (64) (R_f 0.58) que se obtuvo (0.63 g, 15%) como un sólido amorfo amarillento que recristalizado de etanol tuvo P.F. 96-98°C y $[\alpha]_D^{29} +112^\circ$ (c 1, etanol); $\lambda_{\max}^{H_2O}$ 279 y 223 nm (log ϵ 4.43 y 4.14); ν_{\max}^{KBr} 3470F, 3370M y 3180D (OH,NH), 1695F y 1680mF (C=O libre), 1670mF y 1645M (C=O ligado), 1600F cm⁻¹ (C=C-NH).

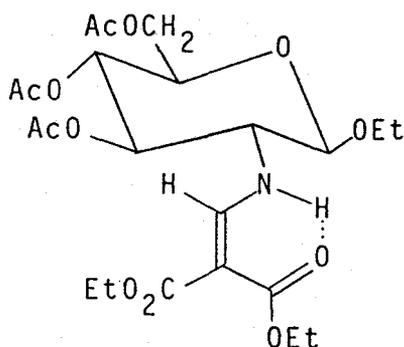
Análisis. Calculado para C₁₆H₂₇NO₉: C, 50.92; H, 7.21; N, 3.71. Encontrado: C, 50.80; H, 7.24; N, 3.50.

En la valoración oxidativa con metaperiodato sódico, este compuesto consumió, en un tiempo de 15 minutos, 1.0 mol de IO₄⁻; liberó 0.95 mol de formaldehído.

En segundo lugar se eluyó el etil 2-desoxi-2-[(2,2-dietoxicarbonilvinil)amino]- α -D-glucopiranósido (65 α), de R_f 0.50, como un sólido blanco esponjoso (1.26 g, 29.3%) que recristalizado de acetato de etilo tuvo P.F. 114-115°C y $[\alpha]_D^{20} +145^\circ$ (c 1, etanol) [lit.⁹, P.F. 115-116° (de etanol) y $[\alpha]_{\lambda}^{27} +144^\circ$ (c 1, etanol)].

Las siguientes eluciones dieron 1.64 g (38%) de un sólido impregnado de un compuesto siruposo, cuya c.c.f. indicó que era una mezcla de 65 α (R_f 0.50) y el etil 2-desoxi-2-[(2,2-dietoxicarbonilvinil)amino]- β -D-

glucopiranosido (65 β) (R_f 0.45, mayoritario). Cuando esta mezcla se trató con éter se separó cristalino 65 α (0.008 g, 2%) quedando disuelto 65 β (según indicó la c.c.f. del sólido y de las aguas madres de éter). La evaporación de la disolución etérea dio un líquido amarillento (1.56 g, 36%) formado por el compuesto 65 β (R_f 0.45) con trazas de 65 α (R_f 0.50). La acetilación de este producto dio el 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(2,2-dietoxicarbonilvinil)amino]- β -D-glucopiranosido (67), un



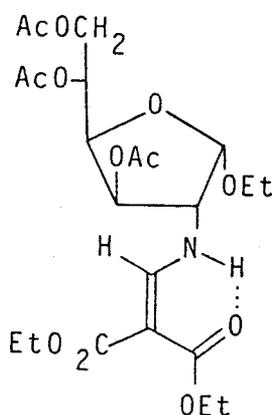
67

sólido blanco, que tras ser recristalizado de etanol pesó 1.50g (72%), tuvo P.F. 114-116°C y $[\alpha]_D^{18} +16.9^\circ$ (c 0.82, diclorometano); $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 276 y 217 nm (log ϵ 4.35 y 4.10); ν_{\max}^{KBr} 3250D (NH), 1755mF (OAc), 1690F (C=O libre), 1645F (C=O ligado), 1603F cm^{-1} (C=C-NH); $^1\text{H-R.M.N.}$ (200 MHz, Cl_3CD): δ 9.10 (dd, 1H, $J_{\text{NH},=\text{CH}}$ 13.4, $J_{\text{NH},2}$ 8.7 Hz, NH), 8.00 (d, 1H, =CH), 5.20 (t, 1H, $J_{3,4}$ 9.5 Hz, H-3), 5.02 (t, 1H, $J_{4,5}$ 9.5 Hz, H-4), 4.42 (d, 1H, $J_{1,2}$ 8.1 Hz, H-1), 4.32 (dd, 1H, $J_{6,6'}$ -12.3 Hz, H-6), 4.30 (c, 1H, $J_{2,3}$ 9.5 Hz, H-2), 4.25 (c, 2H, J 7.0 Hz, CO_2Et), 4.18 (c, 2H, J 7.0 Hz, CO_2Et), 4.13 (dd, 1H, H-6'), 3.96 (dc, 1H, J 8.9 y J -14.4 Hz, OCH_2CH_3 glicosídico), 3.70 (ddd, 1H, $J_{4,5}$ 9.5, $J_{5,6}$ 4.7, $J_{5,6}$ 2.5 Hz, H-5), 3.56 (dc, 1H, OCH_2CH_3 glicosídico), 2.10 (s, 3H, OAc), 2.03 (s, 3H,

OAc), 2.02 (s, 3H, OAc), 1.34 (t, 6H, 2 OCH₂CH₃ de grupo(s) CO₂Et y/o glicósido) y 1.28 (t, 3H, OCH₂CH₃ del grupo CO₂Et o glicósido).

Análisis. Calculado para C₂₂H₃₃NO₁₂: C, 52.48; H, 6.60; N, 2.78. Encontrado: C, 52.20; H, 6.56; N, 2.66.

3.7.2.1. Etil 3,5,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(2,2-dietoxicarbonilvinil)amino]- α -D-glucofuranósido (66)



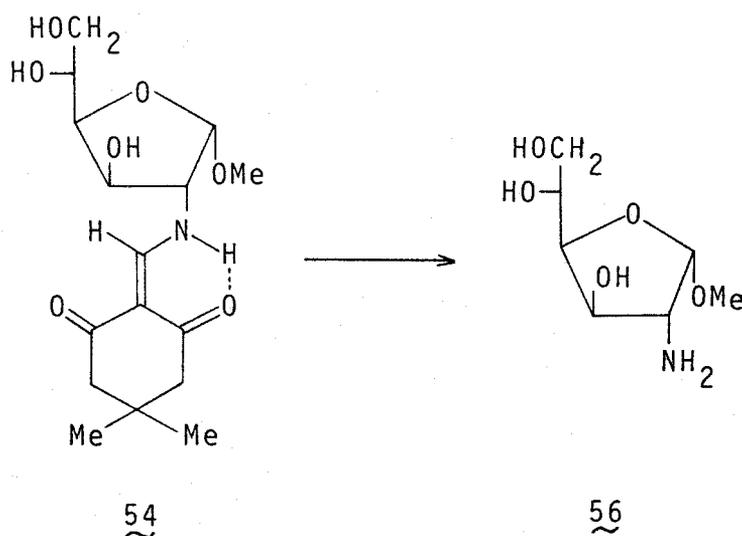
Una muestra de 0.30 g del etil 2-desoxi-2-[(2,2-dietoxicarbonilvinil)amino]- α -D-glucofuranósido (64) se acetiló, obteniéndose 0.40 g (100%) del derivado triacetilado 66, como un líquido cromatográficamente puro. La muestra analítica se obtuvo mediante cromatografía en columna de gel de sílice y presentó $[\alpha]_D^{18} +125^\circ$ (c 0.88, tetracloruro de carbono); $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 278 y 220 nm (log ϵ 4.40 y 4.15); $\nu_{\max}^{\text{Cl}_4\text{C}}$ 3260D (NH), 1718M y 1690F (C=O libre), 1655Fa (C=O ligado), 1600F cm^{-1} (C=C-NH); $^1\text{H-R.M.N.}$ (200 MHz, Cl_3CD): δ 9.30 (dd, 1H, $J_{\text{NH},=\text{CH}}$ 14.0, $J_{\text{NH},2}$ 8.2 Hz, NH), 8.05 (d, 1H, =CH), 5.29 (dd, 1H, $J_{2,3}$

3.9, $J_{3,4}$ 5.5 Hz, H-3), 5.25 (ddd, 1H, $J_{4,5}$ 8.6, $J_{5,6}$ 2.5, $J_{5,6}$ 5.4 Hz, H-5), 5.19 (d, 1H, $J_{1,2}$ 5.1 Hz, H-1), 4.54 (dd, 1H, $J_{6,6}$ -12.2 Hz, H-6), 4.41 (dd, 1H, H-4), 4.25 (c, 2H, J 7.0 Hz, CO_2Et), 4.19 (c, 2H, J 7.0 Hz, CO_2Et), 4.13 (dd, 1H, H-6'), 3.90 (ddd, 1H, H-2), 3.83 (dc, 1H, J 8.9 y J -14.4 Hz, $\text{O}-\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_3$ glicosídico), 3.60 (dc, 1H, $\text{O}-\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_3$ glicosídico), 2.08 (s, 3H, OAc), 2.07 (s, 3H, OAc), 2.02 (s, 3H, OAc), 1.33 (t, 3H, $\text{OCH}_2\underline{\text{CH}_3}$ glicosídico), 1.28 (t, 3H, CO_2Et) y 1.27 (t, 3H, CO_2Et).

Análisis. Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_{12}$: C, 52.48; H, 6.60; N, 2.78. Encontrado: C, 52.74; H, 6.56; N, 2.69.

3.8. Escisión de las enaminoxonas con regeneración del grupo amino del aminoazúcar.

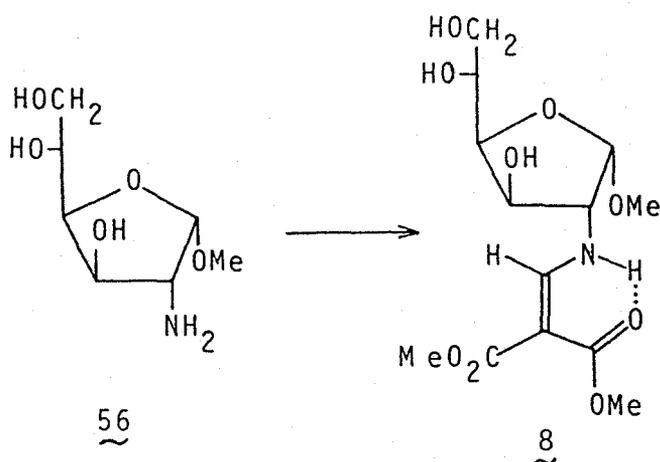
3.8.1. Tratamiento del metil 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucofuranósido (54) con Amberlita IRA-400(HO^-). Obtención del metil 2-amino-2-desoxi- α -D-glucofuranósido (56).



A una disolución de 0.100 g (0.29 mmol) del metil 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucofuranósido (54) en 8 mL de acetona-agua (2:1) se añadieron 12 mL de Amberlita IRA-400(HO^-). La suspensión se agitó a temperatura ambiente y la reacción se siguió por c.c.f. (cloroformo-metanol, 4:1) observándose que a los 15 minutos había desaparecido la sustancia de partida (R_f 0.70) quedando un producto que no avanzaba en dicho eluyente. La resina se filtró y lavó varias veces con acetona-agua (2:1). Los filtrados reunidos se evaporaron obteniéndose un residuo siruposo incoloro que se disolvió en poca agua. La disolución se liofilizó obteniendo 0.052 g (92.4%) del glicósido 56 con las siguientes constantes: $[\alpha]_D^{23} +104.6^\circ$ (c 1.3, agua), $[\alpha]_{3650}^{23} +298^\circ$ (c 1.3, agua), $[\alpha]_{\lambda}^{23} +120^\circ$ (c 1.3, agua) [lit.^{56,9}

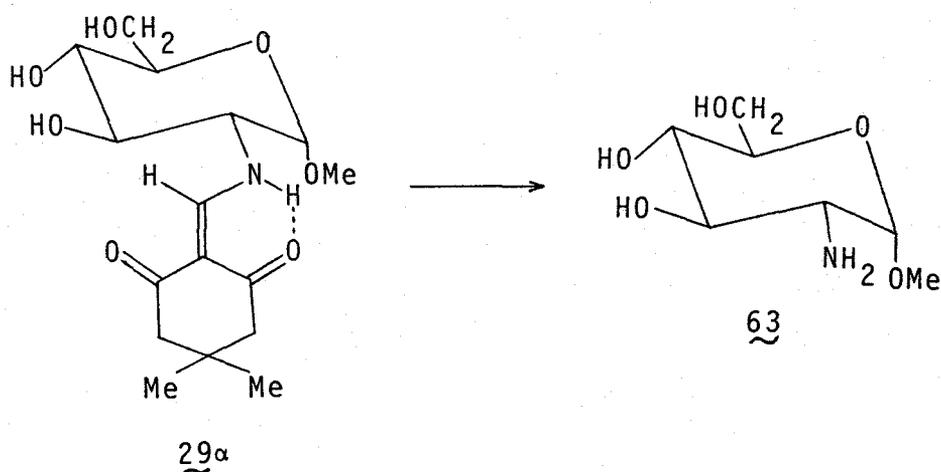
$[\alpha]_D^{20} +105^\circ$ (c 1, agua) y $[\alpha]_{3650}^{20} +303^\circ$ (c 1, agua)], y R_f 0.39 (cromatografía en papel descendente, *n*-butanol-piridina-ácido acético-agua, 60:45:4:30) análogo al de una muestra auténtica de 56 preparada por otro procedimiento.⁹

3.8.1.1. Metil 2-desoxi-2-[(2,2-dimetoxi-carbonilvinil)amino]- α -D-glucofuranósido (8)⁹.



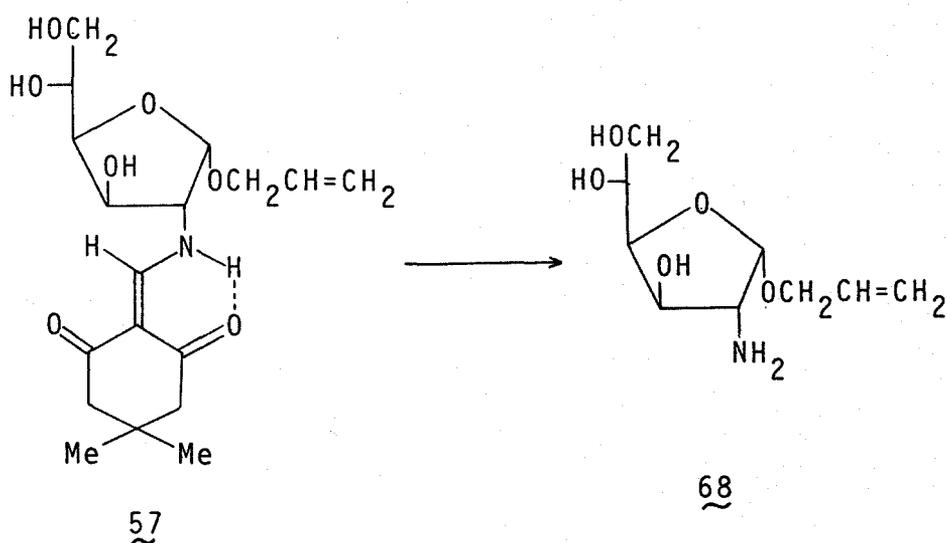
A una disolución de 0.080 g (0.4 mmol) del metil 2-amino-2-desoxi- α -D-glucofuranósido (56), obtenido como se acaba de describir, en 1.5 mL de agua se añadieron 0.086 g (0.5 mmol) de metoximetilenmalonato de dimetilo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La c.c.f. (cloroformo-metanol, 4:1) mostró la presencia de un compuesto de igual movilidad cromatográfica (R_f 0.70) que el metil 2-desoxi-2-[(2,2-dimetoxycarbonilvinil)amino]- α -D-glucofuranósido (8). La disolución se concentró a sequedad obteniéndose un sólido blanco que se recrystalizó de etanol. Se obtuvieron 0.064 g (92%) de 8, de P.F. 146-148°C y $[\alpha]_D^{20} +161$ (c 0.5, cloroformo) [lit.⁹ P.F. 144-146°C y $[\alpha]_\lambda^{22} +170$ (c 1, cloroformo)].

3.8.2. Tratamiento del metil 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)-amino]- α -D-glucopiranosido (29 α) con Amberlita IRA-400(HO⁻). Obtención del metil 2-amino-2-desoxi- α -D-glucopiranosido (63)



Una disolución de 0.10 g (0.29 mmol) del enamino-glucósido 29 α en 5 mL de acetona-agua (2:1) se agitó con 12 mL de amberlita-IRA-400(HO⁻). La reacción se siguió por c.c.f. (cloroformo-metanol, 4:1) observándose que a los 15 minutos no quedaba producto de partida (R_f 0.60) y sólo se detectó un producto de $R_f \sim 0$. La resina se filtró y se lavó varias veces con acetona-agua (2:1). Los filtrados reunidos se concentraron a sequedad, obteniéndose un residuo siruposo que cuando se guardó a vacío sobre pentóxido de fósforo, cristalizó como un sólido blanco (0.40 g, 71%). Recristalizado de etanol tuvo P.F. 154-156°, $[\alpha]_{\lambda}^{22} +191^\circ$ (c 1, agua) y $[\alpha]_D^{22} +161^\circ$ (c 1, agua) [lit.⁵⁷ P.F. 155-157°C y $[\alpha]_D^{22} +158.5^\circ$ (c 1, agua)].

3.8.3. Tratamiento del alil 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucofuranósido (57) con Amberlita IRA-400-(HO⁻). Obtención del alil 2-amino-2-desoxi- α -D-glucofuranósido (68).



A una disolución de 0.20 g (0.54 mmol) de 57 en 12 mL de una mezcla de acetona-agua (2:1) se añadieron 24 mL de Amberlita IRA-400(HO⁻) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La reacción se siguió por c.c.f. (cloroformo-metanol, 4:1) observándose la desaparición del producto de partida (R_f 0.75) y la presencia de un nuevo producto de R_f 0.10. La resina se filtró, se lavó con acetona-agua y los filtrados reunidos se concentraron a sequedad, obteniéndose un residuo siruposo que pesó 0.10 g (84.3%) y tuvo $[\alpha]_D^{18} +102^\circ$ (c 1.02, agua) y

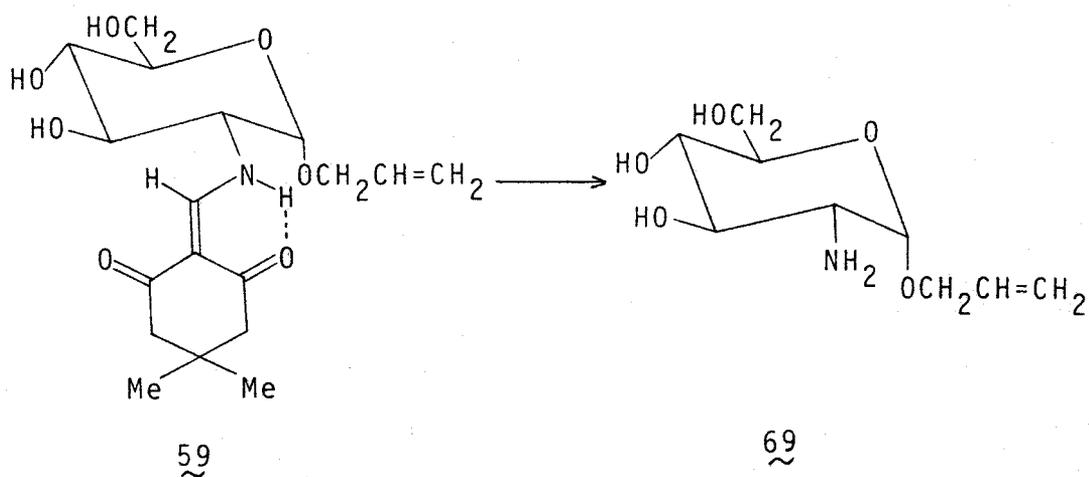
R_f Clorhidrato de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa 2.50 (cromatografía en papel descendente, *n*-butanol-ácido acético-agua, 4:1:1).

Los intentos de cristalización del alil 2-amino-2-desoxi- α -D-glucofuranósido (68) fueron infructuosos. Para su caracterización se transformó en su *N*-acetil derivado como sigue: 0.10 g de 68 se disolvieron en 6 mL de metanol seco y a la disolución se añadieron aproximadamente

0.06 mL de anhídrido acético. La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentró a sequedad obteniéndose un producto sólido, amorfo, cromatográficamente homogéneo (R_f 0.59, c.c.f., cloroformo-metanol, 3:1), que no se consiguió cristalizar. Una cromatografía en capa gruesa de gel de sílice usando como eluyente cloroformo-metanol (3:1), proporcionó la muestra analítica (0.070 g, 65%), como un sólido blanco, amorfo e higroscópico, $[\alpha]_D^{18} +89.5^\circ$ (c 0.80, etanol).

Análisis. Calculado para $C_{11}H_{19}NO_6$: C, 50.56; H, 7.33; N, 5.36. Encontrado: C, 50.25; H, 7.33; N, 5.24.

3.8.4. Tratamiento del alil 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranosido (59) con Amberlita-IRA-400(HO^-). Obtención del alil 2-amino-2-desoxi- α -D-glucopiranosido (69).

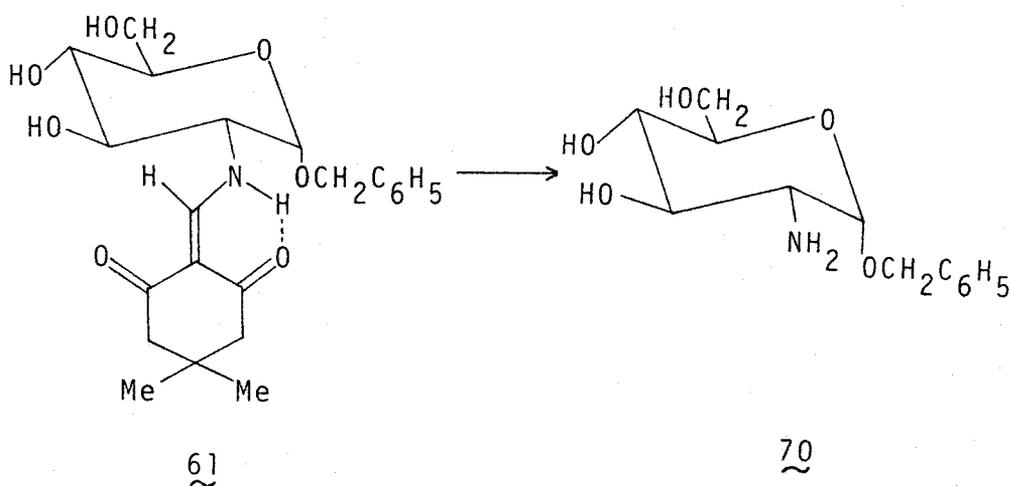


A una disolución de 0.100g (0.27 mmol) de 59 en 6 mL de acetona-agua (2:1) se añadieron 12 mL de Amberlita IRA-400(HO^-) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La reacción se siguió por c.c.f. (cloroformo-metanol, 4:1) observándose que al cabo de 20 minutos ha-

bía desaparecido la enaminona de partida (R_f 0.70) y se había formado únicamente un producto de R_f 0.12. Se filtró la resina, se lavó con acetona-agua y los filtrados reunidos se concentraron a sequedad, quedando un residuo siruposo que cristalizó cuando se añadió éter y se rascó en frío. El sólido blanco se filtró y pesó 0.056 g (94.4%), recristalizado de etanol absoluto tuvo P.F. 117-118°C, $[\alpha]_{\lambda}^{25} +176.25^\circ$ (c 0.8, agua) y $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +142.5^\circ$ (c 0.8 agua).

Análisis. Calculado para $C_9H_{17}NO_5$: C, 49.30; H, 7.81; N, 6.39. Encontrado: C, 49.30; H, 7.75; N, 6.21.

3.8.5. Tratamiento del bencil 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)-amino]- α -D-glucopiranosido (61) con Amberlita IRA-400(HO^-). Obtención del bencil 2-amino-2-desoxi- α -D-glucopiranosido (70).

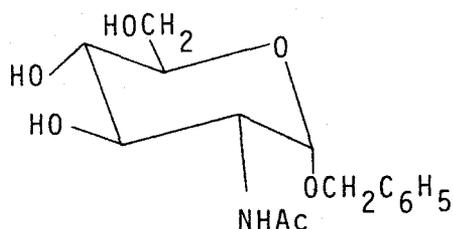


Una disolución de 0.127 g (0.3 mmol) de 61 en 10 mL de acetona-agua (2:1) se trató con 12.5 mL de Amberlita IRA-400(HO^-). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La resina se filtró y se lavó con acetona, agua y etanol. Los filtrados

se concentraron a sequedad obteniéndose un sólido blanco esponjoso que pesó 0.082 g (100%). Se recristalizó de isopropanol presentando P.F. 141-143°C y $[\alpha]_D^{25} +126^\circ$ (c 0.5, etanol).

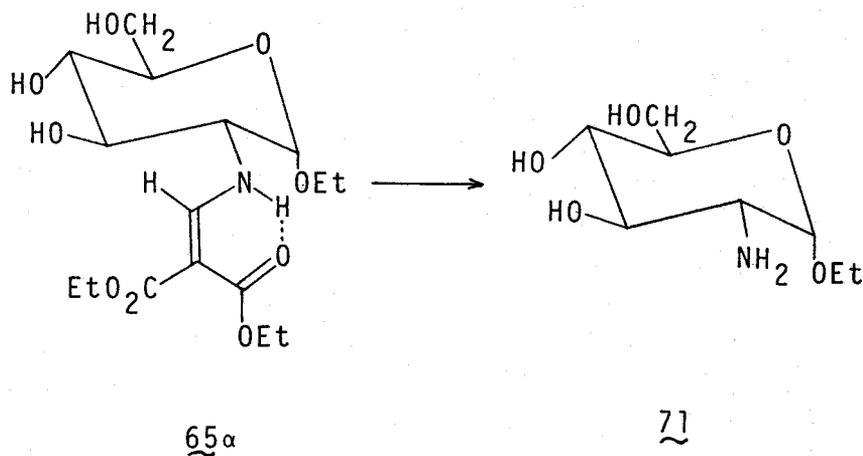
Análisis. Calculado para $C_{13}H_{19}NO_5$: C, 57.98; H, 7.11; N, 5.20. Encontrado: C, 57.75; H, 7.20; N, 5.45.

3.8.5.1. Bencil 2-desoxi-2-acetamido- α -D-glucopiranosido (38 α).



Una muestra de 0.05 g (0.18 mmol) del bencil 2-amino-2-desoxi- α -D-glucopiranosido (70) se disolvió en 3 mL de metanol seco y se añadieron aproximadamente 0.03 mL de anhídrido acético. La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 30 minutos y al cabo de este tiempo se concentró a sequedad obteniéndose un sólido blanco que cuando se recristalizó de etanol tuvo P.F. 185-186°C y $[\alpha]_D^{18} +166^\circ$ (c 0.2, agua) [lit.³³ P.F. 185-186°C y $[\alpha]_D^{20} +168^\circ$ (c 0.2, agua)].

- 3.8.6. Tratamiento del etil 2-desoxi-2-[(2,2-dietoxicarbonilvinil)amino]- α -D-glucopiranosido (65 α) con Amberlita IRA-400(OH⁻). Obtención del etil 2-amino-2-desoxi- α -D-glucopiranosido (71).

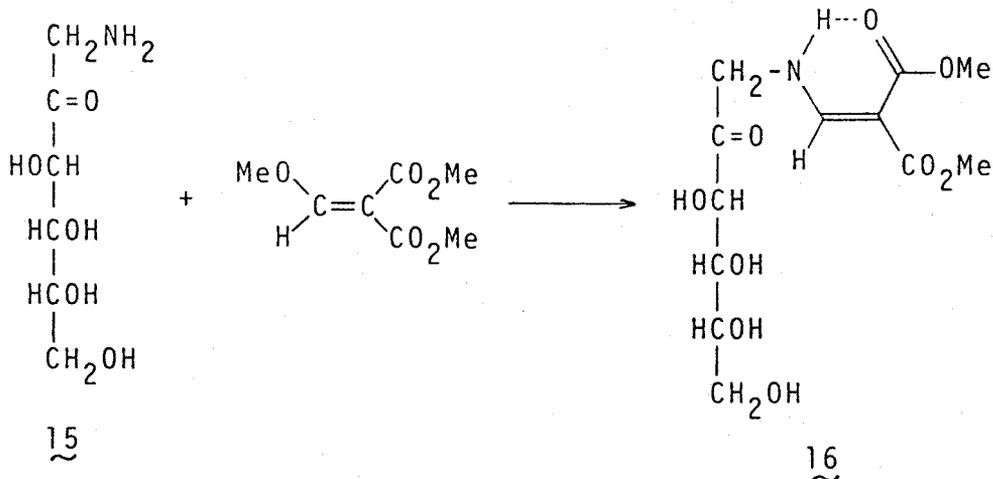


Una muestra de 0.50 g (1.32 mmol) de 65 α se disolvió en 30 mL de acetona-agua (2:1) y se añadieron 60 mL de Amberlita IRA-400(OH⁻) agitándose a temperatura ambiente. La reacción se siguió por c.c.f. (cloroformo-metanol, 4:1), siendo necesarias 5 h de reacción para que desapareciera totalmente el compuesto de partida (R_f 0.60). Al cabo de este tiempo se filtró la resina y se lavó con acetona y agua. Los filtrados reunidos se concentraron a sequedad dando un residuo siruposo que cristalizó al añadir etanol absoluto como un sólido blanco (0.20 g, 72.85%). Recristalizado de etanol presentó P.F. 137-138°C y $[\alpha]_D^{29} +155^\circ$ (c 1, etanol).

Análisis. Calculado para C₈H₁₇NO₅: C, 46.37; H, 8.27; N, 6.76. Encontrado: C, 46.44; H, 8.46; N, 6.78.

3.9. Obtención de *N*-diacilvinilaminoderivados de la 1-amino-1-desoxi-D-fructosa.

3.9.1. 1-Desoxi-1-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]-D-fructosa (16).

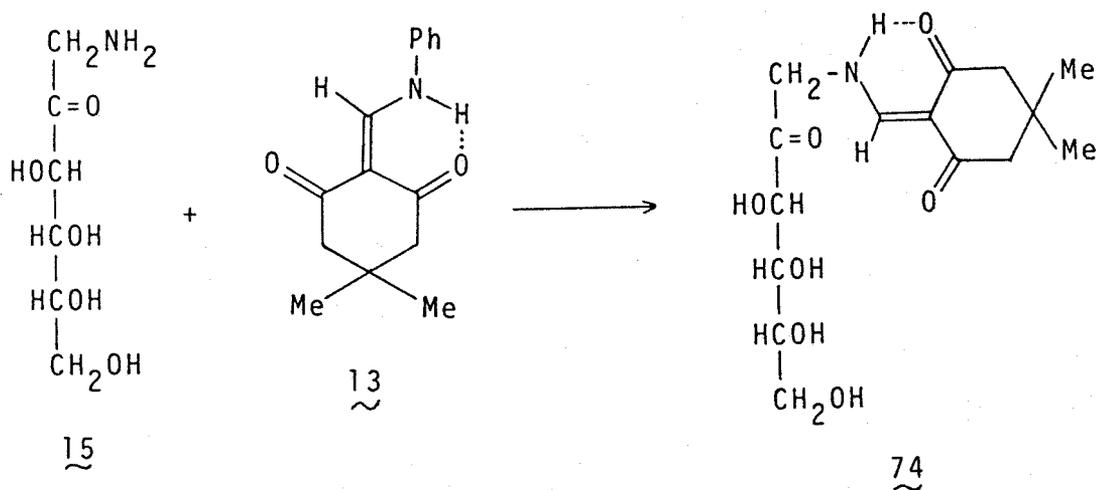


Se disolvieron 2.39 g (10.0 mmol) del acetato de la 1-amino-1-desoxi-D-fructosa y 0.35 g (5.0 mmol) de carbonato sódico en 7.5 mL de agua, después de haber sido ambos sólidos bien mezclados y triturados en un mortero. Se añadieron, con agitación, 2.09 g (12.0 mmol) de metoximetilenmalonato de dimetilo y se continuó la agitación durante 4 h. La disolución se concentró a sequedad obteniéndose un residuo siruposo que al coevaporarse con metanol dio un sólido amorfo e higroscópico. Su purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna húmeda de gel de sílice (cloroformo-metanol, 8:1), obteniéndose así el producto del título como un sólido amorfo, brillante e higroscópico (3.20 g, 97.3%), que tuvo $[\alpha]_{\lambda}^{30} -16.6^\circ$ (c 1, metanol) y $[\alpha]_D^{30} -15.1$ (c 1, metanol); $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 278 y 222 nm (log ϵ 4.37 y 3.96); $\lambda_{\text{max}}^{\text{Me}_2\text{SO}}$ 1705hF y 1690F (C=O libre), 1650Fa (C=O ligado) y 1600mF cm^{-1} (C=C-NH).

Los datos de ^{13}C -R.M.N. se encuentran en la Tabla XIII.

Análisis. Calculado para $C_{12}H_{19}NO_9$: C, 44.86; H, 5.96; N, 4.35. Encontrado: C, 44.76; H, 5.90; N, 4.11.

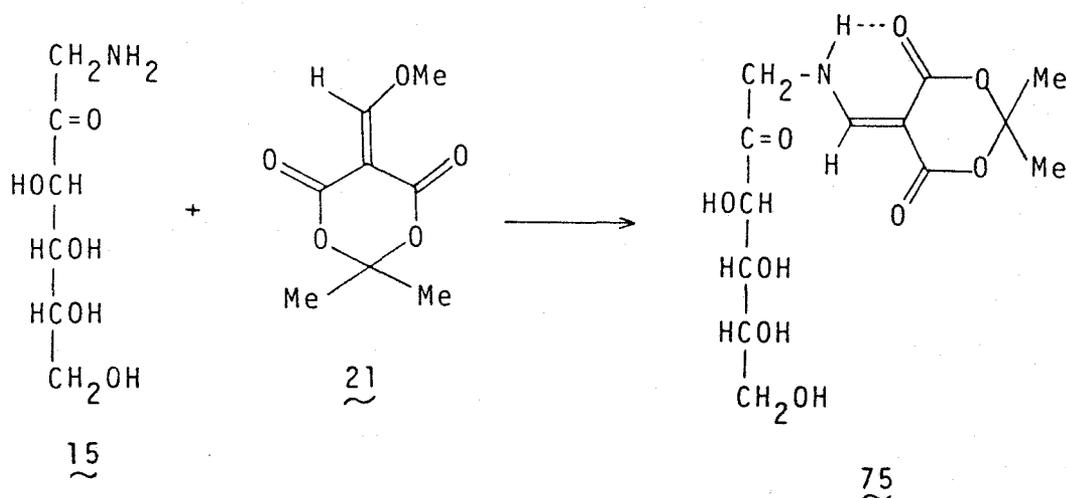
3.9.2. 1-Desoxi-1-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]-D-fructosa (74)



A una disolución de 0.36 g (1.5 mmol) del acetato de la 1-amino-1-desoxi-D-fructosa (15) en 5.5 mL de metanol se añadieron 0.60 mL de trietilamina y 0.44 g (1.8 mmol) de la 2-anilinometil-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona. La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Al cabo de este tiempo se concentró a sequedad obteniéndose un residuo siruposo que se trató con éter, con lo cual se separó un sólido amorfo, cuya c.c.f. (cloroformo-metanol, 6:1) mostró un componente mayoritario (74) (R_f 0.60) y trazas de la 2-anilinometil-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona. El producto se recrystalizó de etanol, obteniéndose 74 (0.42 g, 85%) como un sólido blanco que tuvo P.F. 176-178°C, $[\alpha]_{\lambda}^{30}$ -43.2° (c 1, metanol) y $[\alpha]_D^{30}$ -36.3° (c 1, metanol); $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ 301 y 253 nm (log ϵ 4.39 y 4.21); $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1662F (C=O libre), 1590F (C=O ligado), 1570mF (C=C-NH); Los datos de ^{13}C -R.M.N. se encuentran en la Tabla XIII.

Análisis. Calculado para $C_{15}H_{23}NO_7$: C, 54.70; H, 7.04; N, 4.25. Encontrado: C, 54.69; H, 6.86; N, 4.10.

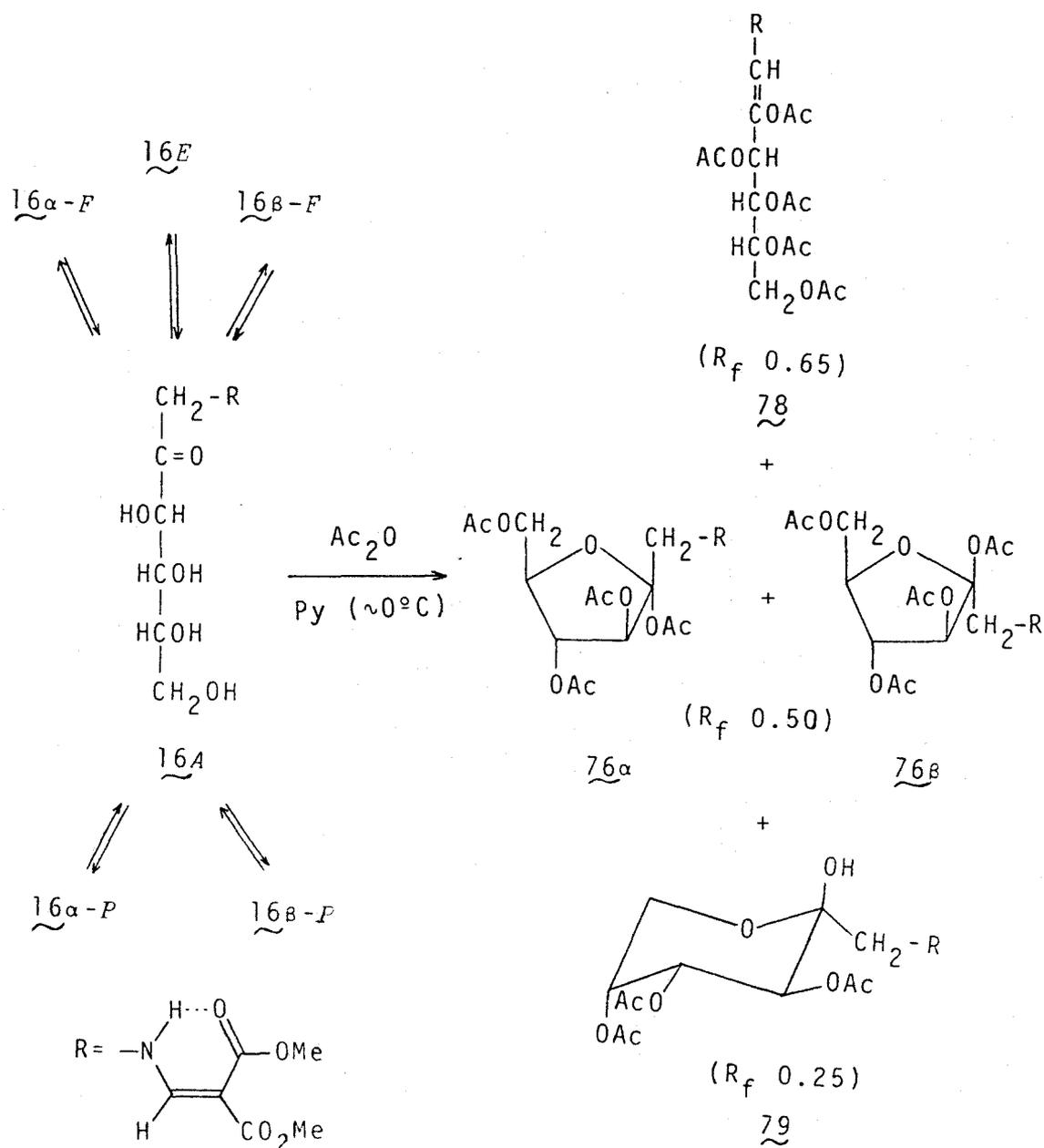
3.9.3. 1-Desoxi-1-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxano-5)metilenamino]-D-fructosa (75).



Una disolución de 2.39 g (10.0 mmol) del acetato de la 1-amino-1-desoxi-D-fructosa (15), 1.86 g (10.0 mmol) de la 2,2-dimetil-5-metoximetilen-1,3-dioxano-4,6-diona (33) y 3.5 mL de trietilamina en 55 mL de metanol, se calentó a reflujo durante 30 minutos. Se concentró a sequedad quedando un residuo siruposo del que se separó un sólido amorfo al tratarlo con éter-hexano. El sólido se filtró y se recrystalizó de etanol, obteniéndose 75 como un sólido blanco (3.4 g, 92%) de P.F. 173-175°C, $[\alpha]^{30}_D -22.2^\circ$ (c 1, piridina) y $[\alpha]^{30}_D -18^\circ$ (c 1, piridina); $\lambda_{\max}^{H_2O}$ 280 y 228 nm (log ϵ 4.37 y 4.02); ν_{\max}^{KBr} 1715M (C=O libre), 1665mF (C=O ligado) y 1610F cm^{-1} (C=C-NH). Los datos de ^{13}C -R.M.N. están recogidos en la Tabla XIII.

Análisis. Calculado para $C_{13}H_{19}NO_9$: C, 46.84; H, 5.74; N, 4.20. Encontrado: C, 46.68; H, 5.98; N, 4.52.

3.9.4. Acetilación de la 1-desoxi-1-[(2,2-dimetoxycarbonilvinil)amino]-D-fructosa (16)



Se disolvieron 5.00 g de 16 en 20 mL de piridina, y a la disolución enfriada a $\sim 0^\circ\text{C}$ se añadieron 30 mL de anhídrido acético. La mezcla se mantuvo a $\sim 0^\circ\text{C}$ durante 4 días. La disolución se diluyó con cloroformo

y se lavó con agua, ácido sulfúrico 1N, disolución saturada de bicarbonato sódico y agua. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato sódico anhidro. La disolución se concentró a sequedad, obteniéndose un producto siruposo marrón cuya c.c.f. (éter-hexano, 9:1) mostró que contenía tres componentes de R_f 0.65, 0.50 (mayoritario) y 0.25. Este producto se disolvió en una pequeña cantidad de éter y se introdujo en una columna húmeda de cromatografía de gel de sílice, usándose como eluyente mezclas de éter-hexano.

En primer lugar se eluyó el 2,3,4,5,6-penta-0-acetil-1-desoxi-1-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]-D-arabino-hex-1-enitol (78) (R_f 0.65) como un sólido blanco (0.63 g, 8.34%) que, recristalizado de etanol tuvo P.F. 106-107°C, $[\alpha]_{\lambda}^{23} -147.3^{\circ}$ (c 1, cloroformo); $\lambda_{\text{max}}^{\text{Cl}_3\text{CH}}$ 310 y 370 nm ($\log \epsilon$ 4.44 y 3.77); $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3125D (NH), 1740mF y 1750hmF (OAc), 1720F y 1694M (C=O), 1653F (C=O) y 1610F cm^{-1} (C=C-NH). Los datos de los espectros de ^1H - y ^{13}C -R.M.N. se encuentran recogidos en la Tabla XIV.

Análisis. Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_{14}$: C, 49.71, H, 5.50; N, 2.63. Encontrado: C, 49.83; H, 5.48; N, 2.38.

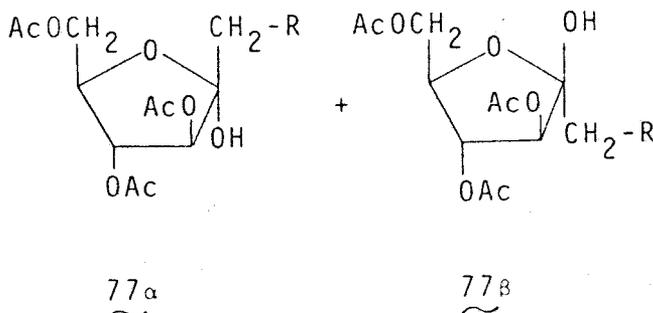
En segundo lugar se eluyó la mezcla de los anómeros α y β de la 2,3,4,6-tetra-0-acetil-1-desoxi-1-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]-D-fructofuranosa (76 α + 76 β) (R_f 0.50), que fue un sólido amorfo amarillento (2.76 g, 36.4%). La muestra analítica de la mezcla de los anómeros se obtuvo recromatografiando una cierta cantidad del producto en una columna de gel de sílice, usando como eluyente éter-hexano (8:2). La mezcla de 76 α + 76 β fue un sólido amorfo, brillante e higroscópico, con gran tendencia a colorearse. Presentó $[\alpha]_{\lambda}^{25} -7.22^{\circ}$ (c 1.8, cloroformo); $\lambda_{\text{max}}^{\text{Cl}_3\text{CH}}$ 278 nm ($\log \epsilon$ 4.24); $\nu_{\text{max}}^{\text{Cl}_4\text{CD}}$ 3270D (NH), 1740mF (OAc), 1700F (C=O libre), 1660F (C=O ligado) y 1615F cm^{-1} (C=C-NH); Los datos de los espectros de ^1H - y ^{13}C -R.M.N. se encuentran en las Tablas XV y XVI, respectivamente.

Análisis. Calculado para $C_{20}H_{27}NO_{13}$: C, 49.08; H, 5.56; N, 2.86. Encontrado: C, 49.32; H, 5.51; N, 3.22.

El compuesto minoritario, la 3,4,5-tri-O-acetil-1-desoxi-1-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]- β -D-fructopiranososa (79) (R_f 0.25) se eluyó en tercer lugar, y se aisló como un sólido cristalino (0.63 g, 5%) que, recristalizado de etanol, presentó P.F. 161-162°C y $[\alpha]_{\lambda}^{23}$ -53.3° (c 1, cloroformo); $\lambda_{\max}^{Cl_3CH}$ 279 nm (log ϵ 4.38); ν 1694mF (C=O libre), 1664mF (C=O ligado) y 1620F cm^{-1} (C=C-NH). Los datos de los espectros de 1H - y ^{13}C -R.M.N. se encuentran en la Tabla XVII.

Análisis. Calculado para $C_{18}H_{25}NO_{12}$: C, 48.32; H, 5.63; N, 3.13. Encontrado: C, 48.78; H, 5.64; N, 3.16.

Cuando la reacción de acetilación de la enamina 16 se llevó a cabo a temperatura ambiente, el análisis cromatográfico (c.c.f., éter-hexano, 9:1) de la mezcla de reacción mostró la presencia de 78 (R_f 0.65), 76 α + 76 β (R_f 0.25) y un nuevo componente de R_f 0.35. Una cromatografía en columna de gel de sílice, como se ha indicado anteriormente, usando como eluyente mezclas de éter-hexano, proporcionó además de los productos antes indicados la mezcla de los anómeros α y β de la 3,4,6-tri-O-acetil-1-desoxi-1-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]-D-fructofuranosa (77 α + 77 β) (R_f 0.35) como un sólido amorfo e higroscópico (0.91 g, 12%) con gran tendencia a colorearse.

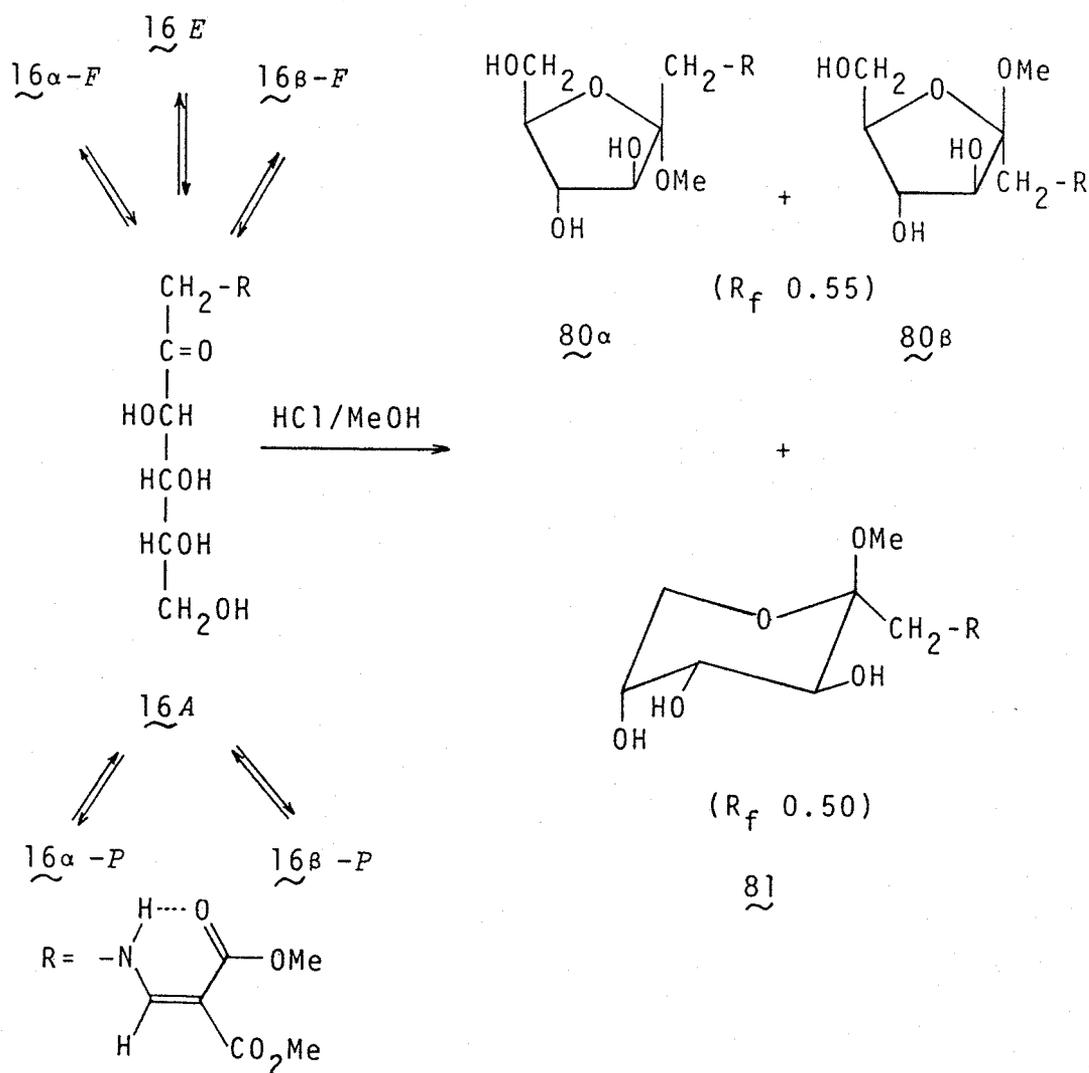


La muestra analítica se consiguió mediante una segunda cromatografía en columna de gel de sílice, en forma de un sólido amorfo que tuvo $[\alpha]_{\lambda}^{23} -2.18^{\circ}$ (c 1.37, diclorometano) y $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -3.06^{\circ}$ (c 1.37, diclorometano); $\lambda_{\text{max}}^{\text{Cl}_3\text{CH}}$ 278 nm (log ϵ 4.31); $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 1755mF (OAc), 1695hF (C=O libre), 1668mF (C=O ligado), 1614F cm^{-1} (C=C-NH). Los datos espectrales de ^1H - y ^{13}C -R.M.N. se encuentran en las Tablas XV y XVI, respectivamente.

Análisis. Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_{12}$: C, 48.32; H, 5.63; N, 3.13. Encontrado: C, 48.00; H, 5.97; N, 3.13.

En un ensayo de acetilación de triacetato 79 con anhídrido acético en piridina (en las proporciones habituales) a $\sim 0^{\circ}\text{C}$, se observó mediante c.c.f. (éter-hexano, 9:1) la formación de los compuestos 76 α + 76 β (R_f 0.50), 78 (R_f 0.65) y bastante cantidad del compuesto 79 de partida (R_f 0.25).

3.10. Glicosidación de la 1-desoxi-1-[(2,2-dimetoxycarbonilvinil)amino]-D-fructosa (16) con metanol/cloruro de hidrógeno.



a) En caliente.

Una disolución de 0.25 g (7.8 mmol) de 16 en 16 mL de metanol seco que contenía cloruro de hidrógeno al 2.5% se calentó a ebullición y la reacción se siguió mediante c.c.f. (cloroformo-metanol, 8:1). Al cabo de 5 h, los cromatogramas mostraron la presencia de productos de R_f 0.55, 0.50, \sim 1 y \sim 0 (estos dos últimos mayori-

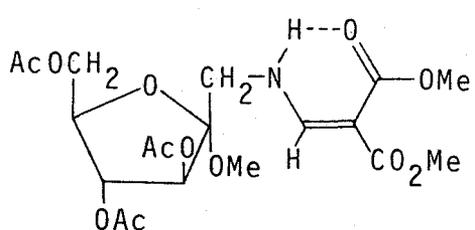
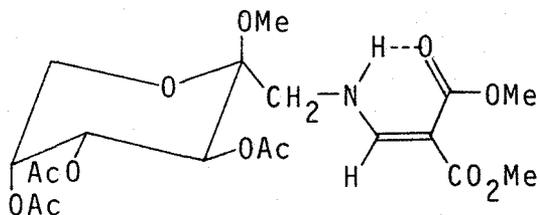
tarios, procedentes de la descomposición de 16 y/o sus glicósidos); no se detectó la enaminona 16 de partida (R_f 0.25). A la vista de estos resultados, los siguientes ensayos de glicosidación de 16 se realizaron bajo condiciones más suaves, como se indica a continuación.

b) A temperatura ambiente.

Una disolución de 2.50 g (78 mmol) de 16 en 160 mL de metanol seco conteniendo cloruro de hidrógeno al 1.25% se agitó a temperatura ambiente. El análisis cromatográfico (c.c.f, cloroformo-metanol, 8:1) mostró, al cabo de 4 h de reacción la formación de productos de R_f 0.55 (mayoritario, formado por 80 α + 80 β) y R_f 0.50 (81), y trazas de enaminona 16 de partida (R_f 0.25). El control polarimétrico de la reacción indicó que se alcanzó un equilibrio ($[\alpha]_D$ constante) al cabo de 24 h, sin que se detectaran (c.c.f.) productos de descomposición. Al cabo de este tiempo la mezcla de reacción se neutralizó (carbonato básico de plomo) y se filtró. La evaporación del filtrado dio un sólido amorfo coloreado que pesó 2.72 g (93.15%) y que estaba constituido (c.c.f.) por los productos de R_f 0.55 y 0.50. Esta mezcla se pasó por una columna de gel de sílice usando como eluyente cloroformo-metanol (8:2). Se obtuvieron pequeñas cantidades de los productos cromatográficamente puros, como líquidos siruposos, que no fueron suficientes para los análisis. La fracción principal recogida (0.80 g) estaba constituida por la mezcla de los anómeros α y β del metil 1-desoxi-1-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]-D-fructofuranósido (80 α + 80 β) (R_f 0.55) y el metil 1-desoxi-1-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]- β -D-fructopiranosido (81) (R_f 0.55) en la proporción ~7:2:1 (deducida de los datos del espectro de ^{13}C -R.M.N.) y fue un sólido amorfo, brillante, higroscópico, con el siguiente análisis elemental: Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_9$: C, 46.56; H, 6.31; N, 4.17. Encontrado: C, 46.46; H, 6.41; N, 4.13.

Los datos de ^{13}C -R.M.N. se encuentran en la Tabla XVIII.

- 3.10.1. Metil 3,4,6-tri-O-acetil-1-desoxi-1-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]- α -D-fructofuranósido (82) y metil 3,4,5-tri-O-acetil-1-desoxi-1-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]- β -D-fructopiranósido (83).

8283

Una muestra de 2.27 g (80, mmol) de la mezcla de glicósidos (obtenida por reacción de 2.50 g (78 mmol) de la 1-desoxi-1-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]-D-fructosa (16) con metanol conteniendo el 1.25% de cloruro de hidrógeno durante 5 h a temperatura ambiente) se acetiló con anhídrido acético en piridina ($\sim 0^{\circ}\text{C}$, 3 días). La mezcla de reacción de diluyó con cloroformo (200 mL), y la disolución obtenida se lavó con ácido sulfúrico 1N, disolución saturada de bicarbonato sódico y agua. La disolución clorofórmica se evaporó, obteniéndose una mezcla siruposa (3.70 g; 99%) de los acetatos 82 (R_f 0.60, c.c.f., éter; producto mayoritario) y 83 (R_f 0.45). Cuando se añadió etanol a esta mezcla, cristalizó el compuesto 82 (2.02 g, 54.6%) (R_f 0.60) como un sólido blanco que, recristalizado de etanol tuvo P.F. $95-96^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\lambda}^{25} +65.7^{\circ}$ (c 1, cloroformo); $\lambda_{\text{max}}^{\text{Cl}_3\text{CH}}$ 278 nm (log ϵ 4.83); $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3260D (NH), 1745mF y 1768F (OAc), 1690F (C=O libre), 1638mF (C=O ligado) y 1608F (C=C-NH); Los datos de ^1H -

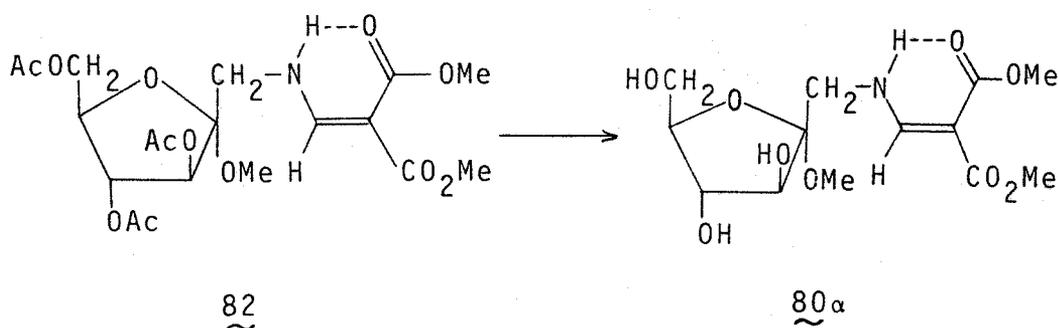
y ^{13}C -R.M.N. se encuentran en las Tablas XIX y XX, respectivamente.

Análisis. Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_{12}$: C, 49.45; H, 5.89; N, 3.03. Encontrado: C, 49.25; H, 5.93; N, 3.07.

Las aguas madres de la cristalización de 82, que contenían el compuesto 83 (R_f 0.45) y trazas de 82 (R_f 0.60), se concentraron obteniéndose un residuo marrón siruposo que se cromatografió en una columna de gel de sílice (eluyente éter-hexano, en distintas proporciones). Se obtuvo así el compuesto 83 (1.0 g, 28%) (R_f 0.45), de P.F. ~ 50 - 52°C , $[\alpha]_{\lambda}^{25} -78^\circ$ (c 1, diclorometano) y $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -69.2^\circ$ (c 1, diclorometano); $\lambda_{\text{max}}^{\text{Cl}_3\text{CH}}$ 278 nm (log ϵ 4.42); $\nu_{\text{max}}^{\text{Cl}_3\text{CH}}$ 3260D (NH), 1735mF y 1745mFh (OAc), 1700Fa y 1680Fa (C=O libre), 1659mF (C=O ligado) y 1600mF cm^{-1} (C=C-NH). Los datos espectrales de ^1H - y ^{13}C -R.M.N. están recogidos en la Tabla XXI.

Análisis. Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_{12}$: C, 49.45; H, 5.89; N, 3.03. Encontrado: C, 49.10; H, 6.11; N, 3.50.

3.10.2. Obtención del metil 1-desoxi-1-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]- α -D-fructofuranósido (80 α).

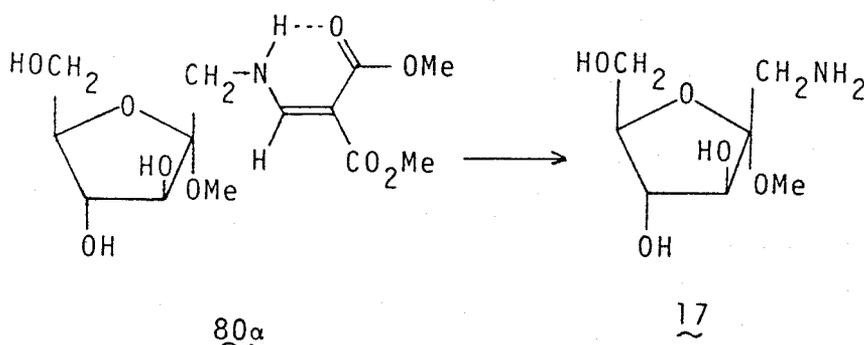


Una muestra de 0.50 g (15 mmol) del metil 3,4,6-tri-0-acetil-1-desoxi-1-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]- α -D-fructofuranósido (82) se disolvió en 10 mL de metanol seco y se añadieron 0.3 mL de una disolución de metóxido de sodio aproximadamente 0.2 M. La disolución se dejó a temperatura ambiente. La reacción se siguió por c.c.f. (cloroformo-metanol, 8:1) usando como referencia la mezcla de metil glicósidos (80 α + 80 β) y 81. Al cabo de 3 h de reacción se había transformado totalmente el compuesto de partida 82 (R_f 0.80) en un compuesto de R_f 0.55, de igual movilidad cromatográfica que la mezcla 80 α + 80 β (R_f 0.55) usada de referencia. La reacción se dio por terminada añadiéndose Amberlita IR-120(H⁺) para desionizar. La resina se filtró y la disolución se concentró a sequedad obteniéndose un residuo siruposo (0.36 g, 100%) cromatográficamente puro. La muestra analítica se obtuvo pasando una porción de esta sustancia por una columna de cromatografía de gel de sílice (cloroformo-metanol, 8:1). Después de liofilizarse, el metil 1-desoxi-1-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]- α -D-fructofuranósido fue un sólido amorfo blanco, brillante e higroscópico, de $[\alpha]_{\lambda}^{25} +62.3^{\circ}$ (c 1.05, metanol); $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 278 y 223 nm (log ϵ 4.36 y 4.94); ν_{\max}^{KBr} 1700Fa (C=O libre), 1670mF (C=O ligado) y 1630mF cm^{-1} (C=C-NH). Los datos espectrales de ¹H- y ¹³C-R.M.N. están recogidos en las Tablas XIX y XVIII, respectivamente.

En la oxidación analítica 80 α consumió (en un tiempo de 15 minutos) 1 mol de metaperiodato sódico y no produjo formaldehído.

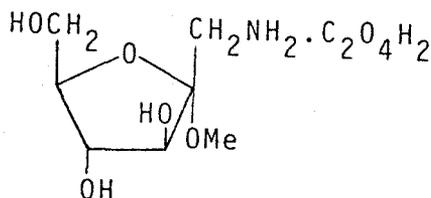
Análisis. Calculado para C₁₃H₂₁NO₉: C, 46.56; H, 6.31; N, 4.17. Encontrado: C, 46.20; H, 6.14; N, 3.87.

3.10.3. Obtención del metil 1-amino-1-desoxi- α -D-fructofuranósido (17).



Una disolución de 0.50 g (1.49 mmol) del metil 1-desoxi-1-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]- α -D-fructofuranósido (80 α) en 20 mL de acetona-agua (2:1) se agitó con 60 mL de Amberlita IRA-400(HO⁻) a temperatura ambiente. El control cromatográfico de la reacción (c.c.f., cloroformo-metanol, 4:1) mostró la transformación total del producto de partida (R_f 0.45), al cabo de 2 h, y la formación de un producto de $R_f \sim 0$. Se filtró la resina y se lavó con acetona-agua. Los filtrados se reunieron y de la disolución resultante se evaporó la acetona a presión reducida y la disolución acuosa remanente se liofilizó quedando un residuo siruposo incoloro que pesó 0.28 g (97.18%) y presentó $R_{\text{Acetato de la 1-amino-1-desoxi-D-fructosa}}$ 1.42 y R_f 0.62 (cromatografía en papel descendente, *n*-butanol-piridina-agua, 1:1:1); $[\alpha]_{\lambda}^{25} +49.4^\circ$ (c 1, agua) y $[\alpha]_D^{25} +37^\circ$ (c 1, agua).

3.10.4. Oxalato del metil 1-amino-1-desoxi- α -D-fructofuranósido



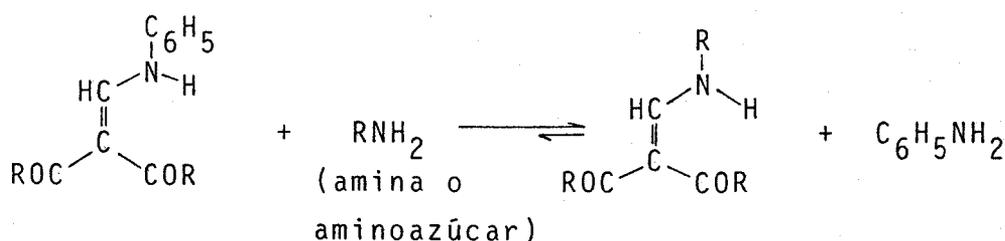
Una muestra de 0.19 g (0.97 mmol) del metil 1-amino-1-desoxi- α -D-fructofuranósido (17) se disolvió en 10 mL de una mezcla de metanol seco-dioxano seco (3:7) y se añadieron 0.087 g (0.97 mmol) de ácido oxálico. La disolución se calentó a reflujo durante 30 minutos y se mantuvo a baja temperatura durante la noche. Se añadió éter hasta turbidez y al rascar en frío se separó un sólido blanco esponjoso que se filtró. Se obtuvieron 0.26 g (94.24%) que después de tres recristalizaciones de etanol absoluto presentó P.F. 144-146°C, $[\alpha]_{\lambda}^{25} +69^{\circ}$ (c 1, agua) y $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +59^{\circ}$ (c 1, agua). Los datos de ^{13}C -R.M.N. se encuentran en la tabla que aparece en la página 116.

Análisis: Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_9$: C, 38.16; H, 6.05; N, 4.96. Encontrado: C, 38.16; H, 6.48; N, 4.87.

4. CONCLUSIONES

4. CONCLUSIONES.*Primera:*

Se pone a punto un procedimiento para obtener *N*-diacilvinilderivados ("enaminonas") de aminoazúcares, basado en la reacción de transenaminación entre un *N*-diacilvinilderivado de la anilina y el aminoazúcar:



Se trata de un proceso reversible que está desplazado en el sentido de la enaminona de la amina más básica (nucleofílica). Por esta razón, los anilinetilenderivados de compuestos 1,3-dicarbonílicos, que se obtienen con gran facilidad y elevados rendimientos partiendo de reactivos comerciales, son reactivos excelentes para introducir la agrupación diacilvinilo en el grupo amino de los aminoazúcares.

Segunda:

Se han obtenido por este procedimiento los nuevos derivados de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa y de la 1-amino-1-desoxi-D-fructosa siguientes:

- 2-Desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilideno-1-metil)amino]- α -D-glucopiranososa (11) (rendimiento 75%)
a partir de la 2-anilinetileno-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (13) y el clorhidrato de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa.

- Metil 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranósido (29 α) (rendimiento 97%)
a partir de la 2-anilinometilen-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (13) y el clorhidrato del metil 2-amino-2-desoxi- α -D-glucopiranósido (30 α).
- Metil 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- β -D-glucopiranósido (29 β) (rendimiento 87%)
a partir de la 2-anilinometilen-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (13) y el clorhidrato del metil 2-amino-2-desoxi- β -D-glucopiranósido (30 β).
- 1-Desoxi-1-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]-D-fructosa (74) (rendimiento 85%)
a partir de la 2-anilinometilen-5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (13) y el acetato de la 1-amino-1-desoxi-D-fructosa.

Se han obtenido también las siguientes enamino-
nas, anteriormente preparadas por otro procedimiento:

- 2-Desoxi-2-[(2,2-diacetilvinil)amino]- α -D-glucopiranososa (4) (rendimiento 76%)
a partir de la 3-acetil-4-fenilamino-3-buten-2-ona (3) y el clorhidrato de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa.
- 2-Desoxi-2-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxano-5)metilnamino]- α -D-glucopiranososa (32) (rendimiento 76%)
a partir de la 5-anilinometilen-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (33) y el clorhidrato de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa.

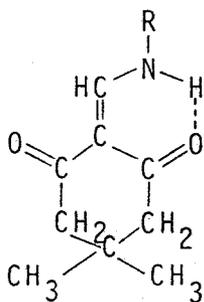
Tercera:

Las acetilaciones de los nuevos diacilvinil-derivados de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa (y sus glicósidos) reseñados en la conclusión anterior dan los correspondientes acetatos. Se han obtenido así los siguientes nuevos compuestos:

- 1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranososa (34)
- Metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranosido (35 α)
- Metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- β -D-glucopiranosido (35 β).

Cuarta:

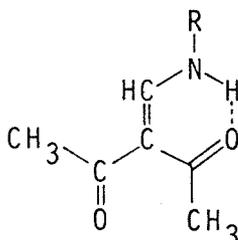
De los estudios de los espectros de U.V., I.R. y Raman de las diacilvinilaminas de la estructura



R = alquil, aril, o resto de azúcar

se deduce el anillo de quelato, que incluye los grupos amino, C=C y uno de los carbonilos, está en un plano, estando estos grupos fuertemente conjugados, en tanto que el segundo grupo carbonilo se sitúa fuera de este plano y participa en menor cuantía en la conjugación. Esta situa-

ción contrasta con la observada en la 2-desoxi-2-[(2,2-diacetilvinil)amino]- α -D-glucopiranososa (4), en la que el grupo 2,2-diacilvinilamino:



es prácticamente plano, con la conformación indicada, participando ambos grupos carbonilo en la conjugación. La diferencia de geometría entre los dos tipos de diacilvinilaminas afecta a la polarización de la molécula, a la carga positiva que se acumula en el grupo amínico, y, en el caso de los derivados de azúcares, a su comportamiento químico en las reacciones de glicosidación de Fischer que se indican.

Quinta:

La glicosidación de la 2-desoxi-2[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranososa (11) con metanol en presencia de cloruro de hidrógeno, en caliente, ha permitido obtener los siguientes nuevos compuestos:

- Metil 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranósido (29 α) (compuesto mayoritario).
- Metil 2-desoxi-2[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- β -D-glucopiranósido (29 β)
- Metil 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucofuranósido (54)

Cuando la reacción se lleva a cabo en frío se obtienen los mismos productos, pero el compuesto mayoritario es el metil 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucofuranósido (54).

Sexta:

En la glicosidación de la 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranosa (11) con alcohol alílico en caliente se obtienen los siguientes compuestos:

- Alil 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranósido (59) (producto principal)
- Alil 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucofuranósido (57)

Séptima:

La glicosidación de la 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranosa (11) con alcohol bencílico en caliente produjo el

Bencil 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranósido (61)

Octava:

La reactividad de la 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranosa (11), que permite la formación de glicósidos contrasta con la de la 2-desoxi-2-[(2,2-diacetilvinil)amino]- α -D-glucopiranosa (4), que no reacciona en las mismas condiciones. Esta diferencia se atribuye a la diferente polarización de las agrupaciones de diacilvinilo en una y

otra sustancia y, en particular, a la menor densidad de carga parcial positiva en el grupo amino en la nueva enamínona, que no impide la aproximación del catalizador ácido requerido para la protonación del grupo hidroxilo anomérico.

Novena:

Las acetilaciones de los nuevos enamínoglicósidos mencionados en las conclusiones 5ª, 6ª y 7ª dan, con altos rendimientos, los correspondientes derivados acetilados. Estos derivados son:

- Metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranosido (35 α)
- Metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- β -D-glucopiranosido (35 β)
- Metil 3,5,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucofuranósido (55)
- Alil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranosido (60)
- Alil 3,5,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucofuranósido (58)
- Bencil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranosido (62)

Décima:

La glicosidación de la 2-desoxi-2-[(2,2-dietoxicarbonilvinil)amino]- α -D-glucopiranososa (6) con me-

tanol en presencia de cloruro de hidrógeno dio los siguientes glicósidos:

- Metil 2-desoxi-2-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]- α -D-glucopiranosido (7 α) (producto principal)
- Metil 2-desoxi-2-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]- β -D-glucopiranosido (7 β)
- Metil 2-desoxi-2-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]- α -D-glucofuranósido (8).

Undécima:

La 2-desoxi-2-[(2,2-dietoxicarbonilvinil)amino]- α -D-glucopiranososa (6) reacciona lentamente con etanol en presencia de Amberlyst-15 (forma H⁺), en caliente, dando lugar a los siguientes compuestos:

- Etil 2-desoxi-2-[(2,2-dietoxicarbonilvinil)amino]- α -D-glucopiranosido (65 α) (rendimiento 31%)
- Etil 2-desoxi-2-[(2,2-dietoxicarbonilvinil)amino]- β -D-glucopiranosido (65 β) (rendimiento 36%)
- Etil 2-desoxi-2-[(2,2-dietoxicarbonilvinil)amino]- α -D-glucofuranósido (64) (rendimiento 15%).

Duodécima:

Las acetilaciones de los nuevos etil glicósidos 65 β y 64, mencionados en la conclusión anterior, dieron los correspondientes acetatos, a saber:

- Etil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(2,2-dietoxicarbonilvinil)amino]- β -D-glucopiranosido (67)
- Etil 3,5,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(2,2-dietoxicarbonilvinil)amino]- α -D-glucofuranósido (66).

Décimotercera:

Se describen los siguientes nuevos *N*-(diacilvinil)aminoderivados de la 1-amino-1-desoxi-D-fructosa:

- 1-Desoxi-1-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]-D-fructosa (16)
- 1-Desoxi-1-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxano-5)metilenamino]-D-fructosa (75)

Estos compuestos se han obtenido con altos rendimientos, a partir del acetato de la 1-amino-1-desoxi-D-fructosa y del 3-metoxi-2-metoxicarbonilacrilato de metilo y de la 2,2-dimetil-5-metoximetilen-1,3-dioxano-4,6-diona, respectivamente.

Décimocuarta:

Se ha llevado a cabo un estudio del equilibrio isomérico de la 1-amino-1-desoxi-D-fructosa y sus *N*-(diacilvinil)aminoderivados 16, 74 y 75, mencionados en las conclusiones 1ª y 13ª, por espectroscopía de ^{13}C -R.M.N. En disoluciones de óxido de deuterio, estos compuestos se presentan en aproximadamente un 70% de la forma β -piranósica en la conformación ${}^2\text{C}_5$, aproximadamente un 15% de la forma α -furanósica y aproximadamente un 15% de la forma β -furanósica. La forma α -piranósica sólo se detectó en aproximadamente un 4% en el acetato de la 1-amino-1-desoxi-D-fructosa.

La 1-desoxi-1-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]-D-fructosa (16) en disolución de dimetilsulfóxido- d_6 tiene como componenete mayoritario la forma α -furanósica (aproximadamente un 40%), y la forma α -piranósica se detectó en aproximadamente un 10%. Las formas β -piranósica y β -furanósica estuvieron presentes en aproximadamente 22% y 28%, respectivamente.

Décimoquinta:

La acetilación de los *N*-(diacilvinil)aminoderivados de la 1-amino-1-desoxi-D-fructosa es mucho más compleja que la de los derivados similares de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa en que solo se produce un acetato.

El tratamiento de la 1-desoxi-1-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]-D-fructosa (16) con anhídrido acético y piridina a temperaturas comprendidas entre 0-20°C produjo los siguientes acetatos:

- 2,3,4,5,6-Penta-O-acetil-1-desoxi-1-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]-D-*arabino*-hex-1-enitol (78) (rendimiento 8.5%)
- 2,3,4,6-Tetra-O-acetil-1-desoxi-1-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]- α, β -D-fructofuranosa (76 α y 76 β) (rendimiento 36.4%)
- 3,4,6-Tri-O-acetil-1-desoxi-1-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]- α, β -D-fructofuranosa (77 α y 77 β) (rendimiento 12%)
- 3,4,5-Tri-O-acetil-1-desoxi-1-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]- β -D-fructopiranososa (79) (rendimiento 5%).

Décimosexta:

La glicosidación de la 1-desoxi-1-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]-D-fructosa (16) con metanol conteniendo cloruro de hidrógeno al 1.25%, transcurre rápidamente a temperatura ambiente. Al cabo de 24 h se alcanza un equilibrio entre los glicósidos siguientes:

- Metil 1-desoxi-1-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]- α, β -D-fructofuranósido (80 α y 80 β)
- Metil 1-desoxi-1-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]- β -D-fructopiranosósido (81).

Décimoséptima:

La mezcla de glicósidos obtenida, como se ha indicado en la conclusión anterior, tras 5 h de reacción se acetiló, obteniéndose los siguientes enaminoglicósidos acetilados:

- Metil 3,4,6-tri-O-acetil-1-desoxi-1-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]- α -D-fructofuranósido (82) (rendimiento 54.6%)
- Metil 3,4,5-tri-O-acetil-1-desoxi-1-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]- β -D-fructopiranósido (83) (rendimiento 28%).

Décimooctava:

La desacetilación del metil 3,4,6-tri-O-acetil-1-desoxi-1-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]- α -D-fructofuranósido (82) condujo al

Metil 1-desoxi-1-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]- α -D-fructofuranósido (80 α) (con un rendimiento del 50% calculado a partir de la 1-desoxi-1-[(2,2-dimetoxicarbonilvinil)amino]-D-fructosa).

Décimonovena:

La escisión hidrolítica en presencia de Amberlita IRA-400(HO⁻) de los aminoglicósidos con la función amino protegida por el grupo 4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metilo tiene lugar muy rápidamente (aproximadamente 15 minutos) y a temperatura ambiente con altos rendimientos. Se han obtenido, así, los siguientes aminoglicósidos:

- Metil 2-amino-2-desoxi- α -D-glucopiranósido (63) a partir del metil 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranósido (29 α)

- Metil 2-amino-2-desoxi- α -D-glucofuranósido (56) a partir del metil 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucofuranósido (54)
- Alil 2-amino-2-desoxi- α -D-glucopiranosido (69) a partir del alil 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranosido (59)
- Alil 2-amino-2-desoxi- α -D-glucofuranósido (68) a partir del alil 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucofuranósido (57)
- Bencil 2-amino-2-desoxi- α -D-glucopiranosido (70) a partir del bencil 2-desoxi-2-[(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden-1-metil)amino]- α -D-glucopiranosido (61).

Vigésima:

Por el contrario, cuando el grupo protector de la función amino es el 2,2-dialcoxycarbonilvinilo, la hidrólisis con Amberlita IRA-400(HO^-) requiere al menos, 5 h de reacción, a temperatura ambiente. Se han obtenido así los siguientes aminoglicósidos:

- Etil 2-amino-2-desoxi- α -D-glucopiranosido (71) a partir del etil 2-desoxi-2-[(2,2-dietoxycarbonilvinil)amino]- α -D-glucopiranosido (65 α)
- Metil 1-amino-1-desoxi- α -D-fructofuranósido (17) a partir del metil 1-desoxi-1-[(2,2-dietoxycarbonilvinil)amino]- α -D-fructofuranósido (80 α). Este es el primer aminofructósido que se describe.

5. BIBLIOGRAFIA

5. BIBLIOGRAFIA.

- 1 J. W. Barton, "Protection of NH bonds and NR_3 ", en "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J. F. W. McOmie, Plenum Press, London and New York, (1973), pág. 43.
- 2 E. Fischer, *Ber.* 26 (1893) 2400-2406; *ibid.*, 28 (1895) 1145-1149.
- 3 E. Dane, F. Drees, P. Konrad, y T. Dockner, *Angew. Chem.*, 74 (1962) 873.
- 4 E. Dane, F. Drees, y P. Konrad, Pat. Belg. 616.915; *Chem. Abstr.*, 59 (1963) 1754-1756.
- 5 E. Dane y T. Dockner, *Angew. Chem.*, 76 (1964) 342.
- 6 F. García González, A. Gómez Sánchez, y M. Goñi de Rey, *Carbohydr. Res.*, 1 (1965) 261-273.
- 7 (a) M. Gómez Guillén, "Tesis Doctoral", Universidad de Sevilla (1966); (b) A. Gómez Guillén y U. Scheidegger, *Carbohy. Res.*, 3 (1967) 486-501.
- 8 (a) A. Gómez Sánchez, M. Gómez Guillén, A. Cert Ventulá, y U. Scheidegger, *An. R. Soc. Esp. Fis. Quim.*, Ser. B, 64 (1968) 579-590; (b) A. Gómez Sánchez, A. Cert Ventulá, M. Gómez Guillén, y U. Scheidegger, *ibid.*, 67 (1971) 545-555; (c) A. Gómez Sánchez, A. Cert Ventulá, y U. Scheidegger, *Carbohydr. Res.*, 17 (1971) 275-286; 18 (1971) 173-183.
- 9 A. Gómez Sánchez, P. Borrachero, y J. Bellanato, *Carbohydr. Res.*, 135 (1984) 101-116.
- 10 A. López Castro, M. J. Diáñez, y R. Márquez, *Acta Cryst.*, C41 (1985) 149-151.
- 11 D. Smith y P. J. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, (1979) 1367-1386.

- 12 A. Gómez Sánchez, E. Sempere, y J. Bellanato, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, (1981) 561-570.
- 13 L. Claisen, *Ber.*, 26 (1893) 2729-2735.
- 14 (a) O. S. Wolfbeis, *Chem. Ber.*, 114 (1981) 3471-3484;
(b) H. R. Snyder y R. E. Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, 68 (1946) 1253-1255.
- 15 (a) A. Abrams, P.H. Lowy, y H. Borsook, *J. Am. Chem. Soc.*, 77 (1955) 1794-1796; (b) K. Heyns y H. Paulsen, *Ann.*, 622 (1959) 160-174; (c) H. Borsook, A. Abrams, y P. H. Lowy, *J. Biol. Chem.*, 215 (1955) 111-124;
(d) J. Mauron, *Prog. Food Nutr. Sci.*, 5 (1981) 5-35.
- 16 J. P. Vila y M. Ballester, *An. R. Soc. Esp. Fis. Quim., Ser. B*, 45 (1949) 87.
- 17 R. G. Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, 74 (1952) 4889-4891.
- 18 G. A. Bihlmayer, G. Derflinger, J. Derkosch, y O. E. Polansky, *Monatsh. Chem., Bd* 98 (1957) 564-578; (a) A. N. Meldrum, *J. Chem. Soc.*, 93 (1908) 598.
- 19 O. S. Wolfbeis y E. Ziegler, *Z. Naturfor*, 31B (1976) 1519-1525.
- 20 (a) W. Theilheimer, "Synthetic Methods of Organic Chemistry", Karger, Basel; (b) J. García y J. Villarrasa, *Tetrahedron Letters*, 23 (1982) 1127-1128.
- 21 L. Marchetti y V. Passalagna, *Ann. Chim. (Rome)* 57 (1967) 1251-1265.
- 22 A. J. Fetell y H. Feuer, *J. Org. Chem.* 43 (1978) 1238-1241.
- 23 F. J. Hidalgo García, "Tesis de Licenciatura", Universidad de Sevilla (1983)
- 24 H. Dabrowska, A. R. Katritzky, y J. Urbański, *Tetrahedron*, 25 (1969) 1617-1628.
- 25 D. L. Ostercamp, *J. Org. Chem.*, 35 (1970) 1632-1641.

- 26 J. Dabrowski y H. Kamińska-Trela, *J. Am. Chem. Soc.*, 98 (1976) 2826-2834.
- 27 R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.*, 63 (1941) 1123-1134.
- 28 J. Villalba Basabe, "Tesis de Licenciatura", Universidad de Sevilla (1980).
- 29 Una revisión bibliográfica de estos estudios aparece en el artículo "Glycosides" de W. G. Overend en "The Carbohydrate Chemistry and Biochemistry" editado por W. Pigman y D. Horton, Academic Press, New York and London, Vol. IA (1972) pág. 27 y ss.
- 30 (a) E. M. Osman, K. C. Hobbs, y W. E. Walston, *J. Am. Chem. Soc.*, 73 (1951) 2726-2729; (b) J. E. Cadotte, F. Smith, y D. Spriestersbach, *J. Am. Chem. Soc.*, 74 (1952) 1501-1504; (c) G. N. Bollenback, *Methods Carbohydr. Chem.*, 2 (1963) 326; (d) D. F. Mowery, Jr., *ibid.*, pág. 328.
- 31 A. B. Foster, D. Horton, N. Salim, M. Stacey, y J. M. Webber, *J. Chem. Soc.*, (1960) 2587-2596.
- 32 Galemme, Jr., y D. Horton, *Carbohydr. Res.*, 119 (1983) 231-240.
- 33 M. L. Shulman y A. Y. Khorlin, *Carbohydr. Res.*, 27 (1973) 141-147.
- 34 A. B. Foster, D. Horton, y M. Stacey, *J. Chem. Soc.*, (1957) 81-86.
- 35 P. H. Gross y H. K. Zimmermann, Jr., *Ann.*, 674 (1964) 211.
- 36 M. Viscontini y J. Meier, *Helv. Chim. Acta*, 35 (1952) 807-812.
- 37 S. Otani, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 47 (1974) 781-782.
- 38 P. F. Lloyd y M. Stacey, *Tetrahedron*, 9 (1960) 116-124.

- 39 R. D. Guthrie, *Methods Carbohydr. Chem.*, 1 (1962) 435-441; J. C. Speck, Jr., *ibid.*, 1 (1962) 441-445.
- 40 M. Lambert y A. C. Neish, *Can. J. Research*, 28B (1950) 83-89.
- 41 F. García González, A. Gómez Sánchez, M. Gómez Guillén, y M. Tena Aldave, *An. R. Soc. Esp. Fis. Quim.*, 67 (1971) 389-396.
- 42 A. S. Perlin, *Can. J. Chem.*, 44 (1966) 539-550.
- 43 H. Röper, S. Röper, K. Heyns, y B. Meyer, *Carbohydr. Res.*, 116 (1983) 183-195.
- 44 J. H. Altena, G. A. M. v. d. Ouweland, C. J. Teuris, y S. B. Tjan, *Carbohydr. Res.*, 92 (1981) 37-49.
- 45 Y. L. Chow y C. J. Colón, *Can. J. Chem.*, 45 (1967) 2559
- 46 S. J. Angyal y K. James, *Aust. J. Chem.*, 23 (1970) 1223-1228.
- 47 S. B. Tjan y G. A. M. v. d. Ouweland, *Tetrahedron*, 30 (1974) 2891-2897.
- 48 D. Doddrell y A. Allerhand, *J. Am. Chem. Soc.*, 93 (1971) 2779-2781.
- 49 W. Funcke, C. v. Sonntag, y Ch. Triantaphylides, *Carbohydr. Res.*, 75 (1979) 305-309.
- 50 S. J. Angyal y G. S. Bethell, *Aust. J. Chem.*, 29 (1976) 1249-1265.
- 51 W. Funcke y A. Klemer, *Liebigs Ann. Chem.*, (1975) 1232-1235.
- 52 A. Neuberger y R. Pitt Rivers, *J. Chem. Soc.*, (1939) 122-126.
- 53 M. L. Wolfrom, H. S. El Khaden, y J. R. Vercellotti, *J. Org. Chem.*, 29 (1964) 3284-3286.

- 54 L. Claisen, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 297 (1897) 1-14.
- 55 E. Mancera Navalosa, "Tesis de Licenciatura", Universidad de Sevilla (1979).
- 56 D.M.L. Morgan y A. Neuberger, *Carbohydr. Res.*, 53 (1977) 167-175.
- 57 (a) M. Fujinaga y Y. Matsushima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 37 (1964) 468-470; (b) Y. Matsushima y T. Miyazaki, *Ibid.*, 38 (1965) 1225-1226.

FACULTAD DE FARMACIA

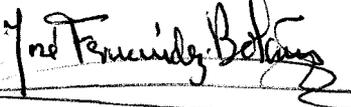
Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de D.^e M.^e DE GRACIA GARCIA MARTIN

titulada "ESTUDIOS SOBRE N-DIALCILVINILDERIVADOS DE AMINDAZUCARÉS, GLICOSIDACIÓN DE LA 2-AMINO-2-DESOXI-D-GLUCOSA Y DE LA 1-AMINO-1-DESOXI-D-FRUCTOSA"

acordó otorgarle la calificación de "Apto" Con la Salvedad

Sevilla, 18 de Junio de 1.985

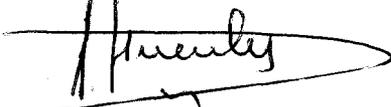
El Vocal,



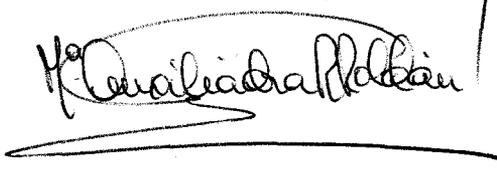
El Presidente,



El Vocal,



El Secretario,



El Vocal,



El Doctorado,

