

32.286

4/57

UNIVERSIDAD DE GRANADA
DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA

TESIS DOCTORAL



**Síntesis y reactividad de 3-desoxiazucares ramificados
en C-3: Integración de grupos metilenos activados
por agrupamientos acetilo, alcoxicarbonilo,
carbamoilo y nitrilo con 1,5-dialdehidos**

Fernando Hernández Mateo



III

SINTESIS Y REACTIVIDAD DE 3-DESOXIAZUCARES RAMIFICADOS EN C-3: INTEGRACION DE GRUPOS METILENOS ACTIVADOS POR AGRUPAMIENTOS ACETILO, ALCOXICARBONILO, CARBAMOILO Y NITRILO CON 1,5-DIALDEHIDOS.

Fernando Hernández Mateo

Visado en Granada, a 25 de Septiembre de 1986.

Memoria presentada para optar al Grado de Doctor en Ciencias Sección de Químicas.

Los Directores:

F. López *F. Santoyo*

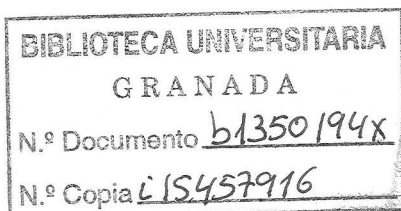
Fdo.: Fidel Jorge López Aparicio. Catedrático de Química Orgánica.

F. Hernández Mateo

Fdo.: Fernando Hernández Mateo.

Y

Francisco Santoyo González
Prof. Titular de Química Orgánica.



La presente Tesis Doctoral, fué expuesta y defendida el día 24 de Octubre de 1986, en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Granada ante el siguiente Tribunal:

Presidente: D. Antonio Gómez Sánchez.
Profesor Investigador del C.S.I.C.
Sevilla.

Vocales: D. Fernando Camacho Rubio.
Catedrático de Ingeniería Química.
Universidad de Granada.

D. Manuel Gómez Guillén.
Catedrático de Química Orgánica.
Universidad de Sevilla.

D. Fidel Jorge López Herrera.
Profesor Titular.
Universidad de Málaga.

Secretario: D. José Molina Molina.
Profesor Titular.
Universidad de Granada.

El Tribunal, por unanimidad, concedió la calificación de Apto "cum laude".

Depósito legal GR-622-1986

"Si el Señor no construye la casa, en vano se cansan los constructores y madrugan al levantarse."

Salmo 127

A Paco.
A mi familia.

Con motivo de la presentación de esta Memoria, quisiera expresar la gran satisfacción que para mí ha supuesto el haber sido dirigido por los Profesores López Aparicio y Santoyo González ya que en ellos he encontrado, además de un espíritu y valía científica incomparables, una gran calidad humana que me han permitido disfrutar enormemente en mi trabajo. Su dedicación e interés han hecho posible esta Tesis.

Igualmente quisiera manifestar mi estima y agradecimiento a mis compañeros de laboratorio, en especial a Pilar García Mendoza por su gran personalidad. El talante de todos ellos han hecho agradables muchas horas, tanto dentro como fuera de nuestro Departamento.

Mi agradecimiento a los servicios prestados por los Servicios de Resonancia Magnética Nuclear y de Semimicro-análisis de nuestro Departamento, y, de forma especial, a la ayuda del profesor López Herrera en la ejecución de los espectros de Resonancia Magnética Nuclear realizados en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Málaga sin los cuales no hubiera sido posible desvelar algunas de las cuestiones estructurales de los compuestos recogidos en esta Memoria.

Agradezco también al Ministerio de Educación y Ciencia la concesión de una Beca del Plan de Formación del Personal Investigador para la realización de la presente Tesis Doctoral. La experiencia científica y, sobre todo, la experiencia humana de estos años no hubiera podido conseguirla de otra forma.

INDICE

INDICE

DEDICATORIAS.	VII
AGRADECIMIENTOS.	XI
INDICE.	XIII
1.-INTRODUCCION.	1
2.-ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS.	5
2.1.- <u>REACCION DE KNOEVENAGEL.</u>	7
2.1.1.-Reacción de Knoevenagel con aldehido azúcares.	7
2.1.1.1.-Reacción de Knoevenagel con azúca- res en forma carbonílica y los hidroxilos protegidos.	8
2.1.1.2.-Reacción de Knoevenagel con alde- hido azúcares que poseen un grupo hidroxilo libre en posición β res- pecto al grupo carbonilo.	11
2.2.- <u>PREPARACION DE 1,5-DIALDEHIDOS.</u>	13
2.3.- <u>REACCION DE 1,5-DIALDEHIDOS CON COM- PUESTOS METILEN-ACTIVOS.</u>	17
2.3.1.-Reacción con nitroalcanos.	17
2.3.1.1.-Formación de derivados de ciclo- hexano.	17

2.3.1.2.-Formación de piranosas.	18
2.3.1.2.1.-Derivados de 3-desoxi-3-nitro-azúcares.	20
2.3.1.2.2.-Derivados de 4-desoxi-4-nitro-azúcares.	26
2.3.1.3.-Adición y formación de hemiacetales cíclicos.	29
2.3.1.4.-Reacción de integración con transposición C→O de grupo etoxicarbonil.	31
2.3.2.-Reacción con compuestos metilen-activos distintos a los nitroalcanos.	33
2.4.- <u>ALGUNOS ASPECTOS REFERENTES A ANALISIS CONFORMACIONAL Y CONFIGURACIONAL EN ANILLOS DE PIRANOSA.</u>	41
2.4.1.-Cálculos polarimétricos y de energía libre.	41
2.4.2.-Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear.	43
2.4.2.1.-Desplazamiento químico.	44
2.4.2.2.-Constantes de acoplamiento.	48
2.4.2.2.1.-Acoplamientos homonucleares protón-protón.	48
2.4.2.2.2.-Acoplamientos heteronucleares $^{13}\text{C}-^1\text{H}$.	57
3.-PARTE TEORICA.	63
3.1.- <u>DIALDEHIDOS, REACTIVOS METILEN-ACTIVOS Y CONDICIONES DE REACCION EMPLEADAS.</u>	65
3.1.1.-Características de los dialdehidos utilizados.	65
3.1.2.-Compuestos metilen-activos empleados.	67
3.1.3.-Condiciones de reacción empleadas.	68
3.2.- <u>REACCIONES CON CIANOACETAMIDA.</u>	71
3.2.1.-Reacción de α -(R)-metoxidiglicolaldehido (XX) con cianoacetamida.	71
3.2.2.-Reacción de α -(S)-metoxi- α' -(R)-hidroximetildiglicolaldehido (XXVIII) con cianoacetamida.	75

3.2.2.1.-Formación de 4,6-O-bencilderivados.	77
3.3.- <u>REACCION CON MALONONITRILLO.</u>	79
3.3.1.-Reacción de α -(R)-metoxidiglicolaldehido (XX) con malononitrilo.	79
3.4.- <u>REACCIONES CON CIANOACETOESTERES.</u>	99
3.4.1.- <u>Reacciones con cianoacetato de etilo.</u>	99
3.4.1.1.-Reacción con α -(R)-metoxidiglicolaldehido (XX).	99
3.4.1.2.-Reacciones con α -(S)-metoxi- α' -(R)-hidroximetildiglicolaldehido(XXVIII)	101
3.4.1.3.-Reacción con α -(R)-metoxi- α' -(R)-hidroximetildiglicolaldehido(XXXV).	113
3.4.2.- <u>Reacciones con cianoacetato de terc-butilo.</u>	116
3.4.2.1.-Reacción con α -(R)-metoxidiglicolaldehido (XX).	116
3.4.2.1.1.-Acetilación de metil 3-terc-butoxicarbonil-3-C-ciano-3-desoxi- β -D-(CLVI) y - α -L-xilo-pentopiranosido (CLVIII).	122
3.4.2.2.-Reacciones con α -(S)-metoxi- α' -(R)-hidroximetildiglicolaldehido(XXVIII)	126
3.4.3.- <u>Formación de 4,6-O-bencilidenderivados</u>	131
3.4.3.1.-A partir de los productos de reacción de XXVIII con cianoacetato de etilo.	131
3.4.3.2.-A partir de los productos de reacción de XXVIII con cianoacetato de terc-butilo.	132
3.4.3.- <u>Primeras investigaciones en la síntesis de 3-ciano-Δ^2- y -Δ^3-dihidropiranos.</u>	133
3.5.- <u>ASIGNACION DE LA CONFIGURACION EN C-3 EN LOS PIRANOSIDOS OBTENIDOS EN LAS REACCIONES CON COMPUESTOS METILEN- ACTIVOS ASIMETRICOS.</u>	145
3.6.- <u>REACCIONES CON 2,4-PENTANODIONA.</u>	201
3.6.1.- <u>Reacciones de α-(R)-metoxidiglicolaldehido (XX) con 2,4-pentanodiona bajo catálisis de piperidina.</u>	201
3.6.1.1.-Reacción en corto periodo de tiempo.	203

3.6.1.2.-Reacción en largo periodo de tiempo.	203
3.6.1.3.-Acetilación de CLXXXIX, CXC y CXCI.	204
3.6.1.4.-Establecimiento de estructuras y conformación preferida.	206
3.6.1.4.1.-De los derivados hidroxilados CLXXXIX, CXC y CXCI.	206
3.6.1.4.2.-De los derivados diacetilados CXCI, CXCI, CXCV y CXCVI.	207
3.6.1.4.3.-Del compuesto tricíclico CXCI.	212
3.6.1.4.4.-De los compuestos bicíclicos CXCI y CXCVIII.	214
3.6.2.-Reacciones de α -(S)-metoxidiglicolaldehído (XXVIII) con 2,4-pentanodiona en presencia de catalizador.	216
3.6.2.1.-Empleando piperidina como catalizador.	216
3.6.2.2.-Empleando metóxido sódico-metanol como catalizador.	219
3.6.2.3.-Establecimiento de las estructuras de los productos CCV-CCXI.	220
3.6.2.4.-Establecimiento de las estructuras de los productos CCXII y CCXIII.	223
3.6.3.-Reacciones de α -(R)-metoxidiglicolaldehído (XX) y α -(S)-metoxi- α' -(R)-hidroximetildiglicolaldehído (XXVIII) con 2,4-pentanodiona en ausencia de catalizador.	225
3.6.4.-Análisis de los resultados obtenidos en las reacciones de XX y XXVIII con 2,4-pentanodiona.	229
4.-PARTE EXPERIMENTAL.	285
4.1.- <u>MÉTODOS GENERALES.</u>	287
4.2.- <u>MATERIAS PRIMAS.</u>	289
4.2.1.-Metil α - y β -D-xilopiranosidos.	289
4.2.2.- α -(R)-metoxidiglicolaldehído (XX).	289
4.2.2.1.-En estado polimérico.	289
4.2.2.2.-En estado anhidro.	290
4.2.3.-Metil α - y β -glucopiranosidos.	290

4.2.4.- α -(S)-metoxi- α' -(R)-hidroximetildiglicolaldehido.	291
4.2.4.1.-En estado polimérico.	291
4.2.4.2.-En estado anhidro.	291
4.2.5.- α -(R)-metoxi- α' -(R)-hidroximetildiglicolaldehido.	292
4.3.- <u>NUEVAS EXPERIENCIAS, REACCIONES Y MEDIDAS ANALITICAS.</u>	293
4.3.1.-Reacciones con cianoacetamida.	293
4.3.1.1.-Reacción de α -(R)-metoxidiglicolaldehido (XX) con cianoacetamida.	293
4.3.1.1.1.-Tratamiento de CXXIII y CXXIV con cloruro de tionilo.	294
4.3.1.2.-Reacción de α -(S)-metoxi- α' -(R)-hidroximetildiglicolaldehido (XXVIII) con cianoacetamida.	295
4.3.1.2.1.-Tratamiento de CXXVII con anhídrido acético.	296
4.3.2.-Reacción de α -(R)-metoxidiglicolaldehido (XX) con malonodinitrilo.	299
4.3.3.-Reacciones con cianoacetato de etilo.	301
4.3.3.1.-Reacción de α -(R)-metoxidiglicolaldehido (XX) con cianoacetato de etilo.	301
4.3.3.2.-Reacciones de α -(S)-metoxi- α' -(R)-hidroximetildiglicolaldehido (XXVIII) con cianoacetato de etilo.	303
4.3.3.3.-Reacción de α -(R)-metoxi- α' -(R)-hidroximetildiglicolaldehido (XXXV) con cianoacetato de etilo.	306
4.3.4.-Reacciones con cianoacetato de terc-butilo.	309
4.3.4.1.-Reacción de α -(R)-metoxidiglicolaldehido (XX) con cianoacetato de terc-butilo.	309
4.3.4.2.-Reacciones de α -(S)-metoxi- α' -(R)-hidroximetildiglicolaldehido (XXVIII) con cianoacetato de terc-butilo.	314
4.3.5.-Formación de 4,6-O-bencilidenderivados	319
4.3.5.1.-A partir de los productos de reacción de XXVIII con cianoacetamida.	319

4.3.5.2.-A partir de los productos de reacción de XXVIII con cianoacetato de etilo.	321
4.3.5.3.-A partir de los productos de reacción de XXVIII con cianoacetato de terc-butilo.	323
4.3.6.-Síntesis de 3-ciano- Δ^2 - y - Δ^3 -dihidropiranos.	325
4.3.6.1.-A partir de metil 2,4-di-O-acetil-3-terc-butoxicarbonil-3-C-ciano-3-desoxi- β -D-xilo-pentopiranosido (CLVIII).	325
4.3.6.2.-A partir de metil 2,4,6-tri-O-acetil-3-terc-butoxicarbonil-3-C-ciano-3-desoxi- α -D-gluco-hexopiranosido (CLXIII).	327
4.3.7.-Reacciones con 2,4-pentanodiona.	329
4.3.7.1.-Reacciones de α -(R)-metoxidiglicolaldehído (XX) con 2,4-pentanodiona bajo catálisis de piperidina.	329
4.3.7.1.1.-Reacción en corto periodo de tiempo.	329
4.3.7.1.2.-Reacción en largo periodo de tiempo.	333
4.3.7.2.-Reacción de α -(S)-metoxi- α' -(R)-hidroximetildiglicolaldehído (XXVIII) con 2,4-pentanodiona.	338
4.3.7.2.1.-Empleando piperidina como catalizador.	338
4.3.7.2.2.-Empleando metóxido sódico-metanol como catalizador.	344
4.3.7.2.2.1.-Tratamiento de la primera fracción con metóxido sódico-metanol	345
4.3.7.3.-Reacción de α -(R)-metoxidiglicolaldehído anhidro (XX) con 2,4-pentanodiona en ausencia de catalizador.	345
4.3.7.3.1.-Tratamiento con sílica-gel.	346
4.3.7.4.-Reacción de α -(S)-metoxi- α' -(R)-hidroximetildiglicolaldehído anhidro (XXVIII) con 2,4-pentanodiona en ausencia de catalizador.	346

4.3.7.4.1.-Acetilación de la mezcla de reacción.	346
4.3.7.4.2.-Tratamiento con sílica-gel.	347
4.3.7.4.3.-Tratamiento con piperidina.	347
5.-CONCLUSIONES.	349
6.-BIBLIOGRAFIA.	359
7.-APENDICE.	375

INTRODUCCION

1.- INTRODUCCION.

Azúcares ramificados, llamados también azúcares raros antes del año 1960, están recibiendo una gran atención en las últimas dos décadas, tanto en la síntesis y establecimiento de sus estructuras como en su papel bioquímico. Un amplio estudio sobre procedimientos de síntesis de este tipo de compuestos se recoge en la referencia 1.

En nuestro Departamento, y dentro de este campo, se están realizando desde hace algunos años investigaciones sobre la reactividad de 1,5-dialdehidos y compuestos metilen-activos. En estas reacciones cuando se emplean los aldehidos diglicólico y tiodiglicólico se obtienen derivados de tetrahidropiranos y tetrahidrotiopiranos, respectivamente, ramificados en C-4.

La oxidación peryódica de O-glicopiranósidos lleva a derivados quirales del aldehido diglicólico, los cuales permitirán obtener O-glicósidos ramificados en C-3 por reacción con compuestos metilen-activos. Los resultados positivos de los antecedentes que existen en estas reacciones en dialdehidos sencillos, los problemas estereoquímicos que se presentan cuando se emplean dialdehidos quirales, la diversidad de sustratos y estructuras de reactivos así como la de los

productos resultantes en la reacción, han sido los motivos que han inducido a iniciar estas investigaciones, cuyos resultados se recogen en la presente Memoria.

Los dialdehidos empleados han sido α -(R)-metoxidiglicolaldehido (XX), α -(S)- α' -(R)-hidroximetil (XXVIII) y α -(R)- α' -(R)-hidroximetildiglicolaldehido (XXXV) obtenidos por oxidación peryódica de metil β -D-xilopiranosido y metil α - y β -D-glucopiranosido, respectivamente. Como compuestos metilen-activos se han elegido: malononitrilo, cianoacetamida, cianoacetato de etilo y cianoacetato de terc-butilo, que poseen todos como característica común un grupo nitrilo como activante, y 2,4-pentanodiona, compuesto metilen-activo que a diferencia de los anteriores, posee un notable porcentaje de forma enólica y grupos acetilo susceptibles de experimentar condensaciones aldólicas.

ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

2.- ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS.

2.1.- REACCION DE KNOEVENAGEL.

Es bien conocido el interés y extensa aplicación en síntesis orgánica de las reacciones que implican la acción de carbaniones sobre compuestos carbonílicos. Estas reacciones se han ido estudiando progresivamente a lo largo del tiempo, traduciendo en diversos procesos de síntesis tales como: condensación aldólica, reacción de Perkin, reacción de Claisen, reacción de Knoevenagel, modificación de Doebner, etc.

Entre estas reacciones existe un grupo en el que la fuente de carbanión es un compuesto metileno-activo, tales como la citada de Knoevenagel. Revisiones bibliográficas amplias sobre ésta se han llevado a cabo por J.R. JOHNSON², J. LOPEZ HERRERA³, I. IZQUIERDO CUBERO⁴, J. SANCHEZ⁵ y P. GARCIA MENDOZA⁶.

2.1.1.- Reacción de Knoevenagel con aldehído azúcares.

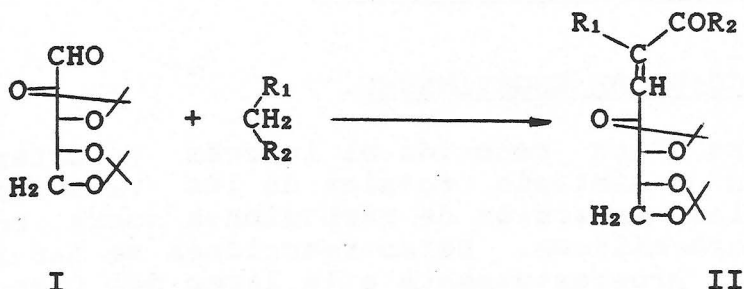
Aunque han sido ya enumeradas las fuentes

bibliográficas, se destacan a continuación los puntos de mayor interés de esta reacción.

2.1.1.1.- Reacción de Knoevenagel con azúcares en forma carbonílica y los hidroxilos protegidos.

ZINNER y col.⁷ describen la formación de productos α,β -insaturados (II) en las reacciones de 2,3-4,5-di-O-isopropiliden-aldehído-D-arabinosa (I) con diversos compuestos metilen-activos.

Esquema 1



<u>R₁</u>	<u>R₂</u>
COCH ₃	OEt
COEt	OEt
CN	OEt
PhCO	CH ₃

Cuando emplean 2,4-pentanodiona aislan dos productos, uno de los cuales consideran que es el α,β -insaturado y otro un producto cristalino cuyo análisis parece indicar que se trata de un producto de condensación (azúcar:2,4-pentanodiona 2:1) para el que la asignación estructural no parece estar muy clara.

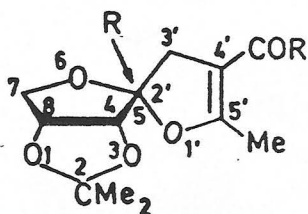
N.K KOCHETVOV y B.A. DMITRIEV⁸ estudian la reacción del ácido malónico con 2,3:4,5-di-O-

Dentro de este grupo de aldehido azúcares con los grupos hidroxilos protegidos el más estudiado ha sido el 2,3-O-isopropiliden-D-gliceraldehido. Los compuestos metilen-activos empleados han sido acetoacetato de etilo y metilo, ácido malónico, malonato de dietilo, cianoacetato de etilo, ácido acetil acético, hemiester malónico, ácido cianoacético y 2,4-pentanodiona. Los productos aislados han sido los que resultan de un proceso de adición-crotonización, es decir, productos α,β -insaturados³⁻⁵ (III R¹ = a). Cuando se emplean acetato de metilo o 2,4-pentanodiona se obtienen productos β,γ -insaturados (IV R² = a) junto a los anteriores compuestos (véase esquema 2).

Recientemente se ha descrito la reacción de 2,3:4,5-di-O-isopropiliden-aldehido-xilosa con acetoacetato de metilo y 2,4-pentanodiona⁹ en las que se obtienen, al igual que en las reacciones anteriores, los correspondientes derivados $\alpha-\beta$ insaturados (III R¹ = b y c) y $\beta-\gamma$ insaturados junto a sus correspondientes enoles (IV R² = b y c, véase esquema 2).

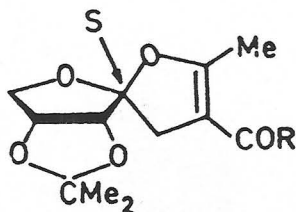
Estos mismos autores han descrito⁹ la formación de compuestos espiránicos V, VI y VII por calentamiento ó tratamiento con ácido en condiciones anhidras de los productos olefínicos anteriormente citados.

Se ha comunicado¹⁰ también que la reacción de 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-aldehido-D-glucosa con 2,4-pentanodiona en etanol como disolvente y bajo la catálisis básica de piperidina, conduce a la formación de la cetona α,β -insaturada de configuración trans VIII. La formación de este compuesto requiere la perdida de un grupo acetilo del resto de acetilacetona que ha condensado con el aldehido.

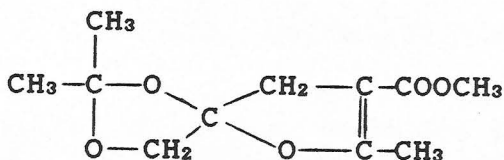


R = Me, OMe

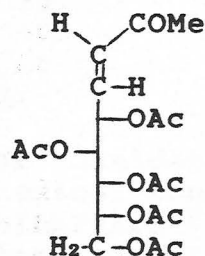
V



VI



VII

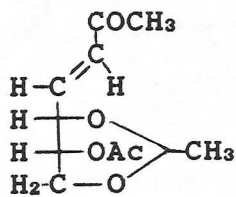


VIII

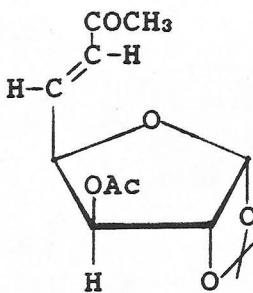
2.1.1.2.- Reacción de Knoevenagel con aldehído azúcares que poseen un grupo hidroxilo libre en posición β respecto al grupo carbonilo.

Teniendo en cuenta la pérdida de un grupo acetilo en la reacción anterior, LOPEZ APARICIO y col.¹⁰ estudiaron la reacción de 2,4-pentanodiona y 2,4-O-etiliden-aldehído-D-eritrosa y 1,2-O-isopropiliden- α -D-xilopentodialdo-1,4-furanosa llegando a las cetonas α,β -insaturadas de configuración trans IX y X, respectivamente, como productos mayoritarios.

En estas reacciones se produce la transposición de un grupo acetilo del resto de la acetilacetona al grupo hidroxilo libre del azúcar de partida.



IX



X

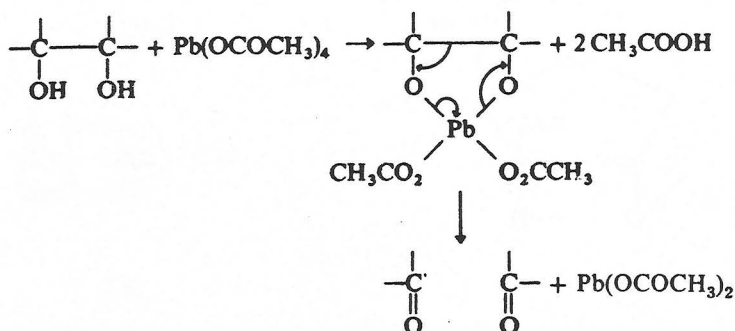
2.2.- PREPARACION DE 1,5-DIALDEHIDOS.

Aunque en la síntesis de dialdehidos pueden utilizarse diversos procedimientos, son sin duda los métodos desarrollados por MALAPRADE^{11a,b}, FLEURI^{11c} y CRIEGEE^{12a,b} los que han encontrado mayor aplicación especialmente en el campo de los carbohidratos.

En el procedimiento de Malaprade se utiliza como oxidante ácido peryódico, mientras que en el de Criegee la excisión de glicoles la produce en forma análoga el tetraacetato de plomo.

Existe un gran número de referencias sobre la síntesis de dialdehidos, la mayoría de las cuales pueden encontrarse con facilidad en algunas monografías¹³ y Tesis Doctorales¹⁴⁻¹⁸.

La escisión de dioles vecinales con tetraacetato de plomo o ácido peryódico es altamente dependiente de la estereoquímica del glicol atacado. Esto está de acuerdo con el hecho, comunmente aceptado, de que la reacción transcurre a través de un intermedio cíclico coplanar entre el glicol y el oxidante. Esto se puede representar de forma general como se indica en el esquema 3.

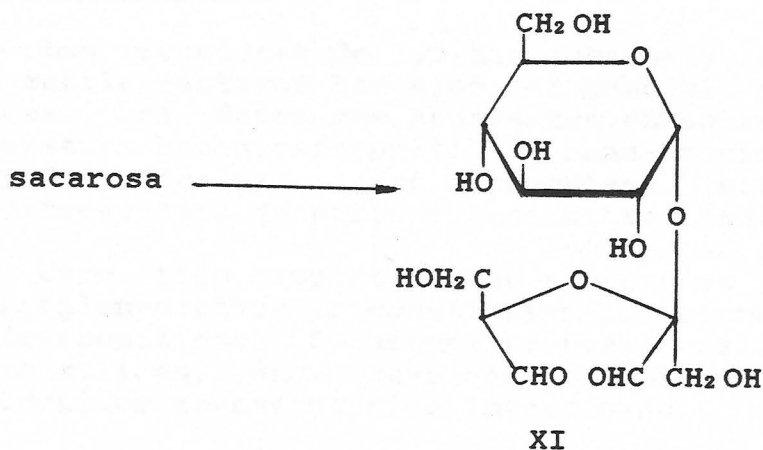
Esquema 3

En el caso de los glicoles acíclicos, dada la posibilidad de libre giro, no existen impedimentos para la formación de los intermedios coplanares y las reacciones transcurren fácilmente. Sin embargo, este tipo de intermedios es improbable que se formen en estructuras rígidas si el ángulo de valencia proyectado entre los grupos hidroxilos del glicol están comprendidos entre 120° y 180° . Tal disposición se encuentra en trans-glicoles situados en sistemas cíclicos con anillos fusionados o en sistemas bicíclicos. De hecho, se observa que compuestos de este tipo no reaccionan o lo hacen lentamente cuando se tratan con estos reactivos, lo cual está de acuerdo con el citado intermedio cíclico. Como ejemplos más representativos de este grupo de glicoles estéricamente impedidos podemos citar: 1,6-anhidro- β -D-glucofuranosa y α -D-galactofuranosa, colestano-3 β ,6 β ,7 α -triol, metil 4,6-O-benciliden- α -D-altrohexopiranosido y 2,6-anhidro- β -D-fructofuranosa.

H.R. GOLDSCHMID y A.S. PERLIN¹⁹ en estos casos llevan a cabo las oxidaciones con tetraacetato de plomo empleando como disolvente piridina. En estas condiciones la reacción transcurre a mayor velocidad y con mejores rendimientos. Así, la oxidación del metil 4,6-O-benciliden- α -D-gluco-

y -altrohexopiranosidos necesitan tiempos de reacción de quince y veinticinco minutos, respectivamente, obteniéndose los correspondientes dialdehidos con elevados rendimientos.

Por otra parte, se han descrito oxidaciones selectivas que conducen a la síntesis de dialdehidos derivados de disacáridos. Tal es el caso de la oxidación de la sacarosa²⁰ con tetraacetato de plomo (1 mol) en la que se obtiene el dialdehido XI ya que la rotura del glicol en el anillo de furanosa se produce a mayor velocidad que en el anillo de piranosa.



2.3.- REACCIONES DE 1,5-DIALDEHIDOS CON COMPUESTOS METILEN-ACTIVOS.

Las reacciones de 1,5-dialdehidos y compuestos metilen-activos han sido, en general, poco estudiadas. Los datos más abundantes encontrados en literatura hacen referencia a condensaciones con nitroderivados tales como nitrometano, nitroetano, nitroacetato de etilo y fenilnitrometano.

Otro tipo importante de sustancias con grupos metilen-activos lo constituyen los compuestos β -dicarbonílicos, β -carbonilcarboxílicos, β -cianocarboxílicos, etc. cuyo comportamiento con 1,5-dialdehidos apenas ha sido investigado.

2.3.1.- Reacciones con nitroalcanos.

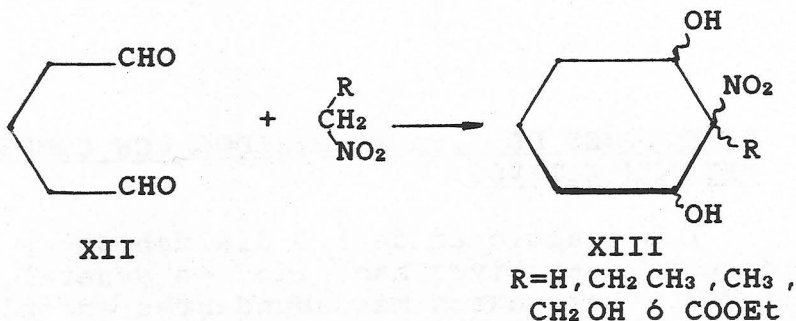
En general, la reacción de compuestos dicarbonílicos con nitroalcanos se llevan a cabo en condiciones básicas empleando metóxido sódico-metanol o disoluciones hidroalcohólicas de hidróxido sódico o hidróxido potásico.

2.3.1.1.- Formación de derivados de ciclohexano.

La reacción del glutaraldehido (XII) con

nitrometano^{21a, b}, nitroetano^{22a, b}, 1-nitropropano^{22b}, nitroetanol²³ y nitroacetato de etilo^{22b} conduce a la formación de 2-nitro-1,3-dihidroxiciclohexanos de fórmula general XIII (véase esquema 4).

Esquema 4



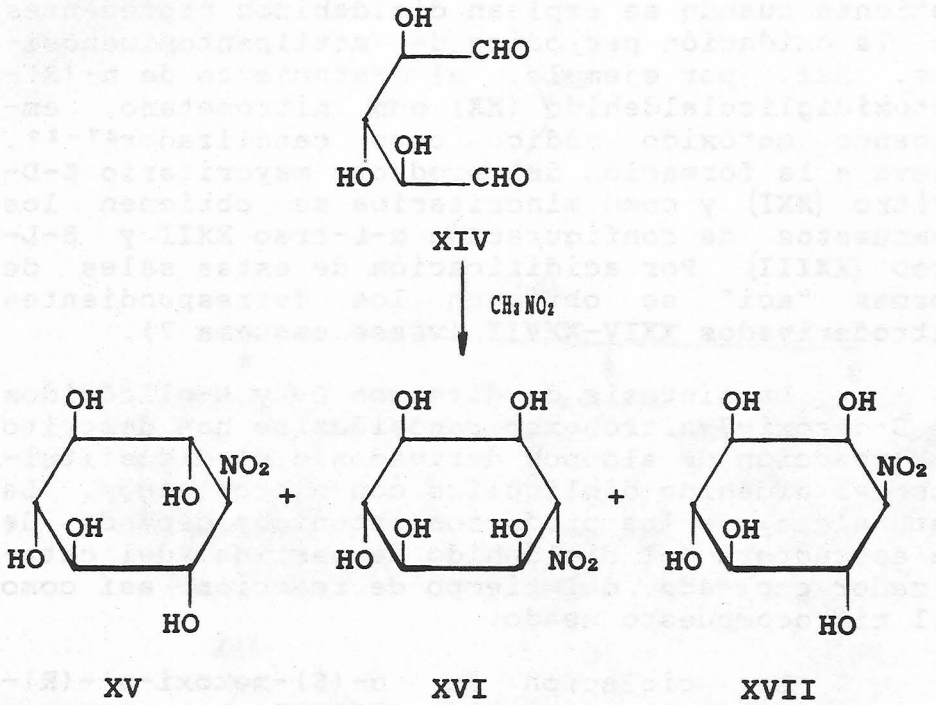
Cuando se emplea^{24, 25} el dialdehído XIV y nitrometano como compuesto metileno-activo se obtienen los 1-desoxinitro ciclitolos XV-XVII (véase esquema 5). Sin embargo, al usar nitroetano únicamente se obtiene el par d,l correspondiente a XV en el que en lugar del H-1 hay un radical CH₃.

Estructuras más complejas de fórmula general XIX se han aislado²⁶ en la reacción del dialdehído XVIII y similares con nitrometano (véase esquema 6).

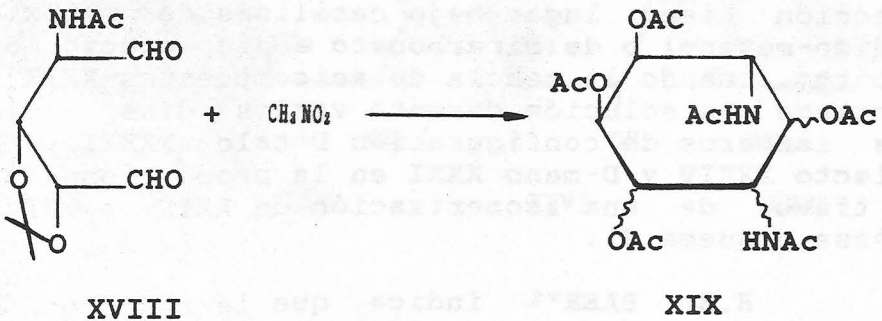
2.3.1.2.- Formación de piranosas

Dependiendo de la naturaleza del dialdehído empleado, se han descrito la formación de 3-desoxi-3-nitro-azúcares y 4-desoxi-4-nitro-azúcares.

Esquema 5



Esquema 6



2.3.1.2.1.- Derivados de 3-desoxi-3-nitroazúcares.

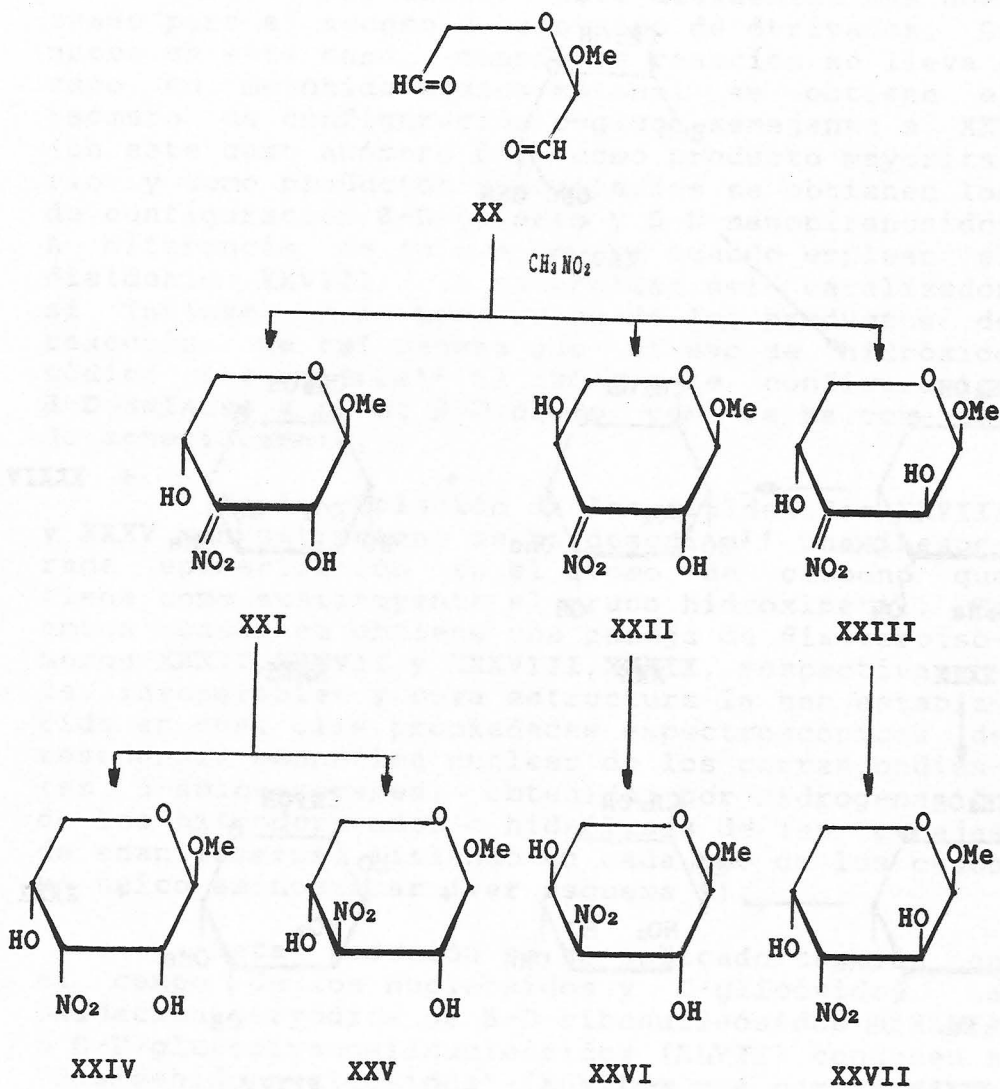
Metil 3-desoxi-3-nitropentopiranosidos se obtienen cuando se emplean dialdehidos procedentes de la oxidación peryódica de metilpentopiranosidos. Así, por ejemplo, el tratamiento de α -(R)-metoxidiglicolaldehido (XX) con nitrometano, empleando metóxido sódico como catalizador²⁷⁻²⁹, lleva a la formación del producto mayoritario β -D-eritro (XXI) y como minoritarios se obtienen los compuestos de configuración α -L-treo XXII y β -L-treo (XXIII). Por acidificación de estas sales de formas "aci" se obtienen los correspondientes nitroderivados XXIV-XXVII (véase esquema 7).

La síntesis de diversos O- y N-glicósidos de 3-desoxi-3-nitrohexopiranosidos se han descrito por reacción de algunos derivados α, α' -disustituídos del aldehido diglicólico con nitroalcanos. La naturaleza de los productos obtenidos depende de la estructura del dialdehido de partida, del catalizador empleado, del tiempo de reacción, así como del nitrocompuesto usado.

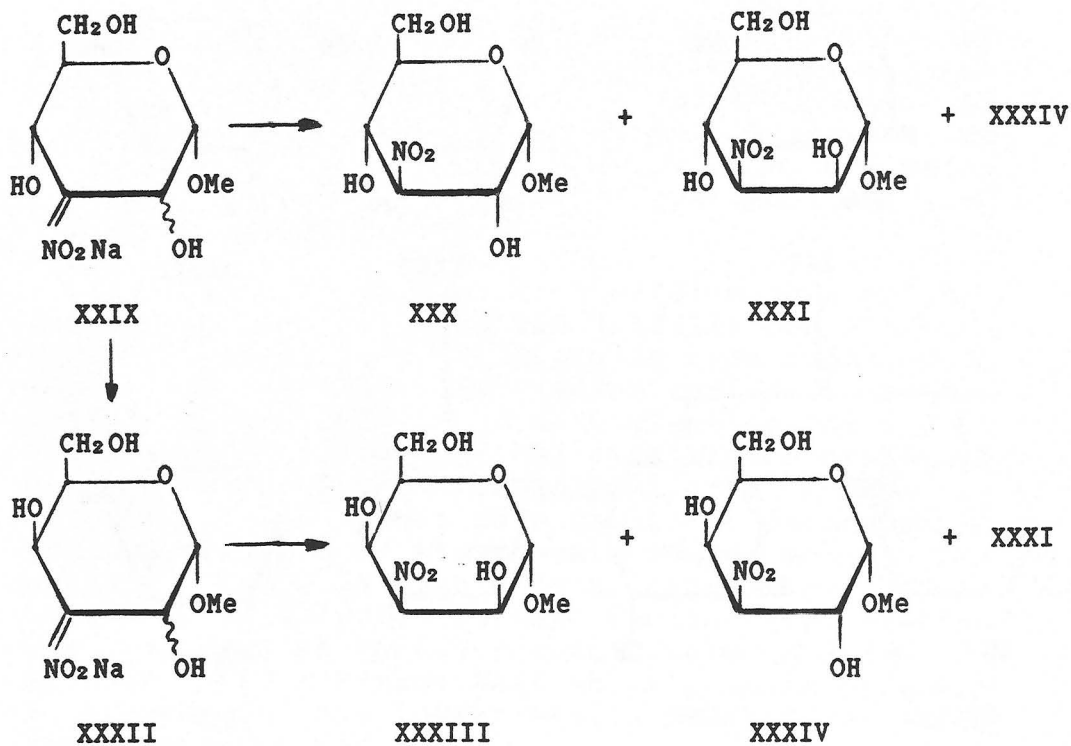
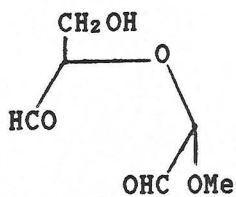
La ciclación de α -(S)-metoxi- α' -(R)-hidroximetildiglicolaldehido (XXVIII) con nitrometano^{30, 31} lleva a la formación de tres isómeros D-gluco XXX, D-mano XXXI (mayoritarios) y D-talo XXXIII (minoritario). La naturaleza de los isómeros obtenidos no depende del catalizador usado ya que se obtienen resultados similares cuando la reacción tiene lugar bajo catálisis de metóxido sódico-metanol o de bicarbonato sódico acuoso. Sin embargo, cuando la mezcla de acicompuestos XXIX se mantiene en solución durante varios días aíslan los isómeros de configuración D-talo XXXIII, D-galacto XXXIV y D-mano XXXI en la proporción 4:3:1 a través de una isomerización de XXIX a XXXII (véase esquema 8).

H.H. BAER³² indica que la reacción de

Esquema 7



Esquema 8

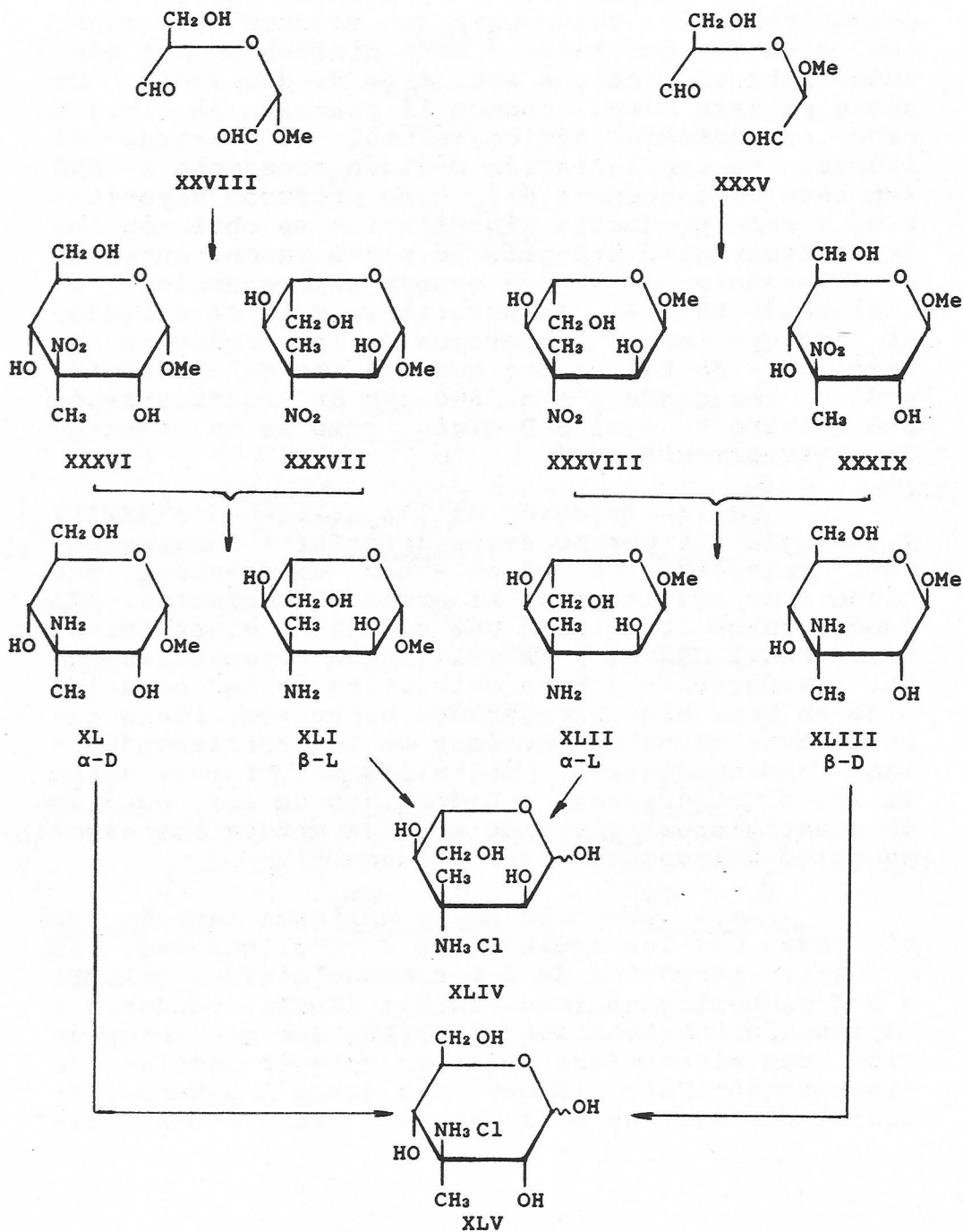


este mismo nitrocompuesto con el dialdehído XXXV, obtenido por oxidación peryódica de metil β -D-glucopiranosido, transcurre con mejores rendimientos siendo, por tanto, este dialdehído más adecuado para el acceso a este tipo de derivados. De nuevo en este caso, cuando la reacción se lleva a cabo en metóxido sódico-metanol se obtiene el isómero de configuración D-glucó semejante a XXX (en este caso anómero β), como producto mayoritario, y como productos minoritarios se obtienen los de configuración β -D-galacto y β -D-manopiranosidos. A diferencia de lo que ocurre cuando emplean el dialdehído XXVIII, la naturaleza del catalizador sí influye en la proporción de los productos de reacción, de tal manera que el uso de hidróxido sódico les conduce³³ al isómero de configuración β -D-galacto y no al β -D-glucó, como se ha comentado anteriormente.

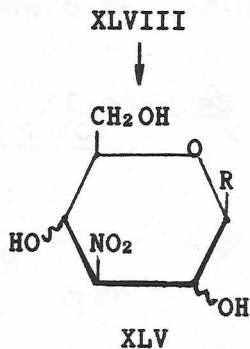
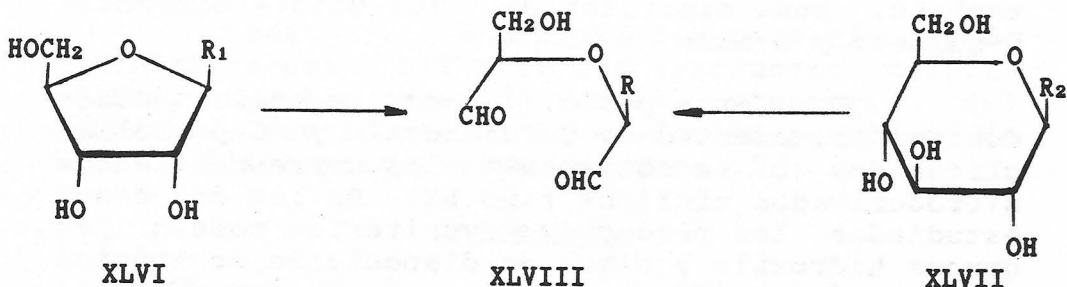
En la ciclación de los dialdehídos XXVIII y XXXV con nitroetano se ha descrito³⁴ una inesperada epimerización en el átomo de carbono que tiene como sustituyente el grupo hidroximetil. En ambos casos se obtiene una pareja de diastereoisómeros XXXVI, XXXVII y XXXVIII, XXXIX, respectivamente, inseparables y cuya estructura la han establecido en base a las propiedades espectroscópicas de resonancia magnética nuclear de los correspondientes 3-aminoazúcares, obtenidos por hidrogenación de los nitroderivados e hidrólisis de las parejas de enantiómeros, aislando en cada uno de los casos un único aminoazúcar (ver esquema 9).

Esta reacción se ha aplicado también en el campo de los nucleósidos y C-glicósidos. La oxidación peryódica de β -D-ribonucleósidos (XLVI) o β -D-glucopiranosilnucleósidos (XLVII) conducen a "dialdehído nucleosidos" (XLVIII) que por integración con nitrometano permiten obtener mezclas de diastereoisómeros (3-desoxi-3-nitro- β -D-hexopiranosil)-pirimidinas o (3-desoxi-3-nitro- β -D-hexopi-

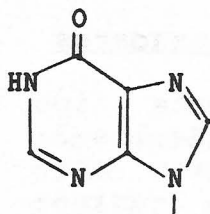
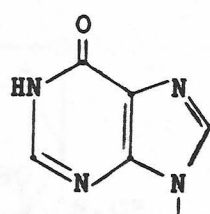
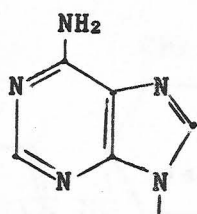
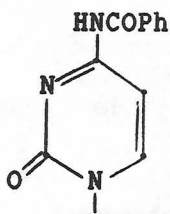
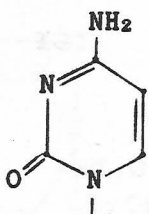
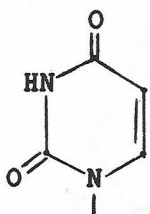
Esquema 9



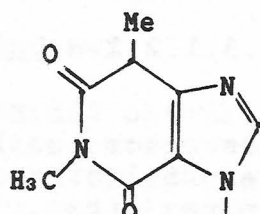
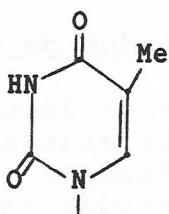
Esquema 10



R₁ es



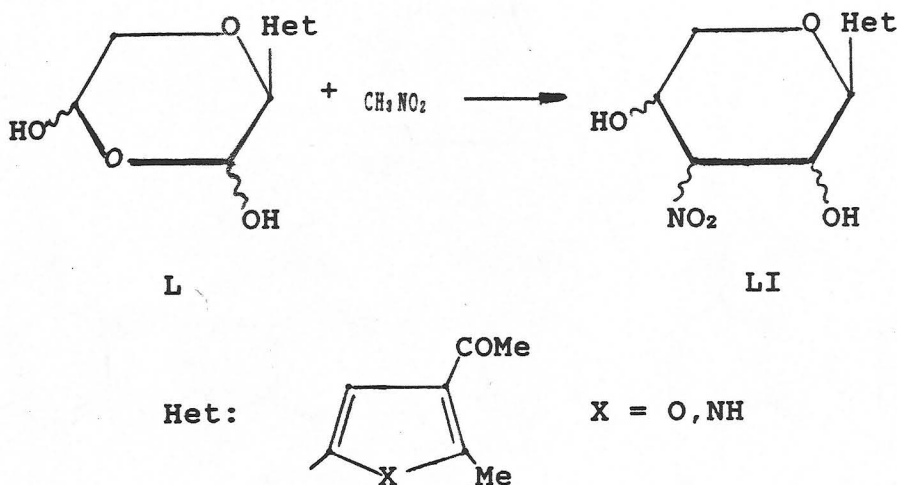
R₂ es



ranosil)-purinas³⁵⁻⁴³ (XLIX véase esquema 10). En todos los caso los productos de configuración D-glucoson son los productos mayoritarios encontrandose también, como minoritarios, los diastereoisómeros D-galactos y D-mano.

Por otra parte, cuando se emplean dialdehidos procedentes de C-furanosil- y C-pirrolilglicósidos (L) se obtienen⁴⁴ los correspondientes nitroderivados cíclicos tipo LI. En los dos casos estudiados los productos mayoritarios poseen los grupos hidroxilo y nitro en disposición ecuatorial (véase esquema 11).

Esquema 11



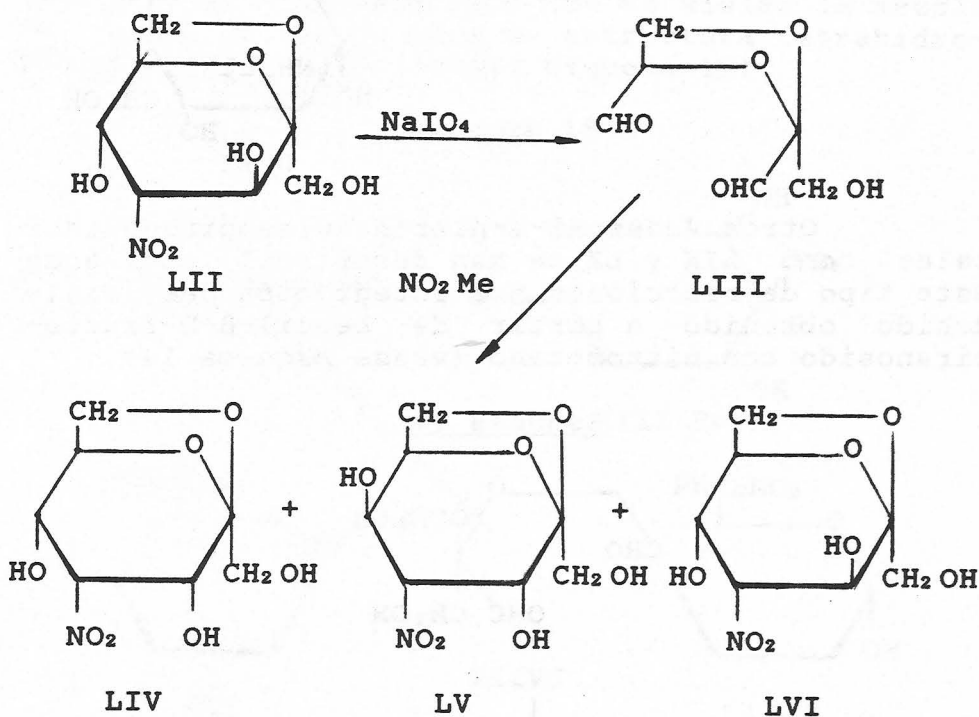
2.3.1.2.2.- Derivados de 4-desoxi-4-nitroazúcares

El número de compuestos de este tipo descritos en literatura es menor que el de los 3-desoxi-3-nitroazúcares. Las razones podrían ser, entre otras, debidas a que diversos 3-aminoazúcares se encuentran en la naturaleza en productos de interés y, por otra parte, a que los

dialdehidos necesarios para acceder a este tipo de compuestos son, en general, más difíciles de sintetizar.

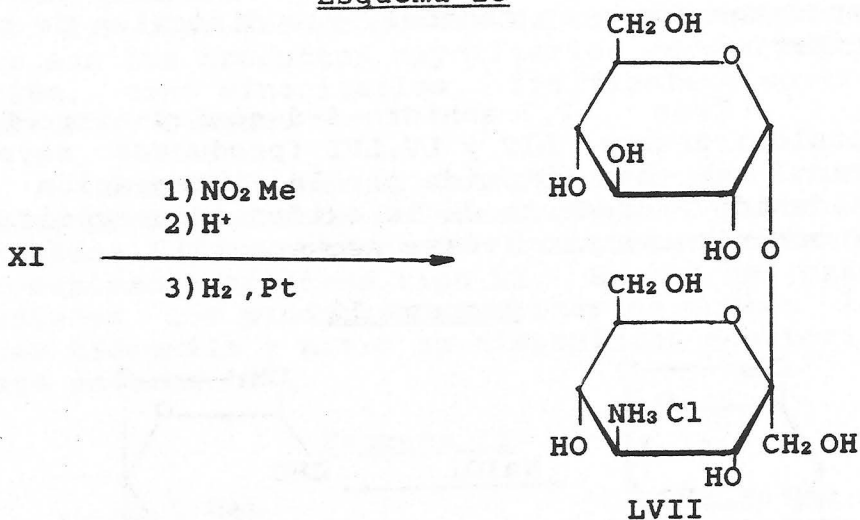
Tres 2,7-anhidro-4-desoxi-4-nitro- β -D-heptulopiranasas LIV y LV, LVI (productos mayoritarios) se han obtenido por la integración del dialdehido procedente de la oxidación peryódica de LII con nitrometano (véase esquema 12).

Esquema 12



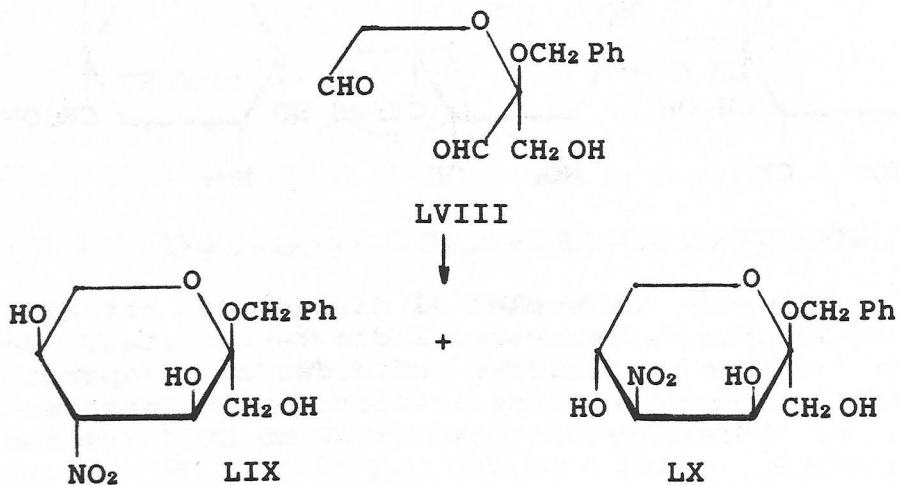
Cuando se emplea el dialdehido obtenido por oxidación de sacarosa XI con tetraacetato de plomo, en las condiciones indicadas en el apartado 2.2., se obtiene⁴⁶ por integración con nitrometano el 4-desoxi-4-nitro-disacárido LVII (véase esquema 13).

Esquema 13



Otros 4-desoxi-4-nitrohexulosopiranosidos tales como LIX y LX se han descrito⁴⁷ empleando este tipo de reacciones por integración del dialdehído obtenido a partir de bencil- β -D-fructopiranosido con nitrometano (véase esquema 14).

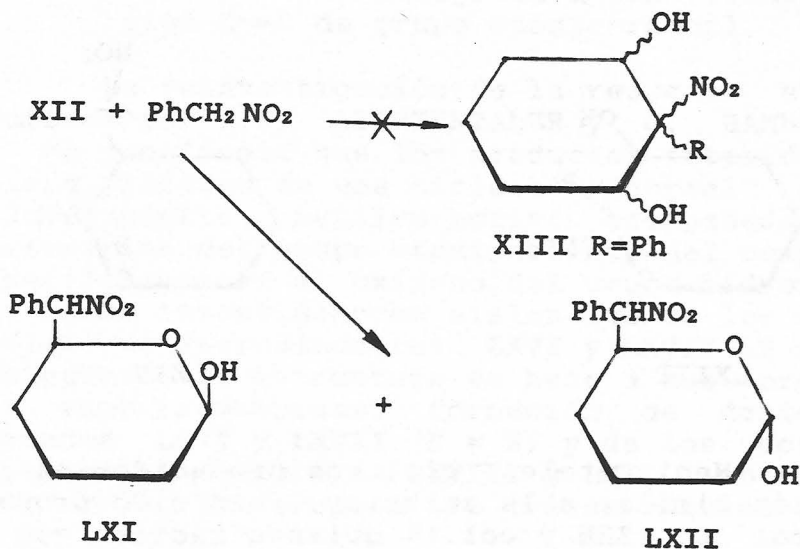
Esquema 14



2.3.1.3.- Adición y formación de hemiacetales cíclicos.

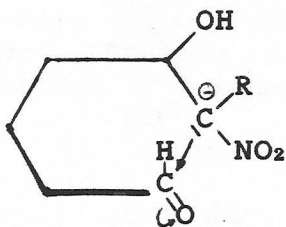
F.W. LICHTENTHALER y col.^{21, 22a} han descrito, como ya se ha comentado anteriormente, derivados de ciclohexano en la integración del glutaraldehído XII con diversos nitroderivados tales como nitrometano, nitroetano, nitropropano, nitroetanol y nitroacetato de etilo. Sin embargo, cuando emplean fenilnitrometano⁴⁸ con este mismo dialdehído a pH 11-11.5 no obtienen el producto de integración XIII R=Ph sino que se aíslan la mezcla de isómeros cis y trans de estructura tetrahidropiránica LXI y LXII (véase esquema 15).

Esquema 15

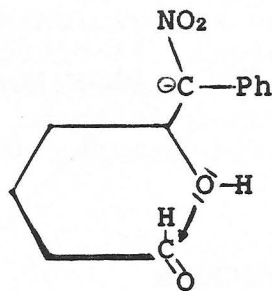


La razón dada por estos autores para el diferente comportamiento entre este compuesto metileno-activo, que reacciona de forma "anormal" dando productos heterocíclicos por monoaddición de uno de los grupos formilo del glutaraldehído y posterior hemiacetalación interna, con respecto a

los anteriores, en los que se producen exclusivamente adiciones "normales" dialdehído-nitroderivado con formación de productos carbocíclicos, ha sido atribuida por los autores a la diferente nucleofilia del carbanión intermedio. Cuando R es hidrógeno, un radical alquilo, hidroximetilo o carboxietilo la nucleofilia del carbanión intermedio LXIII es lo suficientemente alta para atacar exclusivamente al segundo grupo formilo. Sin embargo, cuando R es un radical fenilo estos autores indican que la nucleofilia del carbanión LXIV es menor debido a la deslocalización del par de electrones por lo que en este caso se produce el ataque nucleófilo del par de electrones del oxígeno al segundo grupo carbonilo formando los correspondientes hemiacetales internos LXI y LXII.



LXIII

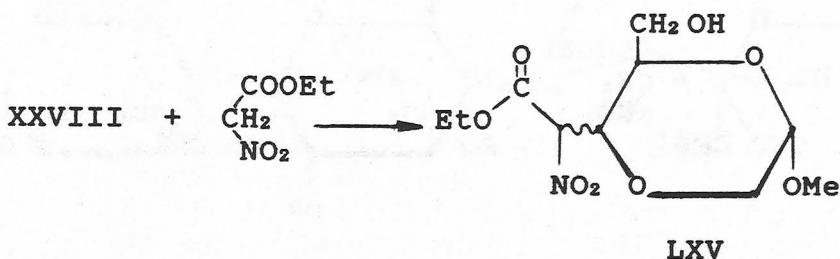


LXIV

Hemiacetales cíclicos producidos en una reacción similar a la anterior, han sido propuestos por S. ZEN y col.⁴⁹ quienes indican que la reacción del dialdehído XVIII con nitroacetato de etilo en etanol acuoso a pH 8.6 lleva a la formación de etil (6-hidroxi-3-hidroximetil-5-metoxi-1,4-dioxan-2-il)-nitroacetato (LXV véase esquema 16). LICHTENTHALER y col.⁵⁰ rebaten estos resultados e indican que en esta reacción se forman compuestos de estructura piranósica como resultado

de una adición "normal" según se indica más abajo (apartado 2.3.1.4.).

Esquema 16

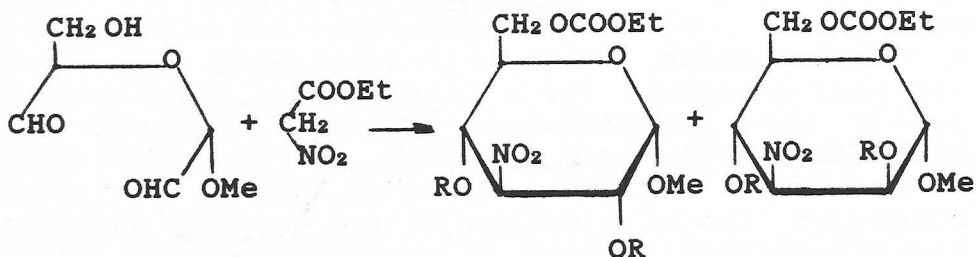


2.3.1.4.- Reacción de integración con transposición C→O de grupo etoxicarbonil.

La reinvestigación de la reacción arriba comentada por F.W. LICHTENTALER y G. BAMBACH⁵⁰ pone de manifiesto que los productos obtenidos en la misma proceden de una ciclación "normal" dialdehído:compuesto metilen-activo acompañada de transposición del grupo etoxicarbonil del compuesto metilen-activo al oxígeno del grupo hidroximetil. Estos investigadores aislan dos de los ocho posibles diastereoisómeros LXVI y LXVII (R = H) estableciendo su estructura en base a sus propiedades espectroscópicas, formación de derivados acetilados LXVI y LXVII (R = H) y de los correspondientes aminoazúcares LXVIII y LXIX, obtenidos por reducción del grupo nitro (véase esquema 17).

Estos autores proponen dos posibles mecanismos que podrían explicar satisfactoriamente los hechos experimentales. En el primero se formaría un intermedio tipo LXX por ataque del carbanión nitroacetato al grupo carbonilo. El ataque nucleofílico del alcóxido originado al grupo etoxicarbonil con rotura del enlace C-C

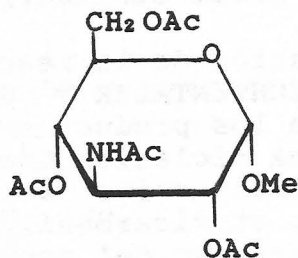
Esquema 17



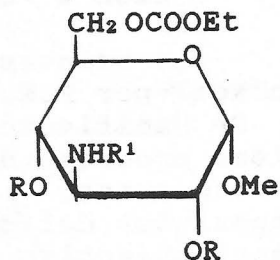
XXVIII

LXVI
R=H, Ac

LXVII
R=H, Ac

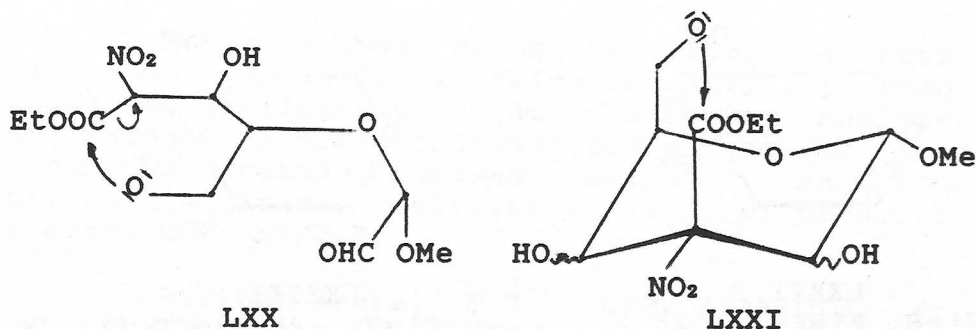


LXIX



LXVIII
R=H, R¹=Ac
R=R¹=Ac

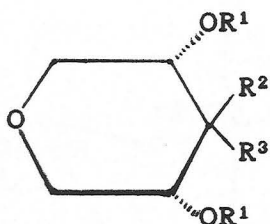
produciría un carbanión que atacaría al segundo grupo formilo. El otro mecanismo alternativo propuesto supone una adición "normal" dialdehido-nitroacetato de etilo seguido de la transposición C→O del grupo etoxicarbonil a través del intermedio LXXI.



2.3.2.- Reacción con compuestos metilen-activos distintos a los nitroalcanos.

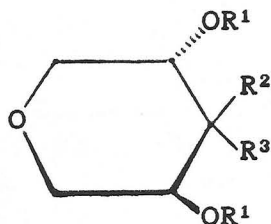
Como anteriormente se ha indicado, existen otras sustancias en las que la activación del grupo metileno no es producida por un grupo nitro sino por diferentes grupos electronatrayentes tales como acetilo, alcoxycarbonilo, carbamilo, ciano, etc. El comportamiento de 1,5-dialdehidos con este tipo de compuestos metilen-activos ha sido, en general, poco investigado.

F.J. LOPEZ APARICIO, A. ESPINOSA UBEDA y M.A. GALLO MEZO^{51, 52} estudiaron la reacción del dialdehido diglicólico con malonato de monoetilo, ácido cianoacético, malonato de dietilo, 2,4-pentanodiona y acetyl acetanilida. La naturaleza de los productos obtenidos parece depender del tipo de compuesto metilen-activo empleado y, por otro lado, cuando utilizan⁵² malonato de dietilo y 2,4-pentanodiona obtienen compuestos de estructura tetrahidropiránica resultante de una adición "normal". En el primer caso obtienen la mezcla de isómeros cis-trans LXXII mientras que cuando emplean 2,4-pentanodiona unicamente aislan una sustancia LXXIII a la que asignan configuración trans.



LXXII

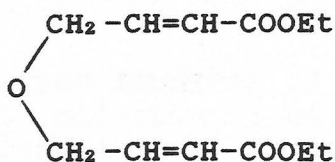
$R^1 = H, R^2 = R^3 = COOEt$



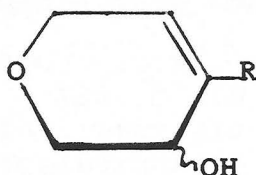
LXXIII

$R^1 = H, R^2 = R^3 = COOEt$
 $R^1 = Bz, R^2 = R^3 = COOEt$
 $R^1 = H, R^2 = R^3 = COMe$
 $R^1 = Bz, R^2 = R^3 = COMe$

Con malonato de monoetilo llegaron a los compuestos de naturaleza acíclica LXXIV y cíclica LXXV ($R = COOEt$). Al usar ácido cianoacético únicamente obtienen la olefina cíclica LXXV ($R = CN$). La reacción con acetilacetanilida les lleva, sin embargo, a un único producto al que asignan la estructura dioxánica LXXVI.

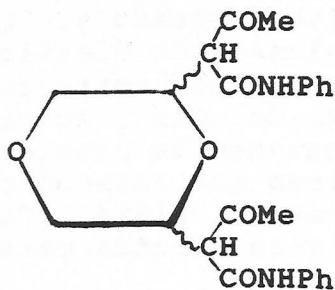


LXXIV

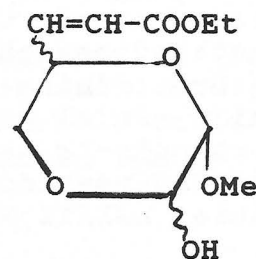


LXXV

$R = COOEt, CN$



LXXVI

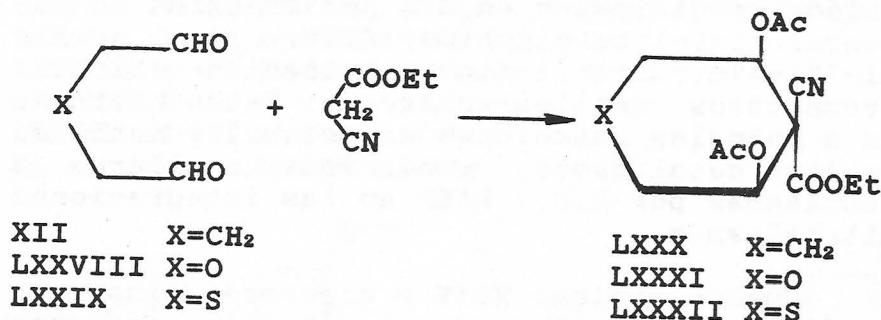


LXXVII

Estos mismos autores⁵¹ llevan a cabo reacciones empleando el dialdehído XXVIII y como compuestos metilen-activos ácido malónico, hemiester malónico y ácido cianoacético e indican que unicamente cuando emplean hemiester malónico obtienen resultados positivos aislando el producto de estructura LXXVII.

Recientemente, F.J. LOPEZ APARICIO, F. ZORRILA BENITEZ y F. SANTOYO GONZALEZ⁵³ estudian el comportamiento de glutaraldehído (XII), aldehído diglicólico (LXXVIII) y aldehído tiodiglicólico (LXXIX) con cianoacetato de etilo. Estos autores, a diferencia de los anteriormente comentados^{51,52} que empleaban en la mayoría de los casos piridina como disolvente y piperidina como catalizador, llevan a cabo la reacción en metanol como disolvente y piperidina como catalizador. En los tres casos estudiados obtienen un único producto de integración "normal", aislados como derivados diacetilados, que corresponden a LXXX, LXXXI y LXXXII, respectivamente (véase esquema 18).

Esquema 18



En nuestro Departamento se ha estudiado⁵⁴ la reacción en dialdehídos obtenidos por oxidación peryódica de C-furanosil-glicósidos al objeto de

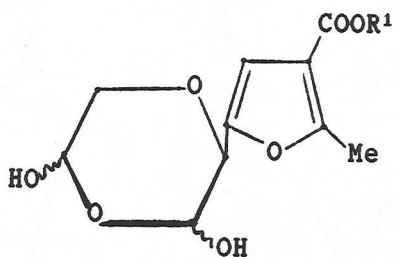
sintetizar C-piranosil-glicósidos ramificados en C-3. Los hemialdales empleados en esta experiencia han sido (2S)-2-(3-etoxicarbonil-2-metil-5-furil)-3,5-dihidroxi-1,4-dioxano (LXXXIII) y (2S)-2-(3-metoxicarbonil-2-metil-5-furil)-3,5-dihidroxi-1,4-dioxano (LXXXIV) y como compuesto metilen-activo cianoacetato de etilo, malononitrilo y cianoacetamida. En todos los casos utilizan disolventes hidroxilados tales como etanol, metanol y dioxano-agua y como catalizador piperidina.

En los tres casos estudiados describen la formación de los compuestos de configuración β -D-xilo LXXXV-XC y como minoritario el piranosido de configuración α -L-arabino XCI. Cuando emplean como compuesto metilen-activo cianoacetamida, junto al producto mayoritario LXXXIX aíslan el 2H-3,4-dihidropirano XCII. Productos de adición-integración 1:2 dialdehido:compuesto metilen-activo parecen formarse cuando emplean el hemialdal LXXXIII y cianoacetato de etilo en exceso (véase esquema 19).

Por otro lado, Y.V. NEMAL'TSEV y col.^{55,56} han descrito la síntesis de algunos O-glicósidos ramificados en C-3 por reacción de α -(S)-benciloxidiglicolaldehído (XCIV) y α -(S)-metoxi-(R)-hidroximetil-diglicolaldehído (XXVIII) con compuestos metilen-activos. Estos autores llevan a cabo las reacciones en metanol y metóxido sódico como catalizador, condiciones similares a las empleadas por H.H. BAER en las integraciones con nitroalcanos.

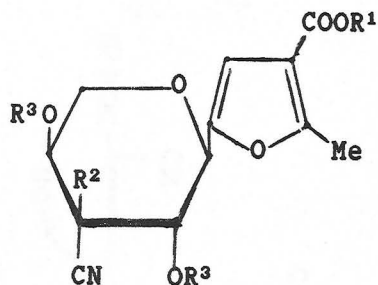
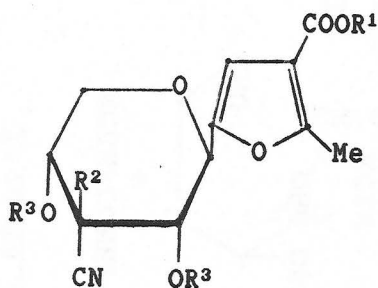
Cuando emplean XCIV y cianoacetamida, en las condiciones anteriormente indicadas, obtienen los productos de integración "normal" XCV y XCVI, los O-metil derivados XCVII-CI el producto insaturado CII y el producto acíclico de doble adición CIII (véase esquema 20).

Esquema 19



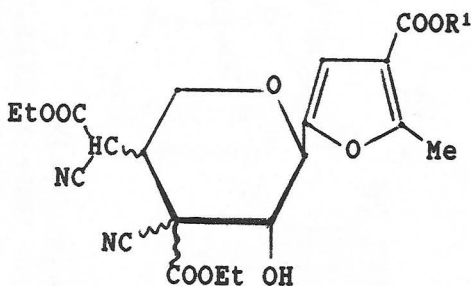
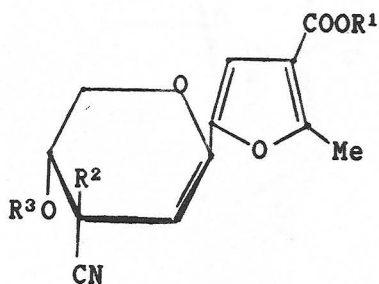
LXXXIII R=Et LXXIV R=Me

NCCH₂R²



- LXXXV R¹=Me, R²=COOMe, R³=Ac
 LXXXVI R¹=Et, R²=COOEt, R³=H
 LXXXVII R¹=Et, R²=COOEt, R³=Ac
 LXXXVIII R¹=Et, R²=CN, R³=Ac
 LXXXIX R¹=Et, R²=CONH₂, R³=H
 XC R¹=Et, R²=CONH₂, R³=Ac

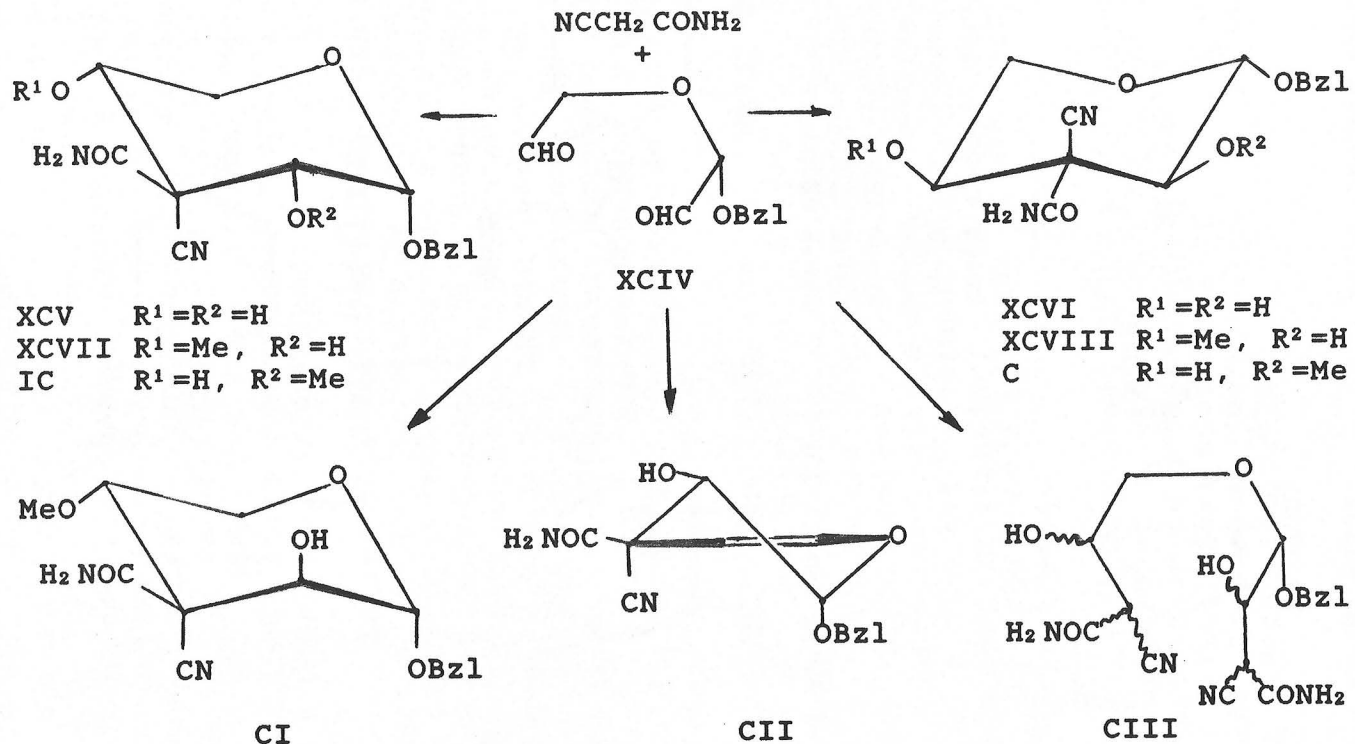
XCI R¹=Et, R²=CN, R³=Ac



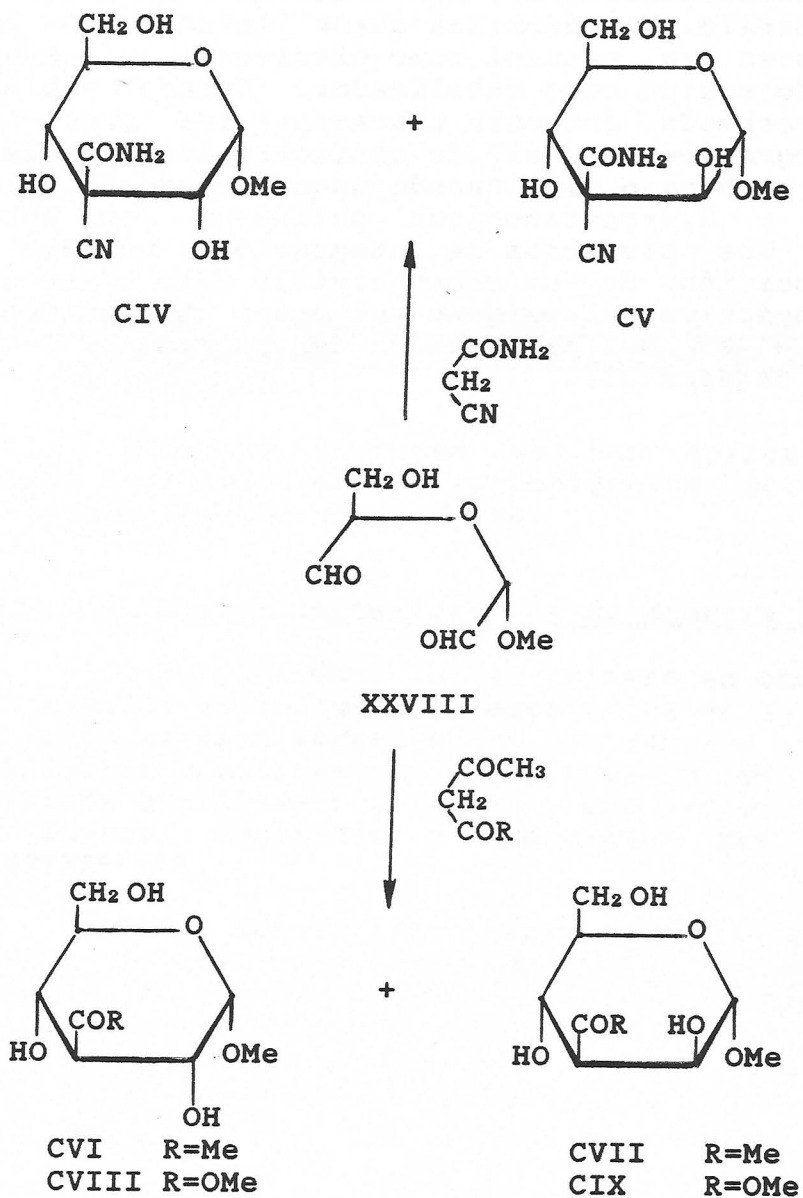
XCII R¹=Et, R²=CONH₂, R³=H

XCIII R¹=Et

Esquema 20



Esquema 21



Estos mismos autores⁵⁶ llevan a cabo la reacción del dialdehído obtenido por oxidación peryódica del metil α -D-glucopiranosido (XXVIII) con cianoacetamida, 2,4-pentanodiona y acetoacetato de metilo. En todos los casos llevan a cabo las reacciones en metanol como disolvente y usando metóxido sódico como catalizador. Cuando emplean cianoacetamida obtienen únicamente los productos de integración "normal" de configuración α -D-gluco CIV y α -D-mano CV. Cuando usan acetoacetato de metilo o 2,4-pentanodiona obtienen, en ambos casos, los productos de integración "normal" y transposición de un grupo acetilo del compuesto metilen-activo al oxígeno del grupo hidroximetil presente en del dialdehído de partida CVI-CIX (véase esquema 21).

2.4.- ALGUNOS ASPECTOS REFERENTES A ANALISIS CONFORMACIONAL Y CONFIGURACIONAL EN ANILLOS DE PIRANOSA.

Diversas técnicas se han aplicado al estudio conformacional en carbohidratos saturados que poseen anillos de piranosa.

2.4.1.-Cálculos polarimétricos y de energía libre.

D.H. WHIFFEN⁵⁷ fue el primero en observar que cambios en la rotación específica en la línea del sodio estaban relacionados con cambios en los equilibrios conformacionales, y enunció las reglas empíricas que llevan su nombre y que posteriormente fueron ampliadas y elaboradas por J.H. BREWSTER⁵⁸⁻⁶⁰.

Este método está basado en la hipótesis de que un centro de actividad óptica puede ser descrito en función de las polarizabilidades de los sustituyentes y que la rotación molecular de un compuesto está constituida por las contribuciones de los elementos de asimetría presentes en la molécula siendo las mayores contribuciones las procedentes de las unidades asimétricas del conformero. Esto es, el cambio en la configuración de

un carbono asimétrico no es la causa principal del cambio en la rotación observada para la mayoría de los compuestos, sino que es el cambio en la orientación del sustituyente polarizado con respecto a los otros grupos vecinos polarizables el determinante de dicho cambio. O dicho en otras palabras, un cambio en la conformación puede determinar un cambio en la rotación molecular.

Contrariamente a lo que sucede en compuestos con cadenas carbonadas acíclicas flexibles, los compuestos cíclicos muestran rotaciones relativamente grandes. Esto es atribuido a la rigidez o pureza conformacional de los compuestos cíclicos, lo cual permite que se manifieste el poder rotatorio total de sus conformaciones asimétricas.

Los cálculos teóricos de la regla de Brewster se reducen a cuatro parámetros rotacionales basados en relaciones gauche (entre átomos de carbono, átomos de oxígeno, átomos de carbono-oxígeno y átomos de oxígeno-oxígeno), a parámetros de interacción 1,3-diaxial O//H, a la contribución a la rotación del grupo hidroximetil en piranosas y al efecto del aglicón en el caso de metilglucósidos.

Más recientemente, R.U. LEMIEUX y J.C. MARTIN⁶¹ desarrollaron un método para el cálculo de rotaciones moleculares que se ajusta más a los valores experimentales que los desarrollados por Whiffen y Brewster.

La determinación de la conformación mediante el cálculo de la energía libre ha sido otra de las herramientas utilizadas. Las primeras aproximaciones fueron hechas por R.E. REEVES⁶² siendo posteriormente ampliamente refinadas por S.J. ANGYAL⁶³⁻⁶⁶ y pueden ser utilizadas en muchos casos para determinar la conformación preferida de

moléculas en solución acuosa. El método es más deductivo que experimental pero la concordancia entre las predicciones y las observaciones son bastante buenas para muchas hexosas y pentosas. En este método las influencias desestabilizantes en cada una de las conformaciones silla del anillo de piranosa son cuantificadas, sumadas y comparadas dando como resultado la diferencia de energías libres. Los valores empleados se encuentran recogidos en la referencia 67.

La mayoría de los productos estudiados en esta Memoria son 3-desoxipiranosas 3,3-disustituídos siendo los sustituyentes grupos CN, CONH₂, COOBu^t y COMe. Para estos grupos no existen en la literatura los parámetros necesarios para realizar un estudio conformacional mediante cálculos polarimétricos y energéticos (diferencia de energía libre entre los posibles conformeros). Hasta el presente, se disponen de un número limitado de compuestos de este tipo por lo que no se pueden realizar deducciones de los parámetros que permitirían los cálculos mencionados.

2.4.2.- Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear.

La Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear se ha convertido en uno de los más poderosos medios para la elucidación estructural de carbohidratos tanto en su aspecto configuracional como conformacional⁶⁸.

En este apartado no se pretende realizar un estudio exhaustivo de la aplicación de la Resonancia Magnética Nuclear al campo de los monosacáridos lo cual se saldría del alcance de esta Memoria. Únicamente se hará una breve exposición en lo que respecta a su uso en la determinación configuracional y conformacional en piranosas.

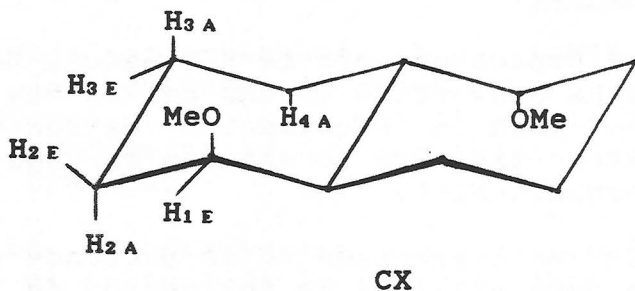
Los parámetros más empleados para la elucidación estructural son:

- 1.- Desplazamiento químico del núcleo resonante (en nuestro caso ^1H y ^{13}C).
- 2.- Valores de las constantes de acoplamiento spin-spin homonucleares ($^2J_{\text{H,H}}$, $^3J_{\text{H,H}}$, $^3J_{\text{H,H}}$) y heteronucleares ($^1J_{^{13}\text{C},^1\text{H}}$, $^3J_{^{13}\text{C},^1\text{H}}$).
- 3.- Efecto Nuclear Overhauser.
- 4.- Tiempos de relajación T_1 .

2.4.2.1.- Desplazamiento químico.

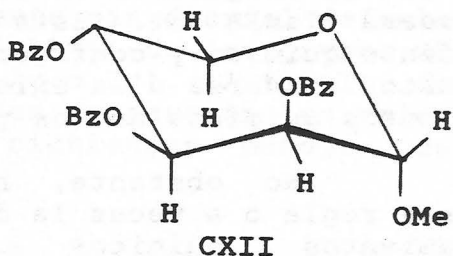
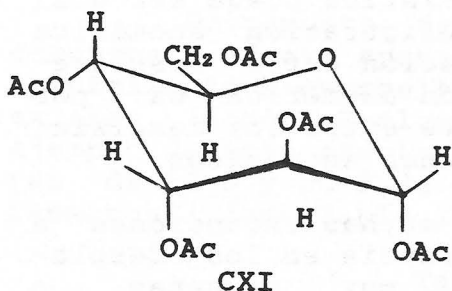
En lo referente al desplazamiento químico de protones, en anillos de ciclohexano y piranosa es bien conocida la regla general⁶⁹ de que hidrogenos ecuatoriales aparecen a campos más bajos que los axiales similares, aunque existen algunas excepciones. Así, hay pequeñas diferencias en los desplazamientos químicos de $\text{H}_{3\text{E}}$ y $\text{H}_{3\text{A}}$ de cis-4-terc-butilciclohexanol. Las señales correspondientes a ambos hidrogenos aparecen practicamente a δ 1.47 ppm⁷⁰.

Este mismo hecho experimental se observa en derivados de decalinas tales como CX⁷¹.



Protón	H _{1E}	H _{2E}	H _{2A}	H _{3E} =H _{3A}	H _{4E}	H _{5A}
δ (ppm)	3.09	1.94	1.14	1.5	1.32	1.5

También se han encontrado excepciones a esta regla en el caso de 1,2,3,4,6-penta-O-acetil- α -D-altro-piranososa (CXI), en donde H-2 aparece a campo más alto que H-4, y metil 2,3,4-tri-O-benzoil- α -D-lixo-piranoxido⁷² (CXII) en el que H-2 aparece a 5.72 ppm y H-4 a 5.6 ppm.



En todos los casos en que se observa esta excepción existe lo que se ha denominado un efecto desapantellante ⁷¹ de sustituyentes OR 1,3-diaxiales en donde R=CH₃, Ac ó Bz.

La regla general antes mencionada también es válida para el hidrógeno del carbono anomérico en piranosas. Por tanto, los valores de desplazamiento químico del átomo de hidrógeno anomérico puede ser de cierta utilidad para la determinación de la configuración del centro anomérico, aunque normalmente la configuración del carbono anomérico se establece por medidas de constante de acoplamiento como más adelante se comentará.

Los desplazamientos químicos de los átomos de ¹³C son muy sensibles a los cambios en los enlaces químicos y a las interacciones estéricas que se producen por cambios en la configuración⁷³⁻⁷⁵.

En lo que respecta al carbono anomérico, debido a su especial naturaleza, aparece a

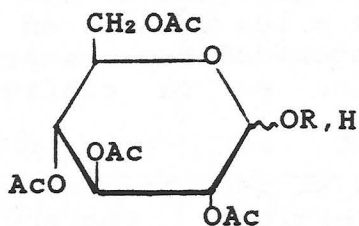
desplazamientos químicos diferentes del resto de los átomos de carbono del anillo. La señal para el átomo de carbono anomérico de un glicopiranosido que posee el aglicón en una orientación ecuatorial tiende a aparecer a campo más bajo (~ 5 ppm) que la correspondiente señal cuando la orientación es axial^{73,74,76} y esta característica puede ser útil para la asignación de la configuración anomérica (véase Tabla 5). Esta relación entre desplazamiento químico y configuración anomérica es, por tanto, inversa a la existente entre los desplazamientos químicos de los protones anoméricos.

No obstante, hay muchas excepciones a esta regla o a veces la diferencia en los desplazamientos químicos son muy pequeñas o insignificantes, especialmente cuando el sustituyente en C-2 es axial⁷⁷ (véase tabla 1) o en algunos casos cuando el aglicón es quiral⁷⁸ como, en CXIII donde R es l-mentol.

Tabla 1

Compuesto	δ_{C-1} (ppm)*	Conformación
α -D-manopiranososa	95.0	4C_1
β -D-manopiranososa	94.6	4C_1
α -D-talopiranososa	95.5	4C_1
β -D-talopiranososa	95.0	4C_1
metil α -D-manopiranosido	101.9	4C_1
metil β -D-manopiranosido	101.3	4C_1
α -D-lixopiranososa	94.9	4C_1
β -D-lixopiranososa	95.0	4C_1

* Datos tomados de la referencia 115.



CXIII

R = l-mentol

δ_{C-1} (α) = 97.7

δ_{C-1} (β) = 98.7

El resto de los átomos de carbono aparecen en la región de 65 a 85 ppm. El desplazamiento químico de cada átomo de carbono en particular depende de la naturaleza y orientación de sus sustituyentes y de la naturaleza y orientación de los sustituyentes vecinos.

Unicamente destacar la existencia del denominado efecto apantallante sin-diaxial (efecto apantallante γ -gauche)^{76-77,79-81} de los grupos OR axiales (donde R=alquilo, Ac o Bz). A título de ejemplo de este efecto pueden compararse los valores de $\delta C-3$ y $\delta C-5$ de las siguientes parejas de isómeros (véase Tabla 2).

Tabla 2

Compuesto	$\delta C-3$	$\delta C-5$	ref.
<u>cis</u> -2-metoxi-6-metil-tetrahidropirano	21.6	72.1	85
<u>trans</u> -2-metoxi-6-metil-tetrahidropirano	18.2	64.7	85
<u>cis</u> -2-metoxi-6-hidroximetil-tetrahidropirano	21.7	76.9	85
<u>trans</u> -2-metoxi-6-hidroximetil-tetrahidropirano	17.6	69.6	85
metil- β -D-glucopiranosido	76.0	76.0	84
metil- α -D-glucopiranosido	74.2	72.3	84

Una serie de complicadas reglas que tienen en cuenta la influencia de la orientación axial o ecuatorial de los sustituyentes en el desplazamiento químico pueden ser aplicadas con cierta validez a moléculas alicíclicas. Sin embargo, tales reglas tienen un valor limitado para piranosas y furanosas para el cálculo del desplazamiento químico de átomos de carbono distintos al anomérico y, en muchos casos, conducen a asignaciones erróneas.

En la actualidad esta cuestión puede resolverse con seguridad mediante las técnicas de correlación heteronuclear carbono-hidrógeno que serán comentadas brevemente más adelante.

2.4.2.2.- Constantes de acoplamiento.

Además de los valores de desplazamiento químico anteriormente comentados, los valores de las constantes de acoplamiento también presentan gran utilidad en el análisis configuracional y conformacional de monosácaridos cíclicos.

Al objeto de facilitar esta comprensión, se ha creído adecuado hacer un análisis de los valores de las constantes de acoplamiento haciendo la distinción entre acoplamientos homonucleares entre átomos de hidrógeno H-H y acoplamientos heteronucleares entre átomos de carbono e hidrógeno $^{13}\text{C-H}$.

2.4.2.2.1.- Acoplamientos homonucleares protón-protón.

Los acoplamientos homonucleares protón-protón se pueden dividir a su vez en:

- a.- Acoplamientos entre átomos de hidrógeno vecinales $^3J_{\text{H},\text{H}}$.
- b.- Acoplamiento entre átomos de hidrógeno geminales $^1J_{\text{H},\text{H}}$.
- c.- Acoplamientos a larga distancia $>^3J_{\text{H},\text{H}}$.

a.- Acoplamientos vecinales $^3J_{\text{H},\text{H}}$.

El descubrimiento de LEMIEUX y col.⁶⁹ acerca de que hidrógenos vecinales entre los que existe un ángulo diedro de 180° presentan acoplamientos del orden de tres a cuatro veces mayor que cuando el ángulo diedro entre estos es 60° ⁸², el

establecimiento de que los acoplamientos son también grandes cuando el ángulo es 0° , así como el que estos acoplamientos son pequeños en el rango 80° - 10° aumentando de nuevo a partir de 90° hasta 180° , llevaron a M. KARPLUS⁸³ a establecer la relación entre la constante de acoplamiento 3J y el ángulo diedro $\psi_{H.H}$ según la ecuación 1

$$^3J = A \cdot \cos^2 \psi_{H.H} + B \cdot \cos \psi_{H.H} + C \quad (1)$$

donde A, B y C son tres constantes características del sistema en estudio.

Además del ángulo diedro, la magnitud de la constante de acoplamiento también depende de otros parámetros tales como electronegatividad de los sustituyentes e hibridación de los átomos de carbono envueltos en dicho sistema, como resultado de la tensión del anillo o efectos Thorpe-Ingold⁸⁴.

Por tanto, es importante reconocer que los ángulos diedros calculados a partir de la ecuación anterior u otras similares son solo aproximados ya que no existe un camino para determinar los valores de las constantes A, B y C para cada clase específica de estructura. Las constantes B y C son pequeñas como se ha puesto de manifiesto por diversos autores^{82-83, 85-86} y, por tanto, en la mayoría de los casos no se tienen en cuenta.

No obstante, relaciones del tipo de la ecuación de Karplus son de valor en el estudio conformacional entre compuestos estrechamente relacionados. Las expresiones

$$J = 10 \cdot \cos^2 \psi_{H.H} \quad (90^{\circ} < \psi_{H.H} < 180^{\circ}) \quad (2)$$

$$J = 14 \cdot \cos^2 \psi_{H.H} \quad (0^{\circ} < \psi_{H.H} < 90^{\circ}) \quad (3)$$

permiten útiles aproximaciones en gran parte de estructuras cíclicas monooxigenadas (tabla 3)

Tabla 3
Variaciones de la constante de acoplamiento con
el ángulo diedro $\psi_{H.H}$

$\psi_{H.H}^{\circ}$	3J (Hz)	$\psi_{H.H}^{\circ}$	3J (Hz)
10	13.6	100	0.3
20	12.4	110	1.2
30	10.5	120	2.5
40	8.2	130	4.1
50	5.8	140	5.9
60	3.5	150	7.5
70	1.6	160	8.8
80	0.4	170	9.7

Como se ha indicado anteriormente, la constante de acoplamiento ${}^3J_{H.H}$ depende de la electronegatividad de los grupos unidos al fragmento en estudio H-C-C-H. En 1956, R.E. GLICK y A.A. BOTHNER-By⁸⁷ indican que, en general, existe un decrecimiento lineal de los valores del acoplamiento ${}^3J_{H.H}$ con el incremento de la electronegatividad, χ , en la serie de etanos sustituidos.

KARPLUS⁸³ propuso la ecuación

$${}^3J = J^{\circ} (1 - K \sum_i \chi_i) \quad (4)$$

donde J° es la constante de acoplamiento en el fragmento no sustituido, K es un parámetro ajustable determinado a partir de experimentos y la sumatoria se extiende a todos los sustituyentes enlazados al fragmento. Esta ecuación nos relaciona la constante de acoplamiento con la electronegatividad y ha sido ampliamente aplicada⁸⁸.

Formas ligeramente modificadas de la ecuación anterior han sido introducidas por diversos autores⁸⁹ para su uso en la química de carbohidratos.

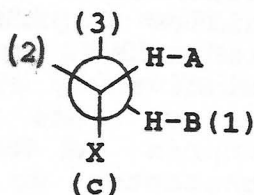
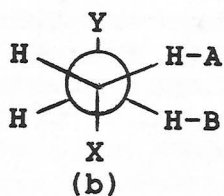
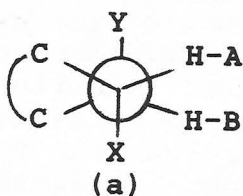
La ecuación anterior implica las siguientes predicciones:

(a) La corrección del efecto de la electronegatividad es siempre negativa, esto es, todos los acoplamientos vecinales deberán decrecer con el incremento de la electronegatividad de los sustituyentes.

(b) La relación en que decrece deberá ser la misma para $J_{A,A}$, $J_{A,E}$ y $J_{E,E}$.

Actualmente ambas predicciones parecen ser incorrectas ya que la descripción del efecto de la electronegatividad deberá incluir una regla específica concerniente a la orientación de cada sustituyente electronegativo con respecto a las parejas acopladas, como se ha puesto de manifiesto por diversos autores⁹⁰.

Estas observaciones fueron corroboradas por R.J. ABRAHAN y G. GATTI^{90c}, quienes objetivamente estudiaron una serie de etanos 1,2-disustituídos en orden a cuantificar estas contribuciones positivas y negativas de los sustituyentes electronegativos en la $^3J_{H,H}$. Encontraron que todas las constantes decrecían linealmente con el incremento de la electronegatividad siendo las velocidades de decrecimiento dependientes de la disposición de los sustituyentes en posición 1,2 excepto en la situación mostrada en la figura b.



Dos protones gauche flanqueados por dos sustituyentes electronegativos gauche parecen obedecer a la ecuación lineal

$$J = 4.1 + 0.63 \sum_{i=1}^n \Delta\chi_i \quad (5)$$

en donde $\Delta\chi_i$ es la diferencia de electronegatividades entre el sustituyente i y un hidrógeno.

Estos hallazgos merecen una atención especial. Por ejemplo, la ecuación 5 predice que dos sustituyentes oxigenados ($\Delta\chi_o = 1.3$) en una orientación con respecto a los protones acoplados como se muestra en b producen en ${}^3J_{H-A, H-B}$ un incremento de ~ 1.6 Hz. Si este hecho se comportase de una forma aditiva, uno podría simplemente predecir el efecto de un solo sustituyente oxigenado por adición de 0.8 Hz a la ${}^3J_{H-A, H-B}$ gauche (figura c).

Notese que un sustituyente X en una conformación vacilante (equilibrio conformacional) ejerce un efecto positivo solo cuando H-B ocupa la posición (1). En la posición (3) H-B es antiperiplanar a X y, por tanto, presentará un gran efecto negativo. En la posición (2), correspondiente a $J_{A,A}$ en una silla de seis miembros, el efecto de X en ${}^3J_{H-A, H-B}$ también será negativo^{30c}.

C. ALTONA y C.A.G. HAASNOOT⁹¹ han deducido recientemente un conjunto de constantes de aditividad para el cálculo de las constantes de acoplamiento ${}^3J_{A,A}$, ${}^3J_{A,E}$ y ${}^3J_{E,E}$ válidas para anillos de piranosas en carbohidratos en el que se tienen en cuenta los efectos de orientaciones relativas y electronegatividades de los sustituyentes. Los parámetros propuestos por estos autores se han usado⁹¹ para el cálculo de 327 constantes de acoplamiento ${}^3J_{H,H}$ en una variedad de piranosas y compuestos relacionados. La comparación con los valores experimentales tomados de literatura mostró que los acoplamientos, en moléculas que existen en un conformero predominantemente y que no esten deformadas, pueden ser pre-

dichos con una sorprendente concordancia.

Los ecuación propuesta por estos autores es

$$J_{ca1} = J^{\circ} + \sum f \Delta J(x) \quad (6)$$

Los valores de $J(x)$ y J° son los que se indican en la tabla 4.

Tabla 4

Constantes de aditividad $J(x)$ para un sustituyente X^a

X	$J_{AE}(X)$ o $J_{EE}(X)$		$J_{AA}(X)^b$
	X anti	X gauche	X gauche
H,C	0.0	0.0	0.0
I,S	-0.3	+0.1	-0.3
Br	-0.9	+0.3	-0.7
N ^c	-1.1	+0.3	-0.6
N ₃ ^d	-1.4	+0.4	-1.1
Cl	-1.2	+0.4	-1.0
O	-1.8	+0.5	-1.4
F	-2.5	+0.7	-2.0

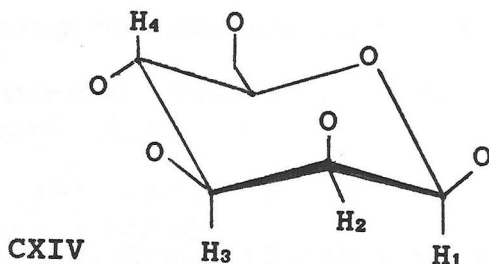
^a X unido al fragmento C-C en los que tiene lugar el acoplamiento. En fragmentos CHCH $J_{AE}=4.4$, $J_{EE}=2.6$ y $J_{AA}=12.2$ Hz. En fragmentos CH₂CH J_{AE} y J_{EE} tienen los mismos valores pero $J_{AA}=12.9$ Hz.

^b Adicionar 0.5 Hz por cada interacción β .

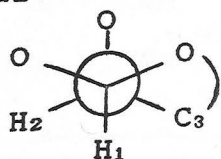
^c Nitrógeno de aminas y amidas.

^d Nitrógeno de azidas.

A continuación se da un ejemplo para la siguiente molécula:



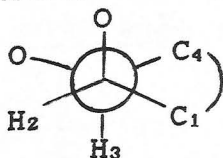
cálculo de ${}^3J_{1.2}$



$${}^3J_{1.2} = {}^3J_{A.E} = 4.4 + 2 \cdot (-1.8) + 0.5 = 1.3 \text{ Hz}$$

$${}^3J_{1.2} (\text{exp}) = 1.1 \text{ Hz}$$

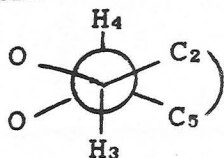
cálculo de ${}^3J_{2.3}$



$${}^3J_{2.3} = {}^3J_{E.E} = 4.4 + (-1.8) + 0.5 = 3.1 \text{ Hz}$$

$${}^3J_{2.3} (\text{exp}) = 3.2 \text{ Hz}$$

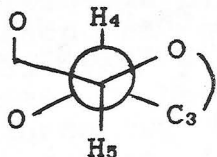
cálculo de ${}^3J_{1.2}$



$${}^3J_{3.4} = {}^3J_{A.A} = 12.2 + 2 \cdot (-1.4) = 9.4 \text{ Hz}$$

$${}^3J_{3.4} (\text{exp}) = 9.6 \text{ Hz}$$

cálculo de ${}^3J_{4.5}$



$${}^3J_{4.5} = {}^3J_{A.A} = 12.2 + 2 \cdot (-1.4) + 0.5 = 9.9 \text{ Hz}$$

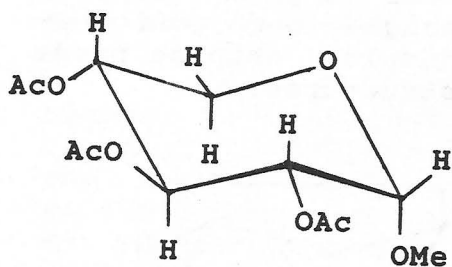
$${}^3J_{4.5} (\text{exp}) = 9.6 \text{ Hz}$$

b) Acoplamiento geminales ${}^2J_{H.H}$

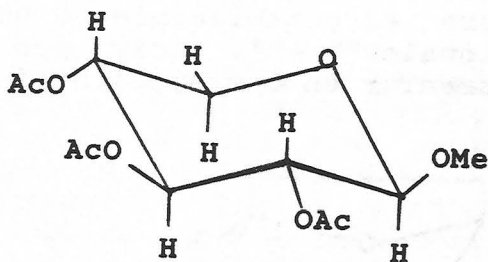
J.O. POPLE y col.⁹² indican que las

constantes de acoplamiento geminales $^2J_{H,H}$ dependen de la orientación relativa de un sustituyente electronegativo vecinal X, siendo su valor numéricamente mayor cuando dicho sustituyente está en disposición gauche a solo uno de los hidrógenos geminales que en el caso de que se encuentre gauche con ambos hidrógenos.

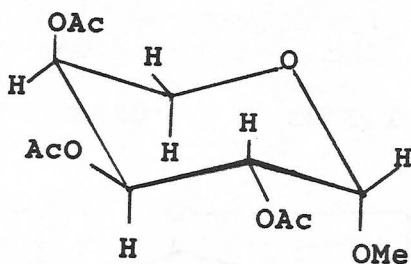
Esto ha llegado a ser de utilidad en el análisis conformacional de carbohidratos como queda reflejado en los siguientes ejemplos:



CXV $^2J_{5,5'} = 10.7$ Hz



CXVI $^2J_{5,5'} = 11.8$ Hz



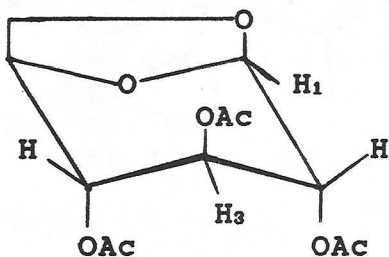
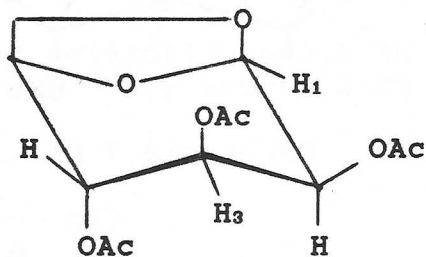
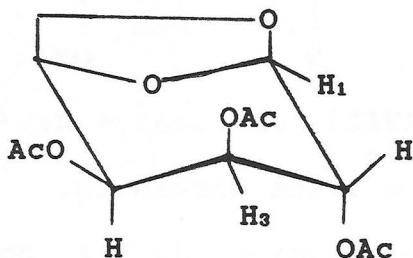
CXVII $^2J_{5,5'} = 13.1$ Hz

c) Acoplamientos a larga distancia.

La determinación de las constantes de acoplamientos en la química de carbohidratos a veces se complica a causa de efectos de segundo orden que producen los conocidos acoplamientos a larga distancias⁹⁴.

Los valores de ${}^4J_{E,E}$ son significativamente mayores que los ${}^4J_{E,A}$ y ${}^4J_{A,A}$ lo que está de acuerdo con abundantes datos experimentales⁹⁵⁻⁹⁷ y consideraciones teóricas⁹⁸ que muestran que el acoplamiento es máximo cuando existe una perfecta disposición plana en W o M, por lo que en ocasiones a estos acoplamientos se les denomina acoplamientos en disposición W ó M.

En algunos casos estos acoplamientos a larga distancia en sistemas H-C-C-C-H a través de cuatro enlaces sigma pueden ser de gran utilidad para el establecimiento de asignaciones conformacionales^{99,100}. Así, por ejemplo, esto se puede apreciar en las siguientes estructuras:

CXVIII ${}^4J_{H_1, H_3}$ 1.3 HzCXIX ${}^4J_{H_1, H_3}$ 1.4 HzCXX ${}^4J_{H_1, H_3}$ 1.8 Hz

2.4.2.2.2.- Acoplamiento heteronucleares $^{13}\text{C}-^1\text{H}$.

En el presente apartado se hará referencia a dos clases de estos acoplamiento heteronucleares: $^1\text{J}_{13\text{C},\text{H}}$ y $^3\text{J}_{13\text{C},\text{H}}$.

a.- Acoplamiento $^1\text{J}_{13\text{C},\text{H}}$.

La mayoría de los datos descritos en literatura en el campo de los monosacáridos para acoplamiento heteronucleares $^{13}\text{C}-\text{H}$ se refieren a acoplamiento geminales entre el carbono anomérico y el hidrógeno unido a él.

Los valores de las constantes de acoplamiento $^1\text{J}_{13\text{C},\text{H}}$ están relacionados con la configuración del carbono anomérico al igual que ocurre con los valores de desplazamiento químico de C-1, ya comentados. A.S. PERLIN y B. CASU¹⁰¹, a partir de los espectros de ^{13}C -RMN de glucosa enriquecida en ^{13}C , encuentran que $^1\text{J}_{13\text{C},\text{H}}$ es de 169 Hz para el anómero α y de 160 Hz para el anómero β . Posteriormente, el uso de espectrómetros de pulsos ha hecho posible que la medida de esta constante pueda realizarse en compuestos no enriquecidos. En la tabla 5 se muestran los valores de $^1\text{J}_{13\text{C},\text{H}}$ de diversas parejas de anómeros con estructura de piranosa¹⁰².

Los anteriores datos, junto a otros estudios^{101,103-105}, han conducido a la regla general

$$^1\text{J}_{13\text{C},\text{HE}} \approx ^1\text{J}_{13\text{C},\text{HA}} + 10 \text{ Hz}$$

que se ha mostrado válida para muchos carbohidratos arrojando, por tanto, información acerca de la configuración del carbono anomérico y/o conformación del anillo.

Existen diversos factores que influyen en

los valores de $^1J_{13C,H}$. Así, cuanto más electronegativo es el sustituyente introducido en C-1 mayor es el valor de la constante. No obstante, se mantiene la diferencia de aproximadamente 10Hz entre ambos anómeros (vease Tabla 5). Los sustituyentes en C-2 no influyen o lo hacen de forma pequeña en la magnitud de $^1J_{13C,HE}$ ¹⁰⁶ mientras que se se han observado⁷⁷ influencias en la magnitud de $^1J_{13C,HA}$. L. SZILAGYI y col.⁷⁷ indican que el aumento de la electronegatividad del sustituyente en C-2, interacciones entre un hidrógeno axial y pares de electrones solitarios (por ejemplo de un grupo C=O) y deformaciones del ángulo de enlace por existencia de impedimentos de tipo estérico podrían explicar los aumentos de $^1J_{13C,HA}$ por ellos observados. No obstante, estos autores sugieren la necesidad de disponer de más datos experimentales para poder generalizar sus suposiciones.

El reemplazamiento del átomo de oxígeno del anillo por azufre reduce el valor de J hasta tal punto que no es válida esta medida para la asignación de la configuración en el carbono anomérico en tiopiranos⁸⁰.

En lo que respecta a los valores de la constante $^1J_{13C,H}$ en átomos de carbono distintos al anomérico, se ha puesto de manifiesto que existen diferencias entre los valores de $^1J_{13C,HA}$ y $^1J_{13C,HE}$ en aquellos átomos de carbono no anoméricos adyacentes al oxígeno del anillo en ciclos de seis miembros, por ejemplo en pentopiranosas¹⁰⁴ y 1,3-dioxanos⁸⁰.

La regla general de que $^1J_{13C,HE} > ^1J_{13C,HA}$ puede ser considerada válida para los carbonos no anoméricos. En particular, para anillos de hexopiranososa en conformaciones sillas no distorsionadas los valores de $^1J_{13C,HE}$ son significativamente mayores que los de $^1J_{13C,HA}$

Tabla 5

Compuesto	H-1 axial ^a			H-1 ecuatorial ^a		
	an- mero	C-1 ppm	¹ J _{13C,H} Hz ^b	an- mero	C-1 ppm	¹ J _{13C,H} Hz ^b
Metil D-glucopiranosido tetra-O-acetato	β	105.8	159	α	101.8	170
Metil D-galactopiranosido tetra-O-acetato	β	101.1	162	α	96.3	173
Metil D-manopiranosido tetra-O-acetato				α	99.8	170
3-O-metil-2,4,6-tri-O-acetil				α	103.2	170
Metil D-xilopiranosido	β	99.1	158.5	α	97.8	171
Metil D-arabinopiranosido				β	106.6	158
Metil D-lixopiranosido				α	104.3	170
Penta-O-acetil-D-glucopiranososa	β	91.0	165	α	105.6	169
Tetra-O-acetil-2-O-metil-D- -glucopiranososa	β	91.9	165	α	90.1	177
Penta-O-acetil-D-manopiranososa				α	87.1	175
Tetra-O-acetil-2-O-metil-D- -manopiranososa	β	90.1	163	α	90.4	175
Tetra-O-acetil-D-glucopiranosil fluoruro	β	105.7	177.5	α	103.5	186
Tetra-O-acetil-D-glucopiranosil cloruro	β	87.1	172	α	89.8	184.5
D-glucopiranosac ^c	β	96.3	160	α	92.4	169.5
D-galactopiranosac ^c	β	97.0	159.5	α	92.8	169.5
D-manopiranosac ^c	β	94.6	160	α	95.2	170
D-xilopiranosac ^c	β	97.3	160	α	92.8	170
sacarosa				α _{gluc}	92.9	168.5
rafinosa				α _{gluc}	92.2	170
rafinosa				α _{galac}	98.2	169
maltosa C-1(OH)	β	95.6	160		91.7	172
maltosa C-1(glicosídico)					99.4	172
Octa-O-acetil-α-D-celobiosa C-1-(OAc)					88.6	175
Octa-O-acetil-α-D-celobiosa C-1(glicosídico)	β	100.5	160			

^a En la conformación preferida.

^b ±0.7Hz medidas a 30°.

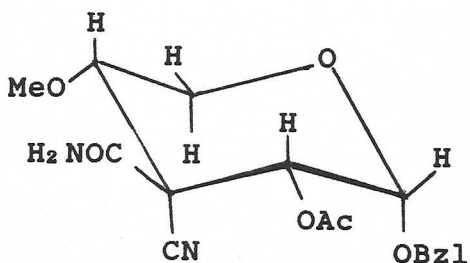
^c Después de que se ha alcanzado el equilibrio en D₂O durante 24 hr a temperatura ambiente.

para todos los carbonos del anillo. En algunos casos se ha observado que $^1J_{13C,HA}$ puede ser aproximadamente igual o incluso mayor que $^1J_{13C,HE}$ explicándose este hecho por las deformaciones en los ángulos de enlace que son introducidos por efectos estéricos¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. Así mismo, se han observado⁷⁷ incrementos en los valores de $^1J_{13C,HA}$ cuando dicho hidrógeno se encuentra en una disposición 1,3-diaxial con otro sustituyente de forma especial cuando este sustituyente es un grupo acetoxi.

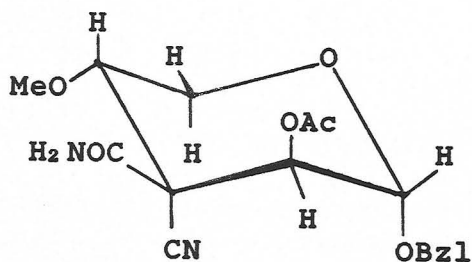
b.- Acoplamiento $^3J_{13C,H}$

Los valores de la constante $^3J_{13C,H}$ dependen de la hibridación del átomo de carbono, de la electronegatividad de los sustituyentes unidos al carbono y, fundamentalmente, del ángulo diedro¹¹⁰. La influencia de los dos primeros factores es pequeña y, por tanto, únicamente nos referiremos a la variación con el ángulo diedro. Cálculos teóricos¹¹¹ apoyados por datos experimentales¹¹² indican una dependencia de $^3J_{13C,H}$ similar a la establecida por Karplus¹¹³.

Los valores de esta constante han sido de utilidad, entre otras cosas, para estudios de análisis conformacional en aminoácidos¹¹⁴ y en azúcares ramificados en C-3⁵⁶. Para este último caso, los autores indican que para una disposición antiperiplanar entre el carbono y el hidrógeno en posición β acoplado los valores oscilan entre 8 y 9 Hz (como en CXXI donde $^3J_{13C,H}=8.8\text{Hz}$), mientras que son de aproximadamente 3 Hz cuando dicha disposición es gauche (caso de CXXII donde $^3J_{13C,H}=2.8\text{Hz}$).



CXXI



CXXII

3.-PARTE TEORICA.

3.1.- DIALDEHIDOS, REACTIVOS METILEN-ACTIVOS Y CONDICIONES DE REACCION EMPLEADAS.

3.1.1.- Características de los dialdehidos utilizados.

Como ya se ha indicado en los Antecedentes (véase apartado 2.3.2.), en nuestro Departamento se llevan a cabo investigaciones sobre la reactividad de 3-hetero-1,5-dialdehidos con compuestos metilen-activos.

Hasta el presente, los dialdehidos empleados se han caracterizado por la ausencia de sustituyentes en las posiciones α y α' , caso del glutaraldehido (VIII), diglicolaldehido (LXXVIII) y tiodiglicolaldehido (LXXIX), que permiten obtener mediante integraciones con distintos compuestos metilen-activos derivados de ciclohexano, tetrahidropirano y tetrahidrotiopirano respectivamente.

Otros dialdehidos empleados presentaban un sustituyente en la posición α . Dicho sustituyente ha sido siempre un anillo de furano

disustituido y, en estos casos, la integración con compuestos metilen-activos permitió llegar a C-piranosilglicósidos ramificados en C-3.

La presente investigación se centra fundamentalmente en el estudio de la reactividad de otros 3-hetero-1,5-dialdehidos, distintos de los anteriormente comentados, con compuestos metilen-activos pudiendose clasificar en dos grupos:

1º Dialdehidos que poseen un sustituyente en posición α tal como: α -(R)-metoxidiglicolaldehido (XX) que se obtiene por oxidación peryódica de metil β -D-xilopiranosido.

2º Dialdehidos que poseen sustituyentes en las posiciones α y α' tales como: α -(S)-metoxi- α' -(R)-hidroximetildiglicolaldehido (XXVIII) y α -(R)-metoxi- α' -(R)-hidroximetil diglicolaldehido (XXXV), que se obtienen por oxidación peryódica de metil α - y β -glucopiranosidos, respectivamente.

Estos dialdehidos al ser derivados de O-glicósidos permitirán obtener O-piranosilglicósidos funcionalizados en C-3, si las reacciones transcurren al igual que en otros dialdehidos estudiados con formación de ciclos de piranosa.

Por otra parte, dado que los dialdehidos elegidos poseen un carbono quiral (XX) o dos carbonos quirales (XXVIII y XXXV) en su molécula, en la reacción de integración se formarán, consecuentemente, dos nuevos centros quirales (si el compuesto metilen-activo es simétrico) o tres nuevos centros quirales (si el compuesto metilen-activo es asimétrico). Los centros quirales de los dialdehidos de partida determinarán que las reacciones sean estereocontroladas siendo el estudio estereoquímico de los productos de reacción otro de los objetivos fundamentales de la

presente investigación.

3.1.2.- Compuestos metilen-activos empleados.

Los compuestos metilen-activos empleados han sido seleccionados de forma tal que por sus características estructurales permitan estudiar de manera adecuada los posibles productos de reacción por técnicas espectroscópicas, especialmente por resonancia magnética nuclear (^1H -RMN y ^{13}C -RMN). Para esto es conveniente utilizar reactivos de alta simetría, tales como malononitrilo y 2,4-pentanodiona, o que posean grupos don dos hidrógenos equivalentes, tales como cianoacetamida, cianoacetato de etilo y cianoacetato de terc-butilo. Estos últimos presentan todos como característica poseer un grupo ciano.

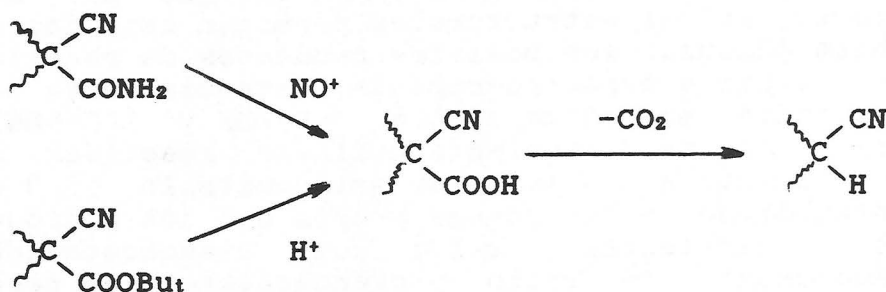
Además, el empleo de cianoacetamida y de cianoacetato de terc-butilo puede tener interés ya que permitirían establecer por vía química la configuración del C-3 del anillo de piranosa.

En efecto, en el caso de la cianoacetamida el grupo amida en los productos de reacción se podría hidrolizar a ácido carboxílico con ácido nitroso, haluros de nitrosilo, etc.¹¹⁶⁻¹¹⁷. El compuesto así obtenido sería un ácido β -cianocarboxílico que descarboxilaría fácilmente, lo que permitiría establecer la configuración del carbono cuaternario en el que se encuentran ambos grupos (véase Esquema 22).

Por otro lado, dada la conocida labilidad del grupo terc-butoxicarbonil en condiciones ácidas¹¹⁸, en el caso de usar cianoacetato de terc-butilo como compuesto metilen-activo los compuestos de integración resultantes podrían transformarse fácilmente bajo catálisis ácida en los ácidos cianocarboxílicos, los cuales sufrirían la

perdida de CO_2 con lo que, al igual que en el caso anterior, se podría establecer por vía química la configuración del carbono que poseía los grupos ciano y terc-butoxicarbonil (véase esquema 22).

Esquema 22



La 2,4-pentanodiona, además de la característica anteriormente mencionada de su simetría, presenta, a diferencia del resto de los compuestos metilen-activos, un alto contenido de forma enólica y grupos acetilo susceptibles de experimentar condensaciones aldólicas o transposiciones a grupos hidroxilo que se encuentren en posiciones adecuadas. Respecto a estas dos últimas reacciones existen antecedentes^{10, 60} del especial comportamiento de este compuesto metilen-activo en monoaldehidos derivados del glicolaldehido y en monoaldehidoazucares (véase el apartado 2.1.1.2.).

3.1.3.- Condiciones de reacción empleadas.

Las reacciones se han llevado a cabo en ausencia y en presencia de catalizadores básicos.

En el primer caso, los dialdehidos se han empleado en estado anhidro, lo que se consigue por destilación a alto vacío, y el compuesto metilen-activo empleado ha sido la 2,4-pentanodiona. Las

reacciones en estos casos se llevan a cabo por mezcla directa del dialdehído y del compuesto metileno-activo en ausencia de disolvente.

En el segundo caso, los dialdehídos se emplean en forma de hidratos, sin purificar por destilación. El catalizador empleado ha sido siempre piperidina y las reacciones se han llevado a cabo empleando como disolvente la mezcla dioxano-agua.

En ambos casos, las reacciones se han llevado a cabo a temperatura ambiente.

Las condiciones de reacción empleadas son mucho más suaves que las utilizadas normalmente en las reacciones de nitroalcanos (alcóxidos en los correspondientes alcoholes), lo que en principio hace pensar que se reduzcan al mínimo las posibles isomerizaciones y/o otros procesos.

PARTE TEORICA

3.3.- REACCIONES CON CIANOACETAMIDA.

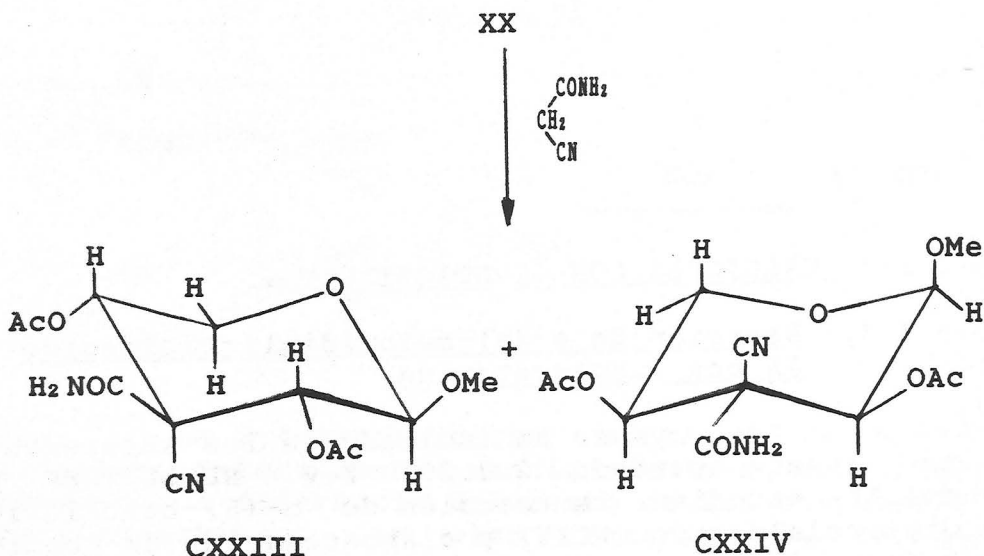
3.3.3.- Reacción de α -(R)-metoxidiglicolaldehido XX con cianoacetamida.

Como ya se ha indicado en los antecedentes (véase apartado 2.3.2), Y.V. NEMAL'TSEV y col.⁵⁵ estudian la reacción de α -(S)-benciloxi-diglicolaldehido (XCIV) y cianoacetamida en condiciones similares a las descritas por H.H. BAER en las reacciones de integración con nitroalcanos, es decir, empleando como catalizador metóxido sódico en metanol. En estas condiciones, junto a los productos de integración XCV y XCVI, obtienen O-metil derivados XCVII-CI y el compuesto de naturaleza olefínica CII.

En nuestro caso, la reacción de XX con cianoacetamida se ha llevado a cabo en la mezcla dioxano-agua y empleando piperidina como catalizador. Tras acetilación del crudo y purificación por cromatografía preparativa en columna, se obtiene un sólido cristalino que esta constituido por una mezcla equimolecular de metil 2,4-di-O-acetil-3-C-ciano-3-carbamoil-3-desoxi- β -D- (CXXIII) y - α -L-xilo-pentopiranosidos (CXXIV) (véase esquema 23) como se pone de manifiesto por estudio de sus espectros de ^1H - y ^{13}C -RMN

(espectros H n°1 y C n°1).

Esquema 23



Esta mezcla se comporta de una forma homogénea en c.c.f. y las diversas recristalizaciones realizadas, en diferentes disolventes, han sido infructuosas para su separación.

En el espectro IR se observan las bandas características de los grupos funcionales presentes en la molécula (véase Tabla 6).

La configuración de los carbonos C-2 y C-4 y conformación preferida se establece teniendo en cuenta los valores de las constantes de acoplamiento y desplazamiento químico en ^1H - y ^{13}C -RMN (véanse tablas 7 y 8, respectivamente). El compuesto CXXIII en disolución de dimetilsulfóxido se encuentra en la conformación preferida $^4\text{C}_1(\text{D})$ como se deduce de los valores de las constantes de

acoplamiento ${}^3J_{1,2}$ 7.5 Hz y ${}^3J_{4,5A}$ 10 Hz, lo que indica^{72,120} una disposición antiperiplanar entre los hidrógenos H-1,2 y H-4,5A. Sin embargo, el isómero CXXIV se encuentra en la conformación preferida ${}^1C_4(L)$ ya que los valores de ${}^3J_{1,2}$ 4 Hz y ${}^3J_{4,5A}$ 10.5 Hz están de acuerdo^{72,120} con una disposición sinclinal entre H-1 y H-2 y una disposición antiperiplanar para H-4 y H-5a. Respecto a la configuración en C-3 de ambos isómeros véase apartado 3.5.

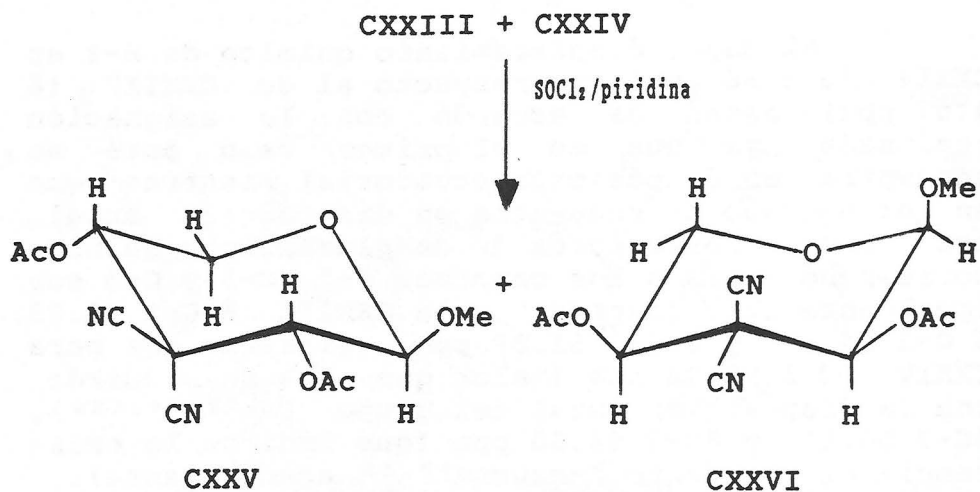
El mayor desplazamiento químico de H-1 en CXXIV (δ 4.86 ppm) con respecto al de CXXIII (δ 4.57 ppm) están de acuerdo con la asignación realizada, ya que en el primer caso éste se encuentra en disposición ecuatorial mientras que en el segundo se encuentra en disposición axial. Así mismo, los valores de desplazamiento químico correspondientes a los carbonos C-1, C-3 y C-5 son igualmente concordantes: para CXXIII δ C-1 99.23, δ C-3 54.32 y δ C-5 61.08 ppm, mientras que para CXXIV δ C-1 93.24 ppm (valor que está de acuerdo con la disposición axial del grupo OMe^{73,74,120}), δ C-3 50.11 y δ C-5 54.60 ppm (que indican la existencia de un efecto γ -gauche^{77,80} apantallante).

Cuando se realizan los espectros de 1H -RMN a temperaturas de 60° y 90° C no se observan cambios, lo que apoya que se trata de una mezcla de isómeros descartandose, por tanto, un posible equilibrio conformacional.

En las conformaciones preferidas CXXIII y CXXIV, en la que se encuentran estos compuestos, los sustituyentes mas voluminosos en C-2, C-3 y C-4 se encuentran en disposiciones ecuatoriales. En CXXIII hay que indicar la existencia de efecto anomérico desestabilizante^{121,122} que está ausente en CXXIX.

La deshidratación de la mezcla CXXIII-CXXIV con SOCl_2 -piridina conduce a una mezcla de metil 2,4-di-O-acetil-3-desoxi-3,3-diciano- β -D-(CXXV) y α -L-eritro-pentopiranosidos (CXXVI) (véase esquema 24) que, al igual que la mezcla de partida, no ha podido ser completamente resuelta por cromatografía en columna.

Esquema 24



Se han podido aislar dos fracciones, cada una de ellas enriquecida en un isómero (véase Parte Experimental, apartado 4.3.1.1.1.). Los datos de $^1\text{H-RMN}$ (espectros H nº 2 y 3) $\delta\text{H-1}$ 4.6 ppm y $^3\text{J}_{1,2}$ 6.4 Hz, para el isómero CXXV y $\delta\text{H-1}$ 4.92 ppm y $^3\text{J}_{1,2}$ 3.5 Hz, para el isómero CXXVI, están de acuerdo con la asignaciones efectuadas e indican que el CXXV se encuentra en disolución clorofórmica en la conformación preferida $^4\text{C}_1(\text{D})$ mientras que el isómero CXXVI se encuentra en la $^1\text{C}_4(\text{L})$.

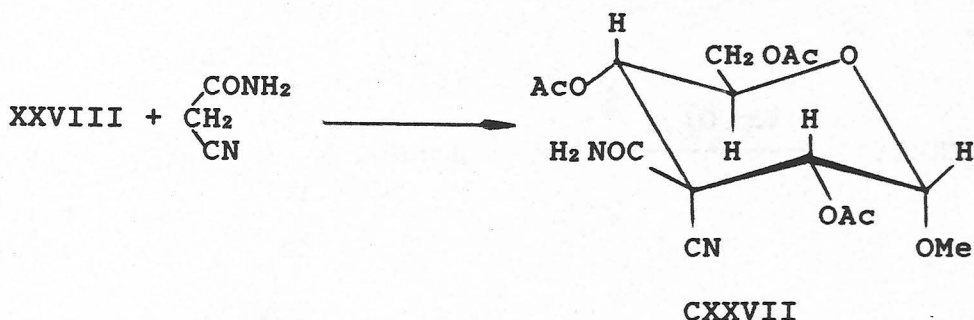
Respecto a la disposición de los sustituyentes en C-2 y C-4, en ambos isómeros estos se

encuentran en una disposición ecuatorial. Al igual que en sus compuestos precursores CXXIII y CXXIV, en CXXV existe efecto anomérico desestabilizante^{121, 122} mientras que éste no existe en CXXVI.

3.2.2.-Reacción de α -(S)-metoxi- α' -(R)-hidroximetil diglicolaldehído (XXVIII) con cianoacetamida

Realizada esta reacción en las mismas condiciones que la anteriormente comentada, tras la acetilación del crudo de reacción y purificación por cromatografía en columna, se obtiene un sólido cristalino al que se le asigna la estructura CXVII: metil 2,4,6-tri-O-acetil-3-carbamoyl-3-C-ciano-3-desoxi- α -D-gluco-hexopiranosido (véase esquema 25), en base a sus datos de análisis elemental y propiedades espectroscópicas.

Esquema 25

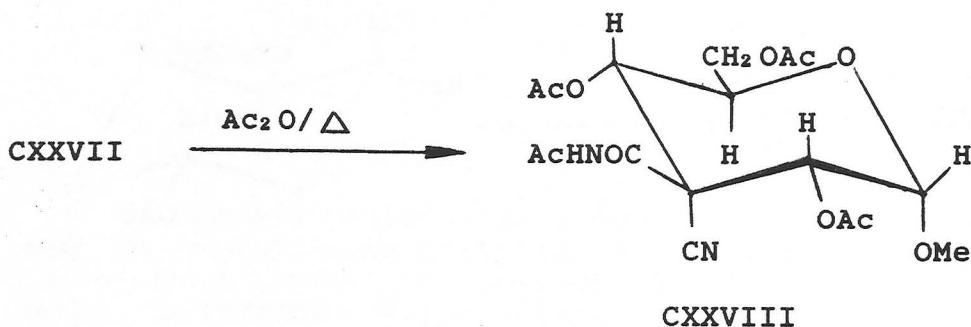


En el IR (véase tabla 6) se observan las bandas correspondientes a los grupos funcionales CONH_2 ¹²³ y CH_3COO ¹²³, no apreciándose la banda correspondiente al grupo CN a $\sim 2250\text{ cm}^{-1}$. Este último hecho se ha observado¹²⁸ en moléculas que poseen grupos ciano próximos a funciones oxigenadas.

Los valores de las constantes $^3J_{1,2}$ 3.6 Hz y $^3J_{4,5}$ 10 Hz (véase tabla 7 y espectro H n°4) indican una disposición gauche entre H-1,2 y antiperiplanar entre H-4,5, lo que es concordante con una configuración D-gluco y con una conformación preferida 4C_1 (D) en la que todos los sustituyentes se encuentran en disposición ecuatorial. Por otra parte, el desplazamiento químico del carbono anomérico δ C-1 94.67 ppm (véase tabla 8 y espectro C n°2) está de acuerdo con una disposición axial para el grupo OMe.

El tratamiento de CXXVII con anhídrido acético a reflujo no conduce a la formación del 3,3-diciano derivado sino que se obtiene la imida CXXVIII: metil 2,4,6-tri-O-acetil-3-acetilcarbamoil -3-C-ciano-3-desoxi- α -D-gluco-hexopiranosido (véase esquema 26).

esquema 26



Su estructura se establece en base a sus datos de análisis elemental y propiedades espectroscópicas: IR (véase tabla 6) y ^1H -RMN (véase tabla 7 y espectro H n°5). Los valores de $^3J_{1,2}$ 3.6 Hz y $^3J_{4,5}$ 10 Hz son idénticos a los de su precursor CXXVII e indican que también se encuentra en la conformación preferida 4C_1 (D).

3.2.2.1.- Formación de 4,6-O-bencilidenderivados

Es conocido^{125,126} que el tratamiento de derivados de aldohexopiranosas con benzaldehído y $ZnCl_2$ conduce a la formación de ciclos de seis miembros (1,3-dioxanos) condensados con el anillo de tetrahidropirano de tal forma que el grupo fenilo adquiere una disposición ecuatorial

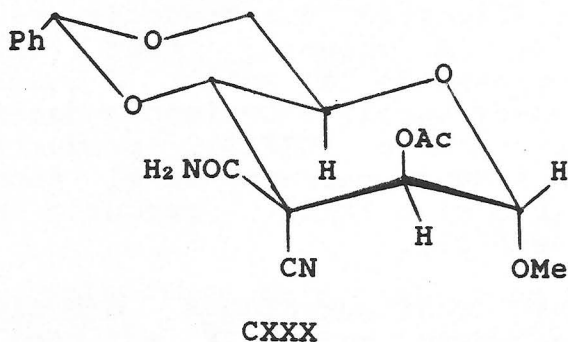
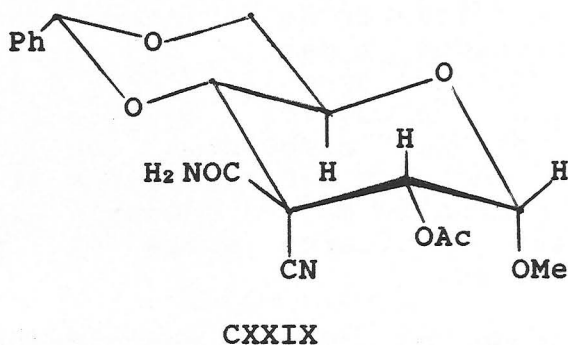
La aplicación de esta reacción a los productos resultantes de la integración de dialdehídos obtenidos a partir de metil hexopiranosidos (en nuestro caso metil α - y β -glucopiranosidos) con compuestos metilen-activos nos permitiría obtener compuestos con los grupos hidroxilos en C-4 y C-6 protegidos mientras que el grupo hidroxilo en C-2 quedaría libre por lo que podrían efectuarse sobre él posteriores transformaciones.

Cuando el crudo de reacción obtenido en la reacción de XXVIII con cianoacetamida se trata con benzaldehído- $ZnCl_2$ se obtienen, tras acetilación y purificación del crudo de reacción por cromatografía en columna, dos fracciones. La primera corresponde a metil 2-O-acetil-4,6-O-benciliden-3-carbamoil-3-C-ciano-3-desoxi- α -D-gluco-hexopiranosido (CXXIX), producto mayoritario, y la segunda corresponde al isómero α -D-mano-hexopiranosido (CXXX), producto minoritario (véase esquema 27).

Las configuraciones α -D-gluco, para CXXIX, y α -D-mano, para CXXX, así como la conformación preferida ${}^4C_1(D)$, para ambos productos, se establece en base a los valores de las constantes de acoplamiento 3J entre hidrógenos vecinales y a los valores de desplazamiento químico de protones (véase tabla 7 y espectros H n^o6 y 7). En el isómero CXXIX ${}^3J_{1,2}$ 3.6 Hz lo que está de acuerdo con una disposición cis ecuatorial-axial entre

ambos protones. Sin embargo, en el isómero CXXX H-1 y H-2 se encuentran en una disposición trans-diecuatorial, concordante con el valor encontrado de $^3J_{1,2}$ 1.2 Hz. Además, H-2 en CXXX aparece a campo más bajo que en CXXIX lo que está de acuerdo con la disposición ecuatorial de este proton en CXXX y axial en CXXIX.

Esquema 27



3.3.- REACCION CON MALONONITRILLO.

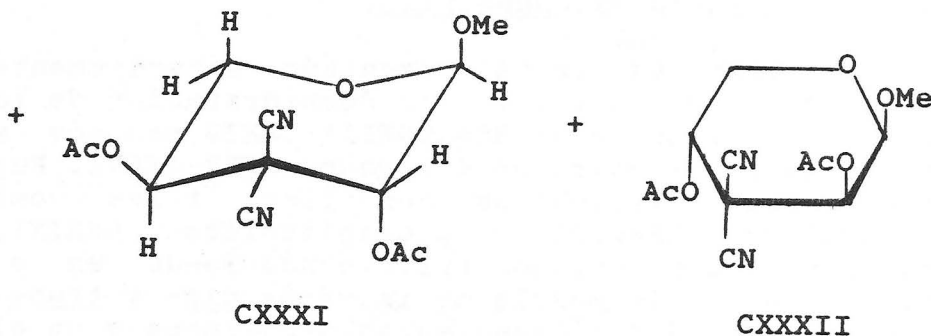
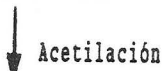
3.3.1.- Reacción de α -(R)-metoxidiglicolaldehido (XX) con malononitrilo.

Como ya se ha comentado anteriormente (véase apartado 3.2.1.), la deshidratación de la mezcla de cianoacetamidas CXXIII-CXXIV conduce a la mezcla de gem-diciano derivados CXXV-CXXVI. Por otra parte, dialdehidos sencillos, tales como diglicólico (LXXVIII) y tiodiglicólico (LXXIX), reaccionan con malononitrilo conduciendo en el primer caso a la mezcla de isómeros cis- y trans- 3,5-diacetoxi-4,4-dicianotetrahidropiranos y en el segundo caso al isómero cis- 3,5-diacetoxi-4,4-dicianotetrahidrotiopirano^{1 2 7}. Teniendo en cuenta estos últimos resultados, se creyó adecuado estudiar la reacción del dialdehido XX con malononitrilo al objeto de extenderla a dialdehidos quirales y, simultáneamente, sintetizar por reacción directa los derivados anteriormente mencionados CXXV y CXXVI.

Así, cuando se lleva a cabo la reacción en las condiciones ya indicadas y tras acetilación del crudo (véase Parte Experimental apartado 4.3.2.), se obtienen una mezcla de los cuatro posibles diastereoisómeros CXXV, CXXVI, CXXXI y

CXXXII (véase esquema 28). Este resultado indica la poca diastereoselectividad del malononitrilo como compuesto metilen-activo, compárese con los resultados obtenidos cuando se emplea cianoacetamida (véase apartado 3.2.), cianoacetato de etilo (véase apartado 3.4.1.) y cianoacetato de terc-butilo (véase apartado 3.4.2.).

Esquema 28



Por cromatografía preparativa en columna ha sido posible separar uno de los isómeros como un producto cristalino identificado como metil 2,4-di-O-acetil-3,3-diciano- α -L-treo-pentopiranosido (CXXXI). Su estructura se ha establecido en base a sus datos de análisis elemental y propiedades espectroscópicas: IR (tabla 6), ¹H-RMN (tabla 7 y espectro H n^o8) y ¹³C-RMN (tabla 8 y espectro C n^o4). Los valores de las constantes de acoplamiento ³J_{1,2} 3.0 Hz y |³J_{4,5}+³J_{4,5}| 12.7 Hz indican que CXXXI se encuentra en disolución clorofórmica en la conformación preferida ¹C₄(L).

Los isómeros CXXV, CXXVI y CXXXII presentan idéntico R_f en los diferentes eluyentes ensayados por lo que no ha sido posible su separación. En el espectro de $^1\text{H-RMN}$ (H n°9) de la mezcla se observa las señales de H-1 y H-2 de CXXXI y la presencia de las correspondientes a H-1 y H-2 de CXXV y CXXVI junto a tres singuletes a δ 3.5, 3.46 y 3.47 ppm asignables a los tres grupos metoxilo.

Tabla 6

Bandas características en IR de los compuestos CXXIII-CXXIV, CXXVII-CXXXI (cm^{-1}).

Compuesto	$\nu_{\text{NH}^{123b}}$	$\nu_{\text{CN}^{123a}}$	ν_{CO}	$\nu_{\text{CONH}^{123b}}$
CXXIII+ +CXXIV	3420 3190	2245	1782 1770 1730	1647
CXXVII	3395 3280	(a)	1770 1740	1720
CXXVIII	3285 3190	2255	—1764—	
CXXIX	3449 3250 3190	(a)	1754 1712	1683
CXXX	3437 3335	(a)	1756	1705
CXXXI	—	—	1780	—

(a) No se observa. Ver referencia 124 y comentarios del texto.

Tabla 7

Datos de ¹H-RMN -δ(ppm) y J(Hz)- de los compuestos CXXIII-CXXXI

Compuesto	H-1	H-2	H-4	H-5 _F	H-5 _A	H-6	H-6'	Espectro
								H n°
CXXIII	4.57d	5.20d	5.35dd	4.08dd	3.55dd	—	—	1
CXXIV	4.86d	5.13d	5.16dd	—	3.70m	—	—	1
CXXV	4.60d	5.25d	5.30m	4.20dd	3.80m	—	—	2
CXVI	4.92d	5.07d	5.25m	—	3.85m	—	—	3
CXXVII	5.08d	5.25d	5.40d	—	4.45-4.0m	—	—	4
CXXVIII	5.10d	5.28d	5.32d	—	4.43-4.0m	—	—	5
CXXIX	5.07d	5.25d	—	—	4.50-3.75m	—	—	6
CXXX	4.65d	5.55d	—	—	4.40-3.70m	—	—	7
CXXXI	4.65d	5.45d	5.40dd	—	3.90m	—	—	8

Compuesto	³ J _{1,2}	³ J _{1,2} ^b	³ J _{4,5F}	³ J _{4,5E} ^b	³ J _{4,3A}	³ J _{4,3A} ^b	Conformc. preferida
CXXIII	7.5	8.0	5.0	5.4	10.0	10.1	⁴ C ₁ (D)
CXXIV	4.0	3.6	5.0	5.4	10.5	10.1	¹ C ₄ (L)
CXXV	6.4	8.0	4.6	5.4	12.4	10.1	⁴ C ₁ (D)
CXVI	3.5	3.6	(a)	5.4	(a)	10.1	¹ C ₄ (L)
CXXVII	3.6	3.6	—	—	10.0	9.9	⁴ C ₁ (D)
CXXVIII	3.6	3.6	—	—	10.0	9.9	⁴ C ₁ (D)
CXXIX	3.6	3.6	—	—	(a)	9.4	⁴ C ₁ (D)
CXXX	1.2	1.8	—	—	(a)	9.4	⁴ C ₁ (D)
CXXXI	3.0	1.8	(a)	5.4	(a)	10.1	¹ C ₄ (L)

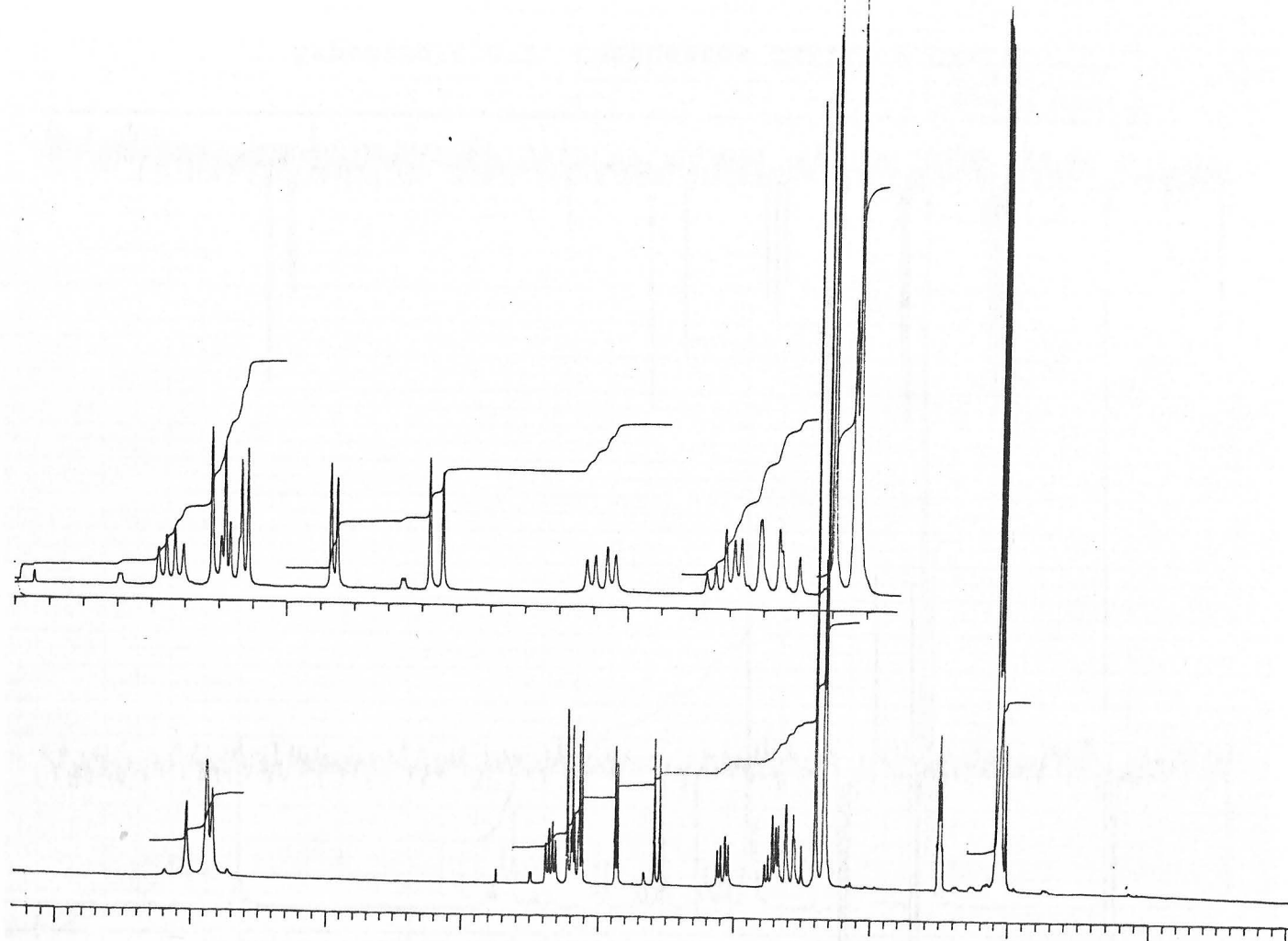
(a) Solapamiento de señales (b) Valores teóricos calculados según el procedimiento descrito en la referencia 91.

Tabla 8

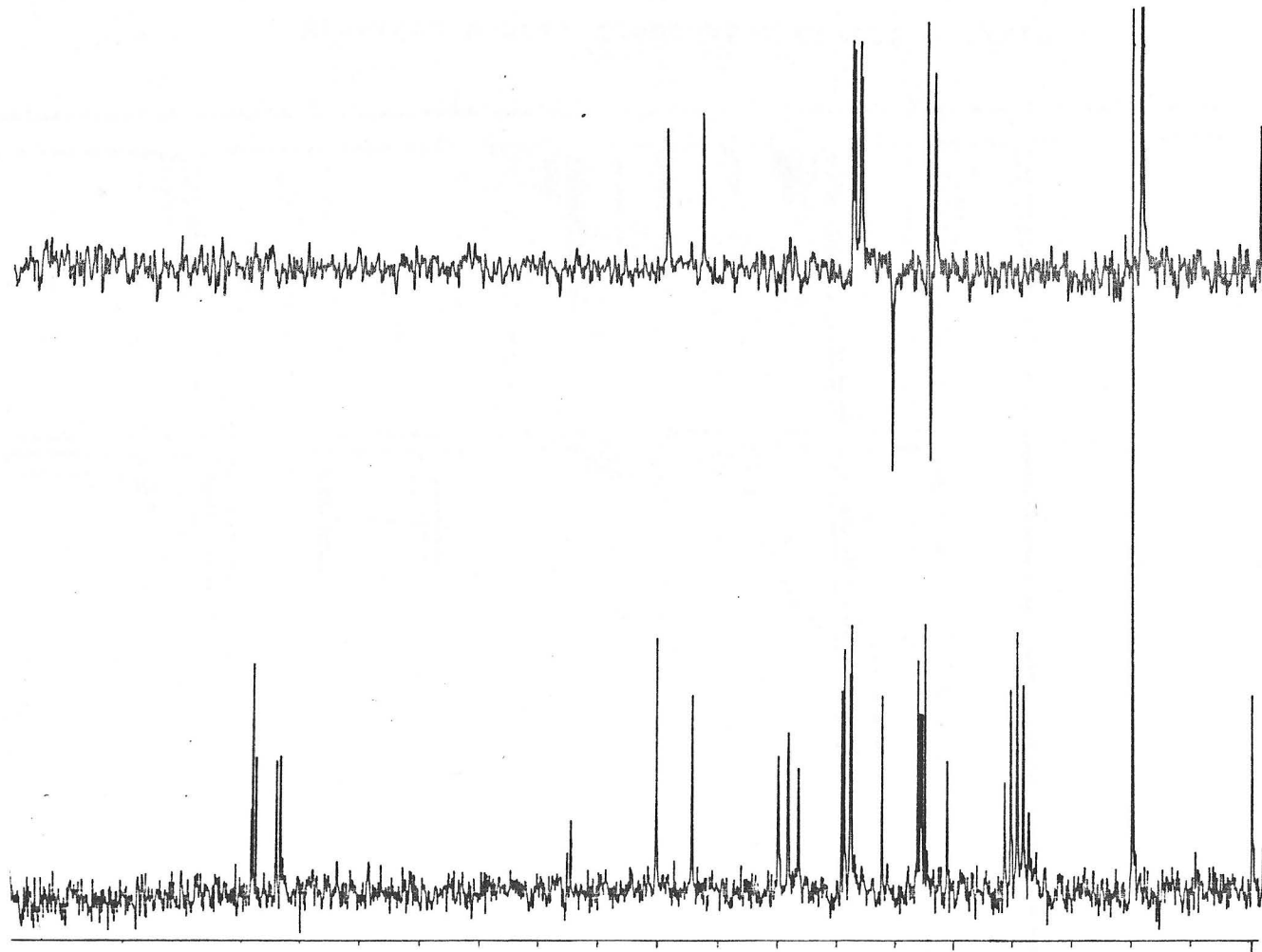
Datos de ^{13}C -RMN δ (ppm)- de los compuestos CXXIII, CXXIV, CXXVII y CXXXI

Compuesto	C-1	C-2, C-4	C-5	C-3	C-6	OMe	CN	Espectro
								C n°
CXXIII	99.28	67.88, 67.49	61.08	54.32	---	55.02	114.23	1
CXXIV	93.24	66.47, 66.25	54.60	50.11	---	53.79	113.21	1
CXXVII	94.67	69.02, 66.97 ^a	65.02 ^a	52.01	61.52	55.06	115.53	2
CXXXI	96.90	68.13, 66.49	58.00	39.64	---	55.90	111.41 110.01	4

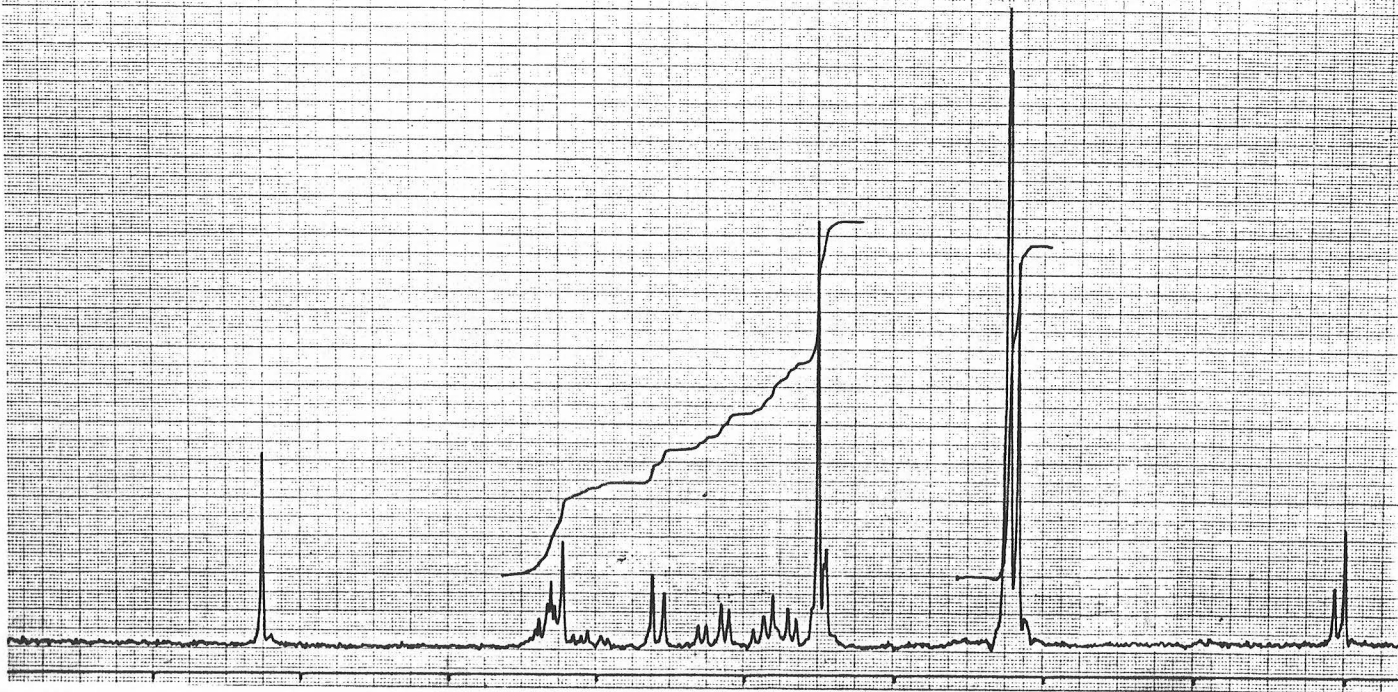
(a) La asignación podría ser inversa.



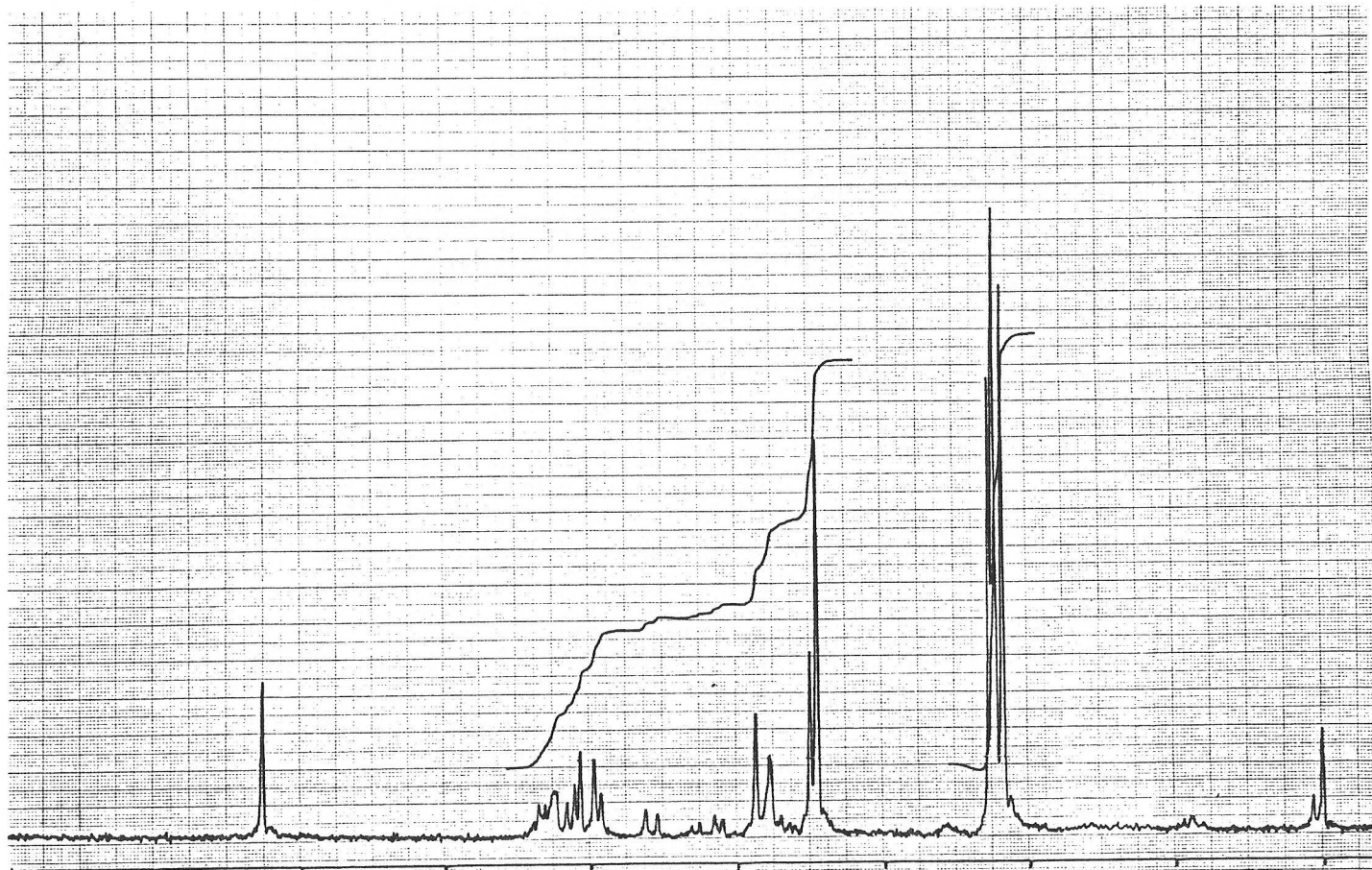
Espectro H nº1. Compuestos CXXIII y CXXIV .



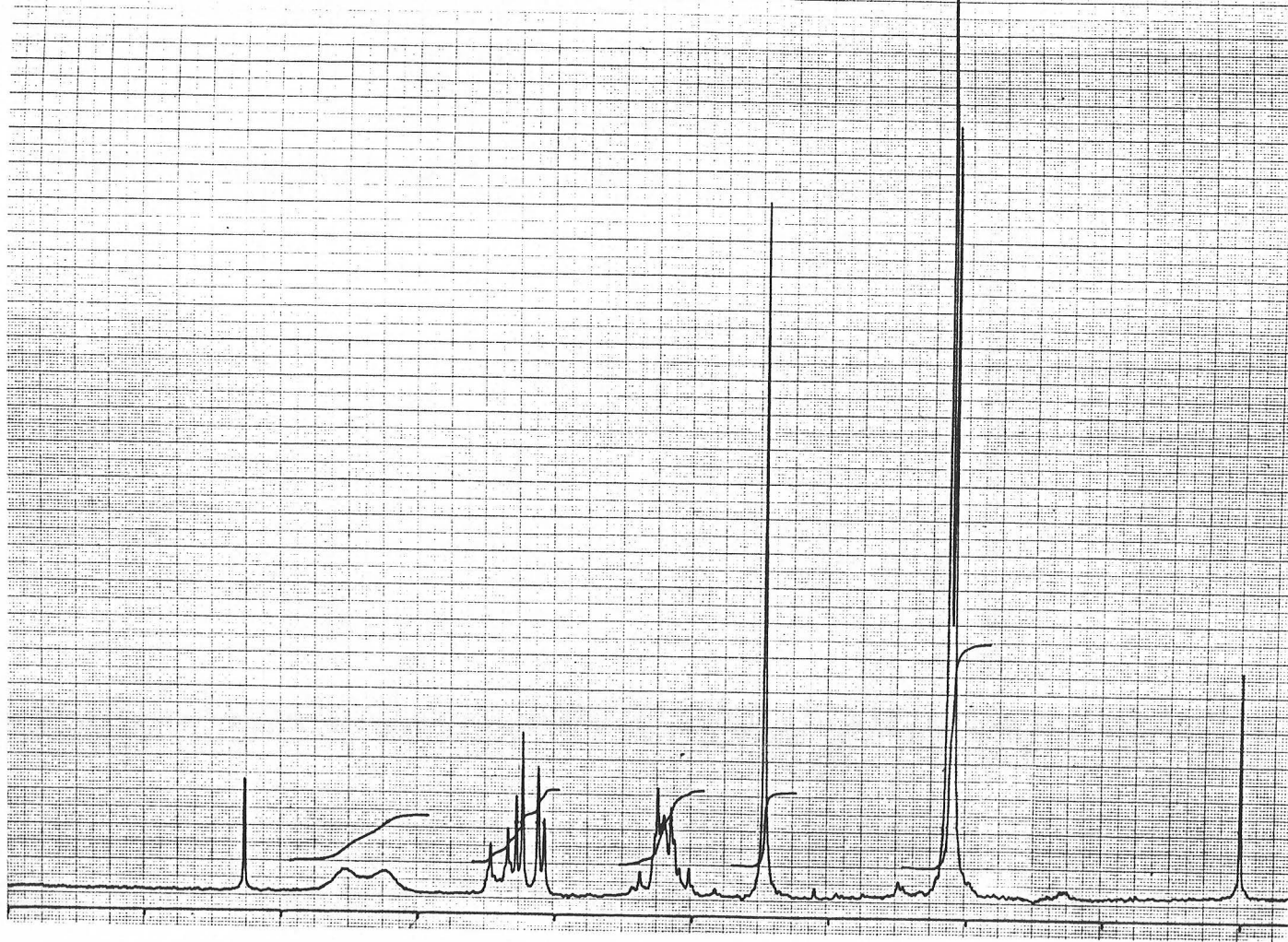
Espectro C nº1. Compuestos CXXIII y CXXIV.



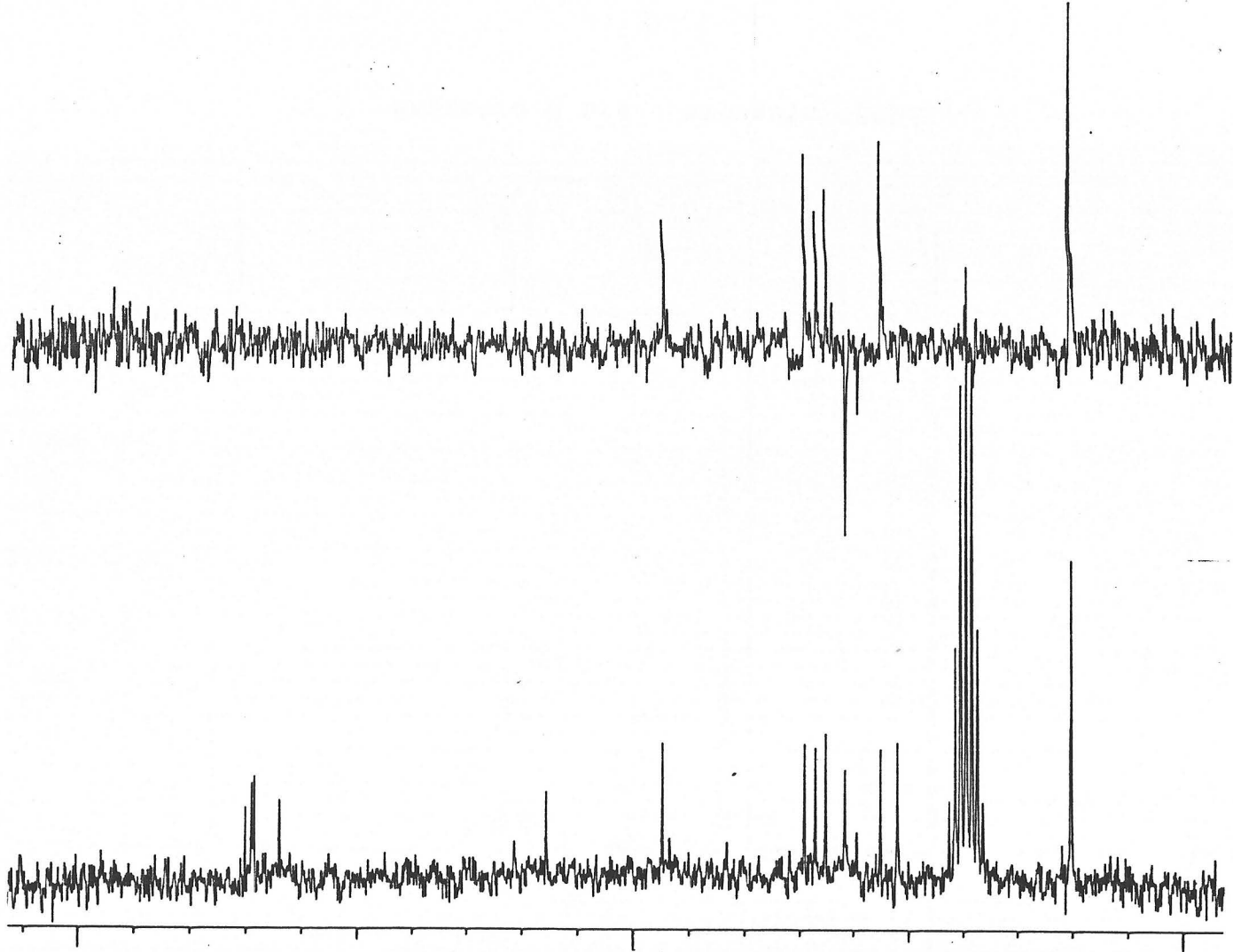
Espectro H n°2. Compuesto CXXV.



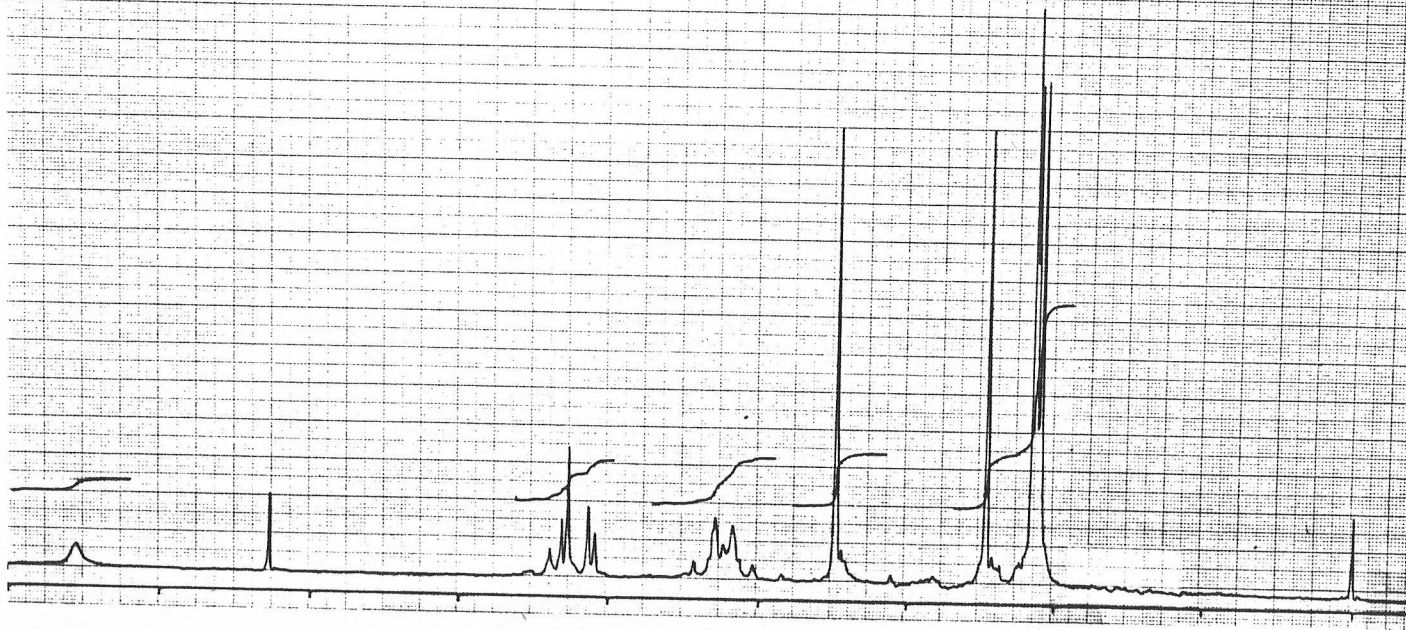
Espectro H nº3. Compuesto CXXVI.



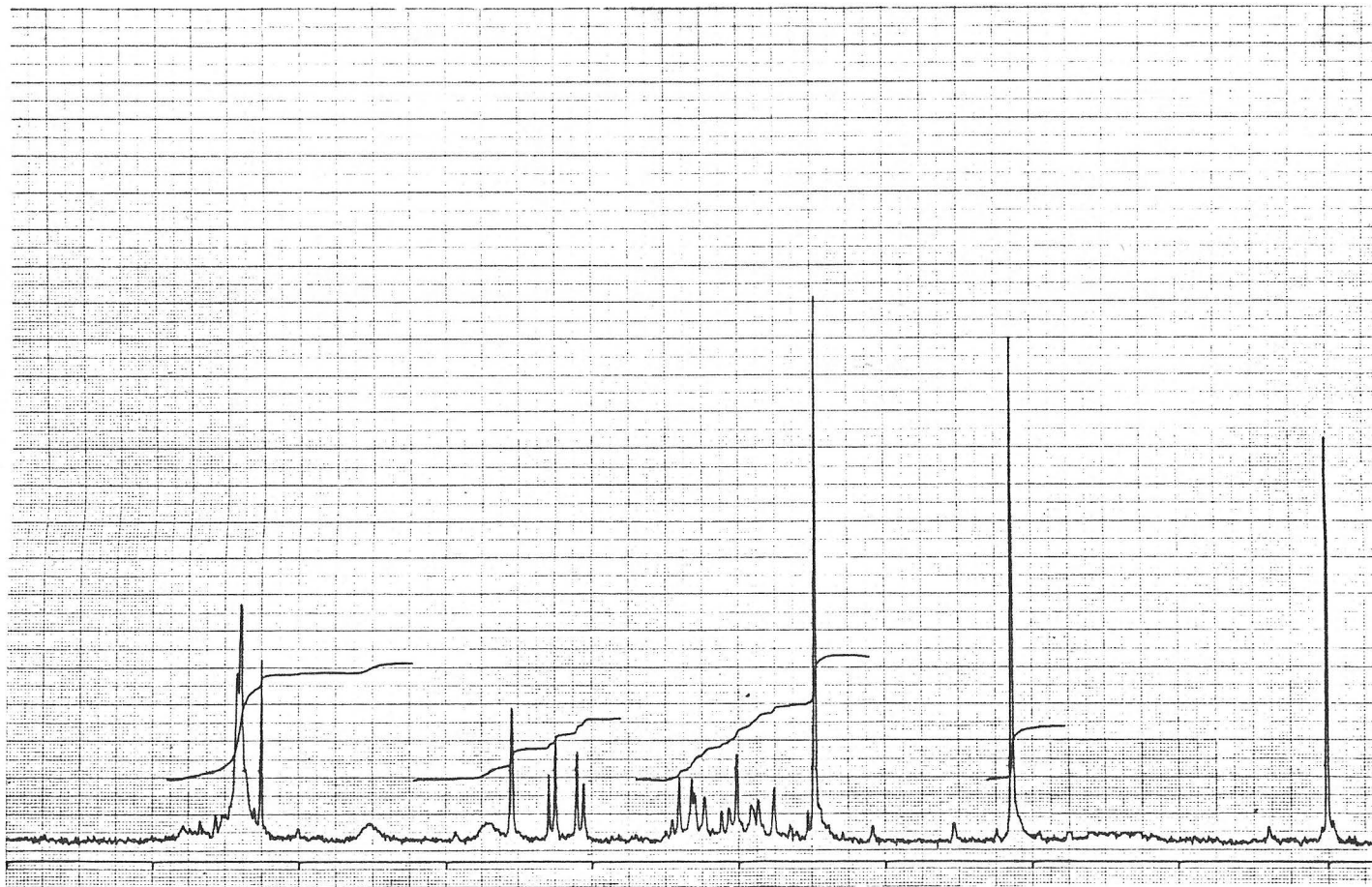
Espectro H nº4. Compuesto CXXVII.



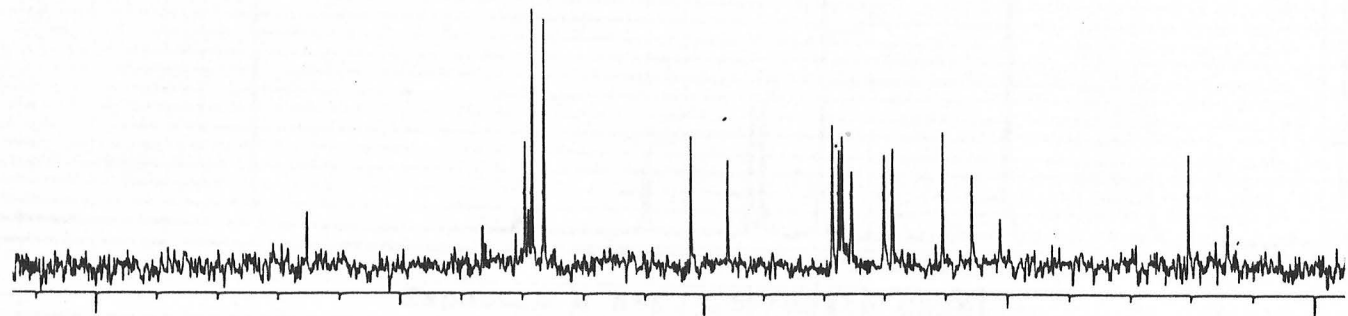
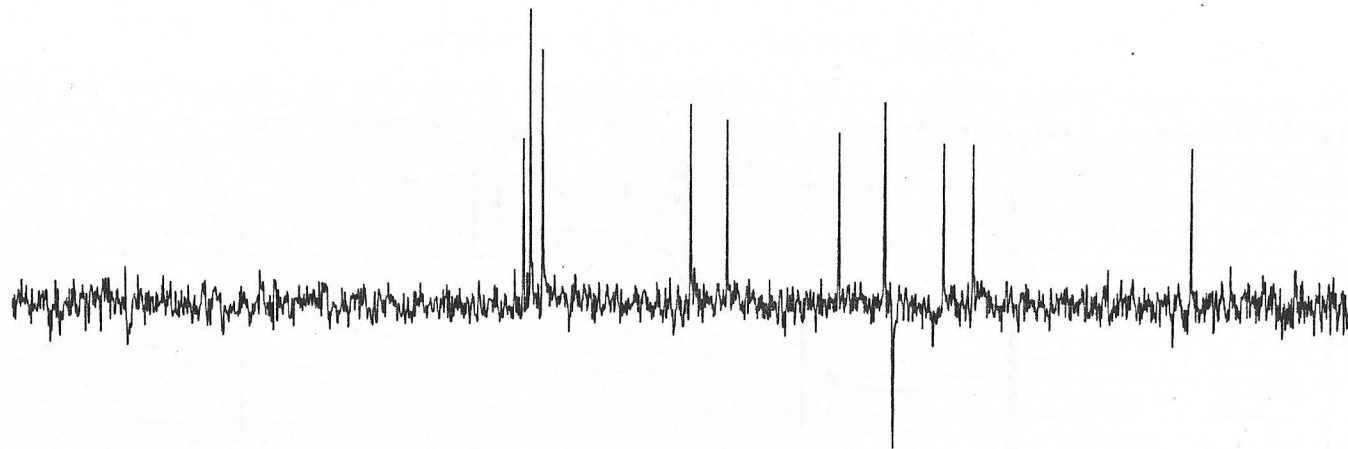
Espectro C nº2. Compuesto CXXVI.



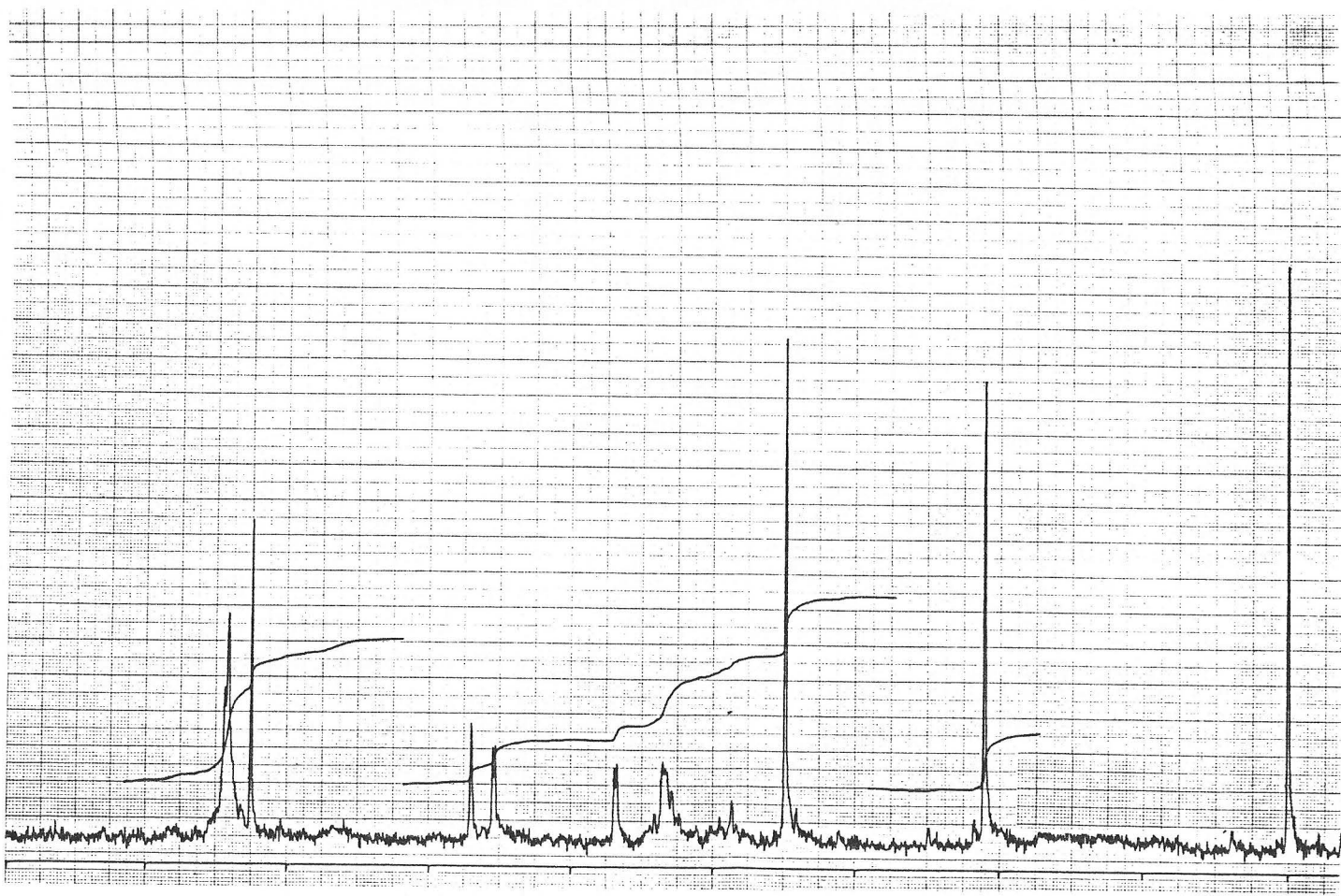
Espectro H nº5. Compuesto CXXVIII.



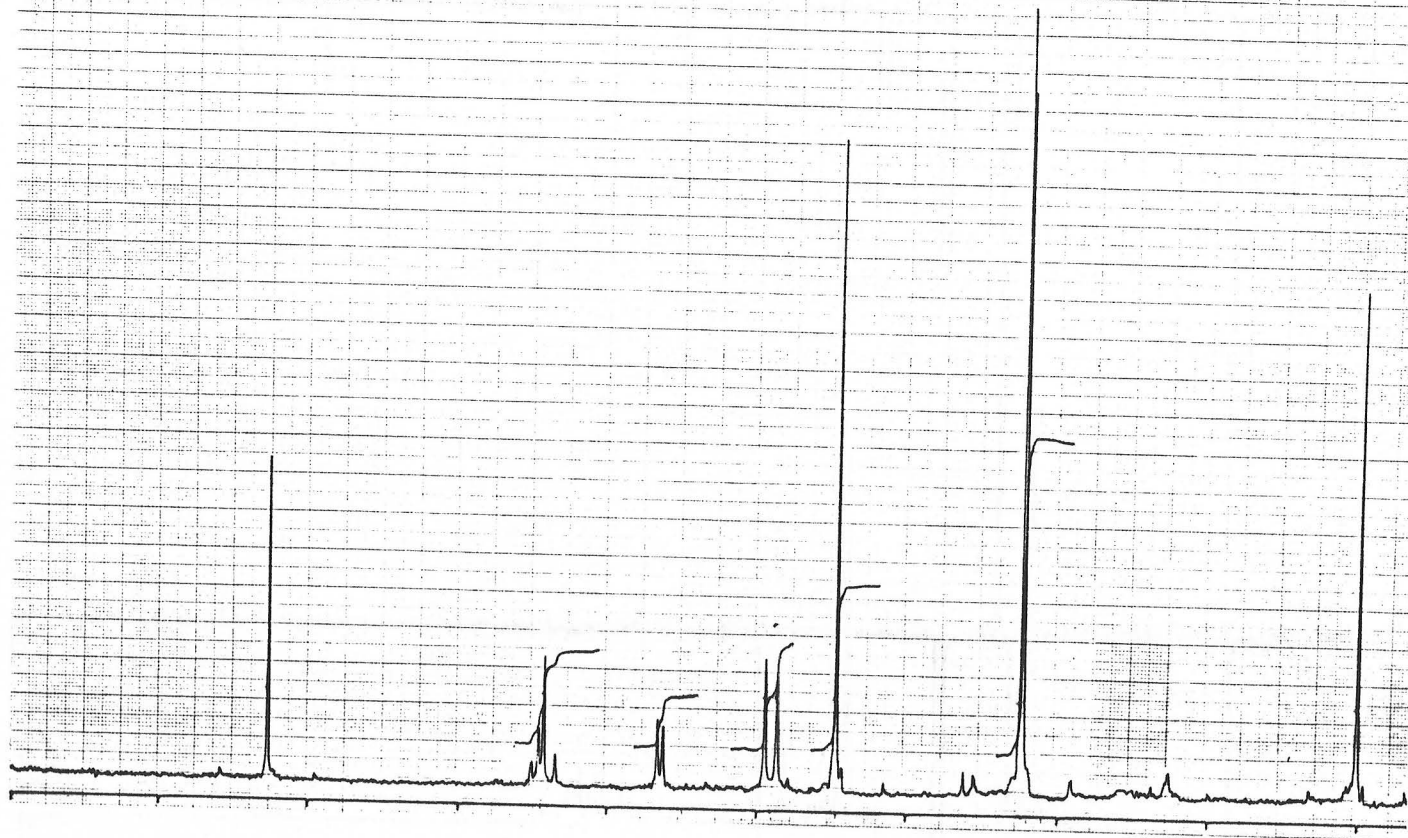
Espectro H n°6. Compuesto CXXIX.



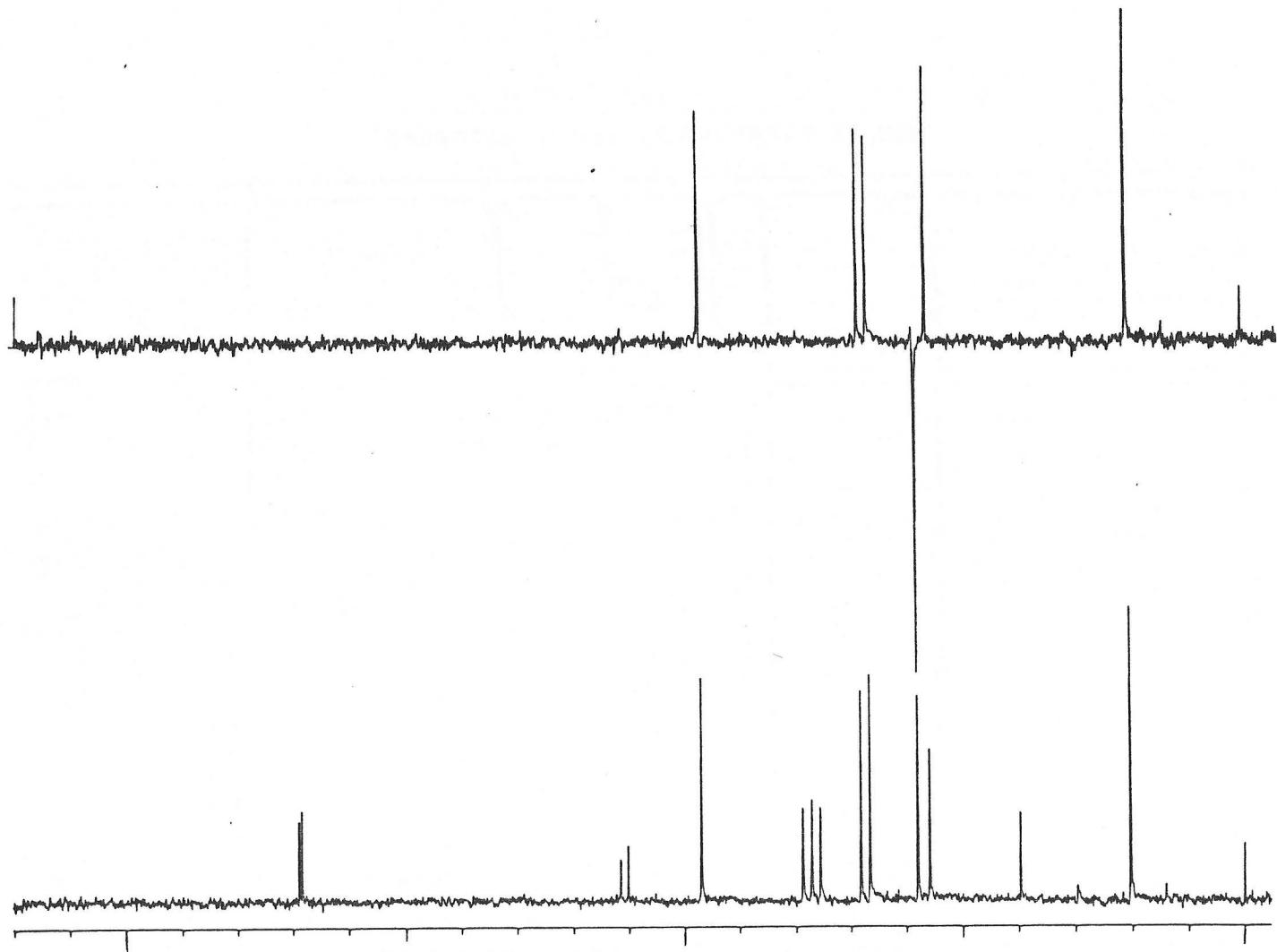
Espectro C nº3. Compuesto CXXIX.



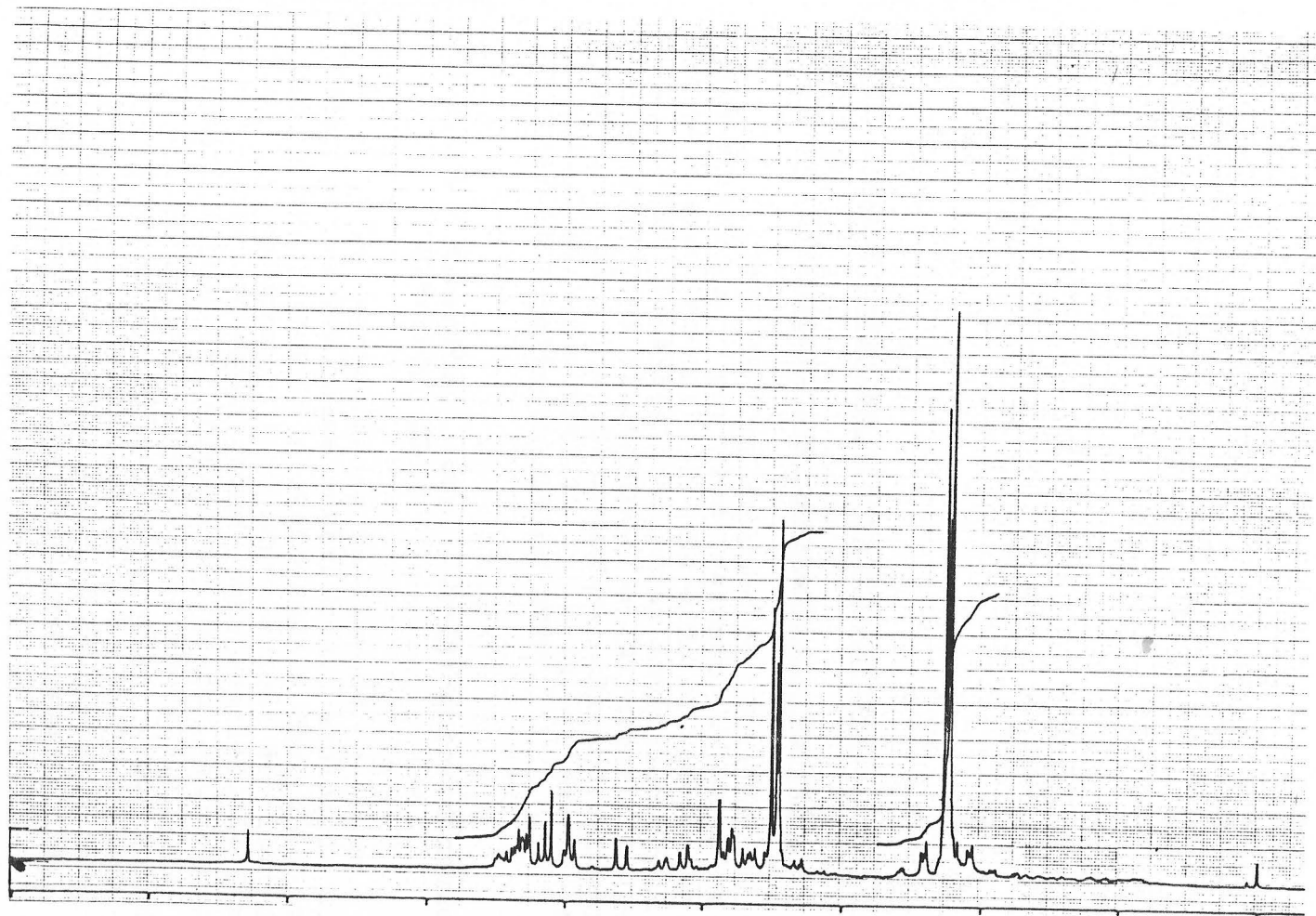
Espectro H nº7. Compuesto CXXX.



Espectro H nº8. Compuesto CXXXI.



Espectro C nº4. Compuesto CXXXI.



Espectro H nº9. Compuestos CXXXII, CXXV y CXXVI.

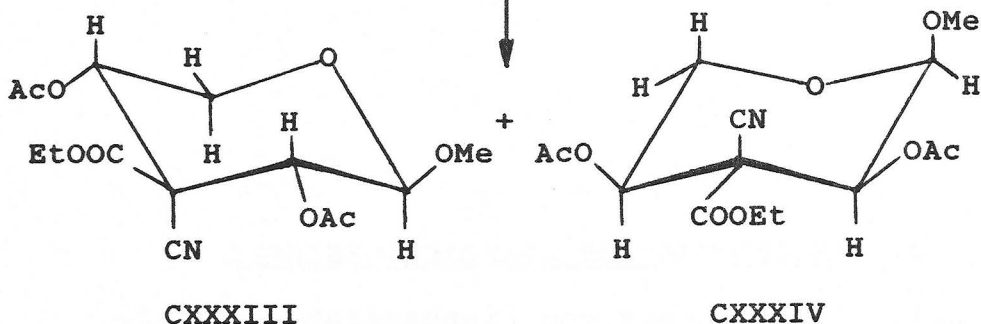
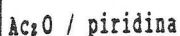
3.4.- REACCIONES CON CIANOACETOESTERES.

3.4.1.- Reacciones con cianoacetato de etilo.

Otro de los compuestos metilen-activos seleccionados, por las razones ya comentadas (véase apartado 3.1.2.), ha sido el cianoacetato de etilo. Para realizar estas investigaciones se han elegido los dialdehidos α -(R)-metoxidiglicolaldehido (XX), α -(S)-metoxi- α' -(R)-hidroximetildiglicolaldehido (XXVIII) y α -(R)-metoxi- α' -(R)-hidroximetildiglicolaldehido (XXXV).

3.4.1.1.- Reacción con α -(R)-metoxidiglicolaldehido (XX).

La reacción se ha llevado a cabo, al igual que en los casos anteriores, empleando como disolvente la mezcla dioxano-agua y como catalizador piperidina. Por acetilación de las dos fracciones obtenidas tras purificación mediante cromatografía en columna del crudo de reacción (véase Parte Experimental apartado 4.3.3.1.), ha sido posible aislar dos compuestos como sólidos cristalinos: metil 2,4-di-O-acetil-3-C-ciano-3-desoxi-3-etoxicarbonil- β -D- y α -L-xilo-pentopiranosidos, (CXXXIII y CXXXIV, véase esquema 29).

Esguema 29

Sus estructuras se han establecido a partir de sus datos de análisis elemental y propiedades espectroscópicas: IR (véase tabla 9), ¹H-RMN (véase tabla 10 y espectros H n°10 y 11) y ¹³C-RMN (véase tabla 11 y espectro C n°5 y 6). En los espectros de IR de ambos compuestos se observan como bandas características las correspondientes a los grupos carbonilo de los acetatos y grupos etoxicarbonil, no apareciendo las bandas correspondientes al grupo ciano a ~2250 cm⁻¹, al igual que ocurre en los productos CXXVII y CXXIX-CXXXI.

La configuración de los carbonos C-2 y C-4 y la conformación preferida en disolución clorofórmica se han establecido teniendo en cuenta sus datos de RMN (¹H y ¹³C). Así, el compuesto CXXXIII se encuentra en la conformación preferida ⁴C₁(D) como se deduce de los valores de las constantes de acoplamiento ³J_{1,2} 7.0 Hz y ³J_{4,5A} 8.9 Hz que indican una disposición antiperiplanar entre H-1,2 y H-4,5_A. Sin embargo, el compuesto CXXXIV se encuentra en la conformación

$^1\text{C}_4$ (L) ya que $^3\text{J}_{1,2}$ 3.4 Hz, concordante con una disposición ecuatorial-axial entre H-1,2, y $^3\text{J}_{4,5A}$ 9.7 Hz que indica una disposición antiperiplanar entre H-4,5A.

En ninguno de los dos productos ha sido posible determinar la configuración en C-3 aunque tentativamente se ha considerado que el grupo más voluminoso COOEt se encuentra en una disposición ecuatorial, tal y como se comenta en el apartado 3.5. En las conformaciones deducidas para estos productos, los sustituyentes voluminosos de C-2 y C-4 están también en disposiciones ecuatoriales. Para CXXXIII hay que indicar la existencia de efecto anomérico desestabilizante^{121,122} que está ausente en CXXXIV.

Los valores de desplazamiento químico de los carbonos C-1, C-3 y C-5 (véase tabla 11) son concordantes con las asignaciones efectuadas. En efecto, teniendo en cuenta los antecedentes existentes^{73,74,120}, para el isómero CXXXIV cabría pensar que C-1 apareciese a campo más alto que en CXXXIII ya que en el primero el grupo OMe se encuentra en una disposición axial, y, además, que C-3 y C-5 en CXXXIV resonarán a campo más alto que en el isómero CXXXIII debido a un efecto γ -gauche apantallante^{77,80} producido por el grupo metoxilo axial, todo lo cual está de acuerdo con los valores experimentales encontrados.

3.4.1.2.- Reacciones con α -(S)-metoxi- α' -(S)-hidroximetildiglicolaldehído (XXVIII).

La reacción de XXVIII con cianoacetato de etilo se ha realizado en distintos tiempos de reacción empleando como catalizador y disolvente los ya mencionados para otras reacciones.

Cuando la reacción se deja estar 20 horas

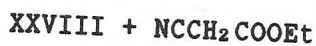
después de la purificación del crudo de reacción por cromatografía en columna, se obtienen dos fracciones, ambas constituidas por una mezcla de sustancias ($^1\text{H-RMN}$) por lo que se procede a su acetilación para facilitar su separación (véase Parte Experimental, apartado 4.3.3.2.).

A partir de la primera fracción se obtiene un sólido cristalino que se identifica como metil 2,4,6-tri-O-acetil-3-C-ciano-3-desoxi-3-etoxicarbonil- β -L-gluco-hexopiranosido (CXXXV, véase esquema 30). Los valores de análisis elemental son concordantes con la fórmula molecular $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_{10}\text{N}$ que indica que se trata de un producto de adición 1:1 dialdehído:compuesto metilenoactivo y acetilación de los tres hidroxilos libres que tendría el producto de integración inicial.

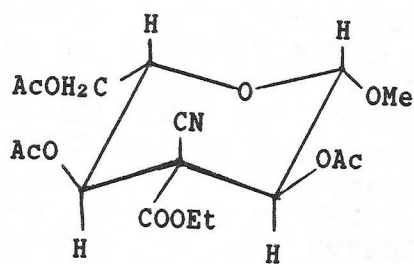
Los valores de las constantes de acoplamiento $^3\text{J}_{1,2}$ 8.0 Hz y $^3\text{J}_{4,5}$ 9.7 Hz (véase tabla 10 y espectro H n°12) no se pueden explicar con ninguno de los ocho posibles diastereoisómeros con configuración α -D- en la conformación $^4\text{C}_1(\text{D})$, en la que cabría esperar que se encontrasen estos compuestos, ya que en todos los casos H-1 se encontraría ocupando una disposición ecuatorial y, por tanto, los valores de $^3\text{J}_{1,2}$ serían pequeños ($\sim 1 < ^3\text{J}_{1,2} < 4$ Hz). Los valores encontrados indican una disposición antiperiplanar para los protones H-1,2 y H-4,5. Para que esto sea posible el compuesto deberá tener una conformación $^1\text{C}_4$ en la que los grupos OMe, OAc de C-2, OAc de C-4 y CH_2OAc se encontrarían ocupando disposiciones ecuatoriales, lo cual exige que se haya producido una isomerización en C-5 y, por consiguiente, la conformación preferida sería $^1\text{C}_4(\text{L})$ como se indica en CXXXV.

En dicha conformación el protón H-1, al encontrarse en una disposición axial, deberá aparecer^{72, 120} a campo más alto que el mismo

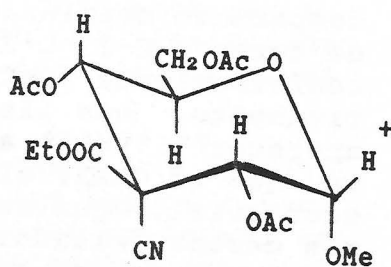
Esquema 30



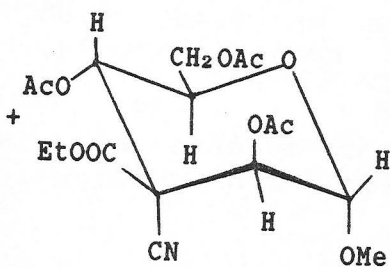
Acetilación



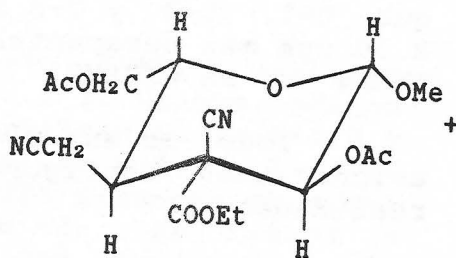
CXXXV



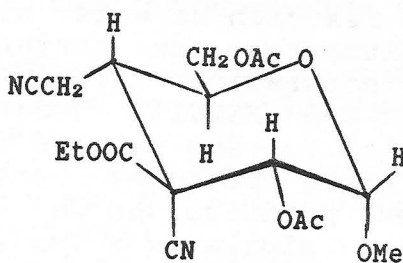
CXXXVI



CXXXVII



CXXXVIII



CXXXIX

protón en CXXXVI, que se describe más adelante, lo cual efectivamente se comprueba al comparar los valores experimentales (véase tabla 10) pues se observa que H-1 en CXXXV aparece a 0.35 ppm más apantallado que en CXXXVI.

Por otra parte, un análisis semejante comparando desplazamientos químicos de los átomos de carbono C-1, C-3 y C-5 de CXXXV y CXXXVI en las conformaciones preferidas 1C_4 (L) y 4C_1 (D), respectivamente, nos llevaría a que C-1 en CXXXV deberá aparecer^{73,74,120} a campos más bajos que en CXXXVI ya que en CXXXV el sustituyente OMe se encuentra ecuatorial. Igualmente, C-3 y C-5 en CXXXV estarán más desapantallados que en CXXXVI, al no existir en el primero el efecto apantallante γ -gauche^{77,78} del grupo metoxilo. Si se comparan los valores (véase Tabla 11 y espectros C n^o7 y 8) se observa que C-1, C-3 y C-5 aparecen en 4.48, 4.05 y 2.36 ppm más desapantallados, respectivamente, en CXXXV que en CXXXVI.

Todo lo anterior está de acuerdo con las asignaciones configuracionales y conformacionales realizadas.

Además, existen datos descritos en literatura de inversiones en C-5 en reacciones de dialdehidos con nitroalcanos. BAER y col.³⁴ indican que en la reacción de este mismo dialdehido XXVIII con nitroetano se obtienen además del producto de integración "normal" el producto de inversión en C-5 XXXVII (véase Antecedentes, apartado 2.3.1.2.). Los valores de constantes de acoplamiento entre protones vecinales ${}^3J_{1,2}$ y ${}^3J_{4,5}$ para ese producto son de 8.5 y 10.6 Hz, respectivamente, similares a los encontrados para el producto CXXXV.

De la acetilación de la segunda fracción se obtiene una sustancia siruposa que corresponde

a la mezcla de 2,4,6-tri-O-acetil-3-C-ciano-3-desoxi-3-etoxicarbonil- α -D-gluco- (CXXXVI) y - α -D-mano-hexopiranosidos (CXXXVII) (véase esquema 30) en la proporción ~4:1, como se deduce de sus espectros de ^1H - y ^{13}C -RMN (véase espectros H n°13 y C n°8). Esta mezcla presenta en c.c.f. una sola mancha en los distintos eluyentes ensayados no habiendo sido posible su separación. Esta se ha podido efectuar por formación de los 4,6-O-bencilidenderivados CLXX y CLXXI como se comentará más adelante (apartado 3.4.3.).

El espectro IR (véase tabla 9) de la mezcla CXXXVI y CXXXVII presenta las bandas características de los grupos funcionales presentes en la molécula, excepto la banda correspondiente al grupo ciano que, al igual que en otros derivados oxigenados comentados anteriormente, no se observa.

El isómero mayoritario CXXXVI presenta valores de $^3J_{1,2}$ 3.6 Hz y $^3J_{4,5}$ 10 Hz que indican una disposición gauche ecuatorial-axial de H-1,2 y una disposición antiperiplanar de H-4,5. Por su parte, el epímero en C-2 CXXXVII presenta el mismo valor de $^3J_{4,5}$ y el valor de $^3J_{1,2}$ se reduce a 1.5 Hz lo que está de acuerdo con una disposición diecuatorial entre H-1,2. Estos datos indican que ambos isómeros se encuentran en disolución clorofórmica en la conformación preferida 4C_1 (D).

Si se comparan los desplazamientos químicos de los protones H-1, H-2 y H-4 en ambos isómeros se observa:

a) El protón H-2 en el isómero minoritario aparece a campo más bajo (~ 0.1 ppm) debido a su disposición ecuatorial.

b) Los protones H-1 y H-4 se encuentran en CXXXVII apantallado y desapantallado, respectivamente, en ~0.3 ppm como consecuencia de la disposición axial del grupo acetoxi en C-2.

En el espectro de ^{13}C -RMN (espectro C nº8) se observan, entre otras, como señales características las que corresponden a los carbonos anoméricos que aparecen a δ 95.24 y 97.10 ppm, siendo la primera la correspondiente al isómero D-gluco CXXXVI y la segunda al D-mano CXXXVII.

Cuando la reacción se realiza en las mismas condiciones experimentales y mayor tiempo de reacción (84 horas) se obtienen, tras purificación del crudo por cromatografía en columna, tres fracciones (véase Parte Experimental, apartado 4.3.3.2.).

Por acetilación de la primera fracción y posterior purificación del crudo, se obtiene metil 2,6-di-O-acetil-3-C-ciano-3,4-didesoxi-3-etoxicarbonil-4-[cianometil]- β -L-gluco-hexopiranosido (CXXXVIII, véase esquema 30). Su estructura se establece en base a sus datos de análisis elemental y propiedades espectroscópicas (IR, ^1H -y ^{13}C -RMN).

En el espectro IR se observan las bandas correspondientes a los grupos funcionales CN a 2252 cm^{-1} y COOEt, $\text{CH}_3\text{COO-}$ a 1747 cm^{-1} (una sola banda) (véase tabla 9).

Los espectros de ^1H -y ^{13}C -RMN (veanse tablas 10 y 11 y espectros H nº14 y C nº9) indican que no se trata de un producto de integración "normal" 1:1 dialdehído:compuesto metileno-activo. A partir del estudio conjunto de tales espectros es posible establecer su estructura. De la integral de ^1H -RMN se deduce que el compuesto posee 22 H. La presencia de dos singuletes a δ -2.1 ppm que integran por 6 H indican que la molécula contiene solo dos grupos acetilos y no tres como cabría esperar si se tratase de un producto de integración "normal" 1:1. Por el desplazamiento químico de los protones H-2

(δ 5.15 ppm) y H-6,6' (δ 4.4 ppm) se deduce que los dos grupos acetilos se encuentran situados en los carbonos C-2 y C-6. La ausencia de señales atribuibles al protón H-4 a $\delta > 4.5$ ppm también está de acuerdo con lo anterior.

La presencia en ^{13}C -RMN de dos señales a δ 115.7 y 113.7 ppm atribuibles a grupos ciano indican que en la molécula deben existir dos grupos nitrilo. Además de esto, las señales a δ 64.64 ppm (correspondiente al carbono metilénico de un grupo etoxicarbonil), δ 39.06 ppm (correspondiente al átomo de carbono un metino: C-4) y δ 15.94 ppm (correspondiente a un carbono metilénico), junto a la existencia de un solo grupo etoxicarbonil (como se deduce de la integral de ^1H -RMN) y de un multiplete entre δ 3.0-2.25 ppm (3 H, $\text{CH}_2 + \text{CH}$) sugieren que el producto se haya formado por reacción de un mol de dialdehído con dos moles de compuesto metilen-activo, con pérdida de un grupo etoxicarbonil de uno de los restos de cianoacetato de etilo. Dado que C-3 aparece como un carbono cuaternario (como puede comprobarse mediante subprograma DEPT, espectro C n°9) a δ 55.26 ppm, el grupo etoxicarbonil ha debido perderse del resto de cianoacetato de etilo que no forma parte del ciclo en cuestión y, teniendo en cuenta que en C-2 existe un grupo OAc, el resto CH_2CN se ha de encontrar en el carbono C-4.

La fórmula molecular del compuesto según los datos comentados será $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_8\text{N}_2$ que es concordante con los valores experimentales obtenidos del análisis elemental cuantitativo.

La asignación configuracional y conformacional se ha realizado teniendo en cuenta los datos de ^{13}H - y ^{13}C -RMN. Los valores de $^3\text{J}_{1,2}$ y $^3\text{J}_{4,5}$ iguales a 8 y 10 Hz, respectivamente, indican una disposición antiperiplanar entre H-1,2 y H-4,5. Esta disposición, al igual que ocurre en el

compuesto CXXXV anteriormente comentado, únicamente se explica admitiendo una inversión en C-5 y que CXXXVIII se encuentra en disolución clorofórmica en una conformación preferida ${}^1C_4(L)$, como se representa en el esquema 30. El análisis comparado de los desplazamientos químicos de C-1, C-3 y C-5 para CXXXVIII y CXXXIX (que se efectuará más adelante) también está de acuerdo con las asignaciones configuracionales y conformacionales realizadas.

Por acetilación de la segunda fracción y posterior purificación del crudo obtenido por cromatografía en columna se obtiene metil 2,6-di-O-acetil-3-C-ciano-4-[cianometil]-3,4-didesoxi-3-etoxicarbonil- α -D-gluco-hexopiranosido (CXXXIX), aislado como líquido muy viscoso. Por un razonamiento idéntico al comentado para el isómero CXXXVIII se llega a la conclusión de que se trata de un producto de adición 1:2 dialdehído:compuesto metileno-activo con pérdida de un grupo etoxicarbonil del resto de cianoacetato de etilo que se encuentra unido al átomo de carbono C-4.

Al igual que en el isómero CXXXVIII, se observa en el IR las bandas de los grupos funcionales CN ($\sim 2200\text{ cm}^{-1}$) y COOEt, CH_3COO (1749 cm^{-1}).

El compuesto CXXXIX se encuentra en disolución clorofórmica en la conformación preferida ${}^4C_1(D)$ como se deduce de los siguientes datos experimentales obtenidos de los espectros de ${}^1\text{H}$ - y ${}^{13}\text{C}$ -RMN (espectros H n $^\circ$ 15 y C n $^\circ$ 10). El valor de ${}^3J_{1,2}$ 3.5 Hz está de acuerdo con una disposición ecuatorial-axial entre dichos protones. El alto valor de la constante de acoplamiento ${}^3J_{4,5}$ 10 Hz indica una disposición antiperiplanar entre H-4,5. Si se compara el desplazamiento químico del protón anomérico de los isómeros CXXXVIII y CXXXIX (véase Tabla 10) se observa que H-1 en CXXXVIII aparece a menor



desplazamiento químico que este mismo protón en CXXXIX (δ 0.35 ppm) lo que está de acuerdo con la disposición axial en CXXXVIII y ecuatorial en CXXXIX de este hidrógeno en dichos compuestos.

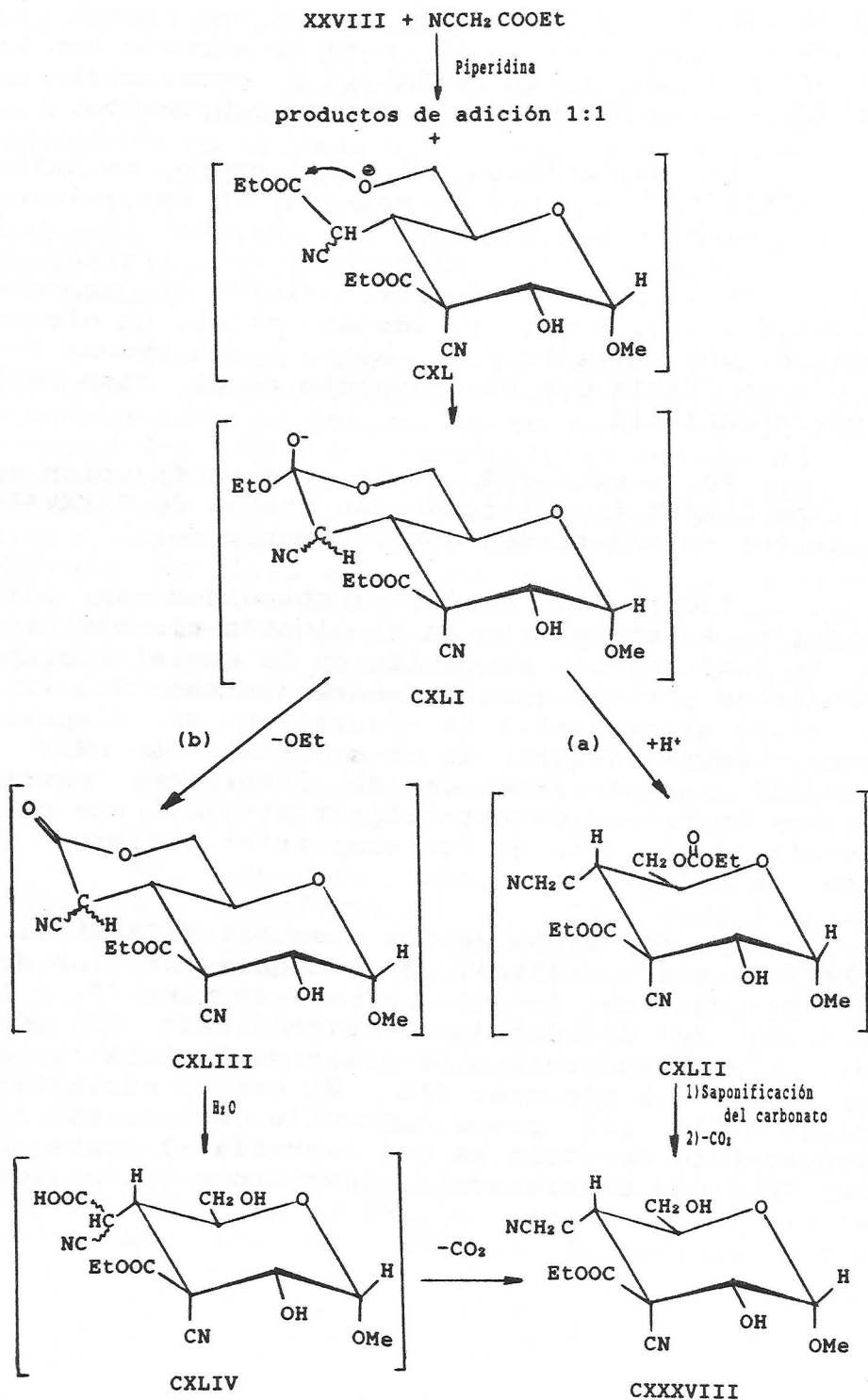
La disposición axial del grupo metoxilo en CXXXIX también está de acuerdo con los valores de desplazamiento químico de los carbonos C-1, C-3 y C-5. En este caso, el carbono C-1 aparece a campo más alto que el correspondiente al isómero CXXXVIII (δ 4.63 ppm) y, además, existe un efecto γ -gauche apantallante^{77,80} sobre los carbonos C-3 y C-5 en CXXXIX que está ausente en el caso del isómero CXXXVIII.

Por acetilación de la tercera fracción se obtiene CXXXVI impurificado con trazas de CXXXVII, productos ya comentados anteriormente.

Todos los productos obtenidos en esta reacción se encuentran en disolución clorofórmica en la conformación preferida en la que el grupo voluminoso etoxicarbonil (véase apartado 3.5.) y el grupo acetoximetil se encuentran en disposiciones ecuatoriales. En los productos CXXV y CXXXVIII, ambos productos de inversión, existe efecto anomérico desestabilizante^{121,122} que está ausente en el resto de los compuestos aislados en esta reacción.

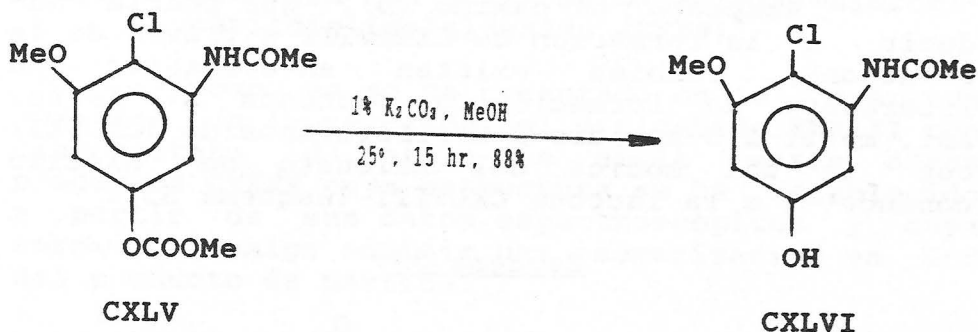
La formación de los compuestos CXXXVIII y CXXXIX se puede explicar por cualquiera de los dos caminos que se indican en el esquema 31. La reacción del dialdehído correspondiente con dos moles de cianoacetato de etilo conduciría a la formación del alcóxido CXL. El ataque nucleófilo del alcóxido al grupo carbonilo del resto de cianoacetato de etilo en C-4 llevaría al intermedio CXLI que podría evolucionar según los caminos (a) y/o (b).

Esquema 31



El camino (a) daría lugar al carbonato mixto CXLII cuya saponificación y descarboxilación produciría CXXXVIII. Es conocido que los carbonatos se pueden saponificar en presencia de esteres en condiciones suaves como puede verse en el ejemplo del esquema 32¹⁴³.

Esquema 32



El camino (b) supondría la formación de la δ -lactona CXLIII que por hidrólisis y posterior descarboxilación del ácido β -cianoacético CXLIV llevaría igualmente a CXXXVIII.

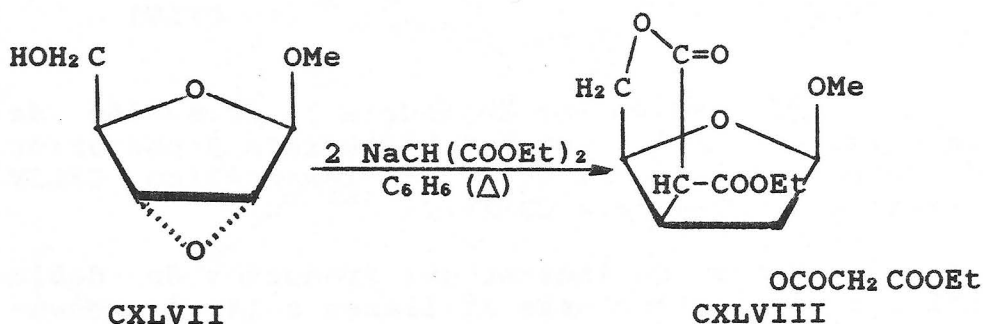
Hemos de indicar que productos de doble adición con estructuras similares a las representadas en CXXXIX se han aislado y caracterizado cuando se lleva a cabo la reacción de los dialdehidos LXXVIII, LXXXIII, LXXXIV Y XXVIII con cianoacetato de terc-butilo, como se discutirá más adelante.

En principio no se tienen datos para inclinarse por uno u otro camino. A favor del camino (a), en donde se produce una transposición $\text{C} \rightarrow \text{O}$ de un grupo etoxicarbonil, existen en literatura antecedentes de tales transposiciones. Así, F.W LICHTENTHALER⁵⁰ ha descrito la transposición de un grupo etoxicarbonil en la reacción del

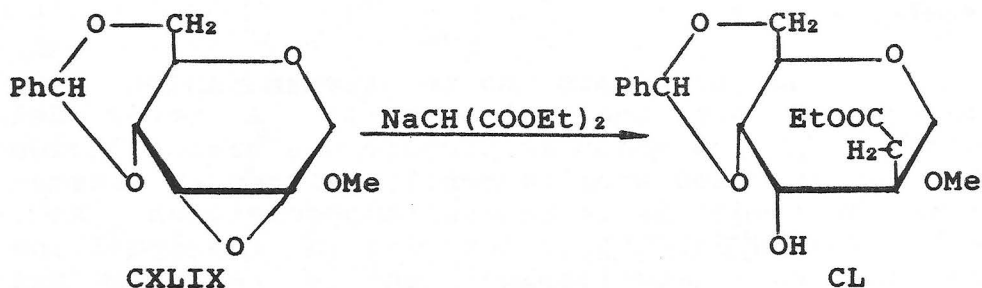
dialdehído XXVIII con nitroacetato de etilo (véase Antecedentes, apartado 2.1.1.2.). Otra transposición $C \rightarrow O$, en este caso de un grupo acetilo, se ha descrito¹⁰ en la reacción de 2,4-O-etilidenoaldehído-D-eritrosa y 1,2-di-O-isopropilideno- α -D-xilopentodialdehído-1,4-furanosa con 2,4-pentano-diona (véase apartado 2.1.1.2.).

Respecto al camino (b), que podría conducir a la formación de CXXXVIII a través de la δ -lactona, también existen antecedentes en literatura de formación de lactonas similares. Así, metil-2,3-anhidro- β -D-ribofuranósido (CXLVII) con la sal sódica del malonato de dietilo conduce¹²⁸ a la lactona CXLVIII (esquema 33).

Esquema 33



Esquema 34



La pérdida de un grupo etoxicarbonil de un resto de malonato de dietilo ha sido observada¹²⁹ en la reacción de 2,3-anhidro-4,6-O-benciliden- α -D-alo-hexopentopiranosido (CXLIX) con la sal sódica de malonato de dietilo (esquema 34).

3.4.1.3.-Reacción con α -(R)-metoxi- α' -(R)-hidroxi-metildiglicolaldehido (XXXV).

Como ya se ha comentado en el apartado anterior, en la reacción del dialdehido XXVIII con cianoacetato de etilo se aisla entre otros productos CXXXV cuya estructura se ha establecido a partir de sus datos espectroscópicos y cuya formación exige admitir una isomerización en C-5 del producto de partida.

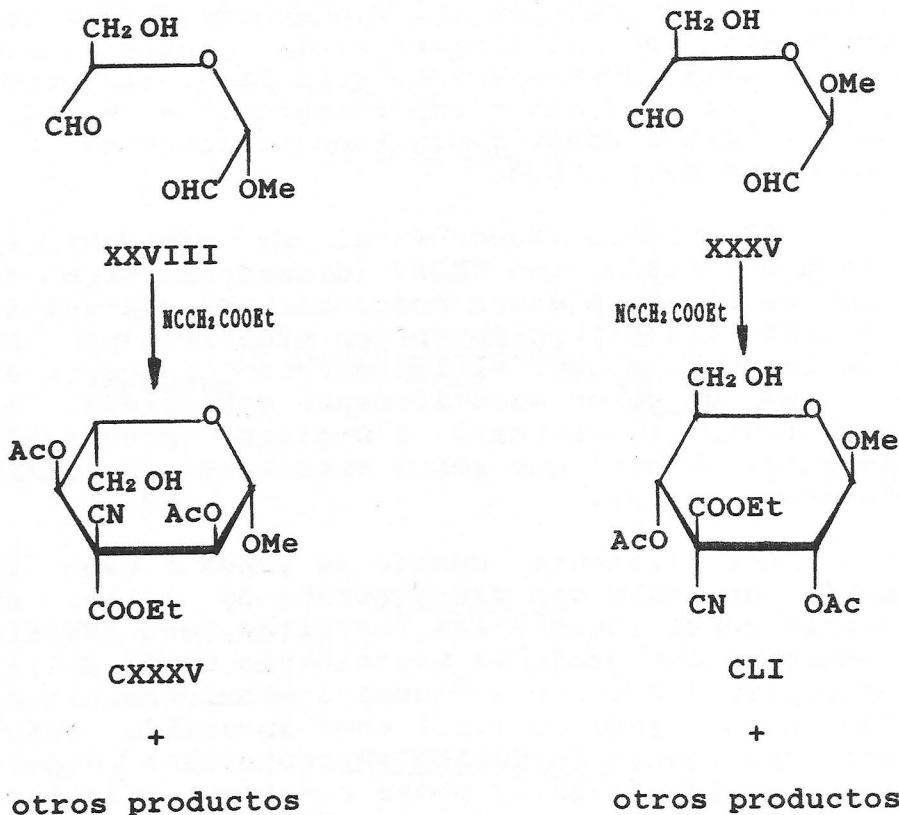
El objeto fundamental de estudiar la reacción del dialdehido CXXXV (diastereoisómero de XXVIII) es el de intentar comprobar por vía química si esta isomerización en C-5 efectivamente ha tenido lugar, ya que, si la reacción transcurre al igual que en casos anteriormente estudiados, se debe obtener el isómero β -D-gluco (favorecido termodinámicamente) que sería enantiómero de CXXXV (véase esquema 35).

Efectivamente, cuando se lleva a cabo la reacción de CXXXV con cianoacetato de etilo, en idénticas condiciones a las descritas para XXVIII, se obtiene como producto mayoritario metil 2,4,6-tri-O-acetil-3-C-ciano-3-desoxi-3-etoxicarbonil- β -D-gluco-hexopiranosido (CLI) como un sólido cristalino con punto de fusión y propiedades espectroscópicas idénticas, y poder rotatorio prácticamente igual y de signo opuesto al de CXXXV lo que confirma que la isomerización en este producto había tenido lugar. Este producto se encuentra en disolución clorofórmica en la conformación

preferida 4C_1 (D) (véase esquema 36).

Las aguas madres de cristalización están constituidas por una mezcla de CLI, en ~80%, y de otros productos cuya naturaleza no ha podido ser determinada (véase espectro H n°16). Esta mezcla no ha podido ser resuelta por cromatografía en columna al comportarse de forma homogénea en los diferentes eluyentes ensayados.

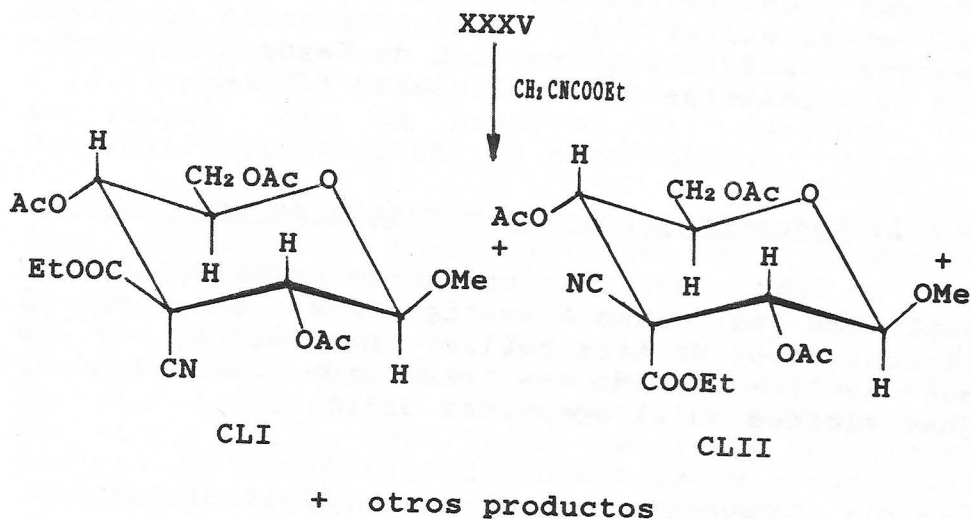
Esquema 35



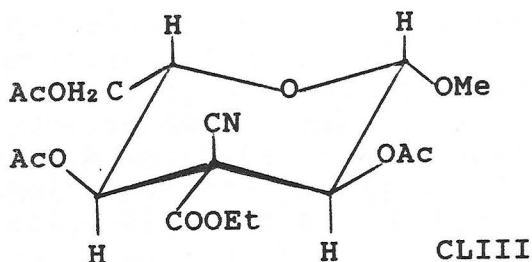
En esta reacción se obtiene además como producto muy minoritario (~1.2 %) un sólido cristalino al que tentativamente se le ha asignado la

estructura metil 2,4,6-tri-O-acetil-3-C-ciano-3-desoxi-3-etoxicarbonil- β -D-alo-hexopiranosido (CLII, véase esquema 36). Su análisis elemental es concordante con la fórmula molecular $C_{17}H_{23}NO_{10}$, que resultaría de la adición de un mol de dialdehído con un mol de cianoacetato de etilo y acetilación de los tres hidroxilos libres en C-2, C-4 y C-6.

Esquema 36



Los valores de las constantes de acoplamiento $^3J_{1,2}$ 8.0 Hz y $^3J_{4,5}$ 0.5 Hz (véase tabla 10 y espectro H nº17), idénticas a las descritas para CXXXV y CLI, indican una disposición antiperiplanar entre H-1,2 y H-4,5. Si se descarta la estructura asignada al producto mayoritario CLI, para esta disposición son posibles dos estructuras: la representada por CLII, que solo difiere de CLI en la configuración en C-3, y la representada por CLIII, en la que se habría producido una doble isomerización en los carbonos C-1 y C-5.



En principio la estructura CLII parece ser más probable. Para poder discernir con seguridad entre CLII y CLIII sería necesario realizar análisis mediante difracción de Rayos X y/o medidas de constantes de acoplamiento $^3J_{13CN,H}$.

3.4.2.-Reacciones con cianoacetato de terc-butilo.

Otro de los compuesto metilen-activos empleados en estas investigaciones ha sido el cianoacetato de terc-butilo. Las razones por las que se ha elegido ya han sido comentadas y justificadas en el apartados 3.1.2.

3.4.2.1.- Reacción con (R)-metoxidiglicolaldehido (XX).

La reacción de XX con cianoacetato de terc-butilo se ha llevado a cabo en condiciones similares a las descritas en casos anteriores (véase Parte Experimental, apartado 4.3.4.1.). La purificación del crudo de reacción por cromatografía permite aislar cuatro fracciones.

Por acetilación de la primera fracción y posterior purificación del crudo obtenido se obtiene un compuesto al que se le ha asignado la estructura de metil 4-O-acetil-3-terc-butoxi-carbonil-2-[(1R ó 1S)-1-terc-butoxicarbonil-1-

cianometil]-3-C-ciano-2,3-didesoxi- β -D-xilo-pentopiranosido (CLVI, véase esquema 37), aislado como un líquido viscoso.

En el IR se observan las bandas características de los grupos funcionales presentes en la molécula (CN y COO) (véase tabla 9).

Del espectro de $^1\text{H-RMN}$ (H n°18) se deduce que existen dos grupos Boc- (terc-butoxicarbonil) y un solo grupo $\text{CH}_3\text{COO-}$, y del espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ (C n°11) la presencia entre otras de la señal correspondiente a un carbono cuaternario a δ 54.15 ppm (C-3 del anillo), lo que sugiere que se trata de un producto de adición 1:2 dialdehído:cianoacetato de terc-butilo.

La posición del resto de cianoacetato de terc-butilo que no forma parte del ciclo se deduce del desplazamiento químico y multiplicidad de los protones H-2 y H-4. Así, el protón H-4 aparece a δ 5.35 ppm como doblete $^3\text{J}_{4.5A}$ 10 Hz y $^3\text{J}_{4.5E}$ 5 Hz lo que indica que este protón se encuentra unido al OAc y que existe una disposición antiperiplanar entre H-4,5_A. Por tanto, el resto de cianoacetato de terc-butilo NC-CH-Boc ha de estar unido al carbono C-2, lo cual está de acuerdo con el desplazamiento químico del protón H-2 a δ 3.5 ppm, su multiplicidad y la constante de acoplamiento $^3\text{J}_{1.2}$ 8.5 Hz.

De los valores de $^3\text{J}_{1.2}$ y $^3\text{J}_{4.5}$ se deduce que CLIV se encuentra en disolución cloroformica predominantemente en la conformación $^4\text{C}_1$ (D) en la que todos los sustituyentes voluminosos se encuentran en disposiciones ecuatoriales y en la que existe efecto anomérico desestabilizante^{121,122}. Respecto a la configuración en C-3 véase apartado 3.5.

Las señales que aparecen en $^{13}\text{C-RMN}$

(véase tabla 11) son plenamente concordantes con la estructura propuesta.

La segunda fracción obtenida fue necesario acetilarla, al igual que la anterior, para poder eliminar las impurezas que contenía. Tras la purificación del crudo de reacción por cromatografía en columna se obtiene un sólido cristalino que se identifica como metil 2-O-acetil-3-terc-butoxicarbonil-3-C-ciano-2,3-didesoxi-4-[(1R ó 1S)-1-terc-butoxicarbonil-1-cianometil]- α -L-xilo-pentopiranosido (CLV, véase esquema 37).

El análisis elemental es concordante con la fórmula molecular $C_{21}H_{30}N_2O_8$ que corresponde a un producto de adición 1:2 dialdehído:compuesto metilén-activo.

Al igual que en su isómero CLIV, el espectro de 1H -RMN ($H_{n^{\circ}19}$) es concordante con los datos de análisis elemental y de él se deduce la presencia de dos grupos terc-butoxicarbonil y de un solo grupo acetoxi. A diferencia de lo que ocurre en CLIV, el protón H-2 aparece como un doblete a δ 5.2 ppm lo que indica que el grupo acetoxi se encuentra unido al C-2. El valor de $^3J_{1,2}$ 3.5 Hz está de acuerdo con una disposición ecuatorial-axial entre H-1,2. El protón H-4 aparece como un multiplete entre 3.1-2.9 ppm indicando que el resto de NC-CH-Boc se encuentra unido a C-4. De la señal correspondiente a H-5_A se puede deducir el valor de $^3J_{4,5A}$ 11.5 Hz que es el correspondiente a una disposición antiperiplanar entre H-4,5_A.

Los valores de $^3J_{1,2}$ y $^3J_{4,5A}$ señalan que CLV se encuentra en disolución clorofórmica en la conformación predominante $^1C_4(L)$ que cabe esperar sea la más estable por la disposición ecuatorial de los sustituyentes en C-2,3,4 y la ausencia de efecto anomérico desestabilizante. En esta

conformación el grupo metoxilo se encuentra en disposición axial lo cual justifica el hecho observado de que el protón H-5_A aparezca a campo más bajo que H-5_B debido a un efecto desapantallante δ^{71} (véase apartado 2.4.2.1.). Simultáneamente, este efecto apoya la conformación deducida a partir de los valores de las constantes de acoplamiento.

Ha de indicarse que los isómeros CLIV y CLV se han aislado como productos minoritarios obteniéndose, respectivamente, con rendimientos del 2.2% y 4.6%.

La tercera fracción corresponde a un sólido cristalino que se identifica como metil 3-terc-butoxicarbonil-3-C-ciano-3-desoxi- β -D-xilopentopiranosido CLVI (véase esquema 37) en base a sus datos de análisis elemental y propiedades espectroscópicas (IR, ^1H - y ^{13}C -RMN).

En el espectro de IR se observan como bandas características las situadas a 3470, 3380 (ν_{OH}), 2250 (ν_{CN}) y 1740 cm^{-1} (ν_{CO}).

En ^1H -RMN (véase tabla 10 y espectro H n°20) los protones de los grupos hidroxilos en C-2 y C-4 aparecen ambos como dobletes a δ 5.21 ppm y δ 5.16 ppm, respectivamente, siendo en ambos casos la asignación comprobada por irradiación. El protón anomérico H-1 aparece como doblete a δ 4.37 ppm $^3J_{1,2}$ 7.7 Hz lo que indica una disposición trans-diaxial entre H-1,2. El protón H-4 aparece como un multiplete a δ 4.15-4.05 ppm, que se transforma en un doblete tras agitar con D₂O ($^3J_{4,5A}$ 10.3 Hz). A δ 3.66 ppm aparece un doblete que se transforma en doblete tras agitar con D₂O y que corresponde al protón H-2. De los valores de $^3J_{1,2}$ y $^3J_{4,5A}$ se deduce que CLVI se encuentra en disolución de acetona-d₆ en la conformación preferida $^4\text{C}_1(\text{D})$, en la que los

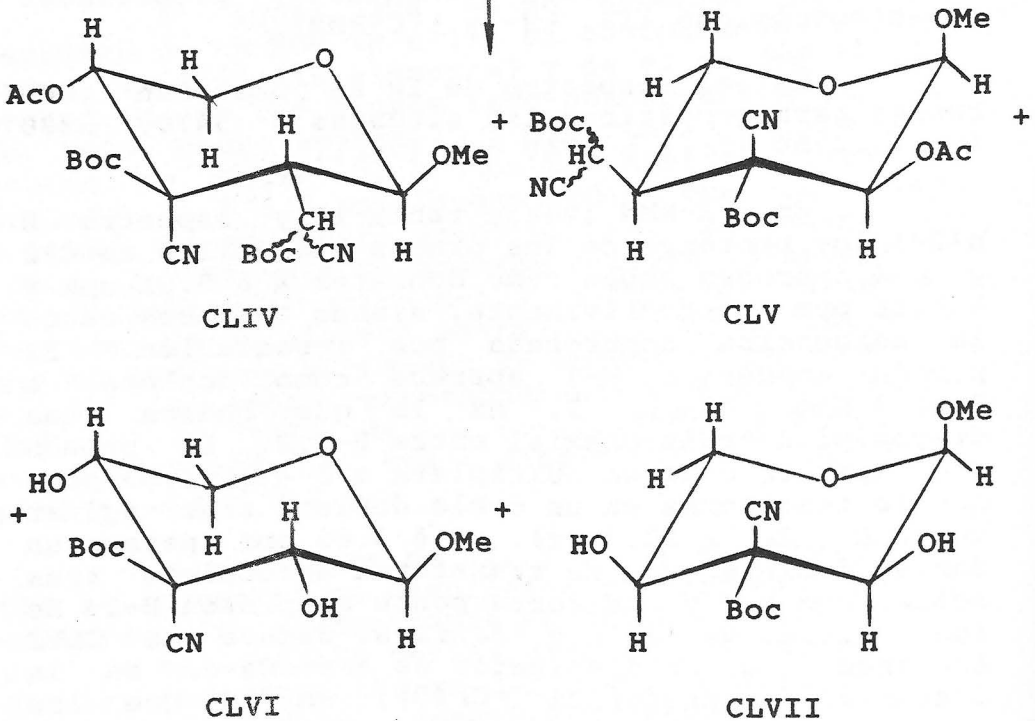
grupos hidroxilos y el grupo terc-butoxicarbonil al encontrarse en disposiciones ecuatoriales, energéticamente favorecidas, deben compensar el efecto anomérico desfavorable^{121,122} del grupo metoxilo.

El desplazamiento químico del carbono anomérico δ 103.04 ppm indica que el grupo metoxilo se debe encontrar en una disposición ecuatorial, lo que es concordante con la conformación asignada.

Esquema 37



Acetilación



La cuarta fracción corresponde a metil 3-terc-butoxicarbonil-3-C-ciano-3-desoxi- α -L-xilopentopiranosido (CLVII, véase esquema 37), aislado como un sólido cristalino. Su espectro IR presenta como bandas características las situadas a 3529 y 3445 (ν_{OH}), 2258 (ν_{CN}) y 1727 (ν_{CO}) cm^{-1} .

Este compuesto se encuentra en disolución de acetona- d_6 en la conformación preferida ${}^1C_4(L)$ como se deduce de los valores de desplazamiento químico y constantes de acoplamiento que a continuación se exponen (veanse tablas 10 y 11 y espectros H n^o20 y C n^o12). ${}^1J_{C-1,H-1}$ 171.20 Hz indica¹⁰¹⁻¹⁰³ una disposición ecuatorial de H-1. Este valor es concordante con el desplazamiento químico de C-1 a δ 97.07 ppm (comparase con el valor de $\delta C-1$ para CLVI, en donde existe un apantallamiento de δ +5 ppm).

Los valores de ${}^3J_{1,2}$ 3.8 Hz y ${}^3J_{4,5A}$ 11 Hz señalan una disposición ecuatorial-axial entre H-1,2 y trans-diaxial entre H-4,5A.

La disposición axial del grupo metoxilo produce un efecto γ -gauche apantallante^{77,78} en C-5 de δ +6.7 ppm con respecto a C-5 en CLVI. En este caso no se puede ver la influencia sobre C-3 ya que la señal de éste no es deducible del espectro.

El protón H-5A aparece a campo más bajo que H-5E debido al efecto desapantallante del grupo metoxilo⁷¹. Sorprendentemente, en este caso se observa un acoplamiento a larga distancia entre H-1,5A de 0.6 Hz (comprobado por irradiación en H-1) a pesar de que estos protones no se encuentran en una disposición W ó M, más favorable para estos acoplamientos⁹⁴. Acoplamientos de esta naturaleza no se observan entre H-1,5E.

Para la conformación propuesta ${}^1C_4C(L)$ no

existe efecto anomérico desestabilizante¹²¹⁻¹²² y los sustituyentes en C-2,4 y el grupo terc-butoxicarbonil ocupan disposiciones ecuatoriales.

3.4.2.1.1.- Acetilación de metil 3-terc-butoxicarbonil-3-C-ciano-3-desoxi-β-D-(CLVI) y -α-L-xilo-pentopiranosido (CLVII).

La acetilación de los isómeros CLVI y CLVII se han llevado a cabo empleando la mezcla anhídrido acético-piridina.

Cuando se parte de CLVI se obtienen la mezcla de isómeros acetilados: metil 2,4-di-O-acetil-3-terc-butoxicarbonil-3-C-ciano-3-desoxi-β-D-xilo- (CLVIII) y -α-L-arabino-pentopiranosido (CLIX), ambos aislados como sólidos cristalinos tras purificación por cromatografía preparativa en columna. La acetilación de CLVII conduce a la mezcla de glicósidos: metil 2,4-di-O-acetil-3-terc-butoxicarbonil-3-C-ciano-3-desoxi-α-L-xilo- (CLX) y -α-L-xilo-pentopiranosidos (CLXI), aislados como líquido viscoso y sólido, respectivamente (véase esquema 38).

Estos resultados indican que en el proceso de acilación se produce la apertura y cierre del ciclo de piranosido, tal y como se representa en el esquema 39.

La estructura de los derivados acetilados se ha establecido en base a los datos de análisis elemental y propiedades espectroscópicas (IR, ¹H- y ¹³C-RMN).

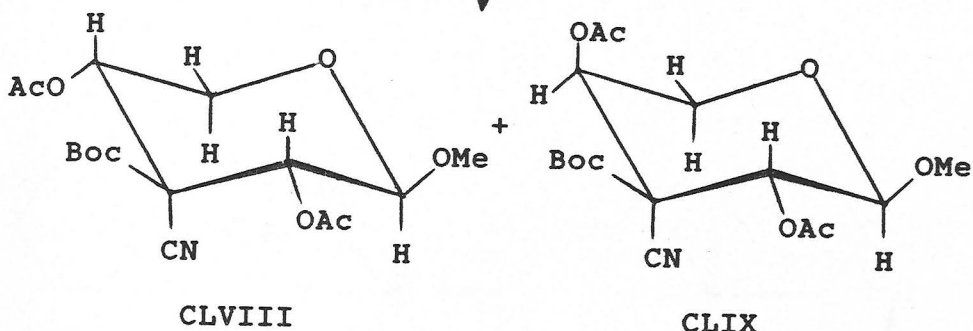
En los espectros de IR se observan las bandas características de los grupos funcionales presentes en la molécula: ν_{CN} (~2250 cm⁻¹) que son muy débiles¹²⁴ en CLVIII, CLIX y CLX, y no se observan¹²⁴ en CLXI) y ν_{CO} (~1755 cm⁻¹) (véase

tabla 9).

Esquema 38

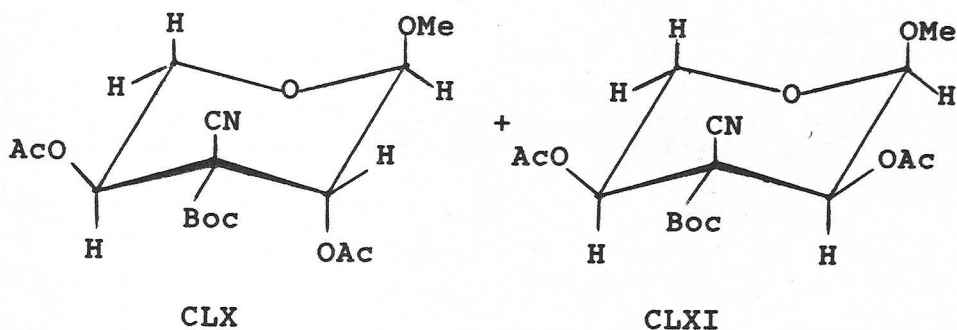
CLVII

AcO₂/Piridina



CLVII

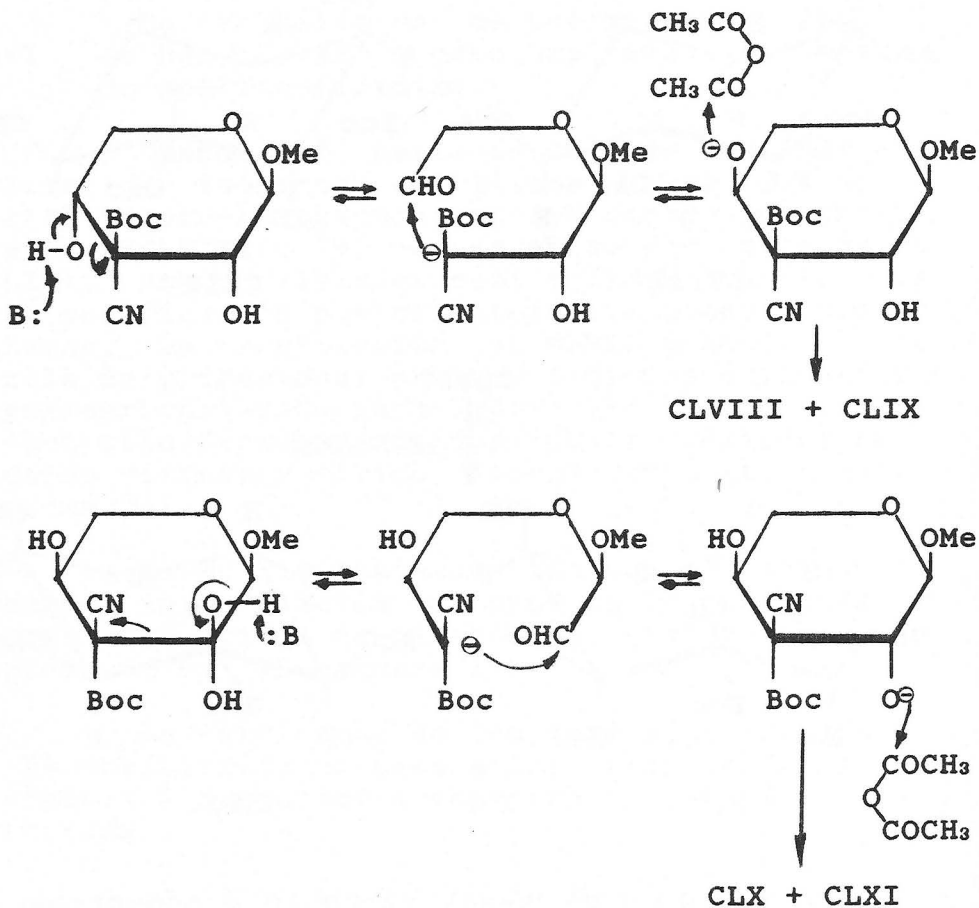
AcO₂/Piridina



En ¹H-RMN (véase tabla 10 y espectros H nº22-25), el protón H-4 en CLVIII, CLX y CLXI aparece a δ 5.37, 5.35 y 5.27 ppm, respectivamente, en todos los casos como doble doblete con valores de ³J_{4,5A} comprendidos entre 8.8-10 Hz,

lo que indica una disposición trans-diaxial entre H-4,5_A en estos compuestos. Sin embargo, este protón en CLIX aparece a δ 5.4 ppm como pseudotriplete $|^3J_{4,5A} + ^3J_{4,5E}| \sim 4$ Hz lo que indica una disposición gauche de H-4 con H-5_A y con H-5_E.

Esquema 39



El protón H-1 en CLVIII y CLIX aparece a δ $\sim 4.57 \pm 0.03$ ppm con $^3J_{1,2} > 7.0$ Hz lo que indica

una disposición trans-diaxial entre H-1,2 en ambos casos. Este mismo protón también aparece en CLX como doblete $^3J_{1,2}$ 1.5 Hz a δ 4.6 ppm lo que está de acuerdo con una disposición diecuatorial entre H-1,2. Por otra parte, H-1 en CLXI resuena a δ 4.8 ppm con un valor de $^3J_{1,2}$ 3.5 Hz que estaría de acuerdo con una disposición ecuatorial-axial entre H-1,2 en este compuesto.

En lo que respecta a ^{13}C -RMN, el carbono anomérico en los productos CLVIII y CLIX aparece a prácticamente el mismo desplazamiento químico a δ 100.1 \pm 0.6 ppm (véase tabla 11 y espectros C n $^{\circ}$ 14 y 15), valor que está de acuerdo con la disposición ecuatorial del grupo metoxilo. En el compuesto CLX C-1 resuena a δ 96.86 ppm (véase tabla 11 y espectro C n $^{\circ}$ 16), como cabría esperar dada la disposición axial del grupo metoxilo. Se carecen de los datos de ^{13}C -RMN para el isómero CLXI.

De acuerdo con todos los datos que se acaban de comentar se deduce que los isómeros CLVIII y CLIX se encuentran en disolución clorofórmica en la conformación predominante $^4\text{C}_1$ (D) y $^4\text{C}_1$ (L), respectivamente. Sin embargo, los derivados CLX y CLXI están en disolución clorofórmica en la conformación preferida $^1\text{C}_4$ (L). De nuevo, en CLVIII y CLIX existe efecto anomérico desestabilizante^{121,122}, pero en el primero todos los sustituyentes están en disposiciones ecuatoriales, energéticamente favorecidas, mientras que en el segundo el grupo acetoxi en C-4 está en disposición axial lo que parece indicar que la disposición ecuatorial del voluminoso grupo terc-butoxi-carbonil determina la conformación preferida. Similar razonamiento se puede hacer para los compuestos CLX (grupo acetoxi de C-2 en disposición axial) y CLXI, en los que sin embargo no existe efecto anomérico.

Si se comparan los desplazamientos

químicos de los protones H-2 y H-4 en estos cuatro isómeros (véase tabla 10) se observa que H-2 en el compuesto CLIX y H-4 en CLX aparecen más desapantallados que los restantes. Este hecho se atribuye al efecto desapantallante⁷¹ de los grupos acetoxi 1,3-diaxiales.

En lo referente a H-1, se ve que en CLVIII y CLIX el desplazamiento químico de este protón es prácticamente el mismo mientras que en CLXI dicho desplazamiento es mayor, lo que está de acuerdo con la disposición ecuatorial de H-1 en este último compuesto. Sin embargo, H-1 en CLX aparece más apantallado que en CLXI a pesar de encontrarse en la misma disposición. Esto se debe a la disposición del sustituyente en C-2 que en CLX es axial produciendo un apantallamiento en H-1 similar al observado por D.L. DURETTE y D. HORTON⁷² en aldopentopiranosidos.

3.4.2.2.-Reacción con α -(S)-metoxi- α' -(R)-hidroximetildiglicolaldehído XXVIII.

La reacción de XXVIII con cianoacetato de terc-butilo se ha llevado a cabo en condiciones experimentales idénticas a las descritas anteriormente (véase Parte Experimental, apartado 4.3.4.2.).

Cuando se emplean tiempos de reacción de 15 horas se aislan dos fracciones, tras la purificación del crudo de reacción por cromatografía en columna.

La acetilación de la primera fracción, y purificación del crudo obtenido por cromatografía, lleva al aislamiento de una sustancia sólida cristalina identificada como metil 2,6-di-O-acetil-3-terc-butoxicarbonil-3-C-ciano-4-[(1R ó 1S) 1-ciano-1-terc-butoxicarbonil]-3,4-didesoxi- α -D-

gluco-hexopiranosido CLXII (véase esquema 40).

Su estructura se establece en base a sus datos de análisis elemental y propiedades espectroscópicas. Así, los valores de análisis elemental (formula empírica), número de hidrogenos (^1H -RMN, espectro H nº26) y número de carbonos (^{13}C -RMN, espectro C nº17) son concordantes con la formula $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_{10}$ resultante de la reacción de un mol de dialdehido con dos moles de cianoacetato de terc-butilo y acetilación de los dos grupos hidroxilos presentes en la molécula que se origina.

La existencia de un carbono cuaternario en ^{13}C -RMN a δ 51.47 ppm (véase tabla 11) indica que se trata de un producto de integración y, por tanto, de un ciclo de piranosa. La posición del resto de cianoacetato de terc-butilo se deduce de los valores de desplazamiento químico de los protones H-2 y H-4. Así, el protón H-2 aparece a δ 5.3 ppm como doblete $^3\text{J}_{1.2}$ 3.5 Hz, lo que indica que está unido a un grupo acetoxi, mientras que H-4 aparece como doblete $^3\text{J}_{4.5}$ 10.5 Hz a δ 3.1 ppm. El hecho de que este protón aparezca apantallado confirma que el resto de cianoacetato de terc-butilo se encuentra unido a C-4.

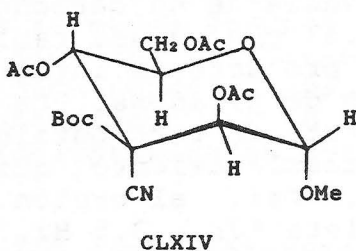
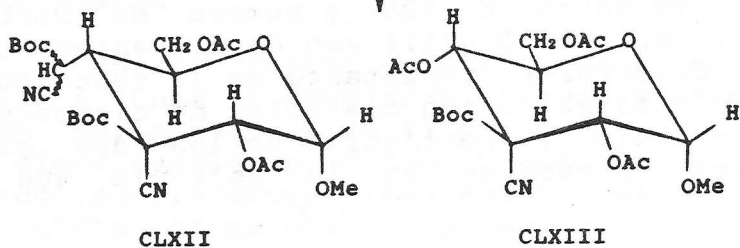
Los valores de las constantes de acoplamiento $^3\text{J}_{1.2}$ y $^3\text{J}_{4.5}$ muestran que CLXII se encuentra en disolución clorofórmica en la conformación preferida $^4\text{C}_1$ (D).

La acetilación de la segunda fracción permite obtener la mezcla de metil 2,4,6-tri-O-acetil-3-C-ciano-3-desoxi- α -D-gluco-(CLXIII) y α -D-mano-hexopiranosidos (CLXIV) (véase esquema 40), en la proporción 1:1 como se deduce por ^1H -RMN. De dicha mezcla se obtiene por cristalización de eter-hexano (1:1) el producto CLXIII como un sólido cristalino cuya estructura se establece en base a sus datos de análisis elemental y propiedades

Esquema 40

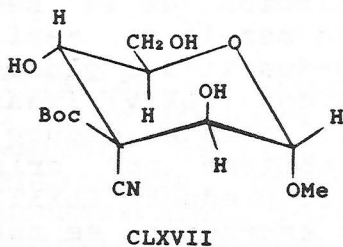
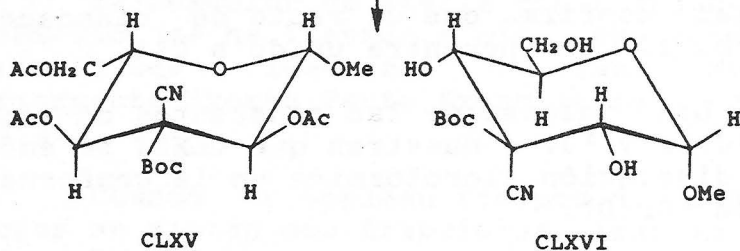
XXVIII + NCCH₂ Boc

15 hr.



XXVIII + NCCH₂ Boc

96 hr.



espectroscópicas (IR, ^1H - y ^{13}C -RMN).

En el IR no se observa la banda a $\sim 2250\text{ cm}^{-1}$, al igual que ocurre en otros grupos ciano que poseen agrupaciones oxigenadas en posición β , y si se observan las bandas correspondientes a $\nu_{\text{C=O}}$ (éster) a ~ 1775 y 1755 cm^{-1} .

Este compuesto se encuentra en disolución clorofórmica en la conformación preferida $^4\text{C}_1$ (D) como se deduce de los valores de las constantes de acoplamiento $^3\text{J}_{1,2}$ 3.5 Hz y $^3\text{J}_{4,5}$ 10.0 Hz que indican una disposición ecuatorial-axial de H-1,2 y una disposición trans-diaxial de H-4,5. El desplazamiento químico de C-1 a δ 95.5 ppm también está de acuerdo con la conformación asignada (véanse tablas 10 y 11, y espectros H n°27 y C n°18).

Cromatografía en columna preparativa de las aguas madres permite obtener dos fracciones cromatográficamente puras. La primera corresponde a CLXIV aislado como un líquido siruposo. Su estructura se establece en base a sus datos espectroscópicos (IR, ^1H - y ^{13}C -RMN).

Su espectro de IR es similar al del isómero CLXIII (véase tabla 9). La configuración α -D-mano y la conformación $^4\text{C}_1$ (D) se establece en base a los valores de $^3\text{J}_{1,2}$ 1.7 Hz y $^3\text{J}_{4,5}$ 10.3 Hz (véase tabla 10 y espectro H n°28). El desplazamiento químico de H-2 en CLXIV a δ 5.41 ppm, comparado con el de su isómero CLXIII, está de acuerdo con la disposición ecuatorial que posee este protón en el primer producto. El apantallamiento de H-1 en δ +0.3 ppm en el isómero de configuración α -D-mano con respecto al α -D-gluco, a pesar de que en ambos casos la disposición para este protón es ecuatorial, se debe a la existencia de un grupo acetoxi axial en C-2⁷¹, como ya se ha comentado en el apartado anterior. El mismo fenómeno se observa cuando se comparan

los desplazamientos químicos de H-1 en CLXIV y CLXII (véase tabla 10).

Respecto al carbono anomérico C-1 se observa que en CLXII y CLXIII aparece a δ 95.4 \pm 0.1 ppm, valor del mismo orden de magnitud que el comentado para compuestos de la misma configuración y conformación tales como CXXVII (δ 94.67 ppm) y CXXXVI (δ 95.24 ppm). En el caso del isómero de configuración α -D-mano C-1 aparece ligeramente desapantallado a δ 97.25 ppm (véase espectro C n°19) lo que está de acuerdo con la presencia del sustituyente en C-2 en disposición axial⁸¹ (véase apartado 2.4.2.1.).

La segunda fracción que eluye corresponde a CLXIII.

Cuando se utilizan mayores tiempos de reacción (96 horas) se obtienen dos fracciones tras purificación del crudo de reacción. La primera de ellas corresponde a una mezcla compleja de sustancias de la cual fue posible aislar un sólido cristalino, producto minoritario, identificado como metil 2,4,6-tri-O-acetil-3-terc-butoxi-carbonil-3-C-ciano-3-desoxi- β -L-gluco-hexopiranosido (CLXV, véase esquema 40).

Los valores de la constante de acoplamiento $^3J_{1,2}$ 8.1 Hz y $^3J_{4,5}$ 10.0 Hz (véase tabla 10 y espectro H n°29) indican una disposición trans-diaxial de H-1,2 y H-4,5. Para que esto pueda ocurrir es necesario admitir que se ha producido una isomerización en C-5 al igual que ocurría en la reacción de este mismo dialdehído con cianoacetato de etilo (véase apartado 3.4.1.2.). Los valores de la constante de acoplamiento citada indican que este compuesto se encuentra en disolución clorofórmica en la conformación preferente 1C_4 (L), en la cual existe un efecto anomérico desestabilizante^{121, 122}.

Igualmente, el hecho de que el protón H-1 en CLXV aparezca más apantallado que el mismo protón en CLXIII ($\delta +0.3$ ppm) (véase tabla 10) está de acuerdo con las asignaciones realizadas.

La segunda fracción obtenida esta constituida por una mezcla de los metil glicósidos CLXVI y CLXVII (véase esquema 40) en la relación ~4:1 como se deduce de $^1\text{H-RMN}$. Cuando dicha mezcla se disuelve en éter y se enfria se obtiene un sólido cristalino que corresponde a metil 3-terc-butoxicarbonil-3-C-ciano-3-desoxi- α -D-gluco-hexopiranosido CLXVI. Su estructura se establece en base al valor de la constante de acoplamiento $^3\text{J}_{1,2}$ 3.7 Hz y formación de su derivado triacetilado CLXIII, ya discutido. Al igual que éste y como es de esperar en derivados de D-hexopiranosidos, CLXVI debe encontrarse en la conformación preferente $^4\text{C}_1$ (D).

3.4.3.- Formación de 4,6-O-bencilidenderivados.

3.4.3.1.- A partir de los productos de reacción de XXVIII con cianoacetato de etilo.

El tratamiento con benzaldehído y cloruro de zinc de la mezcla de los dos isómeros hidroxilados metil 3-terc-butoxicarbonil-3-C-ciano-3-desoxi- α -D-gluco- (CXXXVI) y - α -D-mano-hexopiranosidos (CXXXVII), obtenidos por reacción de XXVIII con cianoacetato de etilo (véase Parte Experimental, apartado 4.3.4.1.), lleva a la formación de la mezcla de metil 4,6-O-benciliden-3-C-ciano-3-desoxi-3-etoxicarbonil- α -D-gluco- (CLXVIII, mayoritario) y - α -D-mano-hexopiranosido (CLXIX, minoritario) (véase esquema 41).

Cuando dicha mezcla se disuelve en etanol

en caliente y se deja enfriar se obtiene un sólido cristalino que corresponde al producto mayoritario CLXVIII. La asignación configuracional y conformacional se hará más adelante conjuntamente con otros derivados del mismo tipo.

Por acetilación de las aguas madres de cristalización de CLXVIII y sucesivas cromatografías en columna, fue posible aislar una primera fracción cromatográficamente pura que corresponde a metil 2-O-acetil-4,6-O-benciliden-3-C-ciano-3-desoxi-3-etoxicarbonil- α -D-mano-hexopiranosido (CLXX), aislado como una sustancia siruposa, y una segunda fracción que corresponde al isómero α -D-gluco-hexopiranosido (CLXXI), aislado como sólido cristalino (véase esquema 41).

3.4.3.2.- A partir de los productos de reacción de XXVIII con cianoacetato de terc-butilo.

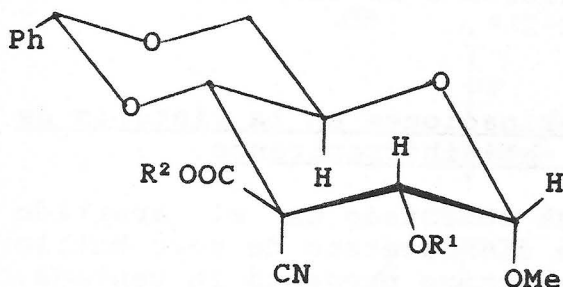
El tratamiento con benzaldehído-ZnCl₂ de la segunda fracción obtenida en la reacción de XXVIII con cianoacetato de terc-butilo (véase Parte Experimental, apartado 4.3.4.2.), lleva a la formación de un crudo de reacción del que se aíslan con bajos rendimientos dos fracciones tras purificación por cromatografía en columna. La primera fracción corresponde al isómero de configuración α -D-gluco CLXXII y la segunda al isómero α -D-mano CLXXIII.

La acetilación de cada una de ellas permite obtener los correspondientes 2-O-acetil derivado: metil 2-O-acetil-4,6-O-benciliden-3-C-ciano-3-desoxi-3-etoxicarbonil- α -D-gluco- (CLXXIV) y α -D-mano-hexopiranosido (CLXXV), respectivamente (véase esquema 41). Su estructura se establece como se indica en el apartado siguiente.

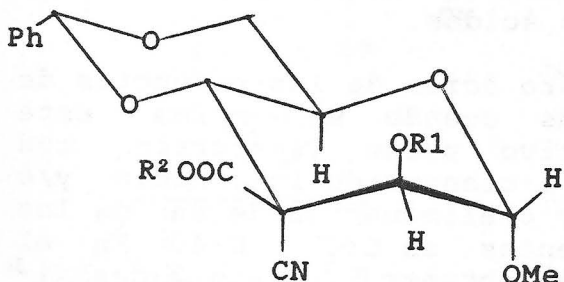
3.4.3.3.- Establecimiento de estructuras.

Los compuestos CLXVIII, CLXXI y CLXXIV se encuentran en disolución clorofórmica en la conformación preferida 4C_1 (D) ya que los valores de las constantes de acoplamiento ${}^3J_{1,2}$ están comprendidas entre 3.6-4.0 Hz (véase tabla 10), lo que está de acuerdo con una disposición ecuatorial-axial entre H-1,2. Unicamente en el compuesto CLXVIII se ha podido medir la constante ${}^3J_{4,5A}$ 9.5 Hz, concordante con dicha conformación.

Esquema 41



CLXVIII $R^1 = H, R^2 = Et$
 CLXXI $R^1 = Ac, R^2 = Et$
 CLXXII $R^1 = H, R^2 = Bu^t$
 CLXXIV $R^1 = Ac, R^2 = Bu^t$



CLXIX $R^1 = H, R^2 = Et$
 CLXX $R^1 = Ac, R^2 = Et$
 CLXXIII $R^1 = H, R^2 = Bu^t$
 CLXXV $R^1 = Ac, R^2 = Bu^t$

Los valores de las constantes de acoplamiento ${}^3J_{1,2}$ en CLXX y CLXXV de 1.2 y 1.1 Hz, respectivamente, sugieren una disposición diecuatorial de H-1,2 y, por tanto, que dichos compuestos pertenecen a la serie D-mano y se encuentran en la conformación preferida 4C_1 (D).

Para los compuestos CLXXI y CLXXIV, los valores de $^3J_{1,2}$ de 3.7 y 3.6 Hz, respectivamente, indican una disposición ecuatorial-axial de H-1,2 y, por tanto, que dichos compuestos están en la conformación preferida $^4C_1(D)$, siendo de la serie D-gluco.

Si se comparan los desplazamientos químicos de H-1 (véase tabla 10) en los isómeros de configuración α -D-gluco CLXXI y CLXXIV con respecto a los de configuración α -D-mano CLXX y CLXXV, se observa de nuevo un apantallamiento de $\Delta\delta +0.4$ ppm para este protón en los isómeros de configuración D-mano debido a la disposición axial del grupo acetoxi en C-2⁷².

3.4.4.- Primeras investigaciones en la síntesis de 3-ciano- Δ^2 - y - Δ^3 -dihidropiranos.

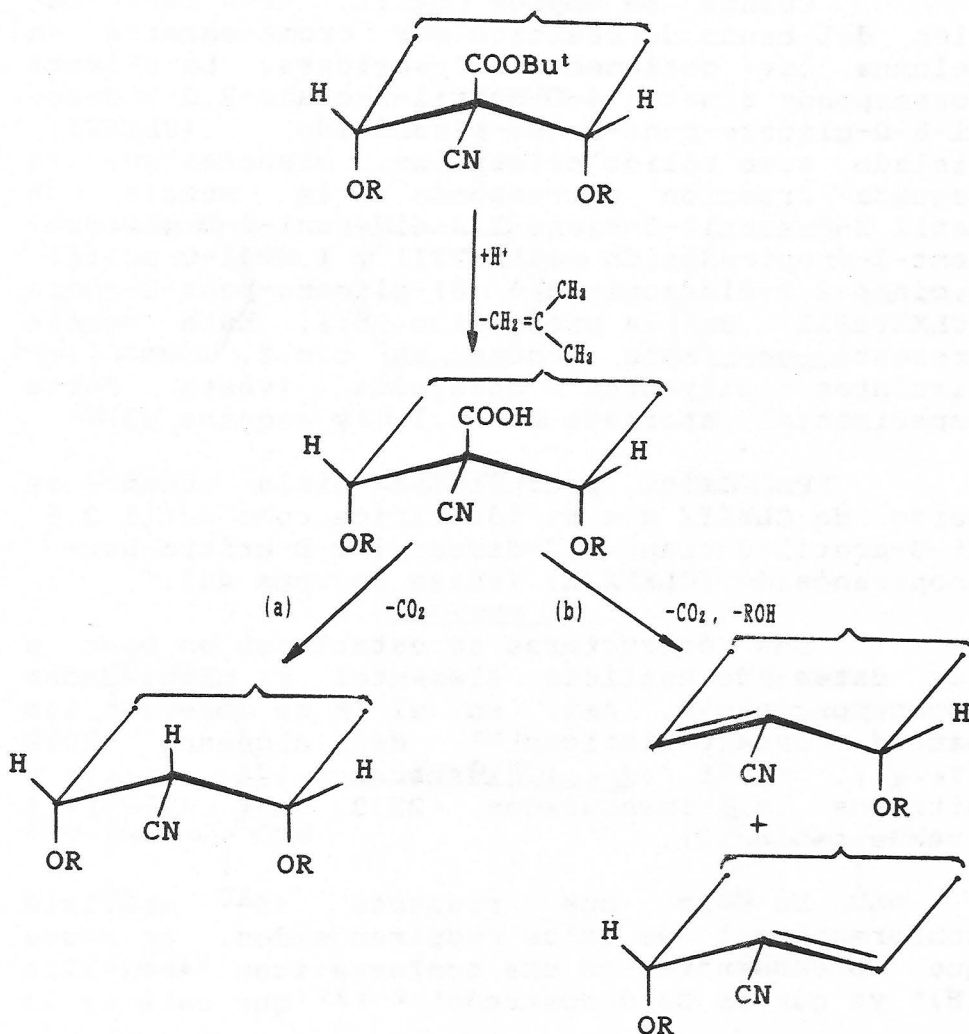
Como ya se ha comentado en el apartado 3.1.2., el empleo de cianoacetato de terc-butilo como compuesto metilen-activo presenta la ventaja, entre otras, de poseer un grupo especialmente lábil bajo condiciones ácidas.

El tratamiento ácido de los productos de integración obtenidos cuando se emplea este compuesto metilen-activo puede trascurrir con descarboxilación del β -cianoácido intermedio y/o con descarboxilación y β -eliminación de uno de los grupos acetoxi presentes en C-2 o C-4. En el primer caso se deberán obtener 3-ciano-3-desoxipiranosidos y en el segundo enopiranosidos (véase esquema 42).

Estas reacciones pueden tener una doble utilidad. De una parte, el establecimiento de la configuración absoluta del carbono cuaternario C-3 por vía química. De otra, el obtener bien 3-desoxiazúcares ramificados en C-3 y/o

enopiranosidos, como ya se ha dicho. Estos últimos presentan gran interés sintético en la química de carbohidratos y se han empleado como sustratos en la síntesis de monosacáridos¹³⁹, monosacáridos ramificados¹ y otros productos naturales¹³¹.

Esquema 42



Las reacciones se han llevado a cabo a temperatura de reflujo del disolvente, que ha sido anhídrido acético, y en presencia de trazas de ácido p-toluensulfónico. En estas condiciones de reacción se evitan posibles hidrólisis de los grupos acetato presentes en los productos de partida.

Cuando se emplea CLVIII, tras purificación del crudo de reacción por cromatografía en columna, se obtienen dos fracciones. La primera corresponde a metil 4-O-acetil-3-ciano-2,3-didesoxi- β -D-glicero-pent-2-eno-piranosido (CLXXVI), aislado como sólido cristalino, mientras que la segunda fracción corresponde a la mezcla de metil 2-O-acetil-3-ciano-3,4-didesoxi- β -D-glicero-pent-3-enopiranosido (CLXXVII) y 1,4-di-O-acetil-3-ciano-2,3-didesoxi-(α ó β)-glicero-pent-2-enosa (CLXXVIII) en la proporción ~5:1. Esta mezcla presenta una sola mancha en c.c.f. en los distintos eluyentes ensayados (véase Parte Experimental, apartado 4.3.6.1., y esquema 43).

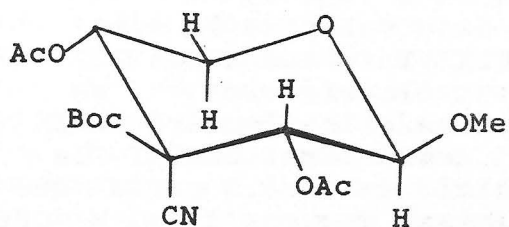
Un único producto se aísla cuando se parte de CLXIII que se identifica como metil 2,6-di-O-acetil-3-ciano-3,4-didesoxi- α -D-eritro-hex-enopiranosido (CLXXXIX) (véase esquema 44).

Las estructuras se establecen en base a sus datos de análisis elemental y propiedades espectroscópicas. Así, en el IR se observan las bandas características¹²³ de alquenos ~3070 ($\nu_{H-C=}$), ~1645 ($\nu_{C=C}$), ésteres ~1740 (ν_{CO}) y nitrilos α,β -insaturados ~2230 cm^{-1} ($\nu_{N-C=C}$) (véase tabla 12).

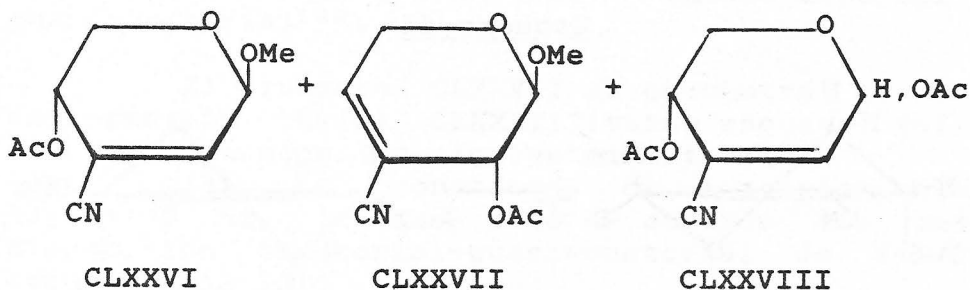
En lo que respecta al análisis conformacional de estos enopiranosidos, se asume que se encuentran en una conformación semisilla (H)* ya que se ha demostrado¹³²⁻¹³⁷ que esta es la

* Se usa la nomenclatura descrita en "Conformational Nomenclature for Five and Six-Membered Ring Forms of Monosaccharides and Their Derivatives" Eur. J. Biochem. 3 (1980) 295.

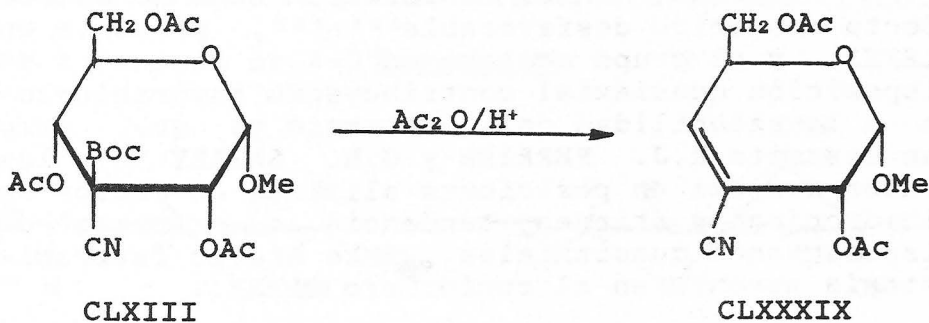
Esquema 43



CLVIII



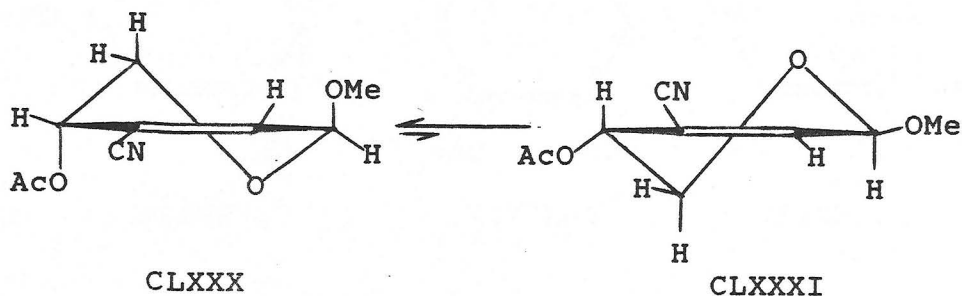
Esquema 44



conformación energéticamente favorecida para derivados de dihidropiranos.

El bajo valor de la suma $|^3J_{4,5} + ^2J_{4,5}|$ 3.6 Hz en CLXXVI (véase tabla 13) indica que en disolución cloroformica se encuentra exclusivamente en el conformero CLXXX [$^5H_0(D)$], ya que en el conformero CLXXXI la disposición quasiaxial-axial de H-4,5 haría que esta suma fuese mayor (véase esquema 45). M. CHEMIELEWSKI y col.¹³⁸ indican que en el primer conformero los valores de esta suma deben ser del orden de 5 Hz mientras que en el conformero CLXXXI serían del orden de 15.0 Hz.

Esquema 45



Además, en el conformero CLXXX no existe efecto anomérico desfavorable^{121, 122}, presente en CLXXXI, y el grupo acetoxi en C-4 se encuentra en disposición quasiaxial contribuyendo favorablemente a la estabilidad del conformero ya que, como han descrito R.J. FERRIER y G.H. SANKEY¹³⁴, los grupos aciloxi en posiciones alílicas en ciclos de dihidropiranos tienen tendencia a situarse en disposiciones quasiaxiales. Este efecto favorable estaría ausente en el conformero CLXXXI.

Por otra parte, la ausencia de acoplamiento a larga distancia, alílicos $^4J_{2,4}$ y

homoalílicos ${}^5J_{1,4}$, están de acuerdo con la asignación realizada. En el conformero **CLXXX** el ángulo diedro entre los hidrógenos H-2 y el cuasiecuatorial H-4 sería próximo a 40° al que corresponden valores muy pequeños para el acoplamiento alílico^{135,139,140}. Respecto al acoplamiento 3J se sabe que su magnitud depende de la disposición que presenten los hidrógenos acoplados de forma que cuando se encuentran en disposición quasidialaxial los valores de la constante homoalílica son grandes del orden de 3 a 4 Hz, mientras que si los protones se encuentran en disposición quasialaxial-quasiecuatorial estos valores se reducen hasta 1.5-2.5 Hz siendo del orden de 1 Hz ó menores cuando la relación es quasiecuatorial-quasiecuatorial¹³⁸.

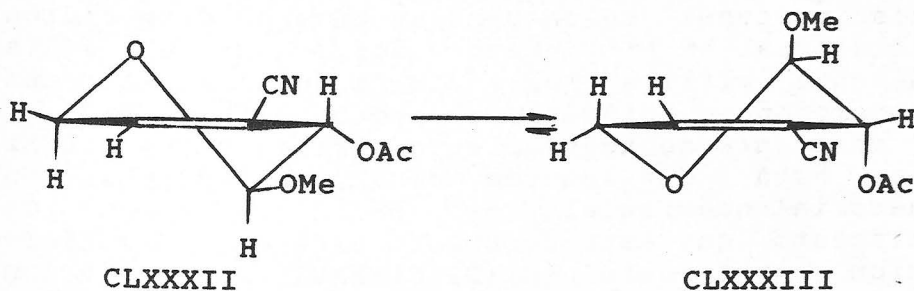
El isómero **CLXXVII** se encuentra en la conformación 1H_0 (D) **CLXXXIII** (véase esquema 46), como se deduce de los siguientes datos:

(a) La constante de acoplamiento ${}^3J_{1,2} < 1.0$ Hz, lo que está de acuerdo con una disposición ecuatorial-quasiecuatorial de H-1,2 (véase tabla 13).

(b) No se observan de forma apreciable constantes de acoplamiento alílicas 4J y homoalílicas 5J (véase tabla 13).

(c) Este conformero presenta efecto alílico favorable y ausencia de efecto anomérico.

Esquema 46



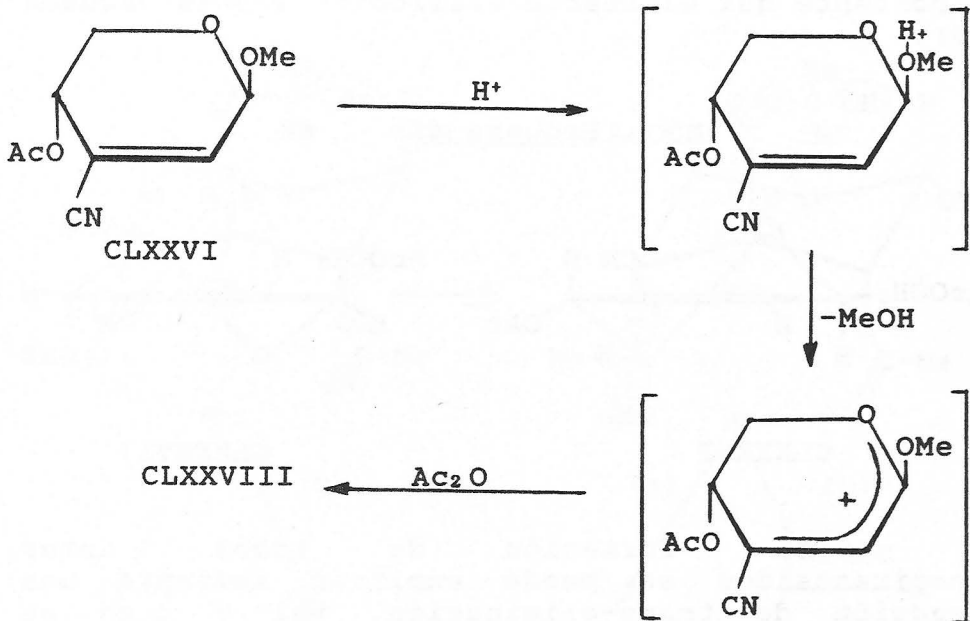
La estructura del producto minoritario **CLXXVIII** se ha establecido en base a sus datos de ^1H - y ^{13}C -RMN (véanse tablas 13 y 14, y espectros H n°37 y C n°21) y comparación de estos con los descritos para productos estructuralmente similares. El hecho de que el protón vinílico aparezca como doblete a δ 6.4 ppm indica que el doble enlace se encuentra en C-2,3 y no en C-3,4. Por otra parte, el carbono anomérico aparece a δ 85.7 ppm indicando que ha de estar unido a OAc y no a OMe (así, por ejemplo, metil α -D-gluco-hexopiranosido $\delta\text{C-1}$ 100.0 ppm; penta-O-acetil- α -D-gluco-hexopiranosido $\delta\text{C-1}$ 89.2 ppm; metil β -D-gluco-hexopiranosido $\delta\text{C-1}$ 104.0 ppm; penta-O-acetil- β -D-gluco-hexopiranosido $\delta\text{C-1}$ 91.8 ppm).

Este compuesto se podría formar a partir de **CLXXVI** dada la especial activación del grupo OMe en este compuesto. La pérdida de OMe produciría un ión oxocarbonio alílico especialmente estabilizado que se transformaría en el mencionado producto **CLXXVIII** (véase esquema 47).

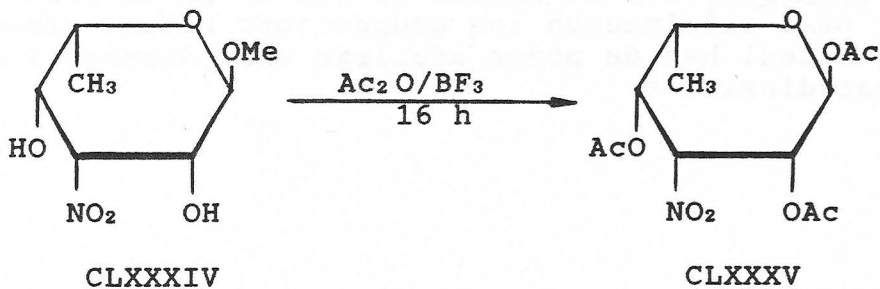
Existen antecedentes de acetólisis semejantes en 3-nitrozúcares¹³⁵. Así, metil 3,6-didesoxi-3-nitro- α -L-talo-hexopiranosido (**CLXXXIV**) se transforma en 1,4-di-O-acetil-2,3,6-tridesoxi-3-nitro- α -L-treo-hex-2-enosa (**CLXXXV**) (véase esquema 48).

En el compuesto **CLXXIX** la constante de acoplamiento homoalílica $^5\text{J}_{2,5}$ 3.5 Hz indica que ambos protones se encuentran en una disposición quasidialaxial^{138, 141}. Este valor, junto al de la constante alílica $^4\text{J}_{2,4}$ 2.3 Hz (que indica una disposición quasiaxial del protón alílico H-2) y la constante de acoplamiento vecinal $^3\text{J}_{1,2}$ 4.0 Hz (que está de acuerdo con una disposición ecuatorial-quasiaxial de H-1,2), ponen de manifiesto que este compuesto está en la conformación preferente $^0\text{H}_1$ (D) **CLXXXVI** en disolución

Esquema 47



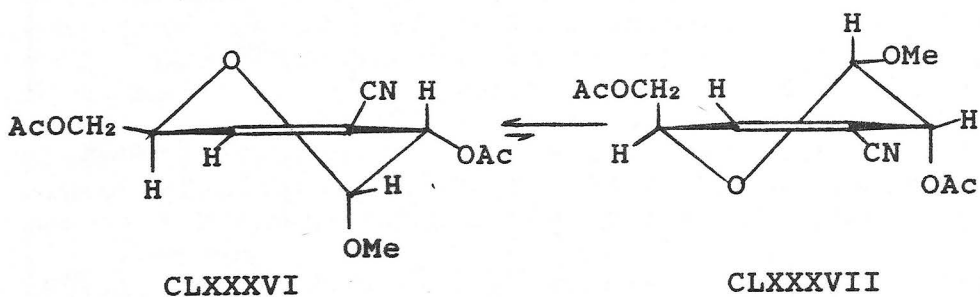
Esquema 48



$\delta H-1$ 6.67 ppm, $\delta H-2$ 7.35 ppm
 $^1J_{1,2}$ 7.35 Hz

clorofórmica y que, por tanto, en este caso el efecto anomérico¹²¹⁻¹²² ejerce una acción más importante que el efecto alílico¹³⁴ (véase esquema 49).

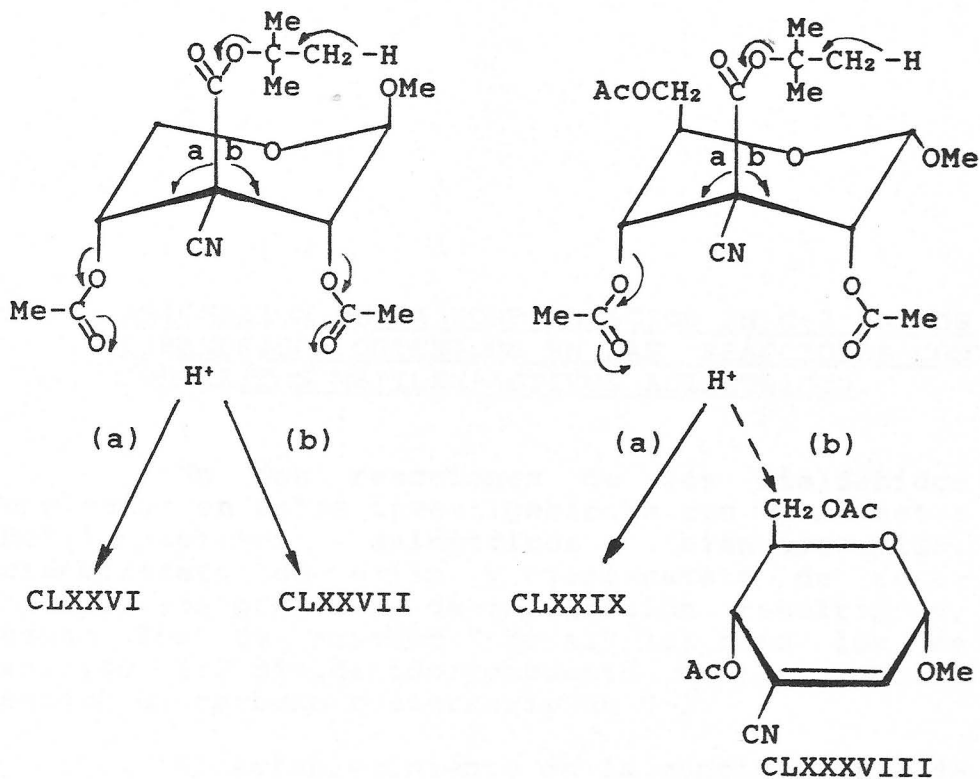
Esquema 49



La formación de todos estos enopiranosidos se puede explicar mediante una reacción de trans-eliminación, tal y como se representa en el esquema 50.

La formación de los enopiranosidos CLXXVI, CLXXVII y CLXXIX permite establecer por vía química la configuración del átomo de carbono C-3 de CLVIII y de CLXIII ya que al producirse una u otra eliminación los grupos terc-butoxicarbonil y acetoxi han de poder adquirir unas disposiciones transdiaxiales.

Esquema 50



3.5.- ASIGNACION DE LA CONFIGURACION EN C-3 EN LOS PIRANOSIDOS OBTENIDOS EN LAS REACCIONES CON COMPUESTOS METILEN-ACTIVOS ASIMETRICOS.

En las reacciones de los dialdehidos empleados en estas investigaciones con compuestos metilen-activos asimétricos (cianoacetamida, cianoacetato de etilo y cianoacetato de terc-butilo) los productos de integración resultantes, tanto los de adición "normal" 1:1 como los de adición 1:2 dialdehido:compuesto metilen-activo, poseen un carbono cuaternario en C-3.

El establecimiento de la configuración de este carbono se podría realizar por medidas de constantes de acoplamiento $^3J_{C,H}$, como se ha comentado en el apartado 2.4.2.2.2., y/o por difracción de Rayos X, en el caso de muestras sólidas. Estas medidas no se han podido llevar a cabo y, en todos los casos, esta asignación ha sido tentativa, asumiendo que el grupo más voluminoso (carbamoil, etoxicarbonil y terc-butoxicarbonil) se encuentra en disposición ecuatorial mientras que el grupo ciano de geometría lineal presenta menos impedimentos que aquellos para una disposición axial.

En el caso de los piranósidos CLVIII y CLXIII esta asignación se ha confirmado por vía química, como se ha comentado en el apartado 3.4.4.

Tabla 9

Bandas características en IR de los compuestos CXXXVIII-CXXXIX, CLII, CLIV-CLXVII, CLXX-CLXXI Y CLXXIV-CLXXV (cm^{-1}).

Compuesto	ν_{CN}	ν_{CO}	ν_{OH}
CXXXVIII	(a)	1759	----
CXXXIV	(a)	1744	----
CXXXV+	2250	1766	----
+CXXXVI			
CXXXVIII	2252	1747	----
CXXXIX	2252	1749	----
CLII	2262	1748	----
CLIV	2253	1750, 1744	----
CLV	(a)	1740	----
CLVI	2250	1740	3470, 3380
CLVII	2258	1721	3529, 3445
CLVIII	2245	1757	----
CLIX	2253	1753	----
CLX	2252	1756	----
CLXI	(a)	1757	----
CLXII	(a)	1758	----
CLXIII	(a)	1775, 1755	----
CLXIV	(a)	1770	----
CLXV	(a)	1758, 1740	----
CLXVI	2215	1740	3540, 3350
CLXVII	2249	1745	3525
CLXX	(a)	1761	----
CLXXI	(a)	1755	----
CLXXIV	2256	1755, 1730	----
CLXXV	2252	1759, 1737	----

(a) No se observa. Ver ref. 124 y comentarios del texto.

Tabla 10.- Datos de $^1\text{H-RMN}$ $-\delta(\text{ppm})$ y $J(\text{Hz})$ - de los compuestos

Compuesto	H-1	H-2	H-4	H-5 _c	H-5 _A	H-6	H-6' ^a
CXXXIII	4.55d	5.15d	5.32dd	4.10m	3.65dd	---	---
CXXXIV	4.90d	5.20d	5.25dd	---	4.0-3.6m	---	---
CXXXV	4.70d	5.35d	5.40d	---	---	4.35-3.90m	---
CXXXVI	4.90d	5.17d	5.13d	---	4.10m	4.24dd	4.0m
CXXXVII	4.57d	5.30d	5.45d	---	---	4.10m	---
CXXXVIII	4.65d	5.15d	3-2.75m	---	3.90m	---	4.5-4.2m
CXXXIX	5.00d	5.10d	3-2.75m	---	4.05dst	---	4.45-4.2m
CLII	5.05d	5.35d	5.50d	---	---	4.50-4.0m	---
CLIV	4.80d	3.05dd	5.35dd	4.12dd	3.70dd	---	---
CLV	4.90d	5.20d	3.1-2.9m	3.80dd	4.16st	---	---
CLVI	4.37d	3.66d	4.1-4.0m	3.81dd	3.55dd	---	---
CLVII	4.65d	3.94dd	4.05m	3.51dst	3.69dd	---	---
CLVIII	4.60d	5.25d	5.37dd	4.10dd	3.70dd	---	---
CLIX	4.54d	5.55d	5.40st	---	4.05m	---	---
CLX	4.60d	5.40d	5.55dd	---	3.75m	---	---
CLXI	4.85d	5.17d	5.27dd	---	4.0-3.6m	---	---
CLXII	4.96d	5.30d	3.10d	---	---	4.50-4.15m	---
CLXIII	4.97d	5.27d	5.30d	---	4.22m	4.35dd	4.17dd
CLXIV	4.67d	5.41d	5.55d	---	---	4.31-4.0m	---
CLXV	4.65d	5.35d	5.40d	---	---	4.32-4.9m	---
CLXVI	4.70d	---	---	---	4.05-3.65m	---	---
CLXVIII	4.80d	4.2-4.0m	3.94m	---	4.2-4.0m	4.35dd	3.75st
CLXX	4.68d	5.45d	---	---	4.50-3.75m	---	---
CLXXI	5.00d	5.20d	---	---	4.50-3.75m	---	---
CLXXIV	5.00d	5.20d	---	---	4.50-3.75m	---	---
CLXXV	4.55d	5.35d	---	---	4.30-3.60m	---	---

(a) Protón del grupo $-\text{CH}_2\text{OR}$ que aparece a campo más alto.

(b) Valores teóricos calculados según el método descrito en la referencia 91.

(c) Se considera en el cálculo una interacción β del OAc en C-6 de 0.5 Hz.

CXXXIII-CXXXIX, CLII, CLIV-CLXVI, CLXVII, CLXX-CLXXI y CLXXIV-CLXXV

${}^2J_{1,2}$	${}^2J_{1,2}{}^b$	${}^3J_{4,5E}$	${}^3J_{4,5E}{}^b$	${}^3J_{4,5A}$	${}^3J_{4,5A}{}^b$	Conformc. preferida	Espectro H n ²
7.0	8.0	4.7	5.4	8.9	10.0	⁴ C ₁ (D)	10
3.4	3.6	5.8	5.4	9.7	10.1	¹ C ₄ (L)	11
8.0	8.0	---	---	9.7	9.9 ^c	¹ C ₄ (L)	12
3.6	3.6	---	---	10.0	9.9 ^c	⁴ C ₁ (D)	13
1.5	1.8	---	---	10.0	9.9 ^c	⁴ C ₁ (D)	13
8.0	8.0	---	---	10.0	10.8	¹ C ₄ (L)	14
3.5	3.6	---	---	10.0	10.8	⁴ C ₁ (D)	15
8.0	8.0	---	---	9.5	9.9	⁴ C ₁ (D)	17
8.5	(d)	5.0	5.4	10.0	10.1	⁴ C ₁ (D)	18
3.5	3.6	4.5	(d)	11.5	(d)	¹ C ₄ (L)	19
7.7	8.0	4.8	5.4	10.3	10.1	⁴ C ₁ (D)	20
3.8	3.6	5.0	5.4	11.0	10.1	¹ C ₄ (L)	21
7.0	8.0	4.4	5.4	8.8	10.1	⁴ C ₁ (D)	22
7.5	8.0	4.0 ^e	2.1 ^e	4.0 ^e	2.1 ^e	⁴ C ₁ (L)	23
1.5	1.8	7.0	5.4	9.0	10.1	¹ C ₄ (L)	24
3.5	3.6	6.0	5.4	10.0	10.1	¹ C ₄ (L)	25
3.5	3.6	---	---	10.5	9.9 ^c	⁴ C ₁ (D)	26
3.5	3.6	---	---	10.0	9.9 ^c	⁴ C ₁ (D)	27
1.7	1.8	---	---	10.3	9.9 ^c	⁴ C ₁ (D)	28
8.1	8.0	---	---	10.0	9.9 ^c	¹ C ₄ (L)	29
3.7	3.6	---	---	(f)	9.9 ^c	⁴ C ₁ (D)	30
4.0	3.6	---	---	9.5	9.4	⁴ C ₁ (D)	31
1.2	1.8	---	---	(f)	9.4	⁴ C ₁ (D)	32
3.7	3.6	---	---	(f)	9.4	⁴ C ₁ (D)	33
3.6	3.6	---	---	(f)	9.4	⁴ C ₁ (D)	34
1.1	1.8	---	---	(f)	9.4	⁴ C ₁ (D)	35

(d) No es posible su cálculo.

(e) Valor de la suma $|{}^3J_{4,5E} + {}^3J_{4,5A}|$.

(f) No es posible su medida por solapamiento de señales.

Tabla 11

Datos de $^{13}\text{C-RMN}$ $-\delta(\text{ppm})$ - de los compuestos CXXXIII-CXXXIX, CLIV, CLVI-CLX, CLXII-CLXIV y

Compuesto	C-1	C-2, C-4	C-5	C-3	C-6	OMe	CN
CXXXIII	100.03	69.06, 67.84	62.18	54.40	---	56.73	113.63
CXXXIV	94.90	69.54, 67.92	56.20	52.15	---	55.62	113.64
CXXXV	100.72	72.29, 69.22	67.51	56.33	61.64	57.15	113.61
CXXXVI	95.24	69.33, 67.02	65.15	52.28	61.29	55.59	113.54
CXXXVII	97.10	(a)	(a)	49.40	(a)	55.13	(a)
CXXXVIII	100.35	72.97 ^b 39.06 ^c	70.11	55.26	63.00	57.00	115.70, 113.70
CXXXIX	95.72	70.31 ^b 39.24 ^c	66.12	51.28	63.03	55.86	116.05, 114.11
CLIV	101.00	(a) 68.60 ^c	62.83	54.15	---	57.30	113.26
CLVI	103.04	71.58, 69.21	66.00	60.65	---	56.24	115.52
CLVII	97.07	70.17, 68.14	59.33	(a)	---	55.18	(a)
CLVIII	100.16	69.02, 67.84	62.26	55.60	---	56.25	113.93
CLIX	101.04	70.38, 66.73	63.74	52.38	---	56.82	114.08
CLX	96.84	68.96, 67.79	62.20	48.80	---	56.75	113.78
CLXII	95.39	69.94 ^b (d)	65.04	51.47	63.05	55.88	113.73, 112.97
CLXIII	95.50	69.68, 67.04	65.51	53.57	61.47	55.71	113.93
CLXIV	97.25	70.51, 66.11	63.98	49.60	62.20	55.21	113.70
CLXVI	98.50	71.17, 70.14	69.14	59.06	61.03	54.92	116.16

(a) Señales de pequeña intensidad que no pueden ser asignadas con fiabilidad.

(b) Señal correspondiente a C-2.

(c) Señal correspondiente a C-4.

(d) El desplazamiento químico de C-4 puede ser 40.11 ó 37.6 ppm.

Tabla 12

Bandas características en IR de los compuestos
CLXXVI-CLXXIX (cm^{-1}).

<u>Compuesto</u>	<u>$\nu_{\text{H-C}}$</u>	<u>$\nu_{\text{C=C-CN}}$</u>	<u>ν_{COO}</u>	<u>$\nu_{\text{C=C}}$</u>
CLXXVI	3071	2233	1739	(a)
CLXXVII + CLXXVIII	3070	2227	1747	1647
CLXXIX	3080	2229	1743	1643

(a) No se observa.

Tabla 13

Datos de $^1\text{H-RMN}$ $-\delta(\text{ppm})$ y $J(\text{Hz})$ - de los productos CLXXVI-CLXXIX

Compuesto	H-1	H-2	H-4	H-5	H-5' ^a	H-6	H-6' ^b	Espectro H n ^o
CLXXVI	5.00d	6.72d	5.10m	4.1dd	3.86dd	---	---	36
CLXXVII	4.75sa	5.07m	6.90st	----	4.3-4.0m---	---	---	37
CLXXVIII	6.42d	6.76d	5.20m	----	4.3-4.0m---	---	---	37
CLXXIX	5.31d	5.4dt	6.71st	4.47m	---	4.30d	4.22d	38

Compuesto	³ J _{1,2}	⁴ J _{2,4}	³ J _{4,5}	³ J _{4,5'}	² J _{5,5'}	⁴ J _{2,5}	Conformc. preferida	Disolvente
CLXXVI	3.3	---	-----3.6 ^c -----		13.2	---	⁹ H ₀ (D)	CDCl ₃
CLXXVII	<1.0	---	-----5.5 ^c -----		(d)	---	¹ H ₀ (D)	CDCl ₃
CLXXVIII	3.4	---	(d)	(d)	(d)	---	(e)	CDCl ₃
CLXXIX	4.0	2.3	1.8	---	---	3.5	⁰ H ₁ (D)	CDCl ₃

(a) Protón del grupo $-\text{CH}_2$ que aparece a campo más alto.(b) Protón del grupo $-\text{CH}_2\text{OAc}$ que aparece a campo más alto.(c) Valor de la suma $|\text{}^3J_{4,5} + \text{}^3J_{4,5'}|$.

(d) No se puede medir por solapamiento de señales.

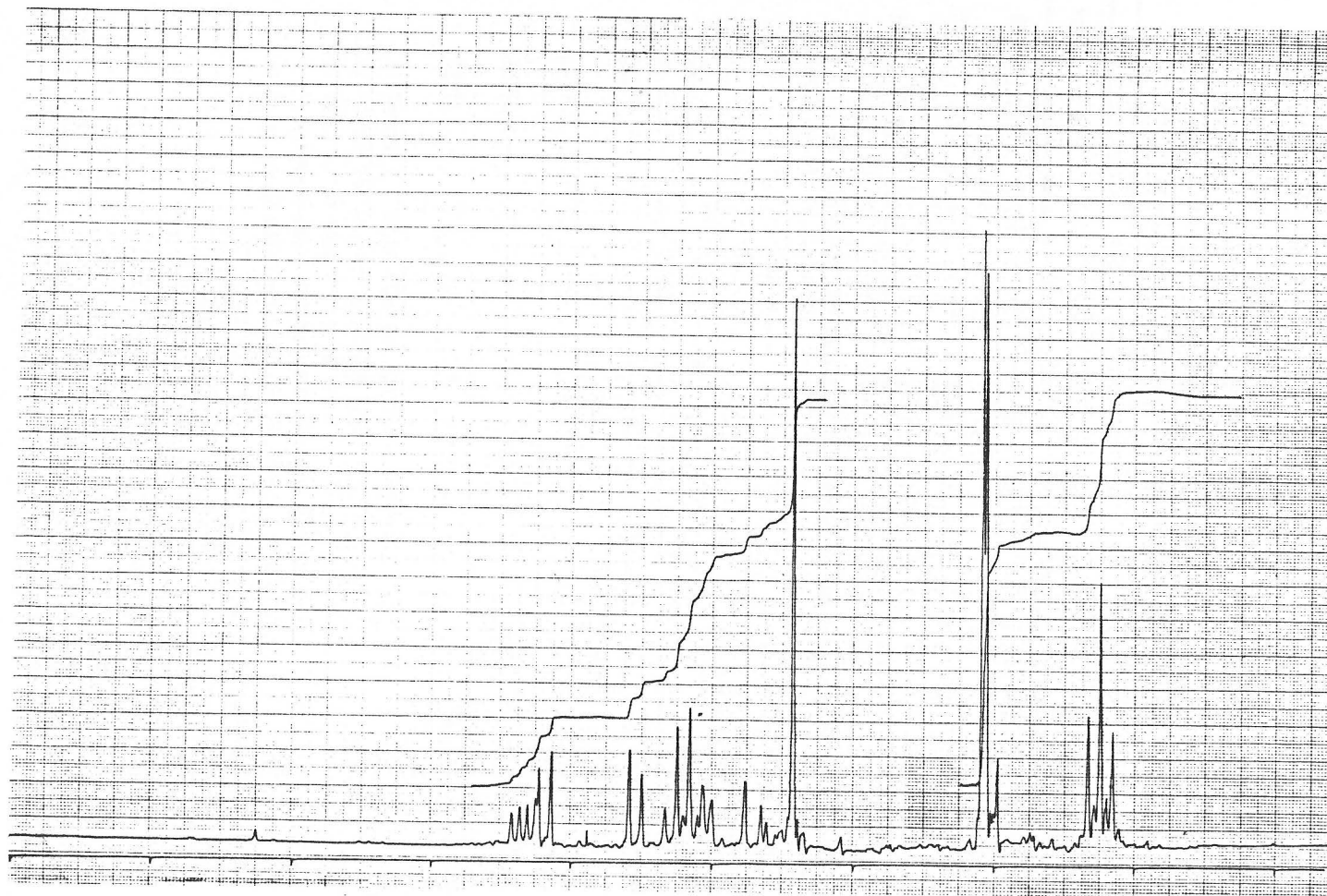
(e) No se puede establecer con los datos de que se dispone.

Tabla 14

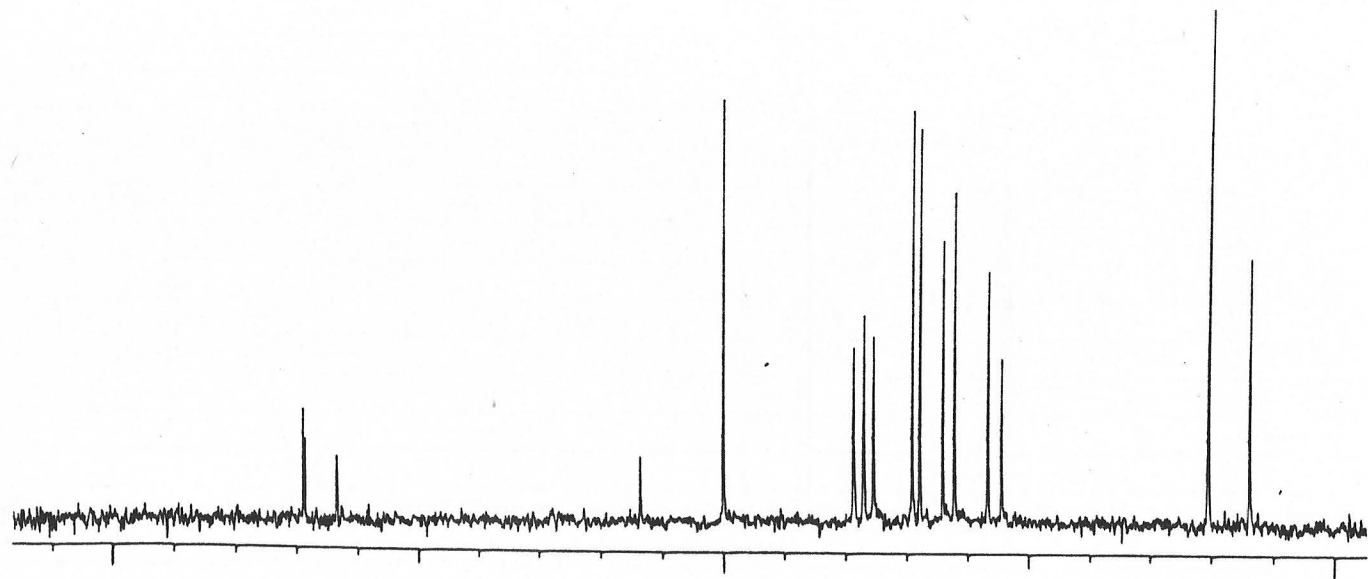
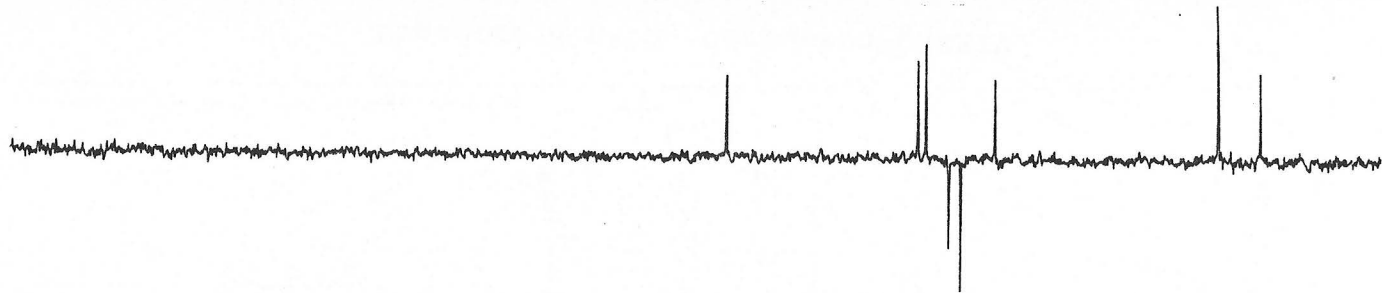
Datos de ^{13}C -RMN - δ (ppm)- de los compuestos CLXXVII-CLXXIX

Compuesto	C-1	C-2	C-5	C-3	C-4	C-6	OMe	CN	Espectro C n°
CLXXVII	97.48	64.47	58.92	107.90	146.82	---	56.12	(a)	20
CLXXVIII	85.76	(a)	64.46	142.18	62.20	---	(a)	(a)	20
CLXXIX	94.86	---66.46,63.81--		111.13	143.56	63.70	56.01	114.49	21

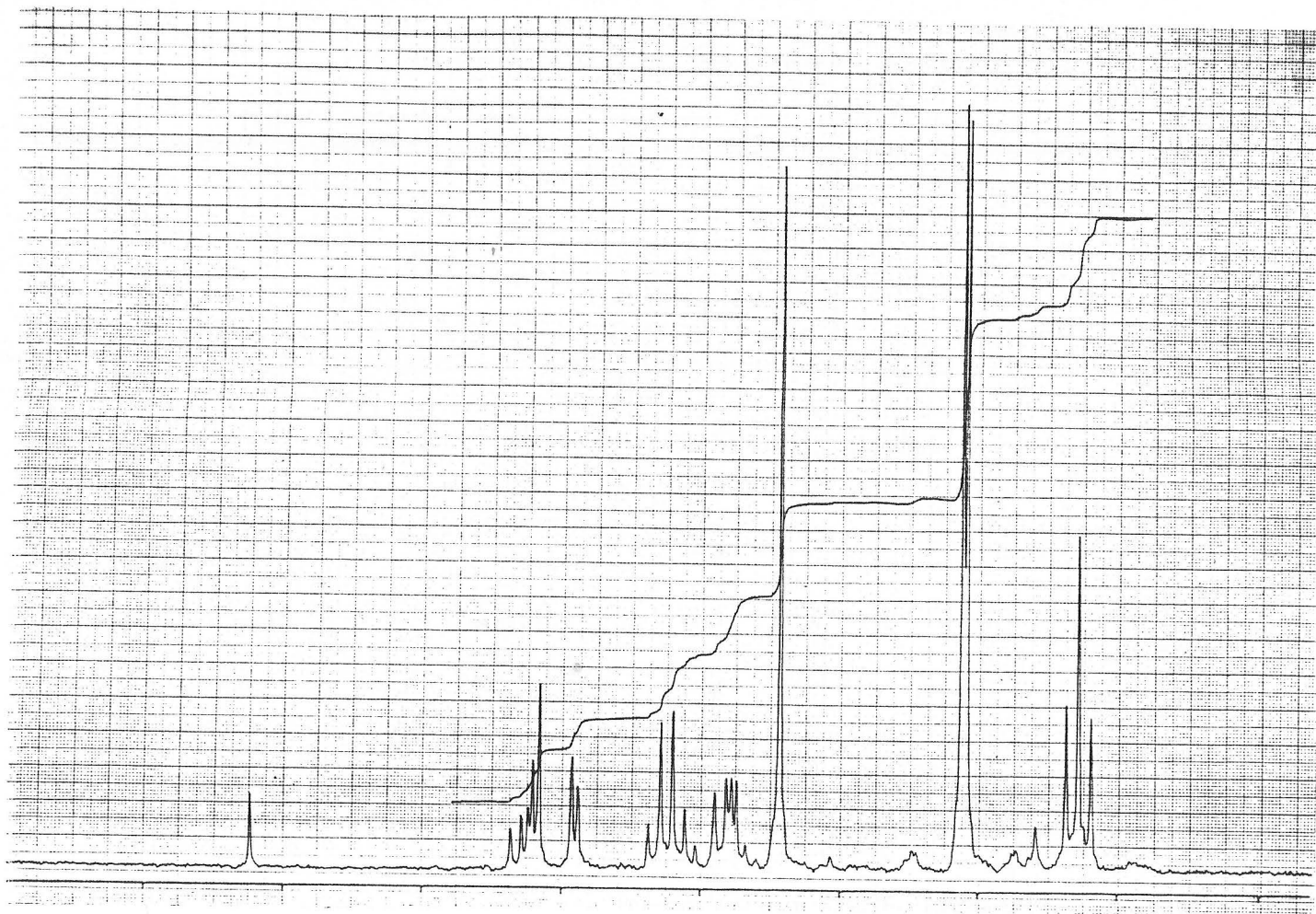
(a) Señales de poca intensidad que no pueden ser asignadas con fiabilidad.



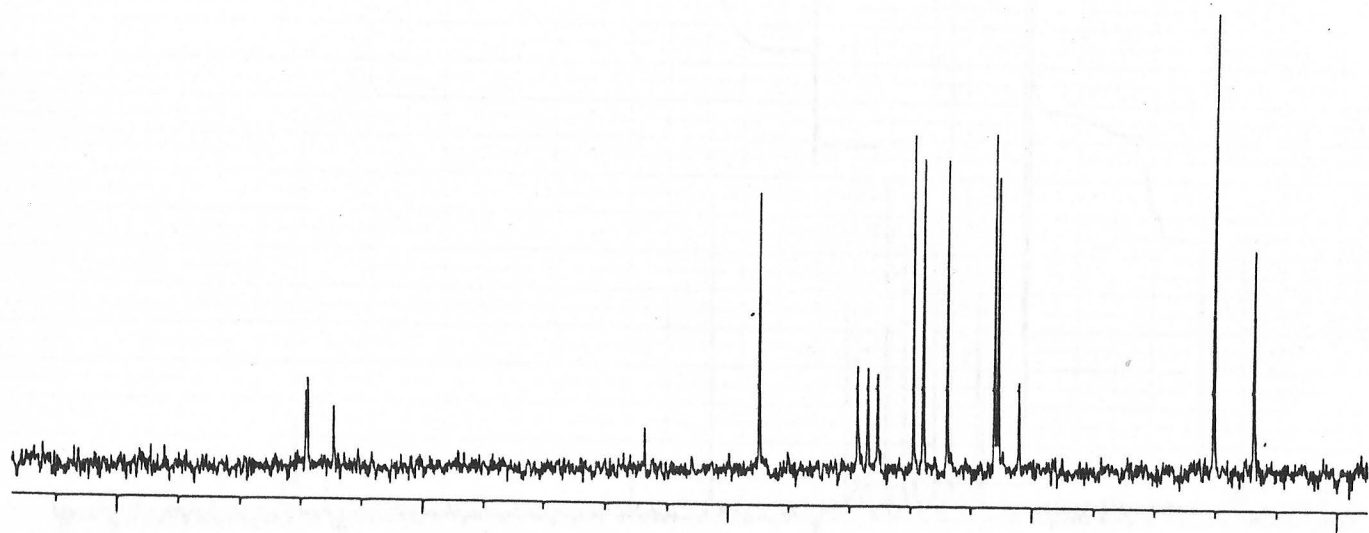
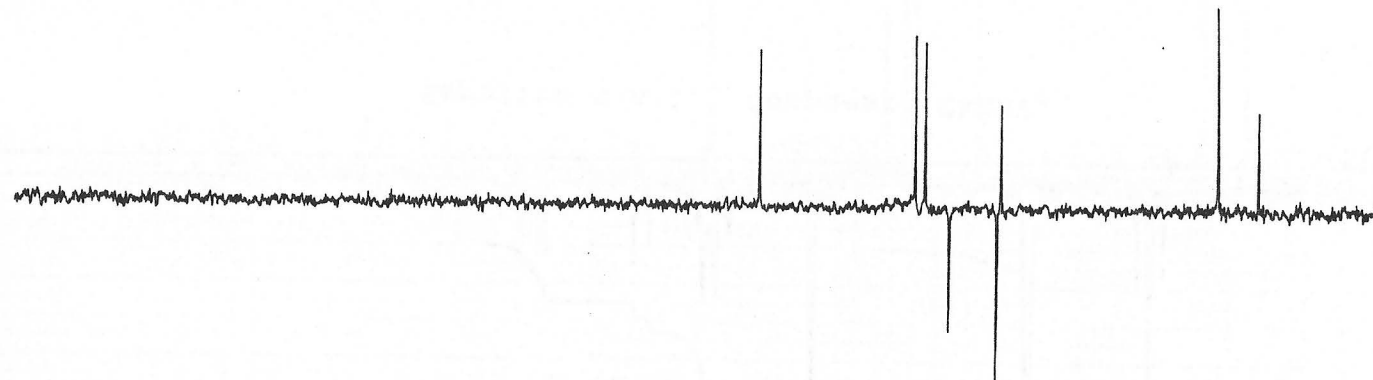
Espectro H nº10. Compuesto CXXXIII.



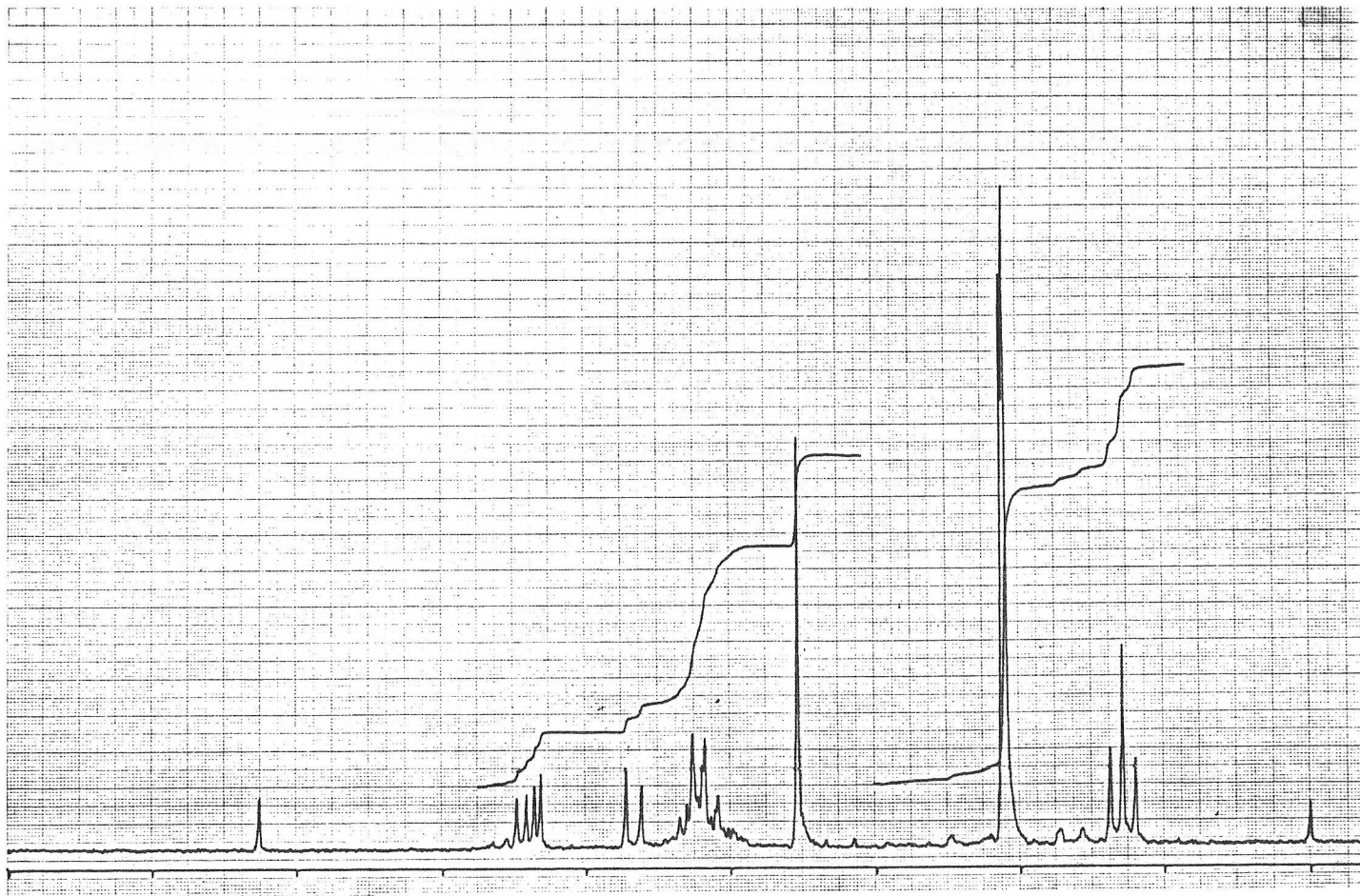
Espectro C nº5. Compuesto CXXXIII.



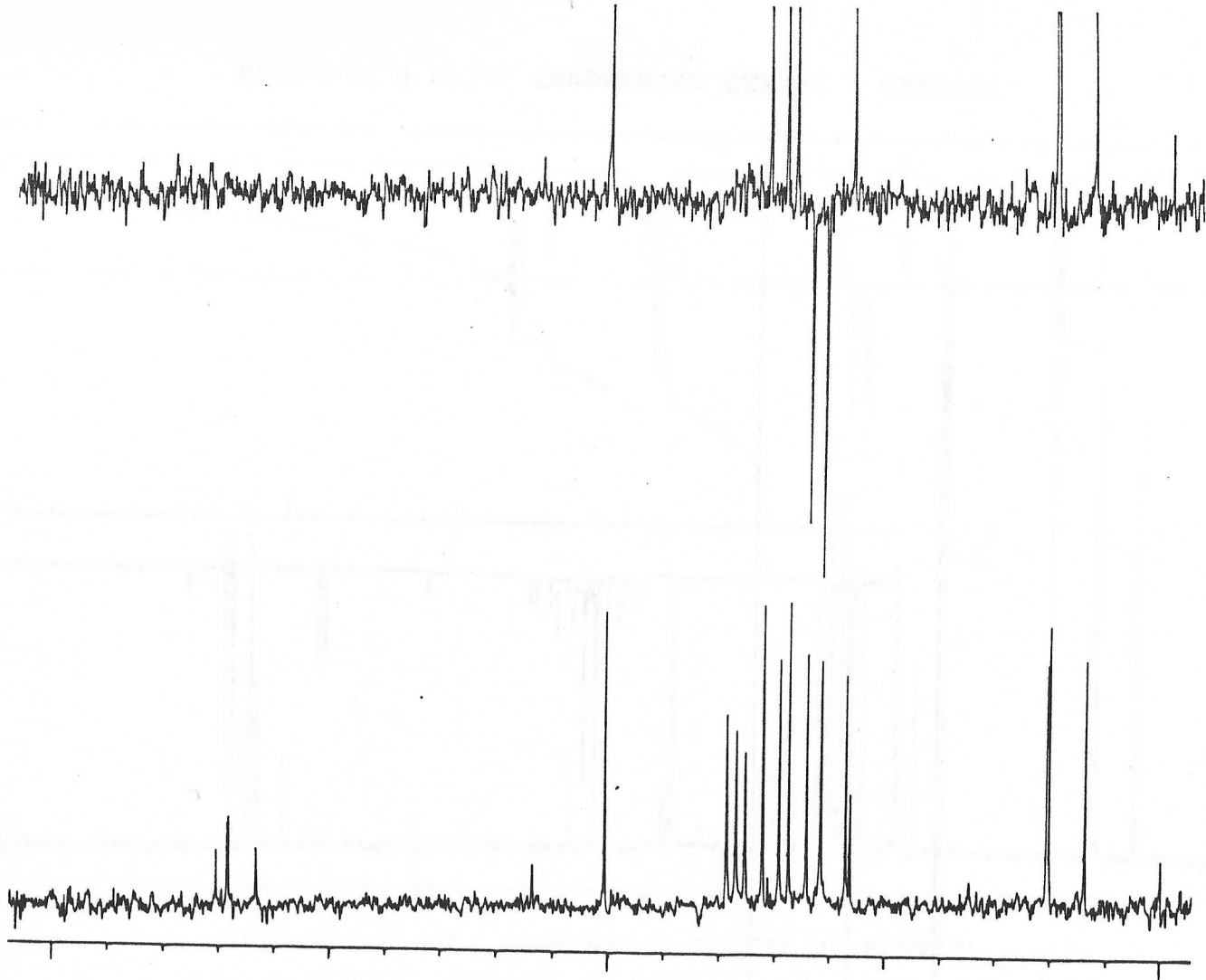
Espectro H nº11. Compuesto CXXXIV.



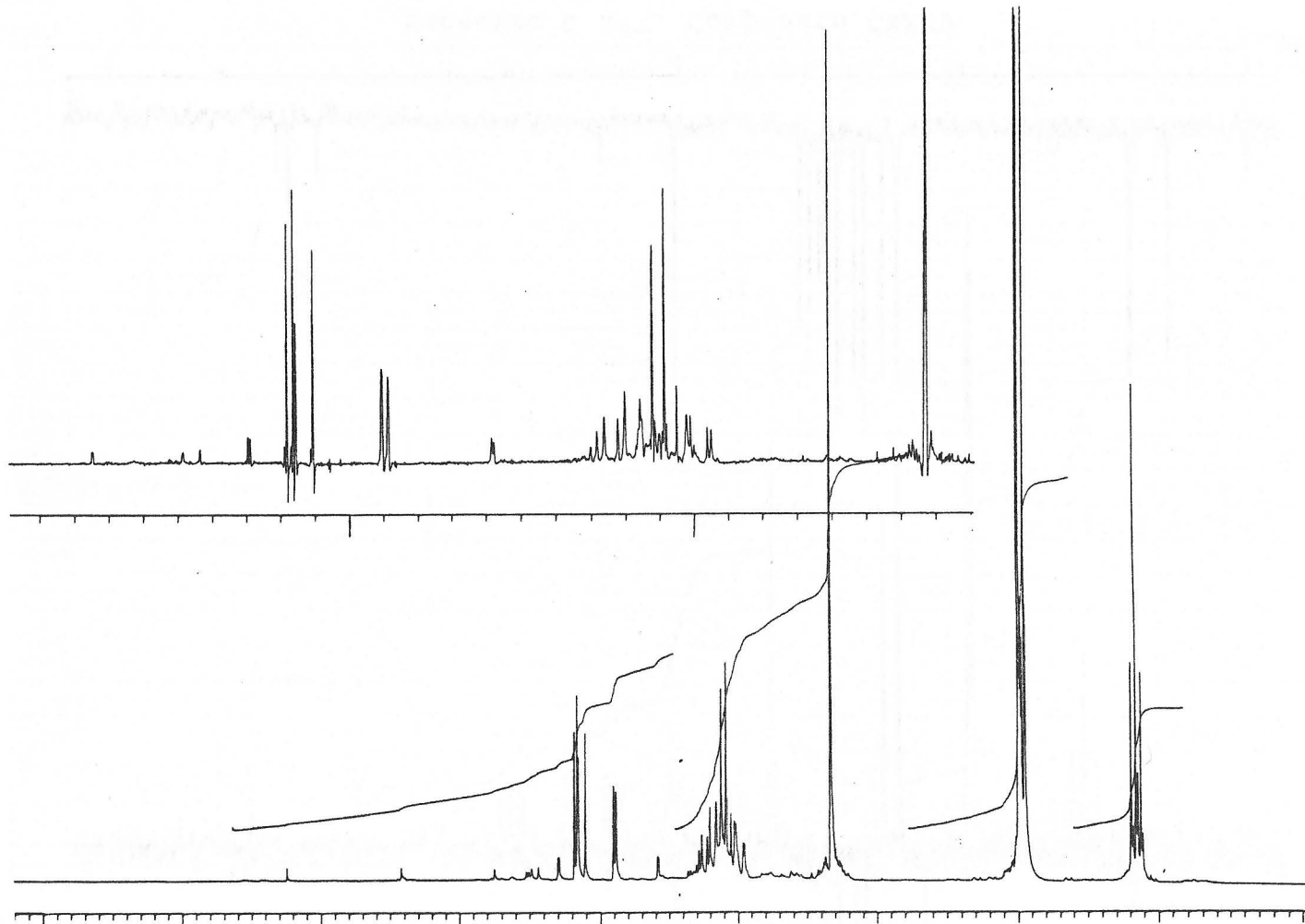
Espectro C nº6. Compuesto CXXXIV.



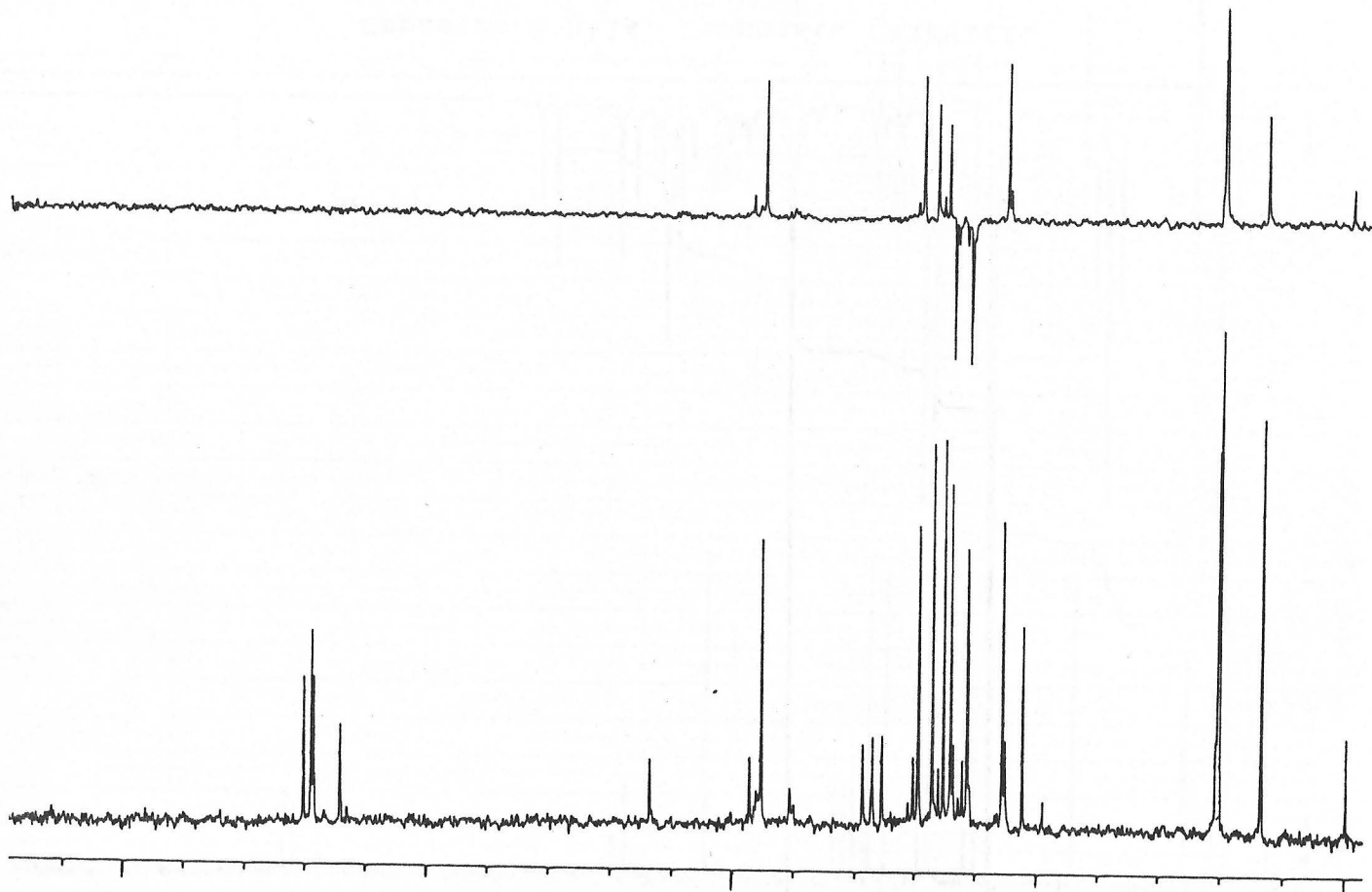
Espectro H nº12. Compuesto CXXXV.



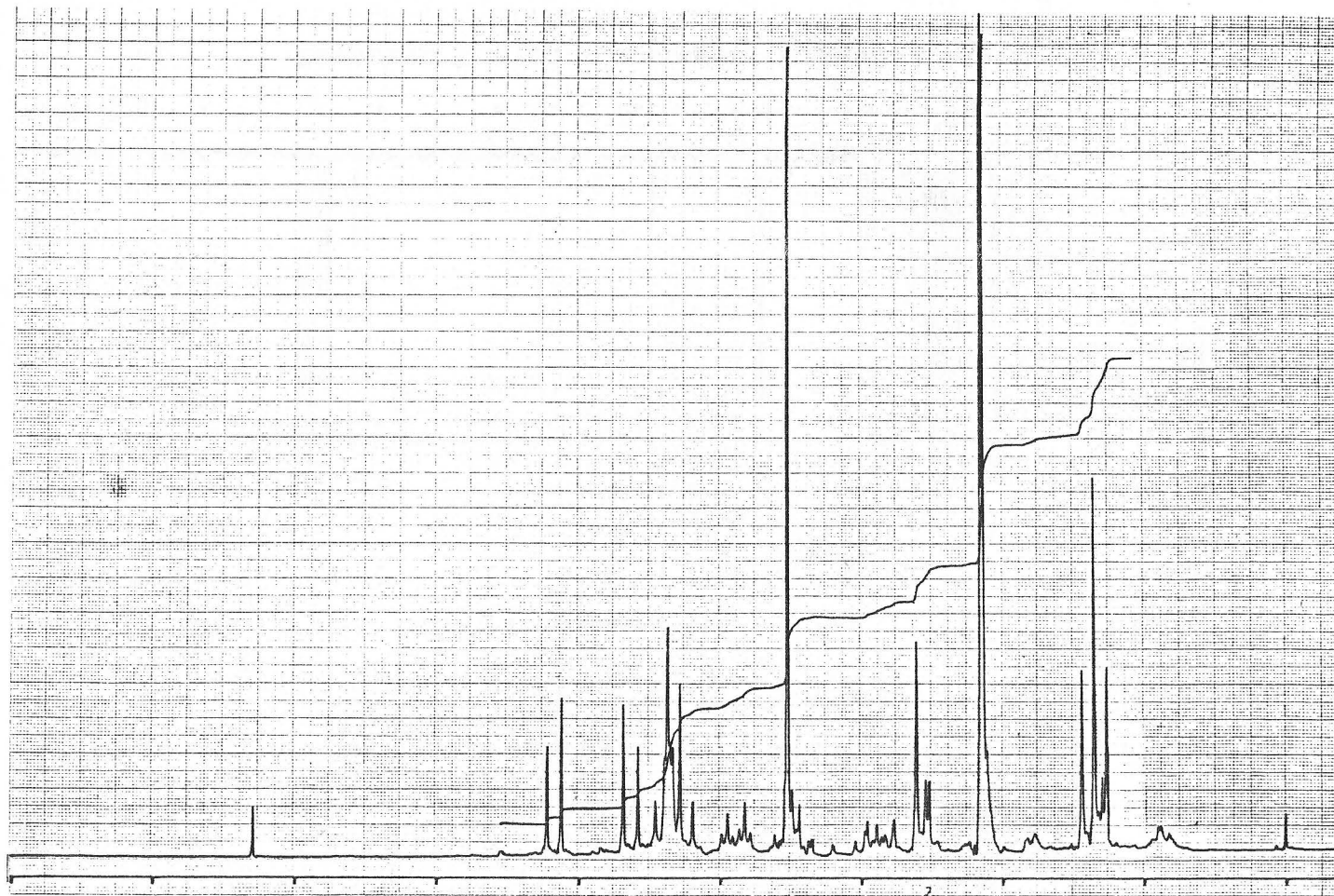
Espectro C nº7. Compuesto CXXXV.



Espectro H nº13. Compuestos CXXXVI y CXXXVII.

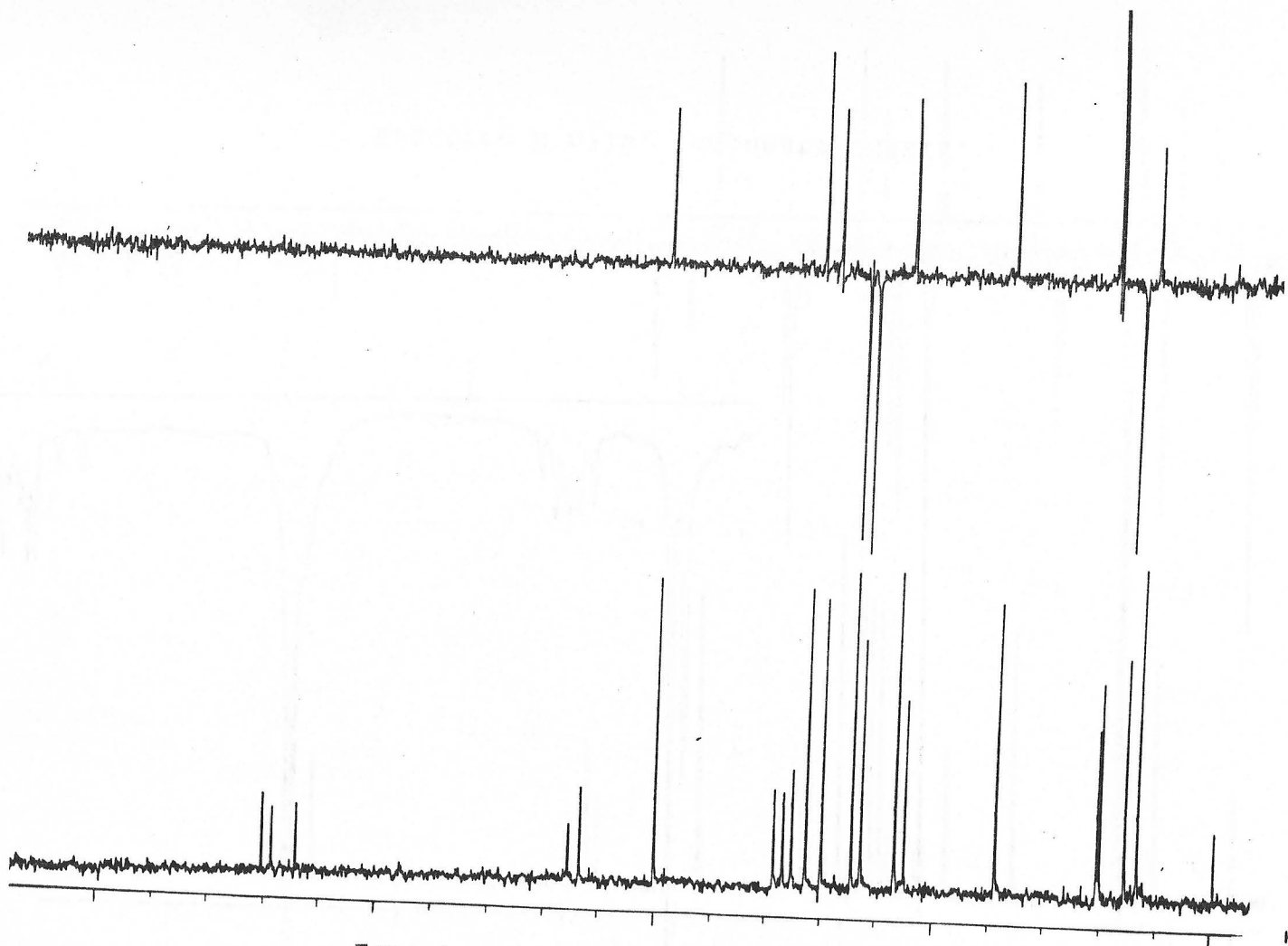


Espectro C nº8. Compuestos CXXXVI y CXXXVII.

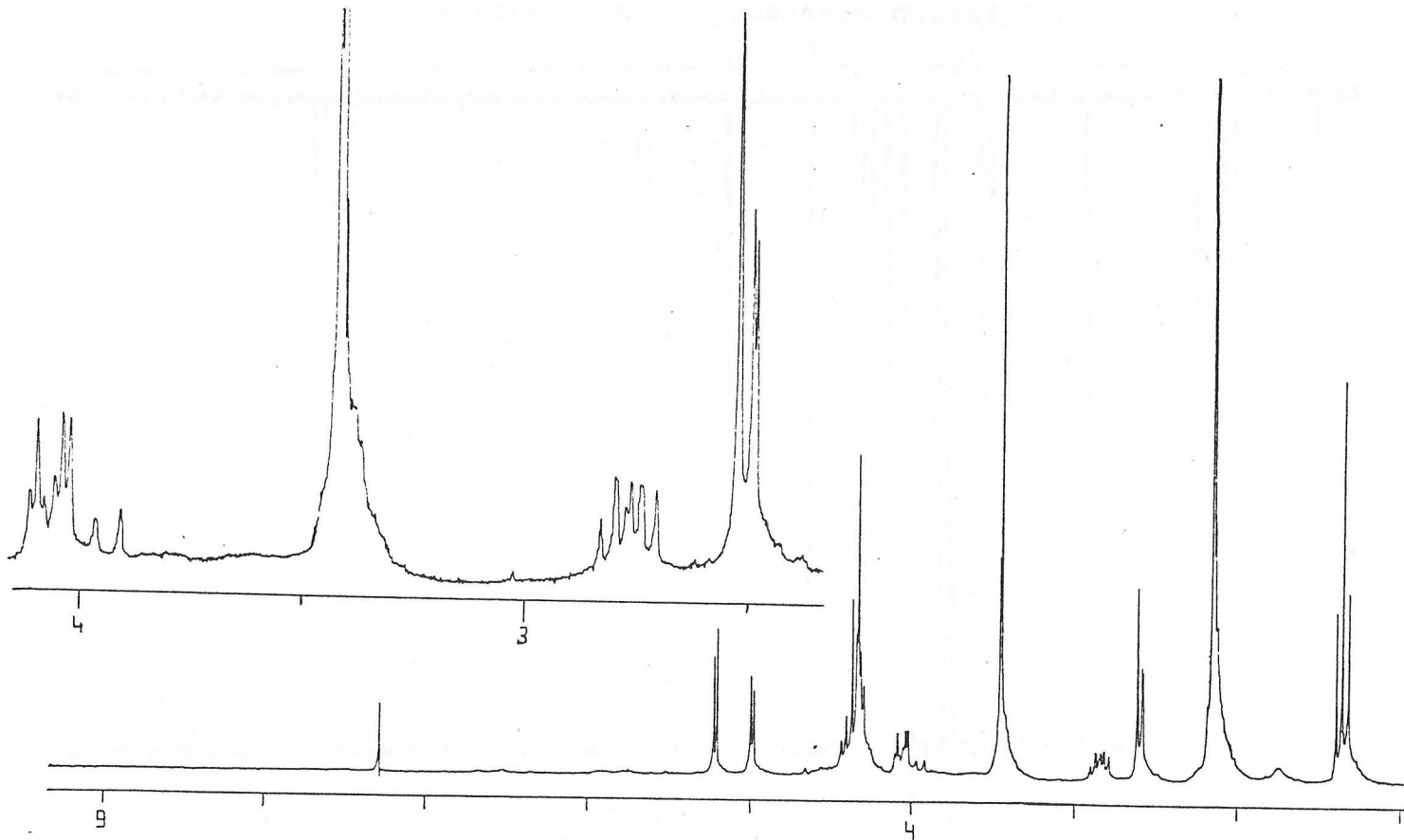


Espectro H nº14. Compuesto CXXXVIII.

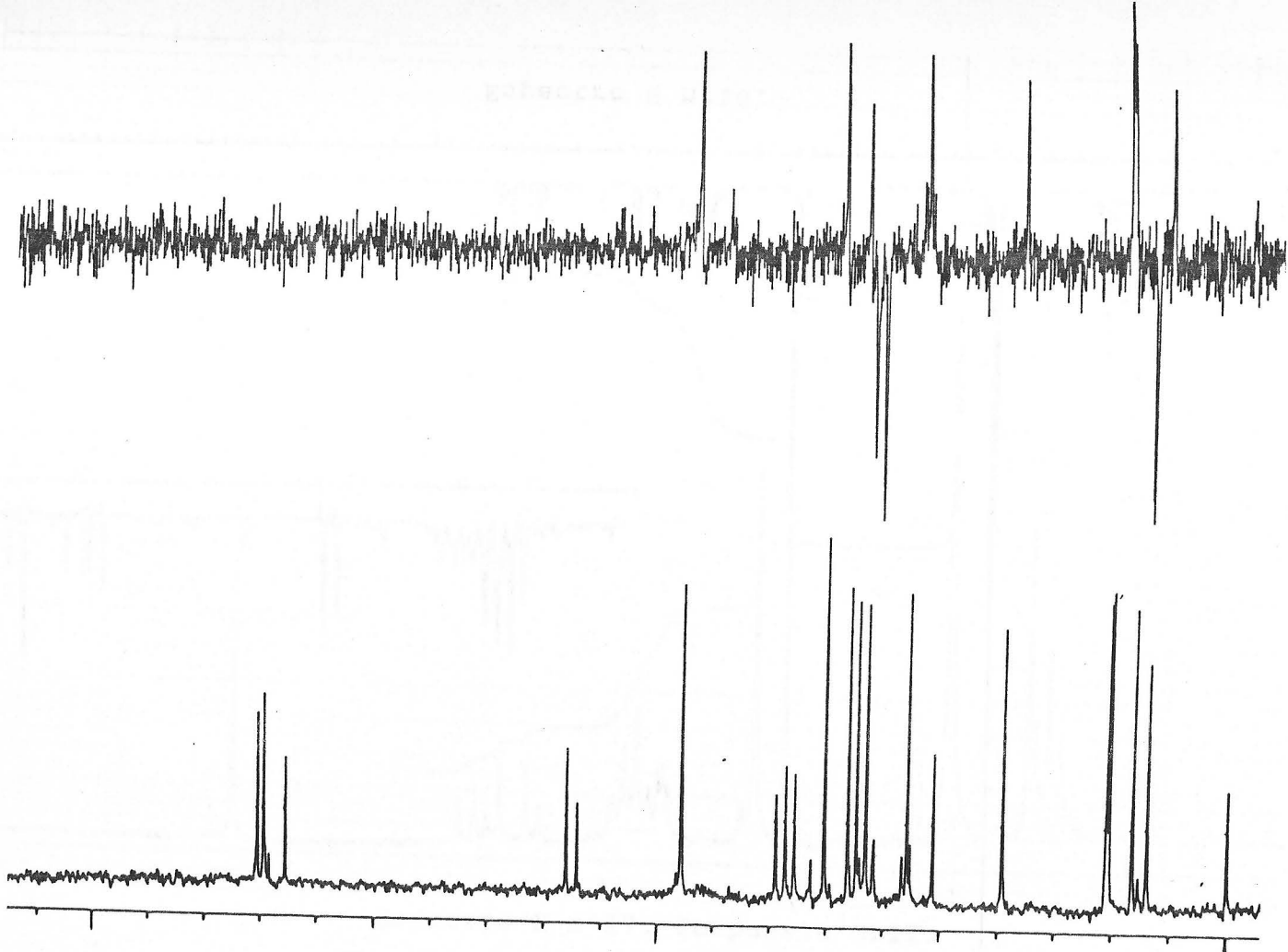
PARTE TEORICA



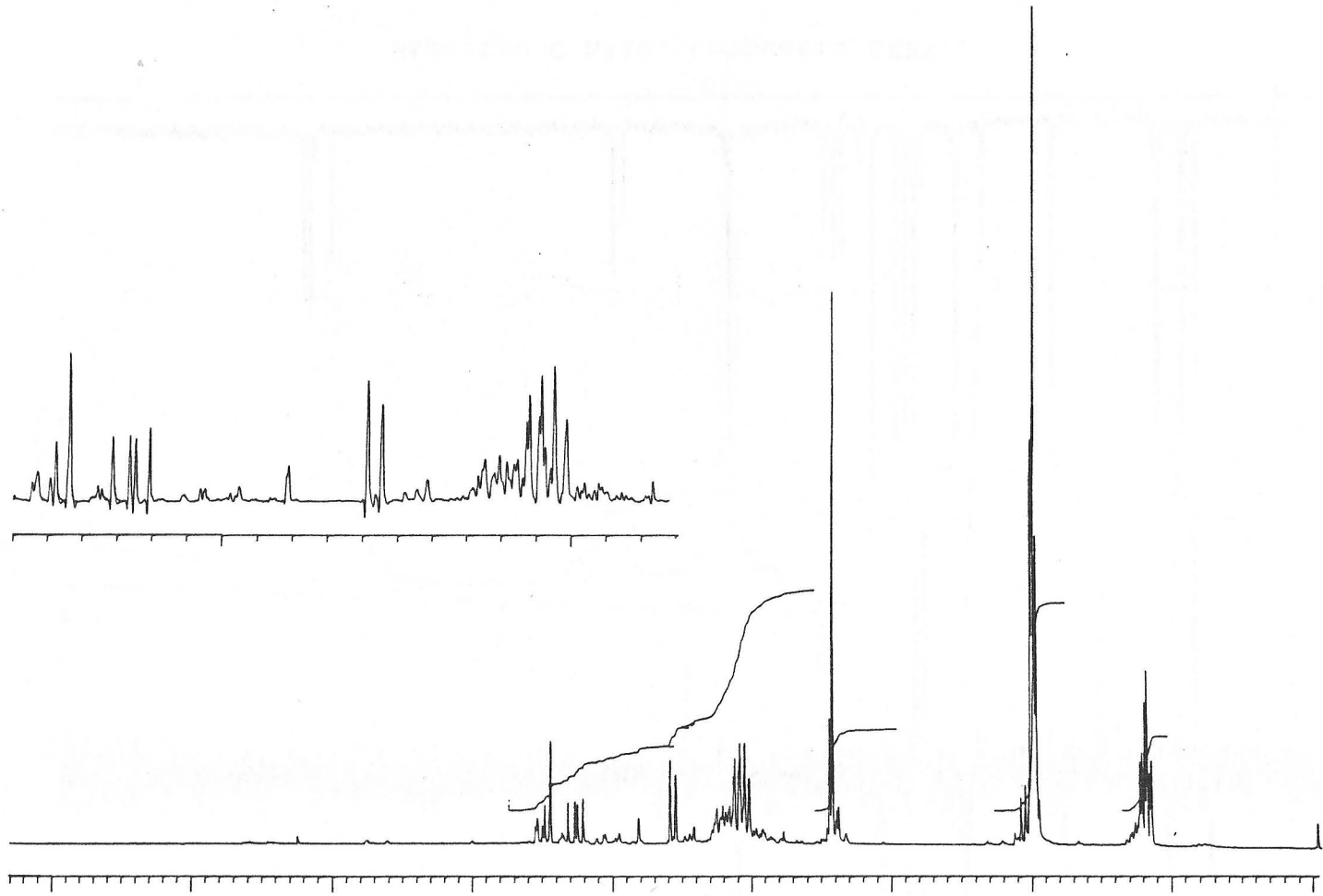
Espectro C nº9. Compuesto CXXXVIII.



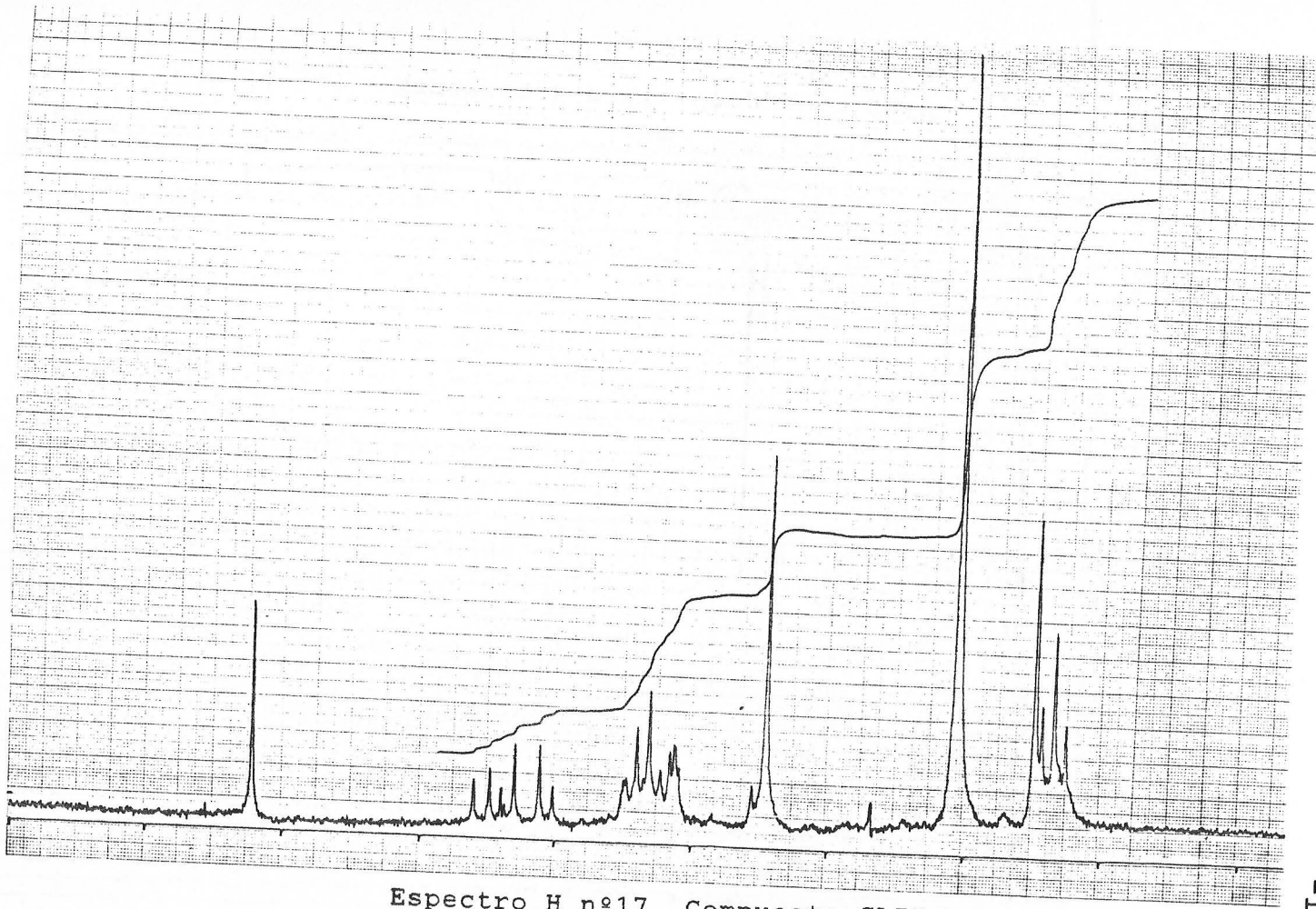
Espectro H n°15. Compuesto CXXXIX.



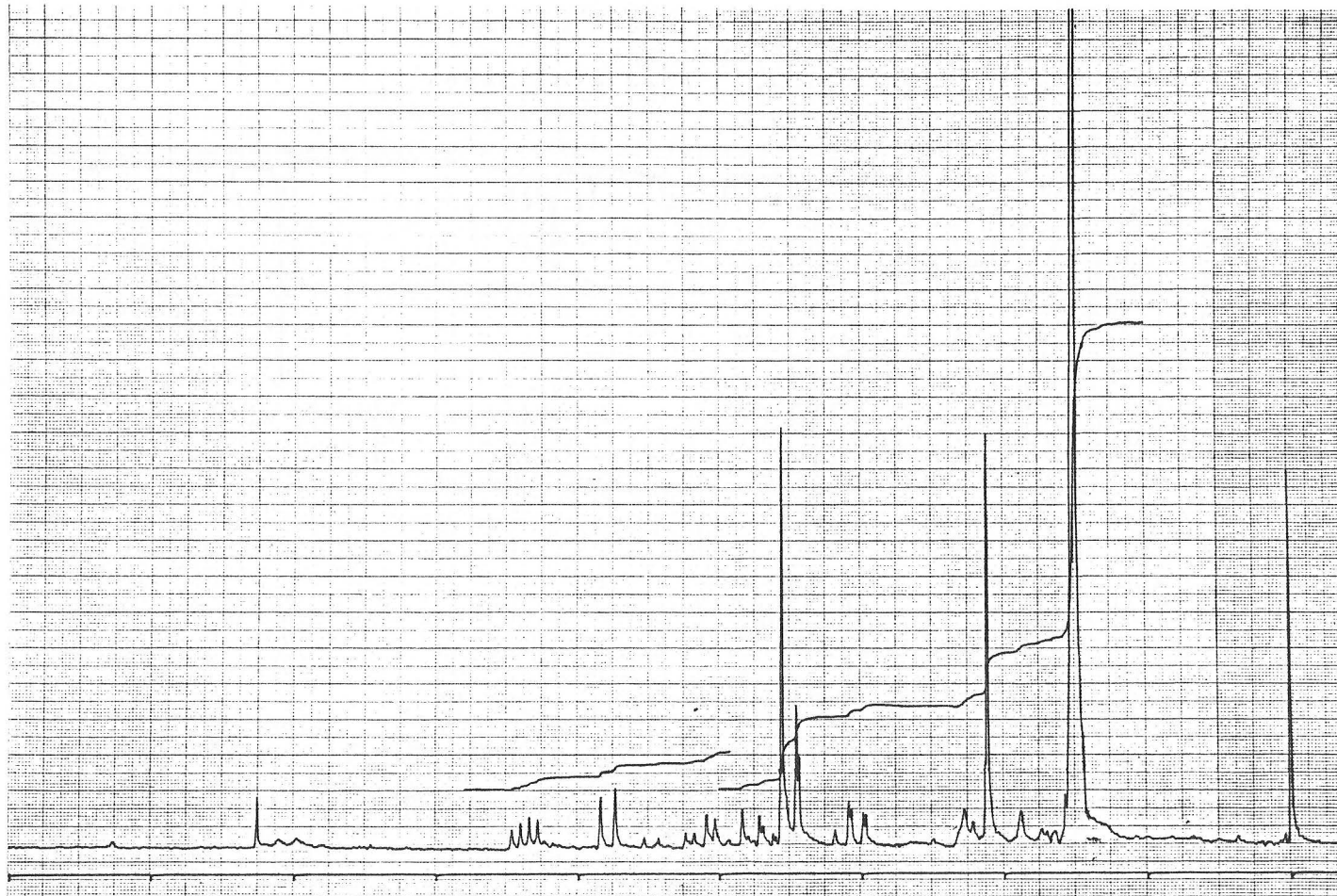
Espectro C nº10. Compuesto CXXXIX.



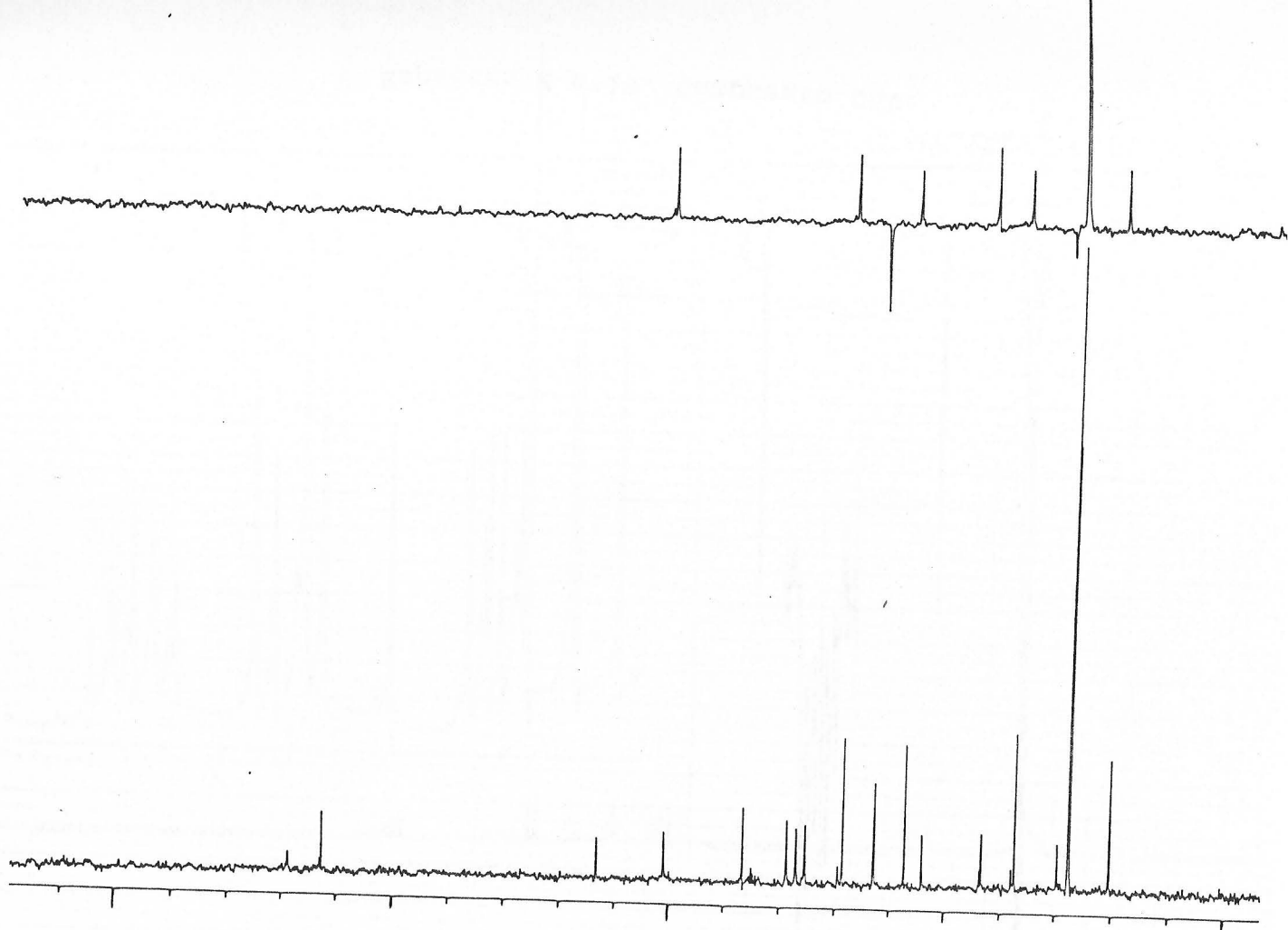
Espectro H nº16.



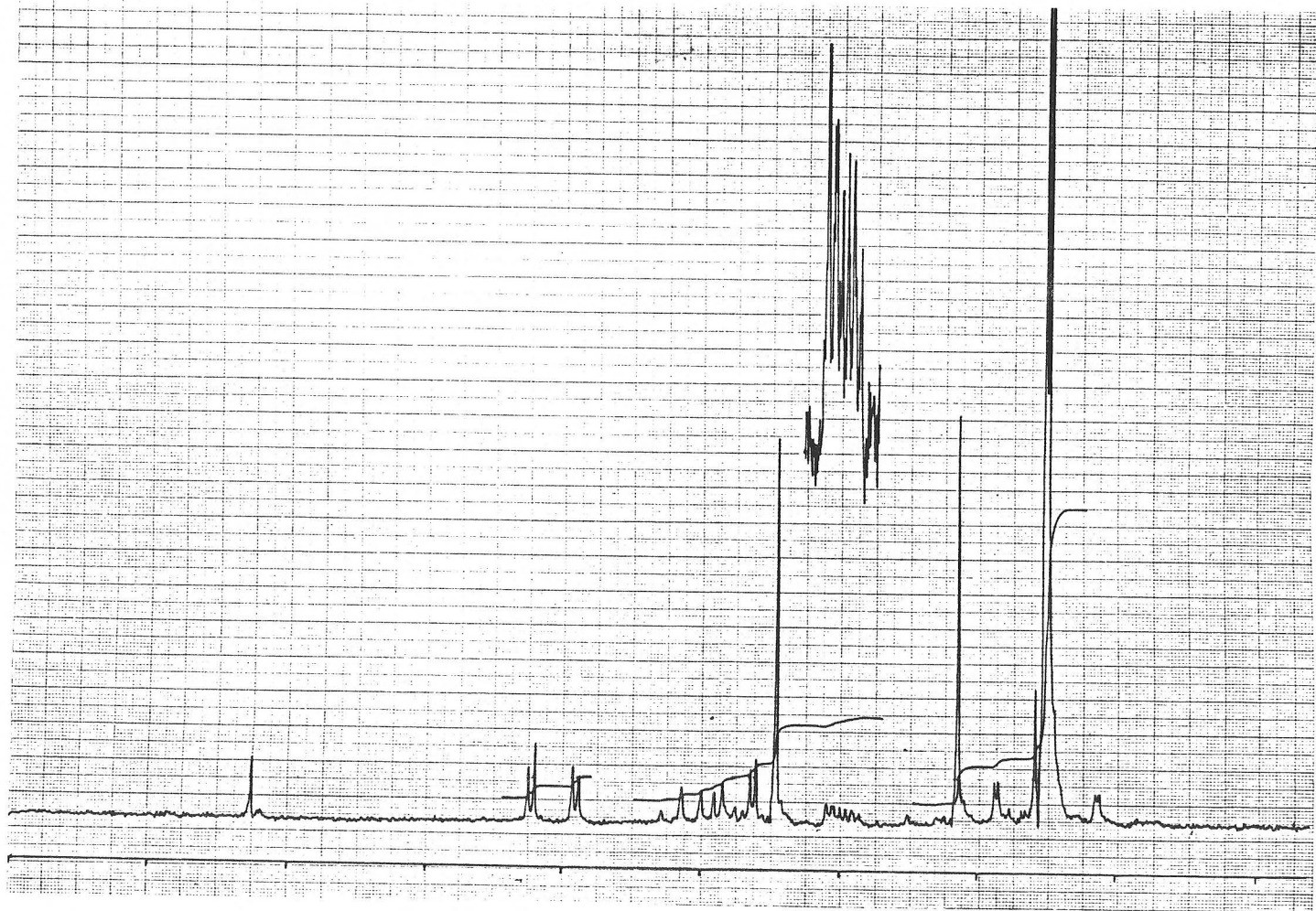
Espectro H nº17. Compuesto CLII.



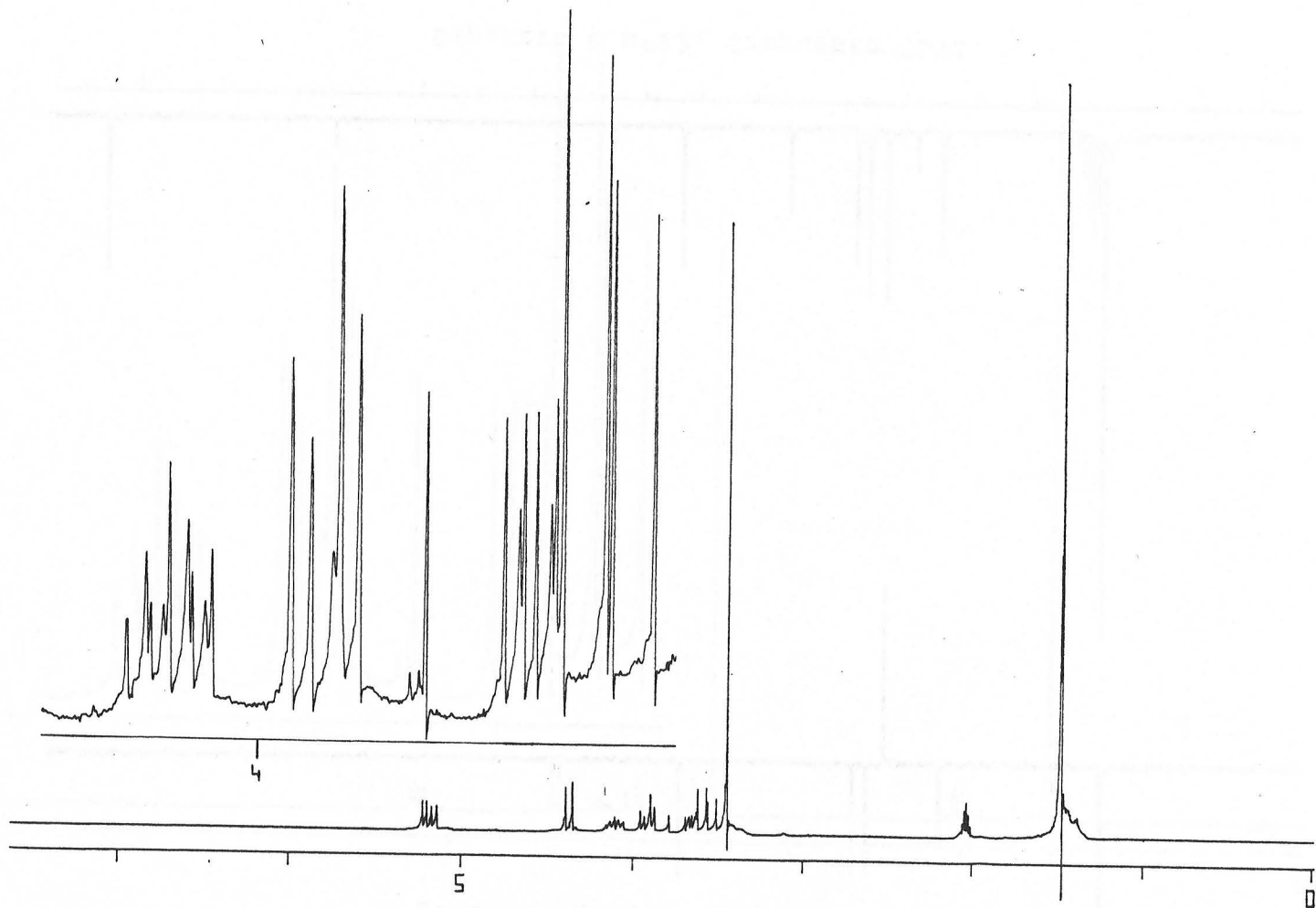
Espectro H nº18. Compuesto CLIV.



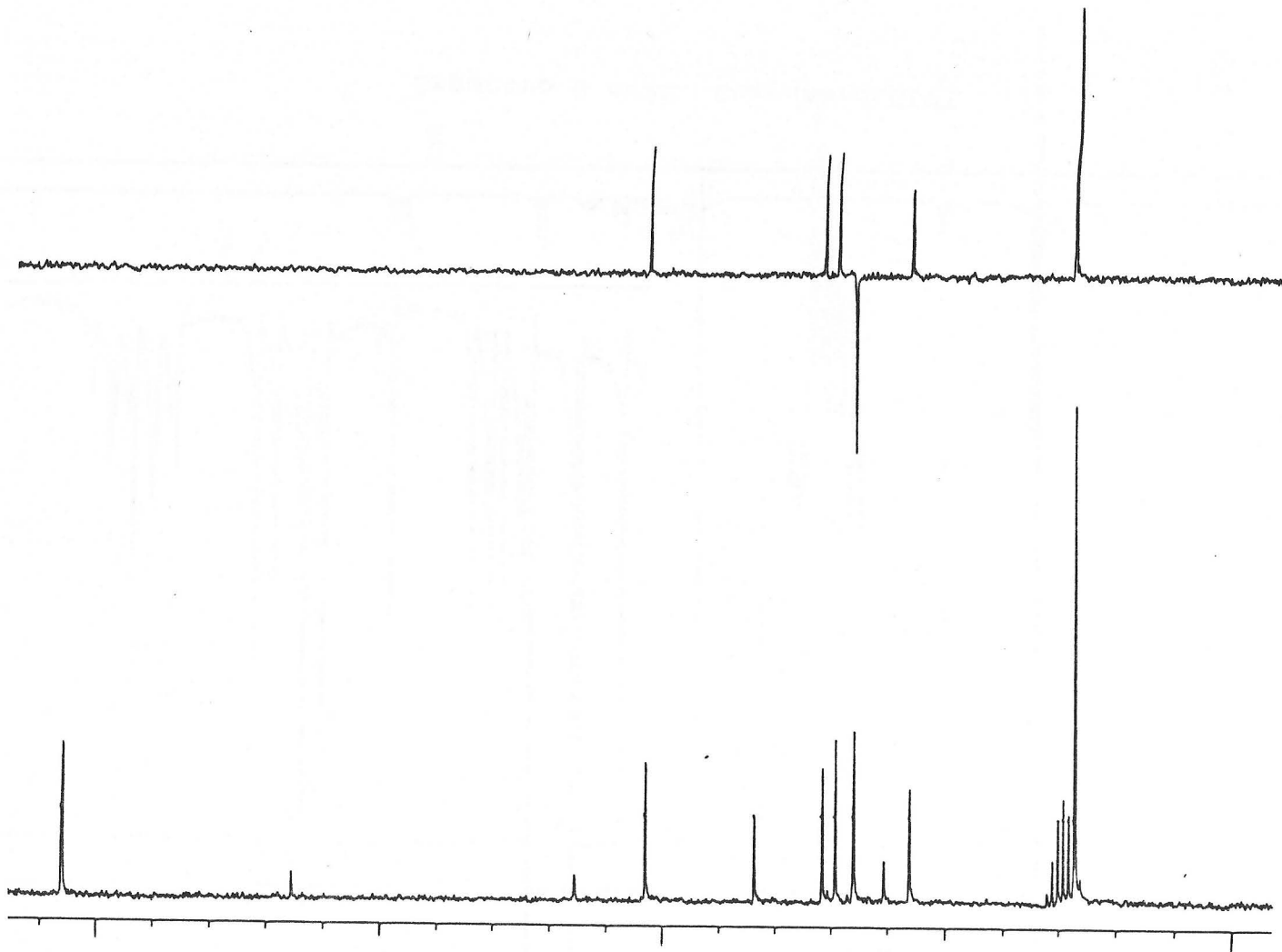
Espectro C nº11. Compuesto CLIV.



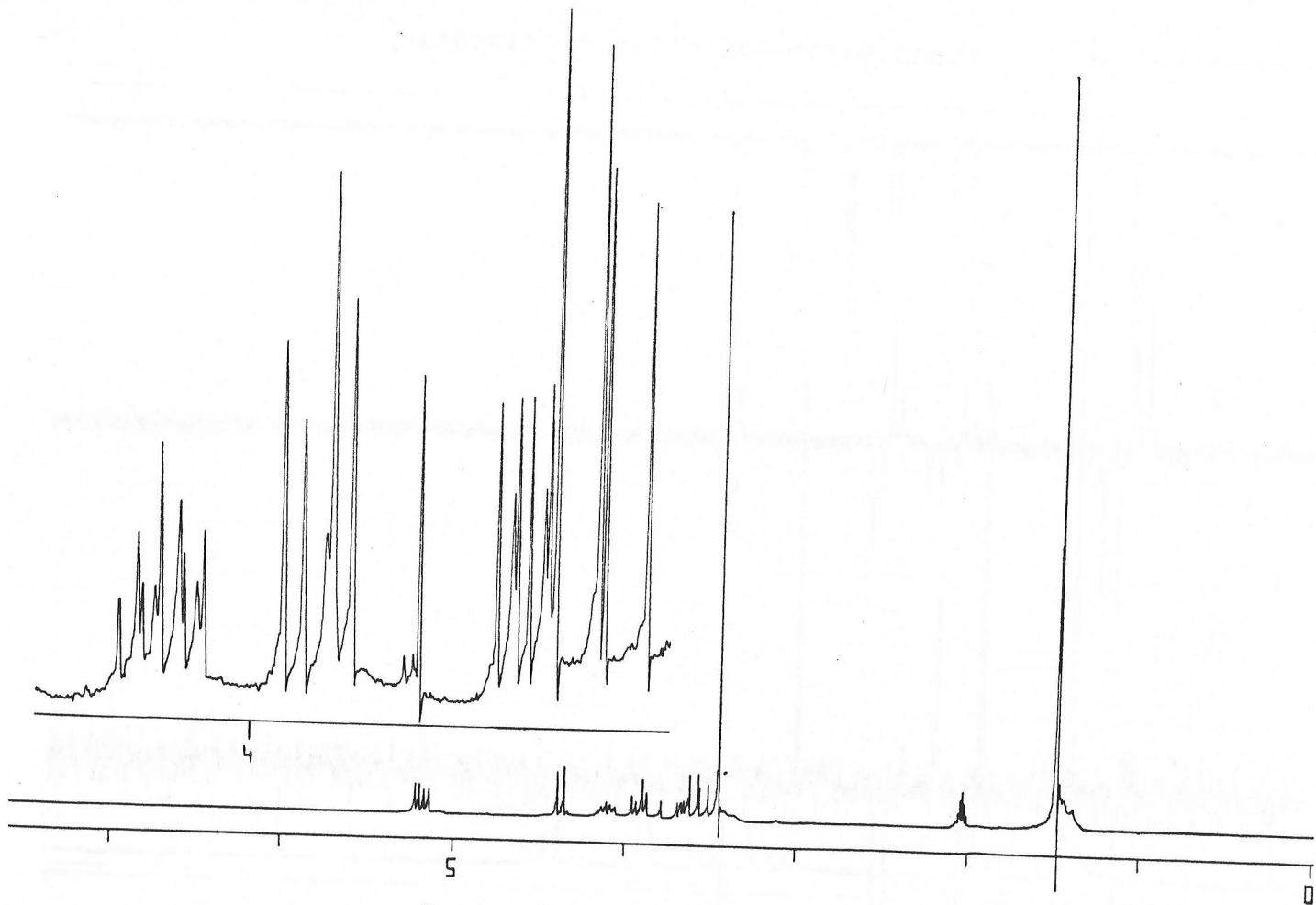
Espectro H nº19. Compuesto CLV.



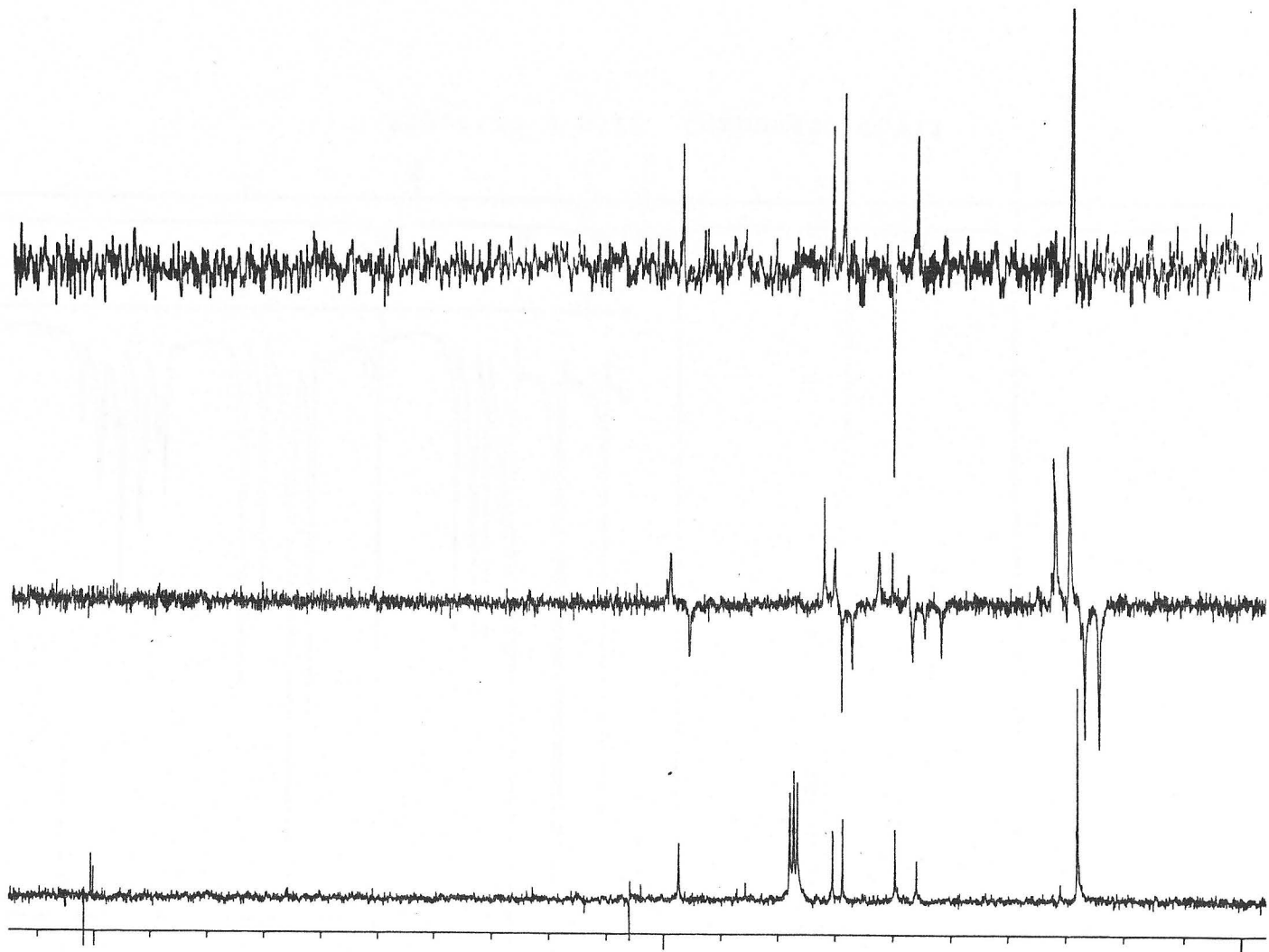
Espectro H n°20. Compuesto CLVI.



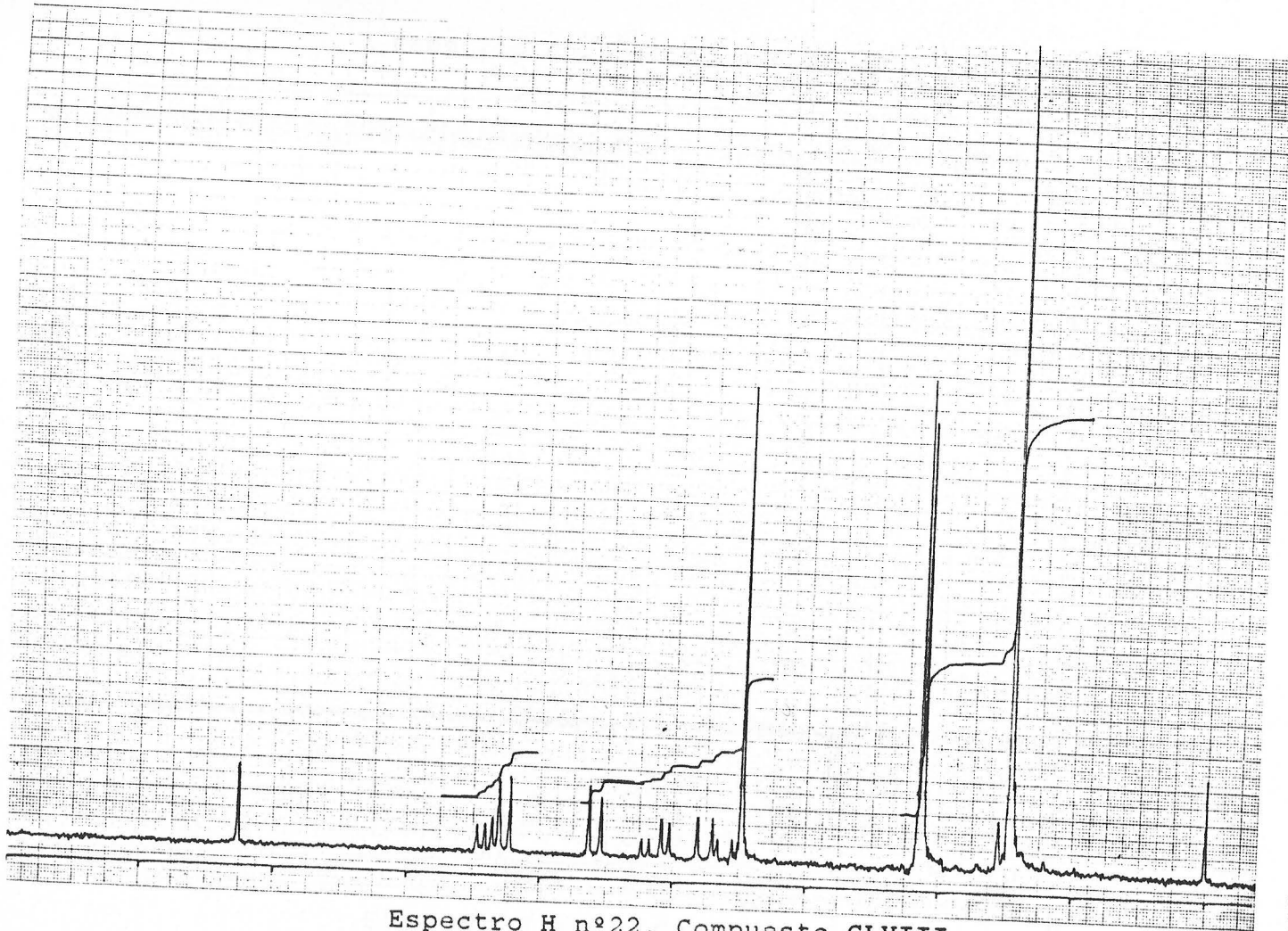
Espectro C nº12. Compuesto CLVI.



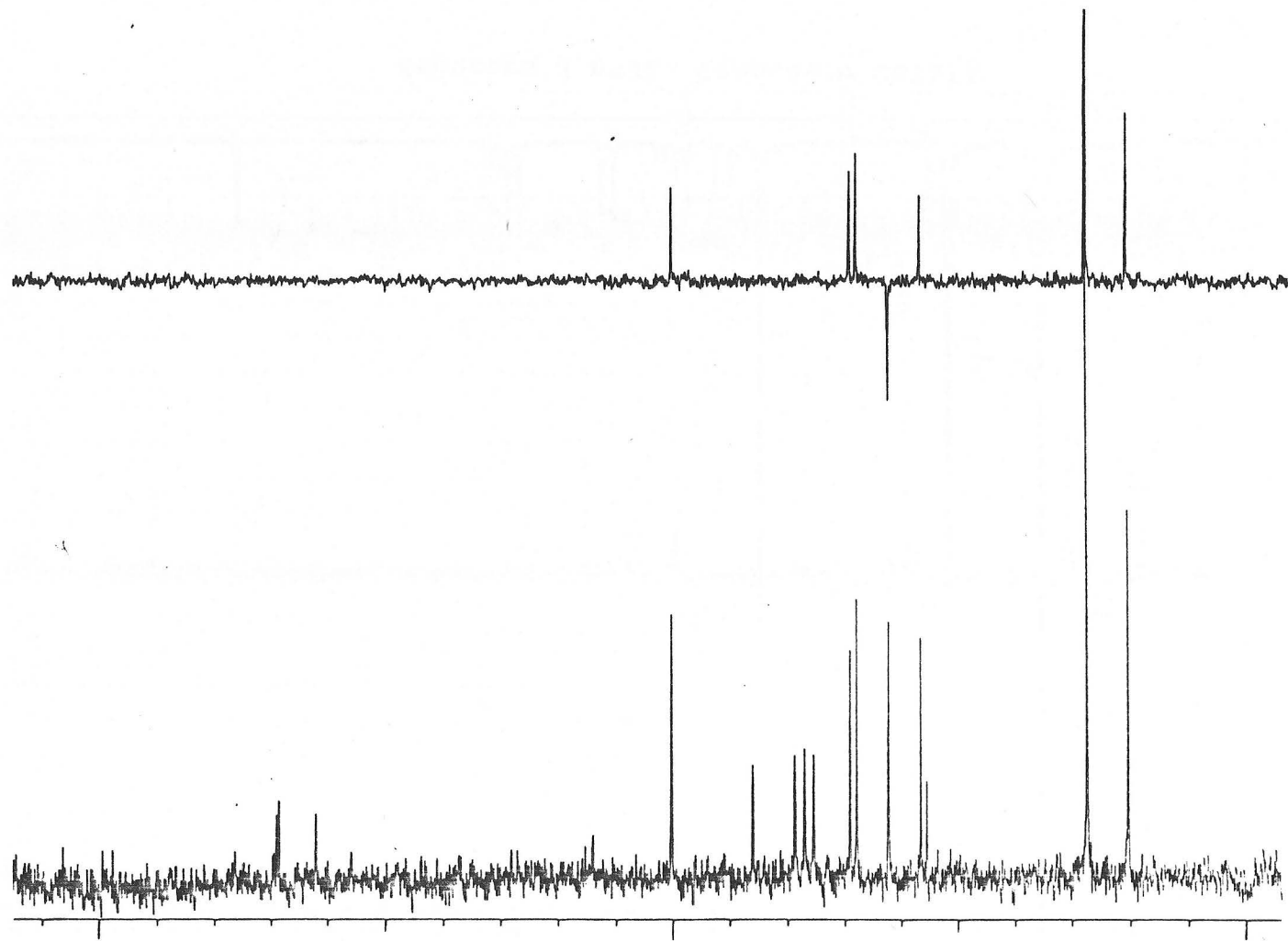
Espectro H n°21. Compuesto CLVII.



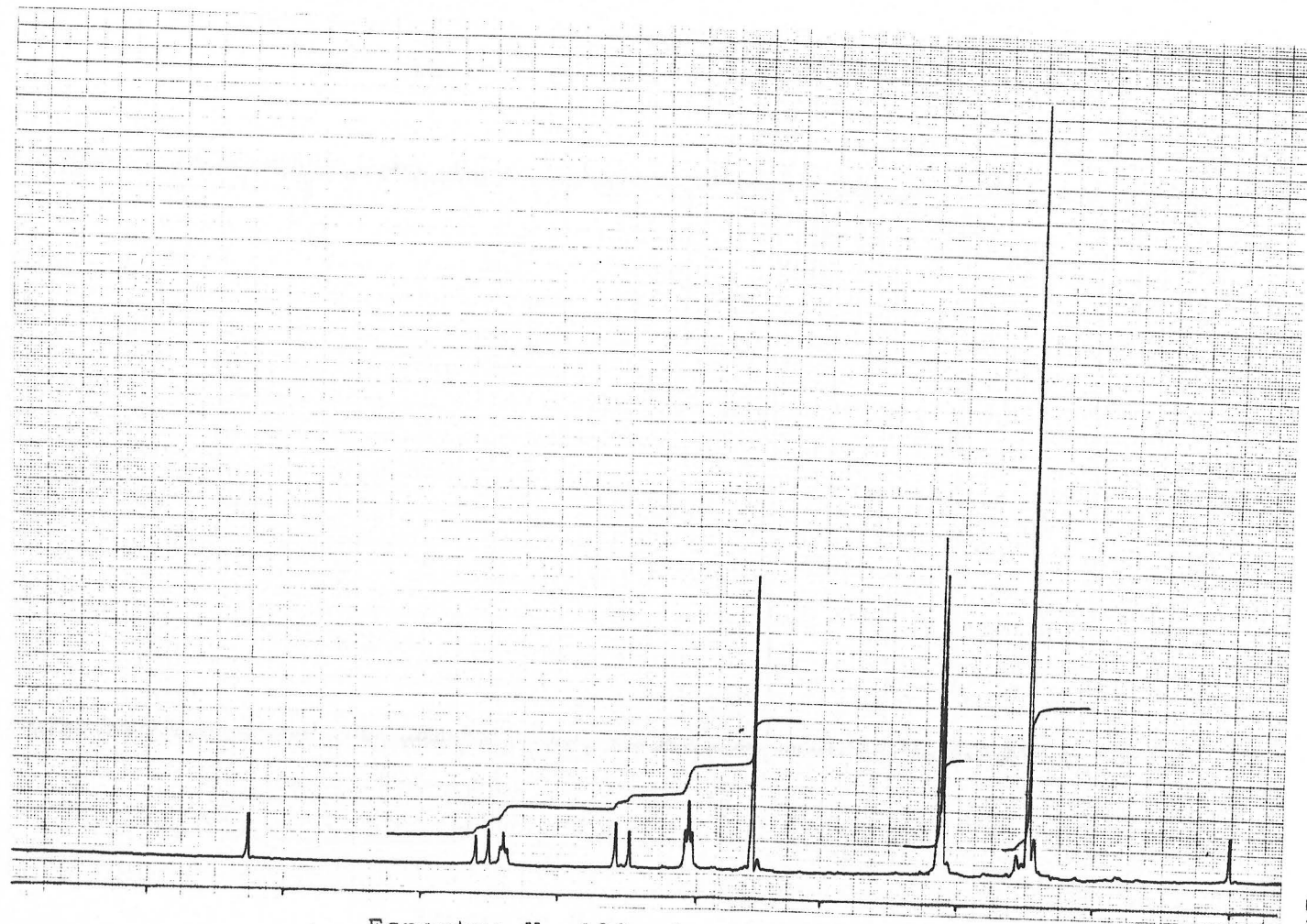
Espectro C nº13. Compuesto CLVII.



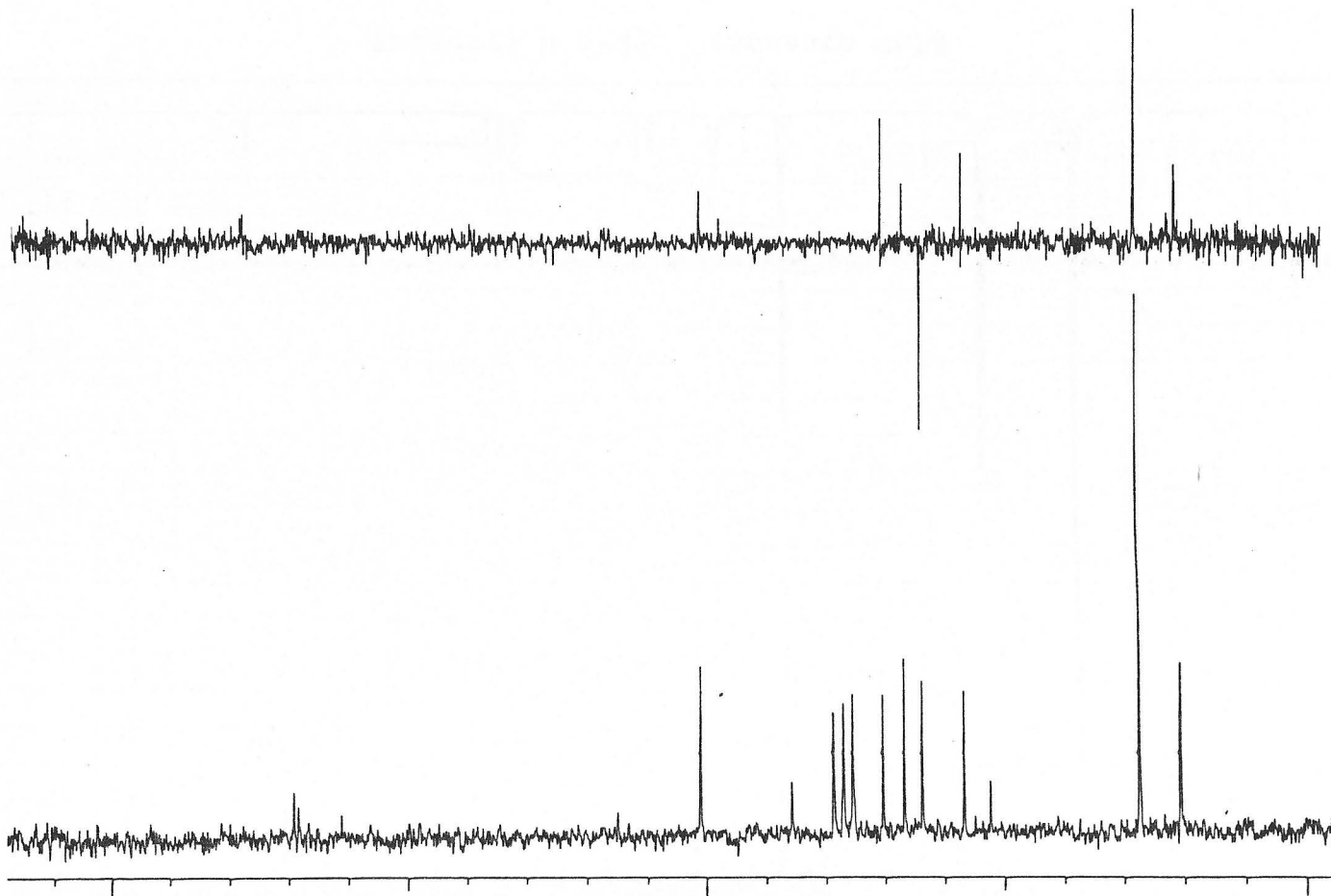
Espectro H nº22. Compuesto CLVIII.



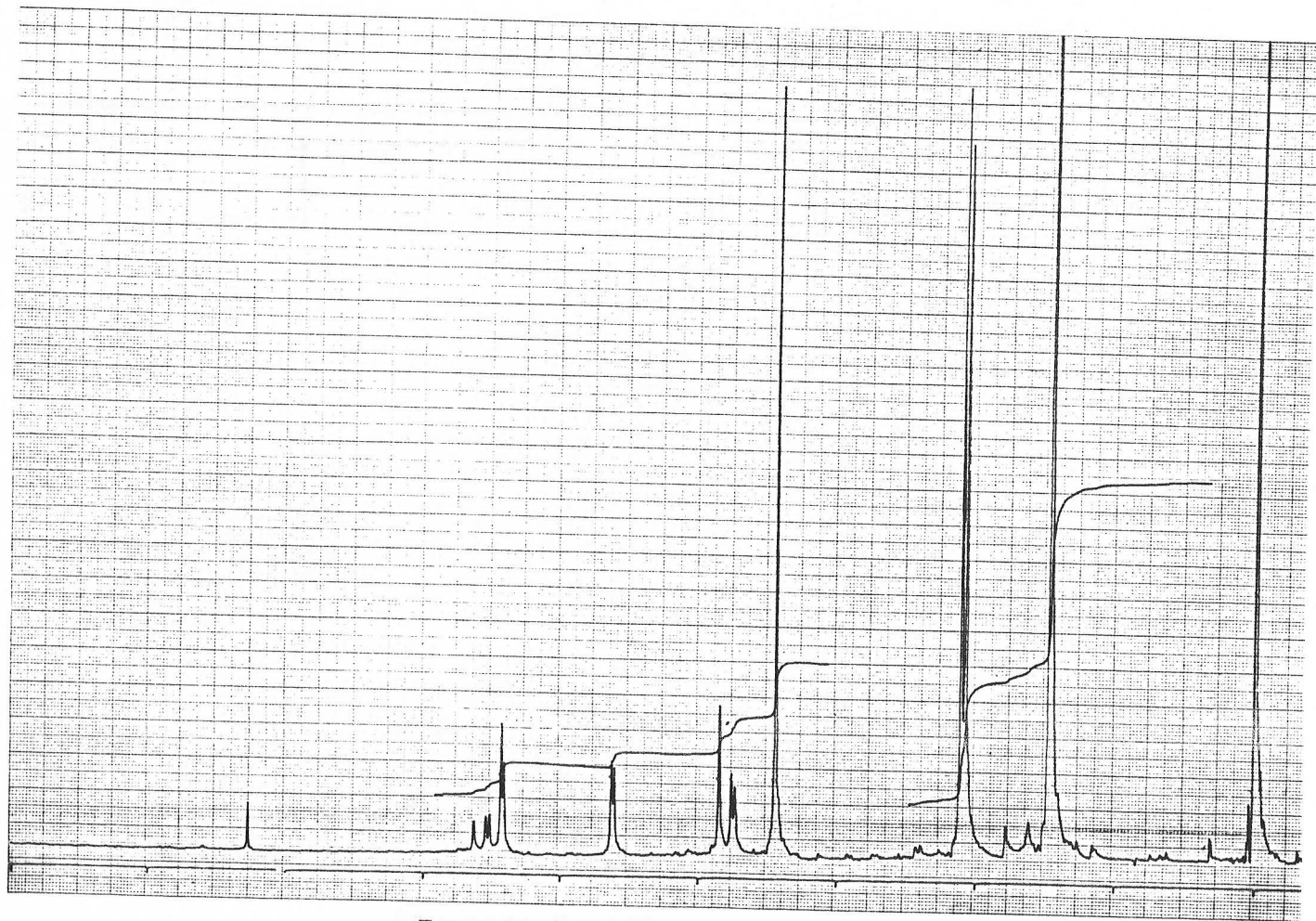
Espectro C nº14. Compuesto CLVIII.



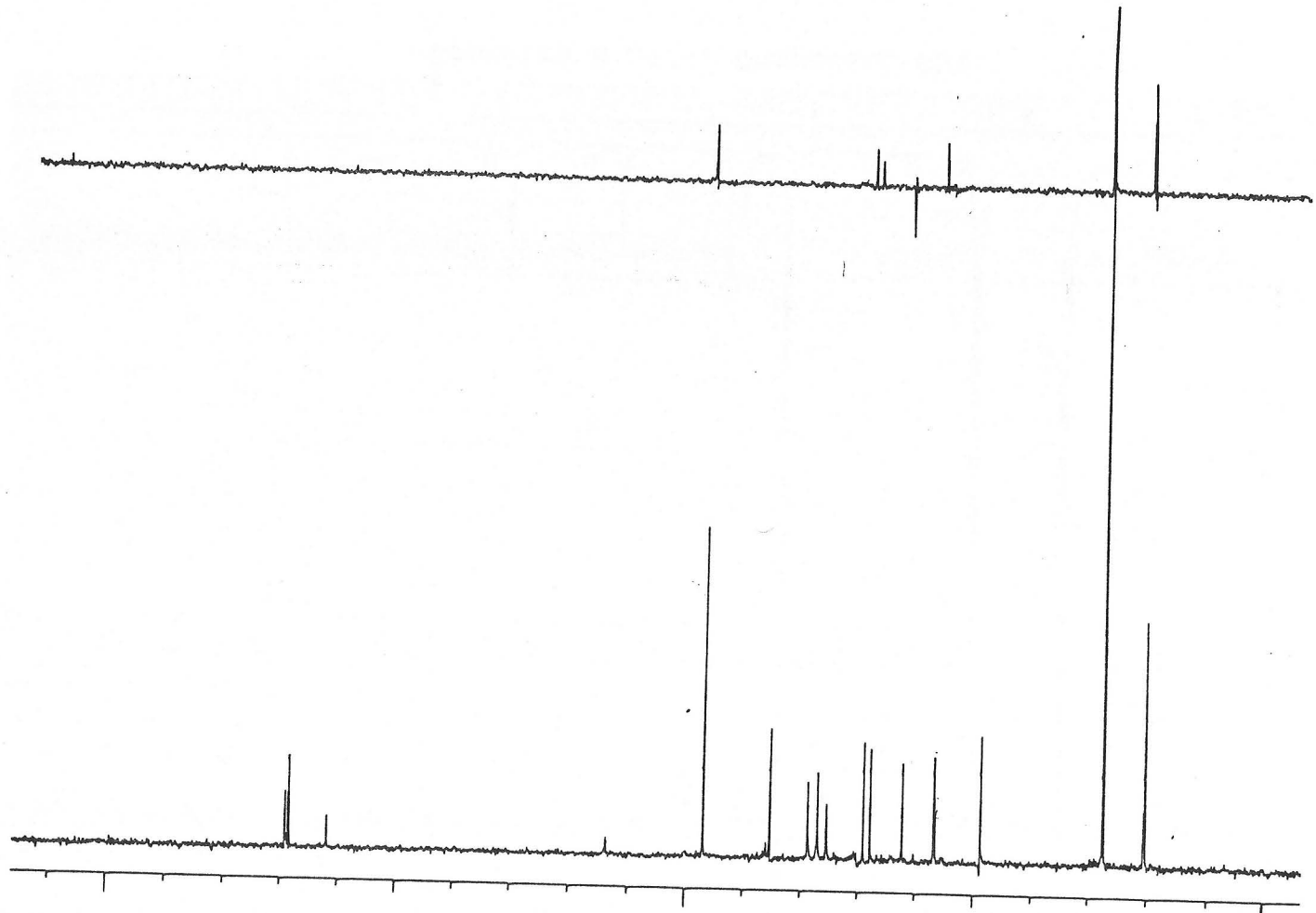
Espectro H nº23. Compuesto CLIX.



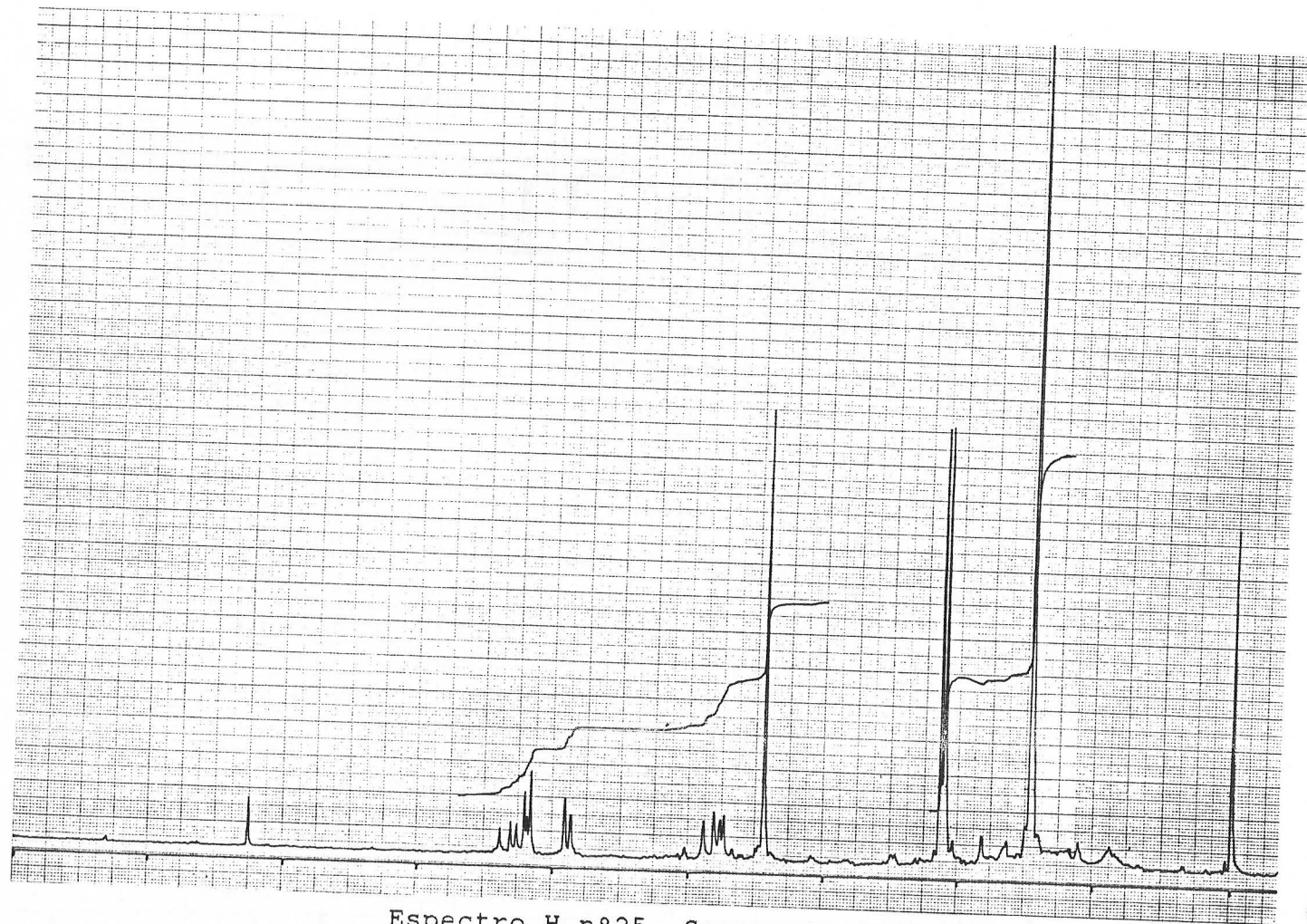
Espectro C nº15. Compuesto CLIX.



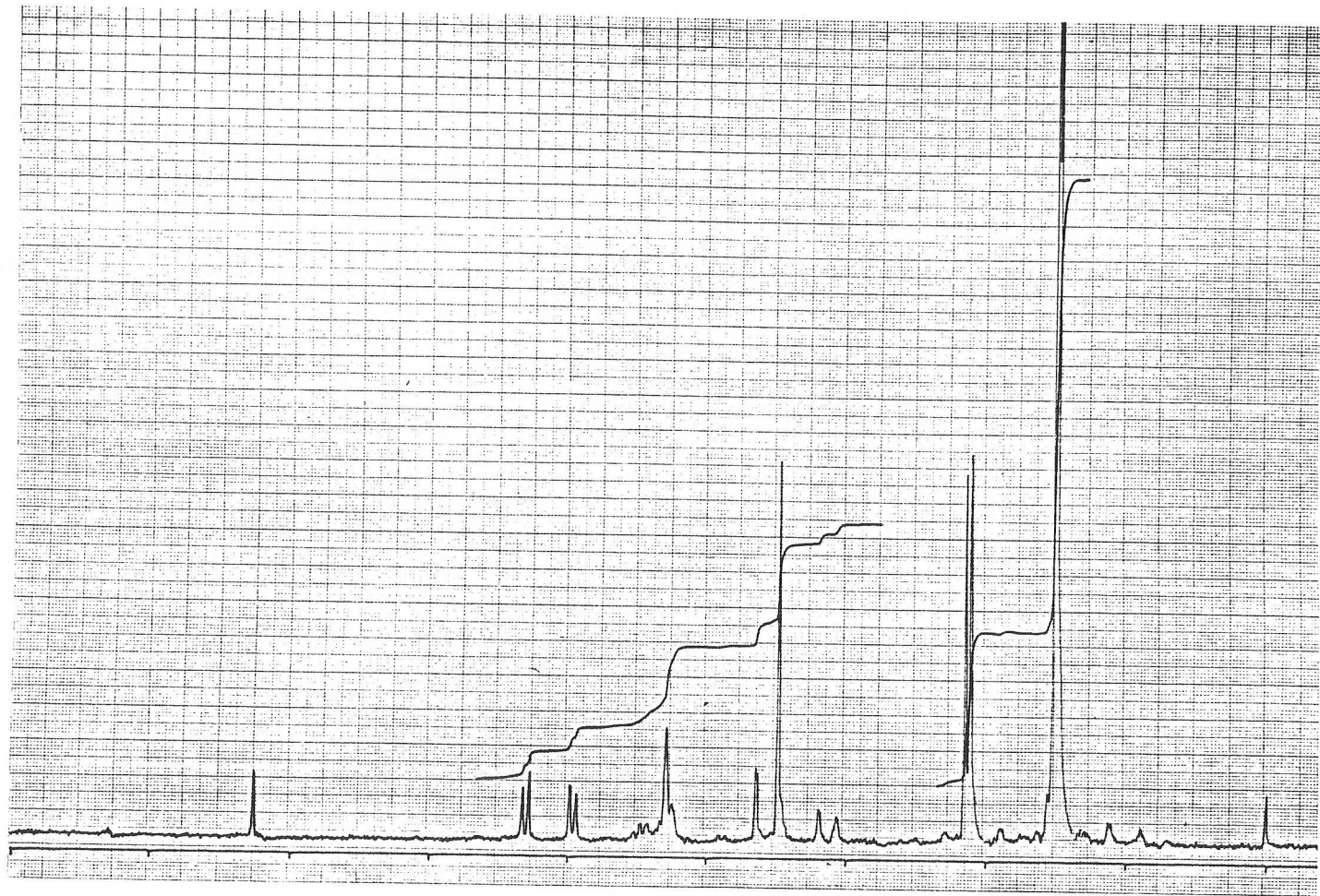
Espectro H nº24. Compuesto CLX.



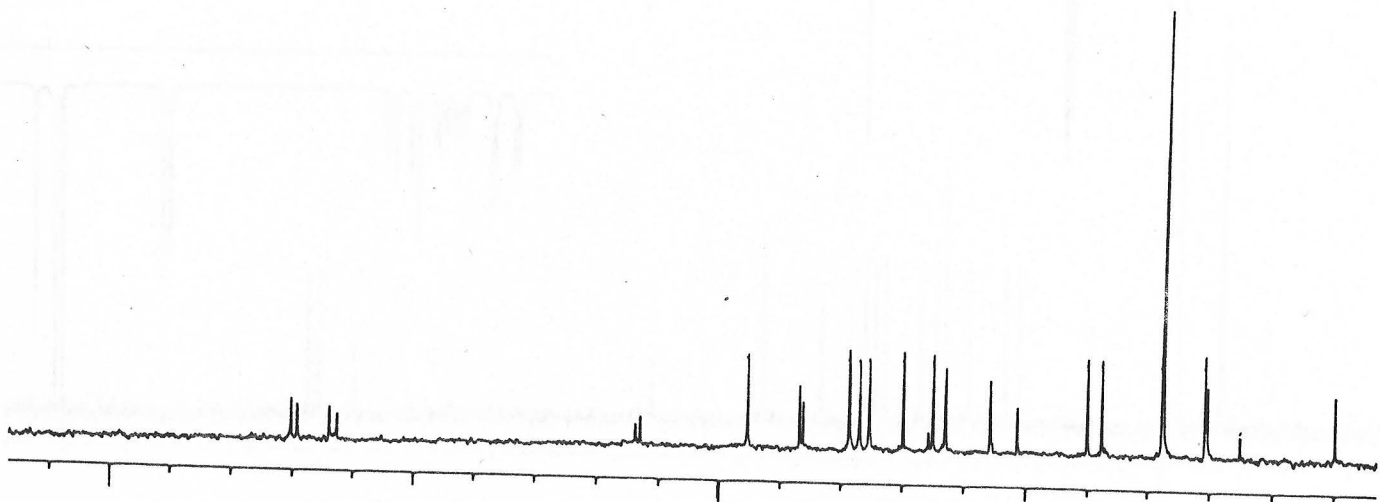
Espectro C nº16. Compuesto CLX.



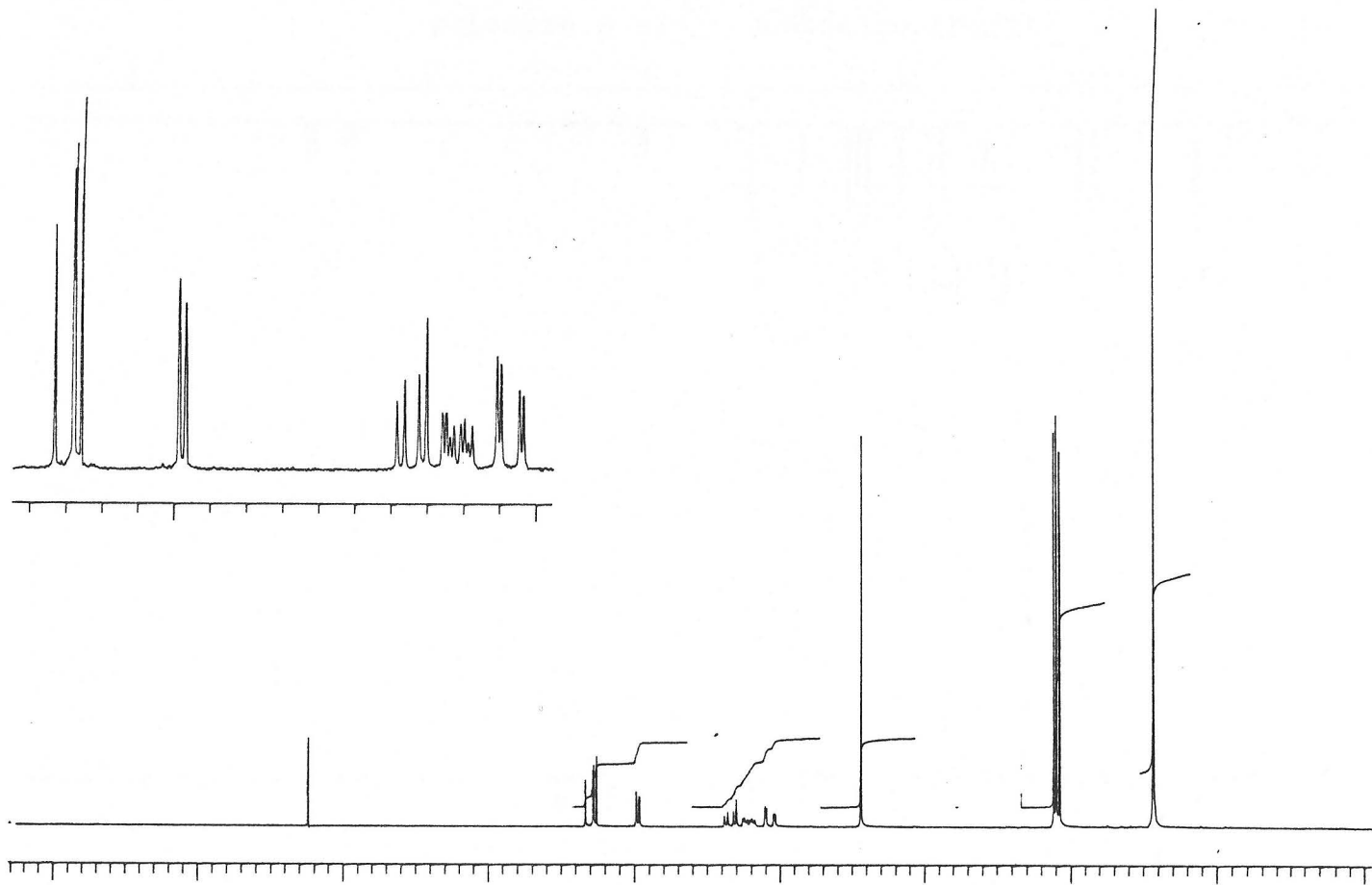
Espectro H nº25. Compuesto CLXI.



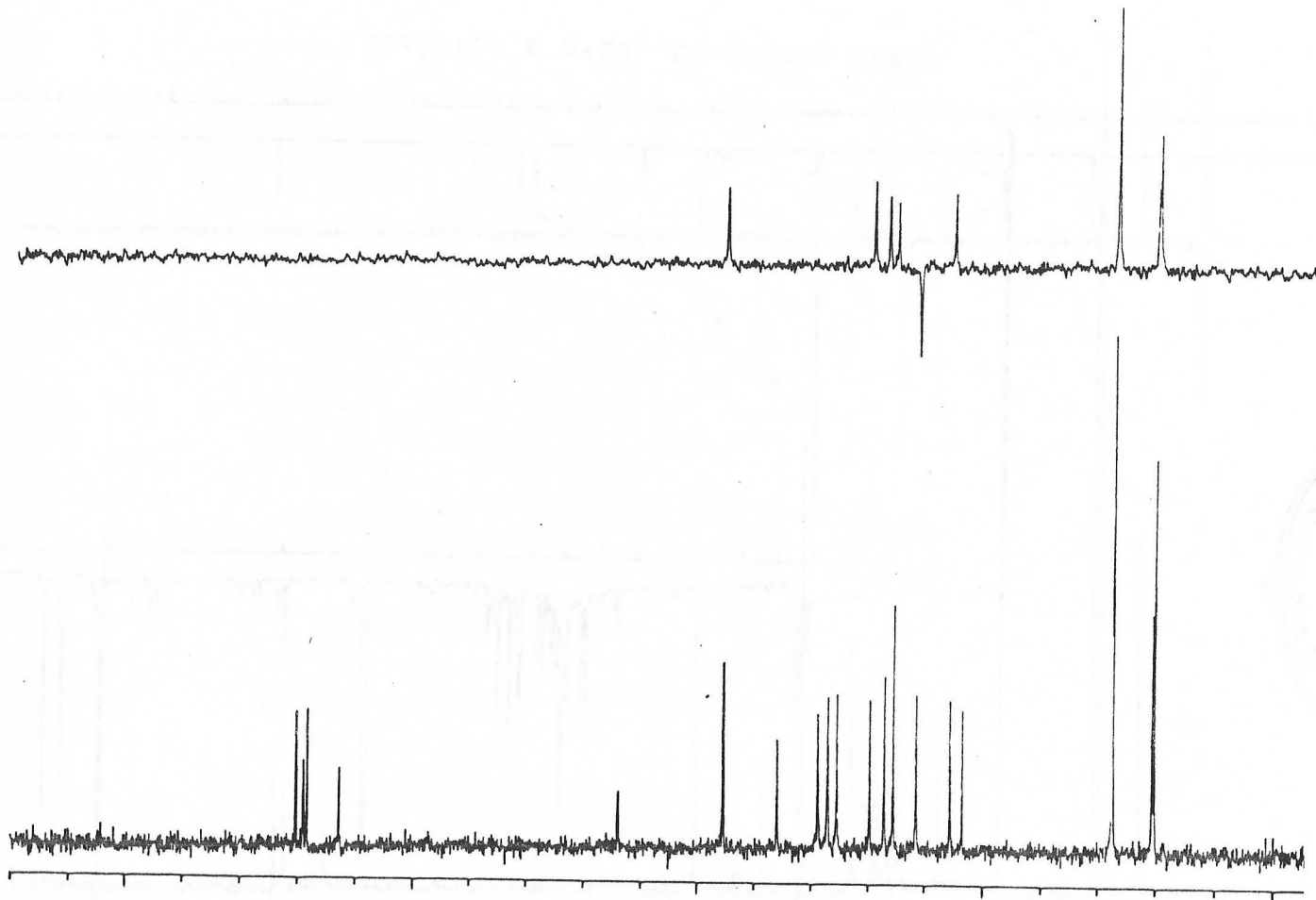
Espectro H n°26. Compuesto CLXII.



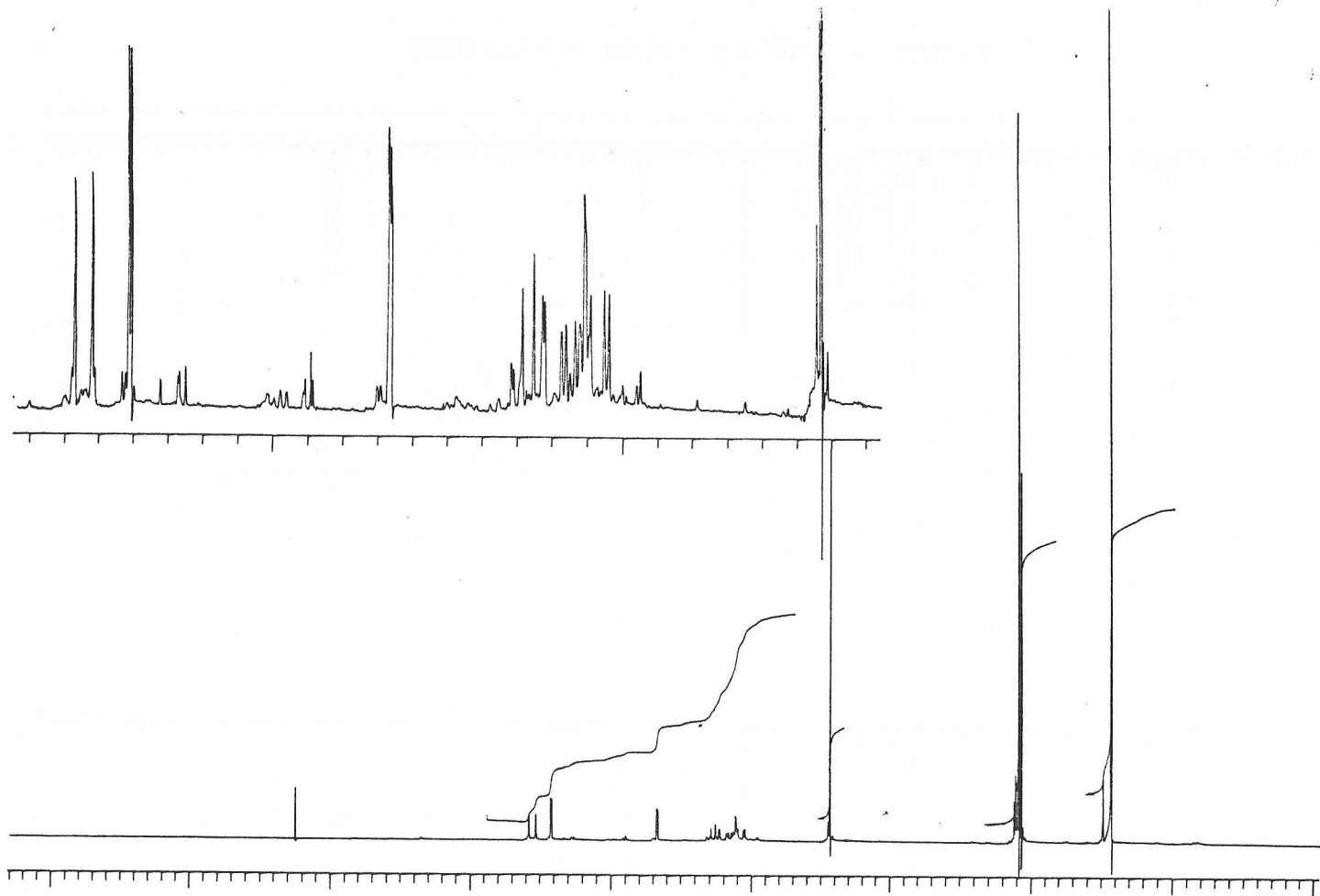
Espectro C nº17. Compuesto CLXII.



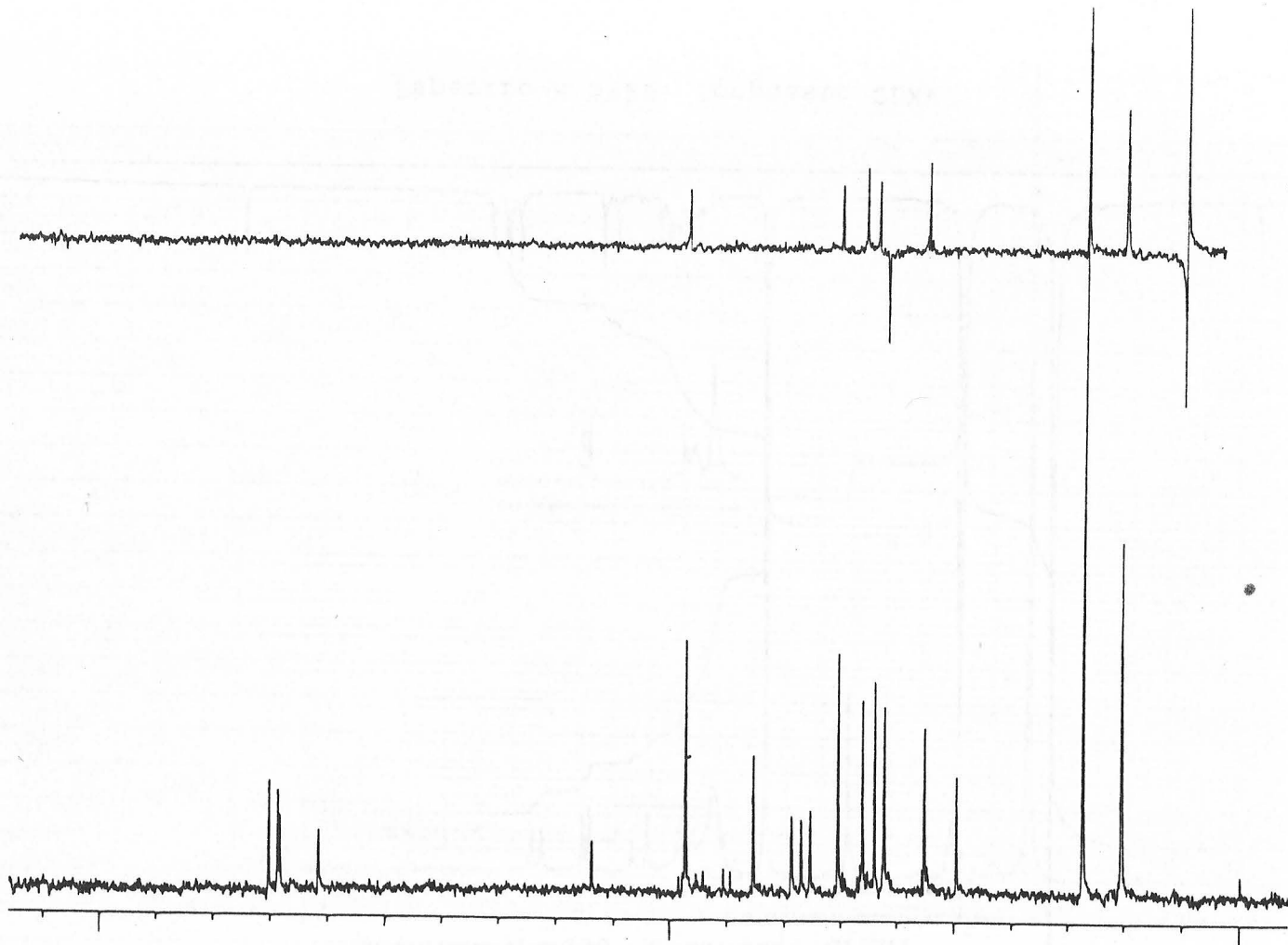
Espectro H n°27. Compuesto CLXIII.



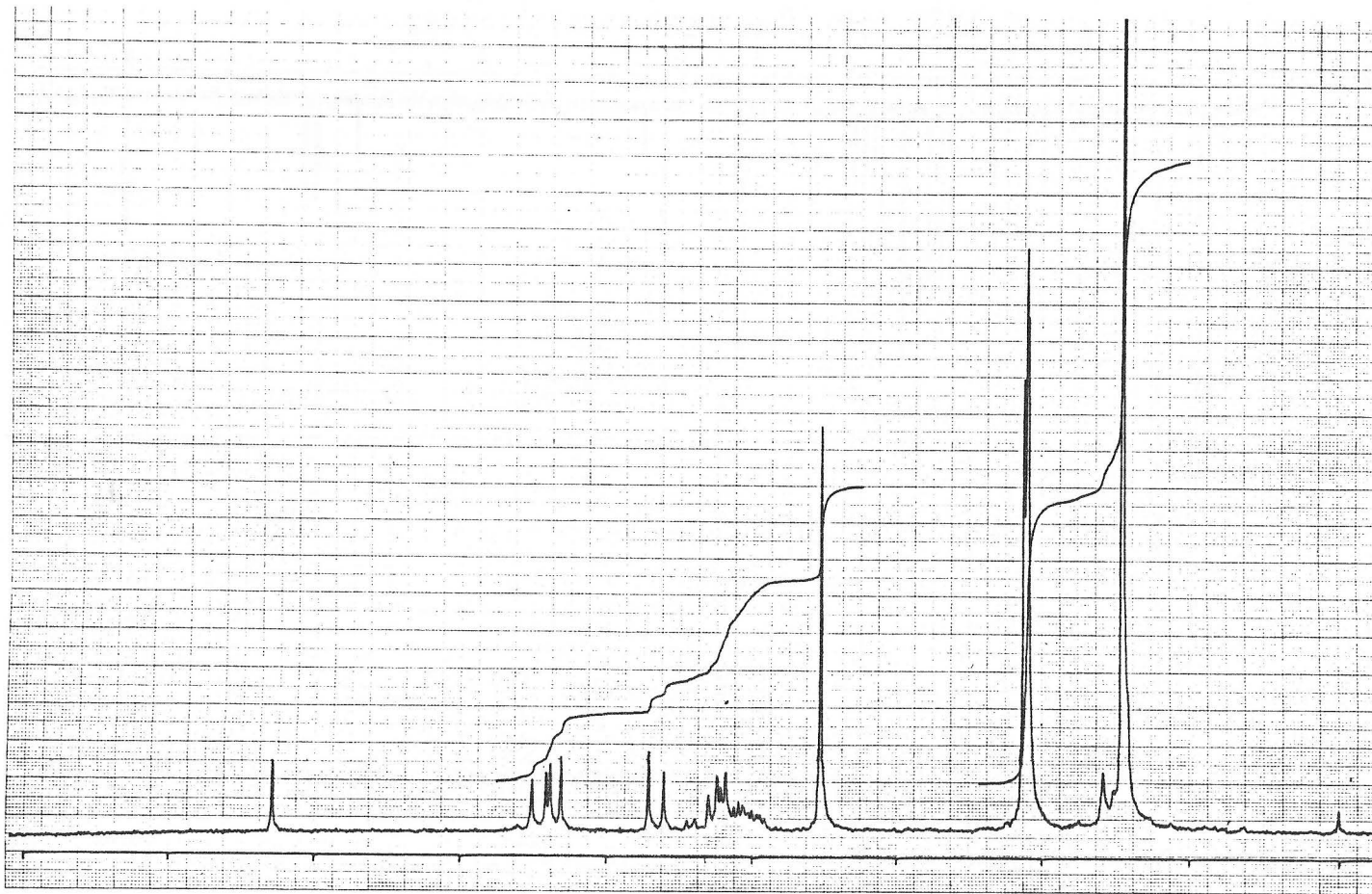
Espectro C nº18. Compuesto CLXIII.



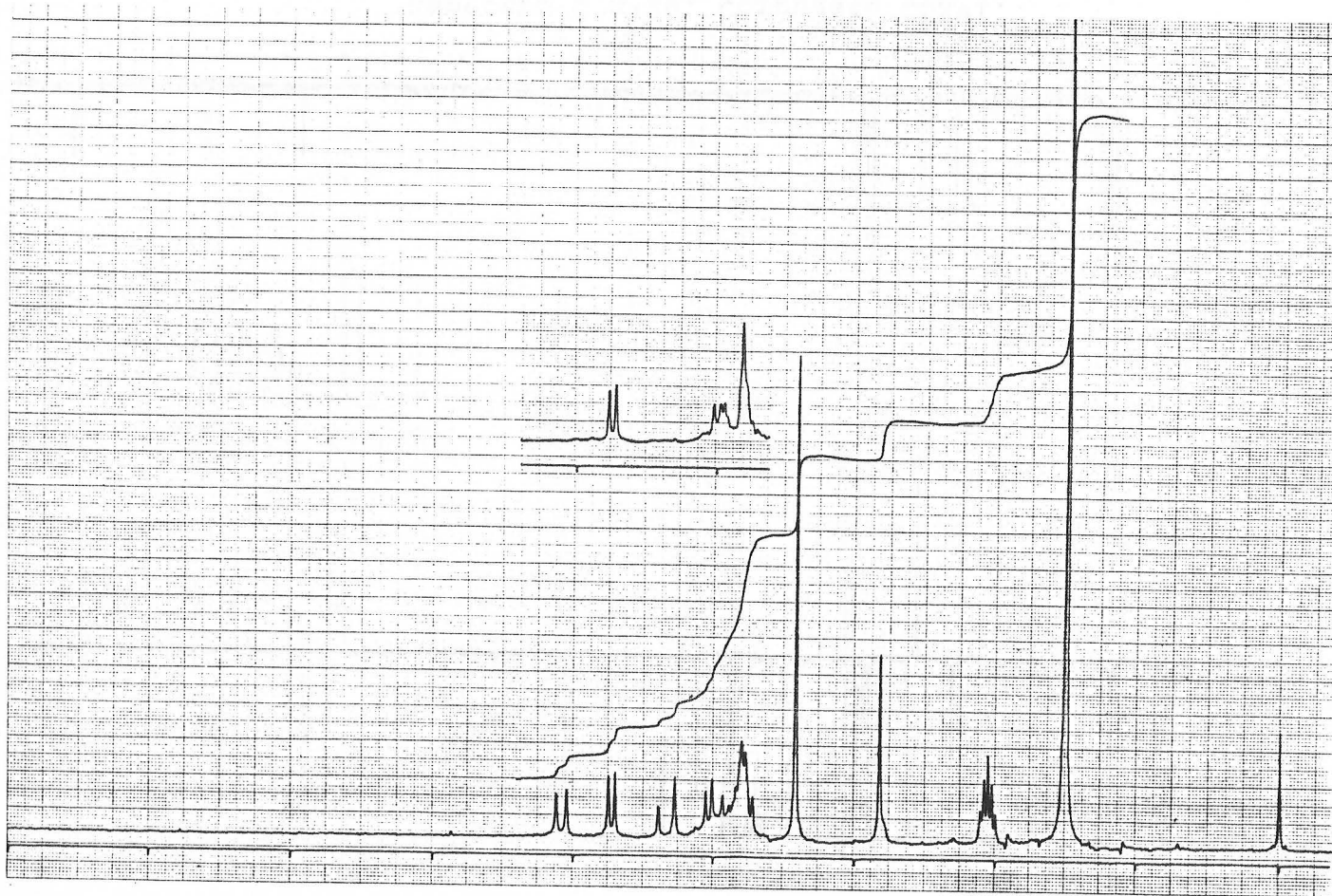
Espectro H nº28. Compuesto CLXIV.



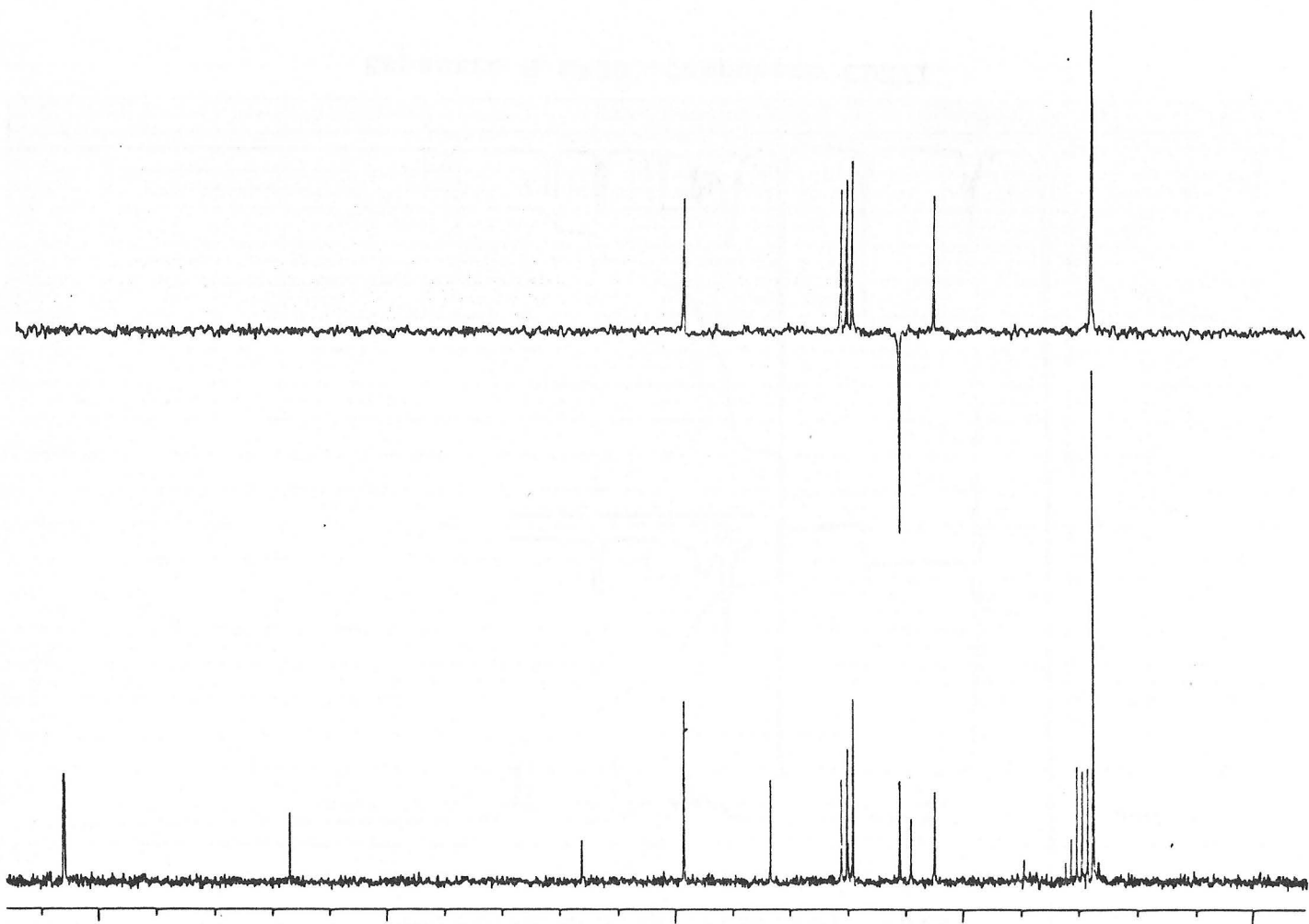
Espectro C nº19. Compuesto CLXIV.



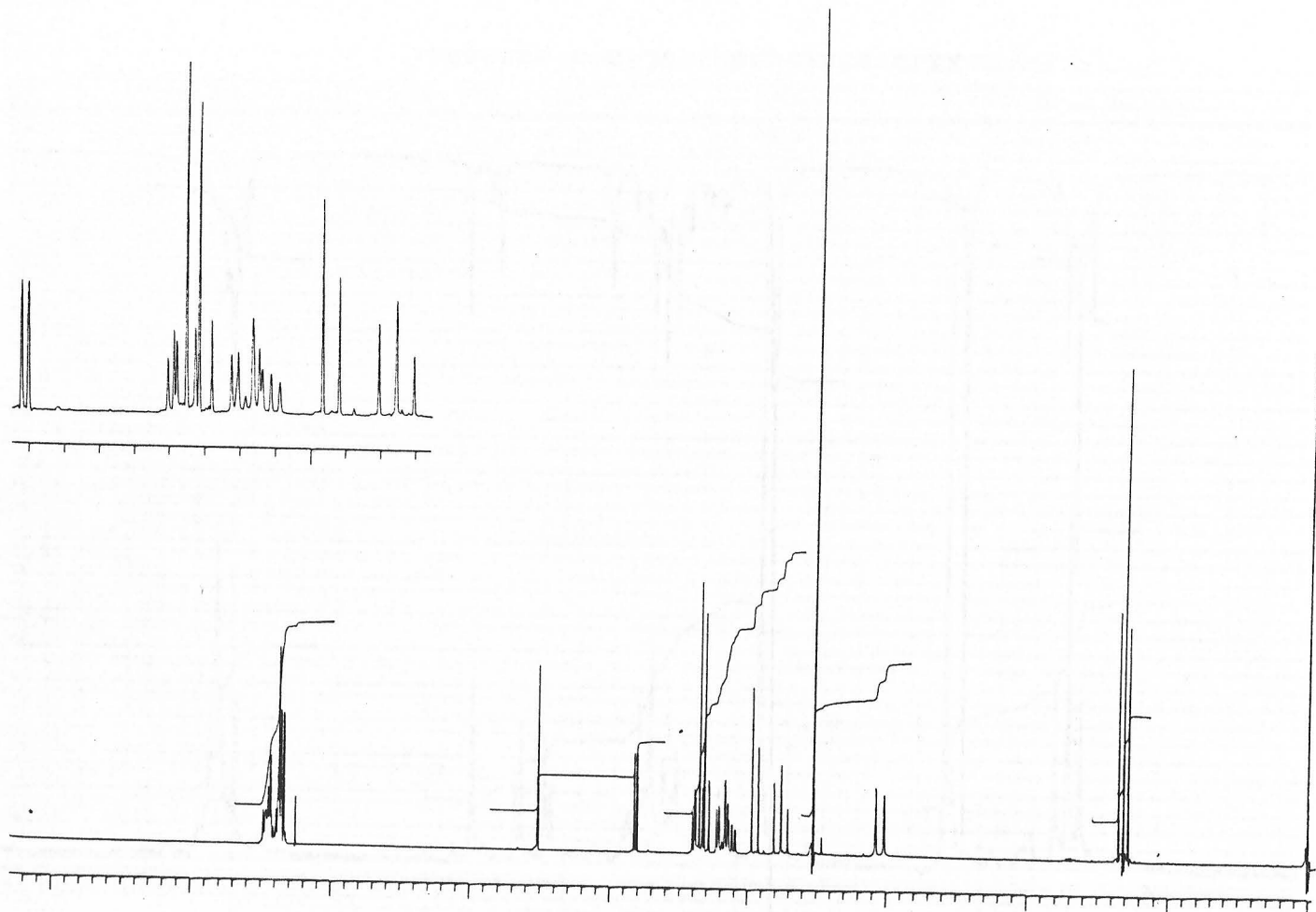
Espectro H nº29. Compuesto CLXV.



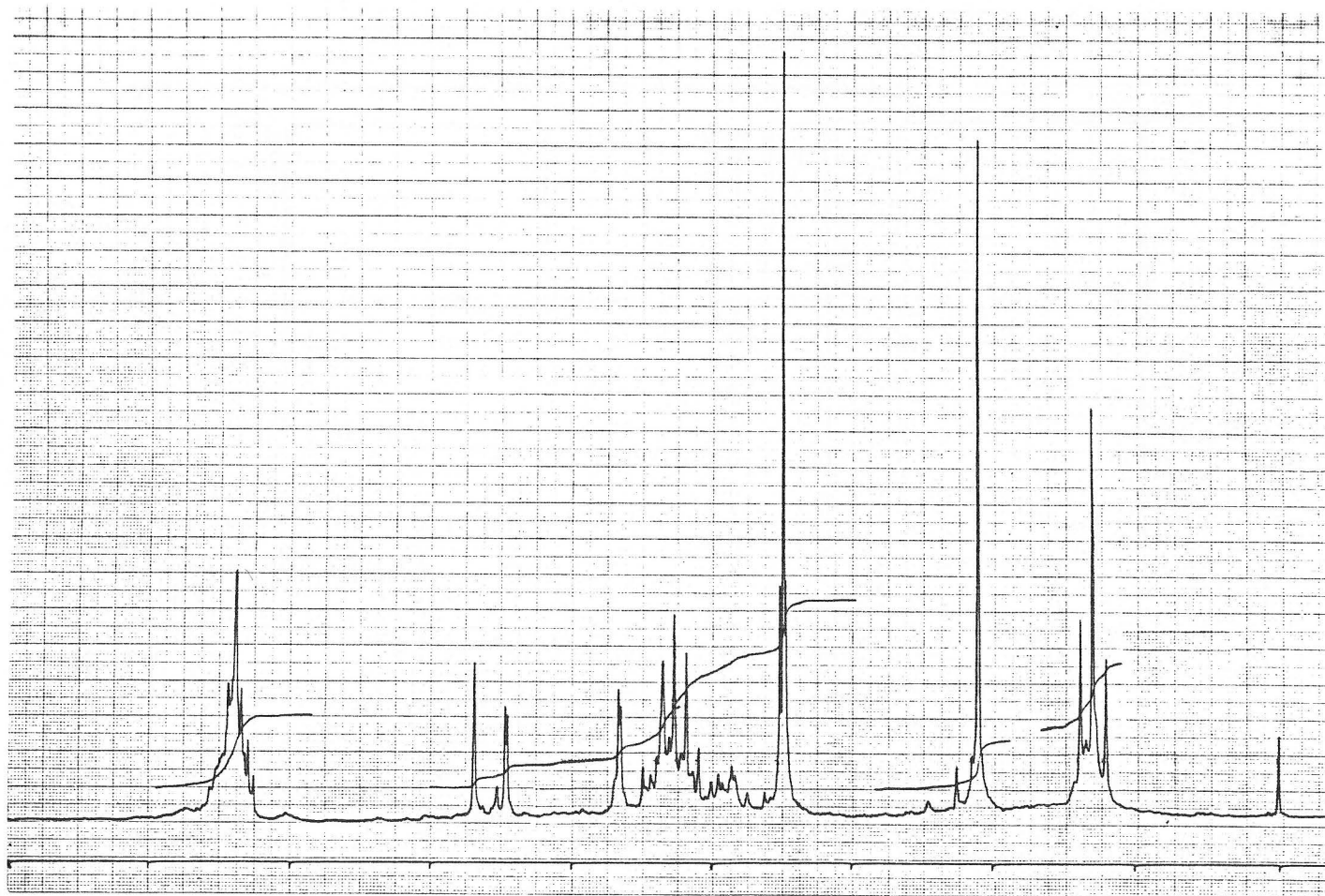
Espectro H nº30. Compuesto CLXVI.



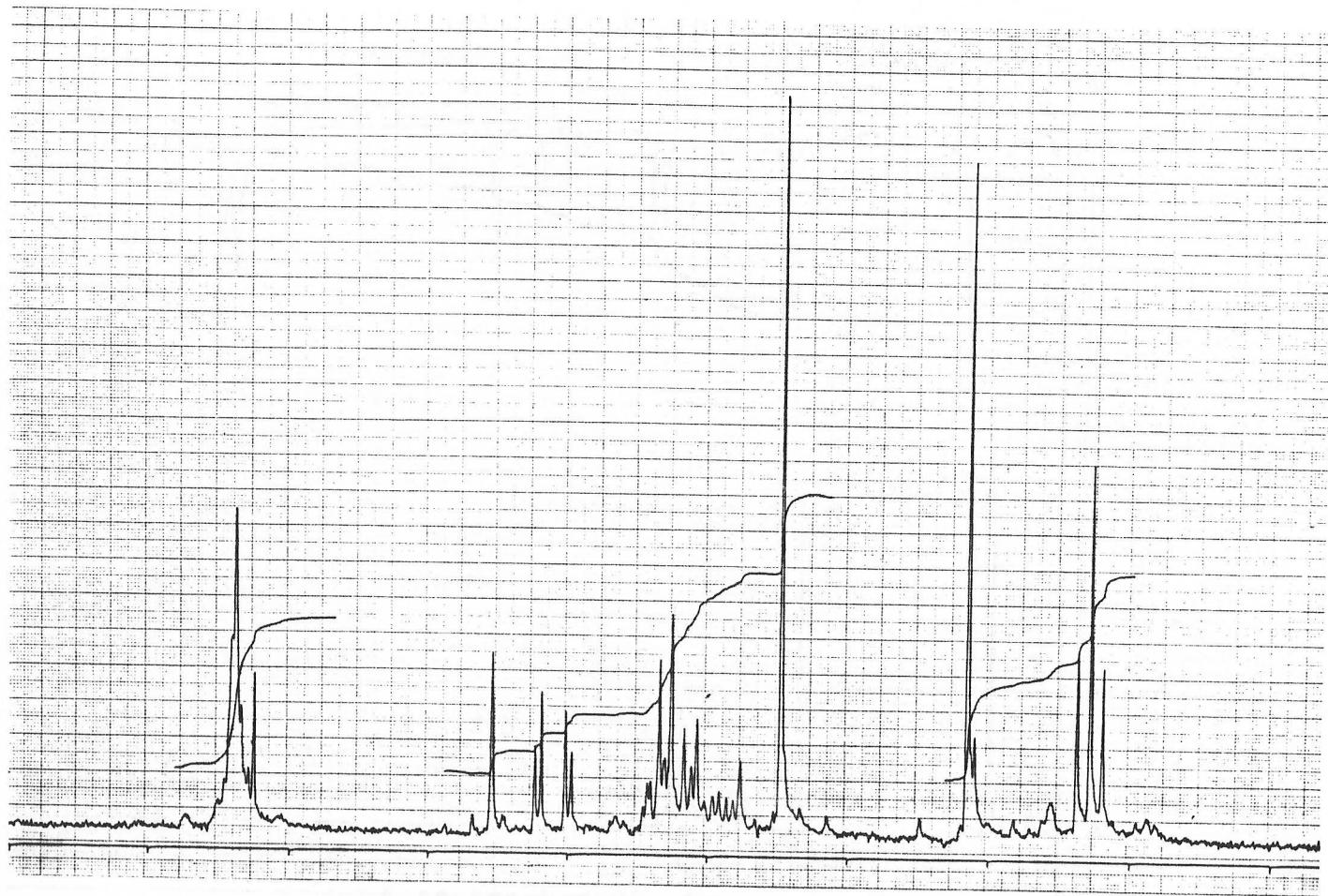
Espectro C nº20. Compuesto CLXVI.



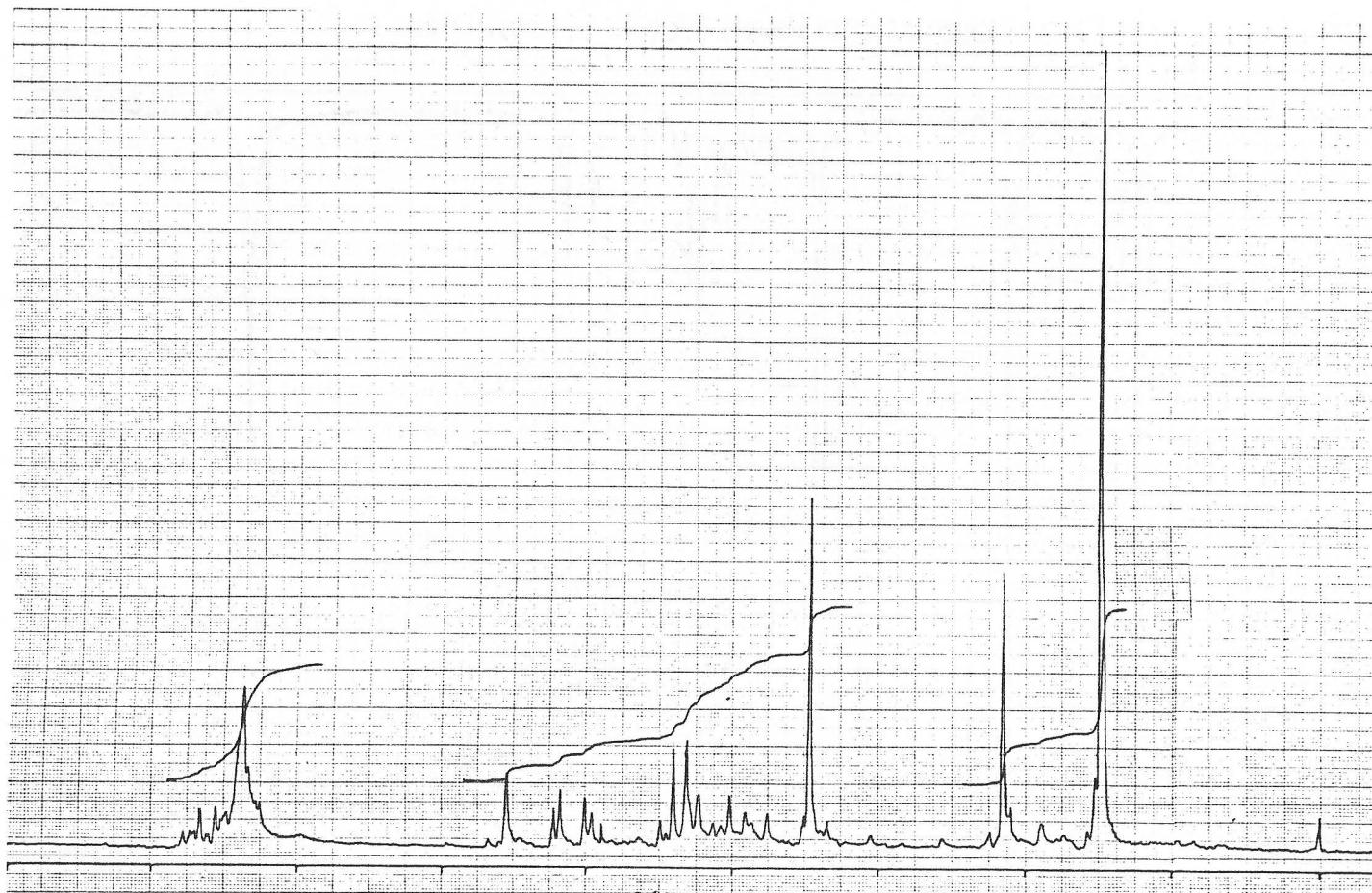
Espectro H n°31. Compuesto CLVIII.



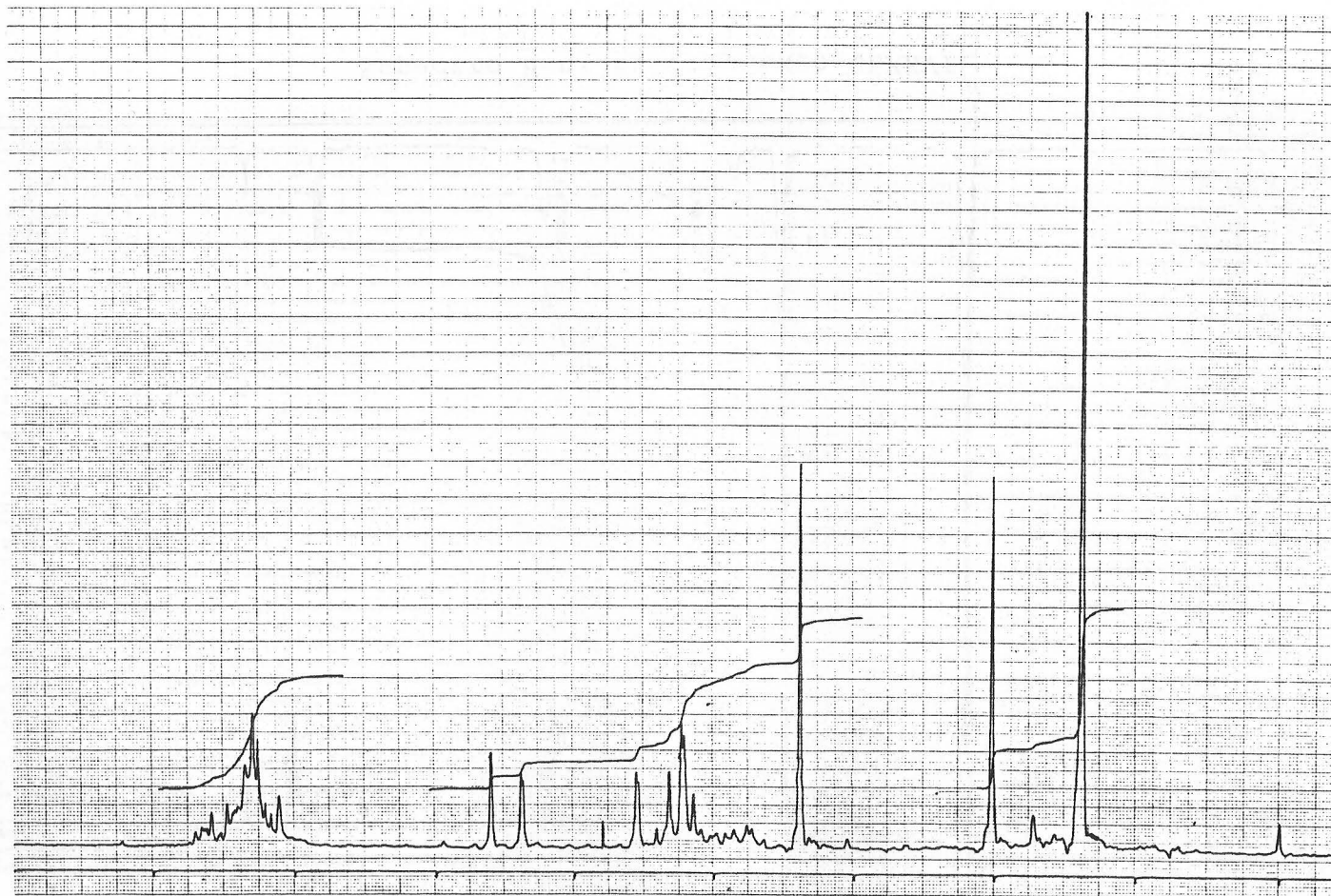
Espectro H nº32. Compuesto CLXX.



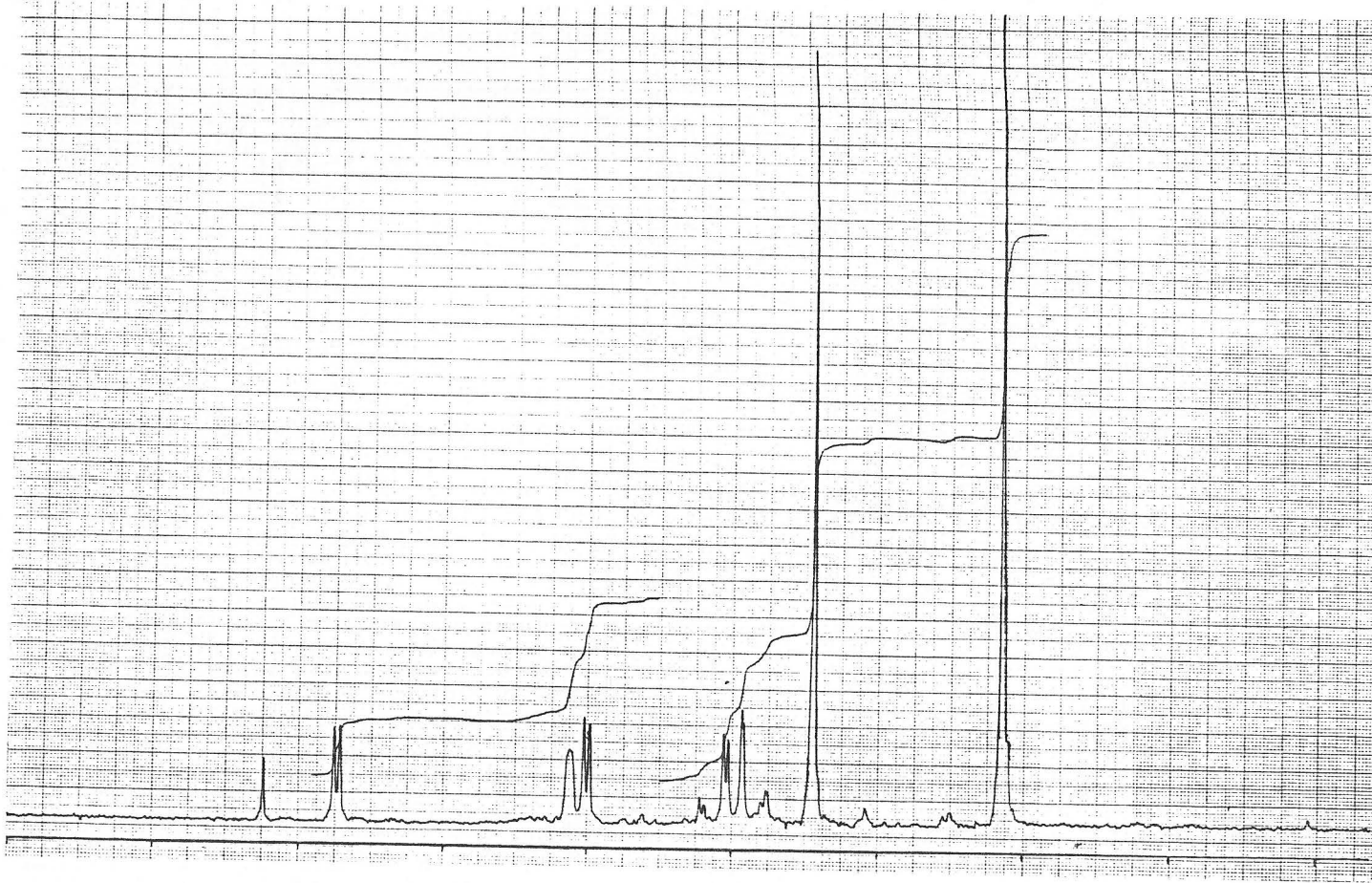
Espectro H nº33. Compuesto CLXXI.



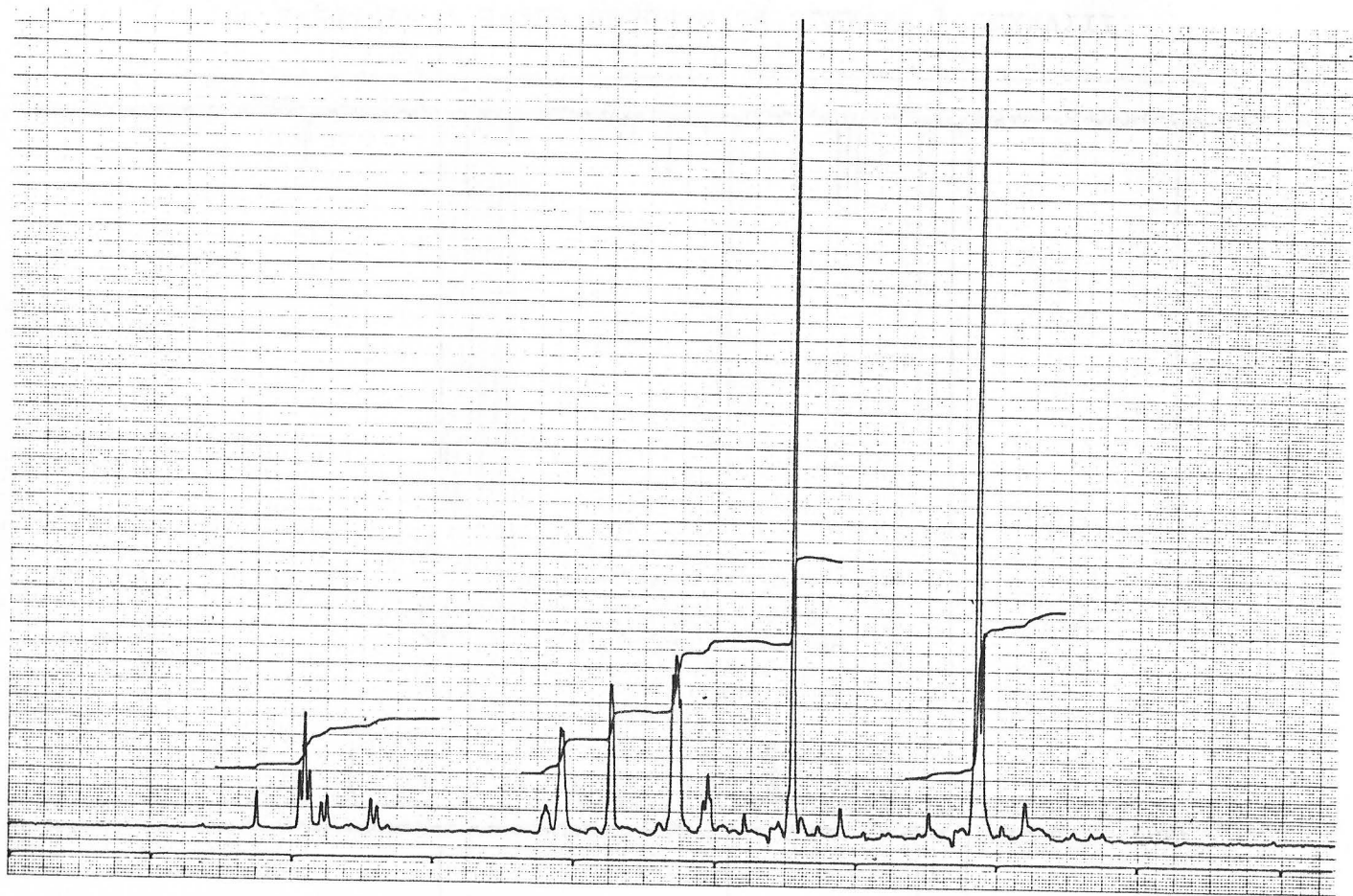
Espectro H nº34. Compuesto CLXXIV.



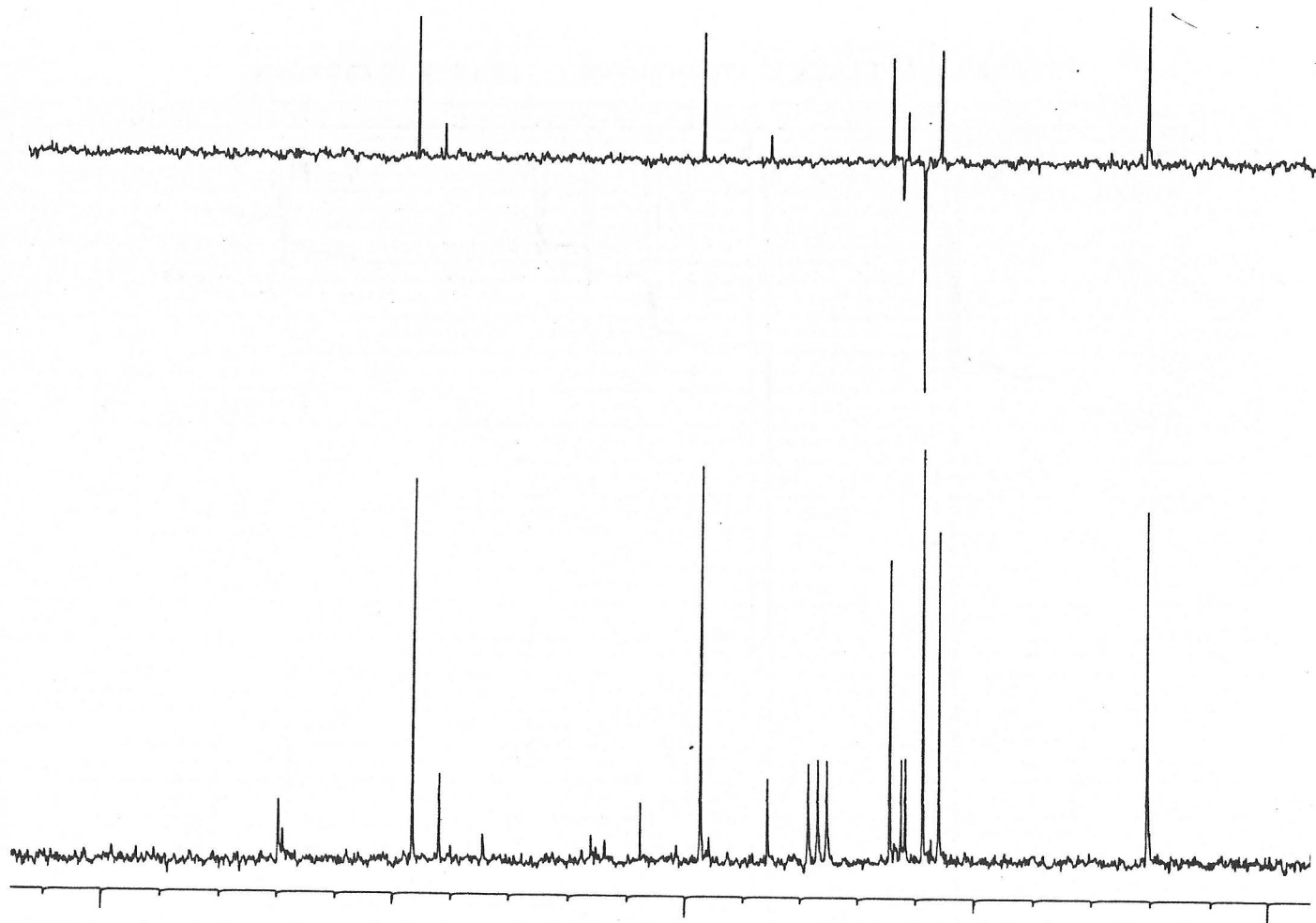
Espectro H nº35. Compuesto CLXXV.



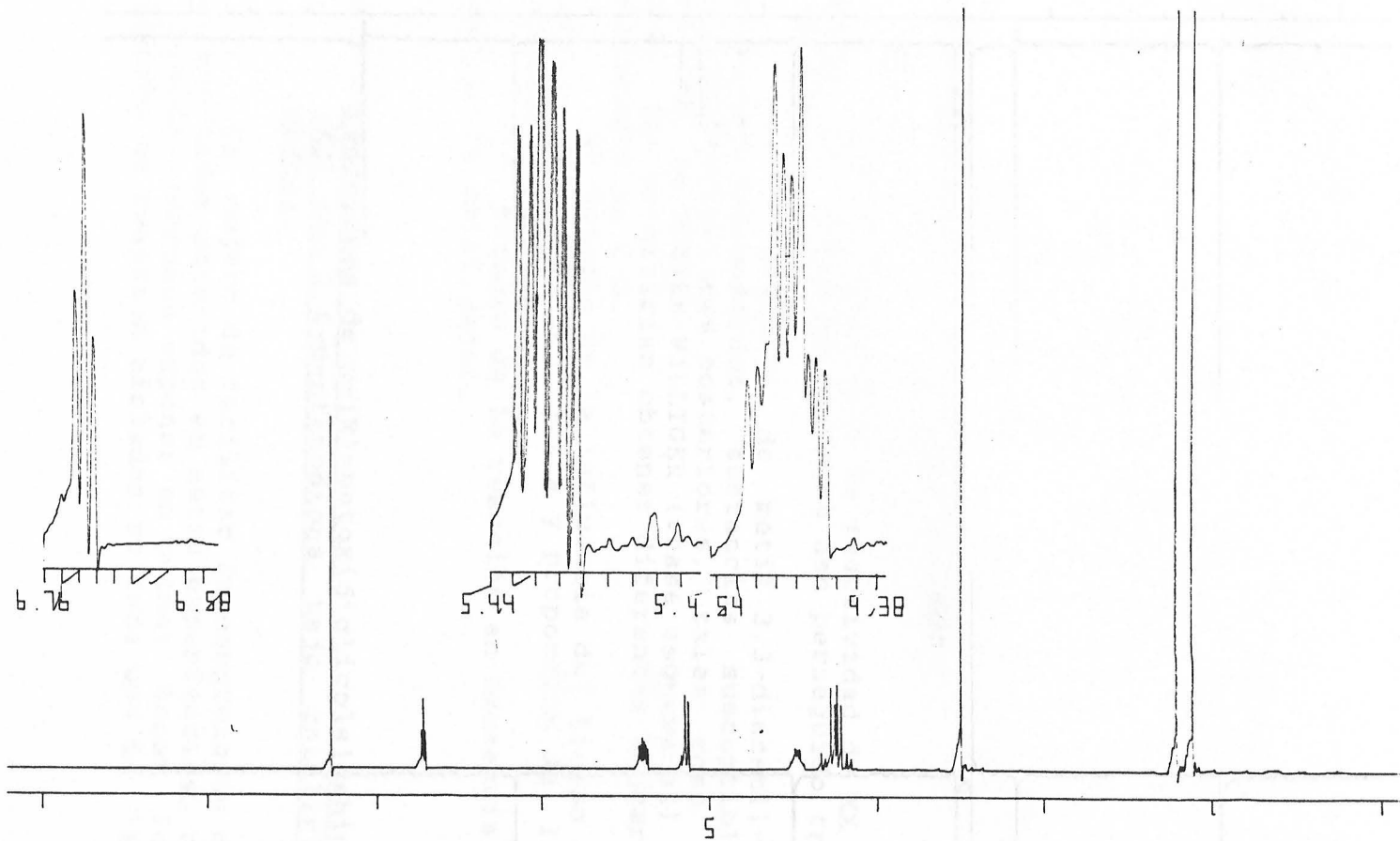
Espectro H nº36. Compuesto CLXXVI.



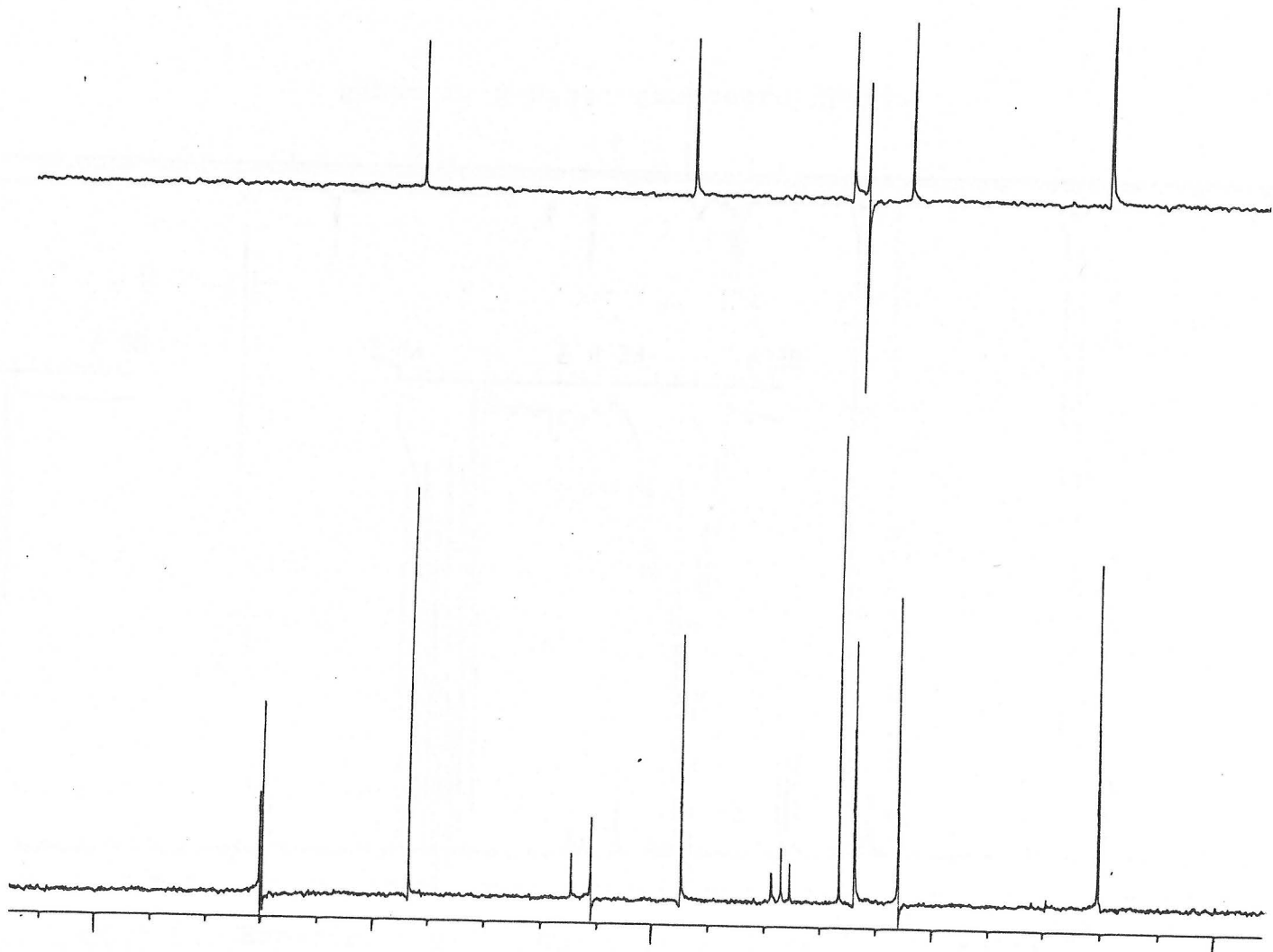
Espectro H nº37. Compuestos CLXXVII y CLXXVIII.



Espectro C nº21. Compuestos CLXXVII y CLXXVIII.



Espectro H nº38. Compuesto CLXXIX.



Espectro C nº22. Compuesto CLXXIX.

3.6.- REACCIONES CON 2,4-PENTANODIONA.

En el estudio de la reactividad de XX y XXVIII con 2,4-pentanodiona se han perseguido tres objetivos:

1º Obtención de metil 3,3-diacetil-3-desoxi-pentopiranosidos, sustancias susceptibles de transformaciones posteriores, tales como la reacción de BAEYER-VILLIGER (véase esquema 51) y otras, que permitirían obtener diferentes azúcares ramificados en C-3.

2º Estudio de la influencia del tiempo de reacción sobre la naturaleza y proporción de los productos obtenidos.

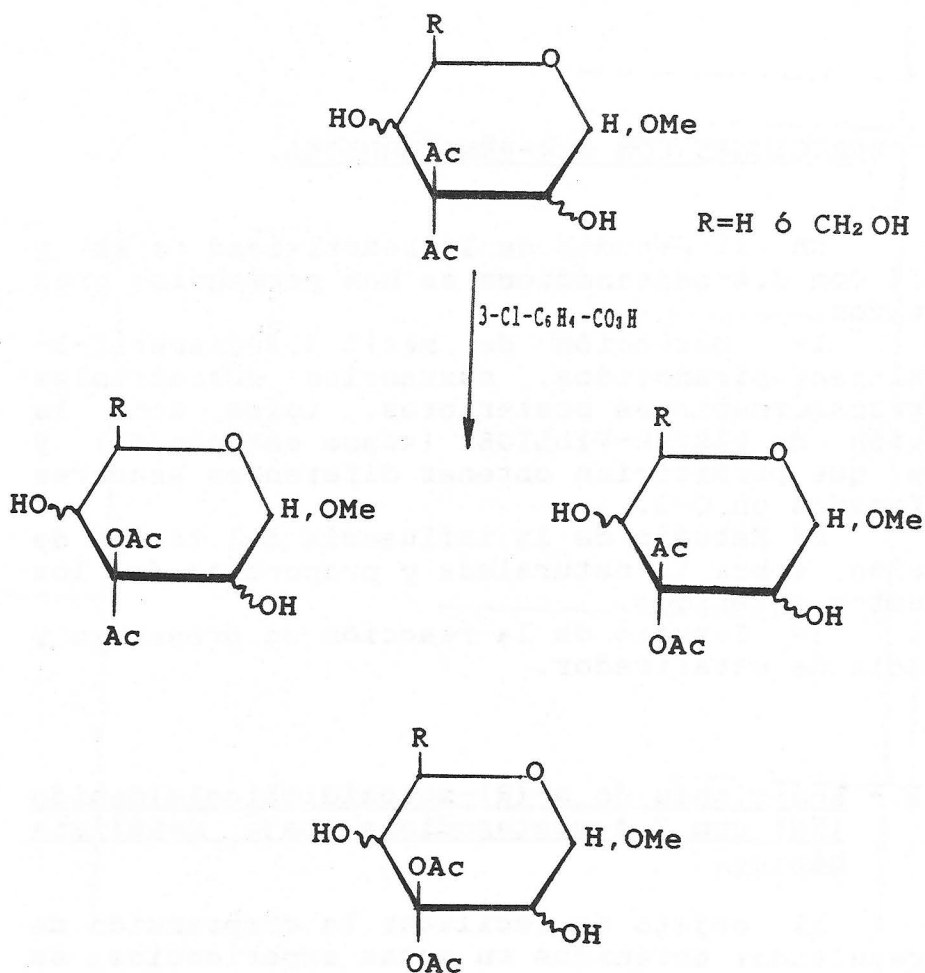
3º Estudio de la reacción en presencia y ausencia de catalizador.

3.6.1.- Reacciones de α -(R)-metoxidiglicolaldehído (XX) con 2,4-pentanodiona bajo catálisis básica.

Al objeto de facilitar la comprensión de los resultados obtenidos en estas experiencias, se ha creído adecuado exponer en primer lugar los productos de reacción aislados en cada una de las

experiencias y, en segundo lugar, abordar el estudio configuracional y conformacional de los productos obtenidos.

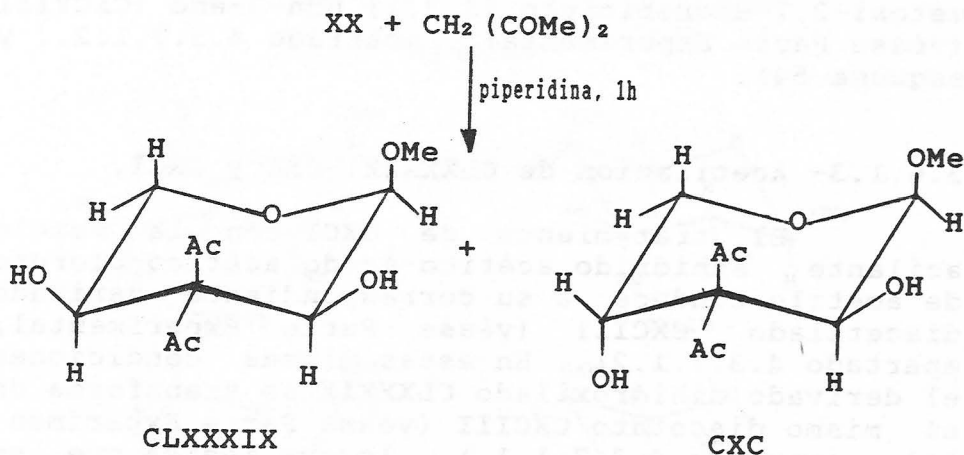
Esquema 51



3.6.1.1.- Reacción en cortos periodos de tiempo.

Cuando la reacción de XX con 2,4-pentanediona se lleva a cabo en cortos periodos de tiempo (1 hora) se aíslan metil 3,3-diacetil-3-desoxi- α -L-eritro-pentopiranosido (CLXXXIX, producto mayoritario) y metil 3,3-diacetil-3-desoxi- β -D-treo-pentopiranosido (CXC, producto minoritario) (véase Parte Experimental, apartado 4.3.7.1.2., y esquema 52).

Esquema 52



3.6.1.2.- Reacción en largos periodos de tiempo.

Cuando esta reacción se realiza empleando mayores tiempo de reacción (60 horas), hasta que no se observan cambios significativos en c.c.f., se aíslan como productos sólidos cristalinos: metil 3,3-diacetil-3-desoxi- β -D-eritro-pentopiranosido (CXCI, producto mayoritario), CXC y el compuesto de adición 1:2 (dialdehído:compuesto metileno-activo) (1S,3R6S,4S,5S,7R6S,8R,11R)-4,7-diacetil-1,3-dimetil-11-metoxi-2,6,10-trioxa-triciclo [2,2,2,3^{8,5}] undecano (CXC) (véase Parte

Experimental, apartado 4.3.7.1.2. y esquema 53).

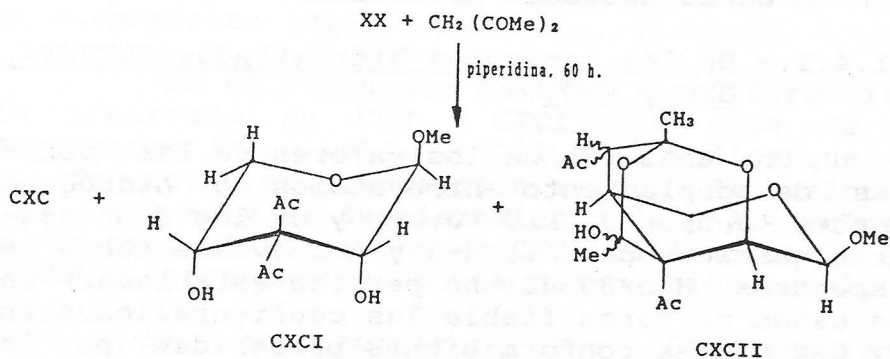
Por acetilación de las aguas madres de los productos anteriormente citados (véase Parte Experimental, apartado 4.3.7.1.2.) se aíslan los siguientes derivados acetilados: metil 2,4-di-O-acetil-3,3-diacetil-3-desoxi- β -D-eritro- (CXCIII), - α -L-treo- (CXCIV), - β -D-treo- (CXCv) y - α -L-eritro-pentopiranosidos (CXCvi), junto a los productos bicíclicos (1S,5R,8R)-4,9,9-triacetil-3-metil-8-metoxi-2,7-dioxabicyclo [3,3,1] non-3-eno CXCvii y (1R,5S,8R)-4,9,9-triacetil-3-metil-8-metoxi-2,7-dioxabicyclo [3,3,1] non-3-eno (CXCviii) (véase Parte Experimental, apartado 4.3.7.1.2., y esquema 54).

3.6.1.3- Acetilación de CLXXXIX, CXC y CXCI.

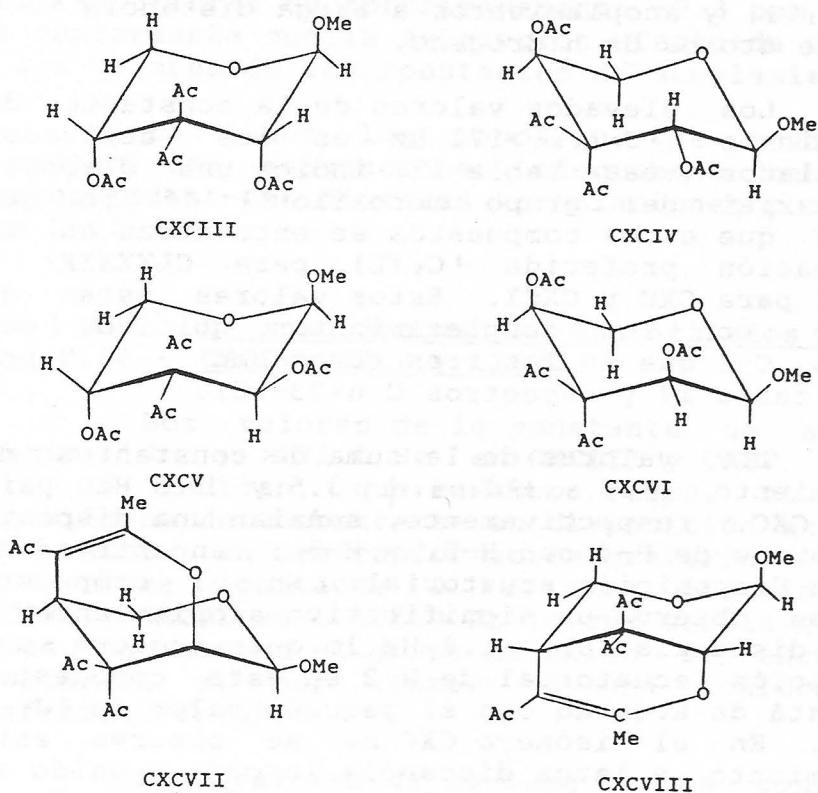
El tratamiento de CXCI con la mezcla acilante anhídrido acético-ácido acético-cloruro de acetilo conduce a su correspondiente derivado diacetilado CXCIII (véase Parte Experimental, apartado 4.3.7.1.2). En estas mismas condiciones el derivado dihidroxilado CLXXXIX se transforma en el mismo diacetato CXCIII (véase Parte Experimental, apartado 4.3.7.1.1.), lo que indica que en estas condiciones el compuesto CLXXXIX sufre una isomerización en C-2 y C-4.

Cuando el producto de partida es CXC se obtienen los derivados diacetilados CXCv y CXCvi tanto en condiciones ácidas (anhídrido acético-ácido acético-cloruro de acetilo) como en condiciones básicas (anhídrido acético-piridina) (véase Parte Experimental, apartado 4.3.7.1.1.). Estos resultados indican que en este caso se produce apertura y cierre del anillo de piranosa con epimerización en C-4.

Esquema 53



Esquema 54



3.6.1.4.- Establecimiento de estructuras y conformaciones preferidas.

3.6.1.4.1.- De los derivados hidroxilados CLXXXIX, CXC y CXCI.

Un análisis de los valores de las constantes de acoplamiento entre átomos de hidrógeno vecinales ${}^3J_{1.2}$, ${}^3J_{4.5A}$, ${}^3J_{4.5E}$ y de los desplazamientos químicos de H-1, H-2 y H-4 (véase tabla 16 y espectros H n°39-42) no permite establecer en estos casos de forma fiable las configuraciones en C-2 y C-4 ni las conformaciones preferidas, por lo que ha sido necesario tener en cuenta, junto a los anteriores valores, determinaciones de acoplamientos ${}^1J_{C1.H1}$ y acoplamientos a larga distancia 4J y 5J entre átomos de hidrógeno.

Los elevados valores de la constante de acoplamiento ${}^1J_{C1.H1} > 171$ Hz en los derivados hidroxilados (véase tabla 17) indica una disposición axial del grupo metoxilo¹⁰¹⁻¹⁰⁵ lo que sugiere que estos compuestos se encuentran en la conformación preferida ${}^1C_4(L)$ para CLXXXIX y ${}^1C_4(D)$ para CXC y CXCI. Estos valores están de acuerdo con los desplazamientos químicos del carbono C-1 que en los tres casos son > 98.9 ppm (véase tabla 17 y espectros C n°23-25).

Los valores de la suma de constantes de acoplamiento $|{}^3J_{4.5A} + {}^3J_{4.5E}|$ 3.5 y 5.3 Hz para CXCI y CXC, respectivamente, señalan una disposición gauche de H-4 con H-5A y H-5E, encontrándose H-4 en disposición ecuatorial. En el compuesto CXCI se observa un significativo acoplamiento a larga distancia ${}^4J_{2.4}$ 1.8 Hz lo que sugiere una disposición ecuatorial de H-2 en este compuesto, que está de acuerdo con el pequeño valor de ${}^3J_{1.2}$ 2.0 Hz. En el isómero CXC no se observa este acoplamiento a larga distancia lo cual, unido al valor de ${}^3J_{1.2}$ 3.0 Hz y al menor desplazamiento

químico de H-2 con respecto al isómero CXCI, permite concluir que en este caso H-2 se encuentra en disposición axial.

En el compuesto CLXXXIX, a diferencia de lo observado en CXC y CXCI, la suma de las constantes $|^3J_{4.5A} + ^3J_{4.5E}|$ 11.0 Hz indica que H-4 ha de estar en disposición axial. El valor de $^3J_{1.2}$ 4.0 Hz y el desplazamiento de H-2, idéntico al de este mismo protón en CXC, indican que H-2 en CLXXXIX se encuentra en una disposición axial.

Si se comparan los desplazamientos químicos de H-4 en esos tres productos, se observa que en CLXXXIX está apantallado con respecto a los dos anteriores en aproximadamente -0.3 ppm lo que es concordante con la asignación efectuada en base a los valores de las constantes de acoplamiento.

En todos los casos que se acaban de comentar las asignaciones efectuadas han sido corroboradas por diversas irradiaciones y cambios con D₂O.

3.6.1.4.2.- De los derivados diacetilados CXCIII CXCIIV, CXCV y CXCVI.

Los valores de la constante de acoplamiento $^1J_{C_1.H_1} > 171.0$ Hz en CXCIII y CXCV (véase tabla 17) indican, que en ambos casos, el grupo metoxilo ha de encontrarse en disposición axial y, por tanto, en una conformación preferida 1C_4 (D). Esta misma constante $^1J_{C_1.H_1}$ para los isómeros CXCIIV y CXCVI es < 165.0 Hz lo que señala que en estos compuestos el grupo metoxilo se encuentra ecuatorial y, por tanto, en una conformación preferida 4C_1 (L).

Los valores de la suma de las constantes de acoplamiento $|^3J_{4.5A} + ^3J_{4.5E}|$ comprendidos entre

3.3 y 7.3 Hz (véase tabla 16) indican que en todos los casos H-4 se encuentra preferentemente en disposición gauche con respecto a H-5_A y H-5_F.

La existencia de acoplamientos a larga distancia ${}^4J_{2,4}$ 1.4 Hz en CXCI y ${}^4J_{2,4}$ 0.8 Hz en CXCVI (veanse espectros H n°45-47 y 53) señalan una "disposición en W" entre H-2,4 para lo cual el grupo acetoxi de C-2 ha de encontrarse en disposición axial.

El valor de ${}^3J_{1,2}$ 6.8 Hz en CXCI indica una disposición antiperiplanar entre H-1,2, mientras que ${}^3J_{1,2}$ 2.9 Hz en CXCV apunta a una disposición ecuatorial-axial entre H-1,2 en este compuesto (una disposición diecuatorial entre H-1,2 debe excluirse ya que nos conduciría al isómero CXCI cuya estructura ya se ha establecido). Además, en CXCV se observa en 1H -RMN un "anormal" acoplamiento a larga distancia entre H-1 (ecuatorial) y H-5 (axial) de 0.4 Hz (véase espectro H n°52), cuya existencia ha sido confirmada mediante experimentos 2D-RMN COSY45 (espectro H n°52), y se descarta que este acoplamiento pueda ser entre H-1,5_F por experimentos 2D-RMN NOESY45 (espectro H-52), como se comentará más adelante. Por otra parte, en CXCI se observa un acoplamiento a larga distancia entre H-1,5_F que, también, se pone de manifiesto en el mapa de correlación 1H - 1H 2D-RMN COSY45 (espectro H n° 47).

Las asignaciones configuracionales y conformacionales, realizadas como se acaba de comentar, han sido corroboradas mediante experimentos 2D-RMN COSY45 y NOESY45 en los compuestos CXCI, CXCI y CXCV.

El mapa de correlación 1H - 1H de desplazamientos químicos (COSY45) de CXCI (véase espectro H n°47) indica que H-1 está acoplado con

H-2,4,5_A y que H-2 está acoplado con H-1,4,5_E (en ¹H-RMN -espectros H n°45 y 46- no se puede medir el acoplamiento de H-2,5_E). Este último acoplamiento entre H-2,5_E permite asignar que grupo de señales pertenece a H-5_E y, por exclusión, el que pertenece a H-5_A. Experimentos 2D-RMN NOESY45 de este mismo compuesto (véase espectro H n°47) permiten asignar las señales correspondientes a los metilos de los grupos acetatos en C-2 y C-4 que aparecen, respectivamente, a 2.17 y 1.91 ppm.

En el compuesto CXCIV el mapa de correlación ¹H-¹H de desplazamientos químicos (COSY45) (véase espectro H n°50) indica que H-1 está acoplado con H-2 y muy débilmente con H-5_E (este último acoplamiento no se observa en ¹H-RMN -espectro H n°49-). El protón H-2 aparece acoplado con H-1 y también muy débilmente con H-4, el cual además está acoplado con H-5_A,5_E. Experimentos 2D-RMN NOESY45 (véase espectro H n°50) permiten distinguir entre H-5_E y H-5_A, ya que existe efecto NOE de H-1 y H-5_A siendo este protón el que aparece a campo más bajo. De estas experiencias se deduce igualmente que las señales que aparecen a δ 2.18 y 2.14 ppm corresponden, respectivamente, a los grupos metilo de los acetatos en C-2 y C-4.

Para el compuesto CXCV el diagrama de correlación ¹H-¹H de desplazamientos químicos (COSY45) (véase espectro H n°52) indica que H-1 está acoplado con H-2 y a larga distancia con H-5_A (este acoplamiento se puede medir en ¹H-RMN -espectro H n°51-). A su vez H-4 está acoplado con H-5_A,5_E y débilmente con H-1 (no se observa en ¹H-RMN). Experimentos de 2D-RMN NOESY45 de este compuesto (véase espectro H n°52) muestran la existencia de un efecto NOE entre H-5_A y OMe que permite asignar las señales correspondientes a ese protón y, por exclusión, las propias de H-5_E. Al igual que en en casos anteriores, es posible establecer que las señales que aparecen a δ 2.03 y

1.88 ppm corresponden a los metilos de los grupos acetoxi en C-2 y C-4, respectivamente.

Experimentos de correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C se han realizado para el compuesto CXCI^{III} y han permitido establecer de forma inequívoca las asignaciones de C-2 y C-4 en este compuesto (véase espectro H n°48).

Respecto a los desplazamientos químicos de los protones H-5_A, 5_E en CXCI^{III}-CXC^{VI} se observa que en todos los casos el protón H-5_A aparece a campo más bajo que el protón H-5_E, independientemente de la disposición del grupo metoxilo (véase tabla 16). Recuerdese que este grupo metoxilo en una disposición producía un desapantallamiento sobre H-5_A axial en otros compuestos en los que existen grupos CN y COOR en C-3

Al comparar los desplazamientos químicos de los carbonos C-3 y C-5 en las parejas CXCI^{III}, CXC^{VI} y CXC^{IV}, CXC^V (vease tabla 17 y espectros C n°27-30) se observa que en aquellos isómeros en los que el grupo metoxilo se encuentra en disposición axial, CXCI^{III} y CXC^V, existe un efecto δ -gauche apantallante^{77,80} sobre los átomos de carbono C-3 ($\Delta\delta$ -2.2 ppm) y C-5 ($\Delta\delta$ -4.0 ppm). Por otra parte, si se compara el desplazamiento químico del átomo de carbono C-3 en las parejas CXCI^{III}, CXC^V y CXC^{IV}, CXC^{VI} se observa que los isómeros en los que los grupos acetoxi en C-2,4 se encuentran en disposición diaxial, CXCI^{III} y CXC^{VI}, existe un desapantallamiento de +1.8 ppm en este carbono.

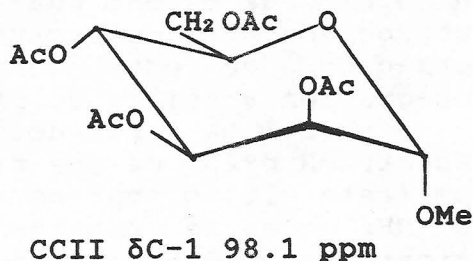
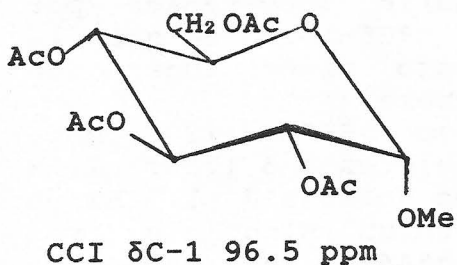
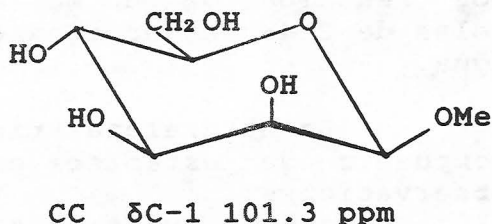
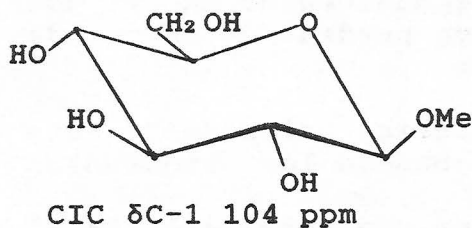
El análisis de los valores de desplazamiento químico del átomo de carbono C-1 en los cuatro derivados diacetilados permite llegar a las siguientes conclusiones:

a.- La existencia de un efecto apantallante del grupo acetoxi axial en C-2 de \sim -1.6 ppm

en el compuesto CXCVI con respecto a CXCIV. Un efecto similar se observa si se comparan los valores de desplazamiento químico de C-1 en metil β -D-gluco-hexopiranosido (CIC) y metil β -D-mano-hexopiranosido (CC)¹¹⁵ (véase esquema 55). En este caso no se han encontrado en literatura los datos de ¹³C-RMN de metil 2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-mano-hexopiranosido por lo que no ha sido posible comparar los metil glicósidos peracetilados.

b.- La existencia de un efecto desapantallante del grupo acetoxi axial en C-2 de $\sim +0.8$ ppm en el compuesto CXCIII con respecto a CXCIV. Un efecto similar se aprecia si se comparan los valores de desplazamiento químico de C-1 de metil 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-gluco- (CCI) y α -D-mano-hexopiranosido (CCII)¹¹⁵ (véase esquema 55).

Esquema 55



c.- Como consecuencia de los efectos (a) y (b) las diferencias de desplazamiento químico de

C-1 en CXCI y CXCVI se reducen a δ 0.9 ppm, a pesar de la diferente disposición axial y ecuatorial, respectivamente, del grupo metoxilo en dichos compuestos.

d.- La diferencia de desplazamiento químico del átomo de carbono C-1 en CXCIV y CXCIV es del orden de magnitud que cabría esperar (δ 3.26 ppm) debido a la diferente disposición del grupo metoxilo en ambos compuestos dada la ausencia de los efectos (a) y (b) en estas sustancias.

3.6.1.4.3.- Del compuesto tricíclico CXCII.

Los valores de análisis elemental cuantitativo y número de átomos de hidrógeno, obtenidos a partir de ^1H -RMN (véase espectros H n°43-44), son concordantes con la fórmula molecular $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_7$ que indica que este producto se ha debido formar por reacción de un mol de dialdehído XX y dos moles de 2,4-pentanediona con pérdida de un mol de agua.

La naturaleza tricíclica asignada a este compuesto se establece en base a las siguientes observaciones:

a.- La existencia de una señal a δ 54.95 ppm en ^{13}C -RMN (véase tabla 19) correspondiente a un átomo de carbono cuaternario (comprobado por subprograma DEPT -espectro C n°26-) indica que la formación de este compuesto tiene lugar con integración a anillo de piranosa.

b.- La presencia en ^1H -RMN (200 MHz, espectro H n°43) de dos singuletes a δ 1.5 y 1.28 ppm (este último aparece como doblete J -1.0 Hz en 80 MHz que se transforma en un singulete tras agitar con D_2O -espectro H n°44-), asignables a dos grupos Me-Csp³, y de solo dos singuletes a δ 2.43 ppm y 2.37 ppm, correspondientes a dos MeCO, sugieren que se ha debido producir un doble

proceso de hemiacetalación interna, entrópicamente favorecida, en el que dos de los cuatro grupos acetilo se han transformado en dos grupos Me-C=8. Esto está de acuerdo con la existencia de dos señales en la región de los carbonos anoméricos a δ 96.65 y 95.40 ppm en ^{13}C -RMN.

c.- La existencia de un grupo OH como se pone de manifiesto por la presencia de una banda aguda en el IR a 3300 cm^{-1} (véase tabla 15) y un singulete (200 MHz) ó doblete (80 MHz) a δ 6.23 ppm que desaparece tras agitar con D_2O .

El establecimiento de la configuración de los distintos centros quirales y conformación preferida se ha llevado a cabo en base a los siguientes datos experimentales:

a.- El resto de 2,4-pentanodiona que no forma parte del ciclo de metil piranósido debe estar unido al carbono C-8 como se deduce del desplazamiento químico y multiplicidad de H-5 (δ 4.37 ppm, que aparece como doblete por acoplamiento con H-8 ya que el acoplamiento con H-11 es prácticamente nulo) y de H-8 (δ 2.85 ppm, multiplete).

b.- El valor de la constante de acoplamiento del carbono glicósídico $^1\text{J}_{\text{C}_{11}, \text{H}_{11}}$ 161 Hz indica una disposición ecuatorial del grupo OMe y, por tanto, una conformación $^4\text{C}_1(\text{D})$ para el anillo de metil glicopiranósido. De esta forma queda establecida la configuración de los centros C-1,4,5,8,11.

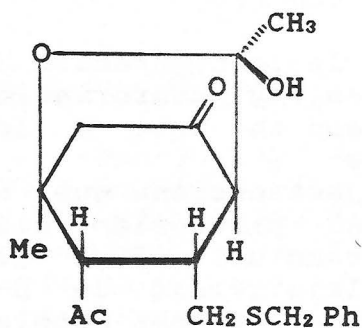
c.- El protón H-5 aparece como doblete $^4\text{J}_{5,8}$ 1.7 Hz a δ 4.37 ppm como se comprueba al irradiar en H-8. Este acoplamiento en "disposición W" está de acuerdo con la asignación realizada teniendo en cuenta los datos del apartado (b).

Con los datos de que se dispone no se puede establecer la configuración de los centros quirales C-3 y C-7. Sería necesario el empleo de

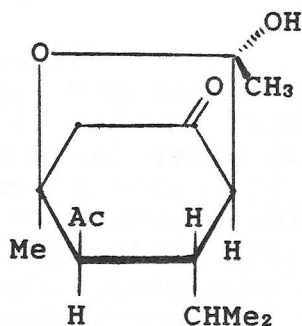
difracción de Rayos X para establecerlas.

Compuestos bicíclicos de naturaleza hemiacetalica CCIII y CCIV se han descrito en la reacción de 2,4-pentanodiona con benciltioacetaldehído y 2-metilpropanal, respectivamente (véase esquema 57).

Esquema 56



CCIII



CCIV

3.6.1.4.4.- De los compuestos bicíclicos CXCVII y CXCVIII.

El tratamiento del compuesto tricíclico CXCVII con la mezcla anhídrido acético-ácido acético-cloruro de acetilo produce la apertura del hemiacetal con pérdida de una molécula de agua (deshidratación) conduciendo al compuesto CXCVIII. El compuesto tricíclico precursor de CXCVIII no se ha aislado y este producto se ha obtenido como muy minoritario en el tratamiento, con la misma mezcla anterior, de la primera fracción obtenida tras la purificación por cromatografía en columna del crudo de reacción del dialdehído XX con 2,4-pentanodiona (vease Parte Experimental, apartado 4.3.7.1.2.).

La estructura de ambos isómeros se establece teniendo en cuenta sus datos de análisis elemental y propiedades espectroscópicas (IR, UV, ^1H - y ^{13}C -RMN). Así, los datos de análisis elemental de ambos isómeros son concordantes con la fórmula molecular $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_6$. En IR se observan entre otras las bandas características de los grupos funcionales $\text{C}=\text{O}$ y $\text{O}=\text{C}-\text{C}=\text{C}$ (véase tabla 15). La naturaleza de cetona α,β -insaturada se pone de manifiesto en los espectros de ultravioleta donde se observa una banda a λ_{max} 260 nm.

El valor de $^1\text{J}_{\text{C8,H8}}$ 159.07 ppm en CXC VII, del mismo orden que su precursor CXC II (véase tabla 19), indica que el grupo metoxilo se encuentra en disposición ecuatorial y, por tanto, el anillo de metilglicósido se encuentra en una conformación $^4\text{C}_1$. La existencia de un acoplamiento a larga distancia entre los protones H-1,5 $^4\text{J}_{1,5}$ 2.4 Hz (véase espectro H n°54) está de acuerdo con la conformación representada ya que indica una "disposición W" entre esos hidrógenos. El resto de las señales que aparecen en ^1H -RMN son plenamente concordantes con la estructura propuesta.

Del espectro de ^{13}C -RMN (espectro C n°31) cabe destacar las siguientes señales:

1ª El carbono cuaternario C-9 aparece a δ 69.50 ppm del mismo orden que el obtenido para C-3 en los derivados acetilados CXC III-CXC VI.

2ª Los carbonos vinílicos aparecen a δ 166.23 y 112.52 ppm y se han asignado, respectivamente a C-3 y C-4. Esta asignación se ha realizado teniendo en cuenta los datos descritos en literatura⁸¹ para derivados de 3,4-dihidro-2H-piranos. Según las asignaciones de los autores, el carbono vinílico situado en posición β con respecto al átomo de oxígeno aparece apantallado con respecto al que se encuentra en α .

Respecto al producto minoritario CXCVIII no se dispone de sus espectros de ^{13}C -RMN por lo que su estructura se ha establecido tentativamente en base a sus datos de ^1H -RMN (véase tabla 18 y espectro H n°55). El protón H-1 resuena a δ 5.10 ppm como pseudotriplete con $^3\text{J}_{1.8} \sim 2.4$ Hz y $^4\text{J}_{1.5} \sim 2.4$ Hz de lo que se deduce que debe estar unido a $-\text{C}-\text{O}$, por su desplazamiento, y que debe existir una disposición W entre H-1,5. Estos datos, junto con el desplazamiento químico de H-8 a δ 4.72 ppm (comparese con el de su isómero CXCVII), sugieren una conformación $^1\text{C}_4$ para el anillo de metilglicósido, por lo que el anillo de dihidropirano ha de estar situado en la cara opuesta al grupo OMe. Las asignaciones realizadas se han realizado en base a experiencias de desacoplamiento protón-protón y el resto de las señales son concordantes con la estructura propuesta.

3.6.2.- Reacciones de α -(S)-metoxi- α' -(R)-hidroximetildiglicolaldehído (XXVIII) con 2,4-pentanodiona en presencia de catalizador.

3.6.2.1.- Empleando piperidina como catalizador.

Mediante cromatografía en capa fina (cloroformo-etanol 30:1 y como revelador reactivo de Tollens) se pone de manifiesto que en la reacción de XXVIII con 2,4-pentanodiona catalizada por piperidina el dialdehído de partida desaparece en cortos periodos de tiempo, aproximadamente 20-25 minutos.

Cromatografía en columna con el anterior eluyente permite separar dos fracciones que, aunque en c.c.f. presentan una sola mancha en los eluyentes ensayados, están constituidas por una mezcla de sustancias como se pone de manifiesto

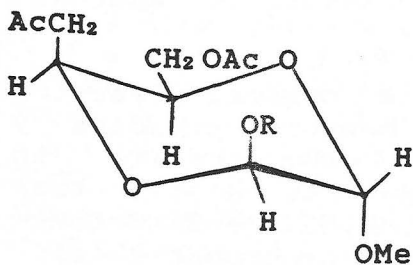
por $^1\text{H-RMN}$.

Los constituyentes de estas mezclas se han podido identificar, tras benzoilaciones o acetilaciones de las mismas, como derivados acilados (véase Parte Experimental, apartado 4.3.7.2.1.).

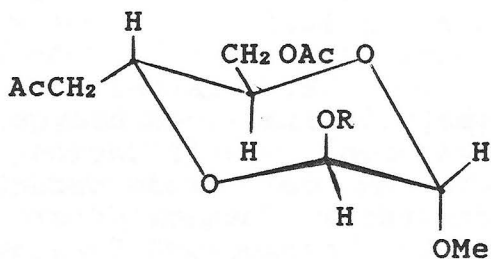
El tratamiento de la primera fracción (mayoritaria) con cloruro de benzoilo-piridina y posterior purificación por cromatografía en columna del crudo obtenido permite aislar tres derivados benzoilados: (2S,3R,5S,6R)-3-acetoximetil-6-benzoiloxi-5-metoxi-2-(2-oxopropan-1-il)-1,4-dioxano (CCV), (2R,3R,5S,6R)-3-acetoximetil-6-benzoiloxi-5-metoxi-2-(2-oxopropan-1-il)-1,4-dioxano (CCVI) -ligeramente impurificado con CCV- y (2R,3R,5S,6S)-3-acetoximetil-6-benzoiloxi-5-metoxi-2-(2-oxopropan-1-il)-1,4-dioxano (CCVII) (véase esquema 57).

La acetilación de la primera fracción se ha realizado en condiciones ácidas y básicas. Cuando se emplea como agente acilante la mezcla anhídrido acético-cloruro de acetilo se obtienen, tras purificación del crudo de reacción por cromatografía preparativa en columna, dos sustancias: (2R,3R,5S,6R)-6-acetoxi-3-acetoximetil-5-metoxi-2-(2-oxopropan-1-il)-1,4-dioxano (CCVIII) y (2R,3R,5S,6S)-6-acetoximetil-5-metoxi-2-(2-oxopropan-1-il)-1,4-dioxano (CCIX). Sin embargo, cuando la acetilación se lleva a cabo con anhídrido acético-piridina, tras purificación del crudo de reacción por cromatografía en columna, se obtienen dos fracciones. La primera corresponde a una mezcla de CCVIII y (2S,3R,5S,6R)-6-acetoxi-3-acetoximetil-5-metoxi-2-(2-oxopropan-1-il)-1,4-dioxano (CCX), y la segunda está constituida por una mezcla de CCIX y (2S,3R,5S,6S)-6-acetoximetil-5-metoxi-2-(2-oxopropan-1-il)-1,4-dioxano (CCXI) (ver esquema 57).

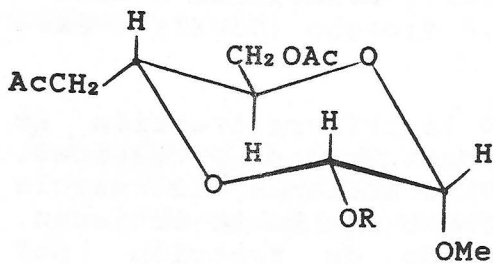
Esquema 57



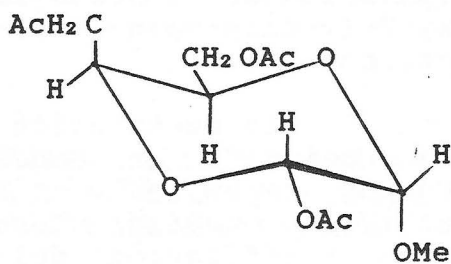
CCV R=Bz
CCX R=Ac



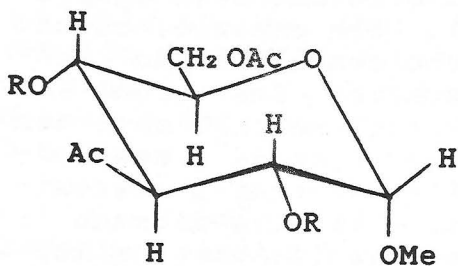
CCVI R=Bz
CCVIII R=Ac



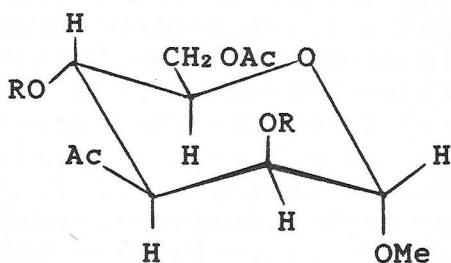
CCVII R=Bz
CCIX R=Ac



CCXI



CCXII R=Bz
CCXIV R=Ac



CCXIII R=Bz
CCXV R=Ac

La benzoilación de la segunda fracción (minoritaria) con cloruro de benzoilo-piridina conduce a una mezcla de metil 3-acetil-6-O-acetil-2,4-di-O-benzoil-3-desoxi- α -D-gluco- (CCXII) y - α -D-mano-hexopiranosidos (CCXIII) (ver esquema 57). Por cristalización es posible aislar CCXII puro, quedando en las aguas madres CCXIII con trazas del anterior.

La acetilación de esta misma fracción conduce a la mezcla de metil 3-acetil-2,4,6-tri-O-acetil-3-desoxi- α -D-gluco- (CCXIV) y - α -D-mano-hexopiranosidos (CCXV) (véase esquema 57), mezcla que no ha podido ser resuelta ni por cristalización ni por cromatografía en columna. La estructura de estos productos se ha establecido por comparación de sus propiedades espectroscópicas (^1H - y ^{13}C -RMN) con las descritas en literatura⁵⁶.

3.6.2.2.- Empleando metóxido sódico-metanol como catalizador.

Como ya se ha comentado en los antecedentes, Y.V. NEMAL'TSEV y col.⁵⁶ han descrito que la reacción de XXVIII con 2,4-pentanodiona conduce a la formación de los 3-desoxiazúcares CCXIV y CCXV, no aislando productos de estructura tipo 1,4-dioxánico, que son obtenidos bajo catálisis de piperidina, tal y como se ha comentado en el apartado anterior.

Se ha reinvestigado esta reacción en idénticas condiciones a las descritas por estos autores⁵⁶ obteniéndose, además de los productos mayoritarios CCXIV y CCXV, una fracción minoritaria, en estas condiciones, que por acetilación permite aislar los productos de estructura 1,4-dioxánica CCVIII y CCIX (véase Parte Experimental, apartado 4.3.7.2.2.).

3.6.2.3.- Establecimiento de estructuras de los productos CCV-CCXI.

Las estructuras de estos compuestos se han establecido, al igual que en casos anteriores, teniendo en cuenta los datos de análisis elemental cuantitativo (en muestras sólidas) y propiedades espectroscópicas (IR, ^1H - y ^{13}C -RMN).

La naturaleza 1,4-dioxánica de estos compuestos se ha establecido en base a los siguientes datos:

a.- En ^{13}C -RMN los compuestos CCVI-CCVIII y CCIX no presentan ninguna señal correspondiente a átomos de carbono cuaternario, observándose dos señales en la región del carbono anomérico (véanse tabla 21 y espectros C n $^{\circ}$ 32,33 y 35).

b.- La existencia de una señal a δ -44.0 ppm correspondiente a un carbono metilénico (véase tabla 21 y espectros C n $^{\circ}$ 32-35).

c.- La presencia de señales en ^{13}C -RMN correspondientes a los átomos de carbono de un solo grupo CH_3CO - (véase tabla 21). En productos de integración a anillo de piranósido los átomos de carbono de los grupos CH_3CO - unidos a C-3 aparecen a distintos desplazamientos químicos (véase tabla 17).

d.- De los espectros de ^1H -RMN de los compuestos CCV-CCVII (espectros H n $^{\circ}$ 56-58) se deduce la existencia de un solo grupo benzoilo y dos acetilos. En el caso de que se tratasen de productos de integración "normal" deberían observarse tres grupos benzoilo y dos acetilo, o dos grupos benzoilo y dos grupos acetilo si la reacción transcurriese con transposición de uno de los grupos CH_3CO - en C-3 al grupo hidroximetil presente en la molécula.

e.- En el caso de los derivados peracetilados CCVIII-CCXI solo se observan en ^1H -RMN las señales correspondientes a tres grupos acetilo (véanse espectros H n $^{\circ}$ 59-62). Si estos

compuestos tuviesen esqueleto de piranosa deberían observarse las señales correspondientes a cuatro o cinco grupos acetilo segun que la reacción transcurra con integración-transposición o integración "normal", respectivamente.

El establecimiento de las configuraciones de los distintos centros quirales que presentan estos compuestos, así como la conformación preferida en que se encuentra, se ha realizado teniendo en cuenta valores de desplazamiento químico y constantes de acoplamiento (véanse tablas 20 y 21).

En los compuestos CCVI y CCVIII los átomos de carbono C-5 y C-6 de naturaleza acetálica aparecen a δ -95.3 y δ -88.5 ppm, respectivamente, con unas constantes de acoplamiento $^1J_{C5.H5}$ ~175 Hz y $^1J_{C6.H6}$ ~170 Hz. Estos últimos datos permiten establecer la disposición diaxial de los grupos OMe y OR (R=Ac,Bz). El hecho de que los protones H-5 y H-6 aparezcan como singuletes está de acuerdo con esta disposición.

El compuesto CCV (minoritario) presenta desplazamientos químicos de los átomos de carbono C-5,6, de los átomos de hidrógeno H-5,6 y constantes de acoplamiento $^1J_{C5.H5}$, $^1J_{C6.H6}$ y $^3J_{H5.H6}$ muy similares a la de los anteriores productos CCVI y CCVIII por lo que los grupos OMe y OBz deben encontrarse en la misma disposición trans-diaxial. En este compuesto el valor de la constante de acoplamiento $^3J_{2.3}$ 3.5 Hz y la existencia de un acoplamiento a larga distancia entre H-2,5 $^5J_{2.5}$ 0.6 Hz indican que H-2 se encuentra en una disposición ecuatorial y H-3 en una disposición axial. Los protones metilénicos del radical AcCH₂- en este caso aparecen más desapantallados que en los isómeros CCVI y CCVIII lo que se puede atribuir a la presencia del grupo benzoilo en C-6. Para que este desapantallamiento

pueda ocurrir dichos grupos han de encontrarse en disposición diaxial.

Si se admite que no se ha producido isomerización en C-3, el compuesto CCV diferirá de los compuestos CCVI y CCVIII únicamente en la configuración en C-2, por lo que en estos últimos el grupo AcCH_2 - ha de encontrarse en disposición ecuatorial. Esto se podría haber establecido en base a los valores de las constantes de acoplamiento $^3J_{\text{H}_2, \text{H}_3}$, datos de los que no se dispone.

Los átomos C-5 en los compuestos CCVII y CCIX resuenan a campo similares δ -95.0 ppm que en sus isómeros CCV, CCVI y CCVIII, mientras que C-6 lo hace a campo más bajos $\Delta\delta$ +2.0 ppm. Los protones H-5 y H-6 aparecen ambos como dobletes con valores de $^3J_{5,6}$ ~ 2 Hz. Todos estos datos sugieren una disposición ecuatorial para H-5 y axial para H-6. La disposición antiperiplanar de H-2,3 se establece en base al valor de $^3J_{2,3}$ 12.0 Hz. En el derivado acetilado CCIX, en el que no se ha podido medir esta constante de acoplamiento por estar realizado en 80 MHz (espectro H n°60), se asume que los hidrógenos H-2,3 se encuentran en la misma disposición.

Respecto al diacetato minoritario CCX, que no se ha podido aislar puro encontrándose mezclado con CCVIII, se propone, en base a los valores de desplazamiento químico de los protones H-5,6 y a la ausencia de acoplamientos apreciables entre esos protones, que presenta la misma configuración y conformación que el derivado benzoilado CCV. Idéntico razonamiento puede hacerse para el producto CCXI, también minoritario y aislado junto a CCIX, para el que se propone la estructura representada.

En las estructuras CCVI y CCVIII no

existe efecto anomérico desestabilizante^{121,122} al encontrarse los grupos OMe y OR (R=Ac,Bz) en disposición diaxial y, además, los grupos voluminosos en C-2,3 se encuentran en disposiciones ecuatoriales energéticamente favorecidas, lo que está de acuerdo con que los productos de esta estructura sean los mayoritarios.

En los compuestos CCVII y CCIX existe efecto anomérico desestabilizante^{121,122} por parte del grupo OR de C-6. En el compuesto CCV no existen efectos anoméricos pero si existe una interacción desestabilizante 1,3-diaxial entre los sustituyentes de los carbonos C-2,6. Estos efectos desestabilizantes están de acuerdo con que estos isómeros sean los productos minoritarios.

3.6.2.4.- Establecimiento de estructuras de los productos CCXII y CCXIII.

Las estructuras de los compuestos CCXII y CCXIII se han establecido teniendo en cuenta sus datos de análisis elemental y propiedades espectroscópicas.

Los espectros de IR de ambas sustancias son bastante similares y en ellos se observan como bandas características las situadas sobre 1742-1715 cm^{-1} correspondientes a los grupos carbonilos presentes en estas moléculas (véase tabla 15).

Ambos compuestos en ^1H -RMN presentan señales correspondientes a dos grupos MeCO y a dos grupos PhCOO que, junto a la existencia de una señal a campo alto (doble doblete a δ 3.37 ppm para CCXII y multiplete δ 3.5 ppm para CCXIII, véase tabla 16 y espectros H n°63 y 64), indican que estos compuestos proceden de una reacción de integración dialdehído:2,4-pentanodiona y transposición de uno de los grupos acetilo en C-3 al

grupo hidroximetil, proceso cuyo mecanismo se propone más adelante.

Los protones H-4 aparecen en ambos casos como pseudotripletas con valores de $|^3J_{4.5} + ^3J_{3.4}|$ 21.5 ± 0.5 Hz que indican una disposición antiperiplanar de H-4 con H-3,5. En el compuesto CCXII el protón H-2 aparece como doble doblete $^3J_{1.2}$ 3.3 Hz y $^3J_{2.3}$ 11 Hz que indican una disposición trans-diaxial entre H-2,3 y axial-ecuatorial entre H-1,2. En el producto CCXIII H-2 aparece también como doble doblete, $^3J_{2.3}$ 2.0 Hz y $^3J_{1.2}$ 1.7 Hz, de lo que se deduce que en este caso se encuentra en disposición ecuatorial y, por tanto, en una disposición gauche con respecto a H-2,3.

De todos estos valores se concluye que estos compuestos se encuentran en disolución clorofórmica en la conformación $^4C_1(D)$ como cabe esperar para D-hexopiranosidos.

Al comparar los valores de desplazamiento químico de los protones H-1,3,4 de los compuestos de configuración D-gluco CCXII, CCXIV y D-mano CCXIII, CCXV (véase tabla 16) cabe indicar que la presencia en C-2 de un grupo OR (R=Ac, Bz) en una disposición axial (isómeros de configuración D-mano) produce un apantallamiento en H-1,3 del orden de ~ -0.3 ppm y un desapantallamiento en H-4 (en disposición sin-diaxial con respecto a OR) del orden de $+0.4-0.5$ ppm. Efectos de este tipo se han comentado en Antecedentes (véase apartado 2.4.2.1).

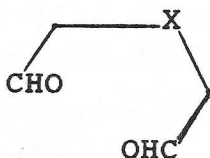
3.6.3.- Reacciones de α -(R)-metoxidiglicolaldehido (XX) y α -(S)-metoxi- α' -(R)-hidroximetildiglicolaldehido (XXVIII) con 2,4-pentano-diona en ausencia de catalizador.

Uno de los objetivos de las investigaciones llevadas a cabo ha sido observar si compuestos metilen-activos tales como cianoacetos-teres y 2,4-pentanodiona reaccionan con 1,5-dialdehidos en ausencia de catalizador.

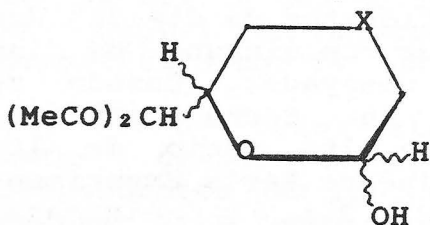
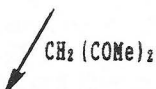
Se realizaron, en principio, diversas experiencias a escala espectroscópica comprobándose que cuando se emplean hidratos de dialdehidos la reacción no tiene lugar con ninguno de los compuestos metilen-activos ensayados. Cuando se han empleado dialdehidos en forma anhidra, obtenidos por destilación a alto vacío de los correspondientes hidratos (véase Parte Experimental, apartado 4.2.2.2 y 4.2.4.2.), y β -cianoacetos-teres tampoco se observa reacción. Sin embargo, cuando se utiliza 2,4-pentanodiona, en estas últimas condiciones, se observa en $^1\text{H-RMN}$ la práctica desaparición de las señales correspondientes a los hidrógenos de los grupos formilo del dialdehido y del grupo $-\text{CH}_2-$ del compuesto metilen-activo. Todas las experiencias se han llevado a cabo empleando los reactivos en cantidades equimoleculares y en ausencia de disolventes.

Paralelamente a estos estudios, investigadores de nuestro grupo han realizado experiencias similares¹²⁷ empleando los dialdehidos diglicólico (LXXVIII) y tiodiglicólico (LXXIX) encontrando que en estas condiciones no se obtienen estructuras de tetrahidropirano o tetrahidrotio-pirano sino que se forman productos de estructura 1,4-dioxánica CCXVI y 1,4-oxatiánica CCXVII (véase esquema 58). Estos compuestos se transforman en los productos de integración CCXVIII y CCXIX por la acción de la sílica-gel.

Esquema 58

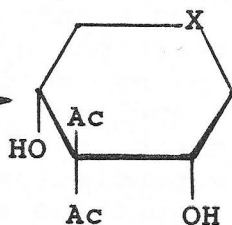


LXXVIII X=O
LXXIX X=S



CCXVI X=O
CCXVII X=S

silica-gel



CCXVIII X=O
CCXIX X=S

Cuando se emplean los dialdehidos XX y XXVIII en estado anhidro tras la adición de 2,4-pentanodiona se observa ligero calentamiento de la mezcla de reacción. Los espectros de ¹H- y ¹³C-RMN de dichas mezclas son complejos y solo se puede destacar la ausencia de protones aldehídicos y protones metilénicos y varias señales, entre otras, en la región característica de los carbonos anoméricos, en ¹³C-RMN.

Teniendo en cuenta que estas mezclas presentan en IR bandas de stretching de OH, se procedio a la acetilación empleando la mezcla anhídrido acético-ácido acético-cloruro de acetilo al objeto de la identificación de estructuras.

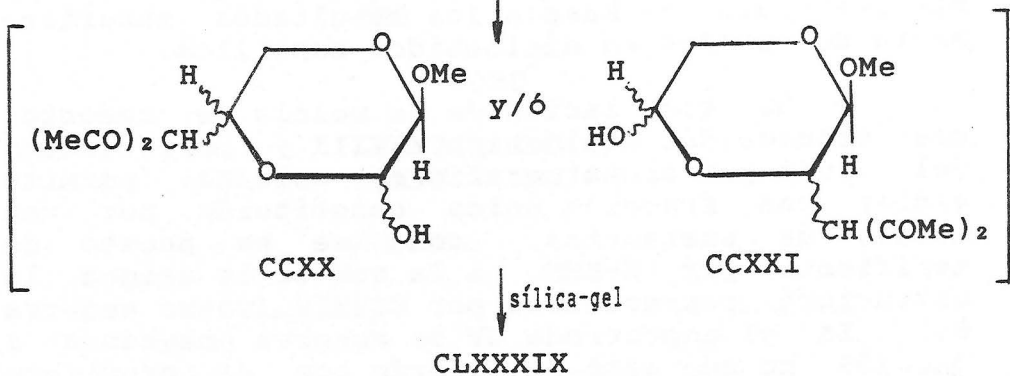
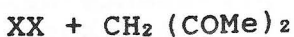
Los resultados obtenidos cuando se acetila la mezcla procedente del dialdehído XX han sido infructuosos y, por tanto, la asignación de las estructuras CCXX y CCXXI (véase esquema 59) se realiza solo en base a los resultados anteriormente comentados en dialdehídos sencillos.

La acetilación de la mezcla de reacción que procede del dialdehído XXVIII y purificación del crudo por cromatografía en columna, permite aislar una fracción única constituida por una mezcla de sustancias, como se ha puesto de manifiesto por $^1\text{H-RMN}$, a la que se le asigna la estructura representada por CCXXIV (véase esquema 60). En el espectro de UV se observa una banda a λ_{max} 259 nm que está de acuerdo con el cromóforo presente en la molécula. En el espectro de IR se observan las bandas características del grupo carbonilo de acetato a 1748 cm^{-1} y la agrupación $\text{O}=\text{C}-\text{C}=\text{C}-$ a 1754 , 1748 , 1676 (CO) y 1579 (C=C) cm^{-1} (véase tabla 15).

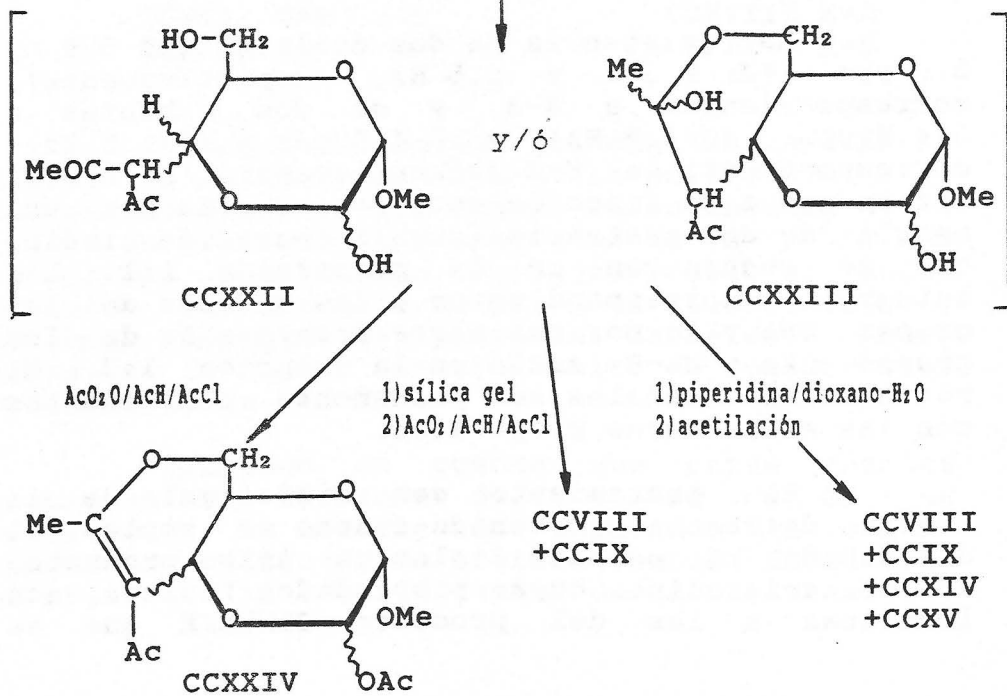
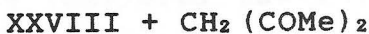
La existencia de dos dobletes a δ 5.9 y 5.6 ppm ($^3\text{J}_{2,3}$ 3.5 y 1.5 Hz, respectivamente), correspondientes a H-3, y de dos dobletes a δ 4.8 ppm (J 3.5 Hz) y δ 4.5 ppm (J 1.5 Hz), correspondiente a H-2 (véase espectro H n°65), indica que esta fracción está constituida por una mezcla de dos sustancias cuya integración indica que se encuentran en la proporción 1:1. Las integrales correspondientes a las señales de los grupos OMe y Ac por una parte frente a la de los grupos OAc y Me-C= están en la relación 1:3. El resto de las señales son plenamente concordantes con las estructuras propuestas.

El tratamiento con sílica-gel de la mezcla de reacción obtenida cuando se emplea el dialdehído XX permite aislar un único producto, sólido cristalino, cuyas propiedades físicas son idénticas a las del producto CLXXXIX que se

Esquema 59



Esquema 60



obtiene como mayoritario en la reacción de XX con 2,4-pentanodiona en cortos periodo de tiempo (véase apartado 4.3.7.1.1. y esquema 59).

Cuando la mezcla de reacción procedente del dialdehído XXVIII se somete a un tratamiento similar se obtiene una sustancia siruposa que, tras acetilación con la mezcla anhídrido acético-ácido acético-cloruro de acetilo, conduce a los productos de estructura 1,4-dioxánica CCVIII (mayoritario) y CCIX (minoritario), ya descritos en el apartado anterior. Cuando la mezcla se trata con piperidina (cantidades catalíticas) en disolución de dioxano-agua (condiciones idénticas a las discutidas en el apartado 3.6.2.1.) se obtiene un crudo que por un tratamiento similar al descrito en ese apartado permite aislar los productos de estructura 1,4-dioxánica CCVIII (mayoritario), CCIX (minoritario) y la mezcla de metilglicósidos CCXIV y CCXV (véase esquema 60).

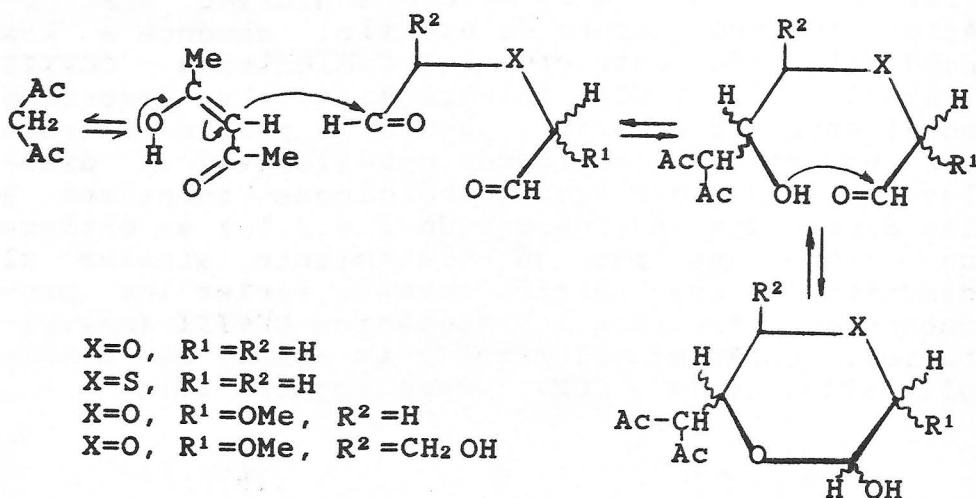
3.6.4.- Análisis de los resultados obtenidos en las reacciones de XX y XXVIII con 2,4-pentanodiona.

Un primer análisis de los resultados obtenidos en las reacciones de XX y XXVIII con 2,4-pentanodiona en ausencia de catalizador pone de manifiesto que para que la reacción tenga lugar en estas condiciones es necesario emplear dialdehídos en estado anhidro y compuestos metilen-activos que presenten equilibrio ceto-enólico.

En todos los casos (incluidos los dialdehídos sencillos ya comentados) se obtienen compuestos con estructura 1,4-dioxánica por el ataque nucleofilo del par de electrones del enlace olefínico de la forma enólica de la 2.4-pentanodiona a

uno de los grupos carbonilo. Un segundo ataque nucleofilo del par de electrones del grupo hidroxilo generado al grupo carbonilo que queda libre conduce a las mencionadas estructuras dioxánicas (véase esquema 61).

Esquema 61



En el caso de XXVIII el ataque inicial tiene lugar en posición α con respecto al grupo hidroximetil mientras que para XX se han representado los dos posibles intermedios aunque muy probablemente sea CCXX el que se forme.

El tratamiento con sílica-gel de la mezcla de CCXX y CCXXI conduce al producto de integración CLXXXIX que, como se ha indicado, es el producto mayoritario obtenido en la reacción en cortos periodos de tiempo bajo catálisis de piperidina y, por tanto, el producto de control cinético de los compuestos de estructura piránica. En apoyo de esto último hay que indicar, en primer lugar, que en las reacciones en largos periodos de tiempo (60 horas) no se aísla este producto y en

su lugar se obtiene como mayoritario el producto CXCI de control termodinámico. En segundo lugar, la acetilación de CLXXXIX ni bajo catálisis ácida ni básica conduce a su correspondiente diacetato sino que se obtiene el derivado diacetilado del producto de control termodinámico CXCI.

El hecho observado de que el compuesto CXCI es el producto de control termodinámico implica que su contenido en energía libre es menor que el del producto de control cinético CLXXXI. Por tanto, en un balance energético de las interacciones desestabilizantes (realizado como se describe en la referencia 67, pag. 43) para ambos productos se debe cumplir que

$$C_{sp2(A)} + O(A) + 4 \cdot C_{sp2(g)} - O(g) + O(g) - O(g) > \\ 2 \cdot C_{sp2(g)} - O(g) + O(A) - O(A) + C_{sp2(A)} - H(A) + O(A) - \\ -H(A) + C_{sp2(A)} - O(A)$$

de donde se deduce que

$$2 \cdot C_{sp2(g)} - O(g) + 0.35 \text{ Kcal/mol} > 1.5 \text{ Kcal/mol}$$

y por tanto

$$C_{sp2(g)} - O(g) > 0.75 \text{ Kcal/mol}$$

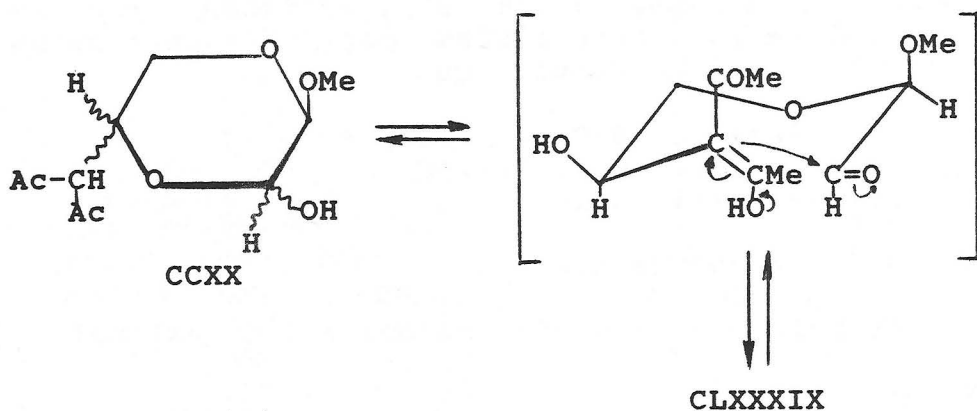
siendo estas interacciones las responsables del mayor contenido energético del compuesto CLXXXIX.

Para la transformación de los compuestos de estructura 1,4-dioxánica CCXX y CCXXI en el compuesto de integración CLXXXIX se podría proponer el mecanismo que se indica en el esquema 62.

En el tratamiento con sílica-gel del crudo de reacción obtenido a partir de XXVIII y 2,4-pentanodiona sin catalizador (CCXXII y CCXXIII) no se forman productos de integración con estructura dioxánica CCVIII y CCIX, aislados como

derivados diacetilados. Esto es debido a la presencia del grupo hidroximetil que hace que la reacción transcurra de forma distinta a la indicada en el esquema anterior, ya que en este caso estará favorecida la formación del hemiacetal CCXXIII a través del cual se produce una transposición C→O de un grupo acetilo del resto de 2,4-pentanediona al oxígeno del grupo hidroximetil.

Esquema 62



La formación de la cetona α,β -insaturada CCXXIV en el tratamiento de la mezcla CCXXII y CCXXIII con anhídrido acético-ácido acético-cloruro de acetilo apoya la existencia del intermedio CCXXIII. En estas condiciones la deshidratación debe ser más rápida que la transposición.

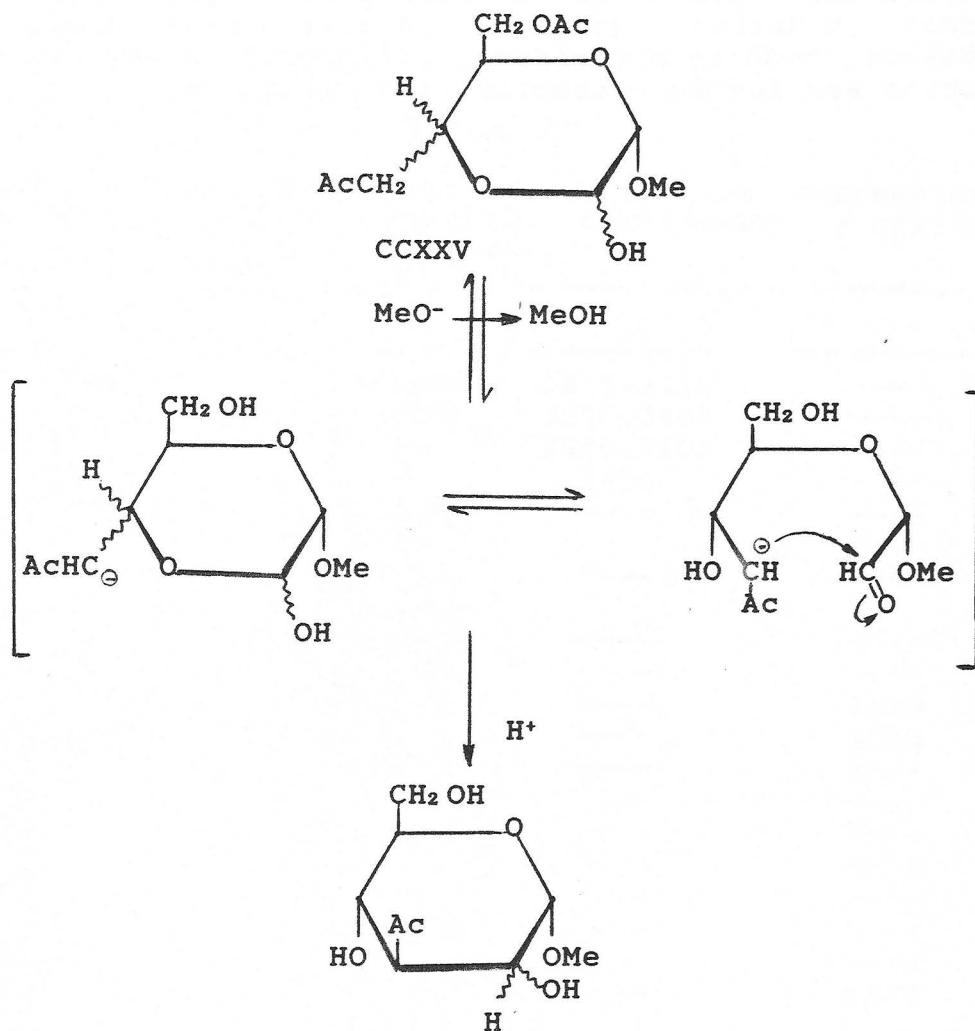
Por otra parte, el tratamiento de la mezcla CCXXII y CCXXIII con piperidina en disolución de dioxano-agua lleva a la formación de compuestos con estructura 1,4-dioxánica (aislados como derivados acetilados) y compuestos de estructura piránica, como ya se había comentado. Teniendo en cuenta que los productos de estructura

1,4-dioxánica no se transforman en los productos de estructura piránica cuando se someten a las mismas condiciones, se ha de admitir que tienen lugar dos reacciones competitivas. La que se produce en mayor extensión es idéntica a la que tiene lugar en el tratamiento con sílica-gel, es decir, transposición C \rightarrow O de un grupo acetilo con mantenimiento de la estructura dioxánica. Sin embargo, en estas condiciones la piperidina puede sustraer un hidrógeno activo del resto de 2,4-pentanodiona originando un carbanión que por ataque al grupo carbonilo y transposición de un grupo acetilo del carbono C-3 del anillo formado al grupo hidroxilo, conduciría a los metil 3-desoxiglicopiranosidos CCXXIV y CCXXV, aislados como derivados diacetilados, reacción que se produce en menor extensión (véase esquema 63).

El hecho de que J. NEMAL'TSEV y col. hayan descrito únicamente el aislamiento de los metil 3-desoxipiranosidos CVI y CVII de configuraciones D-gluco y D-mano, respectivamente, indujo a pensar que los compuestos de estructura dioxánica, representados en de forma general en la formula CCXXV, se pudiesen transformar en presencia de NaMeO/MeOH en los productos de integración antes citados, mediante un proceso como el que se indica en el esquema 64. Esto ha de descartarse ya que el tratamiento de la mezcla de compuestos representados por la formula CCXXV con NaMeO en disolución de metanol no condujo a los productos CVI y CVII de estructura piránica sino que se recuperan los productos de partida (aislados como derivados triacetilados).

Teniendo en cuenta estos resultados se ha reinvestigado la reacción en idénticas condiciones experimentales a las descritas por estos autores^{5,6} obteniéndose los resultados indicados en el apartado 3.6.2.2. que ponen de manifiesto que el intermedio en esta reacción ha de ser postulado en

Esquema 64



esta Memoria y que la extensión en que se producen las reacciones competitivas, anteriormente comentadas, depende de la naturaleza del catalizador de forma que con catalizadores fuertemente básicos,

como NaMeO, se obtienen como productos mayoritarios los metil 3-desoxipiranosidos (D-gluco y D-mano) mientras que con catalizadores menos básicos, como la piperidina, los productos mayoritarios son los de estructura 1,4-dioxánica.

Tabla 15

Bandas características en IR de los compuestos
CLXXXIX-CXCVIII, CCV-CCIX, CCXII-CCXIV y CCXXIV
(cm^{-1})

Compuesto	C O	O H	C = C
CLXXXIX	1702, 1686	3475, 3418	----
CXC	1730, 1700	3500, 3400	----
CXCI	1710	3540, 3400	----
CXCII	1708	3300	----
CXCIII	1740, 1708 1680	----	----
CXCIV	1770, 1750, 1730, 1692	----	----
CXCV	1745, 1698	----	----
CXCVI	1745, 1702	----	----
CXCVII	1700, 1640	----	1610
CXCVIII	1692, 1670	----	1570
CCV	1732	----	----
CCVI	1727	----	----
CCVII	1733	----	----
CCVIII	1743	----	----
CCIX	1741	----	----
CCXII	1742, 1728	----	----
CCXIII	1722	----	----
CCXIV	1754, 1748 1676	----	1579

Tabla 16. Datos de $^1\text{H-RMN}^a$ $-\delta$ (ppm) y J(Hz)- de los

Compuesto	H-1	H-2	H-4	H-5 _F	H-5 _A	AcO-2	AcO-4	$^2J_{1,2}$	$^3J_{1,2}^b$	$^4J_{4,5F}^b$
CLXXXIX	4.47d	4.54st	4.28ddd	3.92dd	3.80dd	---	---	4.0	3.1	5.4
CXC	4.74d	4.54dd	4.66m	4.06dd ^b	3.50dd ^b	---	---	3.0	3.1	1.3
CXCI	4.76d	4.70m	4.62ddd	4.00m ^b	3.74dd ^b	---	---	2.0	1.8	1.3
CXCIII	4.60dst	5.75st	5.9ddd	3.85dd ^c	3.9dd ^c	2.17s ^c	1.91s ^c	1.8	1.8	1.3
CXCIV	4.25d	5.68d	5.46dd	3.88dd ^c	4.03 ^c	2.18s ^c	2.14s ^c	6.8	8.0	1.3
CXCV	4.63d	5.33d	5.66st	3.50dd ^c	3.87ddd ^c	2.03s ^c	1.88s ^c	2.9	3.1	1.3
CXCVI	4.32d	5.84d	5.50m	3.55dd	4.02dd	(e)	(e)	2.0	1.3	1.3
CCXII	5.15d	5.30dd	5.50st	----	4.14m	---	---	3.3	3.6	10.1 ¹
CCXIII	4.85d	5.55dd	6.00st	----	4.00m	---	---	1.7	1.8	10.1 ¹
CCXIV ⁹	4.90d	4.98dd	5.10dd	----	3.85ddd	(e)	(e)	3.2	3.6	10.1 ¹
CCXV ⁹	4.64d	5.30dd	5.47dd	----	3.82m	(e)	(e)	1.6	1.8	10.1 ¹

(a) Realizados en disolución de CDCl_3 .

(b) Necesarias experiencias de 2D-RMN NOESY 45 para distinguir entre H-5_A y H-5_F.

(c) Confirmado por experiencias de 2D-RMN.

(d) Valor de la suma $|^4J_{4,5F} + ^4J_{4,5A}|$.

compuestos CLXXXIX-CXCI, CXCI-III-CXCVI y CCXII-CCXIII

³ J _{4,SE}	³ J _{4,SA}	³ J _{4,SA} ^h	³ J _{2,OH}	³ J _{4,OH}	² J _{SE,SA}	⁴ J _{2,4}	⁴ J _{1,SA}	³ J _{1,4}	Conformc. preferida	Espectro H n°
3.5	7.5	10.1	4.5	11.0	11.5	---	---	---	¹ C ₄ (L)	39
-----5.3 ^d -----		0.8	4.0	7.0	12.5	---	---	---	¹ C ₄ (D)	40
-----3.5 ^d -----		0.8	(e)	11.5	12.0	1.8	---	---	¹ C ₄ (D)	41,42
1.7	1.8	0.8	---	---	13.4	1.4	0.5 ^c	0.5	¹ C ₄ (D)	45-48
4.5	2.8	0.8	---	---	12.7	---	---	---	¹ C ₁ (L)	49,50
1.8	1.5	0.8	---	---	13.1	---	0.4 ^c	---	¹ C ₄ (D)	51,52
2.8	4.4	0.8	---	---	12.7	0.8	---	---	⁴ C ₁ (L)	53
-----22.0 ^f -----		10.6	---	---	---	---	---	---	⁴ C ₁ (D)	63
-----21.0 ^f -----		10.6	---	---	---	---	---	---	⁴ C ₁ (D)	64
-----20.1 ^f -----		10.6	---	---	---	---	---	---	⁴ C ₁ (D)	--
-----20.8 ^f -----		10.6	---	---	---	---	---	---	⁴ C ₁ (D)	--

(e) La medida no ha sido posible por solapamiento de señales.

(f) Valor de la suma ¹J_{4,SA}+³J_{2,4}.

(g) Datos tomados de la referencia 56.

(h) Valores teóricos calculados según el método descrito en la referencia 91.

(i) Corresponde a ³J_{4,SE}^h.

Tabla 17^a

Datos de ¹³C-RMN -δ(ppm) y J(Hz)- de los compuestos CLXXXIX-CXCI y CXCI-III-CXCVI

Compuesto	C-1	C-3	C-2	C-4	C-5	OMe	¹ J _{C1,H1}	Espectro C n°
CLXXXIX	99.53	71.73	-- 68.44,67.87--		62.27	54.45	173.7	23
CXC	98.90	71.61	-- 68.65,68.05--		62.51	55.22	171.5	24
CXCI	99.37	71.61	-- 68.35,67.79--		62.27	54.45	177.4	25
CXCIII	97.22	69.76	66.26 ^b 67.77 ^b		58.79	54.37	171.1	27
CXCIV	99.68	70.17	-- 69.87,69.62--		63.28	55.99	163.0	28
CXCV	96.42	67.96	-- 70.96,68.13--		59.42	54.99	172.1	29
CXCVI	98.19	72.02	-- 68.06,67.73--		62.86	56.20	164.7	30

(a) Realizados en disolución de CDCl₃.

(b) Confirmado mediante experiencias de 2D-RMN de correlación heteronuclear H-C (vease espectro H n°48).

Tabla 18

Datos de $^1\text{H-RMN}$ $-\delta$ (ppm) y J (Hz)- del anillo de metilglicósido^a de los compuestos CXCII, CXCVII y CXCVIII

Compuesto	H-1	H-2	H-4	H-5 _E	H-5 _A	Espectro H n ^o
CXCII	4.28s	4.37d	2.85sa	3.75dd	3.32d	43,44
CXCVII	4.25s	4.97d	3.74sa	— 3.55dd, 3.5dd—	—	54
CXCVIII	4.72d	5.10st	3.75sa	— 4.00dd, 3.4dd—	—	55

Compuesto	$^3J_{1,2}$	$ ^3J_{4,5E} + ^3J_{4,5A} $	$^2J_{5E,5A}$	$^4J_{2,4}$
CXCII	—	2.0	12.0	1.7
CXCVII	—	3.3	12.0	2.4
CXCVIII	2.4	3.6	11.2	2.4

(a) Para facilitar la comparación de datos se considera la numeración usual en estos anillos.

Tabla 19

Datos de $^{13}\text{C-RMN}$ $-\delta$ (ppm) y J (Hz)- del anillo de metilglicósido^a de los compuestos CXCII y CXCVII

Compuesto	C-1	C-2	C-3	C-5	C-4	$1J_{C1,H1}$	Espct. C n ^o
CXCII	99.43	70.08	54.95	65.96	33.14	161.1	26
CXCVII	101.10	73.07	69.50	66.11	(b)	159.1	31

(a) Para facilitar la comparación de datos se considera la numeración usual en estos anillos.

(b) No se puede realizar su asignación de una forma fiable.

Tabla 20

Datos de $^1\text{H-RMN}$ $-\delta(\text{ppm})$ y $J(\text{Hz})$ - de los compuestos CCV-CCXI

Compuesto	H-2	H-3	H-5	H-6	H-8 ^a	H-8' ^a	Espectro H n ^o
CCV	4.47m	4.57m	4.68d	6.01s	3.10dd	2.85dd	56
CCVI	---- 4.5-4.0m----		4.65s	6.00s	-----2.65m-----		57
CCVII	4.43m	4.0m	4.76d	6.02d	2.80dd	2.60dd	58
CCVIII	---- 4.5-3.8m----		4.45s	5.70s	-----2.7-2.4m----		59
CCIX	---- 4.5-3.8m----		4.65s	5.75d	-----2.75-2.55m----		60
CCX ^c	(e)	(e)	(e)	5.65s	(e)	(e)	61
CCXI ^d	(e)	(e)	4.75d	5.87d	(e)	(e)	62

Compuesto	$^3J_{1,3}$	$^3J_{1,6}$	$^3J_{2,8}$	$^3J_{2,8'}$	$^3J_{3,7}^b$	$^3J_{3,7'}^b$	$^2J_{8,8'}$	$^3J_{2,3}$
CCV	3.5	---	7.2	6.5	(e)	(e)	17.3	0.6 ^f
CCVI	(e)	(e)	(e)	(e)	(e)	(e)	(e)	---
CCVII	12.0	1.8	4.1	7.8	4.5	3.3	16.2	---
CCVIII	(e)	---	(e)	(e)	(e)	(e)	(e)	---
CCIX	(e)	2.0	(e)	(e)	(e)	(e)	(e)	---
CCX ^c	(e)	---	(e)	(e)	(e)	(e)	(e)	---
CCXI ^d	(e)	2.7	(e)	(e)	(e)	(e)	(e)	---

- (a) Los protones H-8 y H-8' son los hidrógenos del grupo $-\text{CH}_2\text{Ac}$ que resuenan a campo bajo y alto, respectivamente.
 (b) Los protones H-7 y H-7' son los hidrógenos del grupo $-\text{CH}_2\text{OAc}$ que resuenan a campo bajo y alto, respectivamente.
 (c) Se aísla mezclado con CCVIII.
 (d) Se aísla mezclado con CCIX.
 (f) Este dato deberá ser comprobado por 2D-RMN COSY45.

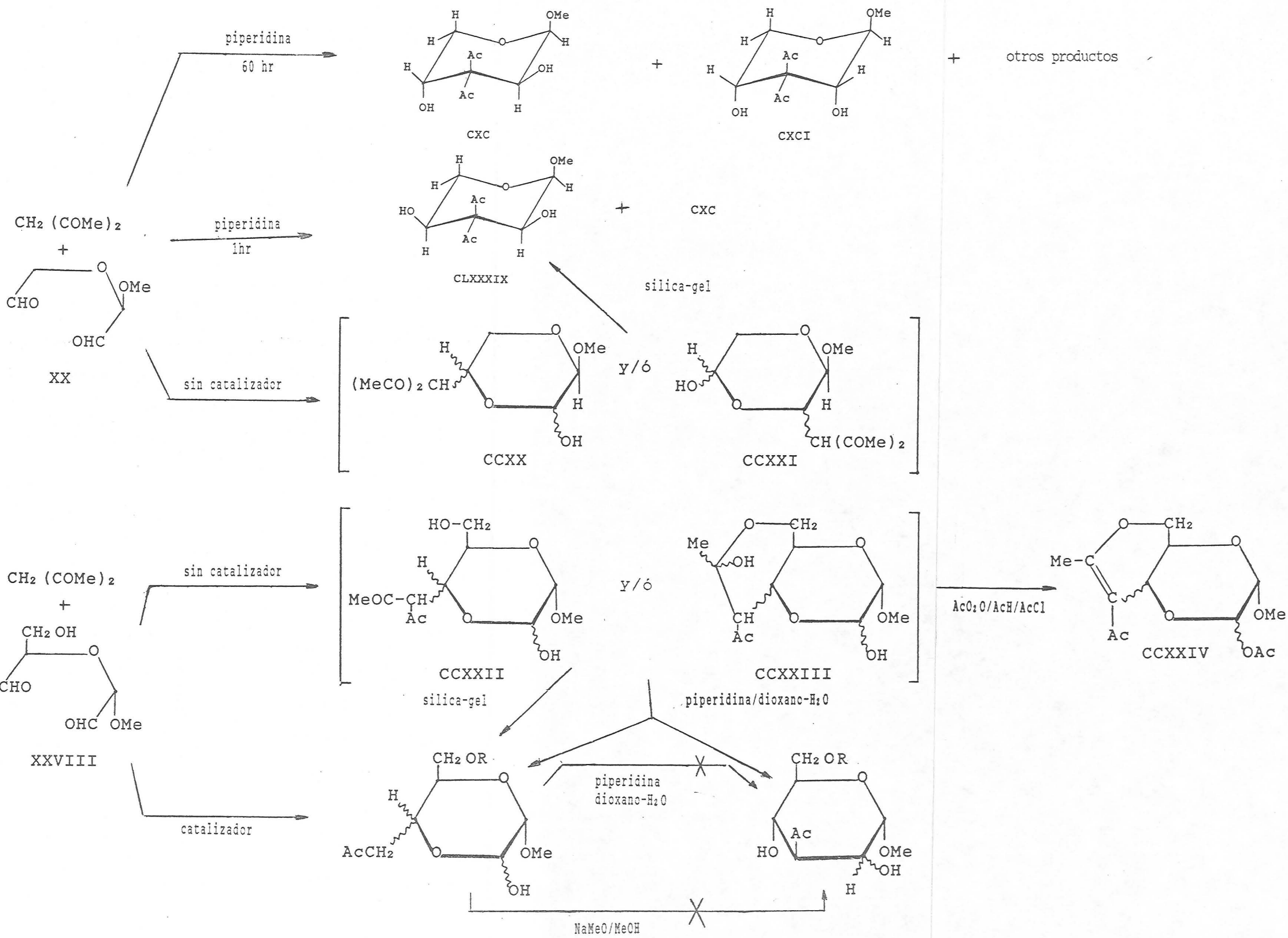


Tabla 21

Datos de ^{13}C -RMN $-\delta(\text{ppm})$ y $J(\text{Hz})$ - de los compuestos CCVI-CCIX

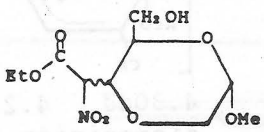
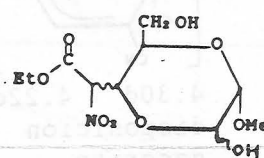
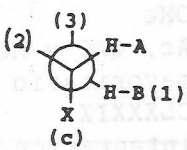
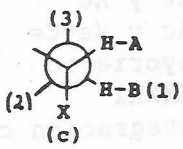
Compuesto	C-5	C-6	C-2, C-3	$\underline{\text{CH}_2\text{OAc}}$	$\underline{\text{CH}_2\text{Ac}}$	OMe	$^1J_{\text{C}_5, \text{H}_5}$	$^1J_{\text{C}_6, \text{H}_6}$	Espectro C n $^\circ$
CCVI	95.34	88.38	68.18, 65.74	62.83	44.27	54.66	175.3	170.1	32
CCVII	95.33	90.85	73.38, 68.56	62.70	44.93	55.66	(a)	(a)	33
CCVIII	95.28	88.68	68.11, 66.38	62.80	44.10	54.55	174.8	170.0	34
CCIX	94.88	90.09	73.07, 68.24	62.48	44.71	55.32	169.6	167.6	35

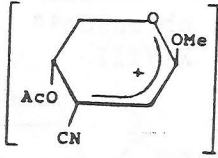
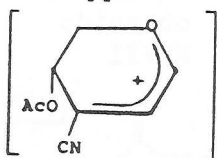
(a) No se dispone de este dato.

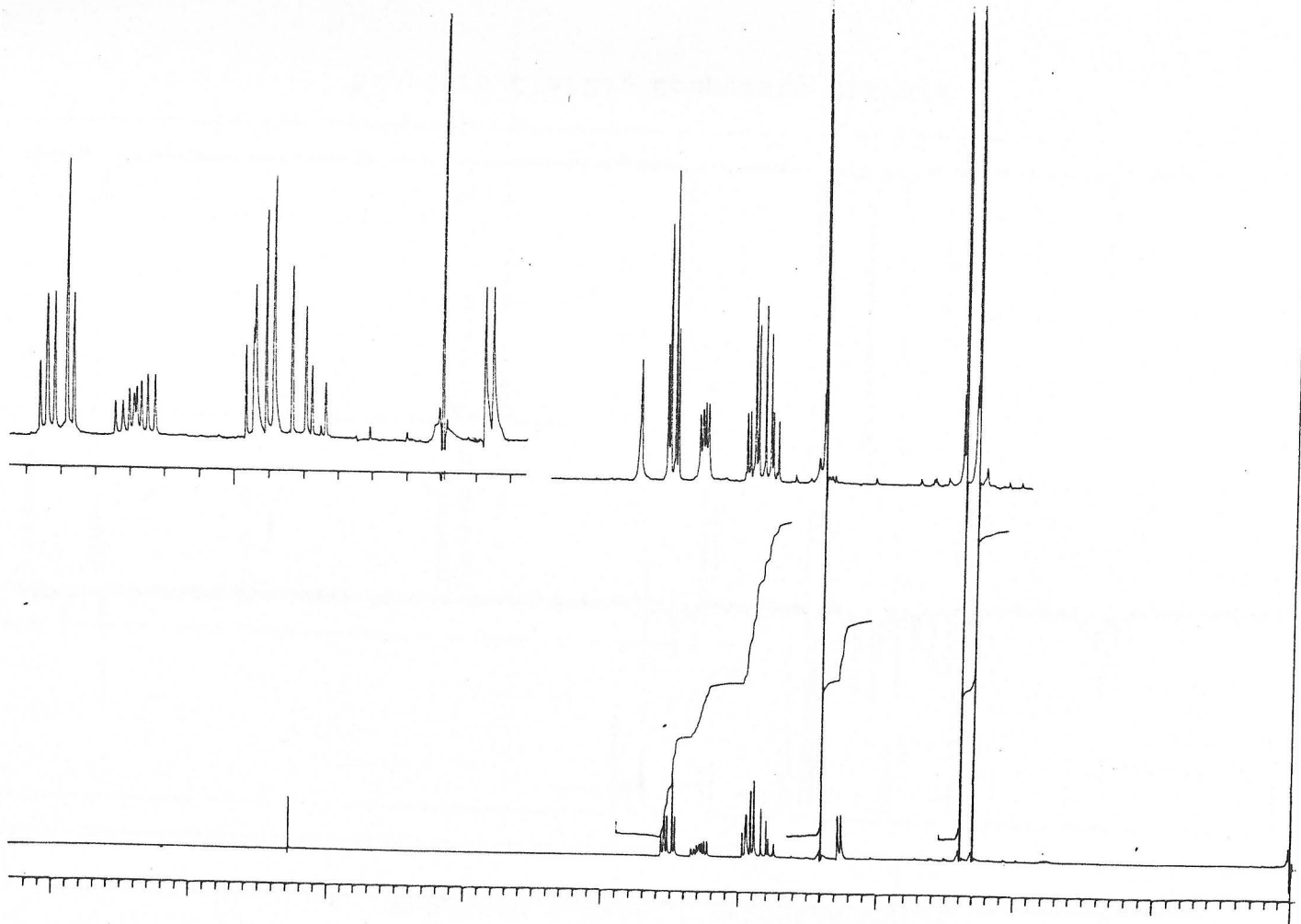


Catalizador: piperidina	R=Ac	mayoritario	minoritario
Catalizador: NaMeO/MeOH	R=H	minoritario	mayoritario

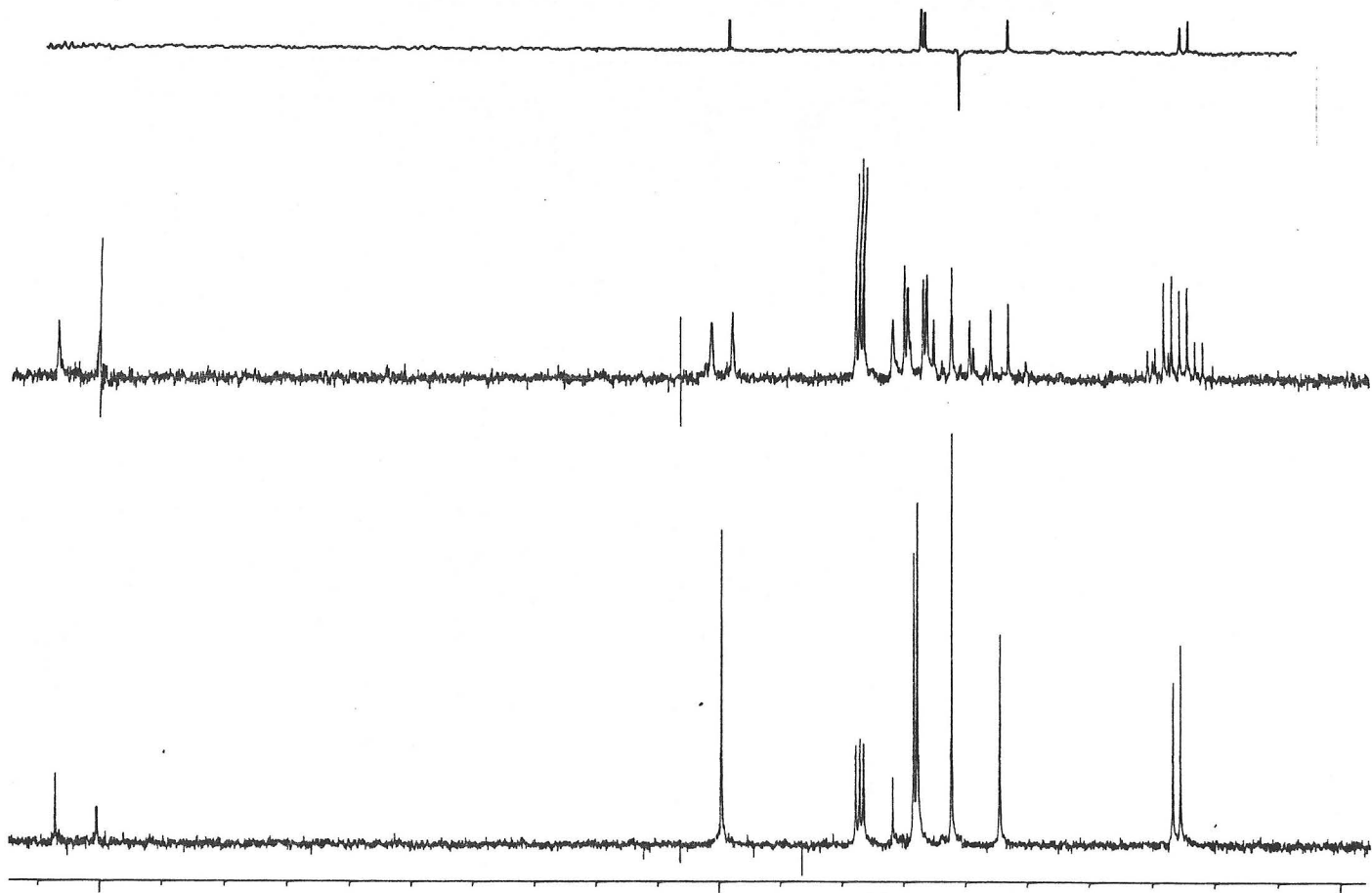
FE DE ERRATAS

pag.	linea	dice	debe decir
XVII	1	benciliderivados	bencilidenderivados
3	20	ramificados	ramificados
4	7	metil	metil-
8	Esq 1	$R_1CH_2R_2$	$R_1CH_2COR_2$
9	Esq 2	C-OR	C-R
10	12	acetato	acetoacetato
21	Esq 7	=NO ₂ de fórmulas XXI, XII y XIII	=NO ₂ Na
22	Esq 8	+ XXXIV	+ XXXIII
27	6	obtenido	obtenido ⁴⁵
30	20	XVIII	XXVIII
31	Esq 16		
31	16	R = H	R = Ac
33	22	<u>cis-trans</u> LXXII	<u>cis-trans</u> LXXII-LXXIII
36	26	metoxi-(R)-	metoxi- α' -(R)-
37	Esq 19	LXXIV	LXXXIV
45	6	5.6 ppm	5.8 ppm
51			
68	13	antecedentes ^{10.60}	antecedentes ^{10.50}
73	36	CXXIX	CXXIV
75	12	CXVII	CXXVII
104	4	0.35 ppm	0.2 ppm
109	2	δ	$\Delta\delta$
113	16	CXXXV	XXXV
113	25	CXXXV	XXXV
115	10	0.5 Hz	9.5 Hz
116	12	(R)-	α -(R)-
117	2	CLVI	CLIV
117	25	3.5 ppm	3.05 ppm

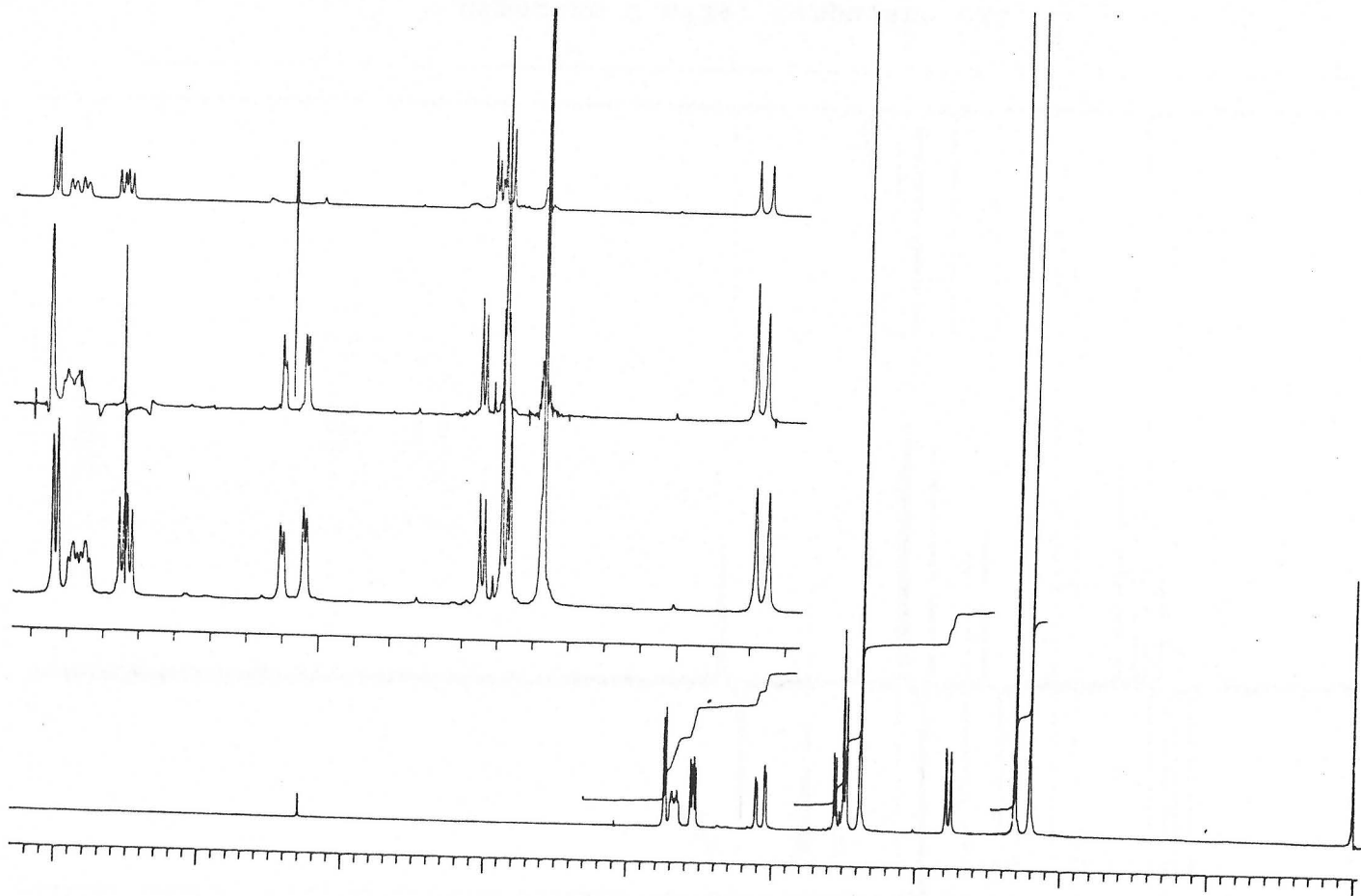
pag.	linea	dice	debe decir
121	17	δ	$\Delta\delta$
121	23	δ	$\Delta\delta$
121	36	$^1\text{C}_4\text{C(L)}$	$^1\text{C}_4\text{(L)}$
129	32	δ	$\Delta\delta$
129	36	C-27 ¹	C-27 ²
131	3	δ	$\Delta\delta$
134	12	+0.4 ppm	-0.4 ppm
136	18	CLXXVIII	CLXXVIII
136	24	-hex-	-hex-3
140	7	6.4 ppm	6.76 ppm
141	Esq 47		
152		4.30d 4.22d	4.30dd 4.22dd
210	14	disposición	disposición axial
214	3	descrito	descrito ¹¹⁹
214	6	esquema 57	esquema 56
220	21	(véase tabla 21)	
220	25	(véase tabla 17).	
227	19	1754, 1748, 1676 (CO)	1676 (CO)
227	30	OMe y Ac	OMe
227	31	OAc y Me-C=	Ac, OAc y Me-C=
231	1	mayoritario	mayoritario
231	10	CLXXXI	CLXXXIX
231	31	integración con	integración sino produc-
233	15	CCXXIV y CCXXV	tos de transposición con
241	Tbl 20	4.65s	CCXIV y CCXV
241	Tbl 20		4.65d
			(e) No es posible su me-
			didada por solapamiento de
			señales.
347	4	3 s	varios s
347	5	lg	lg ϵ
351	17	$-\alpha, \beta\text{-D-eritro-}$ y	$-\beta\text{-D-eritro-}$ y $-\text{treo-}$ y
		$-\alpha, \beta\text{-D-treo-}$	$-\alpha\text{-L-eritro-}$ y $-\text{treo-}$
355	9	metil	y metil



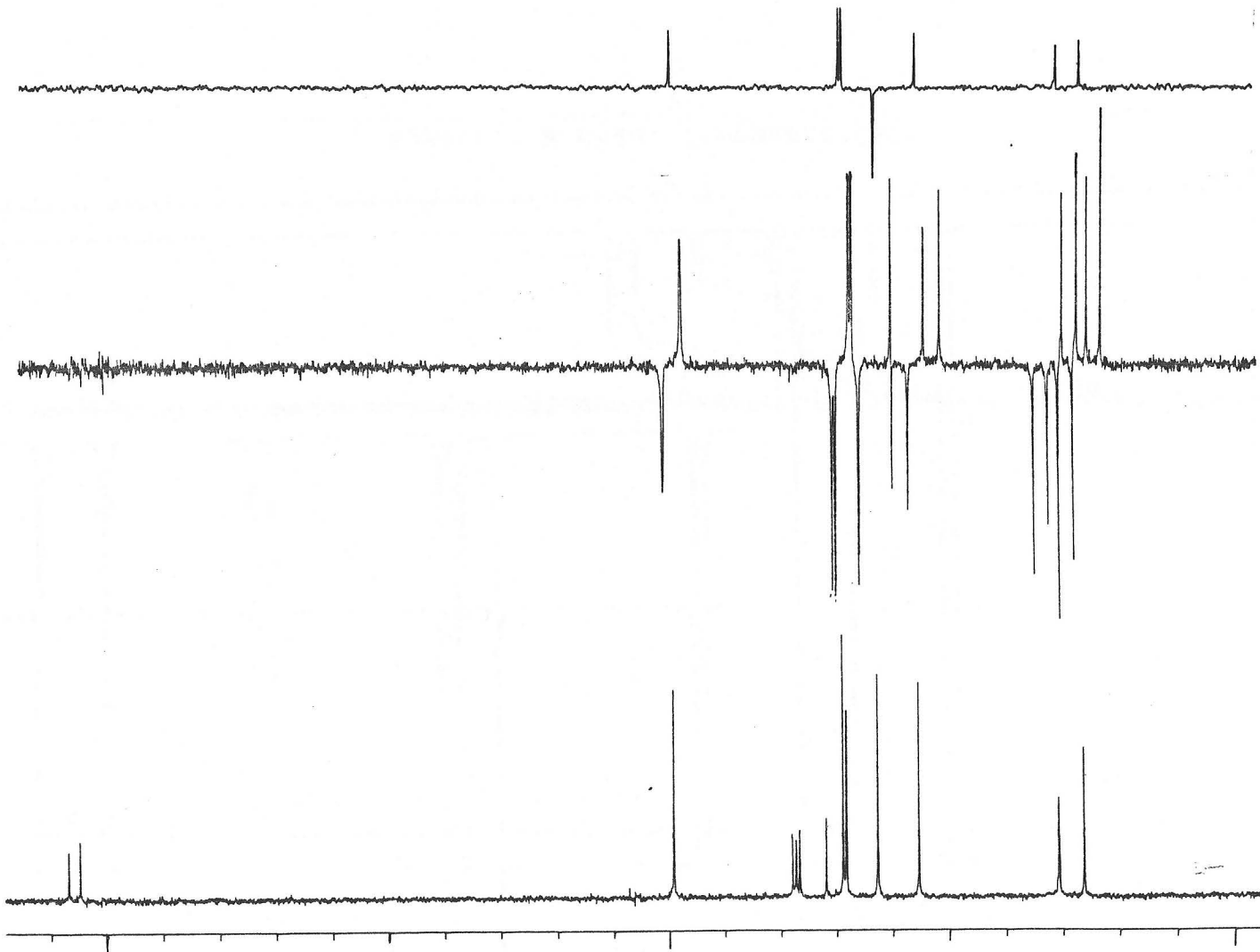
Espectro H nº39. Compuesto CLXXXIX.



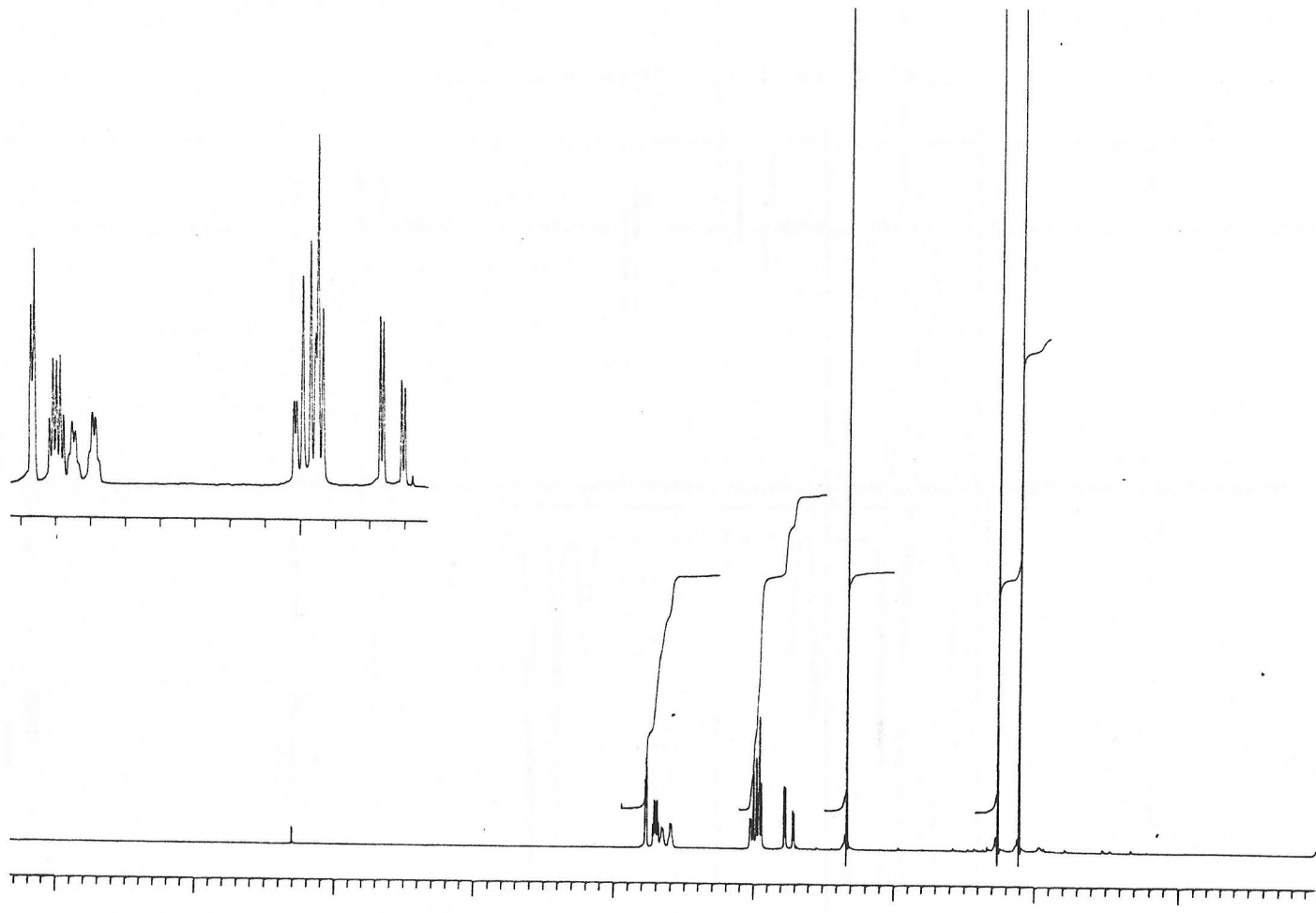
Espectro C nº23. Compuesto CLXXXIX.



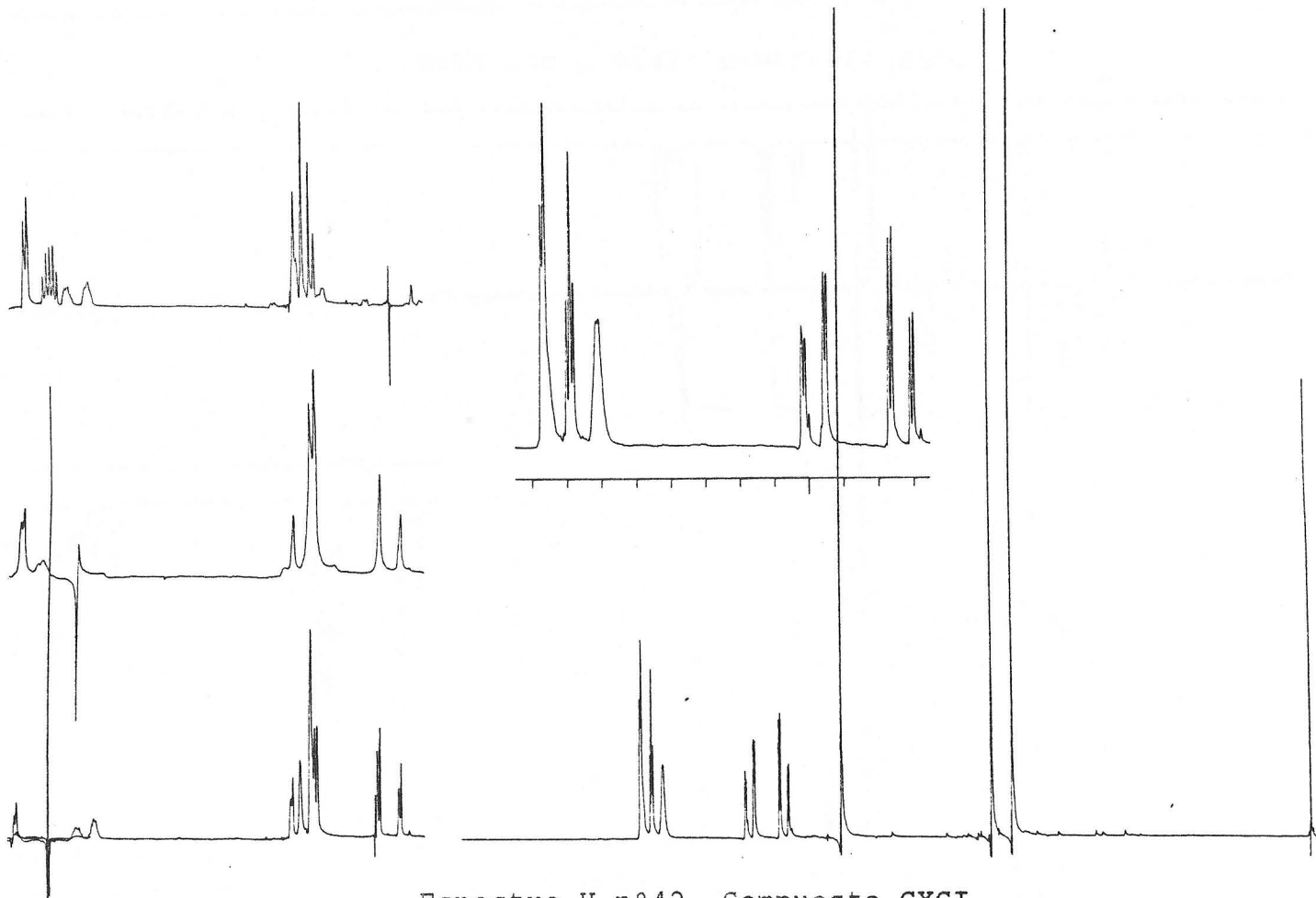
Espectro H nº40. Compuesto CXC.



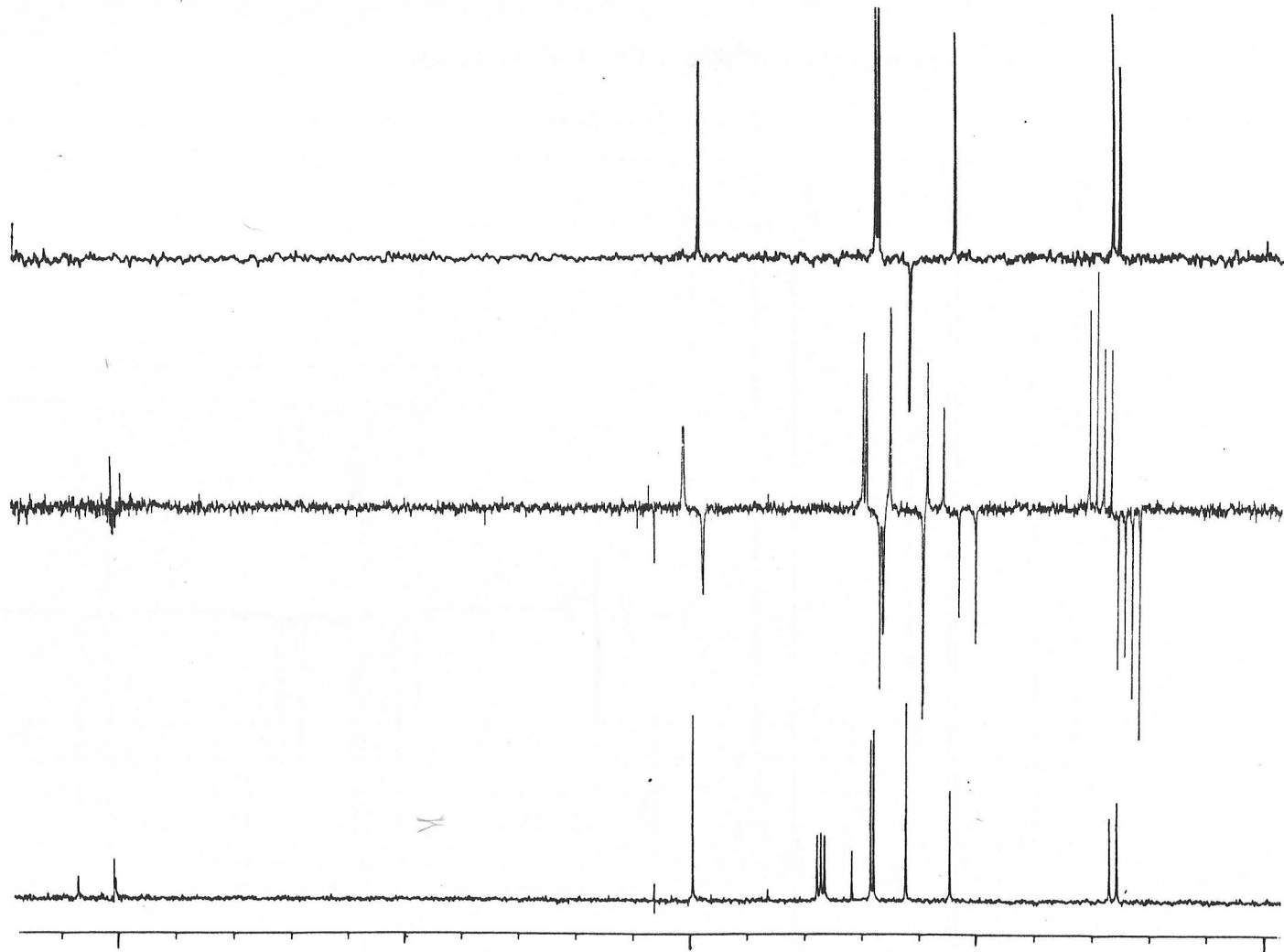
Espectro C n°24. Compuesto CXC.



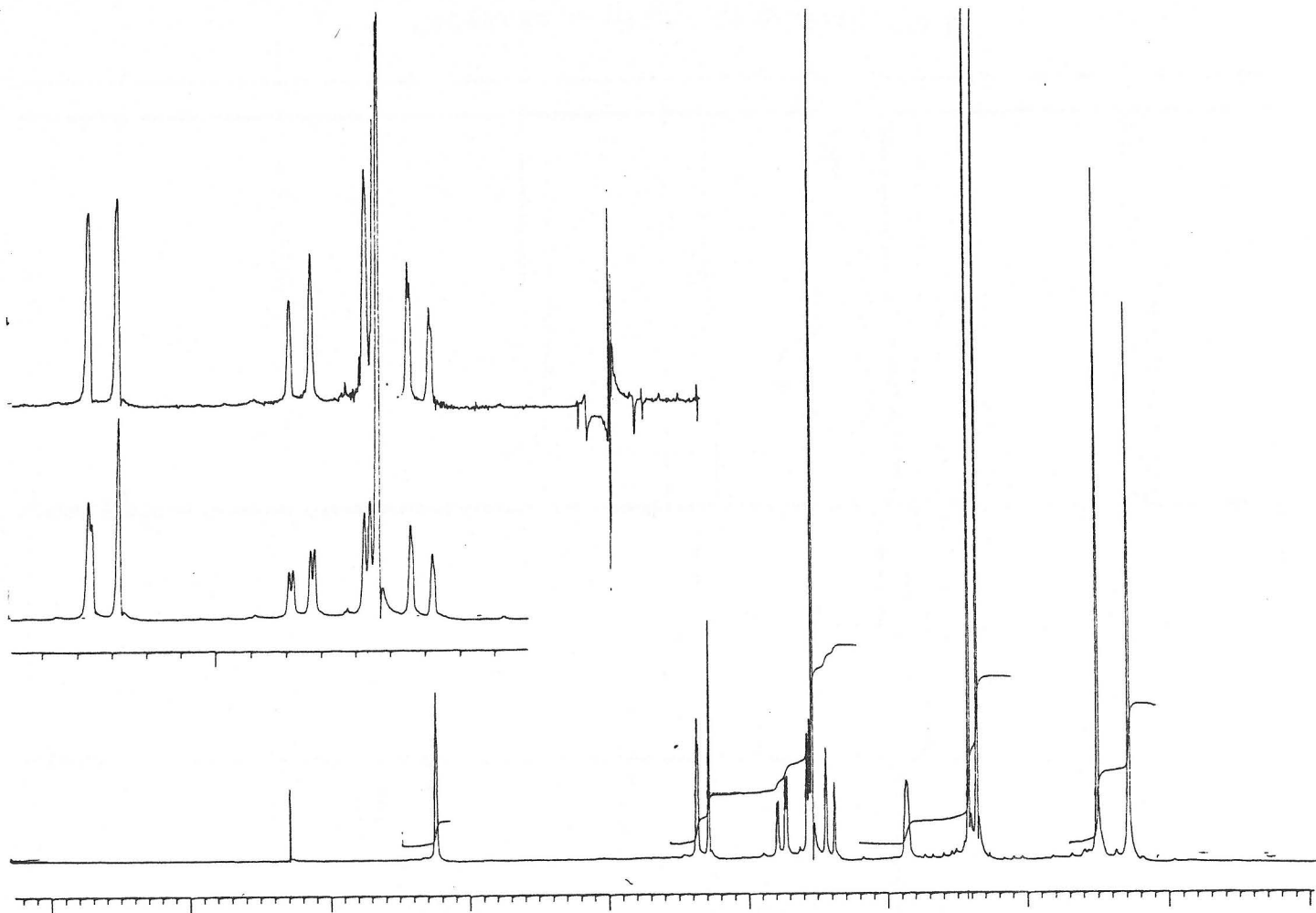
Espectro H nº41. Compuesto CXCI.



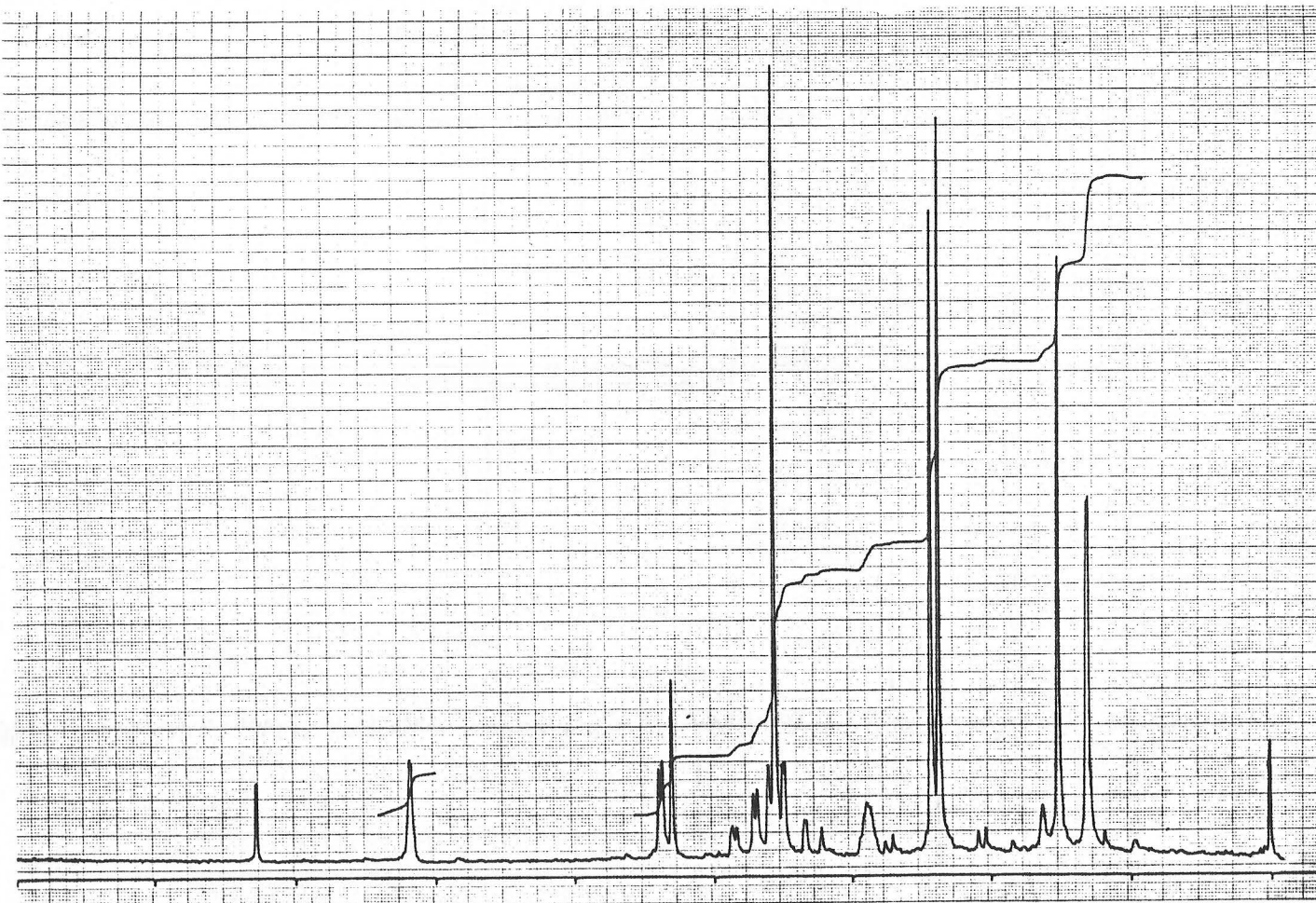
Espectro H nº42. Compuesto CXCI.



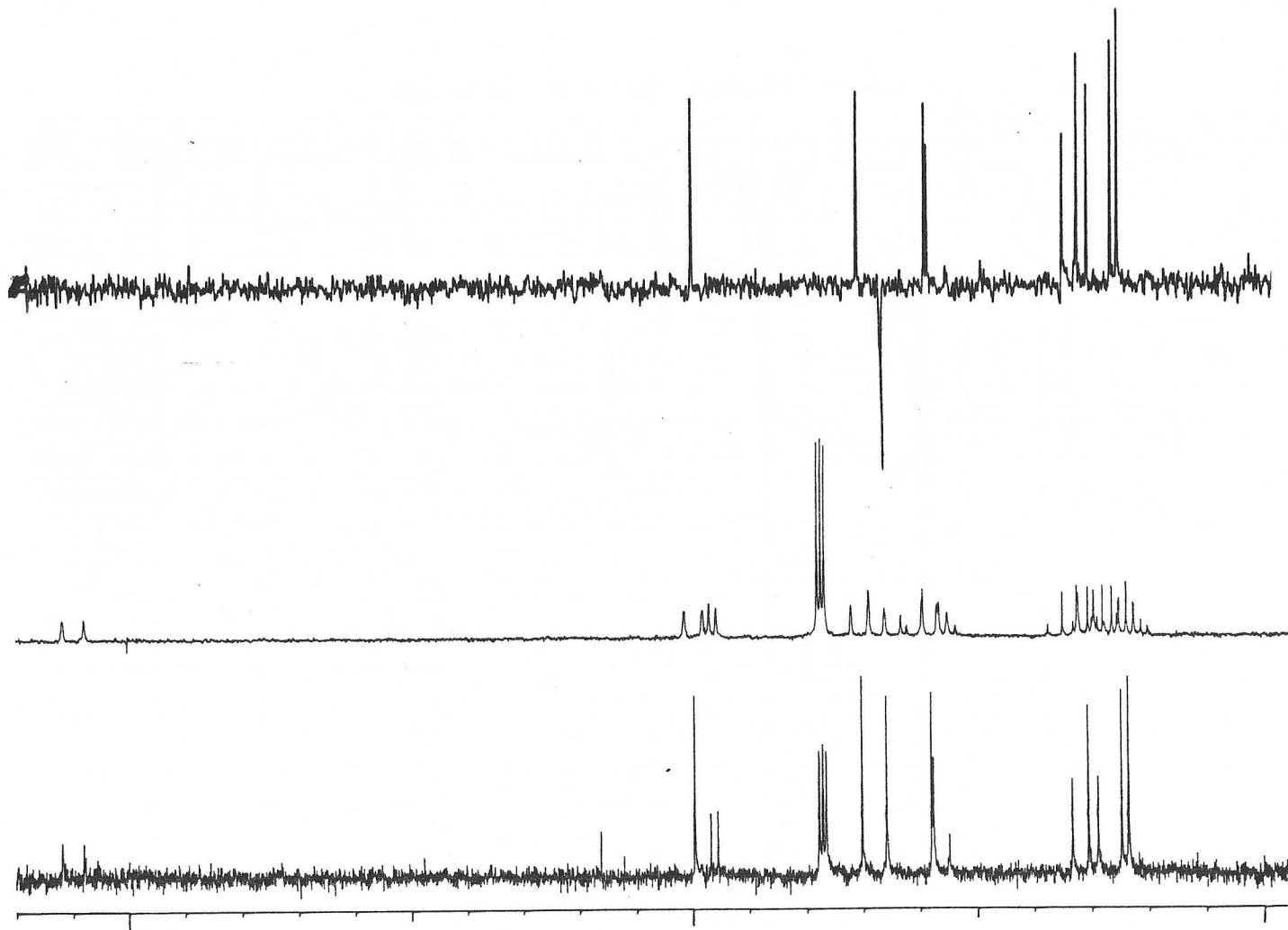
Espectro C nº25. Compuesto CXCI.



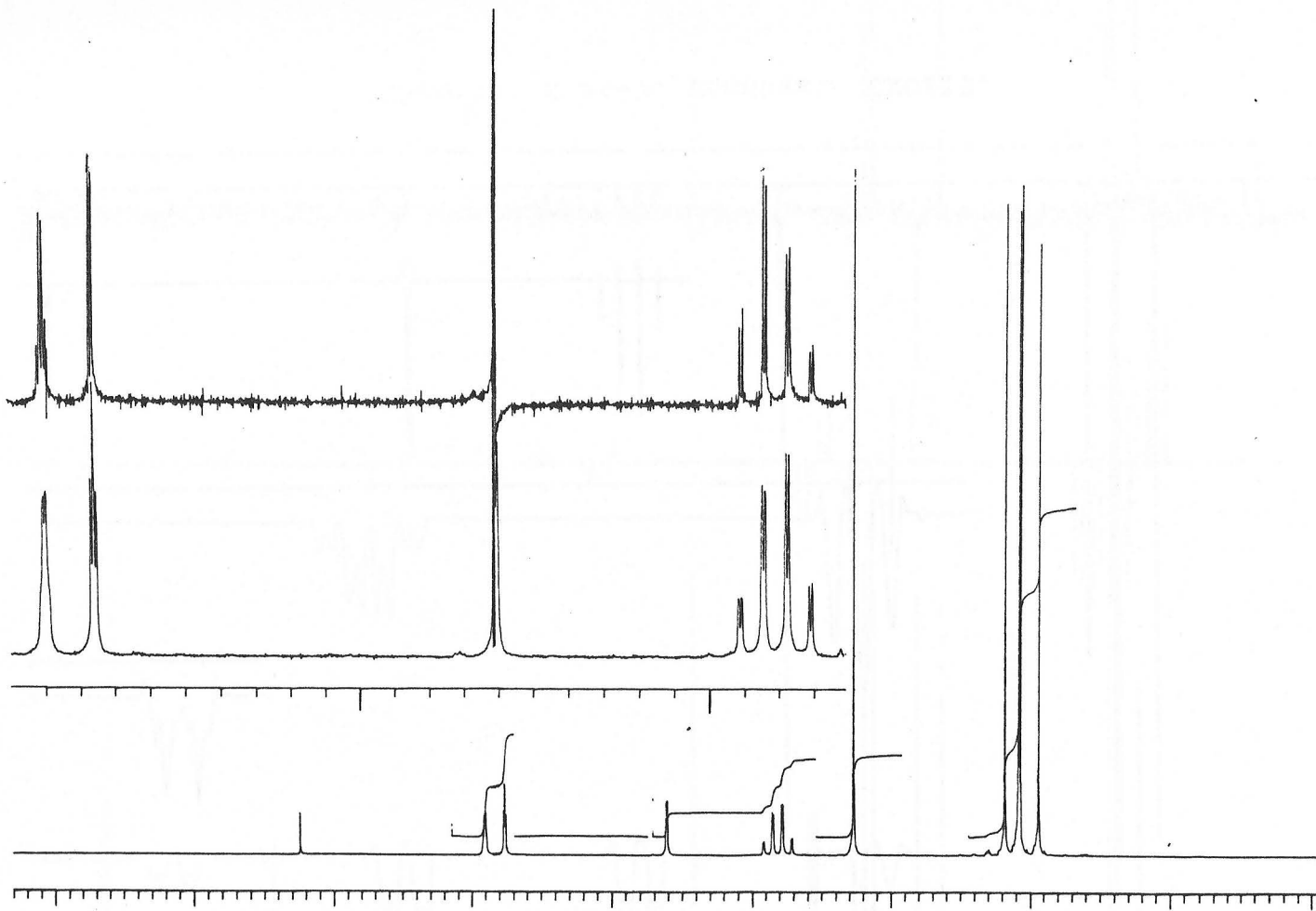
Espectro H n°43. Compuesto CXCII.



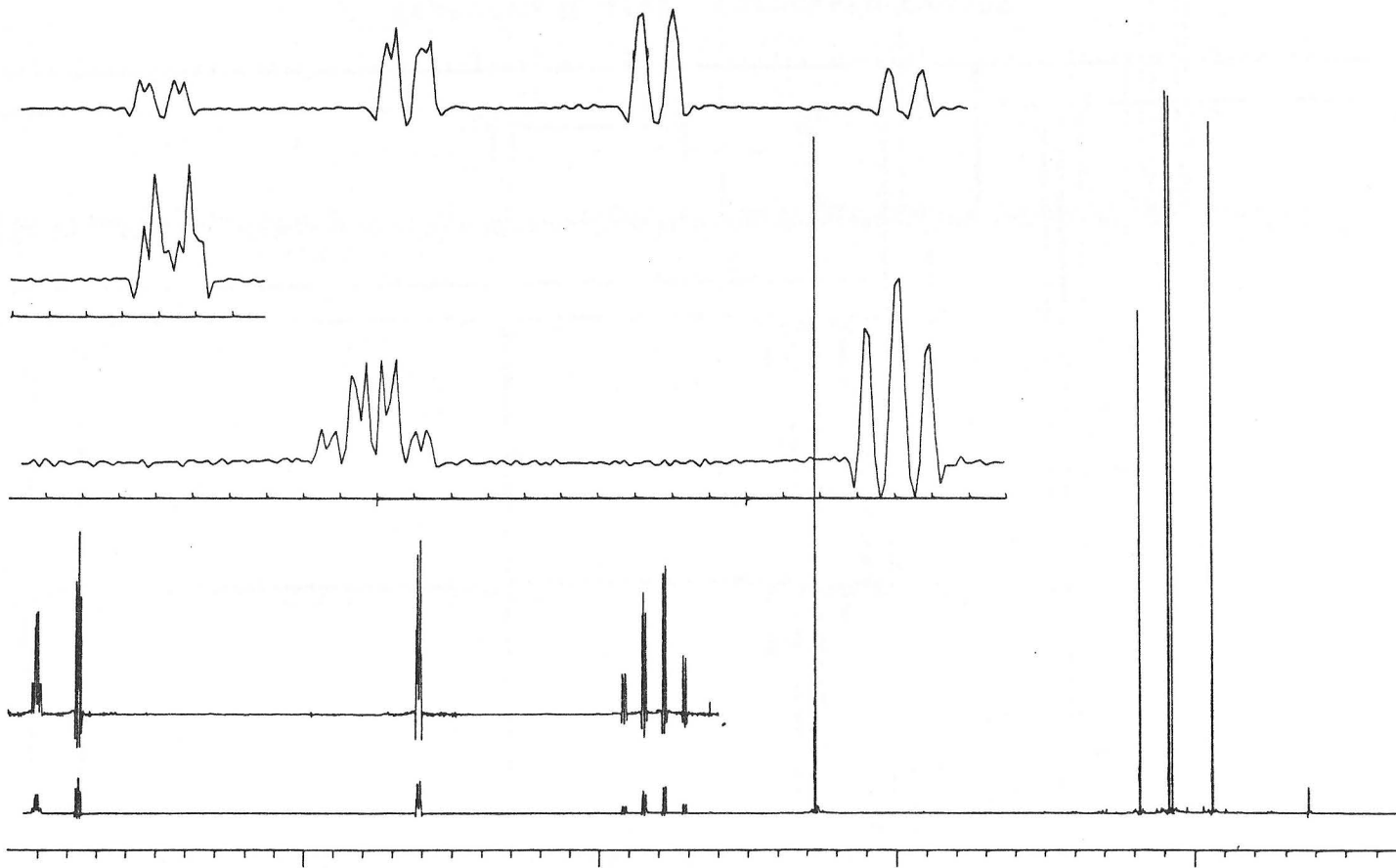
Espectro H nº 44. Compuesto CXCII.



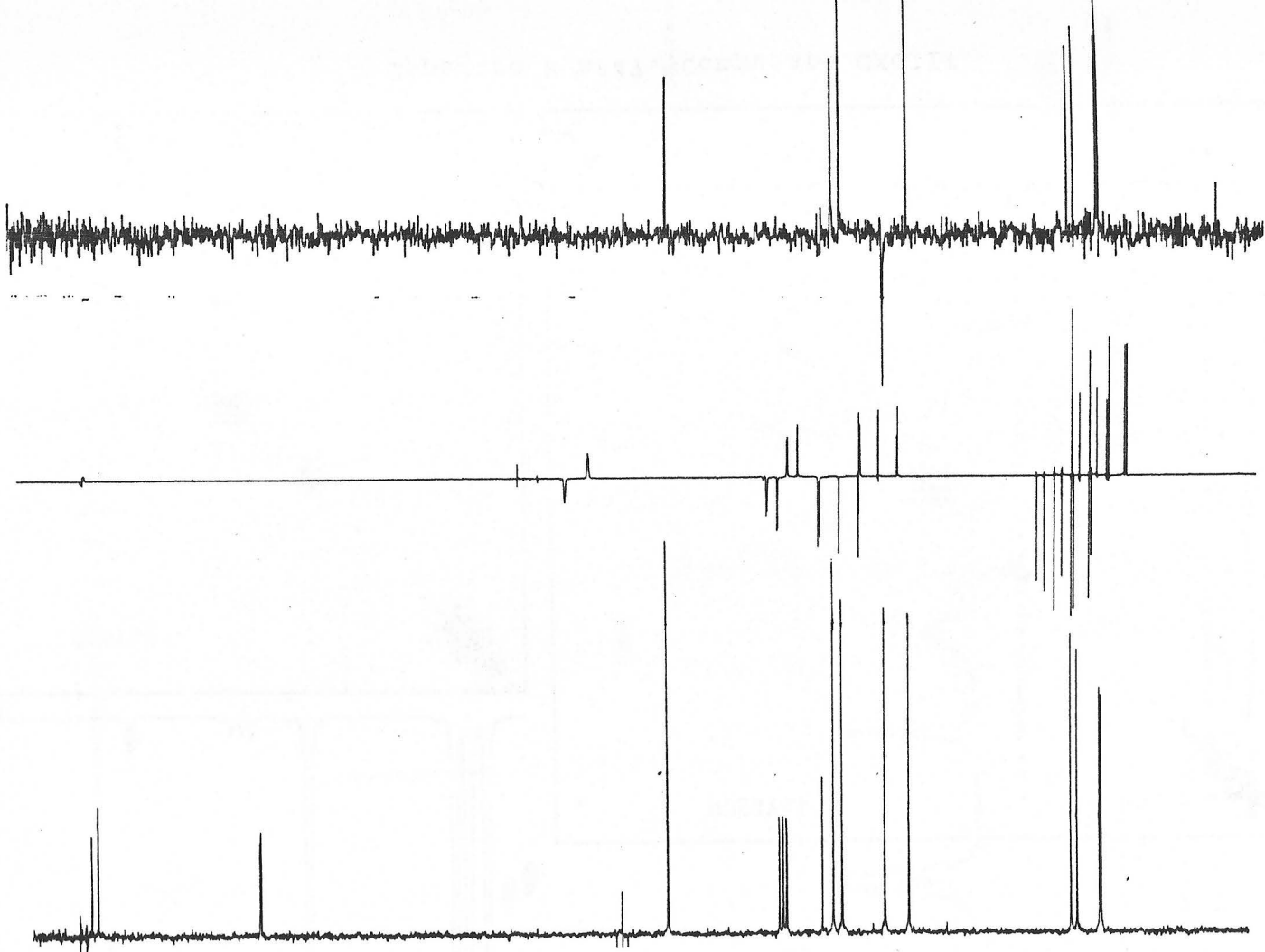
Espectro C nº26. Compuesto CXCII.



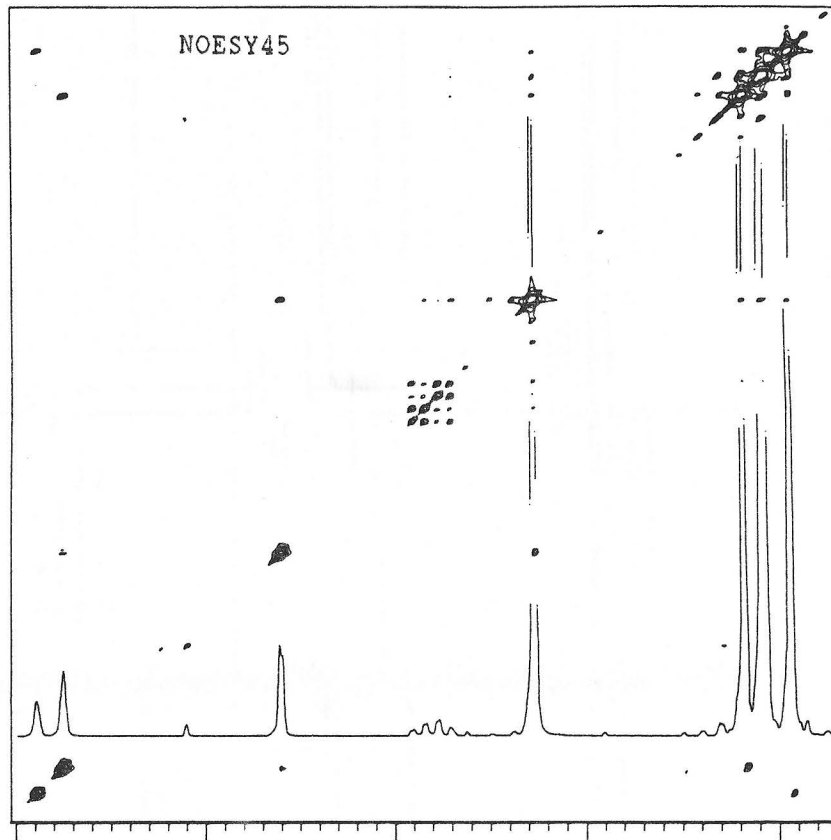
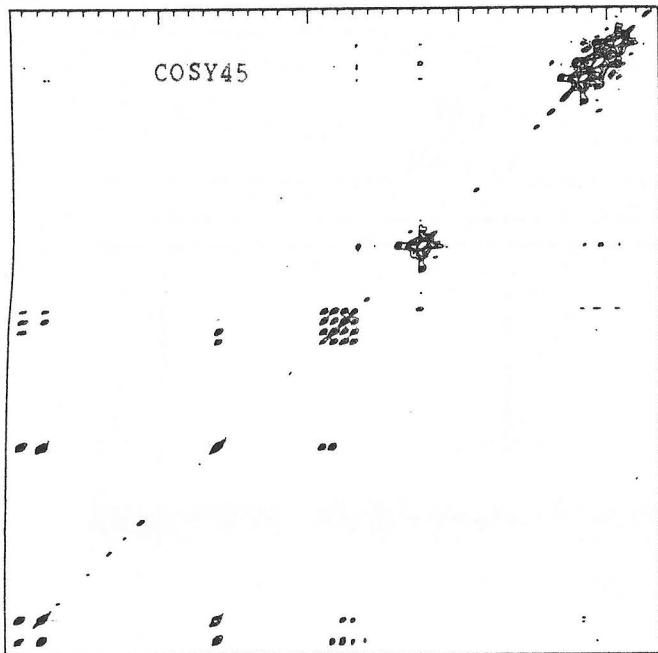
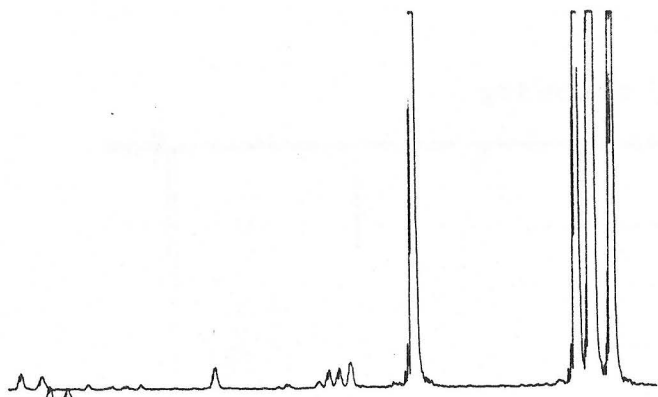
Espectro H n°45. Compuesto CXCI.



Espectro H nº46. Compuesto CXCI.

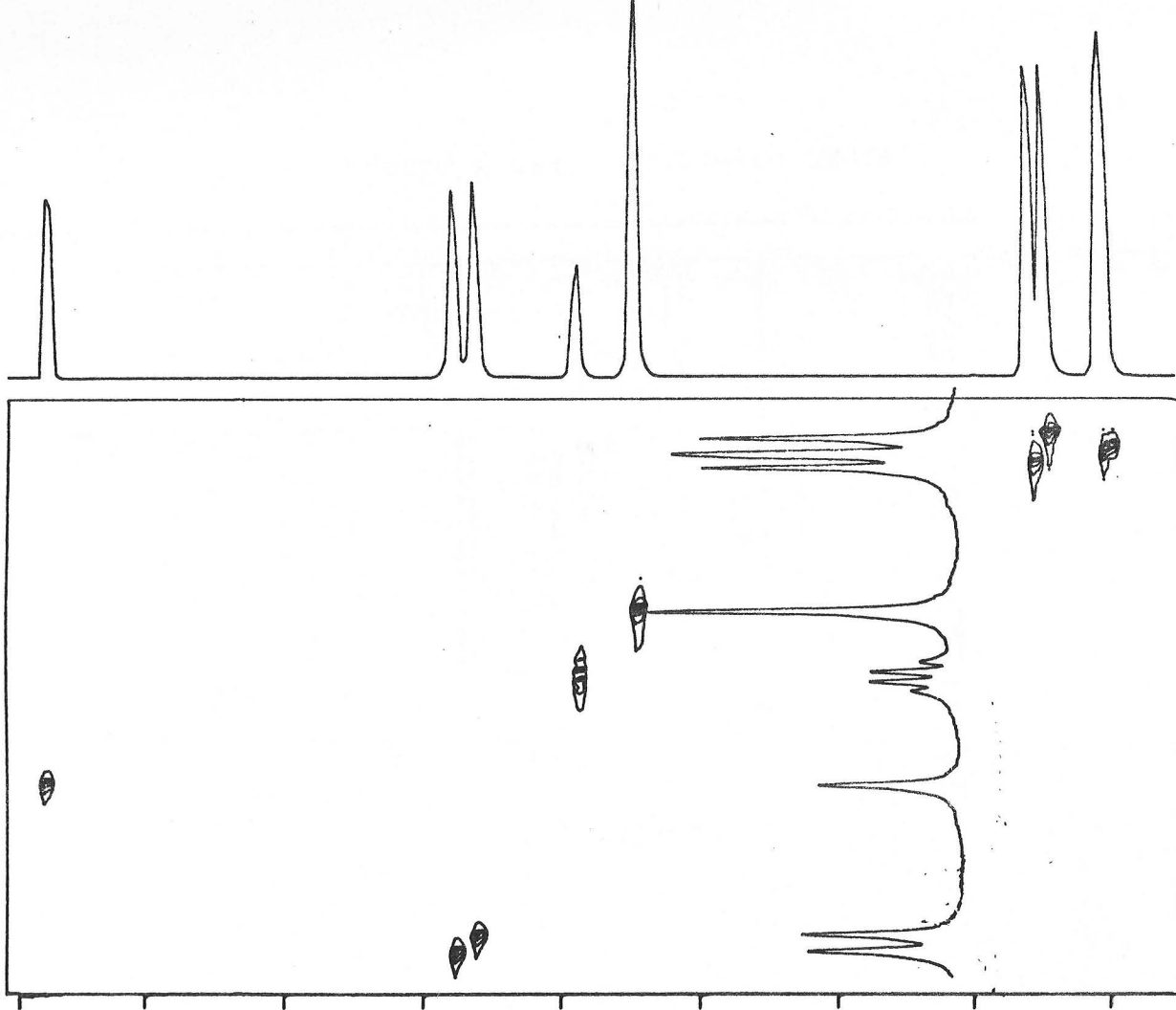


Espectro C nº27. Compuesto CXCI.

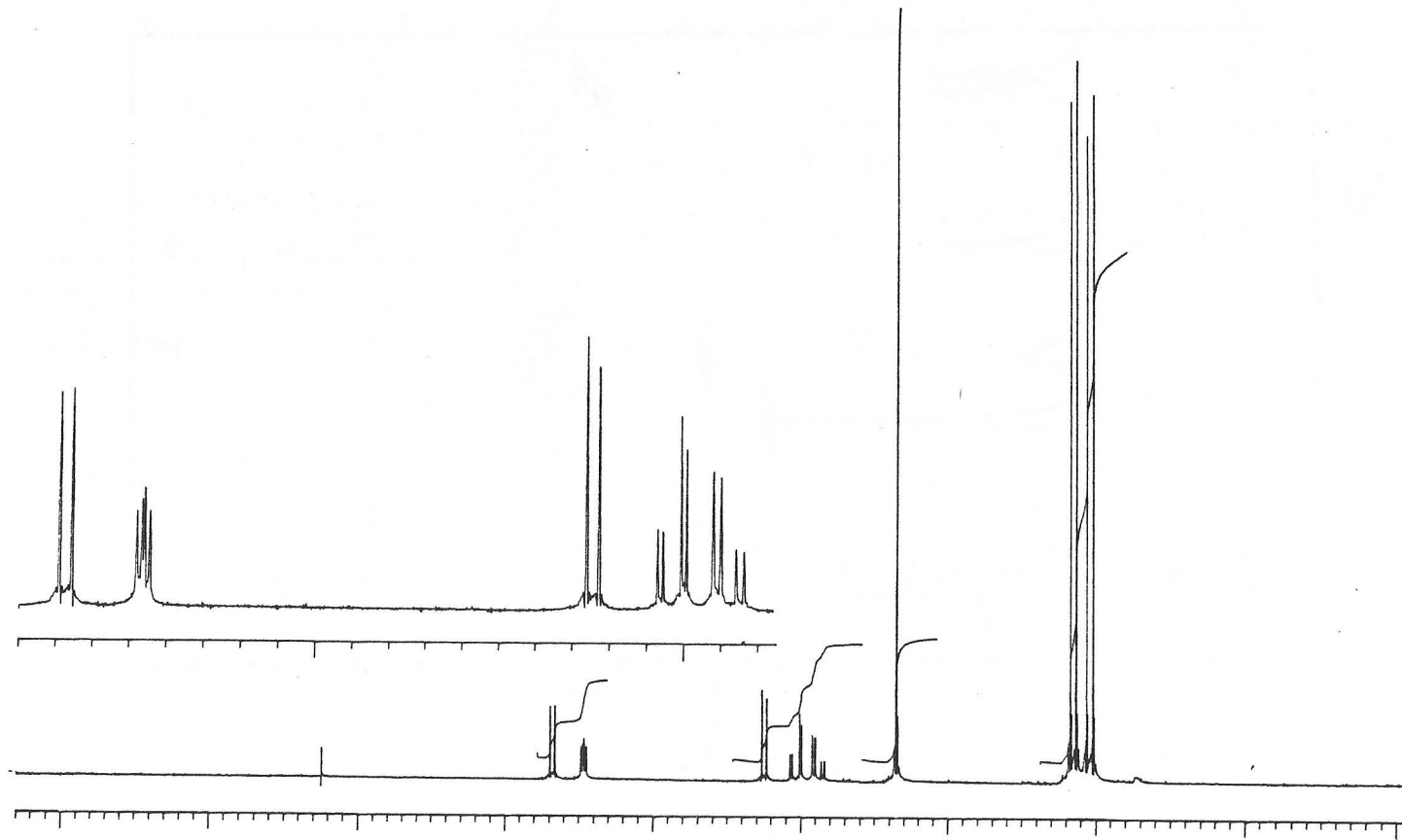


F. HERNANDEZ MATEO

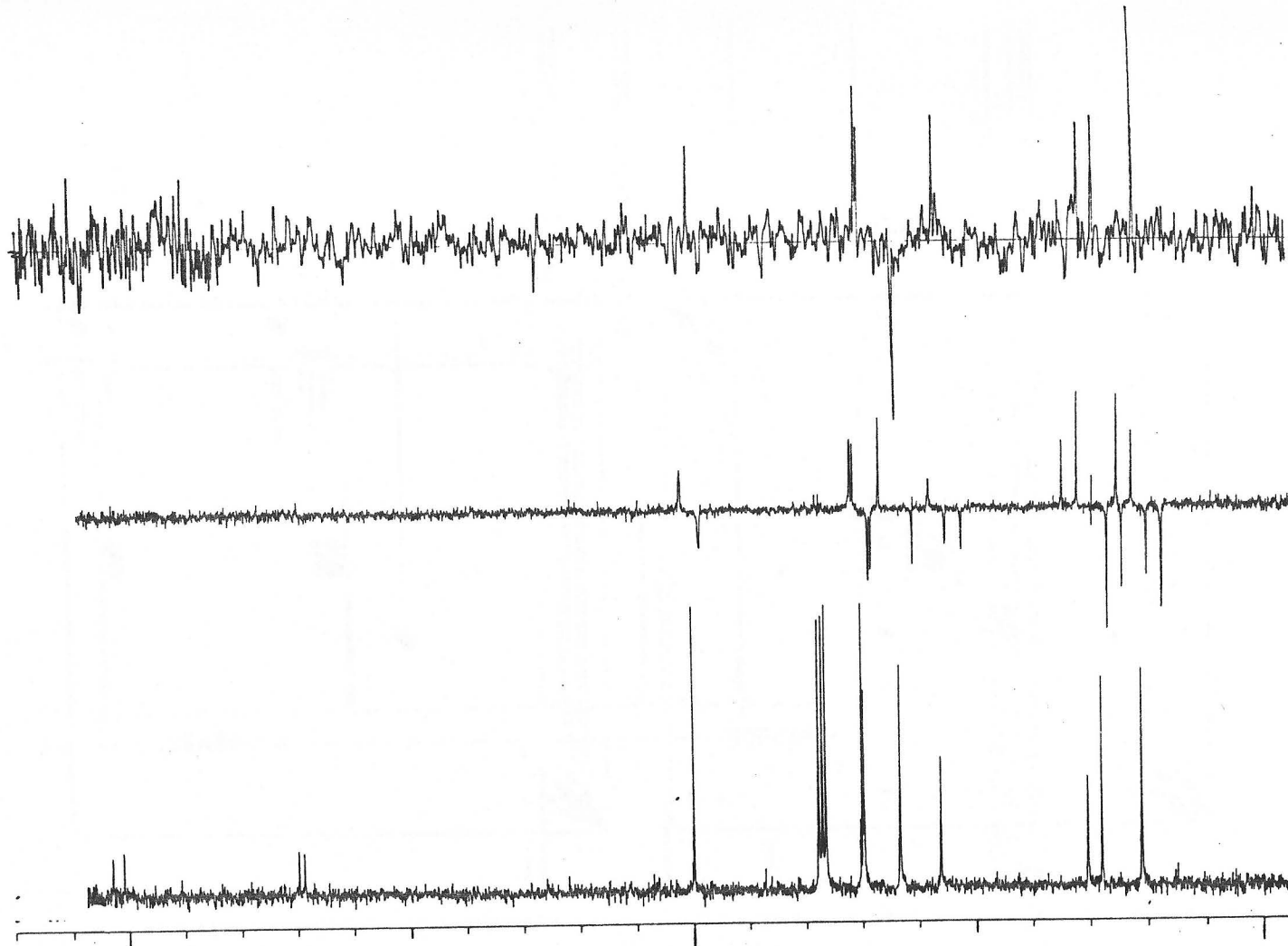
Espectro H nº47. Compuesto CXCI. III.



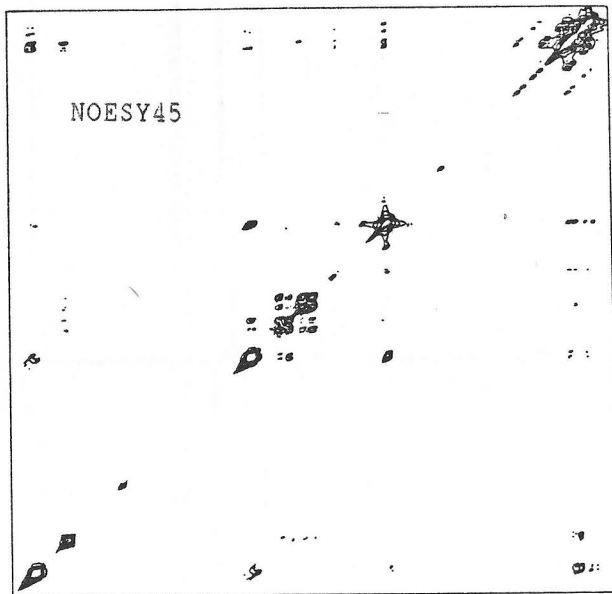
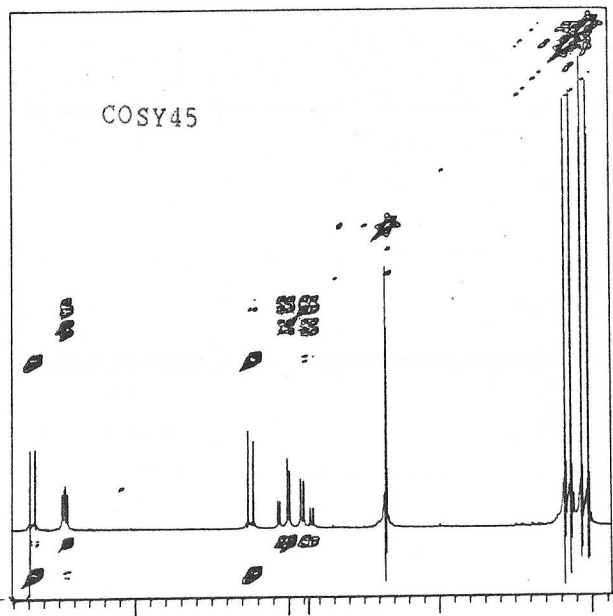
Espectro H nº48. Compuesto CXCI.



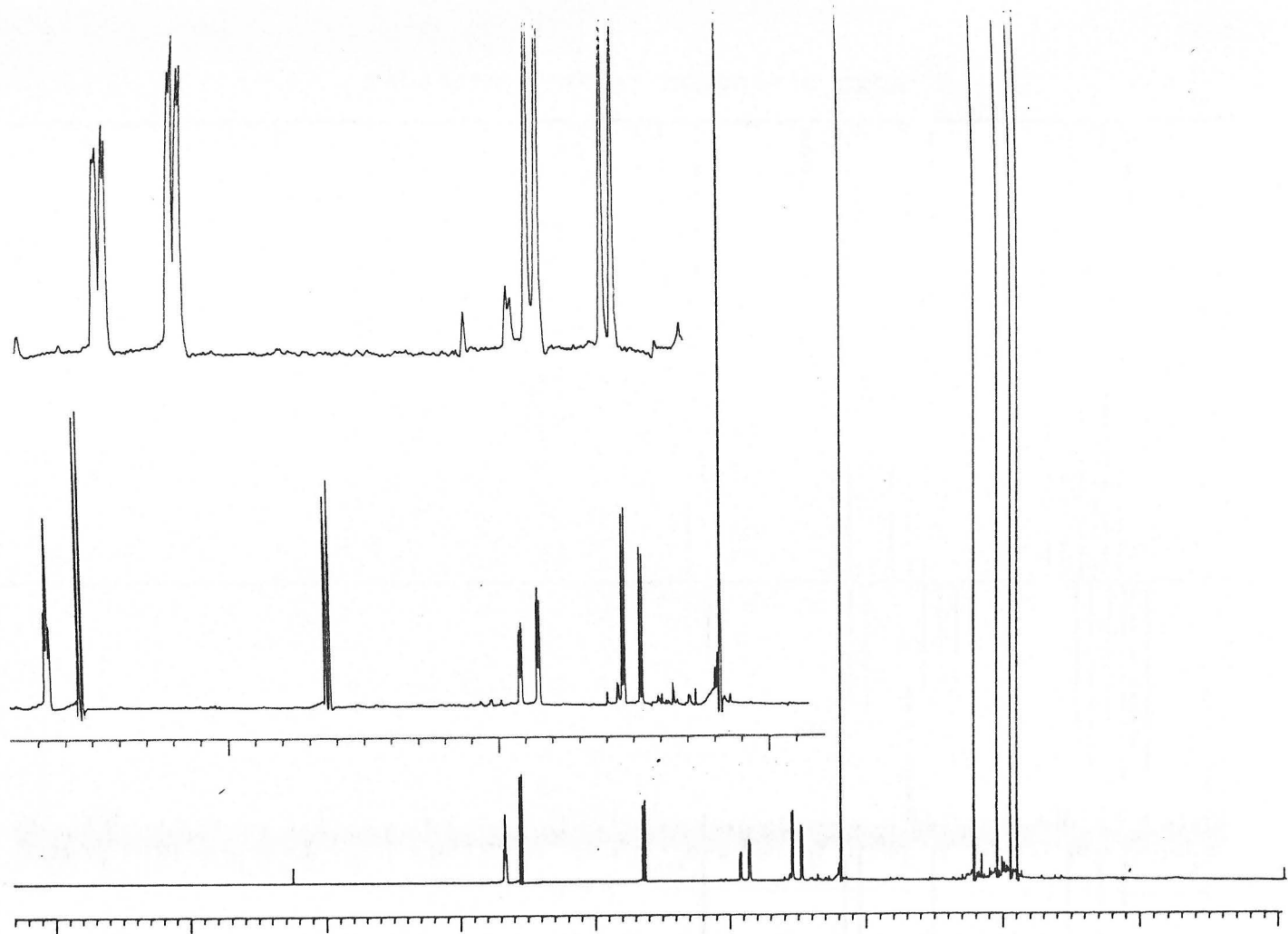
Espectro H n°49. Compuesto CXCIV.



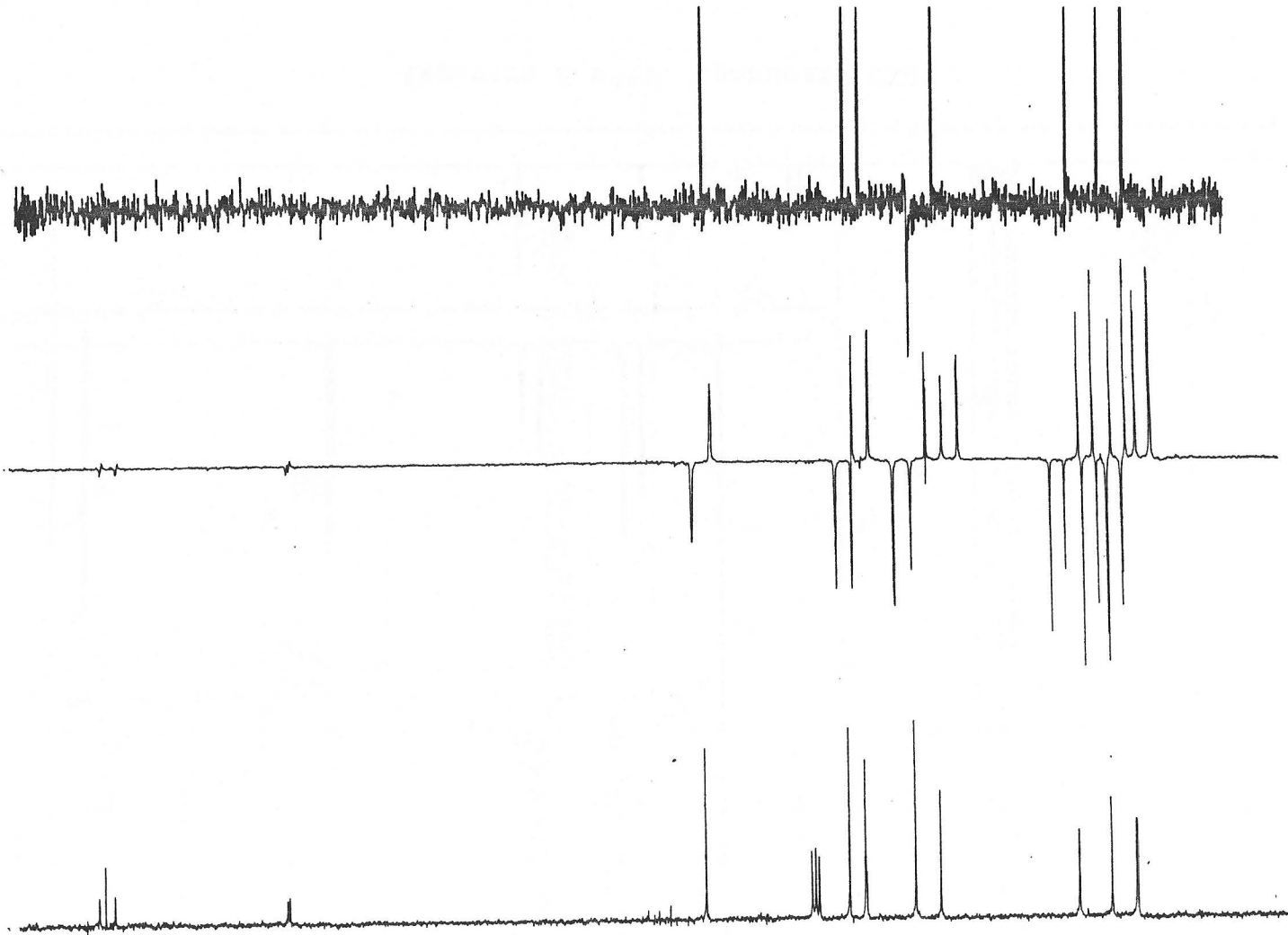
Espectro C n°28. Compuesto CXCIV.



Espectro H nº50. Compuesto CXCIV.

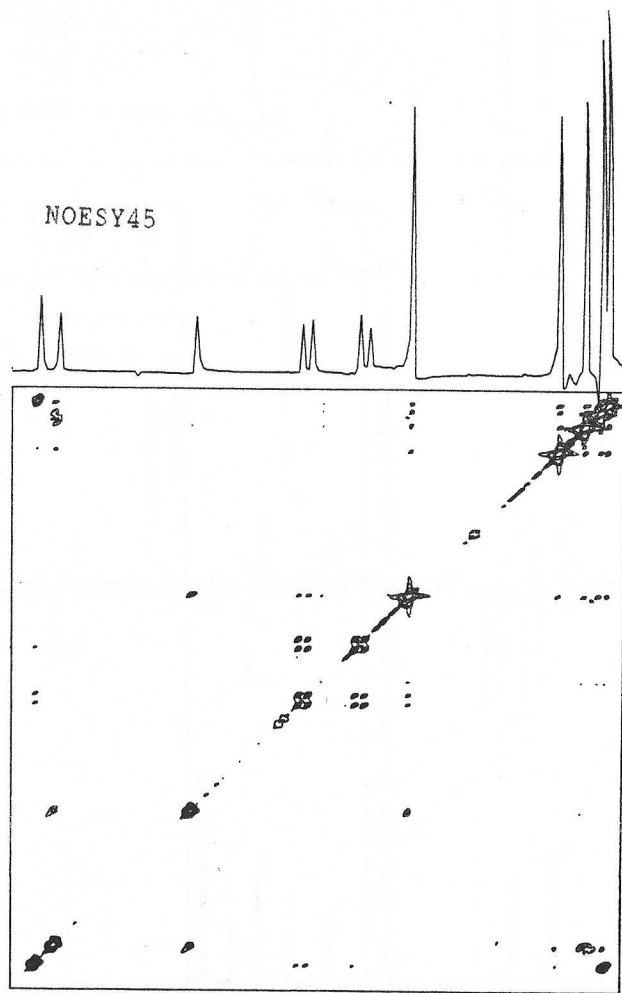
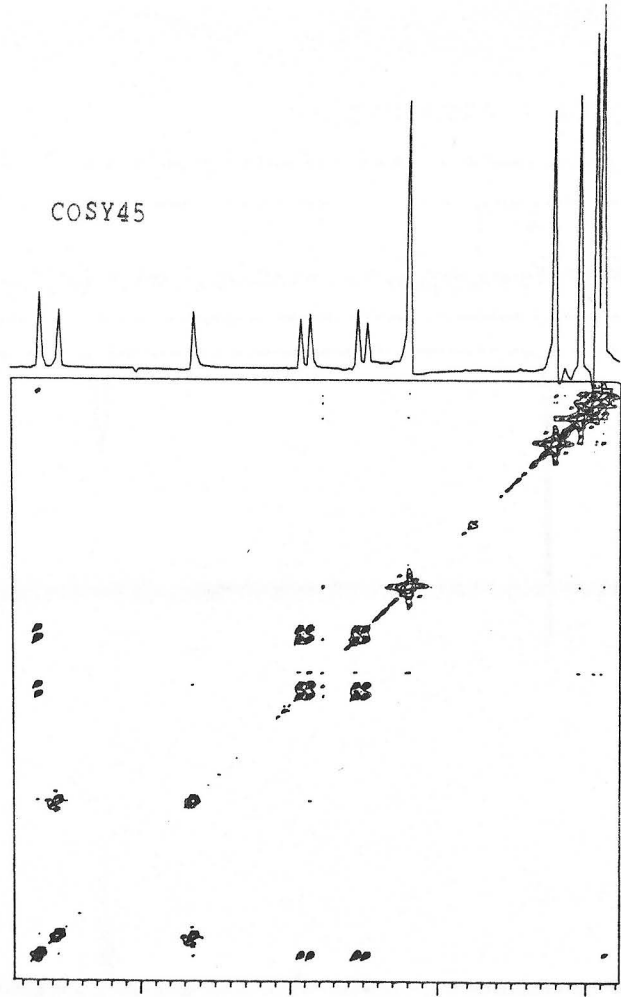


Espectro H nº51. Compuesto CXC.V.

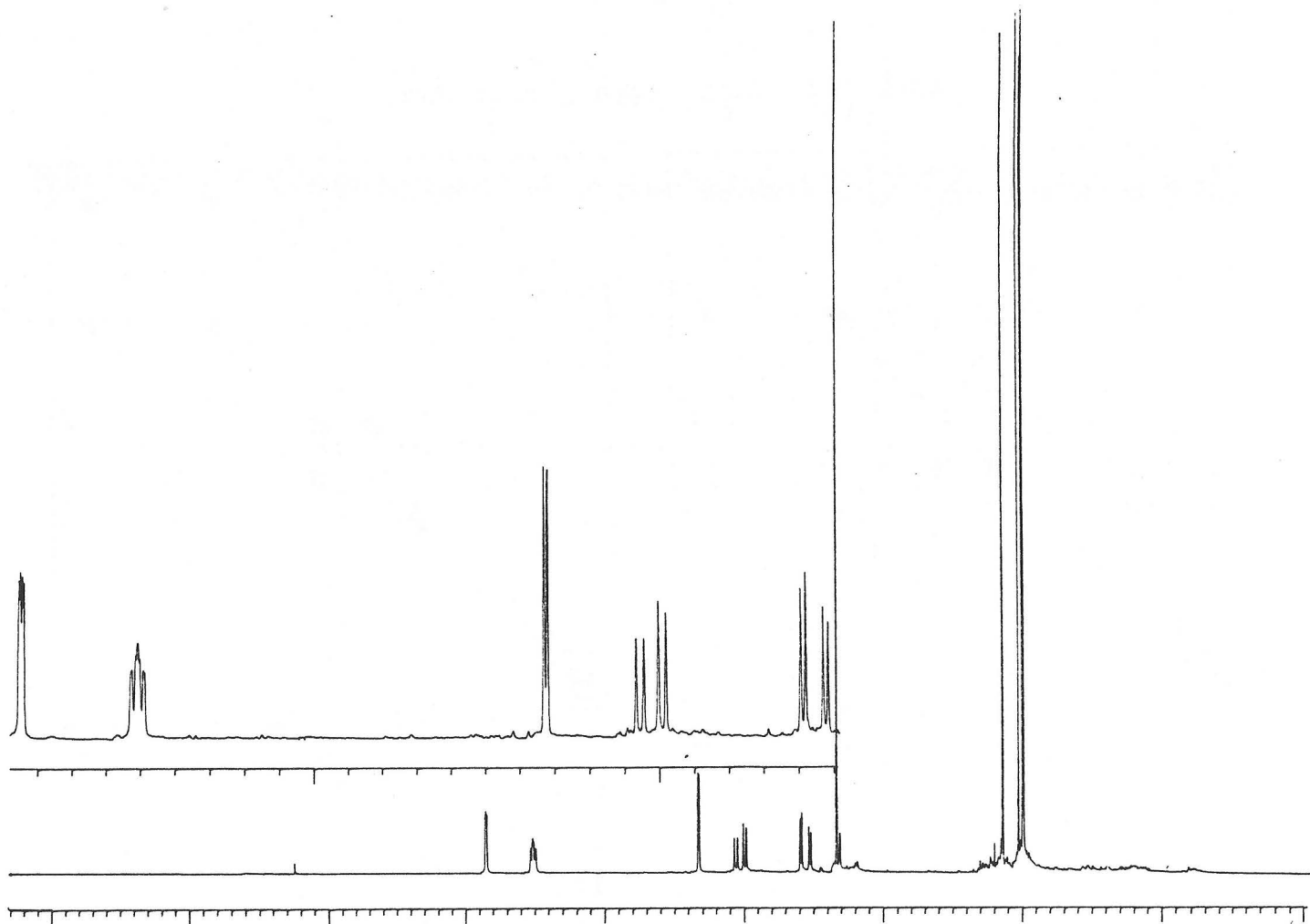


F. HERNANDEZ MATEO

Espectro C nº29. Compuesto CXCXV.

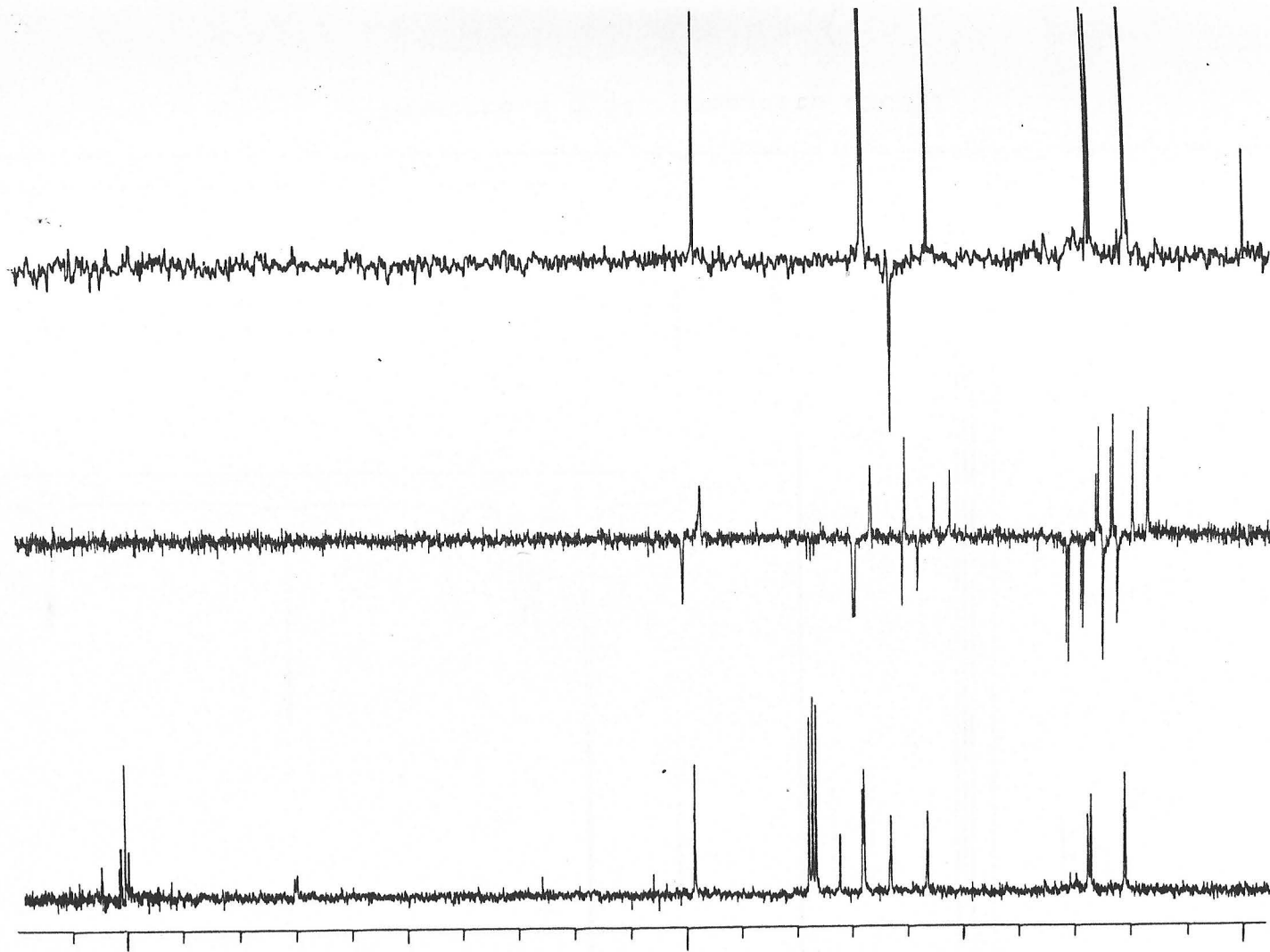


Espectro H nº52. Compuesto CXC.V.

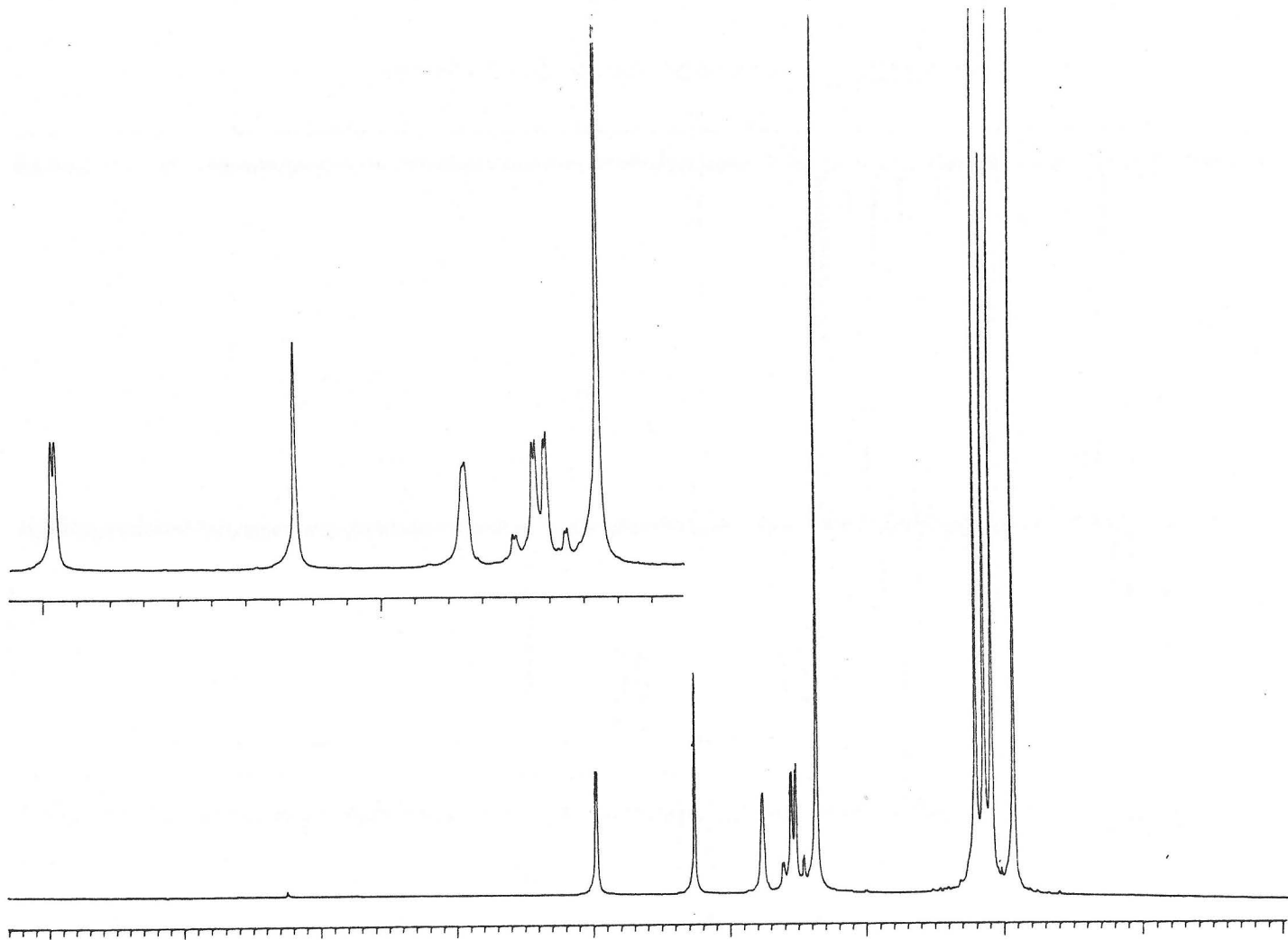


Espectro H n°53. Compuesto CXCVI.

PARTE TEORICA

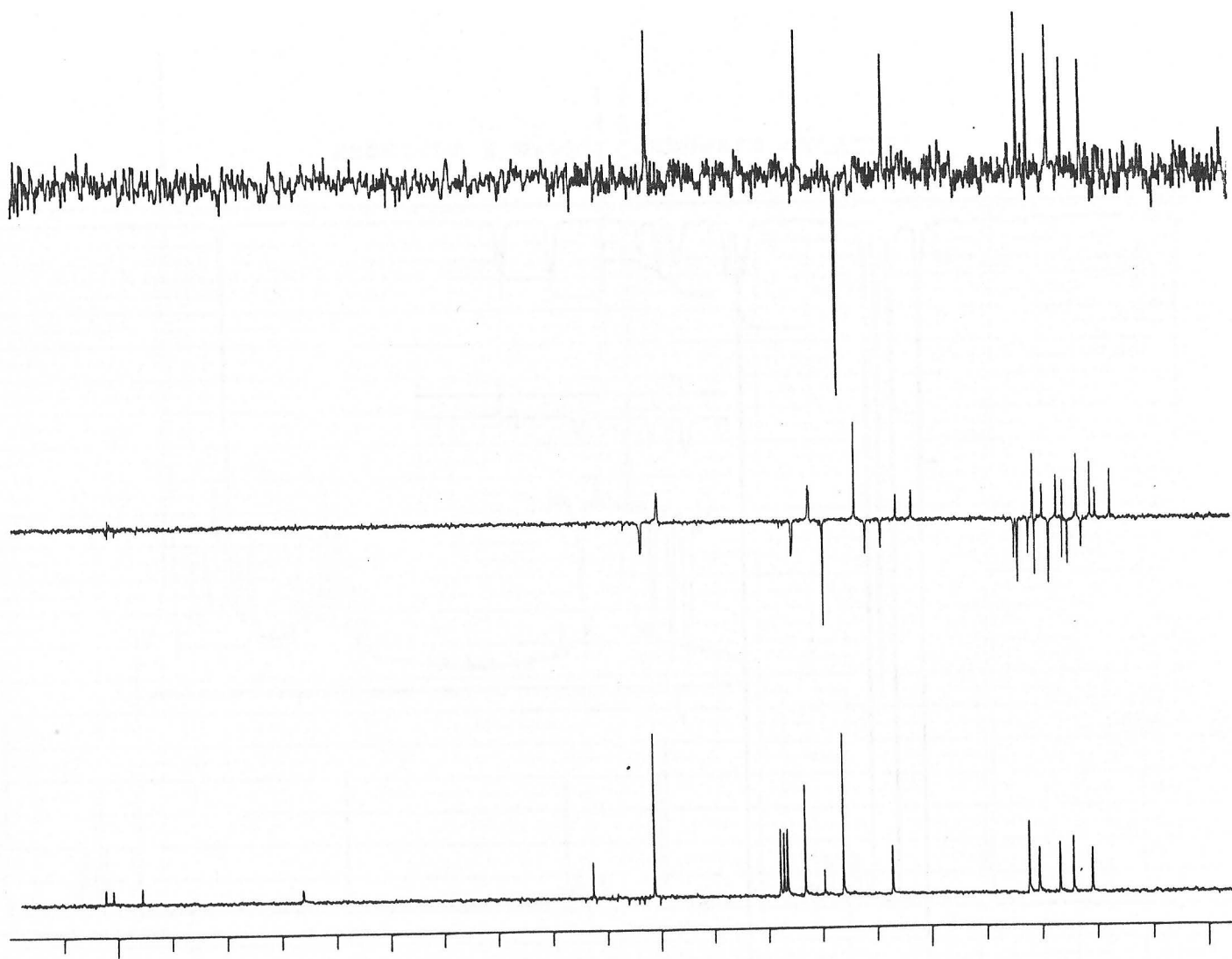


Espectro C n°30. Compuesto CXCVI.

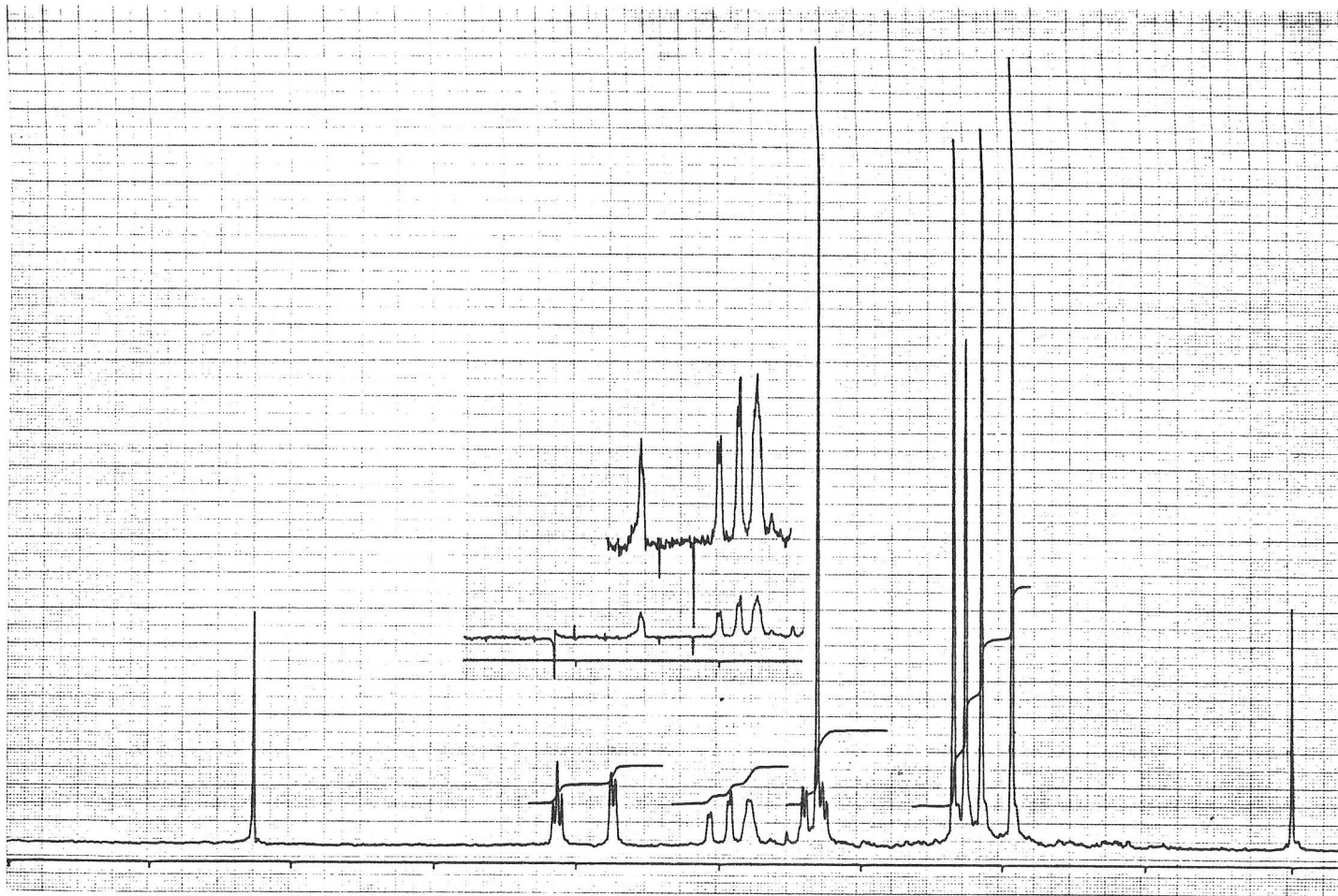


Espectro H nº54. Compuesto CXC VII.

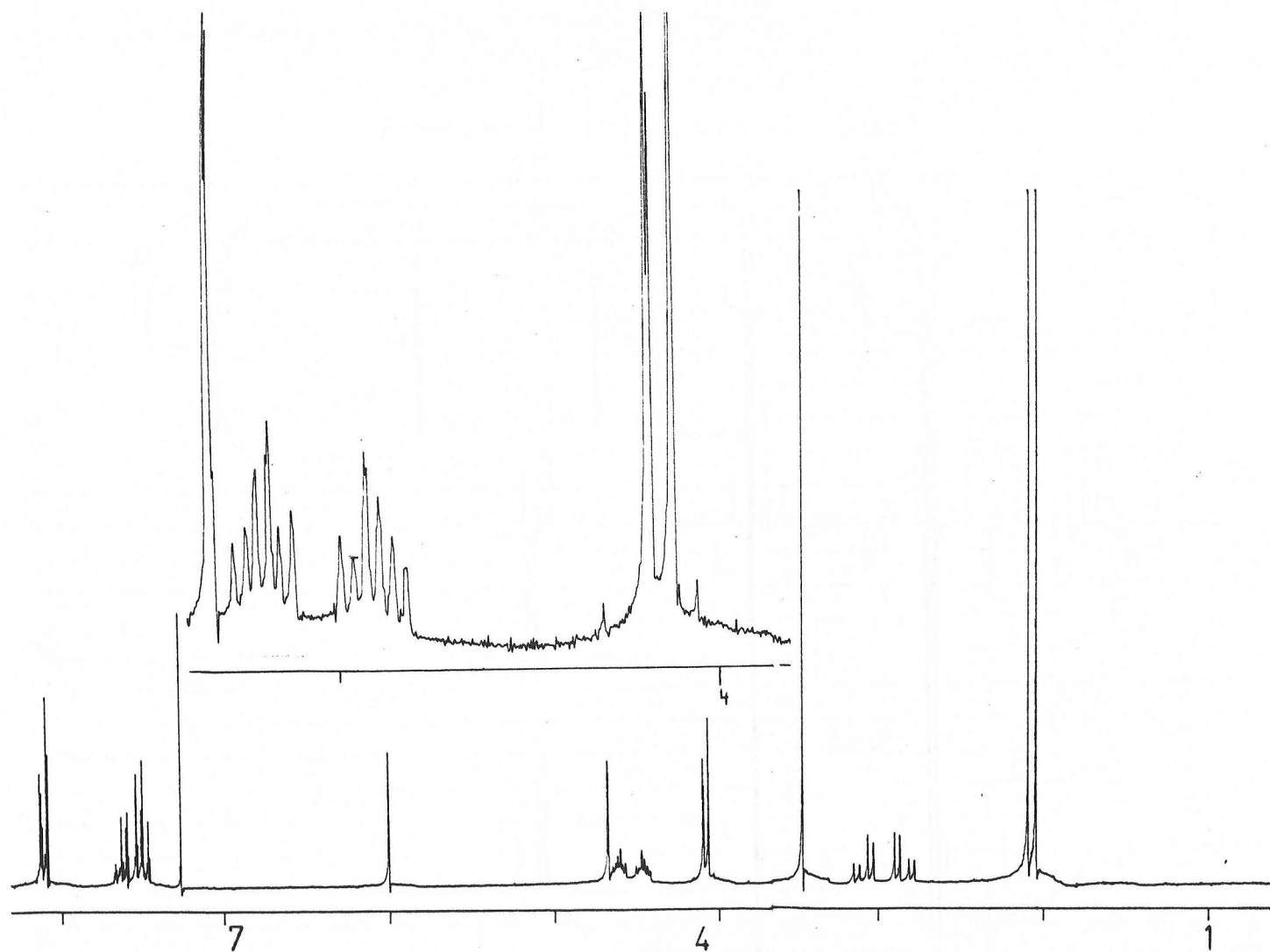
PARTE TEORICA



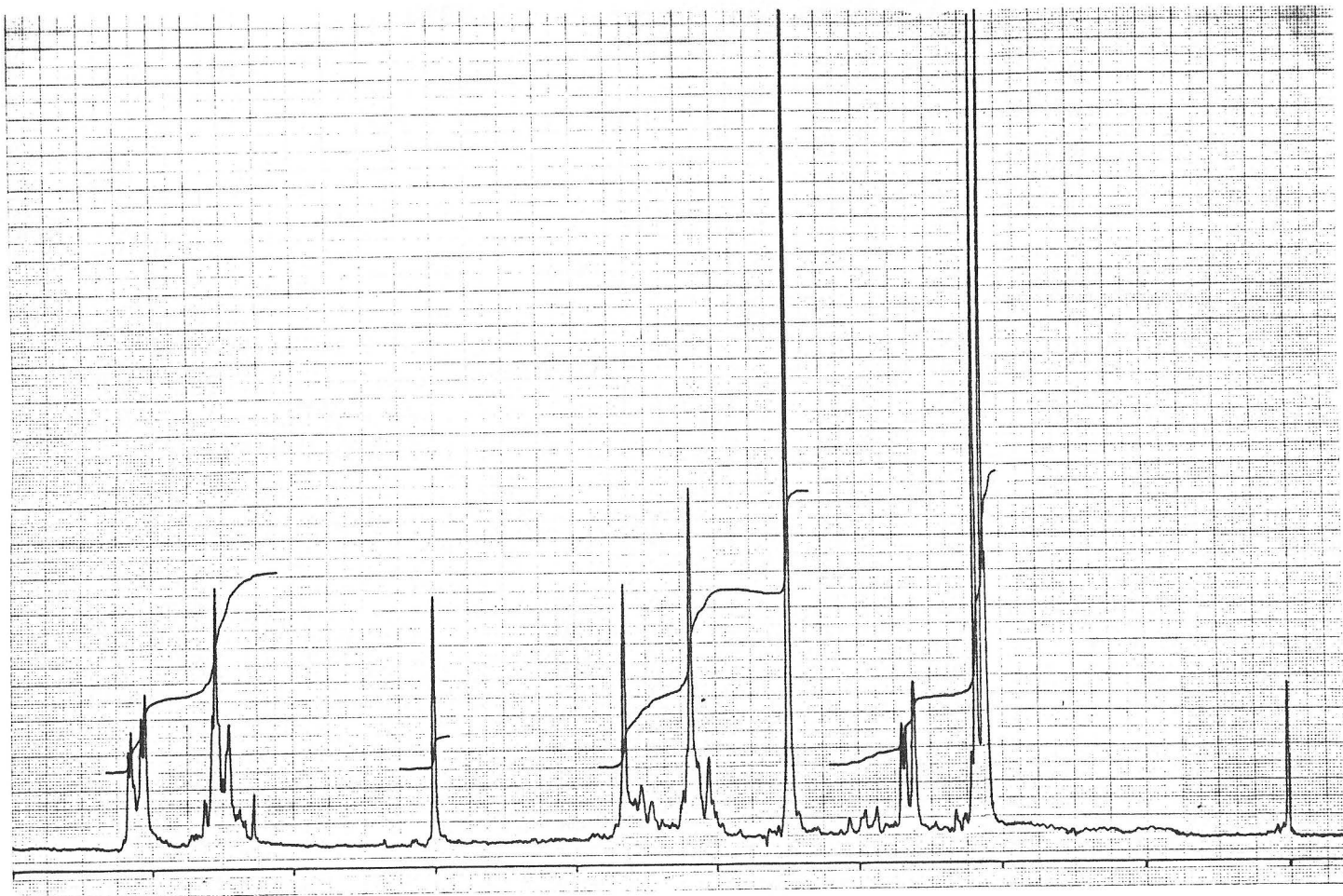
Espectro C nº31. Compuesto CXC VII.



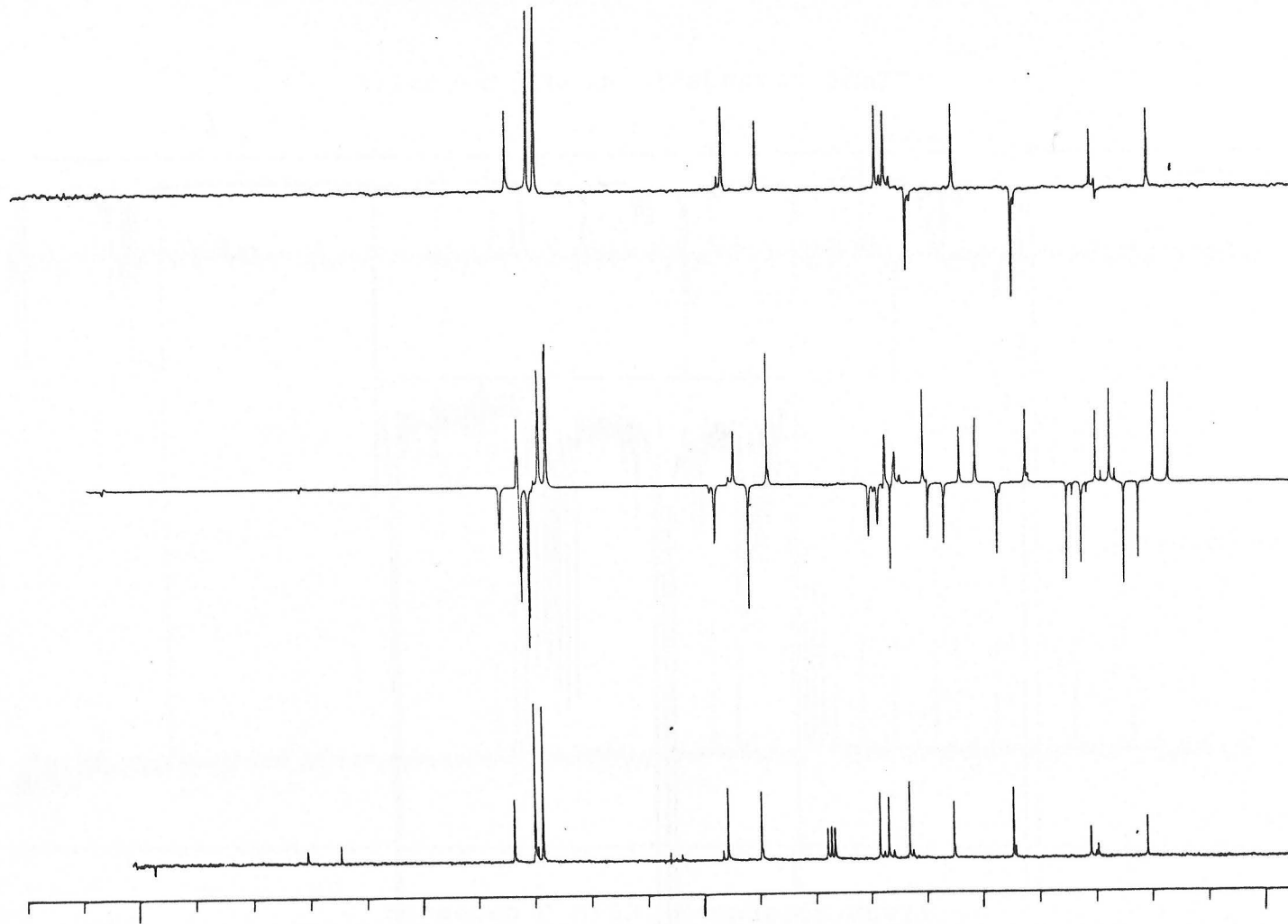
Espectro H n°55. Compuesto CXCVIII.



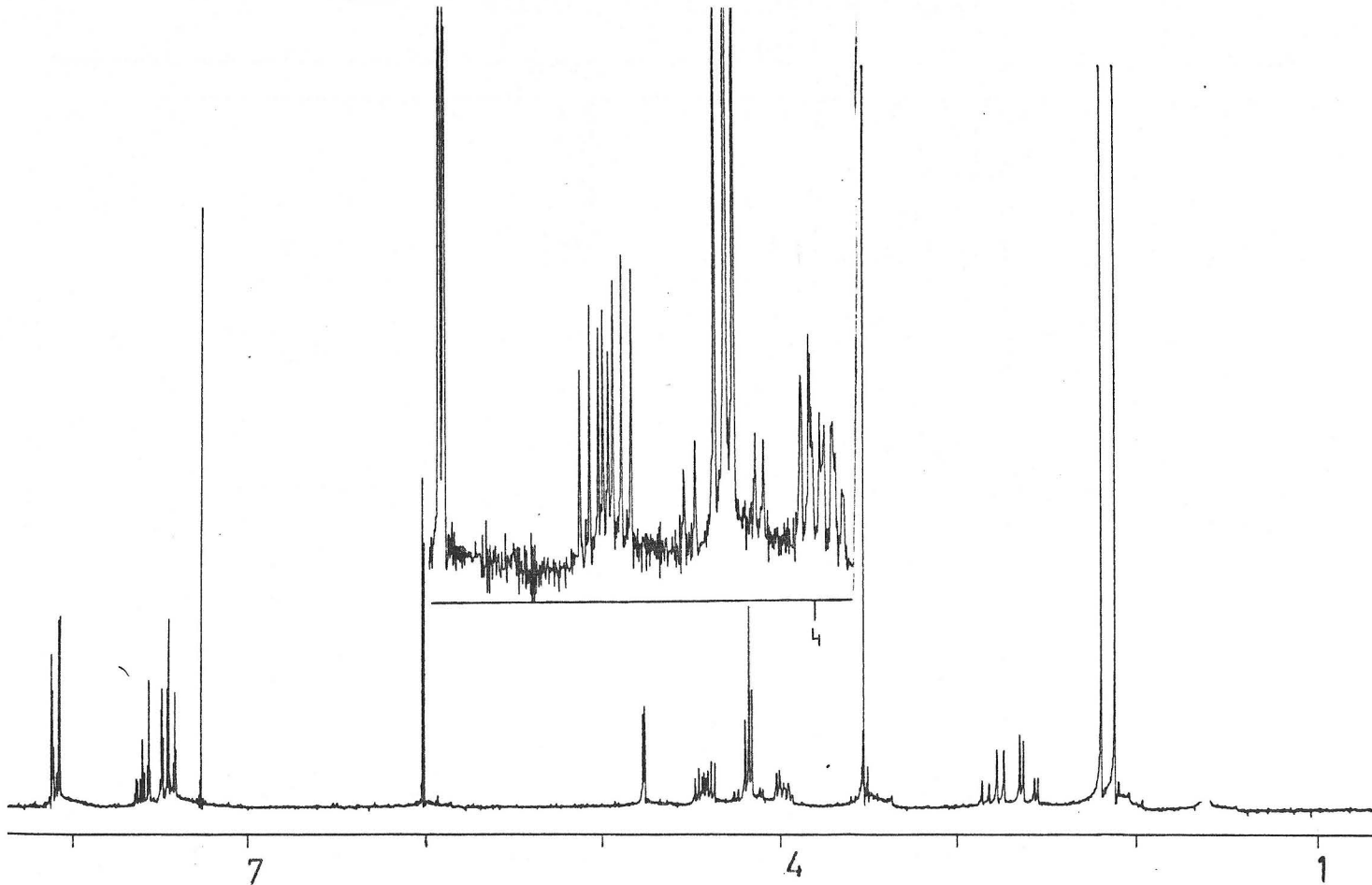
Espectro H nº56. Compuesto CCV.



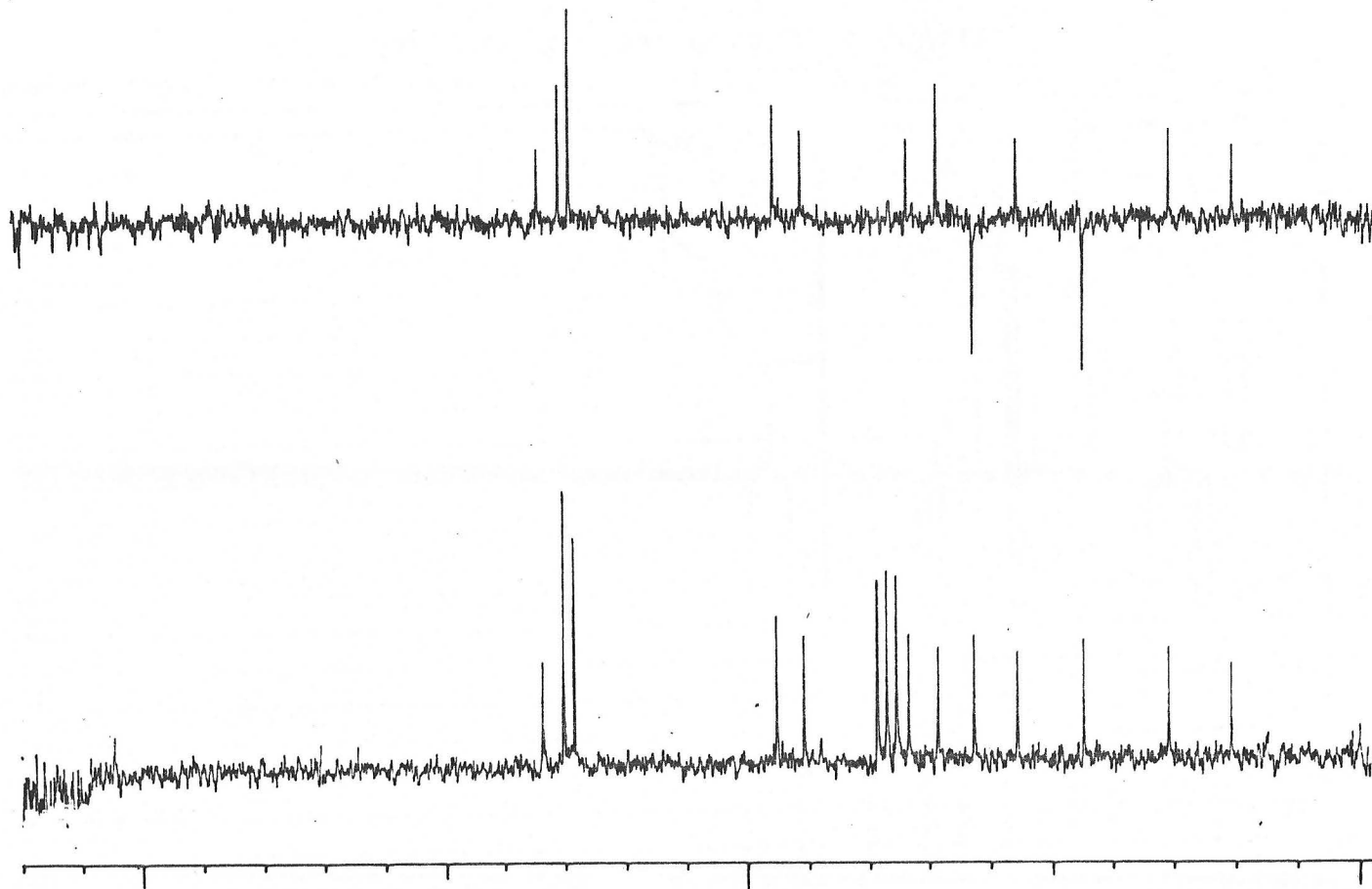
Espectro H nº57. Compuesto CCVI.



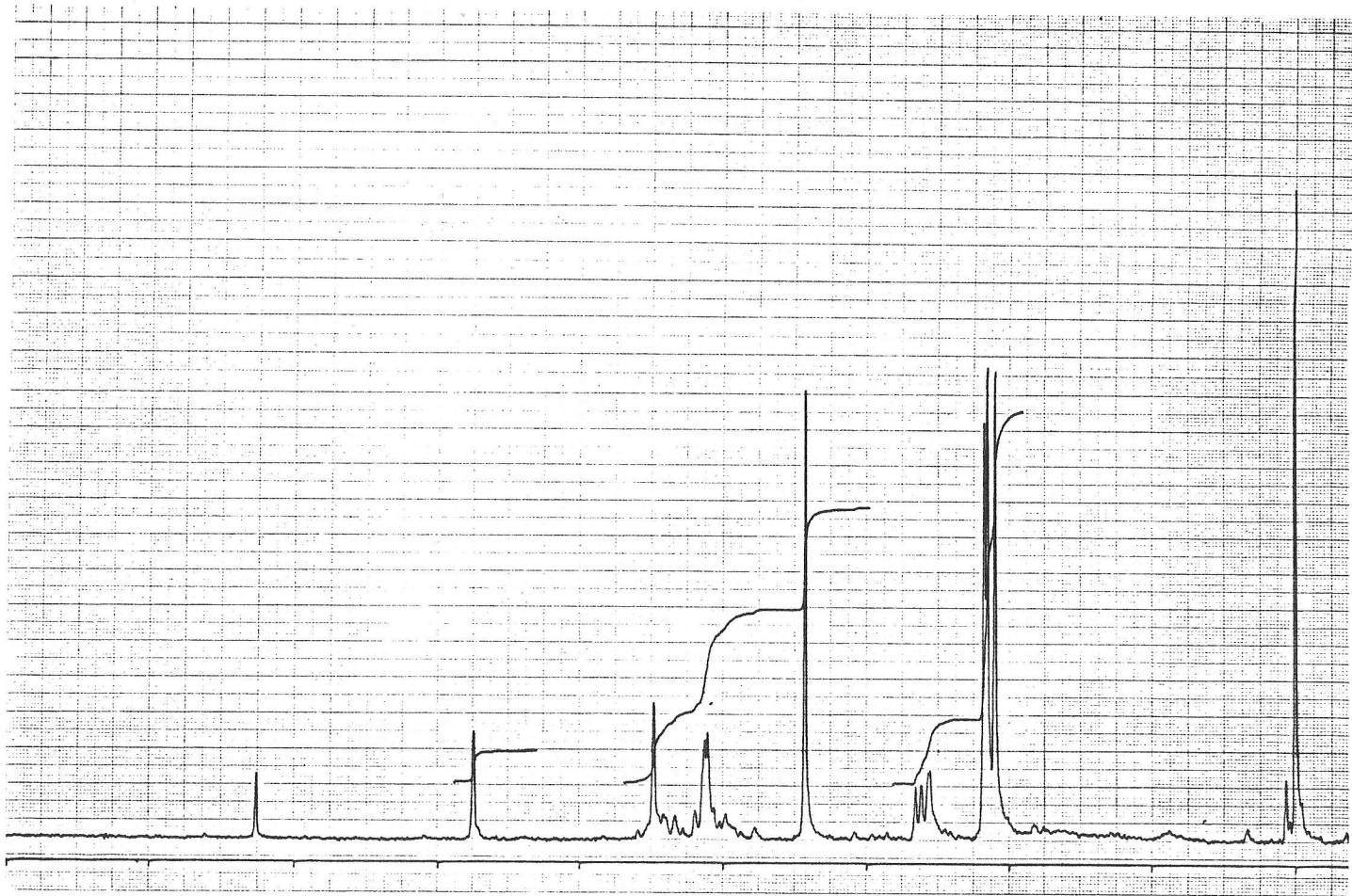
Espectro C nº32. Compuesto CCVI.



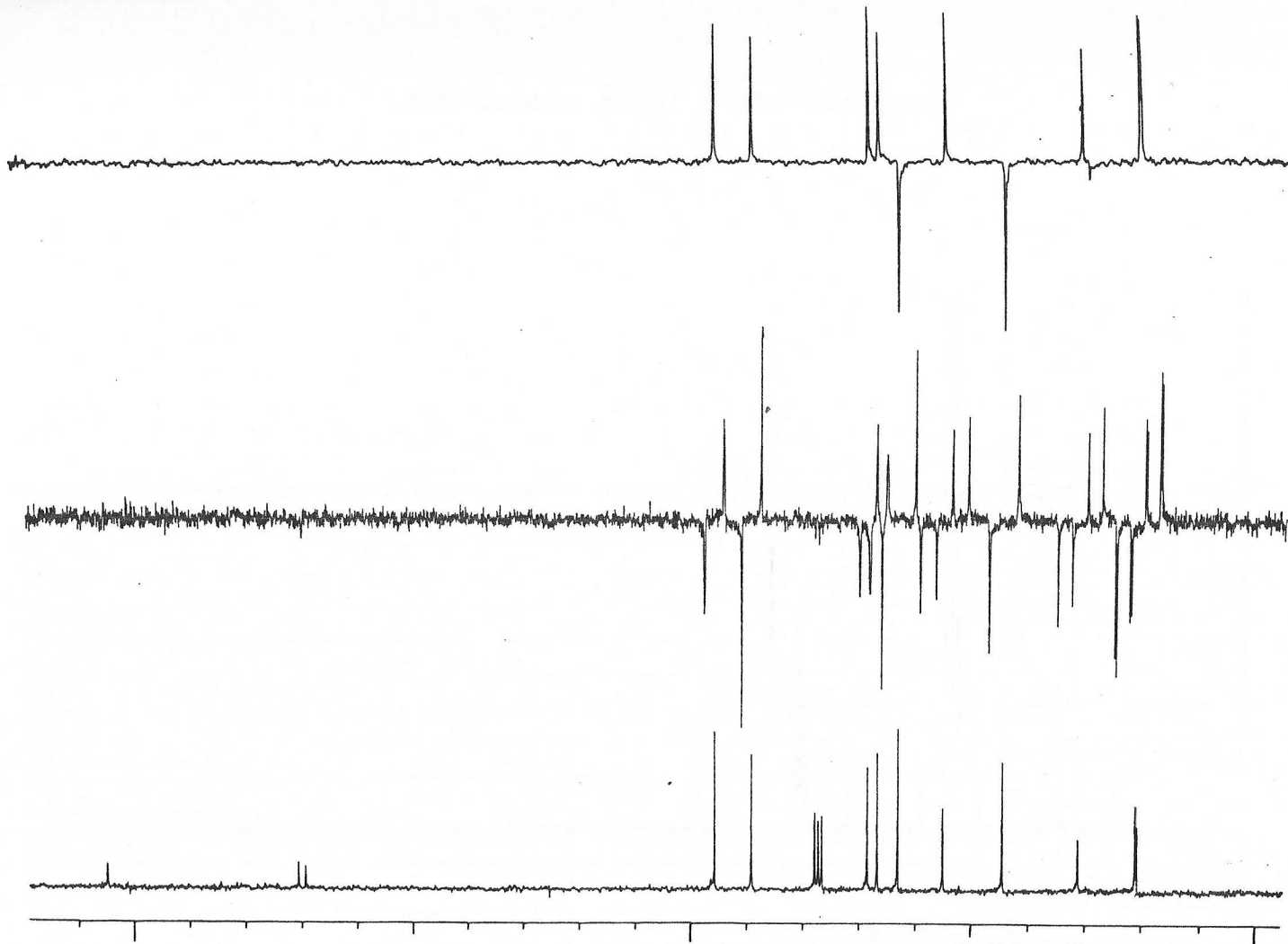
Espectro H nº58. Compuesto CCVII.



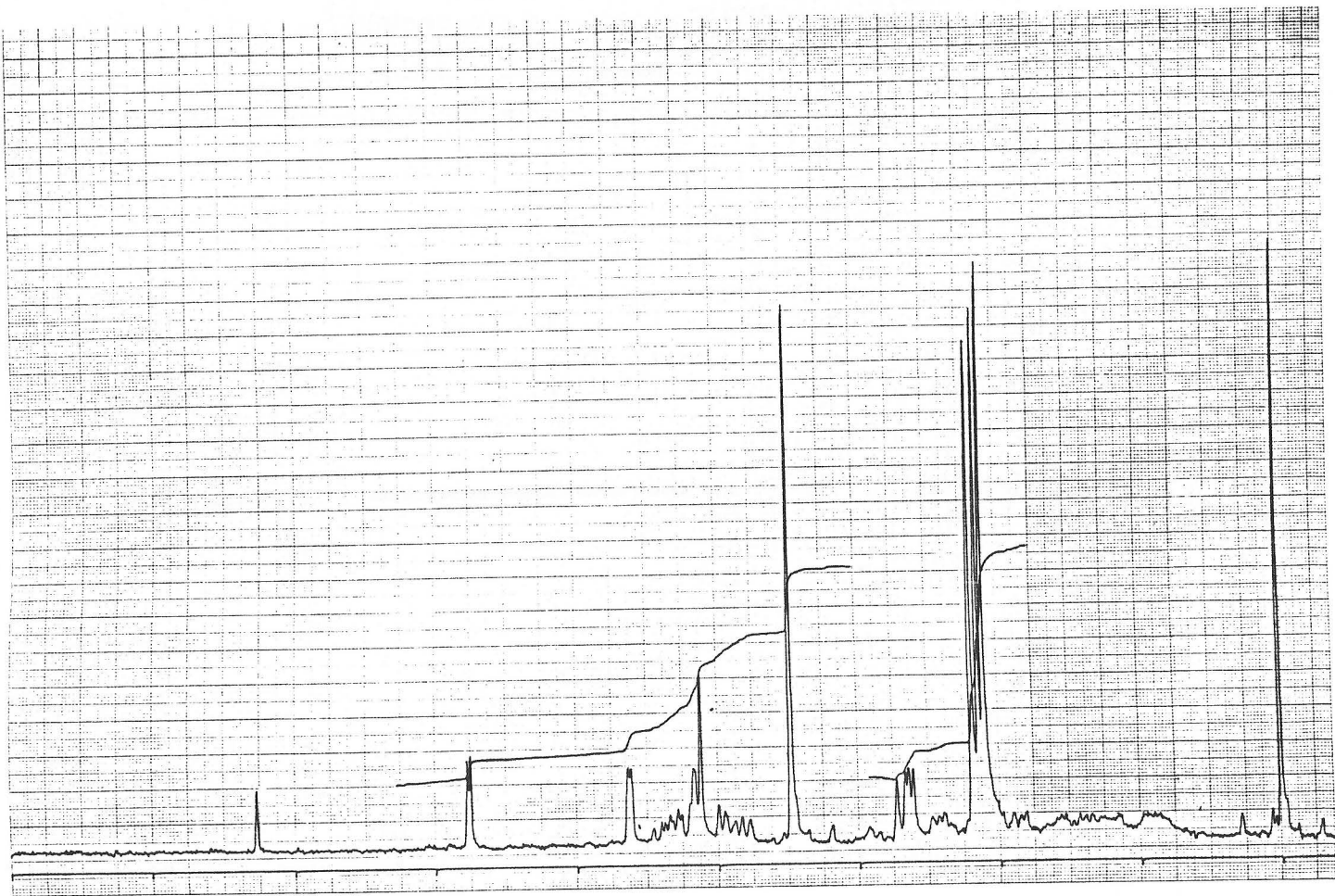
Espectro C nº33. Compuesto CCVII.



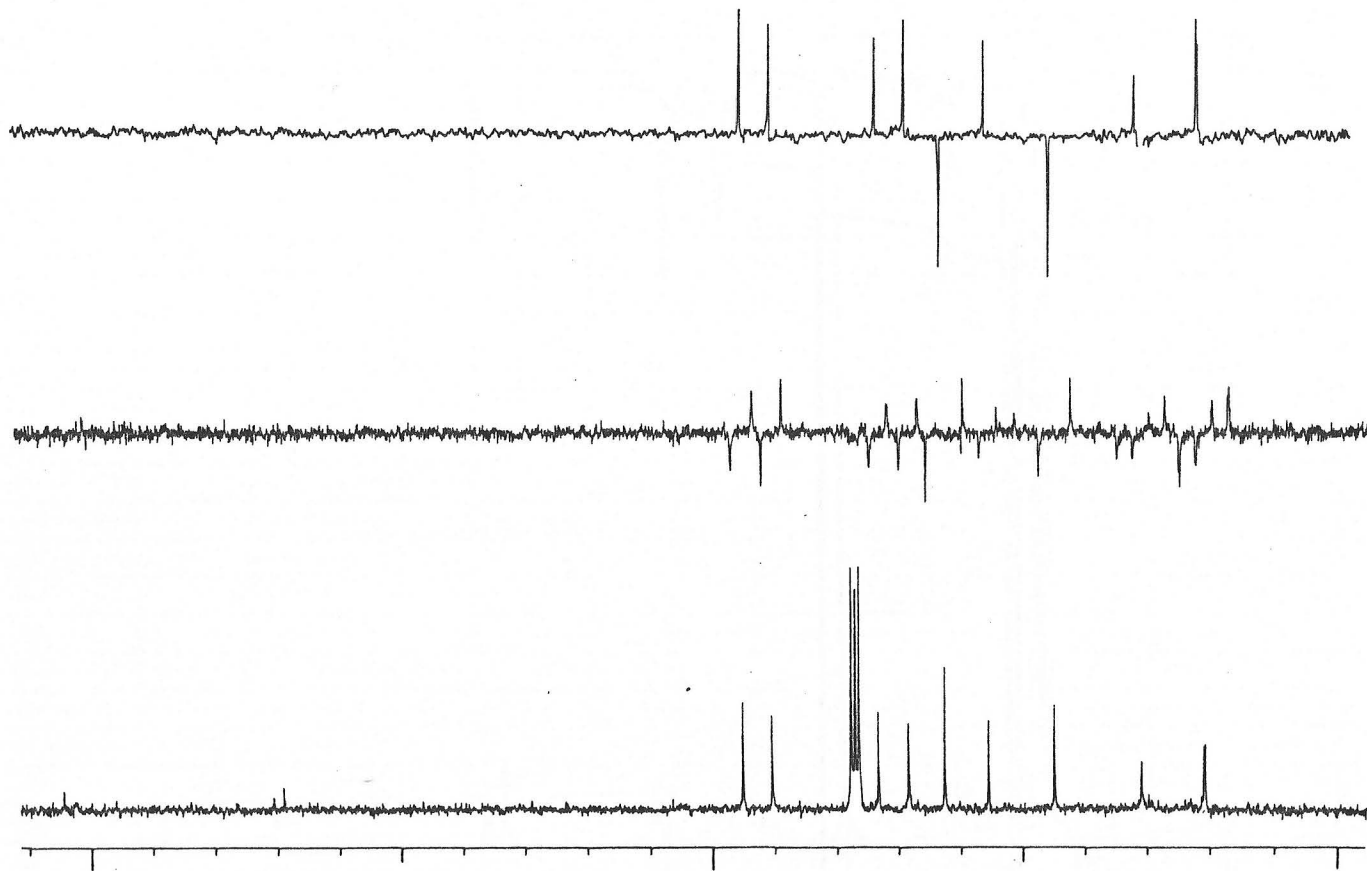
Espectro H n°59. Compuesto CCVIII.



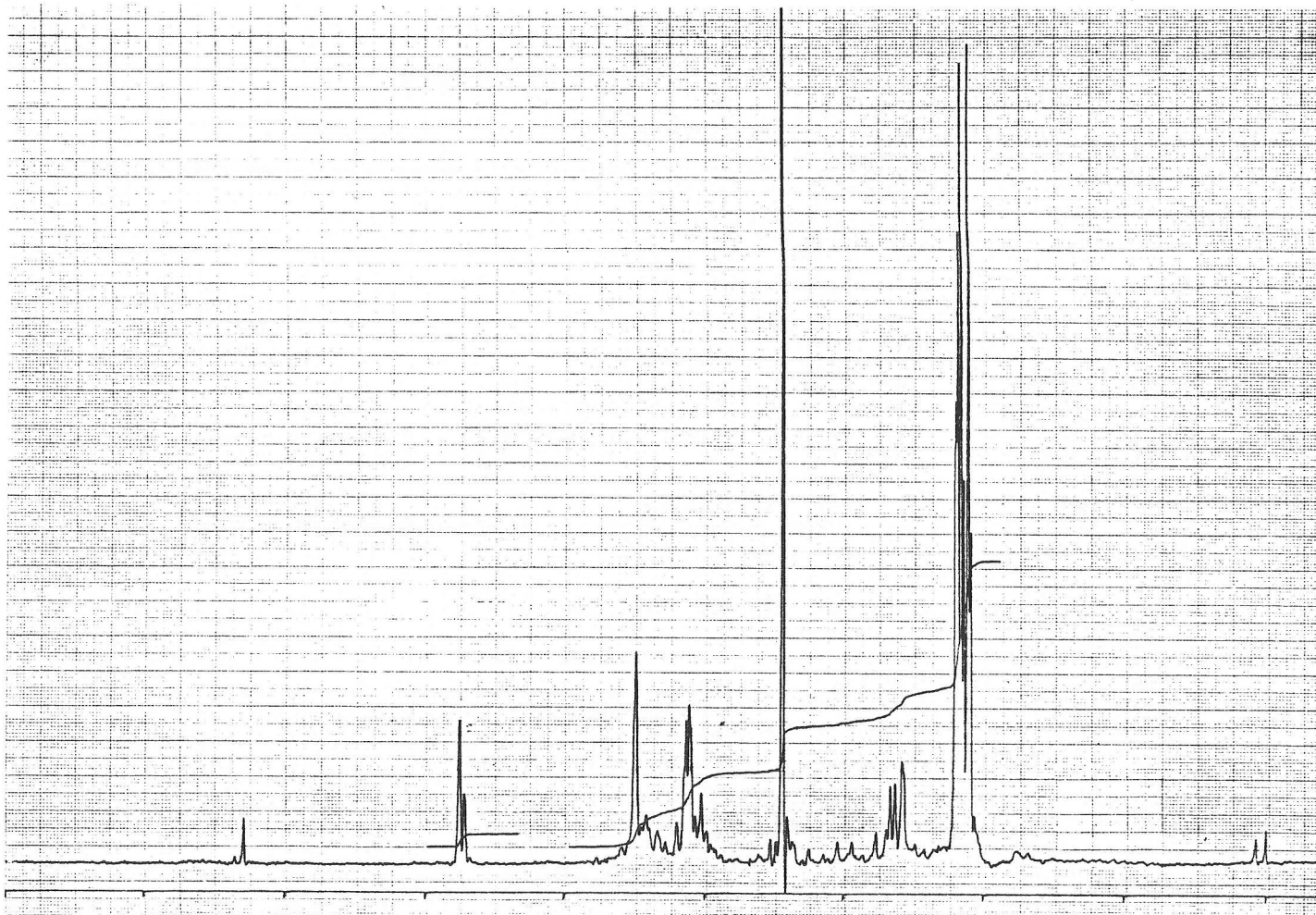
Espectro C nº34. Compuesto CCVIII.



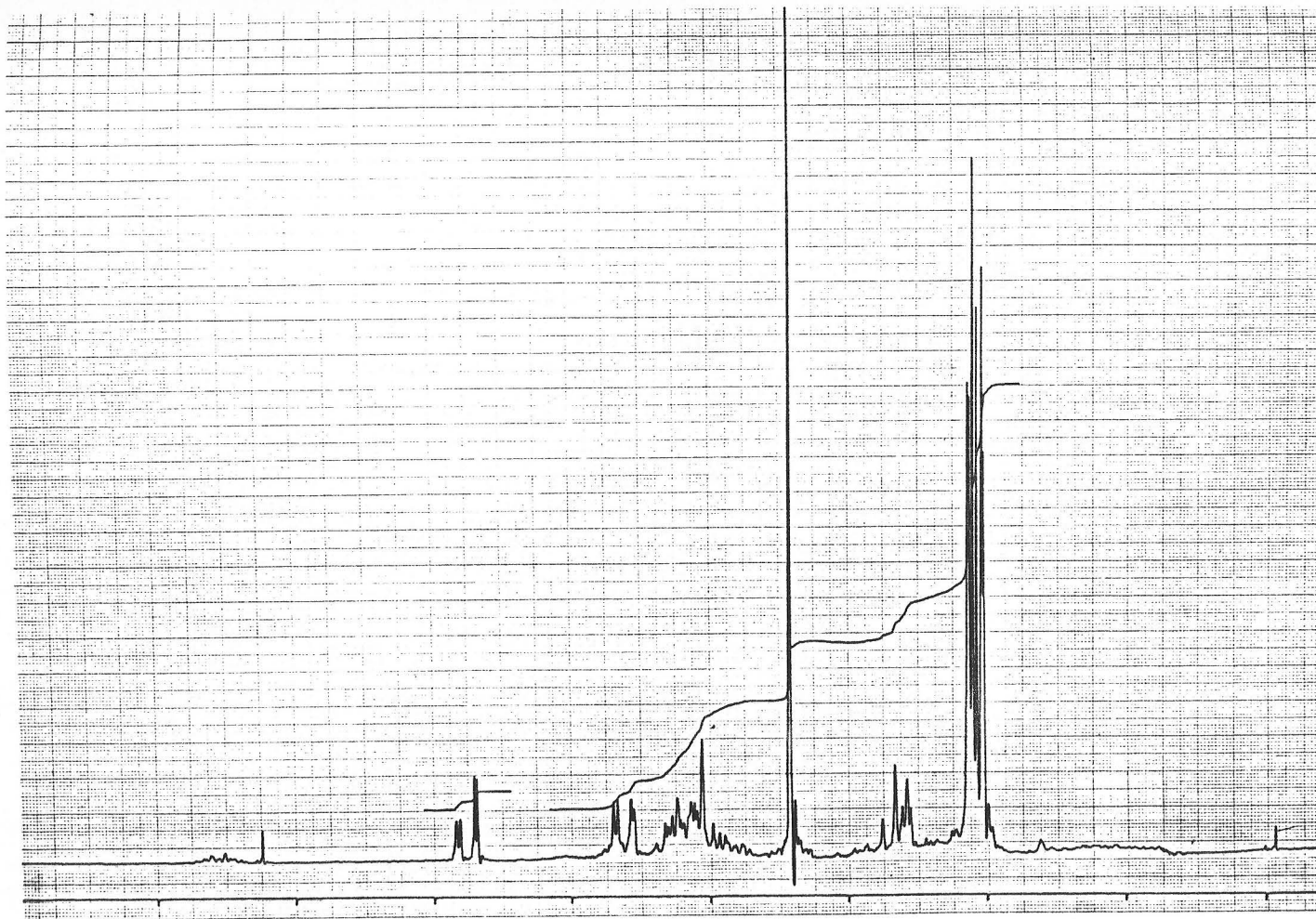
Espectro H nº60. Compuesto CCIX.



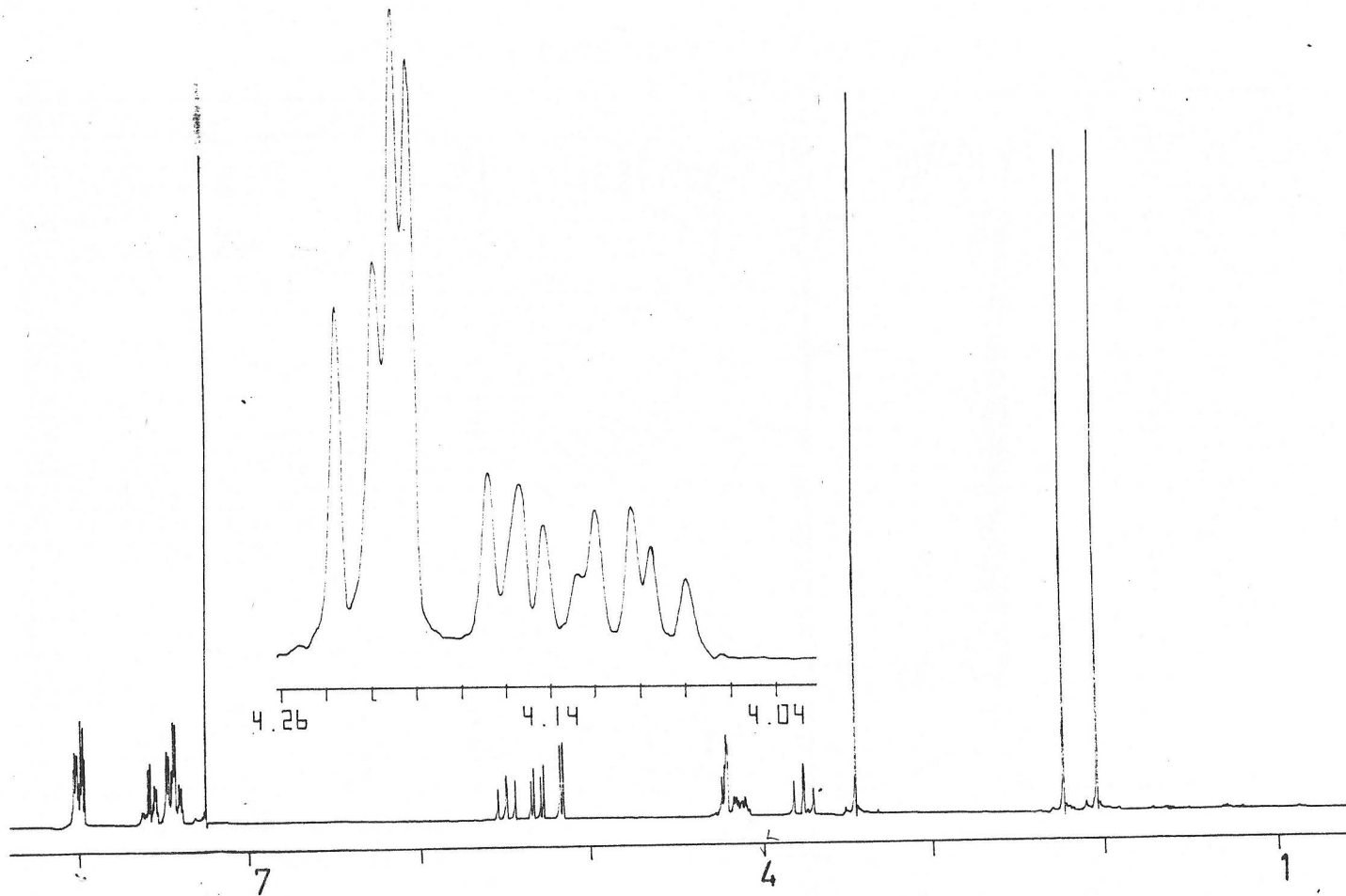
Espectro C nº35. Compuesto CCIX.



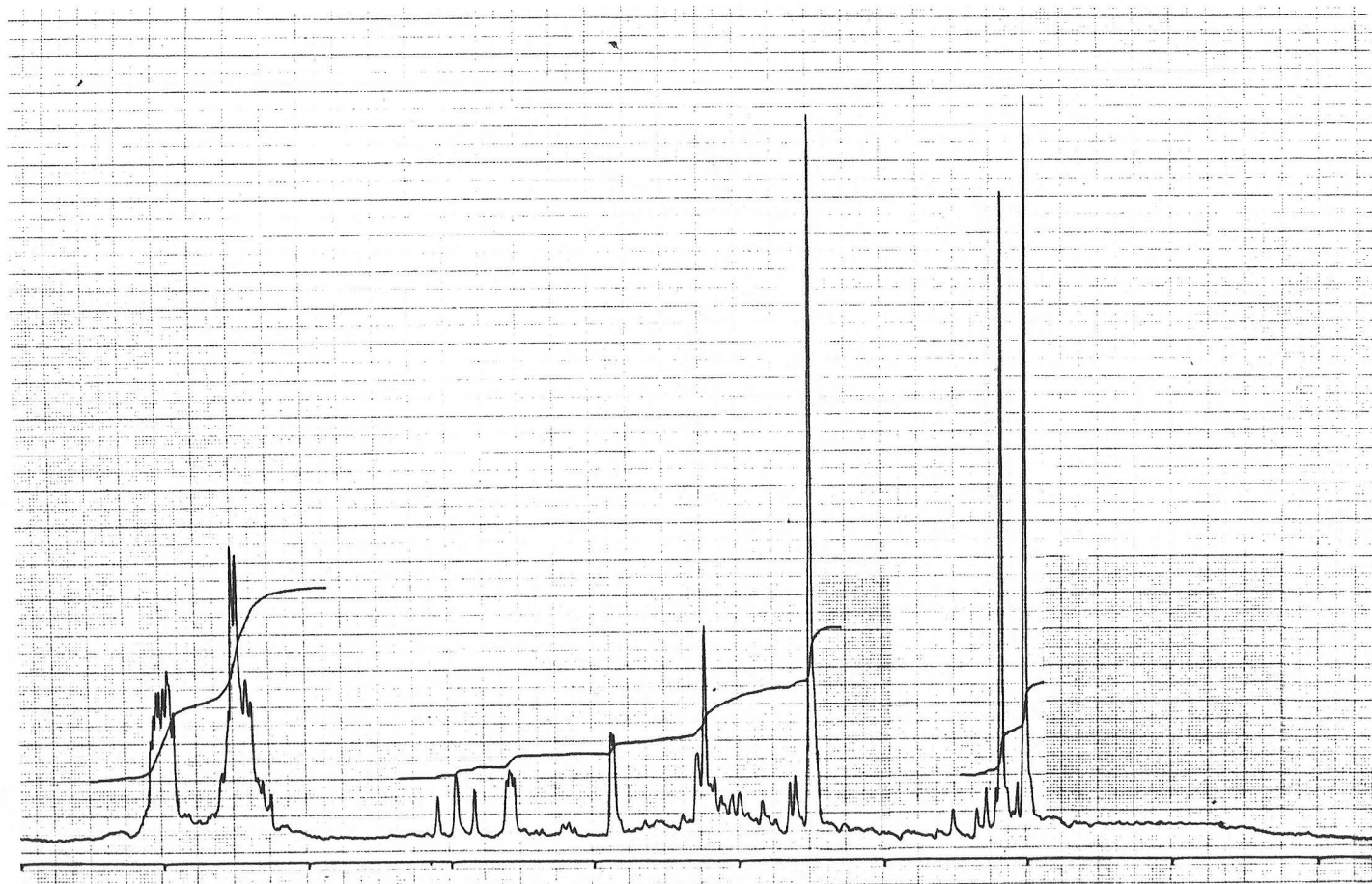
Espectro H n°61. Compuestos CCVIII y CCX.



Espectro H nº62. Compuestos CCIX y CCXI.



Espectro H nº63. Compuesto CCXII.



Espectro H nº64. Compuesto CCXIII.



Espectro H nº65. Compuesto CCXXIV.

PARTE EXPERIMENTAL

4.- PARTE EXPERIMENTAL.

4.1.- METODOS GENERALES.

Algunos disolventes como acetona, metanol, etanol, benceno y cloroformo han sido purificados y secados siguiendo las recomendaciones indicadas por GORDON y FORD¹⁴³.

Las evaporaciones de disolventes se realizaron a vacío (15-20 mm de Hg) y a temperaturas inferiores a 50° C.

Las cromatografías sobre capa fina de gel de sílice se realizaron sobre portas de microscopio y se revelaron con vapores de yodo o bien pulverizando con ácido sulfúrico al 50% y calentando posteriormente. Las cromatografías en columna se hacen con rellenos de gel de sílice 60 Merck de 70-230 mallas.

Los puntos de fusión están sin corregir y se determinaron en un aparato tipo Koffer acoplado a un microscopio de la casa Reichert y se refieren a muestras secadas a vacío sobre KOH y/o ácido sulfúrico concentrado.

Los análisis elementales se han realizado en nuestro Departamento en un aparato Carlo Erba, Elemental Analyzer modelo 1106.

Los espectros de IR se realizaron en espectrometros Pye-Unicam S.P. 1000 y Perkin-Elmer, modelo 983 G. Generalmente se hicieron en pastillas de KBr o extendiendo una película fina sobre ventanas de NaCl. Se dan solamente las bandas de absorción más características y sus posiciones se indican utilizando valores de números de ondas () en cm^{-1} .

Los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN se han realizado en espectrometros Bruker WP 80 y WP 200, de nuestro Departamento y de la Universidad de Málaga, respectivamente. En todos los casos se usa TMS como referencia interna, los desplazamientos químicos se expresan en la escala δ y las constantes de acoplamiento en Hz.

Los espectros de ultravioleta (UV) se han realizado en un espectrometro Perkin-Elmer, modelo Lambda-5.

Las medidas de poderes rotatorios se han realizado en un polarímetro Perkin-Elmer, modelo 141.

4.2.- MATERIAS PRIMAS.

4.2.1.- Metil α - y β -D-xilopiranósidos.

Metil α - y β -D-xilopiranósidos se obtienen siguiendo el procedimiento descrito en la referencia 144.

4.2.2.- α -(R)-metoxidiglicolaldehido (XX).

4.2.2.1.- En estado polimérico^{14, 16, 145}.

A una disolución de 25.64 g de NaIO_4 , equivalentes a 0.119 moles, en 300 mL de agua enfriada a 5° C en baño de hielo, se le agregan 9.84 g de metil β -D-xilopiranósido, equivalentes a 0.059 moles, en pequeñas porciones y disolviendo lo más rápidamente posible, manteniendola después durante cinco horas a temperatura ambiente al cabo de las cuales la reacción ha terminado como puede comprobarse con papel de almidon-IK o con disolución de nitrato de plata al no formarse precipitado de peryodato insoluble. En el transcurso de la reacción se neutraliza el ácido fórmico formado por adición de una disolución 1 M de bicarbonato sódico, cuidando de que el pH no pase de 5 ó 6. Al

término de la reacción se han gastado 54 mL de dicha disolución.

Cuando la reacción se da por finalizada se agregan 600 mL de alcohol etílico apareciendo un precipitado de yodatos, que se separan por filtración. La disolución filtrada se concentra bajo presión reducida en rotavapor (temperatura del baño no superior a 45° C) hasta eliminar totalmente el disolvente. El nuevo precipitado que aparece se elimina por filtración disolviendo previamente el dialdehído en metanol. Se repite de nuevo la operación con metanol, dioxano y finalmente con cloroformo hasta que no aparezcan precipitados de sales al eliminar el disolvente. El dialdehído es un sirupo incoloro o ligeramente amarillo.

4.2.2.2.- En estado anhidro.

La reacción de oxidación se lleva a cabo como se describe en el apartado anterior. Cuando la reacción ha concluido se agregan 600 mL de alcohol etílico eliminandose por filtración los yodatos que precipitan. La disolución filtrada se concentra bajo presión reducida y al sirupo que se obtiene se le eliminan los yodatos remanentes por cromatografía en columna con soporte de sílica-gel y usando como eluyente acetona. El dialdehído así obtenido se destila a vacío (98-72° C, 0.3 mm de Hg) recogiendo 4.41 g (70 %).

4.2.3.- Metil α - y β -D-glucopiranosidos.

Metil α - y β -D-xilopiranosidos se obtienen según procedimiento descrito en las referencias 146 y 147.



4.2.4.- α -(S)-metoxi- α' -(R)-hidroximetildiglicol-aldehido (XXVIII).

4.2.4.1. En estado polimérico.^{14, 16, 148}

Una solución de 25.6 g de metaperyodato sódico en 300 mL de agua destilada se enfría a 5° C y con agitación, añadiéndose a continuación 11.64 g de metil α -D-glucopiranosido. La solución se deja estar a temperatura ambiente en la oscuridad, neutralizándose gradualmente el ácido fórmico formado por adición de porciones de una solución de bicarbonato sódico (34 mL 1M en total). El pH de la solución no debe ser mayor de 5 ó 6 en ningún momento. La oxidación concluye al cabo de dos o tres horas como puede comprobarse con papel de almidón-IK o mediante el ensayo de nitrato de plata.

La eliminación de yodatos se realiza según el procedimiento descrito en el apartado 4.2.2.1. obteniéndose el dialdehido XXVIII.

4.2.4.2.- En estado anhidro.¹⁶

Aunque anteriormente M.A. GALLO MEZO¹⁶ había descrito la obtención del dialdehido XXVIII en estado anhidro por destilación del polímero que se obtiene en la oxidación de metil α -D-glucopiranosido con tetraacetato de plomo, han sido introducidas modificaciones. Al crudo obtenido en la oxidación de metil α -D-glucopiranosido con metaperyodato sódico, como se describe en el apartado 4.2.4.1., se le eliminan los yodatos según el procedimiento del apartado 4.2.2.2. por cromatografía en columna con soporte de sílica-gel y acetona como eluyente. El dialdehido así obtenido se destila a vacío (98-101° C, 0.4 mm de Hg) obteniéndose el dialdehido XXVIII con un rendimiento total del 70 %.

4.2.5.- α -(R)-metoxi- α' -(R)-hidroximetildiglicol-
aldehido (XXXV).

El dialdehido XXXV se obtiene en estado polimérico siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 4.2.4.1. para el dialdehido XXVIII a partir de metil β -D-glucopiranosido.

4.3.- NUEVAS EXPERIENCIAS, REACCIONES Y MEDIDAS ANALITICAS.

4.3.1.- Reacciones con cianoacetamida.

4.3.1.1.- Reacción de α -(R)-metoxidiglicolaldehido (XX) con cianoacetamida.

El dialdehido obtenido por oxidación peryódica de metil β -D-xilopiranosido (2.44 g, 15.0 mmol) se disuelve en dioxano-agua (20:10 mL) adicionando a continuación 2.48 g (30.0 mmol) de cianoacetamida y cantidades catalíticas de piperidina hasta basicidad del medio. La mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 60 hr. Se concentra a vacio y al crudo obtenido se le añade etanol-benceno 1:1 (30 mL) concentrandose de nuevo a vacio. El proceso se repite dos veces. El crudo que así resulta se acetila con la mezcla acilante ácido acético-anhidrido acético-cloruro de acetilo (8:10:10 mL)⁵³ y se obtiene un crudo que se disuelve de etanol en caliente. Al dejar estar aparece un sólido cristalino que filtrado y secado pesa 0.56 g. Las aguas madres se concentran y purifican por cromatografía preparativa en columna (éter etílico) obteniendose 0.45 g de una

sustancia idéntica a la anteriormente citada y que se identifica como una mezcla equimolecular de metil 2,4-di-O-acetil-3-C-ciano-3-carbamoil-3-desoxi- β -D- (CXXIII) y - α -L-xilo-pentopiranosidos (CXXIV). Total obtenido 1.01 g (22.7%). P.f. 206° C (etanol). $[\alpha]_D^{20}$ -80.2° (c 1, dimetilsulfóxido).

IR (KBr): 3420, 3190, 2245, 1782, 1770, 1730, 1647, 1220, 1070, 1050, 976 y 900 cm^{-1} .

^1H -RMN (Espectro H n°1) (200 MHz, $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$): δ 8.02, 7.87 y 7.3 (3 s, 2 H, NH_2 , desaparecen tras agitar con D_2O), 5.35 (dd, 0.5 H, J 10 y 5 Hz, H-2 de CXXIII), 5.2 (d, 0.5 H, J 7.5 Hz, H-2 de CXXIII), 5.16 (dd, 0.5 H, J 10.5 y 5 Hz, H-4 de CXXIV), 5.13 (d, 0.5 Hz, J 4 Hz, H-2 de CXXIV), 4.86 (d, 0.5 H, J 4 Hz, H-1 de CXXIV), 4.57 (d, 0.5 H, J 7.5 Hz, H-1 de CXXIII), 4.08 (dd, 0.5 H, J 12 y 5 Hz, H-5_E de CXXIII), 3.7 (m, 1 H, H-5_A, 5_E de CXXIV), 3.55 (dd, 0.5 H, J 12 y 10 Hz, H-5_A de CXXIII), 3.44 y 3.35 (2 s, 3 H, OMe), 2.09-2.05 (4 s, 6 H, AcO).

^{13}C -RMN (Espectro C n°1) (20 MHz, $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$): δ 167.23, 167.03, 166.40, 162.90 y 162.20 (6 COO), 114.23, 113.61 (2 CN), 99.23, 93.24 (C-1), 67.88, 67.49, 66.47, 66.25 (C-2, C-4), 61.08 (C-5), 55.02 (OMe), 54.60 (C-5), 54.32 (C-3), 53.79 (OMe), 50.11 (C-3), 18.84 (Me).

Análisis. - Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_7$: C, 48.00; H, 5.37; N, 9.33. Encontrado: C, 48.11; H, 5.36; N, 9.29%.

4.3.1.1.1. - Tratamiento de CXXIII-CXXIV con cloruro de tionilo.

200 mg (0.7 mmol) de la mezcla de CXXIII-CXXIV se disuelven en 5 mL de piridina y, tras enfriar en un baño de hielo sal, se adicionan 0.6 mL de Cl_2SO . El seguimiento de la reacción por c.c.f. (hexano:éter 1:1) indica que la reacción ha concluido a los 90 minutos. Se adicionan 30 mL de cloroformo y se lava sucesivamente con solución

saturada de NaCO_3H (2x30 mL), solución de ácido clorhídrico al 5% (30 mL) y agua (30 mL) obteniéndose un crudo que se purifica por cromatografía preparativa en columna (hexano:éter 4:1) aislandose dos fracciones:

1ª fracción: 0.07 g (37.0 %) de una sustancia siruposa que se identifica como metil 2,4-di-O-acetil-3-desoxi-3,3-diciano- β -D-eritropentopiranosido (CXXV) impurificado con trazas de metil 2,4-di-O-acetil-3-desoxi-3,3-diciano- α -L-eritropentopiranosido (CXXVI).

$^1\text{H-RMN}$ (Espectro $\text{H n}^{\circ}2$) (80 MHz, CDCl_3): δ 5.45-5.2 (m, 2 H, H-2,4), 4.6 (d, 1 H, J 6.4 Hz, H-1), 4.2 (dd, 1 H, J 12.7 y 4.5 Hz, H-5_E), 4.00-3.60 (m, H-5_A de CXXV y H-5_E, 5_A de CXXVI), 3.5 (s, OMe de CXXV), 3.45 (s, OMe de CXXVI), 2.25 (varios s, 6 H, 2 Ac).

2ª fracción: 0.06 g (31.0 %) de una sustancia siruposa que se identifica como una mezcla de CXXVI y CXXV en la proporción 3:1.

$^1\text{H-RMN}$ (Espectro $\text{H n}^{\circ}3$) (80 MHz, CDCl_3): δ 5.45-5.00 (m, 2 H, H-2,4 de CXXVI y CXXV), 4.92 (d, 0.75 H, J 3.5 Hz, H-1 de CXXVI), 4.00-3.6 (m, 1.5 H, H-5_E, 5_A de CXXVI), 3.50 (s, 0.8 H, OMe de CXXV), 3.45 (s, 2.2 H, OMe de CXXVI), 2.25 (varios s, 6 H, 2 Ac).

4.3.1.2.-Reacción de α -(S)-metoxi- α' -(R)-hidroximetildiglicolaldehído (XXVIII) con cianoacetamida.

La reacción se lleva a cabo según el procedimiento descrito en el apartado 4.3.1.1. usando las siguientes cantidades de reactivos y condiciones experimentales 2.91 g (15 mmol) de metil α -D-glucopiranosido, 2.16 g (21.6 mmol) de cianoacetamida, tiempo de reacción 72 hr a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo la mezcla

de reacción se concentra a vacío y el crudo obtenido se acetila con la mezcla acilante ácido acético-anhidrido acético-cloruro de acetilo⁵³ (8:8:16 mL)⁵³. El crudo se purifica por cromatografía en columna (éter etílico) recogiendo un producto sólido que se identifica como 2,4,6-tri-O-acetil-3-carbamoyl-3-C-ciano-3-desoxi- α -D-glucopiranosido (CXXVII) (0.3 g, 5.4%). P.f. 177-178° C (éter etílico). $[\alpha]_D^{25}$ 95.4° (c 1, dimetil-sulfóxido).

IR (KBr): 3395, 3280, 1770, 1740, 1720, 1370, 1250, 1222, 1208, 1115, 1040, 970 y 890 cm^{-1}

¹H-RMN (Espectro H n°4) (80 MHz, CDCl_3): δ 6.52, 6.25 (2 s, 2 H, NH_2 , desaparece tras agitar con D_2O), 5.4 (d, 1 H, J 10 Hz, H-4), 5.25 (d, 1 H, J 3.6 Hz, H-2), 5.08 (d, 1 H, J 3.6 Hz, H-1), 4.45-4.00 (m, 3 H, H-5,6,6'), 3.47 (s, 3 H, OMe) 2.12 y 2.1 (2 s, 9 H, 3 AcO).

¹³C-RMN (Espectro C n°2) (20 MHz, CDCl_3): δ 169.98, 168.83, 168.35 (3 COO), 163.84 (CONH₂), 115.53 (CN), 94.67 (C-1), 69.02, 66.97, 65.02 (C-2,4,5), 61.52 (C-6), 55.06 (OMe), 52.01 (C-3) 20.17 (3 AcO).

Análisis. - Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_9$: C, 48.38; H, 5.41; N, 7.52. Encontrado: C, 48.23, H, 5.08; N, 7.34%.

4.3.1.2.1.- Tratamiento de CXXVII con anhidrido acético.

0.17 g (0.4 mmol) de CXXVII se tratan con anhidrido acético (8 mL) a temperatura de reflujo durante 4 hr. Se deja enfriar y se agregan 50 mL de cloroformo lavándose con disolución saturada de NaCO_3H (6x50 mL) y con agua (2x50 mL). La capa orgánica se seca, filtra y concentra obteniéndose un producto que se purifica por cromatografía en columna (éter etílico) aislandose un producto sólido que se identifica como metil 2,4,6-tri-O-acetil-3-acetilcarbamoyl-3-C-ciano-3-desoxi- α -D-

gluco-hexopiranosido CXXVIII (0.13 g, 80%). P.f. 140-142° C. $[\alpha]_D^{25} +64.5$ (c 1, cloroformo).

IR (KBr): 3285, 2190, 2255, 1764, 1501, 1204, 1048, 968, 932 y 823 cm^{-1} .

^1H -RMN (Espectro H nº5) (80 MHz, CDCl_3): δ 8.52 (sa, 1 H, NH, desaparece tras agitar con D_2O), 5.30 (d, 1 H, J 10 Hz, H-4), 5.1 (d, 1 H, J 3.6 Hz, H-1), 4.40-4.00 (m, 3 H, H-5,6,6'), 3.45 (s, 3 H, OMe), 2.45 (s, 3 H, MeCONH), 2.15, 2.13 y 2.10 (3 s, 9 H, 3 Ac).

Análisis. - Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_{10}$: C, 49.27; H, 5.35; N, 6.76. Encontrado: C, 48.95; H, 5.36; N, 6.50%.

4.3.2.- Reacción de α -(R)-metoxidiglicolaldehído (XX) con malononitrilo.

La reacción se lleva a cabo según el procedimiento descrito en el apartado 4.3.1.1. usando las siguientes cantidades de reactivos y condiciones experimentales: 2.44 g (15 mmol) de metil β -D-xilopiranosido, 1.9 g (30 mmol) de malononitrilo, tiempo de reacción 48 hr a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo la mezcla de reacción se concentra a vacío y al crudo obtenido se le agregan 15 mL de agua, extrayéndose con acetato de etilo (4x40 mL). Las capas orgánicas se reúnen, secan y concentran a vacío obteniéndose un crudo que se acetila bajo dos condiciones distintas:

a) Con anhídrido acético-piridina.

El crudo obtenido tras la acetilación siguiendo el procedimiento convencional se purifica por cromatografía preparativa en columna (hexano:éter 1:2) obteniéndose una fracción constituida por una mezcla de estereoisómeros (0.7 g, 17%). Esta mezcla se recromatografía empleando como eluyente hexano:éter 6:1 separándose dos fracciones:

1ª Fracción: Corresponde a un producto sólido cristalino que se identifica como metil 2,4-di-O-acetil-3,3-diciano- α -L-treo-pentopiranosido (CXXXI). P.f. 138° C (hexano-éter). $[\alpha]_D^{20}$ -47.3° (c 1, cloroformo).

IR (KBr): 1780, 1212, 1137, 1093, 1075, 1060, 1042, 1004, 890 y 880 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Espectro H n°8) (80 MHz, CDCl_3): δ 5.45 (d, 1 H, J 3.0 Hz, H-2) 5.40 (dd, 1 H, $|J_{\text{AX}}+J_{\text{BX}}|$ 12.7 Hz, H-4), 4.65 (d, 1 H, J 2.9 Hz, H-1), 3.9 (m, 2 H, H-5,5'), 3.45 (s, 3 H, OMe), 2.25 y 2.22 (2 s, 6 H, 2 AcO).

$^{13}\text{C-RMN}$ (Espectro C n°4) (20 MHz, CDCl_3): δ 168.73, 168.20 (CO), 111.41 (CN), 96.90 (C-1), 68.13, 66.49 (C-2,4), 58.00 (C-5), 55.90 (OMe), 39.64 (C-3) y 20.30 (2 AcO).

Análisis.- Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$: C, 51.06; H, 5.00; N, 9.92. Encontrado: C, 51.27; H, 4.98; N, 9.92%.

2ª Fracción: Sustancia siruposa que corresponde a una mezcla de tres productos que se identifican como CXXV, CXXVI y CXXXII.

$^1\text{H-RMN}$ (Espectro H n°9) (80 MHz, CDCl_3): δ 5.5-4.9 (m, 2.7 H, H-1,2,4), 4.55 (d, 0.30 H, J 6.4 Hz, H-1), 4.3-3.55 (m, 2 H, H-5,5'), 3.5, 3.46 y 3.45 (3 s, 3 H, OMe), 2.27, 2.25 y 2.22 (3 s, 6 H, AcO).

b) Con la mezcla acilante ácido acético-anhidrido acético-cloruro de acetilo.

El crudo obtenido tras la acetilación con esa mezcla (5:5:10 mL)⁵³ se purifica por cromatografía preparativa en columna (hexano:éter 1:1) obteniéndose una fracción única (0.92 g, 22.1%) que corresponde a la mezcla de los isómeros CXXV, CXXVI, CXXXI y CXXXII.

4.3.3.- Reacciones con cianoacetato de etilo.

4.3.3.1.- Reacción de α -(R)-metoxidiglicolaldehido (XX) con cianoacetato de etilo.

La reacción se lleva a cabo según el procedimiento descrito en el apartado 4.3.1.1. usando las siguientes cantidades de reactivos y condiciones experimentales: 2.44 g (15 mmol) de metil β -D-xilopiranosido, 1.7 g (15 mmol) de cianoacetato de etilo, tiempo de reacción de 1 hr a temperatura ambiente.

El crudo obtenido se purifica por cromatografía preparativa en columna (hexano:éter 1:5) aislandose dos fracciones:

1ª Fracción: 1.3 g de una sustancia que se encuentra ligeramente impurificada (c.c.f.) por lo que se procede a su acetilación con la mezcla acilante anhídrido acético-piridina (10:5 mL) siguiendo el procedimiento convencional. El crudo de reacción se purifica por cromatografía preparativa en columna (hexano:éter 4:1) obteniendose un único producto que se identifica como metil 2,4-di-O-acetil-3-C-ciano-3-desoxy-3-etoxicarbonil- β -D-xilo-pentopiranosido (CXXXIII) (0.3 g, 6.12%).

P.f. 90° C (hexano). $[\alpha]_D^{25}$ -55.8° (c 1, cloroformo).

IR (KBr): 1759, 1259, 1214, 1073, 1044, 978, 899 y 855 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Espectro H n°10) (80 MHz, CDCl_3):
 δ 5.32 (dd, 1 H, J 8.9 y 4.7 Hz, H-4), 5.15 (d, 1 H, J 7 Hz, H-2), 4.55 (d, 1 H, J 7 Hz, H-1), 4.2 (c, 2 H, J 7 Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 4.2-4.0 (m, 1 H, H-5_F), 3.65 (dd, 1 H, J 8.9 y 12 Hz, H-5_A), 3.42 (9s. 3 H, OMe), 2.1 y 2.06 (2 s, 6 H, 2 AcO) y 1.25 (t, 3 H, J 7 Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (Espectro C n°5) (20 MHz, CDCl_3):
 δ 168.91, 168.62 (2 COO), 163.4 (COOEt), 113.63 (CN), 100.05 (C-1), 69.06, 67.84 (C-2,4), 64.07 (OCH_2CH_3), 62.18 (C-5), 56.73 (OMe), 54.50 (C-3), 20.43 (MeCOO) Y 13.77 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$).

Análisis. - Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_8$ C, 51.06; H, 5.81; N, 5.81. Encontrado: C, 51.65; H, 5.50; N, 4.44%.

2ª Fracción: 0.65 g de una sustancia siruposa que se encuentra impurificada ligeramente (c.c.f.) por lo que se procede a su acetilación con la mezcla acilante anhídrido acético-piridina (7:4 mL) según el procedimiento convencional. El crudo de reacción se purifica por cromatografía preparativa en columna (hexano:éter 1:1) obteniéndose 0.38 g (7.7%) de un sólido cristalino que se identifica como metil 2,4-di-O-acetil-3-C-ciano-3-desoxi-3-etoxicarbonil- α -L-xilo-pentopiranosido (CXXXIV). P.f. 79-80° C (hexano-éter). $[\alpha]_D^{25}$ -112.7° (c 1, cloroformo).

IR (KBr): 1744, 1285, 1265, 1218, 1140, 1049, 965 y 898 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Espectro H n°11) (80 MHz, CDCl_3):
 δ 5.25 (dd, 1 H, J 9.7 Hz, H-4), 5.2 (d, 1 H, J 3.4 Hz, H-2), 4.9 (d, 1 H, J 3.4 Hz, H-1), 4.25 (c, 2 H, J 7.0 Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 4.0-3.6 (m, 2 H, H-5,5'), 3.45 (s, 3 H, OMe), 2.12 y 2.1 (2 s, 6 H, 2 AcO) y 1.25 (t, 3 H, J 7 Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (Espectro C n°6) (20 MHz, CDCl_3):

169.14, 168.86 (2 COO), 164,60 (COOEt), 113.64 (CN), 94.90 (C-1), 69.54, 67.92 (C-2,4), 63.95 (CH₃CH₂O), 56.20 (C-5), 55.62 (OMe), 52.15 (C-3), 20.32 (MeCOO).

Análisis. - Calculado para C₁₄H₁₉NO₈: C, 51.06; H, 5.81; N, 4.25. Encontrado: C, 50.70; H, 5.82; N, 4.27%.

4.3.3.2.-Reacciones de α -(S)-metoxi- α' -(R)-hidroximetildiglicolaldehido (XXVIII) con cianoacetato de etilo.

La reacción se lleva a cabo según el procedimiento descrito en el apartado 4.3.1.1. usando las siguientes cantidades de reactivos y condiciones experimentales: 2.91 g (15 mmol) de metil α -D-glucopiranosido, 1.7 g (15 mmol) de cianoacetato de etilo, tiempo de reacción de 20 hr a temperatura ambiente. El crudo obtenido se purifica por cromatografía preparativa en columna (éter etílico) aislandose dos fracciones:

1ª Fracción: 1.9 g de una sustancia siruposa constituida por una mezcla de sustancias (c.c.f.) que se acetila con la mezcla acilante anhídrido acético-piridina (7:5 mL) siguiendo el procedimiento convencional. El bruto obtenido se purifica por cromatografía en columna (hexano:éter 1:1) aislandose 0.3 g (6.0%) de un producto sólido cristalino que se identifica como metil 2,4,6-tri-O-acetil-3-C-ciano-3-desoxi-3-etoxicarbonil- β -L-gluco-hexopiranosido (CXXXV). P.f. 114-115° C. $[\alpha]_D^{25} +25.6$ (c 1, cloroformo).

IR (KBr): 2250, 1766, 1375, 1248-1200, 1161, 1101, 1046 y 909 cm⁻¹.

¹H-RMN (Espectro H n°12) (80 MHz, CDCl₃): δ 5.40 (d, 1 H, J 9.7 Hz, H-4), 5.35 (d, 1 H, J 8.0 Hz, H-2), 4.7 (d, 1 H, J 8.0 Hz, H-1), 4.35-3.90 (m, 5 H, H-5,6,6' y CH₃CH₂O), 3.5 (s, 3 H, OMe), 2.12, 2.1 (2 s, 9 H, 3 AcO), 1.25 (t, 3 H, J

7 Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$).

^{13}C -RMN (Espectro C n°7) (20 MHz, CDCl_3):
 δ 170.44, 168.41, 168.23 (3 COO), 163.28 (COOEt),
 113.61 (CN), 100.72 (C-1), 72.29, 69.22, 67.51 (C-
 2,4,5), 64.24, 61.64 (C-6, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 57.15 (OMe),
 56.33 (C-3), 20.63, 20.34 (3 MeCOO), 13.74
 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$).

Análisis. - Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_{10}$: C,
 50.87; H, 5.77; N, 3.48. Encontrado: C, 50.80; H,
 5.36; N, 3.37%.

2ª Fracción: 0.98 g (16.3%) de una sus-
 tancia siruposa que se acetila con la mezcla aci-
 lante anhídrido acético-piridina (10:5 mL)
 siguiendo el procedimiento convencional. El crudo
 obtenido se purifica por cromatografía preparativa
 en columna (hexano:éter 1:1) obteniéndose 0.3 g
 (46.0%) de una sustancia siruposa que corresponde
 a una mezcla de metil 2,4,4-tri-O-acetil-3-C-
 ciano-3-desoxi-3-etoxicarbonil- α -D-gluco- (CXXXVI)
 y α -D-mano-hexopiranosidos (CXXXVII) en la
 proporción ~4:1.

IR (película): 1751, 1224 y 1052 cm^{-1} .

^1H -RMN (Espectro H n°13) (200 MHz, CDCl_3):
 δ 5.45 (d, 0.2 H, J 10 Hz, H-4 de CXXXVII), 5.30
 (d, 0.2 H, J 1.5 Hz, H-2 de CXXXVII), 5.17 (d, 0.8
 H, J 3.6 Hz, H-2 de CXXXVI), 5.13 (d, 0.8 H, J
 10 Hz, H-4 de CXXXVI), 4.9 (d, 0.8 H, J 3.6, H-1
 de CXXXVI), 4.57 (d, 0.2 H, J 1.5 Hz, H-1 de
 CXXXVII), 4.24 (dd, 0.8 H, J 12.0 y 4.5 Hz, H-6 de
 CXXXVI), 4.1 (c, 1.6 H, J 7 Hz, CH_2CH_3 de CXXXVI),
 4.1 (m, 1.8 H, H-5 de CXXXVI y CXXXVII, H-6,6' de
 CXXXVII y CH_2CH_3), 4.00 (dd, 0.8 H, J 12 y 2.7 Hz,
 H-6' de CXXXVI), 3.31 (s, 3 H, OMe), 2.05-1.9
 (varios s, 9 H, AcO), 1.26 (t, 2.4 H, CH_2CH_3 de
 CXXXVI), 1.24 (t, 0.6 H, CH_2CH_3 de CXXXVII).

^{13}C -RMN (Espectro C n°8) (20 MHz, CDCl_3):
 δ 170.17, 168.90, 168.52 (3 COO), 164.13 (COOEt),
 113.54 (CN), 97.10 (C-1 de CXXXVII), 95.24 (C-1 de
 CXXXVI), 69.33, 67.02, 65.15 (C-2,4,5 de CXXXVI),
 64.04, 61.29 (OCH_2CH_3 y C-6 de CXXXVI), 55.59 (OMe)

de CXXXVI), 52.28 (C-3 de CXXXVI), 55.13 (OMe de CXXXVII), 49.4 (C-3 de CXXXVII), 20.66, 20.17 (3 MeCOO) y 13.55 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$).

Cuando la reacción se lleva a cabo en las mismas condiciones experimentales pero con tiempos de reacción de 84 hr, tras purificación del crudo por cromatografía preparativa en columna (éter etílico) se recogen tres fracciones:

1ª Fracción: 0.33 g de una sustancia siruposa que se acetila con la mezcla anhídrido acético-piridina (6:3 mL) siguiendo el procedimiento convencional. El crudo se purifica por cromatografía preparativa (hexano:éter 1:1), obteniéndose 0.13 g (31.7%) de una sustancia siruposa que se identifica como metil 2,6-di-O-acetil-3-C-ciano-3,4-didesoxi-3-etoxicarbonil-4-[cianometil]- β -L-glucopiranosido (CXXXVIII). P.f. 112-113° C. $[\alpha]_D^{25} +63.7^\circ$ (c 1, cloroformo).

IR (KBr): 2252, 1747, 1449, 1371, 1238, 1054, 894 y 854 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Espectro H n°14) (80 MHz, CDCl_3): δ 5.14 (d, 1 H, J 8.0 Hz, H-2), 4.65 (d, 1 H, J 8.0 Hz, H-1) 4.5-4.2 (m, 4 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ y H-6,6'), 3.9 (dt, 1 H, $J_{4.5} 10$ Hz, $|J_{5.6} + J_{5.6}| 6$ Hz, H-5), 3.5 (s, 3 H, OMe), 3.0-2.75 (m, 1 H, H-4), 2.65-2.5 (m, 2 H, CH_2CN), 2.15 y 2.12 (2 s, 6 H, 2 AcO), 1.35 (t, 3 H J 7 Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (Espectro C n°9) (20 MHz, CDCl_3): δ 170.4, 168.6 (2 COO), 164.24 (COOEt), 115.70, 113.70 (2 CN), 100.35 (C-1), 72.97, 70.11 (C-2,5), 64.64, 63.00 (C-6, OCH_2CH_3), 57.00 (OMe), 55.26 (C-3), 39.06 (C-4), 20.70, 20.35 (2 MeCOO), 15.94 (CH_2CN), 13.66 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$).

Análisis. - Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_8$: C, 53.39; H, 5.80; N, 7.32. Encontrado: C, 53.60; H, 5.71; N, 7.32%.

2ª Fracción: 0.7 g de un sirupo que se acetila con la mezcla anhídrido acético-piridina

(8:3 mL) según el procedimiento convencional. El crudo obtenido se purifica por cromatografía preparativa en columna (hexano:éter 1:2) obteniéndose 0.10 g (11.4%) de una sustancia siruposa que se identifica como metil 2,6-di-O-acetil-3-C-ciano-4-[cianometil]-3,4-didesoxi-3-etoxicarbonil- α -D-gluco-hexopiranosido (CXXXIX). $[\alpha]_D^{25} +90.2^\circ$ (c 1, cloroformo).

IR (película): 2944, 2846, 2252 1749, 1446, 1371, 1243, 1057, 961 y 854 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Espectro H n°15) (200 MHz, CDCl_3): δ 5.10 (d, 1 H, J 3.5 Hz, H-2), 5.0 (d, 1 H, J 3.5 Hz, H-1), 4.45-4.25 (m, 4 H, CH_2COOEt y CH_2OAc), 4.05 (dst, 1 H, J 10.0 y 6.0 Hz, H-5), 3.45 (s, 3 H, OMe), 1.9-2.75 (m, 1 H, H-4), 2.57 (m, 2 H, CH_2CN), 2.16 y 2.15 (2 s, 6 H, 2 AcO), 1.36 (t, 3 H, J 7.3 Hz, CH_3CH_2).

3ª Fracción: 0.5 g de una sustancia siruposa que se acetila con la mezcla anhídrido acético-piridina (10:5 mL) siguiendo el procedimiento convencional. El crudo obtenido se purifica por cromatografía preparativa en columna (hexano:éter 1:1) obteniéndose 0.3 g (46.0%) de una sustancia siruposa que se identifica como CXXXVI impurificado con trazas de CXXXVII.

4.3.3.3.- Reacción de α -(R)-metoxi- α' -(R)-hidroximetildiglicolaldehído (XXXV) con cianoacetato de etilo.

La reacción se lleva a cabo según el procedimiento descrito en el apartado 4.3.1.1. usando las siguientes cantidades de reactivos y condiciones experimentales: 2.91 g (15 mmol) de metil β -D-gluco-piranosido, 1.7 g (15 mmol) de cianoacetato de etilo, tiempo de reacción de 14 hr a temperatura ambiente. El crudo obtenido, después de concentrar varias veces a vacío con benceno-etanol para eliminar los restos de agua, se

acetila con la mezcla anhídrido acético-piridina (10:5 mL) siguiendo el procedimiento convencional. El crudo que así se obtiene se purifica por cromatografía preparativa en columna (hexano:éter 1:1) aislandose dos fracciones:

1ª Fracción: 2.25 g (37.4%) que corresponden a una mezcla de sustancias. Cuando se disuelve en la mínima cantidad de éter y se adiciona hexano hasta ligera turbidez aparece un sólido cristalino que filtrado y seco pesa 1.72 g y que se identifica como metil 2,4,6-tri-O-acetil-3-C-ciano-3-desoxi-3-etoxicarbonil- β -D-gluco-hexopiranosido (CLI), producto enantiómero de CXXXV. P.f. 114-115° C. $[\alpha]_D^{25}$ -26° (c 1, cloroformo). IR, ^1H - y ^{13}C -RMN idénticos a los de CXXXV.

Análisis.- Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_{10}$: C, 50.87; H, 5.77; N, 3.49. Encontrado: C, 50.90; H, 5.52; N, 3.46%.

2ª Fracción: 0.074 g (1.23%) de un sólido cristalino que se identifica como metil 2,4,6-tri-O-acetil-3-C-ciano-3-desoxi-3-etoxicarbonil- β -D-alo-hexopiranosido (CLII). P.f. 76-77° C (hexano-éter). $[\alpha]_D^{25}$ -112.7 (c 1, cloroformo).

IR (KBr): 2262 (muy débil), 1748, 1227, 1050 y 896 cm^{-1} .

^1H -RMN (Espectro H n°17) (80 MHz, CDCl_3): δ 5.5 (d, 1 H, J 9.5 Hz, H-4), 5.35 (d, 1 H, J 8.0 Hz, H-2), 5.05 (d, 1 H, J 8.0 Hz, H-1), 4.5-4.0 (m, 5 H, H-5,6,6' y $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 3.45 (s, 3 H, OMe), 2.07 y 2.05 (2 s, 9 H, 3 AcO), 1.35 (t, 3 H, J 7.0 Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$).

Análisis.- Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_{10}$: C, 50.87; H, 5.77; N, 3.49. Encontrado: C, 50.74; H, 5.66; N, 4.17%.

4.3.4.- Reacciones con cianoacetato de terc-butilo

4.3.4.1.- Reacción de α -(R)-metoxidiglicolaldehido (XX) con cianoacetato de terc-butilo.

La reacción se lleva a cabo según el procedimiento descrito en el apartado 4.3.1.1. usando las siguientes cantidades de reactivos y condiciones experimentales: 4.88 g (30 mmol) de metil α -D-xilopiranosido, 4.17 g (30 mmol) de cianoacetato de terc-butilo, tiempo de reacción de 4 hr a temperatura ambiente. El crudo de reacción se purifica por cromatografía preparativa en columna (hexano:éter 2:1) aislandose cuatro fracciones:

1ª Fracción: 1.02 g de una sustancia siruposa constituida por una mezcla de sustancias (c.c.f.) que se acetila con la mezcla anhídrido acético-piridina (12:6 mL) siguiendo el procedimiento convencional. El crudo así obtenido se purifica por cromatografía preparativa (hexano:éter 4:1), aislandose 0.28 g (2.20%) de un sirupo que se identifica como metil 4-O-acetil-3-terc-butoxicarbonil-2-[(1R ó 1S)-1-terc-butoxicarbonil-1-cianometil]-3-C-ciano-2,3-didesoxi- β -D-xilopentopiranosido (CLIV). $[\alpha]_{D}^{20} +7.3$ (c 1, cloro-

formo).

IR (película): 2253, 1750, 1744, 1280, 1258, 1214, 1154, 1096 y 839 cm^{-1} .

^1H -RMN (Espectro H n°18) (80 MHz, CDCl_3):
 δ 5.35 (dd, 1 H, J 10.0 y 5.0 Hz, H-4), 4.8 (d, 1 H, J 8.5 Hz, H-1), 4.12 (dd, 1 H, J 12.0 y 5.0 Hz, H-5_F), 3.7 (dd, 1 H, J 12.0 y 10.0 Hz, H-5_A), 3.55 (s, 3 H, OMe), 3.45 (d, 1 H, J 1.5 Hz, NCCHBoc), 3.05 (dd, 1 H, J 8.5 y 1.5 Hz, H-2), 2.12 (s, 3 H, MeCOO), 1.5 (s, 18 H, 2 Me_3C).

^{13}C -RMN (Espectro C n°11) (20 MHz, CDCl_3):
 δ 168.74, 162.62 (2 COO), 113.26 (CN), 101.00 (C-1), 86.61 (CMe_3), 68.60 (C-4), 62.83 (C-5), 57.30 (OMe), 54.15 (C-3), 43.44 y 37.38 (C-2 y NCCHBoc), 27.65 y 27.53 (2 Me_3C), 20.37 (MeCOO).

2ª Fracción: 1.13 g de una sustancia siruposa constituida por una mezcla de productos que se acetilan con la mezcla anhídrido acético-piridina (12:6 mL) siguiendo el procedimiento convencional. El crudo obtenido se purifica por cromatografía preparativa en columna (hexano:éter 2:1) aislandose un sólido cristalino (0.6 g, 4.6%) que se identifica como metil 2-O-acetil-3-terc-butoxicarbonil-3-C-ciano-2,3-didesoxi-4-[(1R o 1S)-1-terc-butoxicarbonil-1-cianometil]- α -L-xilopentopiranosido (CLV). P.f. 112-113° C. $[\alpha]_D^{20}$ -36.4 (c 1, cloroformo).

IR (KBr): 2987, 1740, 1465, 1375, 1299, 1224, 1160, 1140, 1058, 903 y 833 cm^{-1} .

^1H -RMN (Espectro H n°19) (80 MHz, CDCl_3):
 δ 5.20 (d, 1 H, J 3.5 Hz, H-2), 4.90 (d, 1 H, J 3.5 Hz, H-1), 4.16 (st, 1 H, J ~11.5 Hz, H-5_A), 3.8 (dd, 1 H, J 11.5 y 4.5 Hz, H-5_F), 3.62 (d, 1 H, J 3.2 Hz, NCCHBoc), 3.45 (s, 3 H, OMe), 3.1-2.9 (m, 1 H, H-4), 2.15 (s, 3 H, AcO), 1.52 y 1.50 (2 s, 18 H, 2 Me_3C).

Análisis. - Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_8$: C, 57.52; H, 6.89; N, 6.38. Encontrado: C, 57.50; H, 6.70; N, 6.30%.

3ª Fracción: 0.92 g (11.32%) de un sólido cristalino que se identifica como metil 3-terc-butoxicarbonil-3-C-ciano-3-desoxi- β -D-xilo-pentopiranosido (CLVI). P.f. 138-141° C (hexano-éter). $[\alpha]_D^{25}$ -27.5° (c 1, metanol).

IR (KBr): 3470, 3380, 2250, 1740, 1250, 1220, 1195, 1140, 1100-1080, 1040, 930 y 838 cm^{-1} .

^1H -RMN (Espectro H n°20) (200 MHz, $\text{Me}_2\text{CO}-d_6$): δ 5.21 (d, 1 H, J 4.7 Hz, OH de C-2, desaparece tras agitar con D_2O), 5.16 (d, 1 H, J 5.8 Hz, OH de C-4, desaparece tras agitar con D_2O), 4.37 (d, 1 H, J 7.7 Hz, H-1), 4.15-4.05 (m, 1 H, H-4, se transforma en un doblete tras agitar con D_2O), 3.81 (dd, 1 H, J 11.7 y 4.7 Hz, H-5_E), 3.66 (dd, 1 H, J 7.7 y 4.7 Hz, H-2, se transforma en un doblete tras agitar con D_2O), 3.55 (dd, 1 H, J 11.7 y 10.3, H-5_A), 3.45 (s, 3 H, OMe), 1.48 (s, 9 H, Me_3C).

^{13}C -RMN (Espectro C n°12) (20 MHz, $\text{Me}_2\text{CO}-d_6$): 165.48 (COO), 115.52 (CN), 103.04 (C-1), 83.66 (CMe_3), 71.58, 69.21 (C-2,4), 66.00 (C-5), 60.65 (C-3), 56.24 (OMe), 27.31 (Me_3C).

Análisis. - Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_6$: C, 52.73; H, 7.00; N, 5.12. Encontrado: C, 53.03, H, 6.83; N, 5.03%.

0.9 g (3.4 mmol) de CLVI se acetilan empleando la mezcla acilante anhídrido acético-piridina (10:5 mL) siguiendo el procedimiento convencional. El crudo obtenido se purifica por cromatografía preparativa en columna (hexano:éter 3:1) aislandose dos fracciones:

1ª Fracción: 0.75 g (63.7%) de un sólido cristalino que se identifica como metil 2,4-di-O-acetil-3-terc-butoxicarbonil-3-C-ciano-3-desoxi- β -D-xilo-pentopiranosido (CLVIII). P.f. 89-90° C (hexano-éter). $[\alpha]_D^{25}$ -43° (c 1, cloroformo).

IR (KBr): 2245, 1757, 1279, 1212, 1155, 1069, 1041, 981, 898 y 834 cm^{-1} .

^1H -RMN (Espectro H n°22) (80 MHz, CDCl_3):

δ 5.37 (dd, 1 H, J 8.8 y 4.4 Hz, H-4), 5.25 (d, 1 H, J 7.0 Hz, H-2), 4.6 (d, 1 H, J 7.0 Hz, H-1), 4.1 (dd, 1 H, J 11.7 y 4.4 Hz, H-5_E), 3.70 (dd, 1 H, J 11.7 y 8.8 Hz, H-5_A), 3.47 (s, 3 H, OMe), 2.15 y 2.10 (2 s, 6 H, 2 AcO), 1.47 (s, 9 H, Me₃C).

¹³C-RMN (Espectro C n°14) (20 MHz, CDCl₃): δ 168.85, 168.45 (2 COO), 161.98 (COBu^t), 113.93 (CN), 100.16 (C-1), 85.94 (CMe₃), 69.02, 67.84 (C-2,4), 62.26 (C-5), 56.65 (MeO), 55.60 (C-3), 27.46 (CMe₃) y 20.41 (MeCOO).

Análisis. - Calculado para C₁₆H₂₃NO₈: C, 53.77; H, 6.48; N, 3.90. Encontrado: C, 53.56; H, 6.43; N, 3.83%.

2^a Fracción: 0.2 g (16.6%) de un sólido cristalino que se identifica como metil 2,4-di-O-acetil-3-terc-butoxicarbonil-3-C-ciano-3-desoxi- α -L-arabino-pentopiranosido (CLIX). P.f. 126-128° C. $[\alpha]_D^{25} +12.4^\circ$ (c 1, cloroformo).

IR (KBr): 2253 (muy débil), 1753, 1276, 1240, 1222, 1154, 1106, 902, 833 y 747 cm⁻¹.

¹H-RMN (Espectro H n°23) (80 MHz, CDCl₃): δ 5.55 (d, 1 H, J 7.5 Hz, H-2), 5.4 (st, 1 H, J_{4.5}+J_{4.5'} ~ 4.0 Hz, H-4), 4.54 (d, 1 H, J 7.5 Hz, H-1), 4.05 (m, 2 H, H-5,5'), 3.5 (s, 3 H, OMe), 2.15 y 2.10 (2 s, 6 H, 2 AcO), 1.47 (s, 9 H, Me₃C).

¹³C-RMN (Espectro C n°15) (20 MHz, CDCl₃): δ 169.14, 168.37 (2 COO), 161.16 (COBu^t), 114.80 (CN), 101.04 (C-1), 85.68 (CMe₃), 70.38, 66.73 (C-2,4), 63.74 (C-5), 56.82 (MeO), 52.38 (C-3), 27.58 (Me₃C), 20.67 (MeCOO).

Análisis. - Calculado para C₁₆H₂₃NO₈: C, 53.77; H, 6.48; N, 3.90. Encontrado: C, 53.40; H, 6.31; N, 3.99%.

4^a Fracción: 0.53 g (6.57%) de un sólido cristalino que se identifica como metil 3-terc-butoxicarbonil-3-C-ciano-3-desoxi- α -L-xilo-pentopiranosido (CLVII). P.f. 151-152° C. $[\alpha]_D^{25} -115.3^\circ$

(c 1, metanol).

IR (KBr): 3529, 3445, 2258, 1721, 1292, 1065, 1016, 952 y 838 cm^{-1} .

^1H -RMN (Espectro H n°21) (200 MHz, $\text{Me}_3\text{CO-d}_6$): δ 5.17 (d, 1 H, J 5.79 Hz, OH de C-4, desaparece tras agitar con D_2O), 4.65 (d, 1 H, J 3.77 Hz, H-1), 4.58 (d, 1 H, J 9.4 Hz, OH de C-2, desaparece tras agitar con D_2O), 4.05 (m, 1 H, $J_{4.5A}$ 11.0 Hz, $J_{4.0H}$ 5.8 Hz, $J_{4.5E}$ 5.0 Hz, H-4), 3.94 (d, 1 H, J 9.42 y 3.77 Hz, H-2), 3.69 (dst, 1 H, $^2J_{5.5}$ 11.2 Hz, $^3J_{5A.4}$ 11.0 Hz, $^4J_{5A.1}$ 0.6 Hz), 3.51 (dd, 1 H, J 11.21 y 5.04 Hz, H-5E), 3.38 (s, 3 H, OMe), 1.48 (s, 9 H, Me_3C).

^{13}C -RMN (Espectro C n°13) (50 MHz, CDCl_3): δ 97.07 (C-1, $^1J_{C.H}$ 171.2 Hz), 84.04 (CMe₃), 70.17, 68.14 (C-2,4), 59.33 (C-5), 55.18 (MeO), 27.35 (Me₃C). Las señales correspondientes a los carbonos COO, CN y C-3 son muy debiles confundiendo con el ruido de fondo.

Análisis. - Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_6$: C, 52.73; H, 7.00; N, 5.12. Encontrado: C, 53.27, H, 5.12; N, 5.20%.

0.32 g (1.2 mmol) se acetilan con la mezcla anhídrido acético-piridina (6:3 mL) siguiendo el procedimiento convencional. El crudo obtenido se purifica por cromatografía preparativa en columna (hexano:éter 3:1) aislandose dos fracciones:

1ª Fracción: 0.06 g (14.3%) de una sustancia siruposa que se identifica como metil 2,4-di-O-acetil-3-terc-butoxicarbonil-3-C-ciano-3-desoxi- α -L-lixo-pentopiranosido (CLX).

^1H -RMN (Espectro H n°24) (80 MHz, CDCl_3): δ 5.50 (dd, 1 H, J 9.0 y 7.0 Hz, H-4), 5.4 (d, 1 H, J 1.5 Hz, H-2), 4.6 (d, 1 H, J 3.5 Hz, H-1), 3.75 (m, 2 H, H-5,5'), 3.45 (s, 3 H, OMe), 2.15 y 2.10 (2 s, 6 H, 2 AcO), 1.47 (s, 9 H, Me_3C).

^{13}C -RMN (Espectro C n°16) (20 MHz, CDCl_3): δ 169.09, 168.45 (2 COO), 161.88 (COBu), 113.78

(CN), 96.84 (C-1), 85.21 (CMe₃), 68.96, 67.79 (C-2,4), 62.20 (C-5), 56.75 (OMe), 48.80 (C-3), 27.41 (Me₃C), 20.37 (MeCOO).

2ª Fracción: 0.08 g (19.1%) de un sólido cristalino que se identifica como metil 2,4-di-O-acetil-3-terc-butoxicarbonil-3-C-ciano-3-desoxi- α -L-xilo-pentopiranosido (CLXI). P.f. 70-72° C (solidifica tras dejar estar). $[\alpha]_D^{25}$ -87° (c 1, cloroformo).

IR (KBr): 1757, 1280, 1218, 1140, 1054, 964, 900 y 838 cm⁻¹.

¹H-RMN (Espectro H n°25) (80 MHz, CDCl₃): δ 5.27 (dd, 1 H, J 10.0 y 6.0 Hz, H-4), 5.17 (d, 1 H, J 3.5 Hz, H-2), 4.85 (d, 1 H, J 1.5 Hz, H-1), 4.0-3.6 (m, 2H, H-5,5'), 3.45 (s, 3 H, OMe), 2.12 y 2.10 (2 s, 6 H, 2 AcO), 1.45 (s, 9 H, Me₃C).

4.3.4.2.-Reacciones de α -(S)-metoxi- α' -(R)-hidroximetildiglicolaldehido (XXVIII) con cianoacetato de terc-butilo.

La reacción se lleva a cabo según el procedimiento descrito en el apartado 4.3.1.1. usando las siguientes cantidades de reactivos y condiciones experimentales: 2.91 g (15 mmol) de metil α -D-glucopiranosido, 2.11 g (15 mmol) de cianoacetato de terc-butilo, tiempo de reacción de 15 hr a temperatura ambiente. El crudo de reacción obtenido se purifica por cromatografía preparativa en columna (éter etílico) aislandose dos fracciones:

1ª Fracción: 1.90 g de un sirupo que se acetilan con la mezcla acilante anhídrido acético-piridina (16:8 mL) siguiendo el procedimiento convencional. El crudo así obtenido se purifica por cromatografía preparativa en columna (hexano:éter 1:1) aislandose 0.58 g (7.5%) de un

sólido cristalino que se identifica como metil 2,3-di-O-acetil-3-terc-butoxicarbonil-3-C-ciano-4-[(1R o 1S)-1-ciano-1-terc-butoxicarbonil]-3,4-didesoxi- α -D-gluco-hexopiranosido (CLXII). P.f. 140° C (hexano-éter). $[\alpha]_D^{25} +40.0^\circ$ (c 1, cloroformo).

IR (KBr): 1758, 1372, 1271, 1262, 1213, 1147, 1054, 1027 y 820 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Espectro H n°26) (80 MHz, CDCl_3): δ 5.30 (d, 1 H, J 3.5 Hz, H-2), 4.96 (d, 1 H, J 3.5 Hz, H-1), 4.50-4.15 (m, 3 H, H-5 y CH_2OAc), 3.65 (sa, 1 H, NCCHBoc), 3.47 (s, 3 H, MeO), 3.10 (d, 1 H, J 10.5 Hz, H-4), 2.15 y 2.10 (2 s, 6 H, 2 AcO), 1.50 y 1.47 (2 s, 18 H, 2 Me_3C).

$^{13}\text{C-RMN}$ (Espectro C n°17) (20 MHz, CDCl_3): δ 170.19, 169.80, 163.85, 162.64 (4 COO), 113.73, 112.97 (2 CN), 95.39 (C-1), 86.82, 86.14 (2 CMe_3), 69.94, 65.04 (C-2,5), 63.05 (CH_2OAc), 55.88 (MeO), 51.47 (C-3), 40.11, 37.6 (NCCHBoc , C-4), 27.61 (Me_3C) y 20.76, 20.43 (2 MeCOO).

Análisis.- Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_{10}$: C, 56.37; H, 6.87; N, 5.46. Encontrado: C, 56.45, H, 6.71; N, 5.48%.

2ª Fracción: 2.54 g (56.8%) de una mezcla de sustancias que se identifican como metil 3-terc-butoxicarbonil-3-C-ciano-3-desoxi- α -D-gluco- (CLXVI) y - α -D-mano-hexopiranosidos (CLXVII) en la relación 1:1. La acetilación con la mezcla acilante anhídrido acético-piridina (7:5 mL), siguiendo el procedimiento convencional, da un crudo que se purifica por cromatografía preparativa en columna (hexano:éter 1:1) aislandose una mezcla de metil 2.4.6-tri-O-acetil-3-C-ciano-3-desoxi- α -D-gluco- (CLXIII) y - α -D-mano-hexopiranosido (CLXIV) (1.86 g, 51.7%). Por cristalización en hexano-éter (1:1) se obtiene CLXIII p.f. 137° C. $[\alpha]_D^{25} +93.5^\circ$ (c 1, cloroformo).

IR (KBr): 1775, 1755, 1370, 1220, 1135, 1055 y 1024 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Espectro H n°27) (200 MHz, CDCl_3):

δ 5.30 (d, 1 H, J 10.0 Hz, H-4), 5.27 (d, 1 H, J 3.5 Hz, H-2), 4.97 (d, 1 H, J 3.5 Hz, H-1), 4.35 (dd, 1 H, J 12.5 y 4.5 Hz, H-6), 4.22 (m, ocho picos, 1 H, H-5), 4.17 (dd, 1 H, J 12.5 y 2.2 Hz, H-6'), 3.44 (s, 3 H, MeO), 2.12, 2.00, 2.08 (3 s, 9 H, 3 AcO), 1.43 (s, 9 H, Me_3C).

^{13}C -RMN (Espectro C n°18) (20 MHz, CDCl_3): δ 170.13, 169.02, 168.39, 162.25 (4 COO), 113.93 (CN), 95.50 (C-1), 85.86 (CMe_3), 69.68, 67.04, (C-2,4), 65.51 (C-5), 61.47 (C-6), 55.71 (MeO), 53.73 (C-3), 27.40 (Me_3C), 20.54, 20.57 (MeCOO).

Análisis. - Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_{10}$: C, 53.14; H, 6.33; N, 3.26. Encontrado: C, 53.00, H, 6.09; N, 3.10%.

Las aguas madres se concentran y el residuo se purifica por cromatografía preparativa en columna (hexano:éter 2:1) para dar primero CLXIV como un sirupo [α] $^{\text{D}}$ +35.5° (c 1, cloroformo).

IR (película): 1770, 1372, 1254, 1220, 1152, 1140, 1088, 1042 y 907 cm^{-1} .

^1H -RMN (Espectro H n°28) (200 MHz, CDCl_3): δ 5.55 (d, 1 H, J 10.3 Hz, H-4), 5.41 (d, 1 H, J 1.7 Hz, H-2), 4.67 (d, 1 H, J 1.7 Hz, H-1), 4.31-4.00 (m, 3 H, H-5,6,6'), 3.42 (s, 3 H, MeO), 2.09 (s, 6 H, 2 AcO), 2.07 (s, 3 H, AcO), 1.42 (s, 9 H, Me_3C).

^{13}C -RMN (Espectro C n°18) (20 MHz, CDCl_3): δ 170.30, 168.73, 168.41, 161.63 (4 COO), 113.70 (CN), 97.25 (C-1), 85.43 (CMe_3), 70.51, 66.11 (C-2,4), 63.98 (C-5), 62.60 (C-6), 55.21 (MeO), 49.60 (C-3), 27.34 (Me_3C), 20.52 (MeCOO).

En segundo lugar eluye CLXIII.

Cuando la reacción se lleva a cabo con los mismos reactivos y condiciones experimentales empleando tiempos de reacción de 96 hr se obtiene un crudo que se purifica por cromatografía preparativa en columna (éter etílico)

aislandose dos fracciones:

1ª Fracción: 1.80 g de un sirupo que se acetila con la mezcla acilante anhídrido acético-piridina (8:4 mL) siguiendo el procedimiento convencional. El crudo de reacción se purifica por cromatografía preparativa en columna (hexano:éter 4:1) aislandose una fracción de 0.8 g que está constituida por una mezcla de sustancias. Por cristalización de hexano-éter ~6:1 se obtiene un sólido cristalino que pesa 0.5 g (7.8%) y que se identifica como metil 2,4,6-tri-O-acetil-3-terc-butoxicarbonil-3-C-ciano-3-desoxi- β -L-gluco-hexopiranosido (CLXV). P.f. 135-136° C. $[\alpha]_D^{25} +27.6$ (c 1, cloroformo).

IR (KBr): 1758, 1740, 1216, 1157, 1121, 1056, 902 y 835 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Espectro H n°29) (80 MHz, CDCl_3): δ 5.4 (d, 1 H, J 10.0 Hz, H-4), 5.35 (d, 1 H, J 8.1 Hz, H-2), 4.65 (d, 1 H, J 8.1 Hz, H-1), 4.32-3.90 (m, 3 H, H-5,6,6'), 3.53 (s, 3 H, MeO), 2.12, 2.10 y 2.08 (3 s, 9 H, 3 AcO), 1.45 (s, 9 H, Me_3C).

Análisis.- Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_{10}$: C, 53.14; H, 6.33; N, 3.26. Encontrado: C, 52.78; H, 5.96; N, 3.21%.

2ª Fracción: 1.93 gr de una sustancia siruposa que corresponde a una mezcla de CLXVI y CLXVII en la proporción ~4:1. Por cristalización con éter etílico se aísla CLXVI como un sólido cristalino. P.f. 153° C. $[\alpha]_D^{20} +122^\circ$ (c 0.5, etanol).

IR (KBr): 3540, 3470, 3350, 2215, 1740, 1368, 1275, 1258, 1150, 1080, 1056, 1044, 1030, 932, 893, 820 y 746 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Espectro H n°30) (80 MHz, $\text{Me}_2\text{CO-d}_6$): δ 5.07 (d, 1 H, J 6.0 Hz, desaparece tras agitar con D_2O , OH), 4.70 (d, 1 H, J 3.7 Hz, H-1), 4.30 (d, 1 H, J 9.5 Hz, desaparece tras agitar con D_2O , OH), 4.05-3.65 (m, 6 H, uno desa-

parece al agitar con D₂O, H-2,4,5,6,6', OH), 3.40 (s, 3 H, MeO), 1.5 (s, 9 H, Me₃C).

¹³C-RMN (Espectro C n°20) (20 MHz, Me₂CO-d₆): δ 166.83 (COO), 166.16 (CN), 98.50 (C-1), 83.36 (CMe₃), 71.71, 70.14 (C-2,4), 69.14 (C-5), 61.03 (C-6), 59.06 (C-30), 54.92 (MeO), 27.49 (Me₃C).

Análisis. - Calculado para C₁₃H₂₁NO₇: C, 51.47; H, 6.97; N, 4.61. Encontrado: C, 51.66; H, 7.22; N, 4.58%.

Por acetilación de las aguas madres de cristalización se comprueba que están constituidas por una mezcla de los isómeros de configuración D-gluco y D-mano.

4.3.5.- Formación de 4,6-O-bencilidenderivados.

4.3.5.1.- A partir de los productos de reacción de XXVIII con cianoacetamida.

Se lleva a cabo la reacción de integración del dialdehído XXVIII, obtenido por oxidación peryódica de 5.82 g (30 mmol) de metil α -D-glucopiranósido, con cianoacetamida siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 4.3.1.2. El crudo de reacción se mantiene en desecador a vacío sobre pentóxido de fósforo durante 24 hr.

15 mL de benzaldehído recién destilado se tratan con 3 g de $ZnCl_2$ anhidro pulverizado, bajo agitación magnética durante 15 minutos. A esta mezcla se le agrega el crudo anterior disuelto en 15 mL de benzaldehído, manteniéndose la agitación durante 18 hr. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se vierte sobre 150 mL de hielo-agua y se extrae con 2x100 mL de hexano. La capa orgánica se separa y la acuosa se extrae con 2x50 mL de cloroformo. Las capas orgánicas se reúnen y lavan con disolución acuosa saturada de $NaCO_3 \cdot H$ (2x50 mL) y agua (50 mL). La capa clorofórmica se seca, filtra y concreta a vacío obteniéndose un crudo que se purifica por cromatografía preparativa en

columna (hexano:éter 1:5) aislandose 0.5 g de una espuma sólida constituida por una mezcla de dos isómeros que no se pueden separar por cromatografía preparativa.

La acetilación con anhídrido acético-piridina (6:3 mL), siguiendo el procedimiento convencional, lleva a la obtención de un crudo que se disuelve en la mínima cantidad de etanol en caliente obteniéndose al enfriar un sólido cristalino que se identifica como: metil 2-O-acetil-4,6-O-benciliden-3-carbamoil-3-C-ciano-3-desoxi- α -D-gluco-hexopiranosido (CXXIX, 0.14 g). Las aguas madres se concentran y purifican por cromatografía en columna (hexano:éter 2:1) obteniéndose dos fracciones:

1ª Fracción: 0.2 g de un sólido que se identifica como CXXIX. Total obtenido 0.34 g P. f. 209-210° C. $[\alpha]_D^{25} +69.9$ (c 1, cloroformo).

IR (KBr): 3449, 3250, 3190, 1754, 1712, 1683, 1615, 1222, 1161 y 1062 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Espectro H n°6) (80 MHz, CDCl_3): δ 7.4 (m, 5 H, Ph), 6.5 y 5.7 (2 sa, 2 H, NH_2 , desaparecen tras agitar con D_2O), 5.55 (s, 1 H, PhCH), 5.25 (d, 1 H, J 3.6 Hz, H-2), 5.07 (d, 1 H, J 3.6 Hz, H-1), 4.50-3.75 (m, 4 H, H-4,5,6,6'), 3.48 (s, 3 H, MeO) y 2.15 (s, 3 H, AcO).

$^{13}\text{C-RMN}$ (Espectro C n°3) (20 MHz, CDCl_3): δ 165.1 (CO), 129.52, 128.90, 128.36 y 126.43 (C_6H_5), 102.14 (PhCH), 96.06 (C-1), 77.64, 70.12 (C-2,4), 68.72 (C-6), 60.56 (C-5), 55.82 (MeO), 51.22 (C-3), 20.47 (MeCOO).

Análisis.- Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_7$: C, 57.40; H, 5.35; N, 7.44. Encontrado: C, 57.70; H, 5.33; N, 7.11%.

2ª Fracción: 0.065 g de un sólido cristalino que se identifica como metil 2-O-acetil-4,6-O-benciliden-3-carbamoil-3-C-ciano-3-desoxi- α -D-mano-hexopiranosido (CXXX). P.f. 228-230° C.

$[\alpha]_D^{25} +31.5^\circ$ (c 1, cloroformo).

IR (KBr): 3437, 3335, 1756, 1705, 1606, 1228, 1135, 1079, 1045 y 967 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Espectro H n°7) (80 MHz, CDCl_3): δ 7.4 (m, 5 H, Ph), 6.7 (sa, 1 H, desaparece tras agitar con D_2O , NH_2), 5.70 (s, 1 H, PhCH), 5.55 (d, 1 H, J 1.2 Hz, H-2), 4.65 (d, 1 H, J 1.2 Hz, H-1), 4.40-3.70 (m, 5 H, 1 H desaparece tras agitar con D_2O , H-4,5,6,6' y NH_2), 3.5 (s, 3 H, MeO), 2.10 (s, 3 H, AcO).

Análisis. - Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_7$: C, 57.40; H, 5.35; N, 7.44. Encontrado: C, 57.80; H, 5.49; N, 7.14%.

4.3.5.2.- A partir de los productos de reacción de XXVIII con cianoacetato de etilo.

3.6 g de la segunda fracción obtenida en la reacción de XXVIII con cianoacetato de etilo, como se describe en el apartado 4.3.3.2., se tratan con benzaldehído- ZnCl_2 como se ha indicado en el apartado 4.3.5.1. Se obtiene así un crudo que se purifica por cromatografía preparativa en columna (hexano:éter 1:4) obteniéndose 1.6 g (33.7%) de un sustancia siruposa que está constituida por una mezcla de dos productos que se identifican como metil 4,6-O-benciliden-3-C-ciano-3-desoxi-3-etoxicarbonil- α -D-gluco-(CLXVIII) y α -D-mano-hexopiranosido (CLXIX). Esta fracción se disuelve en la mínima cantidad de etanol en caliente obteniéndose al enfriar 0.34 g de un sólido cristalino que corresponde a CLXVIII. P.f. $129-130^\circ\text{ C}$. $[\alpha]_D^{25} +109.4^\circ$ (c 1, cloroformo).

IR (KBr): 3525, 2249, 1745, 1254, 1226, 1113, 1072, 992, 921, 768 y 701 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Espectro H n°31) (200 MHz, CDCl_3): δ 7.4 (m, 5 H, Ph), 5.5 (s, 1 H, PhCH), 4.8 (d, 1 H, J 4.0 Hz, H-1), 4.35 (dd, 1 H, J 10.5 y 5 Hz, H-6_F), 4.32 (c, 2 H, J 7.0 Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 4.20-4.05 (m, 2 H, H-2,5), 3.94 (d, 1 H, J 9.5 Hz, H-4),

3.76 (st, 1 H, $|J_{6.6} + J_{5.6A}|$, 20 Hz, H-6A), 3.52 (s, 3 H, MeO), 3.05 (d, 1 H, J 12.0 Hz, desaparece tras agitar con D₂O), 1.03 (t, 3 H, J 7.0 Hz, CH₃CH₂O).

Análisis. - Calculado para C₁₈H₂₁NO₇: C, 59.49; H, 5.82; N, 3.85. Encontrado: C, 59.69, H, 5.88; N, 3.95%.

Las aguas madres se concentran y acetilan con anhídrido acético-piridina (5:2 mL) siguiendo el procedimiento convencional. El crudo obtenido se purifica por cromatografía preparativa en columna (hexano:éter 1:2) obteniéndose 1.0 g de una sustancia siruposa que esta constituida por una mezcla de isómeros metil 2-O-acetil-4,6-O-benciliden-3-C-ciano-3-desoxi-3-etoxicarbonil- α -D-mano- (CLXX) y α -D-gluco-hexopiranosido (CLXXI) en la proporción 2:1 como se pone de manifiesto por su espectro de ¹H-RMN. Esta mezcla se recromatografía (hexano:éter 1:1) aislandose dos fracciones:

1ª Fracción: Sustancia siruposa que se identifica como CLXX. $[\alpha]_D^{25} +34.1^\circ$ (c 1, cloroformo)

IR (película): 1761, 1223, 1134, 1084, 1032 y 918 cm⁻¹.

¹H-RMN (Espectro H n°32) (80 MHz, CDCl₃): δ 7.4 (m, 5 H, Ph), 5.7 (s, 1 H, CHPh), 5.45 (d, 1H, J 1.2 Hz, H-2), 4.68 (d, 1 H, J 1.2 Hz, H-1), 4.50-3.75 (m, 6 H, H-4,5,6,6' y CH₃CH₂O), 3.5 (s, 3 H, MeO), 2.12 (s, 3 H, AcO), 1.3 (t, 3 H, J 7.0 Hz, CH₃CH₂O).

2ª Fracción: Sustancia siruposa que se identifica como CLXXI.

IR (KBr): 1755, 1256, 1224, 1116, 1063 y 1004 cm⁻¹.

¹H-RMN (Espectro H n°33) (80 MHz, CDCl₃): δ 7.4 (m, 5 H, Ph), 5.55 (s, 1 H, CHPh), 5.20 (d, 1 H, J 3.7 Hz, H-2), 5.00 (d, 1 H, J 3.7 Hz, H-1), 4.50-3.75 (m, 6 H, H-4,5,6,6' y CH₃CH₂O), 3.45 (s,

3 H, MeO), 2.12 (s, 3 H, AcO), 1.25 (t, 3 H, J 7.0 Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$).

Análisis. - Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_9$: C, 57.00; H, 5.50; N, 3.32. Encontrado: C, 56.74; H, 5.36; N, 3.29%.

4.3.5.3.- A partir de los productos de reacción de XXVIII con cianoacetato de terc-butilo.

2.5 gr de la segunda fracción obtenida en la reacción de XXVIII con cianoacetato de terc-butilo, como se describe en el apartado 4.3.4.2., se tratan con benzaldehído-ZnCl₂ como se ha indicado en el apartado 4.3.5.1. Se obtiene así un crudo que se purifica por cromatografía preparativa en columna (hexano:éter 1:2) aislandose dos fracciones:

1ª Fracción: 0.8 g (2.4%) de un sirupo que se acetila con la mezcla anhídrido acético-piridina (3:1.5 mL) siguiendo el procedimiento convencional. El crudo así obtenido se purifica por cromatografía preparativa en columna (hexano:éter 2:1) aislandose una sustancia siruposa que se identifica como metil 2-O-acetil-4,6-O-benciliden-3-terc-butoxicarbonil-3-C-ciano-3-desoxi- α -D-gluco-hexopiranosido (CLXXIV) (0.05 g, 56.6%). $[\alpha]_D^{25} +26.3$ (c 0.8, cloroformo).

IR (película): 2256, 1755, 1730, 1281, 1223, 1119, 1063, 918, 838 y 748 cm^{-1} .

¹H-RMN (Espectro H n°34) (80 MHz, CDCl_3): δ 7.4 (m, 5 H, Ph), 5.52 (s, 1 H, CHPh), 5.20 (d, 1H, J 3.6 Hz, H-2), 5.00 (d, 1 H, J 3.6 Hz, H-1), 4.50-3.75 (m, 4 H, H-4,5,6,6'), 3.45 (s, 3 H, MeO), 2.15 (s, 3 H, AcO), 1.46 (s, 9 H, Me_3C).

2ª Fracción: 0.25 g (7.2%) de un sirupo que se acetila con la mezcla anhídrido acético-piridina (6:3 mL) siguiendo el procedimiento convencional. El crudo así obtenido se purifica

por cromatografía preparativa en columna (hexano:éter 2:1) aislandose una sustancia siruposa que se identifica como metil 2-O-acetil-4,6-O-benciliden-3-terc-butoxicarbonil-3-C-ciano-3-desoxi- α -D-mano-hexopiranosido (CLXXV) (0.18 g, 65.2%). $[\alpha]_D^{25} +10.1$ (c 1, cloroformo).

IR (película): 2252 (muy debil), 1757, 1737, 1278, 1260, 1219, 1135, 1084, 1043, 965 y 749 cm^{-1} .

^1H -RMN (Espectro H n°35) (80 MHz, CDCl_3):
 δ 7.4 (m, 5 H, Ph); 5.60 (s, 1 H, CHPh), 5.35 (d, 1H, J 1.1 Hz, H-2), 4.55 (d, 1 H, J 1.1 Hz, H-1), 4.30-3.60 (m, 4 H, H-4,5,6,6'), 3.35 (s, 3 H, MeO), 2.00 (s, 3 H, AcO), 1.35 (s, 9 H, Me_3C).



4.3.6.-Síntesis de 3-ciano-²- y -³-dihidropiranos

4.3.6.1.-A partir de metil 2,4-di-O-acetil-3-terc-butoxicarbonil-3-C-ciano-3-desoxi- β -D-xilo-pentopiranosido (CLVIII).

0.5 g (1.4 mmol) de CLVIII se disuelven en 7 mL de anhídrido acético conteniendo cantidades catalíticas de ácido p-toluensulfónico (<3 mg) calentándose a ebullición hasta que por c.c.f. se observa la desaparición del producto de partida (4 hr). La mezcla de reacción se deja enfriar, se agrega cloroformo (75 mL) y se lava con disolución acuosa saturada de NaCO_3H (5x75 mL). La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro, filtra y concentra obteniéndose un crudo que se purifica por cromatografía preparativa en columna (hexano:éter 2:1) aislandose dos fracciones:

1ª Fracción: 0.12 g (43.5%) de un sólido cristalino que se identifica como metil 4-O-acetil-3-C-ciano-2,3-didesoxi- β -D-glicero-pent-3-enopiranosido (CLXXVI). P.f. 76° C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +138.7^\circ$ (c 1, cloroformo).

IR (KBr): 3071, 2233, 1739, 1268, 1240, 1140, 1082, 1043, 972 y 845 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Espectro H n°36) (80 MHz, CDCl_3):
 δ 6.72 (d, 1 H, J 3.3 Hz, H-2), 5.1 (m, 1 H, H-4),
 5.00 (d, 1 H, J 3.3 Hz, H-1), 4.10 (dd, 1 H, J
 13.2 y 2.5 Hz, H-5), 3.86 (dd, 1 H, J 13.2 y 1.1
 Hz, H-5), 3.45 (s, 3 H, MeO), 2.15 (s, 3 H, AcO).

Análisis. - Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_4$: C,
 54.81; H, 5.62; N, 7.10. Encontrado: C, 54.97; H,
 5.81; N, 7.15%.

2ª Fracción: 0.14 g de una sirupo que
 está constituido por una mezcla de sustancias
 que se identifican como metil 2-O-acetil-3-
 ciano-3,4-didesoxi- β -D-glicero-pent-3-enopiranosí-
 do (CLXXVII) y 1,4-di-O-acetil-3-ciano-2,3-
 didesoxi-(α ó β)-glicero-pent-2-enosa (CLXXVIII),
 en la relación ~5:1.

IR (KBr): 3070, 2227, 1747, 1647, 1225,
 1144, 1083, 1040, 987, 947 y 909 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Espectro H n°37) (80 MHz, CDCl_3):
 δ 6.90 (st, 0.8 H, $|J_{4.5}+J_{4.5}|$ 5.5 Hz, H-4 de
 CLXXVII), 6.76 (d, 0.2 H, J 3.4 Hz, H-2 de
 CLXXVIII), 6.42 (d, 0.2 H, J 3.4 Hz, H-1 de
 CLXXVIII), 5.2 (m, 0.2 H, H-4 de CLXXVIII), 5.07
 (m, 0.8 H, H-2 de CLXXVII), 4.75 (sa, 0.8 H, H-1
 de CLXXVII), 4.30-4.00 (m, 2 H, H-5,5'), 3.45 (s,
 2.4 H, MeO de CLXXVII), 2.15 y 2.1 (2 s, 3.6 H,
 AcO).

$^{13}\text{C-RMN}$ (Espectro C n°20) (20 MHz, CDCl_3):
 δ 146.82 (C-4 de CLXXVII), 142.18 (C-3 de
 CLXXVIII), 107.90 (C-3 de CLXXVII), 97.48 (C-1 de
 CLXXVII), 85.76 (C-1 de CLXXVIII), 64.47 (C-2 de
 CLXXVII), 64.46 (C-5 de CLXXVIII), 62.60 (C-4 de
 CLXXVIII), 58.92 (C-5 de CLXXVII), 56.12 (MeO).

4.3.6.2.- A partir de metil 2,4,6-tri-O-acetil-3-terc-butoxicarbonil-3-C-ciano-3-desoxi- α -D-gluco-hexopiranosido (CLXIII).

La reacción se lleva a cabo según el procedimiento descrito en el apartado 4.3.6.1.1. usando las siguientes cantidades de reactivos y condiciones experimentales: 0.7 g (1.6 mmol) de CLXIII, tiempo de reacción de 3 hr. El crudo de reacción obtenido se purifica por cromatografía preparativa en columna (hexano:éter 1:2) aislandose 0.35 g (79.7%) de una sustancia siruposa que se identifica como metil 2,6-di-O-acetil-3-ciano-3,4-didesoxi- α -D-eritro-hex-enopiranosido (CLXXIX). $[\alpha]_D^{25} +88^\circ$ C (c 1, cloroformo).

IR (película): 3080, 2229, 1743, 1643, 1223, 1148, 1041 y 916 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Espectro H n°38) (200 MHz, CDCl_3):
 δ 6.71 (st, 1 H, $^3J_{4,5}$ 1.8 Hz, $^4J_{2,4}$ 2.3 Hz, H-4),
5.41-5.36 (dt, 1 H, $^3J_{1,2}$ 4.0 Hz, $^4J_{2,4}$ 2.3 Hz,
 $^5J_{2,5}$ 3.5 Hz, H-2), 5.31 (d, 1 H, J 4.0 Hz, H-1),
4.47 (m, 1 H, H-5), 4.30 (dd, 1 H, J 11.5 y 5.0
Hz, H-6), 4.22 (dd, 1 H, J 11.5 y 5.0 Hz, H-6'),
3.49 (s, 3 H, MeO), 2.20 y 2.11 (2 s, 6 H, 2 AcO).

$^{13}\text{C-RMN}$ (Espectro C n°21) (20 MHz, CDCl_3):
 δ 170.19, 169.66 (2 COO), 143.56 (C-4), 114.49
(CN), 111.13 (C-3), 94.86 (C-1), 66.49, 63.81
(C-2,5), 63.70 (C-6), 56.01 (MeO), 20.40, 20.30
(2 MeCOO).

E.M. (m/z): 270 ($M^+ + 1$), 269 (M^+), 238
($M^+ - \text{CH}_3\text{O}$), 210 ($M^+ - \text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$), 196 ($M^+ - \text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2$), 178
($M^+ - \text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2, \text{CH}_3\text{O}$), 150 ($M^+ - \text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2, \text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$), 136
($M^+ - \text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2, \text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$).

4.3.7.- Reacciones con 2,4-pentanodiona.

4.3.7.1.-Reacciones de α -(R)-metoxidiglicolaldehido (XX) con 2,4-pentanodiona bajo catálisis de piperidina.

4.3.7.1.1.- Reacción en corto periodo de tiempo.

La reacción se lleva a cabo según el procedimiento descrito en el apartado 4.3.1.1. usando las siguientes cantidades de reactivos y condiciones experimentales: 2.44 g (15 mmol) de metil β -D-xilopiranosido, 3 g (15 mmol) de 2,4-pentanodiona, tiempo de reacción de 1 hr a temperatura ambiente (la reacción se sigue por c.c.f. con eluyente hexano:éter y como revelador reactivo de Tollens hasta que se observa la total desaparición del dialdehido de partida). Transcurrido este tiempo se concentra a vacío y al crudo obtenido se le agregan 25 mL de agua y se extrae con acetato de etilo (3x50 mL). Las capas orgánicas se reúnen, secan y concentran a vacío obteniéndose un crudo que se purifica por cromatografía preparativa en columna (hexano:éter 1:2) aislandose dos fracciones:

1ª Fracción: 1.23 g (35.8%) de un

producto sólido cristalino que se identifica como metil 3,3-diacetil-3-desoxi- α -L-eritro-pentopiranosido (CLXXXIX). P.f. 129-130° C (hexano:éter 1:2). $[\alpha]_D^{25}$ -575° (c 1, cloroformo).

IR (KBr): 3475, 3418, 1702, 1686, 1260, 1236, 1162, 1109, 1022 y 981 cm^{-1} .

^1H -RMN (Espectro H n°39) (200 MHz, CDCl_3): δ 4.75 (st, 1 H, $J_{1.2}$ 4 Hz, $J_{2.0\text{H}}$ 4.5 Hz, H-2), 4.47 (d, 1 H, J 4.0 Hz, H-1), 4.28 (2 dd, 1 H $J_{4.0\text{H}}$ 11 Hz, $J_{4.5\text{A}}$ 7.5 Hz, $J_{4.5\text{E}}$ 3.5 Hz, H-4, se transforma en un dd -J 7.5 y 3.5 Hz- tras agitar con D_2O), 3.92 (dd, 1 H, J 11.5 y 3.5 Hz, H-5E), 3.9 (d, 1 H, J 11.0 Hz, desaparece tras agitar con D_2O , OH de C-4), 3.8 (dd, 1 H, J 11.5 y 7.5 Hz, H-5A), 3.4 (s, 3 H, MeO), 3.25 (d, 1 H, J 4.5 Hz, desaparece tras agitar con D_2O , OH de C-2), 2.4 y 2.3 (2 s, 6 H, 2 Ac).

^{13}C -RMN (Espectro C n°23) (50 MHz, CDCl_3): δ 206.94 (CO), 200.43 (CO), 99.53 (C-1, $^1J_{\text{C,H}}$ 173.72 Hz), 71.73 (C-3), 68.44, 67.87 (C-2,4), 62.37 (C-5), 54.49 (MeO), 26.80 y 25.60 (2 COCH_3).

Análisis. - Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_6$: C, 51.72; H, 6.94. Encontrado: C, 51.36; H, 7.03%.

Acetilación: 0.5 g (2.2 mmol) de CLXXXIX se acetilan con la mezcla acilante ácido acético-anhidrido acético-cloruro de acetilo⁵³ obteniéndose un crudo que se purifica por cromatografía preparativa en columna (hexano:éter 1:1), aislándose un producto sólido cristalino que se identifica como metil 2,4-di-O-acetil-3,3-diacetil-3-desoxi- β -D-eritro-pentopiranosido (CXCI). P.f. 98° C (hexano). $[\alpha]_D^{20}$ -463.3 (c 1, cloroformo).

IR (KBr): 1740, 1708, 1680, 1250, 1228, 1135, 1085, 1070, 1037 y 970 cm^{-1} .

^1H -RMN (Espectros H n°45-48) (200 MHz, CDCl_3): δ 5.9 (ddd, 1 H, $J_{4.5\text{A}}$ 1.8 Hz, $J_{4.5\text{E}}$ 1.6 Hz, $^5J_{1.4}$ 0.5 Hz, H-4), 5.75 (st, 1 H, $J_{1.2}$ 1.8 Hz, $^4J_{2.4}$ 1.4 Hz, H-2, al irradiar en H-1 colapsa a doblete), 4.6 (dst, 1 H, $J_{1.2}$ 1.8 Hz, $^4J_{1.5\text{E}}$ $^5J_{1.4}$ 0.5 Hz, H-1), 3.9 (dd, 1 H, J 13.4 y

1.6 Hz, H-5_E), 3.85 (dd, 1 H, J 13.4 y 1.8, H-5_A), 3.27 (s, 3 H, MeO), 2.17 (s, 3 H, AcO de C-2), 2.17 y 2.07 (2 s, 6 H, 2 Ac), 1.91 (s, 3 H, AcO de C-4).

¹³C-RMN (Espectro C n°27) (50 MHz, CDCl₃):
 δ 199.43 (CO), 198.26 (CO), 169.78 (COO), 169.54 (COO), 97.22 (C-1, ¹J_{C,H} 171.13 Hz), 69.76 (C-3), 67.77 (C-4, ¹J_{C,H} 153.3 Hz), 66.26 (C-2, ¹J_{C,H} 153.4 Hz), 58.79 (C-5, ¹J_{C,H5A} 145.0 Hz y ¹J_{C,H5E} 151.4 Hz), 54.37 (MeO), 25.72 y 24.67 (2 MeCO), 20.65 y 20.35 (2 MeCOO).

Análisis. - Calculado para C₁₄H₂₀O₈: C, 53.16; H, 6.37. Encontrado: C, 53.45; H, 6.37%.

2ª Fracción: 0.57 g (16.6%) de un producto sólido cristalino que se identifica como metil 3,3-diacetil-3-desoxi-β-D-treo-pentopirano-sido (CXC). P.f. 117.3° C (hexano:éter 1:1). [α]_D²⁰ -525° (c 1, cloroformo).

IR (KBr): 3500, 3400, 1725, 1690, 1181, 1091, 1062, 1012 y 962 cm⁻¹.

¹H-RMN (Espectro H n°40) (200 MHz, CDCl₃):
 δ 4.74 (d, 1 H, J 3.0 Hz, H-1), 4.66 (m, 1 H, H-4), 4.54 (dd, 1 H, J_{1,2} 3 Hz, J_{2,OH} 4 Hz, H-2, se transforma en un doblete al agitar con D₂O), 4.06 (dd, 1 H, J 12.5 y 2 Hz, H-5_E), 3.5 (dd, 1 H, J 12.5 y 3.3 Hz, H-5_A), 3.46 (d, 1 H, J 4.0 Hz, desaparece tras agitar con D₂O, OH de C-2), 3.37 (s, 3 H, MeO), 2.78 (d, 1 H, J 7.0 Hz, desaparece tras agitar con D₂O, OH de C-4), 2.32 y 2.20 (2 s, 6 H, 2 Ac).

¹³C-RMN (Espectro C n°24) (50 MHz, CDCl₃):
 δ 206.58 (CO), 204.51 (CO), 98.9 (C-1, ¹J_{C,H} 171.5 Hz), 71.61 (C-3), 68.65, 68.05 (C-2,4), 62.51 (C-5), 55.22 (MeO), 30.54 y 26.12 (2 Ac).

Análisis. - Calculado para C₁₀H₁₆O₆: C, 51.72; H, 6.94. Encontrado: C, 52.05; H, 7.10%.

Acetilación: 0.83 g (3.5 mmol) de CXC se acetilan con la mezcla acilante ácido acético-

anhidrido acético-cloruro de acetilo⁵³ (3:3:5 mL). El crudo así obtenido se purifica en cromatografía preparativa en columna (hexano:éter 1:2) aislandose dos fracciones:

1^a Fracción: 0.25 g (22.1%) de una sustancia siruposa que se identifica como metil 2,4-di-O-acetil-3,3-diacetil-3-desoxi- β -D-treo-pentopiranosido (CXCIV). $[\alpha]_D^{20}$ -285.5° C (c 1, cloroforno).

IR (película): 2941, 1745, 1698, 1430, 1370, 1223, 1171, 1067, 1025, 936 y 898 cm^{-1} .

¹H-RMN (Espectro H n°51-52) (200 MHz, CDCl₃): δ 5.66 (st, 1 H, $|J_{4.5E} + J_{4.5A}|$ 3.3 Hz, H-4), 5.33 (d, 1 H, J 2.9 Hz, H-2), 4.63 (d, 2.9 Hz, H-1), 3.87 (ddd, 1 H, $^2J_{5A.5E}$ 13.1 Hz, $J_{4.5A}$ 1.5 Hz, $^4J_{1.5A}$ 0.4 Hz, H-5A), 3.5 (dd, 1 H, J 13.1 y 1.8 Hz, H-5E), 3.18 (s, 3 H, MeO), 2.21 (s, 3 H, Ac), 2.03 (s, 3 H, AcO de C-2), 1.93 (s, 3 H, Ac), 1.88 (s, 3H, AcO de C-4).

¹³C-RMN (Espectro C n°29) (50 MHz, CDCl₃): δ 202.47 (CO), 199.67 (CO), 169.69 (COO), 169.31 (COO), 96.42 (C-1, $^1J_{C.H}$ 172.1 Hz), 70.96, 68.13 (C-2,4), 67.96 (C-3), 59.42 (C-5), 54.99 (MeO), 30.82 y 25.14 (2 MeCO), 20.86 y 20.76 (2 MeCOO).

2^a Fracción: 0.17 g (15.0%) de una sustancia siruposa que se identifica como metil 2,4-di-O-acetil-3,3-diacetil-3-desoxi- α -L-eritropentopiranosido (CXCVI). $[\alpha]_D^{20}$ -28° (c 1, cloroforno).

IR (película): 2938, 1745, 1702, 1430, 1372, 1224, 1147, 1106, 1062, 1039, 976, 932, 862 y 810 cm^{-1} .

¹H-RMN (Espectro H n°53) (200 MHz, CDCl₃): δ 5.84 (dd, 1 H, $J_{1.2}$ 2.0 Hz, $^4J_{2.4}$ 0.8 Hz, H-2), 5.50 (m, 1 H, H-4), 4.32 (d, 1 H, J 2.0 Hz, H-1), 4.02 (dd, 1 H, J 12.7 y 4.4, H-5A), 3.55 (dd, 1 H, J 12.7 y 2.8, H-5E), 3.33 (s, 3 H, MeO), 2.13, 2.02, 1.99 y 1.98 (4 s, 12 H, 2 Ac y 2 AcO).

¹³C-RMN (Espectro C n°30) (50 MHz, CDCl₃):

200.89 (CO), 200.15 (CO), 170.10 (COO), 169.55 (COO), 98.19 (C-1, $^1J_{C,H}$ 164.72 Hz), 72.02 (C-3), 68.06, 67.73 (C-2,4), 62.86 (C-5), 56.20 (MeO), 27.44 y 26.86 (MeCO), 20.80 y 20.70 (MeCOO).

Cuando la acetilación se lleva a cabo con la mezcla acilante anhídrido acético-piridina se obtiene la misma mezcla e iguales proporciones de los productos CXCIV y CXCVI.

4.3.7.1.2.- Reacción en largo periodo de tiempo.

Cuando la reacción se lleva a cabo usando las cantidades de reactivos descritas en el apartado 4.3.7.1.1. pero usando tiempos de reacción de 60 hr se obtiene un crudo que, purificado por cromatografía preparativa en columna (hexano:éter 1:2), permite aislar cuatro fracciones:

1ª Fracción: 1.25 g de una sustancia siruposa que está constituida por una mezcla de sustancias (c.c.f.). Cuando esta mezcla se disuelve en hexano-éter 1:1 aparece un sólido cristalino que se identifica como metil 3,3-diacetil-3-desoxi- β -D-eritro-pentopiranosido (CXCI). P.f. 102-103° C (hexano-éter 1:1). $[\alpha]_D^{20}$ -570.4° (c 1, cloroformo).

IR (KBr): 3540-3400, 1710, 1200, 1190, 1140, 1120, 1090, 1070, 1030, 970, 950, 850 y 790 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Espectro H nº41-42) (200 MHz, CDCl_3): δ 4.76 (d, 1 H, J 2.0 Hz, H-1), 4.70 (m, 1 H, H-2, tras agitar con D_2O se transforma en un st de J=2.0 Hz), 4.62 (ddd, 1 H, $J_{4,0H}$ 11.5 Hz, $J_{4,5A}$ 2.0 Hz, $J_{2,4}$ 1.8 Hz, $J_{4,5E}$ 1.5 Hz, H-4, se transforma en un singulete ancho tras agitar con D_2O), 4.04-3.92 (m, 3 H, H-5E, OH de C-2 y OH de C-4, se transforma en un dd J 12.0 y 1.5 Hz tras agitar con D_2O), 3.74 (dd, 1 H, J 12.0 y 2.0 Hz, H-5A), 3.32 (s, 3 H, MeO); 2.26 y 2.10 (2 s, 6 H,

2 Ac).

^{13}C -RMN (Espectro C n°25) (50 MHz, CDCl_3):
 δ 206.94 (CO), 200.46 (CO), 99.37 (C-1, $^1J_{\text{C,H}}$
 177.38 Hz), 71.61 (C-3), 68.35, 67.79 (C-2,4),
 62.27 (C-5), 54.45 (MeO), 26.79 y 25.51 (MeCOO).

Análisis. - Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_6$: C,
 51.72; H, 6.94. Encontrado: C, 51.67; H, 6.94%.

0.8 gr de las aguas madres de la anterior
 mezcla se acetilan con la mezcla acilante ácido
 acético-anhidrido acético-cloruro de acetilo⁵³
 (3:3:6 mL) obteniéndose un crudo que se purifica
 por cromatografía preparativa en columna
 (hexano:éter 2:1). Se aísla así 0.9 g (80.8%) de
 una única fracción que corresponde a una mezcla de
 dos sustancias. Cuando esta mezcla se disuelve en
 hexano:éter 2:1 se obtiene un sólido constituido
 por una mezcla de los dos isómeros (0.60 g). La
 separación se consigue por cristalización fraccio-
 nada y cromatografía de las aguas madres: la
 mezcla de los dos isómeros se disuelve en hexano
 en caliente obteniéndose tras dos recrystaliza-
 ciones un producto sólido cristalino que se
 identifica como CXCIII.

Las aguas madres se recromatografían
 (hexano:éter 7:1) obteniéndose una primera
 fracción que corresponde al producto CXCIII y una
 segunda fracción de la que se aísla un sólido
 cristalino que se identifica como (1R,5S,8R)-
 4,9,9-triacetil-3-metil-8-metoxi-2,7-dioxabicclo-
 [3,3,1]-non-3-eno (CXCVIII). P.f. 101° C (hexano-
 éter).

IR (KBr): 1692, 1670, 1570, 1228, 1190,
 1145, 1130 y 1090 cm^{-1} .

^1H -RMN (Espectro H n°55) (80 MHz, CDCl_3):
 δ 5.1 (st, 1 H, $|J_{\text{AX}}+J_{\text{BX}}|$ 4.8 Hz, H-1), 4.72 (d, 1
 H, J 2.4 Hz, H-8), 4.00 (dd, 1 H, J 11.2 y 1.7 Hz,
 H-6E), 3.75 (sa, 1 H, H-5), 3.35 (dd, 1 H, J 11.2
 y 1.9 Hz, H-6A), 3.30 (s, 3 H, MeO), 2.32 (s, 3 H,
 AcO), 2.25 (s, 3 H, Ac), 2.15 (s, 3 H, Ac), 1.92

(s, 3 H, Me).

U.V.: $\lambda_{\text{máx}}^{\text{H}}$ 260 nm (lg 4.02).

Análisis. - Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_6$: C, 60.80; H, 6.80. Encontrado: C, 60.47; H, 6.99%.

2ª Fracción: 0.84 g de una sustancia siruposa que está constituida por una mezcla de productos como se observa por c.c.f. y ^1H -RMN. La acetilación con la mezcla acilante ácido acético-anhidrido acético-cloruro de acetilo⁵³ (4:4:6 mL) lleva a un crudo que, purificado por cromatografía preparativa en columna (hexano:éter 2:1), permite aislar cuatro fracciones:

1ª Fracción: 0.47 g de un producto sólido cristalino que se identifica como CXCI.

2ª Fracción: 0.034 g de un producto sólido cristalino que se identifica como metil 2,4-di-O-acetil-3,3-diacetil-3-desoxi- α -L-treo-pentopiranosido (CXCI). P.f. 114° C (hexano). $[\alpha]_D^{20} +138.4^\circ$ (c 1, cloroformo).

IR (KBr): 1770, 1750, 1730, 1692, 1233, 1214, 1180, 1150, 1100, 1070 y 1022 cm^{-1} .

^1H -RMN (Espectro H n°49-50) (200 MHz, CDCl_3): δ 5.68 (d, 1 H, J 6.8 Hz, H-2), 5.46 (dd, 1 H, $J_{4.5A}$ 2.8 Hz, $J_{4.5E}$ 4.5 Hz, H-4), 4.25 (d, 1 H, J 6.8 Hz, H-1), 4.3 (dd, 1 H, J 12.7 y 2.8 Hz, H-5A), 3.88 (dd, 1 H, J 12.7 y 2.8 Hz, H-5E), 3.36 (s, 3 H, MeO), 2.18 (s, 3 H, AcO de C-2), 2.14 (s, 3 H, AcO de C-4), 2.07 (s, 3 H, Ac), 2.02 (s, 3 H, Ac).

^{13}C -RMN (Espectro C n°28) (50 MHz, CDCl_3): δ 202.68 (CO), 200.68 (CO), 169.53 (COO), 168.51 (COO), 99.68 (C-1, $^1J_{C,H}$ 163.0 Hz), 70.17 (C-3), 69.87, 69.62 (C-2,4), 63.28 (C-5), 55.99 (MeO), 30.19 (MeCO), 27.86 (MeCO y MeCOO), 20.87 (MeCOO).

Análisis. - Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_8$: C, 53.16; H, 6.37. Encontrado: C, 52.88; H, 6.24%.

3ª Fracción: 0.028 g de una sustancia

siruposa que se identifica como CXCVI.

4ª Fracción: 0.16 g de un producto sólido que se recristaliza de hexano-éter 1:1 y que se identifica como (1S,5R,8R)-4,9,9-triacetil-3-metil-8-metoxi-2,7-dioxabicyclo-[3,3,1]-non-3-eno (CXCVII). P.f. 98° C. $[\alpha]_D^{20}$ -68° (c 1, cloroformo).

IR (KBr): 1700, 1640, 1610, 1360, 1220, 1150, 1100 y 1065 cm^{-1} .

^1H -RMN (Espectro H nº54) (200 MHz, CDCl_3): δ 4.97 (d, 1 H, $^4J_{1,5}$ 2.4 Hz, H-1), 4.25 (s, 1 H, H-8), 3.74 (sa, 1 H, H-5), 3.55 (dd, 1 H, J 12.0 y 1.9 Hz, H-6), 3.50 (dd, 1 H, J 12.0 y 1.44 Hz, H-6'), 3.35 (s, 3 H, MeO), 2.19, 2.13, 2.07 y 1.91 (4 s, 12 H, 3 Ac y Me).

^{13}C -RMN (Espectro C nº31) (50 MHz, CDCl_3): δ 202.03, 200.64, 195.37 (3 CO), 166.23 (C-6), 112.52 (C-7), 101.10 (C-1, $^1J_{C,H}$ 159.1 Hz), 73.07 (C-2), 69.50 (C-3), 66.11 (C-5), 56.97 (MeO), 32.17, 30.34, 26.63, 24.17 y 20.71 (3 MeCO, Me-C=C y C-9).

Análisis.- Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_6$: C, 60.80; H, 6.80. Encontrado: C, 59.80; H, 6.84%.

U.V. $\lambda_{\text{máx}}^{\text{OH}}$ 262 nm (lg 4.5).

3ª Fracción: 0.83 g (24.3%) de un producto sólido cristalino que se identifica como CXC.

4ª Fracción: 0.49 g (10.5%) de un producto sólido cristalino que se identifica como (1S,3R6S,4S,5S,7R6S,8R,11R)-4,7-diacetil-1,3-dimetil-11-metoxi-2,6,10-trioxa-tricyclo-[2,2,2,3^{8,5}] undecano (CXCII). P.f. 180° C (hexano-éter 1:1). $[\alpha]_D^{20}$ +47° (c 1, cloroformo).

IR (KBr): 3300, 1708, 1378, 1364, 1220, 1210, 1148, 1110, 1090, 1067, 946 y 906 cm^{-1} .

^1H -RMN (Espectro H nº43 -200 MHz- y H nº44 -80 MHz-, CDCl_3): δ 6.23 (s, 1 H, desaparece tras agitar con D_2O , OH. Cuando se registra el

espectro en un aparato de 80 MHz -espectro 44- aparece como un doblete de J=1 Hz), 4.37 (d, 1 H, $^4J_{5,8}$ 1.7 Hz, H-5), 4.28 (s, 1 H, H-11), 3.75 (dd, 1 H, J 12.0 y 2.0 Hz, H-9E), 3.57 (d, 1 H, J 3 Hz, H-7), 3.54 (s, 3 H, MeO), 3.32 (d, 1 H, J 12.0 Hz, H-9A), 2.85 (sa, 1 H, H-8), 2.43 y 2.37 (2 s, 6 H, 2 Ac), 1.50 (s, 3 H, Me de C-1), 1.28 (s, 3 H, Me de C-3).

^{13}C -RMN (Espectro C nº26) (50 MHz, CDCl_3):
 δ 211.83 (CO), 207.98 (CO), 99.43 (C-11, $^1J_{C,H}$ 161.1 Hz), 96.65, 95.40 (C-1,3), 70.08 (C-5), 65.96 (C-9), 58.05, 57.64 (MeO, C-7), 54.95 (C-4), 33.14 (C-8), 30.58, 28.81 (2 MeCO), 24.67, 23.48 (2 Me).

Análisis. - Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_7$: C, 57.31; H, 7.06. Encontrado: C, 57.09; H, 7.12%.

Acetilación: 0.49 g de CXCII se acetilan con la mezcla acilante ácido acético-anhidrido acético-cloruro de acetilo⁵³ (3:3:6 mL). El crudo obtenido se purifica por cromatografía preparativa en columna (hexano:éter 1:2) aislandose una fracción única (0.34 g, 73.6%) de un sólido cristalino que se identifica como CXCVII.

4.3.7.2.- Reacción de α -(S)-metoxi- α' -(R)-hidroximetildiglicolaldehído (XXVIII) con 2,4-pentanodiona.

4.4.7.2.1.- Empleando piperidina como catalizador.

La reacción se lleva a cabo según el procedimiento descrito en el apartado 4.3.1.1. usando las siguientes cantidades de reactivos y condiciones experimentales: 2.91 g (15 mmol) de metil α -D-glucopiranosido, 1.5 g (15 mmol) de 2,4-pentanodiona, tiempo de reacción de 20-25 minutos a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se concentra a vacío y el crudo obtenido se purifica por cromatografía preparativa en columna (cloroformo:etanol 30:1) aislandose dos fracciones:

1ª Fracción: 2.26 g (60.8%) de una sustancia siruposa que está constituida por una mezcla de dos productos (^1H -RMN), procediendose a su benzoilación y acetilación.

Benzoilación: Se disuelven en cloroformo (20 mL) 0.84 g de esta primera fracción adicionandose cloruro de benzoilo (1.2 mL). La mezcla se enfria en un baño de hielo-sal y bajo agitación se adicionan gota a gota 5 mL de piperidina. Se mantiene el baño durante 2 hr, y a temperatura ambiente durante 12 hr. Al crudo de reacción se le agregan 80 mL de cloroformo y se lava sucesivamente con disolución saturada de NaCO_3H (50 mL), disolución acuosa de ClH al 5% (3x50 mL), solución de NaCO_3H (50 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se seca, filtra y concentra obteniendose un crudo que se purifica por cromatografía preparativa (hexano:éter 2:1) aislandose tres fracciones:

1ª Fracción: 0.1 g (8.3%) de un sólido cristalino que se identifica como (2S,3R,5S,6R)-3-

acetoximetil-6-benzoiloxi-5-metoxi-2-(2-oxopropan-1-il)-1,4-dioxano (CCV). P.f. 107-108° C (hexano-éter). $[\alpha]_D^{25} +47.7$ (c 1, cloroformo).

IR (KBr) 1732, 1601, 1270, 1233, 1164, 1113, 1067, 932, 875 y 719 cm^{-1} .

^1H -RMN (Espectro H n°56) (200 MHz, CDCl_3):
 δ 8.10 y 7.50 (2 m, 5 H, Ph), 6.01 (s, 1 H, H-6), 4.68 (d, 1 H, $^3J_{2,5}$ 0.6 Hz, H-5), 4.60-4.55 (m, 1 H, H-3), 4.50-4.44 (m, 1 H, $J_{2,3}$ 3.5 Hz, $J_{\text{H}_2-\text{CH}_2\text{Ac}}$ 7.2, $J_{2-\text{CH}_2}$ 6.5 Hz, H-2), 4.1-4.0 (m, 2 H, CH_2OAc), 3.47 (s, 3 H, MeO), 3.1 (dd, 1 H, J 17.3 y 7.2 Hz, CH_2COCH_3), 2.85 (dd, 1 H, J 17.3 y 6.5 Hz, CH_2COCH_3), 2.10 y 2.06 (2 s, 6 H, 2 Ac).

Análisis. - Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_8$: C, 59.00; H, 6.05. Encontrado: C, 58.98; H, 6.04%.

2ª Fracción: 0.46 g (38.3%) de una sustancia siruposa que se identifica como (2R,3R,5S,6R)-3-acetoximetil-6-benzoiloxi-5-metoxi-2-(2-oxopropan-1-il)-1,4-dioxano (CCVI) ligeramente impurificado con CCV. $[\alpha]_D^{25} +65.9$ (c 1, cloroformo).

IR (película): 1727, 1600, 1268, 1168, 1070, 947 y 720 cm^{-1} .

^1H -RMN (Espectro H n°57) (80 MHz, CDCl_3):
 δ 8.1 y 7.5 (2 m, 5 H, Ph), 6.00 (s, 1 H, H-3), 4.65 (s, 1 H, H-2), 4.50-4.00 (m, 4 H, H-5, 6 y CH_2OAc), 3.50 (s, 3 H, MeO), 2.65 (m, 2 H, CH_2COMe), 2.15 y 2.1 (2 s, 6H, CH_3CO Y Ac).

^{13}C -RMN (Espectro C n°32) (50 MHz, CDCl_3):
 δ 204.42 (CO), 170.06, 164.31 (2 COO), 133.28, 129.55 y 128.26 (C_6H_5), 95.34 (C-5, $^1J_{\text{C-H}}$ 175.3 Hz), 88.38 (C-6, $^1J_{\text{C-H}}$ 170.1 Hz), 68.18, 65.74 (C-2,3), 62.83 (CH_2OAc), 54.66 (MeO), 44.27 (CH_2COCH_3), 30.35 (MeCO), 20.29 (MeCOO).

3ª Fracción: 0.16 g (13.3%) de un producto sólido cristalino que se identifica como (2R,3R,5S,6S)-3-acetoximetil-6-benzoiloxi-5-metoxi-2-(2-oxopropan-1-il)-1,4-dioxano (CCVII). P.f. 109-110° C (hexano). $[\alpha]_D^{25} +86^\circ$ (c 1, cloroformo).

IR (KBr): 1733, 1601, 1260, 1175, 1072, 1040, 926 y 719 cm^{-1} .

^1H -RMN (Espectro H n°58) (200 MHz, CDCl_3):
 δ 8.10 y 7.50 (2 m, 5 H, Ph), 6.02 (d, 1 H, J 1.8 Hz, H-6), 4.76 (d, 1 H, J 1.8 Hz, H-5), 4.48-4.37 (m, 1 H, $J_{2,3}$ 12.0 Hz, $J_{\text{H}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Ac}}$ 7.8 Hz, $J_{\text{H}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Ac}}$ 4.1 Hz, H-2), 4.2 (dd, 1 H, J 12.4 y 4.5 Hz, CH_2OAc), 4.15 (dd, 1 H, J 12.4 y 3.3 Hz, CH_2OAc), 4.03-3.96 (m, 1 H, H-6), 3.53 (s, 3 H, MeO), 2.80 (dd, 1 H, J 16.2 y 7.8 Hz, CH_2COME), 2.60 (dd, 1 H, J 16.2 y 4.1 Hz, CH_2COME), 2.20 y 2.12 (2 s, 6 H, MeCO).

^{13}C -RMN (Espectro C n°33) (20 MHz, CDCl_3):
 δ 200.56 (CO), 170.60, 164.54 (2 COO), 133.76, 130.23, 128.52 (C_6H_5), 95.33 (C-5), 90.85 (C-6), 73.38, 68.56 (C-2,3), 62.70 (CH_2OAc), 55.66 (MeO), 44.93 (CH_2COME), 30.90 (MeCO), 20.77 (MeCOO).

Análisis. - Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_8$: C, 59.00; H, 6.05. Encontrado: C, 58.76; H, 5.95%.

Acetilación en condiciones ácidas: 0.47 g de esta primera fracción se acetilan con la mezcla acilante ácido acético-anhidrido acético-cloruro de acetilo⁵³ (3:3:5 mL). El crudo obtenido se purifica por cromatografía preparativa en columna (hexano:éter 1:2) aislandose dos fracciones:

1ª Fracción: 0.28 g (48.0%) de una sustancia siruposa que se identifica como (2R,3R,5S,6R)-6-acetoxi-3-acetoximetil-5-metoxi-2-(2-oxopropan-1-il)-1,4-dioxano (CCVIII). $[\alpha]_D^{25} +129.4^\circ$ (c1, cloroformo).

IR (película): 1743, 1232, 1161, 1073, 1017 y 959 cm^{-1} .

^1H -RMN (Espectro H n°59) (80 MHz, CDCl_3):
 δ 5.70 (s, 1 H, H-6), 4.45 (s, 1 H, H-5), 4.50-3.75 (m, 4 H, H-2,3 y CH_2OAc), 3.4 (s, 3 H, MeO), 2.70-2.40 (m, 2 H, CH_2COCH_3), 2.17, 2.15 y 2.10 (3 s, 9 H, 2 Ac y CH_2COME).

^{13}C -RMN (Espectro C n°34) (50 MHz, CDCl_3):
 δ 207.47 (CO), 170.08, 168.84 (2 COO), 95.28

(C-5, $^1J_{C,H}$ 174.8 Hz), 88.68 (C-6, $^1J_{C,H}$ 170.0 Hz), 68.11, 66.38 (C-2,3), 62.8 ($\underline{CH_2OAc}$), 54.55 (MeO), 44.1 ($\underline{CH_2COMe}$), 30.47 (\underline{COMe}), 20.53 y 20.29 (2 \underline{MeCOO}).

E.M. (m/z): 304 (Mt ausente), 273 (Mt- CH_3O), 244 (Mt- $C_2H_4O_2$), 241 (Mt- $C_2H_7O_2$), 231 (Mt- $C_3H_5O_2$), 201 (Mt- $C_2H_4O_2$, C_2H_3O), 185, 171, 141, 113, 95, 43 (PB).

2ª Fracción: 0.09 g (15.4%) de una sustancia siruposa que se identifica como una mezcla de los productos (2R,3R,5S,6S)-6-acetoximetil-5-metoxi-2-(2-oxopropan-1-il)-1,4-dioxano (CCIX) y (2S,3R,5S,6S)-6-acetoximetil-5-metoxi-2-(2-oxopropan-1-il)-1,4-dioxano (CCXI), siendo mayoritario el producto CCIX. Este puede ser aislado como producto puro por sucesivas cromatografías. $[\alpha]_D^{20} +19.5^\circ$ (c 1, cloroformo).

IR (película): 1741, 1722, 1228, 1170, 1075 y 1042 cm^{-1} .

1H -RMN (Espectro H nº60) (80 MHz, $CDCl_3$): δ 5.75 (d, 1 H, J 2.0 Hz, H-6), 4.65 (d, 1 H, J 2.0 Hz, H-5), 4.50-3.75 (m, 4 H, H-2,3 y $\underline{CH_2OAc}$), 3.47 (s, 3 H, MeO), 2.75-2.55 (m, 2 H, $\underline{CH_2COMe}$) 2.20, 2.15 y 2.10 (3 s, 9 H, 2 Ac y $\underline{CH_2COMe}$).

^{13}C -RMN (Espectro C nº35) (50 MHz, $CDCl_3$): δ 204.44 (CO), 170.42, 168.76 (2 COO), 94.88 (C-5, $^1J_{C,H}$ 169.6 Hz), 90.09 (C-6, $^1J_{C,H}$ 167.6 Hz), 73.07, 68.24 (C-2,3), 62.48 ($\underline{CH_2OAc}$), 55.32 (MeO), 44.71 ($\underline{CH_2COMe}$), 30.67 (\underline{MeCO}), 20.75, 20.60 (2 \underline{MeCOO}).

E.M. (m/z): 304 (Mt ausente), 273 (Mt- CH_3O), 244 (Mt- $C_2H_4O_2$), 241 (Mt- $C_2H_7O_2$), 231 (Mt- $C_3H_5O_2$), 201 (Mt- $C_2H_4O_2$, C_2H_3O), 185, 171, 141, 113, 95, 43 (PB).

Acetilación en condiciones básicas: La acetilación también se lleva a cabo con la mezcla acilante anhídrido actico-piridina (6:3 mL). El crudo de reacción se purifica por cromatografía

preparativa en columna (hexano:éter 1:2) aislandose dos fracciones:

1ª Fracción: 0.48 g (67.3%) de un sirupo constituido por una mezcla de CCVIII y de (2S,3R,5S,6R)-6-acetoxi-3-acetoximetil-5-metoxi-2-2-(2-oxopropan-1-il)-1,4-dioxano (CCX) como puede apreciarse por $^1\text{H-RMN}$

$^1\text{H-RMN}$ (Espectro H nº61) (80 MHz, CDCl_3):
 δ 5.70 (s, 0.75 H, H-6 de CCVIII), 5.65 (s, 0.25 H, H-6 de CCX), 2.25-2.00 (6 s, 9 H, 2 Ac y CH_2COME). El resto de las señales son semejantes a las indicadas para CCVIII.

2ª Fracción: 0.04 g (5.6%) de un sirupo constituido por una mezcla de CCIX y CCXI en la proporción ~1:1, como se deduce de su espectro de $^1\text{H-RMN}$.

$^1\text{H-RMN}$ (Espectro H nº62) (80 MHz, CDCl_3):
 δ 5.87 (d, 0.5 H, J 2.7 Hz, H-6 de CCXI), 5.75 (d, 0.5 H, J 2.0 Hz, H-6 de CCIX), 4.75 (d, 0.5 H, J 2.7 Hz, H-5 de CCXI), 4.65 (d, 0.5 H, J 2.0 Hz, H-5 de CCIX), 4.45-3.75 (m, 4 H, H-5,6 y CH_2OAc), 3.47 (s, 3 H, MeO).

2ª Fracción: 1.18 g (31.8%) de una sustancia siruposa constituida por una mezcla de dos sustancias, como se pone de manifiesto mediante $^1\text{H-RMN}$, procediendose a su benzoilación y acetilación.

Benzoilación. 0.6 g de esta fracción se disuelven en 5 mL de cloroformo conteniendo 0.7 mL de cloruro de benzoilo. La mezcla de reacción se enfria en un baño de hielo-sal y se adicionan bajo agitación magnética 3 mL de piridina gota a gota. El proceso de aislamiento se lleva a cabo de forma idéntica a la descrita en el apartado anterior. El crudo obtenido se purifica por cromatografía preparativa en columna (hexano:éter 2:1).

aislandose una única fracción (0.3 g, 25%) que está constituida por una mezcla de dos productos que se identifican como metil 3-acetil-6-O-acetil-2,4-di-O-benzoil-3-desoxi- α -D-gluco- (CCXII) y - α -D-mano-hexopiranosido (CCXIII). Esta mezcla se disuelve en la mínima cantidad de etanol en caliente, obteniéndose al enfriar un sólido cristalino (0.12 g) que se identifica como CCXII. P.f. 152-153° C (etanol).

IR (KBr): 1742, 1728, 1717, 1600, 1276, 1097, 1036 y 716 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Espectro H n°63) (200 MHz, CDCl_3): δ 8.00 y 7.50 (2 m, 10 H, 2 Ph), 5.5 (st, 1 H, $|J_{3.4}+J_{4.5}| \sim 22.0$ Hz, H-4), 5.30 (dd, 1 H, J 11.0 y 3.3 Hz, H-2), 5.15 (d, 1 H, J 3.3 Hz, H-1), 4.21 (m, 2 H, CH_2OAc), 4.14 (m, 1 H, H-5), 3.77 (st, 1 H, $|J_{3.2}+J_{3.4}| \sim 22.5$ Hz, H-3), 3.45 (s, 3 H, MeO), 2.23 y 2.04 (2 s, 6 H, Ac y AcO).

Análisis. - Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_9$: C, 63.82; H, 5.57. Encontrado: C, 63.48; H, 5.27%.

Las aguas madres (0.18 g) se concentran y purifican por cromatografía en columna obteniéndose una sustancia siruposa constituida por CCXIII con trazas de CCXII. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +33.2$ (c 0.5, cloroformo).

IR (película): 1722, 1600, 1490, 1450, 1366, 1318, 1256, 1177, 1111, 805 y 711 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Espectro H n°64) (80 MHz, CDCl_3): δ 8.00 y 7.50 (2 m, 10 H, 2 Ph), 6.08 (st, 1 H, $|J_{4.5}+J_{4.3}| 21.0$ Hz, H-4), 5.55 (dd, 1 H, J 3.0 y 1.7 Hz, H-2), 4.85 (d, 1 H, J 1.7 Hz, H-1), 4.30-3.75 (m, 3 H, CH_2OAcO , H-5), 3.50 (m, 1 H, H-3), 3.50 (s, 3 H, MeO), 2.20 y 2.00 (2 s, 6 H, Ac y AcO).

Acetilación: 0.3 g de esta segunda fracción se acetilan con la mezcla acilante ácido acético-anhidrido acético-cloruro de acetilo⁵³ (3:3:5 mL). El crudo obtenido se purifica por cromatografía preparativa en columna (hexano:éter

1:3) aislandose 0.2 g un sólido cristalino que se identifica como una mezcla de metil 3-acetil-2,4,6-tri-O-acetil-3-desoxi- α -D-gluco- (CCXIV) y α -D-mano-hexopiranosido (CCXV), por comparación de sus propiedades espectroscópicas (^1H - y ^{13}C -RMN) con las descritas en literatura (referencia 56).

4.3.7.2.2.- Empleando metóxido sódico-metanol como catalizador.

La reacción se lleva a cabo usando las cantidades de reactivos y condiciones experimentales descritas en la referencia 56: A la solución de XXVIII obtenida a partir de 1.94 g de metil α -D-glucopiranosa en 30 mL de metanol absoluto se le añaden 1.5 mL de 2,4-pentanodiona. Después de homogeneizar la mezcla y enfriarla hasta -5°C se le añaden bajo agitación una solución de NaMeO (0.23 g de Na en 10 mL de MeOH). La mezcla se mantiene hasta una acumulación máxima de productos de reacción (c.c.f. eluyente cloroformo:etanol 7:1, aproximadamente de 20-25 minutos). La mezcla se desioniza con una resina de cambio iónica (H^+). Se filtra y la resina se lava con metanol. El filtrado y liquido de lavado se reúnen y llevan a sequedad, obteniéndose así un crudo que se purifica por cromatografía preparativa en columna (cloroformo:etanol 9:1) aislandose tres fracciones:

1ª Fracción: 0.4 g (18.1%) de una sustancia siruposa que se acetila con la mezcla acilante ácido acético-anhidrido acético-cloruro de acetilo⁵³ (3:3:5 mL). El crudo obtenido se purifica por cromatografía preparativa en columna (hexano:éter 1:2) aislandose dos fracciones. La primera está constituida por CCVIII y la segunda por CCIX.

2ª Fracción: 0.45 g de una sustancia siruposa que cristaliza al dejar estar y que corresponde a CIV, como se pone de manifiesto por

comparación de sus propiedades con las descritas en literatura⁵⁶ y formación de su correspondiente derivado triacetilado CCXIV.

3ª Fracción: 0.45 g (20.4%) de una sustancia siruposa que cristaliza al dejar estar y que corresponde a CV, como se pone de manifiesto por comparación de sus propiedades con las descritas en literatura⁵⁶ y formación de su correspondiente derivado triacetilado CCXV.

4.3.7.2.2.1.- Tratamiento de la primera fracción con metóxido sódico-metanol.

0.7 g de la anterior primera fracción se someten a un tratamiento idéntico al indicado en el apartado anterior 4.3.7.2.2. El crudo obtenido se purifica por cromatografía preparativa en columna (éter etílico), aislandose 0.17 g de un sirupo que, por acetilación con la mezcla acilante ácido acético-anhidrido acético-cloruro de acetilo⁵³, lleva a dos fracciones: La primera está constituida por CCVIII (0.16 g) y la segunda por CCIX (0.04 g).

4.3.7.3.- Reacción de α -(R)-metoxidiglicolaldehído anhidro (XX) con 2,4-pentanodiona en ausencia de catalizador.

2.9 g (22 mmol) de dialdehído XX anhidro recién obtenido, tal y como se describe en el apartado 4.2.2.2., se mezclan con 2.2 g (22 mmol) de 2,4-pentanodiona observandose un ligero autocalentamiento de la mezcla de reacción. Esta se mantiene durante 24 hr a temperatura ambiente.

4.3.7.3.1.- Tratamiento con sílica-gel.

1 g de la mezcla de reacción anterior se disuelven en cloroformo (15 mL) y se agrega sílica-gel (3 g), manteniéndose a temperatura ambiente 48 hr. La mezcla se purifica por cromatografía preparativa (hexano:acetato de etilo 1:1) obteniéndose 0.35 g (35%) de un sólido cristalino que se identifica como CLXXXIX.

4.3.7.4.- Reacción de α -(S)-metoxi- α' -(R)-hidroximetildiglicolaldehído anhidro (XXVIII) con 2,4-pentanodiona en ausencia de catalizador.

A 2.21 (13.6 mmol) del dialdehído XXVIII anhidro recién destilado, tal y como se describe en el apartado 4.2.4.2., se le agregan 1.36 g (13.6 mmol) observándose un ligero autocalentamiento de la mezcla de reacción. Esta se mantiene a temperatura ambiente durante 24 hr, sometándose distintas porciones de la misma a los tratamientos que a continuación se indican:

4.3.7.4.1. Acetilación de la mezcla de reacción.

0.63 g de la mezcla de reacción anterior se acetilan con la mezcla acilante ácido acético-anhidrido acético-cloruro de acetilo⁵³ (4:4:6 mL). El crudo obtenido se purifica por cromatografía preparativa en columna (hexano:éter 1:3) aislandose una fracción única (0.47 g, 64.3 %) de una sustancia siruposa que se identifica como la mezcla CCXXIV. $[\alpha]_D^{25} +127.2$ (c 1, cloroformo).

IR (película): 1748, 1676, 1579, 1252, 1234, 1160, 1116, 1073, 1025 y 966 cm^{-1} .

¹H-RMN (Espectro H n°65) (80 MHz, CDCl_3): δ 5.9 (d, 0.5 H, J 3.5 Hz, H-3), 5.67 (d, 0.5 H, J

1.5 Hz, H-3), 5.30-4.75 (m, 1 H, H-5), 4.80 (d, 0.5 H, J 3.5 Hz, H-2), 4.50 (d, 0.5 H, J 1.5 Hz, H-2), 4.30-3.75 (m, 3 H, H-6,7,7'), 3.50-3.45 (2 s, 3 H, MeO), 2.30-2.00 (3 s, 9 H, 2 Ac y Me-C=C).
U.V. $\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}}$ 259 nm (lg 3.79).

4.3.7.4.2.- Tratamiento con sílica-gel.

0.65 g de la mezcla de reacción se disuelven en cloroformo (15 mL) y se agrega sílica-gel (3 gr) manteniendola a temperatura ambiente durante 48 hr. Transcurrido este tiempo la mezcla de reacción se purifica por cromatografía preparativa en columna (éter etílico) obteniéndose una fracción única (0.54 g), cuyo Rf es idéntico a la mezcla de compuestos de estructura 1,4-dioxánica obtenidos cuando se lleva a cabo la reacción con catalizador. La acetilación con la mezcla acilante ácido acético-anhidrido acético-cloruro de acetilo⁵³ (3:3:6 mL) lleva a un crudo de reacción que se purifica por cromatografía preparativa en columna (hexano:éter) obteniéndose dos fracciones:

1ª Fracción: 0.2 g (32.0%) de una sustancia siruposa que corresponde a CCVIII.

2ª fracción: 0.11 g (17.5%) de una sustancia siruposa que corresponde a una mezcla de los productos CCXIX y CCXI en la proporción 3:2 como se pone de manifiesto por ¹H-RMN.

4.3.7.4.3.- Tratamiento con piperidina.

0.66 g de la mezcla de reacción se disuelven en 10 mL de la mezcla dioxano:agua 1:1 y se añaden cantidades catalíticas de piperidina, hasta basicidad del medio. La mezcla se deja estar a temperatura ambiente durante 1 hr. Se evapora y

el crudo así obtenido se purifica por cromatografía preparativa en columna (hexano:éter 1:1), aislandose dos fracciones:

1ª Fracción: 0.23 g de una sustancia siruposa que se acetila con la mezcla acilante ácido acético-anhidrido acético-cloruro de acetilo⁵³, obteniendose 0.2 g de la mezcla de CCVIII y CCIX, siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 4.3.7.2.1.

2ª Fracción: 0.04 g de una sustancia siruposa que, por acetilación con la mezcla acilante ácido acético-anhidrido acético-cloruro de acetilo⁵³, permite obtener 0.3 g de la mezcla de productos CCXIV y CCXV, siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 4.3.7.2.1.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1ª.- La reacción de α -(R)-metoxidiglicolaldehído y de α -(S)-metoxi- α' -(R)-hidroximetildiglicolaldehído con cianoacetamida, bajo catálisis de piperidina, conduce en el primer caso a la mezcla equimolecular de metil 3-C-ciano-3-carbamoil-3-desoxi- β -D- y - α -L-xilo-pentopiranosido, aislados como derivados diacetilados, y, en el segundo caso, a metil 3-C-ciano-3-carbamoil-3-desoxi- α -D-gluco- (mayoritario) y - α -D-mano-hexopiranosidos (minoritario), aislados como derivados 2,4,6-triacetilados.

2ª.- La reacción de α -(R)-metoxidiglicolaldehído con malonodinitrilo, bajo catálisis de piperidina, conduce a la mezcla de los cuatro posibles diastereoisómeros: metil 2,4-di-O-acetil-3,3-diciano-3-desoxi- α,β -D-eritro- y - α,β -D-treo-pentopiranosidos. Estos resultados indican la poca diastereoselectividad de esta reacción cuando se emplea como compuesto metileno-activo malonodinitrilo. Dos de estos isómeros, metil 2,4-di-O-acetil-3-desoxi-3,3-diciano- β -D- y - α -L-eritropentopiranosidos, se han obtenido por tratamiento con cloruro de tionilo de metil 3-C-ciano-3-carbamoil-3-desoxi- β -D- y - α -L-xilo-pentopiranosidos.

3^a.- En la reacción de α -(R)-metoxidiglicolaldehído con cianoacetato de etilo, bajo catálisis de piperidina, tras acetilación del crudo de reacción, se obtienen metil 2,4-di-O-acetil-3-C-ciano-3-desoxi-3-etoxicarbonil- β -D- y $-\alpha$ -L-xilopentopiranosidos.

4^a.- La reacción de α -(S)-metoxi- α' -(R)-hidroximetildiglicolaldehído con cianoacetato de etilo, bajo catálisis de piperidina, cuando se realiza en cortos periodos de tiempo, lleva a la formación de la mezcla de metil 2,4,6-tri-O-acetil-3-C-ciano-3-desoxi-3-etoxicarbonil- α -D-gluco- (mayoritario) $-\alpha$ -D-mano-hexopiranosidos, y metil 2,4,6-tri-O-acetil-3-C-ciano-3-desoxi-3-etoxicarbonil- β -L-gluco-hexopiranosido. La formación de este último compuesto indica que se ha producido una isomerización del carbono unido al grupo hidroximetil en el dialdehído de partida.

5^a.- Cuando la reacción indicada en la conclusión anterior se lleva a cabo empleando mayores tiempos de reacción se obtienen, además de los productos de integración "normal" metil 2,4,6-tri-O-acetil-3-C-ciano-3-desoxi-3-etoxicarbonil- α -D-gluco- y $-\alpha$ -D-mano-hexopiranosidos, productos de adición 1:2 dialdehído:compuesto metilen-activo y pérdida de un grupo etoxicarbonil: metil 2,6-di-O-acetil-3-C-ciano-3,4-didesoxi-3-etoxicarbonil-4-[cianometil]- β -L-gluco- y $-\alpha$ -D-gluco-hexopiranosidos. Se postula un mecanismo para la formación de estos últimos productos.

6^a.- En la reacción de α -(R)-metoxi- α' -(R)-hidroximetildiglicolaldehído con cianoacetato de etilo, bajo catálisis de piperidina, se obtiene como producto mayoritario metil 2,4,6-tri-O-acetil-3-C-ciano-3-desoxi-3-etoxicarbonil- β -D-gluco-hexopiranosido, enantiómero del producto de inversión indicado en la conclusión cuarta.

7^a.- La reacción de α -(R)-metoxidiglicolaldehído con cianoacetato de terc-butilo, bajo catálisis de piperidina, conduce a la formación de productos de integración-adición 1:2 dialdehído: compuesto metilén-activo: metil 4-O-acetil-3-terc-butoxicarbonil-2-[(1R ó 1S)-1-terc-butoxicarbonil-1-cianometil]-3-C-ciano-2,3-didesoxi- β -D-xilo-pentopiranosido y metil 2-O-acetil-3-terc-butoxicarbonil-3-C-ciano-2,3-didesoxi-4-[(1R ó 1S)-1-terc-butoxicarbonil-1-cianometil]- α -L-xilo-pentopiranosido, y productos de integración "normal" metil 3-terc-butoxicarbonil-3-C-ciano-3-desoxi- β -D- y - α -L-xilopentopiranosidos.

8^a.- Metil 2,4-di-O-acetil-3-terc-butoxicarbonil-3-C-ciano-3-desoxi- β -D-xilo- y - α -L-arabino-pentopiranosidos se obtienen en la acetilación de metil 3-terc-butoxicarbonil-3-C-ciano-3-desoxi- β -D-xilo-pentopiranosido. Metil 2,4-di-O-acetil-3-terc-butoxicarbonil-3-C-ciano-3-desoxi- α -L-lixo- y - α -L-xilo-pentopiranosidos se obtienen en la acetilación de metil 3-terc-butoxicarbonil-3-C-ciano-3-desoxi- α -L-xilo-pentopiranosido. Estos resultados indican que en las condiciones de acetilación (anhídrido acético-piperidina) se produce una apertura y cierre del anillo de piranosido.

9^a.- El producto de integración-adición 1:2 dialdehído:compuesto metilén-activo metil 2,6-di-O-acetil-3-terc-butoxicarbonil-3-C-ciano-4-[(1R ó 1S)-1-ciano-1-terc-butoxicarbonil]-3,4-didesoxi- α -D-gluco-hexopiranosido junto a los productos de integración "normal" metil 2,4,6-tri-O-acetil-3-terc-butoxicarbonil-3-C-ciano-3-desoxi- α -D-gluco- y - α -D-mano-hexopiranosidos se obtienen en la reacción de α -(S)-metoxi- α' -(R)-hidroximetildiglicolaldehído con cianoaceto de terc-butilo, catalizada con piperidina. La relación de los isómeros D-gluco y D-mano varía con el tiempo de reacción observándose que a mayores tiempos el isómero de configuración D-gluco, más estable

termodinamicamente, se obtiene en mayor proporción. Además de los productos indicados, se forma el producto correspondiente a inversión en C-5, es decir, en el carbono que lleva el grupo hidroximetilo en el dialdehído de partida. Se forma así el metil 2,4,6-tri-O-acetil-3-terc-butoxicarbonil-3-C-ciano-3-desoxi- β -L-gluco-hexopiranosido.

10^a.- El tratamiento con benzaldehído-ZnCl₂ de los productos de integración (relación 1:1 dialdehído:compuesto metilén-activo) resultantes de la reacción de α -(S)-metoxi- α' -(R)-hidroximetildiglicolaldehído con cianoacetamida, cianoacetato de etilo y cianoacetato de terc-butilo permite obtener metil 4,6-O-benciliden-3-carbamoil ó 3-alcoxicarbonil (etoxi y terc-butoxi)-3-C-ciano-3-desoxi- α -D-gluco- (mayoritario) y - α -D-mano- (minoritario) -hexopiranosidos.

11^a.- El tratamiento con cantidades catalíticas de ácido p-toluensulfónico en anhídrido acético del metil 2,4-di-O-acetil-3-terc-butoxicarbonil-3-C-ciano-3-desoxi- β -D-xilo-pentopiranosido lleva a la formación de los productos de descarboxilación y β -eliminación (enopiranosidos): metil 4-O-acetil-3-ciano-2,3-didesoxi- β -D-glicero-pent-2-enopiranosido y metil 2-O-acetil-3-ciano-3,4-didesoxi- β -D-glicero-pent-3-enopiranosido. Idéntico tratamiento del metil 2,4,6-tri-O-acetil-3-terc-butoxicarbonil-3-C-ciano-3-desoxi- α -D-gluco-hexopiranosido lleva a la formación de un único producto: metil 2,6-di-O-acetil-3-C-ciano-3,4-didesoxi- α -D-eritro-hex-3-enopiranosido.

La formación de estos enopiranosidos permite establecer por vía química la configuración en C-3 de los productos de partida.

12^a.- La reacción de α -(R)-metoxidiglicolaldehído con 2,4-pentanodiona, bajo catálisis de piperidina, en tiempos de reacción cortos,

conduce a: metil 3,3-diacetil-3-desoxi- α -L-eritropentopiranosido (producto mayoritario de control cinético) y metil 3,3-diacetil-3-desoxi- β -D-treo-pentopiranosido (producto minoritario).

13^a.- Los mismos reactivos de la conclusión 12^a en mayores tiempos de reacción llevan a metil 3,3-diacetil-3-desoxi- β -D-eritropentopiranosido (producto mayoritario de control termodinámico) metil 3,3-di-acetil-3-desoxi- β -D-treo-pentopiranosido (producto minoritario). Además de estos productos, se obtiene el producto de estructura tricíclica (1S,3R6S,4S,5S,7R6S,8R,11R)-4,7-diacetil-1,3-dimetil-11-metoxi-2,6,10-trioxa-triciclo [2,2,2,3^{8,5}] undecano, resultante de una reacción de integración-adición 1:2 dialdehido-compuesto metileno-activo.

14^a.- La acetilación de metil 3,3-diacetil-3-desoxi- α -L-eritropentopiranosido conduce a metil 2,4-di-O-acetil-3,3-diacetil-3-desoxi- β -D-eritropentopiranosido, producto idéntico al obtenido por acetilación de metil 3,3-diacetil-3-desoxi- β -D-eritropentopiranosido (producto de control termodinámico).

15^a.- Productos de naturaleza 1,4-dioxánica: 6-hidroxi-3-hidroximetil-4-metoxi-2-[2-oxopropan-1-il]-1,4-dioxano, aislados como 3,6-diacilderivados, y productos de naturaleza piránica: metil 3-acetil-3-desoxi- α -D-gluco- y - α -D-mano-hexopiranosidos, aislados como 2,4,6-tri-O-acilderivados, se han obtenido en la reacción de α -(S)-metoxi- α' -(R)-hidroximetildiglicolaldehído con 2,4-pentanodiona, bajo catálisis básica. La formación de estos productos tiene lugar a través de procesos competitivos y la proporción de los productos formados depende de la naturaleza del catalizador usado.

16^a.- 2,4-pentanodiona reacciona en

ausencia de catalizador con los dialdehidos α -(R)-metoxidiglicolaldehido y α -(S)-metoxi- α' -(R)-hidroximetildiglicolaldehido en estado anhidro produciendo hemiacetales cíclicos de estructura 1,4-dioxánica y no productos de integración con anillos de piranosa. La formación de estos compuestos se explica por la existencia de equilibrio cetoenólico en este compuesto metileno-activo.

17^a.- El tratamiento con silica-gel de los productos de estructura 1,4-dioxánica, formados en la reacción de α -(R)-metoxidiglicolaldehido anhidro con 2,4-pentanodiona en ausencia de catalizador, conduce a la formación de metil 3,3-diacetil-3-desoxi- α -L-eritro-pentopiranosido, producto de control cinético en la reacción de estos mismos reactivos bajo catálisis de piperidina.

18^a.- La presencia del grupo hidroximetilo en el dialdehido α -(S)-metoxi- α' -(R)-hidroximetildiglicolaldehido determina que en el tratamiento con silica-gel de los productos que resultan en la reacción de éste con 2,4-pentanodiona en ausencia de catalizador no se formen productos de integración con formación de ciclos de piranosido sino que se obtengan 3-acetoximetil-6-hidroxi-5-metoxi-2-[2-oxopropan-1-il]-1,4-dioxanos, productos de transposición C-O de un grupo acetilo del resto de 2,4-pentanodiona al grupo hidroximetilo.

19^a.- Se comprueba que los productos obtenidos en la reacción de α -(S)-metoxi- α' -(R)-hidroximetildiglicolaldehido con 2,4-pentanodiona en ausencia de catalizador son los precursores de 3-acetoximetil-6-hidroxi-5-metoxi-2-[2-oxopropan-1-il]-1,4-dioxanos y metil 6-O-acetil-3-acetil-3-desoxi- α -D-gluco- y - α -D-mano-hexopiranosidos.

20^a.- Los análisis configuracionales y conformacionales de los productos recogidos en

esta Memoria se han llevado a cabo en base a análisis de los valores de desplazamiento químico de núcleos de hidrógeno y carbono, ^1H y ^{13}C , y valores de las constantes de acoplamiento $^3\text{J}_{\text{H},\text{H}}$, $^4\text{J}_{\text{H},\text{H}}$, $^5\text{J}_{\text{H},\text{H}}$ y $^1\text{J}_{\text{C},\text{H}}$, fundamentalmente.

21^a.- Como conclusión general, se ha comprobado que la reacción de integración de compuestos metilen-activos en estructuras piranósidas es un instrumento adecuado para la síntesis de piranósidos y enopiranósidos ramificados en C-3 y en ciertos casos en C-3 y C-4 ó C-2.

12) ...
 13) ...
 14) ...
 15) ...
 16) ...
 17) ...
 18) ...
 19) ...
 20) ...

BIBLIOGRAFIA

21) ...
 22) ...
 23) ...
 24) ...
 25) ...
 26) ...
 27) ...
 28) ...
 29) ...
 30) ...

- (1) J. YOSHIMURA, Adv. Carbohydr. Chem., 42 (1980), 69-134.
- (2) J.R. JOHSON, Org. Reaction, 15 (1967) 204-599.
- (3) J. LOPEZ HERRERA, Tesis Doctoral, Universidad de Granada (1973).
- (4) I. IZQUIERDO CUBERO, Tesis Doctoral, Universidad de Granada (1975).
- (5) J. SANCHEZ BALLESTEROS, Tesis Doctoral, Universidad de Málaga (1977).
- (6) P. GARCIA MENDOZA, Tesis Doctoral, Universidad de Granada (1981).
- (7) H. ZINNER, E. WITTENBURG y G. REMBARZ, Ber., 92 (1952) 1614-1617.
- (8) N.K. KOCHETKOV y B.A. DMITRIEV, Chem. In. London (1962) 2117-2148.
- (9) F.J. LOPEZ HERRERA, M. VALPUESTA FERNANDEZ y R. GARCIA SEGURA, An. Quim., 81C (1985) 232-236.
- (10) F.J. LOPEZ APARICIO, F. ZORRILLA BENITEZ, P. GARCIA MENDOZA y F. SANTOYO GONZALEZ, Carbohydr. Res., 135 (1985), 303-311.
- (11) a) L. MALAPRADE, Comp. Rend., 186 (1928) 382.
b) Idem., Bull. Soc. Chim. France., 43 (1928) 683.
c) P.F. FLEURY y J. LANGE, Comp. Rend., 195 (1932) 1395.
- (12) a) R. CRIEGEE, Ber., 64 (1931) 260.
b) R. CRIEGEE, L. KRAFT y B. RANK, Ann., 507 (1933) 159.

- (13) a) J. M. BOBBITT, Advan. Carbohydr. Chem., 11 (1956) 1.
b) A. S. PERLIN, Advan. Carbohydr. Chem., 4 (1959) 1.
c) R. D. GUTHRIE, Advan. Carbohydr. Chem., 16 (1961) 105.
- (14) F. ZORRILLA BENITEZ, Tesis Doctoral, Universidad de Granada (1974).
- (15) J. J. GIMENEZ MARTINEZ, Tesis Doctoral, Universidad de Granada (1974).
- (16) M. A. GALLO MEZO, Tesis Doctoral, Universidad de Granada (1974).
- (17) F. SANTOYO GONZALEZ, Tesis Doctoral, Universidad de Granada (1979).
- (18) E. J. ALVAREZ MANZANEDA ROLDAN, Tesis Doctoral, Universidad de Granada (1982).
- (19) H. R. GOLDSCHMID y A. S. PERLIN, Can. J. Chem., 38 (1960) 2280-2284.
- (20) A. K. MITRA y A. S. PERLIN, Can. J. Chem., 37 (1959) 2047.
- (21) a) F. W. LICHTENTHALER, Chem. Ber., 96 (1963) 945.
b) F. W. LICHTENTHALER, T. NAKAGAWA y A. ELSCHERPINEY, Chem. Ber., 101 (1968) 1837.
- (22) a) F. W. LICHTENTHALER, H. LEINERT y V. SCHEIDEGGER, Chem. Ber., 101 (1968) 1819.
b) S. ZEN, Y. TAKEDA, A. YASUDA y S. UMEZAWA, Bull. Chem. Soc. Jap., 40 (1967) 431.
- (23) F. W. LICHTENTHALER y H. LEINERT, Chem. Ber., 101 (1968) 1815.

- (24) V. BROCCA y A. DAUSI, Ann. Chim., 44 (1954) 120.
- (25) F.W. LICHTENTHALER, Angew. Chem. Intern. Ed. Engl., 1 (1962) 662.
- (26) A. HASEGAWA y H.Z. SABLE, J. Org. Chem., 33 (1968) 1604.
- (27) H.H. BAER y H.O.L. FISCHER, Proc. Nat. Acad. Sci. U.S., 44 (1958) 491.
- (28) H.H. BAER y H.O.L. FISCHER, Can. J. Chem., 41 (1959) 5184.
- (29) H.H. BAER y A. AHAMMAD, Can. J. Chem., 41 (1963) 2931.
- (30) H.H. BAER y H.O.L. FISCHER, J. Amer. Chem. Soc., 82 (1960) 3709.
- (31) H.H. BAER, J. Amer. Chem. Soc., 84 (1962) 83.
- (32) H.H. BAER., Chem. Ber., 93 (1960) 2865.
- (33) H.H. BAER y F. KIENZLE, Can. J. Chem., 41 (1963) 1606.
- (34) H.H. BAER y G.V. RAO, Ann., 686 (1965) 210.
- (35) K.A. WATANABE, J. BERANEK, H.A. FRIEDMAN y J.J. FOX, J. Org. Chem., 30 (1965) 2735.
- (36) J. BERANEK, H.A. FRIEDMAN, K.A. WATANABE y J.J. FOX, J. Heterocycl., 2 (1965) 188.
- (37) K.A. WATANABE y J.J. FOX, J. Org. Chem., 31 (1966) 211.

- (38) a) F.W. LICHTENTHALER y H.P. ALBRECHT, Chem. Ber., 99 (1966) 575.
b) F.W. LICHTENTHALER, P. EMIG y D. BOMMER, Chem. Ber., 102 (1969) 971.
- (39) R. CUSHLEY, K.A. WATANABE y J.J. FOX, J. Am. Chem. Soc., 89 (1967) 394.
- (40) H.A. FRIEDMAN, K.A. WATANABE y J.J. FOX, J. Org. Chem., 32 (1967) 3775.
- (41) F.W. LICHTENTHALER, T. NAKAGAWA y J. YOSHIMURA, Chem. Ber., 100 (1967) 1833.
- (42) F.W. LICHTENTHALER y H.P. ALBRECHT, Chem. Ber., 100 (1967) 1845.
- (43) a) F.W. LICHTENTHALER y H.P. ALBRECHT, Angw. Chem., 80 (1968) 440.
b) Idem., 102 (1969) 964.
- (44) R. ASENJO ASENJO, Tesis Doctoral, Universidad de Granada (1979).
- (45) a) H.H. BAER, J. Org. Chem., 28 (1963) 1287.
b) H.H. BAER, L.D. HALL y F. KIENZLE, J. Org. Chem., 29 (1964) 2014.
- (46) H.H. BAER y A. AHAMMAD, Can. J. Chem., 44 (1966) 2893.
- (47) a) F.W. LICHTENTHALER y H.K. YAHKA, Tetrahedrom Lett., (1965) 1805.
b) Idem., Chem. Ber., 100 (1965) 2389.
- (48) F.W. LICHTENTHALER y D. FLEISCHER, J. Org. Chem., 37 (1972) 1670.
- (49) S. ZEN, A. YASUDA, H. HASHIMOTO y Y. TAKEDA, Nippon Kagaku Zasshi, 90 (1960) 110. Chem. Abstr., 70 (1969) 97153.

- (50) F.W. LICHTENTHALER y G. BAMBACH, J. Org. Chem., 37 (1972) 1621.
- (51) F.J. LOPEZ APARICIO, A. ESPINOSA UBEDA y M.A. GALLO MEZO An. Quim., 72 (1976) 981-986.
- (52) F.J. LOPEZ APARICIO, M.A. GALLO MEZO y A. ESPINOSA UBEDA, An. Quim., 75 (1979) 916-919
- (53) F.J. LOPEZ APARICIO, F.ZORRILLA BENITEZ y F. SANTOYO GONZALEZ, An. Quim., 81C (1985) 178-180
- (54) J.A. DOMINGUEZ MARTINEZ, Tesis de Licenciatura, Universidad de Granada (1984).
- (55) Y.V. NEMAL'TSEV y A.S. SHASHKUV, Biorg. Kim., 9(5) (1983) 688-696.
- (56) Y.V. NEMAL'TSEV, V.A. AFANAS'EV y A.S. SHASHKUV, Biorg. Khim., 10(3) (1984) 702-707.
- (57) D.H.WHIFFEN, Chem. Ind. (Londres) (1956) 964-968.
- (58) J.H.BREWSTER, J. Am. Chem. Soc., 81 (1959) 5475-5483.
- (59) J.H.BREWSTER, J. Am. Chem. Soc., 81 (1959) 5483-5493.
- (60) J.H.BREWSTER, J. Am. Chem. Soc., 81 (1959) 5493-5500.
- (61) R.U. LEMIEUX y J.C. MARTIN, Carbohydr. Res., 13 (1970) 139-161.

- (62) R.E.REEVES, Adv. Carbohydr. Chem., 6
(1951) 107.
- (63) S.J. ANGYAL, Anst. J. Chem., 21 (1968)
2737.
- (64) S.J. ANGYAL, Angew. Chem. Intern. Ed., 8
(1969) 157.
- (65) S.J. ANGYAL y V.A. PICKLES, Carbohydr.
Res., 4 (1967) 269.
- (66) S.J. ANGYAL y V.A. PICKLES, Carbohydr.
Res., 1 (1966) 365.
- (67) R.J.FERRIER y P.M. COLLINS, "Monosacharide
Chemistry" Penguin Books (1972) pag.39.
- (68) G. KOTOWYCZ y R.U. LEMIEUX, Chem. Rev., 73
(1973) 669.
- (69) R.U. LEMIEUX, R.K. KULLING, H.J. BERNSTEIN
y W.G. SCHENIEDER, J. Am. Chem. Soc., 80
(1958) 6098.
- (70) R.U. LEMIEUX y J.W. LOWN, Can. J. Chem., 42
(1964) 893.
- (71) D. DTAVERNIER y M.J.O.ANTEUNIS, Magn.
Reson., 11 (1978) 628-631.
- (72) P.L. DURETTE y D. HORTON, Carbohydr. Res.,
18 (1971) 403-418.
- (73) D.E. DORMAN y J.D. ROBERTS, J. Am. Chem.
Soc., 92 (1970) 1355.
- (74) A.S. PERLIN, B. CASU y H.K. KOCH, Can. J.
Chem., 48 (1970) 2596.

- (75) D.R. BUNDLE, H.J. JENNINGS y I.C.P. SMITH, Can. J. Chem., 51 (1973) 3812.
- (76) A.S. PERLIN, MTP Int. Rev. Sci., Org. Chem. Ser. Two Carbohydrates, 7 (1976) 1-34.
- (77) L. SZILAGY y Z. GYORGYDEAK, Carbohydr. Res., 143 (1985) 21-41.
- (78) a) S. SEO, Y. TOMITA, K. TORI y Y. YOSHIMURA, J. Am. Chem. Soc., 100 (1978) 3329-3331; 102 (1982) 2512; 102 (1982) 7618.
b) A.S. SHASHKOV, Bioorg. Khim., 9 (1983) 246-253.
- (79) R. KASAI, M. OKIHARA, J. ASAKAWA, K. MIZUTANI y O. TANAKA, Tetrahedron, 35 (1979) 1422-1432.
- (80) V.S. RAO y A.S. PERLIN, Carbohydr. Res., 92 (1981) 141-148.
- (81) E.L. ELIEL, M. MANOHARAN, K.M. PITRUSIEWICZ y K.D. HAGRAVE, Org. Mag. Resonance, 21 (1983) 94-107.
- (82) H.S. GUTOWSKI y C.J. HOFFMAN, J. Chem. Phys., 19 (1951) 1259.
- (83) M. KARPLUS, J. Chem. Phys., 30 (1959) 11; J. Am. Chem. Soc., 85 (1963) 2870.
- (84) R.W. LEMIEUX, J.D. STEVENS y R.R. FRASER, Can. J. Chem., 40 (1962) 1955.
- (85) R.C. FAHEY, G.C. GRAHAM y R.L. PICCIONI, J. Am. Chem. Soc., 88 (1966) 193.
- (86) K.G.R. PACHLE, Tetrahedron, 27 (1971) 187; J. Mag. Reson., 8 (1972) 183.

- (87) R.E. GLICKY A.A. BOTHNER-By, J. Chem. Phys., 25 (1956) 362.
- (88) a) K.L. WILLIAMSON, J. Am. Chem. Soc., 85 (1963) 516.
b) C.N. BANWELL y N. SHEPPARD, Discuss. Faraday Soc., 34 (1962) 115.
- (89) a) P.L. DURETTE y D. HORTON, Org. Mag. Reson., 3 (1971) 417.
b) D.G. STREEFKERRK, M.J.A. DE VIE y J.F.G. VLIAGENTHART, Tetrahedron, 29 (1973) 833.
- (90) a) H. BOOTH, Tetrahedron Lett., 411 (1965).
b) S. WOLFE y J.R. CAMPBELL, Chem. Commun., (1967) 87.
c) R.J. ABRAHAN y G. GATTI, J. Chem. Soc. B, (1961) 961.
- (91) C. ALTONA y C.A.G. HAASNOT, Org. Mag. Reson., 13 (1980) 417-429.
- (92) J.A. POPLE y A.A. BOTHNER-By, J. Chem. Phys., 42 (1965) 1339.
- (93) R.U. LEMIEUX, E. FRAGA y K.A. WATANABE, Can. J. Chem., 46 (1968) 61.
- (94) J.I. MUSER y E.J. COREY, Tetrahedron, 18 (1962) 791.
- (95) S. STERNHELL, Rev. Pure Appl. Chem., 14 (1964) 15.
- (96) M. BARFIELD y B. CHARKRABARTI, Chem. Rev., 69 (1969) 757.
- (97) V.R. HADDON y J.M. JACKMAN, Org. Mag. Reson., 5(7) (1973) 333-338.

- (98) M. BARFIELD, J. Am. Chem. Soc., 93 (1971) 1066.
- (99) R.U. LEMIEUX y J.J. STEVENS, Can. J. Chem., 43 (1965) 2059.
- (100) N.S. BHACCA, D. HORTON y H. PAULSEN, J. Org. Chem., 33 (1968) 2484.
- (101) A.S. PERLIN y B. CASU, Tetrahedron Lett. (1969) 1925.
- (102) K. BOCK, I. LUNDT y C. PEDERSEN, Tetrahedron Lett., 13 (1973) 1037-1040.
- (103) P.E. HANSEN, Progr. Nucl. Mag. Reson. Spectrosc., 14 (1980) 249-251.
- (104) K. BOCK y C. PEDERSEN, Acta Chem. Scand., Ser. B, 29 (1975) 258-264.
- (105) J.A. SCHWARCZ y A.S. PERLIN, Can. J. Chem., 50 (1972) 366-3676.
- (106) a) K. BOCK y C. PEDERSEN, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, (1974) 293-297.
b) K. BOCK y C. PEDERSEN, Carbohydr. Res., 71 (1979) 319-321.
- (107) D.G. GORENSTEIN, J. Am. Chem. Soc., 99 (1977) 2254-2258.
- (108) G. ZALONTAI, Tetrahedron, 39 (1983) 1783-1788.
- (109) L. KERSTROM y R. ANDERSSON, Chem. Scv., 23 (1984) 101-115.
- (110) G.J. KARABATOS y C.E. ORZECH Jr., J. Am. Chem. Soc., 87(3) (1965) 560-562.

- (111) R. WASYLISHEN y T. SCHAEFER, Can. J. Chem., 50 (1972) 2710.
- (112) J.A. SCHWARCZ y A.S. PERLIN, Can. J. Chem., 50 (1972) 3667.
- (113) V.F. BYSTROV, YU. D. GAURILOV y N.M. SOCKAN, J. Mag. Reson., 19 (1975) 123.
- (114) J. FEENEY, P.E. HANSEN y G.C.K. ROBERTS, J. Chem. Soc. Chem. Commun., (1974) 465.
- (115) K. BOCK y C. PEDERSEN, Adv. Carbohydr. Chem., 41 (198) 27-46.
- (116) G.A. OLAH y J.A. OLAH, J. Org. Chem., 30 (1965) 2386.
- (117) a) M.N. HUGHES y G. STEDMAN, J. Chem. Soc. Suppl. I, (1964) 5840.
b) H. LADENHEIM y M.L. BENDER, J. Am. Chem. Soc., 82 (1960) 1895.
- (118) a) W.B. RENFROW y G.B. WALKER, J. Am. Chem. Soc., 70 (1948) 3957.
b) G.S. FONKEN y W.S. JOHNSON., J. Am. Chem. Soc., 74 (1952) 831.
c) B. RIEGEL y W.M. LILIENFELD, J. Am. Chem. Soc., 67 (1945) 1273.
d) J.M. LALAUETTE y A. LACHANCE, Tetrahedrom Letters, 45 (1970) 3903.
- (119) a) F.J. LOPEZ APARICIO, P. GARCIA MENDOZA, F. ZORRILLA BENITEZ y F. SANTOYO GONZALEZ An. Quim., 81C (1985) 5.
b) Idem., 81C (1985) 30.
- (120) D.R. BUNDLE y R.U. LEMIEUX, Methods Carbohydr. Chem., VII (1976) 79-86.

- (121) a) R.U. LEMIEUX y N.J. CHU, Abstracts of Papers, Am. Chem. Soc., 133 (1958) 31N.
b) R.U. LEMIEUX, "Molecular Rearrangements". Pt.2. P. de Mayo (Ed), Interscience, New York (1964).
- (122) a) D.J. MITCHELL, M.H. WHANGBO y S. WOLFE, Carbohydr. Res., 69 (1979) 1.
b) V.G.S. BOX, Heterocycles, 22 (1984) 891-905.
- (123) a) A.D. CROSS, Introduction to Practical Infrared Spectra, Butterworths, London (1960) pag. 50.
b) L.J. BELLAMY, The Infrared Spectra of Complex Molecules, Methuen, London (1954) pags. 152-175.
- (124) R.E. KITSON y N.E. GRIFFIT, Anal. Chem., 24 (1952) 334-337.
- (125) J.W. VAN CLEVE, Carbohydr. Res., 17 (1971) 461-464.
- (126) D.M. HAIL, Carbohydr. Res., 86 (1980) 158-160.
- (127) F.J. LOPEZ APARICIO, F. SANTOYO GONZALEZ y P. GARCIA MENDOZA, Comunicación Personal.
- (128) S. HANESSIAN, P. DEXTRAZE y R. MASSE, Carbohydr. Res., 26 (1973) 264-267.
- (129) S. HANESSIAN y P. DEXTRAZE, Can. J. Chem., 50 (1972) 226-232.
- (130) a) A. BANASZEK y A. ZAMOJSKI, Carbohydr. Res., 25 (1972) 433.
b) M. CHMIELEWSKI y A. ZAMOJSKI, Carbohydr. Res. 55 (1977) 177.

- c) M. CHMIELEWSKI y A. ZAMOJSKI, *Rocz. Chem.*, 46 (1972) 1767.
- (131) a) M. CHMIELEWSKI y J. JURCZAK, *J. Org. Chem.*, 46 (1981) 2230.
b) M. ISOBE, H. KITAMURA y T. GOTO, *Tetrahedron Lett.*, (1981) 239.
- (132) J.R. DURIG, R.O. CARTER y L.A. CARREIRA, *J. Chem. Phys.*, 60 (1974) 3098-3103.
- (133) R.C. LORD, T.C. ROUNDS y T. VEDA, *J. Chem. Phys.*, 57 (1972) 2572-2580.
- (134) R.J. FERRIER y G.H. SANKEY, *J. Chem. Soc. (C)* (1966) 234-2349.
- (135) H.H. BAER y CHUNG-WAI CHIU, *Can. J. Chem.*, 52 (1974) 111-121.
- (136) V.A. TIMOSHCHUK y L.N. KULINKOVICH, *Carbohydr. Res.*, 145 (1985) 123-129.
- (137) P. BHATE, D. HORTON y W. PRIEBE, *Carbohydr. Res.*, 144 (1985) 331-337.
- (138) M. CHMIELEWSKI, J. JURCZACK, A. ZAMOJSKI y H. ADAMOWICZ, *Org. Mag. Reson.*, 20(4) (1982) 249-253.
- (139) E.W. BARBISCH Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, 86 (1964) 5561-5564.
- (140) B. COXON, H.J. JENNINGS y K.A. McLAUHLAN, *Tetrahedron*, 23 (1967) 2395.
- (141) W. CAMERON, D.G.I. KINOSTON, N. SHEPPARD y LORD TODD, *J. Chem. Soc.*, 98 (1964) 51-61.
- (142) F.J. LOPEZ APARICIO, F. ZORRILLA BENITEZ, P. GARCIA MENDOZA y F. SANTOYO GONZALEZ,

- An. Quim., 81(C) (1985) 30-37.
- (143) A.J. GORDON y R.A. FORD, "The Chemist Companion", Ed. John Willey and Sons., New York and London, 1963.
- (144) C.S. HUDSON, J. Am. Chem. Soc., 47 (1925) 265.
- (145) JACKSON y HUDSON, J. Am. Chem. Soc., 59 (1937) 994.
- (146) B. HELFERICH y W. SCHAFFER, Org. Syn. I, 356.
- (147) "Methods in Carbohydrate Chemistry", Vol. II, Academic Press Inc., New York and London, (1963) 326-328.
- (148) H.H. BAER y H.O.L. FISCHER, J. Am. Chem. Soc., 82 (1960) 3709.



APENDICE

Número de página en la que aparecen las estructuras recogidas en esta Memoria.

<u>Estructura nº</u>	<u>pag.</u>	<u>Estructura nº</u>	<u>pag.</u>
I-II	8	CXXIII-CXXIV	72
III-IV	9	CXXV-CXXVI	74
V-VI	10	CXXVII	75
VII-VIII	11	CXXVIII	76
IX-X	12	CXXIX-CXXX	78
XI	15	CXXXI-CXXXII	80
XII-XIII	18	CXXXIII-CXXXIV	100
XIV-XIX	19	CXXXV-CXXXIX	103
XX-XXVIII	21	CXLI-CXLIV	110
XXVIII-XXXIV	22	CXLV-CXLVI	111
XXXV-XLV	24	CXLVII-CL	112
XLVI-IL	25	CLI	114
L-LI	26	CLII	115
LII-LVI	27	CLIII	116
LVII-LX	28	CLIV-CLVII	120
LXI-LXII	29	CLVIII-CLXI	123
LXIII-LXIV	30	CLXII-CLXVII	128
LXV	31	CLXVIII-CLXXV	133
LXVI-LXIX	32	CLXXVI-CLXXIX	137
LXX-LXXI	33	CLXXX-CLXXXI	138
LXXII-LXXVII	34	CLXXXII-CLXXXIII	139
LXVIII-LXXXII	35	CLXXXIV-CLXXXV	141
LXXXIII-XCIII	37	CLXXXVI-CLXXXVII	142
XCIV-CIII	38	CLXXXIX-CXC	203
CIV-CIX	39	CXCI-CXCVIII	205
CX	44	CIC-CCII	211
CXI-CXII	45	CCIII-CCIV	214
CXIII	46	CCV-CCXV	218
CXIV	54	CCXVI-CCXIX	226
CXV-CXVII	55	CCXX-CCXXIV	228
CXVIII-CXX	56	CCXXV	235
CXXI-CXXII	61		

Número de espectro y página de los compuestos
descritos en la Memoria.

Compuesto	Espectro	pag.	Compuesto	Espectro	pag.
CXXIII	H nº1	85	CLVI	H nº20	171
CXXIV	H nº1	85	CLVI	C nº12	172
CXXIII	C nº1	86	CLVII	H nº21	173
CXXIV	C nº1	86	CLVII	C nº13	174
CXXV	H nº2	87	CLVIII	H nº22	175
CXXVI	H nº3	88	CLVIII	C nº14	176
CXXVII	H nº4	89	CLIX	H nº23	177
CXXVII	C nº2	90	CLIX	C nº15	178
CXXVIII	H nº5	91	CLX	H nº24	179
CXXIX	H nº6	92	CLX	C nº16	180
CXXIX	C nº3	93	CLXI	H nº25	181
CXXX	H nº7	94	CLXII	H nº26	182
CXXXI	H nº8	95	CLXII	C nº17	183
CXXXI	C nº4	96	CLXIII	H nº27	184
CXXXII	H nº9	97	CLXIII	C nº18	185
CXXV	H nº9	97	CLXIV	H nº28	186
CXXVI	H nº9	97	CLXIV	C nº19	187
CXXXIII	H nº10	154	CLXV	H nº29	188
CXXXIII	C nº5	155	CLXVI	H nº30	189
CXXXIV	H nº11	156	CLXVI	C nº20	190
CXXXIV	C nº6	157	CLXVIII	H nº31	191
CXXXV	H nº12	158	CLXX	H nº32	192
CXXXV	C nº7	159	CLXXI	H nº33	193
CXXXVI	H nº13	160	CLXXIV	H nº34	194
CXXXVII	H nº13	160	CLXXV	H nº35	195
CXXXVI	C nº8	161	CLXXVI	H nº36	196
CXXXVII	C nº8	161	CLXXVII	H nº37	197
CXXXVIII	H nº14	162	CLXXVIII	H nº37	197
CXXXVIII	C nº9	163	CLXXVII	C nº21	198
CXXXIX	H nº15	164	CLXXVIII	C nº21	198
CXXXIX	C nº10	165	CLXXIX	H nº38	199
CLI	H nº16	166	CLXXIX	C nº22	200
CLII	H nº17	167	CLXXXIX	H nº39	245
CLIV	H nº18	168	CLXXXIX	C nº23	246
CLIV	C nº11	169	CXC	H nº40	247
CLV	H nº19	170	CXC	C nº24	248

<u>Compuesto</u>	<u>Espectro</u>	<u>pag.</u>	<u>Compuesto</u>	<u>Espectro</u>	<u>pag.</u>
CXCI	H n°41	249	CXCIV	C n°30	267
CXCI	H n°42	250	CXCVII	H n°54	268
CXCI	C n°25	251	CXCVII	C n°31	269
CXCII	H n°43	252	CXCVIII	H n°55	270
CXCII	H n°44	253	CCV	H n°56	271
CXCII	C n°26	254	CCVI	H n°57	272
CXCIII	H n°45	255	CCVI	C n°32	273
CXCIII	H n°46	256	CCVII	H n°58	274
CXCIII	C n°27	257	CCVII	C n°33	275
CXCIII	H n°47	258	CCVIII	H n°59	276
CXCIII	H n°48	259	CCVIII	C n°34	277
CXCIV	H n°49	260	CCIX	H n°60	278
CXCIV	C n°28	261	CCIX	C n°35	279
CXCIV	H n°50	262	CCX	H n°61	280
CXCV	H n°51	263	CCXI	H n°62	281
CXCV	C n°29	264	CCXII	H n°63	282
CXCV	H n°52	265	CCXIII	H n°64	283
CXCVI	H n°53	266	CCXIV	H n°65	284