

TESIS DOCTORAL

**C - GLICOSIDOS
SINTESIS DE DERIVADOS DE
2,5 - ANHIDRO - D - MANOSA**

M.^a Cristina Romero - Avila García



Biblioteca Universitaria de Granada



01611480



UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE CIENCIAS

DON ENRIQUE F. HITA VILLAVERDE, PROFESOR ADJUNTO NUMERARIO Y SECRETARIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA,

Núm. _____

C E R T I F I C O: Que la presente Tesis Doctoral corresponde a la presentada por D^a M^a Cristina Romero Avila García que fué calificada con Sobresaliente "Cum Laude" el día 7 de Octubre de 1.983 por el Tribunal correspondiente que fué aprobado en Junta de Facultad celebrada el día 20 de Septiembre de 1.983, siendo el Tema: "C-Glicósidos. Síntesis de derivados de 2,5-anhidro-D-Manosa"

Y para que conste y surta los efectos correspondientes se extiende la presente certificación con el visto bueno del Ilmo. Sr. Decano de esta Facultad en Granada a diez de Octubre de mil novecientos ochenta y tres.

Vº. Bº
EL DECANO,



R.55.270

Prov. T 9-28

T
11
78

TESIS DOCTORAL

**C - GLICOSIDOS
SINTESIS DE DERIVADOS DE
2,5 - ANHIDRO - D - MANOSA**

BIBLIOTECA UNIVERSITARIA	
GRANADA	
Nº Documento	<u>619592644</u>
Nº Copia	<u>121170101</u>

M.^a Cristina Romero - Avila García

A mis padres

A mis hijos

Muchas son las personas que me han ayudado durante el período de realización de esta Tesis Doctoral, tanto en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Granada, como en el de Química de la Escuela Superior de Ingenieros Industriales de la Universidad de Valladolid. Deseo expresarles a todos mi sincero agradecimiento.

Destacaré sin embargo, al Prof. López Aparicio, Director del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Granada, a mi marido, Juan Antonio López Sastre, sin cuyo estímulo no habría terminado este trabajo y, a mi buen amigo José Molina por sus consejos y constante apoyo.

INDICE

1. INTRODUCCION	1
2. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS	9
2.1 2,5-anhidro-aldehído-azúcares.....	11
2.2 Condensaciones entre aldehído-azúcares y compuestos con grupos metilenos-activos.	21
2.3 Síntesis de derivados de pirimidinas....	26
3. PARTE TEORICA.....	29
3.1 Síntesis de derivados de 2,5-anhidro-D- -manosa.....	31
3.1.1 3,4,6-tri-O-benzoil-2,5-anhidro-D-ma- nosa dibencilmercaptal.....	31
3.1.2 2,5-anhidro-D-manosa dibencilmercaptal	34
3.1.3 3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-D-mano- sa dibencilmercaptal.....	39
3.1.4 3,4,6-tri-O-acetil-2,5-anhidro-D-mano- sa dibencilmercaptal.....	42
3.1.5 2,5-anhidro-D-manosa dietilmercaptal..	46
3.1.6 3,4,6-tri-O-benzoil-2,5-anhidro-D-mano sa dietilmercaptal.....	51
3.1.7 3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-D-mano- sa dietilmercaptal.....	52

II ROMERO-AVILA

3.2 Desmercaptalización de derivados de 2,5- -anhidro-D-manosa dialquil-mercaptales..	58
3.2.1 3,4,6-tri-O-benzoil-2,5-anhidro-aldehí- do-D-manosa.....	59
3.2.2 3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-aldehí- do-D-manosa.....	62
3.3 Isomerización de 3,4,6-tri-O-bencil-2,5- -anhidro-aldehído-D-manosa. 3,4,6-tri-O- -bencil-2,5-anhidro-aldehído-D-glucosa..	67
3.4 Síntesis de C-glicosil-tetrahidropirimi- dinas.....	71
3.4.1 4(2,3,5-tri-O-benzoil- α -D-arabinofura- nosil)-5-etoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahi- dro-6-metil-2-oxopirimidina.....	71
3.4.2 4(2,3,5-tri-O-bencil- α -D-arabinofura- nosil)-5-etoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahi- dro-6-metil-2-oxopirimidina.....	76
3.4.3 4- α -D-arabinofuranosil-5-etoxicarbo- nil-1,2,3,4-tetrahidro-6-metil-2-oxo- pirimidina.....	81
3.5 Derivados de ésteres C-arabinofuranosil acrílicos.....	84
3.5.1 trans-3-(2,3,5-tri-O-bencil- α -D-arabi- nofuranosil) acrilato de etilo.....	86
3.5.2 trans-3-(2,3,5-tri-O-bencil- β -D-arabi- nofuranosil) acrilato de etilo.....	91
3.5.3 cis-3-(2,3,5-tri-O-bencil- α -D-arabino- furanosil) acrilato de etilo.....	95

3.5.4	trans-3-(2,3,5-tri-O-benzoil- α -D-arabinofuranosil) acrilato de etilo.....	95
3.6	Analogías estructurales de derivados de 2,5-anhidropentosas y 2,5-anhidrohexosas	102
3.7	Reacción de etil etil tiometil sulfóxido con 3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-aldehído-D-manosa.....	110
3.8	Reacciones de oxidación de derivados de 2,5-anhidro-D-manosa dialquilmercaptales	127
3.8.1	3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-D-manosa dibencilmercaptal-S-óxido.....	129
3.8.2	(Z o E)-2-desoxi-3,4,6-tri-O-bencil-5-O-etoxicarbonil-D-arabino-hex-1-eno <u>s</u> a dibencilmercaptal-S-óxido.....	132
3.8.3	(Z o E)-2-desoxi-3,4,6-tri-O-bencil-D-arabino-hex-1-eno <u>s</u> a dibencilmercaptal.....	137
3.8.4	3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-D-manosa dietilmercaptal-S-óxido.....	141
3.8.5	(Z y E)-2-desoxi-3,4,6-tri-O-bencil-5-O-etoxicarbonil-D-arabino-hex-1-eno <u>s</u> a dietilmercaptal-S-óxido.....	145
4.	PARTE EXPERIMENTAL	151
4.1	Métodos generales.....	153
4.2	Síntesis de derivados de 2,5-anhidro-D-manosa dialquilmercaptales.....	157

IV ROMERO-AVILA

4.2.1	3,4,6-tri-0-benzoil-2,5-anhidro-D-manosa dibencilmercaptal.....	157
4.2.2	2,5-anhidro-D-manosa dibencilmercaptal	159
4.2.3	3,4,6-tri-0-bencil-2,5-anhidro-D-manosa dibencilmercaptal.....	161
4.2.4	3,4,6-tri-0-acetil-2,5-anhidro-D-manosa dibencilmercaptal.....	162
4.2.5	2,5-anhidro-D-manosa dietilmercaptal..	163
4.2.6	3,4,6-tri-0-benzoil-2,5-anhidro-D-manosa dietilmercaptal.....	165
4.2.7	3,4,6-tri-0-bencil-2,5-anhidro-D-manosa dietilmercaptal.....	166
4.3	Síntesis de derivados de 2,5-anhidro-aldehído-D-manosa.....	168
4.3.1	3,4,6-tri-0-benzoil-2,5-anhidro-aldehído-D-manosa.....	168
4.3.2	3,4,6-tri-0-bencil-2,5-anhidro-aldehído-D-manosa.....	170
4.3.3	Intento de isomerización de 3,4,6-tri-0-bencil-2,5-anhidro-aldehído-D-manosa a 3,4,6-tri-0-bencil-2,5-anhidro-aldehído-D-glucosa.....	172
4.4	Síntesis de derivados de C-arabinofuranosil tetrahidropirimidinas.....	173
4.4.1	4(2,3,5-tri-0-benzoil- α -D-arabinofuranosil)-5-etoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidro-6-metil-2-oxopirimidina.....	173
4.4.2	4(2,3,5-tri-0-bencil- α -D-arabinofura-	

	nosil)-5-etoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahi dro-6-metil-2-oxopirimidina.....	174
4.4.3	4- α -D-arabinofuranosil-5-etoxicarbo- nil-1,2,3,4-tetrahidro-6-metil-2-oxopi rimidina.....	176
4.5	Síntesis de derivados de C-arabinofurano silacrilatos de etilo.....	177
4.5.1	trans-3-(2,3,5-tri-0-benzoil- α -D-ara- binofuranosil)-acrilato de etilo.....	177
4.5.2	trans-3-(2,3,5-tri-0-bencil- α y β -D- -arabinofuranosil)-acrilato de etilo..	178
4.5.3	cis-3-(2,3,5-tri-0-bencil- α -D-arabino furanosil)-acrilato de etilo.....	181
4.6	Síntesis de derivados de 2,5-anhidro-D- -heptosas.....	183
4.6.1	4,5,7-tri-0-bencil-3,6-anhidro-D-glice ro-D-galacto(y D-glicero-D-talo) hepto sa dietilmercaptal-S-óxido.....	183
4.6.2	4,5,7-tri-0-bencil-3,6-anhidro-2-deso- xi-D-mano-heptosa dietilmercaptal.....	184
4.6.3	4,5,7-tri-0-bencil-3,6-anhidro-D-glice ro-D-galacto(y D-talo)-heptosa dietil- mercaptal.....	186
4.6.4	2-0-acetil-4,5,7-tri-0-bencil-3,6-anhi dro-D-glicero-D-galacto(y D-talo)-hep- tosa dietilmercaptal.....	188
4.7	Síntesis de derivados de 2,5-anhidro-D- -manosa dialquilmercaptal-S-óxido.....	191

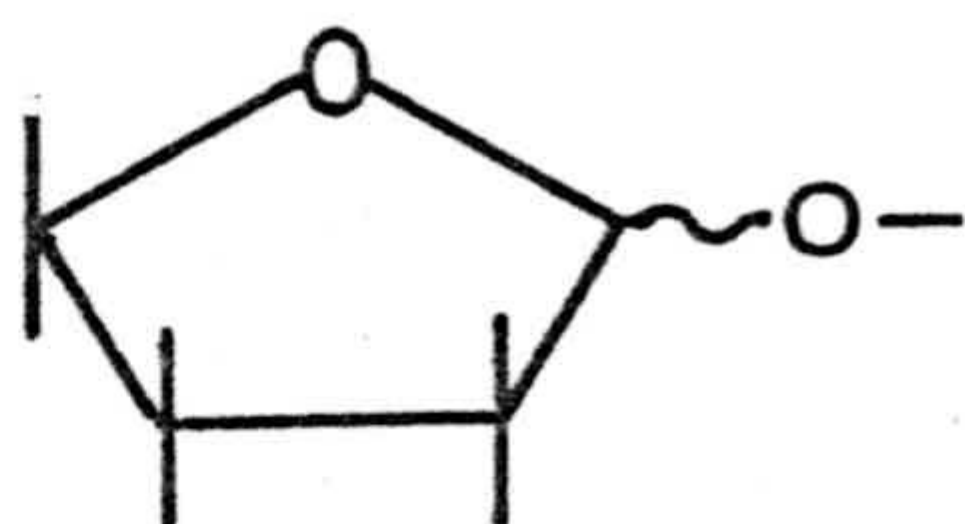
VI ROMERO-AVILA

4.7.1	3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-D-manosa dibencilmercaptal-S-óxido.....	191
4.7.2	(Z o E)-2-desoxi-3,4,6-tri-O-bencil-5-O-etoxicarbonil-D-arabino-hex-1-eno sa dibencilmercaptal-S-óxido.....	192
4.7.3	(Z o E)-2-desoxi-3,4,6-tri-O-bencil-D-arabino-hex-1-enosa dibencilmercaptal.....	193
4.7.4	3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-D-manosa dietilmercaptal-S-óxido.....	195
4.7.5	(Z y E)-2-desoxi-3,4,6-tri-O-bencil-5-O-etoxicarbonil-D-arabino-hex-1-eno sa dietilmercaptal-S-óxido.....	196
5.	CONCLUSIONES	199
6.	BIBLIOGRAFIA	211
7.	APENDICE	225

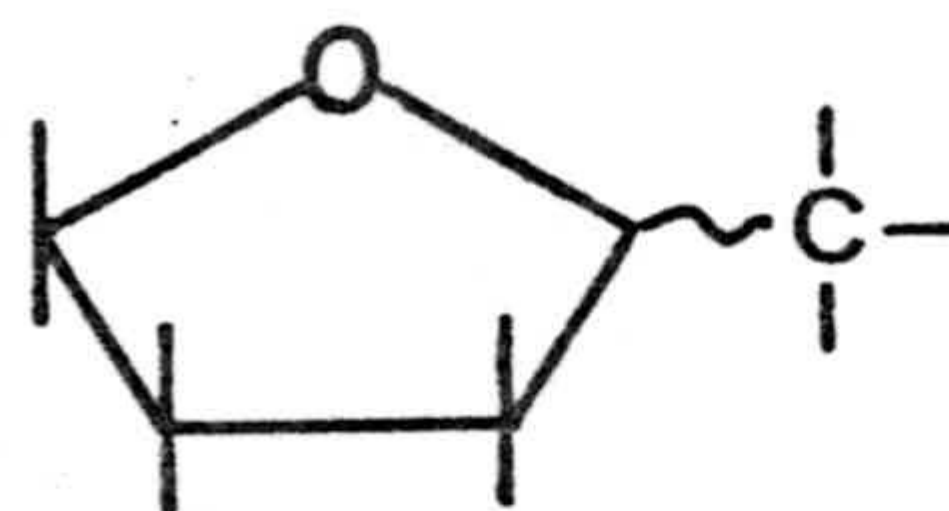
1. INTRODUCCION

1. INTRODUCCION.

En el conjunto de capítulos que constituyen la Química de los Hidratos de Carbono, destaca el dedicado al estudio de los C-glicósidos, conocidos por ese nombre dada su semejanza estructural con los glicósidos. Algunos de estos compuestos como es conocido, son utilizados en la terapéutica de ciertas enfermedades infecciosas, entre ellas las virásicas (1).



GLICOSIDO



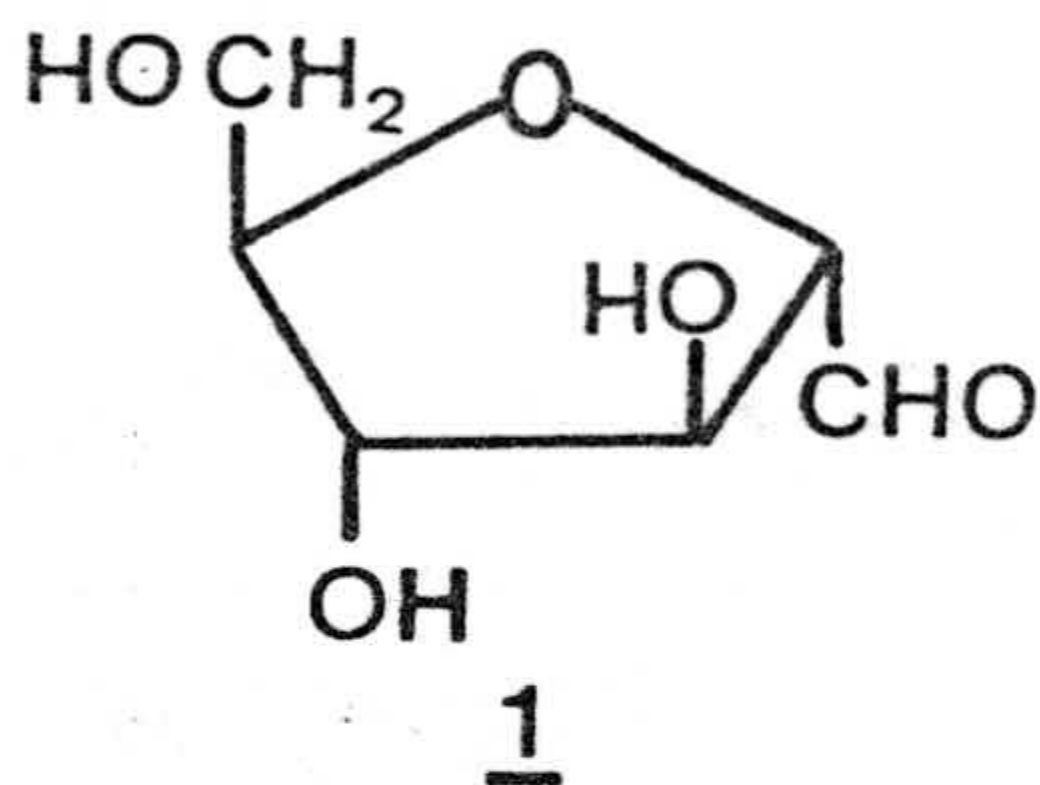
C-GLICOSIDO

ESQUEMA 1

Recientemente se han llevado a cabo, en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de

Granada, una serie de trabajos de investigación cuyo objetivo principal ha sido la síntesis de una serie de sustancias de este tipo o similares (2-11). Como ejemplos podemos citar la obtención y estudio de los cuatro derivados de pentosas, 3,4-di-O-bencil-2,5-anhidro-aldehído-D-xilosa, D-lixosa, D-ribosa y D-eritrofuranosilacrilatos de etilo y su transformación en dihidropirimidinas (13), tetrahidropirimidinas (14), y en general análogos de C- nucleósidos (15).

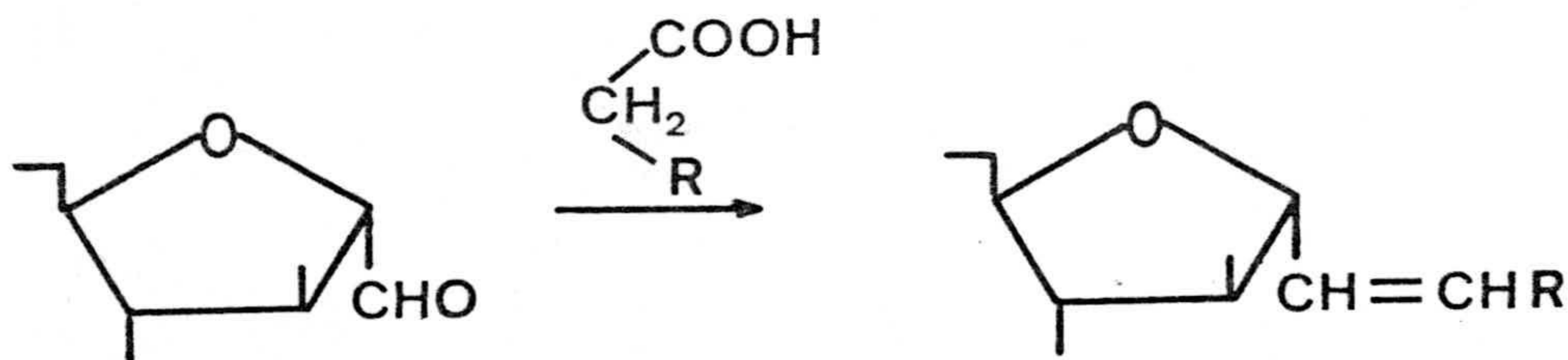
El presente trabajo intenta ser una continuación de las experiencias anteriores y consiste en la síntesis y el estudio de las propiedades de 2,5-anhidro-D-manosa, 1, (16) y sus derivados.

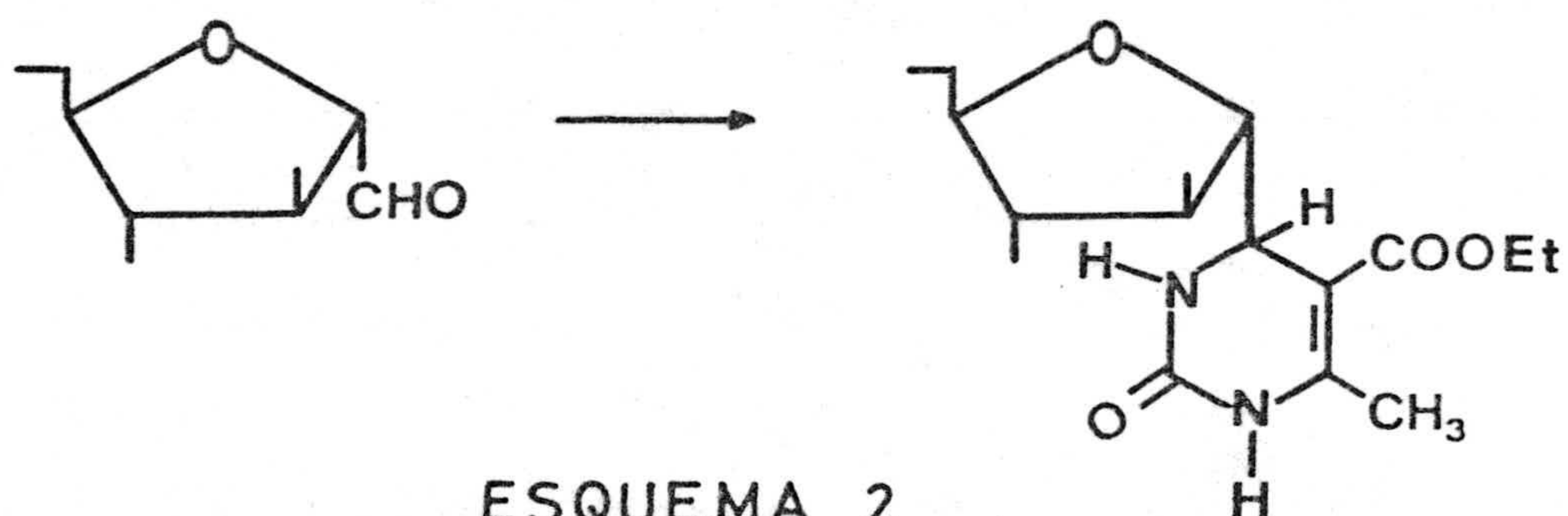


Como primer paso, se intenta la síntesis del -

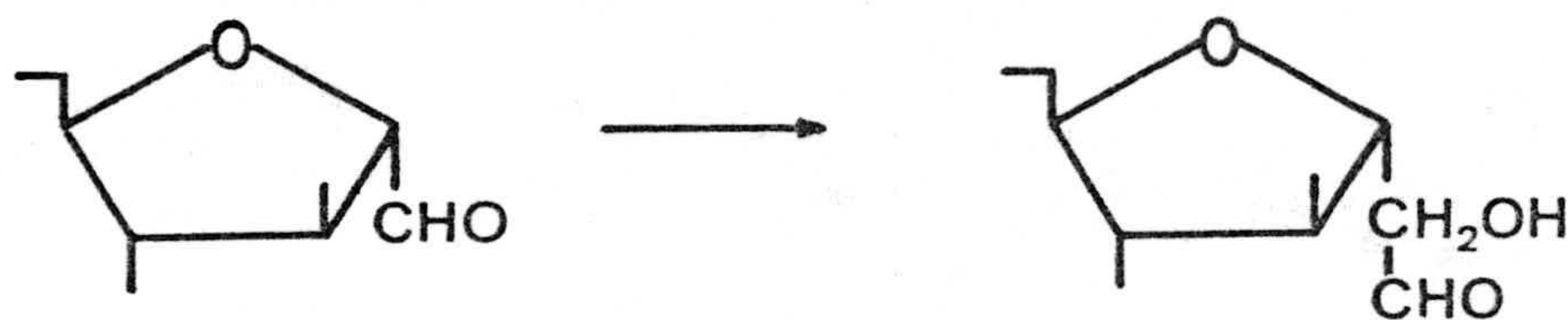
compuesto 1, perfeccionando el método de desaminación nitrosa de D-glucosamina empleado hasta el presente momento (17) para conseguir que su aislamiento y purificación se realicen con facilidad, caracterizándolo posteriormente por una serie de derivados.

En segundo lugar se realiza un estudio de la condensación de derivados de 1 con compuestos que tengan grupos metilenos activos para llegar a la síntesis de ésteres C-glicofuranosil-acrílicos por diferentes procedimientos (18). Por otra parte, la utilización de 2,5-anhidro-aldehído azúcares en la síntesis de C-nucleósidos, va a servir para la preparación de derivados de C-arabinofuranosiltetrahidropirimidinas (14, 15).

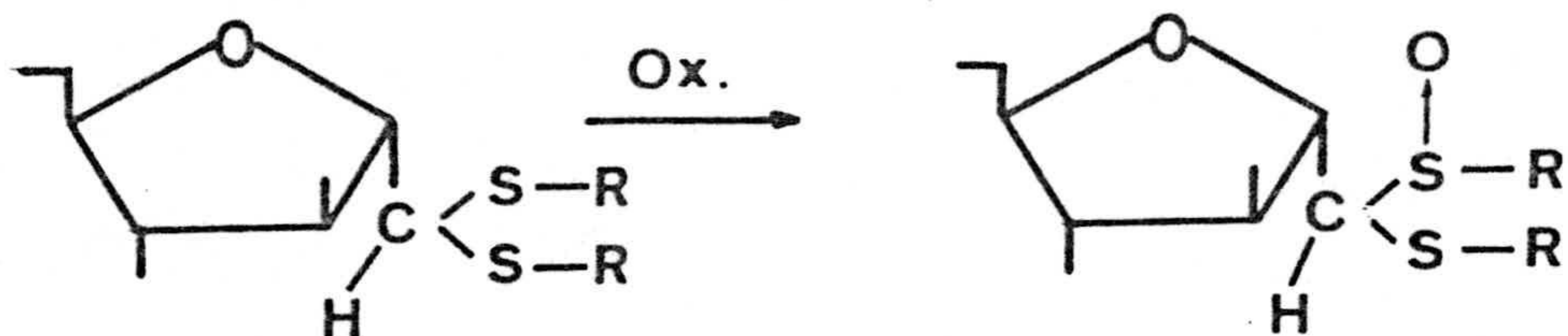




El tercer apartado de este trabajo trata en primer lugar de las reacciones de derivados de 1 con etil-etil-tiometilsulfóxido (19), que permiten el alargamiento de la cadena polihidroxilada, según el siguiente esquema:



así como el estudio de los productos de reacción que se obtienen de la oxidación de los derivados ditioacetálicos del compuesto mencionado.



ESQUEMA 4

Todo este planteamiento engloba las experiencias realizadas con anteriores compuestos y tiene como objetivo último el estudio de la epimerización de los 2,5-anhidro-aldehído hexosas (20), abordado parcialmente en este trabajo (esquema 5).



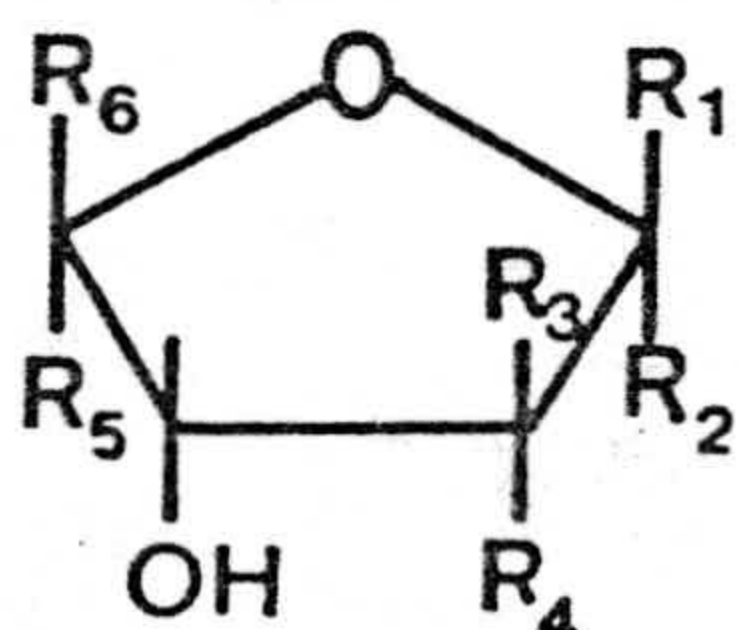
ESQUEMA 5

2. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

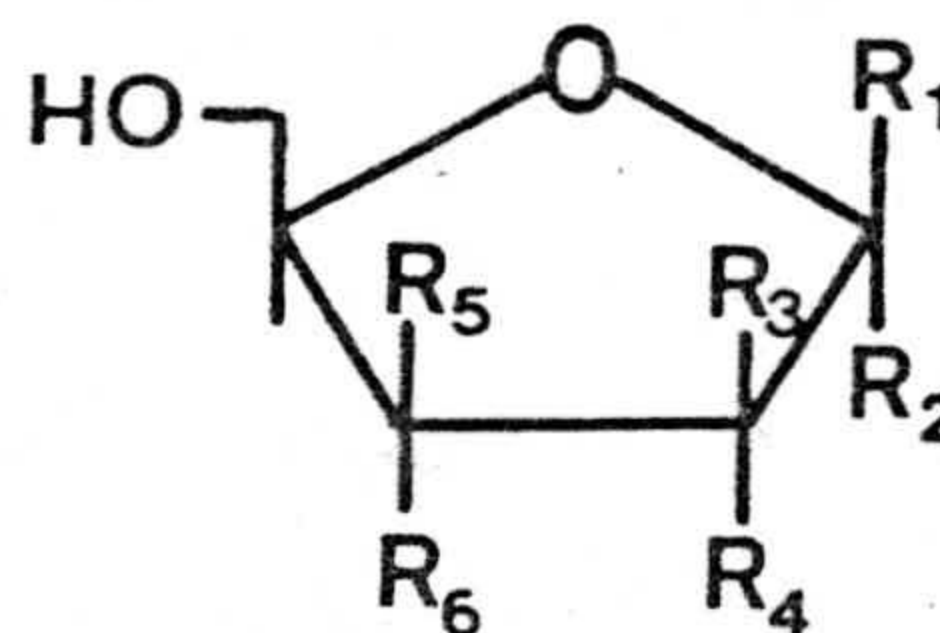
2. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS.

2.1 2,5-anhidro-aldehído-azúcares.

Un caso particular de C-glicósidos, lo presentan los 2,5-anhidro-aldehído-azúcares, que son compuestos con un grupo formilo en la posición 1 del anillo tetrahidrofuránico. En realidad son sustancias que, como su nombre indica, derivan de las pentosas y hexosas, y se forman por ciclación de los hidroxilos de los carbonos números dos y cinco con pérdida de una molécula de agua. En el esquema 6, están representados todos los compuestos posibles de pentosas y hexosas.



PENTOSAS



HEXOSAS

PENTOSAS:

$R_1 = \text{CHO}; R_2 = R_3 = R_5 = R_6 = \text{H}; R_4 = \text{OH}$, 2,5-anhidro-D-ribosa, 2.

$R_1 = \text{CHO}; R_2 = R_4 = R_5 = R_6 = \text{H}; R_3 = \text{OH}$, 2,5-anhidro-D-xilosa, 3.

$R_2 = \text{CHO}; R_1 = R_3 = R_5 = R_6 = \text{H}; R_4 = \text{OH}$, 2,5-anhidro-D-arabinosa, 4.

$R_2 = \text{CHO}; R_1 = R_4 = R_5 = R_6 = \text{H}; R_3 = \text{OH}$, 2,5-anhidro-D-lixosa, 5.

HEXOSAS:

$R_1 = \text{CHO}; R_2 = R_3 = R_5 = \text{H}; R_4 = R_6 = \text{OH}$, 2,5-anhidro-D-alosa, 6.

$R_2 = \text{CHO}; R_1 = R_3 = R_5 = \text{H}; R_4 = R_6 = \text{OH}$, 2,5-anhidro-D-altrosa, 7.

$R_1 = \text{CHO}; R_2 = R_4 = R_5 = \text{H}; R_3 = R_6 = \text{OH}$, 2,5-anhidro-D-glucosa, 8.

$R_2 = \text{CHO}; R_1 = R_4 = R_5 = \text{H}; R_3 = R_6 = \text{OH}$, 2,5-anhidro-D-manosa, 1.

$R_1 = \text{CHO}; R_2 = R_3 = R_6 = \text{H}; R_4 = R_5 = \text{OH}$, 2,5-anhidro-D-gulosa, 9.

$R_2 = \text{CHO}; R_1 = R_3 = R_6 = \text{H}; R_4 = R_5 = \text{OH}$, 2,5-anhidro-D-idosa, 10.

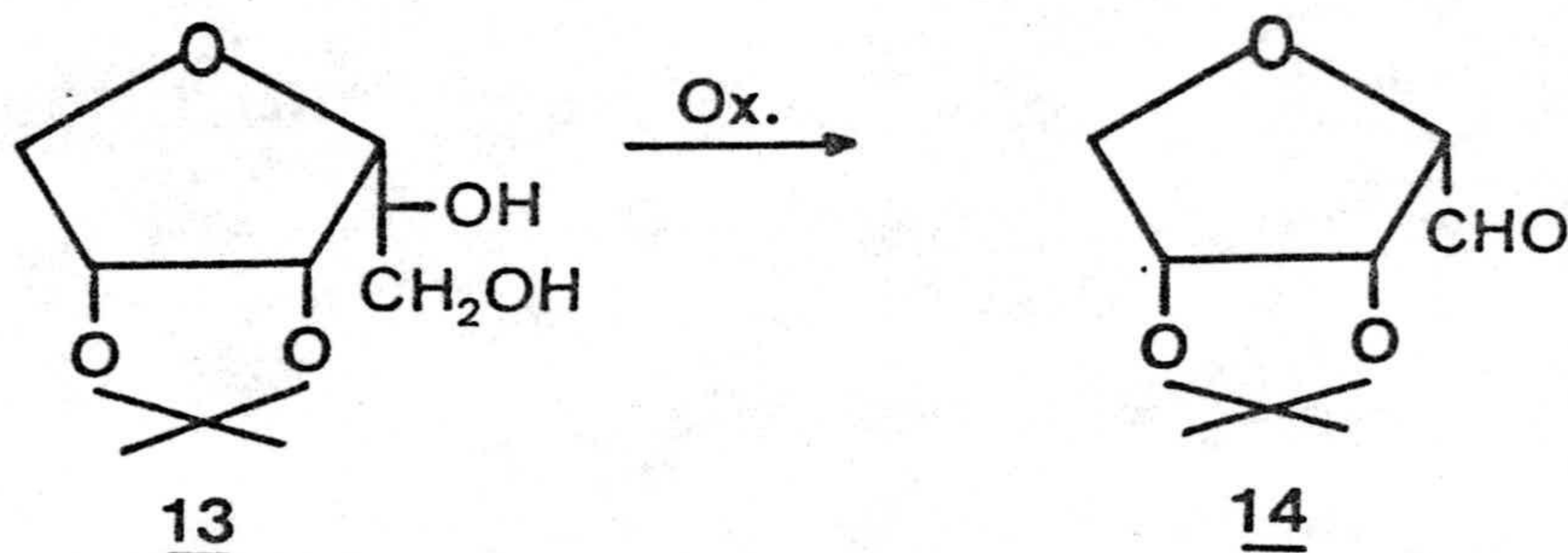
$R_1 = \text{CHO}; R_2 = R_4 = R_6 = \text{H}; R_3 = R_5 = \text{OH}$, 2,5-anhidro-D-galactosa, 11.

$R_2 = \text{CHO}; R_1 = R_4 = R_6 = \text{H}; R_3 = R_5 = \text{OH}$, 2,5-anhidro-D-talosa, 12.

ESQUEMA 6

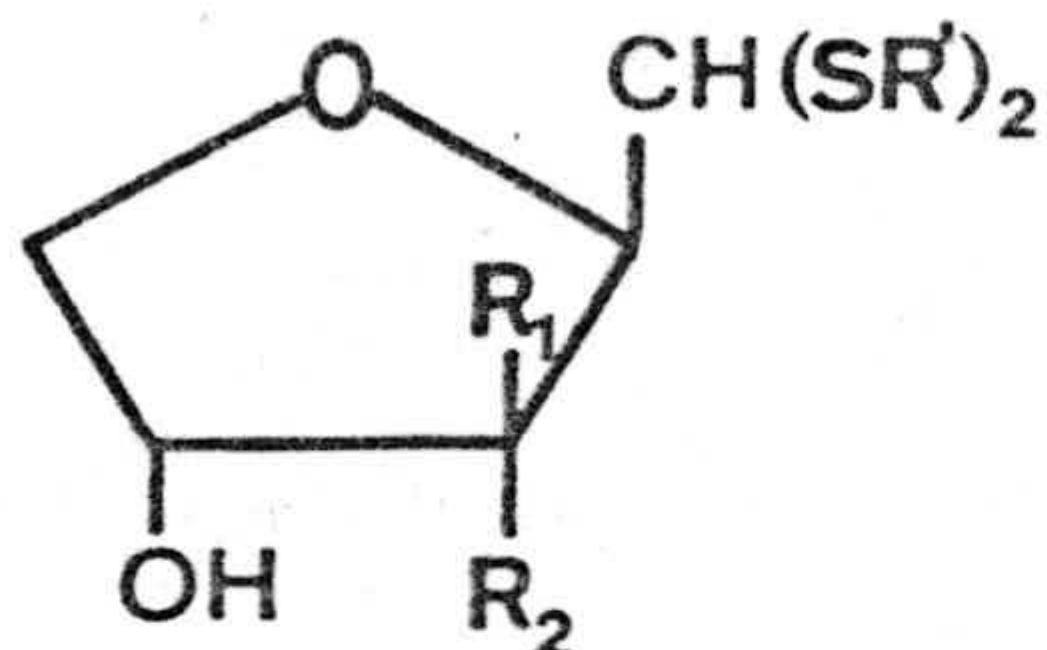
Los 2,5-anhidro-azúcares se puede sintetizar por oxidación de la cadena lateral de 3,6-anhidro-hexitoles. Por ejemplo a partir de 4,5-O-isopropiliden-3,6-anhidro-D-manitol 13, (21), se obtiene

3,4-O-isopropiliden-2,5-anhidro-D-arabinosa 14.



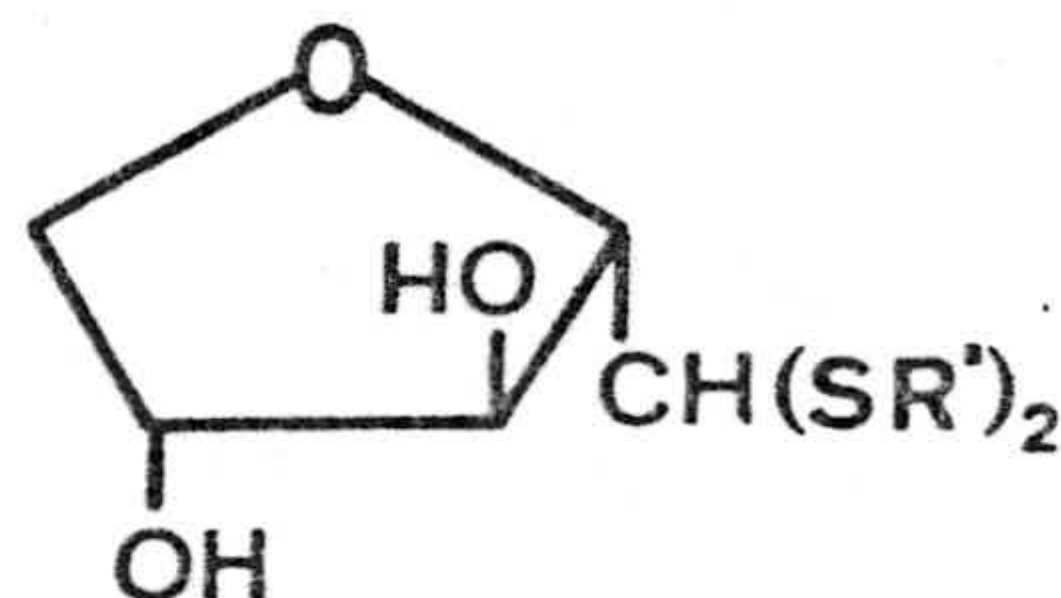
ESQUEMA 7

Merécen destacarse las síntesis llevadas a -
 cabo por Zinner y Defaye mediante el desplazamiento
 intramolecular de sulfonato en ésteres sulfónicos
 acíclicos. Estos investigadores vieron que -
 por la acción de cloruro de p-toluensulfonilo, sobre
 una gama de mercaptales de D-ribosa, xilosa,
 lixosa (22,23) se producen los mercaptales de --
 2,5-anhidro-D-ribosa 15, D-xilosa 16, y D-lixosa
17. Por hidrólisis de los mercaptales se forman -
 los aldehídos correspondientes.



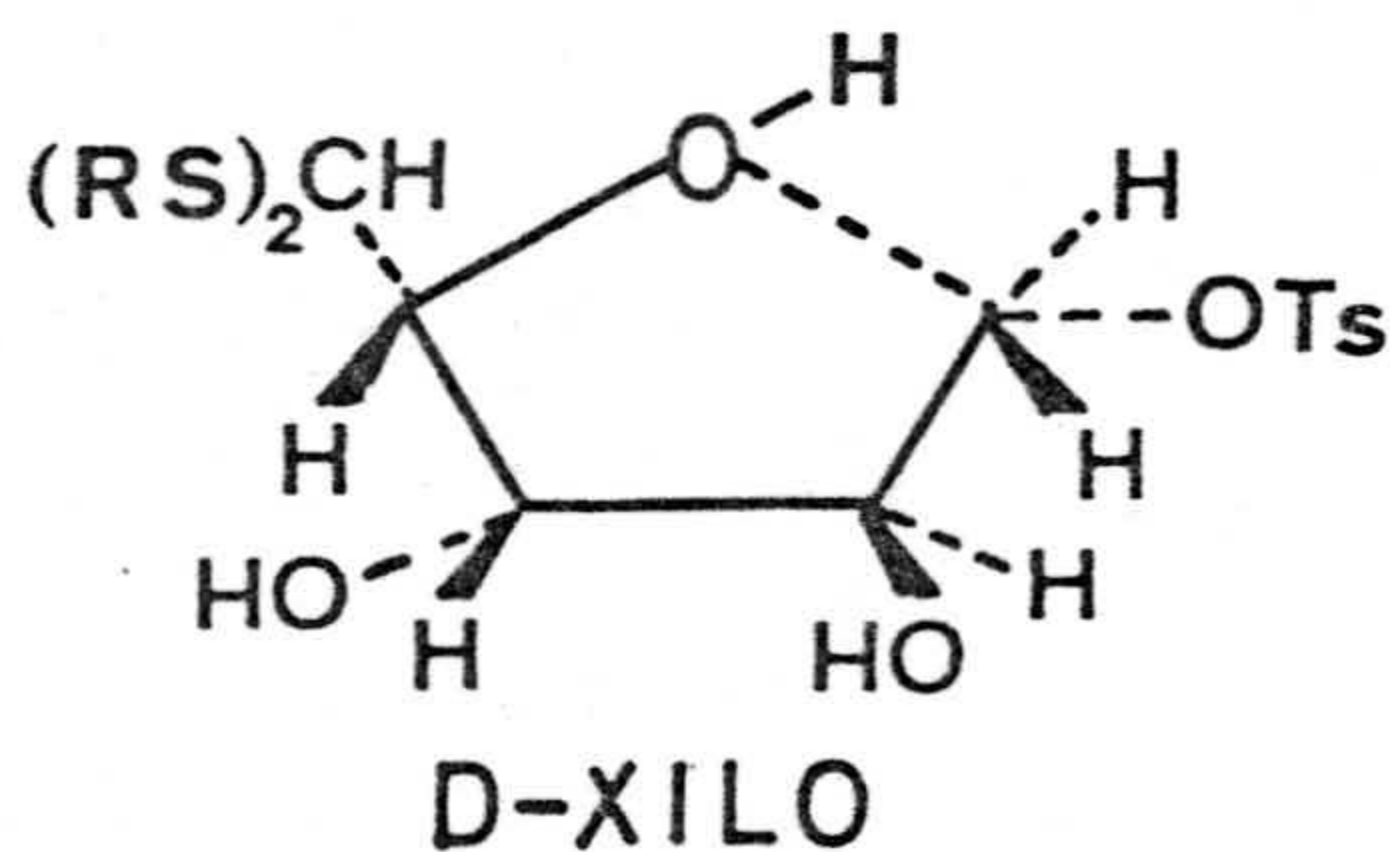
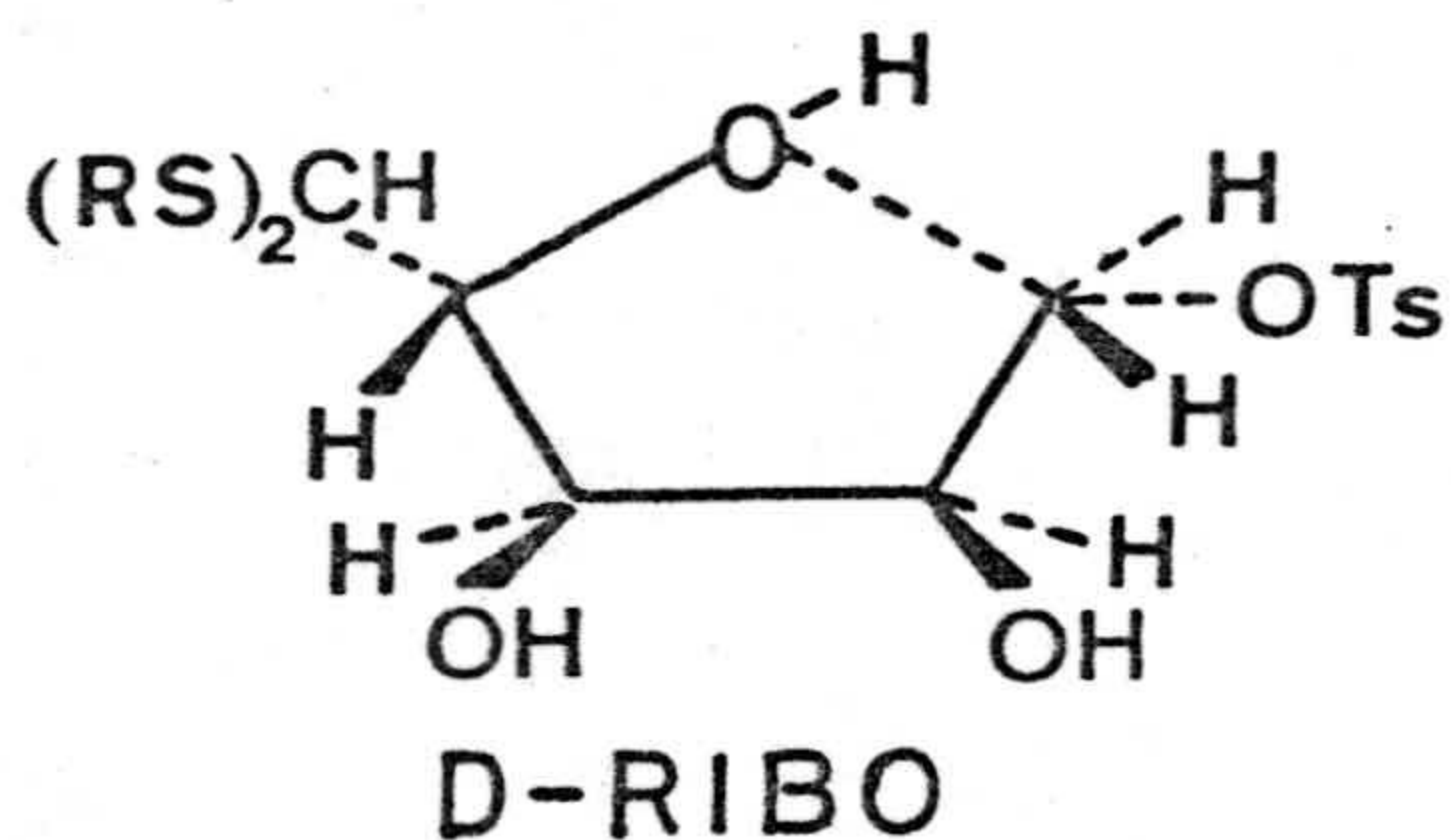
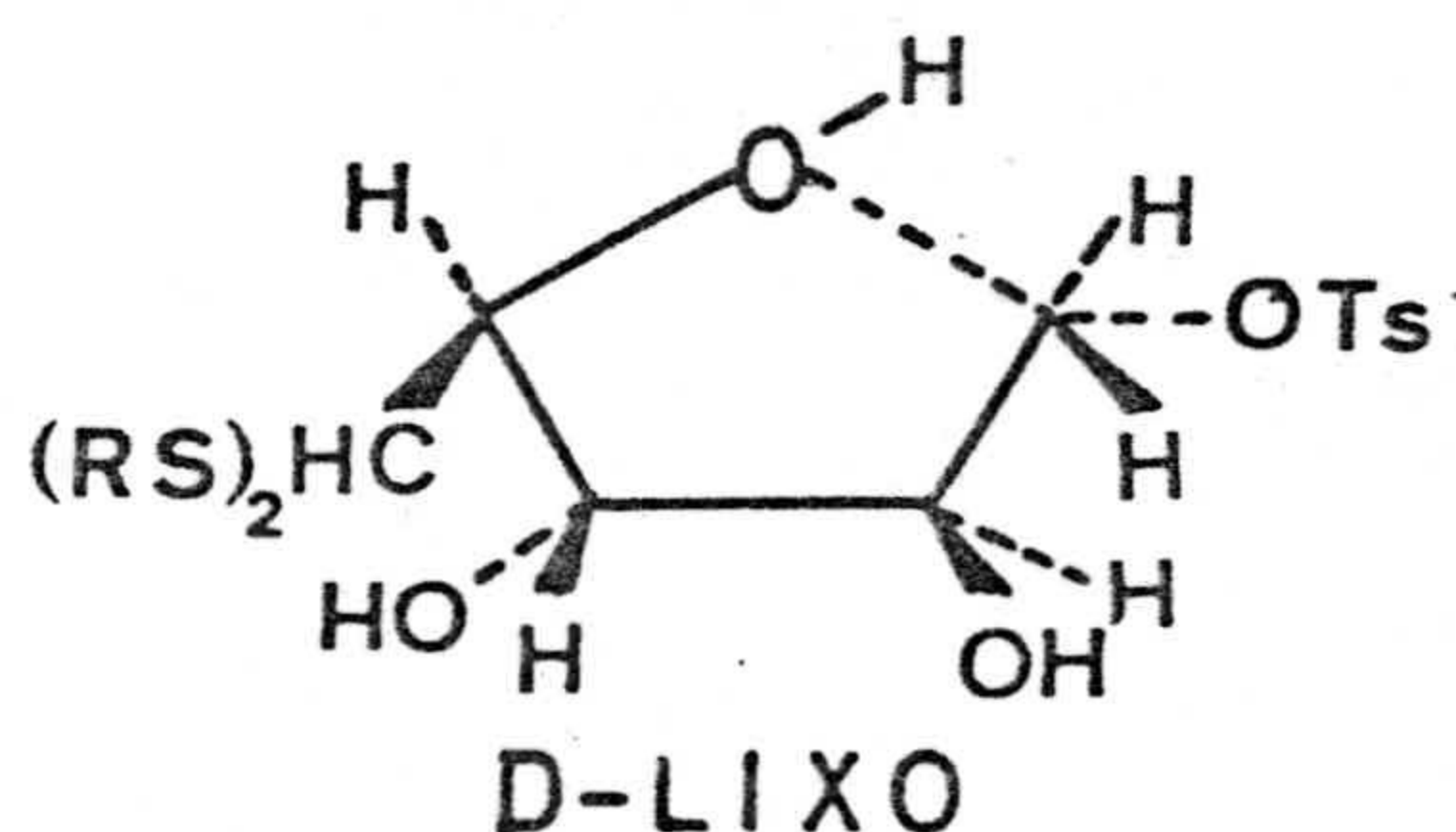
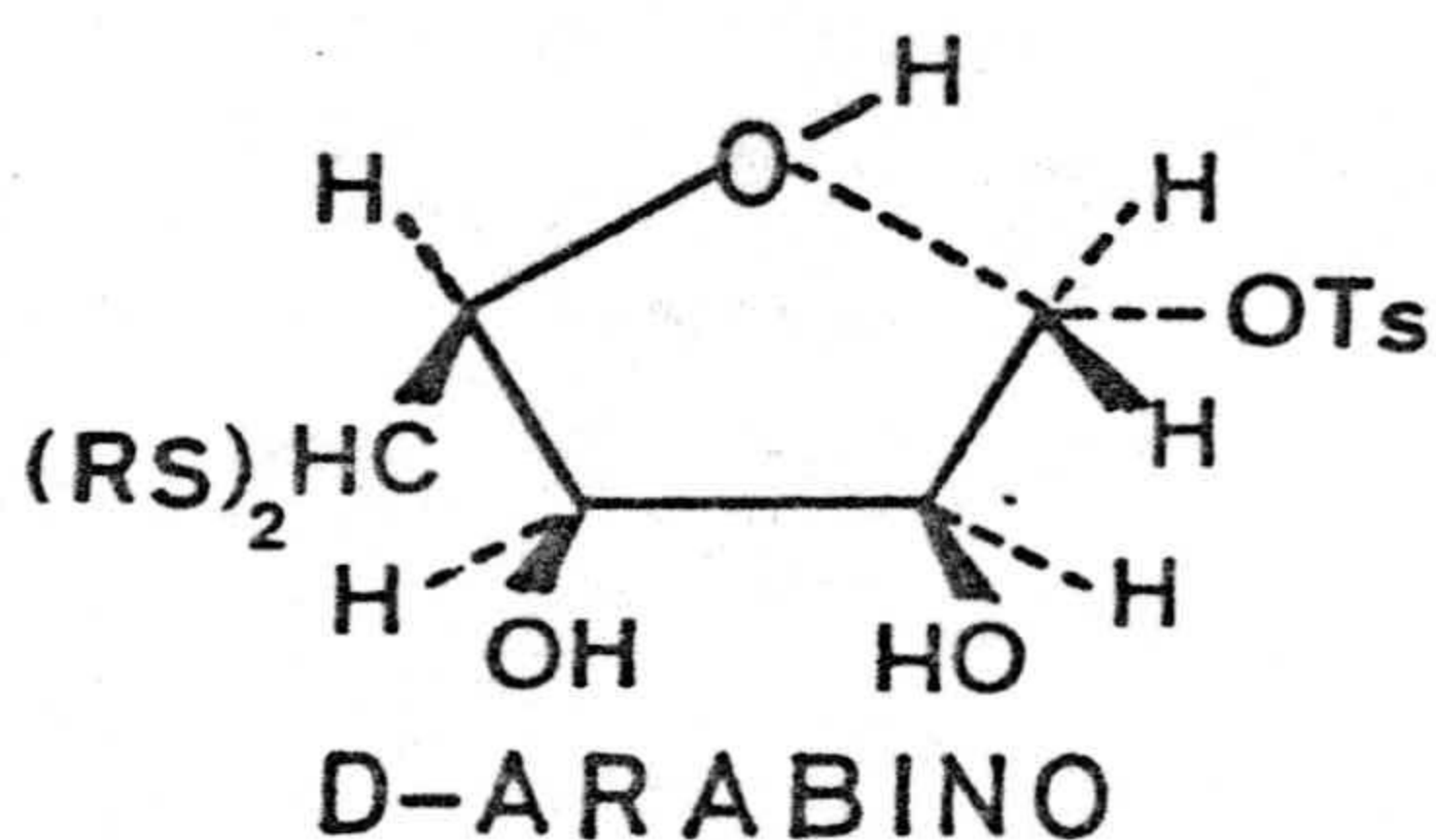
15: $R_1 = H; R_2 = OH$

16: $R_2 = H; R_1 = OH$

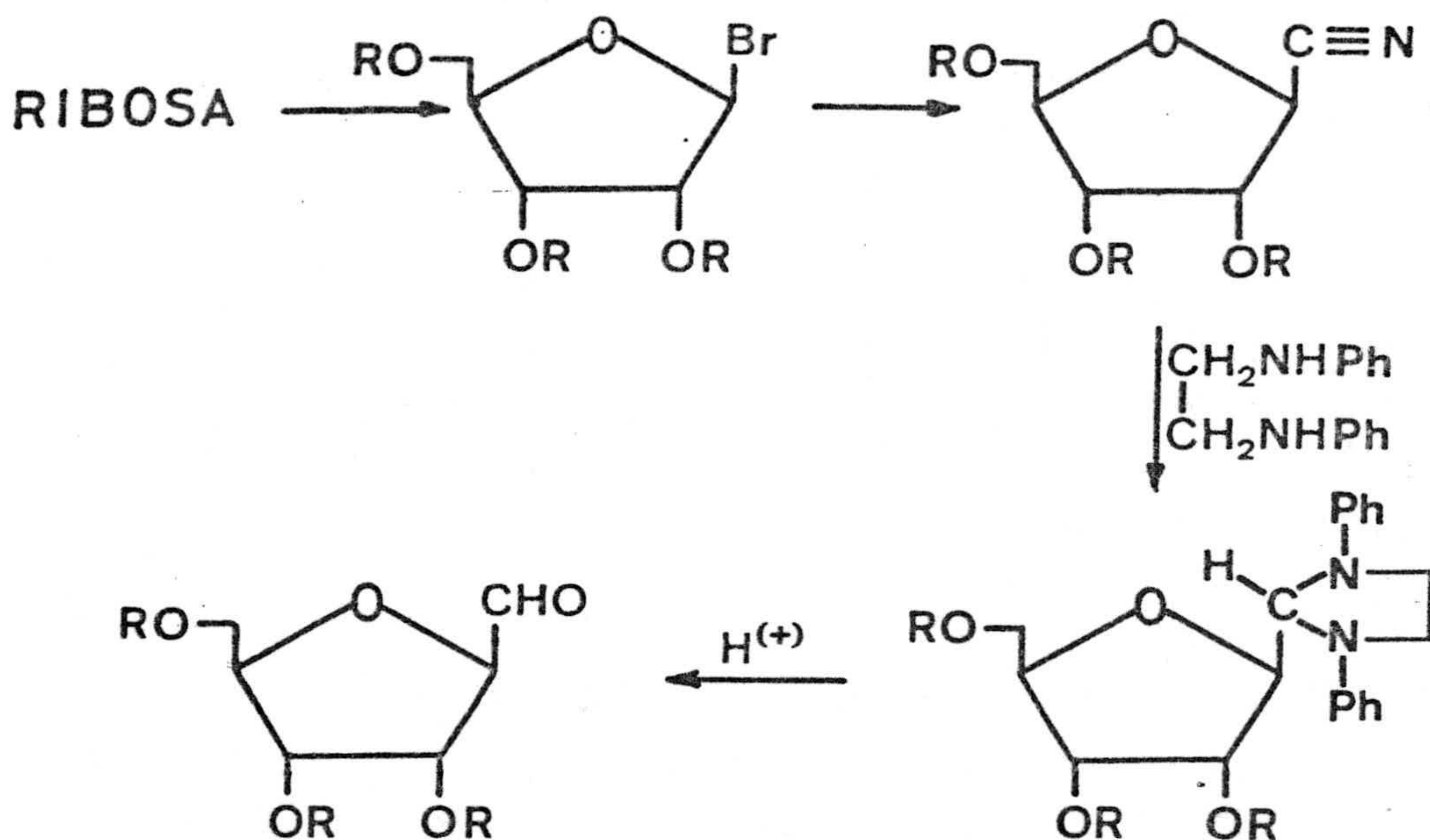


17

Zinner observa también que en las mismas condiciones D-arabinosa no cicla (24) sino que se transforma en el 5-p-toluensulfonato correspondiente. Este hecho así como la ciclación han sido interpretados por Zinner, Defaye y Norton (25,26,27), en base a los impedimentos estéricos que aparecen en el estado de transición para la formación del 2,5-anhidro derivado en cuestión, debido a que los sustituyentes de C-2, C-3 y C-4 en el caso de D-arabinosa, han de situarse en la misma cara del anillo. Esto no ocurre en la formación de los otros anhidro-azúcares, según se puede apreciar a continuación.



También se puede sintetizar 2,5-anhidro azúcares por solvolisis de ésteres sulfónicos (28, 29, 30). El caso del desplazamiento nucleofílico de halógenos por cianuros y posterior transformación en aldehído (31, 32), se muestra en el esquema 8.



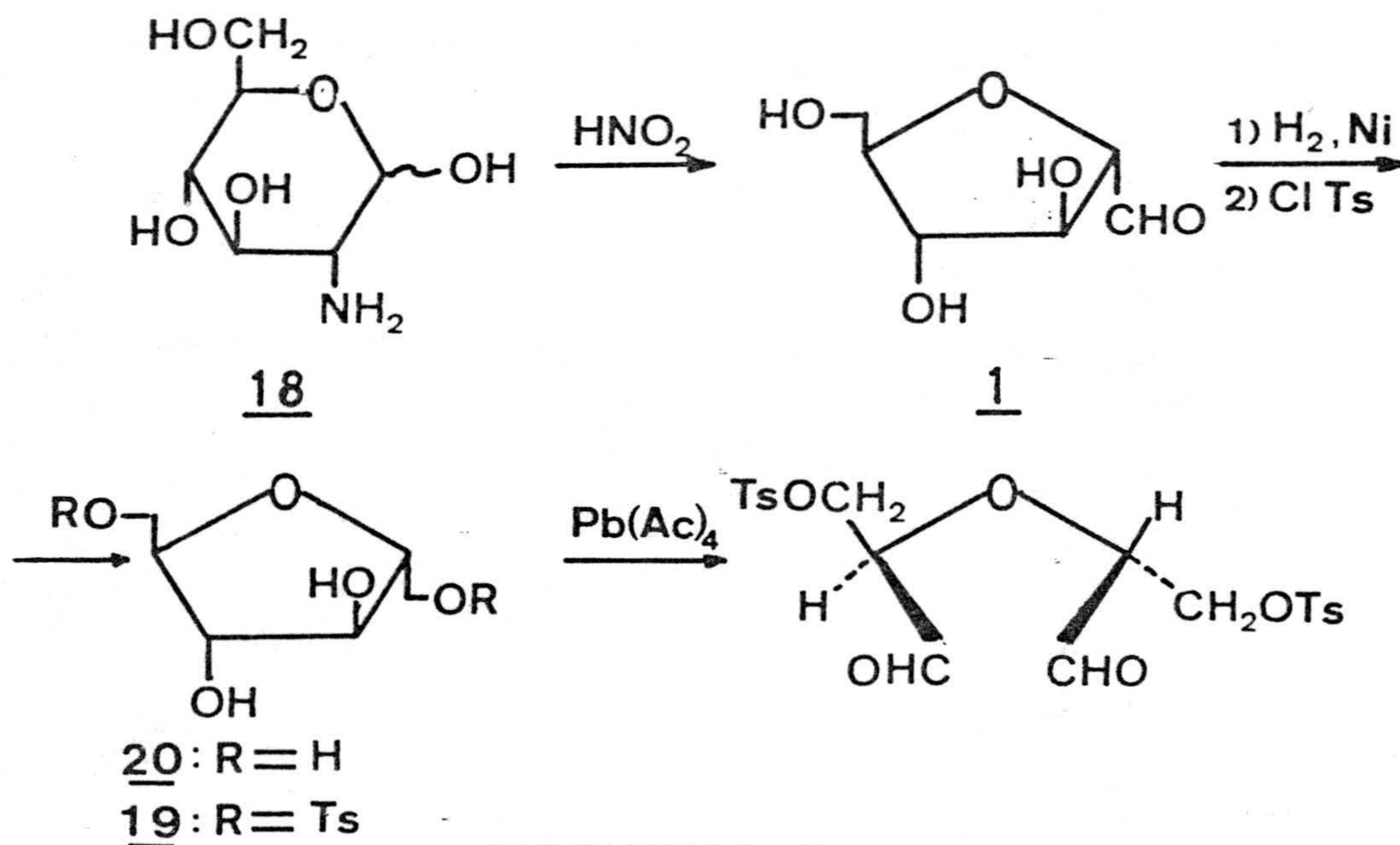
ESQUEMA 8

Sin embargo, desde el punto de vista del trabajo que se describe en esta memoria, la síntesis más importante de 2,5-anhidro-azúcares, es la que se realiza por desaminación nitrosa de 2-amino-2-desoxi-azúcares (33, 34, 35).

El primer intento de desaminación de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa 18, fue realizado por Ledderhose (36) con el fin de convertir este compuesto

en una hexosa conocida. El producto, fue también obtenido por Fischer y Tiemann, quienes le dieron el nombre de quitosa (chitose), ya que el amino azúcar del que provenía se conocía como quitosamina (chitosamine) (37-41). Posteriores intentos de desaminación -- ción de quitosamina con formación de 2,5-anhidro-D-- manosa, fueron realizados por Levene (42, 43) que estableció la estructura de este compuesto.

Los trabajos más recientes de desaminación de quitosamina, se deben a Bera, Foster y Stacey (44).

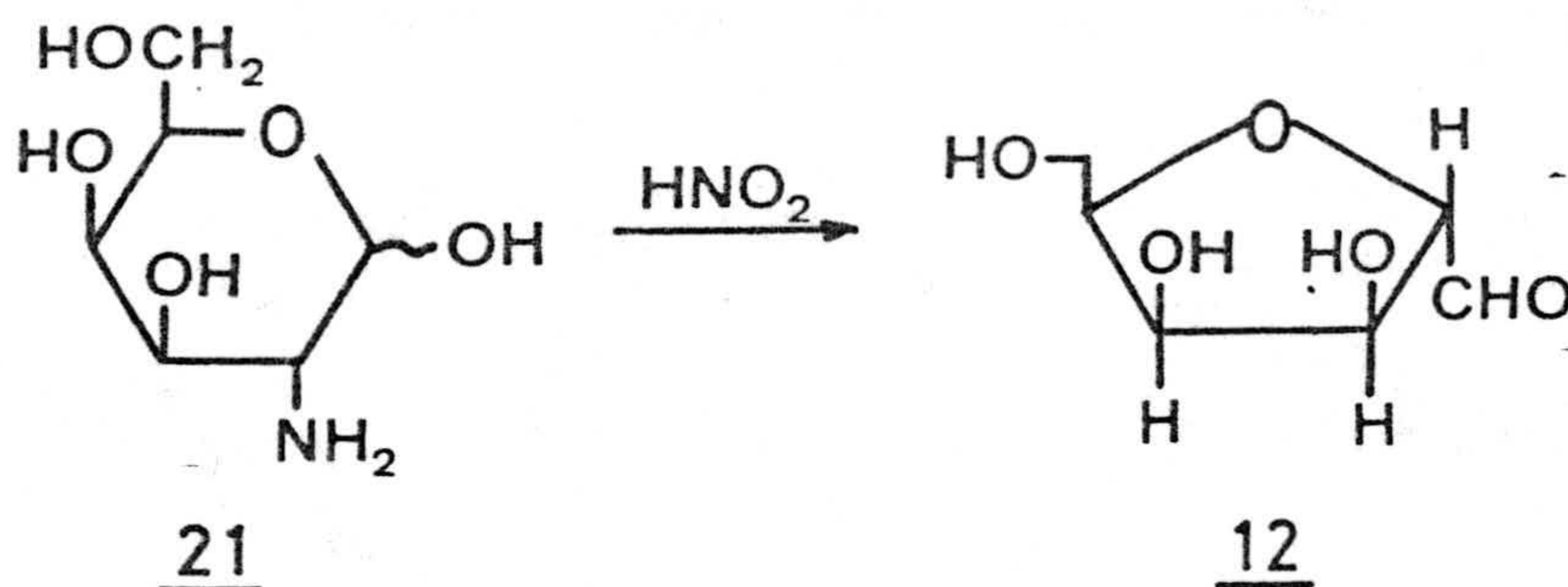


ESQUEMA 9

También se han indicado otros procedimientos de síntesis (45-48). El proceso de desaminación, así como las transformaciones que se llevan a cabo para determinar su estructura, están expresados en el esquema 9.

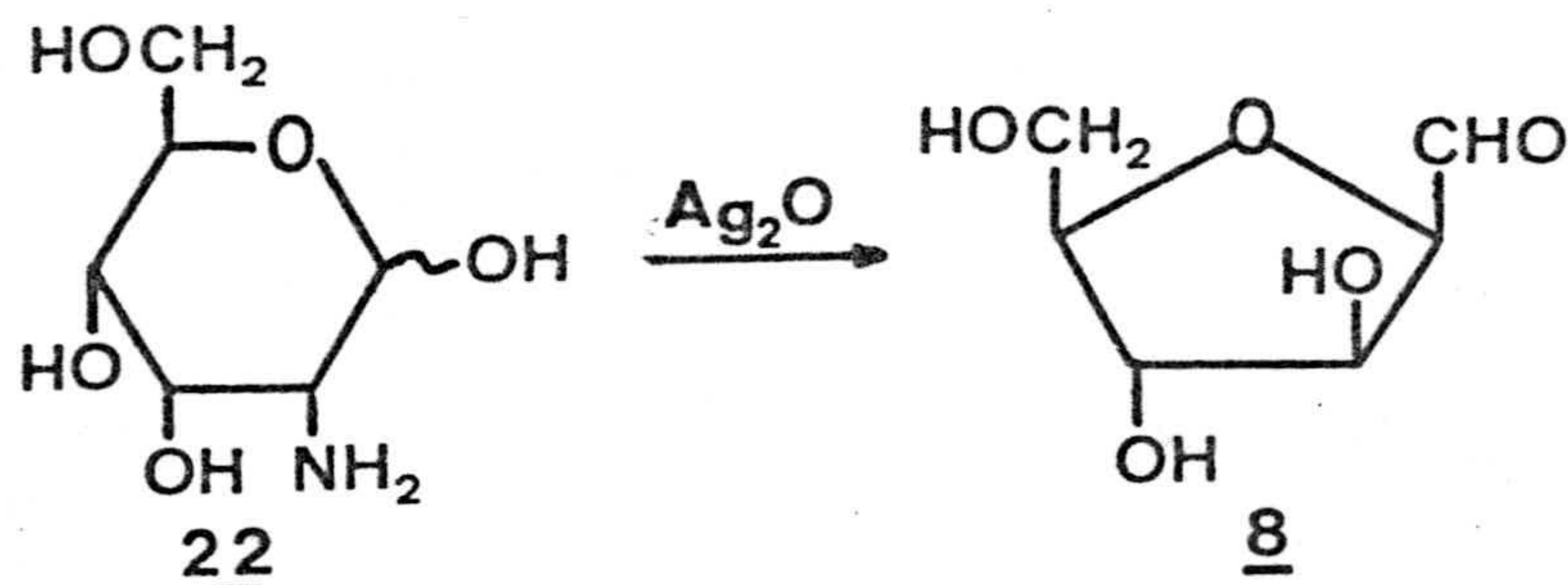
La naturaleza siruposa de 2,5-anhidro-D-manosa ha impedido en gran manera su utilización, aunque se haya podido obtener un derivado cristalino, 2,5-anhidro-D-manitol 20, mediante procesos de reducción. No obstante este producto no posee la potencialidad del grupo carbonilo.

La desaminación de 2-amino-2-desoxi-D-galactosa (chondrosamine) 21, produce 2,5-anhidro-D-talosa (chondrosa) 12, (49-52).



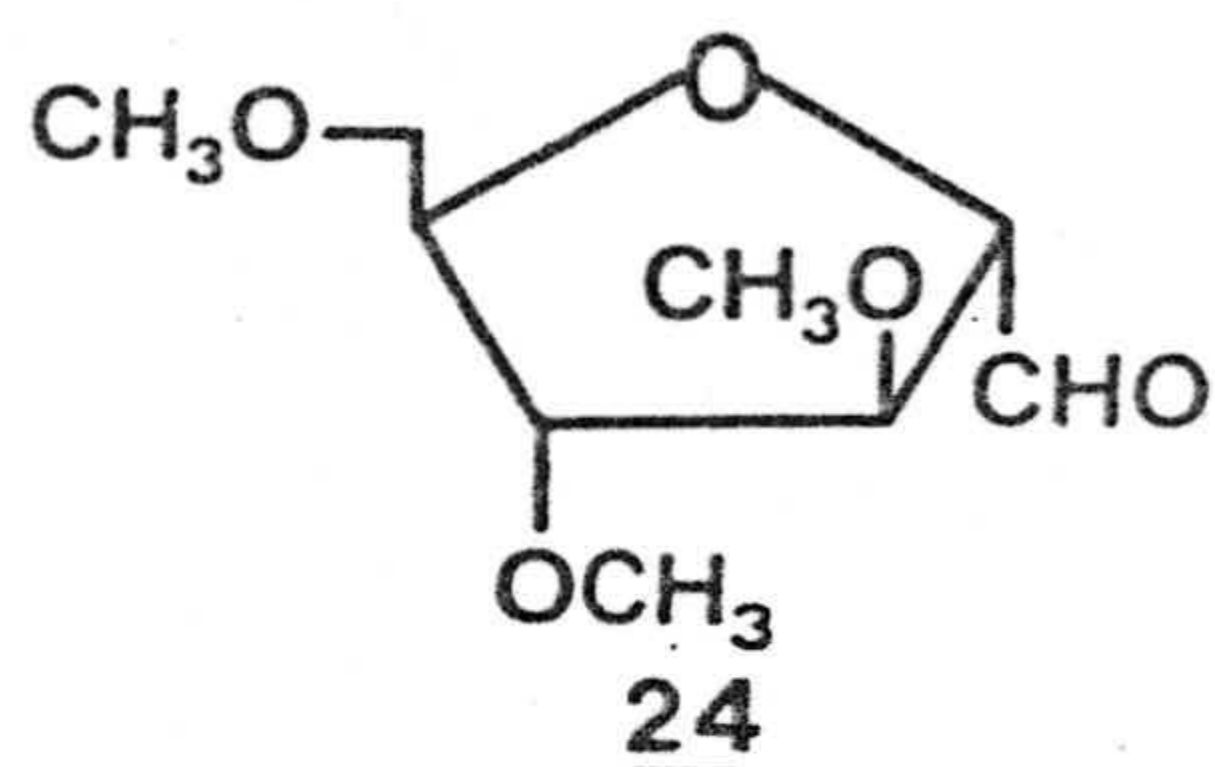
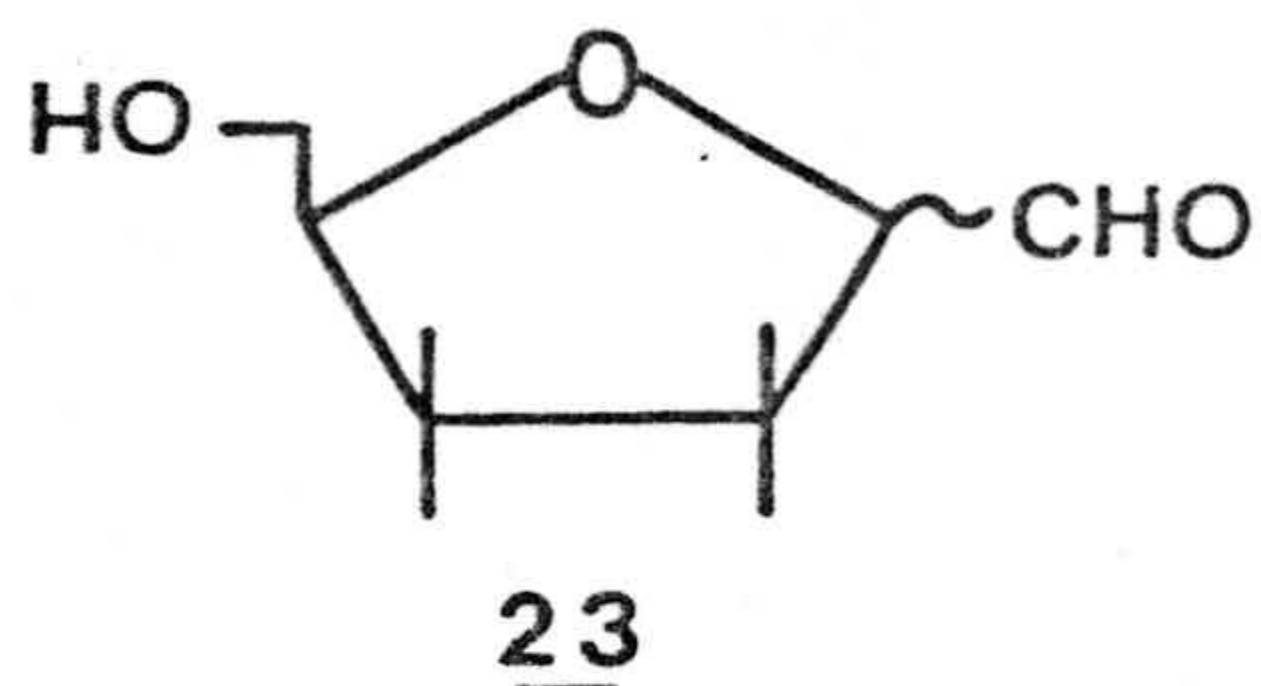
ESQUEMA 10

La aplicación de esta reacción de desaminación de 2-amino-2-desoxi-D-manosa 22 origina 2,5-anhidro-D-glucosa (53)



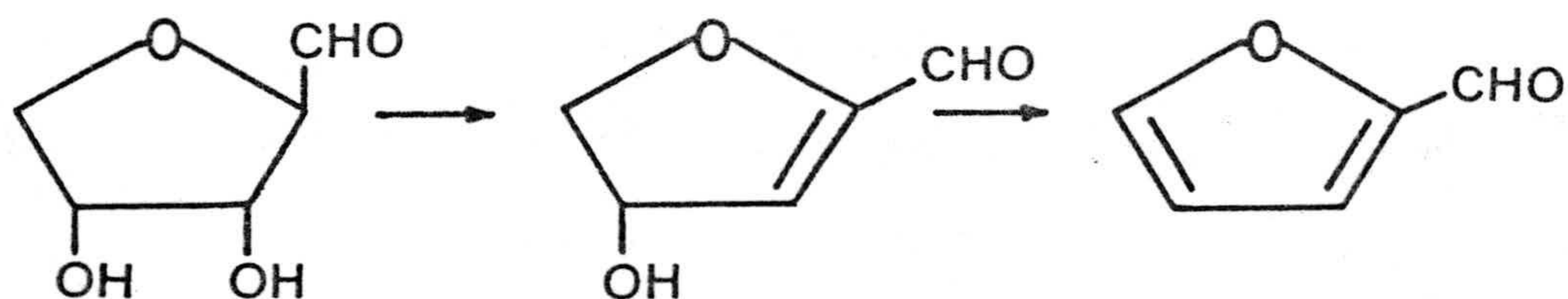
ESQUEMA 11

Al estudiar las características de 2,5-anhidro-aldehído hexosas y pentosas, se observa que presentan mutarrotación en la mayoría de los casos. En lo que respecta a compuestos con estructura 23, se podría explicar por la formación de un hemiacetal interno. Sin embargo Defaye y Gero (54), preparan 3,4,6-tri-O-metil-2,5-anhidro-D-manosa 24 que en contra de lo previsto presenta mutarrotación y no es explicable por la anterior hipótesis. Por ello, suponen la formación de un enol, apoyándose en dos factores principales: uno es que al adicionar agua pesada a 24



el hidrógeno en α al grupo carbonilo se cambia por deuterio y al hacerlo reaccionar con acetato de isopropinilo se forma un compuesto que en resonancia magnética nuclear, presenta una absorción a $5,32 \delta$, correspondiente a la de un protón olefínico de un acetato de enol (55).

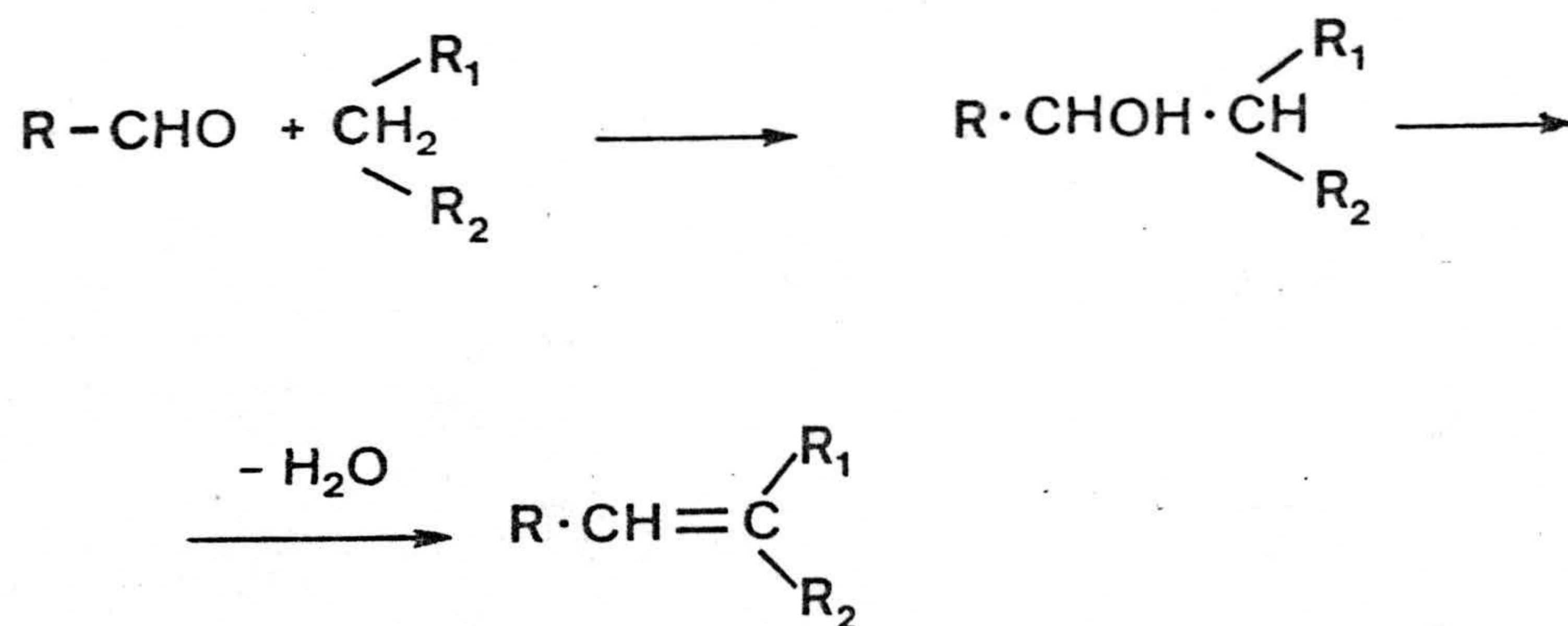
Por otra parte, se ha comprobado que los anhidroazúcares se deshidratan fácilmente dando lugar a derivados del furano (55), según se expresa en el esquema siguiente:



ESQUEMA 12

2.2. Condensaciones entre aldehído-azúcares y com -
puestos con grupos metilenos-activos

Es conocido que los compuestos metilén-acti-
vos, reaccionan con aldehídos, en presencia de ca-
talizador básico, originando productos de condensa-
ción así como de crotonización, según el esquema -
siguiente:

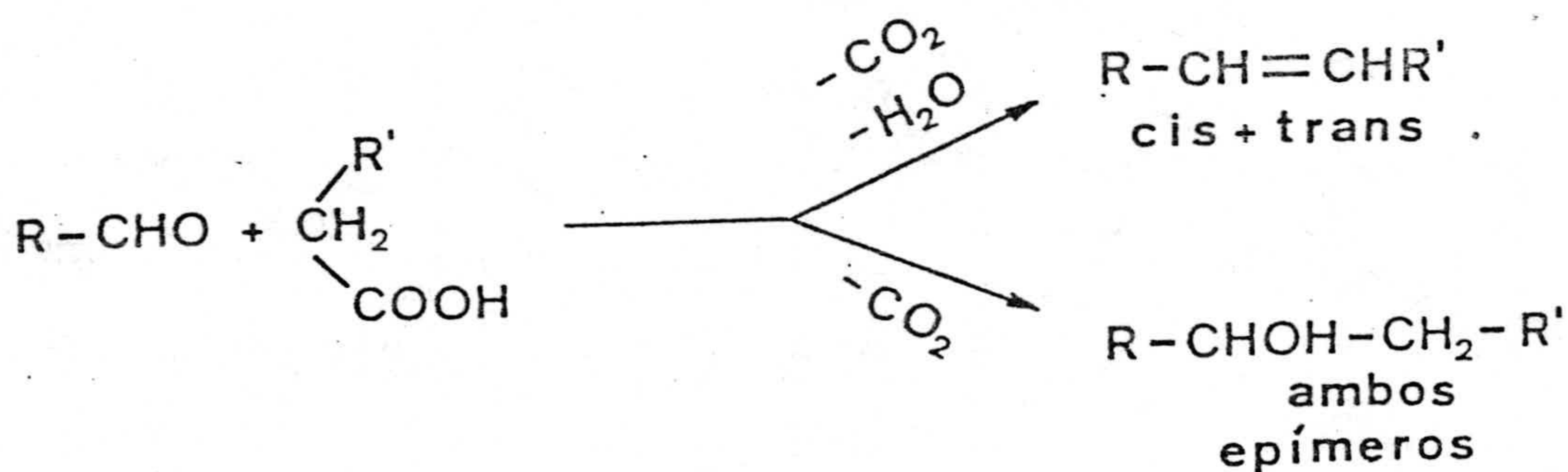


ESQUEMA 13

Existen numerosos trabajos sobre este tipo - de reacción en los que el grupo aldehído es apor - tado por un azúcar en forma aldehídica con los gru - pos hidróxilos convenientemente protegidos. En es - te campo, merecen especial mención los realizados - por García Gonzalez y López Aparicio.

Como punto de partida estudiaron la condensa - ción de 2,3-O-isopropiliden-D-gliceraldehído (56) - con acetilacetato de etilo obteniendo no sólo el com - puesto de crotonización sino también el de adición - de tipo aldólico. Una revisión de dicho trabajo (57), sólo dió como resultado el aislamiento del correspon - diente compuesto de crotonización, por condensación con toda una serie de compuestos metilen-activos, - salvo en el caso de la condensación con dibenzoilme - tano, en la que sólo se aisló el producto de conden - sación aldólica.

Casos interesantes de condensaciones, son aquellos en los que uno de los grupos activantes del compuesto metilen-activo es un grupo carboxilo. Este tipo de reacciones pueden producir una eliminación-descarboxilación, dando lugar al compuesto de crotonización, o una adición descaboxilación para dar un compuesto hidroxilado, como se puede apreciar en el esquema 14.

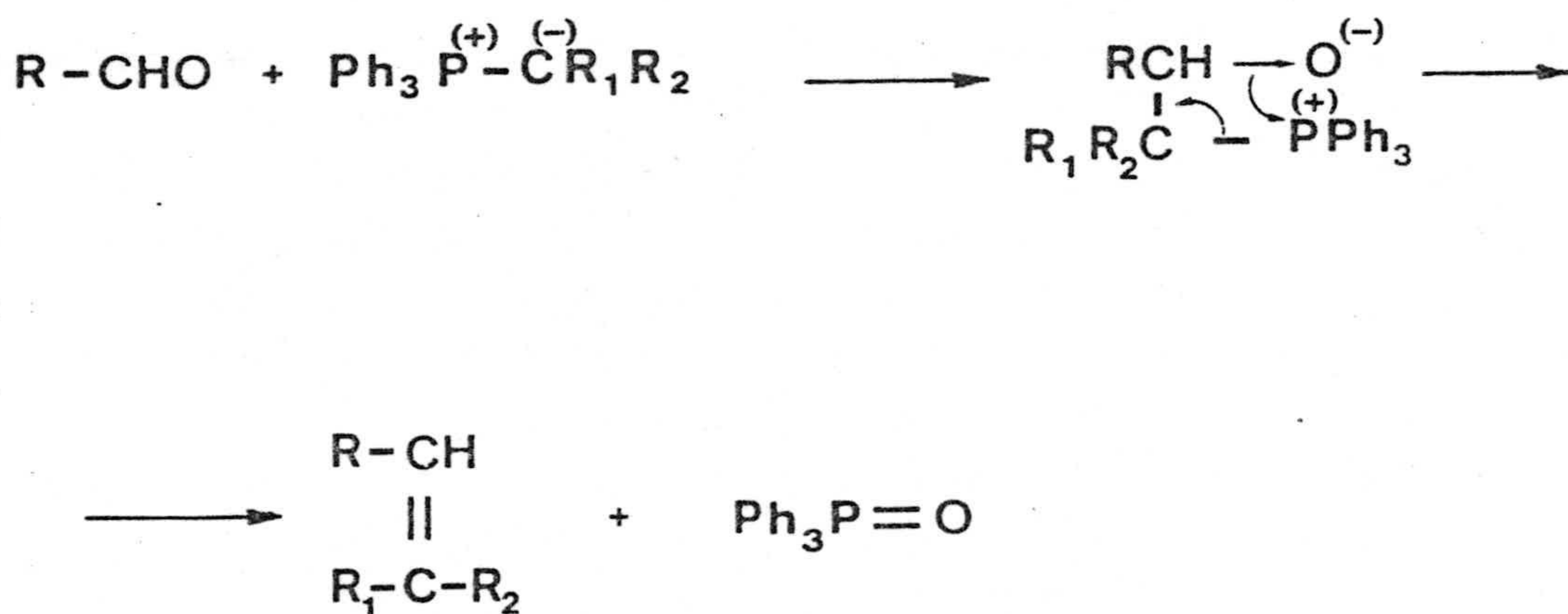


ESQUEMA 14

En este sentido se realizó la condensación de 2,3-O-isopropiliden-D-gliceraldehído con ácido malónico, monomalonato de etilo y ácido acetilacético - obteniendo, en todos los casos, el producto de crotonización, siendo la configuración del doble enla-

de "trans", mientras que con ácido cianacético se obtiene una mezcla de compuestos "cis" y "trans" olefínicos (58).

Una gran cantidad de los productos preparados por condensación de Knoevenagel, también han sido obtenidos por medio de la reacción de Wittig (59).

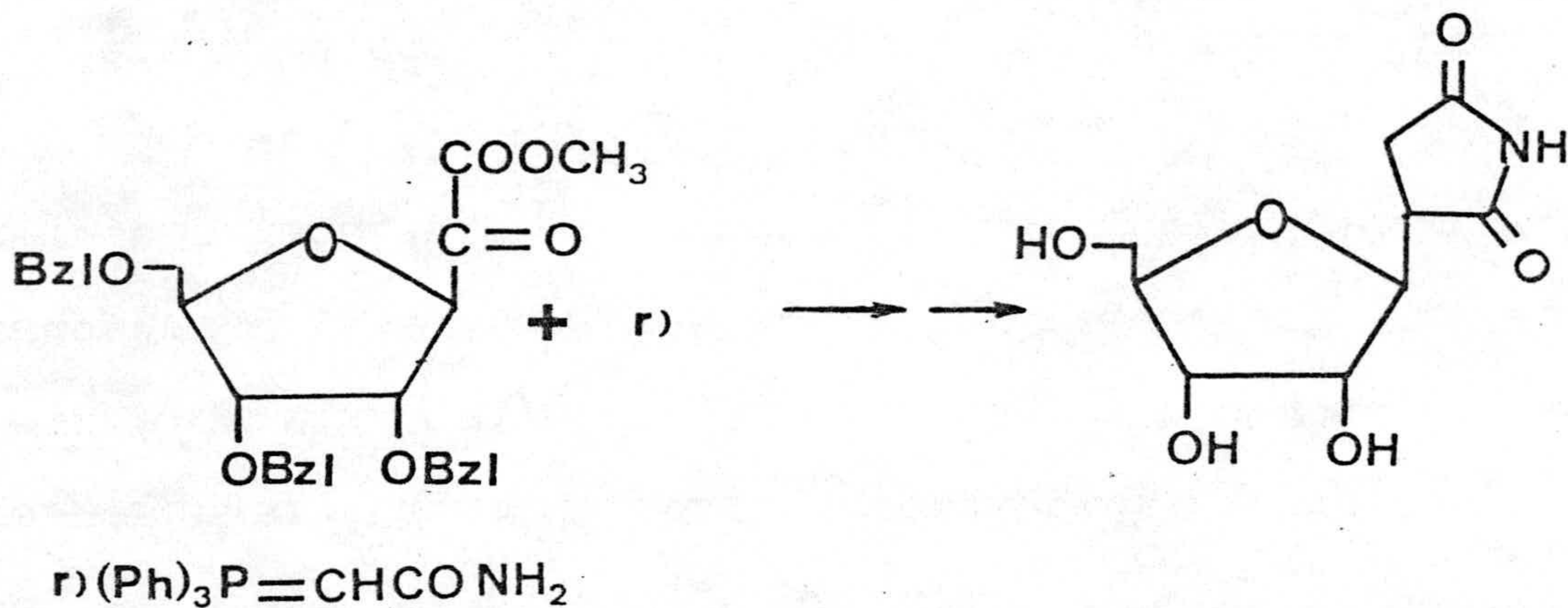
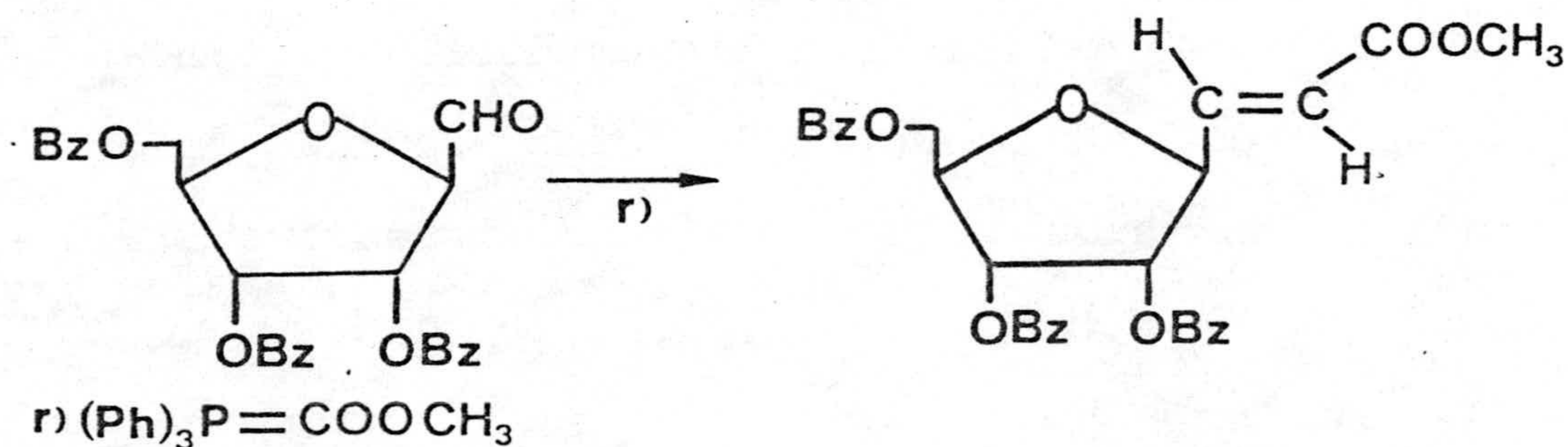


ESQUEMA 15

R. Kuhl y R. Brosmer (60) hicieron reaccionar 2,3-0-isopropiliden-D-gliceraldehído con el etoxi-carbonil-metilén-trifenilfosforano y obtuvieron el éster etílico del ácido D-trans-4,5-0-isopropiliden-4,5-dihidroxi-pent-2-en-oico, sustancia obtenida también por López Aparicio (61) mediante condensa -

ción del hemiéster etílico del ácido malónico con el mismo aldehído. Una revisión bibliográfica sobre el tema se puede encontrar en (62).

Son de destacar también los trabajos de Moffat (63, 64) de formación de derivados C-glicofurano-silacrílicos y C-nucleósidos utilizando reactivos de Wittig, según el siguiente esquema:



ESQUEMA 16

2.3 Síntesis de derivados de pirimidinas.

En el año 1893 Pietro Biginelli estudia la reacción de la urea con éster acetilacético y varios aldehídos dando lugar a 4-alquil o aril-5-etoxicarbonil-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-2-oxopirimidinas (65).

Estudios posteriores realizados por Hinkel y Hey (66) que modificaron las condiciones de reacción, acrecentando la proporción de éster acetilacético, consiguieron un aumento en el rendimiento que llegó a ser de un 50-60%.

Folker y colaboradores (67) observan que cuando los reactivos son neutros, sin rastros de ácido, el rendimiento de la reacción disminuye, siendo prácticamente nulo (0,7%). Cuando el éster acetilacético presenta cierta acidez es del 3,8%, el 16% cuando se adicionan unas gotas de ácido acético glacial y el 78% cuando es ácido clorhídrico concentrado. Posteriormente estos autores realizan estudios con objeto de elucidar el mecanismo de esta reacción (68), para lo cual observan el efecto catalítico de los ácidos

en el rendimiento de la reacción estableciendo asimismo los posibles intermedios de la misma.

La aplicación de esta reacción a la síntesis de C-glicosiltetrahidropirimidinas, ha sido realizada recientemente, tanto en azúcares abiertos como en forma cíclica (69).

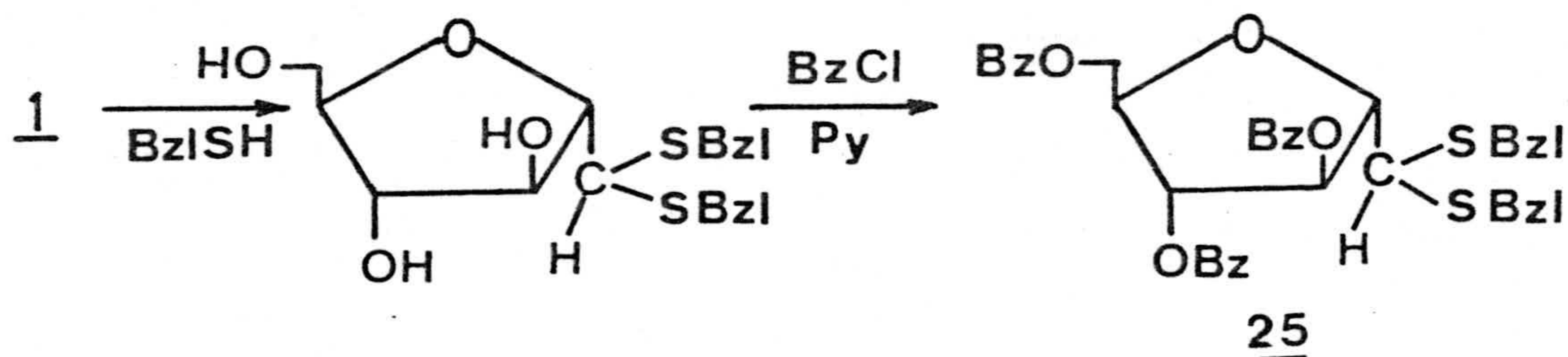
Para una revisión más general sobre síntesis de pirimidinas nos remitimos a la realizada por F.J. López Herrera en su Tesis Doctoral (58).

3. PARTE TEORICA

3. PARTE TEORICA

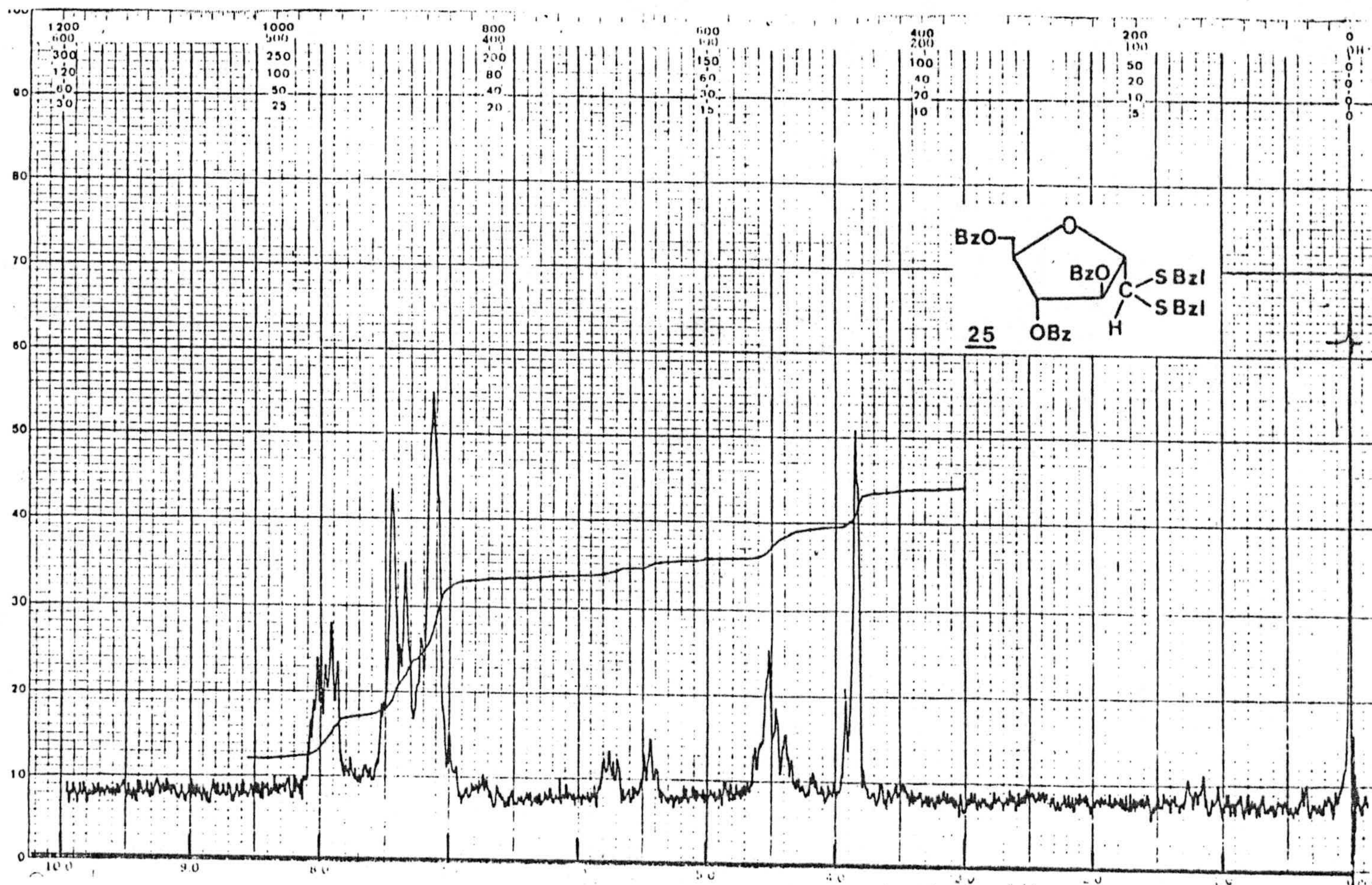
3.1 Síntesis de derivados de 2,5-anhidro-D-manosa.3.1.1 3,4,6-tri-O-benzoil-2,5-anhidro-D-manosa dibencilmercaptal (25).

La obtención de 25 se ha llevado a cabo por el procedimiento indicado en el esquema 17.



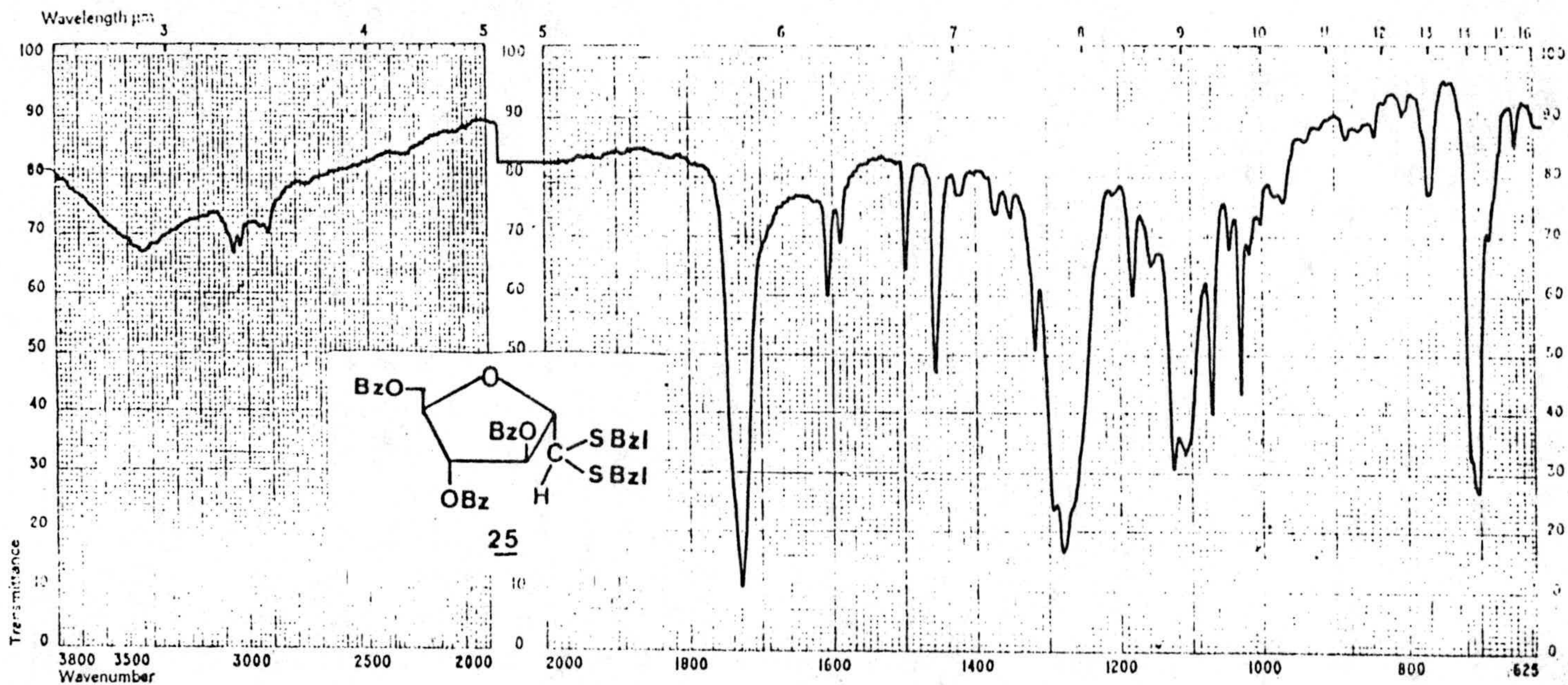
ESQUEMA 17

En el proceso de síntesis del compuesto 25 se ha partido de 2,5-anhidro-D-manosa, 1, que a su vez ha sido preparado por el procedimiento de Bera y colaboradores (44), es decir, por desaminación nitrosa de D-glucosamina, según se indicaba en el esque-



Espectro 1

3,4,6-tri-O-benzoyl-2,5-anhydro-D-mannose dibenzylmercaptal.



Espectro 2 .

3,4,6-tri-O-benzoil-2,5-anhidro-D-manosa dibencilmercaptal.

ma 9. No obstante, las dificultades encontradas, en un principio, en su purificación nos ha llevado a tratar directamente la mezcla de reacción con bencil mercaptano, de una forma similar a la descrita para la síntesis de mercaptales de aldosas (22). Después de proteger los hidroxilos, por benzoilación de los mismos en piridina, se obtuvo 25 con un rendimiento global bastante elevado. Por recristalización en etanol se consigue un sólido de P.F. 103-104°C, cuyo análisis elemental y espectros de RMN (espectro nº1) y de IR (espectro nº2) están de acuerdo con la estructura propuesta.

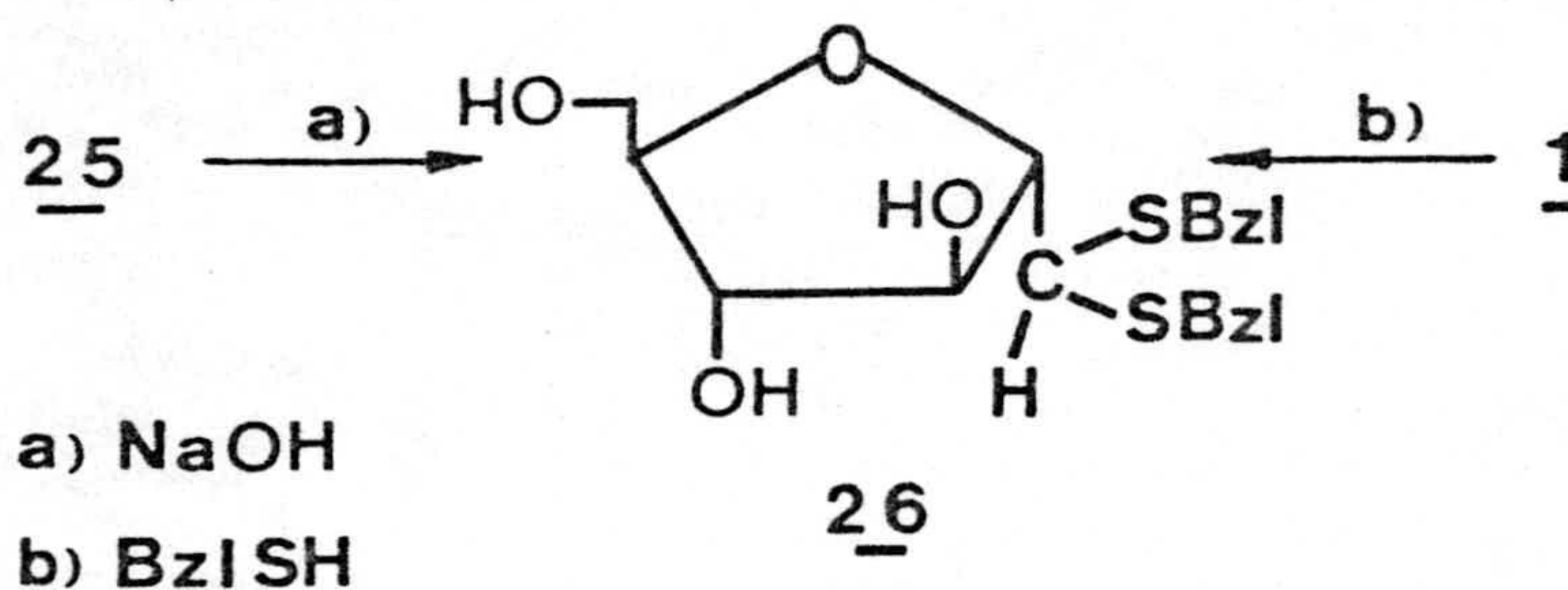
3.1.2 2,5-anhidro-D-manosa dibencil-mercaptal (26).

Esta síntesis se ha llevado a cabo por los dos procedimientos que se señalan en el esquema 18.

La desbenzoilación de 25 en medio básico (procedimiento a) da lugar al producto 26, con un rendimiento elevado (81%).

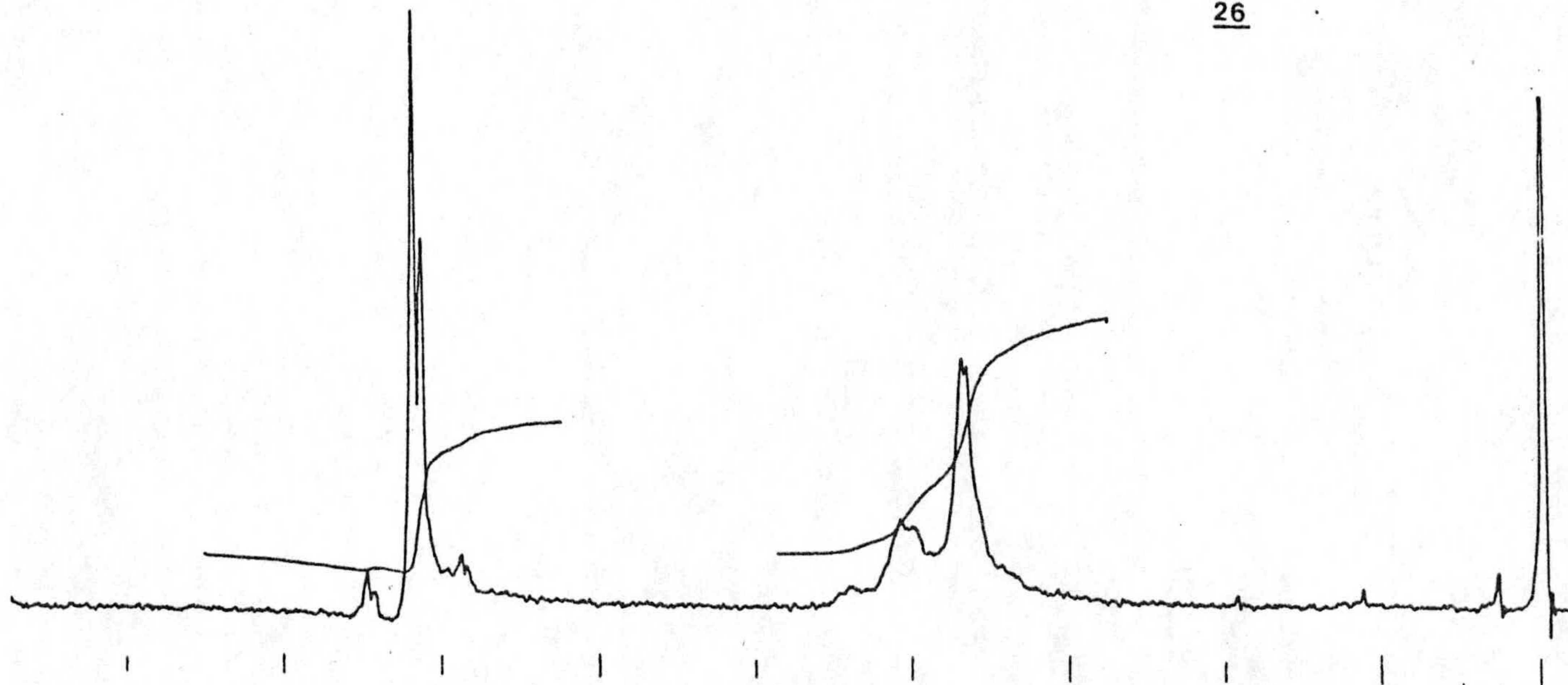
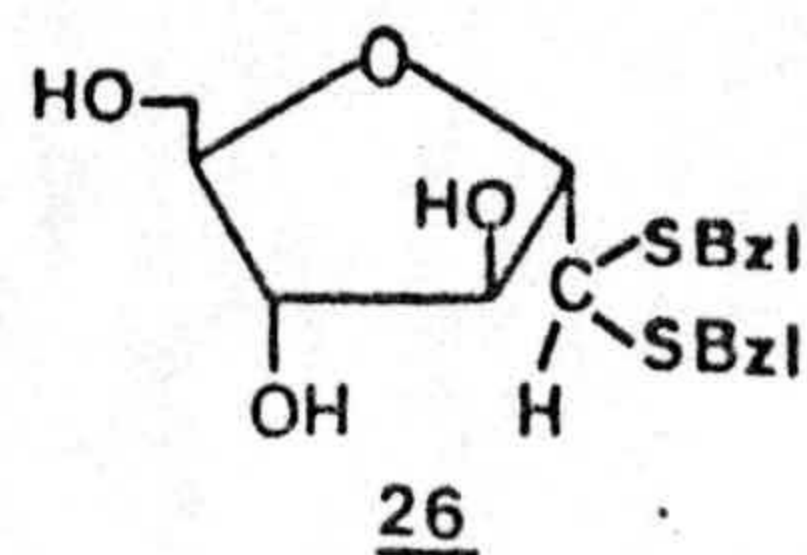
El camino directo (procedimiento b) indicado

en el mismo esquema 18 comprende el tratamiento de 2,5-anhidro-D-manosa, 1, con bencil mercaptano.



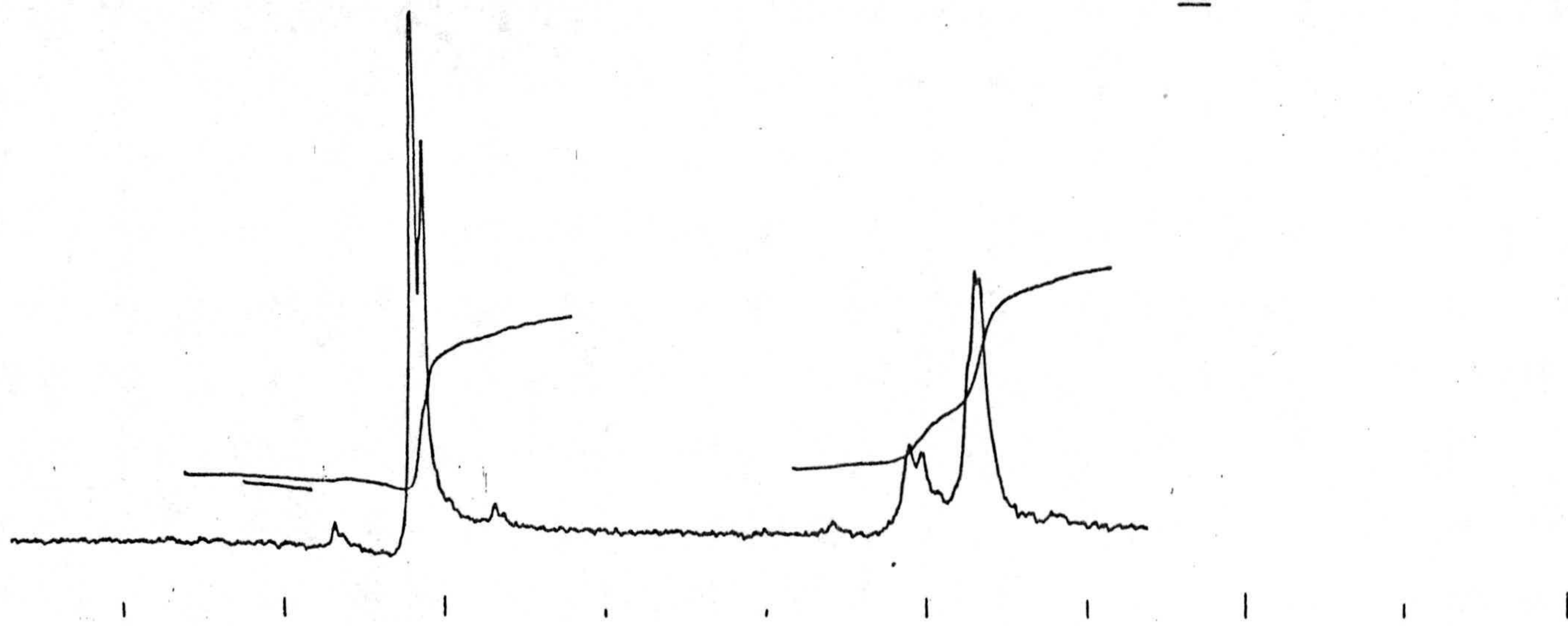
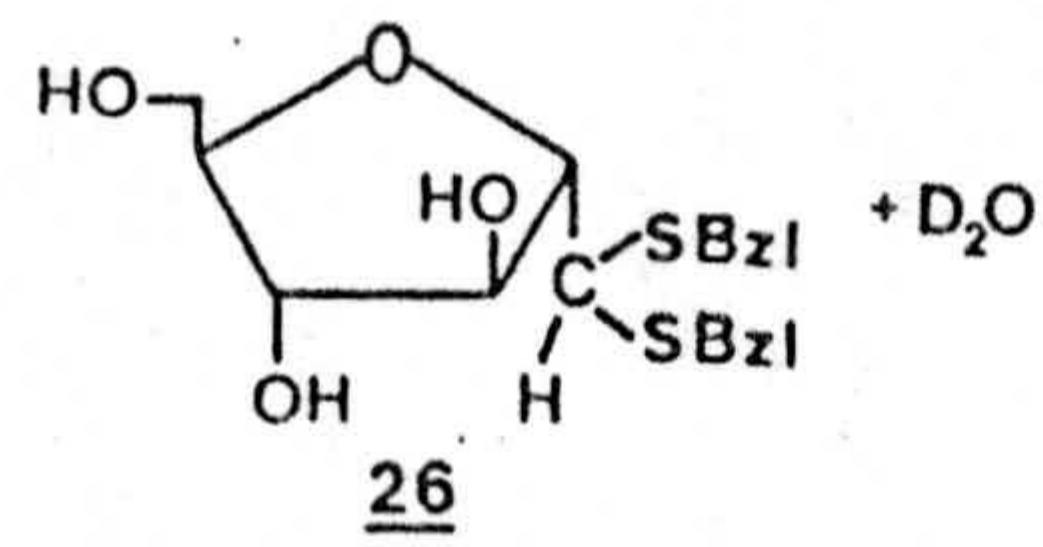
ESQUEMA 18

Sin embargo, el rendimiento de esta reacción es mucho menor y se observa una gran dificultad en la purificación de 26. (RMN espectros 3 y 4 (D_2O); IR espectro 5).



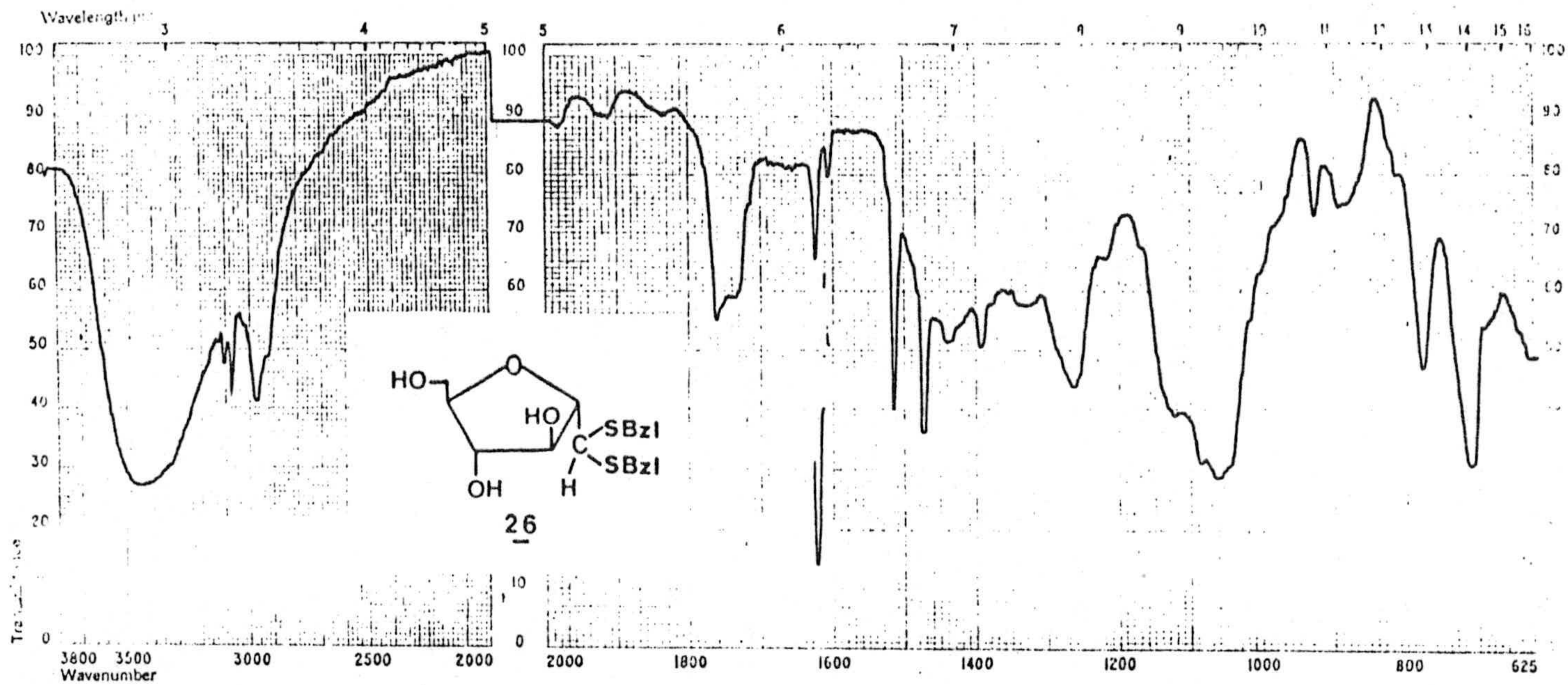
Espectro 3

2,5-anhidro-D-manosa dibencilmercaptal.



Espectro 4

2,5-anhidro-D-manosa dibencilmercaptal.

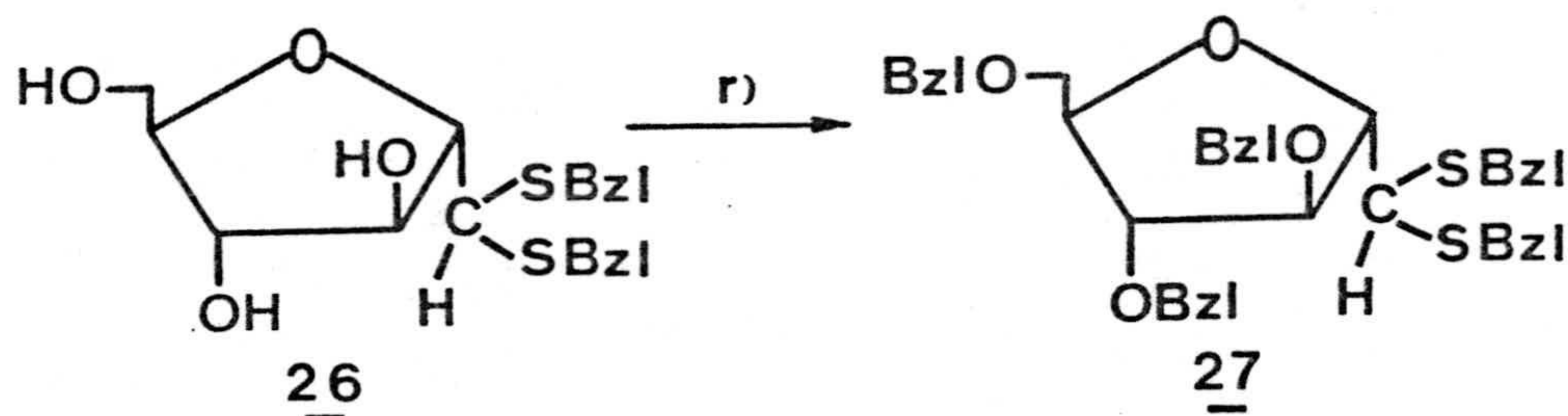


Espectro 5

2,5-anhidro-D-manosa dibencilmercaptal.

3.1.3 3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-D-manosa dibencilmercaptal (27).

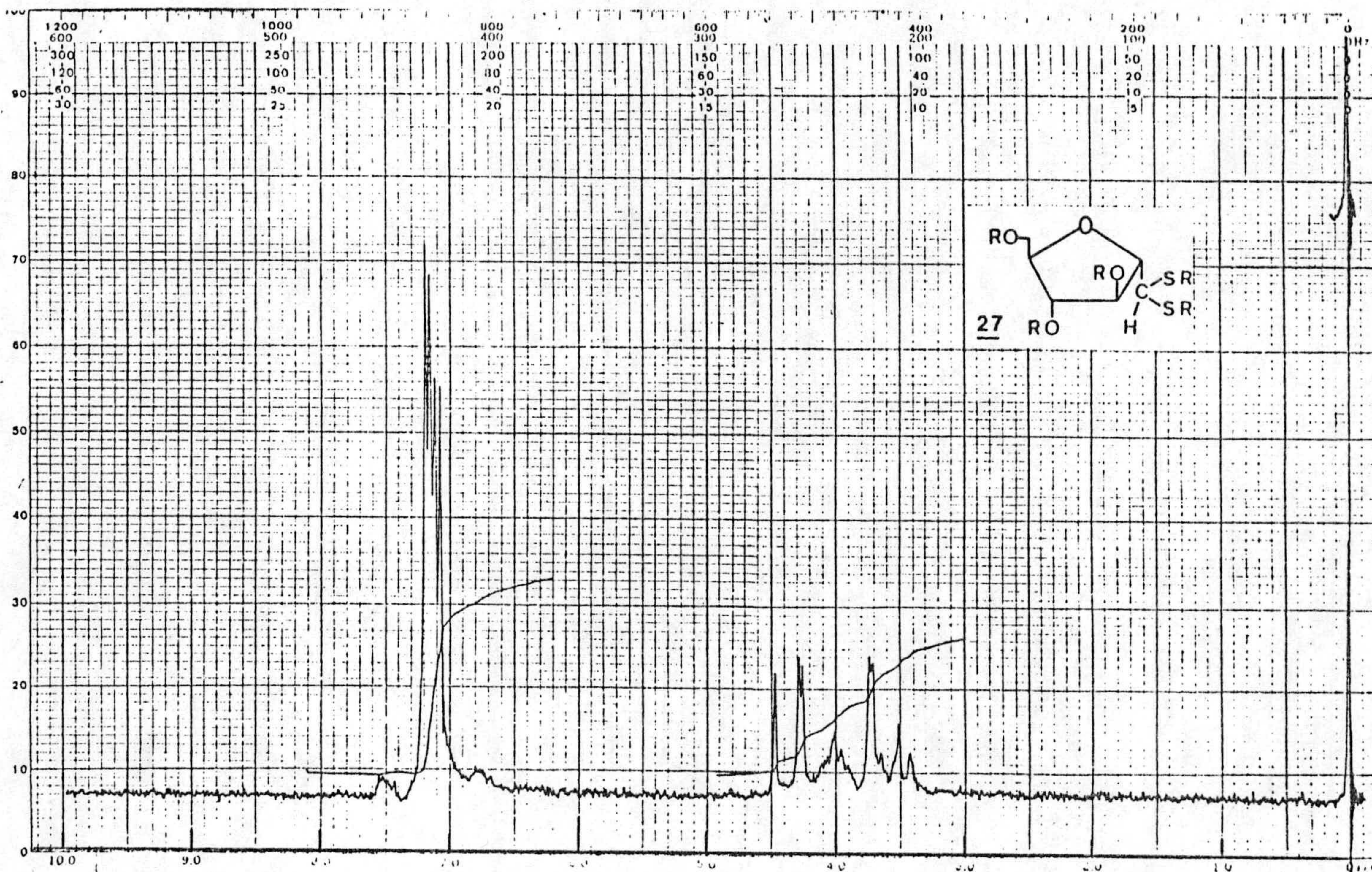
El tratamiento de 2,5-anhidro-D-manosa dibencilmercaptal, 26, con cloruro de bencilo e hidróxido potásico en tetrahidrofurano a reflujo, conduce a la síntesis de 27. El método es el usado por Barker y Fletcher (70) para la bencilación de otros compuestos y se indica en el esquema 19.



r) BzlCl, KOH

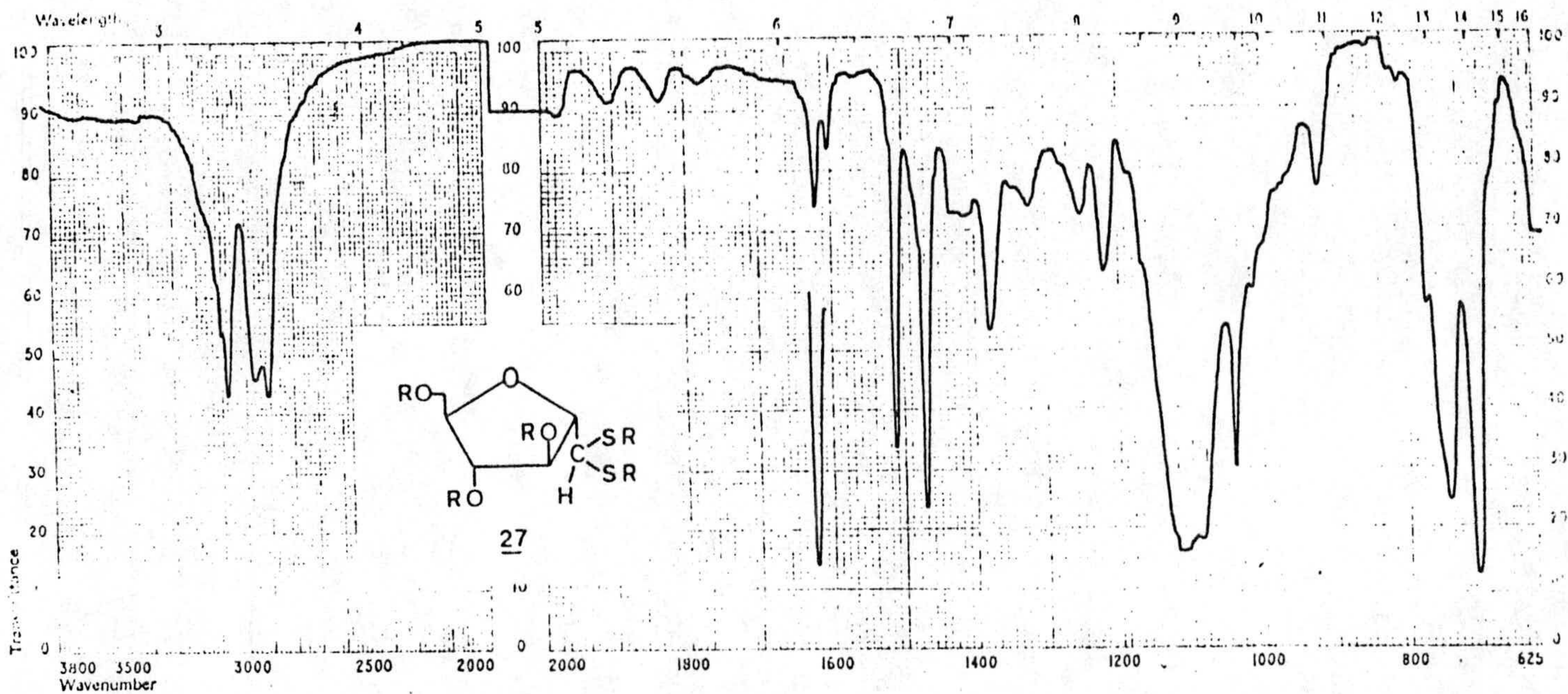
ESQUEMA 19

El producto obtenido se identifica por sus espectros de IR y RMN, y el análisis elemental nos indica la pureza, aunque su síntesis se efectuó con un rendimiento poco satisfactorio (21%). El espectro de RMN (espectro nº6) presenta las siguientes absorciones: 3,3-4,2 ppm, multiplete correspondien



Espectro 6

3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-D-manosa dibencilmercaptal.



Espectro 7

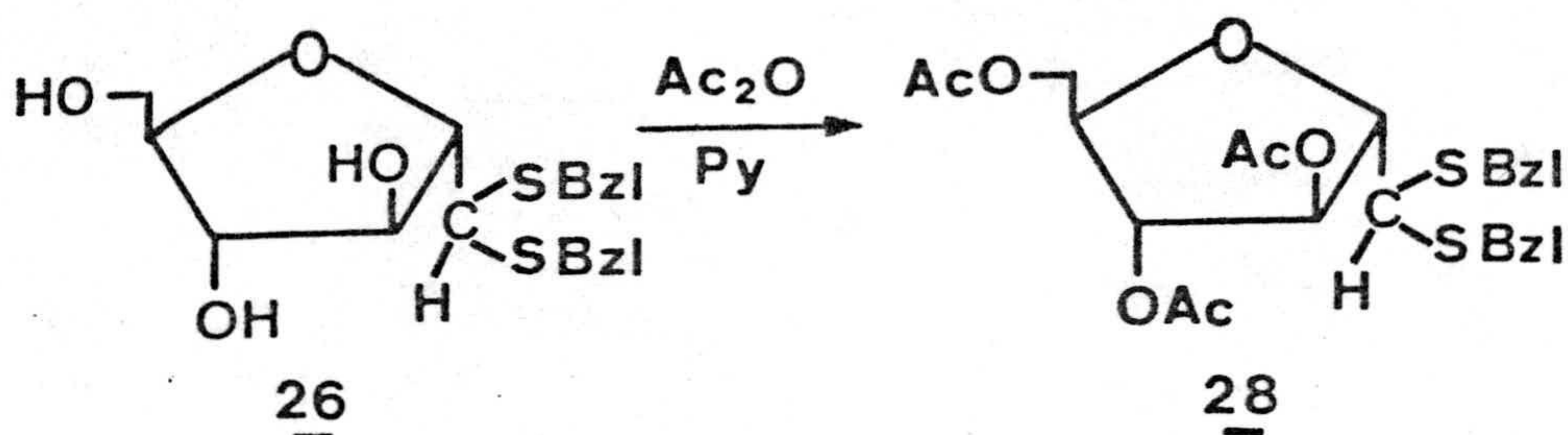
3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-D-manosa dibencilmercaptal.

te a 11 H (dos metilenos bencílicos del grupo mercaptal e hidrógenos del anillo de furanosilo); 4,2-4,35 ppm dos singletes (4 H correspondientes a dos metilenos bencílicos); 4,45 ppm un singlete correspondiente a 2 H (un metileno bencílico); 6,6-7,3 ppm multiplete (25 H aromáticos). En el espectro de IR (espectro nº 7) se confirma la presencia de grupos aromáticos pues nos encontramos con absorciones a $3100-3050\text{ cm}^{-1}$ correspondientes a vibraciones de tensión C-H en compuestos aromáticos, así como a $1510, 1470\text{ cm}^{-1}$ y una fuerte absorción sobre 1100 cm^{-1} correspondiente a enlaces C-O.

3.1.4 3,4,6-tri-O-acetil-2,5-anhidro-D-manosa dibencilmercaptal (28).

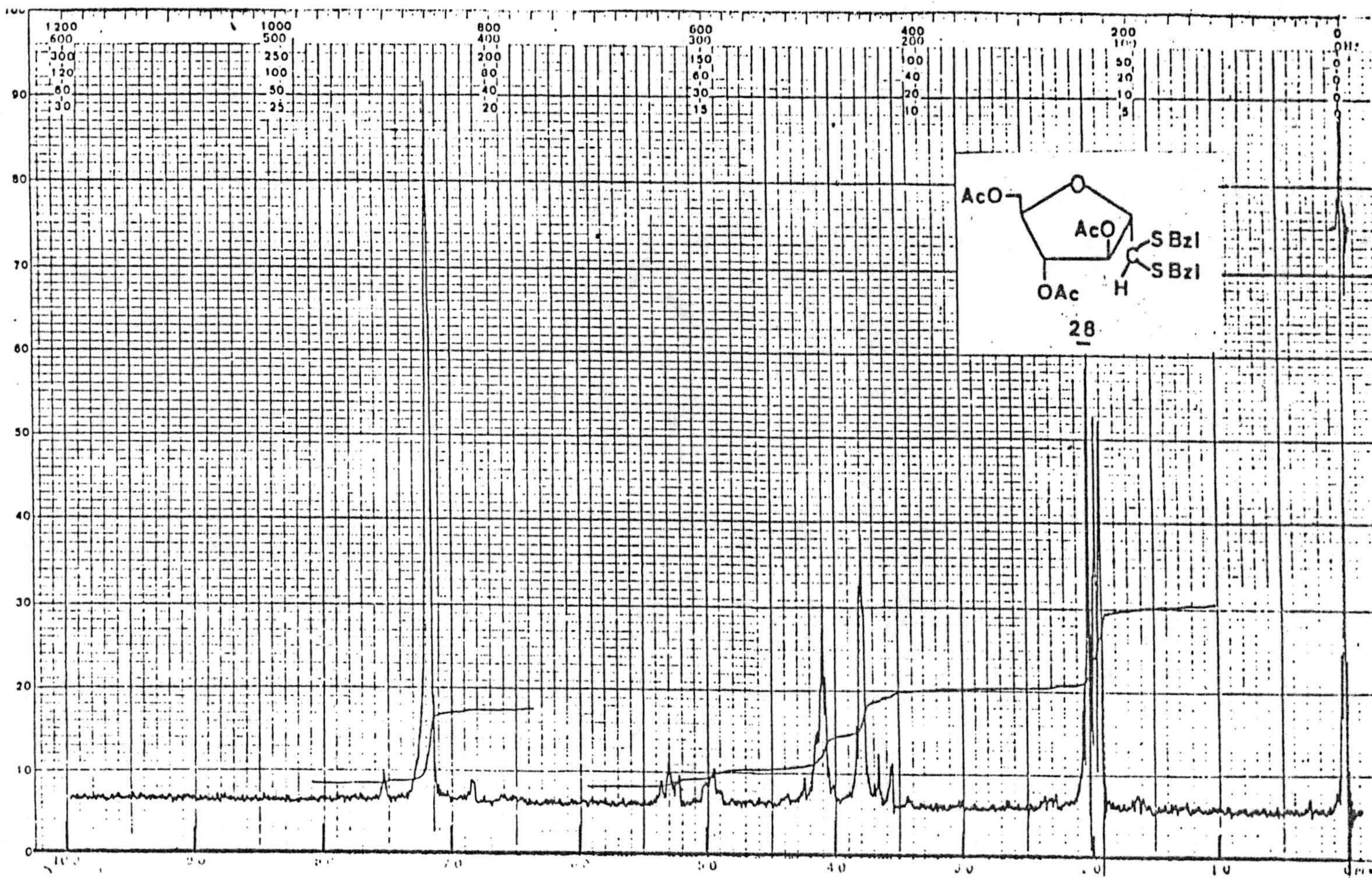
La síntesis de 28 se ha realizado por tratamiento de 2,5-anhidro-D-manosa dibencil mercaptal 26 con piridina y anhídrido acético según el método general de acetilación de hidróxilos (71).

Nuestro caso particular queda expuesto en el esquema 20.



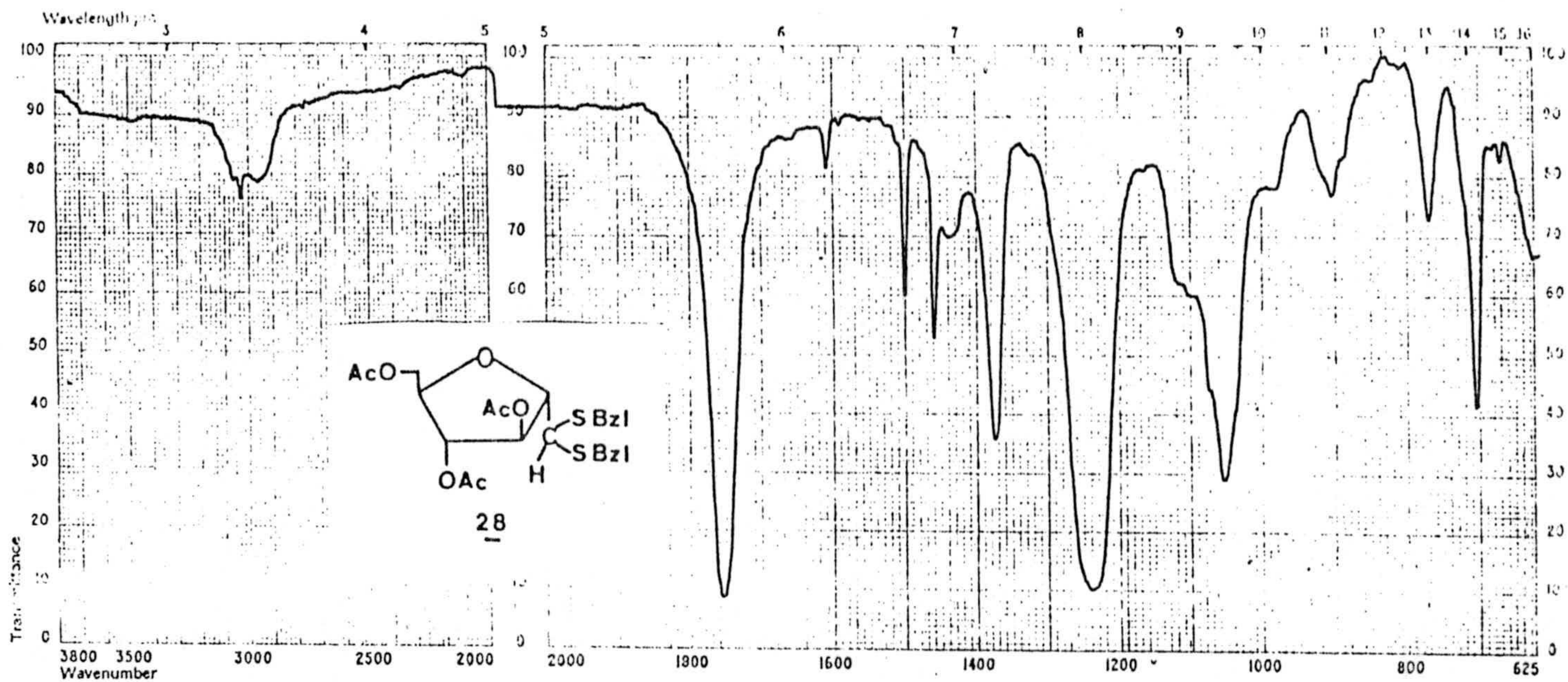
ESQUEMA 20

Por este procedimiento se obtuvo un líquido - viscoso, incoloro con un rendimiento del 50% aproximadamente, que se descompone con el tiempo. Tanto - los datos espectroscópicos como el análisis elemental cuantitativo coinciden con la estructura propuesta para 28. Así en el espectro de RMN (espectro - nº 8) entre 1,85 y 2,1 ppm se aprecian las señales de los metilos de los grupos acetilo en forma de -- tres singletes; a 3,5-4,3 ppm aparece un multiplete correspondiente a 9 H (dos metilenos bencílicos del grupo mercaptal, y los hidrógenos de C-1,2,5,6 y 6') a 4,95 ppm aparece un multiplete del H de C-4; a - 5,3 ppm otro multiplete como señal debida al H de - C-3 y por último a 7,15 ppm se aprecia otro multi--



Espectro 8

3,4,6-tri-O-acetil-2,5-anhidro-D-manosa dibencilmercaptal.



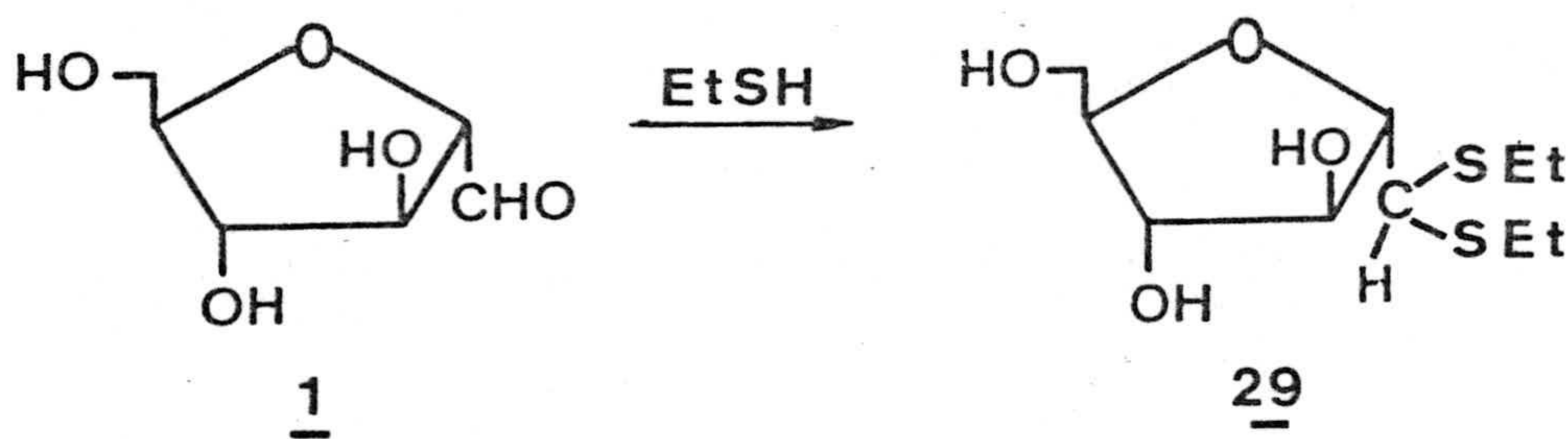
Espectro 9

3,4,6-tri-O-acetil-2,5-anhidro-D-manosa dibencilmercaptal.

plete correspondiente a los 10 H aromáticos. En el espectro de IR (espectro 9) se observa en primer lugar a $3060-3030\text{ cm}^{-1}$ absorciones características de las vibraciones de tensión C-H aromáticos; a 1765 cm^{-1} la de tensión del grupo C=O; a 1240 cm^{-1} tensión de vibración del enlace C-O y a 700 y 770 cm^{-1} de--formación fuera del plano de los grupos aromáticos monosustituídos.

3.1.5 2,5-anhidro-D-manosa dietilmercaptal (29).

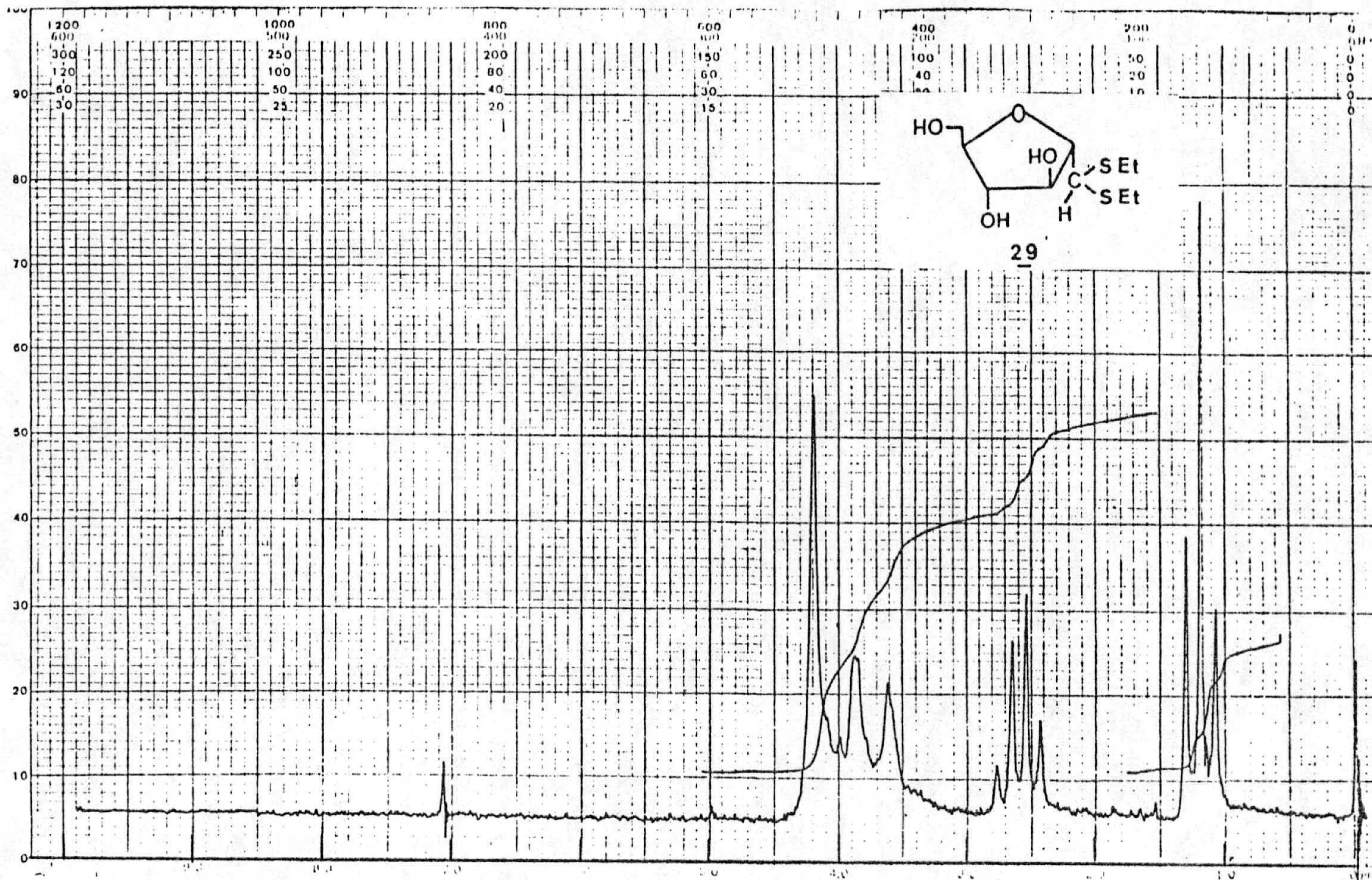
En la preparación del compuesto 29 se ha par--tido de 1, según se indica en el esquema 21.



ESQUEMA 21

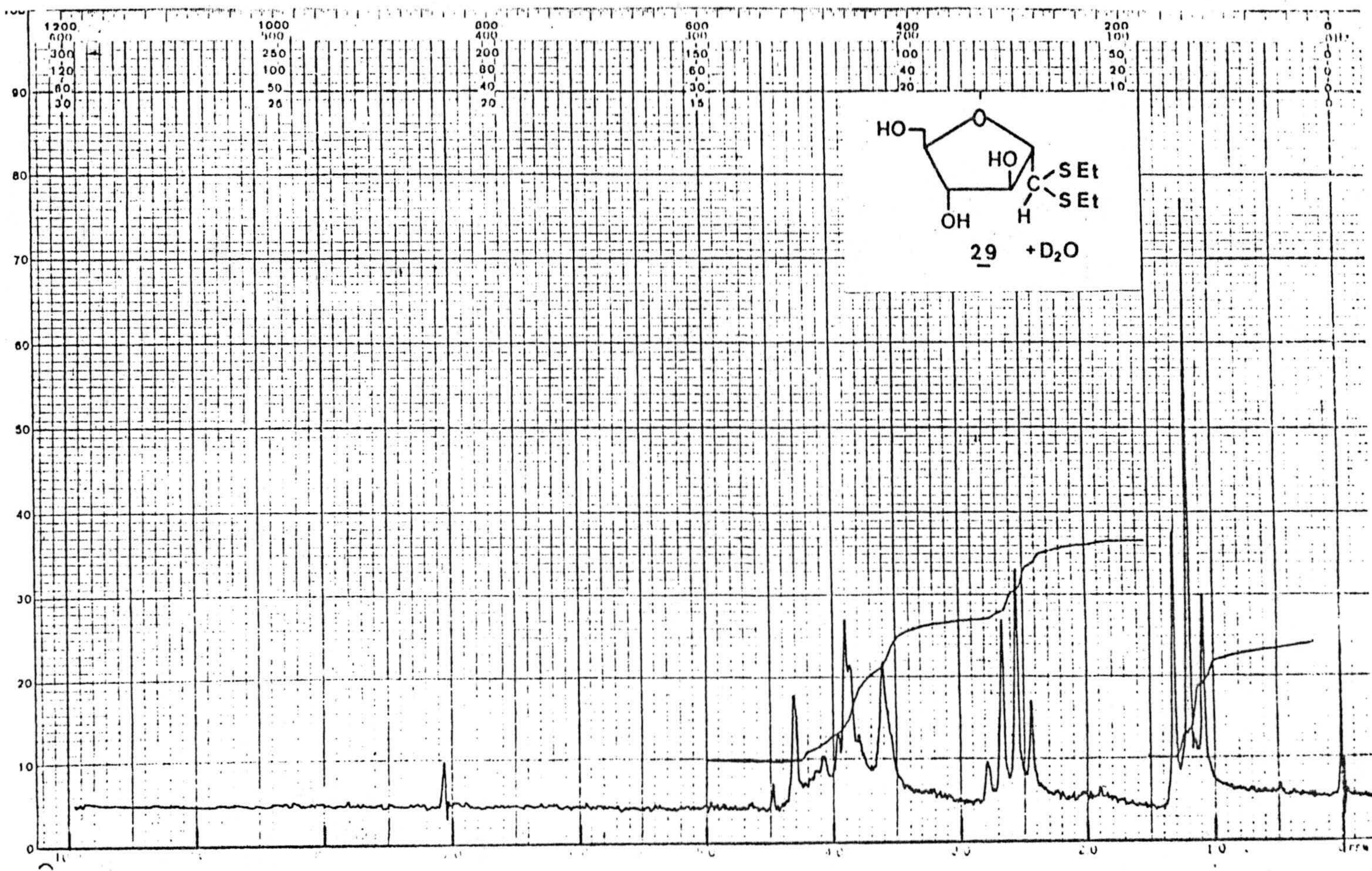
El tratamiento de 1 con etil mercaptano se lleva a cabo de una manera similar a la obtención de 26 pero en este caso se han visto reducidas considerablemente las dificultades de purificación y el rendimiento es mayor.

El producto se consigue con un rendimiento del 45% calculado a partir de D-glucosamina, y su estructura queda determinada por sus espectros de IR y de RMN. Este último (espectro 10) presenta a 1,25 ppm un triplete correspondiente a los 6 H de los dos metilos de los grupos mercaptal; a 2,73 ppm un cuádruplete correspondiente a los 4 H de los dos $-\text{CH}_2-$ etílicos también de los grupos mercaptal; a 3,6-4,48 ppm un multiplete correspondiente a 10 H, o sea de C-1,2,3,4,5,6 y 6' y a los OH de C-3,4 y 6. Registrado el espectro (espectro 11) tras el tratamiento con óxido de deuterio se observa que en esta última absorción desaparecen señales y la integral denota la desaparición de tres protones. El espectro de IR (espectro 12) nos muestra a 3400 cm^{-1} una banda intensa ancha de tensión de OH, a 3000, 2950, 2890 cm^{-1} tensión C-H alifático y a 1050 tensión de C-O.



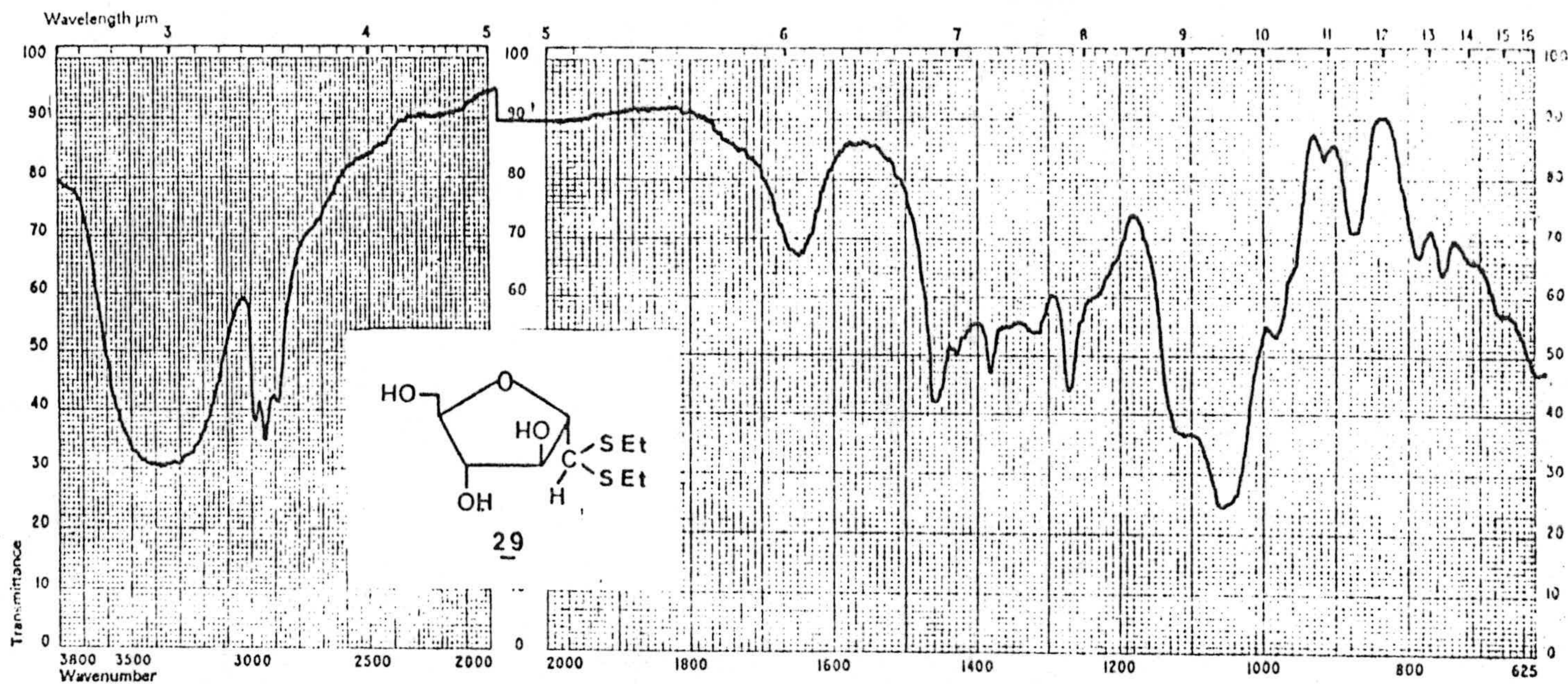
Espectro 10

2,5-anhidro-D-manosa dietilmercaptal.



Espectro 11

2,5-anhidro-D-manosa dietilmercaptal.



Espectro 12

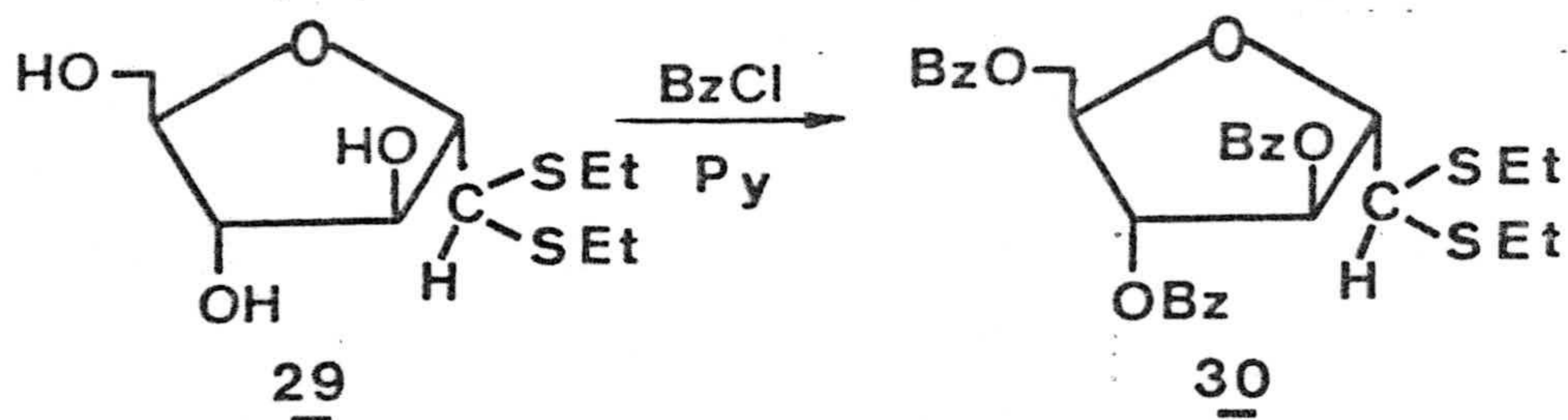
2,5-anhidro-D-manosa dietilmercaptal.

3.1.6 3,4,6-tri-O-benzoil-2,5-anhidro-D-manosa dietil mercaptal (30).

El método seguido en la obtención de 30 es una modificación del usado por Alerton y Oberend para la benzoilación de otros compuestos (77) y se indica en el esquema 22. Por tratamiento de 2,5-anhidro-manosa dietil mercaptal 29 en piridina con cloruro de benzoilo se obtiene 30 con un rendimiento del 40% y queda identificado perfectamente por sus espectros de IR y RMN.

El RMN (espectro 13), realizado en Cl_4C como disolvente, muestra las siguientes absorciones: a 1,20-1,25 ppm dos tripletes correspondientes a los 6 H de los dos $-\text{CH}_3$ etílicos de los grupos mercaptal; a 2,7 ppm, un cuadruplete correspondiente a los 4 H de los dos $-\text{CH}_2-$ etílicos de los grupos mercaptal; a 4,2-4,7 ppm un multiplete correspondiente a 4 H, H de C-2,5,6 y 6'; a 4,1 ppm un doblete correspondiente al H de C-1; a 5,3-5,5 ppm multiplete del H de C-3; a 5,6-5,8 ppm otro multiplete correspondien

te a 1 H de C-4; 7,0-8,0 ppm un multiplete correspondiente a los 15 H aromáticos.

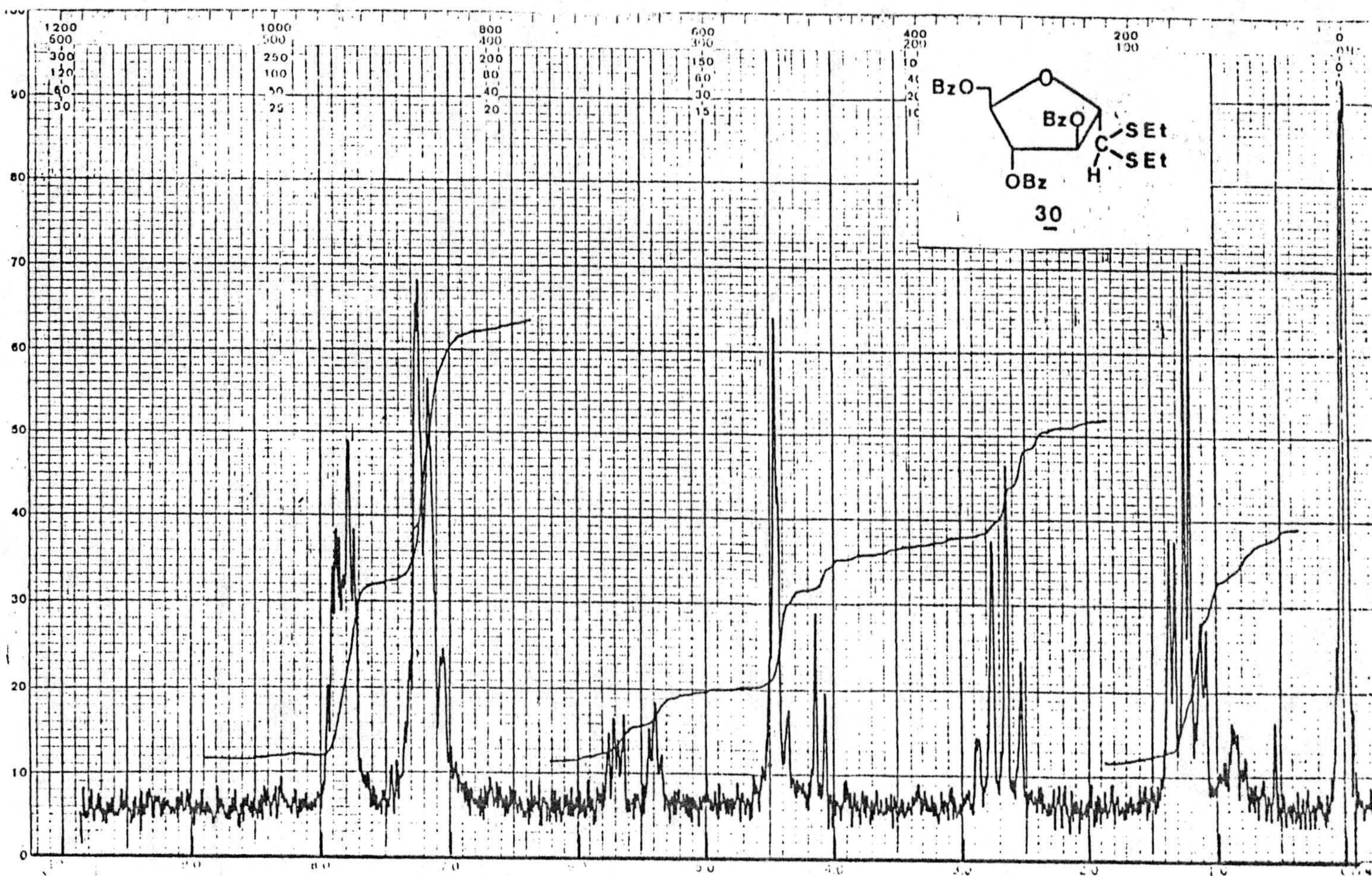


ESQUEMA 22

El espectro de IR, (espectro 14), nos da las siguientes bandas significativas: 3110, 3070 cm^{-1} - vibraciones de tensión C-H aromáticos; a 2990 cm^{-1} de tensión de C-H alifático; a 1735 cm^{-1} vibración de tensión de C=O; 1650, 1585, 1450 cm^{-1} vibraciones de tensión de C-C aromático; 1280, 1110 cm^{-1} - tensión de enlace C-O; y 700 cm^{-1} deformación fuera del plano de los enlaces C-H aromáticos.

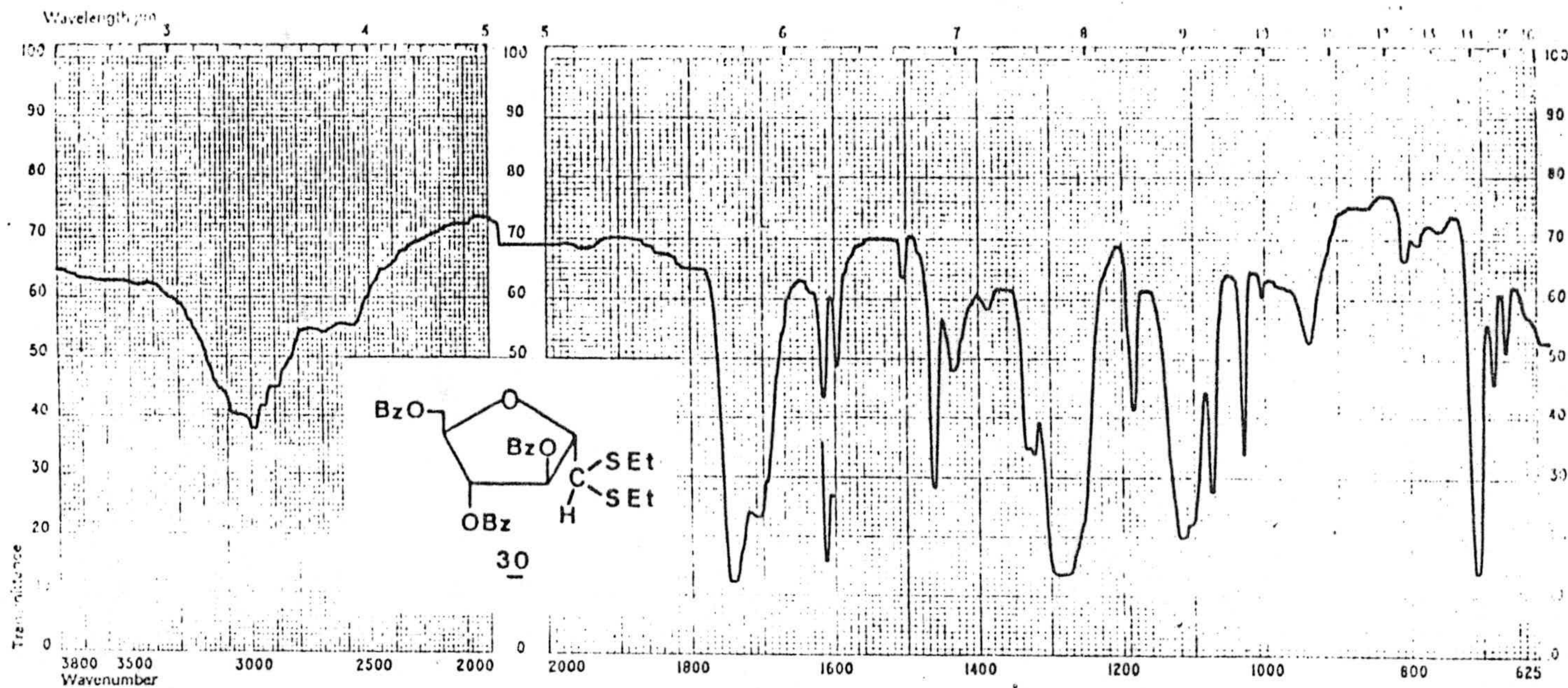
3.1.7 3,4,6-tri-0-bencil-2,5-anhidro-D-manosa dietilmercaptal (31).

El proceso que se indica en el esquema 23 --



Espectro 13

3,4,6-tri-O-benzoyl-2,5-anhidro-D-manosa dietilmercaptal.

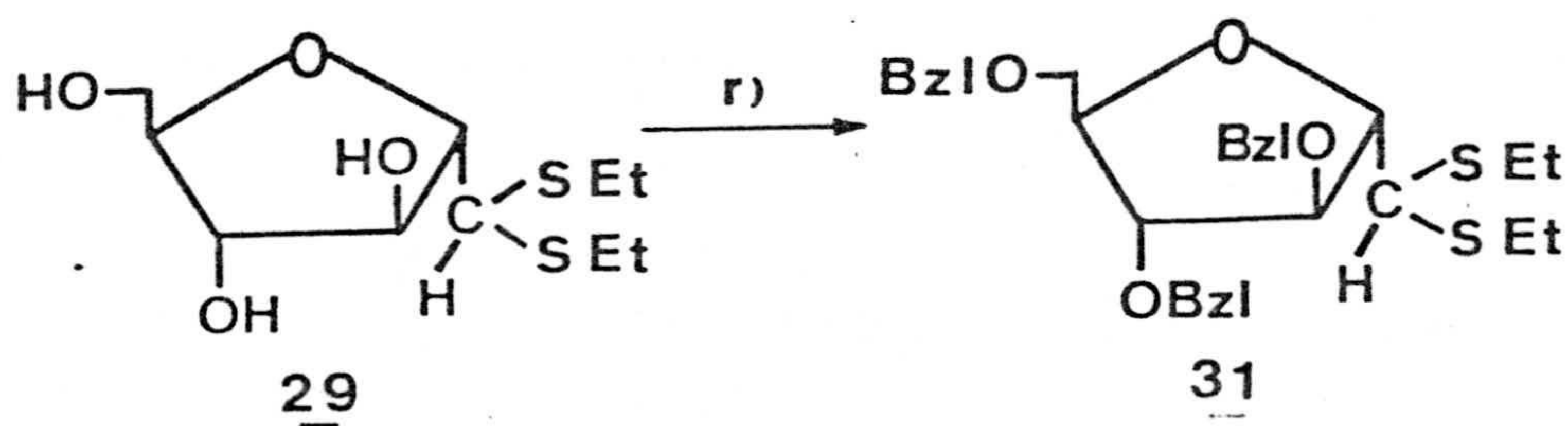


Espectro 14

3,4,6-tri-O-benzoyl-2,5-anhidro-D-manosa dietilmercaptal.

consiste en el tratamiento de 2,5-anhidro-D-manosa dietilmercaptal, 29, con cloruro de bencilo e hidróxido potásico en tetrahidrofurano a reflujo (70).

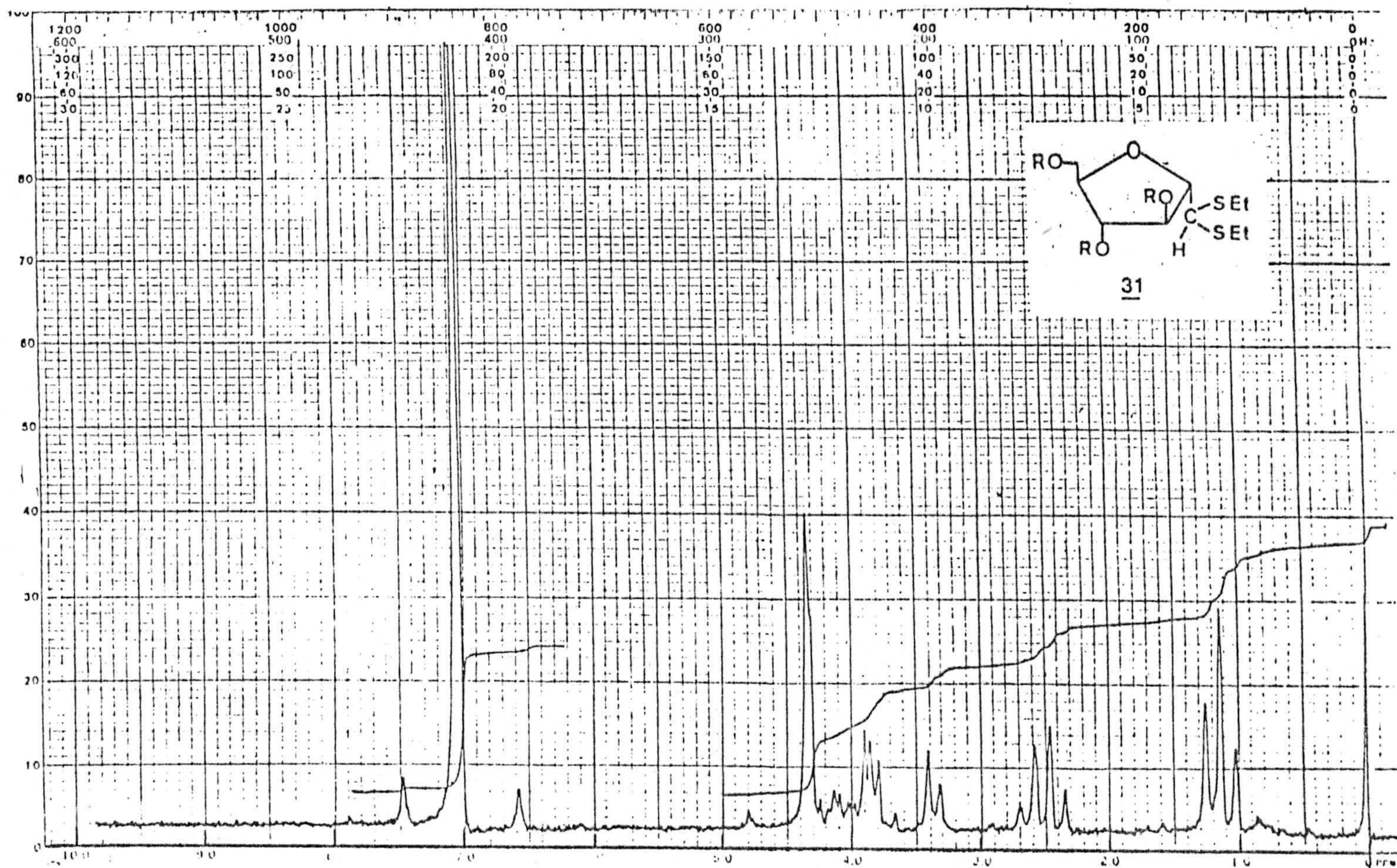
La reacción se lleva a cabo en condiciones similares a las de la obtención de 27, pero en es-



r) BzI Cl, KOH

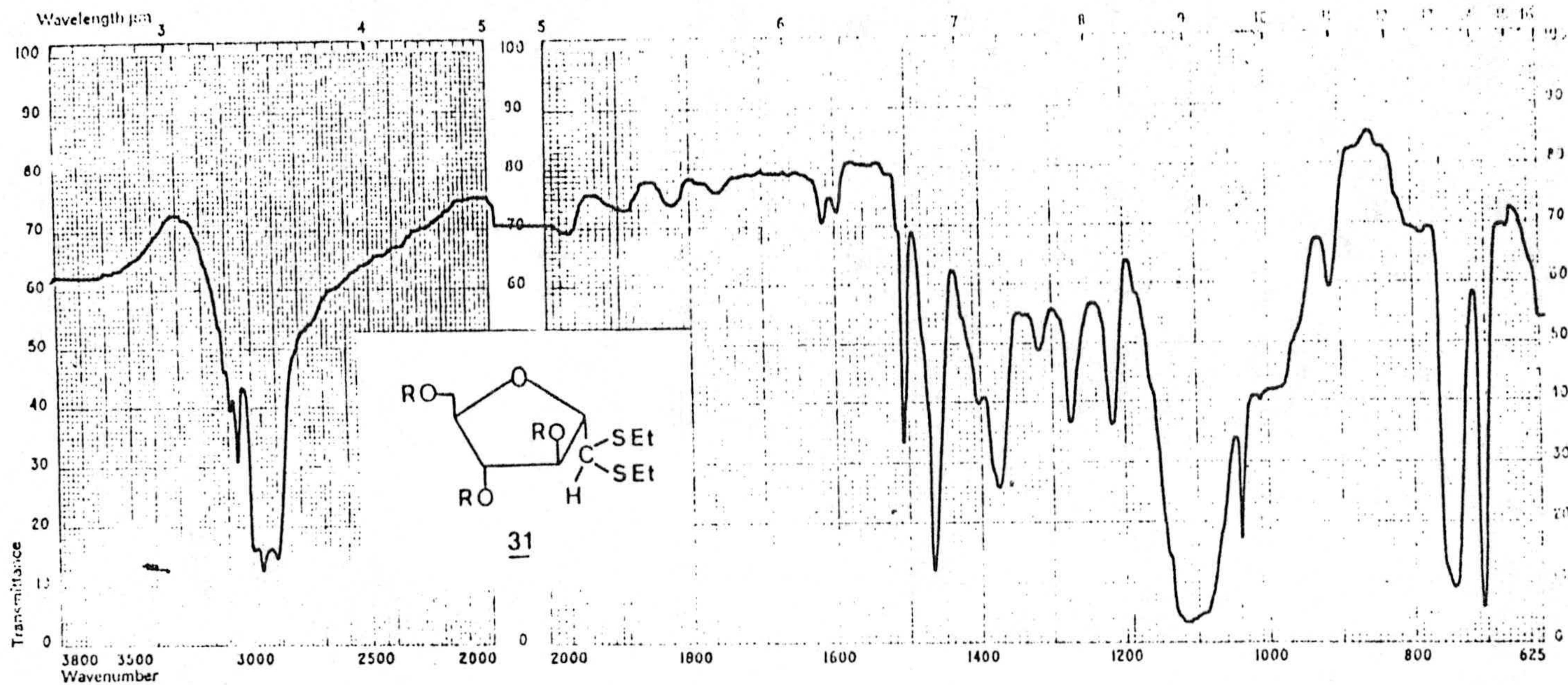
ESQUEMA 23

te caso el rendimiento es excelente, casi de un 90%, y el producto 31 queda perfectamente caracterizado por su análisis elemental y sus espectros de IR y RMN. En el espectro de RMN (espectro 15) se aprecian las siguientes absorciones: a 1,21 ppm la debida a un triplete correspondiente a 6 H de los dos $-\text{CH}_3$ del grupo mercaptal; a 2,65 ppm un cuadruplete correspondiente a 4 H de los dos $-\text{CH}_2-$ presen



Espectro 15

3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-D-manosa dietilmercaptal.



Espectro 16

3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-D-manosa dietilmercaptal.

tes en los grupos mercaptal; a 3,34-3,66 ppm un multiplete debido a los hidrógenos de C-6; a 3,8-4,42 ppm un multiplete correspondiente a 5 H, H de C-1, 2,3,4 y 5; a 4,51 ppm (6 H, CH₂ bencílicos); a -- 7,23 (15 H, H aromáticos).

El espectro de IR (espectro 16), como ban--das más características, nos muestra a 3110, 3090, 3060 cm⁻¹ las de tensión de los C-H aromáticos; -- 1500, 1460, 1110 cm⁻¹ las de tensión C-O; 750 y -- 700 cm⁻¹ las correspondientes a las deformaciones de los enlaces C-H aromáticos.

3.2 Desmercaptalización de derivados de 2,5-anhi--dro-D-manosa dialquil-mercaptales.

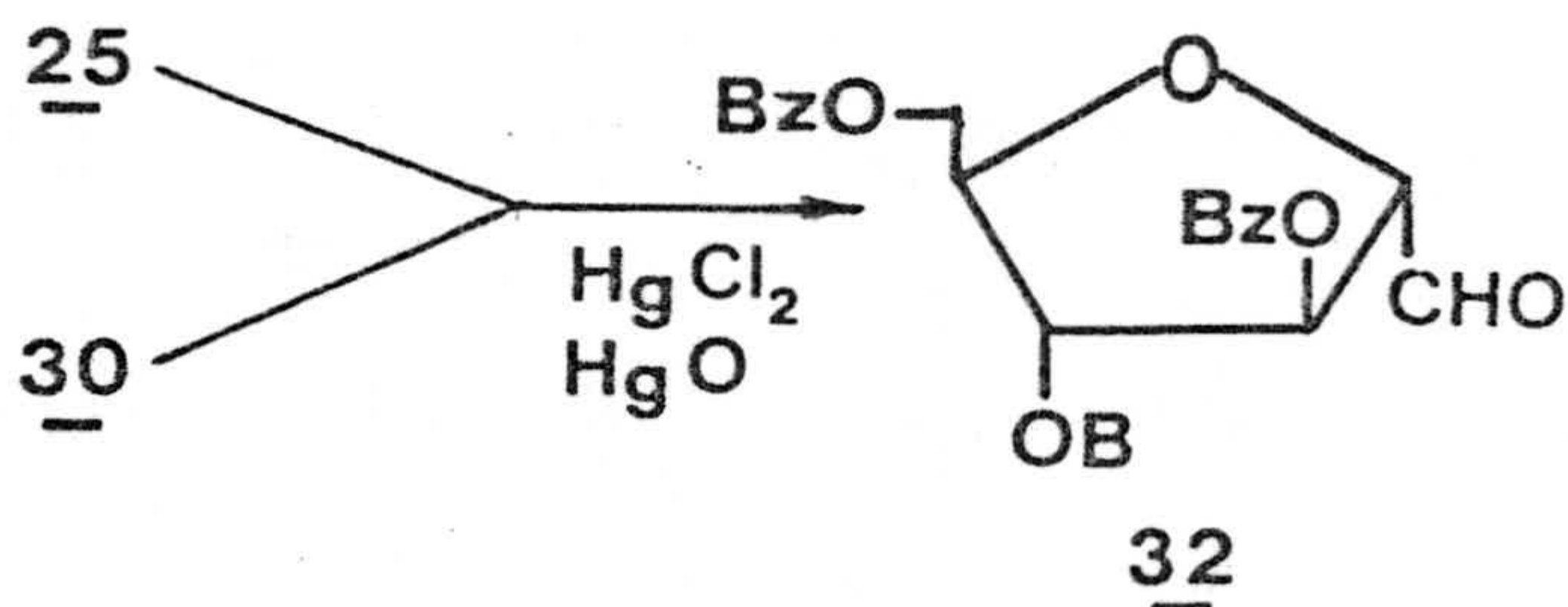
La obtención de aldehídos libres por hidrólisis de mercaptales se puede realizar con facilidad por catálisis ácida, pero el disulfuro formado tiene alto punto de ebullición y su eliminación es difícil, así que para evitar este inconveniente se - aplicó un método general de desmercaptalización de

Corey (73). Por este procedimiento, la reacción se lleva a cabo en presencia de sales mercúricas, las cuales forman con el disulfuro un complejo insoluble en acetona; como base insoluble se usa óxido de mercurio. Los rendimientos son cuantitativos.

Todas las reacciones de hidrólisis de los --mercaptales 25, 30, 27, y 31 se realizan en las mismas condiciones, aunque es de destacar la diferencia en los tiempos de reacción. En los casos de 25 y 30, derivados benzoilados, transcurre mucho más lentamente que en el caso de los derivados bencilados 27 y 31.

3.2.1 3,4,6-tri-O-benzoil-2,5-anhidro-aldehído-D -manosa (32).

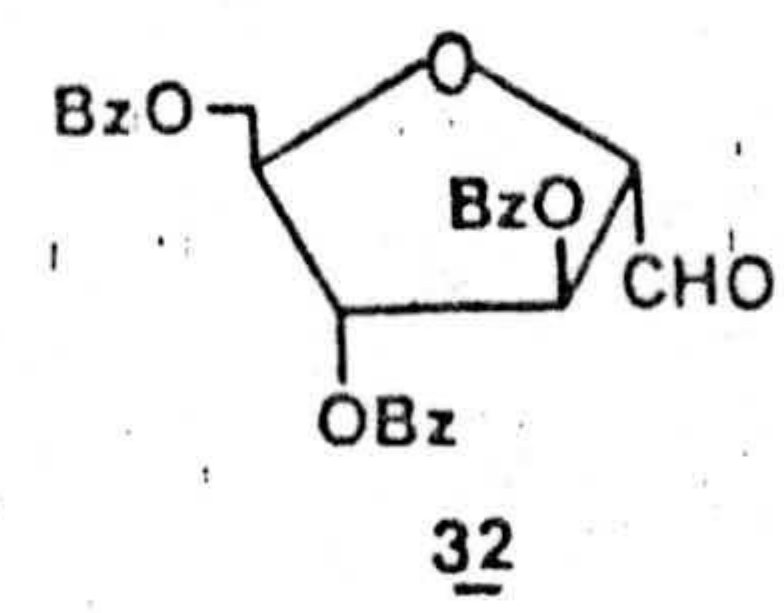
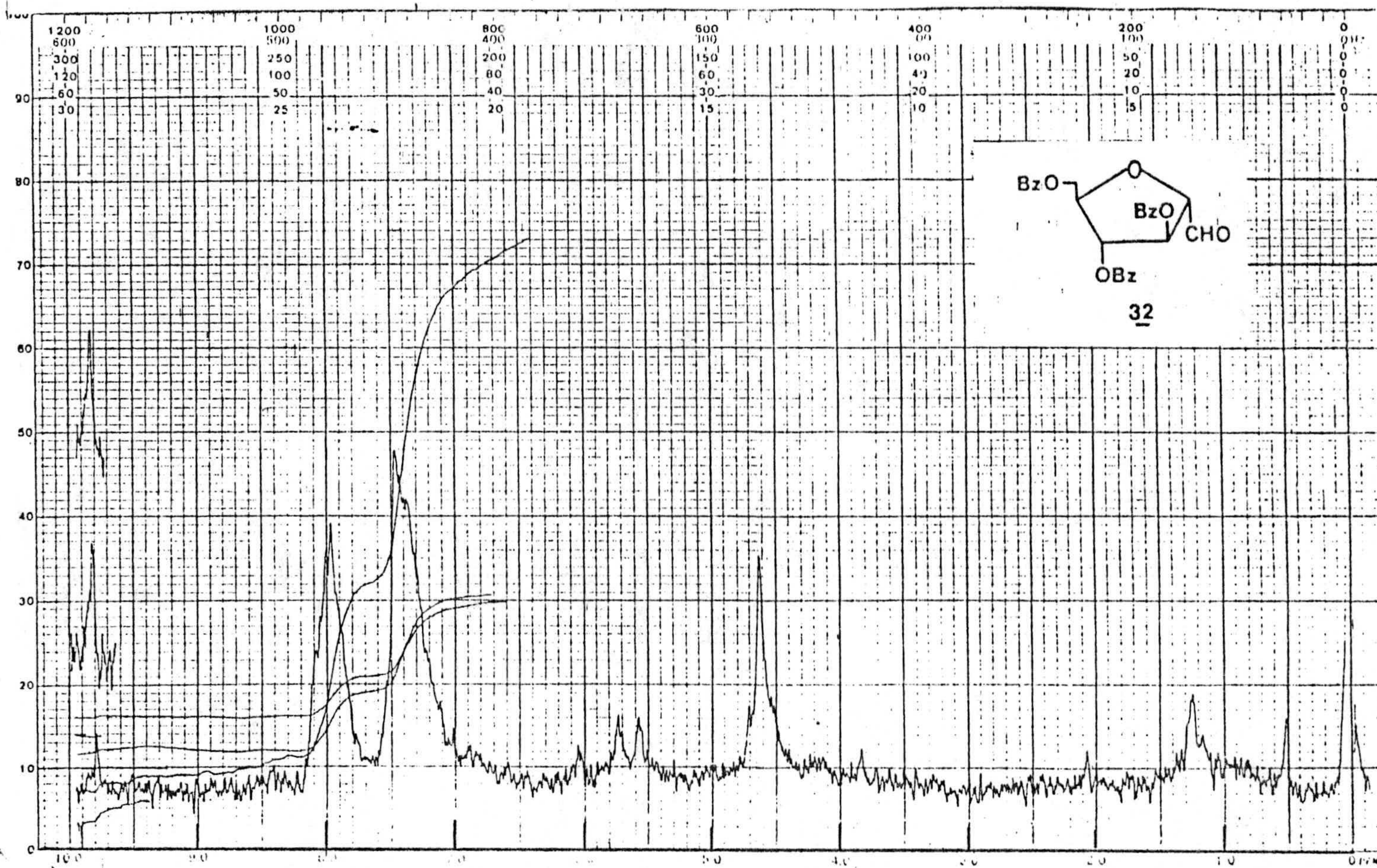
La síntesis de 32 se ha llevado a cabo a partir de dos compuestos diferentes, 3,4,6-tri-O-benzoil-2,5-anhidro-D-manosa-dibencilmercaptal (25) y 3,4,6-tri-O-benzoil-2,5-anhidro-D-manosa dietilmercaptal (30). La reacción expuesta en el esquema 24 consiste en mantener el producto de parti



ESQUEMA 24

da en agitación a temperatura ambiente con HgCl_2 , HgO , algo de H_2O y acetona como disolvente.

La purificación de 32, ha sido imposible ya que al tratar de cromatografiarlo se descompone. Por esta razón ha sido utilizado en síntesis posteriores, sin purificar. El espectro de RMN del producto (espectro 17) muestra la absorción del hidrógeno aldehídico a 9,75 ppm, así como las señales correspondientes a los hidrógenos aromáticos característicos de los grupos benzoilo.



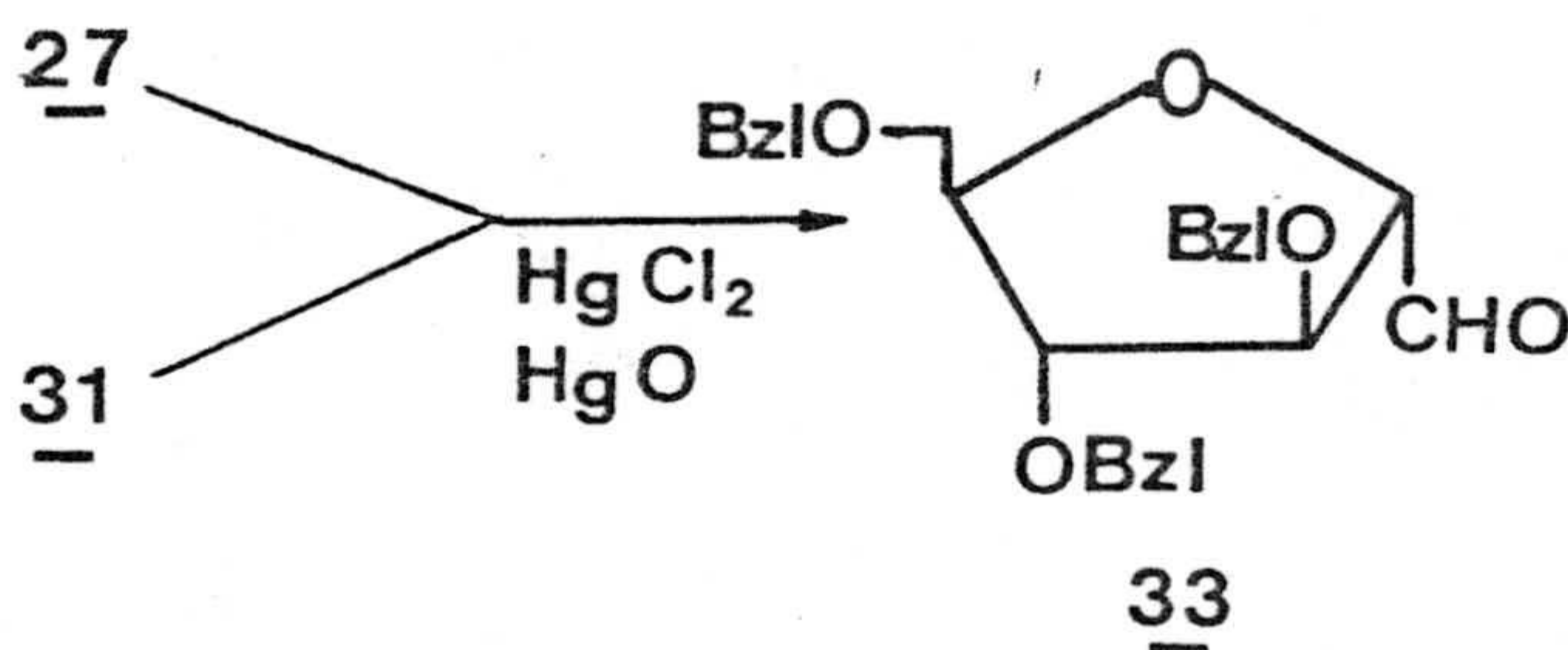
Espectro 17

3,4,6-tri-O-benzoil-2,5-anhidro-aldehído-D-manosa.

3.2.2 3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-aldehído-D-manosa (33).

Se realiza esta síntesis a partir de 31 y 27 indistintamente por el mismo procedimiento que en la obtención de 32 según queda expuesto en el esquema 25.

A diferencia de la obtención de 32 en la que se encuentra que el tiempo de reacción es de 24 horas, en este caso la hidrólisis se efectúa en una hora. Los rendimientos encontrados oscilan entre el 50% en el caso de utilizar 3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-D-manosa dibencilmercaptal, 27, a un rendimiento cuantitativo si la síntesis de 33 se realiza a partir de 3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-D-manosa dietilmercaptal (31).

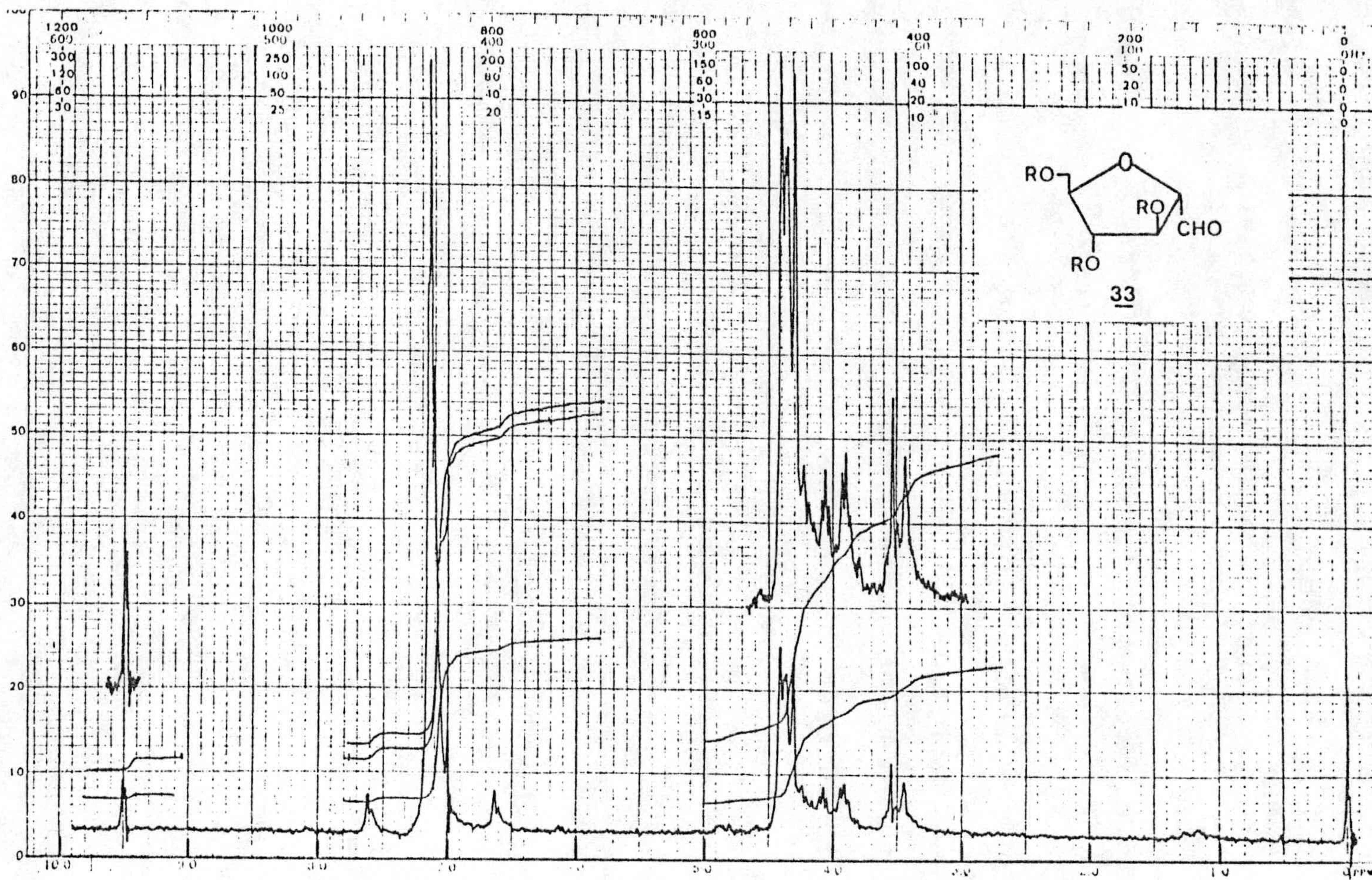


ESQUEMA 25

En ambos casos el producto queda identificado por los espectros de IR y RMN.

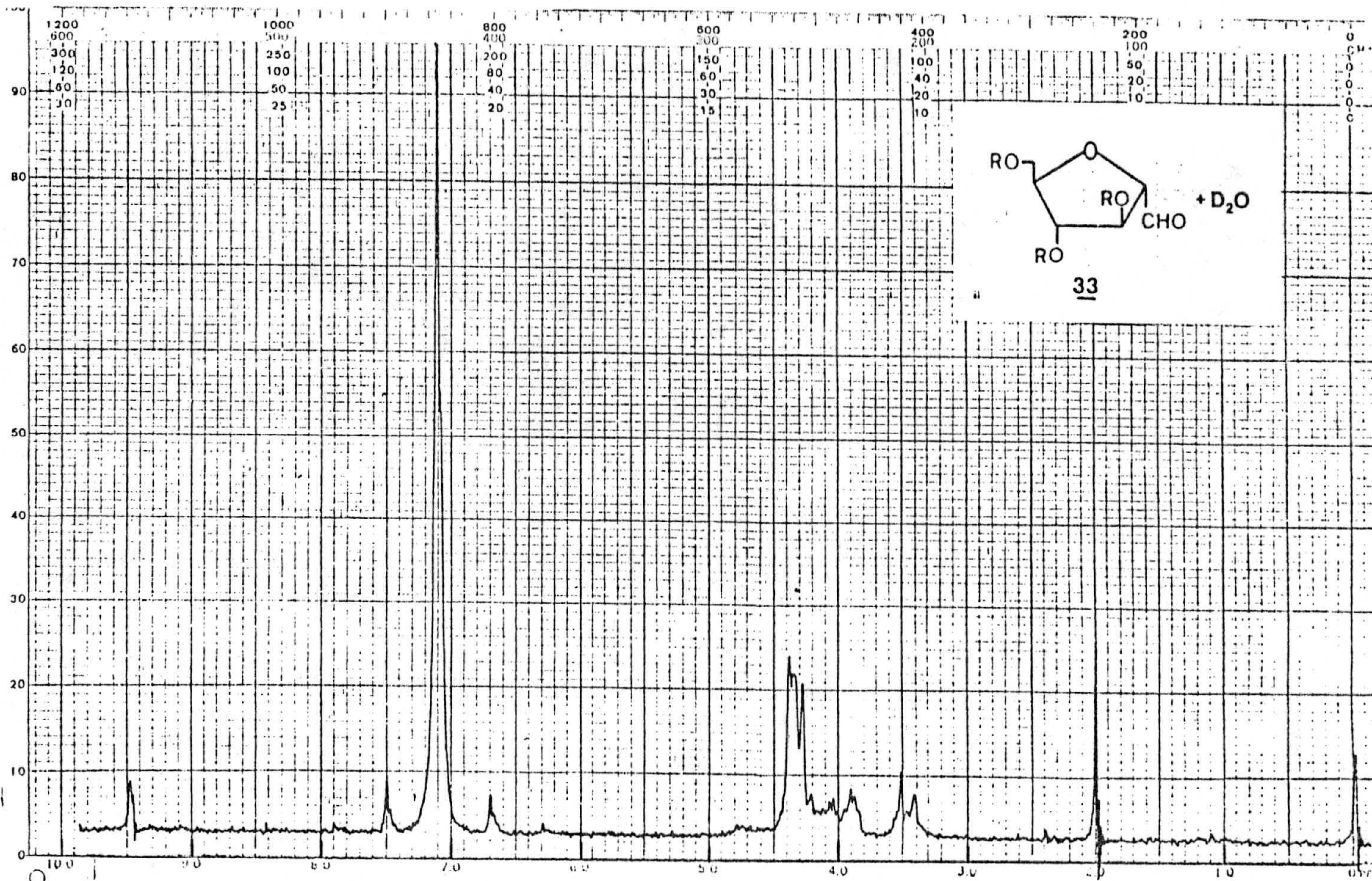
En el espectro de RMN (espectro 18) se encuentran las siguientes absorciones: 3,41-3,81 ppm, multiplete correspondiente a 2 H (H de C-6 y C-6'); 3,91-4,75 ppm multiplete correspondiente a 10 H - (4 H del anillo de furanosilo y los tres metilenos bencílicos); 7,35 ppm multiplete (15 H aromáticos); 9,78 ppm doblete correspondiente a 1 H (H aldehídico). La adición de agua pesada, no modifica en absoluto el espectro de RMN (espectro 18 bis).

En el espectro de IR (espectro 19) son de destacar, como significativas, las siguientes bandas: 3450 cm^{-1} tensión de O-H (hidrato), 3100, 3070, 3040 cm^{-1} (tensión de C-H aromáticos), 2970, 2890 cm^{-1} (tensión C-H alifático), 1720 cm^{-1} (tensión de C=O aldehídico), 1500, 1460, 1400 cm^{-1} (tensión de C=C aromático), 1100 cm^{-1} (tensión de C-O), 750 y 700 cm^{-1} (deformación fuera del plano de C-H aromáticos).



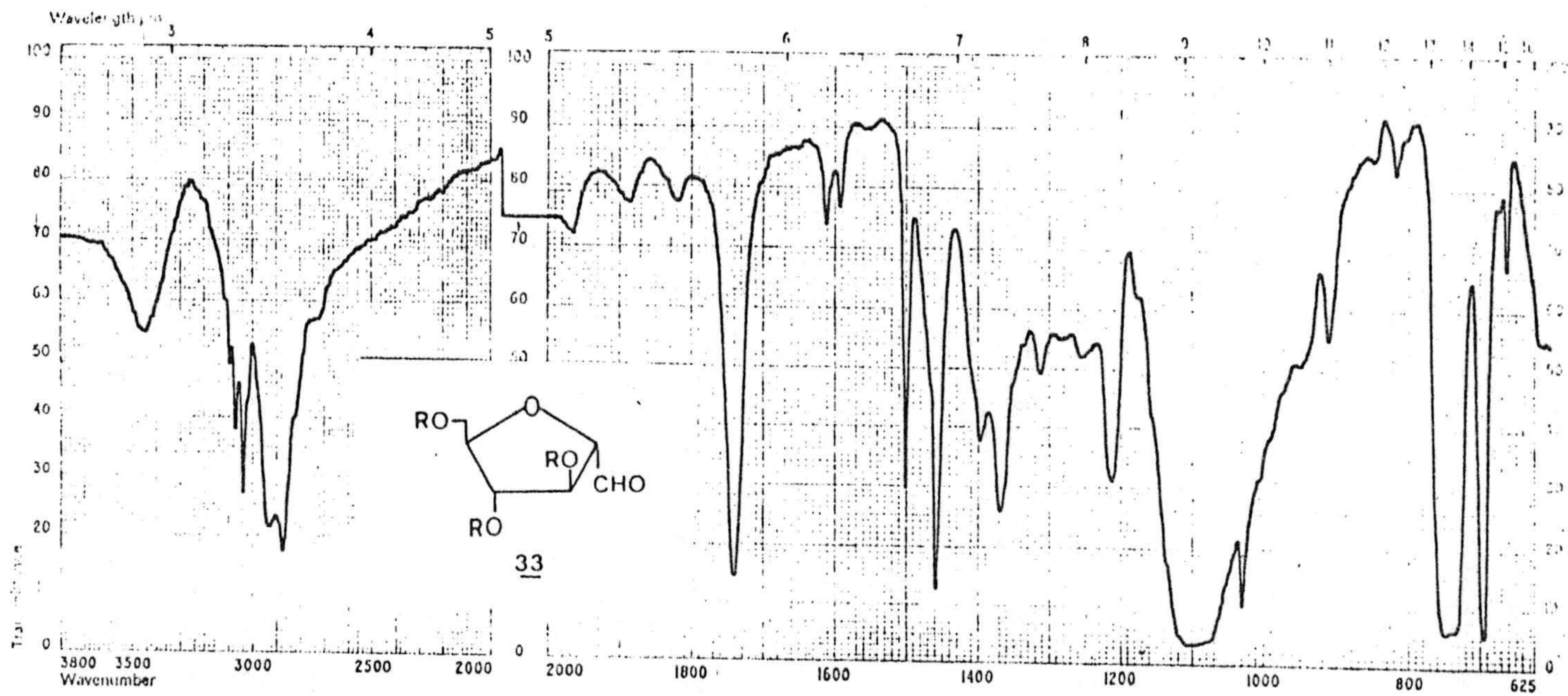
Espectro 18

3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-aldehído-D-manosa.



Espectro 18 bis

3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-aldehído-D-manosa.

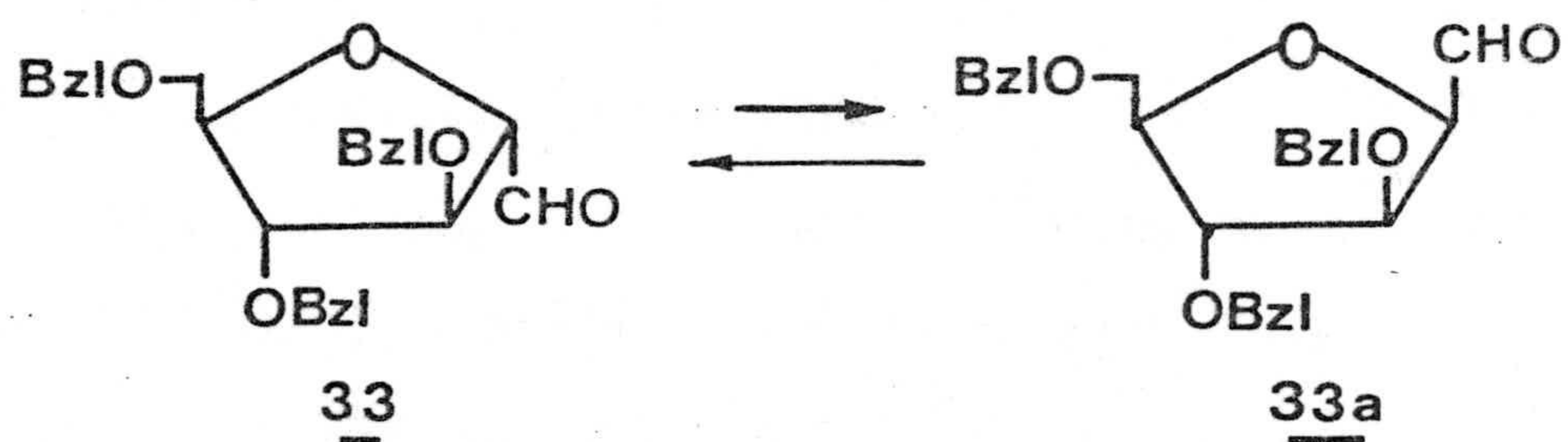


Espectro 19

3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-aldehído-D-manosa.

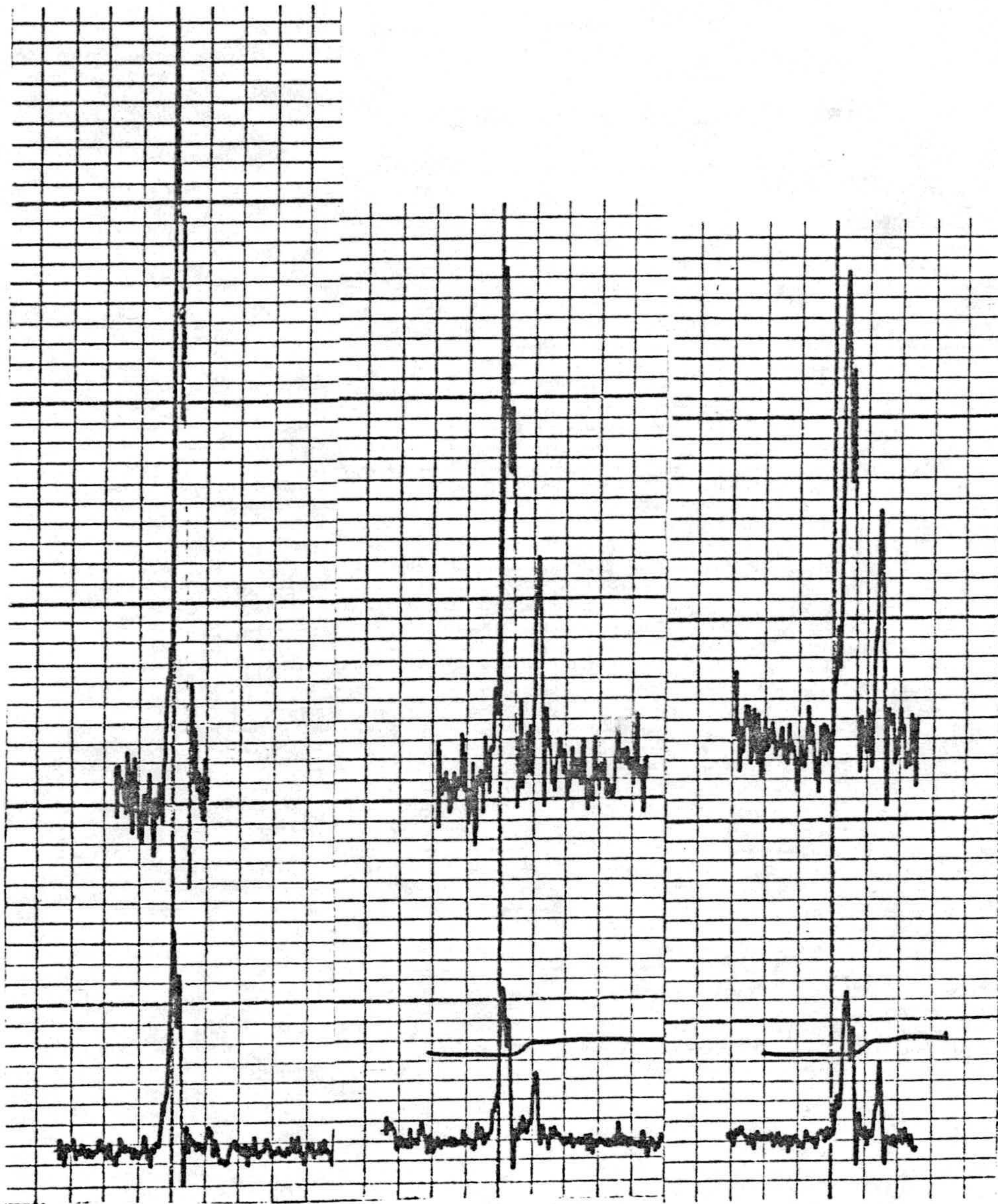
3.3 Isomerización de 3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-aldehído-D-manosa (33). 3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-aldehído-D-glucosa (33 a).

Para estudiar la posible inversión del carbono 2 del compuesto 33, se disolvieron 60 mg del mismo, en 0,5 ml de Cl_3CD en un tubo de RMN, y se añadió una gota de ácido acético (0,03 ml). La mezcla se mantuvo durante varios días a temperatura ambiente observándose repetidas veces, la región del espectro de RMN donde aparece la absorción del hidrógeno aldehídico. Por este procedimiento se dedujo una lenta transformación de 33 en 33 a (esquema 26), por aparición de una señal en forma de singlete a 9,65 ppm con la consiguiente disminución de la señal a 9,75 ppm correspondiente al aldehído 33 que se presenta en forma de doblete. Al cabo de 15 días se observa una estabilización en la intensidad de ambas absorciones siendo en este equilibrio de 2:1 respectivamente.



ESQUEMA 26

En la tabla 1 se muestran los cambios observados en las señales del hidrógeno aldehídico con relación al tiempo:



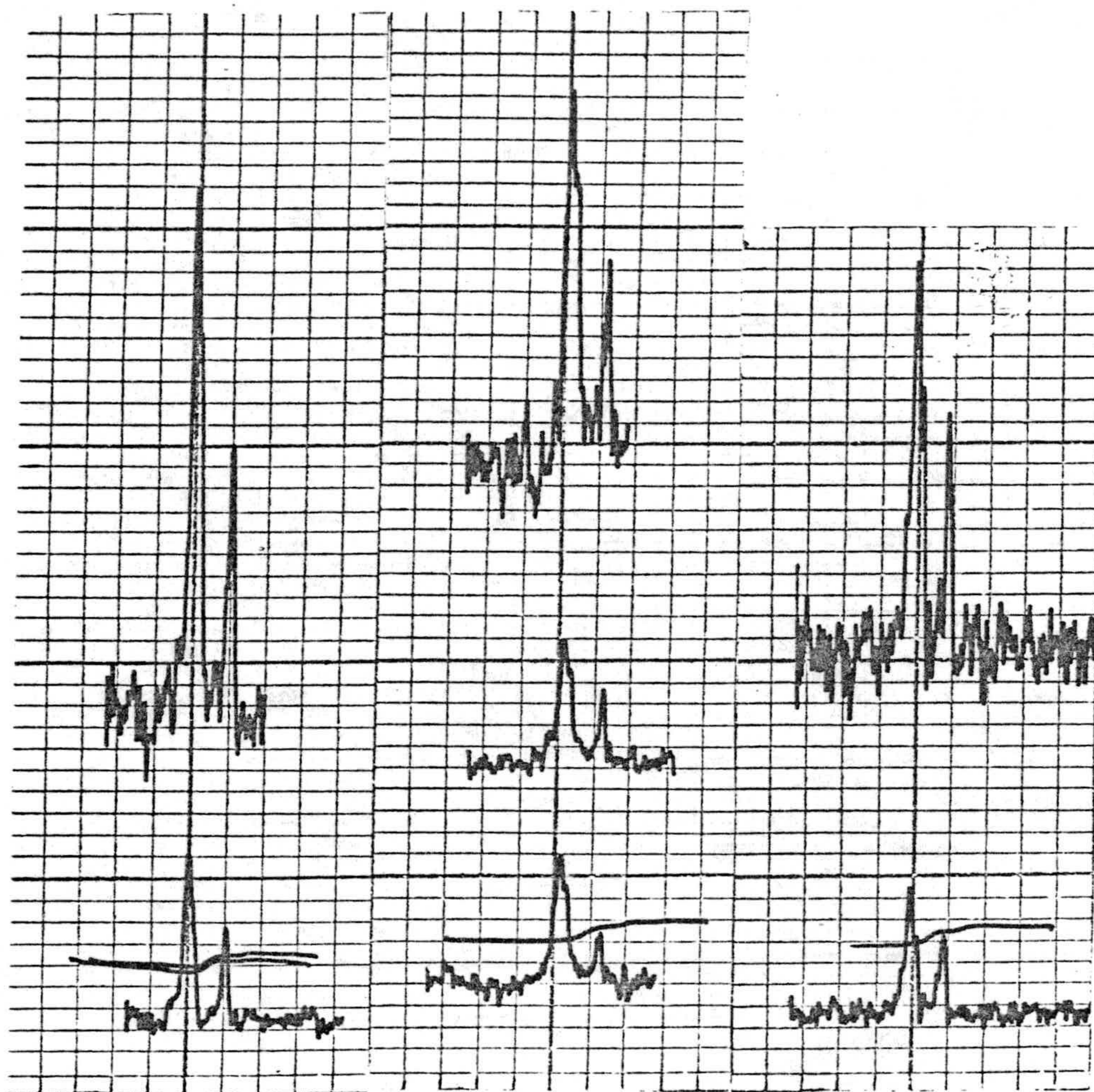
TIEMPO

0

3 días

5 días

Tabla 1



TIEMPO

7 días

11 días

18 días

Tabla 1 (continuación)

3.4 Síntesis de C-glicosil-tetrahidropirimidinas.

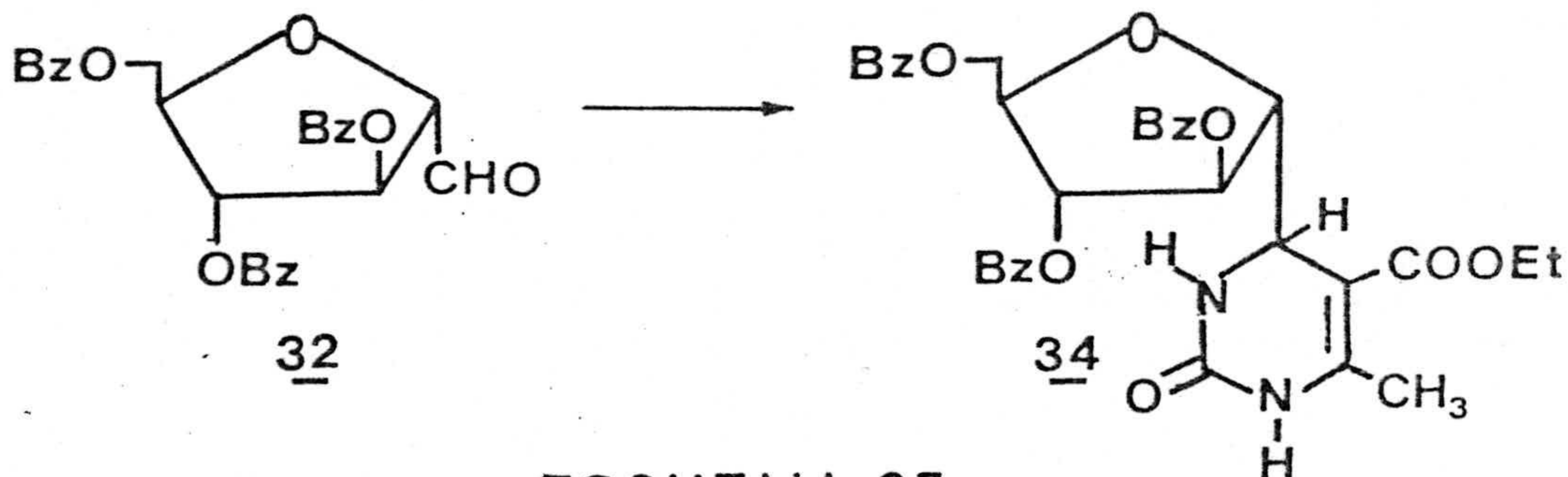
La reacción de Biginelli (65), como se ha visto en los antecedentes bibliográficos, es una reacción de obtención de derivados pirimidínicos con un sustituyente en el C-4. Por una adecuada elección del aldehído utilizado se puede llegar a derivados con un grupo glicosilo en C-4 del anillo pirimidínico, mediante un enlace C-C (69). De esta manera se han utilizado los aldehídos 1, 32 y 33.

3.4.1 4(2,3,5-tri-O-benzoil- α -D-arabinofuranosil)-5-etoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidro-6-metil-2-oxopirimidina (34).

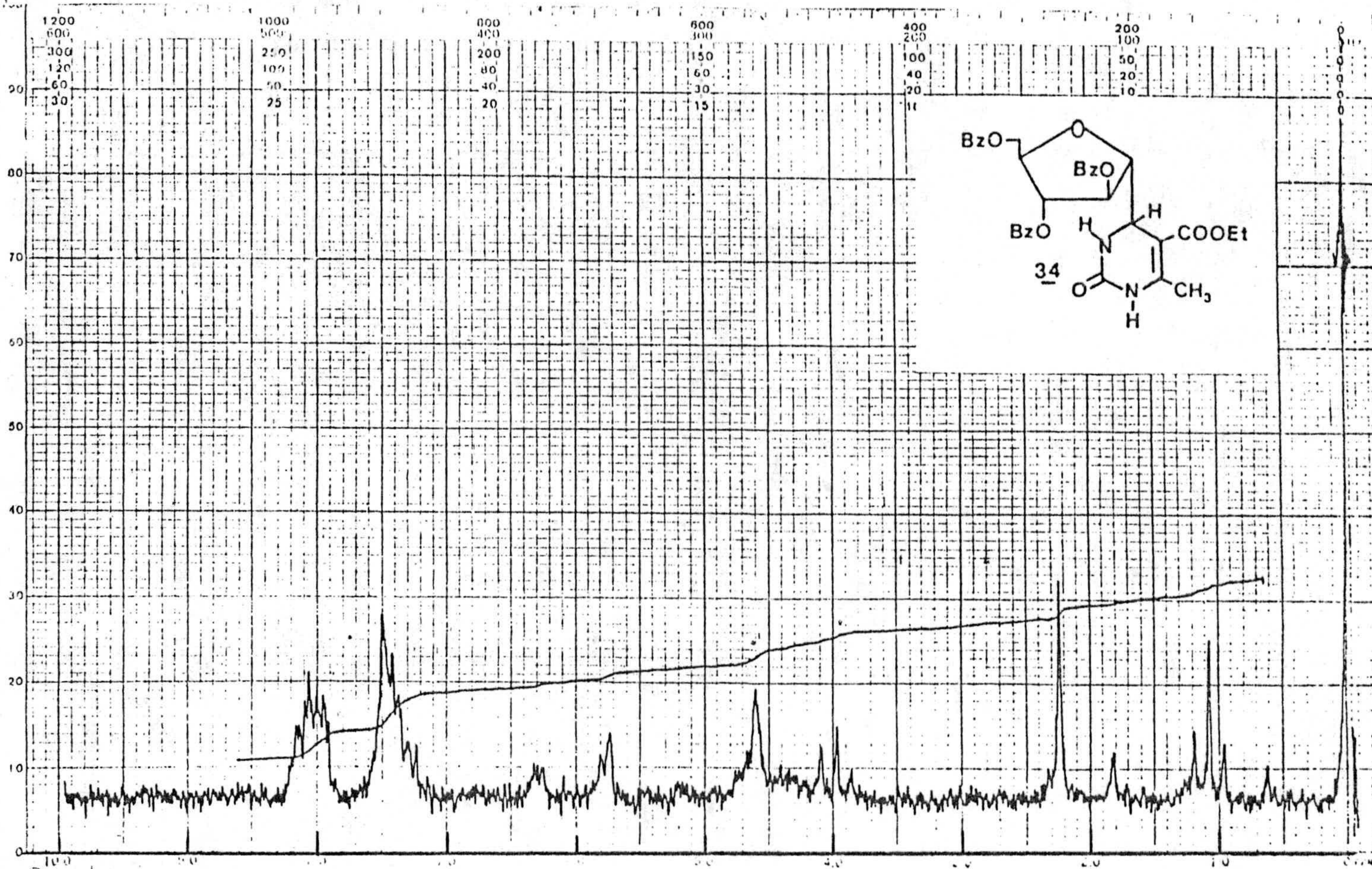
La preparación de 34 se realiza manteniendo a reflujo durante 15 horas la mezcla de 3,4,6-tri-O-benzoil-2,5-anhidro-aldehído-D-manosa (32), urea y éster acetil acético en alcohol etílico. Esta síntesis está indicada en el esquema 27.

Del crudo de reacción se aísla por cromato--

grafía en columna un sólido blanco con un rendimiento del 35% que queda perfectamente identificado como 34 por datos espectroscópicos y analíticos.

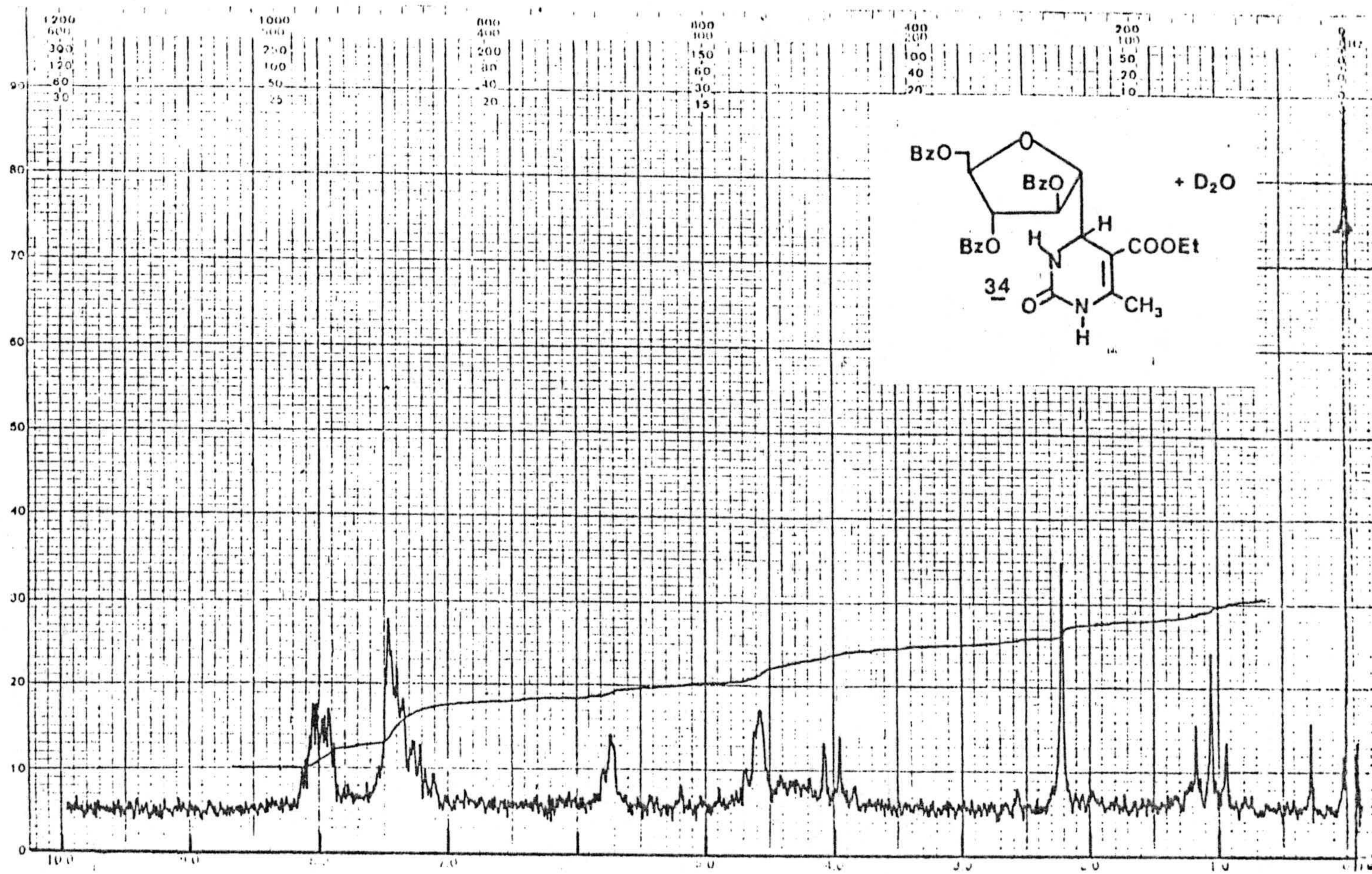


El espectro de RMN (espectro 20) nos muestra a 1,09 ppm un triplete correspondiente a 3 H (CH_3 -etílico); a 2,25 ppm un singlete correspondiente a 3 H (CH_3 alílico); a 3,75-4,25 ppm un cuadruplete correspondiente a 2 H ($-\text{CH}_2-$ etílico); a 4,25-4,95 ppm multiplete correspondiente a 5 H (H de C-4,1', 4', 5' y 5''); a 5,65-5,9 ppm multiplete correspondiente a 2 H (H de C-2' y C-3'); a 6,15-6,4 ppm multiplete ancho correspondiente a 1 H que desaparece con D_2O (N-H-3, espectro 21) y por último a 7,0-8,4 ppm señal correspondiente a 16 H (aromáticos y N-H-1).



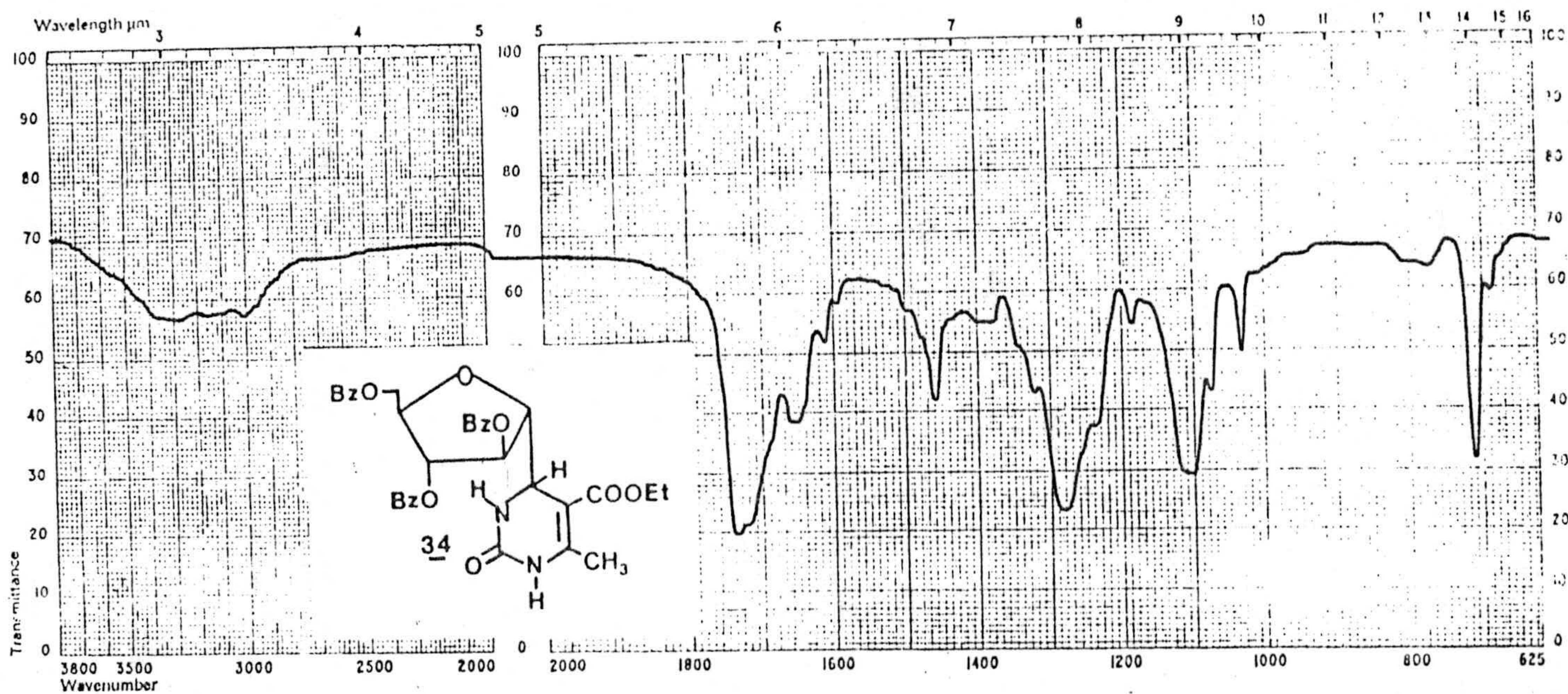
Espectro 20

4(2,3,5-tri-O-benzoil- α -D-arabinofuranosil)-5-etoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidro-6-metil-2-oxopirimidina.



Espectro 21

4(2,3,5-tri-O-benzoyl- α -D-arabinofuranosil)-5-etoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidro-6-metil-2-oxopirimidina.



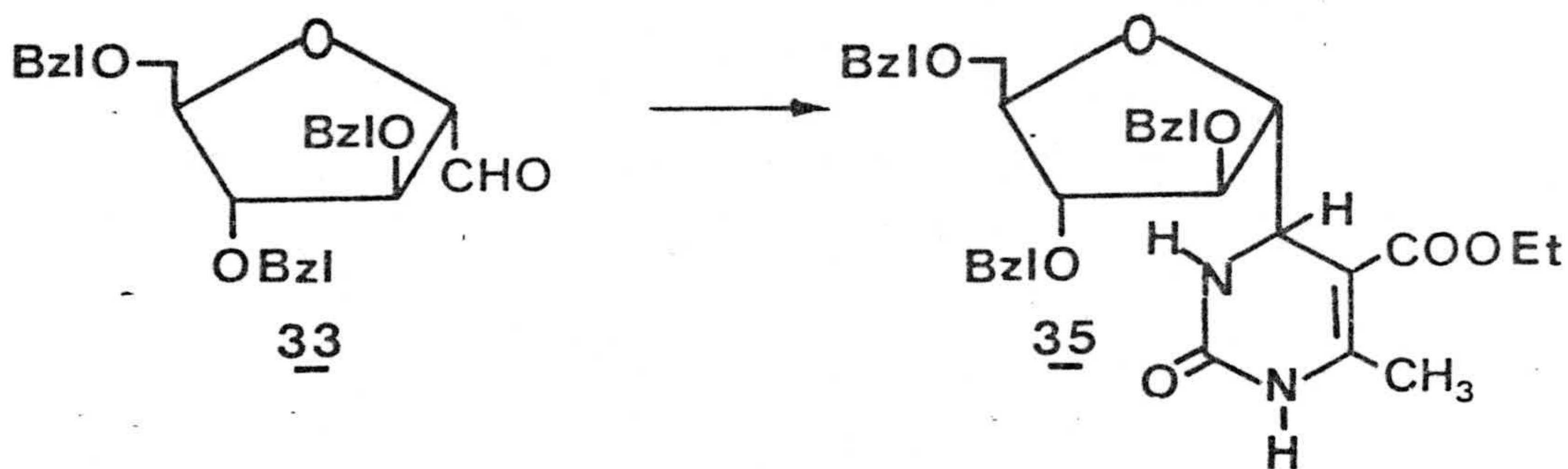
Espectro 22

4(2,3,5-tri-O-benzoil- α -D-arabinofuranosil)-5-etoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidro-6-metil-2'-oxopirimidina.

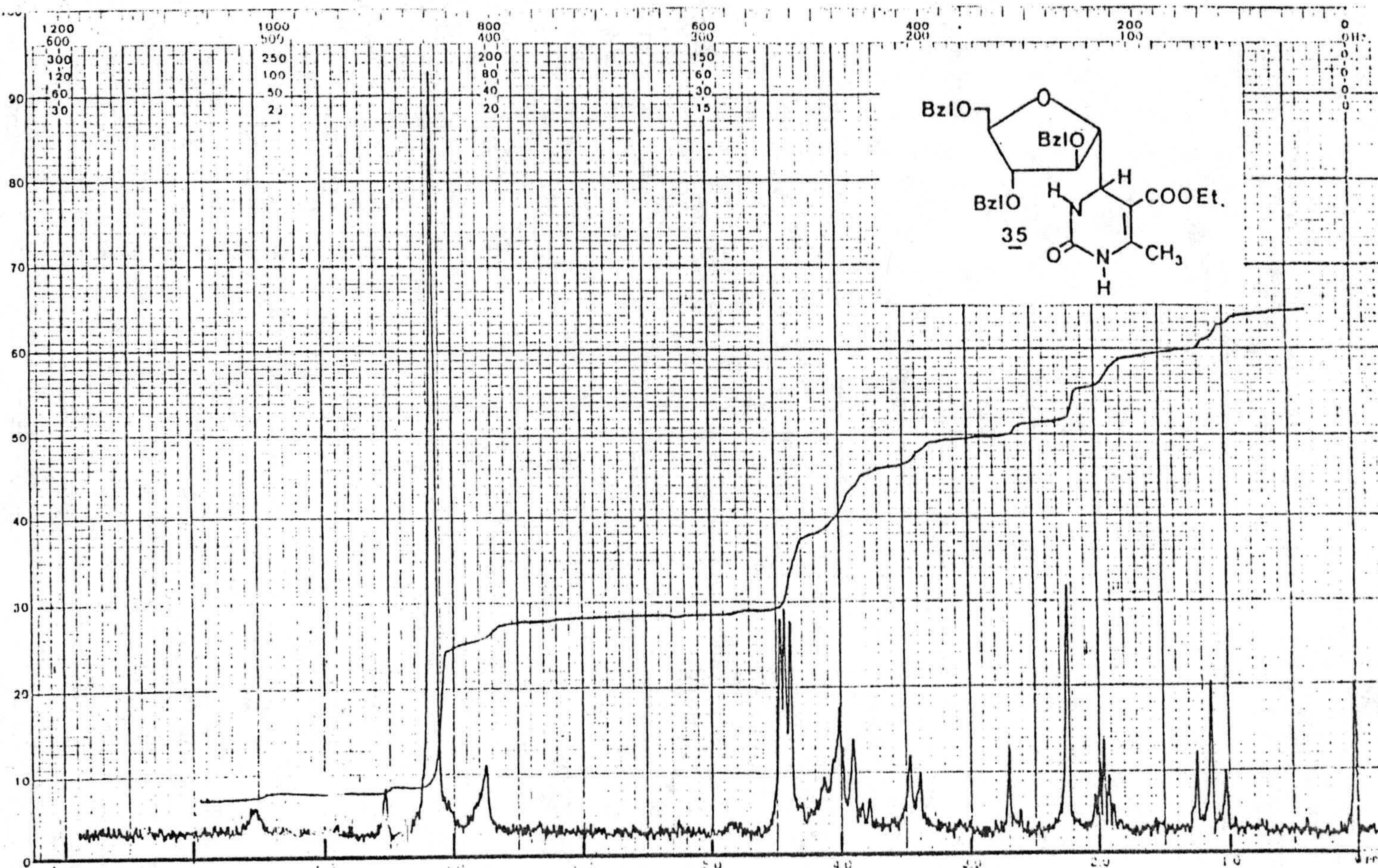
En IR (espectro 22) se observan las siguientes bandas: 3270, 3150, 3020 cm^{-1} tensión de NH y tensión de C-H aromáticos, 1740, 1720 tensión de C=O, 1660, 1460, 1280 y 1100 cm^{-1} tensión de C-O y 710 cm^{-1} deformación aromático.

3.4.2 4(2,3,5-tri-O-bencil- α -D-arabinofuranosil)-5-etoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidro-6-metil-2-oxopirimidina (35).

La síntesis, similar a la de 34, se realiza ahora a partir de 3,4,6,tri-O-bencil-2,5-anhidro-aldehído-D-manosa (33). En ocho horas de reflujo

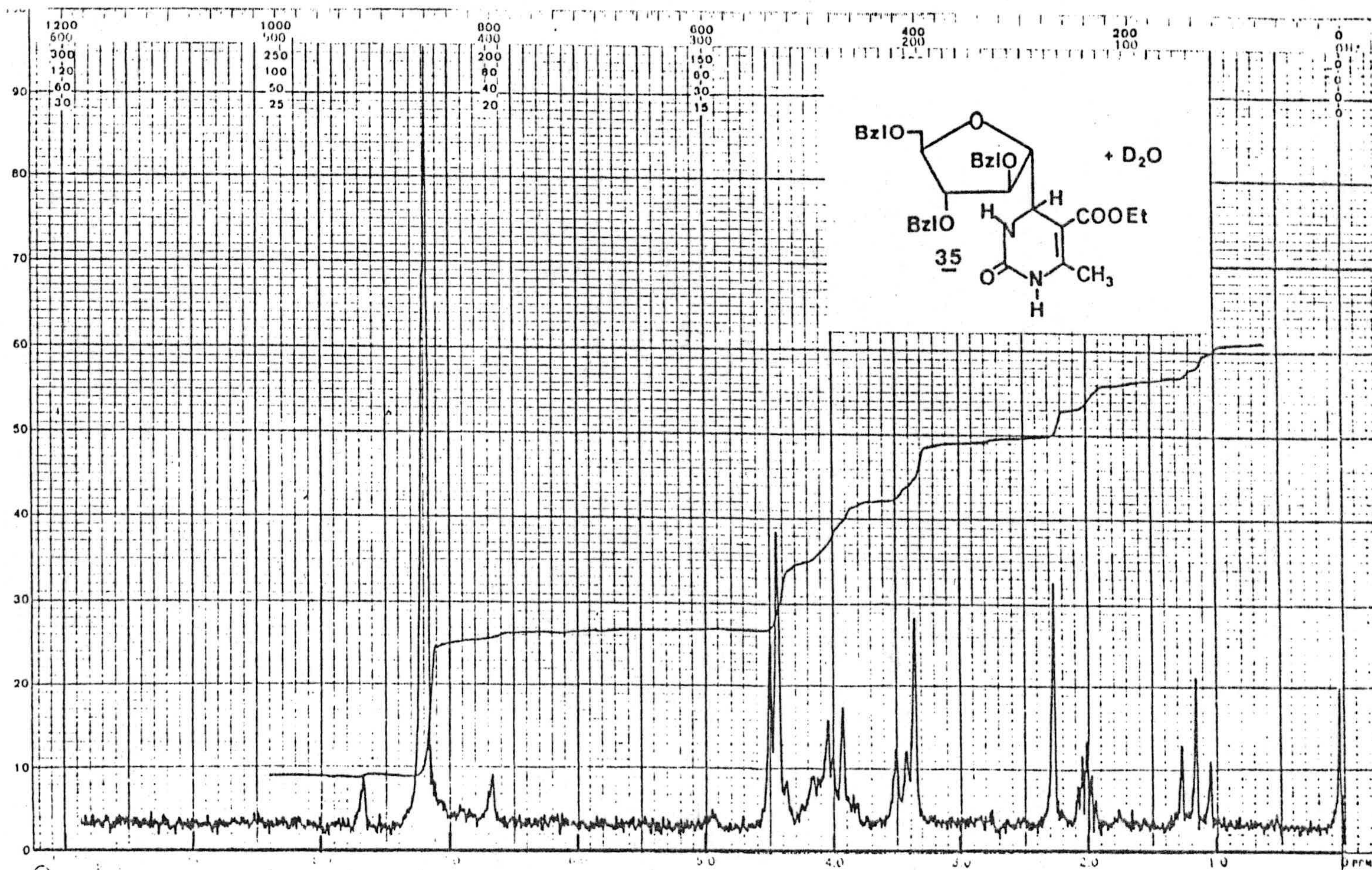


ESQUEMA 28



Espectro 23

4(2,3,5-tri-O-bencil- α -D-arabinofuranosil)-5-etoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidro-6-metil-2-oxopirimidina.

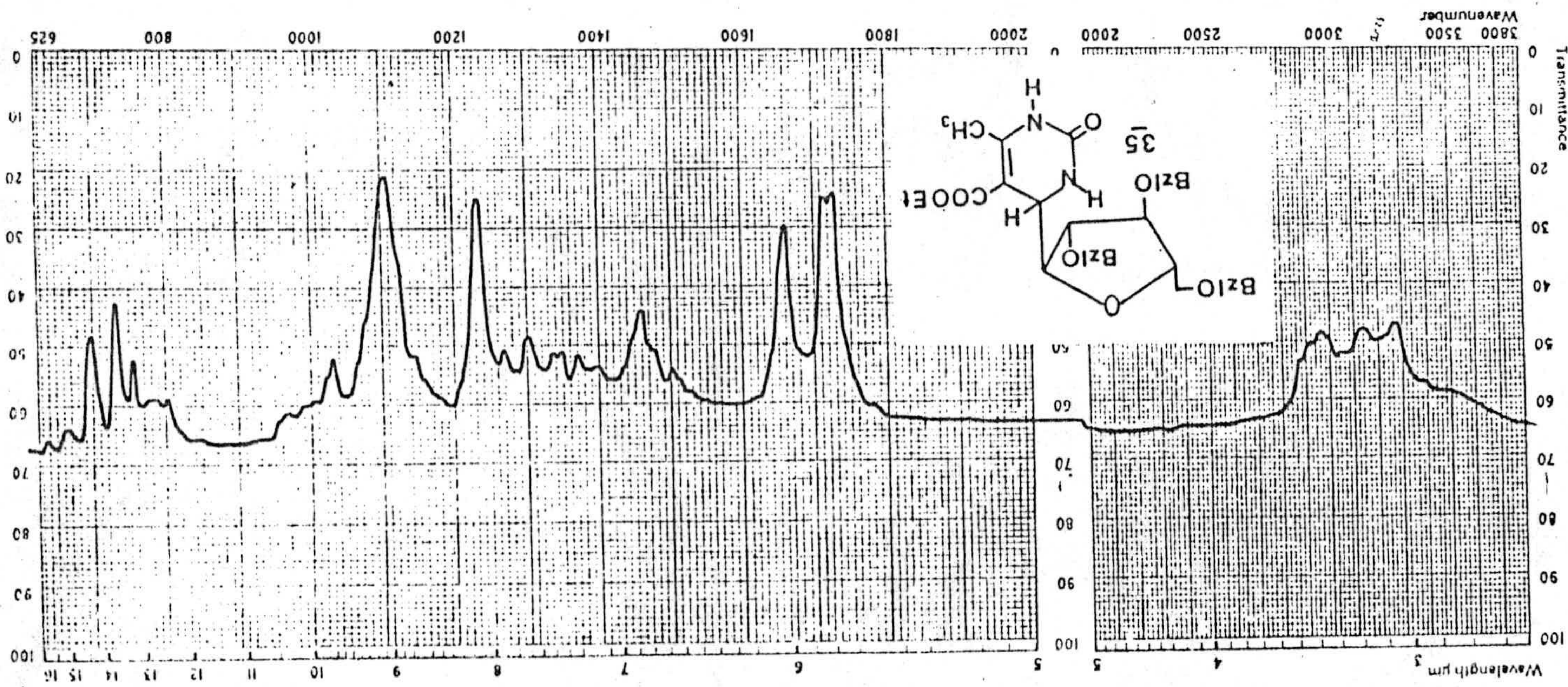


Espectro 24

4(2,3,5-tri-O-bencil- α -D-arabinofuranosil)-5-etoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidro-6-metil-2-oxopirimidina.

4(2,3,5-tri-O-bencil- α -D-arabinofuranosil)-5-etoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidro-6-metil-2-oxopirimidina.

Espectro 25



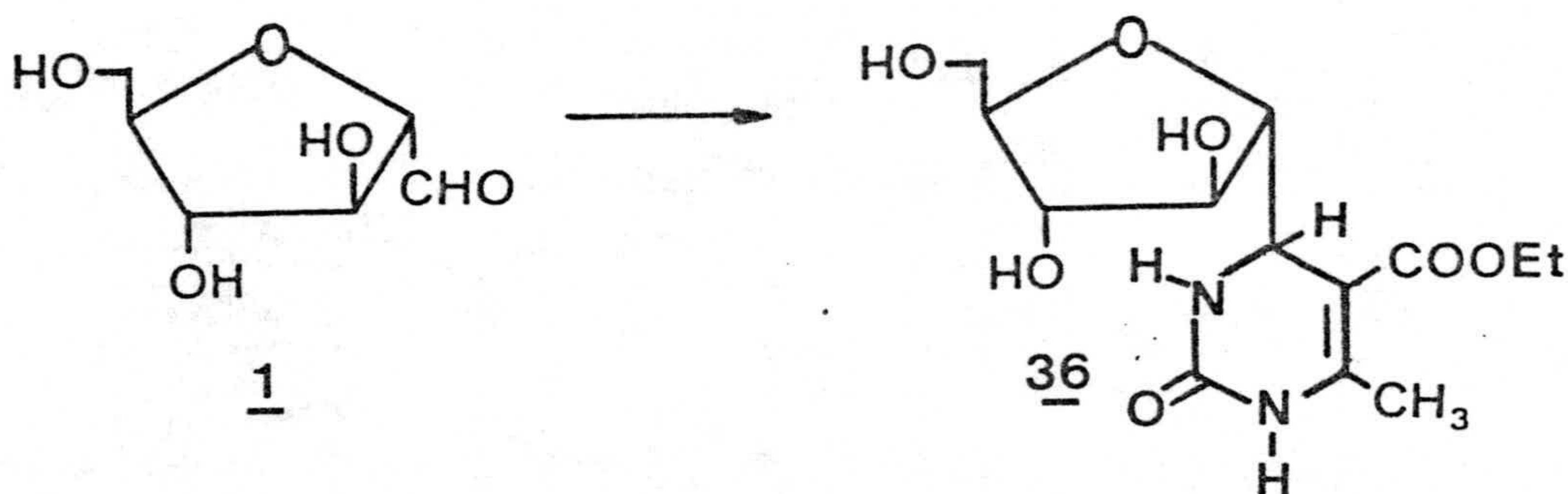
se termina la reacción indicada en el esquema 28, aislándose, por cromatografía en columna un sólido blanco con $PF=132-133,5^{\circ}C$, con un rendimiento del 19%, que se identifica como 35 por el análisis elemental y por sus datos espectroscópicos de RMN y IR.

En RMN (espectro 23) encontramos a 1,09 ppm un triplete correspondiente a 3 H (H de CH_3 -etílico); 2,25 un singlete correspondiente a 3H (CH_3 -alílico); a 3,3-4.25 ppm multiplete correspondiente a 9 H (H de $-CH_2-$ etílico y H de C-4,1',2',3',4',5' y 5'); a 4,3-4,6 ppm multiplete correspondiente a 6 H (CH_2 bencílicos); 7,15 ppm (15 H aromáticos); 8,5 ppm multiplete ancho que corresponde a 2 H y que desaparece al registrar el espectro con D_2O - (N-H-1 y N-H-3) (espectro 24).

El IR (espectro 25) nos muestra las siguientes bandas: a 3270, 3100, 2960, 1730, 1715, 1235, 1100 tensión de C-O, 1030, 740 y 700 cm^{-1} deformación aromáticos.

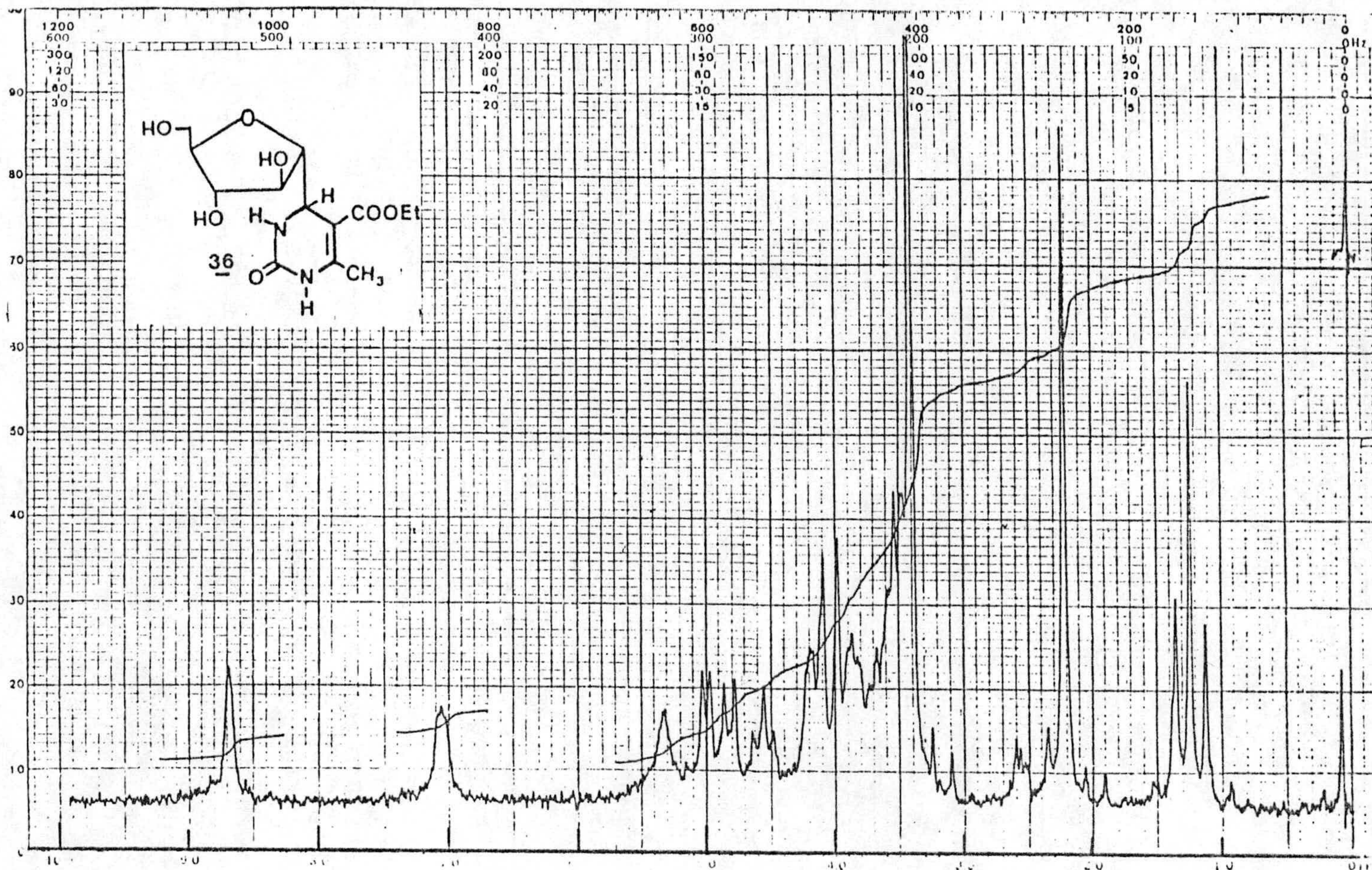
3.4.3 4- α -D-arabinofuranosil-5-etoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidro-6-metil-2-oxopirimidina (36).

Esta preparación se realiza también por reacción de Biginelli con 2,5-anhidro-D-manosa (1), como aldehído de partida. (Esquema 29).



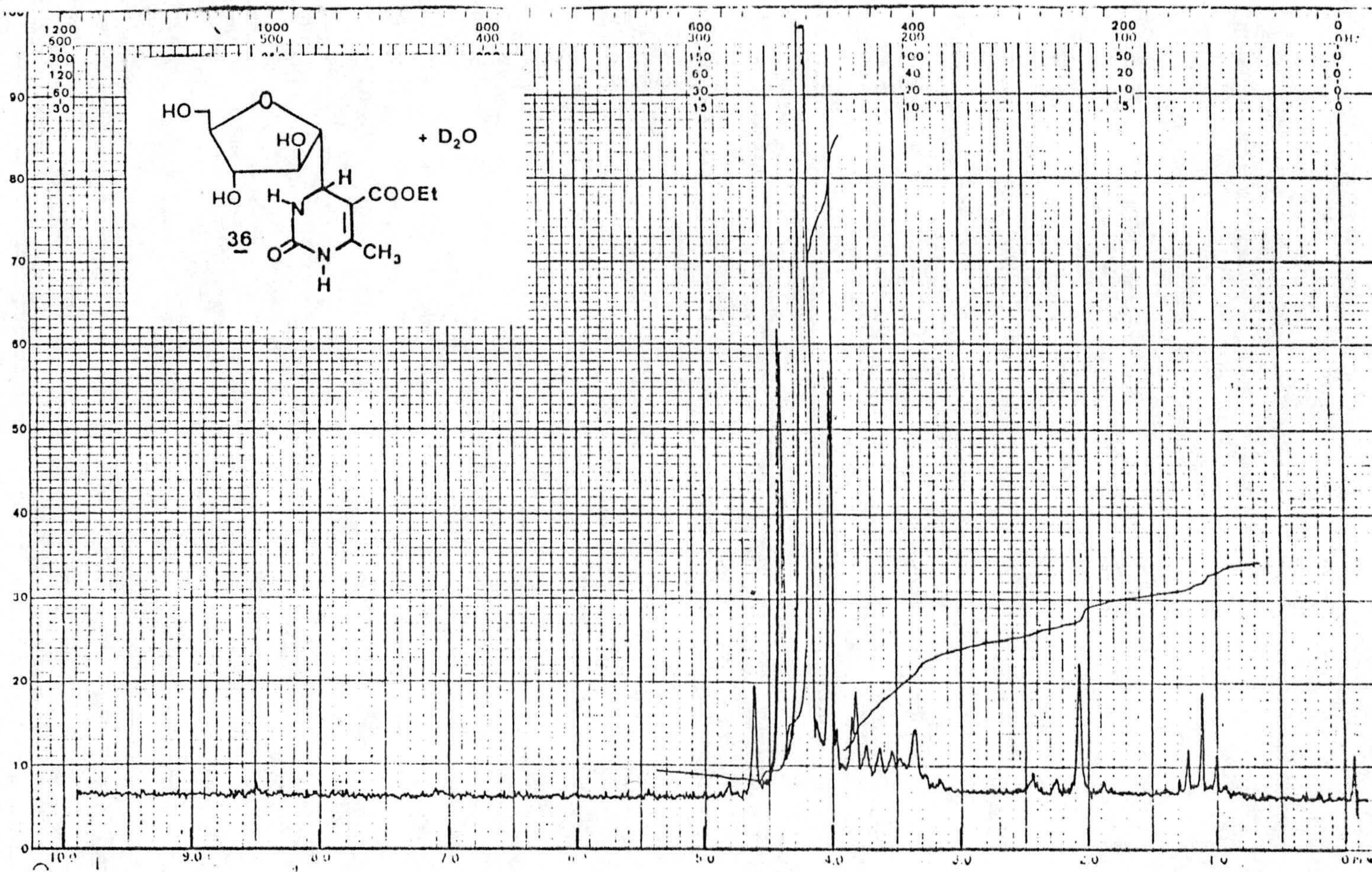
ESQUEMA 29

El producto 36 aparece en forma de sólido - sin punto de fusión fijo (descompone a 188°C) siendo de destacar el bajo rendimiento de esta síntesis (2,82%), y las dificultades encontradas para la purificación de este producto. Como en los casos anteriores la estructura propuesta se establece por los datos de espectroscopía indicados a continuación.



Espectro 26

4- α -D-arabinofuranosil-5-etoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahydro-6-metil-
-2-oxopirimidina.



Espectro 27

4- α -D-arabinofuranosil-5-etoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidro-6-metil-
-2-oxopirimidina.

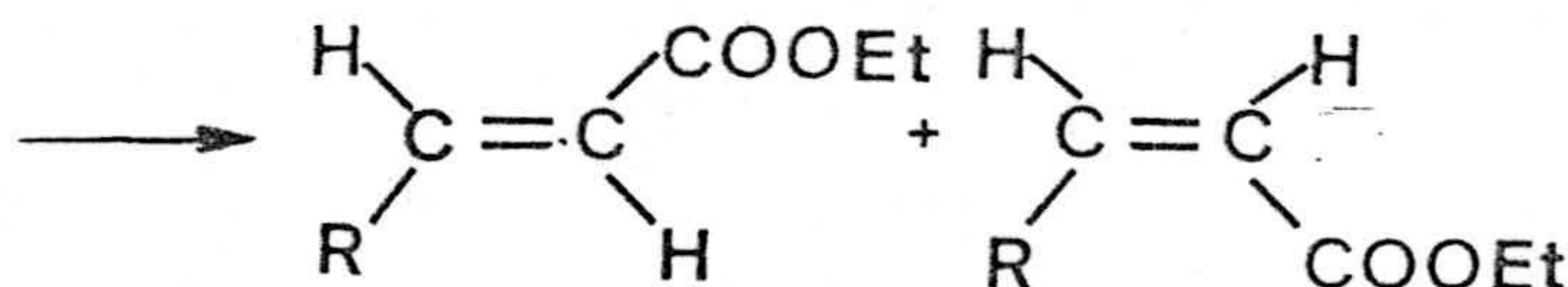
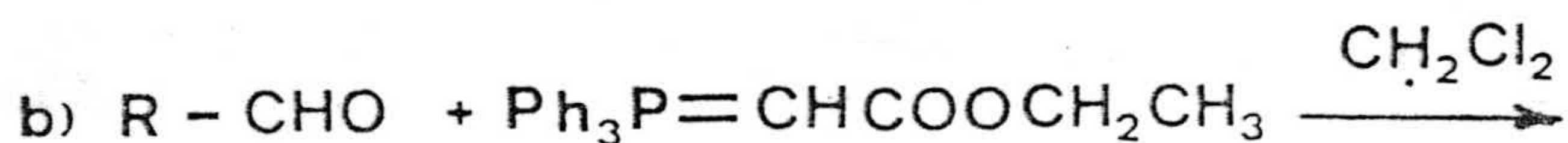
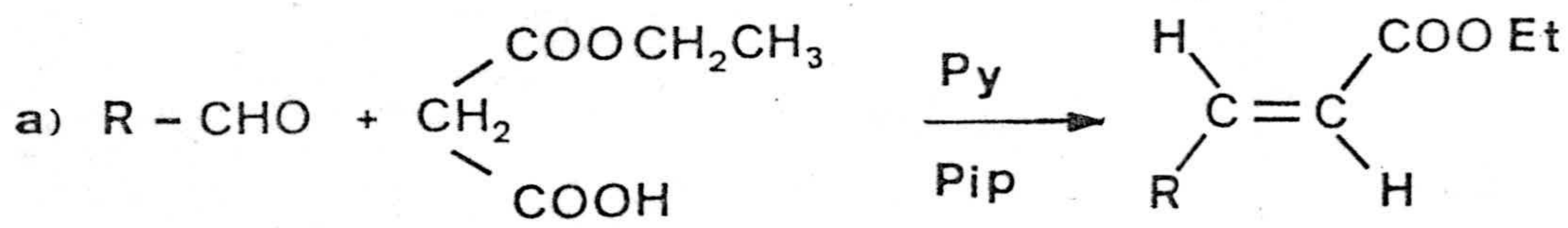
RMN (espectro 26): a 1,15 ppm triplete correspondiente a 3 H (CH_3 -etílico), a 2,2, s, equivalente a 3 H (CH_3 -alílico), a 3,0-4,4 ppm multiplete correspondiente a 9 H (H de $-\text{CH}_2-$ etílico y H de C-4, 1', 2', 3', 4', 5' y 5'), a 4,4-4,7 ppm multiplete correspondiente a 1 H que desaparece al tratar con D_2O (O-H de C-5'), a 4,7-5,1 ppm multiplete que corresponde a 2 H y que desaparece al tratar con óxido de deuterio (O-H de C-2' y C-3'), a 5,2-5,5 ppm aparece un impureza ya que varía, sin llegar a desaparecer, en sucesivas cristalizaciones a 6,9-7,2 ppm señal ancha correspondiente a 1 H (N-H-3), a 8,6-8,8 ppm señal correspondiente a 1 H (N-H-1). Las tres últimas señales indicadas, desaparecen en el espectro registrado después de tratar con D_2O (espectro 27).

3.5 Derivados de ésteres C-arabinofuranosil acrílicos.

La síntesis de ésteres C-arabinofuranosil acrílicos se ha abordado por dos procedimientos

distintos tal como se esquematiza en el esquema 30.

El procedimiento a), corresponde a la reacción de condensación de Knoevenagel-Doebner (58, 74) por la que se obtienen productos olefínicos de configuración trans (configuración E), resultado de una eliminación-descarboxilación - (61).



ESQUEMA 30

El caso b), es una síntesis de Wittig (59)

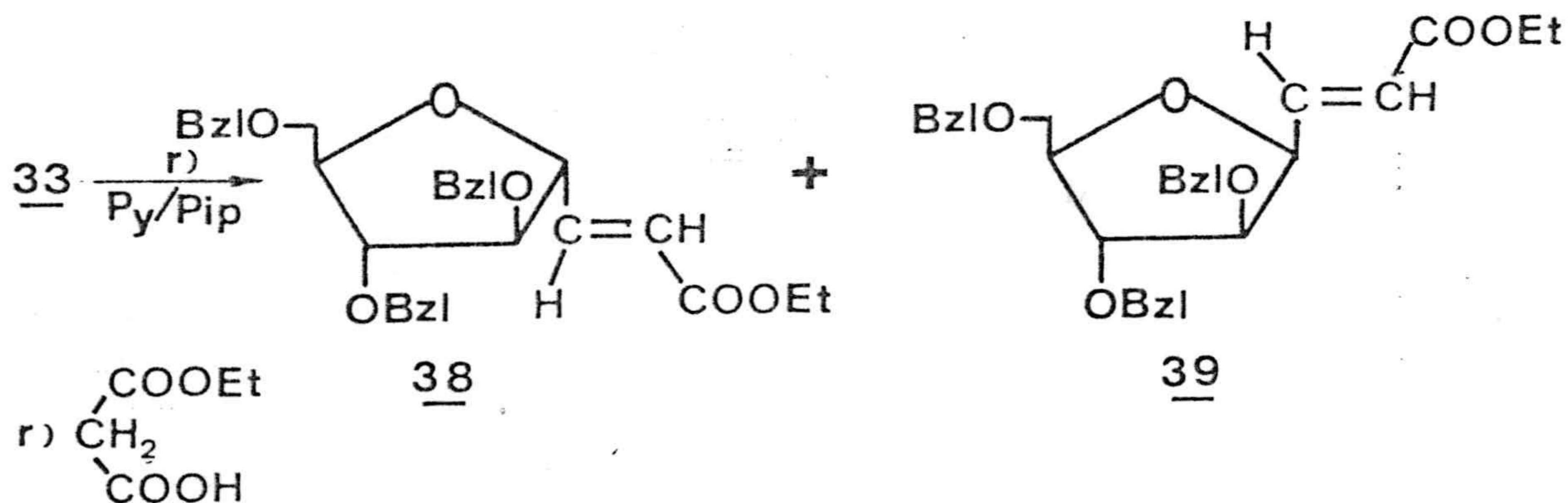
por la que se ha hecho reaccionar los aldehídos - con etoxicarbonilmetilentrifenilfosforano con la consiguiente aparición de compuestos etilénicos. En esta síntesis, el producto mayoritario tiene - configuración trans (configuración E), aunque a - veces aparecen productos de configuración cis -- (configuración Z) en el doble enlace.

3.5.1 trans-3-(2,3,5-tri-O-bencil- α -D-arabinofu-
ranosil) acrilato de etilo (38).

El compuesto 3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-
-D-manosa (33) fue tratado con malonato de monoeti-
lo, en piridina, utilizando piperidina como cata-
lizador según las condiciones generales de la reac-
ción de Knoevenagel-Doebner (74).

Considerando la lentitud de la reacción y el
medio básico empleado, era de esperar una epimeri-
zación del aldehído de partida 33 dando lugar a -
33a con la posterior condensación de éste originan-
do otro producto de adición, además del esperado.

Esto explica la aparición de dos productos en la reacción 38 y 39 según se expone en el esquema 31 y que se separan por cromatografía en columna.



ESQUEMA 31

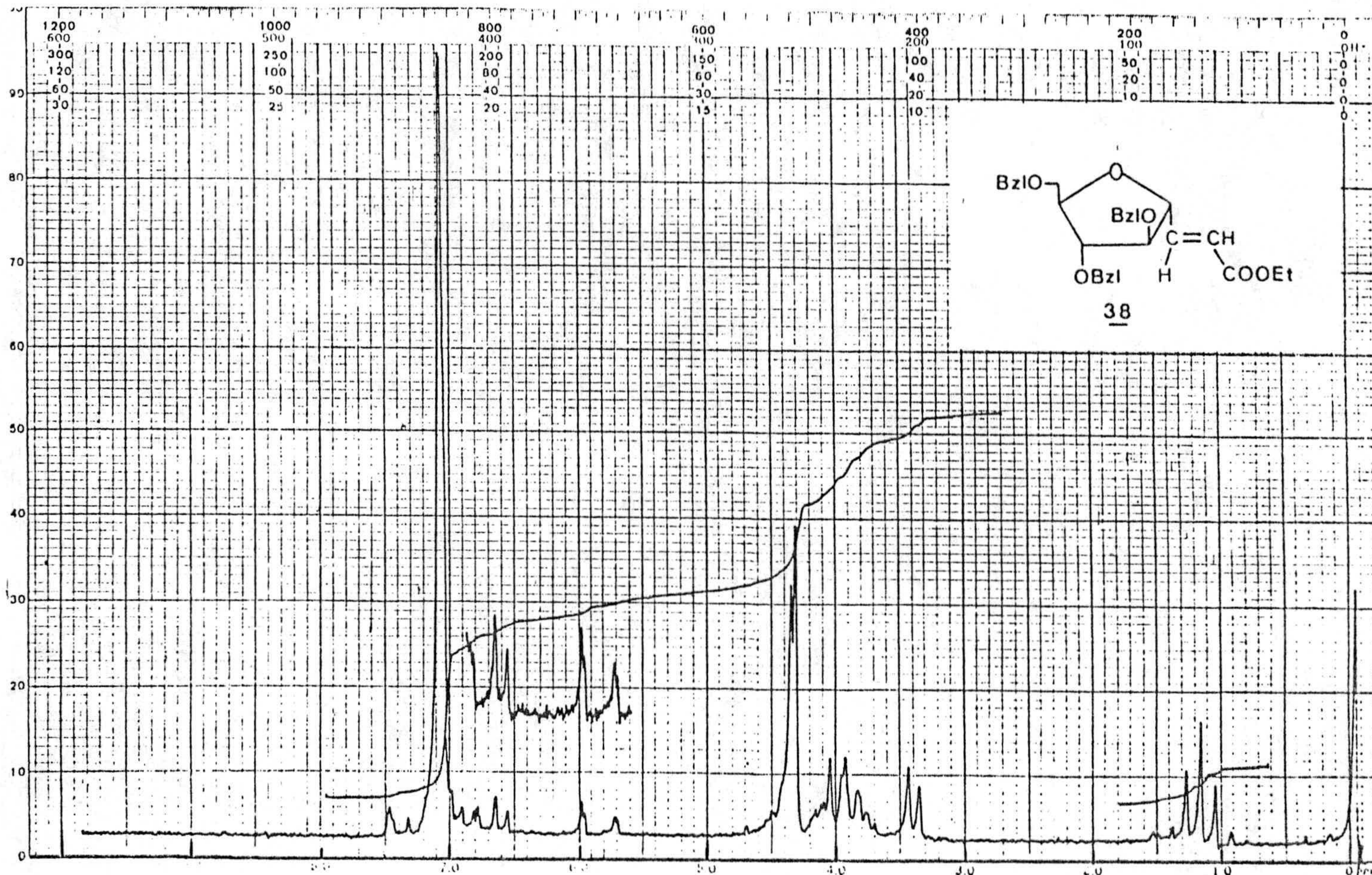
El producto de mayor movilidad es un líquido espeso obtenido con un rendimiento del 17,8% que se identifica como trans-3-(2,3,5-tri-O-benzil- α -D-arabinofuranosil) acrilato de etilo (38).

Los datos de RMN (espectro 28) son: a 1,29 ppm un triplete correspondiente a 3 H (H de CH₃-etílico), a 3,61 ppm doblete correspondiente a 2 H (2H de C-5'), a 3,82-4.45 ppm multiplete correspondiente a 6 H (H de -CH₂- etílico y H de -

C-1', 2', 3' y 4'), a 4,45-4,58 ppm dos singletes correspondientes a 6 H (3CH_2 bencílicos), a 6,1 ppm doblete correspondiente a 1 H (H de C-2, $J_{2,3}=16$ Hz), a 7,0 ppm doble doblete correspondiente a 1 H (H de C-3), a 7,35 ppm (15 H, aromáticos). En el espectro de IR (espectro - 29) las absorciones más características son a 1730, 1670 y 985 cm^{-1} .

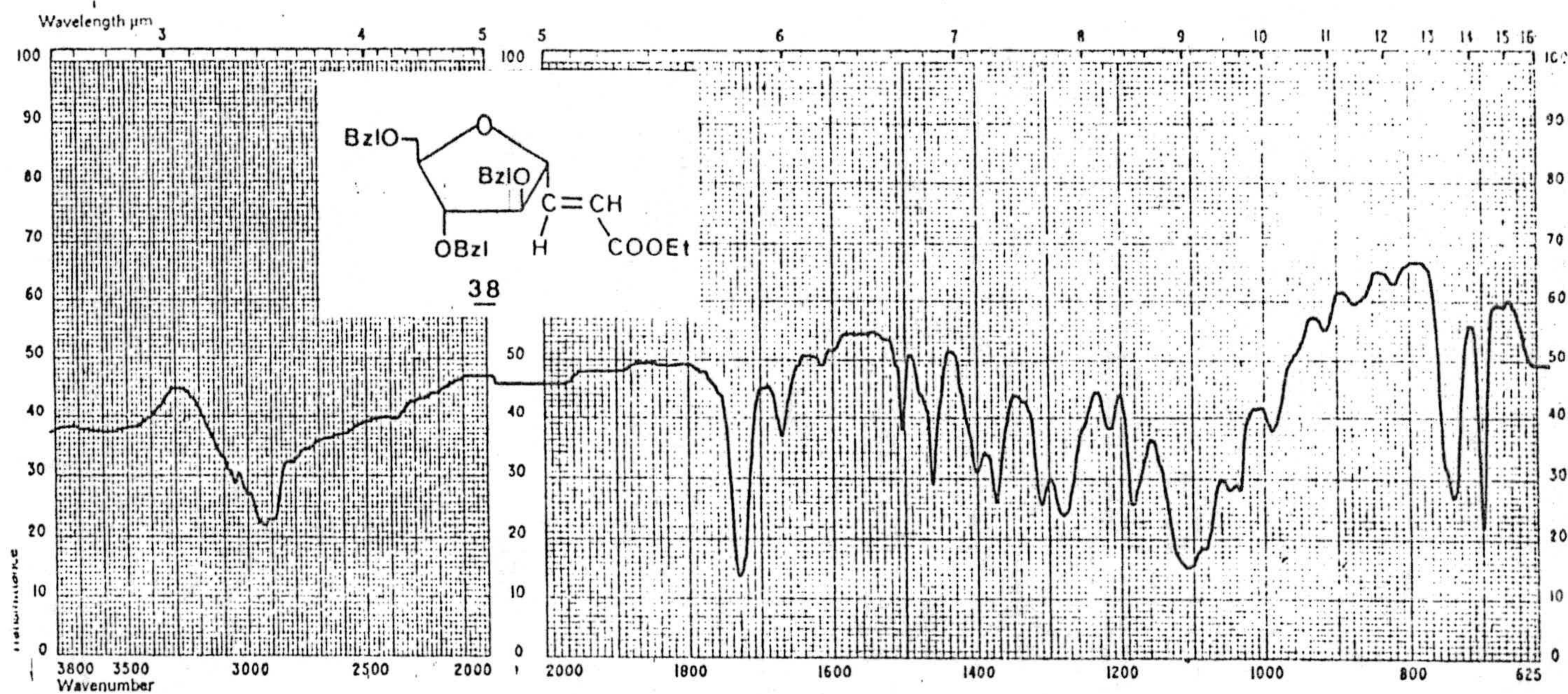
Estos datos establecen la configuración - "trans" de este producto (75), y para eliminar cualquier posible duda acerca de la configuración de C-1' del anillo glicosídico, se sintetizó 38 por reacción de 33 con etoxycarbonilmetilentrifenilfosforano, siguiendo las condiciones de reacción de Wittig (59). En estas condiciones no hay epimerización del aldehído 33 y la configuración en C-1' se mantiene, aunque exista la posibilidad de obtener un isómero - "cis".

De esta reacción se aislaron cromatográficamente dos productos (ver esquema 32).



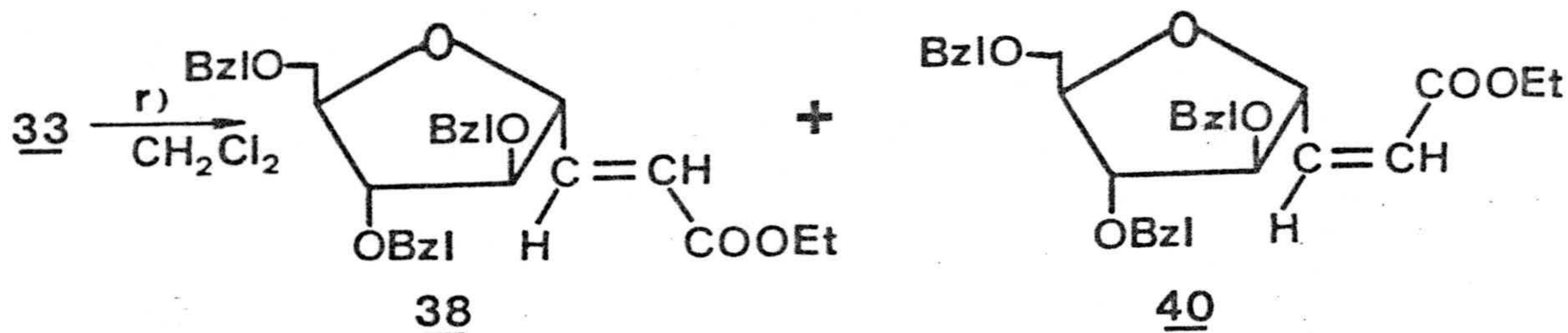
Espectro 28

trans-3-(2,3,5-tri-O-bencil- α -D-arabinofuranosil) acrilato de etilo.



Espectro 29

trans-3-2,3,5-tri-O-bencil- α -D-arabinofuranosil) acrilato de etilo.



r) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOEt}$

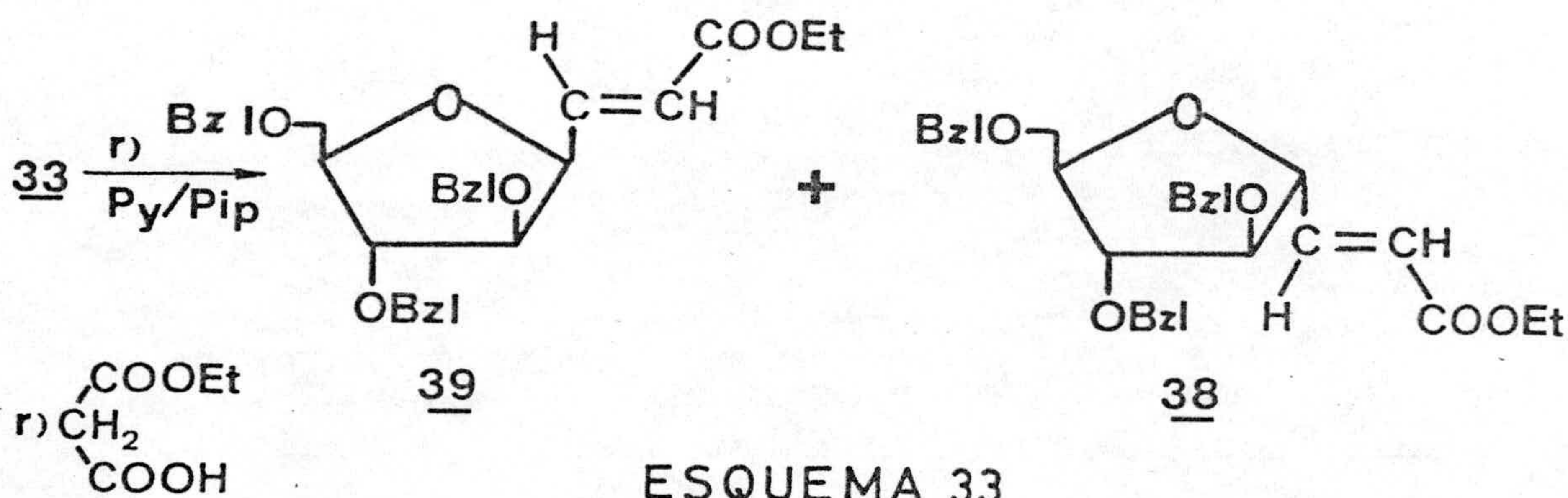
ESQUEMA 32

El producto aislado en segundo lugar, de mayor polaridad, posee los mismos datos físicos y analíticos que 38, con lo que se fija la configuración de C-1' en este compuesto como R.

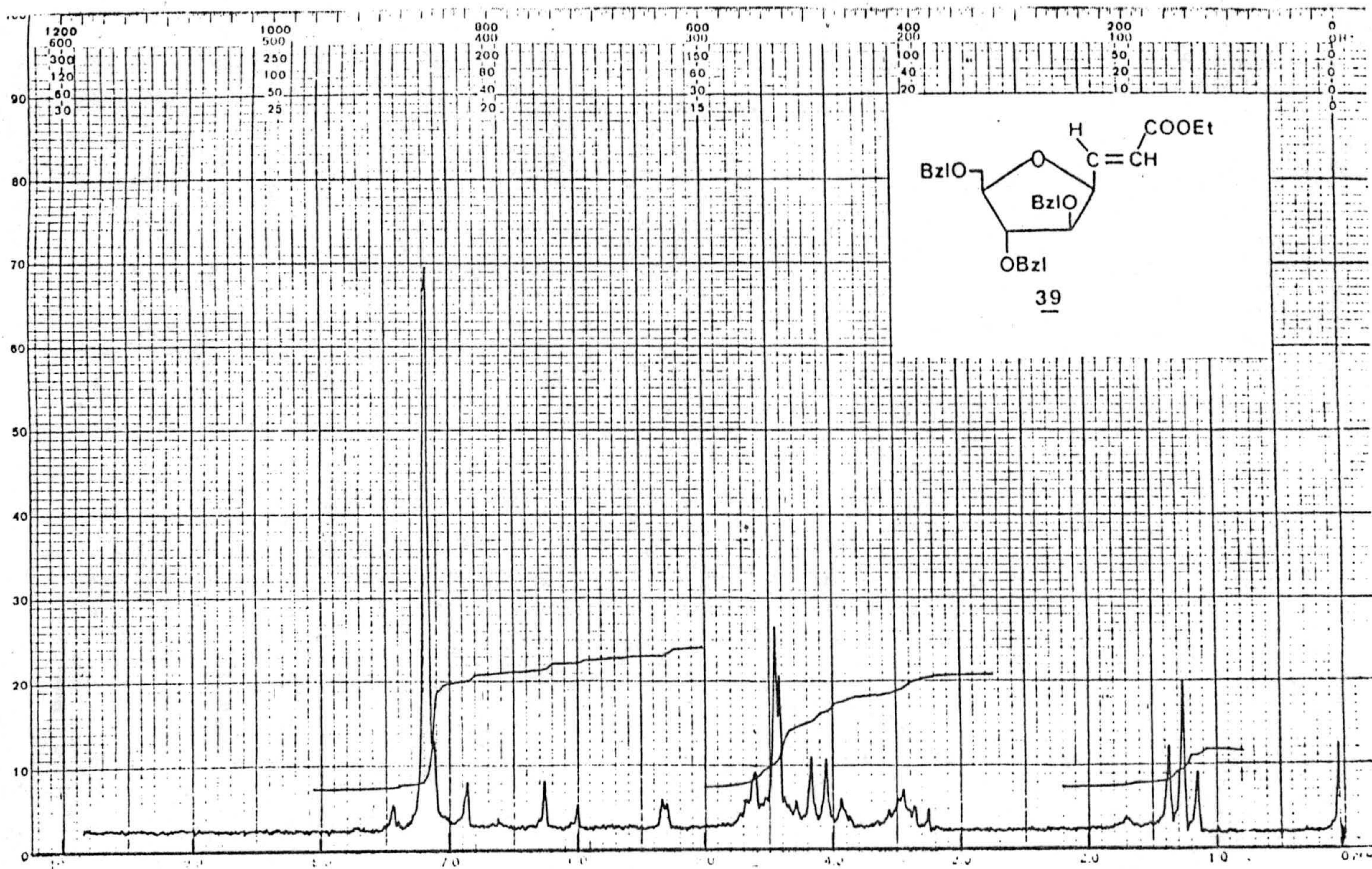
3.5.2 trans-3-(2,3,5-tri-0-bencil-β-D-arabinofuranosil) acrilato de etilo (39).

Según se ha indicado en el apartado anterior - la reacción de 3,4,6-tri-0-bencil-2,5-anhidro-aldehído-D-manosa (33) en piridina con malonato de monoetilo con piperidina como catalizador transcurre len-

tamente dando tiempo a la epimerización del producto de partida obteniéndose también en este caso dos productos (esquema 33), que se separan por cromatografía en columna.

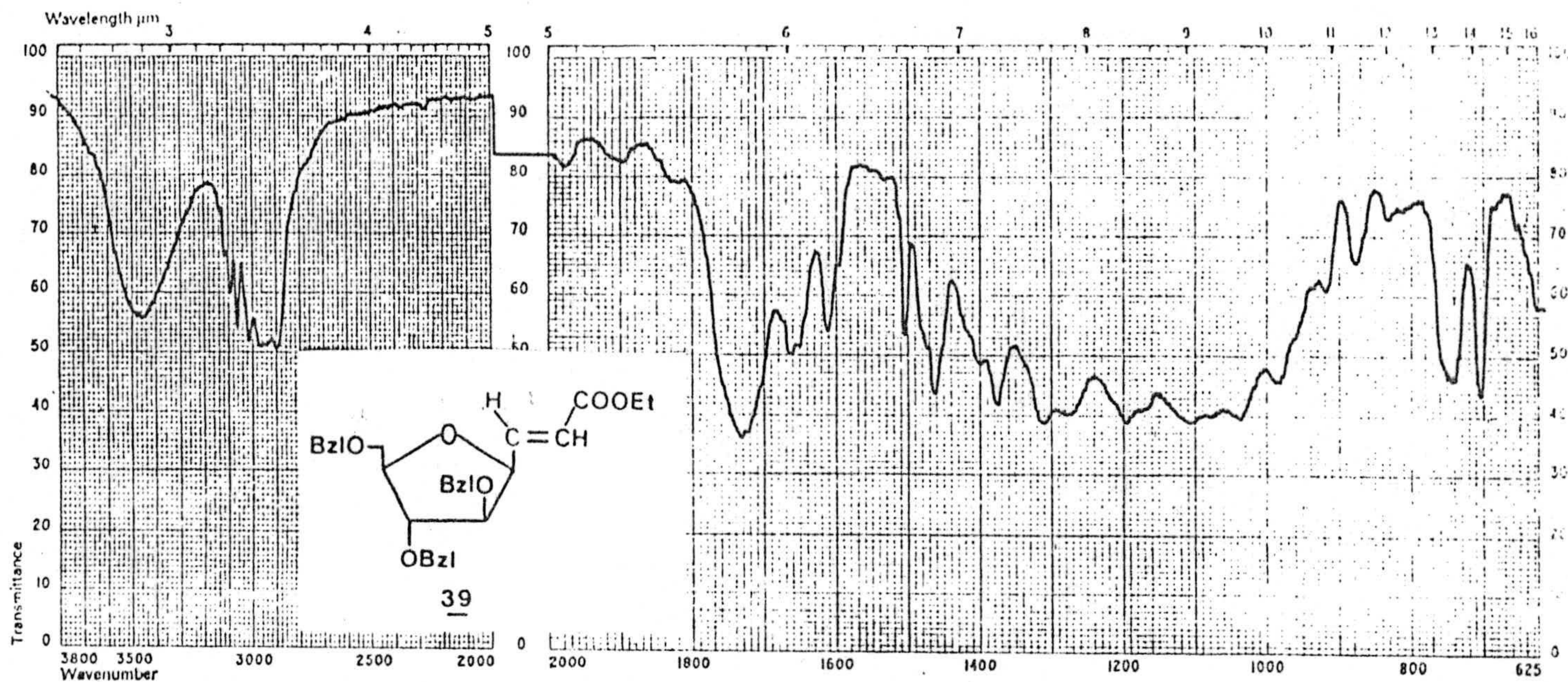


El producto de mayor movilidad, identificado como trans-3-(2,3,5-tri-0-bencil- β -D-arabinofuranosil) acrilato de etilo (39), se obtiene con un rendimiento relativamente bajo (10,8%), con señales características en el espectro de RMN (espectro 30) a 7,11 ppm (1 H, doblete, $J= 16$ Hz), y en el I.R. a 1730, 1665 y 975 cm^{-1} (espectro 31).



Espectro 30

trans-3-(2,3,5-tri-O-bencil- β -D-arabinofuranosil) acrilato de etilo.



Espectro 31

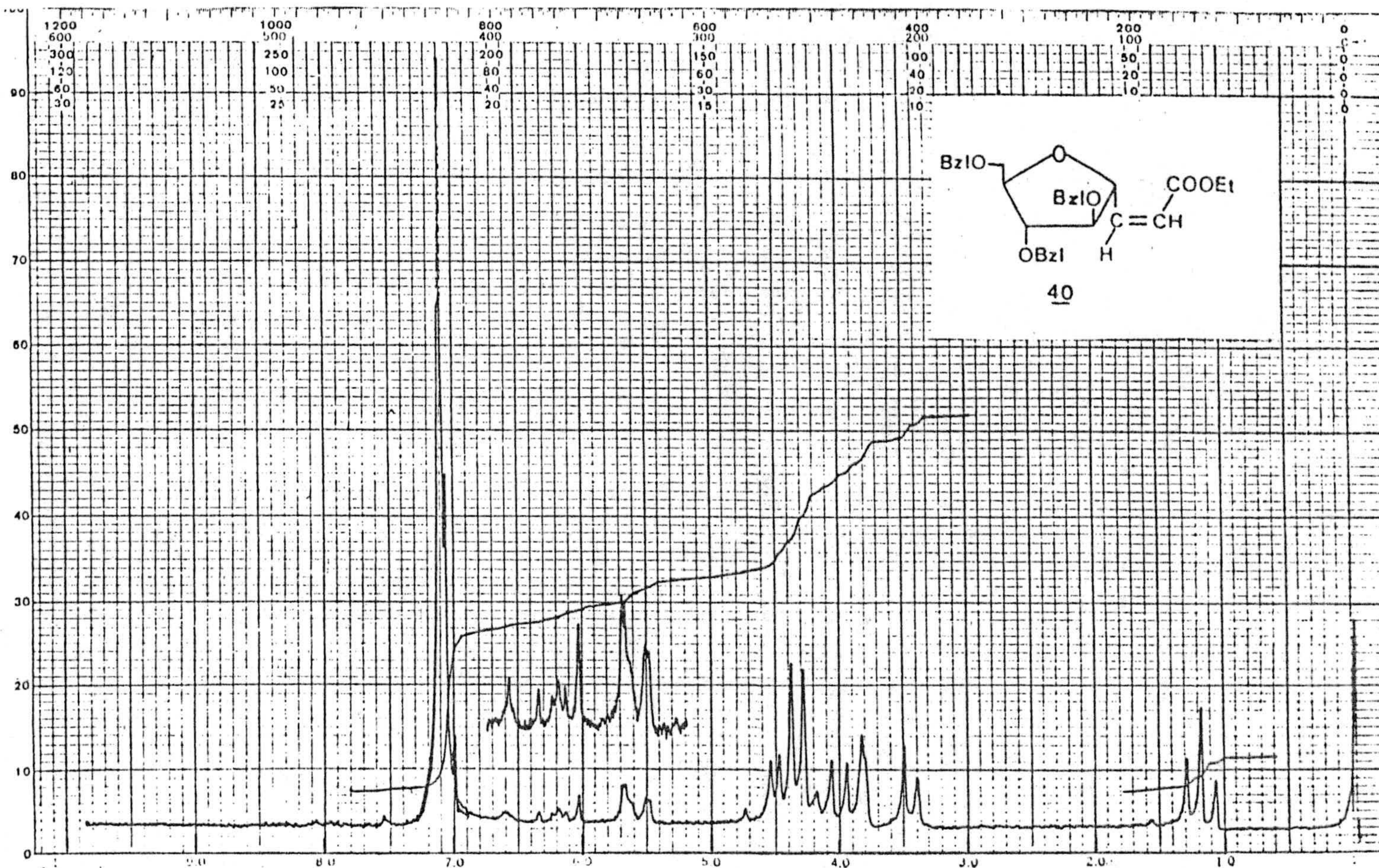
trans-3-(2,3,5-tri-O-bencil- β -D-arabinofuranosil) acrilato de etilo.

3.5.3 cis-3-(2,3,5-tri-0-bencil- α -D-arabinofurano-
sil) acrilato de etilo (40).

En la reacción de Wittig del aldehído 33 se -
aislaron por cromatografía en columna dos productos
(ver esquema 32). El producto aislado en primer -
lugar, de menor polaridad, se presenta en forma de
líquido espeso; su espectro I.R. (espectro 33) -
muestra absorciones a 1710, 1640 y 815 cm^{-1} y el -
RMN (espectro 32) a 5,59 ppm (1H; doble doblete,
 $J = 11 \text{ Hz}$, $J_{2,1} = 1,5 \text{ Hz}$ H de C-2), indicando una -
configuración "cis" en el doble enlace, correspon--
diente a cis-3-(2,3,5-tri-0-bencil- α -D-arabinofu-
ranosil) acrilato de etilo (40).

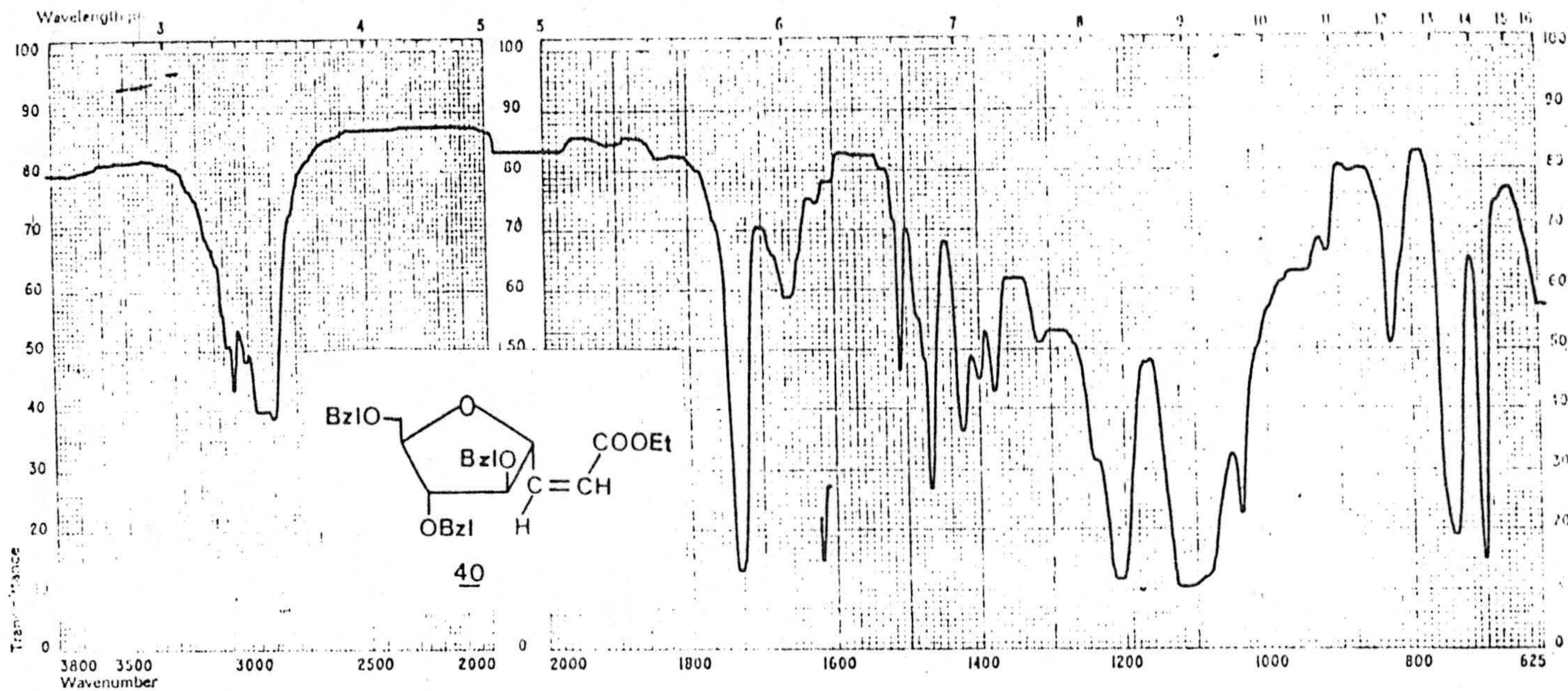
3.5.4 trans-3-(2,3,5-tri-0-benzoil- α -D-arabinofu-
ranosil) acrilato de etilo (37).

Si la reacción de Wittig, anteriormen-
te citada se aplica a 3,4,6-tri-0-benzoil-2,5-an



Espectro 32

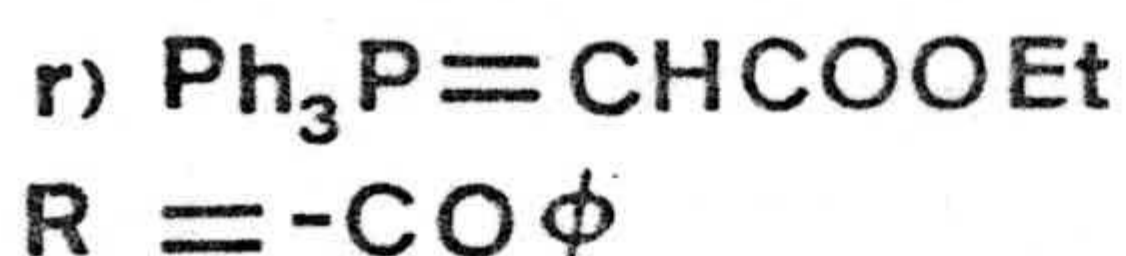
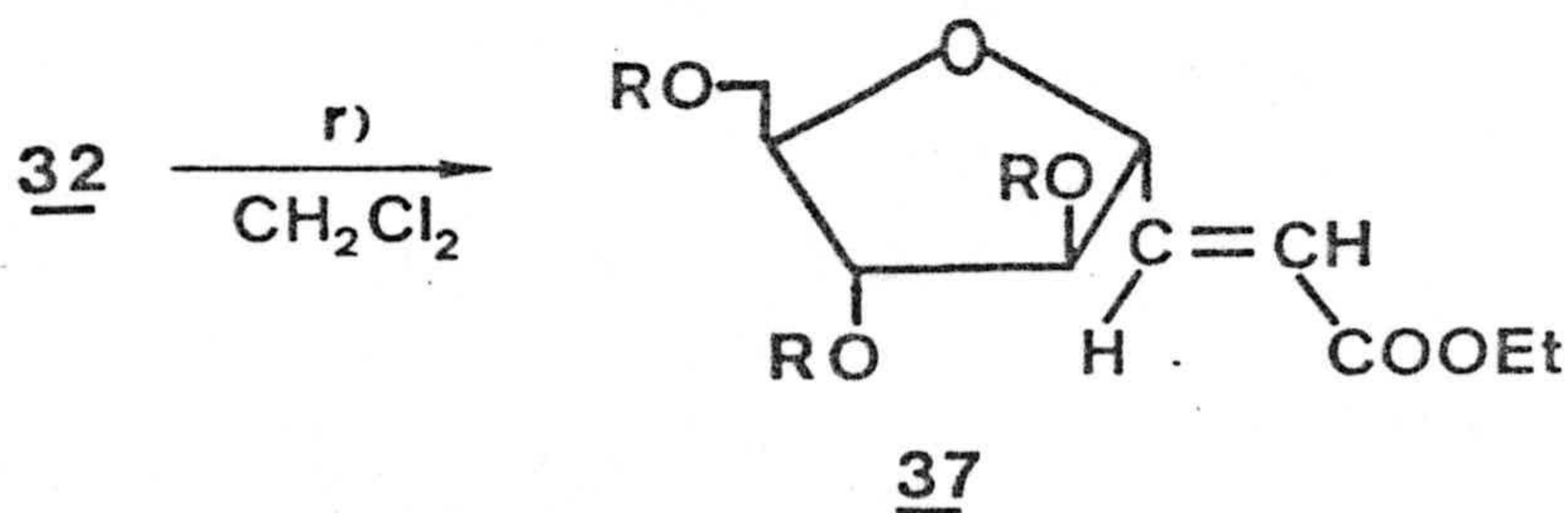
cis-3-(2,3,5-tri-O-bencil- α -D-arabinofuranosil) acrilato de etilo.



Espectro 33

cis-3-(2,3,5-tri-O-bencil-α-D-arabinofuranosil) acrilato de etilo.

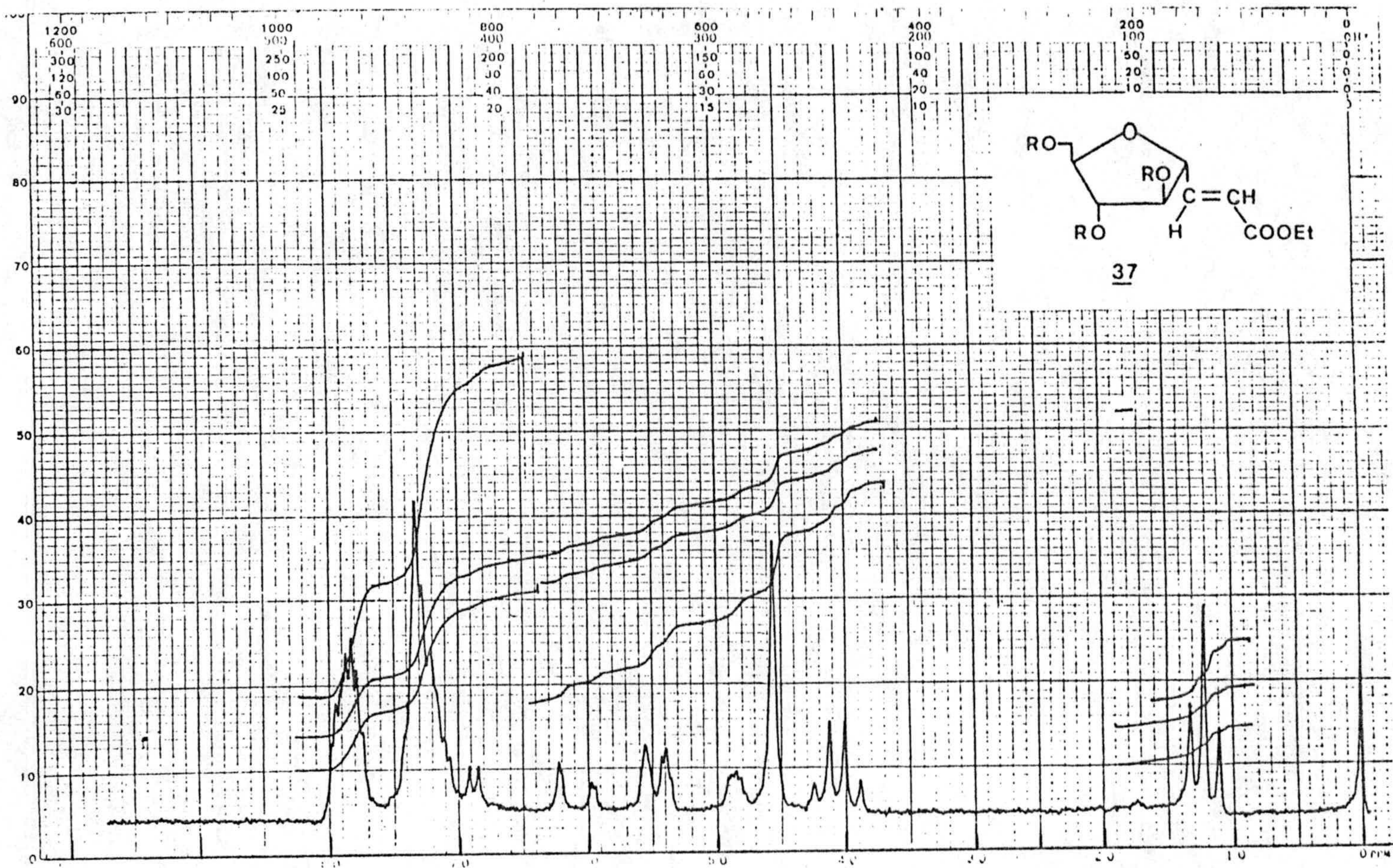
hidro-aldehído-D-manosa (32), no se sintetiza más que el producto de configuración trans (37) (esquema 34).



ESQUEMA 34

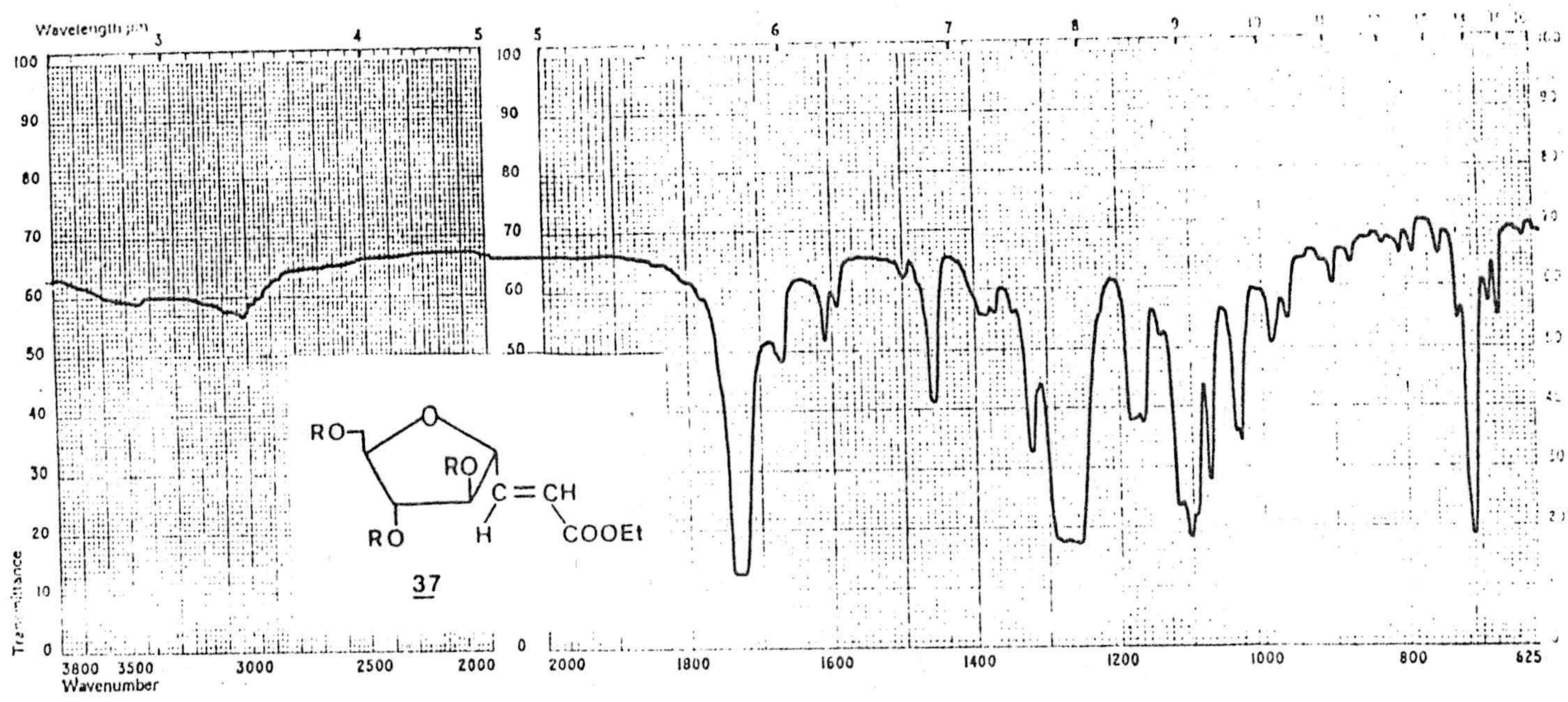
Este producto es un sólido blanco que -
 recristalizado en etanol, presenta un PF de -
 80,5-81,5°C. El rendimiento de un 72,74% es apre-
 ciable y los análisis de masas y elemental --
 así como los espectros de IR y RMN confirman
 totalmente la estructura propuesta.

En el espectro de RMN (espectro 34) -
 se encuentran las siguientes absorciones: a
 1,2 ppm un triplete correspondiente a 3 H del
 CH_3 etílico; a 4,06 ppm cuádruplete de los 2
 H del CH_2 etílico; a 4,4-5,0 ppm un multiplete



Espectro 34

trans-3-(2,3,5-tri-O-benzoil- α -D-arabinofuranosil) acrilato de etilo.



Espectro 35

trans-3-(2,3,5-tri-O-benzoil-α-D-arabinofuranosil) acrilato de etilo.

correspondiente a 4 H, de C-1',5' y 5'; a 5,3-5,7 ppm un multiplete correspondiente a los 2 H de C-2' y C-3'; a 6,1 ppm se aprecia un doble doblete correspondiente al H de C-2 ($J_{2,3} = 16$ Hz); a 7,0 ppm otro doble doblete del H de C-3; 7,0-8,0 ppm multiplete correspondiente a los 15 H aromáticos.

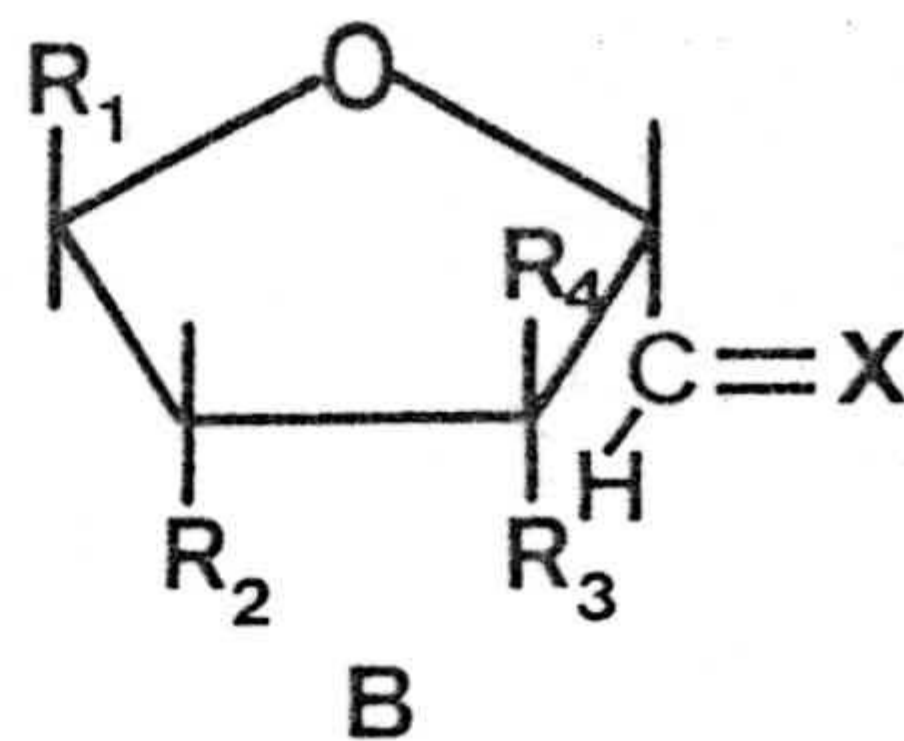
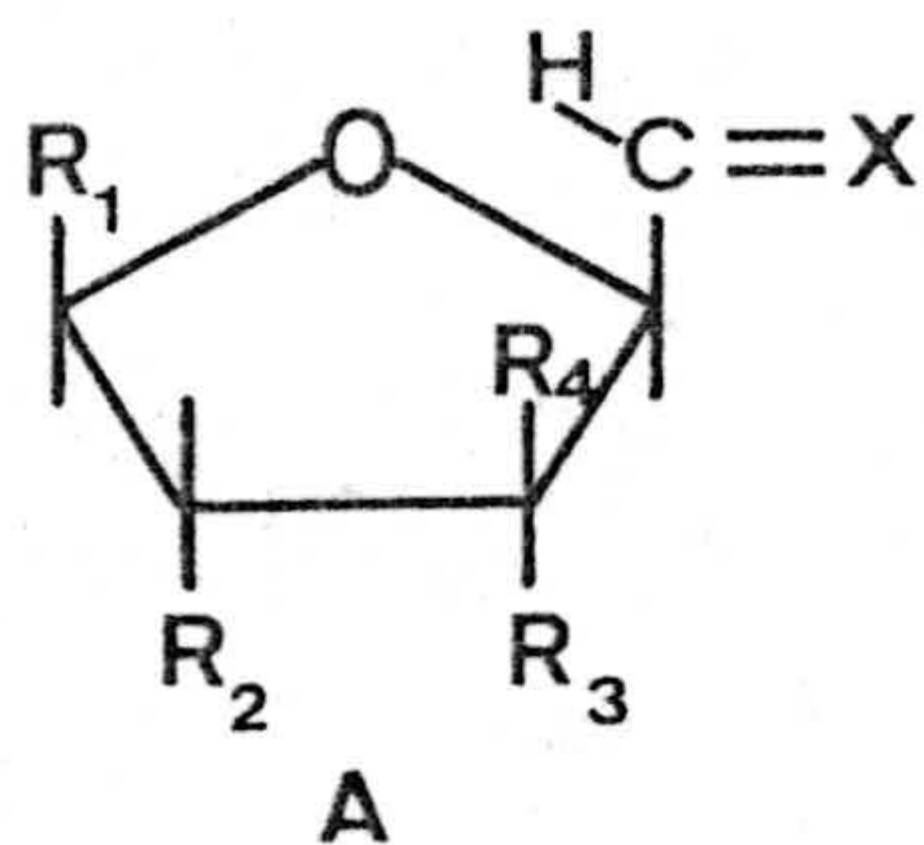
El IR (espectro 35), realizado en pastilla de KBr muestra las siguientes bandas características: a 1730 cm^{-1} tensión de C=O, - 1670 cm^{-1} tensión de C=C trans, 1460 cm^{-1} tensión de C-C aromático, 1260, 1100 cm^{-1} tensiones de C-O y 700 deformaciones fuera del plano de C-H aromático.

3.6 Analogías estructurales de derivados de 2,5-anhidropentosas y 2,5-anhidrohexosas.

Los compuestos reflejados en el esquema 35, derivados de 2,5-anhidro pentosas y hexosas, poseen propiedades comunes, fundamentalmente en lo que se refiere a sus espectros de resonancia magnética nuclear.

La comparación de las propiedades de los compuestos expresados en el esquema 35, permite agruparlos en dos tipos de estructuras, 51 y 52 en las cuales sólo se destaca la posición relativa de los grupos que ocupan las posiciones C-1 y C-2 del anillo tetrahidrofuránico (esquema 36), independientemente de la configuración α o β del sustituyente en C-1.

La estructura 51, sitúa los sustituyentes de C-1 y C-2 en posición "trans" (compuestos 46,



- ↑
- 41 : $R_1=R_3=H, R_2=R_4=OBzl, X=O$
- 42 : $R_1=R_4=H, R_2=R_3=OBzl, X=O$
- 33a : $R_1=CH_2OBzl, R_2=R_4=OBzl, R_3=H, X=O$
- A**
- 43 : $R_1=R_3=H, R_2=R_4=OBzl, X=CH-COOEt$
- 44 : $R_1=R_3=H, R_2=R_4=OBzl, X=CH-COOMe$
- 45 : $R_1=R_4=H, R_2=R_3=OBzl, X=CH-COOEt$
- ↓
- 39 : $R_1=CH_2OBzl, R_2=R_4=OBzl, R_3=H, X=CH-COOEt$
- ↑
- 46 : $R_1=R_3=H, R_2=R_4=OBzl, X=O$
- 47 : $R_1=R_4=H, R_2=R_3=OBzl, X=O$
- 33 : $R_1=CH_2OBzl, R_2=R_4=OBzl, R_3=H, X=O$
- B**
- 48 : $R_1=R_3=H, R_2=R_4=OBzl, X=CH-COOEt$
- 49 : $R_1=R_3=H, R_2=R_4=OBzl, X=CH-COOMe$
- 50 : $R_1=R_4=H, R_2=R_3=OBzl, X=CH-COOEt$
- ↓
- 38 : $R_1=CH_2OBzl, R_2=R_4=OBzl, R_3=H, X=CH-COOEt$

ESQUEMA 35

de los ésteres trans-C-glicosil- α y β -treo, eritro y arabofuranosilacrílicos.

En todos los compuestos reseñados, las separaciones cromatográficas de una pareja de isómeros, α y β , muestran que el compuesto que presenta mayor polaridad es el que posee estructura de tipo 52, es decir que son más polares aquellos compuestos en que los sustituyentes en C-1 y C-2 del anillo tetrahidrofuránico están en "cis".

Sin embargo, las consideraciones más interesantes se manifiestan, fundamentalmente, del estudio de los espectros RMN y concretamente de las posiciones de la absorción de los hidrógenos señalados en las fórmulas esquemáticas 51 y 52 como H^{*}. Estos valores se consideran por separado para los derivados bencílicos de los tipos de compuestos, 2,5-anhidro-aldehído aldosas y C-glicofuranosilacrilatos de etilo y metilo.

En lo que se refiere a los derivados de aldehído azúcares (grupo 1º), es de destacar que los que presentan una estructura tipo 52, los hi-

drógenos aldehídicos absorben a campo más alto -- (menor valor de δ) que sus correspondientes -- epímeros en C-1 con una estructura tipo 51. Los valores de δ , así como las diferencias entre los de una pareja de isómeros α y β , se expresan -- en la tabla 2.

Con respecto a los derivados bencílicos de los trans-C-glicofuranosilacrilatos de metilo y etilo, compuestos 43 y 38, la absorción del protón vinílico de C-3 aparece a campo más alto cuando el compuesto posee una estructura tipo 51 -- (trans) que la de su epímero de estructura 52 (cis). Los valores de los desplazamientos químicos, así como la variación encontrada para cada pareja de isómeros α , β , se encuentran en la tabla 3. Se puede observar que en este caso, la correlación es contraria a lo encontrado en el caso de los derivados de aldehído azúcares estudiados.

De los datos expresados en las tablas 2 y 3, se deduce la posibilidad de utilizar los desplazamientos químicos de los hidrógenos señalados ce

mo H^\bullet , para determinar la configuración del carbono C-1 de un anillo tetrahydrofuránico en una mezcla de isómeros α y β , sin más que tener en cuenta las estructuras relativas 51 y 52, en los casos estudiados.

Tabla 2

<u>COMPUESTO</u>	<u>TIPO</u>	<u>PPM</u>	<u>Δ PPM</u>
<u>41</u>	CIS- <u>52</u>	9,55	0,1
<u>46</u>	TRANS- <u>51</u>	9,65	
<u>47</u>	CIS- <u>52</u>	9,47	0,08
<u>42</u>	TRANS- <u>51</u>	9,55	
<u>33a</u>	CIS- <u>52</u>	9,65	0,1
<u>33</u>	TRANS- <u>51</u>	9,75	

Valores del desplazamiento químico (p.p.m.) de H[•] en estructuras 51 y 52 para aldehído azúcares.

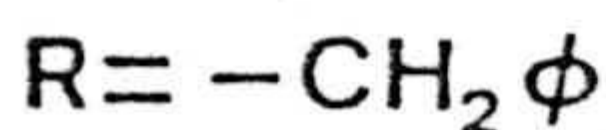
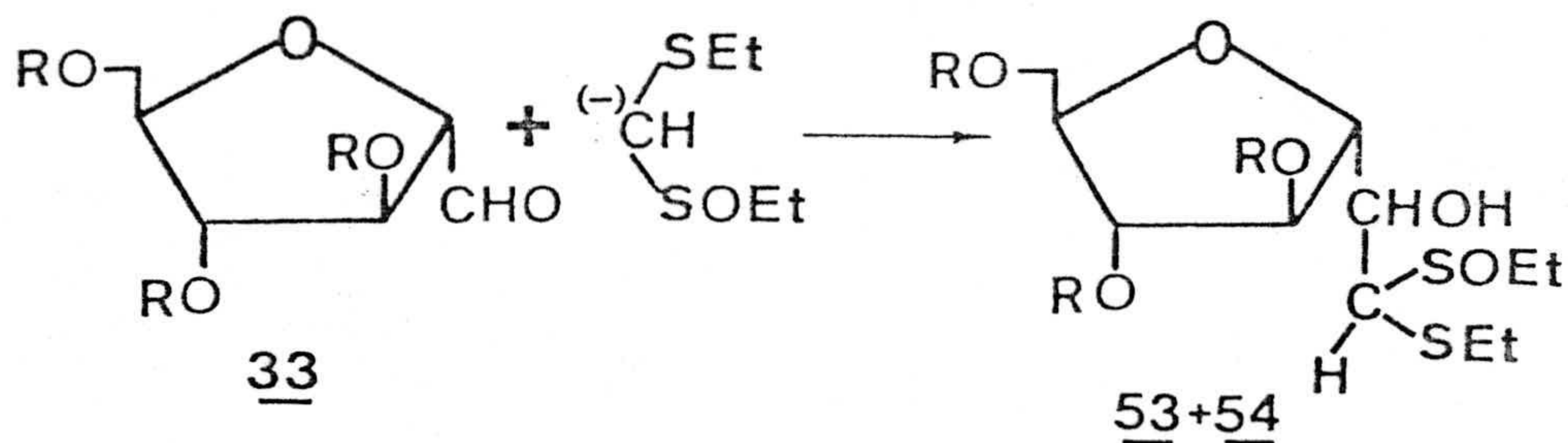
Tabla 3

<u>COMPUESTO</u>	<u>TIPO</u>	<u>PPM</u>	<u>Δ PPM</u>
<u>43</u>	CIS- <u>52</u>	6,93	0,08
<u>48</u>	TRANS- <u>51</u>	6,85	
<u>44</u>	CIS- <u>52</u>	6,9	0,05
<u>49</u>	TRANS- <u>51</u>	6,85	
<u>50</u>	CIS- <u>52</u>	6,97	0,14
<u>45</u>	TRANS- <u>51</u>	6,83	
<u>39</u>	CIS- <u>52</u>	7,11	0,15
<u>38</u>	TRANS- <u>51</u>	6,96	

Valores del desplazamiento químico (p.p.m.) de H[•] en estructuras 51 y 52 para ésteres C-glicofuranosilacrílicos.

3.7 Reacción de etil etil tiometil sulfóxido --
con 3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-aldehído-
-D-manosa.

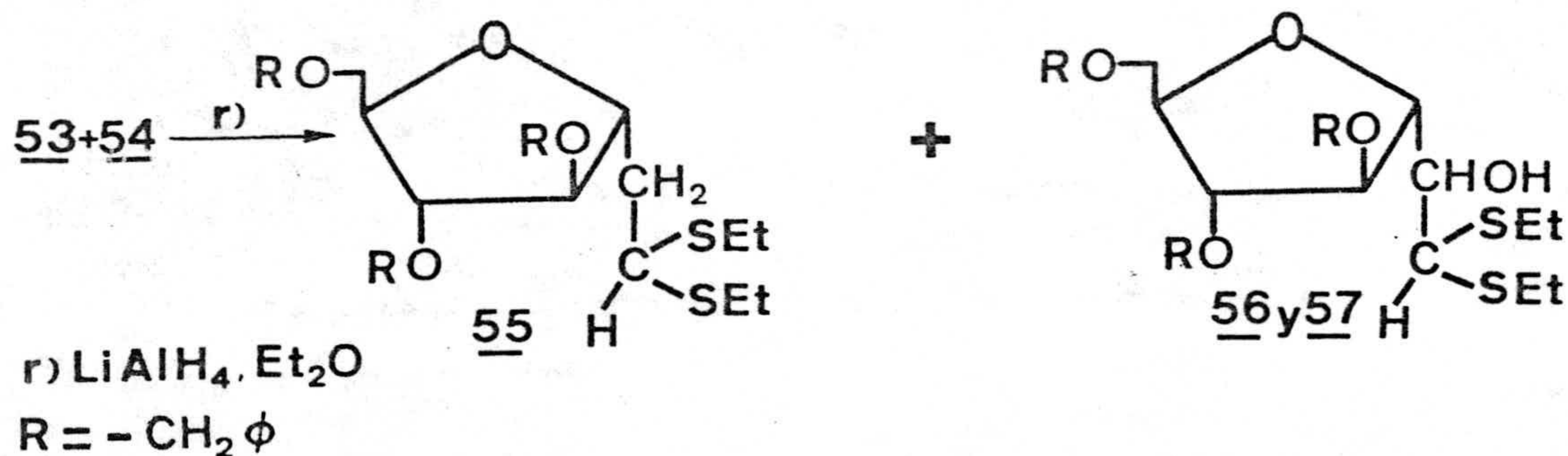
La reacción entre el anión de etil-etil--
 -tiometil sulfóxido (EETMS), y 3,4,6-tri-O--
 -bencil-2,5-anhidro-aldehído-D-manosa (33) en
 tetrahidrofurano y a baja temperatura, se ha efec-
 tuado por procedimientos similares a los encontra-
 dos en la bibliografía (76) para la síntesis -
 de hidroxialdehídos (77), obteniéndose de esta
 manera, los correspondientes productos de C-alqui-
 lación como una mezcla de sulfóxidos isómeros, se-
 gún se muestra en el esquema 37.

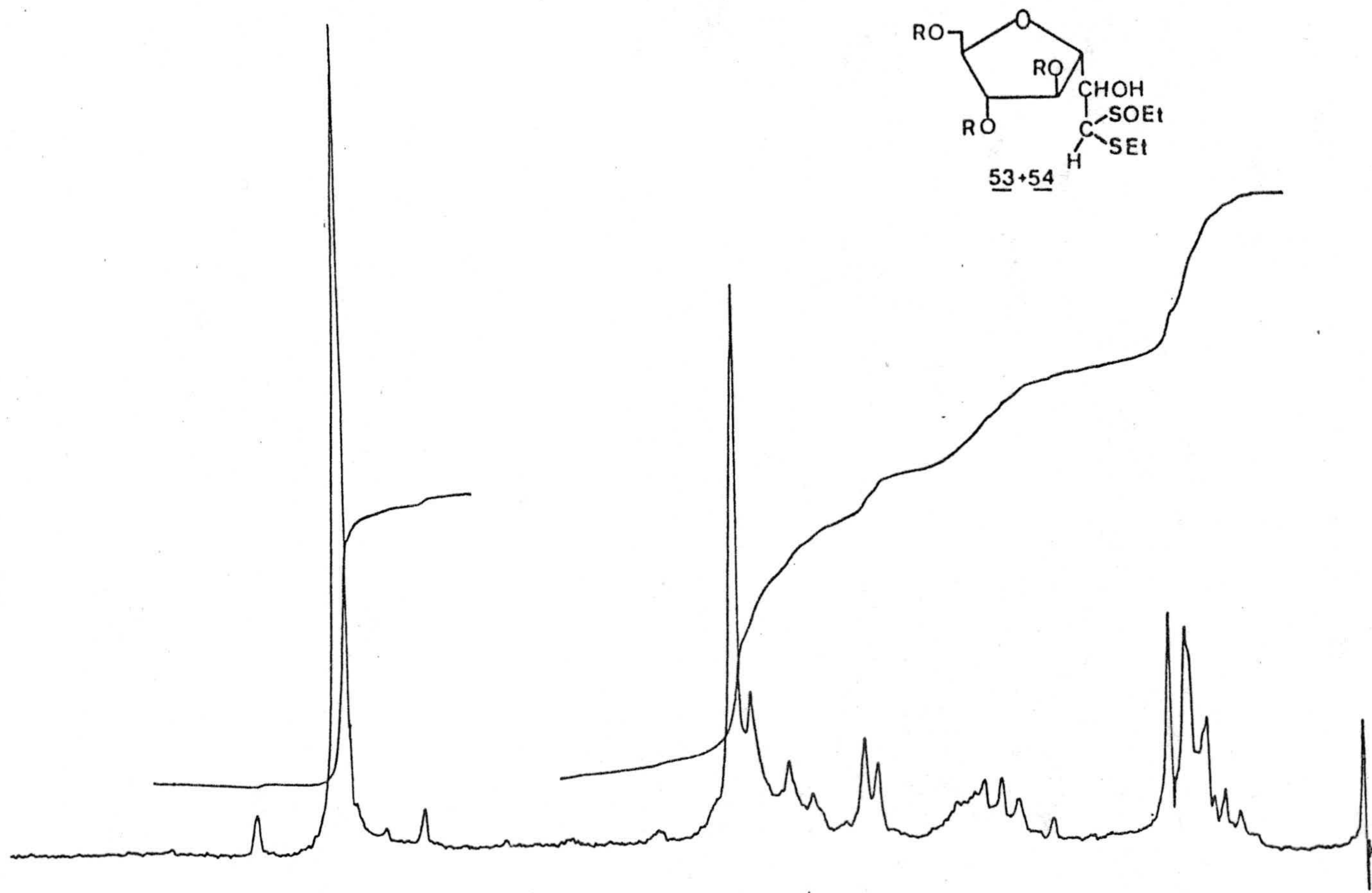


ESQUEMA 37

La aplicación de esta reacción a aldehído azúcares puede representar un nuevo método de alargamiento de cadena polihidroxilada de un azúcar, que puede sumarse a los ya conocidos de Killiani-Fischer y Sowden-Fischer (78, 79).

La mezcla de sulfóxidos isómeros no pudo ser resuelta en modo alguno y los datos espectroscópicos (RMN) de que se disponen parecen indicar que son mezcla de 4,5,7-tri-0-bencil-3,6-anhidro-D-glicero--D-galacto y D-glicero-D-talo-heptosa dietilmercaptal-S-óxido (53 y 54) (espectro 36). La reducción de esta mezcla con hidruro de aluminio y litio, da tres compuestos que fué posible separar por cromatografía en columna, y se muestran en el esquema 38.





Espectro 36

4,5,7-tri-0-bencil-3,6-anhidro-D-glicero-D-galacto (y D-glicero-D-talo)
heptosa dietilmercaptal-S-óxido.

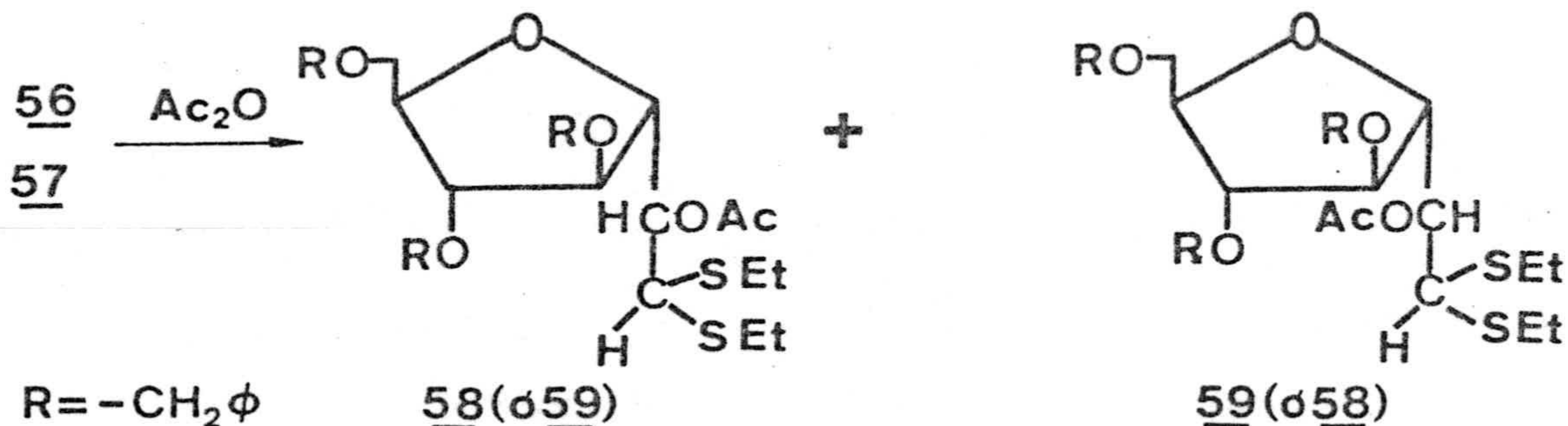
El compuesto de mayor movilidad se consideró - 4,5,7-tri-0-bencil-3,6-anhidro-2-desoxi-D-mano-hepto- sa dietilmercaptal (55) (espectros 37 y 38). El compuesto de movilidad media muestra una banda a -- 3500 cm^{-1} en su espectro de IR, correspondiente al - grupo hidroxílico y se consideró como 4,5,7-tri-0- -- -bencil-3,6-anhidro-D-glicero-D-galacto-(o D-talo)- -heptosa-dietilmercaptal (56) (espectros 39, 40 y 41).

Finalmente, el compuesto con menor movilidad - (57) se consideró como el epímero en C-2 de 56 -- por sus datos espectroscópicos y ópticos (espectros 42, 43 y 44).

56 y 57 se transformaron en sus correspondien- tes derivados 2-0-acetilados (58 y 59), productos que se muestran en el esquema 39.

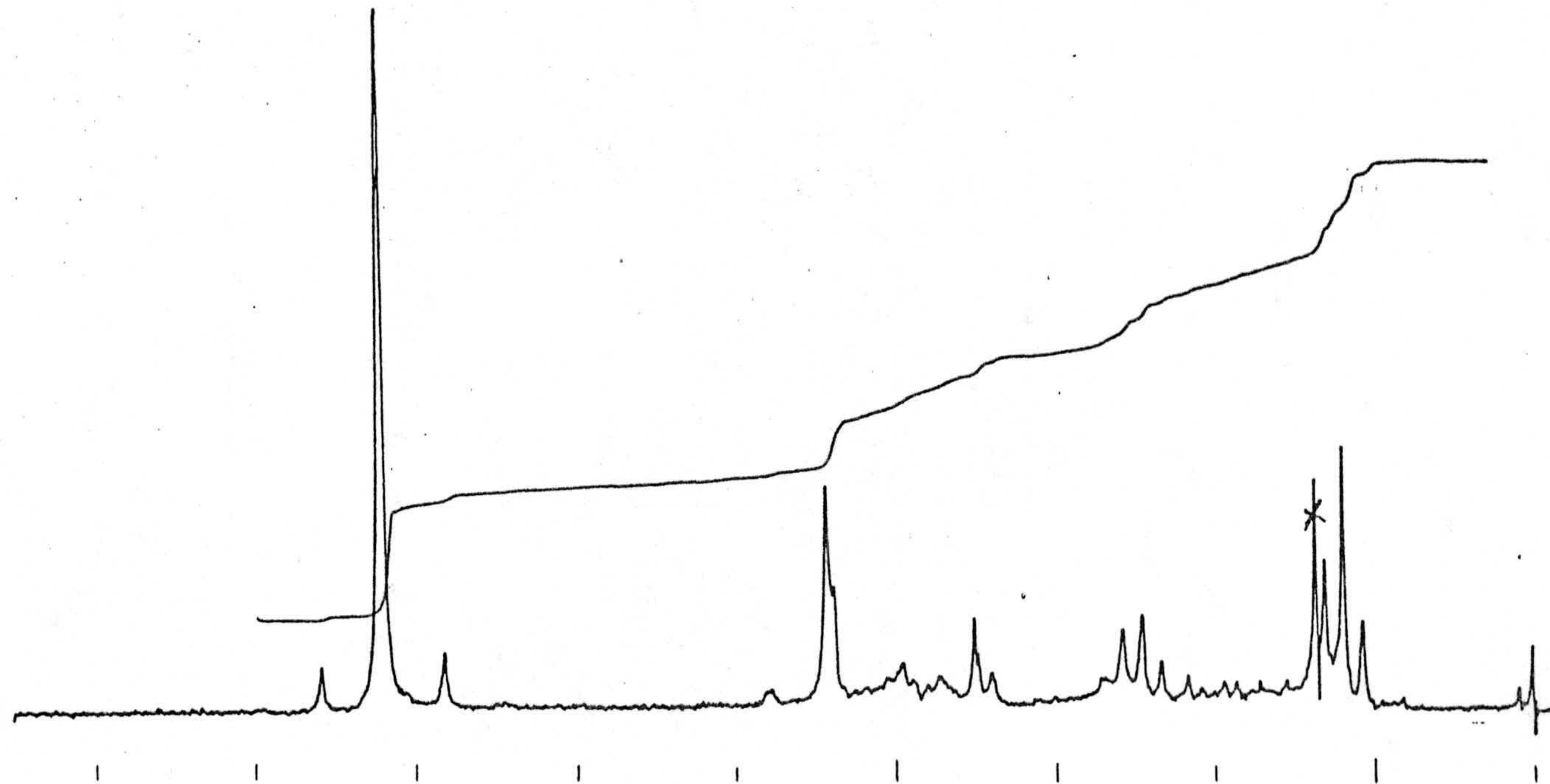
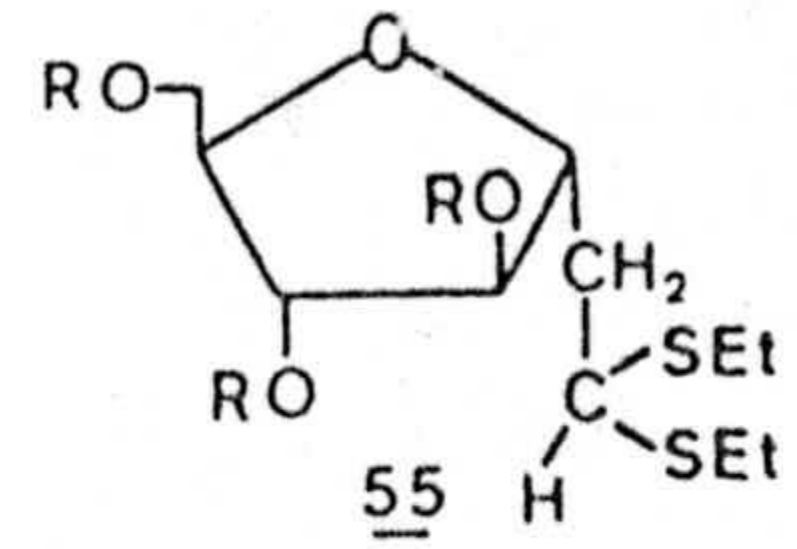
Los espectros de RMN de estos dos últimos com- puestos están de acuerdo con nuestra anterior suposi- ción de que 56 y 57 eran epímeros. Esto es porque el H-2 y las señales de los hidrógenos del grupo -- $\text{CH}_3\text{-COO-}$ aparecen a 5,34 ppm y 5,08 ppm (espectro -

45) y a 1,9 ppm y 1,98 ppm (espectro 47), respectivamente.



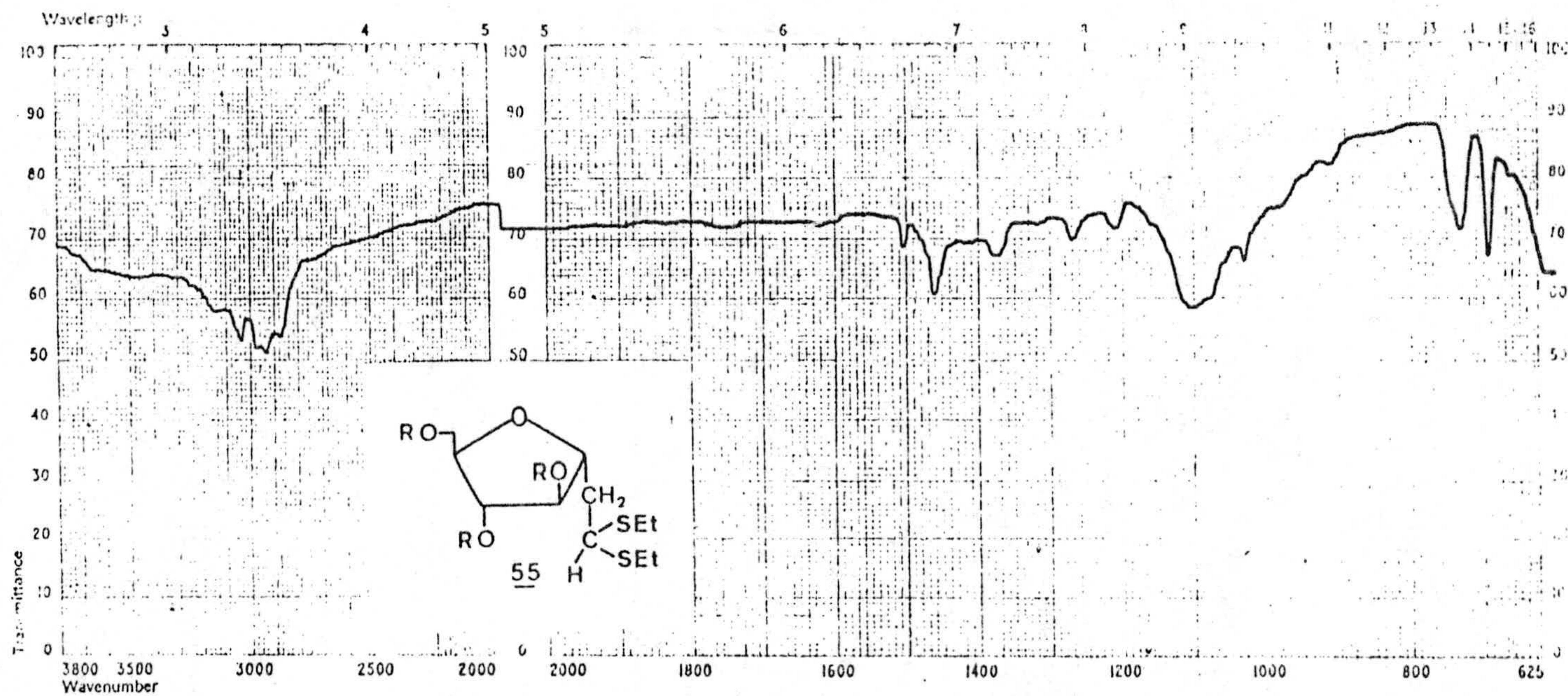
ESQUEMA 39

Las diferencias también se observaron en la multiplicidad de las señales de los metilenos y de los grupos metilo de la función tioacetálica, además de los valores de rotación óptica que fueron de $+31^\circ$ para $\underline{58}$ y de $+14^\circ$ para $\underline{59}$. Los espectros de IR de $\underline{58}$ y $\underline{59}$ corresponden a los espectros 46 y 48 respectivamente.



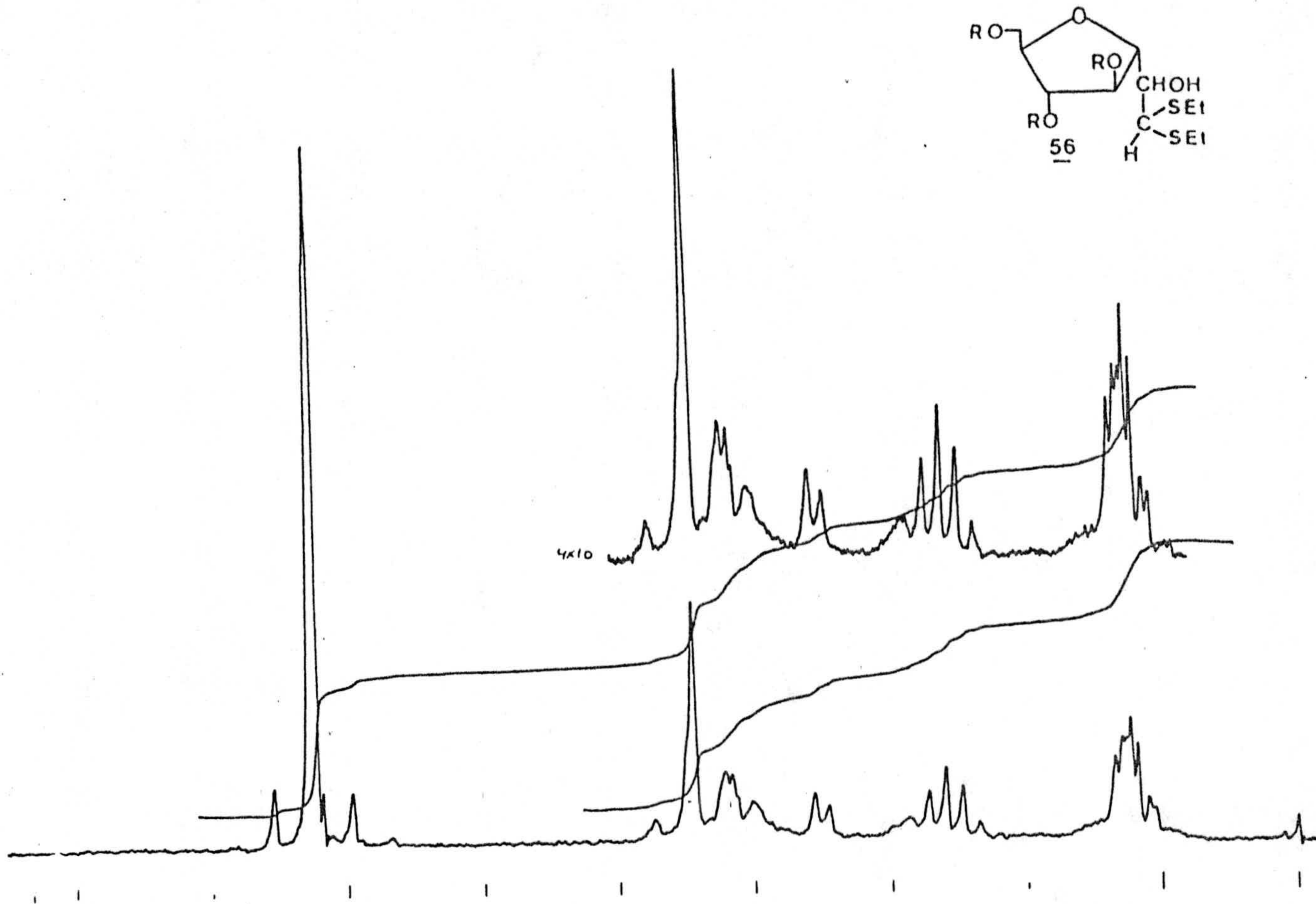
Espectro 37

4,5,7-tri-O-bencil-3,6-anhidro-2-desoxi-D-mano heptosa dietilmercaptal.



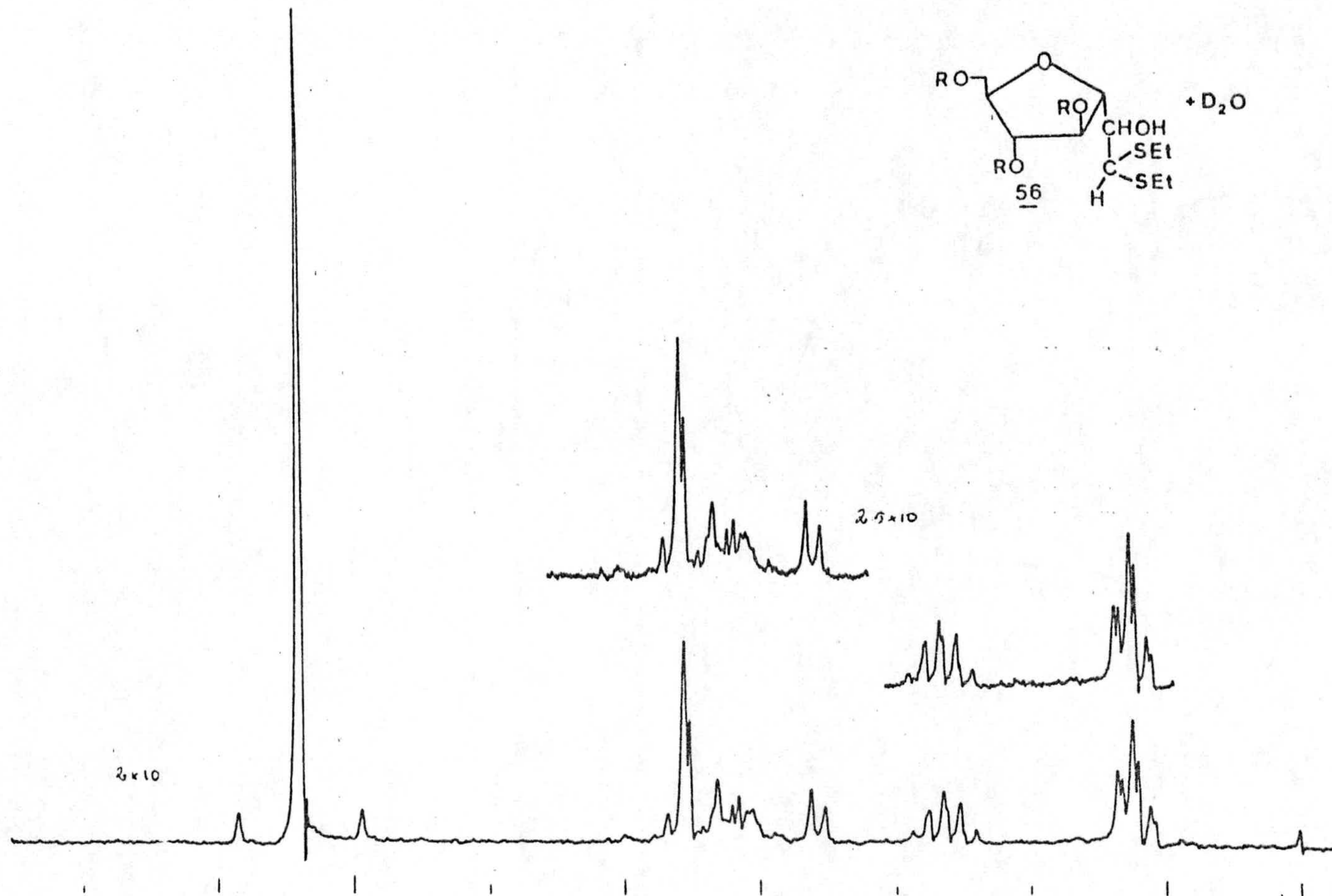
Espectro 38

4,5,7-tri-O-bencil-3,6-anhidro-2-desoxi-D-mano heptosa dietilmercaptal.



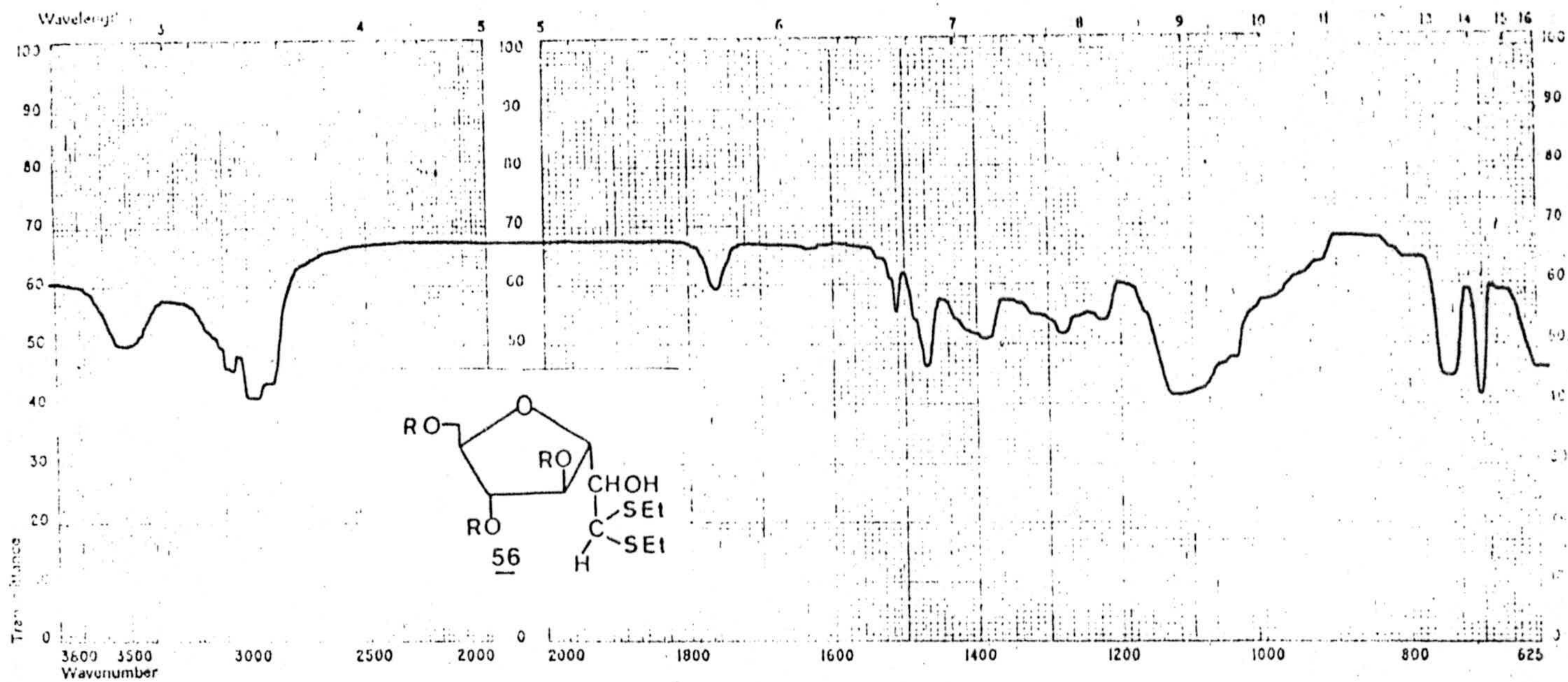
Espectro 39

4,5,7-tri-O-bencil-3,6-anhidro-D-glicero-D-galacto (o D-glicer-D-talo) heptosa dietilmercaptal.



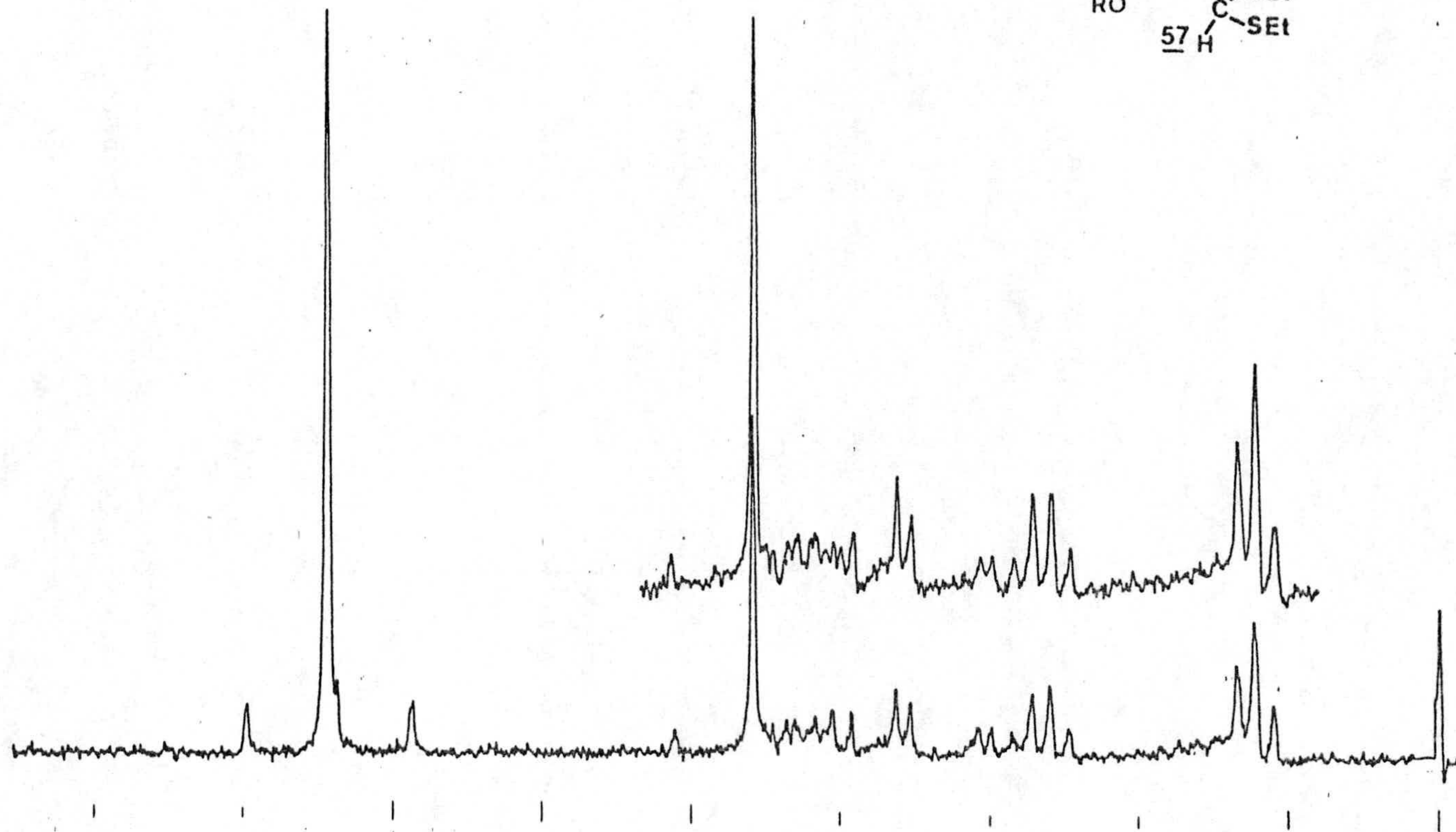
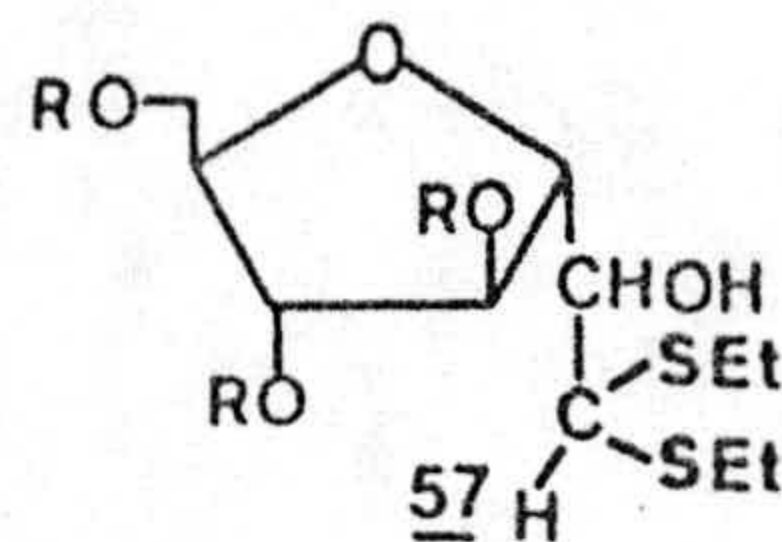
Espectro 40

4,5,7-tri-O-bencil-3,6-anhidro-D-glicero-D-galacto (o D-glicero-D-talo)
heptosa dietilmercaptal.



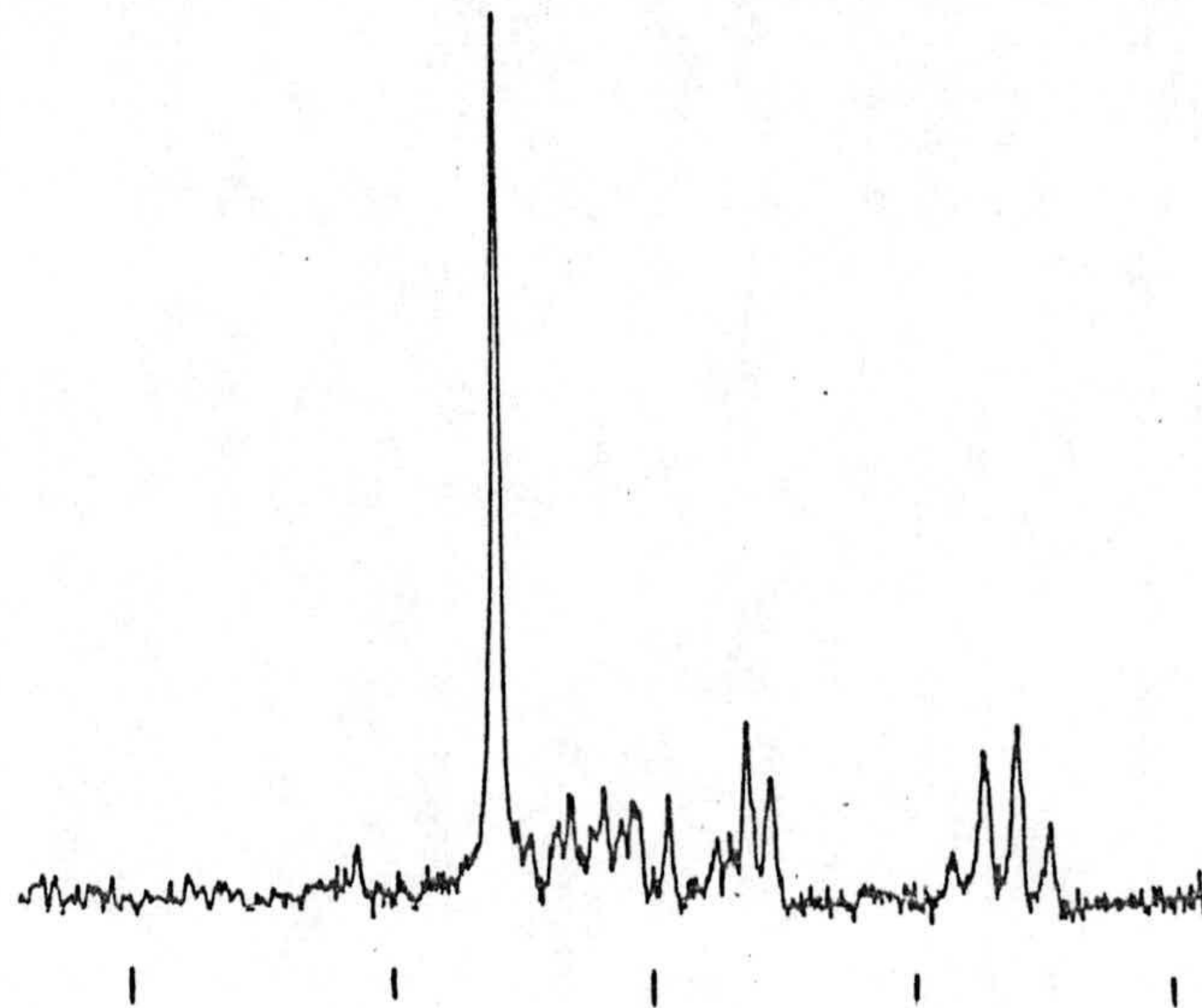
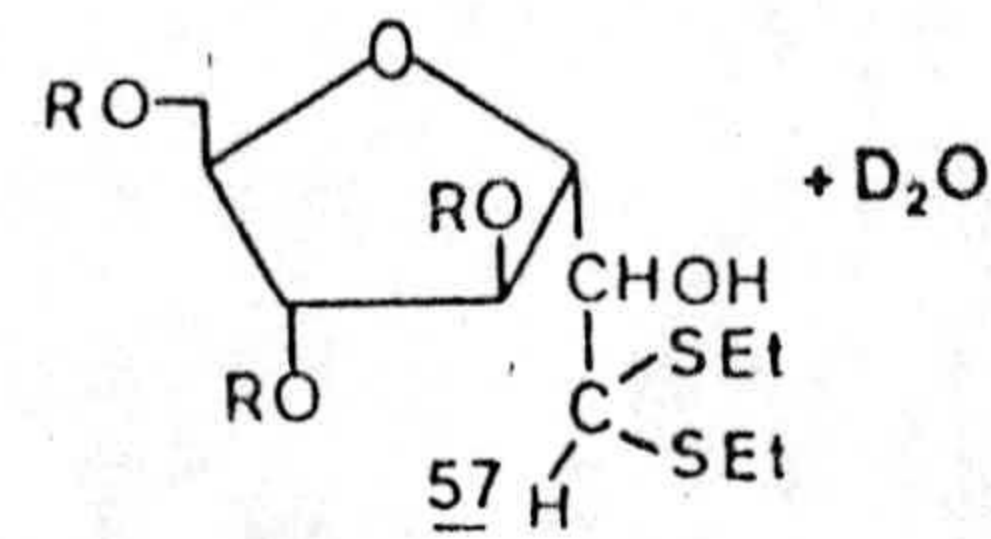
Espectro 41

4,5,7-tri-O-bencil-3,6-anhidro-D-glicero-D-galacto (o D-glicero-D-talo) heptosa dietilmercaptal.



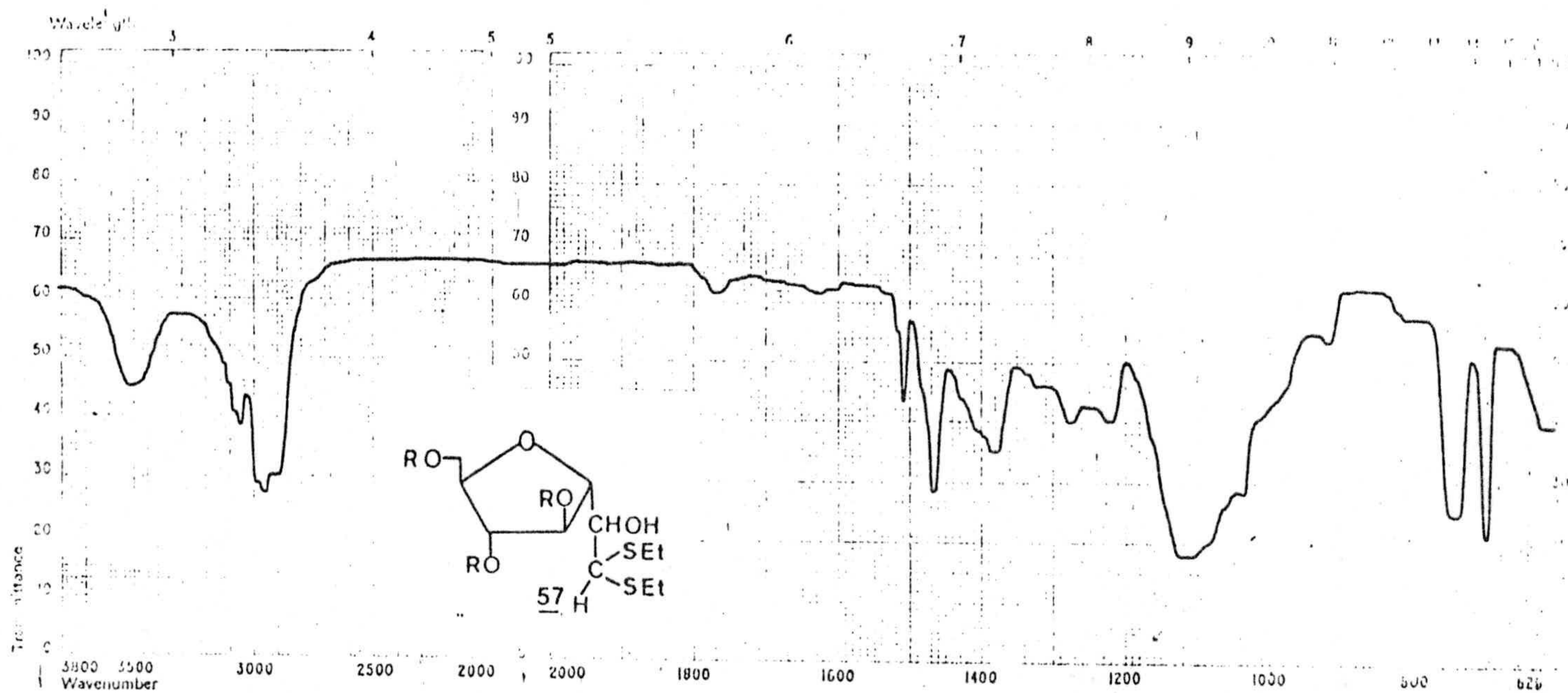
Espectro 42

4,5,7-tri-*O*-bencil-3,6-anhidro-*D*-glicero-*D*-talo (o *D*-glicero-*D*-galacto) heptosa dietilmercaptal.



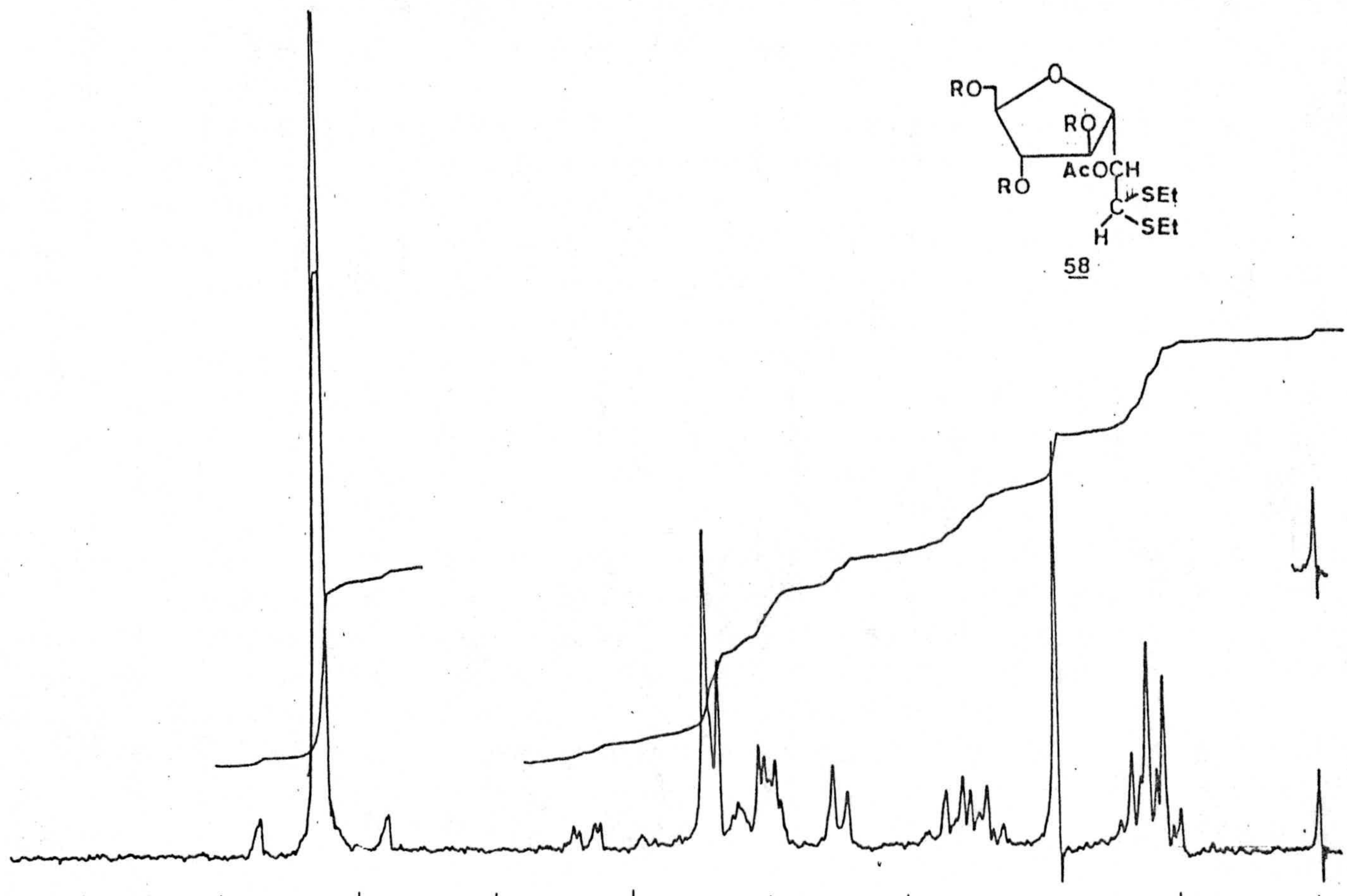
Espectro 43

4,5,7-tri-0-bencil-3,6-anhidro-D-glicero-D-talo (o D-glicero-D-galacto)
heptosa dietilmercaptal.



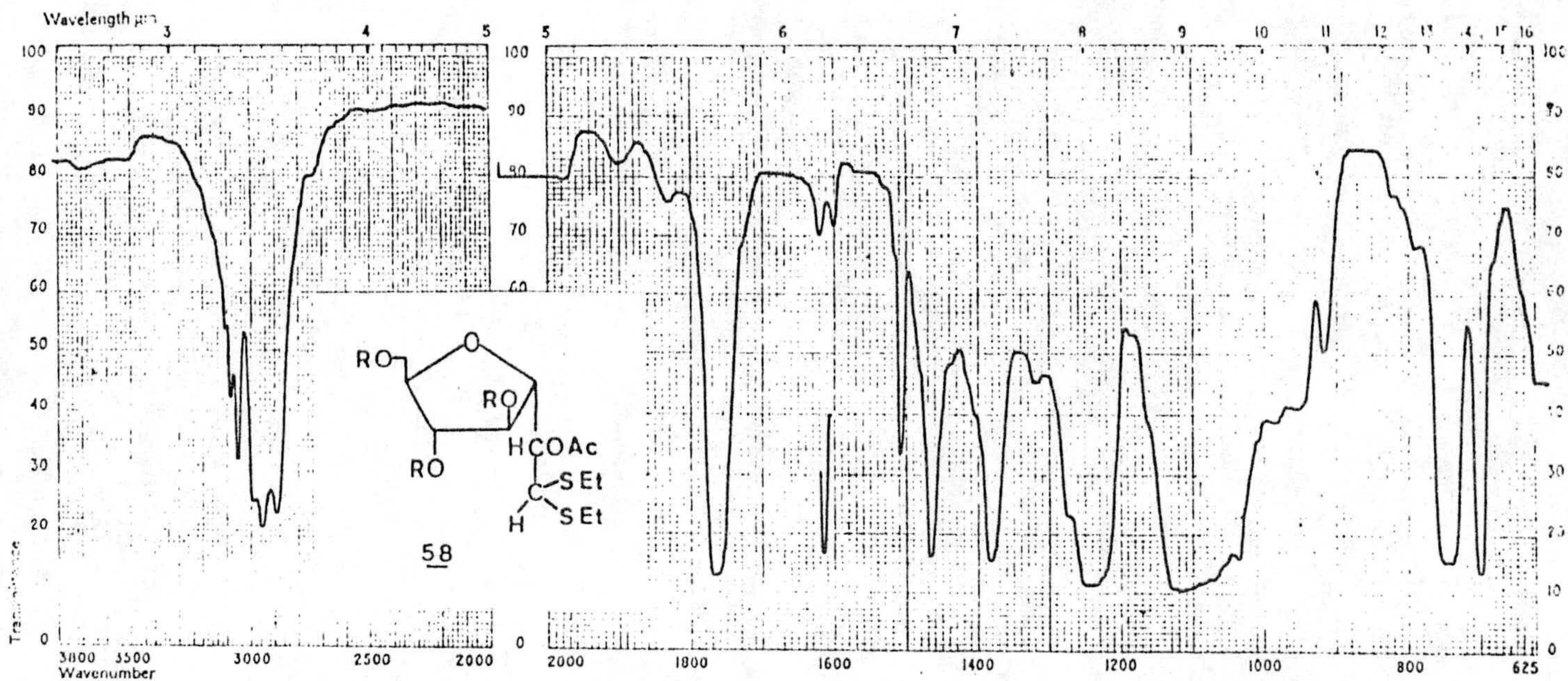
Espectro 44

4,5,7-tri-O-bencil-3,6-anhidro-D-glicero-D-talo (o D-glicero-D-galacto) heptosa dietilmercaptal.



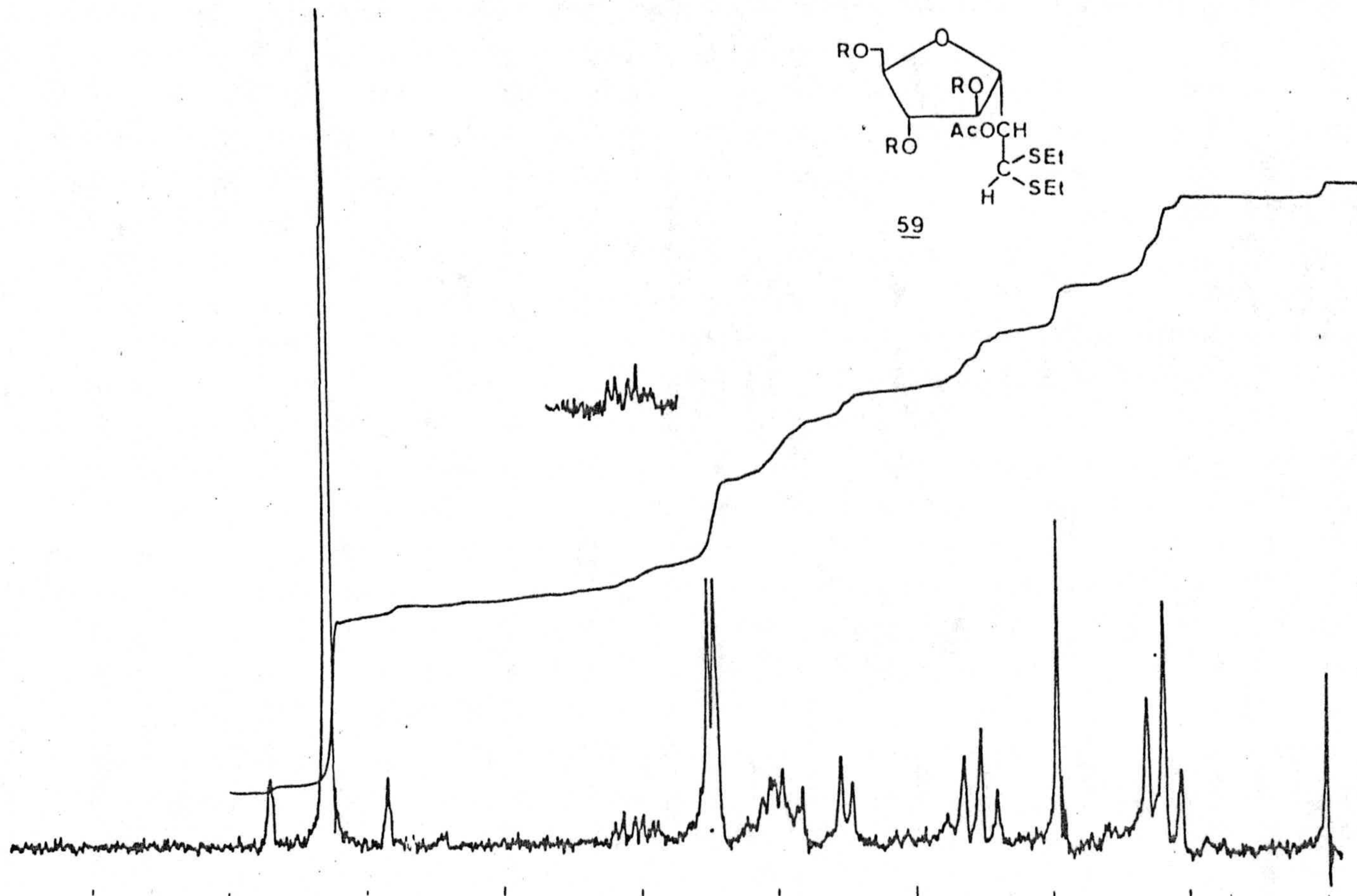
Espectro 45

2-0-acetil-4,5,7-tri-0-bencil-3,6-anhidro-D-glicero-D-galacto (o D-glicero-D-talo) heptosa dietilmercaptal.



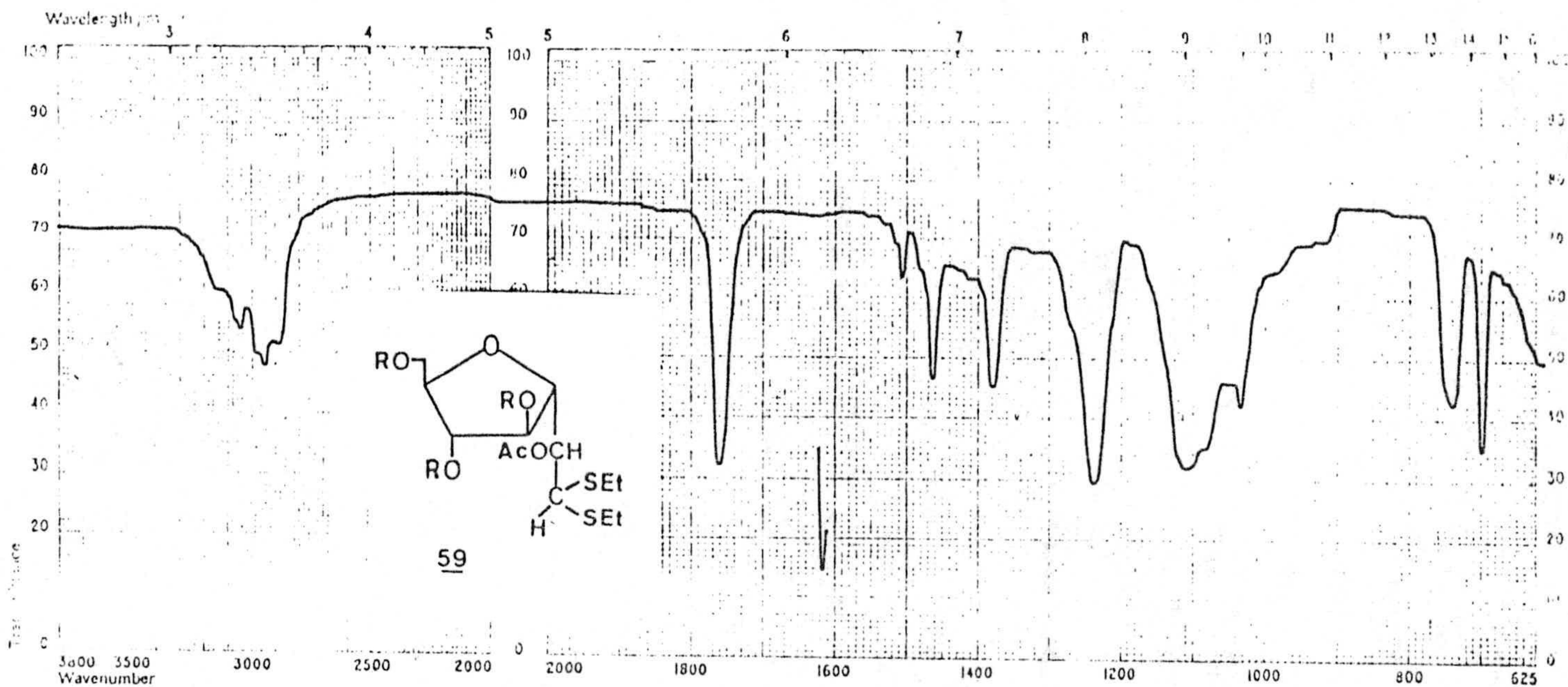
Espectro 46

2-O-acetil-4,5,7-tri-O-bencil-3,6-anhidro-D-glicero-D-galacto (o D-glicero-D-talo) heptosa dietilmercaptal.



Espectro 47

2-0-acetil-4,5,7-tri-0-bencil-3,6-anhidro-D-glicero-D-talo (o D-glicero-D-galacto) heptosa dietilmercaptal.

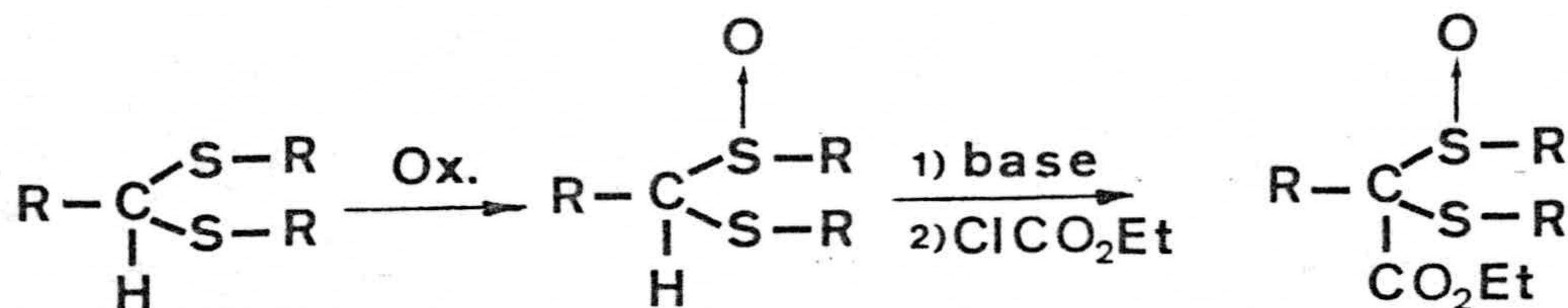


Espectro 48

2-O-acetil-4,5,7-tri-O-bencil-3,6-anhidro-D-glicero-D-talo (o D-glicero-D-galacto) heptosa dietilmercaptal.

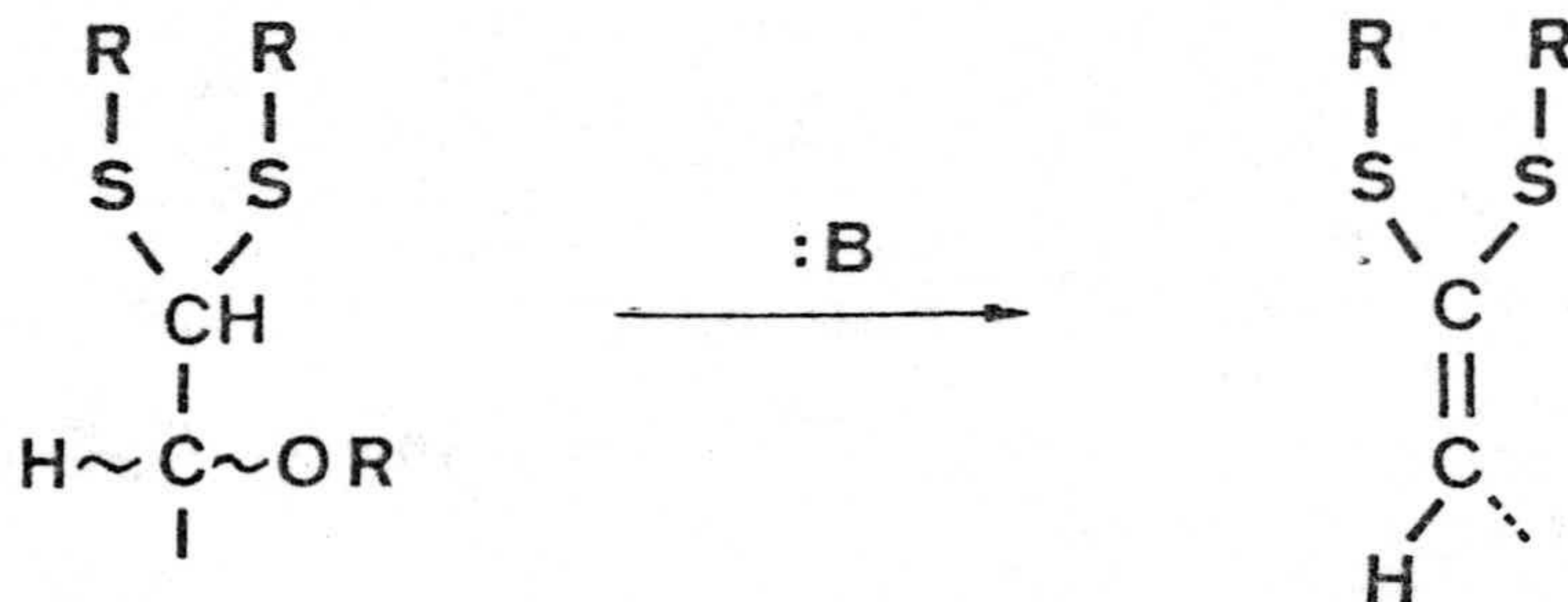
3.8 Reacciones de oxidación de derivados de 2,5-anhidro-D-manosa dialquilmercaptales.

La reacción de etil-etil-tiometil-sulfóxido (EETMS) con 3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-aldehído-D-manosa (33), proporciona un posible método de síntesis de monosacáridos, además de presentar una estereoselectividad acusada (80), que se pone de manifiesto en el rendimiento de 58 y 59. Por ello, se ha intentado eliminar el paso de la reacción de condensación expresada en el esquema 37, sustituyéndola por reacciones de alquilación o acilación sobre productos de oxidación de 3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-D-manosa dietilmercaptal y dibencilmercaptal (31 y 27). El esquema 40 nos muestra la reacción general:



ESQUEMA 40

La razón de la acilación sobre el producto oxidado es obvia, ya que los mercaptales de azúcares sufren una reacción de eliminación (81) con formación de compuestos de estructura tipo 65 por tratamiento con base (esquema 41). De igual forma ocurre con los productos de oxidación, disulfóxidos y disulfonas (81 y 82).

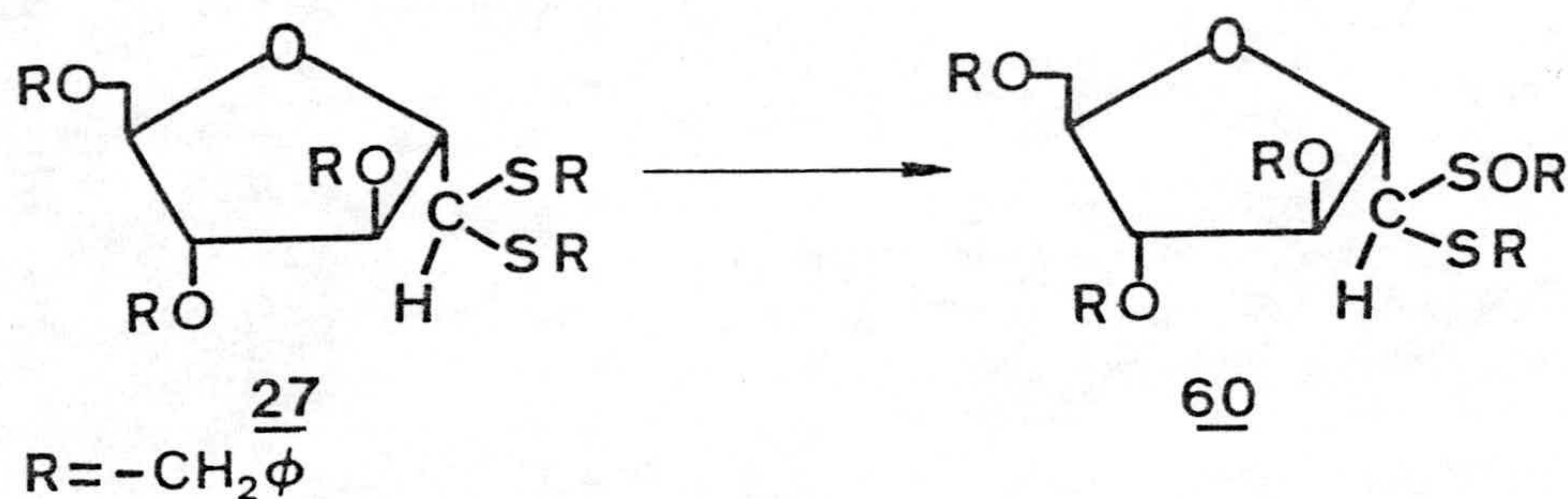


ESQUEMA 41

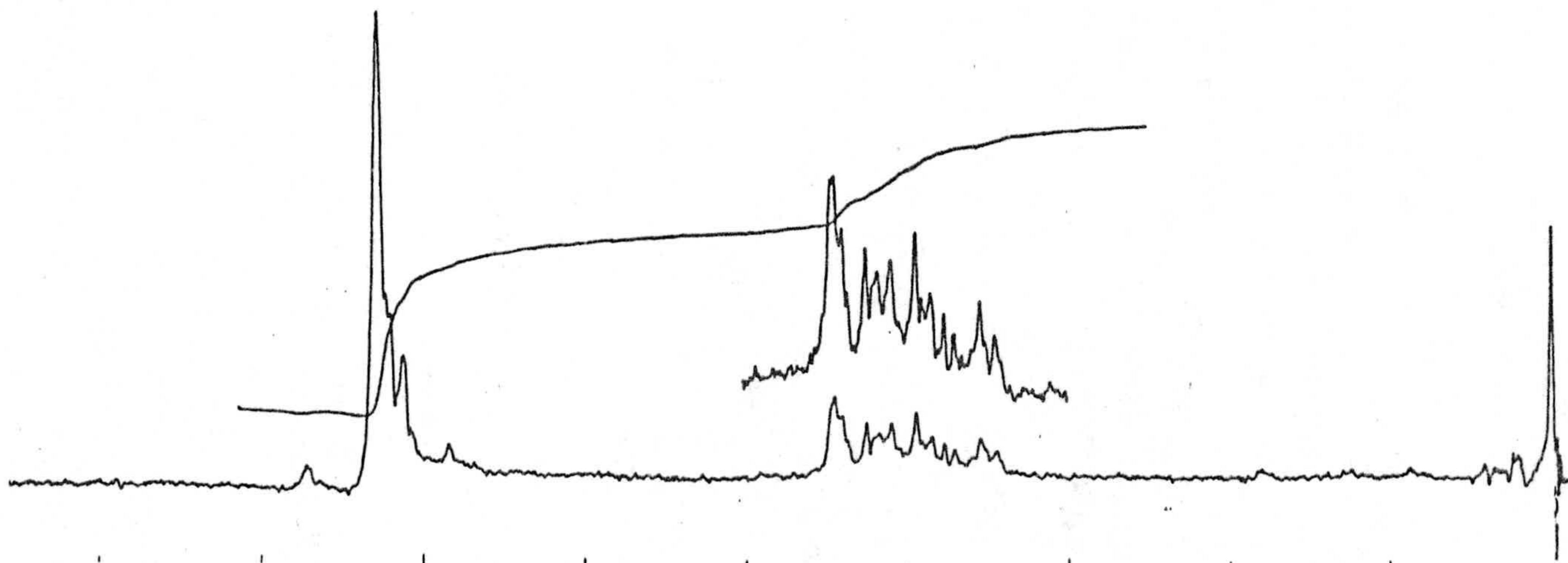
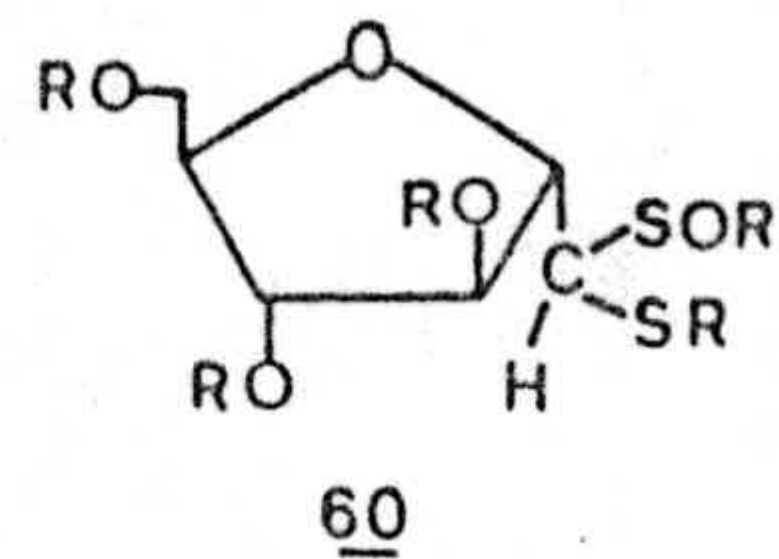
Sin embargo, la característica de ser los monosulfóxidos bases débiles (83), y la posibilidad de operar en diferentes condiciones experimentales, nos indujo a la realización de las experiencias mencionadas, cuyos resultados se exponen a continuación.

3.8.1 3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-D-manosa dibencilmercaptal-S-óxido (60).

El tratamiento de 3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-D-manosa dibencilmercaptal (27), con metaperiodato sódico, agua y metanol, por el procedimiento indicado en la parte experimental (48), origina --
3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-D-manosa-dibencilmercaptal-S-óxido (60) como se indica en el esquema -
42.

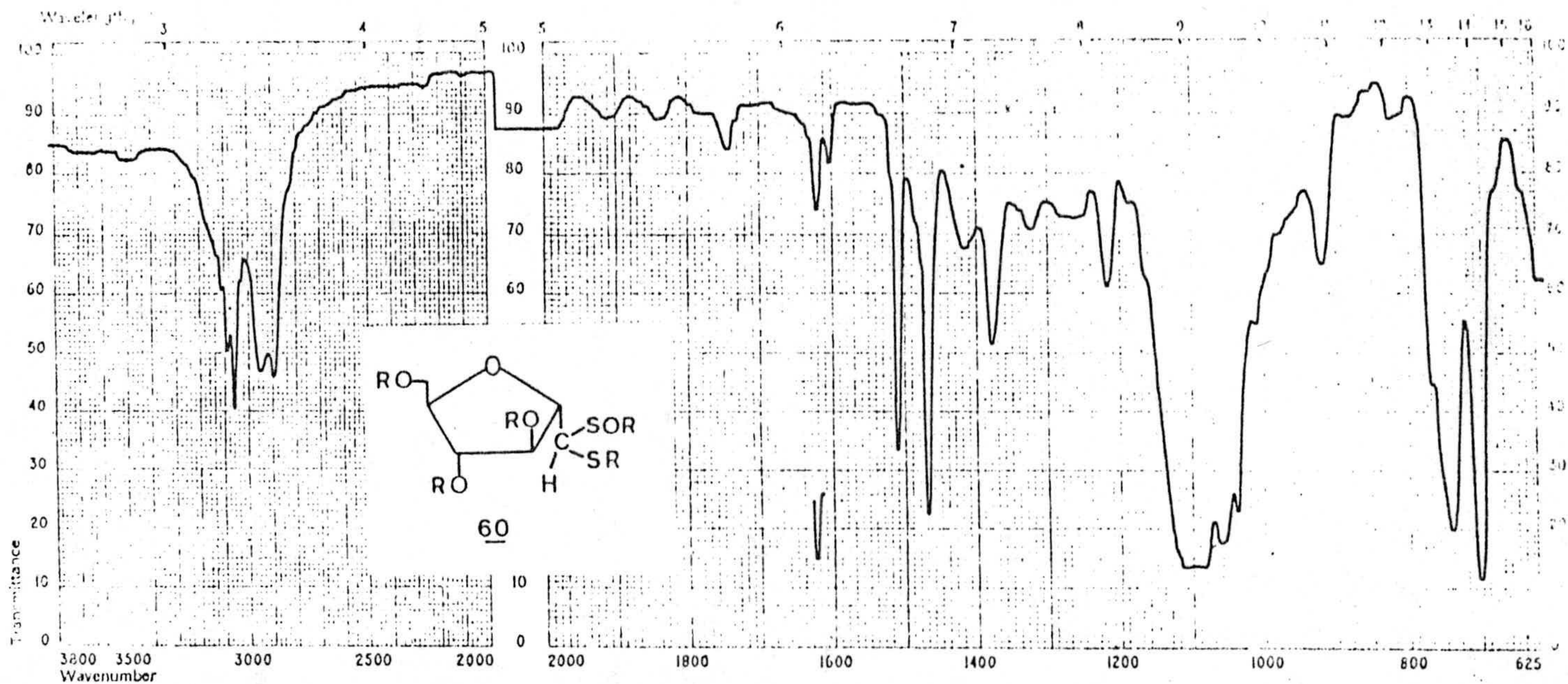


ESQUEMA 42



Espectro 49

3,4,6-tri-0-bencil-2,5-anhidro-D-manosa dibencilmercaptal-S-óxido.



Espectro 50

3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-D-manosa dibencilmercaptal-S-óxido.

60 se identifica por sus espectros de RMN y de I.R.

En el espectro de RMN (espectro 49) solamente hay diferenciación entre los H aromáticos y el resto, razón por la cual no se incluyen los datos aquí.

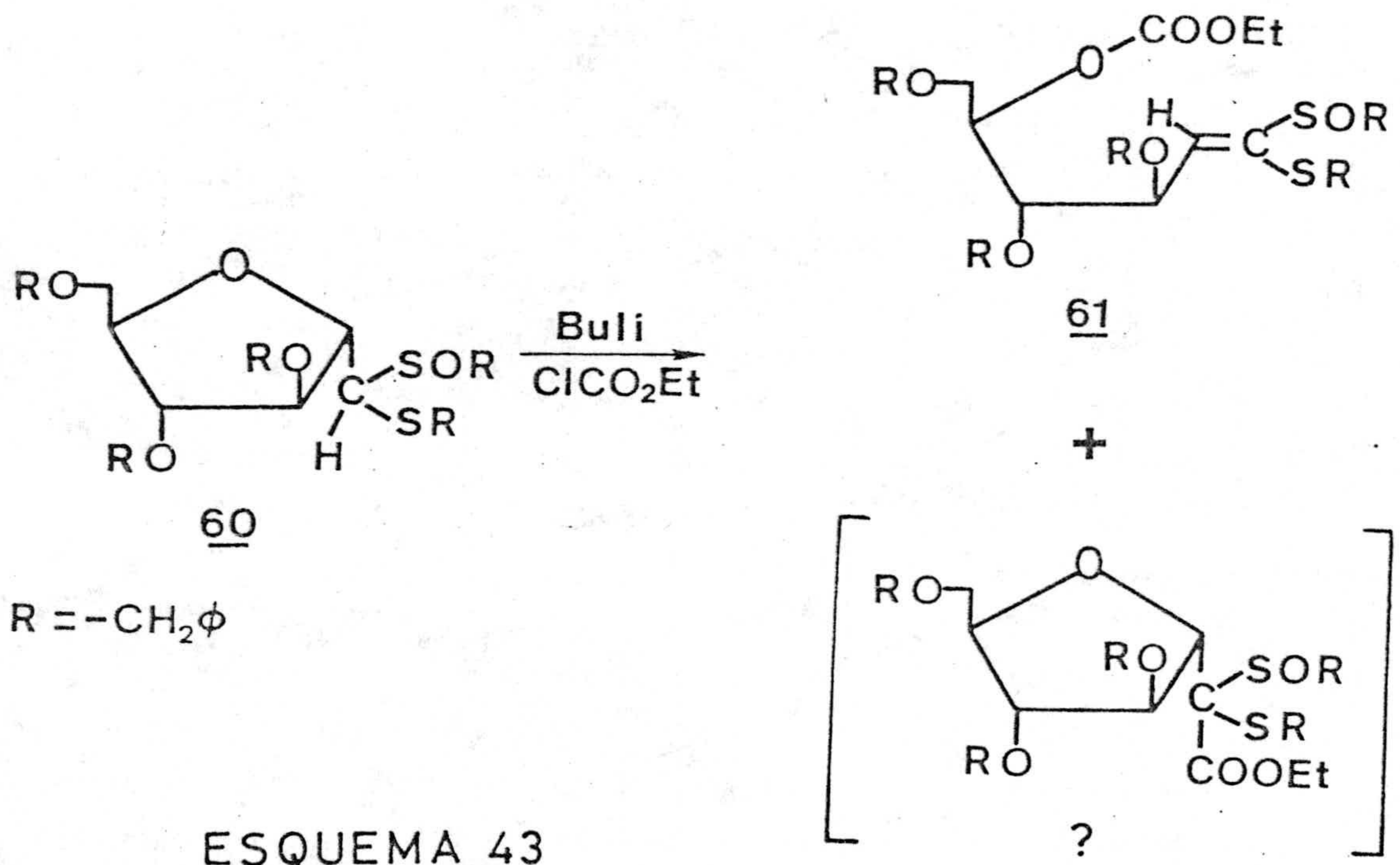
Como bandas más significativas en el espectro de I.R. (espectro 50) podemos destacar las de 3100, 3080, 2980, 2900, 1620, 1510, 1470, 1100, 1060, 750 y 700 cm^{-1} .

3.8.2 (Z o E)-2-desoxi-3,4,6-tri-O-bencil-5-O-etoxycarbonil-D-arabino-hex-1-enosa dibencilmercaptopal-S-óxido (61).

3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-D-manosa dibencilmercaptopal-S-óxido (60), se hace reaccionar con n-butil litio y clorocarbonato de etilo con agitación en atmósfera inerte y sin que la temperatura en ningún momento exceda los 0°C , según se explica en la parte experimental de esta memoria. La reacción

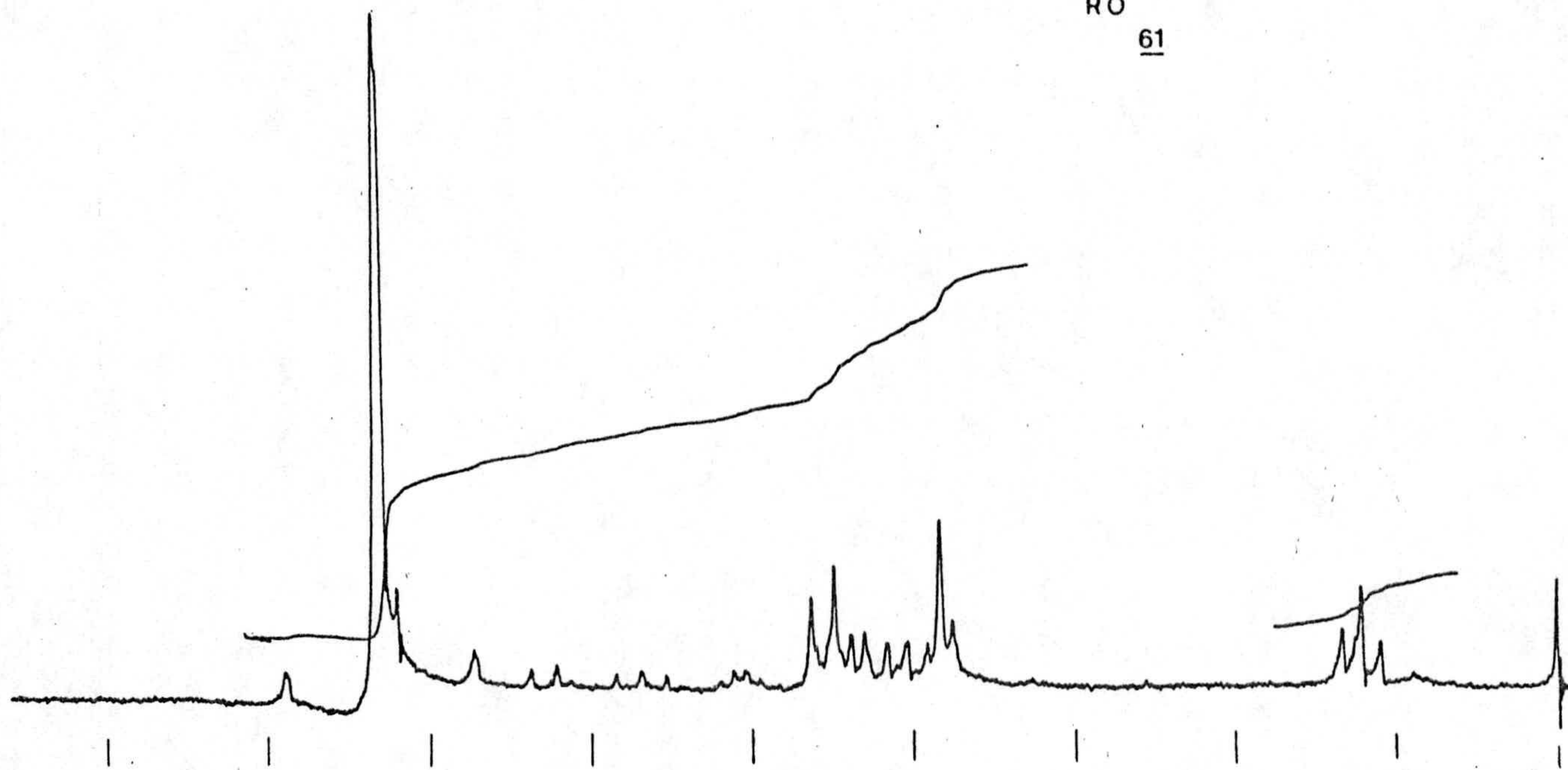
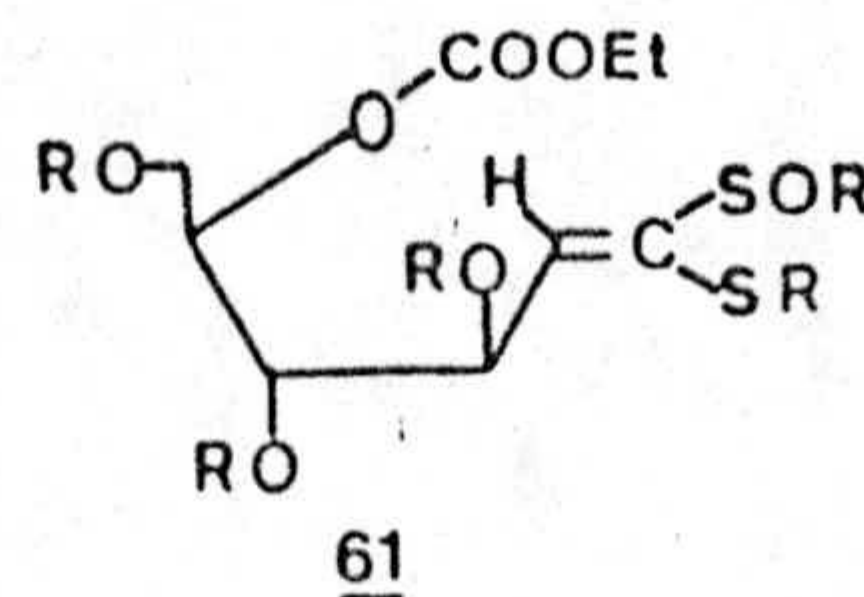
correspondiente se expresa en el esquema 43.

Después del proceso consiguiente, se separan -
cromatográficamente, en primer lugar una mezcla de -
productos en muy pequeña cantidad, que se supone pue-
dan ser de C-alquilación, y que resultó imposible -
aislar.



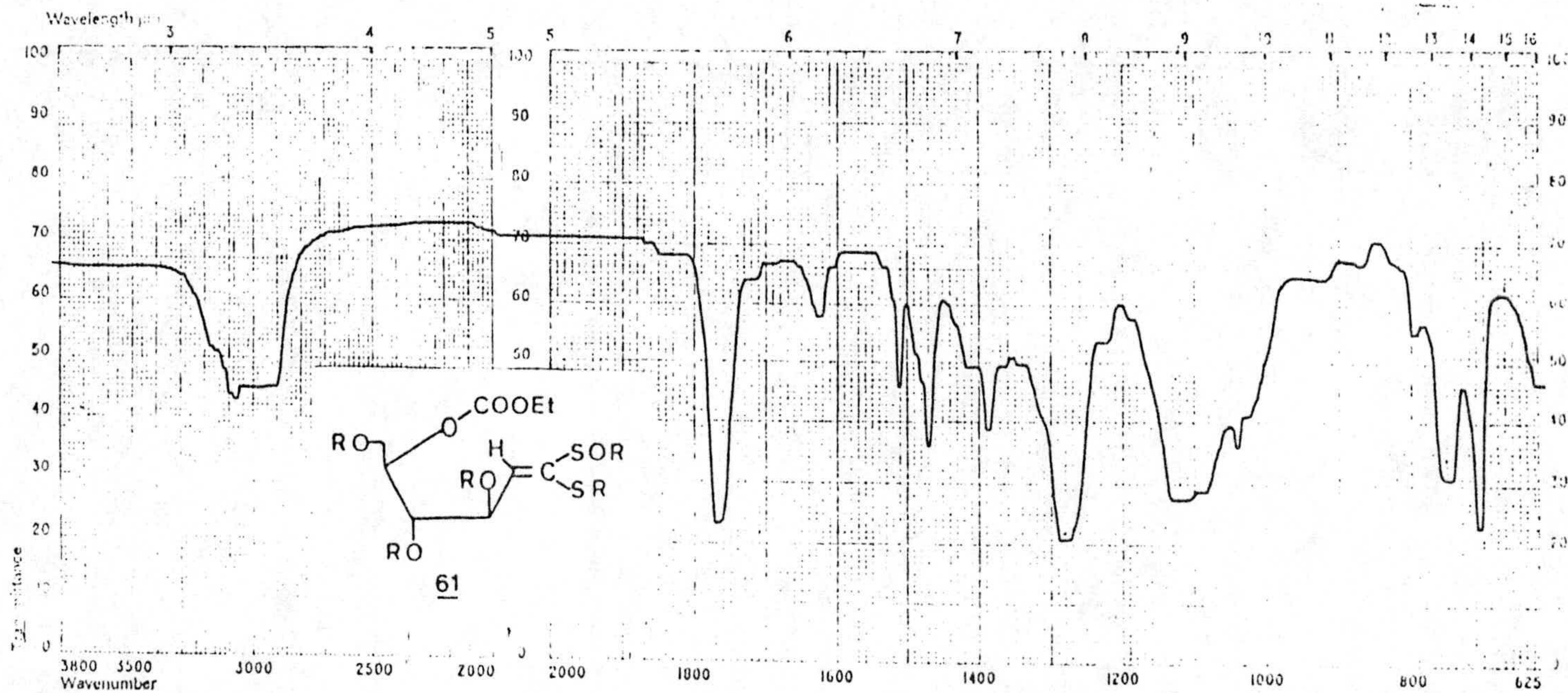
Posteriormente es eluido (Z o E)-2-desoxi-
-3,4,6-tri-0-bencil-5-0-etoxicarbonil-D-arabino-hex-

-1-enosa dibencilmercaptal-S-óxido (61) con un rendimiento moderadamente bajo (11%). Su estructura se establece por espectros de I.R. y de RMN. En este último (espectro 51), el doble enlace se infiere de las señales que aparecen entre 5,4 y 6,6 ppm. En el I.R. (espectro 52) como absorciones más características se señalan las que aparecen a 3100, 2900, 1770 (C=O del grupo etoxicarbonilo (85)), 1625, 1510, 1470, 1390, 1280, 1100, 1035 (grupo S—O), 800, 750 y 700 cm^{-1} .



Espectro 51

(Z o E)-2-desoxi-3,4,6-tri-0-bencil-5-0-etoxicarbonil-D-arabino-
-hex-1-enosa dibencilmercaptal-S-óxido.

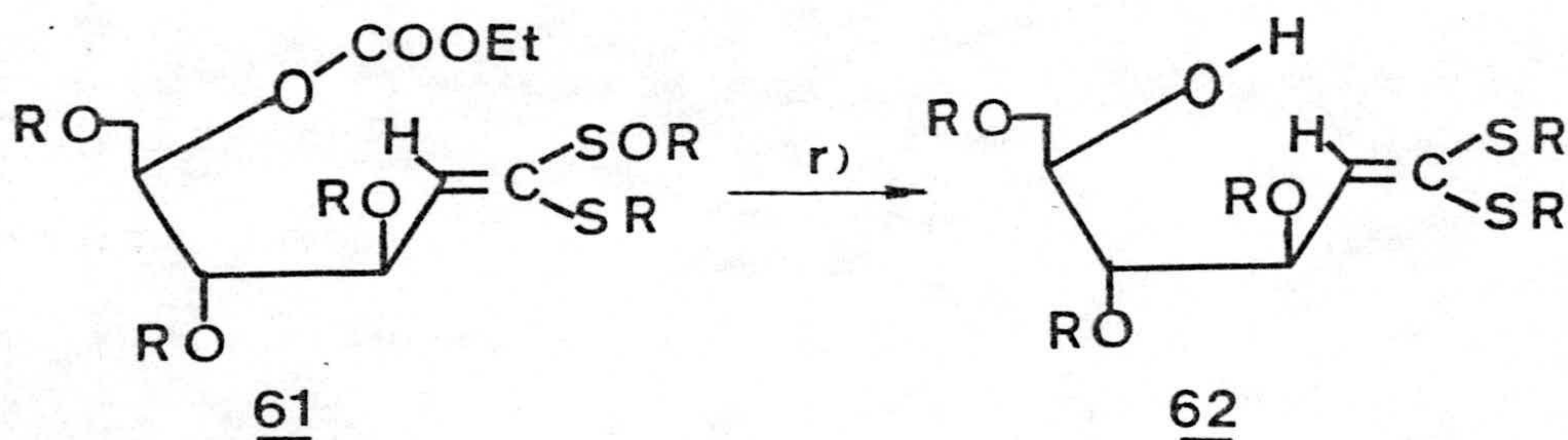


Espectro 52

(Z o E)-2-desoxi-3,4,6-tri-O-bencil-5-O-etoxicarbonil-D-arabino-
-hex-1-enosa dibencilmercaptal-S-óxido.

3.8.3 (Z o E)-2-desoxi-3,4,6-tri-O-bencil-D-arabino-
-hex-1-enosa dibencilmercaptal (62).

La reducción de (Z o E)-2-desoxi-3,4,6-tri-O-bencil-5-O-etoxicarbonil-D-arabino-hex-1-enosa dibencilmercaptal-S-óxido (61) con hidruro de aluminio y litio en medio de éter dietílico nos lleva a la obtención de 62 cuya estructura se deduce de sus espectros de I.R. y de RMN. La reacción que tiene lugar se expresa en el esquema 44.

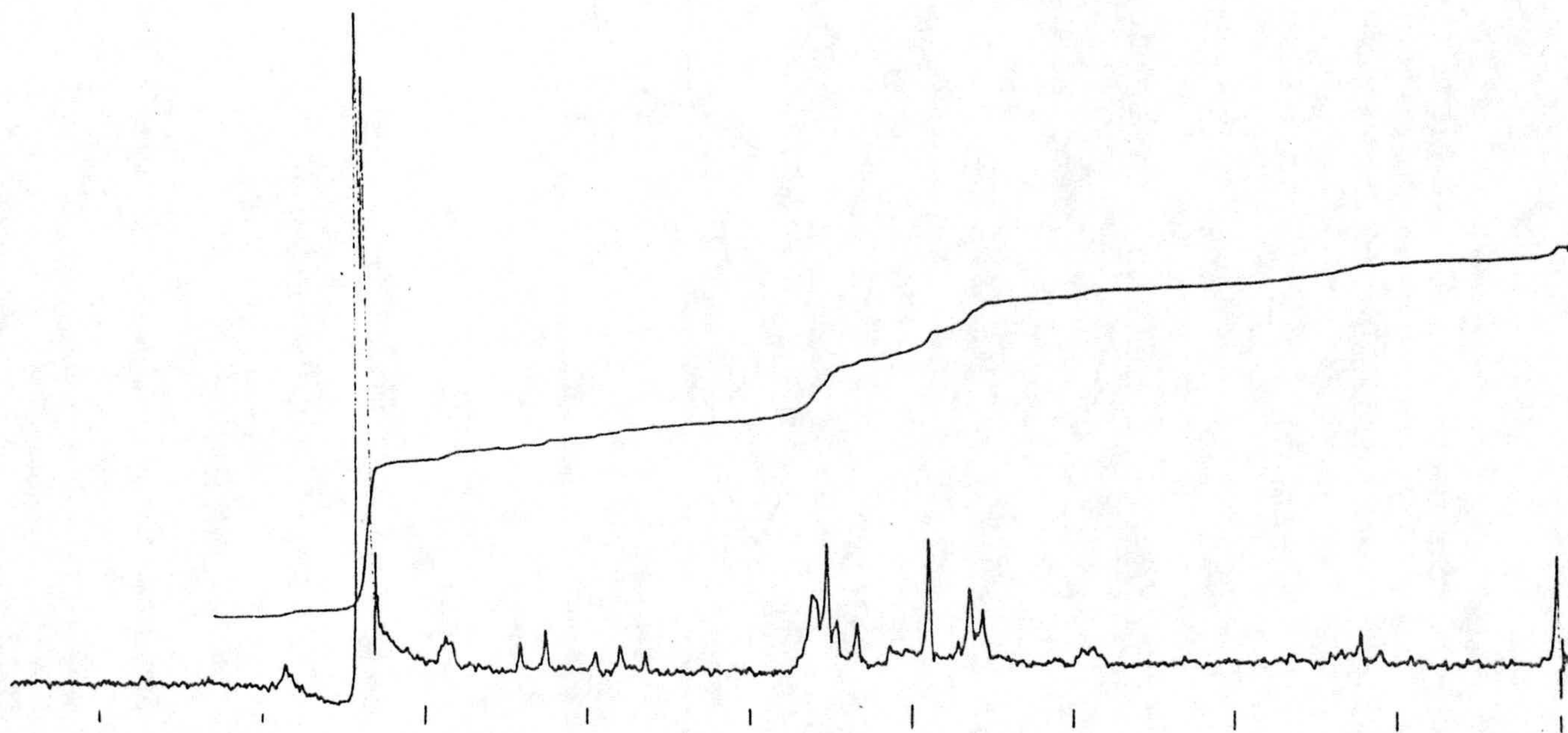
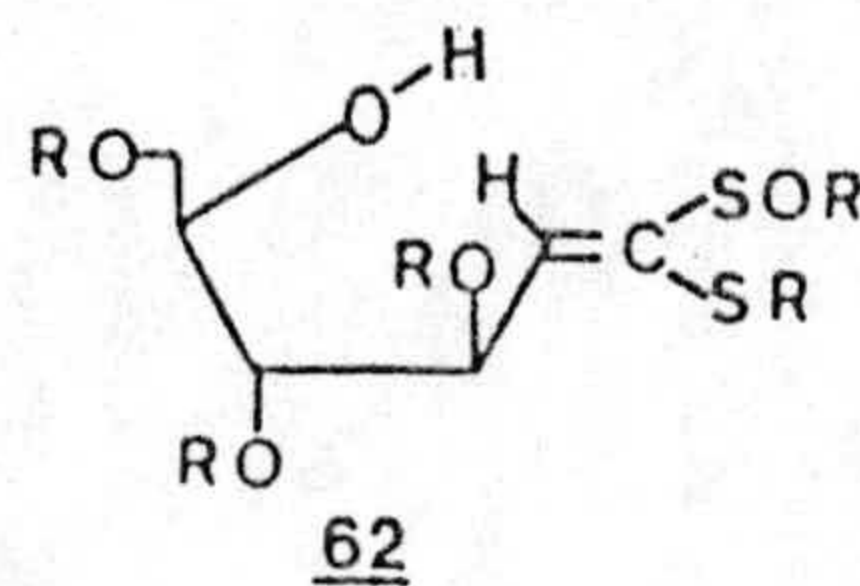


R = -CH₂ϕ

r) AlLiH₄

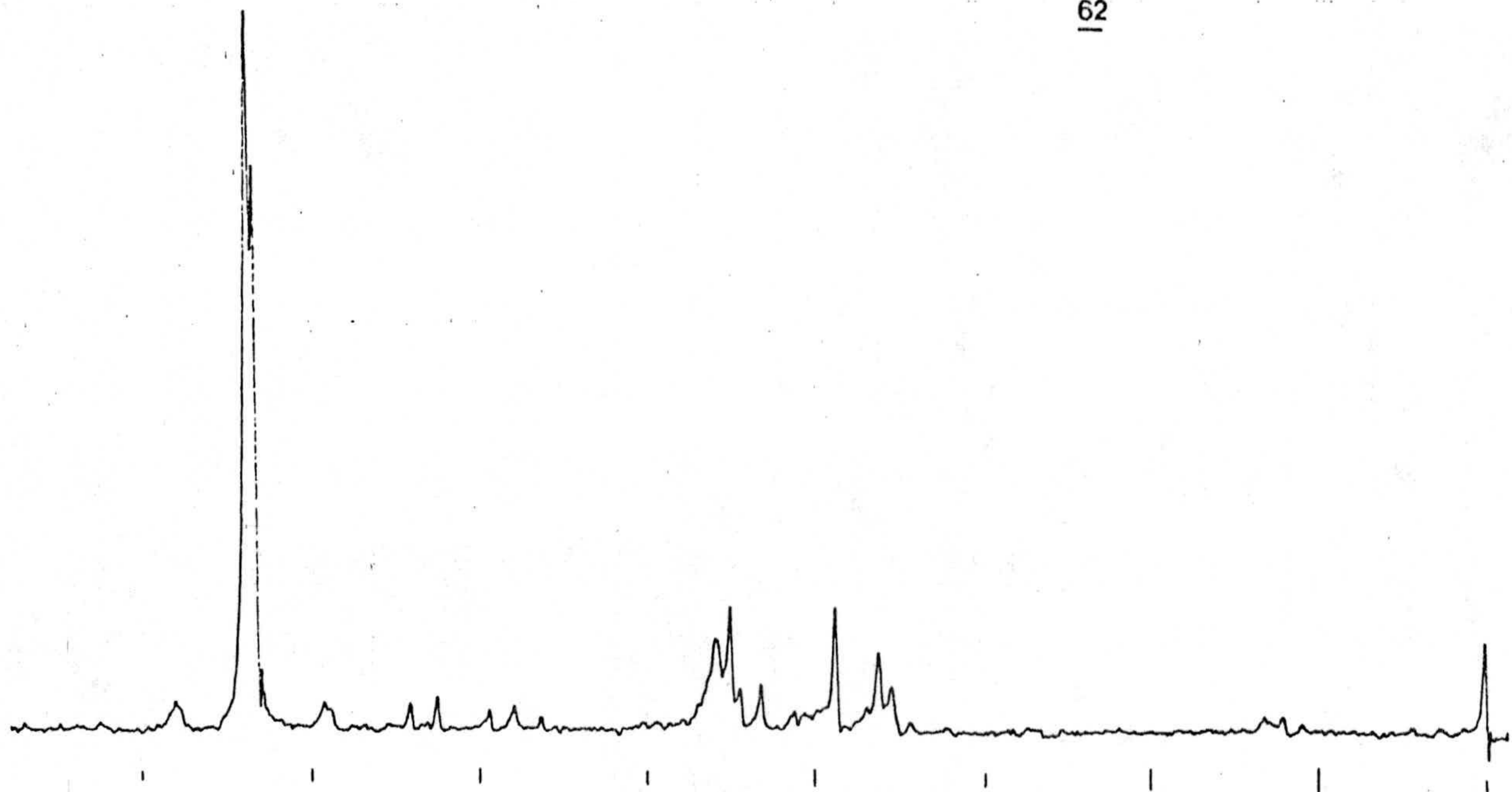
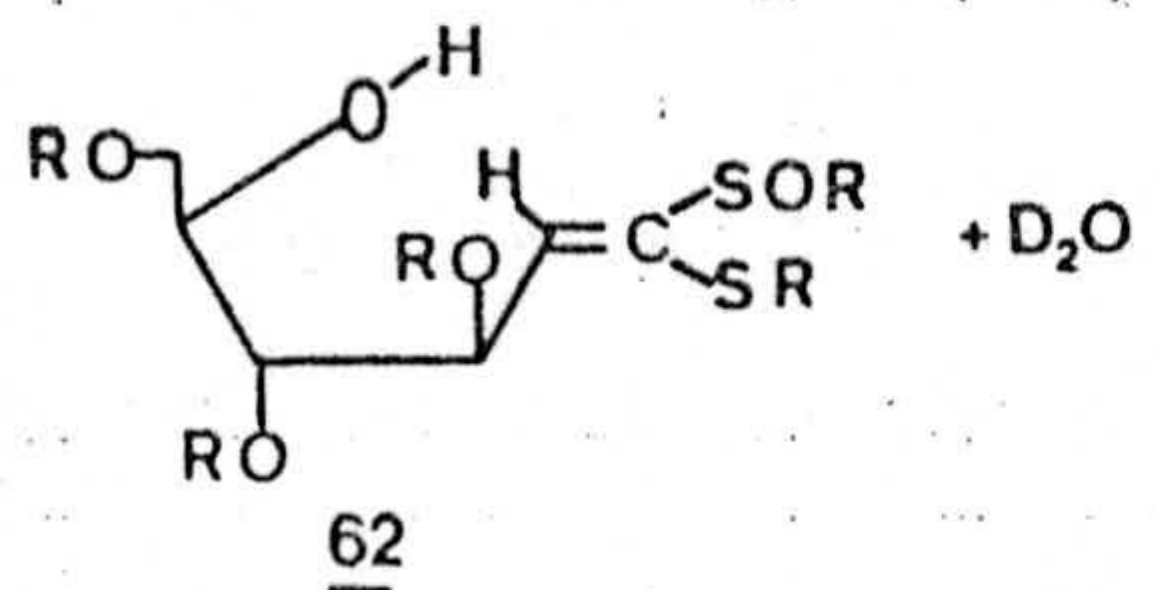
ESQUEMA 44

Los datos más significativos de los espectros son: en I.R. (espectro 55) se aprecia la existencia de una banda de O-H así como la desaparición del grupo carbonilo. En el espectro de RMN (espectros



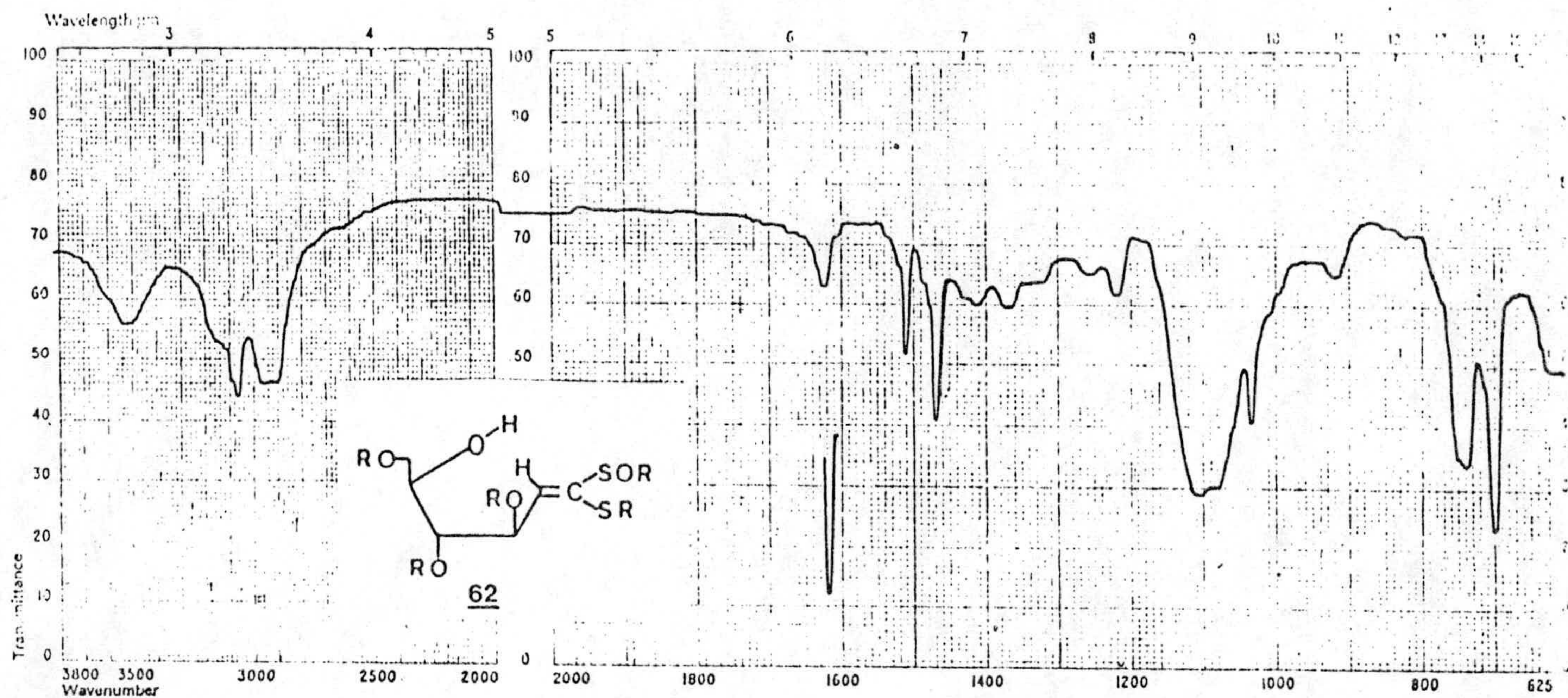
Espectro 53

(Z o E)-2-desoxi-3,4,6-tri-0-bencil-D-arabino-hex-1-enosa dibencilmercaptal.



Espectro 54

(Z o E)-2-desoxi-3,4,6-tri-0-bencil-D-arabino-hex-1-enosa dibencil-mercaptal.



Espectro 55

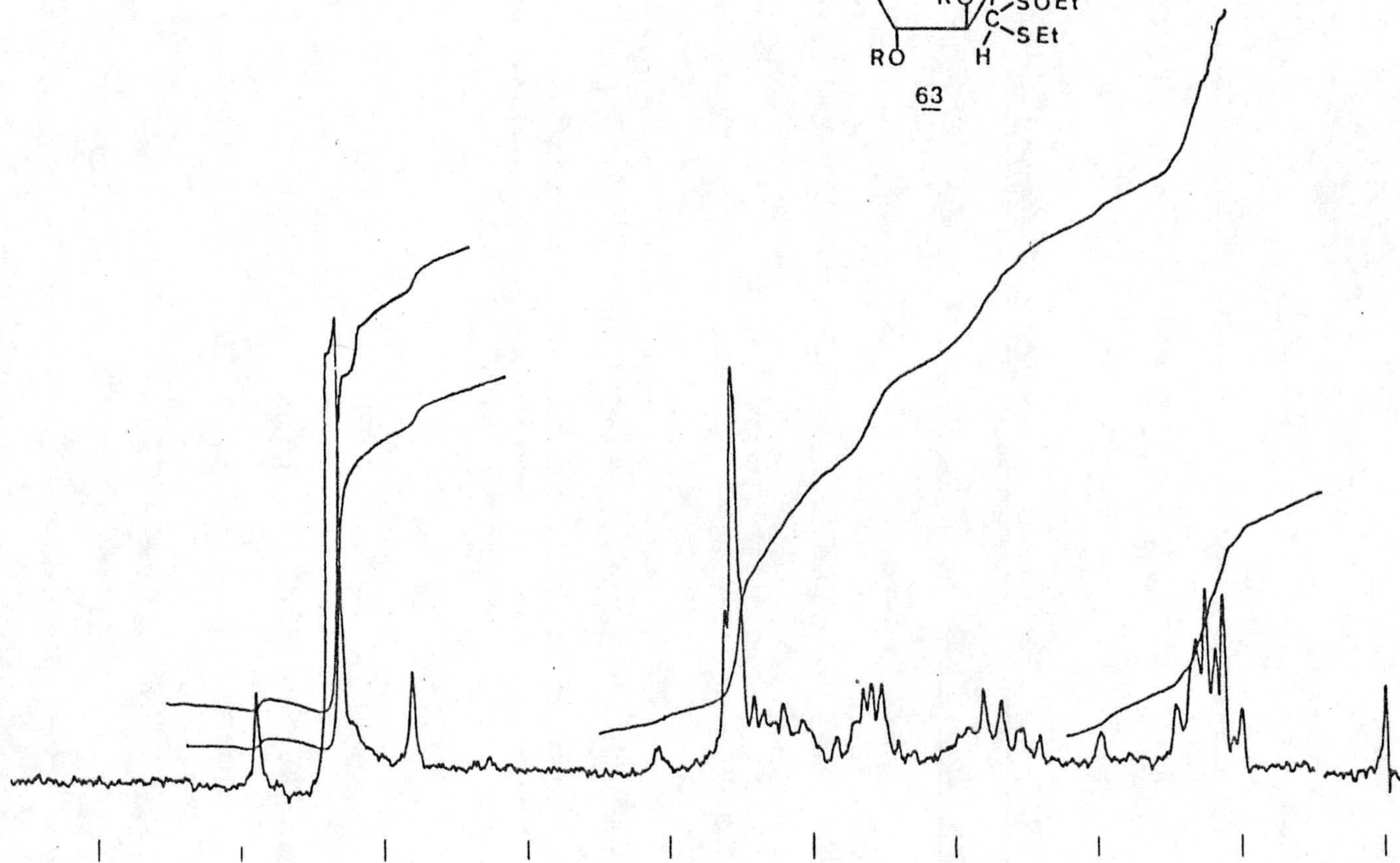
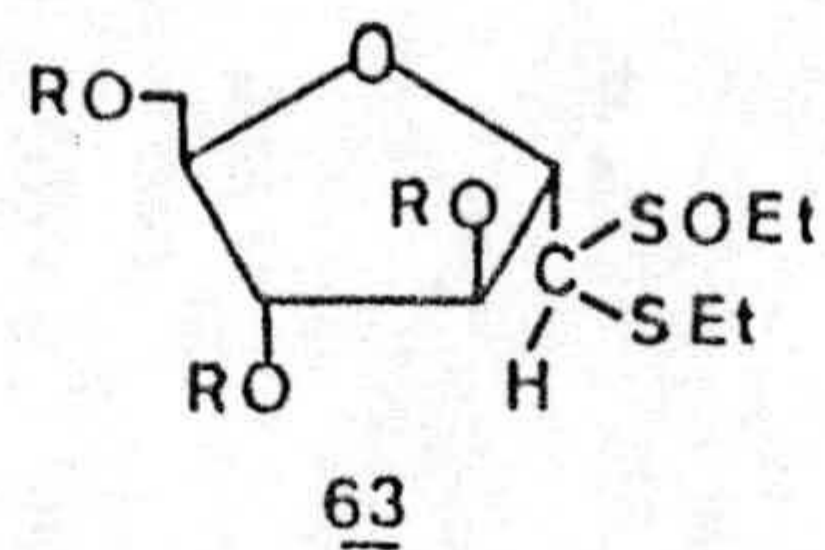
(Z o E)-2-desoxi-3,4,6-tri-O-bencil-D-arabino-hex-1-eno-5-yl dibencil-mercaptal.

53 y 54), se aprecia una absorción de un H olefínico a 6,33 δ en forma de doblete que corresponde a un acoplamiento con el H alílico de C-3. De todo esto se deduce la estructura de 62, aunque no se dispone de más datos experimentales que confirmen esta suposición.

3.8.4 3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-D-manosa-dietilmercaptal-S-óxido (63).

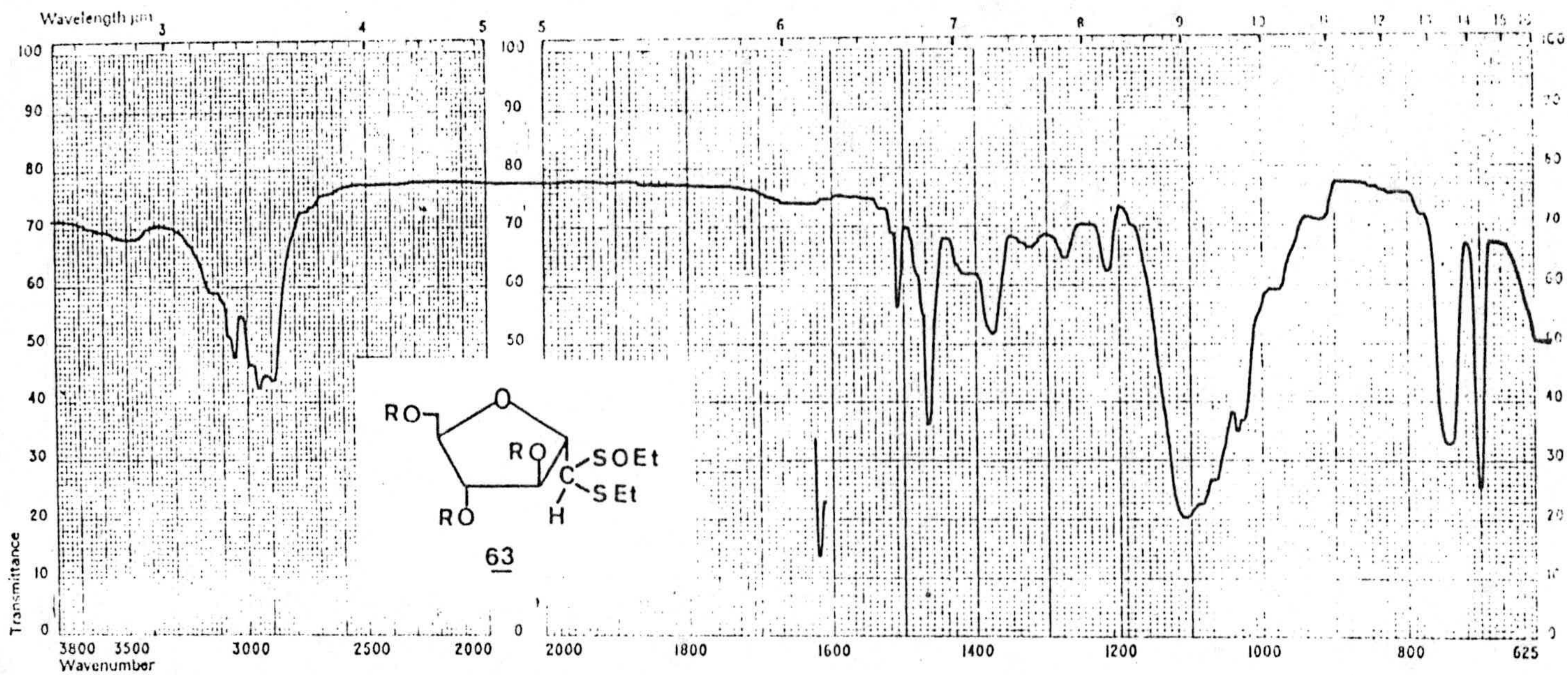
Se obtiene de manera similar que 60. Es de destacar el bajo tiempo de reacción (dos horas frente a las treinta en el caso de 60). El sirupo obtenido con rendimiento casi cuantitativo, según se indica en la parte experimental, se identificó como 63 por sus espectros de I.R. y de RMN. El esquema 45 nos muestra la reacción correspondiente.

Como absorciones en el espectro de I.R. de 63 (espectro 57), indicamos las que aparecen a 3090, 3070, 2980, 2900, 1510, 1475, 1100, 1070, 1035, 750 y 700 cm^{-1} . En RMN (espectro 56), pueden observarse



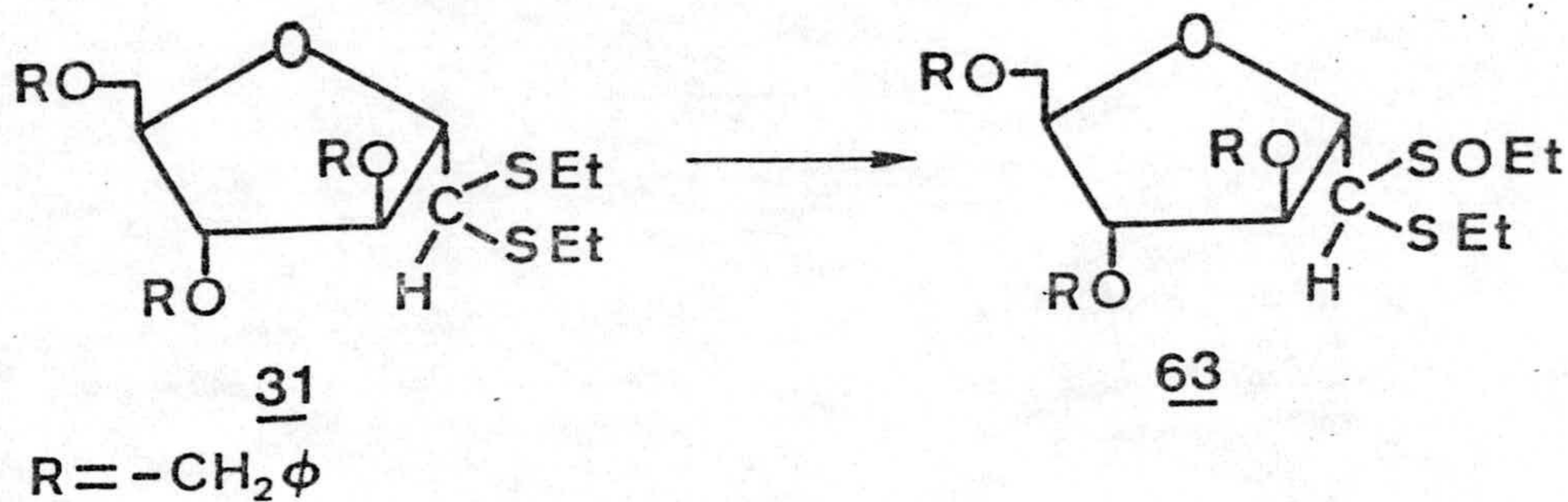
Espectro 56

3,4,6-tri-0-bencil-2,5-anhidro-D-manosa dietilmercaptal-S-óxido.



Espectro 57

3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-D-manosa dietilmercaptal-S-óxido.

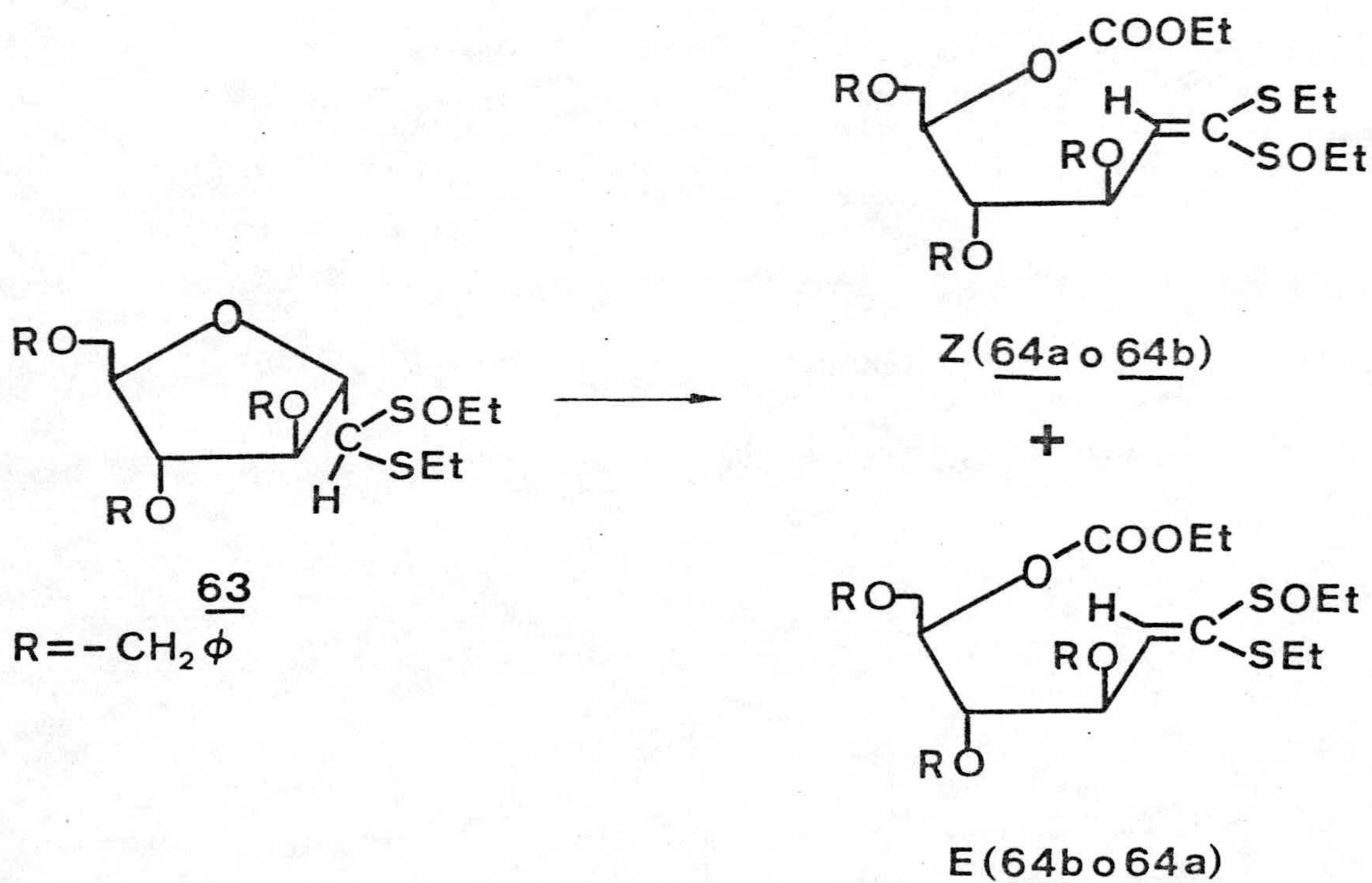


ESQUEMA 45

a 0,95-1,55 ppm. un multiplete correspondiente a 6H, H de los CH_3 - de los grupos mercaptal; a 2,4-3,1 ppm un multiplete con integral correspondiente a 4H, H de los grupos $-\text{CH}_2-$ de los grupos mercaptal; a 3,45-4,7 ppm aparece otro multiplete correspondiente a 11H, H de los CH_2 bencílicos y los H de C-1,2,3,4,5, 6 y 6'; por último a 7,2-7,6 ppm están los H aromáticos.

3.8.5 (Z y E)-2-desoxi-3,4,6-tri-O-bencil-5-O-etoxycarbonil-D-arabino-hex-1-enosa dietilmercaptal-S-óxido (64a y 64b).

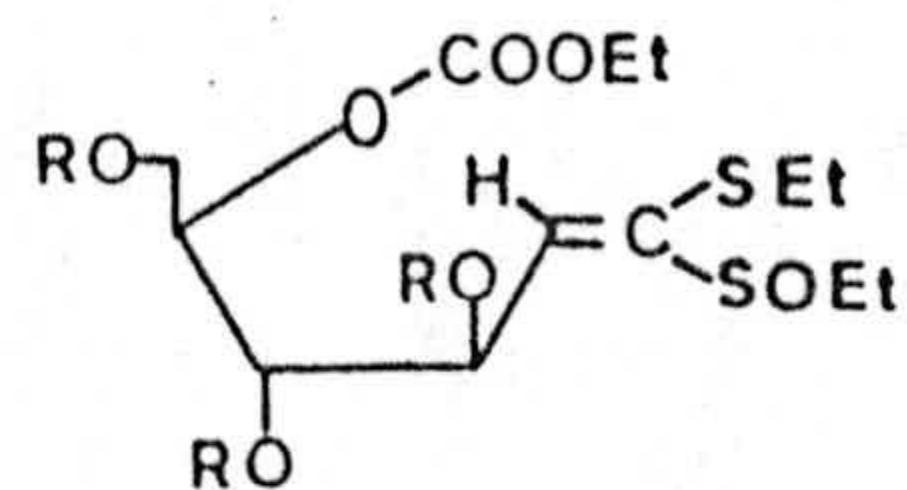
Por igual procedimiento que para la obtención de 61 pero en este caso partiendo de 3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-D-manosa dietilmercaptal-S-óxido (63), obtenemos con rendimiento del 14% los dos isómeros Z y E que llamamos 64a y 64b (esquema 46).



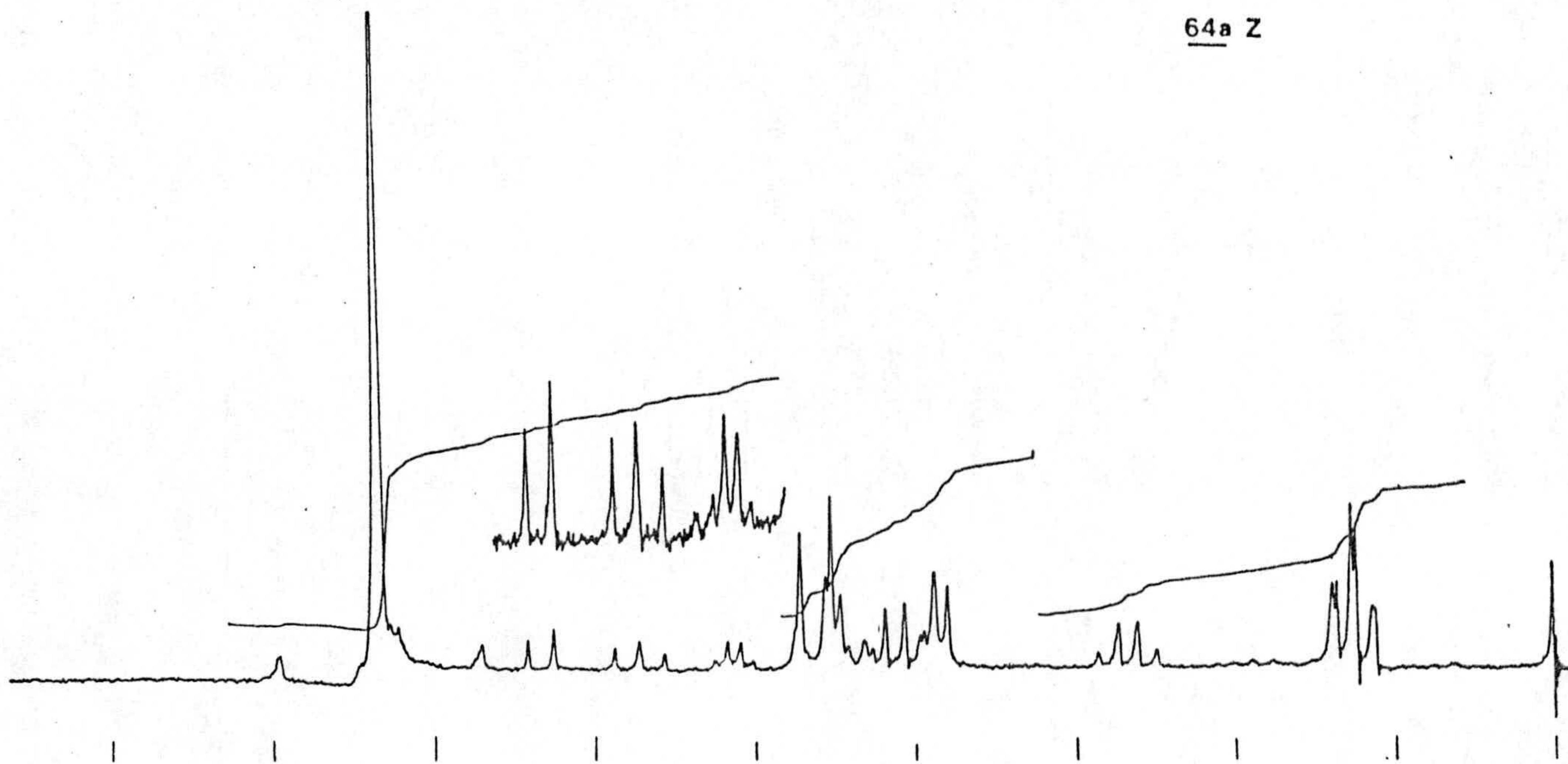
ESQUEMA 46

Esta asignación ha sido efectuada en base a las posiciones de la absorción de los hidrógenos vinílicos (75).

De los espectros I.R. de ambos (espectros 59 y 61 respectivamente), se deduce la presencia de un grupo C=O que presenta una absorción a 1770 cm^{-1} , siendo ambos muy parecidos aunque teniendo una mayor intensidad la banda de absorción de los grupos aromáticos del compuesto eluído en primer lugar (64a). Los espectros de RMN muestran ambos la presencia de un H olefínico a distintos valores de δ . En el caso de 64a (espectro 58), esta absorción corresponde a un valor de 6,3 δ en forma de doblete con un $J_{2,3}=10\text{Hz}$. En el caso de 64b la absorción del H de C-2 está desplazada con respecto al anterior, apareciendo entre 6,9 y 7,3 (espectro 60).

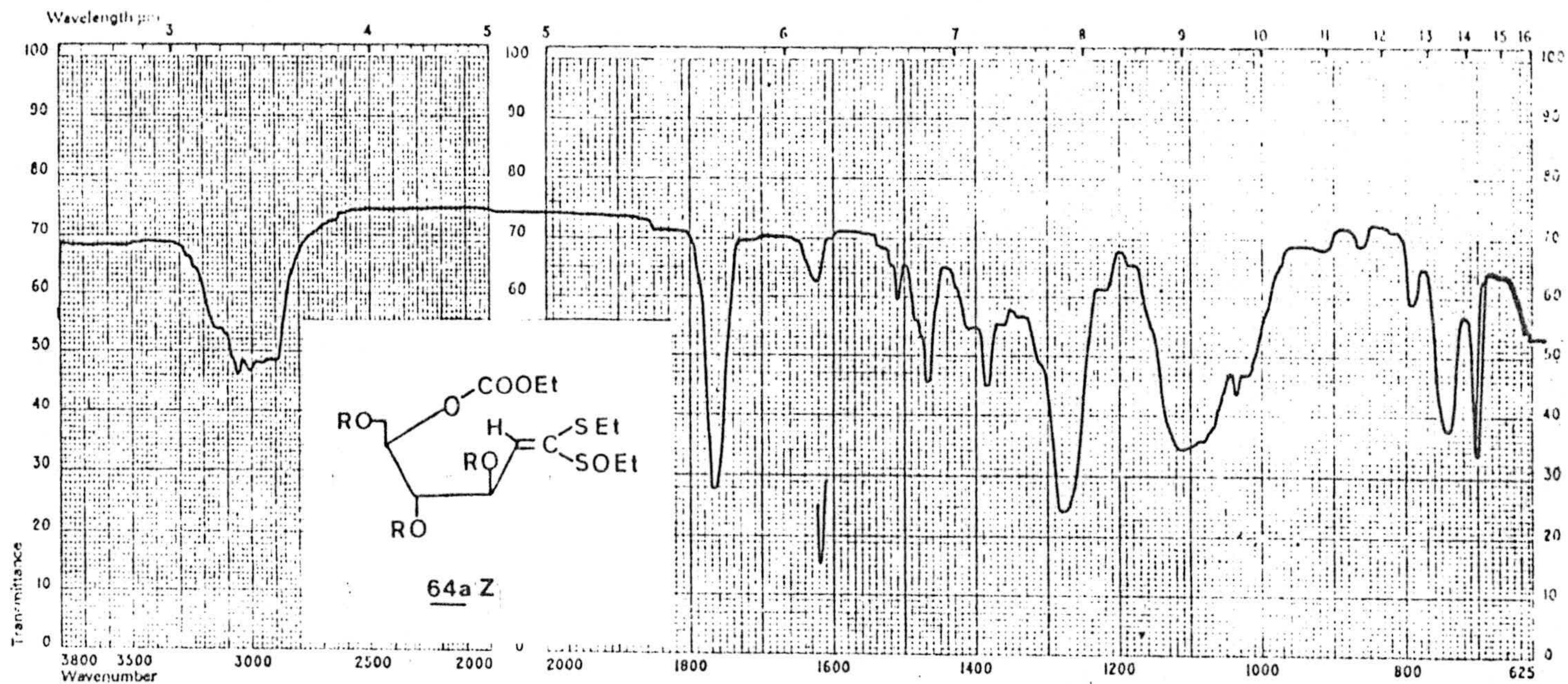


64a Z



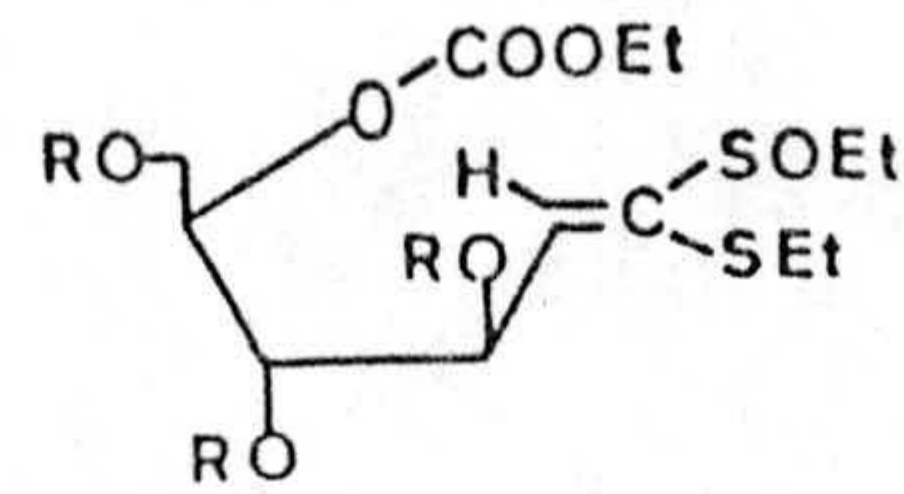
Espectro 58

(Z o E)-2-desoxi-3,4,6-tri-O-bencil-5-O-etoxicarbonil-D-arabino-
-hex-1-enosa dietilmercaptal-S-óxido.

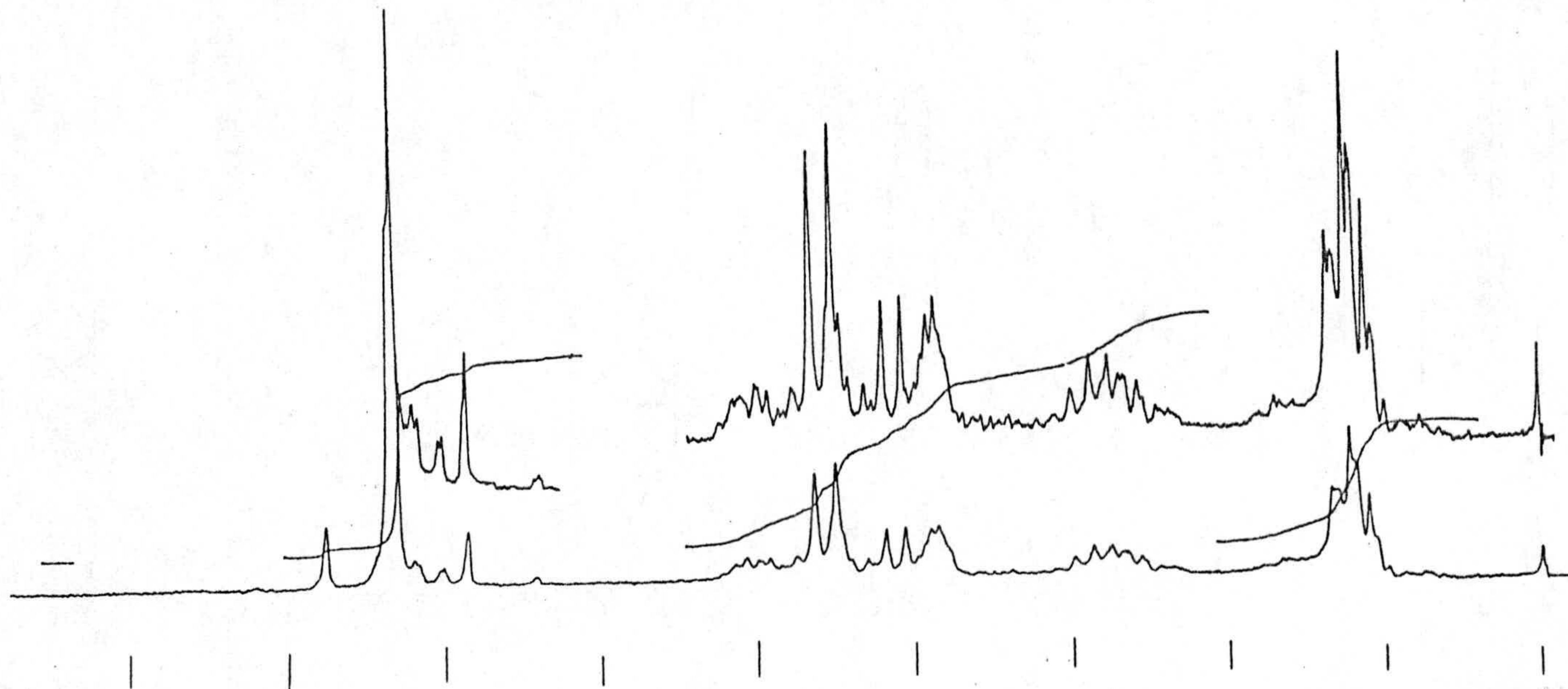


Espectro 59

(Z o E)-2-desoxi-3,4,6-tri-0-bencil-5-0-etoxicarbonil-D-arabino-
 -hex-1-enosa dietilmercaptal-S-óxido.

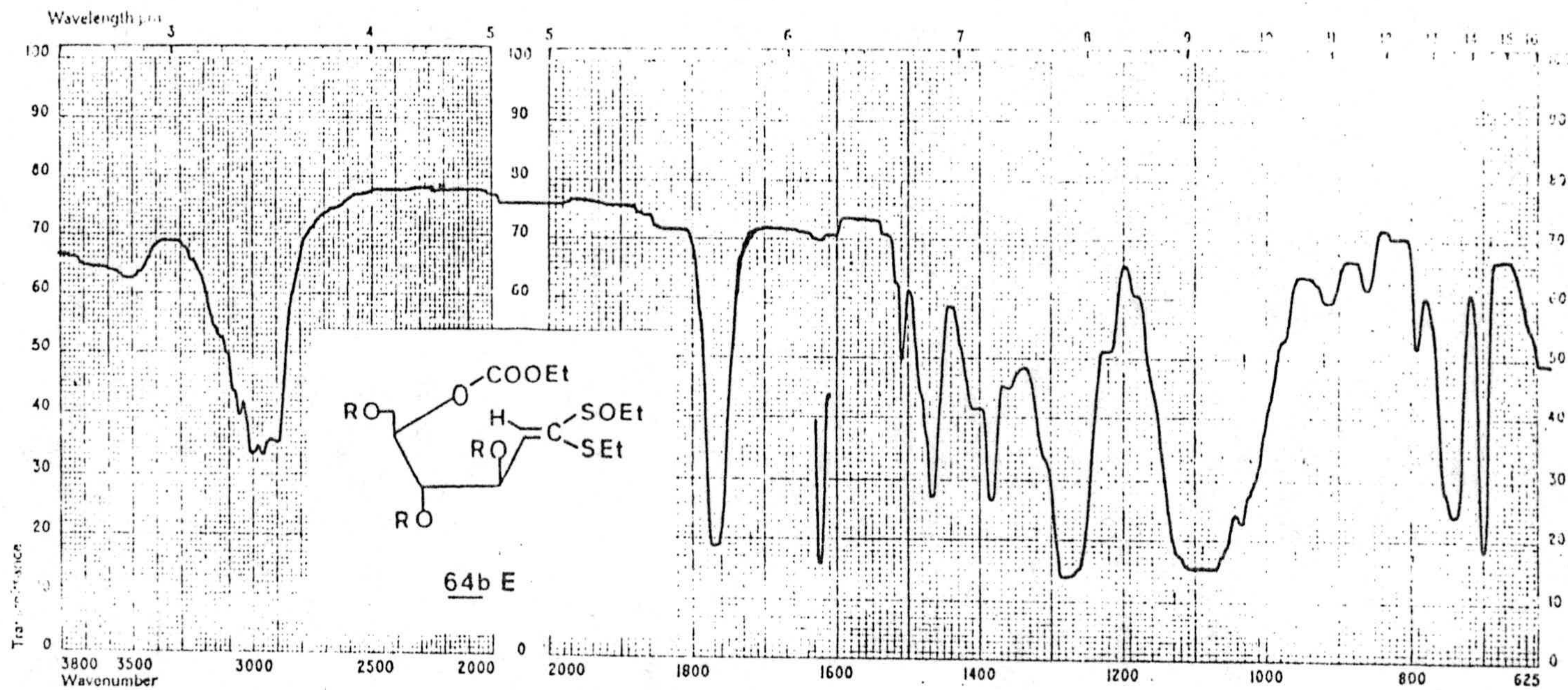


64b E



Espectro 60

(Z o E)-2-desoxi-3,4,6-tri-O-bencil-5-O-etoxicarbonil-D-arabino-
-hex-1-enosa dietilmercaptal-S-óxido.



Espectro 61

(Z o E)-2-desoxi-3,4,6-tri-O-bencil-5-O-etoxicarbonil-D-arabino-
-hex-1-enosa dietilmercaptal-S-óxido.

4. PARTIE EXPERIMENTAL

4. PARTE EXPERIMENTAL.

4.1 Métodos generales.

La eliminación de disolventes se efectuó a presión reducida de trompa de agua a temperaturas inferiores a 50°C. Los puntos de fusión están sin corregir y se determinaron en un aparato tipo Koffler, - acoplado a un microscópio de la casa Reichert, así - como otro tipo Tottoli de la casa Buchi, usando muestras secadas sobre pentóxido de fósforo. Los análisis cromatográficos realizados sobre capa fina de - gel de sílice se llevaron a cabo según la técnica - original de Stahl y colaboradores (86), usando placas de 20 x 10 cm, en unos casos y en otros según la técnica modificada en la que se utilizaban portaobjetos de 7,5 x 2,5 cm (87). La visualización de las sustancias se hizo indistintamente con vapores de iodo o por pulverización con una disolución de ácido - sulfúrico al 10% en etanol con calefacción posterior.

Los análisis cromatográficos en columna se realizaron utilizando gel de sílice 60 Merck de 70-230 mallas o celulosa microcristalina Doesder, indicando en cada caso el eluyente empleado y la columna utilizada.

Los espectros de IR se registraron en espectrofotómetros Perkin-Elmer modelo 137 Infracord y Pye--Unican ST-1000, y se señalan sólo las bandas de absorción más características, indicando su aspecto e intensidad relativa con las abreviaturas: a, ancha; h, hombro; d, débil; m, media; f, fuerte. Su asignación se discute en la parte teórica, donde se reproducen algunos espectros originales.

Los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro Hitachi-Perkin-Elmer, modelo R-20 MHz. Se expresan los valores del desplazamiento químico en ppm (δ) relativo a TMS como referencia interna y los valores de la constante de acoplamiento J en Hz. Se indica el aspecto y multiplicidad de las señales mediante las abreviaturas: a (ancha), s (singlete), d (doblete), t (triplete), dd (doble-doblete), c (cuadruplete), y m (multiplete), in

dicando en cada caso el disolvente empleado. Los espectros se reproducen en la parte teórica. Algunas sustancias fueron sometidas a intercambio isotópico de sus hidrógenos activos por tratamiento con óxido de deuterio.

Los poderes rotatorios específicos han sido medidos a temperatura de laboratorio, aproximadamente 20°C , salvo indicación en contra, en un polarímetro automático Perkin-Elmer modelo 141. En cada caso se indica el disolvente empleado así como la concentración e igualmente la longitud de onda empleada.

Los análisis cuantitativos de carbono, hidrógeno y nitrógeno se realizaron en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Granada en un aparato Carlo Erba-Elemental Analyzer 1106.

Los espectros de masas se han realizado en un Mass Spectrometer Hewlett-Packard, 5930A, y los ultravioletas en un Perkin-Elmer 124.

Los índices de refracción se midieron en un refractómetro Abbe-Atago.

Para los análisis cromatográficos se utilizaron productos de pureza analítica. En los casos necesarios tanto los reactivos como los disolventes fueron purificados, secados y destilados o cristalizados en la forma habitual.

Algunos de los productos que se describen han sido sintetizados en colaboración con el Dr. D. José Molina Molina (ver referencia 15).

4.2 Síntesis de derivados de 2,5-anhidro-D-manosa - dialquilmercatales.

4.2.1 3,4,6-tri-O-benzoil-2,5-anhidro-D-manosa dibencilmercaptal (25).

10,8 g de clorhidrato de glucosamina se trata con ácido nitroso de la forma descrita por Bera y colaboradores (44). El sirupo que se obtiene se trata con 20 ml de ácido clorhídrico concentrado y frío y 15 ml de bencilmercaptano. La mezcla de reacción, se agita fuertemente enfriando en baño de hielo y sal durante media hora y al cabo de la cual, se extrae con cloroformo y el extracto se lava repetidas veces con agua, bicarbonato sódico y agua, secándose finalmente sobre sulfato sódico anhidro. Después de eliminado el disolvente, el sirupo que resulta 20 g, sin purificar, se disuelve en 80 ml de piridina y se enfria en baño de hielo. A esta mezcla, se agrega lentamente, y manteniendo la temperatura por debajo de 5°C, una mezcla enfriada previamente de 80 ml de

piridina y 55 ml de cloruro de benzoilo recién desti-
lado. Terminada la adición, se mantiene la reacción
durante 20 horas a 0°C, al cabo de las cuales se --
vierte sobre hielo picado y se agita durante media -
hora. Posteriormente se extrae con cloroformo y se -
lava sucesivamente con agua, ácido clorhídrico dilui-
do, agua, disolución de bicarbonato sódico (10% en
agua) y agua. Después de secar sobre sulfato sódico
anhidro y eliminar el disolvente, el residuo que pe-
sa 66,23 g, se disuelve en 500 ml de alcohol, obte--
niéndose, después de enfriar, 22,48 g de un sólido -
cristalino blanco. Rendimiento 63,72%. Por recrista-
lización en alcohol presenta un P.F. de 103-104°C;
 $[\alpha]_D = +42,5^\circ$ (c-1, en cloroformo). El espectro -
de $^1\text{HRMN}$, (Cl_4C), presenta las absorciones: 3,7--
-4,0 ppm (5 H, m 2 $\text{CH}_2\text{-S-}$ y H de C-1); 4,25-4,7 -
ppm (4 H, m, H de C-2,5,6 y 6'); 5,45 ppm (1 H,
t, $J_{3,4}=J_{4,5}=3,5$ Hz); 5,74 ppm (1 H, dd, $J_{2,3}=2,5$
Hz); 6,9-8,1 ppm (25 H, m, H aromáticos). I.R. -
(sólido en KBr): 3050, 3030 vibraciones de tensión
C-H aromático; 2950, 2910 tensión de C-H alifático;

1730 tensión de C=O; 1610, 1500, 1455 vibraciones - de tensión C-C aromático; 1280, 1125 tensión de enla ce C-O; 700 cm^{-1} deformación de aromáticos (C-H) - fuera del plano. EM (m/q): 459, 445, 369, 351, 337, 259, 215, 201, 105 (PB), 91.

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{41}\text{H}_{36}\text{O}_7\text{S}_2$: C, 69,88; H, 5,14. Encontrado: C, 69,62; H, 15,16.

4.2.2 2,5-anhidro-D-manosa dibencilmercaptal (26).

Primer procedimiento

2 g de 3,4,6-tri-O-benzoil-2,5-anhidro-D-manosa dibencilmercaptal se calienta reflujo con 30 ml de alcohol al 50% al que se ha añadido 12 ml de hidróxi do sódico 1N. Cuando el producto se ha disuelto com pletamente, se mantiene la ebullición 30 minutos más, al cabo de los cuales se evapora el disolvente y el resíduo se extrae con cloroformo. Los extractos se lavan sucesivamente con solución de bicarbonato y agua y a continuación se seca sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentrado y evaporado el disol

vente, se obtienen 0,9 g de 2,5-anhidro-D-manosa dibencilmercaptal en forma de sirupo. Rendimiento 81%. $[\alpha]_D = +77,14^\circ$ ($c=1,055$ en cloroformo). I.R. (líquido): 3450 ancho, 3100, 3080, 3050, 2950 cm^{-1} . El espectro de RMN corresponde al espectro 3.

Segundo procedimiento.

El sirupo de 50 g de peso, resultante de la desaminación con ácido nitroso de 21,7 g de clorhidrato de glucosamina, se disuelve en 50 g de ácido clorhídrico concentrado frío, agregando posteriormente con agitación y enfriamiento una mezcla de 50 ml de ácido clorhídrico concentrado y 37 ml de bencilmercaptano. Se agita durante una hora y se procesa extrayendo con cloroformo, lavando con agua, disolución de bicarbonato sódico y agua. Se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora el disolvente dando 44 g de 2,5-anhidro-D-manosa dibencilmercaptal, que se purifican en columna de gel de sílice utilizando como eluyente mezcla de hexano-acetato de etilo(3:1), y después acetato de etilo. Se obtienen 3,265 g de producto puro. Rendimiento 8,3%. Los datos analíticos -

coinciden con los del producto obtenido por el otro procedimiento.

4.2.3 3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-D-manosa dibencilmercaptal (27).

11,24 g de 2,5-anhidro-D-manosa dibencimercaptal se calientan a reflujo con 22,5 g de hidróxido potásico, 31,5 ml de cloruro de bencilo y 45 ml de tetrahidrofurano. El calentamiento se mantiene durante 24 horas, al cabo de las cuales se elimina el disolvente a vacío, así como la mayor parte del cloruro de bencilo residual. El resto de la destilación, se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de éter dietílico-hexano de polaridad creciente. Por este procedimiento, se obtienen 4 g de 3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-D-manosa dibencilmercaptal en forma de un sirupo amarillento. Rendimiento 21.07%. $[\alpha]_D = +33,68^\circ$ ($c=1$, en tetracloruro de carbono). $^1\text{HRMN}$, (Cl_4C): 3,3-4,2 (11 H, m, 2 $\text{CH}_2\text{-S-}$, H de C-1,2,3,4,5,6 y 6'); --

4,2-4,35 (4 H, 2s, 2 CH₂ bencílicos); 4,45 (2 H, s, CH₂ bencílico), 6,9-7,3 (25 H, m, H aromáticos).
I.R. (líquido): 3100, 3080, 3050, 2980, 2900, 1620, 1600, 1510, 1470, 1100, 750 y 700 cm⁻¹.

Análisis calculado para C₄₁H₄₂O₄S₂: C, 74,27; H, 6,39. Encontrado: C, 74,26; H, 6,13.

4.2.4 3,4,6-tri-O-acetil-2,5-anhidro-D-manosa dibencilmercaptal (28).

0,28 g de 2,5-anhidro-D-manosa dibencilmercaptal se tratan con 2 ml de piridina y 1 ml de anhídrido acético a temperatura ambiente durante 20 horas. Al cabo de este tiempo, la mezcla de reacción se vierte sobre hielo, extrayendose posteriormente con cloroformo. Después de lavar los extractos con agua, - ácido clorhídrico diluido, solución de bicarbonato - sódico y nuevamente con agua, se secan sobre sulfato sódico anhidro. Después de evaporado el disolvente, el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, usando como eluyente mezclas de -

hexano y éter dietílico. Se obtienen 0,18 g de 3,4,6-tri-O-acetil-2,5-anhidro-D-manosa dibencilmercaptal en forma de sirupo incoloro. Rendimiento 48,69%. $[\alpha]_D = +78,34^\circ$ ($c=1$, en cloroformo). $^1\text{HRMN}$ (Cl_4C): 1,85-2,1 (9 H, 3s, $\text{CH}_3\text{-COO-}$); 3,5-4,3 (9 H, m, metilenos bencílicos y H de C-1,2,5,6 y 6'); 4,95 (1 H, m, H de C-4); 5,3 (1 H, m, H de C-3); 7,15 (10 H, m, H aromáticos). I.R. (líquido): 3060, 3030, tensión de C-H aromáticos; 1765 tensión C=O; 1240 tensión de C-O; 700, 770 deformación fuera del plano de aromático (monosustituído). EM (m/q): 458, 427, 395, 336, 335, 275, 215, 91, 4 (PB).

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_7\text{S}_2$: C, 60,19; H, 5,83. Encontrado: C, 60,20; H, 5,63.

4.2.5 2,5-anhidro-D-manosa dietilmercaptal (29).

El sirupo de 92,77g de peso resultante de la desaminación con ácido nitroso de 43,2 g de clorhidrato de glucosamina, se disuelve en 93 ml de ácido

clorhídrico concentrado y frío agregando posterior-
mente con agitación fuerte y enfriamiento 80 ml de -
etilmercaptano, en varias porciones. Terminada la -
adición, se mantiene la agitación durante una hora y
al cabo de este tiempo, se añade un volumen de agua
igual al de la mezcla, extrayendo con dos porciones
de 20 ml de cloroformo. La fase acuosa se neutraliza
con bicarbonato sódico, y se extrae repetidas veces
con acetato de etilo. Los extractos clorofórmicos se
extraen con agua tres veces y la fase acuosa después
de neutralizada con bicarbonato sódico se extrae con
acetato de etilo y estos extractos se juntan con los
anteriores, que después de secados sobre sulfato só-
dico anhidro, se evaporan dando 39 g de producto.

Después de purificar en una columna de gel de sílice
utilizando éter dietílico como eluyente, se aislan -
24 g de 2,5-anhidro-D-manosa dietilmercaptal en for-
ma de sirupo. Rendimiento 44,63% a partir del clorhi-
drato de glucosamina. $[\alpha]_D = +67,57^\circ$ (c=1,184 en -
cloroformo. $^1\text{HRMN}$ (Cl_3CD): 1,25 (6 H, t, J= 7 Hz,
2S- CH_2CH_3); 2,73 (4 H, c, J= 7 Hz, 2S- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$);

3,6-4,48 (10 H, m, H de C-1,2,3,4,5,6 y 6', OH de C-3,4 y 6, con cambio con D₂O desaparecen señales con una integral de tres protones). I.R. (líquido): 3400, 3000, 2950, 2890, 1050 cm⁻¹. EM (m/q): 268, 250, 207, 189, 177, 145, 136 (PB).

4.2.6 3,4,6-tri-O-benzoil-2,5-anhidro-D-manosa dietilmercaptal (30).

2,2 g de 2,5-anhidro-D-manosa dietilmercaptal se disuelven en 14 ml de piridina y a esta disolución se añaden gota a gota, 9,65 g de cloruro de benzoilo en 14 ml de piridina, con agitación y enfriamiento. Una vez terminada la adición se mantiene la mezcla a 5°C durante 48 horas, al cabo de las cuales se vierte sobre 100 g de hielo picado, agitando durante media hora. La mezcla se extrae tres veces con cloroformo y la capa orgánica se lava sucesivamente con agua, ácido clorhídrico en disolución 0,1N, agua, disolución acuosa de bicarbonato sódico al 10% y finalmente con agua. Por último, se

seca sobre sulfato sódico anhidro y después de filtrar, se evapora el disolvente, dejando un residuo que se purifica por cromatografía en columna. Se obtienen así 1,88 g de 3,4,6-tri-0-benzoil-2,5-anhidro-D-manosa dietilmercaptal de aspecto siruposo. Rendimiento 39,4%. $[\alpha]_D = -8,5^\circ$ ($c=1$, en cloroformo).

$^1\text{HRMN}$ (Cl_4C): 1,20-1,25 (6 H, 2t, $J=7$ Hz, S- CH_2 - CH_3); 2,7 (4 H, c, $J=7$ Hz, S- CH_2CH_3); 4,2-4,7 (4 H, m, H de C-2,5,6 y 6'); 4,1 (1H, d, $J=5$ Hz, H de C-1); 5,3-5,5 (1 H, m, H de C-3); 5,6-5,8 (1H, m, H de C-4); 7,0-8,0 (15 H, aromáticos).

I.R. (líquido): 3110, 3070, 2990, 1735, 1605, 1585, 1450, 1280, 1110, 700 cm^{-1} . EM (m/q): 580, 519, 445, 397, 275, 201, 135, 77 (PB).

4.2.7 3,4,6-tri-0-bencil-2,5-anhidro-D-manosa dietilmercaptal (31).

Se disuelven 23,6 g de 2,5-anhidro-D-manosa dietilmercaptal en 148 ml de THF y se mantienen cuatro horas a reflujo y con agitación con 74,42 g de -

hidróxido potásico pulverizado y 104 ml de cloruro de bencilo. Al cabo de ese tiempo, la mezcla de reacción se filtra sobre celita lavando el residuo con THF. El disolvente y el cloruro de bencilo que no ha reaccionado se eliminan primero en trompa de agua y después mediante bomba de vacío, resultando un sirupo que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, usando como eluyente mezclas de hexano-éter dietílico (5:1). Así se obtienen 41,83 g de 3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-D-manosa dietilmercaptal, rendimiento 88,44%, en forma de sirupo.

$[\alpha]_D = +13,05^\circ$ ($c=1,18$ en cloroformo). $^1\text{HRMN}$ --
 (Cl_4C): 1.21 (6 H, t, $J=7$ Hz, $2\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 2,65
 (4 H, c, $J=7$ Hz, $2\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 3,34-3,66 (2 H, CH_2
 de C-6); 3,8-4,42 (5 H, m, H de C-1,2,3,4 y 5); -
 4,51 (6 H, CH_2 bencílicos); 7,23 (15 H, H aromáti-
 cos). I.R. (líquido): 3110, 3090, 1500, 1460, -
 1110, 750, 700 cm^{-1} . EM (m/q): 538,4, 523, 477, -
 462, 447, 416, 386, 371, 295, 91 (PB).

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{S}_2$:
 C, 69,14; H, 7,06. Encontrado: C, 69,05; H, 7,28.

4.3 Síntesis de derivados de 2,5-anhidro-aldehído-D-
-manosa.

4.3.1 3,4,6-tri-O-benzoil-2,5-anhidro-aldehído-D-ma-
nosa (32).

Primer procedimiento.

2 g de 3,4,6-tri-O-benzoil-2,5-anhidro-D-manosa dibencilmercaptal se agitan a temperatura ambiente con 2,4 g de óxido mercúrico, 2,4 g de cloruro mercúrico, 11,6 ml de acetona y 0,91 ml de agua. La reacción se sigue por cromatografía en capa fina y al cabo de 24 horas se filtra sobre celita y se evapora el líquido hasta sequedad. El sirupo resultante se extrae con cloroformo y el extracto se lava sucesivamente con soluciones de ioduro sódico y agua, se seca posteriormente con sulfato sódico anhidro y se evapora el disolvente, obteniéndose 1,44 g de residuo siruposo amarillento identificado como 3,4,6-tri-O-benzoil-2,5-anhidro-aldehído-D-manosa. Rto. 81%. La purificación del compuesto por cromatografía en

columna de gel de sílice, se traduce en la aromati- zación del anillo tetrahidrofuránico, obteniéndose benzoato de 6-metil-furfural, por lo que se utilizó el compuesto sin posterior purificación. El espectro RMN corresponde al espectro 17.

Segundo procedimiento

1,8 g de 3,4,6-tri-O-benzoil-2,5-anhidro-D-ma- nosa dietilmercaptal se agitan a temperatura ambien- te con 2,138 g de óxido mercuríco, 2,138 g de cloru- ro mercuríco, 10,132 ml de acetona y 0,788 ml de -- agua. La reacción se sigue por cromatografía en capa fina y al cabo de 24 horas se filtra sobre celita y se evapora el disolvente hasta sequedad. El sirupo - resultante se extrae con cloroformo y el extracto se lava sucesivamente con soluciones de ioduro sódico y agua, se seca posteriormente con sulfato sódico anhi- dro y se evapora el disolvente, obteniéndose 1,43 g de 3,4,6-tri-O-benzoil-2,5-anhidro-aldehído-D-manosa, en forma de sirupo amarillento.

4.3.2 3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-aldehído-D-manosa (33).Primer procedimiento

8,9 g de 3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-D-manosa dietilmercaptal se agitan a temperatura ambiente con 11,4 g de óxido de mercurio, 11,4 g de cloruro mercúrico, 4,2 ml de agua y 54 ml de acetona. La reacción se sigue por cromatografía en capa fina y al cabo de una hora se observa que la reacción ha terminado. Se evapora el disolvente y el residuo se extrae varias veces con éter dietílico, filtrándose sobre celita. El filtrado se lava con disolución de ioduro potásico y agua, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora el disolvente. El residuo siruposo se purifica en columna con gel de sílice y mezclas hexano-éter dietílico de polaridad creciente (2:1—1:1) como disolvente, obteniéndose 3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-aldehído-D-manosa en rendimiento prácticamente cuantitativo. $[\alpha]_D = +3,77^\circ$ (c=1, en cloroformo). $^1\text{HRMN}$ (Cl_3CD): 3,41-3,81 (2 H, m, H

de C-6 y 6'); 3,91-4,75 (10 H, m, H de C-2,3,4,5 y 3CH₂ bencílicos); 7,35 (15 H, m, H aromáticos); 9,78 (1 H, d, J=1,5 Hz, H aldehídico). I.R. (líquido): 3450 tensión O-H (hidrato), 3100, 3070, 3040 tensión C-H aromáticos, 2970, 2890 tensión C-H alifático, 1720 tensión C=O aldehídico, 1500, 1460 y 1400 tensión C=C aromático, 1100 tensión C-O, 750 y 700 cm⁻¹ deformación fuera del plano de C-H aromáticos. EM - (m/q): 432, 341, 235, 205, 193, 181, 164, 91 (PB).

Segundo procedimiento

0,922 g de 3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-D-manosa dibencilmercaptal se agitan a temperatura ambiente con 0,95 g de óxido de mercurio, 0,95 g de cloro mercurio, 0,35 ml de agua y 4,5 ml de acetona. La reacción se sigue por cromatografía en capa fina y al cabo de una hora se observa que la reacción ha terminado. Se evapora el disolvente y el residuo se extrae varias veces con cloroformo, filtrándose sobre celita. El filtrado se lava con disolución de ioduro sódico y agua, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora el disolvente. El residuo que pesó 0,355 g es de 3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-aldehído-D-manosa, (59%).

4.3.3 Intento de isomerización de 3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-aldehído-D-manosa (33) a 3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-aldehído-D-glucosa (33a).

60 mg de 3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-aldehído-D-manosa se disolvieron en 0,5 ml de cloroformo con una gota de ácido acético en un tubo de RMN, fijando la atención en la absorción correspondiente al protón aldehídico a $9,75 \delta$. Al cabo del tiempo se puede apreciar la aparición de una nueva señal a $9,65 \delta$. Al cabo de 15 días, se manifiesta una estabilización en la intensidad de ambas absorciones. En el equilibrio la intensidad de las dos absorciones resultó ser de 2:1 respectivamente.

Los intentos de isomerización en medio básico resultaron imposibles de seguir espectroscópicamente, ya que se observa la desaparición del hidrógeno aldehídico posiblemente debido a reacciones de condensación.

4.4 Síntesis de derivados de C-arabinofuranosil tetra-
trahidropirimidinas.

4.4.1 4(2,3,5-tri-0-benzoil- α -D-arabinofuranosil)-
-5-etoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidro-6-metil-2-
-oxopirimidina (34).

1,57 g de 3,4,6-tri-0-benzoil-2,5-anhidro-alde-
hído-D-manosa se tratan a reflujo con 2,64 ml de eta-
nol, 0,23 g de urea y 1 ml de éster acetilacético du-
rante 15 horas. Al cabo de este tiempo, la mezcla de
reacción se concentra y se separa en una columna de
gel de sílice usando como eluyente mezclas de hexa-
no-acetato de etilo, de polaridad creciente. Así se
obtienen 0,74 g de 4(2,3,5-tri-0-benzoil- α -D-ara-
binofuranosil)-5-etoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidro-
-6-metil-2-oxopirimidina en forma de sólido blanco,
que por recristalización de alcohol-agua presenta un
P.F.= 91,5-93°C. $[\alpha]_D = +54,19^\circ$ (c 1,04 en cloroformo).
Rendimiento 35,58%. $^1\text{HRMN}$, (Cl_3CD): 1,09. (3 H,
t, J= 7Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$); 2,25 (3 H, s, $\text{CH}_3\text{-}$ alílico);

3,75-4,25 (2 H, c, $J = 7$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$); 4,25-4,95 (5 H, m, H de C-4, 1', 4', 5', 5''); 5,65-5,90 (2 H, m, H de C-2' y 3'); 6,15-6,4 (1 H, m, ancho, desaparece con óxido de deuterio, N-H-3); 7-8,4 (16 H, aromáticos y N-H-1). I.R. (sólido KBr): 3270, 3150, 3020 tensión de NH y tensión de C-H aromáticos, 1740, 1720 tensión de C=O, 1660, 1460, 1280 y 1100 tensión de C-O, 710 cm^{-1} deformación aromático.

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{O}_{10}\text{N}_2$:

C, 64,94; H, 5,10; N, 4,46. Encontrado: C, 64,71; H, 4,93; N, 4,49.

4.4.2 4(2,3,5-tri-O-bencil- α -D-arabinofuranosil)-5-etoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidro-6-metil-2-oxopirimidina (35).

4,63 g de 3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-aldehído-D-manosa se tratan con 7,15ml de etanol, 0,64 g de urea y 2,78 ml de éster acetilacético a reflujo. La reacción se sigue por cromatografía en capa fina y al cabo de 8 horas se comprueba que ha terminado.

Se concentra a sequedad obteniéndose un sirupo de aspecto cristalino y de 7,533 g de peso. Con éter dietílico cristaliza directamente 0,45 g del producto buscado. El resto, evaporado a sequedad, se introduce en columna de gel de sílice para su purificación, con hexano-éter dietílico (1:5) como eluyente, y se obtiene 0,727 g más de 4(2,3,5-tri-O-bencil- α -D-arabinofuranosil)-5-etoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidro-6-metil-2-oxopirimidina. P.F. = 132-133,5°C. Rendimiento 18,74%. $[\alpha]_D = +62,03^\circ$ (c=1,035 en cloroformo). $^1\text{HRMN}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): 1,09 (3 H, t, CH_3 -etílico); 2,25 (3 H, s, CH_3 alílico); 3,3-4,25 (9 H, m, CH_3 - CH_2 -, H de anillo tetrahydrofuránico, H de C-5', 5' y H de C-4); 4,3-4,6 (6 H, m, CH_2 bencílicos); 7,15 (15 H, aromáticos); 8,5 (2 H, m, ancho, desaparece con D_2O , H de NH-1, NH-3). I.R. (sólido en KBr): 3270, 3100, 2960, 1730, 1715, 1235, 1100, 1030, 740 y 700 cm^{-1} . EM (m/q): 586, 587, 572, 542, 496, 313, 296, 295, 183, 181, 91 (PB).

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{O}_7\text{N}_2$:
 C, 69,59%; H, 6,53%; N, 4,78%. Encontrado: C, 69,82%
 H, 6,46%; N, 4,79%.

4.4.3 4- α -D-arabinofuranosil-5-etoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidro-6-metil-2-oxopirimidina (36).

2,18 g de 2,5-anhidro-D-manosa se trataron con 10,27 ml de etanol, 0,92 g de urea y 4 ml de éster acetilacético. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 48 horas al cabo de las cuales se elimina el disolvente y se intenta separar por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando como eluyente mezclas de hexano-acetato de etilo de polaridad creciente. Se consigue separar 0,12 g de 4- α -D-arabinofuranosil-5-etoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidro-6-metil-2-oxopirimidina, sólido sin punto de fusión fijo (188^oC con descomposición). Rendimiento 2,82%. ¹HRMN (DMSO, d-6): 1,15 (3 H, t, J= 7 Hz, CH₃-CH₂-); 2,15 ppm (3 H, s, CH₃ alílico); 2,9-4,3 ppm (9 H, m, CH₃-CH₂- y H de C-4,1',2',3',4',5' y 5'); 4,3-4,6 ppm (1 H, aparentemente en forma de triplete, desaparece al tratar con óxido de deuterio, O-H de C-5'); 4,7-5,1 ppm (2 H, 2dd, desaparece al tratar con óxido de deuterio, 2 O-H

4.5 Síntesis de derivados de C-arabinofuranosilacrilatos de etilo.

4.5.1 trans-3-(2,3,5-tri-0-benzoil- α -D-arabinofuranosil)-acrilato de etilo (37).

1,43 g de 3,4,6-tri-0-benzoil-2,5-anhidro-aldehído-D-manosa se disuelven en 25 ml de cloruro de metileno, y a esta solución se añade otra de 2 g de etoxicarbonilmetilentrifenilfosforano disuelto en 10 ml del mismo disolvente. Se deja en reposo a temperatura ambiente mientras se sigue la reacción por cromatografía en capa fina. Al cabo de 30 horas, se ha consumido todo el reactivo inicial y la mezcla de reacción se echa sobre agua y hielo. La capa orgánica se lava repetidas veces con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y después de filtrar el agente desecante, se elimina el disolvente. El sirupo que aparece, se purifica en columna de gel de sílice eluyendo con mezclas de hexano-éter dietílico, obteniéndose 1,2 g de trans-3-(2,3,5-tri-0-benzoil-

- α -D-arabinofuranosil)-acrilato de etilo en forma de líquido muy espeso que cristaliza espontáneamente. Se recrystaliza en etanol. P.F. = 80,5-81,5°C. Rendimiento 72,74%. $[\alpha]_D = +13,52^\circ$ ($c=1,28$ en cloroformo). $^1\text{HRMN}$ (Cl_3CD): 1,21 ppm (3 H, t, $J=7$ Hz, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 4,06 ppm (2 H, c, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 4,4-5 ppm (4 H, m, H de C-1', 4', 5' y 5'); 5,3-5,7 ppm (2 H, m, H de C-2' y 3'); 6,1 ppm (1 H, dd, $J_{2,1'} = 1,5$ Hz, $J_{2,3} = 16$ Hz, H de C-2); 7,0 ppm (1 H, dd, $J_{3,1'} = 4$ Hz, H de C-3); 7,0-8,0 ppm (15 H, m, aromáticos). I.R. (sólido en KBr): 1730, 1610, 1460, 1260, 1100, 700 cm^{-1} . EM (m/q): 544, 499, 422, 409, 394, 376, 317, 311, 274, 105 (PB).

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{O}_9$:
C, 68,35; H, 5,19. Encontrado: C, 68,02; H, 5,12.

4.5.2 trans-3-(2,3,5-tri-O-bencil- α y β -D-arabinofuranosil)-acrilato de etilo (38 y 39).

2 g de 3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-aldehído-D-manosa se tratan con 3,33 ml de piridina, 0,66 g

de hemiéster malónico y 2 gotas de piperidina. Se mantiene la reacción a temperatura ambiente y ausencia de luz durante 7 días. La reacción se sigue por cromatografía en capa fina. Al cabo de ese tiempo se vierte sobre hielo y agua, se extrae con cloroformo, se lava con disolución de ácido clorhídrico 6N, agua y disolución de bicarbonato sódico. Se seca con sulfato magnésico anhidro y se evapora el disolvente, obteniéndose un sirupo que pesa 2,5 g y que se introduce en una columna con gel de sílice para separar los dos isómeros productos de reacción. Como eluyente se usa hexano-éter dietílico (4:1). El producto de mayor movilidad pesa 0,25 g y se identifica como trans-3-(2,3,5-tri-O-bencil- β -D-arabinofuranosil)-acrilato de etilo, 39. Rendimiento 10,78%.

$[\alpha]_D^{25} = +82,69^\circ$ ($c = 1,04$ en cloroformo). $^1\text{HRMN}$,
 (Cl_3CD): 1,2 ppm (3 H, t, $J = 7$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$);
 3,2-3,7 ppm (2 H, m, H de C-5'); 3,8-4,8 ppm (11 H, m, H de C-2',3',4', 3 CH_2 bencílicos y $\text{CH}_2\text{-CH}_3$);
 5,5 ppm (1 H, d, $J = 2,5$ Hz, H de C-1'); 6,3 ppm
 (1 H, d, $J = 16$ Hz, H de C-2); 7,11 ppm (1 H, d,

$J = 16$ Hz, H de C-3); 7,3 ppm (15 H, aromáticos).

I.R. (líquido): 3110, 3060, 3020, 2970, 1730, 1665, 1500, 1270, 975, 740, 700 cm^{-1} .

El producto que sale en segundo lugar, el de mayor polaridad, pesa 0,414 g y se identifica como trans-3-(2,3,5-tri-O-bencil- α -D-arabinofuranosil)-acrilato de etilo (38). Rendimiento 17,79%.

$[\alpha]_D = +36,56^\circ$ ($c = 1,146$ en cloroformo). $^1\text{HRMN}$, (Cl_3CD): 1,29 ppm (3 H, t, $J = 7$ Hz, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 3,61 ppm (2 H, d, $J = 5$ Hz, CH_2 de C-5'); 3,82-4,45 ppm (6 H, m, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, y H de C-1', 2', 3' y 4'); 4,53-4,58 ppm (6 H, 2s, 3 CH_2 bencílicos); 6,1 ppm (1 H, dd, $J_{2,3} = 16$ Hz y $J_{2,1'} = 1,5$ Hz, H de C-2); 7,0 ppm (1 H, dd, $J_{2,3} = 16$ Hz y $J_{3,1'} = 6$ Hz, H de C-3); 7,35 ppm (15 H, aromáticos). I.R. (líquido): 3080, 2960, 2880, 1730, 1670, 1500, 1460, 1280, 1110, 740, y 700 cm^{-1} . EM (m/q): 502, 411, 366, 321, 181, 105, 91(PB). U.V.: $\lambda_{\text{max}} = 227$ nm, $\xi = 5 \times 10^3$, en metanol.

4.5.3 cis-3-(2,3,5-tri-0-bencil- α -D-arabinofuranosil)-acrilato de etilo (40).

2 g de 3,4,6-tri-0-bencil-2,5-anhidro-aldehído-D-manosa se disuelven en 25 ml de cloruro de metileno y se añade una disolución de 2 g de etoxicarbonilmetilentrifenilfosforano en 10 ml del mismo disolvente. La mezcla se mantiene a temperatura ambiente durante 24 horas siguiendo la reacción por cromatografía en capa fina. Al cabo de este tiempo, se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se evapora el disolvente y el sirupo resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, usando como eluyente mezclas de hexano-éter dietílico. Se aisla en primer lugar 0,37 g de cis-3-(2,3,5-tri-0-bencil- α -D-arabinofuranosil)-acrilato de etilo. $[\alpha]_D = -77,43^\circ$ ($c=0,997$ en cloroformo).

$^1\text{HRMN}$ (Cl_3CD): 1,20 ppm (3 H, t, $J=7$ Hz, O- CH_2 - CH_3); 3,41 ppm (2 H, d, $J_{5',4'}=6$ Hz, H de C-5' y 5'); 3,7-4,7 ppm (12 H, m, H de C-1',2',3',4', O- CH_2 - CH_3 y 3 O- CH_2 -Ph); 5,59 ppm (1 H, dd,

$J_{2,3} = 11$ Hz, $J_{2,1} = 1,5$ Hz, H de C-2); 6-6,4 ppm -
(1 H, m, H de C-3); 7,1 ppm (15 H, s, ancho, H
aromáticos). I.R. (líquido): 3040, 1715, 1640, -
1490, 1200, 1100, 815, 740, y 700 cm^{-1} . EM (m/q):
502, 457, 412, 394, 366, 319, 303, 274, 181, 91(PB).
U.V.: $\lambda_{\text{max}} = 226$ nm, $\xi = 6,3 \times 10^3$, en metanol.

En segundo lugar se recogen 1,028 g de trans-
-3-(2,3,5-tri-O-bencil- α -D-arabinofuranosil)-acri-
lato de etilo (38).

Además se obtiene 0,311 g de mezcla de ambos.
Rendimiento total de la reacción 74%.

4.6 Síntesis de derivados de 2,5-anhidro-D-heptosas.

4.6.1 4,5,7-tri-O-bencil-3,6-anhidro-D-glicero-D-galacto(y D-glicero-D-talo) heptosa dietilmercap tal-S-óxido (53 y 54).

En un matraz de tres bocas con atmósfera inerte se introducen a través de un tapón 10 ml de tetrahidrofurano. Agitando en baño de hielo y sal se añade 1 g de etil-etil-tiometilsulfóxido (19) de una vez. Se enfría a -10°C y entonces se adiciona n-butil-litio gota a gota (3 ml) sin que la temperatura suba de -5°C . Terminada la adición se agita a temperatura ambiente durante media hora. Al anión así formado, se añaden 2,8 g de 3,4,6-tri-O-bencil-2,5--anhidro-aldehído-D-manosa, disueltos en la mínima cantidad de tetrahidrofurano, gota a gota, con agitación y sin que la temperatura suba de 22°C . Terminada la adición la reacción se sigue por cromatografía en capa fina. A las 2 horas se añaden 20 ml de agua y se agita. Se extrae 5 veces con éter dietílico. El

total de los extractos se lava con agua y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Evaporado el disolvente queda un residuo siruposo de 2,828 g de peso, que purificado en columna de gel de sílice utilizando mezclas de hexano-éter dietílico de polaridad creciente como eluyente, se obtienen 0,92 g de un sirupo identificado como mezcla de los posibles isómeros del aducto, o sea: 4,5,7-tri-O-bencil-3,6-anhidro-D-glicero-D-galacto(y -D-glicero-D-talo) heptosa dietilmercaptal-S-óxido. Rendimiento 24,35%. El espectro de la mezcla es el nº 36.

4.6.2 4,5,7-tri-O-bencil-3,6-anhidro-2-desoxi-D-mano-heptosa dietilmercaptal (55).

0,572 g de 4,5,7-tri-O-bencil-3,6-anhidro-D-mano-D-(y L)-glicero-heptosa dietilmercaptal-S-óxido se tratan con 16,5 ml de éter dietílico seco y 0,165 g de hidruro de aluminio y litio a reflujo con agitación. Se sigue la reacción por cromatografía en capa fina y al cabo de hora y media se enfría, se agregan

con agitación 10 ml de éter dietílico saturado de agua y 10 ml de disolución de cloruro amónico al 10%. Se separan las dos capas y la acuosa se lava con cuatro porciones de éter dietílico. Los extractos etéreos se secan con sulfato magnésico anhidro y se evapora el disolvente, obteniéndose 0,49 g de sirupo que se introduce en una columna con gel de sílice para su purificación. Como eluyente se usa una mezcla de hexano--acetato de etilo (6:1). El producto que eluye en primer lugar pesa 0,075 g y se identifica como 4,5,7-tri-O-bencil-3,6-anhidro-2-desoxi-D-mano-heptosa dietilmercaptal. Rendimiento 13,89%. $[\alpha]_D^{25} = +13^\circ$ ($c = 1,11$ en cloroformo). $^1\text{HRMN}$ (Cl_3CD): 7,20 ppm (15 H, s, 3 PhCH_2O); 4,43-4,37 ppm (6 H, m, 3 PhCH_2O); 4,30-3,50 ppm (7 H, m, H de C-1,3,4,5,6, 7 y 7'); 2,50 ppm (4 H, c, $J_{\text{MeCH}_2} = 7$ Hz, 2 SCH_2Me); 2,22-1,70 ppm (2 H, m, H de C-2 y 2'); 1,18 ppm (6 H, t, 2 SCH_2Me). I.R. (líquido): 3020 (C-H aromáticos), 1100 (C-O), 740 y 700 cm^{-1} . EM (m/q): 552, 491, 461, 383, 309, 181, 135, 91(PB).

El segundo y el tercer compuesto aislados de la

cromatografía, de 0,121 g y 0,025 g de peso respectivamente, se identificaron como 4,5,7-tri-0-bencil-3,6-anhidro-D-glicero-D-galacto(o talo)-heptosa dietilmercaptal. Rendimientos 21,76% y 4,5% respectivamente, según el apartado siguiente.

4.6.3 4,5,7-tri-0-bencil-3,6-anhidro-D-glicero-D-galacto(y D-talo)-heptosa dietilmercaptal (56 y 57).

Por reducción de 4,5,7-tri-0-bencil-3,6-anhidro-D-(y L)-glicero-heptosa dietilmercaptal-S-óxido se obtiene un sirupo que purificado en columna de gel de sílice nos separa tres productos de reacción. El que eluye en primer lugar es 4,5,7-tri-0-bencil-3,6-anhidro-2-deoxi-D-mano-heptosa dietilmercaptal, ya identificado. El segundo compuesto aislado de la cromatografía se identificó como 4,5,7-tri-0-bencil-3,6-anhidro-D-glicero-D-galacto (o -D-glicero-D-talo)-heptosa dietilmercaptal, de 0,121 g de peso. Rendimiento 21,76%. $[\alpha]_D = +8,1$ (c=1 en cloroformo)

$^1\text{HRMN}$ (Cl_3CD): 7,37 ppm (15 H, s, 3 PhCH_2O); -
 4,6-4,54 ppm (6 H, 2s, 3 PhCH_2O); 4,75-3,85 ppm
 (6 H, m, H de C-1,2,3,4,5 y 6); 3,59 ppm (2 H,
 d, $J_{6,7} = 7$ Hz, 2 H de C-7); 2,71-2,57 ppm (4 H,
 2c, $J_{\text{CH}_2\text{Me}} = 7$ Hz, 2 SCH_2Me); 2,88 ppm (1 H, s, -
 ancho, OH-2); 1,25-1,2 ppm (6 H, 2t, 2 SCH_2Me).
 I.R. (líquido): 3500 (OH), 1130 (C-O), 740,
 y 700 cm^{-1} . EM (m/q): 568, 550, 507, 489, 460, -
 399, 298, 181, 135, 91(PB).

El tercer compuesto que eluye de la cromato-
 grafía en columna se identificó como 4,5,7-tri-O-
 -bencil-3,6-anhidro-D-glicero-D-galacto (o -D-glice-
 ro-D-talo)-heptosa dietilmercaptal, de 0,025 g de
 peso. Rendimiento 4,5%. $[\alpha]_D = +23,7^\circ$ ($c=1,04$ en -
 cloroformo). $^1\text{HRMN}$ (Cl_3CD): 7,45 ppm (15 H, s,
 3 PhCH_2O); 4,59 ppm (6 H, s, 3 PhCH_2O); 4,68-
 -3,79 ppm (6 H, m, H de C-1,2,3,4,5 y 6); 3,58 -
 ppm (2 H, d, $J_{6,7} = 6$ Hz, 2 H de C-7); 3,04 ppm
 (1 H, d, $J_{\text{OH-2}} = 4,5$ Hz, OH-2); 2,65 ppm (4 H, c,
 ancho, $J_{\text{CH}_2\text{Me}} = 7$ Hz, 2 SCH_2Me); 1,23 ppm (6 H, t,
 ancho, 2 SCH_2Me). I.R. (líquido): 3500 (OH),
 1120 (C-O), 740 y 700 cm^{-1} . EM (m/q): 568, 550,
 507, 489, 460, 399, 325, 181, 135, 91(PB).

4.6.4 2-O-acetil-4,5,7-tri-O-bencil-3,6-anhidro-D-glicero-D-galacto (y -D-talo)-heptosa dietilmercaptal (58 y 59).

A 0,187 g de 4,5,7-tri-O-bencil-3,6-anhidro-D-glicero-D-galacto (o -D-glicero-D-talo)-heptosa dietilmercaptal se agregan 1 ml de piridina y 0,5 ml de anhídrido acético y se deja estar a temperatura ambiente. A las 48 horas se vierte la reacción sobre hielo, se extrae con cloroformo, se lava con agua, se lava con disolución de bisulfato potásico, con agua de nuevo, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se concentra la disolución obteniéndose 0,2 g que se purifican en columna de gel de sílice con mezcla de hexano-acetato de etilo (5:1) como eluyente. De la cromatografía se obtienen 0,145 g del correspondiente 2-O-acetilado. Rendimiento 72,5%. $[\alpha]_D = +31^\circ$ (c=1,08 en cloroformo). $^1\text{HRMN}$ (Cl_3CD): 7,3 ppm (15 H, s, 3 PhCH_2O); C-2); 4,48-4,38 ppm (6H, 2s, 3 PhCH_2O); 4,74-3,88 ppm (5H, m, H de C-1,3,4,5 y 6); 3,5 ppm (2H, d, $J_{6,7}=6\text{Hz}$,

H de C-7 y 7'); 2,66-2,48 ppm (4 H, 2c, $J_{\text{CH}_2\text{Me}} = 7$ Hz, 2 SCH_2Me); 1,89 ppm (3 H, s, Ac-2); 1,24-1,13 ppm (6 H, t, 2 SCH_2Me). I.R. (líquido): 1755 (C=O), 1240 (C-O), 740 y 700 cm^{-1} .

A 0,056 g de 4,5,7-tri-0-bencil-3,6-anhidro-D-glicero-D-galacto (o -D-glicero-D-talo)-heptosa dietilmercaptal obtenido como producto más polar en la reducción con hidruro de aluminio y litio de 4,5,7-tri-0-bencil-3,6-anhidro-D- (y L)-glicero-heptosa dietilmercaptal-S-óxido, se agregan 1 ml de piridina y 0,5 ml de anhídrido acético y se deja estar a temperatura ambiente. A las 48 horas se vierte la reacción sobre hielo, se extrae con cloroformo, se lava con disolución de bisulfato potásico, se lava con agua de nuevo, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se concentra la disolución obteniéndose 0,044 g de sirupo que se purifica en columna de gel de sílice con hexano-acetato de etilo (5:1) como eluyente, obteniéndose 0,038 g del producto buscado. Rendimiento 50%. $[\alpha]_{\text{D}} = +14^{\circ}$ (c=1,85 en cloroformo). $^1\text{HRMN}$ (Cl_3CD): 7,30 ppm (15 H, s, 3 PhCH_2O);

5,08 ppm (1 H, dd, $J_{1,2} = 9$ Hz, $J_{2,3} = 3$ Hz, H-2);
4,53-4,48 ppm (6 H, 2s, 3 PhCH₂O); 4,35-3,80 ppm
(5 H, m, H de C-1,3,4,5 y 6); 3,50 ppm (2 H, d,
 $J_{6,7} = 3,5$ Hz, 2 H de C-7); 2,58 ppm (4 H, c, ancho,
 $J_{\text{CH}_2\text{Me}} = 7$ Hz, 2 SCH₂Me); 1,98 ppm (3 H, s, AcO-2);
1,19 (6 H, t, ancho, 2 SCH₂Me). I.R. (líquido):
1745 (C=O), 1230 (C-O), 740 y 700 cm⁻¹. EM (m/q)
611 (M⁺¹), 610, 550, 549, 502, 489, 443.

4.7 Síntesis de derivados de 2,5-anhidro-D-manosa-dialquilmercaptal-S-óxido.

4.7.1 3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-D-manosa dibencilmercaptal-S-óxido (60).

4,129 g de 3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-D-manosa dibencilmercaptal se disuelven en 31 ml de metanol. A esa disolución se agrega otra formada por 1,33 g de metaperiodato sódico y se calienta a 50°C. A las treinta horas de reacción se concentra a sequedad, se adiciona agua, se extrae con cloruro de metileno, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora el disolvente, obteniéndose 4,493 g de un sirupo que, purificado en columna de gel de sílice con hexano-éter dietílico (1:2) como eluyente, da lugar a 3,444 g de 3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-D-manosa dibencilmercaptal-S-óxido. Rendimiento de 81,44%. ¹HRMN (Cl₃CD): 3,4-4,6 ppm (17 H, complejo, 2 CH₂-S-, H de C-1,2,3,4,5,6 y 6', 3 CH₂ bencilícos); 7-7,45 ppm (25 H, m, aromáticos). I.R. (lí

quido): 3100, 3080, 3060, 2980, 2900, 1620, 1600, 1510, 1470, 1100, 1060, 750, 700 cm^{-1} .

4.7.2 (Z o E)-2-desoxi-3,4,6-tri-O-bencil-5-O-etoxycarbonil-D-arabino-hex-1-enosa dibencilmercaptal-S-óxido (61).

2,34 g de 3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-D-mannosa dibencilmercaptal-S-óxido se disuelven en 8 ml de tetrahidrofurano con agitación y a menos de 0°C , y se adicionan 2 ml de n-butil-litio (15% en hexano). Terminada la adición se agregan 0,72 ml de clorocarbonato de etilo gota a gota a temperatura ambiente y con agitación. Al cabo de 15 minutos se adiciona agua mientras continúa la agitación. Se extrae con cloruro de metileno tres veces. Los extractos se lavan con agua, se secan sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora el disolvente, obteniéndose un sírupo que pesa 2,529 g y que por RMN se identifica como el producto buscado. Se purifica en columna de gel de sílice con hexano-éter dietílico (2:1) como

eluyente y se obtienen 0,287 g de (Z o E)-2-desoxi-3,4,6-tri-0-bencil-5-0-etoxicarbonil-D-arabino-hex-1-enosa dibencilmercaptal-S-óxido. Rendimiento 11%. También se recoge producto de partida sin reaccionar y productos de C-alquilación en pequeña cantidad y que no se pudieron separar. $^1\text{HRMN}$ (Cl_3CD): El doble enlace se infiere de las señales que aparecen entre 5,4 y 6,6 ppm (espectro 51). I.R. (líquido): 3100, 2900, 1770, 1625, 1510, 1470, 1390, 1280, 1100, 1035, 800, 750 y 700 cm^{-1} .

4.7.3 (Z o E)-2-desoxi-3,4,6-tri-0-bencil-D-arabino-hex-1-enosa dibencilmercaptal (62).

0,287 g de (Z o E)-2-desoxi-3,4,6-tri-0-bencil-5-0-etoxicarbonil-D-arabino-hex-1-enosa dibencilmercaptal-S-óxido se tratan con 0,165 g de hidruro de aluminio y litio y 8 ml de éter dietílico seco, a reflujo y con agitación. Se sigue la reacción por cromatografía en capa fina. Se añaden 0,165 g más de hidruro de aluminio y litio y, a las tres horas la -

cromatografía nos indica que la reacción ha terminado. Se enfría y se añaden con agitación 10 ml de éter dietílico saturado de agua y 10 ml de disolución de cloruro amónico al 10%. Se separan las dos fases, la acuosa se lava cuatro veces con éter dietílico. Las cinco fases etéreas, reunidas, se secan sobre sulfato magnésico anhidro. Se evapora el disolvente dando lugar a un sirupo incoloro de 0,19 g de peso, que se purifica en columna de gel de sílice usando como eluyente mezclas de hexano-éter dietílico (4:1 — 3:1). Se obtienen 0,051 g de (Z o E)-2-desoxi-3,4,6-tri-O-bencil-D-arabino-hex-1-enosa dibencilmercaptal. Rendimiento 20,13%. $^1\text{HRMN}$ (Cl_3CD): 2,75-3,05 ppm (1 H, ancho, H de O-H, desaparece con agua pesada); 3,45-4,75 (14 H, m, H de CH_2 bencílicos y H de C-4, 5,6 y 6'); 5,5-6,0 ppm (1 H, m, H de C-3); 6,2-6,45 ppm (1 H, m, H de C-2); 7,2-7,45 ppm (25 H, H aromáticos). En el espectro de I.R. se encuentran como bandas más significativas las de 3500, 3080, 2950, 1625, 1510, 1470, 1220, 1100, 1035, 750 y 700 cm^{-1} .

4.7.4 3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-D-manosa dietil-
mercaptal-S-óxido (63).

1,077 g de 3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-D-manosa dietilmercaptal se disuelven en 10 ml de metanol y se agrega sobre la disolución formada por 0,43 g de metaperiodato sódico, 2 ml de agua y 10 ml de metanol. Se deja la reacción en reposo y a temperatura ambiente, observándose su marcha por cromatografía en capa fina. A las dos horas se agregan 0,215 g más de metaperiodato sódico. Al cabo de dos horas se agrega agua y se extrae con cloroformo, lavándose a continuación con agua. Se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora el disolvente, obteniéndose 1,154 g de sirupo. Rendimiento casi cuantitativo. El sirupo se identifica como 3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-D-manosa dietilmercaptal-S-óxido.

$^1\text{HRMN}$ (Cl_3CD): 0,95-1,55 ppm (6 H, m, 2 S- CH_2 - $\underline{\text{CH}_3}$); 2,4-3,1 ppm (4 H, m, 2 S- $\underline{\text{CH}_2}$ - CH_3); 3,45-4,7 ppm (11 H, m, CH_2 bencílicos y H de C-1,2,3,4,5,6 y 6'); 7,2-7,6 ppm (15 H, H aromáticos). En el I.R. como bandas más significativas aparecen las de 3090, 3070, 2980, 2900, 1510, 1475, 1100, 1070, 1035, 750, 700 cm^{-1} .

4.7.5 (Z y E)-2-desoxi-3,4,6-tri-O-bencil-5-O-etoxycarbonil-D-arabino-hex-1-enosa dietilmercaptal-S-óxido (64a y 64b).

1,54 g de 3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-D-manosa dietilmercaptal-S-óxido, se disuelven en 4,9 ml de tetrahidrofurano. Se enfría a -20°C y se añade 2,44 ml de n-butil-litio con agitación y en atmósfera inerte. A continuación, a -13°C se adicionan 0,88 ml de clorocarbonato de etilo gota a gota sin dejar que ascienda la temperatura. Se agita durante 15 minutos y al cabo de ese tiempo se adiciona agua también con agitación. Se extrae con cloruro de metileno tres veces y los extractos se lavan con agua, se secan sobre sulfato magnésico anhidro y se concentra a presión reducida obteniéndose un sirupo que pesa 1,77 g que se purifica en columna de gel de sílice usando mezclas de hexano-éter dietílico (4:1 → 1:2) como eluyente. En las primeras fracciones se aísla un primer producto, 64a, con un peso de 0,184 g. Rendimiento 14,15%. $^1\text{HRMN}$ (Cl_3CD): 0,95-

-1,5 ppm (9 H, m, 2 S-CH₂-CH₃ y O-CH₂-CH₃); 2,45-
-2,9 ppm (4 H, c, 2 S-CH₂-CH₃); 3,7-4,8 ppm (11 H,
m, H de CH₂ bencílicos, O-CH₂-CH₃ y H de C-5,6 y 6');
4,9-5,25 ppm (1 H, c, H de C-4); 5,5-5,85 ppm -
(1 H, t, H de C-3); 6,15-6,45 (1 H, d, H de C-2);
7,1-7,55 ppm (15 H, aromáticos).

Posteriormente, se obtiene un producto de ma-
yor polaridad, isómero del anterior, con un peso de
0,297 g. Rendimiento 22,85%. Este producto, llamado
64b, (espectro 60), nos muestra un espectro de RMN
más complejo que el del anterior 64a. En él se en-
cuentran las absorciones correspondientes al H ole-
fínico (H de C-2) entre 6,9 y 7,3 ppm, estando -
parcialmente ocultas por la absorción del los hidró-
genos aromáticos.

En el I.R. ambos isómeros muestran naturalmen-
te las mismas bandas características y son: 3080, -
3000, 2960, 2900, 1770, 1510, 1470, 1380, 1270, 1100,
1030, 750 y 700 cm⁻¹, (espectros 59 y 61 respectiva-
mente).

5. CONCLUSIONES

5. CONCLUSIONES.

Lo anteriormente expuesto se puede resumir en los siguientes apartados:

1. Se ha llevado a cabo la reacción de desaminación nitrosa de D-glucosamina, y el producto obtenido, sin purificar, ha sido tratado con etil y dibencilmercaptano obteniéndose 2,5-anhidro-D-manosa dietil y dibencilmercaptal, respectivamente.

2. Por benzoilación de 2,5-anhidro-D-manosa dibencilmercaptal 26, se consigue 3,4,6-tri-O-benzoil-2,5-anhidro-D-manosa dibencilmercaptal 25, en forma de sólido bien definido siendo el primer derivado cristalino de 2,5-anhidro-D-manosa 1, que conserva intacta la potencialidad del grupo carbonilo.

3. La benzoilación de 2,5-anhidro-D-manosa dietilmercaptal 29, lleva a la obtención de 3,4,6-

-tri-0-benzoil-2,5-anhidro-D-manosa dietilmercaptal 30, que se presenta en forma de líquido siruposo a diferencia del anterior producto benzoilado.

4. Por aplicación de reacciones de protección de hidroxilos a los productos 2,5-anhidro-D-manosa dietil y dibencilmercaptal se llega a los derivados bencilados y acetilados siguientes:

3,4,6-tri-0-bencil-2,5-anhidro-D-manosa dibencilmercaptal 27,

3,4,6-tri-0-acetil-2,5-anhidro-D-manosa dibencilmercaptal 28, y

3,4,6-tri-0-bencil-2,5-anhidro-D-manosa dietilmercaptal 31.

5. La reacción de desmercaptalización de 3,4,6-tri-0-benzoil-2,5-anhidro-D-manosa dietilmercaptal 30, y de 3,4,6-tri-0-benzoil-2,5-anhidro-D-manosa dibencilmercaptal 25, con óxido y cloruro mercúricos conduce a 3,4,6-tri-0-benzoil-2,5-anhidro-aldehído-D-manosa 32, identificado por sus características espectroscópicas.

La purificación de este compuesto fue imposible ya que se descompone al intentar cromatografarlo.

6. La reacción de desmercaptalización anterior - llevada a cabo sobre los derivados 3,4,6-tri-0-bencil-2,5-anhidro-D-manosa dietilmercaptal 31, y 3,4,6-tri-0-bencil-2,5-anhidro-D-manosa dibencilmercaptal 27, - conduce a 3,4,6-tri-0-bencil-2,5-anhidro-aldehído-D-manosa 33, que sí pudo ser purificado por procedimientos cromatográficos.

7. Cuando 3,4,6-tri-0-bencil-2,5-anhidro-aldehído-D-manosa 33 se disuelve en cloroformo deuterado en presencia de una pequeña cantidad de ácido, sufre una epimerización, pudiéndose observar por resonancia magnética nuclear la aparición de un nuevo producto aldehídico identificado como 3,4,6-tri-0-bencil-2,5-anhidro-aldehído-D-glucosa 33a. Este experimento llevado a cabo en presencia de base, conduce a la desaparición - del aldehído de partida, sin aparición de ninguno nuevo.

8. La reacción de 3,4,6-tri-O-benzoil-2,5-anhidro-aldehído-D-manosa y 3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-aldehído-D-manosa con urea y éster acetyl acético conduce a la formación de los derivados siguientes:

4(2,3,5-tri-O-benzoil- α -D-arabinofuranosil)-5-etoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidro-6-metil-2-oxopirimidina 34, y

4(2,3,5-tri-O-bencil- α -D-arabinofuranosil)-5-etoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidro-6-metil-2-oxopirimidina 35, respectivamente. Cuando esta reacción se lleva a cabo con 2,5-anhidro-D-manosa 1, cuyos grupos hidroxilos no están protegidos, se origina el producto 4- α -D-arabinofuranosil-5-etoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidro-6-metil-2-oxopirimidina 36. Todos estos derivados tetrahidropirimidínicos se presentan en forma de sólidos bien definidos, excepto el último indicado.

9. La reacción de 3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-aldehído-D-manosa 33 con monomalonato de etilo, en las condiciones de la reacción de Knoevenagel-Doebner, conduce a la formación de:

trans-3-(2,3,4-tri-0-bencil- α -D-arabinofuranosil) acrilato de etilo 38 y,

trans-3-(2,3,5-tri-0-bencil- β -D-arabinofuranosil) acrilato de etilo 39.

10. La reacción de 3,4,6-tri-0-bencil-2,5-anhidro-aldehído-D-manosa 33 y 3,4,6-tri-0-benzoil-2,5-anhidro-aldehído-D-manosa 32 con etoxicarbonilmetilentrifenilfosforano, originan:

trans-3-(2,3,5-tri-0-bencil- α -D-arabinofuranosil) acrilato de etilo 38,

cis-3-(2,3,5-tri-0-bencil- α -D-arabinofuranosil) acrilato de etilo 40, y

trans-3-(2,3,5-tri-0-benzoil- α -D-arabinofuranosil) acrilato de etilo 37.

11. Por reacción de 3,4,6-tri-0-bencil-2,5-anhidro-aldehído D-manosa con etil-etil-tiometil-sulfóxido se obtiene una mezcla de 4,5,7-tri-0-bencil-3,6-anhidro-D-glicero-D-galacto (y D-glicero-D-talo)-heptosa dietilmercaptal-S-óxido 53 y 54, que fué imposible de separar.

12. La reducción de la mezcla de sulfóxidos anterior, con hidruro de aluminio y litio, origina:

4,5,7-tri-0-bencil-3,6-anhidro-2-desoxi-D-manoseptosa dietilmercaptal 55,

4,5,7-tri-0-bencil-3,6-anhidro-D-glicero-D-galacto (o D-talo) heptosa dietilmercaptal 56, y

4,5,7-tri-0-bencil-3,6-anhidro-D-glicero-D-talo (o D-galacto) heptosa dietilmercaptal 57.

13. La acetilación de los isómeros 56 y 57, nos da respectivamente 2-0-acetil-4,5,7-tri-0-bencil-3,6-anhidro-D-glicero-D-galacto (o D-talo) heptosa dietilmercaptal 58, y 2-0-acetil-4,5,7-tri-0-bencil-3,6-anhidro-D-glicero-D-talo (o D-galacto) heptosa dietilmercaptal 59.

14. La oxidación de 3,4,6-tri-0-bencil-2,5-anhidro-D-manosa dibencilmercaptal con metaperiodato sódico, origina solamente el producto 3,4,6-tri-0-bencil-2,5-anhidro-D-manosa dibencilmercaptal-S-óxido 60. Análoga oxidación de 3,4,6-tri-0-bencil-2,5-anhidro-

-D-manosa dietilmercaptal, origina el producto 3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-D-manosa dietilmercaptal-S-óxido 63.

15. Cuando 3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-D-manosa dibencilmercaptal-S-óxido 60 es tratado con n-butil-litio y posteriormente con cloroformiato de etilo, se obtienen dos productos identificados como (Z o E)-2-desoxi-3,4,6-tri-O-bencil-5-O-etoxicarbonil-D-arabino-hex-1-enosa dibencilmercaptal-S-óxido 61 y (Z o E)-2-desoxi-3,4,6-tri-O-bencil-D-arabino-hex-1-enosa dibencilmercaptal-S-óxido 62.

16. Cuando 3,4,6-tri-O-bencil-2,5-anhidro-D-manosa dietilmercaptal-S-óxido 63 es tratado con n-butil-litio y posteriormente con cloroformiato de etilo, se obtienen dos productos que fueron identificados como (Z o E)-2-desoxi-3,4,6-tri-O-bencil-5-O-etoxicarbonil-D-arabino-hex-1-enosa dietilmercaptal-S-óxido 64a y su isómero (E o Z)-2-desoxi-3,4,6-tri-O-bencil-5-O-etoxicarbonil-D-arabino-hex-1-enosa dietilmercaptal-S-óxido 64b.

De la anterior relación de hechos se pueden sacar las siguientes conclusiones:

a) La reacción de etil y bencilmercaptano con 2,5-anhidro-D-manosa, que conduce a la formación y aislamiento de los mercaptales correspondientes, representa un buen método de purificación de este compuesto.

b) Los mercaptales de 2,5-anhidro-D-manosa constituyen una materia prima potencial, adecuada para la síntesis de C-glicósidos, concretamente C-arabinósidos, previa protección de los grupos hidroxilos y eliminación del grupo mercaptal.

c) Como grupos protectores de los hidroxilos se señalan benzoilos, acetilos y bencilos, que pueden posteriormente ser eliminados de la forma adecuada. De entre estos, cabe señalar la facilidad de manejo de los derivados bencilados en las diversas síntesis efectuadas.

d) La eliminación de los grupos mercaptales en las condiciones expresadas en la parte experimental, conduce con muy buenos rendimientos, a los derivados

bencilados y benzoilados de 2,5-anhidro-aldehído-D-manosa, siendo de destacar la rapidez en la eliminación de los grupos dietilmercaptal frente a los dibencilmercaptal.

e) Los α -C-formil-arabinofuranósidos formados , se han utilizado en la síntesis de C-arabinofuranosil- α y β -acrilatos de etilo. A través de estas reacciones, algunas de ellas efectuadas en medio básico, se ha podido comprobar la epimerización en C-2 de estos aldehído-azúcares originando así los correspondientes derivados β -C-arabinofuranosilos. Cuando la isomerización se intenta en medio ácido, se comprueba asimismo una epimerización muy lenta, que conduce a la formación de 2,5-anhidro-D-glucosa.

f) Los derivados de 1-C-formil-arabinofuranosilo se pueden utilizar con éxito en la síntesis de análogos de C-nucleósidos como se demuestra en la preparación de derivados de C-arabinofuranosil-tetrahidropirimidinas.

g) Los derivados de C-formil-arabinofuranosilo reaccionan aceptablemente con el anión derivado de

etil-etil-tiometil-sulfóxido, originando derivados de 3,6-anhidro-heptosas.

h) La oxidación de los mercaptales formados, conduce a la formación de derivados de 2,5-anhidro-D-manosa-dialquilmercaptal-S-óxido, cuyas reactividades serán objeto de posterior estudio.

6. BIBLIOGRAFIA

6. BIBLIOGRAFIA

- (1) J. Hännesian y A.G. Pernet; Advances in Carbohydr, Chem, 33, 170 (1976).
- (2) J.A. López Sastre, J. Molina Molina, y J. Isac García; 1st European Symposium on Organic Chemistry, (ESOC-1), Colonia, RFA, 1979; Abstracts p. 530.
- (3) F.J. López Aparicio, J.A. López Sastre, F.J. López Herrera y J. Molina Molina; 1st European Symposium on Organic Chemistry, (ESOC-1), Colonia, RFA, 1979; Abstracts p. 528.
- (4) F.J. López Aparicio, J.A. López Sastre y M.C. Romero-Avila; XVIII Reunión Bienal de la Real Academia de Física y Química, Burgos 1980; Abstracts 24-71, 24-72 y 24-73.
- (5) F.J. López Aparicio, J.A. López Sastre, J. Molina Molina y M.C. Romero-Avila; 2nd European Symposium on Organic Chemistry, Stresa, Italia, 1.981; Abstracts p. 338.

- (6) F.J. López Aparicio, J.A. López Sastre, J. Isac García y F. Tejedor Rescalvo; 2nd European Symposium on Organic Chemistry, Stresa, Italia, - 1981; Abstracts p. 369.
- (7) F.J. López Aparicio, J.A. López Sastre, J. Molina Molina y M.C. Romero-Avila; 2nd European Symposium on Organic Chemistry, Stresa, Italia, 1981; Abstracts p. 379.
- (8) J.A. López Sastre, J. Molina Molina e I. Izquierdo Cubero; 1st European Symposium on Carbohydr. and Glycoconjugates, Viena, Austria, 1981.
- (9) F.J. Aparicio, J.A. López Sastre, J. Isac García R. Robles Díaz y F.G. Calvo-Flores; 1st European Symposium on Carbohydr. and Glycoconjugates, Viena, Austria, 1981.
- (10) J.A. López Sastre, I. Izquierdo Cubero, J. Molina Molina, M.C. Romero-Avila; XIX Reunión Bienal de la Real Sociedad Española de Química, - Santander, 1982; Abstracts 37-136.

- (11) J.A. López Sastre, J. Molina Molina, M.C. Romero-Avila y A. Sanz Tejedor; XIX Reunión Bienal de la Real Sociedad Española de Química, Santander, 1982; Abstracts 38-61.
- (12) J.A. López Sastre, J. Molina Molina y J. Isaac García; Anales de Química 76, C, 272 (1980).
- (13) F.J. López Aparicio, J.A. López Sastre y J. Molina Molina; Anales de Química, 78, C, 73 (1982).
- (14) F.J. López Aparicio, J.A. López Sastre, J. Molina Molina y F.J. López Herrera; Anales de Química, 77, C, 147 (1981). F.J. López Aparicio, J.A. López Sastre and J. Molina Molina; Carbohydr, Res., 95, 113 (1981). J.A. López Sastre, J.P. Abad Lorenzo y J. Molina Molina; Anales de Química, 78, C, 250 (1982).
- (15) F.J. López Aparicio, J.A. López Sastre, J. Molina Molina y M.C. Romero-Avila; Anales de Química, 77, C, 348 (1981).

- (16) G. Ledderhouse; Z. Physiol. Chem. 4, 139 -
(1880).
- (17) D. Horton and K.D. Philips; Carbohydr. Res. -
30, 367 (1973).
- (18) J.A. Sastre, J. Molina Molina, J. Isac García
y M.C. Romero-Avila; Anales de Química, en -
prensa.
- (19) J. Molina Molina; Tesis de Licenciatura, Facultad
de Ciencias, Universidad de Granada, 1974,
J.A. López Sastre, J. Molina Molina, I. Izquierdo
Cúbero y M.C. Romero-Avila; manuscrito en
preparación. J. Molina; Tesis Doctoral, Facultad
de Ciencias. Universidad de Granada, 1980,
Dep. legal Gr-38/1980.
- (20) Véase ref. 1, pag. 116.
- (21) A.B. Foster y W.G. Overend; J. Chem. Soc., 680
(1951).
- (22) H. Zinner, H. Brandhoff, H. Schmandke, H. Kristen
y R. Haun; Chem. Ber., 92, 3151 (1959).

- (23) J. Defaye; Bull. Soc. Chim. France , 2686 -
(1964).
- (24) H. Zimmer, K. Wessely y H. Kristen; Chem, Ber.,
92, 1618 (1959).
- (25) H. Zimmer, K. Stark, E. Michalzik y H. Kristen;
Chem. Ber., 95, 1391 (1962).
- (26) J. Defaye y D. Horton; Carbohydr, Res., 14, 128
(1970).
- (27) D. Horton y J.D. Wander; Carbohydr. Res., 10,
279 (1969).
- (28) T. Ogawa, M. Matsui, H. Ohruai, H. Kuzuhara y S.
Emoto; Agr. Biol. Chem., 36, 1449 (1972).
- (29) J. Defaye, D. Horton y M. Muesser; Carbohydr.
Res., 20, 305 (1971).
- (30) J. Defaye y J. Hildesheim; Tetrahedron Let.
313 (1968).
- (31) M. Bobek y J. Farkas; Collect. Czech. Chem.
Comm. 34, 247 (1969).

- (32) H.P. Albrecht, D.B. Repke y J.G. Moffat; J. Org. Chem., 38, 1836 (1973).
- (33) S. Peat; Advances in Carbohydr. Chem., 2, 37 (1946).
- (34) F. Shafizadeh; Advances in Carbohydr. Chem., 13, 43 (1958).
- (35) J. Defaye; Advances in Carbohydr. Chem. Biochem., 25, 181, (1970).
- (36) J.M. Williams; Advances in Carbohydr. Chem. Biochem., 31, 9 (1975).
- (37) E. Fischer y F. Tilmann; Ber., 27, 138 - (1894).
- (38) F. Tilmann; Ber., 17, 241 (1884).
- (39) F. Tilmann y R. Haarman; Ber., 19, 1257 (1886).
- (40) E. Fischer y E. Andreae; Ber., 36, 2587 (1903).
- (41) E. Fischer; Ann., 381, 123 (1911).

- (42) P.A. Levene y F.B. LaForge; J. Biol. Chem.,
21, 345 (1915). id., 21, 351 (1915).
- (43) P.A. Levene; J. Biol. Chem., 39, 69 (1919).
id. id., 59, 135 (1924).
- (44) B.C. Bera, A.B. Foster y M. Stacey; J. Chem,
Soc., 4531 (1956).
- (45) S. Akiya y T. Osawa; Yakugaka Zashi, 74, 1259
(1954); C.A. 49, 14.649 (1955).
- (46) D. Horton, J.S. Jewell y K.D. Phillips; J. Org.
Chem., 31, 3843 (1966).
- (47) D. Horton, K.D. Phillips y J. Defaye, Carbohydr.
Res., 21, 417 (1972).
- (48) A.B. Grant; New Zealand, J. Sci. Technol., B
37, 509 (1956).
- (49) P.A. Levene y R. Ulpts; J. Biol. Chem., 64,
475 (1925).
- (50) P.A. Levene y F.B. LaForge; J, Biol. Chem.,
18, 123 (1914). id. id. 20, 433 (1915).

- (51) P.A. Levene; J. Biol. Chem., 31, 609 (1917).
- (52) J. Defaye; Bull. Soc. Chim. France, 999
(1964).
- (53) P.A. Levene; J. Biol. Chem., 39, 69 (1919).
id., 59, 135 (1924).
- (54) J. Defaye y S.D. Gero; Bull. Soc. Chim. France,
47, 1797 (1965).
- (55) J. Defaye y S.D. Gero; Bull. Soc. Chim. Biol.
France, 47, 1767 (1965).
- (56) F.J. López Aparicio, M. Yruela Antiñolo y F.
García González; Anal. Real Soc. Esp. Fís. y
Quím., 54 B, 705 (1948).
- (57) F. Alonso Cermeño, A.M. González Nogal y F.J.
López Aparicio; Anal. Real Soc. Esp. Fís. y
Quím., 68 B, 285 (1972).
- (58) F.J. López Herrera; Tesis Doctoral, Facultad
de Ciencias, Universidad de Granada, 1973.
- (59) G. Wittig; Accounts of Chemical Research, 7,
6 (1974).

- (60) R. Kuhn y R. Brossmer; *Angewandte Chemie*, 74, 254 (1962).
- (61) I. Izquierdo Cubero; Tesis Doctoral, Facultad de Ciencias, Universidad de Granada, 1975.
- (62) Yu.A. Zhdanov, Yu.E. Alexeev y U.G. Alexeeva; *Advances in Carbohydr. Chem.* 27, 227 (1972).
- (63) H.P. Albrecht, D.B. Repke y J.G. Moffat; *J. Org. Chem.*, 39, 2176 (1974).
- (64) G. Trummlitz, D.B. Repke y J.G. Moffat; *J. Org. Chem.*, 40, 3352 (1975).
- (65) P. Biginelli; *Gazz. Chim. Ital.*, 23, 360 (1893).
- (66) H. Hinkel y C. Hey; *Rec. Trav. Chim.*, 48, 1280 (1929).
- (67) K. Folker, H. J. Harwood y T.B. Johnson; *J. Am. Chem. Soc.*, 54, 3751 (1932).
- (68) K. Folker y T.B. Johnson; *J. Am. Chem. Soc.*, 55, 3784 (1933).

- (69) F.J. López Aparicio y F.J. López Herrera; Carbohydr. Res., 69, 243 (1979). J.A. López - Sastre y J. Molina Molina; Anales de Química, 74, 353 (1978). Véase también la referencia 14.
- (70) R. Barker y H.G. Fletcher; J. Org. Chem. 26, 4605 (1961).
- (71) T.W. Greene; Protective Groups in Organic Synthesis Wiley-Interscience, New York, 1981.
- (72) C. Alerton y W.G. Overend; J. Chem. Soc., - 1483 (1951).
- (73) E.J. Corey y B.W. Erickson; J. Org. Chem., 36, 3553 (1971).
- (74) E. Knoevenagel; Ber., 31, 2596 (1898).
O. Doebner; Ber., 33, 2140 (1900). J.R. - Johnson; Organic Reactions, 1, 210 (1942).
- (75) R.M. Silverstein y G. Clayton Bassler; Spectrometric Identification of Organic Compounds, John Wiley and Sons, New York, 1963.

- (76) K. Ogura y G. Tsushihashi; Tetrahedron Lett., 3151 (1971). J.E. Richman, J.L. Herrmann y R.H. Schessinger; Tetrahedron Lett., 3267 (1973).
- (77) K. Ogura y G. Tsushihashi; Tetrahedron Lett., 2681 (1972).
- (78) C.S. Hudson; Advances in Carbohydr. Chem., 1, 1 (1945).
- (79) J.C. Sowden; Advances in Carbohydr. Chem., 6, 291 (1951).
- (80) J.D. Morrison y H.S. Mosher; Asymmetric Organic Reactions, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, New Jersey, 1971.
- (81) D.L. MacDonald y H.O.L. Fischer; J. Am. Chem. Soc., 74, 2087 (1952).
- (82) J.D. Wander y D. Horton; Advances in Carbohydr. Chem. Biochem. 32, 15 (1976).
- (83) R. Kuhn, W. Baschang-Bister and W. Dofeldecker; Ann., 641, 160 (1961).

- (84) N.J. Leonard y C.R. Johnson; J. Org. Chem.,
27, 287 (1962).
- (85) G. Socrates; Infrared Characteristic Group
Frequencies, John Wiley & Sons, New York,
1980.
- (86) J.M. Bobbit; Thin-Layer Chromatography, Ed.
Reinhol Publishing Co. New York and London,
1963.
- (87) R.Q. Brewster, C.A. Vander Werf, W.E. McEwen;
Curso Práctico de Química Orgánica, Ed. Alham
bra, Madrid, 1970.

7. APENDICE

Localización en la memoria de todos los productos nuevos y de sus correspondientes espectros.

<u>Sustancia (nº)</u>	<u>Descripción (pag)</u>		<u>Espectros (pag)</u>	
	<u>Teór.</u>	<u>Exp.</u>	<u>RMN</u>	<u>I.R.</u>
<u>25</u>	31	157	32	33
<u>26</u>	34	159	36 y 37	38
<u>27</u>	39	161	40	41
<u>28</u>	42	162	44	45
<u>29</u>	46	163	48 y 49	50
<u>30</u>	51	165	53	54
<u>31</u>	52	166	56	57
<u>32</u>	59	168	61	-
<u>33</u>	62	170	64 y 65	66
<u>34</u>	71	173	73 y 74	75
<u>35</u>	76	174	77 y 78	79
<u>36</u>	81	176	82 y 83	-
<u>37</u>	95	177	99	100
<u>38</u>	86	178	89	90
<u>39</u>	91	178	93	94

APENDICE 228

<u>Sustancia (nº)</u>	<u>Descripción (pag)</u>		<u>Espectros (pag)</u>	
	<u>Teór.</u>	<u>Exp.</u>	<u>RMN</u>	<u>I.R.</u>
<u>40</u>	95	181	96	97
<u>53 y 54</u>	110	183	112	-
<u>55</u>	111	184	115	116
<u>56</u>	111	186	117 y 118	119
<u>57</u>	111	186	120 y 121	122
<u>58</u>	113	188	123	124
<u>59</u>	113	188	125	126
<u>60</u>	129	191	130	131
<u>61</u>	132	192	135	136
<u>62</u>	137	193	138 y 139	140
<u>63</u>	141	195	142	143
<u>64a</u>	145	196	147	148
<u>64b</u>	145	196	149	150

.....

