



*Facultad de Ciencias*

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

Tesis Doctoral

**ESTUDIOS CONFORMACIONALES Y  
ESTEREOELECTRÓNICOS EN IMINAS DERIVADAS DE 2-  
AMINO-2-DESOXIALDOSAS**

Esther María Soledad Pérez Rosa

Badajoz, 2006

***Edita: Universidad de Extremadura  
Servicio de Publicaciones***

Caldereros 2. Planta 3<sup>a</sup>  
Cáceres 10071  
Correo e.: [publicac@unex.es](mailto:publicac@unex.es)  
<http://www.unex.es/publicaciones>

# Índice

	<u>Pág</u>
<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
<b>2. Antecedentes</b>	<b>11</b>
<b>2.1. Bases de Schiff en la Química de Carbohidratos</b>	<b>13</b>
2.1.1. Bases de Schiff de 2-amino-2-desoxialdosas. Visión histórica.	16
2.1.2. Otras iminas derivadas de aminoazúcares protegidos.	28
2.1.3. Las iminas como grupos protectores.	33
2.1.4. Eliminación de la agrupación de imina	45
2.1.5. Otras reacciones y aplicaciones de las bases de Schiff.	48
2.1.6. Bases de Schiff de aminopoliolos.	57
<b>2.2. El efecto anomérico.</b>	<b>61</b>
2.2.1. El efecto anómerico en el análisis conformacional.	61
2.2.2. Origen del efecto anomérico	65
2.2.3. El efecto anomérico generalizado	68
2.2.4. El efecto exo-anomérico	69
2.2.5. El efecto anomérico inverso	70
2.2.6. El equilibrio anomérico en aldosas	74
2.2.7. Equilibrio anomérico en 2-amino-2-desoxialdosas.	77
<b>2.3. Conclusiones del estudio bibliográfico .</b>	<b>83</b>
<b>3. Nuevas investigaciones</b>	<b>85</b>
<b>3.1. Bases de Schiff derivadas de arilaldehídos</b>	<b>87</b>
3.1.1. Bases de Schiff de la D-glucosamina	87
3.1.1.1. Determinación estructural	88
3.1.1.2. Per-O-acetil-2-(arilmétalen)amino-2-desoxi-D-glucopiranosas	96
3.1.2. Bases de Schiff de la D-galactosamina	100
3.1.2.1. Determinación estructural	100
3.1.2.2. Per-O-acetil-2-(arilmétalen)amino-2-desoxi--galactopiranosas	103

3.1.3. Bases de Schiff de la D-manosamina	107
3.1.4. Bases de Schiff de la 2-amino-2-desoxi- $\beta$ -D- <i>glicero</i> -L- <i>gluco</i> - -heptopiranosas	108
<b>3.2. Bases de Schiff derivadas de aldehídos aromáticos polinucleares</b>	<b>109</b>
3.2.1. Síntesis de bases de Schiff.	109
3.2.2. Determinación estructural	111
<b>3.3. Bases de Schiff derivadas de ortohidroxiarilaldehídos.</b>	<b>119</b>
3.3.1. Estructura de las bases de Schiff derivadas de ortohidroxiaril- aldehídos.	119
3.3.2. Bases de Schiff procedentes del <i>o</i> -salicilaldehído y sus derivados.	132
3.3.3. Síntesis de hidroxinaftaldehídos.	150
3.3.4. Bases de Schiff derivadas del 2-hidroxi-1-naftaldehído	152
3.3.5. Bases de Schiff derivadas del 1-hidroxi-2-naftaldehído	164
3.3.6. Bases de Schiff derivadas del 3-hidroxi-2-naftaldehído	166
3.3.7. Bases de Schiff derivadas del 8-hidroxi-1-naftaldehído	169
<b>3.4. Bases de Schiff de aldehídos heterocíclicos</b>	<b>173</b>
3.4.1. Bases de Schiff de heterociclos pentagonales	173
3.4.2. Bases de Schiff de heterociclos hexagonales	178
<b>3.5. Otras bases de Schiff</b>	<b>193</b>
3.5.1. Bases de Schiff derivadas de dialdehídos aromáticos	193
3.5.2. Bases de Schiff de compuestos carbonílicos alifáticos.	196
3.5.2.1. Bases de Schiff derivadas del cinamaldehído	196
3.5.2.2. Bases de Schiff derivadas de cetonas	200
<b>3.6. Equilibrios en disolución de las bases de Schiff de 2-amino- 2-desoxialdosas.</b>	<b>205</b>
3.6.1. Mutarrotación de iminas derivadas de aldehídos aromáticos sin hidroxilos en la posición contigua al grupo imino.	207

3.6.1.1. Iminas de la D-glucosamina.	207
3.6.1.2. Iminas de la D-galactosamina.	216
3.6.2. Mutarrotación de iminas derivadas de ortosalicilaldehídos	228
3.6.3. Mutarrotación de iminas derivadas de orto y peri-hidroxinaftaldehídos.	234
3.6.3.1. Iminas derivadas del 2-hidroxi-1-naftaldehído.	234
3.6.3.2. Iminas derivadas del 1-hidroxi-2-naftaldehído.	240
3.6.3.3. Iminas derivadas del 3-hidroxi-2-naftaldehído.	241
3.6.3.4. Iminas derivadas del 8-hidroxi-1-naftaldehído.	243
3.6.4. Mutarrotación de iminas derivadas de cinamalaldehídos.	244
3.6.5. Mutarrotación de iminas derivadas de aldehídos heterocíclicos.	248
3.6.6. Mutarrotación de enaminas derivadas del formilmalonato de dietilo.	253
3.6.7. Experimentos de equilibración en bases de Schiff per- <i>O</i> -acetiladas.	258
3.6.7.1. Síntesis de los anómeros $\alpha$ de iminas per- <i>O</i> -acetiladas	258
3.6.7.2. Experiencias de anomerización de per- <i>O</i> -acetiliminas	261
3.6.8. Anomerización de bromuros de per- <i>O</i> -acetil-2-(arilmétalen)amino-D-glucopiranosilo.	264
3.6.9. Anomerización de bases de Schiff aciladas anoméricamente desprotegidas.	266
<b>3.7. Aproximación a una interpretación teórica de las equilibraciones de las bases de Schiff de 2-amino-2-desoxialdosas.</b>	<b>279</b>
3.7.1. Racionalización del equilibrio anomérico en derivados de 2-amino-2-desoxialdosas.	279
3.7.2. Equilibrios anoméricos en iminas y enaminas de la D-glucosamina.	284
3.7.3. Equilibrios anoméricos en iminas y enaminas de la 2-amino-2-desoxi-D- <i>glicero</i> -L- <i>gluco</i> -heptopiranososa.	286
3.7.4. Equilibrios anoméricos en iminas y enaminas de la D-galactosamina.	287

3.7.5. Equilibrios en bases de Schiff derivadas del piridoxal.	289
3.7.6. Bases de Schiff derivadas de la D-manosamina.	292
3.7.7. Otros equilibrios de anomerización.	294
<b>3.8. Cálculos computacionales.</b>	<b>296</b>
3.8.1. Mecánica molecular.	297
3.8.2. Métodos de estructura electrónica.	298
3.8.3. Estudio de estabilidad entre iminas y enaminas.	300
3.8.3.1. Estabilidad entre iminas y enaminas derivadas del amoníaco.	301
3.8.3.2. Estabilidad entre iminas y enaminas derivadas de la D-glucosamina	304
3.8.4. Estudio de la estabilidad entre anómeros alfa y beta.	307
<b>3.9. Aplicaciones sintéticas de las bases de Schiff</b>	<b>311</b>
3.9.1. Bases de Schiff derivadas de la D-glucamina	311
3.9.1.1. Bases de Schiff procedentes de arilaldehídos.	311
3.9.1.2. Bases de Schiff procedentes de <i>orto</i> -hidroxiarilaldehídos.	314
3.9.2. Iminas derivadas de la $\alpha,\alpha,\alpha$ -tris(hidroximetil)metilamina.	317
3.9.3. Síntesis de oxazolidinas quirales.	320
3.9.3.1. Determinación estructural.	320
3.9.3.2. Equilibrios rotaméricos en las <i>N</i> -acetil-oxazolidinas.	325
3.9.3.3. Cálculo de la barrera de rotación.	328
3.9.3.4. Configuración absoluta de las nuevas oxazolidinas quirales.	329
3.9.4. Cálculos teóricos sobre las nuevas <i>N</i> -acetiloxazolidinas.	334
3.9.5. Mecanismo de formación de las oxazolidinas.	336
3.9.6. Síntesis de polihidroxiálquinoxazolidinas.	338
3.9.7. Síntesis de oxazolidinas derivadas de la <i>N</i> -metil-D-glucamina.	340
3.9.8. Síntesis de aminoazúcares parcialmente protegidos	243
3.9.9. Síntesis de isocianatos de azúcares	350
3.9.10. Ureas derivadas de azúcares	357
3.9.10.1. Síntesis de ureilendisacáridos	359
3.9.10.2. Determinación estructural.	361

<b>4. Parte experimental</b>	<b>369</b>
<b>4.1. Métodos generales</b>	<b>371</b>
<b>4.2. Reactivos y disolventes.</b>	<b>373</b>
<b>4.3. Nuevas investigaciones</b>	<b>376</b>
4.3.1. Bases de Schiff derivadas de arilaldehídos	376
4.3.1.1 Bases de Schiff derivadas de la D-glucosamina	376
4.3.1.1.1 Per- <i>O</i> -acetil-2-(arilmetilén)amino-2-desoxi-D-glucopiranasas	381
4.3.1.2. Bases de Schiff derivadas de la D-galactosamina	385
4.3.1.2.1. Per- <i>O</i> -acetil-2-(arilmetilén)amino-2-desoxi-D-galactopiranasas	388
4.3.1.3. Bases de Schiff derivadas de la D-manosamina	389
4.3.1.4 Bases de Schiff derivadas de la 2-amino- 2-desoxi- $\beta$ -D- <i>glicero</i> -L- <i>gluco</i> -heptopiranosas.	390
4.3.2. Bases de Schiff derivadas de anillos aromáticos polinucleares.	391
4.3.2.1 Per- <i>O</i> -acetilderivados de las bases de Schiff derivadas de anillos condensados.	397
4.3.3. Bases de Schiff derivadas de ortohidroxiarilaldehídos	402
4.3.3.1 Bases de Schiff procedentes de ortosalicilaldehídos y sus derivados.	402
4.3.3.1.1. Per- <i>O</i> -acetilados a partir de derivados de <i>orto</i> -salicilaldehídos	408
4.3.3.2 Bases de Schiff derivadas de hidroxinaftaldehídos	414
4.3.3.2.1. Síntesis de hidroxinaftaldehídos no comerciales.	414
4.3.3.2.2. Bases de Schiff derivadas del 2-hidroxi-1-naftaldehído	416
4.3.3.2.3. Bases de Schiff derivadas del 1-hidroxi-2-naftaldehído	420
4.3.3.2.4. Bases de Schiff derivadas del 3-hidroxi-1-naftaldehído	421
4.3.3.2.5. Bases de Schiff derivadas del 8-hidroxi-1-naftaldehído	422
4.3.4. Bases de Schiff de aldehídos heterocíclicos.	423
4.3.4.1. Síntesis de bases de Schiff de heterocícllos pentagonales	423
4.3.4.2. Síntesis de bases de Schiff de heterocícllos hexagonales.	426
4.3.5. Otras bases de Schiff.	429
4.3.5.1. Bases de Schiff derivadas de dialdehídos aromáticos	429

4.3.5.2. Bases de Schiff de compuestos carbonílicos alifáticos	431
4.3.5.3. Bases de Schiff derivadas de cetonas.	436
4.3.6. Equilibrios en disolución de las bases de Schiff de 2-amino-2-desoxialdosas.	437
4.3.6.1. Mutarrotación de iminas derivadas de aldehídos aromáticos sin hidroxilos en la posición contigua al grupo imino.	437
4.3.6.1.1. Iminas de la D-glucosamina	437
4.3.6.1.2. Iminas de la D-galactosamina	440
4.3.6.3. Mutarrotación de iminas derivadas de <i>orto</i> y <i>peri</i> -hidroxinaftaldehídos.	442
4.3.6.3.1. Iminas derivadas del 2-hidroxi-1-naftaldehído	442
4.3.6.3.2. Iminas derivadas de 1-hidroxi-2-naftaldehído	443
4.3.6.3.3. Iminas derivadas del 3-hidroxi-2-naftaldehído.	443
4.3.6.3.4. Iminas derivadas del 8-hidroxi-1-naftaldehído	444
4.3.6.4. Mutarrotación de iminas derivadas de cinamaldehídos.	444
4.3.6.5. Mutarrotación de iminas derivadas de aldehídos heterocíclicos.	446
4.3.6.6. Mutarrotación en enaminas derivadas del formilmalonato de dietilo.	447
4.3.6.7. Síntesis de los anómeros $\alpha$ de iminas per- <i>O</i> -acetiladas	448
4.3.6.8. Anomerización de bases de Schiff aciladas anoméricamente desprotegidas	449
4.3.7. Aplicaciones sintéticas de las Bases de Schiff.	452
4.3.7.1. Bases de Schiff derivadas de la D-glucamina	452
4.3.7.1.1 Iminas derivadas de la $\alpha,\alpha,\alpha$ -tris(hidroximetil)metilamina	455
4.3.7.1.2 Síntesis de oxazolidinas quirales. Acetilación de las bases de Schiff derivadas de la D-glucamina.	456
4.3.7.1.3. Síntesis de polihidroxi- <i>alquilo</i> oxazolidinas	458
4.3.7.1.4. Síntesis de oxazolidinas derivadas de la <i>N</i> -metil-D-glucamina	460
4.3.7.2. Síntesis de aminoazúcares parcialmente protegidos.	461
4.3.7.3. Síntesis de isocianatos a partir de aminoazúcares protegidos.	464
4.3.7.4. Ureas derivadas de azúcares	469
<b>5. Conclusiones</b>	<b>477</b>

<b>6. Apéndice</b>	<b>483</b>
Apéndice 1	485
Apéndice 2	491
Apéndice 3	497
Apéndice 4	503
Apéndice 5	509
Apéndice 6	514
Apéndice 7	519
Apéndice 8	525



# **1. Introducción**



Una gran cantidad de sustancias de enorme interés económico e industrial, entre los que se encuentran productos farmacéuticos, cosméticos, etc, son ópticamente activos (más del 50% de los fármacos comerciales lo son<sup>1</sup>). Algunos se extraen de fuentes naturales, como aminoácidos, carbohidratos o alcaloides, o se preparan de una forma inmediata a partir de estos. No obstante, su número es muy limitado, lo que supone un serio impedimento al desarrollo de nuevos productos quirales. El problema se puede resolver en gran medida mediante la puesta a punto de síntesis asimétricas<sup>2</sup>, es decir, reacciones en las que partiendo de sustancias ópticamente activas se generan nuevos centros quirales de una forma predecible y controlable.

No es de extrañar, por tanto, que se haya dedicado en los últimos años en todo el mundo una enorme inversión y esfuerzo al estudio de este tipo de reacciones, tanto a nivel industrial como en centros estatales de investigación.

Una de las líneas de investigación del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Extremadura, localizado en la Facultad de Ciencias, consiste en el estudio de síntesis asimétricas utilizando derivados de carbohidratos y está dirigida a la puesta a punto de metodologías sintéticas que conduzcan a nuevas reacciones de inducción asimétrica. Esto se traduce no sólo en la búsqueda de reacciones no ensayadas hasta la fecha, sino también en el intento de descubrir efectos aún no conocidos que puedan aplicarse a este tipo de reacciones.

Los efectos conformacionales y/o estereoelectrónicos<sup>3,4</sup> juegan, con frecuencia, un papel fundamental en la configuración que van a adoptar los nuevos centros quirales generados en una síntesis asimétrica. De hecho, en muchos casos, son los responsables directos o exclusivos del curso estereoquímico de estas reacciones. La bien conocida regla de Cram<sup>4</sup> trata de predecir la selectividad facial en la adición de un reactivo nucleofílico a las caras de un grupo carbonilo proquiral utilizando exclusivamente argumentos conformacionales. Otras reglas, todas ellas empíricas, utilizan el mismo principio para determinar la estereoselectividad en la adición a alquenos, dienos, etc.

La utilización racional de los efectos conformacionales conocidos permite al químico sintético gobernar el curso estereoquímico de las transformaciones asimétricas; en consecuencia, el descubrimiento de nuevos efectos conformacionales amplía las posibilidades de diversificar este tipo de síntesis.

---

<sup>1</sup> S. Borman, *Chem & Eng. News*, July 9, 1990, p.9.

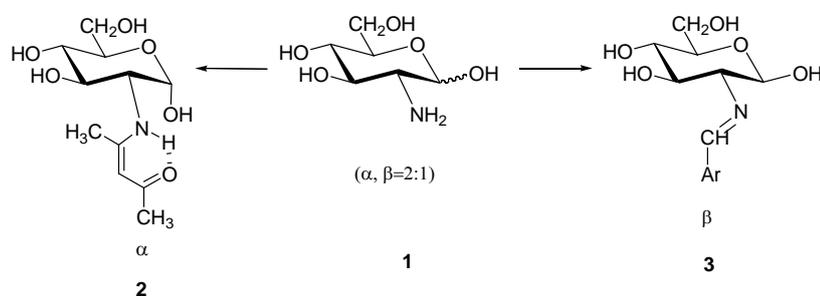
<sup>2</sup> M. Nogradi, *Stereoselective Synthesis*, VCH, New York, 1994.

<sup>3</sup> P. Deslonchamp, *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*, Pergamon, Oxford, (1983).

<sup>4</sup> E. Juaristi, *Introduction to Stereochemistry and Conformational Analysis*, John Wiley, New York, (1991).

Entre los diferentes efectos conformacionales, el efecto anomérico<sup>4,5,6</sup> es el más conocido y, probablemente, el más estudiado. Este efecto hace referencia a la tendencia que muestran los sustituyentes electronegativos adyacentes al oxígeno de un anillo de tetrahidropirano a adoptar preferentemente una disposición axial. El efecto anomérico generalizado es una extensión de este fenómeno a sistemas acíclicos y a anillos distintos de los de 6 miembros y se relaciona con la tendencia de fragmentos como C-O-C-X (y otros similares) a adoptar conformaciones *gauche*, aún cuando las repulsiones estéricas entre C y X favorecerían una conformación *anti*.

Algunos derivados de las 2-amino-2-desoxialdosas se presentan solamente bajo la forma anomérica  $\alpha$  (hidroxilo anomérico axial), por ejemplo las enaminas del tipo de **2** en el caso de D-glucosamina (**1**), o bien como una mezcla de las formas  $\alpha$  y  $\beta$ , en las que la primera suele predominar ampliamente, como ocurre por ejemplo con **1**. Estos comportamientos tienen fácil explicación invocando el efecto anomérico que favorecería el predominio de compuestos con el hidroxilo anomérico axial. Solamente se ha descrito<sup>7</sup> desde hace tiempo un tipo de productos en los que, aparentemente, la única forma anomérica que presentan es la  $\beta$  (hidroxilo anomérico ecuatorial): se trata de las iminas derivadas de aldehídos aromáticos (**3**) (Esquema 1).



**Esquema 1**

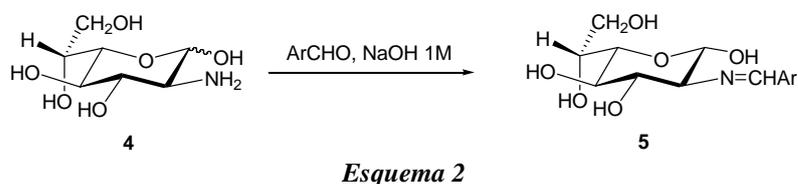
Este resultado es muy sorprendente, aunque aparentemente nadie se ha detenido a tratar de interpretarlo. Otro ejemplo de este comportamiento ha sido encontrado y dado a conocer por nuestro Departamento<sup>8</sup>: en una imina (**5**) derivada de la 2-amino-2-desoxi-D-glicero-L-gluco-heptopiranososa (**4**), (Esquema 2).

<sup>5</sup> A. J. Kirby, *The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen*, Springer-Verlag, Berlin, (1983).

<sup>6</sup> G. R. J. Thatcher Ed., *The Anomeric Effect and Associated Stereoelectronic Effects*, ACS, Washington, (1993).

<sup>7</sup> M. Bergmann y L. Zervas, *Ber.*, **64**, (1931) 975.

<sup>8</sup> M. Ávalos, R. Babiano, P. Cintas, J.L. Jiménez, J. C. Palacios y J. Fuentes, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, (1990) 495.



Todos estos derivados pueden, por tanto, ser utilizados para proteger el grupo amino y, al mismo tiempo, gobernar la configuración anomérica de las 2-amino-2-desoxialdosas. Aparentemente parece operar un efecto contrario al anomérico por lo que la determinación de su existencia o cualquier otra explicación alternativa que justificase los resultados experimentales sería de gran importancia teórica y práctica y es uno de los objetivos perseguidos por esta investigación.

También parece que todas, o la mayor parte, de las iminas o bases de Schiff cristalinas derivadas de 2-amino-2-desoxialdosas, poseen el grupo hidroxilo anomérico en disposición ecuatorial. Es difícil precisar este punto porque muchos de estos productos fueron sintetizados en una época en la que no se pudo llevar a cabo una determinación estructural inequívoca y esta deficiencia apenas ha sido subsanada hasta ahora.

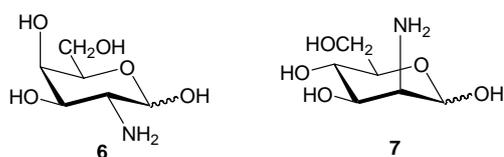
Hemos manejado varias hipótesis que podrían explicar este anómalo comportamiento anomérico:

- a) puede tratarse del anómero más insoluble y el que forma la red cristalina más estable el que siempre cristaliza;
- b) que el anómero con el hidroxilo ecuatorial sea más estable que el anómero con el hidroxilo axial, debido a la existencia de un puente de hidrógeno intramolecular entre el hidroxilo anomérico y el nitrógeno básico de la agrupación imínica o bien debido a efectos estéricos generados por el volumen de los restos arílicos unidos al carbono imínico.
- c) que exista algún efecto estereoelectrónico no identificado hasta ahora que sea responsable de dicha diferencia de estabilidad.

Esta Tesis está enfocada a tratar de obtener respuestas a estos interrogantes y a otros asociados con las iminas de 2-amino-2-desoxialdosas. Para ello nos hemos marcado varios objetivos:

En primer lugar, sintetizar una amplia variedad de iminas y realizar una exhaustiva determinación estructural de las nuevas iminas sintetizadas así como de una escogida representación de las ya descritas en la literatura, dedicando especial atención a las posibles tautomerías imina-enamina. Además, hemos ampliado el número de 2-

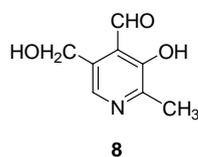
amino-2-desoxialdosas utilizadas y estudiado si sus iminas presentan el mismo comportamiento que las derivadas de la D-glucosamina (**1**). En concreto, hemos utilizado como aminoazúcares de partida además de la D-glucosamina, la D-galactosamina (**6**), la D-manosamina (**7**) y la 2-amino-2-desoxi-D-glicero-L-glucoheptopiranososa (**4**). Asimismo, hemos preparado iminas derivadas de estos aminoazúcares total o parcialmente protegidos, en unos casos para que sirvieran de compuestos modelo y en otros para confirmar sus estructuras.



También hemos variado la estructura de la agrupación unida al grupo aldehídico para determinar que influencia ejercen dichas agrupaciones en el equilibrio anomérico.

Esto implica:

- diferentes sustituyentes en el anillo aromático intentando cubrir no sólo los efectos de tipo electrónico sino también los estéricos.
- agrupaciones no aromáticas; en concreto, derivadas del cinamaldehído. Estas agrupaciones disminuyen o eliminan los efectos estéricos pero transmiten bien los efectos electrónicos.
- restos aromáticos distintos del anillo bencénico; por ejemplo, sistemas aromáticos fusionados como el naftaleno, el antraceno y el fenantreno.
- iminas con agrupaciones heterocíclicas formadas en la reacción con formil heterocíclicos. Entre ellos hemos de destacar el piridoxal (**8**) compuesto de elevado interés farmacológico.

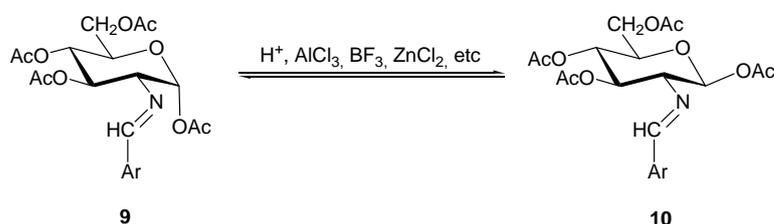


Estas iminas derivadas de aldehídos heterocíclicos nos interesan para utilizarlas como ligandos que permitan generar catalizadores quirales para su uso en síntesis asimétricas.

En segundo lugar, hemos llevado a cabo un estudio de las causas de la mutarrotación de las iminas descritas más significativas, así como de las sintetizadas en

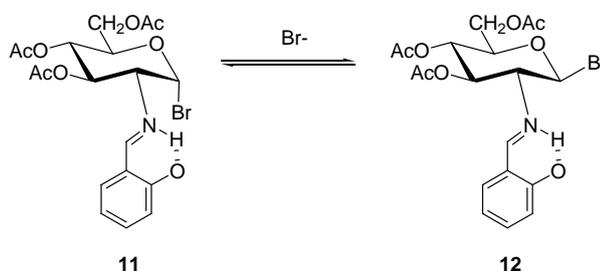
este trabajo. La mutarrotación observada en muchos de estos compuestos no sólo puede tener su origen en la posible existencia de un equilibrio anomérico sino que también pueden participar un sin fin de otros fenómenos; por ejemplo, equilibrios tautoméricos, variación del tamaño del anillo de azúcar, equilibrios conformacionales, reordenamientos, reacciones con el disolvente, etc.

En tercer lugar, hemos preparado diversos derivados protegidos, cuyas anomerías  $\alpha$  (**9**) ó  $\beta$  (**10**) están fijadas y predeterminadas por síntesis, y los hemos sometido a experimentos de equilibración, con la esperanza de cuantificar el valor del efecto anomérico en el equilibrio.



*Esquema 3*

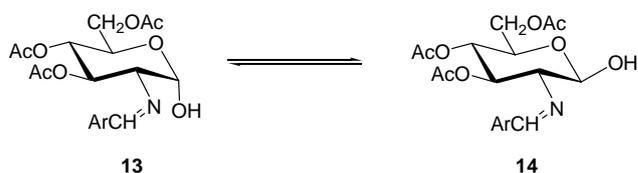
Con el mismo fin hemos preparado bromoiminas con una estructura como la de **11** y las hemos sometido a condiciones de equilibración en presencia de ión bromuro (Esquema 4).



*Esquema 4*

Puesto que las iminas **9-12** no pueden presentar el puente de hidrógeno intramolecular entre el N y el OH anomérico, estos experimentos dilucidarían si dicho puente de hidrógeno es la causa del anómalo comportamiento de las iminas no protegidas o si se trata de un efecto estereoelectrónico.

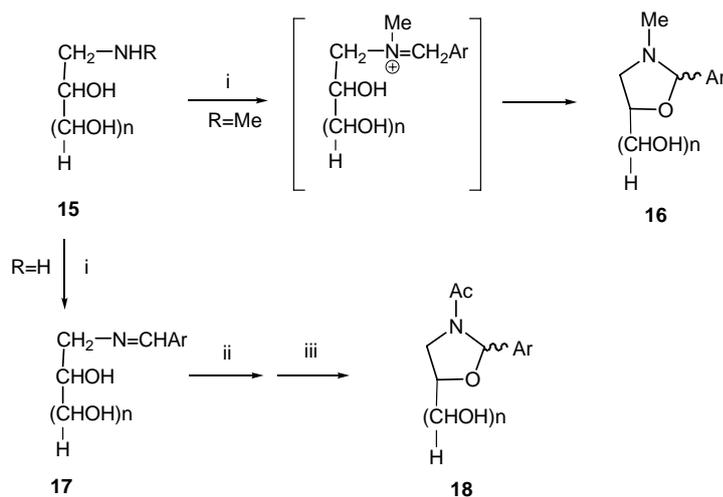
En cuarto lugar hemos sintetizado iminas anoméricamente desprotegidas (**13**, **14**), que pueden presentar equilibración anomérica y, al mismo tiempo, formar enlaces de hidrógeno intramoleculares entre el N y el OH anomérico (Esquema 5). Además, estos compuestos nos permiten estudiar las tautomerías en disolventes diferentes.



Esquema 5

De la confrontación de los resultados obtenidos en los experimentos mostrados en los dos últimos esquemas, esperabamos poder encontrar una explicación al comportamiento anomérico de las iminas derivadas de 2-amino-2-desoxialdosas.

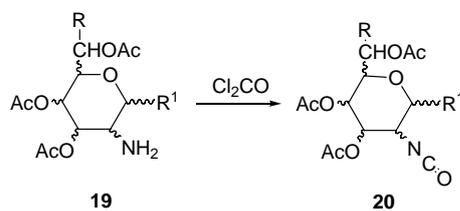
En quinto lugar hemos iniciado la utilización de las iminas en algunos trabajos de síntesis. Así, a partir de las aminopoliolos (**15**) hemos puesto a punto una fácil síntesis de oxazolidinas quirales (**16, 18**); que transcurre a través de las correspondientes iminas, algunas de las cuales son aislables (Esquema 6).



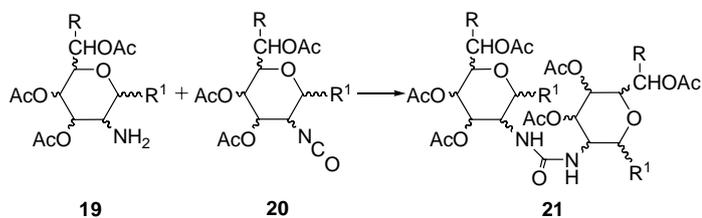
Esquema 6. Reactivos: i,  $ArCHO$ ; ii,  $Ac_2O$ ,  $C_5H_5N$ ; iii,  $NH_3/MeOH$

También hemos utilizado las iminas para obtener derivados parcialmente protegidos derivados de la D-galactosamina (**6**), de los cuales apenas existen antecedentes.

Estos nuevos compuestos y otros parcialmente protegidos derivados de la D-glucosamina (**1**), de la 2-amino-2-desoxi-D-glicero-L-gluco-heptopiranososa (**4**) y de la D-glucamina se han utilizado como materias primas en la síntesis de una amplia variedad de isocianatos (**20**) derivados de 2-amino-2-desoxialdosas (Esquema 7).

*Esquema 7*

A su vez la condensación de estos isocianatos con los diversos aminoazúcares protegidos sintetizados nos ha permitido preparar una amplia variedad de ureilendisacáridos (**21**), productos en que dos restos de azúcar están unidos por un puente de urea, NHCONH (Esquema 8).

*Esquema 8*

Finalmente, se han realizado cálculos teóricos para tratar de encontrar una justificación a los resultados experimentales observados.

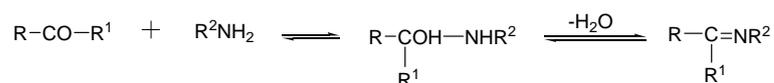


## **2. Antecedentes**



## 2.1. Bases de Schiff en la Química de Carbohidratos

Las iminas o bases de Schiff son productos formados en la condensación de un grupo carbonilo y una amina primaria. La reacción transcurre con la formación intermedia de una carbinolamina, que posteriormente se deshidrata generando un doble enlace carbono-nitrógeno (Esquema 9).<sup>9</sup>

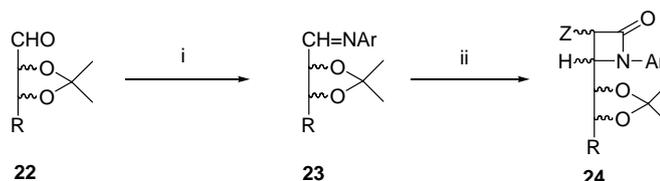


Esquema 9

En el campo de los hidratos de carbono se conocen iminas procedentes de la condensación de aldehído-azúcares con aminas y otras resultantes de la condensación de aminoazúcares con aldehídos. Ambos tipos han sido utilizados en síntesis asimétricas en las que el resto de carbohidrato actúa como inductor quiral.

Del primer tipo de iminas encontramos los trabajos de Bose y *col.*<sup>10,11,12</sup> sobre la síntesis de  $\beta$ -lactamas (**24**), a partir de las bases de Schiff ópticamente activas **23** derivadas del isopropilidén-D ó L-gliceraldehído (**22**, R=H) y de la eritrosa (**22**, R=CH<sub>3</sub>), utilizando la reacción de Staudinger (Esquema 10).

A partir de estas  $\beta$ -lactamas obtienen alcaloides, carbohidratos y aminoácidos.



Esquema 10. Reactivos: i, ArNH<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O, 0°C; ii, ZCH<sub>2</sub>COX, NEt<sub>3</sub>.

<sup>9</sup> T. H. Lowry and K. S. Richardson, "Mechanism and Theory in Organic Chemistry", 3<sup>a</sup> Ed., (1987), Harper&Row, N.Y.

<sup>10</sup> A. K. Bose, V. R. Hegde, D. R. Wagle, S. S. Bari y M.S. Manhas, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* (1986) 161.

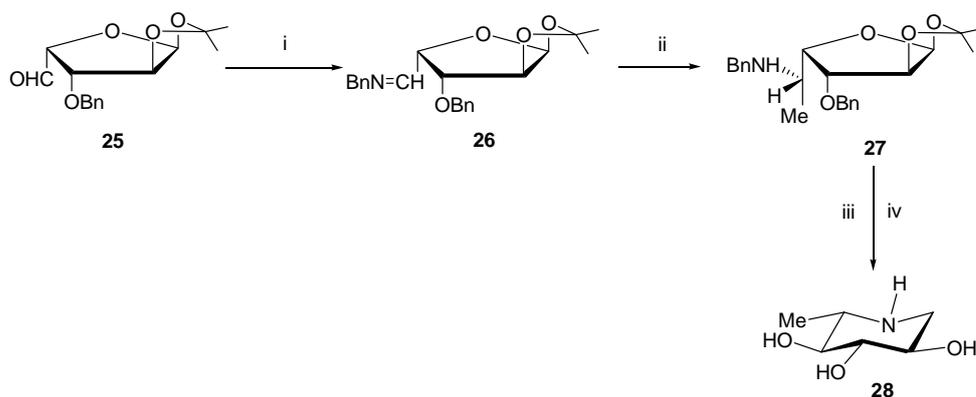
<sup>11</sup> D. R. Wagle, Ch. Garai, J. Chiang, M. G. Monteleone, B. E. Kurys, T. W. Strohmeyer, V. R. Hegde, M. S. Manhas y A. K. Bose, *J. Org. Chem.*, **53** (1988) 4227.

<sup>12</sup> B. K. Banik, M. S. Manhas and A. K. Bose, *J. Org. Chem.*, **58** (1993) 307.

## 2.1. Bases de Schiff en la Química de Carbohidratos

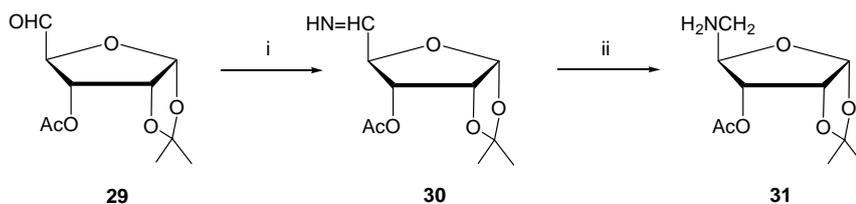
Schoellkopf y *col.*<sup>13</sup> realizan alquilaciones de las bases de Schiff procedentes del D-galactodialdehído protegido con el grupo ciclohexiliden y  $\alpha$ -alquilvalinatos,  $\alpha$ -leucinatos y  $\alpha$ -isoleucinatos de metilo.

En otro ejemplo más reciente Martin y *col.*<sup>14</sup> preparan la 1,6-didesoxi-L-nojirimicina (**28**) a partir de la imina **26**, realizando alquilaciones altamente estereoselectivas con diversos derivados organometálicos, (Esquema 11).



**Esquema 11.** Reactivos: *i*,  $BnNH_2$ ; *ii*,  $MeLi$ ; *iii*,  $H_3O^+$ ; *iv*,  $H_2$ ,  $Pd/C$

Las bases de Schiff también son intermedios en la síntesis de aminas; así, Hang y *col.*<sup>15</sup> preparan el  $\omega$ -aminoazúcar **31** por reducción de la imina **30** procedente de la condensación del aldehído **29** con amoníaco (Esquema 12).



**Esquema 12.** Reactivos: *i*,  $NH_3$ ,  $MeOH$ ; *ii*,  $H_2$ ,  $Pd/C$ .

La escuela de Kuntz ha utilizado bases de Schiff procedentes de glicosilaminas *O*-protegidas, como **33**, en reacciones asimétricas<sup>16</sup> de Strecker,<sup>17</sup> de Ugi,<sup>18,19</sup> de

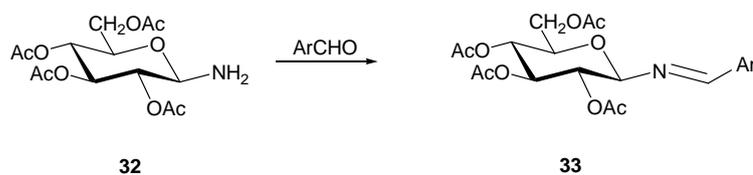
<sup>13</sup> U. Schoellkopf, R. Toelle, E. Egert y M. Nieger, *Liebigs Ann. Chem.* (1987) 399.

<sup>14</sup> A. Bordier, P. Compain, O. R. Martin, K. Ikeda and N. Asano, *Tetrahedron. Asymmetry*, **14** (2003) 47.

<sup>15</sup> M. J. Hang, K. S. Yoo, Y. H. Kim and J. Y. Chang, *Tetrahedron Lett.*, (2002) 5597.

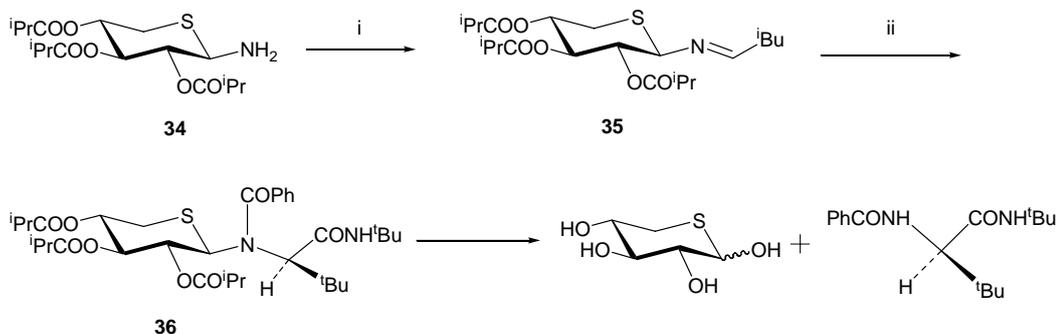
<sup>16</sup> H. Kunz, en "*Selectivities in Lewis Acid Promoted Reactions*", Ed. D. Schinzer, Kluwer Academic, Dordrecht (1989) 189-202.

Mannich<sup>20</sup>, tándem Mannich-Michael<sup>21</sup>, hetero-Diels-Alder<sup>22</sup>, adición de organometálicos<sup>23</sup> y de Staudinger<sup>24</sup>. Estas bases de Schiff se preparan por condensación de las glicosilaminas protegidas (como **32**) con el correspondiente aldehído.<sup>14, 18, 19, 25, 26</sup>



**Esquema 13**

También Ugi y *col.*<sup>27</sup> utilizan la glicosilimina **35** derivada de un tioazúcar para la síntesis estereoselectiva de  $\alpha$ -aminoácidos y derivados de péptidos.



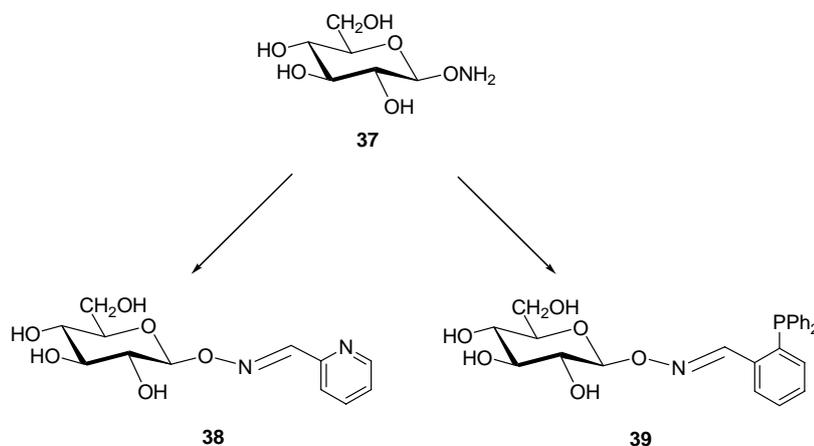
**Esquema 14.** Reactivos: i, <sup>i</sup>BuCHO, ii, PhCOOH, <sup>i</sup>BuNC

Las iminas de aldosas también han sido postuladas como intermedios de reacción en la formación de glicosilaminas<sup>28,29</sup> y en las reacciones de mutarrotación de las mismas.<sup>30</sup>

- <sup>17</sup> H. Kunz y W. Sager, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **26** (1987) 557.  
<sup>18</sup> H. Kunz y W. Pfrengle, *J. Am. Chem. Soc.*, **110** (1988) 651.  
<sup>19</sup> H. Kunz y W. Pfrengle, *Tetrahedron*, **44** (1988) 5487.  
<sup>20</sup> H. Kunz y D. Schanzenbach, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **28** (1989) 1068.  
<sup>21</sup> H. Kunz y W. Pfrengle, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **28** (1989) 1067.  
<sup>22</sup> W. Pfrengle y H. Kunz, *J. Org. Chem.*, **54** (1989) 4261.  
<sup>23</sup> S. Laschat y H. Kunz, *J. Org. Chem.*, **56** (1991) 5883.  
<sup>24</sup> G. I. Georg, E. Akgün, P. M. Mashava, M. Milstead, H. Ping, Z. Wu y D. V. Velde, *Tetrahedron Lett.*, **33** (1992) 2111.  
<sup>25</sup> B. Helferich y A. Mitrowsky, *Chem. Ber.*, **85** (1952) 1.  
<sup>26</sup> H. Kunz, W. Sager, D. Schanzenbach, M. Decker, *Liebigs Ann. Chem.* (1991) 649.  
<sup>27</sup> G. F. Ross, E. Herdwetck and I. Ugi, *Tetrahedron*, **58** (2002) 6127.  
<sup>28</sup> H. S. Isbell y W. Pigman, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **24** (1969) 13.

## 2.1. Bases de Schiff en la Química de Carbohidratos

Otros derivados de carbohidratos contienen también enlaces C=N, como son las oximas (agrupación C=N-O) y las hidrazonas (agrupación C=N-N), pero no los consideramos aquí como bases de Schiff, aún cuando poseen una gran semejanza estructural con ellas. Por ejemplo, las oximas procedentes de glicosilhidroxilaminas se asemejan estructuralmente a las glicosiliminas como **33**, pero son más resistentes a la hidrólisis. Por este motivo, Bruner y *col.*<sup>31</sup>, a partir de la *O*-β-D-glucopiranosilamina (**37**) preparan las oximas **38** y **39**, con objeto de usarlas en la síntesis de complejos metálicos quirales que puedan ser utilizados como catalizadores en síntesis asimétricas.



*Esquema 15*

Estos pocos ejemplos, que no pretenden ser exhaustivos, permiten vislumbrar el amplio campo que puede abarcar el estudio de los derivados de carbohidratos que portan la agrupación C=N, de los que son un caso particular las iminas. Dentro de estas, nosotros sólo estamos interesados en el presente trabajo en las procedentes de 2-amino-2-desoxialdosas y de aminopolioles.

### 2.1.1. Bases de Schiff de 2-amino-2-desoxialdosas. Visión histórica.

Como veremos al estudiar los antecedentes de bases de Schiff de aminoazúcares, estos derivados se forman fácilmente a partir de las bases libres de los aminoazúcares, fundamentalmente con aldehídos aromáticos. Son útiles como derivados

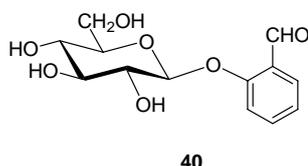
<sup>29</sup> J. F. Goodwin, *Anal. Biochem.*, **48** (1972) 120.

<sup>30</sup> H. Smiatczowa, K. Maj y P. Skurski, *Eur. J. Org. Chem.*, (2001) 4269.

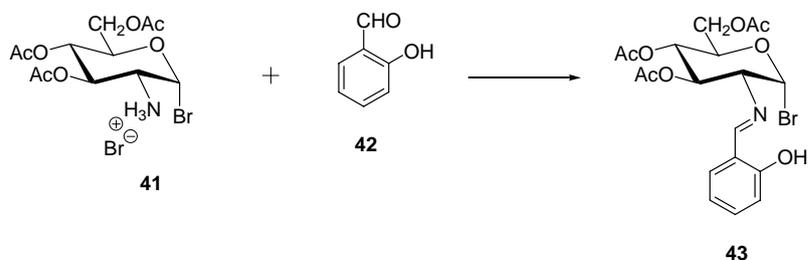
<sup>31</sup> H. Brunner M. Schönherr and M. Zabel, *Tetrahedron: Asymmetry*, **12** (2001) 2671.

caracterizadores de los aminoazúcares y, a menudo, se han usado para su aislamiento a partir de una mezcla de reacción, bien sea su origen sintético o proceda de medios naturales animales o vegetales. También han mostrado ser muy útiles en síntesis como agentes protectores del grupo amino.

Los primeros antecedentes sobre bases de Schiff de 2-amino-2-desoxialdosas se remontan a los trabajos de Irvine y *col.*<sup>32,33,34</sup> quienes, intentando obtener análogos de la helicina (**40**,  $\beta$ -D-glucósido del *o*-salicilaldehído), prepararon, sin pretenderlo, los primeros derivados.



Al tratar de llevar a cabo la glicosilación del bromohidrato de 1-bromo-3,4,6-tri-*O*-acetil-2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa (**41**) con *o*-salicilaldehído (**42**), obtuvieron el correspondiente *O*-glicósido en pequeña extensión; siendo el producto mayoritario el procedente de la condensación del grupo amino con el aldehídico, es decir, la 1-bromo-2-desoxi-2-salicilidenamino-3,5,6-tri-*O*-acetil- $\alpha$ -D-glucopiranososa (**43**), que aíslan en forma de agujas amarillas brillantes (Esquema 16).



Ante este inesperado resultado, si tenemos en cuenta la presencia de un átomo de bromo altamente reactivo, concluyen, razonablemente, que cualquier derivado de la D-glucosamina con el grupo amino no sustituido y en forma de base libre podría reaccionar de manera análoga. Así, partiendo del metilglicósido **44** obtienen **46**, que

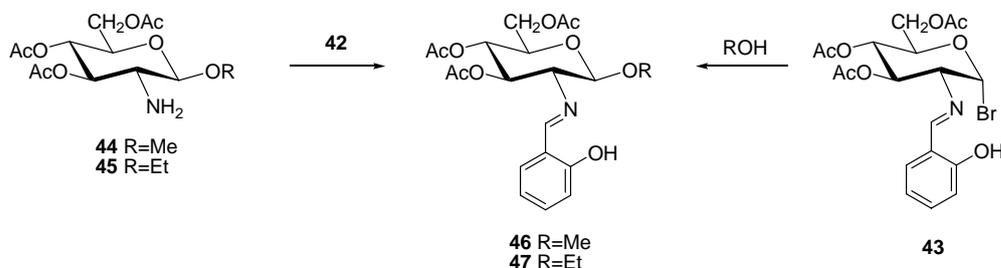
<sup>32</sup> J. C. Irvine y A. Hynd; *J. Chem. Soc.*, **103** (1913) 41.

<sup>33</sup> J. C. Irvine y J. C. Earl, *J. Chem. Soc.*, **121** (1922) 2370.

<sup>34</sup> J. C. Irvine y J. C. Earl, *J. Chem. Soc.*, **121** (1922) 2376.

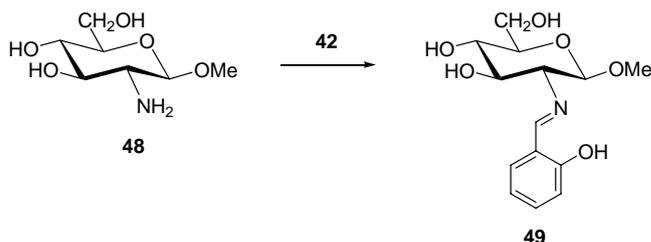
2.1. Bases de Schiff en la Química de Carbohidratos

también se forma por el tratamiento de **43** con metanol. De forma similar preparan el *O*-etil análogo **47** a partir de **43** ó **45** (Esquema 17).



*Esquema 17*

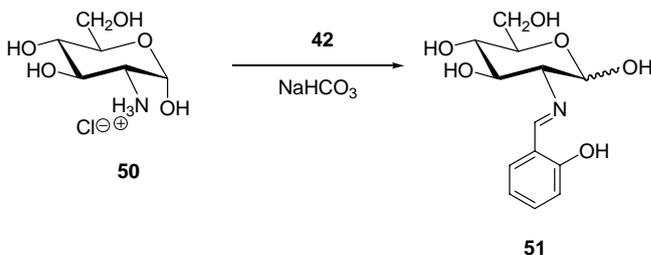
Asimismo, la condensación del metilglucósido desprotegido **48** les conduce al derivado **49** (Esquema 18).



*Esquema 18*

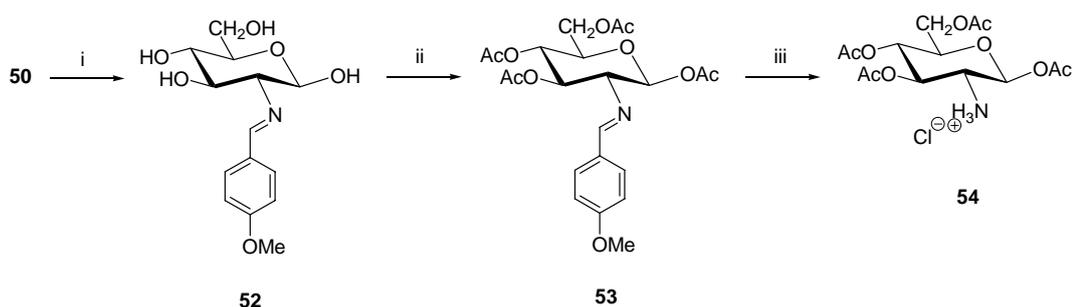
Finalmente, al tratar una disolución acuosa del clorhidrato de D-glucosamina (**50**), con un equivalente de bicarbonato de sodio y un equivalente de *o*-salicilaldehído obtienen la primera base de Schiff no protegida (**51**), que se separó en alto rendimiento como producto coloreado, insoluble en agua (Esquema 19).

Por su facilidad de preparación, insolubilidad, alto rendimiento y por la facilidad de regenerar el aminoazúcar de partida por tratamiento con ácidos diluidos en caliente, Irvine y *col.*<sup>34</sup> proponen la formación de **51** como un método para aislar la D-glucosamina.



*Esquema 19*

En 1931 Bergmann y Zervas<sup>7</sup> preparan el clorhidrato de 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-amino-2-desoxi- $\beta$ -D-glucopiranososa (**54**), un derivado extraordinariamente útil para introducir selectivamente diversas agrupaciones en el nitrógeno del aminoazúcar, a través de la condensación de **50** con *p*-anisaldehído, acetilación de la base de Schiff formada (**52**) y posterior desprotección del grupo amino por tratamiento de **53** con ácidos (Esquema 20).



**Esquema 20.** Reactivos: i, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CHO, NaOH 1M; ii, Ac<sub>2</sub>O, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N; iii, HCl 5M, acetona ó HCl, MeOH.

Este procedimiento de preparación ha sido ampliamente utilizado por diversos autores.<sup>8,35,36,37,38,39,40,41</sup>

Más tarde, Cutler, Haworth y Peat<sup>42</sup> preparan, además de **51** y **52**, el bencilidenderivado **55** y comprueban que estos compuestos descomponen en agua hirviendo y en ácidos o álcalis diluidos y calientes, liberando el aminoazúcar y el aldehído original.

<sup>35</sup> A. Bertho y J. Maier, *Ann.*, **495** (1932) 113.

<sup>36</sup> A. Bertho y J. Maier, *Ann.*, **498** (1932) 50.

<sup>37</sup> A. Bertho y J. Maier, *Z. physiol. Chem.*, **222** (1933) 139.

<sup>38</sup> Ch. J. Morel, *Helv. Chim. Acta.*, **44** (1961) 403.

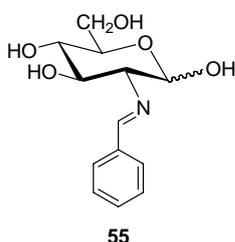
<sup>39</sup> E. E. Simanek, D. H. -Huang, L. Pasternack, T.D. Machajewski, O. Seitz, D. S. Millar, H. J. Dyson y Ch. H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.*, **120** (1998) 11567.

<sup>40</sup> a) M. Ávalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios y C. Valencia, *Tetrahedron*, **49** (1993) 2676; b) M. Ávalos, R. Babiano, P. Cintas, F. J. Higes, J. L. Jiménez, J. C. Palacios y G. Silvero, *Tetrahedron: Asymmetry*, **10** (1999) 4071.

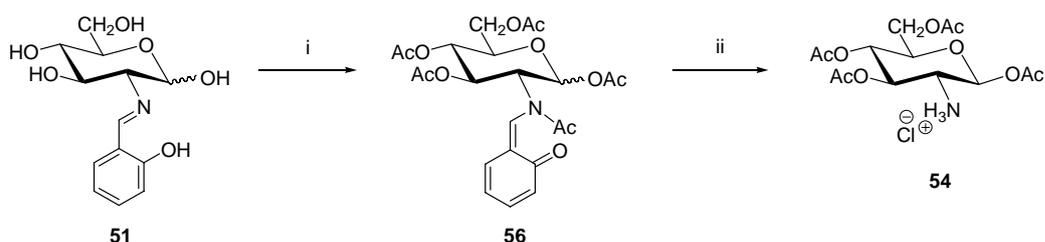
<sup>41</sup> A. Medgyes, E. Farkas, A. Lipták y V. Pozgay, *Tetrahedron*, **53** (1997) 4159.

<sup>42</sup> W.O. Cutler, W. N. Haworth y S. Peat, *J. Chem. Soc.*, (1937) 1979.

## 2.1. Bases de Schiff en la Química de Carbohidratos



White<sup>43</sup> trata el salicilidenderivado **51** con anhídrido acético y piridina, produciendo un alto rendimiento del correspondiente per-acetilderivado, que formula como la 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-*N*-acetil-salicilidenglucosamina (**56**), y que transforma, con ácido clorhídrico concentrado en acetona hirviendo, en el clorhidrato de 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-*D*-glucosamina (Esquema 21). Este investigador, al igual que sus predecesores, apenas aporta evidencias sobre la estructura de los compuestos, salvo el análisis elemental y los datos del punto de fusión y del poder rotatorio. Según estos datos, probablemente se trata del anómero  $\beta$  (**54**).



**Esquema 21.** Reactivos: *i*,  $Ac_2O$ ,  $C_5H_5N$ ; *ii*,  $HCl$ , acetona.

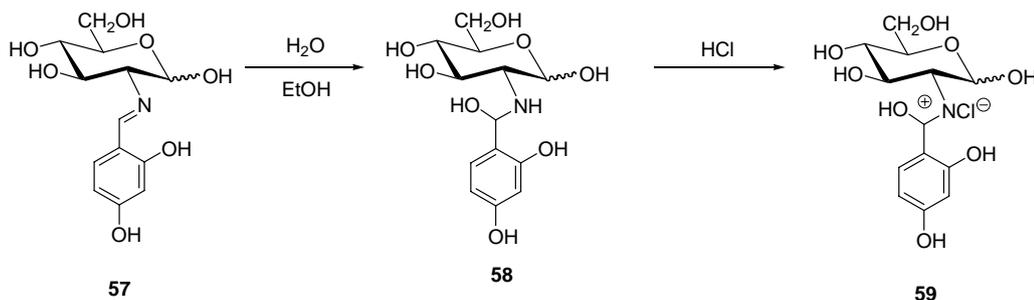
En 1938, durante un estudio sobre los carbohidratos componentes del polisacárido contenido en la albúmina cristalizada de huevo, Neuberger<sup>44</sup> propone al 2,4-dihidroxibenciliden derivado de la *D*-glucosamina (**57**) como el más apropiado para aislar este aminoazúcar de la mezcla resultante de la hidrólisis del polisacárido. Cuando el compuesto **57** (p.f. 116 °C) cristaliza de etanol acuoso forma un nuevo compuesto, que resulta de la adición de una molécula de agua (p.f. 142 °C), y con ácido clorhídrico forma un clorhidrato de este compuesto hidratado. Las estructuras propuestas para ambos compuestos (**58** y **59**, respectivamente) son análogas a las propuestas por Dimroth<sup>45</sup> para la 2,4-dihidroxibencilidenanilina, sustancia que también forma un hidrato y un clorhidrato.

<sup>43</sup> T. White, *J. Chem. Soc.*, (1938) 1498.

<sup>44</sup> A. Neuberger, *Biochem. J.*, **32** (1938) 1435.

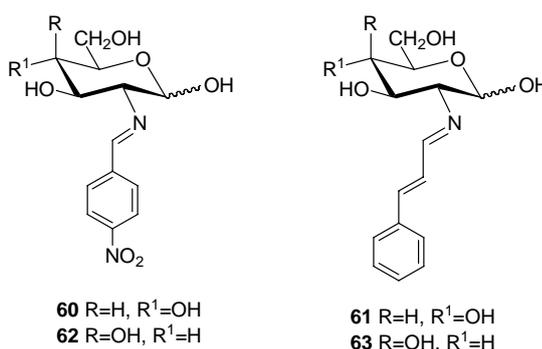
<sup>45</sup> Dimroth, *Ber. dtsh. chem. Ges.*, **35** (1902) 995.

No obstante, no se aportan pruebas estructurales de ningún tipo, por lo que el cometido de la molécula de agua que se adiciona a **57**, así como la anomería de **57-59** están indeterminados. Además, **57** presenta mutarrotaación,  $[\alpha]_D+312^\circ \rightarrow [\alpha]_D+228^\circ$  (EtOH), sin que hasta la fecha se haya determinado su causa.



*Esquema 22*

Con intención de encontrar un buen procedimiento para aislar las pequeñas cantidades de D-glucosamina y D-galactosamina en el hidrolizado del polisacárido-1, específico de la “*Bacteria dysenteriae*”, Morgan<sup>46</sup> investiga diversas bases de Schiff, realizando un estudio comparativo, y concluye, inicialmente, que los derivados *p*-nitrobenzilidén (**60**) y cinamilidén (**61**) son los más apropiados para el aislamiento de pequeñas cantidades de D-glucosamina; sin embargo, los correspondientes derivados de la D-galactosamina (**62** y **63**) son de poca utilidad para su aislamiento, debido a su mayor solubilidad en agua.



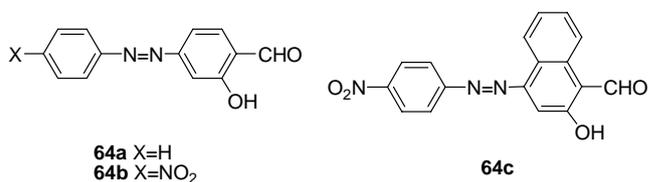
Posteriormente, Morgan<sup>47</sup> realiza un estudio más exhaustivo y utiliza 10 aldehídos aromáticos:

<sup>46</sup> W. T. J. Morgan, *Helv. Chim. Acta*, **21** (1938) 469.

<sup>47</sup> Z. E. Jolles y W. T. J. Morgan, *Biochem. J.*, **34** (1940) 1183.

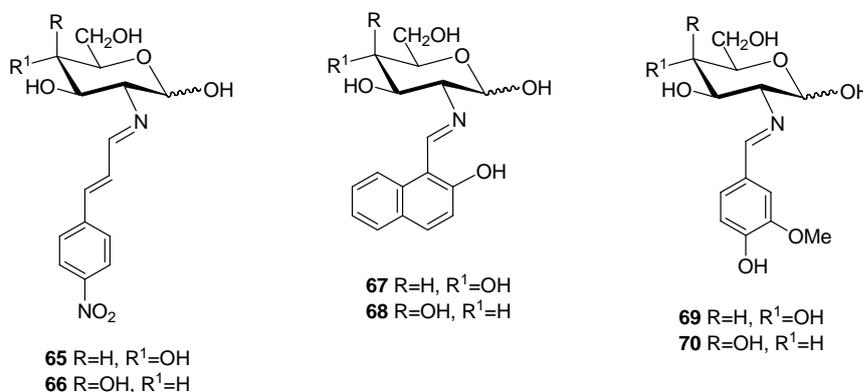
## 2.1. Bases de Schiff en la Química de Carbohidratos

- 1) *p*-nitrobenzaldehído
- 2) 4-nitrocinamaldehído
- 3) 3-metoxi-4-hidroxibenzaldehído o vainillina
- 4) 2-hidroxinaftaldehído
- 5) 2,4-dinitrobenzaldehído
- 6) 2-hidroxi-4-bencenoazobenzaldehído (bencenoazosalicilaldehído, **64a**)
- 7) 2-hidroxi-4-(*p*-nitrobencenoazo)benzaldehído (**64b**)
- 8) 3-metoxi-4-acetoxibenzaldehído
- 9) 2-metoxinaftaldehído
- 10) 2-hidroxi-4-(*p*-nitrobencenoazo)naftaldehído (**64c**).



Los cuatro primeros reaccionan rápidamente con D-glucosamina dando bases de Schiff muy poco solubles en agua. Los aldehídos 3 y 4 también con la D-galactosamina producen derivados muy insolubles. Los aldehídos 8 y 9 no dieron reacción ninguna y el aldehído 10 no resultó práctico, ya que era muy insoluble en los disolventes orgánicos usuales y se necesitaban grandes volúmenes de disolvente, muy poco manejables.

Morgan describe los productos **60**, **62**, **65-70** y concluye que estas bases de Schiff, derivadas del *p*-nitrobenzaldehído, *p*-nitrocinamaldehído, 2-hidroxi-1-naftaldehído y 3-metoxi-4-hidroxibenzaldehído, son las más satisfactorias para el aislamiento y caracterización de la D-glucosamina y D-galactosamina a partir de mezclas complejas, sin que interfieran la presencia de otros carbohidratos o de aminoácidos, de cuyas bases de Schiff se separan fácilmente. Los derivados del 2-hidroxi-1-naftaldehído son los más insolubles, permitiendo aislar cantidades inferiores a los 30 mg.



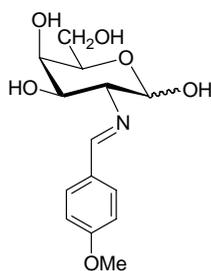
El anisalderivado de la D-galactosamina (**71**) es preparado y descrito por Marbet y Winterstein<sup>48</sup> durante sus estudios sobre la estructura de la  $\beta$ -heparina, esta se diferencia de la heparina normal o  $\alpha$ -heparina en que contiene D-galactosamina en lugar de D-glucosamina.

A partir de estos trabajos la preparación de las bases de Schiff se generaliza, bien para aislar aminoaldosas, bien como derivados utilizados en la caracterización de estas o bien como grupos protectores.

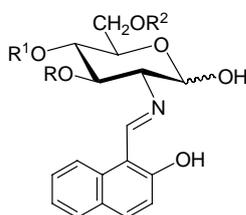
Así, entre 1952 y 1961, Jeanloz<sup>49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60</sup> y otros investigadores<sup>61</sup> utilizan las bases de Schiff derivadas del 2-hidroxi-1-naftaldehído para caracterizar diversos mono-, di- y trimetilderivados de la D-glucosamina (**72-78**) y de la D-galactosamina (**79-85**). El único dato estructural que aportan es el poder rotatorio y su variación.

- 
- <sup>48</sup> R. Marbet y A. Winterstein, *Helv. Chim. Acta.*, **34** (1951) 2311.  
<sup>49</sup> R. W. Jeanloz, *J. Am. Chem. Soc.*, **74** (1952) 4597.  
<sup>50</sup> R. W. Jeanloz, *J. Am. Chem. Soc.*, **76** (1954) 555.  
<sup>51</sup> R. W. Jeanloz, *J. Am. Chem. Soc.*, **76** (1954) 558.  
<sup>52</sup> P. J. Stoffyn y R.W. Jeanloz, *J. Am. Chem. Soc.*, **76** (1954) 561.  
<sup>53</sup> P. J. Stoffyn y R.W. Jeanloz, *J. Am. Chem. Soc.*, **76** (1954) 563.  
<sup>54</sup> R. W. Jeanloz y P. J. Stoffyn, *J. Am. Chem. Soc.*, **76** (1954) 5682.  
<sup>55</sup> R. W. Jeanloz y Ch. Gansser, *J. Am. Chem. Soc.*, **79** (1957) 2583.  
<sup>56</sup> R. W. Jeanloz, D. M. Schmid y P. J. Stoffyn, *J. Am. Chem. Soc.*, **79** (1957) 2586.  
<sup>57</sup> P. J. Stoffyn y R. W. Jeanloz, *J. Am. Chem. Soc.*, **80** (1958) 5690.  
<sup>58</sup> R. W. Jeanloz, *Adv. Carbohydr. Chem.*, **13** (1958) 189.  
<sup>59</sup> D. K. Stearns, R. G. Naves y R. W. Jeanloz, *J. Org. Chem.*, **26** (1961) 901.  
<sup>60</sup> R. W. Jeanloz, *J. Org. Chem.*, **26** (1961) 905.  
<sup>61</sup> A. B. Fostes, M. Stacey y S. V. Vardheim, *Acta Chem. Scand.*, **13** (1959) 281.

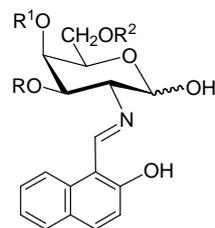
## 2.1. Bases de Schiff en la Química de Carbohidratos



71

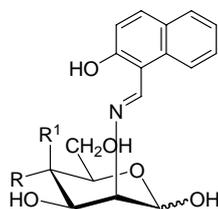


72 R=CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H  
 73 R=R<sup>2</sup>=H, R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>  
 74 R=R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub>  
 75 R=R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=H  
 76 R=R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup>=H  
 77 R=H, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub>  
 78 R=R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub>

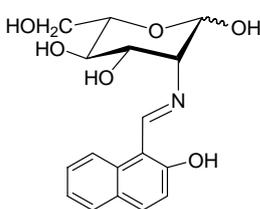


79 R=CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H  
 80 R=R<sup>2</sup>=H, R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>  
 81 R=R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub>  
 82 R=R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=H  
 83 R=R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup>=H  
 84 R=H, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub>  
 85 R=R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub>

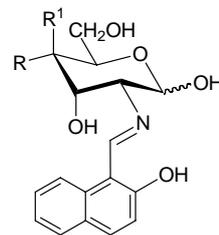
Otras 2-amino-2-desoxialdohexosas han sido caracterizadas a través de sus 2-hidroxi-1-naftilmetilenderivados; describiéndose los de la 2-amino-2-desoxi-D-manosa (**86**)<sup>62</sup> y su enantiómero (**87**)<sup>57</sup>, de la 2-amino-2-desoxi-D-alosa (**88**)<sup>63</sup>, de la 2-amino-2-desoxi-D-gulosa (**89**)<sup>64</sup> y la 2-amino-2-desoxi-D-talosa (**90**)<sup>65</sup>.



86 R=OH, R<sup>1</sup>=H  
 90 R=H, R<sup>1</sup>=OH



87



88 R=OH, R<sup>1</sup>=H  
 89 R=H, R<sup>1</sup>=OH

También se han descrito los correspondientes derivados de la 3-amino-3-desoxi-D-gulosa (**91**)<sup>66</sup> y de la 2-amino-2-desoxi-4-O-(β-D-galactopiranosil)-D-glucopiranososa o lactosamina (**92**)<sup>67</sup>.

<sup>62</sup> R. Kuhn y W. Bister, *Ann. Chem.*, **602** (1957) 217.

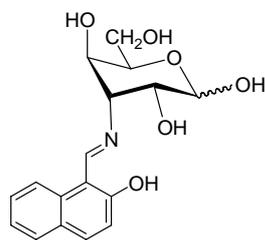
<sup>63</sup> R. W. Jeanloz, *J. Am. Chem. Soc.*, **79** (1957) 2591.

<sup>64</sup> Z. Tarasiejska y R. W. Jeanloz, *J. Am. Chem. Soc.*, **79** (1957) 4215.

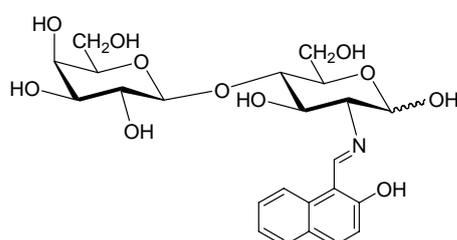
<sup>65</sup> R. W. Jeanloz, Z. Tarasiejska y D. A. Jeanloz, *J. Org. Chem.*, **26** (1961) 532.

<sup>66</sup> R. W. Jeanloz y D. A. Jeanloz, *J. Org. Chem.*, **26** (1961) 537.

<sup>67</sup> R. Kuhn, H. J. Haas y A. Seeliger, *Chem. Ber.*, **94** (1961) 1259.

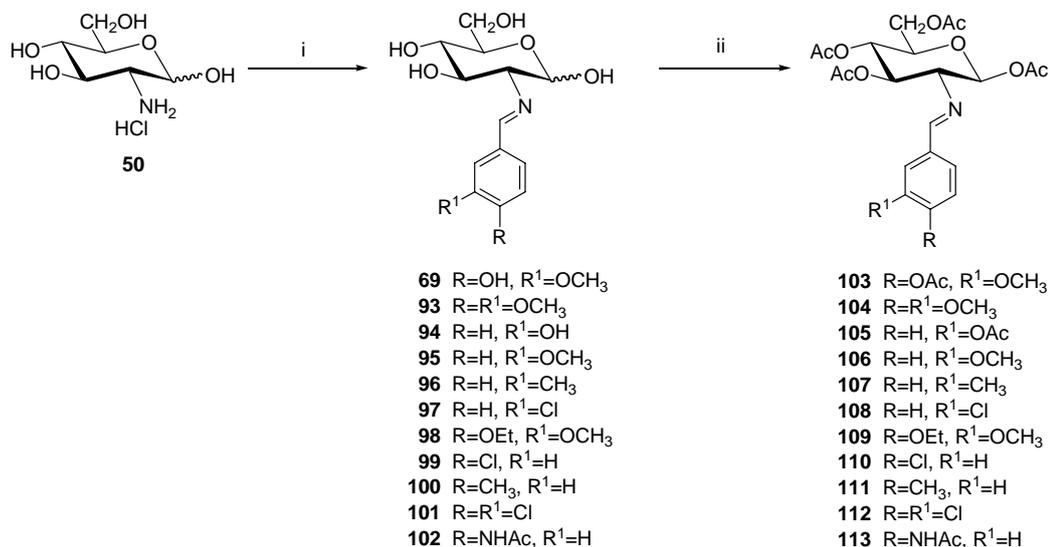


91



92

Wacker y Fritz<sup>68</sup> preparan una amplia variedad de bases de Schiff derivadas de la D-glucosamina (**69**, **93-102**) y de sus per-*O*-acetilderivados (**103-113**), para realizar estudios de hidrogenación (Esquema 23). De los espectros de <sup>1</sup>H-RMN deducen que estos últimos poseen anomería β.



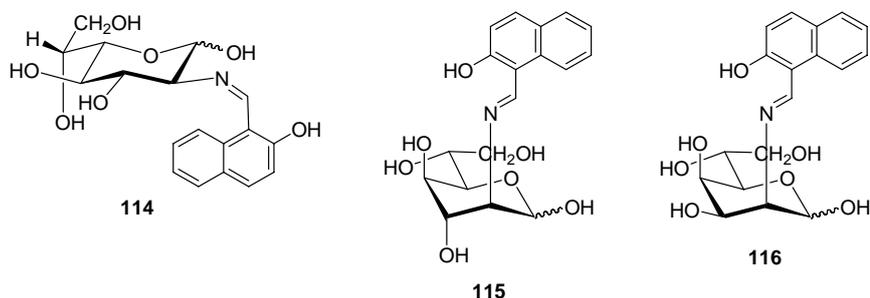
Esquema 23. Reactivos: i, R,R<sup>1</sup>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>CHO; ii, Ac<sub>2</sub>O, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N.

Más recientemente, Galbis y col.<sup>69</sup> han preparado las bases de Schiff **114-116**, procedentes de las 2-amino-2-desoxiheptopiranosas de configuraciones D-*glicero*-L-*gluco*, D-*glicero*-D-*ido* y D-*glicero*-D-*talo*, respectivamente. Los únicos datos estructurales que aportan son los de la espectroscopia IR, constatando que todos ellos mutarrotan.

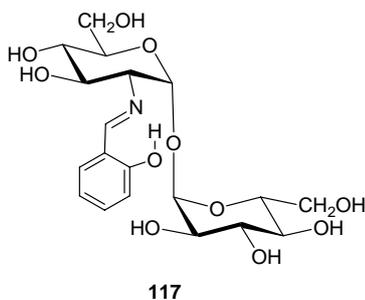
<sup>68</sup> O. Wacker y H. Fritz, *Helv. Chim. Acta*, **50** (1987) 258.

<sup>69</sup> J. A. Galbis, R. M. Pinto, E. Román y M. Gómez, *An. Quim.*, **75** (1979) 387.

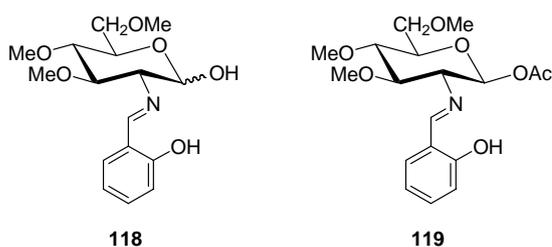
## 2.1. Bases de Schiff en la Química de Carbohidratos



También las bases de Schiff derivadas del *o*-salicilaldehído se han utilizado ampliamente para aislar y caracterizar aminoazúcares. Así, Arcamone y Bizoli<sup>70</sup> aislan del cultivo de una especie de *Streptomyces*, la trehalosamina, o 2-amino-2-desoxi-( $\alpha$ -D-glucopiranosil)- $\alpha$ -D-glucopiranososa, y la D-glucosamina como sus salicilidenderivados **117** y **51**, respectivamente.



En cambio, Michael y *col.*<sup>71</sup> han preparado los salicilidenderivados de la 3,4,6-trimetil-D-glucosamina (**118**) y de su 1-*O*-acetilderivado (**119**).

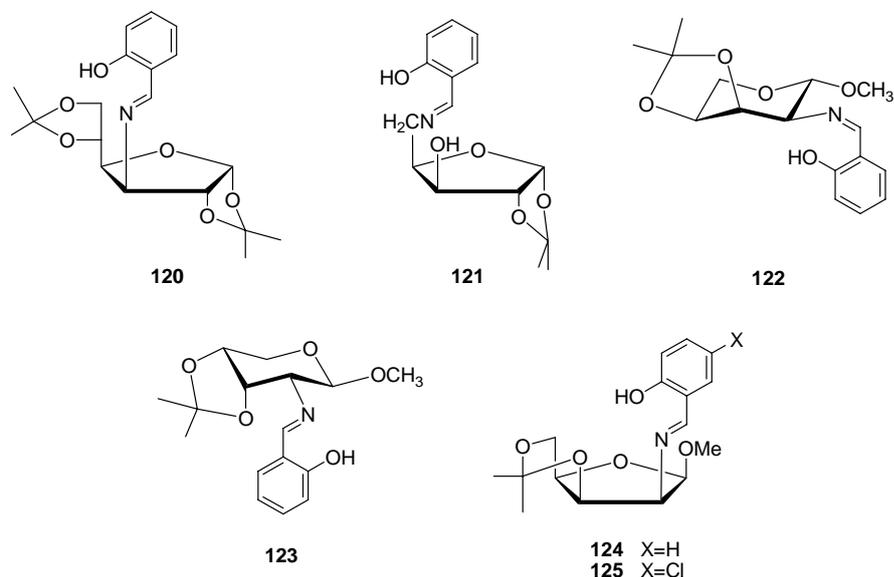


Análogamente, los derivados **120-124** proceden de los correspondientes aminoazúcares, formados en la hidrogenación catalítica de sus respectivas

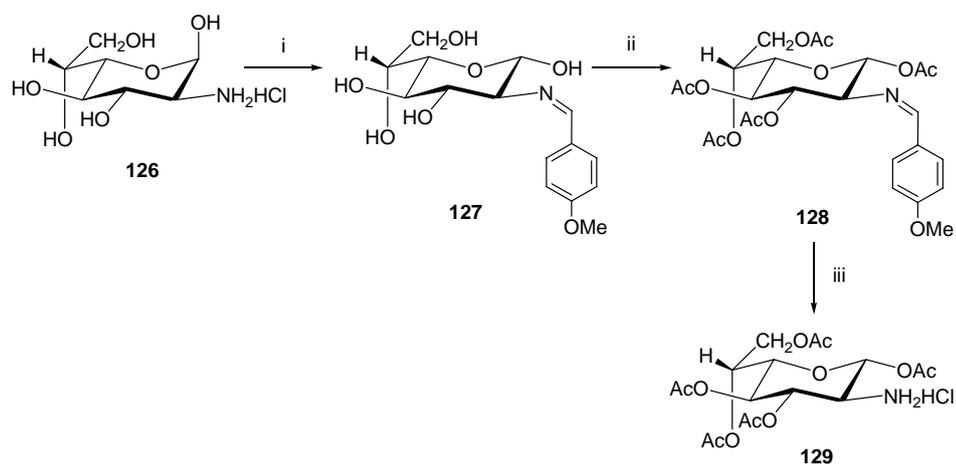
<sup>70</sup> F. Arcamone y F. Bizoli, *Gazz. chim. ital.*, **87** (1957) 896.

<sup>71</sup> F. P. van de Kamp y F. Micheel, *Chem. Ber.*, **90** (1957) 2054.

hidrazinas.<sup>67,72</sup> En cambio, Kuhn y col.<sup>73</sup> utilizan con los mismos fines el 5-cloro-salicilaldehído, obteniendo **125**.



Una secuencia sintética similar a la mostrada en el esquema 12 ha sido aplicada al clorhidrato de la 2-amino-2-desoxi-β-D-glicero-L-gluco-heptopiranososa (**126**), para obtener el clorhidrato de su penta-O-acetilderivado (**129**) a través de los anisalderivados **127** y **128**<sup>8</sup> (Esquema 24).



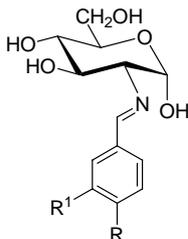
**Esquema 24.** Reactivos: i, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CHO, NaOH 1M;  
ii, Ac<sub>2</sub>O, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N; iii, HCl 5M, acetona.

<sup>72</sup> a) M. L. Wolfrom, F. Shafizadeh, R. K. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.*, **80** (1958) 4885; b) M. L. Wolfrom, F. Shafizadeh, R. K. Armstrong y T. M. Shen Han, *J. Am. Chem. Soc.*, **81** (1959) 3716.

<sup>73</sup> R. Kuhn y G. Baschang, *Ann.*, **628** (1959) 193.

## 2.1. Bases de Schiff en la Química de Carbohidratos

Más recientemente Al-Rawi y *col.*<sup>74</sup> preparan diversas iminas de la D-glucosamina (**52**, **55**, **60**, **62**, **69**, **130-133**). Presentan las iminas **52**, **55**, **60**, **62** y **69** como productos nuevos, aunque ya habían sido descritos con anterioridad. A pesar de que aportan algunos datos espectroscópicos de UV, IR y <sup>1</sup>H-RMN, representan a todas las iminas con anomería  $\alpha$ .



- 130** R=OH, R<sup>1</sup>=H  
**131** R=H, R<sup>1</sup>=NO<sub>2</sub>  
**132** R=OCH<sub>2</sub>C≡CH, R<sup>1</sup>=H  
**133** R=OCH<sub>2</sub>C≡CH, R<sup>1</sup>=OCH<sub>3</sub>

### 2.1.2. Otras iminas derivadas de aminoazúcares protegidos

Ya hemos visto en el apartado anterior que las primeras iminas o bases de Schiff sintetizadas, fueron preparadas a partir de 2-amino-2-desoxialdosas parcialmente protegidas (ver esquemas 8-10). En estos casos se llevaba a cabo la condensación del grupo amino libre del derivado de azúcar con el grupo aldehídico.

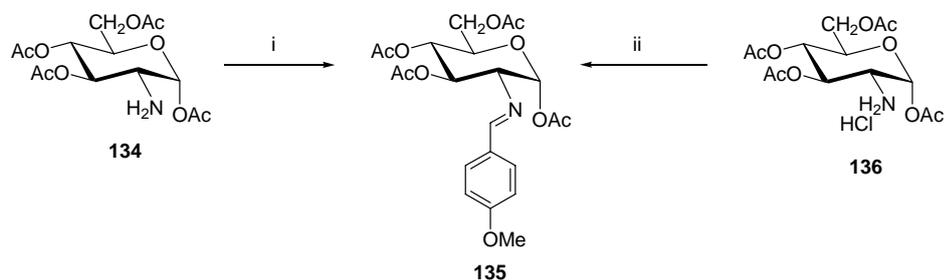
Siguiendo este método se han preparado iminas que no son accesibles por síntesis directa entre 2-amino-2-desoxialdosas y aldehídos. Por ejemplo, las iminas per-*O*-acetiladas con anomería  $\alpha$  no pueden obtenerse por acetilación de las iminas no protegidas, ya que éstas suelen tener configuración anomérica  $\beta$ .

Fueron Michael y *col.*<sup>75</sup> los primeros en sintetizar una imina con anomería  $\alpha$ , **135**, condensando la 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa (**134**) con anisaldehído; en cambio, Inouye y *col.*<sup>76</sup> utilizaron su clorhidrato **136** para la misma síntesis (Esquema 25).

<sup>74</sup> Y. Ali, A. Al-Rawi and M. S. Al-Rawi, *Disarat: Nat. Eng. Sci.*, 25 (1998) 94.

<sup>75</sup> F. Micheel, F. P. van de Kamp y H. Wulff, *Chem. Ber.* **88** (1955) 2011.

<sup>76</sup> Y. Inouye, K. Onodera, S. Kitaoka y H. Ochiai, *J. Am. Chem. Soc.*, **79** (1957) 4218.



**Esquema 25.** Reactivos: i, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CHO; ii, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CHO, AcONa.

También se ha preparado una amplia variedad de iminas a partir de 2-amino-2-desoxialdosas anoméricamente sustituidas, utilizándose diversos *O*-glicósidos<sup>77,78,79</sup> (ver Esquema 16, 17 y 26).



**Esquema 26.** Reactivos: i, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CHO, NaOH.

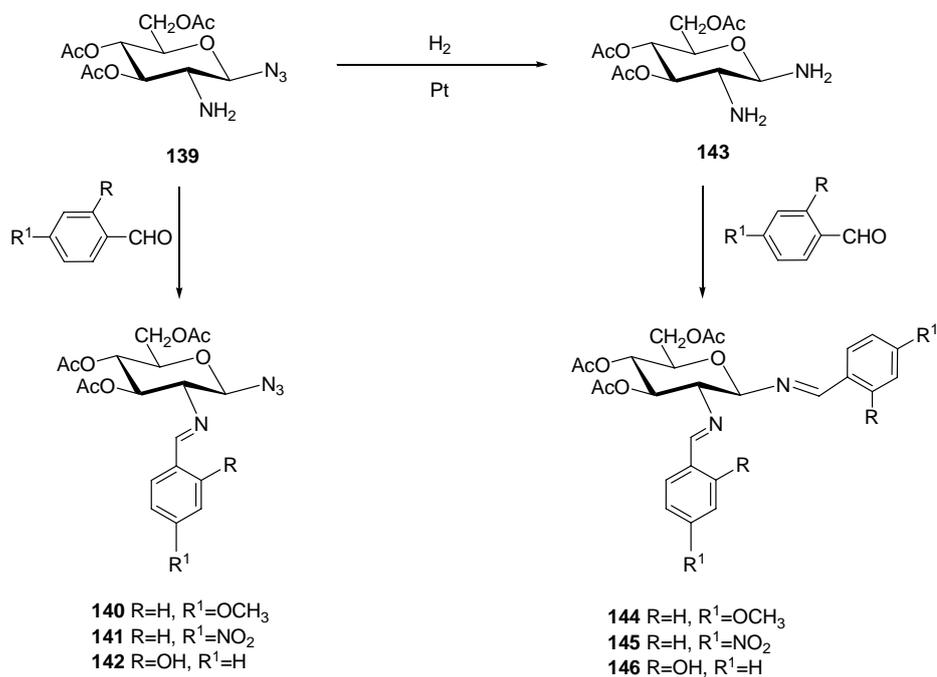
Bertho y Révész<sup>78</sup> partiendo de la 1-β-azida **139** obtienen derivados con la agrupación de imina no sólo en el carbono 2 (**140-142**) sino también en el anomérico (**144-146**) (Esquema 27).

<sup>77</sup> G. Fodor y L. Otvös, *Chem. Ber.*, **89** (1956) 701.

<sup>78</sup> A. Bertho y A. Révész, *Ann.*, **581** (1953) 161.

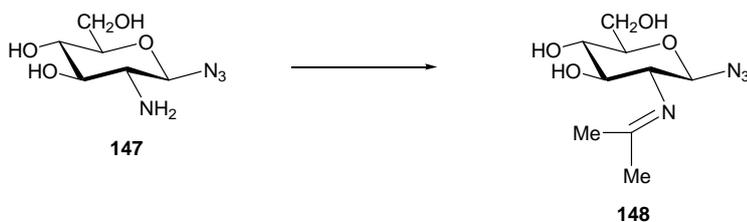
<sup>79</sup> F. Micheel y H. Wulff, *Chem. Ber.*, **89** (1956) 1521.

2.1. Bases de Schiff en la Química de Carbohidratos



*Esquema 27*

En cambio, Micheel y Wulff<sup>79</sup>, por tratamiento de la azida **147** con acetona en presencia de ácido, preparan la primera de las dos únicas iminas descritas derivadas de una cetona y además alifática (**148**) (Esquema 28).

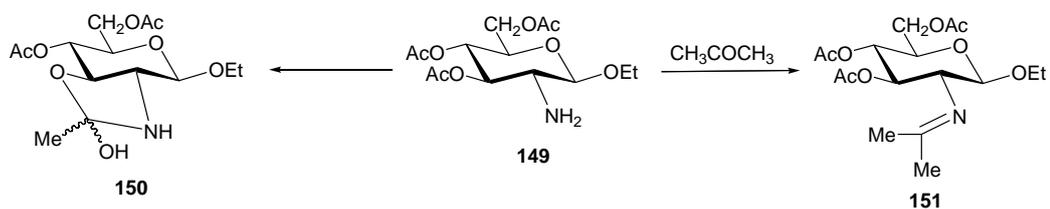


*Esquema 28. Reactivos: i, CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub>, HCl.*

La segunda y, hasta donde conocemos, última imina (**151**), también derivada de la acetona, fue preparada por Fodor y col.<sup>80</sup>. Estos autores creyeron que se trataba de la oxazolidina (**150**), producto intermediario en la migración del grupo acetilo desde un acetato a un grupo amino libre, pero Capon y col.<sup>81</sup> concluyeron que se trataba en realidad de la imina **151**.

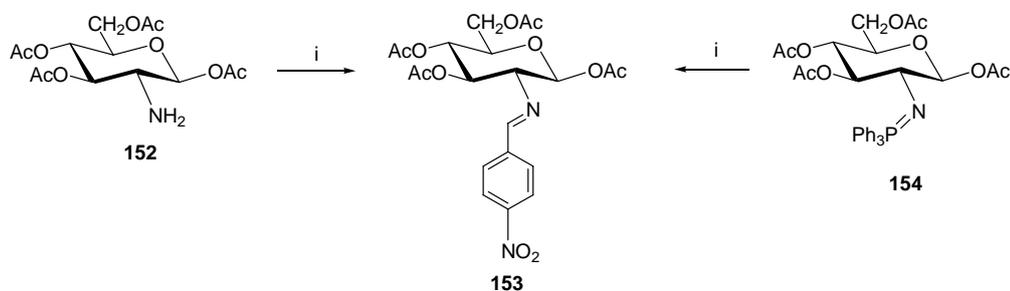
<sup>80</sup> G. Fodor, F. Letourneau and N. Mandava, *Can. J. Chem.*, **48** (1970) 1465.

<sup>81</sup> B. Capon, C. Labbé and D. S. Rycroft, *Can. J. Chem.*, **57** (1979) 2978.



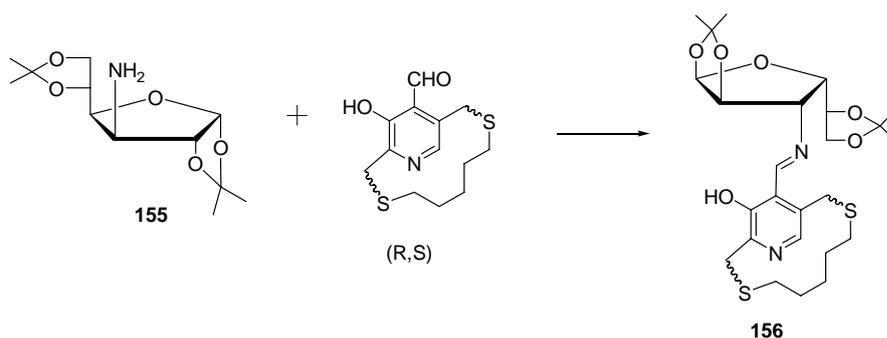
Esquema 29

Pintér y *col.*<sup>82</sup> han mostrado que las iminas pueden obtenerse no sólo por condensación del aldehído con el grupo amino del azúcar sino también por reacción con la fosfinimina correspondiente (Esquema 30).



Esquema 30. Reactivos: *i*, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CHO.

Diversos investigadores japoneses<sup>83</sup> han utilizado el aminoazúcar **155** para resolver la mezcla racémica de un derivado *ansa* del piridoxal a través de la formación de sus bases de Schiff diastereoisoméricas **156** (Esquema 31).



Esquema 31

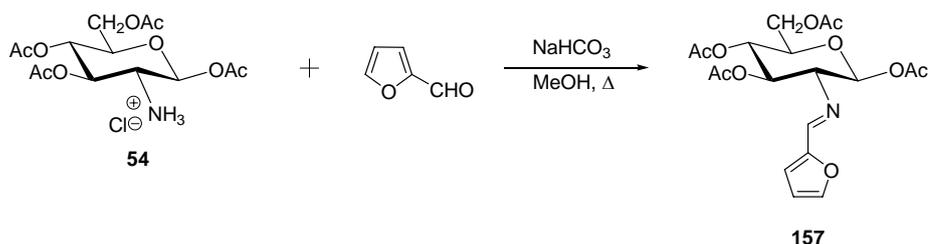
<sup>82</sup> I. Pintér, J. Kovács y A. Messmer, *Carbohydr. Res.*, **53** (1977) 117.

<sup>83</sup> a) H. Kuzuhara, M. Iwata, S. Emoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **99** (1977) 4173.

b) K. Miyashita, H. Miyabe, K. Tai, H. Iwaki y T. Imanishi, *Tetrahedron*, **56** (2000) 4691.

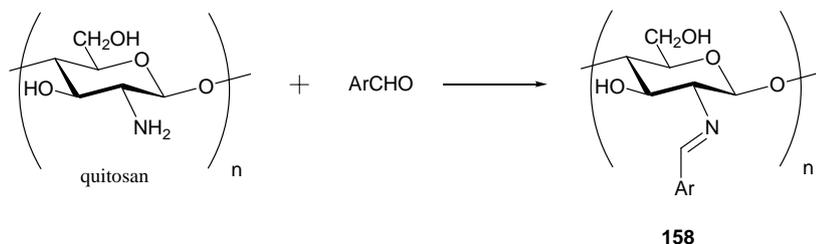
Este es uno de los pocos ejemplos que hemos encontrado de una base de Schiff derivada de un aldehído heterocíclico.

Más recientemente, siguiendo una ruta similar a la utilizada en la síntesis de **135**, investigadores brasileños han descrito<sup>84</sup> la otra imina derivada de un aldehído heterocíclico pentagonal (**157**) condensando **54** con furfural (Esquema 32).



Esquema 32

Un caso de especial interés lo encontramos en la preparación de las iminas (**158**) derivadas del quitosán, un polímero formado por la unión de las posiciones 1,4 de unidades de D-glucosamina. Se ha descrito<sup>85</sup> la reacción del quitosán con vainillina, *orto*-vainillina, siringaldehído, veratraldehído, 3-hidroxibenzaldehído, 3,4-dihidroxibenzaldehído y salicilaldehído, entre otros (Esquema 33).



Esquema 33

Los restos aldehídicos provocan modificaciones en las características del quitosán y lo vuelven más insoluble. Así, las películas obtenidas con el veratraldehído son insolubles, biodegradables y mecánicamente resistentes,<sup>86</sup> mientras que con otros aldehídos se forman geles hidrolizables mediante enzimas como la lisozima, la lipasa y la papaina.<sup>86</sup>

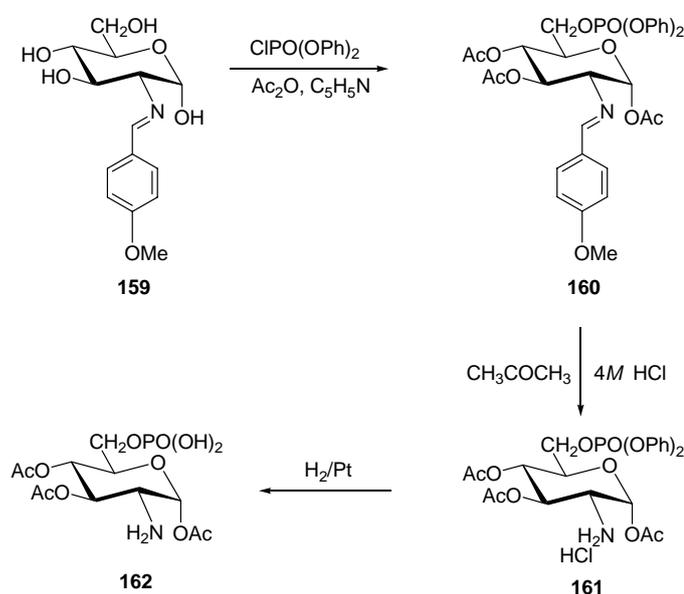
<sup>84</sup> M. V. de Almeida, M. Le Hyaric, L.J.A. Siqueira, L.D. Pinto, M. S. Valle and W. A. Alves, *Molecules*, **6** (2001) 728.

<sup>85</sup> Un trabajo de revisión reciente de la química del quitosán: M. N. V. Ravi Kumar, R. A. A. Muzzarelli, C. Muzzarelli, H. Sashiwa and A. J. Domb, *Chem. Rev.*, **104** (2004) 6017.

<sup>86</sup> R. A. A. Muzzarelli and P. Ilari, *Carbohydr. Polym.*, **23** (1994) 155.

### 2.1.3. Las iminas como grupos protectores

Desde que Bergmann y Zervas<sup>7</sup> prepararon el clorhidrato de la 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-amino-2-desoxi- $\beta$ -D-glucopiranososa (**54**) (Esquema 19), las iminas han sido utilizadas en síntesis como grupo protector de la agrupación de amina. Así, resulta relativamente fácil llevar a cabo transformaciones en los carbonos uno y seis del azúcar. Por ejemplo, Maley y Lardy<sup>87</sup> preparan derivados de la D-glucosamina que portan el grupo fosfato en el carbono 6 tratando el anisalderivado (**159**) con fosfoclorhidrato de difenilo. Posteriormente, secuencias de desprotección e hidrogenación conducen a los productos finales (Esquema 34).



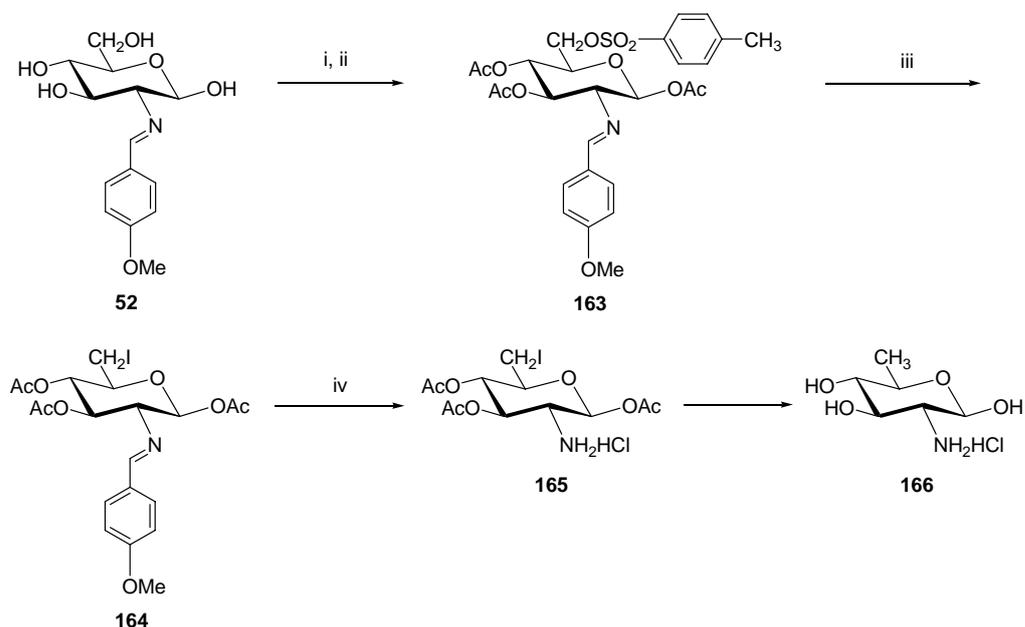
Curiosamente estos autores apenas aportan pruebas estructurales y, sin embargo, representan los productos obtenidos como anómeros  $\alpha$ , aunque casi con seguridad **159** es, en realidad, **52** y **160-162** deben de tener anomera  $\beta$ .

Morel<sup>88</sup> utiliza una estrategia similar para obtener la 2,6-didesoxi-2-amino-D-glucosa (6-desoxi-D-glucosamina, **166**). Primero sustituye el OH en el C-6 por yodo y, luego lo elimina por reducción con Ni Raney (Esquema 35).

<sup>87</sup> F. Maley y H. A. Lardy, *J. Am. Chem. Soc.*, **78** (1956) 1393.

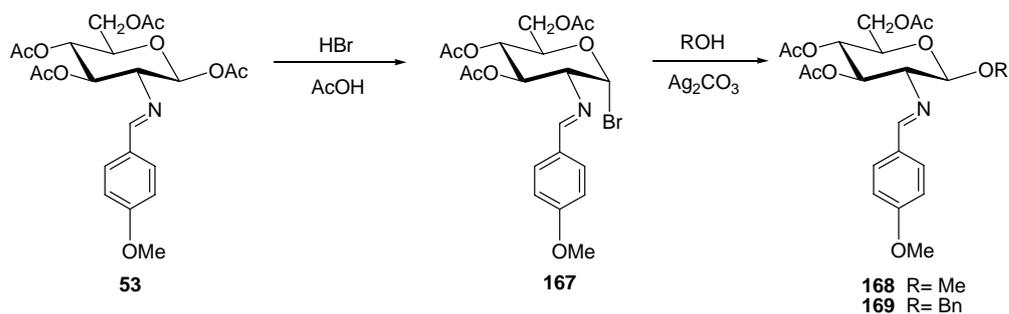
<sup>88</sup> Ch. J. Morel, *Helv. Chim. Acta.*, **41** (1958) 1501.

## 2.1. Bases de Schiff en la Química de Carbohidratos



**Esquema 35.** Reactivos: i, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>Cl; ii, Ac<sub>2</sub>O, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N; iii, NaI, CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub>, Δ; iv, HCl 5M, CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub>.

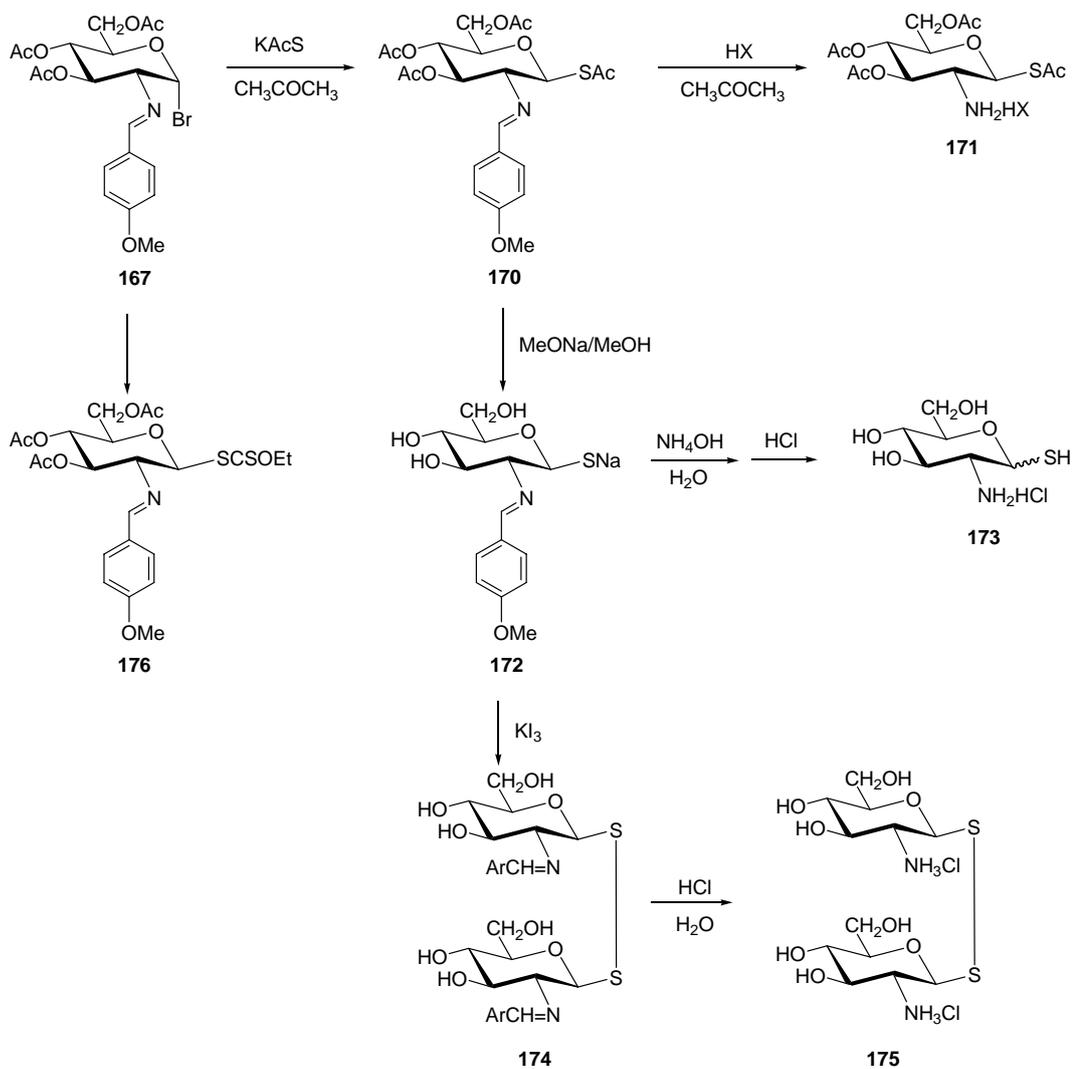
La protección del grupo amino como una base de Schiff también permite una fácil manipulación del carbono anomérico. Así, Zervas y Konstas<sup>89</sup> transforman la 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-anisilidenamino-2-desoxi-β-D-glucopiranososa (**53**) en el α-1-bromoderivado **167** por tratamiento con HBr en ácido acético glacial. Este tipo de compuestos permiten un fácil acceso a diversos derivados de la D-glucosamina por sustitución del átomo de bromo. Así, la reacción con alcoholes conduce a la preparación de *O*-glicósidos. (Esquema 36, ver también Esquema 17).



**Esquema 36**

<sup>89</sup> L. Zervas y S. Konstas, *Chem. Ber.*, **93** (1960) 435.

En cambio, Meyer y Bonner<sup>90</sup> obtienen la 1-tio-D-glucosamina (**173**) y varios derivados suyos por reacción de **167** con ácido tioacético e hidróxido potásico (Esquema 37).



**Esquema 37**

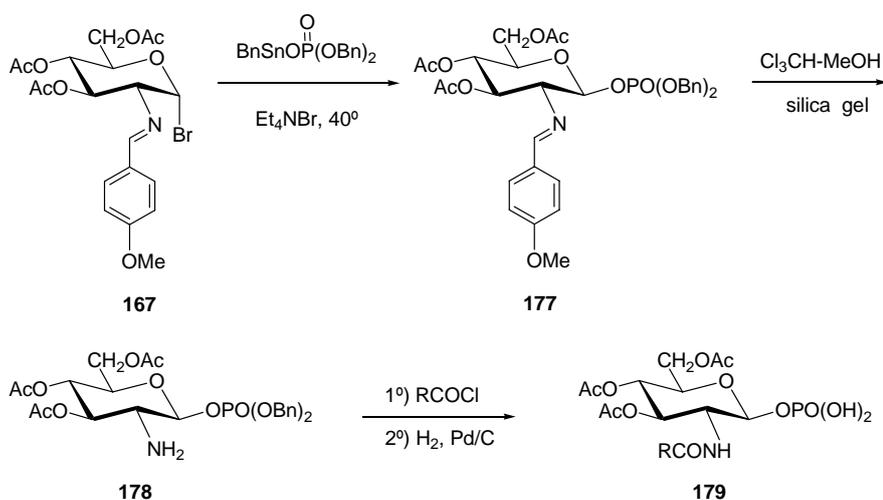
Kiso y col.<sup>91</sup> obtienen, partiendo de **167**, derivados de la D-glucosamina con el grupo fosfato en el carbono anomérico (Esquema 38).

<sup>90</sup> a) W. Meyer zu Reckendorf y W. A. Bonner, *J. Org. Chem.*, **26** (1961) 4596.

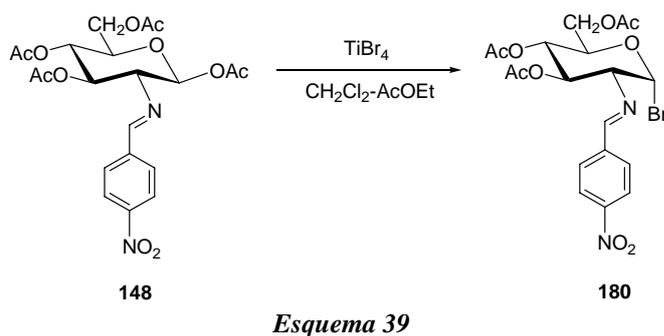
b) W. Meyer zu Reckendorf y W. A. Bonner, *Ber.*, **94** (1961) 2431.

<sup>91</sup> M. Kiso, K. Nishihori, A. Hasegawa, H. Okumura y I. Azuma, *Carbohydr. Res.*, **95** (1981) C15.

2.1. Bases de Schiff en la Química de Carbohidratos

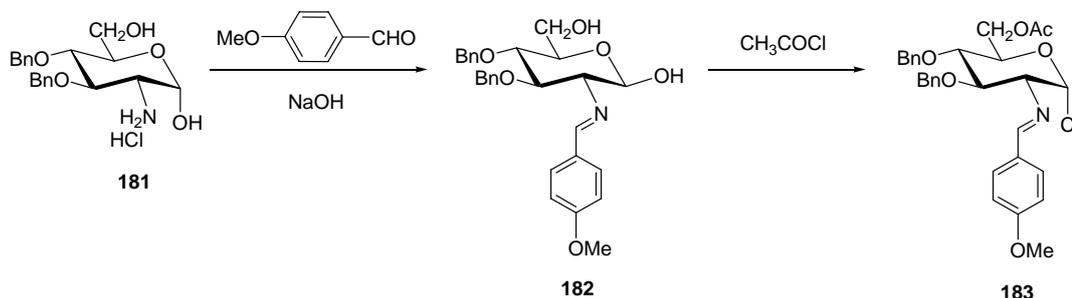


Marra y Sinaý<sup>92</sup> a partir de **148** preparan **180**, el nitroanálogo de **167**, utilizando como reactivo el tetrabromuro de titanio (Esquema 39).

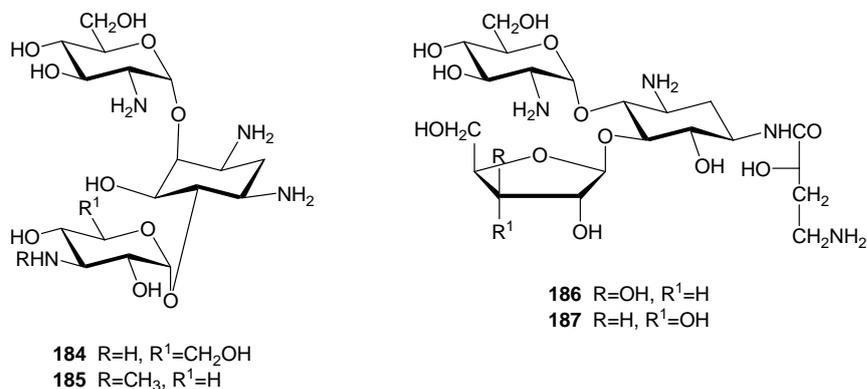


En cambio, el 1- $\alpha$ -cloroderivado **183** lo preparan por tratamiento de la imina **182** con cloruro de acetilo (Esquema 40).

<sup>92</sup> A. Marra y P. Sinaý, *Carbohydr. Res.*, **200** (1990) 319.

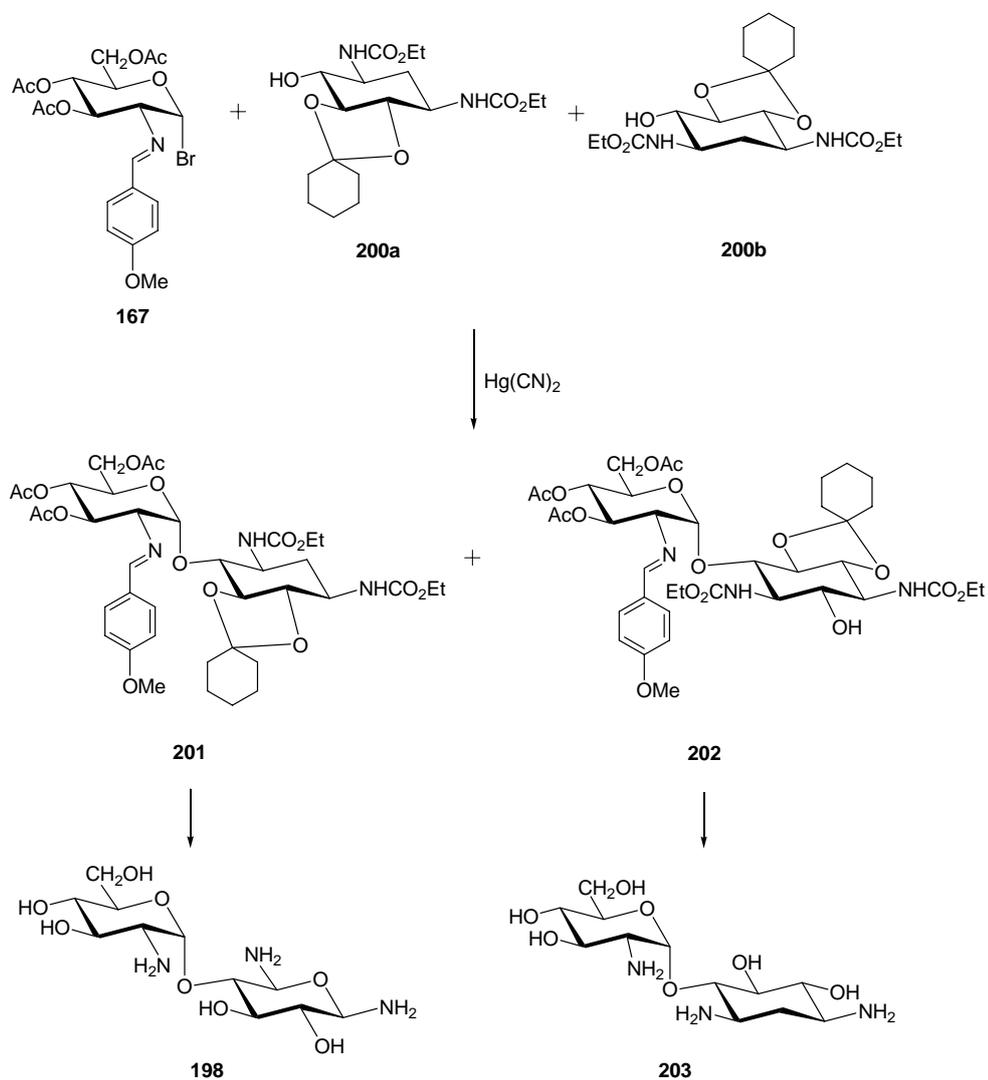


Las iminas 1- $\alpha$ -halogenadas jugaron un papel importante en la síntesis total de diversos antibióticos aminoglicosídicos, denominados así porque generalmente contienen varios grupos amino en sus restos glicosídicos<sup>93</sup>. La kanamicina C (**184**), la gentamicina A (**185**), las butirosinas Bu-1709 E<sub>1</sub> (**186**) y Bu-1709 E<sub>2</sub> (**187**), las paromomicinas I (**188**) y II (**189**), la  $\alpha,\alpha$ -trehalosamina (**190**) y la 2-amino-2-desoxi-( $\alpha$ -D-glucopiranosil)- $\alpha$ -D-manopiranososa (**191**) son antibióticos que portan en su estructura fragmentos derivados de la D-glucosamina, mientras que varios componentes de la familia de las estreptomycinas (estreptomycina, **192**; dihidroestreptomycina, **193**; hidroxiestreptomycina, **194**; dihidrodesoxiestreptomycina, **195**; *N*-demetilestreptomycina, **196**, y metilestreptomycina, **197**) exhiben fragmentos derivados de la L-glucosamina o de su *N*-metilderivado.



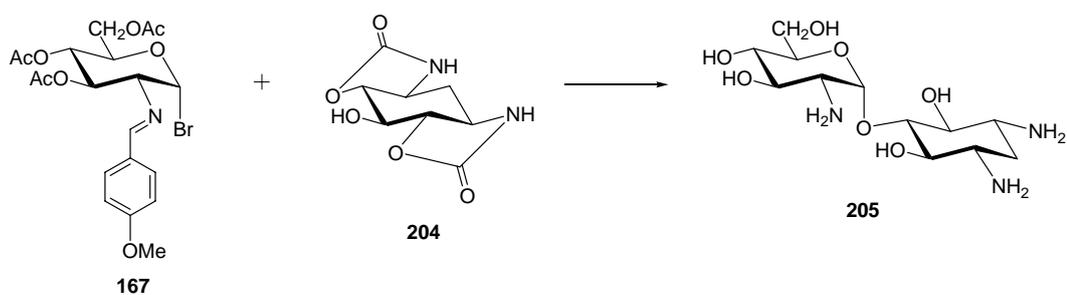
<sup>93</sup> Para una revisión ver: S. Umezawa, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **30** (1974) 111.





*Esquema 41*

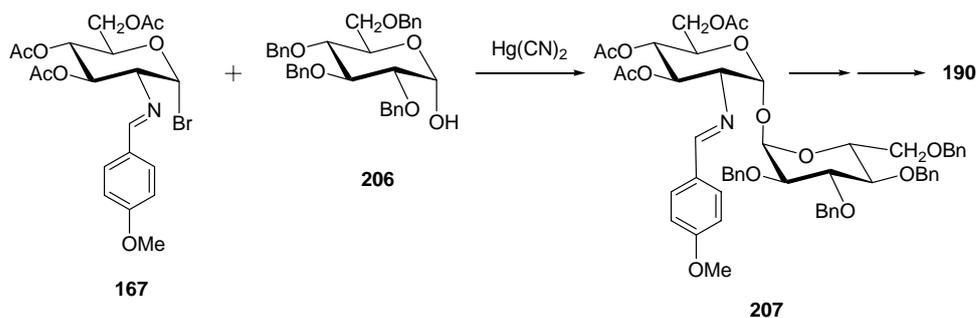
Utilizando el derivado **204** obtienen el aminoglicósido **205**, isómero de **198** y **203**, que se mostró activo frente al *Mycobacterium tuberculosis* (Esquema 42).



*Esquema 42*

## 2.1. Bases de Schiff en la Química de Carbohidratos

También estos investigadores japoneses<sup>95</sup> son los responsables de la síntesis de la  $\alpha,\alpha$ -trehalosamina por condensación de **167** con 2,3,4,6-tetra-*O*-bencil- $\alpha$ -D-glucosa (**206**), seguida por hidrólisis e hidrogenólisis catalítica del glicósido **207** formado (Esquema 43).

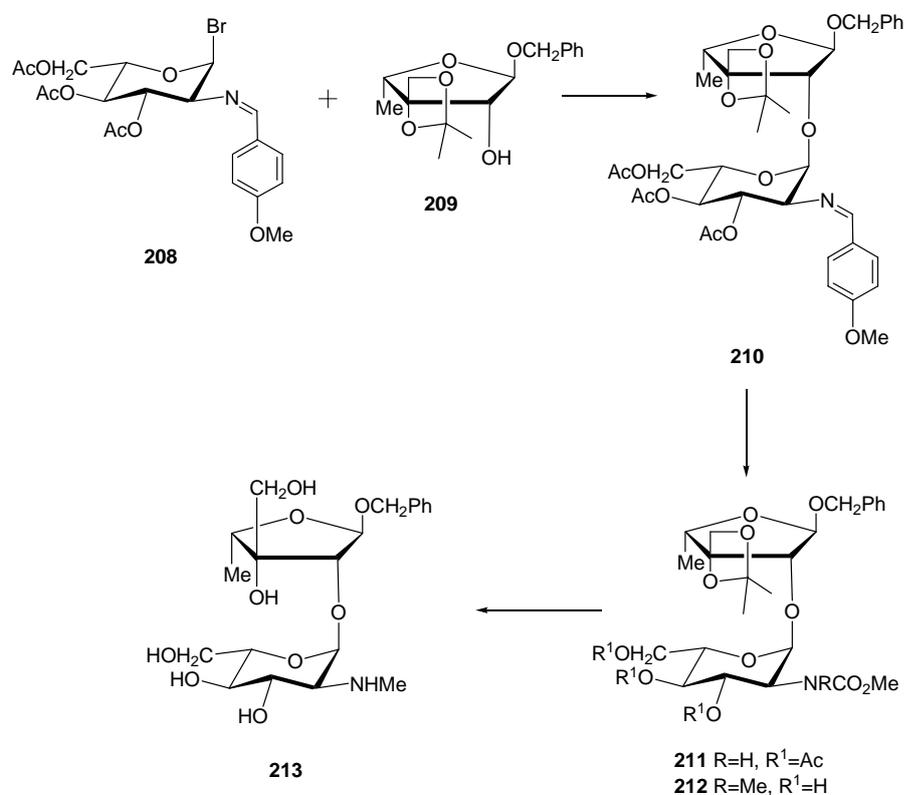


De nuevo son Umezawa y *col.*<sup>96</sup> quienes, en 1974, llevan a cabo la primera síntesis total de la serie de las estreptomicinas. Utilizan en este caso la base de Schiff **208**, enantiomérica de **167** y preparada de igual forma a partir de la L-glucosamina, que condensan con el isopropilidenderivado del  $\alpha$ -bencilglicosido de la L-dihidro-estreptosa (**209**). La liberación del grupo amino por eliminación de la agrupación de imina de **210**, seguida del tratamiento con cloroformiato de metilo conduce al *N*-(metoxicarbonil)derivado **211** y su *N*-metilación y posterior desacetilación permiten obtener **212**. Finalmente, la desisopropilidenación e hidrólisis con hidróxido bórico producen el  $\alpha$ -L-dihidroestreptoliosamínido de bencilo (**213**) (Esquema 44), que es el producto utilizado en la síntesis de estreptomicinas.

Las reacciones de glicosilación indicadas en los Esquemas 41 a 44 transcurren con formación del glicósido  $\alpha$ , por ello durante mucho tiempo se consideró que el grupo 4-metoxibencilidenamino no intervenía en el proceso.

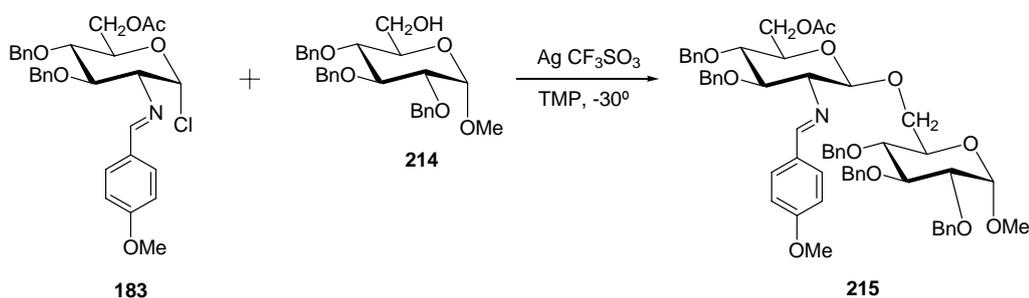
<sup>95</sup> S. Umezawa, K. Tatsuta y R. Muto, *J. Antibiot.*, **A20** (1967) 388.

<sup>96</sup> S. Umezawa, T. Tsuchiya, T. Yamazaki, H. Sano y Y. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **96** (1974) 920.



*Esquema 44*

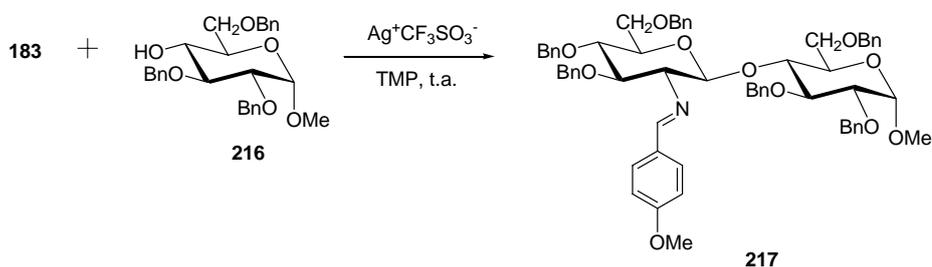
En 1990, Marra y Sinay<sup>92</sup>, en un estudio conducente a la síntesis de derivados de la heparina, llevan a cabo la condensación de la 1- $\alpha$ -cloroimina **183** con el 2,3,4-tri-*O*-bencil- $\alpha$ -D-glucopiranosilo de metilo (**214**) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a -30° en presencia de triflato de plata y 2,4,6-trimetilpiridina (TMP), obteniendo únicamente el  $\beta$ -disacárido **215** con un rendimiento del 68% (Esquema 45).



*Esquema 45*

Análogamente, cuando utilizan **216** sólo obtienen el  $\beta$ -disacárido **217**, aunque con bajo rendimiento (18%) (Esquema 46).

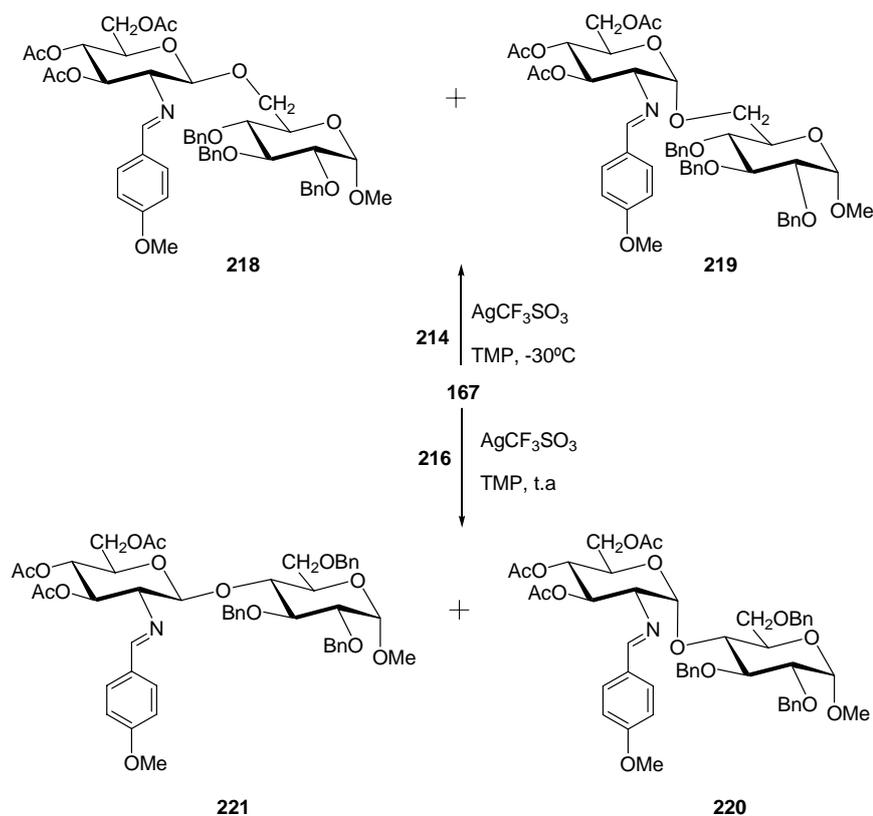
2.1. Bases de Schiff en la Química de Carbohidratos



Esquema 46

Estos resultados son contrapuestos a los descritos por el grupo de Umezawa<sup>94,95,96</sup> quienes describen altos rendimientos de  $\alpha$ -D-glucósidos utilizando **167** como agente glicosilante y cianuro de mercurio (II) como promotor de la glicosidación.

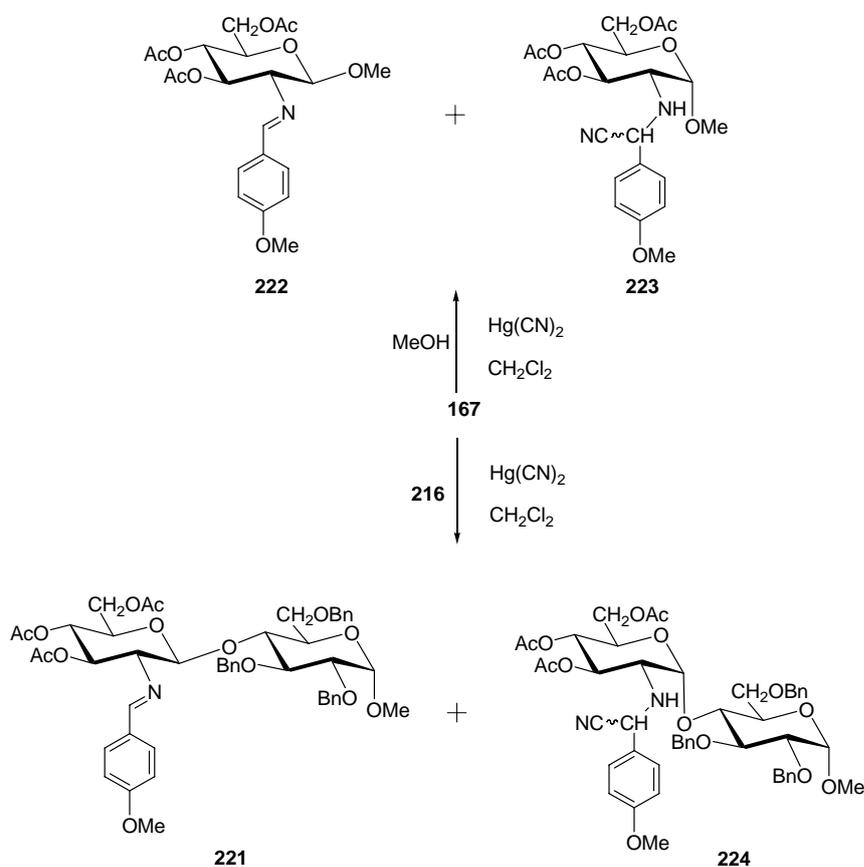
Sinay<sup>97</sup> investiga la glicosidación de **167** con **214** obteniendo fundamentalmente el  $\beta$ -disacárido **218** (71%), acompañado de una pequeña cantidad (8%) del anómero  $\alpha$  **219**. Cuando realiza la condensación con el alcohol secundario **216** obtiene cantidades similares (~23%) de los correspondientes disacáridos  $\alpha$  (**220**) y  $\beta$  (**221**) (Esquema 47).



Esquema 47

Al utilizar como promotor el cianuro de mercurio (II), la glicosilación de **167** con metanol en diclorometano produjo mayoritariamente el  $\beta$ -*O*-metilglicósido **222** (74%), junto con una pequeña cantidad del cianoderivado **223** (7%) de configuración anomérica  $\alpha$ . Con el alcohol **216** se obtuvo el disacárido  $\beta$  **221** (11%) y el cianodisacárido  $\alpha$  **224** (40%) (Esquema 48).

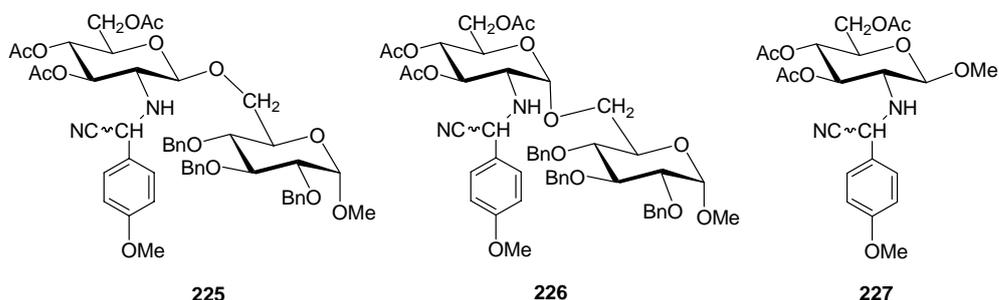
Estos resultados indican que en las glicosidaciones catalizadas por cianuro de mercurio (II) sólo las moléculas de imina que sufren  $\alpha$ -glicosidación adicionan HCN mientras que las que forman  $\beta$ -glicósidos no.



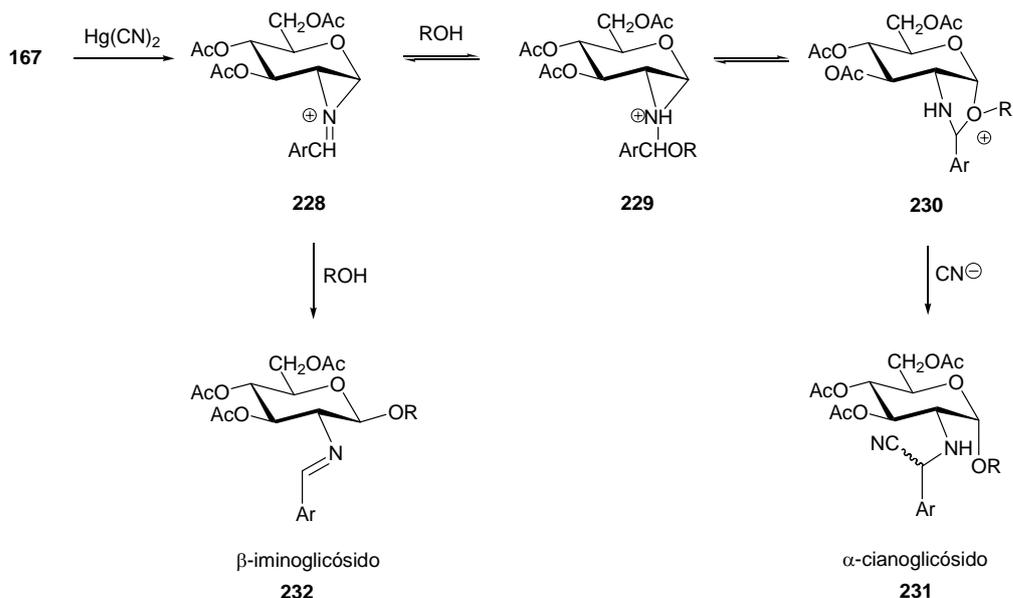
Esquema 48

Por otro lado, en presencia de HCN (generado *in situ* por reacción de KCN con ácido acético) tanto las iminas  $\alpha$  como  $\beta$  forman los cianoderivados correspondientes. Así, las iminas **218**, **219** y **222** dan lugar a **225-227**, respectivamente.

2.1. Bases de Schiff en la Química de Carbohidratos



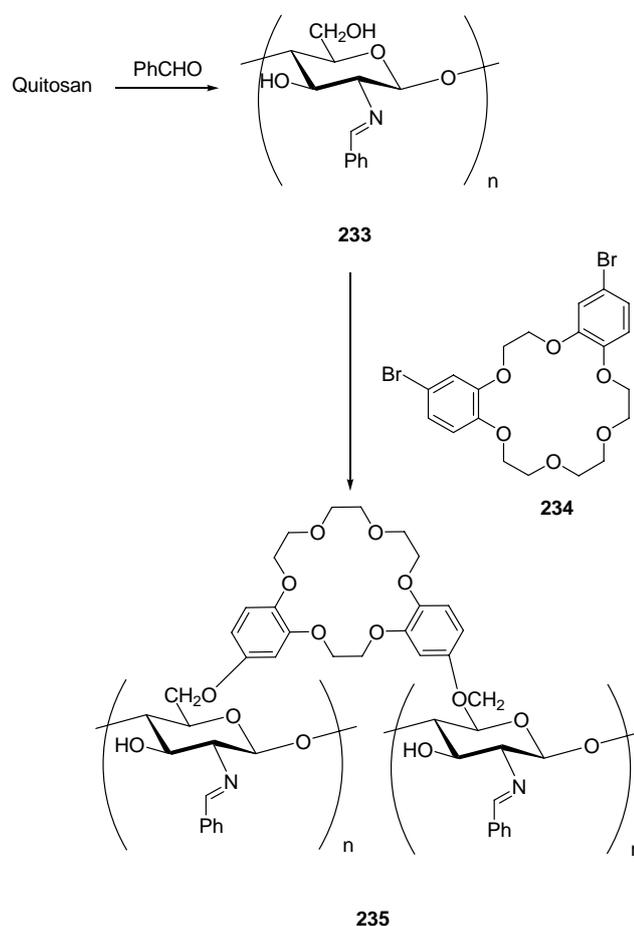
Si la adición de HCN tiene lugar tanto sobre iminas  $\alpha$  como  $\beta$ , pero sólo se forman cianoderivados  $\alpha$  en la reacción de glicosilación con  $\text{Hg}(\text{CN})_2$ , se concluye que en dicha reacción los  $\alpha$ -cianoglicósidos se forman por un mecanismo distinto, que no es posible para las iminas  $\beta$ -glicosídicas y que implica la participación como grupo vecino de la agrupación 4-metoxibencilidenamino. Sinaÿ y col.<sup>92</sup> propusieron un mecanismo a través de iones aziridinio para racionalizar estos resultados (Esquema 49).



Esquema 49

Wan y col.<sup>97</sup> han protegido el quitosán como bencilidenderivado (**233**) para poder controlar la formación de uniones cruzadas exclusivamente entre los grupos 6-OH de cadenas de quitosán con éteres coronas (Esquema 50).

<sup>97</sup> L. Wan, Y. Wang and S. Qian, *J. Appl. Polym. Sci.*, **84** (2002) 29.

*Esquema 50*

En ausencia de esta protección se formarían también uniones 6-OH con  $\text{NH}_2$  y  $\text{NH}_2$  con  $\text{NH}_2$ .

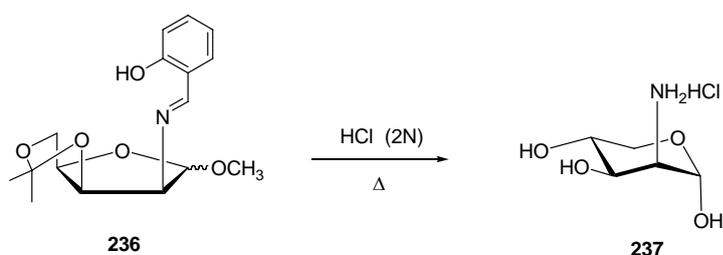
#### 2.1.4. Eliminación de la agrupación de imina

La utilidad de la formación de iminas o bases de Schiff como protectores del grupo amino implica la necesidad de disponer de medios que regeneren el grupo amino. Se han descrito diversos procedimientos que comentaremos brevemente.

Las bases de Schiff son especies estables en medios acuosos a pH neutro o débilmente básico, pero son fácilmente hidrolizables, liberando el grupo amino como una sal, mediante un breve tratamiento con ácidos minerales acuosos diluïdos y calientes, lo que permite recuperar el aminoazúcar de partida.<sup>44,47,62,72b,89</sup>

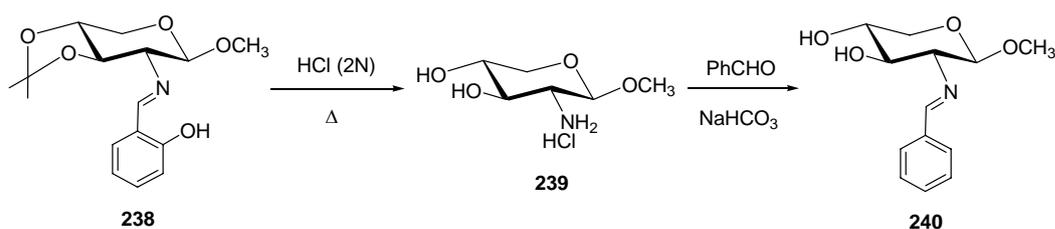
## 2.1. Bases de Schiff en la Química de Carbohidratos

Un ejemplo lo encontramos en la preparación del clorhidrato de la 2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-lixosa (**237**) por Wolfrom y *col.*<sup>72</sup>, cuyo paso final consistió en la hidrólisis de la imina **236** (Esquema 51).



**Esquema 51**

Estos mismos autores describen la hidrólisis de **238** y, a continuación, caracterizan el metilglicósido formado como otra base de Schiff (Esquema 52).



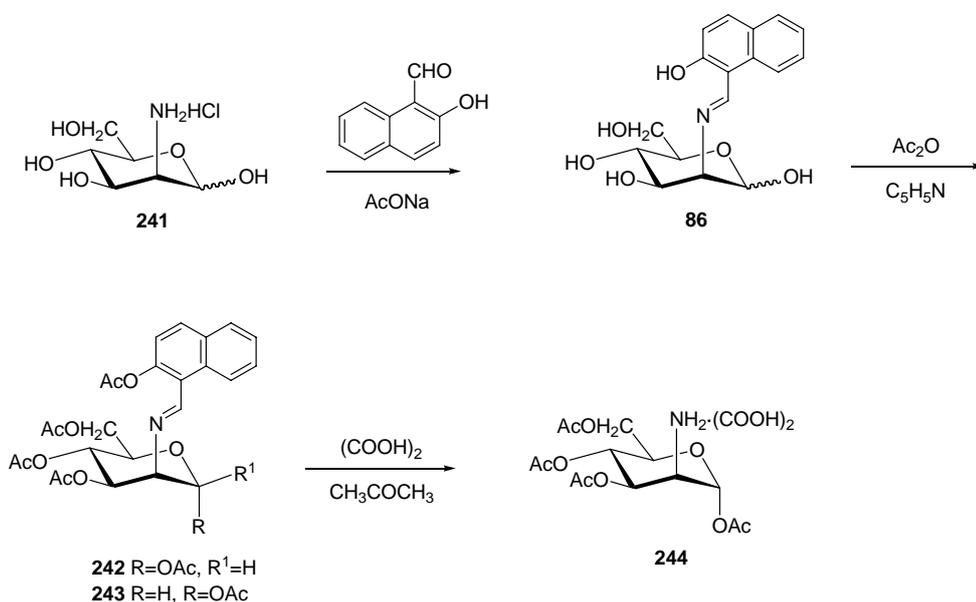
**Esquema 52**

La hidrólisis puede llevarse a cabo en condiciones en las que los grupos *O*-acetilo y *O*-glicósido son estables. Con frecuencia, la hidrólisis se realiza en acetona caliente con ácido clorhídrico diluido, condiciones en las que la sal del aminoazúcar protegido suele ser insoluble. En los Esquemas 19, 20, 34, 35 y 37 se recogen ejemplos de este tipo de desprotección.

Un caso interesante es la reciente preparación por Angelino y *col.*<sup>98</sup> del oxalato de 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-manopiranososa (**244**), a partir del clorhidrato de la D-manosamina (**241**) y a través de los 2-hidroxinaftilmetilderivados **242** y **243**. (Esquema 53).

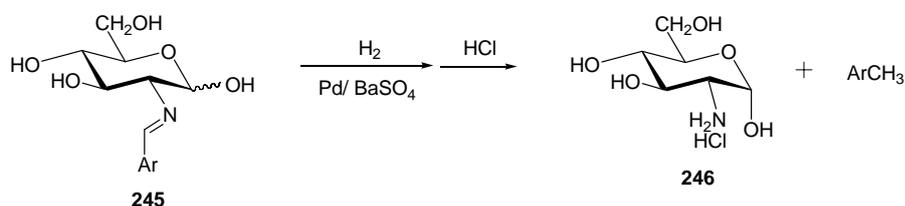
---

<sup>98</sup> N. J. Angelino, R. J. Bernacki, M. Sharma, O. Dodson-Simmons y W. Korytnyk, *Carbohydr. Res.*, **276** (1995) 99.

**Esquema 53**

Umezawa y *col.*<sup>99,100</sup> transforman el grupo *p*-metoxibencilidenamino en *N*-acetamido llevando a cabo una hidrólisis de la imina con ácido acético en metanol y posterior acilación con anhídrido acético. En contraste, Meyer y Bonner<sup>89</sup> obtienen la 1-tio-D-glucosamina (**173**) hidrolizando la imina **172** con hidróxido amónico (Esq. 37).

La hidrogenolisis es un método alternativo útil para llevar a cabo la desprotección en condiciones neutras en presencia de sustituyentes sensibles a los ácidos. Las bases de Schiff se someten a hidrogenación utilizando como catalizador paladio sobre sulfato de bario (Esquema 54).

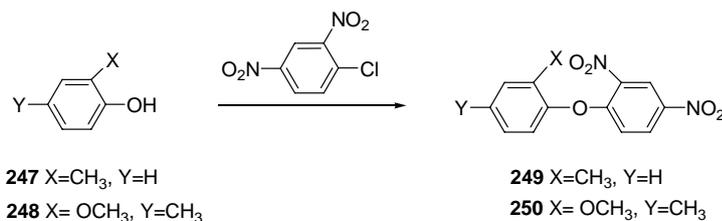
**Esquema 54**

<sup>99</sup> S. Umezawa, H. Sano y T. Tsuchiya, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **48** (1975) 556.

<sup>100</sup> I. Watanabe, T. Tsuchiya, T. Takase, S. Umezawa y H. Umezawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **50** (1977) 2369.

## 2.1. Bases de Schiff en la Química de Carbohidratos

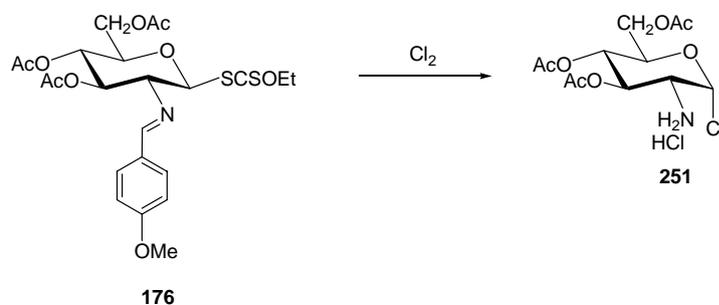
Kuhn y *col.*<sup>101</sup> demostraron que el resto aromático se desprendía en forma del correspondiente hidrocarburo. En el caso de las iminas de la D-glucosamina derivadas del *o*-salicilaldehído (**51**) y de la vainillina (**69**) se formaron **247** y **248** que se aislaron como sus correspondientes 2,4-dinitrofenilderivados **249** y **250**.



*Esquema 55*

En cambio, en el caso del 2-hidroxinaftilmetilenderivado **67** se aisló el 1-metil-2-naftol.

Finalmente Horton y *col.*<sup>102</sup> han descrito la desprotección de la imina **176** con cloro, obteniéndose al mismo tiempo el  $\alpha$ -1-cloroderivado **251** (Esquema 56). El cloruro de hidrógeno procede de la cloración del anillo aromático.



*Esquema 56*

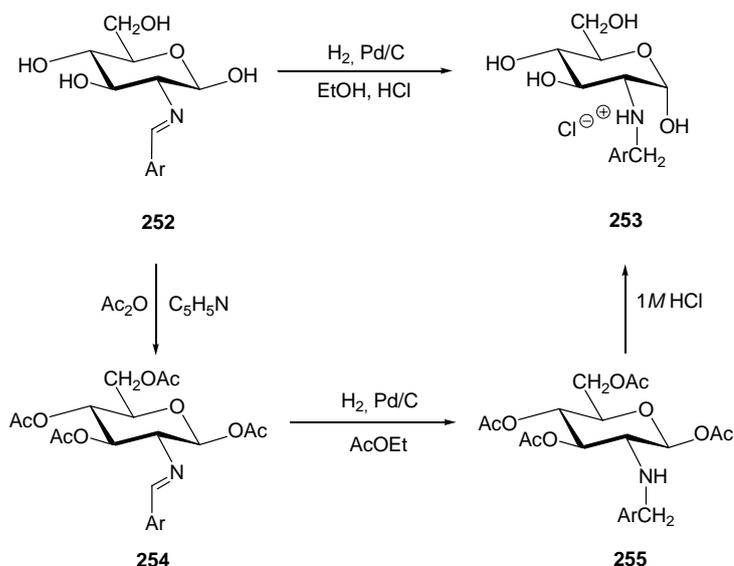
### 2.1.5. Otras reacciones y aplicaciones de las bases de Schiff

Una reacción interesante es la formación de aminas sustituidas por reducción de las bases de Schiff. Ya hemos visto que cuando se lleva a cabo la reducción con hidrógeno en presencia de paladio sobre sulfato de bario de las bases de Schiff derivadas

<sup>101</sup> R. Kuhn, H. J. Haas y A. Seeliger, *Chem. Ber.*, **94** (1961) 1259.

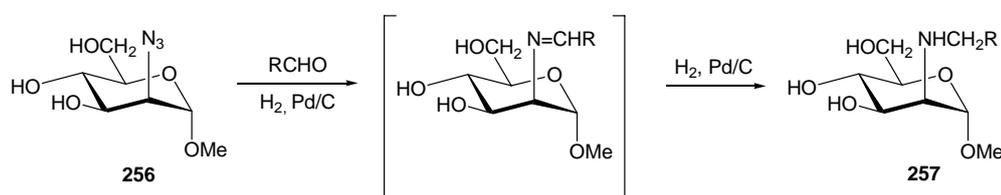
<sup>102</sup> D. Horton, M.C. Wolfrom y H. G. Gorg, *J. Org. Chem.*, **28** (1963) 2992.

de aldehídos aromáticos se eliminaba el resto hidrocarbonado liberándose el grupo amino (Esquema 54). En contraste, Wacker y Fritz<sup>103</sup> realizan la reducción con paladio sobre carbón activo obteniendo las *N*-aralquilaminas **253** y **255** correspondientes, tanto partiendo de iminas libres **252** como de las acetiladas **254** (Esquema 57).



*Esquema 57*

También Wiemer y *col.*<sup>104</sup> obtienen *N*-alquil derivados de la D-manosamina (**257**) por reducción con paladio sobre carbón activo del metil glicósido de la 2-azido-2-desoxi-D-manopiranososa (**256**) en presencia de aldehídos. La reacción transcurre por la reducción inicial del grupo azida a amina, seguida de la condensación con el aldehído para formar *in situ* la imina correspondiente y su reducción final hasta amina secundaria (Esquema 58).



*Esquema 58*

<sup>103</sup> O. Wacker y H. Fritz, *Helv. Chim. Acta*, **50** (1967) 2481.

<sup>104</sup> L. Chen y D. F. Wiemer, *Tetrahedron Lett.*, (2002) 2705.

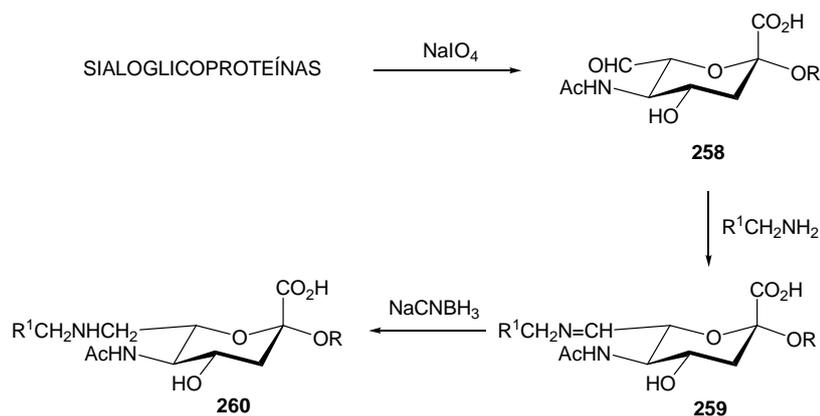
## 2.1. Bases de Schiff en la Química de Carbohidratos

Sin embargo, la reducción de las bases de Schiff con hidruros de boro es el método más empleado. Así, Penasse y *col.*<sup>105</sup> obtienen una amplia serie de mono-*N*-alquil y aralquilderivados de la neomicina B y de la paromomicina I (**188**) por reducción con borohidruro sódico de las correspondientes bases de Schiff y Cooper y *col.*<sup>106</sup> preparan la tetra-*N*-bencilgentamicina C<sub>2</sub> por reducción de la base de Schiff formada entre la gentamicina C<sub>2</sub> y el benzaldehído.

En cambio, Wiemer y *col.*<sup>104</sup> obtienen *N*-alquilderivados de la D-manosamina (**257**) por reducción de las bases de Schiff tanto con borohidruro sódico como con triacetoxiborohidruro sódico.

Kobayashi y *col.*<sup>107</sup> han puesto a punto un ensayo muy sensible sobre la actividad de la glucanasa utilizando como sustratos polisacáridos fluorescentes. Para prepararlos oxidan los  $\alpha$ -glucanos con peryodato, condensan el dialdehído con el reactivo fluorescente (etilendiaminonaftaleno) y reducen la base de Schiff formada con NaBH<sub>4</sub>.

Murray y *col.*<sup>108</sup> utilizan la aminación reductiva para modificar cuantitativamente residuos siálicos de glicoconjugados. La modificación implica la oxidación selectiva con peryodato de los átomos de carbono exocíclicos de los residuos de ácidos siálicos generando un grupo aldehídico en C-7 (**258**) y, a continuación, reducción de la base de Schiff formada con un aminocompuesto (glicina) usando cianoborohidruro sódico (Esquema 59).



Esquema 59

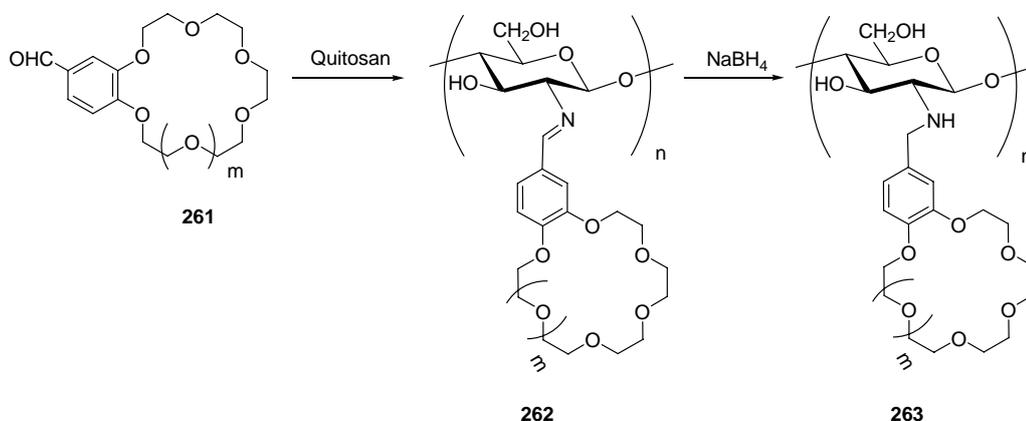
<sup>105</sup> L. Penasse, P. Barthelemy y G. Nominé, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1969) 2391.

<sup>106</sup> D. J. Cooper, J. Weinstein y J. A. Waitz, *J. Med. Chem.*, **14** (1971) 1118.

<sup>107</sup> M. Kobayashi, T. Urayama y E. Ichishima, *Agric. Biol. Chem.*, **54** (1990) 1711.

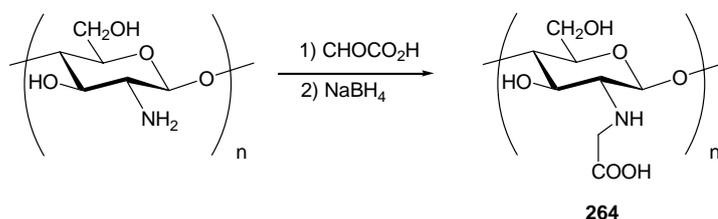
<sup>108</sup> M. C. Murray, V. P. Bhavanandan, E. A. Davidson y V. Reinhold, *Carbohydr. Res.*, **186** (1989) 255.

Por reducción de las iminas del quitosán, **158** (Esquema 34), mediante hidrogenación o con borohidruro, se ha preparado una amplia variedad de *N*-alquil derivados<sup>96</sup>. Así, la aminación reductiva ha sido ampliamente utilizada para modificar las propiedades del quitosán. Por ejemplo, Tang y col<sup>109</sup> han unido éteres corona (**261**) al quitosán formando las iminas (**262**), que reducen después al *N*-alquilderivado (**263**) (Esquema 60). Estos productos muestran una buena capacidad de adsorción de los iones metálicos Pd<sup>2+</sup>, Au<sup>3+</sup> y Ag<sup>+</sup>, así como alta selectividad para la adsorción de Pd<sup>2+</sup> en presencia de Cu<sup>2+</sup> y Hg<sup>2+</sup>.



**Esquema 60**

De forma similar se ha llevado a cabo la carbometilación del quitosán<sup>110,111</sup> (Esquema 61). El material obtenido ha demostrado ser un eficiente amplificador de la adsorción intestinal de polímeros aniónicos como, por ejemplo, las heparinas de bajo peso molecular.



**Esquema 61**

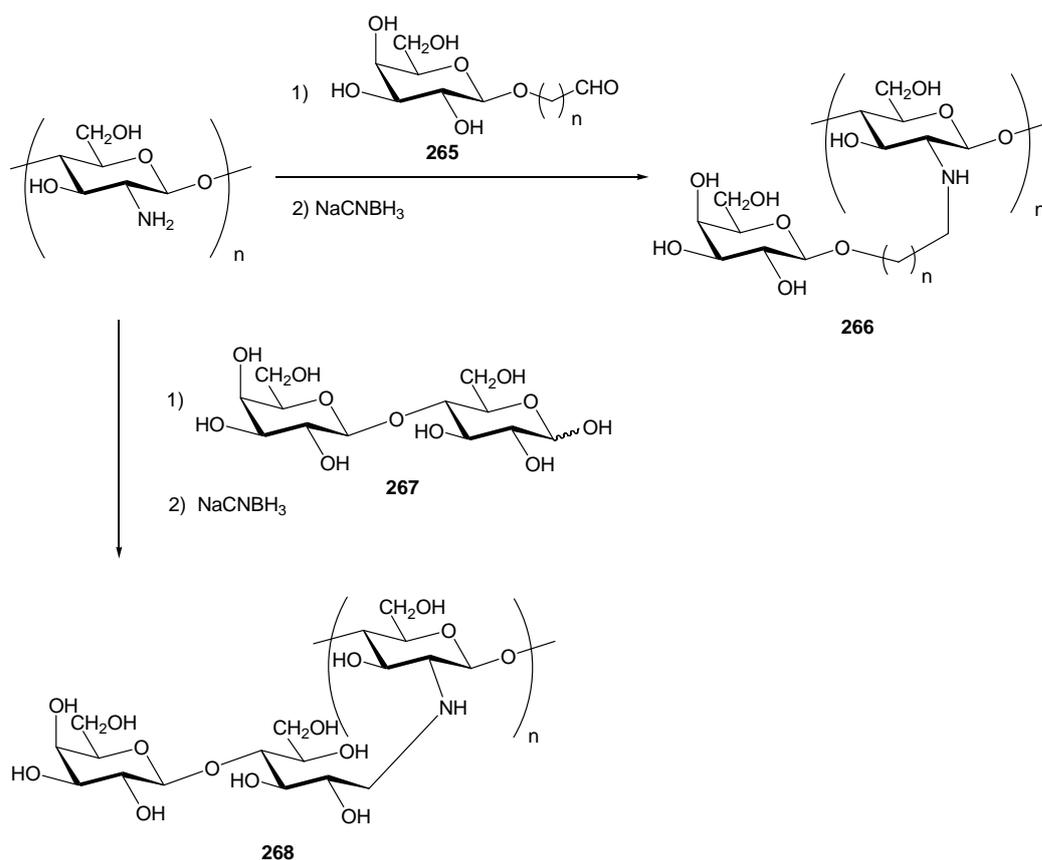
<sup>109</sup> X. H. Tang, S. Y. Tang and Y. T. Wang, *J. Appl. Polym. Sci.*, **83** (2002) 1886.

<sup>110</sup> M. Thamou, M. T. Nihot, M. Jansen, J. C. Verhoef and H. E. Junginger, *J. Pharm. Sci.*, **90** (2001) 33.

<sup>111</sup> Z. Jia, D. Shen and W. Xu, *Carbohydr. Res.*, **333** (2001) 1.

## 2.1. Bases de Schiff en la Química de Carbohidratos

Hall y Yalpani<sup>112,113</sup> sintetizan derivados del quitosán uniéndolo a otros restos de azúcar a través de una *N*-alquilación reductiva usando cianoborohidruro sódico. Utilizan tanto glicosilaldehídos (**265**) como azúcares reductores (**267**) (Esquema 62).



Esquema 62

De forma análoga, Sashiwa y Roy<sup>114,115,116,117</sup> preparan diversos derivados del quitosán que llevan unidos restos de ácido siálico o de disacáridos, de los que son ejemplos **269** y **270** (Esquema 63).

<sup>112</sup> L. D. Hall and M. Yalpani, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1980) 1153.

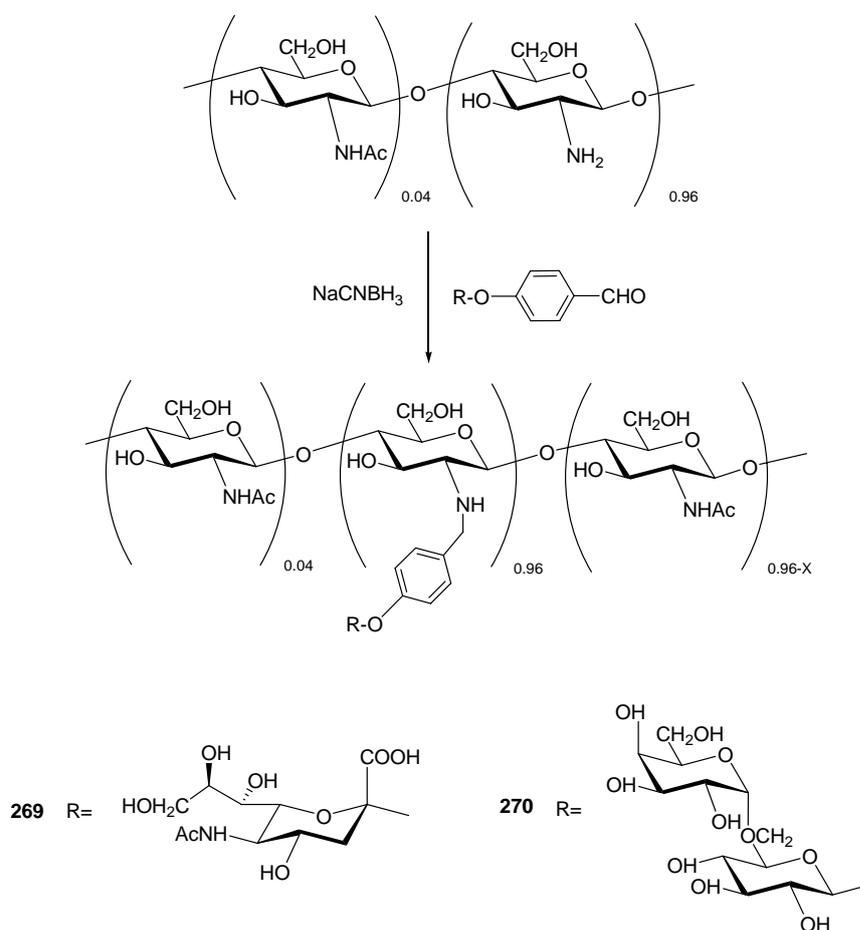
<sup>113</sup> M. Yalpani and L. D. Hall, *Macromolecular*, **17** (1984) 272.

<sup>114</sup> R. Roy, D.F. Tropper, A. Romanowska, M. Letellier, L. Cousineau, S.J. Meunier and J. Boratynski, *Glycoconjugate J.*, **8** (1991) 75.

<sup>115</sup> H. Sashiwa, J. M. Thompson, S. K. Das, Y. Shigemasa, S. Tripathy and R. Roy, *Biomacromolecules* **1** (2000) 303.

<sup>116</sup> H. Sashiwa, Y. Makimura, Y. Shigemasa and R. Roy, *Chem. Commun.*, (2000) 909.

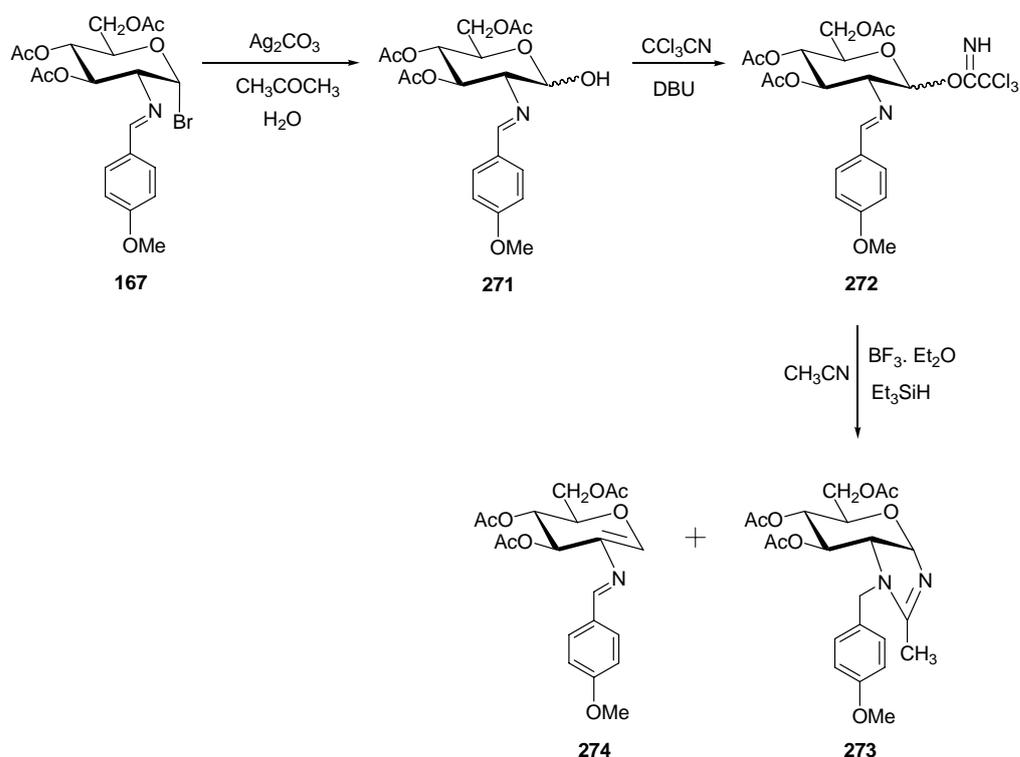
<sup>117</sup> H. Sashiwa, Y. Shigemasa and R. Roy, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **74** (2001) 937.



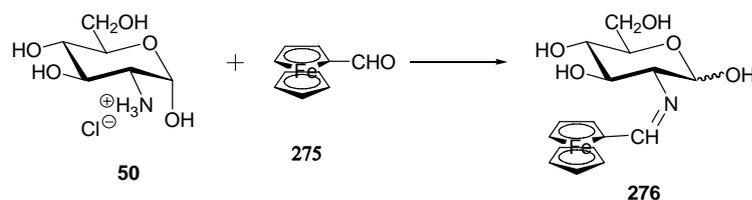
*Esquema 63*

En un intento de aislar intermedios en la reacción de glicosilación de **167** (Esquema 47), Sinaÿ y *col.*<sup>92</sup> llevan a cabo la reducción con trietilsilano de la mezcla de imidatos  $\alpha$  y  $\beta$  **272**, que obtienen por hidrólisis de **167** y posterior reacción de la base de Schiff anoméricamente desprotegida con tricloroacetnitrilo. Aislan la imidazolina **273**, resultante de la reducción, junto con cantidades similares del glicoderivado **274**, formado por  $\beta$ -eliminación (Esquema 64).

## 2.1. Bases de Schiff en la Química de Carbohidratos



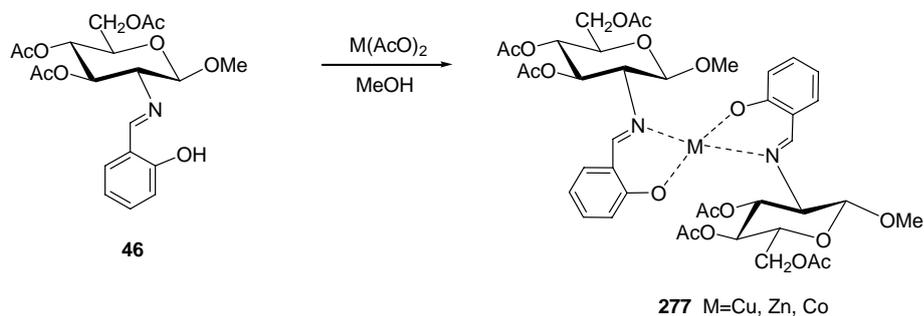
Se han preparado iminas y sus derivados con la esperanza de obtener productos con propiedades especiales. Así, por ejemplo, Adam y Hall<sup>118</sup> por condensación directa del clorhidrato de D-glucosamina con ferroceno carboxaldehído (**275**) obtuvieron la correspondiente base de Schiff organometálica **276** (Esquema 65).



Estos mismos autores<sup>119,120</sup> preparan los complejos metálicos **277** del 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi-2-salicilidenamino-β-D-glucopiranosido de metilo (**46**), haciéndolo reaccionar con los acetatos de Cu(II), Zn (II) y Co (II) (Esquema 66).

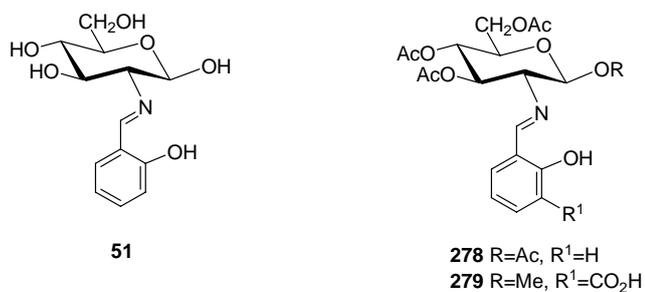
<sup>118</sup> M. J. Adam y L. D. Hall, *Can. J. Chem.*, **58** (1980) 1188.

<sup>119</sup> M. J. Adam y L. D. Hall, *J. Chem. Soc., Chem Comm.*, (1979) 234.

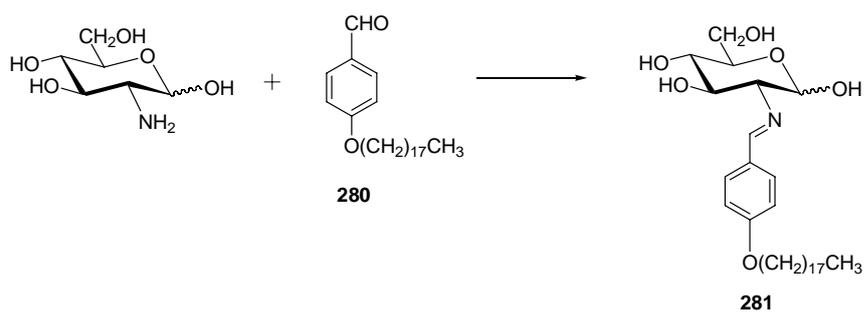


*Esquema 66*

También describen un complejo soluble de Cu (II) con **51** y complejos de Cu (II) con **278** y **279**.



Yoshikawa y *col.*<sup>121</sup> han utilizado la formación reversible de la base de Schiff **281** de la D-glucosamina y del aldehído lipofílico 4-octadeciloxibenzaldehído (**280**) para el transporte del aminoazúcar a través de membranas líquidas soportadas (Esquema 67).

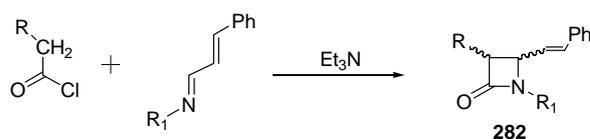


*Esquema 67*

<sup>120</sup> M. J. Adam y L. D. Hall, *Can. J. Chem.*, **66** (1982) 2229.

<sup>121</sup> M. Yoshikawa, Y. Mori, M. Tanigaki y W. Eguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **63** (1990) 304.

Sorprende comprobar la escasa utilización de las bases de Schiff derivadas de 2-aminoaldosas como inductores quirales en síntesis asimétricas. Tan sólo cabe destacar los trabajos de Barton y *col.*<sup>122,123</sup> sobre la utilización de las iminas protegidas **288-290** procedentes de la D-glucosamina, en la síntesis de 2-azetidionas 1,3,4-trisustituidas y 3,4-disustituidas ( $\beta$ -lactamas, **282**), ópticamente activas, utilizando la reacción de Staudinger (cicloaddición [2+2] de iminas con cetenas) (Esquema 68).



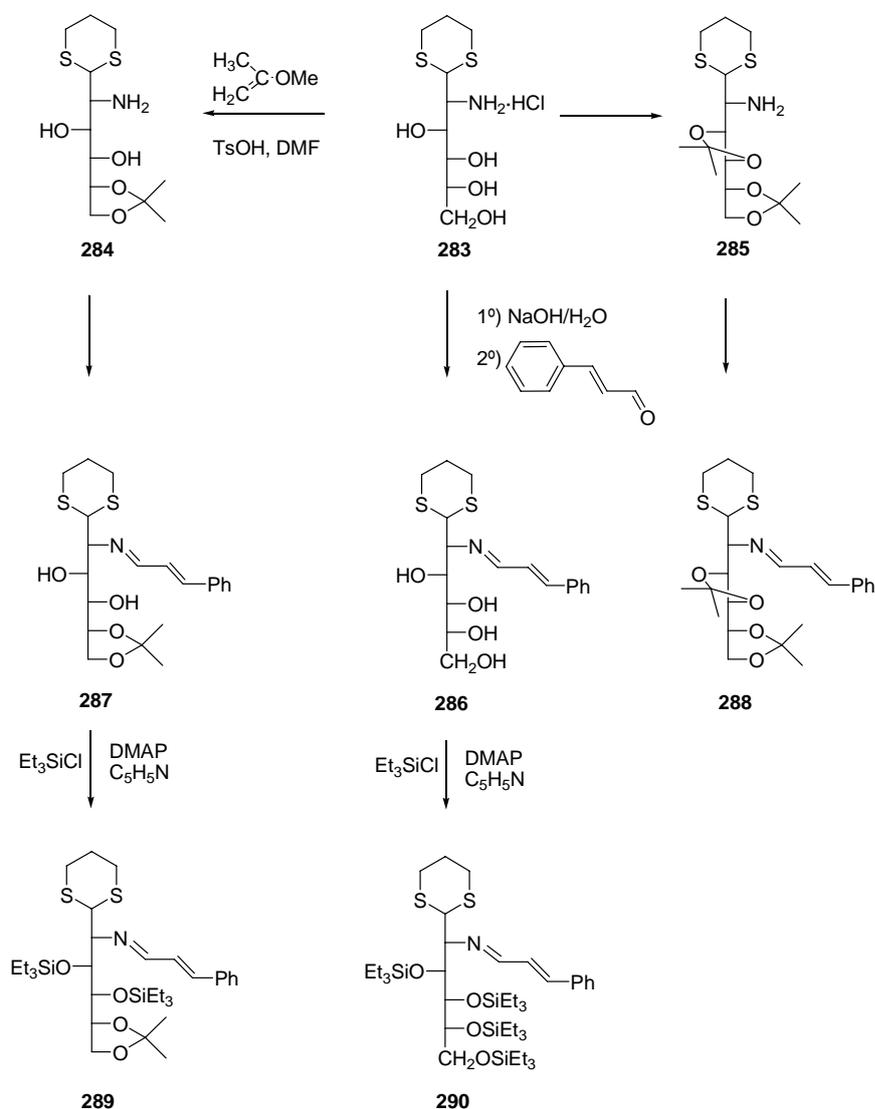
*Esquema 68*

Utilizan como producto de partida para la síntesis de las iminas **288-290** el clorhidrato de 1,3-propanoditioacetal de la D-glucosamina (**283**), cuyos grupos alcohólicos protegen total o parcialmente con grupos isopropiliden. Posteriormente, los aminoazúcares **283-285** se condensan con cinamaldehído y los grupos alcohólicos que quedan libres se protegen con grupos trimetilsililo (Esquema 69).

Es interesante destacar que Barton y *col.* utilizan derivados aciclícos de la D-glucosamina, no existiendo antecedentes sobre el uso de derivados cíclicos de 2-amino-2-desoxialdosas.

<sup>122</sup> D. H. R. Barton, A. Gateau-Olesker, J. Anaya-Mateos, J. Cleophax, S. D. Géro, A. Chiaroni y C. Riche, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, (1990) 3211.

<sup>123</sup> J. Anaya, D. H. R. Barton, S. D. Géro, M. Grande, J. I. M. Hernando y N. M. Laso, *Tetrahedron: Asymmetry*, **6** (1995) 609.



*Esquema 69*

### 2.1.6. Bases de Schiff de aminopolioles

Tanto Kagan y *col.*<sup>124</sup> como Wolfrom y *col.*<sup>125</sup> han utilizado ampliamente salicilidenderivados para aislar y caracterizar los aminoalditoles formados en la hidrogenación, en presencia de platino, paladio o níquel Raney, de las correspondientes glicosilaminas o hidrazonas. Así, se han descrito los 1-desoxi-1-salicilidenamino-D-

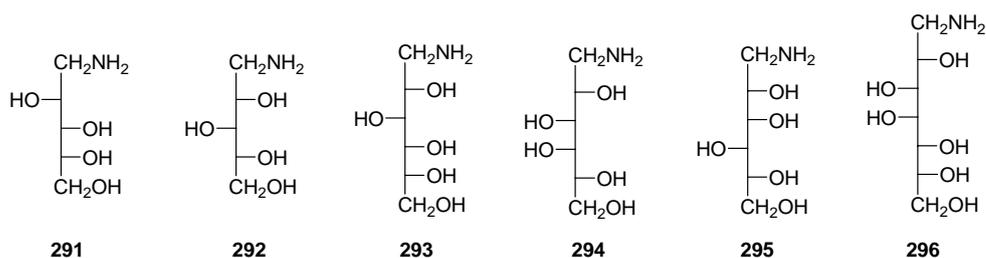
<sup>124</sup> F. Kagan, M. A. Rebenstorf y R. V. Heinzelman, *J. Am. Chem. Soc.*, **79** (1957) 3541.

<sup>125</sup> M. L. Wolfrom, F. Shafizadeh, J. O. Wehrmüller y R. K. Armstrong, *J. Org. Chem.*, **23** (1958) 571.

## 2.1. Bases de Schiff en la Química de Carbohidratos

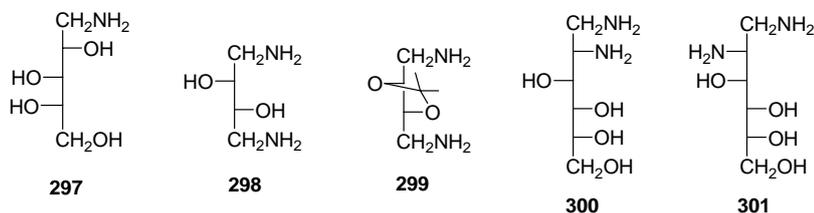
alditoles procedentes de los aminoalditoles de configuraciones *D-arabino* (**291**), *D-xilo* (**292**), *D-gluco* (**293**), *D-galacto* (**294**) y *D-gulo* (**295**).

Asimismo, Angus y Richtmyer<sup>126</sup>, preparan el salicilderivado del 1-amino-1-desoxi-*D-glicero-D-galacto*-heptitol (**296**), obtenido en la hidrogenación en presencia de óxido de plata del correspondiente 1-desoxi-1-nitroheptitol.



Más recientemente, Ryan y *col.*<sup>127</sup> han utilizado este mismo procedimiento para aislar los aminoalditoles de la *D-galactosa* (**294**) y *L-arabinosa* (**297**) generados en la reducción electrolítica de las correspondientes oximas.

Diversos diaminoalditoles también han sido aislados como sus *bis*(salicilderivados).<sup>128,129</sup> Por ejemplo, los bisaductos del 1,4-diamino-1,4-didesoxi-*D*-treítol (**298**) y de su 2,3-*O*-isopropilidenderivado (**299**), formados en la reducción de sus correspondientes bisfenilhidrazonas. Asimismo, el derivado del 1,2-diamino-1,2-didesoxi-*D*-glucitol (**300**), obtenido por la hidrogenación de la fenilhidrazona de la *D*-glucosamina con níquel Raney o de su oxima con paladio sobre carbón o con amalgama de sodio. En cambio, la hidrogenación de la *D*-glucosafenilosazona con paladio sobre carbón conduce al 1,2-diamino-1,2-didesoxi-*D*-manitol (**301**), que también se aísla como un *bis*(salicilidenamino) derivado cristalino.



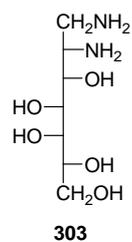
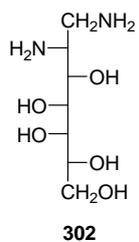
<sup>126</sup> H. J. F. Angus y N. K. Richtmyer, *Carbohydr. Res.*, 4 (1967) 7.

<sup>127</sup> G. Ryan, H. P. Utley y H. F. Jones, *Tetrahedron Lett.*, **29** (1988) 3699.

<sup>128</sup> G. Henseke y R. Neinass, *Ber.*, **97** (1954) 733.

<sup>129</sup> M. Bueno, P. Turmo y J. A. Galbis, *Carbohydr. Res.*, **219** (1991) 241.

Análogo aislamiento realizan Galbis y *col.*<sup>129</sup> de los 1,2-diamino-1,2-didesoxi-heptitales de configuraciones D-*glicero-L-gluco* (**302**) y D-*glicero-L-mano* (**303**), que obtienen por hidrogenación de sus correspondientes 2-bencilamino-2-desoxi-heptononitrilos.



No hemos encontrado antecedentes sobre la reacción de *N*-alquilaminopolioles con aldehídos.

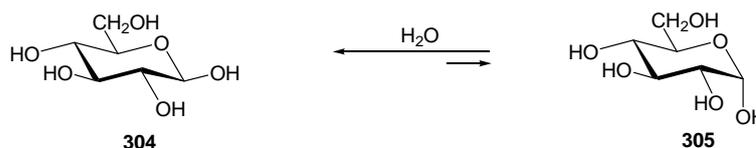


## 2.2. El efecto anomérico

### 2.2.1. El efecto anomérico en el análisis conformacional

Uno de los principios centrales del análisis conformacional estriba en que los sustituyentes de un anillo de ciclohexano prefieren adoptar una disposición ecuatorial antes que una axial por motivos estéricos.<sup>4,5,6,130,131</sup> Consideraciones similares se utilizan usualmente en el caso de heterociclos sustituidos y su aplicación a la estructura piranósica de los azúcares marcó un gran avance en el área de la química de los carbohidratos.

Así, por ejemplo, la D-glucosa, la hexosa más abundante de la naturaleza, existe en disolución acuosa a temperatura ambiente como una mezcla, formada en un 64% por el anómero  $\beta$  (**304**) y por un 36% del anómero  $\alpha$  (**305**) (Esquema 70).



Esquema 70

A primera vista, la mayor estabilidad conformacional del isómero  $\beta$ , con todos los sustituyentes ecuatoriales, es congruente con el comportamiento conformacional de los ciclohexanos sustituidos. Sin embargo, el valor de A para el grupo hidroxilo en disolución acuosa es de 1,25 kcal/mol (El parámetro A para un sustituyente X viene dado por  $A_x = -\Delta G_x^\circ$ , donde  $\Delta G_x^\circ$  mide la variación de la energía libre en el equilibrio axial  $\rightleftharpoons$  ecuatorial para el ciclohexano portando el sustituyente X).<sup>4,132</sup> Este valor corresponde a un predominio del 89% del ciclohexanol con el hidroxilo ecuatorial (Esquema 71).

<sup>130</sup> a) F. A. Carey y R. J. Sundberg "Advanced Organic Chemistry", Part A, 4ª Ed., Kluwer Academic/Plenum Publishers, N. Y., (2000) cap. 3.

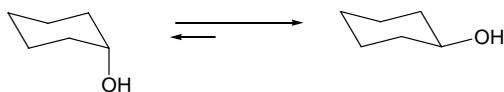
b) M. B. Smith y J. March, "Advanced Organic Chemistry", 5ª Edic, John Wiley & Sons, N. Y. (2001), págs. 172-177.

c) E. L. Eliel y S. H. Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley, N. Y., (1994), págs. 686-700.

<sup>131</sup> Para una revisión del efecto anomérico ver: E. Juaristi y G. Cuevas, *Tetrahedron*, **48** (1992) 5019.

<sup>132</sup> a) J. F. Stoddart, "Stereochemistry of Carbohydrates" (1971) John Wiley, N. Y. Págs 50-92; b) P. L. Durette y D. Horton., *Adv. Carbohydr. Chem.*, **26** (1971) 49.

## 2.2. El efecto anomérico



Esquema 71

Esta misma razón, 89:11, debería esperarse para el equilibrio  $\beta:\alpha$  de la D-glucosa. Que el anómero axial (**305**) se presente en una proporción tres veces superior a la esperada no es un hecho aislado y otros muchos derivados de la D-glucosa muestran un amplio predominio de sustituyentes anoméricos axiales (OMe, OAc, Cl, etc).

Este fenómeno se conoce como efecto Edward-Lemieux<sup>133,134,135</sup> o efecto anomérico, puesto que implica a sustituyentes en la posición anomérica de anillos piranósicos de azúcares.

La estabilización anomérica  $E_{an}$ , definida como la estabilización no estérica del conformero axial, puede ser cuantificada corrigiendo la preferencia axial de un sustituyente con los efectos estéricos que favorecen la disposición ecuatorial. La relación cuantitativa puede expresarse por la ecuación

$$E_{an} = \Delta G^{\circ}_{Ax \rightarrow Ec} - \Delta G^{\circ}_{(estérico)} \quad \mathbf{1}$$

donde  $E_{an}$  es la preferencia (energía  $>0$ ) de la posición axial debida al efecto anomérico;  $\Delta G^{\circ}_{Ax \rightarrow Ec}$  es el cambio de energía libre observado para el equilibrio entre la disposición axial y la ecuatorial,  $-RT \ln \left\{ \frac{[Ec]}{[Ax]} \right\}_{obs}$ , y  $\Delta G^{\circ}_{(estérico)}$  mide la preferencia estérica por la disposición ecuatorial del sustituyente. Esta última se mide sobre compuestos modelo en sistemas no anoméricos; generalmente se utilizan los valores  $A_x$  del ciclohexano,  $RT \ln \left\{ \frac{[Ec]}{[Ax]} \right\}_{modelo}$  (Ecuación 2).

$$E_{an} = \Delta G^{\circ}_{A \rightarrow E} + A_x \quad \mathbf{2}$$

Los valores de  $A_x$  pueden ser corregidos para tener en cuenta las modificaciones estructurales al pasar del ciclohexano al sistema heterocíclico (distancias de enlace, ángulos de enlace, etc).

Por ejemplo, los valores de  $E_{an}$  en sistemas O-C-O están comprendidos en el intervalo 5-10 kJmol<sup>-1</sup>. Estos valores son pequeños pero no despreciables.

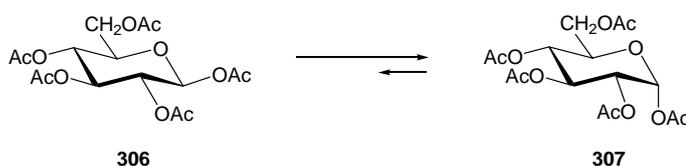
<sup>133</sup> J. T. Edward, *Chem. Ind.* (London) (1955) 1102.

<sup>134</sup> R. U. Lemieux, y N. J. Chü, *Abstr. Papers Amer. Chem. Soc. Meetings*, **133** (1958) 31N.

<sup>135</sup> R. U. Lemieux, R. K. Kullnig, H. J. Bernstein y W. G. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.*, **80** (1958) 6093.

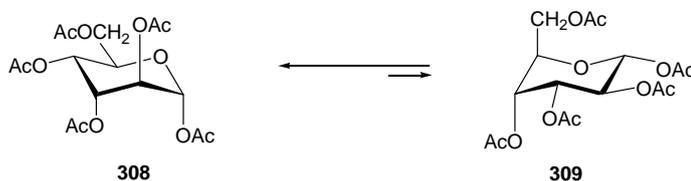
La magnitud del efecto anomérico depende de la naturaleza del sustituyente y decrece al aumentar la constante dieléctrica del disolvente.

Podemos comentar algunos ejemplos en los que se manifiesta el efecto anomérico. Así, la penta-*O*-acetil-D-glucopiranosas, en condiciones en que pueden equilibrarse los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$  (ácido acético-anhídrido acético 1:1 y en presencia de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  0.1 molar a  $25^\circ\text{C}$ ), muestra una amplia preferencia por el anómero  $\alpha$  (**307**) ( $K_{\text{eq}} = 5$ ,  $\Delta H^\circ = -1,4$  kcal/mol) (Esquema 72).<sup>136</sup>



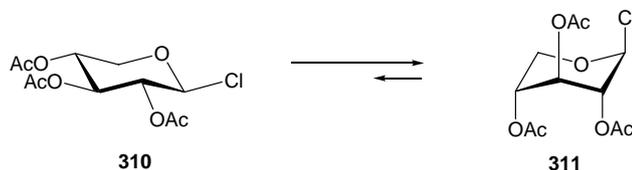
Esquema 72

La preferencia por la disposición axial del sustituyente electronegativo puede ser muy grande. Así, los estudios de resonancia magnética nuclear de la 1,2,3,4,6-penta-*O*-acetil- $\alpha$ -D-altropiranosas en disolución sólo muestran la presencia del conformero  ${}^4C_1$  (**308**) y nada del  ${}^1C_4$  (**309**) (Esquema 73).<sup>137</sup>



Esquema 73

Por otro lado, el cloruro de 2,3,4-tri-*O*-acetil- $\beta$ -D-xilopiranosilo se encuentra en disolución en  $\text{CDCl}_3$  predominantemente en conformación  ${}^1C_4$  (**311**), a pesar de que todos los sustituyentes adoptan una disposición axial (Esquema 74).<sup>138</sup>



Esquema 74

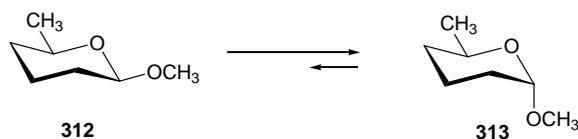
<sup>136</sup> W. A. Bonner, *J. Am. Chem. Soc.*, 73 (1951) 2659.

<sup>137</sup> B. Coxon, *Carbohydr. Res.*, 1 (1966) 357.

<sup>138</sup> C. V. Holland, D. Horton y J. S. Jewell, *J. Org. Chem.*, 32 (1967) 1818.

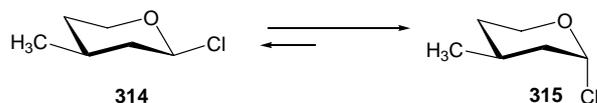
## 2.2. El efecto anomérico

El efecto anomérico no está limitado a derivados de carbohidratos; por ejemplo, el 2-metoxi-6-metiltetrahidropirano con el grupo metoxi en disposición axial (**313**) predomina en el equilibrio sobre su isómero ecuatorial (**312**) (Esquema 75).<sup>139</sup> El efecto de la constante dieléctrica del medio sobre la magnitud del efecto anomérico se pone de manifiesto en los valores de  $K_{eq}$ , que toma un valor de 3,4 en  $CCl_4$  ( $\epsilon = 2,2$ ) y disminuye a 1,8 en acetonitrilo ( $\epsilon = 37,5$ ).



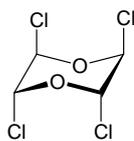
**Esquema 75**

Cuando el sustituyente es un halógeno el efecto anomérico es mayor; por eso, el alto valor de  $K_{eq}$  ( $= 32$ ) para el 2-cloro-4-metiltetrahidropirano, como líquido puro a 40 °C, favorece al isómero con el cloro axial (**315**) (Esquema 76).<sup>140</sup>



**Esquema 76**

Otro ejemplo interesante es el del *trans,sin,trans*-2,3,5,6-tetracloro-1,4-dioxano (**316**), que tanto en la forma cristalina como en disolución presenta todos los átomos de cloro axiales, debido a la existencia de 4 efectos anoméricos.<sup>141</sup>



**316**

<sup>139</sup> E. L. Eliel y C. A. Giza, *J. Org. Chem.*, **33** (1968) 3754.

<sup>140</sup> C. B. Anderson y D. T. Sepp, *J. Org. Chem.*, **32** (1967) 607.

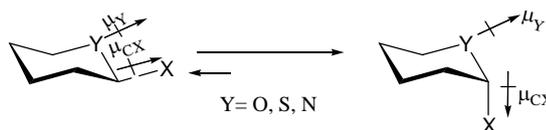
<sup>141</sup> E. W. M. Rutten, N. Nibbering, C. H. MacGillavry y C. Romers, *Rec. Trav. Chim.*, **87** (1968) 888.

### 2.2.2. Origen del efecto anomérico

Se han propuesto explicaciones para el efecto anomérico basadas en interacciones electrostáticas, interacciones de orbitales moleculares e interacciones de pares de electrones.

La teoría electrostática, sugerida originalmente por Edward<sup>133</sup> en términos de enlaces localizados clásicos, invoca una interacción desestabilizante entre los momentos dipolares de los enlaces polares que implican al centro anomérico. Es decir, entre el momento dipolar del enlace C-X ( $\mu_{CX}$ ) y el momento dipolar resultante de los momentos dipolares individuales del enlace polar endocíclico C-Y y de los pares de electrones no enlazantes de Y ( $\mu_Y$ ).

La interacción dipolo-dipolo se minimiza cuando el sustituyente polar adopta una disposición axial.



Esta explicación del efecto anomérico resulta respaldada por los estudios sobre los efectos del disolvente, es decir, el aumento de la constante dieléctrica del disolvente (disolventes más polares) atenúa la interacción dipolo-dipolo e incrementa la participación del conformero ecuatorial.<sup>139</sup> Sin embargo, esta explicación no puede dar cuenta cuantitativa de la magnitud total de los efectos anoméricos observados, por lo que otro u otros mecanismos deben operar en estos equilibrios.

La teoría del orbital molecular ha explicado el efecto anomérico como el resultado de una interacción o solapamiento entre los pares de electrones del heteroátomo endocíclico Y y el orbital antienlazante vacío ( $\sigma^*$ ) del enlace C-X.<sup>142,143,144,145</sup> Esta interacción estabilizante tiene lugar cuando el enlace C-X es axial, ya que sólo en esta disposición un orbital tipo p de Y, ocupado con un par de electrones, puede interactuar con el orbital  $\sigma^*$  de C-X (Figura 1).

<sup>142</sup> S. Wolfe, A. Rauk, L. M. Tel y I. G. Csizmadia, *J. Chem. Soc. B*, (1971) 136.

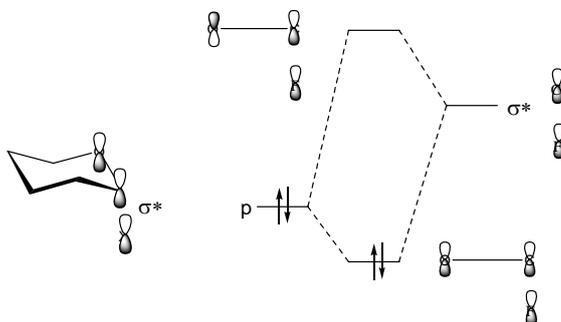
<sup>143</sup> S. David, O. Eisenstein, W. J. Hehre, L. Salem y R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **95** (1973) 3806.

<sup>144</sup> a) F. A. Van-Catledge, *J. Am. Chem. Soc.*, **96** (1974) 5693.

b) C. Romers, C. Altona, H. R. Buys y E. Havinga, *Top. Stereochem.*, **4** (1969) 39.

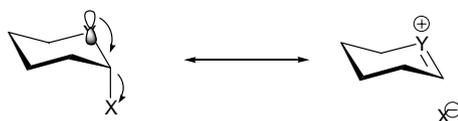
<sup>145</sup> I. Tvaroska y T. Bleha, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **47** (1989) 45.

## 2.2. El efecto anomérico



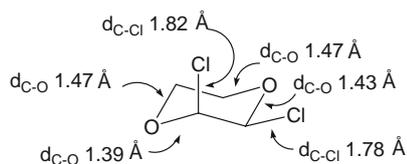
**Figura 1.** Representación y diagrama de interacciones de orbitales moleculares.

Como consecuencia de esta interacción tiene lugar una deslocalización del par de electrones y una cierta transferencia electrónica al orbital  $\sigma^*$ , lo que desestabilizará al correspondiente orbital  $\sigma$  enlazante, disminuyendo la fortaleza del enlace C-X y aumentando la del enlace endocíclico C-Y. Por consiguiente, se predice un acortamiento de este enlace y un alargamiento del enlace C-X. A esta misma predicción puede llegarse en términos de la teoría del enlace de valencia y de la resonancia, que justifica la estabilización del conformero axial a través de una contribución hiperconjugativa de la forma resonante de no enlace (Figura 2), lo que implica un aumento del orden de enlace para C-Y y una disminución para C-X.



**Figura 2**

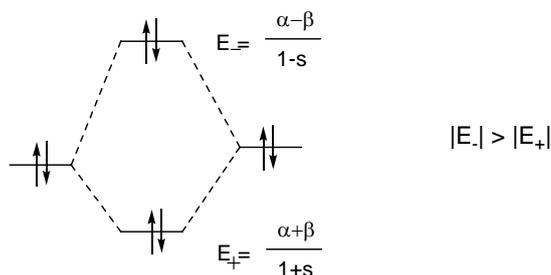
Existen evidencias estructurales experimentales que están de acuerdo con esta interpretación y sus predicciones. Un ejemplo lo encontramos en la determinación de la estructura por difracción de rayos X de monocristal del *cis*-2,3-dicloro-1,4-dioxano (**317**).<sup>145</sup> En su estructura existen dos enlaces C-Cl, uno presenta una disposición axial y daría lugar a la existencia de un efecto anomérico, mientras que el otro enlace C-Cl no, por ser ecuatorial (Figura 3).



**Figura 3.** Distancias de enlace de **317**, determinadas por difracción de rayos X.

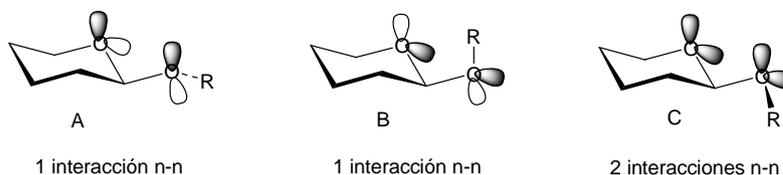
La distancia de enlace carbono-cloro normal ( $d_{\text{C-Cl}}$ ) es de 1,79 Å, casi igual a la mostrada por el enlace C-Cl ecuatorial. Sin embargo, el enlace C-Cl axial es significativamente más largo, consistente con la transferencia electrónica al orbital C-Cl antienlazante, debilitando el enlace C-Cl. Por otro lado, las distancias C-O indican que la deslocalización electrónica es más importante cuando el átomo de cloro es axial, aumentando el carácter de doble enlace ( $d_{\text{C-O}}$  1,39 Å), que cuando es ecuatorial ( $d_{\text{C-O}}$  1,43 Å).

Más recientemente Box<sup>146,147,148</sup> ha realizado una revisión de casos en los que las moléculas no apoyan la hipótesis  $n \rightarrow \sigma^*$  del efecto anómero y ha propuesto una hipótesis basada en interacciones n-n dominantes con una contribución minoritaria de interacciones  $n \rightarrow \sigma^*$ . La hipótesis de interacciones n-n dominantes está basada en la fuerte repulsión que se genera en la interacción a través del espacio entre orbitales llenos de energía similar (Fig 4). Esta repulsión tiene su origen en la desestabilización creada por los electrones que ocupan el orbital antienlazante que es mayor que la estabilización conseguida por los electrones que ocupan el orbital enlazante.



**Figura 4**

Según esta hipótesis un anómero ecuatorial siempre presenta al menos una interacción n-n desestabilizante (Figura 5).



**Figura 5.** Interacciones n-n en los conformeros del anómero ecuatorial.

<sup>146</sup> V. G. S. Box, *Heterocycles*, **31** (1990) 1157.

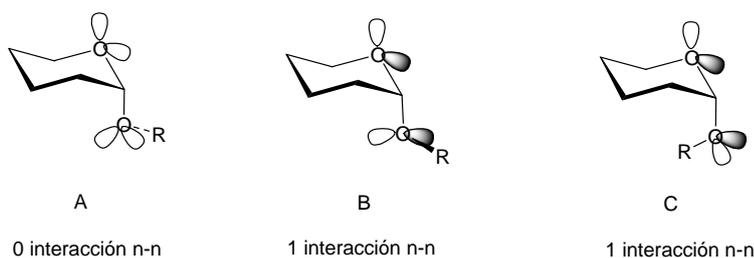
<sup>147</sup> V. G. S. Box, *J. Mol. Struct.*, **522** (2000) 145.

<sup>148</sup> V. G. Box, *J. Mol. Model.*, **7** (2001) 193.

## 2.2. El efecto anomérico

En cambio, las conformaciones predominantes del anómero axial presentan una (B) o ninguna (A) interacción (Figura 6). El conformero C no se considera ya que es mucho menos estable que los otros dos debido a que presentaría fuertes interacciones estéricas con los hidrógenos axiales en las posiciones 4 y 6.

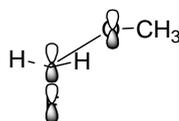
En consecuencia, la diferencia de estabilidad entre los anómeros se interpreta como una mayor desestabilización del anómero  $\beta$ .



**Figura 6.** Interacciones n-n en los conformeros del anómero axial.

### 2.2.3. Efecto anomérico generalizado

El efecto Edward-Lemieux o efecto anomérico, originalmente definido por Lemieux, hacía referencia a la estabilización relativa de  $\alpha$ -glicósidos. Sin embargo, el efecto anomérico no está restringido a sistemas cíclicos. La misma interacción ocurre en la conformación *gauche* de otros compuestos donde un átomo de oxígeno y otro átomo electronegativo están unidos al mismo átomo de carbono por enlaces  $\sigma$ . Un ejemplo es el fluoruro de metoximetilo,  $\text{FCH}_2\text{OCH}_3$ , para el que la conformación *gauche* es dominante, en concordancia con cálculos de orbitales moleculares.<sup>149</sup> Las bases para esta preferencia están en la deslocalización del par de electrones del oxígeno a través de una interacción con el orbital  $\sigma^*$  del enlace C-F (**318**). La conformación *gauche* es necesaria para el alineamiento apropiado de estos orbitales, permitiendo que el solapamiento sea máximo.



**318**

<sup>149</sup> G. A. Jeffrey y J. H. Yates, *J. Am. Chem. Soc.*, **101** (1979) 820.

Los cálculos del orbital molecular predicen, y los datos estructurales experimentales confirman, que la conformación *gauche* es la preferida en moléculas como el metoximetanol<sup>150</sup> y el metanodiol.<sup>151</sup> De hecho, las mismas ideas pueden ser aplicadas con bastante generalidad a moléculas que contengan electrones no enlazantes y enlaces polares adyacentes.

Por tanto, el efecto anomérico generalizado describe la preferencia por una conformación *sinclinal* o *gauche* sobre otra *antiperiplanar* o *trans* en el fragmento molecular W-X-Y-Z, donde X posee uno o más pares de electrones no enlazantes, Z es un atractor de electrones y W e Y poseen una electronegatividad intermedia (Y es usualmente C, P, Si ó S).

Debido a las estructuras resonantes de enlace de valencia (ver fig. 2) se ha denominado al efecto anomérico generalizado con el nombre de hiperconjugación negativa.<sup>152,153,154</sup> Sin embargo, ambos términos no deben ser tratados como intercambiables y sinónimos.

La controversia sobre el origen del efecto anomérico y el peso específico que en su interpretación tienen las interacciones electrostáticas o las de orbitales moleculares aún no ha concluido.<sup>130,155</sup>

#### 2.2.4. El efecto exo-anomérico

Hemos comprobado que el efecto anomérico es de naturaleza estereo-electrónica<sup>3</sup> y que se trata de un efecto general que opera en un segmento X-Y-Z donde un par de electrones de X interacciona con el orbital  $\sigma^*_{Y-Z}$ ; a su vez un par de electrones de Z puede hacerlo con el orbital  $\sigma^*_{X-Y}$  dando lugar a otro efecto anomérico. En el caso de los derivados de azúcares cíclicos piranosícos estos efectos dictan no sólo la preferencia axial-ecuatorial del sustituyente anomérico sino también la conformación preferente exocíclica de dicho sustituyente o aglicón. Por ello, estos efectos anoméricos han sido denominados efectos endo- y exo-anoméricos.

---

<sup>150</sup> G. A. Jeffrey, J. A. Pople y L. Random, *Carbohydr. Res.*, **38** (1974) 81.

<sup>151</sup> G. A. Jeffrey, J. A. Pople y L. Random, *Carbohydr. Res.*, **25** (1972) 117.

<sup>152</sup> M. M. Rahman y D. M. Lemal, *J. Am. Chem. Soc.*, **110** (1988) 1964.

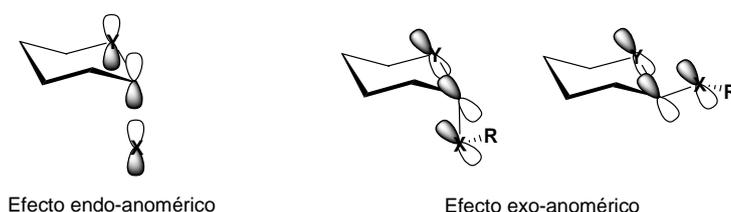
<sup>153</sup> P. v. R. Schleyer y A. J. Kos, *Tetrahedron*, **39** (1983) 1141, y referencias citadas.

<sup>154</sup> P. v. R. Schleyer, E. D. Jemmis y G. W. Spitznagel, *J. Am. Chem. Soc.*, **107** (1985) 6393 y referencias citadas.

<sup>155</sup> Ch. L. Perrin, K. B. Armstrong y M. A. Fabian, *J. Am. Chem. Soc.*, **116** (1994) 715.

## 2.2. El efecto anomérico

Como ya hemos visto, el efecto endo-anomérico se refiere a la preferencia que grupos electronegativos unidos al carbono tienen por adoptar una orientación axial y esta preferencia está dictada parcialmente por interacciones orbitales estabilizantes  $n_Y \rightarrow \sigma^*_{C-X}$  (Figura 1). El efecto exo-anomérico<sup>156</sup> es la preferencia por adoptar una disposición *gauche* alrededor del enlace carbono anomérico-aglicón en glicopiranosidos como consecuencia de una interacción orbital estabilizante  $n_X \rightarrow \sigma^*_{C-Y}$ . El efecto exo-anomérico puede manifestarse tanto en una disposición axial del aglicón como en una ecuatorial (Figura 7).



**Figura 7.** Representación de los efectos endo- y exo-anoméricos

### 2.2.5. El efecto anomérico inverso

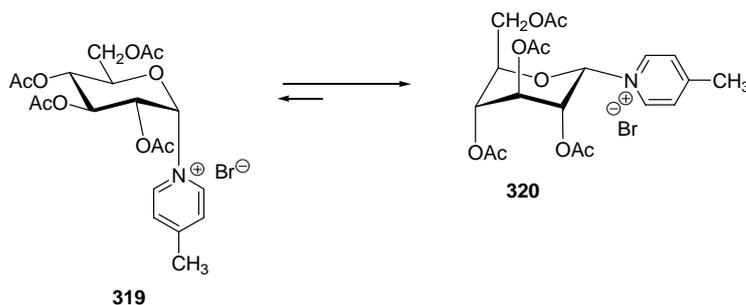
La más aceptada y general definición de efecto anomérico inverso simplemente describe una preferencia conformacional opuesta al efecto anomérico generalizado (Z es usualmente N<sup>+</sup> en el fragmento W-X-Y-Z), y en el caso específico de glicósidos la preferencia del aglicón por la posición ecuatorial. Sin embargo, el uso de este término implica específicamente la contribución de una “desestabilización anomérica” adicional a unos simples efectos estéricos.

El efecto anomérico inverso fue definido inicialmente por Lemieux y Morgan<sup>157,158</sup> como la tendencia de un aglicón que porta una carga positiva a adoptar una orientación ecuatorial en un anillo de azúcar. Los sistemas estudiados contenían sustituyentes aromáticos con nitrógenos cuaternarios como piridinio o imidazolio. Proponen la existencia del efecto anomérico inverso al observar la inusual conformación del bromuro de *N*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\alpha$ -D-glucopiranosil)-4-metilpiridinio y que describen<sup>154</sup> como una conformación <sup>1</sup>C<sub>4</sub> (**320**) en lugar de una conformación <sup>4</sup>C<sub>1</sub> (**319**), en la que el aglicón adopta una disposición ecuatorial aunque el resto de los grupos se dispongan axialmente (Esquema 77).

<sup>156</sup> R. U. Lemieux y S. Koto, *Tetrahedron*, **30** (1974) 1933.

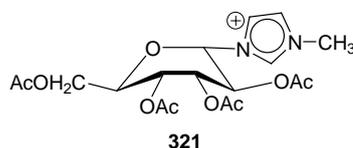
<sup>157</sup> R. U. Lemieux y A. R. Morgan, *Can. J. Chem.*, **43** (1965) 2205.

<sup>158</sup> R. U. Lemieux, *Pure Appl. Chem.*, **25** (1971) 527.

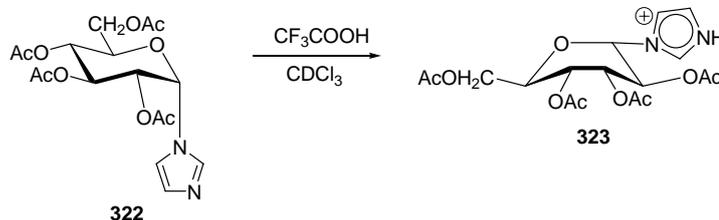


*Esquema 77*

Posteriormente sugieren<sup>159,160</sup> que en realidad adopta una conformación  $B_{2,5}$  (**321**)



También demuestran<sup>155</sup> que tras su protonación en  $\text{CDCl}_3$  el *N*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\alpha$ -D-glucopiranosil)imidazol (**322**) existe en una conformación  $B_{2,5}$  (Esquema 78).



*Esquema 78*

El trabajo fue posteriormente ampliado por Paulsen y *col.*,<sup>161,162</sup> estudiando el equilibrio conformacional de peracetil pentopiranosilimidazoles y sus correspondientes especies protonadas, y por Finch y Nagpurkar<sup>163</sup> a los *N*-(hexopiranosil)imidazoles neutros y cargados positivamente y sus tetraacetatos.

El efecto anomérico inverso puede afectar a un equilibrio anomérico; por ejemplo, los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$  del trifluoroacetato de 2, 3, 4, 6-tetra-*O*-acetil-D-glucopiranosilimidazol (**324** y **325**) (Esquema 79).

<sup>159</sup> R. U. Lemieux, S. Koto, *Tetrahedron*; **30** (1974) 1933.

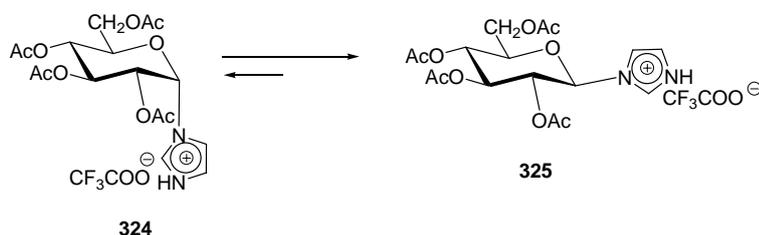
<sup>160</sup> R. U. Lemieux, K. B. Hendriks, R. V. Stick, K. James, *J. Am. Chem. Soc.*, **97** (1974) 4056.

<sup>161</sup> H. Paulsen, Z. Györgydeák y M. Friedmann, *Chem. Ber.*, **107** (1974) 1590.

<sup>162</sup> H. Paulsen, *Die Starke*, **27** (1975) 397.

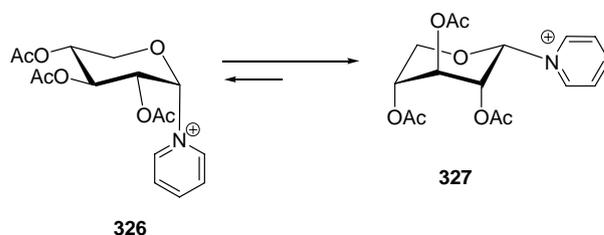
<sup>163</sup> P. Finch y A. G. Nagpurkar, *Carbohydr. Res.*, **49** (1976) 275.

## 2.2. El efecto anomérico



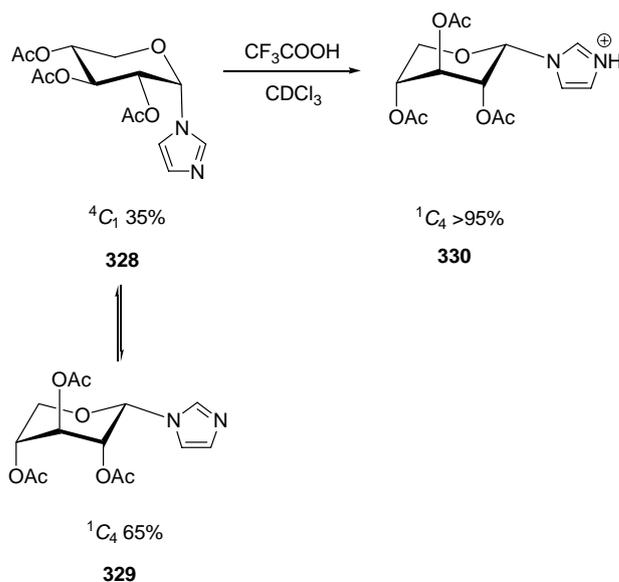
Esquema 79

También puede afectar a un equilibrio conformacional como se ha indicado en los Esquemas 77 y 78 o como ocurre con el  $\alpha$ -D-xilopiranosil derivado **327**, que adopta como conformación preferente en disolución la  ${}^1C_4$  con el grupo piridinio ecuatorial, aunque el resto de los sustituyentes se dispongan axialmente<sup>159</sup>



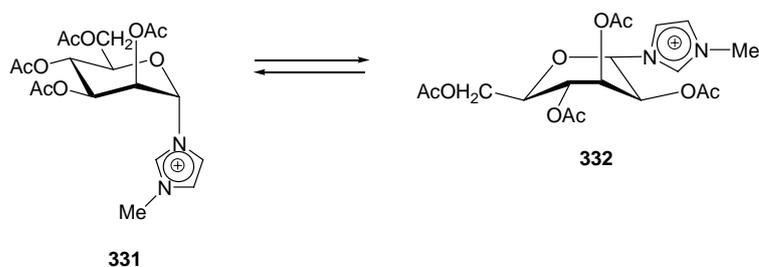
Esquema 80

El glicósido análogo con el grupo imidazolio se comporta de manera idéntica.<sup>158</sup> ya que al protonarse el *N*-(2,3,4-tri-*O*-acetil- $\alpha$ -D-xilopiranosil)imidazol se incrementa la proporción de la conformación  ${}^1C_4$  (**329**) del 65% a más del 95% (**330**) (Esquema 81).



Esquema 81

Otro caso interesante<sup>158</sup> lo presenta el  $\alpha$ -manopiranosilderivado **331**, para el que en disolución se observa por RMN la conformación bote **332** ( $B_{2,5}$ ), en la que el grupo *N*-metilimidazolio adopta una disposición ecuatorial (Esquema 82).



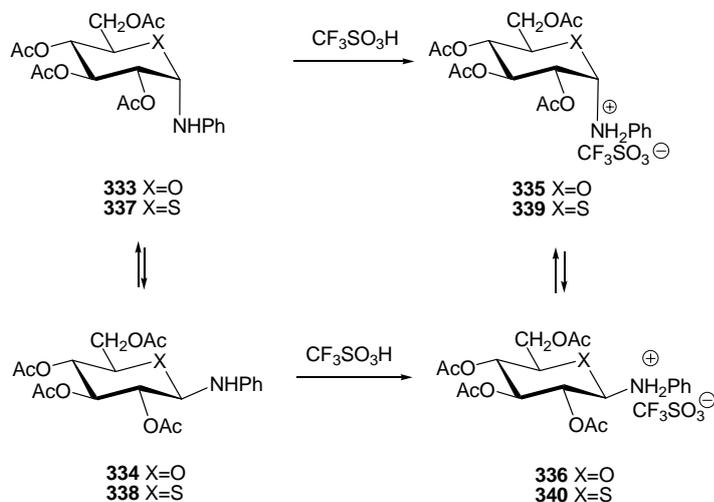
*Esquema 82*

También se ha sugerido que los sustituyentes amino y alquilamino neutros o protonados pueden mostrar un efecto anomérico inverso.<sup>164,165</sup>

No obstante, la existencia del efecto anomérico inverso ha sido cuestionada<sup>166,167,168,169</sup> y sometida a debate. La mayor preferencia ecuatorial se ha atribuido a una acentuación de los efectos estéricos,<sup>163,164</sup> de hecho, los estudios más recientes concluyen que la protonación de un sustituyente alquilamino o imidazólico genera un efecto anomérico más fuerte.<sup>163,164,165,166</sup> y la preferencia ecuatorial tiene su origen en interacciones estéricas y electrostáticas favorables.<sup>170,171,172</sup> Así, por ejemplo, el valor del efecto anomérico en la *N*-fenil-2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-*D*-glucopiranosilamina (**333-334**) y en su tioanálogo **337-338** se incrementa en  $\sim 1 \text{ kcal mol}^{-1}$  tras protonarse<sup>165</sup> (Esquema 83).

- 
- <sup>164</sup> S. Wolfe, M.-H. Whangbo y D. J. Mitchell, *Carbohydr. Res.*, **69** (1979) 1.  
<sup>165</sup> M. C. Krol, C. H. J. Huige y C. Altona, *J. Comput. Chem.*, **11** (1990) 765.  
<sup>166</sup> P. G. Jones, A. J. Kirby, I. V. Komarov y P. D. Wothers; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1998) 1695.  
<sup>167</sup> C. L. Perrin, M. A. Fabian, J. Brunckova y B. K. Ohta, *J. Am. Chem. Soc.*, **121** (1999) 6911 y trabajos anteriores.  
<sup>168</sup> K. D. Randell, B. D. Johnston, D. F. Green y B. M. Pinto, *J. Org. Chem.*, **65** (2000) 220 y referencias allí citadas.  
<sup>169</sup> Ch. L. Perrin en cita 6, capítulo 5.  
<sup>170</sup> S. S. C. Chan, W. A. Szarek y G. R. J. Thatcher, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, (1995) 45.  
<sup>171</sup> A. R. Vaino, S. S. C. Chan, W. A. Szarek y G. R. J. Thatcher, *J. Org. Chem.*, **61** (1966) 4514.  
<sup>172</sup> A. R. Vaino and W. A. Szarek. *J. Org. Chem.*, **66** (2001) 1097.

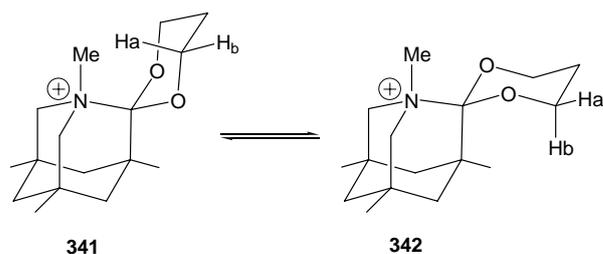
## 2.2. El efecto anomérico



**Esquema 83**

Sin embargo, este efecto es compensado por los efectos estéricos debidos al contraíón asociado, que favorece al isómero ecuatorial y que se ha estimado<sup>165</sup> en aproximadamente  $1.2 \text{ kcal mol}^{-1}$ .

También un estudio espectroscópico de  $^1\text{H-RMN}$  y estructural utilizando la cristalografía de rayos X de monocristal realizado por Kirby y *col.*<sup>173</sup> de un derivado del 1,3-dioxolano, que porta en C-2 un voluminoso sustituyente de quinuclidina cuaternaria, ha puesto de manifiesto la ausencia de una estabilización anomérica inversa (Esquema 84).



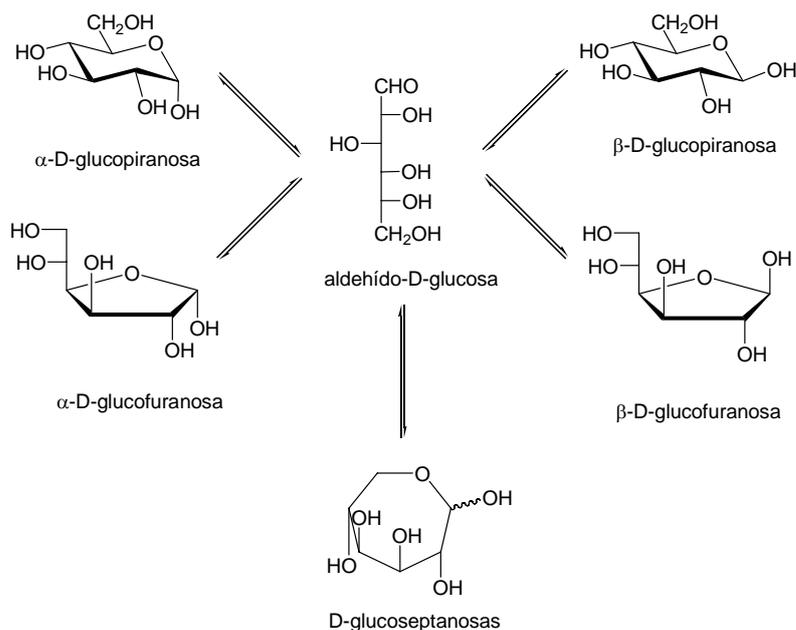
**Esquema 84**

### 2.2.6. Equilibrio anomérico en aldosas

Cuando las aldohexopiranosas y las aldopentopiranosas se disuelven en agua mutarrotan, es decir, varía su poder rotatorio. El motivo es la isomerización del

<sup>173</sup> P. G. Jones., A. J. Kirby, I. V. Komarov y P. D. Wothers, *Chem. Commun.*, (1998) 1695.

compuesto inicialmente disuelto. En el equilibrio se forma una mezcla de al menos cinco compuestos: las formas  $\alpha$  y  $\beta$ -piránicas, las  $\alpha$  y  $\beta$ -furanósicas y la forma aldehídica. En algunos casos sólo las dos primeras predominan de forma casi exclusiva (por ejemplo, la D-glucosa) y en otros se forman cantidades muy significativas de las formas furanósicas.



La composición en el equilibrio se ha estudiado por diversas técnicas<sup>174,175,176,177,178,179,180</sup>, fundamentalmente por polarimetría y por resonancia magnética nuclear, sobre todo de protones. La forma aldehídica, libre o hidratada, y otras, como septanosas, etc., están presentes en cantidades tan pequeñas que no son detectables por esta técnica. El resultado obtenido para las ocho D-hexosas y otras aldosas se recoge en la tabla 1.

<sup>174</sup> a) S. J. Angyal, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **8** (1969) 157, b) W. Pigman y E. F. L. J. Anet en "The Carbohydrates", Edit. W. Pigman y D. Horton, vol. IA, 2ª edic. Academic Press, N. Y., (1972), cáp. 4.

<sup>175</sup> S. J. Angyal y V. A. Pickes, *Carbohydr. Res.*, **4** (1967) 269.

<sup>176</sup> R. U. Lemieux y J. D. Stevens, *Can. J. Chem.*, **44** (1966) 249.

<sup>177</sup> M. Rudrum y D. F. Shaw, *J. Chem. Soc.*, (1965) 52.

<sup>178</sup> W. Mackie y A. S. Perlin, *Can. J. Chem.*, **44** (1966) 2039.

<sup>179</sup> cita 131, capítulo 5.

<sup>180</sup> S. J. Angyal, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **49** (1984) 15.

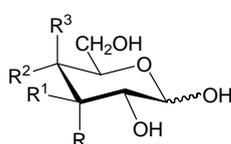
2.2. El efecto anomérico

**Tabla 1.** Proporciones en el equilibrio<sup>171b</sup> de las formas piranósicas y furanósicas de aldosas<sup>a</sup>

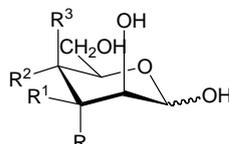
Aldosas	Configuración	Piranósica (%)			Furanósica (%)		
		$\alpha$	$\beta$	Total	$\alpha$	$\beta$	Total
<b>343</b>	D- <i>gluco</i>	38	62	100	0	0	0
<b>344</b>	D- <i>galacto</i>	29	64	~93	~3	~4	~7
<b>345</b>	D- <i>alo</i>	14	77.5	91.5	3.5	5	8.5
<b>346<sup>b</sup></b>	D- <i>gulo</i>	16	78	94		6	6
<b>347<sup>b</sup></b>	D- <i>mano</i>	65.5	34.5	100	0	0	0
<b>348<sup>b</sup></b>	D- <i>talo</i>	~37	32	~69	~17	14	~31
<b>349</b>	D- <i>altro</i>	30	41	71	18	11	29
<b>350</b>	D- <i>ido</i>	38.5	36	74.5	11.5	14	25.5
<b>351</b>	D- <i>arabino</i>	60	35.5	95.5	2.5	2	4.5
<b>352</b>	D- <i>lixo</i>	70	28	98	1.5	0.5	2
<b>353</b>	D- <i>ribo</i>	21.5	58.5	80	6.5	13.5	20
<b>354</b>	D- <i>xilo</i>	36.5	63	99.5	< 1		< 1
<b>355</b>	D- <i>arabino</i>	26	46	72	6	22	28
<b>356</b>	D- <i>arabino</i>	48	52	100	0	0	0

<sup>a</sup>En D<sub>2</sub>O a 31°C    <sup>b</sup>A 44°C

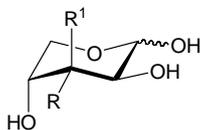
Las distintas proporciones encontradas pueden justificarse mediante la conjunción de argumentos estéricos y efecto endo-anomérico.



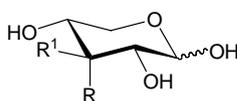
**343** R=R<sup>3</sup>=H, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=OH  
**344** R=R<sup>2</sup>=H, R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=OH  
**345** R=R<sup>2</sup>=OH, R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=H  
**346** R=R<sup>3</sup>=OH, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H



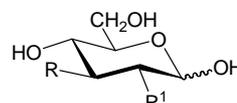
**347** R=R<sup>3</sup>=H, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=OH  
**348** R=R<sup>2</sup>=H, R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=OH  
**349** R=R<sup>2</sup>=OH, R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=H  
**350** R=R<sup>3</sup>=OH, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H



**351** R=OH, R<sup>1</sup>=H  
**352** R=H, R<sup>1</sup>=OH



**353** R=OH, R<sup>1</sup>=H  
**354** R=H, R<sup>1</sup>=OH



**355** R=H, R<sup>1</sup>=OH  
**356** R=OH, R<sup>1</sup>=H

Al cambiar el disolvente se alteran las proporciones. En general, si el disolvente es menos polar que el agua, el efecto anomérico se incrementa. También cambia la

proporción de las formas furanósicas; así, la arabinosa, muestra un 3% de estas formas en disolución acuosa, pero se incrementa hasta un 33% en dimetilsulfóxido.<sup>181</sup>

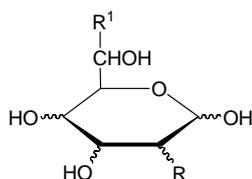
### 2.2.7. Equilibrio anomérico en 2-amino-2-desoxialdosas

El estudio del equilibrio anomérico en 2-amino-2-desoxialdosas no es tan completo como el realizado en las aldosas homólogas, sin embargo, la tabla 2 muestra que el reemplazamiento del hidroxilo en C-2 de las aldosas por grupos amino protonado o acetamido puede alterar sustancialmente la proporción de anómeros  $\alpha$  y  $\beta$  piranósicos.

**Tabla 2.** Composición (%) en el equilibrio anomérico de 2-amino-2-desoxialdosas y sus derivados<sup>182,183,184</sup>

Configuración	357 <sup>a</sup>		358 <sup>a</sup>		359 <sup>a</sup>		360		361	
	$\alpha$	$\beta$	$\alpha$	$\beta$	$\alpha$	$\beta$	$\alpha$	$\beta$	$\alpha$	$\beta$
D- <i>gluco</i> (R <sup>1</sup> =H)	38	62	39	61	63	37	68	32	80 <sup>b</sup>	20 <sup>b</sup>
D- <i>galacto</i> (R <sup>1</sup> =H)	29	64	---	---	47	53	65	35	---	---
D- <i>mano</i> (R <sup>1</sup> =H)	65.5	34.5	---	---	43	57	57	43	---	---
D- <i>alo</i> (R <sup>1</sup> =H)	14	77.5	---	---	---	---	14	72	---	---
D- <i>gulo</i> (R <sup>1</sup> =H)	16	78	---	---	---	---	17	74	---	---
D- <i>glicero</i> -L- <i>gluco</i> <sup>c</sup>	---	---	---	---	66	34	---	---	83 <sup>a</sup>	17 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>En D<sub>2</sub>O <sup>b</sup>Configuración L-*gluco* en DMSO-*d*<sub>6</sub> <sup>c</sup>R<sup>1</sup>=CH<sub>2</sub>OH



357 R=OH  
 358 R=NH<sub>2</sub>  
 359 R=NH<sub>2</sub>.HCl  
 360 R=NHAc  
 361 R=NHEt.HCl

<sup>181</sup> W. Mackie y A. S. Perlin, *Can. J. Chem.*, **44** (1966) 2039.

<sup>182</sup> a) D. Horton, J. S. Jewell y K. D. Philips, *J. Org. Chem.*, **31** (1966) 4022, b) A. Neuberger y A. P. Fletcher, *Carbohydr. Res.*, **17** (1971) 79.

<sup>183</sup> H. Okumura, I. Azuma, M. Kiso y A. Hasegawa, *Carbohydr. Res.*, **117** (1983) 298 y referencias allí citadas.

<sup>184</sup> J.A. Galbis, P. Areces y A. M. Pizarro, *Carbohydr. Res.*, **118** (1983) 280.

## 2.2. El efecto anomérico

La tendencia general es que cuando el grupo amínico tiene una disposición ecuatorial se incrementa la proporción de anómero  $\alpha$ ; en cambio, si es axial disminuye. Así, mientras que en la D-glucosa y D-galactosa predomina el anómero  $\beta$ , en las correspondientes 2-acetamido-2-desoxialdosas predomina el anómero  $\alpha$ .

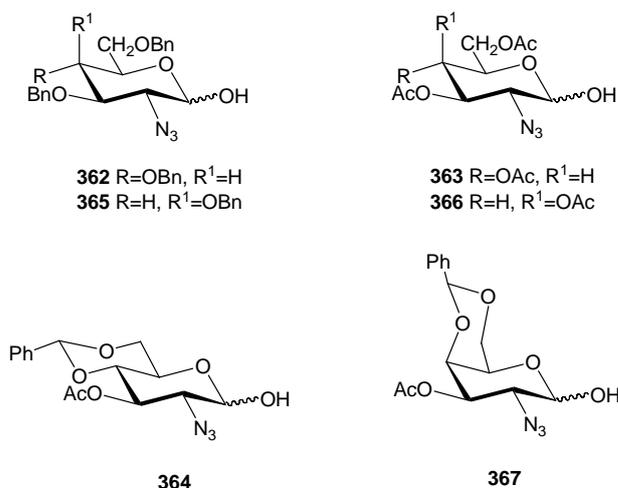
La tabla 3 recoge los datos del equilibrio entre los anómeros y las formas piranósica y furanósica de algunas 2-acetamido-2-desoxialdosas.

**Tabla 3.** Proporciones (%) en el equilibrio de formas piranósicas y furanósicas<sup>180</sup> de 2-acetamido-2-desoxihexosas<sup>a</sup>

Configuración	Piranósica		Furanósica	
	$\alpha$	$\beta$	$\alpha$	$\beta$
D- <i>gluco</i>	66	34	0	0
D- <i>galacto</i>	56	44	0	0
D- <i>alo</i>	14	72	9	5
D- <i>gulo</i>	17	74	3	6

<sup>a</sup> En D<sub>2</sub>O

El equilibrio anomérico ha sido escasamente estudiado en otros derivados de 2-aminoaldosas. Recientemente Hashimoto y *col.*<sup>185</sup> han preparado diversos derivados de 2-azido-2-desoxialdosas de configuraciones D-*gluco* (**367-368**, **372**) y D-*galacto* (**369-371**) y las proporciones de los anómeros en el equilibrio se recogen en la tabla 4. Aunque no indican en que disolvente se han hecho las medidas debe de tratarse probablemente de CD<sub>3</sub>OD.

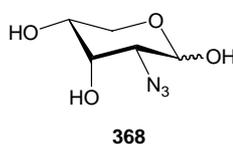


<sup>185</sup> T. Tsuda, S. Nakamura, S. Hashimoto, *Tetrahedron*, **60** (2004) 10711.

**Tabla 4.** Composición (%) en el equilibrio anomérico de derivados de 2-azido-2-desoxialdosas<sup>182</sup>

Anómero	D-gluco			D-galacto		
	362	363	364	365	366	367
$\alpha$	56	61	52	68	44	63
$\beta$	44	39	48	32	56	37

Respecto a las 2-azido-2-desoxialdosas no protegidas tan sólo hemos encontrado publicados<sup>186</sup> los datos correspondientes al equilibrio anomérico de la 2-azido-2-desoxi-D-ribosa (**368**), predominando ampliamente el anómero  $\beta$  (tabla 5).

**Tabla 5.** Proporciones (%) en el equilibrio de formas piranósicas y furanósicas de la 2-azido-2-desoxi-d-ribosa (**368**)<sup>a</sup>

Compuesto	Piranósica		Furanósica	
	$\alpha$	$\beta$	$\alpha$	$\beta$
<b>368</b>	20	60	10	10

<sup>a</sup>En D<sub>2</sub>O

Es ampliamente conocido que las enaminas formadas en la condensación de compuestos  $\beta$ -dicarbonílicos y sus equivalentes sintéticos con D-glucosamina (**358**)<sup>187,188,189</sup> y 2-amino-2-desoxi-D-glicero-L-gluco-heptopiranososa (**4**)<sup>8,190,191</sup> siempre adoptan las configuraciones anoméricas  $\alpha$  (**369**) y  $\beta$  (**370**), respectivamente; es decir, aquellas en las que el hidroxilo anomérico se dispone axialmente. En cambio, adoptan configuraciones opuestas a las anteriores las bases de Schiff resultantes de la condensación de estos mismos aminoazúcares con aldehídos aromáticos sencillos (**385** y **386**, respectivamente).<sup>8,10,48</sup>

<sup>186</sup> J. B. Hobbs, F. Ecktein, *J. Org. Chem.*, **42** (1977) 714.

<sup>187</sup> F. García, A. Gómez y M. I. Goñi, *Carbohydr. Res.*, **1** (1965) 261.

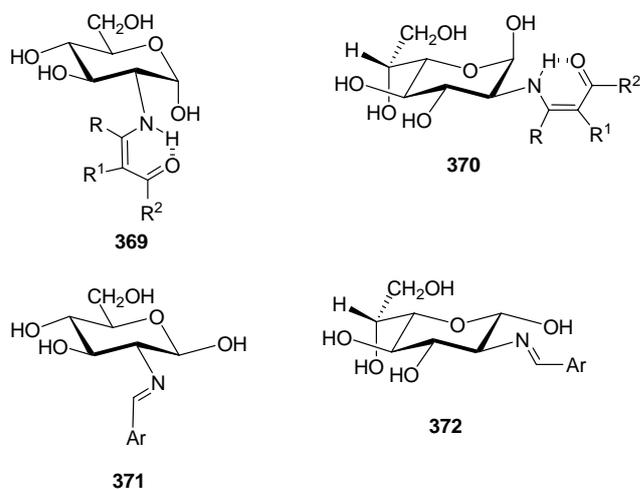
<sup>188</sup> a) A. Gómez, M. Gómez y U. Scheidegger, *Carbohydr. Res.*, **3** (1967) 486; b) A. Gómez, M. Gómez, A. Cert. y U. Scheidegger, *An. Quim.*, **64 B** (1968) 579.

<sup>189</sup> A. Gómez, P. Borrachero y J. Bellanato, *Carbohydr. Res.*, **135** (1984) 101.

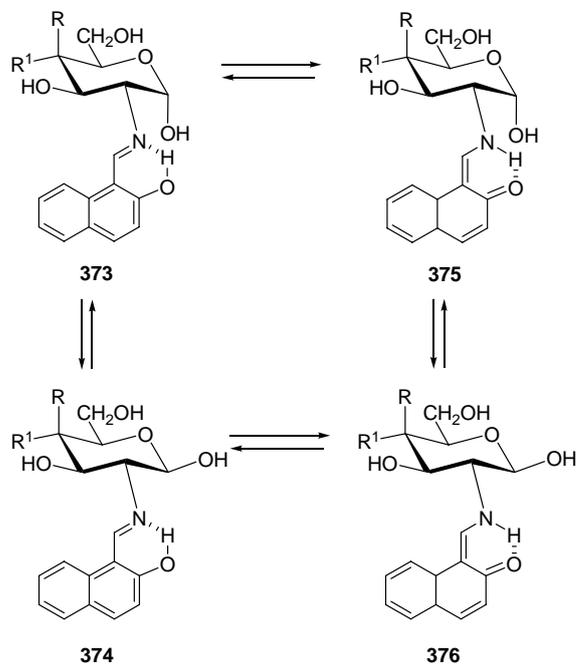
<sup>190</sup> F. García, M. Gómez, J. A. Galbis, P. Areces y E. Román, *An. Quim.*, **76C** (1980) 130.

<sup>191</sup> M. Gómez, J. A. Galbis, P. Areces y M. Bueno, *An. Quim.*, **77C** (1981) 278.

## 2.2. El efecto anomérico



No se han publicado estudios de equilibración anomérica en derivados del tipo de **369-372**, si se exceptúa el trabajo de Costamagna y *col.*<sup>192</sup> sobre las 2-hidroxinaftaldiminas de la D-glucosamina, D-galactosamina y D-manosamina (**67**, **68** y **86**, respectivamente). Estos autores concluyen que dichas iminas en disolución de DMSO se encuentran participando no sólo en un equilibrio anomérico (**373** ⇌ **374**) sino también en otro ceto-enólico (**373** ⇌ **375**) (Esquema 85).

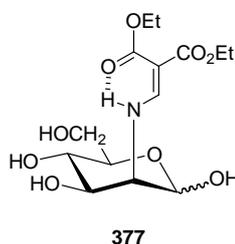


Esquema 85

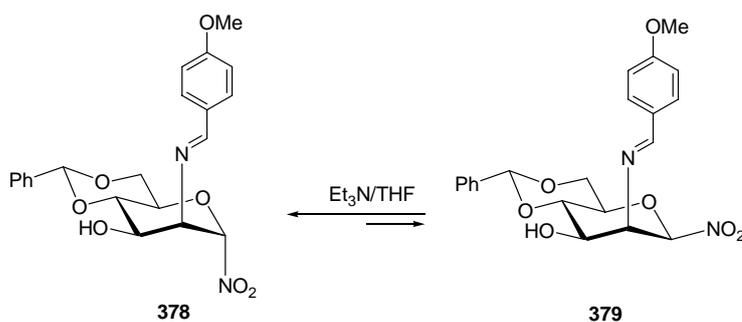
<sup>192</sup> J. A. Costamagna, B. Matsuhiro y M. Villagran, *Bol. Soc. Chil. Quim.*, **39** (1994) 23.

En los tres casos dicen detectar las formas ceto-amina  $\alpha$  y  $\beta$ -piranósicas y las enol-imina  $\alpha$  y  $\beta$ -piranósicas. Para las 2-hidroxinaftaliminas de la D-glucosamina y de la D-galactosamina encuentran un ligero predominio de la forma ceto-amina sobre la enol-imina (1.3:1); en cambio, para la D-manosamina ambas formas se encuentran en igual proporción (1:1).

Más recientemente Fuentes y col.<sup>193</sup> han preparado la enamina **377**, obtenida por condensación de la 2-amino-2-desoxi-D-manosa y etoximetilmalonato de dietilo, encontrando que el anómero  $\alpha$  es el predominante ( $\alpha$ : $\beta$ , 3:1).



Finalmente, podemos destacar las experiencias de equilibración de Vasella y col.<sup>194,195</sup> sobre derivados de 1-desoxi-1-nitropiranosas. Bajo condiciones básicas se obtienen mezclas de anómeros en las que predominan extensamente los nitroderivados axiales. Por ejemplo, en el caso de **378** y **379** la composición en el equilibrio a temperatura ambiente es de 85:15 ( $\alpha$ : $\beta$ ) (Esquema 86).



**Esquema 86**

<sup>193</sup> J. Fuentes, D. Olano, C. Gash, M.A. Pradera, *Tetrahedron: Asymmetry*, **11** (2000) 2471.

<sup>194</sup> B. Aebischer, R. Hollenstein y A. Vasella, *Helv. Chim. Acta.*, **66** (1983) 1748.

<sup>195</sup> F. Baumberger, A. Vasella y R. Schauer, *Helv. Chim. Acta.*, **71** (1988) 429.



## 2.3. Conclusiones del estudio bibliográfico

### 2.3. Conclusiones del estudio bibliográfico

De todo el estudio bibliográfico realizado se desprenden algunas conclusiones interesantes acerca de las iminas derivadas de 2-amino-2-desoxialdosas. Hace falta realizar un estudio sistemático que elimine las ambigüedades estructurales publicadas y en el que se establezcan claramente datos espectroscópicos, influencia de la naturaleza de los sustituyentes del resto aldehídico de las iminas, comportamiento conformacional, configuración anomérica, origen de la mutarrotación de las iminas, equilibrios tautoméricos, equilibrios entre anillos del resto de azúcar, etc.

Actualmente, se siguen publicando trabajos en los que no se atiende debidamente al estudio estructural de las iminas. Así, en un par de ejemplos recientes, podemos citar el trabajo de Angelino y *col.*<sup>98</sup> del año 1995 (Esquema 41) donde, como demostraremos en esta Tesis, se describe el producto **86** con una estructura equivocada o, el más reciente de Al-Rawi y *col.*<sup>127</sup> del año 1998, donde se dibujan las estructuras de diversas iminas de la D-glucosamina con anomería  $\alpha$ .

Por tanto, a pesar de que las iminas derivadas de aminoazúcares toman importancia en el primer cuarto del siglo XX y han sido utilizadas como método de aislamiento y como grupo protector, no se ha realizado un estudio profundo y sistemático sobre las mismas. El presente trabajo de investigación trata de cubrir estas lagunas en la química de las iminas derivadas de 2-amino-2-desoxialdosas y aminoalditoles e inicia la búsqueda de nuevas aplicaciones sintéticas.



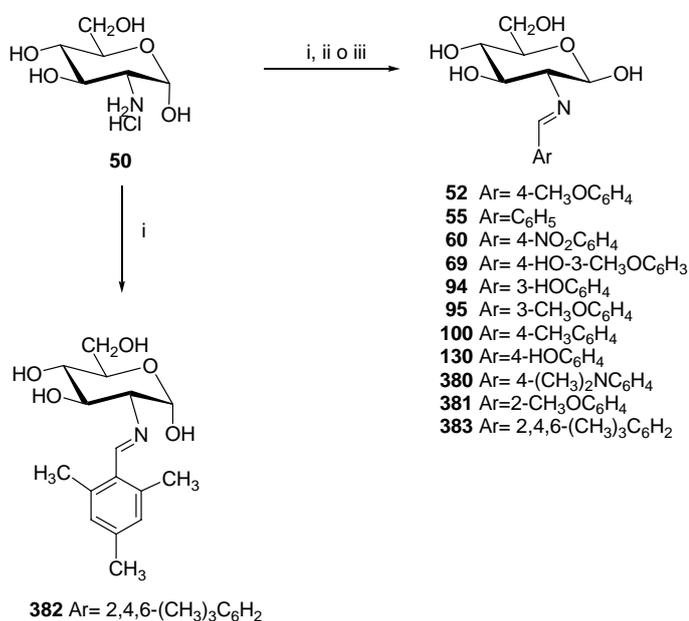
### **3. Nuevas investigaciones**



### 3.1. Bases de Schiff derivadas de arilaldehídos

#### 3.1.1. Bases de Schiff de la D-glucosamina

La reacción directa del clorhidrato de la 2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosas con arilaldehídos en disolución acuosa básica procede con rapidez a temperatura ambiente insolubilizándose las correspondientes iminas o bases de Schiff. Así, hemos preparado las 2-(arilmetiliden)amino-2-desoxi- $\beta$ -D-glucopiranosas **52**, **55**, **60**, **69**, **94**, **95**, **100**, **130** y **380-383** (Esquema 87).



**Esquema 87.** Reactivos: i, ArCHO, 1M NaOH; ii, ArCHO, AcONa, H<sub>2</sub>O/MeOH; iii, ArCHO, NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O/MeOH

El procedimiento ha consistido en disolver el clorhidrato del aminoazúcar en hidróxido sódico 1M y añadir bajo fuerte agitación el arilaldehído. En pocos minutos se separa un abundante sólido, que se recoge por filtración y se lava con agua fría, para eliminar las sales inorgánicas y los restos de aminoazúcar sin reaccionar, etanol frío, para eliminar los restos de arilaldehído y, finalmente, con abundante éter etílico para secar el sólido. Las bases de Schiff obtenidas suelen estar puras y pueden utilizarse en síntesis posteriores sin necesidad de purificación previa.

Cuando el aldehído es poco o nada soluble en agua se utiliza un procedimiento distinto. La disolución acuosa del clorhidrato de D-glucosamina se trata con acetato o con bicarbonato sódico, para liberar la base libre, y después se adiciona una disolución

del arilaldehído en la mínima cantidad de metanol. Así, se han preparado el *p*-nitro-bencilidénderivado **60** y el *p*-hidroxibenciliden derivado **130**.

Cuando se lleva a cabo la reacción de la D-glucosamina con el 2,4,6-trimetilbenzaldehído en poco tiempo se insolubiliza la base de Schiff correspondiente. En la mayoría de los casos se obtiene el anómero  $\alpha$  (**382**), aunque en ocasiones y de forma aparentemente aleatoria cristaliza el anómero  $\beta$  (**383**).

Los rendimientos suelen ser altos, superiores al 60%; en los casos de **381** y **382**, en los que se podía esperar un menor rendimiento debido al efecto estérico que podrían ejercer los sustituyentes en posiciones *orto* del anillo aromático, el rendimiento obtenido es bastante satisfactorio.

Sin embargo, cuando se utilizó el 2,4,6-trimetoxibenzaldehído no se obtuvo la correspondiente imina. En este caso, al efecto estérico se debe de unir el descenso de reactividad provocado por el carácter electrónico de los tres grupos metoxi. Su intenso efecto donador de electrones conjunto hace disminuir fuertemente el carácter electrofílico del carbono carbonílico, lo que se debe de traducir en una baja o nula reactividad.

#### 3.1.1.1. Determinación estructural

Todas las bases de Schiff sintetizadas presentaron datos espectroscópicos similares en lo referente a la parte de azúcar, variando tan sólo las señales correspondientes al resto aromático procedente del aldehído de partida. Por ello, comentaremos fundamentalmente los datos correspondientes al anisalderivado **52** que tomaremos como compuesto modelo.

Los espectros de infrarrojos (Fig. 8) presentan las bandas típicas de los grupos hidroxilo entre 3600 y 3000  $\text{cm}^{-1}$  y de enlace C-O entre 1150 y 1000  $\text{cm}^{-1}$ . Las señales procedentes del resto aromático a  $\sim 1600$  y  $\sim 1500$   $\text{cm}^{-1}$  son intensas cuando hay grupos dadores de electrones; en caso contrario pueden ser muy débiles, como ocurre en el espectro de **382** (Fig. 6). Sin embargo, la señal más significativa aparece a  $\sim 1640$   $\text{cm}^{-1}$ , poniendo de manifiesto la presencia del enlace C=N de imina.<sup>196</sup>

---

<sup>196</sup> K. Nakanishi y P. Solomon; *"Infrared Absorption Spectroscopy"*, 2ª edic (1997), Holden- Day, San Francisco, p. 33.

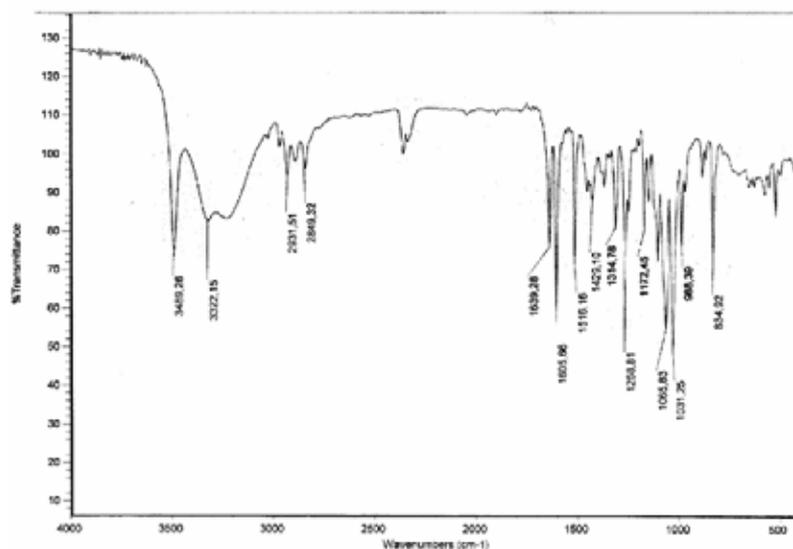


Figura 8. Espectro de infrarrojos de 52.

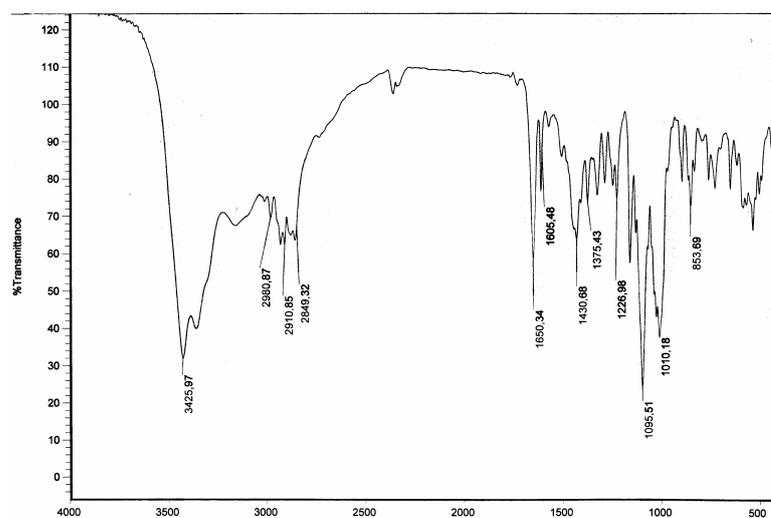
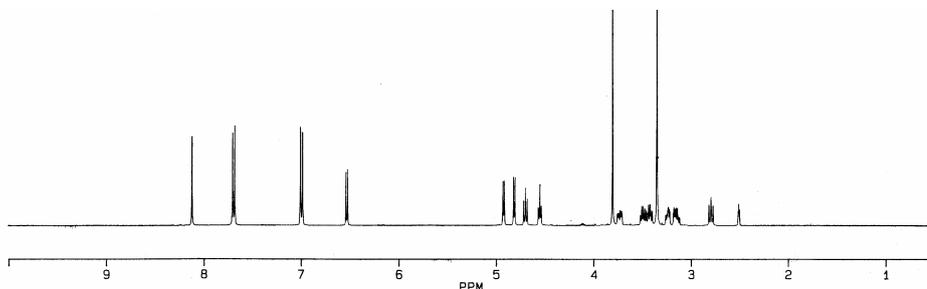


Figura 9. Espectro de infrarrojos de 382.

Los espectros de resonancia magnética nuclear confirman plenamente las estructuras asignadas. Las tablas 4-6 recogen los datos espectroscópicos más significativos. En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **52** (Fig. 10) todas las señales aparecen suficientemente separadas, lo que ha permitido una interpretación total del espectro. La señal a campo más bajo corresponde siempre al CH del grupo imino ( $\delta \sim 8$  ppm);

### 3.1. Bases de Schiff derivadas de arilaldehídos

excepto en los casos de **69** y **94**, que presentan las señales de los hidroxilos fenólicos a campo aún más bajo.



**Figura 10.** Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  de **52**.

**Tabla 4.** Datos de  $^1\text{H-RMN}$  ( $\delta$ , ppm) de los compuestos **52**, **55**, **60**, **69**, **94**, **95**, **100**, **130** y **380-383**<sup>a</sup>

Comp	ArCHN	C1OH	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'
<b>52</b>	8.11 s	6.52 d	4.74 t	2.78 dd	3.41dt	3.15 m	3.22 m	3.72	3.47 m
<b>55</b>	8.20 s	6.57 d	4.73 t	2.85 dd	3.45dt	3.16 td	3.25 m	3.74	3.50 m
<b>60</b>	8.37 s	6.68d	4.79 t	2.94 t	3.51 m	3.20 td	3.28 m	3.75	3.51 m
<b>69</b>	8.04 s	6.52 d	4.70 t	2.78 t	3.46 m	3.16 m	3.24 m	3.74 dd	3.46 m
<b>94</b>	8.10 s	6.55 d	4.70 t	2.82 t	3.44 m	3.15 td	3.25 m	3.73 dd	3.48 m
<b>95</b>	8.17 s	6.58 d	4.73 d	2.84 t	3.53 m	3.16 t	3.26 m	3.73 d	3.53 m
<b>100</b>	8.16 s	6.57 d	4.72 t	2.83 dd	3.47 m	3.17 m	3.24 m	3.74 d	3.49 dd
<b>130</b>	8.05 s	--	4.68 d	2.79 t	3.42 t	3.15 t	3.23 m	3.73 d	3.49 dd
<b>380</b>	8.01 s	6.50 d	4.66 t	2.74 t	3.38 m	3.13 t	3.21 m	3.65 d	3.47 dd
<b>381</b>	8.54 s	6.65	4.72 d	2.84 t	3.45 m	3.16 m	3.25 m	3.73 d	3.45 m
<b>382</b>	8.52 s	6.15 d	4.96 t	3.08 dd	3.77 m	3.19 m	3.53 m	3.77 m	3.67 m
<b>383</b>	8.40 s	6.57 d	4.71 t	2.82 t	3.43 m	3.17 m	3.24 m	3.74 dd	3.49 dd

<sup>a</sup> En DMSO- $d_6$  a 400 MHz.

El desplazamiento químico del hidrógeno imínico depende de los sustituyentes del anillo aromático, aumentando con grupos atractores de electrones ( $\delta_{\text{NH}}$  ~8.54 ppm para **381**).

Las señales de los hidroxilos se identificaron al desaparecer por intercambio cuando se adicionó D<sub>2</sub>O. Una de las señales aparece como doblete a campo mucho más bajo que las demás (~6.5 ppm) y se identificó como la señal del hidroxilo anomérico. Los hidroxilos de los carbonos 3, 4 y 6 se localizan en la zona comprendida entre 4.5 y 5 ppm. La señal del hidroxilo en C-6 se distingue fácilmente de las demás por su multiplicidad (tripleto).

**Tabla 5.** Constantes de acoplamiento (Hz) de los compuestos **52, 55, 60, 69, 94, 95, 100, 130 y 380-383**<sup>a</sup>

Comp	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{5,6'}$	$J_{6,6'}$	$J_{C1,OH}$
<b>52</b>	7.3	8.9	8.9	---	1.8	5.8	11.6	6.7
<b>55</b>	7.2	9.0	9.0	8.8	1.9	6.0	11.6	6.9
<b>60</b>	7.2	8.5	8.7	8.7	1.5	----	11.3	6.7
<b>69</b>	7.3	8.4	9.1	9.1	---	----	11.4	----
<b>94</b>	7.2	8.5	8.9	8.9	----	----	11.4	6.8
<b>95</b>	7.5	8.5	9.1	9.1	----	----	10.7	---
<b>100</b>	7.2	9.0	8.8	8.8	---	5.0	11.1	6.4
<b>130</b>	7.2	8.8	8.8	9.4	---	6.2	11.4	---
<b>380</b>	7.6	8.5	9.1	9.1	----	5.8	11.6	----
<b>381</b>	7.3	8.3	8.9	8.9	----	---	11.3	---
<b>382</b>	2.9	9.2	9.2	3.7	5.3	5.6	9.9	3.6
<b>383</b>	7.3	8.4	9.2	9.2	----	----	11.0	7.0

<sup>a</sup> En DMSO- $d_6$  a 400 MHz.

El protón anomérico aparece como triplete entre las señales de los hidroxilos a ~4.7 ppm. En el intercambio con D<sub>2</sub>O es la única señal que no desaparece y, además, se transforma en doblete al eliminarse el acoplamiento con el hidroxilo anomérico. El resto de los protones del anillo de azúcar se localizan en el intervalo entre ~3.7 y 2.8 ppm, e invariablemente siguen la secuencia H-6>H-6'>H-3>H-5>H-4>H-2. Todas las asignaciones se comprobaron con experiencias de doble resonancia y las señales complejas de H-3, 4, 6 y 6' se simplificaron al intercambiar con D<sub>2</sub>O. Destaca la señal de H-2 como la más apantallada, apareciendo a ~2.8 ppm.

Los datos espectroscópicos de <sup>13</sup>C-RMN apoyan las estructuras asignadas a las iminas (tabla 6, Fig. 11). Las señales más interesantes a tener en cuenta son la del carbono imínico a ~161 ppm y las correspondientes a los seis carbonos del anillo de piranosa. De estos, el más desapantallado es lógicamente el carbono anomérico, al estar unido a dos átomos de oxígeno ( $\delta$ ~95 ppm), y el más apantallado el carbono hidroximetilénico terminal ( $\delta$  ~62 ppm).

3.1. Bases de Schiff derivadas de arilaldehídos

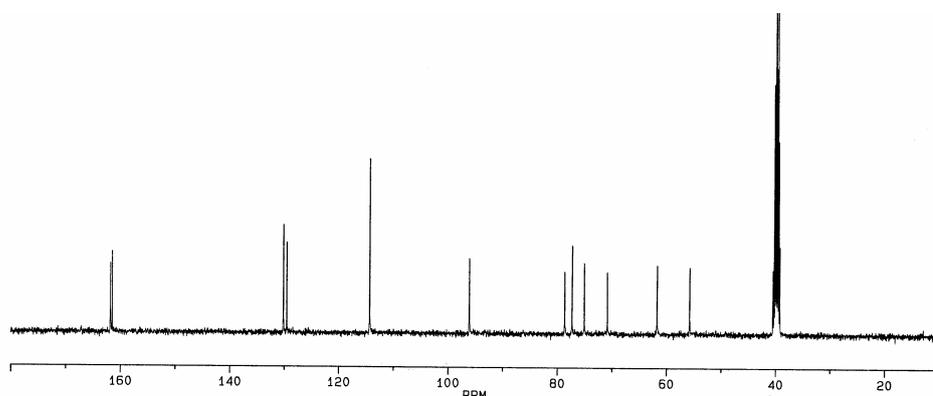


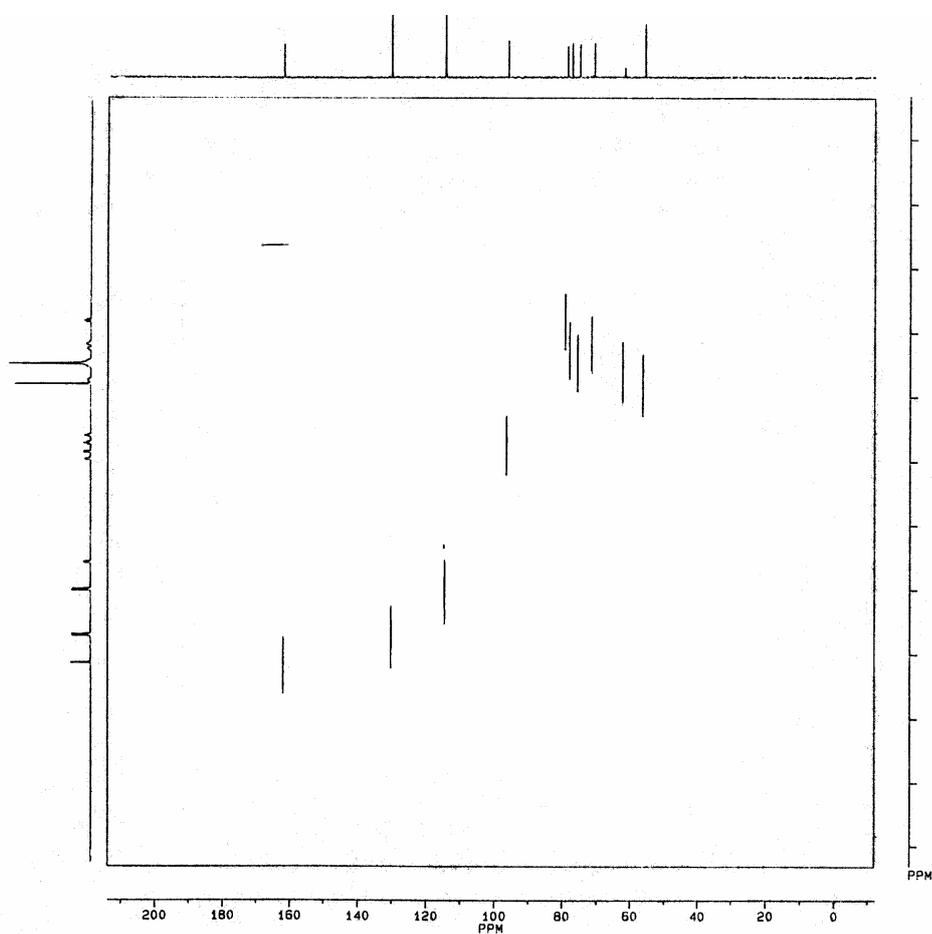
Figura 11. Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de 52.

Tabla 6. Datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\delta$ , ppm) de los compuestos 52, 55, 60, 69, 94, 95, 100, 130 y 380-383<sup>a</sup>

Comp	ArCHN	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
52	161.52	95.85	78.42	74.81	70.58	77.09	61.49
55	162.23	95.74	78.45	74.66	70.54	77.09	61.47
60	160.77	95.58	78.58	74.46	70.39	77.19	61.43
69	162.12	95.90	78.47	74.89	70.69	77.07	61.57
94	162.27	95.80	78.36	74.71	70.55	77.11	61.48
95	162.26	95.74	78.50	74.66	70.58	77.12	61.51
100	162.13	95.87	78.49	74.79	70.60	77.12	61.54
130	161.80	95.96	78.46	74.94	70.63	77.09	61.57
380	161.89	96.02	78.49	75.03	70.66	77.03	61.54
381	157.53	96.04	79.12	74.93	70.73	77.27	61.66
382	162.01	93.44	76.43	71.16	70.91	72.69	61.51
383	161.96	95.88	79.44	74.62	70.63	77.17	61.50

<sup>a</sup> En DMSO- $d_6$  a 100 MHz.

Gracias a la completa interpretación del espectro de  $^1\text{H}$ -RMN y a la clara separación de sus señales, se ha podido confirmar inequívocamente la asignación de las señales de todos los carbonos mediante experiencias de correlación heteronuclear protón-carbono (Fig. 12) y espectros DEPT.

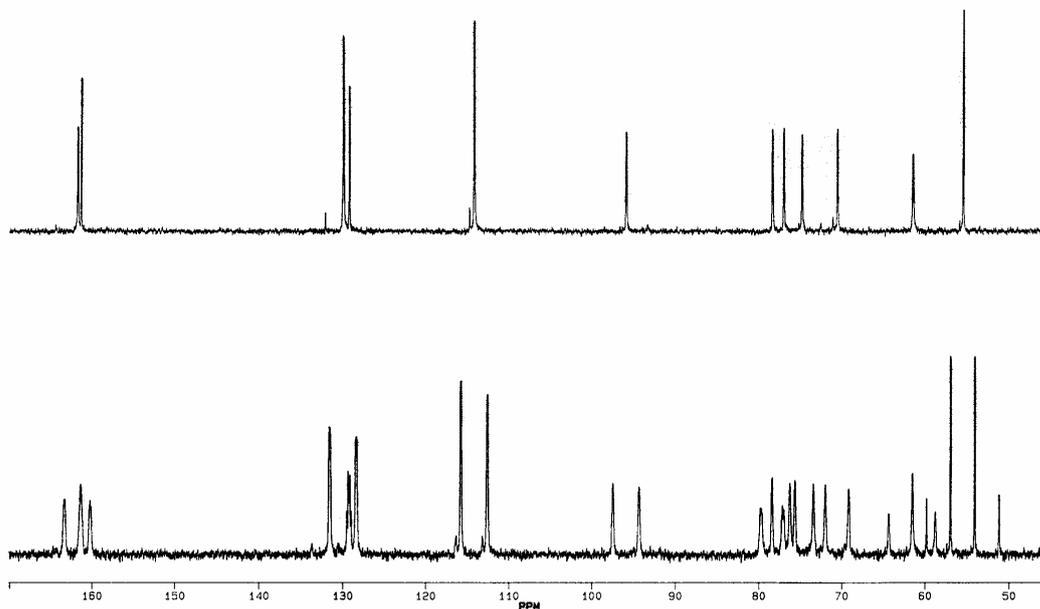


**Figura 12.** Experiencias de correlación heteronuclear de 52.

Llama la atención la posición de C-2, el carbono que porta la agrupación imina, a campo anormalmente bajo ( $\sim 78$  ppm), poco habitual en derivados de la D-glucosamina<sup>197,198</sup> Así, la propia D-glucosamina como base libre en D<sub>2</sub>O presenta valores de 55.3 ppm y 57.8 ppm para el C-2 de los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$  respectivamente.<sup>166</sup> Asimismo, la 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-acetamido-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa muestra a 50.5 ppm la señal de C-2.<sup>197</sup>

<sup>197</sup> K. Bock y Ch. Pedersen, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* (1974) 293.

<sup>198</sup> K. Bock y Ch. Pedersen, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **41** (1983) 27.



**Figura 13.** Espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN acoplado y desacoplado de **52**.

La anomería  $\beta$  asignada a las iminas **50**, **52**, **55**, **60**, **69**, **94**, **95**, **100**, **130**, **380** y **381** está sólidamente fundamentada en las siguientes evidencias. La constante de acoplamiento  $J_{1,2}$ , medida en los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN, tiene siempre valores altos, de  $\sim 7.5$  Hz, indicando la relación antiperiplana entre H-1 y H-2, lo que implica que el hidroxilo anomérico es ecuatorial. Además, las constantes de acoplamiento entre el protón y el carbono anomérico ( $^1J$ ) medidas en los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN acoplado (Fig. 13), tienen un valor de  $\sim 160$  Hz. Bock y Pedersen<sup>198,199,200,201</sup> han demostrado que esta constante anomérica en derivados piranósicos de carbohidratos puede ser usada para la asignación de la configuración anomérica, ya que las piranosas con un protón anomérico axial (anómero  $\beta$ ) muestran, consistentemente, un valor que es  $\sim 10$  Hz menor que el correspondiente valor en compuestos con un protón anomérico ecuatorial (anómero  $\alpha$ ). En derivados de la D-glucosamina los anómeros  $\alpha$  muestran valores de  $^1J_{\text{C1-H1}} \sim 170$  Hz mientras que este valor es de  $\sim 160$  Hz para los anómeros  $\beta$ . En consecuencia, los valores mostrados por las iminas preparadas **50**, **52**, **55**, **60**, **69**, **94**, **95**, **100**, **130**, **380** y **381** indican que en todos los casos se trata del anómero  $\beta$ .

También los valores bajos y positivos del poder rotatorio están de acuerdo con la anomería  $\beta$  asignada.

<sup>199</sup> K. Bock y I. Lundt y C. Pedersen, *Tetrahedron Lett.*, (1973) 1037.

<sup>200</sup> K. Bock y Ch. Pedersen, *Acta Chim. Scand.*, **298** (1975) 258.

<sup>201</sup> I. Tvaroska y F. R. Taravel, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **51** (1995) 15.

Nuestros datos contradicen los de Al Rawi y *col.*<sup>127</sup> que asignaban una anomería  $\alpha$  a las iminas **52**, **55**, **60**, **69** y **130**, cuando en realidad muestran una anomería  $\beta$ .

La anomería  $\alpha$  de **382** está de acuerdo con el valor pequeño de la constante de acoplamiento  $J_{1,2}$  (2.9 Hz). Además, en el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN acoplado de una mezcla de los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$  se encuentra que los correspondientes valores de  $^1J_{\text{C1-H1}}$  (164.9 Hz para **382** y 158.4 Hz para **383**) están de acuerdo con sus respectivas anomerías (Fig. 14).

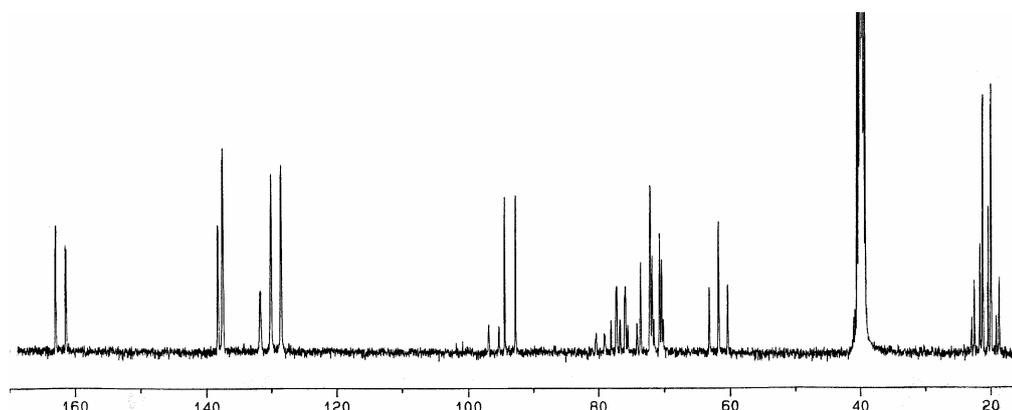


Figura 14. Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN acoplado de **382** y **383**

Los altos valores de  $J_{2,3}$ ,  $J_{3,4}$  y  $J_{4,5}$  de alrededor de 9 Hz están de acuerdo con una conformación  $^4C_1$  (D) de los anillos de piranosa.<sup>202</sup> La disposición relativa del grupo imínico con respecto al anillo de azúcar puede deducirse mediante experimentos NOE (efecto nuclear Overhauser). Estos experimentos han conducido a los valores mostrados en la Fig. 15.

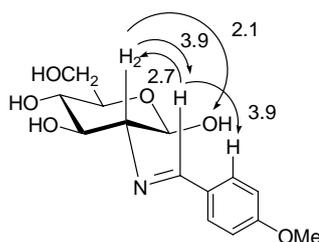


Figura 15. Valores del efecto NOE en **52**

El plano que contiene la agrupación de arilimina debe ser aproximadamente perpendicular al plano medio del anillo de piranosa, adoptando la conformación indicada en la Fig. 15. Además, el efecto NOE medido entre H-2 y el hidrógeno imínico

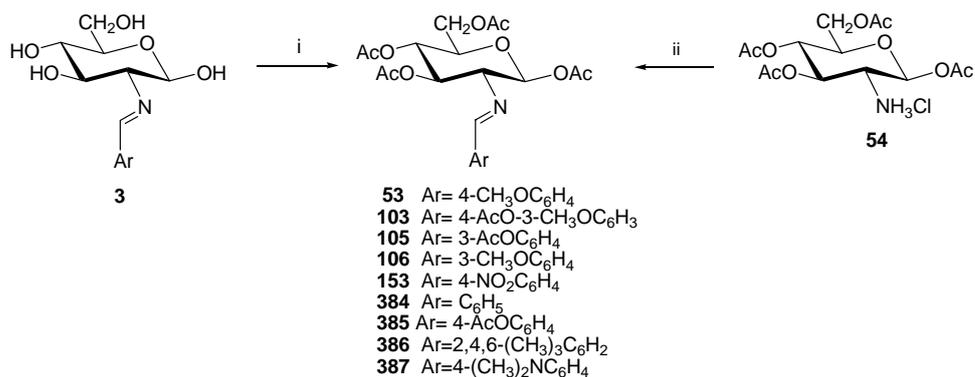
<sup>202</sup> J. F. Stoddart, "Stereochemistry of Carbohydrates", (1971) John Wiley, N. Y., capítulo 4.

sólo es posible si la estereoquímica del enlace C=N es *E*. Finalmente, la existencia de un apreciable efecto NOE entre H-2 y el protón del hidroxilo anomérico confirma la anomería  $\beta$  de **52**.

### 3.1.1.2. Per-*O*-acetil-2-(arilmétalen)amino-2-desoxi-D-glucopiranosas

La estructura glucopiránica de las iminas **52**, **55**, **60**, **69**, **94**, **95**, **130**, **380** y **383** se confirmó al transformarlas en sus correspondientes per-*O*-acetilderivados, que se obtuvieron con buenos rendimientos, por tratamiento con anhídrido acético en piridina a temperatura ambiente.

Alternativamente, las iminas **386** y **387** se obtuvieron de forma indirecta por reacción de la 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-amino-2-desoxi- $\beta$ -D-glucopiranososa (**54**) con 2,4,6-trimetilbenzaldehído y 4-dimetilaminobenzaldehído, respectivamente. (Esquema 88).



**Esquema 88.** Reactivos: *i*, Ac<sub>2</sub>O, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N; *ii*, ArCHO, AcONa, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N, EtOH/H<sub>2</sub>O

Las estructuras asignadas a estos derivados acetilados están apoyadas por sus datos polarimétricos y espectroscópicos. En los espectros IR se observa la ausencia de señales por encima de 3100 cm<sup>-1</sup>, lo que confirma que los hidroxilos fenólicos también se han acetilado. Destacan las absorciones correspondientes a las vibraciones de tensión del carbonilo (~1750 cm<sup>-1</sup>) y de la agrupación C-O-C de los grupos acetato, la vibración de tensión del enlace C=N de la imina (~1650 cm<sup>-1</sup>) y las señales correspondientes a los sustituyentes del anillo aromático (por ejemplo, el grupo NO<sub>2</sub> de **153** presenta las típicas vibraciones de tensión asimétrica y simétrica a 1514 y 1350 cm<sup>-1</sup>).

Los espectros de <sup>1</sup>H-RMN de **53**, **103**, **105**, **106**, **153**, **384-387** son similares, cambiando tan sólo la zona de los protones aromáticos en función de los sustituyentes

del anillo. En la figura 16 se muestra como ejemplo el espectro de **53**. Podemos destacar la señal del protón de la agrupación de imina, CH=N, que aparece a ~ 8.20 ppm como un singlete y la señal de H-2, la más apantallada de todas las del anillo piranósico, a 3.50 ppm (tabla 7). Las grandes constantes de acoplamiento  $J_{2,3}$ ,  $J_{3,4}$ ,  $J_{4,5}$  (9.0-9.8 Hz) están en consonancia con una estructura piranósica de configuración *D-gluco* en conformación  ${}^4C_1$  (tabla 8). La anomería  $\beta$  asignada está de acuerdo con el valor de  $J_{1,2}$ , que presenta un valor grande (~8.3 Hz), lo que concuerda con una disposición antiperiplanar para H-1 y H-2. El recuento de los grupos acetatos demuestra la acetilación de los hidroxilos fenólicos de los precursores de **103**, **105** y **385**. Las asignaciones se confirmaron por experiencias de doble resonancia.

**Tabla 7.** Datos de  ${}^1\text{H-RMN}$  ( $\delta$ , ppm) de los compuestos **53**, **103**, **105**, **106**, **153**, **385-387**<sup>a</sup>

Comp	ArCHN	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'
<b>53</b>	8.16 s	5.95 d	3.45 t	5.15 d	5.43 t	3.97 dc	4.38 dd	4.13 dd
<b>103</b>	8.18 s	5.96 d	3.49 t	5.14 t	5.45 t	3.98 ddd	4.39 dd	4.14 dd
<b>105</b>	8.22 s	5.94 d	3.50 dd	5.15 t	5.44 t	3.98 ddd	4.38 dd	4.13 dd
<b>106</b>	8.20 s	5.96 d	3.50 dd	5.15 t	5.45 t	4.00 ddd	4.39 dd	4.14 dd
<b>153</b>	8.34 s	6.00 d	3.58 dd	5.17 t	5.48 t	4.01 ddd	4.40 dd	4.15 dd
<b>384</b>	8.24 s	5.97 d	3.50 dd	5.16 t	5.45 t	3.99 ddd	4.39 dd	4.14 dd
<b>385</b>	8.22 s	5.95 d	3.49 t	5.45 t	5.15 t	3.98 dd	4.38 dd	4.13 d
<b>386</b>	8.58 s	5.95 d	3.50 t	5.15 t	5.49 t	3.99 ddd	4.39 dd	4.13 dd
<b>387</b>	8.09 s	5.93 d	3.41 t	5.14 t	5.44 t	3.97 ddd	4.38 dd	4.12 dd

<sup>a</sup> En  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

**Tabla 8.** Constantes de acoplamiento (Hz) de los compuestos **53**, **103**, **105**, **106**, **153**, **385-387**<sup>a</sup>

Comp	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{5,6'}$	$J_{6,6'}$
<b>53</b>	8.3	9.8	9.6	9.6	4.5	1.9	12.4
<b>103</b>	8.4	9.7	9.6	9.6	4.5	1.5	12.4
<b>105</b>	8.3	9.7	9.6	9.6	4.5	1.9	12.4
<b>106</b>	8.2	9.4	9.6	9.8	4.5	1.9	12.4
<b>153</b>	8.3	9.8	9.8	9.7	4.5	1.9	12.4
<b>384</b>	8.3	9.5	9.6	9.8	4.4	2.0	12.4
<b>385</b>	8.0	9.6	9.6	10.0	4.0	2.4	12.4
<b>386</b>	8.2	9.0	9.5	9.5	4.3	1.5	12.4
<b>387</b>	8.4	8.8	9.8	10.0	4.8	1.9	12.2

<sup>a</sup> En  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

3.1. Bases de Schiff derivadas de arilaldehídos

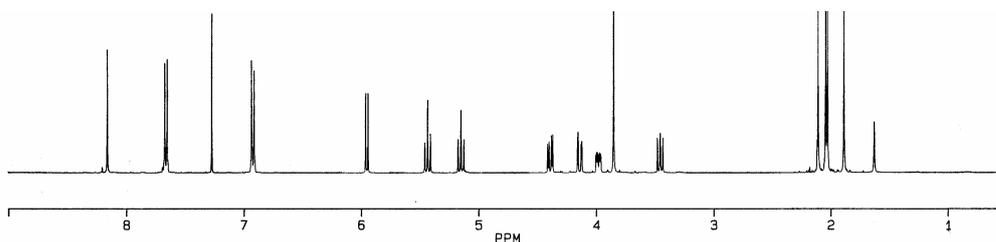


Figura 16. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de 53.

Los datos espectroscópicos de  $^{13}\text{C}$ -RMN (tabla 9, Fig. 17) también están de acuerdo con la estructura asignada.

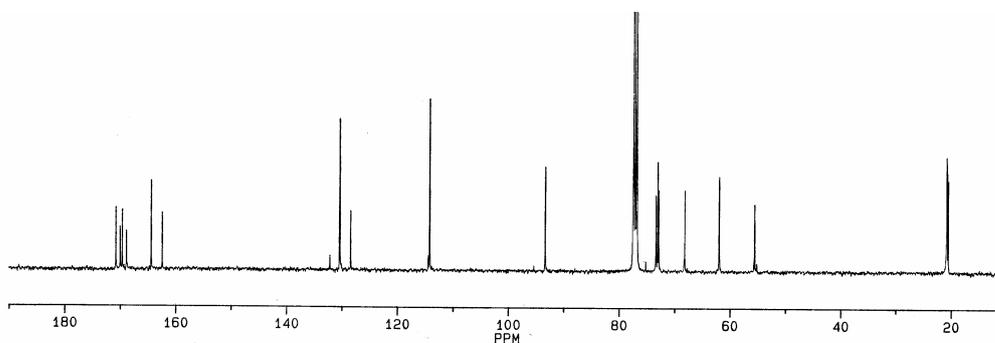


Figura 17. Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de 53.

Tabla 9. Datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\delta$ , ppm) de los compuestos 53, 103, 105, 106, 153, 399-400<sup>a</sup>

Comp	CH=N	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
53	164.29	93.14	73.23	72.73	68.02	72.93	61.80
103	164.05	92.93	72.72	72.72	67.98	72.82	61.73
106	164.93	92.98	73.02	72.70	67.96	72.85	61.72
105	164.02	92.89	72.95	72.72	67.93	72.78	61.71
153	162.77	92.74	72.99	72.82	67.81	72.82	61.68
384	165.11	93.04	73.09	72.78	67.99	72.96	61.77
385	163.80	92.89	72.94	72.66	67.84	72.78	61.65
386	164.75	92.93	73.81	72.60	68.21	73.24	61.68
387	164.65	93.29	73.81	73.08	68.02	73.39	61.81

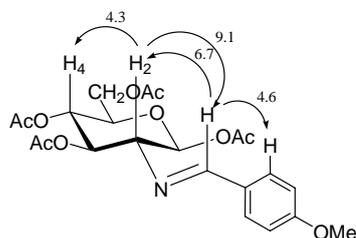
<sup>a</sup> En  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

Las asignaciones se confirmaron con el registro de los espectros DEPT y de correlación heteronuclear protón-carbono.

Ya hemos indicado en el apartado anterior que Bock y Pedersen<sup>198,199,200,201</sup> han demostrado que, en azúcares piranósicos no protegidos, los anómeros  $\beta$  exhiben un valor de  $^1J_{\text{Cl,H}}$  próximo a 160 Hz, mientras que este valor es de  $\sim 170$  Hz para los anómeros  $\alpha$ . Sin embargo, en los derivados acetilados estos valores son de  $\sim 177$  Hz y de  $\sim 166$  Hz para los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$ , respectivamente; es decir, la diferencia se mantiene constante en  $\sim 10$  Hz.

Por tanto, la anomería  $\beta$  de las per-*O*-acetilimas se confirmó por el valor de las constantes de acoplamiento  $J_{\text{Cl-H}}$  ( $\sim 167$  Hz), medidas en los espectros acoplados, similares a las mostradas por otros derivados acetilados de la D-glucosamina con dicha configuración anomérica.

Los valores obtenidos en las experiencias NOE realizadas sobre **53** han permitido deducir la conformación mostrada en la Fig. 18. El significativo valor entre H-2 y el protón imínico demuestra que ambos protones se encuentran muy próximos, adoptando una disposición aproximadamente 1,3-diaxial, como corresponde a una estereoquímica *E* del enlace C=N.

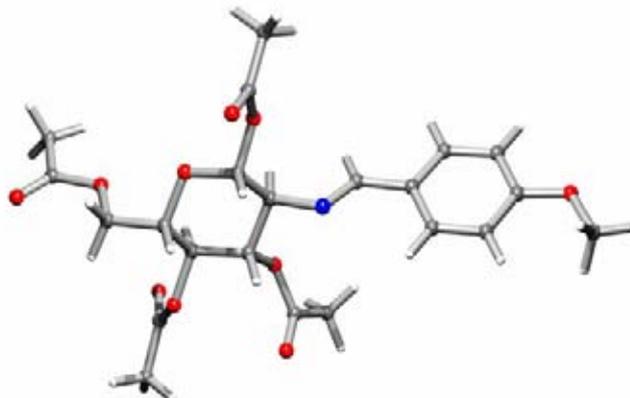


**Figura 18.** Valores efecto NOE en **53**.

Por otro lado, la ausencia de efecto NOE entre H-1 y H-2 está de acuerdo con la anomería  $\beta$  de **53**.

Las conclusiones anteriores quedaron plenamente confirmadas al determinar la estructura de la 4-metoxibencilidenamina **53** por difracción de rayos X de monocristal y se muestra en la figura 19.

### 3.1. Bases de Schiff derivadas de arilaldehídos

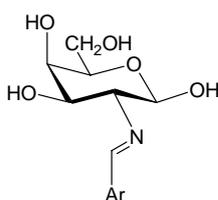


*Figura 19. Diagrama ORTEP de 53 obtenido por difracción de rayos X.*

Es interesante hacer notar que la conformación que muestra **53** en estado sólido es similar a la que adopta en disolución, según se dedujo de los datos espectroscópicos y efectos NOE (fig. 18).

#### 3.1.2. Bases de Schiff de la D-galactosamina

De forma análoga a la utilizada en la síntesis de las iminas derivadas de la D-glucosamina, se han preparado las iminas **70**, **71**, **388-390** derivadas de la D-galactosamina.



**70** Ar= 4-HO-3-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

**71** Ar= 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

**388** Ar= C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

**389** Ar= 3-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

**390** Ar=2,4,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>

##### 3.1.2.1. Determinación estructural

Estas bases de Schiff presentaron datos espectroscópicos similares a los correspondientes derivados de la D-glucosamina. Los espectros IR mostraron la vibración de tensión del enlace imínico a  $\sim 1650\text{ cm}^{-1}$ . Como la D-galactosamina es

epímera en C-4 de la D-glucosamina, los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN (Fig. 16) de las iminas de ambos azúcares muestran secuencias de desplazamientos químicos bastantes concordantes (tablas 10 y 11). El hecho de que el hidroxilo en C-4 de la D-galactosamina sea axial se traduce en desplazamientos químicos de H-2, H-3, H-4 y H-5 algo mayores que los de la D-glucosamina. Destaca sobre todos el correspondiente a H-4 ( $\Delta\delta \sim 0.5$  ppm), obedeciendo la conocida regla de que, en compuestos epiméricos y con la misma conformación, un protón ecuatorial siempre aparece a campo más bajo que un protón axial químicamente similar.<sup>171a,203</sup>

Las mayores diferencias se encuentran en los bajos valores de la constantes de acoplamiento  $J_{3,4}$  ( $\sim 3.5$  Hz) y  $J_{4,5}$  (0 Hz) debido a la disposición relativa *gauche* que guardan entre sí H-3, H-4 y H-5.

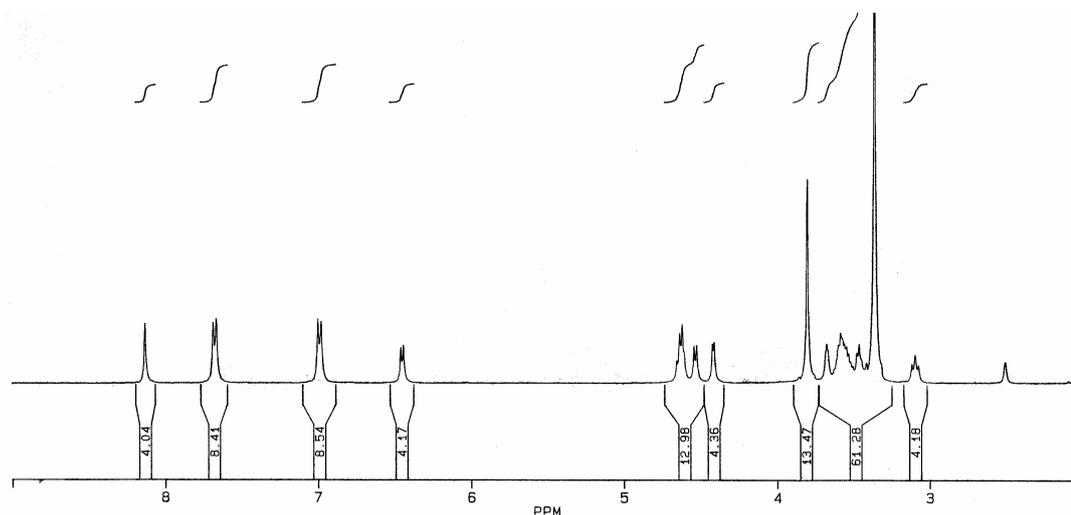


Figura 20. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de 71.

Tabla 10. Datos de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\delta$ , ppm) de los compuestos 70, 71, 388-390<sup>a</sup>

Comp	ArCHN	C1OH	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'
70	8.05 s	6.44s.a	4.63 d	3.06 dd	3.59 m	3.66 d	3.46 t	3.59 m	3.52 dd
71	8.13 s	6.45 d	4.63 m	3.09 t	3.58 m	3.67 t	3.46 t	3.58 m	3.52 dd
388	8.21 s	6.49 d	4.68 d	3.15 t	3.59 m	3.68 t	3.49 t	3.59 m	3.52 dd
389	8.12 s	6.47 d	4.65 m	3.12 t	3.58 m	3.68 s	3.48 m	3.58 m	3.58 m
390	8.41 s	6.47 d	4.65 m	3.11 t	3.56 m	3.67 t	3.45 t	3.59 dd	3.51 d

<sup>a</sup> En DMSO- $d_6$  a 400 MHz.

<sup>203</sup> a) R. U. Lemiex y J. D. Stevens, *Canad. J. Chem.*, **43** (1965) 2059 ; b) A. F. Casy, *PMR Spectroscopy in Medicinal and Biological Chemistry*, Academic Press, N. Y. (1971), Caps. 2 y 3.

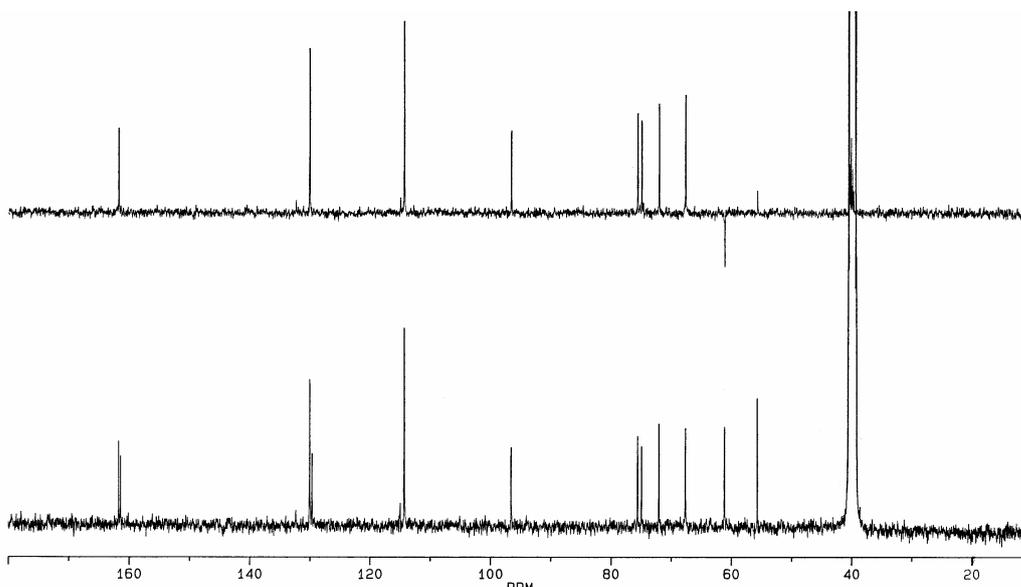
**Tabla 11.** Constantes de acoplamiento (Hz) de los compuestos **70**, **71**, **388-390**<sup>a</sup>

Comp	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{5,6'}$	$J_{6,6'}$	$J_{C1,OH}$
<b>70</b>	7.5	9.4	3.1	0	6.0	6.2	10.7	
<b>71</b>	8.6	8.6	3.4	0	5.4	6.0	10.7	6.9
<b>388</b>	7.3	8.6	3.6	0	6.1	6.1	10.7	6.8
<b>389</b>	8.5	8.5						6.6
<b>390</b>	7.4	8.6	3.6	0	5.6	6.0	11.2	6.8

<sup>a</sup> En DMSO-*d*<sub>6</sub> a 400 MHz.

Las asignaciones se confirmaron mediante experiencias de intercambio con D<sub>2</sub>O y doble resonancia.

Los datos espectroscópicos de <sup>13</sup>C-RMN (tabla 12, fig. 21) apoyan la estructura de imina de **70**, **71**, **388-390**, mostrando una secuencia de desplazamientos químicos similar a la presentada por los derivados de la D-glucosamina, invirtiéndose sólo el orden de C-2 y C-5.

**Figura 21.** Espectros de <sup>13</sup>C-RMN desacoplado y DEPT de **71**.

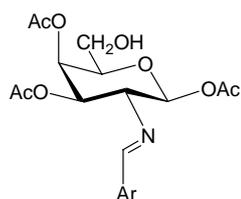
Todos los derivados presentan anomería β, ya que las constantes de acoplamiento  $J_{1,2}$  tienen valores superiores a 7.3 Hz y  $J_{C1,H}$  de ~165 Hz. Los valores del resto de las constantes de acoplamiento están de acuerdo con una configuración D-*galacto* en conformación <sup>4</sup>C<sub>1</sub> para el anillo de piranosa.

**Tabla 12.** Datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\delta$ , ppm) de los compuestos **70**, **71**, **388-390**<sup>a</sup>

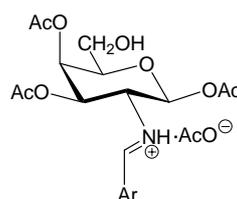
Comp	ArCHN	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<b>70</b>	162.10	96.39	74.72	71.79	67.53	75.38	61.01
<b>71</b>	161.48	96.34	74.69	71.81	67.43	75.35	60.94
<b>388</b>	162.35	96.31	74.86	71.76	67.44	75.45	61.00
<b>389</b>	162.29	96.32	74.71	71.76	67.44	75.41	60.99
<b>390</b>	162.07	96.41	75.43	71.73	67.48	75.88	60.99

<sup>a</sup> En DMSO-*d*<sub>6</sub> a 100 MHz**3.1.2.2. Per-*O*-acetil-2-(arilmetileno)amino-2-desoxi-D-galactopiranasas**

Cuando se trataron las bases de Schiff **70**, **71** y **388** con anhídrido acético en piridina se formaron los correspondientes per-*O*-acetilderivados **391-393**.



**391** Ar= 4-AcO-3-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>  
**392** Ar= 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
**393** Ar= C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>



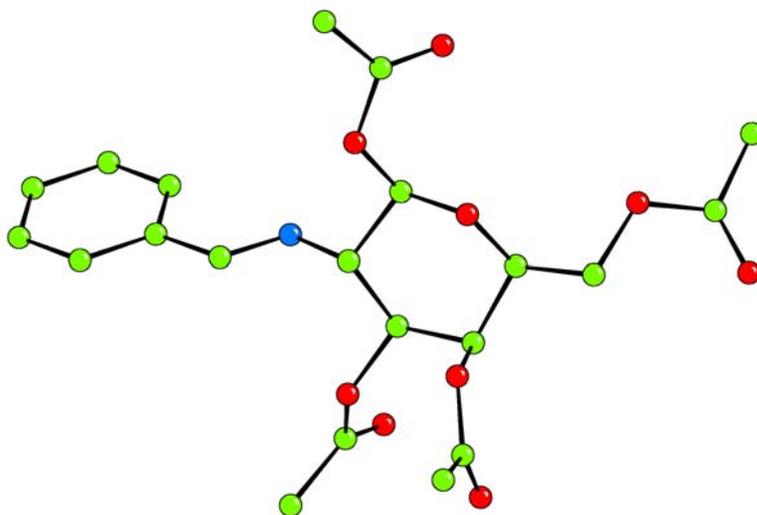
**394** Ar= 4-AcO-3-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>  
**395** Ar= C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

Los espectros de RMN mostraron que los productos obtenidos en la acetilación estaban contaminados por pequeñas cantidades de otros productos, aislándose puros **392** y **393** por cristalización fraccionada.

Las estructuras de **391-393** están de acuerdo con sus datos espectroscópicos (tablas 13-15), similares a los de sus correspondientes homónimos de configuración *D-gluco*. El alto valor de las constantes de acoplamiento  $J_{1,2}$  muestran que sus configuraciones anoméricas son  $\beta$ .

Además, la estructura del benzalderivado **393** se confirmó al determinarse por difracción de rayos X de monocristal (fig. 22).

### 3.1. Bases de Schiff derivadas de arilaldehídos



**Figura 22.** Diagrama ORTEP de **393** obtenido por difracción de rayos X.

El acetilderivado **393** resultó contaminado por pequeñas cantidades (<5%) de su sal acética **395**, pero este producto pudo ser eliminado durante la recrystalización. Sin embargo, **391** se obtuvo mezclado con su sal acética **394** en proporciones comparables (55:45, respectivamente) y, hasta la fecha, no los hemos podido separar. No obstante, pudimos asignar las estructuras de **394** y **395** a partir de sus datos espectroscópicos de IR y de  $^1\text{H}$ - y  $^{13}\text{C}$ -RMN.

El espectro IR de la mezcla **391** y **394** presenta absorciones a  $\sim 3260\text{ cm}^{-1}$  típicas de NH. El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (Fig.23) muestra los protones H-1, H-2 y H-3 de **394** a campo más alto que los de **391** ( $\Delta\delta\sim 0.25, 0.1$  y  $0.2$  ppm, respectivamente); en cambio, H-2 aparece a campo mucho más bajo ( $\Delta\delta\sim 0.8$  ppm) como un cuadruplete, ya que está acoplado con H-1, H-3 y el NH ( $J_{1,2}\sim J_{2,3}\sim J_{2,\text{NH}}$ ). La señal del NH aparece como doblete a  $\sim 5.43$  ppm y se identifica inequívocamente, ya que su posición en el espectro varía con la concentración.

**Tabla 13.** Datos de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\delta$ , ppm) de los compuestos **391-395**<sup>a</sup>

Comp	ArCHN	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'	NH
<b>391</b>	8.23 s	5.70 s	3.65 dd	5.26 dd	5.46 d	4.17m	4.17 m	4.17 m	---
<b>392</b>	8.21 s	5.93 d	3.61 dd	5.25 dd	5.46 d	4.19m	4.19 m	4.19 m	---
<b>393</b>	8.30 s	5.95 d	3.65 dd	5.27 dd	5.47 d	4.19m	4.19 m	4.19 m	---
<b>394</b>	8.23 s	5.70 d	4.48 c	5.08 dd	5.37 d	4.16m	4.16 m	4.16 m	5.54 d
<b>395</b>	8.30 s	5.71 d	4.46 c	5.09dd	5.38 d	4.03 c	4.16 m	4.16 m	5.50 d

<sup>a</sup> En  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

**Tabla 14.** Constantes de acoplamiento (Hz) de los compuestos **391-395**<sup>a</sup>

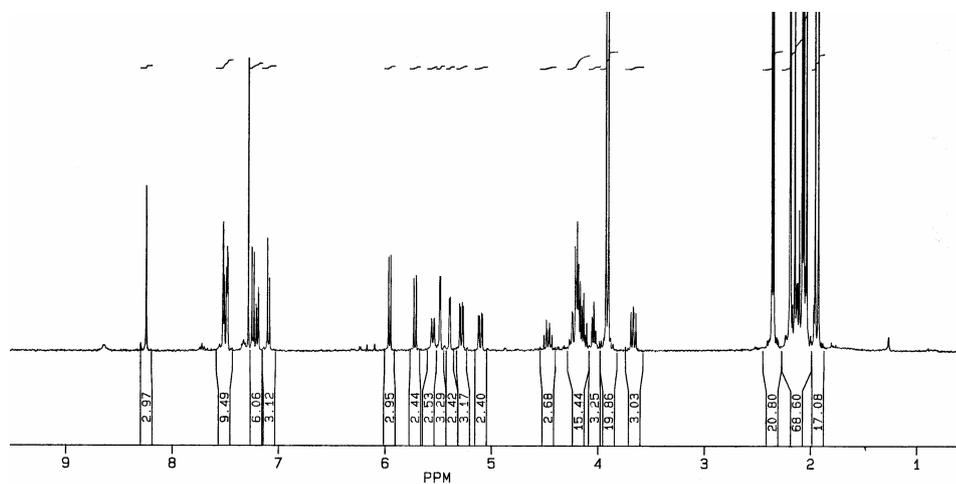
Comp	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{NH,2}$
<b>391</b>	8.2	10.4	3.3	0	--	--
<b>392</b>	8.2	10.3	3.3	0	--	--
<b>393</b>	8.3	10.3	3.3	0	--	--
<b>394</b>	8.7	11.2	3.1	0	--	10.5
<b>395</b>	9.9	11.3	3.0	0	5.5	10.1

<sup>a</sup> En CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.

**Tabla 15.** Datos de <sup>13</sup>C-RMN (δ, ppm) de los compuestos **391-395**<sup>a</sup>

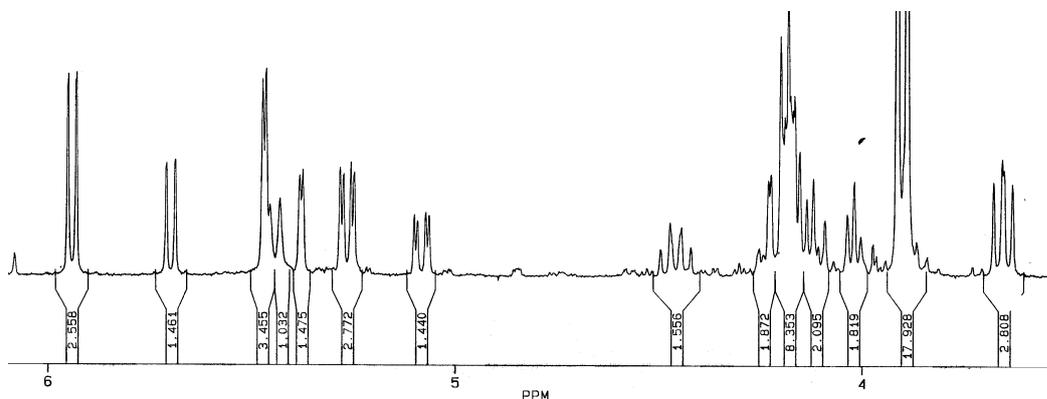
Comp	ArCHN	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<b>391</b>	164.26	93.29	71.75	70.23	68.78	71.42	61.26
<b>392</b>	164.44	93.50	71.73	68.78	65.93	71.54	61.30
<b>393</b>	165.27	93.38	71.77	68.84	65.86	71.43	61.28
<b>394</b>	164.26	93.02	71.83	70.30	66.24	71.75	61.26
<b>395</b>	165.27	93.00	71.77	70.26	66.30	71.43	61.28

<sup>a</sup> En CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.



**Figura 23.** Espectro de <sup>1</sup>H-RMN de la mezcla de **391** y **394**.

### 3.1. Bases de Schiff derivadas de arilaldehídos

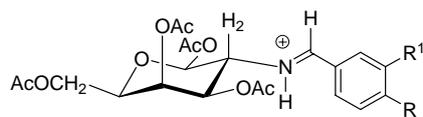


**Figura 24.** Ampliación del espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de la mezcla de **391** y **394**.

Las constantes de acoplamiento de **394** son similares a las de **391**, demostrando que se trata de una piranosa con configuración *D-galacto* en conformación  $^4\text{C}_1$  y con anomería  $\beta$  (para **394**,  $J_{1,2} \sim 8.7$  Hz).

Los datos del espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN corroboran las estructuras asignadas. El valor de C-1 (93.0 ppm) de **394** coincide prácticamente con el de **391** (93.3 ppm). Se observa también la señal del metilo del ión acetato a  $\sim 23.3$  ppm.

El alto valor de las constantes de acoplamiento  $J_{2,\text{NH}}$  ( $\sim 10$  Hz) muestran que estos protones son antiperiplanos, lo que indica que la conformación preferente en disolución de estas sales es la misma que las de las iminas derivadas de la *D*-glucosamina; es decir, la agrupación plana de imina forma un ángulo de  $\sim 90^\circ$  con el plano medio del anillo de piranosa (fig. 25).

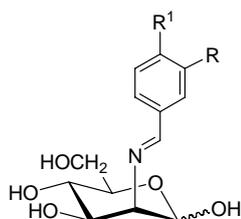


**Figura 25.** Conformación preferente en disolución de los compuestos **394** y **395**.

Esta conformación es similar a la adoptada por **393** en estado sólido (ver fig. 22).

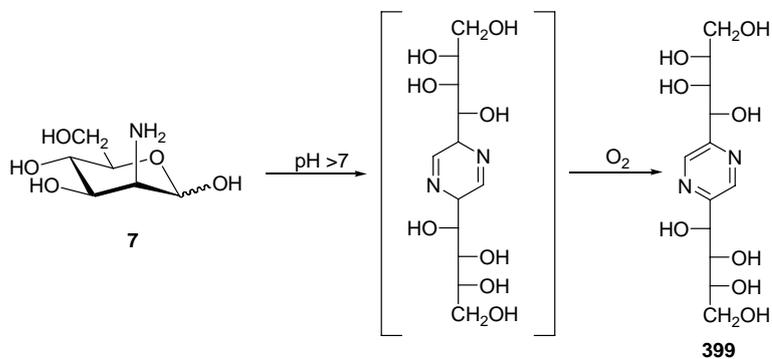
### 3.1.3. Bases de Schiff de la D-manosamina

Todos los intentos de obtener las iminas **396-398** derivadas de la D-manosamina con benzaldehído, 4-metoxibenzaldehído o vainillina resultaron infructuosos.



**396** R=R<sup>1</sup>=H  
**397** R=H, R<sup>1</sup>=OCH<sub>3</sub>  
**398** R=OCH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup>=OH

El único producto aislado fue la 2,5-bis(D-arabino-tetritol-1-il)pirazina o fructosazina (**399**), producto resultante de la condensación de dos moléculas del aminoazúcar (Esquema 89). La identificación de esta sustancia se realizó por comparación de sus datos físicos y espectroscópicos con una muestra auténtica.



*Esquema 89*

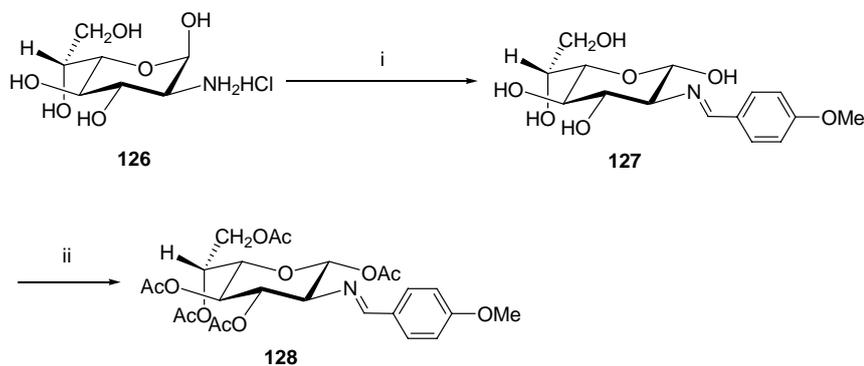
La formación de **399** a partir de disoluciones en medio alcalino de D-glucosamina, D-manosamina y D-fructosamina está bien documentada.<sup>204,205</sup>

<sup>204</sup> S. Fujii, R. Kikuchi y H. Kushida, *J. Org. Chem.*, **31** (1966) 2239 y referencias allí citadas.

<sup>205</sup> M. Ávalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios y C. Valencia, *Tetrahedron*, **49** (1993) 2655.

### 3.1.4. Bases de Schiff de la 2-amino-2-desoxi-β-D-glicero-L-gluco-heptopiranososa

Con fines comparativos hemos preparado el anisalderivado **127** y su acetilderivado **128**, compuestos ya descritos con anterioridad por nuestro grupo de investigación<sup>8</sup>, a partir del clorhidrato de la 2-amino-2-desoxi-β-D-glicero-L-gluco-heptopiranososa (**126**) (Esquema 90).

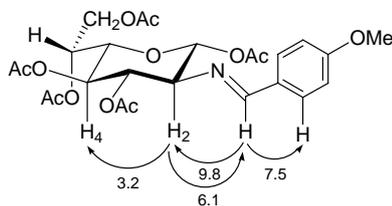


**Esquema 90.** Reactivos: i,  $4\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CHO}$ ,  $\text{NaOH}$  1*N*; ii,  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ .

Los datos espectroscópicos confirman las estructuras asignadas a **127** y **128**, así como su anomería  $\alpha$  (es decir, con el sustituyente anomérico ecuatorial).

Su comportamiento es completamente paralelo al de la D-glucosamina, ya que la estereoquímica de los carbonos quirales que integran el anillo de piranososa es L-gluco.

Los experimentos NOE realizados sobre **128** han conducido a los valores indicados en la fig. 26, confirmando la proximidad de H-2 y del hidrógeno imínico, al igual que ocurría con el de **53** (fig. 18).



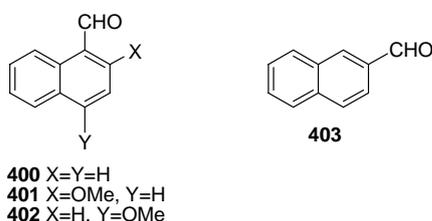
**Figura 26.** Efectos NOE y conformación en **128**.

### 3.2. Bases de Schiff derivadas de aldehídos aromáticos polinucleares

Con objeto de determinar la influencia que en las bases de Schiff ejerce el resto aromático procedente del aldehído, hemos estudiado la reacción de condensación de aminoazúcares con aldehídos derivados de hidrocarburos aromáticos polinucleares. En la literatura tan sólo hemos encontrado antecedentes sobre derivados del 2-hidroxi-1-naftaldehído (ver sección 2.1.1). En este apartado, sin embargo, describiremos bases de Schiff de aldehídos derivados del naftaleno, antraceno y fenantreno que no portan un grupo hidroxilo en posición contigua a la agrupación aldehídica.

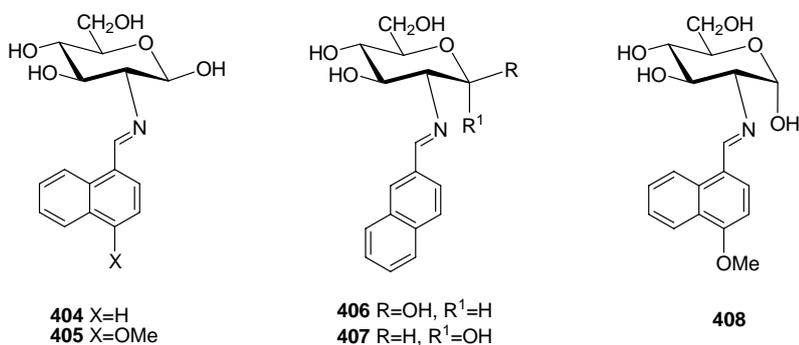
#### 3.2.1 Síntesis de bases de Schiff.

Hemos llevado a cabo la condensación de la 2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa (**1**) con el 1-naftaldehído (**400**), el 2-metoxi-1-naftaldehído (**401**), el 4-metoxi-1-naftaldehído (**402**) y el 2-naftaldehído (**403**), obteniéndose resultados diferentes según el aldehído de partida.

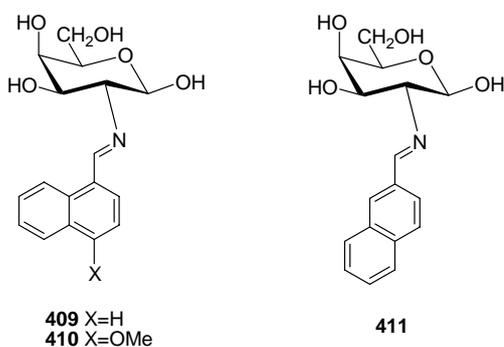


Con el 1-naftaldehído se obtuvo la imina de configuración  $\beta$  (**404**), sin embargo, cuando se utiliza el 4-metoxi-1-naftaldehído o el 2-naftaldehído unas veces cristaliza el anómero  $\beta$  (**405** ó **406**) y otras el  $\alpha$  (**407**, **408**). Si durante la reacción se siembra con cristales del anómero  $\alpha$  éste es el que se separa cristalino. Como ya había sido descrito<sup>47</sup> con anterioridad, el 2-metoxi-1-naftaldehído no reaccionó.

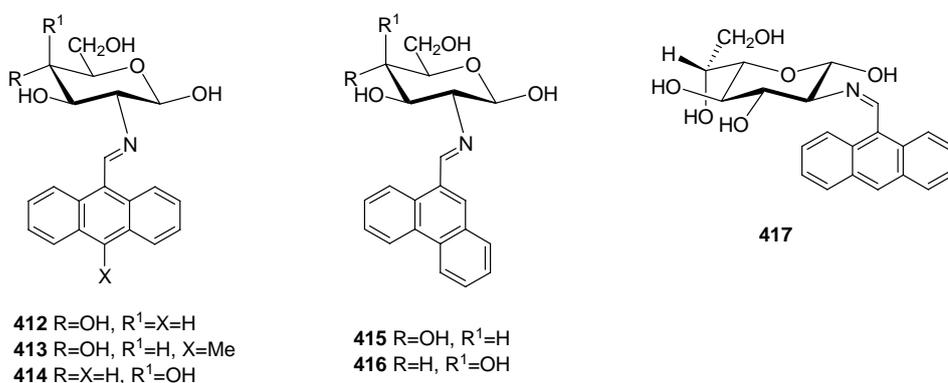
### 3.2. Bases de Schiff derivadas de aldehídos aromáticos polinucleares



Cuando las reacciones se llevaron a cabo con la 2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-galactopiranososa se obtuvieron las correspondientes iminas **409-411**, todas con configuración anomérica  $\beta$ .



La condensación de ambos aminoazúcares con 9-antracenaldehído, 10-metil-antracenaldehído y 9-fenantrenaldehído permitió aislar las correspondientes iminas **412-416**, todas con configuración anomérica  $\beta$ .



Finalmente, a partir de la 2-amino-2-desoxi- $\beta$ -D-glicero-L-gluco-heptopiranososa (**126**) y 9-antracenaldehído se aisló la imina **417**, de configuración anomérica  $\alpha$ .

### 3.2.2. Determinación estructural

Los datos espectroscópicos de estas nuevas iminas son similares a los de las iminas estudiadas en el apartado 3.1.

En los espectros infrarrojos de las iminas **404-417** destaca la absorción del enlace C=N a  $\sim 1635\text{-}1650\text{ cm}^{-1}$  (fig. 27).

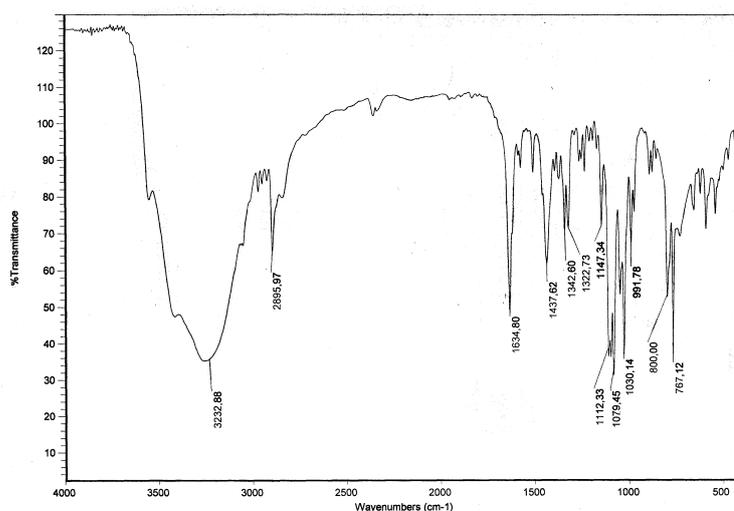


Figura 27. Espectro de IR de 404.

Los espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN (fig. 28 y 29) confirman las estructuras asignadas (tablas 16-18). La anomería  $\alpha$  de **407** y **408** se pone de manifiesto por el bajo valor de  $J_{1,2}$  (3.8 Hz) y por los desplazamientos que se observan de H-1 a campo más bajo y de C-1 a campo más alto<sup>146a, 172</sup> que las correspondientes señales de H-1 y C-1 de los compuestos con anomería  $\beta$ .

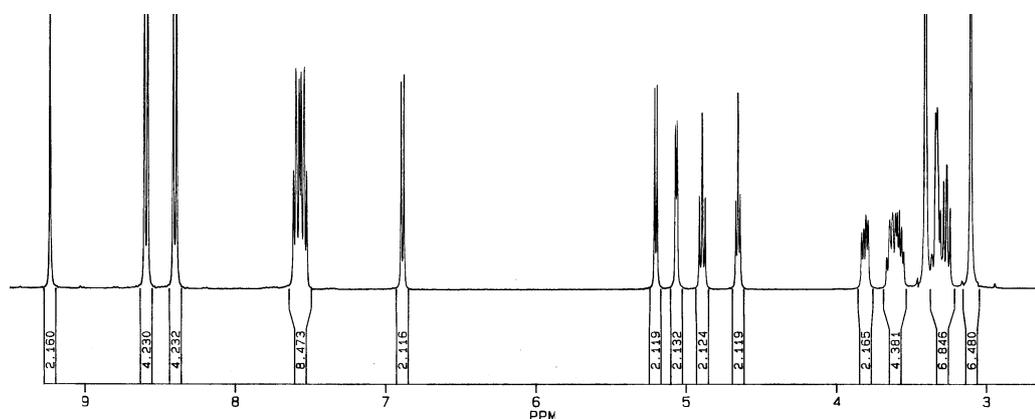


Figura 28. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de 413.

3.2. Bases de Schiff derivadas de aldehídos aromáticos polinucleares

**Tabla 16.** Datos de  $^1\text{H-RMN}$  ( $\delta$ , ppm) de los compuestos **404-417**<sup>a</sup>

Com	CH=N	C1OH	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'
<b>404</b>	8.81 s	6.64 d	4.85 t	2.98 dd	3.53 m	3.22 m	3.31 m	3.77 dd	3.53 m
<b>405</b>	8.64 s	6.58 d	4.80 d	2.88 t	3.53 m	3.20 m	3.27 m	3.74 dd	3.53 m
<b>406</b>	8.38 s	6.65 d	4.80 t	2.95 t	3.52 m	3.22dd	3.30m	3.77dd	3.52m
<b>407</b>	8.99 s	6.28 d	5.00 t	3.15 dd	3.89 dt	3.22 dt	3.53 q	3.78 dd	3.69 dd
<b>408</b>	8.49 s	6.29 d	5.01 t	3.22 dd	3.87 dt	3.57 m	3.70 dd	3.80 ddd	---
<b>409</b>	8.83 s	6.54 d	4.76 t	3.26 dd	3.63 m	3.72 m	3.52 m	3.63 m	3.63 m
<b>410</b>	8.67 s	6.50 d	4.74 t	3.19 t	3.64 m	3.64 m	3.52 m	3.64 m	3.64 m
<b>411</b>	8.49 s	6.29 d	5.01 t	3.22 dd	3.87 dt	3.57 m	3.70 dd	3.80 ddd	---
<b>412</b>	9.31 s	---	4.88 d	3.27 t	3.51 m	3.51 m	3.51 m	3.78 d	3.51 m
<b>413</b>	9.23 s	6.88 d	4.89 t	3.26 t	3.64 m	3.32 m	3.32 m	3.80 dd	3.56 m
<b>414</b>	9.30 s	6.81 d	4.85 t	3.57 m	3.75 m	3.80 m	3.57 m	3.57 d	3.57 m
<b>415</b>	8.26 s	6.68 d	4.87 t	3.01 t	3.56 m	3.25 m	3.32 m	3.78 dd	3.56 m
<b>416</b>	8.23 s	6.61 d	4.82 t	3.32 t	3.58 m	3.76 m	3.58 m	3.58 m	3.58 m
<b>417</b> <sup>b</sup>	9.26 s	6.77 d	4.84 t	3.24 t	3.61 m	3.61 m	3.37 m	3.85 c	---

<sup>a</sup>En DMSO- $d_6$  a 400 MHz; <sup>b</sup>H-7 y H-7'' aparecen como multiplete a 3.50 ppm.

**Tabla 17.** Constantes de acoplamiento (Hz) de los compuestos **404-417**<sup>a</sup>

Comp	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{5,6'}$	$J_{6,6'}$	$J_{6,7}$	$J_{6,7'}$	$J_{C1,OH}$
<b>404</b>	6.3	8.5	8.9	---	1.2	0	10.9	---	---	4.3
<b>405</b>	7.2	8.5	--	--	1.3	0	10.2	---	---	6.7
<b>406</b>	7.3	8.5	8.9	8.9	1.5	0	10.3	---	---	6.7
<b>407</b>	3.3	9.7	9.2	9.2	---	0	11.6	---	---	4.3
<b>408</b>	3.8	9.9	9.3	9.3	1.8	0	9.8	---	---	4.3
<b>409</b>	7.4	9.2	3.1	0	5.5	--	10.8	---	---	7.1
<b>410</b>	7.3	8.6	--	0	5.7	---	--	---	---	7.0
<b>411</b>	7.3	8.6	--	0	--	--	--	---	---	6.9
<b>412</b>	7.7	8.6	--	--	---	0	11.4	---	---	---
<b>413</b>	7.5	8.3	8.3	---	---	0	11.6	---	---	7.2
<b>414</b>	7.6	--	--	0	---	---	--	---	---	7.5
<b>415</b>	7.3	8.5	8.9	---	1.8	0	9.9	---	---	6.9
<b>416</b>	7.1	8.5	--	0	--	--	--	---	---	7.0
<b>417</b>	7.6	8.2	--	--	--	--	--	6.5	6.5	7.3

<sup>a</sup>En DMSO- $d_6$  a 100 MHz.

**Tabla 18.** Datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\delta$ , ppm) de los compuestos **404-417**<sup>a</sup>

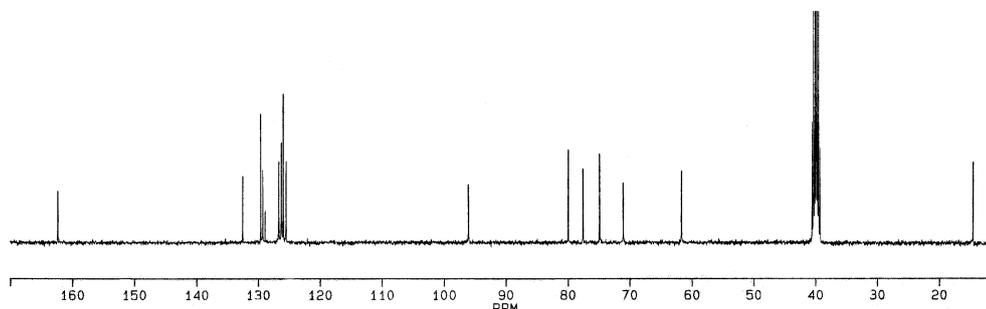
Comp	ArCHN	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<b>404</b>	162.38	95.95	79.35	74.90	70.64	77.23	61.54
<b>405</b>	162.32	93.14	75.36	71.10	71.00	72.65	61.54
<b>406</b>	162.52	96.03	79.40	75.05	70.64	77.17	61.51
<b>407</b>	162.38	95.95	79.35	74.90	70.64	77.23	61.54
<b>408</b>	162.52	93.44	75.02	71.35	71.21	72.68	61.51
<b>409</b>	162.28	96.42	75.44	71.90	67.46	75.68	60.99
<b>410</b>	162.50	96.56	75.44	72.07	67.55	75.74	61.01
<b>411</b>	162.84	96.46	75.08	71.97	67.66	75.61	61.20
<b>412</b>	161.63	95.81	79.62	74.64	70.80	77.34	61.43
<b>413</b>	162.21	95.89	79.76	74.69	70.88	77.37	61.51
<b>414</b>	161.69	96.42	76.27	71.84	67.62	75.60	61.07
<b>415</b>	162.79	95.87	79.46	74.86	70.58	77.17	61.48
<b>416</b>	162.76	96.43	75.48	71.93	67.49	75.87	61.00
<b>417</b> <sup>b</sup>	161.58	96.23	79.81	74.99	69.73	74.94	68.95

<sup>a</sup>En DMSO- $d_6$  a 400 MHz; <sup>b</sup>C-7 aparece a 62.78 ppm

El resto de las iminas preparadas presentan altos valores de  $J_{1,2}$  ( $> 6$  Hz) evidenciando que se trata de anómeros  $\beta$  en el caso de los derivados de hexosaminas y del anómero  $\alpha$  en el caso de **417**.

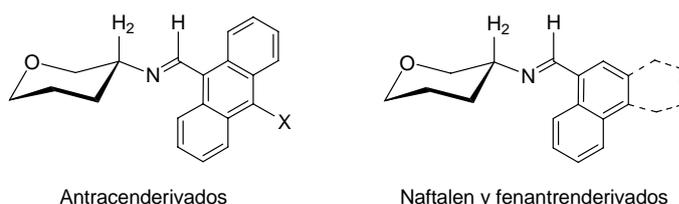
La asignación inambigua de todos los carbonos se realizó mediante experiencias de correlación heteronucleares protón-carbono.

Es interesante destacar que la señal de H-2 suele ser la más apantallada apareciendo a  $\sim 2.9$  ppm, excepto en el caso de los antracenderivados **412-414**, **417** que la muestran desplazada a campo bajo en  $\sim 0.3$  ppm. También el hidrógeno imínico de estos derivados aparece desplazado a campo más bajo en  $\sim 1$  ppm.

**Figura 29.** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de **413**.

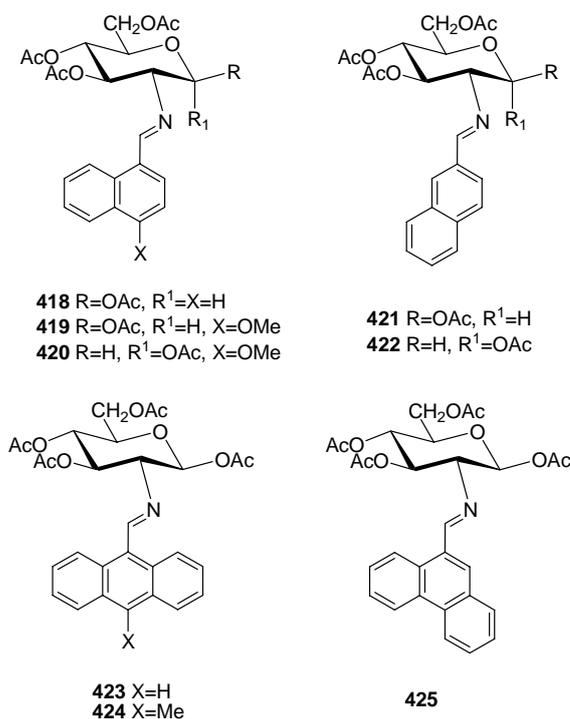
### 3.2. Bases de Schiff derivadas de aldehídos aromáticos polinucleares

Estas variaciones no las presentan los fenantrenderivados **415** y **416** que se comportan igual que los derivados naftalénicos **404-411**. Las variaciones observadas deben tener su origen en la disposición espacial del núcleo antracénico que provocaría el desapantallamiento de los protones H-2 y CH=N; en cambio, el núcleo de fenantreno puede adoptar disposiciones análogas a los núcleos naftalénicos (Fig. 30).

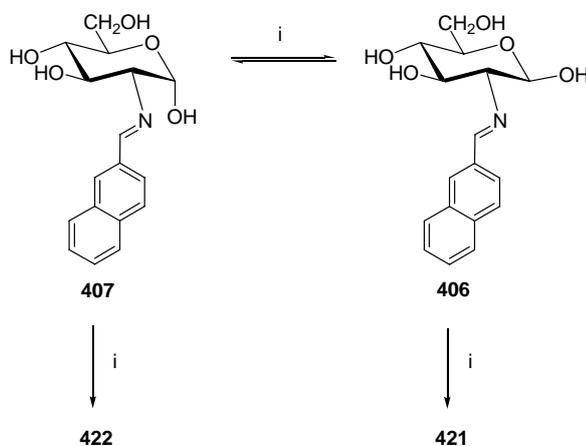


**Figura 30.** Disposiciones espaciales de los distintos núcleos aromáticos

Por acetilación con anhídrido acético en piridina de **404-406**, **412**, **413** y **415** se han preparado los per-*O*-acetilderivados **418-425**, de configuración *D-gluco*.



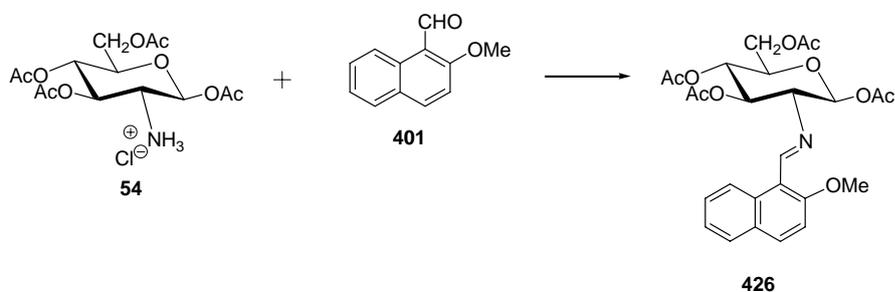
La acetilación de **407** condujo a una mezcla aproximadamente equimolecular de los anómeros β (**421**) y α (**422**), lo que indica que durante el proceso de acetilación **407** tiene tiempo de transformarse parcialmente en su anómero β (**406**) (Esquema 91).



*Esquema 91. Reactivos: i, Ac<sub>2</sub>O, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N*

La acetilación de **408** también conduce a una mezcla de anómeros en la que predomina el anómero  $\alpha$  **420**, que se obtuvo puro por cristalización fraccionada. El anómero  $\beta$  se obtuvo sin problemas a partir de **405**.

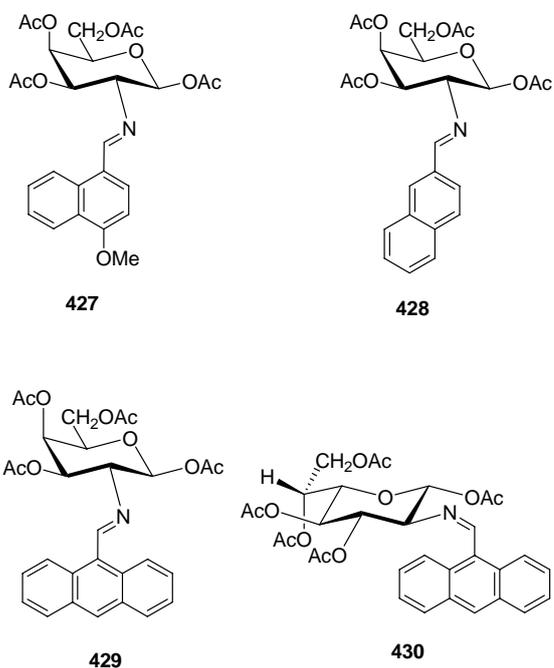
Aunque no pudimos obtener la imina derivada del 2-metoxinaftaldehído; sin embargo, hemos preparado el acetilderivado  $\beta$  (**426**) por condensación directa de dicho aldehído con el aminoazúcar protegido **54** (Esquema 92).



*Esquema 92*

Asimismo, por acetilación se han obtenido las per-*O*-acetilimasas **427-429**, de configuración  $\beta$ -D-*galacto*, y **430** de configuración  $\alpha$ -D-*glicero*-L-*gluco*.

### 3.2. Bases de Schiff derivadas de aldehídos aromáticos polinucleares



Las estructuras asignadas a los nuevos productos acetilados **418-425**, **427-430** están de acuerdo con sus análisis elementales y datos físicos y espectroscópicos (tablas 19-21) y confirman las de las iminas de partida.

**Tabla 19.** Datos de  $^1\text{H-RMN}$  ( $\delta$ , ppm) de los compuestos **418-430**<sup>a</sup>

Comp	CH=N	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'
<b>418</b>	8.89 s	6.07 d	3.61 t	5.21 t	5.58 t	4.04 ddd	4.42 dd	4.17 dd
<b>419</b>	8.74 s	6.04 d	3.53 dd	5.20 t	5.55 t	4.05 ddd	4.40 dd	4.16 dd
<b>420</b>	8.74 s	6.32 d	3.73 ddd	5.23 t	5.70 t	4.29 ddd	4.38 dd	4.14 dd
<b>421</b>	8.55 s	6.18 d	3.88 t	5.06 d	5.56 t	4.33 dd	4.27 dd	4.06 dd
<b>423</b>	9.46 s	6.14 d	3.88 t	5.27 t	5.71 t	4.10 ddd	4.45 dd	4.20 dd
<b>424</b>	9.43 s	6.13 d	3.89 dd	5.28 t	5.71 t	4.07 ddd	4.45 dd	4.19 dd
<b>425</b>	8.09 s	6.10 d	3.63 dd	5.23 t	5.61 t	4.06 ddd	4.42 dd	4.18 dd
<b>426</b>	8.97 s	6.10 d	3.61 dd	5.21 t	5.58 t	4.05 ddd	4.41 dd	4.17 dd
<b>427</b>	8.79 s	6.04 d	3.70 d	5.36 dd	5.51 d	4.22 m	4.22 m	4.22 m
<b>428</b>	8.35 s	6.00 d	3.73 dd	5.32 dd	5.49 d	4.19 m	4.19 m	4.19 m
<b>429</b>	9.49 s	6.13 d	4.05 dd	5.47 dd	5.59 d	4.26 m	4.26 m	4.26 m
<b>430</b> <sup>b</sup>	9.45 s	6.06 d	3.89 dd	5.25 t	5.71 t	4.12 dd	5.42 ddd	---

<sup>a</sup>En  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz; <sup>b</sup> H-7 y H-7' aparecen como dd a 4.39 y 4.12 ppm, respectivamente.

**Tabla 20.** Constantes de acoplamiento (Hz) de los compuestos **418-430**<sup>a</sup>

Comp	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{5,6'}$	$J_{6,6'}$	$J_{6,7}$	$J_{6,7'}$	$J_{7,7'}$
<b>418</b>	8.4	9.8	9.8	10.0	4.4	1.8	12.4	---	---	---
<b>419</b>	8.5	9.5	9.5	10.2	4.5	1.8	12.3	---	---	---
<b>420</b>	3.6	9.8	9.8	9.9	4.1	2.1	12.3	---	---	---
<b>421</b>	8.4	9.6	9.6	10.2	4.4	1.8	12.3	---	---	---
<b>423</b>	8.1	9.6	9.1	9.8	4.4	1.7	12.3	---	---	---
<b>424</b>	8.3	9.7	9.7	10.1	4.3	1.9	12.5	---	---	---
<b>425</b>	6.2	9.7	9.7	10.1	4.4	2.0	12.4	---	---	---
<b>426</b>	8.6	9.4	9.8	10.0	4.8	2.4	12.4	---	---	---
<b>427</b>	8.4	10.2	3.2	0	---	---	---	---	---	---
<b>428</b>	8.2	10.3	3.3	0	---	---	---	---	---	---
<b>429</b>	8.3	10.4	3.2	0	--	--	--	---	---	---
<b>430</b>	8.3	9.0	9.6	9.6	1.4			5.2	7.9	11.4

<sup>a</sup> En CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.**Tabla 21.** Datos de <sup>13</sup>C-RMN ( $\delta$ , ppm) de los compuestos **418-430**<sup>a</sup>

Comp	ArCHN	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7
<b>418</b>	165.14	93.07	73.85	72.81	67.96	73.18	61.77	---
<b>419</b>	160.80	93.26	73.39	71.69	68.05	72.78	61.81	---
<b>420</b>	165.35	91.86	71.75	70.12	68.30	71.33	61.93	---
<b>421</b>	165.04	92.95	73.03	72.66	67.87	72.97	61.65	---
<b>423</b>	165.57	92.95	73.24	72.81	68.27	72.81	61.72	---
<b>424</b>	166.27	92.93	74.61	72.78	68.24	73.21	61.78	---
<b>425</b>	165.74	93.11	74.03	72.84	68.01	73.21	65.04	---
<b>426</b>	163.54	93.17	73.97	72.75	68.11	73.24	61.77	---
<b>427</b>	165.10	93.59	71.78	69.72	65.99	71.69	61.32	---
<b>428</b>	165.41	93.41	71.78	68.99	65.90	71.48	61.32	---
<b>429</b>	165.90	93.35	71.93	70.54	65.88	71.69	61.26	---
<b>430</b>	165.68	93.87	74.54	73.25	67.47	73.03	66.72	62.05

<sup>a</sup> En CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.

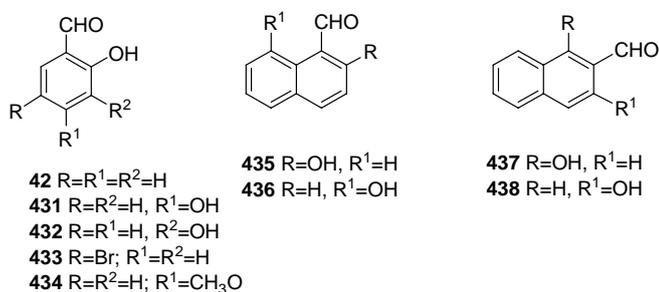
Nuevamente los derivados **420**, **422** muestran valores bajos de  $J_{1,2}$  ( $< 4$  Hz), acordes con una disposición axial del acetato anomérico, y el resto de las per-*O*-acetilimas grandes valores de  $J_{1,2}$  ( $\sim 8$  Hz), indicativos de una disposición ecuatorial de dicho acetato.

Los antracenderivados **423**, **424**, **429** y **430** vuelven a mostrar un desplazamiento a campo bajo del protón imínico ( $\Delta\delta_{\text{CH=N}} \sim 0.8$  ppm) y de H-2 ( $\Delta\delta_{\text{H-2}} \sim 0.3$  ppm) comparado con el que muestran el resto de las per-*O*-acetilimas.



### 3.3. Bases de Schiff derivadas de ortohidroxiarilaldehídos

Con objeto de determinar si la formación preferente de anómeros con el hidroxilo ecuatorial tiene su origen en la existencia de un puente de hidrógeno intramolecular, hemos preparado iminas derivadas de arilaldehídos que portan un hidroxilo en la posición contigua al grupo aldehídico. En concreto, hemos utilizado el *o*-salicilaldehído (**42**) y sus derivados hidroxilados en la posición *para* (**431**) o en la *meta* (**432**), el 5-bromoderivado (**433**), el 4-metoxiderivado (**434**) y diversos hidroxinaftalaldehídos con los grupos hidroxilo y aldehído contiguos (**435-438**).



Es de esperar que las iminas derivadas de estos aldehídos puedan formar un puente de hidrógeno intramolecular con el hidroxilo en *orto*, lo que impediría que lo formaran con el hidroxilo anomérico.

Además, las bases de Schiff derivadas de salicilaldehídos y, en general, de ortohidroxiarilaldehídos son interesantes por mostrar termocromismo y fotocromismo en estado sólido.<sup>206,207</sup>

#### 3.3.1. Estructura de las bases de Schiff derivadas de ortohidroxiarilaldehídos

Otro aspecto importante es determinar la estructura real de estas bases de Schiff, ya que pueden presentar tautomería cetoamínica-fenolímínica. Por ejemplo, para los derivados del salicilaldehído se pueden considerar las estructuras fenolímínica **439**, cetoamínica **440** o zwitteriónica **441**. En realidad, las dos últimas son las estructuras límite de un sistema resonante, pero con frecuencia suele considerarse aquella que se

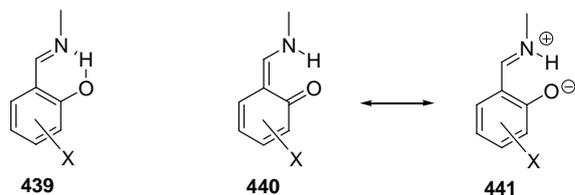
<sup>206</sup> a) M. D. Cohen, G. M. J. Schmidt, S. Flavian, *J. Chem. Soc* (1964) 2041.

b) J. Bregman, L. Leiserowitz, K. Osaki, *J. Chem. Soc* (1964) 2086.

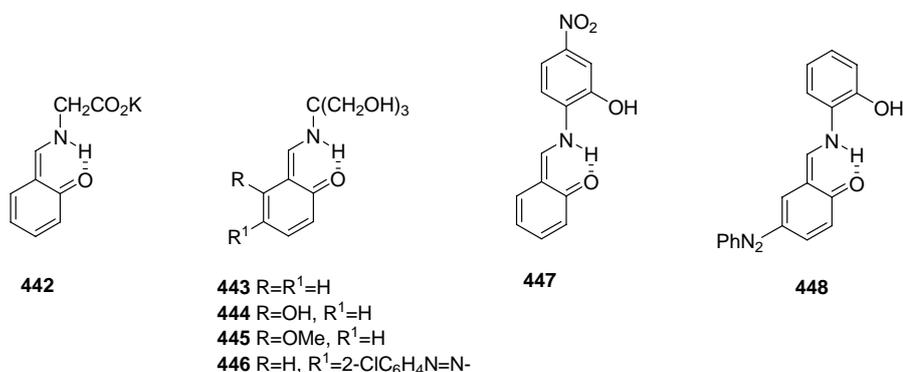
<sup>207</sup> K. Amimoto y T. Kawato, *J. Photochem. Photobiol. C: Photochem. Rev.*, **6** (2006) 207; artículo de revisión.

### 3.3. Bases de Schiff derivadas de ortohidroxiarilaldehídos

ajusta mejor a la estructura real por comparación de los valores de las distancias de enlace experimentales con las esperadas para cada forma canónica límite.



El problema de determinar la estructura es complejo pues la estructura que exhiben en disolución puede ser distinta de la que poseen en estado sólido. Así, aunque la mayoría de las iminas derivadas de salicilaldehídos y alquil o ariliminas poseen una estructura de imina (90 %) (439),<sup>208,209</sup> una búsqueda bibliográfica, fundamentalmente en las revistas *Acta Crystallographica* desde 1970 hasta la actualidad, muestra que en estado sólido algunos de estos derivados tienen estructura de enamina (440), aún cuando suponga la pérdida de aromaticidad del anillo bencénico. Unas proceden de aminas alifáticas, como 442<sup>208</sup>, 443,<sup>210</sup> 444,<sup>210</sup> 445,<sup>210</sup> 446,<sup>211</sup> y otros de aminas aromáticas como 447<sup>212</sup> y 448<sup>213</sup>. Como ejemplo, en la fig. 31 se muestra el diagrama de difracción de rayos X de 448, correspondiendo a una estructura de enamina, en cambio, en disolución en DMSO dicho compuesto presenta una estructura de imina.<sup>213</sup>



<sup>208</sup> V. Paredes-García, D. Venegas-Yazigi, A. J. Lough, R. Latorre, *Act. Cryst.* **C56** (2000) e283.

<sup>209</sup> a) P. M. Dominiak, E. Grech, G. Barr, S. Teat, P. Mallinson, K. Wozniak, *Chem. Eur. J.*, **9** (2004) 963.

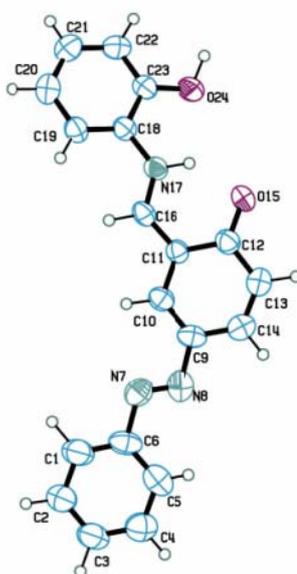
b) V. A. Ozeryanskii, A. F. Pozharskii, W. Schiff, B. Kamiński, W. Sawka-Dobrowolska, L. Sobczyk y E. Grech, *Eur. J. Org. Chem.*, (2006) 782.

<sup>210</sup> M. Odabasoglu, Ç. Albayrak, O. Büyükgüngör, P. Lönnecke, *Acta Cryst.*, **C59** (2003) o616.

<sup>211</sup> Ç. Albayrak, M. Odabasoglu, O. Büyükgüngör, P. Lönnecke, *Acta Cryst.*, **C60** (2004) o318.

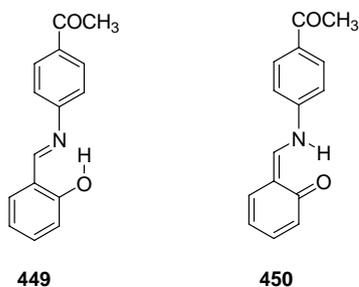
<sup>212</sup> C.C. Ensali, Ç. Albayrak, M. Odabasoglu, A. Endönmez, *Acta Cryst.*, **C59** (2003) o601.

<sup>213</sup> R. Kia, A. Esmazilbeig, S. Harkema, *Acta Cryst.*, **A60** (2004) s267.



**Figura 31.** Diagrama de difracción de Rayos X de **448**.

Sin embargo, en algún caso se han corregido estructuras anteriormente asignadas. Así, recientemente<sup>214</sup> se ha redeterminado la estructura del aducto entre el salicilaldehído y la 4-aminoacetofenona encontrándose que posee estructura de fenolimina (**449**) y no de enamina (**450**), como se había descrito previamente.<sup>215</sup>



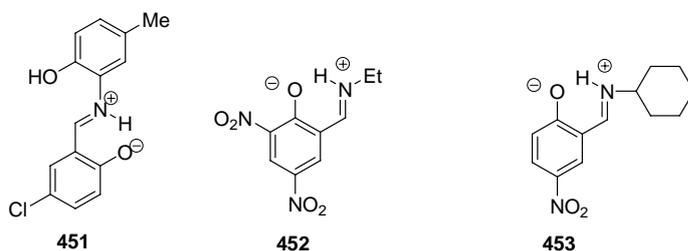
También se han encontrado algunos casos en los que la imina se describe con una estructura zwitteriónica (**451**<sup>216</sup>, **452**<sup>209</sup>, **453**<sup>209</sup>).

<sup>214</sup> S. Yüce, A. Özek, Ç. Albayrak, M. Odabasoglu, O. Büyükgüngör, *Acta Cryst.*, **E60** (2004) o718.

<sup>215</sup> O. Y. Rekhlova, N. G. Furmanova, G. F. Chanturiya Chikhladze, *Kristallografiya*, **36** (1991) 117.

<sup>216</sup> A. Elmani, Y. Elerman, I. Svoboda, *Acta Cryst.*, **C57** (2001) 485.

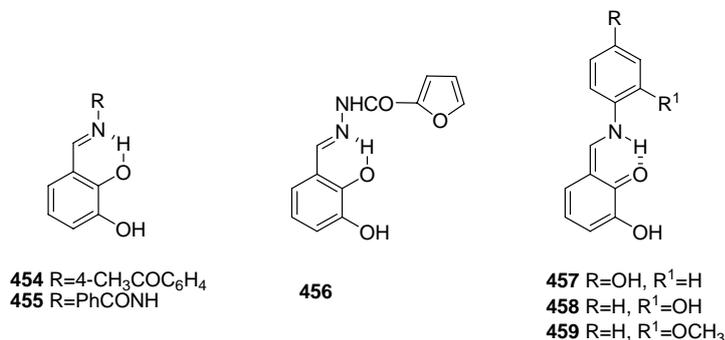
### 3.3. Bases de Schiff derivadas de ortohidroxiarilaldehídos



Un dato estructural sobresaliente tanto de las iminas **439** como de las enaminas **440** o de las estructuras zwitteriónicas **441** es la existencia de un fuerte puente de hidrógeno intramolecular entre el nitrógeno imínico y el oxígeno en *orto*.

Resultados análogos a los expuestos (existencia de estructuras de iminas y de enaminas) se han encontrado en estudios realizados con  $^{15}\text{N}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN en estado sólido.<sup>217</sup>

Algo similar ocurre con los derivados del 2,3-dihidroxibenzaldehído, existiendo en estado cristalino tanto estructuras de imina (**454**<sup>218</sup>, **455**<sup>219</sup>, **456**<sup>220</sup>) como de enamina (**457**<sup>221</sup>, **458**<sup>222</sup>, **459**<sup>223</sup>).



Si el grupo hidroxilo en C-3 se encuentra alquilado la estructura de los condensados es fenolimínica, ejemplos **460**<sup>224</sup> (X=H, F, Cl, Br, NO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, CN),

<sup>217</sup> W. Schilf, B. Kamiński, A. Szady-Chelmieniecka, E. Grech, *J. Mol. Struct.*, **700** (2004) 105.

<sup>218</sup> S. Yüce, A. Özek, Ç. Albayrak, M. Odabasoglu, O. Büyükgüngör, *Acta Cryst.*, **E60** (2004) o810.

<sup>219</sup> H. M. Ali, S. Puvaneswary, W. J. Basirun, S. W. Ng, *Acta Cryst.*, **E61** (2005) o1013.

<sup>220</sup> H. M. Ali, S. Puvaneswary, W. J. Basirun, S. W. Ng, *Acta Cryst.*, **E61** (2005) o1079.

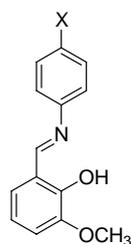
<sup>221</sup> B. Kosar, O. Büyükgüngör, Ç. Albayrak, M. Odabasoglu, *Acta Cryst.*, **C60** (2004) o458.

<sup>222</sup> B. Kosar, Ç. Albayrak, M. Odabasoglu, O. Büyükgüngör, *Acta Cryst.*, **E61** (2004) o1097.

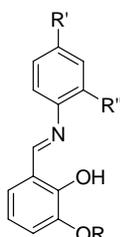
<sup>223</sup> O. Sahin, O. Büyükgüngör, Ç. Albayrak, M. Odabasoglu, *Acta Cryst.*, **E61** (2005) o1579.

<sup>224</sup> G.-Y. Yeap, S.-T. Ha, N. Ishizawa, K. Suda, P.-L. Boey, W. A. Kamil, *J. Mol. Struct.*, 2003, **658**, 87.

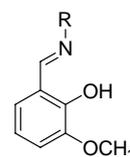
**461**,<sup>225</sup> **462**,<sup>226</sup> **463**,<sup>227</sup> **464**,<sup>228</sup> **465**,<sup>229</sup> **466**,<sup>230</sup> aunque hemos encontrado un caso con estructura cetoamínica (**467**<sup>231</sup>).



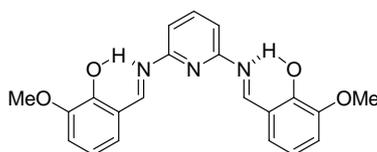
**460**



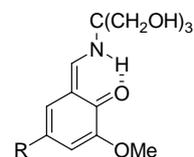
**461** R=CH<sub>3</sub>, R'=H, R''=F  
**462** R=CH<sub>3</sub>, R'=H, R''=CF<sub>3</sub>  
**463** R=Et, R'=NO<sub>2</sub>, R''=H



**464** R=Me<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>  
**465** R=4-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>NCONH

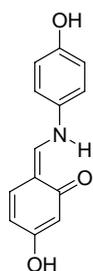


**466**

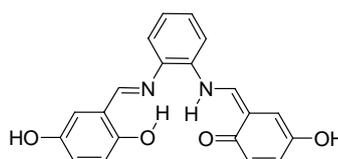


**467** R=2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub><sup>-</sup>

Asimismo, sólo hemos encontrado dos referencias sobre iminas derivadas del 2,4-dihidroxibenzaldehído presentando estructura de enamina en estado sólido. El primer caso se trata del aducto derivado del 4-aminofenol (**468**<sup>217</sup>).



**468**



**469**

- <sup>225</sup> H. Ünver, E. Kendi, K. Güven, T. N. Durlu, Z. *Naturforsch.*, **57b** (2002) 685.  
<sup>226</sup> O. Sahin, O. Büyükgüngör, Ç. Albayrak, M. Odabasoglu, *Acta Cryst.*, **E61** (2005) o1288.  
<sup>227</sup> B. Kosar, Ç. Albayrak, M. Odabasoglu, O. Büyükgüngör, *Acta Cryst.*, **E61** (2005) o2109.  
<sup>228</sup> L. E. Khoo, H. J. Hu, A. Hazell, *Acta Cryst.*, **C55** (1999) 245.  
<sup>229</sup> M. Yu, X. Chen, Z.-L. Jing, *Acta Cryst.*, **E61** (2005) o1345.  
<sup>230</sup> N. Gali, D. Matkovic-Calogovic, Z. Cimerman, *Structural Chemistry*, **11** (2000) 361.  
<sup>231</sup> C. C. Ersanli, Ç. Albayrak, M. Odabasoglu, C. Thöne, A. Erdönmez, *Acta Cryst.*, **C60** (2004) o133.

### 3.3. Bases de Schiff derivadas de ortohidroxiarilaldehídos

Un segundo caso interesante se presenta en el aducto de 1,2-fenildiamina y dos moléculas de 2,4-dihidroxibenzaldehído (**469**). La determinación de la estructura cristalina demuestra que coexisten los dos tipos de enlace de hidrógeno intramolecular, es decir, uno de los fragmentos de 2,4-dihidroxibenceno presenta estructura fenolimínica y el otro cetoamínica<sup>232</sup> (fig. 32).

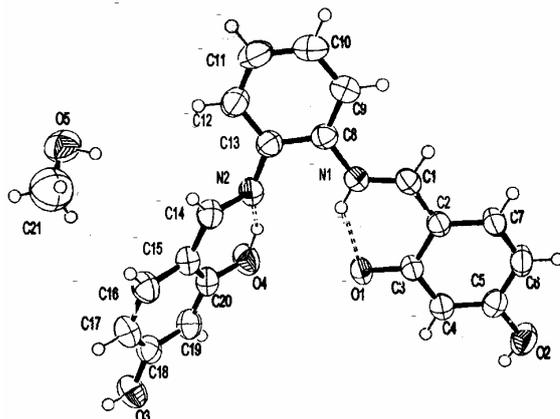
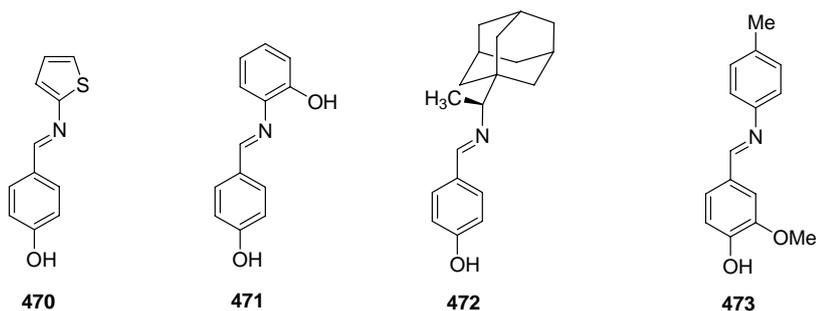


Figura 32. Estructura molecular de **469**.

Todos los casos que hemos encontrado en los que el hidroxilo se ubica en una posición distinta a la *orto* con respecto al grupo aldehídico tienen estructura fenolimínica, ej. **470**,<sup>233</sup> **471**,<sup>234</sup> **472**,<sup>235</sup> **473**.<sup>236</sup> Esto indica la necesidad de la existencia del puente de hidrógeno intramolecular entre el nitrógeno imínico y el hidroxilo en posición *orto* para la interconversión entre los tautómeros mediante una fácil transferencia del átomo de hidrógeno.



<sup>232</sup> Ö. Çazir, Y. Elerman, A. Elmali, *Anal. Sci.*, 2002, **18**, 377.

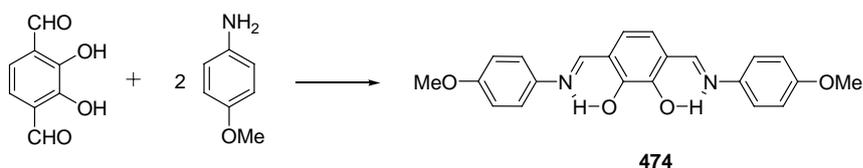
<sup>233</sup> C. Kazak, M. Aygün, G. Turgut, M. Odabasoglu, S. Özbey, O. Büyükgüngör, *Acta Cryst.*, **C56** (2000) 1044.

<sup>234</sup> C. C. Ersanli, Ç. Albayrak, M. Odabasoglu, A. Erdönmez, *Acta Cryst.*, **E60** (2004) o389.

<sup>235</sup> Y.-L. Feng, G.-L. Zhao, Y.-H. Wen, *Acta Cryst.*, **E61** (2005) o1771.

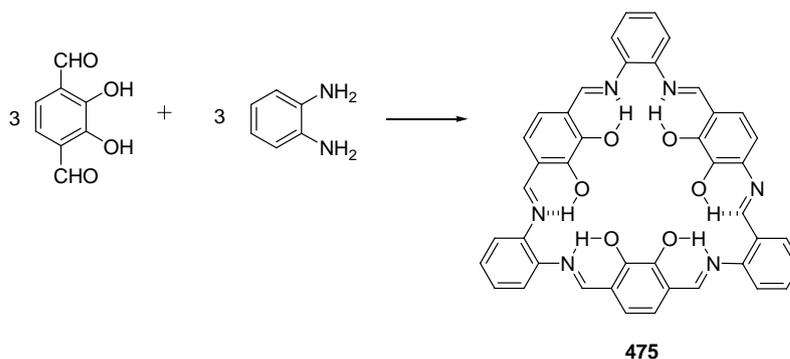
<sup>236</sup> B. Kaitner, G. Pavlovic, *Acta Cryst.*, **C51** (1995) 1875.

Estructuras más complejas se forman cuando los reactivos contienen más de una agrupación de *orto*-hidroxiarilaldehído. Así, el 2,3-dihidroxibenceno-1,4-dicarbaldehído con monoaminas produce diaductos con estructura de imina<sup>237</sup> (**474**).



*Esquema 93*

En cambio, su reacción con ortofenilendiaminas<sup>238</sup> genera con alto rendimiento macrociclos, por ejemplo **475** (Esquema 94).



*Esquema 94*

Los datos espectroscópicos están de acuerdo con una estructura con seis agrupaciones imínicas, como demuestra también la determinación de la estructura de **475** mediante difracción de rayos X<sup>235</sup> (fig. 33).

<sup>237</sup> A. J. Gallart, M. Yun, M. Sauer, Ch. S. Yeung y M. J. MacLachlan, *Org. Lett.*, **7** (2005) 4827.

<sup>238</sup> a) S. Akine, T. Taniguchi y T. Nabeshima, *Tetrahedron Lett.*, **42** (2001) 8861.

b) A. J. Gallart y M. J. MacLachlan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **42** (2003) 5307.

### 3.3. Bases de Schiff derivadas de ortohidroxiarilaldehídos

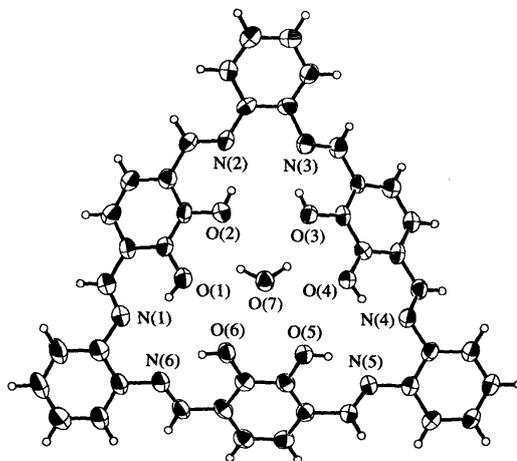
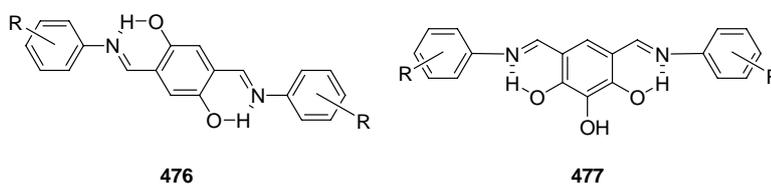
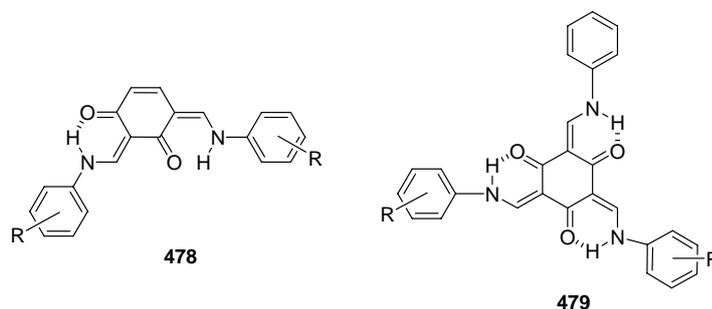


Figura 33. Estructura de rayos X de 475.

También los diaductos **476** y **477** procedentes del 2,5-dihidroxibenceno-1,4-dicarbaldéhidó y del 2,3,4-trihidroxibenceno-1,5-dicarbaldéhidó poseen estructura fenolimínica.<sup>239</sup>



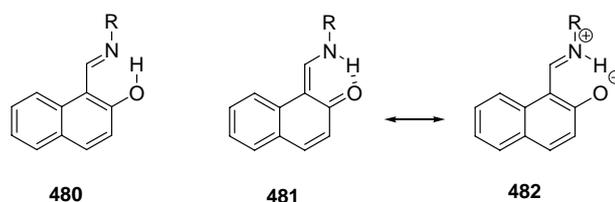
En cambio, el diaducto **478** y el triaducto **479** derivados del 2,4-dihidroxibenceno-1,3-dicarbaldéhidó y del 2,4,6-trihidroxibenceno-1,3,5-tricarbaldéhidó, respectivamente, adoptan una estructura de enamina.<sup>239</sup>



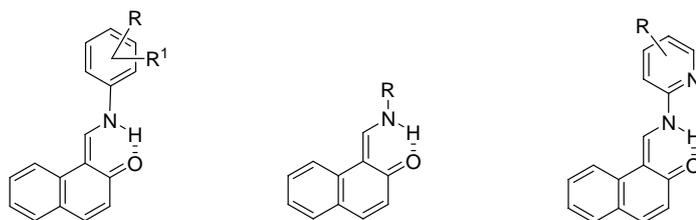
<sup>239</sup> a) J. H. Chong, M. Sauer, B. O. Patrick y M. J. MacLachlan, *Org. Lett.*, **5** (2003) 3823.

b) M. Sauer, Ch. Yeung, J. H. Chong, B. O. Patrick y M. J. MacLachlan, *J. Org. Chem.*, **71** (2006) 775.

Al igual que las iminas derivadas del salicilaldehído, las procedentes del 2-hidroxi-1-naftaldehído (**435**) pueden presentar las tres estructuras: de imina (**480**), de enamina (**481**) o zwitteriónica (**482**).



Sorprendentemente, la mayor parte de las estructuras determinadas por difracción de rayos X de monocristal son enaminas, tanto las derivadas de arilaminas (**483**<sup>240</sup>, **484**<sup>241</sup>, **485**<sup>242</sup>, **486**<sup>243</sup>, **487**<sup>244</sup>, **488**<sup>245</sup>, **489**<sup>246</sup>) como de alquilaminas (**490**<sup>247</sup>, **491**<sup>238</sup>) o aminas heterocíclicas (**492**<sup>248</sup>, **493**<sup>249</sup>), aunque suponga la pérdida de aromaticidad de uno de los anillos bencénicos.



**483** R=3-CO<sub>2</sub>H, R<sup>1</sup>=H  
**484** R=4-COCH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup>=H  
**485** R=4-NO<sub>2</sub>, R<sup>1</sup>=H  
**486** R=4-OH, R<sup>1</sup>=H  
**487** R=2-MeO, R<sup>1</sup>=H  
**488** R=2-OH, R<sup>1</sup>=Cl  
**489** R=2-OH, R<sup>1</sup>=5-Me

**490** R=1-adamantil  
**491** R=2-adamantil

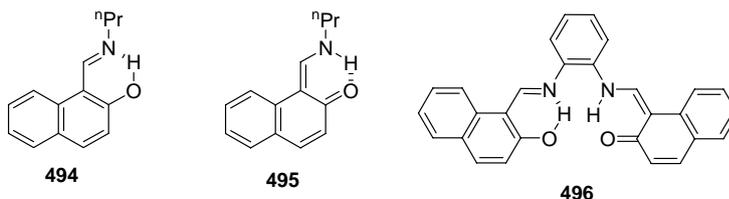
**492** R=4-Me  
**493** R=3-OH

- 
- <sup>240</sup> G. Pavlovic, J. M. Sosa, *Acta Cryst.*, **C56** (2000) 1117.  
<sup>241</sup> S. Yüce, A. Ozök, Ç. Albayrak, M. Odabasoglu, O. Büyükgüngör, *Acta Cryst.*, **E60** (2004) o1217.  
<sup>242</sup> A. Ozök, S. Yüce, Ç. Albayrak, M. Odabasoglu, O. Büyükgüngör, *Acta Cryst.*, **E60** (2004) o826.  
<sup>243</sup> M. Odabasoglu, Ç. Albayrak, O. Büyükgüngör, *Acta Cryst.*, **E60** (2004) o142.  
<sup>244</sup> I. Dilovic, D. Matkovic-Calogovic, Z. Popovic, V. Roje, *Acta Cryst.*, **C61** (2005) m351.  
<sup>245</sup> A. Ozök, S. Yüce, Ç. Albayrak, M. Odabasoglu, O. Büyükgüngör, *Acta Cryst.*, **E60** (2004) o1162.  
<sup>246</sup> A. Ozök, S. Yüce, Ç. Albayrak, M. Odabasoglu, O. Büyükgüngör, *Acta Cryst.*, **E60** (2004) o828.  
<sup>247</sup> E. Acevedo-Aranz, J. M. Fernández-G., M. J. Rosales-Hoz, R. A. Toscano, *Acta Cryst.*, **C48** (1992) 115.  
<sup>248</sup> Y. Elerman, M. Kabak, A. Elmali, I. Svoboda, *Acta Cryst.*, **E54** (1998) 128.  
<sup>249</sup> A. Ozök, S. Yüce, Ç. Albayrak, M. Odabasoglu, O. Büyükgüngör, *Acta Cryst.*, **E60** (2004) o356.

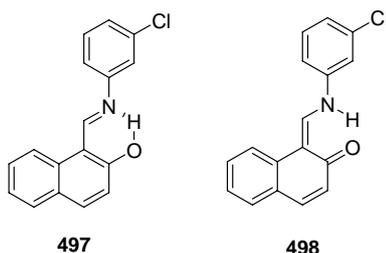
### 3.3. Bases de Schiff derivadas de ortohidroxiarilaldehídos

Incluso una reinvestigación de la estructura del aducto de **435** y n-propilamina, que previamente se había descrito como una imina (**494**),<sup>250</sup> ha mostrado que en realidad se trata de una enamina (**495**)<sup>251</sup>.

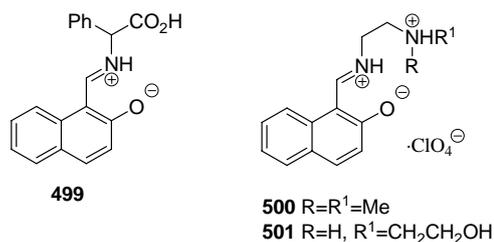
Un caso curioso lo presenta **496** que muestra al mismo tiempo estructura de imina y de enamina.<sup>252</sup>



Esta tendencia a adoptar una estructura de enamina es tan general que aunque el aducto de **435** y 3-cloroanilina en estado sólido y a 200 K adopta una estructura de imina **497**<sup>253</sup>, en disolución en DMSO se presenta como enamina **498**.



También se han descrito algunas iminas con estructura zwitteriónica (**499**,<sup>254</sup> **500**,<sup>255</sup> **501**)<sup>256</sup>.



<sup>250</sup> T. Hökelek, N. Gündük, Z. Hayvali, Z. Kilic, *Acta Cryst.*, **C51** (1995) 880.

<sup>251</sup> B. Kaitner, G. Pavlovic, *Acta Cryst.*, **C52** (1996) 2573.

<sup>252</sup> Z. Popovic, V. Roje, G. Pavlovic, D. Matkovic-Calogovic, G. Giester, *J. Mol. Struct.*, **597** (2001) 39.

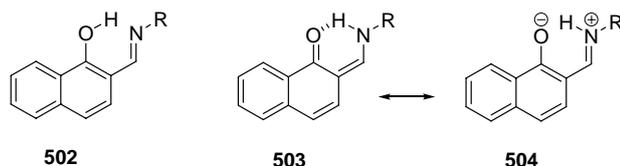
<sup>253</sup> G. Pavolic, J. M. Sosa, D. Vikić-Topic, I. Leban, *Acta Cryst.*, **E58** (2002) o317.

<sup>254</sup> S. Gao, L-H. Huo, H. Zhao, S. W. Ng, *Acta Cryst.*, **E61** (2005) o192.

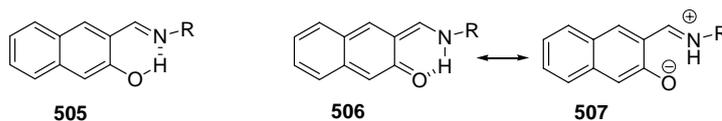
<sup>255</sup> C-L. Yuan, *Acta Cryst.*, **E61** (2005) o1182.

<sup>256</sup> H-L. Zhu, Z-L. You, *Acta Cryst.*, **E61** (2005) o1271.

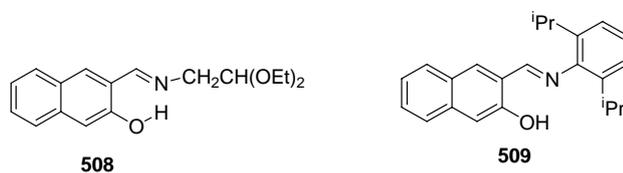
Existen pocos antecedentes sobre la estructura de las iminas derivadas de los hidroxinaftaldehídos **436-438**. En principio, las iminas procedentes del 1-hidroxi-2-naftaldehído (**437**) también pueden adoptar estructuras fenolimínica (**502**), enamínica (**503**) o zwitteriónica (**504**).



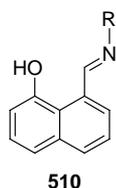
En cambio, las iminas derivadas del 3-hidroxi-2-naftaldehído (**438**) no podrían adoptar una estructura de enamina (**506**), ya que implicaría la pérdida de resonancia de ambos anillos aromáticos, un coste energético excesivo.



Los escasos ejemplos de determinación estructural por rayos X que hemos encontrado (**508**,<sup>257</sup> **509**<sup>258</sup>) corresponden a estructuras fenólicas como **505**.



En contraste, las iminas **510** derivadas del 8-hidroxi-1-naftaldehído (**436**) no pueden adoptar una estructura de enamina.

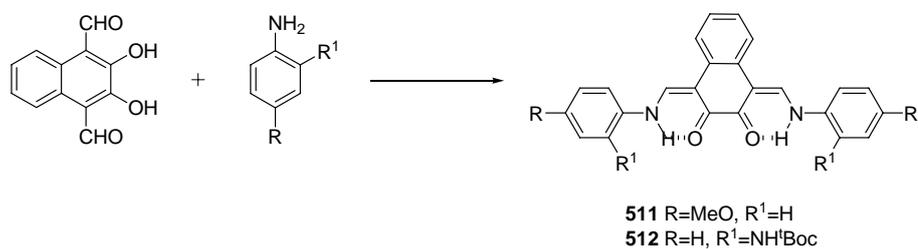


Los datos espectroscópicos sugieren que los diaductos del 1,4-diformil-2,3-dihidroxinaftaleno con monoaminas presentan en disolución estructura de enamina<sup>234</sup> (**511**, **512**).

<sup>257</sup> J. M. Fernández-G., M. J. Rosales, R. A. Toscano, R. G. Tapia., *Acta Cryst.*, **C42** (1986) 1313.

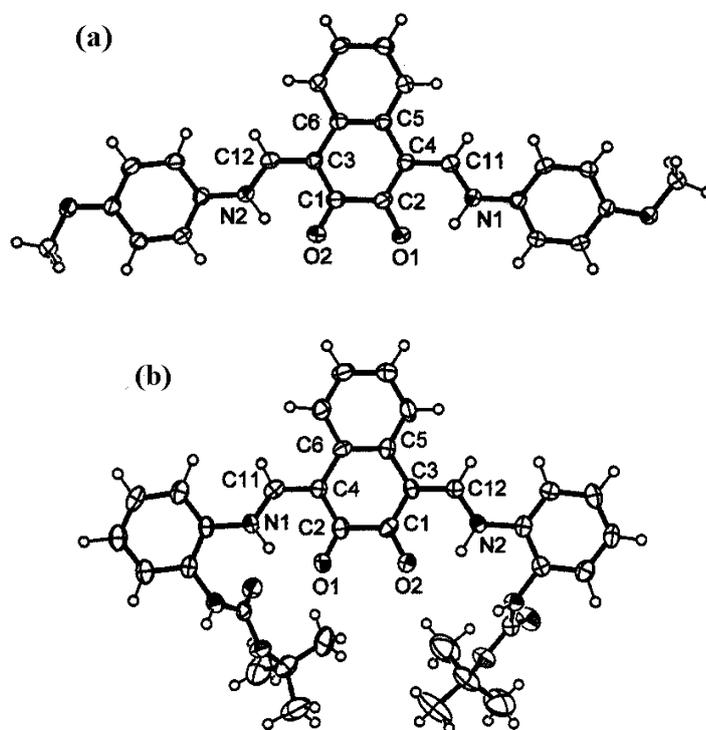
<sup>258</sup> J. Lin, G-H. Cui, J. R. Li, S-S. Xu, *Acta Cryst.*, **E61** (2005) o627.

3.3. Bases de Schiff derivadas de ortohidroxiarilaldehídos



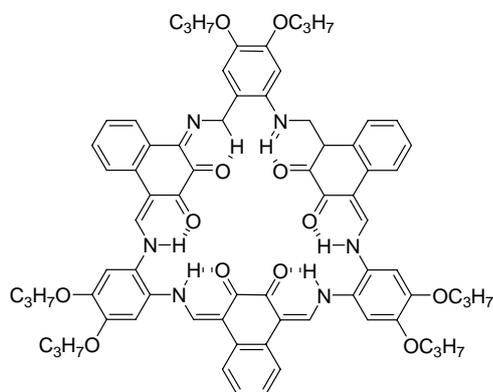
*Esquema 95*

La difracción de rayos X de monocristal a -100 °C confirma la estructura de dienammina de ambos (Fig 34).



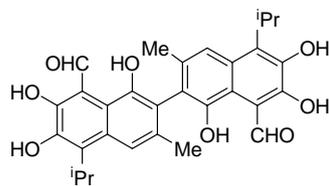
*Figura 34. Estructura de rayos X de 511 (a) y 512 (b).*

De forma análoga el macrociclo **513** formado por condensación con una ortofenilendiamina presenta seis agrupaciones cetoamínicas.<sup>234</sup>

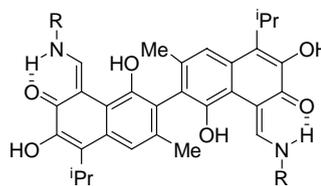


513

Un caso especialmente interesante lo encontramos en las iminas derivadas del gossypol (**514**). Se trata de un compuesto que se extrae de la semilla del algodón y de plantas del género *Gossypium* y que presenta interesantes propiedades farmacológicas. Ha sido tradicionalmente usado en China como anticonceptivo oral masculino<sup>259,260</sup> y es activo frente a diversos tumores humanos por lo que está siendo estudiado para su uso en el tratamiento de infecciones de HIV y cáncer.<sup>261</sup> El gossypol participa al mismo tiempo de la estructura del 2-hidroxi-1-naftaldehído y del 8-hidroxi-1-naftaldehído. Los pocos trabajos publicados<sup>262,263</sup> sobre iminas del gossypol indican que su estructura es de enamina (**515**), aunque otras opciones estructurales también son posibles.



514



515

De este estudio, que no ha pretendido ser exhaustivo, sobre las estructuras de las iminas procedentes de ortohidroxiarilaldehídos se desprenden dos importantes

- 
- <sup>259</sup> M. R. N. Prasad, E. Diezfuluzy, *Int. J. Androl.* **5** (1982) 53.
- <sup>260</sup> S. A. Matlin, R. H. Zhou, G. Bialy, R. P. Bialy, R. H. Naqvi, M. C. Lindberg, *Contraception*, **31** (1985) 141.
- <sup>261</sup> a) A. E. A. Joseph, S. A. Matlin, P. Knox, *J. Cancer*, **54** (1986) 511; b) X. S. Liang, A. J. Rogers, C. L. Webber, T. J. Ormsby, M. E. Tiritan, S. A. Matlin y C. C. Benz, *Invest. New Drugs*, **13** (1995) 181 y citas allí relacionadas.
- <sup>262</sup> a) N. I. Baram, F. G. Kamaev, Kh. L. Ziyaev, L. Biktimirov, A. I. Ismailov, G. V. Nazarov, B. T. Ibragimov, *Khim. Prir. Soedin.*, **650** (1988) 550; b) K. Zh. Rezhepov, Kh. L. Ziyaev, N. I. Baram, F. G. Kamaev, M. G. Levkovich, A. M. Saiitkulov, A. I. Ismailov, *Chem. Nat. Comp.*, **39** (2003) 358.
- <sup>263</sup> a) P. Przybylski, W. Schilf, B. Kamiński, B. Brzezinski, F. Bartl, *J. Mol. Struct.*, **748** (2005) 111; b) G. Bejcar, P. Przybylski, J. Fusiara, B. Brzezinski, F. Bartl, *J. Mol. Struct.*, **743** (2005) 145.

conclusiones: que aún hay pocos casos conocidos de estructuras de algunos tipos de iminas, sobre todo de las derivadas de **436-438**, y que una buena parte del trabajo realizado se ha publicado en los últimos tres años, es decir, al mismo tiempo que se ha desarrollado el trabajo de esta Tesis Doctoral.

#### 3.3.2. Bases de Schiff procedentes del *o*-salicilaldehído y sus derivados

Hemos llevado a cabo la condensación de la D-glucosamina con el *o*-salicilaldehído (**42**), el 2,4-dihidroxibenzaldehído (**432**), el 2,3-dihidroxibenzaldehído (**433**), el 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído (**434**) y el 4-metoxi-2-hidroxibenzaldehído (**435**) habiéndose obtenido con excelentes rendimientos las bases de Schiff **516**, **518**, **520**, **522** y **524**. Las iminas **516** y **518** ya habían sido preparadas anteriormente (**51** y **57**, respectivamente). También hemos preparado el hidrato de **518** y el clorhidrato de dicho hidrato, para los que se habían propuesto<sup>44</sup> las estructuras **58** y **59**, respectivamente. Aunque algunos de estos compuestos ya habían sido obtenidos con anterioridad (ver apartado 2.1.1.), su determinación estructural era poco satisfactoria, pues existía ambigüedad sobre la anomería de estos productos, así como sobre la estructura real del hidrato y su clorhidrato.

Los compuestos **516**, **518**, **520** y **522** cristalizan en su forma anomérica  $\alpha$ , aunque las iminas **516** y **522**, resultantes de la condensación de la D-glucosamina con *o*-salicilaldehído y su 5-bromoderivado, cristalizan con frecuencia como una mezcla de los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$  (**516:517** proporción ~1:2; **522:523** proporción ~1:1.4). En cambio, la imina derivada de **434** cristaliza como el anómero  $\beta$  (**525**).

Los espectros IR presentan absorciones entre 3000 y 2500  $\text{cm}^{-1}$  correspondientes a los grupos hidroxilos alifáticos y fenólicos y la típica vibración de tensión C=N a ~ 1640  $\text{cm}^{-1}$ . No obstante, su alta intensidad (la mayor del espectro) sugiere que en estado sólido podría existir en un estado diferente (enamina) al que presenta en disolución.

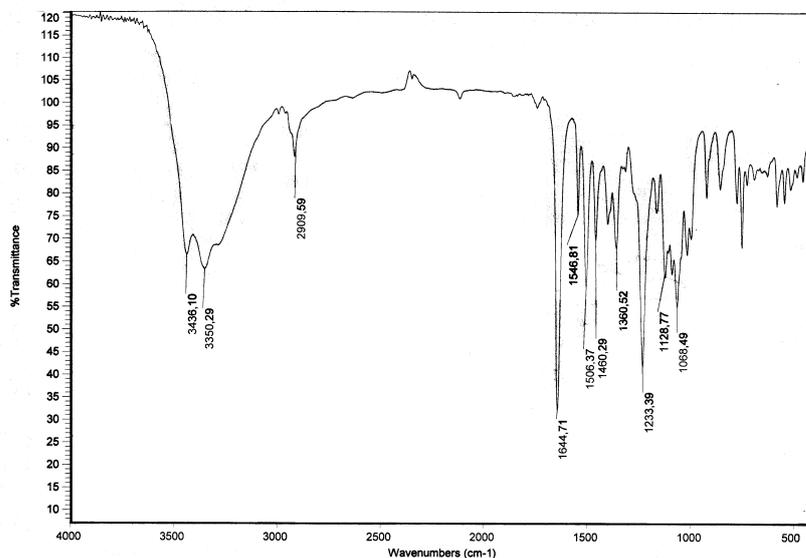
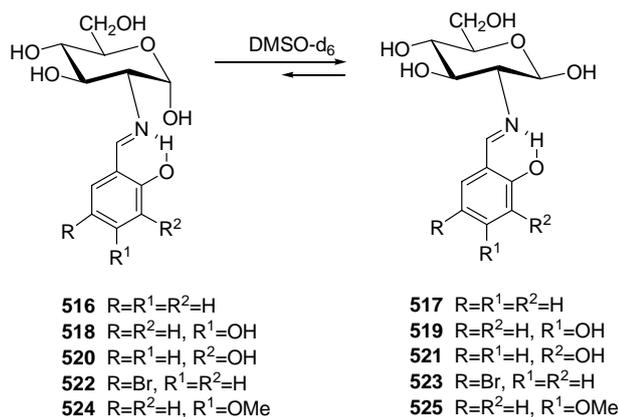


Figura 35. Espectro de IR de 520.

Podemos realizar la discusión estructural tomando a cualquiera de ellos como compuesto modelo. Así, por ejemplo, cuando se registraron los espectros de  $^1\text{H}$ - y  $^{13}\text{C}$ -RMN de la imina derivada del 2,4-dihidroxibenzaldehído recién disuelta en  $\text{DMSO-}d_6$ , sólo se observaron las señales procedentes del anómero  $\alpha$  (**518**) (figs. 36 y 37, tablas 22-24). Al dejar estar la disolución de **518** a temperatura ambiente, se forma una mezcla en equilibrio con el anómero  $\beta$  (**519**), en la que predomina este último (proporción  $\beta$ : $\alpha$ , ~2:1) (Esquema 96).



Esquema 96

### 3.3. Bases de Schiff derivadas de ortohidroxiarilaldehídos

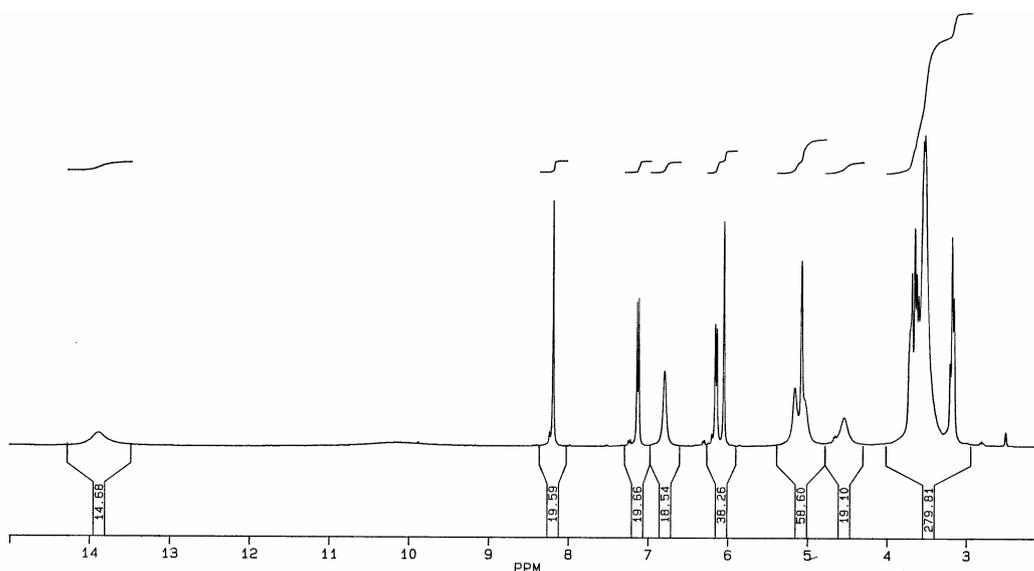


Figura 36. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de 518.

Tabla 22. Datos de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\delta$ , ppm) de los compuestos 516-535<sup>a</sup>

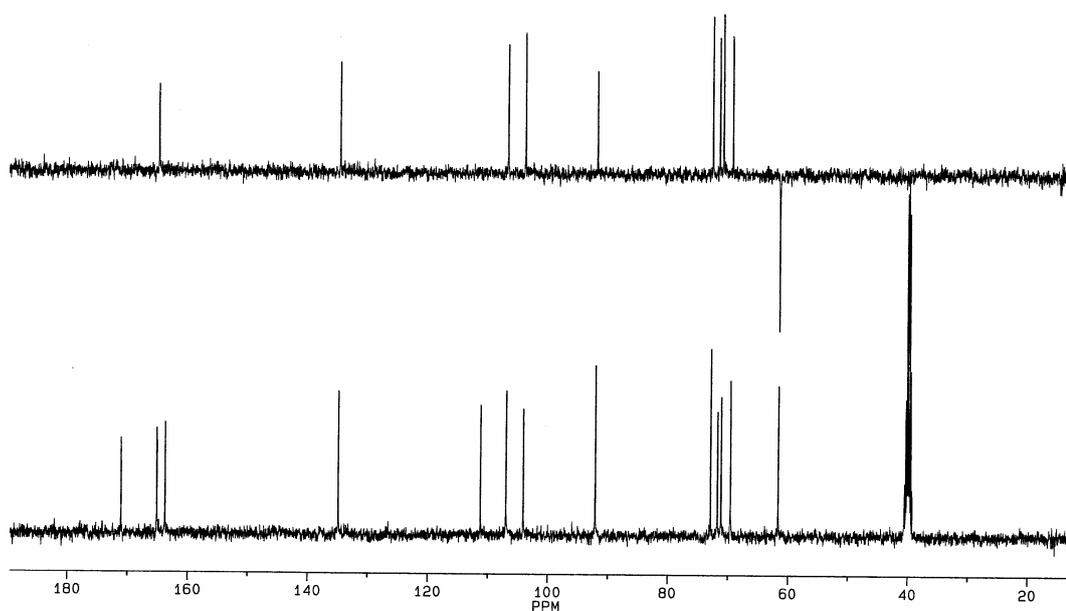
Comp	CH=N	C1OH	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'
516	8.48 s	6.57 d	5.04 d	3.17 t	3.43 dt	3.49 m	3.49 m	3.67 dd	3.49 m
517	8.41 s	6.77 d	4.71 t	2.86 dd	3.43 td	3.17 t	3.28 m	3.71 dd	3.48 dd
518	8.18 s	6.77 sa	5.06 d	3.18 ddd	3.70 t	3.16 c	3.56 m	3.56 m	3.56 m
519	8.22 s	5.13 sa	4.65 d	2.80 t	3.40 t	3.52 m	3.24 m	3.63 m	3.52 m
520	8.38 s	---	5.11 d	3.24 dd	3.66 t	3.17 t	3.73 m	3.54 dd	3.48 dd
521	8.36 s	---	4.71 d	2.89 t	3.45 t	3.17 t	3.73 m	3.54 dd	3.48 dd
522	8.47 s	6.64 d	5.03 m	3.27 m	3.67 t	3.19 m	3.73 m	3.50 m	3.50 m
523	8.42 s	6.79 m	4.73 t	2.87 t	3.50 m	3.17 m	3.73 m	3.50 m	3.50 m
524	8.23 s	6.78 s.a	5.08 s.a	3.26 m	3.60 dt	3.18 m	3.68 m	3.53 m	3.45 m
525	8.30 s	6.79 s.a	4.68 d	2.83 t	3.41 m	3.15 m	3.26 m	3.71 m	3.50 m
526	8.69 d	---	5.26 d	3.68 m	3.65 m	3.24 t	---	3.54 d	3.65 m
527	8.60 d	---	4.97 d	3.64 m	3.64 m	---	3.36 t	3.48 dd	3.64 m
528 <sup>b</sup>	8.35 s	6.72 d	4.67 t	2.87 t	3.41 m	3.31 d	3.41 m	3.75 m	---
529 <sup>b</sup>	8.48 s	6.43 sa	5.03 m	3.14 dd	3.41 m	3.41 m	3.41 m	3.75 m	---
530 <sup>c</sup>	8.22 s	6.68 d	4.59 t	2.78 t	3.40 m	3.40 m	3.27 t	3.77 c	---
531 <sup>c</sup>	8.18 s	6.54 s.a	5.04 d	3.11 t	3.46 t	3.40 m	3.27 d	3.61 d	---
532	8.17 s	6.70 s.a	5.07 s.a	3.51 m	3.76 m	3.73 m	3.90 t	3.51 m	3.51 m
533	8.22 s	6.66 s.a	4.57 t	3.09 t	3.50 m	3.50 m	3.50 m	3.50 m	3.50 m
534	8.42 s	6.73 s.a	4.63 m	3.19 t	3.55 m	3.70 s	3.40 s	3.55 m	3.55 m
535	8.46 s	6.58 s.a	5.03 m	3.55 m	3.81 m	3.81 m	3.94 t	3.55 m	3.55 m

<sup>a</sup> En DMSO- $d_6$  a 400 MHz; <sup>b</sup>H-7 y H-7' de 528 y 529 son señales multiplete a 3.41 ppm; <sup>c</sup>H-7 y H-7' son multipletes a 3.40 y 3.74 ppm, respectivamente.

**Tabla 23.** Constantes de acoplamiento (Hz) de los compuestos **516-535**<sup>a</sup>

Comp	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{5,6'}$	$J_{6,6'}$	$J_{C1,OH}$
516	3.4	9.2	3.8					4.4
517	8.1	9.1	9.7	9.7		2.0	11.9	6.7
518	2.6	11.3	9.2	9.2				
519	7.7	8.8	9.0				10.2	
520	3.2	9.8	9.4	9.4	5.6	2.4	11.6	---
521	8.0	8.6	9.2	9.4	5.6	2.4	11.6	---
522	--	9.6	9.6	--	--	--	--	3.6
523	8.4	8.4	--	--	--	--	--	--
524	--	10.0	10.0	--	--	--	--	--
525	7.2	8.4	8.8	8.8	6.0	--	11.6	--
526	2.1	--	9.0	9.0	5.2	--	11.9	--
527	8.0	--	--	--	5.1	--	11.7	--
528	7.4	8.2	8.3	--	--	--	--	5.6
529	3.4	9.7	--	--	--	--	--	--
530	7.2	8.4	--	8.8	--	--	--	7.2
531	3.4	9.9	10.4	--	--	--	--	--
532	--	--	--	0.0	6.2	--	--	--
533	8.0	9.6	--	--	--	--	--	--
534	8.8	8.8	--	--	--	--	--	--
535	--	--	10.4	0	6.2	--	--	--

<sup>a</sup> En DMSO- $d_6$  a 400 MHz.



**Figura 37.** Espectros de <sup>13</sup>C-RMN de **518**.

3.3. Bases de Schiff derivadas de ortohidroxiarilaldehídos

**Tabla 24.** Datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\delta$ , ppm) de los compuestos **516-535**<sup>a</sup>

Comp	ArCHN	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<b>516</b>	166.90	92.36	72.60	70.88	70.46	71.27	61.44
<b>517</b>	167.10	95.57	77.16	74.93	70.46	76.75	61.44
<b>518</b>	164.42	91.85	72.68	71.52	70.90	71.52	61.48
<b>519</b>	166.27	95.70	77.14	75.11	70.60	75.71	61.48
<b>520</b>	167.53	91.83	72.82	70.88	70.57	71.57	61.54
<b>521</b>	166.65	95.72	77.28	76.15	69.72	75.09	61.54
<b>522</b>	162.59	91.99	72.64	71.06	70.66	72.03	61.32
<b>523</b>	162.59	95.57	77.09	74.67	70.30	76.64	61.36
<b>524</b>	163.26	91.68	72.70	70.82	70.51	71.45	61.41
<b>525</b>	166.11	95.53	77.06	74.94	70.48	75.61	61.35
<b>526</b>	166.28	89.88	72.73	70.18	65.95	70.18	60.81
<b>527</b>	166.28	93.33	77.00	72.57	70.55	71.13	60.82
<b>528</b> <sup>b</sup>	160.72	95.88	76.73	69.29	74.74	75.16	68.82
<b>529</b> <sup>b</sup>	162.29	92.36	72.51	69.95	70.59	71.41	68.82
<b>530</b> <sup>c</sup>	164.03	95.98	75.80	75.32	69.37	74.67	68.82
<b>531</b> <sup>c</sup>	163.04	91.92	71.63	70.54	69.66	69.97	69.20
<b>532</b>	164.56	91.99	70.97	68.21	68.03	67.42	60.90
<b>533</b>	166.14	96.08	75.34	72.00		72.00	60.90
<b>534</b>	165.83	95.87	75.46	71.82	67.33	73.09	60.90
<b>535</b>	165.83	92.26	71.03	68.12	67.81	67.51	60.96

<sup>a</sup> En DMSO- $d_6$  a 100 MHz; <sup>b</sup>C-7 de **528** y **529** aparece a 62.70 y 63.30 ppm, respectivamente; <sup>c</sup>C-7 de **530** y **531** aparece a 62.70 y 63.25, respectivamente.

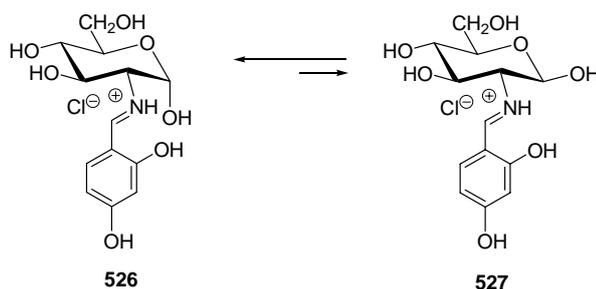
La anomería  $\alpha$  de **518** queda demostrada por el bajo valor de  $J_{1,2}$  (2.6 Hz), los desplazamientos químicos de H-1 ( $\delta_{\text{H-1}} \sim 5.0$  ppm) y C-1 ( $\delta_{\text{C-1}} \sim 92$  ppm) y el valor de  $J_{\text{C1,H}}$  ( $\sim 167$  Hz); en cambio, el anómero  $\beta$  **519** presenta un alto valor de  $J_{1,2}$  (8.1 Hz) y señales de H-1 y C-1 ( $\delta_{\text{H-1}} \sim 4.7$  ppm y  $\delta_{\text{C-1}} \sim 95.7$  ppm) y una  $J_{\text{C1,H}}$  ( $\sim 160$  Hz) concordantes con las mostradas por las iminas  $\beta$  descritas en el apartado II.2.1.1 (tablas 22-24).

Los protones de los hidroxilos fenólicos en *orto* presentan un elevado desplazamiento químico ( $>13$  ppm), poniendo de manifiesto la existencia de un fuerte puente de hidrógeno intramolecular con el nitrógeno imínico; en cambio, el hidroxilo en *para* aparece sobre 10 ppm. La agrupación de imina queda reflejada en los desplazamientos químicos del protón ( $\delta_{\text{CH=N}} \sim 8.2$  ppm) y del carbono ( $\delta_{\text{C=N}} \sim 165$  ppm) imínicos.

La imina **520** procedente de la condensación con el 2,3-dihidroxibenzaldehído muestra un comportamiento similar.

La cristalización de **518** (**57**) de disoluciones hidroalcohólicas conduce al hidrato. Los espectros de  $^1\text{H}$ - y  $^{13}\text{C}$ -RMN de este hidrato, recién disuelto en  $\text{DMSO-}d_6$ , son coincidentes con los del anómero  $\alpha$  **518**, lo que demuestra que la molécula de agua sólo interviene como agua de cristalización, formando parte de la red cristalina. Los desplazamientos químicos del protón y del carbono imínicos demuestran que este doble enlace permanece intacto. Por tanto, es incorrecta la propuesta hecha por Neuberger<sup>39</sup> de que la molécula de agua se ha adicionado al enlace imínico formando la estructura **58** (apartado 2.1.1).

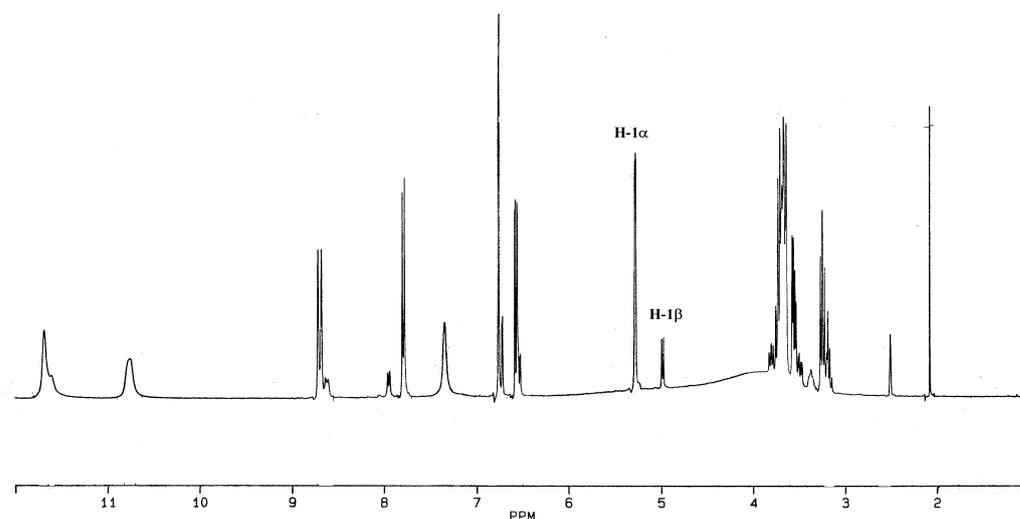
Asimismo, se comprueba que el clorhidrato de dicho hidrato no tiene la estructura **59**, sino que se trata de una sal, consecuencia del carácter básico del nitrógeno imínico. Sus espectros de  $^1\text{H}$ - y  $^{13}\text{C}$ -RMN (figs. 38 y 39) muestran un equilibrio entre los anómeros  $\alpha$  (**526**) y  $\beta$  (**527**), en el que predomina ampliamente el anómero  $\alpha$  (84.8%) (Esquema 97). Lo más interesante a destacar es el protón imínico,  $\text{CH}=\text{N}$ , que aparece como doblete a  $\sim 8.7$  ppm. Este desdoblamiento es el resultado del acoplamiento con el protón instalado sobre el nitrógeno ( $J_{\text{H-2,NH}} \sim 15$  Hz).



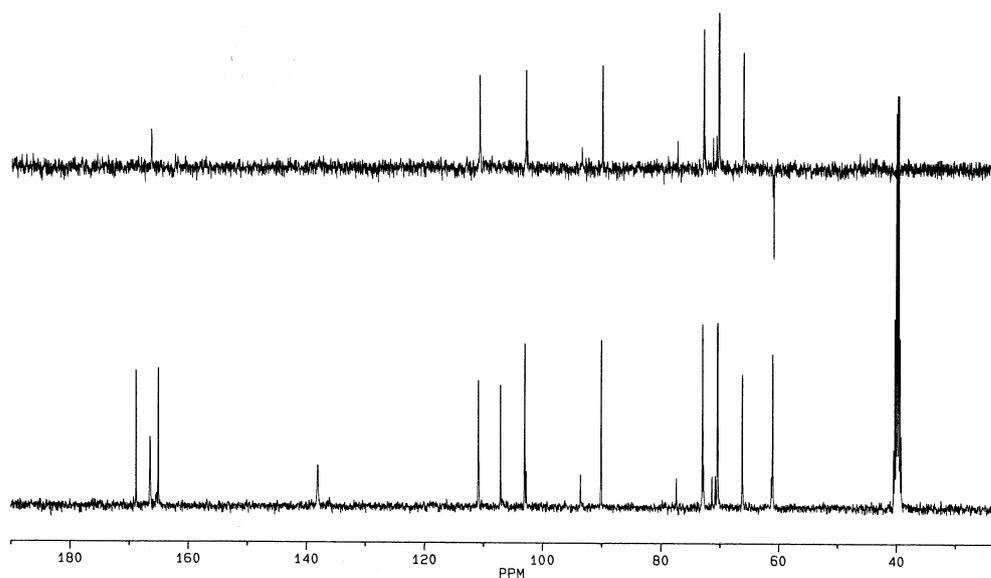
Esquema 97

La presencia de una carga formal sobre el nitrógeno trae como consecuencia un desplazamiento generalizado de los desplazamientos químicos de los protones a campo más bajo que el mostrado por los protones de **518** y **519**.

### 3.3. Bases de Schiff derivadas de ortohidroxiarilaldehídos

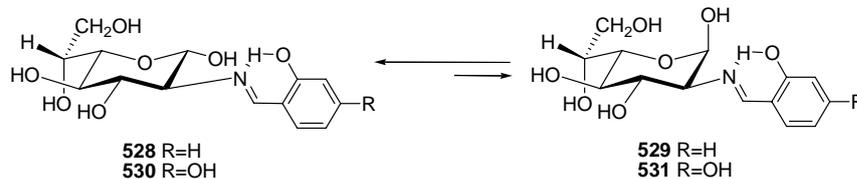


**Figura 38.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **526** y **527**.



**Figura 39.** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de **526** y **527**.

Las iminas resultantes de la condensación de la 2-amino-2-desoxi-D-glicero-L-gluco-heptopiranososa con *o*-salicilaldehído y 2,4-dihidroxibenzaldehído mostraron un comportamiento similar al exhibido por **516** y **518**. El producto inicialmente aislado es el anómero  $\alpha$  (anómero ecuatorial) (**528** y **530**), pero lentamente se equilibra con el anómero  $\beta$  (**529** y **531**), que es el producto minoritario en el equilibrio (la proporción  $\alpha$ : $\beta$  es  $\sim 1.5:1$ ).



Esquema 98

Los datos espectroscópicos de estas iminas son concordantes con sus homólogas 516 y 518.

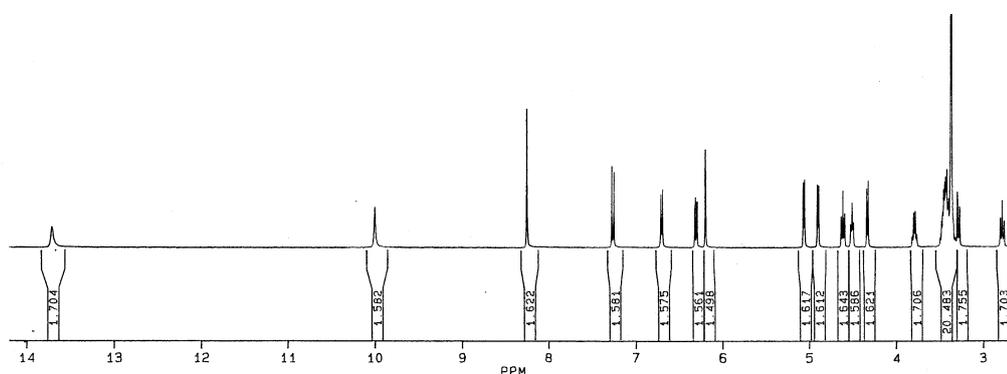
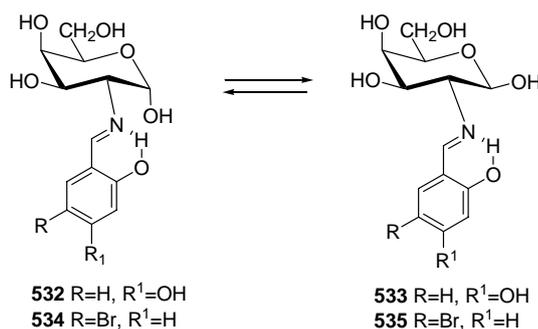


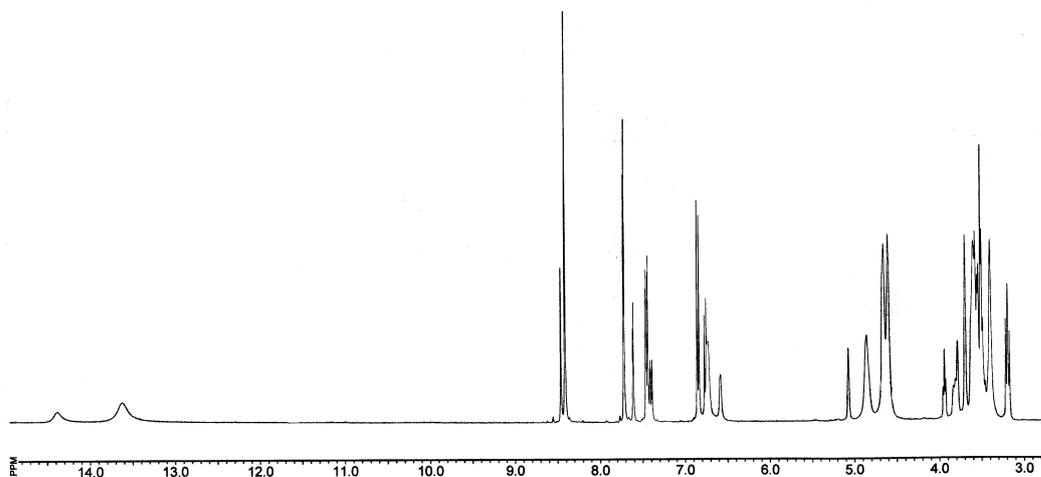
Figura 40. Espectro de <sup>1</sup>H-RMN de 530.

El 2,4-dihidroxibencilidenderivado de la D-galactosamina se presenta en estado sólido como el anómero  $\alpha$  532, mientras que el 5-bromosalicilidenderivado es una mezcla de los anómeros  $\alpha$ , 534, y  $\beta$ , 535.



Esquema 99

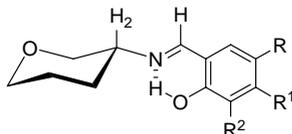
### 3.3. Bases de Schiff derivadas de ortohidroxiarilaldehídos



**Figura 41.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **534** y **535**.

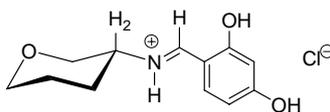
Todos los intentos de obtener el *o*-salicilidenderivado de la D-manosamina resultaron infructuosos.

El desplazamiento químico de H-2 de las iminas **516-523** y **528-535** es coincidente con el mostrado por las iminas estudiadas en los apartados anteriores (apartados 3.1.1 a 3.1.4), indicando que la proporción relativa de la conformación preferente en disolución del resto imínico con respecto al anillo de azúcar es similar (fig. 42).



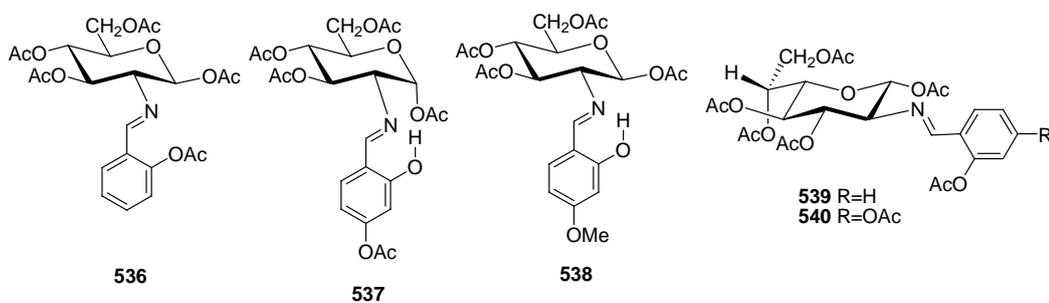
**Figura 42.** Conformación preferente en disolución de las *o*-salicilideniminas.

La imina protonada **526** también adopta la misma conformación, como se deduce de los altos valores de  $J_{\text{H}_2,\text{NH}}$  y  $J_{-\text{CH},\text{NH}}$ , acordes con una disposición antiperiplana entre los protones H2, NH e imínico (Fig. 43).



**Figura 43.** Conformación preferente en disolución de los clorhidratos **526** y **527**.

La acetilación de los *o*-saliciliden derivados de la D-glucosamina y de la 2-amino-2-desoxi-D-glicero-L-gluco-heptopiranosas con anhídrido acético en piridina condujo a los acetilderivados **536-540** con elevados rendimientos.



En el espectro de IR además de la absorción del C=N a  $\sim 1625\text{-}1640\text{ cm}^{-1}$  se observa la ausencia de señales hidroxílicas por encima de  $3000\text{ cm}^{-1}$  (Fig 44). En el caso de **537** y **538** esto se explica por la presencia del fuerte puente de hidrógeno intramolecular que reduce fuertemente la frecuencia y la intensidad de la vibración de tensión del enlace OH haciendo que la señal correspondiente se confunda con la línea base del espectro.

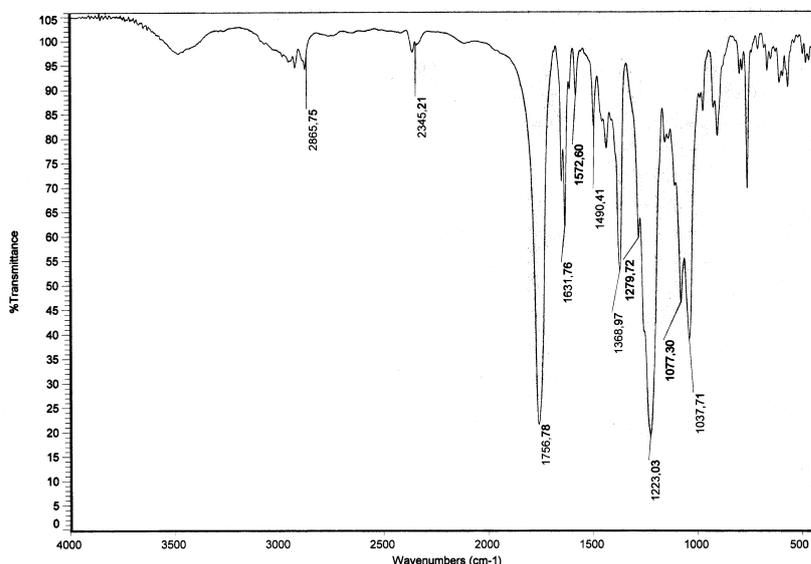


Figura 44. Espectro de IR de **536**.

Los datos espectroscópicos de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN indican que los acetilderivados **536-540** poseen estructura de imina (tablas 25 y 27), descartándose la estructura de enamina **56** que había sido propuesta por White<sup>43</sup> para el producto de acetilación del *o*-

### 3.3. Bases de Schiff derivadas de ortohidroxiarilaldehídos

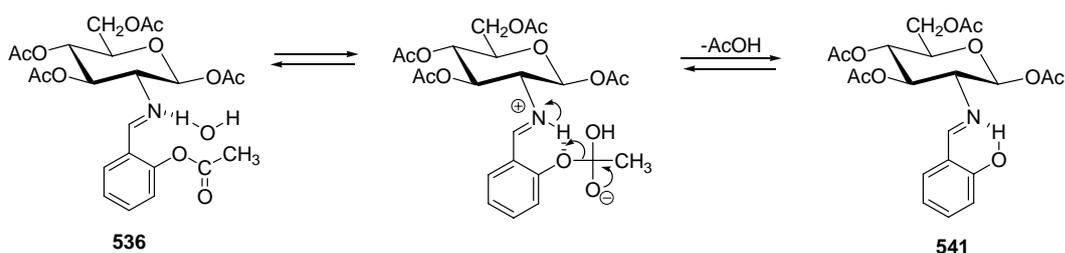
salicilidenderivado de la D-glucosamina. La estructura quinónica **56** habría mostrado señales análogas a las de la ortobenzoquinona a  $\sim 6.24^{264a}$  ppm y a  $\sim 180$  ppm.<sup>264b</sup>

Los acetilados **536** y **538** poseen anomería  $\beta$  y los acetilados **539** y **540** anomería  $\alpha$ , es decir, en todos el acetato anomérico está dispuesto ecuatorialmente, de acuerdo con los valores de  $J_{1,2}$  ( $\sim 8$  Hz). En cambio, el acetilderivado **537** fue el único que presentó anomería  $\alpha$  ( $J_{1,2} \sim 3.6$  Hz), aunque **536** se obtuvo contaminado inicialmente con un 12% de su anómero  $\alpha$ .

El hidroxilo asociado por puente de hidrógeno que presentan los acetilderivados **537** y **538** se puso de manifiesto por la presencia de las correspondientes señales a  $\sim 12$  ppm. Por el contrario, los hidroxilos fenólicos se han acetilado en los derivados **536**, **539** y **540**, como lo demuestran la ausencia de señales hidroxílicas a  $\sim 12$  ppm y la presencia de agrupaciones acetato a  $\sim 2.3$  ppm.

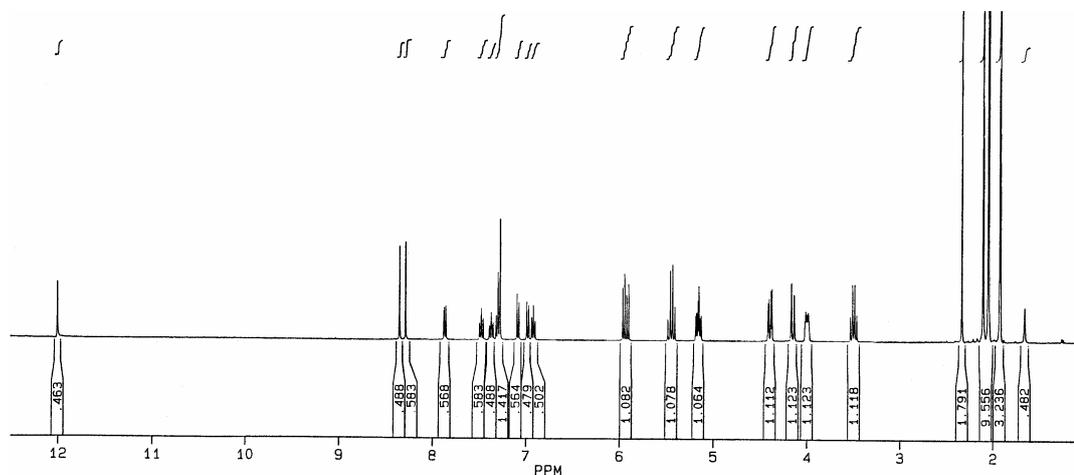
La recristalización de la imina acetilada **536** en metanol acuoso al 50% condujo a una mezcla en proporción  $\sim 1:1$  de **536** y de **541** (fig. 45). La imina **541** muestra la señal del OH fenólico a  $\sim 12$  ppm y los desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento del resto de las señales son prácticamente coincidentes con las mostradas por **536**.

La fácil solvólisis del acetato fenólico puede deberse a una catálisis básica general intramolecular, propiciada por la basicidad del nitrógeno imínico, que se encuentra en una disposición geométrica apropiada para llevar a cabo dicha catálisis (Esquema 100).



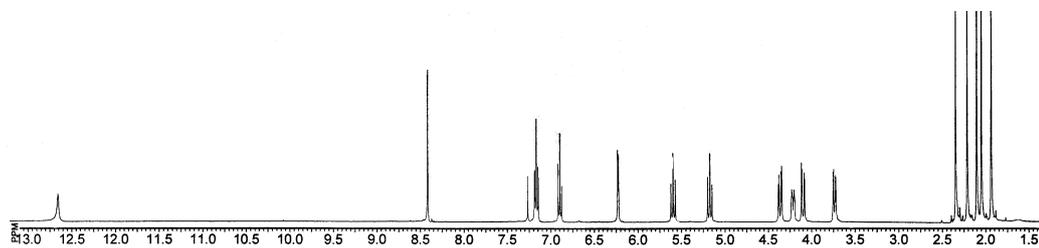
Esquema 100

<sup>264</sup> a) E. Pretsch, P. Bühlmann, C. Affolter, A. Herrera y R. Martínez, *Determinación estructural de compuestos orgánicos*, Springer-Verlag Ibérica, Barcelona, (2001), pág 205; b) *ibid*, pág 136.

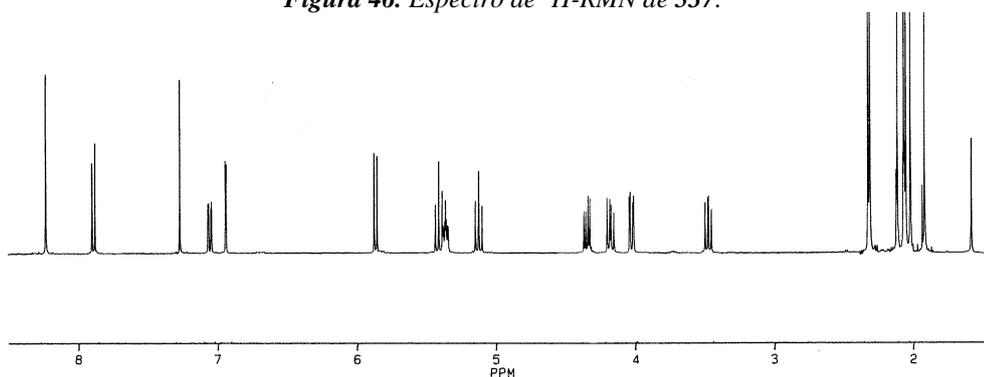


**Figura 45.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de la mezcla de 536 y 541.

En esta catálisis la asistencia del nitrógeno imínico a la adición de la molécula de agua conduciría al correspondiente intermedio tetraédrico, cuya descomposición estaría propiciada por la buena nucleofugacidad de la molécula de ácido acético. Han sido descritas catálisis intramoleculares similares.<sup>265</sup>



**Figura 46.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de 537.



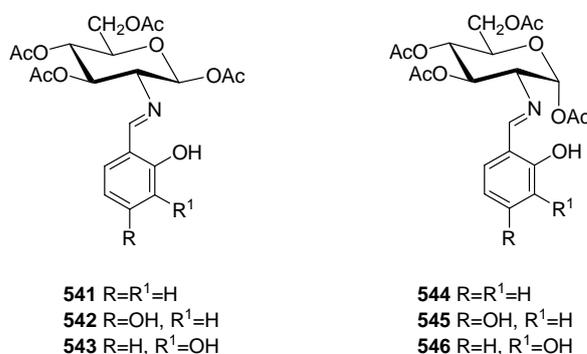
**Figura 47.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de 540.

<sup>265</sup> a) S. M. Felton y T. C. Bruice, *Chem. Commun.*, (1968) 907; b) A. R. Fersht y A. J. Kirby, *J. Am. Chem. Soc.*, **89** (1967) 5960.

### 3.3. Bases de Schiff derivadas de ortohidroxiarilaldehídos

Esta fácil hidrólisis intramolecular también explica la formación de **537** y **538** durante el proceso de aislamiento de los acetilderivados procedentes de la acetilación de **518** y **524**. Inicialmente, se deben formar los per-*O*-acetilderivados correspondientes que se hidrolizan cuando no se separan insolubles inmediatamente al tratarlos con agua-hielo.

La síntesis de **541** y, en general, de iminas acetiladas en el resto del azúcar pero con los OHs fenólicos libres puede realizarse de una forma indirecta, por condensación de los correspondientes aminoazúcares *O*-protegidos y el aldehído apropiado. De esta manera, a partir de **54** y **136** hemos obtenido las iminas **541-546**.



Los datos espectroscópicos confirman las estructuras. Los espectros de IR muestran señales típicas de grupos hidroxílicos, acetato ( $\sim 1750\text{ cm}^{-1}$ ) e imínico ( $\sim 1640\text{ cm}^{-1}$ ) (Fig 48). Al igual que ocurría con **537** y **538** la señal de los OHs asociados por puente de hidrógeno no es visible en los espectros de **541** y **544**; en cambio **542**, **543**, **545** y **546** muestran absorciones a  $\sim 3340\text{ cm}^{-1}$  debido a la presencia del segundo hidroxilo fenólico (fig. 49).

Los datos de RMN se recogen en las tablas 25-27 (Fig 50). Entre los datos es de destacar los altos valores de desplazamiento químico de los hidroxilos contiguos al grupo imínico, consecuencia del puente de hidrógeno entre ambos, y los valores que presentan los protones H-2, análogos a los de otras iminas acetiladas (ver apartado 3.1.1.2), que sugieren una conformación preferente en disolución como la indicada en la figura 42.

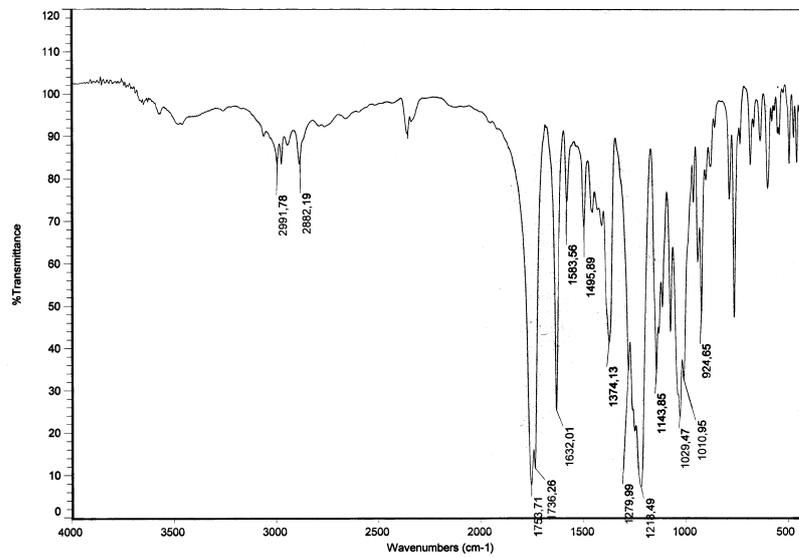


Figura 48. Espectro de IR de 544.

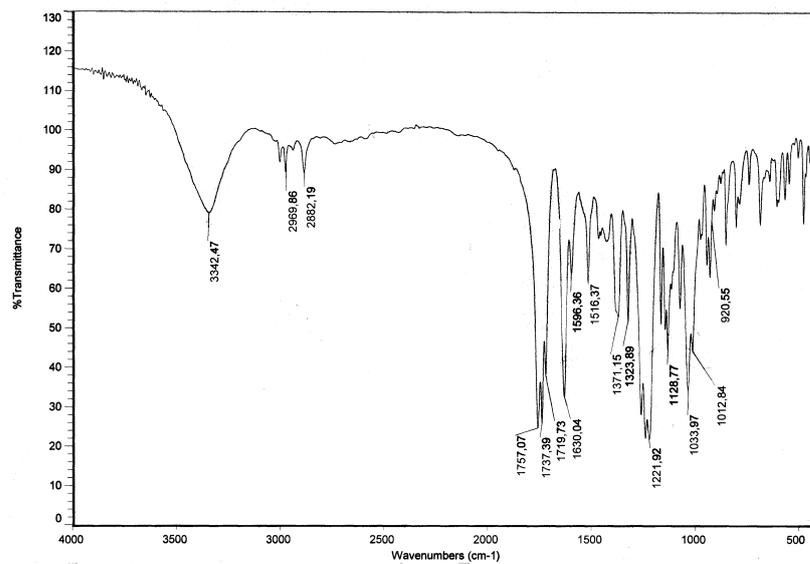


Figura 49. Espectro de IR de 545.

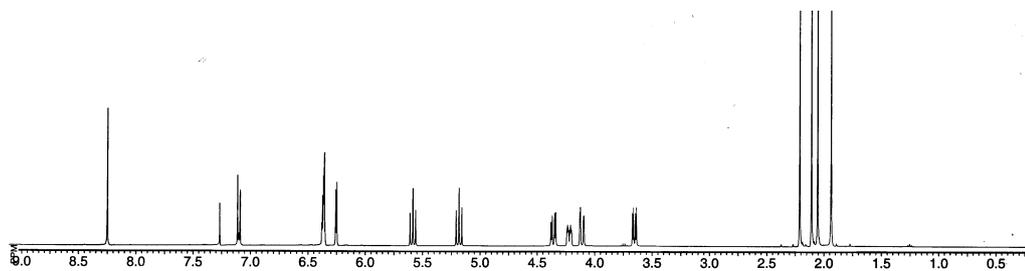


Figura 50. Espectro de <sup>1</sup>H-RMN de 542.

3.3. Bases de Schiff derivadas de ortohidroxiarilaldehídos

**Tabla 25.** Datos de  $^1\text{H-RMN}$  ( $\delta$ , ppm) de los compuestos **536-546**<sup>a</sup>

Comp	ArCHN	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'
<b>536</b>	8.27 s	5.94 d	3.49 t	5.44 t	5.15 t	3.99 ddd	4.38 dd	4.13 dd
<b>537</b>	8.42 s	6.22 d	3.74 dd	5.60 t	5.18 t	4.21 ddd	4.36 dd	4.10 dd
<b>538</b>	8.24 s	5.87 d	3.44 t	5.43 t	5.15 t	3.98 ddd	4.38 dd	4.13 d
<b>539</b> <sup>b</sup>	8.27 s	5.87 d	3.48 dd	5.42 t	5.12 t	4.01 dd	5.35 ddd	---
<b>540</b> <sup>c</sup>	8.23 s	5.85 d	3.46 dd	5.40 t	5.11 t	4.02 dd	5.35 ddd	---
<b>541</b>	8.34 s	5.90 d	3.50 t	5.46 t	5.16 t	3.99 ddd	4.38 dd	4.13 dd
<b>542</b>	8.22 s	5.87 d	3.44 dd	5.45 t	5.16 t	3.98 ddd	4.37 dd	4.14 dd
<b>543</b>	8.34 s	5.96 d	3.52 t	5.51 t	5.18 t	4.02 ddd	4.38 dd	4.15 dd
<b>544</b>	8.39 s	6.27 d	3.71 dd	5.62 t	5.19 t	4.24 ddd	4.37 dd	4.11 dd
<b>545</b>	8.25 s	6.26 d	3.65 dd	5.58 t	5.18 t	3.99 ddd	4.38 dd	4.13 dd
<b>546</b>	8.37 s	6.27 d	3.73 dd	5.63 t	5.20 t	3.73 ddd	4.36 dd	4.11 dd

<sup>a</sup> En  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz; <sup>b</sup>H-7 y H-7' aparecen como dd a 4.34 y 4.16 ppm, respectivamente. <sup>c</sup>H-7 y H-7' aparecen como dd a 4.33 y 4.17 ppm, respectivamente.

**Tabla 26.** Constantes de acoplamiento (Hz) de los compuestos **536-546**<sup>a</sup>

Comp	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{5,6'}$	$J_{6,6'}$	$J_{6,7}$	$J_{6,7'}$	$J_{7,7'}$
<b>536</b>	8.3	9.7	9.9	9.9	4.5	1.8	12.4	---	---	---
<b>537</b>	3.6	9.8	9.8	9.8	3.6	2.0	12.4	---	---	---
<b>538</b>	8.0	9.6	9.8	9.8	4.4	1.8	12.4	---	---	---
<b>539</b>	8.0	9.8	10.0	10.0	2.8	---	---	5.4	7.6	12.0
<b>540</b>	8.4	9.5	9.7	9.7	2.2	---	---	5.3	7.7	11.5
<b>541</b>	8.1	9.6	9.7	9.7	4.5	1.8	12.4	---	---	---
<b>542</b>	8.4	10.0	9.6	10.0	4.6	2.1	12.6	---	---	---
<b>543</b>	8.4	9.0	9.4	9.8	4.5	2.1	12.4	---	---	---
<b>544</b>	3.8	10.0	9.9	9.8	4.1	2.0	12.4	---	---	---
<b>545</b>	4.0	10.4	9.8	10.4	4.0	2.4	12.0	---	---	---
<b>546</b>	3.8	10.2	9.6	9.8	4.2	2.1	12.2	---	---	---

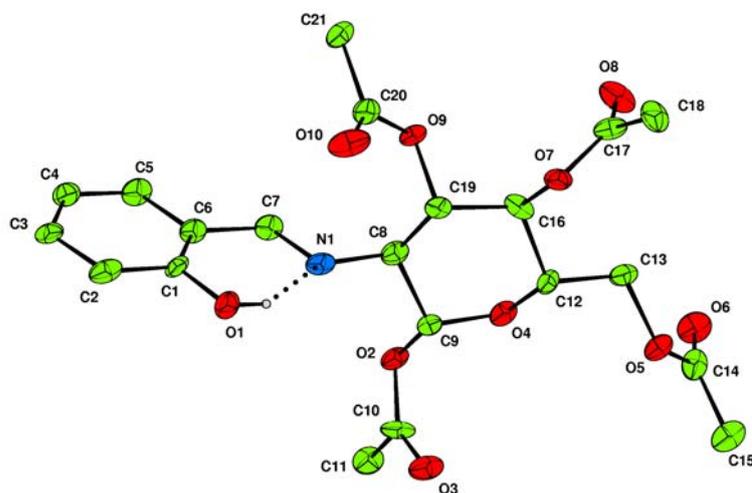
<sup>a</sup> En  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

Tabla 27. Datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\delta$ , ppm) de los compuestos **536-546**<sup>a</sup>

Comp	ArCHN	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7
<b>536</b>	160.92	92.83	73.50	72.89	67.97	73.08	61.74	---
<b>537</b>	168.68	91.01	70.81	69.27	67.90	69.87	61.59	---
<b>538</b>	163.92	92.74	73.18	72.81	67.72	73.18	61.62	---
<b>539</b>	160.68	93.29	73.42	72.94	67.17	73.06	66.75	62.14
<b>540</b>	159.72	93.25	73.38	73.06	67.17	72.93	66.75	62.10
<b>541</b>	168.54	92.67	73.07	71.79	67.78	72.89	61.49	---
<b>542</b>	168.08	92.80	73.33	71.33	67.72	72.75	61.68	---
<b>543</b>	168.62	92.55	72.97	71.57	67.63	72.82	61.60	---
<b>544</b>	160.99	91.05	70.93	69.36	67.81	69.94	61.60	---
<b>545</b>	167.77	91.28	71.21	68.93	67.87	70.02	61.71	---
<b>546</b>	168.84	91.04	70.90	69.11	67.72	70.02	61.59	---

<sup>a</sup> En  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

Los datos espectroscópicos del compuesto **541** sintetizado por esta vía coinciden con los mostrados por el compuesto procedente de la hidrólisis de **536**, confirmando así la estructura que para él habíamos propuesto. Además, las estructuras **541** y **545** se determinaron inequívocamente por difracción de rayos X de monocristal, mostrándose en las figuras 51 y 52.

Figura 51. Diagrama ORTEP de **541** obtenido por difracción de rayos X.

### 3.3. Bases de Schiff derivadas de ortohidroxiarilaldehídos

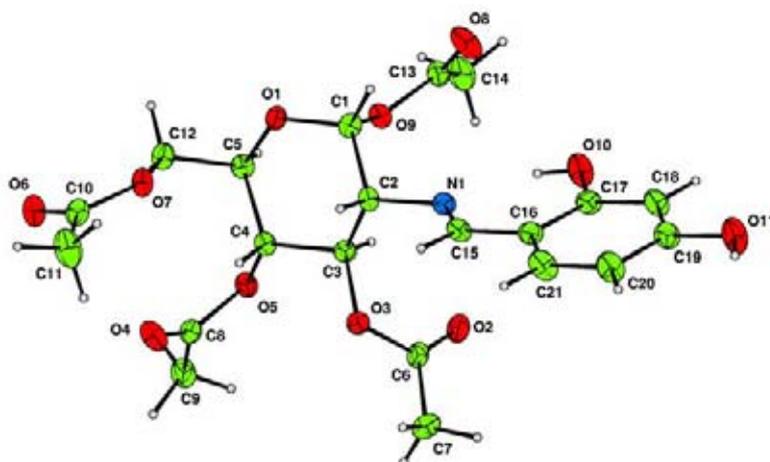


Figura 52. Diagrama ORTEP de **545** obtenido por difracción de rayos X.

En estado sólido ambas estructuras presentan un puente de hidrógeno intramolecular entre el nitrógeno y el hidroxilo contiguo al grupo imínico; el mismo resultado que habíamos encontrado en disolución a partir de datos espectrocópicos de  $^1\text{H-RMN}$ . Los datos estructurales correspondientes de los puentes de hidrógeno de **541** y **545** se recogen en la tabla 28.

Tabla 28. Enlaces de hidrógeno intramoleculares de las iminas **541** y **545** en estado sólido<sup>a</sup>

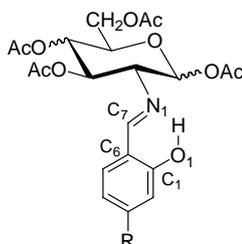
Compuesto	DH...A	d (D-H)	d (H...A)	d (D...A)	∠ (DHA)
<b>541</b>	O1-H1...N1	0.84	2.05	2.794 (13)	146.7
<b>545</b>	O10-H10...N1	0.84	1.89	2.635 (2)	147.1

<sup>a</sup>Distancias en Å y ángulos en °.

En la tabla 29 se comparan algunas distancias de enlace, procedentes del análisis de rayos X de **53**, **285**, **541** y **545**, con los valores medios de estructuras similares descritas como tautómeros fenolímínicos<sup>266</sup> y cetoamínicos<sup>267</sup> en la Base de Datos

<sup>266</sup> a) S. V. Lindeman, V.G. Andrianov, S.G. Kravcheni, V. M. Potapov, K. A. Potekhin, Struchkov, T. Yu, *Zh. Strukt. Khim*, **22** (1981) 123; b) O. S. Filipenko, V. I. Ponomarev, B. M. Bolotin, L. O. Atovmyan, *Kristallografiya*, **28** (1983) 889; c) S. M. Aldoshin, L. O. Atovmyan, V. I. Ponomarev, *Khim. Fiz. (Sov. J. Chem. Phys.)*, **3** (1984) 787; d) Bregman, L. Leiserowitz, K. Osaki, *J. Chem. Soc.*, (1964) 2086; e) S. M. Aldoshin, M. I. Knyazhanskii, Ya. R. Tymyanskii, L. O. Atovmyan, O. A. D'Yachenko, *Khim. Fiz. (Sov. J. Chem. Phys.)* (1982) 1015; f) A. E. Obodovskaya, Z. A. Starikova, B. M. Bolotin, T. N. Safonova, N. B. Etingen, *Zh. Strukt. Khim* **26** (1985) 111; g) O. S. Filipenko, L. O. Atovmyan, B. L. Tarnopol'skii, Z. Sh. Safina, *Zh. Strukt. Khim*, **20** (1979) 80, h) J. Ondracek, Z. Kovarova, J. Maixner, Jursik, *F. Acta Cryst*, **C49** (1993) 1948; i) F. Mansilla-Koblavi, S. Toure, J. Lapasset, M. Carles, H. Bodot, *Acta Cryst*, **C45** (1989) 451; j) T. Inabe, N. Hoshino, T. Mitani, Y.

Estructurales de Cambridge (Cambridge Structural Database). La numeración de los átomos utilizada en la tabla 29 se indica a continuación:



**Tabla 29.** Comparación de distancias de enlace<sup>a</sup> de **53**, **393**, **541** y **545** con distancias medias<sup>b</sup> de estructuras fenolímnicas y cetoamínicas relacionadas.

Enlace <sup>c</sup>	Compuesto				Estructura modelo <sup>d</sup>	
	53	393	541	545	Fenolimina	Cetoamina
N1-C7	1,271(2)	1,272(4)	1,258(3)	1,285(3)	1,287 (1,266, 1,317)	1,327 (1,303, 1,347)
C6-C7	1,468(3)	1,465(4)	1,552(16)	1,440(3)	1,445 (1,426, 1,457)	1,407 (1,399, 1,413)
C1-O1	-	-	1,335(12)	1,352(3)	1,349 (1,323, 1,399)	1,294 (1,279, 1,301)
C1-C6	1,387(3)	1,386(4)	1,406(15)	1,402(3)		

<sup>a</sup> En Å (desviación estándar estimada en paréntesis) a 120 K. <sup>b</sup> Determinadas a distintas temperaturas. <sup>c</sup> Numeración de los átomos en el esquema. <sup>d</sup> Valores mínimos y máximos en paréntesis.

Maruyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **62** (1989) 2245; k) G. P. Moloney, R. W. Gable, M. N. Iskander, D. J. Craik, M. F. Mackay, *Aust. J. Chem.*, **43** (1990) 99; l) T. Inabe, I. Gautier-Luneau, N. Hoshino, K. Okaniwa, H. Okamoto, T. Mitani, U. Nagashima, Y. Maruyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **64** (1991) 801; m) V. S. Sergienko, A. E. Mistryukov, V. V. Litvinov, M. I. Knyazhanskii, A. D. Garnovskii, M. A. Porai-Koshits, *Koord. Khim.*, **16** (1990) 168; n) G.-Y. Yeap, C.-L. Gan, H.-K. Fun, O. B. Shawkataly, S.-G. Teoh, *Acta Cryst.*, **C48** (1992) 1143; o) K. Wokniak, H. He, J. Klinowski, W. Jones, T. Dziembowska, E. Grech, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.*, **91** (1995) 77; p) E. Kwiatkowski, A. Olechnowicz, B. Kosciuszko-Panek, D. M. Ho, *Pol. J. Chem.*, **68** (1994) 85, q) F. Mansilla-Koblavi, J. A. Tenon, S. Toure, N. Ebby, J. Lapasset, M. Carles, *Acta Cryst.*, **C51** (1995) 1595; r) J. M. Fernández-G., A. Rodríguez-Romero, K. Pannerselvam, M. Soriano-García, *Acta Cryst.*, **C51** (1995) 1643; s) Y. Elerman, A. Elmali, O. Atakol, I. Svoboda, *Acta Cryst.*, **C51** (1995) 2344; t) J. A. Tenon, M. Carles, J.-P. Aycard, *Acta Cryst.*, **C51** (1995) 2603.

<sup>267</sup> a) V. A. Tafeenko, S. I. Popov, S. V. Medvedev, *Zh. Strukt. Khim.*, **32** (1991) 106; b) S. V. Lindeman, M. Yu. Antipin, Yu. T. Struchkov, *Sov. Phys. Crystallogr.*, **33** (1988) 215; c) V. A. Tafeenko, T. V. Bogdan, S. V. Medvedev, A. A. Kozyrev, S. I. Popov, *Zh. Strukt. Khim.*, **32** (1991) 169; d) V. G. Puranik, S. S. Tavale, A. S. Kumbhar, R. G. Yerande, S. B. Padhye, R. J. Butcher, *J. Cryst. Spectrosc. Res.*, **22** (1992) 725.

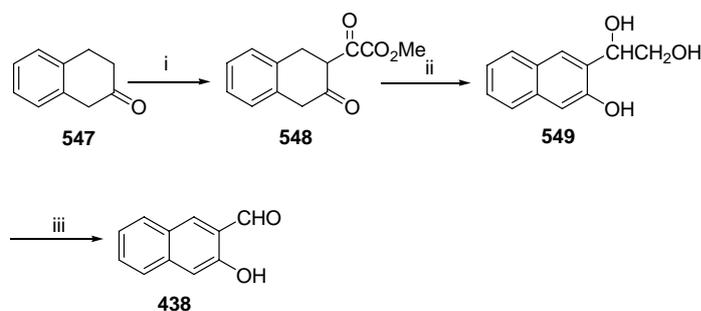
Puede comprobarse que los datos experimentales correspondientes a los cuatro productos son similares y se ajustan a los de la estructura modelo de fenolimina. Por tanto, los saliciliden derivados **541** y **545** no sólo muestran estructura fenilimínica en disolución sino también en estado sólido.

También resulta interesante destacar que la conformación adoptada por **541** y **545** en la celda cristalina es idéntica a la deducida para estos compuestos en disolución.

### 3.3.3. Síntesis de hidroxinaftaldehídos

Sólo hemos tenido fácil acceso comercial al 2-hidroxi-1-naftaldehído (**435**), encontramos hasta ahora 21 suministradores en todo el mundo. El 1-hidroxi-2-naftaldehído (**437**) es ofrecido por sólo 2 suministradores (uno japonés y otro alemán) pero el producto se sirve bajo encargo o está descatalogado. En cuanto al 3-hidroxi-2-naftaldehído (**438**) y el 8-hidroxi-1-naftaldehído (**436**) no hemos encontrado ningún suministrador. En consecuencia, hemos tenido que sintetizar los tres últimos aldehídos citados (**436-438**).

Iniciamos la síntesis de **438** utilizando el método descrito por Soffer y *col.*<sup>268</sup> que se resume en el Esquema 101. El producto de partida es la 2-tetralona (**547**) que se condensa con oxalato de metilo. El producto (**548**) se reduce con hidruro de aluminio y litio al diol **549** y luego se oxida con metaperyodato potásico para obtener **438**.

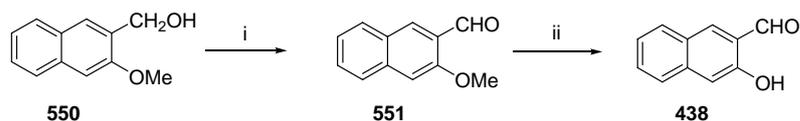


**Esquema 101.** Reactivos: i,  $\text{MeCO}_2\text{CO}_2\text{Me}$ ,  $\text{MeONa}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_6$ ; ii,  $\text{LiAlH}_4$ ; iii,  $\text{KIO}_4$ ,  $\text{H}_3\text{O}^+$ .

El método no resultó satisfactorio para obtener cantidades importantes de **438**, por lo que hemos buscado un camino alternativo. Para ello hemos partido del 3-metoxi-2-naftalenmetanol (**550**), disponible comercialmente, que primero se oxida con dióxido

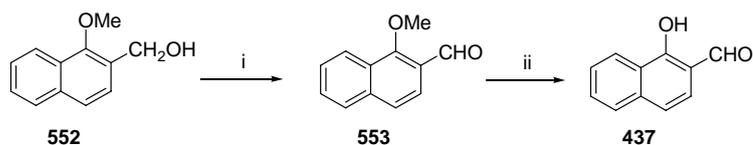
<sup>268</sup> M. D. Soffer, R. A. Stewart, G. L. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, **74** (1952) 1556.

de manganeso activo<sup>269</sup> al 3-metoxi-2-naftaldehído (**551**) y, posteriormente, se desmetila utilizando una disolución de tricloruro de boro en tetrahidrofurano<sup>270</sup> obteniéndose **438** con un rendimiento global del 67 %.



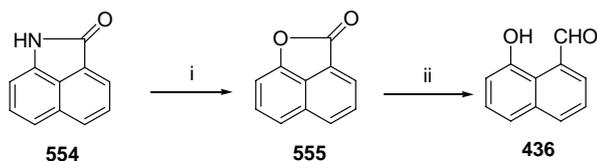
**Esquema 102.** Reactivos: *i*,  $MnO_2$ ,  $C_6H_6$ ; *ii*,  $BCl_3$ ,  $CH_2Cl_2$

De forma similar se ha sintetizado el 1-hidroxi-2-naftaldehído (**437**) utilizando como producto de partida el 1-metoxi-2-naftalenometanol (**552**), también disponible en el comercio. La oxidación inicial conduce al 1-metoxi-2-naftaldehído (**553**) y la posterior desprotección produce **437** con un rendimiento global del 67% (Esquema 103).



**Esquema 103.** Reactivos: *i*,  $MnO_2$ ,  $C_6H_6$ ; *ii*,  $BCl_3$ ,  $CH_2Cl_2$

Finalmente, para sintetizar el 8-hidroxi-1-naftaldehído (**436**) se ha utilizado el procedimiento de Elliger<sup>271</sup> (Esquema 104).



**Esquema 104.** Reactivos: *i*,  $NaNO_2$ ,  $H_2SO_4$ ; *ii*,  $LiAlH_4$  ( $tBuO$ )<sub>3</sub>.

La transformación de la 1,8-naftolactama (**554**) en la 1,8-naftolactona (**555**) y su posterior reducción conduce a **436**.

<sup>269</sup> E: F: Pratt, J. van de Castle, *J. Org. Chem.*, **26** (1961) 2973.

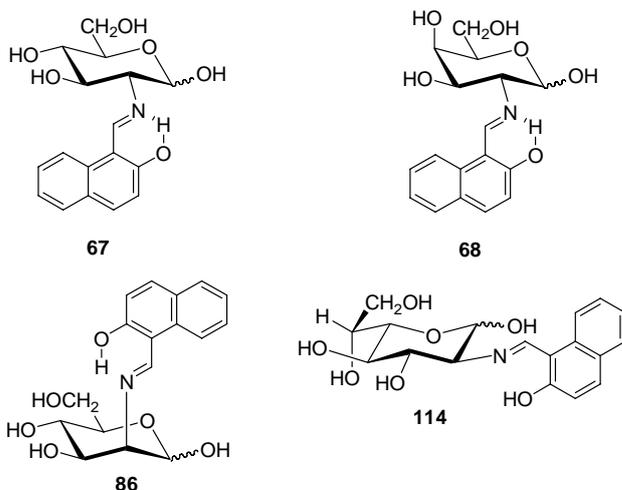
<sup>270</sup> a) K. Hinterding, A. Knebel, P. Herrlich, H. Waldmann, *Biorg. Med. Chem.*, **6** (1998) 1153.

b) R. Córdoba, A. G. Csakÿ, J. Plumet, *ARKIVOC 2000*, (IV) 94.

<sup>271</sup> C. A. Elliger, *Org. Prep. Preced. Int.*, **17** (1985) 419.

### 3.3.4. Bases de Schiff derivadas del 2-hidroxi-1-naftaldehído

Por reacción del 2-hidroxi-1-naftaldehído con D-glucosamina, D-galactosamina, D-manosamina y 2-amino-2-desoxi-D-*glicero*-L-*gluco*-heptopiranosas y utilizando los procedimientos descritos en la literatura<sup>25,42,69,126,192</sup> hemos preparado las 2-desoxi-2-(2-hidroxi-1-naftilmetilén)amino-aldopiranosas de configuraciones D-*gluco*, D-*galacto*, D-*mano* y D-*glicero*-L-*gluco*, respectivamente (**67**, **68**, **86** y **114**).



Los cuatro compuestos presentan datos espectroscópicos similares y mutarrotan en disolución. En los espectros de IR en estado sólido hay que destacar una banda muy intensa a  $\sim 1630\text{ cm}^{-1}$ , que ha sido asignada a la vibración de tensión del enlace imínico ( $\nu_{\text{C=N}}$ ).<sup>192</sup> No obstante, como demostraremos más adelante, los aductos de la D-glucosamina, D-galactosamina, D-manosamina y 2-amino-2-desoxi-D-*glicero*-L-*gluco*-heptopiranosas con 2-hidroxi-1-naftaldehído no poseen las estructuras de imina **67**, **68**, **86** y **114**, sino las estructuras de enamina **556-559**, respectivamente; por lo que la banda a  $\sim 1630\text{ cm}^{-1}$  corresponde, en realidad, a la vibración de tensión de un carbonilo de enamina<sup>8,272,273,274,275,276,277</sup>. Dicha banda es la más intensa del espectro y, probablemente, engloba también la vibración de tensión del C=C, ya que se observan hombros a  $1610\text{ cm}^{-1}$  y  $1600\text{ cm}^{-1}$  (Fig 53 y 54). Esta alta intensidad es propia de grupos carbonilos; si su

<sup>272</sup> A. Gómez, P. Borrachero y J. Bellanato, *Carbohydr. Res.*, **135** (1984) 101.

<sup>273</sup> M. Gómez, J. A. Galbis, P. Areces, M. Bueno, *An. Quím.*, **77** (1981) 278.

<sup>274</sup> A. Gómez, A. Cert y U. Scheidegger, *Carbohydr. Res.*, **18** (1971) 173.

<sup>275</sup> A. Gómez, M. Gómez, A. Cert y U. Scheidegger, *An. Quím.*, **64 B** (1968) 579.

<sup>276</sup> J. Dabrowski y U. Dabrowska, *Chem. Ber.*, **101** (1968) 2365.

<sup>277</sup> J. Weinstein y G. M. Wyman, *J. Org. Chem.*, **23** (1958) 1618.

procedencia fuera de un enlace de imina, C=N, su intensidad debería ser mucho menor, como ocurre con la mostrada por las iminas descritas en los apartados 3.1.1 y 3.2.2.

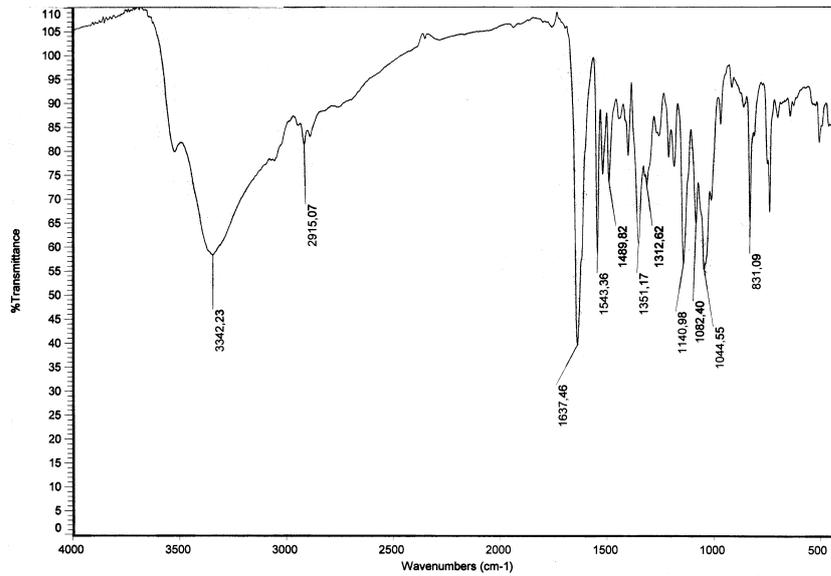


Figura 53. Espectro IR de 557.

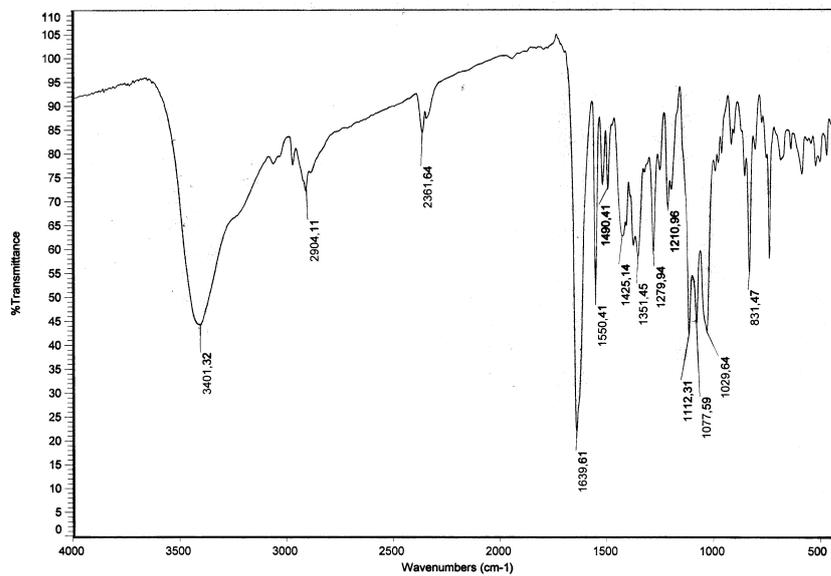
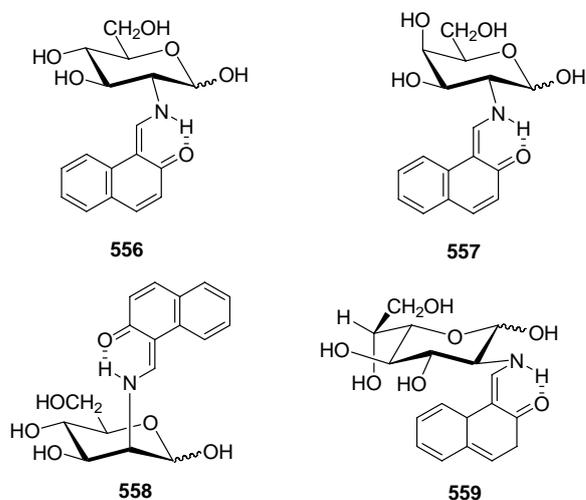


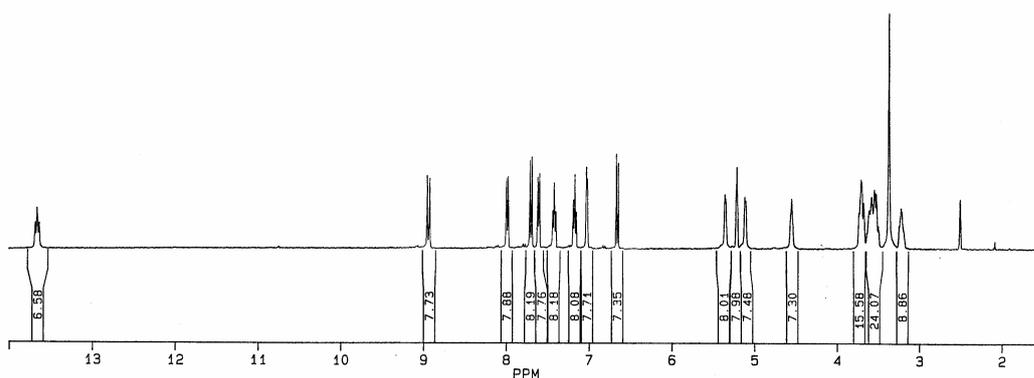
Figura 54. Espectro de IR de 558.

### 3.3. Bases de Schiff derivadas de ortohidroxiarilaldehídos

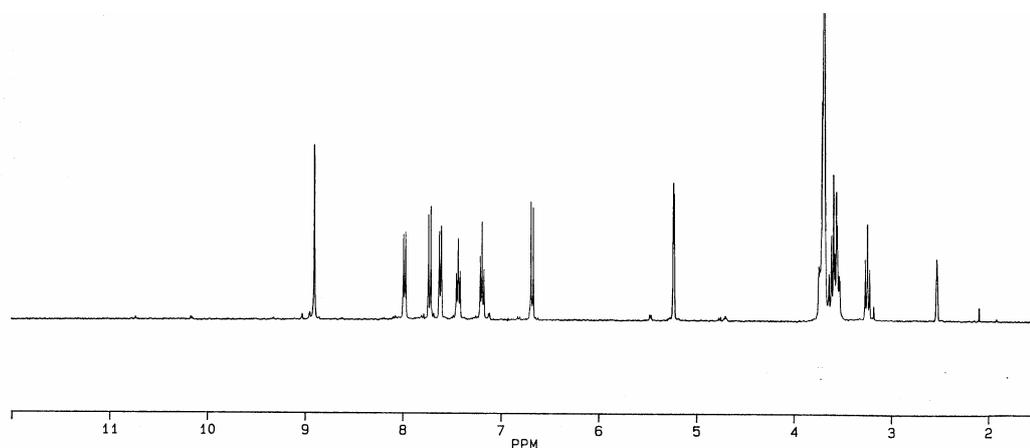


Cuando se registra el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del aducto recién disuelto de la D-glucosamina y el 2-hidroxi-1-naftaldehído, se detectan las señales de un único producto: el anómero  $\alpha$  de **556** (**560**) (fig 55). El intercambio con  $\text{D}_2\text{O}$  y las experiencias de doble resonancia permitieron la localización y la asignación de las señales. Se observa la presencia de una señal triplete a  $\sim 13.7$  ppm, acoplada con el doblete a  $\sim 8.93$  ppm y con otra señal oculta en el multiplete que aparece en  $\sim 3.6$  ppm. En el intercambio con  $\text{D}_2\text{O}$  (fig. 56) la primera desaparece y el doblete se convierte en singlete.

Estas multiplicidades no están de acuerdo con la estructura de base de Schiff **67**, para la que esperaríamos señales singlete para el OH fenólico y para el protón imínico ( $\text{CH}=\text{N}$ ), como ocurre en el caso de otras iminas de la D-glucosamina.

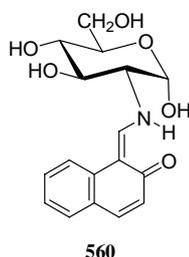


**Figura 55.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **560** recién disuelto en  $\text{DMSO-d}_6$ .

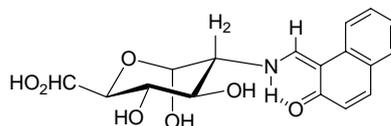


**Figura 56.** Intercambio con  $D_2O$  en el espectro de  $^1H$ -RMN de **560**.

Sin embargo, concuerdan perfectamente con una estructura de enamina de una 2-amino-2-desoxialdosa.<sup>8,272,273,274,275</sup> El alto valor del desplazamiento químico del NH apoya la presencia del puente de hidrógeno intramolecular, el protón anomérico se identifica con claridad, tras el intercambio con  $D_2O$ , a 5.2 ppm y el pequeño valor de la constante de acoplamiento  $J_{1,2}$  (~ 3.6 Hz) demuestra una disposición relativa *gauche* entre H-1 y H-2; es decir, que se trata de **560**, el anómero  $\alpha$  de **556**.



Las elevadas constantes de acoplamiento ( $J_{CH,NH} \sim J_{NH,H-2} \sim 10.8$  Hz) indican que el protón etilénico exocíclico, el H-2 del anillo de azúcar y el NH se encuentran en sendas conformaciones *s-trans* (Fig. 57).



**Figura 57.** Conformación preferente en disolución de **560**.

Entre 7.0 y 8.0 ppm se localizan los protones del núcleo del naftaleno en derivados del 2-hidroxi-1-naftaldehído (ver más adelante), pero la señal del protón etilénico endocíclico en  $\beta$  del fragmento de cetona  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturada de **560** se localiza

### 3.3. Bases de Schiff derivadas de ortohidroxiarilaldehídos

fácilmente a ~6.64 ppm como doblete, mientras que el protón en  $\alpha$  lo hace a ~7.69 ppm. Estos desplazamientos son similares a los de la  $\alpha$ -pirona (6.38 ppm y 7.56 ppm, respectivamente).<sup>265a</sup> Junto a ellos, a ~7.0 ppm, aparece la señal del protón del hidroxilo anomérico. El resto de los protones del anillo de azúcar se localizan entre 3.7 y 3.2 ppm. Es interesante destacar que la señal de H-2 no se encuentre por debajo de 3.3 ppm, lo que es típico de una estructura de imina (ver tabla 22); en cambio, aparece a ~3.5 ppm, como en otras enaminas de la D-glucosamina.<sup>188,189</sup>

**Tabla 30.** Datos de <sup>1</sup>H-RMN ( $\delta$ , ppm) de los compuestos **560-564**<sup>a</sup>

Comp	CH=	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'	NH
<b>560</b>	8.92 d	5.20 t	3.53 m	3.60 m	3.21 m	3.48 m	3.70 m	3.56 m	13.65 t
<b>561</b>	8.93 d	5.23 t	3.72 m	3.80 m	3.85 m	3.92 t	3.72 m	3.72 m	13.65 t
<b>562</b> <sup>b</sup>	8.92 s	5.19 t	3.46 m	3.61 dt	3.46 m	3.74 d	3.83 c	----	13.63dd
<b>563</b>	9.03 d	5.16 d	3.51 m	3.91 m	3.28 m	3.91 m	3.76 m	3.76 m	14.31 t
<b>564</b>	8.94 d	4.95 d	3.51 m	3.91 m	3.24 m	3.76 m	3.76 m	3.76m	14.19 t

<sup>a</sup>En DMSO-*d*<sub>6</sub> a 400 MHz; <sup>b</sup>H-7 y H-7' de 563 son un multiplete a 3.46 ppm.

**Tabla 31.** Constantes de acoplamiento (Hz) de los compuestos **560-564**<sup>a</sup>

Comp	<i>J</i> <sub>1,2</sub>	<i>J</i> <sub>2,3</sub>	<i>J</i> <sub>3,4</sub>	<i>J</i> <sub>4,5</sub>	<i>J</i> <sub>5,6</sub>	<i>J</i> <sub>5,6'</sub>	<i>J</i> <sub>6,6'</sub>	<i>J</i> <sub>=CH,NH</sub>	<i>J</i> <sub>2,NH</sub>	<i>J</i> <sub>1,OH</sub>
<b>560</b>	3.3	9.9	9.9	9.9	--	--	11.3	11.9	8.9	4.8
<b>561</b>	3.8	--	--	0.0	6.3	6.3	--	11.9	10.3	4.4
<b>562</b>	4.0	9.2	9.2	10.4	--	--	--	12.0	8.8	4.0
<b>563</b>	3.9	--	--	--	--	--	--	9.9	8.8	3.9
<b>564</b>	--	--	--	--	--	--	--	10.5	9.3	3.9

<sup>a</sup> En CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.

**Tabla 32.** Datos de <sup>13</sup>C-RMN ( $\delta$ , ppm) de los compuestos **560-564**<sup>a</sup>

Comp	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	CH=	C=O
<b>560</b>	90.99	72.63	70.68	65.52	71.64	61.11	160.54	179.46
<b>561</b>	91.23	71.11	68.21	61.79	68.50	60.90	158.87	179.84
<b>562</b> <sup>b</sup>	91.05	71.93	70.56	69.02	69.86	65.50	158.57	179.55
<b>563</b>	92.81	66.02	68.63	68.32	73.72	61.84	159.82	177.50
<b>564</b>	93.00	66.76	71.95	68.16	77.93	61.89	160.37	178.15

<sup>a</sup>En DMSO-*d*<sub>6</sub> a 100 MHz; <sup>b</sup>C-7 aparece a 63.10 ppm.

Los datos espectroscópicos de <sup>13</sup>C-RMN de **561** confirman su estructura de enamina  $\alpha$ . El carbono anomérico aparece a ~91 ppm<sup>198</sup>, en total acuerdo con la anomería asignada. Sin embargo, la señal que aparece a ~179 ppm es especialmente

interesante, pues sólo es compatible con el grupo carbonilo de una estructura de enamina y no pueden ser explicada por una estructura de imina como la de **67** (el carbono carbonílico de la *orto*-benzoquinona aparece a 180.4 ppm<sup>265b</sup>).

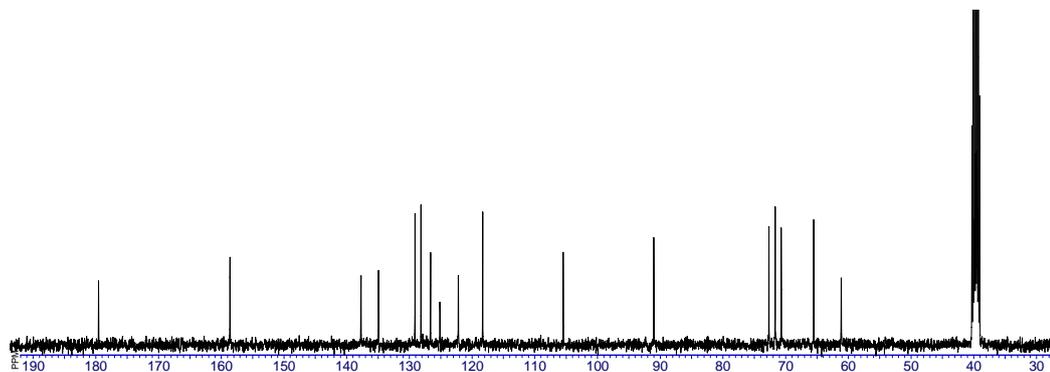


Figura 58. Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de **560**.

El comportamiento de los aductos **557** y **559**, procedentes de la D-galactosamina y la 2-amino-2-desoxi- $\beta$ -D-glicero-L-gluco-heptopiranosas, es completamente paralelo al discutido para el aducto de la D-glucosamina. Los espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN (figs. 59-61) son muy similares a los de **560** y corresponden solamente al anómero  $\alpha$  de **557** (**561**) y anómero  $\beta$  de **559** (**562**).

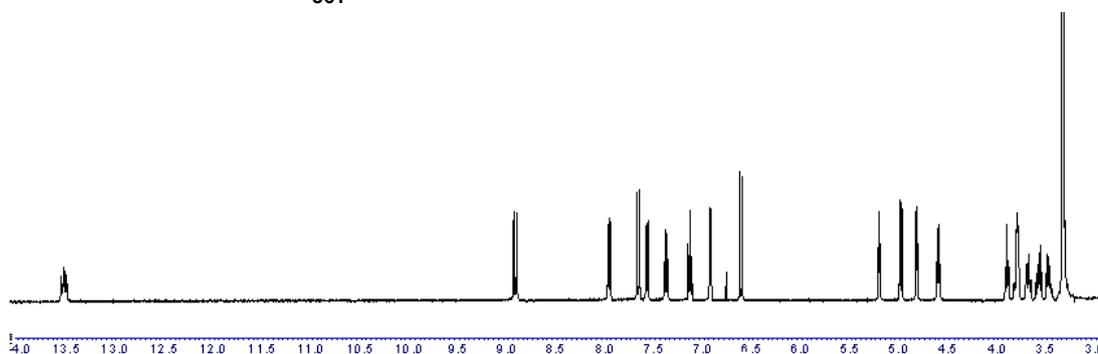
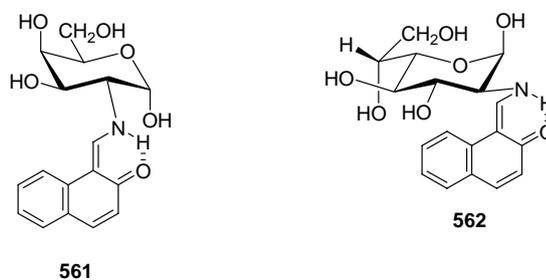


Figura 59. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **561**.

### 3.3. Bases de Schiff derivadas de ortohidroxiarilaldehídos

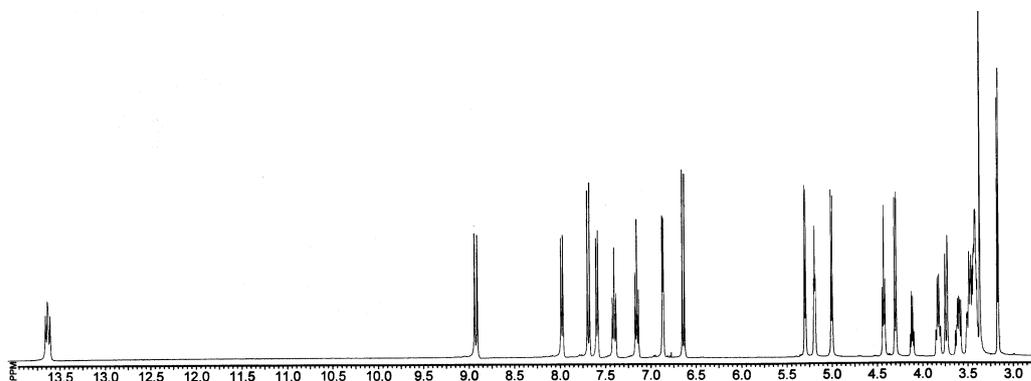


Figura 60. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **562**.

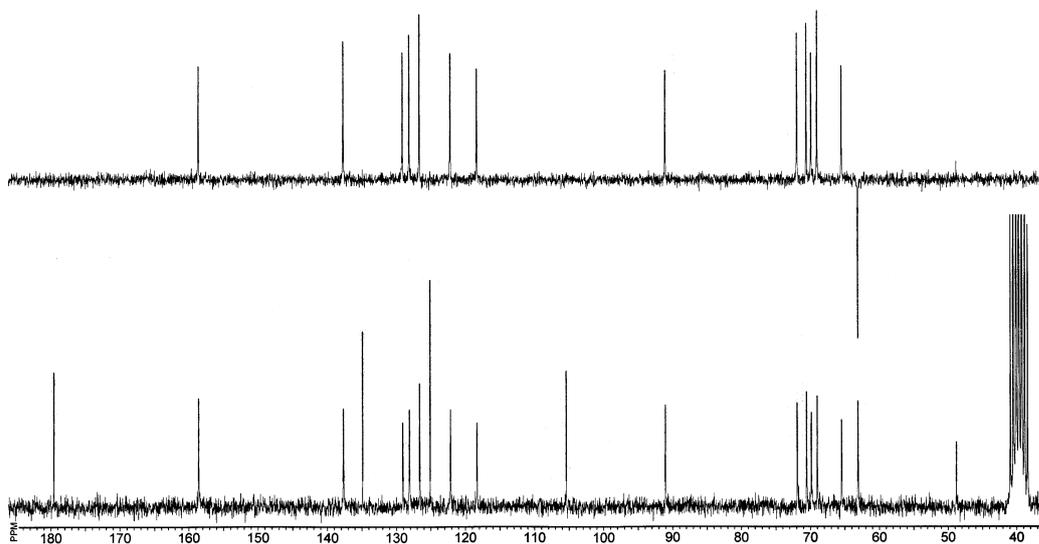


Figura 61. Espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN y DEPT de **562**.

Las conformaciones deducidas de los valores de las constantes de acoplamiento entre H-2, NH y =CH son análogas a las de **560** (fig. 62).

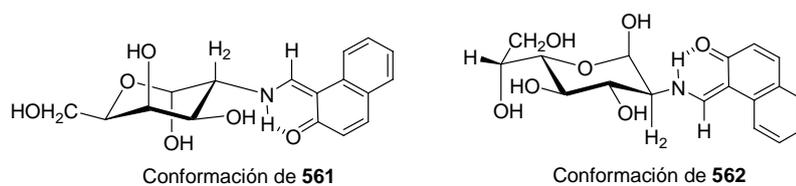
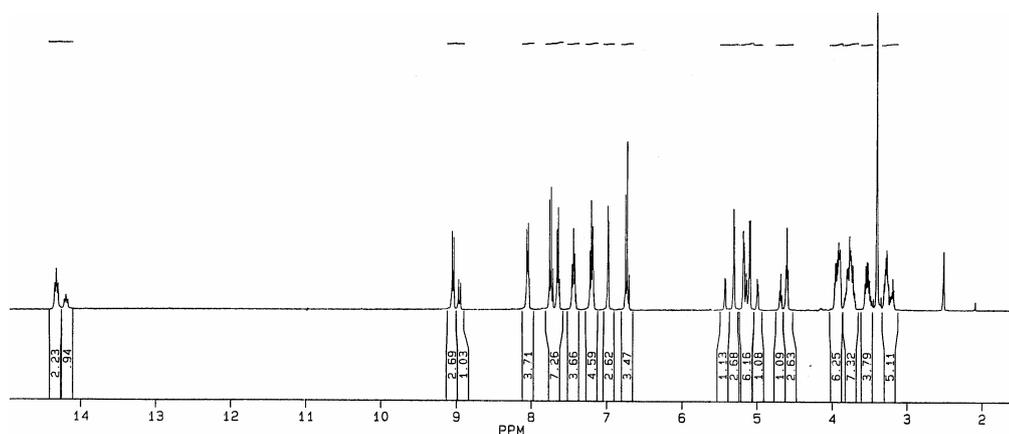
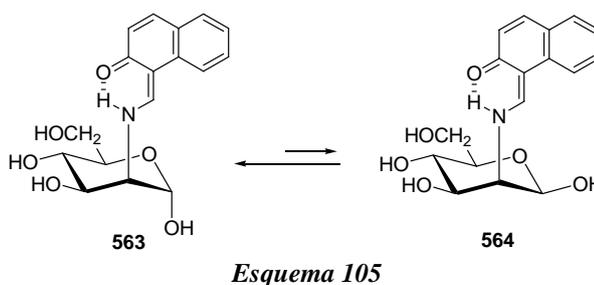


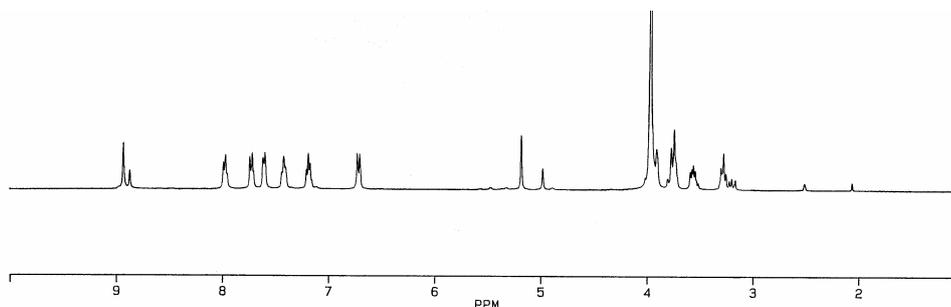
Figura 62. Conformaciones en disolución de **561** y **562** deducidas de datos de  $^1\text{H}$ -RMN

Finalmente, los registros de RMN (figs. 63-65) del aducto de la D-manosamina y el 2-hidroxi-1-naftaldehído mostraron que, en este caso, se aisló una mezcla de los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$  con estructura de enamina (**563** y **564**, respectivamente) (Esquema 105).



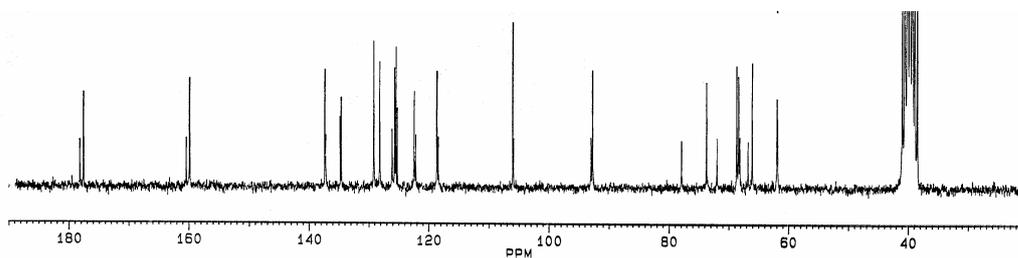
**Figura 63.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de la mezcla en equilibrio de **563** y **564**.

Al intercambiar con  $\text{D}_2\text{O}$  (fig. 64) las señales de NH desaparecen y los dobletes de los protones etilénicos exocíclicos se simplifican a singletes. También desaparecen las señales de los hidroxilos, quedando al descubierto los protones anoméricos a  $\sim 5.17$  ppm y  $\sim 4.97$  ppm. El primero corresponde al producto mayoritario, que es el anómero  $\alpha$  porque aparece a campo más bajo que el anómero  $\beta$ .



**Figura 64.** Espectro  $^1\text{H}$ -RMN del intercambio con  $\text{D}_2\text{O}$  de la mezcla de **563** y **564**.

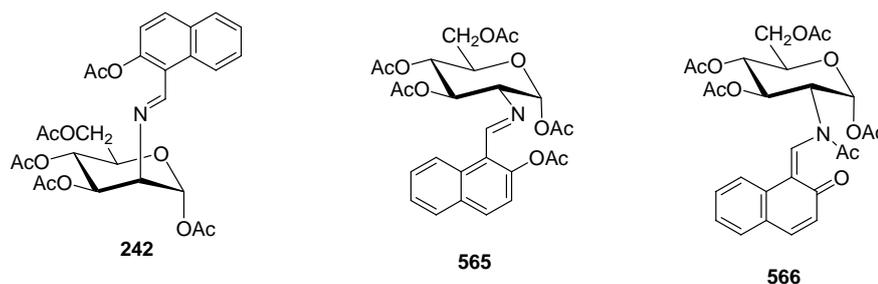
### 3.3. Bases de Schiff derivadas de ortohidroxiarilaldehídos



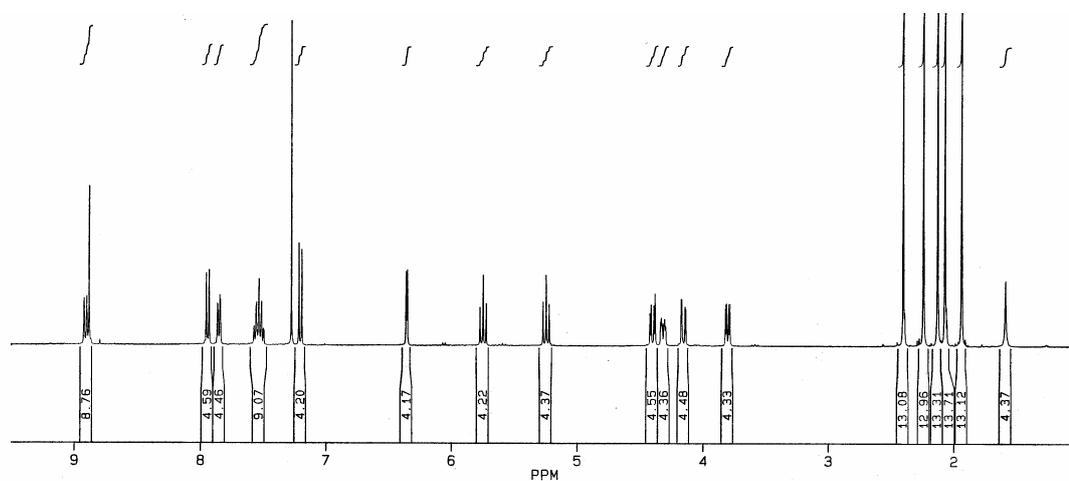
**Figura 65.** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de la mezcla de **563** y **564**.

De la comparación de los desplazamientos químicos de los carbonos de **563** y **564** con los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$  de la 2-acetamido-2-desoxi-D-manopiranos<sup>198</sup>, también se concluye que el isómero predominante en el equilibrio es el  $\alpha$  (proporción 71% $\alpha$ : 29% $\beta$ ). Fundamentalmente, la señal que aparece a  $\sim 77.9$  ppm sólo puede corresponder al C-5 del anómero  $\beta$ ; la correspondiente señal del anómero  $\alpha$  aparece a  $\sim 73.7$  ppm. En este caso, las señales de los carbonos anoméricos, al igual que todas las señales procedentes del anillo hidrocarbonado, son casi coincidentes en ambos anómeros, por lo que el valor del desplazamiento de estas señales no puede utilizarse para determinar la anomería.

En contraste con los resultados anteriores, los acetilderivados resultantes del tratamiento de las enaminas con anhídrido acético en piridina conduce a estructuras de per-*O*-acetilimas. Así, el tratamiento de **560** produjo **565** y ha sido descrito<sup>98</sup> que **242** se obtuvo a partir de **563-564**.

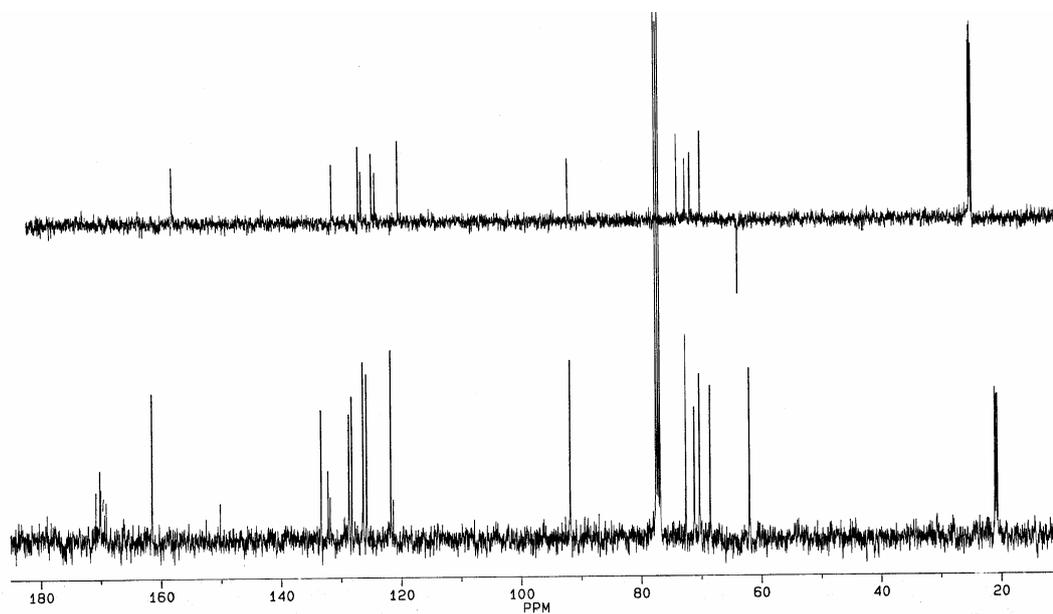


El espectro de protones (fig. 66) muestra cinco señales de acetato, apareciendo la del acetato fenólico a  $\sim 2.4$  ppm. La señal del protón imínico es un singlete (8.92 ppm) y la constante de acoplamiento  $J_{1,2}$  (3.6 Hz) indica que se trata del anómero  $\alpha$ .



*Figura 66. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN de 565.*

El espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (fig. 67) también confirma la estructura asignada a **565**. Todas las señales del núcleo naftalénico aparecen entre 120 y 135 ppm y no se observan posibles señales carbonílicas próximas a 180 ppm, lo que descarta la estructura de enamina **566**.

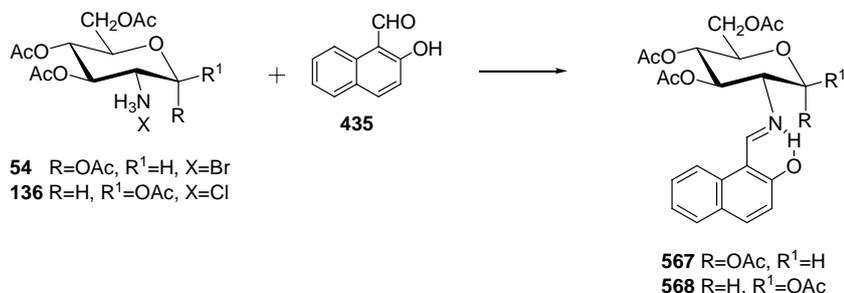


*Figura 67. Espectros  $^{13}\text{C}$ -RMN de 565.*

Los datos publicados<sup>98</sup> para el acetilado análogo de la D-manosamina, **242**, son concordantes con los de **565**.

### 3.3. Bases de Schiff derivadas de ortohidroxiarilaldehídos

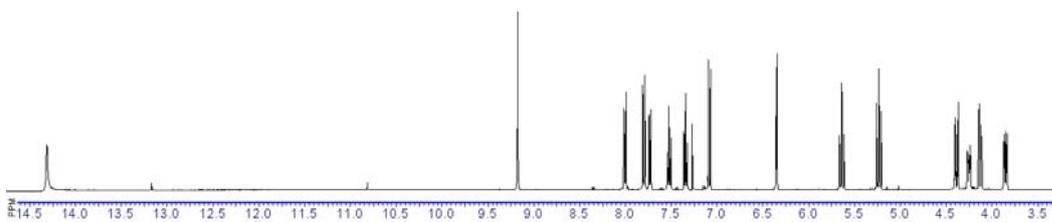
Por otro lado, por condensación de **54** y **136** con 2-hidroxi-1-naftaldehído hemos obtenido los acetilderivados **567** y **568** con el OH fenólico libre (Esquema 106).



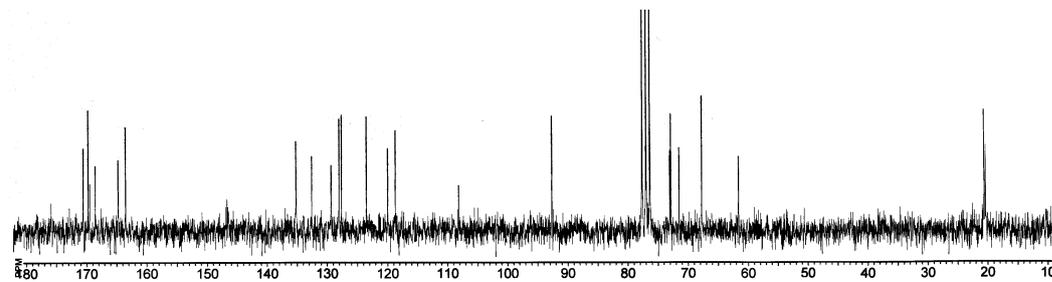
*Esquema 106*

Ya hemos dicho en el apartado 3.3.2 que estos derivados no pueden obtenerse por acetilación directa, pero su síntesis es interesante pues nos permite estudiar la estructura de los aductos con 2-hidroxi-1-naftaldehído en disolventes menos polares y comprobar si se trata de iminas o de enaminas.

Estos acetilderivados presentan estructura de imina en CDCl<sub>3</sub>, en claro contraste con la estructura de enamina que en DMSO-*d*<sub>6</sub> presenta su análogo desacetilado **556**. La estructura de imina queda reflejada en las señales singlete del OH fenólico ( $\delta_{\text{OH}} \sim 14$  ppm) y del CH=N ( $\delta_{\text{CH=N}} \sim 9.2$  ppm). En su lugar una estructura de enamina habría mostrado la presencia de una señal triplete para el NH y otra doblete para el CH de la agrupación C=CH-NH-.



*Figura 68. Espectro de <sup>1</sup>H-RMN de 567.*



*Figura 69. Espectro de <sup>13</sup>C-RMN de 567.*

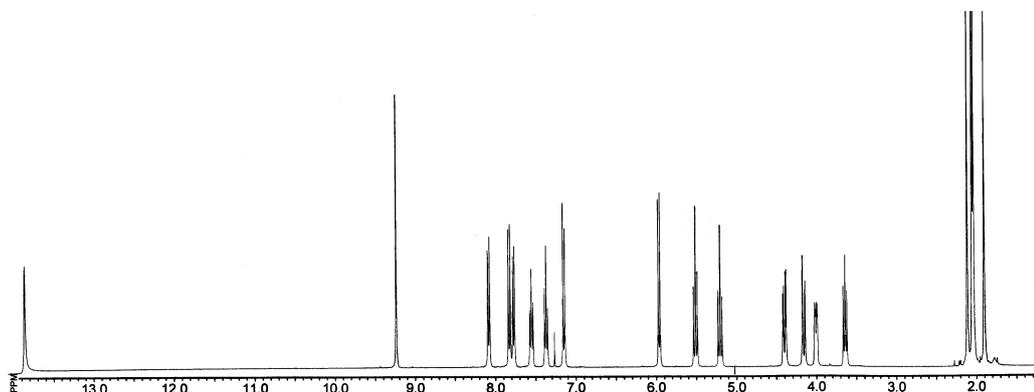


Figura 70. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de 568.

Los datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN también descartan una posible estructura de enamina al no encontrarse señales carbonílicas en la zona de 180 ppm.

Tabla 33. Datos de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\delta$ , ppm) de los compuestos 565, 567 y 568<sup>a</sup>

Comp	CH=	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'
565	8.87 s	6.35 t	3.79 dd	5.23 t	5.74 t	4.31 ddd	4.39 dd	4.14 dd
567	9.18 s	6.35 t	3.85 dd	5.23 t	5.64 t	4.25 d	4.39 dd	4.13 dd
568	9.23 s	5.96 t	3.63 dd	5.20 t	5.50 t	4.00 ddd	4.39 dd	4.16 dd

<sup>a</sup>En  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

Tabla 34. Constantes de acoplamiento (Hz) de los compuestos 565, 567 y 568

Comp	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{5,6'}$	$J_{6,6'}$
565	3.6	10.0	9.9	9.9	4.0	1.9	12.3
567	2.8	10.0	9.8	9.8	3.8	1.3	12.3
568	8.6	9.7	9.7	9.7	4.1	1.7	12.3

<sup>a</sup>En  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

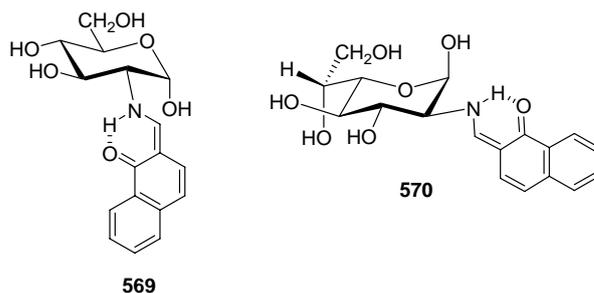
Tabla 35. Datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\delta$ , ppm) de los compuestos 565, 567 y 568<sup>a</sup>

Comp	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	CH=
565	91.59	72.39	70.11	68.33	70.98	61.83	161.32
567	91.06	71.06	68.41	67.90	70.02	61.64	165.93
568	92.74	73.09	71.58	67.78	72.94	61.65	163.51

<sup>a</sup>En  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

### 3.3.5. Bases de Schiff derivadas del 1-hidroxi-2-naftaldehído

La reacción del 1-hidroxi-2-naftaldehído (**437**) con D-glucosamina y 2-amino-2-desoxi- $\beta$ -D-glicero-L-gluco-heptopiranosas permitió obtener las 2-desoxi-2-[(1-oxo-2-naftiliden)metil]amino-aldopiranosas de configuraciones D-gluco (**569**) y D-glicero-L-gluco (**570**), respectivamente.



Los datos espectroscópicos demuestran que ambos compuestos presentan estructura de enamina y que el hidroxilo anomérico tiene una disposición axial, es decir, se trata de los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$ , respectivamente.

Los espectros IR muestran las absorciones más intensas a  $\sim 1640$  y  $\sim 1614$   $\text{cm}^{-1}$ . Su posición e intensidad son características del sistema de enamina y generalmente se asocian a las vibraciones de tensión del carbonilo y del doble enlace conjugado, respectivamente.<sup>8,272-277</sup> Estas absorciones son similares a las que presentan los espectros IR de las enaminas derivadas del 2-hidroxi-1-naftaldehído (ver apartado 3.3.4).

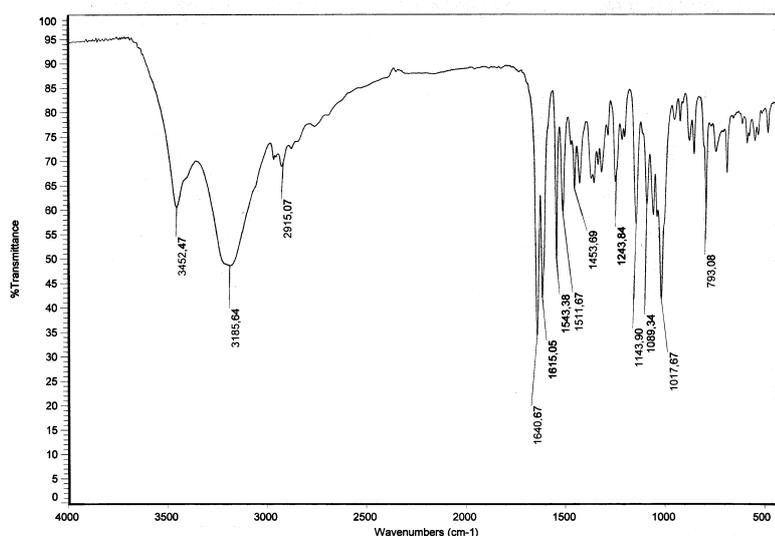


Figura 71. Espectro de IR de 570.

Los espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN muestran la presencia de un único producto y confirman la estructura de enamina asignada (tablas 35-37). Así, la existencia de la agrupación NH se pone de manifiesto por la señal que aparece como triplete a  $\sim 12.8$  ppm. Su gran desplazamiento a campo bajo es consecuencia de su participación en un fuerte puente de hidrógeno intramolecular y su multiplicidad consecuencia de su acoplamiento con H-2 del resto del azúcar y con el NCH= del sistema de enamina ( $\sim 8.3$  ppm). Estas multiplicidades descartan una estructura de imina.

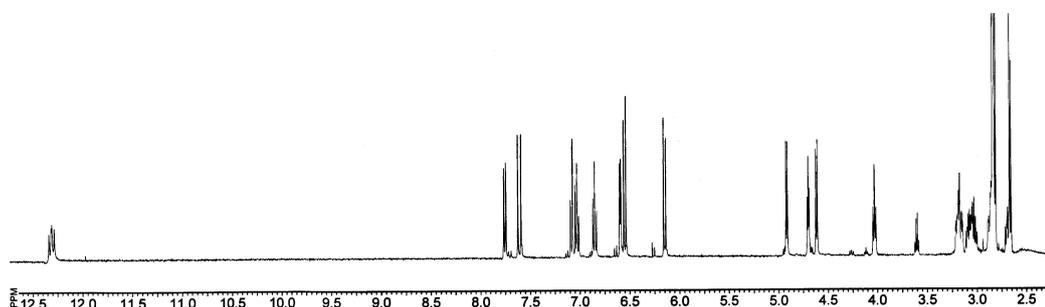


Figura 72. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **569**.

Tabla 36. Datos de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\delta$ , ppm) de los compuestos **569-570**<sup>a</sup>

Comp	CH=	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'	NH
<b>569</b>	8.10 d	5.20 t	3.53 dt	3.60 dt	3.21 dd	3.70 m	3.66 dd	3.56 dd	12.08 dd
<b>570</b>	8.11 d	5.20 t	3.33 dt	3.60 ddd	3.45 m	3.75 d	3.81 dt	---	12.40 t

<sup>a</sup>En DMSO- $d_6$  a 400 MHz; <sup>b</sup>H-7 y H-7' de 2 son un multiplete a 3.45 ppm.

Además, el desplazamiento químico de H-2 ( $\delta_{\text{H-2}} > 3.0$  ppm) es concordante con el de otras enaminas de 2-amino-2-desoxialdosas<sup>188,189</sup> y distinta a la de una estructura de imina derivada de un naftaldehído ( $\delta_{\text{H-2}} < 3.3$  ppm). Finalmente, los bajos valores de  $J_{1,2}$  están de acuerdo con la disposición axial del OH anomérico, confirmando las estereoquímicas asignadas.

En los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN, las señales carbonílicas a  $\sim 179$  ppm y las anoméricas a  $\sim 90$  ppm confirman de nuevo la estructura de enamina y las anomerías de **569** y **570**.

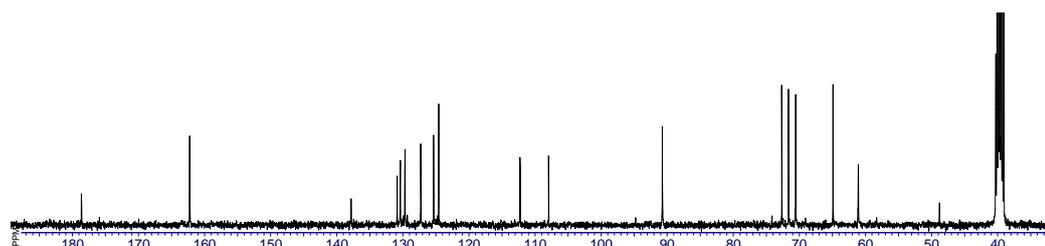


Figura 73. Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de **569**.

### 3.3. Bases de Schiff derivadas de ortohidroxiarilaldehídos

**Tabla 37.** Constantes de acoplamiento (Hz) de los compuestos **569-570**<sup>a</sup>

Comp	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{5,6'}$	$J_{6,6'}$	$J_{NH,CH}$
<b>569</b>	3.8	9.8	9.4	9.4	5.2	5.8	12.2	9.6
<b>570</b>	3.4	9.8	9.6	7.2	---	---	---	12.4

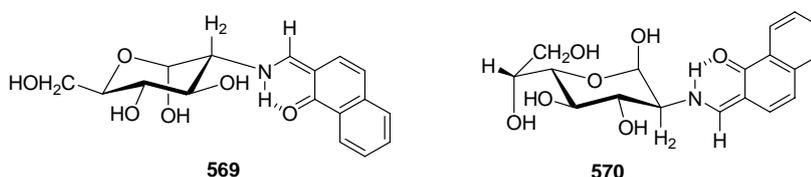
<sup>a</sup>En DMSO- $d_6$  a 400 MHz.

**Tabla 38.** Datos de  $^{13}C$ -RMN ( $\delta$ , ppm) de los compuestos **569-570**<sup>a</sup>

Comp	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	CH=	C=O
<b>569</b>	90.74	72.67	70.66	64.93	71.67	61.11	162.26	178.63
<b>570</b>	90.99	72.10	70.70	69.15	69.98	65.15	163.24	178.82

<sup>a</sup>En DMSO- $d_6$  a 100 MHz; <sup>b</sup>C-7 aparece a 63.24 ppm.

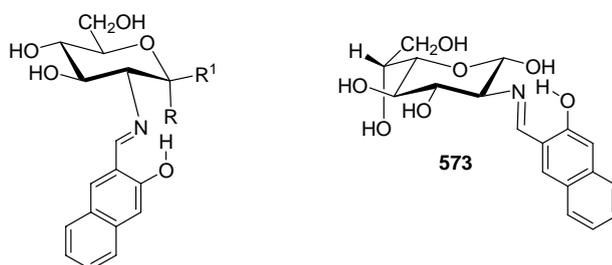
El alto valor de las constantes de acoplamiento del NH con el HC=N y H-2 del anillo de azúcar ( $J_{CH,NH} \sim J_{NH,H2} \sim 10$  Hz) muestran una relación antiperiplana entre estos protones y sugieren para **569** y **570** una conformación similar a la mostrada por las enaminas derivadas del 2-hidroxi-1-naftaldehído (Fig 74).



**Figura 74.** Conformaciones deducidas de datos de  $^1H$ -RMN de **569** y **570**.

#### 3.3.6. Bases de Schiff derivadas del 3-hidroxi-2-naftaldehído

La condensación del 3-hidroxi-2-naftaldehído (**438**) con D-glucosamina ha conducido a una mezcla de anómeros de la correspondiente 2-desoxi-2-(3-hidroxi-2-naftilmetileno)amino-D-glucopiranosas (**571** y **572**); en cambio, la condensación con la 2-amino-2-desoxi- $\beta$ -D-glicero-L-gluco-heptopiranosas sólo produjo la imina **573** de configuración anomérica  $\alpha$ .



571 R=OH, R<sup>1</sup>=H  
572 R=H, R<sup>1</sup>=OH

Ahora los nuevos compuestos presentan estructura de imina. En el espectro de IR la absorción más intensa es la de los hidroxilos a  $\sim 3400\text{ cm}^{-1}$ . La menor intensidad de las bandas a  $\sim 1630\text{ cm}^{-1}$  es característica de su estructura de imina.

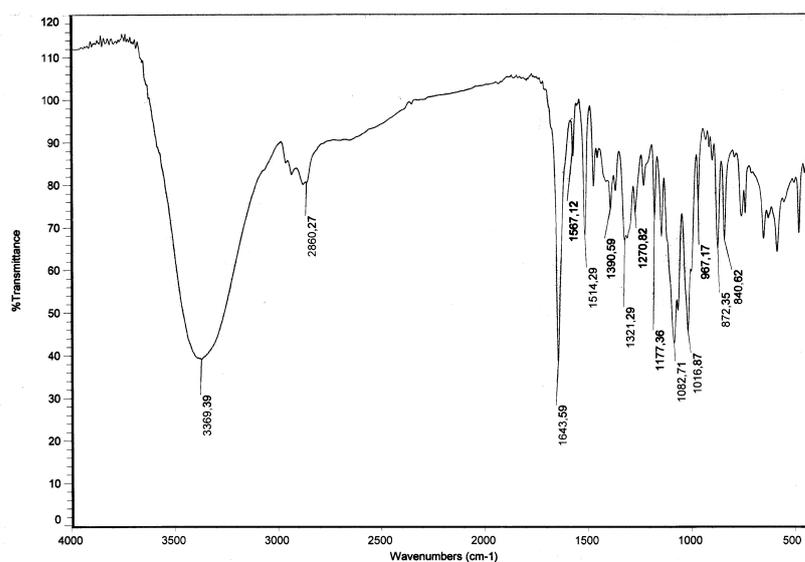


Figura 75. Espectro de IR de 573.

Además, en el espectro de  $^1\text{H-RMN}$  las señales singlete a  $\sim 13.5$  y  $12.9$  ppm están de acuerdo con la presencia de sendos hidroxilos fenólicos implicados en un intenso puente de hidrógeno intramolecular y pertenecientes a los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$ , respectivamente. Asimismo, la pareja de singletes a  $\sim 8.7$  y  $\sim 8.6$  ppm corresponden a los hidrógenos del grupo imínico  $\text{CH}=\text{N}$ , de ambos anómeros. Otro dato indicativo de la estructura de imina es la posición del  $\text{H-2}$  del anómero  $\beta$  ( $\delta_{\text{H-2}} < 3.0$  ppm).

También, la significativa ausencia de señales a  $\sim 180$  ppm descarta la posibilidad de una estructura de enamina.

3.3. Bases de Schiff derivadas de ortohidroxiarilaldehídos

**Tabla 39.** Datos de  $^1\text{H-RMN}$  ( $\delta$ , ppm) de los compuestos **571-573**<sup>a</sup>

Comp	CH=	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'	OH-arom
<b>571</b>	8.69 s	5.08 t	3.20 m	3.77 m	3.20 m	3.56 m	3.69	3.56 m	13.54 s
<b>572</b>	8.61 s	4.78 t	2.95 t	3.77 m	3.20 m	3.30 m	3.77 m	3.52 m	12.93 s
<b>573</b>	8.60 s	4.72 t	2.94 t	3.45 m	3.45 m	3.45 m	3.80 c	---	12.93

<sup>a</sup>En DMSO- $d_6$  a 400 MHz; <sup>b</sup>H-7 y H-7' de **3** son un multiplete a 3.45 ppm.

**Tabla 40.** Constantes de acoplamiento (Hz) de los compuestos **571-573**

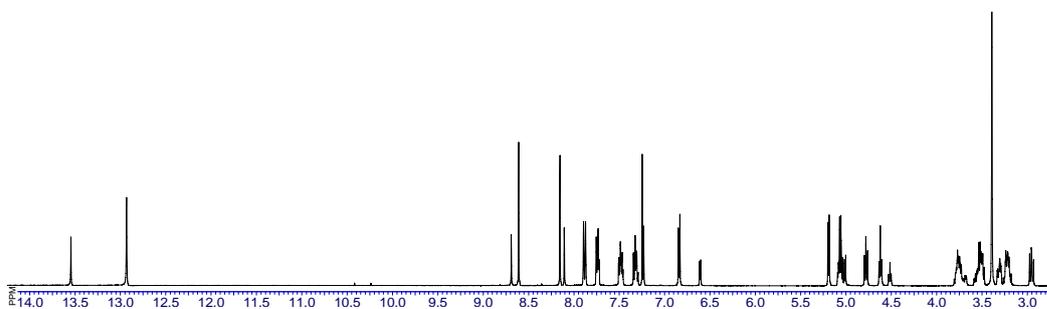
Comp	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{5,6'}$	$J_{6,6'}$	$J_{1,\text{OH}}$
<b>571</b>	4.4	---	---	---	2.0	2.0	11.6	4.4
<b>572</b>	7.4	8.6	---	10.0	---	---	12.0	6.4
<b>573</b>	7.2	8.0	---	7.2	---	---	---	7.2

<sup>a</sup>En DMSO- $d_6$  a 400 MHz.

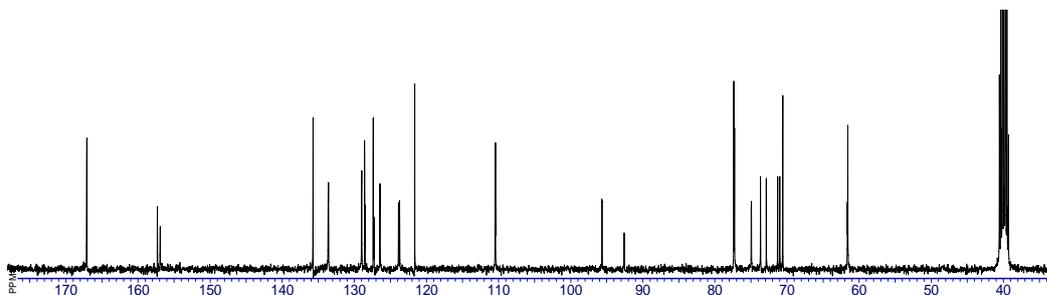
**Tabla 41.** Datos de  $^{13}\text{C-RMN}$  ( $\delta$ , ppm) de los compuestos **571-573**<sup>a</sup>

Comp	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	CH=N
<b>571</b>	92.35	73.46	71.09	70.79	72.67	61.41	166.87
<b>572</b>	95.44	77.16	74.73	70.36	77.05	61.35	166.87
<b>573</b>	95.78	77.09	75.03	69.24	74.74	68.78	166.77

<sup>a</sup>En DMSO- $d_6$  a 100 MHz; <sup>b</sup>C-7 aparece a 63.24 ppm.

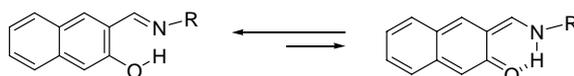


**Figura 76.** Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  de **571** y **572**.



**Figura 77.** Espectro de  $^{13}\text{C-RMN}$  de **571** y **572**.

Las anomerías  $\alpha$  y  $\beta$  se asignaron a partir de los desplazamientos químicos de H-1 y C-1 y de los correspondientes valores de  $J_{1,2}$ . La ausencia de una estructura de enamina en estos derivados es consecuencia de la desventaja energética que supone perder la aromaticidad de los dos anillos del grupo naftalénico.

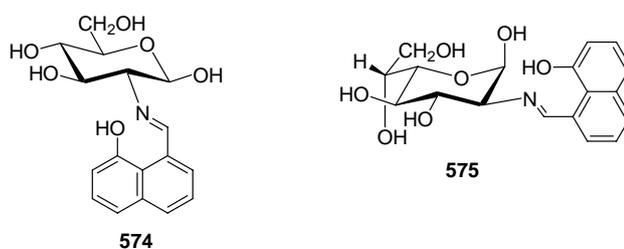


Esquema 107

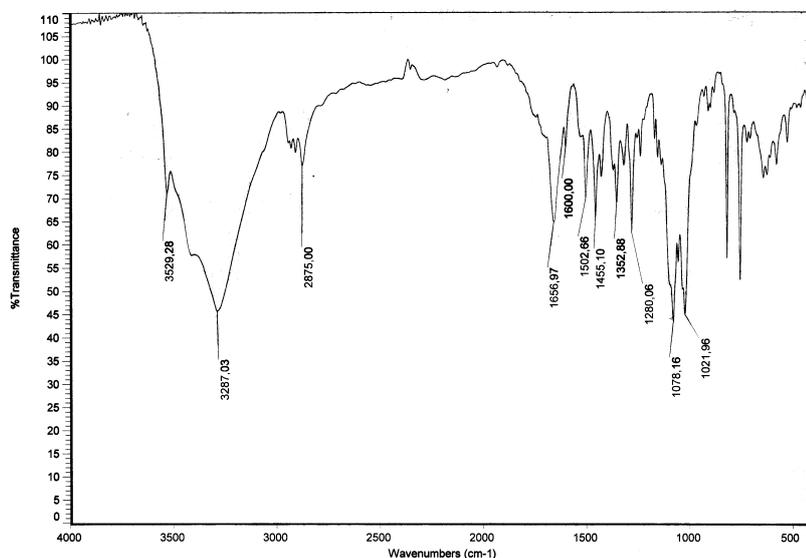
### 3.3.7. Bases de Schiff derivadas del 8-hidroxi-1-naftaldehído

Aunque el hidroxilo se encuentra en posición *peri* en lugar de *orto* con respecto a la agrupación aldehídica es interesante estudiar si la formación de sus bases de Schiff está influenciada por los efectos estéricos que podría ejercer el grupo hidroxilo sobre la reactividad del grupo carbonilo.

Como era de esperar la condensación del 8-hidroxi-1-naftaldehído (**436**) con D-glucosamina y 2-amino-2-desoxi- $\beta$ -D-*glicero*-L-*gluco*-heptopiranosas permitió obtener las correspondientes 2-desoxi-2-(8-hidroxi-1-naftilmetilen)amino-aldopiranosas de configuraciones  $\beta$ -D-*gluco* (**574**) y  $\beta$ -D-*glicero*-L-*gluco* (**575**), respectivamente.



### 3.3. Bases de Schiff derivadas de ortohidroxiarilaldehídos



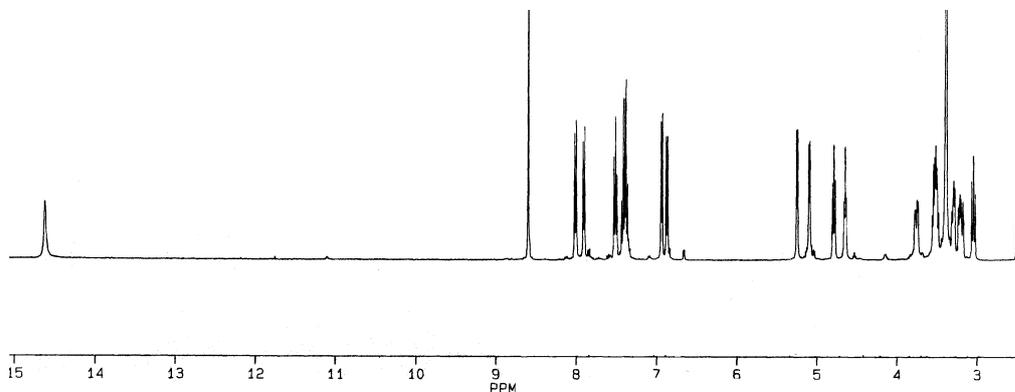
**Figura 78.** Espectro de IR de 575.

La estructura de imina que presentan ambos compuestos se deduce, fundamentalmente, a partir de sus datos espectroscópicos de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN. Ninguno de ellos muestra multiplicidad en las señales a  $\sim 14$ - $15$  ppm y a  $8.5$ - $9$  ppm, demostrando la ausencia de la agrupación de enamina, ya que corresponden al OH fenólico y al protón imínico ( $\text{CH}=\text{N}$ ). Asimismo, se constata la ausencia de señales a  $\sim 180$  ppm que serían indicativas de una estructura de enamina.

**Tabla 42.** Datos de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\delta$ , ppm) de los compuestos 574-575<sup>a</sup>

Comp	CH=	C1OH	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'
574	8.59 s	6.92 d	4.78 t	3.04 t	3.51 m	3.20 m	3.30 m	3.75 dd	3.51 m
575 <sup>b</sup>	8.55 s	6.47 d	5.10 t	3.26 dd	3.81 m	3.81 m	3.45 m	3.81 m	---

<sup>a</sup>En  $\text{DMSO}-d_6$  a 400 MHz; <sup>b</sup>H-7 y H-7' son un multiplete a 3.45 ppm.



**Figura 79.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de 574.

**Tabla 43.** Constantes de acoplamiento (Hz) de los compuestos **574-575**<sup>a</sup>

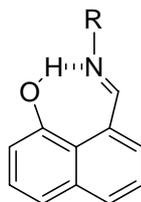
Comp	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{5,6'}$	$J_{6,6'}$	$J_{1,OH}$
<b>574</b>	7.2	8.7	8.8	8.4	---	---	11.0	6.4
<b>575</b>	2.8	9.8	---	---	---	---	---	4.3

<sup>a</sup>En DMSO- $d_6$  a 400 MHz.**Tabla 44.** Datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\delta$ , ppm) de los compuestos **574-575**<sup>a</sup>

Comp	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	CH=N
<b>574</b>	95.15	77.18	74.36	70.42	76.23	61.29	168.90
<b>575</b> <sup>b</sup>	92.28	70.94	70.58	69.26	70.06	69.26	169.13

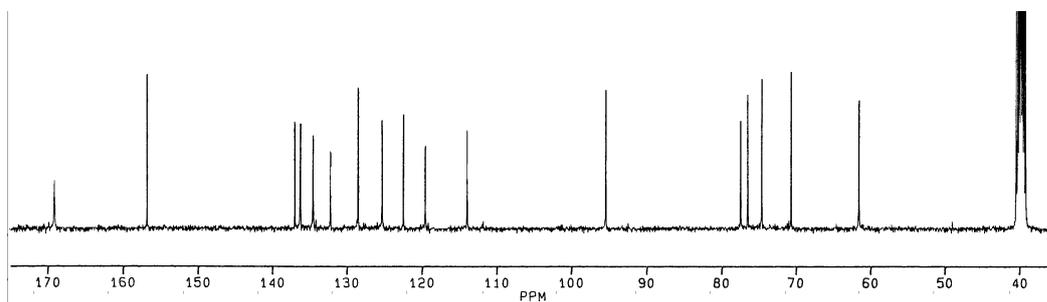
<sup>a</sup>En DMSO- $d_6$  a 100 MHz; <sup>b</sup>C-7 aparece a 63.30 ppm.

El alto valor del desplazamiento químico de los hidroxilos fenólicos ( $\delta_{\text{OH}} < 15$  ppm) estaría de acuerdo con la existencia de un puente de hidrógeno intramolecular, aunque este sea un puente de siete miembros. Dicho valor es significativamente más alto que el mostrado por las iminas derivadas de ortohidroxiarilaldehídos ( $\delta_{\text{OH}} < 14$  ppm) lo que parece indicar que el puente de hidrógeno es más fuerte que en estas iminas. Este resultado, aparentemente paradójico por el tamaño del puente, puede tener su explicación en la rigidez geométrica impuesta por la intervención del núcleo naftalénico en dicho puente. El grupo OH estaría forzado a acercarse al nitrógeno imínico, aumentando la fortaleza de dicho enlace (fig. 80).

**Figura 80**

La anomería  $\beta$  de **574** queda reflejada en el alto valor de  $J_{1,2}$  ( $\sim 8.5$  Hz) y en el desplazamiento químico de C-1 (95.3 ppm). El hecho de que H-2 aparezca a 3.04 ppm también está de acuerdo con la estructura de imina de **574**. En contraste, el bajo valor de  $J_{1,2}$  (2.8 Hz) y el desplazamiento químico a campo alto de C-1 (92.3 ppm) muestran que la anomería de **575** es  $\beta$ .

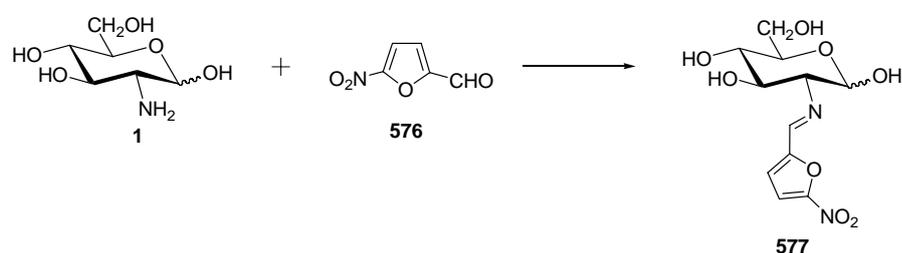
3.3. Bases de Schiff derivadas de ortohidroxiarilaldehídos



**Figura 81.** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de 574.

### 3.4. Bases de Schiff de aldehídos heterocíclicos

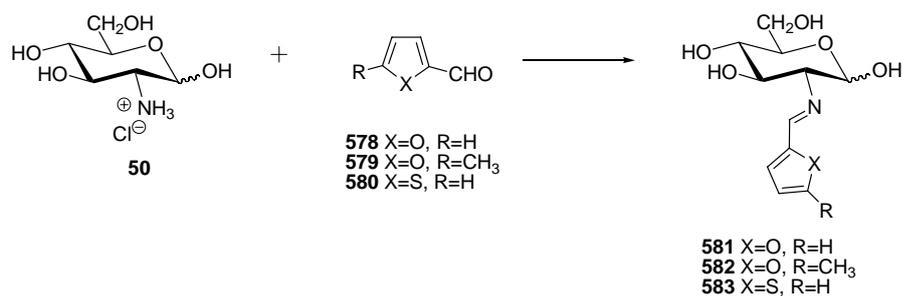
Hasta la fecha sólo hemos encontrado un antecedente acerca de la preparación de bases de Schiff por reacción directa de aminoazúcares no protegidos y aldehídos heterocíclicos (formilheterociclos). Se trata de una patente debida a Krueger<sup>278</sup>, en la que describe la reacción de la base libre de la D-glucosamina con el 5-nitrofurfural. Debe de formarse el correspondiente 5-nitrofurfurilidenamino derivado **577**, aunque no se lleva a cabo una caracterización estructural (Esquema 108).



Esquema 108

#### 3.4.1. Bases de Schiff de heterociclos pentagonales

Por reacción de la D-glucosamina con furfural, 5-metilfurfural y tiofencarbaldehído hemos obtenido las correspondientes bases de Schiff **581-583**. Sin embargo, fallaron todos los intentos de reproducir la síntesis de Krueger<sup>278</sup> del 5-nitrofurfurilidenderivado **577** a partir del clorhidrato de D-glucosamina y nitrofurfural con bicarbonato sódico en agua.

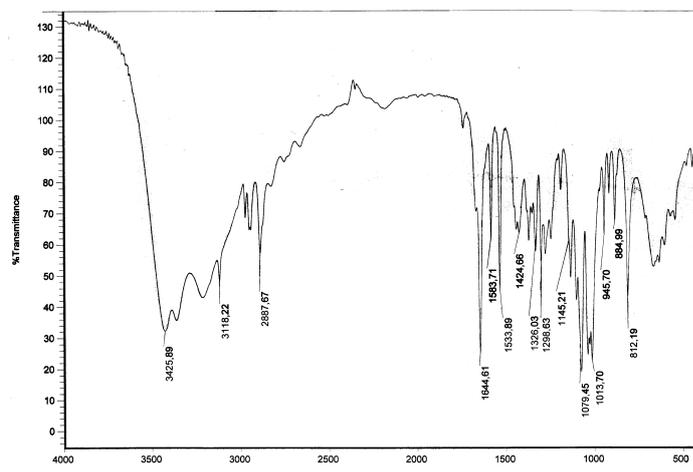


Esquema 109

<sup>278</sup> F. Krueger, U.S. 3.122.535 (1964); *Chem. Abstr.*, **61** (1964) 3188a.

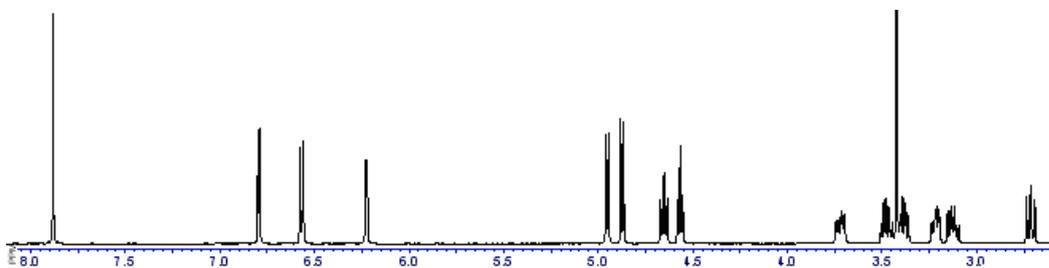
### 3.4. Bases de Schiff de aldehídos heterocíclicos

Los datos espectroscópicos avalan las estructuras propuestas. La absorción más significativa en sus espectros IR es la debida a la agrupación de imina a  $\sim 1645\text{ cm}^{-1}$  (Fig. 82).

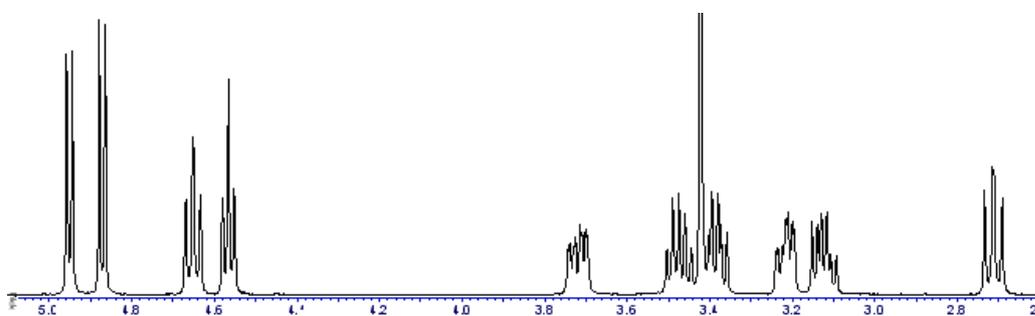


*Figura 82. Espectro de IR de 582.*

Las señales correspondientes a los fragmentos de azúcar en los espectros de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C-RMN son similares a las mostradas por las iminas derivadas de arilaldehídos (ver sección 3.1.1).



*Figura 83. Espectro de <sup>1</sup>H-RMN de 582.*



*Figura 84. Ampliación espectro de <sup>1</sup>H-RMN de 582.*

Las experiencias de doble resonancia, intercambio isotópico DEPT y correlaciones carbón-protón permitieron la identificación de todas las señales (tablas 45-47).

Las grandes constantes de acoplamiento  $J_{1,2}$  ( $> 7$  Hz) y los desplazamientos químicos de H-1 ( $\sim 4.65$  ppm) y C-1 ( $\sim 96$  ppm) demuestran que se trata de los anómeros  $\beta$ .

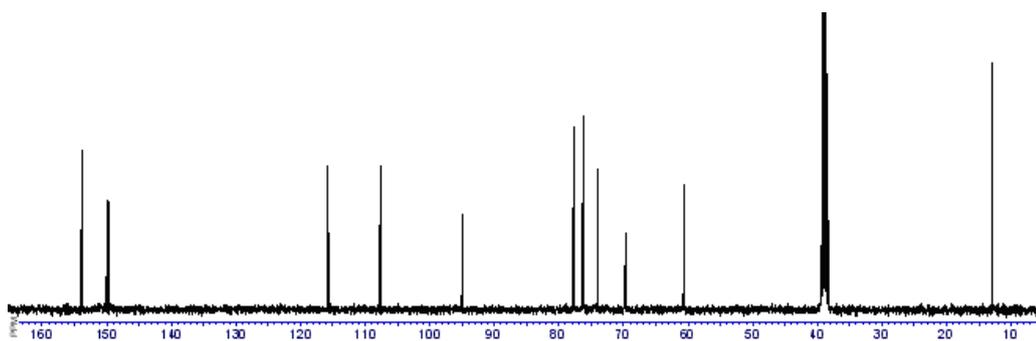


Figura 85. Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de 582.

Tabla 45. Datos de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\delta$ , ppm) de los compuestos 581-583<sup>a</sup>

Comp	ArCHN	ClOH	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'
581	7.99 s	6.62 dd	4.97 d	2.76 t	3.53 m	3.12 m	3.21 m	3.70 m	3.53 m
582	7.88 s	6.56 d	4.65 t	2.71 t	3.40 dt	3.12 dt	3.21 m	3.71 ddd	3.47 dt
583	8.31 s	6.60	4.67 t	2.80 t	3.40 t	3.16 t	3.22 m	3.71 d	3.49 dd

<sup>a</sup> En DMSO- $d_6$  a 400 MHz.

Tabla 46. Constantes de acoplamiento (Hz) de los compuestos 581-583<sup>a</sup>

Comp	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{5,6'}$	$J_{6,6'}$	$J_{\text{Cl,OH}}$
581	8.5	8.5	8.9	8.9	--	--	11.2	5.9
582	7.0	8.8	8.8	8.9	5.6	1.7	11.6	6.8
583	8.4	8.4	8.0	9.2	5.4	--	11.6	6.4

<sup>a</sup> En DMSO- $d_6$  a 400 MHz.

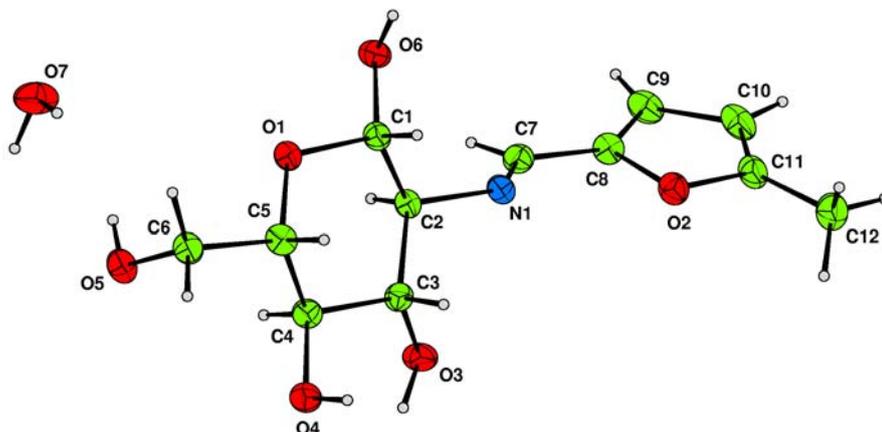
Tabla 47. Datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\delta$ , ppm) de los compuestos 581-583<sup>a</sup>

Comp	ArCHN	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
581	151.76	95.80	78.54	74.74	70.56	77.14	61.49
582	155.42	95.56	79.33	75.58	71.30	77.86	62.26
583	156.01	95.72	77.97	74.64	70.57	77.03	61.41

<sup>a</sup> En DMSO- $d_6$  a 100 MHz.

### 3.4. Bases de Schiff de aldehídos heterocíclicos

La estructura de **582** ha sido determinada por difracción de rayos X de monocristal y se muestra en la fig. 86.



**Figura 86.** Diagrama ORTEP de difracción de rayos X de **582**.

Se confirma que también en estado sólido la anomería es  $\beta$  y que el semiplano que contiene a la agrupación de imina heterocíclica forma un ángulo de  $\sim 90^\circ$  con el plano medio del anillo piranósico. Esta conformación es similar a la determinada en disolución para las ariliminas descritas en el apartado 3.1.1. Asimismo, se comprueba que **582** cristaliza con una molécula de agua. En la tabla 48 se recogen los datos acerca de los enlaces de hidrógeno presentes en la celda cristalina.

**Tabla 48.** Enlaces de hidrógeno [ $\text{\AA}$  y  $^\circ$ ] de **582** en estado sólido.

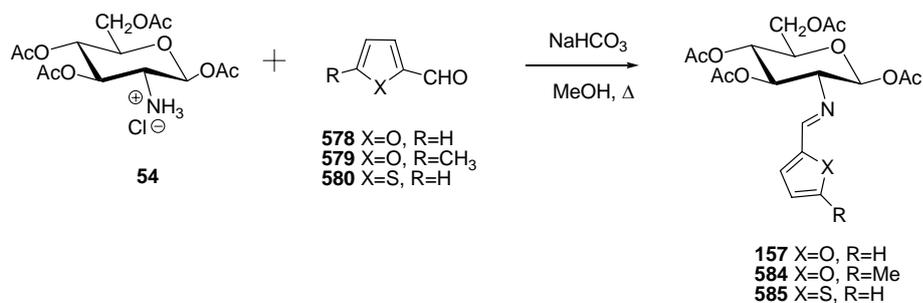
$D-H\cdots A$	$d(D-H)$	$d(H\cdots A)$	$d(D\cdots A)$	$\angle(DHA)$
O3–H3...O5 <sup>i</sup>	0.84	2.02	2.739(3)	142.5
O4–H4...O6 <sup>ii</sup>	0.84	2.02	2.841(3)	164.9
O4–H4...O1 <sup>ii</sup>	0.84	2.61	3.226(4)	131.1
O5–H5...O7 <sup>iii</sup>	0.84	1.87	2.689(4)	165.0
O6–H6...N1 <sup>iv</sup>	0.84	2.03	2.812(3)	154.1
O6–H6...O2 <sup>iv</sup>	0.84	2.59	3.137(4)	123.4
O7–H98...O4 <sup>v</sup>	0.90(5)	1.86(5)	2.750(3)	174(5)
O7–H99...O3 <sup>vi</sup>	0.92(5)	1.86(5)	2.780(4)	178(4)

Transformaciones de simetría utilizadas para generar átomos equivalentes:

(i)  $-x+1, y+1/2, -z+1/2$  (ii)  $x-1, y, z$  (iii)  $-x+2, y+1/2, -z+1/2$

(iv)  $x+1/2, -y+3/2, -z$  (v)  $-x+1, y-1/2, -z+1/2$  (vi)  $x, y-1, z$

De Almeida y *col.*<sup>84</sup> han sintetizado el acetilderivado **157**, derivado del furfural, y nosotros hemos preparado el correspondiente derivado del 5-metilfurfural (**584**) y del tiofencarbaldehído (**585**) (Esquema 110).



Esquema 110

Tabla 49. Datos de <sup>1</sup>H-RMN (δ, ppm) de los compuestos **584** y **585**<sup>a</sup>

Comp	ArCHN	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'
<b>584</b>	8.16 s	5.94 d	3.45 dd	5.43 t	5.15 t	3.98 ddd	4.38 dd	4.13 dd
<b>585</b>	8.33 s	5.92 d	3.45 dd	5.43 t	5.14 t	3.97 ddd	4.37 dd	4.12 dd

<sup>a</sup> En CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.

Tabla 50. Constantes de acoplamiento (Hz) de los compuestos **584** y **585**<sup>a</sup>

Comp	J <sub>1,2</sub>	J <sub>2,3</sub>	J <sub>3,4</sub>	J <sub>4,5</sub>	J <sub>5,6</sub>	J <sub>5,6'</sub>	J <sub>6,6'</sub>
<b>584</b>	8.0	9.4	9.4	10.0	4.3	1.9	12.2
<b>585</b>	8.0	8.4	8.4	9.8	4.0	2.0	12.8

<sup>a</sup> En CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.

Tabla 51. Datos de <sup>13</sup>C-RMN (δ, ppm) de los compuestos **584** y **585**<sup>a</sup>

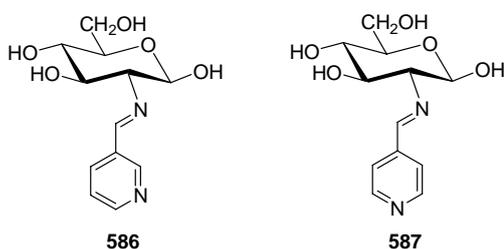
Comp	ArCHN	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<b>584</b>	164.29	93.13	73.24	72.72	67.99	72.94	61.81
<b>585</b>	157.92	92.89	73.03	72.57	67.87	72.57	61.65

<sup>a</sup> En CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.

Los datos espectroscópicos, que confirman estas estructuras, son similares a los de otras iminas ya discutidas.

### 3.4.2. Bases de Schiff derivadas de heterociclos hexagonales

Nos hemos limitado de momento a utilizar aldehídos de la piridina para preparar las primeras bases de Schiff derivadas de aldehídos heterocíclicos de seis miembros. Así, hemos llevado a cabo la condensación de la D-glucosamina con el 3-piridincarbaldéhidó obteniéndose el correspondiente producto de condensación **586**. Todos los intentos de obtener el isómero **587** por reacción de la D-glucosamina con 4-piridincarbaldéhidó condujeron a una mezcla compleja de productos.

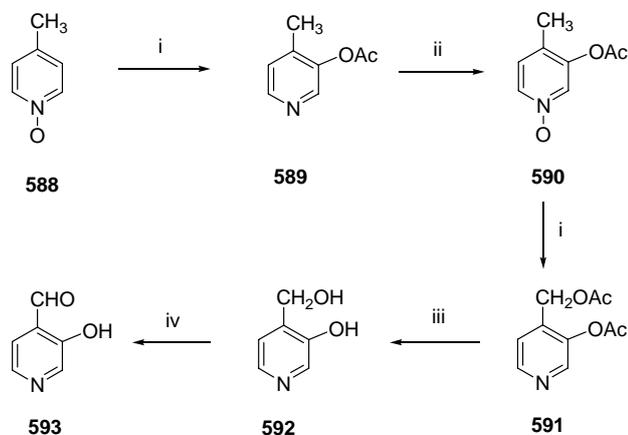


Los datos espectroscópicos confirman la estructura propuesta (tablas 52-54). Destaca la absorción a  $\sim 1649\text{ cm}^{-1}$ , asignada a la vibración de tensión de la agrupación de imina. La anomería  $\beta$  queda reflejada en los valores de  $J_{1,2}$  ( $< 7\text{ Hz}$ ), y en los desplazamientos químicos de H-1 ( $4.76\text{ ppm}$ ) y C-1 ( $92.6\text{ ppm}$ ).

Nos pareció interesante preparar un ortohidroxialdehído derivado de la piridina para estudiar si sus bases de Schiff poseerían estructura de imina o de enamina y determinar la influencia que sobre las mismas ejercería la presencia del heterociclo. El candidato apropiado parecía ser el 3-hidroxi-4-piridincarbaldéhidó (**593**), pero la síntesis publicada<sup>279,280</sup> de este producto es laboriosa y el rendimiento global no es muy alto (2-4 %), ya que transcurre en cinco pasos a partir del *N*-óxido de la 4-metilpiridina (**588**) y la acetilpiridina **589** es un producto minoritario del primer paso (Esquema 111).

<sup>279</sup> M. H. O'Leary, J. R. Payne, *J. Med. Chem.*, **14** (1971) 773.

<sup>280</sup> D. Sanz, A. Perona, R. M. Claramunt, J. Elguero, *Tetrahedron*, **61** (2005) 145.



**Esquema 111.** Reactivos: i,  $Ac_2O$ ; ii,  $AcOH$ ,  $H_2O_2$ ,  $\Delta$ ; iii,  $NaOH$ ; iv,  $MnO_2$ .

Una buena alternativa ha sido utilizar el clorhidrato de piridoxal (**594**), un derivado comercial de **593** que además posee un especial interés ya que forma parte del complejo vitamínico  $B_6$ .

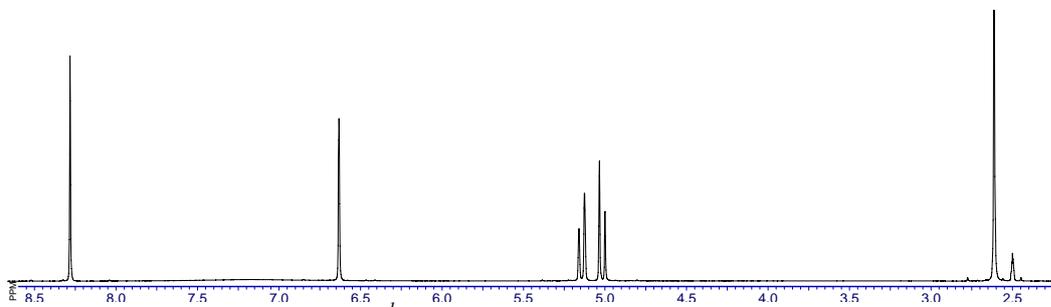
Con objeto de obtener datos espectroscópicos de referencia registramos los espectros de  $^1H$  y  $^{13}C$ -RMN del clorhidrato de piridoxal comercial que íbamos a usar. Los disolventes utilizados fueron  $DMSO-d_6$  y  $D_2O$  (Figs 87 y 88). Los datos espectroscópicos no concordaron con la estructura aldehídica con la que se suele representar al piridoxal, fundamentalmente porque los espectros de  $^{13}C$ -RMN no mostraron ninguna señal por encima de 150 ppm, lo que implica la ausencia de la agrupación carbonílica ( $\delta_{CO} \sim 197$  ppm).<sup>281</sup> En su lugar encontramos una resonancia a 98.5 ppm, desplazamiento que está en el rango esperado para un gem-diol (forma hidratada de un carbonilo), un acetal o un hemiacetal.<sup>282</sup> Esta conclusión concuerda con los datos obtenidos de los espectros de protones, que presentan una señal a  $\sim 6.6$  ppm que no estaría de acuerdo con una agrupación aldehídica ( $\delta_{CHO} \sim 10$  ppm) (la señal a  $\sim 8.2$  ppm pertenece al protón heterocíclico), pero sí con el protón de un carbono unido a dos oxígenos. La señal más significativa es la debida al grupo metilénico, que aparece como un doble doblete a  $\sim 5.10$  ppm; es decir, los dos protones son diastereotópicos ( $J_{gem} \sim 13.5$  Hz). Una agrupación aldehídica hidratada (**595**) queda descartada, porque en ella los protones metilénicos serían enantiotópicos y se mostrarían como una señal simplete. Sin embargo, todos los datos concuerdan con una estructura cíclica hemiacetalica (**596**). El cierre del ciclo genera un centro quiral convirtiendo en

<sup>281</sup> M. H. O'Leary y J. R. Payne, *J. Biol. Chem.*, **251** (1976) 2248.

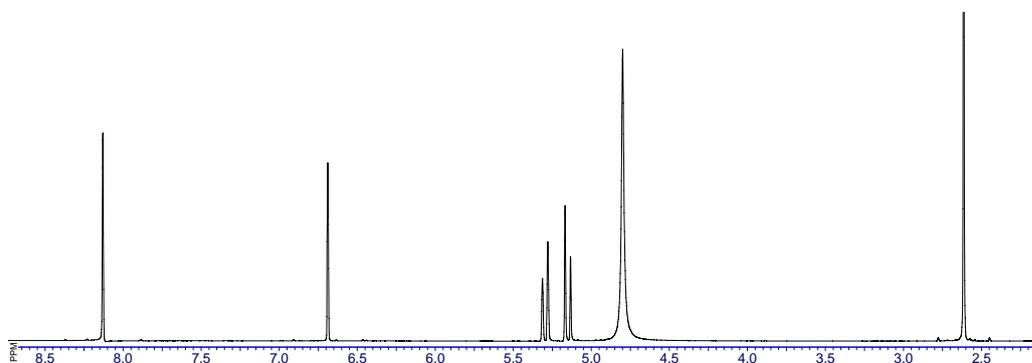
<sup>282</sup> cita 264, pág 120.

### 3.4. Bases de Schiff de aldehídos heterocíclicos

diastereotópicos a los dos protones metilénicos, aunque en conjunto se trate de una mezcla racémica.



**Figura 87.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del clorhidrato de piridoxal en  $\text{DMSO-d}_6$ .



**Figura 88.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del clorhidrato de piridoxal en  $\text{D}_2\text{O}$ .

El espectro de IR del clorhidrato de piridoxal también concuerda con la estructura hemiacetalica (Fig 89). Presenta, las absorciones típicas de un clorhidrato, es decir, una intensa banda, amplia y compleja, entre  $3200\text{-}2400\text{ cm}^{-1}$  (vibraciones de tensión del  $\text{NH}^+$  y de los OHs) y otra a  $1555\text{ cm}^{-1}$  (vibración de deformación del NH). Se observa la ausencia de una absorción fuerte atribuible al carbonilo aldehídico, tan sólo encontramos una banda muy débil a  $\sim 1644\text{ cm}^{-1}$ , que puede deberse a restos de humedad.



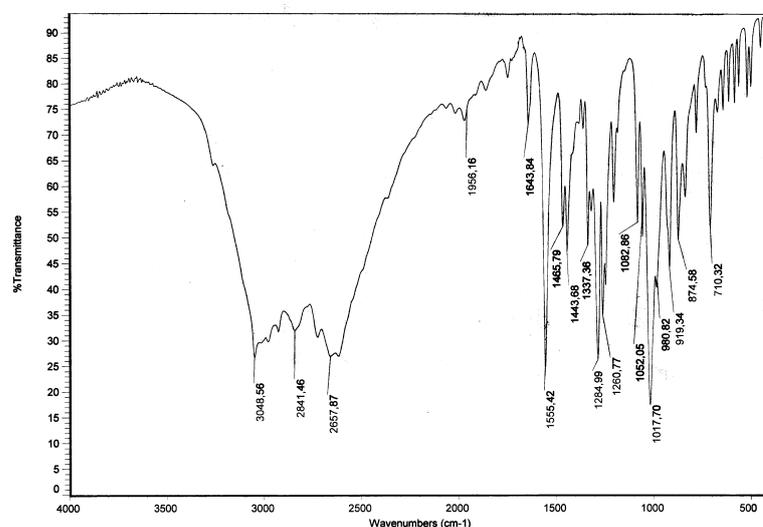
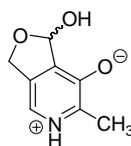


Figura 89. Espectro de IR del clorhidrato de piridoxal.

Tras una búsqueda bibliográfica comprobamos que la estructura hemiacetálica **596** para el clorhidrato de piridoxal ya había sido avanzada por Harris y *col.*<sup>283</sup> en 1944 al comprobar que formaba un acetal con etanol (**597**), pero el único dato estructural que aportaban acerca de las estructuras de estos dos compuestos era el análisis elemental. Sin embargo, en 1980 Longo y Richardson<sup>284</sup> demuestran mediante la difracción de rayos X que la estructura cristalina del clorhidrato del piridoxal es en realidad la del clorhidrato de 1,3-dihidro-1-hidroxi-6-metilfurano[3,4-*c*]piridin-7-ol (**596**). También la estructura de la base libre del piridoxal fue determinada en 1982 por Rao, Poojary y Manohar<sup>285</sup> y confirmada posteriormente por McLaurin y Richardson,<sup>286</sup> presentando en estado sólido una estructura cíclica zwitteriónica (**598**), en la que el grupo fenólico está ionizado y su protón localizado en el nitrógeno heterocíclico.



**598**

<sup>283</sup> S. A. Harris, D. Heyl y K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.*, **66** (1944) 2088.

<sup>284</sup> J. Longo y M. F. Richardson, *Acta Crystallogr.*, **B36** (1980) 2456.

<sup>285</sup> S. P. S. Rao, M. D. Poojary y H. Manohar, *Curr. Sci.*, **51** (1980) 410.

<sup>286</sup> C. L. McLaurin y M. F. Richardson, *Acta Crystallogr.*, **C41** (1985) 261.

### 3.4. Bases de Schiff de aldehídos heterocíclicos

Sin embargo, en disolución acuosa la estructura del piridoxal depende del pH,<sup>287,288</sup> estableciéndose un complejo equilibrio entre la forma aldehídica y las formas hemiacetálica e hidratada del piridoxal<sup>289</sup> (Esquema 112).



**Esquema 112**

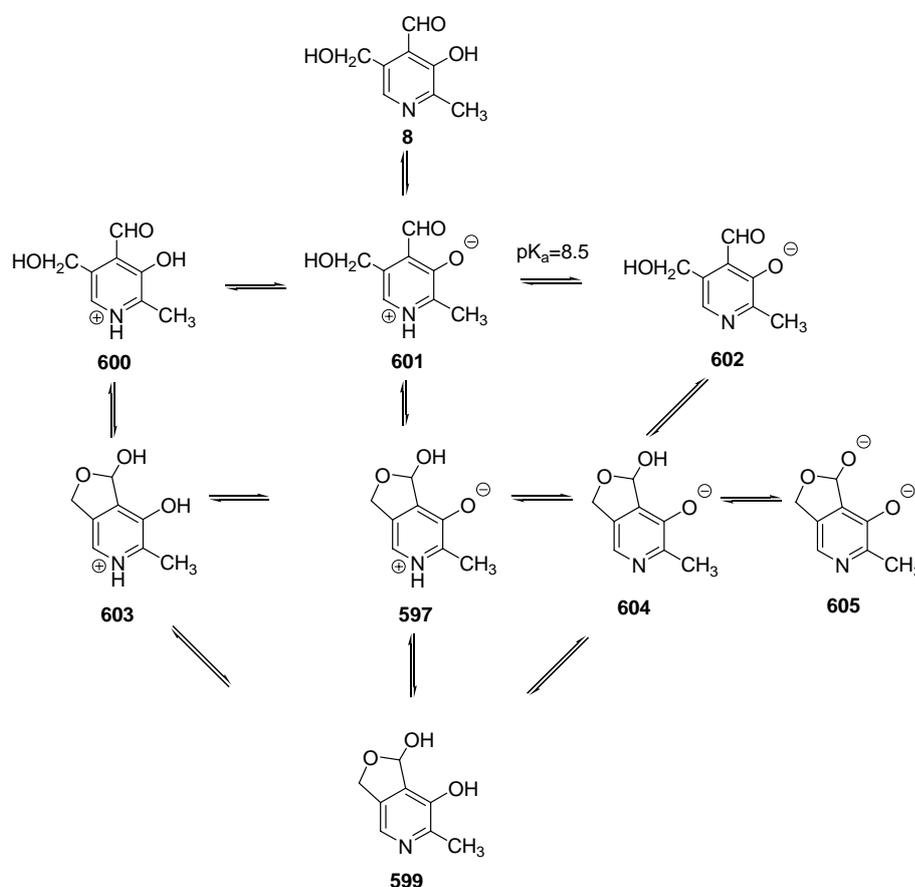
Además, la situación puede ser aún más compleja ya que en función del pH pueden formarse especies diversamente protonadas debido fundamentalmente a la basicidad del nitrógeno del anillo de piridoxal y a la acidez del grupo hidroxílico en C-3: catiónica a pH ácido, bipolar o neutra a pH cercano a la neutralidad y aniónica a pH básico (Esquema 113).

---

<sup>287</sup> R. Haran, F. Nepveu-Juras y J.-P. Laurent, *Org. Magnetic Res.*, **10** (1977) 203.

<sup>288</sup> R. C. Harruff y W. T. Jenkins, *Org. Magnetic Res.*, **8** (1976) 548.

<sup>289</sup> M. A. García, A. F. Rodríguez, G. R. Echevarría, M. C. González, J. G. Santos y F. García, *J. Mol. Catal.*, **101** (1995) 137.



Esquema 113

Así, la desprotonación del nitrógeno piridínico es la responsable de la presencia de alrededor de un 20% de **602** a pH > pK<sub>a</sub> (≈ 8.5), aunque el hemiacetal **604** sigue siendo la especie predominante (80%).<sup>290</sup> En disoluciones alcalinas fuertes **604** se ioniza a **605** con un valor del pK<sub>a</sub> de aproximadamente 13.<sup>291</sup> Respecto a las especies procedentes de la forma hidratada existe cierta controversia acerca de su presencia en disolución acuosa.<sup>292,293</sup>

Este comportamiento del piridoxal implica que un gran número de estructuras son también posibles para sus bases de Schiff.

<sup>290</sup> T. Pineda, J. M. Sevilla, A. J. Román y M. Blázquez, *J. Electroanal. Chem.*, **492** (2000) 38.

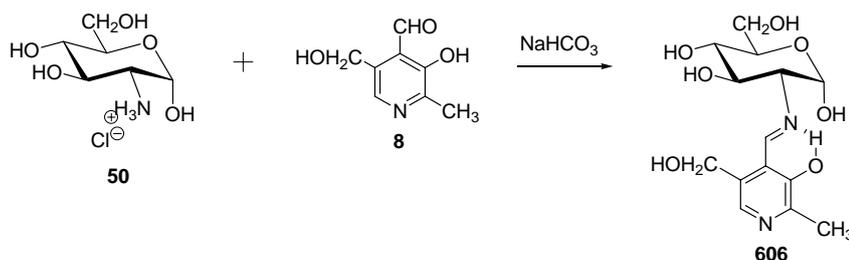
<sup>291</sup> D. Heyl, E. Luz, S. A. Harris y K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.*, **73** (1951) 3430.

<sup>292</sup> O. A. Gansow y R. H. Holm, *Tetrahedron*, **24** (1968) 4477.

<sup>293</sup> W. Koritnik y H. Ahrens, *Methods Enzymol.*, **A18** (1970) 475.

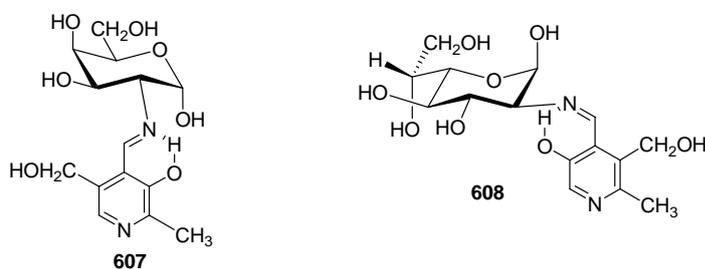
### 3.4. Bases de Schiff de aldehídos heterocíclicos

Cuando hemos llevado a cabo la reacción del piridoxal con la D-glucosamina hemos obtenido la correspondiente base de Schiff **606** como un sólido amarillo. La reacción debe transcurrir a través de una de las formas aldehídicas minoritarias del piridoxal (**8** ó **601**).

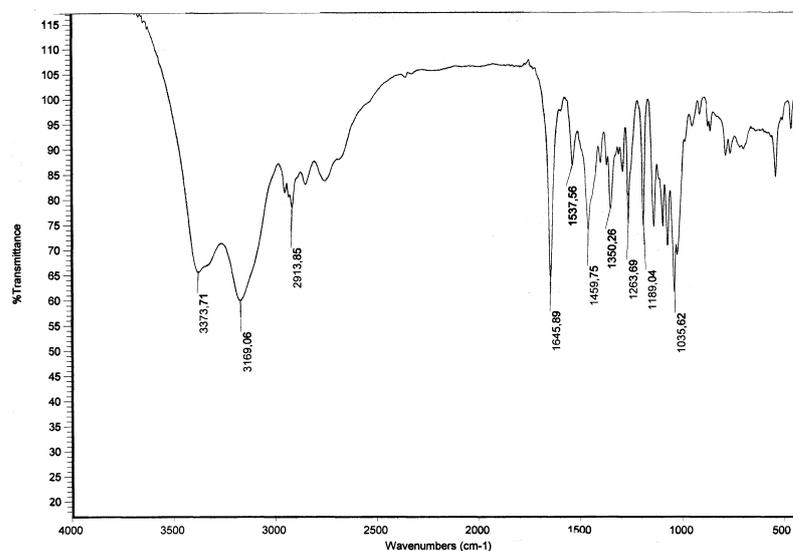


*Esquema 114*

De forma similar, hemos obtenido los derivados del piridoxal **607** y **608**, correspondientes a la D-galactosamina y a la 2-amino-2-desoxi-D-glicero-L-glucopiranososa, respectivamente. En contraste con la imina **586** el derivado **606** presenta anomería  $\alpha$ . La anomería de **607** es  $\alpha$  como la de **606** y la de **608** es  $\beta$ ; es decir, en los tres casos el hidroxilo anomérico se dispone axialmente.

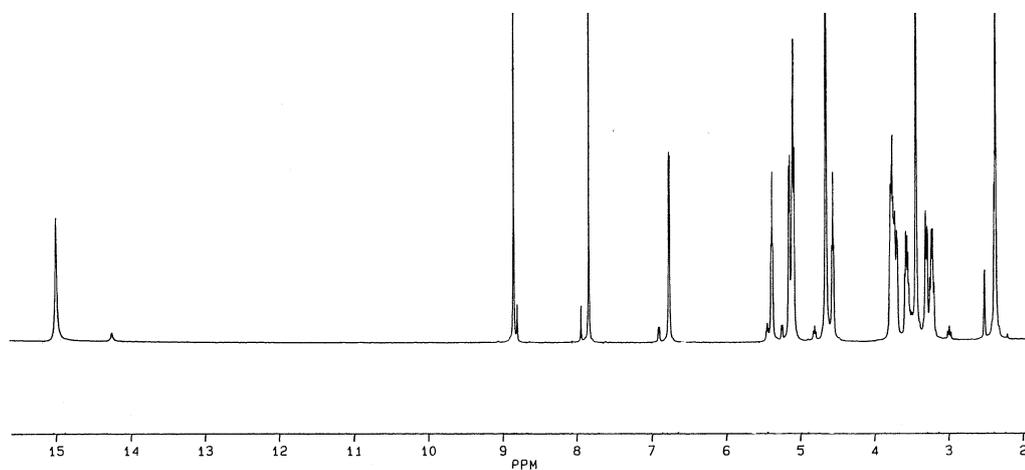


La estructura de imina asignada a los nuevos derivados del piridoxal está aparentemente de acuerdo con sus datos espectroscópicos. En los espectros IR, el gran número de hidroxilos de distinta naturaleza conduce a una intensa, amplia y compleja banda de absorción entre  $3500$  y  $2600\text{ cm}^{-1}$ . También presentan una absorción a  $\sim 1640$ - $1646\text{ cm}^{-1}$  atribuible a la agrupación C=N.



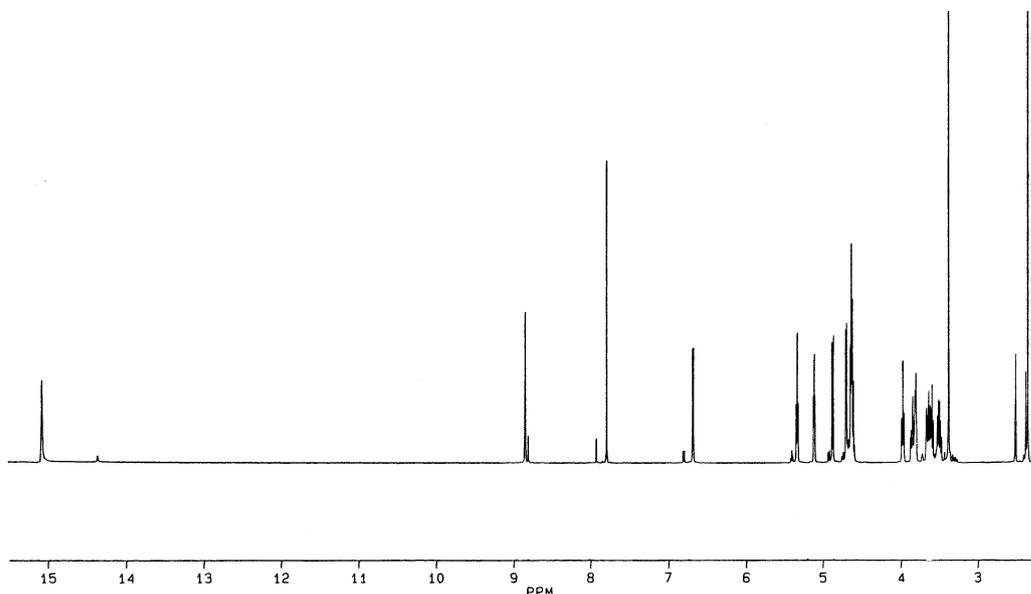
*Figura 90. Espectro de IR de 606.*

Los espectros de RMN de **606** y **607** muestran señales singletes a ~15 ppm y a ~8.8 ppm en protones y a ~164 ppm en carbono-13 y la ausencia de señales atribuibles a carbonilo, indicando que dichos compuestos presentan estructura de imina.<sup>281</sup>

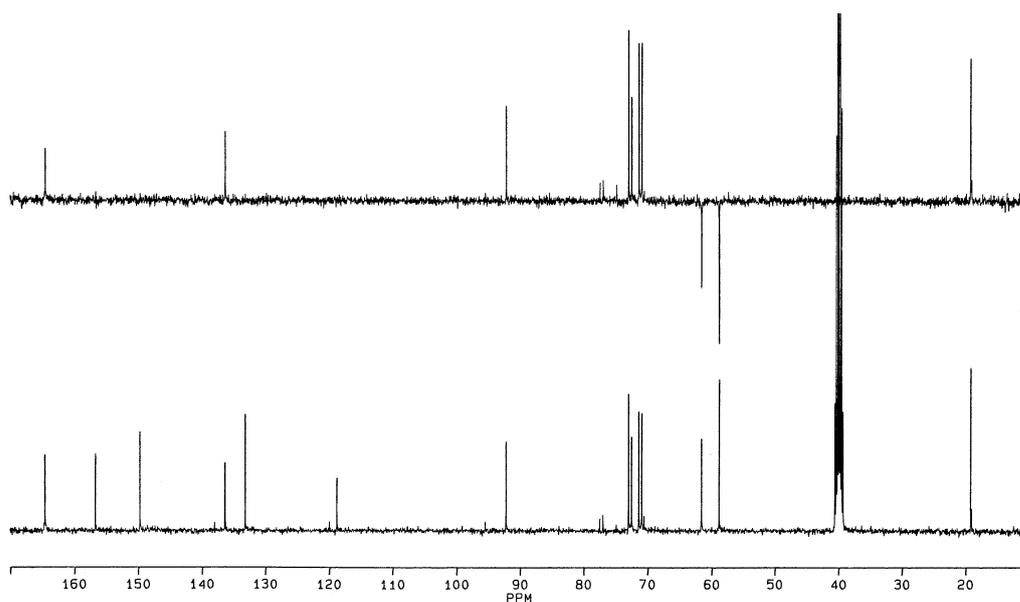


*Figura 91. Espectro de <sup>1</sup>H-RMN de 606.*

### 3.4. Bases de Schiff de aldehídos heterocíclicos



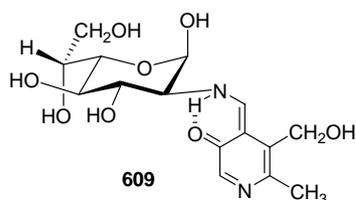
**Figura 92.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **607**.



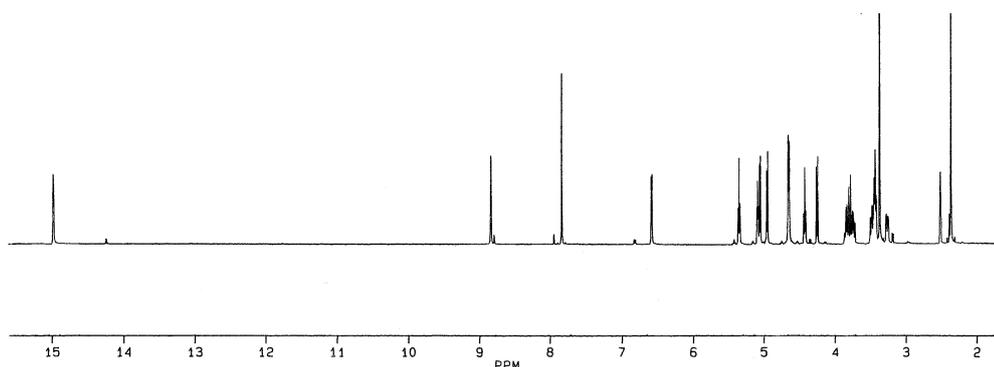
**Figura 93.** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN y DEPT de **606**.

El piridoxilidenderivado de la 2-amino-2-desoxi-D-glicero-L-gluco-heptopiranososa (**608**) mostró datos espectroscópicos prácticamente coincidentes con los de la **606** y **607**; sin embargo, las señales a 14.96 ppm y a 8.81 ppm no son singletes, como correspondería a una estructura de imina como la representada por **608**, sino dobletes acoplados entre sí ( $J_{\text{NH,CH}}$  2.0 Hz), como pone de manifiesto la ampliación mostrada en la figura 95 de su espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (Fig 94).

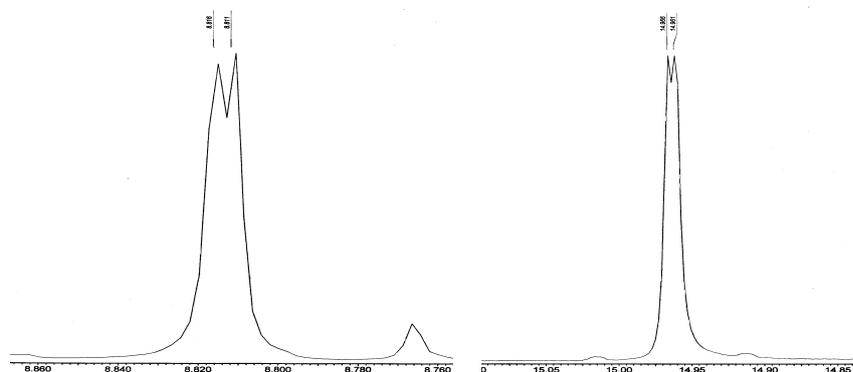
No obstante, los desplazamientos químicos de protones y carbonos no están en concordancia con la estructura de enamina **609**. Más adelante, en el apartado 3.6.5, trataremos de dar una explicación a estos datos.



Aunque hemos indicado que, al contrario de lo que ocurre con **608**, las señales de **606** y **607** se muestran como singletes, estos son singletes anchos, por lo que en realidad pueden ocultar un acoplamiento entre estas señales con constantes de acoplamiento tan pequeñas que no puedan ser resueltas por el espectrómetro de RMN ( $J_{\text{NH,CH}} < 1.5 \text{ Hz}$ ).



*Figura 94. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **608**.*



*Figura 95. Ampliación del espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **608**.*

3.4. Bases de Schiff de aldehídos heterocíclicos

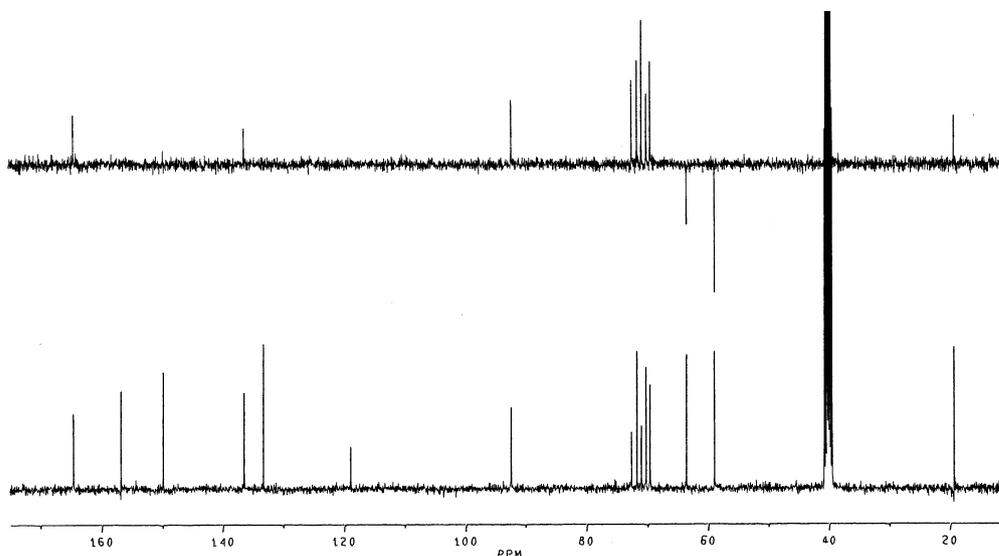


Figura 96. Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de **608**.

Tabla 52. Datos de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\delta$ , ppm) de los compuestos **586**, **606-608**<sup>a</sup>

Comp	ArCHN	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'
<b>586</b>	8.89 s	4.76 t	2.89 t	3.46 m	3.19 dt	3.26 m	3.73 dd	3.52 dd
<b>606</b>	8.83 s	5.07 m	3.27 dd	3.66 m	3.66 m	3.20 m	3.66 m	3.54 dd
<b>607</b>	8.83 s	5.10 t	3.63 dd	3.81 m	3.81 m	3.95 t	3.47 dd	3.54 dd
<b>608</b> <sup>b</sup>	8.81 d	5.06 t	3.24 dd	3.72 dt	3.45 dd	3.77 d	3.81 c	---

<sup>a</sup> En  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz; <sup>b</sup>H-7 y H-7' aparecen como multiplete a 3.41 ppm.

Tabla 53. Constantes de acoplamiento (Hz) de los compuestos **586**, **606-608**<sup>a</sup>

Comp	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{5,6'}$	$J_{6,6'}$	$J_{1,\text{OH}}$
<b>586</b>	7.0	8.6	8.9	9.2	--	--	11.8	6.8
<b>606</b>	3.1	9.6	--	9.4	--	--	10.8	4.5
<b>607</b>	2.8	9.8	--	0	6.3	6.3	--	4.7
<b>608</b>	3.9	9.5	5.8	10.5	--	--	--	4.5

<sup>a</sup> En  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

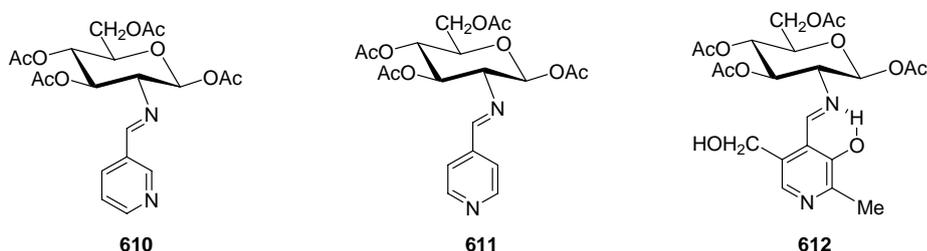
Tabla 54. Datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\delta$ , ppm) de los compuestos **586**, **606-608**<sup>a</sup>

Comp	ArCHN	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<b>586</b>	160.13	95.69	78.64	74.55	70.42	77.16	61.41
<b>606</b>	164.39	92.00	72.73	71.13	70.69	72.29	61.37
<b>607</b>	164.59	92.17	71.12	67.91	67.91	68.09	60.96
<b>608</b> <sup>b</sup>	164.25	92.01	72.18	71.27	69.78	70.56	69.15

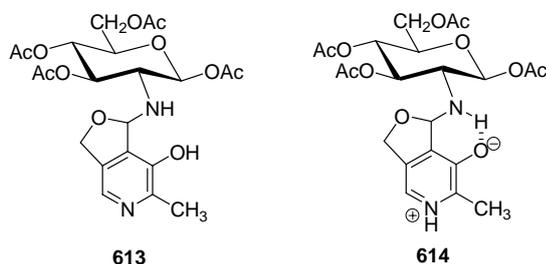
<sup>a</sup> En  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz; <sup>b</sup>C-7 aparece a 63.16 ppm.

Los valores de  $J_{1,2}$ , menores de 4 Hz en los tres casos y el valor del desplazamiento químico de C-1 (~92 ppm) confirman la disposición axial de los hidroxilos anoméricos.

Hemos encontrado ciertas dificultades en la acetilación de **586**, **606-608**, sobretudo en el caso de los tres últimos derivados del piridoxal, obteniéndose mezclas complejas de productos. Por ello, hemos utilizado una ruta indirecta y así, por reacción de **54** con 3-piridincarbaldéido, 4-piridincarbaldéido y piridoxal hemos obtenido las iminas **610-612**, respectivamente.



Los datos espectroscópicos avalan sus estructuras (tablas 55-57). En el espectro de IR del piridoxilidén derivado **612** se observan las absorciones debidas a los hidroxilos. Su estructura de imina se deduce de la presencia de señales singlete para el hidroxilo piridínico y para el protón imínico (8.92 ppm), así como por la presencia del carbono imínico a 167.13 ppm. La señal de hidroxilo a 12.40 ppm pone de manifiesto la existencia del puente de hidrógeno intramolecular. El grupo hidroximetilénico muestra los protones metilénicos como un sistema AB a 4.69 ppm. En ningún caso se ha observado en los derivados del piridoxal tendencia a formar estructuras cíclicas en las que esté implicado el grupo hidroximetilénico como **613** ó **614**.



### 3.4. Bases de Schiff de aldehídos heterocíclicos

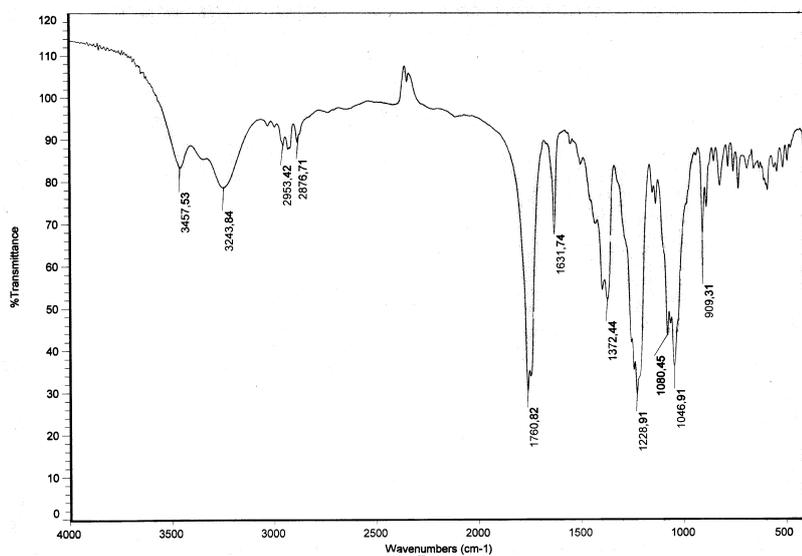


Figura 97. Espectro de IR de 612.

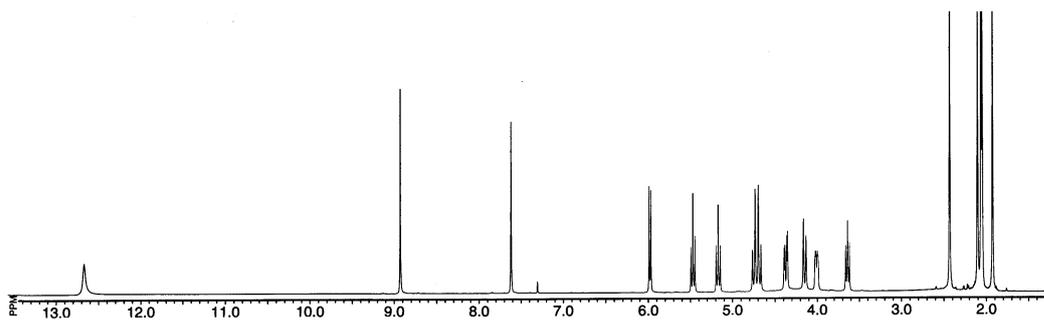


Figura 98. Espectro de <sup>1</sup>H-RMN de 612.

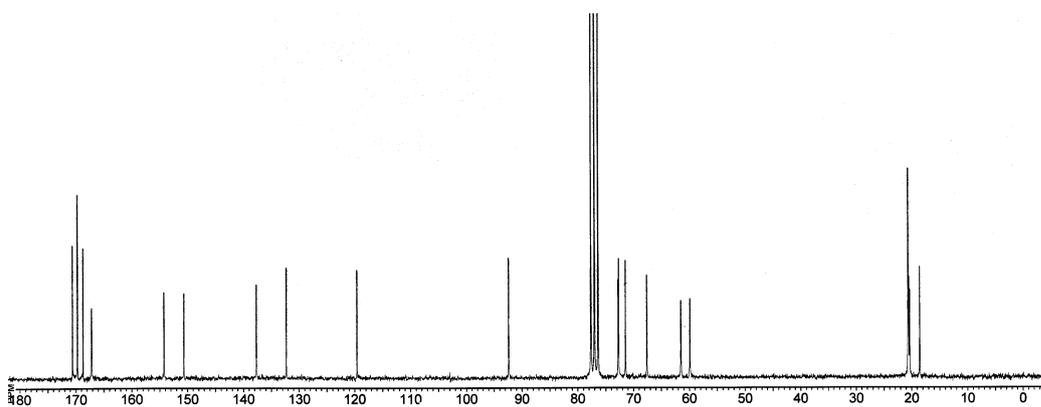


Figura 99. Espectro de <sup>13</sup>C-RMN de 612.

**Tabla 55.** Datos de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\delta$ , ppm) de los compuestos **610-612**<sup>a</sup>

Comp	ArCHN	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'
<b>610</b>	8.29 s	5.97 d	3.54 t	5.46 t	5.16 t	4.00 ddd	4.39 dd	4.14 dd
<b>611</b>	8.25 s	5.99 d	3.56 t	5.47 t	5.16 t	4.02 ddd	4.39 dd	4.14 dd
<b>612</b>	8.93 s	5.98 d	3.64 t	5.47 t	5.17 t	4.01 dd	4.37 dd	4.15 d

<sup>a</sup> En  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.**Tabla 56.** Constantes de acoplamiento (Hz) de los compuestos **610-612**<sup>a</sup>

Comp	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{5,6'}$	$J_{6,6'}$
<b>610</b>	7.6	9.6	9.6	9.8	3.8	1.6	12.5
<b>611</b>	8.8	9.6	9.6	10.7	4.4	1.8	12.4
<b>612</b>	8.0	9.8	9.8	10.4	4.0	2.4	12.8

<sup>a</sup> En  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.**Tabla 57.** Datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\delta$ , ppm) de los compuestos **610-612**<sup>a</sup>

Comp	ArCHN	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<b>610</b>	162.25	92.83	73.03	72.79	67.87	72.91	61.69
<b>611</b>	163.25	92.62	72.84	72.69	67.72	72.69	61.56
<b>612</b>	167.13	92.40	72.82	71.48	67.63	72.69	61.54

<sup>a</sup> En  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

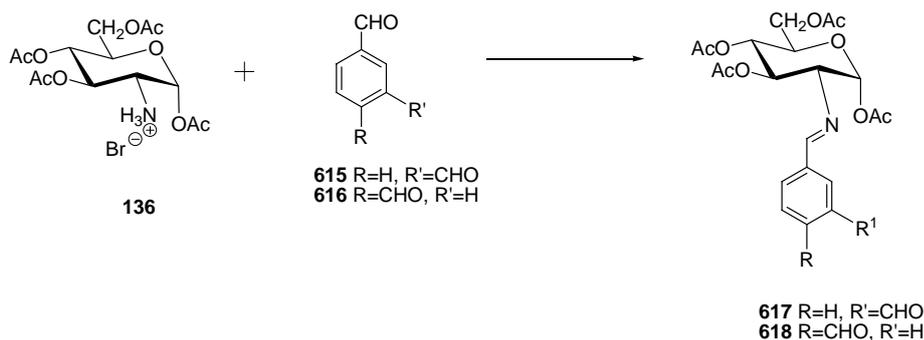


### 3.5. Otras bases de Schiff

#### 3.5.1. Bases de Schiff derivadas de dialdehídos aromáticos

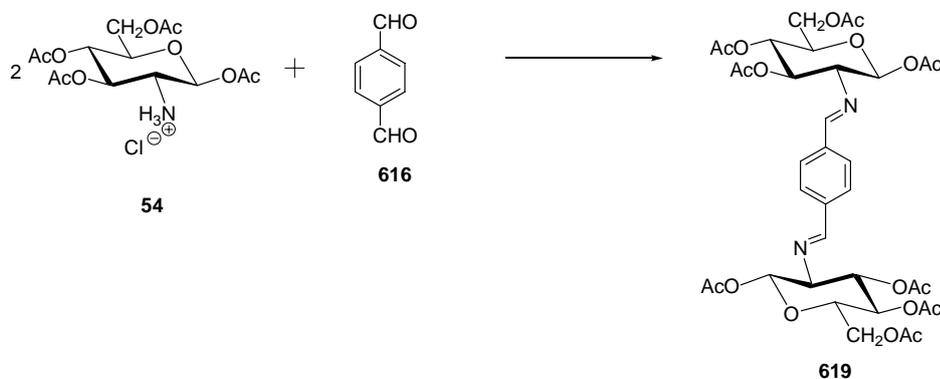
No hemos encontrados antecedentes sobre reacciones de dialdehídos derivados del benceno con aminoazúcares, por eso hemos iniciado la síntesis de algunos de ellos. Los dialdehídos elegidos han sido el 1,3-benzenodicaldehído o isoftaldehído (**615**) y el 1,4-benzenodicaldehído o tereftaldehído (**616**).

La reacción directa de la D-glucosamina con **615** ó **616** condujo a una mezcla de productos que no hemos podido separar aún. Por ello, decidimos obtener sus acetilderivados haciendo reaccionar a estos dialdehídos con **54** y **136**. El aducto obtenido depende de la relación molar entre los reactivos. Así, cuando se hizo reaccionar **136** con **615** y **616** en proporción mol a mol se obtuvieron las bases de Schiff **617** y **618** (Esquema 115).



*Esquema 115*

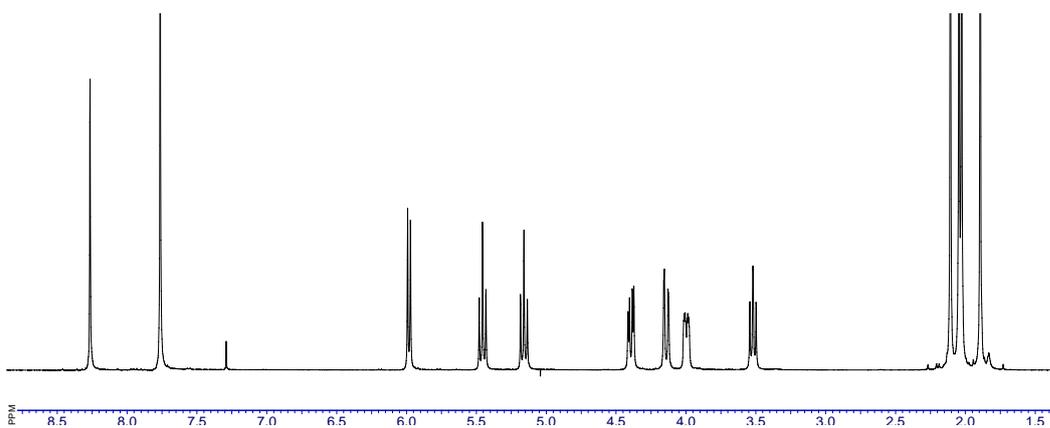
En cambio, la reacción de **54** con **616** en proporción molar 2 a 1 condujo a la diimina simétrica **619** (Esquema 116).



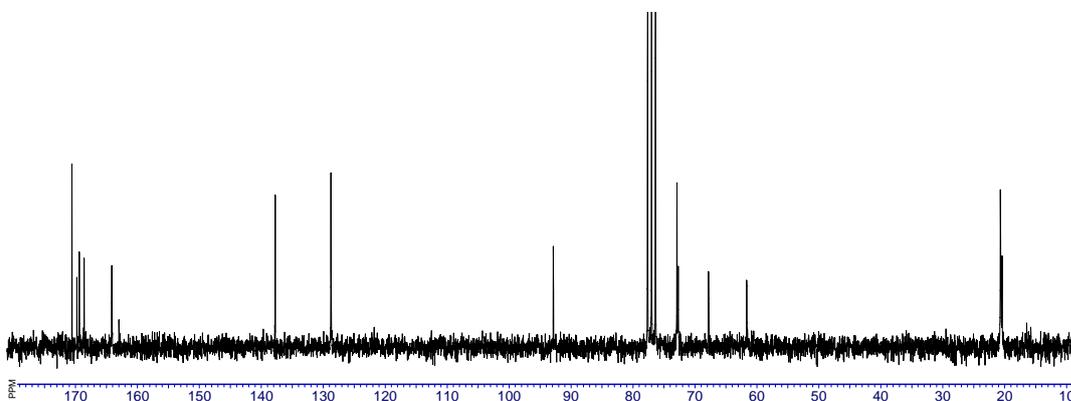
*Esquema 116*

### 3.5. Otras bases de Schiff

Debido a que **619** presenta simetría  $C_2$  sus espectros de  $^1H$  y  $^{13}C$ -RMN son muy simples (fig. 100 y 101). Se observa, además de un único grupo de señales para los protones de los restos de azúcar, una señal singlete para el protón imínico a  $\sim 8.3$  ppm y un singlete a  $\sim 7.8$  ppm, de intensidad 2, para los cuatro protones aromáticos que por simetría, son equivalentes. Del espectro de IR tan sólo es de destacar la vibración de tensión del enlace  $C=N$  a  $\sim 1640\text{ cm}^{-1}$ .



*Figura 100. Espectro de  $^1H$ -RMN de **619**.*



*Figura 101. Espectro de  $^{13}C$ -RMN de **619**.*

En el caso de las monoiminas **617** y **618**, la presencia del grupo formilo libre se pone de manifiesto por la absorción a  $\sim 1690\text{ cm}^{-1}$  y las resonancias a  $\sim 10$  ppm y a  $\sim 190$  ppm, correspondientes al protón y al carbono del grupo aldehídico, respectivamente. Las señales del resto aromático son más complejas que las que presenta **619** ya que ahora no son equivalentes.

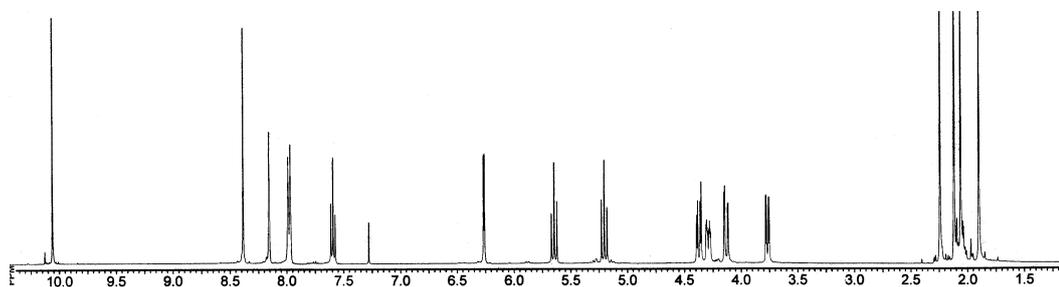


Figura 102. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de 617.

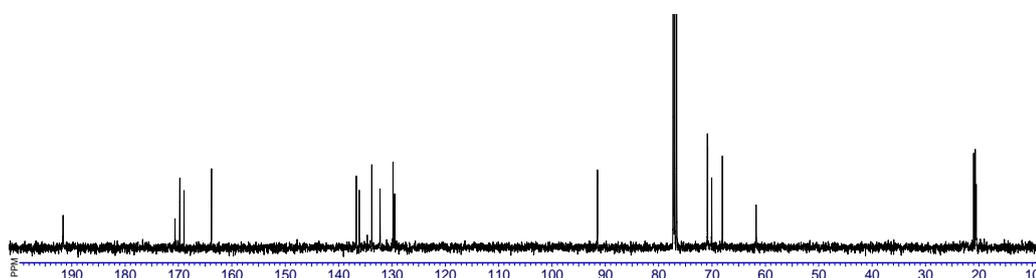


Figura 103. Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de 617.

Tabla 58. Datos de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\delta$ , ppm) de los compuestos 617-619<sup>a</sup>

Comp	CH=	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'
617	8.38 s	6.26 d	3.77 dd	5.65 t	5.20 t	4.28 ddd	4.37 dd	4.13 dd
618	8.38 s	6.27 d	3.77 dd	5.65 t	5.20 t	4.29 ddd	4.37 dd	4.13 dd
619	8.26 s	5.98 d	3.52 t	5.46 t	5.16 t	4.00 ddd	4.39 dd	4.14 dd

<sup>a</sup>En  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

Tabla 59. Constantes de acoplamiento (Hz) de los compuestos 617-619<sup>a</sup>

Comp	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{5,6'}$	$J_{6,6'}$
617	3.6	10.0	10.0	10.2	4.2	2.1	12.2
618	3.6	10.2	10.0	10.0	3.9	2.0	12.4
619	8.0	9.8	9.8	9.8	4.6	1.6	10.4

<sup>a</sup>En  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

Tabla 60. Datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\delta$ , ppm) de los compuestos 617-619<sup>a</sup>

Comp	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	CH=N
617	91.47	70.90	70.09	68.08	70.84	61.74	163.80
618	91.41	71.06	70.15	68.08	70.84	61.77	164.04
619	92.86	72.94	72.73	67.81	72.73	61.66	164.13

<sup>a</sup>En  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

### 3.5.2. Bases de Schiff de compuestos carbonílicos alifáticos

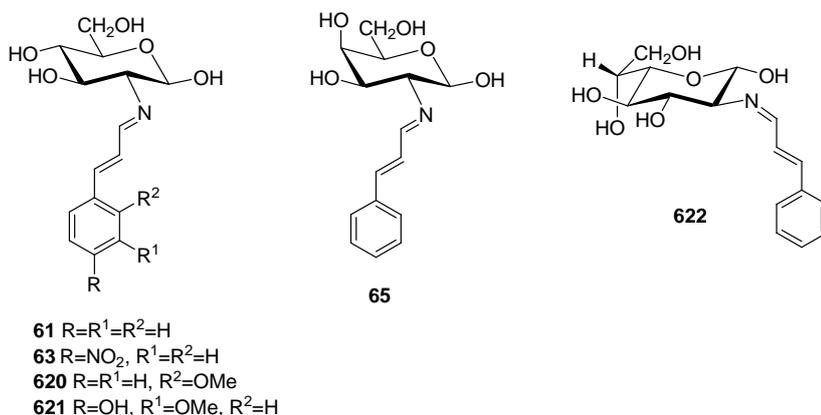
Apenas existen antecedentes de este tipo de iminas, los únicos aldehídos alifáticos que generan iminas con 2-amino-2-desoxialdosas, descritos por Morgan y *col.*<sup>46,47</sup> en 1940, son el cinamaldehído (**61**, **63**) y su 4-nitroderivado (**65**, **66**). Desde entonces no se ha realizado su caracterización estructural ni un estudio de su comportamiento en disolución.

Por otro lado, no se conocen antecedentes del aislamiento de bases de Schiff formadas a partir de 2-amino-2-desoxialdosas libres y cetonas alifáticas, aunque se han descrito dos aductos **148** y **151** entre la acetona y dos derivados parcialmente protegidos de la D-glucosamina (ver esquemas 28 y 29).

#### 3.5.2.1. Bases de Schiff derivadas del cinamaldehído

Además de poder realizar su caracterización estructural estábamos interesados en esas iminas porque el puente etilénico entre el grupo imínico y el anillo aromático aleja a este del resto de azúcar, aliviando cualquier posible efecto estérico, pero permitiendo, sin embargo, una buena transmisión de los efectos electrónicos de los sustituyentes. De esta manera, quizás podríamos obtener información de cómo estos efectos influyen sobre la anomería de los productos.

Así, hemos preparado las iminas **61**, **63**, **620** y **621**, derivadas de la D-glucosamina y las iminas **65** y **622** procedentes de la D-galactosamina y la 2-amino-2-desoxi-D-glicero-L-gluco-heptopiranosas, respectivamente.



Los datos espectroscópicos confirman las estructuras propuestas. Los espectros IR muestran las absorciones procedentes de las vibraciones de tensión de los dobles enlaces C=N, a  $\sim 1630\text{ cm}^{-1}$ , y C=C, a  $\sim 1620\text{ cm}^{-1}$ .

En los espectros de protones es de destacar las señales del protón imínico y las del fragmento etilénico: doblete a  $\sim 7.1\text{ ppm}$  y doble doblete a  $\sim 6.9\text{ ppm}$ . Las grandes constantes de acoplamiento entre estos últimos protones ( $J_{\text{CH}=\text{CH}} \sim 16\text{ Hz}$ ) indican que la estereoquímica del doble enlace es *trans* (E). Además, el valor de la constante de acoplamiento entre el protón imínico y el protón etilénico vecino ( $J_{\text{CH}=\text{CH}=\text{N}} \sim 8.8\text{ Hz}$ ) muestra que ambos protones mantienen una relación antiperiplana.

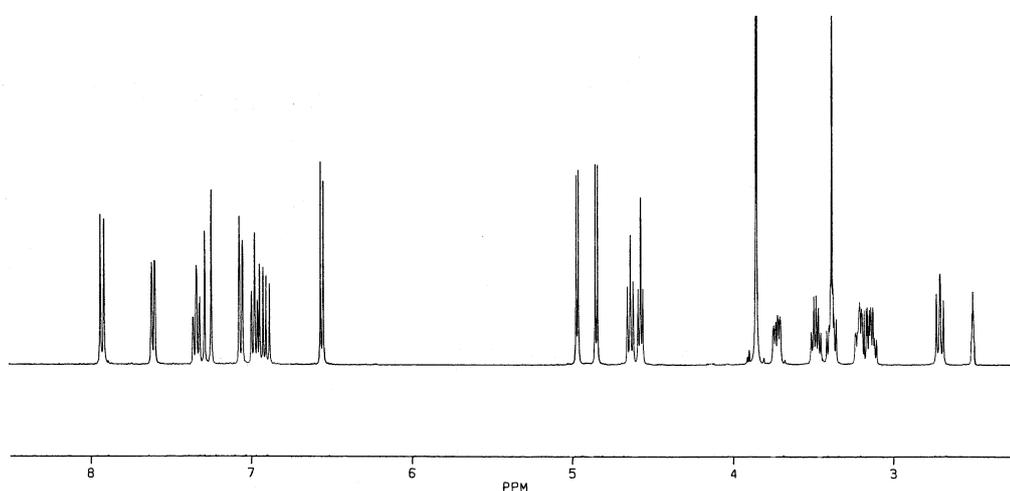


Figura 104. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **620**.

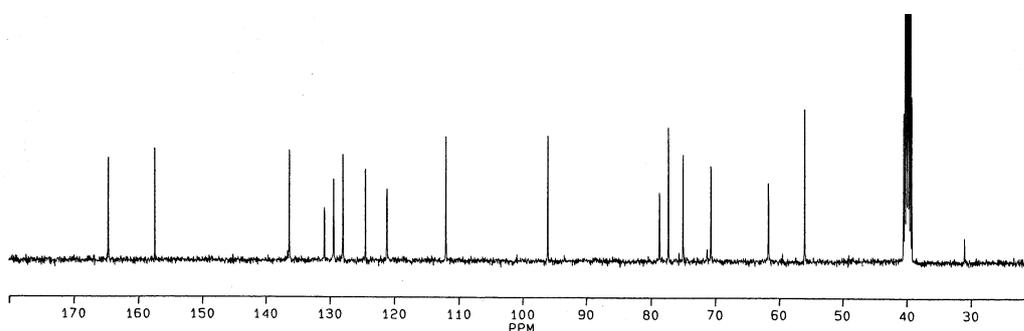
Tabla 61. Datos de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\delta$ , ppm) de los compuestos **61**, **63**, **65**, **620-622**<sup>a</sup>

Comp	CH=	C1OH	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'
<b>61</b>	7.93 d	6.56 d	4.64 d	2.71 t	3.36 m	3.13 dt	3.21 m	3.72 dd	3.47 m
<b>63</b>	7.99 d	6.61 d	4.68 t	2.76 t	3.48 m	3.15 m	3.23 m	3.72 dd	3.48 m
<b>65</b>	7.95 d	6.49 d	4.58 m	3.02 dd	3.58 m	3.66 t	3.43 t	3.58 m	3.52 dd
<b>620</b>	7.92 d	6.55 d	4.63 d	2.70 t	3.36 m	3.15 dt	3.18 m	3.71	3.47 dt
<b>621</b>	7.88 d	6.55 d	4.65 sa	2.69 t	3.36 t	3.25 c	3.20 m	3.72 d	3.47 m
<b>622</b> <sup>b</sup>	7.92 d	6.46 d	4.60 t	2.70 t	3.42 m	3.42 m	3.24 dd	3.42 m	---

<sup>a</sup>En DMSO- $d_6$  a 400 MHz; <sup>b</sup>H-7 y H-7' son multiplete a 3.42 ppm.

**Tabla 62.** Constantes de acoplamiento (Hz) de los compuestos **61**, **63**, **65**, **620-622**<sup>a</sup>

Comp	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{5,6'}$	$J_{6,6'}$	$J_{1,OH}$
<b>61</b>	7.7	8.5	9.0	9.0	5.7	1.5	11.9	6.7
<b>63</b>	7.2	8.5	--	--	5.4	--	10.2	6.7
<b>65</b>	7.7	9.6	3.8	0	6.1	6.1	10.7	6.9
<b>620</b>	7.3	8.5	8.9	8.9	5.8	1.6	11.6	6.8
<b>621</b>	8.4	8.4	8.9	9.1	--	--	11.0	4.3
<b>622</b>	7.5	8.3	--	9.1	0.8	--	--	7.1

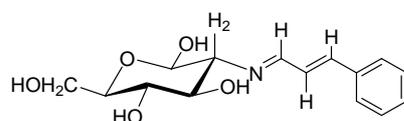
<sup>a</sup>En DMSO-*d*<sub>6</sub> a 400 MHz.**Figura 105.** Espectro de <sup>13</sup>C-RMN de **620**.**Tabla 63.** Datos de <sup>13</sup>C-RMN ( $\delta$ , ppm) de los compuestos **61**, **63**, **65**, **620-622**<sup>a</sup>

Comp	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	CH=N
<b>61</b>	95.79	78.5	74.80	70.48	77.13	61.48	163.92
<b>63</b>	95.69	78.69	74.66	70.42	77.12	61.43	163.49
<b>65</b>	96.32	74.87	71.87	67.40	75.44	60.98	163.93
<b>620</b>	95.79	78.45	74.80	70.45	77.09	61.45	164.44
<b>621</b>	95.93	7.42	74.96	70.54	77.14	61.51	164.16
<b>622</b>	96.17	78.63	75.05	69.32	74.67	68.85	163.84

<sup>a</sup>En DMSO-*d*<sub>6</sub> a 100 MHz; <sup>b</sup>C-7 aparece a 62.70 ppm.

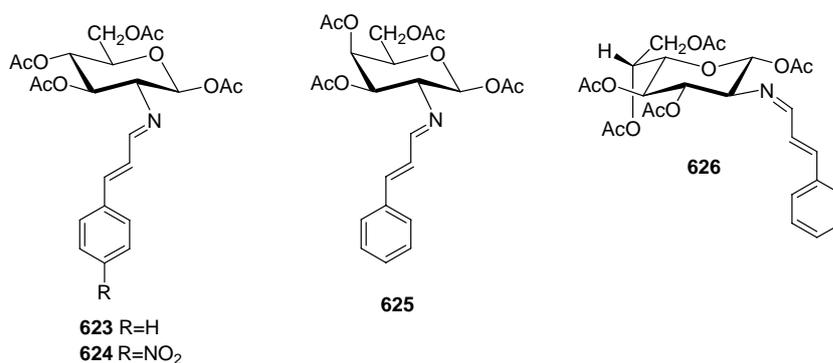
Las altas constantes de acoplamiento  $J_{1,2}$  ( $\sim 8.6$  Hz) y el desplazamiento químico del carbono anomérico ( $\delta_{C1} \sim 95$  ppm) indican que en todos los casos el hidroxilo anomérico es ecuatorial ( $\beta$  para **61**, **63**, **65**, **620** y **621** y  $\alpha$  para **622**).

El desplazamiento químico de H-2 ( $\delta_{H2} \sim 2.72$  ppm) es similar al de las iminas procedentes de arilaldehídos (ver apartado 3.1.1) lo que implica que, con toda probabilidad, la stereoquímica del enlace imínico es también E y la conformación adoptada análoga. Es decir, el semiplano que contiene a todo el sistema insaturado conjugado es aproximadamente perpendicular al plano medio del anillo de piranosa (fig. 106).



**Figura 106.** Conformación preferente en disolución de las cinamilidéniminas.

La acetilación de **61**, **63**, **65** y **622** condujo a los correspondientes per-*O*-acetilderivados **623-626**, confirmando las estructuras de las iminas de partida.



Las conclusiones que se extraen de los datos espectroscópicos acerca de los dobles enlaces, la anomería y la conformación preferente en disolución son idénticas a las de las iminas no acetiladas de partida.

**Tabla 64.** Datos de <sup>1</sup>H-RMN (δ, ppm) de los compuestos **623-626**<sup>a</sup>

Comp	CH=	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'
<b>623</b>	7.99 d	5.99 d	3.38 t	5.38 t	5.13 t	3.95 ddd	4.37 dd	4.12 dd
<b>624</b>	8.03 d	5.91 d	3.43 dd	5.41 t	5.14 t	3.97 ddd	4.38 dd	4.13 dd
<b>625</b>	8.06 d	5.88 d	3.55 dd	5.20 dd	5.46 d	4.19 m	4.19 m	4.19 m
<b>626</b>	7.98 d	5.64 d	3.39 t	5.36 m	5.13 t	3.98 dd	5.36 m	---

<sup>a</sup>En DMSO-*d*<sub>6</sub> a 400 MHz; <sup>b</sup>H-7 y H-7' son dd a 4.33 y 4.15 ppm, respectivamente.

**Tabla 65.** Constantes de acoplamiento (Hz) de los compuestos **623-626**<sup>a</sup>

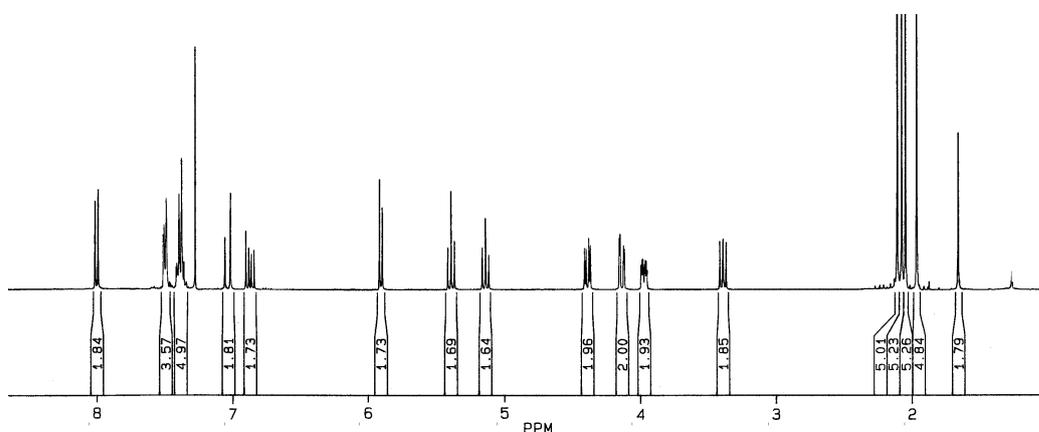
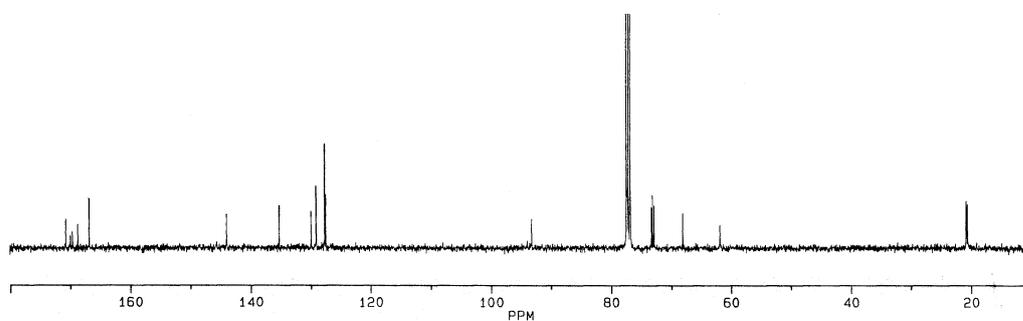
Comp	J <sub>1,2</sub>	J <sub>2,3</sub>	J <sub>3,4</sub>	J <sub>4,5</sub>	J <sub>5,6</sub>	J <sub>5,6'</sub>	J <sub>6,6'</sub>
<b>623</b>	8.1	9.5	9.5	10.1	4.5	2.1	12.4
<b>624</b>	8.3	9.7	9.8	9.8	4.5	1.9	12.4
<b>625</b>	8.2	10.4	3.1	--	--	--	--
<b>626</b>	8.8	9.6	9.7	9.7	2.0	--	--

<sup>a</sup>En DMSO-*d*<sub>6</sub> a 400 MHz.

**Tabla 66.** Datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\delta$ , ppm) de los compuestos **623-626**<sup>a</sup>

Comp	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	CH=N
<b>623</b>	93.05	73.18	72.72	67.96	72.97	61.75	166.75
<b>624</b>	92.85	72.99	67.78	67.78	72.70	61.63	165.66
<b>625</b>	93.32	71.69	68.81	65.79	71.48	61.22	167.05
<b>626</b>	93.44	73.20	72.90	67.10	72.85	66.69	166.79

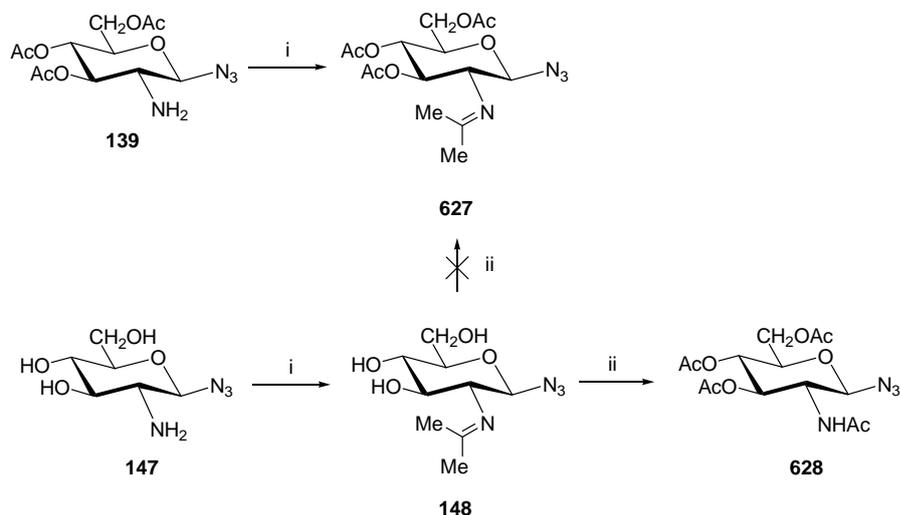
<sup>a</sup>En DMSO- $d_6$  a 100 MHz; <sup>b</sup>C-7 aparece a 62.08 ppm.

**Figura 107.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **623**.**Figura 108.** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de **623**.

### 3.5.2.2. Bases de Schiff derivadas de cetonas.

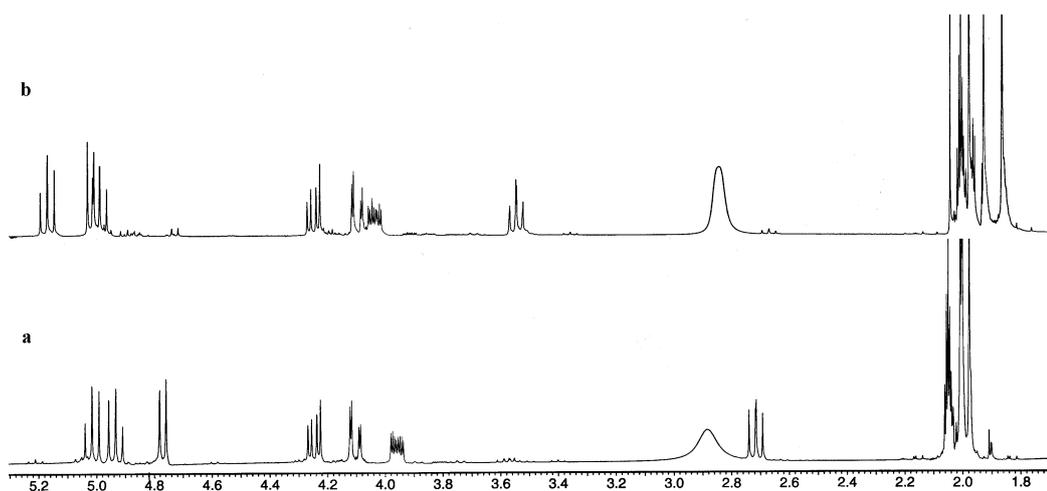
Basándonos en el antecedente publicado por Michael y Wulff<sup>79</sup> en el que describen la imina **148**, formada en la reacción de la azida no protegida **147** con acetona, hemos intentado llevar a cabo la reacción equivalente con la D-glucosamina pero con resultados negativos hasta la fecha. Los únicos datos estructurales de **148** que aportan los autores anteriormente citados son el análisis elemental y el poder rotatorio y describen que su acetilación conduce no a la per-*O*-acetilimina **627** sino a la 2-

acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi-D-glucopiranosil azida (**628**), producto en el que se ha perdido el grupo isopropilidén (Esquema 117).



**Esquema 117.** Reactivos: i,  $\text{CH}_3\text{COCH}_3$ ; ii,  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ .

Con objeto de obtener datos espectroscópicos de iminas derivadas de cetonas alifáticas decidimos preparar la imina **627** estudiando la reacción de la per-*O*-acetil-D-glucopiranosil azida **139** con acetona. Dicho estudio lo realizamos preparando una disolución de **139** en acetona- $d_6$  y controlando su evolución mediante registros periódicos de  $^1\text{H}$ -RMN (Fig. 109).



**Figura 109.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **139** en acetona- $d_6$ : a) recién disuelto, b) a los tres días.

### 3.5. Otras bases de Schiff

Al cabo de tres días las señales correspondientes a los protones del producto inicial prácticamente han desaparecido y en su lugar aparecen el mismo número de señales, con la misma multiplicidad y constantes de acoplamiento pero con desplazamientos químicos distintos, que presumiblemente debe corresponder a **627-d<sub>6</sub>** (Tablas 67 y 68).

**Tabla 67.** Datos de <sup>1</sup>H-RMN (δ, ppm) de los compuestos **139** y **627<sup>a</sup>**

Comp.	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'
<b>139<sup>a</sup></b>	4.77 d	2.71 t	5.02 t	4.93 t	3.96 ddd	4.25 dd	4.10 dd
<b>139<sup>b</sup></b>	4.56 d	2.82 t	5.03 t	4.97 t	3.79 ddd	4.30 dd	4.14 dd
<b>627d<sub>6</sub></b>	5.07 d	3.60 t	5.22 t	5.04 t	4.08 ddd	4.30 dd	4.15 dd
<b>627<sup>b</sup></b>	5.06 d	3.59 t	5.21 t	5.03 t	4.08 ddd	4.29 dd	4.14 dd

<sup>a</sup> En acetona-d<sub>6</sub> a 400 MHz. <sup>b</sup> En CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.

**Tabla 68.** Constantes de acoplamiento (*J*, Hz) de los compuestos **139** y **627<sup>a</sup>**

Comp.	<i>J</i> <sub>1,2</sub>	<i>J</i> <sub>2,3</sub>	<i>J</i> <sub>3,4</sub>	<i>J</i> <sub>4,5</sub>	<i>J</i> <sub>5,6</sub>	<i>J</i> <sub>5,6'</sub>	<i>J</i> <sub>6,6'</sub>
<b>139<sup>a</sup></b>	8.8	9.6	9.6	9.6	5.2	2.4	12.4
<b>139<sup>b</sup></b>	8.8	9.6	9.6	9.6	4.8	2.4	12.4
<b>627d<sub>6</sub></b>	8.8	9.6	9.6	9.6	5.2	2.4	12.4
<b>627<sup>b</sup></b>	8.0	9.6	9.6	9.6	4.8	2.4	12.4

<sup>a</sup> En acetona-d<sub>6</sub> a 400 MHz. <sup>b</sup> En CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.

La mayor modificación la muestra el protón del carbono que soporta el átomo de nitrógeno, que en el nuevo producto sufre un fuerte desapantallamiento ( $\Delta\delta_{\text{H}_2}$  0.9 ppm). Lo mismo le ocurre, aunque en menor extensión, al protón anomérico ( $\Delta\delta_{\text{H}_1}$  0.3 ppm) y a H-3 ( $\Delta\delta_{\text{H}_3}$  0.2 ppm).

Puesto que el resto de las señales y las constantes de acoplamiento no han variado hemos de concluir que estos efectos se deben a la presencia del enlace C=N, que afecta a los átomos más próximos. La existencia de la agrupación imínica también se pone de manifiesto por la aparición de una señal a 172.70 ppm en el espectro de <sup>13</sup>C-RMN (Tabla 69).

**Tabla 69.** Datos de <sup>13</sup>C-RMN (δ, ppm) de los compuestos **139** y **627<sup>a</sup>**

Comp.	C=N	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<b>139<sup>a</sup></b>	-	92.48	57.12	75.82	69.40	74.43	62.83
<b>139<sup>b</sup></b>	-	91.71	55.68	75.00	68.14	73.75	61.84
<b>627-d<sub>6</sub><sup>a</sup></b>	172.72	90.80	74.43	69.18	65.04	74.53	62.83
<b>627<sup>b</sup></b>	172.87	90.22	73.91	68.05	64.14	73.79	61.87

<sup>a</sup> En acetona-d<sub>6</sub> a 100 MHz, <sup>b</sup> En CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.

La imina **627** se preparó disolviendo la azida **139** en acetona, evaporando el disolvente a los tres días y cristalizando el residuo de éter etílico. Los espectros de  $^1\text{H}$ -y  $^{13}\text{C}$ -RMN en  $\text{Cl}_3\text{CD}$  fueron casi coincidentes con los obtenidos en acetona- $d_6$  (tablas 67-69). Las señales de los grupos metilo procedentes de la acetona muestran desplazamientos químicos muy distintos apareciendo a 29.44 ppm y 19.44 ppm (fig. 110). Esta gran diferencia de desplazamiento químico, similar a la que presentan los grupos metilo de la imina  $\text{Me}_2\text{C}=\text{NMe}$  (29.1 y 18.0 ppm),<sup>294</sup> confirma la estructura de imina de **627**.

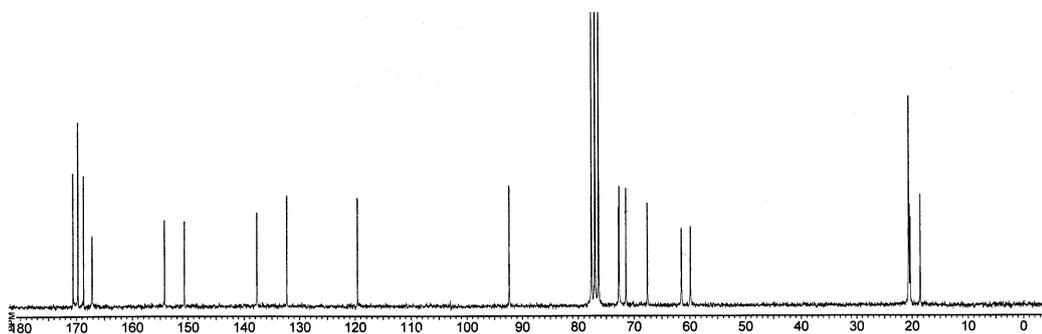


Figura 110. Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de **627**.

El espectro de IR muestra además de la intensa absorción del grupo azida a 2115  $\text{cm}^{-1}$  otra más débil a 1668  $\text{cm}^{-1}$ , característica de la agrupación de imina (Fig. 111).

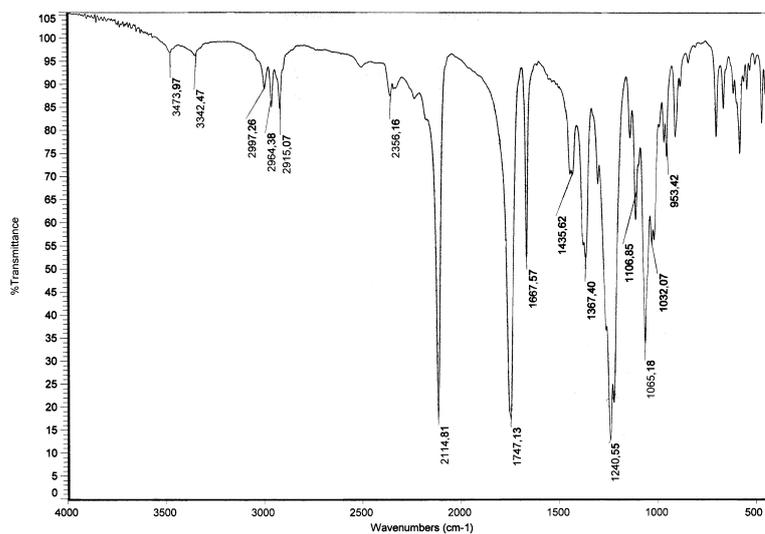
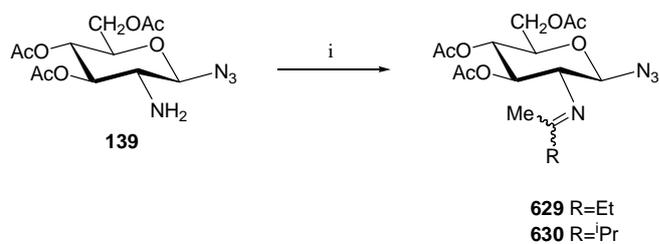


Figura 111. Espectro de IR de **627**.

<sup>294</sup> M. Naulet, M. L. Filleux, G. J. Martin y J. Pomet, *Org. Magn. Reson.*, 7 (1975) 326.

### 3.5. Otras bases de Schiff

Como puso de manifiesto la reacción de **139** con la 2-butanona y la 3-metil-2-butanona, la condensación con cetonas no simétricas conduce a mezclas de iminas, isómeras en la estereoquímica del enlace C=N, que no se han separado (Esquema 118).



*Esquema 118. Reactivos: i, CH<sub>3</sub>COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ó CH<sub>3</sub>COCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.*

### 3.6. Equilibrios en disolución de las bases de Schiff de 2-amino-2-desoxialdosas.

Para poder cuantificar el efecto anomérico es necesario llevar a cabo experimentos de equilibración entre los anómeros de un compuesto dado; es decir, conseguir que se alcance el equilibrio termodinámico entre ellos. La determinación de la concentración de ambos anómeros permite calcular el cambio de energía libre en el equilibrio y, a partir de estos datos, obtener una estimación del efecto anomérico.

Al igual que otros azúcares reductores, la mayor parte, si no todas, las iminas derivadas de 2-amino-2-desoxialdosas no protegidas, estudiadas en los capítulos anteriores presentan mutarrotaación; es decir, el poder rotatorio de sus disoluciones varía, en mayor o menor extensión, a lo largo del tiempo, hasta alcanzar un valor constante, indicando que se ha llegado a una situación de equilibrio.

El origen de la mutarrotaación puede ser diverso. En lo que se refiere a la estructura del resto de azúcar, la mutarrotaación suele estar motivada por variaciones en la configuración anomérica y/o alteraciones en el tamaño del anillo. Por otro lado, dependiendo de la estructura del resto aldehídico, pueden participar otros equilibrios o isomerizaciones, como la tautomería ceto-enólica o el cierre-apertura de anillos heterocíclicos.

El comportamiento dual ceto-amina/enol-imina en disolución de las bases de Schiff procedentes de la condensación de aminas primarias con compuestos  $\beta$ -dicarbonílicos, en general, y con el 2-hidroxi-1-naftaldehído, en particular, es conocido desde hace tiempo y ha sido ampliamente estudiado mediante todo tipo de técnicas espectroscópicas, fundamentalmente espectroscopia infrarroja<sup>295,296,297,298,299</sup> y resonancia magnética nuclear de protones,<sup>298,299,300,301</sup> deuterio,<sup>301</sup> titrio,<sup>301</sup> carbono-13<sup>302</sup> y nitrógeno-15.<sup>217,301,303,304</sup>

---

<sup>295</sup> N. H. Cromwell, F. A. Miller, A. R. Johnson, R. C. Frank y D. J. Wallace, *J. Am. Chem. Soc.*, **71** (1949) 3337.

<sup>296</sup> H. F. Holtzclaw Jr., J. P. Collman y R. M. Alire, *J. Am. Chem. Soc.*, **80** (1958) 1100.

<sup>297</sup> B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.*, **78** (1956) 2873.

<sup>298</sup> a) G. O. Dudek, *J. Am. Chem. Soc.*, **85** (1963) 694.

b) G. O. Dudek y E. P. Dudek, *J. Am. Chem. Soc.*, **86** (1964) 4283.

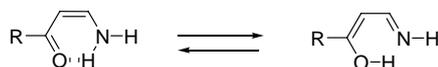
<sup>299</sup> G. O. Dudek y R. H. Hola, *J. Am. Chem. Soc.*, **83** (1961) 2099; b) *ibidem*, **84** (1962) 2691.

<sup>300</sup> a) G. O. Dudek y E. P. Dudek, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, (1965) 464; b) *ibidem*, *J. Am. Chem. Soc.*, **88** (1966) 2407.

<sup>301</sup> W. Schilf, B. Kamiński, B. Kolodziej, E. Grech, *J. Mol. Struct.*, **708** (2004) 33.

### 3.6. Equilibrios en disolución de las bases de Schiff de 2-amino-2-desoxialdosas

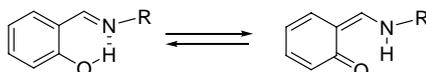
El caso más simple se presenta en las  $\beta$ -aminovinilcetonas para las que se ha demostrado que pueden existir en dos formas tautoméricas separables<sup>305</sup> (Esquema 119).



*Esquema 119*

En disoluciones no polares estos compuestos existen predominantemente en forma enolimínica mientras que en disolución de disolventes hidroxílicos predomina la forma cetoamínica. También temperaturas altas favorecen la forma enólica.

Con referencia a las bases de Schiff derivadas del salicilaldehído se ha descrito<sup>306</sup> que el equilibrio tautomérico entre la forma fenol-imínica y la forma quinona-amina depende de la naturaleza del medio; por ejemplo, en ciclohexano existe exclusivamente en forma de fenol-imina, en agua exclusivamente en forma de quinona-amina y en etanol están presentes en ambas formas aunque predomina la primera. A bajas temperaturas predomina la forma quinona-amina, pero a temperaturas mayores lo hace la forma fenol-imínica.<sup>303</sup>



*Esquema 120*

Con referencia a las bases de Schiff del 2-hidroxi-1-naftaldehído hemos visto en el apartado 3.3.1 que en estado sólido suelen presentar estructura de enamina, aunque se conocen algunos casos en los que se adoptan estructura de imina. Respecto a la estructura en disolución y de forma resumida podemos decir que para las iminas derivadas de aminas alifáticas, por ejemplo la metilamina, predomina la forma cetoamínica (**631**) mientras que para los derivados de la anilina (**632**) lo hace la forma

<sup>302</sup> a) L. B. Krivdin, V. V. Shcherbakov, V. M. Dem'yanovich y M. V. Sigalov, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim* (1986) 491; b) L. B. Krivdin y S. V. Zinchenko, *Current Organic Chem.*, **2** (1998) 173

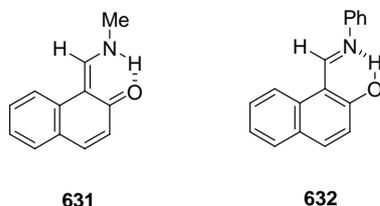
<sup>303</sup> a) W. Schilf, B. Kamiński, T. Dziembowska, Z. Rozwadowski, A. Szady-Chelmsmieniecka, *J. Mol. Struct.*, **552** (2000) 33; b) B. Kamiński, W. Schilf, T. Dziembowska, Z. Rozwadowski, A. Szady-Chelmsmieniecka, *Solid State NMR*, **16** (2000) 285.

<sup>304</sup> a) W. Schilf, B. Kamiński, B. Kolodziej, E. Grech, *J. Mol. Struct.*, **708** (2004) 33; b) W. Schilf, B. Kamiński, A. Szady-Chelmsmieniecka, E. Grech, *J. Mol. Struct.*, **700** (2004) 105; c) W. Schilf, B. Kamiński, A. Szady-Chelmsmieniecka, E. Grech, *J. Mol. Struct.*, **743** (2005) 237.

<sup>305</sup> A. E. Pohland y W. R. Benson, *Chem. Rev.*, **66** (1966) 161.

<sup>306</sup> a) P. W. Alexander y R. J. Sleet, *Austral. J. Chem.*, **23** (1970) 1183; b) R. Herscovitch, J. J. Charette y E. de Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **95** (1973) 5135 y referencias allí citadas

enol-imínica, probablemente debido a la extensa conjugación del enlace C=N con los anillos bencénico y naftalénico.



Nosotros hemos llevado a cabo un detenido estudio de los equilibrios en los que están implicadas las bases de Schiff sintetizadas en este trabajo, intentando identificar el tipo de equilibrio y las especies participantes en los mismos.

Los resultados encontrados dependen de la estructura de la base de Schiff, por ello expondremos estos resultados agrupándolos en los siguientes apartados:

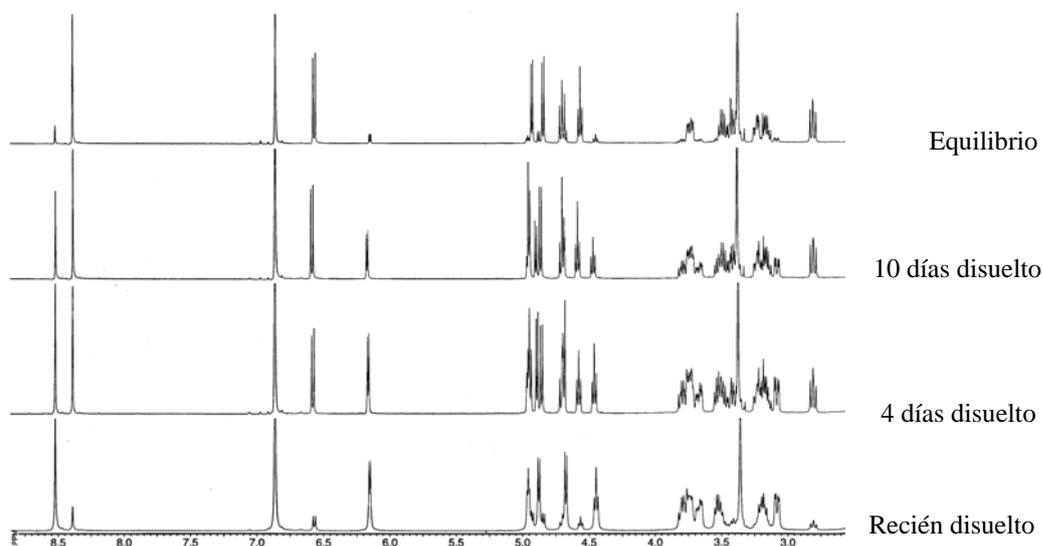
- a) Mutarrotación de iminas derivadas de aldehídos aromáticos sin hidroxilos en la posición contigua al grupo imino.
- b) Mutarrotación de iminas derivadas de ortosalicilaldehídos.
- c) Mutarrotación de iminas derivadas de *orto* y *peri*-hidroxinaftaldehídos.
- d) Mutarrotación de iminas derivadas de cinamaldehídos.
- e) Mutarrotación de iminas derivadas de aldehídos heterocíclicos.

### 3.6.1. Mutarrotación de iminas derivadas de aldehídos aromáticos sin hidroxilos en la posición contigua al grupo imino.

#### 3.6.1.1. Iminas de la D-glucosamina

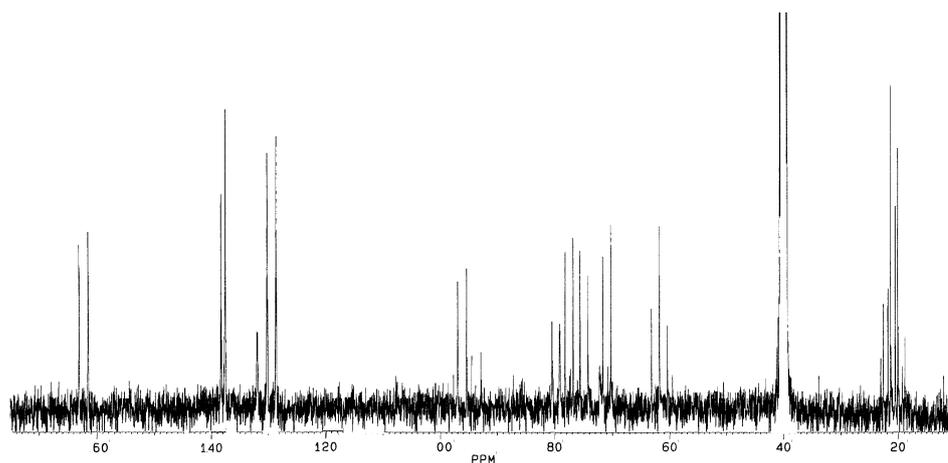
Como ya hemos visto en el apartado de antecedentes 2.1.1 y en los apartados 3.1 y 3.2, todas las iminas de la D-glucosamina con aldehídos derivados del benceno muestran anomería  $\beta$ , es decir, tienen el hidroxilo anomérico ecuatorial, excepto en el caso de la imina procedente del 2,4,6-trimetilbenzaldehído (**382**). Este derivado tiene un comportamiento excepcional, mostrando inicialmente anomería  $\alpha$ , aunque al dejarlo estar en disolución de DMSO- $d_6$  se equilibra solamente con otro compuesto, siendo este el que predomina finalmente en disolución, en una proporción del ~87%. Tras la equilibración el nuevo producto presenta un valor alto de  $J_{1,2}$  (7.3 Hz), indicando que se trata del anómero  $\beta$  (Fig. 112).

### 3.6. Equilibrios en disolución de las bases de Schiff de 2-amino-2-desoxialdosas

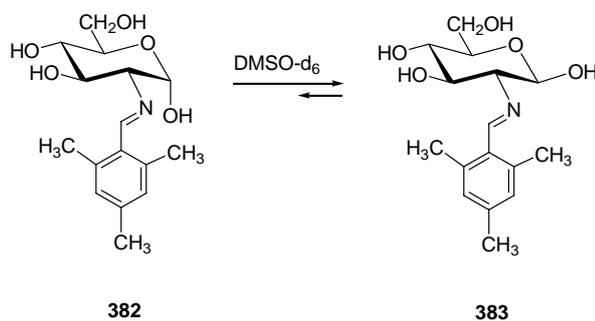


**Figura 112.** Evolución de 382 en disolución de DMSO- $d_6$ .

Esta conclusión se confirma no sólo por el valor de  $\delta_{C1}$  (95.90 ppm) sino también por el valor de  $^1J_{C1H}$  (158.4 Hz) medido en el espectro acoplado de  $^{13}C$ -RMN de la mezcla de ambos anómeros (ver fig. 113). Es decir, los espectros de  $^1H$ - y  $^{13}C$ -RMN confirman que sólo dos sustancias detectables participan en el equilibrio: los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$ .

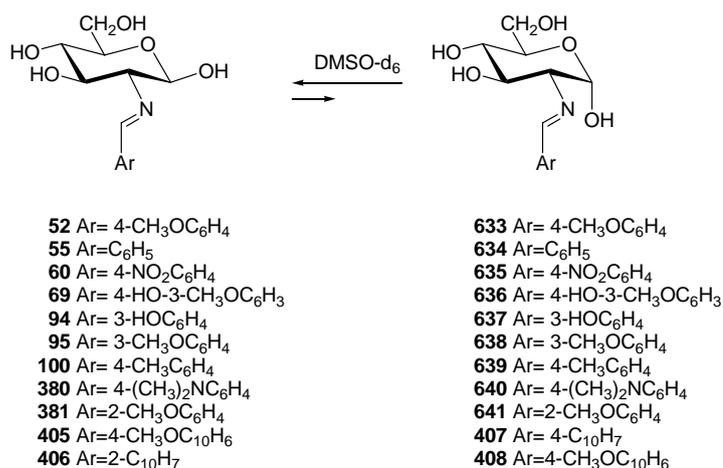


**Figura 113.** Espectro de  $^{13}C$ -RMN acoplado de la mezcla en el equilibrio de 382 y 383.



Esquema 121

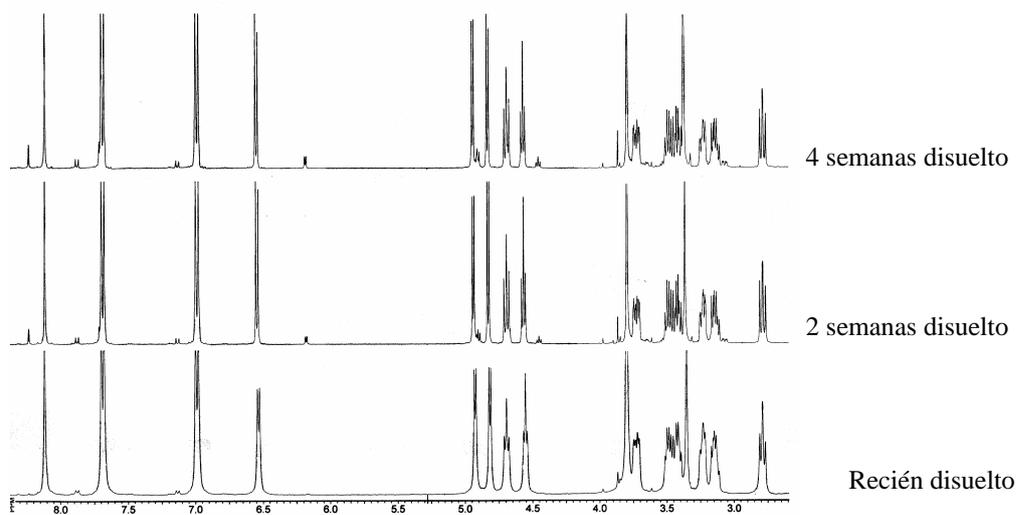
Para tratar de determinar cuál de los anómeros es más estable en el equilibrio, se ha llevado a cabo un estudio del resto de las iminas que inicialmente muestran anomería  $\beta$  en disolución en  $\text{DMSO-d}_6$ . Hemos comprobado que en estos compuestos se establece el mismo equilibrio, en el que de nuevo predomina el anómero  $\beta$  de forma mayoritaria (Esquema 122).



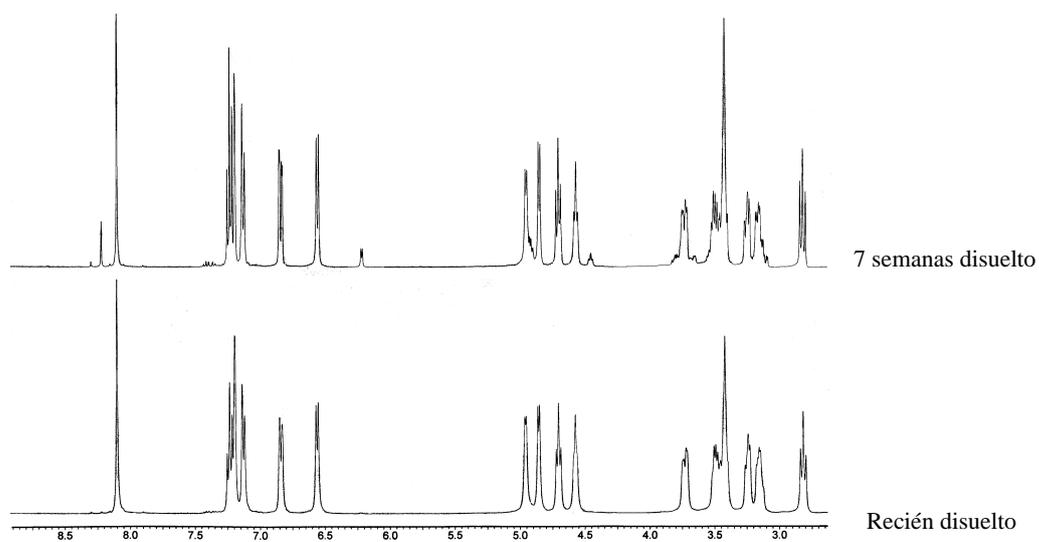
Esquema 122

La proporción resultante está en torno a un 12% para el anómero  $\alpha$ , no superando en ningún caso el 15%. La composición de la disolución en el equilibrio permanece estable sin apenas alterarse tras más de dos meses a temperatura ambiente, observándose tan sólo una leve descomposición en los productos de partida: D-glucosamina y el aldehído correspondiente. Un par de ejemplos típicos de estas isomerizaciones se muestran en las figuras 114-116 para las iminas **52** y **94**.

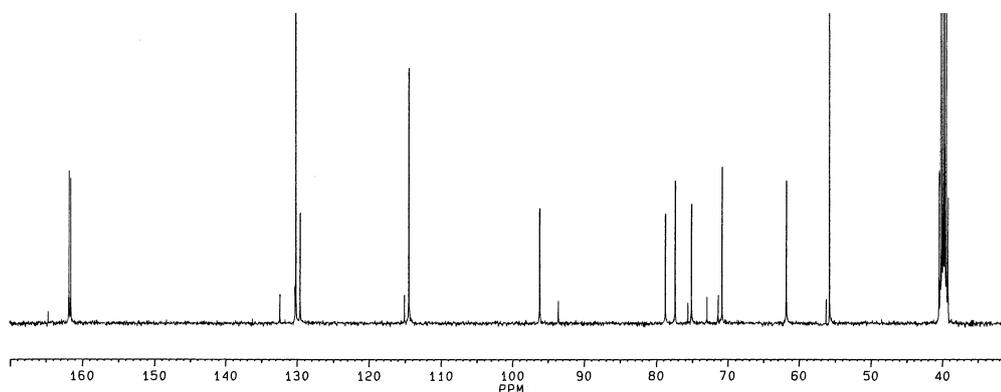
3.6. Equilibrios en disolución de las bases de Schiff de 2-amino-2-desoxialdosas



**Figura 114.** Evolución de **52** en disolución de DMSO-d<sub>6</sub>.



**Figura 115.** Evolución de **94** en disolución de DMSO-d<sub>6</sub>.



**Figura 116.** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de la mezcla de anómeros en equilibrio de **52**.

En la tabla siguiente se muestran la variación de los porcentajes de los dos anómeros para algunos de los derivados que hemos estudiado.

**Tabla 70.** Variación temporal del porcentaje del anómero  $\alpha^a$ .

Compuesto	1 semana (% $\alpha$ )	2 semana (% $\alpha$ )	3 semana (% $\alpha$ )	4 semana (% $\alpha$ )
<b>52</b>	15.0	11.7	11.8	13.1
<b>60</b>	10.0	9.0	9.3	7.7
<b>69</b>	13.9	15.3	11.6	12.3
<b>94</b>	6.1	12.9	10.0	12.4
<b>95</b>	5.9	11.7	7.5	11.3

<sup>a</sup> En DMSO- $d_6$  a temperatura ambiente.

Los datos espectroscópicos de  $^1\text{H}$ - y  $^{13}\text{C}$ -RMN están de acuerdo con la estructura anomérica  $\beta$  de **383** y la  $\alpha$  de **633-641** (Tablas 71-73).

**Tabla 71.** Datos de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\delta$ , ppm) de los anómeros minoritarios **383, 633-641**<sup>a</sup>

Compuesto	CH=N	C1-OH	C6-OH	H-1	H-2
<b>383</b>	8.40 s	6.57 d	4.56 t	4.71 t	2.82 dd
<b>633</b>	8.23 s	6.22 d	4.49 t	4.97 t	3.07 dd
<b>634</b>	8.33 s	6.25 d	4.49 t	4.95 m	3.15 m
<b>635</b>	8.47 s	6.38 d	4.54 sa	4.86 s.a	3.22 dd
<b>636</b>	8.28 s	6.27 s.a	4.20 s.a	--	3.04 dd
<b>637</b>	8.22 s	6.22 d	4.45 t	4.92 m	3.10 dd
<b>638</b>	8.30 s	6.27 d	4.50 s.a	4.96 m	3.13 dd
<b>639</b>	8.28 s	6.21 d	4.47 t	4.93 m	3.11 dd
<b>640</b>	8.13 s	6.12 d	4.44 t	4.86 m	3.03 m
<b>641</b>	8.64 s	6.20 d	4.47 t	4.92 m	3.10 dd

<sup>a</sup> En DMSO- $d_6$  a 400 MHz.

### 3.6. Equilibrios en disolución de las bases de Schiff de 2-amino-2-desoxialdosas

Los valores de las constantes de acoplamiento medidas en los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN acoplado entre el protón y el carbono anomérico confirman la anomería asignada. Así, por ejemplo, en el caso del 4-nitrobenziliden derivado **60** el producto minoritario presenta  $^1J_{\text{C1,H1}}^{\text{a}}$  165.0 Hz y el mayoritario  $^1J_{\text{C1,H1}}^{\text{b}}$  157.5 Hz (Fig 117).

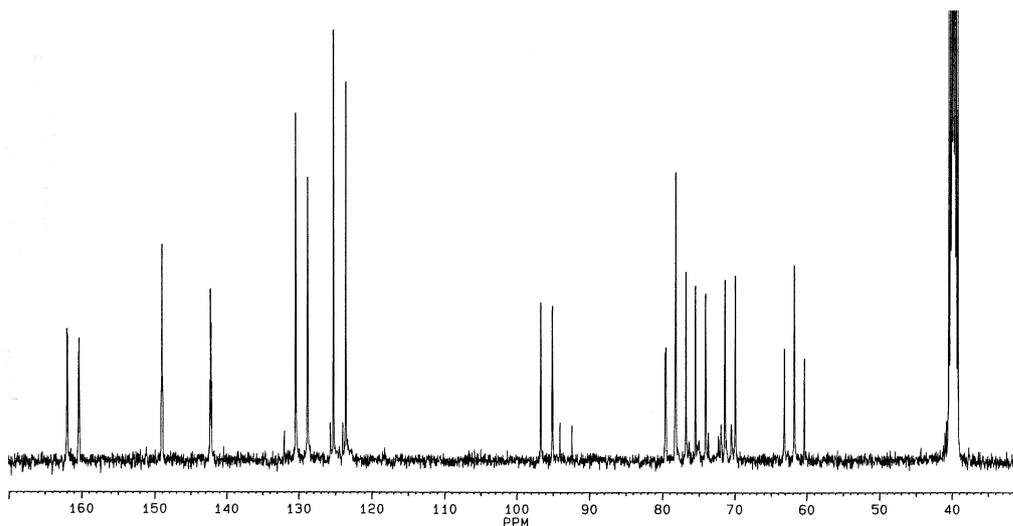


Figura 117. Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN acoplado de **60**.

Tabla 72. Constantes de acoplamiento (Hz) de los anómeros minoritarios **383, 633-641**<sup>a</sup>

Compuesto	$J_{\text{H1,OH}}$	$J_{\text{H6,OH}}$	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$
<b>383</b>	6.7	5.5	7.3	8.4
<b>633</b>	3.6	--	3.6	9.6
<b>634</b>	4.4	5.6	--	9.4
<b>635</b>	3.7	--	3.1	9.0
<b>636</b>	--	--	--	8.3
<b>637</b>	4.4	5.8	3.3	9.9
<b>638</b>	4.2	5.0	3.2	9.8
<b>639</b>	4.0	--	3.6	10.0
<b>640</b>	4.4	5.6	--	--
<b>641</b>	4.4	5.6	3.6	--

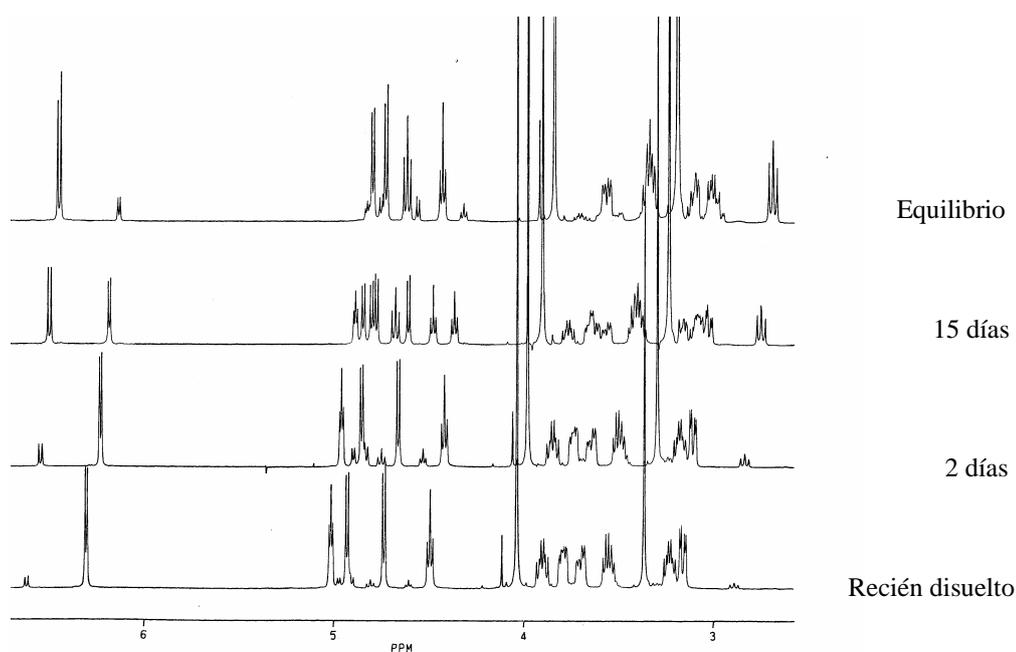
<sup>a</sup>En DMSO- $d_6$  a 400 MHz.

**Tabla 73.** Datos de  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\delta$ , ppm) de los anómeros minoritarios **383**, **633-641**<sup>a</sup>

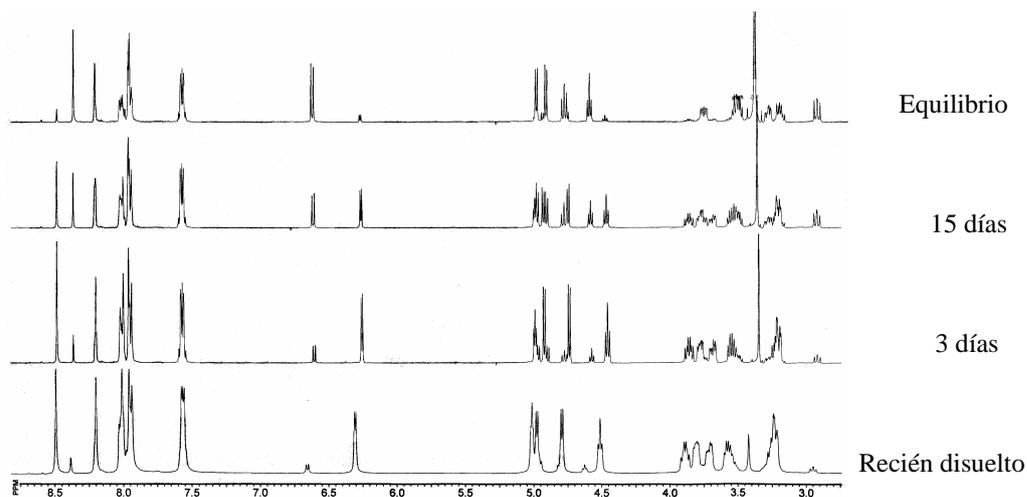
Comp	CH=N	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<b>383</b>	161.52	95.85	78.42	74.81	70.58	77.09	61.49
<b>633</b>	161.68	93.90	75.35	71.14	70.61	72.71	61.54
<b>634</b>	162.59	93.26	75.43	71.12	71.12	72.76	61.60
<b>635</b>	161.10	93.00	75.44	71.05	70.97	72.77	61.52
<b>636</b>	164.22	93.33	75.38	71.22	71.14	72.66	61.54
<b>637</b>	162.50	93.23	75.34	71.06	71.18	72.70	61.54
<b>638</b>	162.44	93.20	75.37	71.18	71.06	72.76	61.57
<b>639</b>	161.96	93.51	75.53	71.34	71.34	72.74	61.64
<b>640</b>	162.26	93.27	75.44	71.22	71.10	72.77	61.58
<b>641</b>	157.53	93.41	76.03	71.33	71.27	72.91	61.72

<sup>a</sup> En DMSO- $d_6$  a 100 MHz.

El comportamiento de las iminas de la D-glucosamina derivadas de aldehídos con anillos aromáticos condensados es similar. La mayoría de ellas se presentan como el anómero  $\beta$ , pero también hemos podido preparar dos con anomería  $\alpha$  (**407** y **408**). Como era de esperar cuando ambos productos se disuelven se establece lentamente un equilibrio con sus anómeros  $\beta$ , que son de nuevo los que predominan (Esquema 122). Los porcentajes alcanzados por cada uno en el equilibrio son aproximadamente los mismos que cuando se dejan evolucionar en disolución sus correspondientes anómeros  $\beta$ , **405** y **406** (Figs. 118 y 119).

**Figura 118.** Evolución de **405-408** en disolución de DMSO- $d_6$ .

### 3.6. Equilibrios en disolución de las bases de Schiff de 2-amino-2-desoxialdosas



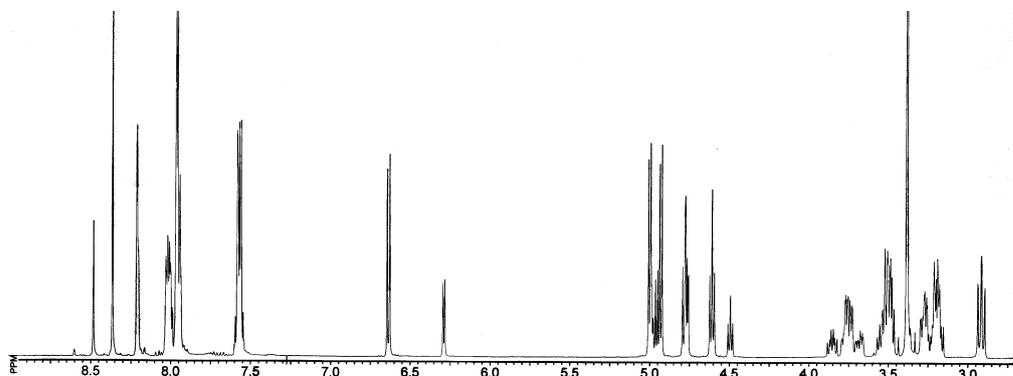
**Figura 119.** Evolución de 406-407 en disolución de DMSO- $d_6$ .

En la tabla 74 se muestra la variación de los porcentajes del anómero  $\beta$  para estos derivados utilizando como disolvente DMSO- $d_6$ .

**Tabla 74.** Variación temporal del porcentaje del anómero  $\beta^a$ .

Comp	0 días <sup>b</sup> (% $\beta$ )	2 días (% $\beta$ )	10 días (% $\beta$ )	15 días (% $\beta$ )	Equilibrio (% $\beta$ )
407	13.77	20.33	33.98	44.75	71.38
408	7.30	17.23	50.12	65.10	83.62
413	100	100	94.72	92.07	84.36

<sup>a</sup> En DMSO- $d_6$  a temperatura ambiente. <sup>b</sup> Recién disuelto.



**Figura 120.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de 408 a los 30 días.

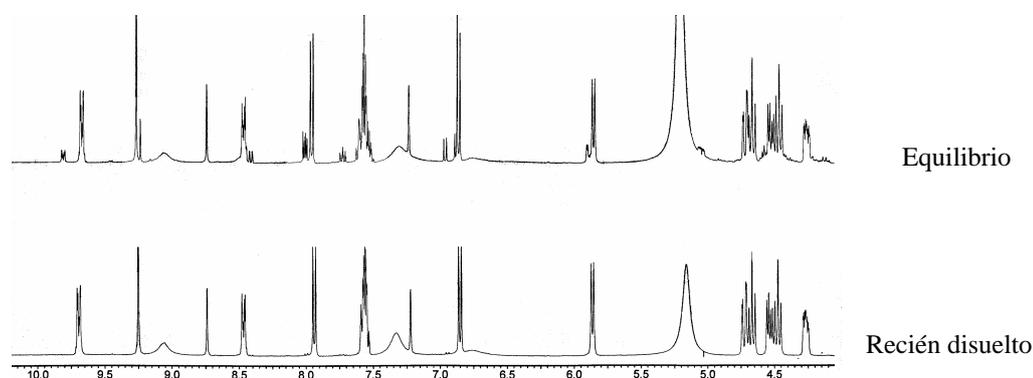
Para estudiar la influencia del disolvente hemos llevado a cabo las equilibraciones para los derivados **405**, **407** y **408** en piridina- $d_5$ . Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 75 y son similares a los encontrados en DMSO- $d_6$ .

**Tabla 75.** Variación temporal del porcentaje del anómero  $\beta^a$ .

Compuesto	0 días <sup>b</sup> (% $\beta$ )	2 días (% $\beta$ )	10 días (% $\beta$ )	15 días (% $\beta$ )	Equilibrio (% $\beta$ )
<b>405</b>	100.0	87.8	84.2	---	84.2
<b>407</b>	19.0	69.8	78.2	85.5	84.1
<b>408</b>	15.7	73.4	85.3	81.4	88.5

<sup>a</sup> En piridina- $d_5$  a temperatura ambiente. <sup>b</sup> Recién disuelto.

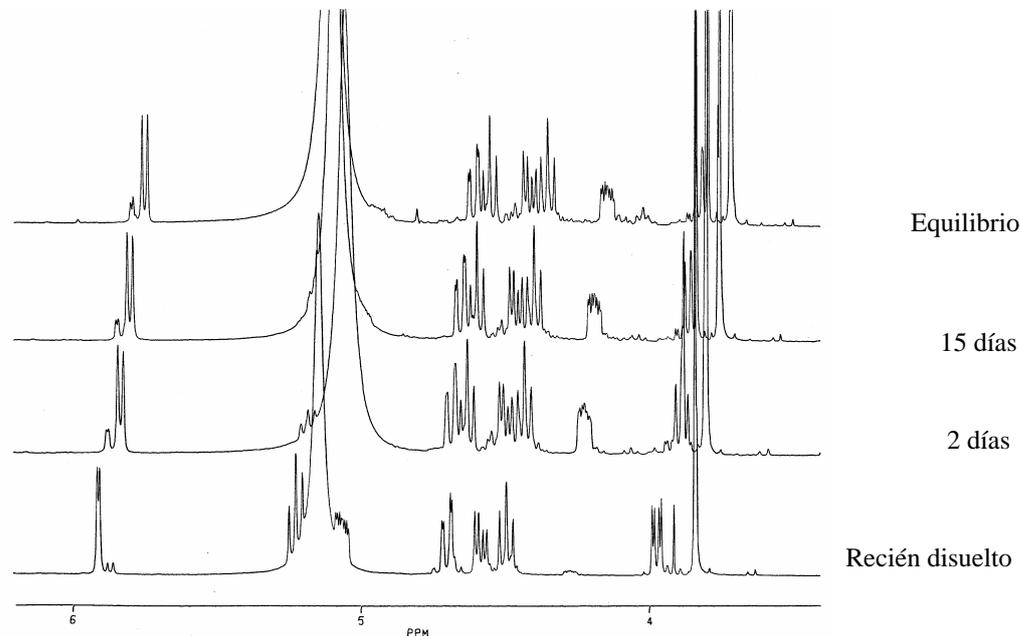
En las figura 121 y 122 se muestra la evolución en piridina- $d_5$  del anómero  $\beta$  **405** y del anómero  $\alpha$  **408** y, como se puede observar, los compuestos se equilibran antes. Probablemente el carácter básico del disolvente provoca una rápida anomerización, ya que es sabido que la anomerización de monosacáridos reductores está sometida a catálisis ácida y básica general.<sup>307</sup>



**Figura 121.** Evolución de **405** en disolución de piridina- $d_5$ .

<sup>307</sup> W. Pigman y E. F. L. J. Anet en "The Carbohydrate" vol IA, Edit. W. Pigman y D. Horton, 2ª Ed., (1972) Academic Press, N. Y., pág 165.

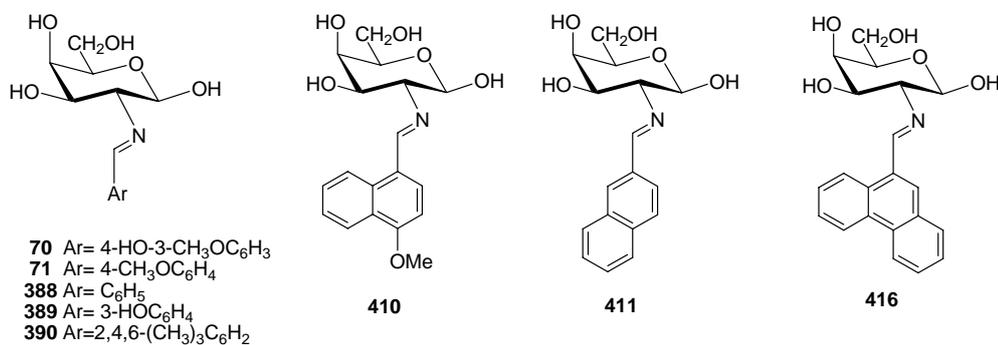
### 3.6. Equilibrios en disolución de las bases de Schiff de 2-amino-2-desoxialdosas



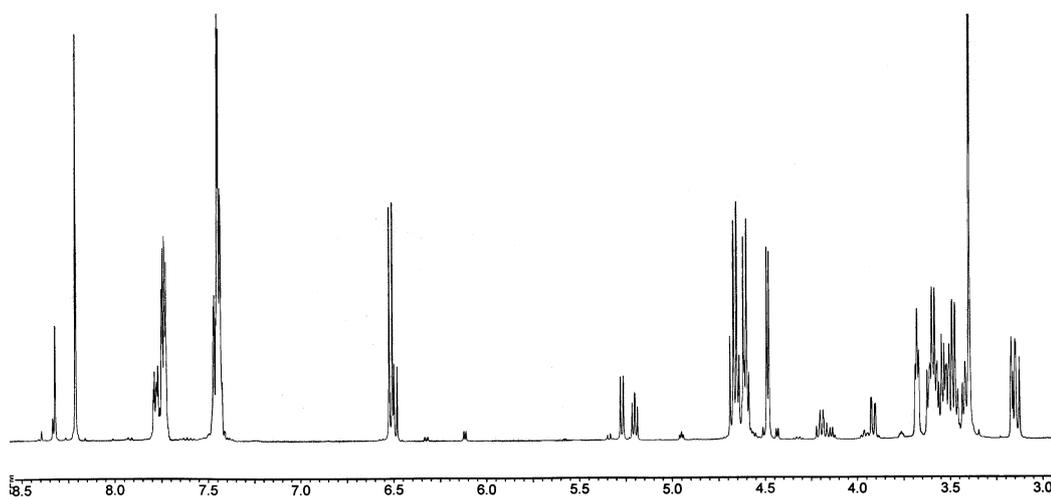
*Figura 122. Evolución de 407 en disolución de piridina-d<sub>5</sub>.*

#### 3.6.1.2. Iminas de la D-galactosamina

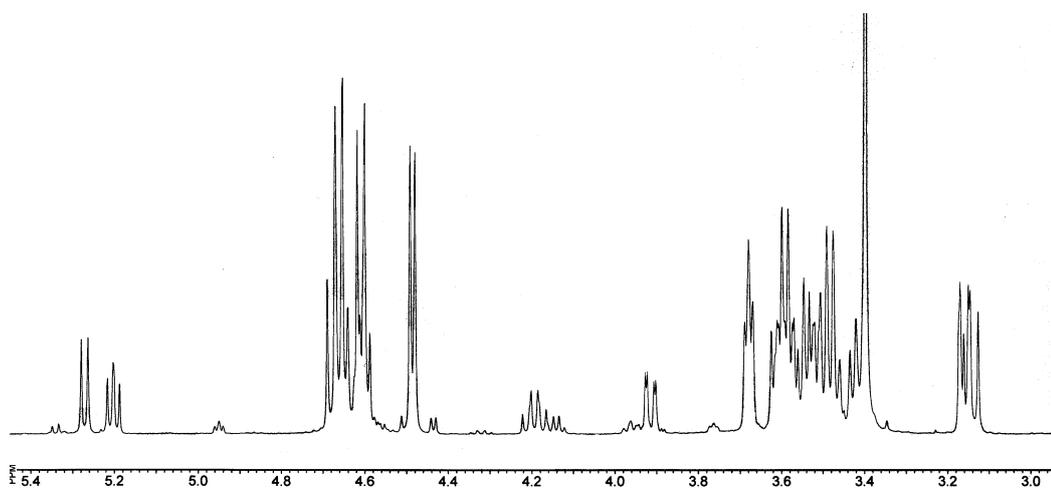
A pesar de que las iminas derivadas de la D-galactosamina sólo se diferencian de las de la D-glucosamina en la estereoquímica en C-4 su comportamiento en disolución es muy diferente. Así, cuando las disoluciones en DMSO-*d*<sub>6</sub> de las iminas **70**, **71** y **388-390**, **410**, **411**, **416** se dejan estar a temperatura ambiente, se observa mediante RMN el establecimiento de un equilibrio con otros tres productos, ya que en la zona de 8.0-8.5 ppm se distinguen cuatro señales, correspondientes a otros tantos protones imínicos, y lo mismo ocurre en la zona de 6.0-6.5 ppm, donde se concentran las cuatro señales originadas por otros tantos grupos hidroxilos anoméricos. Dos de estos nuevos productos son muy minoritarios; sin embargo, la integración de las señales muestra que, en el equilibrio, el tercero alcanza una proporción de aproximadamente un 25%, por lo que hemos podido llevar a cabo un estudio bastante completo identificando la secuencia de sus señales de <sup>1</sup>H-RMN.



Como ejemplo se muestra en la figura 123 el espectro de <sup>1</sup>H-RMN de la mezcla en equilibrio procedente de la imina **388** y una ampliación en la figura 124.



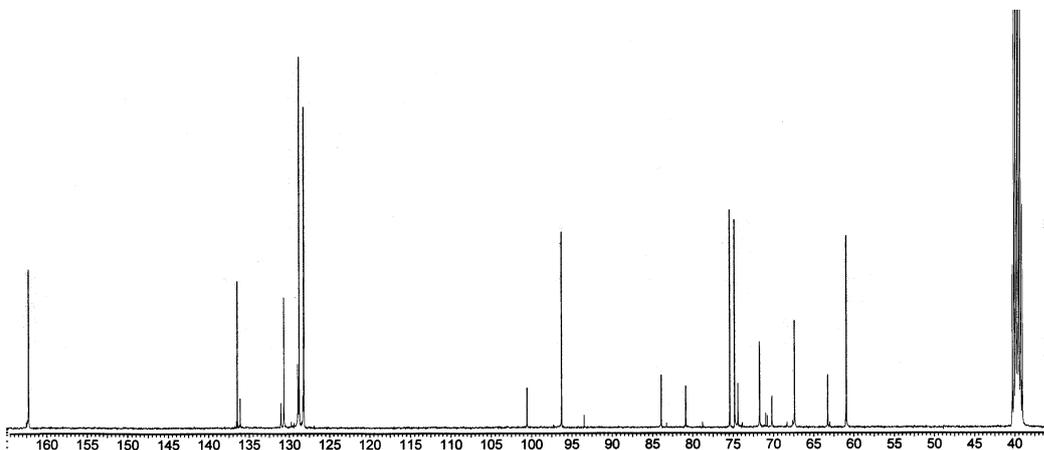
**Figura 123.** Espectro de <sup>1</sup>H-RMN de la mezcla en equilibrio procedente de **388**.



**Figura 124.** Ampliación del espectro de <sup>1</sup>H-RMN de la mezcla en equilibrio procedente de **388**.

### 3.6. Equilibrios en disolución de las bases de Schiff de 2-amino-2-desoxialdosas

También en los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN todas las señales aparecen cuadruplicadas, como se observa en la figura 125 para la mezcla en equilibrio procedente de **388**.



**Figura 125.** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de la mezcla en equilibrio procedente de **388**.

Es especialmente interesante la zona comprendida entre 90-110 ppm, que contiene las señales de los cuatro carbonos anoméricos.

En la tabla 76 se recogen algunos datos espectroscópicos identificativos de cada uno de los cuatro productos implicados en el equilibrio procedente de la imina **388**, así como su proporción relativa media, determinada por integración de las señales de varios protones. Los cuatro compuestos y sus resonancias correspondientes se han marcado, tanto en la tabla como en los espectros, en orden de abundancia decreciente como **a**, **b**, **c** y **d**.

**Tabla 76.** Datos seleccionados de RMN ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz) y composición de la mezcla en equilibrio procedente de **388**.<sup>a</sup>

Compuesto	$^1\text{H}$ -RMN <sup>b</sup>			$^{13}\text{C}$ -RMN <sup>c</sup>		Población (%)
	CH=N	C1-OH	$J_{\text{C1H-OH}}$	CH=N	C-1	
<b>a</b>	8.21s	6.52	7.0	162.27	96.28	70.4
<b>b</b>	8.32s	6.49	6.5	162.27	100.58	24.7
<b>c</b>	8.33s	6.12	4.3	162.42	93.50	3.4
<b>d</b>	8.39s	6.32	3.5	162.54	97.27	1.5

<sup>a</sup> En DMSO- $d_6$ . <sup>b</sup> A 400 MHz. <sup>c</sup> A 100 MHz.

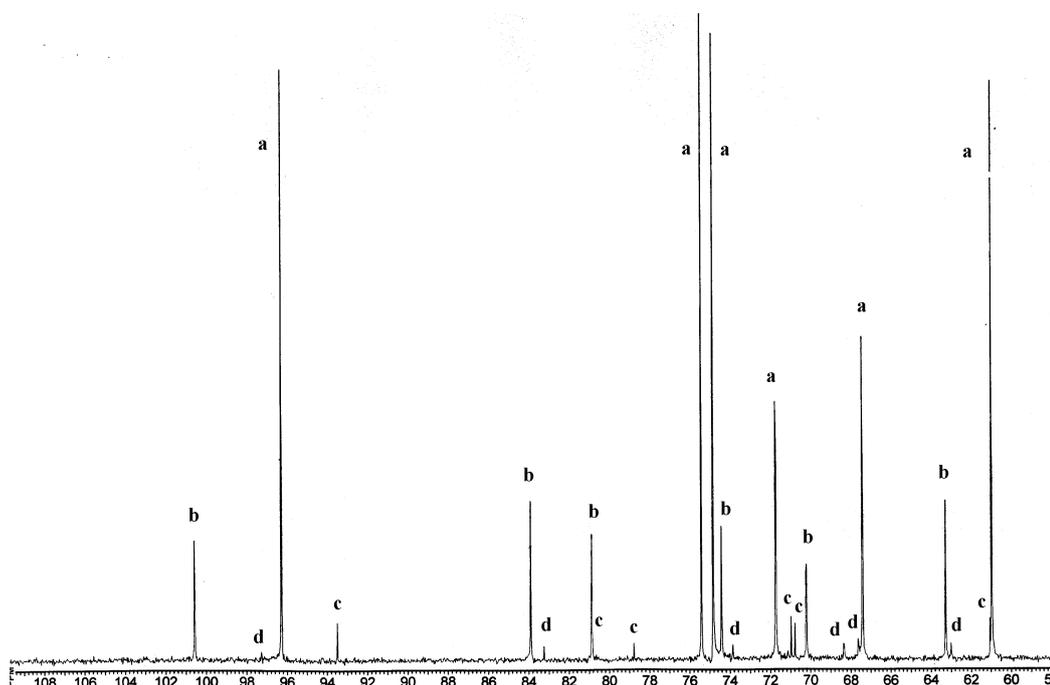


Figura 126. Ampliación del espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de **388**.

En la ampliación de la figura 126 pueden observarse las resonancias asignadas a los carbonos de cada uno de los cuatro compuestos, que se recogen en la tabla 77.

Tabla 77. Datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\delta$ , ppm) de los compuestos a-d en el equilibrio procedente de **388**<sup>a</sup>

Comp	ArCHN	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
a	162.27	96.28	74.83	71.73	67.41	75.41	60.96
b	162.27	100.58	83.90	74.41	80.87	70.21	63.27
c	162.42	93.50	70.97	67.62	68.34	70.78	61.04
d	162.54	97.27	78.77	73.86	83.24	72.00	63.00

<sup>a</sup> En DMSO- $d_6$  a 100 MHz.

Todas las iminas derivadas de la D-galactosamina muestran un comportamiento idéntico al descrito para **388**. Como ejemplo puede observarse la total concordancia con los datos correspondientes para el equilibrio de la imina **390** (Tabla 78).

3.6. Equilibrios en disolución de las bases de Schiff de 2-amino-2-desoxialdosas

**Tabla 78.** Datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\delta$ , ppm) de los compuestos a-d en equilibrio procedente de **390**<sup>a</sup>

Comp	ArCHN	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<b>a</b>	162.44	96.53	75.97	71.88	67.66	75.58	61.17
<b>b</b>	162.13	100.81	85.16	74.67	80.10	70.36	63.48
<b>c</b>	162.44	93.99	72.03	67.78	68.54	71.09	61.17
<b>d</b>	162.44	97.51	80.01	74.12	83.40	71.27	63.20

<sup>a</sup> En DMSO- $d_6$  a 100 MHz.

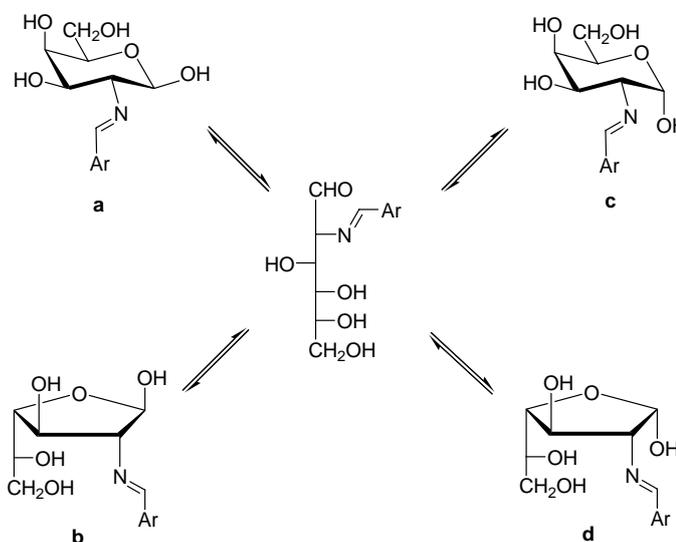
La proporción en que se forman los cuatro productos a partir de distintas iminas es similar (Tabla 79). La fiabilidad de estas medidas decrece al hacerlo el valor de la proporción en que se forman, como consecuencia del problema de medir integrales de señales muy pequeñas. Esto explica que se encuentren variaciones de hasta diez veces en las proporciones de **d**. No obstante, los valores determinados son suficientemente precisos para hacernos una idea del orden de magnitud con que se forman cada uno de los compuestos.

**Tabla 79.** Composición (%) de las mezclas en equilibrio procedente de las iminas **388, 390, 410, 411 y 416**<sup>a</sup>

Compuesto	<b>388</b>	<b>390</b>	<b>410</b>	<b>411</b>	<b>416</b>
<b>a</b>	70.4	73.8	65.6	63.8	79.2
<b>b</b>	24.7	21.9	25.6	28.3	18.6
<b>c</b>	3.4	3.9	6.8	6.2	2.0
<b>d</b>	1.5	0.4	2.0	1.6	0.2

<sup>a</sup> En DMSO- $d_6$  a temperatura ambiente.

A partir de un detenido estudio espectroscópico hemos podido identificar a los cuatro componentes de estos equilibrios: las estructuras de **a** y **c** responden a las de las iminas piranósicas de configuraciones anoméricas  $\beta$  y  $\alpha$ , respectivamente; mientras que **b** y **d** se corresponden con los anómeros  $\beta$  y  $\alpha$  de las iminas furanósicas (Esquema 123).



Esquema 123

El producto mayoritario **a** se identificó fácilmente como la correspondiente 2-(arilmetileno)amino-2-desoxi-β-D-galactopiranososa por la coincidencia de sus datos espectroscópicos con el producto de partida.

El segundo compuesto más abundante, **b**, presenta señales en el espectro de <sup>1</sup>H-RMN muy distintas de las de **a**, por lo que se han podido identificar todas. En las tablas 80 y 81 se recogen los datos espectroscópicos de <sup>1</sup>H-RMN de estos nuevos productos. La identificación de las señales se llevó a cabo por intercambio con D<sub>2</sub>O y experiencias de doble resonancia. El tratamiento con D<sub>2</sub>O mostró que los dobletes a 6.50 ppm y 5.27 ppm correspondían a sendos grupos OH y el triplete a 5.21 ppm y el cuadruplete a 4.19 ppm se simplificaron a una señal doblete y otra triplete, respectivamente. La irradiación de las señales de los dos grupos hidroxilos mostró que estaban acoplados con las señales a 5.21 y 4.19 ppm correspondientes a H-1 y H-3, respectivamente.

Tabla 80. Datos de <sup>1</sup>H-RMN (δ, ppm) de los compuestos 649-656<sup>a</sup>

Comp	ArCHN	C1OH	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'
649	8.23 s	6.42 d	5.16 t	3.55 m	4.42 c	3.90 dd	3.55 m	3.55 m	3.55 m
650	8.32 s	6.49 d	5.21 t	3.65 m	4.19 c	3.92 dd	3.60 m	3.65 m	3.65 m
651	8.23 s	6.16 sa	5.18 d	3.65 m	4.17 t	3.91 dd	3.65 m	3.65 m	3.65 m
652	8.16 s	....	5.17 d	3.65 m	4.16 t	3.89 dd	3.65 m	3.65 m	3.65 m
653	8.52 s	6.51 d	5.20 t	3.55 m	4.18 c	3.90 dd	3.55 m	3.55 m	3.55 m
654	8.73 s	6.48 d	5.27 m	3.58 m	4.25 c	3.93 dd	3.55 m	3.55 m	3.55 m
655	8.48 s	6.52 d	5.25 t	3.46 m	4.23 c	3.93 dd	3.46 m	3.46 m	3.46 m
656	8.31 s	6.60 d	5.35 t	3.55 m	4.34 c	3.98 dd	3.55 m	3.55 m	3.55 m

<sup>a</sup> En DMSO-*d*<sub>6</sub> a 400 MHz.

3.6. Equilibrios en disolución de las bases de Schiff de 2-amino-2-desoxialdosas

**Tabla 81.** Constantes de acoplamiento (Hz) de los compuestos **649-656**<sup>a</sup>

Comp	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{C1,OH}$
<b>649</b>	5.8	6.5	6.5	--	6.4
<b>650</b>	5.8	6.8	6.9	--	7.6
<b>651</b>	4.9	7.8	8.2	1.8	--
<b>652</b>	5.6	8.0	8.0	1.6	--
<b>653</b>	5.4	7.4	8.4	1.4	7.2
<b>654</b>	--	--	8.4	1.8	5.4
<b>655</b>	5.8	7.5	7.5	1.1	6.6
<b>656</b>	5.8	7.6	7.5	1.4	6.5

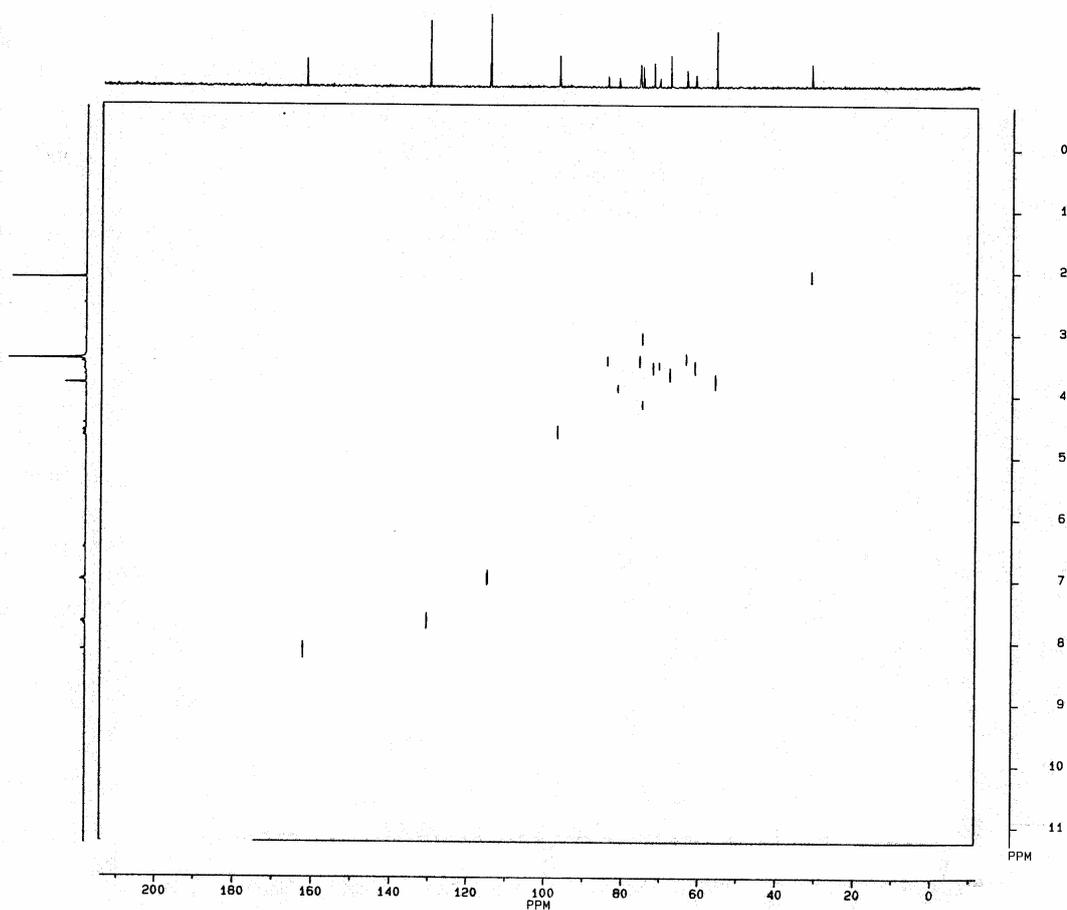
<sup>a</sup> En DMSO- $d_6$  a 400 MHz.

Los espectros DEPT y los registros bidimensionales de correlación protón-carbono (por ejemplo, fig.127) han permitido identificar las señales sin ambigüedad. En la tabla 82 se recogen los datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN de todos ellos.

**Tabla 82.** Datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\delta$ , ppm) de los compuestos **649-658**<sup>a</sup>

Comp	ArCHN	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<b>649</b>	161.48	100.64	83.77	74.47	80.90	70.26	63.25
<b>650</b>	162.35	100.61	83.89	74.47	80.95	70.28	63.30
<b>651</b>	162.29	100.64	83.76	74.52	80.98	70.30	63.30
<b>652</b>	162.10	100.69	83.75	74.52	80.95	71.00	63.33
<b>653</b>	162.13	100.81	85.16	74.67	81.10	70.36	63.48
<b>654</b>	162.79	100.82	84.90	74.69	80.91	70.24	63.36
<b>655</b>	162.47	100.66	83.98	74.55	80.98	70.27	63.33
<b>656</b>	163.04	100.64	84.97	74.64	80.94	70.25	63.35
<b>657</b>	---	101.8	82.2	76.6	82.8	71.5	63.6
<b>658</b>	---	95.8	77.1	75.1	81.6	---	63.3

<sup>a</sup> En DMSO- $d_6$  a 100 MHz.



**Figura 127.** Experiencias de correlación heteronuclear de la mezcla **48** y **327**.

Una vez identificadas las señales, hemos podido descartar la posibilidad de que los nuevos productos procedan de la ciclación del hidroxilo anomérico con el enlace imínico. Este tipo de tautomería en iminas derivadas de 1,2- y 1,3-aminoalcoholes es ampliamente conocido y ha sido extensamente estudiado. Las iminas de 1,2-aminoalcoholes forman heterociclos de cinco miembros (1,3-oxazolidinas),<sup>308,309,310</sup> mientras que los 1,3-aminoalcoholes los forman de seis miembros (1,3-oxazinas).<sup>174, 311,312</sup>

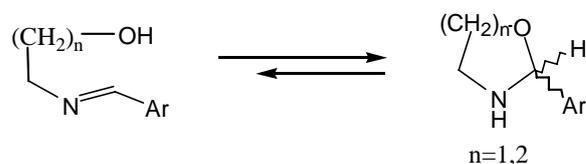
<sup>308</sup> F. Fülöp, G. Bernáth, J. Mattinen y K. Pihlaja, *Tetrahedron*, **45** (1989) 4317.

<sup>309</sup> K. Neuvonen, F. Fülöp, H. Neuvonen, A. Koch, E. Kleinpeter y K. Pihlaja, *J. Org. Chem.*, **66** (2001) 4132.

<sup>310</sup> a) F. Fülöp y K. Pihlaja, *Tetrahedron*, **49** (1993) 6701; b) F. Fülöp, K. Pihlaja, K. Neuvonen, G. Bernáth, G. Argay y A. Kálmán, *J. Org. Chem.*, **58** (1993) 1967.

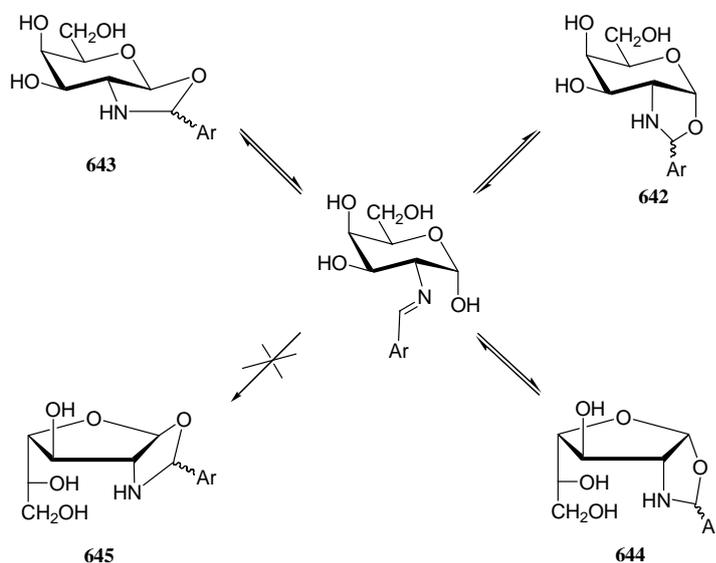
<sup>311</sup> F. Fülöp, L. Rázár, G. Bernáth, R. Sillanpää y K. Pihlaja, *Tetrahedron*, **49** (1993) 2115.

### 3.6. Equilibrios en disolución de las bases de Schiff de 2-amino-2-desoxialdosas



Esquema 124

En nuestro caso se podría haber formado una 1,3-oxazolidina bicíclica, fusionada en *cis* o en *trans* al anillo piranósico (**642** y **643**, respectivamente) o fusionada en *cis* a un anillo furanósico (**644**). No se contempla la posibilidad de un biciclo furanósico fusionado en *trans* (**645**), ya que estaría fuertemente tensionado y sería mucho menos estable que cualquiera de las otras opciones<sup>313</sup> (Esquema 125).



Esquema 125

Sin embargo, la presencia de las señales típicas de la agrupación de imina (CH=N), a  $\sim 8.3$  ppm y a  $\sim 162$  ppm y la ausencia de señales a  $\sim 5.30$ - $6.00$  ppm<sup>174,175,314</sup> y a  $\sim 90$ - $93$  ppm<sup>174</sup> (ver más adelante el apartado 3.9.3), esperadas para el H-2 y el C-2 del anillo de 1,3-oxazolidina, permiten descartar la formación de cualquiera de las estructuras **642**-**645**. Por otro lado, sorprendería que se hubieran formado **642** y/o **643** y no hubiera ocurrido una ciclación similar con los derivados de la D-glucosamina, ya que

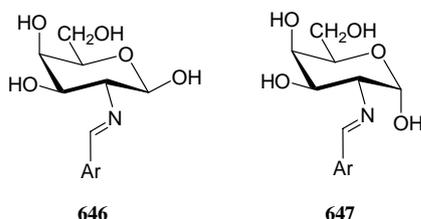
<sup>312</sup> F. Fülöp, K. Pihlaja, J. Mattinen y G. Bernáth, *J. Org. Chem.*, **52** (1987) 3821.

<sup>313</sup> M. Ávalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios, M. G. Silvero y C. Valencia, *3<sup>rd</sup> International Meeting of the Portuguese Carbohydrate Chemistry Group*, (1999) Aveiro, Portugal, P14.

<sup>314</sup> C. Maireanu, M. Darabantu, G. Plé, C. Berghian, E. Condamine, Y. Ramondenc, I. Silaghi-Dumitrescu y S. Mager, *Tetrahedron*, **58** (2002) 2681.

su diferencia con la D-galactosamina, la estereoquímica de C-4, no afectaría mucho a la estabilidad relativa de las estructuras cíclicas piranósicas con respecto a una estructura de imina.

El nuevo producto **b** tampoco sería el anómero piranósico  $\alpha$  (**647**) ya que el valor del desplazamiento químico no concuerda con el esperado para un protón anomérico  $\alpha$ , que debería aparecer a campo más alto que el del anómero  $\beta$  (~4.7 ppm), en lugar de hacerlo a campo más bajo (~5.2 ppm).<sup>202,174a</sup> Pero lo más llamativo es que la constante de acoplamiento  $J_{1,2}$  toma valores entre 5 y 6 Hz, cuando lo esperado para la anomería  $\alpha$  sería de ~3.5 Hz. Finalmente, el alto valor de  $J_{3,4}$  ( $\geq 8$  Hz) es incompatible con la relación *gauche* que muestran los protones H-3 y H-4 en una estructura piranósica con configuración D-galacto en conformación  ${}^4C_1$ .

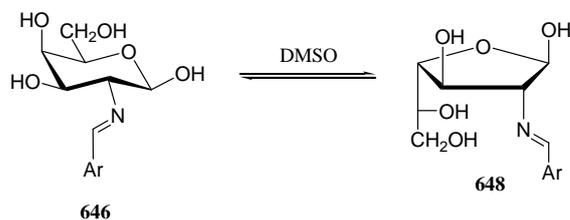


En el caso del anisalderivado **48a**, la señal del carbono anomérico que aparece a ~162 ppm muestra una constante de acoplamiento  ${}^1J_{C1,H}$  de ~157 Hz, acorde con su anomería  $\beta$ .<sup>197,198,199,200,201</sup> La señal anomérica de **b** muestra un valor  ${}^1J_{C1,H}$  de 165 Hz, que podría estar de acuerdo con una configuración anomérica  $\alpha$ ,<sup>197,198,199,200,201</sup> pero no así su desplazamiento químico a ~101 ppm.

El desplazamiento químico de los carbonos anoméricos de D-hexopiranosas y D-pentopiranosas, no importa cual sea su configuración absoluta, no excede nunca del valor de 98.2 ppm.<sup>198,315</sup> En cambio, los carbonos anoméricos de las correspondientes estructuras furanósicas pueden superar en muchos casos valores de 100 ppm.<sup>198</sup> De estas y otras evidencias se concluye que los nuevos productos formados denominados **b**, tienen la estructura de 2-(arilmetilen)amino-2-desoxi- $\beta$ -D-galactofuranosa (**648**) (Esquema 126).

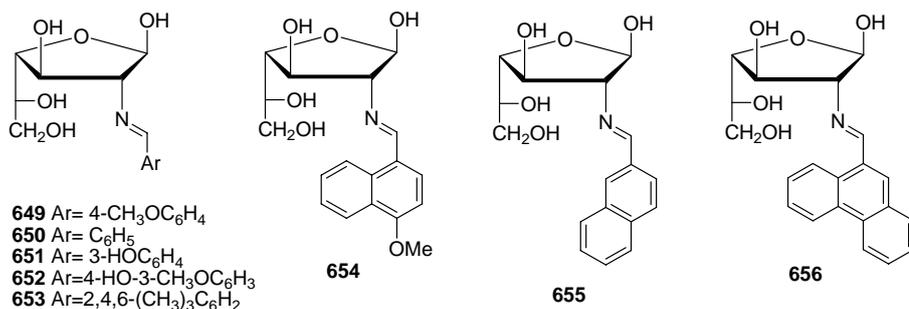
<sup>315</sup> M. J. King Morris y A. S. Seriani, *J. Am. Chem. Soc.*, **109** (1987) 3501.

3.6. Equilibrios en disolución de las bases de Schiff de 2-amino-2-desoxialdosas



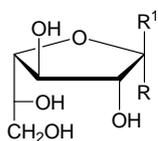
Esquema 126

Un comportamiento similar a este ha sido descrito para la arabinosa. Esta pentosa tiene las mismas configuraciones relativas en los carbonos que forman el anillo de furanosa que la D-galactosa o la D-galactosamina. La arabinosa se presenta fundamentalmente en forma piranósica, aunque en equilibrio con la forma furanósica. La proporción de esta última es sólo de un 3% en disolución en agua, pero aumenta hasta un 33% en dimetilsulfóxido.<sup>174a,181</sup>



Por tanto, las evidencias a favor de la estructura furanósica  $\beta$  para **649-656** son las siguientes:

a) La coincidencia casi completa del desplazamiento químico de los carbonos de **649-656** con los de la  $\beta$ -D-galactofuranosa (**657**).<sup>198</sup> En la tabla 82 se han incluido los desplazamientos químicos de los carbonos de **657** y su anómero  $\alpha$  (**658**) con fines comparativos.<sup>198</sup>



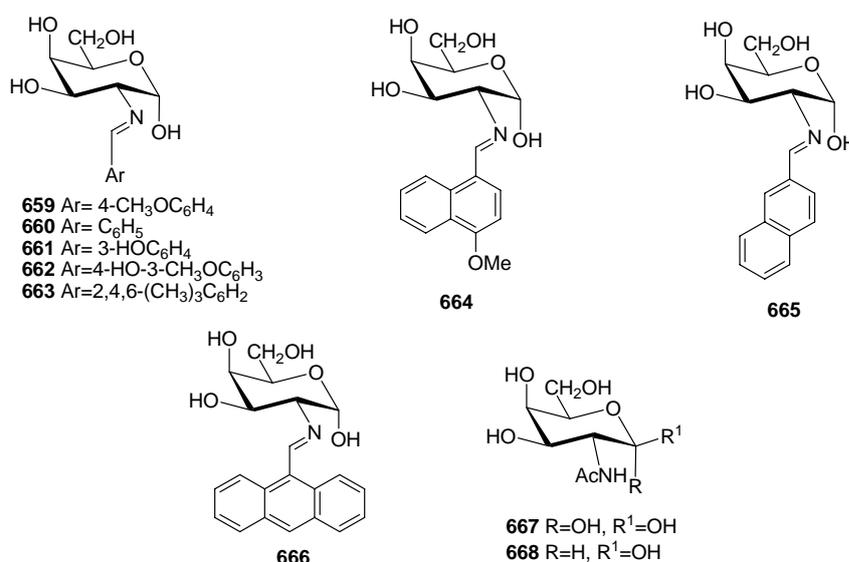
**657** R=H, R<sup>1</sup>=OH  
**658** R=OH, R<sup>1</sup>=H

b) Multiplicidad de H-3: se trata de un cuadruplete resultante del acoplamiento con H-2, H-4 y el OH en C-3. El valor de  $J_{2,3} \sim J_{3,4} \sim J_{3,OH} \sim 7.0-8.5$  Hz sólo es compatible

con una disposición *trans* entre H-2, H-3 y H-4 en una estructura furanósica de configuración *D-galacto* (*L-arabino* de los carbonos del ciclo).

c) El desplazamiento químico de H-1 y de C-1 de **649-656**, a campo más bajo que las correspondientes señales de sus isómeros piranósicos **70, 71, 318-320, 410, 411** y **416** está de acuerdo con la observación general de que las señales anoméricas de disposiciones piranósicas aparecen a campo más alto que las correspondientes furanósicas.<sup>174a,198</sup>

Del tercer tipo de compuesto en orden de abundancia, **c**, se pudieron listar muy pocas señales de su espectro de protones, pero la comparación de los desplazamientos químicos correspondientes a sus carbonos con compuestos modelo permitió asignarles una estructura de 2-(arilmtilen)amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-galactopiranososa (**659-666**).



En la tabla 83 se incluyen los datos de <sup>13</sup>C-RMN de estos compuestos modelo: los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$  de la 2-acetamido-2-desoxi-D-galactopiranososa **667** y **668**, respectivamente.<sup>198</sup>

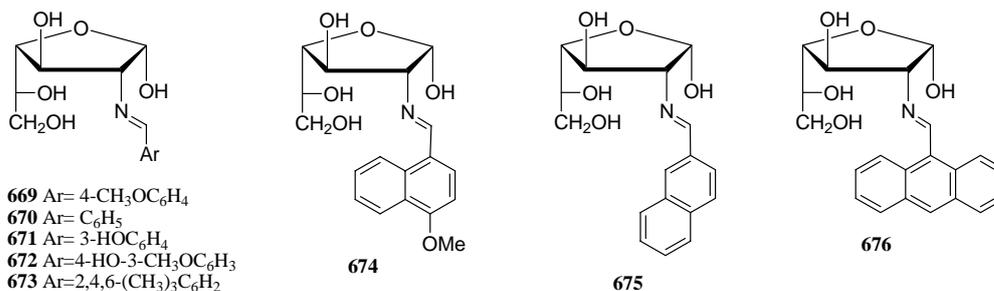
**Tabla 83.** Datos de <sup>13</sup>C-RMN ( $\delta$ , ppm) de los compuestos **660, 663, 667** y **668**.<sup>a</sup>

Comp	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<b>660</b>	93.50	70.47	67.62	68.34	70.78	61.04
<b>663</b>	93.99	72.03	67.78	68.54	71.09	61.17
<b>667</b>	92.2	51.4	68.6	69.7	71.6	62.4
<b>668</b>	96.5	54.9	72.3	69.0	76.3	62.2

<sup>a</sup>En DMSO-*d*<sub>6</sub> a 100 MHz.

### 3.6. Equilibrios en disolución de las bases de Schiff de 2-amino-2-desoxialdosas

Finalmente, los productos minoritarios **d** se identificaron como las 2-(arilmetileno)amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-galactofuranosas (**669-676**). En la tabla 84 se comparan los desplazamientos químicos de los carbonos de algunos de estos productos con los del anómero  $\alpha$  de la D-galactofuranosa (**658**).



**Tabla 84.** Datos de <sup>13</sup>C-RMN ( $\delta$ , ppm) de los compuestos **670**, **673** y **658**.<sup>a</sup>

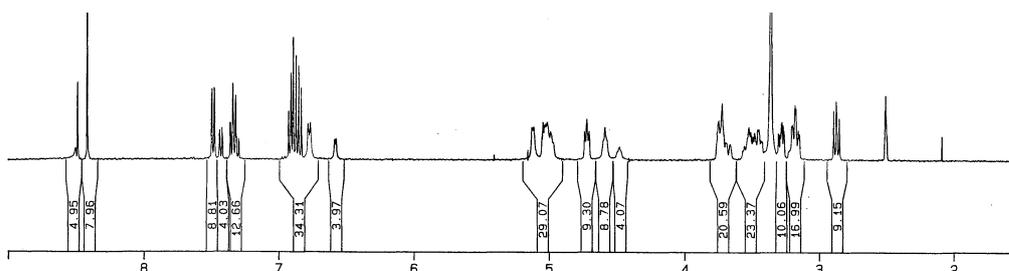
Comp	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<b>670</b>	92.27	78.77	73.86	83.24	72.00	63.00
<b>673</b>	97.51	80.01	74.12	83.40	71.27	63.20
<b>658</b>	95.8	77.1	75.1	81.6	--	63.3

<sup>a</sup>En DMSO-*d*<sub>6</sub> a 100 MHz.

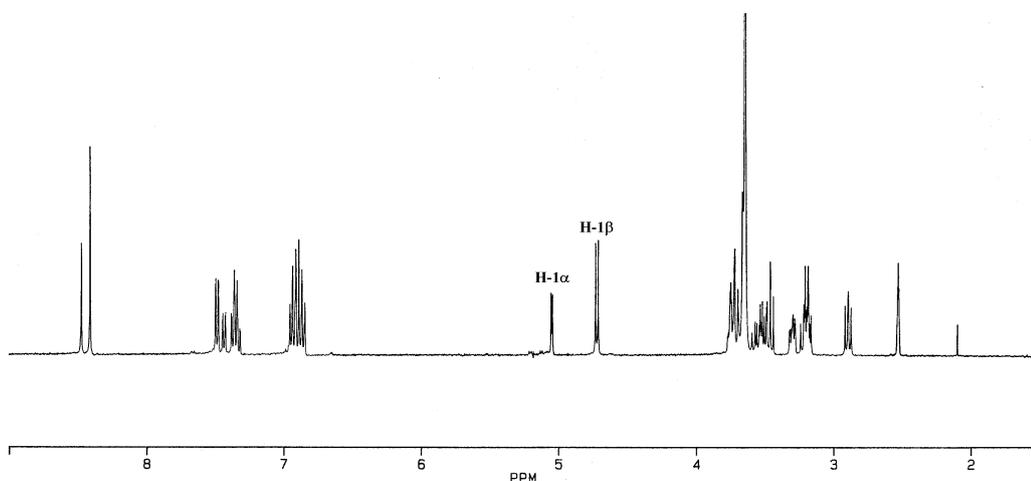
El anómalo comportamiento de las iminas derivadas de la D-galactosamina contrasta con el de las iminas homólogas de la D-glucosamina, cuyas disoluciones más estables a lo largo del tiempo presentan equilibrios sólo entre dos productos.

#### 3.6.2. Mutarrotación de iminas derivadas de ortosalicilaldehídos.

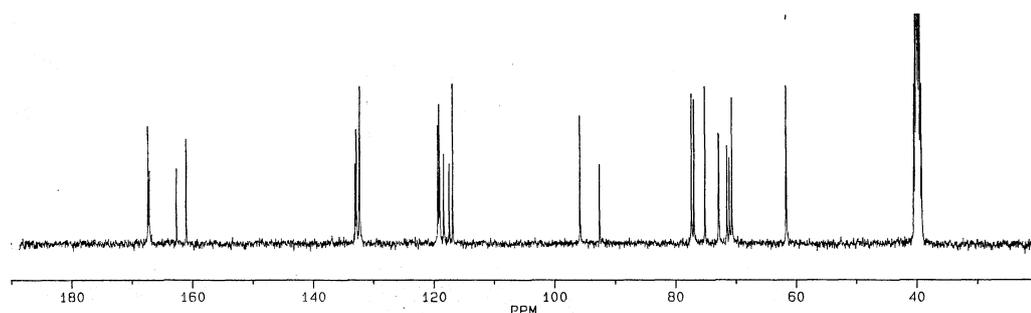
Como ya vimos en el apartado 3.3.2 las iminas de la D-glucosamina con el *o*-salicilaldehído y sus derivados tienen tendencia a cristalizar como anómeros  $\alpha$  (hidroxilo anomérico axial), pero en disolución en DMSO-*d*<sub>6</sub> se equilibran predominando el anómero  $\beta$ , relación  $\alpha$ :  $\beta$  ~ 1:2 (Tabla 85) (Figs. 128-130).



**Figura 128.** Espectro de <sup>1</sup>H-RMN de la mezcla **516** y **517** en el equilibrio.



**Figura 129.** Intercambio con D<sub>2</sub>O de la mezcla de 516 y 517 en el equilibrio.



**Figura 130.** Espectro de <sup>13</sup>C-RMN de la mezcla de 516 y 517 en el equilibrio.

No obstante, es importante resaltar que en la disolución del clorhidrato de la *o*-salicilidén-D-glucosamina (**526**) predomina el anómero  $\alpha$  (Fig. 38).

En metanol-*d*<sub>4</sub> también se forma una mezcla en la que predomina el anómero  $\beta$ , aunque no hemos podido cuantificar las proporciones al no encontrar señales separadas que pudiéramos integrar. Estas son las dos únicas especies detectadas, presentando estructura de imina ya que las señales de los protones HC=N son singletes y los desplazamientos químicos se corresponden con estas estructuras ( $\delta_{\text{H}_2}^{\alpha} \sim 3.3$  ppm,  $\delta_{\text{H}_2}^{\beta} \sim 2.95$  ppm).

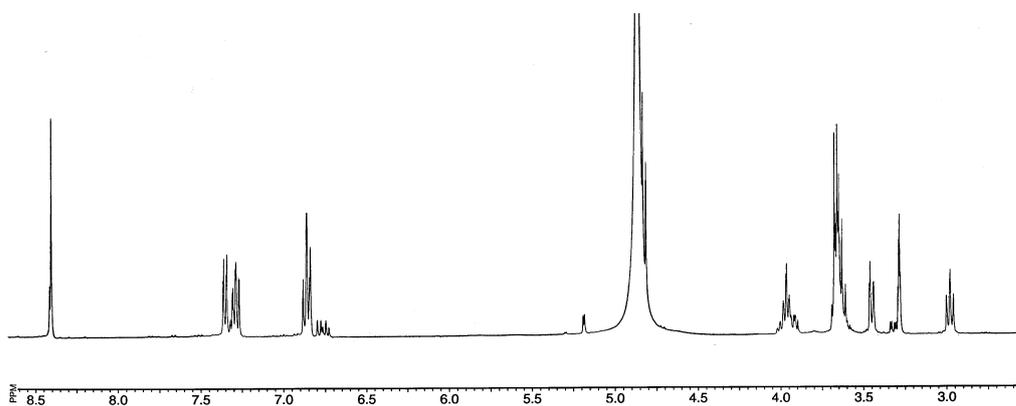
**Tabla 85.** Porcentaje de anómeros (%) en el equilibrio para los compuestos **516**, **518**, **522**, **524**, **526**, **528** y **530**.<sup>a</sup>

Anómero	516	518	522	524	526	528	528 <sup>b</sup>	530
axial	25.6	37.4	30.4	36.0	84.8	21.0	36.0	22.9
ecuatorial	74.4	62.6	69.6	64.0	15.2	79.0	64.0	77.1

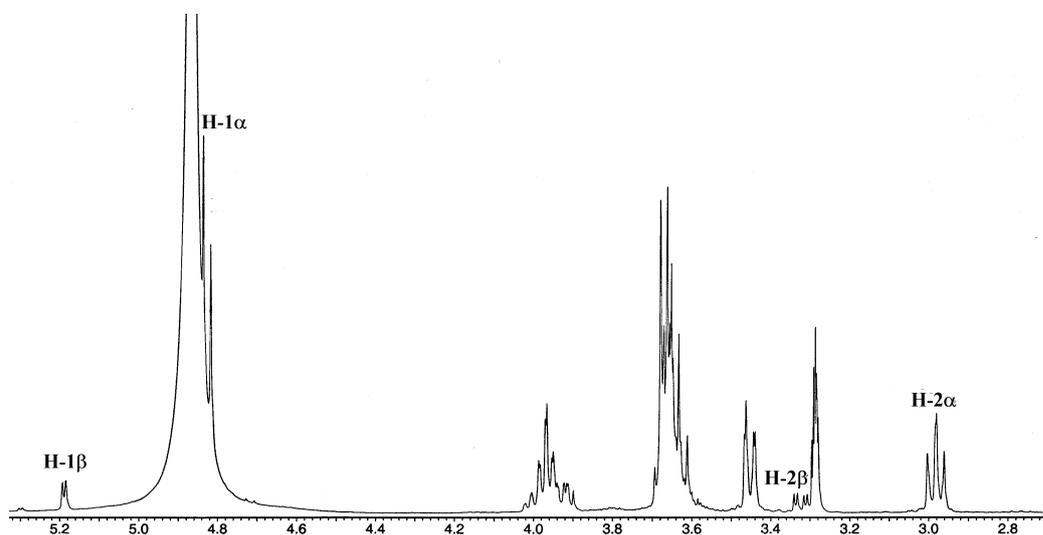
<sup>a</sup>En DMSO-*d*<sub>6</sub> a 25°C <sup>b</sup>En metanol-*d*<sub>1</sub> a 25°C.

### 3.6. Equilibrios en disolución de las bases de Schiff de 2-amino-2-desoxialdosas

Por el contrario, las iminas derivadas de la 2-amino-2-desoxi-D-glicero-L-gluco-heptopiranosas cristalizan como anómeros  $\alpha$  (hidroxilo anomérico ecuatorial) y tras equilibrarse siguen siendo mayoritarios (relación  $\alpha:\beta$ ,  $\sim 2:1$ ) (Tabla 86). El mismo resultado se obtiene en metanol- $d_4$  predominando el anómero  $\alpha$  y las señales singlete de H-1 y los valores del desplazamiento químico  $\delta_{H2}^{\alpha} \sim 2.95$  ppm y  $\delta_{H2}^{\beta} \sim 3.3$  ppm indican que la estructura en este disolvente sigue siendo de imina, (Fig. 131 y 132).



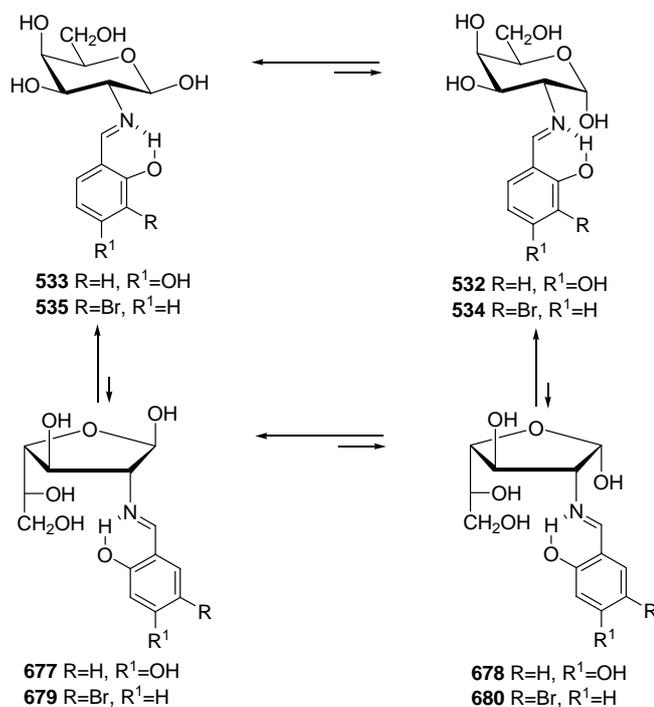
**Figura 131.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de 528 en metanol- $d_4$ .



**Figura 132.** Ampliación del espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de 528 en metanol- $d_4$ .

El 2,4-dihidroxibencilidén derivado de la D-galactosamina cristaliza como el anómero  $\alpha$ -piranósico (**532**), pero en disolución de DMSO- $d_6$  se equilibra con su

anómero  $\beta$  (**533**), que es el más abundante, y con sus isómeros  $\beta$ -furanósico (**677**) y  $\alpha$ -furanósico (**678**) (Esquema 127).



Esquema 127

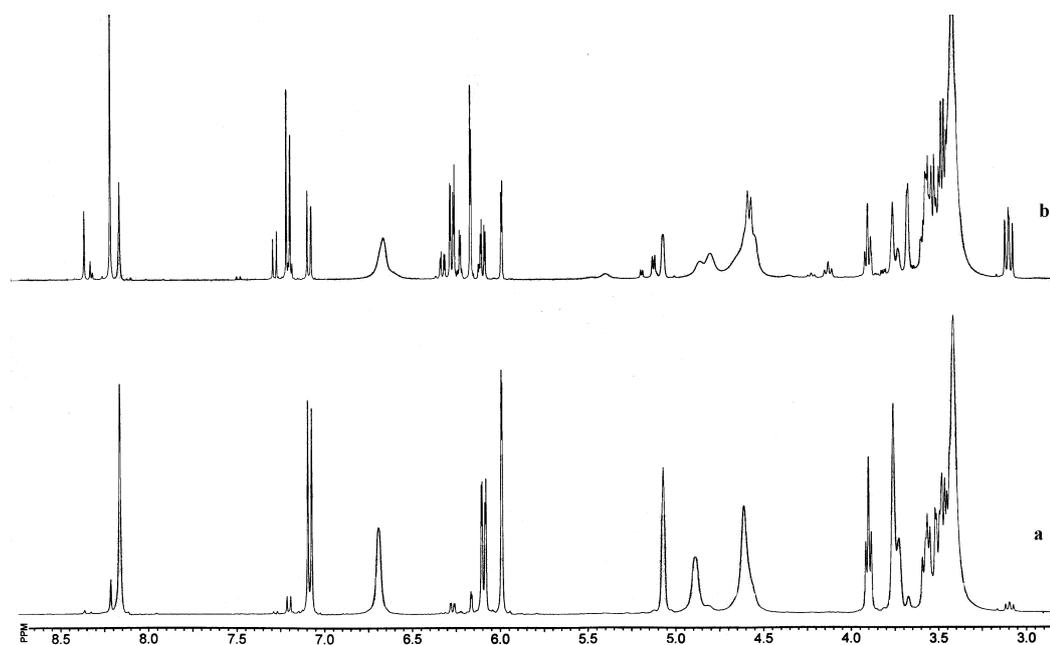
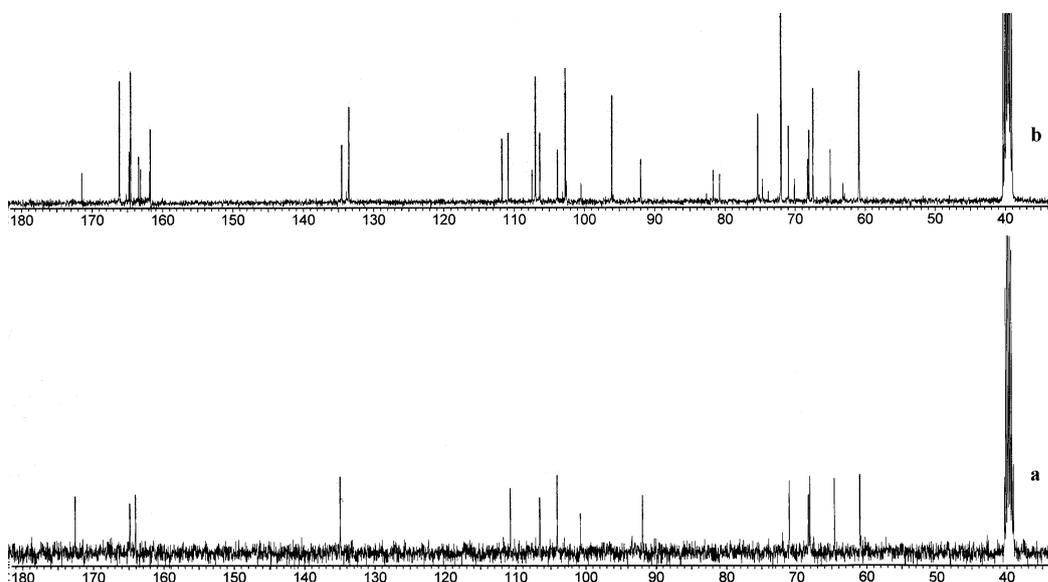


Figura 133. Evolución de **532** en disolución de DMSO- $d_6$ ,  
 a) recién disuelto, b) en el equilibrio.

### 3.6. Equilibrios en disolución de las bases de Schiff de 2-amino-2-desoxialdosas



**Figura 134.** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN en el equilibrio de **532**: a) recién disuelto, b) en el equilibrio.

En la tabla 86 se recogen los datos espectroscópicos de las cuatro especies y su proporción relativa en el equilibrio.

**Tabla 86.** Datos seleccionados de RMN ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz) y composición de la mezcla en equilibrio procedente de **532**.<sup>a</sup>

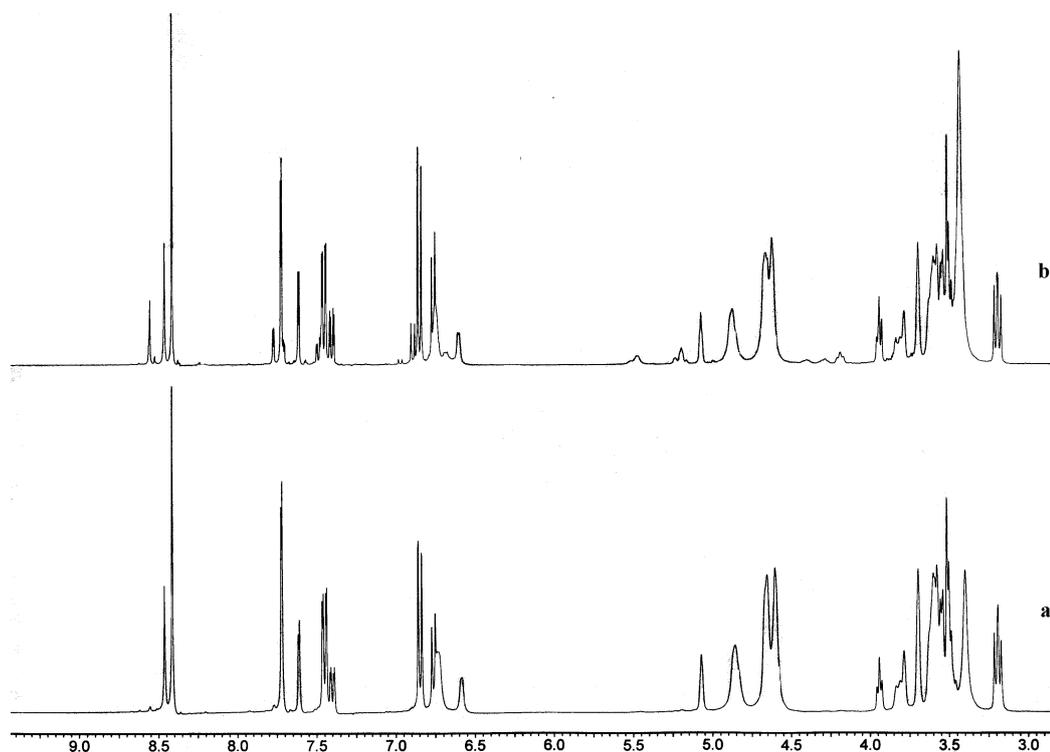
Comp	$^1\text{H}$ -RMN <sup>b</sup>				$^{13}\text{C}$ -RMN <sup>c</sup>		Población (%)
	CH=N	H-3 <sup>d</sup>	H-5 <sup>d</sup>	H-6 <sup>d</sup>	CH <sup>e</sup>	C-1	
<b>532</b>	8.17 s	5.99 d	6.10 dd	7.09 d	134.50	92.02	27.5
<b>533</b>	8.22 s	6.17 d	6.27 dd	7.20 d	133.57	96.11	55.0
<b>677</b>	8.36 s	6.22 d	6.32 dd	7.28 d	133.63	100.51	12.8
<b>678</b>	8.33 s	6.12 d	6.23 dd	7.19 d			4.7

<sup>a</sup>En DMSO- $d_6$ ; <sup>b</sup>A 400 MHz; <sup>c</sup>A 100 MHz; <sup>d</sup>Protones del anillo aromático, <sup>e</sup>Carbono del anillo aromático

**Tabla 87.** Datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\delta$ , ppm) de los compuestos en equilibrio procedentes de **532**<sup>a</sup>

Comp	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<b>532</b>	91.99	70.97	68.03	68.21	64.99	60.90
<b>533</b>	96.08	72.18	72.18	67.95	75.34	60.90
<b>677</b>	100.51	81.70	74.70	80.79	70.12	63.20
<b>678</b>	95.90	75.12	73.85	82.67	70.12	62.96

<sup>a</sup>En DMSO- $d_6$  a 100 MHz.



**Figura 135.** Evolución de **534** en disolución de DMSO- $d_6$ , a) recién disuelto, b) en el equilibrio.

El mismo comportamiento muestra el 5-bromosaliciliden derivado, como ponen de manifiesto los datos recogidos en la tabla 88.

**Tabla 88.** Datos seleccionados de RMN ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz) y composición de la mezcla en equilibrio procedente de **534**.<sup>a</sup>

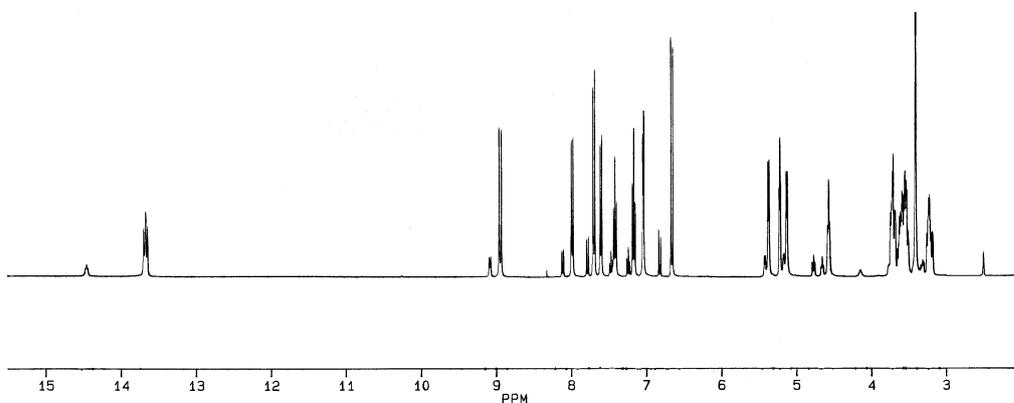
Comp	<sup>1</sup> H-RMN <sup>b</sup>					<sup>13</sup> C-RMN <sup>c</sup>		Población (%)
	Ar-OH	CH=N	H-3 <sup>d</sup>	H-4 <sup>d</sup>	H-6 <sup>d</sup>	C-1	C-6	
<b>534</b>	14.40	8.46 s	6.76 d	7.40 dd	7.61 d	92.26	60.96	25.4
<b>535</b>	13.65	8.42 s	6.85 d	7.46 dd	7.72 d	95.87	60.90	58.6
<b>679</b>	13.20	8.56 s	6.89 d	7.49 dd	7.78 d	100.36	63.20	13.6
<b>680</b>	13.96	8.52 s	6.97 d	~7.46 dd	7.71 d	96.69		2.4

<sup>a</sup>En DMSO- $d_6$ ; <sup>b</sup>A 400 MHz, <sup>c</sup>A 100 MHz, <sup>d</sup>Protones del anillo aromático.

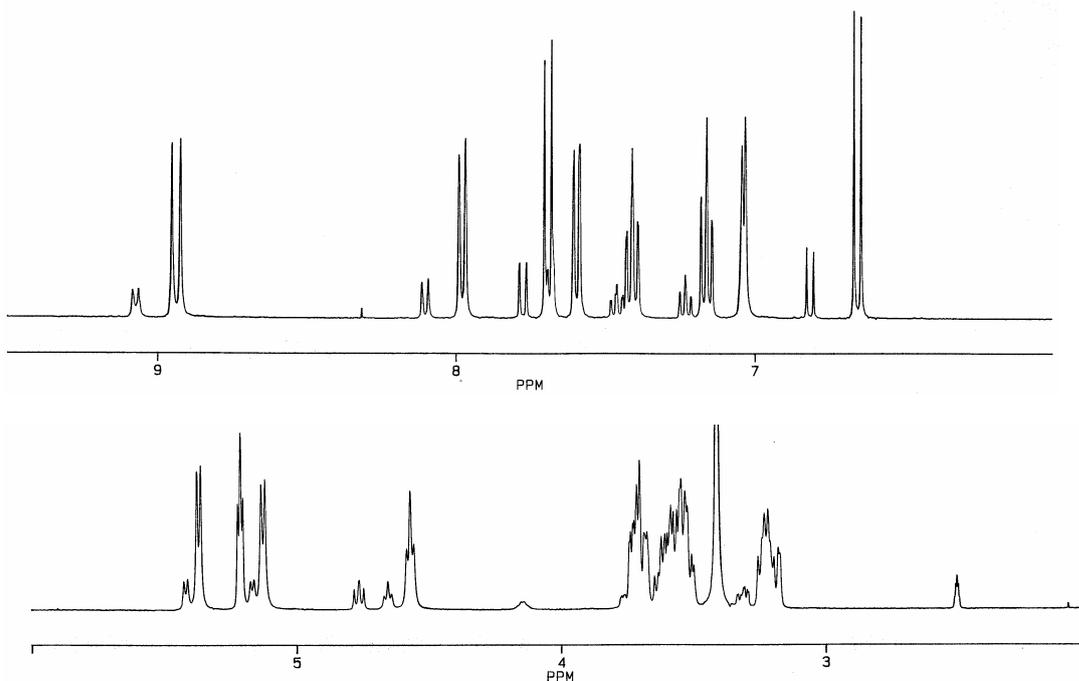
### 3.6.3. Mutarrotación de iminas derivadas de *orto* y *peri*-hidroxinaftaldehídos.

#### 3.6.3.1. Iminas derivadas del 2-hidroxi-1-naftaldehído

Como vimos en el apartado 3.3.4, el aducto de la D-glucosamina con el 2-hidroxi-1-naftaldehído adopta una estructura de enamina y cristaliza como el anómero  $\alpha$  (**560**). Sin embargo, al dejar estar sus disoluciones en DMSO- $d_6$  se puede observar la formación de nuevas señales en los espectros de  $^1\text{H}$ - y  $^{13}\text{C}$ -RMN (figs. 136-138).



**Figura 136.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **560** después de dos semanas en disolución.



**Figura 137.** Ampliaciones del espectro de la fig. 136.

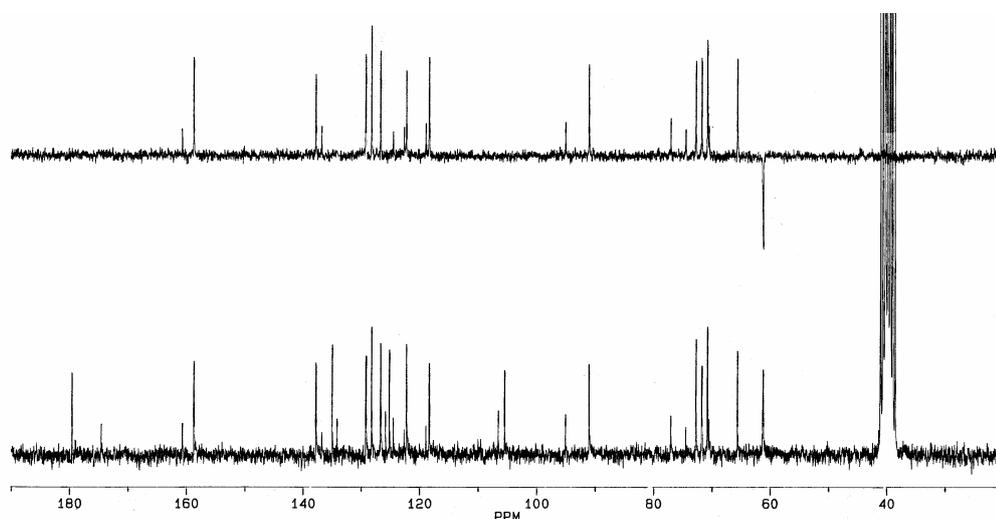


Figura 138. Espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN y DEPT de **560** después de dos semanas en disolución.

Estas señales corresponden a un segundo producto y son similares a las de **560**. Se observa un nuevo triplete para el NH a  $\sim 14.3$  ppm y un doblete a  $\sim 9.07$  ppm para el protón etilénico exocíclico, =CH-N. El protón anomérico del nuevo producto aparece como triplete a  $\sim 4.75$  ppm y su constante de acoplamiento  $J_{1,2}$  (7.2 Hz) indica que se trata de la enamina  $\beta$  (**681**) (fig. 136). Los datos espectroscópicos de  $^{13}\text{C}$ -RMN confirman esta estructura; así, el carbono anomérico aparece a  $\sim 95$  ppm,<sup>167</sup> en total acuerdo con la anomería  $\beta$  asignada, y se observa la señal del grupo carbonilo de enamina a  $\sim 179$  ppm, descartando una estructura de imina.

Tabla 89. Datos de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\delta$ , ppm) de los compuestos **681**, **684** y **685**<sup>a</sup>

Comp	CH=	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'	NH
<b>681</b>	9.06 d	4.75 t	3.21m	3.71 m	3.50 m	3.50 m	3.50 m	3.50 m	14.4 t
<b>684</b>	9.03 d	5.16 d	3.51 m	3.91 m	3.28 m	3.91 m	3.76 m	3.76 m	14.31 t
<b>685</b> <sup>b</sup>	9.05 d	5.06 t	3.20 t	3.47 m	14.41 s.a				

<sup>a</sup>En DMSO- $d_6$  a 400 MHz. <sup>b</sup>H-7 y H-7' aparecen como multipletes a 3.47 ppm.

Tabla 90. Datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\delta$ , ppm) de los compuestos **679**, **684** y **685**<sup>a</sup>

Comp	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	CH=	C=O
<b>681</b>	95.04	76.97	70.44	70.44	74.40	61.11	-	158.55	179.46
<b>684</b>	92.81	66.02	68.63	68.32	73.72	61.84	-	159.82	177.50
<b>685</b>	91.05	70.66	69.97	68.81	69.12	65.57	63.20	158.74	179.72

<sup>a</sup>En DMSO- $d_6$  a 100 MHz.

<sup>167</sup> K. Bock y Ch. Pedersen, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **41** (1983) 27.

### 3.6. Equilibrios en disolución de las bases de Schiff de 2-amino-2-desoxialdosas

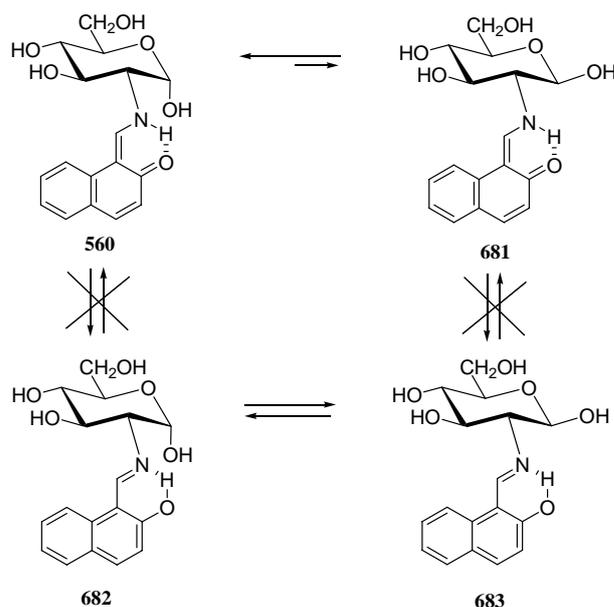
Tras dos semanas en disolución solamente se observaron las señales correspondientes a las enaminas **560** y **681**, sin rastro de las posibles iminas **682** ó **683** (Esquema 128). En el equilibrio predomina el anómero  $\alpha$  (Tabla 91).

**Tabla 91.** Porcentaje de anómeros (%) en el equilibrio para los compuestos **560-563**.<sup>a</sup>

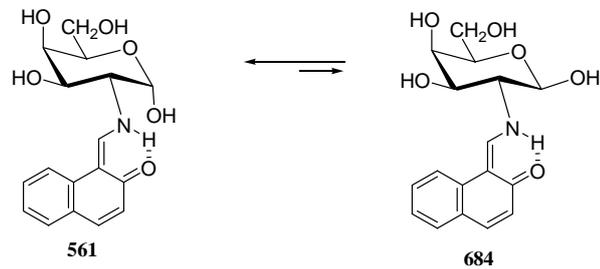
Anómero	Compuesto			
	560	561	562	563
Axial	70	82	74	71
Ecuatorial	30	18	26	29

<sup>a</sup>En DMSO-*d*<sub>6</sub> a 100 MHz.

Queda descartada como posible causa del equilibrio la isomerización Z-E del enlace C=C-NH, ya que el fuerte puente de hidrógeno intramolecular anclaría la forma Z, la única con la disposición geométrica apropiada para establecer dicho puente. Por los mismos motivos se descartaría la isomerización de la forma E del enlace C=N de una estructura de imina como **67**.

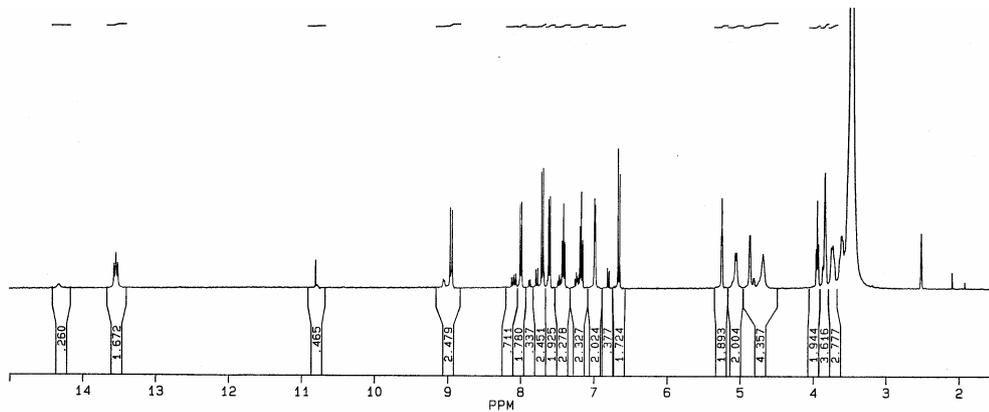


El comportamiento del aducto entre la D-galactosamina y el 2-hidroxi-1-naftaldehído es completamente paralelo al discutido para el aducto de la D-glucosamina. Cristaliza la enamina **561**, pero tras la equilibración se observa que los espectros de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C-RMN (figs. 139 y 140) son muy similares a las de **560** y corresponden solamente a una mezcla de los anómeros  $\alpha$  (**561**) y  $\beta$  (**684**), en la que de nuevo predomina el anómero  $\alpha$  (Tabla 91) (Esquema 129).

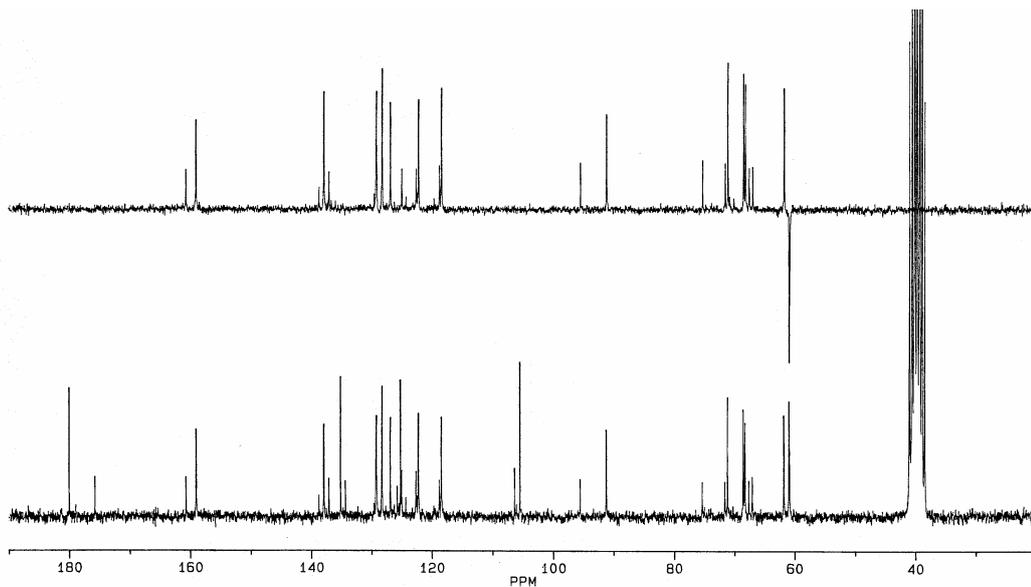


*Esquema 129*

Contrasta este comportamiento con el que presentan las iminas derivadas de la D-galactosamina, ya que no sólo no se detectaron señales que correspondieran a isómeros con estructura de imina (**68**) sino que tampoco con estructura furanósica.



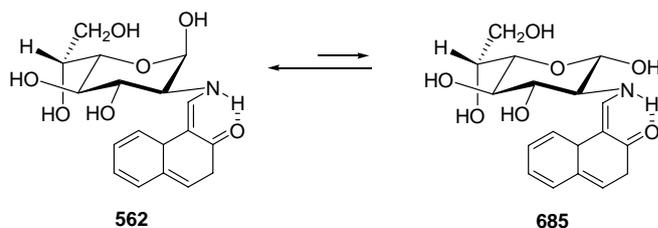
*Figura 139. Espectro de <sup>1</sup>H-RMN de la mezcla en equilibrio de 561 y 684.*



*Figura 140. Espectros de <sup>13</sup>C-RMN y DEPT de la mezcla en equilibrio de 561 y 684.*

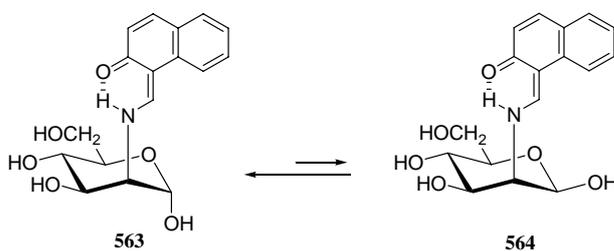
### 3.6. Equilibrios en disolución de las bases de Schiff de 2-amino-2-desoxialdosas

El mismo comportamiento encontramos cuando una disolución en DMSO- $d_6$  de la enamina  $\beta$  **562**, aducto de la 2-amino-2-desoxi-D-*glicero*-L-*gluco*-heptopiranosas con 2-hidroxi-1-naftaldehído, se deja estar a temperatura ambiente. Se establece un equilibrio exclusivamente con su anómero  $\alpha$  (74%  $\beta$ , 26%  $\alpha$ ) (Tabla 91) (Esquema 130).

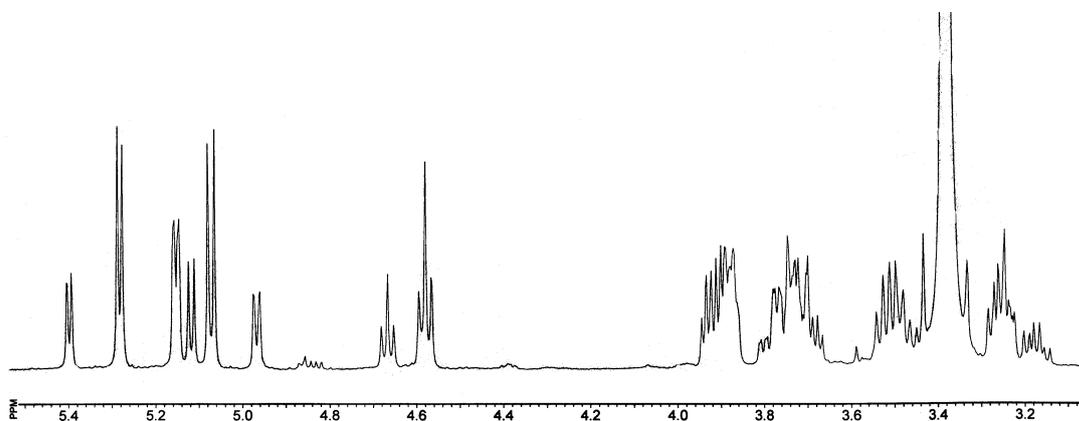


*Esquema 130*

Finalmente, debemos recordar que en el apartado 3.3.4 describimos que también el aducto entre la D-manosamina y el 2-hidroxi-1-naftaldehído forma una mezcla en equilibrio entre los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$  con estructura de enamina, **563** y **564**, (71%  $\alpha$ , 29%  $\beta$ ) (Tabla 91) (Esquema 131).



*Esquema 131*



*Figura 141. Ampliación del espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de la mezcla en equilibrio de **563** y **564**.*

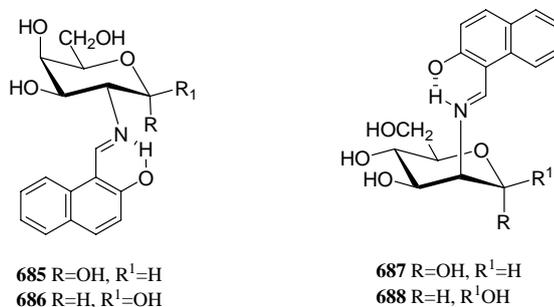
La conclusión de que el anómero  $\alpha$  es el predominante también está de acuerdo con el mayor efecto anomérico que presentan los derivados de 2-amino-2-desoxialdosas en la que el sustituyente en C-2 es axial.

Tampoco en este caso se detectaron señales distintas a las de **563** y **564**, por lo que no se forman estructuras de imina (**86**).

Resulta sorprendente que las conclusiones alcanzadas por Costamagna y *col.*<sup>162</sup> que recogimos en el apartado de antecedentes 2.2.7 sean tan diferentes de las que acabamos de comentar, ya que estos autores describen la formación en cantidades comparables de compuestos con estructura enol-imínica y ceto-amínica, mientras que en nuestra investigación en ningún momento pudimos detectar la presencia de compuestos con estructura de enol-ímina.

La razón de esta discrepancia está en la incorrecta interpretación que Costamagna y *col.*<sup>162</sup> realizan de los espectros de <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN. Así, al interpretar los espectros de **560** y **681** y de **561** y **684** afirman que presentan muchas más señales de las esperadas para los anómeros de una imina. Sin embargo, un recuento cuidadoso del número de señales demuestra que tan sólo participan dos compuestos en el equilibrio. Confunden la señal de NH a ~13.5 ppm con la señal del hidroxilo fenólico de **682** y **683** y de **685** y **686** y la del CH olefínico exocíclico a ~8.9 ppm con la del grupo imínico, aunque ambas señales deberían ser singletes.

En cambio, consideran que la señal del hidroxilo anomérico a ~6.95 ppm es en realidad la del CH olefínico de la forma ceto-amina. Esta imputación se descarta fácilmente, pues la señal desaparece al realizar un intercambio con D<sub>2</sub>O. Asimismo, creen ver un protón  $\beta$ -anomérico a 5.01 ppm (en realidad un hidroxilo) y H-2 a 5.22 ppm, cuando en realidad las experiencias de doble resonancia demuestran que la señal de este protón se encuentra a ~3.53 ppm.

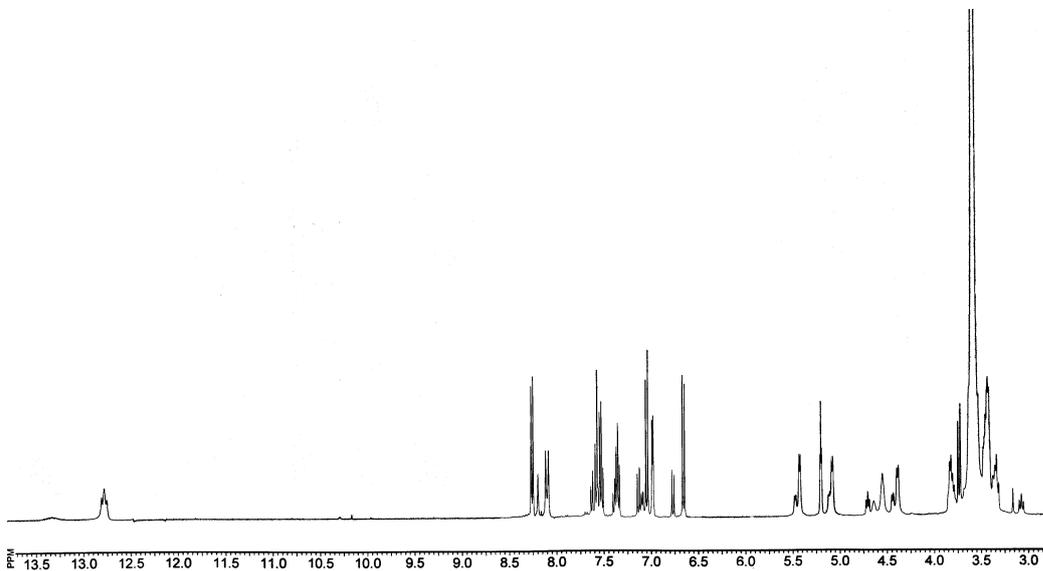


<sup>162</sup> J. A. Costamagna, B. Matsuhira y M. Villagran, *Bol. Soc. Chil. Quim.*, **39** (1994) 23.

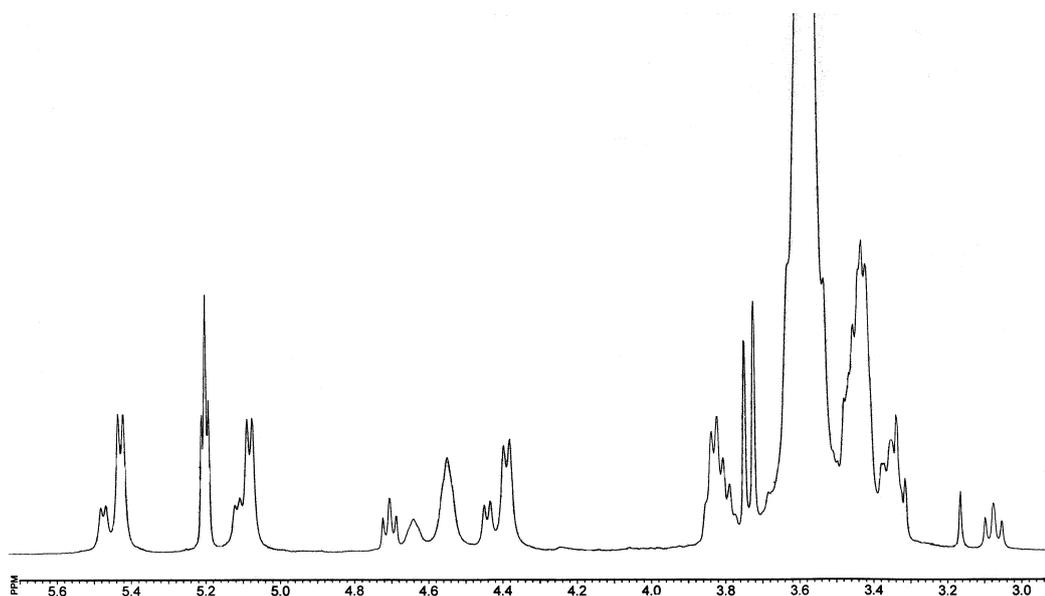
La interpretación de los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN tampoco es muy afortunada y, así, asignan las cuatro señales que aparecen en el intervalo 115-95 ppm a los dos carbonos anoméricos  $\beta$  y a los dos carbonos  $\alpha$  de las formas ceto-amino (**560** y **681**, **561** y **684**, **563** y **564**) y enol-imina (**682** y **683**, **685** y **686**, **687** y **688**), respectivamente. Sin embargo, el registro de los espectros DEPT (figs. 138 y 140) demuestra que las dos señales a campo más bajo ( $\sim 105$  ppm) pertenecen a carbonos cuaternarios y, por tanto, al fragmento naftalénico de dichas moléculas. El recuento de carbonos indica que sólo hay dos especies presentes en el equilibrio.

### 3.6.3.2. Iminas derivadas de 1-hidroxi-2-naftaldehído

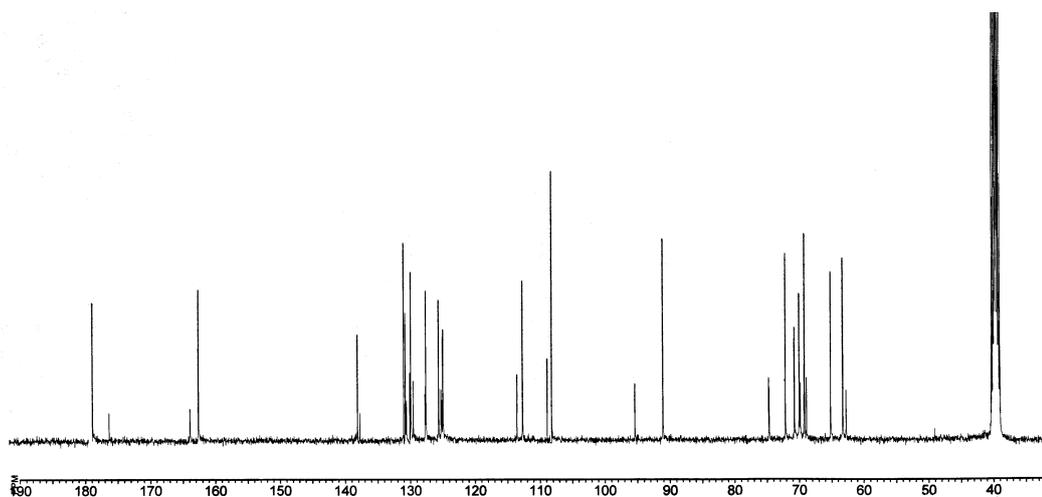
Al igual que los derivados del 2-hidroxi-1-naftaldehído que acabamos de estudiar, los derivados del 1-hidroxi-2-naftaldehído **569** y **570** poseen estructura de enamina y cristalizan con el hidroxilo anomérico axial. En disolución se equilibran sólo con sus respectivos anómeros **689** y **690**, que son los productos minoritarios en el equilibrio (por ejemplo, 79% de **569**). Los datos espectroscópicos de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN demuestran que los nuevos productos aparecidos en estos equilibrios tienen también estructura de enamina.



*Figura 142. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de la mezcla en equilibrio procedente de **570**.*



**Figura 143.** Ampliación del espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de la mezcla en equilibrio procedente de 570.



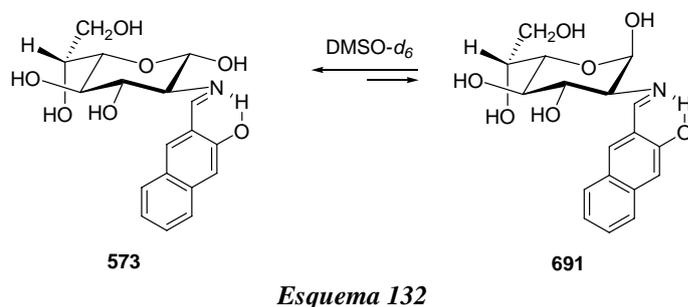
**Figura 144.** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de la mezcla en equilibrio procedente de 570.

### 3.6.3.3. Iminas derivadas del 3-hidroxi-2-naftaldehído.

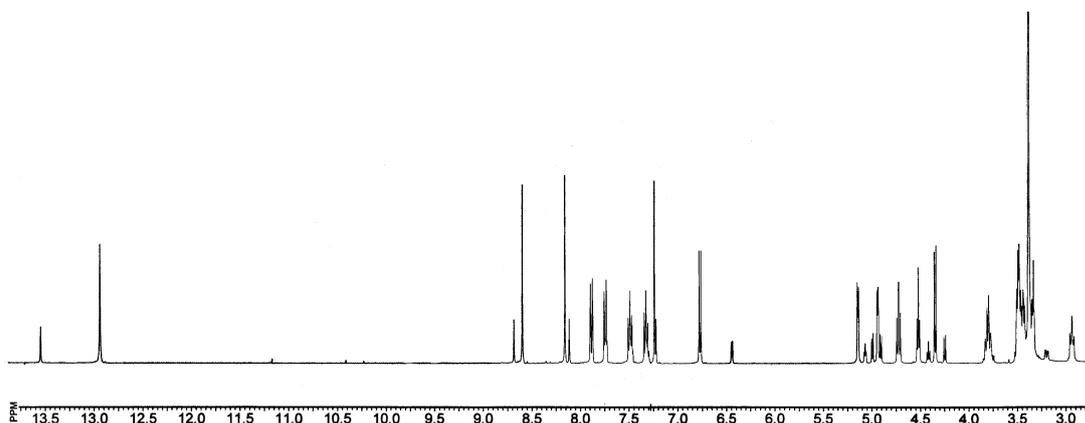
En disolución se establece un equilibrio sólo entre los anómeros  $\alpha$  (571) y  $\beta$  (572) de la imina procedente de la condensación con la D-glucosamina en el que predomina ampliamente el último ( $\sim 70.5\%$   $\beta$ ).

De forma análoga, la imina 573, procedente de la condensación con la 2-amino-2-desoxi-D-glicero-L-gluco-heptopiranos, que inicialmente posee anomiería  $\alpha$ , se equilibra sólo con su anómero  $\beta$  (691), con amplio predominio del primero (77.2%  $\alpha$ ).

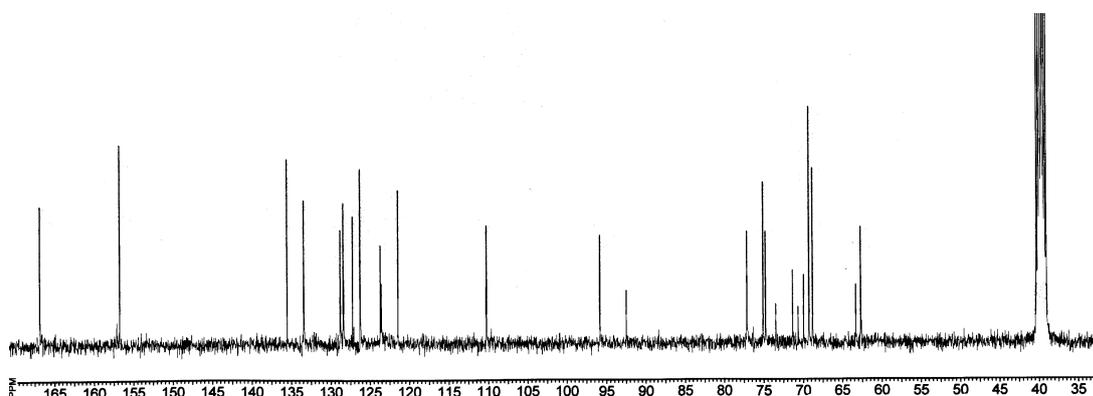
### 3.6. Equilibrios en disolución de las bases de Schiff de 2-amino-2-desoxialdosas



Los cuatro productos implicados en estos dos equilibrios poseen todos estructura fenolímica, como ponen de manifiesto sus datos espectroscópicos de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN (fig. 145 y 146).



**Figura 145.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de la mezcla en equilibrio procedente de 573.



**Figura 146.** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de la mezcla en equilibrio procedente de 573.

**Tabla 92.** Datos de  $^1\text{H-RMN}$  ( $\delta$ , ppm) de los compuestos **691-693**<sup>a</sup>

Comp	CH=	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'	C1-OH
<b>691</b> <sup>b</sup>	8.68 s	5.07 t	3.20 dd	3.40 m	3.40 m	3.40 m	3.75 c	---	6.44 d
<b>692</b>	8.55 s	5.10 m	3.16 m	3.78 dd	3.20 m	3.20 m	3.82 dd	3.30 dd	6.65 d
<b>693</b>	8.56 s	4.74 t	3.03 t	3.46 m	3.46 m	3.46 m	3.81 m	---	---

<sup>a</sup>En DMSO- $d_6$  a 400 MHz. <sup>b</sup>H-7 y H-7' aparecen como multipletes a 3.40 ppm.

**Tabla 93.** Constantes de acoplamiento (Hz) de los compuestos **691-693**<sup>a</sup>

Comp	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{5,6'}$	$J_{6,6'}$	$J_{C1,OH}$
<b>691</b>	2.8	9.6	--	--	--	--	--	4.0
<b>692</b>	3.6	9.2	9.2	--	5.2	2.6	10.5	4.4
<b>693</b>	8.1	8.1	--	--	--	--	--	6.9

<sup>a</sup> En DMSO- $d_6$  a 400 MHz.

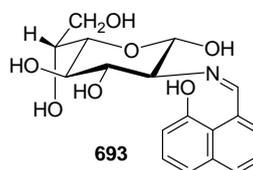
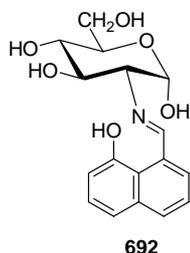
**Tabla 94.** Datos de  $^{13}\text{C-RMN}$  ( $\delta$ , ppm) de los compuestos **691-693**<sup>a</sup>

Comp	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	CH=
<b>691</b>	92.50	73.49	71.36	69.97	70.66	69.30	63.33	166.90
<b>692</b>	92.17	74.33	70.91	70.91	72.58	61.29	--	168.87
<b>693</b>	95.48	76.32	74.72	73.26	74.66	68.76	62.61	169.13

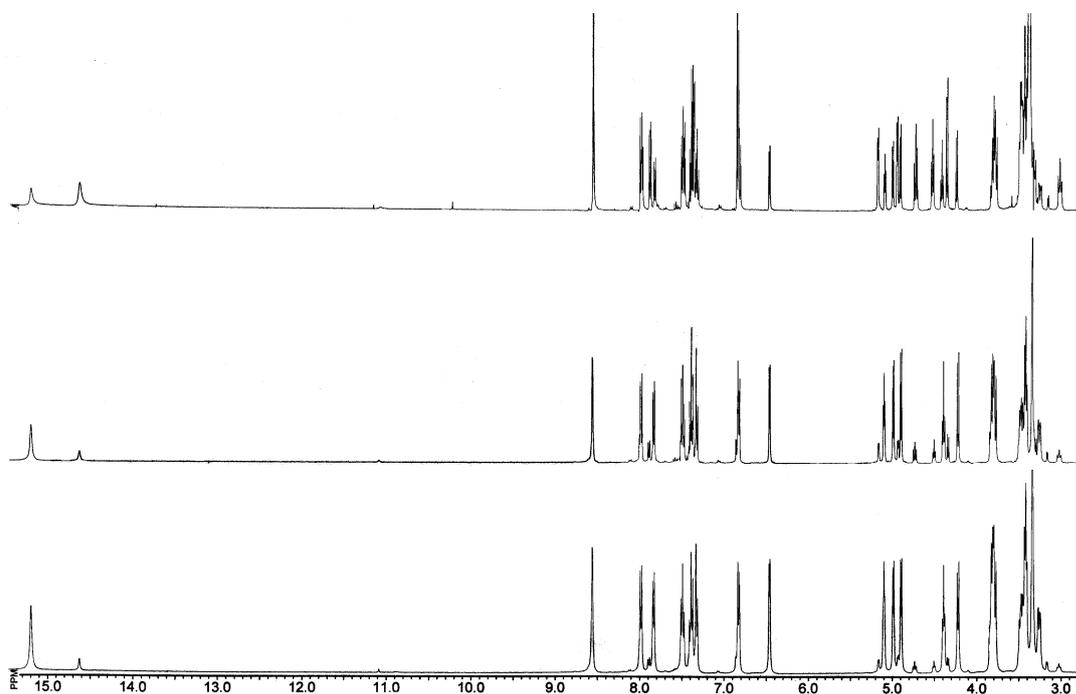
<sup>a</sup>En DMSO- $d_6$  a 100 MHz.

### 3.6.3.4. Iminas derivadas del 8-hidroxi-1-naftaldehído

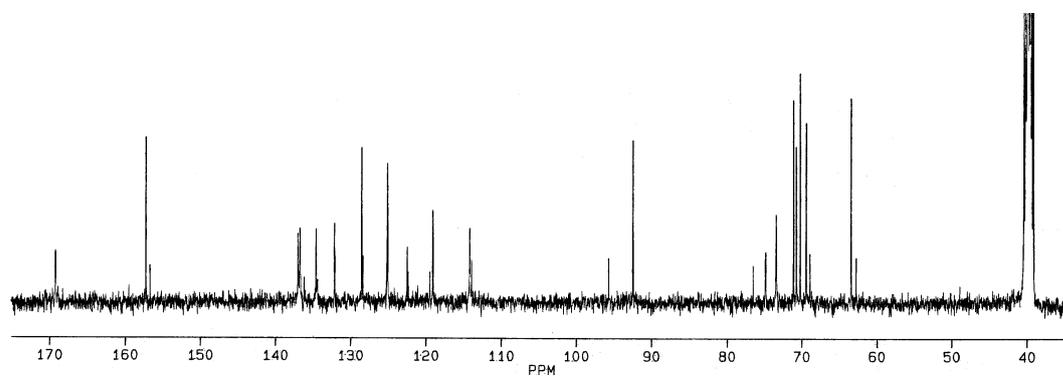
Las iminas **574** y **575**, ambas con configuración anomérica inicial  $\beta$  se equilibran en disolución con sus correspondientes anómeros  $\alpha$  **692** y **693**, en el primer caso predomina en el equilibrio el anómero  $\beta$  ( 84.5 %  $\beta$ ), mientras que en el segundo caso lo hace el anómero  $\alpha$  (64.4%  $\alpha$ ).



### 3.6. Equilibrios en disolución de las bases de Schiff de 2-amino-2-desoxialdosas



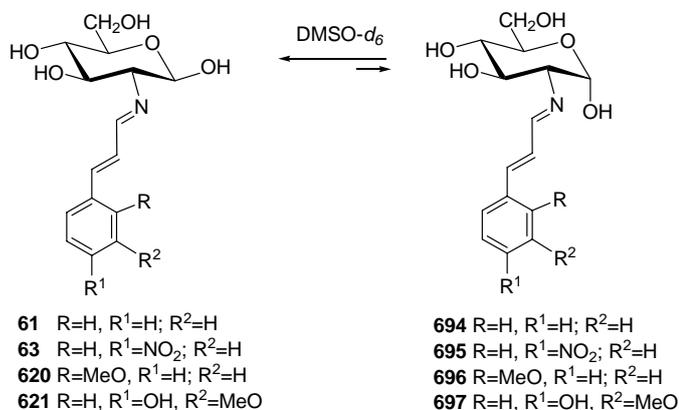
*Figura 147. Evolución del equilibrio de 693 en disolución de DMSO-d<sub>6</sub>.*



*Figura 148. Espectro de <sup>13</sup>C-RMN de la mezcla en equilibrio procedente de 693.*

#### 3.6.4. Mutarrotación de iminas derivadas de cinamaldehydos.

El comportamiento de estas iminas en su equilibración en disolución en DMSO-d<sub>6</sub> es idéntico al descrito para iminas derivadas de benzaldehydos en el apartado 3.6.2.



**Esquema 133**

Los datos espectroscópicos (tablas 95-97) confirman la estructura y anomería de los productos minoritarios, así, los valores de las constantes de acoplamiento  $^1J_{C1,H1}$  153.7 Hz y  $^1J_{C1,H1}$  165.5 Hz corresponden a los anómeros  $\beta$  y  $\alpha$ , respectivamente del 3-MeO-4-OH cinamalderivado de la D-glucosamina (**621** y **697**, respectivamente).

**Tabla 95.** Datos de  $^1H$ -RMN ( $\delta$ , ppm) de los anómeros minoritarios **694-697**<sup>a</sup>

Comp	CH=	C1-OH	C6-OH	H-1	H-2
<b>694</b>	8.06 d	6.24 d	4.46 t	4.91 t	3.00 dd
<b>695</b>	8.11 d	6.28 d	4.46 t	4.93 t	3.03 dd
<b>696</b>	8.04 d	6.22 d	4.46 t	4.88 t	2.97 dd
<b>697</b>	7.99 d	6.21 d	4.48 t	---	2.96 dd

<sup>a</sup>En DMSO-*d*<sub>6</sub> a 400 MHz.

**Tabla 96.** Constantes de acoplamiento (*J*, Hz) de los anómeros minoritarios **694-697**<sup>a</sup>

Comp	$J_{H1,OH}$	$J_{H6,OH}$	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{CH=N,CH}$
<b>694</b>	4.2	5.3	3.1	9.7	8.8
<b>695</b>	4.4	5.8	--	--	8.5
<b>696</b>	4.8	5.9	3.1	9.7	8.9
<b>697</b>	--	--	3.3	9.7	8.8

<sup>a</sup>En DMSO-*d*<sub>6</sub> a 400 MHz.

**Tabla 97.** Datos de  $^{13}C$ -RMN ( $\delta$ , ppm) de los anómeros minoritarios **694-697**<sup>a</sup>

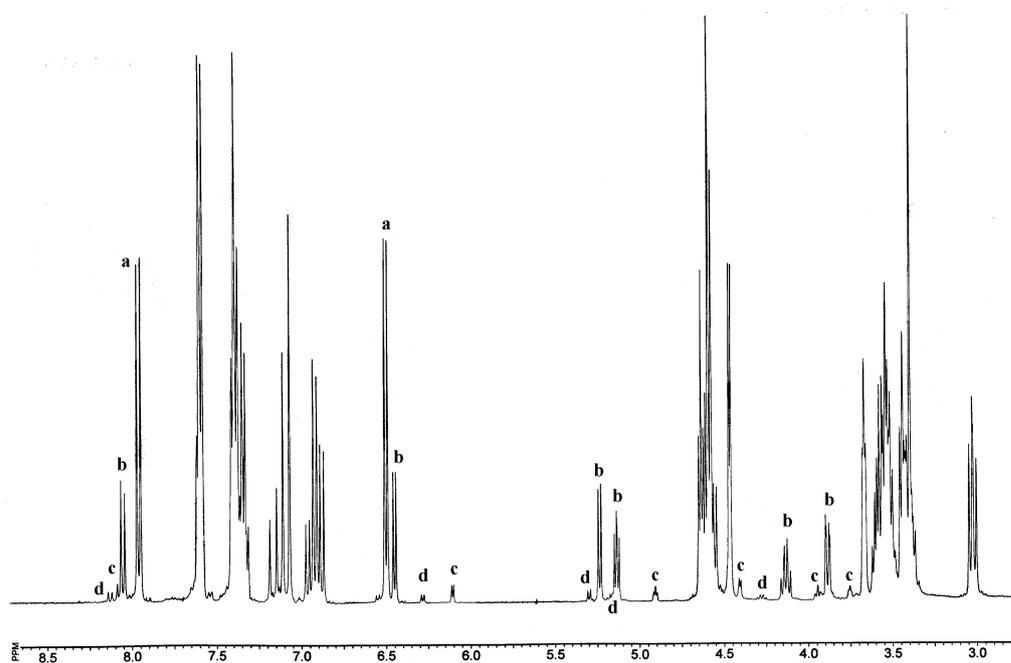
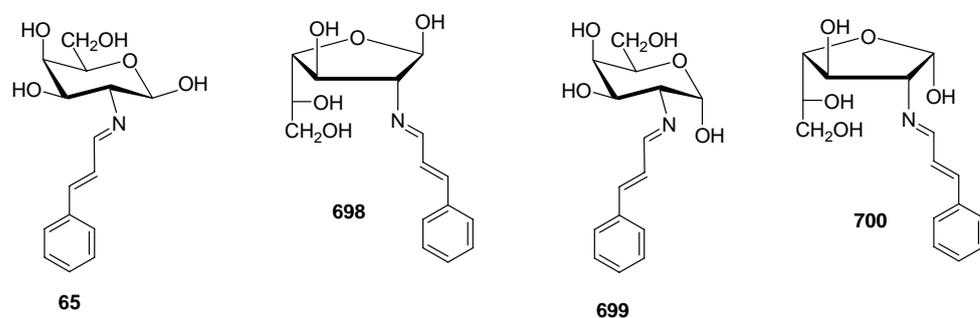
Comp	CH=N	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<b>694</b>	164.09	93.17	75.50	71.05	71.05	72.63	61.48
<b>695</b>	163.49	93.02	75.58	71.02	71.02	72.62	61.43
<b>696</b>	164.66	93.22	75.49	71.11	71.04	72.63	61.48
<b>697</b>	164.22	93.33	75.38	71.22	71.14	72.66	61.54

<sup>a</sup>En DMSO-*d*<sub>6</sub> a 100 MHz.

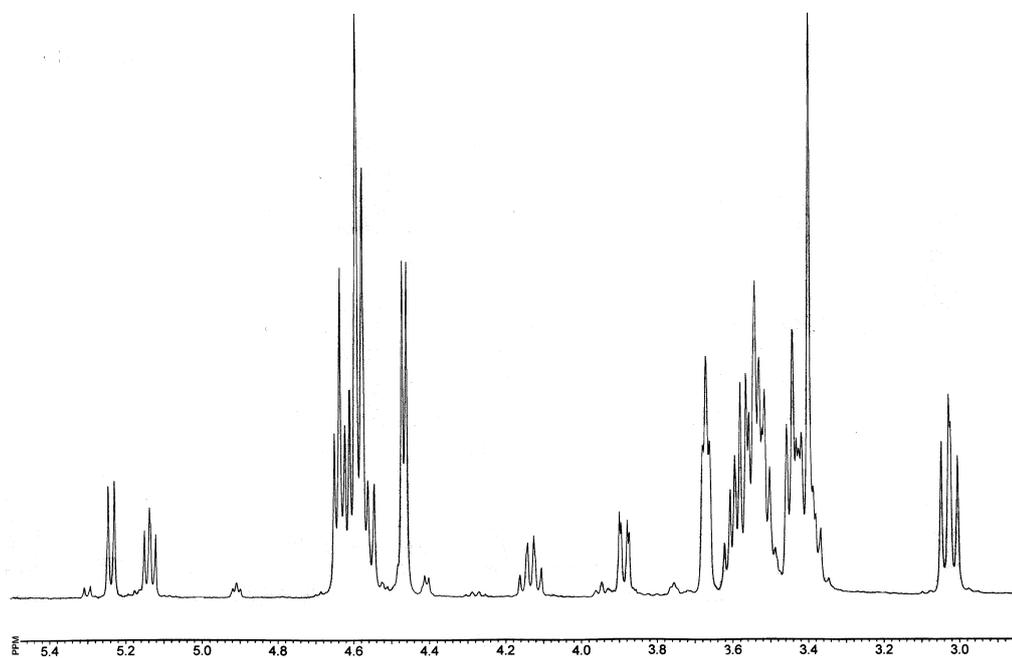
### 3.6. Equilibrios en disolución de las bases de Schiff de 2-amino-2-desoxialdosas

También hemos estudiado la equilibración en piridina- $d_5$  del 4-nitrocinamilidén derivado **63**; el resultado final es prácticamente el mismo, sólo que en este disolvente se alcanza el equilibrio muy rápidamente, como ponen de manifiesto los siguientes datos para la variación temporal del anómero  $\beta$ : recién disuelto, 85.9%; 1hr, 85.9%; 8 hr, 86.0%, 1 día, 85.3%.; 3 días, 84.5%, 5 días, 87.9%; final, 86.7%.

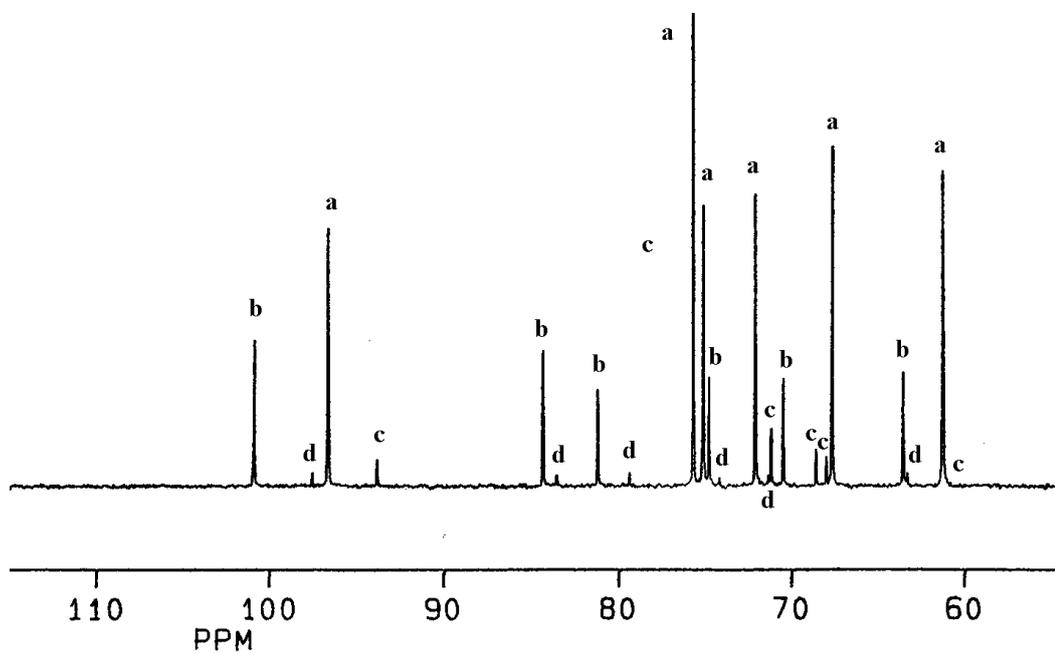
En el caso del cinamilidén derivado de la D-galactosamina (**65**) se obtiene un equilibrio de los dos anómeros piranósicos y los dos anómeros furanósicos (tablas 98 y 99).



**Figura 149.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de la mezcla de **65** y **698-700** en el equilibrio, denominados *a*, *b*, *c*, *d* en el espectro.



**Figura 150.** Ampliación del espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de la mezcla en equilibrio procedente de 65.



**Figura 151.** Ampliación del espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de la mezcla en equilibrio de 65 y 698-700, denominados a, b, c y d, en el espectro.

### 3.6. Equilibrios en disolución de las bases de Schiff de 2-amino-2-desoxialdosas

**Tabla 98.** Datos seleccionados de RMN ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz) y composición de la mezcla en equilibrio procedente de **65**.<sup>a</sup>

Compuesto		<sup>1</sup> H-RMN <sup>b</sup>			<sup>13</sup> C-RMN <sup>c</sup>	Población (%)
		CH=N	C1-OH	$J_{\text{H1-OH}}$	C-1	
<b>65</b>	<b>a</b>	7.95s	6.52d	7.0	96.35	70.1
<b>698</b>	<b>b</b>	8.05s	6.47d	6.4	100.61	25.2
<b>699</b>	<b>c</b>	8.07s	6.13d	4.5	93.54	3.5
<b>700</b>	<b>d</b>	8.13s	6.32d	--	97.25	1.2

<sup>a</sup> En DMSO-*d*<sub>6</sub>. <sup>b</sup> A 400 MHz. <sup>c</sup> A 100 MHz.

Como se puede observar en la tabla 98, los porcentajes de cada compuesto concuerdan con los indicados en el apartado 3.6.2.2, esto significa que la inserción de la agrupación etilénica entre el grupo imino y el resto aromático no produce cambios apreciables en el comportamiento de las iminas derivadas de cinamaldehídos con respecto a las procedentes de arilaldehídos.

**Tabla 99.** Datos de <sup>13</sup>C-RMN ( $\delta$ , ppm) de los compuestos a-d en el equilibrio procedente de **65**.<sup>a</sup>

Compuesto		ArCHN	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<b>65</b>	<b>a</b>	163.97	96.35	74.91	71.88	67.41	75.46	61.01
<b>698</b>	<b>b</b>	163.97	100.61	84.04	74.55	80.92	70.25	63.30
<b>699</b>	<b>c</b>	---	93.54	70.95	67.74	68.35	70.95	61.01
<b>700</b>	<b>d</b>	164.14	97.25	79.10	73.59	83.23	71.10	63.03

<sup>a</sup> En DMSO-*d*<sub>6</sub> a 100 MHz .

#### 3.6.5. Mutarrotación de iminas derivadas de aldehídos heterocíclicos.

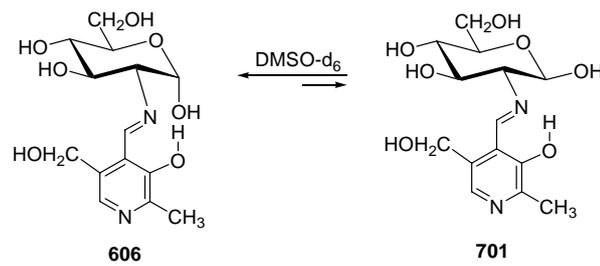
Las iminas de la D-glucosamina y aldehídos heterocíclicos derivados del furano (**581**, **582**), tiofeno (**583**) y piridina (**586**) cristalizan como anómeros  $\beta$  y este sigue siendo el anómero predominante en disolución. Así, por ejemplo, el  $\beta$ -tiofenderivado **583** alcanza en el equilibrio un porcentaje del 89.9%.



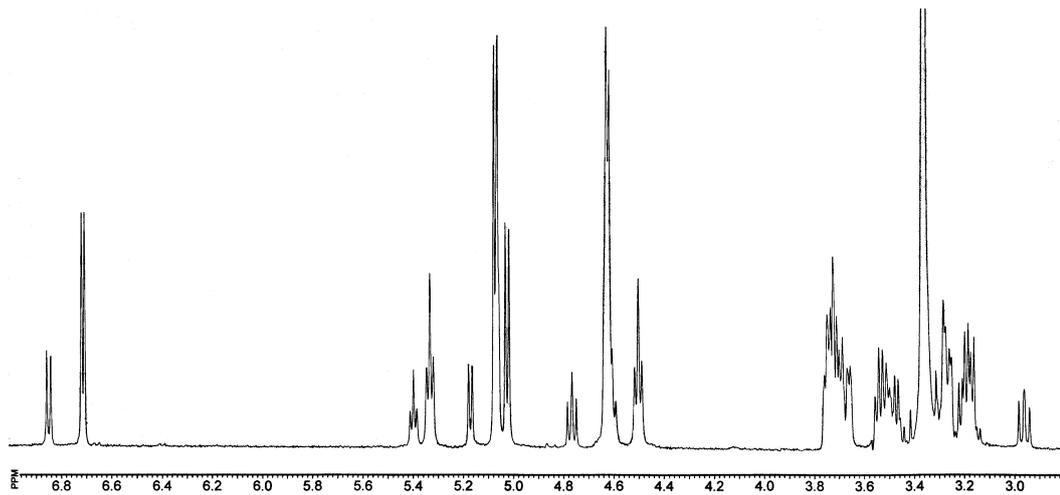
**Esquema 134**

Las iminas derivadas del piridoxal, es decir, de un *ort*hidroxipiridinaldehído, el equivalente heterocíclico de un *ort*salicilaldehído, se comportan de una manera

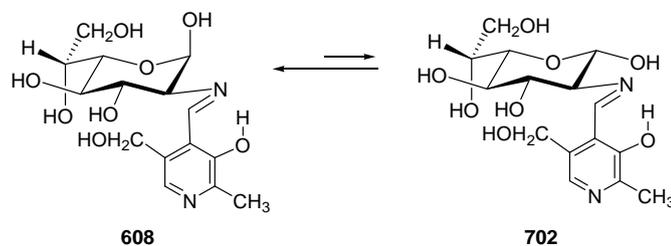
totalmente diferente. Las piridoxilidénaminas de la D-glucosamina **606** y de la 2-amino-2-desoxi-D-glicero-L-gluco-heptopiranososa **608** cristalizan como los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$ , respectivamente y en disolución en DMSO- $d_6$  se equilibran con los correspondientes anómeros  $\beta$  (**701**) y  $\alpha$  (**702**), aunque en el equilibrio predominan ampliamente los primeros, (72.6 %  $\alpha$  para **606** y 82.8 %  $\beta$  para **608**).



*Esquema 135*



*Figura 152. Ampliación del espectro de  $^1H$ -RMN de la mezcla en equilibrio procedente de **606**.*



*Esquema 136*

3.6. Equilibrios en disolución de las bases de Schiff de 2-amino-2-desoxialdosas

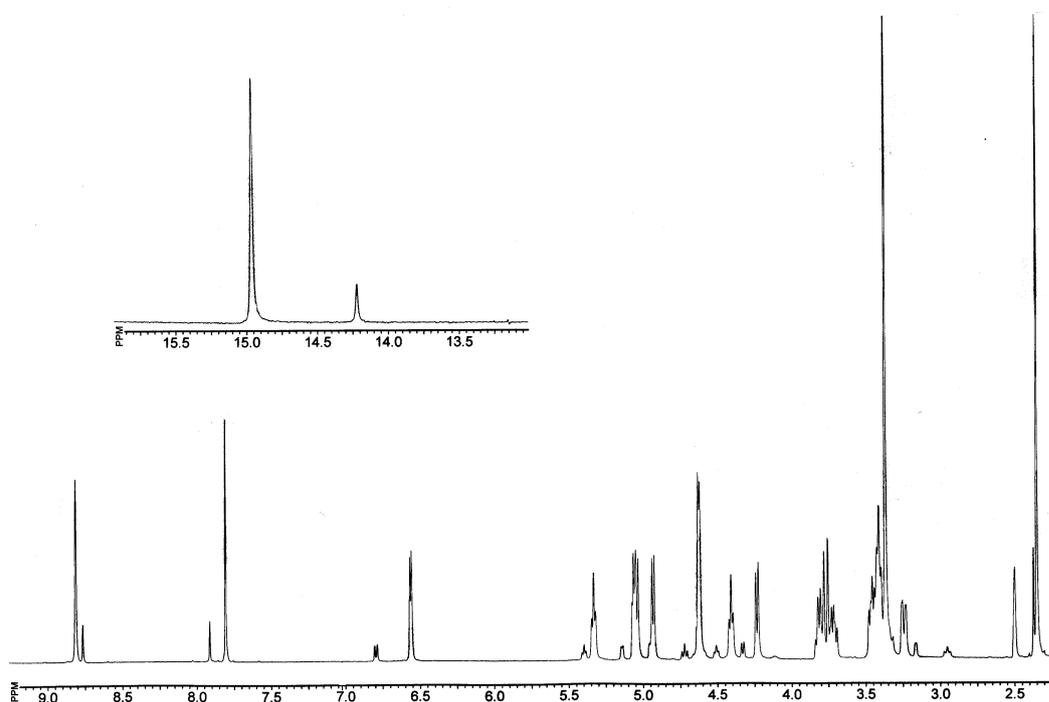


Figura 153. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de la mezcla en equilibrio de **608**.

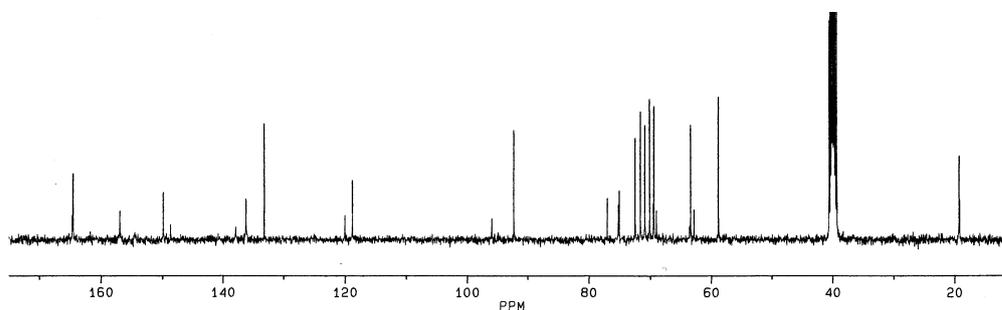


Figura 154. Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de la mezcla en equilibrio procedente de **608**.

Tabla 100. Datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\delta$ , ppm) de los compuestos **701** y **702**<sup>a</sup>

Comp	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	CH=N
<b>701</b>	95.31	77.20	71.13	70.69	76.75	61.37	---	164.39
<b>702</b>	95.72	76.73	74.92	69.23	74.80	68.74	62.63	164.50

<sup>a</sup>En DMSO- $d_6$  a 100 MHz.

El piridoxilidénderivado de la D-galactosamina (**607**) en disolución en DMSO- $d_6$  se equilibra formando una mezcla de los dos anómeros piranósicos y los dos furanósicos, cuyas proporciones en el equilibrio se recogen en la tabla 101.

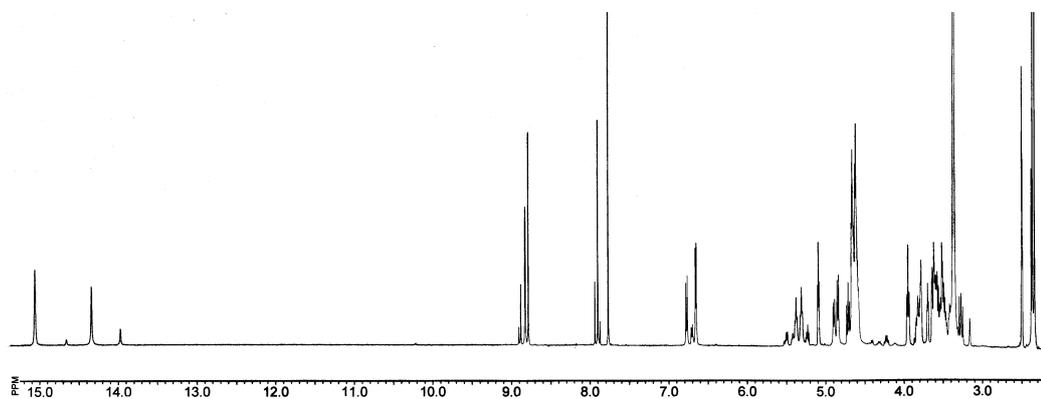
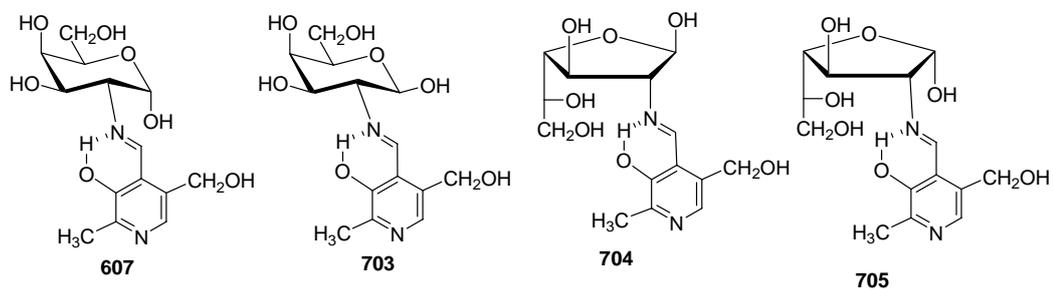


Figura 155. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de la mezcla en equilibrio procedente de 607.

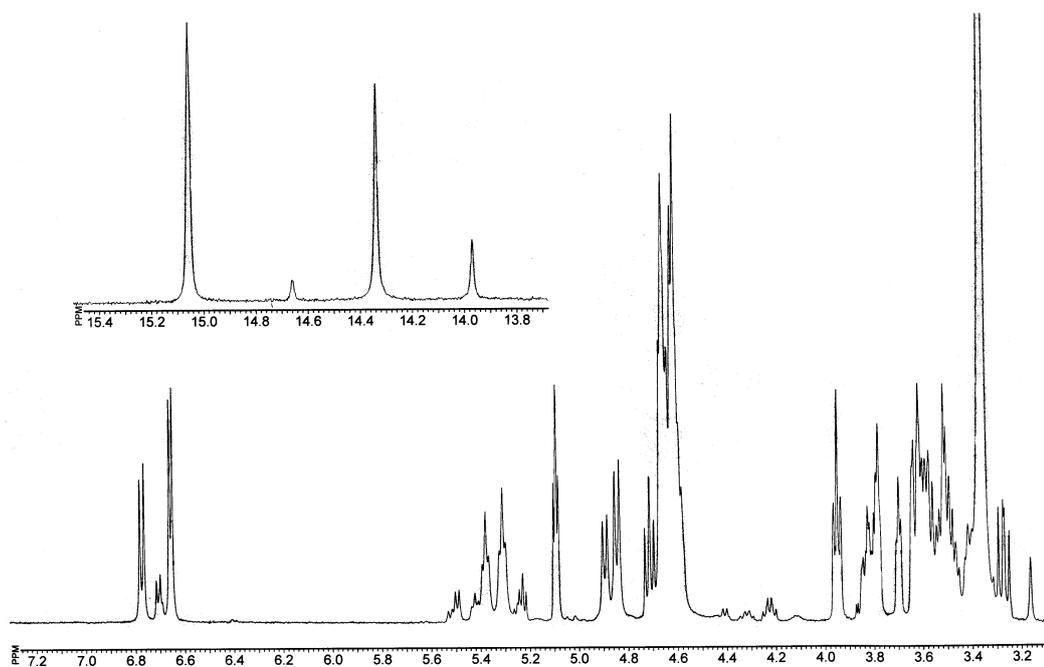


Figura 156. Ampliación del espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de 607.

### 3.6. Equilibrios en disolución de las bases de Schiff de 2-amino-2-desoxialdosas

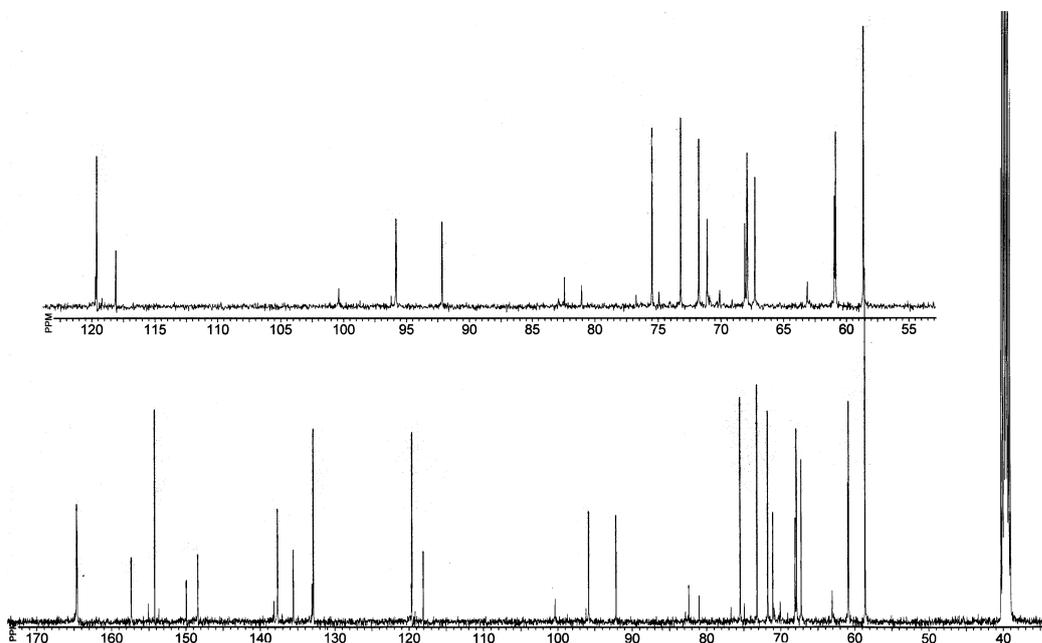


Figura 157. Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de la mezcla en equilibrio procedente de **607**.

Tabla 101. Datos seleccionados de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\delta$ , ppm,  $J$ , Hz) y población de la mezcla en equilibrio procedente de **607**.<sup>a</sup>

Compuesto	$^1\text{H}$ -RMN					Población (%)	
	OH	CH=N	CH	C1-OH	$J_{\text{H1,OH}}$		
<b>607</b>	<b>c</b>	15.06 s	8.83 s	7.77 s	6.66 d	4.4	50.6
<b>703</b>	<b>a</b>	14.34 s	8.79 s	7.90 s	6.78 d	7.2	35.9
<b>704</b>	<b>b</b>	13.97 s	8.88 s	7.94 s	6.71 d	6.0	9.9
<b>705</b>	<b>d</b>	14.66 s	8.91 s	7.87 s	6.70 d		3.6

<sup>a</sup>En DMSO- $d_6$  a 400 MHz, <sup>b</sup>Del núcleo de piridina.

En este caso el anómero  $\alpha$ -piranósico es más abundante que el anómero  $\beta$ -piranósico. En la tabla 102 se recogen los datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN de las cuatro especies en el equilibrio.

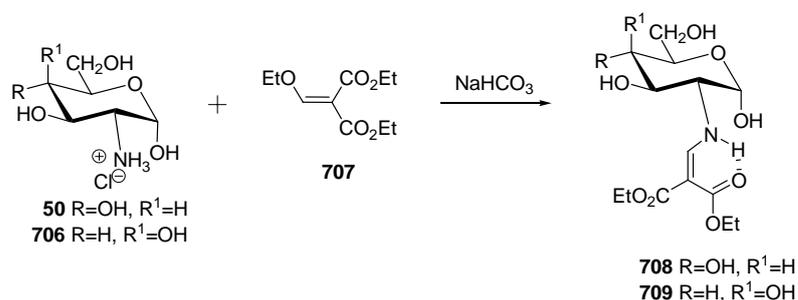
Tabla 102. Datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\delta$ , ppm) de los compuestos a-c en el equilibrio procedente de **607**.<sup>a</sup>

Compuesto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	
<b>703</b>	<b>a</b>	95.84	73.21	71.76	67.91	75.49	60.87
<b>607</b>	<b>c</b>	92.17	71.09	67.27	68.09		60.96
<b>704</b>	<b>b</b>	100.39	82.43	74.94	81.04	70.09	63.11
<b>705</b>	<b>d</b>	96.20	76.73	70.91	82.89	69.09	63.00

<sup>a</sup> En DMSO- $d_6$  a 100 MHz.

### 3.6.6. Mutarrotación en enaminas derivadas del formilmalonato de dietilo.

A efectos comparativos hemos llevado a cabo el estudio de la equilibración de los aductos de la D-glucosamina y la D-galactosamina con formil malonato de dietilo (**708** y **709**, respectivamente). La síntesis se ha realizado haciendo reaccionar la base libre de ambos aminoazúcares con etoximetilenmalonato de dietilo (**707**), un enol éter del formil malonato de dietilo (Esquema 137).



*Esquema 137*

La sustitución vinílica transcurre por un mecanismo de adición-eliminación. El derivado **708** ya había sido descrito con anterioridad por Gómez-Sánchez y *col.*,<sup>8,316</sup> mientras que no hemos encontrado antecedentes sobre la síntesis de **709**.

La estructura de ambos compuestos es de enamina como se pone de manifiesto a través de sus datos espectroscópicos, completamente similares. Así, el espectro de IR de **709** muestra las absorciones del carbonilo libre y la del carbonilo asociado por puente de hidrógeno a  $1678\text{ cm}^{-1}$  y  $1633\text{ cm}^{-1}$ , y la del doble enlace conjugado a  $1589\text{ cm}^{-1}$  (Fig 158). La estructura de enamina queda corroborada por la señal cuadruplete del NH, que se encuentra acoplado con los protones H-2 y vinílico; este último a su vez aparece como doblete a  $\sim 8.0$  ppm. En el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN encontramos las señales de los carbonos vinílicos a  $\sim 160$  ppm (CH=) y  $\sim 88$  ppm (C=) (Figs 159 y 160).

<sup>316</sup> A. Gómez-Sánchez, M. Gómez, A. Cert y U. Scheidegger, *Anal. Real. Soc. Esp. Fis. Quím.*, **64** (1968) 579.

3.6. Equilibrios en disolución de las bases de Schiff de 2-amino-2-desoxialdosas

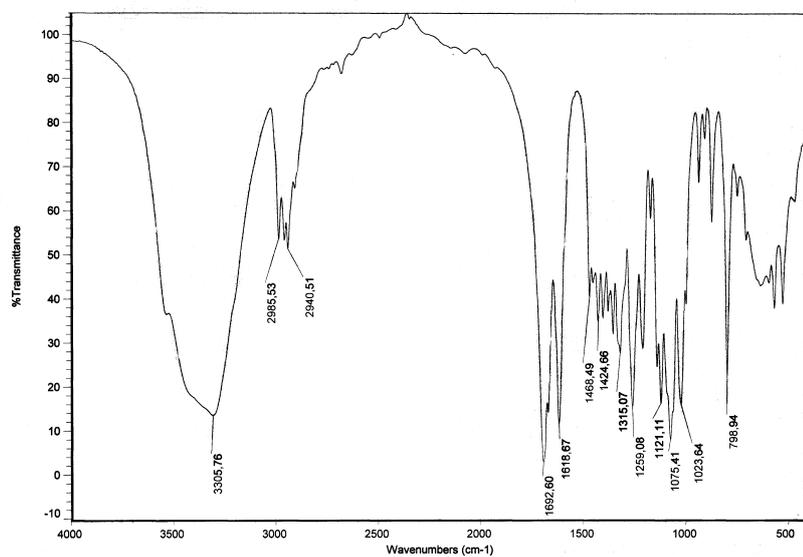


Figura 158. Espectro de IR de 709.

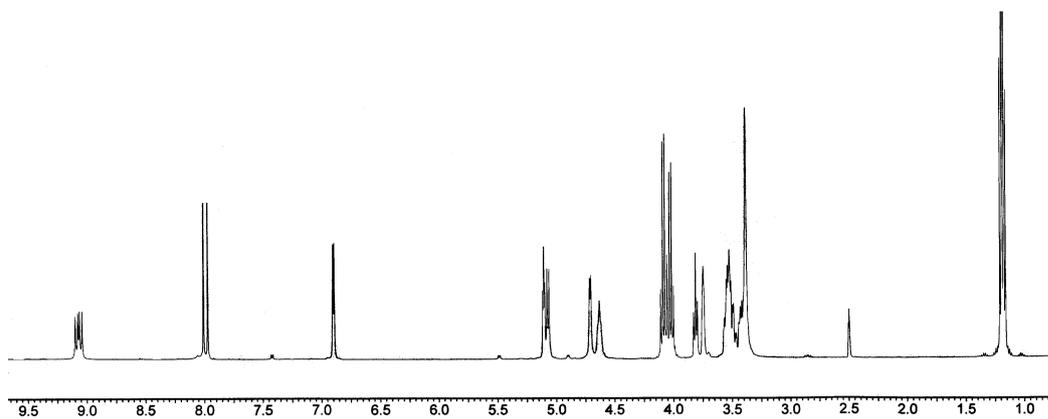


Figura 159. Espectro de <sup>1</sup>H-RMN de 709.

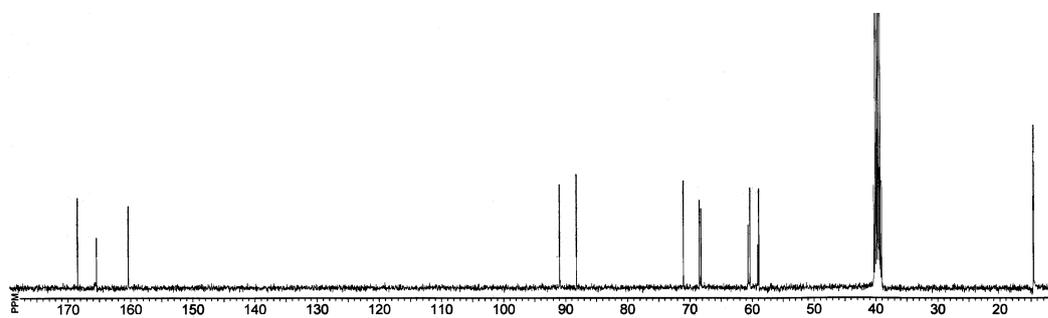
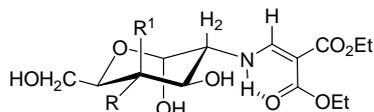


Figura 160. Espectro de <sup>13</sup>C-RMN de 709.

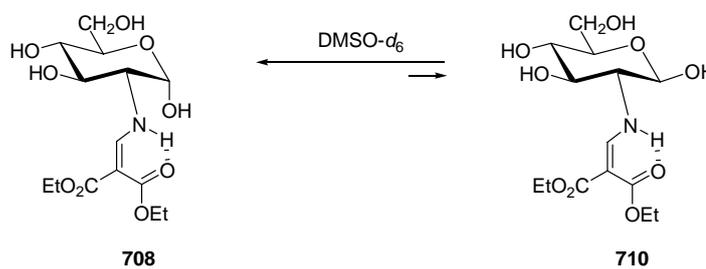
La anomería  $\alpha$  de ambas enaminas está de acuerdo con los bajos valores de  $J_{1,2}$  (~3.8 Hz), el desplazamiento químico del carbono anomérico ( $\delta_{C1}$  ~91 ppm) y los altos poderes rotatorios.

Los grandes valores de  $J_{NH,CH=}$  (~14 Hz) y  $J_{H2,NH=}$  (~9 Hz) indican una disposición antiperiplana entre estos protones y muestran que la conformación preferente en disolución es similar a la adoptada por otras enaminas anteriormente estudiadas (fig 161).

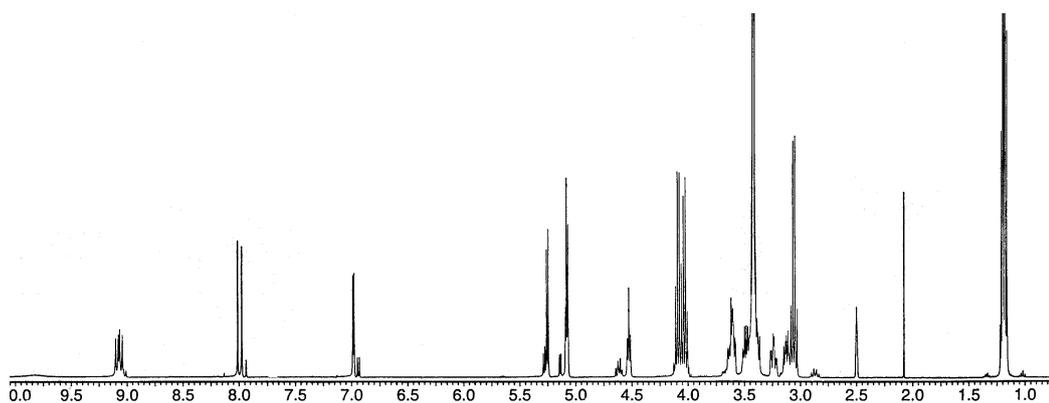


**Figura 161.** Conformación preferente en disolución de las enaminas **708** y **709**.

Cuando las enaminas se dejan estar en disolución en DMSO- $d_6$  se establece un lento equilibrio. Así, al cabo de más de dos meses la enamina de la D-glucosamina (**708**) alcanza el equilibrio con su anómero  $\beta$  (**710**), que es el minoritario (15.0%  $\beta$ ) (Figs 162 y 163).

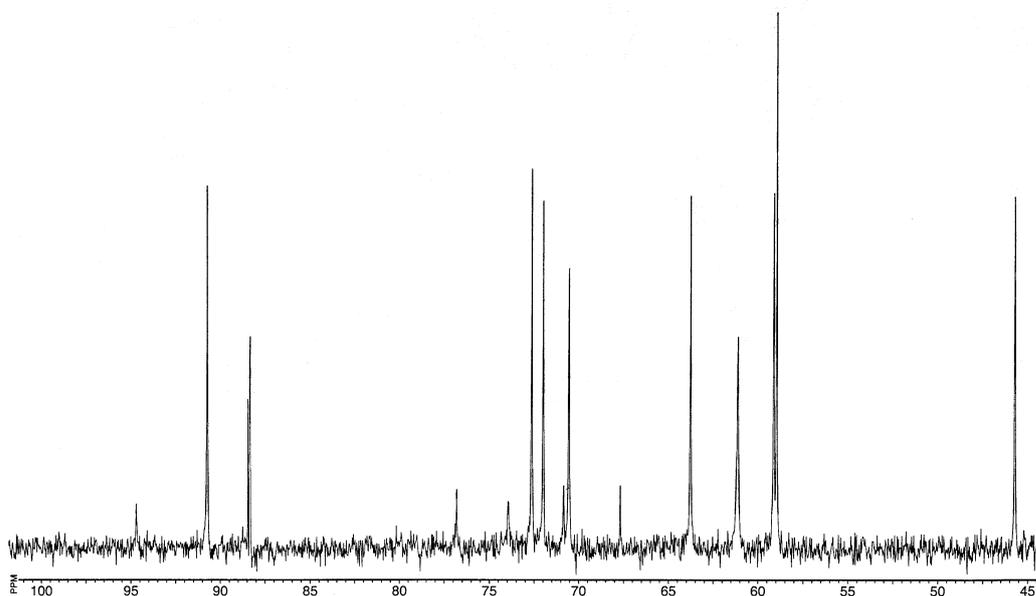


**Esquema 138**



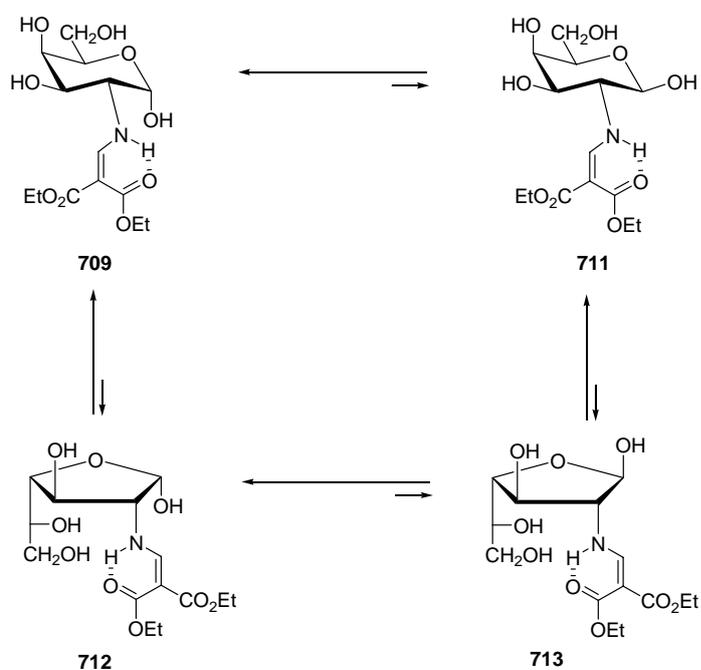
**Figura 162.** Espectro de  $^1H$ -RMN de la mezcla en equilibrio procedente de **708**.

3.6. Equilibrios en disolución de las bases de Schiff de 2-amino-2-desoxialdosas

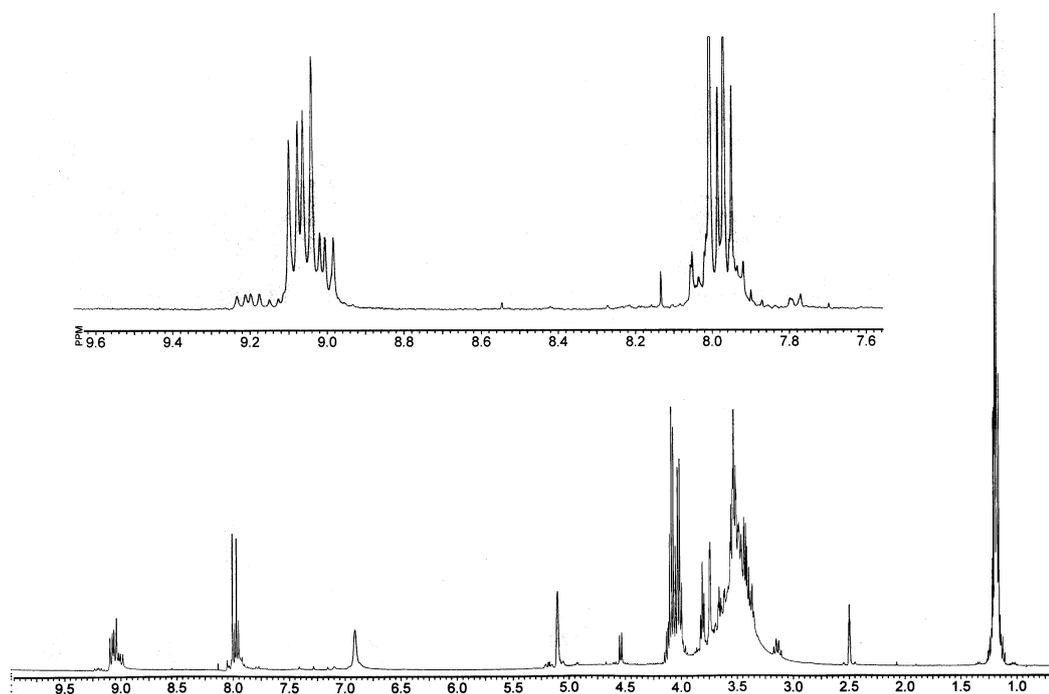


**Figura 163.** Ampliación del espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de la mezcla en equilibrio procedente de **708**.

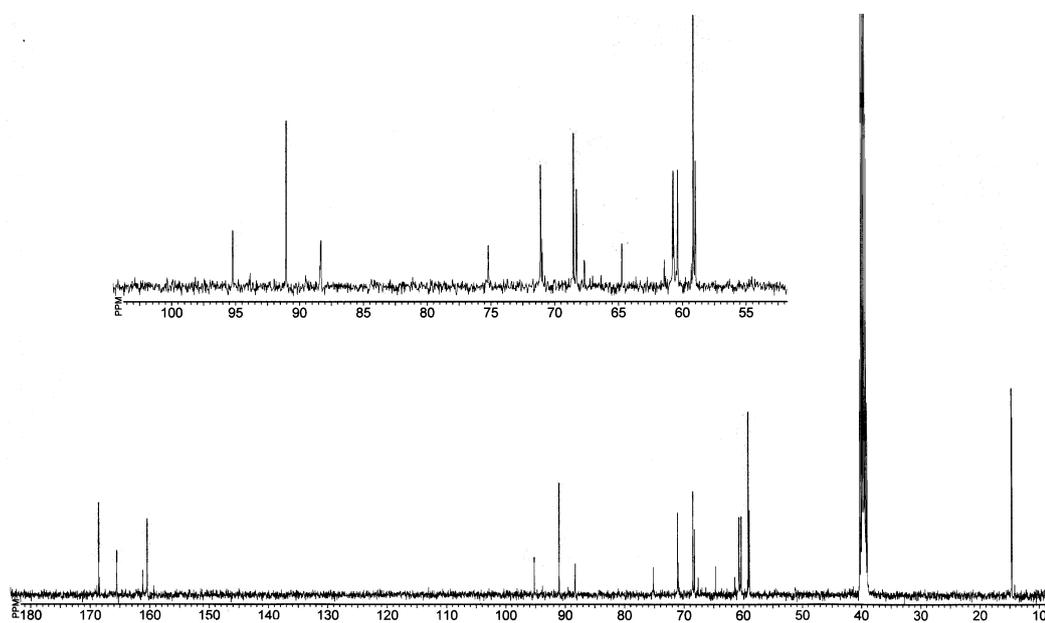
La enamina **709** se equilibra al menos con dos productos más (Fig 164). Uno de ellos es el anómero piranósico  $\beta$  (**711**) y el otro, probablemente, el anómero furanósico  $\beta$  (**712**); aunque también existen trazas del anómero furanósico  $\alpha$  (**713**). Sin embargo, los dos últimos alcanzan una concentración muy baja en el equilibrio (Esquema 139).



**Esquema 139**



*Figura 164. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de la mezcla en equilibrio procedente de 709.*



*Figura 165. Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de la mezcla en equilibrio procedente de 709.*

### 3.6.7. Experimentos de equilibración en bases de Schiff per-*O*-acetiladas

Los experimentos de equilibración entre derivados acetilados de las bases de Schiff de 2-amino-2-desoxialdosas permitirían determinar cuál es la disposición anomérica preferida en derivados en los que estaría ausente un posible puente de hidrógeno intramolecular entre el nitrógeno imínico y el hidroxilo anomérico. En los derivados per-*O*-acetilados sólo los efectos estéricos y/o estereoelectrónicos actuarían sobre el equilibrio anomérico.

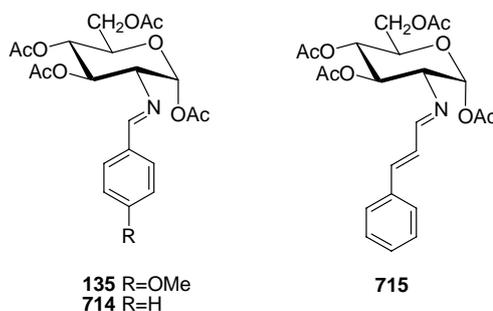
Este tipo de experimentos ha sido muy utilizado en derivados acetilados de aldosas; un ejemplo queda recogido en el esquema 72. En dichos experimentos un anómero puro se pone en presencia de un catalizador adecuado, que permite la transformación entre anómeros. Alcanzado el equilibrio termodinámico, se elimina el catalizador, para evitar posteriores alteraciones, y se determinan las concentraciones relativas de ambos anómeros por técnicas cromatográficas o por integración de señales en los espectros de RMN de las mezclas resultantes.

Disponíamos de los anómeros  $\beta$  de muchas iminas derivadas de la D-glucosamina para poderlas usar en este tipo de experimentos. Obviamente, se debe de alcanzar el mismo equilibrio, independientemente del anómero de partida utilizado. Por eso, es importante realizar experimentos independientes a partir de ambos anómeros y asegurarse que se está determinando el auténtico equilibrio termodinámico.

#### 3.6.7.1. Síntesis de los anómeros $\alpha$ de iminas per-*O*-acetiladas

Con este fin hemos realizado la síntesis de algunas iminas con anomería  $\alpha$ , mediante la ruta sintética indirecta que utilizamos en la preparación de **544-546**.<sup>75,76</sup>

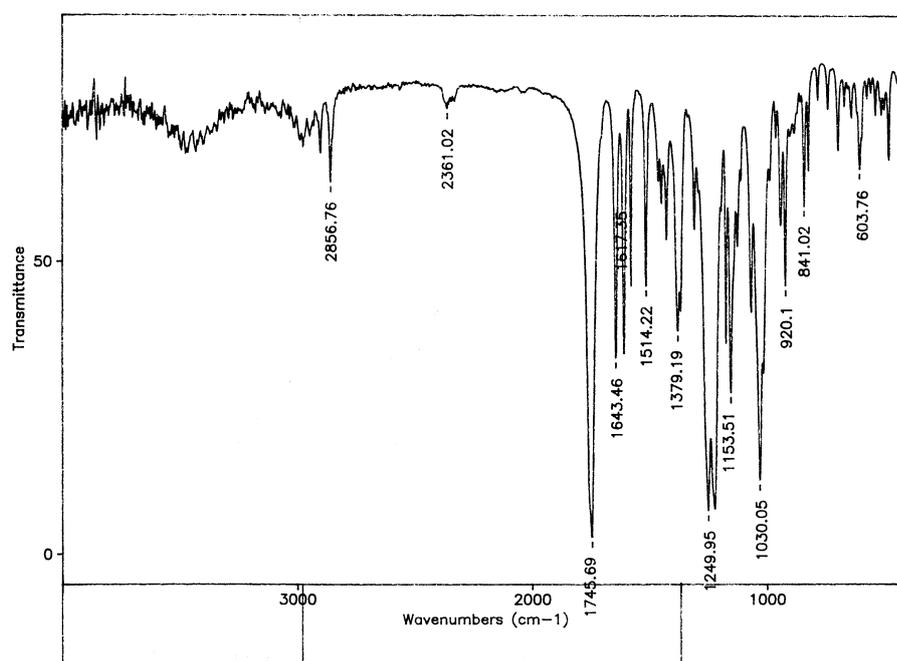
Así, por reacción del clorhidrato de la 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa (**136**) con 4-metoxibenzaldehído, benzaldehído y cinamaldehído, en etanol y en presencia de acetato sódico, se han obtenido las correspondientes  $\alpha$ -iminas **135**, **714** y **715**.



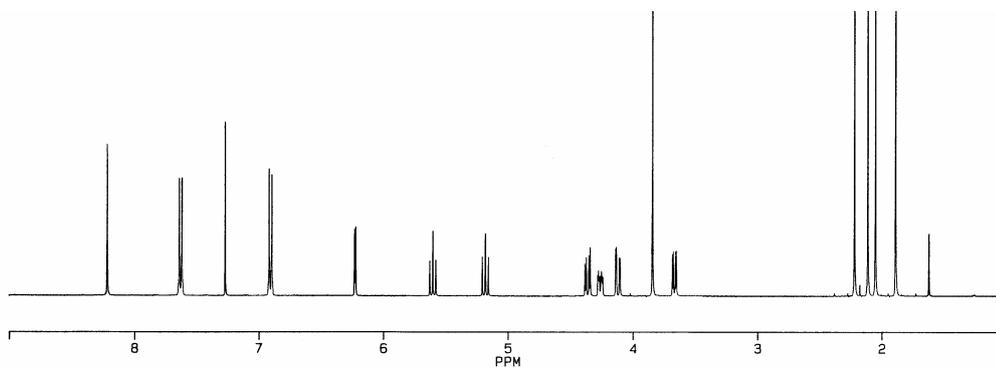
**Tabla 103.** Datos de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\delta$ , ppm) de los compuestos **135**, **714** y **715**.<sup>a</sup>

Comp	ArCHN	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'
<b>135</b>	8.21 s	6.22 d	3.66dd	5.60 t	5.18 t	4.25ddd	4.35 dd	4.12dd
<b>714</b>	8.30 s	6.24 d	3.71dd	5.63 t	5.19 t	4.27ddd	4.36 dd	4.12dd
<b>715</b>	8.06 d	6.18 d	3.60 dd	5.61 t	5.18 t	4.25 dd	4.37 dd	4.12 dd

<sup>a</sup>En DMSO- $d_6$  a 400 MHz.



**Figura 166.** Espectro de IR de **135**.



**Figura 167.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **135**.

3.6. Equilibrios en disolución de las bases de Schiff de 2-amino-2-desoxialdosas

**Tabla 104.** Constantes de acoplamiento (Hz) de los compuestos **135**, **714** y **715**<sup>a</sup>

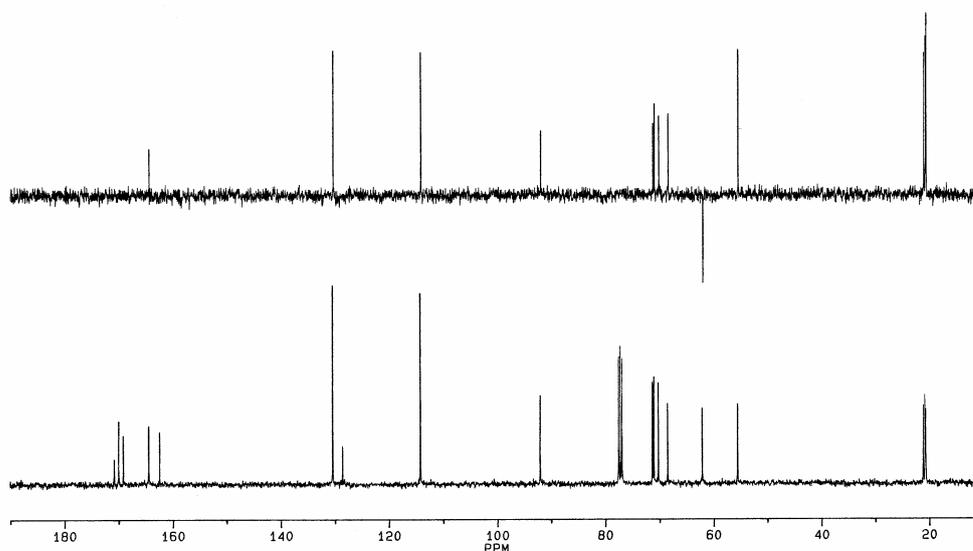
Comp	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{5,6'}$	$J_{6,6'}$
<b>135</b>	3.6	9.8	9.8	10.0	4.0	2.1	12.3
<b>714</b>	3.6	9.9	9.9	10.0	4.2	2.0	12.3
<b>715</b>	3.6	10.0	9.8	10.0	4.2	--	12.0

<sup>a</sup>En DMSO- $d_6$  a 400 MHz.

**Tabla 105.** Datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\delta$ , ppm) de los compuestos **135**, **714** y **715**<sup>a</sup>

Comp	ArCHN	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<b>135</b>	164.28	91.80	71.14	70.05	68.30	70.87	61.90
<b>714</b>	165.17	91.64	70.98	70.05	68.23	70.90	61.83
<b>715</b>	167.05	91.44	70.99	69.81	68.05	70.87	61.68

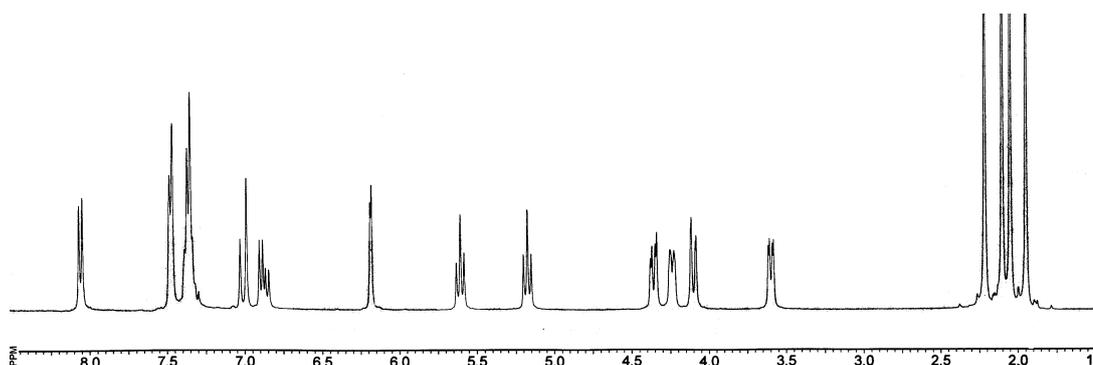
<sup>a</sup>En DMSO- $d_6$  a 100 MHz.



**Figura 168.** Espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN y DEPT de **135**.

Los datos espectroscópicos confirman la estructura asignada a estos compuestos (tablas 103-105). El dato más característico del espectro IR es la presencia de la vibración de tensión del enlace carbono-nitrógeno de imina ( $\nu_{\text{C=N}} \sim 1640 \text{ cm}^{-1}$ ). Los espectros de  $^1\text{H}$ - y  $^{13}\text{C}$ -RMN (por ej., figs. 167 y 168) son similares a los presentados por las iminas  $\beta$  isómeras **53** y **384**, con la salvedad de que el desplazamiento a campo bajo del protón anomérico ( $\Delta\delta \sim 0.3 \text{ ppm}$ ) y el valor de las constantes de acoplamiento  $J_{1,2}$  ( $\sim 3.6 \text{ Hz}$ ) y  $^1J_{\text{C1-H}}$  ( $\sim 176 \text{ Hz}$ ) indican que la anomería es  $\alpha$ .

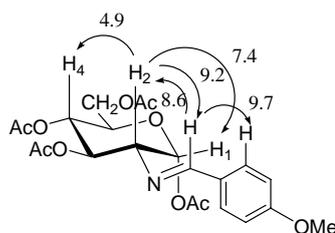
El resto de las constantes de acoplamiento están de acuerdo con una conformación  ${}^4C_1$  para el anillo de piranosa. También es característico de los anómeros  $\alpha$  el desplazamiento a campo bajo de H-5 ( $\Delta\delta \sim 0.2$  ppm), situándose entre los protones H-6 y H-6'.



**Figura 169.** Espectro de  ${}^1H$ -RMN de **715**.

Las asignaciones se confirmaron por experiencias de doble resonancia y correlación heteronuclear bidimensional.

Las experiencias NOE realizadas sobre **135** muestran que la conformación preferente en disolución (fig. 170) es similar a la mostrada por el anómero  $\beta$  (**53**); pero la existencia de un apreciable efecto entre H-1 y H-2 confirma que se trata del anómero  $\alpha$ .



**Figura 170.** Valores de efecto NOE en **135**.

Finalmente, los altos valores del poder rotatorio también están de acuerdo con la disposición anomérica  $\alpha$ .

### 3.6.7.2. Experiencias de anomerización de per-*O*-acetilimas

Utilizamos los anómeros  $\alpha$  (**135**) y  $\beta$  (**53**) derivados de la D-glucosamina y el *p*-anisaldehído y el anómero  $\beta$  (**106**) del *m*-anisaldehído para realizar los primeros experimentos de anomerización.

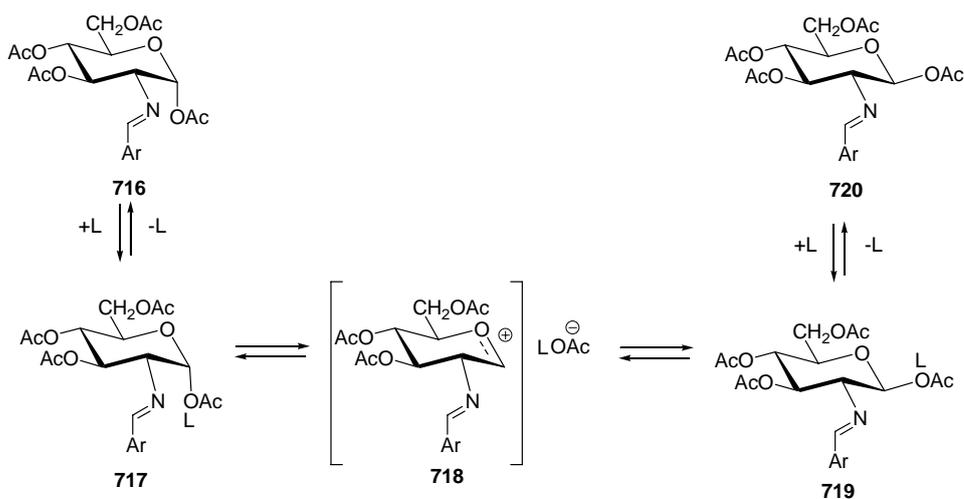
### 3.6. Equilibrios en disolución de las bases de Schiff de 2-amino-2-desoxialdosas

Se han empleado catalizadores ácidos, ya que los derivados per-*O*-acetilados de aldosas y aminoaldosas son sensibles a las bases, que promueven reacciones de eliminación (las experiencias de Vasella<sup>194,195</sup> con 1-desoxi-1-nitropiranosas en medio básico utilizan grupos acetales para la protección de los hidroxilos, ver esquema 86).

Los catalizadores empleados han sido tanto ácidos de Brønsted como ácidos de Lewis. Entre los primeros hemos utilizado el ácido *p*-toluensulfónico en ácido acético glacial y también en presencia de anhídrido acético, para conseguir condiciones anhidrizantes y evitar la presencia de agua que pudiera hidrolizar el enlace imínico, y el ácido sulfúrico en anhídrido acético. Entre los ácidos de Lewis utilizados se encuentran el cloruro de zinc anhídrido en anhídrido acético, trifluoruro de boro-eterato en anhídrido acético, tetracloruro de titanio en cloroformo, etc.

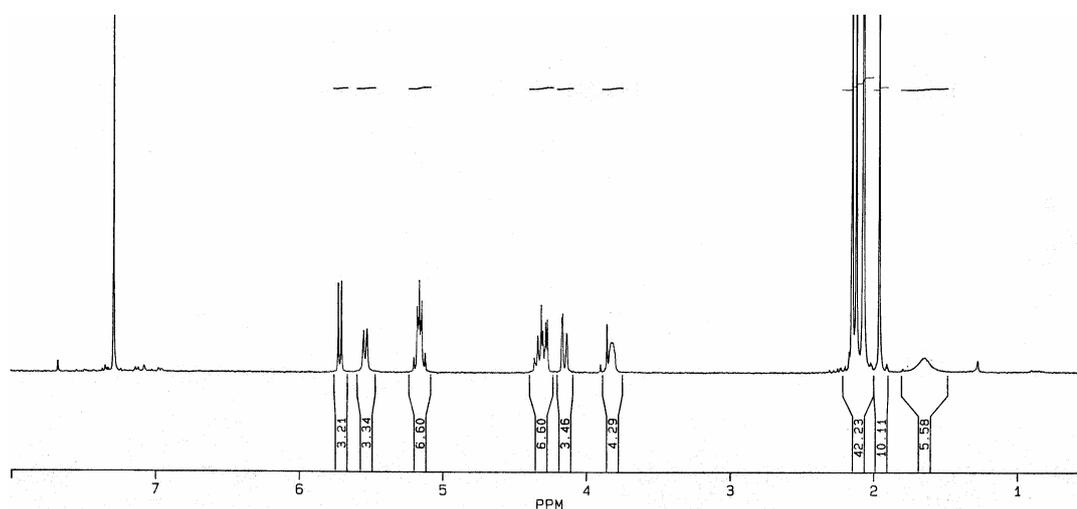
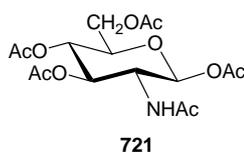
Las reacciones se realizaron a temperatura ambiente y algunas también calentando a 80 °C. Posteriormente, se destruye o se diluye el catalizador por adición de agua y, una vez recogido el sólido que se puede formar, se extrae la fase acuosa, lavándose sucesivamente con disolución saturada de bicarbonato sódico y agua. Se seca la fase clorofórmica y se elimina, cromatografiándose el residuo y registrando su espectro de <sup>1</sup>H-RMN.

El objetivo perseguido se basa en que tanto los ácidos de Brønsted (L=H<sup>+</sup>) como los de Lewis (L) se coordinaran con el acetato anomérico (**717** y **719**), facilitando que este pudiera desprenderse reversiblemente. La adición posterior del ión acetato al carbocatión intermedio formado (**718**), conduciría a una mezcla en equilibrio termodinámico de los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$  (**716** y **720**) (Esquema 140).



Esquema 140

En todos los casos los resultados fueron negativos y los únicos productos con estructura de imina aislados fueron los productos de partida, que se recuperaron intactos. En algunos experimentos en los que se utilizaba el 4-metoxibencilidén derivado **53** se aislaron cantidades significativas de la 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-acetamido-2-desoxi- $\beta$ -D-glucopiranososa (**721**), que se identificó por la coincidencia de sus propiedades físicas y espectroscópicas con una muestra auténtica (se incluye el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN, fig. 171).



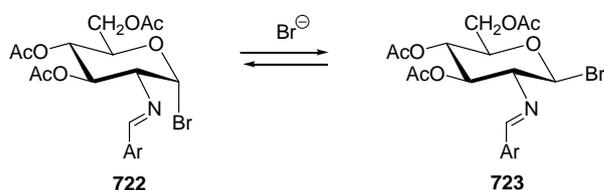
**Figura 171.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **721**.

Probablemente, el motivo del fallo de estas experiencias se encuentre en las propiedades básicas que la agrupación de imina presenta hacia los ácidos de Brönsted (recuérdese la preparación del clorhidrato de **57** y la formación de las sales acéticas **394** y **395**) y la capacidad acomplejante con derivados metálicos, que son ácidos de Lewis (ver esquema 66). Ambos tipos de ácidos se coordinan con el nitrógeno imínico con preferencia al oxígeno del acetato anomérico, inhibiendo la equilibración.

### 3.6.8. Anomerización de bromuros de per-*O*-acetil-2-(arilmetileno)amino-D-glucopiranosilo

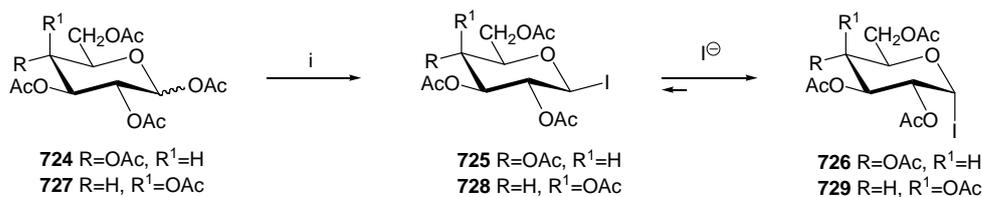
Ante el fallo de las experiencias anteriores decidimos utilizar los bromuros de glicosilo de algunas iminas, como material de partida en nuevas experiencias de anomerización.

La idea consistía en poner dichos bromoderivados en presencia de ión bromuro, esperando que se obtuviera una mezcla en equilibrio termodinámico de los bromoanómeros  $\alpha$  y  $\beta$  (Esquema 141).



Esquema 141

Este tipo de equilibraciones es conocido y ha sido estudiado tanto en derivados de aldosas como de aminoaldosas. Así, Gervay y *col.*<sup>317</sup> encuentran que los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$  de los yoduros de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-D-glucopiranosilo y de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-D-galactopiranosilo, generados por tratamiento con yodotrimetilsilano de los correspondientes per-*O*-acetilazúcares, en presencia de ion yoduro se equilibran lentamente a baja temperatura, pero lo hacen rápidamente a temperatura ambiente.

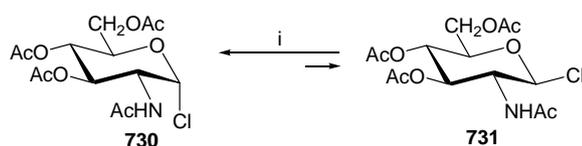


Esquema 142. Reactivos: *i*,  $\text{Me}_3\text{SiI}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

El primer producto que se forma es el anómero  $\beta$  a  $-40^\circ\text{C}$ , siendo la proporción **728**( $\beta$ ):**729**( $\alpha$ ) de 30:1, pero se equilibra tanto más rápidamente cuanto mayor es la temperatura con el anómero  $\alpha$ , que predomina amplia o exclusivamente.

<sup>317</sup> J. Gervay, T.N. Nguyen y M.J. Hadd, *Carbohydr. Res.*, **300** (1997) 119.

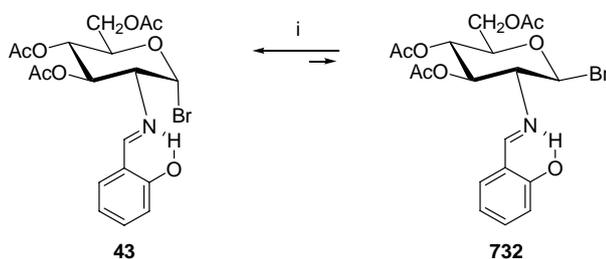
Más recientemente Portel y *col.*<sup>318</sup> estudian la equilibración de los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$  del cloruro del 2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi-D-glucopiranosilo (**730** y **731**, respectivamente).



**Esquema 143.** Reactivos: *i*,  $\text{PhCH}_2\text{NEt}_3^+ \text{Cl}^-$ ,  $\text{CHCl}_3$

Como fuente del ion cloruro, el catalizador de la reacción, usan cloruro de benciltrietilamonio soluble en muchos disolventes orgánicos.

Nosotros, siguiendo el procedimiento de Irving y *col.*,<sup>32,34</sup> hemos preparado la bromoimina **43** y hemos llevado a cabo experiencias de equilibración poniéndola en presencia de bromuro de tetrabutilamonio como fuente de iones bromuro. La secuenciación a lo largo del tiempo mostró una progresiva descomposición del producto de partida, pero no se detectó en ningún momento la señal del protón anómico del anómero  $\beta$  (**732**) (Fig 172).

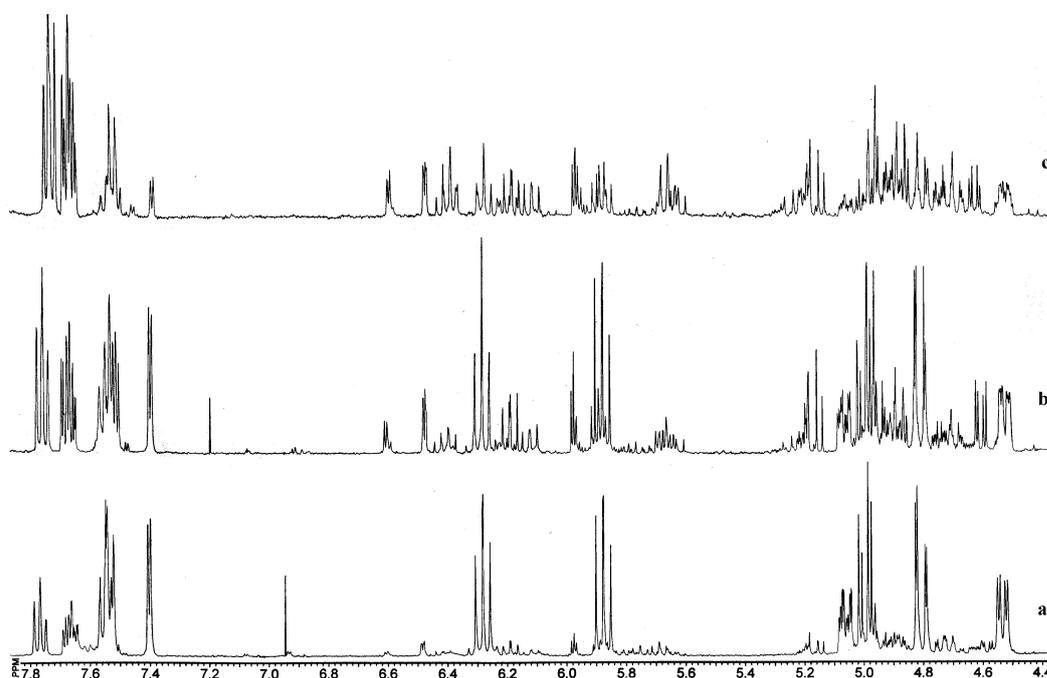


**Esquema 144.** Reactivos: *i*,  $\text{Bu}_4\text{N}^+ \text{Br}^-$ ,  $\text{CDCl}_3$ .

Otras experiencias similares condujeron a los mismos resultados.

<sup>318</sup> S. S. Portel, V. Ya. Chirva, A.L. Kadun y E.S. Kakayan, *Carbohydr. Res.*, **329** (2000) 895.

### 3.6. Equilibrios en disolución de las bases de Schiff de 2-amino-2-desoxialdosas



**Figura 172.** Experiencia de equilibración de **43** en presencia de tetrabutilamonio; a) recién disuelto, b) 1 hora, c) 6 horas.

Puesto que en las condiciones de reacción usadas la interconversión entre anómeros es posible, el hecho de no ser detectado el anómero  $\beta$  se debe a la alta estabilidad del anómero  $\alpha$ , consecuencia de un fuerte efecto anomérico que hace que el equilibrio favorezca extensa o exclusivamente a dicho anómero.

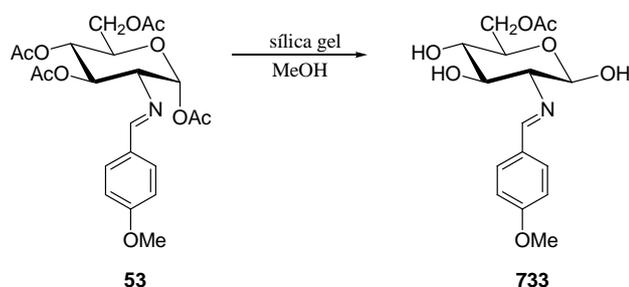
#### 3.6.9. Anomerización de bases de Schiff aciladas anoméricamente desprotegidas

Con objeto de estudiar aisladamente del resto de la molécula el comportamiento del carbono anomérico libre, iniciamos la síntesis de iminas en las que se han protegido todos los hidroxilos menos el anomérico. Este tipo de compuestos permitiría estudiar los efectos que sobre el hidroxilo anomérico ejercen tanto el sustituyente en C-2 como diversos disolventes, ya que es conocido que el valor del efecto anomérico depende de la constante dieléctrica del medio. Asimismo, otros equilibrios como los tautoméricos también muestran una gran dependencia con la naturaleza del disolvente

La primera aproximación sintética a estos productos la realizamos intentando desacetilar selectivamente el carbono anomérico de los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$  de la 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-desoxi-2-(4-metoxibenciliden)amino-D-glucopiranososa (**135** y **53**).

Elegimos como método de desacetilación el tratamiento con metanol y sílica gel. Este procedimiento fue puesto a punto en nuestro Departamento de Química Orgánica hace algún tiempo,<sup>319</sup> transcurre en condiciones muy suaves y desacetila de forma muy efectiva a los anómeros axiales (en este caso  $\alpha$ ).

Cuando se sometió la 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-desoxi-2-(4-metoxibenciliden)-amino- $\beta$ -D-glucopiranososa (**53**) a la reacción de desacetilación con gel de sílice sólo pudo detectarse y aislarse, al cabo de 21 días, la 6-*O*-acetil-2-desoxi-2-(4-metoxibenciliden)amino- $\beta$ -D-glucopiranososa (**733**) (Esquema 145). Aparentemente, los productos parcialmente acetilados intermedios no se forman en cantidades apreciables. Tiempos de reacción más breves no permitieron obtener productos con un grado mayor de acetilación.



Esquema 145

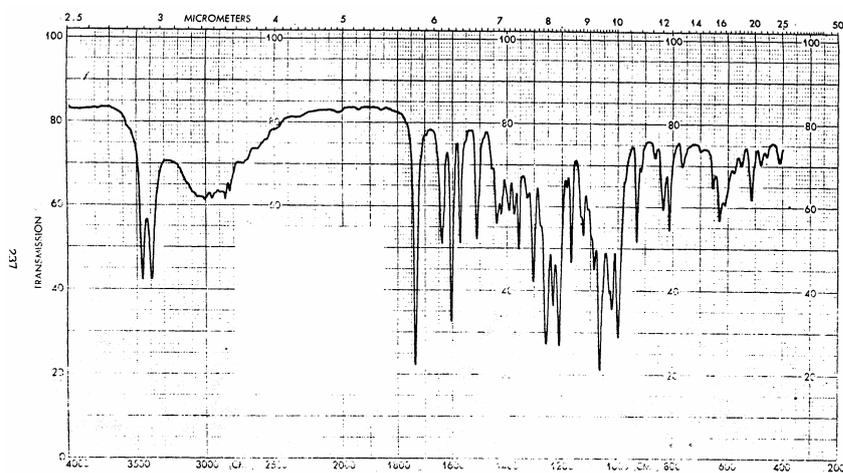
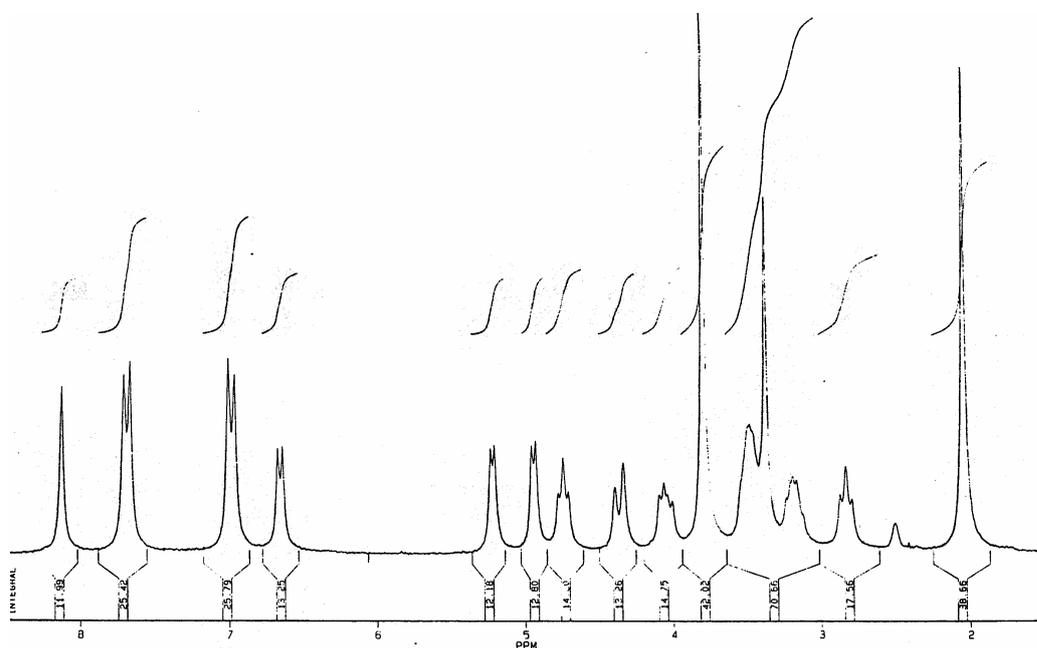


Figura 173. Espectro de IR de 733.

La estructura asignada a **733** está basada en su análisis elemental y datos físicos y espectroscópicos. El espectro de IR (fig. 173) muestra la presencia de absorciones

<sup>319</sup> M. Ávalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios y C. Valencia, *Tetrahedron Lett.*, **34** (1993) 1359.

atribuibles a las vibraciones de tensión de C=N ( $1640\text{ cm}^{-1}$ ) y de CO de acetato ( $1735\text{ cm}^{-1}$ ), demostrando que la agrupación de imina se ha mantenido intacta. También se observan tres absorciones distintas debidas a los grupos OH; dos agudas a  $3460$  y  $3390\text{ cm}^{-1}$  y otra ancha entre  $3200$  y  $2800\text{ cm}^{-1}$ . Esta última resulta interesante, ya que su frecuencia de vibración es muy baja y sugiere que el grupo OH que la origina puede participar en un enlace por puente de hidrógeno intramolecular.



**Figura 174.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de 733.

El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (Tablas 106 y 107, fig. 174) ha podido interpretarse completamente gracias a experiencias de doble resonancia e intercambio isotópico con óxido de deuterio. Las señales de los protones aromáticos, del =CH, del  $\text{OCH}_3$  y del acetato son de identificación inmediata. La integración demuestra que sólo existe un grupo acetato. Las señales de los tres grupos hidroxílicos se identificaron fácilmente, ya que desaparecieron al adicionar  $\text{D}_2\text{O}$ . Al ser dobletes, corresponden a hidroxilos secundarios; lo que significa que el acetato está localizado en C-6. El intercambio con  $\text{D}_2\text{O}$  simplificó además las señales que aparecen a 4.74, 3.48 y 3.20 ppm, por lo que estas deben corresponder a los protones de los carbonos que portan grupos hidroxílicos, es decir, H-1, H-3 y H-4. Evidentemente, el protón anomérico, H-1, corresponde a la señal que aparece a campo más bajo (4.74 ppm).

La identificación exacta de la secuencia de protones se realizó fácilmente mediante experiencias de doble resonancia. La irradiación del doblete a 6.65 ppm hizo que el triplete a 4.74 ppm colapsara a doblete, por lo que debe tratarse del hidroxilo anomérico. Una transformación idéntica sufre la señal de H-2 a 2.83 ppm cuando se irradia H-1, al tiempo que la señal del OH anomérico colapsa a singlete.

Las señales doblete y doble doblete a 4.36 y 4.05 ppm se identificaron como H-6 y H-6', respectivamente, ya que están acopladas entre sí con una constante muy elevada (~11.5 Hz). La unión con la agrupación acetato se manifiesta en un desplazamiento de estas señales de ~0.5 ppm a campo más bajo cuando se comparan con las correspondientes de la imina totalmente desacetilada (**52**).

Todas las constantes de acoplamiento se midieron bien en el espectro normal bien en el intercambiado con D<sub>2</sub>O y están en concordancia con una conformación <sup>4</sup>C<sub>1</sub> (D). La constante de acoplamiento  $J_{1,2}$  (~7.5 Hz) demuestra que se trata del anómero β. Con esta anomería está de acuerdo el poder rotatorio óptico, análogo en magnitud y sentido al presentado por otros derivados de la 2-amino-2-desoxi-D-glucopiranososa con anomería β.

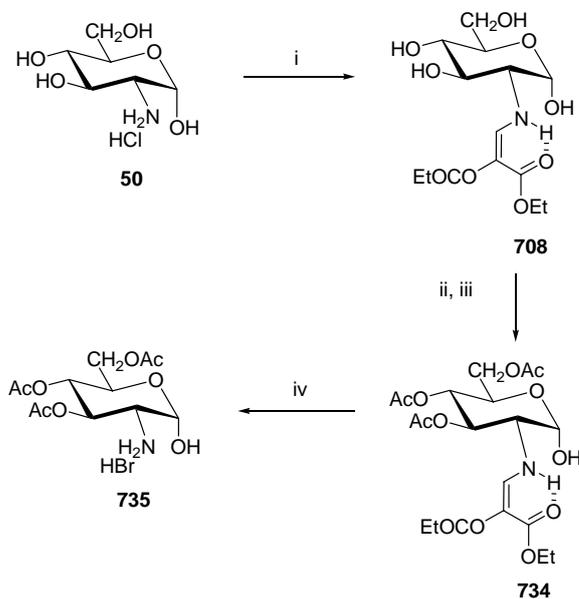
Los intentos de desacetilar el anómero α (**135**) resultaron infructuosos, aislándose productos de descomposición y/o recuperándose el producto de partida.

Puesto que las desacetilaciones con sílica gel-metanol no rindieron el resultado esperado, utilizamos un camino sintético alternativo. Este ha consistido en utilizar como material de partida el bromohidrato de la 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-amino-2-desoxi-α-D-glucopiranososa (**735**), compuesto descrito con anterioridad<sup>320</sup> y que se prepara a partir de la D-glucosamina mediante las transformaciones sintéticas indicadas en el esquema 146.

---

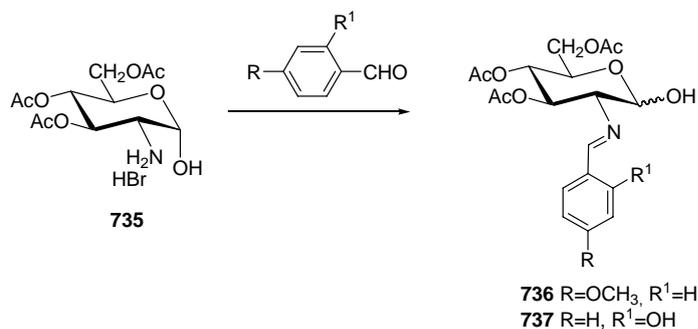
<sup>320</sup> M. Ávalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios y C. Valencia, *Tetrahedron*, **50** (1994) 3273.

3.6. Equilibrios en disolución de las bases de Schiff de 2-amino-2-desoxialdosas



**Esquema 146.** Reactivos: *i*,  $\text{EtOCH}=\text{C}(\text{CO}_2\text{Et}_2)_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{MeOH}$ ; *ii*,  $\text{CH}_3\text{COCl}$ ; *iii*,  $\text{H}_2\text{O}$ ; *iv*,  $\text{Br}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ .

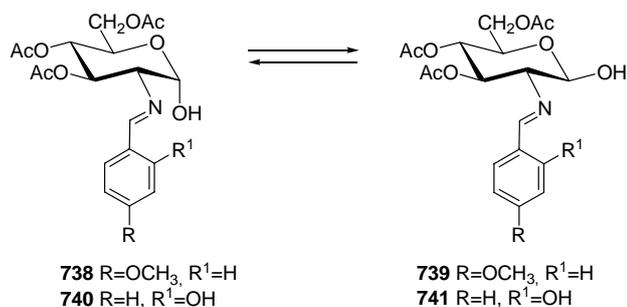
La condensación de **735** con el arilaldehído apropiado, en presencia de un captador del HBr, conduciría a los productos esperados. Así, hemos llevado a cabo la condensación con *p*-anisaldehído y con *o*-salicilaldehído obteniéndose las correspondientes iminas **736** y **737**.



**Esquema 147**

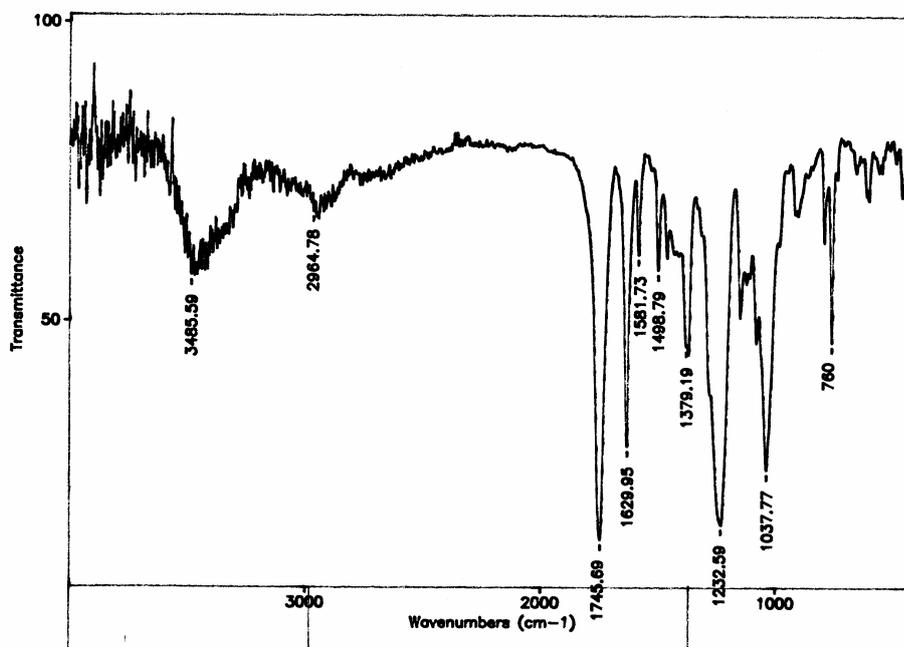
En el primer caso hemos obtenido una mezcla de los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$  de la 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi-2-(4-metoxibenciliden)amino-D-glucopiranososa (**738** y **739**, respectivamente), impurificados por anisaldehído. Todos los intentos de purificar y aislar **736** han resultado infructuosos hasta la fecha.

Sin embargo, en el caso del *o*-salicilaldehído hemos logrado aislar pura la correspondiente base de Schiff (**737**), como una mezcla de los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$  (**740** y **741**, respectivamente), utilizando la cromatografía en columna.



*Esquema 148*

Las estructuras asignadas a **736** y **737** están soportadas por la ruta de síntesis y por sus datos espectroscópicos. Así, el espectro de IR de **737** (fig. 175) muestra una absorción ancha centrada en  $\sim 3500\text{ cm}^{-1}$ , resultante de la vibración de tensión de los grupos hidroxilo anomérico y fenólico, y la absorción típica de la agrupación imínica a  $\sim 1630\text{ cm}^{-1}$ .



*Figura 175. Espectro IR de 737.*

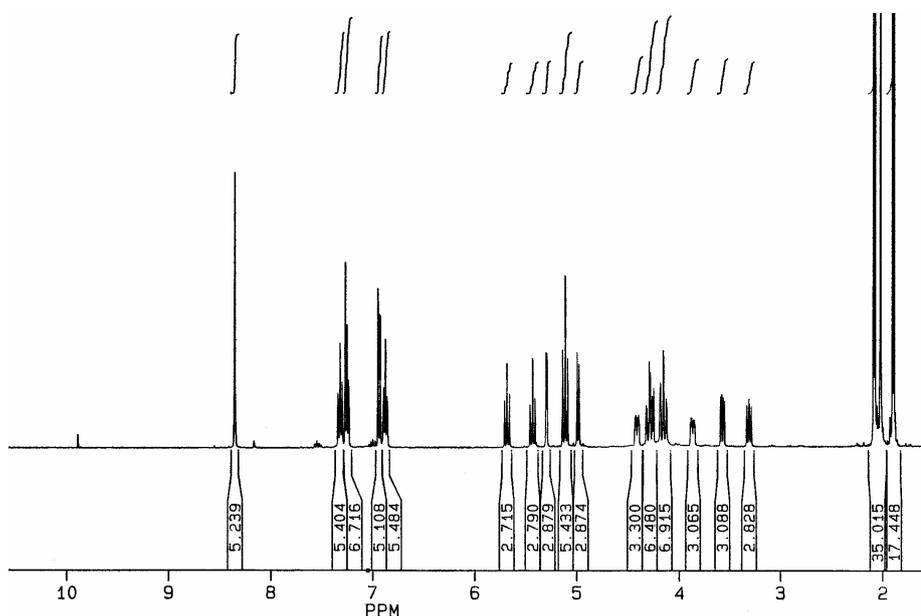
3.6. Equilibrios en disolución de las bases de Schiff de 2-amino-2-desoxialdosas

El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN en deuteriocloroformo (figs. 176 y 177) muestra duplicadas la mayor parte de las señales. Se identificaron las correspondientes a cada anómero (**740** y **741**), mediante las experiencias de doble resonancia (tabla 106).

**Tabla 106.** Datos de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\delta$ , ppm) de los compuestos **733-734** y **738-744**.<sup>a</sup>

Comp	ArCHN	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'
<b>733</b>	8.12 s	4.72 t	2.82 t	3.44 m	3.18 m	3.39 m	4.36 d	4.05 dd
<b>734</b>	7.99 d	5.22 d	3.90 dt	5.15 t	4.91 t	4.05 m	4.05 m	4.05 m
<b>734<sup>b</sup></b>	7.95 d	5.12 d	3.49 dt	5.40 t	5.07 t	4.21 m	4.21 m	4.21 m
<b>738</b>	8.33 s	5.27 d	3.55 dd	5.67 t	5.10 t	4.39 ddd	4.29 dd	4.12 dd
<b>739</b>	8.33 s	4.97 d	3.30 dd	5.41 t	5.10 t	3.86 ddd	4.25 dd	4.16 dd
<b>740</b>	8.21 s	5.23 d	3.53 dd	5.54 t	5.12 t	4.37 ddd	4.28 dd	4.14 dd
<b>741</b>	8.19 s	5.13 d	3.29 dd	5.40 t	5.14 t	3.89 ddd	4.17 dd	4.14 dd
<b>742</b>	8.62 s	5.47 d	3.73 dd	5.64 t	5.12 t	4.55 ddd	4.45 dd	4.18 dd
<b>743</b>	9.10 s	5.16 d	3.52 dd	5.52 t	5.20 t	3.94 ddd	4.34 dd	4.21 dd
<b>744</b>	7.90 d	4.96 d	4.05 m	5.45 t	4.83 t	4.05 m	4.05 m	4'
<b>744<sup>b</sup></b>	8.07 d	4.84 d	4.01 dt	---	4.94 t	4.21 m	4.21 m	4.21 m

<sup>a</sup>En DMSO- $d_6$  a 400 MHz; <sup>b</sup>En  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



**Figura 176.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **737** (mezcla de **740** y **741**).

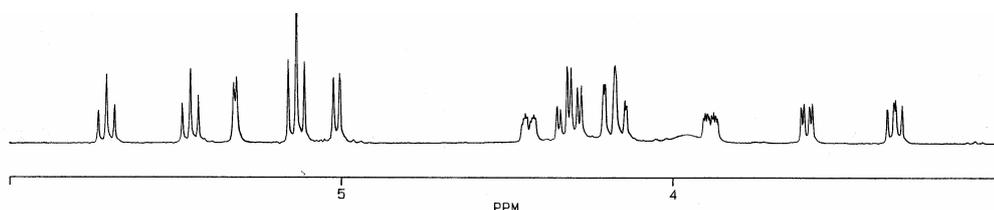


Figura 177. Ampliación del espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **737** (mezcla de **740** y **741**).

Tabla 107. Constantes de acoplamiento (Hz) de los compuestos **733-734** y **738-744**<sup>a</sup>

Comp	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{5,6'}$	$J_{6,6'}$
<b>733</b>	6.9	---	---	---	---	4.9	11.3
<b>734</b>	4.4	8.8	9.8	---	---	---	---
<b>738</b>	3.4	10.3	9.8	9.8	1.9	---	12.3
<b>739</b>	7.7	9.7	9.7	9.8	---	4.8	12.8
<b>740</b>	3.4	9.8	9.8	---	---	4.8	12.1
<b>741</b>	8.1	9.7	9.7	---	2.1	---	12.3
<b>742</b>	3.6	9.6	9.6	9.6	1.6	4.4	12.4
<b>743</b>	8.0	10.0	9.6	9.6	2.2	4.4	12.4
<b>744</b>	8.0	8.8	9.8	---	---	---	---

<sup>a</sup>En DMSO- $d_6$  a 400 MHz.

Las señales del protón imínico CH=N a 8.33 ppm y de H-4 a 5.11 ppm son coincidentes en desplazamiento químico para ambos anómeros y las de H-6 y H-6' están muy próximas. Respecto de las demás señales, siempre las correspondientes a los protones del anómero  $\alpha$  (**740**) aparecen a campo más bajo que las del anómero  $\beta$  (**741**), existiendo diferencias de desplazamiento químico significativas. Así, las más separadas son las correspondientes a H-5 ( $\Delta\delta \sim 0.5$  ppm), seguidas por H-1 ( $\Delta\delta \sim 0.3$  ppm) y por H-2 y H-3 ( $\Delta\delta \sim 0.25$  ppm).

Las constantes  $J_{2,3}$ ,  $J_{3,4}$  y  $J_{4,5}$ , son idénticas para ambos anómeros y su alto valor está de acuerdo con una configuración D-*gluco* en conformación  $^4C_1$ . La anomería  $\alpha$  de **740** está justificada por el bajo valor de  $J_{1,2}$  (3.4 Hz), mientras que el anómero  $\beta$  (**741**) exhibe una constante alta (8.1 Hz).

El espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de la mezcla de **740** y **741** (fig. 178) confirma las estructuras asignadas. Cabe destacar que el desplazamiento químico del isómero más abundante a  $\sim 92$  ppm es concordante con una anomería  $\alpha$ , mientras que la señal a  $\sim 96$  ppm corresponde al anómero  $\beta$ .

### 3.6. Equilibrios en disolución de las bases de Schiff de 2-amino-2-desoxialdosas

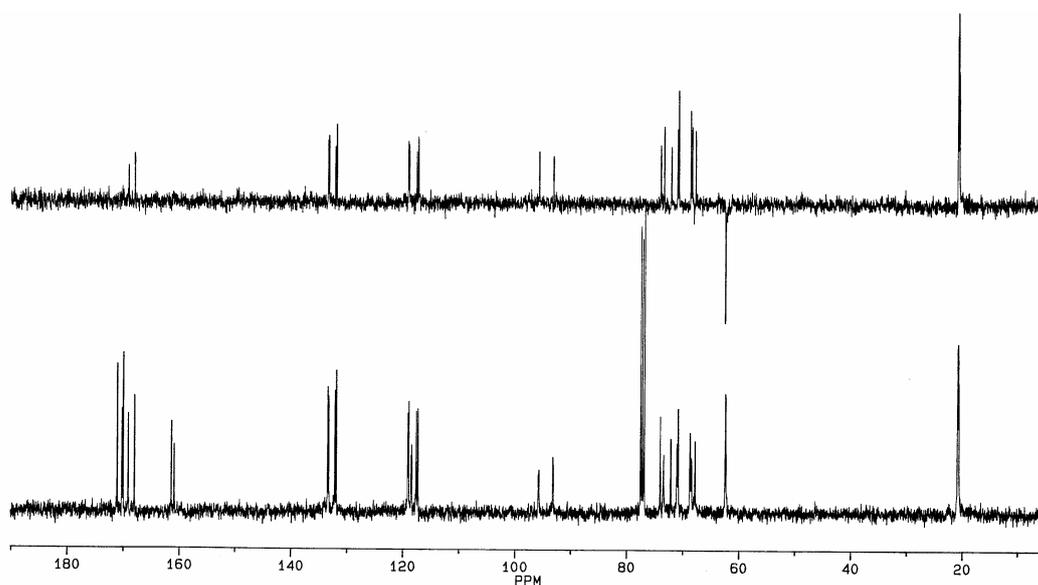


Figura 178. Espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN y DEPT de **737** (mezcla de **740** y **741**).

En el equilibrio, a temperatura ambiente y en disolución en deuteriocloroformo, la proporción entre ambos anómeros es prácticamente idéntica: 51% del anómero  $\alpha$  y 49% del  $\beta$  (Esquema 148).

Aunque el anisalderivado **736** no ha podido todavía ser purificado, eliminándose el *p*-anisalderivado que lo contamina, su espectro de protones es muy similar al del *o*-salicilderivado **737** (fig. 179). Muestra una mezcla de los anómeros  $\alpha$  (**738**) y  $\beta$  (**739**) en proporción: 41% del anómero  $\alpha$  y 59% del  $\beta$  (tablas 106 y 107).

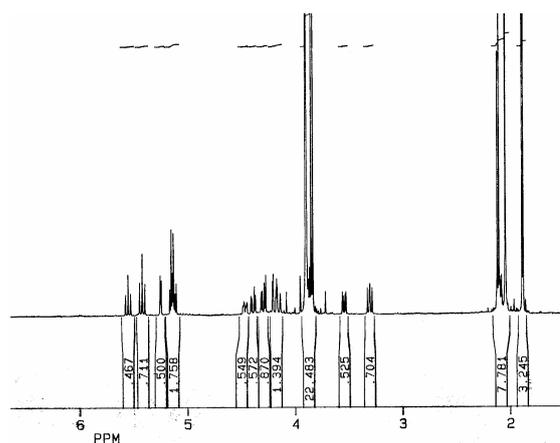
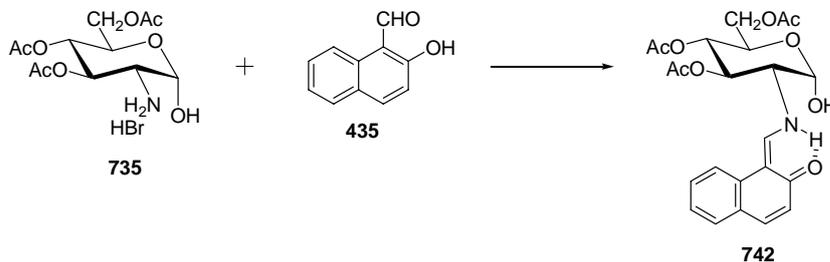


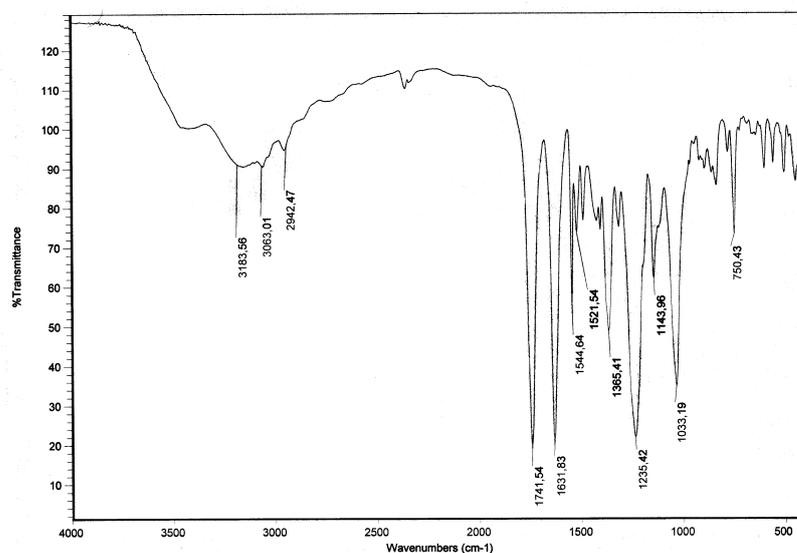
Figura 179. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **736** (mezcla de **738** y **739**).

Cuando hemos llevado a cabo la condensación de **735** con el 2-hidroxi-1-naftaldehído hemos obtenido puro el anómero  $\alpha$  de la enamina correspondiente (**742**).



Al contrario que los tetra-*O*-acetilderivados **567** y **568**, este tri-*O*-acetilderivado presenta en disolución en  $\text{CDCl}_3$  estructura de enamina. Esta queda reflejada en la presencia de la señal a  $\sim 180$  ppm que desaparece en el espectro DEPT, atribuible al carbonilo de enamina (Figs 181-183).

En el espectro de IR se observa que la absorción a  $\sim 1632$   $\text{cm}^{-1}$  tiene una intensa idéntica a la que generan los carbonilos de los acetatos ( $\nu_{\text{C=O}} \sim 1742$   $\text{cm}^{-1}$ ), como corresponde a la vibración de tensión del carbonilo del sistema de enamina.



**Figura 180.** Espectro de IR de **742**.

La anomería  $\alpha$  asignada está de acuerdo con la pequeña constante de acoplamiento  $J_{1,2}$  (3.2 Hz) y el desplazamiento químico de C-1 (91.08 ppm).

### 3.6. Equilibrios en disolución de las bases de Schiff de 2-amino-2-desoxialdosas

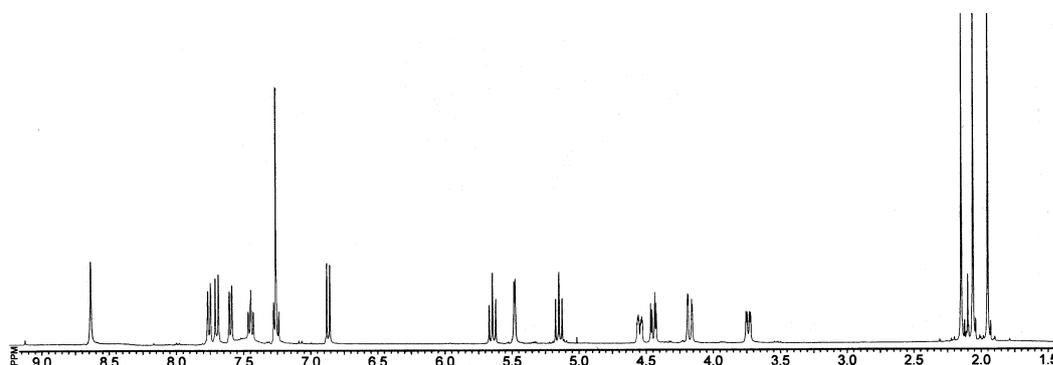
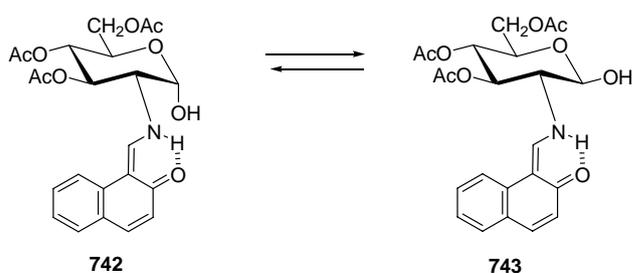


Figura 181. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **742**.

Al dejar estar **742** en disolución, se equilibra lentamente con su anómero  $\beta$  (**743**) (Esquema 150).



Esquema 150

Los datos espectroscópicos confirman que también **743** tiene estructura de enamina y la constante de acoplamiento grande ( $J_{1,2}$  9.6 Hz) que su anomería es  $\beta$ .

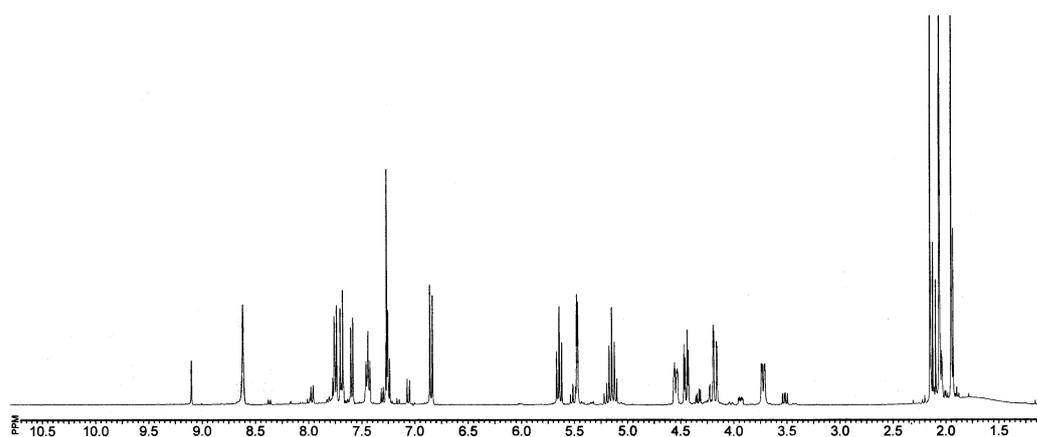
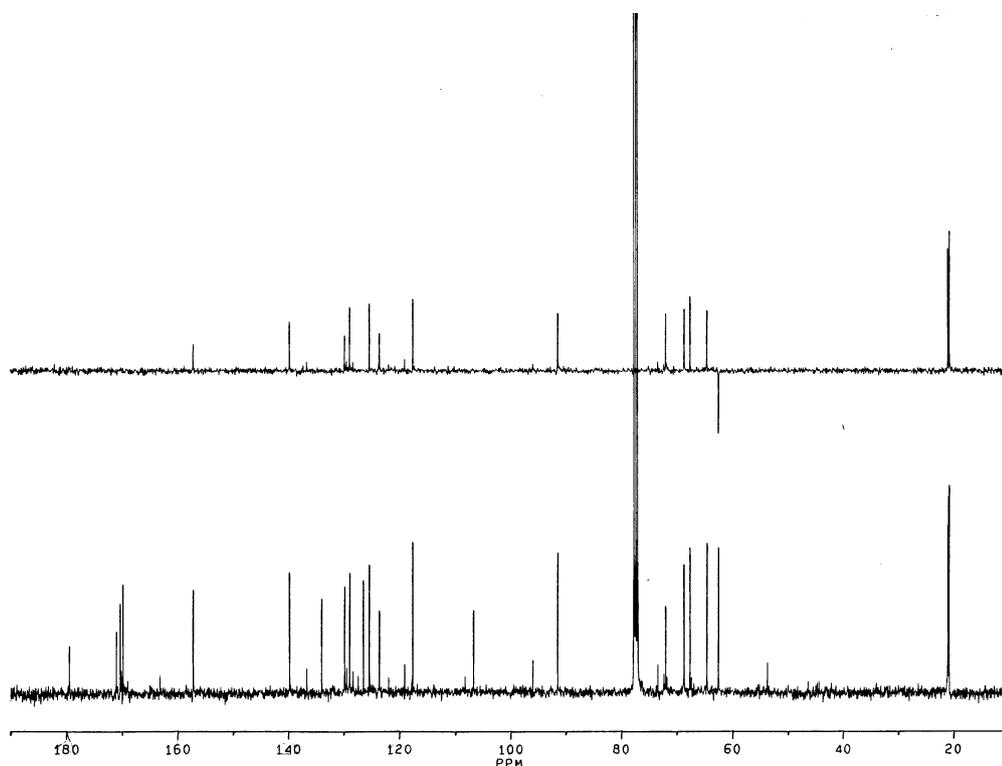


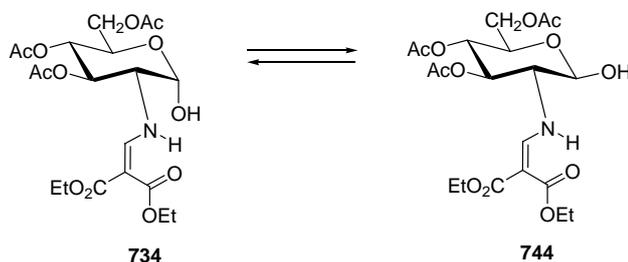
Figura 182. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de la mezcla en equilibrio de **742** y **743**.



**Figura 183.** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN y DEPT de la mezcla en el equilibrio de **742** y **743**.

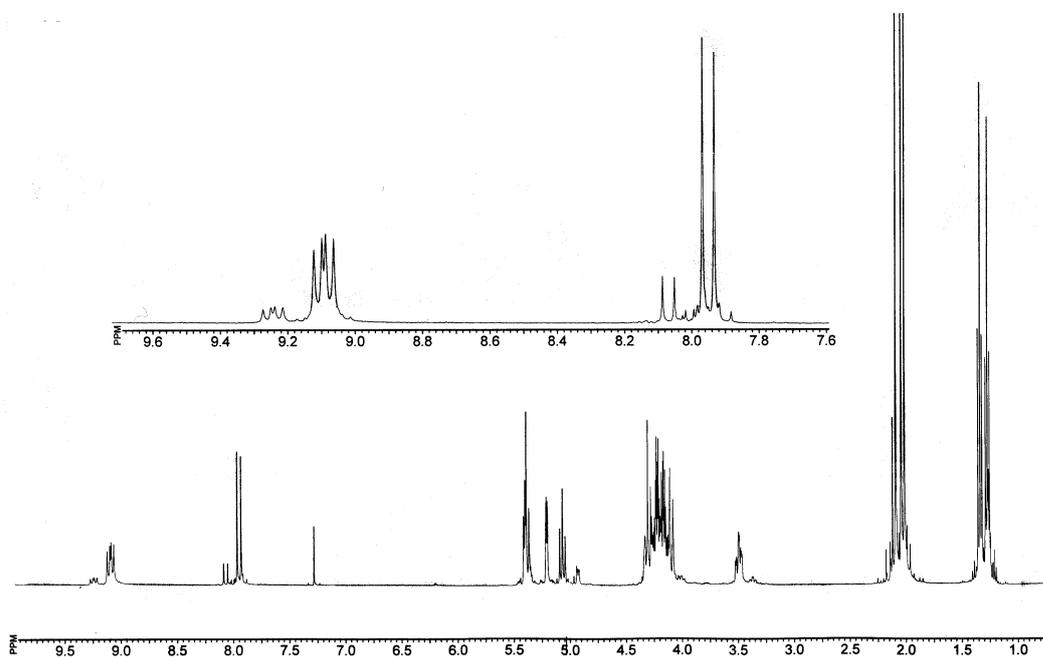
En el equilibrio la proporción entre anómeros es: 84.1 % del anómero  $\alpha$  y 15.9 % del anómero  $\beta$ .

También hemos estudiado la equilibración de la enamina **734** tanto en  $\text{CDCl}_3$  como en  $\text{DMSO}-d_6$ . En ambos casos se equilibra con su anómero  $\beta$  predominando extensamente el anómero  $\alpha$  (86%  $\alpha$  en  $\text{CDCl}_3$  y 91.6%  $\alpha$  en  $\text{DMSO}-d_6$ ).



**Esquema 151**

3.6. Equilibrios en disolución de las bases de Schiff de 2-amino-2-desoxialdosas



*Figura 184. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de 734 en  $\text{CDCl}_3$ .*

### 3.7. Aproximación a una interpretación teórica de las equilibraciones de bases de Schiff de 2-amino-2-desoxialdosas.

De una forma general, podemos resumir los resultados del estudio realizado sobre las equilibraciones de las bases de Schiff derivadas de 2-amino-2-desoxialdosas en los siguientes términos:

- 1) Los derivados de aldehídos aromáticos carbo o heterocíclicos, mono o policíclicos, sin grupos hidroxilos en *orto*, presentan estructura de imina y el anómero ecuatorial predomina sobre el axial.
- 2) Los derivados de aldehídos aromáticos monocíclicos carbo o heterocíclicos con un grupo hidroxilo en *orto* presentan estructura de imina y de nuevo predomina el anómero ecuatorial, con la excepción de los derivados del piridoxal en los que predomina el anómero axial.
- 3) Los derivados de aldehídos aromáticos policíclicos con un grupo hidroxilo en *orto*:
  - a) Si adoptan una estructura de enamina predomina el anómero axial.
  - b) En caso contrario adoptan una estructura de imina y predomina el anómero ecuatorial.

Por un lado, hemos tratado de justificar este comportamiento desarrollando un modelo que permita racionalizar de una forma cualitativa los resultados experimentales observados y por otro hemos iniciado cálculos teóricos a nivel semiempírico (PM3) y DFT para tratar de cuantificarlos.

#### 3.7.1. Racionalización del equilibrio anomérico en derivados de 2-amino-2-desoxialdosas.

Los estudios realizados para interpretar los efectos anoméricos y otros efectos estereoelectrónicos asociados han hecho correr ríos de tinta y el conjunto de trabajos publicados es demasiado extenso para poder contemplarlos aquí, ni siquiera en forma resumida. No obstante, se han publicado algunos libros y artículos de revisión muy autorizados que compendian los estudios realizados y dibujan apropiadamente el estado en que se encuentra actualmente este tema.

Ya adelantamos en el apartado 2.2.2 de los antecedentes que se utilizan tres modelos, que no son mutuamente excluyentes para racionalizar el efecto anomérico: el modelo de interacción entre dipolos, el modelo del orbital molecular basado en la interacción  $n-\sigma^*$  y el modelo de repulsión de pares de electrones basado en el modelo de

### 3.7. Aproximación a una interpretación teórica de las equilibraciones de las bases de Schiff

repulsión de electrones de la capa de valencia, abreviadamente, VSEPR). Los dos primeros efectos han sido objeto de dos excelentes artículos de revisión: uno debido a Tvaroska y Bleha<sup>145</sup> y otro a Juaristi y Cuevas.<sup>131</sup> Por otro lado, Box<sup>146-148</sup> ha realizado la revisión del modelo moderno de repulsión de pares de electrones.

El modelo de interacción entre dipolos no puede explicar por sí sólo la magnitud de los efectos anoméricos observados experimentalmente y el modelo de interacciones  $n-\sigma^*$  es incapaz de predecir la reactividad y la nucleofilia de los sustituyentes anoméricos, ni los detalles estructurales de algunos derivados de azúcares ni el efecto anomérico inverso. El modelo de repulsión de pares de electrones parece rellenar los huecos dejados por los otros dos modelos.

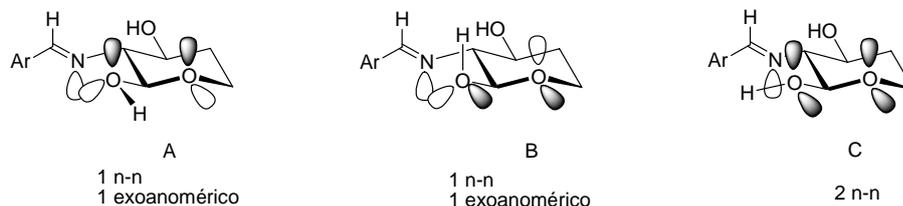
La búsqueda de un modelo es importante porque aunque puede abordarse su estudio mediante cálculos de alto nivel, semiempíricos y *ab initio*, como comentaremos más adelante, estos cálculos son complejos, ya que hay que considerar no sólo a la molécula de carbohidrato sino también a las moléculas de disolvente más próximas que componen su esfera de solvatación y que pueden interactuar poderosamente a través de enlaces por puente de hidrógeno.

La mayor parte de los trabajos realizados se han limitado al estudio de la influencia que provocan los sustituyentes en el carbono anomérico aunque es conocido el desigual efecto que ejercen los hidroxilos de otros carbonos del anillo piranosa y su estereoquímica. Así, por ejemplo, el cambio del hidroxilo ecuatorial en C-2 de la D-glucosa a hidroxilo axial en la D-manosa provoca un significativo aumento de la proporción del anómero  $\alpha$ , que se vuelve predominante en el equilibrio (38%  $\alpha \rightarrow 65.5\%$   $\alpha$ ); lo que se conoce como efecto  $\Delta 2$ .<sup>321</sup>

En el estudio estructural que en los capítulos anteriores hemos realizado de las bases de Schiff de 2-amino-2-desoxialdosas hemos podido constatar que una constante en todas ellas es la conformación que adopta la agrupación de imina con respecto al anillo de piranosa. El par de electrones no compartidos del nitrógeno se dispone paralelo a los enlaces axiales del anillo. Esta disposición espacial no parece tener influencia en las distintas conformaciones que puede adoptar el anómero ecuatorial. En la figura 185 se representan sus interacciones estereoquímicas: repulsivas entre pares de electrones y efectos exoanoméricos.

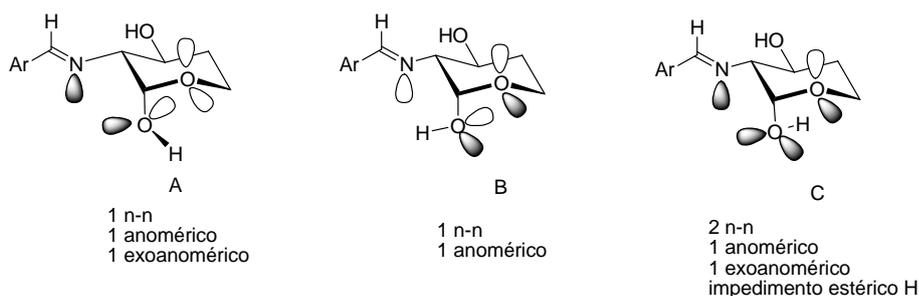
---

<sup>321</sup> Referencia 202, pág 70.



**Figura 185.** Interacciones estereoelectrónicas en los conformeros del anómero ecuatorial.

En cambio, en las conformaciones adoptadas por el anómero axial podemos observar que la conformación A, a cuya estabilidad ha atribuido la teoría de las repulsiones de pares de electrones la preferencia anomérica axial en aldosas (ver apartado 2.2.2, fig. 5, conformación A), presenta una interacción repulsiva entre el par de electrones del nitrógeno y uno de los pares de electrones del oxígeno del hidroxilo anomérico (fig 186).



**Figura 186.** Interacciones estereoelectrónicas en los conformeros del anómero axial.

La desestabilización que esta nueva interacción provoca en el anómero axial se traduce en un aumento significativo de la población del anómero ecuatorial, que se mostrará como un efecto opuesto al anomérico, es decir, un efecto anomérico inverso.

En realidad, cualquier átomo unido directamente a C-2 que posea pares de electrones libres podrá presentar interacciones electrónicas similares. Por ejemplo, el oxígeno del hidroxilo en las aldosas puede ejercer un efecto similar al del nitrógeno imínico, de hecho la consideración de esta interacción electrónica permite racionalizar el comportamiento anomérico de las aldosas.

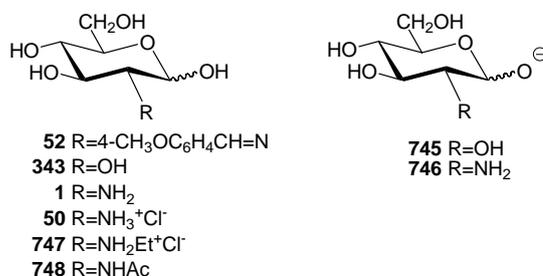
### 3.7. Aproximación a una interpretación teórica de las equilibraciones de las bases de Schiff

Podemos encontrar numerosos datos experimentales que sustentan la importancia de estas interacciones. Por ejemplo, analizando los datos contenidos en la tabla 108.<sup>322,323,324</sup>

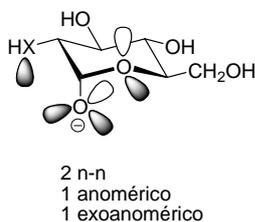
**Tabla 108.** Composición anomérica (%) en el equilibrio de derivados de la D-glucosamina.<sup>a</sup>

	<b>343</b>	<b>745</b>	<b>1</b>	<b>746</b>	<b>52<sup>b</sup></b>	<b>50</b>	<b>747</b>	<b>748</b>
<b>Anómero <math>\alpha</math></b>	36.3	23.9	39.0	25.0	13.1	63.3	80.0	65.8
<b>Anómero <math>\beta</math></b>	63.7	76.1	61.0	75.0	86.3	36.7	20.0	34.2
<b>pK<sub>a</sub> (<math>\alpha</math>)</b>	12.69		12.59					
<b>pK<sub>a</sub> (<math>\beta</math>)</b>	12.44		12.35					

<sup>a</sup>En D<sub>2</sub>O; <sup>b</sup>En DMSO-*d*<sub>6</sub>.



La sustitución del hidroxilo en C-2 de la D-glucosa (**343**) por el grupo NH<sub>2</sub> en la D-glucosamina como base libre (**1**) apenas hace variar la proporción de anómero  $\beta$ . Sin embargo, cuando el hidroxilo anomérico se ioniza en ambos casos (**745** y **746**) aumenta apreciablemente la proporción de anómero  $\beta$ . El motivo se encuentra en la única conformación que adopta el anómero  $\alpha$ , donde existen dos interacciones electrónicas desestabilizantes (fig 187). La coincidencia en los valores de pK<sub>a</sub> confirma que en ambos casos se trata de las mismas especies ionizadas.



**Figura 187.** Interacciones estereoelectrónicas en el anómero  $\alpha$  de **745** (X=O) y **746** (X=NH).

<sup>322</sup> a) A. Neuberger y A. P. Fletcher, *Carbohydr. Res.*, **17** (1971) 79; b) A. Neuberger y A. P. Fletcher, *J. Chem. Soc. (B)*, (1969) 178.

<sup>323</sup> S. Tsukada y Y. Inoue, *Carbohydr. Res.*, **88** (1981) 19.

<sup>324</sup> A. Blasco, C. A. Bunton, S. Bunel, C. Ibarra y E. Moraga, *Carbohydr. Res.*, **298** (1997) 163.

En la imina **52** aumenta aún más la proporción del anómero  $\beta$ . Probablemente, la menor libertad conformacional del grupo imino y la menor constante dieléctrica del medio asegura una interacción electrónica más intensa en el anómero  $\alpha$ .

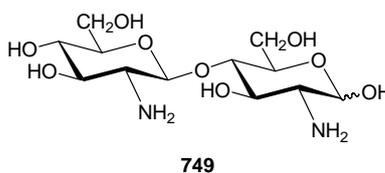
Que la nueva interacción entre el sustituyente en C-2 y el hidroxilo anomérico es de carácter electrónico y no estérico se pone de manifiesto al estudiar el equilibrio anomérico en los clorhidratos **50** y **747**. El par de electrones del nitrógeno deja de estar disponible para interactuar con los del hidroxilo anomérico desapareciendo la desestabilización, lo que hace que ahora predomine extensamente el anómero  $\alpha$  y eso a pesar de que los impedimentos estéricos deben de haber crecido, ya que ahora existirá una interacción 1,3-diaxial entre el hidroxilo anomérico  $\alpha$  y el NH.

La tabla 107 recoge con más detalle la variación del equilibrio anomérico con el pH no sólo de la D-glucosamina sino también de la 2-amino-2-desoxi-4-(2-amino-2-desoxi- $\beta$ -D-glucopiranosil)-D-glucopiranososa o chitobiosa (**749**).

**Tabla 109.** Variación del equilibrio anomérico de **1** y **749** con el pH.

Compuesto	pH ácido <sup>c</sup>		pH básico <sup>d</sup>	
	$\alpha$	$\beta$	$\alpha$	$\beta$
<b>1</b> <sup>a</sup>	53.3	46.7	29.3	70.7
<b>1</b> <sup>b</sup>	55.0	45.0	36.7	63.3
<b>749</b> <sup>b</sup>	70.0	30.0	46.5	53.5

<sup>a</sup>Referencia 322 <sup>b</sup>Referencia 323 <sup>c</sup>pD=4.2-5.8 <sup>d</sup>pD=9.3-9.5



Algo similar ocurre con la *N*-acetil-D-glucosamina (**748**), donde el par de electrones del nitrógeno se encuentra implicado en una fuerte deslocalización con el carbonilo de amida, como lo demuestra la geometría plana del enlace de amida y su escasa basicidad, por lo que no se encuentra disponible. Además, la conformación preferente en disolución de las *N*-acil-D-glucosaminas<sup>325</sup> no permitiría una interacción electrónica eficaz.

En la tabla 110 se recogen los datos para derivados similares de otras 2-amino-2-desoxialdosas.<sup>182</sup>

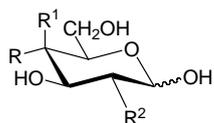
<sup>325</sup> M. Ávalos, R. Babiano, J. L. Barneto, P. Cintas, F. R. Clemente, J. L. Jiménez y J. C. Palacios, *J. Org. Chem.*, **68** (2003) 1834 y referencias allí citadas.

3.7. Aproximación a una interpretación teórica de las equilibraciones de las bases de Schiff

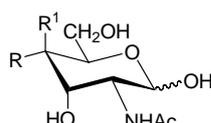
**Tabla 110.** Composición anomérica en el equilibrio de los compuestos **50, 748, 750-753**.<sup>a</sup>

Anómero	50	748	750	751	752	753
$\alpha$	63	68	47	65	14	17
$\beta$	37	32	53	35	72	74

<sup>a</sup>En D<sub>2</sub>O.

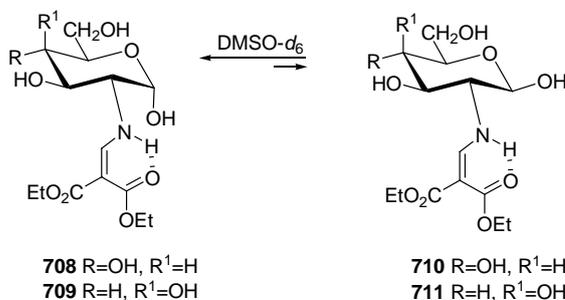


**50** R=OH, R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=NH<sub>3</sub><sup>+</sup>  
**748** R=OH, R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=NHAc  
**750** R=H, R<sup>1</sup>=OH, R<sup>2</sup>=NH<sub>3</sub><sup>+</sup>  
**751** R=H, R<sup>1</sup>=OH, R<sup>2</sup>=NHAc



**752** R=OH, R<sup>1</sup>=H  
**753** R=H, R<sup>1</sup>=OH

Otro caso en el que también está comprometido el par de electrones del nitrógeno en un sistema extensamente deslocalizado, que lo hace inhábil para una interacción electrónica con el hidroxilo anomérico axial, lo encontramos en enaminas derivadas de 2-amino-2-desoxialdosas. Así, por ejemplo, las enaminas **708-711** derivadas de la D-glucosamina y de la D-galactosamina con etoximetilmalonato de dietilo, tras su equilibración en DMSO-*d*<sub>6</sub> presentan una extensa preferencia por el anómero  $\alpha$  (Esquema 152).



**Esquema 152**

Parece evidente que la ausencia de la interacción electrónica desestabilizante es la responsable de que sea ahora el efecto anomérico el que dicte la preferencia anomérica.

### 3.7.2. Equilibrios anoméricos en iminas y enaminas de la D-glucosamina.

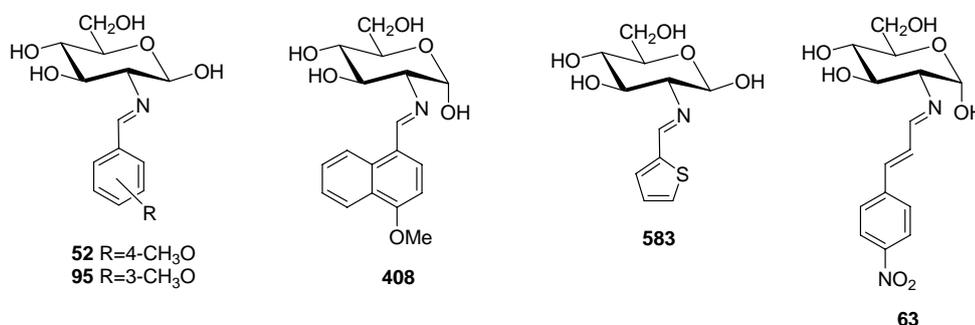
El comportamiento anomérico de las bases de Schiff estudiadas en este trabajo puede comprenderse a la luz de esta nueva hipótesis. Todas aquellas que poseen estructura de imina muestran una amplia preferencia por una disposición ecuatorial del

hidroxilo anomérico, en concordancia con la existencia de la interacción electrónica repulsiva entre el grupo imino y el hidroxilo anomérico. La tabla 111 recoge datos de los equilibrios estudiados en el capítulo 3.6 que lo ilustran.

**Tabla 111.** Composición anomérica (%) en el equilibrio de iminas derivadas de la D-glucosamina.<sup>a</sup>

Anómero	Producto					
	52	95	408	408 <sup>b</sup>	583	63
$\alpha$	13.1	11.3	16.4	11.5	10.1	13.3
$\beta$	86.3	88.7	83.6	88.5	89.9	86.7

<sup>a</sup>En DMSO-*d*<sub>6</sub>; <sup>b</sup>En piridina-*d*<sub>5</sub>.



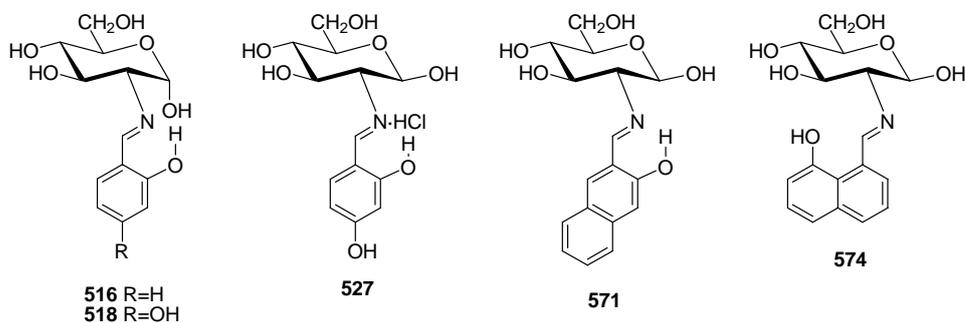
Las bases de Schiff con estructura de imina que portan un hidroxilo en *orto* o en *peri* en el resto imínico también muestran un amplio predominio del anómero ecuatorial (tablas 86 y 112), aunque algo menos marcado que en los casos mostrados en la tabla 109. Lo que puede ser debido probablemente a la participación del par de electrones del nitrógeno en el puente de hidrógeno con el hidroxilo. El puente de hidrógeno parece reducir algo la repulsión electrónica, aunque no la elimina. Sin embargo, es muy interesante que el clorhidrato de **518** muestre una inversión de los porcentajes anoméricos siendo ahora el anómero  $\alpha$  el predominante. Al igual que ocurría con los clorhidratos **747** y **748** la protonación del nitrógeno elimina la interacción electrónica desestabilizante, volviéndose dominante el efecto anomérico.

**Tabla 112.** Composición anomérica (%) en el equilibrio de iminas y enaminas derivadas de la D-glucosamina.<sup>a</sup>

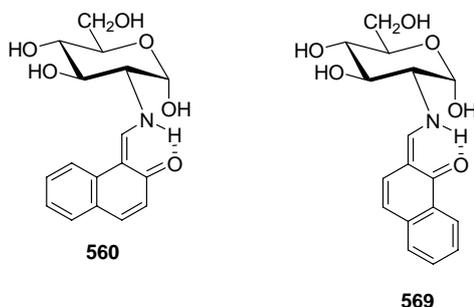
Anómero	Compuesto						
	516	518	527	560	569	571	574
$\alpha$	25.6	33.7	84.8	70.0	79.0	29.5	15.5
$\beta$	74.4	66.3	15.2	30.0	21.0	70.5	84.5

<sup>a</sup>En DMSO-*d*<sub>6</sub>.

### 3.7. Aproximación a una interpretación teórica de las equilibraciones de las bases de Schiff



Sin embargo, cuando adoptan estructura de enamina como en **560** y **569**, en el equilibrio predomina el anómero  $\alpha$ , al igual que ocurría con las enaminas **708-711**.



#### 3.7.3. Equilibrios anoméricos en iminas y enaminas de la 2-amino-2-desoxi-D-glicero-L-gluco-heptopiranososa

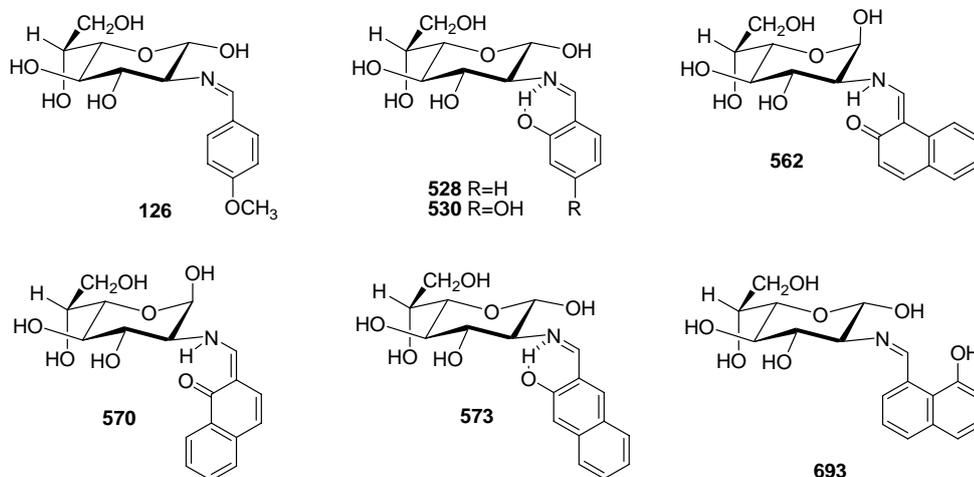
El comportamiento de las iminas y enaminas derivadas de la 2-amino-2-desoxi-D-glicero-L-gluco-heptopiranososa es paralelo al adoptado por las iminas de la D-glucosamina, lo cual es lógico ya que la estereoquímica de los carbonos del anillo de piranososa del primero guarda una relación enantiomérica con los de la D-glucosamina.

La tabla 113 muestra que, cuando se trata de iminas, el anómero  $\alpha$ , que posee el hidroxilo en C-1 ecuatorial, predomina ampliamente en el equilibrio, mientras que si la estructura es de enamina predomina el anómero  $\beta$ .

**Tabla 113.** Composición en el equilibrio (%) de iminas y enaminas derivadas de la 2-amino-2-desoxi-D-glicero-L-gluco-heptopiranososa<sup>a</sup>

Anómero	Compuesto						
	126	528	530	562	570	573	693
Axial	28.5	21.0	22.9	74.0	77.0	22.8	34.9
Ecuatorial	81.5	79.0	77.1	26.0	23.0	77.2	65.1

<sup>a</sup>En DMSO-*d*<sub>6</sub>.



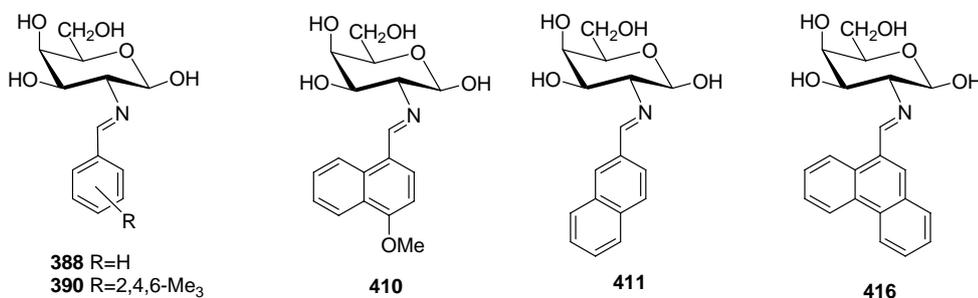
### 3.7.4. Equilibrio anoméricos en iminas y enaminas de la D-galactosamina.

Las iminas derivadas de la D-galactosamina son muy interesantes y muestran una mayor complejidad porque al equilibrio anomérico se superpone el equilibrio piranosa-furanosa. No obstante, constatamos que en este equilibrio múltiple la forma piranósica  $\beta$  predomina ampliamente sobre la  $\alpha$ . En la tabla 112 se recogen los porcentajes de las iminas piranósicas  $\alpha$  y  $\beta$  de la D-galactosamina, que se encuentran en equilibrio también con las formas  $\alpha$  y  $\beta$ -furanósicas.

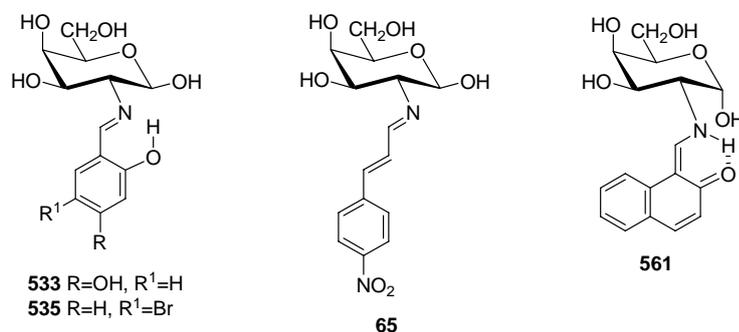
**Tabla 114.** Porcentajes en el equilibrio (%) de anómeros piranósicos de iminas de la D-galactosamina.<sup>a</sup>

Anómero	Compuesto								
	388	390	410	411	416	533	535	65	561
$\alpha$	3.4	3.9	6.8	6.2	2.0	27.5	25.4	3.5	82.0
$\beta$	70.4	73.8	65.6	63.8	79.2	55.0	58.6	70.1	18.0

<sup>a</sup>En DMSO-*d*<sub>6</sub>.



3.7. Aproximación a una interpretación teórica de las equilibraciones de las bases de Schiff



En la tabla 115 estos mismos porcentajes están referidos exclusivamente al equilibrio entre los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$  de las iminas piránicas (suma  $\alpha$ -piránico +  $\beta$ -piránico = 100%).

**Tabla 115.** Composición anomérica (%) del equilibrio sólo entre iminas piránicas de la 2-amino-2-desoxi-D-galactopiranososa.<sup>a</sup>

Anómero	Compuesto								
	388	390	410	411	416	533	535	65	561
$\alpha$	4.6	5.0	9.4	8.9	2.5	32.3	30.2	4.8	82.0
$\beta$	95.4	95.0	90.6	91.1	97.5	66.7	69.8	95.2	18.0

<sup>a</sup>En DMSO-*d*<sub>6</sub>.

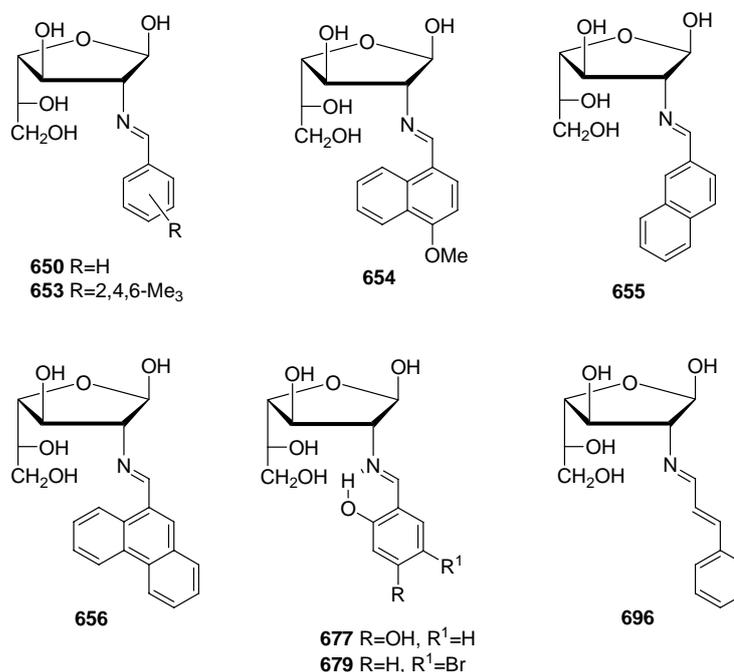
Como puede observarse, al igual que ocurría con las iminas de la D-glucosamina, existe un extenso predominio de la forma piránica  $\beta$  sobre la  $\alpha$ . Ocurre lo contrario en el caso de la enamina **561**. El resultado no resulta inesperado ya que la diferente estereoquímica en C-4, que diferencia a ambas aminoaldosas, no debe producir variaciones geométricas y estructurales apreciables, por lo que la interacción electrónica desestabilizante en el anómero  $\alpha$  debe ser similar.

Más interesante resulta realizar un análisis similar sobre los anómeros con estructura furanósica. La tabla 116 recoge los porcentajes en que las iminas furanósicas se forman en el equilibrio global con las formas  $\alpha$  y  $\beta$ -piránicas.

**Tabla 116.** Porcentaje en el equilibrio (%) de anómeros furanósicos de iminas de la D-galactosamina.<sup>a</sup>

Anómero	Compuesto								
	650	653	654	655	656	677	679	696	
$\alpha$	1.5	0.4	2.0	1.6	0.2	4.7	2.3	1.2	
$\beta$	24.7	21.9	25.6	28.3	18.6	12.8	13.6	25.2	

<sup>a</sup>En DMSO-*d*<sub>6</sub>.



En la tabla 117 se han reconvertido estos porcentajes refiriéndolos exclusivamente al equilibrio entre los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$  furanósicos (suma  $\alpha$ -furanósico +  $\beta$ -furanósico = 100%).

**Tabla 117.** Composición anomérica (%) del equilibrio sólo entre iminas furanósicas de la 2-amino-2-desoxi-D-galactofuranosa.<sup>a</sup>

Anómero	Compuesto							
	650	653	654	655	656	677	679	696
$\alpha$	5.7	1.8	7.2	5.4	1.1	26.9	15.0	4.5
$\beta$	94.3	98.2	92.8	94.6	98.9	73.1	85.0	95.5

<sup>a</sup>En DMSO-*d*<sub>6</sub>.

De nuevo, el anómero  $\beta$ -furanósico predomina sobre el  $\alpha$ -furanósico, lo que significa que el efecto estereoelectrónico puede actuar en este tipo de productos de forma similar a como lo hace en los sistemas piranósicos. Este efecto se debe sumar al efecto estérico debido al eclipsamiento entre grupos contiguos con estereoquímica relativa *cis* en anillos de cinco miembros.

### 3.7.5. Equilibrios en bases de Schiff derivadas del piridoxal.

Aparentemente, las bases de Schiff **606** y **608**, procedentes de la condensación del piridoxal con la D-glucosamina y la 2-amino-2-desoxi-D-glicero-L-gluco-

3.7. Aproximación a una interpretación teórica de las equilibraciones de las bases de Schiff

heptopiranosas, muestran un comportamiento excepcional, ya que en sus respectivos equilibrios anoméricos predomina ampliamente el anómero piranósico que posee el hidroxilo anomérico en disposición axial,  $\alpha$  para **606** y  $\beta$  para **608** (Tabla 118).

**Tabla 118.** Composición anomérica en el equilibrio en derivados del piridoxal.<sup>a</sup>

Anómero	606	608
axial	72.6	82.8
ecuatorial	27.4	17.2

<sup>a</sup>En DMSO-*d*<sub>6</sub>.

En el caso del piridoxilidénderivado de la D-galactosamina (**607**) se equilibran los dos anómeros piranósicos (50.6%  $\alpha$  y 35.9%  $\beta$ ) y los dos furanósicos (9.9%  $\beta$  y 3.6%  $\alpha$ ). De nuevo entre los derivados piranósicos predomina el anómero  $\alpha$  pero entre los furanósicos lo hace el  $\beta$  (Tabla 119).

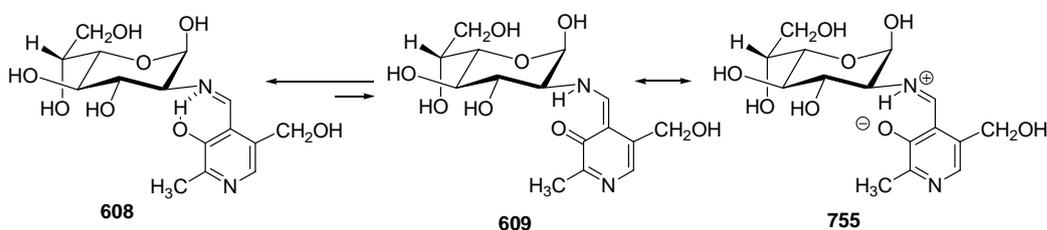
**Tabla 119.** Composición anomérica (%) en el equilibrio de **607**.<sup>a</sup>

Anómero	piranósico	furanósico
$\alpha$	58.5	26.7
$\beta$	41.5	73.3

<sup>a</sup>En DMSO-*d*<sub>6</sub>.

Ya indicamos en el apartado 3.4.2 que los productos **606** y **608** presentan características espectroscópicas que los identifican como iminas, con la salvedad de **608**, que mostraba señales doblete que suelen ser características del sistema de enamina. Sin embargo, la constante de acoplamiento  $J_{\text{NH,CH}}$  (2.0 Hz) no tiene el valor que se podría esperar si la estructura fuera de enamina (**609**) o zwitteriónica (**755**).

Este comportamiento podría explicarse si se acepta que existe un equilibrio dinámico que interconvierte rápidamente las estructuras **608** y **609/755** (Esquema 153).



**Esquema 153**

El bajo valor de  $J_{\text{NH,CH}}$  sería el resultado de una promediación a lo largo del tiempo de los valores correspondientes a las dos estructuras en equilibrio, lo que puede aprovecharse para calcular los parámetros de este equilibrio.

Si  $n_i$  y  $n_e$  son las fracciones molares de cada especie, imina y enamina, y  $J_i$  y  $J_e$  sus correspondientes constantes de acoplamiento, entonces la constante de acoplamiento observada podrá expresarse como:

$$J_{\text{obs}} = n_i J_i + n_e J_e$$

puesto que  $n_i + n_e = 1$ , entonces

$$J_{\text{obs}} = n_i J_i + (1 - n_i) J_e = n_i (J_i - J_e) + J_e$$

de donde

$$n_i = \frac{J_{\text{obs}} - J_e}{J_i - J_e}$$

Análogamente:

$$n_e = \frac{J_i - J_{\text{obs}}}{J_i - J_e}$$

y la constante de equilibrio vendría dada por :

$$K_e = \frac{J_{\text{obs}} - J_e}{J_i - J_{\text{obs}}}$$

Para poder utilizar estas ecuaciones es necesario disponer de valores apropiados para  $J_e$  y  $J_i$ . Para  $J_e$  podemos utilizar el valor medido en compuestos cuya estructura sea exclusivamente de enamina, esta condición la cumplen las enaminas derivadas del etoximetilenmalonato de dietilo **708** y **709**, que presentan un valor de  $J_e$  de 14.4 Hz. En cambio, el valor de  $J_i$  en iminas es de 0.0 Hz.

Introduciendo estos valores se obtienen las siguientes expresiones:

$$n_i(\%) = \frac{14.4 - J_{\text{obs}}}{14.4} \cdot 100$$

$$K_e = \frac{14.4 - J_{\text{obs}}}{J_{\text{obs}}}$$

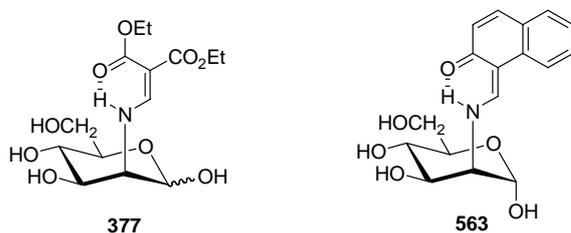
### 3.7. Aproximación a una interpretación teórica de las equilibraciones de las bases de Schiff

Puesto que  $J_{\text{obs}} = 2.0$  Hz entonces  $n_i = 86.1\%$  y  $K_e = 6.2$ , es decir, en el equilibrio predomina extensamente la forma de imina correspondiéndole una variación de energía libre de ( $\Delta G = -RT \ln K_e$ ) de  $1.08 \text{ kcal mol}^{-1}$ .

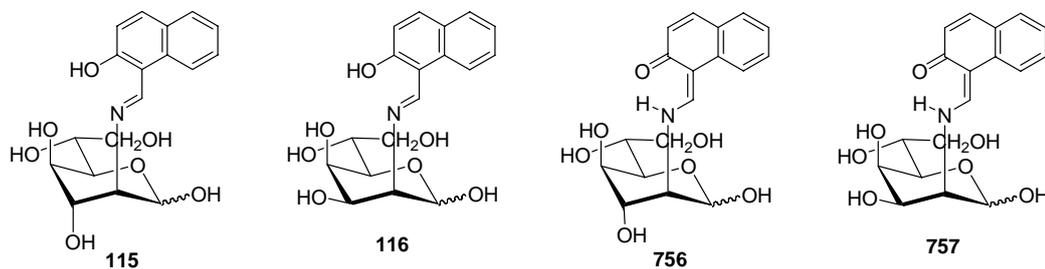
También los piridoxilidénderivados **606** y **607** pueden participar en un equilibrio similar al de **608**. Que no se detecte una constante de acoplamiento medible puede ser debido a un mayor predominio de la forma imínica, que reducirá la magnitud de la constante de acoplamiento convirtiendo las señales que presentan estas sustancias en singletes anchos.

#### 3.7.6. Bases de Schiff derivadas de la D-manosamina.

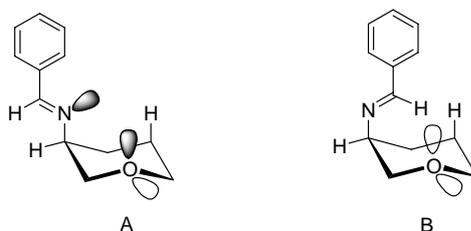
Las dos únicas sustancias derivadas de la D-manosamina descritas hasta la fecha procedentes de la condensación con aldehídos o alguno de sus derivados tienen estructura de enamina: **377**,<sup>193</sup> de la condensación con etoximetilmalonato de dietilo, y **563**,<sup>62</sup> de la condensación con 2-hidroxi-1-naftaldehído. En ambos casos el anómero más abundante es el  $\alpha$  (p.ej., 71.0%  $\alpha$  para **563**).



Resulta especialmente llamativo que hasta la fecha no se haya descrito ninguna imina derivada de la D-manosamina y que también todos los intentos que nosotros hemos realizado para prepararlas hayan resultado infructuosos. De hecho, la falta de antecedentes no afecta sólo a la D-manosamina sino a todas las 2-amino-2-desoxialdosas en las que el grupo amino en C-2 presenta una disposición axial en su conformación preferente. Así, los aductos de las 2-amino-2-desoxi-heptopiranosas, de configuraciones D-glicero-L-ido y D-glicero-L-talo con 2-hidroxi-1-naftaldehído (**115** y **116**), deben de tener también estructura de enamina (**756** y **757**, respectivamente).



El motivo de este fracaso puede estar en una interacción electrónica desestabilizante entre el par de electrones imínico y el par de electrones dispuestos axialmente del oxígeno endocíclico del anillo de piranosa (Fig. 188).



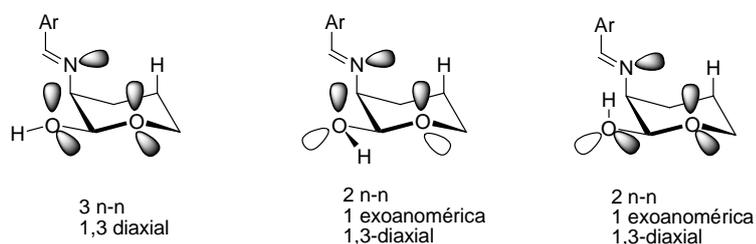
**Figura 188.** Interacciones estereoelectrónicas y estéricas de un grupo imínico axial.

De las dos posibles conformaciones que adoptaría la agrupación imínica axial, una presentaría un fuerte efecto estereoelectrónico repulsivo (A), idéntico en su disposición geométrica al que presenta la conformación A de la fig. 186, y la otra conformación (B) sería imposible de adoptar ya que generaría fuertes impedimentos estéricos.

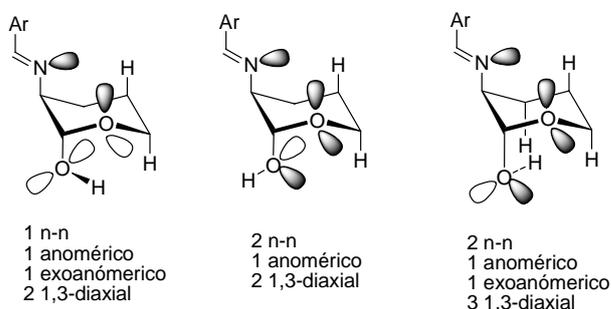
Estos efectos estarían presentes tanto en el anómero axial como en el ecuatorial y serían independientes de los que puede generar el hidroxilo anomérico con el oxígeno endocíclico (figs 189 y 190).

Si además consideramos las interacciones 1,3-diaxiales que genera un grupo imínico axial, es evidente que la formación de una imina con estas características estructurales estaría siempre energéticamente desfavorecida.

### 3.7. Aproximación a una interpretación teórica de las equilibraciones de las bases de Schiff



**Figura 189.** Interacciones estéricas en el anómero  $\beta$  de iminas con agrupación imínica axial.



**Figura 190.** Interacciones estéricas y estereoelectrónicas en el anómero  $\alpha$  de iminas con agrupación imínica axial.

#### 3.7.7. Otros equilibrios de anomerización.

Los resultados comentados en los apartados anteriores dejan claro que la agrupación de imina genera un efecto anomérico inverso. La magnitud de dicho efecto es comparable a la del efecto anomérico que genera el grupo hidroxílico, ya que en muchos casos lo cancela completamente.

Anteriormente indicamos que no hemos conseguido que el bromuro de glicosilo  $\alpha$  **43** se equilibre con su anómero  $\beta$  **722** y lo hemos interpretado como consecuencia de un efecto anomérico muy intenso, superior al que genera el grupo hidroxílico. Lo mismo ocurre con otros bromuros de glicosilo, que siempre se muestran como anómeros  $\alpha$ .

Si el efecto anomérico se interpreta como una interacción HOMO (orbital ocupado con el par de electrones del oxígeno endocíclico axialmente dispuesto)-LUMO (orbital vacío  $\sigma^*$  del enlace anomérico C-X) entonces la mayor magnitud del efecto anomérico del bromo está relacionada con la efectividad del orbital  $\sigma^*$  como aceptor del par de electrones del oxígeno endocíclico. Esta efectividad sigue el orden:



cuyo orden es inverso al de la energía de estos orbitales:

$$\sigma^*_{C-I} < \sigma^*_{C-Br} < \sigma^*_{C-Cl} < \sigma^*_{C-F} < \sigma^*_{C-O} < \sigma^*_{C-H}$$

La interacción HOMO-LUMO es más intensa cuanto más pequeña es la diferencia de energía entre estos orbitales, es decir, cuanto más baja es la energía del LUMO ( $\sigma^*_{C-X}$ ) y cuanto más alta sea la energía del orbital HOMO (n), cuya capacidad donadora sigue el orden:

$$n_C > n_N > n_S > n_O > \sigma_{C-S} > \sigma_{C-H}$$

Por tanto, si el efecto anómero que genera el bromo es suficientemente grande no será contrarrestado por el efecto anomérico inverso del grupo imínico y entonces el anómero  $\alpha$  seguirá siendo mucho más estable que el  $\beta$  y será el único detectado en el equilibrio. La misma conclusión se alcanza si consideramos las interacciones repulsivas entre pares de electrones y momentos dipolares de enlace.

Los derivados anoméricamente desprotegidos **734**, **736**, **737** y **742** se comportan como era de esperar. Cuando tienen estructura de enamina (**734** y **742**) predomina el anómero  $\alpha$  en el equilibrio; en cambio, en los que son iminas predomina el anómero  $\beta$  (Tabla 120).

**Tabla 120.** Proporción en el equilibrio de las enaminas **734**, **736**, **737** y **742**.

Anómero	Compuesto				
	<b>734</b> <sup>a</sup>	<b>734</b> <sup>b</sup>	<b>736</b>	<b>737</b>	<b>742</b>
$\alpha$	86	91.6	41.0	51.0	84.1
$\beta$	14	8.4	59.0	49.0	15.9

<sup>a</sup>En CDCl<sub>3</sub>    <sup>b</sup>En DMSO-*d*<sub>6</sub>.

### 3.8. Cálculos teóricos computacionales.

Los equilibrios descritos en los capítulos anteriores han sido también analizados mediante métodos computacionales.

La química computacional simula estructuras químicas y reacciones basándose totalmente o en parte en las leyes fundamentales de la física. Permite a los químicos sustituir o complementar estudios experimentales mediante la ejecución de cálculos en ordenadores.<sup>326,327</sup> Puede ser, por ello, tanto un área de investigación independiente como una valiosa herramienta que aporta información extra complementaria a los estudios experimentales. Mediante la modelización molecular podemos generar, visualizar y hacer predicciones de estructuras moleculares y de sus propiedades fisicoquímicas asociadas. También podemos aplicar estas potencialidades al reconocimiento molecular.

Hay dos grandes áreas dentro de la química computacional: la mecánica molecular<sup>328,329</sup> y la teoría de estructura electrónica,<sup>323,330</sup> ambas se enfrentan a los mismos objetivos:

- Cálculo de la energía de una estructura molecular (disposición espacial de átomos o de núcleos y electrones). Las propiedades relacionadas con la energía pueden predecirse también por algunos de estos métodos.
- Optimizaciones geométricas, que localizan la estructura molecular de menor energía a partir de una estructura dada. Dependen del gradiente de la energía, es decir, de su derivada primera respecto a las posiciones de los átomos.
- Cálculo de las frecuencias vibracionales de las moléculas. Dependen de la derivada segunda de la energía respecto a la estructura atómica, y permiten la caracterización de estructuras como mínimos o puntos de silla, es decir, puntos de la superficie de energía potencial que son un mínimo energético en todas las direcciones excepto en una en la que es un máximo y pueden predecir otras propiedades que dependen de las segundas derivadas.

---

<sup>326</sup> I. N. Levine, *Química Cuántica*, 1ª ed.; AC: Madrid, (1977).

<sup>327</sup> J. B. Foresman y Æ. Frisch, *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*, 2ª ed.; Gaussian, Inc.: Pittsburgh, (1996); (b) P. v. R. Schleyer, N. L. Allinger, T. Clark, J. Gasteiger, P. A. Kollman, H. F. Schaefer III y P. R. Scheiner *Encyclopedia of Computational Chemistry*, Eds.; Wiley: Chichester, (1998).

<sup>328</sup> U. Burkert y N. L. Allinger, *Molecular Mechanics*; ACS Monographs: Washington, D.C., (1982).

<sup>329</sup> F. Jensen, *Introduction to Computational Chemistry*; Wiley: Chichester, (1999).

<sup>330</sup> A. Szabo y N. S. Ostlund, *Modern Quantum Chemistry*; McGraw-Hill: Nueva York, (1989).

### 3.8.1. Mecánica molecular.

Las simulaciones de mecánica molecular utilizan las leyes de la física clásica para predecir las estructuras y propiedades de las moléculas.<sup>325,326</sup> Hay muchos métodos diferentes, y cada uno se caracteriza por utilizar un *campo de fuerza* particular. Un campo de fuerza contiene los siguientes componentes:

- Una serie de ecuaciones que definen cómo varía la energía potencial de una molécula con las posiciones de sus distintos átomos.
- Una serie de tipos de átomo, que definen las características de un elemento dentro de un contexto químico específico. Por ejemplo, un átomo de carbono en un carbonilo es tratado de forma diferente que uno unido a tres átomos de hidrógeno. El tipo de átomo depende de la hibridación, carga y de los otros tipos de átomo a los que está enlazado.
- Una o más series de parámetros que fijan las ecuaciones y tipos de átomo a datos experimentales. Estas series de parámetros definen constantes de fuerza, que son valores utilizados en las ecuaciones para relacionar características del átomo con componentes de la energía, y datos estructurales tales como distancias y ángulos de enlace.

Los cálculos de mecánica molecular no tratan explícitamente los electrones en un sistema molecular, sino que realizan cálculos basados en las interacciones entre núcleos. Los efectos electrónicos se incluyen en la parametrización de los campos de fuerza. Esta aproximación hace que estos cálculos sean computacionalmente muy económicos, y permite su uso para sistemas de gran tamaño que contengan incluso varios miles de átomos. Sin embargo, ello conlleva también importantes limitaciones. Las más importantes son:

- Cada campo de fuerza produce buenos resultados solamente para un tipo limitado de moléculas, relacionadas con aquellas para las que fue parametrizado. Ningún campo de fuerza puede utilizarse de forma general para todos los sistemas moleculares.
- Al no considerar los electrones, los métodos de mecánica molecular no pueden tratar problemas químicos donde predominen los efectos electrónicos. Por ejemplo, no pueden describir procesos que impliquen la formación o rotura de enlaces.

### 3.8.2. Métodos de estructura electrónica.

Los métodos de estructura electrónica utilizan las leyes de la mecánica cuántica en lugar de la física clásica como base para sus cálculos.<sup>323,327</sup> La mecánica cuántica establece que la energía y otras propiedades de una molécula relacionadas con ella pueden obtenerse resolviendo la conocida ecuación de Schrödinger:<sup>331</sup>

$$H\Psi = E\Psi$$

Pero esta ecuación sólo puede resolverse de forma exacta para átomos o especies que contengan un único electrón, por ejemplo, el átomo de hidrógeno, por lo que los métodos de estructura electrónica utilizan distintas aproximaciones matemáticas para su resolución. Hay dos grandes grupos de métodos de estructura electrónica:

- Métodos semiempíricos, como el PM3,<sup>332</sup> que usan parámetros derivados de resultados experimentales para simplificar el cálculo. Resuelven una forma aproximada de la ecuación de Schrödinger partiendo de los parámetros adecuados para el tipo de sistema químico en cuestión.
- Métodos *ab initio*,<sup>323</sup> que no utilizan ningún parámetro experimental durante el cálculo. En su lugar, emplean solamente las leyes de la mecánica cuántica y los valores de un reducido número de constantes físicas: la velocidad de la luz, las masas y cargas de los electrones y los núcleos y la constante de Planck. Para la resolución de la ecuación de Schrödinger realizan rigurosas aproximaciones matemáticas. Un ejemplo representativo de método *ab initio* que ha sido utilizado en esta Tesis Doctoral es Hartree-Fock (HF).<sup>333</sup>

La utilización de uno u otro de estos grupos de métodos depende de dos aspectos importantes: el coste computacional que se desea asumir y la precisión del resultado a obtener. Jugando con ambos factores se elige el grupo a utilizar y, dentro de ellos, cuál es el método más apropiado para realizar el cálculo.

En los últimos años se ha empezado a extender un tercer grupo de métodos de estructura electrónica: los métodos DFT, basados en la teoría de funcionales de densidad.<sup>334</sup> Son similares a los *ab initio* en muchos aspectos. Requieren un coste

---

<sup>331</sup> a) E. Schrödinger, *Ann. Physik* **79** (1926) 361, 489. b) E. Schrödinger, *Ann. Physik* **80** (1926) 437; c) E. Schrödinger, *Ann. Physik* **81** (1926) 109.

<sup>332</sup> J. J. P. Stewart, *J. Comput. Chem.* **10** (1989) 209.

<sup>333</sup> a) C. C. J. Roothaan, *Rev. Mod. Phys.* **23** (1951) 69; b) D. R. Hartree, *Proc. Camb. Phil. Soc.* **24** (1928) 89; c) V. Fock, *Z. Physik* **61** (1930) 126.

<sup>334</sup> a) P. Hohenberg y W. Kohn, *Phys. Rev. B*, **136** (1964) 864; b) W. Kohn y L. J. Sham, *Phys. Rev. A* **140** (1965), 1133; c) *The Challenge of d and f Electrons*, D. R. Salahub y M. C. Zerner, Eds.; ACS:

computacional similar al de un cálculo Hartree-Fock, el método *ab initio* más asequible.<sup>330</sup> Su atractivo reside en que incluyen los efectos de la correlación electrónica, es decir, que consideran la interacción entre electrones de un sistema molecular, que se repelen entre sí. Los cálculos HF consideran este efecto sólo de forma promediada (cada electrón se ve afectado por una densidad electrónica promediada), mientras que los métodos que incluyen correlación electrónica explican incluso las interacciones entre pares de electrones con espín opuesto. Esta aproximación provoca que los resultados que proporcionan los métodos Hartree-Fock sean menos precisos para algunos sistemas. Así, los métodos DFT permiten aprovechar las ventajas de métodos *ab initio* más caros computacionalmente, y el menor coste de los métodos Hartree-Fock.

En este trabajo hemos utilizado para realizar los cálculos el método semiempírico PM3<sup>332</sup> y un método DFT, el B3LYP,<sup>335</sup> basado en el híbrido de tres parámetros de Becke<sup>332</sup> unido al funcional de correlación con corrección de gradiente de Lee, Yang, y Parr.<sup>332</sup>

Otro aspecto importante a comentar es la existencia de conjuntos de bases, que proporcionan un modelo de expresión de los orbitales moleculares en el cálculo, en forma de combinaciones lineales de una serie predefinida de funciones monoeléctricas llamadas funciones de base o primitivas. Están centradas en el núcleo del átomo, por lo que tienen cierta semejanza con los orbitales atómicos. Al igual que el método de cálculo, su grado de refinamiento define en gran medida los recursos necesarios para efectuar el cálculo. Los conjuntos de bases mayores imponen menos restricciones a los electrones y se acercan más a la forma de los orbitales. Cuanto mayores sean, mayores recursos computacionales consumirán. Por ello, las moléculas grandes son poco compatibles con los conjuntos de bases grandes, pues el tiempo de cálculo sería extremadamente largo.

Se utiliza habitualmente la siguiente nomenclatura para designar el método y conjunto de bases utilizados:

*método energía/conjunto de bases energía//método geometría/conjunto de bases geometría*

donde el método y el conjunto de bases que se especifican al principio, a la izquierda de la doble barra, son los utilizados para el cálculo de la energía, y los que se

---

Washington, D.C., (1989). (d) R. G. Parr y W. Yang, *Density-functional theory of atoms and molecules*; Oxford University Press: Nueva York, (1989).

<sup>335</sup> a) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **98** (1993) 5648. (b) C. Lee, W. Yang y R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **37** (1988) 785.

encuentran a continuación son los empleados para la optimización de la geometría de la molécula. Por ejemplo, un cálculo B3LYP/6-31G\*//HF/3-21G\* es aquél en el que se ha obtenido la estructura por el método HF con el conjunto de bases 3-21G\*, y a partir de ella se ha obtenido su energía al nivel de teoría B3LYP/6-31G\*. Como ejemplo de este tipo de nomenclatura, 6-31G, en la notación de Pople, significa que las capas interiores (orbitales core) están representadas por seis funciones gaussianas, mientras que los orbitales de valencia interiores y exteriores constan de tres y una, respectivamente. El conjunto de bases más utilizado en esta Tesis, llamado indistintamente 6-31G\* o 6-31G(d),<sup>336</sup> supone una mejora sobre el anterior al adicionar funciones d en el procesamiento de los átomos *pesados*, es decir, átomos del segundo periodo en adelante, que en su estado fundamental tienen los orbitales d vacíos.

#### 3.8.3. Estudio de estabilidad entre iminas y enaminas

Hemos realizado cálculos tanto a nivel semiempírico como DFT con objeto de estudiar de forma teórica la diferencia de estabilidad que existe entre las formas tautómeras imina-enamina derivadas de la D-glucosamina y aldehídos aromáticos que portan un grupo hidroxilo en la posición *orto*, e intentar explicar, de esta forma, la preferencia estructural de los aductos sintetizados.

En primer lugar se llevó a cabo la optimización geométrica mediante el método semiempírico PM3 incorporado en el programa GAUSSIAN94,<sup>337</sup> y posteriormente se refinó el cálculo a nivel DFT, utilizando el método B3LYP,<sup>335,336</sup> y la base 6-31G\*.

Todos los cálculos están referidos al vacío, es decir, en ausencia de disolvente.

---

<sup>336</sup> W. J. Hehre, L. Radom, P. v. R. Schleyer y J. A. Pople, *Ab Initio Molecular Orbital Theory*; Wiley: Nueva York, 1986.

<sup>337</sup> a) M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, P. M. W. Gill, B. G. Jonson, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, T. Keith, G. A. Petersson, J. A. Montgomery, K. Raghavachari, M. A. Al-Laham, V. G. Zakrzewski, J. V. Ortiz, J. B. Foresman, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, A. Nanayakkara, M. Challacombe, C. Y. Peng, P. Y. Ayala, W. Chen, M. M. Wong, J. L. Andres, E. S. Replogle, R. Gomperts, R. L. Martín, D. J. Fox, J. S. Binkley, D. J. Defrees, J. Baker, J. P. Stewart, M. Head-Gordon, C. Gonzalez, J. A. Pople, *Gaussian 94*, Revisión D.1; Gaussian, Inc.: Pittsburg, PA, 1995. b) M. J. Frisch, A. Frisch, J. B. Foresman, *Gaussian 94 User's Reference*; Gaussian, Inc.: Pittsburg, PA, 1994-1996.

### 3.8.3.1. Estabilidad entre iminas y enaminas derivadas del amoníaco.

Con objeto de simplificar al máximo el cálculo a realizar hemos estudiado la estabilidad de los aductos del amoníaco con diversos aldehídos. Los resultados se exponen en las tablas 121-124 como energías relativas, es decir, la diferencia entre la energía calculada para una estructura concreta menos la energía de la estructura más estable. Así, a esta le corresponderá una energía cero y los valores positivos indicarían cuanto menos estables son las demás.

Posteriormente, se repitieron los cálculos para los aductos de la D-glucosamina con los mismos aldehídos, con objeto de comprobar la influencia de la sustitución del átomo de nitrógeno por un resto de carbohidrato y aproximarnos así a las estructuras que hemos sintetizado y estudiado en los capítulos anteriores.

El primer caso que hemos considerado es el más sencillo de todos: la  $\beta$ -aminoacroleína, es decir, el aducto entre el malondialdehído y amoníaco.

Tanto los cálculos PM3 como DFT indican que la forma enamínica **758** es más estable que la imínica **759**. Diversos resultados experimentales indican que la forma de enamina está favorecida en la  $\beta$ -aminoacroleína (**758**) incluso en estado gaseoso, así como en la mayoría de sus derivados.<sup>338,339,340</sup>

Cálculos semiempíricos y *ab initio* realizados por otros autores<sup>341,342,343</sup> muestran que la forma enamínica quelatada por puente de hidrógeno **758** es la forma más estable y su estabilidad con respecto a **759** es de alrededor de 7 kcalmol<sup>-1</sup> a nivel B3LYP/6-31G\*\*, en total coincidencia con el resultado de nuestro cálculo.

---

<sup>338</sup> a) N. H. Cromwell, F. A. Miller, A. R. Johnson, R. L. Frank y D. J. Wallace, *J. Am. Chem. Soc.*, **71** (1949) 3337. b) J. Weinstein y M. Wyman, *J. Org. Chem.*, **23** (1958) 1618; c) G. O. Dudek y G. P. Volpp, *J. Am. Chem. Soc.*, **85** (1963) 2697; d) J. Dabrowski y K. Kamińska-Trela, *J. Am. Chem. Soc.*, **98** (1976) 2826; e) J. D. Larsen y H. Bundgaard, *Arch. Pharm. Chem. Sci.*, **14** (1986) 52, f) S. Fustero, M. G. de la Torre, V. Jofré, R. P. Carlón, A. Navarro y A. Fuentes, *J. Org. Chem.*, **63** (1998) 825.

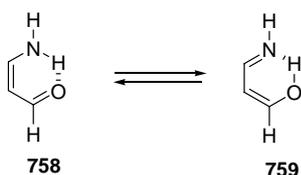
<sup>339</sup> K. Ueno y A. E. Martell, *J. Phys. Chem.*, **61** (1957) 257.

<sup>340</sup> J. Weinstein y M. Wyman, *J. Org. Chem.*, **23** (1958) 1618; d) G. O. Dudek y G. P. Volpp, *J. Am. Chem. Soc.*, **85** (1963) 2697.

<sup>341</sup> M. Noguiera Eberlin, Y. Takahata y C. Kascheres, *J. Mol. Struct (THEOCHEM)*, **207** (1990) 143.

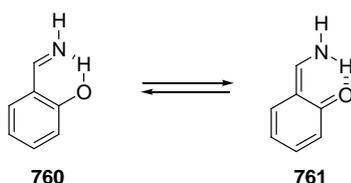
<sup>342</sup> J. C. Garro, G. D. Manzanares, G. N. Zamarbide, C. A. Ponce, M. R. Estrada y E. A. Jáuregui, *J. Mol. Struct (THEOCHEM)*, **545** (2001) 17.

<sup>343</sup> G. Buemi, F. Zuccarello, P. Venuvanalingam y M. Ramalingam, *Theor. Chem. Acc.*, **104** (2000) 226.

**Tabla 121.** Energías relativas del equilibrio **758-759**.

	<b>758</b>	<b>759</b>
<b>PM3</b>	0.0	6.6
<b>B3LYP</b>	0.0	5.0
<b>B3LYP opt</b>	0.0	7.5

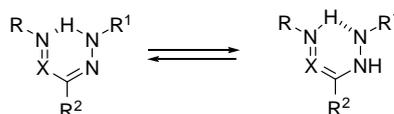
Los aductos derivados del salicilaldehído incorporan a la tautomería anterior el efecto de formar parte de una anillo aromático y, por otra parte, la competencia entre la forma enamínica y la aromaticidad del anillo bencénico.

**Tabla 122.** Energías relativas del equilibrio **760-761**.

	<b>760</b>	<b>761</b>
<b>PM3</b>	1.4	0.0
<b>B3LYP OPT</b>	0.0	4.3

Aunque el cálculo semiempírico favorece la forma enamínica, el cálculo DFT indica que es la forma enólica la más estable. No obstante, no deja de sorprender la escasa diferencia de estabilidad, en contra de la idea intuitiva de que la pérdida de aromaticidad debería desfavorecer a la forma enamínica **761**. De algún modo la existencia de un ciclo de seis miembros formado a través del puente de hidrógeno es tan estable que podría considerarse *cuasi*-aromático. Comportamientos similares de estructuras tautoméricas en los que un ciclo de seis miembros a través de un enlace por puente de hidrógeno, muestran una estabilidad especial, aparentemente anómala, son mostrados por las osazonas (X=CH) y los formazanos (X=N) (Esquema 154).<sup>344</sup>

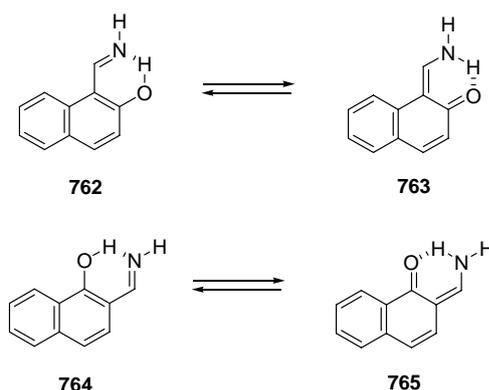
<sup>344</sup> Para una revisión reciente de equilibrios tautoméricos y deslocalización electrónica  $\pi$  ver: E. D. Raczynska, W. Kosinska, B. Ósmialowski y R. Gawinecki, *Chem. Rev.*, **105** (2005) 3561.



Esquema 154

Esta diferencia de energía tan pequeña explica que en disolución y en función de los sustituyentes, pueda existir sólo la forma imínica o la forma enamínica o, en algunos casos, un equilibrio entre ambas.<sup>345,346,347,348,349,350,351,352,353,354,355,356</sup>

El caso de las bases de Schiff del amoníaco con el 2-hidroxi-1-naftaldehído (**762-763**) y el 1-hidroxi-2-naftaldehído (**764-765**) es similar, aunque ahora la posible pérdida de aromaticidad de uno de los anillos de naftaleno no sería tan grande como en el caso de los salicilderivados, ya que el segundo anillo contribuye en menor extensión que el primero a la aromaticidad.



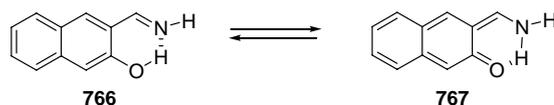
- 
- <sup>345</sup> N. M. D. Brown y D. C. Nonhebel, *Tetrahedron*, **24** (1968) 5655.  
<sup>346</sup> S. R. Salman, J. C. Lindon, R. D. Farrant y T. A. Carpenter, *Magn. Reson. Chem.*, **31** (1993) 991.  
<sup>347</sup> A. Elmani, M. Kabak, E. Kavlakoglu, Y. Elerman y T. N. Durlu, *J. Mol. Struct.*, **510** (1999) 207.  
<sup>348</sup> J. Sitkowski, L. Stefaniak, T. Dziembowska, E. Grech, E. Jagodzińska y G. A. Webb, *J. Mol. Struct.*, **381** (1996) 177.  
<sup>349</sup> V. Vargas y L. Amigo, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 2*, (2001) 1124.  
<sup>350</sup> K. Neuvonen, F. Fülöp, H. Neuvonen, A. Koch, E. Kleinpeter y K. Pihlaja, *J. Org. Chem.*, **66** (2001) 1124.  
<sup>351</sup> I. Sztatmári, T. A. Martinek, L. Lázár y F. Fülöp, *Tetrahedron*, **59** (2003) 2877.  
<sup>352</sup> A. R. Katritzky, I. Ghiviriga, P. Leeming y F. Soti, *Magn. Reson. Chem.*, **34** (1996) 518.  
<sup>353</sup> J. -C. Zhuo, *Org. Magn. Reson.*, **37** (1999) 259.  
<sup>354</sup> S. H. Alarcón, A. C. Olivieri, G. R. Labadie, R. M. Cravero y M. González-Sierra, *Tetrahedron*, **51** (1995) 4619.  
<sup>355</sup> L. Antonov, W. M. F. Fabian, D. Nedeltcheva y F. S. Kamounah, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 2*, (2000) 1173.  
<sup>356</sup> W. Schilf, B. Kamiński y T. Dziembowska, *J. Mol. Struct.*, **602-603** (2002) 41.

**Tabla 123.** Energías relativas de los equilibrios entre **762-763** y **764-765**.

	<b>762</b>	<b>763</b>	<b>764</b>	<b>765</b>
<b>PM3</b>	0.0	2.6	0.5	1.3
<b>B3LYP</b>	4.0	3.5	0.0	0.2
<b>B3LYP opt</b>	3.7	3.8	1.0	0.0

Los cálculos semiempíricos sugieren que la forma fenolimínica es más estable en ambos casos, pero los cálculos *ab initio* indican lo contrario para **764-765** e idéntica energía para **762-763**. Sin embargo, las diferencias de energía son tan pequeñas que cualquier perturbación producida por los sustituyentes, la polaridad del disolvente o la temperatura puede invertir estas relaciones.

En cambio, la posible tautomería de la imina del 3-hidroxi-1-naftaldehído y el amoníaco (**766**) está fuertemente comprometida por la pérdida de aromaticidad de ambos anillos en la forma enamínica **767**.

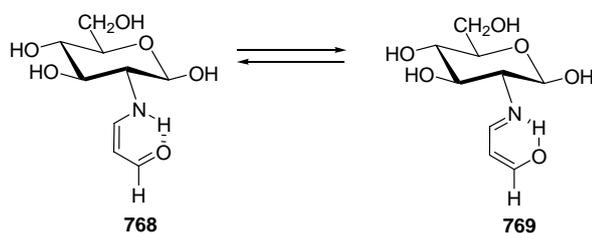
**Tabla 124.** Energías relativas del equilibrio **766-767**.

	<b>766</b>	<b>767</b>
<b>PM3</b>	1.0	15.3
<b>B3LYP</b>	2.5	12.3
<b>B3LYP opt</b>	3.5	8.2

Ambos tipos de cálculo muestran lo fuertemente desfavorecida que está la formación de la enamina. En este caso sólo la forma imínica podrá observarse.

### 3.8.3.2. Estabilidad de iminas y enaminas derivadas de la D-glucosamina.

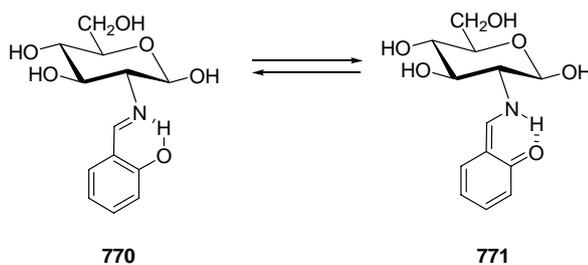
La introducción en las estructuras anteriores de la agrupación 2-desoxi- $\beta$ -D-glucopiranos-2-ilo produce resultados similares a los comentados, aunque varían las diferencias de energía entre tautómeros análogos.



**Tabla 125.** Energías relativas del equilibrio de **768-769**.

	<b>768</b>	<b>769</b>
<b>PM3</b>	0.0	0.8
<b>B3LYP opt</b>	0.0	0.5

De nuevo es la forma enamínica **768** la más estable, aunque con escasa diferencia energética con la forma enólica **769**.



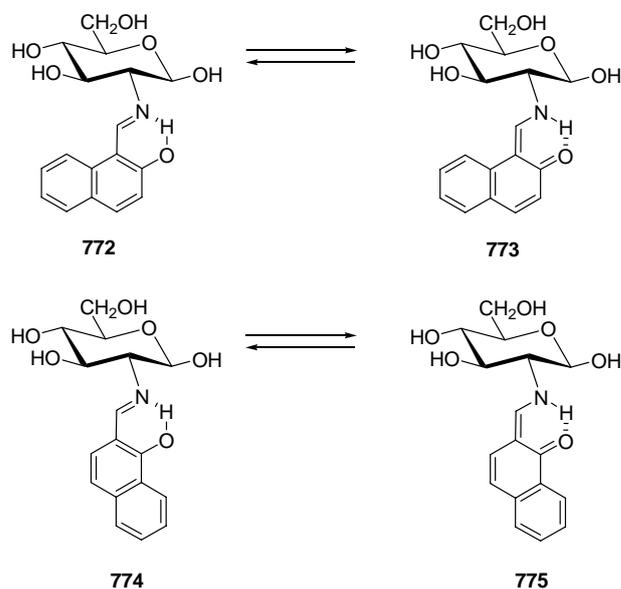
**Tabla 126.** Energías relativas del equilibrio de **770-771**.

	<b>770</b>	<b>771</b>
<b>PM3</b>	0.6	0.0
<b>B3LYP opt</b>	0.0	6.4

El cálculo semiempírico vuelve a mostrar como más estable a la forma enolimínica de los derivados del *o*-salicilaldehído, que es el resultado experimental encontrado en nuestras experiencias.

En los dos equilibrios de los naftilderivados **772-775** ambos tipos de cálculo indican como más estable la forma fenolimínica, en claro contraste con el resultado experimental que indica que en DMSO-*d*<sub>6</sub> la forma más estable es la de enamina.

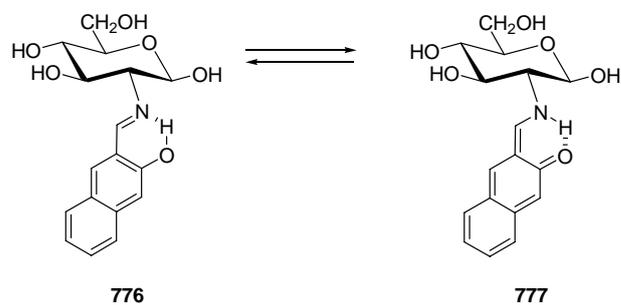
### 3.8. Cálculos computacionales



**Tabla 127.** Energías relativas de los equilibrios entre **772-773** y **774-775**.

	<b>772</b>	<b>773</b>	<b>774</b>	<b>775</b>
<b>PM3</b>	3.4	10.1	4.4	5.5
<b>B3LYP OPT</b>	2.5	7.4	0.0	0.7

Finalmente, en el caso del 3-hidroxi-2-naftaldehído el cálculo PM3 vuelve a mostrar que la forma fenol-imínica es mucho más estable que la enamínica. Sin embargo, no hemos podido calcular la diferencia de energía entre ambas con el método B3LYP, ya que durante la optimización no se obtiene un mínimo que se corresponda con la estructura de **777** sino que colapsa a la estructura **776**, demostrando su mayor estabilidad.



**Tabla 128.** Energías relativas del equilibrio entre 776-777.

	776	777
PM3	0	17.2
B3LYP OPT	0	0

Sin embargo, una de las limitaciones fundamentales de los de cálculos realizados es que en ningún caso estamos teniendo en cuenta los efectos del disolvente, ya que están referidos al vacío. Aunque en principio, en algunos casos la imina pueda resultar más estable, esto puede cambiar si se tiene en cuenta otras propiedades calculadas, como el momento dipolar de las moléculas. Al hacerlo observamos que, de forma general, la molécula de enamina tiene un momento dipolar ( $\mu \sim 5,5$ ) bastante superior a la molécula de imina ( $\mu \sim 3.0-3.5$ ), lo que explica que en disolución de dimetilsulfóxido, con una constante dieléctrica moderadamente elevada ( $\epsilon = 48$ ), se encuentre en mayor proporción la forma de enamina.

Por tanto, una aproximación más realista para poder comparar los resultados obtenidos con los experimentales sería llevar a cabo un estudio de las moléculas teniendo en cuenta en el cálculo la constante dieléctrica del disolvente.

### 3.8.4. Equilibrio anomérico. Estudio de la estabilidad entre anómeros alfa y beta.

Otro de los objetivos de nuestros cálculos era iniciar una determinación de la estabilidad relativa de los anómeros alfa y beta de una base de Schiff para poner de manifiesto cual de ellas es más estable.

Como ya hemos señalado anteriormente, la presencia del disolvente en este tipo de cálculos es fundamental. El agua en la química de carbohidratos juega un papel crucial llegando incluso a dictar las conformaciones de los mismos. Sin embargo, la consideración del disolvente en los cálculos está también ligada al uso de programas específicos, en ocasiones de diseño personalizado.

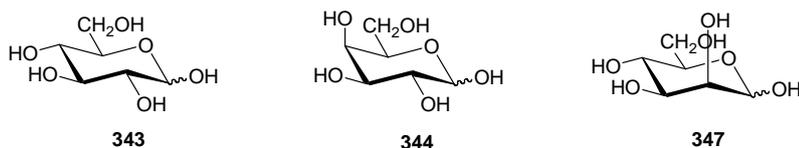
Una solución encontrada para resolver dicho problema es tener en cuenta únicamente la primera capa de moléculas de agua que se disponen alrededor de la molécula de carbohidrato en disolución.

Hay diversas técnicas computacionales para estudiar el fenómeno de la hidratación, pero los métodos DFT, en los que una molécula de agua explícitamente interacciona con el carbohidrato, proporcionan una información que no se puede obtener mediante otras medidas o cálculos disponibles. Por ejemplo, el modelo de reacción del

### 3.8. Cálculos computacionales

campo continuo no considera explícitamente la molécula de agua y por lo tanto, se pierde información referente al enlace de hidrógeno o a detalles conformacionales que dependen de los efectos de la hidratación. Los métodos que utilizan explícitamente moléculas de agua empleando campos de fuerza empíricos para realizar estudios de dinámica molecular o bien estudios de Montecarlo son útiles para predecir los efectos de la solvatación en sistemas moleculares moderadamente grandes;<sup>357</sup> sin embargo, estos métodos empíricos son muy pobres simulando los efectos de la solvatación de carbohidratos, generalmente por que no han sido parametrizados para estos cálculos.<sup>358</sup>

Como ejemplo de este tipo de cálculos tenemos los estudios de Momany y *col.*<sup>359,360,361,362</sup> sobre la anomería  $\alpha$  y  $\beta$  de la D-glucosa (**343**), D-galactosa (**344**) y D-manosa (**347**). Realizan un detallado análisis de las conformaciones a un nivel de teoría B3LYP/6-311++G\*\* estudiando no sólo en el vacío sino también sus monohidratos y sus pentahidratos.



En su estudio encuentran 26 monohidratos y 37 pentahidratos de la  $\alpha$  y  $\beta$ -D-glucopiranososa y, a partir de sus energías, calculan la proporción  $\alpha/\beta$  en el equilibrio. Los resultados obtenidos se recogen en la tabla 129 y se comparan con los datos experimentales.

<sup>357</sup> G. L. Strati, J. L. Willett y F. A. Momany, *Carbohydr. Res.*, **337** (2002) 1833; b) F. A. Momany y J. L. Willett, *J. Comput. Chem.*, **21** (2000) 1204; c) C. Molteni y M. Parrinello, *J. Am. Chem. Soc.*, **120** (1998) 2168; d) C. Simmerling, T. Fox y P. A. Kollman, *J. Am. Chem. Soc.*, **120** (1998) 5771; e) G. D. Rockwell y T. B. Grindley, *J. Am. Chem. Soc.*, **120** (1998) 10953; f) H. Senderowitz y W. C. Still, *J. Phys. Chem. B.*, **101** (1997) 1409; g) C. C. Chambers, G. D. Chambers, G. D. Hawkins, C. J. Cramer y G. Truhlar, *J. Phys. Chem.*, **100** (1996) 16385; h) N. W. H. Cheetham y K. Lam, *Carbohydr. Res.*, **282** (1996) 13.

<sup>358</sup> H. Senderowitz, C. Parish y W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.*, **118** (1996) 2078.

<sup>359</sup> M. Appell, G. Strati, J. L. Willett y F. A. Momany, *Carbohydr. Res.*, **339** (2004) 537.

<sup>360</sup> F. A. Momany, M. Apell, J. L. Willett y W. B. Bosma, *Carbohydr. Res.*, **340** (2005) 1638.

<sup>361</sup> F. A. Momany, M. Apell, J. L. Willett, U. Schnupf y W. B. Bosma, *Carbohydr. Res.*, **341** (2006) 525.

<sup>362</sup> M. Apell, J. L. Willett y F. A. Momany, *Carbohydr. Res.*, **340** (2005) 459.

**Tabla 129.** Proporción proporción  $\alpha/\beta$  en el equilibrio de los monohidratos y pentahidratos de **343** y **347**.

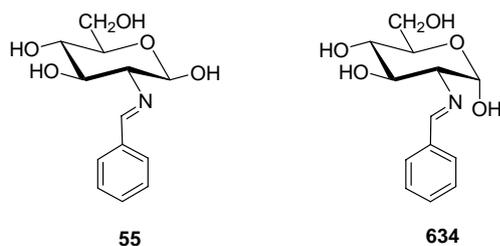
Especie	343		347	
	$\alpha$	$\beta$	$\alpha$	$\beta$
Vacío <sup>a</sup>	63	37	50	50
Monohidrato <sup>b</sup>	52	48		
Pentahidrato <sup>c</sup>	32	68		
Experimental <sup>d</sup>	36	64	68	32

<sup>a</sup>Ref 358 para **343** y ref 361 para **347**, <sup>b</sup>ref 359, <sup>c</sup>Ref 360, <sup>d</sup>Ref. 363 para **347** y Ref. 174 para **343**

Contrariamente a los resultados experimentales en disolución, en el vacío está favorecido el anómero  $\alpha$ . Puede observarse que la introducción de una molécula de agua hace decrecer la relación  $\alpha/\beta$  aproximándola a la experimental, que se sólo se alcanza después de considerar explícitamente cinco moléculas de agua alrededor de la molécula de D-glucosa.

En nuestro caso queríamos determinar la influencia del agua en la estabilidad relativa de los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$  y decidimos estudiar directamente el monohidrato. El motivo fundamental estribaba en que la presencia de la agrupación imínica crea un centro muy básico dentro de la molécula y la interacción con la molécula de agua se podría esperar que fuera más fuerte con dicho centro; es decir, con el nitrógeno imínico.

Escogimos realizar el cálculo sobre el bencilidénderivado **55**, por ser la imina aromática más sencilla derivada de la D-glucosamina, y su anómero  $\alpha$  **634**.



Por tanto, lo que hicimos fue colocar una molécula de agua próxima al OH anomérico, de forma que existiera la posibilidad de formar un puente de hidrógeno entre dicha molécula de agua, el hidroxilo anomérico y el nitrógeno de la función de imina. En primer lugar se llevó a cabo una optimización geométrica mediante el método

<sup>363</sup> S. J. Angyal, *Aust. J. Chem.*, **21** (1968) 2737.

### 3.8. Cálculos computacionales

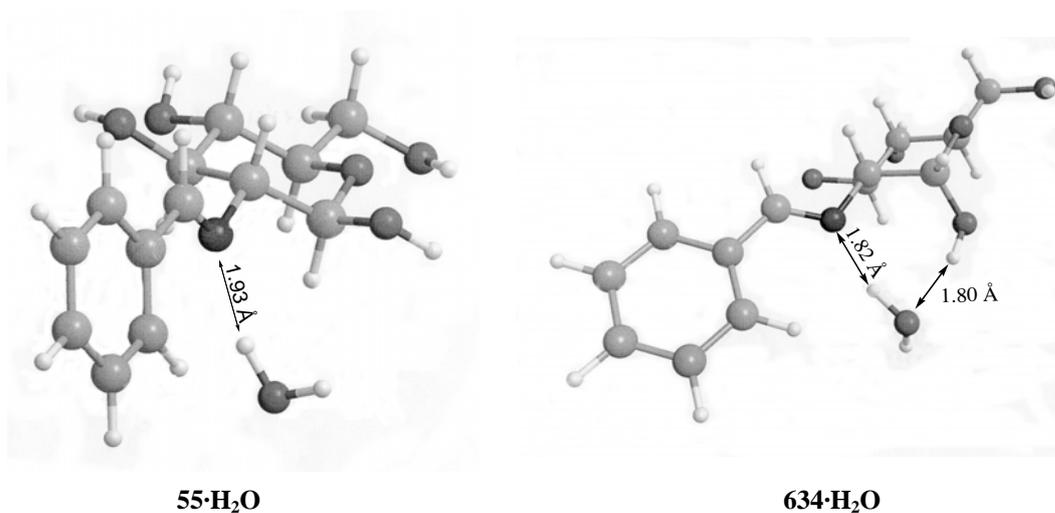
semiempírico PM3 y posteriormente se refinó el cálculo a nivel DFT, utilizando el método B3LYP/6-31G\*.

El resultado obtenido se recoge en la tabla 130 y se visualiza en la figura 191. Como esperabamos, en el caso del anómero  $\beta$  se genera un puente de hidrógeno entre el nitrógeno imínico y la molécula de agua. Sin embargo, en el anómero  $\alpha$  la interacción es más importante, ya que se establece un segundo puente de hidrógeno entre la molécula de agua y el hidroxilo anomérico axial. La distancia de estos enlaces de hidrógeno es menor que la del enlace en **55**, indicando unas interacciones más intensas, que probablemente sean las responsables de que el monohidrato del anómero  $\alpha$  sea más estable que el del  $\beta$ .

**Tabla 130.** Energías electrónicas B3LYP/6-31G\* de los monohidratos de **55** y **634**.<sup>a</sup>

	Energía (HF)	Energía (kcal/mol)	Energía relativa
<b>55</b> ·H <sub>2</sub> O	-1012.8564	-635577.5	4.9
<b>634</b> ·H <sub>2</sub> O	-1012.8642	-635582.5	0.0

<sup>a</sup>En Hartree a nivel



**Figura 191.** Estructura calculada a nivel B3LYP/6-31G\* de los monohidratos de **55** y **634**

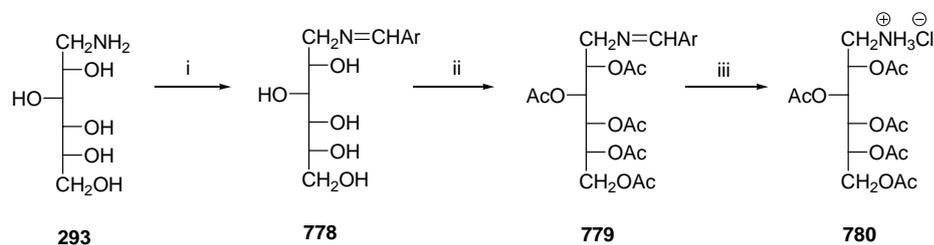
Es evidente que es necesario considerar más moléculas de agua interaccionando con los hidroxilos del resto de azúcar, pero estos cálculos exceden el alcance de este trabajo y se desarrollarán en un futuro próximo.

### 3.9. Aplicaciones sintéticas de las Bases de Schiff.

Utilizando los conocimientos adquiridos hemos llevado a cabo algunas aplicaciones sintéticas en las que se ha utilizado la preparación de iminas y enaminas derivadas de 2-amino-2-desoxi-aldosas bien como materia prima bien como grupo protector temporal del grupo amino.

#### 3.9.1. Bases de Schiff derivadas de la D-glucamina

Hemos abordado la condensación de la D-glucamina, 1-amino-1-desoxi-D-glucohexitol, con diversos aldehídos tratando de cubrir dos objetivos. El primero, obtener modelos más sencillos de las bases de Schiff que los correspondientes a las 2-amino-2-desoxialdosas, para realizar su análisis estructural y obtener datos espectroscópicos de referencia en nuestros estudios, ya que en este tipo de derivados no está presente la complicación que introducen los equilibrios de anomerización y de variación del tamaño del anillo del resto de azúcar. El segundo objetivo perseguía utilizar la agrupación imínica como protector del grupo amino (**778**) para obtener derivados per-*O*-acilados de la D-glucamina (**780**).



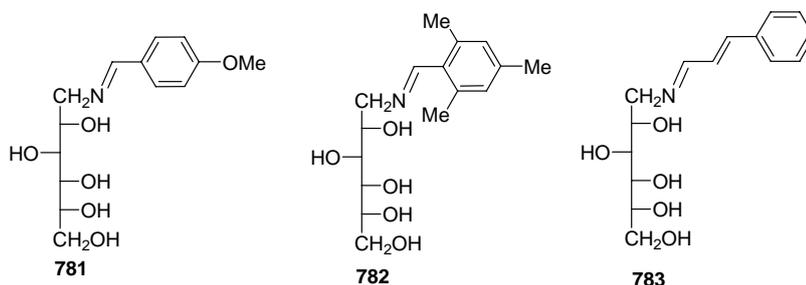
**Esquema 155.** Reactivos: i,  $\text{ArCHO}$ ; ii,  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ ; iii,  $\text{HCl}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_3\text{COCH}_3$ .

La síntesis de las iminas se lleva a cabo disolviendo la D-glucamina en agua y adicionando bajo agitación el aldehído correspondiente, puro si es líquido o disuelto en la mínima cantidad de metanol. Las iminas se insolubilizan en poco tiempo.

##### 3.9.1.1. Bases de Schiff procedentes de arilaldehídos

Por condensación con anisaldehído, 2,4,6-trimetilbenzaldehído y cinamaldehído hemos obtenido las iminas **781-783**.

### 3.9. Aplicaciones sintéticas de las bases de Schiff



Los datos espectroscópicos confirman las estructuras asignadas (Tablas 131-133). El espectro IR muestra la absorción del enlace de C=N a  $\sim 1640\text{ cm}^{-1}$ .

En los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN (fig 193) se observa la señal del protón imínico a  $\sim 8.0$ - $8.2$  ppm, singlete para **781** y **782** y doblete para **783**, por estar acoplado el hidrógeno imínico con los protones de la agrupación etilénica. Los cinco grupos hidroxílicos se localizan en la zona 4.2-5.0 ppm mientras que todos los protones unidos a carbonos del resto de azúcar lo hacen en el intervalo  $\sim 3.2$ - $4.0$  ppm.

En los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN es de destacar la señal del carbono imínico a  $\sim 162$  ppm. Los carbonos metilénicos terminales de la D-glucamina presentan desplazamientos químicos casi coincidentes a  $\sim 63$  ppm y lo mismo ocurre entre el resto de los carbonos, lo que suele ser típico de cadenas polihidroxílicas acíclicas.

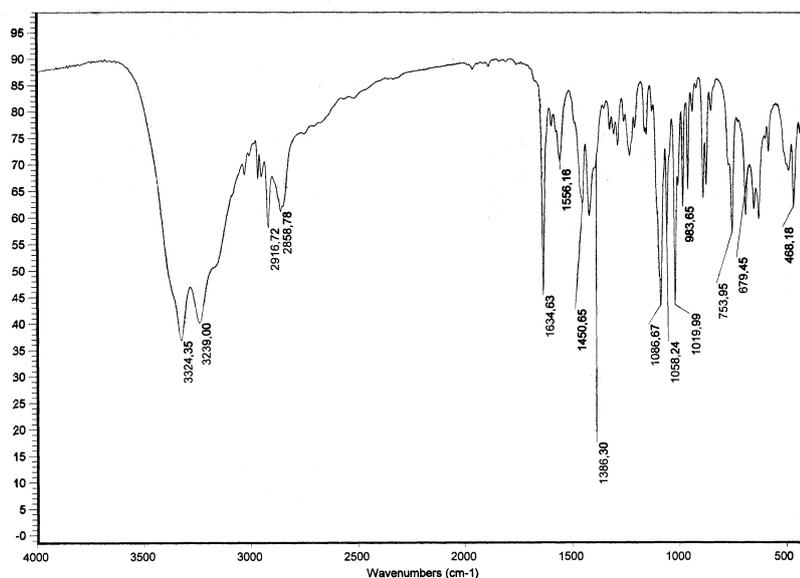


Figura 192. Espectro de IR de 783.

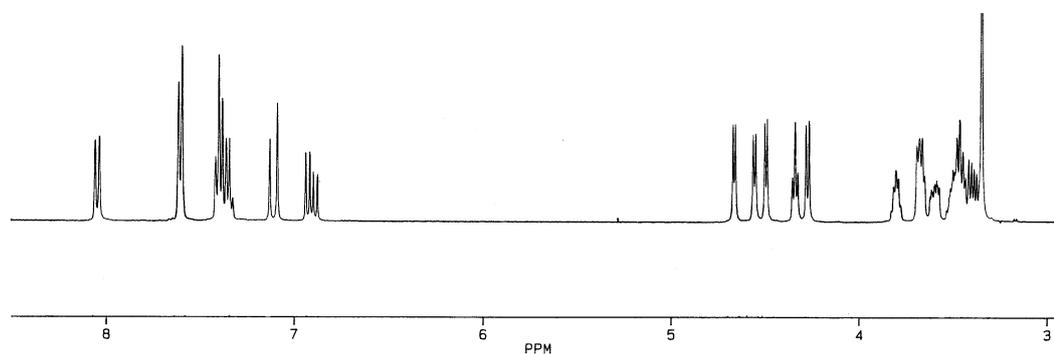


Figura 193. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de 783.

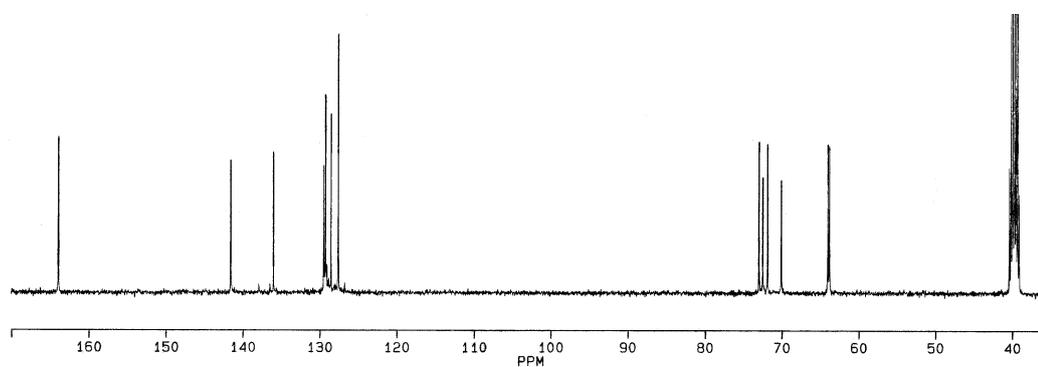


Figura 194. Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de 783.

Tabla 131. Datos de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\delta$ , ppm) de los compuestos 781-787<sup>a</sup>

Comp	ArCHN	H-1	H-1'	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'
781	8.25 s	3.72 c	3.51 m	3.81 c	3.70 m	3.50 m	3.50 m	3.59 m	3.38 ddd
782	8.44 s	3.75 m	--	3.75 m	3.64 m	3.50 m	3.50 m	---	---
783	8.04 d	3.66 m	--	3.80 c	---	3.48 m	3.48 m	3.59 m	3.48 m
784	8.49 s	3.82 m	3.50 m	3.82 m	3.66 t	3.50 m	3.50 m	3.59 m	3.39 ddd
785	9.00 d	3.80 m	3.61 m	3.80 m	3.67 t	3.52 m	3.52 m	3.61 m	3.42 ddd
786	8.27 d	3.76 m	3.61 m	3.76 m	3.67 t	3.52 m	3.52 m	3.61 m	3.43 dt
787	8.68 s	3.76 m	3.52 m	3.76 m	3.71 t	3.61 m	3.52 m	3.52 m	3.42 dt

<sup>a</sup>En DMSO- $d_6$  a 400 MHz.

### 3.9. Aplicaciones sintéticas de las bases de Schiff

**Tabla 132.** Constantes de acoplamiento (Hz) de los compuestos **781-787**<sup>a</sup>

Comp	$J_{1,1}$	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{5,6}$	$J_{5,6'}$	$J_{6,6'}$
<b>781</b>	4.8	5.2	5.3	---	---	5.4	11.1
<b>783</b>	10.5	5.3	5.3	---	3.0	---	10.6
<b>784</b>	---	---	4.6	0	2.9	5.7	11.0
<b>785</b>	---	---	5.1	---	---	5.2	11.0
<b>786</b>	---	---	5.0	---	---	5.4	10.8
<b>787</b>	12.4	4.4	5.2	---	---	5.2	10.4

<sup>a</sup>En DMSO- $d_6$  a 400 MHz.

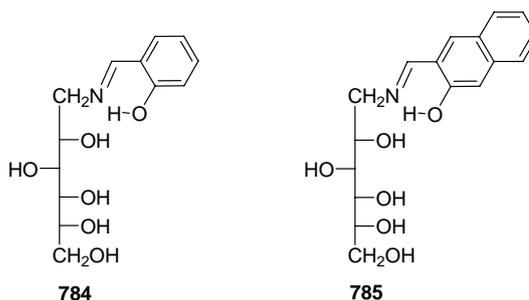
**Tabla 133.** Datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\delta$ , ppm) de los compuestos **781-787**<sup>a</sup>

Comp	CH=N/CH=CH	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<b>781</b>	161.36	63.47	72.73	70.14	72.20	71.75	63.74
<b>782</b>	156.27	64.35	72.43	70.58	71.46	71.17	64.47
<b>783</b>	163.84	63.69	72.84	69.93	72.35	71.71	63.88
<b>784</b>	166.87	61.55	72.48	70.31	71.91	71.74	63.66
<b>785</b>	159.00	53.68	72.24	70.36	71.66	71.51	63.83
<b>786</b>	162.98	52.95	72.12	70.33	71.64	71.36	63.63
<b>787</b>	166.84	62.41	72.42	70.38	71.40	71.77	63.71

<sup>a</sup>En DMSO- $d_6$  a 100 MHz.

#### 3.9.1.2. Bases de Schiff procedentes de *orto*-hidroxiarilaldehídos.

El tratamiento de la D-glucamina con *o*-salicilaldehído y con 2-hidroxi-3-naftaldehído permitió preparar las iminas **784** y **785**, respectivamente.



Los datos espectroscópicos confirman que su estructura es de imina (tablas 131-133). En el espectro IR se observa una banda de intensidad media a  $\sim 1640\text{ cm}^{-1}$  debida a la agrupación imínica.

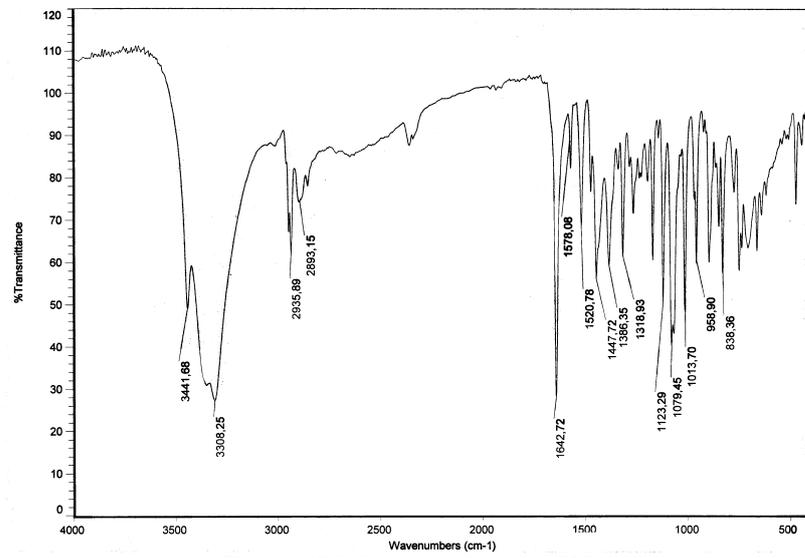


Figura 195. Espectro de IR de 785.

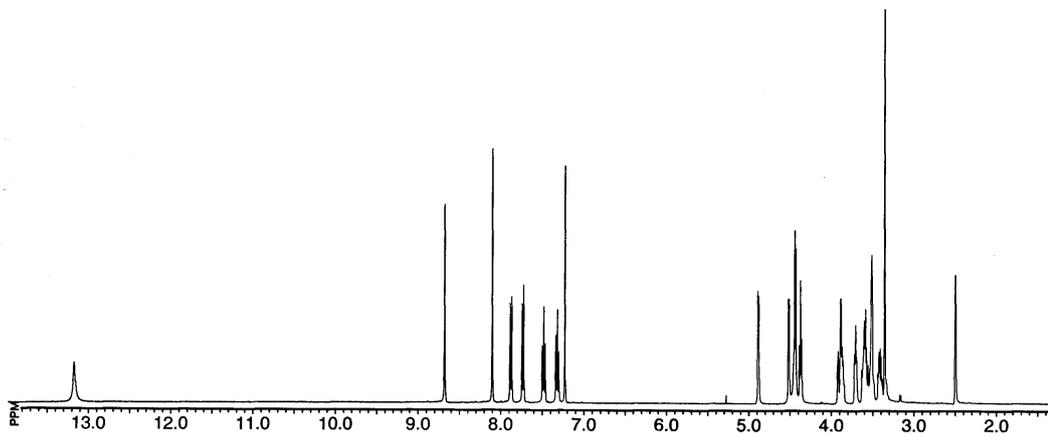


Figura 196. Espectro de <sup>1</sup>H-RMN de 785.

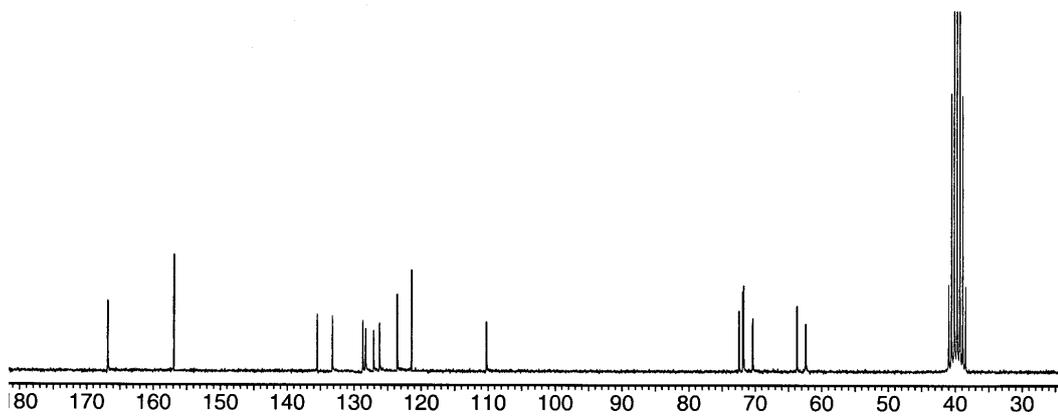
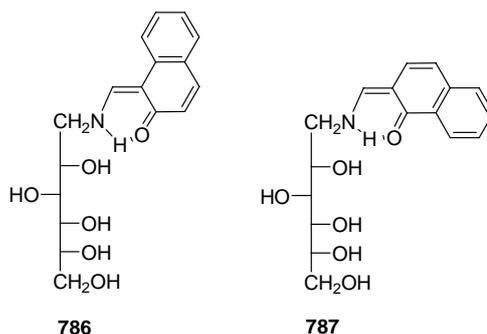


Figura 197. Espectro de <sup>13</sup>C-RMN de 785.

### 3.9. Aplicaciones sintéticas de las bases de Schiff

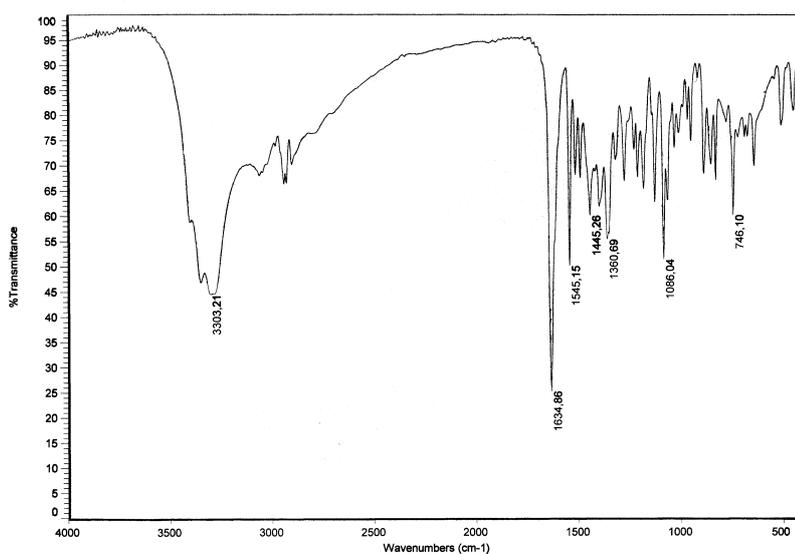
El desplazamiento químico de los hidroxilos fenólicos ( $\delta_{\text{OH}} > 13$  ppm) indica la presencia del puente de hidrógeno intramolecular.

En contraste, cuando se utilizó el 2-hidroxi-1-naftaldehído y el 1-hidroxi-2-naftaldehído se aislaron las enaminas **786** y **787**.



Los espectros de IR mostraron una absorción a  $\sim 1635 \text{ cm}^{-1}$ , la más intensa del espectro (fig. 195). Esta intensidad es característica de la vibración de tensión de un carbonilo de enamina y no de la agrupación de imina (comparar con la intensidad de la absorción que presentan las iminas **781-785**).

La señal del metino exocíclico del resto aromático aparece como doblete a  $\sim 9$  ppm, ya que está acoplado con el NH, que se presenta como un singlete ancho. El espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN confirma la estructura de enamina al mostrar la señal del carbonilo a  $\sim 180$  ppm.



*Figura 198. Espectro de IR de 786.*

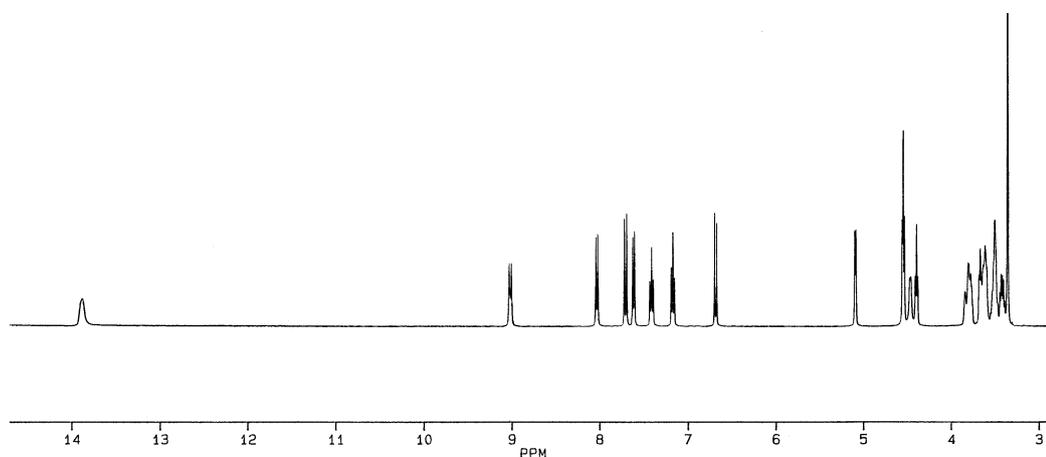


Figura 199. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de 786.

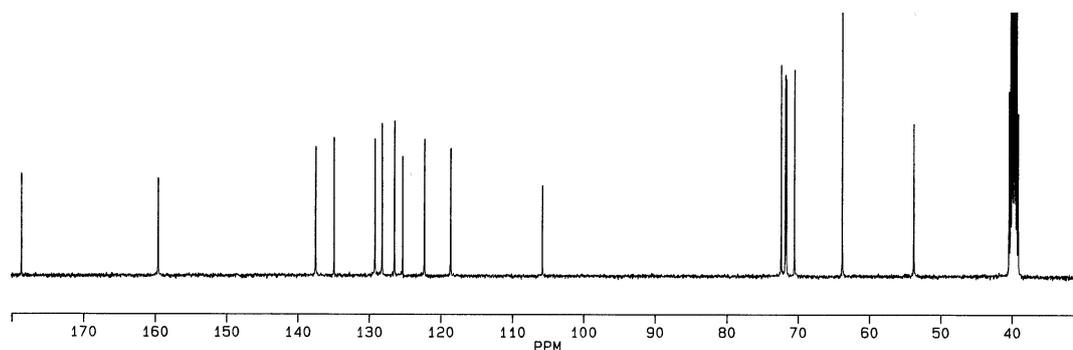
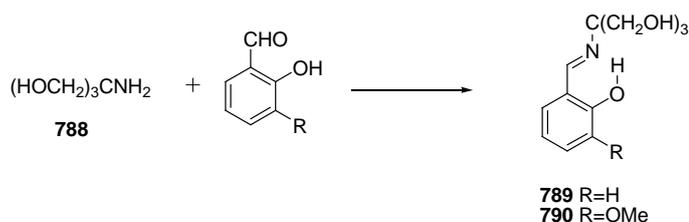


Figura 200. Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de 786.

### 3.9.2. Iminas derivadas de la $\alpha,\alpha,\alpha$ -tris(hidroxi metil)metilamina

También para obtener compuestos modelo hemos estudiado la síntesis de iminas derivadas de una segunda polihidroxialquilamina: la  $\alpha,\alpha,\alpha$ -tris(hidroxi metil)metilamina (**788**). Dada la simetría de la molécula sus espectros deben ser muy simples.

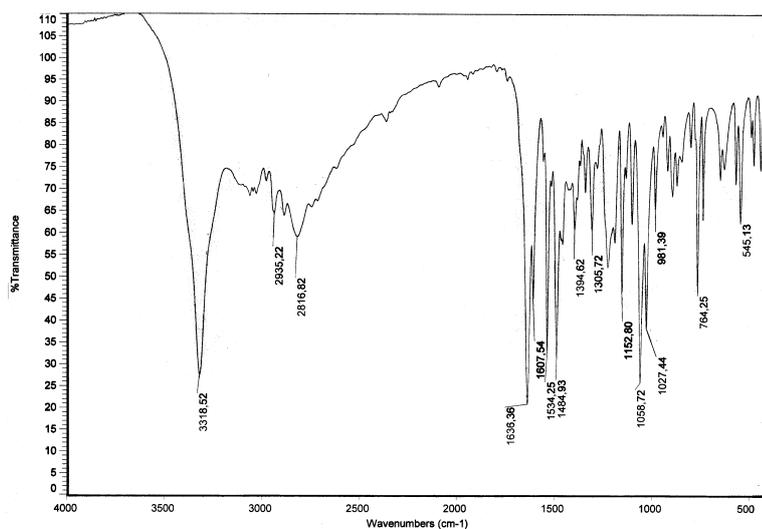
La condensación de **788** con *o*-salicilaldehído y *o*-vainillina en disolución acuosa o metanol-agua condujo a las iminas **789** y **790**, respectivamente.



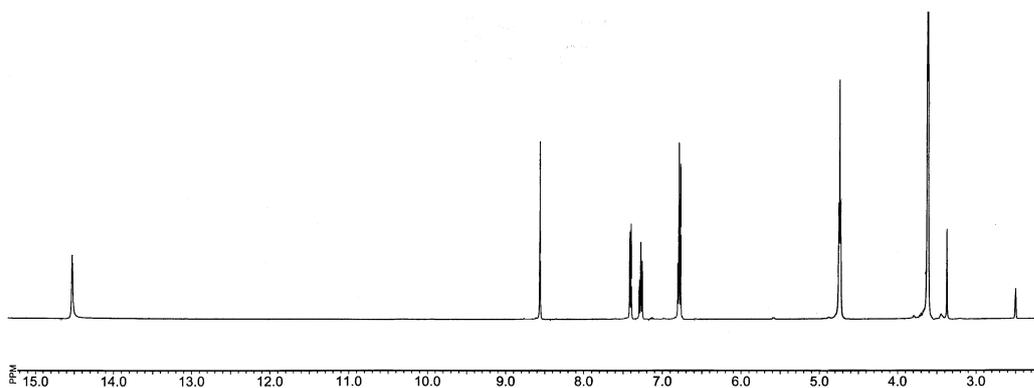
Esquema 156

### 3.9. Aplicaciones sintéticas de las bases de Schiff

Las estructuras están apoyadas por sus datos espectroscópicos. En el IR muestran la vibración de tensión del enlace C=N ( $\nu_{\text{C=N}} \sim 1640 \text{ cm}^{-1}$ ) (Fig. 201). Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN, muy simples, muestran señales singlete a  $\sim 8.5 \text{ ppm}$  y  $14.5 \text{ ppm}$  para **789** indicando que su estructura es de imina, lo que es confirmado por la presencia en el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de la señal del carbono imínico a  $\sim 165 \text{ ppm}$  (Fig 202 y 203).



**Figura 201.** Espectro de IR de **789**.



**Figura 202.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **789**.

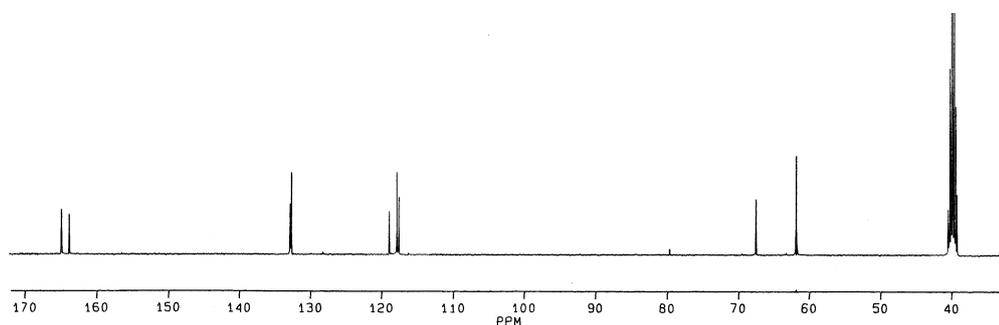
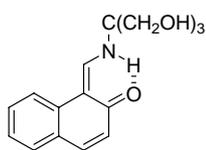


Figura 203. Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de 789.

En cambio, el aducto de **788** con 2-hidroxi-1-naftaldehído presenta estructura de enamina (**791**), ya que las señales del NH (~14 ppm) y del CH=N (~8.9 ppm) son dobletes y muestra una señal de carbonilo a ~180 ppm.



791

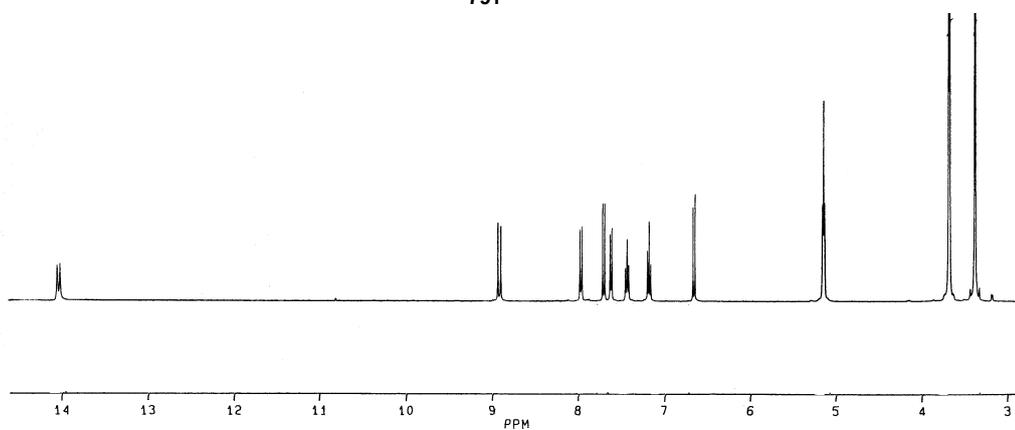


Figura 204. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de 791.

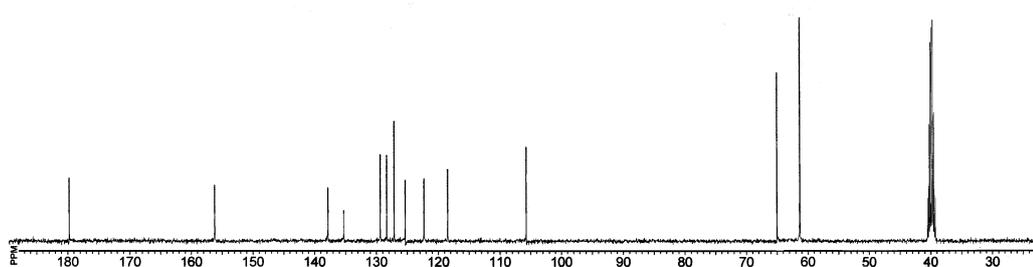


Figura 205. Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de 791.

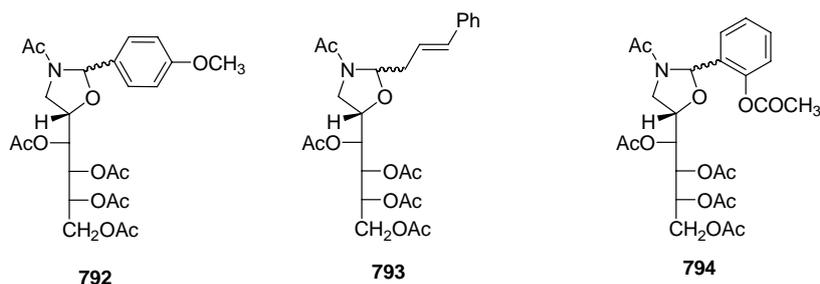
Tabla 134. Datos de  $^1\text{H-RMN}$  de **789**, **790** y **791**<sup>a</sup>

Comp	NCH	CH <sub>2</sub>	OH	XH <sup>b</sup>
<b>789</b>	8.56 s	3.61 d	4.74 t	14.53 s
<b>790</b>	8.46 s	3.62 d	4.83 t	14.67 s
<b>791</b>	8.88 d	3.66 d	5.12 t	14.02 d

<sup>a</sup>En DMSO-*d*<sub>6</sub>; <sup>b</sup>OH fenólico ó NH

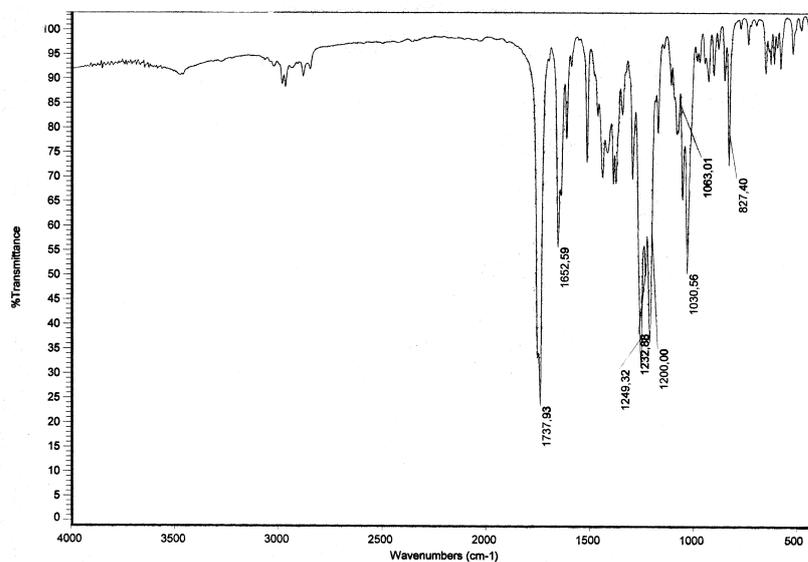
### 3.9.3. Síntesis de oxazolidinas quirales.

Con objeto de obtener per-*O*-acetiliminas **780** hemos llevado a cabo la acetilación del anisalderivado **781**, el cinamalderivado **783** y el *o*-salicilderivado **784** con anhídrido acético en piridina. Sin embargo, el estudio espectroscópico demostró que los nuevos compuestos **784-786**, respectivamente, no tenían la estructura esperada de per-*O*-acetilimina (**779**) sino una estructura de oxazolidina.



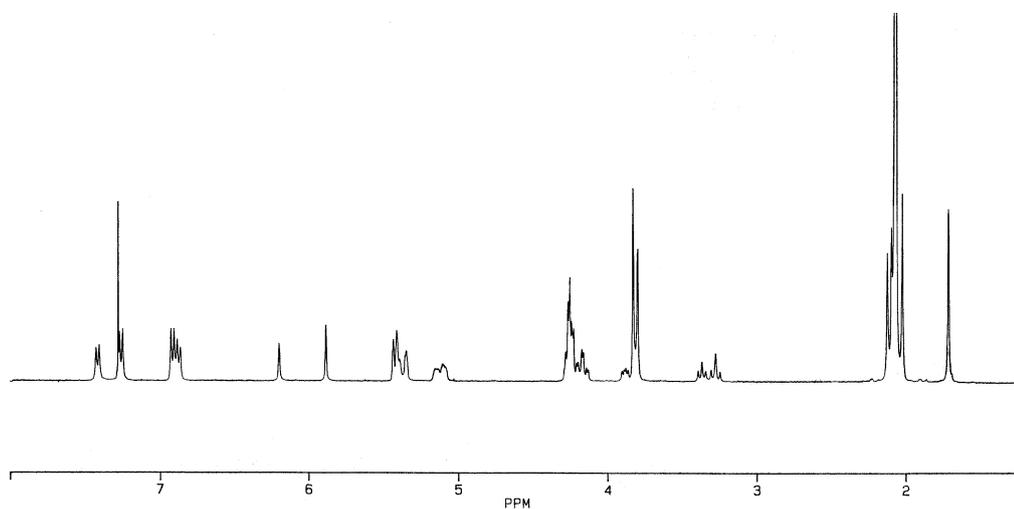
#### 3.9.3.1. Determinación estructural

Los espectros de IR mostraron una absorción de intensidad media a  $\sim 1652\text{ cm}^{-1}$ , que se correspondería con la vibración de tensión del carbonilo de la agrupación de amida (Fig 206).



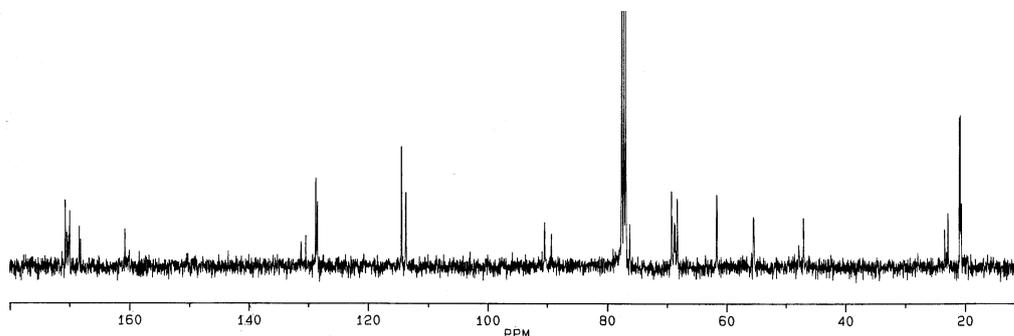
*Figura 206. Espectro de IR de 792.*

Pero los datos más significativos acerca de la nueva estructura proceden de los espectros de RMN. Estos se mostraron muy complejos al presentar más señales de las esperadas (Fig 207 y 208).



*Figura 207. Espectro de <sup>1</sup>H-RMN de 792.*

### 3.9. Aplicaciones sintéticas de las bases de Schiff

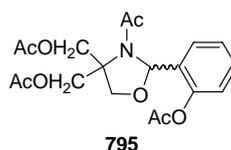


**Figura 208.** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de **792**.

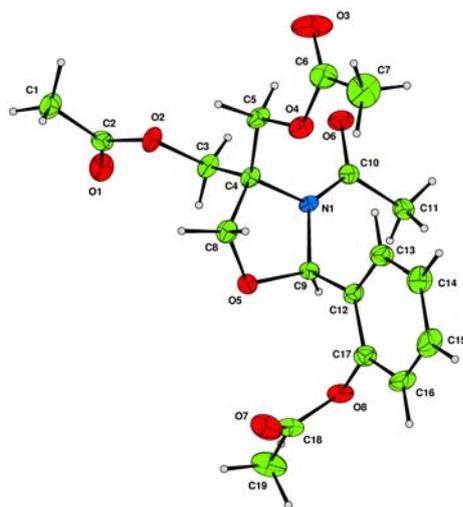
Un recuento cuidadoso del número de protones y de carbonos demostró que se encontraban presentes dos productos cuyas señales tenían en general desplazamientos químicos y multiplicidades similares, lo que hizo sospechar que se trataba de isómeros.

Su estructura de oxazolidina está sustentada por la ausencia en los espectros de RMN de señales a  $\sim 8.3$  ppm y  $\sim 161$  ppm, que corresponderían al protón y carbono imínicos, respectivamente. En su lugar encontramos señales a  $\sim 6.0$  ppm y a 85 ppm. Estos desplazamientos se corresponden con átomos que conforman una agrupación saturada y su magnitud concuerda con las señales típicas descritas para el C-2 del anillo de oxazolidina (90 ppm)<sup>174</sup> y su protón ( $\sim 5.30$ -6.00 ppm).<sup>174, 175, 314</sup>

Las iminas derivadas de la  $\alpha,\alpha,\alpha$ -tris(hidroxiometil)metilamina se comportan de la misma manera; así, la acetilación del *o*-salicilderivado **789** condujo a la oxazolidina **795**.

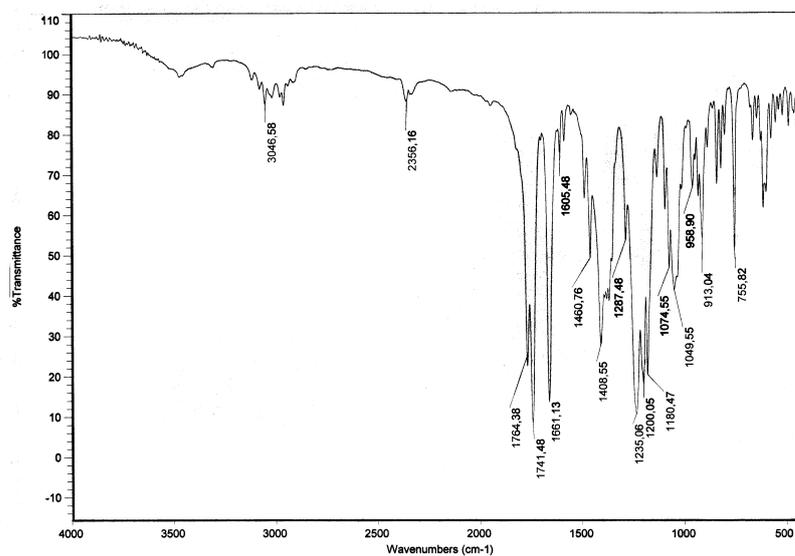


La estructura de **795** se determinó de forma inequívoca mediante el análisis de difracción de rayos X de monocristal y se muestra en la fig 209.



**Figura 209.** Diagrama ORTEP obtenido por difracción de rayos X de **795**.  
La estereoquímica alrededor de  $N_1-C_{10}$  es E.

Los datos espectroscópicos de **795** son similares a los de **792-794** confirmando la estructura de oxazolidina propuesta para ellos. El espectro de IR muestra la banda de amida a  $1661\text{ cm}^{-1}$  y sus espectros de RMN muestran la señal de C-2 a  $\sim 87\text{ ppm}$  y la de su protón a  $\sim 6.3\text{ ppm}$ .



**Figura 210.** Espectro de IR de **795**.

Los metilenos de los grupos acetoximetil aparecen como dos sistemas AB centrados en  $4.74\text{ ppm}$  y  $4.57\text{ ppm}$ . El metileno heterocíclico también aparece como un

### 3.9. Aplicaciones sintéticas de las bases de Schiff

sistema AB con desplazamientos químicos muy distintos para cada uno,  $\Delta\delta \sim 0.25$  ppm, (Fig 211).

Las señales de los acetatos alifáticos aparecen a  $\sim 2.1$  ppm y la del acetato aromático a 2.35 ppm. Sin embargo, llama la atención la posición anormalmente baja del grupo acetamido a  $\sim 1.84$  ppm. Si la estructura de **789** en disolución es idéntica a la determinada en estado sólido, entonces la posición espacial del metilo del grupo acetamido lo situaría muy próximo a una de las caras del anillo aromático y sufriría un apantallamiento apreciable.

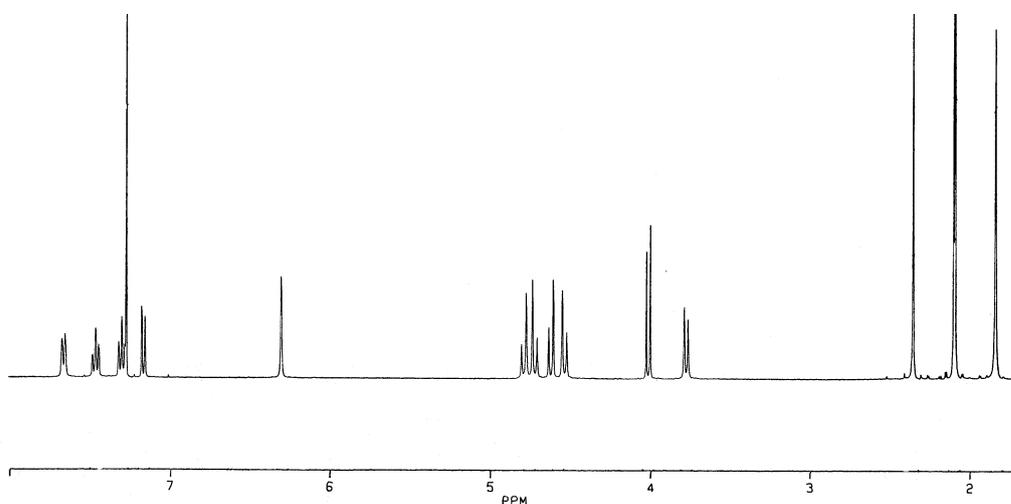


Figura 211. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **795**.

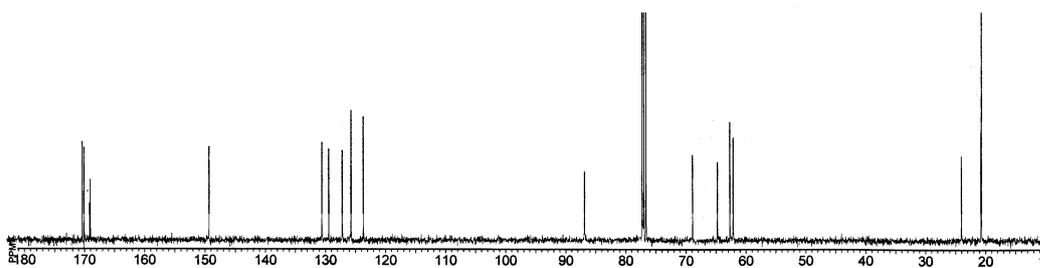
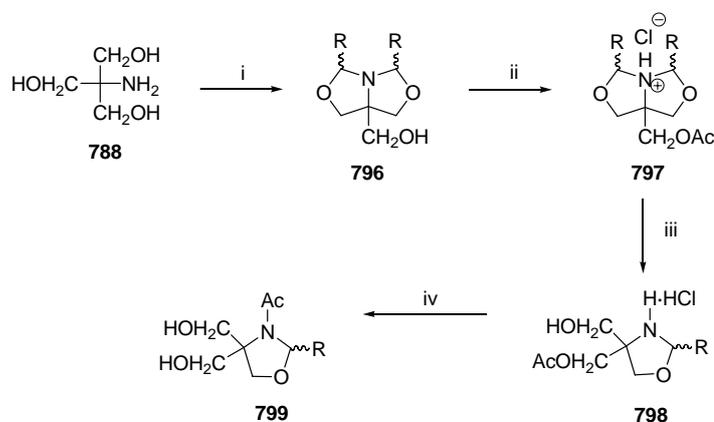


Figura 212. Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de **795**.

Alguna *N*-aciloxazolidina derivada de **788** ya había sido preparada con anterioridad<sup>364</sup> siguiendo la ruta sintética indicada en el esquema 157.

<sup>364</sup> J. S. Pierce y C. D. Lunsford, *J. Am. Chem. Soc.*, **73** (1951) 2596.



**Esquema 157.** Reactivos: i, RCHO (2 mol), C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, Δ; ii, CH<sub>3</sub>COCl; iii, H<sub>2</sub>O; iv, NaOH ó NaHCO<sub>3</sub> acuoso.

La condensación de **788** con dos moles de aldehído en benceno a reflujo con separación del agua formada conduce a derivados del 1-aza-3,7-dioxabicyclo[3,3,0]octano (**796**),<sup>365,366</sup> cuya acetilación con cloruro de acetilo e hidrólisis con agua produce el correspondiente clorhidrato de oxazolidina (**798**). La liberación de la base libre provoca la migración del grupo acetilo que genera la *N*-acetiloxazolidina **799**.<sup>364</sup>

La síntesis de *N*-acetiloxazolidinas como **795**, que posteriormente pueden ser fácilmente desacetiladas, sugiere una cómoda ruta sintética para preparar las oxazolidinas no protegidas **799**.

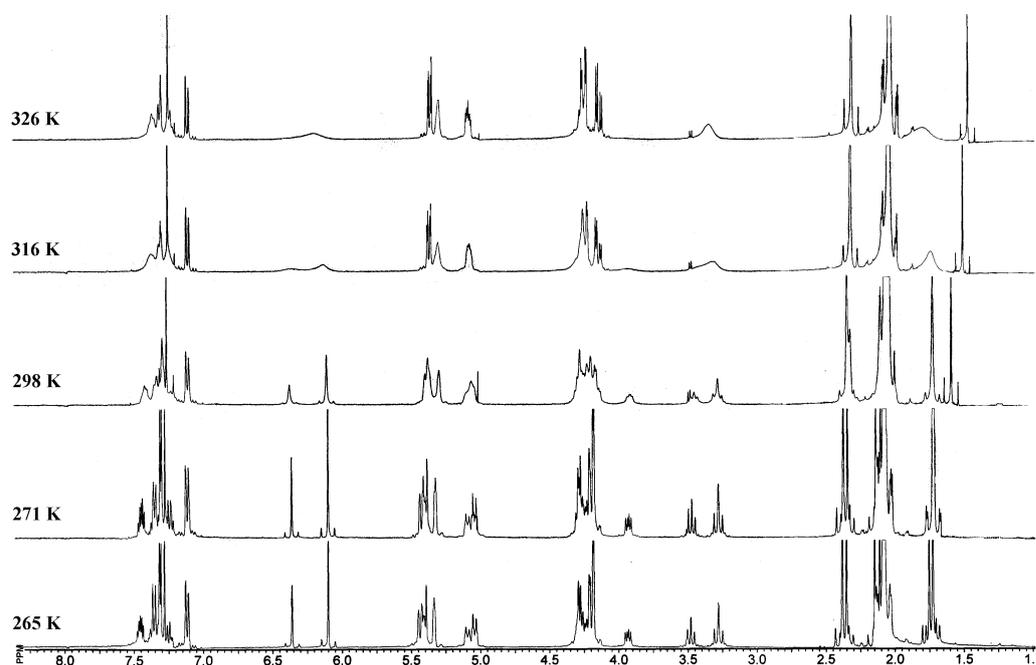
### 3.9.3.2. Equilibrios rotaméricos en las *N*-acetil-oxazolidinas.

Las parejas de isómeros formadas en la síntesis de **792-795** no se pudieron separar y tras varias cristalizaciones se obtuvo siempre la misma mezcla con las mismas proporciones, por lo que concluimos que debería tratarse de una pareja de rotámeros. Esta conclusión se confirmó al realizar experiencias de temperatura variable. Al descender la temperatura las señales anchas y redondeadas que se observaban a temperatura ambiente se separaron y se volvieron más nítidas. En cambio, al subir la temperatura las señales colapsaron y el espectro se simplificó mostrando un solo grupo de señales (Figs 213 y 214).

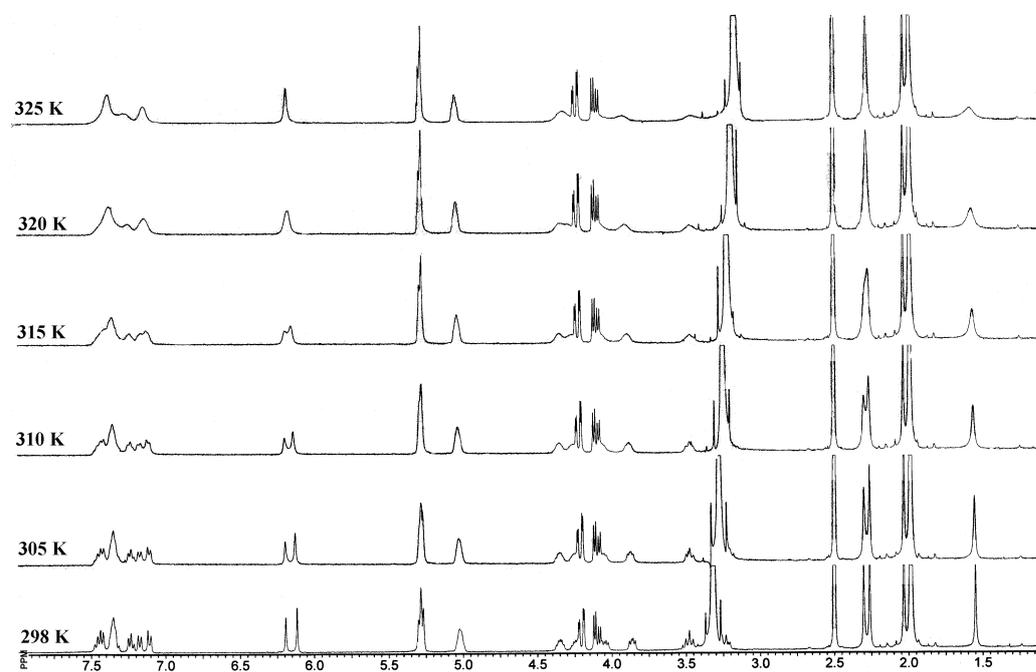
<sup>365</sup> M. Senkus, *J. Am. Chem. Soc.*, **67** (1945) 1515.

<sup>366</sup> J. S. Pierce, C. D. Lunsford, R. W. Raiford Jr., J. L. Rush y D. W. Riley, *J. Am. Chem. Soc.*, **73** (1951) 2595.

### 3.9. Aplicaciones sintéticas de las bases de Schiff



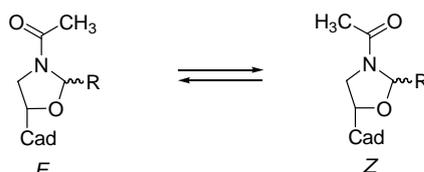
**Figura 213.** Espectros de  $^1\text{H-RMN}$  registrados a temperatura variable de 794 en  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 214.** Espectros de  $^1\text{H-RMN}$  registrados a temperatura variable de 794 en  $\text{DMSO-d}_6$ .

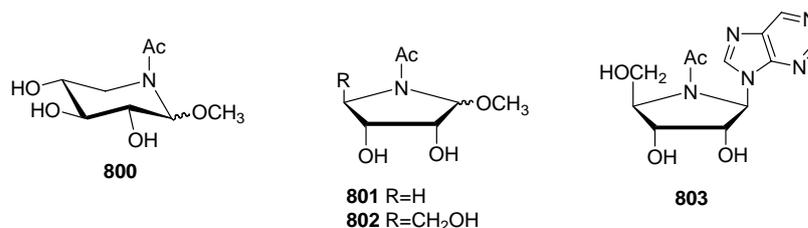
El origen de la isomería observada está en la rotación restringida de la agrupación de amida. Si aceptamos que dicha agrupación es coplanar con el plano

medio del anillo de oxazolidina, condición necesaria para que exista conjugación del par de electrones del nitrógeno con el carbonilo, entonces son posibles dos orientaciones: una en la que el oxígeno carbonílico se haya próximo al C-4 del heterociclo (E) y otra en la que se dirige al C-2 (Z) (Esquema 158).

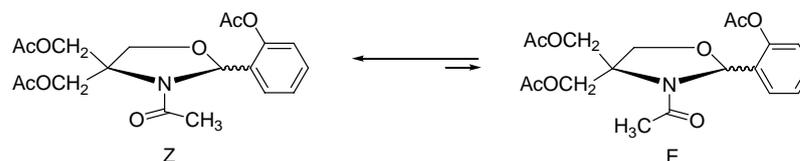


Esquema 158

Un comportamiento similar ha sido descrito en 5-acetamido-5-desoxipiranosidos<sup>367</sup> (**800**) y en 4-acetamido-4-desoxifuranósidos<sup>367,368</sup> (**801-803**).



Para la oxazolidina **795** sólo hemos observado un rotámero en disolución, que debe de coincidir con el encontrado en estado sólido (ver fig 209). Es evidente que este rotámero E, en el que el oxígeno del carbonilo de amida se proyecta bisectando el ángulo entre los grupos acetoximetilo en C-4, es más estable, por generar menos impedimentos estéricos, que el rotámero Z en el que el voluminoso grupo metilo se sitúa entre estos grupos (Esquema 159).



Esquema 159

Los protones en C-2 y C-4 deben verse muy distintamente afectados por el carbonilo en cada rotámero. Esto se refleja en desplazamientos químicos muy distintos

<sup>367</sup> W. A. Szarek, S. Wolfe y J. K. N. Jones, *Tetrahedron Lett.*, (1964) 2743.

<sup>368</sup> E. J. Reist, D. E. Gueffroy, R. W. Blackford y L. Goodman, *J. Org. Chem.*, **31** (1966) 4025.

entre ellos. Por ejemplo, la diferencia de desplazamiento químico entre los protones geminales de C-4 en el rotámero mayoritario es 1 ppm y en el minoritario 0.5 ppm y una diferencia de 0.3 ppm entre los protones de C-2 de ambos rotámeros.

### 3.9.3.3. Cálculo de la barrera de rotación.

Las experiencias de temperatura variable sirvieron para calcular la barrera de interconversión entre ambos rotámeros. Para ello determinamos experimentalmente la temperatura de coalescencia de algunas señales correspondientes a ambos rotámeros tanto en cloroformo- $d_1$  como en DMSO- $d_6$ .

A la temperatura de coalescencia la constante de velocidad entre dos estados en equilibrio igualmente poblados y no acoplados viene dada por la expresión:<sup>369</sup>

$$k = \pi 2^{1/2} \Delta \nu = 2.221 \Delta \nu$$

donde  $\Delta \nu$  representa la diferencia de frecuencia entre señales análogas, correspondientes a ambos rotámeros cuando la interconversión no es posible o es muy lenta, que coalescen a la temperatura absoluta  $T_C$ .

Esta expresión no es exacta cuando el equilibrio tiene lugar entre estados desigualmente poblados, pero puede usarse para obtener un valor estimativo de la barrera de interconversión, ya que el error suele ser pequeño. En nuestro caso las poblaciones son muy parecidas a temperatura ambiente: en el caso de **792** y **793** es de ~55:45 y en el de **794** es de ~66:34.

La variación de esta misma constante de velocidad con la temperatura según la Teoría del Estado de Transición viene expresada por la ecuación de Eyring:

$$k = \frac{k_B T_C}{h} e^{-\Delta G^\ddagger / RT_C}$$

donde  $k_B$ ,  $h$  y  $R$  son las constantes de Boltzmann, Planck y de los gases perfectos, respectivamente.

A partir de estas dos ecuaciones es posible determinar el valor de barrera,  $\Delta G^\ddagger$ . Igualando la forma logarítmica de ambas:

---

<sup>369</sup> E. L. Eliel y S. H. Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, New York, (1994), pág 503.

$$\ln\left(\pi 2^{1/2} \Delta v\right) = \ln(k_B/h) + \ln T_C - (\Delta G^\ddagger / RT_C)$$

y reordenando los términos:

$$\frac{\Delta G^\ddagger}{RT_C} = \ln\left(\frac{k_B \sqrt{2}}{h\pi}\right) + \ln \frac{T_C}{\Delta v}$$

por tanto, la barrera a la rotación viene dada por:

$$\Delta G^\ddagger = RT_C \left[ \ln\left(\frac{k_B \sqrt{2}}{h\pi}\right) + \ln \frac{T_C}{\Delta v} \right]$$

Introduciendo los valores de las constantes ( $k_B=1.38 \times 10^{-23} \text{ JK}^{-1}$ ;  $h=6.626 \times 10^{-34} \text{ Js}$ ;  $R=8.3144 \text{ JK}^{-1}\text{mol}^{-1}$ ) se obtiene la siguiente expresión:<sup>370</sup>

$$\Delta G^\ddagger (\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}) = 1.987 T_C \left[ 22.96 + \ln \frac{T_C}{\Delta v} \right]$$

En la tabla se recogen los resultados obtenidos para **794**:

**Tabla 135.** Datos de <sup>1</sup>H-RMN dinámica obtenidos para **794**.

Disolvente	$\Delta v$ (Hz)	$T_C$ (K)	$\Delta G^\ddagger$	$\Delta G^\ddagger$	$\epsilon$
CDCl <sub>3</sub>	104.2	321	63.4 <sup>a</sup>	15.2 <sup>b</sup>	4.7
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	30.4	318	66.0 <sup>a</sup>	15.8 <sup>b</sup>	45.0

<sup>a</sup>kJmol<sup>-1</sup>. <sup>b</sup>kcal·mol<sup>-1</sup> (1cal=4.183 J).

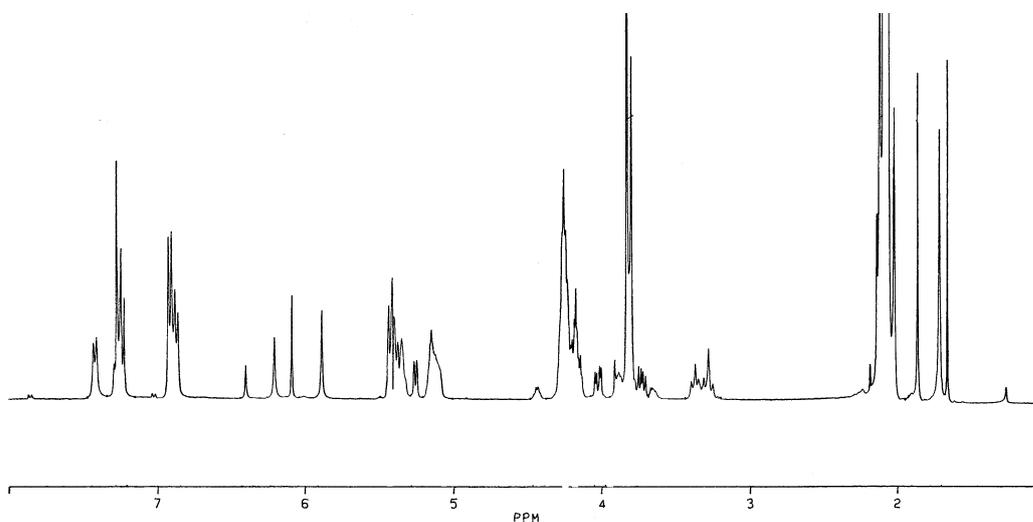
Los valores son prácticamente coincidentes en ambos disolventes.

### 3.9.3.4. Configuración absoluta de las nuevas oxazolidinas quirales

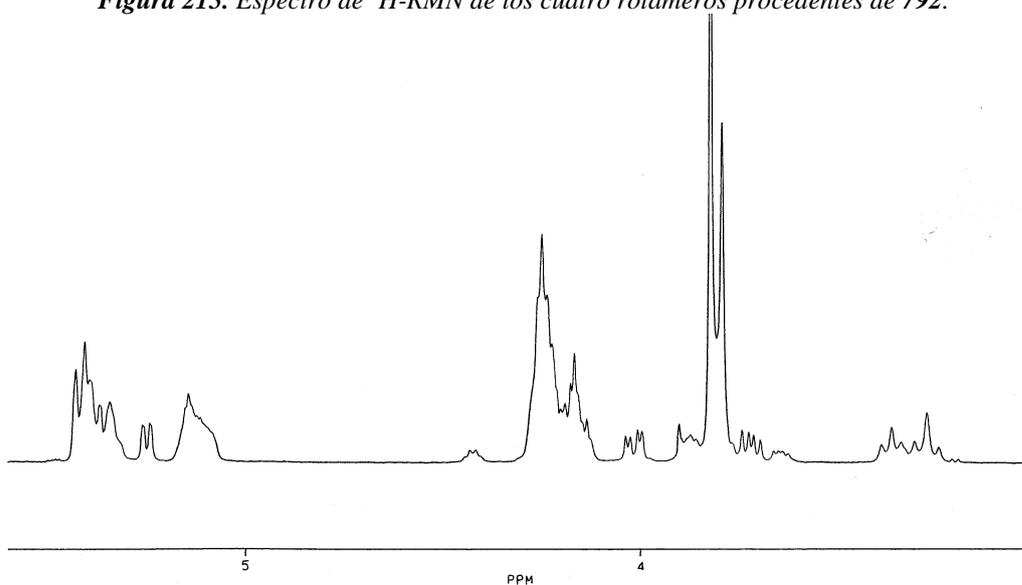
Cuando la pareja de rotámeros de **792** se deja estar en disolución en CDCl<sub>3</sub> se transforma lenta y completamente en otra pareja de rotámeros (Fig 215 y 216).

<sup>370</sup> D. H. Williams y I. Fleming, "Spectroscopic Methods in Organic Chemistry", 4<sup>th</sup> ed., McGraw-Hill, New York, (1984) p. 103.

### 3.9. Aplicaciones sintéticas de las bases de Schiff



**Figura 215.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de los cuatro rotámeros procedentes de 792.



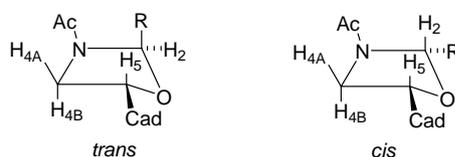
**Figura 216.** Ampliación de la fig. 215.

Esta transformación debe estar ligada a un cambio de estereoquímica del nuevo centro quiral en C-2, generado en la ciclación de las iminas durante la acetilación. Es evidente que durante esta ciclación se forma y aísla inicialmente la pareja de rotámeros cinéticamente favorecida, que después se isomeriza a la pareja de control termodinámico. Curiosamente, esta isomerización no tiene lugar a temperatura ambiente en  $\text{DMSO-}d_6$ .

Los antecedentes que hemos encontrado sobre el curso estereoquímico de la ciclación de iminas para formar oxazolidinas no son completamente aplicables a nuestro

caso.<sup>371,372,373</sup> Por ello, para tratar de asignar la estereoquímica absoluta de C-2 hemos realizado experiencias NOE, que afectan a los protones en C-2, C-4 y C-5 del anillo heterocíclico.

Si el sustituyente en C-2 está en una disposición relativa *trans* con respecto al sustituyente en C-5 (la cadena polihidroxílica), el anillo de oxazolidina adoptará una conformación  ${}^4T_1$  ó  $E_1$ . En estas conformaciones la voluminosa cadena polihidroxílica adopta una disposición pseudoecuatorial al igual que H-2, mientras que la del sustituyente en C-2 será cuasiaxial. Esto significa que H-2 se aleja del resto de los hidrógenos contenidos en el anillo de oxazolidina y no se esperarían efectos NOE apreciables entre ellos (Fig 217).



**Figura 217.** Conformaciones adoptadas por el anillo heterocíclico de 792-794.

En cambio, si la estereoquímica relativa entre los sustituyentes en C-2 y C-5 es *cis*, ambos sustituyentes adoptarán una disposición pseudoecuatorial. Los efectos estéricos se minimizan y H-2 se encuentra relativamente próximo a H-5 y a uno de los hidrógenos H-4, esperándose efectos NOE apreciables entre ellos.

Cuando realizamos estas experiencias sobre la primera pareja obtenida de rotámeros (los de control cinético) no encontramos efectos NOE apreciables entre H-2 y el resto de los protones heterocíclicos, por lo que debe de tratarse del isómero *trans*. Puesto que la estereoquímica absoluta de C-5 es *S*, conocida por proceder de la glucamina, la de C-2 tiene que ser necesariamente *R*.

No sólo hemos podido asignar la estereoquímica absoluta del nuevo centro quiral (C-2) sino que también hemos podido determinar la estereoquímica de cada rotámero alrededor del doble enlace parcial C-N de la agrupación de amida. A continuación exponemos la argumentación utilizada.

<sup>371</sup> J. Royer, M. Bonin y L. Micouin, *Chem. Rev.*, **104** (2004) 2311.

<sup>372</sup> G. Just, P. Potvin y P. Uggowitzer, *J. Org. Chem.*, **48** (1983) 2923.

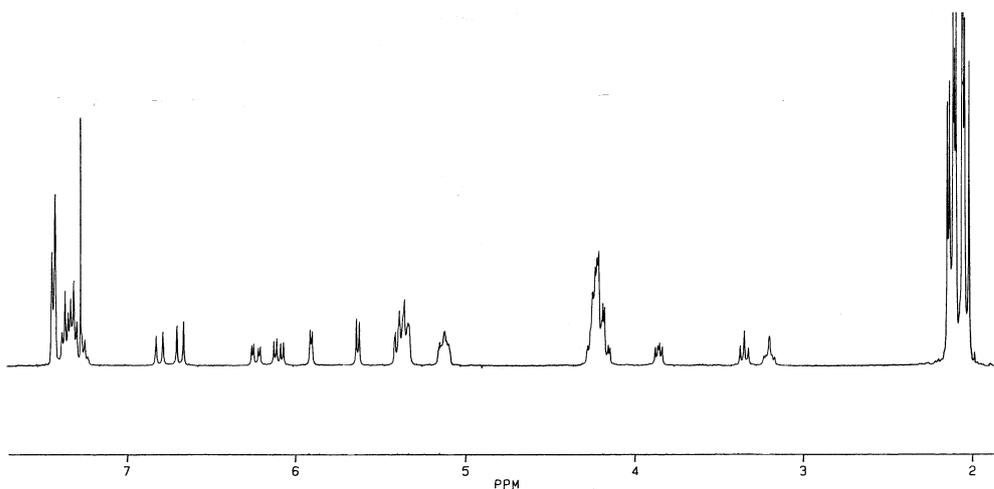
<sup>373</sup> N. S. Khruscheva, N. M. Loim, V. I. Sokolov y V. D. Makhaev, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, (1997) 2425.

### 3.9. Aplicaciones sintéticas de las bases de Schiff

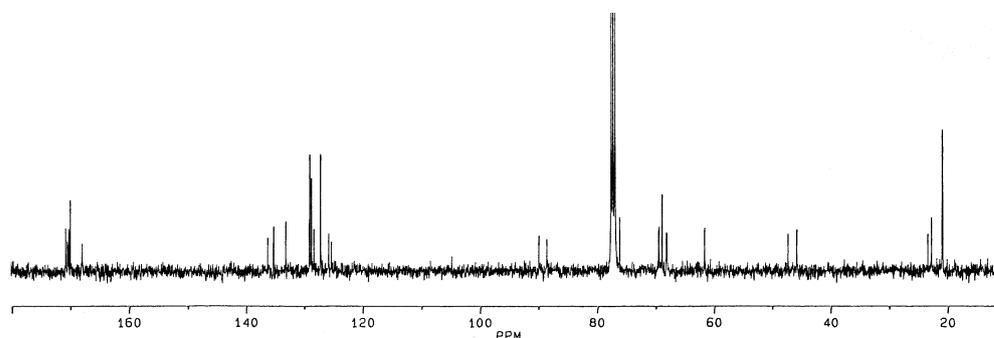
Recordemos que en disolución la oxazolidina **795** se presenta exclusivamente como el rotámero *Z* y que muestra la señal del metilo del grupo acetamido a campo anormalmente alto ( $\delta_{\text{MECON}} \sim 1.84$  ppm). Ya indicamos que este apantallamiento era consecuencia de la disposición espacial de este grupo metilo con respecto al anillo aromático (ver fig 209). Obviamente este efecto desaparecería en el rotámero *E*, ya que el grupo metilo se alejaría del resto aromático.

Cuando observamos el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de los dos rotámeros del isómero 2R (control cinético) de **792** y **794**, podemos observar que aparece una señal idéntica a la de **795Z** para el grupo acetilo de un rotámero ( $\delta_{\text{MECON}} \sim 1.72$  ppm). Por tanto, esta señal debe pertenecer al rotámero que muestra una disposición espacial análoga del grupo acetamido, es decir, a los rotámeros *E* de **792** y **794** (ver Esquema 159).

Estas conclusiones se sustentan aún más cuando estudiamos los espectros de RMN de la pareja de rotámeros iniciales de la cinamaloaxazolidina **793** (fig 218).

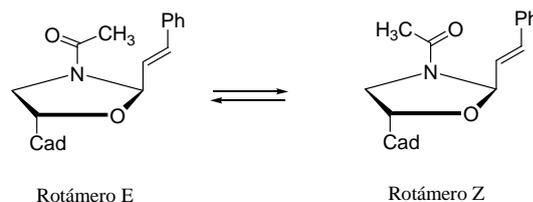


**Figura 218.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **793**.



**Figura 219.** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de **793**.

Esta oxazolidina muestra espectros similares a los de **792** y **794**, con la misma mezcla de rotámeros, en proporciones similares (Esquema 160), pero se observa la ausencia de señales por debajo de 1.98 ppm. Esta ausencia del *N*-acetilo está justificada, ya que el puente etilénico, CH=CH, aleja al anillo aromático, por lo que deja de ejercer influencia sobre el acetilo del conformero *E*.

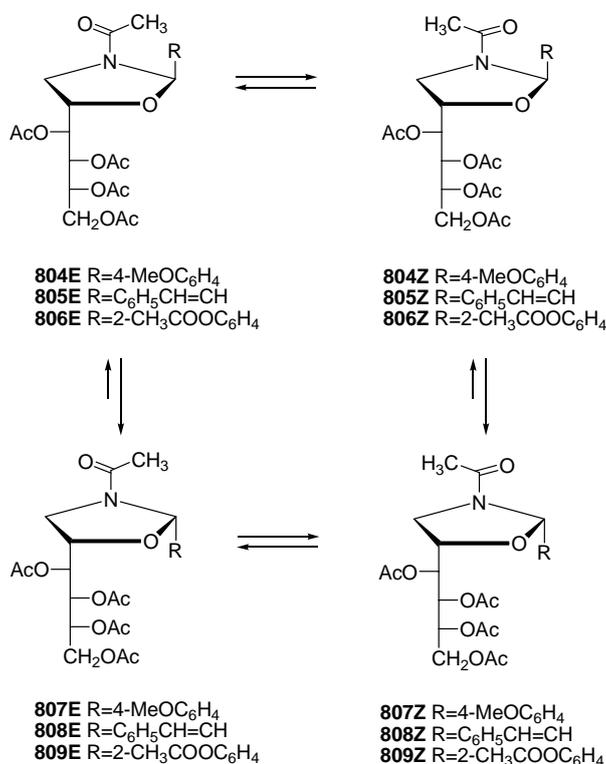


**Esquema 160**

Cuando las oxazolidinas 2R se isomerizan a las 2S (control termodinámico), uno de los nuevos rotámeros, el mayoritario, vuelve a presentar un acetilo apantallado ( $\delta_{\text{MECON}}$  1.86 ppm) que de nuevo debe corresponder al rotámero *E*.

En resumen, podemos concluir que en la acetilación de las iminas **781**, **783** y **784** se forman inicialmente los isómeros *trans* **804-806**, respectivamente, de configuraciones absolutas 2R, como pareja de rotámeros *Z* y *E* en equilibrio, en el que el rotámero *E* predomina. En condiciones apropiadas estos se transforman en los isómeros *cis* **807-809**, más estables, de configuraciones absolutas 2S, también como pareja de rotámeros, donde de nuevo el rotámero *E* predomina en el equilibrio (Esquema 161).

### 3.9. Aplicaciones sintéticas de las bases de Schiff



Esquema 161

#### 3.9.4. Cálculos teóricos sobre las nuevas *N*-acetiloxazolidinas.

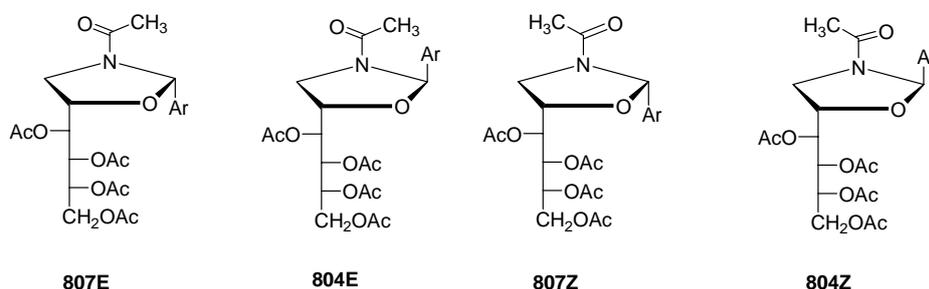
Hemos realizado cálculos teóricos a nivel semiempírico PM3 de las especies implicadas en los equilibrios representados en el Esquema 161, escogiendo como ejemplo a los anisalderivados **804** y **807**, con objeto de obtener más datos que apoyen nuestras propuestas.

En la tabla siguiente se muestran las energías calculadas para los dos rotámeros tanto del isómero *trans* **804** (2R) como del *cis* **807** (2S).

Tabla 136. Energía calculada<sup>a</sup> para los rotámeros *E* y *Z* de **804** y **807**.

	<b>807E</b>	<b>807Z</b>	<b>804E</b>	<b>804Z</b>
<b>Energía HF</b>	-0.7531495	-0.7517755	-0.749	-0.748
<b>Energía<sup>b</sup></b>	-472.6084	-471.7464	-470.16	-469.18
<b>Energía relativa<sup>b</sup></b>	0.0	0.86	2.45	3.43

<sup>a</sup> Cálculos PM3 en el vacío. <sup>b</sup> En kcal.mol<sup>-1</sup>.



Los resultados obtenidos están en total acuerdo con las observaciones experimentales y las conclusiones estereoquímicas alcanzadas anteriormente. La oxazolidina *trans* **804** es la menos estable, lo que explica que sea el producto de control cinético. La diferencia de energía con la oxazolidina *cis* **807** es  $\sim 2.5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ , lo que justifica la conversión de la primera en la segunda, que es el producto de control termodinámico. Con esta diferencia de energía la proporción de **807** con respecto a **804** en el equilibrio sería de al menos un 98% ( $K_e \sim 63$ ).

Además, tanto para **804** como para **807** el rotámero más estable es el que presenta el grupo carbonilo alejado del anillo aromático, es decir, el rotámero E. La diferencia de energía entre rotámeros es pequeña, inferior a  $1.0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ , lo que está de acuerdo con la pequeña diferencia entre sus poblaciones. En la tabla 137 se comparan los datos experimentales con los obtenidos por cálculo.

**Tabla 137.** Comparación de datos experimentales y calculados para los rotámeros Z y E de **804** y **807**.

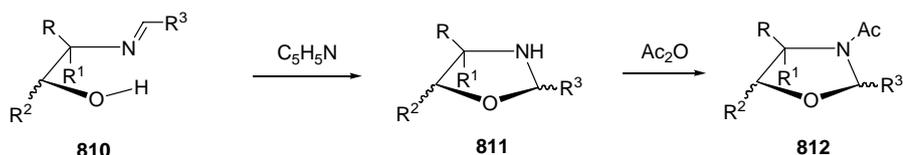
	Experimental <sup>a</sup>			Calculado <sup>d</sup>		
	Población <sup>b</sup>	$K_e$	$\Delta G^c$	Población <sup>b</sup>	$K_e$	$\Delta G^c$
<b>804</b>	66% E	1.94	-0.39	84% E	5.2	-0.98
<b>807</b>	66% E	1.94	-0.39	81% E	4.3	-0.86

<sup>a</sup>En  $\text{CDCl}_3$  a 298.15 K. <sup>b</sup>En %. <sup>c</sup>En  $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ . <sup>d</sup>A partir de datos PM3 y a una temperatura de 298.15 K.

Los resultados son bastante coincidentes si se tiene en cuenta que los datos calculados están referidos al vacío, mientras que los datos experimentales se han determinado empleando cloroformo- $d_1$  como disolvente.

### 3.9.5. Mecanismo de formación de las oxazolidinas

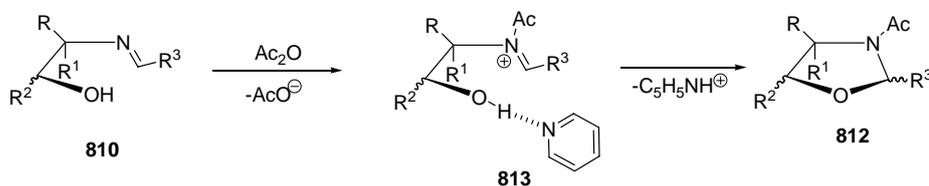
Se podría pensar que el mecanismo de formación más obvio de las oxazolidinas **792-795** pasa por la ciclación previa de las iminas, que posteriormente se acetilan (Esquema 162).



*Esquema 162*

Sin embargo, se comprobó que las iminas **781**, **783** y **784** disueltas en piridina-*d*<sub>5</sub> permanecían estables a lo largo del tiempo, sin que se detectaran señales correspondientes a las oxazolidinas procedentes de su ciclación.

Estos resultados sugieren que el mecanismo de formación de las oxazolidinas a partir de iminas en condiciones acetilantes no es el indicado en el esquema 162. Un mecanismo más plausible y acorde con todos los hechos experimentales transcurriría como se indica en el esquema 163.



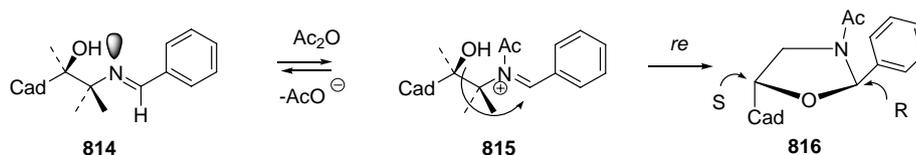
*Esquema 163*

Gracias a la basicidad del nitrógeno imínico se formaría rápidamente el ion acetilimínico **813**, que ciclaría fácilmente ayudado probablemente por una catálisis básica por parte del disolvente. La ciclación *5-endo-trig* que conduciría a un ciclo de 1,3-oxazolidina estaría favorecida entrópicamente frente a una ciclación *6-endo-trig* que formaría un anillo de 1,3-oxazina. La esteoquímica con la que transcurre la reacción puede ser fácilmente racionalizada si admitimos que la ciclación del ión acetiliminio tiene lugar a través de la conformación más estable.

La ciclación de iones iminio constituye una estrategia sintética ampliamente utilizada en la síntesis de heterociclos quirales.

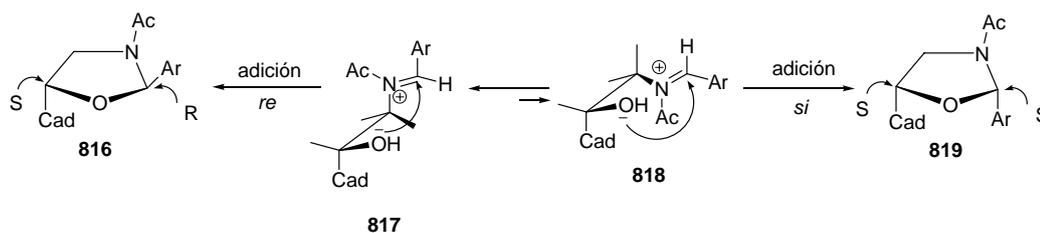
En el caso de la D-glucamina el primer centro quiral es S y su hidroxilo se encuentra situado en la cara *re* del ión acetiliminio. Si es por esta cara por la que tiene

lugar la ciclación entonces la configuración del nuevo centro quiral será R y la estereoquímica relativa entre la cadena polihidroxílica en C-5 y el resto aromático en C-2 del anillo de 1,3-oxazolidina será *trans*, formándose el producto de control cinético (Esquema 164).



Esquema 164

A partir de las conformaciones **817** y **818** se formarían los estados de transición a través de los que transcurrirían las ciclaciones por las caras *re* o *si*, respectivamente (Esquema 165).

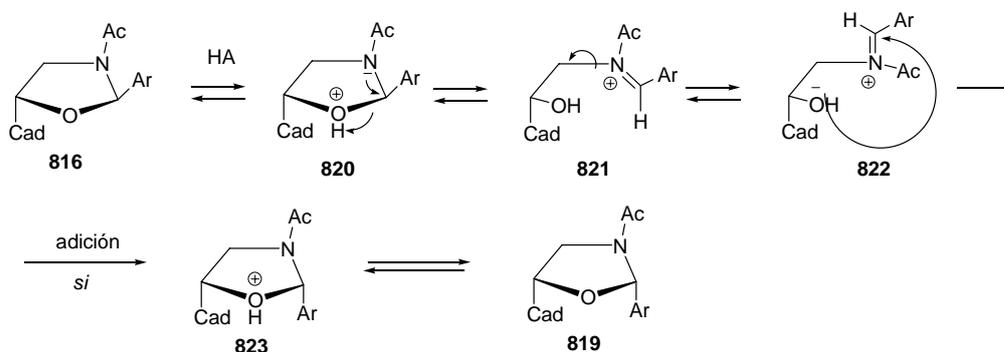


Esquema 165

Las conformación **818** (y en consecuencia el correspondiente estado de transición) debe ser menos estable que la conformación **817**, ya que el voluminoso grupo acetiliminio se sitúa bisectando el ángulo entre el hidroxilo y la cadena polihidroxílica generando dos fuertes interacciones *gauche*; en cambio, en la conformación **818** sólo existe un interacción de este tipo con el hidroxilo.

La transformación en el producto *cis* (2*S*) de control termodinámico **819** debe tener lugar bajo catálisis ácida regenerándose el catión que, con lentitud y de forma irreversible, cicla por la cara *si* (Esquema 166).

### 3.9. Aplicaciones sintéticas de las bases de Schiff

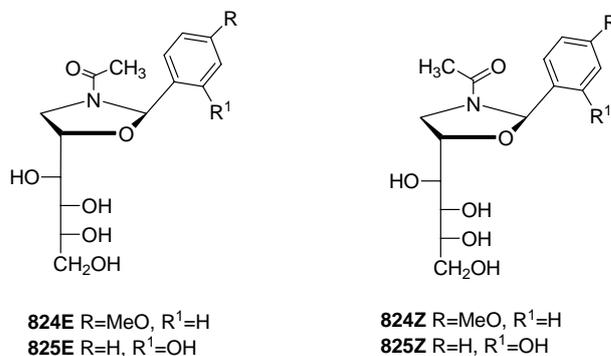


**Esquema 166**

La necesidad de una catálisis ácida está de acuerdo con ciertas observaciones experimentales. Así, si se elimina la presencia de sustancias ácidas en el cloroformo- $d_1$ , pasándolo a través de una columna de alúmina, la isomerización no tiene lugar y lo mismo ocurre si se utilizan disolventes sin propiedades ácidas como el DMSO- $d_6$ .

#### 3.9.6. Síntesis de polihidroxiálquioxazolidinas

El tratamiento de **792** y **794** con una disolución saturada de amoníaco en metanol permitió obtener las *D-arabino*-tetrahidroxi-butiloxazolidinas **824** y **825**, respectivamente.



**Esquema 167**

Los espectros de IR muestran una amplia absorción hidroxílica a 3600-3100  $\text{cm}^{-1}$  y la banda de amida ( $\nu_{\text{CO}} \sim 1623 \text{ cm}^{-1}$ ) (Fig 220). Los espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN indican que se trata de una mezcla de dos rotámeros. Las señales singlete a  $\sim 6$  ppm y a  $\sim 85$  ppm son indicativas de la estructura de oxazolidina. Las señales de los grupos acetilo aparecen a desplazamientos químicos distintos; por ejemplo, 1.59 ppm, 167.23

ppm y 22.16 ppm para el rotámero mayoritario de **825** y 2.01 ppm, 167.86 ppm y 23.40 ppm para el minoritario.

La proporción entre rotámeros es aproximadamente la misma: 53:47 para **824** y 46:54 para **825**. Los desplazamientos químicos indican que el rotámero con estereoquímica *3E* es el minoritario de **824** y el mayoritario de **825**.

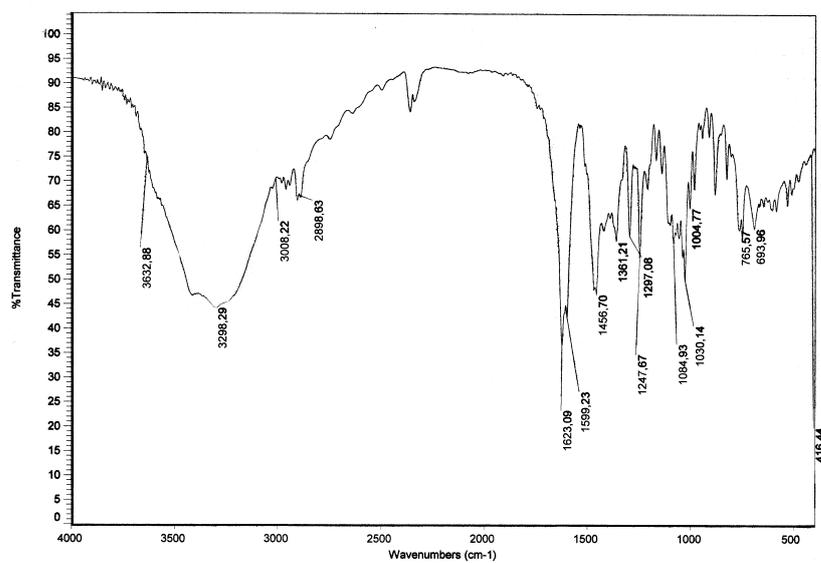


Figura 220. Espectro de IR de **825**.

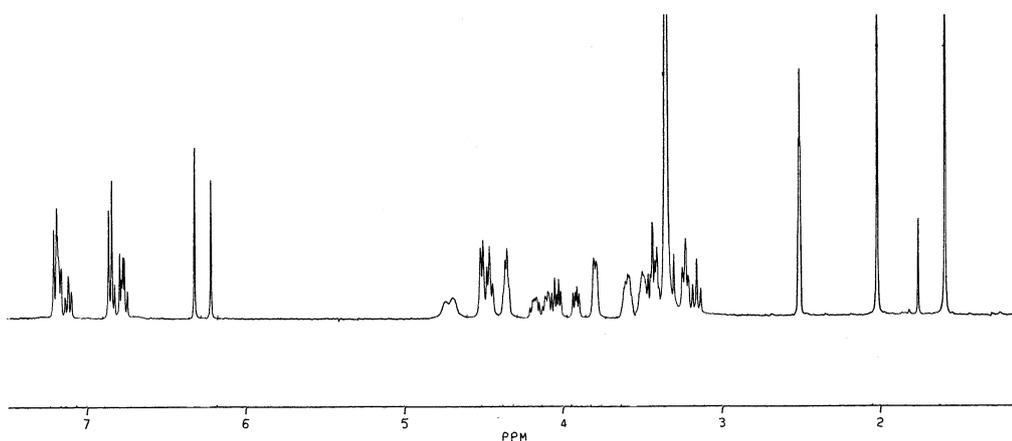


Figura 221. Espectro de <sup>1</sup>H-RMN de **825**.

### 3.9. Aplicaciones sintéticas de las bases de Schiff

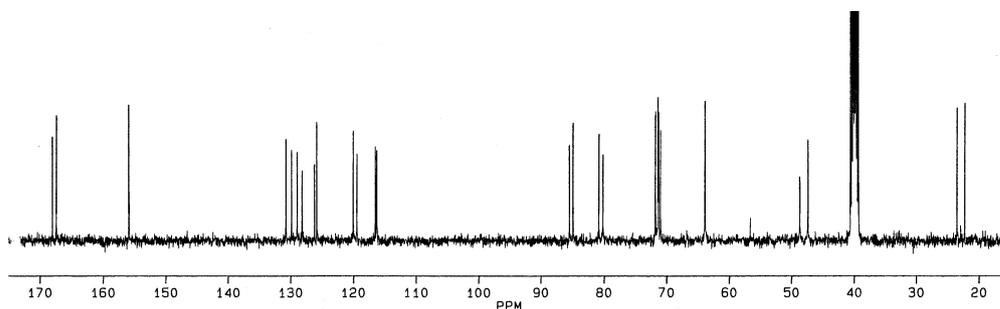
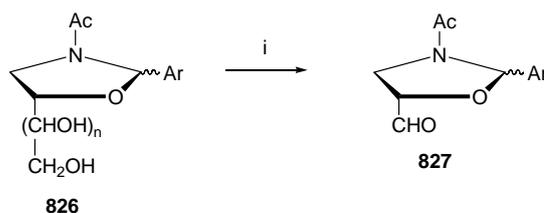


Figura 222. Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de **825**.

La fácil preparación de estas polihidroxiálquinoxazolidinas sugiere una sencilla síntesis 100% enantioselectiva de formiloxazolidinas quirales (**827**) por degradación oxidativa de la cadena polihidroxiilica con metaperyodato sódico o tetraacetato de plomo, que abordaremos en un futuro próximo (Esquema 168).



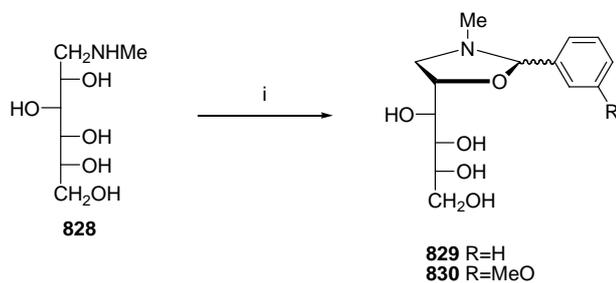
Esquema 168. Reactivos: *i*,  $\text{NaIO}_4$  ó  $\text{Pb}(\text{AcO})_4$ .

#### 3.9.7. Síntesis de oxazolidinas derivadas de la *N*-metil-D-glucamina

Es conocido que en la tautomería imina acíclica-oxazolidina el equilibrio suele favorecer a la imina, excepto cuando el nitrógeno se encuentra sustituido. Por ello, el aislamiento de las oxazolidinas **792-794** ha sido posible probablemente porque el nitrógeno se encuentra *N*-acilado en el producto final.

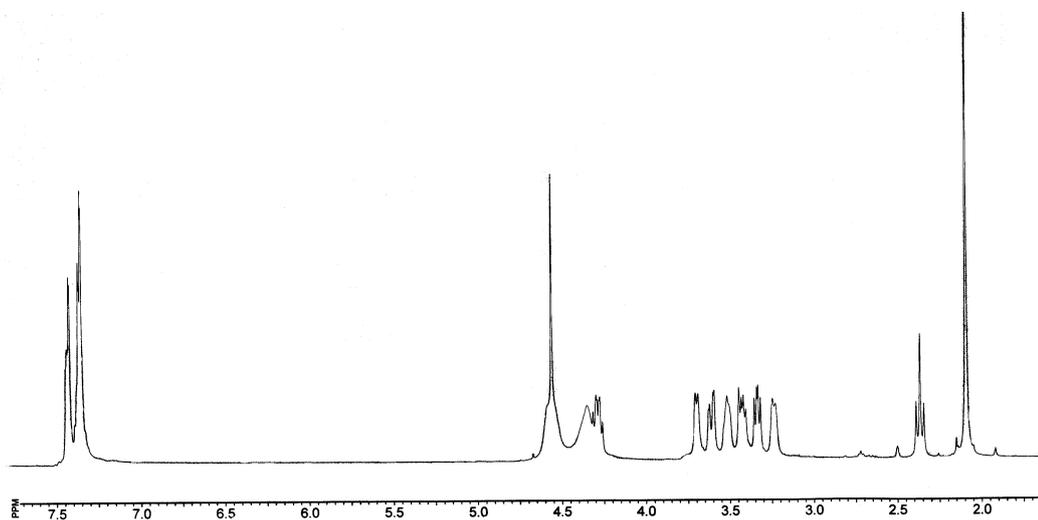
Por tanto, nos planteamos que si partíamos de polihidroxiálquilaminas secundarias tal vez sería posible obtener oxazolidinas por condensación directa con aldehídos. En el comercio existen algunas *N*-alquilpolihidroxiálquilaminas y nosotros hemos seleccionado la *N*-metil-D-glucamina para iniciar el estudio de estas condensaciones.

En efecto, la reacción de la *N*-metil-D-glucamina (**828**) con benzaldehído y 3-metoxibenzaldehído ha permitido obtener las *N*-metiloxazolidinas **829** y **830**.

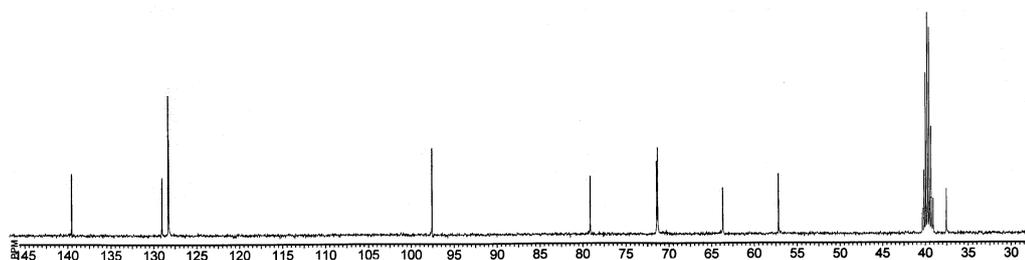


*Esquema 169. Reactivos: i, PhCHO ó 3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CHO.*

Los espectros de RMN demuestran la formación por la presencia de la señal del protón unido a C-2 a ~4.6 ppm y la del propio C-2 a ~97.5 ppm (Fig 223 y 224).



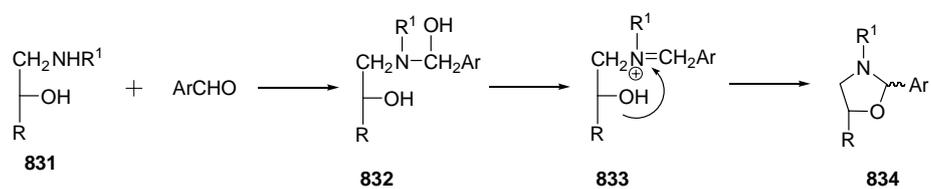
*Figura 223. Espectro de <sup>1</sup>H-RMN de 829.*



*Figura 224. Espectro de <sup>13</sup>C-RMN de 829.*

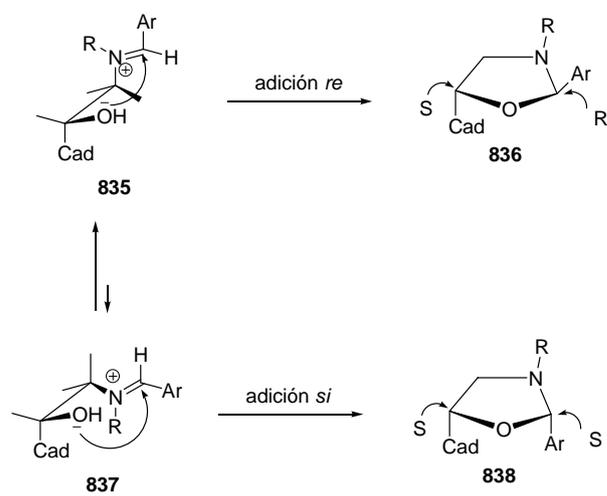
El mecanismo de formación debe de transcurrir a través de un ión alquilimonio (**833**) generado a partir del aminal inicialmente formado en la adición del grupo amino al aldehído (Esquema 170).

3.9. Aplicaciones sintéticas de las bases de Schiff



*Esquema 170*

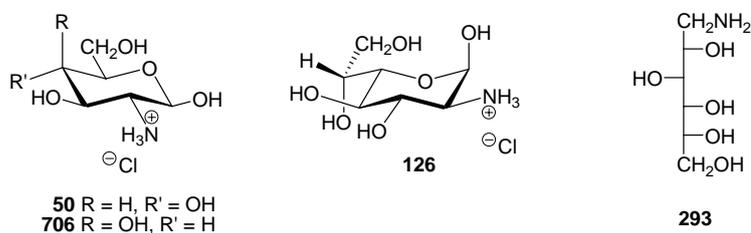
De nuevo una ciclación *5-endo-trig* conduce a la formación del ciclo de 1,3-oxazolidina y, por analogía con el mecanismo de formación de las *N*-acetiloxazolidinas, la configuración más probable de C-2 debe ser **R** (**836**), ya que el transcurso estereoquímico debe ser similar en ambas reacciones (Esquema 171).



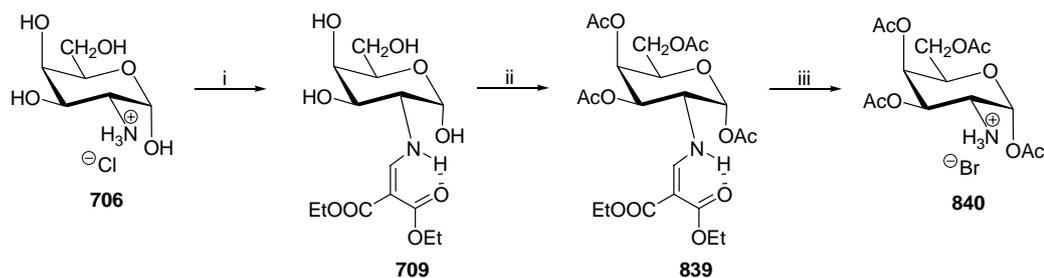
*Esquema 171*

### 3.9.8. Síntesis de aminoazúcares parcialmente protegidos.

Una de las utilidades de las bases de Schiff es como grupo protector, nosotros estábamos interesados en la preparación de azúcares parcialmente protegidos derivados de la D-glucosamina (**50**), D-galactosamina (**706**), 2-amino-2-desoxi-D-glicero-L-glucoheptopiranososa (**126**) y D-glucamina (**293**). El interés de estos compuestos radica en su utilidad para la síntesis de nuevos compuestos entre los que se encuentran los que describiremos en los próximos apartados, como isocianatos y ureas derivadas de azúcares. La síntesis de algunos de estos compuestos se había realizado anteriormente mientras que otras se ponen a punto por primera vez en esta Tesis.



Aunque se conocen algunos derivados *O*-protegidos de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa (**50**) no se ha descrito ninguno de los correspondientes análogos de la 2-amino-2-desoxi-D-galactosa (**706**) por lo que nosotros hemos puesto a punto su síntesis. La selección adecuada de la protección temporal de un grupo amino en C-2 también permite controlar la estereoquímica de la posición anomérica. Así, en el esquema 172 se ilustra la síntesis de la 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-galactopiranososa (**840**).



**Esquema 172.** Reactivos: *i*,  $\text{EtOCH}=\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ; *ii*,  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ ; *iii*,  $\text{Br}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Cl}_3\text{CH}$ .

Ya habíamos visto que la condensación de **706** con etoximetilenmalonato de etilo (**707**) conduce exclusivamente al anómero  $\alpha$  de la correspondiente enamina (**709**), que posteriormente se transforma en la per-*O*-acetilnamina **839** sin afectar a la configuración de la posición anomérica. Su estructura de enamina está de acuerdo con

### 3.8. Aplicaciones de las bases de Schiff

sus datos espectroscópicos (Tablas 138-140). El espectro de IR muestra las señales típicas del sistema de enamina.<sup>316</sup> Las grandes constantes de acoplamiento entre el NH y H-2 ( $J_{\text{NH,H2}} \sim 9\text{-}10$  Hz) y CH= ( $J_{\text{NH,CH}} \sim 14$  Hz) muestran una disposición antiperiplanar entre estos átomos de hidrógeno, indicando que el plano que contiene la agrupación de enamina y el plano medio del anillo de piranosa forman un ángulo dihedro de aproximadamente  $90^\circ$ , al igual que ocurría con **709**.

**Tabla 138.** Datos de  $^1\text{H}$ -RMN de **136**, **839-840**, **845** y **849**.<sup>a</sup>

Comp	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'
<b>136</b>	6.19 d	3.91 dd	5.00 dd	5.25 d	4.18 m	4.18 m	3.98 d
<b>839</b>	6.28 d	3.87 dt	5.22 dd	5.48 d	4.29 c	4.10 m	4.10 m
<b>840</b>	6.23 d	3.82 m	5.20 dd	5.37 d	4.02 m	4.38 t	4.02 m
<b>845</b>	5.89 d	3.37 m	5.29 m	5.29 m	3.37 m	4.29 t	3.37 m
<b>849</b>	3.41 s.a	5.18 m	5.29 m	5.29 m	4.99 dt	4.22 dd	4.07 m

<sup>a</sup>En  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

**Tabla 139.** Constantes de acoplamiento (Hz) de **136**, **839-840**, **845** y **849**.<sup>a</sup>

Comp	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{5,6'}$	$J_{6,6'}$
<b>136</b>	3.2	9.7	10.0	10.0	--	--	11.6
<b>839</b>	3.7	10.5	2.5	0.0	10.0	10.0	--
<b>840</b>	3.5	11.4	2.6	0.0	6.3	--	6.3
<b>845</b>	8.7	--	--	--	6.2	--	6.2
<b>849</b>	--	--	--	--	6.2	2.9	12.4

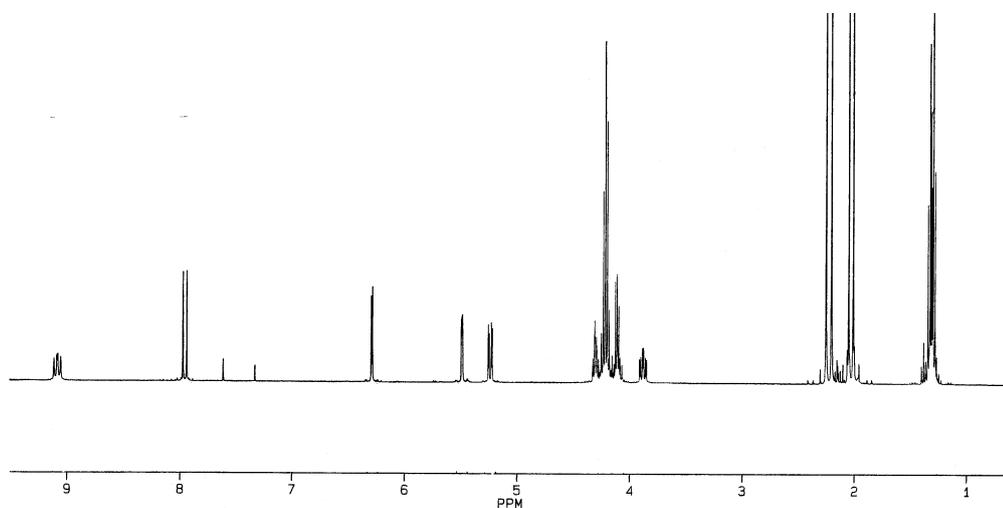
<sup>a</sup>En  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

**Tabla 140.** Datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN de **136**, **839-840**, **845** y **849**.<sup>a</sup>

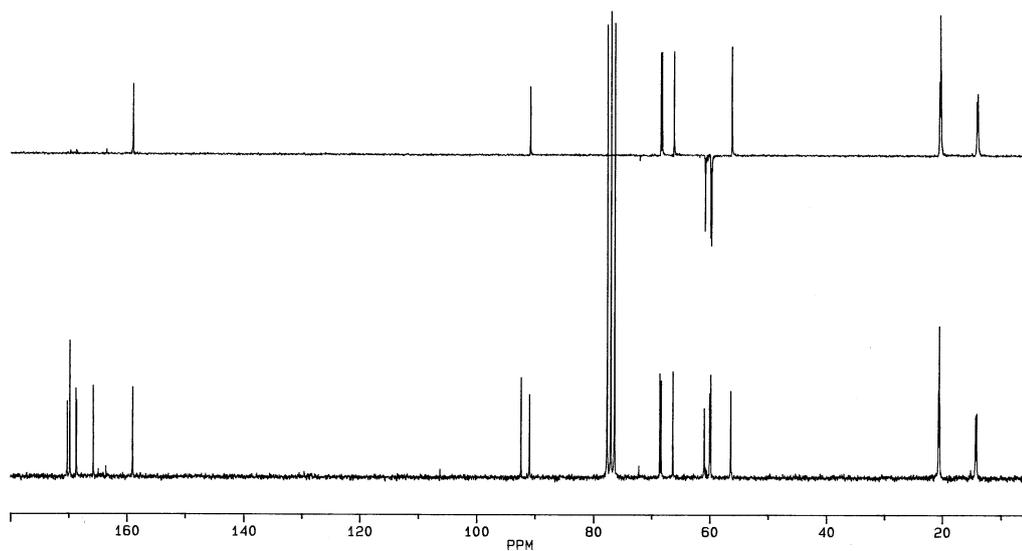
Comp	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<b>136</b>	88.36	50.37	69.20	67.49	69.04	61.20
<b>839</b>	90.92	56.36	66.29	68.33	68.54	60.91
<b>840</b>	88.98	47.14	68.21	66.25	67.15	61.13
<b>845</b>	92.46	49.54	71.23	65.95	68.99	61.35
<b>849</b>	39.08	68.95	68.62	68.35	68.30	61.51

<sup>a</sup>En  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

El resto de las constantes de acoplamiento del esqueleto de azúcar están de acuerdo con un anillo de piranosa de configuración  $\alpha\text{-D-galacto}$  ( $J_{1,2} \sim 3.7$  Hz) en conformación  $^4\text{C}_1$ . Los desplazamientos químicos de H-1 y C-1 confirman la anomérica asignada, así como el alto valor de su poder óptico rotatorio.



*Figura 225. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de 839.*



*Figura 226. Espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN y DEPT de 839.*

Por último, se ha llevado a cabo una fácil y efectiva *N*-desprotección con bromo y agua en cloroformo<sup>8,374</sup> dando lugar a **840**.

<sup>374</sup> R. Babiano, J. Fuentes, y J. A. Galbis, *Carbohydr. Res.*, **154** (1986) 280.

### 3.8. Aplicaciones de las bases de Schiff

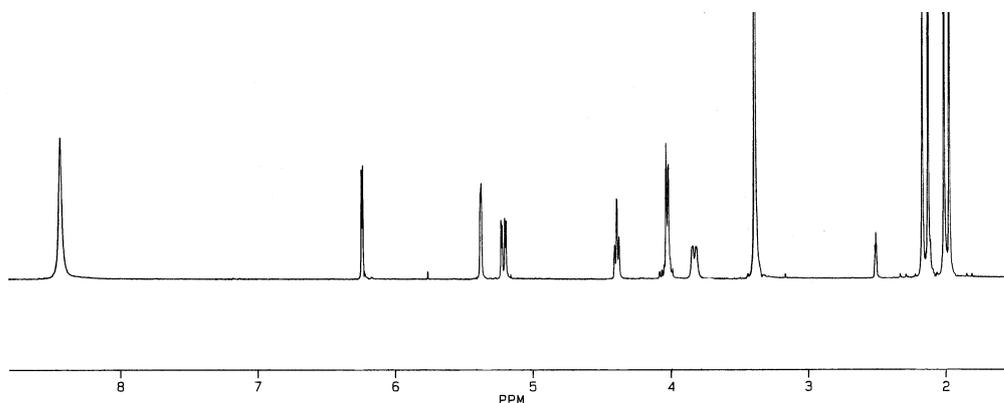


Figura 227. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **840**.

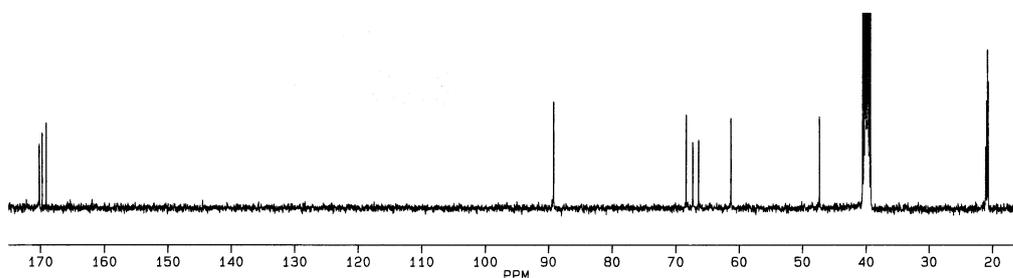
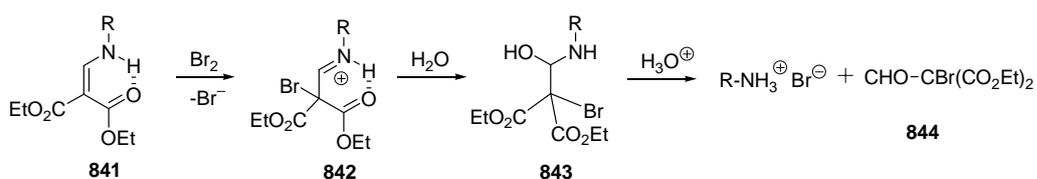


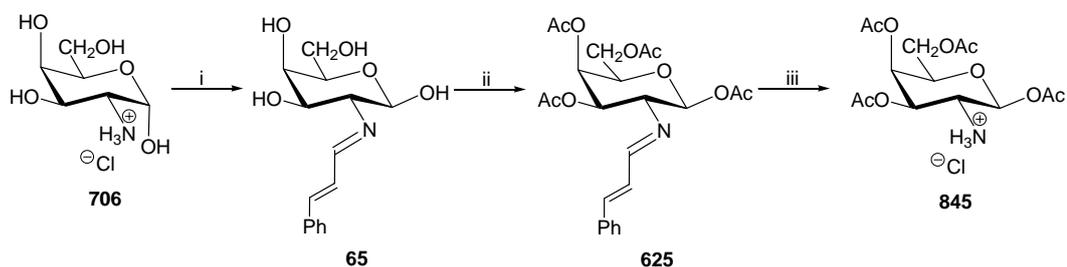
Figura 228. Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de **840**.

La adición de  $\text{Br}^+$  al doble enlace de enamina genera una imina protonada, que adiciona agua para dar un aminal que posteriormente se hidroliza generando el grupo amino libre (Esquema 173).



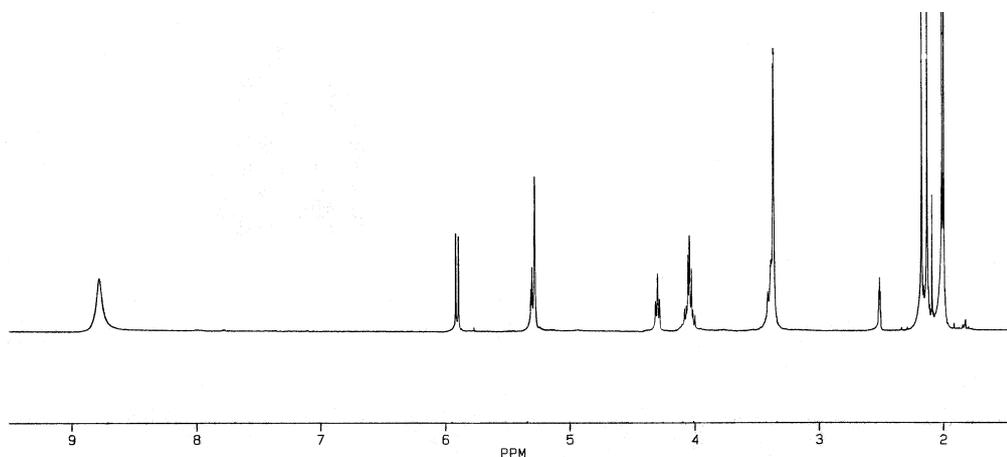
Esquema 173

La síntesis alternativa del anómero  $\beta$  (**845**) se muestra en el Esquema 174.

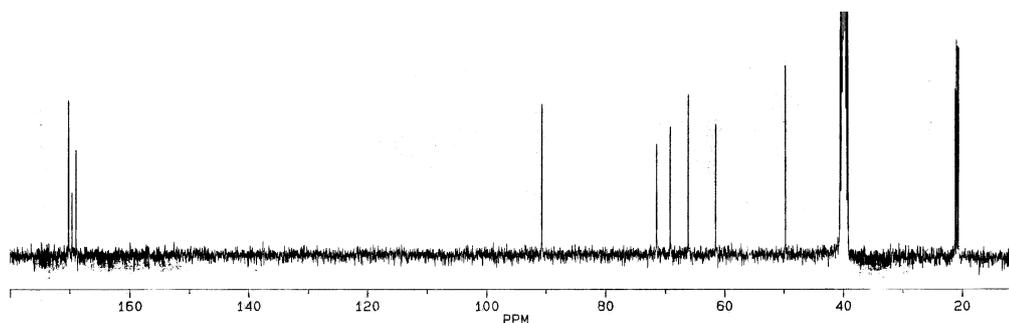


**Esquema 174.** Reactivos: i, *trans*-PhCH=CHCHO, NaHCO<sub>3</sub>;  
ii, Ac<sub>2</sub>O, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N; iii, 5M-HCl, CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub>

En este caso la protección temporal del grupo amino se realizó con cinamaldehído. Ya vimos en el apartado 3.5.2.1 que la formación de la imina resultante (**65**) conduce exclusivamente a la formación del anómero  $\beta$ , el cuál puede ser per-*O*-acetilado, manteniendo la estereoquímica en la posición anomérica, formando **625**. Posteriormente se trata con ácido clorhídrico 5M en acetona, provocando la desprotección del grupo amino. La configuración  $\beta$  de **845** se infiere de los desplazamientos químicos de H-1 y C-1, de los altos valores de la constante de acoplamiento  $J_{1,2}$  y los bajos valores de su rotación óptica.



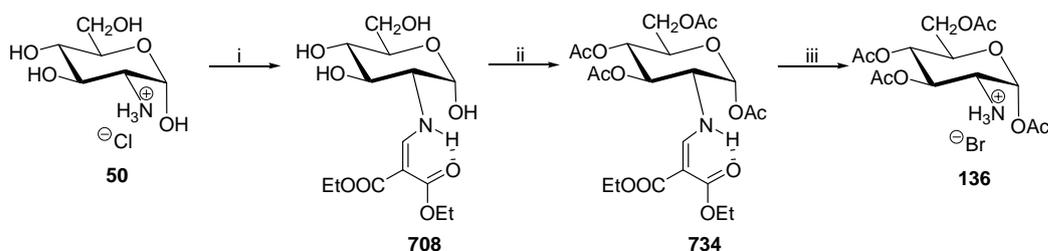
**Figura 229.** Espectro de <sup>1</sup>H-RMN de **845**.



**Figura 230.** Espectro de <sup>13</sup>C-RMN de **845**.

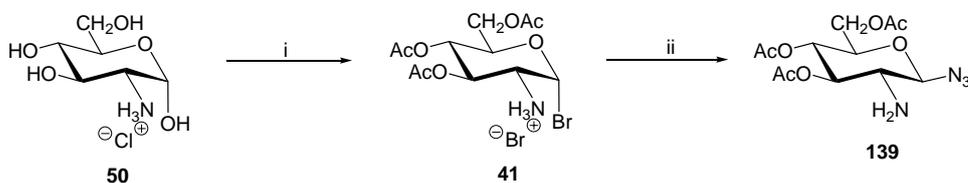
### 3.8. Aplicaciones de las bases de Schiff

El bromhidrato de 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa (**136**) producto descrito previamente,<sup>375</sup> fue preparado a partir de **50** y siguiendo la misma estrategia utilizada para **840**.



**Esquema 175.** Reactivos: i,  $\text{EtOCH}=\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2, \text{Et}_3\text{N}$ ; ii,  $\text{Ac}_2\text{O}, \text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ ; iii,  $\text{Br}_2, \text{H}_2\text{O}, \text{Cl}_3\text{CH}$ .

También se han preparado los derivados de la 2-amino-2-desoxi-D-glucopiranososa, **54**<sup>7</sup> (Esquema 20) y **735**<sup>320</sup> (Esquema 146), por métodos escritos en la literatura. Para la preparación de la per-*O*-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosilazida **139** se utilizó el procedimiento de Bertho y Révész<sup>78</sup> (Esquema 176).

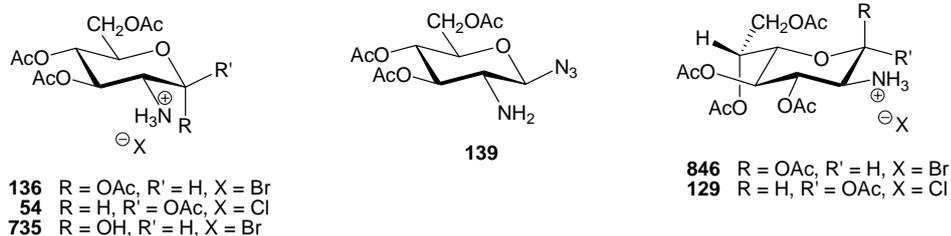


**Esquema 176.** Reactivos: i,  $\text{CH}_3\text{COBr}$ ; ii,  $\text{AgN}_3, \text{CHCl}_3$ .

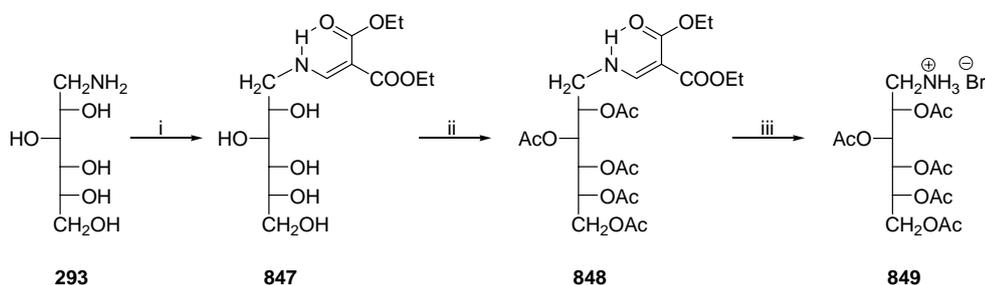
La reacción del clorhidrato de la D-glucosamina (**50**) con bromuro de acetilo sin disolvente y posterior tratamiento del bromhidrato **41** con azida de plata en cloroformo permitió obtener la azida **139**.

Los derivados de la 2-amino-2-desoxi-D-glicero-L-gluco-heptopiranososa, **846** y **129** (Esquema 124), también se habían preparado anteriormente en nuestro Departamento.<sup>8</sup>

<sup>375</sup> R. C. G. Moggridge y A. Neuberger, *J. Chem. Soc.*, (1938) 745.



También hemos llevado a cabo la preparación del bromhidrato derivado de per-*O*-acetil-D-glucamina (**849**). Iniciamos nuestros primeros intentos de sintetizar un derivado *O*-protegido de la D-glucamina protegiendo el grupo amino a través de la formación de una imina como, por ejemplo, el anisalderivado (apartado 3.9.1). Sin embargo, como vimos en el apartado 3.9.3, la acetilación de las iminas de la D-glucamina no conduce a una per-*O*-acetilimina (**779**) sino a una *N*-aciloxazolidina. Por ello, el procedimiento utilizado finalmente y recogido en el Esquema 177 no es más que una modificación del utilizado para la síntesis del clorhidrato,<sup>376</sup> y similar a la ruta descrita para los compuestos **840** y **136**. La variación más importante es la ruptura de la enamina intermedia con bromo y no con una corriente de cloro gaseoso.



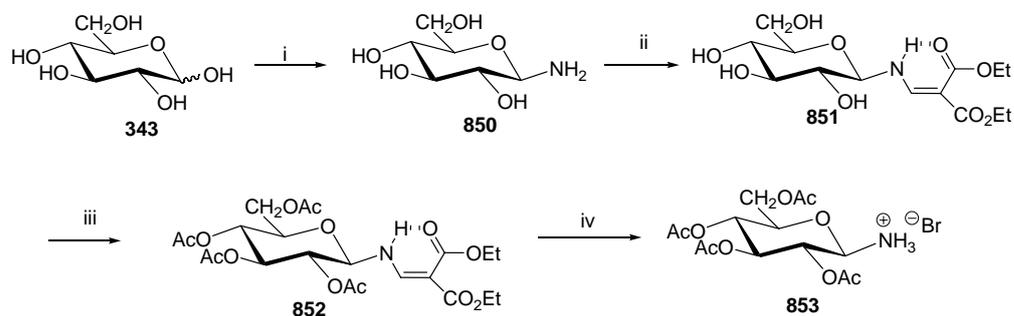
**Esquema 177.** Reactivos: *i*,  $\text{EtOCH}=\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2, \text{Et}_3\text{N}$ ; *ii*,  $\text{Ac}_2\text{O}, \text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ ; *iii*,  $\text{Br}_2, \text{H}_2\text{O}, \text{Cl}_3\text{CH}$ .

Finalmente, la estrategia de la enamina también se ha utilizado para la síntesis del bromhidrato de la 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-D-glucopiranosilamina (**853**),<sup>374</sup> utilizando como materia prima la β-D-glucopiranosilamina **850**, que se puede obtener fácilmente a partir de la D-glucosa (**343**) con amoníaco (Esquema 178).<sup>377</sup>

<sup>376</sup> C. Ortiz, J. L. Jiménez, J. M. García y J. Fuentes, *J. Carbohydr. Chem.*, **14** (1995) 1133.

<sup>377</sup> H. S. Isbell y H. J. Frush, *J. Org. Chem.*, **23** (1958) 1309.

### 3.8. Aplicaciones de las bases de Schiff



**Esquema 178.** Reactivos: i,  $\text{NH}_3$ ; ii,  $\text{EtOCH}=\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ; iii,  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ ; iv,  $\text{Br}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CHCl}_3$ .

### 3.9.9. Síntesis de isocianatos derivados de aminoazúcares.

Los glicosilisocianatos protegidos se han preparado por reacción de glicosilaminas *O*-protegidas con fosgeno<sup>378</sup> o con algunos de sus equivalentes sintéticos<sup>379</sup> más seguros de manejar, como el trifosgeno<sup>380</sup> o haloformatos<sup>381</sup> con o sin aislamiento del carbamato de azúcar intermedio, por reacción de haluros de glicósilo con cianato de plata,<sup>382</sup> a través de fosfiniminas,<sup>383</sup> o por oxidación de isocianuros de glicósilo con *N*-óxido de piridina.<sup>378,384,385</sup> Solamente, en un trabajo previo, se describe la preparación de un monosacárido con la función isocianato en una posición no anomérica.<sup>386</sup>

Estos nuevos derivados son interesantes porque los isocianatos han sido frecuentemente utilizados como herramientas en la química combinatoria para generar una amplia librería de productos por reacción con aminas y grupos hidroxilos.

<sup>378</sup> Y. Ichikawa, T. Nishiyama y M. Isobe, *J. Org. Chem.*, **66** (2001) 4200.

<sup>379</sup> Para una revisión reciente de las síntesis de ureas con sustitutos del fosgeno, mirar: F. Bigi, R. Maggi, G. Sartori, *Green Chemistry*, **2** (2000) 140.

<sup>380</sup> Y. Ichikawa, Y. Matsukawa, T. Nishiyama y M. Isobe, *Eur. J. Org. Chem.*, (2004) 586.

<sup>381</sup> C. Ukita, A. Hamada y M. Yoshida, *Chem. Pharm. Bull.*, **12** (1964) 454.

<sup>382</sup> E. Fischer, *Ber.*, **47** (1914) 1377.

<sup>383</sup> I. Pintér, J. Kovács y G. Tóth, *Carbohydr. Res.*, **273** (1995) 99.

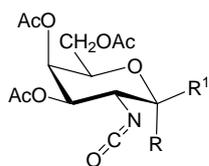
<sup>384</sup> Y. Ichikawa, T. Nishiyama y M. Isobe, *Synlett.*, **9** (2000) 1253.

<sup>385</sup> D. Prospero, S. Ronchi, L. Lay, A. Rencuroso y G. Russo, *Eur. J. Org. Chem.*, (2004) 395.

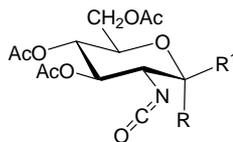
<sup>386</sup> J. C. Jochims y A. Seeliger, *Tetrahedron*, **21** (1965) 2611.

### 3.9.9.1 Síntesis de los isocianatos derivados de aminoazúcares.

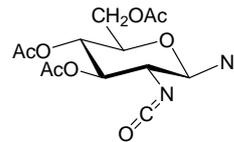
Por tratamiento de los aminoazúcares **54**, **129**, **136**, **139**, **735**, **840**, **845**, **846**, **849** y **853** con fosgeno ( $\text{COCl}_2$ ) o trifosgeno ( $\text{Cl}_3\text{COCOCl}_3$ ) se han preparado los isocianatos **854-863**. El derivado **857** es el único que ha sido descrito hasta la fecha portando la función isocianato en un carbono no anomérico. Fue preparado por Jochims y Seeliger en 1965 utilizando una corriente de fosgeno<sup>386</sup> Dada la extrema toxicidad y los riesgos asociados al uso del fosgeno gaseoso, un reactivo más seguro y fácil de usar es una disolución 1.93M de fosgeno en tolueno, que fue empleada por Norwick y *col.*<sup>387</sup> para la preparación de isocianatos derivados de ésteres de aminoácidos. Así, la primera estrategia sintética implica la adición bajo agitación vigorosa de una disolución de fosgeno en tolueno a una mezcla del correspondiente halohidrato del aminoazúcar *O*-protegido y piridina en diclorometano a 0 °C. La piridina puede ser también reemplazada por trietilamina sin que aparentemente afecte a los rendimientos.



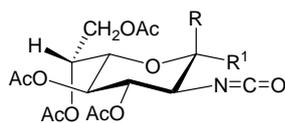
**854** R = OAc, R<sup>1</sup> = H  
**855** R = H, R<sup>1</sup> = OAc



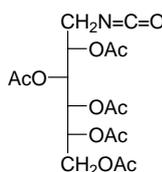
**856** R = OAc, R<sup>1</sup> = H  
**857** R = H, R<sup>1</sup> = OAc  
**858** R = OH, R<sup>1</sup> = H



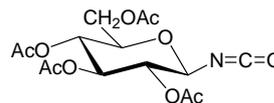
**859**



**860** R = OAc, R<sup>1</sup> = H  
**861** R = H, R<sup>1</sup> = OAc



**862**



**863**

El segundo método sintético (método B) es análogo al empleado recientemente por Ichikawa y *col.*<sup>380</sup> en la síntesis del 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-D-glucopiranosil-isocianato (**863**). Implica el uso del trifosgeno, un equivalente sintético sólido del fosgeno, el, bajo condiciones heterogéneas similares a las de la síntesis de Schotten-Baumann. Este método es también una reminiscencia de la conocida preparación de isotiocianatos de azúcares utilizando tiofosgeno líquido.<sup>8,386,388</sup> Así, a una disolución del

<sup>387</sup> J. S. Norwick, N. A. Powell, T. M. Nguyen y G. Noronha, *J. Org. Chem.*, **57** (1992) 7364.

<sup>388</sup> a) M. Ávalos, J. Fuentes, I. M. Gómez, J. L. Jiménez, J. C. Palacios y M. C. Ortiz, *Carbohydr. Res.*, **154** (1986) 49; b) J. Fuentes, M. Ávalos, J. L. Jiménez, J. C. Palacios y I. M. Gómez, *An. Quim.*, **81C** (1985) 239.

halohidrato del aminoazúcar correspondiente y una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> se le añade, bajo agitación vigorosa, trifosgeno, manteniendo la mezcla a 0° C para minimizar la posible hidrólisis del isocianato que se está generando. En la tabla 1 se recogen los resultados obtenidos con los dos métodos, y se incluye además los resultados de la síntesis de **863** con fines comparativos.

Tabla 141.

Entrada	Precursor	Producto	Método <sup>a</sup>	Rend(%) <sup>b</sup>
1	<b>840</b>	<b>854</b>	B	70
2	<b>845</b>	<b>855</b>	A,B	45, 65
3	<b>136</b>	<b>856</b>	A,B	65, 64
4	<b>54</b>	<b>857</b>	A,B	51, 96
5	<b>735</b>	<b>858<sup>c</sup></b>	A	88
6	<b>139</b>	<b>859</b>	B	37
7	<b>846</b>	<b>860</b>	A,B	55, 52
8	<b>129</b>	<b>861</b>	A,B	63, 82
9	<b>849</b>	<b>862</b>	B	80
10	<b>853</b>	<b>863</b>	A,B	51, 86

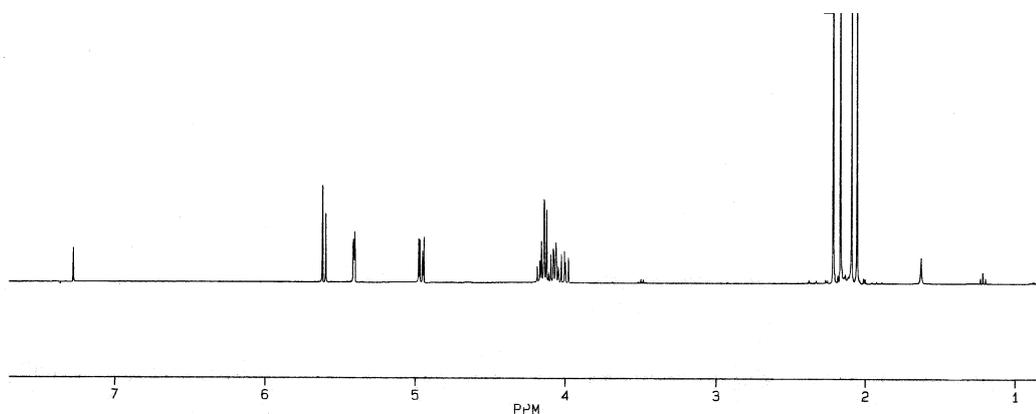
<sup>a</sup>Método A (aminoazúcar/fosgeno en tolueno); método B (aminoazúcar/trifosgeno);

<sup>b</sup>Rendimiento de producto aislado; <sup>c</sup>Aislado como **864**.

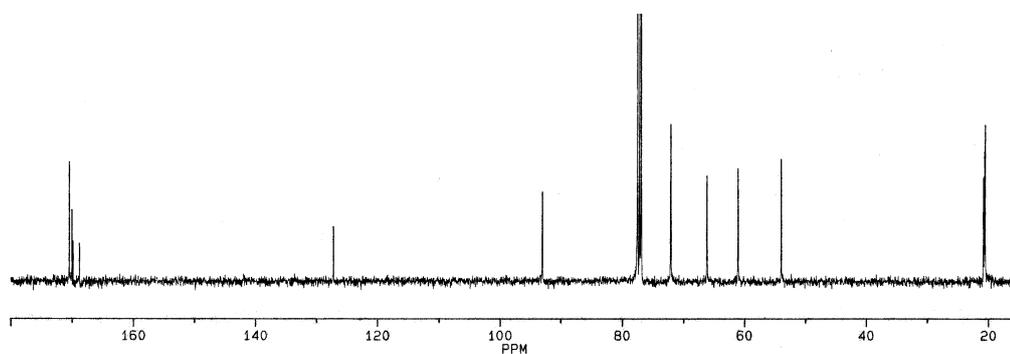
### 3.9.9.2. Determinación estructural

Las estructuras y la estereoquímica atribuidas a los compuestos **854-857**, **859-863** son consistentes con sus datos analíticos y espectroscópicos, así como con sus poderes rotatorios (Tablas 142-144). Todos los isocianatos muestran una fuerte absorción en el IR a 2260 cm<sup>-1</sup> y la señal de <sup>13</sup>C-RMN a ~126 ppm típica de la agrupación heterocumulénica y el compuesto **859**, además la absorción a 2320 cm<sup>-1</sup> característica del grupo azida. La estructura y estereoquímica del isocianato acíclico **862** se estableció sin ambigüedad mediante el análisis de la difracción de rayos X de monocristal y se recoge en la figura 227.<sup>389</sup>

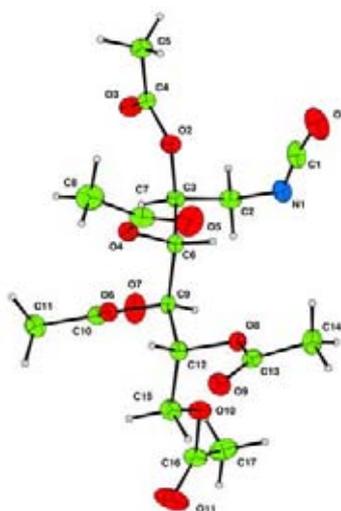
<sup>389</sup> CCDC-278200 contiene todos los datos cristalográficos de **862**. Estos datos pueden obtenerse de forma gratuita en Centro de Datos Cristalográficos de Cambridge consultando en su página web. [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).



*Figura 231. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de 854.*



*Figura 232. Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de 854.*



*Figura 233. Estructura de rayos X de 862.*

3.8. Aplicaciones de las bases de Schiff

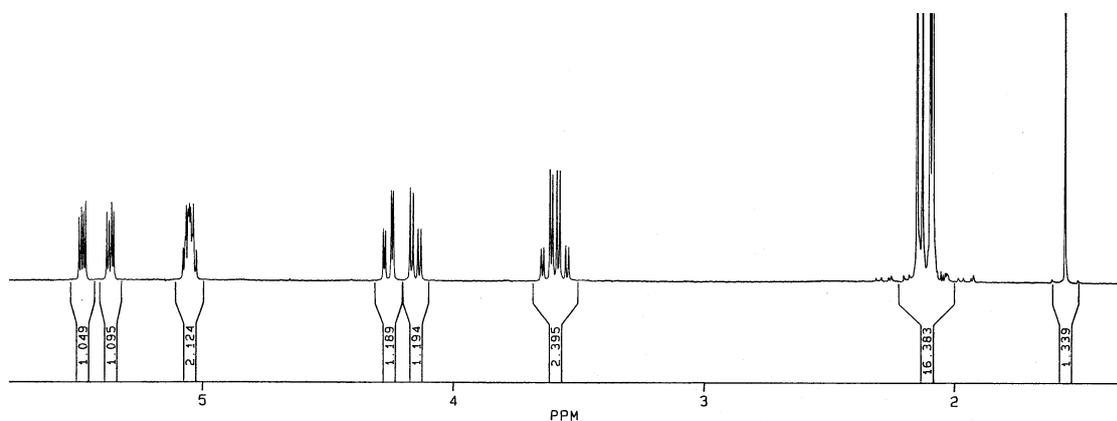


Figura 234. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de 862.

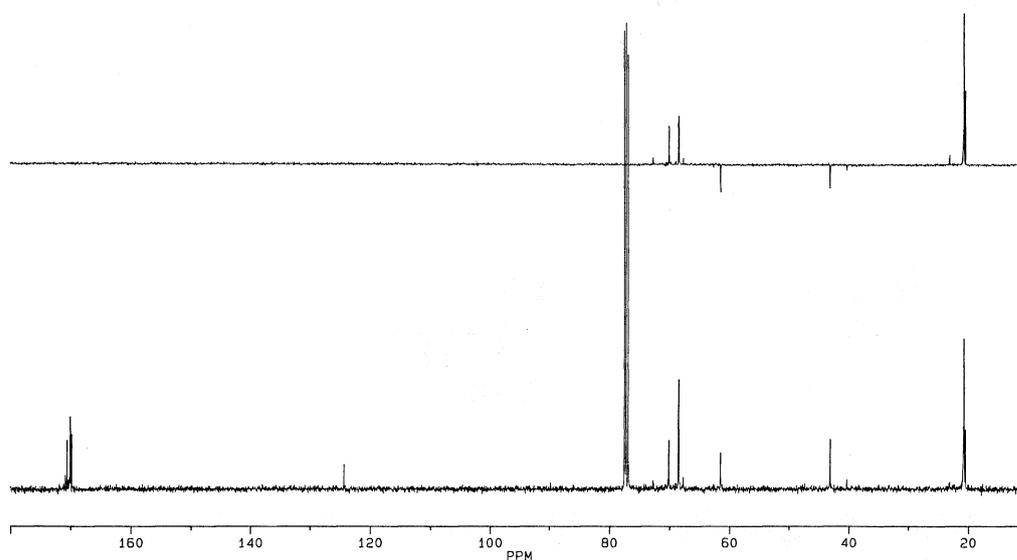


Figura 235. Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de 862.

Tabla 142. Datos de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\delta$ , ppm) de 854-857, 859-862.<sup>a</sup>

Comp	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'
854	6.29 d	4.09 m	5.24 dd	5.46 d	4.30 t	4.09 m	4.09 m
855	5.59 d	3.77 t	4.95 dd	5.40 d	4.05 m	4.15 dd	4.12 d
856	6.23 d	3.78 dd	5.37 t	5.05 t	4.08 ddd	4.27 dd	4.02 dd
857	5.59 d	3.77 t	5.15 t	5.00 t	3.84 ddd	4.28 dd	4.06 dd
859	4.70 d	3.57 dd	5.10 t	4.70 d	3.81 ddd	4.30 dd	4.15 dd
860 <sup>b</sup>	6.25 d	3.81 dd	5.37 t	5.01 t	4.14 m	5.24 t	--
861 <sup>c</sup>	5.54 d	3.80 t	5.16 t	5.01 t	3.90 d	5.28 dt	--
862 <sup>d</sup>	3.59 dc	5.04 m	5.36 t	5.47 dd	5.04 m	4.25 dd	4.14 dd

<sup>a</sup>En  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

<sup>b</sup>H-7 y H-7' de **860**: 4.22 dd y 4.14 m ppm, respectivamente.

<sup>c</sup>H-7 y H-7' de **861**: 4.27 dd y 4.11 dd ppm, respectivamente.

<sup>d</sup>H-1' aparece a 3.59 dc.

Tabla 143. Constantes de acoplamiento (Hz) de **854-857**, **859-862**.<sup>a</sup>

Comp	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{5,6'}$	$J_{6,6'}$
<b>854</b>	3.5	11.0	1.9	0.0	6.7	6.7	--
<b>855</b>	8.7	10.7	3.1	0.0	7.2	6.7	11.0
<b>856</b>	3.6	9.9	9.9	9.7	3.8	2.3	12.3
<b>857</b>	8.6	9.8	9.8	9.5	4.2	2.1	12.5
<b>859</b>	8.9	9.8	9.8	9.7	4.8	2.2	12.5
<b>860</b>	3.6	9.9	9.9	9.9	--	--	--
<b>861</b>	9.4	9.4	9.9	9.7	2.3	--	--
<b>862<sup>b</sup></b>	4.4	7.6	3.5	7.0	3.2	4.8	12.5

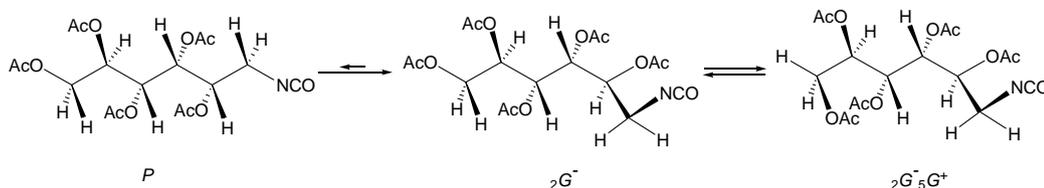
<sup>a</sup>En CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz. <sup>b</sup>  $J_{1,1'}=4.7$  Hz.

Tabla 144. Datos de <sup>13</sup>C-RMN de **854-857**, **859-862**.<sup>a</sup>

Comp	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	NCO
<b>854</b>	90.41	51.90	68.70	69.65	66.53	60.99	--	125.92
<b>855</b>	92.76	53.77	71.85	65.96	71.85	60.86	--	126.99
<b>856</b>	89.9	55.5	71.8	67.4	69.8	61.3	--	125.80
<b>857</b>	92.4	56.8	73.2	67.4	72.8	61.3	--	126.6
<b>859</b>	89.2	57.7	73.3	67.6	74.1	61.5	--	126.6
<b>860</b>	89.8	55.5	72.0	66.7	70.0	66.5	61.9	126.9
<b>861</b>	92.8	56.7	73.4	66.7	73.0	66.3	61.8	126.6
<b>862</b>	42.87	--	68.32	69.91	68.26	61.27	--	124.11

<sup>a</sup>En CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.

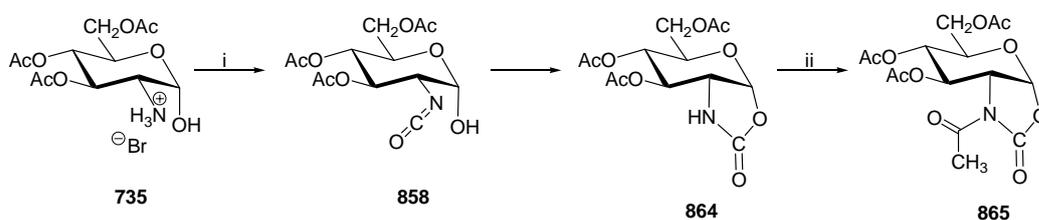
El análisis de sus constantes de acoplamiento protón-protón revela que este isocianato acíclico existe preferentemente en disolución como un equilibrio entre las conformaciones  ${}^2G^-$  y  ${}^2G_5G^+$ . Una conformación extendida en zig-zag (*P*) o una conformación  ${}^2G_5G^-$  presentaría una fuerte interacción 1,3-diaxial entre el grupo acetato situado en el C-2 y C-4 o C-4 y C-6, respectivamente (Esquema 179).<sup>390</sup> Es interesante indicar que la conformación preferente adoptada por **862** en la red cristalina es también una conformación  ${}^2G_5G^+$  (ver Fig. 233).



Esquema 179

<sup>390</sup> D. Horton y J. D. Wander, *J. Org. Chem.*, **39** (1974), 1859.

El isocianato **858** sólo se formó como una especie transitoria y fue atrapado intramolecularmente formando la glucopiranoimidazolina-2-ona **864**, (Esquema 180), por tanto, el rendimiento de este aislamiento refleja la extensión en la que se ha formado el isocianato **858**. La ausencia en el IR de la señal característica de la agrupación de isocianato a  $2260\text{ cm}^{-1}$  y  $125\text{ ppm}$ , junto con la presencia de una absorción de NH a  $3300\text{ cm}^{-1}$  y a  $\delta_{\text{NH}}$  a  $6.31\text{ ppm}$  y de  $\delta_{\text{NCOO}}$  a  $156\text{ ppm}$  apoyan la estructura de imidazolidin-2-ona sugerida.



**Esquema 180.** Reactivos: i,  $\text{Cl}_2\text{CO}$ , toluene; ii,  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ .

El biciclo derivado **864** ya ha sido previamente descrito varias veces como resultado de diversas reacciones de per-*O*-acetilcarbamatos de **50**.<sup>391,392,393</sup> La síntesis arriba mencionada es un procedimiento nuevo y directo para obtener **864** con un alto rendimiento, lo cuál es interesante ya que la oxazolidina-2-ona puede ser útil como auxiliar quiral en síntesis asimétricas. El compuesto **864** se caracterizó preparando su *N*-acetilderivado **865**.<sup>394</sup> El fuerte desplazamiento a campo bajo del grupo *N*-acetilo ( $\delta_{\text{AcN}} = 2.53\text{ ppm}$ ) y de las señales de H-2 ( $\Delta\delta_{\text{H-2}} = 0.64$ ) y H-3 ( $\Delta\delta_{\text{H-3}} = 0.46$ ), probablemente reflejan el desapantallamiento provocado por los enlaces C=O heterocíclico y de la agrupación *N*-acetilo en la conformación más estable. Esta geometría revela una disposición antiperiplanar entre los grupos carbonilos con objeto de reducir la repulsión dipolo-dipolo. Esta disposición es similar a la 3-acetil-2-oxazolidonas<sup>395</sup> y otros heterociclos de 5 miembros *N*-acetilados,<sup>396,397,398</sup> y ejerce un marcado efecto en la

<sup>391</sup> S. Konstas, I. Photaki y L. Zervas, *Chem. Ber.*, **92** (1959) 1288.

<sup>392</sup> T. Ito, *Chem. Pharm. Bull.*, **12** (1964) 499.

<sup>393</sup> P. Boullanger, M. Jouineau, B. Bouammali, D. Lafont y G. Descotes, *Carbohydr. Res.*, **202** (1990) 151.

<sup>394</sup> Ch. F. Hammer, R. A. Loranger y P. S. Schein, *J. Org. Chem.*, **46** (1981) 1521.

<sup>395</sup> a) C. M. Lee y W. D. Kumler, *J. Am. Chem. Soc.*, **83** (1961), 4593-4596. b) *ibid.*, 4596-4600. c) *ibid.*, **84** (1962) 565.

<sup>396</sup> R. Greenhalgh y M. Weinberger, *Can. J. Chem.*, **43** (1965) 3340.

<sup>397</sup> a) M. Avalos, J. L. Jiménez, J. C. Palacios, M. D. Ramos y J. A. Galbis, *Carbohydr. Res.*, **161** (1987) 49. b) M. Avalos, P. Cintas, I. M. Gómez, J. L. Jiménez, J. C. Palacios y F. Rebolledo, *Carbohydr. Res.*, **187** (1989) 1.

rotación óptica, causando una disminución significativa ( $\sim 60^\circ$ ) cuando comparamos **864** con **865**.<sup>397,398</sup>

La constante de acoplamiento  $J_{1,2}$  tiene un valor inusualmente elevado ( $\sim 7$  Hz) para un anómero  $\alpha$  derivado del compuesto **50**, mientras que  $J_{2,3}$  (4.2 Hz) y  $J_{3,4}$  (5.3 Hz) tienen valores inesperadamente bajos. Estos datos sugieren una distorsión severa de la conformación  ${}^4C_1$  (características de los compuestos derivados de **50**) debido a la fusión *cis* del anillo de oxazolidina. El anillo de piranosa de **864** y **865** debe adoptar preferentemente una conformación  ${}^0S_2$  en disolución.<sup>399,400,401</sup> Debemos mencionar también que una fusión *trans* daría lugar a una constante de acoplamiento elevada ( $\sim 9$  Hz).<sup>402</sup>

### 3.9.10. Ureas derivadas de azúcares

Aunque la preparación de ureas y sus derivados data de los albores de la síntesis orgánica, el enorme potencial tanto químico como biológico de sus enlaces ha comenzado a ser conocido y explotado en las últimas décadas. Así, la función urea por sí misma puede formar complejos de inclusión con alcanos de cadena larga y algunas moléculas funcionalizadas.<sup>403,404</sup> En esos complejos, las moléculas de urea se unen entre ellas mismas mediante enlaces de hidrógeno intramoleculares dando lugar a redes helicoidales en la que los compuestos huésped se pueden orientar y acomodar. Las estructuras de urea también funcionan como fuertes donores y aceptores<sup>405</sup> en los enlaces de hidrógeno, y han sido ampliamente utilizadas como grupos funcionales para la formación de estructuras supramoleculares.<sup>406</sup> Las ureas sustituidas y las bisureas

---

<sup>398</sup> M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios, G. Silvero y C. Valencia, *Tetrahedron*, **55** (1999) 4377.

<sup>399</sup> M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios y C. Valencia, *Tetrahedron*, **49** (1993) 2655.

<sup>400</sup> M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios y C. Valencia, *Tetrahedron*, **50** (1994), 3273.

<sup>401</sup> C. Foces-Foces, F. H. Cano, M. Bernabé, S. Penades y M. Martín-Lomas, *Carbohydr. Res.*, **135** (1984), 1.

<sup>402</sup> J. Kovács, I. Pintér, A. Messmer y G. Tóth, *Carbohydr. Res.*, **141** (1985) 57.

<sup>403</sup> M. E. Brown y M. D. Hollingsworth, *Nature*, **376** (1995) 323.

<sup>404</sup> K. D. M. Harris, *Chem. Soc. Rev.*, **26** (1997) 279.

<sup>405</sup> K. H. Choi y A. D. Hamilton, *Coord. Chem. Rev.*, **240** (2003) 101.

<sup>406</sup> a) R. K. Castellano, C. Nuckolls y J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **121** (1999) 11156; b) Y. L. Cho, D. M. Rudkevich, A. Shivanyuk, K. Rissanen, J. Rebek, Jr., *Chem. Eur. J.*, **6** (2000) 3788.

también forman geles con líquidos orgánicos y con agua,<sup>407</sup> y en algunos casos los geles son térmicamente reversibles y requieren muy poca concentración.<sup>408</sup>

Existen en la literatura algunos pseudodisacáridos, *O*-protegidos por grupos acilos, y unidos mediante la función tiourea que se han preparado y caracterizado estructuralmente.<sup>8</sup> Sin embargo, los correspondientes ureidodisacáridos casi no se conocen. Algunas ureas derivadas de carbohidratos exhiben propiedades biológicas interesantes como los antibióticos SF-1993,<sup>409</sup> CV-1,<sup>410</sup> y la familia de las glicocinamoilespermidinas.<sup>411</sup> Se ha observado también que algunas glicosilureas son inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa<sup>412</sup> y las *N*-nitrosoureas, como la estreptozotocina<sup>413</sup> y clorozotocina<sup>414</sup> poseen actividad antitumoral<sup>415</sup>. Estas sustancias inducen a un entrecruzamiento del ADN después de la descomposición *in vivo*. El isocianato que se genera no parece estar directamente implicado en el efecto antitumoral de las nitrosoureas, pero si reacciona con aminas y proteínas. Mayor importancia tienen como inhibidores de la ADN-polimerasa y otras enzimas implicadas en la reparación de lesiones en el ADN. También inhibe la síntesis del ARN y juega un papel importante en la toxicidad de las nitrosoureas.<sup>416</sup>

---

<sup>407</sup> a) P. Terech y R. G. Weiss, *Chem. Rev.*, **97** (1997) 3133; b) J. van Esch, S. De Feyter, R. M. Kellogg, S. De Schryver y B. L. Feringa, *Chem. Eur. J.*, **3** (1997) 1238; c) L. A. Estroff y A. D. Hamilton, *Angew. Chem.*, **112** (2000), 3589; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **39** (2000), 3447; d) M. de Loos, J. van Esch, R. M. Kellogg y B. L. Feringa, *Angew. Chem.*, **113** (2001) 633; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **40** (2001) 613; e) M. Kölbel y F. M. Menger, *Langmuir*, **17** (2001) 4490; f) U. Beginn y B. Tartsch, *Chem. Commun.*, (2001), 1924; g) S.-I. Tamaru, S.-Y. Uchino, M. Takeuchi, M. Ikeda, T. Hatano y S. Shinkai, *Tetrahedron Lett.*, **43** (2002) 3751; h) G. Wang y A. D. Hamilton, *Chem. Commun.*, (2003), 310; i) P. Babu, N. M. Sangeetha, P. Vijayakumar, U. Mitra, K. Rissanen y A. R. Raju, *Chem. Eur. J.*, **9** (2003) 1922; j) S. J. George y A. Ajayaghosh, *Chem. Eur. J.*, **11** (2005) 3217.

<sup>408</sup> M. George, G. Tan, V. T. John y R. G. Weiss, *Chem. Eur. J.*, **11** (2005) 3243 y las referencias que en él se citan.

<sup>409</sup> S. Omoto, T. Shomura, H. Suzuki y S. Inouye, *J. Antibiot.*, **32** (1979) 436.

<sup>410</sup> a) M. Ichimura, T. Koguchi, T. Yasuzawa y F. Tomita, *J. Antibiot.*, **40** (1987) 723; b) T. Yasuzawa, M. Yoshida, M. Ichimura, K. Shirahata y H. Sano, *J. Antibiot.*, **40** (1987) 727.

<sup>411</sup> G. A. Ellestad, D. B. Cosulich, R. W. Broschard, J. M. Martin y M. P. Kunstmann, G. O. Morton, J. E. Lancaster, W. Fulmor y F. M. Lovell, *J. Am. Chem. Soc.*, **100** (1978) 2515.

<sup>412</sup> N. Tewari, V. K. Tiwari, R. C. Misra, R. P. Tripathi, A. K. Sristava, R. Ahmad, R. Srivastava y B. S. Srivastava, *Biorg. Med. Chem.*, **11** (2003) 2911.

<sup>413</sup> a) R. R. Herr, H. K. Jahnke y A. D. Argoudelis, *J. A. Chem. Soc.*, **89** (1967) 4808; b) P. F. Wiley, D. L. McMichael, J. M. Koert y V. H. Wiley, *J. Antibiot.*, **29** (1976) 1218.

<sup>414</sup> Ch. F. Hammer, R. A. Loranger y P. S. Schein, *J. Org. Chem.*, **46** (1981) 1521.

<sup>415</sup> Para una revisión de *N*-nitroazúcares como drogas anticancerígenas, ver: C. T. Gnewuch, G. Sosnovsky, *Chem. Rev.*, **97** (1997) 829.

<sup>416</sup> R. B. Silverman, *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, Academic Press, San Diego, (1992) pp. 251-254 y las referencias que en él se citan.

Se han descrito pocas metodologías para la síntesis de ureidoazúcares y la mayoría implica la condensación de monosacáridos con ureas para dar glicosilureas<sup>417</sup> y ureidodisacáridos simétricos,<sup>418</sup> la reacción de glicosilaminas<sup>419,420</sup> o aminoazúcares<sup>380,399,421,422,423</sup> con isocianatos o sus equivalentes sintéticos tales como los carbamatos,<sup>424,425</sup> adición de agua a diglicosilcarbodiimidas,<sup>426,427</sup> así como subproductos en varias transformaciones de glicosil isocianatos.<sup>381,425</sup>

Un protocolo sintético conveniente para la síntesis de glicoconjugados estructuralmente diversos y pseudooligosacáridos se puede desarrollarse por reacción de isocianatos de azúcares protegidos con aminocompuestos.

En este apartado describimos la preparación de una amplia variedad de ureas simétricas y no simétricas ligadas por átomos de carbono no anoméricos.

### 3.9.10.1. Síntesis de ureilendisacáridos

El fácil acceso a los isocianatos **852-855** y **857-861** previamente descritos en el apartado anterior, ofrece la posibilidad de preparar una amplia variedad de neoglicoconjugados unidos por un puente de urea, glicopéptidos miméticos y pseudooligosacáridos con enlaces de urea y carbamato como uniones carbohidrato-péptido y carbohidrato-carbohidrato. Probablemente, la metodología más versátil para la síntesis de ureas derivadas de carbohidratos tanto simétricas como no simétricas sea la reacción de un isocianato de azúcar con el aminoazúcar apropiadamente protegido y es la ruta que hemos explicado en nuestro trabajo.

La síntesis de ureidosacáridos se ha llevado a cabo haciendo reaccionar cantidades equimoleculares de un isocianato de azúcar con el halohidrato del

<sup>417</sup> M. N. Schoorl, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **22** (1903) 31.

<sup>418</sup> a) M. H. Benn y A.S. Jones, *J. Chem. Soc.*, 1960, 3837-3841; b) A. S. Jones y G. W. Ross, *Tetrahedron*, **18** (1962) 189.

<sup>419</sup> D. Plusquellec, F. Roulleau y E. Brown, *Tetrahedron Lett.*, **25** (1984) 1901.

<sup>420</sup> I. Goodman, *Adv. Carbohydr. Chem.*, **13** (1958) 215 y referencias citadas en él.

<sup>421</sup> M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios y C. Valencia, *Tetrahedron*, **49** (1993) 2676.

<sup>422</sup> I. Maya, O. López, S. Maza, J. G. Fernández-Bolaños y J. Fuentes, *Tetrahedron Lett.*, (2003), 8539.

<sup>423</sup> S. Knapp, C. Jaramillo y B. Freeman, *J. Org. Chem.*, **59** (1994) 4800.

<sup>424</sup> a) Q. Liu, N. W. Luedtke y Y. Tor, *Tetrahedron Lett.*, **42** (2001) 1445-1447; b) B. Piekarska-Bartoszewicz y A. Temeriusz, *Carbohydr. Res.*, **203** (1990) 302.

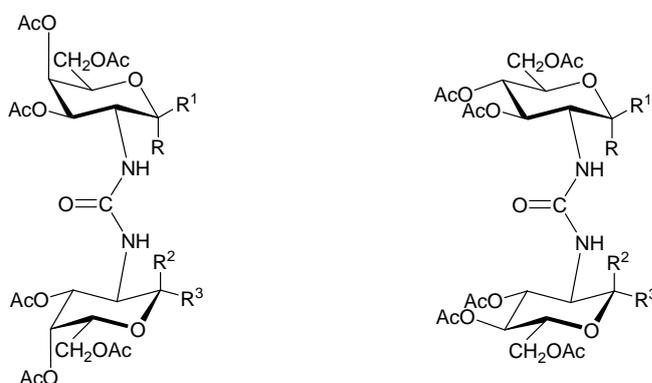
<sup>425</sup> Y. Ichikawa, T. Nishiyama y M. Isobe, *Tetrahedron*, **60** (2004) 2621.

<sup>426</sup> J. Kóvacs, I. Pintér, A. Messmer, G. Töth y H. Duddeck, *Carbohydr. Res.*, **166** (1987) 101.

<sup>427</sup> V. M. Díaz, C. Ortiz, J. Fuentes y J. M. García, *Carbohydr. Res.*, **326** (2000) 161.

### 3.8. Aplicaciones de las bases de Schiff

aminoazúcar correspondiente en piridina a temperatura ambiente. La piridina actúa como base, liberando la base libre del aminoazúcar, permitiendo el ataque al grupo isocianato electrofílico. De las 55 posibles combinaciones sintéticas resultantes que implican la unión de los isocinatos **854-863** con los aminoderivados **54**, **136**, **735**, **845-846** y **849**. Nuestro estudio se ha centrado en 10 compuestos representativos (**866-875**). Así, en los compuestos **866** y **867** un grupo ureido interconecta las posiciones C-2 de dos fragmentos de 2-amino-2-desoxi-D-galactopiranososa, mientras que el mismo espaciador une las mismas posiciones de dos unidades de 2-amino-2-desoxi-D-glucopiranososa en los compuestos **868** y **869**. El compuesto **869** ha sido previamente preparado por Jochims y Seeliger<sup>393</sup> por tratamiento de **54** con **857**.

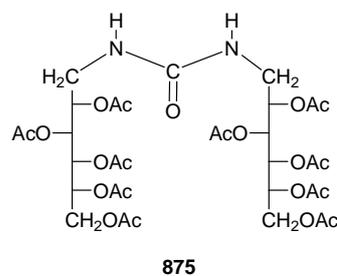
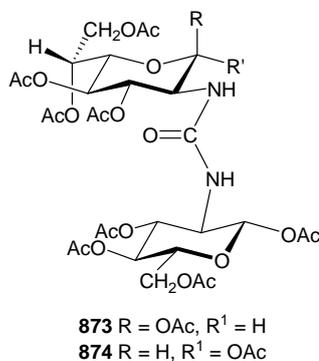
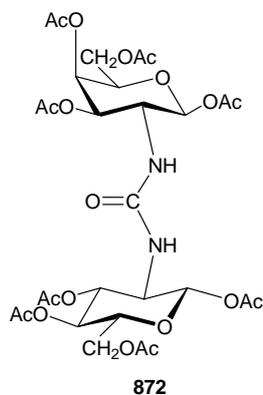
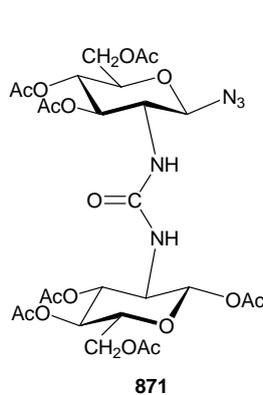


**866** R = R<sup>2</sup> = OAc, R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = H  
**867** R = R<sup>2</sup> = H, R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = OAc

**868** R = R<sup>2</sup> = OAc, R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = H  
**869** R = R<sup>2</sup> = H, R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = OAc  
**870** R = R<sup>3</sup> = OAc, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H

Por el contrario, los ureidosacáridos **866** y **868** contienen dos residuos de 2-amino-2-desoxi-D-glucopiranososa, pero con diferente estereoquímica o funcionalidad en la posición anomérica. Los anómeros  $\alpha,\alpha$  **866** y **868** tienen rotaciones ópticas mayores que sus análogos  $\beta,\beta$  **867** y **869**; y como es de esperar el ureidoderivado  $\alpha,\beta$  **870** muestra un valor intermedio.

En los compuestos **872-874**, el puente de urea conecta dos fragmentos de aminoazúcares estructuralmente diferentes. En los tres casos, uno de los fragmentos procede de la 2-amino-2-desoxi- $\beta$ -D-glucopiranososa, mientras que el otro fragmento puede ser 2-amino-2-desoxi- $\beta$ -D-galactopiranososa (**872**) o de la 2-amino-2-desoxi-D-glicero-L-gluco-heptopiranososa, con configuración anomérica  $\beta$  (**873**) o  $\alpha$  (**874**). Finalmente, la urea simétrica **875** constituye el primer ejemplo este tipo de glicoconjugados conecta dos restos de aminoazúcares acíclicos.

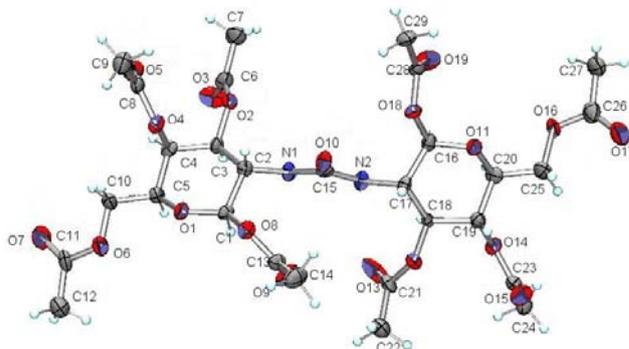


### 3.9.10.2. Determinación estructural

Las estructuras propuestas para los compuestos **866-875** se pueden inferir fácilmente a partir de sus datos analíticos y espectroscópicos (Tablas 145-147) y sus constantes físicas. Además, la estructura en estado sólido de la urea **872** se pudo determinar por difracción de rayos X de monocristal, mostrándose el resultado en la figura 236.<sup>428</sup>

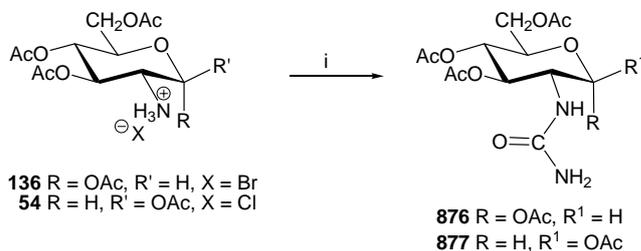
<sup>428</sup> CCDC-276927 contiene todos los datos cristalográficos de **872**. Estos datos se puede obtener de forma gratuita en el The Cambridge Crystallographic Data Centre en su página web: [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

### 3.8. Aplicaciones de las bases de Schiff



**Figura 236.** Estructura de rayos X de **872**.

Los grupos NH del grupo ureido muestran bandas de absorción en el infrarrojo a  $\sim 3300$  y  $1540\text{ cm}^{-1}$ , mientras que los carbonilos de urea aparecen a  $\sim 150$  ppm en el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN. Los desplazamientos químicos de los protones y carbonos de los compuestos **868** y **869** coinciden prácticamente con los de los ureidoanálogos **876**<sup>429</sup> y **877**,<sup>430</sup> sintetizados por reacción de **54** y **136** con cianato de plata en medio acuoso (Esquema 181).

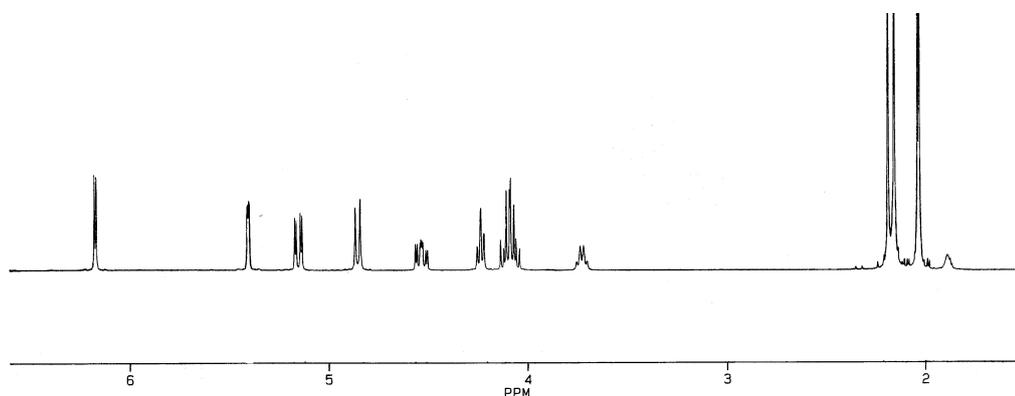


**Esquema 181.** Reactivos: *i*, AgNCO, H<sub>2</sub>O.

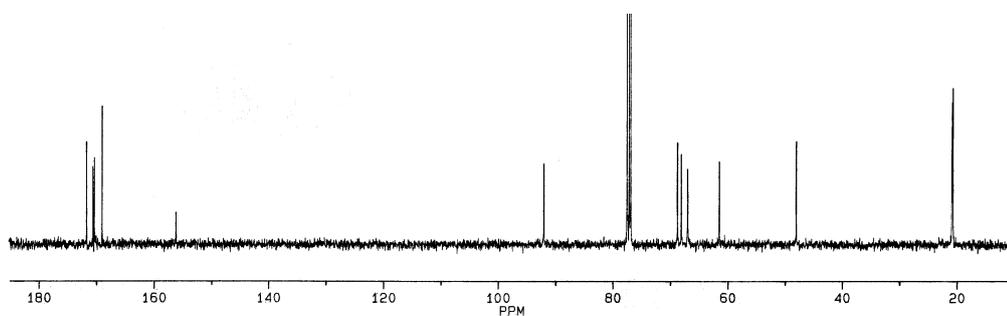
La simetría molecular  $C_{2v}$  presente en **866-869** simplifica la elucidación estructural tanto en los espectros de  $^1\text{H}$  como los de  $^{13}\text{C}$ -RMN, exhibiendo un único set de señales para los dos esqueletos de azúcar.

<sup>429</sup> F. Micheel y W. Lengsfeld, *Chem. Ber.*, **89** (1956) 1246.

<sup>430</sup> W. H. Bromund y R. M. Herbst, *J. Org. Chem.*, **10** (1945) 267.



*Figura 237. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de 866.*



*Figura 238. Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de 866.*

Los espectros de RMN de los fragmentos de azúcar de la urea no simétrica **870** pueden considerarse una superposición de los espectros de **867** y **869**. Un análisis similar facilita la interpretación de los espectros del resto de las ureas no simétricas (**872-874**). Las asignaciones de los datos espectroscópicos se confirman por experiencias de doble resonancia, intercambio isotópico y técnicas bidimensionales protón-protón y protón-carbono.

### 3.8. Aplicaciones de las bases de Schiff

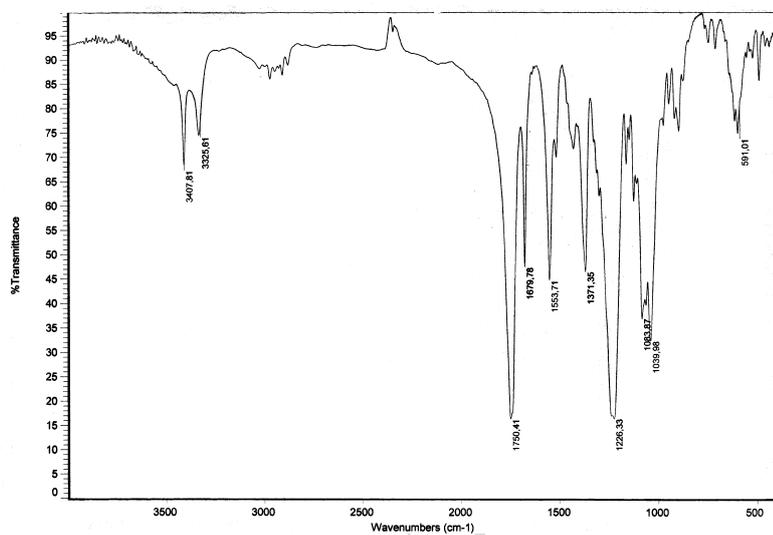


Figura 239. Espectro de IR de 872.

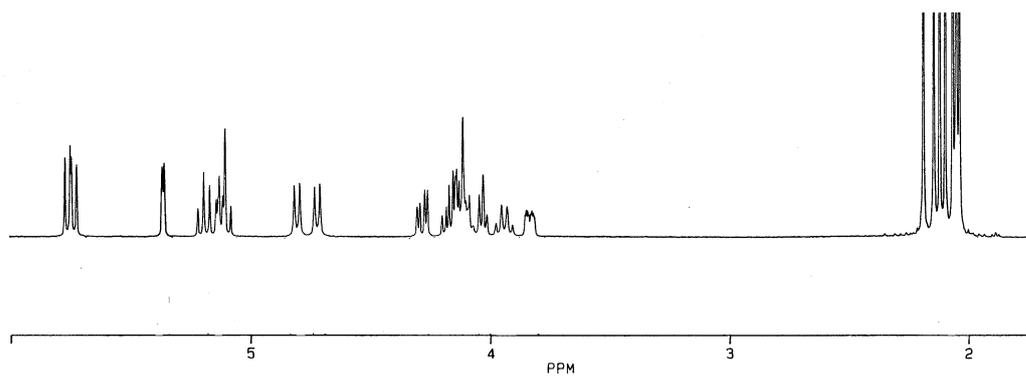


Figura 240. Espectro de <sup>1</sup>H de RMN de 872.

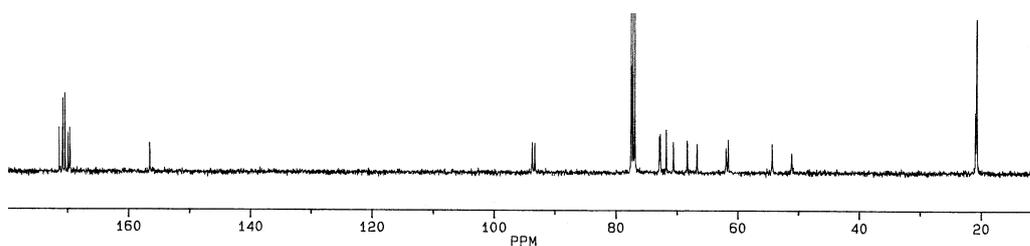


Figura 241. Espectro de <sup>13</sup>C-RMN de 872.

Tabla 145. Datos de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\delta$ , ppm) de **866-877**.<sup>a</sup>

Comp	Anillo	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'
<b>866</b>	A=B	6.16 d	4.52 ddd	5.14 dd	5.40 d	4.23 t	5.14 m	5.14 m
<b>867</b>	A=B	5.76 d	4.12 m	5.16 dd	5.36 d	4.12 m	4.12 m	4.12 m
<b>868</b>	A=B	6.11 d	4.30 dt	5.19 t	5.13 t	3.97 ddd	4.24 dd	4.06 dd
<b>869</b>	A=B	5.75 d	4.16 m	5.21 t	5.12 t	3.86 ddd	4.27 dd	4.12 dd
<b>870</b>	A	6.18 d	4.33 dt	5.19 t	5.09 t	3.87 ddd	4.26 dd	4.13 dd
	B	5.70 d	4.11 t	5.19 t	5.09 t	4.02 dd	4.26 dd	4.07 dd
<b>871</b>	A	4.62 t	3.77 m	5.21 t	5.08 t	3.77 m	4.25 m	4.16 dd
	B	6.18 d	4.34 dt	5.21 t	5.08 t	4.01 m	4.25 m	4.07 m
<b>872</b>	A	5.76 d	4.04 m	5.18 m	5.10 t	3.88 ddd	4.28 dd	4.17 m
	B	5.76 d	4.17 m	5.18 m	5.36 d	4.17 m	4.17 m	4.17 m
<b>873<sup>b</sup></b>	A	5.62 d	4.24 m	5.13 m	5.13 m	4.24 m	4.24 m	4.13 m
	B	6.17 d	4.05 m	5.13 m	5.05 t	5.18 dt	5.18 dt	--
<b>874<sup>c</sup></b>	A	5.75 d	4.00 m	5.18 t	5.13 t	4.30 dd	4.30 dd	4.12 dd
	B	5.72 d	4.00 m	5.16 t	5.11 t	5.24 dt	5.24 dt	--
<b>875</b>	A=B	3.47 dt	5.06 m	5.36 dd	5.49 dd	4.27 dd	4.27 dd	4.13 dd
<b>876</b>		6.19 d	4.24 dd	5.26 t	5.20 m	4.03 m	4.24 dd	4.05 dd
<b>877</b>		5.75 d	3.79 c	5.22 t	4.85 m	4.00 m	4.16 dd	3.99 dd

<sup>a</sup>En  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz; <sup>b</sup>H-7 y H-7' de **873** a 4.24 m y 4.13 m ppm, respectivamente. <sup>c</sup>H-7 y H-7' de **874** a 4.27 dd y 4.14 dd ppm, respectivamente.

Tabla 146. Constantes de acoplamiento (Hz) de **866-877**.<sup>a</sup>

Comp	Anillo	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{5,6'}$	$J_{6,6'}$	$J_{2,\text{NH}}$
<b>866</b>	A=B	3.6	11.4	2.3	0	6.8	6.8	11.3	9.7
<b>867</b>	A=B	8.7	10.9	2.6	0	--	--	--	9.1
<b>868</b>	A=B	3.7	9.7	9.7	10.0	3.7	2.2	12.5	9.9
<b>869</b>	A=B	8.7	9.9	9.9	9.6	5.2	2.0	12.4	9.4
<b>870</b>	A	3.6	10.0	9.4	9.4	5.9	2.0	12.3	2.4
	B	8.6	10.0	10.0	9.4	5.0	2.2	12.6	9.0
<b>871</b>	A	9.2	--	--	--	5.6	1.9	12.4	8.9
	B	3.6	9.6	--	9.1	5.6	2.0	12.4	9.6
<b>872</b>	A	8.7	9.4	9.7	9.8	4.7	2.2	12.5	9.4
	B	8.7	--	3.3	0	--	--	--	--
<b>873</b>	A	8.7	--	9.9	9.9	4.6	2.5	11.8	9.0
	B	3.7	--	9.9	9.5	2.0	--	--	9.3
<b>874</b>	A	8.8	10.1	9.6	9.6	4.5	2.0	11.7	9.1
	B	9.0	9.5	9.5	9.5	2.6	--	--	9.0
<b>875<sup>b</sup></b>	A=B	6.8	5.4	4.6	6.7	3.2	5.6	12.4	--
<b>876</b>		3.6	10.0	10.0	10.0	3.4	1.6	12.4	9.2
<b>877</b>		8.0	10.0	9.6	9.6	4.0	2.0	11.2	9.6

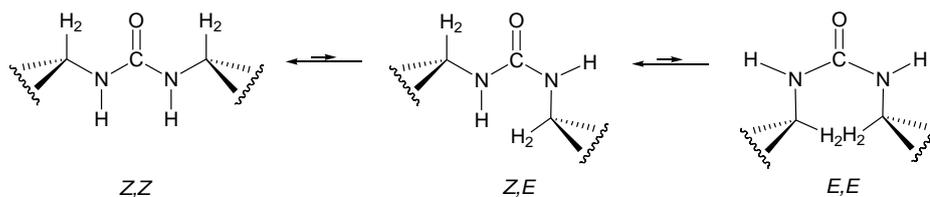
<sup>a</sup>En  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz. <sup>b</sup> $J_{1,1'}=13.7$  Hz.

**Tabla 147.** Datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\delta$ , ppm) de **866-877**.<sup>a</sup>

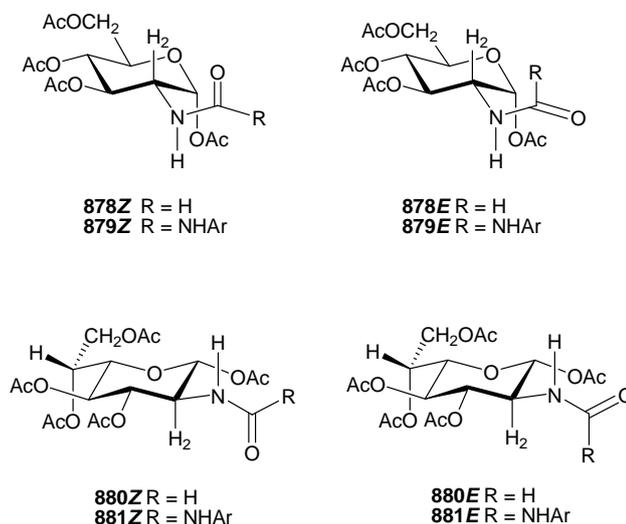
Comp	Anillo	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C=O
<b>866</b>	A=B	91.78	47.79	67.94	68.60	66.81	61.32	--	156.01
<b>867</b>	A=B	93.24	51.19	71.69	66.56	70.54	61.36	--	156.35
<b>868</b>	A=B	90.83	51.70	70.72	67.45	69.60	61.55	--	155.70
<b>869</b>	A=B	93.35	54.01	72.60	68.14	72.54	61.88	--	156.47
<b>870</b>	A	90.77	51.76	70.27	67.63	69.68	61.69	--	159.17
	B	92.99	53.83	72.45	68.05	72.45	61.74	--	
<b>871</b>	A	91.06	55.03	73.84	68.06	72.57	61.86	--	156.01
	B	89.20	51.98	70.76	67.56	69.80	61.62	--	
<b>872</b>	A	93.05	50.92	71.56	66.51	70.38	61.40	--	156.34
	B	93.47	54.16	72.66	68.13	75.52	61.75	--	
<b>873</b>	A	92.86	54.01	72.92	67.77	72.67	61.69	--	155.84
	B	90.80	54.11	70.80	66.62	69.99	66.62	62.23	
<b>874</b>	A	93.09	54.32	72.63	67.96	72.63	61.65	--	155.97
	B	92.89	54.32	73.12	66.96	73.12	66.50	62.43	
<b>875</b>	A=B	40.33	71.03	68.72	69.17	68.72	61.50	--	157.22
<b>876</b>		91.01	51.71	70.78	67.57	69.72	61.56	--	158.52
<b>877</b>		93.32	53.88	73.55	69.25	72.28	62.55	--	158.89

<sup>a</sup>En  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

Las constantes de acoplamiento indican que, en disolución, los anillos de piranosa adoptan una conformación  ${}^4C_1$ , mientras que las heptopiranosas adoptan una conformación  ${}^1C_4$ . La configuración anomérica se pueden deducir fácilmente por sus constantes de acoplamiento respectivas (un valor alto para los anómeros  $\beta$  de las hexosas y los  $\alpha$  de las heptosas, característico de sustituyentes ecuatoriales, y valores pequeños para los anómeros  $\alpha$  de las hexosas y  $\beta$  de las heptosas, típico de sustituyentes axiales), y también por las resonancias de  $^{13}\text{C}$ -RMN para los carbonos anoméricos (se observa una señal a campo bajo con grupos ecuatoriales en C-1). El alto valor de la constante de acoplamiento  $J_{\text{CH},\text{NH}}$  ( $\sim 9$  Hz), indica una disposición antiperiplanar entre estos protones. Por lo que el plano de contiene a los fragmentos de urea y el plano medio del anillo de piranosa deben formar un ángulo dihedro de  $\sim 90^\circ$ . En el Esquema 182 se muestran los tres conforméros que pueden existir en disolución ( $Z,Z$ ;  $Z,E$  y  $E,E$ ), asumiendo esta relación antiperiplanar.

**Esquema 182**

Puesto que los espectros de RMN de los compuestos **866-869** apoyan un modelo simétrico, sólo podríamos estar observando los conforméros *Z,Z* o *E,E*. Sin embargo, este último debe ser particularmente inestable debido a las interacciones estéricas 1,3-diaxiales. Además, el desplazamiento químico de H-2 ( $\delta_{\text{H-2}} \sim 4.0\text{-}4.4$  ppm) es similar al del correspondiente protón de los conforméros *Z* de formamidoazúcares **878**<sup>431</sup> ( $\delta_{\text{H-2}}^{\text{Z}}$  4.56 ppm,  $\delta_{\text{H-2}}^{\text{E}}$  3.80 ppm) y **880**<sup>432</sup> ( $\delta_{\text{H-2}}^{\text{Z}}$  4.34 ppm,  $\delta_{\text{H-2}}^{\text{E}}$  3.57 ppm) y también al de los ureidoderivados **879**<sup>421</sup> y **881**<sup>421</sup>. Para los correspondientes conforméros *E*, el protón H-2 debería aparecer a campo más alto ( $\delta_{\text{H-2}}^{\text{E}} \sim 3.6$  ppm) (Fig. 234). De acuerdo con esto, el conforméromayoritario o exclusivo en disolución para los ureidoderivados **866-875** debe adoptar una geometría *Z,Z* y el conforméromayoritario *Z* también debe ser la geometría preferida para los compuestos **876** y **877**.



**Figura 242**

Más evidencias de la conformación preferente de estos glicoconjugados la aporta la estructura en estado sólido de **872** (fig. 236) para quién la disposición molecular adoptada en la unidad cristalina es virtualmente coincidente con una conformación *Z-trans,Z-trans*. El enlace de urea muestra una disposición *Z,Z* y ambos fragmentos de azúcar muestran una relación aproximadamente *trans* entre el H-2 y el protón NH vecinal.

<sup>431</sup> R. Babiano, C. Durán, J. Plumet, E. Román, E. Sánchez, J. A. Serrano y J. Fuentes, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1989, 1923.

<sup>432</sup> M. Avalos, R. Babiano, C. J. Durán, J. L. Jiménez y J. C. Palacios, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1992, 2205.

### 3.8. Aplicaciones de las bases de Schiff

Finalmente, merece la pena resaltar la asociación supramolecular de los ureidoazúcares en el estado cristalino. Los enlaces de hidrógeno conectan los grupos NH con dos átomos de oxígeno diferentes de una molécula vecina, el carbonilo de la urea y el acetato anomérico.

**Table 148.** Enlaces de hidrógeno [ $\text{\AA}$  y  $^\circ$ ] de **872** en estado cristalino <sup>a</sup>

<i>D-H...A</i>	$\delta(D-H)$	$\delta(H...A)$	$\delta(D...A)$	$\angle(DHA)$
N1-H1...O10 <sup>[b]</sup>	0.88	2.40	3.076(6)	134.3
N2-H2...O18 <sup>[b]</sup>	0.88	2.38	3.201(6)	154.9

<sup>a</sup>Para la numeración atómica ver fig. 236; <sup>b</sup>Transformaciones de simetría utilizadas para generar átomos equivalentes: (i) x+1,y,z.

## **4. Parte experimental**



## 4.1. Métodos generales

### Evaporación de disolventes.

La evaporación de disolventes se efectuó a temperaturas inferiores a 50°C, a presiones estimadas entre 15 y 30 mm de mercurio.

### Puntos de fusión.

Los puntos de fusión se han determinado con un aparato Stuart Scientific SMP3 y están sin corregir.

### Rotación óptica.

Las rotaciones ópticas se midieron a 25±5 °C en un polarímetro Perkin-Elmer® 241 con luz de sodio (línea D, 589 nm) y luz de mercurio ( $\lambda = 578, 546, 436, 365$  nm, respectivamente).

### Análisis elementales.

Los análisis elementales cuantitativos se han realizado en un analizador Leco® CHNS-932.

### Espectros de masas de alta resolución.

Los espectros de masas de alta resolución (EMAR) se registraron en un espectrómetro VG Autospec en el Servicio de Espectrometría de Masas de la Universidad de Santiago de Compostela.

### Espectros de absorción en el infrarrojo.

Se llevaron a cabo en un espectrofotómetro IR3000 de Termo Electron Corporation en el rango de 4000-600  $\text{cm}^{-1}$ . Los espectros de productos sólidos se registraron en pastillas de bromuro potásico seco Merck® para espectroscopia y las muestras líquidas en película entre placas de cloruro sódico.

### **Espectros de resonancia magnética nuclear.**

Se registraron en su mayor parte en un espectrómetro Bruker® AM 400 (400 MHz para protones y 100 MHz para <sup>13</sup>C). También, en algunos casos se ha utilizado un espectrómetro Bruker® AC 200 (200 MHz para protones y 50 MHz para <sup>13</sup>C). Los valores de desplazamiento químico ( $\delta$ , ppm) están dados utilizando el tetrametilsilano (TMS, Me<sub>4</sub>Si) como referencia interna ( $\delta$ = 0.00 ppm) o bien dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ = 2.50 ppm). Las constantes de acoplamiento (*J*) se dan en Hz y corresponden a los valores de las constantes de acoplamiento aparentes, medidas directamente sobre el espectro registrado. El aspecto y la multiplicidad de las señales de RMN de protones se indican mediante las siguientes abreviaturas: s, singlete; sa, singlete ancho; d, doblete; dd, dobledoblete; ddd, dobledobledoblete; t, triplete, dt, dobletriplete, c, cuadruplete, q, quintuplete; m, multiplete. Todas las experiencias se realizaron a 25 °C (298 K), excepto en las que se indica otra temperatura. La interpretación de los espectros se facilitó empleando las siguientes experiencias:

- a) Desacoplamiento selectivo de protones.
- b) Intercambio isotópico con óxido de deuterio.
- c) Correlación heteronuclear H-C.
- d) Correlación homonuclear H-H (COSY).
- e) DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer).
- f) Registros a temperatura variable.
- g) Experiencias NOE.

### **Difracción de rayos X.**

Las difracciones de rayos X, cuyos diagramas ORTEP así como datos estructurales obtenidos a partir de ellas se incluyen en esta memoria, se realizaron en el *Department of Chemistry, University of Southampton*, en el Reino Unido.

### **Cromatografía en capa fina.**

Esta técnica se utilizó con carácter analítico cualitativo, se emplearon cromatoplacas (7x3 cm) Polygram Sil G/UV<sub>254</sub> suministrados por la casa Aldrich®. Los eluyentes empleados se especifican en cada caso. Como reveladores se utilizó luz ultravioleta de longitudes de onda 254 y 360 nm.

### **Cromatografía en capa fina preparativa.**

Se emplearon cromatoplasmas elaboradas con gel de sílice Merck<sup>®</sup> 60 GF<sub>254</sub>. Los eluyentes empleados se especifican en cada caso. Como revelador se usó luz ultravioleta de longitudes de onda 254 y 360 nm y vapores de yodo.

### **Cromatografía en columna.**

Se empleó como método preparativo, siguiendo la técnica descrita como cromatografía en columna de media presión (“flash chromatography”) por Still y *col.*<sup>433</sup> Como soporte se empleó gel de sílice Merck<sup>®</sup> 60 (400-230 mesh). Los eluyentes empleados se especifican en cada caso.

## **4.2. Reactivos y disolventes.**

Se han utilizado los siguientes disolventes comerciales en grado sintético:

Amoníaco (Air Liquide).

Benceno (Scharlab<sup>®</sup>)

Cloroformo (Scharlab<sup>®</sup>)

Diclorometano (Scharlab<sup>®</sup>)

Etol Absoluto (Scharlab<sup>®</sup>)

Etol 96% (Scharlab<sup>®</sup>)

Éter de petróleo (Scharlab<sup>®</sup>)

Éter etílico (Scharlab<sup>®</sup>)

n-Hexano (Scharlab<sup>®</sup>)

Metanol (Scharlab<sup>®</sup>)

Tetrahidrofurano (Aldrich<sup>®</sup>)

Piridina (Scharlab<sup>®</sup>)

---

<sup>433</sup> W. Still, M. Kahn, A. Mutra, *J. Org. Chem.*, **43** (1978) 2923.

Se han utilizado los siguientes reactivos comerciales:

Acetato sódico anhidro (Panreac<sup>®</sup>)

Acetato sódico trihidrato (Panreac<sup>®</sup>)

Ácido sulfúrico (Aldrich<sup>®</sup>)

Ácido clorhídrico (Aldrich<sup>®</sup>)

Anhídrido acético (Scharlab<sup>®</sup>)

9-antracenaldehído

1,3-bencenodicarbaldehído o isoftaldehído

1,4-bencenodicarbaldehído o tereftaldehído

Benzaldehído (Aldrich<sup>®</sup>)

Bicarbonato sódico (Scharlab<sup>®</sup>)

Bromo (Scharlab<sup>®</sup>)

5-bromo-2-hidroxibenzaldehído

Carbonato sódico (Scharlab<sup>®</sup>)

Cinamaldehído

Cianato de plata (Panreac<sup>®</sup>)

Cloruro cálcico anhidro (Panreac<sup>®</sup>)

Clorhidrato de la D-galactosamina

Clorhidrato de la D-glucosamina

Clorhidrato de la D-manosamina

Clorhidrato de piridoxal (Aldrich<sup>®</sup>)

4-Dimetilaminobenzaldehído (Aldrich<sup>®</sup>)

2,3-Dihidroxibenzaldehído

2,4-Dihidroxibenzaldehído

Dióxido de Manganeso (Aldrich<sup>®</sup>)

Disolución 1M de BCl<sub>3</sub> en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

Disolución de fosgeno 1.93 M en tolueno (Aldrich<sup>®</sup>)

Etoximetilenmalonato de dietilo (Aldrich®)  
9-Fenantrenaldehído (Aldrich®)  
Furfural (Aldrich®)  
D-glucamina (Panreac®)  
Hidróxido sódico (Scharlab®)  
Hidruro de tri-t-butoxialuminio y litio (Aldrich®)  
1-Naftaldehído (Aldrich®)  
2-Naftaldehído (Aldrich®)  
N-metilglucamina (Aldrich®)  
Nitrito sódico (Scharlab®)  
4-Nitrobenzaldehído (Aldrich®)  
4-Nitrocinaldehído (Aldrich®)  
10-Metil-9-antracenaldehído (Aldrich®)  
4-Metilbenzaldehído (Aldrich®)  
5-Metilfurfural (Aldrich®)  
2-Metoxicinamaldehído (Aldrich®)  
2-Metoxibenzaldehído (Aldrich®)  
3-Metoxibenzaldehído (Aldrich®)  
4-Metoxibenzaldehído (Aldrich®)  
2-Metoxi-1-naftaldehído (Aldrich®)  
4-Metoxi-1-naftaldehído (Aldrich®)  
4-Metoxi-2-hidroxibenzaldehído  
Salicilaldehído (Aldrich®)  
3-Hidroxibenzaldehído (Aldrich®)  
4-Hidroxibenzaldehído (Aldrich®)  
2-Hidroxi-1-naftaldehído (Aldrich®)  
4-Hidroxi-3-metoxicinamaldehído (Aldrich®)

3-Piridincarboxaldehído (Aldrich<sup>®</sup>)  
Sulfato sódico (Scharlab<sup>®</sup>)  
Sulfato de cobre anhidro (Panreac<sup>®</sup>)  
Sulfato de Magnesio anhidro (Scharlab<sup>®</sup>)  
Tiofeno (Aldrich<sup>®</sup>)  
Trifosgeno (Aldrich<sup>®</sup>)  
2,4,6-Trimetilbenzaldehído (Aldrich<sup>®</sup>)  
 $\alpha,\alpha,\alpha$ -(Trihidroximetil)metilamina (Scharlab<sup>®</sup>)

## 4.3. Nuevas investigaciones

### 4.3.1. Bases de Schiff derivadas de arilaldehídos

#### 4.3.1.1 Bases de Schiff derivadas de la D-glucosamina

##### Receta generales

**Receta 1.** A una disolución del clorhidrato de D-glucosamina (5.0 g, 23.2 mmol) en NaOH 1M (25 mL) se adiciona el aldehído aromático apropiado (25.0 mmol) y se agita a temperatura ambiente. En poco tiempo se separa un sólido que se filtra y se lava con agua fría, etanol frío y éter etílico abundante y se seca a vacío sobre gel de sílice.

**Receta 2.** A una disolución del clorhidrato de D-glucosamina (1.0 g, 4.7 mmol) en agua (10 ml) y acetato sódico (0.63 g, 7.7 mmol) se adicionó, lentamente, una disolución del aldehído aromático adecuado (4.7 mmol) disuelto en la mínima cantidad de metanol. La mezcla se mantuvo en agitación y a temperatura ambiente durante 2 horas, después, se dejó en reposo hasta la aparición de cristales y, posteriormente, se llevó al frigorífico. El producto se lavó con agua fría, etanol absoluto enfriado y, finalmente, con éter etílico abundante. Se secó a vacío sobre gel de sílice.

**Receta 3.** A una disolución del clorhidrato de D-glucosamina (1.0 g, 4. mmol) en agua (6 mL) se adicionó bicarbonato de sodio (0.50 g, 4.7 mmol). A la mezcla resultante se le adicionó, gota a gota, una disolución del aldehído aromático adecuado (4.7 mmol) en la mínima cantidad de metanol. La mezcla se mantuvo en agitación hasta que se separó un sólido blanco, después se llevó al frigorífico. Por último, se filtró, se lavó con agua fría, etanol absoluto enfriado y éter etílico y se secó a vacío sobre gel de sílice.

**2-Desoxi-2-(4-metoxibencilidén)amino- $\beta$ -D-glucopiranososa (52)** Receta 1 (72%), Pf. 186-187 °C;  $[\alpha]_D +27.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +28.4^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +33.0^\circ$  (c 0.5, piridina); [Descrito<sup>7</sup> Pf. 166 °C]; IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  3480, 3450-3000 (OH), 2840 (OCH<sub>3</sub>), 1640 (C=N), 1610, 1515 (arom), 1260 (C-O-C éter), 1100, 1065, 1030 (C-O) y 830 cm<sup>-1</sup> (arom, 4-sustit.). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.11 (1H, s, N=CH), 7.68 (2H, d, arom), 6.98 (2H, d, arom), 6.52 (1H, d,  $J_{C1,OH}$  6.7 Hz, C1-OH), 4.91 (1H, d,  $J_{C4,OH}$  5.3 Hz, C4-OH), 4.80 (1H, d,  $J_{C3,OH}$  5.7 Hz, C3-OH), 4.74 (1H, t,  $J_{C1,OH} = J_{1,2}$  7.3 Hz, H-1), 4.54 (1H, t,  $J_{C6,OH} = J_{C6',OH}$  5.8 Hz, C6-OH), 3.80 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.72 (1H, ddd,  $J_{C6,OH}$  5.4 Hz,  $J_{5,6}$  1.6 Hz,  $J_{6,6'}$  11.6 Hz, H-6), 3.47 (1H, m,  $J_{C6,OH}$  5.8 Hz,  $J_{6,6'}$  11.6 Hz, H-6'), 3.41 (1H, dt,  $J_{C3,OH}$  5.6 Hz,  $J_{2,3} = J_{3,4}$  8.9 Hz, H-3), 3.22 (1H, m,  $J_{5,6}$  2.0 Hz,  $J_{5,6'}$  5.8, H-5), 3.15 (1H, m,  $J_{C4,OH}$  5.2 Hz, H-4), 2.78 (1H, dd,  $J_{1,2}$  8.0 Hz,  $J_{2,3}$  8.9 Hz, H-2). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 161.69 (N=C), 161.38, 129.96, 129.34, 114.20 (C-arom), 95.90 (C-1), 78.45 (C-2), 77.12 (C-5), 74.86 (C-3), 70.65 (C-4), 61.57 (C-6), 55.57 (OCH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>O<sub>6</sub>N: C, 56.56, H, 6.44, N, 4.71; Encontrado: C, 56.25, H, 6.49, N, 4.85.

**2-Bencilidénamino-2-desoxi- $\beta$ -D-glucopiranososa (55)** Receta 1 (60%); Pf: 167-168 °C;  $[\alpha]_D +36.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +38.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +42.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +60.0^\circ$  (c 0.5, piridina); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  3500-3000 (OH), 1640 (C=N), 1610, 1590 (arom), 1130, 1100, 1060, 1030, 1010 (C-O), 750 y 680 cm<sup>-1</sup> (arom); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.20 (1H, s, N=CH), 7.75 (2H, m, arom), 7.44 (3H, m, arom), 6.57 (1H, d,  $J_{1,OH}$  6.9 Hz, C1-OH), 4.95 (1H, d,  $J_{4,OH}$  5.3 Hz, C4-OH), 4.86 (1H, d,  $J_{3,OH}$  5.7 Hz, C3-OH), 4.73 (1H, t,  $J_{1,OH} = J_{1,2}$  7.2 Hz, H-1), 4.57 (1H, t,  $J_{6,OH} = J_{6',OH}$  5.8 Hz, C6-OH), 3.74 (1H, ddd,  $J_{6,OH}$  5.7 Hz,  $J_{5,6}$  1.9 Hz,  $J_{6,6'}$  11.6 Hz, H-6), 3.50 (1H, m,  $J_{6',OH}$  5.9 Hz,  $J_{5,6'}$  6.0 Hz,  $J_{6,6'}$  11.8 Hz, H-6'), 3.45 (1H, dt,  $J_{3,OH}$  5.7 Hz,  $J_{2,3}$  9.0 Hz,  $J_{3,4}$  9.0 Hz, H-3), 3.25 (1H, m, H-5), 3.16 (1H, td,  $J_{C4,OH}$  5.2 Hz,  $J_{3,4} \approx J_{4,5}$  8.8 Hz, H-4), 2.85 (1H, dd,  $J_{1,2}$  8.0 Hz,  $J_{2,3}$  9.0 Hz, H-2). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 162.35 (N=C), 130.83, 128.83 (2 C-arom), 128.31 (2 C-arom), 95.79 (C-1), 78.51 (C-2), 77.13 (C-5), 74.71 (C-3), 70.57 (C-4), 61.52 (C-6).

**2-Desoxi-2-(4-nitrobencilidén)amino-β-D-glucopiranososa (60):** Receta 2 (0.6 g, 38%). Pf: 155-157 °C;  $[\alpha]_D +40.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +41.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +46.8^\circ$  (c 0.5, piridina); [Descrito<sup>47</sup> Pf. 182-184 °C]; IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  3345 (OH), 1643 (C=N), 1603, 1518 (aromáticos), 1344 (C-NO<sub>2</sub>), 1094, 1018 (C-O), 864 y 748 cm<sup>-1</sup> (aromáticos); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.37 (1H, s, =CH), 8.31 (2H, d, arom), 8.04 (2H, d, arom), 6.68 (1H, d, *J*<sub>1,OH</sub> 6.7 Hz, C1-OH), 5.02 (1H, d, *J*<sub>4,OH</sub> 5.4 Hz, OH-4), 4.98 (1H, d, *J*<sub>3,OH</sub> 5.5 Hz, C3-OH), 4.79 (1H, t, *J*<sub>1,2</sub>=*J*<sub>1,OH</sub> 7.2 Hz, H-1), 4.60 (1H, t, *J*<sub>6,OH</sub> 5.8 Hz, C6-OH), 3.75 (1H, ddd, *J*<sub>6,OH</sub> 5.5 Hz, *J*<sub>5,6'</sub> 1.5 Hz, *J*<sub>6,6'</sub> 11.3 Hz, H-6'), 3.51 (2H, m, H-3, H-6'), 3.28 (1H, m, H-5), 3.20 (1H, td, *J*<sub>4,OH</sub> 5.4 Hz, *J*<sub>3,4</sub>=*J*<sub>4,5</sub> 8.7 Hz, H-4), 2.94 (1H, t, *J*<sub>1,2</sub> 8.5 Hz, H-2). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 160.77 (N=C), 148.69, 142.06, 129.30, 124.11 (C-arom), 95.58 (C-1), 78.58 (C-2), 77.19 (C-5), 74.46 (C-3), 70.39 (C-4), 61.43 (C-6).

**2-Desoxi-(4-hidroxi-3-metoxibencilidén)amino-β-D-glucopiranososa (69):** Receta 1 (100%); Pf: 193-195 °C;  $[\alpha]_D + 34.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +35.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +42.2^\circ$  (c 0.5, piridina); [Descrito<sup>47</sup> Pf. 184 °C;  $[\alpha]_{546} +64^\circ$  (piridina)]; IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  3331 (OH), 1634 (C=N), 1587, 1526 (aromáticos), 1298 (C-O-C, éter), 1028 (C-O) y 864 cm<sup>-1</sup> (aromático). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.04 (1H, s, N=CH), 7.33 (1H, s, arom), 7.92 (1H, d, arom), 6.82 (1H, d, arom), 6.54 (1H, sa, C1-OH), 4.70 (1H, d, *J*<sub>1,2</sub>=*J*<sub>1,OH</sub> 7.3 Hz, H-1), 3.79 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.73 (1H, d, *J*<sub>6,6'</sub> 11.4 Hz, H-6), 3.46 (3H, m, H-3, H-6'), 3.24 (1H, m, H-5), 3.15 (1H, m, *J*<sub>3,4</sub>=*J*<sub>4,5</sub> 9.1, H-4), 2.78 (1H, t, *J*<sub>1,2</sub>=*J*<sub>2,3</sub> 8.4 Hz, H-2). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 162.12 (N=C), 149.39, 148.07, 128.29, 123.15, 115.42, 110.33 (C-arom), 95.90 (C-1), 78.46 (C-2), 77.07 (C-5), 74.89 (C-3), 70.70 (C-4), 61.56 (C-6), 55.80 (OCH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>O<sub>7</sub>N: C, 53.67, H, 6.11, N, 4.47; Encontrado: C, 52.53, H, 6.18, N, 4.31.

**2-Desoxi-2-(3-hidroxibencilidén)amino-β-D-glucopiranososa (94):** Receta 1 (71%); Pf. 175-178 °C;  $[\alpha]_D +21.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +25.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +30.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +78.4^\circ$ ;  $[\alpha]_{365} +224.6^\circ$  (c 0.5, piridina); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  3373, 3119, 2884 (OH), 1645 (C=N), 1585 (aromáticos), 1028 (C-O-O), 891, 785, 685 cm<sup>-1</sup> (aromático). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.55 (1H, s, OH-arom), 8.10 (1H, s, N=CH), 7.23 (1H, t, arom), 7.19 (1H, t, arom), 7.13 (1H, d, arom), 6.84 (1H, dd, arom), 6.55 (1H, d, *J*<sub>1,OH</sub> 6.8 Hz, C1-OH), 4.94 (1H, m, *J*<sub>4,OH</sub> 4.9 Hz, C4-OH), 4.84 (1H, d, *J*<sub>3,OH</sub> 5.6 Hz, C3-OH), 4.70 (1H, t, *J*<sub>1,OH</sub>=*J*<sub>1,2</sub> 7.2 Hz, H-1), 4.56 (1H, t, *J*<sub>6,OH</sub> 5.6 Hz, C6-OH), 3.73 (1H, dd, *J*<sub>6,6'</sub> 10.8 Hz, *J*<sub>5,6</sub> 4.6 Hz, H-6), 3.48 (1H, m, *J*<sub>6,OH</sub> 5.8 Hz, H-6'), 3.44 (1H, m, H-3), 3.25 (1H, m, H-5'), 3.15 (1H, td, *J*<sub>4,OH</sub> 4.7 Hz, *J*<sub>3,4</sub>=*J*<sub>4,5</sub> 8.9 Hz, H-4), 2.82 (1H, t, *J*<sub>1,2</sub>=*J*<sub>2,3</sub> 8.5 Hz, H-2). <sup>13</sup>C-RMN (50.3 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 162.27 (N=C), 157.72, 137.81, 129.81, 119.83, 117.96, 114.00 (C-arom), 95.80 (C-

1), 78.36 (C-2), 77.11 (C-5), 74.71 (C-3), 70.55 (C-4), 61.48 (C-6). Análisis calculado para  $C_{13}H_{17}O_6N$ : C, 55.12, H, 6.05, N, 4.94; Encontrado: C, 54.99, H, 5.91, N, 4.89.

**2-Desoxi-2-(3-metoxibencilidén)amino- $\beta$ -D-glucopiranososa (95)**; Receta 1 (100%); Pf: 145-147 °C;  $[\alpha]_D +18.4^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +17.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +8.0^\circ$  (c 0.5, piridina); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  3483, 3319, 2932 (OH), 1641 (C=N), 1597 (arom), 1273 (C-O-C, éter), 1067 (C-O), 860, 797 y 642  $cm^{-1}$  (arom, *m*-sustituído).  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.17 (1H, s, N=CH), 7.34 (3H, m, arom), 7.02 (2H, d, arom), 6.59 (1H, sa, C1-OH), 4.94 (1H, sa, C4-OH), 4.73 (1H, d,  $J_{1,2}$  7.5 Hz, H-1), 3.78 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.73 (1H, d,  $J_{6,6'}$  10.6 Hz, H-6), 3.53 (1H, m, H-3, H-6'), 3.26 (1H, m,  $J_{5,6}$  1.3 Hz,  $J_{5,6'}$  5.6 Hz, H-5), 3.16 (1H, t,  $J_{3,4}=J_{4,5}$  9.1 Hz, H-4), 2.84 (1H, t,  $J_{1,2}=J_{2,3}$  8.5 Hz, H-2).  $^{13}C$ -RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 162.26 (N=C), 159.70, 137.92, 129.94, 121.22, 112.26 (C-arom), 95.74 (C-1), 78.50 (C-2), 77.11 (C-5), 74.66 (C-3), 70.58 (C-4), 61.51 (C-6), 55.44 (OCH<sub>3</sub>).

**2-Desoxi-2-(4-metilbencilidén)amino- $\beta$ -D-glucopiranososa (100)**; Receta 1 (100%); Pf: 189-191 °C;  $[\alpha]_D +33.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +35.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +42.4^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +91.4^\circ$ ; (c 0.5, piridina); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  3492, 3300-3100 (OH), 1641 (C=N), 1608 (arom), 1101, 1063, 986  $cm^{-1}$  (C-O).  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.16 (1H, s, N=CH), 7.65 (2H, d,  $J$  8.0 Hz, arom), 7.24 (2H, d,  $J$  8.4 Hz, arom), 6.57 (1H, d,  $J_{C1,OH}$  6.4 Hz, C1-OH), 4.96 (1H, sa, C4-OH), 4.86 (1H, d,  $J_{C3,OH}$  4.8 Hz, C3-OH), 4.72 (1H, t,  $J_{1,2} \approx J_{C1,OH}$  7.2 Hz, H-1), 3.74 (1H, d,  $J_{6,6'}$  10.8 Hz, H-6), 3.49 (1H, dd,  $J_{6,6'}$  11.4 Hz,  $J_{C6,OH}$  5.0 Hz, H-6'), 3.47 (1H, m, H-3), 3.24 (1H, m, H-5), 3.17 (1H, m,  $J_{3,4}=J_{4,5}$  8.8 Hz, H-4), 2.83 (1H, dd,  $J_{1,2}$  7.8 Hz,  $J_{2,3}$  9.0 Hz, H-2), 2.40 (3H, s, CH<sub>3</sub>).  $^{13}C$ -RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 162.13 (N=C), 140.51, 133.90, 129.41, 128.32 (C-arom), 95.87 (C-1), 78.49 (C-2), 77.12 (C-5), 74.79 (C-3), 70.60 (C-4), 61.54 (C-6), 21.35 (OCH<sub>3</sub>). Análisis calculado para  $C_{13}H_{17}O_6N$ : C, 55.12, H, 6.05, N, 4.94; Encontrado: C, 54.99, H, 5.91, N, 4.89.

**2-Desoxi-2-(4-hidroxibencilidén)amino- $\beta$ -D-glucopiranososa (130)**; Receta 1 (87%);  $[\alpha]_D +38.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +42.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +50.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +116.0^\circ$  (c 0.5, piridina); [Descrito<sup>127</sup> Pf 166-167 °C]; IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  3500-3000 (OH), 1649 (C=N), 1597 (aromáticos), 1147, 1033 (C-O), 831  $cm^{-1}$  (aromáticos);  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.05 (1H, s, N=CH), 7.56 (2H, d,  $J$  8.0 Hz, arom), 6.87 (2H, d,  $J$  8.8 Hz, arom), 4.68 (1H, d,  $J_{1,2}$  7.2 Hz, H-1), 3.73 (1H, d,  $J_{6,6'}$  10.4 Hz, H-6), 3.49 (1H, dd,  $J_{5,6}$  6.2 Hz,  $J_{6,6'}$  11.4 Hz, H-6'), 3.42 (1H, t,  $J_{2,3}=J_{3,4}$  8.8 Hz, H-3), 3.23 (1H, m, H-5), 3.15 (1H, t,  $J_{3,4}=J_{4,5}$  9.4 Hz, H-4), 2.79 (1H, t,  $J_{1,2} \approx J_{2,3}$  8.4 Hz, H-2).  $^{13}C$ -RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 161.80 (N=C),

160.10 (arom), 130.11 (2C, arom), 127.74 (arom), 115.64 (2C, arom), 95.96 (C-1), 78.46 (C-2), 77.09 (C-5), 74.94 (C-3), 70.63 (C-4), 61.57 (C-6).

**2-desoxi-2-(4-dimetilaminobencilidén)amino-β-D-glucopiranososa (380)**; Receta 3 (41%); P.f. 189-191 °C;  $[\alpha]_D +30.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +32.4^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +39.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +92.2^\circ$  (c 0.5, piridina); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  3500-3100 (OH), 1634 (C=N), 1612 (aromáticos), 1070, 1030 (C-O), 818  $\text{cm}^{-1}$  (aromáticos);  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.01 (1H, s, N=CH), 7.54 (2H, d,  $J$  8.5 Hz, arom), 6.70 (2H, d,  $J$  8.6 Hz, arom), 6.50 (1H, s.a., C1-OH), 4.89-4.79 (2H, m, C4-OH, C3-OH), 4.66 (1H, d,  $J_{1,2}$  7.6 Hz, H-1), 4.58 (1H, m, C6-OH), 3.65 (1H, d,  $J_{6,6'}$  11.6 Hz, H-6), 3.47 (1H, m,  $J_{5,6'}$  5.8 Hz,  $J_{6,6'}$  11.6 Hz, H-6'), 3.38 (1H, m, H-3), 3.21 (1H, m, H-5), 3.13 (1H, t,  $J_{4,5} \approx J_{3,4}$  9.1 Hz, H-4), 3.00 (2x3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.74 (1H, t,  $J_{1,2} \approx J_{2,3}$  8.5 Hz, H-2).  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 161.89 (N=C), 129.59, 124.41, 111.58 (C-arom), 96.02 (C-1), 78.49 (C-2), 77.03 (C-5), 75.03 (C-3), 70.66 (C-4), 61.54 (C-6). Análisis calculado para C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub>: C, 58.05, H, 7.15, N, 9.03; Encontrado: C, H, N.

**2-Desoxi-2-(2-metoxibencilidén)amino-β-D-glucopiranososa (381)**: Receta 3 (0.47 g, 34%). P.f. 126-128 °C;  $[\alpha]_D +9.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +9.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +11.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +24.0^\circ$  (c 0.5, piridina); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  3530-3000 (OH), 1634 (C=N), 1601 (aromáticos), 1088, 1028 (C-O), 729  $\text{cm}^{-1}$  (aromáticos);  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.54 (1H, s, N=CH), 7.86 (1H, d,  $J$  7.4 Hz, arom), 7.43 (1H, t,  $J$  7.5 Hz, arom), 7.07 (1H, d,  $J$  8.0 Hz, arom), 6.97 (1H, t,  $J$  7.2 Hz, arom), 6.56 (1H, s.a., C1-OH), 5.02-4.88 (2H, m, C4-OH, C3-OH), 4.72 (1H, d,  $J_{1,2}$  7.3 Hz, H-1), 4.64 (1H, m, C6-OH), 3.83 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.73 (1H, d,  $J_{6,6'}$  11.3 Hz, H-6), 3.45 (2H, m, H-6', H-3), 3.25 (1H, m, H-5), 3.16 (1H, m,  $J_{4,5} \approx J_{3,4}$  8.9 Hz, H-4), 2.84 (1H, t,  $J_{1,2} \approx J_{2,3}$  8.3 Hz, H-2).  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 157.77 (C-arom), 157.53 (N=C), 132.49 (C-arom), 127.23 (C-arom), 124.33 (C-arom), 120.78 (C-arom), 112.09 (C-arom), 96.04 (C-1), 79.12 (C-2), 77.27 (C-5), 74.93 (C-3), 70.73 (C-4), 61.66 (C-6), 55.98 (OCH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>O<sub>6</sub>N: C, 56.56, H, 6.44, N, 4.71; Encontrado: C, H, N.

**2-Desoxi-(2,4,6-trimetilbencilidén)amino-α-D-glucopiranososa (382)**: Receta 1 (90%); P.f. 201-204 °C;  $[\alpha]_D -1.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} -0.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} -1.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} -7.4^\circ$  (c 0.5, piridina); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$ : 3428, 3300, 3188 (OH), 1651 (C=N), 1447 (aromático), 1094, 1038 (C-O-C), 849 y 737  $\text{cm}^{-1}$  (aromáticos);  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.52 (1H, s, N=CH), 6.86 (2H, s, arom), 6.15 (1H, d,  $J_{\text{C1,OH}}$  4.3 Hz, C1-OH), 4.96 (1H, t,  $J_{\text{C1,OH}} \approx J_{1,2}$  3.6 Hz,

H-1), 4.86 (1H, d,  $J_{C3,OH}$  5.4 Hz, C3-OH), 4.68 (1H, d,  $J_{C4,OH}$  5.8 Hz, C4-OH), 4.45 (1H, t,  $J_{C6,OH}$  5.8 Hz, C6-OH), 3.77 (2H, m,  $J_{2,3} \approx J_{3,4}$  9.2 Hz, H-3, H-6), 3.67 (1H, dd,  $J_{5,6} \approx J_{C6,OH}$  5.3 Hz,  $J_{6,6'}$  9.9 Hz, H-6'), 3.53 (1H, m,  $J_{5,6}$  5.8 Hz, H-5), 3.19 (1H, m,  $J_{4,5}$  3.7 Hz,  $J_{3,4}$  9.1 Hz H-4), 3.08 (1H, dd,  $J_{1,2}$  2.9 Hz,  $J_{2,3}$  9.6 Hz, H-2), 2.35 (6H, s, CH<sub>3</sub>), 2.23 (3H, s, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 162.01 (N=C), 138.08 (C-arom), 137.65 (2 C-arom), 131.49 (2 C-arom), 129.09 (2 C-arom), 93.44 (C-1), 76.43 (C-2), 72.69 (C-5), 71.16 (C-3), 70.91 (C-4), 61.51 (C-6), 20.98 (2C, CH<sub>3</sub>), 20.50 (1C, CH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>O<sub>5</sub>N: C, 62.12, H, 7.49, N, 4.53; Encontrado: C, 62.21, H, 7.50, N, 4.64.

**2-Desoxi-(2,4,6-trimetilbenciliden)amino-β-D-glucopiranososa (383);** Receta 1; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.40 (1H, s, N=CH), 6.86 (2H, s, arom), 6.57 (1H, d,  $J_{1,OH}$  7.0 Hz, C1-OH), 4.92 (1H, d,  $J_{4,OH}$  5.1 Hz, C4-OH), 4.84 (1H, d,  $J_{3,OH}$  5.8 Hz, C3-OH), 4.71 (1H, t,  $J_{1,2} = J_{1,OH}$  7.3 Hz, H-1), 4.56 (1H, t,  $J_{6,OH} = J_{6',OH}$  5.5 Hz, C6-OH), 3.74 (1H, dd,  $J_{6,6'}$  11.0 Hz, H-6), 3.49 (1H, dd,  $J_{6',OH}$  5.6 Hz,  $J_{6,6'}$  11.4 Hz, H-6'), 3.43 (1H, m, H-3), 3.24 (1H, m,  $J_{4,5}$  9.2 Hz, H-5), 3.17 (1H, m,  $J_{3,4} = J_{4,5}$  9.2 Hz, H-4), 2.82 (1H, t,  $J_{1,2} = J_{2,3}$  8.4 Hz, H-2), 2.34 (6H, s, CH<sub>3</sub>), 2.23 (3H, s, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 161.96 (N=C), 137.97 (C-arom), 137.21 (2 C-arom), 131.58 (2 C-arom), 129.06 (2 C-arom), 95.88 (C-1), 79.44 (C-2), 77.17 (C-5), 74.62 (C-3), 70.63 (C-4), 61.50 (C-6), 20.94 (CH<sub>3</sub>), 20.47 (2 CH<sub>3</sub>).

#### 4.3.1.1.1 Per-O-acetil-2-(arilmetilén)amino-2-desoxi-D-glucopiranosas

##### **Receta 1.**

A una suspensión de la correspondiente 2-(arilmetilén)amino-2-desoxi-β-D-glucopiranososa (7.1 mmol) en piridina (9.4 mL) se añade anhídrido acético (9.0 mL) con agitación y enfriando exteriormente. Se deja a temperatura ambiente hasta disolución. Después, se vierte sobre agua-hielo (unos 300 mL) y, por agitación y rascado, se separa un sólido que se filtra y se lava con abundante agua fría. Se seca al aire durante la noche y después a vacío sobre gel de sílice.

##### **Receta 2.**

A una suspensión de la 2-(arilmetilén)amino-2-desoxi-β-D-glucopiranososa (7.1 mmol) en piridina (9.4 mL) se añade anhídrido acético (9 mL) con agitación y enfriando

exteriormente. Se deja a temperatura ambiente hasta disolución. Después, se vierte sobre agua-hielo (unos 300 mL) y la fase acuosa se extrae con diclorometano (3x50 mL). Los extractos reunidos se juntan y se lavan con HCl 1M (2x100 mL), disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2x100 mL) y con agua. La fase orgánica se seca con MgSO<sub>4</sub> anhidro y, tras filtrar, se evapora hasta sequedad. El residuo se seca a vacío sobre gel de sílice.

***1,3,4,5-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-(4-metoxibenciliden)amino-β-D-glucopiranososa (53):***

Receta 1 (78 %); Pf: 181-183 °C; [α]<sub>D</sub> + 82.2°; [α]<sub>578</sub> +86.4°; [α]<sub>546</sub> +103°; [α]<sub>436</sub> +221.8°; (c 0.5, cloroformo); [Descrito<sup>7</sup> Pf. 188 °C, [α]<sub>D</sub> +98.6° (cloroformo)]; IR (KBr)  $\bar{\nu}_{máx}$  2920 (OCH<sub>3</sub>), 1750 (C=O), 1649 (C=N), 1607, 1514 (aromáticos), 1219 (C-O-C, éster), 1165, 1082, 1034 (C-O), 897 y 833 cm<sup>-1</sup> (aromáticos); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.16 (1H, s, N=CH), 7.66 (2H, d, H-arom), 6.92 (2H, d, H-arom), 5.95 (1H, d, J<sub>1,2</sub> 8.3 Hz, H-1), 5.43 (1H, t, J<sub>3,4</sub>=J<sub>2,3</sub> 9.6 Hz, H-3), 5.15 (1H, t, J<sub>3,4</sub>=J<sub>4,5</sub> 9.8 Hz, H-4), 4.38 (1H, dd, J<sub>5,6</sub> 4.5 Hz, J<sub>6,6'</sub> 12.4 Hz, H-6), 4.13 (1H, dd, J<sub>5,6'</sub> 2.0 Hz, J<sub>6,6'</sub> 12.4 Hz, H-6'), 3.97 (1H, dc, J<sub>4,5</sub> 10.1 Hz, J<sub>5,6</sub> 4.5 Hz, J<sub>5,6'</sub> 1.9 Hz, H-5), 3.84 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.45 (1H, t, J<sub>1,2</sub>≈J<sub>2,3</sub> 8.6 Hz, H-2), 2.12, 2.05, 2.02, 1.88 (4x3H, s, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 170.69, 169.90, 169.54, 168.77 (C=O), 164.29 (N=C), 162.29, 130.24, 128.26, 114.29, 114.04 (C-arom), 93.14 (C-1), 73.23 (C-2), 72.93 (C-5), 72.73 (C-3), 68.02 (C-4), 61.80 (C-6), 55.39 (OCH<sub>3</sub>), 20.79, 20.74, 20.68, 20.50 (CH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>10</sub>: C, 56.77, H, 5.85, N, 3.01; Encontrado: C, 56.20, H, 5.69, N, 3.16.

***1,3,4,5-Tetra-O-acetil-(4-acetoxi-3-metoxibencilidén)amino-2-desoxi-2-β-D-glucopiranososa (103):***

Receta 2. Pf. 172-174 °C; [α]<sub>D</sub> +79.6°; [α]<sub>578</sub> +82.8°; [α]<sub>546</sub> +97.0°; [α]<sub>436</sub> +199.0°; [α]<sub>365</sub> +425.0° (c 0.5, cloroformo); [Descrito<sup>68</sup> Pf 173-174 °C; [α]<sub>D</sub> +88.2° (c 0.5, cloroformo)]; IR (KBr)  $\bar{\nu}_{máx}$  1759 (C=O), 1647 (C=N), 1601, 1506 (aromáticos), 1217 (C-O-C, éster), 1034 (C-O), 903, 756 cm<sup>-1</sup> (arom); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.18 (1H, s, CH=N), 7.50 (1H, s, H-arom), 7.18 (1H, d, H-arom), 7.07 (1H, d, H-arom), 5.96 (1H, d, J<sub>1,2</sub> 8.4 Hz, H-1), 5.45 (1H, t, J<sub>3,4</sub>=J<sub>2,3</sub> 9.6 Hz, H-3), 5.14 (1H, t, J<sub>3,4</sub>=J<sub>4,5</sub> 9.7 Hz, H-4), 4.39 (1H, dd, J<sub>5,6</sub> 4.5 Hz, J<sub>6,6'</sub> 12.4 Hz, H-6), 4.14 (1H, dd, J<sub>5,6'</sub> 1.2 Hz, J<sub>6,6'</sub> 12.4 Hz, H-6'), 3.98 (1H, ddd, J<sub>4,5</sub> 10.0 Hz, J<sub>5,6</sub> 4.3 Hz, J<sub>5,6'</sub> 1.5 Hz, H-5), 3.49 (1H, t, J<sub>1,2</sub>≈J<sub>2,3</sub> 9.0 Hz, H-2), 2.33, 2.10, 2.04, 1.88 (4x3H, s, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 170.61, 169.83, 169.51 (C=O), 168.75 (2 C=O), 164.05 (N=C), 151.47, 142.50, 134.18, 122.78, 122.67, 110.49 (C-aromáticos), 92.93 (C-1), 73.02 (C-2), 72.82 (C-5), 72.72 (C-3), 67.98 (C-4), 61.73 (C-6), 55.99 (CH<sub>3</sub>), 30.87(CH<sub>3</sub>), 20.79 (2 CH<sub>3</sub>), 20.61 (2 CH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>12</sub>: C, 55.06, H, 5.58, N, 2.68; Encontrado: C, H, N.

***1,3,4,5-Tetra-O-acetil-2-(3-acetoxibencilidén)amino-2-desoxi-β-D-glucopiranososa***

**(105):** Receta 2 (0.35 g, 10.4 %). P.f. 106-107 °C;  $[\alpha]_D + 60.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} + 64.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} + 74.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} + 153.4^\circ$  (c 0.5, cloroformo); [Descrito<sup>68</sup> Pf. 11-115 °C;  $[\alpha]_D + 81.0^\circ$  (c 0.5, cloroformo)]; IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  1757 (C=O), 1647 (C=N), 1586 (aromáticos), 1219 (C-O-C, éster), 1036 (C-O), 905, 802, 692  $\text{cm}^{-1}$  (arom, *m*-sust); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.22 (1H, s, CH=N), 7.57 (1H, d, H-arom), 7.45 (1H, d, H-aromáticos), 7.42 (1H, d, H-arom), 7.19 (1H, d, H-arom), 5.94 (1H, d,  $J_{1,2}$  8.3 Hz, H-1), 5.44 (1H, t,  $J_{2,3}=J_{3,4}$  9.6 Hz, H-3), 5.15 (1H, t,  $J_{3,4}=J_{4,5}$  9.7 Hz, H-4), 4.38 (1H, dd,  $J_{5,6}$  4.5 Hz,  $J_{6,6'}$  12.4 Hz, H-6), 4.13 (1H, dd,  $J_{5,6'}$  1.9 Hz,  $J_{6,6'}$  12.4 Hz, H-6'), 3.98 (1H, ddd,  $J_{4,5}$  10.5 Hz,  $J_{5,6}$  4.4 Hz,  $J_{5,6'}$  2.1 Hz, H-5), 3.50 (1H, dd,  $J_{1,2}$  8.6 Hz,  $J_{2,3}$  9.4 Hz, H-2), 2.32, 2.10, 2.04, 2.03, 1.90 (4x3H, s, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 170.60, 169.81, 169.45, 169.30, 168.66 (C=O), 164.02 (N=CH), 150.92, 136.81, 129.64, 127.26, 126.23, 121.19 (aromáticos), 92.89 (C-1), 72.95 (C-2), 72.78 (C-5), 72.72 (C-3), 67.93 (C-4), 61.71 (C-6), 21.00, 20.74, 20.68, 20.61, 20.44 (5xCH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>11</sub>: C, 55.98, H, 5.52, N, 2.84; Encontrado: C, 56.12, H, 5.52, N, 2.41.

***1,3,4,5-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-(3-metoxibencilidén)amino-β-D-glucopiranososa***

**(106):** Receta 1 (65%); Pf. 141-142 °C;  $[\alpha]_D + 89.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} + 92.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} + 108.4^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} + 224.4^\circ$ ;  $[\alpha]_{365} + 480.0^\circ$  (c 0.5, cloroformo); [Descrito<sup>68</sup> Pf. 134-136 °C;  $[\alpha]_D 84.3^\circ$  (c 1.08 cloroformo)]; IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  2923 (OCH<sub>3</sub>), 1755 (C=O), 1645 (C=N), 1587 (aromáticos), 1223 (C-O-C, éster), 1031  $\text{cm}^{-1}$  (C-O); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.20 (1H, s, CH=N), 7.28 (3H, m, arom), 7.01 (1H, m, arom), 5.96 (1H, d,  $J_{1,2}$  8.3 Hz, H-1), 5.45 (1H, t,  $J_{2,3}=J_{3,4}$  9.6 Hz, H-3), 5.15 (1H, t,  $J_{3,4}=J_{4,5}$  9.8 Hz, H-4), 4.39 (1H, dd,  $J_{5,6}$  4.4 Hz,  $J_{6,6'}$  12.4 Hz, H-6), 4.14 (1H, dd,  $J_{5,6'}$  2.0 Hz,  $J_{6,6'}$  12.4 Hz, H-6'), 4.00 (1H, ddd,  $J_{4,5}$  10.1 Hz,  $J_{5,6}$  4.5 Hz,  $J_{5,6'}$  2.0 Hz, H-5), 3.84 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.50 (1H, dd,  $J_{1,2}$  8.5 Hz,  $J_{2,3}$  9.5 Hz, H-2), 2.10, 2.04, 2.03, 1.89 (4x3H, s, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 170.60, 169.81, 169.45, 168.69 (C=O), 164.93 (N=C), 159.83, 136.66, 129.58, 121.80, 118.10, 111.97 (C-aromáticos), 92.98 (C-1), 73.02 (C-2), 72.85 (C-5), 72.70 (C-3), 67.96 (C-4), 61.72 (C-6), 55.32 (OCH<sub>3</sub>), 20.72 (CH<sub>3</sub>), 20.51 (2 CH<sub>3</sub>), 20.43 (CH<sub>3</sub>).

***1,3,4,5-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-(4-nitrobencilidén)amino-β-D-glucopiranososa (153) :***

Receta 1 (64%); Pf. 105-107 °C;  $[\alpha]_D + 87.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} + 91.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} + 109.8^\circ$ ; (c 0.5, cloroformo); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  1753 (C=O), 1645 (C=N), 1514 (aromáticos), 1219 (C-O-C, éster), 1036 (C-O), 833 y 750 (arom); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.34 (1H, s, N=CH), 8.27 (2H, d, H-arom), 7.90 (2H, m, H-arom), 6.00 (1H, d,  $J_{1,2}$  8.2 Hz, H-1), 5.48 (1H, t,  $J_{2,3}=J_{3,4}$  9.6 Hz, H-3), 5.17 (1H, t,  $J_{3,4}=J_{4,5}$  9.8 Hz, H-4), 4.40 (1H, dd,  $J_{5,6}$

4.5 Hz,  $J_{6,6'}$  12.4 Hz, H-6), 4.15 (1H, dd,  $J_{6,6'}$  12.4 Hz,  $J_{5,6'}$  1.9 Hz, H-6'), 4.01 (1H, ddd,  $J_{4,5}$  10.0 Hz,  $J_{5,6}$  4.4 Hz,  $J_{5,6'}$  1.6 Hz, H-5), 3.58 (1H, dd,  $J_{1,2}$  8.6 Hz,  $J_{2,3}$  9.4 Hz, H-2), 2.16, 2.11, 2.05, 1.90 (4x3H, s, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 170.60, 169.81, 169.38, 168.57 (C=O), 162.77 (N=C), 149.55, 140.36 (C-arom), 129.29, 123.95 (C-arom), 92.74 (C-1), 72.99 (C-2), 72.82 (C-5, C-3), 67.81 (C-4), 61.68 (C-6), 20.71 (2CH<sub>3</sub>), 20.61 (CH<sub>3</sub>), 20.42 (CH<sub>3</sub>).

**1,3,4,5-Tetra-O-acetil-2-bencilidénamino-2-desoxi-β-D-glucopiranososa (384)**; Receta 1 (82%); Pf: 160-161 °C;  $[\alpha]_D +79.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +82.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +97.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +204.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{365} +436.0^\circ$  (c 0.5, cloroformo); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  2916 (OCH<sub>3</sub>), 1751 (C=O), 1647 (C=N), 1581 (arom), 1217 (C-O-C, éster) y 1031 cm<sup>-1</sup> (C-O); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.24 (1H, s, N=CH), 7.70 (2H, d, H-arom), 7.40 (3H, m, H-arom), 5.97 (1H, d,  $J_{1,2}$  8.3 Hz, H-1), 5.45 (1H, t,  $J_{2,3}=J_{3,4}$  9.7 Hz, H-3), 5.16 (1H, t,  $J_{3,4}=J_{4,5}$  9.8 Hz, H-4), 4.39 (1H, dd,  $J_{5,6}$  4.5 Hz,  $J_{6,6'}$  12.4 Hz, H-6'), 4.14 (1H, dd,  $J_{6,6'}$  12.4 Hz,  $J_{5,6'}$  1.9 Hz, H-6'), 3.99 (1H, ddd,  $J_{4,5}$  10.1 Hz,  $J_{5,6}$  4.4 Hz,  $J_{5,6'}$  2.0 Hz, H-5), 3.50 (1H, dd,  $J_{1,2}$  8.4 Hz,  $J_{2,3}$  9.7 Hz, H-2), 2.10, 2.04, 2.02, 1.89 (4x3H, s, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 170.66, 169.87, 169.49, 168.70 (C=O), 165.11 (N=C), 135.30, 131.50, 128.67, 128.56 (C-arom), 93.04 (C-1), 73.09 (C-2), 72.96 (C-5), 72.78 (C-3), 67.99 (C-4), 61.77 (C-6), 20.75, 20.66, 20.47 (CH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>9</sub>: C, 57.93, H, 5.79, N, 3.22; Encontrado: C, 57.43, H, 5.73, N, 2.94.

**1,3,4,5-Tetra-O-acetil-2-(4-acetoxibencilidén)amino-2-desoxi-β-D-glucopiranososa (385)**; Receta 1 (80%);  $[\alpha]_D +84.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +91.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +105.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +213.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{365} +446.6^\circ$  (c 0.5, cloroformo); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  1753 (C=O), 1641 (C=N), 1512 (arom), 1216 (C-O-C, éster) y 1035 cm<sup>-1</sup> (C-O); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.22 (1H, s, CH=N), 7.74 (1H, d,  $J$  8.4 Hz, H-arom), 7.14 (1H, d,  $J$  8.4 Hz, H-arom), 5.95 (1H, d,  $J_{1,2}$  8.0 Hz, H-1), 5.45 (1H, t,  $J_{2,3}=J_{3,4}$  9.6 Hz, H-3), 5.15 (1H, t,  $J_{3,4}=J_{4,5}$  9.6, H-4), 4.38 (1H, dd,  $J_{6,6'}$  12.4 Hz,  $J_{5,6}$  4.0 Hz, H-6), 4.13 (1H, d,  $J_{6,6'}$  12.4 Hz, H-6'), 3.98 (1H, dd,  $J_{4,5}$  10.0 Hz,  $J_{5,6'}$  2.4 Hz, H-5), 3.49 (1H, t,  $J_{1,2}=J_{2,3}$  9.0 Hz, H-2), 2.32, 2.10, 2.04, 2.03, 1.90 (5x3H, s, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 170.59, 169.81, 169.41, 169.11, 168.62 (C=O), 163.80 (C=N), 153.00 (C-arom), 132.87, 129.77, 121.92 (C-arom), 92.89 (C-1), 72.94 (C-2), 72.78 (C-5), 72.66 (C-3), 67.84 (C-4), 61.65 (C-6), 21.04, 20.74, 20.68, 20.59, 20.44 (CH<sub>3</sub>).

**1,3,4,5-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-(2,4,6-trimetilbencilidén)amino-β-D-glucopiranososa (386):** Receta 1. (83%); P.f. 98-100 °C;  $[\alpha]_D +48.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +15.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +63.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +121.2^\circ$  (*c* 0.5, cloroformo); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  1753 (C=O), 1649 (C=N, aromáticos), 1219 (C-O-C, éster), 1030 (C-O), 907 y 846  $\text{cm}^{-1}$  (arom);  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.58 (1H, s, CH=N), 6.86 (2H, s, H-arom), 5.95 (1H, d,  $J_{1,2}$  8.2 Hz, H-1), 5.49 (1H, t,  $J_{2,3}=J_{3,4}$  9.5 Hz, H-3), 5.15 (1H, t,  $J_{3,4}=J_{4,5}$  9.8 Hz, H-4), 4.39 (1H, dd,  $J_{5,6}$  4.3 Hz,  $J_{6,6'}$  12.4 Hz, H-6), 4.13 (1H, dd,  $J_{5,6'}$  1.3 Hz,  $J_{6,6'}$  12.4 Hz, H-6'), 3.99 (1H, ddd,  $J_{4,5}$  10.0 Hz,  $J_{5,6}$  4.0 Hz,  $J_{5,6'}$  1.7 Hz, H-5), 3.50 (1H, t,  $J_{1,2}=J_{2,3}$  9.0 Hz, H-2), 2.33 (6H, s, 2  $\text{CH}_3$ ), 2.28 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.10, 2.06, 2.04, 1.92 (4x3H, s,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 170.54, 169.87, 169.48, 168.54 (C=O), 164.75 (N=CH), 139.64 (C-arom), 137.66 (C-arom), 130.43 (C-arom), 130.05 (C-arom), 129.44 (2C-arom), 92.93 (C-1), 73.81 (C-2), 73.24 (C-5), 72.60 (C-3), 68.21 (C-4), 61.68 (C-6), 21.01 ( $\text{CH}_3$ ), 20.65 ( $\text{CH}_3$ ), 20.50 (5  $\text{CH}_3$ ). Análisis calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_9$ : C, 60.37, H, 6.54, N, 2.93; Encontrado: C, 60.06, H, 6.55, N, 3.04.

**1,3,4,5-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-(4-dimetilaminobencilidén)amino-β-D-glucopiranososa (387):** Receta 1 (70%); P.f. 237-239 °C;  $[\alpha]_D +137.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +146.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +175.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +424.6^\circ$  (*c* 0.5, cloroformo); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  1753, 1738 (C=O), 1635 (C=N), 1603, 1528 (aromáticos), 1233 (C-O-C, éster), 1034 (C-O), 907 y 846  $\text{cm}^{-1}$  (arom);  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.09 (1H, s, CH=N), 7.58 (2H, d,  $J$  8.8 Hz, H-arom), 6.66 (2H, d,  $J$  8.8 Hz, H-arom), 5.93 (1H, d,  $J_{1,2}$  8.4 Hz, H-1), 5.44 (1H, t,  $J_{2,3}=J_{3,4}$  9.6 Hz, H-3), 5.14 (1H, t,  $J_{3,4}=J_{4,5}$  9.8 Hz, H-4), 4.38 (1H, dd,  $J_{5,6}$  4.8 Hz,  $J_{6,6'}$  12.4 Hz, H-6), 4.12 (1H, dd,  $J_{5,6'}$  1.9 Hz,  $J_{6,6'}$  12.2 Hz, H-6'), 3.97 (1H, ddd,  $J_{4,5}$  10.2 Hz,  $J_{5,6}$  4.4 Hz,  $J_{5,6'}$  1.9 Hz, H-5), 3.41 (1H, t,  $J_{1,2}=J_{2,3}$  8.8 Hz, H-2), 3.02 (6H, s, 2  $\text{CH}_3$ ), 2.10, 2.03, 2.02, 1.88 (4x3H, s,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 170.69, 169.56, 168.80, (C=O), 164.65 (N=CH), 152.43 (C=O), 130.20 (2 C-arom), 130.08, 123.40, 114.00, 111.30 (C-arom), 93.29 (C-1), 73.81 (C-2), 73.39 (C-5), 73.03 (C-3), 68.02 (C-4), 61.81 (C-6), 40.12 (2  $\text{CH}_3$ ). Análisis calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_9$ : C, 57.73, H, 6.32, N, 5.85; Encontrado: C, H, N.

#### 4.3.1.2. Bases de Schiff derivadas de la D-galactosamina

##### Recetas general

A una disolución de clorhidrato de la D-galactosamina (0.5 g, 2.3 mmol) en NaOH 1M (4.5 mL) se adiciona el aldehído aromático apropiado (2.5 mmol) y se agita a

temperatura ambiente durante una hora. Después de una noche en el frigorífico, se filtra el sólido formado y se lava con agua fría, etanol frío y éter etílico abundante y se seca a vacío sobre gel de sílice.

**2-Desoxi-2-(4-hidroxi-3-metoxibencilidén)amino- $\beta$ -D-galactopiranososa (70):** (100%); Pf: 166-168 °C;  $[\alpha]_D +44.4^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +47.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +55.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +42.6^\circ$  (c 0.5, piridina); [Descrito<sup>47</sup> Pf. 153-155 °C]; IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  3370 (OH), 1643 (C=N), 1595, 1518 (arom), 1289 (C-O-C, éter), 1132, 1028  $\text{cm}^{-1}$  (C-O) y 831 (aromáticos); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.05 (1H, s, N=CH), 7.36 (1H, d, H-arom), 7.10 (1H, dd, H-arom), 6.81 (1H, d, H-arom), 6.44 (1H, sa, C1-OH), 4.63 (1H, d,  $J_{1,2}$  7.5, H-1), 3.66 (1H, d,  $J_{3,4}$  3.0 Hz,  $J_{4,5}$  0 Hz, H-4), 3.59 (2H, m, H-3, H-6), 3.52 (1H, dd,  $J_{5,6'}$  6.0 Hz,  $J_{6,6'}$  10.7 Hz, H-6'), 3.45 (1H, t,  $J_{4,5}$  0 Hz,  $J_{5,6}=J_{5,6'}$  6.2 Hz, H-5), 3.06 (1H, dd,  $J_{1,2}$  7.8 Hz  $J_{2,3}$  9.4 Hz, H-2). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); 162.10 (CH=N), 148.09, 128.29, 123.16, 115.86, 115.47, 110.14 (C-arom), 96.39 (C-1), 75.38 (C-5), 74.72 (C-2), 71.79 (C-3), 67.53 (C-4), 61.01 (C-6). Análisis calculado para C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>O<sub>7</sub>Nx1/2H<sub>2</sub>O: C, 52.17, H, 6.25, N, 4.35; Encontrado: C, 52.08, H, 6.11, N, 4.48.

**2-Desoxi-2-(4-metoxibencilidén)amino- $\beta$ -D-galactopiranososa (71):** (63%), Pf. 184-186 °C;  $[\alpha]_D +30.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +32.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +39.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +62.0^\circ$  (c 0.5, piridina); [Descrito<sup>48</sup> Pf. 150 °C]; IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  3493, 3205 (OH), 2905 (OCH<sub>3</sub>), 1607 (C=N), 1516 (aromáticos), 1263 (C-O-C, éter), 1155, 1026 (C-O) y 833  $\text{cm}^{-1}$  (arom); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.13 (1H, s, N=CH), 7.67 (2H, d, arom), 6.98 (2H, d, arom), 6.45 (1H, d,  $J_{1,\text{OH}}$  6.9 Hz, C1-OH), 4.63 (2H, m, H-1 y C6-OH), 4.62 (1H, d,  $J_{\text{C4,OH}}$  4.6 Hz, C4-OH), 4.54 (1H, d,  $J_{\text{C3,OH}}$  7.0 Hz, C3-OH), 3.79 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.67 (1H, t,  $J_{3,4}$  3.4 Hz,  $J_{4,5}$  0 Hz, H-4), 3.58 (2H, m, H-3 y H-6), 3.52 (1H, dd,  $J_{5,6'}$  5.4 Hz,  $J_{6,6'}$  10.7 Hz, H-6'), 3.46 (1H, t,  $J_{4,5}$  0 Hz,  $J_{5,6'}=J_{5,6}$  6.0 Hz, H-5), 3.09 (1H, dd ~ t,  $J_{1,2}=J_{2,3}$  8.6 Hz, H-2); <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 161.47 (CH=N), 129.76 (2 C-arom), 129.40 (C-arom), 114.75 (C-arom), 114.09 (2C-arom), 96.34 (C-1), 75.35 (C-5), 74.69 (C-2), 71.81 (C-3), 67.43 (C-4), 60.94 (C-6), 55.48 (OCH<sub>3</sub>).

**2-Bencilidenamino-2-desoxi- $\beta$ -D-galactopiranososa (388):** (73%); Pf: 190-191 °C;  $[\alpha]_D +32.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +35.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +42.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +73.0^\circ$  (c 0.5, piridina); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  3536, 3243 (OH), 2957, 2895 (C-H), 1640 (C=N), 1580 (aromáticos), 1152, 1078, 1030 (C-O), 881, 762 y 692  $\text{cm}^{-1}$  (aromáticos). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.21 (1H, s, N=CH), 7.73 (2H, m, arom), 7.44 (3H, m, arom), 6.48 (1H, d,  $J_{\text{C1,OH}}$  6.9 Hz, C1-OH),

4.67 (1H, t,  $J_{1,2}$  7.3 Hz, H-1), 4.63 (1H, t,  $J_{C_6,OH}$  6.2 Hz, C6-OH), 4.58 (1H, d,  $J_{C_3,OH}$  6.9 Hz, C3-OH), 4.45 (1H, d,  $J_{C_4,OH}$  4.4 Hz, C4-OH), 3.67 (1H, t,  $J_{3,4}$  3.6 Hz,  $J_{4,5}$  0 Hz, H-4), 3.59 (2H, m, H-3, H-6), 3.52 (1H, d,  $J_{5,6'}$  5.3 Hz,  $J_{6,6'}$  10.7 Hz, H-6'), 3.49 (1H, t,  $J_{5,6}=J_{5,6'}$  6.1 Hz, H-5), 3.15 (1H, t,  $J_{1,2}$  8.6 Hz, H-2).  $^{13}C$ -RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ ); 162.35 (C=N), 136.50 (C-arom), 130.73 (C-arom), 128.82 (2C-arom), 128.24 (C-arom), 96.31 (C-1), 75.44 (C-5), 74.86 (C-2), 71.76 (C-3), 67.44 (C-4), 61.01 (C-6). Análisis calculado para  $C_{13}H_{16}O_5N$ : C, 58.42, H, 6.41, N, 5.24; Encontrado: C, 58.01, H, 6.33, N, 5.33.

**2-Desoxi-2-(3-hidroxibencilidén)amino- $\beta$ -D-galactopiranososa (389):** Recristalizado de metanol (82%); Pf: 191-193 °C;  $[\alpha]_D +53.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +57.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +67.4^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +147.4^\circ$  (c 0.5, piridina); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{máx}$  3455, 3096 (OH), 1643 (C=N), 1588 (aromáticos), 1167, 1111, 1016 (C-O), 877 y 795  $cm^{-1}$  (aromáticos);  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.52 (1H, s, OH-arom), 8.12 (1H, s, N=CH), 7.23 (1H, t, H-arom), 7.23 (1H, d, H-arom), 7.12 (1H, d, H-arom), 6.84 (1H, d, H-arom), 6.47 (1H, d,  $J_{C_1,OH}$  6.6 Hz, C1-OH), 4.65 (2H, m, H-1, C6-OH), 4.56 (1H, d,  $J_{C_3,OH}$  6.3 Hz, C3-OH), 4.44 (1H, s, C4-OH), 3.68 (1H, s, H-4), 3.58 (2H, m, H-3, H-6 y H-6'), 3.48 (1H, m, H-5), 3.12 (1H, t,  $J_{1,2}=J_{2,3}$  8.5 Hz, H-2).  $^{13}C$ -RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ ); 162.29 (C=N), 157.72, 137.92, 129.78, 119.74, 117.87, 113.99 (C-arom), 96.32 (C-1), 75.41 (C-5), 74.71 (C-2), 71.76 (C-3), 67.44 (C-4), 60.99 (C-6). Análisis calculado para  $C_{13}H_{17}O_6N \cdot 1/2CH_3OH$ : C, 54.17, H, 6.40, N, 4.68; Encontrado: C, 54.31, H, 6.15, N, 4.98.

**2-Desoxi-2-(2,4,6-trimetilbenciliden)amino- $\beta$ -D-galactopiranososa (390):** (56%); P.f. 185-186 °C;  $[\alpha]_D +2.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +2.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +2.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +9.4^\circ$  (c 0.5, piridina); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{máx}$  3500-3000 (OH), 1650 (C=N), 1612 (arom), 1282 (C-O-C, éter), 1156, 1068, 1013 (C-O) y 876, 778  $cm^{-1}$  (aromáticos);  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.41 (1H, s, N=CH), 6.84 (2H, s, arom), 6.47 (1H, d,  $J_{C_1,OH}$  6.8 Hz, OH-1), 4.62 (2H, m,  $J_{1,2}$  7.4 Hz,  $J_{C_6,OH}$  6.0 Hz, C6-OH, H-1), 4.58 (1H, d,  $J_{C_3,OH}$  7.6 Hz, C3-OH), 4.46 (1H, d,  $J_{C_4,OH}$  4.8 Hz, C4-OH), 3.67 (1H, t,  $J_{3,4} \approx J_{4,OH}$  3.6 Hz,  $J_{4,5}$  0 Hz, H-4), 3.59 (1H, dd,  $J_{6,6'}$  11.2 Hz,  $J_{5,6}$  5.6 Hz, H-6), 3.56 (1H, m, H-3), 3.51 (1H, d,  $J_{6,6'}$  11.2 Hz,  $J_{5,6'}$  5.6 Hz, H-6'), 3.45 (1H, t,  $J_{5,6} \approx J_{5,6'}$  6.0 Hz,  $J_{4,5}$  0 Hz, H-5), 3.11 (1H, t,  $J_{1,2} \approx J_{2,3}$  8.6 Hz, H-2).  $^{13}C$ -RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ ); 162.07 (C=N), 137.17 (3 C-arom), 131.72 (C-arom), 129.08 (2 C-arom), 96.41 (C-1), 75.88 (C-5), 75.43 (C-2), 71.73 (C-3), 67.48 (C-4), 60.99 (C-6), 20.95 (CH<sub>3</sub>), 20.50 (2 CH<sub>3</sub>). Análisis calculado para  $C_{16}H_{23}O_5N$ : C, 62.12, H, 7.49, N, 4.53; Encontrado: C, H, N.

#### 4.3.1.2.1 Per-*O*-acetil-2-(arilmetilén)amino-2-desoxi-*D*-galactopiranosas

##### *Receta general*

A una suspensión de la correspondiente 2-(arilmetilén)amino-2-desoxi- $\beta$ -*D*-galactopiranososa (0.5 g, 1.8 mmol) en piridina (2.4 mL) se añadió anhídrido acético (2.2 mL) bajo agitación y enfriando con hielo. Tras un día en el frigorífico, se vierte sobre agua-hielo y, por agitación y rascado, solidifica. Se filtra y lava con agua fría y se seca a vacío sobre gel de sílice.

**1,3,4,6-Tetra-*O*-acetil-2-desoxi-2-(3-metoxi-4-acetoxibenciliden)amino- $\beta$ -*D*-galactopiranososa (391) y acetato de 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-desoxi-2-(3-metoxi-4-acetoxibenciliden)amino- $\beta$ -*D*-galactopiranososa (394)** (0.08 g, 10.3 %).; Por cristalización fraccionada en etanol-agua se aísla puro **391**. P.f. 219-221 °C;  $[\alpha]_D + 13.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} + 15.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} + 17.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} + 25.8^\circ$  (c 0.5, cloroformo); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  3262 (NH), 1753 (C=O), 1647 (C=N), 1568 (aromáticos), 1217 (C-O-C, éster), 1078 (C-O), 901, 750  $\text{cm}^{-1}$  (arom);  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.95 (1H, s, CH=N), 7.51-7.07 (3H, H-arom), 5.94 (1H, d,  $J_{1,2}$  8.2 Hz, H-1), 5.46 (1H, d,  $J_{3,4}$  3.3 Hz, H-4), 5.26 (1H, dd,  $J_{2,3}$  10.5 Hz, H-3), 4.23-4.12 (3H, m, H-5, H-6 y H-6'), 3.65 (1H, t,  $J_{1,2} \approx J_{2,3}$  9.2 Hz, H-2), 3.91 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 2.35, 2.18, 2.06, 2.05, 1.91 (5x3H, s,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 170.26, 170.12, 169.54, 168.78 (C=O), 164.26 (CH=), 151.45, 135.20, 124.73, 123.40, 122.68, 110.79 (C-arom), 93.29 (C-1), 71.75 (C-2), 71.42 (C-5), 68.78 (C-3), 65.81 (C-4), 61.26 (C-6), 56.07 ( $\text{OCH}_3$ ), 20.83 (1  $\text{CH}_3$  de acetatos), 20.64 (3  $\text{CH}_3$  de acetatos). **Datos de 394:**  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.23 (1H, s, CH=N), 7.51-7.07 (3H, H-arom), 5.70 (1H, d,  $J_{1,2}$  8.7 Hz, H-1), 5.54 (1H, d,  $J_{\text{NH},2}$  9.5 Hz, NH), 5.37 (1H, d,  $J_{3,4}$  3.1 Hz, H-4), 5.08 (1H, dd,  $J_{2,3}$  11.2 Hz, H-3), 4.48 (1H, c,  $J_{1,2} \approx J_{2,3} \approx J_{2,\text{NH}}$  10.5 Hz, H-2), 4.16 (3H, m, H-5, H-6 y H-6'), 3.89 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 2.33, 2.13, 2.04, 1.94 (4x3H, s,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 170.72, 170.42, 169.73, 168.33 (C=O), 164.26 (N=CH), 151.95, 134.33, 124.73, 123.40, 122.77, 110.46 (C-arom), 93.02 (C-1), 71.83 (C-2), 71.41 (C-5), 70.30 (C-3), 66.29 (C-4), 61.26 (C-6), 56.01 ( $\text{OCH}_3$ ), 23.28, 20.83 (2  $\text{CH}_3$ ), 20.64 (2  $\text{CH}_3$ ).

**1,3,4,6-Tetra-*O*-acetil-2-desoxi-2-(4-metoxibencilidén)amino- $\beta$ -*D*-galactopiranososa (392)**: (0.47 g, 57%). P.f. 175-176 °C;  $[\alpha]_D + 56.4^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} + 47.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} + 55.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} + 42.6^\circ$  (c 0.5, cloroformo); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  1748 (C=O), 1643 (C=N), 1607, 1514 (aromáticos), 1254 (C-O-C, éster), 1067 (C-O), 837 y 712  $\text{cm}^{-1}$  (arom);  $^1\text{H-RMN}$  (400

MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.21 (1H, s, N=CH), 7.66 (2H, d, H-arom), 6.93 (2H, d, H-arom), 5.93 (1H, d,  $J_{1,2}$  8.2 Hz, H-1), 5.47 (1H, d,  $J_{3,4}$  3.3 Hz,  $J_{4,5}$  0 Hz, H-4), 5.25 (1H, dd,  $J_{3,4}$  3.3 Hz,  $J_{2,3}$  10.4 Hz, H-4), 4.19 (3H, m, H-5, H-6 y H-6'), 3.61 (1H, t,  $J_{1,2}$  8.3 Hz,  $J_{2,3}$  10.2 Hz, H-2), 2.18, 2.05, 2.03, 1.89 (4xCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 170.45, 170.11, 169.69, 168.75 (C=O), 164.44 (CH=), 162.20, 130.17, 128.41 (C-arom), 114.00 (2 C-arom), 93.50 (C-1), 71.73 (C-2), 71.54 (C-5), 68.78 (C-3), 65.93 (C-4), 61.30 (C-6), 55.40 (OCH<sub>3</sub>), 20.78 (CH<sub>3</sub>), 20.70 (2 CH<sub>3</sub>), 20.52 (CH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>9</sub>: C, 57.93, H, 5.79, N, 3.22; Encontrado: C, 57.47, H, 5.51, N, 3.19.

**1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-bencilidenamino-2-desoxi- $\beta$ -D-galactopiranososa (393) y acetato de 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-bencilidenamino-2-desoxi- $\beta$ -D-galactopiranososa (395):** (0.76 g, 31 %); **Datos de 393:** P.f. 134-135 °C;  $[\alpha]_D +43.6^\circ$ ,  $[\alpha]_{578} +46.4^\circ$ ,  $[\alpha]_{546} +53.6^\circ$ ,  $[\alpha]_{436} +111.4^\circ$ ,  $[\alpha]_{365} +232.0^\circ$  (c 0.5, cloroformo); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  1750 (C=O), 1647 (C=N), 1582 (aromáticos), 1215 (C-O-C, éster), 1074 (C-O), 931, 756 y 692 cm<sup>-1</sup> (arom); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.30 (1H, s, N=CH), 7.72 (2H, d, H-arom), 7.43 (3H, m, H-arom), 5.95 (1H, d,  $J_{1,2}$  8.2 Hz, H-1), 5.47 (1H, d,  $J_{3,4}$  3.3 Hz, H-4), 5.27 (1H, dd,  $J_{2,3}$  10.4 Hz, H-3), 4.19 (3H, m, H-5, H-6 y H-6'), 3.65 (1H, t,  $J_{1,2}$  8.2 Hz, H-2), 2.18, 2.11, 2.03, 1.89 (4x3H, s, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 170.42, 170.9, 169.63, 168.69 (C=O), 165.27 (CH=), 135.43, 131.40, 128.65, 128.50 (C-arom), 93.38 (C-1), 71.77 (C-2), 71.43 (C-5), 68.84 (C-3), 65.86 (C-4), 61.28 (C-6), 20.68 (2 CH<sub>3</sub>), 20.49 (CH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>9</sub>: C, 57.93, H, 5.79, N, 3.22; Encontrado: C, 57.43, H, 5.94, N, 3.45. **Datos de 395:** <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.30 (1H, s, CH=), 7.72 (2H, d, H-arom), 7.43 (3H, m, H-arom), 5.71 (1H, d,  $J_{1,2}$  9.9 Hz, H-1), 5.50 (1H, d, NH), 5.38 (1H, d,  $J_{3,4}$  2.8 Hz, H-4), 5.09 (1H, dd,  $J_{2,3}$  11.3 Hz,  $J_{3,4}$  3.3 Hz, H-3), 4.46 (1H, c,  $J_{2,3}=J_{3,4}=J_{2,NH}$  10.1 Hz, H-2), 4.16 (2H, m, H-6 y 6'), 4.03 (1H, c,  $J_{4,5}$  0 Hz,  $J_{5,6}$  5.5 Hz, H-5), 2.17, 2.13, 2.05, 2.03, 1.94 (5x3H, s, CH<sub>3</sub> de acetatos); <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 170.42, 170.9, 169.63, 168.69 (C=O), 165.27 (N=CH), 135.43, 131.40, 128.65, 128.50 (C-arom), 93.00 (C-1), 71.77 (C-2), 71.43 (C-5), 70.26 (C-3), 66.30 (C-4), 61.28 (C-6), 20.68 (2 CH<sub>3</sub>), 20.48 (CH<sub>3</sub>).

#### 4.3.1.3 Bases de Schiff derivadas de la D-manosamina

**2,5-bis(D-arabino-tetritol-1-il)pirazina o fructosazina (399):** A una disolución de clorhidrato de D-manosamina (5.0 g, 23.2 mmol) en NaOH 1M (25 mL) se adiciona el aldehído aromático apropiado (25.0 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante

una hora. Después de una noche en el frigorífico, se filtra el sólido formado y se lava con agua fría, etanol frío y éter etílico abundante y se seca a vacío sobre gel de sílice. El sólido obtenido es **399**:  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8.61 (2H, s, H-arom), 5.33 (2H, C1-OH), 4.95 (2H, m, C2-OH), 4.66 (1H, m, H-1), 4.42 (4 H, m, C3-OH, C4-OH), 3.59 (8 H, m, H-2, H-3, H-4, H-4').

#### 4.3.1.4 Bases de Schiff derivadas de la 2-amino-2-desoxi- $\beta$ -D-glicero-L-gluco-heptopiranosas.

**2-Desoxi-2-(4-metoxibencilidén)amino- $\beta$ -D-glicero-L-gluco-heptopiranosas (127)**: Se disuelve el clorhidrato de la 2-amino-2-desoxi-D-glicero-L-gluco-heptopiranosas (3.7 g, 15.0 mmol) en agua (25 mL) se añade bicarbonato sódico (2.0 g, 23.81 mmol) y el 4-metoxibenzaldehído correspondiente (2.0 mL, 18.8 mmol) agitando vigorosamente. Al cabo de media hora se separa el sólido que se filtra y se lava sucesivamente con agua, acetona y éter etílico y se seca a vacío sobre gel de sílice.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8.11 (1H, s, CH=N), 7.68 (2H, d,  $J$  8.8 Hz, H-arom), 6.98 (2H, d,  $J$  8.8 Hz, H-arom), 6.50 (1H, s.a, OH-1), 4.84 (1H, d,  $J_{3,\text{OH}}$  3.2 Hz, OH-3), 4.78 (1H, d,  $J_{4,\text{OH}}$  3.6 Hz, OH-4), 4.65 (1H, d,  $J_{1,2}$  7.2 Hz, H-1), 4.48 (1H, t, OH-7), 4.28 (1H, d,  $J_{6,\text{OH}}$  6.4 Hz, OH-6), 3.79 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.76 (1H, m, H-6), 3.43 (2H, m, H-3, H-4, H-7, H-7'), 3.26 (1H, d,  $J_{4,5}$  8.8 Hz H-5), 2.78 (1H, t,  $J_{1,2}\approx J_{2,3}$  8.8 Hz, H-2).  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ): 161.35 (C=N), 161.22 (C-arom), 132.50 (C-arom), 129.84 (2C-arom), 114.09 (2 C-arom), 96.23 (C-1), 78.46 (C-2), 75.03 (C-3), 74.67 (C-5), 69.39 (C-4), 68.88 (C-6), 62.69 (C-7).

**1,3,4,6,7-Penta-O-acetil-2-desoxi-2-(4-metoxibencilidén)amino- $\beta$ -D-glicero-L-gluco-heptopiranosas (128)**:  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.16 (1H, s, CH=N), 7.66 (2H, d,  $J$  8.8 Hz, arom), 6.91 (2H, d,  $J$  8.8 Hz, arom), 5.87 (1H, d,  $J_{1,2}$  8.4 Hz, H-1), 5.42 (1H, t,  $J_{3,4}=J_{4,5}$  9.8 Hz, H-4), 5.35 (1H, ddd,  $J_{5,6}$  2.4 Hz,  $J_{6,7}$  5.2 Hz,  $J_{6,7'}$  7.6 Hz, H-6), 5.13 (1H, t,  $J_{2,3}=J_{3,4}$  10.0 Hz, H-3), 4.35 (1H, dd,  $J_{6,7}$  5.2 Hz,  $J_{7,7'}$  11.5 Hz, H-7), 4.17 (1H, dd,  $J_{6,7}$  8.0 Hz,  $J_{7,7'}$  11.6 Hz, H-7'), 4.01 (1H, dd,  $J_{4,5}$  9.8 Hz,  $J_{5,6}$  1.8 Hz, H-5), 3.84 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.46 (1H, t,  $J_{1,2}\approx J_{2,3}$  8.8, H-2), 2.12, 2.06, 2.02, 2.01, 1.88 (5x3H, s,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 170.41, 170.14, 169.89, 169.44, 168.53 (5C=O), 164.25 (N=C), 162.28 (C-arom), 130.23 (2C, C-arom) 128.16, 114.0 (2C, C-arom), 93.53 (C-1), 73.27 (C-2), 72.91 (C-3), 72.75 (C-5), 67.14 (C-4), 66.69 (C-6), 62.05 (C-7), 55.35 ( $\text{OCH}_3$ ), 20.77, 20.65, 20.59, 20.53, 20.44 ( $\text{CH}_3$ ).

### 4.3.2 Bases de Schiff derivadas de anillos aromáticos polinucleares.

#### *Receta general*

A una disolución del clorhidrato de la 2-amino-2-desoxialdosa (4.7 mmol) en agua (6 mL) se adicionó bicarbonato de sodio (0.50 g, 4.68 mmol). A la mezcla resultante se le adicionó, gota a gota, una disolución del aldehído aromático adecuado (4.7 mmol) en la mínima cantidad de metanol. La mezcla se mantuvo en agitación hasta que precipitó un sólido blanco, después, se llevó al frigorífico. Por último, se filtró, se lavó con agua fría, etanol absoluto enfriado y éter etílico y se secó a vacío sobre gel de sílice.

**2-Desoxi-2-(1-naftilmetilén)amino-β-D-glucopiranososa (404)**; A partir de **50** se obtuvo **404** (42 %); Pf: 99-100 °C;  $[\alpha]_D +37.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +39.4^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +46.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +93.8^\circ$  (c 0.5, piridina); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  3339 (OH), 1638 (C=N, arom), 1512 (aromáticos), 1236 (C-O-C, éter), 1078 (C-O), 874, 773 (aromáticos)  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.07 (1H, d,  $J$  8.3 Hz, H-arom), 8.81 (1H, s, N=CH), 7.99 (2H, m, H-arom), 7.92 (1H, d,  $J$  7.1 Hz, H-arom), 7.59 (3H, m, H-arom), 6.64 (1H, d,  $J_{\text{C1-OH}}$  4.3 Hz, C1-OH), 5.00 (1H, d,  $J_{\text{C4-OH}}$  5.1 Hz, C4-OH), 4.94 (1H, d,  $J_{\text{C3-OH}}$  5.6 Hz, C3-OH), 4.85 (1H, t,  $J_{1,2}$  6.3 Hz, H-1), 4.61 (1H, t,  $J_{\text{C6-OH}}$  5.6 Hz, C6-OH), 3.77 (1H, dd,  $J_{6,6'}$  10.9 Hz,  $J_{5,6}$  0 Hz,  $J_{6,\text{OH}}$  4.9 Hz, H-6), 3.53 (2H, m,  $J_{2,3}$  9.0 Hz, H-3, H-6'), 3.31 (1H, m,  $J_{5,6'}$  1.2 Hz,  $J_{6,\text{OH}}$  5.5 Hz, H-5), 3.22 (1H, m,  $J_{\text{C4-OH}}$  4.9 Hz,  $J_{3,4}$  8.9 Hz, H-4), 2.98 (1H, t,  $J_{1,2}=J_{2,3}$  8.5 Hz, H-2).  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 162.38 (N=C), 133.72, 131.66, 131.02, 130.97, 129.48, 128.76, 127.34, 126.40, 125.62, 125.10 (C-arom), 95.95 (C-1), 79.35 (C-2), 77.23 (C-5), 74.90 (C-3), 70.64 (C-4), 61.54 (C-6). Análisis calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ : C, 64.34, H, 6.03, N, 4.41; Encontrado: C, H, N.

**2-Desoxi-2-[(4-metoxi-1-naftil)metilén]amino-β-D-glucopiranososa (405)**: A partir de **50** se obtuvo **405** (15%); Pf: 140-142°C;  $[\alpha]_{578} +11.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +12.4^\circ$  (c 0.5, piridina); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  3379 (OH), 1634 (C=N), 1578 (aromáticos), 1097, 1011 (C-O), 764  $\text{cm}^{-1}$  (aromáticos).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.24 (1H, s, arom), 8.64 (1H, s, N=CH), 8.22 (1H, d,  $J$  8.5 Hz, arom), 7.83 (1H, d,  $J$  8.1 Hz, arom), 7.63 (1H, t,  $J$  7.7 Hz, arom), 7.55 (1H, t,  $J$  7.3 Hz, arom), 7.06 (1H, d,  $J$  8.1 Hz, arom), 6.58 (1H, d,  $J_{\text{C1-OH}}$  6.7 Hz, C1-OH), 4.94 (1H, d,  $J_{\text{C4-OH}}$  5.3 Hz, C4-OH), 4.87 (1H, d,  $J_{\text{C3-OH}}$  5.7 Hz, C3-OH), 4.80 (1H, d,  $J_{1,2}$  7.2 Hz, H-1), 4.57 (1H, t,  $J_{\text{C6-OH}}$  5.8 Hz, C6-OH), 4.03 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.74 (1H, dd,  $J_{6,6'}$  10.2 Hz,  $J_{\text{C6-OH}}$  5.4 Hz,  $J_{6,5}$  1.3 Hz, H-6), 3.53 (2H, m,  $J_{6,6'}$  10.1 Hz,  $J_{\text{C6-OH}}$  5.4 Hz, H-3, H-6'), 3.27 (1H, m, H-5), 3.20 (1H, m,  $J_{\text{C4-OH}}$  5.3 Hz, H-4), 2.88 (1H, dd~t,

$J_{1,2}=J_{2,3}$  8.5 Hz, H-2).  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 162.52 (N=C), 156.83 (C-arom), 131.91 (C-arom), 131.90 (C-arom), 126.78 (C-arom), 125.84 (C-arom), 125.49 (C-arom), 125.10 (C-arom), 124.27 (C-arom), 122.00 (C-arom), 104.39 (C-arom), 96.03 (C-1), 79.40 (C-2), 77.17 (C-5), 75.05 (C-3), 70.64 (C-4), 61.51 (C-6), 56.10 (OCH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>6</sub>: C, 62.24, H, 6.09, N, 4.03; Encontrado: C, 62.08, H, 6.13, N, 4.10.

**2-Desoxi-2-(2-naftilmetilén)amino-β-D-glucopiranososa (406):** A partir de **50** se obtuvo **406** (75%);  $[\alpha]_{\text{D}} +16.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +17.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +20.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +47.6^\circ$  (c 0.5, piridina); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}$  3373 (OH), 1635 (C=N, aromáticos), 1014 (C-O), 831, 752 cm<sup>-1</sup> (aromáticos);  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.38 (1H, s, N=CH), 8.20 (1H, s, H-arom), 8.00 (2H, m, H-arom), 7.94 (2H, m, H-arom), 7.56 (1H, m, H-arom), 6.65 (1H, d,  $J_{\text{C1-OH}}$  6.7 Hz, C1-OH), 5.01 (1H, d,  $J_{\text{C4-OH}}$  5.2 Hz, C4-OH), 4.94 (1H, d,  $J_{\text{C4-OH}}$  5.6 Hz, C3-OH), 4.80 (1H, t,  $J_{1,2}$  7.3 Hz, H-1), 4.62 (1H, t,  $J_{\text{C6-OH}}$  5.8 Hz, C6-OH), 3.77 (1H, dd,  $J_{5,6}$  0 Hz,  $J_{6,\text{OH}}$  5.3 Hz,  $J_{6,6'}$  10.3 Hz, H-6), 3.52 (2H, m, H-3, H-6'), 3.30 (1H, m,  $J_{5,6'}$  1.5 Hz, H-5), 3.22 (1H, dd,  $J_{\text{C4-OH}}$  5.1 Hz,  $J_{3,4} \approx J_{4,5}$  8.9 Hz, H-4), 2.95 (1H, t,  $J_{1,2} \approx J_{2,3}$  8.5 Hz, H-2).  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 162.32 (N=C), 134.20 (C-arom), 134.09 (C-arom), 132.90 (C-arom), 129.92 (C-arom), 128.74 (C-arom), 128.27 (C-arom), 127.96 (C-arom), 127.41 (C-arom), 126.81 (C-arom), 124.08 (C-arom), 95.79 (C-1), 78.55 (C-2), 77.12 (C-5), 74.72 (C-3), 70.53 (C-4), 61.54 (C-6).

**2-Desoxi-2-(2-naftilmetilén)amino-α-D-glucopiranososa (407):** A partir de **50** se obtuvo **407** (46 %); Pf: 197-199 °C;  $[\alpha]_{\text{D}} +93.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +97.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +114.4^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +229.6^\circ$  (c 0.5, piridina); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}$  3374 (OH), 1636 (C=N), 1410 (aromáticos), 1148, 1015 (C-O), 831, 752 cm<sup>-1</sup> (aromáticos).  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.49 (1H, s, N=CH), 8.20 (1H, s, H-arom), 8.00 (2H, m, H-arom), 7.94 (2H, m, H-arom), 7.56 (1H, m, H-arom), 6.29 (1H, d,  $J_{\text{C1-OH}}$  4.3 Hz, C1-OH), 5.01 (1H, t,  $J_{1,2}$  3.8 Hz, H-1), 4.96 (1H, d,  $J_{\text{C4-OH}}$  5.4 Hz, C4-OH), 4.78 (1H, d,  $J_{\text{C3-OH}}$  5.7 Hz, C3-OH), 4.50 (1H, t,  $J_{\text{C6-OH}}$  5.8 Hz, OH-6), 3.87 (1H, dt,  $J_{\text{C3-OH}}$  5.6 Hz,  $J_{3,4} \approx J_{2,3}$  9.1 Hz, H-3), 3.80 (1H, ddd,  $J_{\text{C6-OH}}$  5.4 Hz,  $J_{5,6}$  1.8 Hz,  $J_{6,6'}$  9.8 Hz, H-6), 3.70 (1H, dd,  $J_{4,5}$  9.5 Hz,  $J_{5,6}$  1.8 Hz, H-5), 3.57 (1H, m,  $J_{4,5} \approx J_{3,4}$  9.3 Hz,  $J_{\text{C4-OH}}$  5.6 Hz, H-4), 3.22 (1H, dd,  $J_{1,2}$  3.3 Hz,  $J_{2,3}$  9.9 Hz, H-2).  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 162.32 (N=C), 134.30 (C-arom), 134.20 (C-arom), 132.90 (C-arom), 130.05 (C-arom), 128.74 (C-arom), 128.27 (C-arom), 127.96 (C-arom), 127.41 (C-arom), 126.81 (C-arom), 124.08 (C-arom), 93.14 (C-1), 75.36 (C-2), 72.65 (C-5), 71.10 (C-3), 71.00 (C-4), 61.54 (C-6). Análisis calculado para C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>: C, 64.34, H, 6.03, N, 4.41; Encontrado: C, 63.58, H, 6.09, N, 4.47.

**2-Desoxi-2-[(4-metoxi-1-naftil)metilén]amino- $\alpha$ -D-glucopiranososa (408)**; A partir de **50** se obtuvo **408**.  $[\alpha]_D +127.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +134.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +157.4^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +30.7^\circ$  (*c* 0.5, piridina);  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.32 (1H, s, arom), 8.99 (1H, s, N=CH), 8.22 (1H, d, *J* 8.2 Hz, arom), 7.85 (1H, d, *J* 8.1 Hz, arom), 7.62 (1H, t, *J* 7.3 Hz, arom), 7.55 (1H, t, *J* 7.4 Hz, arom), 7.23 (1H, d, *J* 10.5 Hz, arom), 6.28 (1H, d, *J*<sub>C1,OH</sub> 4.3 Hz, C1-OH), 5.00 (1H, t, *J*<sub>1,2</sub> 3.6 Hz, H-1), 4.91 (1H, d, *J*<sub>C4,OH</sub> 5.3 Hz, C4-OH), 4.72 (1H, d, *J*<sub>C3,OH</sub> 5.6 Hz, C3-OH), 4.48 (1H, t, *J*<sub>C6,OH</sub> 5.8 Hz, C6-OH), 4.03 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.89 (1H, dt, *J*<sub>C3,OH</sub> 5.7 Hz, *J*<sub>3,4</sub>  $\approx$  *J*<sub>2,3</sub> 9.2 Hz, H-3), 3.78 (1H, dd, *J*<sub>6,6'</sub> 9.8 Hz, *J*<sub>C6,OH</sub> 5.4 Hz, H-6), 3.69 (1H, dd, *J*<sub>6,6'</sub> 11.6 Hz, *J*<sub>C6,OH</sub> 5.4 Hz, H-6'), 3.53 (1H, m, H-5), 3.22 (1H, dt, *J*<sub>C4,OH</sub> 5.4, *J*<sub>4,5</sub>  $\approx$  *J*<sub>3,4</sub> 9.2 Hz, H-4), 3.15 (1H, dd, *J*<sub>1,2</sub> 3.3 Hz, *J*<sub>2,3</sub> 9.7 Hz, H-2).  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 162.52 (N=C), 156.83 (C-arom), 131.91 (C-arom), 131.90 (C-arom), 126.78 (C-arom), 125.84 (C-arom), 125.49 (C-arom), 125.10 (C-arom), 124.27 (C-arom), 122.00 (C-arom), 104.39 (C-arom), 93.44 (C-1), 75.05 (C-2), 72.68 (C-5), 71.35 (C-3), 71.21 (C-4), 61.51 (C-6), 56.10 (OCH<sub>3</sub>).

**2-Desoxi-2-(1-naftilmetilén)amino- $\beta$ -D-galactopiranososa (409)**; A partir de **706** se obtuvo **409** (31 %); Pf: 134-135 °C;  $[\alpha]_D 14.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} 12.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} 14.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} 100.2^\circ$  (*c* 0.5, piridina); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}$  3273 (OH), 1635 (C=N), 1577, 1510, 1437 (aromáticos), 1236 (C-O-C, éster), 1082, 1028 (C-O), 893, 768 cm<sup>-1</sup> (aromáticos).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.05 (1H, d, *J* 8.2 Hz, H-arom), 8.83 (1H, s, CH=N), 7.99 (2H, m, H-arom), 7.90 (1H, d, H-arom), 7.59 (3H, m, H-arom), 6.54 (1H, d, *J*<sub>C1-OH</sub> 7.1 Hz, C1-OH), 4.76 (1H, t, *J*<sub>1,2</sub> 7.4 Hz, H-1), 4.65 (2H, m, *J*<sub>C3-OH</sub> 7.2 Hz, *J*<sub>C6-OH</sub> 4.6 Hz, C3-OH, C6-OH), 4.53 (1H, d, *J*<sub>C4-OH</sub> 4.3 Hz, C4-OH), 3.72 (1H, m, *J*<sub>3,4</sub> 3.1 Hz, *J*<sub>4,5</sub> 0 Hz, H-4), 3.63 (3H, m, *J*<sub>5,6</sub> 5.3 Hz, *J*<sub>6,6'</sub> 10.8 Hz, H-3, H-6 y H-6'), 3.52 (1H, m, *J*<sub>5,6</sub> 5.5 Hz, H-5), 3.26 (1H, dd, *J*<sub>1,2</sub> 7.8 Hz, *J*<sub>2,3</sub> 9.2 Hz, H-2).  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 162.28 (C=N), 133.67, 131.71, 130.91, 130.86, 129.21, 128.68, 127.22, 126.31, 125.57, 125.03 (C-arom), 96.42 (C-1), 75.68 (C-5), 75.44 (C-2), 71.90 (C-3), 67.46 (C-4), 60.99 (C-6).

**2-Desoxi-2-[(4-metoxi-1-naftil)metilén]amino- $\beta$ -D-galactopiranososa (410)**; A partir de **706** se obtuvo **410** (18 %); Pf: 165-167 °C;  $[\alpha]_{578} 13.0$ ;  $[\alpha]_{546} 14.8$  (*c* 0.5, piridina); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}$  3296 (OH), 1678 (C=N), 1578, 1514 (aromáticos), 1229 (C-O-C, éster), 1086, 1015 (C-O), 808 cm<sup>-1</sup> (aromáticos).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.21 (1H, d, *J* 8.4 Hz, H-arom), 8.67 (1H, s, CH=N), 8.22 (1H, d, *J* 8.2 Hz, H-arom), 7.82 (1H, d, *J* 8.1 Hz, H-arom), 7.62 (1H, t, *J* 7.0 Hz, H-arom), 7.55 (1H, t, *J* 7.4 Hz, H-arom), 7.06 (1H, d, *J* 8.2 Hz, H-arom), 6.50 (1H, d, *J*<sub>C1-OH</sub> 7.0 Hz, C1-OH), 4.74 (1H, t, *J*<sub>1,2</sub> 7.3 Hz, H-1), 4.65 (1H, t, *J*<sub>C6-OH</sub> 5.0 Hz, C6-OH), 4.60 (1H, d, *J*<sub>C3-OH</sub> 7.0 Hz, C3-OH), 4.49 (1H,

d,  $J_{C4-OH}$  4.2 Hz, C4-OH), 4.02 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.72-3.56 (4H, m, H-3, H-4, H-6 y H-6'), 3.52 (1H, m,  $J_{5,6}$  5.7 Hz, H-5), 3.19 (1H, t,  $J_{1,2}=J_{2,3}$  8.6 Hz, H-2). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 162.50 (C=N), 156.78, 131.96, 131.56, 127.74, 125.84, 125.42, 125.18, 124.41, 122.03, 104.19 (C-arom), 96.56 (C-1), 75.74 (C-5), 75.44 (C-2), 72.07 (C-3), 67.55 (C-4), 61.01 (C-6), 56.10 (OCH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>6</sub>·H<sub>2</sub>O: C, 59.17, H, 6.34, N, 3.83; Encontrado: C, 59.35, H, 6.77, N, 3.83.

**2-Desoxi-2-(2-naftilmetilén)amino-β-D-galactopiranososa (411):** A partir de **706** se obtuvo **411** (28 %); Pf: 178-180 °C;  $[\alpha]_D +44.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +46.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +56.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +133.2^\circ$  (c 0.5, piridina); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  3545, 3246 (OH), 1634 (C=N), 1433 (aromáticos), 1152, 1082, 1034 (C-O), 746 cm<sup>-1</sup> (aromáticos); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.39 (1H, s, CH=N), 8.19 (1H, s, H-arom), 8.01 (1H, m, H-arom), 7.95 (3H, m, H-arom), 7.56 (2H, m, H-arom), 6.56 (1H, d,  $J_{C1-OH}$  6.9 Hz, C1-OH), 4.73 (1H, t,  $J_{1,2}$  7.3 Hz, H-1), 4.67 (2H, m,  $J_{C3-OH}$  7.1 Hz,  $J_{C6-OH}$  5.4 Hz, C3-OH, C6-OH), 4.51 (1H, d,  $J_{C4-OH}$  4.4 Hz, C4-OH), 3.72 (1H, m, H-4), 3.60 (4H, m, H-3, H-5, H-6, H-6'), 3.24 (1H, t,  $J_{1,2}=J_{2,3}$  8.6 Hz, H-2). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 162.84 (C=N), 134.49, 134.27, 133.15, 130.21, 128.99, 128.60, 128.20, 127.72, 127.12, 124.15 (C-arom), 96.46 (C-1), 75.61 (C-5), 75.08 (C-2), 71.97 (C-3), 67.66 (C-4), 61.20 (C-6). Análisis calculado para C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>: C, 64.34, H, 6.03, N, 4.41; Encontrado: C, 64.21, H, 5.83, N, 4.39.

**2-(9-Antrilmetilén)amino-2-desoxi-β-D-glucopiranososa (412):** A partir de **50** se obtuvo **412** (80%). Pf: 162-164 °C;  $[\alpha]_{578} +3.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} -5.0^\circ$  (c 0.5, piridina); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  3401 (OH), 1649 (C=N), 1570, 1452 (aromáticos), 1099, 1028 (C-O), 897, 731 cm<sup>-1</sup> (aromáticos); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.31 (1H, s, arom), 8.66 (1H, s, N=CH), 8.60 (2H, d, arom), 8.12 (2H, dd, arom), 7.54 (4H, dd, arom), 4.88 (1H, d,  $J_{1,2}$  7.7 Hz, H-1), 3.78 (1H, d,  $J_{6,6'}$  11.4 Hz, H-6), 3.65-3.38 (4H, m, H-3, 4, 5, 6'), 3.27 (1H, t,  $J_{1,2}=J_{2,3}$  8.6 Hz, H-2). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 161.63 (N=C), 131.00 (2C-arom), 129.67 (C-arom), 129.35 (2C-arom), 128.74 (2C-arom), 128.57 (C-arom), 126.63 (3C-arom), 125.71 (3C-arom), 95.81 (C-1), 79.62 (C-2), 77.34 (C-5), 74.64 (C-3), 70.80 (C-4), 61.43 (C-6). Análisis calculado para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>: C, 68.65, H, 5.76, N, 3.81; Encontrado: C, H, N.

**2-Desoxi-2-[(10-metil-9-antril)metilén]amino-β-D-glucopiranososa (413):** A partir de **50** se obtuvo **413** (35%); Pf: 219-221°C;  $[\alpha]_D +1.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +0.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +0.4^\circ$  (c 0.5, piridina); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  3414 (OH), 1659 (C=N), 1444 (aromáticos), 1099, 1036 (C-O),

893, 750  $\text{cm}^{-1}$  (aromáticos).  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.23 (1H, s, CH=N), 8.58 (2H, d,  $J$  8.5 Hz, H-arom), 8.39 (2H, d,  $J$  8.7 Hz, H-arom), 7.56 (4H, m, H-arom), 6.88 (1H, d,  $J_{\text{C1-OH}}$  7.2 Hz, C1-OH), 5.19 (1H, d,  $J_{\text{C4-OH}}$  6.4 Hz, C4-OH), 5.06 (1H, d,  $J_{\text{C3-OH}}$  4.7 Hz, C3-OH), 4.89 (1H, t,  $J_{1,2}$  7.5 Hz, H-1), 4.65 (1H, t,  $J_{\text{C6-OH}}$  5.8 Hz, C6-OH), 3.80 (1H, dd,  $J_{6,6'}$  11.1 Hz,  $J_{6,\text{OH}}$  5.8 Hz, H-6), 3.64 (1H, m,  $J_{2,3} \approx J_{3,4}$  8.3 Hz, H-3), 3.56 (1H, m,  $J_{6,6'}$  11.6 Hz,  $J_{\text{C6-OH}}$  5.8 Hz, H-6'), 3.32 (2H, m, H-4, H-5), 3.26 (1H, t,  $J_{1,2} \approx J_{2,3}$  8.5 Hz, H-2), 3.10 (3H, s, CH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}$ -RMN (50.3 MHz, DMSO- $d_6$ ): 162.21 (N=C), 132.32, 129.40, 129.01, 128.66, 126.45, 126.04, 125.73, 125.27 (C-arom), 95.89 (C-1), 79.76 (C-2), 77.37 (C-5), 74.69 (C-3), 70.88 (C-4), 61.51 (C-6), 14.41 (CH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>: C, 69.28, H, 6.08, N, 3.67; Encontrado: C, 69.04, H, 5.97, N, 3.61.

**2-(9-Antrilmetilén)amino-2-desoxi- $\beta$ -D-galactopiranososa (414)**: A partir de **706** se obtuvo **414** (67%). Pf: 162-164 °C;  $[\alpha]_{578} +4.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +5.0^\circ$  ( $c$  0.5, piridina); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}$  3434 (OH), 1643 (C=N), 1643, 1521 (aromáticos), 1159, 1076, 1028 (C-O), 889, 797, 733  $\text{cm}^{-1}$  (aromáticos);  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.30 (1H, s, N=CH), 8.63 (3H, m, arom), 8.11 (2H, m, arom), 7.54 (4H, m, arom), 6.81 (1H, d,  $J_{\text{C1-OH}}$  7.5 Hz, C1-OH), 4.93 (1H, d,  $J_{\text{C3-OH}}$  7.6 Hz, C3-OH), 4.85 (1H, t,  $J_{1,2}$  7.6, H-1), 4.71 (1H, t,  $J_{\text{C6-OH}}$  8.2 Hz, C6-OH), 4.68 (1H, d,  $J_{\text{C4-OH}}$  4.4 Hz, C4-OH), 3.80 (1H, m, H-4), 3.75 (1H, m, H-3), 3.68-3.62 (2H, m, H-6, H-6'), 3.61-3.54 (2H, m, H-2, H-5).  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 161.69 (N=C), 131.04 (2C-arom), 129.78 (C-arom), 129.78 (2 C-arom), 128.78 (2 C-arom), 128.55 (C-arom), 126.62 (2 C-arom), 125.81 (2 C-arom), 125.74 (2 C-arom), 96.42 (C-1), 76.27 (C-2), 75.60 (C-5), 71.84 (C-3), 67.62 (C-4), 61.07 (C-6). Análisis calculado para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>O<sub>5</sub>N·1/2H<sub>2</sub>O: C, 65.44, H, 6.02, N, 3.63; Encontrado: C, 65.61, H, 6.14, N, 3.23.

**2-Desoxi-2-(9-fenantrilmetilén)amino- $\beta$ -D-glucopiranososa (415)**: A partir de **50** se obtuvo **415** (41%); Pf: 156-158 °C;  $[\alpha]_{\text{D}} +41.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +44.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +51.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +115.6^\circ$  ( $c$  0.5, piridina); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}$  3358 (OH), 1645 (C=N, arom), 1450 (aromáticos), 1078, 1037 (C-O), 723  $\text{cm}^{-1}$  (aromáticos).  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.26 (1H, dd,  $J$  8.0 Hz,  $J$  1.4 Hz, H-arom), 8.90 (1H, d,  $J$  9.0 Hz, H-arom), 8.85 (1H, d,  $J$  8.3 Hz, H-arom), 8.83 (1H, s, H-arom), 8.26 (1H, s, N=CH), 7.73 (4H, m, H-arom), 6.68 (1H, d,  $J_{\text{C1-OH}}$  6.9 Hz, C1-OH), 5.00 (1H, m,  $J_{\text{C4-OH}}$  5.31 Hz, C4-OH), 4.98 (1H, d,  $J_{\text{C3-OH}}$  5.75 Hz, C3-OH), 4.87 (1H, t,  $J_{1,2}$  7.3 Hz, H-1), 4.61 (1H, t,  $J_{\text{C6-OH}}$  5.8 Hz, C6-OH), 3.78 (1H, dd,  $J_{6,6'}$  9.9 Hz,  $J_{5,6}$  1.4 Hz, H-6), 3.56 (2H, m, H-3, H-6'), 3.32 (1H, m,  $J_{5,6}$  1.8 Hz, H-5), 3.25 (1H, m,  $J_{\text{C4-OH}}$  4.7 Hz,  $J_{3,4}$  8.9 Hz, H-4), 3.01 (1H, t,  $J_{1,2} = J_{2,3}$  8.5

Hz, H-2).  $^{13}\text{C}$ -RMN (50.3 MHz, DMSO- $d_6$ ): 162.79 (C=N), 131.54, 130.75, 130.39, 130.30, 129.57, 129.45, 128.48, 127.44, 127.39, 127.22, 126.18, 123.12 (C-arom), 95.87 (C-1), 79.46 (C-2), 77.17 (C-5), 74.86 (C-3), 70.58 (C-4), 61.48 (C-6). Análisis calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{N}$ : C, 68.65, H, 5.76, N, 3.81; Encontrado: C, H, N,.

**2-Desoxi-2-(9-fenantrilmetilén)amino- $\beta$ -D-galactopiranososa (416)**; A partir de **706** se obtuvo **416** (42 %); Pf: 118-120 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}$  18.2°;  $[\alpha]_{578}$  18.6°;  $[\alpha]_{546}$  14.6° (*c* 0.5, piridina); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}$  3335 (OH), 1637 (C=N, arom), 1446 (aromáticos), 1149 (C-O-C, éter), 1084 (C-O), 745  $\text{cm}^{-1}$  (aromáticos).  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.25 (1H, d, *J* 8.9 Hz, arom), 8.91 (1H, d, *J* 9.5 Hz, H-arom), 8.86 (1H, s, H-arom), 8.84 (1H, d, *J* 8.3 Hz, H-arom), 8.23 (1H, s, N=CH), 8.10 (1H, d, *J* 7.7 Hz, H-arom), 7.73 (4H, m, H-arom), 6.61 (1H, d,  $J_{\text{C1-OH}}$  7.0 Hz, C1-OH), 4.82 (1H, t,  $J_{1,2}$  7.1 Hz, H-1), 4.72 (2H, m, C3-OH, C6-OH), 4.64 (1H, m, C4-OH), 3.76 (1H, m, H-4), 3.58 (4H, m, H-3, H-5, H-6 y H-6'), 3.32 (1H, t,  $J_{1,2}=J_{2,3}$  8.5 Hz, H-2).  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 162.76 (C=N), 131.16, 130.75, 130.42, 129.54, 128.01, 127.46, 127.38, 127.24, 126.13, 123.44, 123.14 (C-arom), 96.43 (C-1), 75.87 (C-5), 75.48 (C-2), 71.93 (C-3), 67.49 (C-4), 61.00 (C-6). Análisis calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{N}$ : C, 68.65, H, 5.76, N, 3.81; Encontrado: C, H, N.

**2-Desoxi-2-(9-antrilmetilén)amino- $\alpha$ -D-glicero-L-gluco-heptopiranososa (417)**: A partir de **126** se obtuvo **417** (48%); Pf: 160.5-163 °C;  $[\alpha]_{578}$  -5.8°;  $[\alpha]_{546}$  6.3° (*c* 0.5, piridina); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}$  3256 (OH), 1644 (C=N), 1445 (aromáticos), 1074, 1018 (C-O), 876, 733  $\text{cm}^{-1}$  (aromáticos).  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.26 (1H, s, CH=N), 8.67 (1H, s, H-arom), 8.59 (2H, m, H-arom), 8.12 (2H, d, *J* 5.0 Hz, H-arom), 7.55 (4H, m, H-arom), 6.77 (1H, d,  $J_{1,\text{OH}}$  7.3 Hz, OH-1), 5.09 (1H, d,  $J_{3,\text{OH}}$  5.2 Hz, OH-3), 4.90 (1H, d,  $J_{4,\text{OH}}$  4.0 Hz, OH-4), 4.84 (1H, t,  $J_{1,2}\approx J_{1,\text{OH}}$  7.6 Hz, H-1), 4.50 (1H, t,  $J_{7,\text{OH}}$  5.2 Hz, OH-7), 4.32 (1H, d,  $J_{6,\text{OH}}$  6.7 Hz, OH-6), 3.85 (1H, c,  $J_{6,7}\approx J_{6,7'}\approx J_{6,\text{OH}}$  6.5 Hz, H-6), 3.61 (2H, m, H-3, H-4), 3.50 (2H, m, H-7, H-7'), 3.37 (1H, m, H-5), 3.24 (1H, t,  $J_{1,2}\approx J_{2,3}$  8.2 Hz, H-2).  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 161.58 (C=N), 131.03 (2 C-arom), 129.67 (2C-arom), 129.39 (2 C-arom), 128.79 (2 C-arom), 128.62 (2C-arom), 126.67 (2 C-arom), 125.75 (3 C-arom), 96.23 (C-1), 79.81 (C-2), 74.99 (C-3), 74.94 (C-5), 69.73 (C-4), 68.95 (C-6), 62.78 (C-7). Análisis calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_6\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ : C, 60.96, H, 6.28, N, 3.23; Encontrado: C, 60.77, H, 6.32, N, 3.33.

#### 4.3.2.1. Per-*O*-acetilderivados de las bases de Schiff derivadas de anillos condensados.

A una suspensión de la correspondiente 2-(arilmetilén)amino-2-desoxi- $\beta$ -D-aldopiranososa (7.1 mmol) en piridina (9.4 mL) se añade anhídrido acético (9.0 mL) con agitación y enfriando exteriormente. Se deja a temperatura ambiente hasta disolución. Después, se vierte sobre agua-hielo (unos 300 mL) y, por agitación y rascado, se separa un sólido que se filtra y se lava con abundante agua fría. Se seca al aire durante la noche y después a vacío sobre gel de sílice.

**1,3,4,6-Tetra-*O*-acetil-2-desoxi-2-(1-naftilmetilén)amino- $\beta$ -D-glucopiranososa (418);** A partir de **404** se obtuvo **418** como un aceite.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.89 (1H, s, CH=N), 8.79 (1H, d,  $J$  8.8 Hz, H-arom), 7.95 (1H, d,  $J$  8.8 Hz, H-arom), 7.90 (1H, d,  $J$  8.4 Hz, H-arom), 7.84 (1H, d,  $J$  7.2 Hz, H-arom), 7.61 (1H, c,  $J$  7.0 Hz, H-arom), 7.53 (1H, c,  $J$  8.3 Hz, H-arom), 6.07 (1H, d,  $J_{1,2}$  8.3 Hz, H-1), 5.58 (1H, t,  $J_{2,3}=J_{3,4}$  9.8 Hz, H-3), 5.21 (1H, t,  $J_{3,4}=J_{4,5}$  9.8 Hz, H-4), 4.42 (1H, dd,  $J_{6,6'}$  12.4 Hz,  $J_{5,6}$  4.4 Hz, H-6), 4.17 (1H, dd,  $J_{6,6'}$  12.6 Hz,  $J_{5,6'}$  1.4 Hz, H-6'), 4.04 (1H, ddd,  $J_{4,5}$  10.0 Hz,  $J_{5,6}$  4.0 Hz,  $J_{5,6'}$  2.1 Hz, H-5), 3.61 (1H, t,  $J_{1,2}$  8.8 Hz, H-2), 2.12, 2.06, 2.02, 1.89 (4x3H, s,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 170.69, 169.90, 169.56, 168.74 (C=O), 165.14 (C=N), 131.99, 128.68, 127.56, 126.25 (C-arom), 93.07 (C-1), 73.85 (C-2), 73.18 (C-5), 72.81 (C-3), 67.96 (C-4), 61.77 (C-6), 20.74, 20.68, 20.50, 18.37 ( $\text{CH}_3$ ).

**1,3,4,6-Tetra-*O*-acetil-2-desoxi-2-[(4-metoxi-1-naftil)metilén]amino- $\beta$ -D-glucopiranososa (419);** A partir de **405** se obtuvo **419** (50%); Pf: 150-152 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}$  +87.2°;  $[\alpha]_{578}$  +91.0°;  $[\alpha]_{546}$  +106.4°;  $[\alpha]_{436}$  +231.0° ( $c$  0.5, cloroformo); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}$  2953 ( $\text{OCH}_3$ ), 1753 (C=O), 1640 (C=N), 1514 (aromáticos), 1219 (C-O-C, éster), 1032 (C-O), 765  $\text{cm}^{-1}$  (aromáticos);  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.88 (1H, d,  $J$  8.5 Hz, H-arom), 8.74 (1H, s, CH=N), 8.32 (1H, d,  $J$  7.6 Hz, H-arom), 7.77 (1H, d,  $J$  8.1 Hz, H-arom), 7.61 (1H, t,  $J$  7.8 Hz, H-arom), 7.53 (1H, t,  $J$  8.0 Hz, H-arom), 6.84 (1H, d,  $J$  8.2 Hz, H-arom), 6.04 (1H, d,  $J_{1,2}$  8.5 Hz, H-1), 5.55 (1H, t,  $J_{2,3}=J_{3,4}$  9.5 Hz, H-3), 5.20 (1H, t,  $J_{3,4}=J_{4,5}$  9.8 Hz, H-4), 4.40 (1H, dd,  $J_{6,6'}$  12.3 Hz,  $J_{5,6}$  4.4 Hz, H-6), 4.16 (1H, dd,  $J_{6,6'}$  12.3 Hz,  $J_{5,6'}$  1.8 Hz, H-6'), 4.05 (1H, ddd,  $J_{4,5}$  10.2 Hz,  $J_{5,6}$  4.5 Hz,  $J_{5,6'}$  2.3 Hz, H-5), 3.53 (1H, dd,  $J_{1,2}$  8.4 Hz,  $J_{2,3}$  9.6 Hz, H-2), 2.12, 2.05, 2.02, 1.87 (4x3H, s,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 170.69, 169.56, 169.02, 160.80 (C=O), 160.80 (C=N), 139.63, 132.47, 127.86, 125.59, 124.53, 123.46, 122.43 (C-arom), 93.26 (C-1), 73.39 (C-2), 72.78 (C-5), 71.69 (C-3), 68.05 (C-4), 61.81 (C-6), 55.92 ( $\text{OCH}_3$ ), 20.98, 20.71, 20.65, 20.56 ( $\text{CH}_3$ ).

Análisis calculado para  $C_{29}H_{29}NO_{10}$ : C, 60.58, H, 5.67, N, 2.72. Análisis encontrado: C, 60.29, H, 5.67, N, 2.59.

***1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-(4-metoxinaftilmetilén)amino- $\alpha$ -D-glucopiranososa***

**(420):**  $^1H$ -RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.01 (1H, d,  $J$  8.1 Hz, H-arom), 8.74 (1H, s, CH=N), 8.31 (1H, d,  $J$  8.1 Hz, H-arom), 7.71 (1H, d,  $J$  8.1 Hz, H-arom), 7.56 (1H, dt,  $J$  7.6 Hz,  $J$  1.5 Hz, H-arom), 7.51 (1H, dt,  $J$  8.1 Hz,  $J$  1.2 Hz, H-arom), 6.83 (1H, d,  $J$  8.1 Hz, H-arom), 6.32 (1H, d,  $J_{1,2}$  3.6 Hz, H-1), 5.70 (1H, t,  $J_{2,3}=J_{3,4}$  9.8 Hz, H-3), 5.23 (1H, t,  $J_{3,4}=J_{4,5}$  9.9 Hz, H-4), 4.38 (1H, dd,  $J_{6,6'}$  12.3 Hz,  $J_{5,6}$  4.1 Hz, H-6), 4.29 (1H, ddd,  $J_{4,5}$  10.2 Hz,  $J_{5,6}$  4.0 Hz,  $J_{5,6'}$  2.1 Hz, H-5), 4.14 (1H, dd,  $J_{5,6'}$  2.0 Hz,  $J_{6,6'}$  12.3 Hz, H-6'), 3.73 (1H, dd,  $J_{1,2}$  3.6 Hz,  $J_{2,3}$  10.1 Hz, H-2), 2.25, 2.13, 2.06, 1.88 (4x3H, s,  $CH_3$ ).  $^{13}C$ -RMN (100 MHz,  $Cl_3CD$ ): 170.69, 169.56, 169.02, 160.80 (C=O), 158.25 (CH=N), 139.63, 132.47, 127.86, 125.59, 124.53, 123.46, 122.43 (C-arom), 91.86 (C-1), 71.75 (C-2), 71.33 (C-5), 70.12 (C-3), 68.30 (C-4), 61.93 (C-6), 55.65 ( $OCH_3$ ), 20.98, 20.71, 20.65, 20.56 (4x $CH_3$ ). Análisis calculado para  $C_{29}H_{29}NO_{10}$ : C, 60.58, H, 5.67, N, 2.72. Análisis encontrado: C, H, N.

***1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-(2-naftilmetilén)amino- $\beta$ -D-glucopiranososa*** (421); A

partir de **406** se obtuvo **421** (30%);  $[\alpha]_D +86.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +91.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +106.4^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +224.4^\circ$ ;  $[\alpha]_{365} +500.4^\circ$  ( $c$  0.5, cloroformo);  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  1752 (C=O), 1641 (C=N), 1430 (aromáticos), 1222 (C-O-C, éster), 1024  $cm^{-1}$  (C-O);  $^1H$ -RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.55 (1H, s, CH=N), 8.23 (1H, d, arom), 8.00 (1H, m, arom), 7.90 (3H, m, arom), 7.57 (2H, m, arom), 6.18 (1H, d,  $J_{1,2}$  8.4 Hz, H-1), 5.56 (1H, t,  $J_{3,4}=J_{4,5}$  9.8 Hz, H-4), 5.06 (1H, t,  $J_{2,3}=J_{3,4}$  9.6 Hz, H-3), 4.33 (1H, dd,  $J_{5,6}$  3.2 Hz,  $J_{4,5}$  8.0 Hz, H-5), 4.27 (1H, dd,  $J_{5,6}$  4.4 Hz,  $J_{6,6'}$  12.0 Hz, H-6), 4.06 (1H, d,  $J_{6,6'}$  11.2 Hz, H-6'), 3.88 (1H, t,  $J_{1,2}=J_{2,3}$  8.8 Hz, H-2), 2.03, 2.00, 1.98, 1.83 (4x3H, s,  $CH_3$ );  $^{13}C$ -RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ ): 170.50, 169.75, 169.38, 168.59 (C=O), 165.04 (N=CH), 134.90, 132.87, 132.71, 130.68, 128.53, 127.77, 127.50, 126.53, 123.68 (C-arom), 92.95 (C-1), 73.03 (C-2), 72.97 (C-5), 72.66 (C-3), 67.87 (C-4), 61.65 (C-6), 20.65, 20.56, 20.35 (4  $CH_3$ ). Análisis calculado para  $C_{25}H_{27}NO_9$ : C, 61.85, H, 5.61, N, 2.89. Análisis encontrado: C, H, N.

***1,3,4,5-Tetra-O-acetil-2-(9-antrilmetilén)amino-2-desoxi- $\beta$ -D-glucopiranososa*** (423): A

partir de **412** se obtuvo **423** (68%); P.f. 164-167  $^\circ C$ ;  $[\alpha]_D +21.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +21.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +26.2^\circ$  ( $c$  0.5, cloroformo); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  1753 (C=O), 1651 (C=N, aromáticos), 1217 (C-O-C, éster), 1041 (C-O), 903, 733  $cm^{-1}$  (arom);  $^1H$ -RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.46 (1H, s, CH=N), 8.37 (1H, d, arom), 8.08 (1H, s, arom), 8.03 (1H, d, arom), 7.50 (4H, m,

arom), 7.30 (2H, m, arom), 6.14 (1H, d,  $J_{1,2}$  8.1 Hz, H-1), 5.71 (1H, t,  $J_{2,3}=J_{3,4}$  9.6 Hz, H-3), 5.27 (1H, t,  $J_{3,4}=J_{4,5}$  9.8 Hz, H-4), 4.45 (1H, dd,  $J_{5,6}$  4.4 Hz,  $J_{6,6'}$  12.3 Hz, H-6), 4.20 (1H, dd,  $J_{5,6'}$  1.6 Hz,  $J_{6,6'}$  12.4 Hz, H-6'), 4.10 (1H, ddd,  $J_{4,5}$  9.8 Hz,  $J_{5,6}$  4.5 Hz,  $J_{5,6'}$  1.7 Hz, H-5), 3.88 (1H, t,  $J_{1,2}=J_{2,3}$  9.1 Hz, H-2), 2.14, 2.08, 2.07, 2.03 (4x3H, s, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 170.60, 169.95, 169.84, 169.67 (C=O), 165.57 (N=CH), 138.06, 137.87, 137.77, 137.68, 130.24, 128.10, 127.56, 127.34, 126.76, 123.48, 121.91, 121.63 (C-arom), 92.95 (C-1), 73.24 (C-2), 72.81 (C-5), 72.81 (C-3), 68.27 (C-4), 61.72 (C-6), 20.72, 20.63 (4 CH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>9</sub>: C, 65.04, H, 5.46, N, 2.62; Encontrado: C, 64.79, H, 5.23, N, 2.83.

**1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-[(10-metil-9-antril)metilén]amino-β-D-glucopiranososa (424)**; A partir de **413** se obtuvo **424** (92 %); Pf: 225-226 °C;  $[\alpha]_D +59.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +63.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +80.2^\circ$  (c 0.5, cloroformo); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  2915 (OCH<sub>3</sub>), 1746 (C=O), 1647 (C=N, aromáticos), 1215 (C-O-C, éster), 1084, 1032 (C-O), 750 cm<sup>-1</sup> (aromáticos); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.43 (1H, s, C=N), 8.34 (4H, m, H-arom), 7.52 (4H, m, H-arom), 6.13 (1H, d,  $J_{1,2}$  8.3 Hz, H-1), 5.71 (1H, t,  $J_{2,3}=J_{3,4}$  9.6 Hz, H-3), 5.28 (1H, t,  $J_{3,4}=J_{4,5}$  9.7 Hz, H-4), 4.45 (1H, dd,  $J_{6,6'}$  12.5 Hz,  $J_{5,6}$  4.4 Hz, H-6), 4.19 (1H, dd,  $J_{6,6'}$  12.5 Hz,  $J_{5,6'}$  1.9 Hz, H-6'), 4.07 (1H, ddd,  $J_{4,5}$  10.1 Hz,  $J_{5,6}$  4.3 Hz,  $J_{5,6'}$  1.9 Hz, H-5), 3.89 (1H, dd,  $J_{1,2}$  8.5 Hz,  $J_{2,3}$  9.7 Hz, H-2), 2.17, 2.14, 2.08, 2.06 (4x3H, s, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 170.66, 170.02, 169.69, 168.60 (C=O), 166.27 (C=N), 134.20, 129.59, 129.39, 126.34, 125.77, 125.35, 125.25, 124.59 (C-arom), 92.93 (C-1), 74.61 (C-2), 73.21 (C-5), 72.78 (C-3), 68.24 (C-4), 61.68 (C-6), 20.75 (2 CH<sub>3</sub>), 20.67 (2 CH<sub>3</sub>), 14.57 (CH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>9</sub>: C, 65.56, H, 5.69, N, 2.55; Encontrado: C, 65.03, H, 5.37, N, 2.39.

**1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-(9-fenantrilmetilén)amino-β-D-glucopiranososa (425)**; A partir de **415** se obtuvo **425** (90%); Pf: 99-100 °C;  $[\alpha]_D +69.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +74.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +87.4^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +199.8^\circ$  (c 0.5, cloroformo); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  1755 (C=O), 1641 (C=N, aromáticos), 1219 (C-O-C, éster), 1036 (C-O), 752, 601 cm<sup>-1</sup> (aromáticos); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.96 (1H, dd,  $J$  8.0 Hz,  $J$  1.6 Hz, H-arom), 8.89 (1H, s, H-arom), 8.74 (1H, dd, H-arom), 8.68 (1H, d,  $J$  8.3 Hz, H-arom), 8.09 (1H, s, N=CH), 7.96 (1H, d,  $J$  7.6 Hz, H-arom), 7.68 (4H, m, H-arom), 6.10 (1H, d,  $J_{1,2}$  6.2 Hz, H-1), 5.61 (1H, t,  $J_{2,3}=J_{3,4}$  9.6 Hz, H-3), 5.23 (1H, t,  $J_{3,4}=J_{4,5}$  9.8 Hz, H-4), 4.42 (1H, dd,  $J_{6,6'}$  12.4 Hz,  $J_{5,6}$  4.5 Hz, H-6), 4.18 (1H, dd,  $J_{6,6'}$  12.4 Hz,  $J_{5,6'}$  2.1 Hz, H-6'), 4.06 (1H, ddd,  $J_{4,5}$  10.1 Hz,  $J_{5,6}$  4.4 Hz,  $J_{5,6'}$  2.0 Hz, H-5), 3.63 (1H, dd,  $J_{1,2}$  8.3 Hz,  $J_{2,3}$  9.7 Hz, H-2), 2.11, 2.08, 2.06, 1.90 (4x3H, s, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 170.69, 169.90, 169.57, 168.75

(C=O), 165.74 (C=N), 132.47, 131.60, 130.63, 129.68, 127.41, 127.03 (2C, C-arom), 125.23, 122.99, 122.62 (C-arom), 93.11 (C-1), 74.03 (C-2), 73.21 (C-5), 72.84 (C-3), 68.01 (C-4), 61.78 (C-6). 20.76 (2 CH<sub>3</sub>), 20.67 (CH<sub>3</sub>), 20.49 (2 CH<sub>3</sub>) Análisis calculado para C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>9</sub>: C, 65.04, H, 5.46, N, 2.62. Análisis encontrado: C, 64.82, H, 5.57, N, 2.74.

**1,3,4,5-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-[(2-metoxi-1-naftil)metilén]amino-β-D-glucopiranososa (426)**: A una disolución del clorhidrato de 1,3,4,5-tetra-O-acetil-2-amino-2-desoxi-β-D-glucopiranososa (1.3 g, 3.3 mmol) en etanol (14 mL) se le añaden acetato sódico anhidro (0.25 g) disuelto en agua (2 mL) y el 2-metoxinaftaldehído (0.6 g, 3 mmol). La disolución se calienta en un baño de agua y se filtra para eliminar las impurezas. Se deja a temperatura ambiente, después se enfría y cristaliza en masa. Se filtra y se lava con etanol al 96% enfriado (21%); Pf: 196-198 °C; [α]<sub>D</sub> +73.6°; [α]<sub>578</sub> +76.4°; [α]<sub>546</sub> +90.2° (c 0.5, cloroformo); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  1752 (C=O), 1650 (C=N, aromáticos), 1256, 1218 (C-O-C, éster), 1086, 1033 (C-O), 818 cm<sup>-1</sup> (aromáticos); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.97 (1H, s, N=CH), 8.90 (1H, d, *J* 8.8 Hz, H-arom), 7.91 (1H, d, *J* 9.2 Hz, H-arom), 7.49 (1H, t, *J* 8.6 Hz, H-arom), 7.36 (1H, t, *J* 7.0 Hz, H-arom), 7.25 (1H, d, *J* 9.6 Hz, H-arom), 6.10 (1H, d, *J*<sub>1,2</sub> 7.6 Hz, H-1), 5.58 (1H, t, *J*<sub>3,4</sub>=*J*<sub>4,5</sub> 9.4 Hz, H-4), 5.21 (1H, t, *J*<sub>2,3</sub>=*J*<sub>3,4</sub> 9.8 Hz, H-3), 4.41 (1H, dd, *J*<sub>5,6</sub> 4.8 Hz, *J*<sub>6,6'</sub> 12.4 Hz, H-6), 4.17 (1H, dd, *J*<sub>5,6'</sub> 2.4 Hz, *J*<sub>6,6'</sub> 12.4 Hz, H-6'), 4.05 (1H, ddd, *J*<sub>4,5</sub> 10.0 Hz, *J*<sub>5,6'</sub> 2.4 Hz, H-5), 3.98 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.61 (1H, dd, *J*<sub>1,2</sub> 8.6 Hz, *J*<sub>2,3</sub> 9.4 Hz, H-2), 2.12, 2.08, 2.06, 1.97 (4x3H, s, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 170.62, 169.87, 169.65, 168.77 (C=O), 163.53 (N=CH), 158.22, 133.29, 131.65, 128.89, 128.19, 128.07, 125.04, 124.13, 116.43, 112.24 (C-arom), 93.17 (C-1), 73.97 (C-2), 73.24 (C-5), 72.75 (C-3), 68.11 (C-4), 61.77 (C-6), 56.32 (OMe), 20.65, 20.41 (4 CH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>10</sub>: C, 60.58, H, 5.67, N, 2.72. Análisis encontrado: C, H, N.

**1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-[(4-metoxi-1-naftil)metilén]amino-β-D-galactopiranososa (427)**: A partir de **410** se obtuvo **427** (50%); Pf. 128-130°C; [α]<sub>D</sub> +39.0°; [α]<sub>578</sub> +40.4°; [α]<sub>546</sub> +49.0°; [α]<sub>436</sub> +117.2° (c 0.5, cloroformo); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  1746 (C=O), 1645 (C=N), 1577 (aromáticos), 1232 (C-O-C, éster), 1091, 1035 cm<sup>-1</sup> (C-O); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.91 (1H, d, *J* 8.4 Hz, H-arom), 8.79 (1H, s, C=N), 8.32 (1H, d, *J* 8.4 Hz, H-arom), 7.78 (1H, d, *J* 8.0 Hz, H-arom), 7.61 (1H, m, H-arom), 7.53 (1H, m, H-arom), 6.85 (1H, d, *J* 8.4 Hz H-arom), 6.04 (1H, d, *J*<sub>1,2</sub> 8.4 Hz, H-1), 5.51 (1H, d, *J*<sub>3,4</sub> 2.8 *J*<sub>4,5</sub> 0 Hz, H-4), 5.36 (1H, dd, *J*<sub>3,4</sub> 3.2 *J*<sub>2,3</sub> 10.4, H-3), 4.22 (3H, m, H-5, H-6, H-6'), 3.70 (1H, dd, *J*<sub>1,2</sub> 8.4 Hz, *J*<sub>2,3</sub> 10.0 Hz, H-2), 2.21, 2.07, 2.02, 1.89 (4x3H, s, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-

RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 170.44, 170.14, 169.71, 168.77 (C=O), 165.10 (N=CH), 132.20, 131.53, 129.50, 128.01, 125.62, 125.53, 124.19, 122.43, 122.31, 103.17 (C-arom), 93.59 (C-1), 71.78 (C-2), 71.69 (C-5), 69.72 (C-3), 65.99 (C-4), 61.32 (C-6), 55.68 (OCH<sub>3</sub>), 20.74, 20.50 (4 CH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>10</sub>: C, 60.58, H, 5.67, N, 2.72. Análisis encontrado: C, H, N.

***1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-(2-naftilmetilén)amino-β-D-galactopiranososa (428):***

A partir de **411** se obtuvo **428** (57%); Pf: 85-86 °C; [α]<sub>D</sub> +33.4°; [α]<sub>578</sub> +34.6°; [α]<sub>546</sub> +39.8°; [α]<sub>436</sub> +83.8° (c 0.5, cloroformo); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  1751 (C=O), 1643 (C=N, aromáticos), 1217 (C-O-C, éster), 1042 (C-O), 752 cm<sup>-1</sup> (aromáticos); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.35 (1H, s, C=N), 8.05 (1H, s, H-arom), 7.90 (4H, m, H-arom), 6.00 (1H, d, *J*<sub>1,2</sub> 8.2 Hz, H-1), 5.49 (1H, d, *J*<sub>3,4</sub> 3.3 *J*<sub>4,5</sub> 0 Hz, H-4), 5.32 (1H, dd, *J*<sub>3,4</sub> 3.4 *J*<sub>2,3</sub> 10.5, H-3), 4.19 (3H, m, H-5, H-6, H-6'), 3.73 (1H, dd, *J*<sub>1,2</sub> 8.2 Hz, *J*<sub>2,3</sub> 10.3 Hz, H-2), 2.20, 2.07, 2.05, 1.91 (4x3H, s, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 170.44, 170.14, 169.68, 168.71 (C=O), 165.41 (N=CH), 134.96, 134.56, 128.89, 133.05, 132.84, 129.47, 128.62, 128.04, 123.80, 122.68 (C-arom), 93.41 (C-1), 71.78 (C-2), 71.48 (C-5), 68.99 (C-3), 65.90 (C-4), 61.32 (C-6), 20.74, 20.68, 20.47 (4 CH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>9</sub>: C, 61.85, H, 5.61, N, 2.89. Análisis encontrado: C, H, N.

***1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-(9-antrilmetilén)amino-β-D-galactopiranososa (429):***

A partir de **414** se obtuvo **429** (83%); Pf: 225-228 °C; [α]<sub>578</sub> +31.0°; [α]<sub>546</sub> +38.4° (c 0.5, cloroformo); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.49 (1H, s, CH=N), 8.54 (1H, s, H-arom), 8.34 (2H, m, H-arom), 8.04 (2H, m, H-arom), 7.52 (4H, m, H-arom), 6.13 (1H, d, *J*<sub>1,2</sub> 8.3 Hz, H-1), 5.59 (1H, d, *J*<sub>3,4</sub> 3.2 Hz, *J*<sub>4,5</sub> 0 Hz, H-4), 5.47 (1H, dd, *J*<sub>3,4</sub> 3.2 Hz, *J*<sub>2,3</sub> 10.5 Hz, H-3), 4.26 (3H, m, H-5, H-6, H-6'), 4.05 (1H, dd, *J*<sub>1,2</sub> 8.4 Hz, *J*<sub>2,3</sub> 10.4 Hz, H-2). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 170.48, 170.21, 169.66, 168.63 (4 C=O), 165.90 (N=C), 131.17, 130.02, 129.11, 127.35, 126.99, 125.41, 124.04 (C-arom), 93.35 (C-1), 71.93 (C-2), 71.69 (C-5), 70.54 (C-3), 65.88 (C-4), 61.26 (C-6), 20.83 (2 OCH<sub>3</sub>), 20.74 (OCH<sub>3</sub>), 20.60 (OCH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>9</sub>·H<sub>2</sub>O: C, 63.96, H, 5.55, N, 2.57; Encontrado: C, 64.28, H, 5.58, N, 2.67.

***1,3,4,6,7-Penta-O-acetil-2-desoxi-2-(9-antrilmetilén)amino-α-D-glicero-L-gluco-heptopiranososa (430):***

A partir de **417** se obtuvo **430** (100%); Pf: 176-177°C; [α]<sub>578</sub> -25.6°; [α]<sub>546</sub> -32.6° (c 0.5, cloroformo); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  1751 (C=O), 1634 (C=N), 1443 (aromáticos), 1219 (C-O-C, éster), 1035 (C-O), 737 cm<sup>-1</sup> (aromáticos). <sup>1</sup>H-RMN (400

MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.45 (1H, s, CH=N), 8.53 (1H, s, H-arom), 8.35 (2H, d, *J* 8.2 Hz, H-arom), 8.02 (2H, d, *J* 7.7 Hz, H-arom), 7.52 (4H, m, H-arom), 6.06 (1H, d, *J*<sub>1,2</sub> 8.3 Hz, H-1), 5.71 (1H, t, *J*<sub>3,4</sub>=*J*<sub>4,5</sub> 9.6 Hz, H-4), 5.42 (1H, ddd, *J*<sub>5,6</sub> 1.4 Hz, *J*<sub>6,7</sub> 5.4 Hz, *J*<sub>6,7'</sub> 7.8 Hz, H-6), 5.25 (1H, t, *J*<sub>2,3</sub>=*J*<sub>3,4</sub> 9.7, H-3), 4.39 (1H, dd, *J*<sub>6,7</sub> 5.2 Hz, *J*<sub>7,7'</sub> 11.4 Hz, H-7), 4.12 (1H, dd, *J*<sub>6,7'</sub> 7.9 Hz, *J*<sub>7,7'</sub> 11.4 Hz, H-7'), 4.12 (1H, dd, *J*<sub>4,5</sub> 10.0 Hz, *J*<sub>5,6</sub> 1.4 Hz, H-5), 3.89 (1H, dd, *J*<sub>1,2</sub>≈*J*<sub>2,3</sub> 9.0 Hz, H-2), 2.16, 2.14, 2.08, 2.06, 2.03 (4x3H, s, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 170.48, 170.19, 169.63, 168.45 (C=O), 165.68 (C=N), 132.04 (2 C-arom), 131.08, 130.27 (C-arom), 129.23 (2 C-arom), 129.06 (2C-arom), 127.05, 126.71 (C-arom), 125.35 (2 C-arom), 123.92 (2 C-arom), 93.87 (C-1), 74.54 (C-2), 73.25 (C-3), 73.03 (C-5), 67.47 (C-4), 66.72 (C-6), 62.05 (C-7), 20.67 (3C, CH<sub>3</sub> de acetatos), 20.56 (3C, CH<sub>3</sub> de acetatos). Análisis calculado para C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>11</sub>: C, 63.26, H, 5.47, N, 2.31; Encontrado: C, 63.53, H, 5.62, N, 2.45.

### 4.3.3. Bases de Schiff derivadas de ortohidroxiarilaldehídos

#### 4.3.3.1 Bases de Schiff procedentes de ortosalicilaldehídos y sus derivados.

**2-Desoxi-2-salicilidénamino- $\alpha$ -D-glucopiranososa (51)**; Se disuelve el clorhidrato de D-glucosamina (5.0 g, 23.2 mmol) en agua (50 mL) y se añade bicarbonato sódico (3.2 g, 37.5 mmol). Al cabo de 5-10 minutos se adiciona *o*-salicilaldehído (3.2 mL). La mezcla se agita vigorosamente a temperatura ambiente y a los 30 minutos comienzan a separarse cristales. La agitación se continua durante 3 horas y media. Se filtra el producto, se lava con agua fría y se seca a vacío (6.5 g, 99%); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> +109.2°; [ $\alpha$ ]<sub>578</sub> +115.0°; [ $\alpha$ ]<sub>546</sub> +136.4° (*c* 0.5, piridina); [Descrito<sup>34</sup> 183.5 °C, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> +11.0°; descrito<sup>70</sup> Pf. 182-183 °C]; IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  3383 (OH), 1632 (C=N), 1493 (aromáticos), 1155, 1099, 1011 (C-O) y 767 cm<sup>-1</sup> (arom). Al registrar los espectros de <sup>1</sup>H- y <sup>13</sup>C-RMN se observa la presencia de los dos anómeros,  $\alpha$  y  $\beta$  en una proporción de ~1:2: **Datos de la 2-desoxi-2-salicilidénamino- $\alpha$ -D-glucopiranososa (516)**: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.37 (1H, s, OH-arom), 8.48 (1H, s, N=CH), 7.42 (1H, dd, arom), 7.34 (1H, c, arom), 6.89 (2H, m, arom), 6.57 (1H, d, *J*<sub>1,OH</sub> 4.4 Hz, C1-OH), 5.04 (1H, d, *J*<sub>1,2</sub> 3.4 Hz, H-1), 5.02 (1H, m, C3-OH), 4.47 (1H, t, C6-OH), 3.67 (1H, dd, H-6), 3.51-3.47 (3H, m, H-4, 5 y 6'), 3.43 (1H, dt, *J*<sub>2,3</sub> 9.2 Hz, *J*<sub>3,4</sub> 3.8 Hz, H-3), 3.17 (1H, t, *J*<sub>2,3</sub> 9.8 Hz, H-2). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 166.90 (N=C), 162.40, 132.78, 132.10, 118.81, 118.18, 117.28 (C-arom), 92.36 (C-1), 72.60 (C-2), 71.27 (C-5), 70.88 (C-3), 70.46 (C-4), 61.44 (C-6). **Datos de la 2-desoxi-2-salicilidénamino- $\beta$ -D-glucopiranososa (517)**: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.37 (1H, s, OH-arom), 8.41 (1H, s, N=CH), 7.48 (1H, dd,

arom), 7.43 (1H, t, arom), 6.89 (2H, m, arom), 6.77 (1H, d,  $J_{1,\text{OH}}$  6.3 Hz, C1-OH), 5.11 (1H, m,  $J_{4,\text{OH}}$  5.1 Hz, C4-OH), 5.02 (1H, m, C3-OH), 4.71 (1H, t,  $J_{1,\text{OH}}=J_{1,2}$  6.7 Hz, H-1), 4.58 (1H, t, C6-OH), 3.71 (1H, dd,  $J_{6,6'}$  11.9 Hz,  $J_{5,6}$  2.0 Hz, H-6), 3.48 (1H, dd, H-6'), 3.43 (1H, td, H-3), 3.28 (1H, m, H-5), 3.17 (1H, t,  $J_{3,4}=J_{4,5}$  9.7 Hz, H-4), 2.86 (1H, dd,  $J_{1,2}$  8.1 Hz,  $J_{2,3}$  9.1 Hz, H-2).  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 167.10 (N=C), 160.79, 132.59, 132.02, 119.16, 118.81, 116.68 (C-arom), 95.57 (C-1), 77.16 (C-2), 76.75 (C-5), 74.93 (C-3), 70.46 (C-4), 61.44 (C-6).

**2-Desoxi-2-(2,4-dihidroxibencilidén)amino- $\alpha$ -D-glucopiranososa (518):** A una disolución del clorhidrato de D-glucosamina (10.0 g, 46.4 mmol) en agua (60 mL) se añade bicarbonato sódico (5.0 g, 59.5 mmol) y, al cabo de varios minutos, se añade el 2,4-dihidroxibenzaldehído (6.90 g, 50.0 mmol) y metanol (10 mL) y se mantiene bajo fuerte agitación a temperatura ambiente. Al cabo de 1-2 horas se obtiene una disolución de color rojizo intenso que, tras sembrar, cristaliza en masa. Se deja a temperatura ambiente 1 hora y después toda la noche en el frigorífico. Se filtra y se lava con agua a 0 °C, después con etanol absoluto enfriado y, finalmente, con abundante éter etílico. Se seca a vacío sobre gel de sílice (13.6 g, 98%);  $[\alpha]_{\text{D}}$  +169.6°;  $[\alpha]_{578}$  +179.0°;  $[\alpha]_{546}$  +211.4° (c 0.5, piridina); [Descrito<sup>44</sup> Pf. 116 °C,  $[\alpha]_{\text{D}}$  +132° (metanol)]; IR (KBr)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}$  3243 (OH), 1628 (C=N), 1483 (aromáticos), 1144, 1040 (C-O), 860 y 783 (arom);  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.88 (1H, s, OH-arom), 8.18 (1H, s, N=CH), 7.12 (1H, d, arom), 6.77 (1H, sa, C1-OH), 6.13 (1H, d, arom), 6.03 (1H, s, arom), 5.13 (1H, sa, OH), 5.06 (1H, d,  $J_{1,2}$  2.6 Hz, H-1), 3.70 (1H, t,  $J_{2,3}=J_{3,4}$  11.3 Hz, H-3), 3.59-3.47 (3H, m, H-5, 6 y 6'), 3.18 (1H, ddd, H-2), 3.16 (1H, c,  $J_{3,4}=J_{4,5}$  9.2 Hz, H-4).  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 170.93 (C-arom), 164.42 (N=C), 163.56, 134.67, 111.00, 106.73, 103.84 (C-arom), 91.85 (C-1), 72.68 (C-2), 71.52 (C-5), 70.90 (C-3), 69.36 (C-4), 61.48 (C-6). **Datos de la 2-desoxi-2-(2,4-dihidroxibencilidén)amino- $\beta$ -D-glucopiranososa (519):**  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.88 (1H, s, OH-arom), 8.22 (1H, s, N=CH), 7.22 (1H, d, arom), 6.77 (1H, sa, C1-OH), 6.29 (1H, d, arom), 6.19 (1H, s, arom), 5.13 (1H, sa, OH), 4.65 (1H, d,  $J_{1,\text{OH}}=J_{1,2}$  7.7 Hz, H-1), 3.64-3.59 (1H, m,  $J_{6,6'}$  10.2 Hz, H-6), 3.55-3.47 (2H, m, H-4 y 6'), 3.40 (1H, t,  $J_{2,3}=J_{3,4}$  9.0 Hz, H-3), 3.24 (1H, m, H-5), 2.80 (1H, t,  $J_{1,2}=J_{2,3}$  8.6 Hz, H-2).  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 166.27 (N=C), 164.96, 161.96, 133.73, 111.85, 107.28, 102.82 (C-arom), 95.70 (C-1), 77.14 (C-2), 75.71 (C-5), 75.11 (C-3), 70.60 (C-4), 61.48 (C-6).

**2-Desoxi-2-(2,3-dihidroxibencilidén)amino- $\alpha$ -D-glucopiranososa (520):** A partir de **432** y siguiendo la receta utilizada para **518** se obtuvo **520** (70%); Pf. 178-180°C;  $[\alpha]_{\text{D}}$  +81.6°;

$[\alpha]_{578} +87.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +103.4^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +231.0^\circ$ ; (*c* 0.5, piridina); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  3400-3100 (OH), 1645 (C=N), 1547 (arom), 1233 (C-O-C éter), 1128, 1068 (C-O).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.15 (1H, s.a, OH-arom), 13.50 (1H, s.a, OH), 8.38 (1H, s, CH=N), 6.79 (1H, d, *J* 7.6 Hz, arom), 6.76 (1H, d, *J* 7.6 Hz, arom), 6.46 (1H, t, *J* 7.8 Hz, arom), 5.11 (1H, d, *J*<sub>1,2</sub> 3.2 Hz, H-1), 3.73 (1H, dt, H-5), 3.66 (1H, t, *J*<sub>2,3</sub>=*J*<sub>3,4</sub> 9.8 Hz, H-3), 3.54 (1H, dd, *J*<sub>6,6'</sub> 11.6 Hz, *J*<sub>5,6</sub> 5.6 Hz, H-6), 3.48 (1H, dd, *J*<sub>6,6'</sub> 11.6 Hz, *J*<sub>5,6'</sub> 2.4 Hz, H-6'), 3.26 (1H, dd, *J*<sub>1,2</sub> 3.0 Hz, *J*<sub>2,3</sub> 10.2 Hz, H-2), 3.17 (1H, t, *J*<sub>3,4</sub>=*J*<sub>4,5</sub> 9.4 Hz, H-4).  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 167.53 (N=C), 158.56, 147.70, 122.37, 116.58, 116.37, 115.70 (C-arom), 91.83 (C-1), 72.82 (C-2), 71.57 (C-5), 70.88 (C-3), 70.57 (C-4), 61.54 (C-6). Análisis calculado para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>7</sub>: C, 52.17, H, 5.73, N, 4.68; Encontrado: C, H, N. **Datos de la 2-desoxi-2-(2,3-dihidroxi-bencilidén)amino-β-D-glucopiranososa (521)**;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.15 (1H, s.a, OH-arom), 13.50 (1H, s.a, OH-arom), 8.36 (1H, s, N=CH), 6.90 (1H, d, *J* 6.4 Hz, arom), 6.85 (1H, d, *J* 8.0 Hz, arom), 6.68 (1H, t, *J* 7.8 Hz, arom), 4.71 (1H, d, *J*<sub>1,2</sub> 8.0 Hz, H-1), 3.73 (1H, dt, H-5), 3.54 (1H, dd, *J*<sub>6,6'</sub> 11.6 Hz, *J*<sub>5,6</sub> 5.6 Hz, H-6), 3.48 (1H, dd, *J*<sub>6,6'</sub> 11.6 Hz, *J*<sub>5,6'</sub> 2.4 Hz, H-6'), 3.45 (1H, t, *J*<sub>2,3</sub>=*J*<sub>3,4</sub> 9.8 Hz, H-3), 3.17 (1H, t, *J*<sub>3,4</sub>=*J*<sub>4,5</sub> 9.4 Hz, H-4), 2.89 (1H, t, *J*<sub>1,2</sub>≈*J*<sub>2,3</sub> 8.6 Hz, H-2).  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 166.65 (N=C), 150.82, 146.06, 122.62, 118.37, 118.22, 115.70 (C-arom), 95.72 (C-1), 77.28 (C-2), 76.15 (C-3), 75.09 (C-5), 69.72 (C-4), 61.54 (C-6).

**2-Desoxi-2-(5-bromo-2-hidroxi-bencilidén)amino-α-D-glucopiranososa (522)**: A partir de **433** y siguiendo la receta utilizada para **518** se obtuvo **522** (69%); Pf. 187-188°C; IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  3400-3100 (OH), 1642 (C=N), 1492 (arom), 1093, 1028 (C-O);  $[\alpha]_{\text{D}} +66.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +70.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +85.2^\circ$ ;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.27 (1H, s.a, OH-arom), 8.47 (1H, s, CH=N), 7.65 (1H, s, arom), 7.42 (1H, d, *J* 8.8 Hz, arom), 6.79 (1H, m, *J* 8.0 Hz, arom), 6.64 (1H, d, *J*<sub>1,OH</sub> 3.6 Hz, OH-1), 5.13 (1H, d, *J* 5.2 Hz, OH), 5.03 (3H, m, H-1, OH), 4.48 (1H, t, OH-6), 3.73 (1H, m, H-5), 3.67 (1H, t, *J*<sub>2,3</sub>=*J*<sub>3,4</sub> 9.6 Hz, H-3), 3.55-3.44 (2H, m, H-6, H-6'), 3.27 (1H, m, H-2), 3.19 (1H, m, H-4).  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 165.71 (C-arom), 162.59 (N=C), 135.29, 133.90, 120.04, 119.13, 108.15 (C-arom), 91.99 (C-1), 72.64 (C-2), 72.03 (C-5), 71.06 (C-3), 70.66 (C-4), 61.32 (C-6). Análisis calculado para C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>6</sub>: C, 43.11, H, 4.45, N, 3.87; Encontrado: C, H, N. **Datos de la 2-desoxi-2-(5-bromo-2-hidroxi-bencilidén)amino-β-D-glucopiranososa (523)**:  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13.47 (1H, s, OH-arom), 8.42 (1H, s, N=CH), 7.74 (1H, s, arom), 7.46 (1H, d, *J* 8.8 Hz, arom), 6.85 (1H, d, *J* 8.0 Hz, arom), 6.79 (1H, m, OH-1), 5.13 (1H, d, *J* 5.2 Hz, OH), 5.03 (2H, m, OH), 4.73 (1H, t, *J*<sub>1,2</sub> 5.8 Hz, H-1), 4.58 (1H, t, OH-6), 3.73 (1H, m, H-5), 3.55-3.44 (3H, m, H-3, H-6, H-6'), 3.17 (1H, m, H-4), 2.87 (1H, t, *J*<sub>1,2</sub>≈*J*<sub>2,3</sub> 8.4 Hz, H-2).  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz, DMSO-

$d_6$ ): 162.59 (N=C), 160.04, 134.90, 133.72, 120.83, 120.10, 109.48 (C-arom), 95.57 (C-1), 77.09 (C-2), 76.64 (C-5), 74.67 (C-3), 70.30 (C-4), 61.32 (C-6).

**2-Desoxi-2-(4-metoxi-2-hidroxibencilidén)amino- $\beta$ -D-glucopiranososa (525):** A partir de **434** y siguiendo la receta utilizada para **518** se obtuvo **524** (77%), Pf. 190.5-191.5°C; IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  3400-3100 (OH), 1642 (C=N), 1607 (arom), 1234 (C-O-C éter), 1097, 1030 (C-O);  $[\alpha]_D +57.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +61.4^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +74.0^\circ$ ;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.80 (1H, s.a, OH-arom), 8.30 (1H, s, N=CH), 7.34 (2H, d,  $J$  8.0 Hz, arom), 6.79 (1H, s.a, OH-1), 6.43 (1H, dd,  $J$  8.8 Hz,  $J$  2.8 Hz, arom), 6.36 (2H, d,  $J$  2.0 Hz, arom), 5.13 (1H, d,  $J_{C4,OH}$  4.4 Hz, C4-OH), 5.03 (1H, d,  $J_{C3,OH}$  5.6 Hz, C3-OH), 4.68 (1H, d,  $J_{1,2}$  7.2 Hz, H-1), 4.60 (1H, s.a, C6-OH), 3.76 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.71 (1H, m, H-6), 3.50 (1H, m,  $J_{5,6}$  6.0 Hz,  $J_{6,6'}$  11.6 Hz, H-6'), 3.41 (1H, m,  $J_{2,3}=J_{3,4}$  8.8 Hz, H-3), 3.26 (1H, m,  $J_{4,5}$  8.8 Hz, H-5), 3.15 (1H, m,  $J_{4,5}\approx J_{2,3}$  8.8 Hz, H-4), 2.83 (1H, t,  $J_{1,2}\approx J_{2,3}$  8.4 Hz, H-2).  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 166.11 (N=C), 164.53 (arom), 163.20 (2C, arom), 133.55, 112.67 (arom), 106.00 (2C, arom), 101.11 (2C, arom), 95.53 (C-1), 77.06 (C-2), 75.61 (C-5), 74.94 (C-3), 70.48 (C-4), 61.35 (C-6), 55.56 (OCH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>7</sub>: C, 53.67, H, 6.11, N, 4.47; Encontrado: C, H, N. **Datos de la 2-desoxi-2-(4-metoxi-2-hidroxibencilidén)amino- $\alpha$ -D-glucopiranososa (524):**  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.79 (1H, s.a, OH-arom), 8.23 (1H, s, CH=N), 7.18 (1H, d,  $J$  8.0 Hz, arom), 6.78 (1H, s.a, OH-1), 6.21 (1H, dd,  $J$  2.8 Hz,  $J$  8.8 Hz, arom), 5.17 (1H, d,  $J$  5.6 Hz, OH), 5.08 (1H, s.a, H-1), 4.42 (1H, s.a, OH-6), 3.68 (1H, m, H-5), 3.60 (1H, dd,  $J_{3,OH}$  5.0 Hz,  $J_{2,3}=J_{3,4}$  10.0 Hz, H-3), 3.53 (1H, m, H-6), 3.45 (1H, m, H-6'), 3.26 (1H, m, H-2), 3.18 (1H, m, H-4).  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 166.17 (C-arom), 163.26 (N=C), 134.17, 112.70, 106.06, 101.87 (C-arom), 91.68 (C-1), 72.70 (C-2), 71.45 (C-5), 70.82 (C-3), 70.51 (C-4), 61.41 (C-6), 55.41 (OCH<sub>3</sub>).

**Clorhidrato de la 2-desoxi-2-(2,4-dihidroxibencilidén)amino- $\alpha$ -D-glucopiranososa:** Se disuelve la 2-desoxi-2-(2,4-dihidrobenciliden)amino- $\alpha$ -D-glucopiranososa (0.28 g, 0.93 mmol) en acetona caliente y a esta disolución se añade una disolución 5 N de HCl (0.25 mL). El producto blanco formado se filtra y se seca a vacío sobre gel de sílice (0.22 g, 71%). IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  3410, 3302 (OH), 1645 (C=N), 1601, 1508 (arom), 1150, 1034 (C-O), 856 y 698 (arom). Al registrar los espectros de  $^1\text{H}$ - y  $^{13}\text{C}$ -RMN se observa la presencia de los dos anómeros,  $\alpha$  y  $\beta$  en una proporción de ~3:1, respectivamente: **Datos del anómero  $\alpha$  (526):**  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.68 (1H, s, OH-arom), 10.75 (1H, s, OH), 8.69 (1H, d,  $J_{CH=2}$  15,4 Hz, N=CH), 7.78 (1H, d, arom), 7.34 (1H, sa, NH), 6.75 (1H, d, arom), 6.56 (1H, dd, arom), 5.26 (1H, d,  $J_{1,2}$  2.1 Hz, H-1), 3.65 (3H, m, H-

2, H-3, H-6'), 3.54 (1H, dd,  $J_{5,6}$  5.2 Hz  $J_{6,6'}$  11.9 Hz, H-6), 3.24 (1H, t,  $J_{3,4}=J_{4,5}$  9.0 Hz, H-4).  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 168.66 (C-arom), 166.28 (N=C), 164.88 (C-arom), 110.69, 110.59, 106.90 (C-arom), 89.88 (C-1), 72.73 (C-2), 70.18 (C-3, C-5), 65.96 (C-4), 60.82 (C-6). **Datos del anómero  $\beta$  (527):**  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.68 (1H, s, OH-arom), 10.75 (1H, s, OH), 8.60 (1H, d, N=CH), 7.93 (1H, d, arom), 7.78 (1H, d, arom), 7.34 (1H, sa, NH), 6.71 (1H, d, arom), 6.52 (1H, dd, arom), 4.27 (1H, d,  $J_{1,2}$  8.0 Hz, H-1), 3.64 (3H, m, H-2, H-3, H-6'), 3.48 (1H, dd,  $J_{5,6}$  5.1 Hz  $J_{6,6'}$  11.7 Hz, H-6), 3.36 (1H, t, H-5).  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 168.66 (C-arom), 166.28 (N=C), 164.88 (C-arom), 137.83 (C-arom), 110.69, 106.90, 102.79 (C-arom), 93.33 (C-1), 77.00 (C-2), 72.57 (C-3), 71.13 (C-5), 70.55 (C-4), 60.82 (C-6).

**2-Desoxi-2-salicilidénamino- $\alpha$ -D-glicero-L-gluco-heptopiranososa (528):** Se disuelve el clorhidrato de la 2-amino-2-desoxi- $\beta$ -D-glicero-L-gluco-heptopiranososa (3.7 g, 15.0 mmol) en agua (25 mL) y se le añade bicarbonato sódico (2.0 g, 24.0 mmol); transcurridos 5-10 minutos se adiciona el *o*-salicilaldehído (2.0 ml, 19.0 mmol) agitando vigorosamente. En media hora se comienza a separarse un sólido amarillento que se deja estar a temperatura ambiente unas dos horas y después se enfría en el frigorífico. El sólido obtenido se filtra, se lava con agua fría, acetona y éter etílico. Por último, se seca a vacío sobre gel de sílice (3.8 g, 81%). P.f. 141-143 °C;  $[\alpha]_D$  -66.0°,  $[\alpha]_{578}$  -69.4°,  $[\alpha]_{546}$  -83.0° (*c* 0.5, piridina);  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.39 (OH-arom), 8.35 (1H, s, CH=N), 7.47 (1H, d, arom), 7.31 (1H, t, arom), 6.88 (2H, m, arom), 6.72 (1H, d,  $J_{1,\text{OH}}$  5.6 Hz, C1-OH), 5.09 (1H, sa, OH-4), 5.03 (1H, sa, OH-3), 4.67 (1H, t,  $J_{1,2}$  6.5 Hz, H-1), 4.51 (1H, sa, OH-7), 4.24 (1H, sa, OH-6), 3.75 (1H, m, H-6), 3.41 (1H, m, H-3, H-5, H-7, H-7'), 3.31 (1H, d,  $J_{3,4}$  8.3 Hz, H-4), 2.87 (1H, t,  $J_{1,2}\sim J_{2,3}$  8.2 Hz, H-2).  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 166.90 (C-arom), 160.72 (N=CH), 132.44, 131.91, 119.12, 118.81, 116.58 (C-arom), 95.88 (C-1), 76.73 (C-2), 75.16 (C-5), 74.74 (C-4), 69.29 (C-3), 68.82 (C-6), 62.70 (C-7). Análisis calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_7$ : C, 53.67, H, 6.11, N, 4.47; Encontrado: C, H, N. **Datos de la 2-desoxi-2-salicilidénamino- $\beta$ -D-glicero-L-gluco-heptopiranososa (529):**  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.09 (OH-arom), 8.48 (1H, s, CH=N), 7.42 (1H, d, arom), 7.32 (1H, m, arom), 6.88 (2H, m, arom), 6.43 (1H, sa, C1-OH), 5.03 (1H, m, H-1), 4.96 (1H, sa, OH-4), 4.51 (1H, sa, OH-3), 4.33 (1H, sa, OH-6), 4.34 (1H, sa, OH-7), 3.75 (1H, m, H-6), 3.41 (1H, m, H-3, H-4, H-5, H-7, H-7'), 3.14 (1H, dd,  $J_{1,2}$  3.4 Hz,  $J_{2,3}$  9.7 Hz, H-2).  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 166.73 (C-arom), 162.29 (N=CH), 132.64, 131.98, 119.12, 118.81, 117.16 (C-arom), 92.36 (C-1), 72.51 (C-2), 71.41 (C-5), 70.59 (C-4), 69.95 (C-3), 68.82 (C-6), 63.30 (C-7).

**2-Desoxi-2-(2,4-dihidroxibencilidén)amino- $\alpha$ -D-glicero-L-gluco-heptopiranososa (530):**

A partir de **126** y siguiendo la receta de **528** se obtuvo **530** (56%); Pf: 180-182°C; IR (KBr)  $\bar{\nu}_{max}$  3000-2900 (OH), 1641 (C=N), 1480 (aromáticos), 1088, 1030 (C-O), 790  $cm^{-1}$  (aromáticos);  $[\alpha]_D$  -53.8°,  $[\alpha]_{578}$  -57.0°,  $[\alpha]_{546}$  -66.4° (*c* 0.5, piridina);  $^1H$ -RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  13.68 (1H, s, OH), 9.99 (1H, s, OH), 8.22 (1H, s, CH=N), 7.23 (1H, d, *J* 8.6 Hz, H-arom), 6.68 (1H, d, *J* 5.8 Hz, OH-1), 6.28 (1H, dd, *J* 2.1 Hz, *J* 8.4 Hz, arom), 6.18 (1H, d, *J* 2.3 Hz, H-arom), 5.04 (1H, d,  $J_{3,OH}$  5.1 Hz, OH-3), 4.88 (1H, d,  $J_{4,OH}$  4.8 Hz, OH-4), 4.59 (1H, t,  $J_{1,2} \approx J_{1,OH}$  7.2 Hz, H-1), 4.50 (1H, s.a, OH-7), 4.31 (1H, d,  $J_{6,OH}$  6.4 Hz, OH-6), 3.77 (1H, c,  $J_{6,7} \approx J_{6,7} \approx J_{6,OH}$  6.2 Hz, H-6), 3.40 (4H, m, H-3, H-4, H-7, H-7'), 3.27 (1H, d,  $J_{4,5}$  8.8 Hz, H-5), 2.78 (1H, t,  $J_{1,2} \approx J_{2,3}$  8.4 Hz, H-2).  $^{13}C$ -RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 166.05 (C-Arom), 164.03 (C=N), 161.66 (C-arom), 133.49 (C-arom), 111.80 (C-arom), 107.09 (C-arom), 102.62 (C-arom), 95.98 (C-1), 75.80 (C-2), 75.32 (C-3), 74.67 (C-5), 69.37 (C-4), 68.82 (C-6), 62.70 (C-7). Análisis calculado para C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>8</sub>: C, 51.06, H, 5.82, N, 4.25; Encontrado: C, H, N. **Datos de la 2-desoxi-2-(2,4-dihidroxibenciliden)amino- $\beta$ -D-glicero-L-gluco-heptopiranososa (531):**  $^1H$ -RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  14.00 (1H, s, OH), 9.96 (1H, s, OH), 8.18 (1H, s, CH=N), 7.12 (1H, d, *J* 8.7 Hz, H-arom), 6.54 (1H, s.a, OH-1), 6.13 (1H, dd, *J* 2.2 Hz, *J* 8.4 Hz, arom), 6.02 (1H, d, *J* 2.2 Hz, H-arom), 5.04 (1H, d,  $J_{1,2}$  2.6 Hz, H-1), 4.50 (1H, s.a, OH), 4.24 (1H, s.a, OH-7), 3.74 (2H, m, H-7, H-7'), 3.61 (1H, d,  $J_{5,6}$  9.3 Hz, H-6), 3.46 (1H, t,  $J_{2,3} \approx J_{3,4}$  10.4 Hz, H-3), 3.40 (1H, m, H-4), 3.27 (1H, d,  $J_{5,6}$  9.5 Hz, H-5), 3.11 (1H, t,  $J_{1,2}$  3.4 Hz,  $J_{2,3}$  9.9 Hz, H-2).  $^{13}C$ -RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 169.94 (C-Arom), 164.83 (C-arom), 163.04 (C=N), 134.28 (C-arom), 111.03 (C-arom), 106.51 (C-arom), 103.56 (C-arom), 91.92 (C-1), 71.63 (C-2), 70.54 (C-3), 69.97 (C-5), 69.66 (C-4), 69.20 (C-6), 63.25 (C-7).

**2-Desoxi-2-(2,4-dihidroxibencilidén)amino- $\alpha$ -D-galactopiranososa (532):** A partir de **706** y siguiendo la receta utilizada para **518** se obtuvo **532** (46%); Pf: 143-145°C, IR (KBr)  $\bar{\nu}_{max}$  3500-2900 (OH), 1643 (C=N), 1545 (aromáticos), 1046  $cm^{-1}$  (C-O);  $[\alpha]_D$  157.8°,  $[\alpha]_{578}$  167.4°,  $[\alpha]_{546}$  199.6° (*c* 0.5, piridina);  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13.93 (1H, s.a, OH-arom), 10.06 (1H, sa, OH-arom), 8.17 (1H, s, N=CH), 7.08 (1H, d, *J* 8.8 Hz, arom), 6.70 (1H, sa, OH-1), 6.10 (1H, dd, *J* 2.2 Hz, *J* 8.6 Hz, arom), 5.99 (1H, d, *J* 1.6 Hz, arom), 5.07 (1H, s.a, H-1), 4.89 (1H, s.a, OH-6), 4.16 (1H, sa, OH-6), 3.90 (1H, t,  $J_{5,6}$  6.2 Hz,  $J_{4,5}$  0.0 Hz, H-5), 3.76 (1H, m, H-3), 3.73 (1H, m, H-4), 3.57-3.45 (3H, m, H-2, H-6, H-6'). Análisis calculado para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>7</sub>: C, 52.17, H, 5.73, N, 4.68; Encontrado: C, H, N. **Datos de la 2-desoxi-2-(2,4-dihidroxibenciliden)amino- $\beta$ -D-galactopiranososa (533):**  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13.96 (1H, s, OH-arom), 9.98 (1H, s, OH-arom), 8.22 (1H, s, N=CH), 7.20 (1H, d, *J* 8.8 Hz, arom), 6.66 (1H, s.a, C1-

OH), 6.26 (1H, d,  $J$  2.4 Hz,  $J$  8.4 Hz, arom), 6.16 (1H, d,  $J$  1.6 Hz, arom), 4.86 (1H, s.a, OH-3), 4.80 (1H, s.a, OH-4), 4.57 (1H, d,  $J_{1,2}$  8.0 Hz, H-1), 3.60-3.40 (3H, m, H-3, H-5, H-6, H-6'), 3.09 (1H, t,  $J_{1,2}$  8.0 Hz,  $J_{2,3}$  9.6 Hz, H-2).

**2-(5-Bromo-2-hidroxibencilidén)amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-galactopiranososa (534):** A partir de **706** y siguiendo la receta utilizada para **518** se obtuvo **534** (72%); Pf. 164-166°C; IR (KBr)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}$  3400-3100 (OH), 1636 (C=N), 1477 (arom), 1087, 1033 (C-O);  $[\alpha]_{\text{D}} +60.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +65.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +78.2^\circ$ ;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.40 (1H, s, OH-arom), 8.46 (1H, s, N=CH), 7.61 (1H, d,  $J$  2.8 Hz, arom), 7.40 (1H, d,  $J$  2.2 Hz,  $J$  9.4 Hz, arom), 6.76 (1H, d,  $J$  8.8 Hz, arom), 6.58 (1H, s.a, C1-OH), 5.03 (1H, m, H-1), 4.85 (1H, s.a, C3-OH), 4.63 (1H, m, OH-6), 3.94 (1H, t,  $J_{5,6}$  6.2 Hz,  $J_{4,5}$  0.0 Hz, H-5), 3.81 (2H, m,  $J_{3,4}$  10.4 Hz, H-3, H-4), 3.60-3.49 (3H, m, H-2, H-6, H-6').  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 165.83 (C=N), 134.84, 133.69, 120.80, 119.19, 109.36 (C-arom), 92.26 (C-1), 71.03 (C-2), 68.12 (C-5), 67.81 (C-3), 67.51 (C-4), 60.96 (C-6). Análisis calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrNO}_6$ : C, 43.11, H, 4.45, N, 3.87; Encontrado: C, H, N. **Datos de la 2-(5-bromo-2-hidroxibencilidén)amino- $\beta$ -2-desoxi-D-galactopiranososa (535):**  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.79 (1H, s, OH-arom), 8.42 (1H, s, N=CH), 7.72 (1H, d,  $J$  2.8 Hz, arom), 7.45 (1H, d,  $J$  2.4 Hz,  $J$  8.8 Hz, arom), 6.84 (1H, d,  $J$  8.8 Hz, arom), 6.73 (1H, s.a, C1-OH), 4.63 (1H, m, H-1), 4.85 (1H, s.a, C3-OH), 4.63 (1H, m, OH-6), 3.70 (1H, s, H-4), 3.60-3.49 (3H, m, H-3, H-6, H-6'), 3.40 (1H, s, H-5), 3.19 (1H, t,  $J_{1,2}=J_{2,3}$  8.8 Hz, H-2).  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 165.83 (C=N), 134.84, 133.69, 120.80, 119.19, 109.36 (C-arom), 95.87 (C-1), 75.46 (C-2), 73.09 (C-5), 71.82 (C-3), 67.33 (C-4), 60.90 (C-6).

#### 4.3.3.1.1. Per-*O*-acetilados a partir de derivados de *orto*-salicilaldehídos

##### **Receta general**

A una suspensión de la correspondiente 2-(arilmetilén)amino-2-desoxi-2-D-aldopiranososa (3.0 mmol) en piridina (4.0 mL) se añade anhídrido acético (3.7 mL), bajo agitación y enfriando con hielo. La mezcla de reacción se deja durante un día en el frigorífico. La disolución obtenida se vierte en agua-hielo y por agitación y rascado solidifica. Se filtra y lava con agua fría y se seca a vacío sobre gel de sílice.

***1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-(2-acetoxibencilidén)amino-2-desoxi-β-D-glucopiranos***

**(536):** A partir de **517** se obtuvo **536** (0.85, 65%); P.f. 134-138 °C;  $[\alpha]_D +64.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +67.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +80.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +177.0^\circ$  (c 0.5, cloroformo); [Descrito<sup>43</sup> Pf. 132 °C]; IR (KBr)  $\bar{\nu}_{máx}$  1757 (C=O), 1647 (C=N, aromáticos), 1223 (C-O-C, éster), 1038 (C-O) y  $760\text{ cm}^{-1}$  (arom). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, Cl<sub>3</sub>CD) δ 12.00 (1H, sa, OH-arom), 8.27 (1H, s, CH=), 7.86 (1H, dd, arom), 7.47 (1H, t, arom), 7.29 (1H, m, arom), 7.08 (1H, d, arom), 5.94 (1H, d,  $J_{1,2}$  8.3 Hz, H-1), 5.44 (1H, t,  $J_{3,4}=J_{4,5}$  9.9 Hz, H-4), 5.15 (1H, t,  $J_{2,3}=J_{3,4}$  9.7 Hz, H-3), 4.38 (1H, dd,  $J_{5,6}$  4.5 Hz,  $J_{6,6'}$  12.5 Hz, H-6), 4.13 (1H, dd,  $J_{5,6}$  1.7 Hz,  $J_{6,6'}$  12.4 Hz, H-6'), 3.99 (1H, ddd,  $J_{4,5}$  8.8 Hz,  $J_{5,6}$  4.1 Hz,  $J_{5,6'}$  1.8 Hz, H-5), 3.49 (1H, t,  $J_{1,2}=J_{2,3}$  8.7 Hz, H-2), 2.32, 2.10 (2x3H, s, OCOCH<sub>3</sub>), 2.04, 1.92 (2x3H, s, OCOCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, Cl<sub>3</sub>CD): 170.62, 169.87, 169.79, 169.61, 168.80 (C=O), 160.92 (N=CH), 150.10, 132.43, 129.51, 127.27, 126.42, 122.82 (C-aromáticos), 92.83 (C-1), 73.50 (C-2), 73.08 (C-5), 72.89 (C-3), 67.97 (C-4), 61.74 (C-6), 20.71 (3xOCOCH<sub>3</sub>), 20.43 (2xOCOCH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>O<sub>10</sub>N: C, 55.87, H, 5.58, N, 3.10; Encontrado: C, 55.35, H, 5.58, N, 2.89.

***1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-(4-acetoxi-2-hidroxibencilidén)amino-α-2-desoxi-D-glucopi-***

**ranosa (537):** A partir de **518** se obtuvo **537** (26%); Pf. 190-191°C; IR (KBr)  $\bar{\nu}_{máx}$  1744 (C=O), 1633 (C=N), 1462 (arom), 1223 (C-O-C éter), 1035, 1013 (C-O);  $[\alpha]_D +110.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +115.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +133.4^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +259.0^\circ$  (c 0.5, cloroformo); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.66 (1H, s, OH-arom), 8.42 (1H, s, CH=N), 7.17 (1H, t,  $J$  8.4 Hz, H-arom), 6.90 (1H, t,  $J$  8.0 Hz, H-arom), 6.22 (1H, d,  $J_{1,2}$  3.6 Hz, H-1), 5.60 (1H, t,  $J_{2,3}=J_{3,4}$  9.8 Hz, H-3), 5.18 (1H, t,  $J_{3,4}=J_{4,5}$  9.8, H-4), 4.36 (1H, dd,  $J_{6,6'}$  12.4 Hz,  $J_{5,6}$  3.6 Hz, H-6), 4.21 (1H, ddd,  $J_{4,5}$  10.3 Hz,  $J_{5,6}$  3.6 Hz,  $J_{5,6'}$  2.0 Hz, H-5), 4.10 (1H, dd,  $J_{6,6'}$  12.4 Hz,  $J_{5,6'}$  2.4 Hz, H-6'), 3.74 (1H, dd,  $J_{1,2}$  4.0 Hz,  $J_{2,3}$  10.0 Hz, H-2), 2.35, 2.21, 2.10, 2.05, 1.94 (5x3H, s, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 170.59, 169.78, 169.65, 168.84 (C=O), 168.68 (C=N), 138.81 (C-arom), 129.38 (2C, C-arom), 126.77, 119.40, 118.46 (C-arom), 91.01 (C-1), 70.81 (C-2), 69.87 (C-5), 69.27 (C-3), 67.90 (C-4), 61.59 (C-6), 20.80, 20.65, 20.56 (CH<sub>3</sub> de acetatos). Análisis calculado para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>O<sub>12</sub>N: C, 54.22, H, 5.34, N, 2.75; Encontrado: C, H, N.

***1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-(4-metoxi-2-hidroxibencilidén)amino-α-D-glucopi-***

**ranosa (538):** A partir de **524** se obtuvo **538** (41%); Pf. 141-143°C; IR (KBr)  $\bar{\nu}_{máx}$  1755 (C=O), 1640 (C=N), 1614 (arom), 1222 (C-O-C éter), 1034  $\text{cm}^{-1}$  (C-O);  $[\alpha]_D +75.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +79.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +95.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +205.6^\circ$  (c 0.5, cloroformo); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.40 (1H, s, OH-arom), 8.24 (1H, s, CH=N), 7.17 (1H, d,  $J$  8.8 Hz, H-arom),

6.47 (1H, s, H-arom), 5.87 (1H, d,  $J_{1,2}$  8.0 Hz, H-1), 5.43 (1H, t,  $J_{2,3}=J_{3,4}$  9.6 Hz, H-3), 5.15 (1H, t,  $J_{3,4}=J_{4,5}$  9.8, H-4), 4.38 (1H, dd,  $J_{6,6'}$  12.4 Hz,  $J_{5,6}$  4.4 Hz, H-6), 4.13 (1H, d,  $J_{6,6'}$  12.4 Hz, H-6'), 3.96 (1H, ddd,  $J_{4,5}$  10.4 Hz,  $J_{5,6'}$  2.0 Hz, H-5), 3.44 (1H, dt,  $J_{1,2}=J_{2,3}$  8.8 Hz, H-2), 2.10, 2.05, 2.04, 1.93, 1.92 (5x3H, s, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 170.59, 169.78, 169.50, 168.62, 168.02 (C=O), 163.92 (C=N), 133.14 (2C, arom), 107.06 (2C, arom), 100.99 (2C, C-arom), 92.74 (C-1), 73.18 (C-2), 72.81 (C-5), 71.48 (C-3), 67.72 (C-4), 61.62 (C-6), 55.44 (OCH<sub>3</sub>), 20.71, 20.62, 20.47 (CH<sub>3</sub> de acetatos). Análisis calculado para C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>O<sub>11</sub>N: C, 54.88, H, 5.65, N, 2.91; Encontrado: C, H, N.

**1,3,4,6,7-Penta-O-acetil-2-desoxi-2-(2-acetoxibencilidén)amino- $\alpha$ -D-glicero-L-gluco-heptopiranososa (539)**; A partir de **528** se obtuvo **539** (50%), Pf. 89-92 °C. IR (KBr)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}$  1753 (C=O), 1643 (C=N, arom), 1219 (C-O-C éter), 1075, 1033 cm<sup>-1</sup> (C-O); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> -17.2°; [ $\alpha$ ]<sub>578</sub> -18.0°; [ $\alpha$ ]<sub>546</sub> -21.0° (c 0.5, cloroformo); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.27 (1H, s, CH=N), 7.86 (1H, dd,  $J$  8.0 Hz,  $J$  1.6 Hz, H-arom), 7.47 (1H, dt,  $J$  1.7 Hz,  $J$  8.0 Hz, H-arom), 7.29 (1H, t,  $J$  8.2 Hz, H-arom), 7.07 (1H, d,  $J$  7.2 Hz, H-arom), 5.87 (1H, d,  $J_{1,2}$  8.0 Hz, H-1), 5.42 (1H, t,  $J_{2,3}=J_{3,4}$  10.6 Hz, H-3), 5.35 (1H, ddd,  $J_{5,6}$  2.8 Hz,  $J_{6,7}$  5.1 Hz,  $J_{6,7'}$  7.6 Hz, H-6), 5.12 (1H, t,  $J_{3,4}=J_{4,5}$  10.0, H-4), 4.34 (1H, dd,  $J_{6,7}$  5.4 Hz,  $J_{7,7'}$  11.6 Hz, H-7), 4.16 (1H, dd,  $J_{6,7'}$  7.6 Hz,  $J_{7,7'}$  12.0 Hz, H-7'), 4.01 (1H, dd,  $J_{4,5}$  10.0 Hz,  $J_{5,6}$  2.4 Hz, H-5), 3.48 (1H, dd,  $J_{1,2}$  8.6 Hz,  $J_{2,3}$  9.8 Hz, H-2), 2.12, 2.06, 2.05, 2.02, 1.91 (5x3H, s, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 170.50, 170.20, 170.02, 169.62, 169.08, 168.68 (C=O), 160.68 (C=N), 150.12, 132.50, 129.50, 127.25, 126.47, 122.86 (C-arom), 93.29 (C-1), 73.42 (C-2), 73.06 (C-3), 72.94 (C-5), 67.17 (C-4), 66.75 (C-6), 62.14 (C-7), 20.86, 20.68 (2C), 20.59, 20.44 (CH<sub>3</sub> de acetatos). Análisis calculado para C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>O<sub>13</sub>N: C, 55.22, H, 5.53, N, 2.48; Encontrado: C, H, N.

**1,3,4,6,7-Penta-O-acetil-2-desoxi-2-(2,4-diacetoxibencilidén)amino- $\alpha$ -D-glicero-L-gluco-heptopiranososa (540)**; A partir de **530** se obtuvo **540** (51%); Pf: 150-152°C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> -3.2°; [ $\alpha$ ]<sub>578</sub> -25.8°; [ $\alpha$ ]<sub>546</sub> -31.4°; [ $\alpha$ ]<sub>436</sub> -71.3° (c 0.5, cloroformo); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}$  1754 (C=O), 1638 (C=N), 1430 (aromáticos), 1219 (C-O-C, éster), 1076, 1034 (C-O) cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.23 (1H, s, CH=N), 7.88 (1H, d,  $J$  8.6 Hz, H-arom), 7.04 (1H, dd,  $J$  2.2 Hz,  $J$  8.5 Hz, H-arom), 6.93 (1H, d,  $J$  2.3 Hz, H-arom), 5.85 (1H, d,  $J_{1,2}$  8.4 Hz, H-1), 5.40 (1H, t,  $J_{2,3}=J_{3,4}$  9.7 Hz, H-3), 5.35 (1H, ddd,  $J_{5,6}$  2.2 Hz,  $J_{6,7}$  5.3 Hz,  $J_{6,7'}$  7.7 Hz, H-6), 5.11 (1H, t,  $J_{3,4}=J_{4,5}$  9.7, H-4), 4.33 (1H, dd,  $J_{6,7}$  5.3 Hz,  $J_{7,7'}$  11.5 Hz, H-7), 4.17 (1H, dd,  $J_{6,7'}$  7.8 Hz,  $J_{7,7'}$  11.5 Hz, H-7'), 4.02 (1H, dd,  $J_{4,5}$  10.0 Hz,  $J_{5,6}$  2.2 Hz, H-5), 3.46 (1H, dd,  $J_{1,2}$  8.5 Hz,  $J_{2,3}$  9.5 Hz, H-2), 2.31, 2.30, 2.11, 2.07, 2.05 1.91 (4x3H, s, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 170.51, 170.20, 169.99, 169.60, 168.63

(C=O), 159.72 (C=N), 153.37, 143.15, 130.20, 124.92, 119.77116.43 (C-arom), 93.25 (C-1), 73.38 (C-2), 73.06 (C-3), 72.93 (C-5), 67.17 (C-4), 66.75 (C-6), 62.10 (C-7), 21.10, 20.79, 20.67, 20.58, 20.43 (CH<sub>3</sub> de acetatos). Análisis calculado para C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>15</sub>: C, 53.93, H, 5.33, N, 2.25; Encontrado: C, 53.98, H, 5.16, N, 2.15.

**1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-salicilidénamino-β-D-glucopiranososa (541):** A una disolución del clorhidrato de la 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-amino-2-desoxi-β-D-glucopiranososa (1.15 g, 3.0 mmol) en etanol 96% (14 mL) se adiciona acetato sódico (0.25 g, 3.0 mmol) disuelto en agua (2 mL) y piridina (0.8 mL). Se añade el ortosalicilaldehído adecuado (3.0 mmol) y se calienta con agitación durante unos minutos. Se filtra en caliente para eliminar las impurezas y se deja a temperatura ambiente. Al momento cristaliza en masa en forma de agujas sedosas. Se filtran y se lavan con etanol acuoso al 50% enfriado. Se seca a vacío sobre gel de sílice. Recristalizado de etanol-agua (0.20 g, 30%); P.f. 160-161°C; [α]<sub>D</sub> +7.6°; [α]<sub>578</sub> +7.7°; [α]<sub>546</sub> +9.1°; [α]<sub>436</sub> +17.6° (c 0.5, cloroformo); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.01 (1H, s, OH), 8.34 (1H, s, CH=N), 7.37 (1H, dt, J 1.4 Hz, J 8.3 Hz, H-arom), 7.28 (1H, dd, J 1.4 Hz, H-arom), 6.97 (1H, d, J 8.3 Hz, H-arom), 6.91 (1H, t, J 8.3 Hz, H-arom), 6.91 (1H, t, J 7.52 Hz, H-arom), 5.90 (1H, d, J<sub>1,2</sub> 8.1 Hz, H-1), 5.46 (1H, t, J<sub>2,3</sub>=J<sub>3,4</sub> 9.6 Hz, H-3), 5.16 (1H, d, J<sub>3,4</sub>=J<sub>4,5</sub> 9.7, H-4), 4.38 (1H, dd, J<sub>6,6'</sub> 12.4 Hz, J<sub>5,6</sub> 4.5 Hz, H-6), 4.13 (1H, dd, J<sub>6,6'</sub> 12.4 Hz, J<sub>5,6'</sub> 1.8 Hz, H-6'), 3.99 (1H, dddd, J<sub>4,5</sub> 10.0 Hz, J<sub>5,6</sub> 4.4 Hz, J<sub>5,6'</sub> 2.0 Hz, H-5), 3.50 (1H, t, J<sub>1,2</sub>=J<sub>2,3</sub> 10.0 Hz, H-2), 2.10, 2.05 (3H c.u., s, CH<sub>3</sub>), 1.93 (2x3H c.u., s, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 170.57, 169.78, 169.45, 169.05 (C=O), 168.54 (C=N), 160.93 (C-arom), 133.44, 131.96, 118.95, 118.10, 117.40 (C-arom), 92.67 (C-1), 73.07 (C-2), 72.89 (C-5), 71.79 (C-3), 67.78 (C-4), 61.49 (C-6), 20.70 (2 CH<sub>3</sub>), 20.61, 20.43 (CH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>10</sub>: C, 55.87, H, 5.58, N, 3.10; Encontrado: C, 55.62, H, 5.22, N, 2.91.

**1,3,4,5-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-(2,4-dihidroxibencilidén)amino-β-D-glucopiranososa (542):** A partir del 2,4-dihidroxibenzaldehído y siguiendo la receta utilizada para preparar **541** se obtuvo **542**. (29 %); Pf. 196-197°C; [α]<sub>D</sub> +107.0°; [α]<sub>578</sub> +113.8°; [α]<sub>546</sub> +134.6°; [α]<sub>436</sub> +300.6° (c 0.5, cloroformo); IR (KBr);  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  3282 (OH), 1748, 1704 (C=O), 1629 (C=N), 1593 (aromáticos), 1211 (C-O-C, éster), 1092, 1045 cm<sup>-1</sup> (C-O); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.22 (1H, s, N=CH), 7.13 (2H, d, J 8.4 Hz, H-arom), 6.41 (1H, s, H-arom), 6.39 (1H, s, H-arom), 5.87 (1H, d, J<sub>1,2</sub> 8.4 Hz, H-1), 5.45 (1H, t, J<sub>3,4</sub>=J<sub>2,3</sub> 9.6 Hz, H-3), 5.16 (1H, t, J<sub>3,4</sub>=J<sub>4,5</sub> 10.0 Hz, H-4), 4.37 (1H, dd, J<sub>5,6</sub> 4.6 Hz, J<sub>6,6'</sub> 12.2 Hz, H-6), 4.14 (1H, dd, J<sub>5,6'</sub> 1.8 Hz, J<sub>6,6'</sub> 12.6 Hz, H-6'), 3.98 (1H, ddd, J<sub>4,5</sub> 10.1 Hz,

$J_{5,6}$  4.3 Hz,  $J_{5,6'}$  2.1 Hz, H-5), 3.44 (1H, dd,  $J_{1,2}$  8.4 Hz,  $J_{2,3}$  10.0 Hz, H-2), 2.11, 2.06, 2.05, 1.94 (4x3H, s, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 170.96, 170.02 (C=O), 168.08 (N=CH), 163.16, 161.04 (C=O), 133.71, 111.94, 107.57, 103.36 (C-arom), 92.80 (C-1), 73.33 (C-2), 72.75 (C-5), 71.33 (C-3), 67.72 (C-4), 61.68 (C-6), 20.71, 20.62, 20.47 (4 CH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>11</sub>: C, 53.96, H, 5.39, N, 3.00; Encontrado: C, H, N.

**1,3,4,5-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-(2,3-dihidroxibencilidén)amino-β-D-glucopiranososa (543):** A partir del 2,3-dihidroxibenzaldehído y siguiendo la receta utilizada para preparar **541** se obtuvo **543**. Pf. 188-189 °C; (87 %); IR (KBr);  $\bar{\nu}_{\text{máx}}$  3380 (OH), 1757, 1731 (C=O), 1632 (C=N, aromáticos), 1220 (C-O-C, éster), 1071, 1035 cm<sup>-1</sup> (C-O); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.34 (1H, s, N=CH), 7.02 (2H, dd,  $J$  1.6 Hz,  $J$  7.6 Hz, H-arom), 6.84 (2H, d, H-arom), 5.96 (1H, d,  $J_{1,2}$  8.4 Hz, H-1), 5.51 (1H, t,  $J_{3,4}=J_{2,3}$  9.4 Hz, H-3), 5.18 (1H, t,  $J_{3,4}=J_{4,5}$  9.8 Hz, H-4), 4.38 (1H, dd,  $J_{5,6}$  4.8 Hz,  $J_{6,6'}$  12.4 Hz, H-6), 4.15 (1H, dd,  $J_{5,6'}$  1.6 Hz,  $J_{6,6'}$  12.4 Hz, H-6'), 4.02 (1H, ddd,  $J_{4,5}$  9.9 Hz,  $J_{5,6}$  4.5 Hz,  $J_{5,6'}$  2.1 Hz, H-5), 3.52 (1H, t,  $J_{1,2}\approx J_{2,3}$  9.0 Hz, H-2), 2.10, 2.06, 2.05, 1.94 (4x3H, s, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 170.59, 169.74, 169.56, 169.01 (C=O), 168.62 (N=CH), 148.03, 144.94, 122.57, 119.17, 118.20, 117.69 (C-arom), 92.55 (C-1), 72.97 (C-2), 72.82 (C-5), 71.57 (C-3), 67.63 (C-4), 61.60 (C-6), 20.67, 20.55, 20.43 (4 CH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>11</sub>: C, 53.96, H, 5.39, N, 3.00; Encontrado: C, H, N.

**1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-salicilidénamino-α-D-glucopiranososa (544):** Se suspende el bromohidrato de 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-amino-2-desoxi-α-D-glucopiranososa (1.4 g, 3.0 mmol) en etanol 96% (14 mL) y se adiciona acetato sódico trihidrato (0.41 g, 3.0 mmol) disuelto en agua (2mL) y piridina (0.8 mL). Se añade el *o*-salicilaldehído (3 mmol) y se calienta durante unos minutos en baño de agua hirviendo. Se filtra para eliminar las impurezas y se deja a temperatura ambiente. Al enfriar cristaliza en masa en forma de finísimas agujas sedosas. Se deja a temperatura ambiente durante una hora y después se lleva al frigorífico. Se filtra y se lava con etanol acuoso al 50% enfriado y se seca a vacío sobre gel de sílice (85%); P.f. 117-120 °C,  $[\alpha]_{\text{D}}$  +119.8°;  $[\alpha]_{578}$  +126.2°;  $[\alpha]_{546}$  +146.0°;  $[\alpha]_{436}$  +293.4° (*c* 0.5, cloroformo); IR (KBr);  $\bar{\nu}_{\text{máx}}$  1753 (C=O), 1632 (C=N), 1582 (aromáticos), 1219 (C-O-C, éster), 1143, 1030 (C-O) y 766 cm<sup>-1</sup> (arom); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, Cl<sub>3</sub>CD) δ 12.42 (1H, s, OH-arom), 8.39 (1H, s, CH=), 7.35 (1H, t, arom), 7.26 (1H, d, arom), 6.94 (1H, t, arom), 6.90 (1H, t, arom), 6.27 (1H, d,  $J_{1,2}$  3.8 Hz, H-1), 5.62 (1H, t,  $J_{3,4}=J_{4,5}$  9.8 Hz, H-4), 5.19 (1H, t,  $J_{2,3}=J_{3,4}$  9.9 Hz, H-3), 4.37 (1H, dd,  $J_{5,6}$  4.1 Hz,  $J_{6,6'}$  12.4 Hz, H-6), 4.24 (1H, ddd,  $J_{4,5}$  10.1 Hz,  $J_{5,6}$  3.7 Hz,  $J_{5,6'}$  2.0 Hz, H-

5), 4.11 (1H, dd,  $J_{5,6'}$  2.0 Hz,  $J_{6,6'}$  12.3 Hz, H-6'), 3.71 (1H, dd,  $J_{1,2}$  3.8 Hz,  $J_{2,3}$  10.0 Hz, H-2), 2.22, 2.09, 2.05, 1.93 (4x3H, s, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 170.75, 170.57, 169.68, 168.93, 168.88 (C=O), 160.99 (CH=N), 133.41, 131.88, 118.89, 118.07, 117.24 (C-arom), 91.05 (C-1), 70.93 (C-2), 69.94 (C-5), 69.36 (C-3), 67.81 (C-4), 61.60 (C-6), 20.67, 23.04, 20.62, 20.55, 20.46 (5xCH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>10</sub>: C, 55.87, H, 5.58, N, 3.10; Encontrado: C, H, N.

**1,3,4,5-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-(2,3-dihidroxibenciliden)amino- $\alpha$ -D-glucopiranososa (545)**: A partir del 2,3-dihidroxibenzaldehído y siguiendo la receta utilizada para preparar **544** se obtuvo **545** (24%);  $[\alpha]_D +135.4^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +141.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +162.8^\circ$ ; IR (KBr);  $\bar{\nu}_{max}$  3450 (OH), 1744 (C=O), 1632 (C=N, aromáticos), 1216 (C-O-C, éster), 1148, 1013 cm<sup>-1</sup> (C-O); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.37 (1H, s, N=CH), 7.01 (2H, dd,  $J$  2.0 Hz,  $J$  7.2 Hz, H-arom), 6.81 (2H, m, H-arom), 6.27 (1H, d,  $J_{1,2}$  2.8 Hz, H-1), 5.63 (1H, t,  $J_{3,4}=J_{2,3}$  9.6 Hz, H-3), 5.20 (1H, t,  $J_{3,4}=J_{4,5}$  9.8 Hz, H-4), 4.36 (1H, dd,  $J_{5,6}$  4.2 Hz,  $J_{6,6'}$  12.2 Hz, H-6), 4.11 (1H, dd,  $J_{5,6'}$  2.4 Hz,  $J_{6,6'}$  12.4 Hz, H-6'), 3.73 (1H, ddd,  $J_{4,5}$  10.3 Hz,  $J_{5,6}$  4.1 Hz,  $J_{5,6'}$  2.1 Hz, H-5), 3.73 (1H, dd,  $J_{1,2}$  3.8 Hz,  $J_{2,3}$  10.2 Hz, H-2), 2.23, 2.11, 2.06, 1.93 (4x3H, s, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 170.59, 169.78, 169.68, 168.84 (C=O, N=CH), 148.58, 144.94, 122.58, 119.07, 118.10, 117.61 (C-arom), 91.04 (C-1), 70.90 (C-2), 70.02 (C-5), 69.11 (C-3), 67.72 (C-4), 61.59 (C-6), 20.74, 20.65, 20.50 (4 CH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>11</sub>: C, 53.96, H, 5.39, N, 3.00; Encontrado: C, H, N.

**1,3,4,5-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-(2,4-dihidroxibencilidén)amino- $\alpha$ -D-glucopiranososa (546)**: A partir del 2,4-dihidroxibenzaldehído y siguiendo la receta utilizada para preparar **544** se obtuvo **546** (22%); Pf. 187-188°C;  $[\alpha]_D +136.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +142.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +165.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +335.0^\circ$  (c 0.5, cloroformo); IR (KBr);  $\bar{\nu}_{max}$  3337 (OH), 1757, 1719 (C=O), 1630 (C=N), 1596 (aromáticos), 1254, 1239 (C-O-C, éster), 1134, 1034, 1013 cm<sup>-1</sup> (C-O); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.25 (1H, s, N=CH), 7.10 (1H, m, H-arom), 6.36 (2H, m, H-arom), 6.26 (1H, d,  $J_{1,2}$  4.0 Hz, H-1), 5.58 (1H, t,  $J_{3,4}=J_{2,3}$  9.8 Hz, H-3), 5.18 (1H, t,  $J_{3,4}=J_{4,5}$  9.8 Hz, H-4), 4.36 (1H, dd,  $J_{5,6}$  4.6 Hz,  $J_{6,6'}$  12.6 Hz, H-6), 4.21 (1H, ddd,  $J_{4,5}$  10.4 Hz,  $J_{5,6}$  4.0 Hz,  $J_{5,6'}$  2.4 Hz, H-5), 4.11 (1H, dd,  $J_{5,6'}$  2.4 Hz,  $J_{6,6'}$  12.0 Hz, H-6'), 3.65 (1H, dd,  $J_{1,2}$  4.0 Hz,  $J_{2,3}$  10.4 Hz, H-2), 2.21, 2.11, 2.05, 1.94 (4x3H, s, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 170.81, 170.05, 169.90, 169.26 (C=O), 167.77 (N=CH), 163.83, 160.98 (C=O), 133.78, 112.09, 107.54, 103.39 (C-arom), 91.28 (C-1), 71.21 (C-2), 70.02 (C-5), 68.93 (C-3), 67.87 (C-4), 61.71 (C-6), 20.80, 20.71, 20.56 (4

CH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>11</sub>: C, 53.96, H, 5.39, N, 3.00; Encontrado: C, H, N.

### 4.3.3.2 Bases de Schiff derivadas de hidroxinaftaldehídos

#### 4.3.3.2.1. Síntesis de hidroxinaftaldehídos no comerciales.

**3-Metoxi-2-naftaldehído (551):** Una disolución del 3-metoxi-2-naftilmetanol (1.88 g, 0.01 mol) en benceno (50 mL) se introduce en un matraz de dos bocas en una de las cuales se pone una trampa Dean-Start seguida de un refrigerante para reflujo. Bajo agitación se le añade MnO<sub>2</sub> (3.48 g, 0.01 mol) y se calienta la mezcla hasta reflujo, controlándose la reacción por cromatografía en capa fina (eluyente: hexano-acetato de etilo 3:1). Cuando todo el producto ha reaccionado, se enfría, se filtra la mezcla, eliminando el MnO<sub>2</sub>, y se evapora hasta sequedad, cristalizando el producto del título (1.58 g, 85%). P.f. 93-94 °C; IR (KBr)  $\bar{\nu}_{\max}$  2862 (OCH<sub>3</sub>), 1684 (C=O), 1625, 1594 (arom), 1139, 1103, 1022 (C-O) cm<sup>-1</sup>.

**3-Hidroxi-2-naftaldehído (438):** A una disolución de 3-metoxi-2-naftaldehído (**551**) (1.0 g, 5.4 mmol) en diclorometano anhidro (8.5 mL) y bajo atmósfera inerte, se le añadió una disolución 1M de BCl<sub>3</sub> en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (11.95 mL, 11.95 mmol) a 0°C. La reacción se siguió cromatográficamente. Tras 6 horas de agitación a temperatura ambiente, el matraz de reacción se introdujo en un baño de agua-hielo y se le añadió HCl 1N (11.95 mL) y agua (17 mL). La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10 mL) y la fase orgánica resultante se lavó con una disolución saturada de NaCl (2x15 mL). Tras secar la fase orgánica con MgSO<sub>4</sub> anhidro se eliminó el disolvente (0.73 g, 79%). Se recristalizó de metanol. P.f. 98-99 °C. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.33 (1H, s, CHO), 10.07 (1H, s, OH), 8.13 (1H, s, H), 7.86 (1H, d, *J* 8.0 Hz, H), 7.70 (1H, d, *J* 8.8 Hz, H), 7.56 (1H, dt, *J* 8.2 Hz, *J* 1.2 Hz, H), 7.37 (1H, dt, *J* 8.2 Hz, *J* 1.2 Hz, H), 7.27 (1H, s, H). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 196.65 (CHO), 155.75 (C-OH), 138.14, 137.84, 130.26, 129.32, 127.35, 126.65, 124.37, 122.22, 111.88 (C-arom).

**1-Metoxi-2-naftaldehído (553):** Siguiendo la misma receta que para **551** y a partir de **552** (5g, 26.563 mmol) se obtuvo **553** (3.91 g, 79%).

**1-Hidroxi-2-naftaldehído (437):** Siguiendo la misma receta que para **438** y a partir de **553** (3 g, 16.11 mmol) se obtuvo **437** (2.37 g, 85 %). P.f. 58-60 °C. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.66 (1H, s, OH), 9.95 (1H, s, CHO), 8.42 (1H, d, *J* 8.0 Hz, H), 7.76 (1H, d, *J* 7.6 Hz, H), 7.64 (1H, t, *J* 8.4 Hz, H), 7.53 (1H, t, *J* 7.0 Hz, H), 7.45 (1H, d, *J* 8.0 Hz, H), 7.34 (1H, d, *J* 8.0 Hz, H). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 196.28 (CHO), 161.83 (C-OH), 137.48, 130.56 (2 C), 127.59, 126.10, 124.46 (2 C), 124.28, 119.40 (C-arom).

**1,8-Naftolactona (555):** A una disolución de hidróxido sódico 0.5 *N* (400 mL) se le añadió de 1,8-naftolactama (**554**) (8.45 g, 50.0 mmoles), y la suspensión resultante se calentó 45 minutos hasta que se homogeneizó. La mezcla se enfrió a 0° y se añadió nitrito sódico (3.5 g, 50 mmoles). La disolución resultante se añade lentamente (durante 15 min) sobre una disolución de 55 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> en 1000 mL de agua-hielo; después de completar la adición, la mezcla ácida se calentó gradualmente. A 40°C tiene lugar pérdida de gas, con precipitación de un sólido; después se aumentó la temperatura hasta 70 °C y, por último, la suspensión se enfrió a 0°C, separándose uno sólido marrón. Se filtró y el producto húmedo se disolvió en benceno (50 mL), se secó sobre sulfato sódico y se pasó por una columna de sílica gel (30 mm x 70 mm diámetro) que se eluyó con un cantidad adicional de benceno (150 mL). Por evaporación se obtuvieron 7.16 g de la lactona casi incolora, pf. 105-107°C. La lactona se utilizó en el paso siguiente sin necesidad de purificación.

**8-Hidroxi-1-naftaldehído (436):** Una mezcla de de 1,8-naftolactona (**555**) (7.16 g, 42 mmoles) en tetrahidrofurano (100 mL) se enfrió a 0°C bajo atmósfera inerte. Después se le añade una disolución de hidruro de tri-*t*-butoxialuminio y litio (11.4 g, 45.0 mmoles) en THF (100 mL). Mientras tiene lugar la adición, aproximadamente 5 minutos, la temperatura debe permanecer por debajo de 5°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente. Al cabo de 16 horas cambió de color amarillo pálido a naranja intenso; entonces, a la mezcla se le adicionó HCl 1*N* (100 mL) y se separaron las fases. La fase acuosa se mezcló con éter etílico (100 mL), la fase orgánica se lavó con NaOH 1*N* (3x100 mL). El extracto básico se lavó con éter (2x100mL) y después se acidificó para dar una suspensión que se extrae con éter (2x100mL). La fase etérea se evaporó y el sólido obtenido se seca sobre gel de sílice para dar 7.2 g de producto, este se disolvió en 35 mL de cloroformo y se pasó sobre una columna de gel de sílice (250 mm x 50 mm) que se eluyó con una cantidad adicional de de 450 mL de cloroformo, obteniéndose 6,6 g de 8-hidroxi-1-naftaldehído. El producto se recristalizó de hexano (250 mL) (5.42 g, 75%) como cristales naranjas, mp. 97-99°C.

#### 4.3.3.2.2. Bases de Schiff derivadas del 2-hidroxi-1-naftaldehído

##### *Receta general*

Una disolución del 2-hidroxi-1-naftaldehído (4.2 g, 22.3 mmol) en metanol (270 mL) se añade a otra disolución del clorhidrato de la 2-amino-2-desoxi-aldosa (8.4 mmol) y acetato de sodio (1.5 g, 18.3 mmol) en agua (18 mL). Después de 3 horas en la oscuridad y a temperatura ambiente, la disolución amarilla se evapora a sequedad, a presión reducida, manteniendo la temperatura entre 10-15 °C. El exceso de aldehído se elimina extrayendo el residuo tres veces con una mezcla de cloroformo-éter etílico (3:1). Después de eliminado el cloroformo, el residuo se extrae con agua a 0 °C (3x10 mL) para eliminar las sales. El residuo resultante se seca y se recristaliza de metanol.

**2-Desoxi-2-[(2-oxo-1,2-dihidro-1-naftilidén)metil]amino- $\alpha$ -D-glucopiranososa (560):** (96%); P.f. 201-205 °C;  $[\alpha]_D +165.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +179.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +231.4^\circ$  (c 0.5, piridina); [Descrito<sup>47</sup> Pf. 202-203 °C,  $[\alpha]_{546} +274^\circ$  (metanol)]; IR (KBr)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ : 3244 (OH), 1636 (C=O, C=C), 1545, 1487 (aromáticos), 831 y 743  $\text{cm}^{-1}$  (aromáticos). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13.65 (1H, t,  $J_{\text{NH,CH}}=J_{\text{NH,H2}}$  8.9 Hz, NH), 8.92 (1H, d,  $J_{\text{CH,NH}}$  11.6 Hz, =CH), 7.97 (1H, d, arom), 7.69 (1H, d, arom), 7.60 (1H, d, arom), 7.40 (1H, t, arom), 7.16 (1H, t, arom), 7.01 (1H, d,  $J_{1,\text{OH}}$  4.8 Hz, C1-OH), 6.65 (1H, d, arom), 5.34 (1H, d,  $J_{4,\text{OH}}$  5.3 Hz, C4-OH), 5.20 (1H, t,  $J_{1,2}=J_{1,\text{OH}}$  3.8 Hz, H-1), 5.10 (1H, d,  $J_{3,\text{OH}}$  5.4 Hz, C3-OH), 4.54 (1H, t,  $J_{6,\text{OH}}$  5.5 Hz, C6-OH), 3.70 (1H, dd,  $J_{6,6'}$  11.1 Hz,  $J_{6,\text{OH}}$  4.3 Hz, H-6), 3.60 (1H, m, H-3), 3.56 (1H, dd,  $J_{6,6'}$  11.6 Hz,  $J_{6',\text{OH}}$  5.6 Hz, H-6'), 3.53 (1H, dd,  $J_{1,2}$  3.3 Hz,  $J_{2,3}$  9.9 Hz, H-2), 3.48 (1H, m, H-5), 3.21 (1H, m,  $J_{3,4} \approx J_{4,5}$  9.9 Hz,  $J_{4,\text{OH}}$  5.9 Hz, H-4). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 179.46 (C=O), 160.54 (C=C), 137.64, 134.85, 129.07, 128.10, 126.57, 125.75, 124.42, 122.14, 118.28, 105.42 (C del naftaleno), 90.99 (C-1), 72.63 (C-2), 71.64 (C-5), 70.68 (C-3), 65.52 (C-4), 61.11 (C-6). Análisis calculado para C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>O<sub>6</sub>N: C, 61.25, H, 5.75, N, 4.20; Encontrado: C, 60.94, H, 5.63, N, 4.11

**2-Desoxi-2-[(2-oxo-1,2-dihidro-1-naftilidén)metil]amino- $\alpha$ -D-galactopiranososa (561):** (98%); Pf. 193-194°C;  $[\alpha]_D +174.6^\circ$ ,  $[\alpha]_{578} +189.4^\circ$ ,  $[\alpha]_{546} +249.4^\circ$  (c 0.5, piridina); [Descrito<sup>47,48</sup> Pf. 175-178 °C,  $[\alpha]_{546} +287^\circ$  (metanol)]; IR (KBr)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}$  3350 (OH), 1635 (C=O, C=C), 1540 (aromáticos), 1040 (C-O), 835 y 740  $\text{cm}^{-1}$  (arom); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13.52 (1H, t,  $J_{\text{NH,CH}}=J_{\text{NH,H2}}$  10.3, NH), 8.93 (1H, d,  $J_{\text{CH,NH}}$  11.9 Hz, =CH), 7.97 (1H, d, arom), 7.67 (1H, d, arom), 7.58 (1H, d, arom), 7.39 (1H, t, arom), 7.15 (1H, t, arom), 6.97 (1H, d,  $J_{\text{OH},1}$  4.4 Hz, C1-OH), 6.64 (1H, d, arom), 5.23 (1H, t,

$J_{1,2}=J_{1,\text{OH}}$  3.8 Hz, H-1), 5.04 (1H, d,  $J_{4,\text{OH}}$  7.5 Hz, C4-OH), 4.85 (1H, d,  $J_{3,\text{OH}}$  4.0 Hz, C3-OH), 4.68 (1H, m, OH-6), 3.92 (1H, t,  $J_{4,5}$  0 Hz,  $J_{5,6}=J_{5,6'}$  6.3 Hz, H-5), 3.85 (1H, m, H-4), 3.80 (1H, m, H-3), 3.72 (3H, m, H-2, 6 y 6').  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 179.84 (C=O), 158.87 (C=C), 137.71, 135.05, 134.24, 129.51, 128.12, 126.78, 124.27, 122.57, 118.42, 105.47 (C-arom), 91.23 (C-1), 71.11 (C-2), 68.50 (C-5), 68.21 (C-3), 61.79 (C-4), 60.90 (C-6). Análisis calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_6\text{N}\cdot\text{H}_2\text{O}$ : C, 58.11, H, 6.02, N, 3.99; Encontrado: C, 58.46, H, 5.97, N, 3.92.

**2-Desoxi-2-[(2-oxo-1,2-dihidro-1-naftiliden)metil]amino- $\beta$ -D-glicero-L-gluco-heptopiranososa (562):** Pf. 191-192°C;  $[\alpha]_{\text{D}}$  -207.8°;  $[\alpha]_{578}$  -224.6°;  $[\alpha]_{546}$  -292.6° (c 0.5, piridina); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}$  3100-3300 (OH), 1638 (C=O, C=C), 1539 (aromáticos), 1044 (C-O), 829 y 743  $\text{cm}^{-1}$  (arom);  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.63 (1H, dd,  $J_{\text{NH,CH}}$  11.2 Hz,  $J_{\text{NH,H2}}$  8.8 Hz, NH), 8.92 (1H, d,  $J_{\text{CH,NH}}$  12.0 Hz, =CH), 7.98 (2H, d,  $J$  7.6 Hz, arom), 7.69 (1H, d,  $J$  9.6 Hz, arom), 7.59 (1H, d,  $J$  7.6 Hz, arom), 7.40 (1H, t,  $J$  7.8 Hz, arom), 7.16 (1H, t,  $J$  7.4 Hz, arom), 6.87 (1H, d,  $J_{1,\text{OH}}$  4.0 Hz, C1-OH), 6.64 (1H, d,  $J$  9.6 Hz, arom), 5.30 (1H, d,  $J_{3,\text{OH}}$  5.2 Hz, C3-OH), 5.19 (1H, t,  $J_{1,2}=J_{1,\text{OH}}$  4.0 Hz, H-1), 5.00 (1H, d,  $J_{4,\text{OH}}$  6.4 Hz, C4-OH), 4.43 (1H, t,  $J_{7,\text{OH}}$  5.6 Hz, C7-OH), 4.30 (1H, d,  $J_{6,\text{OH}}$  7.2 Hz, C6-OH), 3.83 (1H, c,  $J_{6,\text{OH}} \approx J_{6,7} \approx J_{6,7'}$  6.8 Hz, H-6), 3.74 (1H, d,  $J_{4,5}$  10.4 Hz, H-5), 3.61 (1H, dt,  $J_{3,\text{OH}}$  5.5 Hz,  $J_{3,4} \approx J_{2,3}$  9.2 Hz, H-3), 3.46 (4H, m, H-2, H-4, H-7, H-7').  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 179.55 (C=O), 158.57 (C=C), 137.68, 134.89, 129.10, 128.13, 126.65, 125.10, 122.16, 118.31 (C-arom), 105.42 (C=C), 91.05 (C-1), 71.93 (C-2), 70.56 (C-3), 69.86 (C-5), 69.02 (C-4), 65.50 (C-6), 63.10 (C-7). Análisis calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_7\text{N}$ : C, 59.50, H, 5.83, N, 3.85; Encontrado: C, H, N.

**2-Desoxi-2-[(2-oxo-1,2-dihidro-1-naftiliden)metil]amino- $\alpha$ -D-manopiranososa (563):** (47%); Pf. 198-199°C;  $[\alpha]_{\text{D}}$  -211.0°;  $[\alpha]_{578}$  -229.6°;  $[\alpha]_{546}$  -301.6° (c 0.5, piridina); [Descrito<sup>62</sup> Pf. 196-199 °C,  $[\alpha]_{\text{D}}$  -5° (c 10.5, 5% HCl); descrito<sup>98</sup> Pf. 191.5-193.5 °C],  $[\alpha]_{\text{D}}$  -229° (c 0.54, piridina)]; IR (KBr)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}$  3383 (OH), 1637 (C=O, C=C), 1551 (aromáticos), 1113, 1028.12 (C-O), 831 y 739  $\text{cm}^{-1}$  (arom);  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.31 (1H, t,  $J_{\text{NH,CH}}=J_{\text{NH,H2}}$  8.8, NH), 9.03 (1H, d,  $J_{\text{CH,NH}}$  9.9 Hz, =CH), 8.03 (1H, d, arom), 7.73 (1H, d, arom), 7.64 (1H, t, arom), 7.43 (1H, t, arom), 7.18 (1H, t, arom), 6.95 (1H, d,  $J_{1,\text{OH}}$  3.9 Hz, C1-OH), 6.72 (1H, d, arom), 5.28 (1H, d,  $J_{3,\text{OH}}$  4.2 Hz, OH-3), 5.16 (1H, d,  $J_{1,2}$  3.9 Hz, H-1), 5.07 (1H, d,  $J_{4,\text{OH}}$  5.5 Hz, C4-OH), 4.85 (1H, d,  $J_{3,\text{OH}}$  4.0 Hz, C3-OH), 4.58 (1H, t, OH-6), 3.91 (2H, m, H-3, H-5), 3.76 (2H, m, H-6 y H-6'), 3.51 (1H, m, H-2), 3.28 (1H, m, H-4).  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 177.50 (C=O, C-2'), 159.82 (C=C, C-11'), 137.28, 134.53, 129.14, 128.15, 125.67, 125.42,

122.42, 118.64, 106.04 (C del naftaleno), 92.81 (C-1), 73.72 (C-5), 68.63, 68.32 (C-3 y C-4), 66.02 (C-2), 61.84 (C-6). Análisis calculado para C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>O<sub>6</sub>N: C, 61.25, H, 5.75, N, 4.20; Encontrado: C, 61.16, H, 5.46, N, 4.08; **Datos del anómero β (564)**: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.19 (1H, t,  $J_{\text{NH,CH}}=J_{\text{NH,H2}}$  9.3 Hz, NH), 8.94 (1H, d,  $J_{\text{CH,NH}}$  10.5 Hz, =CH), 8.03 (1H, d, arom), 7.73 (1H, d, arom), 7.64 (1H, t, arom), 7.43 (1H, t, arom), 7.18 (1H, t, arom), 6.95 (1H, d,  $J_{1,\text{OH}}$  3.9 Hz, C1-OH), 6.72 (1H, d, arom), 5.40 (1H, d, C4-OH), 5.11 (1H, d, C3-OH), 4.95 (1H, d, H-1), 4.66 (1H, t, C6-OH), 3.91 (1H, m, H-3), 3.76 (3H, m, H-5, 6 y 6'), 3.51 (1H, m, H-2), 3.24 (1H, m, H-4). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 178.15 (C=O, C-2), 160.37 (C=C, C-11), 137.17, 134.53, 129.14, 128.15, 126.09, 125.42, 122.17, 118.42, 105.96 (C del naftaleno), 93.00 (C-1), 77.93 (C-5), 71.95, 68.16 (C-3 y C-4), 66.76 (C-2), 61.89 (C-6).

**1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-[(2-acetoxi-1-naftil)metilén]amino-2-desoxi-α-D-glucopiranososa (565)**: A una suspensión de la 2-desoxi-2-[(2-oxo-1,2-dihidro-1-naftiliden)metil]amino-α-D-glucopiranososa (**560**) (0.2 g, 0.5 mmol) en piridina (0.7 mL) se añadió anhídrido acético (0.7 mL) bajo agitación y enfriando con hielo. Tras un día en el frigorífico, se vierte sobre agua-hielo y, por agitación y rascado, solidifica. Se filtra y lava con agua fría y se seca a vacío sobre gel de sílice (0.24 g, 89%); P.f. 186-188°C; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, Cl<sub>3</sub>CD) δ 8.90 (1H, d, H-arom), 8.87 (1H, s, CH=), 8.90 (1H, d, arom), 7.93 (1H, d, arom), 7.84 (1H, d, arom), 7.51 (2H, m, arom), 7.19 (1H, d, arom), 6.35 (1H, d,  $J_{1,2}$  3.6 Hz, H-1), 5.74 (1H, t,  $J_{3,4}=J_{4,5}$  9.9 Hz, H-4), 5.23 (1H, t,  $J_{2,3}=J_{3,4}$  9.9 Hz, H-3), 4.39 (1H, dd,  $J_{5,6}$  4.0 Hz,  $J_{6,6'}$  12.3 Hz, H-6), 4.31 (1H, ddd,  $J_{4,5}$  10.1 Hz,  $J_{5,6}$  3.8 Hz,  $J_{5,6'}$  1.9 Hz, H-5), 4.14 (1H, dd,  $J_{5,6'}$  1.9 Hz,  $J_{6,6'}$  12.3 Hz, H-6'), 3.79 (1H, dd,  $J_{1,2}$  3.6 Hz,  $J_{2,3}$  10.1 Hz, H-2), 2.38, 2.23, 2.12, 2.06, 1.93 (5x3H, s, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, Cl<sub>3</sub>CD): 170.66, 170.00, 169.90 (2 C=O), 168.96 (C=O), 161.32 (CH=N), 149.32, 133.10, 131.96, 131.60, 128.45, 127.98, 126.11, 125.53, 121.47, 121.10 (C-arom), 91.59 (C-1), 72.39 (C-2), 70.98 (C-5), 70.11 (C-3), 68.33 (C-4), 61.83 (C-6), 20.93, 20.73, 20.68, 20.49 (CH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>O<sub>11</sub>N: C, 59.66, H, 5.38, N, 2.58; Encontrado: C, 59.36, H, 5.57, N, 2.75;

**1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-desoxi-2-[(2-hidroxi-1-naftil)metilén]amino-α-D-glucopiranososa (567)**; A una disolución de la 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-amino-2-desoxi-α-D-glucopiranososa (0.5 g, 1.4 mmol) en la mínima cantidad de cloroformo, se le añade CuSO<sub>4</sub> anhidro (0.32 g, 2.0 mmol) y posteriormente 2-hidroxi-1-naftaldehído (0.25 g, 1.4 mmol). La mezcla de reacción se deja en agitación, siguiendo el transcurso de la reacción por cromatografía en capa fina. Una vez que la reacción ha concluido

(veinticuatro horas), se filtra para eliminar el  $\text{CuSO}_4$ , se evapora a sequedad y posteriormente, se recristaliza de etanol (0.12 g, 17%). P.f. 116-117°C;  $[\alpha]_D +5.9^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +6.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +7.7^\circ$  (*c* 0.5, cloroformo); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}$  1744 (C=O), 1628 (C=O, C=C), 1545 (arom), 1222 (C-O-C, éster), 1030  $\text{cm}^{-1}$  (C-O);  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.31 (1H, s, OH), 9.18 (1H, s, CH=N), 8.00 (1H, d, *J* 8.4 Hz, H-arom), 7.79 (1H, d, *J* 9.0 Hz, H-arom), 7.73 (1H, d, *J* 8.0 Hz, H-arom), 7.52 (1H, t, *J* 7.6 Hz, H-arom), 7.34 (1H, t, *J* 7.4 Hz, H-arom), 7.08 (1H, d, *J* 9.0 Hz, H-arom), 6.35 (1H, d,  $J_{1,2}$  2.8 Hz, H-1), 5.64 (1H, t,  $J_{3,4}=J_{4,5}$  9.8, H-4), 5.23 (1H, t,  $J_{2,3}=J_{3,4}$  9.8 Hz, H-3), 4.39 (1H, dd,  $J_{6,6'}$  12.4 Hz,  $J_{5,6}$  3.8 Hz, H-6), 4.25 (1H, d,  $J_{4,5}$  10.2 Hz, H-5), 4.13 (1H, dd,  $J_{6,6'}$  12.3 Hz,  $J_{5,6'}$  1.3 Hz, H-6'), 3.85 (1H, dd,  $J_{1,2}$  2.5 Hz,  $J_{2,3}$  10.0 Hz, H-2), 2.27, 2.12, 2.06, 1.90 (3H c.u., s,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 170.57, 169.72, 168.93, 165.93 (C=O), 163.49 (C=N), 135.79 (2 C-arom), 132.66, 129.32, 128.08, 127.41, 123.49, 120.68, 118.55, 108.09 (C-arom), 91.06 (C-1), 71.06 (C-2), 70.02 (C-5), 68.41 (C-3), 67.90 (C-4), 61.64 (C-6), 20.77, 20.67, 20.58, 20.49 ( $\text{CH}_3$ ). Análisis calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{O}_{10}\text{N}$ : C, 59.88, H, 5.43, N, 2.79; Encontrado: C, H, N.

**1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-desoxi-2-[(2-hidroxi-1-naftil)metilen]amino- $\beta$ -D-glucopiranososa (568)**; A una disolución del clorhidrato de la 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-amino-2-desoxi- $\beta$ -D-glucopiranososa (1.15 g, 3.0 mmol) en etanol 96% (14 mL) se adiciona acetato sódico (0.25 g, 3.0 mmol) disuelto en agua (2 mL) y piridina (0.8 mL). Se añade 2-hidroxi-1-naftaldehído (0.517 g, 3 mmol) y se calienta con agitación durante unos minutos. Se filtra en caliente para eliminar las impurezas y se deja a temperatura ambiente. Al momento cristaliza en masa en forma de agujas sedosas. Se filtran y se lavan con etanol acuoso al 50% enfriado. Se seca a vacío sobre gel de sílice (1.07 g, 92%). Recristalizado de etanol mostró un p.f. 173-174°C;  $[\alpha]_D +46.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +50.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +62.6^\circ$  (*c* 0.5, cloroformo); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}$  1749 (C=O), 1628 (C=O, C=C), 1583 (arom), 1227 (C-O-C, éster), 1034 (C-O), 822 y 746  $\text{cm}^{-1}$  (arom);  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.86 (1H, s, NH), 9.23 (1H, s, CH=N), 8.07 (1H, d, *J* 8.5 Hz, H-arom), 7.83 (1H, d, *J* 9.0 Hz), 7.76 (1H, d, *J* 9.0 Hz, H-arom), 7.55 (1H, t, *J* 7.52 Hz, H-arom), 7.37 (1H, t, *J* 7.42 Hz, H-arom), 7.14 (1H, d, *J* 9.08 Hz, H-arom), 5.96 (1H, d,  $J_{1,2}$  8.6 Hz, H-1), 5.50 (1H, t,  $J_{3,4}=J_{4,5}$  9.7, H-4), 5.20 (1H, t,  $J_{2,3}=J_{3,4}$  9.7 Hz, H-3), 4.39 (1H, dd,  $J_{6,6'}$  12.4 Hz,  $J_{5,6}$  4.5 Hz, H-6), 4.16 (1H, dd,  $J_{6,6'}$  12.3 Hz,  $J_{5,6'}$  1.4 Hz, H-6'), 4.00 (1H, ddd,  $J_{4,5}$  9.8 Hz,  $J_{5,6}$  4.1 Hz,  $J_{5,6'}$  1.7 Hz, H-5), 3.63 (1H, dd,  $J_{1,2}=J_{2,3}$  9.2 Hz, H-2), 2.12, 2.03, 2.00, 1.90 (3H c.u., s,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 170.63, 169.81, 168.63, 164.84 (C=O), 163.51 (C=N), 135.24 (2 C-arom), 132.57, 129.38, 128.06, 127.68, 123.56, 120.01, 118.77, 108.21 (C-arom), 92.74 (C-1), 73.09 (C-2), 72.94 (C-5), 71.58 (C-3), 67.78 (C-

4), 61.65 (C-6), 20.74, 20.64, 20.65, 20.46 (CH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>10</sub>: C, 59.88, H, 5.43, N, 2.79; Encontrado: C, 59.54, H, 5.68, N, 2.89.

#### 4.3.3.2.3. Bases de Schiff derivadas del 1-hidroxi-2-naftaldehído

**2-Desoxi-[(1-oxo-1,2-dihidro-2-naftilidén)metil]amino-β-D-glucopiranososa (569):** A una disolución de clorhidrato de la D-glucosamina (0.5 g, 2.3 mmol) en agua (3 mL) se adicionó bicarbonato de sodio (0.25 g, 2.3 mmol). A la mezcla resultante se le adicionó, una disolución del 1-hidroxi-2-naftaldehído (0.44 g, 2.34 mmol) en la mínima cantidad de metanol. La mezcla se mantuvo en agitación en ausencia de luz hasta que precipitó un sólido amarillo verdoso, después, se llevó al frigorífico. Por último, se filtró, se lavó con agua fría, etanol absoluto enfriado y éter etílico y se secó a vacío sobre gel de sílice (0.49 g, 64 %); [α]<sub>578</sub> +560.4°; [α]<sub>546</sub> +729.0° (c 0.5, piridina); P.f. 175-177°C; IR (KBr)  $\bar{\nu}_{máx}$  3500-3000 (OH), 1637 (C=N), 1613, 1543 (arom), 1143, 1022 (C-O) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.08 (1H, dt, *J*<sub>NH,CH</sub> 12.2 Hz, *J*<sub>NH,H2</sub> 9.0 Hz, NH), 8.25 (1H, d, *J* 8.0 Hz, arom), 8.10 (1H, d, *J*<sub>CH,NH</sub> 12.4 Hz, =CH), 7.57 (1H, d, *J* 9.0 Hz, arom), 7.53 (1H, d, *J* 6.0 Hz, arom), 7.35 (1H, t, *J* 7.4 Hz, arom), 7.09 (1H, d, *J*<sub>1,OH</sub> 3.6 Hz, C1-OH), 7.05 (1H, d, *J* 9.2 Hz, arom), 6.65 (1H, d, *J* 9.2 Hz, arom), 5.42 (1H, d, *J*<sub>4,OH</sub> 5.6 Hz, C4-OH), 5.20 (1H, t, *J*<sub>1,2</sub>=*J*<sub>1,OH</sub> 3.8 Hz, H-1), 5.12 (1H, d, *J*<sub>3,OH</sub> 6.0 Hz, C3-OH), 4.53 (1H, t, *J*<sub>6,OH</sub>=*J*<sub>6',OH</sub> 6.0, C6-OH), 3.70 (1H, m, H-5), 3.66 (1H, dd, *J*<sub>6,6'</sub> 10.4 Hz, *J*<sub>6,OH</sub>≈*J*<sub>5,6</sub> 5.2 Hz, H-6), 3.60 (1H, dt, *J*<sub>3,OH</sub> 5.8 Hz, *J*<sub>3,4</sub>≈*J*<sub>2,3</sub> 9.8 Hz, H-3), 3.56 (1H, dd, *J*<sub>6,6'</sub> 12.2 Hz, *J*<sub>6,OH</sub>≈*J*<sub>5,6</sub> 5.8 Hz, H-6'), 3.53 (1H, dt, *J*<sub>1,2</sub> 3.2 Hz, *J*<sub>2,3</sub>≈*J*<sub>2,NH</sub> 9.6 Hz, H-2), 3.21 (1H, dd, *J*<sub>3,4</sub>≈*J*<sub>4,5</sub> 9.4 Hz, *J*<sub>4,OH</sub> 6.2 Hz, H-4). Análisis calculado para C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>O<sub>6</sub>N·H<sub>2</sub>O: C, 58.11, H, 6.02, N, 3.99; Encontrado: C, H, N.

**2-Desoxi-2-[(1-oxo-1,2-dihidro-2-naftilidén)metil]amino-D-glicero-α-L-gluco-heptopiranososa (570):** P.f. 171-173°C; IR (KBr)  $\bar{\nu}_{máx}$  3452, 3200-3100 (OH), 1615 (C=O), 1543, 1512 (arom), 1244 (C-O-C), 1143, 1089, 1018 (C-O) cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.79 (1H, dt, *J*<sub>NH,CH</sub> 12.2 Hz, *J*<sub>NH,H2</sub> 9.8 Hz, NH), 8.26 (1H, d, *J* 8.0 Hz, arom), 8.11 (1H, d, *J*<sub>CH,NH</sub> 12.4 Hz, =CH), 7.55 (2H, m, arom), 7.37 (1H, t, *J* 7.4 Hz, arom), 7.05 (1H, d, *J* 8.8 Hz, arom), 6.97 (1H, d, *J*<sub>1,OH</sub> 3.6 Hz, C1-OH), 6.65 (1H, d, *J* 9.2 Hz, arom), 5.40 (1H, d, *J*<sub>3,OH</sub> 5.6 Hz, C3-OH), 5.20 (1H, t, *J*<sub>1,2</sub>=*J*<sub>1,OH</sub> 3.4 Hz, H-1), 5.05 (1H, d, *J*<sub>4,OH</sub> 5.6 Hz, C4-OH), 4.48 (1H, t, C7-OH), 4.33 (1H, d, *J*<sub>6,OH</sub> 7.2 Hz, C6-OH), 3.81 (1H, dt, *J*<sub>6,OH</sub> 6.2 Hz, *J*<sub>6,7</sub> ≈ *J*<sub>6,7'</sub> 12.6 Hz, H-6), 3.76 (1H, d, *J*<sub>4,5</sub> 7.2 Hz, H-5), 3.60 (1H, ddd, *J*<sub>3,OH</sub> 4.8 Hz, *J*<sub>3,4</sub> ≈ *J*<sub>2,3</sub> 9.6 Hz, H-3), 3.45 (3H, m, H-4, H-7, H-7'), 3.33 (1H, dt, *J*<sub>1,2</sub> 3.4 Hz, *J*<sub>2,3</sub> ≈ *J*<sub>2,NH</sub> 10.0 Hz, H-2). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 178.82

(C=O), 162.48 (C=C), 138.03, 131.06, 130.60, 129.90, 127.48, 125.54, 124.81, 112.47 (C-arom), 108.13 (C=C), 90.99 (C-1), 72.10 (C-2), 70.70 (C-3), 69.98 (C-5), 69.16 (C-4), 65.15 (C-6), 63.24 (C-7). Análisis calculado para C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>O<sub>7</sub>N: C, 59.50, H, 5.83, N, 3.85; Encontrado: C, H, N.

#### 4.3.3.2.4. Bases de Schiff derivadas del 3-hidroxi-1-naftaldehído

**2-Desoxi-[(3-hidroxi-2-naftil)metilén]amino- $\alpha$ -D-glucopiranososa (571):** A una disolución del clorhidrato de la D-glucosamina (0.5 g, 2.3 mmol) en agua (3 mL) se adicionó bicarbonato de sodio (0.25 g, 2.3 mmol). A la mezcla resultante se le adicionó, una disolución del 3-hidroxi-2-naftaldehído (0.44 g, 2.3 mmol) en la mínima cantidad de metanol. La mezcla se mantuvo en agitación hasta que precipitó un sólido rosado, después, se llevó al frigorífico. Por último, se filtró, se lavó con agua fría, etanol absoluto enfriado y éter etílico y se secó a vacío sobre gel de sílice (0.36 g, 47 %); P.f. 215-216 °C;  $[\alpha]_D -1.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} -0.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +3.0^\circ$  (c 0.5, piridina); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{max}$  3500-3300 (OH), 1626 (C=N, arom), 1512 (arom), 1100, 1039, 1017 (C-O) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13.54 (1H, s, OH-arom), 8.69 (1H, s, N=CH), 8.11 (1H, s, H-arom), 7.88 (1H, d, *J* 8.8 Hz, H-arom), 7.74 (1H, m, H-arom), 7.48 (1H, m, H-arom), 7.31 (1H, m, H-arom), 7.23 (1H, s, H-arom), 6.60 (1H, d, *J*<sub>1,OH</sub> 4.4 Hz, C1-OH), 5.08 (1H, t, *J*<sub>1,2</sub>=*J*<sub>1,OH</sub> 4.4 Hz, H-1), 5.04 (1H, d, C4-OH), 5.01 (1H, d, *J*<sub>3,OH</sub> 5.2 Hz, C3-OH), 4.51 (1H, t, *J*<sub>6,OH</sub>=*J*<sub>6',OH</sub> 5.4 Hz, C6-OH), 3.81-3.72 (1H, m, H-3), 3.69 (1H, dd, *J*<sub>6',OH</sub> 5.6 Hz, *J*<sub>6,6'</sub> 11.6 Hz, *J*<sub>5,6</sub> 2.0 Hz, H-6), 3.56 (1H, m, *J*<sub>6',OH</sub> 5.2 Hz, *J*<sub>6,6'</sub> 11.6 Hz, *J*<sub>5,6</sub> 2.0 Hz, H-6', H-5), 3.20 (2H, m, H-4, H-2). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 166.87 (N=C), 156.71, 135.51, 133.41, 128.74, 128.29, 127.04, 126.20, 123.65, 121.40, 110.27 (C-arom), 92.35 (C-1), 73.46 (C-2), 72.67 (C-5), 71.09 (C-3), 70.79 (C-4), 61.41 (C-6). Análisis calculado para C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>O<sub>6</sub>N·H<sub>2</sub>O: C, 58.11, H, 6.02, N, 3.99; Encontrado: C, H, N. **Datos del 2-Desoxi-[(3-hidroxi-2-naftil)metilén]amino- $\beta$ -D-glucopiranososa (572):** <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  12.93 (1H, s, OH-arom), 8.61 (1H, s, N=CH), 8.16 (1H, s, H-arom), 7.88 (1H, d, *J* 8.8 Hz, H-arom), 7.74 (1H, m, H-arom), 7.48 (1H, m, H-arom), 7.31 (1H, m, H-arom), 7.25 (1H, s, H-arom), 6.84 (1H, d, *J*<sub>1,OH</sub> 6.4 Hz, C1-OH), 5.19 (1H, d, *J*<sub>4,OH</sub> 6.4 Hz, C4-OH), 5.06 (1H, d, *J*<sub>3,OH</sub> 6.4 Hz, C3-OH), 4.78 (1H, t, *J*<sub>1,2</sub>=*J*<sub>1,OH</sub> 7.4 Hz, H-1), 4.62 (1H, t, *J*<sub>6,OH</sub>=*J*<sub>6',OH</sub> 6.0 Hz, C6-OH), 3.81-3.72 (2H, m, H-3, H-6), 3.52 (2H, m, *J*<sub>6',OH</sub> 5.2 Hz, *J*<sub>6,6'</sub> 12.0 Hz, H-6'), 3.30 (1H, m, *J*<sub>4,5</sub> 10.0 Hz, H-5), 3.20 (1H, m, H-4), 2.95 (1H, t, *J*<sub>1,2</sub>=*J*<sub>2,3</sub> 8.6 Hz, H-2). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 166.87 (N=C), 157.10, 135.51, 133.35, 128.74, 128.35, 127.17, 126.20, 123.50, 121.40, 110.21 (C-arom), 95.44 (C-1), 77.16 (C-2), 77.06 (C-5), 74.73 (C-3), 70.36 (C-4), 61.35 (C-6).

**2-Desoxi-2-[(3-hidroxi-2-naftil)metilén]amino- $\alpha$ -D-glicero-L-gluco-heptopiranososa**

(573): Siguiendo la misma receta que **571** y partiendo de **126** se obtuvo **573** (0.47 g, 66 %); P.f. 194-195 °C;  $[\alpha]_D$  -15.6°;  $[\alpha]_{578}$  -16.4°;  $[\alpha]_{546}$  -21.0° (c 0.5, piridina); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  3400-3200 (OH), 1643 (C=N, arom), 1514 (arom), 1082, 1016 (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.93 (1H, s, OH-arom), 8.60 (1H, s, CH=N), 7.88 (1H, d,  $J$  8.8 Hz, arom), 7.74 (1H, d,  $J$  7.6 Hz, arom), 7.49 (1H, t,  $J$  7.4 Hz, arom), 7.32 (1H, t,  $J$  7.6 Hz, arom), 7.24 (1H, s, arom), 6.75 (1H, d,  $J_{1,\text{OH}}$  7.2 Hz, C1-OH), 5.13 (1H, d,  $J_{3,\text{OH}}$  4.4 Hz, C3-OH), 4.92 (1H, d,  $J_{4,\text{OH}}$  4.4 Hz, C4-OH), 4.72 (1H, t,  $J_{1,2}=J_{1,\text{OH}}$  7.2 Hz, H-1), 4.50 (1H, t,  $J_{7,\text{OH}}$  5.4 Hz, C7-OH), 4.32 (1H, d,  $J_{6,\text{OH}}$  6.4 Hz, C6-OH), 3.80 (1H, c,  $J_{6,\text{OH}} \approx J_{6,7} \approx J_{6,7'}$  6.5 Hz, H-6), 3.50-3.40 (1H, m,  $J_{4,5}$  7.2 Hz, H-3, H-4, H-5, H-7, H-7'), 2.94 (1H, t,  $J_{1,2} \approx J_{2,3}$  8.0 Hz, H-2).  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 166.77 (C=N), 156.71, 135.45, 133.35, 128.71, 128.29, 127.14, 126.20, 123.59, 121.40, 110.15 (C-arom), 95.78 (C-1), 77.09 (C-2), 75.03 (C-3), 74.73 (C-5), 69.24 (C-4), 68.78 (C-6), 62.66 (C-7). Análisis calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_7\text{N}$ : C, 59.50, H, 5.83, N, 3.85; Encontrado: C, H, N.

**4.3.3.2.5. Bases de Schiff derivadas del 8-hidroxi-1-naftaldehído**

**2-Desoxi-2-[(8-hidroxi-1-naftil)metilén]amino- $\beta$ -D-glucopiranososa (574):** A partir de **436** y siguiendo la misma receta que para **560** se obtuvo **574** (40%); P.f. 177-179°C;  $[\alpha]_{578}$  +44.4°;  $[\alpha]_{546}$  +52.6° (c 0.5, piridina); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  3500-3000 (OH), 1655 (C=N, arom), 1502 (arom), 1078, 1022 (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.61 (1H, s, OH-arom), 8.59 (1H, s, N=CH), 8.00 (1H, d,  $J$  7.9 Hz, H-arom), 7.89 (1H, d,  $J$  6.9 Hz, H-arom), 7.50 (1H, t,  $J$  7.7 Hz, H-arom), 7.37 (2H, m, H-arom), 6.92 (1H, d,  $J_{1,\text{OH}}$  6.4 Hz, C1-OH), 6.86 (1H, d,  $J$  8.0 Hz, H-arom), 5.26 (1H, d,  $J_{3,\text{OH}}$  5.7 Hz, C3-OH), 5.08 (1H, d,  $J_{4,\text{OH}}$  5.5 Hz, C4-OH), 4.78 (1H, t,  $J_{1,2}=J_{1,\text{OH}}$  7.2 Hz, H-1), 4.63 (1H, t,  $J_{6,\text{OH}}=J_{6',\text{OH}}$  5.7 Hz, C6-OH), 3.75 (1H, dd,  $J_{6,\text{OH}}$  5.0 Hz,  $J_{6,6'}$  10.8 Hz, H-6), 3.51 (2H, m,  $J_{2,3} \approx J_{3,4}$  8.9 Hz,  $J_{6',\text{OH}}$  5.9 Hz,  $J_{6,6'}$  11.2 Hz, H-3, H-6'), 3.30 (1H, m,  $J_{4,5}$  8.4 Hz,  $J_{5,6}$  1.3 Hz, H-5), 3.20 (1H, m,  $J_{4,5} \approx J_{3,4}$  8.8 Hz, H-4), 3.04 (1H, t,  $J_{1,2}=J_{2,3}$  8.7 Hz, H-2).  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 168.90 (N=C), 156.50, 136.70, 135.96, 134.25, 131.91, 128.21, 125.04, 122.20, 119.31, 113.76 (C-arom), 95.15 (C-1), 77.18 (C-2), 76.23 (C-5), 74.36 (C-3), 70.42 (C-4), 61.29 (C-6). Análisis calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_6\text{N}\cdot\text{H}_2\text{O}$ : C, 58.11, H, 6.02, N, 3.99; Encontrado: C, H, N.

**2-Desoxi-2-[(8-hidroxi-1-naftil)metilén]amino- $\alpha$ -D-glicero-L-gluco-heptopiranososa**

(575): A partir de **126** y siguiendo la misma receta que para **560** se obtuvo **575** (70%); Pf. 191-192°C;  $[\alpha]_D$  -27.8°;  $[\alpha]_{578}$  -29.54°;  $[\alpha]_{546}$  -35.5° (c 0.5, piridina); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{máx}$  3300-2922 (OH), 1636 (C=N), 1456 (aromáticos), 1132, 1049 (C-O), 820, 754  $\text{cm}^{-1}$  (aromáticos).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  15.22 (1H, s.a, OH-arom), 8.55 (1H, s, CH=N), 7.98 (1H, d,  $J$  8.0 Hz, H-arom), 7.83 (1H, d,  $J$  7.0 Hz, H-arom), 7.49 (1H, t,  $J$  7.6 Hz, H-arom), 7.39 (1H, m, H-arom), 7.32 (1H, d,  $J$  7.4 Hz, H-arom), 6.82 (1H, d,  $J$  8.0 Hz, H-arom), 6.47 (1H, d,  $J_{1,\text{OH}}$  4.3 Hz, OH-1), 5.10 (1H, t,  $J_{1,2}\approx J_{1,\text{OH}}$  3.7 Hz, H-1), 5.10 (1H, t,  $J_{3,\text{OH}}$  5.5 Hz, OH-3), 4.91 (1H, d,  $J_{4,\text{OH}}$  5.8 Hz, OH-4), 4.42 (1H, t,  $J_{7,\text{OH}}$  5.7 Hz, OH-7), 4.24 (1H, d,  $J_{6,\text{OH}}$  7.0 Hz, OH-6), 3.81 (3H, m, H-3, H-4, H-6), 3.45 (3H, m, H-5, H-7, H-7'), 3.26 (1H, dd,  $J_{1,2}$  2.8 Hz,  $J_{2,3}$  9.8 Hz, H-2).  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 169.13 (C=N), 157.08 (2 C, C-arom), 136.80 (C-arom), 136.54 (C-arom), 134.41 (C-arom), 128.53 (C-arom), 125.01 (C-arom), 122.32 (C-arom), 118.90 (C-arom), 114.02 (C-arom), 92.28 (C-1), 70.94 (C-2), 70.58 (C-3), 70.06 (C-5), 69.26 (2C, C-4, C-6), 63.30 (C-7). **Datos del anómero  $\alpha$** : (sólo aparecen listadas las señales que no coinciden con el anómero  $\beta$ ):  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.64 (1H, s.a., OH-arom), 8.56 (1H, s, CH=N), 5.18 (1H, s.a., OH-3), 4.95 (1H, d,  $J_{4,\text{OH}}$  4.6 Hz, OH-4), 4.74 (1H, t,  $J_{1,\text{OH}}\approx J_{1,2}$  6.9 Hz, H-1), 4.52 (1H, t,  $J_{7,\text{OH}}$  5.5 Hz, OH-7), 4.35 (1H, d,  $J_{6,\text{OH}}$  6.7 Hz, OH-6), 3.03 (1H, t,  $J_{1,2}\approx J_{2,3}$  8.1 Hz, H-2).  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 169.13 (C=N), 156.53, 136.54, 134.40, 131.97, 128.21, 124.90, 122.20, 118.90, 113.76 (C-arom), 95.48 (C-1), 76.32 (C-2), 74.72 (C-3), 74.66 (C-5), 73.26 (C-4), 68.76 (C-6), 62.61 (C-7). Análisis calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_7$ : C, 60.47, H, 6.14, N, 3.71; Encontrado: C, 60.20, H, 6.30, N, 3.80.

**4.3.4. Bases de Schiff de aldehídos heterocíclicos.****4.3.4.1. Síntesis de bases de Schiff de heterocícllos pentagonales****Receta general**

A una disolución del clorhidrato de la D-glucosamina (3.0 g, 13.9 mmol) en NaOH 1N (15 mL) se añade el aldehído aromático heterocíclico adecuado (14,22 mmol) con fuerte agitación a temperatura ambiente. Media hora después se lleva al frigorífico y se deja toda la noche. Se concentra hasta que cristaliza. El producto sólido se filtra, se lava con agua a 0 °C, etanol absoluto enfriado y éter etílico. Se seca durante una noche y después se seca a vacío sobre gel de sílice.

**2-Desoxi-2-(2-furfurilidén)amino-β-D-glucopiranososa (581):** (63%), P.f. 164-166°C;  $[\alpha]_D +16.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +17.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +20.8^\circ$  (c 0.5, piridina); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  3500-3000 (OH), 1647 (C=N), 1517 (arom), 1279 (C-O-C éter), 1114, 1081, 1029 (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.99 (1H, s, N=CH), 7.78 (1H, s, arom), 6.92 (1H, m, arom) 6.62 (1H, d,  $J_{\text{C1,OH}}$  5.9 Hz, C1-OH), 6.59 (1H, m, arom), 5.07 (1H, s.a., C4-OH), 4.97 (1H, d,  $J_{1,2}$  4.8 Hz, H-1), 3.70 (1H, d,  $J_{6,6'}$  11.2 Hz, H-6), 3.40 (1H, m,  $J_{2,3}=J_{3,4}$  9.5 Hz, H-3), 3.53 (2H, m, H-3, H-6'), 3.21 (1H, m,  $J_{4,5}$  9.5, H-5), 3.12 (1H, m,  $J_{4,5}\approx J_{3,4}$  8.9 Hz, H-4), 2.76 (1H, t,  $J_{1,2}\approx J_{2,3}$  8.5 Hz, H-2).  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 151.76 (N=C), 151.36, 145.41, 114.84, 112.30 (C-arom), 95.80 (C-1), 78.54 (C-2), 77.14 (C-5), 74.74 (C-3), 70.56 (C-4), 61.49 (C-6). Análisis calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_6$ : C, 51.36, H, 5.88, N, 5.44; Encontrado: C, H, N.

**2-Desoxi-2-(5-metil-2-furfuriliden)amino-β-D-glucopiranososa (582):** (76%), Pf. 125-127°C;  $[\alpha]_D +34.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +35.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +43.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +101.0^\circ$  (c 0.5, piridina); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  3500-2900 (OH), 1645 (C=N), 1584, 1534 (arom), 1298 (C-O-C éter), 1145, 1079, 1014 (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.88 (1H, s, N=CH), 6.79 (1H, d,  $J$  2.8 Hz, arom), 6.56 (1H, d,  $J_{\text{C1,OH}}$  6.8 Hz, C1-OH), 6.22 (1H, d,  $J$  2.4 Hz, arom), 4.95 (1H, d,  $J_{\text{C4,OH}}$  5.2 Hz, C4-OH), 4.87 (1H, d,  $J_{\text{C3,OH}}$  6.0 Hz, C3-OH), 4.65 (1H, t,  $J_{\text{C1,OH}}=J_{1,2}$  7.0 Hz, H-1), 4.57 (1H, t,  $J_{\text{C6,OH}}=J_{\text{C6',OH}}$  5.6 Hz, C6-OH), 3.71 (1H, ddd,  $J_{\text{C6,OH}}$  5.6 Hz,  $J_{5,6}$  1.9 Hz,  $J_{6,6'}$  9.8 Hz, H-6), 3.47 (1H, dt,  $J_{\text{C6',OH}}\approx J_{5,6}$  5.8 Hz,  $J_{6,6'}$  11.6 Hz, H-6'), 3.40 (1H, dt,  $J_{\text{C3,OH}}$  6.0 Hz,  $J_{2,3}=J_{3,4}$  8.8 Hz, H-3), 3.21 (1H, m,  $J_{5,6'}$  1.7 Hz,  $J_{5,6}$  5.6,  $J_{4,5}$  8.9 Hz, H-5), 3.12 (1H, dt,  $J_{\text{C4,OH}}$  5.2 Hz,  $J_{3,4}\approx J_{4,5}$  8.9 Hz, H-4), 2.71 (1H, t,  $J_{1,2}\approx J_{2,3}$  8.4 Hz, H-2).  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 155.42 (N=C), 151.53, 151.09, 117.26, 109.21 (C-arom), 96.56 (C-1), 79.33 (C-2), 77.86 (C-5), 75.58 (C-3), 71.30 (C-4), 62.26 (C-6), 14.48 ( $\text{CH}_3$ ). Análisis calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_{10}$ : C, 49.82, H, 6.62, N, 4.84; Encontrado: C, 49.98, H, 6.30, N, 4.90.

**2-Desoxi-2-(2-tienilmetilén)amino-β-D-glucopiranososa (583):** (58%), P.f. 138-139°C; IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  3500-3000 (OH), 1629 (C=N), 1425 (arom), 1249 (C-O-C éter), 1111, 1068, 1024, 987 (C-O), 723 (arom)  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.31 (1H, s, N=CH), 7.64 (1H, d,  $J$  5.2 Hz, arom), 7.48 (1H, d,  $J$  4.0 Hz, arom), 7.13 (1H, m, arom), 6.60 (1H, s.a, C1-OH), 5.03 (1H, s.a, C4-OH), 4.67 (1H, t,  $J_{\text{C1,OH}}=J_{1,2}$  6.4 Hz, H-1), 4.64 (1H, m, C3-OH), 3.71 (1H, d,  $J_{6,6'}$  10.4 Hz, H-6), 3.49 (1H, dd,  $J_{5,6}$  5.4 Hz,  $J_{6,6'}$  11.8 Hz, H-6'), 3.40 (1H, t,  $J_{2,3}=J_{3,4}$  8.0 Hz, H-3), 3.22 (1H, m, H-5), 3.16 (1H, t,  $J_{3,4}\approx J_{4,5}$  9.2 Hz, H-4), 2.80 (1H, t,  $J_{1,2}\approx J_{2,3}$  8.4 Hz, H-2).  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 156.01

(N=C), 151.53, 151.09, 117.26, 109.21 (C-arom), 95.72 (C-1), 77.97 (C-2), 77.03 (C-5), 74.64 (C-3), 70.57 (C-4), 61.41 (C-6).

***1,3,4,5-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-(5-metil-2-furfuriliden)amino-β-D-glucopiranososa***

**(584):** A una disolución del clorhidrato de 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-amino-2-desoxi-β-D-glucopiranososa (3.0 mmol) en etanol 96% (14 mL) se adiciona acetato sódico (3 mmol) disuelto en agua (2 mL) y piridina (0.8 mL). A continuación, se le añade el 5-metilfurfural (0.38 g, 3.0 mmol) y se calienta durante unos minutos en un baño de agua hirviendo. Se filtra en caliente para eliminar las impurezas y se deja a temperatura ambiente. Después, se deja una noche en el frigorífico. Se le añade un poco de acetona y al momento cristaliza un sólido que se filtra y se lava con éter etílico y unas gotas de etanol 96%. Finalmente, se seca a vacío sobre gel de sílice (6%); Pf. 181-183°C;  $[\alpha]_D^{25} +108.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +114.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +135.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +287.6^\circ$  (*c* 0.5, piridina); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}$  1742 (C=O), 1638 (C=N), 1605, 1513 (arom), 1221 (C-O-C éter), 1068, 1035 (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.16 (1H, s, N=CH), 7.66 (1H, m, arom), 6.92 (1H, m, arom), 5.94 (1H, d,  $J_{1,2}$  8.0 Hz, H-1), 5.43 (1H, t,  $J_{2,3}=J_{3,4}$  9.4 Hz, H-3), 5.15 (1H, t,  $J_{3,4}=J_{4,5}$  9.8 Hz, H-4), 4.38 (1H, dd,  $J_{5,6}$  4.4 Hz,  $J_{6,6'}$  12.0 Hz, H-6), 4.13 (1H, dd,  $J_{6,6'}$  12.2 Hz,  $J_{5,6'}$  1.8 Hz, H-6'), 3.98 (1H, ddd,  $J_{4,5}$  10.0 Hz,  $J_{5,6}$  4.3 Hz,  $J_{5,6'}$  1.9 Hz, H-5), 3.85 (1H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3.45 (1H, dd,  $J_{1,2}$  8.2 Hz,  $J_{2,3}$  10.1 Hz, H-2), 2.10, 2.05, 2.04, 1.87 (4x3H, s,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 170.69, 169.90, 168.77 (C=O), 164.29 (N=C), 162.28 (C=O), 131.99, 130.23, 128.26, 114.03 (C-arom), 93.13 (C-1), 73.24 (C-2), 72.94 (C-5), 72.72 (C-3), 67.99 (C-4), 61.81 (C-6), 20.80, 20.68, 20.62, 20.50 ( $\text{CH}_3$ ).

***1,3,4,5-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-(2-tienilmetilén)amino-β-D-glucopiranososa*** **(585):** A partir de 2-tiofencarbaldehído y siguiendo el procedimiento utilizado en la síntesis de **584** se obtuvo **585** (8%), P.f. 137-140°C;  $[\alpha]_{578} +111.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +132.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +101.0^\circ$  (*c* 0.5, cloroformo); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}$  1753 (C=O), 1634 (C=N), 1432 (aromáticos), 1212 (C-O-C, éster), 1101, 1079, 1030 (C-O), 901  $\text{cm}^{-1}$  (arom);  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.33 (1H, s, N=CH), 7.45 (1H, d,  $J$  4.8 Hz, arom), 7.38 (1H, d,  $J$  4.0 Hz, arom) 7.09 (1H, t,  $J$  4.4 Hz, H-arom), 5.92 (1H, d,  $J_{1,2}$  8.0 Hz, H-1), 5.43 (1H, t,  $J_{2,3}=J_{3,4}$  8.4 Hz, H-3), 5.14 (1H, t,  $J_{3,4}=J_{4,5}$  9.8 Hz, H-4), 4.37 (1H, dd,  $J_{5,6}$  4.0 Hz,  $J_{6,6'}$  12.8 Hz, H-6), 4.12 (1H, dd,  $J_{6,6'}$  12.8 Hz,  $J_{5,6'}$  2.0 Hz, H-6'), 3.97 (1H, ddd,  $J_{4,5}$  9.8 Hz,  $J_{5,6}$  4.0 Hz,  $J_{5,6'}$  2.0 Hz, H-5), 3.45 (1H, dd,  $J_{1,2}$  7.8 Hz,  $J_{2,3}$  9.8 Hz, H-2), 2.10, 2.04, 1.92 (4x3H, s,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 170.59, 169.81, 169.38, 168.59 (C=O), 157.92 (N=C), 131.71, 130.38, 127.38 (C-arom), 92.89 (C-1), 73.03 (C-2), 72.57 (C-5), 72.57 (C-3),

67.87 (C-4), 61.65 (C-6), 20.68, 20.59, 20.44 (CH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub>S: C, 48.34, H, 5.53, N, 5.12; Encontrado: C, H, N.

#### 4.3.4.2. Síntesis de bases de Schiff de heterociclos hexagonales.

**2-Desoxi-2-(3-piridilmetilén)amino-β-D-glucopiranososa (586):** A una disolución del clorhidrato de la D-glucosamina (3.0 g, 13.9 mmol) en NaOH 1N (15 mL) se añade el 3-piridincarbaldéido (1.5 g, 14.2 mmol) con fuerte agitación a temperatura ambiente. Media hora después se lleva al frigorífico y se deja toda la noche. El producto sólido se filtra, se lava con agua a 0 °C, etanol absoluto enfriado y éter etílico. Se seca durante una noche y después se seca a vacío sobre gel de sílice (60%), P.f. 181.5-183°C; [α]<sub>D</sub> +32.0°; [α]<sub>578</sub> +33.6°; [α]<sub>546</sub> +40.0°; [α]<sub>436</sub> +87.2° (c 0.5, piridina); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{máx}$  3500-3000 (OH), 1644 (C=N), 1589, 1422 (arom), 1048, 1014 (C-O) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.89 (1H, s, N=CH), 8.63 (1H, d, *J* 3.2 Hz, arom), 8.28 (1H, s, arom), 8.13 (1H, d, *J* 8.0 Hz, arom), 7.47 (1H, dd, *J* 4.8 Hz, *J* 8.0 Hz, arom), 6.65 (1H, d, *J*<sub>C1,OH</sub> 6.8 Hz, C1-OH), 5.08 (1H, d, *J*<sub>C4,OH</sub> 5.6 Hz, C4-OH), 5.00 (1H, d, *J*<sub>C3,OH</sub> 4.8 Hz, C3-OH), 4.76 (1H, t, *J*<sub>C1,OH</sub>=*J*<sub>1,2</sub> 7.0 Hz, H-1), 4.64 (1H, t, *J*<sub>C6,OH</sub>=*J*<sub>C6',OH</sub> 5.4 Hz, C6-OH), 3.73 (1H, dd, *J*<sub>C6,OH</sub> 5.4 Hz, *J*<sub>6,6'</sub> 10.2 Hz, H-6), 3.52 (1H, dd, *J*<sub>C6',OH</sub> 5.4 Hz, *J*<sub>6,6'</sub> 11.8 Hz, H-6'), 3.46 (1H, m, H-3), 3.26 (1H, m, *J*<sub>4,5</sub> 9.2 Hz, H-5), 3.19 (1H, dt, *J*<sub>C4,OH</sub> 4.8 Hz, *J*<sub>3,4</sub>≈*J*<sub>4,5</sub> 8.9 Hz, H-4), 2.89 (1H, t, *J*<sub>1,2</sub>≈*J*<sub>2,3</sub> 8.6 Hz, H-2). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 160.13 (N=C), 151.58, 149.48, 139.99, 131.80, 124.19 (C-arom), 95.69 (C-1), 78.64 (C-2), 78.64 (C-5), 74.55 (C-3), 70.42 (C-4), 61.41 (C-6). Análisis calculado para C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C, 53.73, H, 6.01, N, 10.44; Encontrado: C, H, N.

**2-Desoxi-2-(piridoxilidén)amino-α-D-glucopiranososa (606):** A una disolución del clorhidrato de la D-glucosamina (0.5 g, 2.3 mmol) en H<sub>2</sub>O (3 mL) se adiciona bicarbonato sódico (0.39 g, 4.7 mmol) y se deja en agitación unos minutos. Posteriormente se adiciona el clorhidrato de piridoxal (0.48 g, 2.32 mmol) disuelto en la mínima cantidad de H<sub>2</sub>O y se agita a temperatura ambiente hasta que, se separa un sólido de un color amarillo intenso que se filtra y se lava con agua fría, etanol frío y éter etílico abundante y se seca a vacío sobre gel de sílice (0.56 g, 73%), Pf. 175-177°C; [α]<sub>D</sub> +176.2°; [α]<sub>578</sub> +187.2°; [α]<sub>546</sub> +227.2° (c 0.5, piridina); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{máx}$  3300-2900 (OH), 1646 (C=N), 1537 (arom), 1264 (C-O-C éter), 1189, 1035 cm<sup>-1</sup> (C-O). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.98 (1H, s, OH-arom), 8.83 (1H, s, N=CH), 7.81 (1H, s, arom), 6.74 (1H, d, *J*<sub>C1,OH</sub> 4.5 Hz, C1-OH), 5.36 (1H, t, *J*<sub>CH2,OH</sub> 5.2 Hz, OH), 5.12 (1H, d, *J*<sub>C4,OH</sub>

5.8 Hz, C4-OH), 5.07 (2H, m, C3-OH, H-1), 4.62 (2H, d,  $J_{\text{CH}_2,\text{OH}}$  4.6 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.54 (1H, t,  $J_{\text{C}_6,\text{OH}}$  5.7 Hz, C6-OH), 3.66 (2H, m,  $J_{\text{C}_6,\text{OH}}$  5.7 Hz,  $J_{6,6'}$  13.3 Hz, H-6, H-3), 3.54 (1H, dd,  $J_{\text{C}_6,\text{OH}}$  5.9 Hz,  $J_{6,6'}$  11.7 Hz, H-6'), 3.27 (1H, dd,  $J_{1,2}$  3.1 Hz,  $J_{2,3}$  9.6 Hz, H-2), 3.20 (1H, m,  $J_{4,5}$  9.4 Hz, H-5), 2.36 (3H, s, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 164.39 (N=C), 156.50, 149.53, 136.13, 118.51 (C-arom), 92.00 (C-1), 72.73 (C-2), 72.29 (C-5), 71.13 (C-3), 70.69 (C-4), 61.37 (C-6), 58.62 (CH<sub>2</sub>), 19.07 (CH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: C, 51.22, H, 6.14, N, 8.53; Encontrado: C, H, N.

**2-Desoxi-2-(piridoxilidén)amino- $\alpha$ -D-galactopiranososa (607):** A partir de **706** y siguiendo el procedimiento utilizado en la síntesis de **606** se obtuvo **607** (0.50 g, 65%); Pf. 154-156 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}$  +156.8°;  $[\alpha]_{578}$  +166.6°;  $[\alpha]_{546}$  +203° (*c* 0.5, piridina); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}$  3300-2900 (OH), 1641 (C=N), 1532 (arom), 1260 (C-O-C éter), 1150, 1002 (C-O), 836 cm<sup>-1</sup> (aromático). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  15.07 (1H, s, OH-arom), 8.83 (1H, s, N=CH), 7.77 (1H, s, arom), 6.66 (1H, d,  $J_{\text{C}_1,\text{OH}}$  4.7 Hz, C1-OH), 5.32 (1H, t,  $J_{\text{CH}_2,\text{OH}}$  5.4 Hz, OH), 5.10 (1H, t,  $J_{1,2} \approx J_{\text{C}_1,\text{OH}}$  4.0 Hz, H-1), 4.85 (1H, d,  $J_{\text{C}_3,\text{OH}}$  7.4 Hz, C3-OH), 4.68 (1H, d,  $J_{\text{C}_4,\text{OH}}$  4.4 Hz, C4-OH), 4.61 (3H, m,  $J_{\text{CH}_2,\text{OH}}$  5.3 Hz, CH<sub>2</sub>, C6-OH), 3.95 (1H, t,  $J_{5,6} \approx J_{5,6'}$  6.3 Hz,  $J_{4,5}$  0 Hz, H-5), 3.81 (2H, m, H-3, H-4), 3.63 (1H, dd,  $J_{1,2}$  1.9 Hz,  $J_{2,3}$  9.8 Hz, H-2), 3.47 (1H, dd,  $J_{\text{C}_6,\text{OH}} \approx J_{5,6}$  5.5 Hz,  $J_{6,6'}$  11.2 Hz, H-6), 3.54 (1H, dd,  $J_{\text{C}_6,\text{OH}} \approx J_{5,6}$  5.5 Hz,  $J_{6,6'}$  10.8 Hz, H-6'), 2.34 (3H, s, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 164.59 (N=C), 157.34, 149.94, 135.60, 132.87, 118.10 (C-arom), 92.17 (C-1), 71.12 (C-2), 68.09 (C-5), 67.91 (C-3), 67.91 (C-4), 60.96 (C-6), 58.62 (CH<sub>2</sub>), 19.11 (CH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: C, 51.22, H, 6.14, N, 8.53; Encontrado: C, 50.90, H, 6.36, N, 8.28.

**2-Desoxi-2-(piridoxilidén)amino- $\beta$ -D-glicero-L-gluco-heptopiranososa (608):** A partir de **126** y siguiendo el procedimiento utilizado en la síntesis de **606** se obtuvo **608** (0.55 g, 76%); 152-154 °C; IR (KBr)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}$  3300-2900 (OH), 1639 (C=N), 1532 (arom), 1263 (C-O-C éter), 1144, 1097, 1039 cm<sup>-1</sup> (C-O).  $[\alpha]_{\text{D}}$  -136.4°;  $[\alpha]_{578}$  -142.0°;  $[\alpha]_{546}$  -169.6°; (*c* 0.5, piridina); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.96 (1H, s, OH-arom), 8.81 (1H, s, CH=N), 7.81 (1H, s, H-arom), 6.56 (1H, d,  $J_{1,\text{OH}}$  4.5 Hz, OH-1), 5.33 (1H, t,  $J_{\text{CH}_2,\text{OH}}$  5.3 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 5.06 (1H, t,  $J_{1,2} \approx J_{1,\text{OH}}$  3.9 Hz, H-1), 5.03 (1H, d,  $J_{3,\text{OH}}$  5.6 Hz, OH-3), 4.93 (1H, d,  $J_{4,\text{OH}}$  5.8 Hz, OH-4), 4.62 (1H, d,  $J_{\text{CH}_2,\text{OH}}$  5.2 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 4.40 (1H, t,  $J_{7,\text{OH}}$  5.7 Hz, OH-7), 4.22 (1H, d,  $J_{6,\text{OH}}$  7.0 Hz, OH-6), 3.81 (1H, c,  $J_{6,7} \approx J_{6,7'} \approx J_{6,\text{OH}}$  6.8 Hz, H-6), 3.77 (1H, d,  $J_{4,5}$  10.5 Hz, H-5), 3.72 (1H, dt,  $J_{3,4}$  5.8 Hz,  $J_{2,3}$  9.3 Hz, H-3), 3.45 (1H, dd,  $J_{3,4}$  5.8 Hz,  $J_{4,5}$  9.3 Hz, H-4), 3.41 (2H, m, H-7, H-7'), 3.24 (1H, dd,  $J_{1,2}$  2.4 Hz,  $J_{2,3}$  9.5 Hz, H-2). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 164.25 (C=N), 156.42 (C-arom), 149.44 (C-

arom), 136.07 (C-arom), 132.82 (2 C, C-arom), 118.43 (C-arom), 92.01 (C-1), 72.18 (C-2), 71.27 (C-3), 70.56 (C-5), 69.78 (C-4), 69.15 (C-6), 63.16 (C-7), 58.53 (CH<sub>2</sub>), 19.02 (CH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>: C, 50.13, H, 6.45, N, 7.80; Encontrado: C, 50.26, H, 6.23, N, 7.51.

**1,3,4,5-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-(3-piridilmetilén)amino-β-D-glucopiranososa (610):** A partir de **50** y siguiendo el procedimiento utilizado en la síntesis de **606** se obtuvo **610** (21%), P.f. 156.5-158°C; [α]<sub>D</sub> +65.0°; [α]<sub>578</sub> +67.2°; [α]<sub>546</sub> +79.0°; [α]<sub>436</sub> +160.6° (c 0.5, piridina); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  1754 (C=O), 1649 (C=N), 1589 (aromáticos), 1216 (C-O-C, éster), 1182, 1033 (C-O), 904 cm<sup>-1</sup> (arom); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.83 (1H, s, arom), 8.70 (1H, m, arom), 8.29 (1H, s, CH=N), 8.13 (1H, m, H-arom), 7.37 (1H, m, arom), 5.97 (1H, d,  $J_{1,2}$  7.6 Hz, H-1), 5.46 (1H, t,  $J_{2,3}=J_{3,4}$  9.6 Hz, H-3), 5.16 (1H, t,  $J_{3,4}=J_{4,5}$  9.8 Hz, H-4), 4.39 (1H, dd,  $J_{5,6}$  3.8 Hz,  $J_{6,6'}$  12.6 Hz, H-6), 4.14 (1H, dd,  $J_{6,6'}$  12.4 Hz,  $J_{5,6'}$  1.6 Hz, H-6'), 4.00 (1H, ddd,  $J_{4,5}$  10.2 Hz,  $J_{5,6}$  4.5 Hz,  $J_{5,6'}$  2.1 Hz, H-5), 3.54 (1H, t,  $J_{1,2} \approx J_{2,3}$  9.0 Hz, H-2), 2.11, 2.05, 2.04, 1.90 (4x3H, s, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 170.62, 169.80, 169.44, 168.65 (C=O), 162.25 (N=C), 152.40, 150.64, 134.75, 130.84, 123.87 (C-arom), 92.83 (C-1), 73.03 (C-2), 72.91 (C-5), 72.79 (C-3), 67.87 (C-4), 61.69 (C-6), 20.76, 20.64, 20.49 (CH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>: C, 55.04, H, 5.54, N, 6.42; Encontrado: C, H, N.

**1,3,4,5-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-(4-piridilmetilén)amino-β-D-glucopiranososa (611):** (79%), P.f. 146-148°C; [α]<sub>D</sub> +64.4°; [α]<sub>578</sub> +68.4°; [α]<sub>546</sub> +80.6°; [α]<sub>436</sub> +166.2° (c 0.5, piridina); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  1742 (C=O), 1648 (C=N), 1594 (aromáticos), 1249, 1207 (C-O-C, éster), 1176, 1025 (C-O), 815 cm<sup>-1</sup> (arom); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.71 (1H, s, arom), 8.25 (1H, s, CH=N), 7.58 (1H, d,  $J$  6.0 Hz, H-arom), 5.99 (1H, d,  $J_{1,2}$  8.8 Hz, H-1), 5.47 (1H, t,  $J_{2,3}=J_{3,4}$  9.8 Hz, H-3), 5.16 (1H, t,  $J_{3,4}=J_{4,5}$  9.6 Hz, H-4), 4.39 (1H, dd,  $J_{5,6}$  4.4 Hz,  $J_{6,6'}$  12.4 Hz, H-6), 4.14 (1H, dd,  $J_{6,6'}$  12.8 Hz,  $J_{5,6'}$  2.4 Hz, H-6'), 4.02 (1H, ddd,  $J_{4,5}$  10.7 Hz,  $J_{5,6}$  4.4 Hz,  $J_{5,6'}$  1.8 Hz, H-5), 3.56 (1H, t,  $J_{1,2}$  8.0 Hz,  $J_{2,3}$  9.6 Hz, H-2), 2.11, 2.05, 2.04, 1.90 (4x3H, s, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 170.50, 169.71, 169.29, 168.47 (C=O), 163.25 (N=C), 150.49, 141.60, 121.98 (C-arom), 92.62 (C-1), 72.84 (C-2), 72.69 (C-5), 72.69 (C-3), 67.72 (C-4), 61.56 (C-6), 20.65, 20.53, 20.35 (CH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>: C, 55.04, H, 5.54, N, 6.42; Encontrado: C, H, N.

**1,3,4,5-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-(piridoxilidén)amino-β-D-glucopiranososa (612):** A una disolución del clorhidrato de 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-amino-2-desoxi-β-D-glucopiranososa (1.15 g, 3.0 mmol) en etanol 96% (14 mL) se adiciona acetato sódico (0.49 g, 6.0 mmol) disuelto en agua (4 mL) y piridina (0.8 mL). Se añade el piridoxal (0.61 g, 3.0 mmol) y se calienta con agitación durante unos minutos en un baño de agua hirviendo. Se filtra en caliente para eliminar impurezas y se deja a temperatura ambiente. Seguidamente, se evapora a sequedad, se disuelve en metanol y se deja toda la noche en el frigorífico. Se filtra el sólido que ha precipitado y se lava con etanol 96% enfriado y éter etílico. Se seca a vacío sobre gel de sílice (0.78 g, 67%). Pf. 159-160°C;  $[\alpha]_D +72.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +84.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +95.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +237.2^\circ$  (*c* 0.5, cloroformo); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{máx}$  3450-3200 (OH), 1760 (C=O), 1632 (C=N), 1229 (C-O-C, éster), 1080, 1046 (C-O); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.67 (1H, s, OH-arom), 8.93 (1H, s, CH=N), 7.62 (1H, s, H-arom), 5.98 (1H, d, *J*<sub>1,2</sub> 8.0 Hz, H-1), 5.47 (1H, t, *J*<sub>2,3</sub>=*J*<sub>3,4</sub> 9.8 Hz, H-3), 5.17 (1H, t, *J*<sub>3,4</sub>=*J*<sub>4,5</sub> 9.8 Hz, H-4), 4.74 (2H, c, *J*<sub>CH<sub>2</sub>,CH<sub>2</sub></sub> 13.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.37 (1H, dd, *J*<sub>5,6</sub> 4.0 Hz, *J*<sub>6,6'</sub> 12.8 Hz, H-6), 4.15 (1H, d, *J*<sub>6,6'</sub> 10.8 Hz, H-6'), 4.01 (1H, dd, *J*<sub>4,5</sub> 10.8 Hz, *J*<sub>5,6'</sub> 2.4 Hz, *J*<sub>4,5</sub> 10.4 Hz, H-5), 3.64 (1H, t, *J*<sub>1,2</sub>=*J*<sub>2,3</sub> 9.4 Hz, H-2), 2.43 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.11, 2.06, 2.05, 1.93 (4x3H, s, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 170.59, 169.68, 168.68, 167.13 (C=N), 154.25, 150.64, 137.66, 132.30, 119.60 (C-arom), 92.40 (C-1), 72.82 (C-2), 72.69 (C-5), 71.48 (C-3), 67.63 (C-4), 61.54 (C-6), 59.93 (CH<sub>2</sub>), 20.67, 20.55, 20.37, 18.58 (CH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub>: C, 52.28, H, 5.43, N, 5.81; Encontrado: C, H, N.

### 4.3.5 Otras bases de Schiff.

#### 4.3.5.1. Bases de Schiff derivadas de dialdehídos aromáticos

**1,3,4,5-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-(3-formilbenciliden)amino-α-D-glucopiranososa (617):** A una suspensión del bromhidrato de la 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-amino-2-desoxi-α-D-glucopiranososa (3.0 mmol) en etanol (14 mL) se adiciona acetato sódico anhidro (0.25 g, 3.0 mmol) disuelto en agua (2 mL) y el 1.4-bencenodicarbaldehído (3.0 mmol) y se calienta en un baño de agua hirviendo unos minutos. Se filtra para eliminar impurezas y se deja a temperatura ambiente. Al enfriar cristaliza, si no es así se concentra hasta cristalización. Se deja enfriar en el frigorífico, se filtra y se lava con etanol acuoso al 50% enfriado (36 %.); Pf. 158-160°C; IR (KBr)  $\bar{\nu}_{máx}$  1751 (C=O, acetato), 1699 (CH=O), 1648 (C=N), 1227 (C-O-C, éster), 1030 cm<sup>-1</sup> (C-O); <sup>1</sup>H-RMN

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10.06 (1H, s, CHO), 8.38 (1H, s, CH=N), 8.16 (1H, s, H-arom), 7.98 (2H, dt,  $J$  1.4 Hz,  $J$  7.6 Hz, H-arom), 7.59 (2H, t,  $J$  7.6 Hz, H-arom), 6.26 (1H, d,  $J_{1,2}$  3.6 Hz, H-1), 5.65 (1H, t,  $J_{2,3}=J_{3,4}$  10.0 Hz, H-3), 5.20 (1H, t,  $J_{3,4}=J_{4,5}$  9.8 Hz, H-4), 4.37 (1H, dd,  $J_{6,6'}$  12.2 Hz,  $J_{5,6}$  4.2 Hz, H-6), 4.28 (1H, ddd,  $J_{4,5}$  10.2 Hz,  $J_{5,6}$  3.9 Hz,  $J_{5,6'}$  2.0 Hz, H-5), 4.13 (1H, dd,  $J_{6,6'}$  12.4 Hz,  $J_{5,6}$  2.4 Hz, H-6'), 3.77 (1H, dd,  $J_{1,2}$  3.6 Hz,  $J_{2,3}$  10.0 Hz, H-2), 2.24, 2.12, 2.06, 1.90 (4x3H, s, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 191.61 (CHO), 170.65, 169.75, 168.93 (C=O), 163.80 (N=C), 136.66, 136.11, 133.78, 132.23, 129.80, 129.47 (C-arom), 91.47 (C-1), 70.90 (C-2), 70.84 (C-5), 70.09 (C-3), 68.08 (C-4), 61.74 (C-6), 21.01, 20.71, 20.65, 20.53 (CH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>10</sub>: C, 57.02, H, 5.44, N, 3.02; Encontrado: C, H, N.

***1,3,4,5-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-(4-formilbenciliden)amino- $\alpha$ -D-glucopiranososa***

**(618)**: A partir de 1,4-bencenodicarbaldehído y siguiendo la receta de **617** se obtuvo **618** (62%); Pf. 189-190°C;  $[\alpha]_D^{20}$  +110.0°;  $[\alpha]_{578}$  +115.2°;  $[\alpha]_{546}$  +134.6°;  $[\alpha]_{436}$  +257.2° ( $c$  0.5, cloroformo); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}$  1756, 1737 (C=O, acetatos), 1692 (CHO), 1648 (C=N), 1255, 1225 (C-O-C, éster), 1032 cm<sup>-1</sup> (C-O); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10.1 (1H, s, CHO), 8.38 (1H, s, CH=N), 7.92 (2H, d,  $J$  8.4 Hz, H-arom), 7.84 (2H, d,  $J$  8.4 Hz, H-arom), 6.27 (1H, d,  $J_{1,2}$  3.6 Hz, H-1), 5.65 (1H, t,  $J_{2,3}=J_{3,4}$  10.0 Hz, H-3), 5.20 (1H, t,  $J_{3,4}=J_{4,5}$  10.0 Hz, H-4), 4.37 (1H, dd,  $J_{6,6'}$  12.2 Hz,  $J_{5,6}$  4.2 Hz, H-6), 4.29 (1H, ddd,  $J_{4,5}$  10.2 Hz,  $J_{5,6}$  4.0 Hz,  $J_{5,6'}$  2.1 Hz, H-5), 4.13 (1H, dd,  $J_{6,6'}$  12.2 Hz,  $J_{5,6}$  2.2 Hz, H-6'), 3.77 (1H, dd,  $J_{1,2}$  3.8 Hz,  $J_{2,3}$  10.2 Hz, H-2), 2.23, 2.12, 2.06, 1.90 (4x3H, s, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 191.67 (CHO), 170.65, 169.81, 169.71, 168.90 (C=O), 164.04 (N=C), 140.21, 138.14, 130.11, 129.92, 129.01 (C-arom), 91.41 (C-1), 71.06 (C-2), 70.84 (C-5), 70.15 (C-3), 68.08 (C-4), 61.77 (C-6), 21.01, 20.74, 20.65, 20.53 (CH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>6</sub>: C, 56.94, H, 5.80, N, 4.74; Encontrado: C, 56.71, H, 5.40, N, 4.70.

***N,N'-bis(1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-desoxi- $\beta$ -D-glucopiranos-2-il)tereftaldehído diimina***

**(619)**: A una disolución del clorhidrato de la 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-amino-2-desoxi- $\beta$ -D-glucopiranososa (1.5 g, 3.0 mmol) en etanol 96% (14 mL) se adiciona acetato sódico (0.25 g, 3.0 mmol) disuelto en agua (2 mL) y piridina (0.8 mL). Se añade 1,4-bencenocarbaldehído (3 mmol) y se calienta con agitación durante unos minutos en un baño de agua hirviendo. Se filtra en caliente para eliminar impurezas y se deja a temperatura ambiente. Seguidamente se lleva al frigorífico y se deja toda la noche. Posteriormente se concentra el disolvente y si no cristaliza se le añade acetona cristalización incipiente del sólido que se filtra y se lava con éter etílico y unas gotas de

etanol 96%. Se seca a vacío sobre gel de sílice (18 %); P.f. 260-262°C;  $[\alpha]_D +139.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +146.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +174.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +378.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{365} 908.8^\circ$  (*c* 0.5, cloroformo); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  1754 (C=O), 1645 (C=N, aromáticos), 1216 (C-O-C, éster), 1076, 1034  $\text{cm}^{-1}$  (C-O);  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.26 (2H, s, CH=N), 7.76 (4H, s, H-arom), 5.98 (2H, d,  $J_{1,2}$  8.0 Hz, H-1), 5.46 (2H, t,  $J_{2,3}=J_{3,4}$  9.8 Hz, H-3), 5.16 (2H, t,  $J_{3,4}=J_{4,5}$  9.8 Hz, H-4), 4.39 (1H, dd,  $J_{6,6'}$  12.6 Hz,  $J_{5,6}$  4.6 Hz, H-6), 4.14 (1H, dd,  $J_{6,6'}$  10.4 Hz,  $J_{5,6'}$  1.6 Hz, H-6'), 4.00 (1H, ddd,  $J_{4,5}$  10.0 Hz,  $J_{5,6}$  4.3 Hz,  $J_{5,6'}$  2.4 Hz, H-5), 3.52 (1H, t,  $J_{1,2}=J_{2,3}$  8.6 Hz, H-2), 2.11, 2.05, 2.03, 1.89 (4x3H, s,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 170.56, 169.77, 169.38, 168.56 (C=O), 164.13 (N=C), 137.76, 128.75 (C-arom), 92.86 (C-1), 72.94 (C-2), 72.73 (C-5), 72.73 (C-3), 67.81 (C-4), 61.66 (C-6), 20.70, 20.58, 20.43 ( $\text{CH}_3$ ). Análisis calculado para  $\text{C}_{36}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_{18}$ : C, 54.54, H, 5.60, N, 3.53; Encontrado: C, 54.27, H, 5.50, N, 3.79.

#### 4.3.5.2. Bases de Schiff de compuestos carbonílicos alifáticos

##### *Receta general*

A una disolución de clorhidrato de la aminoaldosa correspondiente (4.7 mmol) en agua (6 mL) y bicarbonato sódico (0.5 g, 6.0 mmol) se adicionó, lentamente, una disolución de cinamaldehído indicado (5.0 mmol) en metanol (5 mL). La mezcla se mantuvo en agitación, a temperatura ambiente, hasta que se observó, a los pocos minutos, la formación de un precipitado. Posteriormente, se llevó al frigorífico. El producto se lavó con agua fría, etanol absoluto enfriado y, finalmente, con éter etílico abundante.

**2-Cinamilidénamino-2-desoxi- $\beta$ -D-glucopiranososa (61)**; (40%); P.f: 173-175 °C;  $[\alpha]_D +31.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +31.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +37.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +114.0^\circ$  (*c* 0.5, piridina); [Descrito<sup>47</sup> P.f. 187 °C,  $[\alpha]_{546} +57.6^\circ$  (piridina)]; IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  3000-2922 (OH), 1632 (C=N), 1630 (C=C), 1096, 1010 (C-O), 758, 694, 631  $\text{cm}^{-1}$  (aromáticos).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.93 (1H, d,  $J_{\text{CH-CH}}$  8.8 Hz, N=CH-CH), 7.59 (2H, d,  $J$  7.3 Hz H-arom), 7.36 (3H, m, H-arom), 7.11 (1H, d,  $J_{\text{CH=CH}}$  16.1 Hz, CH=CH-Ar), 6.90 (1H, dd,  $J_{\text{CH=CH}}$  16.1 Hz,  $J_{\text{CH-CH}}$  8.8 Hz, CH-CH=CH), 6.56 (1H, d,  $J_{\text{C1,OH}}$  6.7 Hz C1-OH), 4.95 (1H, d,  $J_{\text{C3,OH}}$  4.7 Hz, C3-OH), 4.85 (1H, d,  $J_{\text{C4,OH}}$  5.4 Hz, C4-OH), 4.64 (1H, d,  $J_{1,2}$  7.7 Hz, H-1), 4.56 (1H, t,  $J_{\text{C6,OH}}$  5.3 Hz, C6-OH), 3.72 (1H, dd,  $J_{6,6'}$  11.4 Hz,  $J_{5,6}$  3.1 Hz, H-6), 3.47 (1H, m,  $J_{6,6'}$  11.9 Hz,  $J_{5,6'}$  5.8 Hz, H-6'), 3.36 (1H, m, H-3), 3.21 (1H, m,  $J_{5,6'}$  1.5 Hz,  $J_{5,6}$  5.7 Hz, H-5), 3.13 (1H, dt,  $J_{3,4} \approx J_{4,5}$  9.0 Hz,  $J_{\text{C4-OH}}$  4.2 Hz, H-4), 2.71 (1H, t,  $J_{1,2} \approx J_{2,3}$  8.5 Hz, H-2).

$^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 163.92 (C=N), 141.35 (2C, CH=CH), 135.97, 129.12, 128.55, 127.43 (2C-arom), 95.79 (C-1), 78.55 (C-2), 77.13 (C-5), 74.80 (C-3), 70.48 (C-4), 61.48 (C-6). Análisis calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ : C, 61.42, H, 6.53, N, 4.78; Encontrado: C, 61.20, H, 6.59, N, 4.86.

**2-Desoxi-2-(4-nitrocinamilidén)amino- $\beta$ -D-glucopiranososa (63)**; (49%); Pf: 196-198 °C;  $[\alpha]_{\text{D}} +31.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +31.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +37.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +114.0^\circ$  (c 0.5, piridina); [Descrito<sup>47</sup> Pf. 172-173 °C]; IR (KBr)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}$  3545 (OH), 1634 (C=N), 1510 (aromáticos), 1072, 1013 (C-O), 829, 750  $\text{cm}^{-1}$  (aromáticos).  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.21 (2H, d,  $J$  8.7 Hz, H-arom), 7.99 (1H, d,  $J_{\text{CH-CH}}$  8.6 Hz, N=CH-CH), 7.87 (2H, d,  $J$  8.7 Hz, H-arom), 7.26 (1H, d,  $J$  16.1 Hz, CH=CH-Ar), 7.11 (1H, dd,  $J$  8.7 Hz,  $J_{\text{CH-CH}}$  16.1 Hz, CH-CH=CH), 6.61 (1H, d,  $J_{\text{C1-OH}}$  6.7 Hz, C1-OH), 4.98 (1H, d,  $J_{\text{C4-OH}}$  5.2 Hz, C4-OH), 4.90 (1H, d,  $J_{\text{C3-OH}}$  5.7 Hz, C3-OH), 4.68 (1H, t,  $J_{1,2}$  7.2 Hz, H-1), 4.58 (1H, t,  $J_{\text{C6-OH}}$  5.7 Hz, C6-OH), 3.72 (1H, dd,  $J_{6,6'}$  10.2 Hz,  $J_{5,6}$  5.4 Hz, H-6), 3.48 (1H, m, H-6', H-3), 3.23 (1H, m, H-5), 3.15 (1H, m, H-4), 2.76 (1H, t,  $J_{1,2}\approx J_{2,3}$  8.5 Hz, H-2).  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 163.49 (C=N), 147.36, 142.58 (C-arom), 138.86 (CH=CH), 132.65, 128.43 (C-arom), 124.24 (CH=CH), 95.69 (C-1), 78.69 (C-2), 77.12 (C-5), 74.66 (C-3), 70.42 (C-4), 61.43 (C-6). Análisis calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_7$ : C, 53.25, H, 5.36, N, 8.28; Encontrado: C, 53.03, H, 5.55, N, 8.36.

**2-Cinamilidénamino-2-desoxi- $\beta$ -D-galactopiranososa (65)**; (62%); Pf: 171-172 °C;  $[\alpha]_{\text{D}} +55.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +58.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +70.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +122.2^\circ$  (c 0.5, piridina); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}$  3331 (OH), 1636 (C=N), 1449 (aromáticos), 1163 (C-O-C, éster), 1067 (C-O), 862, 750, 690  $\text{cm}^{-1}$  (aromáticos).  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.95 (1H, d,  $J_{\text{CH-CH}}$  8.8 Hz, N=CH-CH), 7.59 (2H, d,  $J$  8.3 Hz H-arom), 7.36 (3H, m, H-arom), 7.09 (1H, d,  $J_{\text{CH-CH}}$  16.1 Hz, CH=CH-Ar), 6.89 (1H, dd,  $J_{\text{CH-CH}}$  16.1 Hz,  $J_{\text{CH-CH}}$  8.8 Hz, CH-CH=CH), 6.49 (1H, d,  $J_{\text{C1-OH}}$  6.9 Hz, C1-OH), 4.63 (1H, t,  $J_{\text{C6-OH}}$  5.6 Hz, C6-OH), 4.58 (2H, m,  $J_{1,2}$  7.5 Hz,  $J_{\text{C3-OH}}$  5.7 Hz, H-1, C3-OH), 4.45 (1H, d,  $J_{\text{C4-OH}}$  4.5 Hz, C4-OH), 3.66 (1H, t,  $J_{3,4}$  3.8 Hz,  $J_{4,5}$  0 Hz, H-4), 3.58 (2H, m, H-3, H-6), 3.52 (1H, dd,  $J_{6,6'}$  10.7 Hz,  $J_{5,6}$  6.3 Hz, H-6'), 3.43 (1H, t,  $J_{4,5}$  0 Hz,  $J_{5,6}=J_{5,6'}$  6.1 Hz, H-5), 3.02 (1H, dd,  $J_{1,2}$  7.7 Hz,  $J_{2,3}$  9.6 Hz, H-2).  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 163.93 (N=C), 141.03 (2C, CH=CH), 136.00, 129.25, 129.12, 128.64, 127.39 (C-arom), 96.32 (C-1), 75.44 (C-5), 74.87 (C-2), 71.87 (C-3), 67.40 (C-4), 60.98 (C-6). Análisis calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ : C, 61.42, H, 6.53, N, 4.78; Encontrado: C, 61.09, H, 6.54, N, 4.87.

**2-Desoxi-2-(2-metoxicinamilidén)amino-β-D-glucopiranososa (620)**; (94%); P.f. 184-185 °C;  $[\alpha]_D$  -7.4°;  $[\alpha]_{578}$  -8.4°;  $[\alpha]_{546}$  -7.6°;  $[\alpha]_{436}$  +2.4° (c 0.5, piridina); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{máx}$  3500-2800 (OH), 1635 (C=N), 1598 (CH=CH), 1488, 1462 (aromáticos), 1249, 1160 (C-O-C, éster), 1079, 1024, 985 (C-O), 898, 754  $\text{cm}^{-1}$  (aromáticos).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.92 (1H, d,  $J_{=CH-CH}$  8.9 Hz, N=CH-CH), 7.60 (1H, dd,  $J$  7.7 Hz,  $J$  1.2 Hz, H-arom), 7.33 (1H, dt,  $J$  7.7 Hz,  $J$  1.4 Hz, H-arom), 7.26 (1H, d,  $J_{CH=CH}$  16.2 Hz, CH=CH-Ar), 6.97 (1H, t,  $J$  7.5 Hz, H-arom), 6.90 (1H, dd,  $J_{CH=CH}$  16.2 Hz,  $J_{CH-CH}$  8.9 Hz, CH-CH=CH), 6.55 (1H, d,  $J_{C1,OH}$  6.8 Hz, C1-OH), 4.96 (1H, d,  $J_{C3-OH}$  5.2 Hz, C3-OH), 4.84 (1H, d,  $J_{C4-OH}$  5.8 Hz, C4-OH), 4.63 (1H, d,  $J_{1,2}$  7.3 Hz, H-1), 4.57 (1H, t,  $J_{C6-OH}$  5.8 Hz, C6-OH), 3.85 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.71 (1H, ddd,  $J_{6,6'}$  11.5 Hz,  $J_{C6,OH}$  5.5 Hz,  $J_{5,6}$  1.5 Hz, H-6), 3.47 (1H, dt,  $J_{6,6'}$  11.6 Hz,  $J_{C6,OH} \approx J_{5,6}$  5.8 Hz, H-6'), 3.36 (1H, m, H-3), 3.18 (1H, m,  $J_{5,6}$  5.8 Hz,  $J_{5,6'}$  1.6 Hz, H-5), 3.15 (1H, dt,  $J_{3,4} \approx J_{4,5}$  8.9 Hz,  $J_{C4-OH}$  5.3 Hz, H-4), 2.70 (1H, t,  $J_{1,2} \approx J_{2,3}$  8.5 Hz, H-2).  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 164.44 (C=N), 157.19 (C-arom), 136.13 (CH=CH), 130.62, 129.20, 127.74, 124.27 (C-arom), 120.91 (CH=CH), 95.79 (C-1), 78.45 (C-2), 77.09 (C-5), 74.80 (C-3), 70.45 (C-4), 61.45 (C-6), 55.75 (OCH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>6</sub>: C, 59.43, H, 6.55, N, 4.33; Encontrado: C, 58.83, H, 6.41, N, 4.44.

**2-Desoxi-2-(4-hidroxi-3-metoxicinamilidén)amino-β-D-glucopiranososa (621)**; (97%); P.f. 202-204°C;  $[\alpha]_D$  +21.8°;  $[\alpha]_{578}$  +23.6°;  $[\alpha]_{546}$  +30.2° (c 0.5, DMSO); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{máx}$  3400-2800 (OH), 1635 (C=N), 1586 (CH=CH), 1520, 1441 (aromáticos), 1294, 1204, 1155 (C-O-C, éster), 1086, 1029, 982 (C-O), 898, 754  $\text{cm}^{-1}$  (aromáticos).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.41 (1H, s.a, OH-arom), 7.88 (1H, d,  $J_{=CH-CH}$  8.9 Hz, N=CH-CH), 7.15 (1H, d,  $J$  1.8 Hz H-arom), 6.97 (2H, m,  $J_{CH=CH}$  16 Hz, H-arom, CH=CH-Ar), 6.76 (2H, m, H-arom, CH-CH=CH), 6.55 (1H, d,  $J_{C1-OH}$  4.3 Hz, C1-OH), 4.97 (1H, s.a, C3-OH), 4.85 (1H, s.a, C4-OH), 4.62 (1H, s.a, H-1), 4.58 (1H, s.a, C6-OH), 3.80 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.72 (1H, d,  $J_{6,6'}$  11.0 Hz, H-6), 3.47 (1H, m, H-6'), 3.36 (1H, t,  $J_{2,3} \approx J_{3,4}$  8.9 Hz H-3), 3.20 (1H, m, H-5), 3.15 (1H, c,  $J_{3,4} \approx J_{4,5}$  9.1 Hz, H-4), 2.69 (1H, t,  $J_{1,2} \approx J_{2,3}$  8.4 Hz, H-2).  $^{13}\text{C-RMN}$  (50.3 MHz, DMSO- $d_6$ ): 164.16 (C=N), 148.21 (C-arom), 148.15 (C-arom), 141.75 (CH=CH), 127.65, 125.78, 121.56, 115.85 (C-arom), 110.53 (CH=CH), 95.93 (C-1), 78.42 (C-2), 77.14 (C-5), 74.96 (C-3), 70.54 (C-4), 61.51 (C-6), 55.86 (OCH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>7</sub>: C, 56.63, H, 6.50, N, 4.17; Encontrado: C, 56.07, H, 6.50, N, 4.12.

**2-Desoxi-2-cinamilidenamino-α-D-glicero-L-gluco-heptopiranososa (622)**; (25%); P.f. 159-161°C;  $[\alpha]_D$  -22.0°;  $[\alpha]_{578}$  -23.4°;  $[\alpha]_{546}$  -27.6°;  $[\alpha]_{436}$  -67.4° (c 0.5, piridina); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{máx}$  3300 (OH), 1634 (C=N, C=C, aromáticos), 1082, 1018 (C-O), 868, 750, 586

cm<sup>-1</sup> (aromáticos). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.92 (1H, d,  $J_{\text{-CH-CH}}$  8.8 Hz, N=CH-CH), 7.60 (2H, d,  $J$  7.2 Hz H-arom), 7.37 (3H, m, H-arom), 7.11 (1H, d,  $J_{\text{CH=CH}}$  16.1 Hz, CH=CH-Ar), 6.91 (1H, dd,  $J_{\text{CH=CH}}$  16.1 Hz,  $J_{\text{CH-CH}}$  8.8 Hz, -CH=CH-Ar), 6.46 (1H, d,  $J_{1,\text{OH}}$  7.1, OH-1), 4.81 (1H, d,  $J_{3,\text{OH}}$  5.1 Hz, OH-3), 4.77 (1H, d,  $J_{4,\text{OH}}$  5.4 Hz, OH-4), 4.60 (1H, t,  $J_{1,2}\approx J_{1,\text{OH}}$  7.5 Hz, H-1), 4.46 (1H, t,  $J_{7,\text{OH}}$  5.7 Hz, OH-7), 4.24 (1H, d,  $J_{6,\text{OH}}$  6.8 Hz, OH-6), 3.42 (5H, m, H-3, H-4, H-6, H-7, H-7'), 3.24 (1H, dd,  $J_{4,5}$  9.1 Hz,  $J_{5,6}$  0.82 Hz, H-5), 2.70 (1H, t,  $J_{1,2}\approx J_{2,3}$  8.3 Hz, H-2). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 163.84 (C=N), 141.28 (2C=C), 135.98 (C-arom), 129.28 (C-arom), 129.12 (2C-arom), 128.60 (C-arom), 127.42 (C-arom), 96.17 (C-1), 78.63 (C-2), 75.05 (C-3), 74.67 (C-5), 69.32 (C-4), 68.85 (C-6), 62.70 (C-7).

### **Receta general**

A una suspensión de la imina correspondiente (7.1 mmol) en piridina (9.4 mL) se añade anhídrido acético (9.0 mL) con agitación y enfriando exteriormente. Se deja a temperatura ambiente hasta disolución. Después, se vierte sobre agua-hielo (unos 300 mL) y, por agitación y rascado, se separa un sólido que se filtra y se lava con abundante agua fría. Se seca al aire durante la noche y después a vacío sobre gel de sílice

**1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-cinamilidénamino-2-desoxi-β-D-glucopiranososa (623)**; (45%); Pf: 217-218 °C; [α]<sub>D</sub> +58.8°; [α]<sub>578</sub> +62.4°; [α]<sub>546</sub> +75.0°; [α]<sub>436</sub> +185.2°; [α]<sub>365</sub> +530.0° (c 0.5, cloroformo); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}$  2912 (OCH<sub>3</sub>), 1757 (C=O), 1638 (C=N, aromáticos), 1229 (C-O-C, éster), 1169, 1036 (C-O), 760, 694 cm<sup>-1</sup> (aromáticos); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.99 (1H, d,  $J_{\text{-CH-CH}}$  8.8 Hz, N=CH-CH), 7.49 (2H, d,  $J$  8.4 Hz, H-arom), 7.36 (3H, m, H-arom), 7.03 (1H, d,  $J_{\text{CH=CH}}$  16.1 Hz, CH=CH-Ar), 6.86 (1H, dd,  $J_{\text{CH=CH}}$  16.1 Hz,  $J_{\text{CH-CH}}$  8.8 Hz, CH-CH=CH), 5.99 (1H, d,  $J_{1,2}$  8.1 Hz, H-1), 5.38 (1H, t,  $J_{2,3}=J_{3,4}$  9.5 Hz, H-3), 5.13 (1H, t,  $J_{3,4}=J_{4,5}$  9.8 Hz, H-4), 4.37 (1H, dd,  $J_{6,6'}$  12.4 Hz,  $J_{5,6}$  4.5 Hz, H-6), 4.12 (1H, dd,  $J_{6,6'}$  12.4 Hz,  $J_{5,6'}$  2.1 Hz, H-6'), 3.95 (1H, ddd,  $J_{4,5}$  10.1 Hz,  $J_{5,6}$  4.5 Hz,  $J_{5,6'}$  2.1 Hz, H-5), 3.38 (1H, t,  $J_{1,2}=J_{2,3}$  9.0 Hz, H-2), 2.10, 2.07, 2.04, 1.96 (4x3H, s, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 170.66, 169.90, 169.57, 168.66 (4C=O), 166.75 (N=C), 143.89 (2C, CH=CH), 135.09, 129.77, 128.92 (C-arom), 127.47 (2C-arom), 127.32 (C-arom), 93.05 (C-1), 73.18 (C-2), 72.97 (C-5), 72.72 (C-3), 67.96 (C-4), 61.75 (C-6), 20.79, 20.74, 20.65, 20.52 (CH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>9</sub>: C, 59.86, H, 5.90, N, 3.04; Encontrado: C, 59.80, H, 5.94, N, 2.76.

**1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-(4-nitrocinamilidén)amino-β-D-glucopiranososa (624)**; (73%); Pf: 87-89 °C;  $[\alpha]_D +54.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +59.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +71.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +174.0^\circ$  (*c* 0.5, cloroformo); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  2955 (OCH<sub>3</sub>), 1753 (C=O), 1682 (C=N), 1522 (aromáticos), 1219 (C-O-C, éster), 1034 (C-O), 746 cm<sup>-1</sup> (aromáticos); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.26 (1H, dd, *J* 9.0 Hz, H-arom), 8.03 (1H, d, *J*<sub>CH-CH</sub> 8.5 Hz, N=CH-CH), 7.63 (2H, dd, *J* 11.1 Hz, *J* 2.2 Hz, H-arom), 7.08 (1H, d, *J*<sub>CH=CH</sub> 16.1 Hz, CH=CH-Ar), 6.97 (1H, dd, *J*<sub>CH=CH</sub> 16.2 Hz, *J*<sub>CH-CH</sub> 8.5 Hz, CH-CH=CH), 5.91 (1H, d, *J*<sub>1,2</sub> 8.3 Hz, H-1), 5.41 (1H, t, *J*<sub>2,3</sub>=*J*<sub>3,4</sub> 9.7 Hz, H-3), 5.14 (1H, t, *J*<sub>3,4</sub>=*J*<sub>4,5</sub> 9.8 Hz, H-4), 4.38 (1H, dd, *J*<sub>6,6'</sub> 12.5 Hz, *J*<sub>5,6</sub> 4.5 Hz, H-6), 4.13 (1H, dd, *J*<sub>6,6'</sub> 12.4 Hz, *J*<sub>5,6'</sub> 1.9 Hz, H-6'), 3.97 (1H, ddd, *J*<sub>4,5</sub> 10.1 Hz, *J*<sub>5,6</sub> 4.5 Hz, *J*<sub>5,6'</sub> 2.0 Hz, H-5), 3.43 (1H, dd, *J*<sub>1,2</sub> 8.4 Hz, *J*<sub>2,3</sub> 9.6 Hz, H-2), 2.10, 2.07, 2.06, 1.97 (4x3H, s, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 170.66, 169.87, 169.54, 168.60 (C=O), 165.66 (C=N), 148.01 (C-arom), 140.60 (CH=CH), 131.26, 129.02, 127.99 (C-arom), 124.20 (CH=CH), 92.85 (C-1), 72.99 (C-2), 72.70 (C-5), 67.78 (C-3), 67.78 (C-4), 61.63 (C-6), 20.80, 20.73, 20.64, 20.53 (CH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub>: C, 54.54, H, 5.17, N, 5.53; Encontrado: C, H, N.

**1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-cinamilidénamino-2-desoxi-β-D-galactopiranososa (625)**; (71 %); Pf: 205-206 °C;  $[\alpha]_D +41.4^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +101.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +289.4^\circ$  (*c* 0.5, cloroformo); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  2889 (OCH<sub>3</sub>), 1748 (C=O), 1643 (C=N, aromáticos), 1244 (C-O-C, éster), 1065 (C-O), 763, 698 cm<sup>-1</sup> (aromáticos); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.06 (1H, d, *J*<sub>CH-CH</sub> 8.8 Hz, N=CH-CH), 7.49 (2H, d, *J* 6.6 Hz H-arom), 7.37 (3H, m, H-arom), 7.04 (1H, d, *J*<sub>CH=CH</sub> 16.0 Hz, CH=CH-Ar), 6.86 (1H, dd, *J*<sub>CH=CH</sub> 16.0 Hz, *J*<sub>CH-CH</sub> 8.8 Hz, CH-CH=CH), 5.88 (1H, d, *J*<sub>1,2</sub> 8.2 Hz, H-1), 5.46 (1H, d, *J*<sub>3,4</sub> 3.1 Hz, *J*<sub>4,5</sub> 0 Hz, H-4), 5.20 (1H, dd, *J*<sub>3,4</sub> 3.2 Hz, *J*<sub>2,3</sub> 10.4 Hz, H-3), 4.19 (3H, m, H-5, H-6, H-6'), 3.55 (1H, dd, *J*<sub>1,2</sub> 8.4 Hz, *J*<sub>2,3</sub> 10.3 Hz, H-2), 2.18, 2.08, 2.06, 1.95 (4x3H, s, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 170.42, 170.06, 169.57, 168.63 (4C=O), 167.05 (N=C), 143.67 (2C, CH=CH), 135.09, 129.70, 128.90 (C-arom), 127.41 (2C-arom), 127.32 (C-arom), 93.32 (C-1), 71.69 (C-2), 71.48 (C-5), 68.81 (C-3), 65.79 (C-4), 61.22 (C-6), 20.77 (OCH<sub>3</sub>), 20.67 (2 OCH<sub>3</sub>), 20.51 (OCH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>9</sub>: C, 59.86, H, 5.90, N, 3.04; Encontrado: C, 59.48, H, 5.85, N, 2.83.

**1,3,4,6,7-Penta-O-acetil-2-cinamilidénamino-2-desoxi-α-D-glicero-L-gluco-heptopiranososa (626)**; (50%); Pf: 184-187°C;  $[\alpha]_D -10.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} -11.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} -14.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} -58.2^\circ$  (*c* 0.5, cloroformo); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  1750 (C=O), 1636 (C=N), 1433 (C=C, aromáticos), 1215 (C-O-C, éster), 1036 (C-O), 754, 692 cm<sup>-1</sup> (aromáticos). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.98 (1H, s, CH=N), 7.46 (2H, m, H-arom), 7.37 (3H, m, H-arom),

7.02 (1H, d,  $J_{CH=CH}$  16.0 Hz, CH=CH-Ar), 6.85 (1H, dd,  $J_{CH=CH}$  16.0 Hz,  $J_{CH-CH}$  8.8 Hz, -CH=CH-Ar), 5.64 (1H, d,  $J_{1,2}$  8.8 Hz, H-1), 5.36 (2H, m,  $J_{2,3}=J_{3,4}$  9.6 Hz, H-3 y 6), 5.13 (1H, t,  $J_{3,4}=J_{4,5}$  9.7 Hz, H-4), 4.33 (1H, dd,  $J_{6,7}$  5.1 Hz,  $J_{7,7'}$  11.7 Hz, H-7), 4.15 (1H, dd,  $J_{6,7'}$  7.9 Hz,  $J_{7,7'}$  11.5 Hz, H-7'), 3.98 (1H, dd,  $J_{5,6}$  2.0 Hz,  $J_{4,5}$  10.1 Hz, H-5), 3.39 (1H, t,  $J_{1,2}\approx J_{2,3}$  9.0 Hz, H-2), 2.14, 2.11, 1.95 (4x3H, s, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 170.45, 170.18, 169.93, 168.48 (C=O), 166.79 (C=N), 143.97 (2C=C), 135.02 (C-arom), 129.77 (C-arom), 128.87 (C-arom), 127.44 (2C-arom), 127.20 (C-arom), 93.44 (C-1), 73.20 (C-2), 72.90 (C-3), 72.85 (C-5), 67.10 (C-4), 66.69 (C-6), 62.08 (C-7), 20.63, 20.52, 20.46 (CH<sub>3</sub> de acetatos). Análisis calculado para C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>11</sub>·H<sub>2</sub>O: C, 56.62, H, 6.03, N, 2.54; Encontrado: C, 57.01, H, 5.89, N, 2.93.

#### 4.3.5.3. Bases de Schiff derivadas de cetonas.

**3,4,6-Tri-O-acetil-2-amino-2-desoxi-β-D-glucopiranosilazida (139):** <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>) δ 5.02 (1H, t,  $J_{3,4}=J_{4,5}$  9.8 Hz, H-4), 4.93 (1H, t,  $J_{3,4}=J_{2,3}$  9.6 Hz, H-3), 4.77 (1H, d,  $J_{1,2}$  8.8 Hz, H-1), 4.25 (1H, dd,  $J_{5,6}$  5.2 Hz,  $J_{6,6'}$  12.4 Hz, H-6), 4.10 (1H, dd,  $J_{5,6'}$  2.2 Hz,  $J_{6,6'}$  12.2 Hz, H-6'), 3.96 (1H, ddd,  $J_{4,5}$  10.0 Hz,  $J_{5,6}$  4.7 Hz,  $J_{5,6'}$  2.2 Hz, H-5), 2.71 (1H, t,  $J_{1,2}\approx J_{2,3}$  9.4 Hz, H-2), 2.01, 2.00, 1.98 (3x3H, s, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>): 170.87, 170.26, 169.83 (4C=O), 92.48 (C-1), 75.82 (C-2), 74.43 (C-5), 69.40 (C-3), 65.04 (C-4), 62.83 (C-6), 20.80, 20.66, 20.55 (CH<sub>3</sub>). A los tres días se ha formado la **3,4,6-tri-O-acetil-2-amino-2-desoxi-2-hexadeuterio-isopropilidenamino-β-D-glucopiranosilazida (627):** <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>) δ 5.21 (1H, t,  $J_{3,4}=J_{4,5}$  9.8 Hz, H-4), 5.03 (1H, t,  $J_{3,4}=J_{2,3}$  8.6 Hz, H-3), 5.06 (1H, d,  $J_{1,2}$  7.2 Hz, H-1), 4.29 (1H, dd,  $J_{5,6}$  5.2 Hz,  $J_{6,6'}$  12.4 Hz, H-6), 4.14 (1H, dd,  $J_{5,6'}$  2.4 Hz,  $J_{6,6'}$  12.4 Hz, H-6'), 4.08 (1H, ddd,  $J_{4,5}$  10.0 Hz,  $J_{5,6}$  5.4 Hz,  $J_{5,6'}$  2.2 Hz, H-5), 3.59 (1H, t,  $J_{1,2}$  8.6 Hz,  $J_{2,3}$  9.8 Hz, H-2), 2.02, 1.97, 1.91 (3x3H, s, CH<sub>3</sub> de acetatos y acetona). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>): 172.48, 170.80, 170.29 (4C=O), 169.83 (N=C), 90.80 (C-1), 74.54 (C-2), 74.54 (C-5), 69.24 (C-3), 65.05 (C-4), 62.87 (C-6), 20.65, 20.53 (CH<sub>3</sub>).

**3,4,6-tri-O-acetil-2-amino-2-desoxi-2-isopropilidenamino-β-D-glucopiranosilazida (627):**  $[\alpha]_D -22.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} -23.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} -27.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} -47.2^\circ$ ; IR (KBr)  $\nu_{m\acute{a}x}$  2114 (N=N=N, azida), 1747 (C=O, éster), 1668 (C=N), 1240 (C-O-C, éster), 1106, 1065, 1032 cm<sup>-1</sup>(C-O); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.21 (1H, t,  $J_{3,4}=J_{2,3}$  9.6 Hz, H-3), 5.06 (1H, d,  $J_{1,2}$  8.0 Hz, H-1), 5.03 (1H, t,  $J_{3,4}=J_{4,5}$  9.6 Hz, H-4), 4.29 (1H, dd,  $J_{5,6}$  4.8 Hz,  $J_{6,6'}$  12.4 Hz, H-6), 4.14 (1H, dd,  $J_{5,6'}$  2.4 Hz,  $J_{6,6'}$  12.4 Hz, H-6'), 4.08 (1H, ddd,  $J_{4,5}$  9.6 Hz,  $J_{5,6}$  4.8 Hz,  $J_{5,6'}$  2.4 Hz, H-5), 3.59 (1H, t,  $J_{1,2}\approx J_{2,3}$  9.6 Hz, H-2), 2.02, 1.97, 1.91 (3x3H, s, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>): 170.87, 170.26, 169.83 (4C=O), 172.87

(C=N), 90.22 (C-1), 73.91 (C-2), 73.79 (C-5), 68.05 (C-3), 64.14 (C-4), 61.87 (C-6), 20.65, 20.53 (CH<sub>3</sub>).

### 4.3.6. Equilibrios en disolución de las bases de Schiff de 2-amino-2-desoxialdosas.

#### 4.3.6.1. Mutarrotación de iminas derivadas de aldehídos aromáticos sin hidroxilos en la posición contigua al grupo imino.

##### 4.3.6.1.1. Iminas de la D-glucosamina.

**2-Desoxi-2-(4-metoxibencilidén)amino- $\alpha$ -D-glucopiranososa (633):** <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.23 (1H, s, N=CH), 7.70 (2H, d, arom), 6.98 (2H, d, arom), 6.22 (1H, d,  $J_{C1,OH}$  4.2 Hz, C1-OH), 4.92 (2H, m, H-1, OH), 4.49 (1H, t, C6-OH), 3.86 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.42 (1H, dd,  $J_{6,6'}$  12.2 Hz, H-6), 3.14 (1H, d,  $J_{C4,OH}$  5.0 Hz, H-4), 3.07 (1H, dd,  $J_{1,2}$  3.2 Hz,  $J_{2,3}$  9.7 Hz, H-2). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 161.68 (N=C), 161.38, 130.05, 129.34, 114.20 (C-arom), 93.30 (C-1), 75.35 (C-2), 72.70 (C-5), 71.14 (C-3, C-4), 61.54 (C-6), 55.57 (OCH<sub>3</sub>).

**2-Bencilidénamino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa (634):** <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.33 (1H, s, N=CH), 7.76 (2H, m, arom), 7.45 (3H, m, arom), 6.25 (1H, d,  $J_{C1,OH}$  4.4 Hz, C1-OH), 4.95 (2H, m, H-1,  $J_{OH}$  5.6 Hz, OH), 4.49 (1H, t,  $J_{OH,6}$  5.6 Hz, C6-OH), (1H, t,  $J_{2,3} \approx J_{3,4}$  9.4 Hz, H-3), 3.67 (1H, m, H-6), 3.15 (1H, m, H-2). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 162.59 (N=C), 136.48, 130.93, 128.93, 128.50, 128.41 (C-arom), 93.26 (C-1), 75.43 (C-2), 72.76 (C-5), 71.12 (C-3, C-4), 61.60 (C-6).

**2-Desoxi-2-(4-nitrobencilidén)amino- $\alpha$ -D-glucopiranososa (635):** <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.47 (1H, s, N=CH), 8.28 (2H, d, arom), 8.03 (2H, d, arom), 5.97 (1H, d, arom), 5.97 (1H, d, C1-OH), 4.86 (1H, sa, H-1), 4.54 (1H, sa, C6-OH), 3.85 (1H, t,  $J_{2,3} \approx J_{3,4}$  9.0 Hz, H-3), 3.67 (1H, d,  $J_{6,6'}$  11.9 Hz, H-6), 3.22 (1H, dd,  $J_{1,2}$  3.1 Hz, H-2). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 161.10 (N=C), 148.78, 142.14, 129.47, 124.21 (2 C-arom), 93.00 (C-1), 75.44 (C-2), 72.77 (C-5), 71.05 (C-3), 70.97 (C-4), 61.52 (C-6).

**2-Desoxi-(4-hidroxi-3-metoxibencilidén)amino- $\alpha$ -D-glucopiranososa (636):**  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.28 (1H, s, N=CH), 7.31 (3H, s, arom), 6.27 (1H, sa, C1-OH), 4.20 (1H, sa, OH-6), 3.81 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.61 (1H, dd,  $J_{6,6'}$  12.1 Hz, H-6), 3.04 (1H, dd,  $J_{2,3}$  8.3 Hz, H-2).  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 162.01 (N=C), 149.33, 149.33, 148.03, 128.28, 115.75, 110.78 (C-arom), 93.28 (C-1), 72.68 (C-2), 72.68 (C-5), 71.11 (C-3, C-4), 61.52 (C-6), 55.75 (OCH<sub>3</sub>).

**2-Desoxi-2-(3-hidroxibencilidén)amino- $\alpha$ -D-glucopiranososa (637):**  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.55 (1H, s, OH-arom), 8.22 (1H, s, N=CH), 7.23 (1H, t, arom), 7.19 (1H, t, arom), 7.13 (1H, d, arom), 6.84 (1H, dd, arom), 6.22 (1H, d,  $J_{\text{C1,OH}}$  4.4 Hz, C1-OH), 4.92 (2H, m,  $J_{\text{C1,OH}}=J_{1,2}$  4.4 Hz, H-1, C4-OH), 4.45 (1H, t,  $J_{\text{C6,OH}}$  5.7 Hz, C6-OH), 3.80 (1H, dt,  $J_{2,3}$  9.2 Hz,  $J_{\text{C3,OH}}=J_{3,4}$  9.2 Hz, H-3), 3.67 (1H, dd,  $J_{6,6'}$  11.7 Hz,  $J_{5,6}$  5.8 Hz, H-6), 3.54 (1H, dd,  $J_{\text{C6,OH}}\approx J_{5,6}$  5.8 Hz, H-6'), 3.14 (1H, m,  $J_{\text{C4,OH}}=J_{4,5}$  5.1 Hz, H-4), 3.10 (1H, dd,  $J_{1,2}$  3.3 Hz,  $J_{2,3}$  9.9 Hz, H-2).  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 162.50 (N=C), 157.77, 130.05, 120.04, 118.04, 114.13 (C-arom), 93.23 (C-1), 75.34 (C-2), 72.70 (C-5), 71.06 (C-3), 71.18 (C-4), 61.54 (C-6).

**2-Desoxi-2-(3-metoxibencilidén)amino- $\alpha$ -D-glucopiranososa (638):**  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.30 (1H, s, N=CH), 7.34 (3H, m, arom), 7.02 (2H, d, arom), 6.27 (1H, d,  $J_{\text{C1,OH}}$  3.6 Hz, C1-OH), 4.96 (1H, d,  $J_{1,2}$  3.2 Hz, H-1), 4.50 (1H, s.a, C6-OH), 3.78 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.13 (1H, d,  $J_{1,2}$  3.6 Hz,  $J_{2,3}$  9.6 Hz, H-2).  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 162.44 (N=C), 160.07, 137.96, 130.71, 121.46, 117.16, 113.22 (C-arom), 93.20 (C-1), 75.37 (C-2), 72.76 (C-5), 71.18 (C-3), 71.06 (C-4), 61.57 (C-6), 55.47 (OCH<sub>3</sub>).

**2-Desoxi-2-(4-metilbencilidén)amino- $\alpha$ -D-glucopiranososa (639):**  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.28 (1H, s, N=CH), 7.80 (2H, d, arom), 7.24 (2H, d, arom), 6.21 (1H, d,  $J_{\text{C1,OH}}$  4.0 Hz, C1-OH), 4.93 (1H, m, H-1), 4.47 (1H, t, C6-OH), 3.81 (1H, m, H-6), 3.68 (1H, m,  $J_{6,6'}$  11.7 Hz, H-6'), 3.15 (1H, m,  $J_{3,4}\approx J_{4,5}$  8.8 Hz, H-4), 3.11 (1H, dd,  $J_{1,2}$  3.6 Hz,  $J_{2,3}$  10.0 Hz, H-2), 2.39 (3H, s, CH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 162.26 (N=C), 140.55, 134.06, 134.06, 130.09, 128.48 (C-arom), 93.27 (C-1), 75.44 (C-2), 72.77 (C-5), 71.22 (C-3), 71.10 (C-4), 61.58 (C-6), 21.39 (CH<sub>3</sub>).

**2-Desoxi-2-(4-dimetilaminobencilidén)amino- $\alpha$ -D-glucopiranososa (640):**  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.13 (1H, s, N=CH), 7.54 (2H, d,  $J$  8.5 Hz, arom), 6.70 (2H, d,  $J$  8.6

Hz, arom), 6.12 (1H, d,  $J_{C1,OH}$  4.4 Hz, C1-OH), 4.86 (2H, m,  $J_{C3,OH}$  5.2 Hz, C3-OH, H-1), 4.61 (1H, d,  $J_{C4,OH}$  5.2 Hz, C4-OH), 4.44 (1H, t,  $J_{C6,OH}$  5.6 Hz, C6-OH), 3.78 (2H, m, H-3, H-6), 3.65 (1H, m, H-6'), 3.53 (1H, m, H-5), 3.03 (1H, m, H-2).  $^{13}C$ -RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 161.96 (N=C), 129.81, 152.01, 124.51, 111.68 (C-arom), 93.51 (C-1), 75.53 (C-2), 72.74 (C-5), 71.34 (C-3, C-4), 61.64 (C-6).

**Equilibrio en DMSO- $d_6$  de la 2-desoxi-2-(2-metoxibencilidén)amino- $\alpha$ -D-glucopiranososa (641):**  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.64 (1H, s, N=CH), 7.90 (1H, dd,  $J$  8.0 Hz,  $J$  2.0 Hz, arom), 6.70 (2H, d,  $J$  8.6 Hz, arom), 6.20 (1H, d,  $J_{C1,OH}$  4.4 Hz, C1-OH), 4.92 (2H, m,  $J_{C3,OH}$  5.2 Hz, C3-OH, H-1), 4.67 (1H, d,  $J_{C4,OH}$  5.2 Hz, C4-OH), 4.47 (1H, t,  $J_{C6,OH}$  5.6 Hz, C6-OH), 3.67 (1H, m, H-6'), 3.83 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.55 (1H, m, H-5), 3.10 (1H, dd,  $J_{1,2}$  3.6 Hz, H-2).  $^{13}C$ -RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 157.77 (C-arom), 157.53 (N=C), 132.49 (C-arom), 127.23 (C-arom), 124.33 (C-arom), 120.78 (C-arom), 112.09 (C-arom), 93.41 (C-1), 76.03 (C-2), 72.91 (C-5), 71.33 (C-3), 71.27 (C-4), 61.72 (C-6), 56.53 (OCH<sub>3</sub>).

**Equilibrio en piridina de 2-desoxi-2-(2-naftilmetilén)amino- $\alpha$ -D-glucopiranososa (407)**  $^1H$ -RMN (400 MHz, piridina- $d_5$ )  $\delta$  8.87 (1H, s, CH=N), 8.51 (1H, d,  $J$  3.2 Hz, H-arom), 8.34 (1H, d,  $J$  9.6 Hz, H-arom), 8.19 (1H, s, H-arom), 7.88 (2H, m, H-arom), 7.50 (2H, m, arom), 7.26 (2H, sa, OH), 6.48 (1H, t, C6-OH), 5.88 (1H, t, H-1), 5.16 (1H, m,  $J_{3,4} \approx J_{2,3}$  9.9 Hz, H-3), 5.05 (1H, dddd,  $J_{5,6}$  2.3 Hz,  $J_{5,6'}$  5.4 Hz,  $J_{4,5}$  7.5 Hz, H-5), 4.66 (1H, d,  $J_{6,6'}$  10.3 Hz, H-6), 4.56 (1H, dd,  $J_{6,6'}$  11.3 Hz,  $J_{5,6}$  4.5 Hz, H-6'), 4.47 (1H, t,  $J_{3,4} \approx J_{4,5}$  9.1 Hz, H-4), 4.00 (1H, t,  $J_{2,3}$  9.6 Hz,  $J_{1,2}$  3.2 Hz, H-2). **2-desoxi-2-(2-naftilmetilén)amino- $\beta$ -D-glucopiranososa (406):**  $^1H$ -RMN (400 MHz, piridina- $d_5$ )  $\delta$  9.08 (1H, d,  $J$  5.0 Hz, H-arom), 8.90 (1H, s, CH=N), 8.32 (1H, dd,  $J$  9.7 Hz,  $J$  1.0 Hz, H-arom), 8.12 (1H, s, H-arom), 7.89 (2H, s, H-arom), 7.50 (2H, m, H-arom), 7.34 (1H, sa, OH), 7.23 (2H, sa, OH), 6.78 (1H, sa, C6-OH), 5.86 (1H, t,  $J_{1,2}$  7.5 Hz, H-1), 4.70 (1H, d,  $J_{6,6'}$  11.8 Hz, H-6), 4.64 (1H, t,  $J_{3,4} = J_{4,5}$  9.0 Hz, H-4), 4.50 (1H, dd,  $J_{6,OH}$  5.5 Hz,  $J_{6,6'}$  11.6 Hz, H-6), 4.45 (1H, t,  $J_{2,3} = J_{3,4}$  9.1 Hz, H-3), 4.25 (1H, m,  $J_{4,5}$  8.8 Hz,  $J_{5,6}$  2.0 Hz, H-5), 3.96 (1H, t,  $J_{1,2} \approx J_{2,3}$  8.4 Hz, H-2).

**Equilibrio en piridina de 2-desoxi-2-(4-metoxi-1-naftilmetilén)amino- $\alpha$ -D-glucopiranososa (408):**  $^1H$ -RMN (400 MHz, piridina- $d_5$ )  $\delta$  9.83 (1H, m, H-arom), 9.22 (1H, s, CH=N), 8.46 (2H, m, H-arom), 7.98 (1H, d,  $J$  8.1 Hz, H-arom), 7.54 (3H, m, H-arom), 7.21 (3H, m, OH), 6.87 (1H, d,  $J$  8.08 Hz, H-arom), 6.40 (1H, t, C6-OH), 5.90

(1H, t,  $J_{1,2} \approx J_{C1-OH}$  2.8 Hz, H-1), 5.21 (1H, t,  $J_{2,3} \approx J_{3,4}$  9.1 Hz, H-3), 5.05 (1H, ddd,  $J_{4,5}$  7.9 Hz,  $J_{5,6}$  5.4 Hz,  $J_{5,6'}$  2.7 Hz, H-5), 4.68 (1H, dd,  $J_{6,6'}$  12.9 Hz,  $J_{5,6'}$  1.4 Hz, H-6'), 4.56 (1H, dd,  $J_{6,6'}$  11.3 Hz,  $J_{5,6}$  4.9 Hz, H-6), 4.48 (1H, t,  $J_{3,4} \approx J_{4,5}$  9.3 Hz, H-4), 3.96 (1H, dd,  $J_{1,2}$  3.4 Hz,  $J_{2,3}$  9.6 Hz, H-2), 3.83 (3H, s, OCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 163.75 (N=C), 157.93 (C-arom), 133.27 (C-arom), 132.62 (C-arom), 128.20 (C-arom), 126.42 (C-arom), 126.14 (C-arom), 122.93 (C-arom), 124.27 (C-arom), 104.28 (C-arom), 95.56 (C-1), 78.99 (C-2), 74.55 (C-5), 73.40 (C-3), 73.19 (C-4), 63.84 (C-6), 56.02 (OCH<sub>3</sub>). **2-desoxi-2-(4-metoxi-1-naftilmetilén)amino-β-D-glucopiranososa (405)**; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, piridina-*d*<sub>5</sub>) δ 9.69 (1H, dd,  $J$  2.4 Hz,  $J$  6.7 Hz, H-arom), 9.24 (1H, s, CH=N), 8.46 (1H, m, H-arom), 7.93 (1H, d,  $J$  8.1 Hz, H-arom), 7.57 (2H, m, H-arom), 7.28 (1H, sa, OH), 6.85 (1H, d,  $J$  8.1 Hz, H-arom), 5.85 (1H, d,  $J_{1,2}$  7.4 Hz, H-1), 4.72 (1H, dd,  $J_{6,6'}$  11.6 Hz,  $J_{5,6}$  2.1 Hz, H-6), 4.66 (1H, t,  $J_{4,5} \approx J_{3,4}$  8.2 Hz, H-4), 4.53 (1H, dd,  $J_{6,6'}$  11.6 Hz,  $J_{5,6'}$  5.6 Hz, H-6'), 4.46 (1H, t,  $J_{3,4} \approx J_{2,3}$  9.2 Hz, H-3), 4.26 (1H, ddd,  $J_{4,5}$  8.9 Hz,  $J_{5,6}$  2.5 Hz,  $J_{5,6'}$  6.0 Hz, H-5), 3.92 (1H, t,  $J_{1,2} \approx J_{2,3}$  8.4 Hz, H-2), 3.83 (3H, s, OCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 163.75 (N=C), 157.93 (C-arom), 133.27 (C-arom), 132.62 (C-arom), 128.20 (C-arom), 126.42 (C-arom), 126.14 (C-arom), 122.93 (C-arom), 124.27 (C-arom), 104.28 (C-arom), 98.06 (C-1), 81.91 (C-2), 79.13 (C-5), 77.05 (C-3), 72.42 (C-4), 63.54 (C-6), 56.02 (OCH<sub>3</sub>).

#### 4.3.6.1.2. Iminas de la D-galactosamina

**2-Desoxi-2-(4-metoxibencilidén)amino-β-D-galactofuranosa (649)**: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.23 (1H, s, N=CH), 7.72 (2H, d, arom), 7.01 (2H, d, arom), 6.42 (1H, d,  $J_{C1,OH}$  6.4 Hz, C1-OH), 5.22 (1H, d,  $J_{C3,OH}$  6.3 Hz, C3-OH), 5.16 (1H, d,  $J_{1,2}$  5.8 Hz, H-1), 4.42 (1H, c, H-3), 3.90 (1H, dd,  $J_{3,4}$  6.5 Hz, H-4), 3.80 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.60-3.50 (3H, m, H-2, H-5, H-6 y H-6'); <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 161.19 (CH=N), 132.05 (C-arom), 129.85 (2C-arom), 129.01 (C-arom), 114.09 (2C-arom), 100.64 (C-1), 83.77 (C-2), 80.90 (C-4), 74.47 (C-3), 70.26 (C-5), 63.25 (C-6), 55.48 (OCH<sub>3</sub>).

**2-Bencilidénamino-2-desoxi-β-D-galactofuranosa (650)**: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.32 (1H, s, N=CH), 7.77 (2H, d, H-arom), 7.47 (2H, d, H-arom), 6.48 (1H, d,  $J_{C1,OH}$  7.6 Hz, C1-OH), 5.27 (1H, d,  $J_{C3,OH}$  6.4 Hz, C3-OH), 5.20 (1H, d,  $J_{1,2}$  5.8 Hz, H-1), 4.42 (1H, c,  $J_{2,3} \approx J_{3,4}$  6.8 Hz, H-3), 3.95 (1H, dd,  $J_{3,4}$  6.9 Hz, H-4), 3.60-3.50 (3H, m, H-2, H-5, H-6 y H-6'). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 162.35 (CH=N), 136.15 (C-arom), 131.10 (C-arom), 128.97 (2 C-arom), 128.35 (C-arom), 100.61 (C-1), 83.89 (C-2), 80.95 (C-4), 74.47 (C-3), 70.28 (C-5), 63.30 (C-6).

**2-Desoxi-2-(3-hidroxibencilidén)amino-β-D-galactofuranosa (651):** <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.23 (1H, s, N=CH), 7.72 (2H, d, arom), 7.01 (2H, d, arom), 6.16 (1H, sa, C1-OH), 5.24 (1H, sa, C3-OH), 5.18 (1H, d,  $J_{1,2}$  4.9 Hz, H-1), 4.17 (1H, t,  $J_{2,3}$  7.8 Hz, H-3), 3.91 (1H, dd,  $J_{3,4}$  8.2 Hz,  $J_{4,5}$  1.8 Hz, H-4), 3.68-3.63 (3H, m, H-2, H-5, H-6 y H-6'). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); 162.29 (C=N), 157.82, 137.54, 129.95, 119.74, 118.25, 113.99, 128.35 (C-arom), 100.64 (C-1), 83.76 (C-2), 80.98 (C-4), 74.52 (C-3), 70.30 (C-5), 63.30 (C-6).

**2-Desoxi-2-(2,4,6-trimetilbencilidén)amino-β-D-galactofuranosa (653):** <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.52 (1H, s, N=CH), 6.88 (2H, s, H-arom), 6.51 (1H, d,  $J_{C1-OH}$  7.2 Hz, C1-OH), 5.30 (1H, d,  $J_{C3-OH}$  6.4 Hz, C3-OH), 5.20 (1H, t,  $J_{1,2} \approx J_{C1-OH}$  5.4 Hz, H-1), 4.58 (1H, d,  $J$  6.4 Hz, OH), 4.18 (1H, c,  $J_{2,3} \approx J_{3,4}$  7.4 Hz, H-3), 3.90 (1H, dd,  $J_{3,4}$  8.6 Hz,  $J_{4,5}$  1.4 Hz, H-4), 3.69-3.41 (4H, m, H-2, H-5, H-6 y H-6'). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); 162.13 (C=N), 138.75, 129.08 (C-arom), 100.81 (C-1), 85.16 (C-2), 81.10 (C-4), 74.67 (C-3), 70.36 (C-5), 63.48 (C-6).

**2-Desoxi-2-(4-metoxi-1-naftilmetilén)amino-β-D-galactofuranosa (654):** <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.31 (1H, d,  $J$  8.5 Hz H-arom), 8.73 (1H, s, CH=N), 8.22 (1H, d,  $J$  8.2 Hz, H-arom), 7.82 (1H, d,  $J$  8.1 Hz, H-arom), 7.62 (1H, t,  $J$  7.0 Hz, H-arom), 7.55 (1H, t,  $J$  7.4 Hz, H-arom), 7.06 (1H, d,  $J$  8.2 Hz, H-arom), 6.48 (1H, d,  $J_{C1-OH}$  5.4 Hz, C1-OH), 5.27 (1H, m, H-1, C3-OH), 4.25 (1H, c, H-3), 3.93 (1H, dd,  $J_{3,4}$  8.4 Hz,  $J_{4,5}$  1.8 Hz, H-4), 3.74-3.42 (4H, m, H-2, H-5, H-6, H-6'). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); 162.79 (C=N), 156.78, 131.96, 131.56, 127.74, 125.84, 125.42, 125.18, 124.41, 122.03, 104.19 (C-arom), 100.82 (C-1), 84.90 (C-2), 80.91 (C-4), 74.69 (C-3), 70.24 (C-5), 63.36 (C-6), 56.16 (OCH<sub>3</sub>).

**2-Desoxi-2-[(2-naftil)metilén]amino-β-D-galactofuranosa (655):** <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.48 (1H, s, CH=N), 8.25 (1H, s, H-arom), 8.02 (1H, m, H-arom), 7.95 (3H, m, H-arom), 7.56 (2H, m, H-arom), 6.52 (1H, d,  $J_{C1-OH}$  6.6 Hz, C1-OH), 5.31 (1H, d,  $J_{C3-OH}$  6.3 Hz, C3-OH), 5.25 (1H, t,  $J_{1,2} \approx J_{C1-OH}$  5.8 Hz, H-1), 4.23 (1H, c,  $J_{2,3} \approx J_{3,4} \approx J_{C3-OH}$  7.5 Hz, H-3), 3.93 (1H, dd,  $J_{3,4}$  7.5 Hz,  $J_{4,5}$  1.1 Hz, H-4), 3.70-3.22 (4H, m, H-2, H-5, H-6, H-6'). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); 162.47 (C=N), 134.44, 133.84, 132.53, 130.26, 128.96, 128.59, 127.65, 126.98, 123.74, 122.56 (C-arom), 100.66 (C-1), 83.98 (C-2), 80.98 (C-4), 74.55 (C-3), 70.27 (C-5), 63.33 (C-6).

**2-Desoxi-2-(9-fenantrilmetilén)amino-β-D-galactofuranosa (656);** <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.35 (1H, m, H-arom), 8.92 (1H, m, H-arom), 8.86 (1H, s, H-arom), 8.84 (1H, d, *J* 8.3 Hz, H-arom), 8.31 (1H, s, N=CH), 8.10 (1H, d, *J* 7.7 Hz, H-arom), 7.73 (4H, m, H-arom), 6.60 (1H, d, *J*<sub>C1-OH</sub> 6.5 Hz, C1-OH), 5.35 (1H, t, *J*<sub>1,2</sub> ≈ *J*<sub>C1-OH</sub> 5.8 Hz, H-1), 4.34 (1H, c, *J*<sub>3,4</sub> ≈ *J*<sub>2,3</sub> 7.6 Hz, H-3), 3.98 (1H, dd, *J*<sub>3,4</sub> 7.5 Hz, *J*<sub>4,5</sub> 1.4 Hz, H-4), 3.75-3.45 (4H, m, H-2, H-5, H-6 y H-6'). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 163.04 (N=C), 131.16, 130.75, 130.42, 129.54, 128.01, 127.46, 127.38, 127.24, 126.13, 123.44, 123.14 (C-arom), 100.64 (C-1), 84.97 (C-2), 80.94 (C-4), 74.64 (C-3), 70.25 (C-5), 63.35 (C-6).

#### 4.3.6.3. Mutarrotación de iminas derivadas de *orto* y *peri*-hidroxinaftaldehídos.

##### 4.3.6.3.1. Iminas derivadas del 2-hidroxi-1-naftaldehído.

**2-Desoxi-2-[(2-oxo-1,2-dihidro-1-naftilidén)metil]amino-β-D-glucopiranososa (681):** <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.43 (1H, t, *J*<sub>NH,CH</sub> = *J*<sub>NH,H2</sub> 6.9 Hz, NH), 9.06 (1H, d, *J*<sub>CH,NH</sub> 8.0 Hz, =CH), 8.10 (1H, d, arom), 7.77 (1H, d, arom), 7.69 (1H, d, arom), 7.44 (1H, t, arom), 7.23 (1H, t, arom), 6.80 (1H, d, arom), 5.39 (1H, d, *J*<sub>4,OH</sub> 5.3 Hz, C4-OH), 5.14 (1H, d, *J*<sub>3,OH</sub> 4.9 Hz, C3-OH), 4.75 (1H, t, *J*<sub>1,2</sub> 7.2 Hz, H-1), 4.63 (1H, t, *J*<sub>6,OH</sub> 5.4 Hz, C6-OH), 3.71 (1H, m, H-3), 3.70-3.48 (4H, m, H-4, 5, 6 y 6'), 3.21 (1H, m, H-2). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 179.46 (C=O), 158.55 (C=C), 137.64, 134.85, 129.07, 128.10, 126.57, 125.75, 124.42, 122.14, 118.28, 105.42 (C-arom), 95.04 (C-1), 76.97 (C-2), 74.40 (C-5), 70.44 (C-3, C-4), 61.11 (C-6).

**2-Desoxi-2-[(2-oxo-1,2-dihidro-1-naftilidén)metil]amino-β-D-galactopiranososa (684):** <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.52 (1H, t, *J*<sub>NH,CH</sub> = *J*<sub>NH,H2</sub> 10.3, NH), 9.02 (1H, d, *J*<sub>CH,NH</sub> 6.8 Hz, =CH), 8.05 (1H, d, *J* 8.0 Hz, arom), 7.75 (1H, d, *J* 9.6 Hz, arom), 7.45 (1H, t, *J* 8.0 Hz, arom), 7.23 (1H, t, *J* 6.8 Hz, arom), 6.77 (1H, d, *J* 9.6 Hz, arom), 5.08 (1H, d, *J*<sub>4,OH</sub> 7.2 Hz, C4-OH), 4.78 (1H, d, *J*<sub>3,OH</sub> 4.4 Hz, C3-OH). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 175.60 (C=O), 160.56 (C=C), 138.60, 137.71, 134.24, 129.12, 127.98, 124.91, 122.57, 118.75, 106.35 (C del naftaleno), 95.25 (C-1), 75.34 (C-2), 71.55 (C-5), 67.57 (C-3), 66.98 (C-4), 60.90 (C-6).

**2-Desoxi-2-[(2-oxo-1,2-dihidro-1-naftilidén)metil]amino- $\alpha$ -D-glicero-L-gluco-heptopiranososa (685):**  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  14.42 (1H, sa, NH), 9.05 (1H, d, =CH), 8.08 (1H, d,  $J$  9.2 Hz, arom), 7.77 (1H, d,  $J$  9.2 Hz, arom), 7.67 (1H, d,  $J$  6.8 Hz, arom), 7.46 (1H, t,  $J$  7.8 Hz, arom), 7.23 (1H, t,  $J$  7.4 Hz, arom), 6.99 (1H, d,  $J_{1,\text{OH}}$  7.2 Hz, C1-OH), 6.80 (1H, d,  $J$  8.8 Hz, arom), 5.39 (1H, d,  $J_{3,\text{OH}}$  6.0 Hz, C3-OH), 5.06 (1H, t,  $J_{1,2}=J_{1,\text{OH}}$  5.2 Hz, H-1), 4.69 (1H, t,  $J_{1,2} \approx J_{1,\text{OH}}$  7.4 Hz, H-1), 4.59 (1H, t,  $J_{7,\text{OH}}$  5.4 Hz, C7-OH), 3.80 (1H, c,  $J_{6,\text{OH}} \approx J_{6,7} \approx J_{6,7'}$  6.0 Hz, H-6), 3.63-3.32 (5H, m, H-3, H-4, H-5, H-7, H-7'), 3.20 (1H, t,  $J_{1,2} \approx J_{2,3}$  8.8 Hz, H-2).  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ): 179.72 (C=O), 158.74 (C=C), 137.90, 134.96, 129.23, 128.32, 126.68, 125.23, 122.34, 118.46, 105.54 (C-arom), 91.05 (C-1), 70.66 (C-2), 69.97 (C-3), 69.12 (C-5), 68.81 (C-4), 65.57 (C-6), 63.20 (C-7).

#### 4.3.6.3.2. Iminas derivadas de 1-hidroxi-2-naftaldehído

**2-Desoxi-2-[(1-oxo-1,2-dihidro-2-naftilidén)metil]amino- $\beta$ -D-glucopiranososa (689):**  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  13.35 (1H, s, OH-arom), 8.20 (1H, s.a, N=CH), 7.62 (1H, m, arom), 7.53 (1H, m, arom), 7.38 (1H, m, arom), 7.12 (1H, d,  $J$  10.0 Hz, arom), 6.76 (1H, d,  $J$  8.8 Hz, arom), 5.47 (1H, d,  $J_{3,\text{OH}}$  6.0 Hz, C4-OH), 4.76 (1H, t,  $J_{1,2}=J_{1,\text{OH}}$  7.4 Hz, H-1), 4.65 (1H, t,  $J_{6,\text{OH}}$  6.0 Hz, C6-OH), 3.73 (1H, dd,  $J_{6,\text{OH}} \approx J_{5,6}$  5.6 Hz, H-6), 3.28 (1H, ddd,  $J_{6,\text{OH}}$  6.0 Hz,  $J_{5,6}$  1.8 Hz,  $J_{6,6'}$  10.0 Hz, H-6), 3.07 (1H, t,  $J_{1,2}=J_{2,3}$  9.2 Hz, H-2).  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ): 178.66 (C=O), 163.62 (C=C), 137.87, 130.90, 130.44, 129.71, 127.32, 125.38, 124.62, 113.15, 108.67 (C-arom), 94.81 (C-1), 76.97 (C-2), 74.18 (C-5), 70.76 (C-3), 70.70 (C-4), 61.11 (C-6).

**2-Desoxi-2-[(1-oxo-1,2-dihidro-2-naftilidén)metil]amino-D-glicero- $\alpha$ -L-gluco-heptopiranososa (690):**  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ): 176.36 (C=O), 163.95 (C=C), 137.78, 130.81, 130.62, 130.11, 129.56, 127.74, 125.29, 125.01, 113.58 (C-arom), 108.91 (C=C), 95.41 (C-1), 74.76 (C-2), 74.70 (C-3), 69.88 (C-5), 69.27 (C-4), 68.91 (C-6), 62.78 (C-7).

#### 4.3.6.3.3. Iminas derivadas del 3-hidroxi-2-naftaldehído.

**2-Desoxi-2-[(3-hidroxi-2-naftil)metilén]amino-D-glicero- $\beta$ -L-gluco-heptopiranososa (691):**  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  13.55 (1H, s, OH-arom), 8.68 (1H, s, N=CH), 8.11 (1H, s, arom), 7.88 (1H, d,  $J$  8.8 Hz, arom), 7.74 (1H, d,  $J$  7.6 Hz, arom), 7.49 (1H, t,  $J$  7.4 Hz, arom), 7.32 (1H, t,  $J$  7.6 Hz, arom), 7.24 (1H, s, arom), 6.44 (1H, d,  $J_{1,\text{OH}}$  4.4 Hz, C1-OH), 5.07 (1H, t,  $J_{1,2}=J_{1,\text{OH}}$  4.0 Hz, H-1), 4.99 (1H, d,  $J_{3,\text{OH}}$  5.2 Hz, C3-OH), 4.90

(1H, d,  $J_{4,OH}$  5.2 Hz, C4-OH), 4.42 (1H, t,  $J_{7,OH}$  5.8 Hz, C7-OH), 4.25 (1H, d,  $J_{6,OH}$  6.8 Hz, C6-OH), 3.75 (1H, c,  $J_{6,OH} \approx J_{6,7} \approx J_{6,7'}$  6.4 Hz, H-6), 3.53-3.28 (4H, m, H-3, H-4, H-5, H-7, H-7'), 3.20 (1H, dd,  $J_{1,2}$  2.8,  $J_{2,3}$  9.6 Hz, H-2).  $^{13}C$ -RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 166.87 (C=N), 135.51, 133.41, 128.80, 128.50, 127.20, 126.26, 123.53, 121.43, 110.27 (C-arom), 92.47 (C-1), 73.46 (C-2), 71.33 (C-3), 70.63 (C-5), 69.94 (C-4, C-6), 63.30 (C-7).

#### 4.3.6.3.4. Iminas derivadas del 8-hidroxi-1-naftaldehído

**2-Desoxi-2-[(8-hidroxi-1-naftil)metilén]amino- $\alpha$ -D-glucopiranososa (692):**  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.55 (1H, s, N=CH), 8.10 (1H, d, arom), 7.82 (2H, m, arom), 7.58 (1H, m, arom), 7.50 (1H, m, arom), 7.32 (1H, m, arom), 6.65 (1H, d,  $J_{C1,OH}$  4.4 Hz, C1-OH), 5.10 (1H, m,  $J_{C1,OH} \approx J_{1,2}$  3.6 Hz, H-1), 5.06 (2H, d,  $J_{C3,OH} = J_{C4,OH}$  5.4 Hz, C3-OH, C4-OH), 4.57 (1H, t,  $J_{C6,OH}$  5.6 Hz, C6-OH), 3.82 (1H, dd,  $J_{5,6}$  5.2 Hz,  $J_{6,6'}$  9.6 Hz, H-6), 3.78 (1H, dd,  $J_{2,3} = J_{3,4}$  9.2 Hz, H-3), 3.30 (1H, dd,  $J_{5,6}$  2.6 Hz,  $J_{6,6'}$  11.4 Hz, H-6'), 3.20 (2H, m, H-4, H-5), 3.16 (1H, m, H-2).  $^{13}C$ -RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 168.87 (N=C), 157.07, 136.54, 135.93, 134.23, 131.90, 128.35, 124.89, 122.19, 119.22, 113.73 (C-arom), 92.17 (C-1), 74.33 (C-2), 72.58 (C-5), 70.91 (C-3, C-4), 61.29 (C-6).

#### **2-Desoxi-2-[(8-hidroxi-1-naftil)metilén]amino-D-glicero- $\alpha$ -L-gluco-heptopiranososa**

**(693):** (sólo aparecen listadas las señales que no coinciden con el anómero  $\alpha$ ):  $^1H$ -RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  14.64 (1H, s.a., OH-arom), 8.56 (1H, s, CH=N), 5.18 (1H, s.a., OH-3), 4.95 (1H, d,  $J_{4,OH}$  4.6 Hz, OH-4), 4.74 (1H, t,  $J_{1,OH} \approx J_{1,2}$  6.9 Hz, H-1), 4.52 (1H, t,  $J_{7,OH}$  5.5 Hz, OH-7), 4.35 (1H, d,  $J_{6,OH}$  6.7 Hz, OH-6), 3.03 (1H, t,  $J_{1,2} \approx J_{2,3}$  8.1 Hz, H-2).  $^{13}C$ -RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 169.13 (C=N), 156.53, 136.54, 134.40, 131.97, 128.21, 124.90, 122.20, 118.90, 113.76 (C-arom), 95.48 (C-1), 76.32 (C-2), 74.72 (C-3), 74.66 (C-5), 73.26 (C-4), 68.76 (C-6), 62.61 (C-7).

#### 4.3.6.4. Mutarrotación de iminas derivadas de cinamaldehídos.

**2-Cinamilidénamino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa (694):**  $^1H$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.06 (1H, d,  $J_{CH=CH}$  8.7 Hz, N=CH-CH), 7.59 (2H, d,  $J$  7.3 Hz H-arom), 7.36 (3H, m, H-arom), 7.11 (1H, d,  $J_{CH=CH}$  16.1 Hz, CH=CH-Ar), 6.90 (1H, dd,  $J_{CH=CH}$  16.1 Hz,  $J_{CH-CH}$  8.8 Hz, CH-CH=CH), 6.24 (1H, d,  $J_{C1,OH}$  4.2 Hz, C1-OH), 4.91 (2H, m,  $J_{1,2} \approx J_{C1,OH}$  4.0 Hz H-1, C3-OH), 4.71 (1H, d,  $J_{C4,OH}$  5.3 Hz, C4-OH), 4.57 (1H, t,  $J_{C6,OH}$

5.3 Hz, C6-OH), 3.78 (1H, m, H-3), 3.65 (1H, m, H-6), 3.54 (1H, m, H-6'), 3.00 (1H, t,  $J_{1,2}$  3.1 Hz,  $J_{2,3}$  9.7 Hz, H-2).  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 164.09 (C=N), 141.63 (2C, CH=CH), 135.97, 129.12, 128.55, 127.43 (2C-arom), 93.17 (C-1), 75.50 (C-2), 72.63 (C-5), 71.05 (C-3, C-4), 61.48 (C-6).

**2-Desoxi-2-(4-nitrocinamilidén)amino- $\alpha$ -D-glucopiranososa (695)**; Equilibrio en DMSO- $d_6$ :  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.21 (2H, d,  $J$  8.7 Hz, H-arom), 8.10 (1H, d,  $J_{\text{CH-CH}}$  8.5 Hz, N=CH-CH), 7.87 (2H, d,  $J$  8.7 Hz, H-arom), 7.25 (1H, d,  $J$  16.1 Hz, CH=CH-Ar), 7.11 (1H, dd,  $J$  8.7 Hz,  $J_{\text{CH=CH}}$  16.1 Hz, CH-CH=CH), 6.28 (1H, d,  $J_{\text{C1-OH}}$  4.4 Hz, C1-OH), 4.93 (1H, d,  $J_{1-2}$  5.2 Hz, H-1), 4.74 (1H, m,  $J_{\text{C3-OH}}$  5.7 Hz, C3-OH), 4.47 (1H, t,  $J_{\text{C6-OH}}$  5.8 Hz, C6-OH), 4.13 (1H, c,  $J_{4,5}\approx J_{5,6}$  5.2 Hz, H-5), 3.78 (1H, m,  $J_{3,4}$  9.4 Hz,  $J_{2,3}$  5.3 Hz, H-3), 3.66 (1H, ddd,  $J_{6,6'}$  11.6 Hz,  $J_{5,6}$  2.2 Hz,  $J_{\text{C6-OH}}$  5.4 Hz, H-6), 3.48 (1H, d,  $J_{\text{C6-OH}}$  5.9 Hz, H-6'), 3.14 (1H, m, H-4), 3.03 (1H, dd,  $J_{1,2}$  3.5 Hz,  $J_{2,3}$  9.4 Hz, H-2).  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 163.49 (C=N), 147.36, 142.58 (C-arom), 139.05 (CH=CH), 132.73, 128.43 (C-arom), 124.24 (CH=CH), 93.02 (C-1), 75.57 (C-2), 71.02 (C-3, C-5), 70.42 (C-4), 61.43 (C-6).

**2-Desoxi-2-(4-nitrocinamilidén)amino- $\beta$ -D-glucopiranososa (63)**: Equilibrio en piridina- $d_5$ :  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, piridina- $d_5$ )  $\delta$  9.06 (1H, d,  $J$  5.8 Hz, H-arom), 8.47 (1H, d,  $J$  8.7 Hz, H-arom), 8.16 (1H, d,  $J_{\text{CH-CH}}$  8.7 Hz, N=CH-CH), 7.32 (1H, dd,  $J$  8.7 Hz,  $J_{\text{CH=CH}}$  16.1 Hz, CH-CH=CH), 6.93 (1H, d,  $J$  16.1 Hz, CH=CH-Ar), 6.71 (1H, t, C6-OH), 5.77 (1H, ddt,  $J_{1-2}\approx J_{\text{C1-OH}}$  7.3 Hz, H-1), 4.67 (1H, d,  $J_{6,6'}$  11.8 Hz,  $J_{5,6}$  2.3 Hz, H-6), 4.57 (1H, t,  $J_{2,3}\approx J_{3,4}$  8.8 Hz, H-3), 4.50 (1H, dd,  $J_{5,6}$  5.4 Hz,  $J_{6,6'}$  11.1 Hz, H-6'), 4.41 (1H, t,  $J_{2,3}\approx J_{3,4}$  9.0 Hz, H-4), 4.20 (1H, ddd,  $J_{4,5}$  8.2 Hz,  $J_{5,6}$  5.6 Hz,  $J_{5,6'}$  2.5 Hz, H-5), 3.79 (1H, t,  $J_{1,2}\approx J_{2,3}$  8.4 Hz, H-2). **2-desoxi-2-(4-nitrocinamilidén)amino- $\alpha$ -D-glucopiranososa (695)**;  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, piridina- $d_5$ )  $\delta$  8.50 (2H, d,  $J$  8.7 Hz, H-arom), 8.46 (2H, d,  $J$  8.7 Hz, H-arom), 7.59 (1H, d,  $J_{\text{CH-CH}}$  8.7 Hz, N=CH-CH), 7.32 (1H, dd,  $J$  8.7 Hz,  $J_{\text{CH=CH}}$  16.0 Hz, CH-CH=CH), 7.00 (1H, d,  $J$  16.1 Hz, CH=CH-Ar), 6.41 (1H, t,  $J_{\text{C6-OH}}$  5.7 Hz, C6-OH), 5.83 (1H, t,  $J_{1-2}$  3.2 Hz, H-1), 4.67 (1H, d,  $J_{6,6'}$  11.8 Hz,  $J_{5,6}$  2.3 Hz, H-6), 4.57 (1H, t,  $J_{2,3}\approx J_{3,4}$  8.8 Hz, H-3), 4.50 (1H, dd,  $J_{5,6}$  5.4 Hz,  $J_{6,6'}$  11.1 Hz, H-6'), 4.41 (1H, t,  $J_{2,3}\approx J_{3,4}$  9.0 Hz, H-4), 4.20 (1H, ddd,  $J_{4,5}$  8.2 Hz,  $J_{5,6}$  5.6 Hz,  $J_{5,6'}$  2.5 Hz, H-5), 3.85 (1H, dd,  $J_{1,2}$  3.3 Hz,  $J_{2,3}$  9.6 Hz, H-2).

**2-Desoxi-2-(2-metoxicinamilidén)amino- $\alpha$ -D-glucopiranososa (696)**;  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.04 (1H, d,  $J_{\text{CH-CH}}$  8.8 Hz, N=CH-CH), 7.60 (1H, dd,  $J$  7.7 Hz,  $J$

1.2 Hz, H-arom), 7.33 (1H, dt,  $J$  7.7 Hz,  $J$  1.4 Hz, H-arom), 7.26 (1H, d,  $J_{\text{CH=CH}}$  16.2 Hz, CH=CH-Ar), 6.97 (1H, t,  $J$  7.5 Hz, H-arom), 6.90 (1H, dd,  $J_{\text{CH=CH}}$  16.2 Hz,  $J_{\text{CH-CH}}$  8.9 Hz, CH-CH=CH), 6.22 (1H, d,  $J_{\text{C1-OH}}$  4.5 Hz, C1-OH), 4.90 (1H, d,  $J_{\text{C3-OH}}$  5.4 Hz, C3-OH), 4.88 (1H, t,  $J_{1,2}$  4.0 Hz, H-1), 4.68 (1H, d,  $J_{\text{C4-OH}}$  5.7 Hz, C4-OH), 4.46 (1H, t,  $J_{\text{C6-OH}}$  5.9 Hz, C6-OH), 3.85 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.76 (1H, m, H-3), 3.66 (1H, t, H-4), 3.63 (1H, dd, H-6), 3.52 (1H, dd,  $J_{5,6}$  6.2 Hz,  $J_{6,6'}$  12.3 Hz, H-6'), 2.97 (1H, dd,  $J_{1,2}$  3.1 Hz,  $J_{2,3}$  9.7 Hz, H-2). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 164.66 (C=N), 136.43 (C-arom), 136.13 (CH=CH), 130.62, 129.20, 127.74, 124.27 (C-arom), 120.91 (CH=CH), 93.22 (C-1), 75.49 (C-2), 72.63 (C-5), 71.11 (C-3), 71.04 (C-4), 61.48 (C-6), 55.80 (OCH<sub>3</sub>).

**2-Desoxi-2-(4-hidroxi-3-metoxicinamidén)amino- $\alpha$ -D-glucopiranososa (697):** <sup>13</sup>C-RMN (50.3 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 164.22 (C=N), 148.34 (C-arom), 148.24 (C-arom), 141.75 (CH=CH), 127.66, 125.97, 121.58, 115.88 (C-arom), 111.75 (CH=CH), 93.33 (C-1), 75.38 (C-2), 72.66 (C-5), 71.22 (C-3), 71.13 (C-4), 61.54 (C-6), 55.89 (OCH<sub>3</sub>).

**2-Cinamidénamino-2-desoxi- $\beta$ -D-galactofuranosa (698):** <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.05 (1H, d,  $J_{\text{=CH-CH}}$  8.8 Hz, N=CH-CH), 7.59 (2H, m, H-arom), 7.36 (3H, m, H-arom), 7.17 (1H, d,  $J_{\text{CH=CH}}$  16.0 Hz, CH=CH-Ar), 6.94 (1H, dd,  $J_{\text{CH=CH}}$  18.5 Hz,  $J_{\text{CH-CH}}$  8.8 Hz, CH-CH=CH), 6.47 (1H, d,  $J_{\text{C1-OH}}$  6.4 Hz, C1-OH), 5.25 (1H, d,  $J_{\text{C3-OH}}$  6.3 Hz, C3-OH), 5.13 (1H, t,  $J_{1,2} \approx J_{\text{C1-OH}}$  5.8 Hz, H-1), 4.13 (1H, c,  $J_{2,3} \approx J_{3,4}$  7.5 Hz, H-3), 3.88 (1H, dd,  $J_{3,4}$  8.4 Hz,  $J_{4,5}$  1.8 Hz, H-4), 3.67-3.36 (4H, m, H-2, H-5, H-6 y H-6'). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 163.97 (N=C), 142.00 (2C, CH=CH), 135.85, 129.48, 129.15, 128.66, 127.58 (C-arom), 100.61 (C-1), 84.95 (C-2), 80.92 (C-4), 74.90 (C-3), 70.25 (C-5), 63.30 (C-6).

#### 4.3.6.5. Mutarrotación de iminas derivadas de aldehídos heterocíclicos.

**2-Desoxi-2-(piridoxilidén)amino- $\beta$ -D-glucopiranososa (701):** <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.98 (1H, s, OH-arom), 8.83 (1H, s, N=CH), 7.81 (1H, s, arom), 6.74 (1H, d,  $J_{\text{C1-OH}}$  4.5 Hz, C1-OH), 5.36 (1H, t,  $J_{\text{CH2-OH}}$  5.2 Hz, OH), 5.12 (1H, d,  $J_{\text{C4-OH}}$  5.8 Hz, C4-OH), 5.07 (2H, m, C3-OH, H-1), 4.62 (2H, d,  $J_{\text{CH2-OH}}$  4.6 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.54 (1H, t,  $J_{\text{C6-OH}}$  5.7 Hz, C6-OH), 3.66 (2H, m,  $J_{\text{C6-OH}}$  5.7 Hz,  $J_{6,6'}$  13.3 Hz, H-6, H-3), 3.54 (1H, dd,  $J_{\text{C6-OH}}$  5.9 Hz,  $J_{6,6'}$  11.7 Hz, H-6'), 3.27 (1H, dd,  $J_{1,2}$  3.1 Hz,  $J_{2,3}$  9.6 Hz, H-2), 3.20 (1H, m,  $J_{4,5}$  9.4 Hz, H-5), 2.36 (3H, s, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 164.39 (N=C),

156.50, 149.53, 136.13, 118.51 (C-arom), 92.00 (C-1), 72.73 (C-2), 72.29 (C-5), 71.13 (C-3), 70.69 (C-4), 61.37 (C-6), 58.62 (CH<sub>2</sub>), 19.07 (CH<sub>3</sub>).

**2-Desoxi-2-(piridoxilidén)amino- $\alpha$ -D-glicero-L-gluco-heptopiranososa (702):** <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  14.22 (1H, s, OH-arom), 8.77 (1H, s, CH=N), 7.81 (1H, s, H-arom), 6.80 (1H, d,  $J_{1,OH}$  7.2 Hz, OH-1), 5.40 (1H, t,  $J_{CH_2OH}$  4.8 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 5.14 (1H, d,  $J_{OH,3}$  4.8 Hz, OH-3), 4.96 (1H, m, OH-4), 4.72 (1H, t,  $J_{1,2}$  7.6 Hz, H-1), 4.51 (1H, t,  $J_{CH_2OH}$  6.0 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 3.40 (4H, m, H-3, H-4, H-7, H-7'), 2.95 (1H, t,  $J_{1,2} \approx J_{2,3}$  8.0 Hz, H-2), 2.37 (3H, s, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 164.50 (C=N), 156.72 (C-arom), 148.40 (C-arom), 137.64 (C-arom), 132.98 (2 C, C-arom), 119.74 (C-arom), 95.72 (C-1), 76.73 (C-2), 74.92 (C-3), 74.80 (C-5), 69.23 (C-4), 68.74 (C-6), 62.63 (C-7), 58.62 (CH<sub>2</sub>), 18.99 (CH<sub>3</sub>).

#### 4.3.6.6. Mutarrotación en enaminas derivadas del formilmalonato de dietilo.

**2-Desoxi-2-[1-(2,2-dietoxicarbonil)vinil]amino- $\alpha$ -D-galactopiranososa (709):** A una disolución agitada de **706** (3.0 g, 13.9 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (0.75 g, 6.9 mmol) en agua (11 mL) se le añadió etoximetilenmalonato de dietilo (5.7 mL, 27.8 mmol). A los pocos minutos aparece un sólido blanco, que fue recogido por filtración y lavado con agua, etanol frío y éter etílico para dar **709** (3.7 g, 77 %). Recristalizado de etanol mostró un p.f. 165-166 °C.  $[\alpha]_D +117.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +123.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +141.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +258.8^\circ$  (c 0.5, piridina). IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3500-2300$  (OH, NH), 1678 (C=O), 1633 (C=O, H bonded), 1589 (C=C), 1239 (C-O-C), 1081, 1011 (C-O) cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 9.07$  (dd,  $J_{NH-CH} = 14.5$  Hz,  $J_{NH,2} = 8.9$  Hz, 1H, NH), 7.99 (d,  $J_{NH-CH} = 14.4$  Hz, 1H, CH=C), 6.90 (d,  $J_{OH,1} = 4.3$  Hz, 1H, OH-1), 5.11 (t,  $J_{1,2} = 3.8$  Hz, 1H, H-1), 5.07 (d,  $J_{OH,3} = 6.8$  Hz, 1H, OH-3), 4.71 (d,  $J_{OH,4} = 4.5$  Hz, 1H, OH-4), 4.64 (t,  $J_{OH,6} = 5.7$  Hz, 1H, OH-6), 4.08 (c,  $J_{CH_2-CH_3} = 6.1$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.04 (c,  $J_{CH_2-CH_3} = 5.1$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.81 (t,  $J_{5,6} \approx J_{5,6'}$  6.4 Hz, 1H, H-5), 3.75 (t, 1H, H-4), 3.58 (m, 3H, H-3, H-6, H-2), 3.43 (dd,  $J_{5,6'} = 5.2$  Hz,  $J_{6,6'} = 10.6$  Hz, 1H, H-6'), 1.18 (c,  $J_{CH_2-CH_3} = 6.6$  Hz, 6H, 2 CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 168.44$  (C=O), 165.41 (C=O), 160.33 (CH=C), 90.98 (C-1), 88.27 (CH=C), 71.04 (C-5), 68.47 (C-4), 68.20 (C-3), 60.68 (C-6), 60.33 (C-2), 59.07 (CH<sub>2</sub>), 58.89 (CH<sub>2</sub>), 14.66 (CH<sub>3</sub>), 14.57 (CH<sub>3</sub>) ppm. Análisis elemental calculado para C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>10</sub> (367.35): C, 45.77, H, 6.86, N, 3.81; encontrado: C, 45.76, H, 6.81, N, 3.47.

#### 4.3.6.7. Síntesis de los anómeros $\alpha$ de iminas per-*O*-acetiladas

##### **Receta general**

Se suspende el bromohidrato de la 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa (1.4 g, 3.0 mmol) en etanol 96% (14 mL) y se adiciona acetato sódico trihidrato (0.41 g, 3.0 mmol) disuelto en agua (2mL) y piridina (0.8 mL). Se añade el aldehído aromático correspondiente (0.6 ml) y se calienta durante unos minutos en baño de agua hirviendo. Se filtra para eliminar las impurezas y se deja a temperatura ambiente. Al enfriar cristaliza en masa. Se deja a temperatura ambiente durante una hora y después se lleva al frigorífico. Se filtra y se lava con etanol acuoso al 50% enfriado y se seca a vacío sobre gel de sílice.

##### ***1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-(4-metoxibencilidén)amino- $\alpha$ -D-glucopiranososa***

**(135):** (0.44 g, 32%); P.f. 181-183 °C;  $[\alpha]_D +104.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +108.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +126.0^\circ$ ,  $[\alpha]_{436} +240.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{365} +474.2^\circ$  (*c* 0.5, cloroformo); [Descrito<sup>76</sup> Pf. 174 °C;  $[\alpha]_D +123^\circ$  (*c* 0.4, cloroformo)]; IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  2857 (C-O, OCH<sub>3</sub>), 1746 (C=O), 1643 (C=N), 1617, 1514 (aromáticos), 1250 (C-O-C, éster), 1154, 1030 (C-O) y 841 cm<sup>-1</sup> (arom); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.21 (1H, s, CH=), 7.62 (2H, d, arom), 6.90 (2H, d, arom), 6.22 (1H, d,  $J_{1,2}$  3.6 Hz, H-1), 5.60 (1H, t,  $J_{3,4}=J_{4,5}$  9.8 Hz, H-4), 5.18 (1H, t,  $J_{2,3}=J_{3,4}$  9.8 Hz, H-3), 4.35 (1H, dd,  $J_{5,6}$  4.2 Hz,  $J_{6,6'}$  12.3 Hz, H-6), 4.25 (1H, ddd,  $J_{4,5}$  10.2 Hz,  $J_{5,6}$  4.0 Hz,  $J_{5,6'}$  2.1 Hz, H-5), 4.12 (1H, dd,  $J_{5,6'}$  2.1 Hz,  $J_{6,6'}$  12.3 Hz, H-6'), 3.84 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.66 (1H, dd,  $J_{1,2}$  3.6 Hz,  $J_{2,3}$  10.1 Hz, H-2), 2.21, 2.10, 2.05, 1.88 (4x3H, s, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, Cl<sub>3</sub>CD): 170.64 (C=O), 169.81 (2 C=O), 168.96 (C=O), 164.28 (CH=N), 162.23 (C-arom), 130.20 (2C-arom), 128.38 (C-arom), 113.97 (2C-arom), 91.80 (C-1), 71.14 (C-2), 70.87 (C-5), 70.05 (C-3), 68.30 (C-4), 61.90 (C-6), 55.34 (OCH<sub>3</sub>), 21.00, 20.70, 20.65, 20.55 (CH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>O<sub>10</sub>N: C, 56.77, H, 5.85, N, 3.01; Encontrado: C, 56.22, H, 5.76, N, 3.13.

##### ***1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-bencilidénamino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa (714):***

(0.88 g, 64%); P.f. 156-158 °C;  $[\alpha]_D +61.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +64.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +74.4^\circ$ ,  $[\alpha]_{436} +121.2^\circ$  (*c* 0.5, cloroformo); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  1753 (C=O), 1643 (C=N), 1582 (aromáticos), 1221 (C-O-C, éster), 1152, 1032 (C-O), 760 y 694 cm<sup>-1</sup> (arom); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, Cl<sub>3</sub>CD)  $\delta$  8.30 (1H, s, CH=), 7.68 (2H, d, arom), 7.42 (3H, m, arom), 6.24 (1H, d,  $J_{1,2}$  3.6 Hz, H-1), 5.63 (1H, t,  $J_{3,4}=J_{4,5}$  9.8 Hz, H-4), 5.19 (1H, t,  $J_{2,3}=J_{3,4}$  9.9 Hz, H-3), 4.36 (1H, dd,  $J_{5,6}$  4.2 Hz,  $J_{6,6'}$  12.3 Hz, H-6), 4.27 (1H, ddd,  $J_{5,4}$  10.3 Hz,  $J_{5,6}$  4.0 Hz,  $J_{5,6'}$  2.1 Hz, H-5), 4.12 (1H, dd,  $J_{5,6'}$  2.0 Hz,  $J_{6,6'}$  12.3 Hz, H-6'), 3.71 (1H, dd,  $J_{1,2}$  3.6 Hz,  $J_{2,3}$  10.1 Hz, H-2),

2.22, 2.11, 2.05, 1.89 (4x3H, s, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, Cl<sub>3</sub>CD): 170.63 (C=O), 169.76 (2 C=O), 168.91 (C=O), 165.17 (CH=N), 135.30 (C-arom), 131.44 (C-arom), 128.58 (2C-arom), 128.51 (2C-arom), 91.64 (C-1), 70.98 (C-2), 70.90 (C-5), 70.05 (C-3), 68.23 (C-4), 61.83 (C-6), 20.95, 20.67, 20.62, 20.51 (CH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>O<sub>9</sub>N; C, 57.93, H, 5.79, N, 3.22. Encontrado: C, 57.06, H, 5.59, N, 3.01.

**1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-cinamilidénamino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa (715):** Pf. 177-179°C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> +81.8°; [ $\alpha$ ]<sub>578</sub> +87.2°; [ $\alpha$ ]<sub>546</sub> +93.0° (c 0.5, cloroformo); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  1747 (C=O), 1635 (C=N, aromáticos), 1251, 1221 (C-O-C, éster), 1027 (C-O); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.07 (1H, d,  $J_{CH=N}$  8.4 Hz, CH-CH=N), 7.48 (2H, d,  $J$  7.2 Hz, H-arom), 7.38 (3H, m, H-arom), 7.02 (1H, d,  $J_{CH=CH-Ar}$  16.0 Hz, =CH-Ar), 6.88 (1H, dd,  $J_{CH-CH=CH}$  8.8 Hz,  $J_{CH-CH=CH}$  16.0 Hz, N=CH-CH), 6.18 (1H, d,  $J_{1,2}$  3.6 Hz, H-1), 5.61 (1H, t,  $J_{2,3}=J_{3,4}$  9.8 Hz, H-3), 5.17 (1H, t,  $J_{3,4}=J_{4,5}$  9.8 Hz, H-4), 4.36 (1H, dd,  $J_{6,6'}$  12.2 Hz,  $J_{5,6}$  4.2 Hz, H-6), 4.24 (1H, d,  $J_{4,5}$  10.0 Hz, H-5), 4.10 (1H, d,  $J_{6,6'}$  12.0 Hz), 3.60 (1H, dd,  $J_{1,2}$  3.0 Hz,  $J_{2,3}$  10.2 Hz, H-2), 2.22, 2.10, 2.05, 1.95 (4x3H, s, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 170.47, 169.62, 168.93, 167.05 (C=O), 167.05 (C=N), 143.97 (C-arom), 135.02, 129.56, 128.74, 127.35, 127.22 (C-arom), 91.44 (C-1), 70.99 (C-2), 70.87 (C-5), 69.81 (C-3), 68.05 (C-4), 61.68 (C-6), 20.95, 20.59, 20.53, 20.44 (CH<sub>3</sub>).

#### 4.3.6.8. Anomerización de bases de Schiff aciladas anoméricamente desprotegidas

**6-O-Acetil-2-desoxi-2-(4-metoxibencilidén)amino- $\beta$ -D-glucopiranososa (733):** Una suspensión de la 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-desoxi-2-(4-metoxibencilidén)amino- $\beta$ -D-glucopiranososa (1.0 g, 2.14 mmol) y gel de sílice (1.0 g) en metanol absoluto (100 ml) se agitó vigorosamente durante 21 días a temperatura ambiente. El gel de sílice se filtró y se extrajo con acetona (3x40 ml). Los disolventes se concentraron, cristalizando un producto blanco que se filtró (0.35 g, 49%); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> +18.45°; [ $\alpha$ ]<sub>578</sub> +19.6°; [ $\alpha$ ]<sub>546</sub> +22.5°; [ $\alpha$ ]<sub>436</sub> +52.6°; [ $\alpha$ ]<sub>365</sub> +135.3° (c 0.5, piridina); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$ : 3460, 3390, 2300-2800 (OH), 2830 (OCH<sub>3</sub>), 1735 (C=O), 1640 (C=N), 1255, 1230, 1210 (C-O-C), 1605, 1570, 1510 (aromáticos), 835, 815 (aromáticos). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.12 (1H, s, N=CH), 7.69 (2H, d, H-arom), 6.98 (2H, d, H-arom), 6.65 (1H, d,  $J_{C1,OH}$  6.6 Hz, C1-OH), 5.21 (1H, d,  $J_{C4,OH}$  5.3 Hz, C4-OH), 4.94 (1H, d,  $J_{C3,OH}$  5.4 Hz, C3-OH), 4.72 (1H, t,  $J_{1,2}$  6.9 Hz, H-1), 4.36 (1H, d,  $J_{6,6'}$  11.3 Hz, H-6), 4.05 (1H, dd,  $J_{5,6'}$  4.9 Hz, H-6'), 3.44 (1H, m, H-3), 3.39 (1H, m, H-5), 3.18 (1H, m, H-4), 2.82 (1H, t, H-2), 2.04 (3H, s,

CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (50.3 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 170.4 (C=O), 161.5 (N=C), 161.1, 129.7, 113.9 (C-arom), 95.6 (C-1), 78.0 (C-2), 74.2 (C-5), 73.6 (C-3), 70.2 (C-4), 64.2 (C-6), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 20.8 (CH<sub>3</sub>).

### **Receta general**

A una suspensión del bromhidrato de la 3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa (1.16 g, 3.0 mmol) en etanol 96% (14 mL), se adiciona acetato sódico anhidro (0.25 g, 3.0 mmol) disuelto en agua (2 mL) y el aldehído correspondiente (3.0 mmol). Se agita durante 5 minutos y se vierte sobre agua-hielo y la fase acuosa se extrae con cloroformo (3x50 mL). El extracto se lava con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 mL) y agua (50 mL) y se seca con sulfato de magnesio, se concentra a vacío y el producto obtenido se seca a vacío sobre gel de sílice.

**3,4,6-Tri-*O*-acetil-2-desoxi-2-salicilidénamino- $\alpha$ -D-glucopiranososa (736):** (68%); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  3486 (OH), 1746 (C=O), 1630 (C=N), 1582, 1499 (arom), 1233 (C-O-C, éster), 1038 (C-O) y 760 cm<sup>-1</sup> (arom, *o*-sustituido). Al registrar los espectros de <sup>1</sup>H- y <sup>13</sup>C-RMN se observa la presencia de los dos anómeros  $\alpha$  y  $\beta$ , en una proporción ~1:1, sus datos espectroscópicos se muestran a continuación: **Datos del anómero  $\alpha$  (738):** <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, Cl<sub>3</sub>CD)  $\delta$  11.03 (OH-fenólico), 8.33 (1H, s, CH=), 7.30 (1H, t, arom), 7.22 (1H, m, arom), 6.92 (1H, d, arom), 6.86 (1H, t, arom), 5.67 (1H, t,  $J_{2,3}=J_{3,4}$  9.8 Hz, H-3), 5.27 (1H, d,  $J_{1,2}$  3.4 Hz, H-1), 5.10 (1H, t,  $J_{3,4}=J_{4,5}$  9.8 Hz, H-4), 4.39 (1H, ddd,  $J_{4,5}$  10.1 Hz, H-5), 4.29 (1H, dd,  $J_{5,6}$  4.4 Hz,  $J_{6,6'}$  12.4 Hz, H-6), 4.12 (1H, dd,  $J_{5,6'}$  1.9 Hz,  $J_{6,6'}$  12.3 Hz, H-6'), 3.55 (1H, dd,  $J_{1,2}$  3.4 Hz,  $J_{2,3}$  10.3 Hz, H-2), 2.08, 2.00, 1.89, 1.88 (4x3H, s, CH<sub>3</sub>). **Datos del anómero  $\beta$  (739):** <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, Cl<sub>3</sub>CD)  $\delta$  11.03 (OH-fenólico). 8.33 (1H, s, CH=), 7.30 (1H, t, arom), 7.22 (1H, m, arom), 6.92 (1H, d, arom), 6.86 (1H, t, arom), 5.41 (1H, t,  $J_{3,4}=J_{2,3}$  9.7 Hz, H-3), 5.10 (1H, t,  $J_{4,5}=J_{3,4}$  9.8 Hz, H-4), 4.97 (1H, d,  $J_{1,2}$  7.7 Hz, H-1), 4.25 (1H, dd,  $J_{5,6}$  4.8 Hz,  $J_{6,6'}$  12.8 Hz, H-6), 4.16 (1H, dd,  $J_{5,6'}$  2.1 Hz,  $J_{6,6'}$  12.2 Hz, H-6'), 3.86 (1H, ddd, H-5), 3.30 (1H, dd,  $J_{1,2}$  7.9 Hz,  $J_{2,3}$  9.9 Hz, H-2), 2.08, 2.00, 1.89, 1.88 (4x3H, s, CH<sub>3</sub>).

**3,4,6-Tri-*O*-acetil-2-desoxi-2-(4-metoxibencilidén)amino-D-glucopiranososa (737):** (90%); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  1746 (C=O), 1643 (C=N), 1514 (aromáticos), 1250 (C-O-C, éster), 1153, 1030 (C-O) y 841 cm<sup>-1</sup> (arom). Al registrar los espectros de <sup>1</sup>H- y <sup>13</sup>C-RMN

se observa la presencia de los dos anómeros  $\alpha$  y  $\beta$ , en una proporción 1.3:1, sus datos espectroscópicos se muestran a continuación: **Datos del anómero  $\alpha$  (740):**  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{Cl}_3\text{CD}$ )  $\delta$  8.21 (1H, s, CH=), 7.66 (2H, m, arom), 6.90 (2H, m, arom), 5.54 (1H, t,  $J_{2,3}=J_{3,4}$  9.8 Hz, H-3), 5.23 (1H, d,  $J_{1,2}$  3.4 Hz, H-1), 5.12 (1H, t, H-4), 4.37 (1H, ddd, H-5), 4.28 (1H, dd,  $J_{5,6}$  4.8 Hz,  $J_{6,6'}$  12.1 Hz, H-6), 4.14 (1H, dd, H-6'), 3.71 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.53 (1H, dd, H-2), 2.11, 2.04, 1.88, 1.87 (4x3H, s,  $\text{CH}_3$ ). **Datos del anómero  $\beta$  (741):**  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{Cl}_3\text{CD}$ )  $\delta$  8.19 (1H, s, CH=), 7.66 (2H, m, arom), 6.90 (2H, m, arom), 5.40 (1H, t,  $J_{2,3}=J_{3,4}$  9.7 Hz, H-3), 5.14 (1H, t, H-4), 5.13 (1H, d,  $J_{1,2}$  8.1 Hz, H-1), 4.17 (1H, dd,  $J_{5,6}$  2.1 Hz,  $J_{6,6'}$  12.3 Hz, H-6), 4.14 (1H, dd, H-6'), 3.89 (1H, ddd, H-5), 3.29 (1H, dd,  $J_{1,2}$  7.8 Hz,  $J_{2,3}$  9.9 Hz, H-2), 2.12, 2.03, 1.88, 1.87 (4x3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

**3,4,6-Tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(2-oxo-1,2-dihidro-1-naftiliden)metil]amino- $\alpha$ -D-glucopiranososa (742):** IR (KBr)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}$  1742 (C=O, acetatos), 1632 (C=O, enamina), 1544 (aromáticos), 1235 (C-O-C, éster), 1033  $\text{cm}^{-1}$  (C-O).  $[\alpha]_{578}^{25} +242.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{546}^{25} +332.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{436}^{25} +327.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{365}^{25} +320.6^\circ$  ( $c$  0.5, piridina);  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.67 (NH), 8.56 (1H, s, CH=), 7.73 (1H, d,  $J$  11.6 Hz, arom), 7.67 (1H, d,  $J$  8.8 Hz, arom), 7.57 (1H, d,  $J$  8.0 Hz, arom), 7.41 (1H,  $J$  7.4 Hz, t, arom), 7.25 (1H, m,  $J$  7.6 Hz, arom), 6.81 (1H, d,  $J$  9.6 Hz, arom), 5.64 (1H, t,  $J_{2,3}=J_{3,4}$  10.2 Hz, H-3), 5.46 (1H, d,  $J_{1,2}$  3.6 Hz, H-1), 5.14 (1H, t,  $J_{3,4}=J_{4,5}$  9.6 Hz, H-4), 4.39 (1H, ddd,  $J_{5,6}$  1.6 Hz, H-5), 4.45 (1H, dd,  $J_{5,6}$  4.4 Hz,  $J_{6,6'}$  12.4 Hz, H-6), 4.17 (1H, dd,  $J_{5,6'}$  1.6 Hz,  $J_{6,6'}$  12.4 Hz, H-6'), 3.71 (1H, dd,  $J_{1,2}$  3.6 Hz,  $J_{2,3}$  9.6 Hz, H-2), 2.15, 2.11, 2.06, 1.95, 1.93 (4x3H, s,  $\text{CH}_3$ ). **Datos del anómero  $\beta$  (743):**  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.05 (1H, s, CH=), 7.91 (1H, d,  $J$  8.0 Hz, arom), 7.67 (1H, d,  $J$  8.8 Hz, arom), 7.57 (1H, d,  $J$  8.0 Hz, arom), 7.41 (1H,  $J$  7.4 Hz, t, arom), 7.25 (1H, m,  $J$  7.6 Hz, arom), 7.02 (1H, d,  $J$  9.6 Hz, arom), 5.50 (1H, t,  $J_{2,3}=J_{3,4}$  9.6 Hz, H-3), 5.20 (1H, t,  $J_{2,3}=J_{3,4}$  9.6 Hz, H-4), 5.10 (1H, d,  $J_{1,2}$  7.2 Hz, H-1), 4.34 (1H, dd,  $J_{5,6}$  4.4 Hz,  $J_{6,6'}$  12.4 Hz, H-6), 4.22 (1H, dd,  $J_{5,6'}$  1.6 Hz, H-6'), 3.92 (1H, ddd,  $J_{5,6'}$  2.2 Hz,  $J_{5,6}$  4.4 Hz,  $J_{4,5}$  8.0 Hz, H-5), 3.54 (1H, dd,  $J_{1,2}$  8.0 Hz,  $J_{2,3}$  10.0 Hz, H-2), 2.20, 2.10, 2.09, 2.01, 1.99 (4x3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

### 4.3.7. Aplicaciones sintéticas de las bases de Schiff.

#### 4.3.7.1. Bases de Schiff derivadas de la D-glucamina

##### *Receta general*

A una disolución de D-glucamina (10.0 g, 55.2 mmol) en agua (70 mL) se adicionó lentamente una disolución del aldehído adecuado (55.0 mmol) en el mínimo volumen de metanol. La mezcla se mantuvo en agitación, a temperatura ambiente, hasta que se observó, a los pocos minutos, la formación de un precipitado. Posteriormente, se llevó al frigorífico. El producto se lavó con agua fría, etanol absoluto enfriado y, finalmente, con éter etílico abundante.

***1-Desoxi-1-(4-metoxibencilidén)amino-D-glucitol (781)***: (8.6 g, 55.2 %). Se recristalizó de agua. Pf. 165-167 °C;  $[\alpha]_D +13.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +12.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +15.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +33.8^\circ$  (c 0.5, piridina); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  3300-3100 (OH), 1639 (C=N), 1605, 1572, 1518 (aromáticos), 1089, 1059, 1022 (C-O), 869  $\text{cm}^{-1}$  (aromáticos).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.22 (1H, s, CH=N), 7.66 (2H, d,  $J$  8.6 Hz, H-arom), 6.99 (2H, d,  $J$  8.6 Hz, H-arom), 4.65 (2H, d,  $J_{C_2,OH}$  4.8 Hz,  $J_{C_4,OH}$  5.3 Hz, C2-OH, C4-OH), 4.47 (1H, d,  $J_{C_5,OH}$  4.8 Hz, C5-OH), 4.33 (1H, t,  $J_{C_6,OH}$  5.6 Hz, C6-OH), 4.28 (1H, d,  $J_{C_3,OH}$  6.5 Hz, C3-OH), 3.82 (1H, q,  $J_{1,2}$  5.2 Hz,  $J_{C_2,OH}$  4.8 Hz,  $J_{2,3}$  5.2 Hz, H-2), 3.79 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.72 (1H, c,  $J_{1,2} \approx J_{1,1'}$  4.8 Hz, H-1), 3.70 (1H, m,  $J_{2,3}$  5.3 Hz,  $J_{C_3,OH}$  6.5 Hz, H-3), 3.59 (1H, ddd,  $J_{6,6'}$  11.1 Hz,  $J_{5,6'}$  5.4 Hz,  $J_{C_6,OH}$  5.6 Hz, H-6').  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 161.36 (C=N), 129.74 (2C, C-arom), 129.26 (C-arom), 114.25 (C-arom), 72.73 (C-2), 72.20 (C-4), 71.75 (C-5), 70.14 (C-3), 63.74 (C-6), 63.47 (C-1), 55.52 (OCH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>6</sub>: C, 56.18, H, 7.07, N, 4.68. Análisis encontrado: C, 55.58, H, 6.98, N, 4.32.

***1-Desoxi-1-(2,4,6-trimetilbencilidén)amino-D-glucitol (782)***: (26%); P.f. 161-163°C;  $[\alpha]_D +6.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +6.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +8.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +22.6^\circ$  (c 0.5, piridina); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  3455-2900 (OH), 1639 (C=N), 1609, 1579 (aromáticos), 1167, 1086 (C-O), 840  $\text{cm}^{-1}$  (aromático).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.44 (1H, s, CH=N), 6.23 (2H, s, H-arom), 5.68 (1H, s.a, OH-2), 4.66 (1H, d,  $J_{4,OH}$  3.9 Hz, OH-4), 4.46 (1H, d,  $J_{5,OH}$  5.1 Hz, OH-5), 4.43 (1H, s.a, OH-3), 4.29 (1H, t,  $J_{6,OH}$  5.7 Hz, OH-6), 3.83 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.79 (2x3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.75 (1H, m, ), 3.64 (1H, m), 3.50 (2H, m), 3.39 (2H, m, ).  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 163.09 (C-arom), 161.05 (2 C-arom), 156.27 (C=N), 105.55 (C-arom), 90.88 (C-arom), 72.43 (C-2), 71.46 (C-4), 71.17 (C-5), 70.58 (C-3), 64.47 (C-6), 64.35 (C-1), 55.89 (2CH<sub>3</sub>), 55.50 (CH<sub>3</sub>).

***1-Cinamilidénamino-1-desoxi-D-glucitol (783)***: (86%). Se recristalizó de metanol-H<sub>2</sub>O. (70 %); P.f. 177-178 °C;  $[\alpha]_D +14.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +14.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +17.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +42.0^\circ$  (c 0.5, *N,N*-dimetilformamida); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  3300-3000 (OH), 1634 (C=N), 1556 (aromáticos, C=C), 1086, 1058 (C-O), 754, 679 cm<sup>-1</sup> (aromático). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.04 (1H, d,  $J_{CH-CH}$  8.7 Hz, N=CH-CH), 7.60 (2H, d,  $J$  7.2 Hz H-arom), 7.39 (2H, t,  $J$  7.3 Hz, H-arom), 7.34 (1H, c,  $J_{CH-Ar}$  7.1 Hz, CH=CH-Ar), 6.90 (1H, dd,  $J_{CH-CH}$  16.1 Hz,  $J_{CH-CH}$  8.7 Hz, CH-CH=CH), 4.66 (1H, d,  $J_{2,OH}$  4.8, OH-2), 4.55 (1H, d,  $J_{4,OH}$  5.4 Hz, OH-4), 4.32 (1H, t,  $J_{6,OH}$  5.6 Hz, OH-6), 4.26 (1H, d,  $J_{3,OH}$  6.6 Hz, OH-3), 3.80 (1H, q,  $J_{1,2}$  5.3 Hz,  $J_{2,3}$  5.3 Hz,  $J_{2,OH}$  4.8 Hz, H-2), 3.66 (1H, m,  $J_{1,1'}$  10.5 Hz,  $J_{1,2}$  5.3 Hz, H-1), 3.59 (1H, m,  $J_{6,6'}$  10.6 Hz,  $J_{5,6}$  3.0 Hz  $J_{6,OH}$  5.6 Hz, H-6), 3.48 (3H, m, H-4, H-5, H-6'). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 163.84 (C=N), 141.42 (C=C), 135.87 (C-arom), 129.32, 129.11, 128.95, 127.47 (C-arom), 72.84 (C-2), 72.35 (C-4), 71.71 (C-5), 69.93 (C-3), 63.88 (C-6), 63.69 (C-1), 55.52 (OCH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>: C, 61.00, H, 7.17, N, 4.74. Análisis encontrado: C, 60.86, H, 7.21, N, 4.97.

***1-Desoxi-1-salicilidenamino-D-glucitol (784)***: (95%); P.f. 184-186 °C;  $[\alpha]_D +20.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +23.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +27.6^\circ$  (c 0.5, *N,N'*-dimetilformamida); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  3400-3200 (OH), 1638 (C=N, aromáticos), 1083, 1014 (C-O), 894, 760 cm<sup>-1</sup> (aromáticos). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13.67 (1H, s, OH), 8.49 (1H, s, CH=N), 7.43 (1H, d,  $J$  7.3 Hz, H-arom), 7.31 (1H, t,  $J$  8.2 Hz, H-arom), 6.86 (2H, m, H-arom), 4.84 (1H, d,  $J_{C2,OH}$  4.6, C2-OH), 4.49 (1H, d,  $J_{C4,OH}$  4.8 Hz, C4-OH), 4.39 (2H, m,  $J_{C5,OH}$  6.4 Hz, C5-OH, C3-OH), 4.35 (1H, t,  $J_{C6,OH}$  5.5 Hz, C6-OH), 3.82 (2H, m, H-1, H-2), 3.66 (1H, t,  $J_{2,3} \approx J_{C3,OH}$  4.6 Hz,  $J_{3,4}$  0 Hz, H-3), 3.59 (1H, m,  $J_{6,6'}$  10.8 Hz,  $J_{5,6}$  2.9 Hz  $J_{C6,OH}$  5.4 Hz, H-6), 3.50 (3H, m, H-1', H-5, H-4), 3.39 (1H, ddd,  $J_{6,6'}$  11.0 Hz,  $J_{5,6'}$  5.7 Hz,  $J_{C6,OH}$  5.5 Hz, H-6'). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 166.87 (C=N), 161.52 (C-arom), 131.85, 118.89 (C-arom), 118.39 (C-arom), 116.88 (C-arom), 72.48 (C-2), 71.91 (C-4), 71.74 (C-5), 70.31 (C-3), 63.66 (C-6), 61.55 (C-1). Análisis calculado para C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>6</sub>: C, 54.73, H, 6.71, N, 4.91. Análisis encontrado: C, 54.46, H, 6.72, N, 4.99.

***1-Desoxi-1-[(3-hidroxi-2-naftil)metilén]amino-D-glucitol (785)***: (90%); P.f. 210-211 °C;  $[\alpha]_D +8.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +8.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +9.0^\circ$  (c 0.5, piridina); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$  3400-3200 (OH), 1643 (C=N, arom), 1520 (arom), 1123, 1079, 1014 (C-O) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13.17 (1H, s, OH-arom), 8.68 (1H, s, CH=N), 8.10 (1H, s, H-arom), 7.88 (1H, d,  $J$  9.2 Hz, H-arom), 7.73 (1H, d,  $J$  8.0 Hz, H-arom), 7.48 (1H, t,  $J$  7.6 Hz, H-arom), 7.32 (1H, t,  $J$  7.4 Hz, H-arom), 7.23 (1H, s, H-arom), 4.89 (1H, d,  $J_{2,OH}$  4.4 Hz, OH-2), 4.51 (1H, d,  $J_{4,OH}$  5.6 Hz, OH-4), 4.44 (1H, d,  $J_{5,OH} \approx J_{3,OH}$  6.0 Hz, OH-5, OH-3),

4.37 (1H, t,  $J_{6,\text{OH}}$  5.8 Hz, OH-6), 3.76 (2H, m,  $J_{1,2}$  4.4 Hz,  $J_{1,1'}$  12.4 Hz H-1, H-2), 3.71 (1H, t,  $J_{2,3} \approx J_{3,\text{OH}}$  5.2 Hz, H-3), 3.52 (3H, m,  $J_{6,6'}$  10.4 Hz, H-1', H-5, H-6), 3.61 (2H, m, H-4), 3.42 (1H, dt,  $J_{6,6'}$  10.4 Hz,  $J_{6,\text{OH}} \approx J_{5,6}$  5.2 Hz, H-6').  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 166.84 (C=N), 156.90 (C-arom), 135.47, 133.22, 128.71, 128.28, 127.10, 126.22, 123.58, 121.43, 110.24 (C-arom), 72.42 (C-2), 71.90 (C-4), 71.77 (C-5), 70.38 (C-3), 63.71 (C-6), 62.41 (C-1). Análisis calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_6$ : C, 60.89, H, 6.31, N, 4.18. Análisis encontrado: C, H, N.

***1-Desoxi-1-[(2-oxo-1,2-dihidro-1-naftilidén)metil]amino-D-glucitol (786)***: (89 %); P.f. 200-200.2°C;  $[\alpha]_{\text{D}}$  -53.0°;  $[\alpha]_{578}$  -57.8°;  $[\alpha]_{546}$  -74.6° (c 0.5, piridina); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}$  3303 (OH), 1634 (C=N), 1545 (aromáticos), 1086 (C-O), 746  $\text{cm}^{-1}$  (aromáticos).  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.88 (1H, s, NH), 9.00 (1H, d,  $J$  10.6 Hz, C=CH-N), 8.01 (1H, d,  $J$  8.4 Hz, H-arom), 7.69 (1H, d,  $J$  9.4 Hz, H-arom), 7.60 (1H, d,  $J$  7.8 Hz, H-arom), 7.40 (1H, d,  $J$  7.5 Hz, H-arom), 7.16 (1H, t,  $J$  7.4 Hz, H-arom), 6.68 (1H, d,  $J$  9.4 Hz, H-arom), 5.08 (1H, d,  $J_{\text{C}2,\text{OH}}$  5.0 Hz, C2-OH), 4.55 (1H, d,  $J_{\text{C}4,\text{OH}}$  4.6 Hz, C4-OH), 4.53 (1H, d,  $J_{\text{C}5,\text{OH}}$  6.0 Hz, C5-OH), 4.46 (1H, d,  $J_{\text{C}3,\text{OH}}$  4.5 Hz, C3-OH), 4.39 (1H, t,  $J_{\text{C}6,\text{OH}}$  5.5 Hz, C6-OH), 3.80 (2H, m, H-1, H-2), 3.67 (1H, t,  $J_{2,3} \approx J_{\text{C}3,\text{OH}}$  5.1 Hz, H-3), 3.52 (2H, m, H-4, H-5), 3.61 (2H, m,  $J_{6,6'}$  11.3 Hz,  $J_{\text{C}6,\text{OH}}$  5.5 Hz, H-6, H-1'), 3.42 (1H, ddd,  $J_{6,6'}$  11.0 Hz,  $J_{\text{C}6,\text{OH}}$  5.5 Hz,  $J_{5,6'}$  5.2 Hz, H-6').  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 178.62 (C=O), 159.00 (C=C), 137.37 (C-arom), 134.77, 129.07, 128.07, 126.31, 125.18, 122.14, 118.48 (C-arom), 118.48 (C=C), 72.24 (C-2), 71.66 (C-4), 71.52 (C-5), 70.36 (C-3), 63.63 (C-6), 53.68 (C-1). Análisis calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_6$ : C, 60.89, H, 6.31, N, 4.18. Análisis encontrado: C, 60.34, H, 6.61, N, 3.68.

***1-Desoxi-1-[(1-oxo-1,2-dihidro-2-naftilidén)metil]amino-D-glucitol (787)***: (89%); P.f. 187-189 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}$  -89.6°;  $[\alpha]_{578}$  -95.6°;  $[\alpha]_{546}$  -120.4° (c 0.5, piridina); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}$  3500-3100 (OH), 1643 (C=N), 1610 (C=O), 1543 (arom), 1259 (C-O-C), 1198, 1083 (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.94 (1H, s, NH), 8.27 (1H, d,  $J$  8.0 Hz, C=CH-N), 8.15 (1H, d,  $J$  10.80 Hz, H-arom), 7.58 (1H, d,  $J$  8.0 Hz, H-arom), 7.53 (1H, t,  $J$  7.4 Hz, H-arom), 7.36 (1H, t,  $J$  7.4 Hz, H-arom), 7.04 (1H, d,  $J$  8.4 Hz, H-arom), 6.65 (1H, d,  $J$  9.2 Hz, H-arom), 5.16 (1H, d,  $J_{2,\text{OH}}$  5.2 Hz, OH-2), 4.56 (2H, m,  $J_{4,\text{OH}}$  4.8 Hz,  $J_{5,\text{OH}}$  6.4 Hz, OH-4 y 5), 4.47 (1H, d,  $J_{3,\text{OH}}$  3.2 Hz, OH-3), 4.40 (1H, t,  $J_{6,\text{OH}}$  5.4 Hz, OH-6), 3.76 (2H, m, H-1, H-2), 3.67 (1H, t,  $J_{2,3} \approx J_{3,\text{OH}}$  5.0 Hz, H-3), 3.52 (2H, m, H-4, H-5), 3.61 (2H, m, H-6, H-1'), 3.43 (1H, dt,  $J_{6,6'}$  10.8 Hz,  $J_{6,\text{OH}} \approx J_{5,6}$  5.4 Hz, H-6').  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 178.12 (C=O), 162.98 (C=C), 137.81 (C-arom), 137.81, 130.78,

130.29, 129.71, 127.29, 125.35, 124.56, 112.12 (C-arom), 108.09 (C=C), 72.12 (C-2), 71.64 (C-4), 71.36 (C-5), 70.33 (C-3), 63.63 (C-6), 52.95 (C-1).

#### 4.3.7.1.1 Iminas derivadas de la $\alpha,\alpha,\alpha$ -tris(hidroximetil)metilamina

##### *Receta general*

A una disolución  $\alpha,\alpha,\alpha$ -tris(hidroximetil)metilamina (2.0 g, 16.5 mmol) en agua (16 mL) se adicionó, lentamente, una disolución de aldehído aromático adecuado (16.5 mmol) en el mínimo volumen de metanol. La mezcla se mantuvo en agitación, a temperatura ambiente, hasta que se observó, a los pocos minutos, la formación de un precipitado. Posteriormente, se llevó al frigorífico. El producto se lavó con agua fría, etanol absoluto enfriado y, finalmente, con éter etílico abundante.

**2-Hidroximetil-2-salicilidénamino-1,3-propanodiol (789):** Se recristalizó de metanol (2.1 g, 56%); P.f. 161-163°C; IR (KBr)  $\bar{\nu}_{máx}$  3318 (OH), 1636 (C=N), 1607 (C=C, aromáticos), 1152, 1058, 1027 (C-O);  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.53 (1H, s.a, OH-arom), 8.56 (1H, s, CH=N), 7.41 (1H, dd,  $J$  7.8 Hz,  $J$  1.8 Hz, H-Arom), 7.27 (1H, m, H-Arom), 6.79 (2H, m, H-Arom), 4.74 (3H, t,  $J_{\text{CH}_2,\text{OH}}$  5.2 Hz, OH), 3.61 (6H, d,  $J_{\text{CH}_2,\text{OH}}$  5.2 Hz, CH<sub>2</sub>).  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 164.65 (C=N), 163.56, 132.55, 132.37, 118.87, 117.62, 117.34 (C-Arom), 67.24 (C-N), 61.55 (3C, CH<sub>2</sub>).

**2-Hidroximetil-2-(4-hidroxi-3-metoxibencilidén)amino-1,3-propanodiol (790):** (65%); Pf. 182-184 °C; IR (KBr)  $\bar{\nu}_{máx}$  3300-3000 (C=O), 1643 (C=N), 1614 (aromáticos), 1071, 1023 (C-O);  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.67 (1H, d, OH-arom), 8.46 (1H, s, CH=N), 6.94 (1H, d,  $J$  7.9 Hz, H-Arom), 6.89 (1H, d,  $J$  7.8 Hz, H-Arom), 6.57 (1H, t,  $J$  7.9 Hz, H-Arom), 4.83 (3H, t,  $J_{\text{CH}_2,\text{OH}}$  5.3 Hz, OH), 3.73 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.62 (6H, d,  $J_{\text{CH}_2,\text{OH}}$  5.3 Hz, CH<sub>2</sub>).  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 164.35 (C=N), 158.53, 149.79, 124.41, 117.31, 115.07, 114.55 (C-Arom), 66.66 (C-N), 61.35 (3C, CH<sub>2</sub>), 55.96 (OCH<sub>3</sub>).

**2-Hidroximetil-2-[(2-oxo-1,2-dihidro-1-naftilidén)metil]amino-1,3-propanodiol (791):** (70%); Pf. 160-162°C; IR (KBr)  $\bar{\nu}_{máx}$  3300-3000 (C=O), 1636 (C=N), 1543 (aromáticos), 1116, 1024 (C-O);  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.02 (1H, d,  $J_{\text{NH,CH}}$  12.4 Hz, NH), 8.88 (1H, d,  $J_{\text{CH=CH}}$  12.6 Hz, CH=CH), 7.93 (1H, d,  $J$  8.3 Hz, H-Arom),

7.67 (1H, d,  $J$  9.3 Hz, H-Arom), 7.40 (1H, t,  $J$  7.4 Hz, H-Arom), 7.15 (1H, t,  $J$  7.4 Hz, H-Arom), 6.63 (1H, d,  $J$  9.4 Hz, H-Arom), 5.12 (3H, t,  $J_{\text{CH}_2,\text{OH}}$  5.0 Hz, OH), 3.66 (6H, d,  $J_{\text{CH}_2,\text{OH}}$  4.9 Hz, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 179.76 (C=O), 156.22, 137.84, 135.29, 129.38, 128.35, 127.14, 125.35, 122.31, 118.49 (C-Arom), 105.72 (C=C), 65.02 (C-N), 61.32 (3C, CH<sub>2</sub>).

#### 4.3.7.1.2. Síntesis de oxazolidinas quirales. Acetilación de las bases de Schiff derivadas de la D-glucamina.

##### *Receta general*

A una disolución de 1-(arilmetilén)amino-1-desoxi-D-glucitol correspondiente (5.0 mmol) en piridina (6.7 mL) se añadió anhídrido acético (6.5 mL). La mezcla se dejó a 0°C durante 24 h, y se vertió sobre H<sub>2</sub>O-hielo. El aceite se extrajo con cloroformo y la fracción orgánica se lavó con HCl 1N, disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y con agua destilada. Se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó a sequedad.

**(2R, 3E, 5S)-3-Acetil-2-(4-metoxifenil)-5-(1,2,3,4-tetra-O-acetil-D-arabino-tetritol-1-il)oxazolidina (792E)** y **(2R, 3Z, 5S)-3-acetil-2-(4-metoxifenil)-5-(1,2,3,4-tetra-O-acetil-D-arabino-tetritol-1-il)oxazolidina (792Z)**: (1.85 g, 72.5%). Se recrystalizó de etanol-H<sub>2</sub>O. (81 %);  $[\alpha]_{\text{D}} -34.4^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} -38.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} -44.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} -80.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{365} -140.4^\circ$ ; (c 0.5, cloroformo); Pf. 172-173 °C; IR (KBr)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}$  1738 (C=O), 1653 (aromáticos), 1249, 1233, 1200 (C-O-C, éster), 1030, 1063 (C-O), 827 (aromáticos); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.25 (2H, d, H<sub>Z</sub>-arom), 6.91 (2H, d, H<sub>Z</sub>-arom), 5.88 (1H, s, H<sub>Z</sub>-2), 5.43 (1H, m, H-2'<sub>Z</sub>), 5.41 (1H, m, H-2'<sub>E</sub>), 5.39 (1H, m, H-1'<sub>Z</sub>), 5.34 (1H, m, H-1'<sub>Z</sub>), 5.13 (1H, m, H-3'<sub>E</sub>), 5.08 (1H, m, H-3'<sub>Z</sub>), 4.24 (3H, m, H-4<sub>Z</sub>, H-5<sub>Z</sub>, H-5<sub>E</sub>), 4.19 (1H, dd,  $J_{4',5'}$  4.2 Hz,  $J_{4',4''}$  11.6 Hz, H-4<sub>E</sub>), 4.13 (1H, dd,  $J_{4',5}$  4.2 Hz,  $J_{4'',4'}$  13.6 Hz, H-4'<sub>E</sub>), 3.87 (1H, dd,  $J_{4,5}$  5.8 Hz,  $J_{4,4}$  9.9 Hz, H-4<sub>E</sub>), 3.82 (1H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.79 (1H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.36 (1H, t,  $J_{4,4}$  9.8 Hz, H-4<sub>E</sub>), 3.27 (1H, t,  $J_{4,4}$  12.2 Hz, H-4<sub>Z</sub>), 2.11, 2.09, 2.07, 2.06, 2.05, 2.01, 1.70 (10x3H, s, CH<sub>3</sub> acetatos). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 170.57, 170.32, 169.82, 168.21 (C=O), 160.57 (N-C=O), 130.97, 130.18, 128.48, 128.24, 114.22, 113.50 (C-arom), 90.18 (C-2<sub>Z</sub>), 89.07 (C-2<sub>E</sub>), 76.70, 76.00 (C-5<sub>Z</sub> y C-5<sub>E</sub>), 69.05 (C-2<sub>Z</sub> y C-2<sub>E</sub>), 68.60, 68.42 (C-1<sub>Z</sub> y C-1<sub>E</sub>), 68.08 (C-3<sub>Z</sub> y C-3<sub>E</sub>), 61.47 (C-4'<sub>Z</sub> y C-4'<sub>E</sub>), 55.29 (OCH<sub>3</sub>), 44.00 (C-4<sub>E</sub>), 46.85 (C-4<sub>Z</sub>), 22.74 (CH<sub>3</sub>, Ac-N), 20.82, 20.77, 20.67, 20.49 (CH<sub>3</sub> de acetatos). Análisis calculado para C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>11</sub>: C, 56.58, H, 6.13, N, 2.75. Análisis encontrado: C, 56.60, H, 5.94, N, 2.41.

**(2R, 3E, 5S)-3-acetil-2-estiril-5-(1,2,3,4-tetra-O-acetil-D-arabino-tetritol-1-il)oxazolidina (793E)** y **(2R, 3Z, 5S)-3-acetil-2-estiril-5-(1,2,3,4-tetra-O-acetil-D-arabino-tetritol-1-il)oxazolidina (793Z)**; (80%);  $[\alpha]_D -36.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} -37.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} -44.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} -95.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{365} -202.8^\circ$ ; (c 0.5, cloroformo); P.f. 140-142°C; IR (KBr)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}$  1742 (C=O), 1653 (C=C, aromáticos), 1226 (C-O-C, éster), 1031 (C-O);  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42 (2H, m, H-arom), 7.31 (3H, m, H-arom), 6.80 (1H, d,  $J_{\text{CH}=\text{CH}}$  16.0 Hz, Ar-CH=CH de E), 6.68 (1H, d,  $J_{\text{CH}=\text{CH}}$  16.0 Hz, Ar-CH=CH de Z), 6.22 (1H, dd,  $J_{\text{CH}=\text{CH}}$  16.0 Hz,  $J_{\text{CH}-\text{CH}}$  5.2 Hz, Ar-CH=CH-CH de E), 6.09 (1H, dd,  $J_{\text{CH}=\text{CH}}$  16.0 Hz,  $J_{\text{CH}-\text{CH}}$  7.2 Hz, Ar-CH=CH-CH de Z), 5.90 (1H, d,  $J_{2,\text{CH}=\text{E}}$  4.8 Hz, H-2<sub>E</sub>), 5.62 (1H, d,  $J_{2,\text{CH}=\text{E}}$  7.2 Hz, H-2<sub>Z</sub>), 5.36 (4H, m, H-1'<sub>Z</sub>, H-1'<sub>E</sub>, H-2'<sub>Z</sub>, H-2'<sub>E</sub>), 5.11 (1H, m, H-3'<sub>Z</sub> y H-3'<sub>E</sub>), 4.20 (3H, m, H-5<sub>Z</sub>, H-5<sub>E</sub>, H-4'<sub>Z</sub>, H-4'<sub>E</sub>), 4.15 (1H, dd,  $J_{4,4}$  13.0 Hz,  $J_{3,4}$  4.2 Hz, H-4''<sub>Z</sub>), 3.86 (1H, dd,  $J_{4,4}$  10.2 Hz,  $J_{4,5}$  6.2 Hz, H-4'<sub>E</sub>), 3.34 (1H, t,  $J_{4,4}$  9.8 Hz, H-4<sub>E</sub>), 3.19 (1H, dt,  $J_{4,4}$  13.8 Hz,  $J_{4,5}$  5.0 Hz, H-4<sub>Z</sub>), 2.14 (3H, s, CH<sub>3</sub> de Ac-N de E), 2.13 (3H, s, CH<sub>3</sub> de Ac-N de Z), 2.11, 2.10, 2.09, 2.05, 2.04, 2.01, 1.98 (8x3H, s, CH<sub>3</sub> acetatos).  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 170.63, 170.33, 170.09, 169.82 (C=O), 167.79 (N-C=O), 135.96, 134.93, 132.90, 128.86, 128.77, 128.50, 126.98, 126.93, 125.57, 125.09 (C-arom, CH=CH), 89.65 (C-2<sub>Z</sub>), 88.27 (C-2<sub>E</sub>), 76.96 (C-5<sub>E</sub>), 75.87 (C-5<sub>Z</sub>), 69.17 (C-2'<sub>Z</sub> y C-2'<sub>E</sub>), 68.65 (C-1'<sub>Z</sub> y C-1'<sub>E</sub>), 67.92 (C-3'<sub>Z</sub> y C-3'<sub>E</sub>), 61.42 (C-4'<sub>Z</sub> y C-4'<sub>E</sub>), 47.03 (C-4<sub>E</sub>), 45.54 (C-4<sub>Z</sub>), 23.22 (CH<sub>3</sub>, Ac-N de E), 22.61 (CH<sub>3</sub>, Ac-N de Z), 20.80, 20.72 (CH<sub>3</sub> de acetatos). Análisis calculado para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>10</sub>: C, 59.40, H, 6.18, N, 2.77. Análisis encontrado: C, H, N.

**(2R, 3E, 5S)-3-acetil-2-(2-acetoxifenil)-5-(1,2,3,4-tetra-O-acetil-D-arabino-tetritol-1-il)oxazolidina (794E)** y **(2R, 3Z, 5S)-3-acetil-2-(2-acetoxifenil)-5-(1,2,3,4-tetra-O-acetil-D-arabino-tetritol-1-il)oxazolidina (794Z)**: (1.44 g, 50 %). Se recristalizó de etanol-H<sub>2</sub>O. (50 %); P.f. 130-131°C;  $[\alpha]_D -23.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} -24.4^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} -27.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} -46.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{365} -75.4^\circ$ ; (c 0.5, cloroformo); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}$  1745 (C=O), 1650 (aromáticos), 1243, 1218 (C-O-C, éster), 1189, 1052 (C-O);  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K)  $\delta$  7.42 (2H, m, H<sub>E</sub>-arom), 7.35 (1H, m, H<sub>E</sub>-arom), 7.27 (2H, m, H<sub>Z</sub>-arom), 7.22 (1H, m, H<sub>E</sub>-arom), 7.11 (2H, d,  $J$  7.9 Hz, H<sub>Z</sub>-arom), 6.37 (1H, s, H-2<sub>E</sub>), 6.11 (1H, s, H-2<sub>Z</sub>), 5.38 (3H, m, H-1'<sub>E</sub>, H-2'<sub>Z</sub> y H-2'<sub>E</sub>), 5.30 (1H, m, H-1'<sub>Z</sub>), 5.06 (1H, m, H-3'<sub>Z</sub> y H-3'<sub>E</sub>), 4.23 (4H, m, H-4'<sub>Z</sub>, H-4'<sub>E</sub>, H-5<sub>Z</sub>, H-5<sub>E</sub> y H-4'<sub>Z</sub>), 3.91 (1H, t, H-4'<sub>E</sub>), 3.46 (1H, t,  $J_{4,4}$  9.6 Hz, H-4<sub>E</sub>), 3.28 (1H, t,  $J_{4,4}$  12.3 Hz, H-4<sub>Z</sub>), 2.35 (3H, s, CH<sub>3</sub> de Z), 2.32 (3H, s, CH<sub>3</sub> de E), 2.11, 2.05, 1.72 (8x3H, s, CH<sub>3</sub> acetatos).  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K): 170.70, 170.16, 170.11, 169.92, 169.04, 168.34 (C=O), 149.24 (N-C=O), 130.88, 129.97, 127.53, 126.79, 125.92, 123.46, 123.16 (C-arom), 85.64 (C-2<sub>Z</sub>), 85.18 (C-2<sub>E</sub>), 76.86 (C-5<sub>E</sub>), 76.68 (C-5<sub>Z</sub>), 69.21 (C-2'<sub>Z</sub> y C-2'<sub>E</sub>), 68.72, 68.37 (C-1'<sub>Z</sub> y C-1'<sub>E</sub>), 68.22 (C-3'<sub>Z</sub> y C-3'<sub>E</sub>),

61.60 (C-4'<sub>Z</sub> y C-4'<sub>E</sub>), 48.23 (C-4<sub>E</sub>), 46.95 (C-4<sub>Z</sub>), 23.27 (CH<sub>3</sub>, Ac-N de E), 22.54 (CH<sub>3</sub>, Ac-N de A), 20.97, 20.82, 20.60 (CH<sub>3</sub> de acetatos). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 339K) δ 7.38 (2H, d, *J* 7.3 Hz, H-arom), 7.27 (1H, m, H-arom), 7.13 (1H, d, *J* 7.9 Hz, H-arom), 6.19 (1H, s, H-2), 5.28 (1H, m, H-1' y H-2'), 5.05 (1H, dt, *J*<sub>3,4</sub> 3.1 Hz, *J*<sub>3,2</sub> 6.4 Hz, H-3'), 4.32 (1H, s.a., H-4), 4.24 (1H, dd, *J*<sub>3,4</sub> 3.0 Hz, *J*<sub>4,4</sub> 12.3 Hz, H-4'), 4.10 (1H, dd, *J*<sub>3,4</sub> 5.5 Hz, *J*<sub>4,4</sub> 12.3 Hz, H-4''), 3.98 (1H, s.a., H-4<sup>2</sup>), 2.28 (3H, s, CH<sub>3</sub> de Ac-N), 2.03, 1.99, 1.98 (4x3H, s, CH<sub>3</sub> acetatos). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 326K) δ 7.38 (1H, m, H-arom), 7.33 (1H, m, H-arom), 7.26 (1H, m, H-arom), 7.13 (1H, d, *J* 8.0 Hz, H-arom), ~6.20 (1H, s.a., CH-Ar), 5.38 (1H, dd, *J* 8.2 Hz, *J* 2.6 Hz, H-1'), 5.32 (1H, m, H-2') 5.11 (1H, ddd, *J*<sub>3',4'</sub> 2.9 Hz, *J* 4.7 Hz, *J* 7.9 Hz, H-3'), 4.27 (2H, dd, *J*<sub>3,4</sub> 2.7 Hz, *J*<sub>4',4''</sub> 12.3 Hz, H-4', H-5'), 4.16 (1H, dd, *J*<sub>3,4</sub> 4.8 Hz, *J*<sub>4',4''</sub> 12.4 Hz, H-4''), 3.36 (1H, s.a., H-4), 2.34 (3H, s, CH<sub>3</sub> de Ac-N), 2.05 (4x3H, s, CH<sub>3</sub> acetatos). Análisis calculado para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>12</sub>: C, 55.86, H, 5.81, N, 2.61. Análisis encontrado: C, 55.69, H, 5.87, N, 2.21.

**3-Acetil-2-(2-acetoxifenil)-4,4-bis(salicilidén)oxazolidina (795):** A una disolución de 2-hidroximetil-2-salicildenamino-1,3-propanodiol (2.1 g, 9.2 mmol) en piridina (12.5 mL) se añadió anhídrido acético (11.1 mL). La mezcla se dejó a 0°C durante 24 h, y se vertió sobre H<sub>2</sub>O-hielo. El aceite se extrajo con cloroformo. La fracción orgánica se lavó con HCl 1*N*, disolución de NaHCO<sub>3</sub> saturada y con agua destilada obteniendo 2.3 g (63%) de producto acetilado. Pf. 129-131°C; IR (KBr)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}$  1764, 1741 (C=O), 1661 (C=C, aromáticos), 1235, 1200, 1180 (C-O-C, éster), 1074, 1049 (C-O); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.53 (1H, s, OH-arom), 8.56 (1H, s, CH=N), 7.65 (1H, d, *J* 7.6 Hz, H-arom), 7.45 (1H, t, *J* 7.6 Hz, H-arom), 7.29 (1H, t, *J* 7.6 Hz, H-arom), 7.15 (1H, d, *J* 7.7 Hz, H-arom), 6.29 (1H, s, CH-arom), 4.74 (2H, c, *J*<sub>CH<sub>2</sub>,CH<sub>2</sub></sub> 12.9 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.61 (1H, d, *J*<sub>CH<sub>2</sub>,CH<sub>2</sub>'</sub> 11.1 Hz, CH<sub>2</sub>'), 4.53 (1H, d, *J*<sub>CH<sub>2</sub>,CH<sub>2</sub>'</sub> 11.1 Hz, CH<sub>2</sub>'), 4.00 (1H, d, *J*<sub>CH,CH'</sub> 9.4 Hz, CH-O), 4.53 (1H, d, *J*<sub>CH,CH'</sub> 9.5 Hz, CH-O). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 170.35, 170.08, 169.17, 169.02 (CO), 149.33, 130.59, 129.44, 127.19, 125.74, 123.71 (C-Arom), 86.89 (C-Ar), 68.93 (CH<sub>2</sub>-O), 64.78 (C-CH<sub>2</sub>OAc), 62.72 (CH<sub>2</sub>OAc), 24.08 (CH<sub>3</sub> de Ac-N), 20.83 (CH<sub>3</sub>), 20.74 (2CH<sub>3</sub>).

#### 4.3.7.1.3. Síntesis de polihidroxialquioxazolidinas

##### *Receta general*

A una disolución de de la oxazolidina correspondiente (0.98 mmol) en metanol (16 mL) se le añade una disolución saturada de amoníaco en metanol. La reacción se controla por cromatografía en capa fina (eluyente: benceno-metanol 9:1). Al finalizar, se

filtra para eliminar impurezas y se evapora a sequedad a una temperatura inferior a 30°C.

**(2R, 3E, 5S)-3-Acetil-2-(4-metoxifenil)-5-(D-arabino-tetritol-1-il)oxazolidina (825E) y (2R, 3Z, 5S)-3-acetil-2-(4-metoxifenil)-5-(D-arabino-tetritol-1-il)oxazolidina (825Z):** Se obtienen 0.23 g de producto (68%); Pf. 135-137°C; IR (KBr)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}$  3500-3000 (OH), 1666, 1614 (C=O), 1515 (aromáticos), 1293, 1255 (C-O-C, éster), 1074  $\text{cm}^{-1}$  (C-O);  $[\alpha]_{\text{D}}$  -25.0°;  $[\alpha]_{578}$  -26.4°;  $[\alpha]_{546}$  -30.6°;  $[\alpha]_{436}$  -55.6°;  $[\alpha]_{365}$  -94.4° (c 0.5, piridina);  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37 (1H, d,  $J$  8.8 Hz, H-arom de E), 7.31 (1H, d,  $J$  8.2 Hz, H-arom de Z), 6.96 (1H, d,  $J$  8.4 Hz, H-arom de E), 6.87 (1H, d,  $J$  8.4 Hz, H-arom de Z), 6.02 (1H, s, H-2<sub>E</sub>), 5.92 (1H, s, H-2<sub>Z</sub>), 4.79 (1H, d,  $J$  6.5 Hz, OH-1<sub>Z</sub>), 4.74 (1H, d,  $J$  6.6 Hz, OH-1<sub>E</sub>), 4.54 (2H, m, OH), 4.48 (2H, m, OH), 4.38 (2H, c,  $J_{\text{OH},4}$  5.2 Hz, OH-4<sub>Z</sub> y OH-4<sub>E</sub>), 4.16 (1H, dt,  $J_{4\text{A},5}$  9.2 Hz,  $J_{5,1'} \approx J_{4\text{B},5}$  6.4 Hz, H-5<sub>Z</sub>), 4.09 (1H, m, H-4<sub>E</sub> y H-5<sub>Z</sub>), 3.91 (1H, dd,  $J_{4,4}$  9.4 Hz,  $J_{4,5}$  5.8 Hz, H-4<sub>Z</sub>), 3.80 (2H, c,  $J_{1',5}$   $\approx$   $J_{1',\text{OH}}$  6.8 Hz,  $J_{1',2'}$  0 Hz, H-1'<sub>Z</sub> y H-1'<sub>E</sub>), 3.77 (3H, s, OCH<sub>3</sub> de E), 3.74 (3H, s, OCH<sub>3</sub> de Z), 3.59 (2H, m, H-4'<sub>Z</sub> y H-4'<sub>E</sub>), 3.51 (2H, m, H-3'<sub>Z</sub> y H-3'<sub>E</sub>), 3.42 (2H, dd,  $J_{4',4''}$  10.4 Hz,  $J_{4,\text{OH}}$  5.4 Hz, H-4''<sub>Z</sub> y H-4''<sub>E</sub>), 3.24 (1H, m, H-2'<sub>Z</sub> y H-2'<sub>E</sub>), 3.16 (1H, t,  $J_{4,4} \approx J_{4,5}$  9.4 Hz, H-4B), 1.98 (3H, s, CH<sub>3</sub> de E), 1.58 (3H, s, CH<sub>3</sub> de E).  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 172.05, 167.62, 167.44, 160.13, 159.56, 132.53, 132.08, 129.14, 128.77, 114.28, 113.58 (C-arom), 89.47 (C-2E), 89.04 (C-2Z), 80.47 (C-5Z), 79.79 (C-5E), 71.51, 71.45, 71.15, 71.06, 70.82 (C-1'<sub>Z</sub> y E, C-2'<sub>Z</sub> y E, C-3'<sub>Z</sub> y E), 63.66 (C-4Z y E), 55.47 (OCH<sub>3</sub> de E), 55.41 (OCH<sub>3</sub> de Z), 48.22 (C-4'E), 47.22 (C-4'Z), 23.47 (CH<sub>3</sub> de E), 22.81 (CH<sub>3</sub> de Z). Análisis calculado para C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>7</sub>: C, 56.30, H, 6.79, N, 4.10. Análisis encontrado: C, H, N.

**(2R, 3E, 5S)-3-Acetil-2-(2-acetoxifenil)-5-(D-arabino-tetritol-1-il)oxazolidina y (2R, 3Z, 5S)-3-acetil-2-(2-acetoxifenil)-5-(D-arabino-tetritol-1-il)oxazolidina (826):** (82%); Pf. 112-115°C;  $[\alpha]_{\text{D}}$  +4.4°;  $[\alpha]_{578}$  +5.4°;  $[\alpha]_{546}$  +7.2°;  $[\alpha]_{436}$  +20.6°;  $[\alpha]_{365}$  +51.4° (c 0.5, piridina); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}$  3500-3200 (OH), 1623 (C=O), 1599 (aromáticos), 1247 (C-O-C, éster), 1030, 1063 (C-O), 827  $\text{cm}^{-1}$  (aromáticos);  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.17 (3H, m, H-arom), 7.11 (1H, t,  $J$  7.6 Hz, H-arom), 6.85 (3H, m, H-arom), 6.76 (1H, m, H-arom), 6.31 (1H, s, H-2<sub>Z</sub>), 6.21 (1H, s, H-2<sub>E</sub>), 4.73 (1H, s.a, OH-1<sub>Z</sub>), 4.68 (1H, s.a, OH-1<sub>E</sub>), 4.50 (2H, d, OH), 4.45 (2H, m, OH), 4.35 (2H, c,  $J_{\text{OH},4}$  4.5 Hz, OH-4<sub>Z</sub> y OH-4<sub>E</sub>), 4.17 (1H, dt,  $J_{4\text{A},5}$  10.0 Hz,  $J_{5,1'} \approx J_{4\text{B},5}$  6.5 Hz, H-5<sub>Z</sub>), 4.08 (1H, dt,  $J_{4\text{A},5}$  9.7 Hz,  $J_{5,1'} \approx J_{4\text{B},5}$  5.6 Hz, H-5<sub>E</sub>), 4.01 (1H, dt,  $J_{4,4}$  10.2 Hz,  $J_{4,5}$  5.5 Hz, H-4<sub>Z</sub>), 3.92 (1H, dd,  $J_{4,5}$  5.5 Hz,  $J_{4,4}$  9.4 Hz, H-4<sub>E</sub>), 3.78 (2H, d,  $J_{1',5}$  7.0 Hz,  $J_{1',2'}$  0 Hz, H-1'<sub>Z</sub> y H-1'<sub>E</sub>), 3.58 (2H, m,  $J_{4',4''}$  10.3 Hz,  $J_{4',\text{OH}}$  4.3 Hz, H-4'<sub>Z</sub> y H-4'<sub>E</sub>), 3.49 (2H, m, H-3'<sub>Z</sub> y H-3'<sub>E</sub>), 3.41 (2H, dd,  $J_{4',4''}$

10.3 Hz,  $J_{4,\text{OH}}$  5.6 Hz, H-4''<sub>Z</sub> y H-4''<sub>E</sub>), 3.22 (1H, t,  $J_{2',\text{OH}} \approx J_{2',3'}$  7.6 Hz, H-2'<sub>Z</sub> y H-2'<sub>E</sub>), 3.15 (1H, t,  $J_{4,4} \approx J_{4,5}$  10.1 Hz, H-4B), 2.01 (3H, s, CH<sub>3</sub> de E), 1.59 (3H, s, CH<sub>3</sub> de Z). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 167.86, 167.28, 155.70, 155.64, 130.53, 129.62, 128.73, 127.93, 125.95, 125.59, 119.74, 119.17, 116.24, 116.02 (C-arom), 85.22 (C-2E), 84.67 (C-2Z), 80.54 (C-5Z), 79.88 (C-5E), 71.57, 71.52, 71.16, 71.11, 71.02, 70.75 (C-1'Z y E, C-2'Z y E, C-3'Z y E), 63.68 (C-4Z y E), 48.43 (C-4'E), 47.14 (C-4'Z), 23.40 (CH<sub>3</sub> de E), 22.16 (CH<sub>3</sub> de Z). Análisis calculado para C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>8</sub>: C, 55.28, H, 6.28, N, 3.79. Análisis encontrado: C, H, N.

#### 4.3.7.1.4. Síntesis de oxazolidinas derivadas de la *N*-metil-D-glucamina

##### *Receta general*

A una disolución de *N*-metil-D-glucamina (55.2 mmol) en agua (70 mL) se adicionó lentamente una disolución del aldehído adecuado (55.0 mmol) en el mínimo volumen de metanol. La mezcla se mantuvo en agitación, a temperatura ambiente, hasta que se observó, a los pocos minutos, la formación de un precipitado. Posteriormente, se llevó al frigorífico. El producto se lavó con agua fría, etanol absoluto enfriado y, finalmente, con éter etílico abundante.

**(2*R*,5*S*)-2-Fenil-3-metil-5-(*D*-arabino-tetritol-1-il)oxazolidina (829):** (57%); Pf. 129-131 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}$  +116.8°;  $[\alpha]_{578}$  +121.2°;  $[\alpha]_{546}$  +134.2°;  $[\alpha]_{436}$  +199.0° (*c* 0.5, piridina); IR (KBr)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}$  3400-3100 (OH), 1477, 1457 (aromáticos), 1095, 1024 (C-O) cm<sup>-1</sup> (aromáticos). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.44 (2H, m, H-arom), 7.36 (3H, m, H-arom), 4.56 (1H, s, H-2), 4.35 (1H, s.a, OH), 4.28 (1H, dt,  $J_{4A,5} \approx J_{4B,5}$  8.8 Hz,  $J_{5,1'}$  6.4 Hz, H-5), 3.70 (1H, dd,  $J_{1',5}$  6.0 Hz,  $J_{1',2'}$  0 Hz, H-1'), 3.61 (1H, dd,  $J_{4',4''}$  11.0 Hz,  $J_{4',3'}$  2.6 Hz, H-4'), 3.51 (1H, m, H-3'), 3.42 (1H, dd,  $J_{4',4''}$  10.6 Hz,  $J_{4',3'}$  5.6 Hz, H-4''), 3.33 (1H, dd,  $J_{4A,4B}$  8.8 Hz,  $J_{4A,5}$  6.0 Hz, H-4A), 3.24 (1H, d,  $J_{2',3'}$  6.8 Hz, H-2'), 2.37 (1H, t,  $J_{4A,4B} \approx J_{4B,5}$  9.0 Hz, H-4B), 2.09 (3H, s, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 139.54 (C-arom), 129.05 (C-arom), 128.32 (2C, C-arom), 128.26 (C-arom), 97.57 (C-2), 79.13 (C-5), 71.42, 71.36, 71.30 (C-1', C-2', C-3'), 63.69 (C-4), 57.17 (C-4'), 37.55 (CH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>: C, 59.35, H, 7.47, N, 4.94. Análisis encontrado: C, H.

**(2*R*,5*S*)-3-Metil-2-(3-metoxifenil)-5-(*D*-arabino-tetritol-1-il)oxazolidina (830):** (79%); Pf. 133-135 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}$  +126.0°;  $[\alpha]_{578}$  +130.0°;  $[\alpha]_{546}$  +144.2°;  $[\alpha]_{436}$  +217.8° (*c* 0.5,

piridina);  $\bar{\nu}_{\text{máx}}$  3500-3100 (OH), 1603 (aromáticos), 1160, 1097, 1031 (C-O)  $\text{cm}^{-1}$  (aromáticos).  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.29 (1H, t,  $J$  7.8 Hz, H-arom), 7.00 (2H, m, H-arom), 6.91 (1H, dd,  $J$  1.8 Hz,  $J$  7.8 Hz, H-arom), 4.58 (1H, d,  $J$  6.0 Hz, OH), 4.54 (1H, s, H-2), 4.34 (2H, m, OH), 4.27 (1H, dt,  $J_{4A,5} \approx J_{4B,5}$  8.8 Hz,  $J_{5,1'}$  6.4 Hz, H-5), 3.69 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.68 (1H, t,  $J_{1',5}$  6.0 Hz,  $J_{1',2'}$  0 Hz, H-1'), 3.60 (1H, d,  $J_{4',4''}$  10.0 Hz, H-4'), 3.50 (1H, m, H-3'), 3.42 (1H, m, H-4''), 3.32 (1H, dd,  $J_{4A,4B}$  8.8 Hz,  $J_{4A,5}$  5.6 Hz, H-4A), 3.21 (1H, t,  $J_{2',3'}$  6.8 Hz, H-2'), 2.34 (1H, t,  $J_{4A,4B} \approx J_{4B,5}$  9.4 Hz, H-4B), 2.00 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 159.40, 141.21, 129.38, 120.55, 114.64, 113.31 (C-arom), 97.38 (C-2), 79.10 (C-5), 71.42, 71.36, 71.30 (C-1', C-2', C-3'), 63.66 (C-4), 57.11 (C-4'), 55.29 ( $\text{OCH}_3$ ), 37.61 ( $\text{CH}_3$ ). Análisis calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_6$ : C, 57.50, H, 7.40, N, 4.47. Análisis encontrado: C, H, N.

#### 4.3.7.2. Síntesis de aminoazúcares parcialmente protegidos.

**1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-[1-(2,2-dietoxicarbonil)vinil]amino- $\alpha$ -D-galactopiranososa (839):** A una disolución de **709** (1.73 g, 5.0 mmol) en piridina (17.0 mL) se le añadió anhídrido acético (8.6 mL) y la mezcla se mantuvo a 0 °C toda la noche. Después, se vertió sobre una mezcla de agua-hielo. El aceite obtenido se extrajo con cloroformo (50x3mL) y la capa orgánica se lavó sucesivamente con HCl 1M, una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y agua. Finalmente, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró a sequedad obteniéndose un polvo amorfo (2.5 g, 99 %). Cristalizado de etanol-agua mostró un p.f. 103-104 °C.  $[\alpha]_{\text{D}} +94.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +98.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +108.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +172.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{365} +257.2^\circ$  ( $c$  0.5,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3275 (NH), 1757, 1751 (C=O, acetatos), 1709 (C=O), 1660 (C=O, unido a H), 1604 (C=C), 1252, 1209 (C-O-C), 1106, 1072, 1013 (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 9.08 (dd,  $J_{\text{NH-CH}}$  = 13.3 Hz,  $J_{\text{NH,2}}$  = 10.0 Hz, 1H, NH), 7.94 (d,  $J_{\text{NH,CH}}$  = 13.4 Hz, 1H, NH-CH=C), 6.28 (d,  $J_{1,2}$  = 3.8 Hz, 1H, H-1), 5.48 (d,  $J_{3,4}$  = 2.5 Hz,  $J_{4,5}$  = 0.0 Hz, 1H, H-4), 5.22 (dd,  $J_{3,4}$  = 3.2 Hz,  $J_{2,3}$  = 11.0 Hz, 1H, H-3), 4.29 (c,  $J_{5,6} \approx J_{5,6'}$  10.0 Hz, 1H, H-5), 4.20 (c, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.10 (m, 2H, H-6, H-6'), 3.87 (dt,  $J_{1,2}$  = 3.7 Hz,  $J_{\text{NH,2}}$  = 10.5 Hz, 1H, H-2), 2.24, 2.19, 2.04, 2.00 (s, 4x3H, OAc), 1.30 (c, 6H, 2 $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170.17, 169.74, 168.66, 168.58, 165.69 (C=O), 158.93 (CH=C), 92.37 (CH=C), 90.92 (C-1), 68.54 (C-5), 68.33 (C-4), 66.29 (C-3), 60.91 (C-6), 59.97 ( $\text{CH}_2$ ), 59.81 ( $\text{CH}_2$ ), 56.36 (C-2), 20.63 (OAc), 20.48 (2 OAc), 20.39 (OAc), 14.26 ( $\text{CH}_3$ ), 14.09 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. Análisis calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_{13}$  (517.48): C, 51.06, H, 6.04, N, 2.71; encontrado: C, 51.02, H, 5.68, N, 2.97.

**Bromhidrato de 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-galactopiranososa (840):**

A una disolución de **839** (1.47 g, 3.1 mmol) en cloroformo (11 mL) se le añadió gradualmente una disolución de bromo (0.14 mL) en cloroformo (8.4 mL) y agua (0.05 mL). La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente y el producto cristalizó en 30 minutos. Después, se mantuvo a 0 °C durante 4 horas, se le añadió éter etílico (4.8 mL), y se recogió el producto por filtración (0.9 g, 70 %). p.f. 185-186 °C;  $[\alpha]_{\text{D}} +96.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +100.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +114.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +186.4^\circ$  (c 0.5, piridina). IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3000\text{-}2544, 1999$  ( $\text{NH}_3^+$ ), 1766, 1746 (C=O), 1509 ( $\text{NH}_3^+$ ), 1255, 1242 (C-O-C), 1122, 1049, 1002 (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta = 8.43$  (bs, 3H, NH), 6.23 (d,  $J_{1,2} = 3.5$  Hz, 1H, H-1), 5.37 (d,  $J_{3,4} = 2.6$  Hz,  $J_{4,5} = 0.0$  Hz, 1H, H-4), 5.20 (dd,  $J_{3,4} = 3.2$  Hz,  $J_{2,3} = 11.4$  Hz, 1H, H-3), 4.38 (t,  $J_{5,6} \approx J_{6,6'}$  6.3 Hz, 1H, H-6), 4.02 (m, 2H, H-5, H-6'), 3.82 (m, 1H, H-2), 2.16, 2.12, 2.01, 1.97 (s, 4x3H, OAc) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 170.09, 170.04, 169.63, 168.97$  (C=O, acetatos), 88.98 (C-1), 68.21 (C-3), 67.15 (C-5), 66.25 (C-4), 61.13 (C-6), 47.14 (C-2), 20.99, 20.81, 20.70, 20.59 (OAc) ppm. Análisis calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{BrNO}_9$  (428.23): C, 39.27, H, 5.18, N, 3.27; encontrado: C, 39.10, H, 5.29, N, 3.58.

**Clorhidrato de 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-amino-2-desoxi- $\beta$ -D-galactopiranososa (845):**

Una disolución de **625** (1.84 g, 4.0 mmol) en acetona (8.6 mL) se calentó a reflujo. Entonces, se añadió una disolución de HCl 5N (0.92 mL) mientras que la temperatura se mantuvo a 40-50 °C. En poco tiempo, se obtuvieron cristales del compuesto del título. Se mantuvo a temperatura ambiente durante media hora y después se enfrió a 0 °C, se le añadió éter etílico (6.2 mL) y el producto se recogió por filtración (1.1 g, 73 %). p.f. 204-206 °C.  $[\alpha]_{\text{D}} +4.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +3.4^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +5.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +22.8^\circ$  (c 0.5, piridina). IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3100\text{-}2545$  ( $\text{NH}_3^+$ ), 2008 ( $\text{NH}_3^+$ ), 1778, 1751, 1747 (C=O), 1599, 1510 ( $\text{NH}_3^+$ ), 1250, 1222, 1209 (C-O-C), 1113, 1074, 1065 (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta = 8.77$  (b.s, 3H, NH), 5.89 (d,  $J_{1,2} = 8.7$  Hz, 1H, H-1), 5.29 (m, 2H, H-3, H-4), 4.29 (t,  $J_{5,6} \approx J_{6,6'}$  6.2 Hz, 1H, H-6), 3.37 (m, 3H, H-2, H-5, H-6'), 2.16 (s, 3H, OAc), 2.12 (s, 3H, OAc), 2.05 (s, 3H, OAc), 1.99 (s, 3H, OAc) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 170.08$  (C=O), 169.51 (C=O), 168.83 (C=O), 92.46 (C-1), 71.23 (C-3), 68.99 (C-5), 65.95 (C-4), 61.35 (C-6), 49.54 (C-2), 21.03 ( $\text{CH}_3$ ), 20.87 ( $\text{CH}_3$ ), 20.67 ( $\text{CH}_3$ ), 20.51 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. Análisis calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{ClNO}_9$  (383.78): C, 43.81, H, 5.78, N, 3.65; encontrado: C, 44.09, H, 6.23, N, 3.96.

**Bromhidrato de 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-amino-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa (136):**

A partir de 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-desoxi-2-[1-(2,2-dietoxicarbonil)vinil]amino- $\alpha$ -D-

glucopiranosas<sup>434</sup> (13.9 g, 26.8 mmol) y siguiendo la misma ruta que para **841** se obtuvo el compuesto del título. (7.42 g, 65 %), P.f. 190-192 °C;  $[\alpha]_D +117.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +121.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +136.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +228.0^\circ$  (*c* 0.5, H<sub>2</sub>O). IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3100-2535, 1765$  (C=O), 1510 (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 1223 (C-O-C), 1030 (C-O) cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta = 8.57$  (bs, 3H, NH), 6.19 (d,  $J_{1,2} = 3.2$  Hz, 1H, H-1), 5.25 (d,  $J_{3,4} = J_{4,5} = 10.0$  Hz, 1H, H-4), 5.00 (dd,  $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.7$  Hz, 1H, H-3), 4.18 (m, 2H, H-5, H-6), 3.98 (d, 1H,  $J_{6,6'} = 11.6$  Hz, H-6'), 3.91 (dd, 1H,  $J_{1,2} = 3.1$  Hz,  $J_{2,3} = 10.6$  Hz, H-2), 2.24, 2.19, 2.04, 1.98 (s, 4x3H, OAc) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 170.18, 169.43, 168.94$  (C=O, acetatos), 88.36 (C-1), 69.20 (C-3), 69.04 (C-5), 67.49 (C-4), 61.20 (C-6), 50.37 (C-2), 21.09, 20.73, 20.54 (OAc) ppm.

**1-Desoxi-1-[(2,2-dietoxicarbonil)vinil]amino-D-glucitol (847):** A una disolución de D-glucamina (**293**) (8.4 g, 46.42 mmol) en metanol (250 mL) se le añadió etoximetileno malonato de dietilo (15.5 mL, 62.5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, obteniéndose un sólido blanco que se filtró (13.7 g 84 %). P.f. 204-206 °C. IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3500-3200$  (OH), 1651, 1605 (C=C), 1271 (C-O-C), 1150, 1013 cm<sup>-1</sup> (C-O). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 9.19$  (dt,  $J_{\text{NH,CH}_2} = 6.6$  Hz,  $J_{\text{NH,CH=}} = 13.2$  Hz, 1H, NH), 7.98 (d,  $J_{\text{NH,CH=}} = 14.8$  Hz, 1H, CH=), 4.99 (d, 1H,  $J_{2,\text{OH}} = 5.6$  Hz, OH-2), 4.50 (d, 1H,  $J_{4,\text{OH}} = 5.2$  Hz, OH-4), 4.43 (m, 2H, OH-3, OH-5), 4.35 (t, 1H,  $J_{6,\text{OH}} \approx J_{6',\text{OH}} = 5.6$  Hz, OH-6), 4.09 (2H, c,  $J_{\text{CH}_3,\text{CH}_2} = 7.2$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.05 (2H, c,  $J_{\text{CH}_3,\text{CH}_2} = 7.1$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.64-3.28 (m, 8H, H-1, H-1', H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-6'), 1.20 (t,  $J_{\text{CH}_3,\text{CH}_2} = 7.1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.18 (t,  $J_{\text{CH}_3,\text{CH}_2} = 7.1$  Hz, 1H, CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 168.07, 165.45$  (C=O), 160.40 (C=CH), 87.96 (C=CH), 72.02 (C-2), 71.46 (C-4), 71.27 (C-5), 70.16 (C-3), 63.50 (C-6), 58.88, 58.79 (2C, CH<sub>2</sub>), 52.10 (C-1), 14.52, 14.46 (2C, CH<sub>3</sub>) ppm.

**2,3,4,5,6-Penta-O-acetil-1-desoxi-1-[(2,2-dietoxicarbonil)vinil]amino-D-glucitol (848):** A una disolución enfriada de **847** (12.7 g, 36.3 mmol) en piridina (105 mL) se le añadió gradualmente anhídrido acético (158 mL). La mezcla se mantuvo a 0 °C durante 2 horas. Después, se vertió sobre agua-hielo y se extrajo con cloroformo (3 x 125 mL). La capa orgánica se lavó con una disolución de HCl 1N (2x250 mL), una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 250 mL), agua (2 x 250 mL), y se secó (MgSO<sub>4</sub> anhídrido). La disolución se

<sup>434</sup> a) A. Gómez, M. Gómez, A. Cert y U. Scheidegger, *Anal. Real Soc. Esp. Fis. Quim.*, **64** (1968) 579;  
b) A. Gómez-Sánchez, P. Borrachero y J. Bellanato, *Carbohydr. Res.*, **135** (1984) 101.

concentró a sequedad y el compuesto del título se obtuvo como un residuo aceitoso (20.3 g, 100%). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 1748, (C=O, acetatos), 1658 (C=O), 1610 (CH=CH), 1431 (arom), 1219 (C-O-C), 1048 (C-O), 803, 756 (arom)  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 9.19 (dt,  $J_{\text{NH,CH}_2}$  = 6.9 Hz,  $J_{\text{NH,CH=}}$  = 13.9 Hz, 1H, NH), 7.92 (d,  $J_{\text{NH,CH=}}$  = 13.9 Hz, 1H, CH=), 5.40 (m, 2H, H-3, H-4), 5.17 (dd,  $J_{2,3}$  = 5.1 Hz, 1H, H-2), 5.05 (dd, 1H, H-5), 4.26-4.13 (4H, m, H-6, H-6',  $2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.62 (dt, 1H, H-1), 3.49 (dt,  $J_{1,1'}$  = 14.1 Hz,  $J_{1,2}$  = 7.4 Hz, 1H, H-1'), 2.14, 2.13, 2.11, 2.10, 2.05, 2.04 (s, 4x3H, OAc), 1.32 (t,  $J_{\text{CH}_3,\text{CH}_2}$  = 7.4 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.27 (t,  $J_{\text{CH}_3,\text{CH}_2}$  = 7.4 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 169.98, 169.68, 169.48, 169.43, 169.32, 168.40, 165.32 (C=O), 159.74 (C=CH), 90.90 (C=CH), 70.05 (C-2), 68.45 (C-3), 68.31 (C-4), 68.17 (C-5), 60.89 (C-6), 59.46, 59.24 (2C,  $\text{CH}_2$ ), 48.81 (C-1), 20.16, 20.00 ( $\text{CH}_3$ ), 14.01, 13.90 (2C,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ) ppm.

**Bromhidrato de 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-1-amino-1-desoxi-D-glucitol (849):** A una disolución de **848** (21.9 g, 36.3 mmol) en cloroformo (300 mL) se le añade gradualmente una disolución de bromo (1.57 mL) en cloroformo (98 mL) y agua (0.6 mL) hasta que la disolución tenga un color naranja persistente. La mezcla se mantiene a 0 °C durante 4 horas. Entonces, el producto se filtró y se lavó con éter para dar el compuesto del título (12.2 g, 73 %). P.f. 205-207 °C.  $[\alpha]_{\text{D}} -2.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} -1.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} -1.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} -1.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{365} -1.4^\circ$  (c 0.5,  $\text{H}_2\text{O}$ ). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3200-2900 ( $\text{NH}_3^+$ ), 1755 (C=O), 1501 ( $\text{NH}_3^+$ ), 1215 (C-O-C), 1073, 1048, 1027  $\text{cm}^{-1}$ (C-O).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.07 (s.a, 3H,  $\text{NH}_3^+$ ), 5.29 (m, 2H, H-3, H-4), 5.18 (m, 1H, H-2), 4.99 (dt,  $J_{5,6}$  = 2.9 Hz,  $J_{5,6'}$  = 6.2 Hz, 1H, H-5), 4.22 (dd,  $J_{5,6}$  = 2.9 Hz,  $J_{6,6'}$  = 12.4 Hz, 1H, H-6), 4.07 (dd,  $J_{5,6'}$  = 6.4 Hz,  $J_{6,6'}$  = 12.4 Hz, 1H, H-6'), 3.41 (s.a, 1H, H-1), 3.02 (s.a, 1H, H-1'), 2.10, 2.05, 2.03, 1.99, 1.98 (s, 4x3H, OAc) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170.23, 170.18, 169.88, 169.74, 169.68 (C=O), 68.95 (C-2), 68.62 (C-3), 68.35 (C-4), 68.30 (C-5), 61.51 (C-6), 39.08 (C-1), 21.25, 20.89, 20.78, 20.67, 20.62 ( $\text{CH}_3$ , acetatos) ppm. Análisis calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{BrNO}_{10}$  (472.28): C, 40.69, H, 5.55, N, 2.87; encontrado: C, 40.33, H, 5.33, N, 2.51.

#### 4.3.7.3. Síntesis de isocianatos a partir de aminoazúcares protegidos.

*Procedimientos generales para la síntesis de isocianatos de azúcares protegidos.*

**Método A:** A una disolución enfriada de piridina (0.32 mL) en diclorometano anhidro (10 mL) se le añadió el aminoazúcar O-protegido correspondiente (1.0 mmol) y la mezcla se agitó vigorosamente a 0 °C durante 30 minutos. Después, se añadió, gota a gota, una disolución de fosgeno en tolueno (1.93 M, 1.1 mL, 2.0 mmol). La mezcla se

agitó a 0 °C durante 2 horas más. La mezcla de reacción se lavó con 0.5 N HCl (2x5 mL), disolución saturada de NaCl (5 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a sequedad. La aceite residual se recristalizó de éter etílico-éter de petróleo.

**Método B:** A una mezcla heterogénea del aminoazúcar *O*-protegido correspondiente (4.6 mmol) en diclorometano (50 mL) y una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (30 mL) se le añadió trifosgeno (1.35 g, 4.6 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente a 0 °C durante 30 min. La capa orgánica se separó, se lavó con una disolución saturada de NaCl, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentró a sequedad. El polvo blanco obtenido se cristalizó posteriormente de éter etílico-éter de petróleo.

**1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-isocianato- $\alpha$ -D-galactopiranososa (854):** A partir de **840** y siguiendo el método B se obtuvo el isocianato **854** (70 %) que mostró un p.f. 106-107 °C.  $[\alpha]_D +115^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +116.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{540} +128.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +195.4^\circ$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 2275$  (N=C=O), 1745 (C=O), 1250, 1209 (C-O-C, éster), 1042, 1015 (C-O) cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 6.29$  (d,  $J_{1,2} = 3.5$  Hz, 1H, H-1), 5.46 (d,  $J_{3,4} = 1.9$  Hz,  $J_{4,5} = 0.0$  Hz, 1H, H-4), 5.24 (dd,  $J_{3,4} = 3.1$  Hz,  $J_{2,3} = 11.0$  Hz, 1H, H-3), 4.30 (t,  $J_{5,6} \approx J_{5,6'}$  6.7 Hz,  $J_{4,5} = 0.0$  Hz, 1H, H-5), 4.09 (m, 3H, H-2, H-6, H-6'), 2.20, 2.16, 2.08, 2.04 (s, 4x3H, OAc) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 170.32$ , 169.97, 169.89, 168.78 (C=O de acetatos), 125.92 (NCO), 90.41 (C-1), 69.65 (C-4), 68.70 (C-3), 66.53 (C-5), 60.99 (C-6), 51.90 (C-2), 20.83 (OAc), 20.61 (2 OAc), 20.53 (2 OAc) ppm. Análisis calculado para C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>10</sub> (373.31): C, 48.26, H, 5.13, N, 3.75; Encontrado: C, 48.11, H, 5.19, N, 3.93.

**1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-isocianato- $\beta$ -D-galactopiranososa (850):** A partir de **845** y siguiendo los métodos A (45 %) y B (65 %) se obtuvo el compuesto del título. Se recristalizó de éter etílico-éter de petróleo y mostró un p.f. 149-150 °C.  $[\alpha]_D +27.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +29.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +32.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +57.2^\circ$  (*c* 0.5, CDCl<sub>3</sub>). IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 2260$  (N=C=O), 1756, 1741 (C=O), 1245, 1216 (C-O-C), 1048 (C-O) cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 5.59$  (d,  $J_{1,2} = 8.7$  Hz, 1H, H-1), 5.40 (d,  $J_{3,4} = 3.1$  Hz,  $J_{4,5} = 0.0$  Hz, 1H, H-4), 4.95 (dd,  $J_{3,4} = 3.4$  Hz,  $J_{2,3} = 10.7$  Hz, 1H, H-3), 4.15 (dd,  $J_{5,6} = 7.2$  Hz,  $J_{6,6'} = 11.0$  Hz, H-6), 4.12 (d,  $J_{5,6'} = 6.7$  Hz, 1H, H-6'), 4.05 (m,  $J_{5,6'} = 6.6$  Hz,  $J_{4,5} = 0.0$  Hz, 1H, H-5), 3.77 (t,  $J_{1,2} \approx J_{2,3}$  9.4 Hz, 1H, H-2), 2.20, 2.16, 2.08, 2.04 (s, 3H, OAc) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 170.30$ , 169.88, 169.69, 168.65 (C=O, acetatos), 126.99 (NCO), 92.76 (C-1), 71.85 (C-3, C-5), 65.96 (C-4), 60.86 (C-6), 53.77 (C-2), 20.73, 20.61,

20.52, 20.43 (OAc) ppm. Análisis calculado para C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>10</sub> (373.31): C, 48.26, H, 5.13, N, 3.75; Encontrado: C, 48.48, H, 4.93, N, 3.86.

**1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-isocianato- $\alpha$ -D-glucopiranososa (856):** A partir de **136** y siguiendo los métodos A (65 %) y B (64 %) se obtuvo el isocianato del título. P.f. 113-114 °C;  $[\alpha]_D +143.6^\circ$ .  $[\alpha]_{578} +145.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +164.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +254.8^\circ$  (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>). IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 2259$  (N=C=O), 1753 (C=O), 1221 (C-O-C), 1154 cm<sup>-1</sup>(C-O); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 6.23$  (d,  $J_{1,2} = 3.6$  Hz, 1H, H-1), 5.37 (t,  $J_{2,3} \approx J_{3,4} 9.9$  Hz, 1H, H-3), 5.05 (t,  $J_{3,4} \approx J_{4,5} 9.7$  Hz, 1H, H-4), 4.27 (dd,  $J_{5,6} = 3.7$  Hz,  $J_{6,6'} = 12.3$  Hz, 1H, H-6), 4.08 (ddd,  $J_{5,6} = 3.8$  Hz,  $J_{5,6'} = 2.3$  Hz,  $J_{4,5} = 10.2$ , 1H, H-5), 4.02 (dd,  $J_{5,6'} = 2.3$  Hz,  $J_{6,6'} = 12.3$  Hz, 1H, H-6'), 3.78 (dd,  $J_{1,2} = 3.6$  Hz,  $J_{2,3} = 10.5$  Hz, 1H, H-2), 2.20, 2.09, 2.05, 2.02 (s, 3H, OAc) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 170.4$ , 170.1, 169.4, 168.5 (C=O, acetatos), 125.8 (NCO), 89.8 (C-1), 71.8 (C-3), 69.8 (C-5), 67.4 (C-4), 61.3 (C-6), 55.5 (C-2), 20.7, 20.6, 20.5 (4 OAc) ppm. Análisis calculado para C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>10</sub> (373.31): C, 48.26, H, 5.13, N, 3.75; Encontrado: C, 48.10, H, 5.20, N, 3.79.

**1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-isocianato- $\beta$ -D-glucopiranososa (857):** A partir de **54** y siguiendo los métodos A (51 %) y B (96 %) se obtuvo el compuesto del título. P.f. 75-76 °C.  $[\alpha]_D +35.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +37.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +41.4^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +74.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{365} +121.2^\circ$  (c 0.5, CDCl<sub>3</sub>). [lit.<sup>78</sup> m.p.: 71-72°C;  $[\alpha]_D 35.9^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} 37.5^\circ$  (c 1.0, HCONMe<sub>2</sub>)]. IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 2263$  (N=C=O), 1742 (C=O), 1236 (C-O-C), 1047 (C-O) cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 5.59$  (d,  $J_{1,2} = 8.6$  Hz, 1H, H-1), 5.15 (t,  $J_{2,3} \approx J_{3,4} 9.8$  Hz, 1H, H-3), 5.00 (t,  $J_{3,4} \approx J_{4,5} 9.5$  Hz, 1H, H-4), 4.28 (dd,  $J_{5,6} = 4.2$  Hz,  $J_{6,6'} = 12.5$  Hz, 1H, H-6), 4.06 (dd,  $J_{6,6'} = 12.5$  Hz, 1H, H-6'), 3.84 (dddd,  $J_{5,6'} = 2.1$  Hz,  $J_{5,6} = 4.1$  Hz,  $J_{4,5} = 10.0$  Hz, 1H, H-5), 3.77 (t,  $J_{1,2} \approx J_{2,3} 9.4$  Hz, 1H, H-2), 2.17, 2.08, 2.06, 2.01 (s, 3H, OAc) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 170.4$ , 169.7, 169.5, 168.6 (C=O, acetatos), 126.6 (NCO), 92.4 (C-1), 73.2 (C-3), 72.8 (C-5), 67.5 (C-4), 61.3 (C-6), 56.8 (C-2), 20.6 (OAc), 20.6 (OAc), 20.4 (2 OCH<sub>3</sub>) ppm. Análisis calculado para C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>10</sub> (373.31): C, 48.26, H, 5.13, N, 3.75; Encontrado: C, 48.42, H, 5.10, N, 3.99.

**3,4,6-Tri-O-acetil-2-desoxi-2-isocianato- $\beta$ -D-glucopiranosilazida (859):** A una disolución de **139** (1.0 g, 3.0 mmol) en diclorometano (33 mL) se le añadió trifosgeno (0.89 g, 3.0 mmol) y la mezcla se mantuvo agitada vigorosamente a 0 °C durante 30 minutos. Después, se concentró a sequedad y se obtuvo un residuo blanco que cristalizó

éter etílico-éter de petróleo para dar **854** (0.39 g, 37 %). P.f. 109-110 °C.  $[\alpha]_D +3.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +4.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +5.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +11.8^\circ$  (c 0.5,  $\text{CDCl}_3$ ). IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 2240$  (N=C=O), 2119 (N=N=N), 1750 (C=O), 1240, 1222 (C-O-C), 1113, 1067, 1039  $\text{cm}^{-1}$ (C-O).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.10$  (t,  $J_{2,3} \approx J_{3,4}$  9.8 Hz, 1H, H-3), 5.00 (t,  $J_{4,5} \approx J_{3,4}$  9.7, 1H, H-4), 4.70 (d,  $J_{1,2} = 8.9$  Hz, 1H, H-1), 4.30 (dd,  $J_{5,6} = 4.8$  Hz,  $J_{6,6'} = 12.5$  Hz, 1H, H-6), 4.15 (dd,  $J_{5,6'} = 2.2$  Hz,  $J_{6,6'} = 12.5$  Hz, 1H, H-6'), 3.81 (dddd,  $J_{5,6'} = 2.3$  Hz,  $J_{5,6} = 4.7$  Hz,  $J_{4,5} = 10.0$ , 1H, H-5), 3.57 (dd,  $J_{1,2} = 9.1$  Hz,  $J_{2,3} = 9.9$  Hz, 1H, H-2), 2.10 (s, 6H, OAc), 2.04 (s, 3H, OAc) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 170.5$ , 169.8, 169.4 (C=O, acetatos), 126.6 (NCO), 89.2 (C-1), 74.1 (C-5), 73.3 (C-3), 67.6 (C-4), 61.5 (C-6), 57.7 (C-2), 20.6 (OAc), 20.5 (2 OAc) ppm. Análisis calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_8$  (356.29): C, 43.82, H, 4.53, N, 15.73; Encontrado: C, 44.12, H, 4.80, N, 15.70.

***1,3,4,6,7-Penta-O-acetil-2-desoxi-2-isocianato- $\beta$ -D-glicero-L-gluco-heptopiranososa***

**(860)**: A partir de **846** y siguiendo los métodos A (55 %) y B (52 %) se obtuvo el compuesto del título. P.f. 112-113 °C.  $[\alpha]_D +115.4^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +116.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +133.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +211.8^\circ$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 2265$  (N=C=O), 1755 (C=O), 1223 (C-O-C), 1142, 1032 (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.25$  (d,  $J_{1,2} = 3.6$  Hz, 1H, H-1), 5.37 (t,  $J_{2,3} \approx J_{3,4}$  9.9 Hz, 1H, H-3), 5.24 (t,  $J_{6,7} \approx J_{6,7'}$  6.1 Hz, 1H, H-6), 5.01 (t,  $J_{4,5} \approx J_{3,4}$  9.9 Hz, 1H, H-4), 4.22 (dd,  $J_{6,7} = 5.2$  Hz,  $J_{7,7'} = 11.6$  Hz, 1H, H-7), 4.14 (m,  $J_{6,7'} = 7.5$  Hz,  $J_{7,7'} = 11.4$  Hz, 2H, H-7', H-5), 3.81 (dd,  $J_{1,2} = 3.7$  Hz,  $J_{2,3} = 10.4$  Hz, 1H, H-2), 2.27 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.11 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.03 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.03 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 170.3$  ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 170.1 (2  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 169.5 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 168.3 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 126.9 (NCO), 89.8 (C-1), 72.0 (C-3), 70.0 (C-5), 66.7 (C-4), 66.5 (C-6), 61.9 (C-7), 55.5 (C-2), 20.7 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 20.6 (3  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 20.4 (2  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ) ppm. Análisis calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_{12}$  (445.37): C, 48.54, H, 5.21, N, 3.14; Encontrado: C, 48.31, H, 5.30, N, 3.20.

***1,3,4,6,7-Penta-O-acetil-2-desoxi-2-isocianato- $\alpha$ -D-glicero-L-gluco-heptopiranososa***

**(861)**: A partir de **129** y siguiendo los métodos A (63 %) y B (82 %) se obtuvo el compuesto del título. P.f. 140-141 °C.  $[\alpha]_D 0.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} -3.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} -8.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} -36.6^\circ$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 2261$  (N=C=O), 1755 (C=O), 1242 (C-O-C), 1109, 1072, 961 (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.54$  (1H, d,  $J_{1,2} = 8.4$  Hz, H-1), 5.28 (1H, dt,  $J_{6,7} \approx J_{6,7'}$  5.4 Hz,  $J_{5,6} = 2.3$  Hz, H-6), 5.16 (t,  $J_{3,4} \approx J_{2,3}$  9.9 Hz, 1H, H-3), 5.01 (t,  $J_{4,5} \approx J_{3,4}$  9.7, 1H, H-4), 4.27 (dd,  $J_{6,7} = 5.3$  Hz,  $J_{7,7'} = 11.6$  Hz, 1H, H-7), 4.11 (dd,  $J_{6,7'} = 7.7$  Hz,  $J_{7,7'} = 11.2$  Hz, 1H, H-7'), 3.90 (d,  $J_{4,5} = 10.1$  Hz,  $J_{5,6} = 2.2$  Hz, 1H, H-5), 3.80 (t,  $J_{1,2} \approx J_{2,3}$  9.4 Hz, 1H, H-2), 2.19 (s, 3H, OAc), 2.09 (s, 6H, OAc), 2.05, 2.01 (s, 3H,

OAc) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 170.4, 170.0, 169.75, 168.4$  (5 C=O, acetatos), 126.6 (NCO), 92.8 (C-1), 73.4 (C-3), 73.0 (C-5), 66.7 (C-4), 66.3 (C-6), 61.8 (C-7), 56.7 (C-2), 20.6 (3 OAc), 20.4 (2 OAc) ppm. Análisis calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_{12}$  (445.37): C, 48.54, H, 5.21, N, 3.14; Encontrado: C, 48.54, H, 5.21, N, 3.34.

**2,3,4,5,6-Tetra-O-acetil-1-desoxi-1-isocianato-D-glucitol (862):** A una disolución de trifosgeno (0.17 g, 0.56 mmol) en diclorometano (6 mL) se le añadió una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (4 mL) y después **849** (0.30 g, 0.56 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente a 0 °C durante 30 min. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y con una disolución saturada de NaCl, y secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  saturado). Se concentró a sequedad y se obtuvo un polvo blanco (0.21 g, 80 %). Se recristalizó de éter etílico-éter de petróleo y mostró p.f. 95-97 °C.  $[\alpha]_{\text{D}} +20.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +22.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +24.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +43.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{365} +69.8^\circ$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 2267, 2241$  (N=C=O), 1745 (C=O), 1223 (C-O-C, ester), 1078, 1045 (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.47$  (dd,  $J_{3,4} = 3.5$  Hz,  $J_{4,5} = 7.0$  Hz, 1H, H-4), 5.36 (dd,  $J_{2,3} = 7.6$  Hz,  $J_{3,4} = 3.5$  Hz, 1H, H-3), 5.04 (m, 2H, H-2, H-5), 4.25 (dd,  $J_{5,6} = 3.2$  Hz,  $J_{6,6'} = 12.5$  Hz, 1H, H-6), 4.14 (dd,  $J_{5,6} = 4.8$  Hz,  $J_{6,6'} = 12.5$  Hz, 1H, H-6'), 3.59 (dc,  $J_{1,1'} = 4.7$  Hz,  $J_{1,2} = 4.4$  Hz, 2H, H-1), 2.14, 2.12, 2.09, 2.08 (s, 4 x 3H, OAc) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 170.45, 169.90, 169.84, 169.66$  (C=O de acetatos), 124.11 (NCO), 69.91 (C-4), 68.32 (C-3), 68.26 (C-5), 61.27 (C-6), 42.87 (C-1), 20.67 (OAc), 20.61 (2 OAc), 20.37 (OAc) ppm. Análisis calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_{11}$  (417.36): C, 48.92, H, 5.55, N, 3.36; Encontrado: C, 48.95, H, 5.73, N, 3.00.

**2,3,4,6-Tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosil isocianato (863):** A partir de **853** y siguiendo los métodos A (51 %) y B (86 %) se obtuvo el compuesto del título. P.f. 117-119 °C, (lit.<sup>380</sup> m.p. 118-120 °C).

**Tetrahidro-(3,4,6-tri-O-acetil-1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosil)[2,1-d]-1,3-oxazol-2-ona (864):** A una mezcla de **136** (3.4 g, 9.0 mmol) en cloroformo (40 mL) se le añadió se le añadió una disolución de carbonato sódico (3.24 g, 30.6 mmol) en agua (20 mL) y, después, una disolución de fosgeno 1.93 M en tolueno (7.0 mL). La mezcla se agitó vigorosamente durante 12 h, después de las cuales, se filtró y la capa orgánica se separó, se lavó con agua y se secó ( $\text{CaCl}_2$  anhidro) y se evaporó. El residuo resultante se cristalizó de éter etílico-éter de petróleo para dar el producto de título (2.53 g, 88%). Pf.

175-177 °C.  $[\alpha]_D +23.4^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +25.4^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +28.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +47.4^\circ$ ;  $[\alpha]_{365} +71.6^\circ$  (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>). [lit.<sup>392, 393, 394</sup> P.f. 170 ó 174-175 ó 171.0-172.5 °C,  $[\alpha]_D +33.0^\circ$  (c 2, CHCl<sub>3</sub>) ó  $+29^\circ$  (c 1, CHCl<sub>3</sub>) ó  $+23\pm 5^\circ$  (c 2.0, CHCl<sub>3</sub>)]. IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3249$  (NH), 1744 (C=O, ester), 1261, 1224, 1190 (C-O-C, ester), 1079, 1046, 1015 (C-O) cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 6.31$  (s, 1H, NH), 5.98 (d,  $J_{1,2} = 7.0$  Hz, 1H, H-1), 5.04 (dd,  $J_{3,4} = 5.4$  Hz,  $J_{4,5} = 9.1$  Hz, 1H, H-4), 4.97 (dd,  $J_{2,3} = 4.1$  Hz,  $J_{3,4} = 5.3$  Hz, 1H, H-3), 4.32 (dd,  $J_{5,6} = 5.3$  Hz,  $J_{6,6'} = 12.3$  Hz, 1H, H-6), 4.21 (dd,  $J_{5,6'} = 2.6$  Hz  $J_{6,6'} = 12.5$  Hz, 1H, H-6'), 4.12 (ddd,  $J_{5,6'} = 2.7$  Hz,  $J_{5,6} = 5.2$  Hz,  $J_{4,5} = 8.4$  Hz, 1H, H-5), 3.93 (dd,  $J_{1,2} = 6.9$  Hz,  $J_{2,3} = 3.9$  Hz, 1H, H-2), 2.13, 2.10, 2.09 (s, 3H, OAc cada uno) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 170.57$ , 170.42, 169.45 (C=O, acetatos), 156.32 (C=O), 96.39 (C-1), 73.53 (C-3), 68.39 (C-5), 66.24 (C-4), 62.20 (C-6), 54.28 (C-2), 20.69 (OAc) ppm.

***3-Acetil-tetrahidro-(3,4,6-tri-O-acetil-1,2-didesoxi- $\alpha$ -D-glucopiranos)[2,1-d]-1,3-***

***oxazol-2-ona (865):*** A una disolución de **864** (0.35 g, 1.1 mmol) en piridina (4 mL) se le añadió anhídrido acético (4 mL) y la mezcla se dejó a temperatura ambiente toda la noche. Después, se vertió sobre agua-hielo y se extrajo con cloroformo (3 x 25 mL). Los extractos combinados se lavaron con 1 M HCl, disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y agua; se secó (MgSO<sub>4</sub>), y se evaporó. Se obtuvo un aceite incoloro que posteriormente solidificó (0.43 g, 100 %). P.f. 108-109 °C.  $[\alpha]_D -31.4^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} -32.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} -37.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} -75.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{365} -134.8^\circ$  (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>). HRMS-CI(C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>10</sub>[M+H]<sup>+</sup>): calculado para 374.10872; Encontrado: 374.10958.

**4.3.7.4. Ureas derivadas de azúcares**

***Procedimiento general para la síntesis de ureas:*** A una disolución del isocianato correspondiente (1.0 mmol) en piridina (6 mL) se le añadió el aminoazúcar *O*-protegido indicado (1.0 mmol) y la mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 24 h. Después, se vertió sobre agua-hielo y el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua fría y se recristalizó de etanol-agua.

***N,N'-bis(1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-desoxi- $\alpha$ -D-galactopiranos-2-il)urea (866):*** A partir de **841** y **849**, se obtuvo el compuesto del título (64%). P.f. 146-148 °C.  $[\alpha]_D +107.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +112.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +126.4^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +212.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{365} +212.0^\circ$ ; (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>). IR (KBr):

$\tilde{\nu}$  = 3417, 3375 (NH), 1750 (C=O), 1697 (C=O, urea), 1552 (NH), 1256, 1225 (C-O-C, éster), 1165, 1137, 1067 (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 6.16 (d,  $J_{1,2}$  = 3.6 Hz, 2H, H-1), 5.40 (d,  $J_{3,4}$  = 2.3 Hz,  $J_{4,5}$  = 0.0 Hz, 2H, H-4), 5.14 (dd,  $J_{3,4}$  = 3.2 Hz,  $J_{2,3}$  = 11.4 Hz, 2H, H-3), 4.85 (d,  $J_{\text{NH},2}$  = 9.6 Hz, 2H, NH), 4.52 (ddd,  $J_{1,2}$  = 3.7 Hz,  $J_{\text{NH},2}$   $\approx$   $J_{2,3}$  9.7 Hz, 2H, H-2), 4.23 (t,  $J_{5,6}$   $\approx$   $J_{5,6}$  6.8 Hz,  $J_{4,5}$  = 0.0 Hz, 2H, H-5), 4.14 (m,  $J_{5,6}$  = 6.8 Hz,  $J_{6,6'}$  = 11.3 Hz, 2H, H-6'), 2.18 (s, 3H, OAc), 2.15 (s, 3H, OAc), 2.04 (s, 3H, OAc), 2.03 (s, 2x3H, OAc) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 171.54, 170.45, 170.21, 168.84 (2C, C=O, acetatos), 156.01 (C=O, urea), 91.78 (2C, C-1), 68.60 (1C, C-4), 67.94 (2C, C-3), 66.81 (2C, C-5), 61.32 (2C, C-6), 47.79 (2C, C-2), 20.77 (2C, OAc), 20.71 (2C, OAc), 20.59 (4C, OAc) ppm. Análisis calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_{19}$  (720.63): C, 48.33, H, 5.59, N, 3.89; Encontrado: C, 47.79, H, 5.63, N, 4.06. HRMS-FAB ( $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_{19}\text{Na}[\text{M}+\text{Na}]^+$ ): calculado para 743.2120; Encontrado 743.2130.

**N,N'-bis(1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-desoxi- $\beta$ -D-galactopiranos-2-il)urea (867):** A partir de **842** y **850**, se obtuvo el compuesto del título (62 %). P.f. 208-209 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$  +10.2°;  $[\alpha]_{578}^{22}$  +12.0°;  $[\alpha]_{546}^{22}$  +13.0°;  $[\alpha]_{436}^{22}$  +24.2°;  $[\alpha]_{365}^{22}$  +40.0° (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3414 (NH), 1752 (C=O), 1698 (C=O, urea), 1547 (NH), 1241 (C-O-C, éster), 1046, 1089, 1075, 1046 (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.76 (d,  $J_{1,2}$  = 8.7 Hz, 2H, H-1), 5.36 (d,  $J_{3,4}$  = 3.3 Hz,  $J_{4,5}$  = 0.0 Hz, 2H, H-4), 5.16 (dd,  $J_{3,4}$  = 2.6 Hz,  $J_{2,3}$  = 10.9 Hz, 2H, H-3), 4.89 (d,  $J_{\text{NH},2}$  = 9.1 Hz, 2H, NH), 4.12 (m, 8H, H-2, H-5, H-6, H-6'), 2.18, 2.13, 2.05, 2.03 (s, 2 x 3H, OAc) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170.78, 170.42, 170.24, 169.60 (2C x 2, C=O, acetatos), 156.35 (C=O, urea), 93.24 (2C, C-1), 71.69 (1C, C-3), 70.54 (2C, C-5), 66.56 (2C, C-4), 61.36 (2C, C-6), 51.19 (2C, C-2), 20.86 (2C, OAc), 20.67 (2C, OAc) ppm. Análisis calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_{19}$  (720.63): C, 48.33, H, 5.59, N, 3.89; Encontrado: C, 48.42, H, 5.66, N, 3.98.

**N,N'-bis(1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranos-2-il)urea (868):** A partir de **441** y **851**, se obtuvo el compuesto **868** (60 %). P.f. 199-201 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}$  +115.8°;  $[\alpha]_{578}$  +121.6°;  $[\alpha]_{546}$  +138.4°;  $[\alpha]_{436}$  +233.0°;  $[\alpha]_{365}$  +353.2° (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3408 (NH), 1749 (C=O), 1668 (C=O, urea), 1559 (NH), 1227 (C-O-C, éster), 1125, 1040 (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.11 (d,  $J_{1,2}$  = 3.7 Hz, 2H, H-1), 5.19 (t,  $J_{3,4} \approx J_{2,3}$  9.7 Hz, 2H, H-3), 5.13 (t,  $J_{3,4} \approx J_{4,5}$  10.0 Hz, 2H, H-4), 4.69 (d,  $J_{2,\text{NH}}$  = 9.3 Hz, 2H, NH), 4.30 (dt,  $J_{\text{NH},2} \approx J_{2,3}$  9.9 Hz,  $J_{1,2}$  = 3.6 Hz, 2H, H-2), 4.24 (dd,  $J_{6,6'}$  = 12.5 Hz,  $J_{5,6}$  = 4.1 Hz, 2H, H-6), 4.06 (dd,  $J_{6,6'}$  = 12.5 Hz,  $J_{5,6'}$  = 2.2 Hz, 2H, H-6'), 3.97 (ddd,  $J_{5,6'}$  = 2.4 Hz,  $J_{5,6}$  = 3.7 Hz,  $J_{4,5}$  = 9.8 Hz, 2H, H-5), 2.18, 2.09 (s, 3H, OAc), 2.04 (s,

2x3H, OAc) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170.82, 170.73, 169.00, 168.63 (2 C=O, acetatos), 155.70 (C=O, urea), 90.83 (C-1), 70.72 (C-3), 69.60 (C-5), 67.45 (C-4), 61.55 (C-6), 51.70 (C-2), 20.60 (5 OAc), 20.41 (3 OAc) ppm. Análisis calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_{19}$  (720.63): C, 48.33, H, 5.59, N, 3.89; Encontrado: C, 48.32, H, 5.65, N, 3.79.

**N,N'-bis(1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-desoxi- $\beta$ -D-glucopiranos-2-il)urea (869):** A partir **54** y **852**, se obtuvo el compuesto **869** (81 %). P.f. 231-232 °C.  $[\alpha]_{\text{D}} +16.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +19.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +20.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +39.8^\circ$ .  $[\alpha]_{365} +66.8^\circ$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ). [lit.<sup>71</sup> p.f. 230-232 °C,  $[\alpha]_{\text{D}} +44.7^\circ$ ,  $[\alpha]_{578} +45.4^\circ$  (c 0.95,  $\text{HCONMe}_2$ )]. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3343 (NH), 1757 (C=O, éster), 1653 (C=O, urea), 1550 (NH), 1252 (C-O-C, éster), 1084  $\text{cm}^{-1}$ (C-O).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.75 (d,  $J_{1,2}$  = 8.7 Hz, 2H, H-1), 5.47 (d,  $J_{\text{NH},2}$  = 9.4 Hz, 2H, NH), 5.21 (t,  $J_{2,3} \approx J_{3,4}$  9.9 Hz, 2H, H-3), 5.12 (t,  $J_{3,4} \approx J_{4,5}$  9.6 Hz, 2H, H-4), 4.27 (dd,  $J_{6,6'}$  = 12.4 Hz,  $J_{5,6}$  = 5.2 Hz, 2H, H-6), 4.16 (m,  $J_{1,2} \approx J_{\text{NH},2} \approx J_{2,3}$  9.4 Hz, 2H, H-2), 4.12 (dd, 2H, H-6'), 3.86 (ddd,  $J_{5,6'}$  = 2.0 Hz,  $J_{5,6}$  = 5.0 Hz,  $J_{4,5}$  = 9.7 Hz, 2H, H-5), 2.10 (s, 3H, OAc), 2.09 (s, 3H, OAc), 2.07 (s, 2x3H, OAc) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 171.22, 170.66, 169.66, 169.45 (8 C=O, acetatos), 156.47 (C=O, urea), 93.35 (C-1), 72.60 (C-3), 72.54 (C-5), 68.14 (C-4), 61.88 (C-6), 54.01 (C-2), 20.73 (3 OAc), 20.65 (2 OAc), 20.52 (3 OAc) ppm. Análisis calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_{19}$  (720.63): C, 48.33, H, 5.59, N, 3.89; Encontrado: C, 48.11, H, 5.73, N, 4.08.

**N-(1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranos-2-il)-N'-(1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-desoxi- $\beta$ -D-glucopiranos-2-il)urea (870):** A partir de **136** y **852** se obtuvo la urea del título (86 %). P.f. 213-214 °C;  $[\alpha]_{\text{D}} +60.4^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +62.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +71.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +120.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{365} +183.8^\circ$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3410 (NH), 1750 (C=O), 1674 (C=O, urea), 1561 (NH), 1235 (C-O-C, éster), 1042 (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (los residuos de la  $\alpha$ -glucosa y  $\beta$ -glucosa se han etiquetado como A y B, respectivamente)  $\delta$  = 6.18 (d,  $J_{1,2}$  = 3.6 Hz, 1H, H-1<sub>A</sub>), 5.70 (d,  $J_{1,2}$  = 8.6 Hz, 1H, H-1<sub>B</sub>), 5.29 (d,  $J_{\text{NH},2}$  = 9.0 Hz, 1H, NH<sub>B</sub>), 5.19 (d,  $J_{\text{NH},2}$  = 2.4 Hz, 1H, NH<sub>A</sub>), 5.19 (t,  $J_{2,3} \approx J_{3,4}$  10.0 Hz, 2H, H-3<sub>A</sub> and H-3<sub>B</sub>), 5.09 (t,  $J_{3,4} \approx J_{4,5}$  9.4 Hz, 2H, H-4<sub>A</sub> and H-4<sub>B</sub>), 4.33 (dt,  $J_{1,2}$  = 3.5 Hz,  $J_{2,3}$  = 7.7 Hz, 1H, H-2<sub>A</sub>), 4.26 (dd,  $J_{6,6'}$  = 12.6 Hz,  $J_{5,6}$  = 5.0 Hz, 2H, H-6<sub>A</sub> and H-6<sub>B</sub>), 4.13 (dd,  $J_{6,6'}$  = 12.3 Hz,  $J_{5,6'}$  = 1.8 Hz, 1H, H-6'<sub>A</sub>), 4.11 (t, 1H, H-2<sub>B</sub>), 4.07 (dd,  $J_{6,6'}$  = 12.4 Hz,  $J_{5,6'}$  = 2.2 Hz, 1H, H-6'<sub>B</sub>), 4.02 (dd,  $J_{5,6'}$  = 2.0 Hz,  $J_{5,6}$  = 5.9 Hz, 1H, H-5<sub>B</sub>), 3.87 (ddd,  $J_{5,6'}$  = 2.2 Hz,  $J_{5,6}$  = 4.9 Hz,  $J_{4,5}$  = 9.3 Hz, 1H, H-5<sub>A</sub>), 2.14 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.09 (s, 2x3H, OAc), 2.05 (s, 4x3H, OAc), 2.04 (s, 3H, OAc) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 171.20 (2 x C=O), 170.60 (2 x C=O), 169.33 (2 x C=O), 169.15 (C=O,

acetatos), 159.17 (C=O, urea), 92.99 (C-1<sub>B</sub>), 90.77 (C-1<sub>A</sub>), 72.45 (C-3<sub>B</sub>, C-5<sub>B</sub>), 70.27 (C-3<sub>A</sub>), 69.68 (C-5<sub>A</sub>), 68.05 (C-4<sub>B</sub>), 67.63 (C-4<sub>A</sub>), 61.74 (C-6<sub>B</sub>), 61.69 (C-6<sub>A</sub>), 53.83 (C-2<sub>B</sub>), 51.76 (C-2<sub>A</sub>), 20.52 (3 OAc), 20.38 (5 OAc) ppm. Análisis calculado para C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>19</sub> (720.63): C, 48.33, H, 5.59, N, 3.89; Encontrado: C, 48.77, H, 5.51, N, 4.14. HRMS-FAB (C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>19</sub>Na[M+Na]<sup>+</sup>): calculado para 743.2120; Encontrado 743.2134.

**N-(1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2- $\alpha$ -D-glucopiranos-2-il)-N'-(3,4,6-tri-O-acetil-1-azido-1,2-didesoxi- $\beta$ -D-glucopiranos-2-il)urea (871):** A una disolución de **851** (0.20 g, 0.53 mmol) en cloroformo recién destilado (6.0 mL) se le añadió **139** (0.20 g, 0.53 mmol). La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 24 h. Después, se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (0.33 g, 88 %) que fue recristalizado de etanol-agua. P.f. 172-174 °C. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3435, 3364 (NH), 2117 (N=N=N), 1747 (C=O), 1671 (C=O), 1556 (NH), 1232 (C-O-C), 1124, 1037 (C-O) cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (los residuos de glucosilazida y glucosa se han etiquetado como A y B, respectivamente)  $\delta$  = 6.18 (d,  $J_{1,2}$  = 3.6 Hz, 1H, H-1<sub>B</sub>), 5.21 (t, 2H, H-3<sub>A</sub> y H-3<sub>B</sub>), 5.08 (t, 2H, H-4<sub>A</sub> y H-4<sub>B</sub>), 4.92 (d,  $J_{\text{NH},2}$  = 9.1 Hz, 1H, NH<sub>B</sub>), 4.81 (d,  $J_{\text{NH},2}$  = 8.9 Hz, 1H, NH<sub>A</sub>), 4.62 (t,  $J_{1,2}$  = 9.2 Hz, 1H, H-1<sub>A</sub>), 4.34 (dt,  $J_{2,3} \approx J_{\text{NH},2}$  9.6 Hz,  $J_{1,2}$  = 3.8 Hz, 1H, H-2<sub>B</sub>), 4.25 (m,  $J_{5,6}$  = 5.6 Hz,  $J_{6,6'}$  = 12.4 Hz, 2H, H-6<sub>A</sub> and H-6<sub>B</sub>), 4.16 (dd,  $J_{6,6'}$  = 12.4 Hz,  $J_{5,6'}$  = 1.9 Hz, 1H, H-6'<sub>A</sub>), 4.07 (dd,  $J_{6,6'}$  = 12.5 Hz,  $J_{5,6'}$  = 2.0 Hz, 1H, H-6'<sub>B</sub>), 4.01 (m,  $J_{5,6}$  = 5.7 Hz,  $J_{4,5}$  = 9.1 Hz, 1H, H-5<sub>B</sub>), 3.77 (m, 2H, H-5<sub>A</sub> y H-2<sub>A</sub>), 2.14, 2.11 (s, 3H, OAc), 2.09 (s, 2x3H, OAc), 2.08, 2.05, 2.03 (s, 3H, OAc) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 171.91 (C=O), 171.27 (2 x C=O), 170.75, 169.27, 169.12, 168.72 (C=O), 156.01 (C=O, urea), 91.06 (C-1<sub>A</sub>), 89.20 (C-1<sub>B</sub>), 73.84 (C-3<sub>A</sub>), 72.57 (C-5<sub>A</sub>), 70.76 (C-3<sub>B</sub>), 69.80 (C-5<sub>B</sub>), 68.06 (C-4<sub>A</sub>), 67.56 (C-4<sub>B</sub>), 61.86 (C-6<sub>A</sub>), 61.62 (C-6<sub>B</sub>), 55.03 (C-2<sub>A</sub>), 51.98 (C-2<sub>B</sub>), 20.70 (5 OAc), 20.55 (3 OAc) ppm. Anal. calcd for C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>17</sub> (703.61): C, 46.09, H, 5.30, N, 9.95; found: C, 46.07, H, 5.26, N, 9.66.

**N-(1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-desoxi- $\beta$ -D-galactopiranos-2-il)-N'-(1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-deoxy- $\beta$ -D-glucopiranos-2-il)urea (872):** A una disolución de **850** (0.20 g, 0.53 mmol) en cloroformo recién destilado (6.0 mL) se le añadió la 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-amino-2-desoxi- $\beta$ -D-glucopiranososa (0.18 g, 0.53 mmol), fácilmente generada por lavado de una disolución de clorhidrato en cloroformo con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, posterior secado y evaporado a sequedad. La mezcla se mantiene a temperatura durante 24 horas después de las cuales se concentra a sequedad para dar un sólido (0.27 g, 72 %) que se recristalizó de etanol-agua. P.f. 214-215 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}$  +15.0°;  $[\alpha]_{578}$  +15.4°;  $[\alpha]_{546}$  +18.2°;  $[\alpha]_{436}$  +32.2°;  $[\alpha]_{365}$  +53.8° (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3408, 3326 (NH),

1750 (C=O), 1679 (C=O), 1553 (NH), 1226 (C-O-C), 1084, 1040 (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (los residuos de glucosa y galactosa se han etiquetado como A y B, respectivamente)  $\delta = 5.76$  (d,  $J_{1,2} = 8.7$  Hz, 2H, H-1<sub>A</sub> and H-1<sub>B</sub>), 5.36 (d,  $J_{3,4} = 3.3$  Hz,  $J_{4,5} = 0.0$  Hz, 1H, H-4<sub>B</sub>), 5.18 (m, 4H, H-3<sub>A</sub> and H-3<sub>B</sub>, NH<sub>A</sub> and NH<sub>B</sub>), 5.10 (t,  $J_{3,4} = 9.7$  Hz, 1H, H-4<sub>A</sub>), 4.28 (dd,  $J_{5,6} = 4.8$  Hz,  $J_{6,6'} = 12.5$  Hz, 1H, H-6<sub>A</sub>), 4.04 (m,  $J_{1,2} \approx J_{2,3} \approx J_{\text{NH},2} 9.4$  Hz, 1H, H-2<sub>A</sub>), 3.88 (ddd,  $J_{5,6'} = 2.2$  Hz,  $J_{5,6} = 4.7$  Hz,  $J_{4,5} = 9.8$  Hz, 1H, H-5<sub>A</sub>), 4.17 (m, 5H, H-6<sub>B</sub>, H-6'<sub>A</sub> and H-6'<sub>B</sub>, H-5<sub>B</sub>, H-2<sub>B</sub>), 2.16 (s, 3H, OAc), 2.14 (s, 3H, OAc), 2.11 (s, 3H, OAc), 2.09 (s, 3H, OAc), 2.08 (s, 3H, OAc), 2.03 (s, 3H, OAc), 2.04 (s, 2 x 3H, OAc) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 171.27$  (C=O), 170.72 (C=O), 170.63 (2 x C=O), 170.33 (2 x C=O), 169.51 (C=O), 169.44 (C=O), 156.34 (C=O, urea), 93.47 (C-1<sub>A</sub>), 93.05 (C-1<sub>B</sub>), 72.66 (C-3<sub>A</sub>), 72.52 (C-5<sub>A</sub>), 71.56 (C-3<sub>B</sub>), 70.38 (C-5<sub>B</sub>), 68.13 (C-4<sub>A</sub>), 66.51 (C-4<sub>B</sub>), 61.75 (C-6<sub>A</sub>), 61.40 (C-6<sub>B</sub>), 54.16 (C-2<sub>A</sub>), 50.92 (C-2<sub>B</sub>), 20.83 (2 OAc), 20.73 (3 OAc), 20.56 (3 OAc) ppm. Análisis calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_{19}$  (720.63): C, 48.33, H, 5.59, N, 3.89; Encontrado: C, 48.40, H, 5.67, N, 3.62.

**N-(1,3,4,6,7-Penta-O-acetil-2-desoxi- $\beta$ -D-glicero-L-gluco-heptopiranos-2-il)-N'-(1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-desoxi- $\beta$ -D-glucopiranos-2-il)urea (873):** A partir de **843** y **852**, se obtuvo el compuesto **873**. (76 %). P.f. 147-149 °C.  $[\alpha]_{\text{D}} -30.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} -31.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} -35.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} -58.4^\circ$ ;  $[\alpha]_{365} -82.0^\circ$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3383$  (NH), 1751 (C=O), 1690 (C=O), 1543 (NH), 1217 (C-O-C), 1045 (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (los residuos de glucosa y heptosa se han etiquetado como A y B, respectivamente)  $\delta = 6.17$  (d,  $J_{1,2} = 3.7$  Hz, 1H, H-1<sub>B</sub>), 5.62 (d,  $J_{1,2} = 8.7$  Hz, 1H, H-1<sub>A</sub>), 5.18 (dt,  $J_{5,6} = 2.0$  Hz,  $J_{6,7} \approx J_{6,7'} 4.7$  Hz, 1H, H-6<sub>B</sub>), 5.13 (m, 2H, H-3<sub>A</sub> and H-3<sub>B</sub>, H-4<sub>A</sub>), 5.05 (t,  $J_{3,4} \approx J_{4,5} 9.9$  Hz, 1H, H-4<sub>B</sub>), 4.80 (d, 1H,  $J_{2,\text{NH}} = 9.0$  Hz, NH), 4.67 (d, 1H,  $J_{2,\text{NH}} = 9.3$  Hz, NH), 4.24 (3H, m, H-6<sub>A</sub>, H-7<sub>B</sub>, H-2<sub>A</sub>), 4.13 (m,  $J_{7,7'} = 11.6$  Hz,  $J_{7,6} = 4.5$  Hz,  $J_{6,6'} = 12.8$  Hz,  $J_{5,6} = 2.5$  Hz, 2H, H-6'<sub>A</sub>, H-7'<sub>B</sub>), 4.05 (m,  $J_{5,6} = 2.4$  Hz,  $J_{4,5} = 9.5$  Hz, H-5<sub>B</sub>, H-2<sub>B</sub>), 3.78 (ddd,  $J_{4,5} = 9.8$  Hz,  $J_{5,6} = 2.3$  Hz,  $J_{5,6'} = 4.6$  Hz, 1H, H-5<sub>A</sub>), 2.14, 2.11, 2.09, 2.07, 2.04, 2.02, 2.01 (s, 9 x 3H, OAc) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 171.60$ , 171.28, 170.68, 170.59, 170.36, 169.79, 169.21, 169.06, 168.24 (C=O, acetatos), 155.84 (C=O, urea), 92.86 (C-1<sub>A</sub>), 90.80 (C-1<sub>B</sub>), 72.92 (C-3<sub>A</sub>), 72.67 (C-5<sub>A</sub>), 70.80 (C-3<sub>B</sub>), 69.99 (C-5<sub>B</sub>), 67.77 (C-4<sub>A</sub>), 66.62 (C-4<sub>B</sub>, C-6<sub>B</sub>), 62.23 (C-7<sub>B</sub>), 61.69 (C-6<sub>A</sub>), 54.01 (C-2<sub>A</sub>), 52.11 (C-2<sub>B</sub>), 20.61 (9 OAc) ppm. HRMS-ESI ( $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_{21}\text{Na}[\text{M}+\text{Na}]^+$ ): calculado para 815.2329; encontrado 815.2348.

**N-(1,3,4,6,7-Penta-O-acetil-2-desoxi- $\alpha$ -D-glicero-L-gluco-heptopiranos-2-il)-N'-(1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-desoxi- $\beta$ -D-glucopiranos-2-il)urea (874):** A partir de **844** y **852**, se obtuvo el compuesto **874** (68 %). Pf. 229-230 °C.  $[\alpha]_D +14.6^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +15.4^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +18.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +31.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{365} +50.6^\circ$  (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>). IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3408, 3336$  (NH), 1748 (C=O), 1665 (C=O, urea), 1545 (NH), 1234 (C-O-C, éster), 1071, 1038 cm<sup>-1</sup> (C-O). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (los residuos de glucosa y heptosa se han etiquetado como A y B, respectivamente)  $\delta = 5.75$  (d,  $J_{1,2} = 8.8$  Hz, 1H, H-1<sub>A</sub>), 5.72 (d,  $J_{1,2} = 9.0$  Hz, 1H, H-1<sub>B</sub>), 5.24 (dt,  $J_{6,7} \approx J_{6,7'} 5.1$  Hz,  $J_{5,6} = 2.6$  Hz, 1H, H-6<sub>B</sub>), 5.18 (t,  $J_{3,4} \approx J_{2,3} 9.6$  Hz, 1H, H-3<sub>A</sub>), 5.16 (t,  $J_{3,4} \approx J_{2,3} 9.5$  Hz, 1H, H-3<sub>B</sub>), 5.13 (t,  $J_{4,5} \approx J_{3,4} 9.6$ , 1H, H-4<sub>A</sub>), 5.11 (t,  $J_{4,5} \approx J_{3,4} 9.5$ , 1H, H-4<sub>B</sub>), 5.03 (d,  $J_{2,NH} = 9.1$  Hz, 1H, NH), 5.01 (d,  $J_{2,NH} = 9.0$  Hz, 1H, NH), 4.30 (dd,  $J_{5,6} = 4.5$  Hz,  $J_{6,6'} = 11.7$  Hz, 1H, H-6<sub>A</sub>), 4.27 (dd,  $J_{6,7} = 4.5$  Hz,  $J_{7,7'} = 12.6$  Hz, 1H, H-7<sub>B</sub>), 4.14 (dd,  $J_{6,7} = 7.6$  Hz,  $J_{7,7'} = 11.8$  Hz, 1H, H-7'<sub>B</sub>), 4.12 (dd,  $J_{5,6} = 2.0$  Hz,  $J_{6,6'} = 12.7$  Hz, 1H, H-6'<sub>A</sub>), 4.00 (m,  $J_{2,NH} \approx J_{1,2} \approx J_{2,3} 10.1$ , 2H, H-2<sub>A</sub> and H-2<sub>B</sub>), 3.86 (dd,  $J_{4,5} = 9.8$  Hz,  $J_{5,6} = 1.9$  Hz, 1H, H-5<sub>B</sub>), 3.83 (dc,  $J_{4,5} = 9.6$  Hz,  $J_{5,6} = 2.2$  Hz,  $J_{5,6} = 4.4$  Hz, 1H, H-5<sub>A</sub>), 2.14, 2.11, 2.09, 2.08, 2.06, 2.05, 2.04, 2.02, 2.01 (s, 9 x 3H, OAc) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 171.53, 171.45, 170.63, 170.57, 170.35, 169.54, 169.45$  (C=O, acetatos), 169.27 (2 x C=O, acetatos), 155.97 (C=O, urea), 93.09 (C-1<sub>A</sub>), 92.89 (C-1<sub>B</sub>), 73.12 (C-3<sub>B</sub>), 72.97 (C-5<sub>B</sub>), 72.63 (C-3<sub>A</sub> and C-5<sub>A</sub>), 67.96 (C-4<sub>A</sub>), 66.96 (C-4<sub>B</sub>), 66.50 (C-6<sub>B</sub>), 62.43 (C-7<sub>B</sub>), 61.65 (C-6<sub>A</sub>), 54.32 (C-2<sub>A</sub>, C-2<sub>B</sub>), 20.79 (3 OAc), 20.61 (6 OAc) ppm. HRMS-FAB (C<sub>32</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>21</sub>Na[M+Na]<sup>+</sup>): calculado para 815.2329; encontrado 815.2335.

**N,N'-bis(2,3,4,5,6-Tetra-O-acetil-1-desoxi-D-glucitol-1-il)urea (875):** A partir de **847** y **857** se obtuvo el compuesto del título (40 %). Pf. 133-135 °C;  $[\alpha]_D +32.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +33.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +36.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +70.6^\circ$  (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>). IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3403, 3348$  (NH, H<sub>2</sub>O de cristalización), 1744 (C=O), 1649 (C=O), 1567 (NH), 1221 (C-O-C), 1050 (C-O) cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 5.49$  (dd,  $J_{3,4} = 4.4$  Hz,  $J_{4,5} = 6.7$  Hz, 2H, H-4), 5.36 (dd,  $J_{2,3} = 5.4$  Hz,  $J_{3,4} = 4.6$  Hz, 2H, H-3), 5.06 (m, 4H, H-2, H-5), 4.90 (t, 2H, NH), 4.27 (dd,  $J_{5,6} = 3.2$  Hz,  $J_{6,6'} = 12.4$  Hz, 2H, H-6), 4.13 (dd,  $J_{5,6} = 5.6$  Hz,  $J_{6,6'} = 12.4$  Hz, 1H, H-6'), 3.47 (dt,  $J_{1,1'} = 13.7$  Hz,  $J_{1,2} = 6.3$  Hz, 2H, H-1), 3.25 (dt,  $J_{1,1'} = 12.6$  Hz,  $J_{1,2} = 6.8$  Hz, 2H, H-1), 2.13, 2.10, 2.09, 2.08, 2.05 (s, 10x3H, OAc) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 170.63, 170.54, 170.30, 169.86$  (C=O, acetatos), 157.22 (C=O, urea), 71.03 (C-2), 69.17 (C-4), 68.72 (C-5, C-3), 61.50 (C-6), 40.33 (C-1), 20.75, 20.67, 20.52 (CH<sub>3</sub>, acetatos) ppm. Análisis calculado para C<sub>33</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>O<sub>21</sub>x2H<sub>2</sub>O (844.77): C, 46.92, H, 6.20, N, 3.32; encontrado: C, 47.36, H, 6.43, N, 2.74. HRMS-FAB (C<sub>33</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>O<sub>21</sub>Na[M+Na]<sup>+</sup>): calculado para 831.2640; encontrado 831.2662.

**1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-ureido- $\alpha$ -D-glucopiranososa (876):** A una disolución de **136** (4.28 g, 10.0 mmol) en agua (40 mL) se le añadió cianato de plata (1.90 g, 12.7 mmol). La mezcla se agitó a 40-50 °C hasta que se obtuvo un sólido que fue recogido por filtración, y se lavó con agua, etanol y éter etílico (0.97 g, 25%). Pf. 204-206 °C.  $[\alpha]_D +118.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +123.7^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +139.8^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +230.4^\circ$ ;  $[\alpha]_{365} +345.8^\circ$  ( $c$  1.0, H<sub>2</sub>O)  $[\alpha]_D 115^\circ$  ( $c=1$ , H<sub>2</sub>O)]. IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3492, 3367$  (NH), 1758 (C=O, ester), 1660 (C=O, urea), 1555 (NH), 1220 (C-O-C, ester), 1008 (C-O) cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 6.19$  (d,  $J_{1,2} = 3.6$  Hz, 1H, H-1), 6.00 (d,  $J_{NH,2} = 9.2$  Hz, 1H, NH), 5.26 (t,  $J_{2,3} \approx J_{3,4}$  10.0 Hz, 1H, H-3), 5.20 (t,  $J_{3,4} \approx J_{4,5}$  9.6 Hz, 1H, H-4), 5.13 (2H,s, NH<sub>2</sub>), 4.24 (dd,  $J_{1,2} = 3.6$  Hz, 1H, H-2), 4.24 (dd,  $J_{5,6} = 3.4$  Hz,  $J_{6,6'} = 10.6$  Hz, 1H, H-6), 4.05 (dd,  $J_{5,6} = 1.6$  Hz,  $J_{6,6'} = 12.4$  Hz, 1H, H-6'), 4.03 (m,  $J_{5,6'} = 1.8$  Hz,  $J_{4,5} = 10.0$  Hz, 1H, H-5), 2.19, 2.10 (2C), 2.06, 2.05 (s, 4x3H, OAc) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 171.32, 170.72, 169.17$  (C=O, acetates), 158.52 (C=O, urea), 91.01 (C-1), 70.78 (C-3), 69.72 (C-5), 67.57 (C-4), 61.56 (C-6), 51.71 (C-2), 20.95, 20.74, 20.65, 20.50 (CH<sub>3</sub>, acetates) ppm.

**1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-ureido- $\beta$ -D-glucopiranososa (877):** Siguiendo la misma receta que para **876** (1.35 g, 35 %). Pf. 204-206 °C;  $[\alpha]_D +32.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{578} +33.2^\circ$ ;  $[\alpha]_{546} +38.0^\circ$ ;  $[\alpha]_{436} +65.8^\circ$  ( $c$  0.5, DMF) [lit.<sup>430</sup> Pf. 190-191 °C;  $[\alpha]_D 24.5^\circ$  ( $c=1.305$  g/100 mL, CHCl<sub>3</sub>)]. IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3486, 3356$  (NH), 1755 (C=O, ester), 1666 (C=O, urea), 1564 (NH), 1262, 1216 (C-O-C, ester), 1073, 1041 (C-O) cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 5.94$  (d,  $J_{NH,2} = 9.6$  Hz, 1H, NH), 5.75 (d,  $J_{1,2} = 8.0$  Hz, 1H, H-1), 5.63 (2H,s, NH<sub>2</sub>), 5.22 (t,  $J_{2,3} \approx J_{3,4}$  10.0 Hz, 1H, H-3), 4.85 (t,  $J_{3,4} \approx J_{4,5}$  9.6 Hz, 1H, H-4), 4.16 (dd,  $J_{5,6} = 4.8$  Hz,  $J_{6,6'} = 12.8$  Hz, 1H, H-6), 4.00 (m,  $J_{5,6'} = 2.0$  Hz,  $J_{5,6} = 4.0$  Hz 1H, H-5), 3.99 (dd,  $J_{5,6} = 2.4$  Hz,  $J_{6,6'} = 11.2$  Hz, 1H, H-6'), 3.79 (1H,  $J_{1,2} \approx J_{2,3} \approx J_{NH,2}$  9.4 Hz, 1H, H-2), 2.04, 2.00, 1.97, 1.92 (s, 4 x 3H, OAc) ppm. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 5.75$  (d,  $J_{1,2} = 8.8$  Hz, 1H, H-1), 5.19 (t,  $J_{2,3} \approx J_{3,4}$  9.7 Hz, 1H, H-3), 5.14 (t,  $J_{3,4} \approx J_{4,5}$  9.4 Hz, 1H, H-4), 5.01 (d,  $J_{NH,2} = 9.3$  Hz, 1H, NH), 4.65 (2H,s, NH<sub>2</sub>), 4.28 (dd,  $J_{5,6} = 4.5$  Hz,  $J_{6,6'} = 12.5$  Hz, 1H, H-6), 4.12 (dd,  $J_{5,6} = 2.0$  Hz,  $J_{6,6'} = 12.4$  Hz, 1H, H-6), 4.02 (1H,  $J_{1,2} \approx J_{2,3} \approx J_{NH,2}$  9.0 Hz, 1H, H-2), 3.85 (ddd,  $J_{5,6'} = 2.1$  Hz,  $J_{4,5} = 9.4$  Hz,  $J_{5,6} = 4.4$  Hz 1H, H-5), 2.15, 2.10, 2.08, 2.04 (s, 3H, OAc) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 171.02, 170.59, 170.26, 169.96$  (C=O, acetatos), 158.89 (C=O, urea), 93.32 (C-1), 73.55 (C-3), 72.28 (C-5), 69.25 (C-4), 62.55 (C-6), 53.88 (C-2), 21.59, 21.47, 21.41 (CH<sub>3</sub>, acetatos) ppm.



## **5. Conclusiones**



1<sup>a</sup>) Se ha llevado a cabo la síntesis de una amplia variedad de aductos o bases de Schiff procedentes de la D-glucosamina, D-galactosamina y 2-amino-2-desoxi-D-*glicero*-L-*gluco*-heptopiranosas con aldehídos derivados del benceno, naftaleno, fenantreno y antraceno; así como de aldehídos derivados de heterociclos aromáticos pentagonales (furano y tiofeno) y hexagonales (piridina) y derivados del cinamaldehído.

2<sup>a</sup>) Se ha realizado un detallado estudio tanto estructural, corrigiéndose estructuras erróneamente asignadas en la literatura, como de los equilibrios en disolución en los que están implicadas las bases de Schiff sintetizadas. Estos equilibrios pueden ser tautomerías entre las formas imina-enamina/zwitterión, equilibrios entre anómeros y variaciones en el tamaño del anillo del resto de azúcar.

3<sup>a</sup>) De la D-manosamina sólo hemos podido obtener, y sólo se han descrito, aductos con estructura de enamina, siendo aún desconocidas sus iminas.

4<sup>a</sup>) Respecto de la tautomería imina-enamina/zwitterión y los equilibrios anoméricos de las bases de Schiff derivadas de 2-amino-2-desoxialdosas, de una forma general, podemos resumir los resultados del estudio realizado en los siguientes términos:

- 4) Las bases de Schiff de aldehídos aromáticos carbo o heterocíclicos, mono o policíclicos, sin grupos hidroxilos en *orto*, presentan estructura de imina, tanto en estado sólido como en disolución, suelen cristalizar como el anómero que posee el hidroxilo ecuatorial y en disolución este anómero ecuatorial predomina sobre el axial.
- 5) Las bases de Schiff de aldehídos aromáticos derivados del benceno con un grupo hidroxilo en *orto* suelen cristalizar como el anómero axial, pero en disolución presentan estructura de imina y de nuevo predomina el anómero ecuatorial.
- 6) Un caso excepcional lo presentan los derivados del piridoxal; en disolución predomina el anómero axial y, aunque aparentemente presentan estructura de imina, ciertos datos espectroscópicos sugieren que se encuentran en equilibrio las formas imina y enamina o zwitterión.
- 7) Los derivados de aldehídos aromáticos policíclicos con un grupo hidroxilo en *orto*:

\* Si adoptan una estructura de enamina, en el equilibrio predomina el anómero axial.

\* Si adoptan una estructura de imina, en el equilibrio predomina el anómero ecuatorial.

**5ª)** Respecto de los equilibrios que implican isomerías en el tamaño del ciclo de azúcar podemos concluir:

- a) En las bases de Schiff procedentes de la D-glucosamina, D-manosamina y 2-amino-2-desoxi-D-glicero-L-gluco-heptopiranosas, tanto si la estructura es de imina como de enamina, se establece un equilibrio entre anómeros, pero no varía el tamaño del ciclo que siempre es de seis miembros (piranosas).
- b) En las bases de Schiff procedentes de la D-galactosamina, podemos decir de forma general que si adoptan una estructura de enamina no tiene lugar ningún cambio en el tamaño del resto de azúcar, estableciéndose sólo un equilibrio entre los anómeros piranósicos; sin embargo, si adoptan una estructura de imina se establece un equilibrio no sólo entre los dos anómeros piranósicos sino también con los dos anómeros furanósicos. También de una forma general, las dos especies más abundantes suelen ser los anómeros  $\beta$  piranósico y  $\beta$  furanósico.

**6ª)** Los resultados obtenidos en las equilibraciones anoméricas en disolventes menos polares de bases de Schiff con los hidroxilos protegidos con grupos acetilo pero con el hidroxilo anomérico libre, son análogos a los ya comentados para las bases de Schiff no aciladas.

**7ª)** Las experiencias de equilibración de anómeros de per-O-acetil iminas utilizando diversos catalizadores ácidos de Brønsted y de Lewis no han tenido éxito, probablemente porque en las condiciones ensayadas no era posible dicha isomerización. Por otro lado, cuando dichas experiencias se han realizado con bromuros de per-O-acetil iminas sólo se ha detectado el anómero con el átomo de bromo en disposición axial.

**8ª)** Se ha propuesto un modelo basado en la hipótesis de que la repulsión entre el par de electrones libres del nitrógeno imínico y los correspondientes pares de electrones del sustituyente anomérico en el anómero axial es fundamental para interpretar el

comportamiento de las iminas y enaminas en el equilibrio anomérico. Dicha interacción también explicaría la observación empírica de que no se hayan preparado hasta la fecha iminas derivadas de la D-manosamina, en particular, ni de ninguna otra 2-amino-2-desoxialdopiranososa con el grupo amino en disposición axial, en general.

**9<sup>a</sup>)** Los datos obtenidos al realizar cálculos teóricos semiempíricos (PM3) y *ab initio* (B3LYP/6-31G\*), para racionalizar y cuantificar los resultados encontrados sobre las estructuras y los equilibrios tautoméricos, concuerdan en general con los experimentales. Los cálculos sobre los equilibrios anoméricos que consideran la interacción con sólo una molécula de agua se han mostrado insuficientes para reproducir los datos experimentales.

**10<sup>a</sup>)** Se ha puesto a punto una fácil síntesis de *N*-aciloxazolidinas quirales por acetilación-desacetilación de bases de Schiff de la D-glucamina. La reacción es 100% diastereoselectiva habiéndose determinado la estereoquímica absoluta de los nuevos centros quirales.

**11<sup>a</sup>)** De forma similar se pueden obtener *N*-aciloxazolidinas a partir de las bases de Schiff de la  $\alpha,\alpha,\alpha$ -tris(hidroximetil)metilamina.

**12<sup>a</sup>)** También se han podido generar directamente en un solo paso *N*-metiloxazolidinas quirales cuando se condensa la *N*-metil-D-glucamina con diversos aldehídos.

**13<sup>a</sup>)** Se han preparado aminas per-*O*-acetiladas derivadas de la D-galactosamina, utilizando como grupo protector bases de Schiff que al mismo tiempo controlan la estereoselectividad del centro anomérico. Si tienen estructura de imina fijan la configuración anomérica  $\beta$  (sustituyente ecuatorial), mientras que si es de enamina la configuración creada es  $\alpha$  (sustituyente axial).

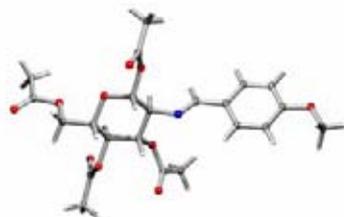
**14<sup>a</sup>)** Se ha puesto a punto la síntesis de isocianatos de 2-amino-2-desoxialdosas partir de las aminas per-*O*-acetiladas citadas en la conclusión anterior y de otras similares, utilizando como reactivos fosgeno en tolueno o trifosgeno. La reacción transcurre con buenos rendimientos.

**15<sup>a</sup>)** Finalmente, por condensación de los isocianatos anteriores con las per-*O*-acetil-2-amino-2-desoxialdopiranosas se ha preparado una colección de diez ureilendisacáridos, compuestos en los que un puente de urea conecta entre sí dos restos de azúcar.

## **6. Apéndice**



## Apéndice 1. Datos estructurales obtenidos por difracción de rayos X de 53.



**Table 1.** Crystal data and structure refinement.<sup>1</sup>

Identification code	<b>03esp333</b>	
Empirical formula	$C_{22}H_{27}NO_{10}$	
Formula weight	465.45	
Temperature	120(2) K	
Wavelength	0.71069 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	$P2_1$	
Unit cell dimensions	$a = 10.451(5)$ Å	$\beta = 111.166(5)^\circ$
	$b = 11.403(5)$ Å	
	$c = 10.867(5)$ Å	
Volume	$1207.7(10)$ Å <sup>3</sup>	
Z	2	
Density (calculated)	1.280 Mg / m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.102 mm <sup>-1</sup>	
$F(000)$	492	
Crystal	Colourless Slab	
Crystal size	$0.60 \times 0.40 \times 0.10$ mm <sup>3</sup>	
$\theta$ range for data collection	3.57 – 25.02°	
Index ranges	$-12 \leq h \leq 12, -13 \leq k \leq 13, -12 \leq l \leq 12$	
Reflections collected	10793	
Independent reflections	4259 [ $R_{int} = 0.0644$ ]	
Completeness to $\theta = 25.02^\circ$	99.6 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.9899 and 0.9415	

<sup>1</sup> **Diffractometer:** *Nonius KappaCCD* area detector ( $\phi$  scans and  $\omega$  scans to fill *asymmetric unit* sphere). **Cell determination:** DirAx (Duisenberg, A.J.M.(1992). *J. Appl. Cryst.* 25, 92-96.) **Data collection:** Collect (Collect: Data collection software, R. Hooft, Nonius B.V., 1998). **Data reduction and cell refinement:** *Denzo* (Z. Otwinowski & W. Minor, *Methods in Enzymology* (1997) Vol. 276: *Macromolecular Crystallography*, part A, pp. 307–326; C. W. Carter, Jr. & R. M. Sweet, Eds., Academic Press). **Absorption correction:** *SORTAV* (R. H. Blessing, *Acta Cryst.* A51 (1995) 33–37; R. H. Blessing, *J. Appl. Cryst.* 30 (1997) 421–426). **Structure solution:** *SHELXS97* (G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.* (1990) A46 467–473). **Structure refinement:** *SHELXL97* (G. M. Sheldrick (1997), University of Göttingen, Germany). **Graphics:** Cameron - A Molecular Graphics Package. (D. M. Watkin, L. Pearce and C. K. Prout, Chemical Crystallography Laboratory, University of Oxford, 1993).

**Special details:** All hydrogen atoms were placed in idealised positions and refined using a riding model.

Refinement method	Full-matrix least-squares on $F^2$
Data / restraints / parameters	4259 / 1 / 304
Goodness-of-fit on $F^2$	0.961
Final $R$ indices [ $F^2 > 2\sigma(F^2)$ ]	$RI = 0.0501$ , $wR2 = 0.1257$
$R$ indices (all data)	$RI = 0.0615$ , $wR2 = 0.1356$
Absolute structure parameter	not reliably determined
Extinction coefficient	0.021(3)
Largest diff. peak and hole	0.203 and $-0.204 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$

**Table 2.** Atomic coordinates [ $\times 10^4$ ], equivalent isotropic displacement parameters [ $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ] and site occupancy factors.  $U_{eq}$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U^{ij}$  tensor.

Atom	$x$	$y$	$z$	$U_{eq}$	$S.o.f.$
C1	-8156(4)	5003(3)	-742(3)	47(1)	1
C2	-7409(3)	6029(3)	-1010(3)	35(1)	1
C3	-5249(3)	6797(3)	-812(3)	32(1)	1
C4	-3752(3)	6487(3)	-180(3)	29(1)	1
C5	-3270(3)	6395(2)	1329(3)	28(1)	1
C6	-1767(3)	6038(3)	1873(3)	27(1)	1
C7	-1492(3)	4958(3)	1191(3)	28(1)	1
C8	-2131(3)	5095(2)	-300(3)	27(1)	1
C9	-3932(4)	8878(3)	3202(3)	41(1)	1
C10	-4000(3)	7653(3)	2722(3)	37(1)	1
C11	-52(4)	5819(4)	5484(3)	53(1)	1
C12	-569(3)	6439(3)	4190(3)	39(1)	1
C13	-2073(4)	2657(3)	-2480(3)	41(1)	1
C14	-2039(3)	3898(3)	-2069(3)	30(1)	1
C15	498(3)	3864(3)	2182(3)	29(1)	1
C16	1972(3)	3612(3)	2688(3)	29(1)	1
C17	2414(3)	2478(3)	3081(3)	33(1)	1
C18	3800(3)	2189(3)	3541(3)	34(1)	1
C19	4758(3)	3058(3)	3625(3)	29(1)	1
C20	4351(3)	4196(3)	3252(3)	33(1)	1
C21	2951(3)	4464(3)	2791(3)	33(1)	1
C22	7097(3)	3543(3)	4057(3)	40(1)	1
N1	-9(2)	4813(2)	1591(2)	28(1)	1
O1	-7924(2)	6894(2)	-1623(2)	47(1)	1
O2	-6031(2)	5880(2)	-493(2)	34(1)	1
O3	-4524(4)	6847(3)	3055(3)	79(1)	1
O4	-3380(2)	7552(2)	1828(2)	30(1)	1
O5	-321(3)	7422(2)	3969(2)	55(1)	1
O6	-1382(2)	5705(2)	3247(2)	32(1)	1

O7	-3541(2)	5386(2)	-696(2)	30(1)	1
O8	-1985(3)	4744(2)	-2692(2)	48(1)	1
O9	-2092(2)	3968(2)	-829(2)	31(1)	1
O10	6105(2)	2697(2)	4083(2)	36(1)	1

**Table 3.** Bond lengths [Å] and angles [°].

C1–C2	1.492(5)	C10–O4	1.354(4)
C2–O1	1.203(4)	C11–C12	1.491(5)
C2–O2	1.354(4)	C12–O5	1.194(4)
C3–O2	1.445(4)	C12–O6	1.358(4)
C3–C4	1.506(4)	C13–C14	1.480(4)
C4–O7	1.425(3)	C14–O8	1.191(4)
C4–C5	1.535(4)	C14–O9	1.371(4)
C5–O4	1.447(3)	C15–N1	1.272(4)
C5–C6	1.520(4)	C15–C16	1.465(4)
C6–O6	1.450(3)	C16–C21	1.386(4)
C6–C7	1.517(4)	C16–C17	1.388(4)
C7–N1	1.460(4)	C17–C18	1.390(4)
C7–C8	1.522(4)	C18–C19	1.388(4)
C8–O9	1.414(3)	C19–O10	1.375(4)
C8–O7	1.418(3)	C19–C20	1.381(4)
C9–C10	1.484(5)	C20–C21	1.398(4)
C10–O3	1.191(4)	C22–O10	1.424(4)
O1–C2–O2	121.9(3)	O5–C12–C11	127.1(3)
O1–C2–C1	126.2(3)	O6–C12–C11	109.5(3)
O2–C2–C1	111.9(3)	O8–C14–O9	122.5(3)
O2–C3–C4	107.8(2)	O8–C14–C13	127.2(3)
O7–C4–C3	108.1(2)	O9–C14–C13	110.3(3)
O7–C4–C5	108.8(2)	N1–C15–C16	123.1(3)
C3–C4–C5	112.9(2)	C21–C16–C17	118.3(3)
O4–C5–C6	108.0(2)	C21–C16–C15	122.6(3)
O4–C5–C4	107.3(2)	C17–C16–C15	119.1(3)
C6–C5–C4	109.1(2)	C18–C17–C16	121.3(3)
O6–C6–C7	105.0(2)	C17–C18–C19	119.2(3)
O6–C6–C5	109.5(2)	O10–C19–C20	123.7(3)
C7–C6–C5	112.2(2)	O10–C19–C18	115.5(3)
N1–C7–C6	108.3(2)	C20–C19–C18	120.9(3)
N1–C7–C8	109.8(2)	C19–C20–C21	118.8(3)
C6–C7–C8	110.4(2)	C16–C21–C20	121.5(3)
O9–C8–O7	105.6(2)	C15–N1–C7	116.8(2)
O9–C8–C7	105.9(2)	C2–O2–C3	114.7(2)

O7–C8–C7	110.8(2)	C10–O4–C5	118.0(2)
O3–C10–O4	123.0(3)	C12–O6–C6	118.7(2)
O3–C10–C9	126.0(3)	C8–O7–C4	112.2(2)
O4–C10–C9	111.0(3)	C14–O9–C8	118.0(2)
O5–C12–O6	123.3(3)	C19–O10–C22	116.6(2)

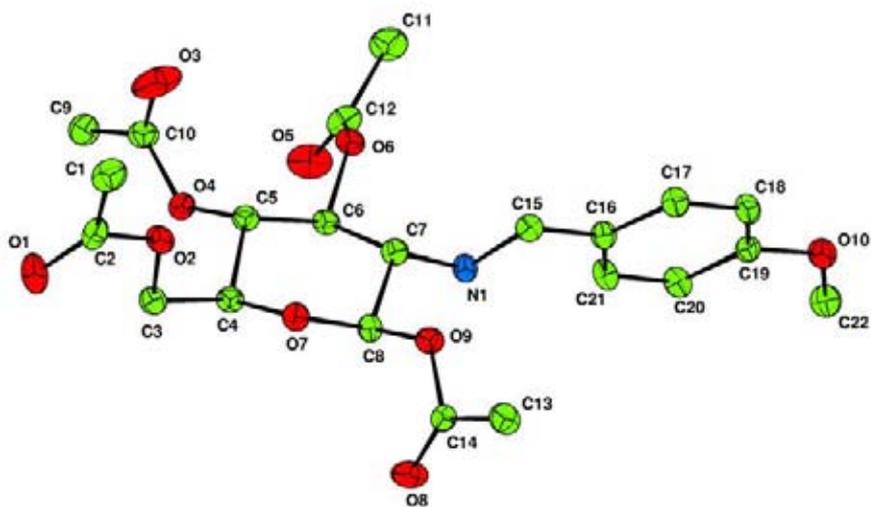
**Table 4.** Anisotropic displacement parameters [ $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ]. The anisotropic displacement factor exponent takes the form:  $-2\pi^2[h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$ .

Atom	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
C1	33(2)	62(2)	44(2)	-4(2)	13(2)	-4(2)
C2	25(2)	49(2)	27(2)	-11(1)	3(1)	7(2)
C3	28(2)	37(2)	28(1)	2(1)	6(1)	2(1)
C4	31(2)	30(2)	25(1)	-2(1)	8(1)	-1(1)
C5	30(2)	28(2)	26(1)	0(1)	10(1)	-1(1)
C6	25(2)	31(2)	22(1)	-1(1)	5(1)	-2(1)
C7	23(2)	34(2)	24(1)	-1(1)	5(1)	-1(1)
C8	25(2)	24(1)	30(1)	-1(1)	8(1)	0(1)
C9	50(2)	36(2)	37(2)	-3(1)	17(2)	3(2)
C10	46(2)	35(2)	32(2)	1(1)	17(2)	1(2)
C11	49(2)	73(3)	29(2)	-8(2)	6(2)	1(2)
C12	32(2)	51(2)	33(2)	-11(2)	11(1)	-9(2)
C13	55(2)	30(2)	36(2)	-3(1)	15(2)	4(2)
C14	32(2)	30(2)	30(2)	-1(1)	13(1)	4(1)
C15	30(2)	27(2)	31(2)	-2(1)	10(1)	-3(1)
C16	29(2)	25(2)	31(2)	-1(1)	9(1)	0(1)
C17	28(2)	30(2)	38(2)	0(1)	10(1)	-2(1)
C18	34(2)	27(2)	40(2)	5(1)	12(1)	5(1)
C19	24(2)	36(2)	25(1)	1(1)	7(1)	4(1)
C20	31(2)	26(2)	36(2)	0(1)	6(1)	-3(1)
C21	32(2)	25(1)	37(2)	1(1)	6(1)	3(1)
C22	27(2)	49(2)	38(2)	0(2)	5(1)	-1(2)
N1	24(1)	29(1)	28(1)	-1(1)	5(1)	2(1)
O1	32(1)	46(1)	48(1)	-3(1)	-2(1)	10(1)
O2	24(1)	44(1)	30(1)	7(1)	5(1)	2(1)
O3	140(3)	42(2)	96(2)	-14(2)	92(2)	-21(2)
O4	30(1)	31(1)	31(1)	-2(1)	12(1)	1(1)
O5	61(2)	57(2)	41(1)	-13(1)	12(1)	-26(1)
O6	29(1)	38(1)	24(1)	0(1)	3(1)	-1(1)
O7	28(1)	32(1)	26(1)	-4(1)	5(1)	0(1)
O8	82(2)	31(1)	40(1)	1(1)	33(1)	-1(1)

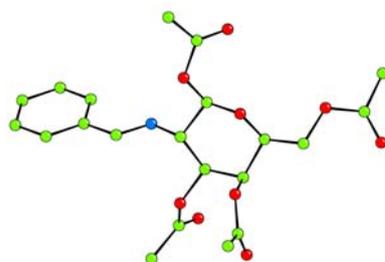
O9	37(1)	29(1)	27(1)	-2(1)	10(1)	-1(1)
O10	30(1)	41(1)	36(1)	5(1)	10(1)	2(1)

**Table 5.** Hydrogen coordinates [ $\times 10^4$ ] and isotropic displacement parameters [ $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ].

Atom	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>U</i> <sub>eq</sub>	<i>S.o.f.</i>
H1A	-8731	5264	-255	71	1
H1B	-7491	4423	-216	71	1
H1C	-8735	4649	-1580	71	1
H3A	-5431	7560	-472	38	1
H3B	-5510	6860	-1780	38	1
H4	-3194	7099	-416	35	1
H5	-3843	5818	1596	34	1
H6	-1181	6704	1789	32	1
H7	-1891	4253	1468	34	1
H8	-1620	5682	-630	32	1
H9A	-4568	9368	2509	61	1
H9B	-2996	9177	3430	61	1
H9C	-4188	8897	3985	61	1
H11A	521	6354	6167	79	1
H11B	494	5138	5423	79	1
H11C	-830	5558	5714	79	1
H13A	-3029	2398	-2885	61	1
H13B	-1598	2170	-1706	61	1
H13C	-1616	2581	-3121	61	1
H15	-108	3292	2302	35	1
H17	1757	1887	3034	39	1
H18	4087	1407	3796	41	1
H20	5011	4787	3307	39	1
H21	2665	5247	2542	40	1
H22A	6883	3817	3150	60	1
H22B	8011	3185	4382	60	1
H22C	7079	4208	4621	60	1



## Apéndice 2. Datos estructurales de 393.



**Table 1.** Crystal data and structure refinement.<sup>2</sup>

Identification code	<b>03ESP0201</b>	
Empirical formula	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>9</sub>	
Formula weight	435.42	
Temperature	120(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	<i>P</i> 2 <sub>1</sub>	
Unit cell dimensions	<i>a</i> = 5.3534(3) Å	
	<i>b</i> = 17.7575(8) Å	<i>β</i> = 94.967(2)°
	<i>c</i> = 11.4880(6) Å	
Volume	1087.98(10) Å <sup>3</sup>	
<i>Z</i>	2	
Density (calculated)	1.329 Mg / m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.105 mm <sup>-1</sup>	
<i>F</i> (000)	460	
Crystal	Colourless Block	
Crystal size	0.30 × 0.30 × 0.20 mm <sup>3</sup>	
<i>θ</i> range for data collection	3.56 – 25.03°	
Index ranges	–6 ≤ <i>h</i> ≤ 6, –21 ≤ <i>k</i> ≤ 20, –13 ≤ <i>l</i> ≤ 13	
Reflections collected	10575	
Independent reflections	3837 [ <i>R</i> <sub>int</sub> = 0.0507]	
Completeness to <i>θ</i> = 25.03°	99.8 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.9794 and 0.9693	

<sup>2</sup> **Diffraction:** Nonius KappaCCD area detector (*φ* scans and *ω* scans to fill *asymmetric unit* sphere). **Cell determination:** DirAx (Duisenberg, A.J.M.(1992). *J. Appl. Cryst.* 25, 92-96.) **Data collection:** Collect (Collect: Data collection software, R. Hooft, Nonius B.V., 1998). **Data reduction and cell refinement:** *Denzo* (Z. Otwinowski & W. Minor, *Methods in Enzymology* (1997) Vol. 276: *Macromolecular Crystallography*, part A, pp. 307–326; C. W. Carter, Jr. & R. M. Sweet, Eds., Academic Press). **Absorption correction:** SORTAV (R. H. Blessing, *Acta Cryst.* A51 (1995) 33–37; R. H. Blessing, *J. Appl. Cryst.* 30 (1997) 421–426). **Structure solution:** SHELXS97 (G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.* (1990) A46 467–473). **Structure refinement:** SHELXL97 (G. M. Sheldrick (1997), University of Göttingen, Germany). **Graphics:** Cameron - A Molecular Graphics Package. (D. M. Watkin, L. Pearce and C. K. Prout, Chemical Crystallography Laboratory, University of Oxford, 1993).

**Special details:** All hydrogen atoms were placed in idealised positions and refined using a riding model.

Refinement method	Full-matrix least-squares on $F^2$
Data / restraints / parameters	3837 / 1 / 285
Goodness-of-fit on $F^2$	1.030
Final $R$ indices [ $F^2 > 2\sigma(F^2)$ ]	$RI = 0.0334$ , $wR2 = 0.0785$
$R$ indices (all data)	$RI = 0.0406$ , $wR2 = 0.0818$
Absolute structure parameter	0.0(7)
Extinction coefficient	0.019(3)
Largest diff. peak and hole	0.149 and $-0.171 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$

**Table 2.** Atomic coordinates [ $\times 10^4$ ], equivalent isotropic displacement parameters [ $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ] and site occupancy factors.  $U_{eq}$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U^{ij}$  tensor.

Atom	$x$	$y$	$z$	$U_{eq}$	$S.o.f.$
N1	-1552(3)	1535(1)	-1185(1)	26(1)	1
O1	-673(2)	-71(1)	-1464(1)	26(1)	1
O2	2686(3)	-75(1)	-2491(1)	57(1)	1
O3	-419(2)	-570(1)	840(1)	25(1)	1
O4	1001(3)	-1557(1)	-154(1)	38(1)	1
O5	4854(2)	540(1)	3314(1)	32(1)	1
O6	7801(3)	-335(1)	3793(1)	38(1)	1
O7	327(2)	862(1)	1785(1)	23(1)	1
O8	-2479(2)	1786(1)	1226(1)	23(1)	1
O9	85(2)	2440(1)	2517(1)	31(1)	1
C1	-6136(4)	1982(1)	-3617(2)	40(1)	1
C2	-6624(4)	2492(2)	-4517(2)	49(1)	1
C3	-4974(5)	3068(1)	-4669(2)	45(1)	1
C4	-2790(4)	3127(1)	-3940(2)	39(1)	1
C5	-2283(4)	2616(1)	-3049(2)	32(1)	1
C6	-3969(3)	2039(1)	-2868(2)	26(1)	1
C7	-3501(3)	1505(1)	-1899(2)	25(1)	1
C8	-1301(3)	978(1)	-253(2)	24(1)	1
C9	597(3)	386(1)	-560(1)	24(1)	1
C10	1562(3)	-98(1)	470(1)	24(1)	1
C11	2409(3)	414(1)	1485(2)	25(1)	1
C12	-390(3)	1375(1)	881(2)	21(1)	1
C13	558(4)	-258(1)	-2390(2)	29(1)	1
C14	-1052(4)	-723(1)	-3234(2)	33(1)	1
C15	-484(3)	-1296(1)	457(2)	26(1)	1
C16	-2665(4)	-1702(1)	903(2)	32(1)	1
C17	3470(4)	1(1)	2560(2)	30(1)	1
C18	7039(3)	301(1)	3861(2)	30(1)	1
C19	8374(4)	925(1)	4521(2)	39(1)	1
C20	-1976(3)	2339(1)	2037(2)	24(1)	1

C21    -4285(4)    2761(1)    2251(2)    36(1)    1

**Table 3.** Bond lengths [Å] and angles [°].

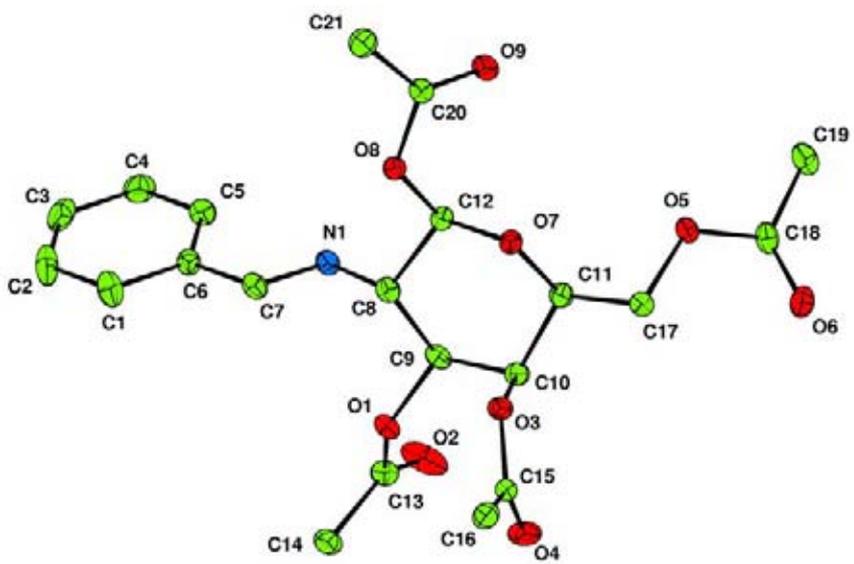
N1–C7	1.271(2)	C1–C2	1.382(3)
N1–C8	1.454(2)	C1–C6	1.387(3)
O1–C13	1.341(2)	C2–C3	1.371(3)
O1–C9	1.441(2)	C3–C4	1.382(3)
O2–C13	1.200(2)	C4–C5	1.377(3)
O3–C15	1.361(2)	C5–C6	1.393(3)
O3–C10	1.445(2)	C6–C7	1.468(3)
O4–C15	1.198(2)	C8–C12	1.524(2)
O5–C18	1.348(2)	C8–C9	1.525(3)
O5–C17	1.450(2)	C9–C10	1.516(2)
O6–C18	1.205(2)	C10–C11	1.516(2)
O7–C12	1.410(2)	C11–C17	1.504(3)
O7–C11	1.435(2)	C13–C14	1.489(3)
O8–C20	1.364(2)	C15–C16	1.500(3)
O8–C12	1.420(2)	C18–C19	1.490(3)
O9–C20	1.203(2)	C20–C21	1.484(3)
C7–N1–C8	117.70(15)	O3–C10–C11	107.47(13)
C13–O1–C9	118.58(13)	C9–C10–C11	108.66(14)
C15–O3–C10	116.97(13)	O7–C11–C17	108.58(14)
C18–O5–C17	116.64(15)	O7–C11–C10	109.24(13)
C12–O7–C11	110.40(13)	C17–C11–C10	113.94(15)
C20–O8–C12	116.54(13)	O7–C12–O8	107.25(12)
C2–C1–C6	120.7(2)	O7–C12–C8	112.16(14)
C3–C2–C1	120.1(2)	O8–C12–C8	105.95(14)
C2–C3–C4	120.00(19)	O2–C13–O1	122.97(17)
C5–C4–C3	120.1(2)	O2–C13–C14	126.07(16)
C4–C5–C6	120.48(19)	O1–C13–C14	110.95(15)
C1–C6–C5	118.60(18)	O4–C15–O3	123.83(17)
C1–C6–C7	120.17(17)	O4–C15–C16	126.07(17)
C5–C6–C7	121.22(16)	O3–C15–C16	110.10(15)
N1–C7–C6	122.66(17)	O5–C17–C11	107.81(15)
N1–C8–C12	108.45(15)	O6–C18–O5	123.38(18)
N1–C8–C9	108.67(14)	O6–C18–C19	125.40(18)
C12–C8–C9	110.25(14)	O5–C18–C19	111.21(18)
O1–C9–C10	110.63(14)	O9–C20–O8	122.66(16)
O1–C9–C8	105.79(14)	O9–C20–C21	126.31(17)
C10–C9–C8	113.53(14)	O8–C20–C21	111.01(15)
O3–C10–C9	110.44(14)		

**Table 4.** Anisotropic displacement parameters [ $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ]. The anisotropic displacement factor exponent takes the form:  $-2\pi^2[h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$ .

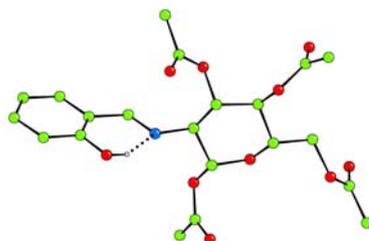
Atom	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
N1	26(1)	26(1)	24(1)	0(1)	-1(1)	-3(1)
O1	24(1)	31(1)	22(1)	-5(1)	1(1)	-5(1)
O2	42(1)	77(1)	57(1)	-36(1)	25(1)	-27(1)
O3	23(1)	24(1)	28(1)	-3(1)	3(1)	-1(1)
O4	35(1)	33(1)	46(1)	-13(1)	10(1)	1(1)
O5	30(1)	36(1)	29(1)	-9(1)	-8(1)	7(1)
O6	34(1)	35(1)	43(1)	7(1)	-8(1)	4(1)
O7	22(1)	25(1)	23(1)	0(1)	2(1)	2(1)
O8	20(1)	24(1)	26(1)	-1(1)	0(1)	0(1)
O9	25(1)	32(1)	37(1)	-7(1)	-1(1)	-2(1)
C1	26(1)	57(2)	35(1)	2(1)	-2(1)	-2(1)
C2	35(1)	73(2)	36(1)	8(1)	-9(1)	14(1)
C3	58(2)	47(2)	28(1)	5(1)	1(1)	26(1)
C4	55(1)	32(1)	31(1)	2(1)	4(1)	4(1)
C5	38(1)	31(1)	28(1)	-1(1)	-2(1)	1(1)
C6	24(1)	32(1)	23(1)	-2(1)	2(1)	4(1)
C7	23(1)	31(1)	23(1)	-3(1)	3(1)	-3(1)
C8	20(1)	26(1)	26(1)	1(1)	2(1)	-5(1)
C9	24(1)	28(1)	22(1)	-3(1)	3(1)	-7(1)
C10	20(1)	24(1)	28(1)	-3(1)	3(1)	-1(1)
C11	19(1)	28(1)	28(1)	-4(1)	2(1)	2(1)
C12	19(1)	22(1)	22(1)	2(1)	4(1)	0(1)
C13	34(1)	27(1)	26(1)	0(1)	5(1)	-2(1)
C14	43(1)	28(1)	25(1)	-1(1)	-2(1)	-4(1)
C15	28(1)	22(1)	27(1)	-4(1)	-7(1)	3(1)
C16	27(1)	26(1)	41(1)	1(1)	0(1)	1(1)
C17	29(1)	28(1)	31(1)	-5(1)	-5(1)	3(1)
C18	28(1)	40(1)	22(1)	7(1)	-2(1)	-1(1)
C19	39(1)	46(1)	29(1)	0(1)	-7(1)	-4(1)
C20	24(1)	25(1)	23(1)	1(1)	3(1)	-3(1)
C21	27(1)	41(1)	39(1)	-7(1)	4(1)	6(1)

**Table 5.** Hydrogen coordinates [ $\times 10^4$ ] and isotropic displacement parameters [ $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ].

Atom	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	$U_{eq}$	<i>S.o.f.</i>
H1	-7297	1589	-3510	47	1
H2	-8103	2444	-5031	58	1
H3	-5333	3425	-5275	54	1
H4	-1635	3521	-4054	47	1
H5	-773	2657	-2555	39	1
H7	-4703	1122	-1801	30	1
H8	-2960	734	-169	28	1
H9	2049	643	-881	29	1
H10	2994	-415	255	29	1
H11	3731	760	1229	30	1
H12	1026	1724	750	25	1
H14A	-450	-680	-4013	49	1
H14B	-2787	-544	-3259	49	1
H14C	-977	-1251	-2984	49	1
H16A	-4204	-1570	421	47	1
H16B	-2830	-1554	1715	47	1
H16C	-2387	-2247	865	47	1
H17A	2099	-224	2970	36	1
H17B	4596	-408	2342	36	1
H19A	9386	718	5198	58	1
H19B	7145	1280	4789	58	1
H19C	9468	1187	4012	58	1
H21A	-5334	2452	2721	53	1
H21B	-5218	2881	1502	53	1
H21C	-3829	3228	2670	53	1



### Apéndice 3. Datos estructurales del 541.



**Table 1.** Crystal data and structure refinement.<sup>3</sup>

Identification code	<b>03ESP204</b>	
Empirical formula	$C_{21}H_{25}NO_{10}$	
Formula weight	451.42	
Temperature	120(2) K	
Wavelength	0.71069 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	$P2_1$	
Unit cell dimensions	$a = 5.341(5)$ Å	$\beta = 93.910(5)^\circ$
	$b = 8.914(5)$ Å	
	$c = 22.942(5)$ Å	
Volume	$1089.7(12)$ Å <sup>3</sup>	
Z	2	
Density (calculated)	$1.376$ Mg / m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	$0.110$ mm <sup>-1</sup>	
$F(000)$	476	
Crystal	Colourless / Pale Yellow Plate	
Crystal size	$0.10 \times 0.08 \times 0.02$ mm <sup>3</sup>	
$\theta$ range for data collection	$3.51 - 25.02^\circ$	
Index ranges	$-6 \leq h \leq 6, -10 \leq k \leq 10, -26 \leq l \leq 27$	
Reflections collected	10823	
Independent reflections	3520 [ $R_{int} = 0.1652$ ]	
Completeness to $\theta = 25.02^\circ$	97.0 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	

<sup>3</sup> **Diffraction:** Nonius KappaCCD area detector ( $\phi$  scans and  $\omega$  scans to fill *asymmetric unit* sphere). **Cell determination:** DirAx (Duisenberg, A.J.M.(1992). *J. Appl. Cryst.* 25, 92-96.) **Data collection:** Collect (Collect: Data collection software, R. Hooft, Nonius B.V., 1998). **Data reduction and cell refinement:** Denzo (Z. Otwinowski & W. Minor, *Methods in Enzymology* (1997) Vol. 276: *Macromolecular Crystallography*, part A, pp. 307-326; C. W. Carter, Jr. & R. M. Sweet, Eds., Academic Press). **Absorption correction:** SORTAV (R. H. Blessing, *Acta Cryst.* A51 (1995) 33-37; R. H. Blessing, *J. Appl. Cryst.* 30 (1997) 421-426). **Structure solution:** SHELXS97 (G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.* (1990) A46 467-473). **Structure refinement:** SHELXL97 (G. M. Sheldrick (1997), University of Göttingen, Germany). **Graphics:** Cameron - A Molecular Graphics Package. (D. M. Watkin, L. Pearce and C. K. Prout, Chemical Crystallography Laboratory, University of Oxford, 1993).

**Special details:** All hydrogen atoms were placed in idealised positions and refined using a riding model.

Max. and min. transmission	0.9978 and 0.9890
Refinement method	Full-matrix least-squares on $F^2$
Data / restraints / parameters	3520 / 1 / 294
Goodness-of-fit on $F^2$	0.899
Final $R$ indices [ $F^2 > 2\sigma(F^2)$ ]	$RI = 0.0961$ , $wR2 = 0.2203$
$R$ indices (all data)	$RI = 0.2411$ , $wR2 = 0.2895$
Absolute structure parameter	Not reliably determined
Extinction coefficient	0.069(12)
Largest diff. peak and hole	0.360 and $-0.273 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$

**Table 2.** Atomic coordinates [ $\times 10^4$ ], equivalent isotropic displacement parameters [ $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ] and site occupancy factors.  $U_{eq}$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U^{ij}$  tensor.

Atom	$x$	$y$	$z$	$U_{eq}$	$S.o.f.$
C1	2610(20)	7985(11)	4209(5)	41(3)	1
C2	1320(20)	7470(12)	4711(6)	56(4)	1
C3	2240(30)	6217(13)	5007(5)	58(4)	1
C4	4430(20)	5578(13)	4798(5)	50(3)	1
C5	5750(20)	6122(13)	4312(6)	54(3)	1
C6	4860(20)	7391(12)	4020(5)	44(3)	1
C7	6250(20)	7962(12)	3491(5)	45(3)	1
C8	6940(20)	9561(11)	2685(5)	45(3)	1
C9	7550(20)	11209(11)	2701(5)	43(3)	1
C10	9350(20)	12842(14)	3342(5)	54(3)	1
C11	11520(20)	13083(13)	3717(5)	55(3)	1
C12	7170(20)	11482(11)	1682(5)	40(3)	1
C13	8570(20)	11987(11)	1144(5)	48(3)	1
C14	11210(30)	14230(15)	1007(5)	54(3)	1
C15	10960(20)	15892(13)	1009(6)	66(4)	1
C16	6572(18)	9822(12)	1612(5)	42(3)	1
C17	5300(20)	9215(12)	645(6)	49(3)	1
C18	3370(20)	9446(15)	237(5)	63(4)	1
C19	5480(20)	9145(11)	2175(5)	42(3)	1
C20	3570(30)	6745(12)	2311(5)	58(4)	1
C21	4100(20)	5045(12)	2246(5)	53(3)	1
N1	5528(16)	9138(9)	3227(4)	46(3)	1
O1	1545(14)	9196(8)	3956(3)	56(2)	1
O2	9331(13)	11469(7)	3112(3)	46(2)	1
O3	7868(15)	13856(9)	3237(4)	62(2)	1
O4	8786(13)	11619(7)	2155(3)	45(2)	1
O5	8868(13)	13658(7)	1152(3)	47(2)	1
O6	12986(16)	13477(9)	920(4)	66(3)	1
O7	4641(14)	9723(8)	1188(3)	49(2)	1
O8	7325(16)	8620(10)	532(3)	69(3)	1
O9	5515(13)	7553(7)	2104(3)	41(2)	1

O10 1580(17) 7249(9) 2500(5) 75(3) 1

**Table 3.** Bond lengths [Å] and angles [°].

C1–O1	1.335(12)	C12–O4	1.343(11)
C1–C6	1.406(15)	C12–C16	1.520(14)
C1–C2	1.458(17)	C12–C13	1.551(14)
C2–C3	1.379(16)	C13–O5	1.497(12)
C3–C4	1.414(17)	C14–O6	1.191(14)
C4–C5	1.444(17)	C14–O5	1.411(14)
C5–C6	1.383(15)	C14–C15	1.487(17)
C6–C7	1.552(16)	C16–O7	1.371(11)
C7–N1	1.258(13)	C16–C19	1.574(15)
C8–C19	1.412(13)	C17–O8	1.248(12)
C8–C9	1.504(14)	C17–C18	1.361(15)
C8–N1	1.546(14)	C17–O7	1.392(14)
C9–O2	1.315(11)	C19–O9	1.429(12)
C9–O4	1.502(13)	C20–O10	1.256(15)
C10–O3	1.215(13)	C20–O9	1.377(16)
C10–O2	1.332(13)	C20–C21	1.552(15)
C10–C11	1.412(14)	O5–C13–C12	109.6(9)
O1–C1–C6	121.2(10)	O6–C14–O5	124.4(12)
O1–C1–C2	112.8(11)	O6–C14–C15	129.3(12)
C6–C1–C2	125.8(10)	O5–C14–C15	106.3(12)
C3–C2–C1	118.2(13)	O7–C16–C12	106.4(8)
C2–C3–C4	115.8(13)	O7–C16–C19	104.7(8)
C3–C4–C5	125.8(11)	C12–C16–C19	111.9(8)
C6–C5–C4	118.6(12)	O8–C17–C18	123.2(13)
C5–C6–C1	115.6(11)	O8–C17–O7	126.8(10)
C5–C6–C7	118.7(11)	C18–C17–O7	110.0(11)
C1–C6–C7	125.6(9)	C8–C19–O9	110.2(7)
N1–C7–C6	120.1(10)	C8–C19–C16	111.4(9)
C19–C8–C9	112.5(9)	O9–C19–C16	106.2(8)
C19–C8–N1	109.2(9)	O10–C20–O9	127.5(10)
C9–C8–N1	109.5(9)	O10–C20–C21	123.3(13)
O2–C9–O4	102.6(9)	O9–C20–C21	109.2(12)
O2–C9–C8	109.4(9)	C7–N1–C8	116.1(9)
O4–C9–C8	108.9(9)	C9–O2–C10	115.5(8)
O3–C10–O2	128.1(10)	C12–O4–C9	110.9(8)
O3–C10–C11	120.3(10)	C14–O5–C13	116.9(9)
O2–C10–C11	111.4(10)	C16–O7–C17	115.6(9)
O4–C12–C16	107.1(8)	C20–O9–C19	117.6(9)
O4–C12–C13	107.4(9)		
C16–C12–C13	107.9(9)		

**Table 4.** Anisotropic displacement parameters [ $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ]. The anisotropic displacement factor exponent takes the form:  $-2\pi^2[h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$ .

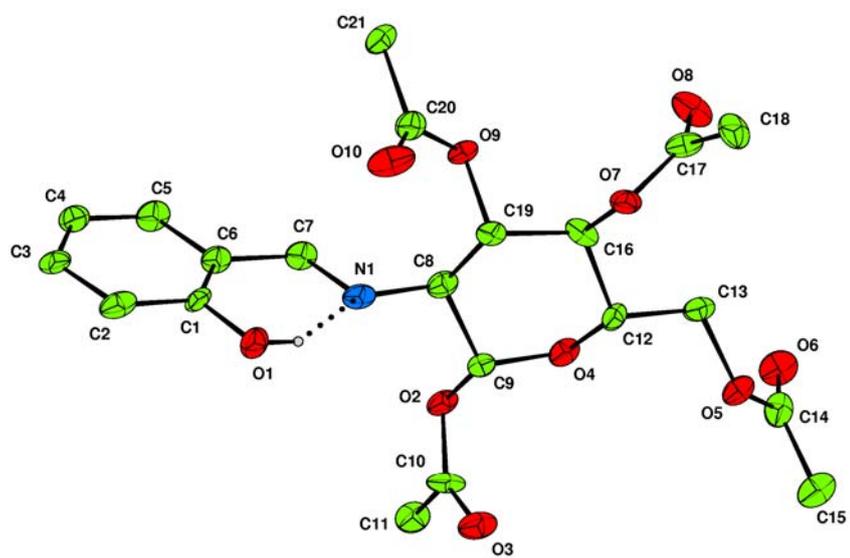
Atom	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
C1	53(8)	22(6)	46(7)	7(5)	-7(6)	-10(6)
C2	48(8)	36(7)	80(10)	-2(7)	-19(7)	0(6)
C3	85(11)	30(7)	57(8)	-5(6)	-9(8)	-19(7)
C4	58(8)	38(7)	53(9)	0(6)	-4(7)	-3(6)
C5	46(7)	47(7)	66(9)	4(6)	-12(7)	18(6)
C6	41(7)	39(7)	52(8)	1(5)	0(6)	10(6)
C7	37(7)	42(7)	54(8)	1(6)	-11(6)	19(6)
C8	42(7)	36(7)	57(9)	2(6)	-4(7)	7(6)
C9	57(8)	29(6)	44(8)	-1(5)	4(7)	6(6)
C10	56(8)	36(7)	69(9)	-26(7)	-4(7)	11(6)
C11	43(7)	53(8)	67(9)	-2(6)	-12(6)	-12(6)
C12	45(7)	32(6)	43(7)	10(5)	-2(6)	0(5)
C13	54(8)	31(7)	57(8)	-4(6)	-1(7)	2(5)
C14	47(9)	63(9)	52(8)	11(7)	-8(6)	-11(8)
C15	50(8)	53(9)	93(11)	10(7)	-11(7)	-2(6)
C16	25(6)	60(7)	40(7)	-14(6)	-10(5)	23(5)
C17	34(7)	35(7)	79(11)	-9(6)	0(7)	6(6)
C18	65(9)	80(10)	41(7)	-3(6)	-17(7)	-4(7)
C19	44(7)	33(6)	46(8)	-2(5)	-12(6)	27(5)
C20	77(11)	43(8)	50(8)	5(6)	-22(8)	14(8)
C21	59(8)	36(7)	64(8)	10(6)	-4(6)	-1(6)
N1	44(6)	34(5)	58(7)	-4(5)	-9(5)	15(4)
O1	71(6)	46(5)	50(5)	12(4)	-12(4)	0(4)
O2	48(5)	30(4)	57(5)	3(4)	-20(4)	1(3)
O3	61(6)	41(5)	82(6)	-8(4)	-16(5)	9(4)
O4	40(5)	36(4)	57(5)	6(4)	-17(4)	-2(3)
O5	36(5)	36(5)	68(6)	10(4)	-4(4)	12(4)
O6	47(6)	63(6)	87(7)	3(5)	1(5)	12(5)
O7	59(5)	39(4)	46(5)	-10(4)	-12(4)	-1(4)
O8	50(5)	97(7)	57(6)	-24(5)	-16(4)	26(5)
O9	41(5)	26(4)	56(5)	0(3)	0(4)	-8(4)
O10	44(5)	51(6)	132(9)	-12(5)	9(6)	11(4)

**Table 5.** Hydrogen coordinates [ $\times 10^4$ ] and isotropic displacement parameters [ $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ].

Atom	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>U</i> <sub>eq</sub>	<i>S.o.f.</i>
H2	-117	7983	4832	67	1
H3	1447	5809	5330	69	1
H4	5089	4713	4996	60	1
H5	7202	5619	4196	65	1
H7	7652	7423	3366	54	1
H8	8554	8986	2698	54	1
H9	6024	11834	2753	52	1
H11A	12891	13428	3488	82	1
H11B	12008	12143	3915	82	1
H11C	11169	13845	4009	82	1
H12	5621	12088	1723	48	1
H13A	10239	11503	1153	57	1
H13B	7602	11677	781	57	1
H15A	10304	16217	1377	99	1
H15B	9812	16207	681	99	1
H15C	12614	16349	970	99	1
H16	8071	9244	1500	51	1
H18A	3763	8977	-133	94	1
H18B	3122	10526	177	94	1
H18C	1831	9002	371	94	1
H19	3713	9495	2203	50	1
H21A	5643	4783	2480	80	1
H21B	4303	4813	1834	80	1
H21C	2695	4466	2382	80	1
H1	2420	9497	3688	84	1

**Table 6.** Hydrogen bonds [ $\text{\AA}$  and  $^\circ$ ].

<i>D-H...A</i>	<i>d</i> ( <i>D-H</i> )	<i>d</i> ( <i>H...A</i> )	<i>d</i> ( <i>D...A</i> )	$\angle$ ( <i>DHA</i> )
O1-H1...N1	0.84	2.05	2.794(13)	146.7



## Apéndice 4. Datos estructurales del 546.



**Table 1.** Crystal data and structure refinement details.<sup>4</sup>

Identification code	<b>2005esp0674</b>
Empirical formula	$C_{21}H_{25}NO_{11}$
Formula weight	467.42
Temperature	120(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	$P2_12_12_1$
Unit cell dimensions	$a = 7.6698(5)$ Å $b = 16.2359(15)$ Å $c = 18.2543(17)$ Å
Volume	$2273.1(3)$ Å <sup>3</sup>
Z	4
Density (calculated)	1.366 Mg / m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.112 mm <sup>-1</sup>
$F(000)$	984
Crystal	Block; Colourless
Crystal size	0.2 × 0.2 × 0.2 mm <sup>3</sup>
$\theta$ range for data collection	3.14 – 27.48°
Index ranges	$-9 \leq h \leq 9, -16 \leq k \leq 21, -23 \leq l \leq 23$
Reflections collected	19428

<sup>4</sup> **Diffractometer:** *Nonius KappaCCD* area detector ( $\phi$  scans and  $\omega$  scans to fill *asymmetric unit*). **Cell determination:** *DirAx* (Duisenberg, A.J.M.(1992). *J. Appl. Cryst.* 25, 92-96.) **Data collection:** *Collect* (*Collect*: Data collection software, R. Hoofdt, Nonius B.V., 1998). **Data reduction and cell refinement:** *Denzo* (Z. Otwinowski & W. Minor, *Methods in Enzymology* (1997) Vol. 276: *Macromolecular Crystallography*, part A, pp. 307–326; C. W. Carter, Jr. & R. M. Sweet, Eds., Academic Press). **Absorption correction:** Sheldrick, G. M. *SADABS* - Bruker Nonius area detector scaling and absorption correction - V2.10 **Structure solution:** *SHELXS97* (G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.* (1990) **A46** 467–473). **Structure refinement:** *SHELXL97* (G. M. Sheldrick (1997), University of Göttingen, Germany). **Graphics:** *Cameron* - A Molecular Graphics Package. (D. M. Watkin, L. Pearce and C. K. Prout, Chemical Crystallography Laboratory, University of Oxford, 1993).

**Special details:** All hydrogen atoms were placed in idealised positions and refined using a riding model. Relative chirality C1=R, C2=R, C3=R, C4=R, C5=R

Independent reflections	2947 [ $R_{int} = 0.0427$ ]
Completeness to $\theta = 27.48^\circ$	99.6 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9780 and 0.9780
Refinement method	Full-matrix least-squares on $F^2$
Data / restraints / parameters	2947 / 0 / 305
Goodness-of-fit on $F^2$	1.032
Final $R$ indices [ $F^2 > 2\sigma(F^2)$ ]	$RI = 0.0361$ , $wR2 = 0.0844$
$R$ indices (all data)	$RI = 0.0497$ , $wR2 = 0.0910$
Absolute structure parameter	Not reliably determined
Extinction coefficient	0.0093(15)
Largest diff. peak and hole	0.235 and $-0.234 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$

**Table 2.** Atomic coordinates [ $\times 10^4$ ], equivalent isotropic displacement parameters [ $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ] and site occupancy factors.  $U_{eq}$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U^{ij}$  tensor.

Atom	$x$	$y$	$z$	$U_{eq}$	$S.o.f.$
N1	13265(2)	4332(1)	1450(1)	20(1)	1
O1	12336(2)	6048(1)	2685(1)	20(1)	1
O2	15452(2)	5183(1)	162(1)	27(1)	1
O3	12814(2)	5701(1)	438(1)	21(1)	1
O4	10926(2)	7902(1)	750(1)	31(1)	1
O5	13450(2)	7287(1)	1063(1)	21(1)	1
O6	9224(2)	8616(1)	2272(1)	28(1)	1
O7	9854(2)	7269(1)	2326(1)	23(1)	1
O8	15547(2)	4261(1)	3031(1)	37(1)	1
O9	15029(2)	5474(1)	2478(1)	21(1)	1
O10	15344(2)	3041(1)	1495(1)	32(1)	1
O11	13358(2)	544(1)	500(1)	36(1)	1
C1	13170(3)	5331(1)	2448(1)	20(1)	1
C2	12656(3)	5143(1)	1663(1)	19(1)	1
C3	13357(3)	5831(1)	1188(1)	18(1)	1
C4	12555(3)	6634(1)	1436(1)	19(1)	1
C5	12771(3)	6777(1)	2266(1)	20(1)	1
C6	13979(3)	5350(1)	-19(1)	23(1)	1
C7	13218(4)	5215(2)	-759(1)	34(1)	1
C8	12487(3)	7873(1)	714(1)	22(1)	1
C9	13639(3)	8451(1)	308(1)	30(1)	1
C10	8824(3)	7912(1)	2164(1)	23(1)	1
C11	7161(3)	7629(2)	1826(2)	38(1)	1
C12	11618(3)	7458(1)	2544(1)	22(1)	1
C13	16079(3)	4896(1)	2779(1)	24(1)	1
C14	17935(3)	5156(2)	2728(2)	35(1)	1

C15	12129(3)	3855(1)	1154(1)	22(1)	1
C16	12477(3)	3009(1)	968(1)	22(1)	1
C17	14052(3)	2624(1)	1155(1)	24(1)	1
C18	14317(3)	1795(1)	1002(1)	27(1)	1
C19	13025(3)	1351(1)	650(1)	28(1)	1
C20	11454(3)	1718(1)	458(1)	30(1)	1
C21	11193(3)	2538(2)	624(1)	31(1)	1

**Table 3.** Bond lengths [Å] and angles [°].

N1–C15	1.285(3)	O11–C19	1.363(3)
N1–C2	1.450(3)	C1–C2	1.517(3)
O1–C1	1.397(3)	C2–C3	1.513(3)
O1–C5	1.447(3)	C3–C4	1.513(3)
O2–C6	1.208(3)	C4–C5	1.542(3)
O3–C6	1.349(3)	C5–C12	1.504(3)
O3–C3	1.446(2)	C6–C7	1.488(3)
O4–C8	1.200(3)	C8–C9	1.487(3)
O5–C8	1.362(3)	C10–C11	1.489(3)
O5–C4	1.435(2)	C13–C14	1.488(3)
O6–C10	1.200(3)	C15–C16	1.440(3)
O7–C10	1.342(3)	C16–C21	1.396(3)
O7–C12	1.443(3)	C16–C17	1.402(3)
O8–C13	1.200(3)	C17–C18	1.390(3)
O9–C13	1.354(3)	C18–C19	1.383(3)
O9–C1	1.446(3)	C19–C20	1.389(3)
O10–C17	1.352(3)	C20–C21	1.380(3)
C15–N1–C2	116.24(18)	O4–C8–O5	122.9(2)
C1–O1–C5	114.34(15)	O4–C8–C9	126.4(2)
C6–O3–C3	117.14(17)	O5–C8–C9	110.6(2)
C8–O5–C4	118.60(17)	O6–C10–O7	123.7(2)
C10–O7–C12	116.54(17)	O6–C10–C11	125.5(2)
C13–O9–C1	119.35(17)	O7–C10–C11	110.8(2)
O1–C1–O9	107.82(17)	O7–C12–C5	107.58(17)
O1–C1–C2	109.93(17)	O8–C13–O9	123.3(2)
O9–C1–C2	108.89(17)	O8–C13–C14	126.4(2)
N1–C2–C3	113.64(17)	O9–C13–C14	110.3(2)
N1–C2–C1	110.65(17)	N1–C15–C16	123.3(2)
C3–C2–C1	107.56(17)	C21–C16–C17	118.3(2)
O3–C3–C4	107.02(16)	C21–C16–C15	119.8(2)
O3–C3–C2	109.49(17)	C17–C16–C15	121.8(2)
C4–C3–C2	108.64(17)	O10–C17–C18	118.1(2)
O5–C4–C3	107.45(16)	O10–C17–C16	121.4(2)
O5–C4–C5	107.78(17)	C18–C17–C16	120.6(2)

C3–C4–C5	112.37(17)	C19–C18–C17	119.5(2)
O1–C5–C12	106.72(17)	O11–C19–C18	117.4(2)
O1–C5–C4	111.83(17)	O11–C19–C20	121.6(2)
C12–C5–C4	112.18(18)	C18–C19–C20	121.0(2)
O2–C6–O3	123.0(2)	C21–C20–C19	118.9(2)
O2–C6–C7	125.7(2)	C20–C21–C16	121.6(2)
O3–C6–C7	111.3(2)		

**Table 4.** Anisotropic displacement parameters [ $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ]. The anisotropic displacement factor exponent takes the form:  $-2\pi^2[h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$ .

Atom	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
N1	23(1)	17(1)	19(1)	1(1)	-1(1)	-1(1)
O1	22(1)	17(1)	21(1)	-1(1)	4(1)	2(1)
O2	28(1)	24(1)	29(1)	-4(1)	4(1)	4(1)
O3	23(1)	21(1)	19(1)	-2(1)	-2(1)	2(1)
O4	26(1)	28(1)	38(1)	8(1)	-3(1)	5(1)
O5	22(1)	17(1)	24(1)	2(1)	1(1)	0(1)
O6	26(1)	20(1)	39(1)	-2(1)	2(1)	3(1)
O7	18(1)	19(1)	32(1)	-3(1)	1(1)	1(1)
O8	38(1)	24(1)	48(1)	11(1)	-12(1)	0(1)
O9	20(1)	19(1)	24(1)	2(1)	-2(1)	1(1)
O10	31(1)	21(1)	46(1)	-7(1)	-15(1)	1(1)
O11	40(1)	16(1)	52(1)	-7(1)	-14(1)	1(1)
C1	17(1)	20(1)	22(1)	-2(1)	1(1)	-2(1)
C2	18(1)	16(1)	23(1)	-1(1)	0(1)	2(1)
C3	21(1)	18(1)	16(1)	-1(1)	-2(1)	0(1)
C4	19(1)	16(1)	21(1)	1(1)	-1(1)	1(1)
C5	19(1)	18(1)	21(1)	0(1)	0(1)	-2(1)
C6	30(1)	14(1)	23(1)	-1(1)	6(1)	1(1)
C7	48(2)	34(1)	21(1)	-5(1)	2(1)	6(1)
C8	30(1)	16(1)	20(1)	-4(1)	-2(1)	2(1)
C9	36(1)	20(1)	34(1)	4(1)	4(1)	2(1)
C10	21(1)	23(1)	26(1)	-2(1)	5(1)	1(1)
C11	23(1)	32(1)	59(2)	0(1)	-3(1)	2(1)
C12	18(1)	22(1)	27(1)	-5(1)	-1(1)	1(1)
C13	28(1)	20(1)	25(1)	-2(1)	-4(1)	5(1)
C14	23(1)	36(2)	47(2)	0(1)	-6(1)	6(1)
C15	24(1)	20(1)	23(1)	3(1)	-3(1)	1(1)

C16	30(1)	17(1)	20(1)	0(1)	-3(1)	-2(1)
C17	29(1)	20(1)	22(1)	-1(1)	-5(1)	-2(1)
C18	30(1)	20(1)	30(1)	0(1)	-8(1)	3(1)
C19	37(1)	19(1)	28(1)	-1(1)	-5(1)	1(1)
C20	34(1)	20(1)	37(1)	-4(1)	-12(1)	-4(1)
C21	31(1)	24(1)	37(1)	1(1)	-12(1)	-3(1)

**Table 5.** Hydrogen coordinates [ $\times 10^4$ ] and isotropic displacement parameters [ $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ].

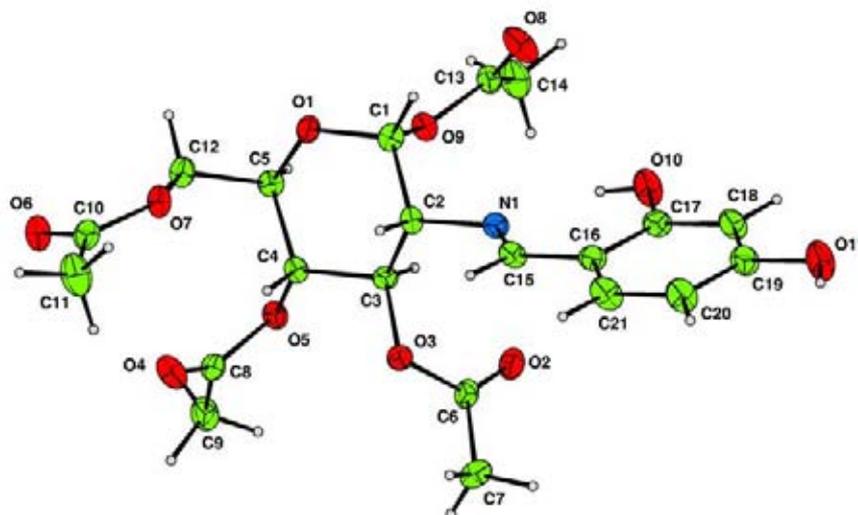
Atom	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>U</i> <sub>eq</sub>	<i>S.o.f.</i>
H10	15040	3534	1555	49	1
H11	12477	330	304	54	1
H1	12850	4859	2774	24	1
H2	11355	5149	1631	23	1
H3	14657	5857	1221	22	1
H4	11289	6645	1305	22	1
H5	14013	6926	2367	23	1
H7A	13462	5694	-1070	51	1
H7B	11954	5141	-716	51	1
H7C	13735	4722	-979	51	1
H9A	12942	8767	-43	44	1
H9B	14534	8138	45	44	1
H9C	14199	8828	654	44	1
H11A	6225	8015	1952	56	1
H11B	6869	7080	2012	56	1
H11C	7293	7607	1293	56	1
H12A	11697	7496	3084	27	1
H12B	11985	7992	2332	27	1
H14A	18678	4740	2960	53	1
H14B	18086	5685	2979	53	1
H14C	18263	5215	2212	53	1
H15	11003	4071	1053	27	1
H18	15378	1534	1138	32	1
H20	10573	1409	216	36	1
H21	10113	2789	501	37	1

**Table 6.** Hydrogen bonds [ $\text{\AA}$  and  $^\circ$ ].

$D-H\cdots A$	$d(D-H)$	$d(H\cdots A)$	$d(D\cdots A)$	$\angle(DHA)$
O10-H10 $\cdots$ N1	0.84	1.89	2.635(2)	147.1
O11-H11 $\cdots$ O2 <sup>i</sup>	0.84	1.96	2.797(2)	179.0

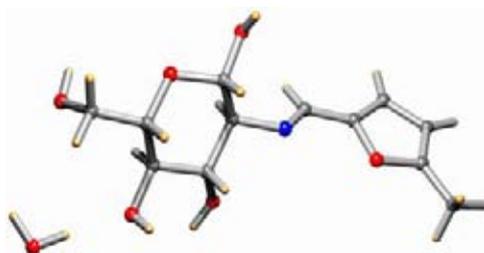
Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

(i)  $x-1/2, -y+1/2, -z$



Thermal ellipsoids drawn at the 50% probability level

## Apéndice 5. Datos estructurales de 584.



**Table 1.** Crystal data and structure refinement details  $C_{12}H_{17}NO_6 \cdot H_2O$ .<sup>5</sup>

Identification code	<b>2005esp0673</b>
Empirical formula	$C_{12}H_{19}NO_7$
Formula weight	289.28
Temperature	120(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	$P2_12_12_1$
Unit cell dimensions	$a = 6.293(5)$ Å $b = 10.434(9)$ Å $c = 20.7266(16)$ Å
Volume	$1360.9(15)$ Å <sup>3</sup>
Z	4
Density (calculated)	1.412 Mg / m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.117 mm <sup>-1</sup>
$F(000)$	616
Crystal	Block; Colourless
Crystal size	0.1 × 0.1 × 0.1 mm <sup>3</sup>
$\theta$ range for data collection	3.38 – 27.47°
Index ranges	$-8 \leq h \leq 8, -13 \leq k \leq 13, -26 \leq l \leq 23$
Reflections collected	14161
Independent reflections	1816 [ $R_{int} = 0.0770$ ]
Completeness to $\theta = 27.47^\circ$	99.7 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9884 and 0.9884

<sup>5</sup> **Diffractometer:** *Nonius KappaCCD* area detector ( $\phi$  scans and  $\omega$  scans to fill *asymmetric unit*). **Cell determination:** *DirAx* (Duisenberg, A.J.M.(1992). *J. Appl. Cryst.* 25, 92-96.) **Data collection:** *Collect* (*Collect*: Data collection software, R. Hoof, Nonius B.V., 1998). **Data reduction and cell refinement:** *Denzo* (Z. Otwinowski & W. Minor, *Methods in Enzymology* (1997) Vol. 276: *Macromolecular Crystallography*, part A, pp. 307-326; C. W. Carter, Jr. & R. M. Sweet, Eds., Academic Press). **Absorption correction:** Sheldrick, G. M. *SADABS* - Bruker Nonius area detector scaling and absorption correction - V2.10 **Structure solution:** *SHELXS97* (G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.* (1990) **A46** 467-473). **Structure refinement:** *SHELXL97* (G. M. Sheldrick (1997), University of Göttingen, Germany). **Graphics:** *Cameron* - A Molecular Graphics Package. (D. M. Watkin, L. Pearce and C. K. Prout, Chemical Crystallography Laboratory, University of Oxford, 1993).

**Special details:** All hydrogen atoms were placed in idealised positions and refined using a riding model, except those on the water which were fully refined. Relative chirality C1=S, C2=S, C3=S, C4=R, C5=S.

Refinement method	Full-matrix least-squares on $F^2$
Data / restraints / parameters	1816 / 0 / 195
Goodness-of-fit on $F^2$	1.155
Final $R$ indices [ $F^2 > 2\sigma(F^2)$ ]	$RI = 0.0476$ , $wR2 = 0.1005$
$R$ indices (all data)	$RI = 0.0699$ , $wR2 = 0.1103$
Absolute structure parameter	Not reliably determined
Extinction coefficient	0.019(3)
Largest diff. peak and hole	0.234 and $-0.248 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$

**Table 2.** Atomic coordinates [ $\times 10^4$ ], equivalent isotropic displacement parameters [ $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ] and site occupancy factors.  $U_{eq}$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U^{ij}$  tensor.

Atom	$x$	$y$	$z$	$U_{eq}$	$S.o.f.$
C1	9209(5)	6867(3)	819(1)	20(1)	1
C2	8362(5)	8189(3)	981(1)	20(1)	1
C3	6065(5)	8115(3)	1215(1)	20(1)	1
C4	5790(5)	7124(3)	1745(1)	22(1)	1
C5	6782(5)	5859(3)	1546(1)	22(1)	1
C6	6700(5)	4836(3)	2066(1)	23(1)	1
C7	9801(5)	9912(3)	396(1)	23(1)	1
C8	9854(5)	10813(3)	-127(1)	23(1)	1
C9	11295(5)	11713(3)	-312(1)	27(1)	1
C10	10417(6)	12329(3)	-862(1)	29(1)	1
C11	8507(6)	11780(3)	-984(1)	27(1)	1
C12	6799(6)	11982(3)	-1464(2)	33(1)	1
N1	8413(4)	9014(3)	409(1)	21(1)	1
O1	8992(3)	6058(2)	1372(1)	21(1)	1
O2	8128(3)	10832(2)	-538(1)	24(1)	1
O3	5454(4)	9366(2)	1421(1)	25(1)	1
O4	3573(3)	6982(2)	1894(1)	25(1)	1
O5	7390(3)	5258(2)	2685(1)	26(1)	1
O6	11388(3)	6968(2)	694(1)	24(1)	1
O7	8470(4)	747(3)	2111(1)	37(1)	1

**Table 3.** Bond lengths [ $\text{\AA}$ ] and angles [ $^\circ$ ].

C1–O6	1.399(4)	C5–C6	1.518(4)
C1–O1	1.431(3)	C6–O5	1.425(3)
C1–C2	1.516(4)	C7–N1	1.281(4)
C2–N1	1.464(4)	C7–C8	1.436(4)
C2–C3	1.527(4)	C8–C9	1.360(4)
C3–O3	1.426(4)	C8–O2	1.380(4)
C3–C4	1.519(4)	C9–C10	1.421(5)

C4–O4	1.437(4)	C10–C11	1.355(5)
C4–C5	1.517(4)	C11–O2	1.375(4)
C5–O1	1.451(4)	C11–C12	1.480(5)
O6–C1–O1	106.6(2)	C4–C5–C6	113.8(2)
O6–C1–C2	108.4(3)	O5–C6–C5	114.3(2)
O1–C1–C2	109.0(2)	N1–C7–C8	120.7(3)
N1–C2–C1	110.4(2)	C9–C8–O2	110.0(3)
N1–C2–C3	107.9(2)	C9–C8–C7	132.8(3)
C1–C2–C3	110.9(3)	O2–C8–C7	117.2(3)
O3–C3–C4	112.1(2)	C8–C9–C10	106.1(3)
O3–C3–C2	107.7(2)	C11–C10–C9	107.7(3)
C4–C3–C2	111.9(3)	C10–C11–O2	109.4(3)
O4–C4–C5	111.6(3)	C10–C11–C12	135.2(3)
O4–C4–C3	109.7(2)	O2–C11–C12	115.4(3)
C5–C4–C3	110.4(2)	C7–N1–C2	117.5(2)
O1–C5–C4	109.7(2)	C1–O1–C5	112.0(2)
O1–C5–C6	108.0(2)	C11–O2–C8	106.8(2)

**Table 4.** Anisotropic displacement parameters [ $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ]. The anisotropic displacement factor exponent takes the form:  $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$ .

Atom	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
C1	21(2)	19(2)	18(1)	1(1)	1(1)	0(1)
C2	21(2)	20(2)	18(1)	3(1)	2(1)	-1(1)
C3	20(2)	19(2)	21(1)	1(1)	0(1)	1(1)
C4	19(2)	25(2)	21(1)	-1(1)	-1(1)	-2(1)
C5	23(2)	21(2)	22(1)	-3(1)	0(1)	-3(1)
C6	26(2)	22(2)	21(1)	0(1)	1(1)	0(2)
C7	23(2)	24(2)	21(1)	-3(1)	-1(1)	3(1)
C8	24(2)	21(2)	23(1)	-2(1)	-1(1)	-2(1)
C9	32(2)	24(2)	26(2)	-4(1)	6(1)	-4(2)
C10	40(2)	23(2)	24(2)	0(1)	9(2)	-4(2)
C11	36(2)	22(2)	22(1)	4(1)	6(1)	4(2)
C12	40(2)	32(2)	29(2)	6(2)	1(2)	6(2)
N1	23(1)	23(1)	18(1)	1(1)	2(1)	1(1)
O1	22(1)	23(1)	20(1)	4(1)	2(1)	0(1)
O2	27(1)	21(1)	24(1)	2(1)	2(1)	-2(1)
O3	25(1)	21(1)	31(1)	1(1)	7(1)	3(1)
O4	19(1)	32(1)	25(1)	3(1)	1(1)	-1(1)
O5	26(1)	30(1)	21(1)	3(1)	0(1)	-5(1)
O6	21(1)	29(1)	23(1)	-1(1)	3(1)	1(1)
O7	27(1)	49(2)	36(1)	-14(1)	1(1)	3(1)

**Table 5.** Hydrogen coordinates [ $\times 10^4$ ] and isotropic displacement parameters [ $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ].

Atom	x	y	z	$U_{eq}$	<i>S.o.f.</i>
H1	8444	6496	439	23	1
H2	9263	8578	1326	23	1
H3A	5147	7864	842	24	1
H4A	6537	7439	2140	26	1
H5A	6010	5533	1157	26	1
H6A	5221	4521	2102	28	1
H6B	7598	4105	1930	28	1
H7	10806	9982	736	27	1
H9	12622	11893	-112	33	1
H10	11053	13004	-1101	35	1
H12A	7181	12698	-1748	50	1
H12B	5467	12179	-1241	50	1
H12C	6618	11203	-1722	50	1
H3	4332	9318	1639	38	1
H4	2893	6831	1553	38	1
H5	8716	5348	2684	39	1
H6	11713	6484	386	36	1
H98	7770(70)	1100(50)	2440(20)	68(15)	1
H99	7450(70)	290(50)	1890(20)	64(14)	1

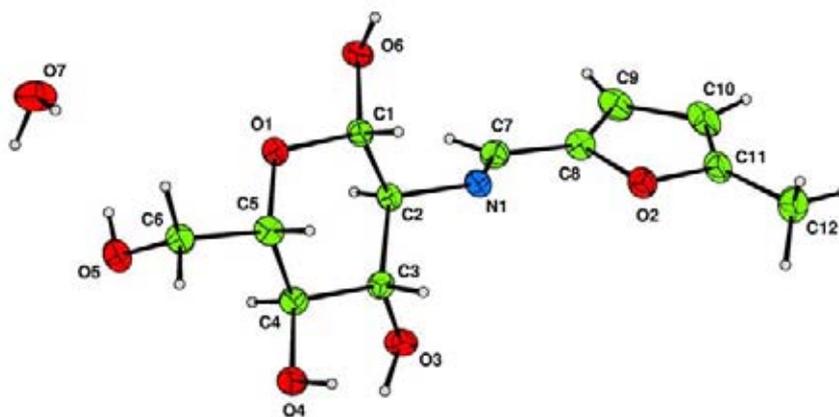
**Table 6.** Hydrogen bonds [ $\text{\AA}$  and  $^\circ$ ].

$D-H\cdots A$	$d(D-H)$	$d(H\cdots A)$	$d(D\cdots A)$	$\angle(DHA)$
O3-H3 $\cdots$ O5 <sup>i</sup>	0.84	2.02	2.739(3)	142.5
O4-H4 $\cdots$ O6 <sup>ii</sup>	0.84	2.02	2.841(3)	164.9
O4-H4 $\cdots$ O1 <sup>ii</sup>	0.84	2.61	3.226(4)	131.1
O5-H5 $\cdots$ O7 <sup>iii</sup>	0.84	1.87	2.689(4)	165.0
O6-H6 $\cdots$ N1 <sup>iv</sup>	0.84	2.03	2.812(3)	154.1
O6-H6 $\cdots$ O2 <sup>iv</sup>	0.84	2.59	3.137(4)	123.4
O7-H98 $\cdots$ O4 <sup>v</sup>	0.90(5)	1.86(5)	2.750(3)	174(5)
O7-H99 $\cdots$ O3 <sup>vi</sup>	0.92(5)	1.86(5)	2.780(4)	178(4)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

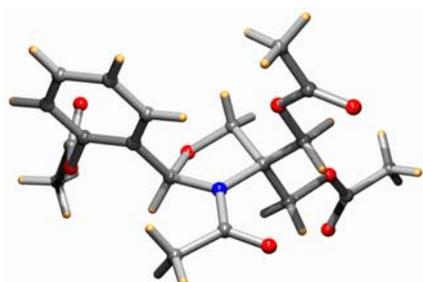
(i)  $-x+1, y+1/2, -z+1/2$  (ii)  $x-1, y, z$  (iii)  $-x+2, y+1/2, -z+1/2$

(iv)  $x+1/2, -y+3/2, -z$  (v)  $-x+1, y-1/2, -z+1/2$  (vi)  $x, y-1, z$



Thermal ellipsoids drawn at the 50% probability level

## Apéndice 6. Datos estructurales de 795.



**Table 1.** Crystal data and structure refinement details.

Identification code	<b>04esp1163</b>
Empirical formula	$C_{19}H_{23}NO_8$
Formula weight	393.38
Temperature	120(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	$P212121$
Unit cell dimensions	$a = 7.9972(12)$ Å $b = 9.8137(17)$ Å $c = 24.997(4)$ Å
Volume	$1961.8(5)$ Å <sup>3</sup>
Z	4
Density (calculated)	$1.332$ Mg / m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	$0.104$ mm <sup>-1</sup>
$F(000)$	832
Crystal	Block; Colourless
Crystal size	$0.40 \times 0.30 \times 0.15$ mm <sup>3</sup>
$\theta$ range for data collection	$3.21 - 27.48^\circ$
Index ranges	$-10 \leq h \leq 8, -12 \leq k \leq 11, -32 \leq l \leq 32$
Reflections collected	16498
Independent reflections	2583 [ $R_{int} = 0.0452$ ]
Completeness to $\theta = 27.48^\circ$	99.7 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9845 and 0.9594
Refinement method	Full-matrix least-squares on $F^2$
Data / restraints / parameters	2583 / 0 / 258
Goodness-of-fit on $F^2$	1.144
Final $R$ indices [ $F^2 > 2\sigma(F^2)$ ]	$R1 = 0.0379, wR2 = 0.0871$
$R$ indices (all data)	$R1 = 0.0555, wR2 = 0.0934$
Extinction coefficient	$0.0086(17)$
Largest diff. peak and hole	$0.237$ and $-0.190$ e Å <sup>-3</sup>

**Table 2.** Atomic coordinates [ $\times 10^4$ ], equivalent isotropic displacement parameters [ $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ] and site occupancy factors.  $U_{eq}$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U^{ij}$  tensor.

Atom	$x$	$y$	$z$	$U_{eq}$	$S.o.f.$
N1	3049(2)	6174(2)	1283(1)	17(1)	1
O1	-331(2)	8786(2)	-47(1)	34(1)	1
O2	-449(2)	8322(2)	826(1)	24(1)	1
O3	1307(3)	8654(2)	2752(1)	55(1)	1
O4	1239(2)	6775(1)	2248(1)	26(1)	1
O5	1310(2)	4687(1)	868(1)	22(1)	1
O6	4494(2)	8118(2)	1419(1)	30(1)	1
O7	1054(2)	1293(2)	711(1)	40(1)	1
O8	3671(2)	2144(2)	748(1)	28(1)	1
C1	-2653(3)	9593(3)	470(1)	30(1)	1
C2	-1041(3)	8879(2)	373(1)	24(1)	1
C3	1210(3)	7727(2)	799(1)	24(1)	1
C4	1372(3)	6803(2)	1284(1)	19(1)	1
C5	997(3)	7623(2)	1786(1)	23(1)	1
C6	1329(4)	7439(3)	2720(1)	34(1)	1
C7	1462(4)	6472(3)	3174(1)	53(1)	1
C8	310(3)	5514(2)	1211(1)	24(1)	1
C9	2969(3)	4775(2)	1073(1)	19(1)	1
C10	4494(3)	6888(2)	1331(1)	20(1)	1
C11	6091(3)	6112(2)	1279(1)	26(1)	1
C12	3276(3)	3674(2)	1482(1)	21(1)	1
C13	3259(3)	3893(2)	2030(1)	26(1)	1
C14	3475(3)	2826(2)	2381(1)	34(1)	1
C15	3694(4)	1509(2)	2190(1)	37(1)	1
C16	3731(3)	1271(2)	1646(1)	32(1)	1
C17	3528(3)	2353(2)	1303(1)	24(1)	1
C18	2316(3)	1605(2)	490(1)	32(1)	1
C19	2663(4)	1456(3)	-93(1)	45(1)	1

**Table 3.** Bond lengths [Å] and angles [°].

N1–C10	1.357(3)	C1–C2	1.488(3)
N1–C9	1.471(2)	C3–C4	1.521(3)
N1–C4	1.476(3)	C4–C5	1.520(3)
O1–C2	1.196(3)	C4–C8	1.535(3)
O2–C2	1.344(2)	C6–C7	1.484(4)
O2–C3	1.451(3)	C9–C12	1.509(3)
O3–C6	1.194(3)	C10–C11	1.493(3)
O4–C6	1.349(3)	C12–C13	1.385(3)
O4–C5	1.438(2)	C12–C17	1.387(3)
O5–C9	1.425(3)	C13–C14	1.378(3)
O5–C8	1.425(3)	C14–C15	1.389(3)
O6–C10	1.227(3)	C15–C16	1.379(4)
O7–C18	1.191(3)	C16–C17	1.375(3)
O8–C18	1.367(3)	C18–C19	1.490(4)
O8–C17	1.407(3)		
C10–N1–C9	123.39(17)	O5–C8–C4	103.37(16)
C10–N1–C4	123.90(15)	O5–C9–N1	103.00(16)
C9–N1–C4	110.60(16)	O5–C9–C12	110.56(17)
C2–O2–C3	116.45(16)	N1–C9–C12	114.76(16)
C6–O4–C5	115.44(17)	O6–C10–N1	121.6(2)
C9–O5–C8	105.81(15)	O6–C10–C11	121.1(2)
C18–O8–C17	117.21(17)	N1–C10–C11	117.25(16)
O1–C2–O2	122.8(2)	C13–C12–C17	117.79(19)
O1–C2–C1	126.2(2)	C13–C12–C9	123.92(19)
O2–C2–C1	111.02(18)	C17–C12–C9	118.24(19)
O2–C3–C4	106.26(17)	C14–C13–C12	120.7(2)
N1–C4–C5	113.75(17)	C13–C14–C15	120.2(2)
N1–C4–C3	108.93(16)	C16–C15–C14	120.0(2)
C5–C4–C3	109.05(16)	C17–C16–C15	118.8(2)
N1–C4–C8	99.06(15)	C16–C17–C12	122.5(2)
C5–C4–C8	115.22(17)	C16–C17–O8	119.52(19)
C3–C4–C8	110.41(17)	C12–C17–O8	117.88(18)
O4–C5–C4	109.28(16)	O7–C18–O8	123.5(2)
O3–C6–O4	122.7(2)	O7–C18–C19	125.9(2)
O3–C6–C7	126.0(2)	O8–C18–C19	110.6(2)
O4–C6–C7	111.3(2)		

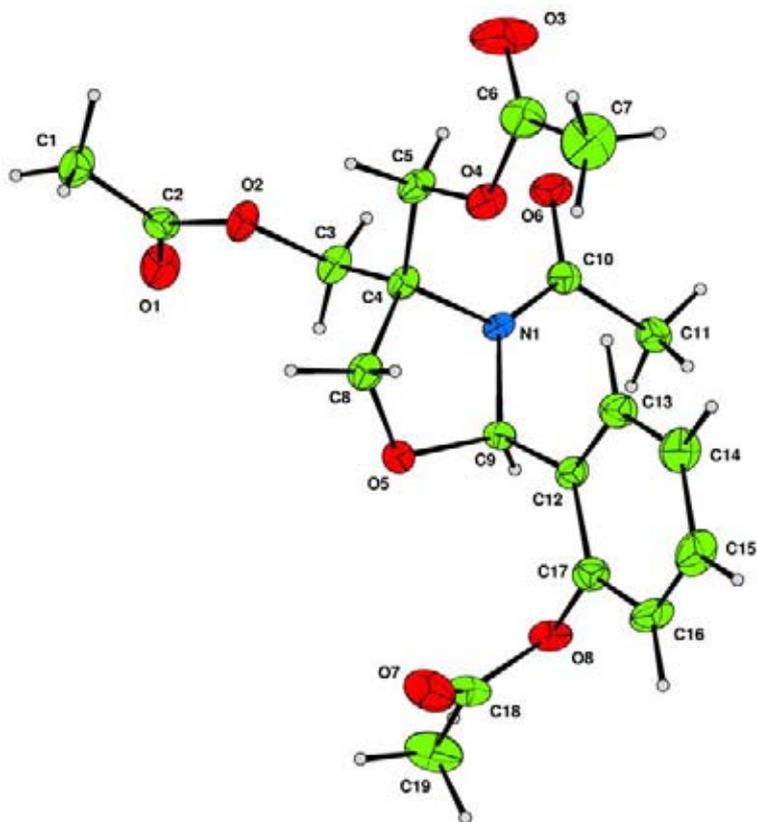
**Table 4.** Anisotropic displacement parameters [ $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ]. The anisotropic displacement factor exponent takes the form:  $-2\pi^2[h^2a^{*2}U^{11} + \dots + 2hk a^* b^* U^{12}]$ .

Atom	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
N1	19(1)	14(1)	18(1)	0(1)	2(1)	3(1)
O1	39(1)	42(1)	20(1)	4(1)	-1(1)	9(1)
O2	25(1)	28(1)	20(1)	7(1)	1(1)	8(1)
O3	96(2)	38(1)	31(1)	-12(1)	12(1)	8(1)
O4	37(1)	24(1)	17(1)	3(1)	3(1)	6(1)
O5	22(1)	21(1)	22(1)	-1(1)	-2(1)	1(1)
O6	32(1)	19(1)	39(1)	-4(1)	0(1)	-2(1)
O7	38(1)	41(1)	40(1)	-9(1)	6(1)	-12(1)
O8	32(1)	21(1)	29(1)	-6(1)	4(1)	1(1)
C1	33(1)	31(1)	27(1)	4(1)	-3(1)	10(1)
C2	32(1)	19(1)	22(1)	1(1)	-5(1)	-1(1)
C3	23(1)	26(1)	22(1)	4(1)	3(1)	7(1)
C4	20(1)	20(1)	19(1)	3(1)	2(1)	4(1)
C5	29(1)	21(1)	19(1)	3(1)	4(1)	7(1)
C6	40(1)	42(2)	20(1)	-7(1)	6(1)	8(1)
C7	74(2)	65(2)	20(1)	7(1)	5(1)	13(2)
C8	22(1)	26(1)	24(1)	2(1)	2(1)	2(1)
C9	21(1)	16(1)	19(1)	-3(1)	-1(1)	-1(1)
C10	24(1)	19(1)	16(1)	1(1)	0(1)	0(1)
C11	21(1)	26(1)	31(1)	-6(1)	-1(1)	-1(1)
C12	21(1)	17(1)	24(1)	2(1)	0(1)	1(1)
C13	34(1)	22(1)	24(1)	0(1)	-3(1)	1(1)
C14	43(2)	32(1)	26(1)	7(1)	-4(1)	3(1)
C15	44(2)	26(1)	40(1)	15(1)	-6(1)	4(1)
C16	37(1)	15(1)	45(1)	0(1)	-1(1)	2(1)
C17	23(1)	20(1)	29(1)	-1(1)	1(1)	-1(1)
C18	41(2)	20(1)	34(1)	-8(1)	0(1)	-2(1)
C19	56(2)	42(2)	38(1)	-13(1)	7(1)	-9(1)

**Table 5.** Hydrogen coordinates [ $\times 10^4$ ] and isotropic displacement parameters [ $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ].

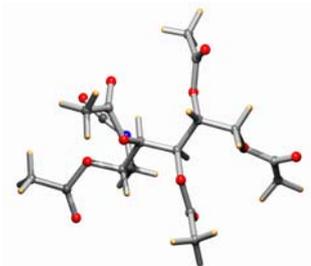
Atom	$x$	$y$	$z$	$U_{eq}$	$S.o.f.$
H1A	-3123	9898	128	45	1
H1B	-2460	10384	701	45	1
H1C	-3438	8969	645	45	1
H3A	2075	8448	807	28	1
H3B	1342	7195	465	28	1
H5A	1750	8423	1805	27	1

H5B	-171	7957	1775	27	1
H7A	2618	6456	3305	79	1
H7B	1142	5558	3054	79	1
H7C	716	6765	3463	79	1
H8A	108	5057	1558	29	1
H8B	-778	5731	1042	29	1
H9	3785	4674	772	22	1
H11A	6233	5813	908	39	1
H11B	6059	5314	1515	39	1
H11C	7030	6699	1381	39	1
H13	3098	4789	2164	31	1
H14	3473	2991	2756	40	1
H15	3819	773	2433	44	1
H16	3895	376	1511	39	1
H19A	3103	542	-164	68	1
H19B	3487	2139	-203	68	1
H19C	1625	1589	-295	68	1



Thermal ellipsoids drawn at the 50% probability level

## Apéndice 7. Datos estructurales de 862.



**Table 1.** Crystal data and structure refinement.<sup>6</sup>

Identification code	<b>04esp0521</b>	
Empirical formula	$C_{17}H_{23}NO_{11}$	
Formula weight	417.36	
Temperature	120(2) K	
Wavelength	0.71069 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	$P2_1$	
Unit cell dimensions	$a = 9.310(5)$ Å	$\beta = 100.563(5)^\circ$
	$b = 7.112(5)$ Å	
	$c = 16.117(5)$ Å	
Volume	1049.1(10) Å <sup>3</sup>	
Z	2	
Density (calculated)	1.321 Mg / m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.112 mm <sup>-1</sup>	
$F(000)$	440	
Crystal	Cut Block; Colourless	
Crystal size	0.2 × 0.2 × 0.1 mm <sup>3</sup>	
$\theta$ range for data collection	3.14 – 25.03°	
Index ranges	-10 ≤ $h$ ≤ 11, -8 ≤ $k$ ≤ 8, -18 ≤ $l$ ≤ 19	
Reflections collected	13364	
Independent reflections	3673 [ $R_{int} = 0.0556$ ]	
Completeness to $\theta = 25.03^\circ$	99.7 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.9889 and 0.9780	
Refinement method	Full-matrix least-squares on $F^2$	

<sup>6</sup> **Diffraction:** Nonius KappaCCD area detector ( $\phi$  scans and  $\omega$  scans to fill *asymmetric unit*). **Cell determination:** DirAx (Duisenberg, A.J.M.(1992). *J. Appl. Cryst.* 25, 92-96.) **Data collection:** Collect (Collect: Data collection software, R. Hoof, Nonius B.V., 1998). **Data reduction and cell refinement:** Denzo (Z. Otwinowski & W. Minor, *Methods in Enzymology* (1997) Vol. 276: *Macromolecular Crystallography*, part A, pp. 307-326; C. W. Carter, Jr. & R. M. Sweet, Eds., Academic Press). **Absorption correction:** Sheldrick, G. M. SADABS - Bruker Nonius area detector scaling and absorption correction - V2.10 **Structure solution:** SHELXS97 (G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.* (1990) A46 467-473). **Structure refinement:** SHELXL97 (G. M. Sheldrick (1997), University of Göttingen, Germany). **Graphics:** Cameron - A Molecular Graphics Package. (D. M. Watkin, L. Pearce and C. K. Prout, *Chemical Crystallography Laboratory*, University of Oxford, 1993).

**Special details:** All hydrogen atoms were placed in idealised positions and refined using a riding model.

Data / restraints / parameters	3673 / 1 / 268
Goodness-of-fit on $F^2$	1.029
Final $R$ indices [ $F^2 > 2\sigma(F^2)$ ]	$RI = 0.0455$ , $wR2 = 0.1042$
$R$ indices (all data)	$RI = 0.0616$ , $wR2 = 0.1107$
Absolute structure parameter	Not reliably determined
Extinction coefficient	0.020(3)
Largest diff. peak and hole	0.211 and $-0.160 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$

**Table 2.** Atomic coordinates [ $\times 10^4$ ], equivalent isotropic displacement parameters [ $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ] and site occupancy factors.  $U_{eq}$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U^{ij}$  tensor.

Atom	$x$	$y$	$z$	$U_{eq}$	$S.o.f.$
N1	-386(3)	5411(3)	7451(2)	42(1)	1
O1	-500(3)	6769(4)	8778(2)	72(1)	1
O2	-361(2)	1914(3)	8364(1)	33(1)	1
O3	-2340(2)	234(3)	7766(1)	44(1)	1
O4	2363(2)	890(3)	8385(1)	34(1)	1
O5	3307(3)	3199(4)	9276(1)	66(1)	1
O6	2445(2)	-23(2)	6771(1)	31(1)	1
O7	652(2)	407(3)	5643(1)	54(1)	1
O8	4033(2)	4528(2)	7323(1)	32(1)	1
O9	6368(2)	4368(3)	8007(1)	44(1)	1
O10	3651(2)	2939(3)	5619(1)	39(1)	1
O11	5082(3)	2056(5)	4731(1)	86(1)	1
C1	-493(4)	5986(5)	8135(2)	48(1)	1
C2	-696(3)	3599(4)	7041(2)	37(1)	1
C3	99(3)	1996(4)	7552(2)	30(1)	1
C4	-1622(3)	957(4)	8384(2)	34(1)	1
C5	-1947(4)	885(5)	9252(2)	45(1)	1
C6	1759(3)	2249(4)	7749(2)	28(1)	1
C7	3038(3)	1570(5)	9144(2)	44(1)	1
C8	3399(4)	11(6)	9769(2)	61(1)	1
C9	2458(3)	1964(4)	6979(2)	27(1)	1
C10	1511(3)	-617(4)	6063(2)	34(1)	1
C11	1711(3)	-2677(4)	5930(2)	42(1)	1
C12	4063(3)	2564(4)	7108(2)	31(1)	1
C13	5262(3)	5260(4)	7806(2)	34(1)	1
C14	5024(4)	7243(4)	8038(2)	50(1)	1
C15	4704(3)	2259(4)	6323(2)	39(1)	1
C16	3935(4)	2703(5)	4842(2)	45(1)	1
C17	2711(4)	3338(6)	4178(2)	54(1)	1

**Table 3.** Bond lengths [Å] and angles [°].

N1–C1	1.197(4)	O9–C13	1.202(3)
N1–C2	1.453(4)	O10–C16	1.337(3)
O1–C1	1.178(4)	O10–C15	1.441(3)
O2–C4	1.362(4)	O11–C16	1.205(4)
O2–C3	1.450(3)	C2–C3	1.518(4)
O3–C4	1.208(3)	C3–C6	1.530(4)
O4–C7	1.359(4)	C4–C5	1.484(4)
O4–C6	1.444(3)	C6–C9	1.517(3)
O5–C7	1.196(4)	C7–C8	1.494(5)
O6–C10	1.369(3)	C9–C12	1.531(4)
O6–C9	1.452(3)	C10–C11	1.497(5)
O7–C10	1.196(3)	C12–C15	1.510(4)
O8–C13	1.364(3)	C13–C14	1.486(5)
O8–C12	1.440(3)	C16–C17	1.484(5)
C1–N1–C2	132.8(3)	O5–C7–C8	125.8(3)
C4–O2–C3	116.2(2)	O4–C7–C8	110.6(3)
C7–O4–C6	117.1(2)	O6–C9–C6	109.42(19)
C10–O6–C9	118.1(2)	O6–C9–C12	105.61(19)
C13–O8–C12	117.1(2)	C6–C9–C12	113.98(19)
C16–O10–C15	118.2(2)	O7–C10–O6	122.7(3)
O1–C1–N1	170.8(4)	O7–C10–C11	127.1(3)
N1–C2–C3	112.5(2)	O6–C10–C11	110.2(2)
O2–C3–C2	109.0(2)	O8–C12–C15	111.6(2)
O2–C3–C6	105.79(18)	O8–C12–C9	104.0(2)
C2–C3–C6	113.5(2)	C15–C12–C9	111.8(2)
O3–C4–O2	122.8(2)	O9–C13–O8	122.7(3)
O3–C4–C5	125.7(3)	O9–C13–C14	126.4(3)
O2–C4–C5	111.5(2)	O8–C13–C14	110.9(3)
O4–C6–C9	108.7(2)	O10–C15–C12	107.2(2)
O4–C6–C3	108.4(2)	O11–C16–O10	121.3(3)
C9–C6–C3	112.53(19)	O11–C16–C17	126.4(3)
O5–C7–O4	123.5(3)	O10–C16–C17	112.3(3)

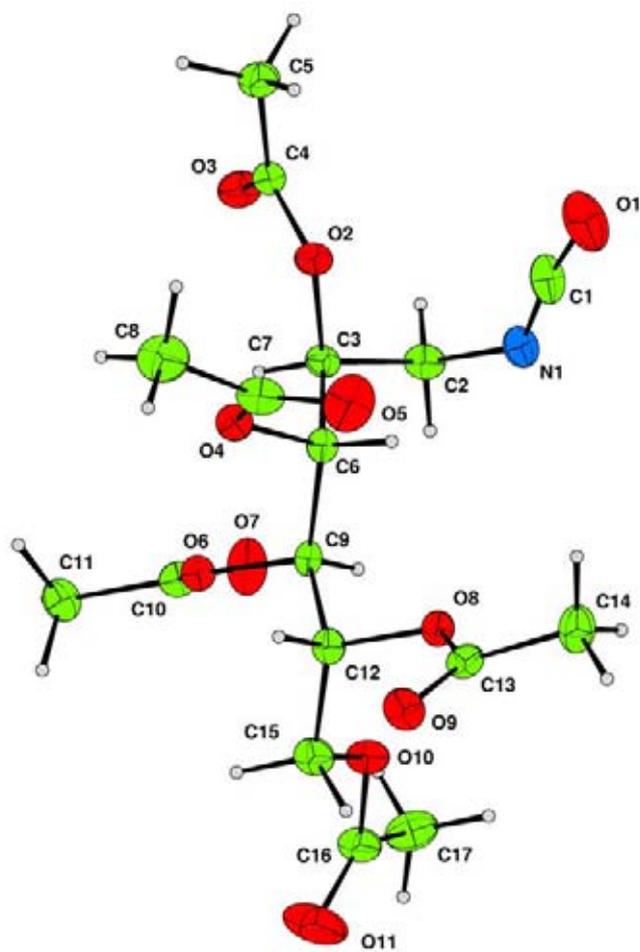
**Table 4.** Anisotropic displacement parameters [ $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ]. The anisotropic displacement factor exponent takes the form:  $-2\pi^2[h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$ .

Atom	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
N1	41(2)	37(2)	46(2)	3(1)	4(1)	9(1)
O1	95(2)	59(2)	54(2)	-17(1)	-4(1)	19(2)
O2	33(1)	39(1)	29(1)	-6(1)	6(1)	-4(1)
O3	40(1)	50(1)	42(1)	-9(1)	9(1)	-13(1)
O4	37(1)	39(1)	24(1)	1(1)	1(1)	3(1)
O5	80(2)	68(2)	41(1)	-9(1)	-14(1)	-17(1)
O6	32(1)	32(1)	26(1)	-2(1)	0(1)	0(1)
O7	55(1)	45(1)	49(1)	2(1)	-23(1)	1(1)
O8	26(1)	30(1)	37(1)	2(1)	1(1)	0(1)
O9	30(1)	47(1)	50(1)	-5(1)	-3(1)	0(1)
O10	32(1)	54(1)	31(1)	4(1)	5(1)	3(1)
O11	84(2)	129(3)	53(2)	18(2)	33(1)	48(2)
C1	53(2)	35(2)	51(2)	0(2)	-3(2)	9(2)
C2	30(2)	49(2)	30(1)	1(1)	2(1)	2(1)
C3	32(2)	32(2)	26(1)	-7(1)	6(1)	-2(1)
C4	38(2)	30(2)	37(2)	2(1)	13(1)	2(1)
C5	52(2)	47(2)	40(2)	-1(1)	18(2)	-2(2)
C6	30(2)	27(1)	27(1)	-1(1)	1(1)	-1(1)
C7	34(2)	65(2)	33(2)	-3(2)	1(1)	0(2)
C8	66(2)	80(3)	36(2)	11(2)	2(2)	9(2)
C9	31(2)	21(1)	28(1)	2(1)	1(1)	0(1)
C10	29(2)	41(2)	29(2)	-3(1)	0(1)	-6(1)
C11	42(2)	39(2)	41(2)	-10(1)	0(1)	-1(1)
C12	29(2)	31(2)	31(1)	1(1)	0(1)	1(1)
C13	26(2)	39(2)	35(2)	5(1)	2(1)	-3(1)
C14	47(2)	36(2)	62(2)	-2(2)	-1(2)	-5(1)
C15	29(2)	47(2)	40(2)	3(1)	1(1)	5(1)
C16	45(2)	54(2)	38(2)	-1(2)	16(1)	2(2)
C17	52(2)	77(3)	31(2)	7(2)	6(1)	-9(2)

**Table 5.** Hydrogen coordinates [ $\times 10^4$ ] and isotropic displacement parameters [ $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ].

Atom	$x$	$y$	$z$	$U_{eq}$	$S.o.f.$
H2A	-405	3635	6480	44	1
H2B	-1761	3363	6952	44	1
H3	-146	784	7245	36	1
H5A	-2937	1360	9246	67	1

H5B	-1242	1665	9627	67	1
H5C	-1878	-417	9454	67	1
H6	1991	3543	7977	34	1
H8A	4461	-79	9945	92	1
H8B	3019	-1177	9509	92	1
H8C	2952	266	10262	92	1
H9	1889	2675	6492	33	1
H11A	986	-3108	5448	62	1
H11B	1583	-3368	6437	62	1
H11C	2696	-2905	5817	62	1
H12	4643	1850	7590	37	1
H14A	4611	7271	8555	74	1
H14B	4345	7849	7579	74	1
H14C	5958	7916	8132	74	1
H15A	5635	2956	6365	47	1
H15B	4898	906	6251	47	1
H17A	2963	3128	3621	80	1
H17B	2534	4681	4251	80	1
H17C	1828	2625	4222	80	1



## Apéndice 8. Datos estructurales de 872.



**Table 1.** Crystal data and structure refinement.<sup>7</sup>

Identification code	<b>04esp0520</b>	
Empirical formula	C <sub>29</sub> H <sub>40</sub> N <sub>2</sub> O <sub>19</sub>	
Formula weight	720.63	
Temperature	120(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	<i>P</i> 1	
Unit cell dimensions	<i>a</i> = 5.2656(6) Å	<i>α</i> =
81.199(11)°	<i>b</i> = 9.8828(15) Å	<i>β</i> =
84.504(10)°	<i>c</i> = 16.498(2) Å	<i>γ</i> =
87.274(11)°		
Volume	844.0(2) Å <sup>3</sup>	
<i>Z</i>	1	
Density (calculated)	1.418 Mg / m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.120 mm <sup>-1</sup>	
<i>F</i> (000)	380	
Crystal	Cut Slab; Colourless	
Crystal size	0.6 × 0.2 × 0.1 mm <sup>3</sup>	
<i>θ</i> range for data collection	3.01 – 25.03°	
Index ranges	–6 ≤ <i>h</i> ≤ 6, –11 ≤ <i>k</i> ≤ 11, –19 ≤ <i>l</i> ≤ 19	
Reflections collected	14059	
Independent reflections	5677 [ <i>R</i> <sub>int</sub> = 0.0891]	
Completeness to <i>θ</i> = 25.03°	99.3 %	

<sup>7</sup> **Diffractometer:** Nonius KappaCCD area detector (*φ* scans and *ω* scans to fill *asymmetric unit*). **Cell determination:** DirAx (Duisenberg, A.J.M.(1992). *J. Appl. Cryst.* 25, 92-96.) **Data collection:** Collect (Collect: Data collection software, R. Hoof, Nonius B.V., 1998). **Data reduction and cell refinement:** Denzo (Z. Otwinowski & W. Minor, *Methods in Enzymology* (1997) Vol. 276: *Macromolecular Crystallography*, part A, pp. 307–326; C. W. Carter, Jr. & R. M. Sweet, Eds., Academic Press). **Absorption correction:** Sheldrick, G. M. SADABS - Bruker Nonius area detector scaling and absorption correction - V2.10 **Structure solution:** SHELXS97 (G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.* (1990) A46 467–473). **Structure refinement:** SHELXL97 (G. M. Sheldrick (1997), University of Göttingen, Germany). **Graphics:** Cameron - A Molecular Graphics Package. (D. M. Watkin, L. Pearce and C. K. Prout, *Chemical Crystallography Laboratory*, University of Oxford, 1993).

**Special details:** All hydrogen atoms were placed in idealised positions and refined using a riding model.

Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9881 and 0.9313
Refinement method	Full-matrix least-squares on $F^2$
Data / restraints / parameters	5677 / 3 / 460
Goodness-of-fit on $F^2$	1.109
Final $R$ indices [ $F^2 > 2\sigma(F^2)$ ]	$RI = 0.0812$ , $wR2 = 0.2107$
$R$ indices (all data)	$RI = 0.1124$ , $wR2 = 0.2393$
Absolute structure parameter	Not reliably Determined
Extinction coefficient	0.032(9)
Largest diff. peak and hole	0.392 and $-0.504 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$

**Table 2.** Atomic coordinates [ $\times 10^4$ ], equivalent isotropic displacement parameters [ $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ] and site occupancy factors.  $U_{eq}$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U^{ij}$  tensor.

Atom	$x$	$y$	$z$	$U_{eq}$	$S.o.f.$
C1	6861(10)	1280(6)	5108(4)	25(1)	1
C2	6278(11)	-139(6)	4975(4)	26(1)	1
C3	8138(11)	-1187(6)	5420(3)	25(1)	1
C4	8497(11)	-934(6)	6275(4)	27(1)	1
C5	9005(13)	569(7)	6275(4)	32(1)	1
C6	8807(12)	-3580(6)	5470(4)	33(2)	1
C7	7421(16)	-4892(7)	5559(5)	45(2)	1
C8	6163(12)	-2452(7)	7331(4)	32(1)	1
C9	3765(13)	-2552(8)	7882(4)	43(2)	1
C10	9288(14)	914(7)	7108(4)	38(2)	1
C11	11971(12)	2550(7)	7469(4)	37(2)	1
C12	12555(17)	4003(8)	7332(5)	53(2)	1
C13	5129(11)	3036(6)	4142(4)	30(1)	1
C14	2817(13)	3881(8)	3994(5)	48(2)	1
C15	4422(11)	-27(5)	3645(4)	26(1)	1
C16	2358(11)	-986(6)	1987(4)	28(1)	1
C17	3297(11)	328(6)	2201(3)	26(1)	1
C18	4690(10)	1141(5)	1447(3)	21(1)	1
C19	3361(11)	1187(6)	648(4)	28(1)	1
C20	2647(12)	-244(6)	565(4)	30(1)	1
C21	7049(11)	2967(7)	1706(4)	31(1)	1
C22	6989(15)	4474(7)	1716(5)	45(2)	1
C23	4916(13)	2865(7)	-488(4)	34(2)	1
C24	7127(12)	3147(7)	-1080(4)	38(2)	1
C25	1223(14)	-307(7)	-174(4)	39(2)	1
C26	-1012(14)	-1996(8)	-642(4)	45(2)	1
C27	-1373(17)	-3498(8)	-549(5)	51(2)	1

C28	293(11)	-2933(6)	2722(4)	29(1)	1
C29	-1935(14)	-3353(7)	3304(4)	39(2)	1
N1	6463(9)	-260(5)	4112(3)	28(1)	1
N2	5106(9)	9(5)	2828(3)	28(1)	1
O1	6973(8)	1400(4)	5934(2)	30(1)	1
O2	7098(7)	-2515(4)	5446(2)	28(1)	1
O3	11030(9)	-3473(5)	5417(4)	51(1)	1
O4	6222(7)	-1222(4)	6811(2)	31(1)	1
O5	7850(9)	-3278(5)	7318(3)	41(1)	1
O6	10062(9)	2274(5)	7029(3)	41(1)	1
O7	12992(9)	1685(6)	7934(3)	49(1)	1
O8	4802(7)	2177(4)	4861(3)	31(1)	1
O9	7041(9)	3072(5)	3701(3)	47(1)	1
O10	2261(7)	130(4)	3942(2)	32(1)	1
O11	1006(7)	-737(4)	1272(3)	28(1)	1
O12	4783(7)	2540(4)	1575(2)	28(1)	1
O13	8882(9)	2261(6)	1788(4)	58(2)	1
O14	5260(8)	1623(4)	-9(2)	30(1)	1
O15	3042(9)	3568(5)	-395(3)	47(1)	1
O16	819(9)	-1713(4)	-198(3)	38(1)	1
O17	-2207(11)	-1128(6)	-1073(4)	61(2)	1
O18	557(7)	-1539(4)	2623(2)	28(1)	1
O19	1732(9)	-3630(5)	2364(3)	49(1)	1

**Table 3.** Bond lengths [ $\text{\AA}$ ] and angles [ $^\circ$ ].

C1–O1	1.393(7)	C15–N1	1.372(8)
C1–O8	1.417(7)	C16–O18	1.408(7)
C1–C2	1.502(8)	C16–O11	1.418(7)
C2–N1	1.440(7)	C16–C17	1.514(8)
C2–C3	1.543(8)	C17–N2	1.462(7)
C3–O2	1.439(7)	C17–C18	1.519(8)
C3–C4	1.500(8)	C18–O12	1.434(7)
C4–O4	1.431(7)	C18–C19	1.544(8)
C4–C5	1.521(9)	C19–O14	1.432(7)
C5–O1	1.424(7)	C19–C20	1.509(8)
C5–C10	1.488(9)	C20–O11	1.421(7)
C6–O3	1.174(8)	C20–C25	1.502(9)
C6–O2	1.350(7)	C21–O13	1.171(8)
C6–C7	1.498(10)	C21–O12	1.332(7)
C8–O5	1.178(8)	C21–C22	1.491(10)
C8–O4	1.377(8)	C23–O15	1.191(8)
C8–C9	1.482(10)	C23–O14	1.368(8)
C10–O6	1.406(8)	C23–C24	1.455(9)
C11–O7	1.201(9)	C25–O16	1.422(8)

C11-O6	1.356(8)	C26-O17	1.219(9)
C11-C12	1.461(11)	C26-O16	1.330(9)
C13-O9	1.182(8)	C26-C27	1.489(11)
C13-O8	1.351(8)	C28-O19	1.178(7)
C13-C14	1.462(9)	C28-O18	1.375(7)
C15-O10	1.207(7)	C28-C29	1.475(9)
C15-N2	1.357(8)		
O1-C1-O8	104.2(4)	O3-C6-C7	126.2(6)
O1-C1-C2	113.3(4)	O2-C6-C7	109.4(5)
O8-C1-C2	108.3(4)	O5-C8-O4	122.3(6)
N1-C2-C1	111.5(5)	O5-C8-C9	126.9(6)
N1-C2-C3	109.8(4)	O4-C8-C9	110.8(6)
C1-C2-C3	109.6(4)	O6-C10-C5	109.1(5)
O2-C3-C4	110.2(5)	O7-C11-O6	122.6(6)
O2-C3-C2	106.5(4)	O7-C11-C12	124.9(6)
C4-C3-C2	113.2(5)	O6-C11-C12	112.5(6)
O4-C4-C3	110.7(5)	O9-C13-O8	123.4(5)
O4-C4-C5	106.2(5)	O9-C13-C14	125.9(6)
C3-C4-C5	110.4(5)	O8-C13-C14	110.6(5)
O1-C5-C10	108.4(5)	O10-C15-N2	124.5(5)
O1-C5-C4	109.6(5)	O10-C15-N1	122.7(5)
C10-C5-C4	113.7(5)	N2-C15-N1	112.8(5)
O3-C6-O2	124.4(6)	O18-C16-O11	105.0(4)
O18-C16-C17	108.6(4)	O16-C25-C20	107.2(5)
O11-C16-C17	111.5(5)	O17-C26-O16	123.8(7)
N2-C17-C16	109.8(5)	O17-C26-C27	125.0(7)
N2-C17-C18	107.6(4)	O16-C26-C27	111.2(7)
C16-C17-C18	110.2(4)	O19-C28-O18	120.8(6)
O12-C18-C17	108.9(4)	O19-C28-C29	128.2(6)
O12-C18-C19	105.6(4)	O18-C28-C29	111.0(5)
C17-C18-C19	114.1(4)	C15-N1-C2	123.0(5)
O14-C19-C20	107.8(4)	C15-N2-C17	123.1(5)
O14-C19-C18	105.4(4)	C1-O1-C5	111.3(4)
C20-C19-C18	109.2(5)	C6-O2-C3	115.9(5)
O11-C20-C25	107.1(5)	C8-O4-C4	117.4(5)
O11-C20-C19	107.6(4)	C11-O6-C10	118.6(5)
C25-C20-C19	113.6(5)	C13-O8-C1	118.5(4)
O13-C21-O12	124.7(6)	C16-O11-C20	111.0(4)
O13-C21-C22	123.7(6)	C21-O12-C18	116.5(4)
O12-C21-C22	111.6(5)	C23-O14-C19	118.9(5)
O15-C23-O14	122.0(6)	C26-O16-C25	117.2(5)
O15-C23-C24	128.0(6)	C28-O18-C16	116.3(4)
O14-C23-C24	110.0(6)		

**Table 4.** Anisotropic displacement parameters [ $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ]. The anisotropic displacement factor exponent takes the form:  $-2\pi^2[h^2a^{*2}U^{11} + \dots + 2hk a^* b^* U^{12}]$ .

Atom	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
C1	21(3)	26(3)	28(3)	1(2)	-5(2)	1(2)
C2	25(3)	28(3)	26(3)	-5(2)	-3(2)	4(2)
C3	26(3)	25(3)	23(3)	-3(2)	-6(2)	3(2)
C4	24(3)	32(3)	22(3)	-2(2)	7(2)	0(2)
C5	37(4)	31(3)	28(3)	-4(3)	-5(3)	-6(3)
C6	38(4)	26(3)	33(3)	-5(3)	-3(3)	14(3)
C7	62(5)	30(4)	45(4)	-10(3)	-1(3)	1(3)
C8	33(3)	40(4)	25(3)	-6(3)	-9(3)	-4(3)
C9	38(4)	56(5)	35(4)	-2(3)	-4(3)	-3(3)
C10	56(4)	30(4)	32(4)	-7(3)	-14(3)	-6(3)
C11	37(4)	54(4)	26(3)	-17(3)	-7(3)	-5(3)
C12	68(5)	48(5)	44(4)	-10(4)	-9(4)	-14(4)
C13	27(3)	25(3)	39(4)	-1(3)	-10(3)	2(2)
C14	36(4)	48(4)	56(5)	12(3)	-12(3)	-3(3)
C15	31(3)	13(3)	31(3)	-4(2)	0(3)	4(2)
C16	31(3)	29(3)	24(3)	-5(3)	-4(2)	6(3)
C17	27(3)	33(3)	17(3)	-1(2)	1(2)	0(2)
C18	20(3)	24(3)	19(3)	-1(2)	-6(2)	-5(2)
C19	30(3)	27(3)	25(3)	-6(2)	-2(2)	1(2)
C20	31(3)	32(3)	26(3)	-9(3)	6(2)	-2(3)
C21	25(3)	41(4)	32(3)	-15(3)	0(3)	-9(3)
C22	52(4)	40(4)	43(4)	-11(3)	-8(3)	-5(3)
C23	36(4)	31(4)	35(4)	-4(3)	-10(3)	-9(3)
C24	36(4)	46(4)	32(4)	-2(3)	-7(3)	-4(3)
C25	52(4)	30(4)	38(4)	-8(3)	-6(3)	-4(3)
C26	47(4)	59(5)	29(4)	-6(3)	-2(3)	-11(4)
C27	71(5)	48(4)	38(4)	-8(3)	-10(4)	-18(4)
C28	34(4)	20(3)	31(3)	3(3)	-6(3)	0(3)
C29	49(4)	34(4)	31(4)	5(3)	4(3)	-15(3)
N1	20(2)	40(3)	23(3)	-5(2)	-4(2)	1(2)
N2	20(2)	43(3)	21(3)	-6(2)	2(2)	2(2)
O1	37(2)	30(2)	23(2)	-2(2)	-8(2)	5(2)
O2	31(2)	25(2)	28(2)	-6(2)	-6(2)	3(2)
O3	22(3)	44(3)	87(4)	-12(3)	1(2)	6(2)
O4	35(2)	33(2)	23(2)	-2(2)	-1(2)	5(2)
O5	35(3)	45(3)	41(3)	2(2)	-7(2)	1(2)
O6	51(3)	38(3)	37(3)	-8(2)	-19(2)	-2(2)
O7	41(3)	57(3)	51(3)	-9(3)	-20(2)	0(2)
O8	29(2)	33(2)	31(2)	-3(2)	-2(2)	2(2)
O9	32(3)	58(3)	41(3)	19(2)	-1(2)	2(2)

O10	24(2)	47(3)	23(2)	-3(2)	-1(2)	2(2)
O11	30(2)	28(2)	27(2)	-3(2)	-5(2)	2(2)
O12	26(2)	27(2)	31(2)	-9(2)	-5(2)	-1(2)
O13	24(3)	60(3)	102(5)	-48(3)	-11(3)	4(2)
O14	33(2)	32(2)	24(2)	-3(2)	1(2)	2(2)
O15	42(3)	44(3)	50(3)	5(2)	-6(2)	1(2)
O16	53(3)	35(3)	30(2)	-12(2)	-16(2)	-5(2)
O17	68(4)	53(3)	69(4)	-14(3)	-36(3)	-3(3)
O18	33(2)	22(2)	27(2)	2(2)	0(2)	-4(2)
O19	47(3)	37(3)	60(3)	-3(2)	4(2)	5(2)

**Table 5.** Hydrogen coordinates [ $\times 10^4$ ] and isotropic displacement parameters [ $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ].

Atom	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	$U_{eq}$	<i>S.o.f.</i>
H1	8486	1583	4780	30	1
H2	4498	-344	5216	32	1
H3	9834	-1157	5090	29	1
H4	9955	-1519	6493	32	1
H5	10618	798	5919	38	1
H7A	8092	-5415	5122	68	1
H7B	5595	-4686	5517	68	1
H7C	7669	-5432	6097	68	1
H9A	2354	-2732	7571	65	1
H9B	3409	-1688	8101	65	1
H9C	3946	-3301	8338	65	1
H10A	7641	809	7451	46	1
H10B	10574	285	7380	46	1
H12A	11893	4419	7816	79	1
H12B	11754	4464	6847	79	1
H12C	14408	4100	7242	79	1
H14A	3157	4573	3508	72	1
H14B	2297	4336	4474	72	1
H14C	1447	3300	3902	72	1
H16	3816	-1655	1912	34	1
H17	1818	889	2412	32	1
H18	6469	752	1365	25	1
H19	1836	1830	638	33	1
H20	4223	-848	541	36	1
H22A	8557	4726	1924	67	1
H22B	5509	4729	2076	67	1
H22C	6861	4959	1156	67	1
H24A	6722	3926	-1496	57	1

H24B	7579	2339	-1349	57	1
H24C	8570	3365	-795	57	1
H25A	-433	206	-128	47	1
H25B	2230	101	-683	47	1
H27A	-3017	-3719	-236	77	1
H27B	8	-3987	-254	77	1
H27C	-1349	-3778	-1094	77	1
H29A	-3462	-3304	3004	59	1
H29B	-2177	-2738	3720	59	1
H29C	-1645	-4294	3574	59	1
H1	7952	-494	3874	33	1
H2A	6714	-169	2668	34	1

**Table 6.** Hydrogen bonds [ $\text{\AA}$  and  $^\circ$ ].

$D-H\cdots A$	$d(D-H)$	$d(H\cdots A)$	$d(D\cdots A)$	$\angle(DHA)$
$N1-H1\cdots O10^i$	0.88	2.40	3.076(6)	134.3
$N2-H2A\cdots O18^i$	0.88	2.38	3.201(6)	154.9

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

(i)  $x+1,y,z$

