



TESIS DOCTORAL

**CONDENSACIÓN DE AMINOPOLIOLES Y AMINOAZÚCARES
CON ALDEHÍDOS Y CETONAS AROMÁTICAS.
EQUILIBRIOS ANOMÉRICOS Y TAUTOMÉRICOS.**

Esther Matamoros Castellano

Departamento de Química Orgánica e Inorgánica

Conformidad de los directores:

Fdo.: Juan Carlos Palacios Albarrán

Dpto: Química Orgánica e Inorgánica

Fdo.: Martín Ávalos González

Dpto: Química Orgánica e Inorgánica

2016



TESIS DOCTORAL

**CONDENSACIÓN DE AMINOPOLIOLES Y AMINOAZÚCARES
CON ALDEHÍDOS Y CETONAS AROMÁTICAS.
EQUILIBRIOS ANOMÉRICOS Y TAUTOMÉRICOS.**

Departamento de Química Orgánica e Inorgánica

Memoria presentada por la Licenciada

D^a. Esther Matamoros Castellano

para optar al Grado de

Doctor Internacional en Ciencias

2016

Agradecimientos

A mi director, Dr. D. Juan Carlos Palacios Albarrán, por la aportación de sus conocimientos, ayuda, consejos y orientación que han hecho posible la realización de este trabajo.

A mi director, Dr. D. Martín Ávalos González, por su dirección y ayuda constante cuando la he necesitado.

A los Dres. D. José Luis Jiménez, D. Pedro Cintas, D. Reyes Babiano, D. Emilio Román, D. José Antonio Serrano, D^a M^a Victoria Gil y D. Pilar Areces, por la aportación de sus conocimientos y el apoyo recibido.

A D^a. Esther M^a Soledad Pérez, por la realización de los espectros de resonancia magnética nuclear, espectros de Raman y análisis elementales.

A D^a. Isabel M^a Cruz por la elaboración de los espectros de infrarrojos y la obtención de los datos polarimétricos que se incluyen en este trabajo.

A Dr. D. Pietro Campiglia, por permitirme realizar una estancia en Italia y a todos los miembros de su grupo por su ayuda recibida.

A Dra. D^a. Isabel María Gómez por la aportación de sus conocimientos, su atención y tiempo dedicado, y por su ayuda constante durante mi estancia en Italia.

A mis compañeros de laboratorio, Abraham, Ana, Conchi, Pilar, Verónica, Nieves y Juan por su ayuda cuando la he necesitado y los buenos momentos vividos. Y en especial gracias a Verónica y Mónica por todos los ánimos y risas que nos hemos echado, y por hacerme más llevadero este último año.

A mis amigas, por estar siempre a mi lado, apoyarme y animarme en los momentos difíciles. Gracias, por los buenos momentos que me dais cuando estamos juntas.

A mi familia, por su cariño y ayuda incondicional, por apoyarme y animarme cada día. Gracias a todos y cada uno de ellos.

El trabajo presentado en esta Tesis Doctoral se ha desarrollado gracias a la financiación proporcionada por los siguientes Proyectos de Investigación y organismos:

- Proyecto de referencia CTQ2010-18938/BQU, concedido por el Ministerio de Ciencia e Innovación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).
- Proyecto de referencia CTQ2013-44787-P, concedido por el Ministerio de Economía y Competitividad y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER)
- Proyecto de referencia *Ayuda a grupos consolidados*, GRU10049 concedido por la Junta de Extremadura.
- A la Junta de Extremadura por su ayuda al fortalecimiento de grupos de investigación Grant GR15022.
- Contrato de Técnico de Apoyo a la Investigación financiado por el grupo QUOREX, concedido por la UEx.
- Al centro de Investigación, Innovación Tecnológica y Supercomputación (Cenits) de Extremadura por el uso del Supercomputador LUSITANIA.
- A los Servicios de Apoyo a la Investigación de la Universidad de Extremadura (SAIUEx) por los análisis realizado.
- A la Università degli Studi di Salerno por acogerme para la realización de la estancia de investigación.



Resumen (Summary).	1
1. Introducción.	7
<i>Bibliografía.</i>	20
2. Antecedentes.	23
2.1. Los aminopolioles en la naturaleza.	25
2.2. Síntesis de aminopolioles derivados de carbohidratos.	28
2.2.1. Síntesis de monoaminopolioles.	28
2.2.2. Síntesis de diaminopolioles.	45
2.3 Aminopolioles comerciales.	50
2.4. Aminopolioles como materias primas en síntesis.	50
2.4.1. Reacciones del grupo amino.	51
2.4.2. Reacciones de los grupos hidroxilo.	84
2.4.3. Reacciones que implican grupos amino e hidroxilo.	90
2.4.4. Síntesis de aminopolioles cíclicos: heterociclos aminados quirales.	95
<i>Bibliografía.</i>	97
3. Nuevas Investigaciones.	109
3.1. Síntesis de 1,3-oxazolidinas quirales derivadas de la N-etil-D-glucamina.	111
3.1.1. Introducción.	111
3.1.2. Síntesis de N-etil-1,3-oxazolidinas.	112
3.1.3. Determinación estructural.	114
3.1.4. Configuración absoluta del nuevo centro quiral.	121
3.1.5. Isomerización de las 1,3-oxazolidinas.	122
3.1.6. Estabilidad configuracional de las N-etil-1,3-oxazolidinas	126
<i>Bibliografía.</i>	133
3.2. Síntesis de 1,3-oxazolidinas quirales derivadas de la N-octil-D-glucamina.	135
3.2.1. Introducción.	135
3.2.2. Síntesis de N-octil-1,3-oxazolidinas.	135
3.2.3. Determinación estructural.	137

3.2.4. Configuración absoluta del nuevo centro quiral.	142
3.2.5. Isomerización de las 1,3-oxazolidinas.	144
3.2.6. Estabilidad configuracional de las N-octil-1,3-oxazolidinas	146
3.2.7. Consideraciones mecanísticas y estereoquímicas en la formación de los anillos de oxazolidina y de tetrahidro-1,3-oxazinas.	148
<i>Bibliografía.</i>	151
3.3. Síntesis de nuevos centros quirales derivados de la N-metil-D-galactamina.	153
3.3.1. Introducción.	153
3.3.2. Síntesis de N-metil-1,3-oxazolidinas y N-metil-1,3-oxazinas.	153
3.3.3. Determinación estructural.	154
3.3.4. Configuración del nuevo centro quiral.	159
3.3.5. Isomerización de las 1,3-oxazolidinas y 1,3-oxazinas.	159
3.3.6. Estabilidad configuracional de las N-metil-1,3-oxazolidinas y N-metil-tetrahidro-1,3-oxazinas.	160
3.3.7. Estereoquímica en la formación de los anillos de oxazolidinas y tetrahidro-1,3-oxazinas derivadas de la N-metil-D-galactamina	162
<i>Bibliografía.</i>	163
3.4. Iminas derivadas de la D-glucamina con 2-hidroxiacetofenonas.	165
3.4.1. Introducción.	165
3.4.2. Síntesis de iminas.	165
3.4.3. Determinación estructural.	166
3.4.4. Acetilación de iminas.	172
3.4.5. Estabilidad configuracional de las nuevas bases de Schiff.	182
3.4.6. Fortaleza del puente de hidrogeno.	185
<i>Bibliografía.</i>	186
3.5. Iminas derivadas de 2-amino-2-desoxi aldosas con benzaldehídos.	189
3.5.1. Introducción.	189
3.5.2. Síntesis de iminas de 2-amino-2-desoxialdosas.	194
3.5.3. Determinación estructural.	197
3.5.4. Per-O-acetiliminas de 2-amino-2-desoxialdosas.	206
3.5.5. Mutarrotación de las bases de Schiff de 2-amino-2-desoxialdosas.	207
3.5.6. Estudio teórico de la estabilidad de las iminas.	213

3.5.7. Análisis conformacional de las iminas.	216
3.5.8. Análisis conformacional de per-O-acetil iminas.	225
3.5.9. Origen del efecto antianomérico en derivados de 2-amino-2-desoxialdosas.	230
3.5.10. Equilibrios anoméricos en iminas y enaminas de 2-amino-2-desoxialdosas.	235
3.5.11. Estudio teórico de la mutarrotaación en iminas de 2-amino-2-desoxialdosas.	240
3.5.12. Resumen.	247
Bibliografía.	249
3.6. Iminas derivadas de la D-galactosamina con benzaldehídos.	255
3.6.1. Introducción.	255
3.6.2. Síntesis de iminas.	257
3.6.3. Determinación estructural.	258
3.6.4. Equilibrios implicados en la mutarrotaación.	261
3.6.5. Equilibrios anoméricos en iminas y enaminas de la D-galactosamina.	270
3.6.6. Cálculos teóricos.	272
Bibliografía.	283
3.7. Iminas derivadas del 1-amino-2-indanol.	287
3.7.1. Introducción.	287
3.7.2. Síntesis de iminas.	290
3.7.3. Estructura en estado sólido.	291
3.7.4. Estructura en disolución.	298
3.7.5. Cálculos teóricos.	301
3.7.6. Reacción de 1-amino-2-indanol con salicilaldehído.	303
3.7.6.1. Cálculo de la estabilidad de los diastereoisómero.	309
3.7.6.2. Fortaleza del puente de hidrógeno.	312
3.7.6.3. Mecanismo de formación.	313
3.7.6.4. Estudio teórico del mecanismo de reacción.	315
3.7.7. Acetilación de iminas derivadas del indanol.	316
3.7.7.1. Determinación estructural.	317
3.7.7.2. Formación imina versus oxazolidina.	321

3.7.7.3. Cálculos teóricos.	322
Bibliografía.	324
3.8. Efecto electrónico de los sustituyentes en el sistema tautomérico imina-enamina.	327
3.8.1. <i>Introducción.</i>	327
3.8.2. <i>Efecto electrónico de los sustituyentes sobre la estructura de las bases de Schiff en disolución y sobre el equilibrio tautomérico imina-enamina.</i>	327
3.8.3. <i>Efecto electrónico de los sustituyentes en iminas derivadas de acetofenonas y aminopoliolos.</i>	333
3.8.4. <i>Efecto electrónico de los sustituyentes en iminas derivadas de salicilaldehídos y 1-amino-2-indanol.</i>	336
3.8.5. <i>Síntesis de salicilidéniminas derivadas de anilinas.</i>	339
3.8.6. <i>Determinación estructural. Estructura en estado sólido.</i>	340
3.8.7. <i>Estructura disolución.</i>	345
3.8.8. <i>Estabilidad configuracional de las bases de Schiff.</i>	347
3.8.9. <i>Fortaleza del puente de hidrógeno.</i>	349
3.8.10. <i>Efecto de los sustituyentes de la agrupación salicilidén sobre el equilibrio tautomérico.</i>	351
3.8.11. <i>Efecto de los sustituyentes del nitrógeno imínico sobre el equilibrio tautomérico.</i>	354
3.8.12. <i>Efecto electrónico de los sustituyentes en los desplazamientos químicos del sistema tautomérico.</i>	357
3.8.12.1. <i>Influencia de los sustituyentes del nitrógeno imínico.</i>	357
3.8.12.2. <i>Influencia de los sustituyentes de la agrupación salicilidén.</i>	359
3.8.12.3. <i>Conclusiones sobre el efecto de los sustituyentes sobre los desplazamientos químicos de la agrupación salicilica.</i>	361
3.8.13. <i>Análisis de la influencia de los sustituyentes en ejemplos extraídos de la literatura científica.</i>	362
3.8.13.1. <i>Influencia de los sustituyentes sobre el equilibrio tautomérico.</i>	363
Bibliografía.	370
3.9. Tautomeric structures of Schiff bases of gossypol with N-aminoheterocycles.	373
3.9.1. <i>Introduction.</i>	373
3.9.2. <i>Synthesis of Schiff bases.</i>	377
3.9.3. <i>Solid-state structures.</i>	378

3.9.4. <i>Structure in solution.</i>	381
3.9.5. <i>Tautomeric equilibria.</i>	384
3.9.6. <i>Conformational analysis: Rotational profiles of tautomeric species.</i>	385
3.9.7. <i>Hemigossypol tautomers.</i>	386
3.9.8. <i>Stability of gossypol tautomers.</i>	394
3.9.9. <i>Hydrogen bond analysis.</i>	397
3.9.10. <i>Atropisomeric pathways and rotational barrier of axially chiral gossypol imines.</i>	404
3.9.11. <i>Imine-enamine tautomerizations.</i>	407
3.9.12. <i>Pseudoaromaticity in H-bonded gossypol Schiff bases.</i>	413
<i>Bibliography.</i>	421
3.10. Elucidación estructural de per-O-acil aminoaldononitrilos.	429
3.10.1. <i>Introducción.</i>	429
3.10.2. <i>Antecedentes.</i>	429
3.10.3. <i>Síntesis de los acilderivados.</i>	432
3.10.4. <i>Determinación estructural.</i>	434
<i>Bibliografía.</i>	462
4. Parte Experimental.	465
4.1. Métodos generales.	467
4.2. Reactivos y disolventes.	469
4.3. Compuestos descritos en la literatura.	472
4.4. Nuevas investigaciones.	473
4.4.1. <i>Síntesis de N-etil-polihidroxiálquil-1,3-oxazolidinas.</i>	473
4.4.2. <i>Síntesis de N-octil-polihidroxiálquil-1,3-oxazolidinas.</i>	482
4.4.3. <i>Síntesis de N-metil-polihidroxiálquil-1,3-oxazolidinas y N-metil-polihidroxiálquil-1,3-oxazinas.</i>	488
4.4.4. <i>Síntesis de iminas de la D-glucamina con 2-hidroxiacetofenonas.</i>	492
4.4.5. <i>Iminas de 2-amino-2-desoxialdosas con benzaldehídos.</i>	500
4.4.5.1. <i>Equilibrio en disolución de las bases de Schiff de 2-amino-2-desoxialdosas.</i>	508
4.4.6. <i>Iminas de la D-galactosamina con benzaldehídos.</i>	510

Índice

<i>4.4.6.1. Equilibrio en disolución de las bases de Schiff de la D-galactosamina.</i>	513
4.4.7. Síntesis de iminas derivadas del 1-amino-2-indanol.	514
4.4.8. Síntesis de iminas derivadas de anilinas y salicilaldehídos.	526
4.4.9. Schiff bases of gossypol.	534
4.4.10. Síntesis de per-O-acil aminoaldononitrilos.	536
Bibliografía.	545
5. Conclusiones (Conclusions).	547

Resumen
(Summary)

Los carbohidratos son los compuestos orgánicos más importantes en términos de producción; sin embargo, hay un grupo de sustancias derivadas de carbohidratos, que han sido muy poco utilizadas en síntesis. Estas son los aminoazúcares y aminopolioles derivados de aminoazúcares. Los aminopolioles presentan algunas ventajas interesantes sobre los azúcares y aminoazúcares reductores: fácil disponibilidad sintética y a veces comercial y ausencia de algunas reacciones colaterales indeseables, como anomerizaciones, epimerizaciones, reordenamientos de Amadori, etc. Además, la utilización de la reactividad diferencial entre los grupos amino e hidroxílicos de las 2-amino-2-desoxialdosas y los 1-amino-1-desoxi-D-alditoles permiten reacciones sin el uso de grupos protectores y la mayoría son materias de partida accesibles en grandes cantidades y procedente de fuentes renovables. Todo ello unido a su biodegradabilidad los hace sustratos sintéticamente atractivos para diversos fines. Por eso, esta Tesis se centra en la reactividad de 2-amino-2-desoxialdosas, como la D-glucosamina, D-galactosamina y 2-amino-2-desoxi-D-glicero-L-gluco-heptosa, y 1-aminopolioles, como la D-glucamina, N-etil-D-glucamina, N-octil-D-glucamina y N-metil-D-galactamina.

La condensación de N-alquilderivados de la D-glucamina y D-galactamina con aldehídos aromáticos genera N-alquil-1,3-oxazolidinas y/o oxazinas, un buen ejemplo de síntesis asimétricas ya que se genera un nuevo centro quiral, en general con alta o completa estereoselectividad. En cambio, la condensación de la D-glucamina con 2-hidroxiacetofenonas conduce a las correspondientes bases de Schiff; que al ser acetiladas pueden ciclar a una 1,3-oxazolidina generando un nuevo centro quiral.

La condensación de 2-amino-2-desoxialdosas con aldehídos aromáticos genera las correspondientes bases de Schiff, cuyos equilibrios tautoméricos, anoméricos y de anillo-cadena abierta se han estudiado tanto teórica como experimentalmente. Del estudio del equilibrio de mutarrotación en disolución en DMSO se desprende que en los derivados de la D-glucosamina predomina extensamente el anómero con el grupo hidroxilo ecuatorial (anómero β). En cambio, las bases de Schiff de la D-galactosamina muestran también las iminas furanósicas de configuraciones anoméricas β y α . En ambos casos el anómero β es el más estable, a pesar de que el efecto anomérico debería favorecer al anómero α . Basándonos sobre todo en cálculos teóricos mostramos que, en gran medida, el disolvente es el responsable del efecto antianomérico mostrado en disolución por estas iminas.

También se ha estudiado el curso estereoquímico de la formación de oxazolidinas a partir de iminas de aminopolioles en condiciones acilantes, utilizando como sustancias modelo las iminas de los distintos diastereoisómeros del 1-amino-2-indanol, un aminopoliole rígido, con salicilaldehídos.

A través de correlaciones de Hammett se ha llevado a cabo un estudio cuantitativo del efecto que los sustituyentes del anillo aromático ejercen sobre el equilibrio tautomérico de

Resumen

bases de Schiff derivadas de acetofenonas con aminopoliolos y de salicilaldehídos con el 1-amino-2-indanol, respectivamente. En ambos casos los sustituyentes del nitrógeno son alifáticos, por lo que también hemos extendido este estudio a iminas que portan sustituyentes aromáticos en el nitrógeno. Para ello hemos sintetizado y estudiado una amplia colección de iminas derivadas de anilinas diversamente sustituidas y su estudio muestra como el resto aromático sobre el átomo de nitrógeno, no importa la naturaleza electrónica de sus sustituyentes, favorece la estructura de imina para estos compuestos en disolución.

Otros sustituyentes sobre dicho átomo de nitrógeno favorecen aún más la estructura de imina frente a su enamina tautómera. Este es el conocido caso de las hidrazonas de salicilaldehídos: cuando el sustituyente sobre el nitrógeno imínico es otro átomo de nitrógeno, sólo una estructura de hidrazona (imínica) es detectada, tanto en estado sólido como en disolución. Con objeto de arrojar luz sobre este comportamiento hemos utilizado el gossypol para sintetizar sus hidrazonas derivadas de la *N*-aminopiperidina y la 2,6-dimetil-*N*-aminopiperidina. En la literatura encontramos que las bases de Schiff del gossypol y aminas presentan la forma tautomérica de *N*-enamina-*N*-enamina, mientras que las correspondientes hidrazonas poseen estructuras de *N*-imina-*N*-imina. Sin embargo, hemos demostrado que la modificación de la interacción entre los pares de electrones libres en los átomos de nitrógenos del resto de hidrazona puede favorecer una estructura de *N*-enamina-*N*-enamina. Hemos realizado, a través de cálculos teóricos DFT, un exhaustivo estudio de estas iminas: análisis conformacional, tautomería, puentes de hidrógeno intramoleculares, etc.

Tras llevar a cabo un extenso estudio bibliográfico sobre los aminopoliolos, hemos realizado una determinación estructural exhaustiva de los derivados acilados de 2-amino-2-desoxialdonitrilos, productos de los que apenas existen datos estructurales disponibles, corrigiendo estructuras erróneamente asignadas en la literatura.

Finalmente, hemos determinado las estabilidades relativas de las posibles especies participantes y los estados de transición implicados en las reacciones estudiadas, mediante cálculos DFT usando el programa Gaussian09 con el conjunto de bases 6-311G(d,p) y se optimizaron las geometrías en el vacío con los métodos B3LYP y M06-2X. También se ha determinado el papel del disolvente mediante tres métodos: simulando su efecto mediante métodos continuos (método SMD); métodos discretos, considerando explícitamente las moléculas de disolvente, y métodos mixtos, en los que se aplican sucesivamente los dos anteriores.

Carbohydrates are the most important organic compounds in terms of worldwide production. However, a group of carbohydrate derivatives, namely aminosugars and aminopolyols derived from aminosugars, has received little attention in synthesis. Aminopolyols show some interesting advantages over sugars and reducing aminosugars: easy synthetic protocols, being sometimes commercially available products, and absence of some undesirable side reactions such as anomerization, epimerization, Amadori rearrangement, etc. Moreover, the differential reactivity between the amino and hydroxyl groups of 2-amino-2-deoxyaldoses and 1-amino-1-deoxy-D-alditols enable reactions without using protecting groups and most of them are raw materials available in large quantities from renewable sources. In addition, their biodegradability makes them attractive substrates for various purposes. Therefore, this thesis focuses on the reactivity of 2-amino-2-desoxyaldoses, such as D-glucosamine, D-galactosamine and 2-amino-2-deoxy-D-*glycero*-L-*gluco*-heptose, and 1-aminopolyols like D-glucamine, *N*-ethyl-D-glucamine, *N*-octyl-D-glucamine and *N*-methyl-D-galactamine.

The condensation of *N*-alkyl derivatives of D-glucamine and D-galactamine with aromatic aldehydes gives rise to *N*-alkyl-1,3-oxazolidines and/or oxazines, which represents a good example of asymmetric synthesis because a new chiral center is generated with high or complete stereoselectivity. On the contrary, the condensation of D-glucamine with 2-hydroxyacetophenones leads to the corresponding Schiff bases. These substances can also undergo cyclization to 1,3-oxazolidine upon acetylation, thus generating a new chiral center.

The condensation of 2-amino-2-deoxyaldoses with aromatic aldehydes produces Schiff bases, whose tautomeric, anomeric and ring-open chain equilibria have been studied both theoretically and experimentally. The mutarotation equilibrium in DMSO solution shows that, for derivatives of D-glucosamine, the anomer with an equatorial hydroxyl group (β anomer) is the predominant species. However, Schiff bases of D-galactosamine also show furanoid imines with β and α anomeric configurations. In both cases the β anomer is more stable, although the anomeric effect would favor the α anomer. On the basis of theoretical calculations to a significant extent, one can conclude that the solvent is largely responsible for the antianomeric effect shown by these imines in solution.

Furthermore, the stereochemical course involving the formation of oxazolidines from imines derived from aminopolyols under acylating conditions has been explored as well. To this end, different diastereoisomeric imines derived from 1-amino-2-indanol, a rigid aminopolyol, and salicylaldehyde have been used as model compounds.

A quantitative study, by means of Hammett correlations, of the effect played by substituents at the aromatic ring on the tautomeric equilibrium of Schiff bases derived of acetophenones with aminopolyols and of salicylaldehyde with 1-amino-2-indanol, respectively, has also been carried out. In both cases the substituents on the nitrogen atom are of aliphatic

Summary

nature, and this study has been extended to imines bearing aromatic substituents on the nitrogen. Accordingly, a large collection of imines derived from diversely substituted anilines has been prepared and evaluated. This study shows that the aromatic moiety linked to the nitrogen atom favors the formation of imine structures in solution, irrespective of the electronic nature of the substituents.

Other substituents on the nitrogen atom favor further the generation of imine structures versus their enamine tautomers. This is the known case of hydrazones derived from salicylaldehyde. When the substituent on the iminic nitrogen is another nitrogen atom, only a hydrazone structure (iminic) is detected, both in the solid state and solution. In order to shed light on this behavior, the natural product gossypol was employed to synthesize its hydrazones by reaction with *N*-aminopiperidine and 2,6-dimethyl-*N*-aminopiperidine. Literature data indicate that Schiff bases from gossypol and amines exhibit the *N*-enamine–*N*-enamine tautomeric form, while the corresponding hydrazones have *N*-imine-*N*-imine structures. However, we have shown that by modifying the interactions between the lone pairs on the nitrogen atoms in the hydrazone moiety an *N*-enamine-*N*-enamine structure becomes favored. An exhaustive DFT theoretical study has been carried out on the above-mentioned imines, which include conformational analysis, tautomerism, intramolecular hydrogen bonds, etc.

After performing an extensive literature review on aminopolyols, this thesis also reports a detailed structural determination of the acyl derivatives of 2-amino-2-desoxyaldononitriles, for which structural data are scarcely available, and correcting wrong structures from previous studies.

Finally, the relative stabilities of the possible species and transition states involved in the above reactions have all been determined by DFT calculations, using the program Gaussian09 with the basis set 6-311G(d,p). The geometries have been optimized in vacuum with the methods B3LYP and M06-2X. Solvent effects have been evaluated by three methods: simulation by continuous methods (SMD); discrete methods that explicitly consider solvent molecules, and mixed methods which combine both approximations.

1. Introducción

Una gran cantidad de sustancias de enorme interés económico e industrial, entre las que se encuentran productos farmacéuticos, cosméticos, detergentes, etc., son ópticamente activas (más del 50% de los fármacos lo son).¹ Algunas se extraen de fuentes naturales como aminoácidos, carbohidratos, terpenos o alcaloides, o se preparan de una forma inmediata a partir de estas. Los carbohidratos son en términos de volumen producido, los compuestos orgánicos más importantes mundialmente y representan alrededor del 95% de la biomasa anual renovable, estimada en unos 200 billones de toneladas; de las cuales tan sólo un 3% son usadas por el hombre, el resto se recicla a través de caminos naturales² (Tabla 1.1).

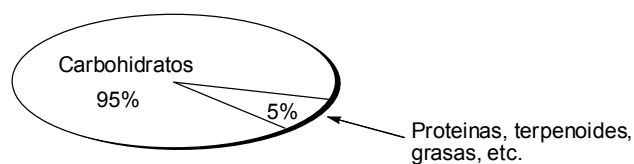


Figura 1.1

Los polisacáridos, mayoritariamente celulosa y almidón, constituyen el mayor volumen de los carbohidratos de la biomasa renovable, aunque su utilización está confinada a la industria textil, del papel y del embalaje. Por ello, es deseable realizar esfuerzos en el desarrollo de la química de los mono y disacáridos, que son los más prometedores para obtener productos que puedan reemplazar a los materiales derivados del petróleo.

Tabla 1.1

		Producción mundial ^a
Azúcares	Sacarosa	123.000.000
	D-Glucosa	5.000.000
	D-Lactosa	295.000
	D-Fructosa	60.000
	D-Maltosa	3.000
	D-Isomaltulosa	30.000
	D-Lactulosa	9.000
	D-Xilosa	1 6.000
	L-Sorbosa	25.000
Alcoholes de azúcares	D-Sorbitol	650.000
	D-Manitol	20.000
	D-Xilitol	15.000
Ácidos derivados de azúcares	Ácido D-glucónico	650.000
	Ácido L-tartárico	?
	Ácido L-ascórbico	60.000

^a Toneladas/año.

Por tanto, en los albores del siglo XXI no es necesario subrayar el papel que juegan los hidratos de carbono en el desarrollo de herramientas sintéticas para la preparación de compuestos enantioméricamente puros, ya sea como auxiliares, reactivos o catalizadores quirales o como materias primas en la síntesis de nuevos materiales.³

1. Introducción

Es cierto que, a pesar de ser los materiales quirales más abundantes de la biosfera, el uso de carbohidratos es todavía relativamente escaso respecto al de aminoácidos, terpenos o alcaloides. Existe sin duda un espacio que debe llenarse con sustratos inherentemente quirales obtenidos de fuentes naturales, biodegradables.

La limitación del uso de azúcares en transformaciones estereoselectivas tiene su origen en varios aspectos de su química:

- a) Presencia de numerosos grupos polares para los que una protección selectiva es difícil realizar, ya que requiere largos protocolos sintéticos de protección-desprotección a lo largo de la ruta sintética.
- b) Elevada flexibilidad conformacional.
- c) La casi omnipresencia de D-enantiómeros, mientras que, a efectos comparativos, el enantiómero de configuración opuesta (L) es económicamente prohibitivo o difícil de obtener por síntesis.

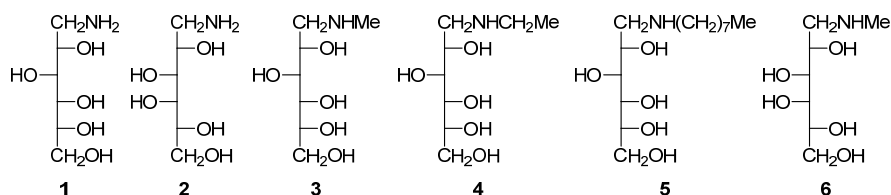
A pesar de estas limitaciones, el uso de carbohidratos en síntesis y en catálisis asimétrica ha sido fructífero y continúa siendo prometedor, a niveles todavía modestos de uso y aplicación. Resultados notables se han alcanzado en las últimas décadas con el uso de algunos sustratos y auxiliares quirales que proporcionan productos con elevadas enantio y diastereoselectividades. Así, conviene mencionar las glicosiliminas desarrolladas por Kunz y aplicadas en reacciones asimétricas⁴ de Strecker,⁵ de Ugi,⁶ de Mannich,⁷ tándem Mannich-Michael,⁸ adiciones de nucleófilos carbonados,⁹ cicloadiciones hetero-Diels-Alder¹⁰ con dienos o dienófilos modificados con carbohidratos, incluso con azúcares no protegidos para realizar reacciones en medios acuosos, tal como los descritos por los grupos de Stoodley o Lubineau, entre otros; o los complejos semi-sandwich de titanio-carbohidrato, desarrollados por Duthaler y *col.* para realizar adiciones asimétricas sobre reactivos organometálicos o aldehídos.¹¹

Una de las líneas de investigación del Área de Química Orgánica de la Universidad de Extremadura, a la cual pertenece la presente Tesis doctoral, consiste en la preparación de nuevos materiales con propiedades anfífilas y bolaanfífilas y con capacidad de gelificar, así como en el estudio de síntesis asimétricas. Para ello hemos utilizado derivados de carbohidratos, en los que los efectos conformacionales y/o estereoelectrónicos^{12,13} juegan con frecuencia un papel fundamental en la configuración que van a adoptar los nuevos centros quirales generados durante la síntesis. De hecho en muchos casos, son los responsables directos o exclusivos del curso estereoquímico de estas reacciones.

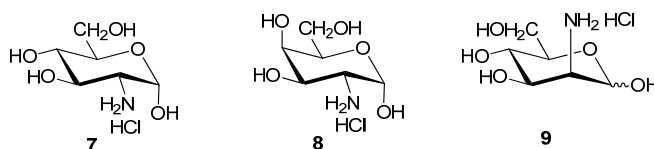
Un objetivo adicional es seguir los principios de la denominada "Química Verde", que persigue el desarrollo de procesos medioambientalmente benignos con recursos renovables,

como son los carbohidratos, el uso de tecnologías de bajo impacto ambiental por su bajo nivel de contaminación y síntesis de alta economía atómica y sin grupos protectores.

Un grupo de sustancias derivadas de azúcares relativamente poco utilizadas en síntesis son los aminoazúcares y aún menos los aminopolioles, estos últimos son las formas reducidas de aminoazúcares reductores. Nosotros estamos interesados en 2-amino-2-desoxialdosas y en aminopolioles derivados de azúcares, por tanto, procedentes de fuentes renovables, que portan la función amino en el primer carbono de la cadena carbonada, como por ejemplo el 1-amino-1-desoxi-D-glucitol, más conocido como D-glucamina (**1**). Este producto y la D-galactamina (**2**) son comerciales, así como algunos de sus *N*-alquilderivados, por ejemplo la *N*-metil-D-glucamina (**3**), la *N*-etil-D-glucamina (**4**), la *N*-octil-D-glucamina (**5**) y la *N*-metil-D-galactamina (**6**), que se obtienen fácilmente por reducción de las correspondientes glicosilaminas.



También las 2-amino-2-desoxihexosas de configuraciones *D-gluco* (**7**), *D-galacto* (**8**) y *D-mano* (**9**) están disponibles comercialmente, como sus correspondientes hidroclouros.

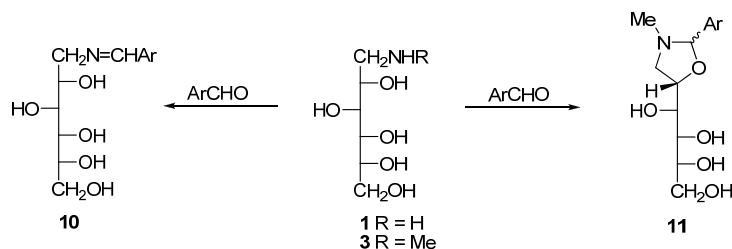


Los aminopolioles presentan algunas ventajas interesantes sobre los azúcares y aminoazúcares reductores: fácil disponibilidad sintética y a veces comercial y ausencia de algunas reacciones colaterales indeseables, como anomerizaciones, epimerizaciones, reordenamientos de Amadori, etc. Además, la utilización de la reactividad diferencial entre los grupos amino e hidroxílicos de las 2-amino-2-desoxialdosas y los 1-amino-1-desoxi-D-alditoles permiten reacciones sin el uso de grupos protectores y la mayoría son materias de partida accesibles en grandes cantidades y procedente de fuentes renovables. Todo ello unido a su biodegradabilidad los hace sustratos sintéticamente atractivos para diversos fines.

El trabajo que ahora se presenta es continuación de otros trabajos de investigación desarrollados anteriormente en el Área de Química Orgánica de la Universidad de Extremadura sobre la utilización de aminoazúcares y aminopolioles, fundamentalmente derivados de carbohidratos, en síntesis.

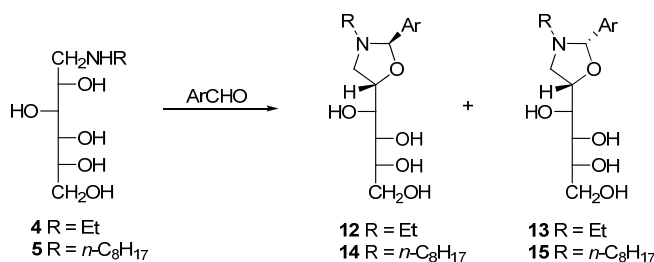
1. Introducción

Por ejemplo, con anterioridad habíamos estudiado la condensación de **1** con aldehídos diversamente sustituidos, obteniéndose las correspondientes bases de Schiff (**10**).¹⁴ Sin embargo, en un trabajo aún más reciente, comprobamos que la misma condensación con la *N*-metil-D-glucamina (**3**) conducía a la formación de las oxazolidinas **11**.¹⁵



Esquema 1.1

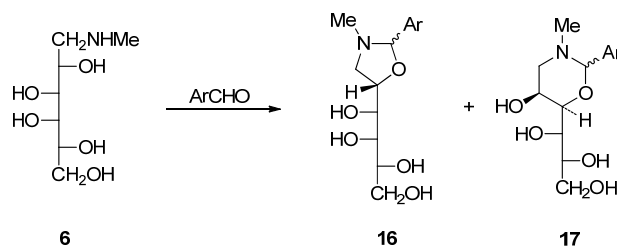
Por ello, iniciamos la investigación de esta Tesis Doctoral ampliando dicho estudio a la condensación de otros *N*-alquilderivados de la D-glucamina y D-galactamina con aldehídos aromáticos. Así, hemos llevado a cabo la condensación de la *N*-etil-D-glucamina (**4**) con aldehídos aromáticos, tratando de poner a punto una síntesis de *N*-etil-1,3-oxazolidinas (**12**, **13** R = Et). Del mismo modo se han obtenido las correspondientes oxazolidinas (**14**, **15**) a partir de la *N*-octil-D-glucamina (**5**).



Esquema 1.2

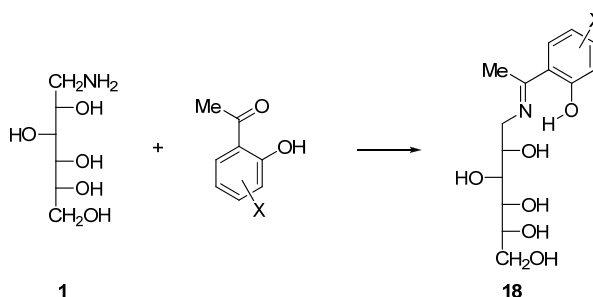
Estas condensaciones son un buen ejemplo de síntesis asimétrica, ya que se genera un nuevo centro quiral, en general con alta o completa estereoselectividad.

Sin embargo, cuando hemos realizado la síntesis con la *N*-metil-D-galactamina (**6**) y aldehídos aromáticos se ha observado no solo la formación de oxazolidinas **16** sino también la presencia de la correspondiente oxazina **17**.



Esquema 1.3

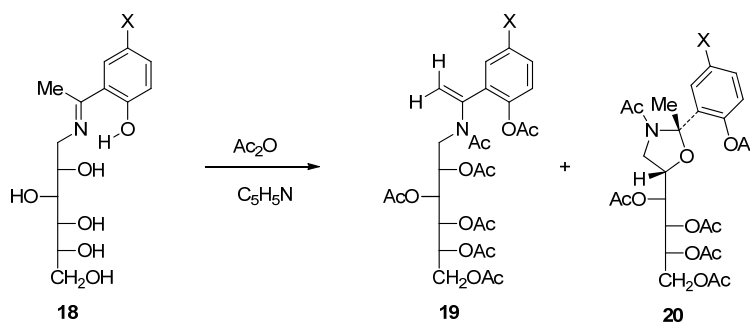
En cambio, la condensación de la D-glucamina (**1**) con 2-hidroxiacetofenonas diversamente sustituidas conduce a las correspondientes bases de Schiff **18**. No hemos encontrado en la bibliografía ningún antecedente sobre esta reacción en derivados de aminoazúcares.



Esquema 1.4

Hemos estudiado la estructura de todos estos nuevos derivados, poniendo un especial interés en la estereoquímica del nuevo centro quiral y en la naturaleza del puente de hidrógeno intramolecular que presentan, así como la influencia que tienen los sustituyente del anillo aromático en el equilibrio tautomérico.

La acetilación de las bases de Schiff **18** condujo a la formación de dos productos. Uno mostraba la incorporación de siete residuos acetilo: seis corresponden al hidroxilo fenólico y a los cinco grupos hidroxílicos de la cadena poliólica y el séptimo se localiza sobre el átomo de nitrógeno (**19**). El segundo compuesto se corresponde con la *N*-acetil-per-*O*-acetil-1,3-oxazolidina quiral **20**. Al igual que en las reacciones anteriores, en esta ciclación se genera un nuevo centro quiral; por ello hemos estudiado con detenimiento la estereoquímica con que transcurre dicha ciclación.

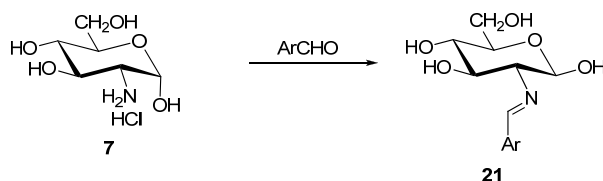


Esquema 1.5

También hemos completado trabajos anteriores sobre la síntesis y determinación estructural de bases de Schiff de 2-amino-2-desoxialdosas y aldehídos aromáticos y el estudio del origen de su mutarrotaación. Así, por reacción directa del clorhidrato de la 2-amino-2-desoxi-

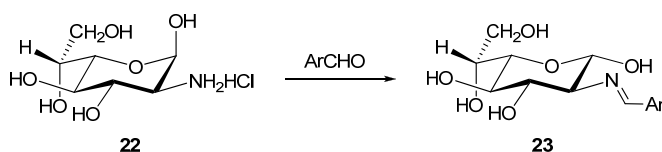
1. Introducción

α -D-glucopiranososa (**7**) con arilaldehídos en disolución acuosa hemos obtenido una amplia variedad de 2-arilimino-2-desoxi- β -D-glucopiranosas (**21**).



Esquema 1.6

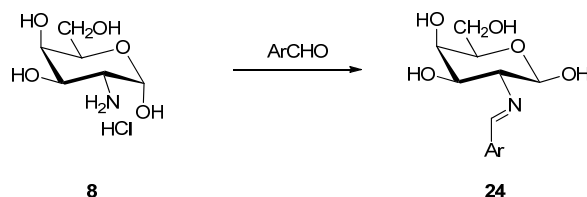
De forma análoga, a partir de la 2-amino-2-desoxi- α -D-glicero-L-gluco-heptopiranososa (**22**) hemos preparado las correspondientes iminas con anomería β (**23**).



Esquema 1.7

Con estas bases de Schiff, junto con otras anteriormente descritas por nuestro grupo de investigación,¹⁶ hemos realizado un estudio de la mutarrotación que muestran estos compuestos en disolución en DMSO. De dicho estudio se desprende que en el equilibrio predomina extensamente el anómero con el grupo hidroxilo ecuatorial; es decir, el anómero β . Por tanto, este es el anómero más estable, a pesar de que el efecto anomérico debe favorecer al anómero α .

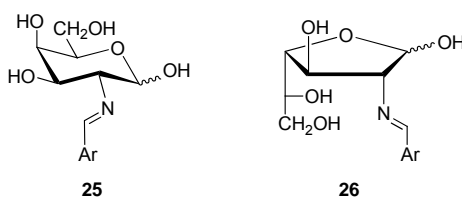
De forma paralela hemos obtenidos las bases de Schiff de la 2-amino-2-desoxi-D-galactosa (D-galactosamina) y aldehídos aromáticos a partir de la condensación del clorhidrato de la 2-amino-2-desoxi- α -D-galactopiranososa (**8**) con benzaldehídos diversamente sustituidos.



Esquema 1.8

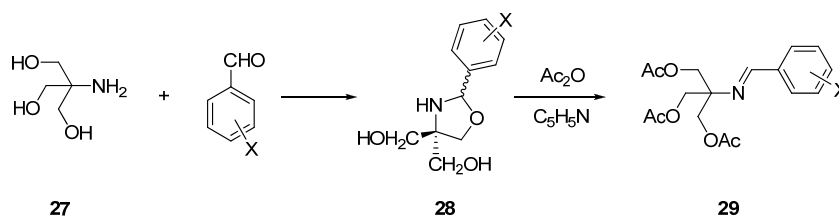
Al igual que en el caso anterior hemos realizado un estudio de la mutarrotación que existe entre los anómeros α y β de las bases de Schiff sintetizadas junto con otras anteriormente preparadas en nuestro Departamento.¹⁶ En este caso al llegar al equilibrio en disolución en DMSO, no solo observamos las iminas piranósicas de configuraciones

anoméricas β y α (**25**), sino que también se forman los anómeros β y α de las iminas furanósicas (**26**). En ambos casos el anómero β es el más estable.



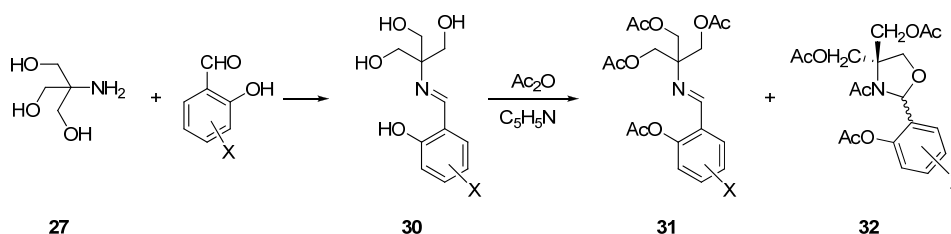
Tras dicho estudio hemos podido concluir, basándonos sobre todo en cálculos teóricos (ver más adelante), que, en gran medida es el disolvente el responsable del comportamiento anomérico en disolución de las iminas derivadas de las 2-amino-2-desoxialdosas anteriores.

Como consecuencia de estos trabajos, estábamos muy interesados en el estudio del curso estereoquímico seguido en la formación de oxazolidinas. Anteriormente en nuestro Departamento se había estudiado la condensación de diversos aldehídos aromáticos con el aminopoliol tris(hidroximetil)metilamina, más conocido como TRIS (**27**), tratando de poner a punto una síntesis corta de *N*-acil-1,3-oxazolidinas.¹⁷ En este trabajo se observó que la reacción con benzaldehídos conducía a las oxazolidinas **28**, pero que en la reacción de acetilación se obtenían las iminas per-*O*-acetiladas **29**.



Esquema 1.9

Sin embargo, cuando la reacción se realizaba con salicialdehídos diversamente sustituidos conducía a la obtención de bases de Schiff (**30**), que al acetilarlas generaban una mezcla de las iminas y oxazolidinas peracetiladas **31** y **32**, respectivamente.

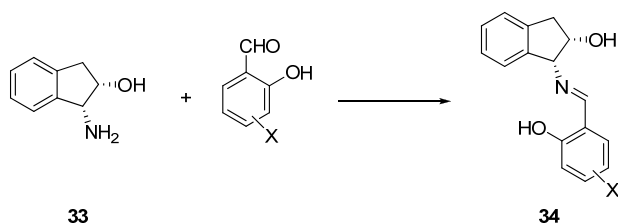


Esquema 1.10

Nos hemos basado en este antecedente y en los resultados descritos en los esquemas 1.1 a 1.5 para estudiar la estereoquímica de la ciclación y hemos utilizado como sustancia modelo, por su rigidez conformacional, el aminopoliol 1-amino-2-indanol. La condensación del

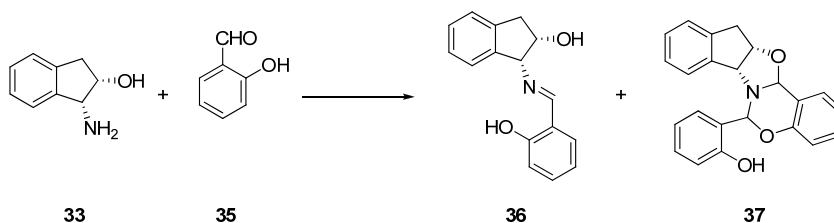
1. Introducción

(1*R*,2*S*)-1-amino-2-indanol (**33**), con los grupos amino e hidroxilo en disposición relativa *cis*, y salicilaldehídos diversamente sustituidos condujo a las correspondientes bases de Schiff (**34**).



Esquema 1.11

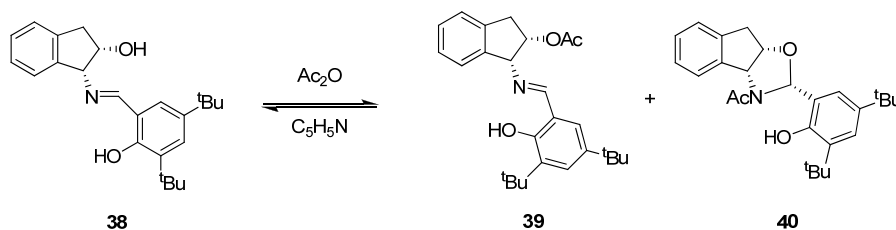
Sin embargo, cuando la reacción se realizó con el salicilaldehído (**35**) no solo se obtuvo la correspondiente imina (**36**), sino que también se formó el producto ciclado **37**, en el que se han generado tres nuevos centros quirales: dos carbonados y un nitrógeno piramidal. Además, **37** presenta también un eje atropisomérico.



Esquema 1.12

De los dieciséis diastereoisómeros posibles (2^4), sólo se forma uno, lo que pone de manifiesto un muy notable curso estereoquímico para esta reacción. Análogamente, al realizar la reacción con el enantiomero de **33**, el (1*S*,2*R*)-1-amino-2-indanol se obtuvieron los productos enantioméricos de **36** y **37**.

La acetilación de la imina **38**, derivada del (1*R*,2*S*)-1-amino-2-indanol y el 3,5-diterc-butilsalicilaldehído, condujo a una mezcla de la correspondiente imina **39** y de la oxazolidina peracetilada **40**, que se forma con elevada estereoselectividad.

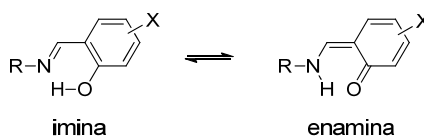


Esquema 1.13

Cuando se partió del aminopoliol enantiomérico, (1*S*,2*R*)-1-amino-2-indanol, la reacción transcurrió de forma similar y se formaron los dos productos enantioméricos de **39** y **40**. En contraste, cuando se utilizó la imina diastereoisomérica derivada del (1*R*,2*R*)-1-imino-2-indanol

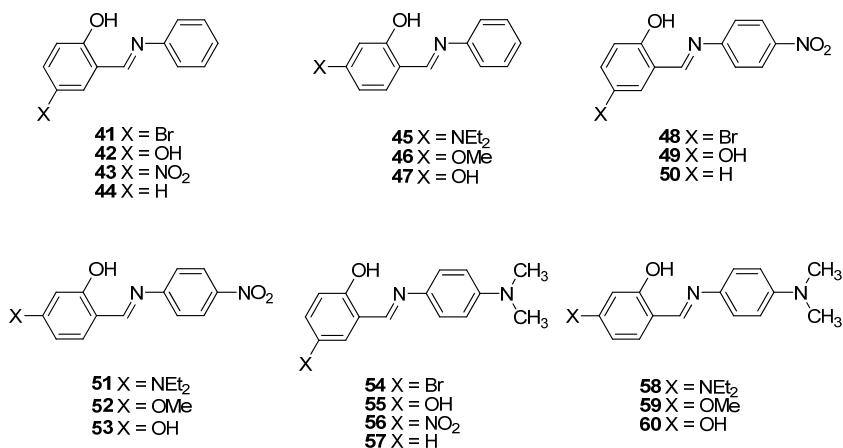
tan solo obtuvimos la imina acetilada, debido seguramente a la disposición geométrica *trans* de los grupos amino e hidroxilo.

En una Tesis Doctoral anterior se realizó un detallado estudio del sistema tautomérico que presentan las saliciliminas derivadas de TRIS, obteniéndose a través de correlaciones de Hammett la confirmación experimental de que el sistema tautomérico de imina-enamina de estas bases de Schiff actúa como una unidad.¹⁷ Además, se proponía un método, que permite predecir, en función del carácter electrónico de los sustituyentes y de su posición relativa con respecto al sistema tautomérico, la estructura, de imina o de enamina, que en disolución adoptarán estos aductos.



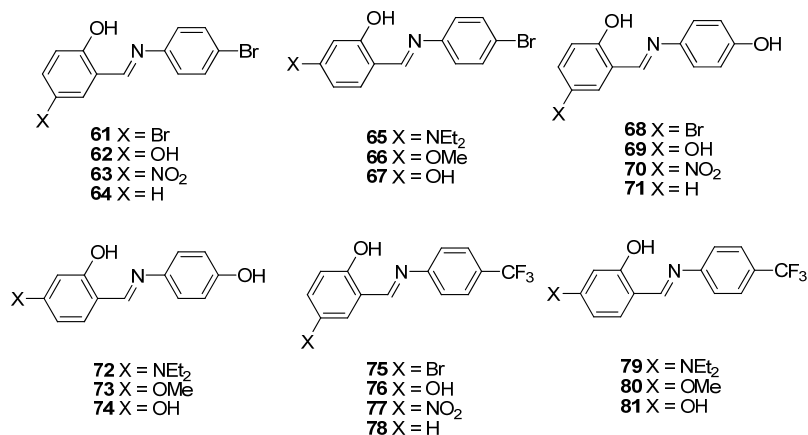
Esquema 1.14

Hemos aplicado estudios similares a las iminas derivadas de 2-hidroxiacetofenonas **18** y de 1-amino-2-indanol **34**, preparadas en esta Tesis Doctoral, que confirman las conclusiones anteriormente alcanzadas. Sin embargo, estos estudios se han aplicado siempre a saliciliminas derivadas de aminas alifáticas. Con objeto de ampliar dicho estudio a saliciliminas derivadas de aminas aromáticas hemos sintetizado y estudiado una amplia variedad de dichas iminas, derivadas de anilinas diversamente sustituidas (**41-60**).



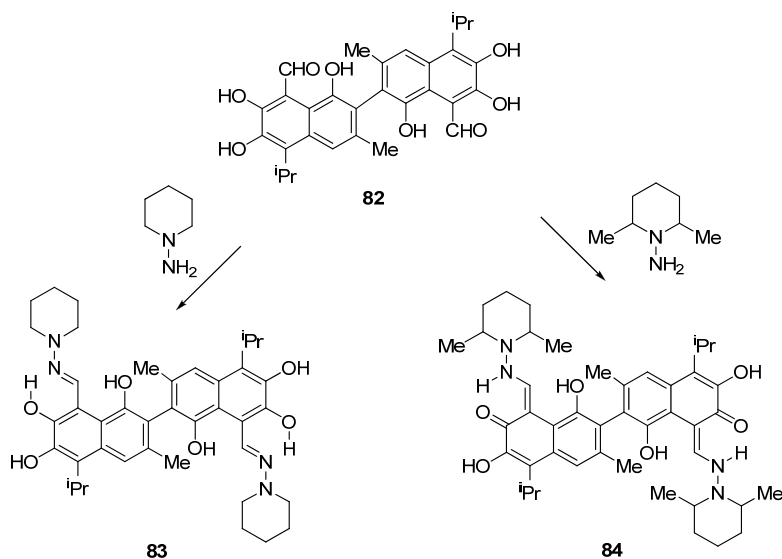
Los datos de estos 20 compuestos se unieron a los proporcionados por **61-81**, compuestos previamente preparados en nuestro Departamento.¹⁸

1. Introducción



Este estudio muestra como el resto aromático sobre el átomo de nitrógeno, no importa la naturaleza electrónica de los sustituyentes que porte dicho anillo aromático, favorece una estructura de imina para estos compuestos en disolución.

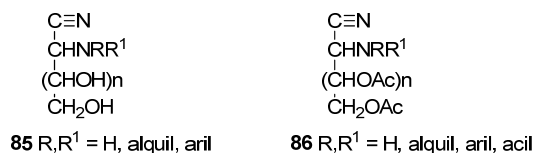
Otros sustituyentes sobre dicho átomo de nitrógeno favorecen aún más la estructura de imina frente a su enamina tautómera. Este es el conocido caso de las hidrazonas de aldeídos: cuando el sustituyente sobre el nitrógeno imínico es otro átomo de nitrógeno, sólo una estructura de hidrazona (imínica) es detectada, tanto en estado sólido como en disolución. Con objeto de arrojar luz sobre este comportamiento y basándonos en propuestas realizadas en trabajos anteriores,¹⁹ en la presente Tesis Doctoral hemos utilizado el gossypol (**82**) para sintetizar hidrazonas a partir de *N*-aminopiperidina y 2,6-dimetil-*N*-aminopiperidina. Una búsqueda bibliográfica nos confirmó que las hidrazonas formadas por el gossypol solo poseen forma de imina (hidrazona).



Esquema 1.15

Como era de esperar, la condensación con la *N*-aminopiperidina condujo a una estructura de imina (**83**). Sin embargo, cuando la condensación se realizó con 2,6-dimetil-*N*-aminopiperidina la estructura encontrada en estado sólido es de enamina (**84**), existiendo en disolución un equilibrio entre los dos tautómeros. Además de una detenida determinación estructural hemos realizado, a través de cálculos teóricos DFT, un exhaustivo estudio de estas iminas: análisis conformacional, tautomería, puentes de hidrógeno intramoleculares, etc.

Finalmente, como consecuencia del estudio bibliográfico mostrado en el apartado 2 de los Antecedentes, hemos realizado una determinación estructural exhaustiva de los derivados acilados (**86**) de 2-amino-2-desoxialdononitrilos (**85**), productos de los que apenas existen datos estructurales disponibles. Para ello hemos preparado y estudiado diversos 2-amino, 2-alquilamino, 2-fenilamino y 2-acetamido-2-desoxihexono y heptononitrilos acilados, corrigiéndose estructuras erróneas descritas en la literatura.



Además, en todos estos trabajos hemos realizado cálculos teóricos de alto nivel para tratar de encontrar y racionalizar los resultados experimentales observados. Así, hemos estudiado las estabilidades relativas de las posibles especies participantes y los estados de transición implicados en las reacciones. Para determinar dichas estabilidades se realizaron cálculos DFT²⁰ usando el programa Gaussian09²¹ con el conjunto de bases 6-31G(d)²² y 6-311G(d,p)²³ y se optimizaron las geometrías en el vacío con los métodos B3LYP y M06-2X²⁴ sin restricción geométrica alguna. También se determinó el papel del disolvente mediante tres métodos: simulando su efecto mediante métodos continuos, en concreto el método SMD;²⁵ métodos discretos, considerando explícitamente las moléculas de disolvente, y métodos mixtos, en los que se aplican sucesivamente los dos anteriores.

Existen diversas y exhaustivas revisiones sobre la química de aminoazúcares reductores,²⁶ pero ninguna sobre aminopolioles. Por eso, en los Antecedentes de esta Tesis Doctoral se hace una revisión sobre los aminopolioles derivados de azúcares y, aunque esta no es exhaustiva, ofrece una panorámica general sobre su presencia e importancia en la naturaleza, su síntesis, su química y sus aplicaciones.

La descripción de toda la investigación antes citada queda recogida en el apartado de Nuevas Investigaciones, ofreciéndose también unos pequeños antecedentes antes de cada capítulo.

1. Introducción

Finalmente, los datos experimentales y estructurales pueden encontrarse en la Parte Experimental, finalizando con las Conclusiones más destacadas alcanzadas.

La bibliografía se ofrece individualmente en cada capítulo.

Bibliografía

- ¹ S. Borman, *Chem. Eng. News*, **1990**, July 9, p. 9.
- ² a) F. W. Lichtenthaler, S. Mondel *Pure & Appl. Chem.* **1997**, *69*, 1853-1866; b) J. H. Clark, F. E. I. Deswarte ed., *Introduction to Chemicals from Biomass*, Wiley, 2008.
- ³ K. Hill, O. Rhode, *Fett/Lipid* **1999**, *101*, 25-33.
- ⁴ D. T. Coxon, A. M. C. Davies, G. R. Fenwick, R. Self, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 495-498.
- ⁵ M. E. Tate, J. G. Ellis, A. Kerr, J. Tempe, K. E. Murray, K. J. Shaw, *Carbohydr. Res.*, **1982**, *104*, 105-120.
- ⁶ a) J. G. Ellis, M. M. Ryder, M. E. Tate. *Mol. Gen. Genet.*, **1984**, *195*, 466-473; b) W. S. Chilton, A. M. Stomp, V. Beringue, H. Bouzar, V. Vaudequin-Dransart, A. Petit, Y. Dessaux, *Phytochemistry*, **1995**, *40*, 619-628.
- ⁷ S.-B. Hong, S. K. Farrand, *J. Bacteriol.*, **1996**, *178*, 2427-2430.
- ⁸ Ver por ejemplo: F. Kagan, US Pat. N° 2.808.403 (**1957**); *ibid.*, 2.870.139 (**1959**).
- ⁹ F. W. Holly, E. W. Peel, R. Mozingo, K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, *72*, 5416-5418.
- ¹⁰ F. Kagan, M. A. Rebenstorf y R. V. Heinzelman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 3541-3544.
- ¹¹ a) J. K. N. Jones, M. B. Perry, J. C. Turner, *Can., J. Chem.* **1962**, *40*, 503-510; b) W. A. Szarek, J. K. N. Jones, *Can. J. Chem.*, **1964**, *42*, 20-24.
- ¹² P. Deslonchamp, *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*, Pergamon, Oxford, 1983.
- ¹³ E. Juaristi, *Introduction to Stereochemistry and Conformational Analysis*, John Wiley, New York, 1991
- ¹⁴ M. Ávalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, M. E. Ligth, J. C. Palacios, E. M. S. Pérez *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 661-672.
- ¹⁵ R. F. Martínez, M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, M. E. Light, J. C. Palacios, E. M. S. Pérez, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 6377-6386.
- ¹⁶ E. M. S. Pérez. "Estudios conformacionales y estereoelectrónicos en iminas derivadas de 2-amino-2-desoxialdosas" Tesis Doctoral , Universidad de Extremadura, **2006**.
- ¹⁷ R. F. Martínez. "Preparación y aplicaciones sintéticas de iminas y oxazolidinas derivadas de aminoazúcares y aminopolioles." Tesis Doctoral, Universidad de Extremadura, **2010**.

- ¹⁸ María J. Carrizosa “Síntesis y correlaciones estructura - reactividad en nuevas saliciliden anilinas.” Trabajo Fin de Carrera, Facultad de Ciencias, Universidad de Extremadura, **2011**.
- ¹⁹ a) R. F. Martínez, M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, M. E. Light, J. L. Jiménez, J. C. Palacios, E. M. S. Pérez, V. Rastrojo *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2025-2034; b) R. F. Martínez, M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, M. E. Light, J. L. Jiménez, J. C. Palacios, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2319-2329.
- ²⁰ a) R. G. Parr, W. Yang, *Density-functional theory of atoms and molecules*; Oxford Univ. Press: Oxford, **1989**; b) J.K. Abanowski, J. W. Andzelm, Eds. *Density Functional Methods in Chemistry*; Springer-Verlag: New York, **1991**; c) J. Andzelm, E. Wimmer, *J. Chem. Phys.*, **1992**, *96*, 1280-1303; d) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **1992**, *96*, 2155-2160; e) P. M. W. Gill, B. G. Johnson, J. A. Pople, M. Frisch, *J. Chem. Phys. Lett.*, **1992**, *197*, 499-505; f) G. E. Scuseria, *J. Chem. Phys.*, **1992**, *97*, 7528-7530; g) C. Sosa, C. Lee, *J. Chem. Phys.*, **1993**, *98*, 8004-8011; h) P. J. Stephens, F. J. Devlin, M. J. Frisch, C. F. Chabalowski, *J. Phys. Chem.*, **1994**, *98*, 11623-11627.
- ²¹ Gaussian 09, Revision A.1, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery Jr, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.
- ²² a) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 75; b) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652.
- ²³ a) A. D. McLean, G. S. Chandler, *J. Chem. Phys.*, **1980**, *72*, 5639-5648; b) K. Raghavachari, J. S. Binkley, R. Seeger, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.*, **1980**, *72*, 650-654.
- ²⁴ Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.*, **2008**, 215-241.
- ²⁵ A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B*, **2009**, *113*, 6378-6396.
- ²⁶ a) D. Horton, In *The Amino Sugars*; R. W. Jeanloz, Ed.; Academic Press: New York, **1969**; Vol. IA, Cap. 1, pp 3-211; b) D. Horton; J. D. Wander, In *The Carbohydrates*; W. Pigman, D. Horton, J. D. Wander, Eds.; Academic Press: New York, **1980**; Vol. IB, Cap. 16, pp 643-760.

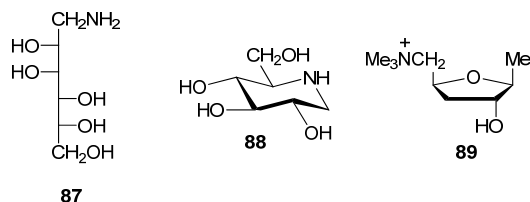
2. Antecedentes

Se han publicado diversas revisiones y monografías sobre la química de aminoazúcares reductores, con especial énfasis en la D-glucosamina (2-amino-2-desoxi-D-glucopiranososa), pero no tenemos noticia de ninguna dedicada a los aminopolioles derivados de azúcares. Por este motivo estamos realizando una exhaustiva revisión de su química y aplicaciones, de la cual ofrecemos un resumen a continuación.

2.1. Los aminopolioles en la naturaleza.

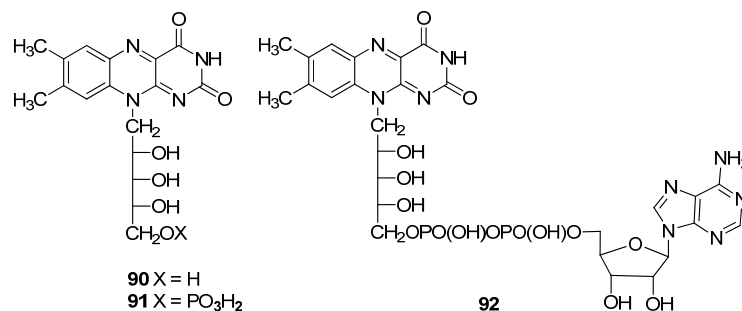
La D-galactamina (**2**) se ha encontrado en la *Amaryllis belladonna*, una bulbácea procedente del sur de África, tóxica por su alto contenido en alcaloides; mientras que la D-manosamina (**87**) ha sido aislada como un subproducto menor de *Streptomyces lavendulae*, la cual produce moranolina **88** (1-desoxi-norjirimicina), un fuerte inhibidor de α -glucosidasas. Esto sugiere que **87** está estrechamente implicada en la biosíntesis de la 1-desoxi-norjirimicina (**88**).¹ Además, **88** se ha aislado de la raíz de la morera (*Morus bombycis*).²

La L(\pm)-muscarina (**89**), un aminopoliole cíclico cuaternario aislado de la *Amanita muscaria*, es un producto natural que se encuentra en ciertos hongos, especialmente en las especies *Inocybe* y *Clitocybe*. Fue la primera sustancia aislada que provocaba una profunda activación del sistema nervioso parasimpático periférico, pudiendo producir convulsiones e incluso la muerte.³

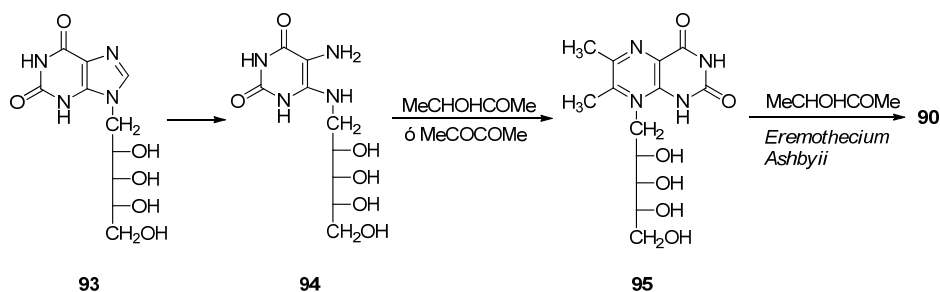


También se han encontrado 1-amino-1-desoxialditoles formando parte de algunos productos naturales de gran significación biológica. Un caso de especial interés, probablemente el más importante, es el que presenta la riboflavina, también conocida como vitamina B₂ (**90**), cuya unión a una molécula de fosfato genera el flavin mononucleótido (FMN, **91**) y su unión con adenin mononucleótido (AMN) forma el flavin adenin dinucleótido (FAD, **92**), producto implicado en reacciones de oxidación-reducción en las células. En todos estos productos se identifica la presencia de una unidad de 1-amino-1-desoxi-D-ribitol.⁴ Debido a su actividad biológica se ha preparado una amplia variedad de compuestos análogos para ser usados como antagonistas de la riboflavina.

2.1. Los aminopolióles en la naturaleza

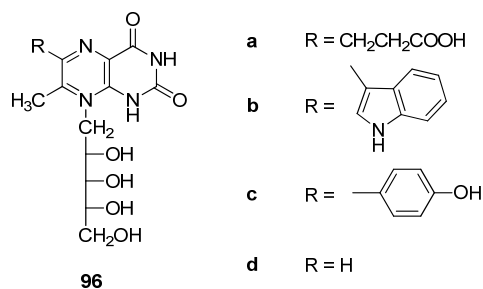


Masuda aisló la 6,7-dimetilribolumazina (**95**) a partir del micelio del hongo *Eremothecium ashbyii* y ha establecido que es un intermedio en la biosíntesis de la riboflavina, relacionado con el derivado purínico **93** a través de la secuencia indicada en el Esquema 2.1⁵

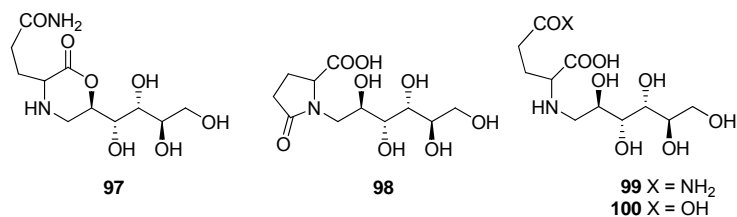


Esquema 2.1

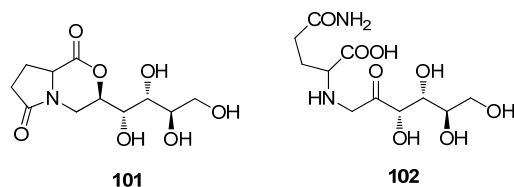
Posteriormente, Takeda y Hayakawa aíslan de un cultivo de *Achromobacter petrophilum* las ribitillumazinas **96b**, **96c**⁶ y Suzuki y Goto, de un cultivo de *Pseudomonas ovalis*, además de **96b** y **96c**, aíslan **96a** (putidolumacina) y **96d**; cuya estructura confirman por síntesis.⁷



Otro caso interesante lo presentan la agropina (**97**), el ácido agropínico (**98**), la manopina (**99**) y el ácido manopínico (**100**), que representan ejemplos de algunas sustancias aisladas de tumores vegetales. La primera sustancia constituye hasta el 7% del peso seco de algunos tumores vegetales inducidos por la bacteria *Agrobacterium tumefaciens*. En sus estructuras se identifican el ácido L-glutámico o la L-glutamina y el 1-amino-1-desoxi-D-manitol.⁸

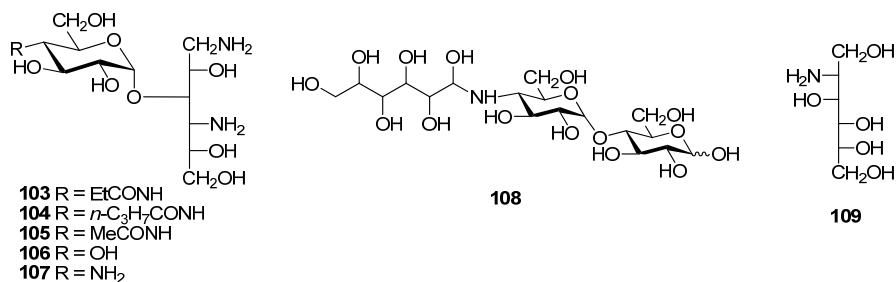


La estructura bicíclica (**101**) fue inicialmente propuesta para la agropina,⁸ pero fue corregida posteriormente por Tate y *col.*⁹ Estos productos se forman por condensación de la L-glutamina con D-glucosa y reordenamiento de Amadori al fructosilderivado **102**, conocido como santhopina, que se ha aislado de medios naturales y se ha demostrado que es el intermedio tanto en la biosíntesis como en la degradación enzimática de la manopina. La reducción posterior de la santhopina produce la manopina con inversión de la esteoquímica del C-2 respecto de la D-glucosa de partida.¹⁰



Se han preparado y analizado una amplia variedad de análogos de la manopina como sustratos de la enzima manopina ciclasa, encargada de transformar la manopina en agropina.¹¹

Los antibióticos aminopoliólicos sorbistinas A1 (**103**), A2 (**104**), B (**105**), C (**106**) y D (**107**) producidos y aislados de una cepa de *Pseudomonas sorbicinii*, son glicósidos del 1,4-diamino-1,4-didesoxi-D-sorbitol. Los tres primeros han mostrado una actividad intrínseca moderada contra una amplia gama de especies bacterianas e inhibió la mayoría de los organismos resistentes a los antibióticos aminoglicosídicos.¹² Recientemente Meng y *col.*¹³ han aislado el SF638-1 (**108**), producido por *Streptomyces sp. PW638*, un nuevo amino-oligosacárido que muestra una cadena aminopoliólica y actúa como un inhibidor mixto no competitivo de HPA con un valor K_i del mismo orden de magnitud que el que presenta la acarbosa.



2.1. Los aminopolioles en la naturaleza

Además, **108** mostró un efecto supresor sobre la hidrólisis del almidón y la elevación postprandial de la glucosa en sangre y puede tener un potencial interés como novedoso agente terapéutico para el tratamiento de la diabetes.

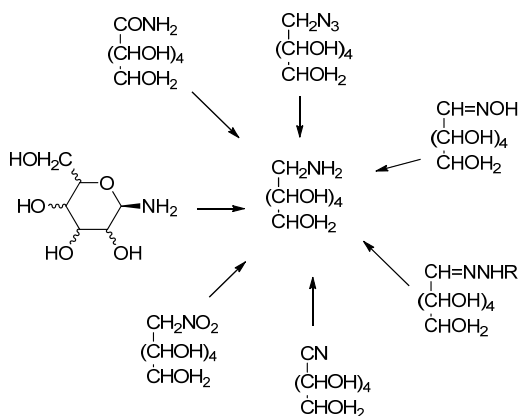
El 2-amino-2-desoxi-D-manitol (**109**) se produce a partir de una cepa de microorganismos del género *Streptomyces* o una cepa mutante de la misma.¹⁴

2.2. Síntesis de aminopolioles derivados de carbohidratos.

Aunque se han desarrollado diversas estrategias sintéticas para obtener aminopolioles, nosotros estamos interesados en aminopolioles derivados de azúcares, por tanto, procedentes de fuentes renovables, que portan la función amino en el primer o segundo carbono de la cadena carbonada, es decir, 1-amino-1-desoxipolioles y 2-amino-2-desoxipolioles, así como en diaminopolioles con los grupos amino en posiciones 1, 2 y en las posiciones de principio y fin de la cadena poliólica (α,ω -diaminopolioles).

2.2.1. Síntesis de monoaminopolioles.

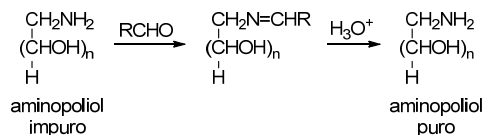
Como los aminopolioles son sustancias saturadas, el método de preparación más extendido consiste en la reducción de derivados apropiados, generados a partir de azúcares reductores y aminas o productos nitrogenados. En el Esquema 2.2 se recogen algunas de las materias de partida más utilizadas en la síntesis de aminopolioles



Esquema 2.2

El método de separación más común de los aminopolioles, de otros derivados reducidos presentes en el medio de reacción, consiste en la cristalización como base libre o como una sal. En el caso de que ésta no ocurra, se preparan las iminas o bases de Schiff

insolubles, que tras su purificación e hidrólisis posterior en medio ácido permiten recuperar el aminopoliol, generalmente como una sal (Esquema 2.3). El derivado imínico más utilizado es el salicilidénderivado.¹⁵



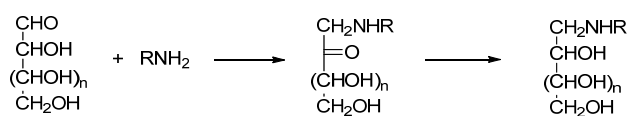
Esquema 2.3

En la reacción de los azúcares con el amoniacio ninguno de los grupos hidroxilos se sustituye por un grupo amino bajo condiciones suaves, sin embargo el grupo carbonilo de una aldosa o cetosa se amina y por reducción forma selectivamente, por ejemplo, glucamina¹⁶ o isomaltamina.¹⁷ Así, monosacáridos simples, como la glucosa, se convierten con amoniacio líquido en *N*-glucósidos (iminas), seguido por hidrogenación a la amina (glucamina) sobre un catalizador metálico, generalmente Ni.¹⁶

Por ejemplo, Ling y Nanji informaron de la hidrogenación sobre Ni-Raney de la *D*-glucosa con amoniacio para formar *D*-glucamina¹⁸ y también utilizaron la reducción electrolítica y la amalgama de aluminio. Se concedió una patente a Flint y Salzberg¹⁹ que cubría la hidrogenación sobre Ni-Raney de monosacáridos en presencia de amoniacio.

La reacción funciona sin problemas a 50-100 °C y 120 bares.²⁰ El *N*-glucósido intermedio es lábil, especialmente en presencia de agua, y susceptible de caramelización (reacción de Maillard). Por lo tanto, se requiere una alta tasa de hidrogenación para acortar el tiempo de vida de la imina. Por otra parte, si se aplican condiciones más severas para la hidrogenación, mayor es la tendencia a formar productos de fragmentación, tales como etanolamina y diamina o etano. Sin embargo, en la aminación de monosacáridos en condiciones optimizadas se obtuvo alrededor del 90% de selectividad en las polihidroxiaminas primarias deseadas.¹⁶ El proceso permite incluso el uso de agua como disolvente sin formación de aminas secundarias. Las reacciones secundarias posibles son la isomerización, la reacción retro-aldólica, β -eliminación, reordenamiento de Amadori y Heyns o la reacción de Maillard.²¹

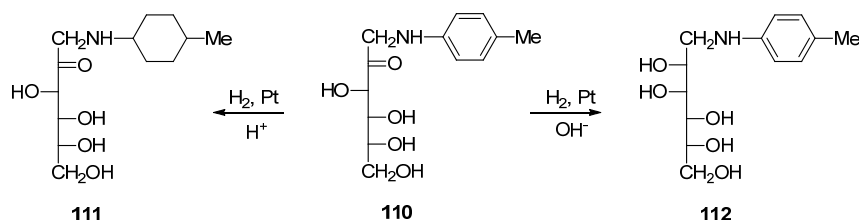
La hidrogenación de las 1-alkilamino- y 1-arilamino-1-desoxicetosas, obtenidas por reordenamiento de Amadori a partir de aldosas y alquil o arilamines, también produce aminopoliolos *N*-sustituídos. El resultado de la reducción depende de las condiciones de reacción.²²



Esquema 2.4

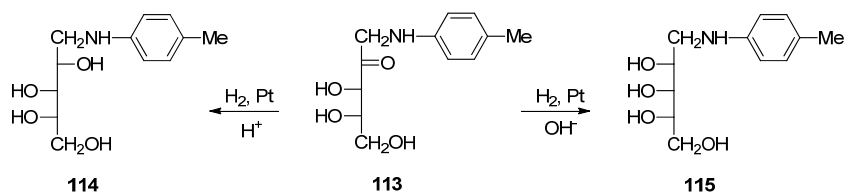
2.2. Síntesis de aminopoliolios derivados de carbohidratos

La reducción de la 1-desoxi-1-piperidin-D-fructosa produce predominantemente la 1-desoxi-1-piperidin-D-glucamina, mientras que la hidrogenación de 1-desoxi-1-amilamino-D-fructosas produce predominantemente D-manaminas.²³ Así, Weigand²⁴ ha mostrado que la reducción catalítica de la 1-*p*-tolilamino-1-desoxi-D-fructosa (**110**) en disolución ácida tiene lugar solamente en el anillo aromático (**111**), pero en disolución neutra o alcalina se forma *N*-*p*-tolil-D-manamina (**112**, 1-desoxi-1-*p*-tolilamino-D-manitol).



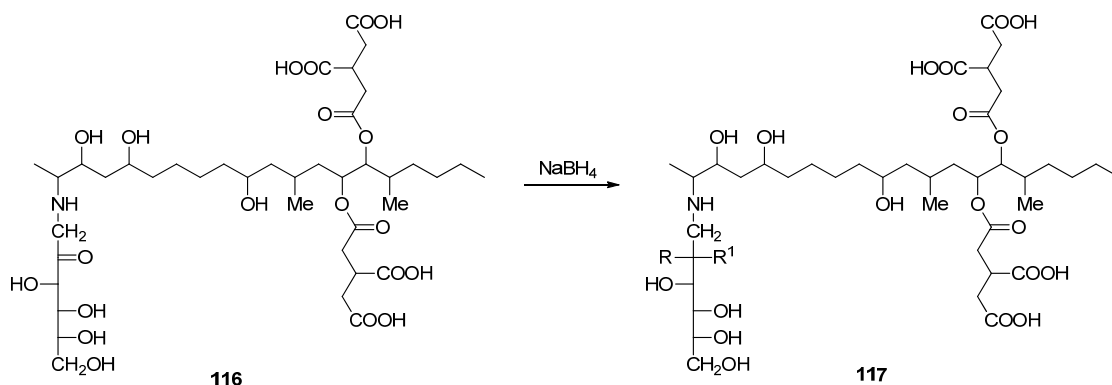
Esquema 2.5

Sin embargo, la reducción de la 1-desoxi-1-*p*-tolilamino-L-ribulosa (**113**) en medio ácido produce 1-desoxi-1-*p*-tolilamino-L-arabinitol (**114**), pero en medio alcalino produce el L-ribitol derivado (**115**).²⁴



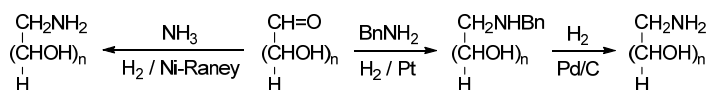
Esquema 2.6

Con otros métodos de reducción se obtienen resultados análogos; así, cuando el aducto de la D-glucosa y la valina se reduce con borohidruro sódico, se obtiene una mezcla de los correspondientes derivados del D-glucitol y el D-manitol de la valina.²⁵ También Poling y *col.* llevan a cabo la reducción con borohidruro sódico de la *N*-(1-desoxi-D-fructos-1-il)fumonisina B1, (**116**), obtenida por condensación de la fumonisina B1 con glucosa y posterior reordenamiento de Amadori. La reducción produce una mezcla de *N*-(1-desoxiglucit-1-il)fumonisina B1 (**117**, R = H, R¹ = OH) y *N*-(1-desoximanit-1-il)fumonisina B1 (**117**, R = OH, R¹ = H).²⁶



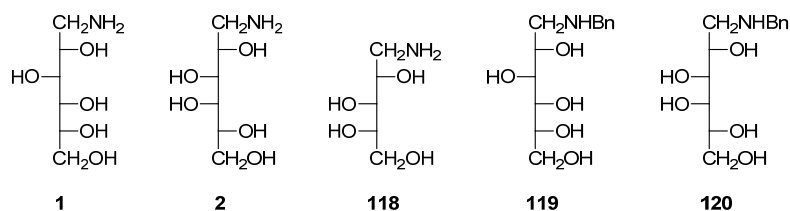
Esquema 2.7

Holly y *col.*, por tratamiento de un azúcar con amoníaco e hidrogenación de la glicosilamina formada en presencia de Ni-Raney, han preparado los 1-amino-1-desoxialditoles de configuraciones *D-gluco* (**1**), *D-galacto* (**2**) y *D-arabino* (**118**).²⁷ Kagan y *col.* han utilizado además un segundo procedimiento donde primero se forma el *N*-bencilaminoalditol, por tratamiento del monosacárido con bencilamina e hidrogenación en presencia de Pt, y posterior hidrogenólisis del grupo bencilo en presencia de Pd/C (Esquema 2.8).²⁸



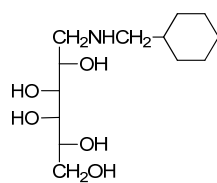
Esquema 2.8

Realizan el aislamiento, purificación y caracterización de los 1-amino-1-desoxialditoles formados a través de los 1-desoxi-1-salicilidenamino-D-alditoles correspondientes. Así, han preparado además de los aminoalditoles de configuraciones *D-gluco* (**1**) y *D-galacto* (**2**), sus *N*-bencilderivados (**119** y **120**).

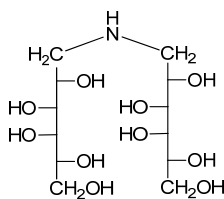


También aíslan como subproductos la *N*-ciclohexilmetil-D-galactamina (**121**) y la *bis*(*D*-galactitol)amina (**122**). El primero, resultado de la hidrogenación del anillo aromático, se forma cuando, después de la hidrogenación con Pt, se lleva a cabo la hidrogenación con Pd/C sin haber aislado previamente la *N*-bencil-D-galactamina intermedia (**120**). La hidrogenación de la *bis*(*D*-galactopiranosil)amina, producto secundario en la reacción de la *D*-galactosa con amoníaco, produce **122**.

2.2. Síntesis de aminopoliolios derivados de carbohidratos

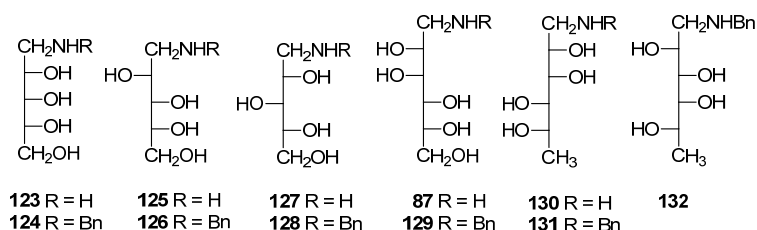


121



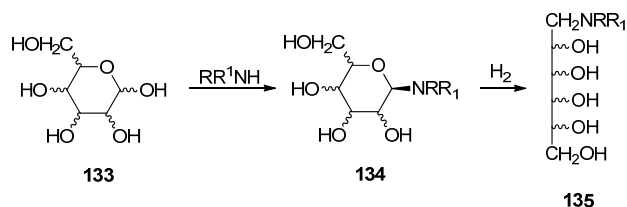
122

El procedimiento puesto a punto por Holly y Kagan ha sido ampliamente utilizado por diversos investigadores.²⁹ Así, Norrild y *col.* han descrito la preparación de los 1-amino- y 1-bencilamino-2-desoxialditoles de configuraciones *D-ribo* (**123**, **124**), *D-arabino* (**125**, **126**), *D-xilo* (**127**, **128**), *D-mano* (**87**, **129**) y *D-ramno* (**130**, **131**), y los ya descritos de configuraciones *D-gluco* (**1**, **119**) y *D-galacto* (**2**, **120**);³⁰ mientras que Pompipon, Bugianesi y Shen preparan los 1-bencilamino-1-desoxialditoles de configuraciones *D-mano* (**129**), *D-gluco* (**119**), *D-galacto* (**120**), *D-ribo* (**124**) y el 1-bencilamino-2,6-didesoxi-L-galactitol (**132**).³¹



Más recientemente, el método de Holly y Kagan es aplicado por Kiessling y *col.* a la D-glucosa marcada con ¹³C y por aminación reductiva con bencilamina obtienen *N*-bencil-D-glucamina,³² que por hidrogenolisis catalizada por Pd produjo D-glucamina marcada con ¹³C.³³

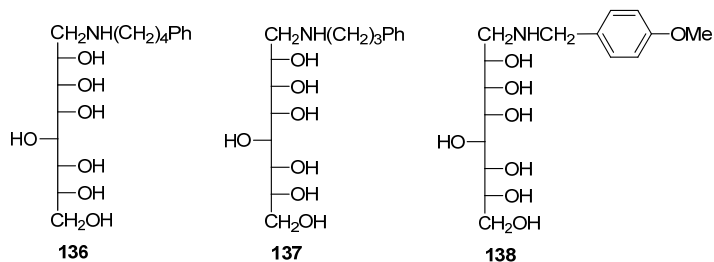
En general, la reducción de las glicosilaminas (**134**), obtenidas por reacción de un azúcar (**133**) con aminas primarias o secundarias, conduce a un 1-alkilamino- o 1-dialquilamino-1-desoxialditol (**135**) (Esquema 2.9). De esta forma se ha sintetizado una amplia variedad de estos derivados.^{30,34}



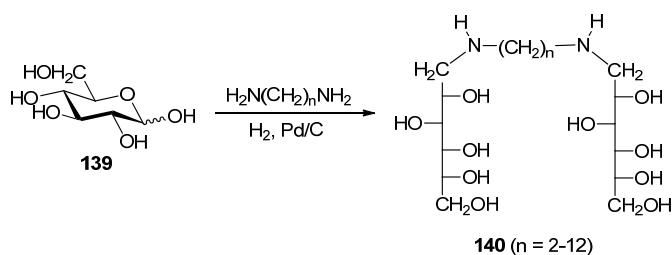
Esquema 2.9

Diversos investigadores han preparado alquilaminoalditoles por aminación reductiva de monosacáridos.³⁵ Así, Singh y *col.* preparan tres *D-gluco-L-talo*-octaminas *N*-sustituidas (**136**-

138) por hidrogenación catalítica con PtO_2 de las iminas derivadas de la *D*-gluco-*L*-talo-octosa con 4-fenilbutilamina, 3-fenilpropilamina y 4-metoxibencilamina.³⁶

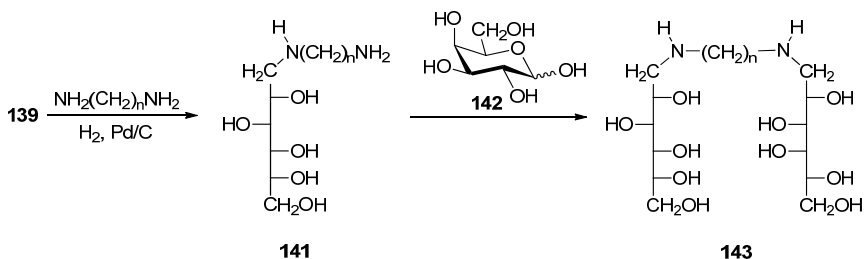


Jones y *col.* preparan diversas alquil y bencilglicaminas realizando la hidrogenación con PtO_2 que, como ya hemos visto, respeta los grupos bencilicos.³⁷ Wagenaar y *col.* utilizan este procedimiento para sintetizar en un solo paso derivados bola-anfífilos a partir de diversos monosacáridos y diaminas.³⁸ En el Esquema 2.10 se indican, como ejemplo, algunos derivados (**140**) de la *D*-glucosa (**139**).



Esquema 2.10

Controlando las cantidades de aldosa y de diamina preparan los aminopolioles anfífilos **141**, que se pueden condensar con otra aldosa diferente obteniéndose bola-anfífilos mixtos, es decir, con cadenas poliólicas diferentes, como por ejemplo **143** (n = 6) a partir de *D*-galactosa (**142**) (Esquema 2.11).³⁹ También Engberts utiliza este procedimiento para obtener estructuras como **141** con n = 4 y 6.⁴⁰

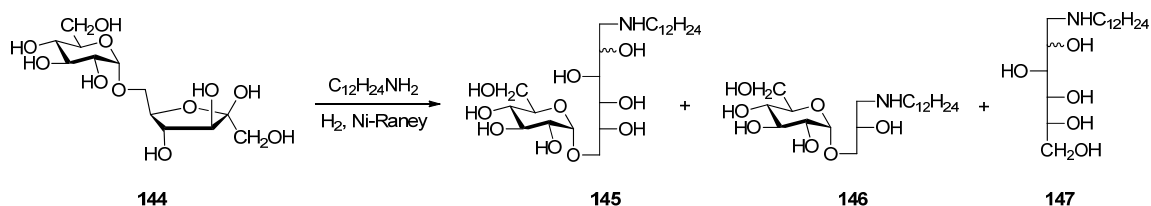


Esquema 2.11

De forma análoga, para producir derivados azucarados anfífilos, se ha realizado la reducción del ceto-disacárido isomaltulosa [6-O-(α -*D*-glucopiranosil)-*D*-fructosa o palatinosa,

2.2. Síntesis de aminopoliolios derivados de carbohidratos

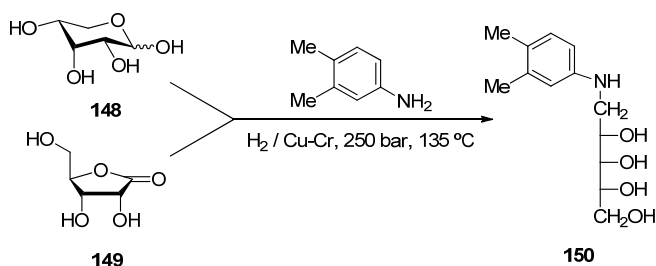
144] y *n*-dodecilamina, obteniéndose como producto mayoritario **145**, acompañado de **146** y **147** (proporciones 66:29:5, respectivamente).⁴¹



Esquema 2.12

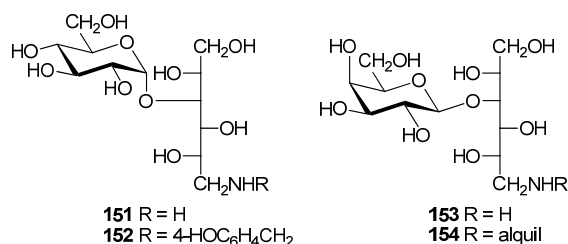
Es evidente que en la formación de **145** tiene lugar un reordenamiento de Amadori⁴² antes o al mismo tiempo que tiene lugar la reducción, mientras que **146** resulta de la rotura de la isomaltulosa y **147** de la hidrólisis de **145**.

También por hidrogenación catalítica, Jampolsky y Wuest,⁴³ y posteriormente Scholz,⁴⁴ sintetizan la *N*-(3,4-dimetilfenil)-*D*-ribamina (**150**), producto intermedio en la síntesis de la riboflavina (**90**), tanto a partir de *D*-ribosa (**148**) como de *D*-ribonolactona (**149**) (Esquema 2.13).



Esquema 2.13

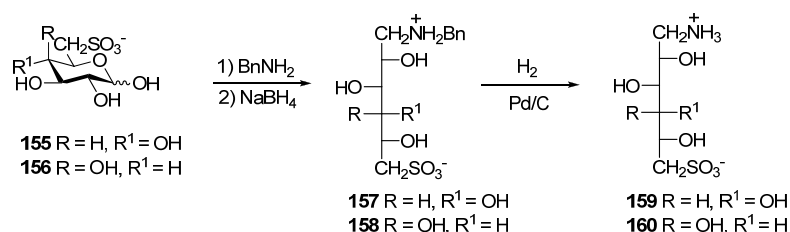
La *D*-glucamina (1-amino-1-deoxy-*D*-glucitol, **1**, 83%), *D*-maltosamina (4-*O*- α -*D*-glucopiranosil-1-amino-1-deoxy-*D*-glucitol, **151**, 75%), y *D*-lactosamina (4-*O*- α -*D*-galactopiranosil-1-amino-1-deoxy-*D*-glucitol, **153** (R = H), 78%) se prepararon por aminación reductiva de azúcares y acetato amónico en presencia de cianoborohidruro sódico por modificación del método de Hase y *col.*⁴⁵ En cambio, la aminación reductiva de la *D*-lactosa y diversas alquilaminas primarias [R = $CH_3(CH_2)_n-$; (n = 2, 6, 11)] con Pt/C⁴⁶ o con cianoborohidruro sódico⁴⁷ condujo a los correspondientes 1-alkilamino-1-desoxilactoles (**154**). La tiramina-celobiosa (**152**) se sintetizó por dos rutas diferentes: (a) siguiendo el protocolo de Pittman⁴⁸ y (b) el procedimiento elaborado por Sinn *et al.*, más rápido, por aminación reductiva de celobiosa y tiramina con $NaBH_3CN$.⁴⁹



Sin embargo, Wilk y *col.* utilizan Ni-Raney y alta presión para obtener el *N*-metil derivado **154** (R = Me).⁵⁰ Otros 1-alquilamino-1-desoxilactitoles se han obtenido hidrogenando con PtO₂ o con Ni-Raney (**154**, R = ciclohexilmetil, 2-morfolinoetil y 3-morfolinopropil).⁵¹ Además, como la hidrogenación con Pt y con Ni Raney respeta los grupos bencilo, Jones y *col.* preparan *N*-bencil-4-*O*-(β-D-galactopiranosil)-D-glucaminas (**154**, R = Bn, 4-MeC₆H₄CH₂, 3,4-Me₂C₆H₃CH₂) por hidrogenación de las glicosilaminas formadas entre la lactosa y bencilaminas.^{51,52}

La preparación de *N*-n-octil-D-glucamina, utilizada en la industria farmacéutica para la resolución de mezclas racémicas de algunos fármacos, ha sido extensamente investigada por hidrogenación catalítica de n-octilamina con D-glucosa usando Ni-Raney, pero el rendimiento es bajo.⁵³ Un catalizador complejo de paladio y MgO soportado en un polímero de melamina-formaldehído ha resultado ser un catalizador mejor, obteniéndose el mayor rendimiento en la preparación de *N*-n-octil-D-glucamina (58%).⁵⁴

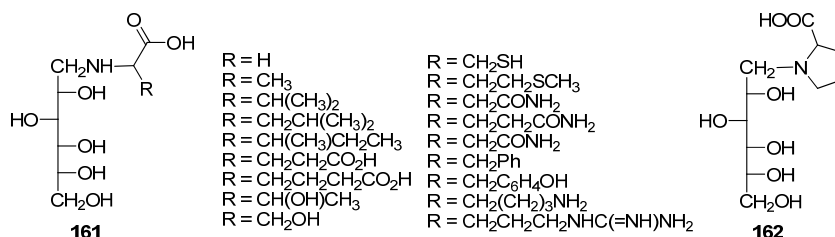
Fuentes y *col.* transforman la 6-desoxi-6-*C*-sulfo-D-glucosa (**155**, sulfoquinovosa) y 6-desoxi-6-*C*-sulfo-D-galactosa (**156**) en los correspondientes 1-bencilamino-1,6-dideoxi-6-*C*-sulfoalditoles (**157**, **158**) por aminación reductiva con borohidruro sódico y en 1-amino-1,6-dideoxi-6-*C*-sulfoalditoles (**159**, **160**) por reducción posterior con paladio sobre carbon.⁵⁵



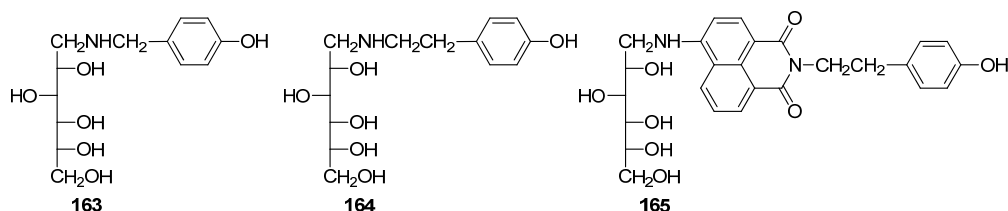
Esquema 2.14

Una amplia serie de pentahidroxihexilaminoácidos enantiopuros **161** y **162** se han sintetizado como antagonistas en las intoxicaciones con plomo.⁵⁶

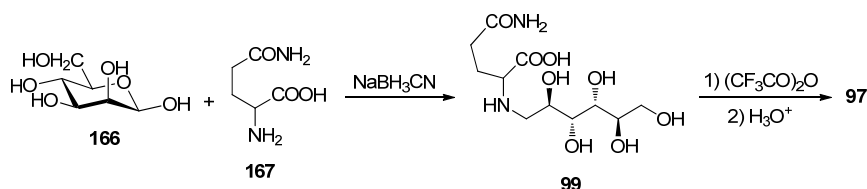
2.2. Síntesis de aminopoliolos derivados de carbohidratos



Para investigar el comportamiento biológico de derivados marcados con yodo radioactivo del 4-hidroxibencilamino-*N*-1'-desoxisorbitol (**163**) y de los compuestos **164** y **165**, derivados de la tiramina o 4-(2-aminoetil)fenol, y las correspondientes sustancias formadas por su unión a la albúmina de suero, Sinn y *col.* preparan estos compuestos por aminación reductiva con $NaBH_3CN$.⁴⁹

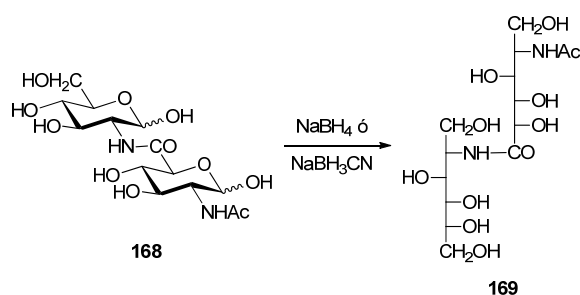


También el procedimiento que se ha utilizado para la preparación de la manopina (**99**), primer paso en la síntesis de la agropina (**97**), es la aminación reductiva de la D-manosa (**166**) con L-glutamina (**167**) y cianoborohidruro sódico (Esquema 2.15).¹⁰



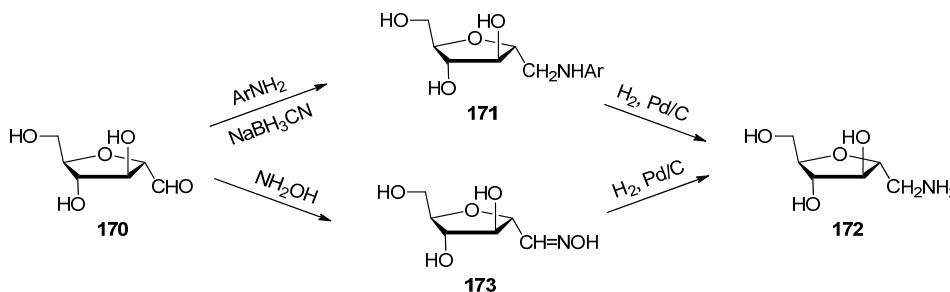
Esquema 2.15

La reducción con borohidruro sódico o con cianoborohidruro sódico respeta la agrupación de amida, como ocurre en la síntesis anterior, lo que ha permitido obtener el *bis*(aminopoliol) **169** (Esquema 2.16).⁵⁷

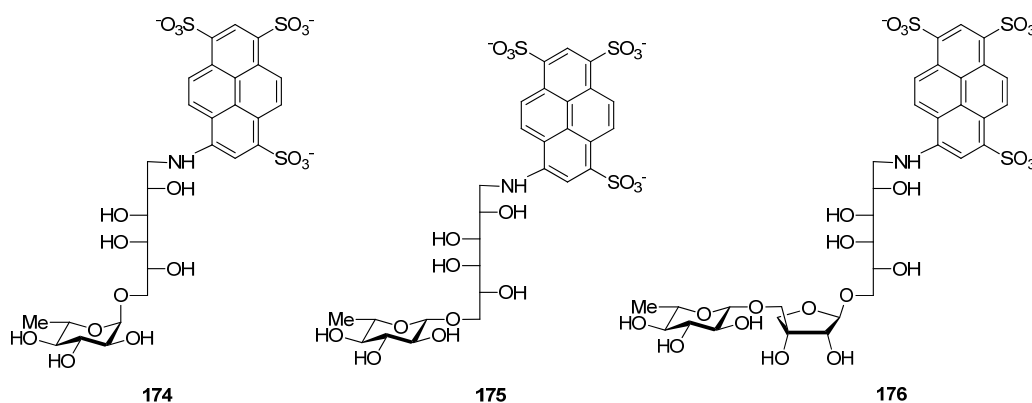


Esquema 2.16

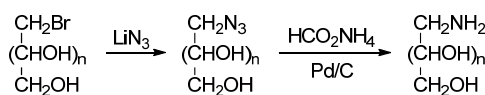
La reducción con cianoborohidruro sódico también respeta a los grupos bencílicos o aromáticos unidos al nitrógeno (**171**), mientras que la reducción catalítica con Pd/C los elimina, obteniéndose el aminopoliool primario (**172**). Lo mismo se consigue a partir de la oxima (**173**).⁵⁸



La aminación reductiva se ha utilizado para preparar rhamnósidos fluorescentes (**174-176**), marcados con ácido 8-aminopireno-1,3,6-trisulfónico, como sondas para la evaluación de enzimas ramnogalacturonano II biosintéticas.⁵⁹



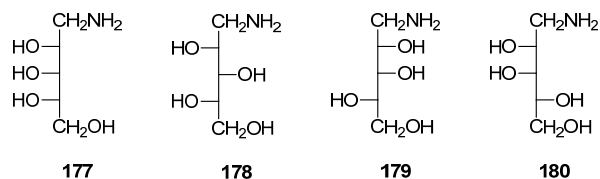
A partir de 1-azido-1-desoxialditoles, fácilmente accesibles a partir de los correspondientes bromoalditoles, Stasik y *col.* obtienen aminopolioles realizando la reducción con formiato amónico y paladio sobre carbón (Esquema 2.18).⁶⁰



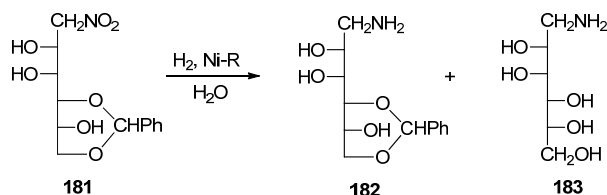
Esquema 2.18

Así, han descrito los 1-amino-1-desoxialditoles de configuraciones *L-ribo* (**177**), *L-xilo* (**178**), *L-lixo* (**179**) y *D-lixo* (**180**).

2.2. Síntesis de aminopoliolios derivados de carbohidratos

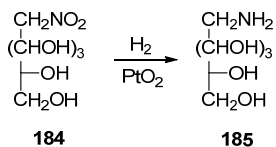


Sowden y Fischer hidrogenan el 4,6-bencilidén-1-nitro-1-desoxi-D-manitol (**181**) con Ni-Raney en agua obteniendo una mezcla del 4,6-bencilidén-1-amino-1-desoxi-D-manitol (**182**) y del 1-amino-1-desoxi-D-manitol (**183**), aislados como sus oxalatos.⁶¹ Similarmente obtienen la D-glucamina (**1**) por hidrogenación del 1-desoxi-1-nitro-D-glucitol.⁶²



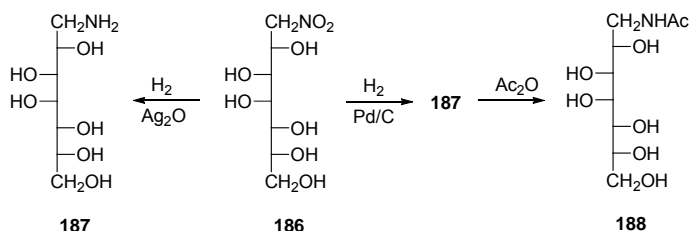
Esquema 2.19

Posteriormente, Barker prepara todos los 1-amino-1-desoxi-D-hexitoles (**185**) por hidrogenación de los correspondientes nitropoliolios (**184**) utilizando óxido de platino como catalizador (Esquema 2.20).⁶³



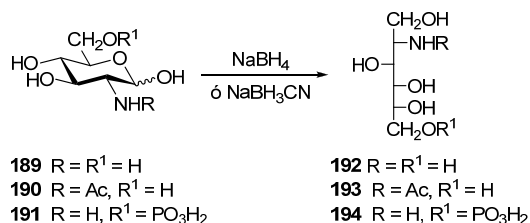
Esquema 2.20

Angus y Richtmyer preparan el 1-amino-1-desoxi-D-glicero-D-galacto-heptitol (**187**) por hidrogenación del correspondiente 1-desoxi-1-nitroheptitol (**186**) en presencia de óxido de plata (Esquema 2.21), y lo caracterizan a través de su salicilidénderivado.^{64a} En cambio, McDonald utiliza Pd/C como catalizador y aísla **187** como su *N*-acetilderivado (**188**).^{64b}



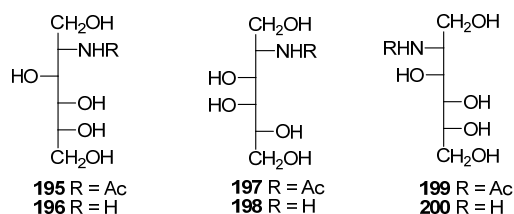
Esquema 2.21

La reducción de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa o de sus derivados con borohidruro sódico o cianoborohidruro sódico permite obtener los correspondientes 2-amino-2-desoxi-D-glucitoles. Ejemplo de ello es la preparación de **192-194** (Esquema 2.22).^{65,66}

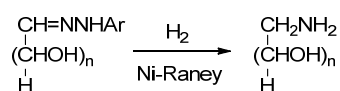


Esquema 2.22

La reducción con borohidruro de 2-acetamido-2-desoxi-D-glucosa, 2-acetamido-2-desoxi-D-galactosa y 2-acetamido-2-desoxi-D-manosa, y la hidrólisis de los 2-acetamido-2-desoxipoliolos formados (**195**, **197** y **199**), ha proporcionado 2-amino-2-desoxi-D-glucitol (**196**), 2-amino-2-desoxi-D-galactitol (**198**) y 2-amino-2-desoxi-D-manitol (**200**).⁶⁷

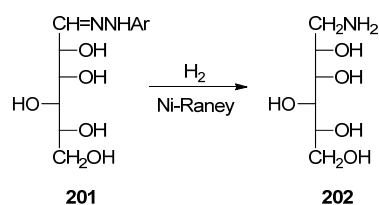


Wolfrom y *col.* han preparado aminoalditoles por hidrogenación, en presencia de níquel Raney, de las correspondientes hidrazonas de monosacáridos (Esquema 2.23).⁶⁸



Esquema 2.23

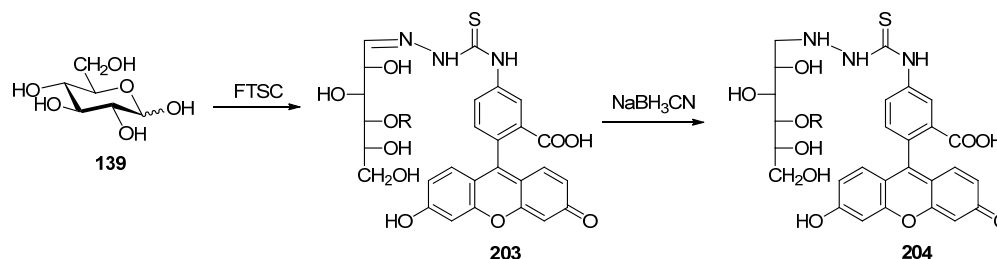
Así, han preparado los aminoalditoles de configuraciones *D-arabino* (**125**), *D-xilo* (**127**) y *D-gulo* (**202**) (Esquema 2.24), además de obtener también los de configuraciones *D-gluco* (**1**) y *D-galacto* (**2**), aislados y caracterizados a través de sus correspondientes salicilidénderivados.



Esquema 2.24

2.2. Síntesis de aminopoliolos derivados de carbohidratos

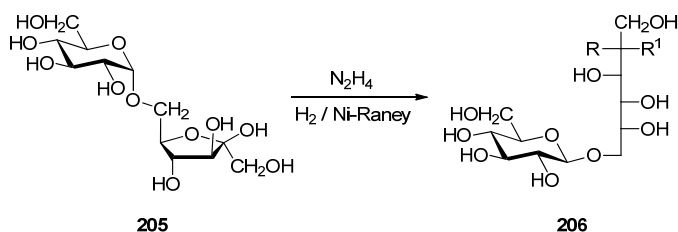
Si la reducción se realiza con cianoborohidruro sódico se respeta el enlace N-N; esta estrategia se ha utilizado para poner a punto un procedimiento simple y eficiente para el marcaje fluorescente de sacáridos con fluorescein-5-tiosemicarbazida. La tiosemicarbazona forma aminoderivados estables *vía* aminación reductiva con el cianoborohidruro sódico (Esquema 2.25).⁶⁹



Esquema 2.25

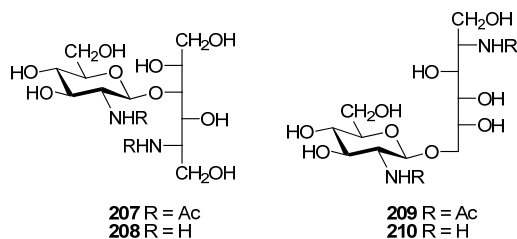
La aminación con amoníaco de los polisacáridos es menos selectiva que la de los monosacáridos. Para la preparación cuantitativa de tales aminoazúcares, se encontró que la hidrazina era el mejor agente de aminación,¹⁵ aunque es demasiado caro para aplicaciones industriales. En la aminación de palatinosa, la primera etapa de reacción, la condensación con hidrazina, era muy lenta (17 h a 20°C), pero la posterior hidrogenación sobre Ni-Raney a 50°C y 150 bar fue rápida y eficiente.²¹ El rendimiento a isomaltamina (edulcorante, mezcla equimolar de dos estereoisómeros) fue del 97%, en comparación con el 79% con amoníaco como agente de aminación. En la aminación de otros disacáridos los rendimientos en los correspondientes monoaminoglicosil-hexitoles fue menor, en el intervalo de 17-63%.

Por ejemplo, Kunz y *col.* han preparado por aminación reductiva de la isomaltulosa (**205**), con hidrazina e hidrogenando en presencia de Ni-Raney, una mezcla equimolecular del D-glucosil- $\alpha(1\rightarrow6)$ -2-amino-2-desoxi-D-glucitol (**206**, R = H, R¹ = NH₂) y de su epímero D-*mano* (**206**, R = NH₂, R¹ = H) (Esquema 2.26); que luego se han transformado en amidas de ácidos grasos o del ácido metacrílico para su uso como detergentes no iónicos biodegradables o en la síntesis de polímeros.^{70,71}

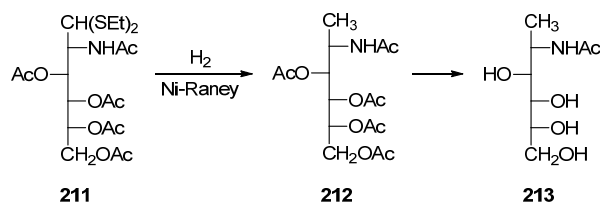


Esquema 2.26

Los acetamidopoliolos **207** y **209** se han obtenido por reducción con borohidruro sódico de los correspondientes acetamidodisacáridos y la desprotección de los grupos amida con hidrazina condujo a los aminopoliolos **208** y **210**.⁷¹

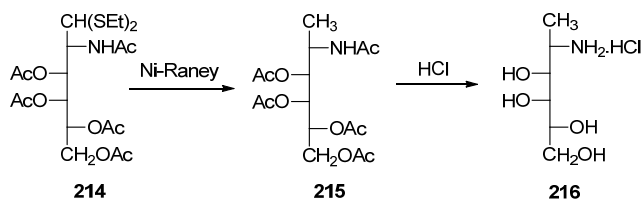


Wolfrom y *col.* preparan el 2-acetamido-1,2-dideoxi-D-glucitol **213** por reducción del pentaacetil derivado de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa dietil ditioacetil **211** y posterior desacetilación (Esquema 2.27).⁷²



Esquema 2.27

Posteriormente, Adelhorst y Whitesides utilizan un procedimiento similar para preparar el clorhidrato del 2-amino-1,2-dideoxi-D-galactitol **216** a partir de la 2-amino-2-desoxi-D-galactosa (**8**).⁷³

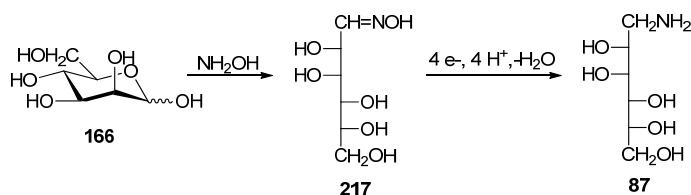


Esquema 2.28

Las oximas de monosacáridos acíclicos son convertidas en el cátodo, limpiamente y con elevado rendimiento, en glicaminas. Dichas oximas se reducen irreversiblemente a aproximadamente -1.73 v vs Ag/AgI en la presencia de un donador de protones; en disolución acuosa se produce una eficaz conversión a escala preparativa en las correspondientes glicaminas, que se aíslan como sus bases de Schiff o sus derivados acetilados. Así, Ryan y *col.* han utilizado la reducción electrolítica de las oximas de la D-galactosa y L-arabinosa para preparar los correspondientes aminoalditales, **2** y **125**, respectivamente. En el Esquema 2.29

2.2. Síntesis de aminopoliolos derivados de carbohidratos

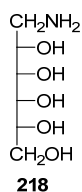
se muestra como ejemplo la síntesis de la D-manamina (**87**) a partir de la oxima de la D-manosa (**217**).⁷⁴



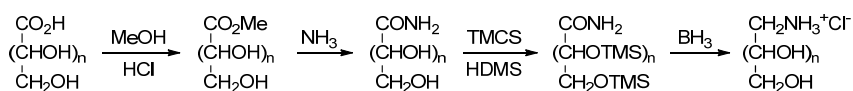
Esquema 2.29

La D-glucamina se preparó en primer lugar por la reducción de la oxima de la D-glucosa con la amalgama de sodio,⁷⁵ aunque más tarde Neuberg y Marx en su lugar utilizaron virutas de calcio⁷⁶ y Roux describió la purificación del compuesto y sus propiedades físicas y químicas.⁷⁷ También H. P. den Otter por reducción de las oximas de la D-glucosa y de la D-galactosa con amalgama de sodio al 3% obtuvieron D-glucamina (**1**) y D-galactamina (**2**).⁷⁸ En cambio Khun y *col.* prepararon aminopoliolos por reducción de las oximas de las aldosas en presencia de platino.⁷⁹ Así, para sintetizar la 6,7-dimetilribolumazina (**95**), intermedio en la biosíntesis de la riboflavina (**90**), Masuda y *col.* preparan la D-ribamina (**123**) por hidrogenación de la oxima de la D-ribosa.⁸⁰

Más recientemente, Cushman y *col.* han utilizado la reducción catalítica con PtO₂ de las correspondientes oximas para preparar además de los aminoalditales ya conocidos de configuraciones D-*gluco* (**1**), D-*galacto* (**2**), D-*mano* (**87**), D-*ribo* (**123**), D-*arabino* (**125**), D-*xilo* (**127**) y D-*lixo* (**180**), el de configuración D-*alo* (**218**).⁸¹

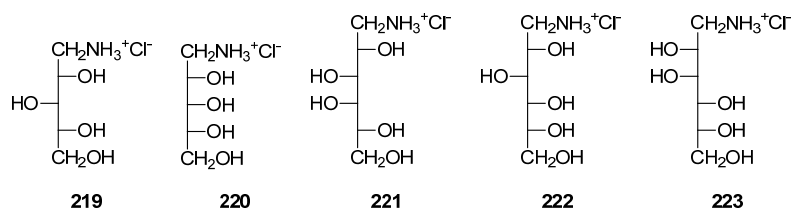


Kiely y *col.* han desarrollado una síntesis general de 1-amino-1-desoxialditales a partir de ácidos aldónicos, fácilmente accesibles a partir de aldosas. Las aldonamidas son preparadas por aminólisis de los correspondientes ésteres metílicos y sus hidroxilos protegidos por tratamiento con trimetilclorosilano (TMCS) y hexametildisilazano (HMDS). Finalmente, la reducción de las O-trimetilsililaldonamidas y su desprotección conducen a los correspondientes 1-amino-1-desoxialditales, que se aíslan como sus clorhidratos (Esquema 2.30).⁸²

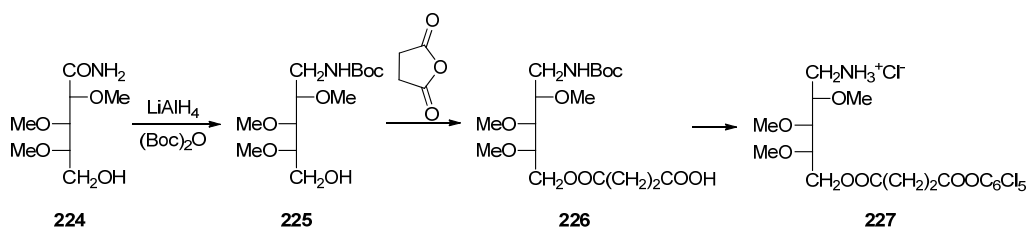


Esquema 2.30

De esta forma obtienen los clorhidratos de los aminoalditoles de configuraciones D-xilo (**219**), D-ribo (**220**), D-galacto (**221**), D-gluco (**222**) y D-mano (**223**).

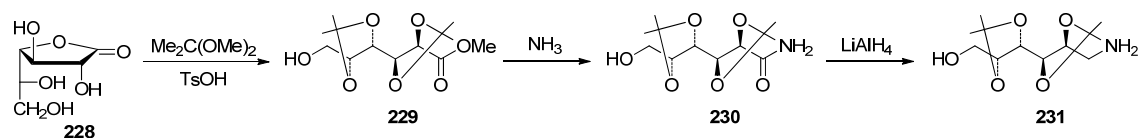


Galbis y *col.* preparan derivados del 2,3,4-tri-O-metil-1-amino-1-desoxi-L-arabinitol (**225-227**), como intermedios en la síntesis de polímeros, realizando la reducción de la amida **224** con hidruro de aluminio y litio (Esquema 2.31).⁸³



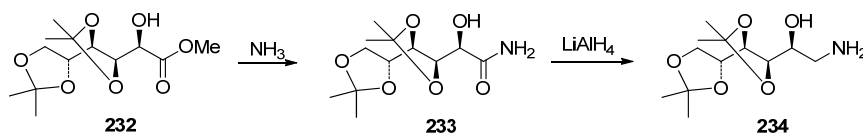
Esquema 2.31

Con los mismos objetivos, Gómez y Varela preparan 1-amino-1-desoxi-2,3,4,5-di-O-isopropiliden-D-galactitol (**231**) en una síntesis de tres pasos a partir de la D-galactono-1,4-lactona (**228**). La acetoneación de **228** con 2,2-dimetoxipropano produce 2,3,4,5-di-O-isopropiliden-D-galactonato de metilo (**229**), que tras convertirse en amida (**230**), se reduce con LiAlH₄.⁸⁴



Esquema 2.32

De forma similar, Vlahov y *col.* sintetizan el 1-amino-1-deoxy-3,4:5,6-di-O-isopropilidén-D-glucitol (**234**) a partir del éster **232**.⁸⁵

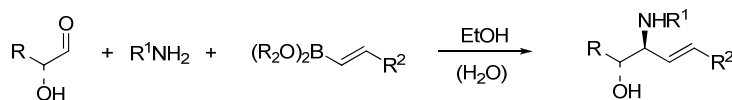


Esquema 2.33

Una interesante síntesis de aminopolioles hace uso del alargamiento de cadena de aldosas mediante la reacción de Petasis, una reacción multicomponente entre un α -hidroxi

2.2. Síntesis de aminopoliolos derivados de carbohidratos

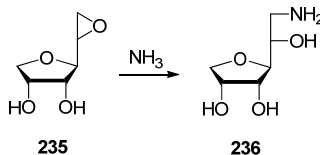
aldehído, una amina primaria o secundaria y un ácido vinil- o arilborónico (reacción de Petasis). Esta reacción permite extender la cadena carbonada en azúcares no protegidos (Esquema 2.34).⁸⁶ La reacción no requiere condiciones anhidras y se realiza habitualmente mezclando los reactivos en etanol a temperatura ambiente.



Esquema 2.34

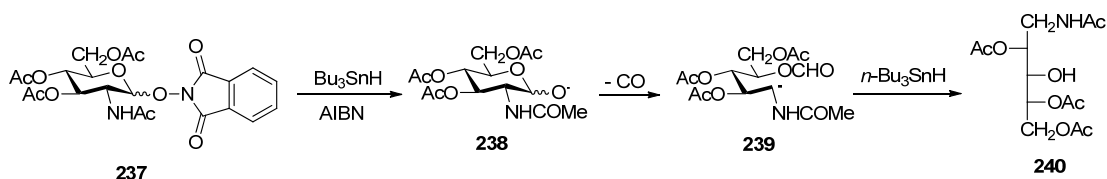
Así, las aldosas son convertidas en α -amino alcoholes alargados con un sustituyente arílico o vinílico en una reacción de un solo paso, seleccionando diferentes aminas y sustituyentes del ácido borónico,⁸⁶⁻⁸⁸ y Wong y *col.* han extendido las aplicaciones de esta reacción introduciendo un grupo vinílico no sustituido ($\text{R}^2 = \text{H}$),⁸⁸ lo que es muy útil en la síntesis de aminoazúcares totalmente hidroxilados.

Se han descrito otras síntesis de aminopoliolos menos utilizadas; así, por ejemplo, Lundt sintetizó aminoalditoles por adición de amoníaco a epóxidos, como se indica en el caso de la preparación del 3,6-anhidroaminoalditol **236** (Esquema 2.35).⁸⁹



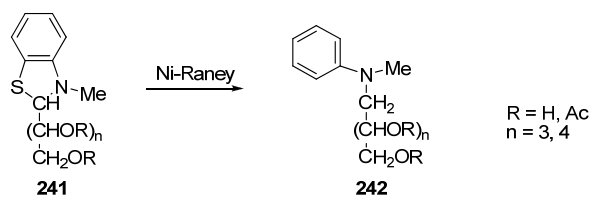
Esquema 2.35

El tratamiento del O-glicósido **237** con Bu_3SnH , en presencia de AIBN, produce el acortamiento de la cadena con formación del acetamidopoliol **240**. La reducción transcurre a través de radicales alcóxido anoméricos (**238**).⁹⁰



Esquema 2.36

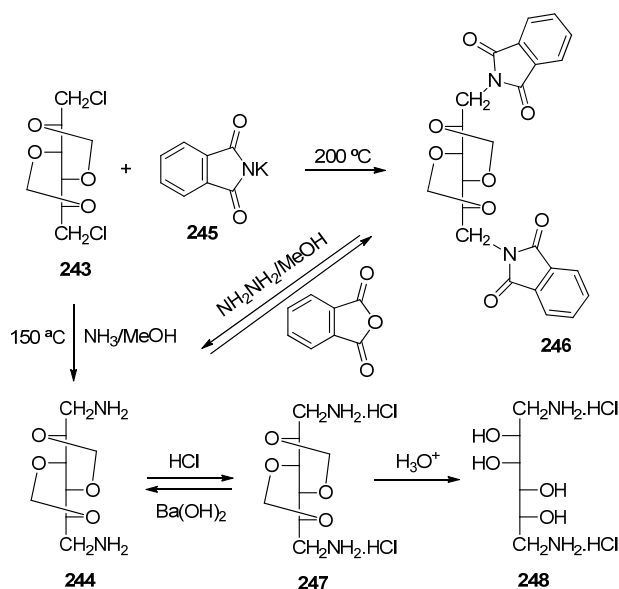
Bognár y *col.* preparan algunos 1-(*N*-metil-*N*-fenil)amino-1-desoxialditoles (**242**) por desulfuración con Ni-Raney de 2-(polihidroalquil)-3-metilbenzotiazolinas o sus per-*O*-acetatos (**241**).⁹¹



Esquema 2.37

2.2.2. Síntesis de diaminopoliolos.

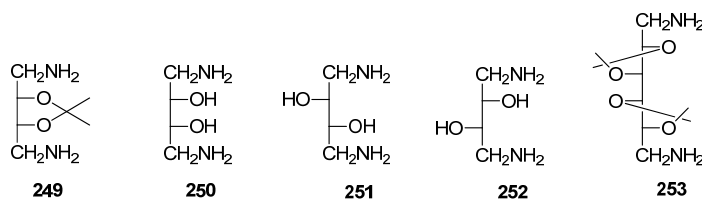
Los mismos procedimientos utilizados para la síntesis de monoaminopoliolos pueden adaptarse para la síntesis de diaminopoliolos. Haworth y *col.* por tratamiento del 1,6-dicloro-1,2-didesoxi-2:3:4:5-di-O-metilén-D-manitol (**243**) con amoníaco en metanol a 150 °C preparan el 1,6-diamino-1,2-didesoxi-2:4,3:5-di-O-metilén-D-manitol (**244**) y con ftalimida potásica (**245**) la diimida **246**, que se transforma en **244** por tratamiento con hidracina. La desprotección por hidrólisis permite obtener el 1,6-diamino-1,6-didesoxi-D-manitol (**248**) en forma de clorhidrato (Esquema 2.38).⁹²



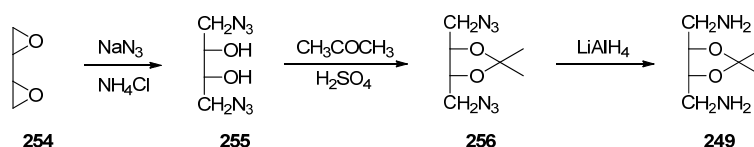
Esquema 2.38

El método de Stasik y *col.* (Esquema 2.18) se ha utilizado para la preparación del 1,4-diamino-1,4-dideoxi-2,3-O-isopropilideno-eritritol (**249**). Análogamente, se han sintetizado el 1,4-diamino-1,4-dideoxi-eritritol (**250**), el 1,4-diamino-1,4-dideoxi-D,L-treitol (**251** + **252**)⁹³ y el 1,6-diamino-1,6-dideoxi-2,3:4,5-di-O-isopropilidengalactitol (**253**).⁹⁴

2.2. Síntesis de aminopoliolos derivados de carbohidratos

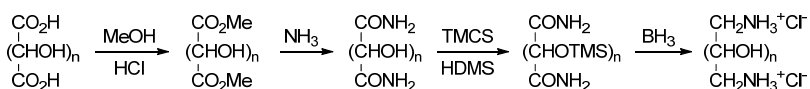


El 1,2:3,4-dianhidro-eritritol (**254**) se trató con azida de sodio y cloruro de amonio; a continuación, se protegió **255** y finalmente se redujo **256** con LiAlH_4 en tetrahidrofurano, obteniéndose **249**.⁹⁵



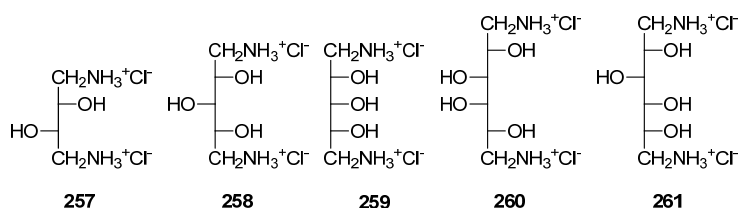
Esquema 2.39

Utilizando ácidos aldéricos, obtenidos por oxidación de aldosas con ácido nítrico, Kiely y *col.* extienden el método del Esquema 2.30 a la síntesis de α,ω -diamino- α,ω -didesoxialditoles (Esquema 2.40).^{83,96}

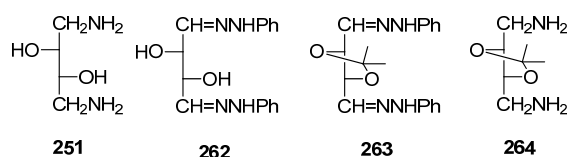


Esquema 2.40

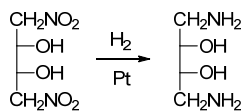
Por este procedimiento describen los clorhidratos de α,ω -diaminoalditoles de configuraciones L-*treo* (**257**), D-*xilo* (**258**), D-*ribo* (**259**), D-*galacto* (**260**), D-*gluco* (**261**) y D-*mano* (**248**).



También se han obtenido el 1,4-diamino-1,4-dideoxi-D-treitol (**251**) y su 2,3-O-isopropilidén derivado (**264**) por reducción de sus correspondientes bisfenilhidrazonas (**262**, **263**), aislándose a través de sus *bis*(salicilidénderivados).

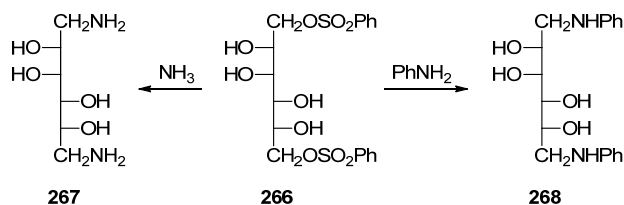


Carroll sintetiza como una mezcla racémica **251** y **264**, así como el 1,4-diamino-1,4-didesoxi-eritritol (**250**) y su 2,3-O-isopropilidén derivado (**249**) por reducción de sus correspondientes dinitroderivados (Esquema 2.41).⁹⁷



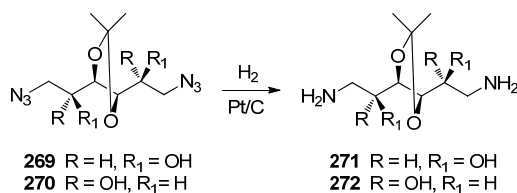
Esquema 2.41

Skinner y *col.* preparan 1,6-diamino- y 1,6-dianilino-1,6-didesoxi-D-manitol (**267** y **268**) a través de reacciones S_N2 sobre el 1,6-di-O-fenilsulfonil-D-manitol (**266**) con amoníaco y anilina, respectivamente (Esquema 2.42).⁹⁸



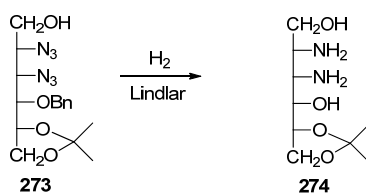
Esquema 2.42

La hidrogenación de los 1,6-diazido-1,6-didesoxialditoles **269** y **270** con platino sobre carbón es el método utilizado por Galbis y *col.* para preparar los 1,6-diamino-1,6-didesoxialditoles **271** y **272**, utilizados en la síntesis de diversos polímeros (Esquema 2.43).⁹⁹ De forma análoga Souza y *col.* preparan **267** realizando la hidrogenación con 10% Pd sobre carbón.¹⁰⁰



Esquema 2.43

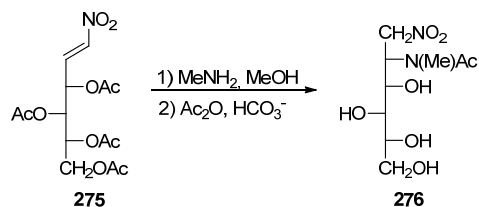
Como intermedio en una síntesis total de la biotina, Ogawa and *col.* preparan el 2,3-diaminopoliol **274**, por hidrogenación del 2,3-diazidoderivado **273** con el catalizador de Lindlar.¹⁰¹



Esquema 2.44

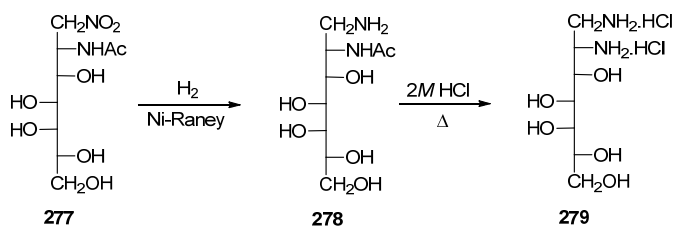
2.2. Síntesis de aminopoliolos derivados de carbohidratos

La adición de agrupaciones nitrogenadas a sistemas insaturados puede ser la forma de acceder a aminoalditoles. Así, Ito, Ohashi y Miyagishima adicionan metilamina al 3,4,5,6-tetra-O-acetil-D-xilo-1-nitro-1-hexeno (**275**), obteniendo mayoritariamente 1,2-didesoxy-2-metilacetamido-1-nitro-D-glucitol (**276**).¹⁰² Este tipo de productos abren la puerta, por reducción, a la síntesis de 1,2-diaminopoliolos.



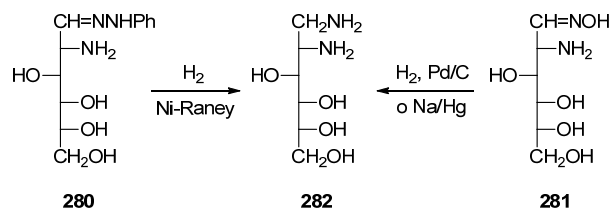
Esquema 2.45

Por ejemplo, Galbis y *col.* realizan la reducción del 2-acetamido-1-nitropoliol **277** con Ni-Raney. La posterior hidrólisis del grupo acetamido de **278** condujo a la preparación del 1,2-diamino-1,2-dideoxi-D-glicero-L-mano-heptitol (**279**).¹⁰³



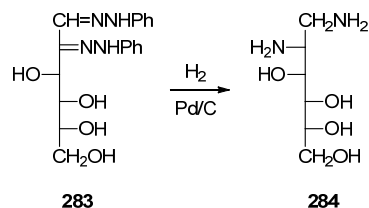
Esquema 2.46

Otros diaminoalditoles también han sido preparados y aislados como sus *bis*(salicilidénderivados).^{103,104} Por ejemplo, el 1,2-diamino-1,2-dideoxi-D-glucitol (**282**), obtenido por la hidrogenación de la fenilhidrazona de la D-glucosamina (**280**) con Ni-Raney o de su oxima **281** con paladio sobre carbón o con amalgama de sodio (Esquema 2.47).



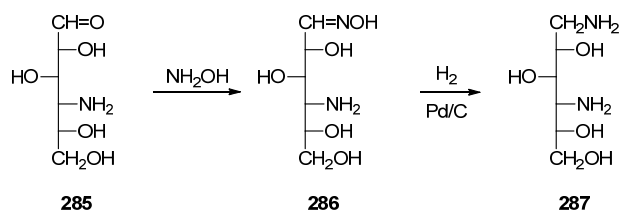
Esquema 2.47

Por hidrogenación de la D-glucosafenilosazona (**283**) con paladio sobre carbón se obtuvo el 1,2-diamino-1,2-dideoxi-D-manitol (**284**), que también se aísla como un *bis*(salicilidénamino) derivado cristalino (Esquema 2.48).



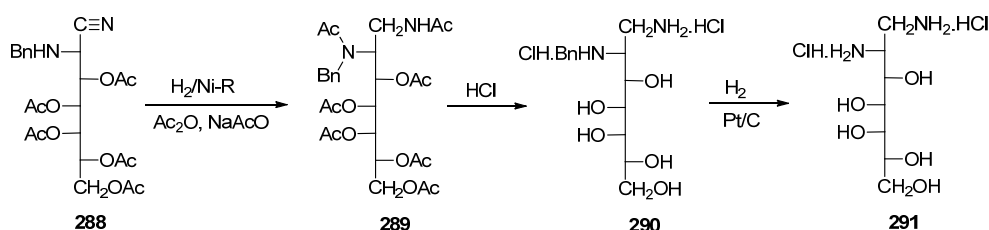
Esquema 2.48

Konishi y *col.* sintetizan el aglicón de las sorbistinas **103-107**, el 1,4-diamino-1,4-didesoxi-D-sorbitol (**287**), por hidrogenación de la oxima (**286**) de la 4-amino-4-desoxi-D-glucosa (**285**).^{12a}



Esquema 2.49

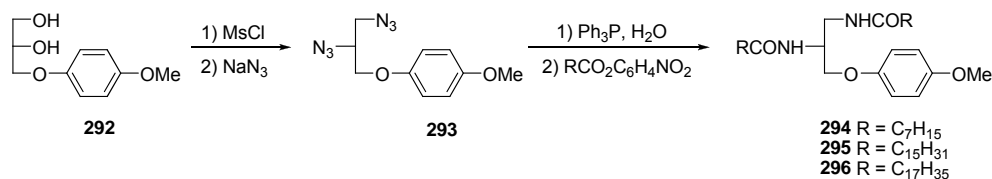
Galbis y *col.*,¹⁰³ que ya habían sintetizado el 1,2-diamino-1,2-dideoxiheptitol (**279**), preparan su epímero de configuración *D-glicero-L-gluco* (**291**) por hidrogenación del 3,4,5,6,7-penta-*O*-acetil-2-bencilamino-2-desoxiheptonitrilo **288** con Ni-Raney en anhídrido acético y posterior hidrólisis del peracetil 1,2-diaminoheptitol **289** y desbencilación del *N*-bencilaminopoliol **290** (Esquema 2.50).



Esquema 2.50

Byun y Bittman preparan (*R*)-1,2-*bis*-(acilamino)-1,2-dideoxiglicerol quirales (**294-296**) a partir de (*S*)-1-(4'-metoxifenil)glicerol (**292**).^{105,106} El glicerol **292** se convierte en el dimesilato con cloruro de metanosulfonilo y piridina que, a través de una reacción S_N2 con azida de sodio in DMF, se convierte en una diazida (**293**). La reducción con trifetilfosfina-agua,¹⁰⁷ seguida de la acilación *in situ* de la diamina resultante con caprilato de 4-nitrofenilo, palmitato de 4-nitrofenilo, o estearato de 4-nitrofenilo produce las diamidas **294-296** (Esquema 2.51).¹⁰⁸

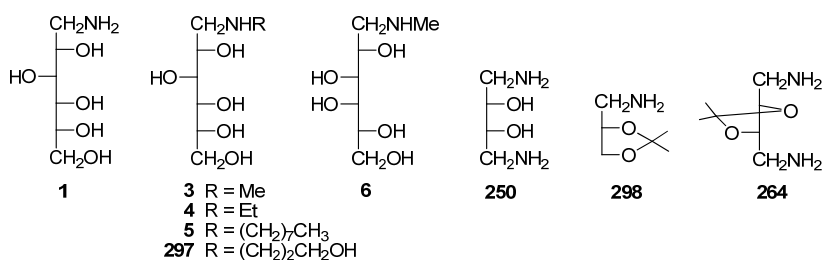
2.2. Síntesis de aminopolioles derivados de carbohidratos



Esquema 2.51

2.3. Aminopolioles comerciales.

Actualmente se dispone de diversos aminoalditoles comerciales preparados por aminación reductiva, como la D-glucamina (**1**) y sus *N*-metil (**3**), *N*-etil (**4**), *N*-octil (**5**) y *N*-(2-hidroxietil) (**297**) derivados, así como el 1-metilamino-1-desoxi-D-galactitol (**6**), epímero de **1**, y el 1,4-diamino-1,4-didesoxitetritol (**250**). También se comercializan los aminoalditoles *O*-protegidos **298** y **264**.



2.4. Aminopolioles como materias primas en síntesis.

Mientras que la química de los aminoazúcares reductores, como las 2-amino-2-desoxialdosas (entre ellas fundamentalmente la D-glucosamina o 2-amino-2-desoxi-D-glucopiranososa), está bastante desarrollada,¹⁰⁹ no ocurre lo mismo con los aminopolioles derivados de azúcares. Los aminopolioles poseen al menos un grupo amino, un hidroxilo primario (salvo en algunos aminopolioles cíclicos) y varios hidroxilos secundarios; la reactividad diferencial de estos grupos puede ser usada con fines sintéticos. Por tanto, las reacciones ensayadas hasta la fecha comprenden reacciones sobre el grupo amino, reacciones en las que están implicados sólo los grupos hidroxilo y reacciones en las que intervienen al mismo tiempo grupos amino e hidroxilo.

Se han sintetizado derivados sencillos de aminopolioles derivados de azúcares, algunos implican a todos los grupos, como por ejemplo el hexacetilderivado de la D-

glucamina;¹¹⁰ aunque la mayor parte de ellos se han obtenido aprovechando la mayor reactividad del grupo amino o alquilamino frente a la de los grupos alcohólicos.

Así, la cromatografía de gases capilar seguida de espectrometría de masas por impacto electrónico o ionización química se ha usado para obtener un perfil e identificar azúcares neutros y aminoazúcares presentes en varias bacterias, entre ellas *legionellae*. Por ello, para producir derivados de carbohidratos volátiles, se ha puesto a punto un método de derivatización por reducción con borohidruro sódico y posterior acetilación con anhídrido acético que conduce a alditoles acetilados (la *N*-metil-D-glucamina se utiliza como patrón interno).¹¹¹

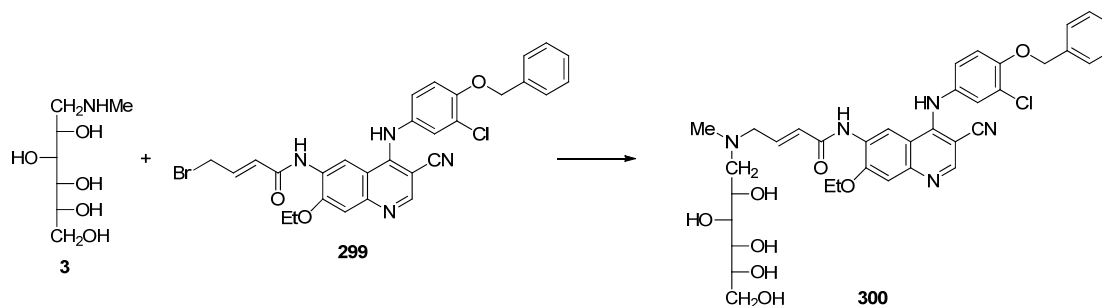
También se ha preparado y comercializado una amplia variedad de polímeros diversamente derivatizados con restos aminopolióicos. Además, existe una rica química de derivados organometálicos y compuestos de coordinación con diversos aminopolioles derivados de azúcares; sin embargo, su consideración escapa a los objetivos de esta recopilación.

2.4.1. Reacciones del grupo amino.

Dada la mayor nucleofilia del nitrógeno comparada con la del oxígeno, las reacciones que implican al grupo amino han sido las más utilizadas y se corresponden con las reacciones típicas de dicho grupo.

Alquilaciones

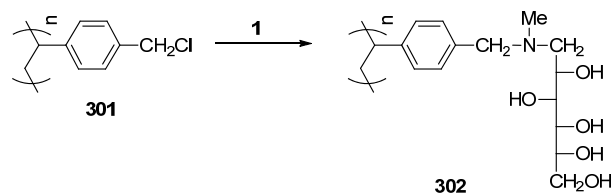
Los grupos amino de los aminoalditales pueden alquilarse por tratamiento con un haluro de alquilo. Así, se ha preparado el 6,7-disustituido-4-(arilamino)quinolin-3-carbonitrilo **300**, por alquilación de la *N*-metil-D-glucamina con la bromocrotonamida **299**.¹¹²



Esquema 2.52

2.4. Aminopolioles como materias primas en síntesis

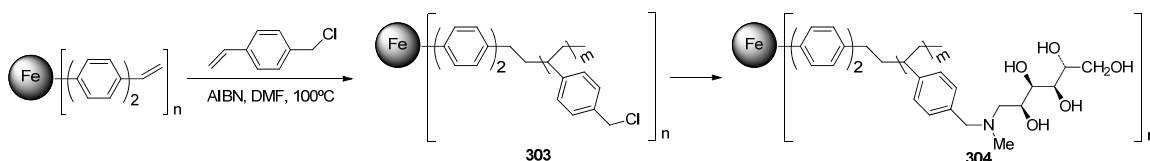
Zhu y Alexandratos inmovilizan por alquilación la *N*-metil-D-glucamina sobre poli(cloruro de vinilbencilo) (**301**), creando un polímero (**302**) que posee una elevada afinidad y selectividad por los iones Hg(II).¹¹³



Esquema 2.53

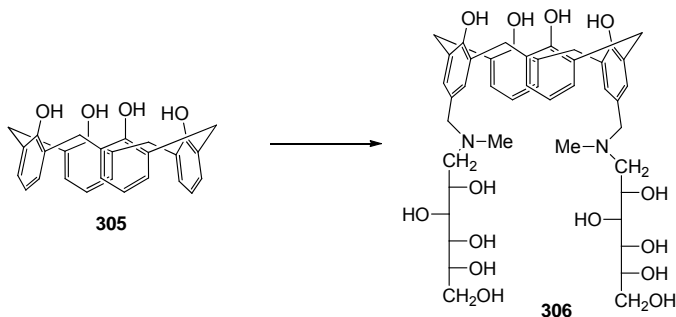
De forma similar, Wolska y Bryjak preparan matrices terpoliméricas con diferentes cantidades de cloruro de vinilbencilo, estireno y divinilbenceno, en forma de microesferas de un diámetro de 30 μm , y después las modifican con *N*-metil-D-glucamina.¹¹⁴

Más recientemente, para la adsorción reversible de As(V) sobre nanopartículas magnéticas, Stark y *col.* preparan nanopartículas-C/Fe recubiertas de *N*-metil-D-glucamina-poli(clorobencil)estireno (**304**) por modificación de nanopartículas magnéticas de carburo de hierro (C/Fe) recubiertas con poli(clorobencil)estireno (**303**) y posterior funcionalización por alquilación de la *N*-metil-D-glucamina por el polímero.¹¹⁵



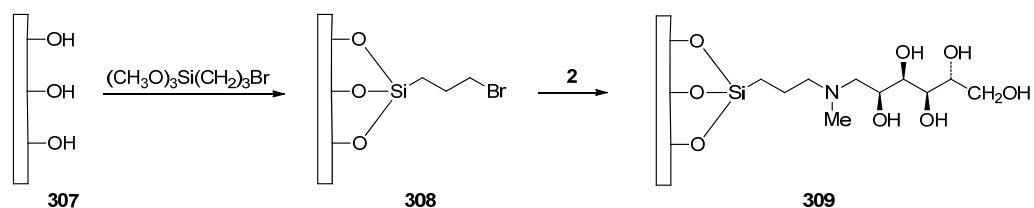
Esquema 2.54

Una alternativa a esta alquilación se ha utilizado para preparar el 5,17-bis-[(*N*-metil-D-glucamina)metil]-25,26,27,28-tetrahidroxicalix[4]areno (**306**) por tratamiento del calix[4]areno (**305**) con la amina secundaria *N*-metil-D-glucamina y formaldehído.¹¹⁶



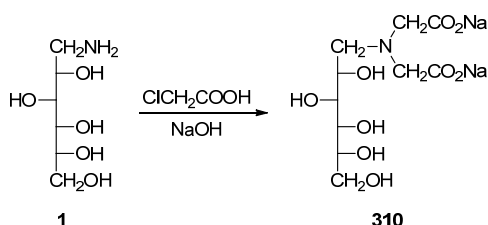
Esquema 2.55

También se ha utilizado una reacción de alquilación para recubrir un material silíceo, MCM-41 (**307**), con *N*-metil-D-glucamina (Esquema 2.56).¹¹⁷



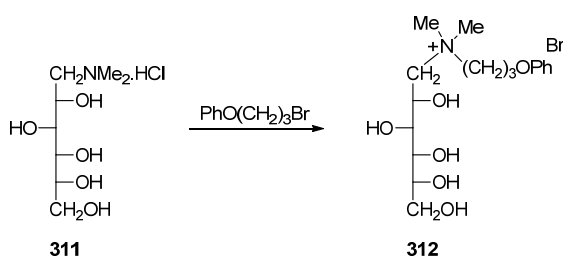
Esquema 2.56

Por reacción de aminopoliolios con ácido cloroacético se han obtenido ácidos polihidroxialquilamino-*N,N*-dicarboxílicos y sus sales, para ser empleados como detergentes y como agentes limpiadores. Un ejemplo a partir de la D-glucamina (**1**) se recoge en el Esquema 2.57.¹¹⁸



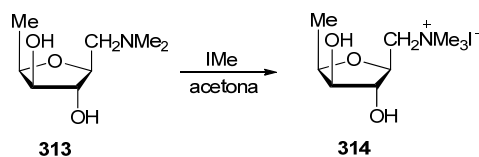
Esquema 2.57

También mediante alquilación se pueden formar sales de amonio cuaternario. Ésta se puede realizar con un haluro de alquilo; así, el tratamiento de la *N,N*-dimetil-D-glucamina (**311**) con bromuro de 3-fenoxipropilo permite obtener el bromuro de *N,N*-dimetil-*N*-(3-fenoxipropil)-D-glucaminio (**312**).¹¹⁹



Esquema 2.58

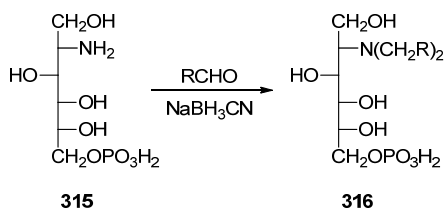
Otro ejemplo se recoge en el Esquema 2.59.^{30,120}



Esquema 2.59

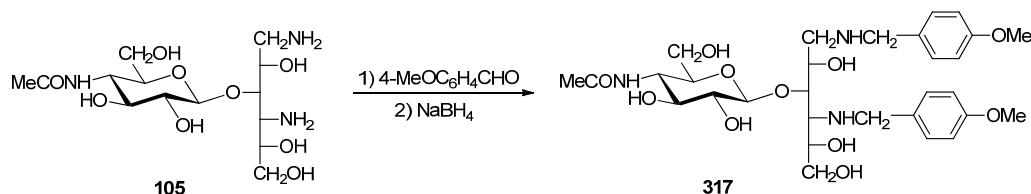
2.4. Aminopoliolos como materias primas en síntesis

La alquilación de los grupos amino también se puede lograr por alquilación reductiva, tratando el aminopoliol con un aldehído y con cianoborohidruro sódico (Esquema 2.60).^{65c}



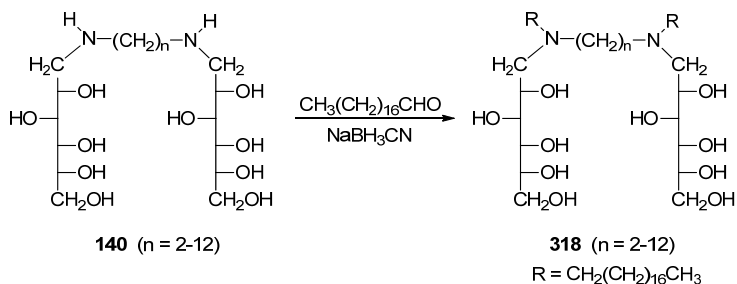
Esquema 2.60

Por ejemplo, en el estudio de la estructura del antibiótico P-2563(A) (**105**) se preparó el di-*N*-(*p*-metoxibencil) derivado **317** por reducción con NaBH₄ de la base de Schiff formada con el *p*-metoxibenzaldehído.¹²¹



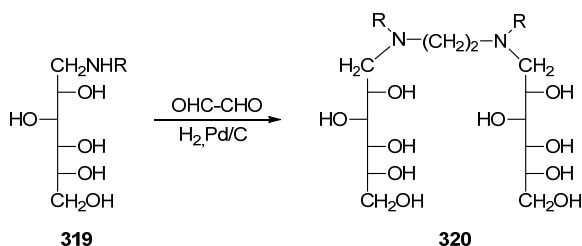
Esquema 2.61

Un procedimiento similar emplea Wagenaar y Engberts para preparar surfactantes gemelos. Un ejemplo se muestra en el Esquema 2.62.³⁸



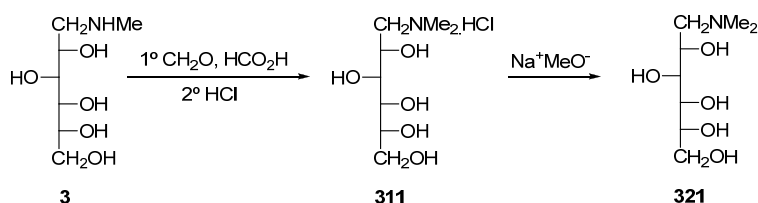
Esquema 2.62

Una alternativa para obtener productos similares consiste en el acoplamiento reductivo de *N*-alquil-D-glucaminas (**319**) con glioxal en presencia de Pd/C, que produce *N,N'*-dialquil-*N,N'*-di(1-desoxi-D-glucitol)etilendiaminas (**320**). (Esquema 2.63).¹²²



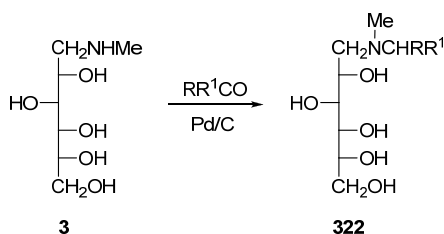
Esquema 2.63

El hidrocloreto de la *N,N*-dimetil-D-glucamina (**311**) se sintetizó mediante el tratamiento de *N*-metil-D-glucamina con una mezcla de formaldehído y ácido fórmico acuosos, y la adición posterior de ácido clorhídrico concentrado. La base libre **321** se obtuvo por tratamiento con metóxido sódico.¹²³



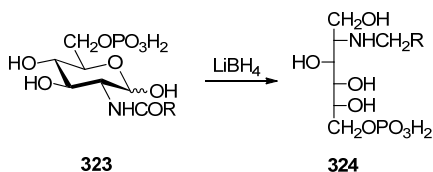
Esquema 2.64

Las *N,N*-dialquil-D-glucaminas también pueden prepararse con alto rendimiento por alquilación reductiva catalizada por Pd/C de una *N*-alquil-D-glucamina (por ejemplo **3**) con aldehídos o cetonas (Esquema 2.65).¹²⁴



Esquema 2.65

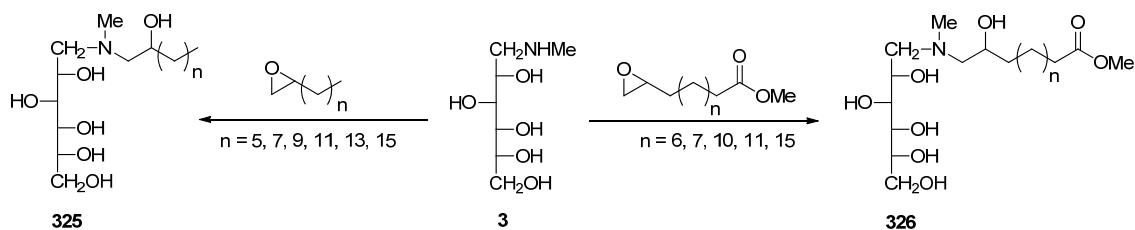
Una síntesis alternativa para obtener aminoalditoles monoalquilados en el nitrógeno puede realizarse por doble reducción de amidas de aminoazúcares (**323**) a *N*-alquilaminoalditoles [**324**, R = (CH₂)_nCH₃ (n = 0, 2, 4)] utilizando como reductor borohidruro de litio (Esquema 2.66).^{65c}



Esquema 2.66

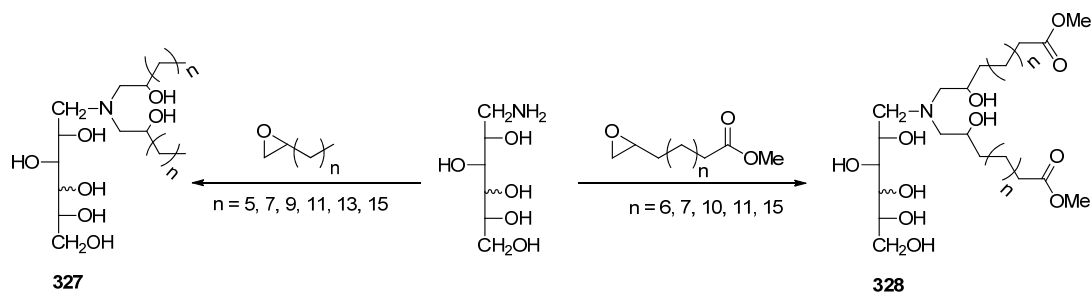
2.4. Aminopolioles como materias primas en síntesis

También se ha llevado a cabo la alquilación de *N*-alquilaminopolioles por apertura del anillo de epóxidos de ésteres ω -insaturados para obtener sustancias tensioactivas. Los epóxidos pueden reaccionar selectivamente con glucaminas sin usar catalizadores. La síntesis puede llevarse a cabo a temperaturas relativamente altas (110-130 °C)¹²⁵ o con disolventes, tales como DMF o DMSO.^{126,127} Sin embargo, Warwel y col. desarrollaron un nuevo método más suave para convertir α -epóxidos en aminopolioles utilizando disolventes más favorables y menos tóxicos.¹²⁸ Así, cantidades equimolares de epóxidos y poliolas reaccionaron en metanol o mezclas de metanol y agua a 70 °C. Dos ejemplos a partir de la *N*-metil-D-glucamina (**3**) son **325** y **326**.¹²⁹



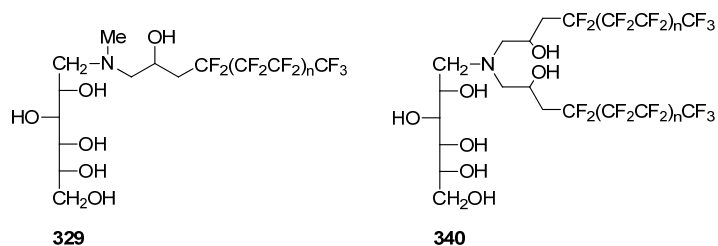
Esquema 2.67

Cuando el grupo amino es primario, como ocurre con la D-glucamina y la D-galactamina, tiene lugar una doble alquilación, produciéndose estructuras tipo Y simétricas (**327** y **328**), que son surfactantes y potenciales monómeros dicarboxílicos en la síntesis de nuevos poliésteres.¹²⁸⁻¹³⁰

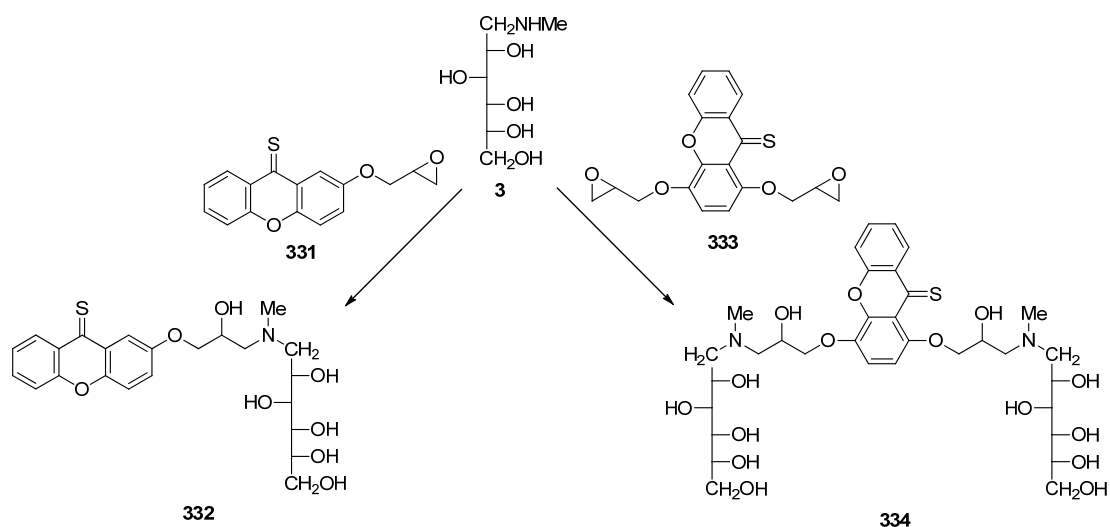


Esquema 2.68

De esta forma, por reacción con 2-[(perfluoroalquil)metil]oxiranos se han preparado derivados *N*-polifluoroalquilados de 1-desoxi-1-metilamino-D-glucitol (**329**) y 1-amino-1-desoxi-D-glucitol (**340**).¹³⁰

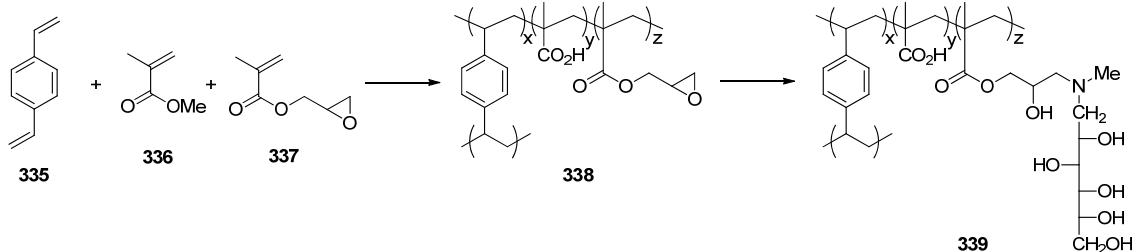


Jiang y Yin preparan tioxantonas solubles en agua (**332** y **334**), como fotoiniciadoras, por reacción de la epoxitioxantona (**331**) y la diepoxitioxantona **333** y *N*-metil-D-glucamina.¹³¹



Esquema 2.69

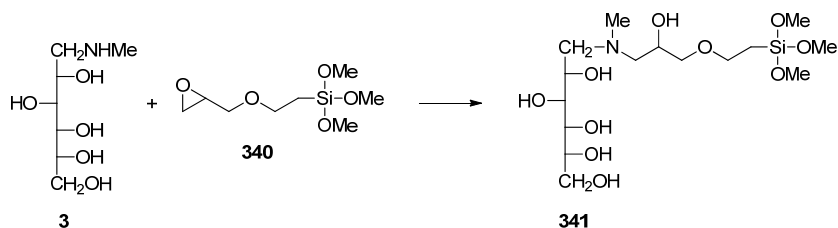
Algunas resinas con fragmentos de carbohidratos inmovilizados (por ejemplo, **339**) se han preparado por acoplamiento de glicaminas de mono y disacáridos a una base de metacrilato epoxi-activado.¹³² Biçak y *col.* preparan terpolímeros (**338**) de metacrilato de diglicilo (**337**) con metacrilato de metilo (**336**) y divinilbenceno (**335**) en forma de bolitas esféricas, que han sido modificadas con *N*-metil-D-glucamina para fabricar columnas para la extracción específica de boro.¹³³



Esquema 2.70

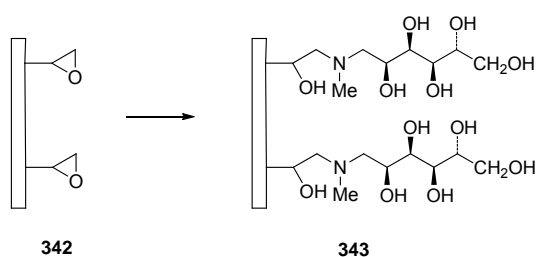
El precursor **341** de geles híbridos con grupos poliólicos para la unión específica de boro, se sintetizó a partir de (3-glicidopropil)trimetoxisilano (**340**) y *N*-metil-D-glucamina.¹³⁴

2.4. Aminopolioles como materias primas en síntesis



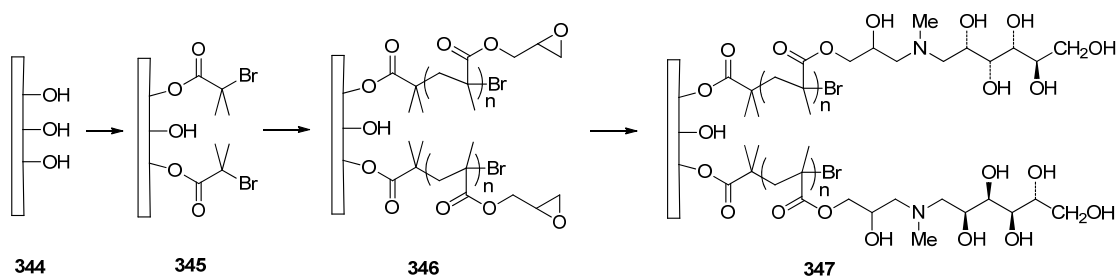
Esquema 2.71

Bremer y *col.* preparan superficies de sílice coloidal modificadas con *N*-metil-D-glucamina (343), para la adsorción de albumina de suero bovino, por adición de 3 a los restos epoxídicos situados en la superficie de la sílice (342) (Esquema 2.72).¹³⁵



Esquema 2.72

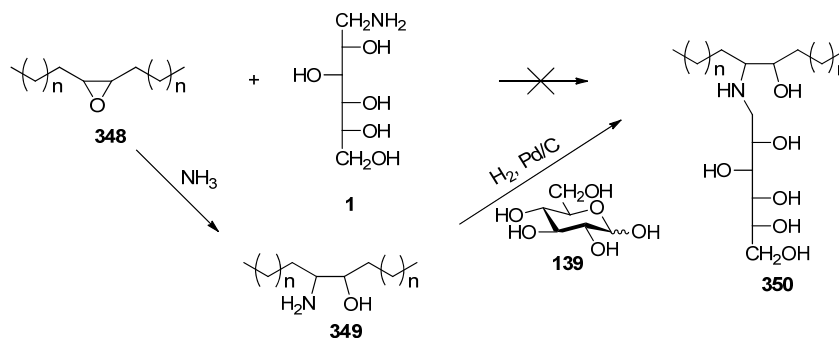
Chen y *col.* preparan una membrana 347, para la eliminación eficaz de boro, anclando poli(glicidil metacrilato) sobre la superficie de una membrana de celulosa regenerada (344) a través de una polimerización radicalaria (346). La reacción posterior de los anillos epoxídicos con *N*-metil-D-glucamina introduce grupos funcionales polihidroxílicos, para la unión del boro (Esquema 2.73).¹³⁶



Esquema 2.73

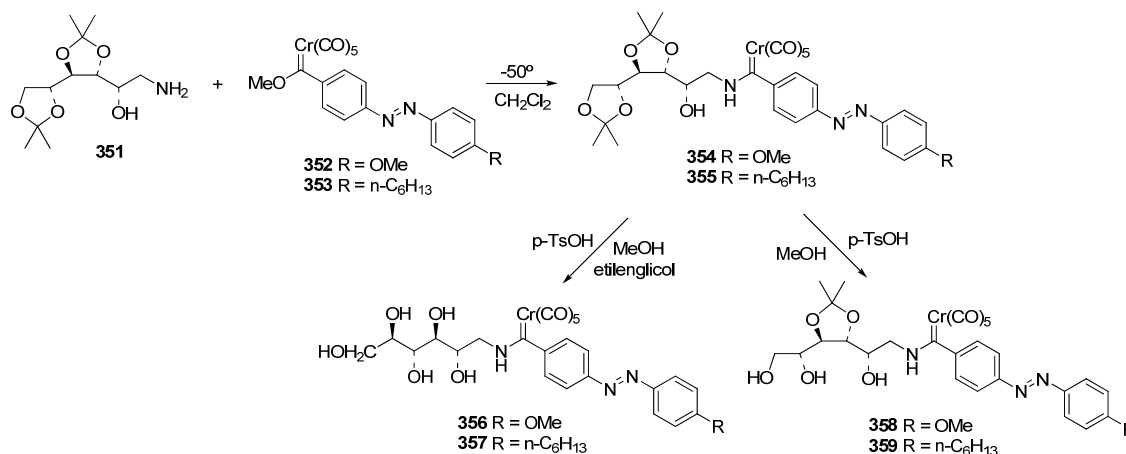
Con el mismo fin se han sintetizado otros polímeros con restos poliólicos, generalmente derivados de la *N*-metil-D-glucamina.¹³⁷

Mientras que la reacción con epóxidos terminales no ofrece problemas, la reacción con epóxidos internos (348) no funciona. Una alternativa sintética consiste en una aminación reductiva a partir de 349.



Esquema 2.74

La aminólisis de los complejos de cromo azocarbano **352** y **353** con el derivado de la D-glucamina O-protegida **351** produce los carbeno complejos de Fischer anfífilos **354** y **355**.¹³⁸ La aminólisis a baja temperatura de **354** y **355** con **351** conduce a los cromo glucosaminocarbenos **356** y **357** en presencia de un exceso de etilenglicol (Esquema 2.75); pero en su ausencia tiene lugar una desprotección parcial para dar el correspondiente 4'-substituted pentacarboxil[[4-[(E)-fenil]diazetil]fenil](3:4-O-isopropilideno-D-glucamino)-1-ilideno]cromo (**358** y **359**).

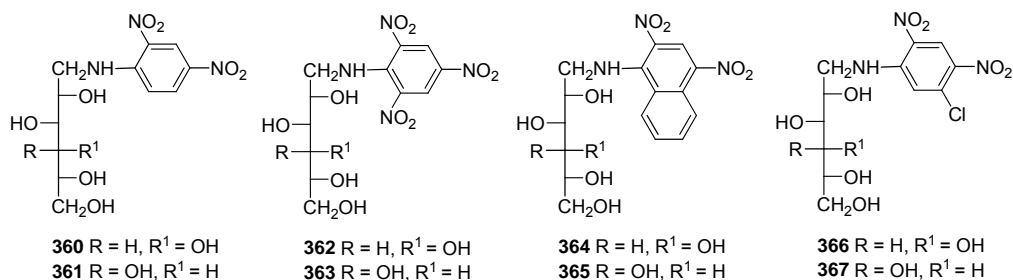


Esquema 2.75

Sustituciones nucleofílicas aromáticas

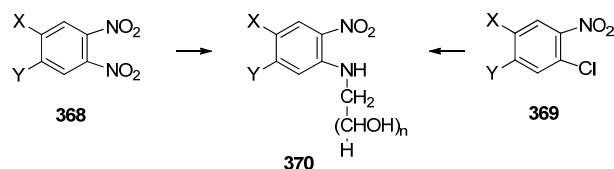
La condensación de la D-glucamina con 1-cloro-2,4-dinitrobenzoceno, 2-cloro-1,3,5-trinitrobenzoceno, 1-cloro-2,4-dinitronaftaleno y 1,3-dicloro-4,6-dinitrobenzoceno da lugar, a través de una reacción de sustitución nucleofílica aromática ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$), a N-(2,4-dinitrofenil)-D-glucamina (**360**), N-(2,4,6-trinitrofenil)-D-glucamina (**362**), N-(2,4-dinitronaftil)-D-glucamina (**364**) and N-(3-cloro-4,6-dinitrofenil)-D-glucamina (**366**). De la misma forma se han obtenido los correspondientes derivados de la D-galactamina **361**, **363**, **365** y **367**.¹³⁹ También Wolfrom prepara los correspondientes derivados del 1-amino-1-desoxi-D-galactitol y del 1-amino-1-desoxi-D-arabinitol con 1-cloro-2,4-dinitrobenzoceno.¹⁴⁰

2.4. Aminopoliolos como materias primas en síntesis

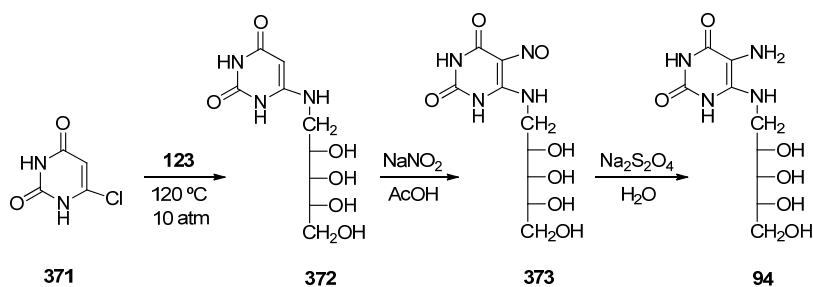


La *N*-(2-nitro-4,5-diclorofenil)-D-glucamina, preparada de una forma similar, posee un espectro antibiotico relativamente amplio.¹⁴¹

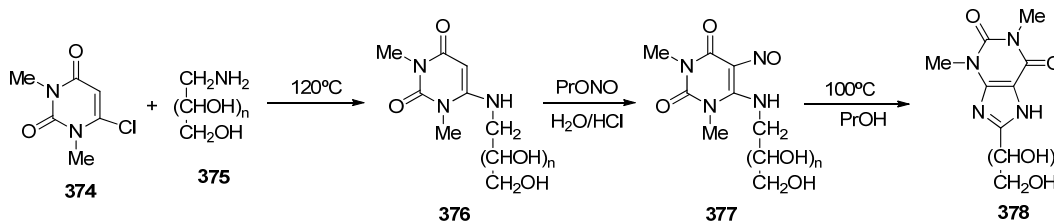
Una síntesis de la riboflavina y de sus análogos transcurre por la formación de alditilaminobencenos (**370**), a través de la sustitución nucleofílica aromática de un aminoalditol sobre un benceno apropiadamente sustituido (**368**, **369**, X = Me, Cl; Y = Me, Cl) (Esquema 2.76).^{27,142}



La reacción de los 1-amino-1-desoxialditoles con diversos derivados heterocíclicos permite el acceso a alditilaminoheterociclos, que son intermedios en la preparación de la riboflavina y de otros productos similares. Por ejemplo, Masuda y *col.* sintetizan la 6,7-dimetilribolumazina (**95**) para demostrar que es un producto intermedio en la biosíntesis de la riboflavina. La síntesis se inicia por la reacción de la D-ribamina (**123**) con clorouracilo (**371**) que produce el 4-ribitilaminouracilo (**372**), a través de una sustitución nucleofílica vinílica. La nitrosación y reducción posterior genera el diaminocompuesto vecinal **94** (Esquema 2.77), que puede ciclar a **95** con diacetilo (Esquema 2.1).⁸⁰ Se han descrito reacciones similares con derivados de otros heterociclos.¹⁴³

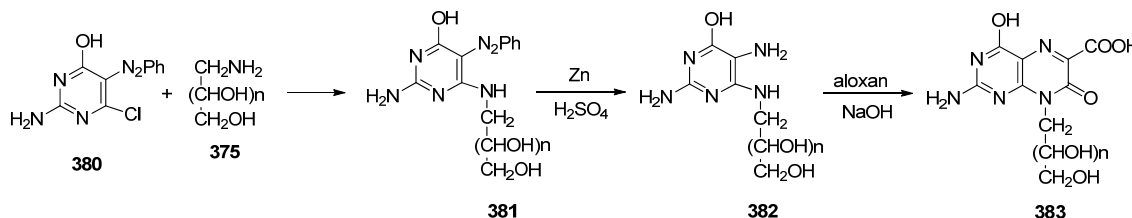


En cambio, Rybár y *col.* utilizan un procedimiento similar para sintetizar una amplia variedad de 1,3-dimetil-8-(polihidroalquil)-7H-purina-2,6(1H,3H)-dionas (**378**).¹⁴⁴



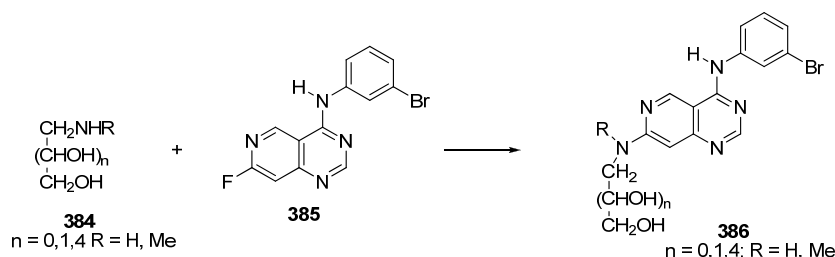
Esquema 2.78

Las aminopirimidinas 2,5-diamino-4-hidroxi-6-substituidas (**382**) se prepararon por reacción de 2-amino-4-hidroxi-5-fenilazo-6-cloropirimidina (**380**) con D-glucamina y D-ribamina, respectivamente; seguido por reducción con polvo de zinc y ácido sulfúrico. Los ácidos pteridin-6-carboxílicos (**383**) se obtuvieron por reacción con aloxan en disolución alcalina.¹⁴⁵



Esquema 2.79

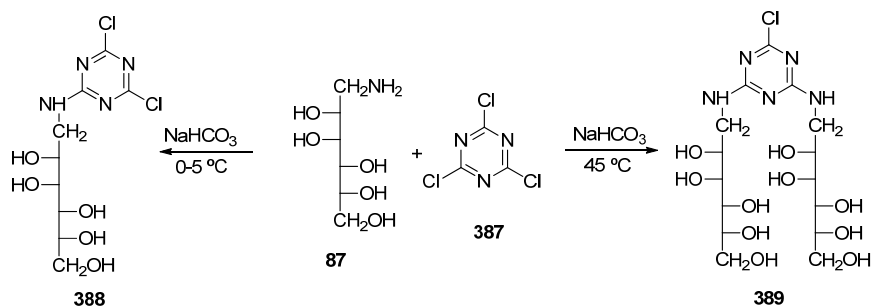
Otro ejemplo lo tenemos en la síntesis de las 4-[(3-bromo- y 3-metilfenil)-amino]pirido[4,3-d]pirimidinas 7-substituidas (**386**), inhibidores de la actividad de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico. Se prepararon por desplazamiento del átomo de fluor de la 4-[(3-bromofenil)-amino]-7-fluoropirido[4,3-d]pirimidina (**385**) con los aminopolioles apropiados (Esquema 2.80).¹⁴⁶



Esquema 2.80

Chaudhari y Bishop han estudiado la reacción de la D-glucamina (**1**), D-galactamina (**2**) y D-manamina (**87**) con 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (**387**), mostrando que tiene lugar la introducción de uno (**388**) o dos (**389**) fragmentos de aminoalditol controlando las condiciones de reacción (Esquema 2.81).¹⁴⁷

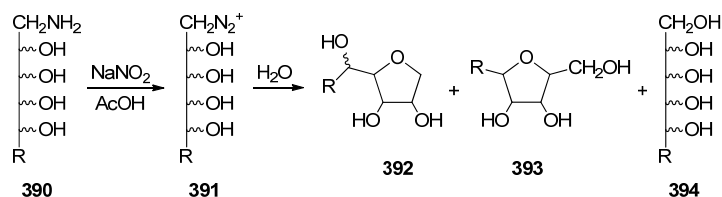
2.4. Aminopoliolios como materias primas en síntesis



Esquema 2.81

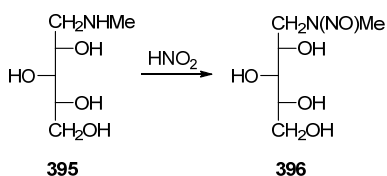
Reacción con ácido nitroso

La desaminación de los 1-amino-1-desoxialditoles (**390**) por tratamiento con nitrito sódico en medio ácido conduce, como producto mayoritario, al 1,4-anhidroalditol de la misma configuración que el aminopoliol de partida (**392**). Otros productos minoritarios son los 2,5-anhidroalditoles (**393**), con configuración invertida en el carbono 2, y los alditoles correspondientes (**394**) (Esquema 2.82).¹⁴⁸



Esquema 2.82

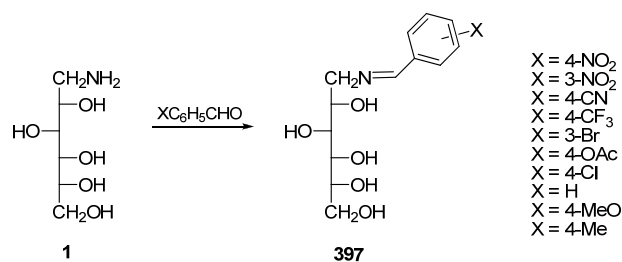
En cambio, el tratamiento del 1-desoxi-1-metilamino-D-xilitol (**395**) con ácido nitroso produce el 1-desoxi-1-metilitrosoamino-D-xilitol (**396**) (Esquema 2.83).¹⁴⁹



Esquema 2.83

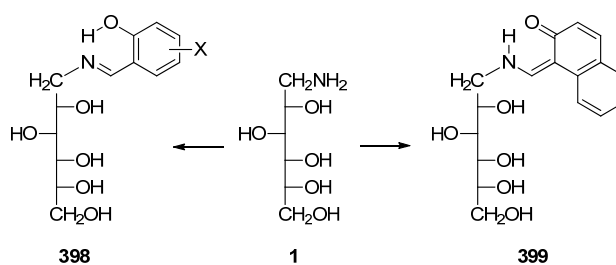
Condensaciones con aldehídos y cetonas

La condensación de la D-glucamina (**1**) con aldehídos produce iminas (**397**), que podrían utilizarse como protección del grupo amino. La reacción puede llevarse a cabo, con rendimiento prácticamente cuantitativo, en benceno o tolueno con destilación azeotrópica del agua formada (Esquema 2.84).^{150,151}



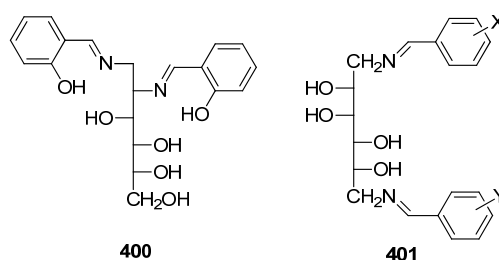
Esquema 2.84

El salicilaldehído y sus derivados también forman iminas (**398**); pero los aductos con el 2-hidroxi-1-naftaldehído adoptan estructura de enamina (**399**)¹⁵⁰ (Esquema 2.85). No obstante, **398** ya había sido preparado por Pessoa y *col.*¹⁵²



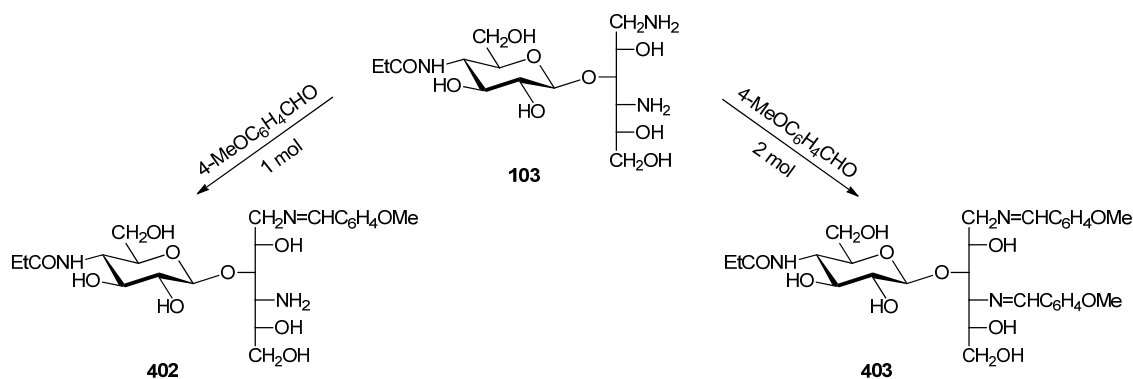
Esquema 2.85

La fácil hidrólisis de las iminas por tratamiento con ácidos minerales, regenerando la amina de partida, ha hecho que el aislamiento y posterior hidrólisis de estos productos sea el procedimiento más utilizado para purificar los aminopoliol. Los *bis*(salicilidén)derivados se han utilizado en diversas ocasiones para aislar y purificar 1,2-diaminopoliol (por ejemplo, **400**), y Souza y *col.* han preparado diversas diiminas del 1,6-diamino-1,6-didesoxi-D-manitol (**401**) para estudiar su actividad antituberculostática.¹⁰⁰

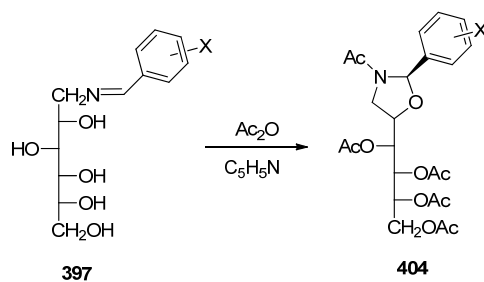


Si se controla la relación molar de diaminopoliol y de aldehído es posible obtener la monoimina, siendo más reactivo un grupo amino sobre un carbono primario que sobre uno secundario. Así, el tratamiento del antibiótico P-2563(P) con un mol de anisaldehído produce la monoimina **402**, pero en relación molar mayor se obtiene la diimina **403** (Esquema 2.86).¹⁵³

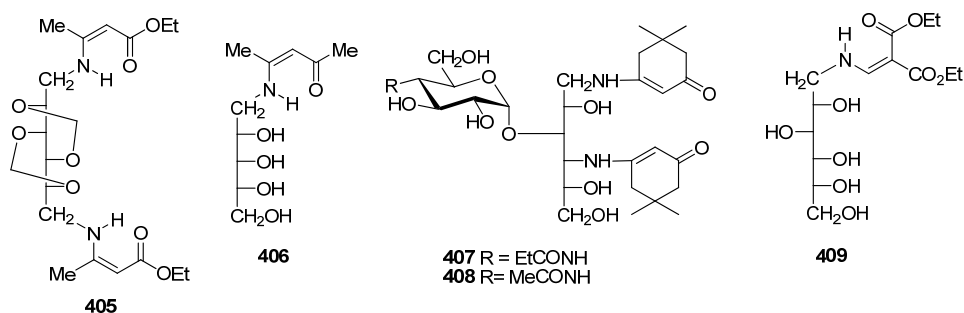
2.4. Aminopolióles como materias primas en síntesis



Se ha comprobado que la agrupación imina no es un buen protector del grupo amino en las reacciones de acetilación, ya que se forman sustancias heterocíclicas; en concreto, *N*-aciloxazolidinas (**404**).¹⁵⁴

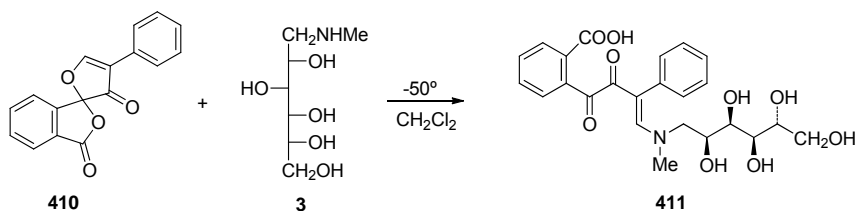


Sin embargo, el grupo amino puede protegerse transformándolo en una agrupación enamínica por reacción con un compuesto β -dicarbonílico. El antecedente más antiguo que hemos encontrado es debido a Haworth y *col.*,⁹² que por condensación del 1,6-diamino-1,2-didesoxi-2:4,3:5-di-*O*-metilén-D-manitol (**134**) con acetoacetato de etilo obtienen la dienamina **405**. Más tarde, Masuda y *col.*, condensan la D-ribamina (**123**) con acetilacetona obteniendo **406**.⁸⁰ En cambio, Naito y *col.*, durante la síntesis de análogos de los antibióticos sorbistina, protege los grupos amino del fragmento aminopolióico de 1,4-diamino-1,4-didesoxi-D-sorbitol de las sorbistina A1 y B en forma de enamina con dimedona (**407** y **408**). La desprotección se realiza con una disolución acuosa de bromo o nitrito sódico.¹⁵⁵



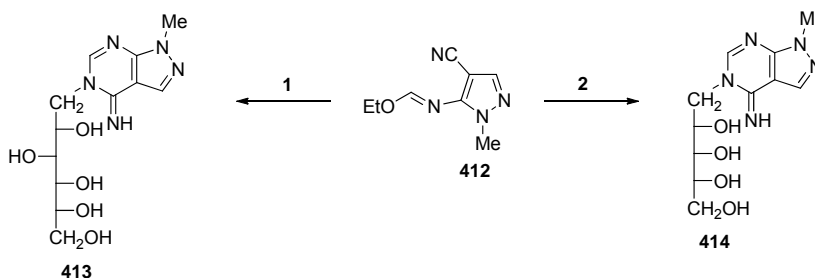
Más recientemente, para la protección de la D-glucamina (**1**) se ha utilizado etoximetilénmalonato de dietilo, equivalente sintético del formilmalonato de dietilo, formándose una enamina (**409**) a través de una sustitución nucleofílica vinílica.¹⁵⁴

Una reacción relacionada se ha utilizado para desarrollar un método espectrofluorométrico para la determinación de aminas secundarias (*N*-metil-D-glucamina) utilizando fluorescamina (**410**). Esta dilactona reacciona casi instantáneamente con aminas secundarias produciendo aminoenonas no fluorescentes (**411**) (Esquema 2.88).¹⁵⁶



Esquema 2.88

En cambio, la reacción de sustitución nucleofílica del 1-metil-4-ciano-5-etoximetilaminopirazol (**412**) con D-glucamina y D-ribamina, evoluciona produciendo las correspondientes 1-metil-4(5*H*)-iminopirazol[3,4-*d*]pirimidinas 5-substituidas (**413** y **414**, respectivamente).¹⁵⁷

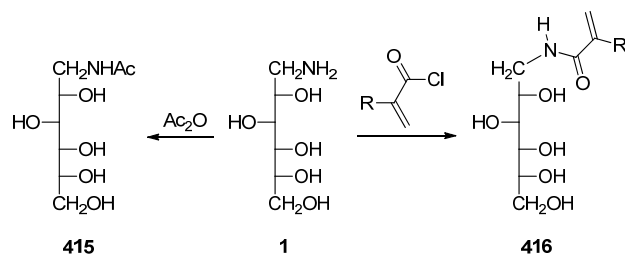


Esquema 2.89

Reacciones de acilación

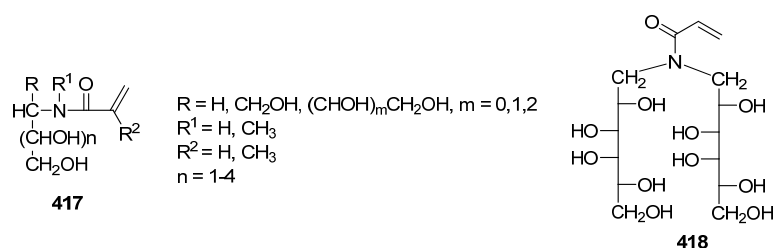
Quizás las reacciones de sustitución acílica hayan sido las más utilizadas para obtener derivados de los aminopoliolios. Debido a la mayor reactividad del grupo amino con respecto al grupo hidroxilo, la acilación puede llevarse a cabo con un anhídrido o con un cloruro de ácido y una base, en agua o en mezclas hidroalcohólicas, sin necesidad de proteger los grupos funcionales (condiciones de Schotten-Baumann). De esta forma, con anhídrido acético se forma la *N*-acetil-D-glucamina (**415**), mientras que con cloruro de acrililo ($R = H$) o de metacrililo ($R = Me$) se forman los acrilamido derivados **416**, cuya polimerización produce polímeros solubles en agua (Esquema 2.90).¹¹⁰

2.4. Aminopolioles como materias primas en síntesis

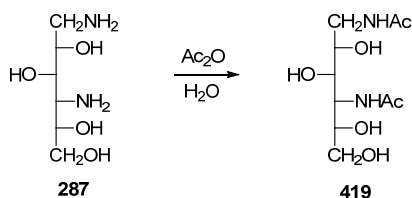


Esquema 2.90

De esta forma se ha preparado una amplia variedad de monómeros derivados de aminopolioles **417** e incluso el *N*-acrililamino-*N,N*-bis(1-desoxi-D-galactitol) (**418**).¹⁵⁸



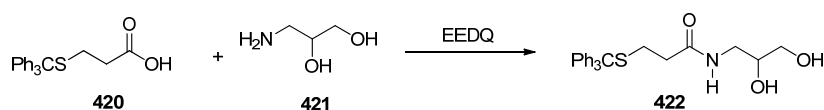
En caso de existir, se puede acilar más de un grupo amino al mismo tiempo, como hacen Nara y *col.* con el 1,4-diamino-1,4-dideoxi-D-sorbitol (**287**) empleando anhídrido acético en agua,^{153c} en cambio, Konishi y *col.* utilizan como disolvente metanol (Esquema 2.91).^{12b}



Esquema 2.91

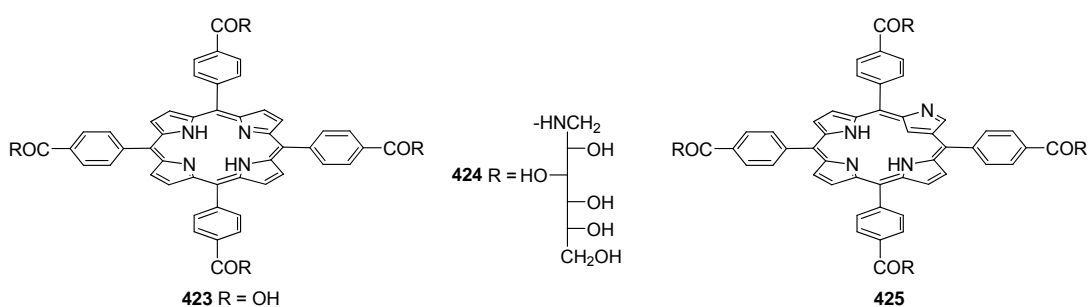
Otros 1-acetamido-1-desoxialditoles han sido preparados de la misma manera^{29a,159} y también las *N*-alquil-D-glucaminas pueden acetilarse en disolución acuosa.^{72b} Para estudiar sus propiedades edulcorantes, Ellis y *col.* preparan una amplia variedad de *N*-metil-D-glucamidas y de *N*-metil-D-glucaminas, por tratamiento directo de estos aminopolioles con anhídridos de ácidos, cloruros o ésteres metílicos.¹⁶⁰

El ácido *S*-tritolmercaptopropionico **420** reacciona con aminoglicerol (**421**) en presencia de 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinoleína (EEDQ) para dar la amida **422**.¹⁶¹

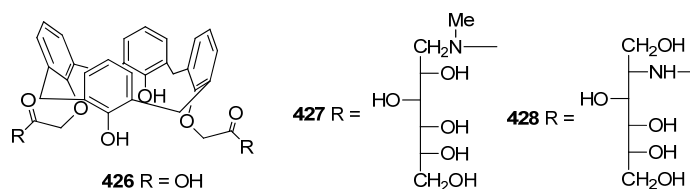


Esquema 2.92

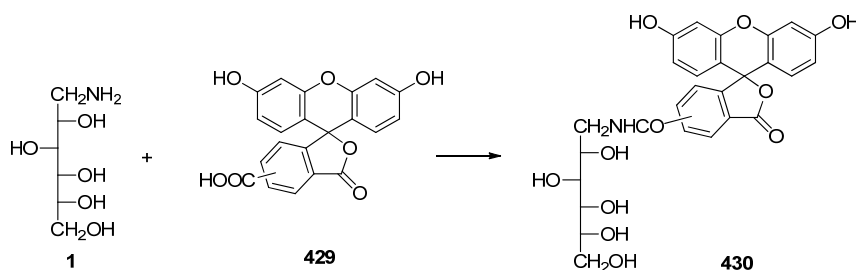
Kano y *col.* preparan la 5,10,15,20-tetraquis(4-D-glucaminocarbonilfenil)porfirina (**424**, TGPP) por una reacción de condensación a temperatura ambiente de 5,10,15,20-tetraquis(4-carboxifenil)porfirina (**423**) con D-glucamina en *N,N*-dimetilformamida, conteniendo 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol monohidrato (HOBT) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida como agente acoplante. La TGPP se solubilizó en agua por acomplejamiento con heptaquis(6-*O*-carboximetil-2,3-di-*O*-metil)- β -ciclodextrina (CDM- β -CD), como un receptor supramolecular anionico del citocromo *c*.¹⁶² También se ha sintetizado una mezcla de **424** y **425**.¹⁶³



La condensación del diácido calix[4]areno **426** con *N*-metil-D-glucamina (**1**) y con 2-amino-2-desoxi-D-glucitol (**196**), utilizando 2-etoxi-1,2-dihidroquinolina como agente acoplador, es un método conveniente para crear las calix[4]areno amidas solubles en agua **427** y **428**.¹⁶⁴



Schultz y *col.* acilaron cuantitativamente en un sólo paso la D-glucamina con la NHS-fluoresceína (**429**) formando **430**.¹⁶⁵

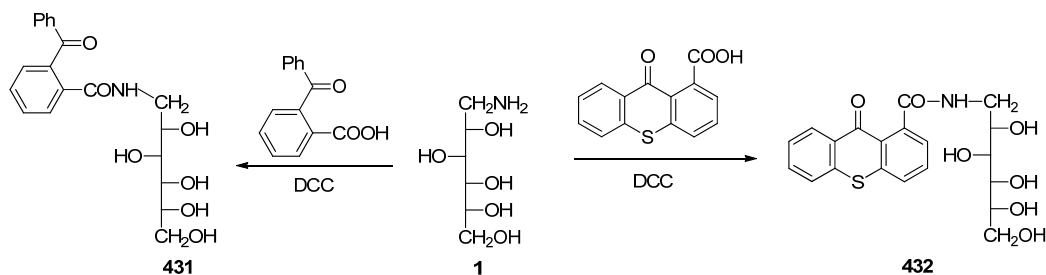


Esquema 2.93

Liska prepara fotoiniciadores solubles en agua conteniendo residuos de carbohidratos y derivados copolimerizables. La reacción del ácido 2-benzoilbenzoico con D-glucamina y dicitlohexilcarbodiimida (DCC), como agente acoplante y eliminador de agua, produce el

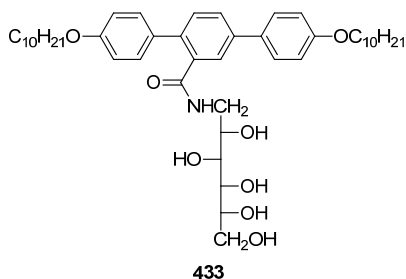
2.4. Aminopolioles como materias primas en síntesis

fotoiniciador hidrofílico **431** con un 75% de rendimiento (Esquema 2.94). Con una reacción similar, la tioxantona soluble en agua **432** se obtuvo con un 79% de rendimiento.¹⁶⁶

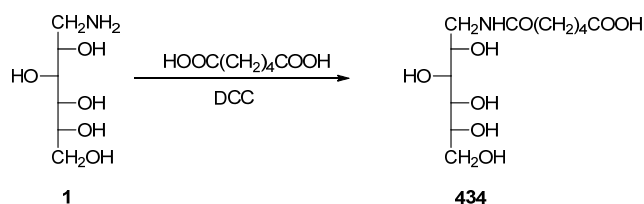


Esquema 2.94

La fijación lateral de mesógenos calamíticos a través de enlaces de hidrógeno de anffilos faciales es una novedosa vía para generar esmecticos con una amplia región mesomórfica. El compuesto **433** es un ejemplo de estos anfífilos y representa un nuevo tipo de líquido cristalino derivado de un carbohidrato.¹⁶⁷

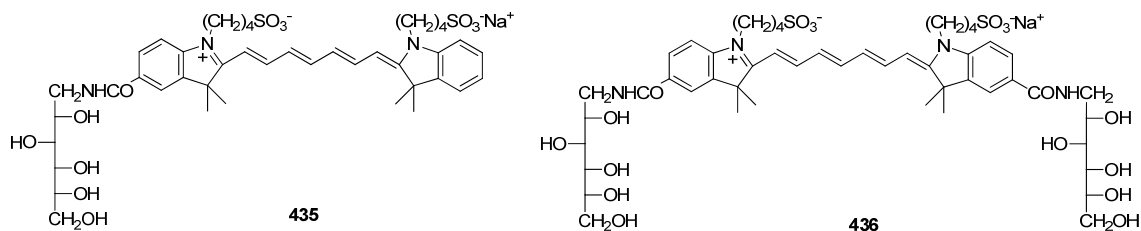


El tratamiento de la D-glucamina con el ácido 1,6-hexanodióico conduce a la monoamida **434**.¹⁶⁸



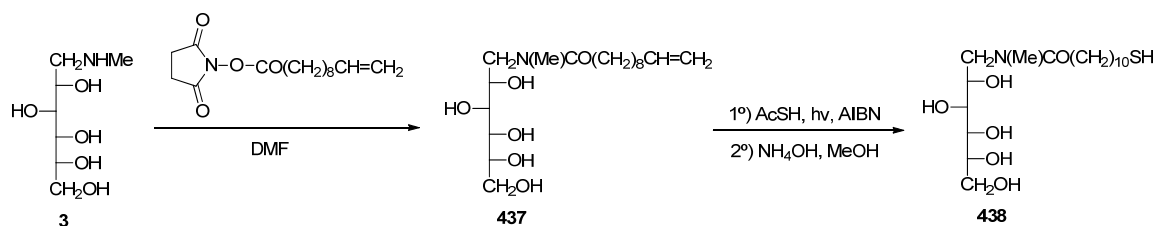
Esquema 2.95

Licha y *col.* han sintetizado un grupo de colorantes cianínicos derivados de D-glucaminas substituidas (**435**, **436**), estructuralmente relacionados con el verde de indocianina y han caracterizados estos compuestos con miras a su potencial como agentes de contraste para imágenes ópticas biomédicas.¹⁶⁹ En este caso se ha utilizado el tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronium (TBTU) como agente acoplador entre el aminopolioi y el ácido correspondiente.



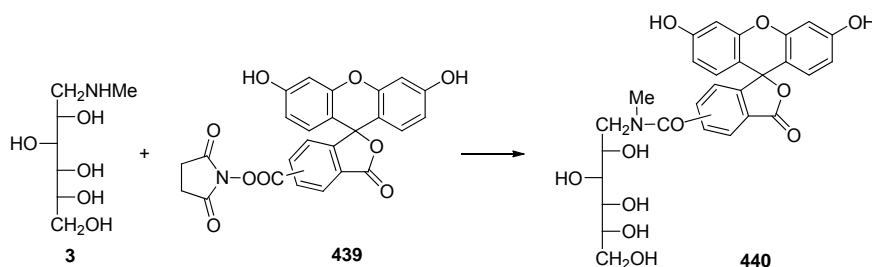
El mismo agente acoplador es utilizado por Hoeg-Jensen y *col.* para preparar una resina PEGA-succinil-D-glucamina, por reacción de la resina amino PEGA (copolímero de amino polietilen glicol dimetil acrilamida, PEG₈₀₀)¹⁷⁰ con anhídrido succínico, después la resina se trata con TBTU y *N,N*-diisopropiletilamina y, finalmente, con D-glucamina.¹⁷¹

Como intermedio en la preparación de la glucamina-AT (**438**), Kiessling y *col.* sintetizan la *N*-(undec-10-enoil)-*N*-metil-D-glucamina (**437**); pero en lugar del cloruro de ácido utilizan el ester derivado de la *N*-hidroxisuccinimida.¹⁷²



Esquema 2.96

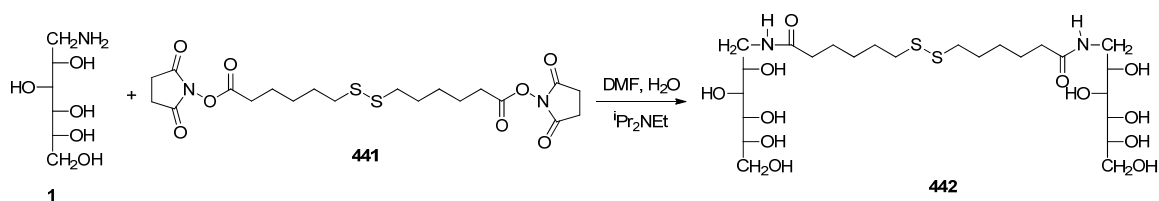
También se ha utilizado un procedimiento similar para preparar una mezcla de 5- y 6-carboxifluorescein-*N*-metil-D-glucamidas (**440**) como derivados hidrofílicos de fluoresceína, reactivos útiles para ensayos inmunolíticos de liposomas.¹⁷³



Esquema 2.97

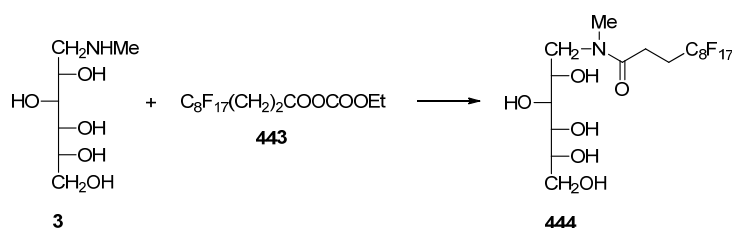
El mismo método usan Wazawa y *col.* al preparar el ditiobis(1-deoxi-D-glucitol-1-carbamoilpentano)(**442**) por reacción entre el *N*-hidroxisuccinimidil ester **441** y los grupos amino primarios de la D-glucamina.¹⁷⁴

2.4. Aminopoliolos como materias primas en síntesis



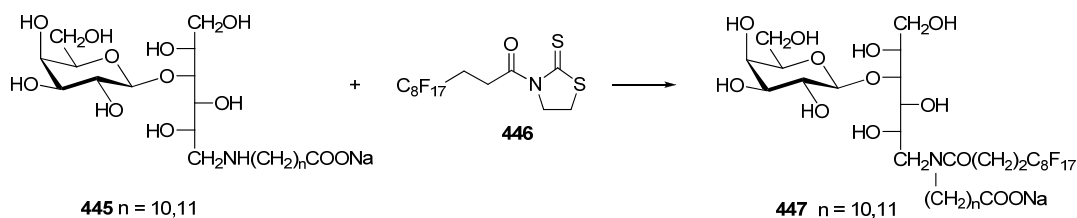
Esquema 2.98

El ácido 3-(F-octil)propanoico se activó con clorofornato de etilo, produciendo el reactivo acilante **443** que, por reacción con la *N*-metil-D-glucamina (**3**), produce la *N*-[3-(F-octil)propanoil]-*N*-metil-D-glucamina (**444**) con un 60% de rendimiento.¹⁷⁵



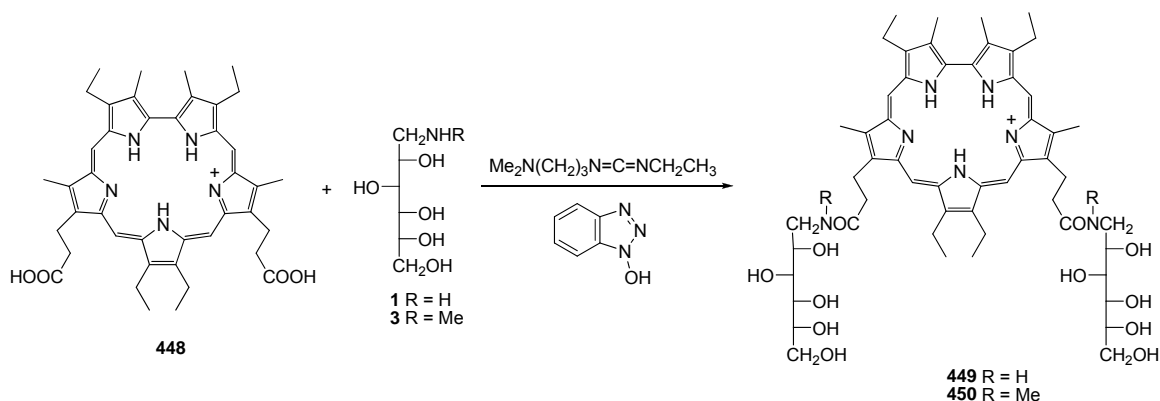
Esquema 2.99

Alternativamente la 3-(F-octil)propanoiltiazolidina-2-tiona (**446**), reactivo acilante derivado de la mercaptotiazolidina, cuando reacciona con los 1-amino-1-desoxilactitol derivados (**445**), produce los glicolípidos 'semi-gemini' **447** con un 16-20% de rendimiento (Esquema 2.100).¹⁷⁶



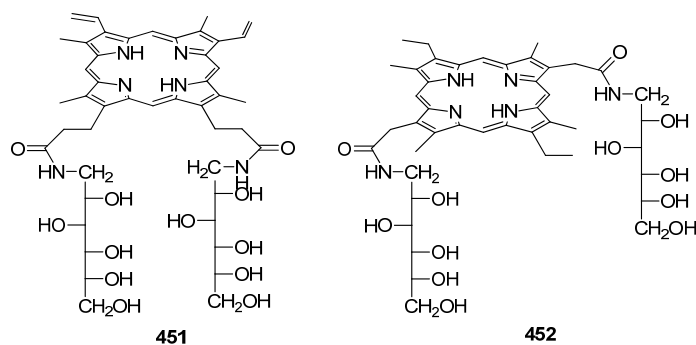
Esquema 2.100

El sápirin diácido **448**, el clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) reaccionan con D-glucamina (**1**) y *N*-metil-D-glucamina (**3**) en DMF-agua produciendo la 8,17-bis(2-(1-amino-1-desoxi-D-sorbitol)carboniletil)-3,12,13,22-tetraetil-2,7,18,23-tetrametilsápirina (**449**) y su *N*-metil análogo **450**, sensores fluorescentes del anión fosfato (Esquema 2.101).¹⁷⁷

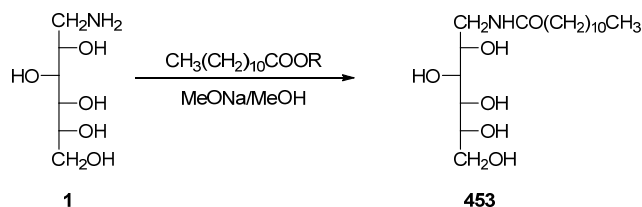


Esquema 2.101

Análogamente, se han preparado las porfirinas **451** y **452** usando como agente acoplador clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida o diisopropilcarbodiimida y llevando a cabo la reacción en agua-*N,N*-dimetilformamida (1:1).¹⁷⁸



Se han obtenido amidas derivadas de ácidos grasos por tratamiento de la D-glucamina y *N*-alquil-D-glucaminas con los ésteres metílicos de dichos ácidos. La *N*-metil-D-glucamina puede ser acilada en presencia de una base (por ejemplo, NaOMe) y calor (<100 °C) con ésteres metílicos de ácidos grasos para generar selectivamente glucamidas de ácidos grasos (FAGS) (Esquema 2.102).¹⁷⁹

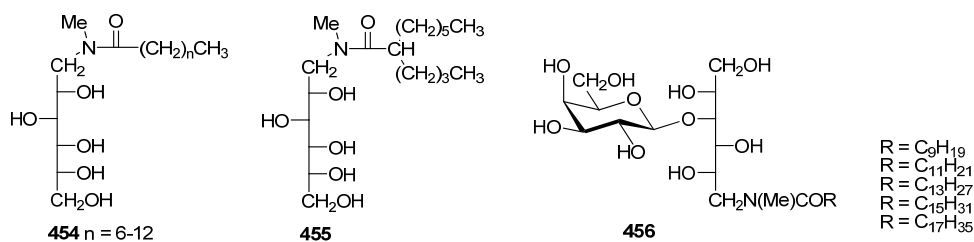


Esquema 2.102

Wade y *col.* preparan las *N*-alcanoil-*N*-metil-D-glucaminas **454**, surfactantes no iónicos, a partir de los ésteres metílicos de los ácidos carboxílicos y **455** a partir del cloruro de ácido correspondiente.¹⁸⁰ También Wilk y *col.* sintetizan un amplio grupo de *N*-alcanoil-*N*-

2.4. Aminopolioles como materias primas en síntesis

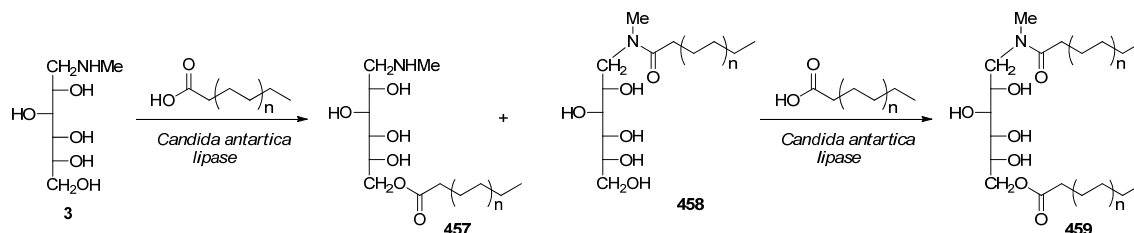
metillactitolaminas (**456**, decanoil, 80%; lauroil, 97%; miristoil, 68%; palmitoil, 75%; estearoil, 57%) a partir de los correspondientes cloruros de ácido en presencia de trietilamina.¹⁸¹



Así, por ejemplo, se estimó el consumo de *N*-metil-D-glucamida del ácido láurico en una escala de alrededor de 20.000 toneladas/año a partir de finales de 1990,¹⁸² como componente de detergentes para lavavajillas, ya que es un producto medioambientalmente compatible.¹⁸³ Otras polihidroxiálquilamidas del mismo tipo se utilizan como surfactantes en la fabricación de microemulsiones. La síntesis de este tipo de compuestos ha dado lugar a diversas patentes internacionales.^{34,184}

Las *N*-acil-*N*-alquil-D-glucaminas son biosurfactantes que contienen enlaces amida y constituyen una nueva clase de moléculas anfífilas muy apreciada por los fabricantes de tensioactivos, porque el enlace amida es química y físicamente muy estable en medios alcalinos. Se pueden obtener utilizando recursos renovables de bajo costo, ópticamente puros y no contaminantes, tales como ésteres grasos y derivados.¹⁸⁵

Monsan y *col.* han probado la síntesis de glucamidas por transacilación usando enzimas. Se eligió la lipasa de *Candida antarctica* (Novozym®) como catalizador por ser una enzima inmovilizada disponible comercialmente. Las condiciones óptimas para la preparación selectiva de amida corresponden a una reacción a 90 °C, usando una relación ester metílico de ácido graso/amina de 1. En estas condiciones, durante las primeras horas, se forman la amida **458** y el éster **457**. Después, el éster **457** desaparece completamente al final de la reacción y, al mismo tiempo, se forma un 10% de la amida-éster **459**, probablemente formada a partir de **457** (Esquema 2.103). Se obtiene una mezcla de surfactantes que contiene un 80% de **458**, un 15% de **457** y un 5% de *N*-metil-D-glucamina. En estas proporciones, para preparaciones industriales, no es necesaria la separación de los compuestos y la mezcla puede ser usada directamente en formulaciones cosméticas. Con *N*-metil-D-galactamina y *N*-octil-D-glucamina la reacción produce más del 80% de amida.¹⁸⁶

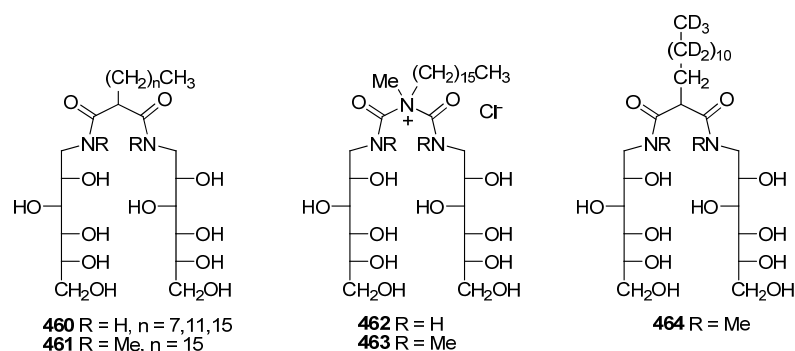


Esquema 2.103

También se ha descrito la *N*-acilación enzimática de la *N*-metil-D-glucamina con ácido oléico en hexano, usando como catalizador la enzima lipasa de *Rhizomucor miehei* (Lipozyme®).¹⁸⁷

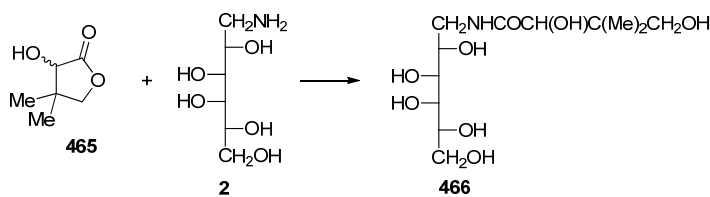
Más recientemente, Bellahouel y *col.* realizaron la acilación de *N*-metil-D-glucamina con ácidos grasos (ácido láurico, ácido palmítico y ácido esteárico) mediante catálisis en presencia de catalizadores sólidos inorgánicos y ácidos.¹⁸⁸

El uso de los ésteres metílicos o etílicos de diácidos permite obtener bolaanfífilos (**460-463**).¹⁸⁹ Así, Griffiths y *col.* preparan surfactantes no iónicos a base de azúcar (*d*₂₃-dodecil), malono-*bis-N*-metil-D-glucamida (**464**) por reacción del dimetil-(*d*₂₃-dodecil)-malonato y *N*-metil-D-glucamina.¹⁹⁰



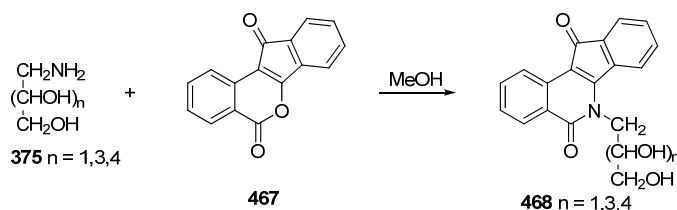
También la reacción de aminopoliolios con lactonas conduce a las correspondientes amidas. Así, la reacción de la D-galactamina con la pantolactona (**465**) racémica, un intermedio clave en la síntesis del D(+)-pantotenato cálcico, produce un par de *N*-D-galactitil-2,4-dihidroxi-3,3-dimetilbutiramidas diastereoisoméricas (**466**), que pueden separarse por cristalización fraccionada. La D(-)-pantolactone y la D-galactamina se recuperan por hidrólisis ácida a partir del (+)-diastereoisómero. Las glicaminas *N*-sustituidas como la *N*-metil- y la *N*-bencil-D-glucamina no reaccionan con pantolactona en etanol o piridina a reflujo o por fusión.¹⁹¹

2.4. Aminopolioles como materias primas en síntesis



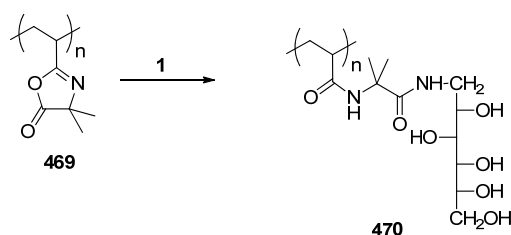
Esquema 2.104

La enzima topoisomerasa I relajante del ADN puede ser inhibida por compuestos heterocíclicos como las indenoisoquinolinas. Cadenas laterales de carbohidratos o conteniendo hidroxilos son esenciales para la actividad biológica, por eso Cushman y *col.* preparan indenoisoquinolinas sustituidas con carbohidratos (**468**) por condensación de aminopolioles con la lactona **467**.¹⁹²



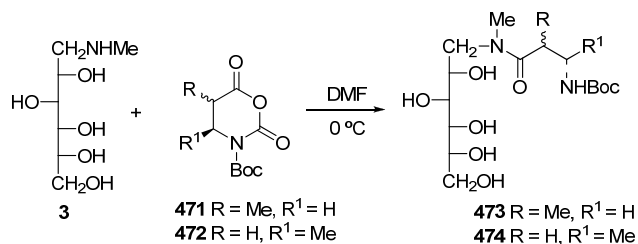
Esquema 2.105

Esta aproximación se ha utilizado para la modificación química de películas de poli(etilenimina)/poli(2-vinil-4,4'-dimetilazlactona) (**469**) por tratamiento con la pequeña molécula hidrofílica D-glucamina, que conduce al recubrimiento de superficies con películas delgadas que previenen la adsorción de proteínas, la adhesión y proliferación de células fibroblásticas de mamífero *in vitro* y reduce substancialmente el crecimiento inicial de biopelículas bacterianas sobre vidrio.¹⁹³



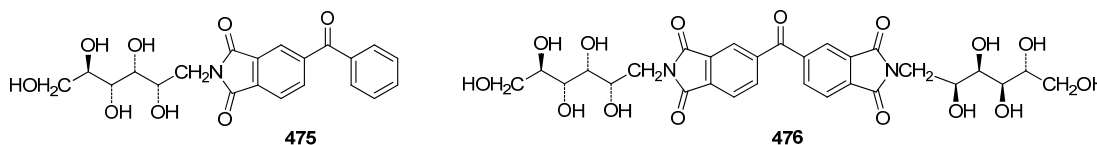
Esquema 2.106

Los β -*N*-terc-butiloxicarbonil-*N*-carboxianhidridos (**471**, **472**) son derivados de β -aminoácidos muy reactivos. Reaccionan limpiamente y sin problemas con *N*-metil-D-glucamina produciendo con rendimientos excelentes la amida correspondiente (**473**, **474**).¹⁹⁴



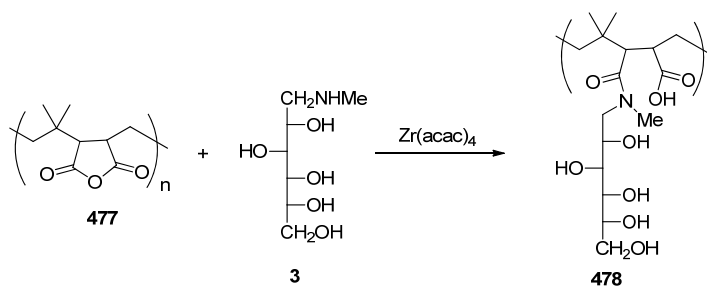
Esquema 2.107

La reacción con anhídridos procedentes de diácidos conduce a las correspondientes imidas. Así, la reacción de la D-glucamina con el anhídrido 4-benzoilftálico y el dianhídrido benzofenona-3,3,4,4-tetracarboxílico conduce al 1-(4-benzoil-1,3-dihidro-1,3-dioxo-2*H*-isoindol-2-il)-1-deoxy-D-glucitol (**475**) y al 1,1-[carbonil-bis(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2*H*-isoindol-5,2-diil)]bis[1-desoxi-D-glucitol] (**476**), respectivamente.¹⁶⁶ El compuesto **475** se preparó en ausencia de disolvente, fundiendo una mezcla de anhídrido 4-benzoilftálico y D-glucamina hasta los 185 °C *in vacuo*. En cambio, la reacción con el dianhídrido benzofenona-3,3,4,4-tetracarboxílico se realizó en *N,N*-dimetilacetamida a reflujo.



Otro ejemplo, debido a Hawort y *col.*⁹² se recoge en el esquema 2.38.

Por reacción de la *N*-metil-D-glucamina con copolímeros de anhídrido maleico (**477**) se prepararon copolímeros anfífilos (**478**), que pueden utilizarse para la optimización y control de transferencia de fase de nanopartículas hidrofóbicas a la fase acuosa.¹⁹⁵

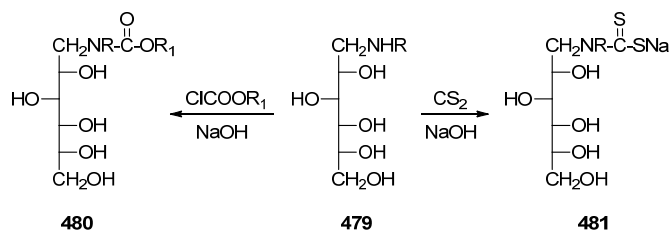


Esquema 2.108

Otros derivados acilados son los carbamatos **480**, obtenidos por reacción de un aminopoliol o de su *N*-alquilderivado con cloroformatos de arilo o de bencilo.^{196,197} Estos derivados se han utilizado como protectores del grupo amino en la oxidación microbológica de la cadena polihidroxílica (ver apartado 2.3.2). Los grupos arilo o bencilo se eliminan con facilidad por hidrogenólisis; en cambio, los *terc*-butoxicarbonilcarbamatos son desprotegidos

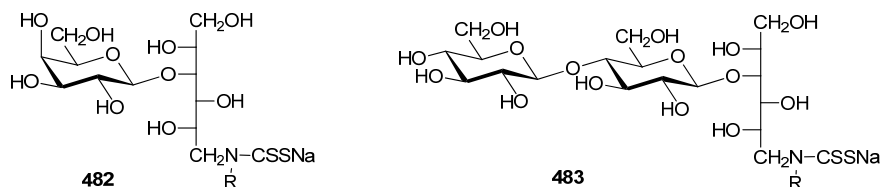
2.4. Aminopolioles como materias primas en síntesis

por tratamiento con ácidos.¹⁹⁸ Los carbamatos de aminopolioles también se han utilizado como agentes espesantes en las disoluciones de agentes tensioactivos.¹⁹⁶ En algunos casos los carbamatos ciclan a través del hidroxilo contiguo a la correspondiente oxazolidina-2-ona.¹⁹⁹ Los ditiocarbamatos **481**, obtenidos por reacción de los aminopolioles con sulfuro de carbono en medio básico (Esquema 2.109), se han estudiado como agentes quelatantes de iones cobre.²⁰⁰

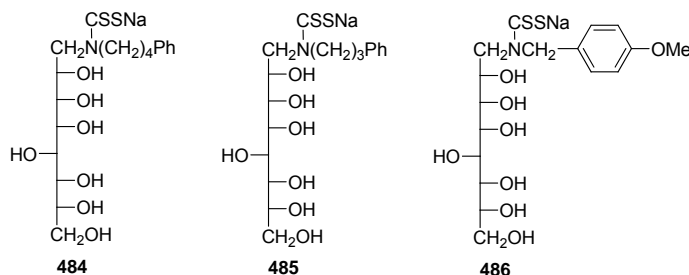


Esquema 2.109

El *N*-bencil-D-glucamina-*N*-carboditioato sódico (**481**, R = Bn),²⁰¹ *N*-bencil- (**482**, R = Bn, 4-MeC₆H₄CH₂, 3,4-Me₂C₆H₃CH₂) y *N*-alquil-4-*O*-(β-D-galatopiranosil)-D-glucamina-*N*-carboditioatos sódicos (**482**, R = ciclohexilmetil, 2-morfolinoetil, y 3-morfolinopropil) se prepararon como agentes para la movilización de depósitos hepáticos de cadmio en gatos. Sin embargo, los compuestos con grupos aromáticos en disacáridos tienen una eficacia mayor.^{202,203} Análogamente, y con los mismos fines se prepararon varias *N*-alquilmaltotriosaminas (**483**).²⁰³

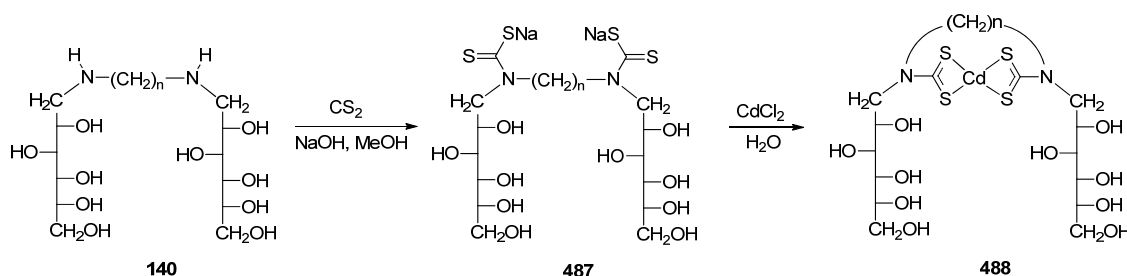


Con igual propósito Singh y *col.* preparan tres *N*-sustituido-1-amino-1-desoxi-D-glucitol-*L*-talóctitol-*N*-carboditioato sódico (**484-486**).²⁰⁴



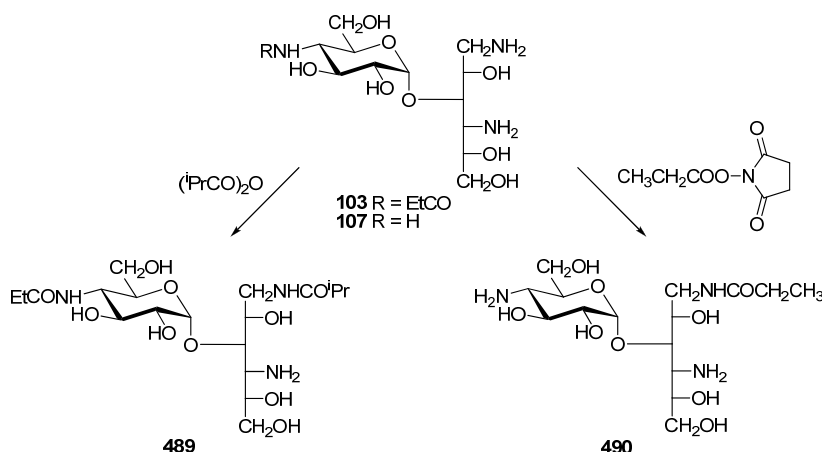
Singh y Jones, a partir de los derivados bolaanfílicos **140**, preparan cinco agentes quelatantes de cadmio *N,N'*-di(D-glucitol-1-il)-α,ω-alcanodiamina-*N,N'*-bis(carboditioatos) **487** (n

= 7, 8, 9, 10, 12), como sales disódicas, y sus complejos de Cd (**488**). Estos ditiocarbamatos han mostrado ser efectivos como agentes eliminadores de cadmio *in vivo*.²⁰⁵



Esquema 2.110

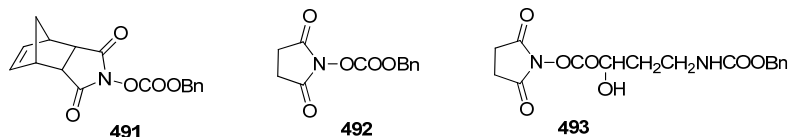
Como el grupo 1-amino unido a un carbono primario está menos impedido y es más reactivo que otro unido a un carbono secundario, cuando ambos se encuentran presentes al mismo tiempo el primero puede acilarse selectivamente con los reactivos apropiados. Así, el tratamiento de la sorbistina A1 (**103**) con anhídrido isobutírico produjo *N*-isobutirilsorbistina A1 (**489**) y la sorbistina D (**107**) con *N*-propioniloxisuccinimida generó 1-*N*-propionilsorbistina D (**490**) como único producto (Esquema 2.111).^{12a}



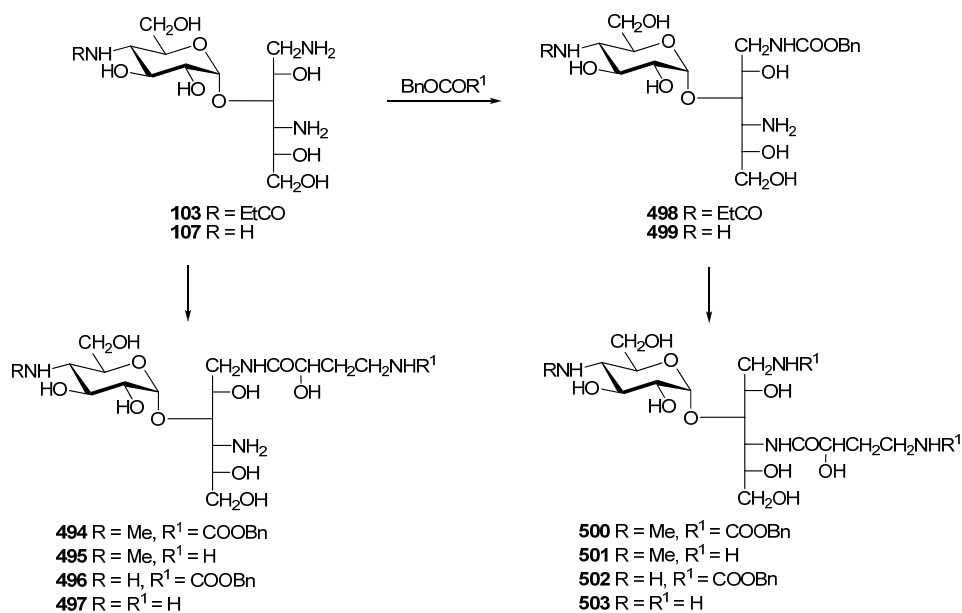
Esquema 2.111

La acilación directa de la sorbistina A1 (**103**) con *N*-benciloxycarboniloxisuccinimida (**492**) y de la sorbistina D (**107**) con *N*-benciloxycarboniloxi-5-norborneno-2,3-dicarboxiimida (**491**) genera las 1-*N*-benciloxycarbonil-sorbistina A1 (**498**) y 1-*N*-benciloxycarbonil-sorbistin D (**499**), respectivamente. De manera similar, la reacción de **103** y **107** con *N*-(*L*-4-benciloxycarbonilamino-2-hidroxi-2-butiriloxi)succinimida (**493**), seguida por la eliminación del grupo protector benciloxycarbonilo de **494** y **496** por reducción catalítica, permite obtener las 1-*N*-(*L*-4-amino-2-hidroxi-2-butiril)sorbistina A1 (**495**) y D (**497**).^{12b}

2.4. Aminopolioles como materias primas en síntesis

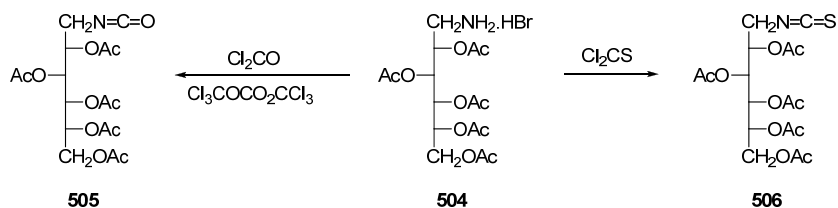


Para acilar el grupo 4-amino, situado sobre carbono secundario, es necesario proteger previamente el grupo 1-amino. Así, la preparación de los isómeros de posición de **495** y **497**, las 4-*N*-(4-amino-2-hidroxibutiril)sorbistinas A1 (**501**) y D (**503**) se realizó acilando **498** y **499** con *N*-(L-4-benciloxicarbonilamino-2-hidroxibutiriloxi)succinimida (Cbz-AHBOSu) y posterior eliminación de los grupos benciloxicarbonilo por hidrogenólisis de **500** y **502**.^{12b}



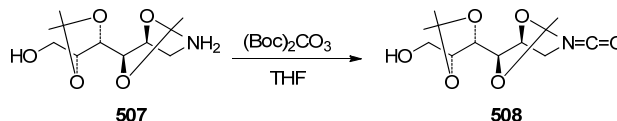
Esquema 2.112

La protección de los hidroxilos en la 2,3,4,5,6-penta-*O*-acetil-D-glucamina (**504**) permite llevar a cabo reacciones sobre el grupo amino que no podrían realizarse con la D-glucamina misma. Así, la reacción de acilación con fosgeno en tolueno o con trifosgeno conduce al 2,3,4,5,6-penta-*O*-acetil-1-desoxi-1-isocianato-D-glucitol (**505**) con buen rendimiento; en cambio, con tiofosgeno se prepara el isotiocianato **506** (Esquema 2.113).^{154,206} La estructura del isocianato **505** se determinó por difracción de rayos X.¹⁵⁴



Esquema 2.113

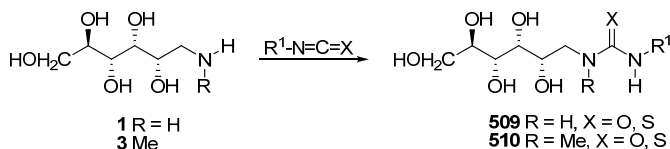
De forma análoga, el tratamiento del amino alditol **507** con di-*tert*-butiltricarbonato, $(\text{Boc})_2\text{CO}_3$, produce el isocianato **508**, que es un monómero activado para reacciones de polimerización.⁸⁴



Esquema 2.114

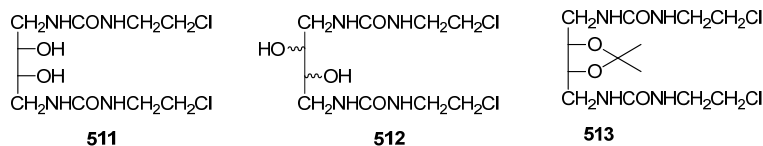
Reacciones con heterocumulenos

La reacción de los 1-amino-1-desoxipolioses y de sus *N*-alquilderivados con isocianatos e isotiocianatos conduce a ureas y tioureas (**509**, **510** X = O, S) sin necesidad de proteger los grupos hidroxílicos.^{207,208}

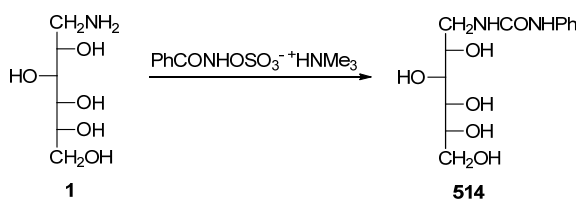


Esquema 2.115

Así, para la síntesis de 2-cloroetilnitrosoureas se han preparado las 2-cloroetilureas **511-513** por reacción de los correspondientes aminopolioses con 2-cloroetilisocianato.²⁰⁹



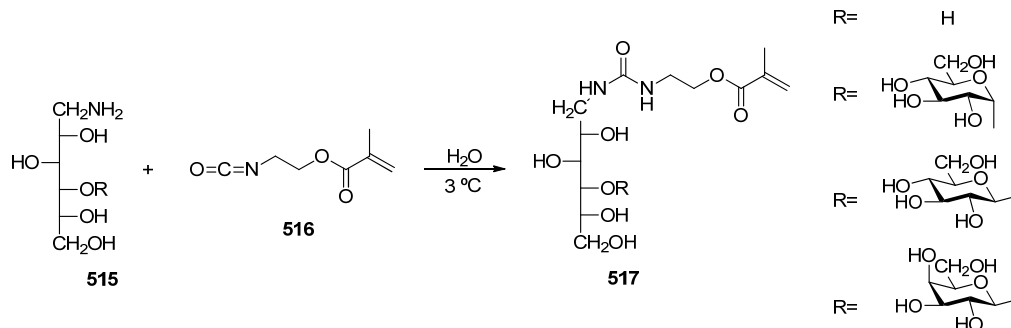
La reacción de los ácidos hidroxámicos con complejos de trióxido de azufre-amina terciaria procede por *O*-sulfonación, dando *N*-acilhidroxilamina-*O*-sulfonatos de trimetilamonio cristalinos solubles en agua. El tratamiento de una disolución de cualquiera de estas sales con una base provoca un fácil reordenamiento de Lossen generando la función isocianato *in situ*. Tanto si la base empleada es una amina primaria o una secundaria se obtienen ureas con buen rendimiento; así, cuando se utiliza la D-glucamina se aísla la urea **514**.²¹⁰



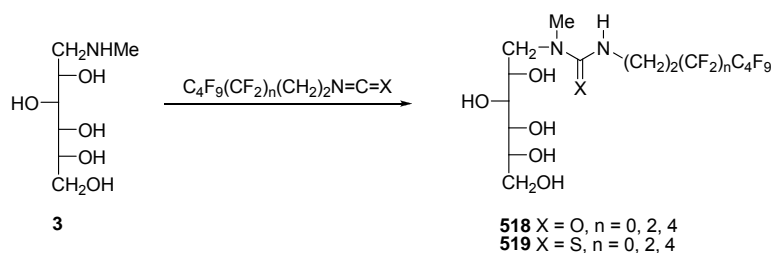
Esquema 2.116

2.4. Aminopolioles como materias primas en síntesis

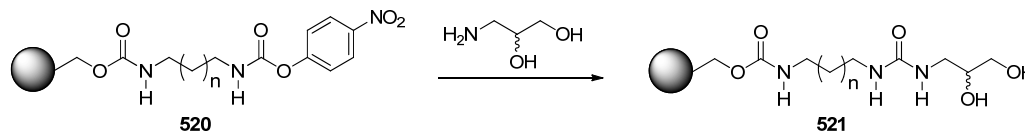
También se han preparado las vinilureas **517**, por reacción de diversos 1-amino-1-desoxipolioles (**515**) con metacrilato de 2-isocianatoetilo, para ser utilizadas en reacciones de polimerización.²¹¹



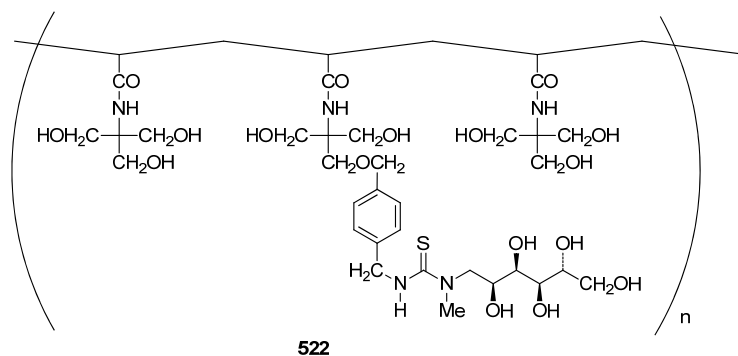
Las ureas **518** o tioureas **519** fluoroalquiladas se obtuvieron fácilmente con rendimientos del 68-78% haciendo reaccionar los correspondientes isocyanatos o isotiocyanatos F-alquilados con *N*-metil-D-glucamina (**3**) (Esquema 2.118).²¹²



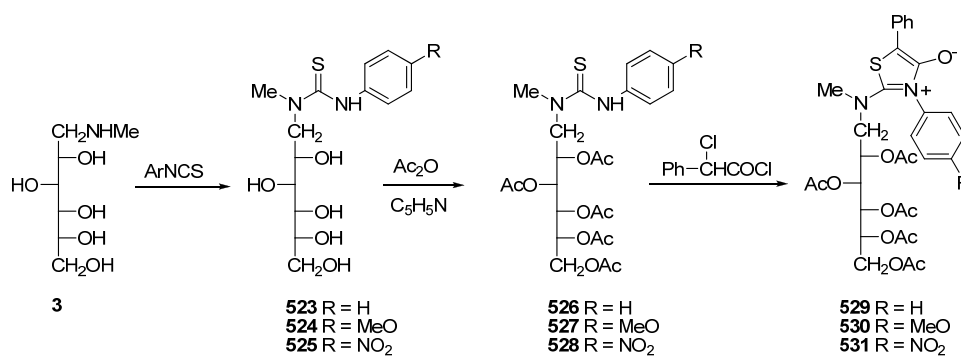
Una síntesis alternativa de ureas parte de uretanos activados; así, el grupo saliente 4-nitrofenol del uretano **520** fue reemplazado con aminoglicerol, para obtener la resina **521** con uniones urea.²¹³



La reacción de la agrupación de isotiocianato con grupos amino para formar un puente de tiourea se ha utilizado para insertar restos poliólicos en polímeros. Así, un polímero hidroxílico [poli(acrililoil-2-amido-2-hidroximetil-1,3-propanediol)], que portaba restos de TRIS, fué sustituido con grupos *p*-bencilisotiocianato, que se hicieron reaccionar con *N*-metil-D-glucamina para formar grupos de benciltiocarbamoil *N*-metil-D-glucamina (**522**).²¹⁴

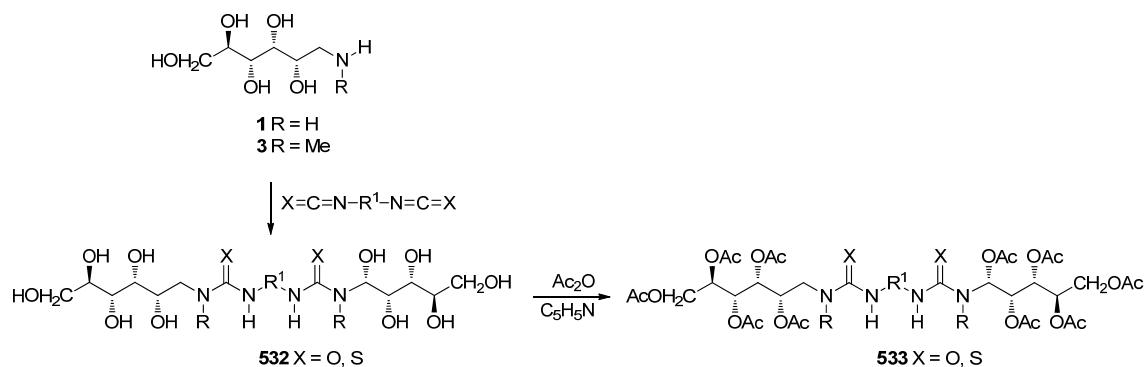


Como materias primas para la síntesis de 2-aminothioisomünchnones (**529-531**), se han preparado las tioureas **523-525** por reacción directa de la *N*-metil-D-glucamina con los isotiocianatos correspondientes.²¹⁵



Esquema 2.120

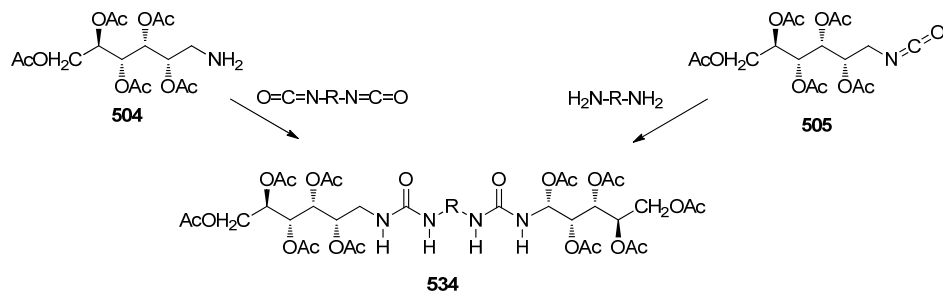
Si se utilizan diisocianatos o diisotiocianatos se obtienen *bis*(alditol)ureas o tioureas (**532**, X = O, S), donde el fragmento molecular espaciador puede ser una cadena saturada flexible, semirígida (diarilmetilénica) o rígida (anillo bencénico). Algunas de estas ureas o tioureas poseen la capacidad de gelificar disolventes hidroxílicos, como agua, alcoholes o mezclas hidroalcohólicas. Por acetilación se obtienen las per-O-acetil ureas y tioureas correspondientes (**533**, X = O, S), sustancias que pueden gelificar disolventes orgánicos (Esquema 2.121).²⁰⁷



Esquema 2.121

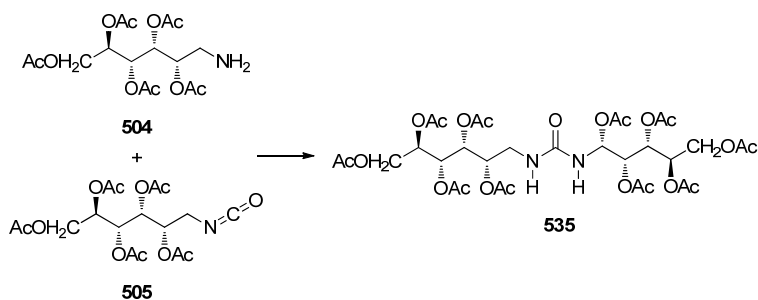
2.4. Aminopoliol como materias primas en síntesis

Las per-O-acetil ureas también han sido obtenidas por reacción de la per-O-acetil-D-glucamina **504** con diisocianatos o del per-O-acetil isocianato **505** con aminas y diaminas (Esquema 2.122).²⁰⁵



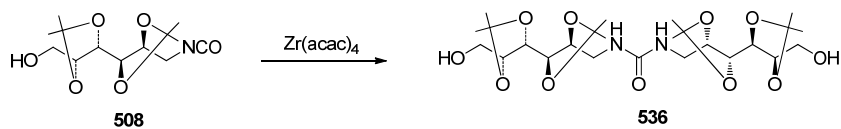
Esquema 2.122

Además, la reacción de la D-glucamina protegida **504** con el isocianato **505** produjo la urea **535** (Esquema 2.123).^{207,216}



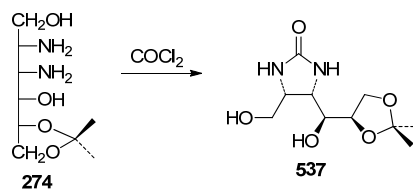
Esquema 2.123

La urea **536** se formó como subproducto durante la polimerización del isocianato **508** en presencia de $Zr(acac)_4$ como catalizador.⁸⁴



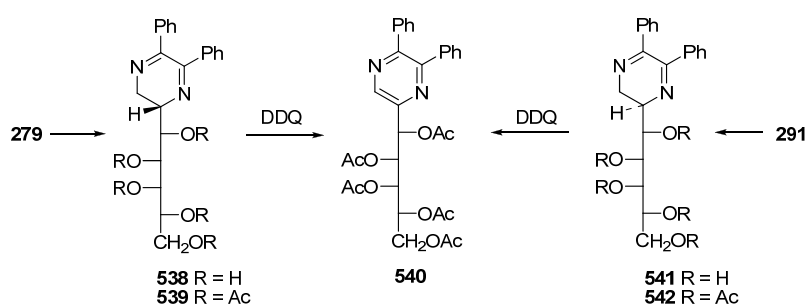
Esquema 2.124

Es interesante destacar que la reacción de un diaminopoliol quiral puede generar heterociclos quirales. Así, Ogawa y *col.* obtienen la imidazolidina-2-ona **537** por reacción del 2,3-diaminopoliol protegido **274** con fosgeno, en ruta hacia la síntesis total de la biotina.²¹⁷



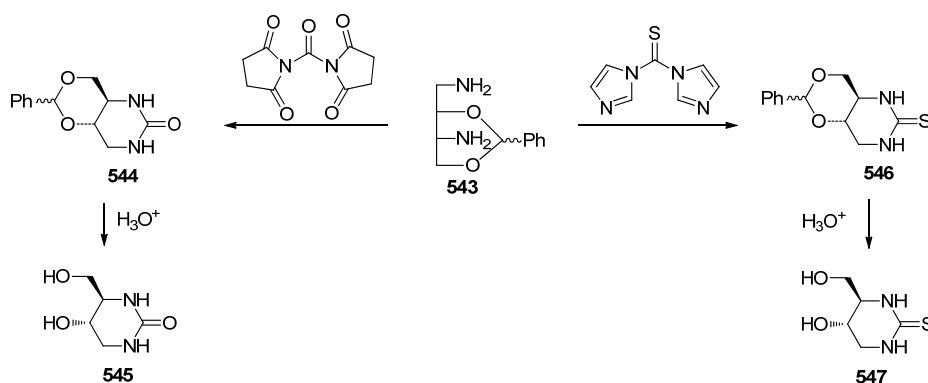
Esquema 2.125

Otro ejemplo es la condensación de 1,2-diamino-1,2-dideoxipolioses con compuestos α -dicarbónicos obteniéndose dihidropirazinas. Así, se han descrito las dihidropirazinas **538** y **541**, de configuraciones *D-glicero-L-gluco* y *D-glicero-L-mano*, respectivamente, que pueden transformarse en la pirazina **540** por acetilación y posterior aromatización con DDQ.¹⁰³



Esquema 2.126

La ciclación de la diamina **543** con el carbonato de *di*(succinimidilo) o 1,1'-tiocarbonil-diimidazol y la eliminación del grupo protector conduce a los heterociclos **545** y **547**, respectivamente.²¹⁸

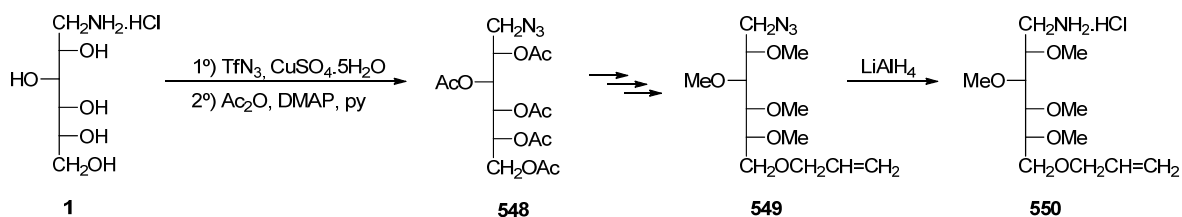


Esquema 2.127

Otras reacciones

Otra forma en que se puede proteger el grupo amino es transformándolo en un grupo azido, lo que permite manipular los grupos hidroxílicos y, posteriormente, regenerar el grupo amino por reducción (Esquema 2.128).²¹⁹

2.4. Aminopolioles como materias primas en síntesis

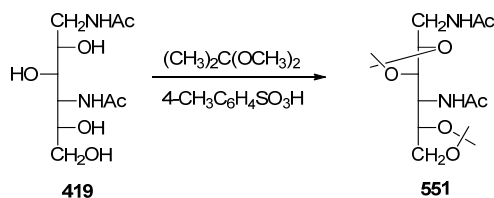


Esquema 2.128

2.4.2. Reacciones de los grupos hidroxilo.

Reacciones de acetalación

Ya hemos visto que los aminopolioles reaccionan con aldehídos o cetonas formando iminas, pero cuando los grupos aminos están protegidos se pueden formar acetales y cetales cíclicos, que se utilizan como protección de los grupos hidroxilos. Con frecuencia se protegen como isopropilidén derivados, para ello se utiliza acetona bajo catálisis ácida, típicamente ácido sulfúrico, que además ejerce un efecto deshidratante; sin embargo, si se quiere evitar la formación de agua se puede utilizar 2,2-dimetoxipropano y ácido paratoluensulfónico como catalizador. Un ejemplo se recoge en el esquema 2.129.^{12b}

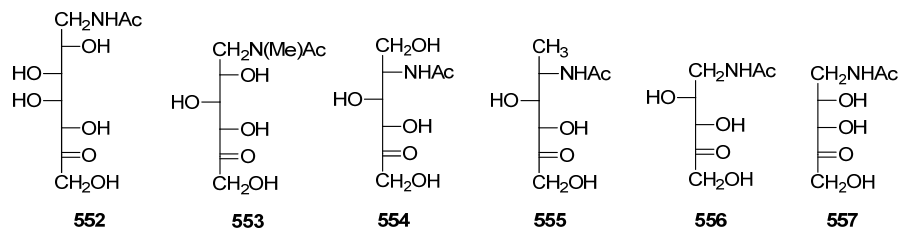


Esquema 2.129

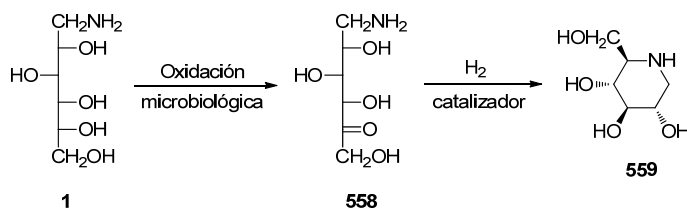
Reacciones de oxidación

Jones y *col.* han mostrado que, al igual que ocurre con los polioles, los aminopolioles o sus derivados *N*-protegidos son oxidados por *Gluconobacter oxidans*, antes conocido como *Acetobacter suboxidans*, a la correspondiente cetosa. La introducción del grupo amino en el átomo de carbono C-1 no tuvo influencia sobre la capacidad de *Gluconobacter oxydans* para oxidar el grupo hidroxilo en el átomo de carbono C-5 de acuerdo a la regla de Bertrand-Hudson. Esta regla establece que *Gluconobacter oxidans* oxida regioselectivamente el hidroxilo medio de entre tres grupos hidroxilo terminales si tienen la configuración *D-eritro*. Según la bibliografía, el tamaño y la estructura de la parte restante de la molécula tienen, en la mayoría de los casos, poco o ningún efecto sobre la capacidad de oxidación de *Gluconobacter*.²²⁰

De esta forma han obtenido las aminocetosas **552-557** a partir de los correspondientes D-aminoalditoles. En todos los casos el hidroxilo oxidado es el contiguo al hidroximetileno terminal.^{29a,64b,72b,221}

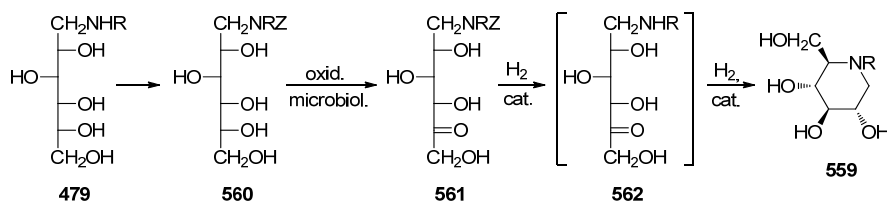


Gracias a estos resultados, la D-glucamina se ha utilizado como materia prima para preparar 1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol (**559**), también conocido como 1-desoxinojirimicina, un importante inhibidor de glicosidasas,²²² mediante oxidación microbológica a 6-aminosorbosa y posterior aminación reductiva intramolecular.²²³ Sin embargo, la oxidación transcurre con bajo rendimiento (Esquema 2.130).



Esquema 2.130

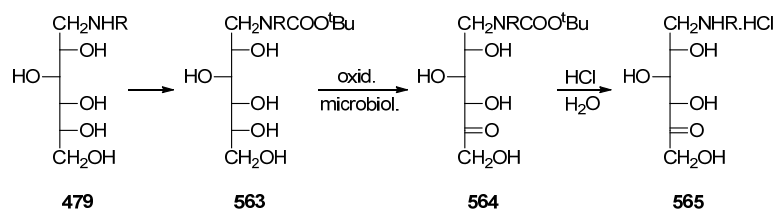
Para mejorar el rendimiento de la oxidación microbológica, una variante de esta síntesis protege el grupo amino previamente a la oxidación, eliminándose el grupo protector por hidrogenólisis al mismo tiempo que tiene lugar la ciclación reductiva (R = H, alquilo) (Esquema 2.131).²²⁴



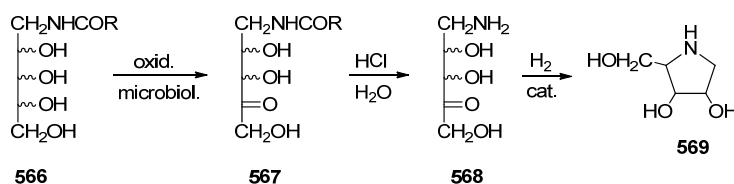
Esquema 2.131

Otra variante utiliza un grupo protector que se elimina por la acción de un ácido, permitiendo el aislamiento de la 6-aminosorbosa como una sal antes de realizar la ciclación al derivado de 1-desoxinojirimicina (R = H, alquilo) (Esquema 2.132).²²⁵ Posteriormente, aparecieron diversos trabajos y patentes que llevan a cabo la oxidación de los alquilaminopoliolios sin el uso de grupos protectores.^{34,226}

2.4. Aminopolioles como materias primas en síntesis

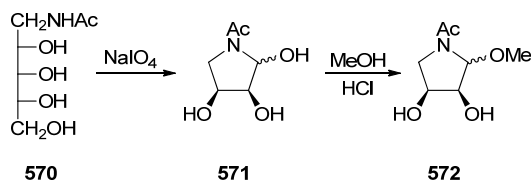


Cuando se aplica esta secuencia de síntesis a pentosas se obtienen pirrolidinas polihidroxiadas, en concreto 2-hidroxi-3,4-dihidroxipirrolidinas (**569**),³⁴ que también son inhibidores de glicosidasas (Esquema 2.133).

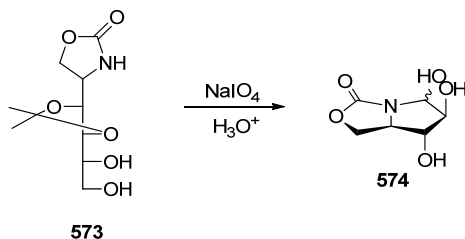


Así, la (2*R*,3*R*,4*R*)-2-hidroxi-3,4-dihidroxipirrolidina inhibe varias α - y β -glucosidasas y manosidasas²²⁷ y su enantiómero (2*S*,3*S*,4*S*)-2-hidroxi-3,4-dihidroxipirrolidina inhibe la α -glucosidasa de la levadura.²²⁸

También Szark y Jones obtienen un derivado pirrolidinico por oxidación controlada con NaIO_4 del 1-acetamido-1-desoxi-D-ribitol (**570**) (Esquema 2.134).^{29b}

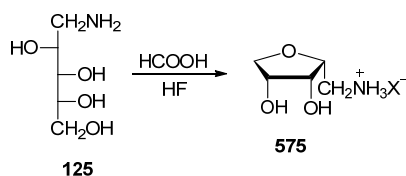


La oxidación de hidroxilos vecinales se ha utilizado con fines preparativos, para ello se utilizan aminopolioles parcialmente protegidos. Un ejemplo, es la preparación que Paulsen y *col.* hacen del derivado **574** de la 4-amino-4-desoxi-L-xilosa por oxidación con peryodato de la oxazolidina-2-ona **573** (Esquema 2.135).²²⁹

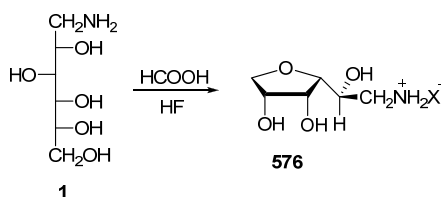
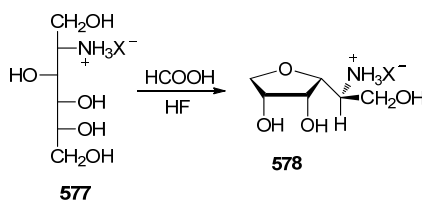


Reacciones de anhidrización

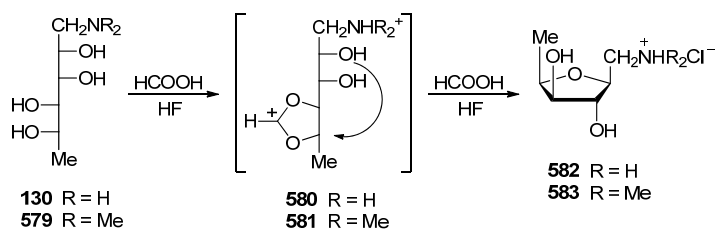
Los aminoalditoles se comportan en el tratamiento con ácido fórmico en HF anhidro de la misma forma que los alditoles, es decir, formando anhidroderivados de forma estereoespecífica; en concreto, tetrahidrofuranos aminoalquilsustituídos.³⁰ Así, cuando se parte de 1-amino-1-desoxipentitoles (como **125**) se forman 2,5-anhidrocompuestos (**575**) (Esquema 2.136).

**Esquema 2.136**

En cambio, los 1-amino-1-desoxihexitoles (como **1**) y los 2-amino-2-desoxihexitoles (como **577**) forman los correspondientes 3,6-anhidro derivados (**576** y **578**) (Esquemas 2.137 y 2.138).

**Esquema 2.137****Esquema 2.138**

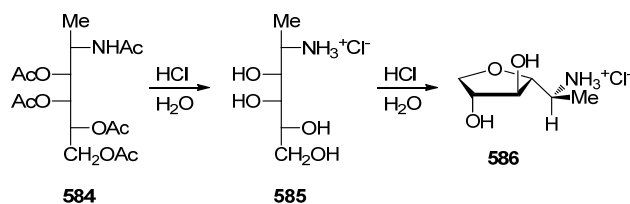
La ciclación de los derivados **130** y **579** de la L-ramnosa demuestra que esta tiene lugar con inversión de la configuración en el carbono 5 y lo mismo debe ocurrir en la formación de los 2,5-anhidropentitoles y los 3,6-anhidrohexitoles (Esquema 2.139).

**Esquema 2.139**

2.4. Aminopoliolos como materias primas en síntesis

Este singular comportamiento estereoquímico se ha justificado mediante la intervención del ión 4,5-formoxonio, **580** ó **581** (iones 4,5-formoxonio para aminopentitoles y 5,6-formoxonio para aminohexitoles), que sufren apertura por un ataque S_N2 intramolecular.

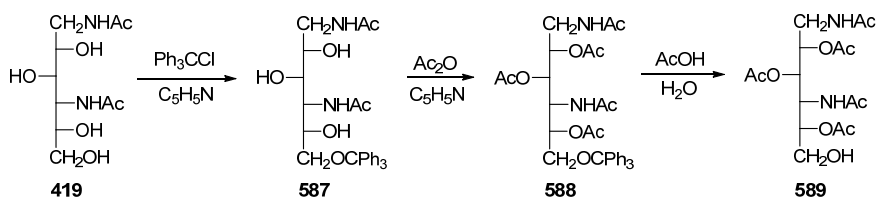
Una anhidrización similar a las anteriores tiene lugar cuando se desprotege el peracetil aminopoliol **584** con ácido clorhídrico acuoso en caliente. El mismo resultado se obtiene de forma cuantitativa cuando se calienta **585** en las mismas condiciones (Esquema 2.140).²³⁰



Esquema 2.140

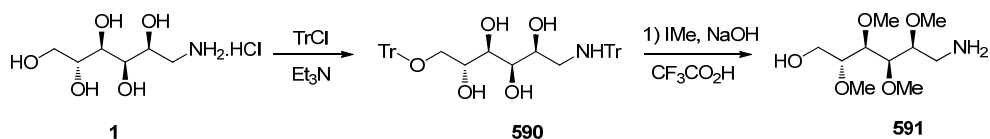
Reacciones de alquilación

Para alquilar selectivamente los grupos hidroxilo es necesario proteger previamente los grupos amino. Los grupos hidroxílicos primarios pueden alquilarse selectivamente con cloruro de tritilo; los impedimentos estéricos son responsables de que el voluminoso grupo tritilo no afecte a los hidroxilos secundarios. El grupo protector puede eliminarse por tratamiento con un ácido débil. Un ejemplo de su uso se recoge en el Esquema 2.141.^{12b,153c}



Esquema 2.141

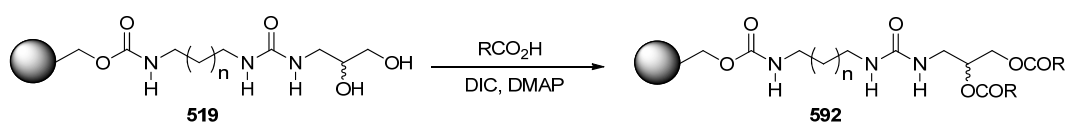
Si el grupo amino no se protege la tritilación también tiene lugar en el nitrógeno (**590**); lo que se ha usado para proteger ambos extremos del 1-aminopoliol en la síntesis de especies polimerizables (**591**).²³¹



Esquema 2.142

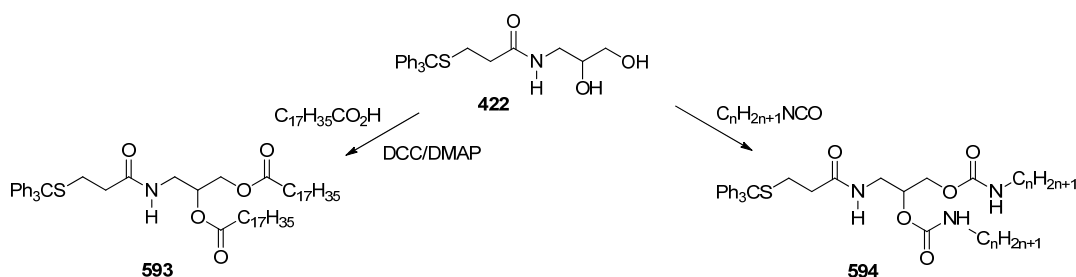
Reacciones de acilación

Ya hemos visto que es posible acilar selectivamente los grupos amino en las condiciones de Schotten-Baumann, es decir, anhídrido de ácido en presencia de agua; pero para acilar los grupos hidroxilo son necesarias condiciones anhidras: anhídrido de ácido y piridina (Esquema 2.141). Se pueden acilar los grupos hidroxilo si el grupo amino se encuentra protegido. Así, los grupos dioles de la resina **519** se acoplaron con diversos ácidos grasos, utilizando diisopropilcarbodiimida (DIC) como reactivo de acoplamiento y *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP) como catalizador, para generar los diésteres correspondientes (**592**). En este caso la nucleofilia del grupo amino se ha desactivado mediante la generación de una agrupación de urea (Esquema 2.143).²³²



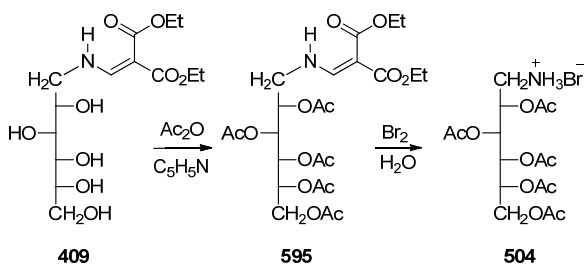
Esquema 2.143

En otro ejemplo, el compuesto **422** se convirtió en **593**, por condensación con una mezcla de ácido esteárico, *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida y *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP), y en **594**, por condensación de las correspondientes alquilaminas (hexadecilamina y octadecilamina) en presencia de *N,N'*-carbonildiimidazol y DMAP o por condensación de los correspondientes alquil isocianatos (undecanoil isocianato y heptadecanoil isocianato).²³³



Esquema 2.144

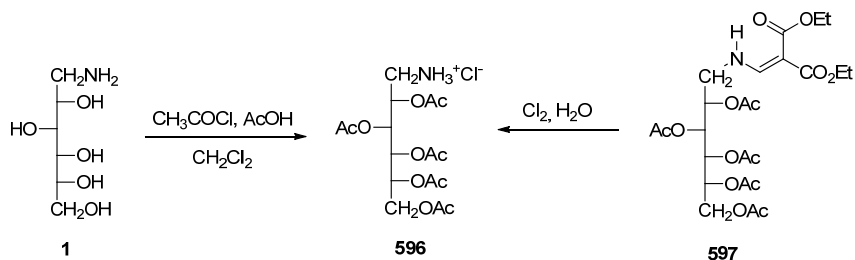
Otro ejemplo es la preparación de la per-*O*-acetil-D-glucamina **504**, utilizando como grupo protector el etoximetilénmalonato de dietilo. (Esquema 2.145).^{150,206}



Esquema 2.145

2.4. Aminopolioles como materias primas en síntesis

Sin embargo, en un intento por aumentar la eficiencia sintética en su preparación, Enick, Hamilton y *col.* han mostrado que la protección y desprotección puede eludirse realizando la reacción bajo condiciones ácidas. En presencia de AcOH, la nucleofilia de la amina se atenúa, permitiendo que la acilación de sólo los cinco grupos hidroxilo de la D-glucamina ocurra en un solo paso, obteniéndose **596** con un 72% de rendimiento (Esquema 2.146).²³⁴ El clorhidrato **596** también ha sido preparado realizando la desprotección de **597** con una corriente de cloro.²⁰⁶

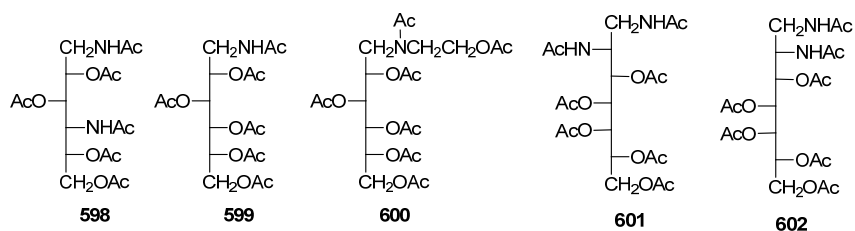


Esquema 2.146

Al igual que el cloruro de tritilo, el cloruro de 2,4,6-tri(isopropil)bencenesulfonilo sulfona selectivamente los grupos hidroxilo primarios.²³⁵

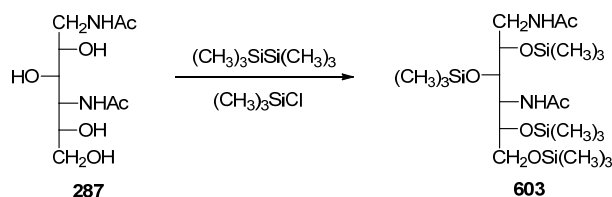
2.4.3. Reacciones que implican grupos amino e hidroxilo.

Se han sintetizado derivados sencillos de aminopolioles que implican a todos los grupos amino e hidroxílicos; como por ejemplo la peracilación. Así, se han preparado los hexaacetilderivados de la 1,4-diamino-1,4-didesoxi-D-glucamina (**598**)^{12b} y de la D-glucamina (**599**)¹¹⁰ o los heptaacetilderivados **600**,²³⁶ **601** y **602**,¹⁰³ por reacción con anhídrido acético/piridina de los correspondientes compuestos desacetilados.



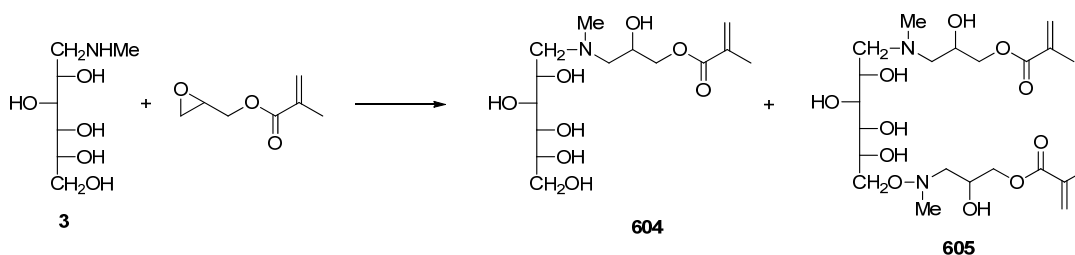
La permetilación suele emplearse en determinaciones estructurales de azúcares complejos y en la protección de los grupos hidroxílicos y puede llevarse a cabo por tratamiento con un exceso de yoduro de metilo en presencia de hidruro sódico en *N,N*-dimetilformamida anhidra.^{12b} Los pertrimetilsilil éteres, derivados que se utilizan en cromatografía de gases y en

espectrometría de masas por su volatilidad, se preparan usualmente por reacción con hexametildisilazano y trimetilclorosilano. Un ejemplo se recoge en el Esquema 2.147.^{12b}



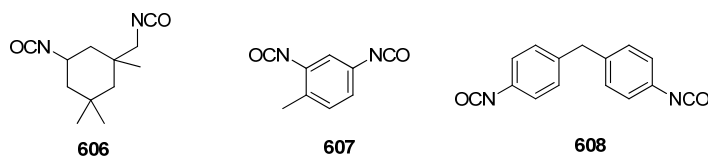
Esquema 2.147

En algunas ocasiones se han descrito reacciones no sólo sobre el grupo amino sino también sobre el grupo hidroxílico primario, que es el más reactivo y estéricamente accesible de todos los grupos alcohólicos en los aminopolioles. Así, cuando se usa un exceso de 10% de metacrilato de glicidilo en la reacción con la *N*-metil-D-glucamina (3) se forma un 90% del monoadducto 604, pero en un 10% se insertan dos fragmentos de metacrilato (605).²³⁷



Esquema 2.148

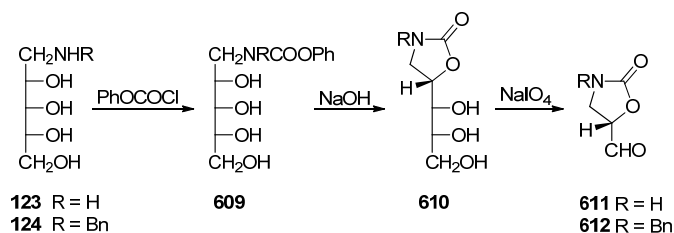
La policondensación directa del diisocianato de isophorona, (606), del 2,4-diisocianato de tolueno, (607) y del 4,4'-metileno bis(fenilisocianato), (608) con la *N*-metil-D-glucamina conduce a una serie de poli(urea-uretano)s hiper-ramificados que alternan unidades ureido y uretano en su estructura.²³⁸



Diferentes reactivos permiten conectar el grupo amino con alguno de los grupos hidroxílicos generando heterociclos ópticamente activos. Así, Ross, en una patente encaminada a la síntesis de nuevos derivados de antibióticos aminoglicosídicos, para preparar la (*S*)-5-formiloxazolidina-2-ona (611) y su *N*-bencilderivado (612) sintetiza como intermedio la polihidroxiálquinoxazolidina-2-ona 610, a partir de la *D*-ribamina (123) o de la *N*-bencil-*D*-ribamina (124), respectivamente.¹⁹⁷ El tratamiento con cloroformiato de fenilo forma el

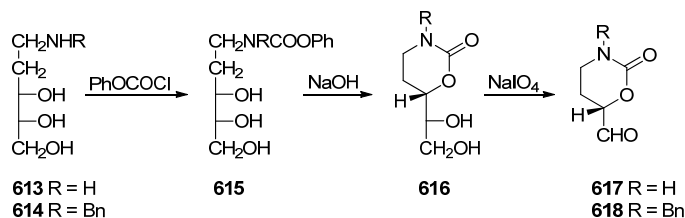
2.4. Aminopolioles como materias primas en síntesis

fenilcarbamato **609**, que se hace ciclar con una base fuerte a **610**. La posterior oxidación de la cadena polihidroxílica rinde el producto buscado (Esquema 2.149).



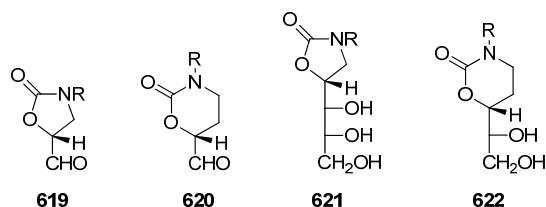
Esquema 2.149

Análogamente, partiendo del 1-amino-1,2-didesoxi-D-ribitol (**613**) o del 1-bencilamino-1,2-didesoxi-D-ribitol (**614**) y a través de **616** obtienen la (S)-formil oxazina-2-ona (**617**) o su N-bencil derivado (**618**) (Esquema 2.150).

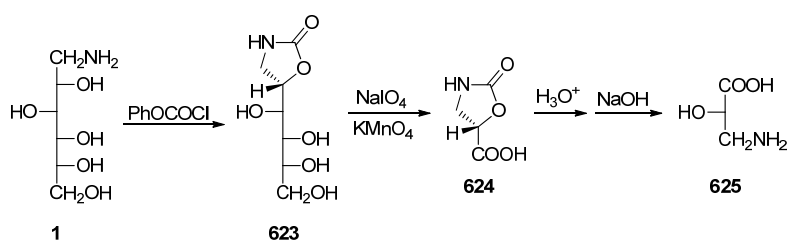


Esquema 2.150

Los compuestos **619** y **620** se pueden preparar a partir de **621** y **622**, estereoisómeros de **610** y **616** con configuración *R* en los carbonos 2 y 3, respectivamente.

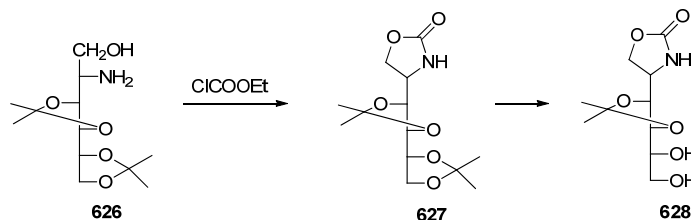


Siguiendo un proceso similar para preparar el ácido (S)-3-amino-2-hidroxi propiónico o (L)-3-amino-3-desoxiláctico (**625**), Nagabhushan y Cooper preparan como intermedio la oxazolidina-2-ona **623**, por ciclación del grupo amino y el hidroxilo en C-2 con cloruro de carbobenzoxilo (Esquema 2.151).¹⁹⁷



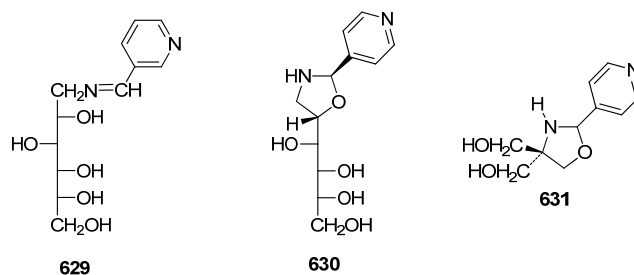
Esquema 2.151

Y Paulsen y *col.* a partir del 2-amino-2-desoxy-3,4:5,6-di-*O*-isopropilideno-D-sorbitol (**626**) y cloroformiato de etilo preparan la oxazolidina-2-ona **628**, como un intermedio en la síntesis de la 4-amino-4-desoxi-L-xilosa (Esquema 2.152).²³⁹

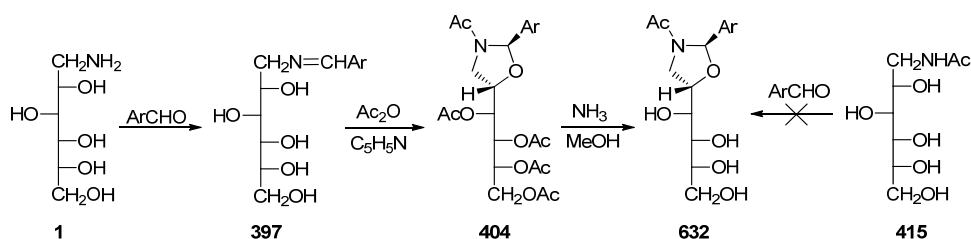


Esquema 2.152

Como vimos en el apartado 2.4.1 la reacción de la D-glucamina con aldehídos aromáticos conduce a las iminas correspondientes. Cuando se utilizan formilpiridinas la estructura del producto resultante depende de la posición del grupo formilo, así, la reacción con la 3-formilpiridina produce una imina, **629**, mientras que la 4-formilpiridina genera la oxazolidina **630**. Este último comportamiento es similar al que muestra TRIS, que con formilpiridinas sólo forma oxazolidinas como **631**.²³⁶



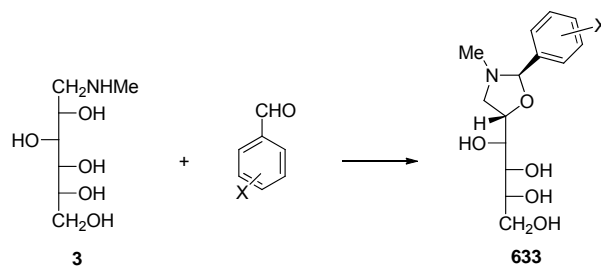
Recientemente, nuestro grupo ha comunicado la formación de *N*-acetiloxazolidinas por acetilación de ariliminas de la D-glucamina (Esquema 2.153).^{150,151} Este comportamiento impide utilizar las iminas como protectores del grupo amino. Sin embargo, las polihidroxiálquil *N*-acetiloxazolidinas **632**, que pueden obtenerse por desacetilación de los per-*O*-acetilderivados **404**, no pudieron prepararse por condensación de la *N*-acetil-D-glucamina (**415**) con aril aldehídos.



Esquema 2.153

2.4. Aminopolioles como materias primas en síntesis

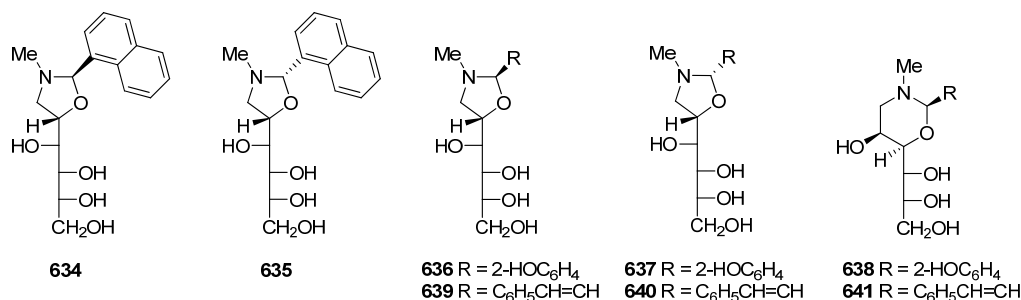
Las iminas **397** son estables, con escasa tendencia a ciclar en disolución; sin embargo, si el nitrógeno porta otro sustituyente, en lugar de una imina se forma un ion iminio inestable que cicla a la correspondiente 1,3-oxazolidina.^{240,241} Así, se ha estudiado la condensación de la *N*-metil-D-glucamina (**3**) con benzaldehídos diversamente sustituidos y los únicos productos formados fueron las correspondientes oxazolidinas *trans* **633**, en las que el nuevo centro quiral posee estereoquímica absoluta *R* (Esquema 2.154).



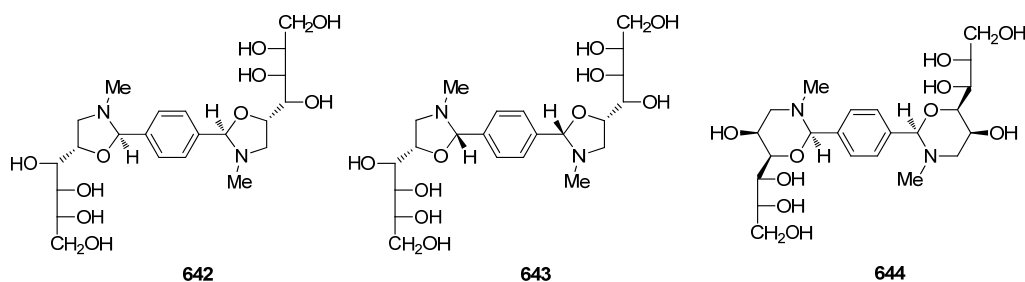
Esquema 2.154

Se han utilizado dos procedimientos distintos para llevar a cabo las condensaciones. En el primero se hace reaccionar la *N*-metil-D-glucamina con el aldehído en agua-metanol. El segundo consiste en calentar una mezcla de **3** y el aldehído en benceno, eliminando azeotrópicamente el agua. Con el segundo método se obtienen excelentes rendimientos, casi cuantitativos, mientras que con el primero estos son muy variables.

La condensación de **3** con 1-naftaldehído condujo con ambos métodos a una mezcla de las oxazolidinas *trans* y *cis* (**634** y **635**, respectivamente), en la que siempre predomina la primera. Con *o*-salicilaldehído ambos métodos condujeron a una mezcla de las oxazolidinas *trans* **636** y *cis* **637** y la tetrahidro-1,3-oxazina **638** (estereoquímica absoluta *R*). Los resultados de la reacción con el cinamaldehído fueron similares (**639-641**).

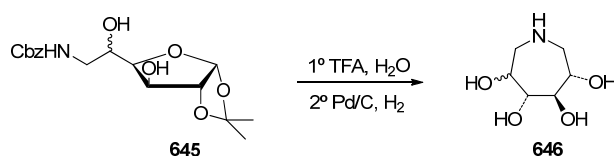


En la condensación con el tereftaldehído se utilizó doble cantidad de **3**. En medio acuoso sólo se aisló **642** (estereoquímica 2*R*, 2'*R*) y en benceno a reflujo se obtuvo una mezcla de **642**, de su diastereoisómero (2*S*, 2'*S*) (**643**) y de la *bis*-tetrahidro-1,3-oxazina isómera (2*R*, 2'*R*) **644**.



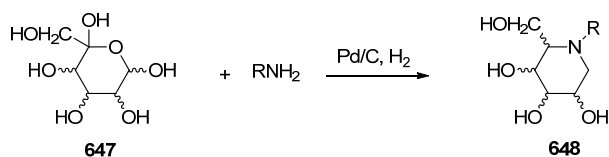
2.4.4. Síntesis de aminopolioles cíclicos: heterociclos aminados quirales.

La versión intramolecular de algunas de las reacciones mostradas en los apartados anteriores puede conducir a aminopolioles heterociclicos polihidroxilados quirales. Por ejemplo, la desprotección de **645** con ácido trifluoroacético acuoso seguido de hidrogenación con 10% Pd/C genera el tetrahidroxiazepan **646** a través de una cicloaminación reductiva intramolecular.²⁴²



Esquema 2.155

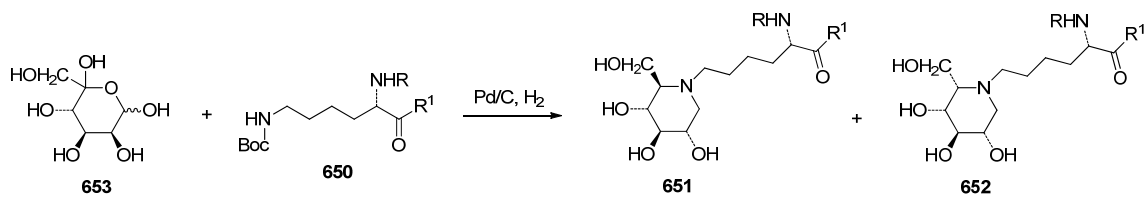
La ciclación por doble aminación reductiva de hexos-5-ulosas (**647**) con una alquilamina produce un derivado *N*-alquilado de 1-deoxinojirimicina (**648**).



Esquema 2.156

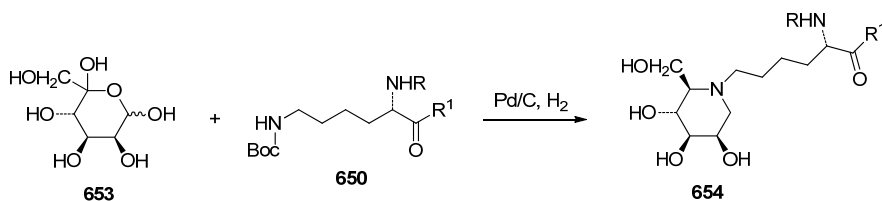
Así, la ciclación por doble aminación reductiva de la *D-xilo*-hexos-5-ulosa (**649**) con el grupo amino terminal del α -*N*-Boc-lisina metil ester (**650**) conduce a una mezcla 4:1 de la (1'*R*)-*N*-metoxicarbonil-(1-*N*-Boc-amino)pentil-1-desoxinojirimicina (**651**) y del correspondiente epímero *L-ido* (**652**).²⁴³

2.4. Aminopoliolos como materias primas en síntesis



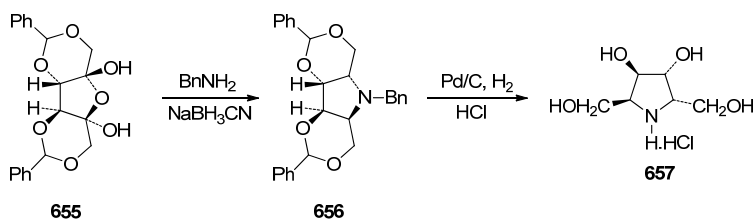
Esquema 2.157

En cambio, la *D*-lixo-hexos-5-ulosa (653) conduce al derivado *N*-alquilado de la 1-deoxymanojirimicina (654) sin que se observe la formación del epimero en C-5.²⁴³



Esquema 2.158

La síntesis de la (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,4-dihidroxi-2,5-*bis*(hidroximetil)-piperidina (657), transcurre a través de otra doble aminación reductiva de 655 con 2.5 equivalentes de cianoborohidruro sódico y bencilamina, que produce, de una manera absolutamente estereocontrolada, *N*-bencil-1,3:4,6-di-*O*-benciliden-2,5-didesoxi-2,5-imino-L-itol (656), que posteriormente se desprotege.²⁴⁴



Esquema 2.159

Otros ejemplos de síntesis de piperidinas hidroxiladas quirales quedan recogidos en los esquemas 2.130 y 2.131, y una síntesis de pirrolidinas hidroxiladas quirales en el esquema 2.133.

Bibliografía

- ¹ Y. Ezuri, S. Maruo, K. Miyazaki, T. Seto, N. Yamada, M. Sugiyama, M. Itoh, T. Nakamura *Agric. Biol. Chem.* **1989**, 53, 1421-1422.
- ² K. Daigo, Y. Inamori, T. Takemoto *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, 34, 2243-2246.
- ³ H. H. Dale, J. London *Pharmacol* **1914**, 6, 147-190.
- ⁴ J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers "Organic Chemistry", Oxford University Press, **2001**, 1407-1408.
- ⁵ a) T. Masuda *Chem. Pharm. Bull.* **1956**, 4, 375; b) T. Masuda *Chem. Pharm. Bull.* **1957**, 5, 136; c) S. Kuwada, T. Masuda, T. Kishi, M. Asai, *J. Vitaminol.* **1958**, 4, 217-225.
- ⁶ a) I. Takeda, S. Hayakawa *Agr. Biol. Chem.* **1968**, 32, 873-878; b) W. S. McNutt, I. Takeda *Biochemistry* **1969**, 8, 1370-1376; c) I. Takeda *Hakko Kyokaishi* **1969**, 27, 305.
- ⁷ a) A. Suzuki, M. Goto *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1971**, 44, 1869-1872; b) A. Suzuki, M. Goto *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1972**, 45, 2198-2199.
- ⁸ D. T. Coxon, A. M. C. Davies, G. R. Fenwick, R. Self *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 495-498.
- ⁹ M. E. Tate, J. G. Ellis, A. Kerr, J. Tempe, K. E. Murray, K. J. Shaw *Carbohydr. Res.* **1982**, 104, 105-120.
- ¹⁰ a) J. G. Ellis, M. M. Ryder, M. E. Tate *Mol. Gen. Genet.* **1984**, 195, 466-473; b) W. S. Chilton, A. M. Stomp, V. Beringue, H. Bouzar, V. Vaudequin-Dransart, A. Petit, Y. Dessaux *Phytochemistry* **1995**, 40, 619-628.
- ¹¹ S. B. Hong, S. K. Farrand *J. Bacteriol.* **1996**, 178, 2427-2430.
- ¹² a) H. Tsukiura, M. Hanada, K. Saito, K. Fujisawa, T. Miyaki, H. Koshiyama, H. Kawaguchi *J. Antibiot.*, **1976**, 29, 1137-1146; b) M. Konishi, S. Kamata, T. Tsuno, K. Numata, H. Tsukiura, T. Naito, H. Kawaguchi *J. Antibiot.*, **1976**, 29, 1152-1162.
- ¹³ P. Meng, Y. Guo, Q. Zhang, J. Hou, F. Bai, P. Geng, G. Bai *Carbohydr. Res.* **2011**, 346, 1898-1902.
- ¹⁴ a) W. R. C. Crimmin *J. Chem. Soc.* **1957**, 2828-2844; b) Y. Ezuri, S. Maruo, K. Miyazaki, T. Seto, N. Yamada, M. Sugiyama, M. Itoh, T. Nakamura *Agric. Biol. Chem.*, **1989**, 53, 1421-1422.
- ¹⁵ a) F. Kagan, US Pat. N° 2.808.403 (**1957**); b) F. Kagan, US Pat. N° 2.870.139 (**1959**).
- ¹⁶ H. Kelkenberg, *Tens. Surf. Det.*, **1988**, 25, 8-13.
- ¹⁷ J. Klein, W. Behrens, M. Kunz, GER Pat. N° 3625931 (**1988**); EU Pat. N° 0 255 033 (**1987**).
- ¹⁸ A. R. Ling, D. R. Nanji, *J. Chem. Soc.*, **1922**, 121, 1682-1688.
- ¹⁹ R. B. Flint, P. L. Saltzberg, U.S. Patent 2,016,962-3, (**1935**).
- ²⁰ R. B. Hint, P. I. Salzberg, US Pat. N° 2016962 (**1935**).
- ²¹ M. Kunz, *Carbohydrates as Organic Raw Materials*, Eds., F.W. Lich Lichtenthaler VCH, Weinheim, **1991**, 134.

2. Antecedentes

- ²² a) R. Bognár, P. Herczegh *Org. Prep. Proc. Int.* **1975**, *7*, 111-115; b) J. E. Hodge, C. E. Rist *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, *75*, 316-322.
- ²³ a) R. Kuhn, I. Birkofer *Ber.*, **1938**, *71*, 621; b) F. Weygand. *Ber.*, **1940**, *73*, 1278.
- ²⁴ a) F. Weigand, *Ber.* **1940**, *73*, 1259; b) *ibidem*, 1278.
- ²⁵ R. J. Koenig, S. H. Blobstein, A. Cerami *J. Biol. Chem.* **1977**, *252*, 2992-2997.
- ²⁶ S. M. Poling, R. D. Plattner, D. Weisleder *J. Agric. Food Chem.*, **2002**, *50*, 1318-1324.
- ²⁷ F. W. Holly, E. W. Peel, R. Mozingo, K. Folkers *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 5416-5418.
- ²⁸ F. Kagan, M. A. Rebenstorf, R. V. Heinzelman *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 3541-3544.
- ²⁹ a) J. K. N. Jones, M. B. Perry, J. C. Turner *Can. J. Chem.* **1962**, *40*, 503-510; b) W. A. Szarek, J. K. N. Jones *Can. J. Chem.* **1964**, *42*, 20-24.
- ³⁰ J. C. Norrild, C. Pedersen, J. Defaye *Carbohydr. Res.* **1996**, *291*, 85-98.
- ³¹ M. M. Pompipon, R. L. Bugianesi, T. Y. Shen *Carbohydr. Res.*, **1980**, *82*, 135-140.
- ³² T. Yoshida, Y. C. Lee, *Carbohydr. Res.* **1994**, *251*, 175-186.
- ³³ a) R. C. Bernotas, R. V. Cube, *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 1209-1212; b) E. S. Underbakke, Y. Zhu, L. L. Kiessling *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9823-9826 o *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9677-9680.
- ³⁴ a) R. W. Grabner, B. H. Landis, M. G. Scaros, R. J. Rutter, US Pat. N° 5401645 (**1995**); b) R. W. Grabner, B. H. Landis, P. T. Wang, M. L. Prunier, M. G. Scaros, US Pat. N° 5602013 (**1997**); c) R. W. Grabner, B. H. Landis, P. T. Wang, M. L. Prunier, M. G. Scaros, US Pat. N° 5610039 (**1997**); d) R. W. Grabner, B. H. Landis, P. T. Wang, M. G. Scaros, R. J. Rutter, US Pat. N° 5695969 (**1997**); e) R. W. Grabner, B. H. Landis, P. T. Wang, M. L. Prunier, M. G. Scaros, US Pat. N° 5916784 (**1999**); f) R. W. Grabner, B. H. Landis, P. T. Wang, M. L. Prunier, M. G. Scaros, US Pat. N° 6552176 B2 (**2003**); g) U. Kampfen, E. M. Urban, C. Jessen, M. Clausen, US N° 2009/0155862 A1 (**2009**).
- ³⁵ a) E. Mitts, R. M. Hixó *J. Am. Chem. Soc.*, **1944**, *66*, 483-486; b) A. Mohammad, H. S. Olcott *J. Am. Chem. Soc.*, **1947**, *69*, 969-971.
- ³⁶ P. K. Singh, S. G. Jones, G. R. Gale, M. M. Jones, A. B. Smith, L. M. Atkins *Chem.-Biol. Interactions*, **1990**, *74*, 79-91.
- ³⁷ M. M. Jones, P. K. Singh, S. G. Jones, C. R. Mukundan, J. A. Banton, G. R. Gale, L. M. Atkins, A. B. Smith *Chem. Res. Toxicol.* **1991**, *4*, 27-34.
- ³⁸ A. Wagenaar, J. B. F. N. Engberts *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10622-10629.
- ³⁹ B. Schuur, A. Wagenaar, A. Hoeres, E. H. J. Hoeres *Carbohydr. Res.* **2004**, *339*, 1147-1153.
- ⁴⁰ J. M. Pestman, K. R. Terpstra, M. C. A. Stuart, H. A. van Doren, A. Brisson, R. M. Kellogg, J. B. F. N. Engberts *Langmuir* **1997**, *13*, 6857-6860.
- ⁴¹ J. Klein, M. Kunz, L. Guderjahn *Can. J. Chem.* **1995**, *73*, 1941-1947.
- ⁴² J. E. Hodge *Adv. Carbohydr. Chem.* **1995**, *10*, 169-205.
- ⁴³ L. M. Jampolsky, H. M. Wuest *J. Org. Chem.* **1946**, *68*, 1777-1778.

- ⁴⁴ H. Scholz, US Pat. N° 4180523 (1978).
- ⁴⁵ S. Hase, S. Hara, Y. Matsushima, *J. Biochem.* **1979**, *85*, 217-220.
- ⁴⁶ P. Latge, I. Rico, A. Lattes, L. Godefroy FR Pat. N° 2.661,413 (1991).
- ⁴⁷ P. D. Hoagland, P. E. Pfeffer, K. M. Valentine *Carbohydr. Res.* **1979**, *74*, 135-143.
- ⁴⁸ R. C. Pittman, T. E. Carew, C. K. Glass, S. R. Green, C. A. Taylor Jr, A. D. Attie, *Biochem. J.* **1983**, *212*, 791-800.
- ⁴⁹ H. Sinn, H. H. Schrenk, E. A. Friedrich, U. Schilling, W. Maier-Borst *Int. J. Radiat. Appl. Instrum. Part B, Nucl. Med. Biol.* **1990**, *17*, 819-827.
- ⁵⁰ K. A. Wilk, L. Syper, B. Burczyk, I. Maliszewska, M. Jon, B. W. Domagalska *J. Surfactants Deterg.*, **2001**, *4*, 155-161.
- ⁵¹ M. M. Jones, P. K. Singh, S. G. Jones, G. R. Gale, L. M. Atkins, A. B. Smith *Chem. Res. Toxicol.* **1991**, *4*, 692-698.
- ⁵² M. M. Jones, P. K. Singh, S. G. Jones *Chem. Res. Toxicol.* **1990**, *3*, 248-253.
- ⁵³ a) P. G. Holton US patent 424,6193, **1981**; b) L. Z. Zhang, Z. J. Lao, S. Y. Huang *Pharmaceutical Ind.* **1985**, *16*, 145-146.
- ⁵⁴ P. Liu, W. Zhu *Polym. Adv. Technol.* **2004**; *15*, 214-217.
- ⁵⁵ J. G. Fernández-Bolaños, V. Ulgar, I. Maya, J. Fuentes, M. J. Diáñez, M. D. Estrada, A. López-Castro, S. Pérez-Garrido *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1009-1018.
- ⁵⁶ Y. Wang, L. Bi, B. Hou, Y. Chen, M. Zhao, C. Wang, W. Wang, J. Ju, S. Peng *Chem. Res. Toxicol.*, **2007**, *20*, 609-615.
- ⁵⁷ J. Yoshimura, H. Ando, T. Sato, S. Tsuchida, H. Hashimoto *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 2511.
- ⁵⁸ S. Claustre, F. Bringaud, L. Azéma, R. Baron, J. Périé, M. Willson *Carbohydr. Res.* **1999**, *315*, 339-344.
- ⁵⁹ E. Prifti, S. Goetz, S. A. Nepogodiev, R. A. Field *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 1617-1621.
- ⁶⁰ V. Bouchez, I. Stasik, D. Beaupère *Carbohydr. Res.* **2000**, *323*, 213-217.
- ⁶¹ J. C. Sowden, H. O. L. Fischer *J. Am. Chem. Soc.*, **1944**, *66*, 1312-1314.
- ⁶² J. C. Sowden, H. O. L. Fischer *J. Am. Chem. Soc.*, **1947**, *69*, 1963-1965.
- ⁶³ R. Barker *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *29*, 869.
- ⁶⁴ a) H. J. F. Angus, N. K. Richtmyer *Carbohydr. Res.* **1967**, *4*, 7-11; b) E. J. McDonald, *J. Res. NBS*, **1965**, *69A*, 291-294.
- ⁶⁵ I. N. Krasikova, V. I. Gorbach, V. V. Isakov, T. F. Soloveva, Y. S. Ovodov *Eur. J. Biochem.* **1982**, *126*, 349-351.
- ⁶⁶ a) S. L. Bearne *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 3052-3057; b) A. Melcer, I. Lacka, I. Gabriel, M. Wojciechowski, B. Liberek, A. Wiśniewski, S. Milewski *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 6602-6606; c) A. M. Janiak, M. Hoffmann, M. J. Milewska, S. Milewski *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 1653-1662.

2. Antecedentes

- ⁶⁷ a) W. R. C. Crimmin *J. Chem. Soc.* **1957**, 2838; b) Y. Ezuri, S. Maruo, K. Miyazaki, T. Seto, N. Yamada, M. Sugiyama, M. Itoh, T. Nakamura *Agric. Biol. Chem.*, **1989**, 53, 1421-1422.
- ⁶⁸ M. L. Wolfrom, F. Shafizadeh, J. O. Wehrmüller, R. K. Armstrong *J. Org. Chem.* **1958**, 23, 571-575.
- ⁶⁹ Y. Zhang, Z. Wang, X. Zhang, W. Zhou, L. Huang *Carbohydr. Res.* **2011**, 346, 2156-2164.
- ⁷⁰ J. Klein, W. Behrens, M. Kunz *Ger. Offen.* 3.625.931 (**1986**); *Chem. Abstr.* **1989**, 110, 95711i.
- ⁷¹ M. Kunz *Carbohydrates as Organic Raw Material II*, G. Descotes Ed., VCH Publ., Weinheim (**1993**), pp. 133-161.
- ⁷² a) M. L. Wolfrom, R. V. Lemieux, S. M. Olin *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 2870-2873; b) J. K. N. Jones, M. B. Perry, J. C. Turner *Can., J. Chem.* **1961**, 39, 2400-2410.
- ⁷³ R. Adelhorst, G. M. Whitesides *Carbohydr. Res.*, **1992**, 232, 183-187.
- ⁷⁴ G. Ryan, H. P. Utlely, H. F. Jones *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3699-3702.
- ⁷⁵ L. Maquenne, E. Roux, *Compt rend.*, **1901**, 132, 980-983.
- ⁷⁶ C. Neuberg, F. Marx, *Biochem. Z.*, **1907**, 3, 539-545.
- ⁷⁷ E. Roux, *Ann. Chim. Phys. B*, **1904**, 1, 77.
- ⁷⁸ H. P. Den Otte *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1937**, 56, 1196-1202.
- ⁷⁹ R. Khun, P. Desnuelle, F. Weygand *Ber.* **1937**, 70, 1293-1301.
- ⁸⁰ T. Masuda, T. Kishi, M. Asai, S. Kuwada *Chem. & Pharm. Bull.* **1959**, 7, 361-365.
- ⁸¹ K. E. Peterson, M. A. Cinelli, A. E. Morrell, A. Mehta, T. S. Dexheimer, K. Agama, S. Antony, Y. Pommier, M. Cushman *J. Med. Chem.*, **2011**, 54, 4937-4953.
- ⁸² D. E. Kiely, J. L. Navia, L. A. Miller, T. H. Lin *J. Carbohydr. Chem.* **1986**, 5, 183-197.
- ⁸³ I. Molina, M. Bueno, J. A. Galbis *Macromolecules* **1995**, 28, 3766-3770.
- ⁸⁴ R. V. Gomez, O. Varela *Macromolecules* **2009**, 42, 8112-8117.
- ⁸⁵ I. R. Vlahov, H. K. R. Santhapuram, F. You, Y. Wang, P. J. Kleindl, S. J. Hahn, J. F. Vaughn, D. S. Reno, C. P. Leamon *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3685-3691.
- ⁸⁶ N. A. Petasis, I. A. Zavialov, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 11798-11799.
- ⁸⁷ a) Ritthiwigrom, T.; Willis, A. C.; Pyne, S. G. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 815-824; b) Moosophon, P.; Baird, M. C.; Kanokmedhakul, S.; Pyne, S. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3337-3344.
- ⁸⁸ Z. Hong, L. Liu, C.-C. Hsu, C.-H. Wong, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 7417-7421.
- ⁸⁹ I. Lundt, R. Madsen, S. A. Daher, B. Winchester *Tetrahedron* **1994**, 50, 7513-7520.
- ⁹⁰ a) C. G. Francisco, E. I. Leon, A. Martín, P. Moreno, M. S. Rodríguez, E. Suárez, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6967-6976; b) R. N. Monrad, R. Madsen *Tetrahedron* **2011**, 67, 8825-8850.
- ⁹¹ R. Bognár, P. Herczegh *Org. Prep. Proced. Int.* **1975**, 7, 111-115.
- ⁹² W. N. Haworth, R. L. Heath, L. F. Wiggins *J. Chem. Soc.*, **1944**, 155-157.

- ⁹³ H. R. Meyer, R. Gabler *Helv. Chim. Acta* **1963**, *46*, 2685-2697.
- ⁹⁴ J. W. W. Morgan, M. L. Wolfrom *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 2496-2497.
- ⁹⁵ E. Csanyi, S. Eckhardt, T. Horvath, E. Kiraly Nee Vida Pat. N° 4237273 o 05/925822 (**1978**).
- ⁹⁶ J. L. Navia, D. E. Kiely *J. Carbohydr. Chem.* **1986**, *5*, 169-181.
- ⁹⁷ F. I. Carroll *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 366-368.
- ⁹⁸ G. S. Skinner, L. A. Henderson, C. G. Gustafson *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3788-3790.
- ⁹⁹ a) M. Mancera, I. Roffé, M. Rivas, C. Silva, J. A. Galbis *Carbohydr. Res.* **2002**, *337*, 607-611; b) M. Mancera, I. Roffé, S. S. J. Al-Kass, M. Rivas, J. A. Galbis *Macromolecules* **2003**, *36*, 1089-1097.
- ¹⁰⁰ M. L. Ferreira, T. R. A. Vasconcelos, E. M. de Carvalho, M. C. S. Lourenço, S. M. S. V. Wardell, J. L. Wardell, V. F. Ferreira, M. V. N. de Souza *Carbohydr. Res.* **2009**, *334*, 2042-2047.
- ¹⁰¹ T. Ogawa, T. Kawano, M. Matsui, *Carbohydr. Res.* **1977**, *57*, C31-C35.
- ¹⁰² Y. Ito, Y. Ohashi, T. Miyagishima *Carbohydr. Res.* **1969**, *9*, 125-127.
- ¹⁰³ M. Bueno, P. Turmo, J. A. Galbis *Carbohydr. Res.* **1991**, *219*, 241-246.
- ¹⁰⁴ G. Henseke, R. Neinass *Ber.* **1954**, *97*, 733.
- ¹⁰⁵ Para una revisión reciente ver: H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.
- ¹⁰⁶ H.-S. Byun, E. R. Kumar, R. Bittman, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2630-2633.
- ¹⁰⁷ Para una revisión de la reacción de Staudinger, ver: Y. G. Gololobov, I. N. Zhmurova, L. F. Kasukhin *Tetrahedron* **1981**, *37*, 437-472.
- ¹⁰⁸ H.-S. Byun, R. Bittman *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8706-8708.
- ¹⁰⁹ a) D. Horton *The Amino Sugars*, R. W. Jeanloz, Eds., Academic Press: New York, **1969**, Vol. IA, *1*, 3-211; b) D. Horton, J. D. Wander *The Carbohydrates*, W. Pigman, D. Horton, J. D. Wander, Eds., Academic Press: New York, **1980**, Vol. IB, *16*, 643-760.
- ¹¹⁰ R. Whistler, H. P. Pauzer, H. J. Roberts *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 1583-1588.
- ¹¹¹ M. D. Wall, P. Y. Lau, S. L. Morgan *J. Chromatogr.*, **1984**, *288*, 399-413.
- ¹¹² H.-R. Tsou, E. G. Overbeek-Klumpers, W. A. Hallett, M. F. Reich, M. B. Floyd, B. D. Johnson, R. S. Michalak, R. Nilakantan, C. Discafani, J. Golas, S. K. Rabindran, R. Shen, X. Shi, Y.-F. Wang, J. Upešlacis, A. Wissner *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 1107-1131.
- ¹¹³ X. Zhu, S. D. Alexandratos *Ind. Eng. Chem. Res.* **2005**, *44*, 7490-7495.
- ¹¹⁴ J. Wolska, M. Bryjak *Desalination* **2011**, *283*, 193-197.
- ¹¹⁵ M. Rossier, A. Schaetz, E. K. Athanassiou, R. N. Grass, W. J. Stark *Chem. Eng. J.* **2011**, *175*, 244-250.
- ¹¹⁶ S. Sayin, F. Ozcan, M. Yilmaz *J. Hazard. Mater.* **2010**, *178*, 312-319.
- ¹¹⁷ O. Kaftan, M. Açikel, A. E. Eroglu, T. Shahwan, L. Artok, C. Ni *Anal. Chim. Acta* **2005**, *547*, 31-41.

2. Antecedentes

- ¹¹⁸ H. Kelkeberg, W. Ruback US Pat. N° 5023018 (1991).
- ¹¹⁹ S. Lalwani, E. Shave, H. C. Fleisher, K. Nzeadibe, M. B. Busby, G. Vigh *Electrophoresis* **2004**, *25*, 2128-2138.
- ¹²⁰ V. I. Veksler, I. K. Lagert, A. V. Markovich L. N. Kovalenko *Zhur. Obshch. Khim.* **1972**, *42*, 1409.
- ¹²¹ K. Nara, Y. Sumino, K. Katamoto, S. Akiyama, M. Asai *Chem. Lett.* **1977**, 33-36.
- ¹²² M. E. Ford, C. P. Kretz, K. R. Lassila, R. P. Underwood, I. K. Meier en M. L. Prunier ed. "Catalysis of Organic Reactions", 22nd Conference, 2009, Taylor&Francis, Boca Raton, Fl.
- ¹²³ a) F. Gregan, J. Z. Devinsky, D. Mynarcik, P. Novomeský, I. Lacko, J. Sivy, *Chem. Papers* **1996**, *50*, 310-315; b) S. Lalwani, E. Shave, HC Fleisher, K. Nzeadibe, MB Busby, G. Vigh *Electroforesis* **2004**, *25*, 2128-2138.
- ¹²⁴ I. K. Meier, M. E. Ford, R. J. Goddard en *Catalysis of Organic Reactions, 22nd Conference*, M. L. Prunier ed., 2009, Taylor&Francis, Boca Raton, Fl.
- ¹²⁵ a) A. Behler, M. Biermann, P. Daute, B. Fabry, H. Hensen, K. Hill, L. Wegener, M. Weuthen: GER Pat. N° 4238214A1 (1992); b) A. Behler, M. Biermann, P. Daute, B. Fabry, H. Hensen, K. Hill, L. Wegener, M. Weuthen GER Pat. N° 4238215A1 (1992).
- ¹²⁶ E. Ulsperger: GER Pat. N° 1.220.438 (1962).
- ¹²⁷ V. Krier, C. Bassilana, B. Martin, A. Cambon *Tenside. Surf. Det.* **1998**, *35*, 160-164.
- ¹²⁸ a) H. Schier Tesis Doctoral, RWTH Aachen, **1998**; b) S. Warwel, M. Rüsche gen. Klaas, H. Schier, F. Bruse, B. Wiege *Tenside Surf. Det.* **2001**, *38*, 7-14.
- ¹²⁹ S. Warwel, F. Brüse, C. Demes, M. Kunz, M. Rüsche gen. Klaus *Chemosphere* **2001**, *43*, 39-48.
- ¹³⁰ R. Kaplánek, R. Polák, O. Paleta, K. Kefurt, J. Moravcová, I. Křenová, M. Kodíček *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 1008-1014.
- ¹³¹ a) Y. Wen, X. Jiang, R. Liu, J. Yin *Polymer* **2009**, *50*, 3917-3923; b) X. Jiang, J. Yin *Macromol. Chem. Phys.* **2008**, *209*, 1593-1600.
- ¹³² S. Honda, S. Suzuki, K. Kakehi *J. Chromatogr.*, **1987**, *396*, 93-100.
- ¹³³ a) N. Biçak, N. Bulutç, B. F. Şenkal, M. Gazi *React. Funct. Polym.* **2001**, *47*, 175-184; b) N. Kabay, İ. Yılmaz, M. Bryjak, M. Yüksel *Desalination* **2006**, *198*, 158-165.
- ¹³⁴ H. Liu, X. Ye, Q. Li, T. Kimc, B. Qing, M. Guo, F. Ge, Z. Wu, K. Lee *Colloids Surf. A: Physicochem. Eng. Aspects* **2009**, *341*, 118-126.
- ¹³⁵ J. Han, P. Silcock, A. J. McQuillan, P. Bremer *Colloids Surf. A: Physicochem. Eng. Aspects* **2009**, *349*, 207-213.
- ¹³⁶ Y.-T. Wei, Y.-M. Zheng, J. P. Chen *Langmuir*, **2011**, *27*, 6018-6025.
- ¹³⁷ a) S. Honda, S. Suzuki, K. Kakehi *J. Chromatogr.*, **1987**, *396*, 93-100; b) US Patent 4,755,298 (1988), inv; R.R. Grinstead, *Chem. Abs.* **1989**, *110*, p65172t; c) S. Samatya, N. Kabay, A. Tuncel *React. Funct. Polym.* **2010**, *70*, 555-562; d) A. Sabaruddin, K. Oshita, M. Oshima, S. Motomizu, *Talanta* **2005**, *66*, 136-144; e) Y.-T. Wei, Y.-M. Zheng, J. P. Chen *Water Res.* **2011**, *45*, 2297-2305; f) Y.-T. Wei, Y.-M. Zheng, J.

- P. Chen *Langmuir*, **2011**, 27, 6018-6025; g) N. Biçak, O. Ozbelge, L. Yilmaz, B. F. Şenkal *Macromol. Chem. Phys.* **2000**, 201, 577-584; h) B. Tural, *Clean Soil Air Water* 2010, 38, 321-327.
- ¹³⁸ F. A. Garlich-Zschoche, K. H. Dötz *Organometallics*, **2007**, 26, 4535-4540.
- ¹³⁹ H. P. den Otte *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1937**, 56, 1196-1202.
- ¹⁴⁰ M. L. Wolfrom, F. Shafizadeh, J. O. Wehrmüller, R. K. Armstrong *J. Org. Chem.*, **1958**, 23, 571-575.
- ¹⁴¹ E. G. Feldmann, W. O. Foye *J. Am. Pharm. Assoc.* **1959**, 48, 419-422.
- ¹⁴² a) F. W. Holly, E. W. Peel, J. J. Cahill, K. Folkers *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 332-333; b) F. W. Holly, E. W. Peel, J. J. Cahill, F. R. Koniuszy, K. Folkers *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 74, 4047-4048; c) G. A. Vavilov, Z. V. Pushkareva, V. S. Mokrushim, *Chem. Heterocycl. Comp.* **1970**, 6, 111; d) E. E. Haley, J. P. Lamdooy *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 5093-5096.
- ¹⁴³ E. J. Cragoe, O. W. Woltersdorf, J. B. Bicking, S. F. Kwong, J. H. Jones *J. Med. Chem.*, **1967**, 10, 66-75.
- ¹⁴⁴ A. Rybár, J. Alföldi, M. Fedoronko, *Synthesis* **1996**, 459-461.
- ¹⁴⁵ E. C. Taylor, H. M. Loux *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, 81, 2474-2479.
- ¹⁴⁶ A. M. Thompson, D. K. Murray, W. L. Elliott, D. W. Fry, J. A. Nelson, H. D. H. Showalter, B. J. Roberts, P. W. Vincent, W. A. Denny *J. Med. Chem.*, **1997**, 40, 3915-3925.
- ¹⁴⁷ A. S. Chaudhari, C. T. Bishop *Can. J. Chem.* **1972**, 50, 1987-1991.
- ¹⁴⁸ a) R. Barker *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 869-873; b) D. D. Heard, B. G. Hudson, R. Barker *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 464-467.
- ¹⁴⁹ a) H. Dorn, G. Bacigalupo, H. Wand *J. Prakt. Chem.* **1970**, 312, 519; b) A. N. Anikeeva, G. M. Zarubinskii, S. N. Danilov *Russ. Chem. Rew.* **1976**, 45, 43.
- ¹⁵⁰ M. Ávalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, M. E. Ligth, J. C. Palacios, E. M. S. Pérez *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 661-672.
- ¹⁵¹ R. F. Fernando; M. Ávalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios, E. M. S. Pérez *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 3279-3289.
- ¹⁵² J. C. Pessoa, I. Tomaz, R.T. Henriques *Inorg. Chim. Acta* **2003**, 356, 121-132.
- ¹⁵³ a) K. Nara, K. Katamoto, S. Suzuki, E. Mizuta *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, 26, 1091-1099; b) *ibidem*, 1075-1082; *ibidem*, 1083-1090.
- ¹⁵⁴ M. Ávalos, R. Babiano, P. Cintas, M. B. Hursthouse, J. L. Jiménez, M. E. Light, J. C. Palacios, E. M. S. Pérez *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 657-671.
- ¹⁵⁵ T. Naito, S. Nakagawa, Y. Narita, H. Kawaguchi *J. Antibiot.*, **1976**, 29, 1286-1296.
- ¹⁵⁶ a) H. Nakamura, Z. Tamura *Anal. Chem.*, **1980**, 52, 2087-2092; b) H. Nakamura, S. Tsuzuki, Z. Tamura *J. Chromatogr.*, **1980**, 200, 324-329.
- ¹⁵⁷ E. C. Taylor, P. K. Loeffle *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 3147-3151.

2. Antecedentes

- ¹⁵⁸ B. Kozulic, U. Heimgartner *Hydrophilic and amphiphatic monomers and use of their gels as separation media* in *Advances in molecular and cell biology*, E. Edward, B. Danielsson, L. Bülow Edts. *Biochemical Technology*, vol 15B, **1996**, 593-604, JAI Press, Greenwich, Connecticut, USA.
- ¹⁵⁹ G. A. Levy, A. McAllan *Biochem.* **1959**, *73*, 127-132.
- ¹⁶⁰ J. W. Ellis, S. H. Malehorn, L. M. Browning, T. A. Heischmidt, J. N. BeMiller, J. R. Daniel *J. Carbohydr. Chem.* **1992**, *11*, 761-778.
- ¹⁶¹ A. Polidori, N. Michel, A. S. Fabiano, B. Pucci *Chem. Phys. Lipids*, **2005**, *136*, 23-46.
- ¹⁶² a) K. Kano, R. Nishiyabu, T. Asada, Y. Kuroda *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9937-9944; b) K. Kano, R. Nishiyabu, R. Doi *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3667-3673; c) K. Kano, Y. Ishida *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 741-744; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 727-730.
- ¹⁶³ Y. Ikawa, H. Ogawa, H. Harada, H. Furuta *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, *18*, 6394-6397.
- ¹⁶⁴ I. Smukste, D. B. Smithrud *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9555-9561.
- ¹⁶⁵ E. Brustad, M. L. Bushey, J. W. Lee, D. Groff, W. Liu, P. G. Schultz *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8344-8347; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8220-8223.
- ¹⁶⁶ R. Liska *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.* **2002**, *40*, 1504-1518.
- ¹⁶⁷ F. Hildebrandt, J. A. Schröter, C. Tschierske, R. Festag, R. Kleppinger, J. H. Wendorff *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, *34*, 1631-1633.
- ¹⁶⁸ a) K. Imamura, H. Ikeda, A. Ueno, *Chem. Lett.* **2002**, 516-517; b) F. Sallas, R. Darcy *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 957-969.
- ¹⁶⁹ K. Licha, B. Riefke, V. Ntziachristos, A. Becker, B. Chance, W. Semmler *Photochem. Photobiol.*, **2000**, *72*, 392-398.
- ¹⁷⁰ M. Meldal *Tetrahedron Lett.* **1992**, *92*, 3077-3080.
- ¹⁷¹ T. Hoeg-Jensen, S. Ridderberg, S. Havelund, L. Schäffer, P. Balschmidt, I. Jonassen, P. Vedsø, P. H. Olesen, J. Markussen *J. Peptide Sci.* **2005**, *11*, 339-346.
- ¹⁷² L. L. Kiessling, R. Derda, B. P. Orner, J. A. Thomson *US Patent* 2007/0207543 A1, **2007**.
- ¹⁷³ M. Fiechtner, M. Wong, C. Bieniarz, M. T. Shipchandler *Anal. Biochem.* **1989**, *180*, 140-146.
- ¹⁷⁴ Y. Ishizuka-Katsura, T. Wazawa, T. Ban, K. Morigaki, S. Aoyama *J. Biosci. Bioeng.* **2008**, *105*, 527-535.
- ¹⁷⁵ J. G. Riess, J. Greiner, in G. Descotes (Ed.), *Carbohydrates as Organic Raw Materials*, VCH, Weinheim, **1993**, pág. 209-259.
- ¹⁷⁶ V. Emmanouil, M. El Ghoul, C. Andre-Barres, B. Guidetti, I. Rico-Lattes, A. Lattes, *Langmuir*, **1998**, *14*, 5389-5395.
- ¹⁷⁷ J. L. Sessler, J. M. Davis, V. Král, T. Kimbrough, V. Lynch *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, *1*, 4113-4123.
- ¹⁷⁸ V. Král, K. Lang, J. Králová, M. Dvořák, P. Martásek, A. O. Chin, A. Andrievsky, V. Lynch, J. L. Sessler *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 432-437.

- ¹⁷⁹ D. S. Connor, J. J. Scheibel, B. P. Murch, M. H. Mao, E. P. Gosselink, R. G. Severson Jr. U.S. Patent 5,188,769, **1963**, Procter & Gamble Company, Cincinnati, Ohio.
- ¹⁸⁰ a) E. Arenas, J. R. Baran, Jr., G. A. Pope, W. H. Wade, V. Weerasooriya *Langmuir* **1996**, *12*, 588-590; b) J. R. Baran, Jr., G. A. Pope, W. H. Wade, V. Weerasooriya *Environ. Sci. Technol.* **1996**, *30*, 2143-2147.
- ¹⁸¹ K. A. Wilk, L. Syper, B. Burczyk, I. Maliszewska, M. Jon, B. W. Domagalska *J. Surfactants Deterg.*, **2001**, *4*, 155-161.
- ¹⁸² D. Balzer, H. Lüders. *Nonionic Surfactants, Alkyl Polyglycosides*. Eds., Surfactant Science Series, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, **2000**, 91.
- ¹⁸³ D. Balzer *Specialist Surfactants*, Eds, I. D. Robb, Chapman & Hall, Londres, **1977**.
- ¹⁸⁴ a) S. Brüning, A. Ansmann, S. Lang, B. Guckenbiehl, US Pat. N° 6.942.871 (**2005**); b) H. Kelkenberg *Tens. Surf. Det.* **1988**, *25*, 8.
- ¹⁸⁵ a) J. Hildreth *Biochem* **1982**, *207*, 363-366; b) J. Hildreth WO Pat. N° WO / 83/04412 (**1983**); c) N. Mackenzie, A. Osullivan, US Pat. N° 4981684 (**1991**); d) N. Mackenzie, A. Osullivan, WO Pat. N° 91/03256 (**1991**); e) M. Mao, T. Cook, R. Panandiker, A. Wolff WO Pat. N° 92/06154 (**1992**).
- ¹⁸⁶ a) T. Maugard, M. Remaud-Simeon, D. Petre, P. Monsan *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 7629-7634; b) *Ibidem*, 7587-7594; c) T. Maugard, M. Remaud-Simeon, D. Petre, P. Monsan *J. Mol. Catalysis B: Enzymatic* **1998**, *5*, 13-17.
- ¹⁸⁷ R. C. Rodrigues, R. Fernandez-Lafuente *J. Mol. Catalysis B: Enzymatic* **2010**, *64*, 1-22.
- ¹⁸⁸ S. Bellahouel, E. Belhadj, H. Sekkiou, R. Hamacha, N. Kambouche, A. Derdour, A. Bengueddach *Arabian J. Chem.* **2011**, *4*, 355-359.
- ¹⁸⁹ F. M. Menger, K. K. Catlin, X. Y. Chen *Langmuir* **1996**, *12*, 1471-1473.
- ¹⁹⁰ P. C. Griffiths, A. Y. F. Cheung, C. Farley, I. A. Fallis, A. M. Howe, A. R. Pitt, R. K. Heenan, S. M. King, I. Grillo *Langmuir*, **2004**, *20*, 7313-7322.
- ¹⁹¹ F. Kagan, R. V. Heinzelman, D. I. Weisblat, W. Greine *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *70*, 3545-3549.
- ¹⁹² K. E. Peterson, M. A. Cinelli, A. E. Morrell, A. Mehta, T. S. Dexheimer, K. Agama, S. Antony, Y. Pommier, M. Cushman *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 4937-4953.
- ¹⁹³ a) M. E. Buck, A. S. Breitbach, S. K. Belgrade, H. E. Blackwell, D. M. Lynn *Biomacromolecules* **2009**, *10*, 1564-1574; b) A. H. Broderick, S. M. Azarin, M. E. Buck, S. P. Palecek, D. M. Lynn *Biomacromolecules* **2011**, *12*, 1998-2007; c) A. H. Broderick, M. R. Lockett, M. E. Buck, Y. Yuan, L. M. Smith, D. M. Lynn *Chem. Mater.* **2012**, *24*, pp 938-945.
- ¹⁹⁴ J. Huck, M. L. Roumestant, J. Martinez *J. Pept. Res.*, **2003**, *62*, 233-237.
- ¹⁹⁵ B. W. Muir, B. A. Moffat, P. Harbour, G. Coia, G. Zhen, L. Waddington, J. Scoble, D. Krah, S. H. Thang, Y. K. Chong, P. Mulvaney, Patrick Hartley *J. Phys. Chem. C* **2009**, *113*, 16615-16624.
- ¹⁹⁶ G. Vanlerberghe, C. Mahieu, J. L. Morancais, ES Pat. N° 2.105.156 T3 (**1994**).
- ¹⁹⁷ a) B. C. Ross, US Pat. N° 4.107.435 (**1978**); b) T. L. Nagabhushan, A. Cooper, US Pat. N° 4.296.242 (**1981**).

2. Antecedentes

- ¹⁹⁸ G. Kinast, M. Schedel, W. Koebernick, B. Aktiengesellschaft, US Pat. N° 4.405.714 (1983).
- ¹⁹⁹ H. Paulsen, J. Briining, K. Propp, K. Heyns *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 999-1002.
- ²⁰⁰ M. Kiyozumi, A. Ishida, K. Takeoka, N. Yamasaki, M. Nishino, H. Morooka *Jpn. J. Toxicol. Environ. Health* **1997**, 43, 300.
- ²⁰¹ S. Kojima, K. Kaminaka, M. Kiyozumi, T. Honda *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **1986**, 83, 516-524.
- ²⁰² a) M. M. Jones, P. K. Singh, S. G. Jones *Chem. Res. Toxicol.* **1990**, 3, 248-253; b) P. K. Singh, M. M. Jones, K. Kostial, M. Blanuša, M. Piasek, N. Restek-Samaržija *Chem. Res. Toxicol.* **1996**, 9, 965-969.
- ²⁰³ M. M. Jones, P. K. Singh, S. G. Jones, G. R. Gale, L. M. Atkins, A. B. Smith *Chem. Res. Toxicol.* **1991**, 4, 692-698.
- ²⁰⁴ P. K. Singh, S. G. Jones, G. R. Gale, M. M. Jones, A. B. Smith, L. M. Atkins *Chem.-Biol. Interactions*, **1990**, 74, 79-91.
- ²⁰⁵ a) P. K. Singh, M. M. Jones *Chem. Res. Toxicol.* **1996**, 9, 313-317; b) P. K. Singh, C. Xu, M. M. Jones, K. Kostial, M. Blanuša, *Chem. Res. Toxicol.* **1994**, 7, 614-620.
- ²⁰⁶ C. Ortiz, J. L. Jiménez, J. M. García, J. Fuentes, *J. Carbohydr. Chem.* **1995**, 14, 1133-1152.
- ²⁰⁷ M. Ávalos, R. Babiano, P. Cintas, A. Gómez-Carretero, J. L. Jiménez, M. Lozano, A. L. Ortiz, J. C. Palacios, A. Pinazo *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 5656-5669.
- ²⁰⁸ C. Tournaire-Arellano, S. Y.-E. Hage, P. Valès, R. Caujolle, A. Sanon, C. Bories, P. M. Loiseau *Carbohydr. Res.* **1998**, 314, 47-63.
- ²⁰⁹ E. Csanyi, S. Eckhardt, T. Horvath, E. Kiraly nee Vida Pat **4237273** o 05/925,822 (1978).
- ²¹⁰ F. A. Daniher *J. Org. Chem.*, **1969**, 34, 2908-2911.
- ²¹¹ J. Klein, A. Haji Begli, S. Engelke *Makromol. Chem., Rapid Commun.* **1989**, 10, 629-636.
- ²¹² a) C. M. Edwards, K.C. Lowe, S. Heptinstall, P. Lucas, H. Trabelsi, A. Cambon, *Adv. Exp. Med. Biol.*, **1997**, 428, 489-493; b) M. A. Jouani, F. Szonyi, M. Trabelsi, A. Cambon, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1994**, 131, 173-176.
- ²¹³ B.-E. Yingyongnarongkul, W. Radchatawedchakoon, A. Krajarng, R. Watanapokasin, A. Suksamrarn *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 176-188.
- ²¹⁴ F. Daussin, E. Boschetti, F. Delmotte, M. Monsigny *Eur. J. Biochem.* **1988**, 176, 625-6628.
- ²¹⁵ M. J. Arévalo, M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, M. B. Hursthouse, J. L. Jiménez, M. E. Light, I. López, J. C. Palacios *Tetrahedron* **2000**, 56, 1247-1255.
- ²¹⁶ I.-H. Paik, D. Tapriyal, R. M. Enick, A. D. Hamilton *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3284-3287.
- ²¹⁷ T. Ogawa, T. Kawano, M. Matsui *Carbohydr. Res.* **1977**, 57, C31-C35.
- ²¹⁸ R. Jiricek, J. Lehmann, B. Rob, M. Scheuring *Carbohydr. Res.*, **1993**, 250, 31-43.
- ²¹⁹ B. Ruttens, P. Blom, S. Van Hoof, I. Hubrecht, J. Van der Eycken *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5514-5522.
- ²²⁰ M. Kulhanek *Adv. Appl. Microbiol.* **1989**, 34, 141-181.

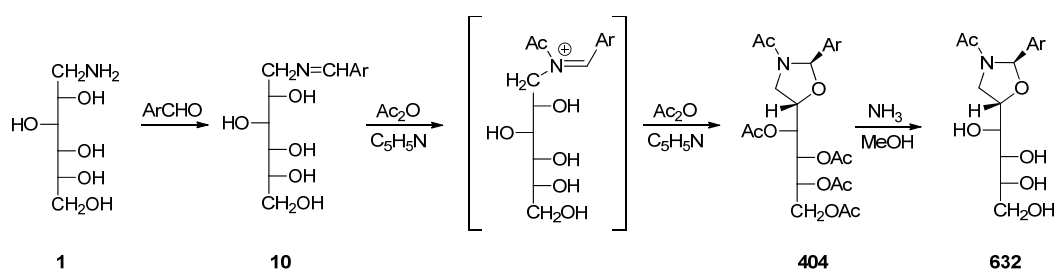
- ²²¹ J. K. N. Jones, M. B. Perry, J. C. Turner *Can. J. Chem.* **1961**, *39*, 965-972.
- ²²² D. D. Schmidt, W. Frommer, L. Muller, E. Truscheit *Naturwiss.* **1979**, *66*, 384.
- ²²³ G. Kinast, M. Schedel, US Pat. N° 4.246.345 (**2009**).
- ²²⁴ G. Kinast, M. Schedel, US Pat. N° 4.266.025 (**2009**).
- ²²⁵ G. Kinast, M. Schedel, W. Koebernick, US Pat. N° 4.405.714 (**1983**).
- ²²⁶ B. H. Landis, J. K. McLaughlin, R. Heeren, R. W. Grabner, P. T. Wang *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 547-552.
- ²²⁷ R. R. Hung, J. A. Straub, G. M. Whitesides *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3849-3855.
- ²²⁸ a) G. W. J. Fleet, S. J. Nicholas, P. W. Smith, S. V. Evans, L. E. Fellows, R. J. Nash *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3127-3130; b) D. W. C. Jones, R. J. Nash, E. A. Bell, J. M. Williams *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3125-3126.
- ²²⁹ H. Paulsen, J. Briining, K. Propp, K. Heyns *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 999-1002.
- ²³⁰ R. Adelhorst, G. M. Whitesides *Carbohydr. Res.* **1992**, *232*, 183-187.
- ²³¹ A. A. Kolender, S. M. Arce, O. Varela *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 1398-1405.
- ²³² B.-e. Yingyongnarongkul, W. Radchatawedchakoon, A. Krajarng, R. Watanapokasin, A. Suksamram *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, *17*, 176-188.
- ²³³ A. Polidori, N. Michel, A. S. Fabiano, B. Pucci *Chem. Phys. Lipids* **2005**, *136*, 23-46.
- ²³⁴ I.-H. Paik, D. Tapriyal, R. M. Enick, A. D. Hamilton, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3348-3351; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3284-3287.
- ²³⁵ M. Ponpipom, R. Bugianesi, E. Walton, T. Y. Shen *Carbohydr. Res.*, **1978**, *65*, 121-131.
- ²³⁶ J. C. Palacios y col., resultados sin publicar.
- ²³⁷ N. Biçak, H. Ö. Özbelge, L. Yilmaz, B. F. Senkal *Macromol. Chem. Phys.* **2000**, *201*, 577-584.
- ²³⁸ C. Gao, D. Yan *Macromolecules*, **2003**, *36*, 613-620.
- ²³⁹ H. Paulsen, J. Briining, K. Propp, K. Heyns *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 999-1002.
- ²⁴⁰ R. F. Martínez, M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, M. E. Light, J. C. Palacios, E. M. S. Pérez, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 6377-6386.
- ²⁴¹ H. Dorn, D. Arndt *Z. Chem.*, **1971**, *11*, 306-307.
- ²⁴² C. Chakraborty, D. D. Dhavale *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 912-917.
- ²⁴³ a) A. J. Steiner, A. E. Stütz, C. A. Tarling, S. G. Withers, T. M. Wrodnigg *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 1850-1858; b) R. F. G. Fröhlich, R. H. Furneaux, D. J. Mahuran, R. Saf, A. E. Stütz, M. B. Tropak, J. Wicki, S. G. Withers, T. M. Wrodnigg *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 1592-1598.
- ²⁴⁴ W. Zou, W. A. Szarek *Carbohydr. Res.*, **1993**, *242*, 311-314.

3. Nuevas Investigaciones

3.1. Síntesis de 1,3-oxazolidinas quirales derivadas de la *N*-etil-D-glucamina.

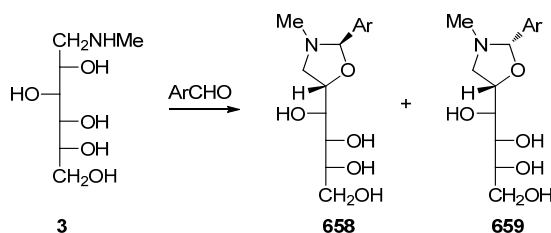
3.1.1. Introducción.

Ya hemos indicado en el apartado de Antecedentes que partir de iminas de la D-glucamina (**1**) y aldehídos aromáticos se puede generar *N*-aciloxazolidinas (**404**) en medios acilantes, transcurriendo la ciclación a través de la formación transitoria de un ión iminio (Esquema 3.1.1). El tratamiento posterior con amoníaco en metanol permite obtener las correspondientes polihidroxiálquil oxazolidinas (**632**).¹



Esquema 3.1.1

Las iminas **10** son estables, sin tendencia a ciclar en disolución. Sin embargo, si el nitrógeno porta otro sustituyente, se forma un ión iminio inestable que cicla a la correspondiente 1,3-oxazolidina (**404**), formándose un nuevo centro quiral. Esta es precisamente la estrategia sintética más utilizada en la preparación de derivados de este heterociclo saturado.² Así, en la condensación de la *N*-metil-D-glucamina con aldehídos aromáticos los únicos productos formados fueron la correspondientes oxazolidinas *R* y/o *S* (**658** y/o **659**).³



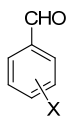
Esquema 3.1.2

Con objeto de ampliar estos estudios, hemos utilizado la *N*-etil-D-glucamina, accesible comercialmente, para sintetizar nuevas 1,3-oxazolidinas derivadas de aldehídos aromáticos, realizando un detallado estudio de la estructura de los condensados y la estereoquímica con que transcurre la formación del heterociclo.

3.1. Síntesis de 1,3-oxazolidinas quirales derivadas de la *N*-etil-*D*-glucamina

3.1.2. Síntesis de *N*-etil-1,3-oxazolidinas.

Hemos llevado a cabo la condensación de la *N*-etil-*D*-glucamina (**4**) con distintos benzaldehídos diversamente sustituidos (**660-671**), obteniéndose los correspondientes aductos.



660 X = 4-NO ₂	666 X = H
661 X = 2-Cl	667 X = 4-Et
662 X = 2-Me	668 X = 4- ⁱ Pr
663 X = 3-F	669 X = 3-Me
664 X = 3-OMe	670 X = 4-OMe
665 X = 4-Me	671 X = 2,4-Me ₂

Las condensaciones se han llevado a cabo calentado una mezcla de cantidades equimoleculares de *N*-etil-*D*-glucamina (**4**) y el correspondiente benzaldehído en benceno a reflujo, eliminando azeotrópicamente el agua formada en la reacción mediante una trampa Dean-Stark. Los aductos insolubles se filtraron y cristalizaron posteriormente en etanol. Los rendimientos de los productos brutos y recristalizados se muestran en la Tabla 3.1.1.

Tabla 3.1.1. Rendimientos (%) y proporción *R*:*S* de los aductos preparados.

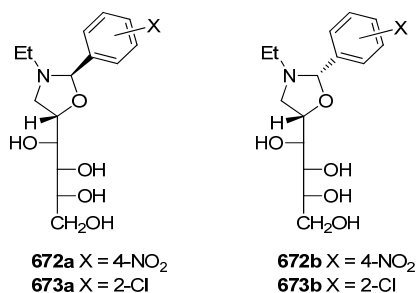
X	Producto ^a	Rto. ^a	<i>R</i> : <i>S</i> ^b	Rto. ^c	<i>R</i> : <i>S</i> ^d
4-NO ₂	672a + 672b	98	1:1	82	5:3
2-Cl	673a + 673b	95	1:1	65	4:5
2-Me	674a + 674b	90	5:2	63	0:1
3-F	675a	91	1:0	31	20:3
3-MeO	676a	90	1:0	74	1:0
4-Me	677a	93	1:0	71	1:0
H	678a	83	1:0	-	-
4-Et	679a	74	1:0	30	1:0
4- ⁱ Pr	680a	73	1:0	49	1:0
3-Me	681a	94	1:0	74	1:0
4-MeO	682a	85	1:0	-	-
2,4-Me ₂	683b	92	0:1	35	0:1

^a Producto bruto; ^b Proporción *R*:*S* del producto bruto; ^c Producto recristalizado; ^d Proporción *R*:*S* del producto recristalizado.

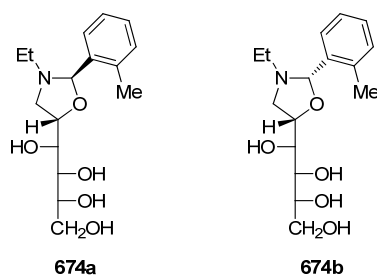
Puede observarse que los rendimientos de los productos brutos son muy elevados, aunque en algunos casos su rendimiento puede disminuir apreciablemente al recristalizarlos en etanol. Los derivados de **666** y **670** no se pudieron recristalizar.

La condensación de **4** con los aldehídos **660-662** condujo a la obtención de una mezcla bruta de oxazolidinas *R* o *trans* y *S* o *cis* (**672a-674a** y **672b-674b**, respectivamente). En las reacciones con los aldehídos **660** y **661** el producto bruto fue una mezcla de las oxazolidinas *R*

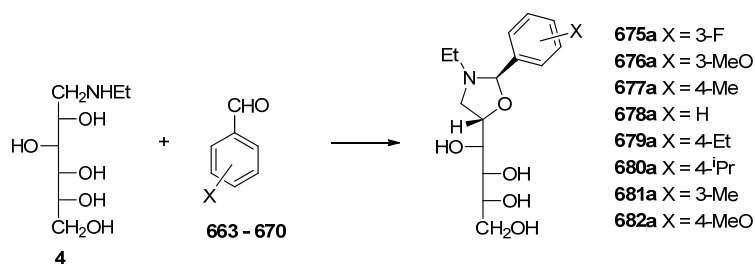
y S en proporciones (1:1); que se alteró muy poco al recrystalizar: 5:3 para el aducto **672a:672b** y 4:5 para el aducto **673a:673b**.



Cuando la condensación se realizó con el 2-metilbenzaldehído (**662**) el producto bruto obtenido fue una mezcla de oxazolidinas (**674a** y **674b**, respectivamente), en la que predomina el isómero *R* según la integración de la señales en su espectro de ¹H-RMN (*R*:*S* 5:2). Sin embargo, tras la recrystalización se obtuvo la oxazolidina *S* pura (**674b**).



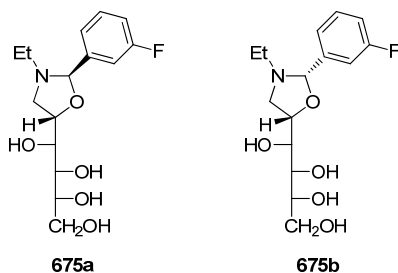
En contraste, cuando la reacción se llevó a cabo con los aldehídos **663-670** esta transcurrió con elevada estereoselectividad y el único producto bruto obtenido fue la correspondiente oxazolidina, en la que su nuevo centro quiral posee una estereoquímica absoluta *R* (**675a-682a**) (Esquema 3.1.3).



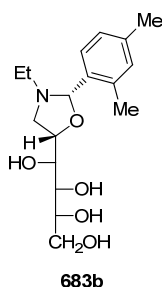
Esquema 3.1.3

La estereoquímica se mantuvo en la recrystalización de estas oxazolidinas, salvo para el caso de la oxazolidina **675a**, en la que se puede observar la formación de una pequeña proporción de oxazolidina *S* (proporción **675a:675b** 20:3, respectivamente).

3.1. Síntesis de 1,3-oxazolidinas quirales derivadas de la N-etil-D-glucamina



Cuando la reacción se llevó a cabo con el benzaldehído **671** la reacción también transcurrió con una alta selectividad; sin embargo, este fue el único caso en el que el producto bruto estaba formado solamente por la oxazolidina *S* **683b**.



Llama poderosamente la atención el anómalo comportamiento del aducto de **671**, que contrasta con los generados a partir de **661** y **662**, lo que pone de manifiesto que no parece estar implicado un efecto estérico en este resultado estereoquímico.

3.1.3. Determinación estructural.

Las estructuras de estos compuestos han sido confirmadas por sus análisis elementales, determinación del peso molecular por espectrometría de masas de alta resolución y datos espectroscópicos de FT-IR y ^1H y ^{13}C -RMN.

Los espectros infrarrojos no muestran señales destacables entre $2200\text{-}1600\text{ cm}^{-1}$, de acuerdo con el carácter saturado de los heterociclos. Las señales debidas a los grupos hidroxílicos aparecen en la región de $3500\text{-}3000\text{ cm}^{-1}$.

En la Figura 3.1.1 se muestra como ejemplo el IR de **679a**, estereoquímica *R* en C-2, donde se observan las absorciones originadas por la vibración de tensión de los grupos hidroxílicos centradas a 3399 cm^{-1} y 3256 cm^{-1} y a 1094 cm^{-1} y 1031 cm^{-1} las originadas por los enlaces C-O.

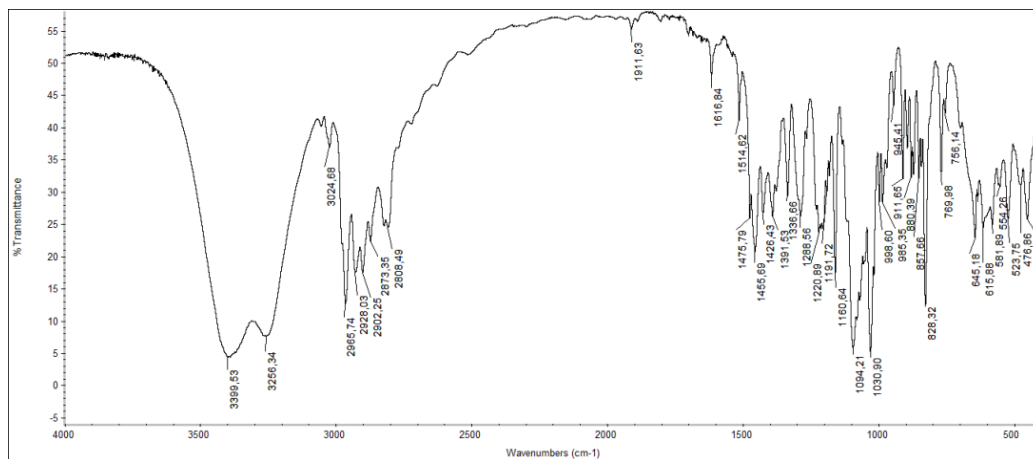


Figura 3.1.1. Espectro de IR del compuesto **679a**.

El espectro IR de **683b**, estereoquímica *S* en C-2, es muy similar al anterior, con una ancha e intensa absorción centrada a 3323 cm^{-1} originada por los grupos hidroxílicos y varias absorciones correspondientes a los enlaces C-O entre $1086\text{--}1027\text{ cm}^{-1}$ (Figura 3.1.2).

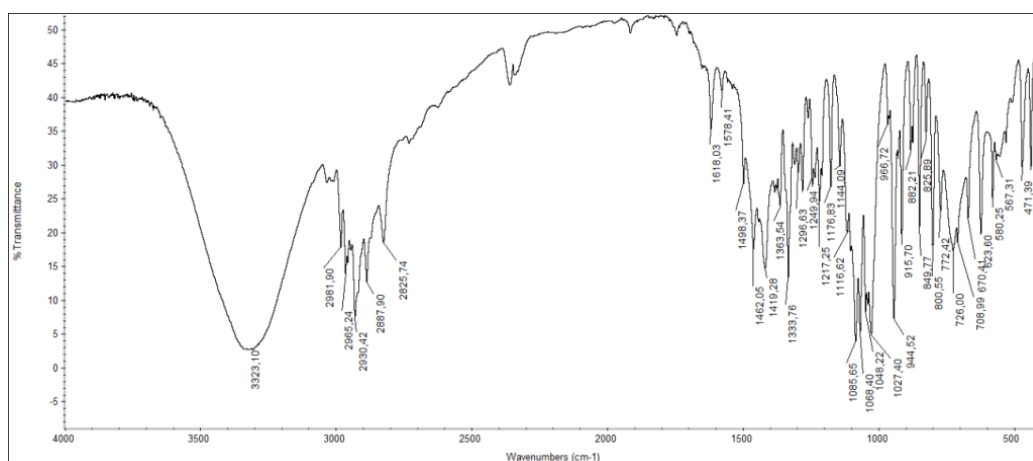


Figura 3.1.2. Espectro de IR del compuesto **683b**.

Los datos más significativos los proporcionan los espectros de resonancia magnética nuclear. En las Tablas 3.1.2 y 3.1.3 se recogen los desplazamientos químicos de los protones y carbonos del resto heterocíclico de estos compuestos, así como sus constantes de acoplamiento, y en la Figura 3.1.3 se muestra la numeración empleada para listarlos.

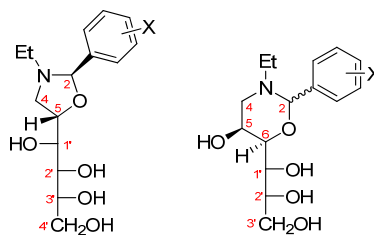


Figura 3.1.3

3.1. Síntesis de 1,3-oxazolidinas quirales derivadas de la N-etil-D-glucamina

Como ejemplo se muestran los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del compuesto **679a** (estereoisómero *R*) en las Figuras 3.1.4 y 3.1.5.

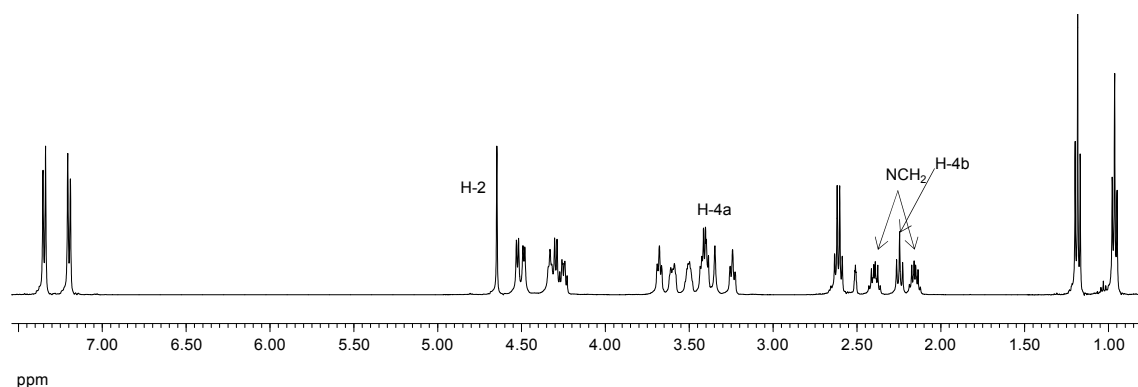


Figura 3.1.4. Espectro de ^1H -RMN en DMSO-d_6 de **679a**.

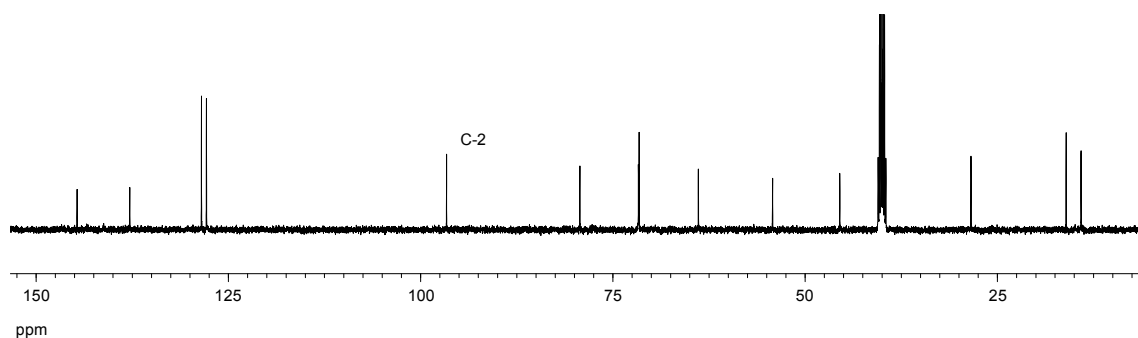


Figura 3.1.5. Espectro de ^{13}C -RMN en DMSO-d_6 de **679a**.

En ambos espectros se pueden observar las señales que caracterizan la presencia del anillo de oxazolidina: una señal a 4.5-5.5 ppm en el espectro de protón y una señal a 91-97 ppm en el espectro de carbono. Estas señales concuerdan con los valores típicos conocidos para H-2 y C-2 en los anillos de oxazolidinas.^{4,5,6} Los grupos OH aparecen en el rango de 4.2-4.6 ppm, fácilmente identificables porque desaparecen al intercambiar la muestra con D_2O . El resto de los protones de la cadena polihidroalquílica aparecen a campo más alto (3.2-3.8 ppm). Los carbonos de dicha cadena se localizan en el estrecho intervalo de 72-63 ppm, como es característico de otras cadenas polihidroalquílicas conformacionalmente libres.^{1,7}

Para poder realizar las asignaciones de las señales fue necesario realizar correlaciones bidimensionales protón-protón (COSY) y protón-carbono (HMQC). Estas correlaciones se muestran para el compuesto **679a** en las Figuras 3.1.6 y 3.1.7.

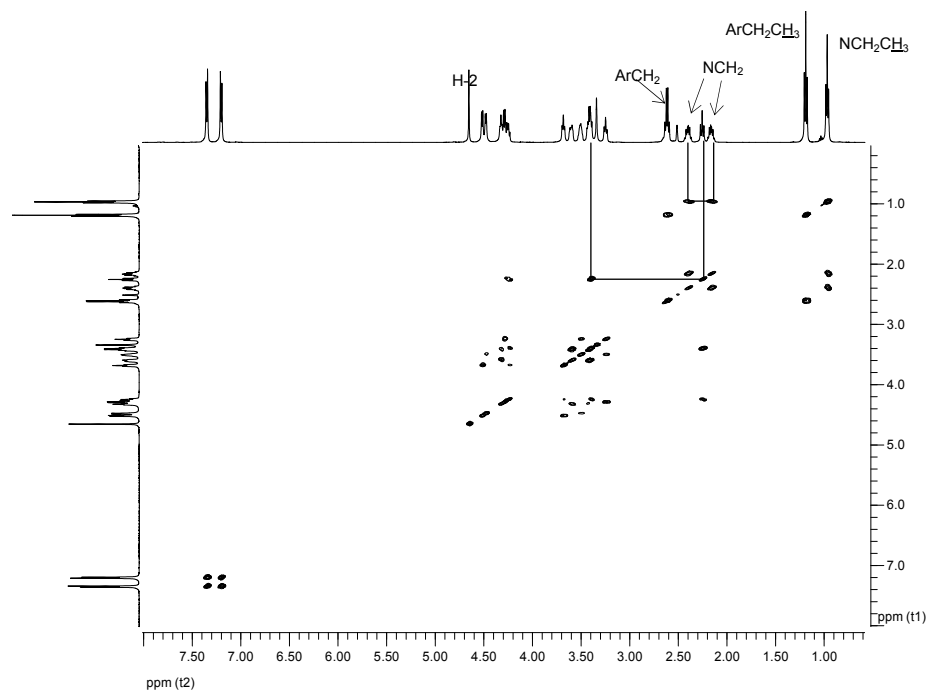


Figura 3.1.6. Correlación protón-protón (COSY) de **679a**.

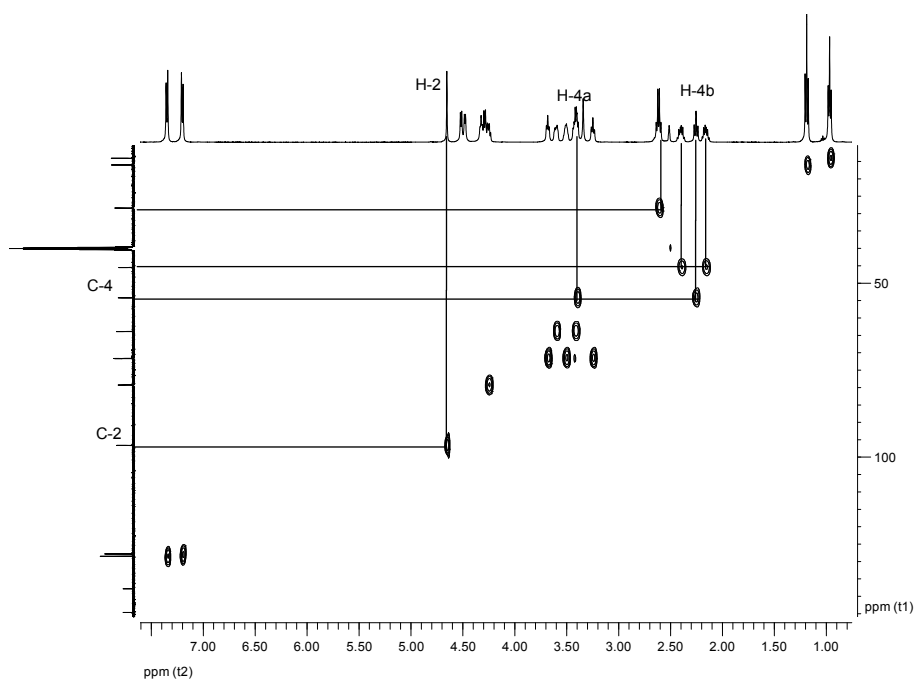


Figura 3.1.7. Correlación protón-carbono (HMQC) de **679a**.

Tanto en el espectro COSY como en el HMQC de **679a** puede apreciarse que los protones del metileno heterociclo (C-4) son diastereotópicos, mostrando una apreciable diferencia de desplazamiento químico ($\Delta\delta_{H-4} \sim 1.15$ ppm). También, los protones del metileno del grupo *N*-Et son distereotópicos, aunque ahora la diferencia entre sus desplazamientos

3.1. Síntesis de 1,3-oxazolidinas quirales derivadas de la N-etil-D-glucamina

químicos es menor ($\Delta\delta_{\text{NCH}_2} \sim 0.25$ ppm), lo que no ocurre con sus homólogos del grupo etilo unido al anillo bencénico.

Tabla 3.1.2. Desplazamientos químico (δ , ppm) de los heterocíclicos de diversas oxazolidinas.^a

Producto	H-2	H-5	H-4a	H-4b	$\Delta\delta_{\text{H-4}}$ ^b	Estereoq.
672a	4.90	4.28	3.41	2.34	1.07	R
672b	5.17	4.20	2.88	2.81	0.07	S
673a	5.18	4.28	3.42	2.31	1.11	R
673b	5.28	4.19	3.09	2.73	0.36	S
674a	4.90	4.22	3.42	2.27	1.15	R
674b	5.06	4.17	3.08	2.68	0.40	S
675a	4.74	4.22	3.40	2.27	1.13	R
675b	4.98	4.18	2.97	2.71	0.26	S
676a	4.66	4.24	3.40	2.24	1.16	R
677a	4.63	4.24	3.40	2.23	1.17	R
678a ^c	4.68	4.25	3.40	2.25	1.15	R
679a	4.64	4.23	3.39	2.24	1.15	R
680a	4.64	4.23	3.40	2.24	1.16	R
681a	4.63	4.25	3.39	2.25	1.14	R
682a	4.61	4.25	3.41	2.23	1.18	R
683b	4.99	4.16	3.10	2.64	0.46	S

^a A 500 MHz en DMSO-*d*₆; ^b $\Delta\delta_{\text{H-4}} = \delta_{\text{H-4a}} - \delta_{\text{H-4b}}$; ^c a 400 MHz

Tabla 3.1.3. Desplazamientos químico de ¹³C-RMN (δ , ppm) de diversas oxazolidinas.^a

Producto	C-2	C-4	C-5	N-CH ₂	C-1 ^c	C-2 ^c	C-3 ^c	C-4'
672a	94.65	53.64	79.46	45.31	71.10	71.06	70.98	63.29
672b	95.21	52.46	79.46	46.55	71.31	71.07	70.85	63.37
673a	91.81	53.61	79.20	45.04	71.07	71.03	70.98	63.27
673b	92.93	52.00	78.01	45.98	71.09	70.90	70.86	63.40
674a	94.12	53.64	78.21	44.89	71.02	70.87	70.87	63.16
674b	94.62	52.33	77.63	45.09	71.18	71.08	71.00	63.65
675a	94.64	53.11	78.57	44.65	70.62	70.52	70.80	62.81
675b	95.10	51.88	77.17	45.55	70.68	70.33	70.33	62.94
676a	95.96	53.66	78.88	45.06	71.14	70.99	70.99	63.32
677a	96.05	53.67	78.75	44.88	71.12	71.02	71.02	63.31
678a ^b	96.15	53.70	78.90	44.97	71.14	71.00	71.00	63.32
679a	96.62	54.23	79.29	45.49	71.68	71.58	71.58	63.87
680a	96.04	53.65	78.69	44.97	71.10	71.01	71.01	63.30
681a	96.77	54.21	79.38	45.52	71.68	71.59	71.57	63.87
682a	96.45	54.21	79.14	45.36	71.69	71.59	71.59	63.89
683b	94.19	52.02	77.16	45.59	70.81	70.67	70.67	63.34

^a A 125 MHz en DMSO-*d*₆; ^b a 100 MHz; ^c los desplazamientos químicos de estos carbonos pueden estar intercambiados.

Los correspondientes espectros de **674b** (estereoisómero S) se recogen en las Figuras 3.1.8-3.1.11. Puede observarse que son similares a los registrados para **679a**, mostrando que el cambio de estereoquímica en C-4 afecta poco a los desplazamientos químicos de protones y carbonos.

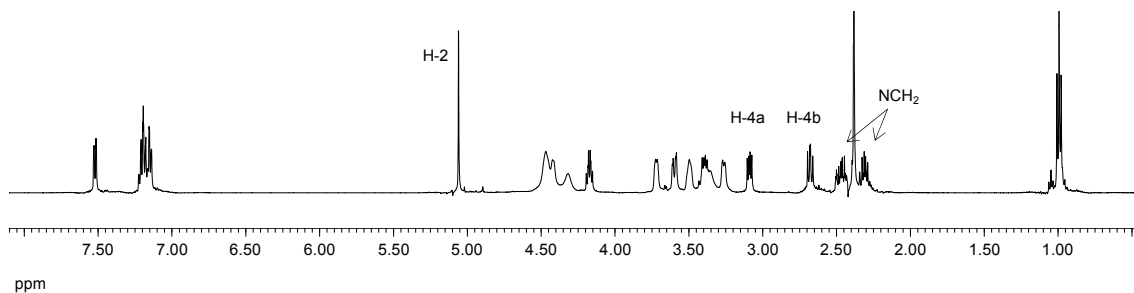


Figura 3.1.8. Espectro de ^1H -RMN de la compuesto **674b**.

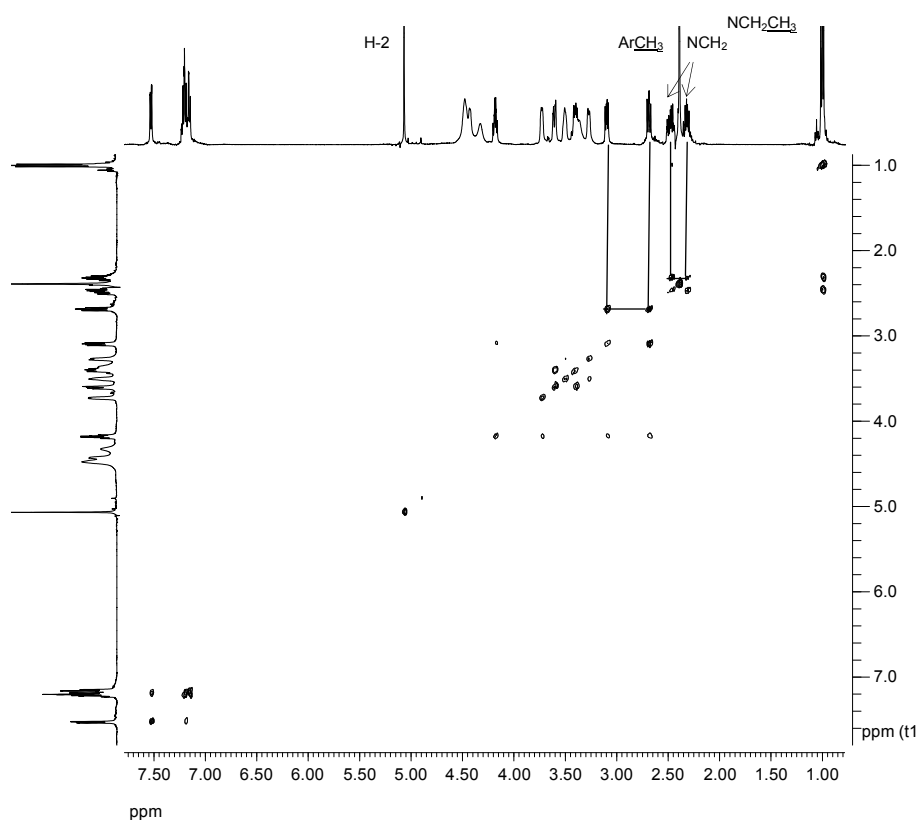


Figura 3.1.9. Espectro COSY del compuesto **674b**.

No obstante, es interesante destacar que el desplazamiento químico de H-2 de **674b** (S) es algo mayor que el mostrado por **674a** (R) ($\Delta\delta_{\text{H-2}} = \delta_{\text{H-2(S)}} - \delta_{\text{H-2(R)}} \geq 0.1$ ppm) y lo mismo ocurre con la señal de C-2 ($\Delta\delta_{\text{C-2}} = \delta_{\text{C-2(S)}} - \delta_{\text{C-2(R)}} \geq 0.5$ ppm) (ver Tablas 3.1.2 y 3.1.3). Ahora los protones diastereotópicos sobre C-4 muestran una diferencia de desplazamiento químico menor ($\Delta\delta_{\text{H-4}} \sim 0.40$ ppm) que el mostrado por los protones homólogos de **679a**.

3.1. Síntesis de 1,3-oxazolidinas quirales derivadas de la N-etil-D-glucamina

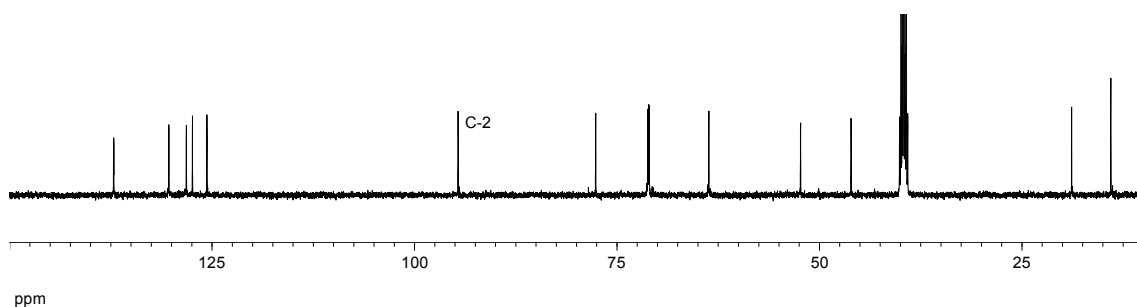


Figura 3.1.10. Espectro de ^{13}C -RMN de la compuesto 674b.

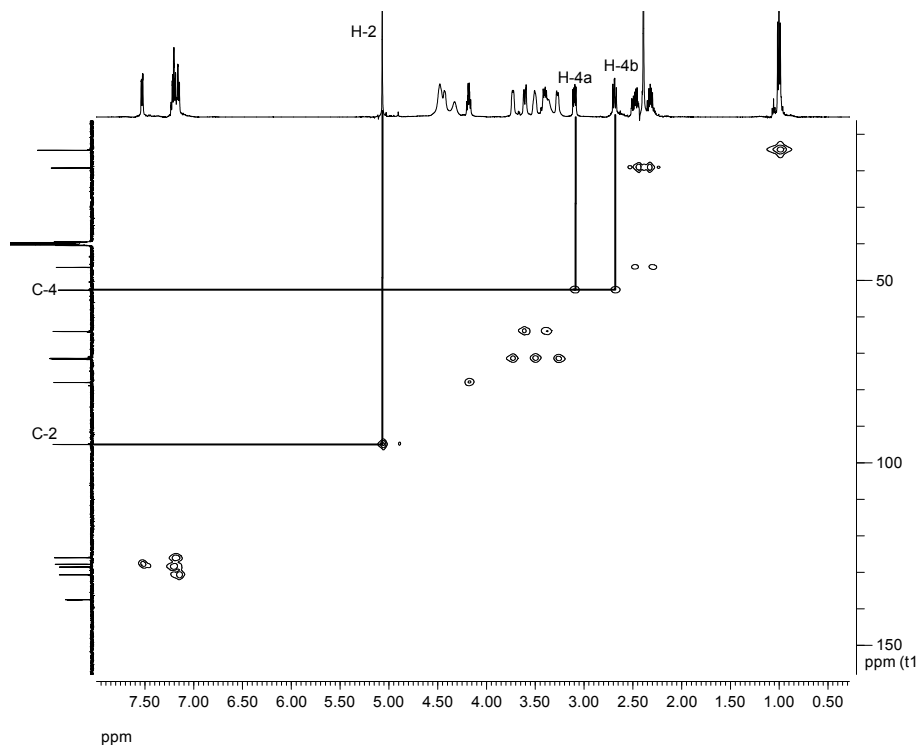


Figura 3.1.11. Espectro HMQC del compuesto 674b.

En los espectros de los compuestos derivados de los aldehídos 660-663 se observa duplicidad de señales, indicando la existencia de la mezcla de isómeros *R* y *S*. A modo de ejemplo se incluyen el ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de la pareja de isómeros 672a y 672b, mostrando claramente duplicadas las señales del protón H-2 y del carbono C-2, características del anillo de oxazolidina.

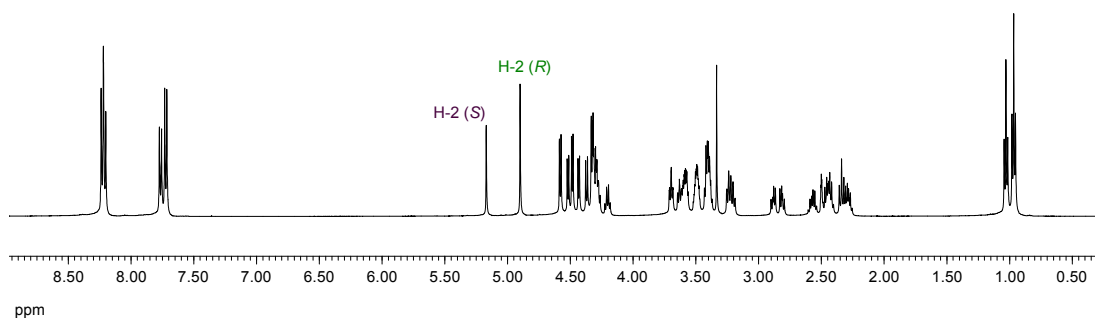


Figura 3.1.12. Espectro de ^1H -RMN en DMSO-d_6 de la mezcla 672a y 672b.

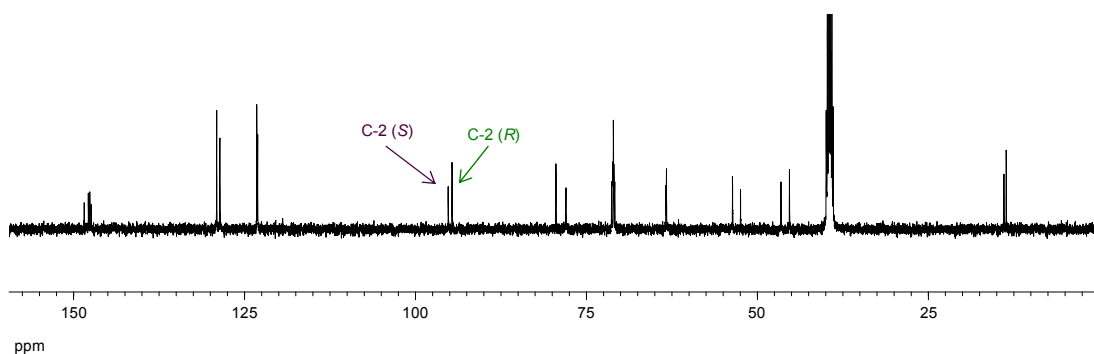


Figura 3.1.13. Espectro de ^{13}C -RMN en $\text{DMSO}-d_6$ de la mezcla **672a** y **672b**.

3.1.4. Configuración absoluta del nuevo centro quiral.

En la bibliografía hay algunos antecedentes que tratan sobre el curso estérico de la ciclación de iminas e iones iminio para predecir la estereoquímica que adoptan los nuevos centros quirales del anillo de oxazolidina.^{2,8} Recientemente, en nuestro departamento¹ se realizó un estudio donde se determinó la estereoquímica absoluta del nuevo centro quiral formado en oxazolidinas sintetizadas a partir de la *N*-metil-D-glucamina.³ Se pudo asignar de forma inequívoca dicha estereoquímica a través de la correlación de datos espectroscópicos.

El punto de partida para dicha asignación fue la determinación inequívoca de la estereoquímica absoluta de la poliacetoxialquil oxazolidina **684b** por difracción de rayos X de monocristal (*S* en C-2). Al correlacionar los datos de la difracción de rayos X y los datos espectroscópicos de RMN, se observó que los dos protones del anillo de oxazolidina H-4a y H-4b de **684b** poseían desplazamientos químicos distintos, $\Delta\delta_{\text{H-4}} = \delta_{\text{H4}} - \delta_{\text{H4}'} < 0.5$ ppm; mientras que para el isómero *R* (**684a**) la diferencia entre estos protones era mayor, $\Delta\delta_{\text{H-4}} = \delta_{\text{H4}} - \delta_{\text{H4}'} > 0.5$ ppm y, en la mayoría de los casos, próximo a 1 ppm (Figura 3.1.14). Estos datos también concuerdan con los encontrados en *N*-aciloxazolidinas derivadas de la D-glucamina,¹ confirmando la estereoquímica que se les había asignado con anterioridad.

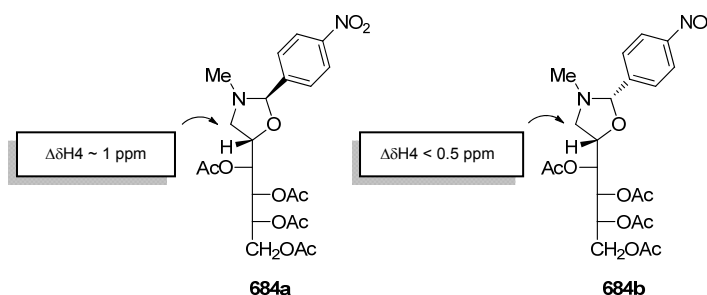


Figura 3.1.14

Basándonos en estos resultados hemos podido establecer la estereoquímica absoluta del nuevo centro quiral de las oxazolidinas **672-675**, determinando la magnitud de las

3.1. Síntesis de 1,3-oxazolidinas quirales derivadas de la N-etil-D-glucamina

diferencias entre los desplazamientos químicos de los protones en C-4 ($\Delta\delta_{H-4}$) (Figura 3.1.15). En la Tabla 3.1.2 se muestran estas diferencias y puede observarse como las oxazolidinas **675a-682a** tienen una esteoquímica *R*, mientras que **683b** presenta esteoquímica *S*. También en el caso de la oxazolidina **674**, procedente del 2-metilbenzaldehído (**662**), la recristalización del producto bruto permitió obtener el isómero *S* puro (**674b**).

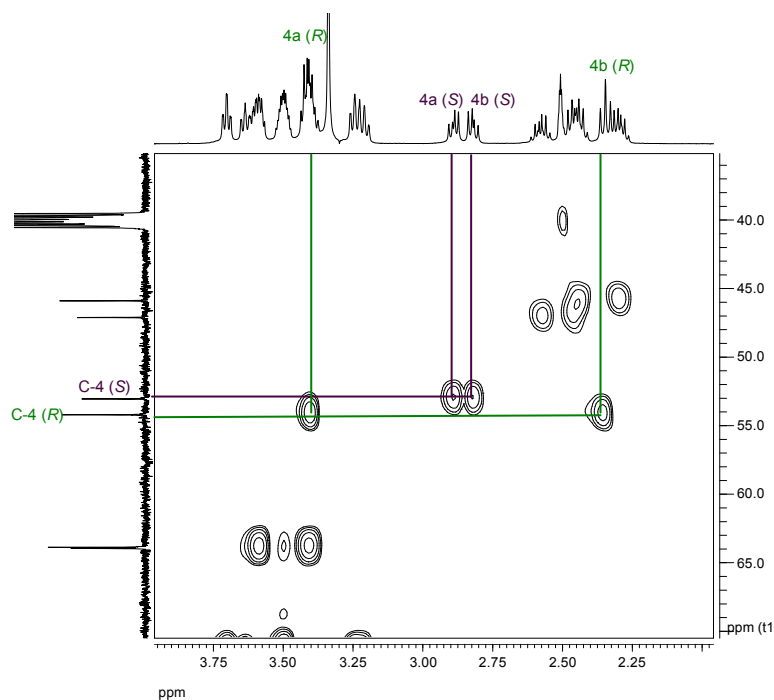


Figura 3.1.15. Ampliación del espectro HMQC de **672a** y **672b**.

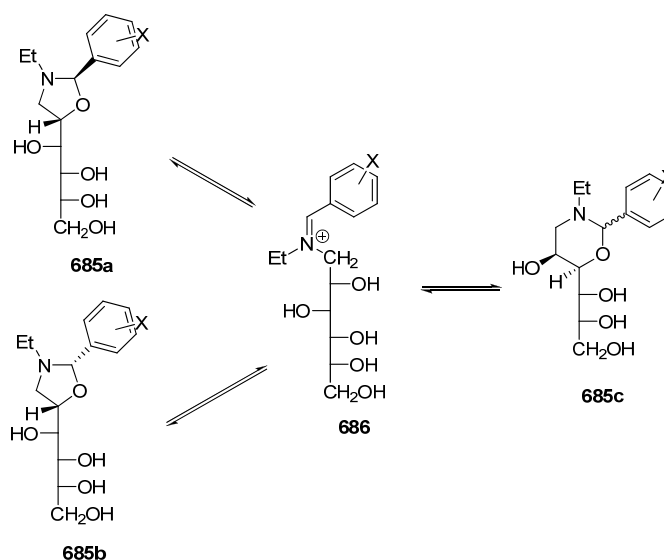
Como ya indicamos anteriormente, el desplazamiento químico de C-2 del estereoisómero *S* es mayor que el mostrado por el *R* ($\Delta\delta_{C-2} \geq 0.5$ ppm) (ver Tabla 3.1.3), lo que puede utilizarse para asignar la configuración absoluta de C-2 en otras oxazolidinas. Además se observan otras correlaciones asociadas a la esteoquímica en C-2. Así, la señal de H-2 aparece a campo más alto en el isómero *R* ($\Delta\delta \geq 0.1$ ppm), mientras que H-5 lo hace a campo más bajo ($\Delta\delta > 0.01$ ppm). También, la señal de C-4 aparece a campo más bajo en el isómero *R* ($\Delta\delta \geq 1.2$ ppm).

3.1.5. Isomerización de las 1,3-oxazolidinas.

En los datos de la Tabla 3.1.1 se puede observar que durante la recristalización varía la composición del producto bruto; así, a partir de la mezcla **674a/674b** (proporción *R*:*S*, 5:2), que se aísla con un 90% de rendimiento, se obtiene exclusivamente **674b**, con un 60% de rendimiento. Es obvio que, para que se pueda obtener este resultado, parte de **674a** se ha

tenido que transformar en **674b**. Por ello, decidimos estudiar los equilibrios implicados en las disoluciones de estos compuestos heterocíclicos.

Cuando una disolución en DMSO- d_6 de las oxazolidinas obtenidas se controla a lo largo del tiempo mediante registros secuenciales de sus espectros de ^1H -RMN, se observa cómo se transforman en una mezcla de las oxazolidinas *R* y *S*, **685a** y **685b**, respectivamente; incluso en algunos casos se observa la aparición de la oxazina (**685c**), hasta que se alcanza el equilibrio (Esquema 3.1.4). La transformación entre oxazolidinas y/o oxazinas debe de tener lugar a través de una especie acíclica, el ión imonio **686**. Según que cicle con el primer o segundo hidroxilo de la cadena poliólica se formará una oxazolidina o una oxazina, respectivamente.



Esquema 3.1.4

Se controlaron las transformaciones de **674b**, **675a**, **677a**, **678a** y la mezcla de **672a**-**672b** obtenida en la recristalización. Los registros secuenciales de ^1H -RMN de las disoluciones se realizaron durante dos semanas, hasta que se alcanzó el equilibrio. En las Figuras 3.1.16 y 3.1.17 se muestran dos ejemplos y en la Tabla 3.1.4 se muestra la variación temporal de los porcentajes encontrados para cada una de las especies implicadas.

La composición que muestra el producto bruto de la obtención de **674** (Figura 3.1.16, relación **674a:674b**, ~7:1) varía relativamente poco a lo largo del tiempo y la composición final (relación **674a:674b**, ~7:3) es idéntica a la obtenida a partir de **674b** puro (Figura 3.1.17) y similar a la mostrada por las disoluciones en equilibrio de **672** y **678**. Por otro lado, la disminución de **675** y **677** muestran composiciones finales casi idénticas.

De los datos de las Tablas 3.1.1 y 3.1.4 se deduce que la composición del producto **672** recristalizado ha debido tener lugar bajo control termodinámico, ya que la composición de

3.1. Síntesis de 1,3-oxazolidinas quirales derivadas de la N-etil-D-glucamina

su disolución no cambia a lo largo del tiempo. El producto bruto obtenido en la preparación de **675** muestra un comportamiento parecido. En cambio, los compuestos **677a** y **678a** deben haberse formado bajo control cinético, ya que se transforman en una mezcla a lo largo del tiempo. Resumiendo, la comparación de ambas tablas indica que los productos brutos se han formado total o parcialmente bajo control cinético, pues la composición de las disoluciones varía con el tiempo en mayor o menor extensión.

Tabla 3.1.4. Variación temporal de los compuesto **672**, **674**, **675**, **677** y **678**.

		Estereoq.	0 días (%)	1 semana (%)	2 semanas (%)
672^a	a	R	60.3	59.9	60.3
	b	S	39.7	40.1	39.7
	c	R	0.0	0.0	0.0
674^b	a	R	87.7	61.7	64.5
	b	S	12.3	31.5	29.0
	c	R	0.0	6.8	6.5
674b	a	R	0.0	63.0	62.5
	b	S	100.0	29.5	30.6
	c	R	0.0	7.5	6.8
675^c	a	R	90.1	88.1	87.7
	b	S	9.9	11.9	12.3
	c	R	0.0	0.0	0.0
677a	a	R	100.0	92.6	87.1
	b	S	0.0	7.4	12.5
	c	R	0.0	0.0	0.4
678a	a	R	100.0	68.5	60.3
	b	S	0.0	25.3	32.3
	c	R	0.0	6.2	6.7

^a Producto recristalizado (**672a+672b**); ^b producto bruto (**674a+674b**); ^c producto recristalizado (**675a+675b**).

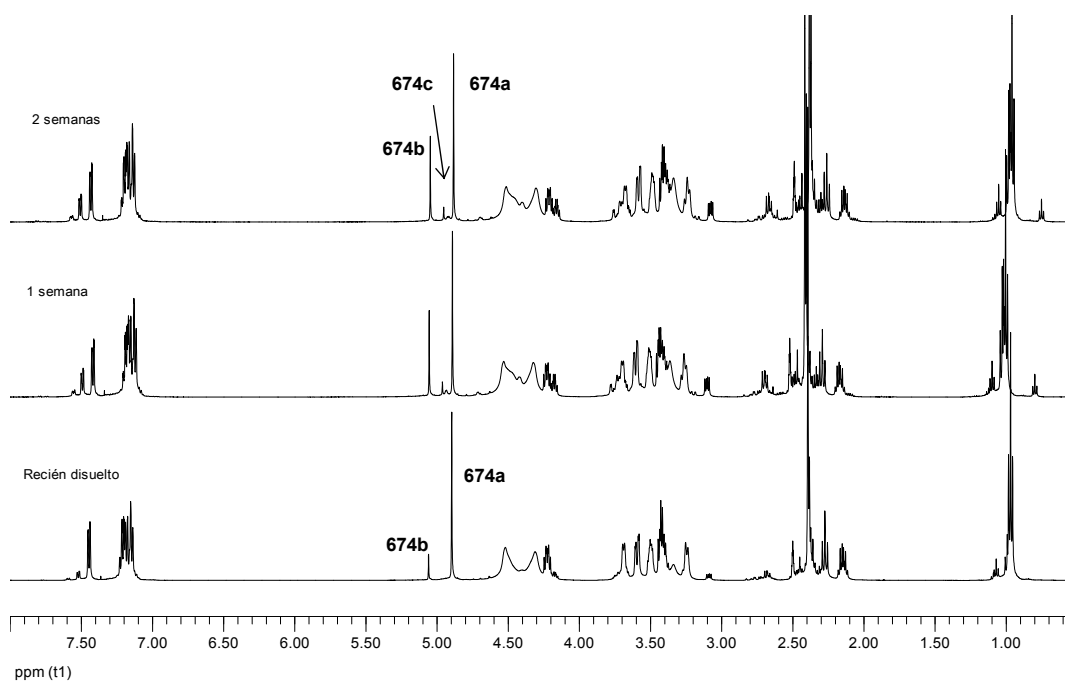


Figura 3.1.16. Variación temporal de la composición de la mezcla bruta de **674** (**674a+674b**).

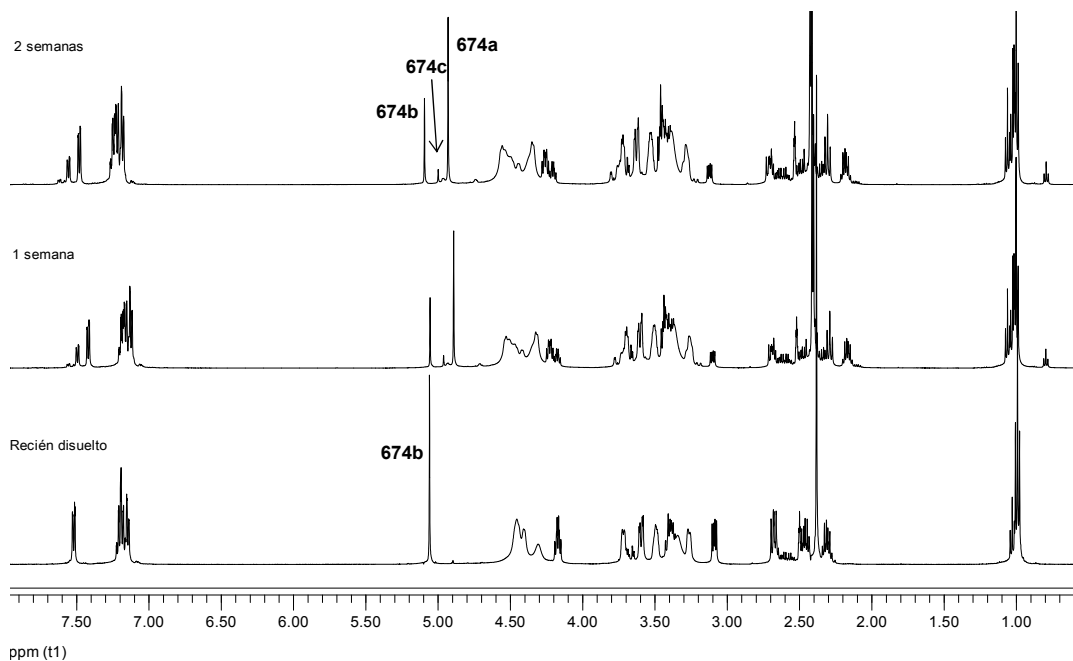


Figura 3.1.17. Isomerización de **674b** (Isómero S).

En las mezclas en equilibrio sólo se detecta una de las dos oxazinas diastereoisoméricas posibles (Figura 3.1.18).

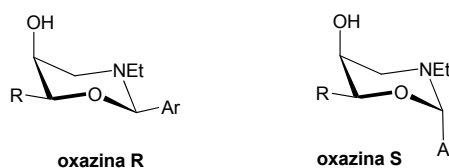


Figura 3.1.18

Hemos asignado una estereoquímica *R* al C-2 de dicha oxazina, ya que será la más estable al minimizar los impedimentos estéricos en la conformación 5C_2 , disponiéndose ecuatorial el anillo aromático.⁹ El isómero *S* mostraría interacciones *gauche* (1,3-diaxiales) entre el anillo aromático y los hidrógenos axiales en C-4 y C-6; estas interacciones estarían ausentes en el isómero *R*.

3.1.6. Estabilidad configuracional de las *N*-etil-1,3-oxazolidinas.

Con objeto de obtener información acerca de la estabilidad de los distintos isómeros se han llevado a cabo una serie de cálculos teóricos DFT¹⁰ a nivel M06-2X/6-311G(d,p),^{11,12} y se determinó el papel del disolvente simulando su efecto mediante el método SMD,¹³ utilizándose el paquete de programa Gaussian09.¹⁴

Como ejemplo representativo, en la Tabla 3.1.5 se recopilan las energías relativas calculadas para las oxazolidinas *R* **672a**, **678a** y **682a**, oxazolidinas *S* **672b**, **678b** y **682b**,

3.1. Síntesis de 1,3-oxazolidinas quirales derivadas de la N-etil-D-glucamina

oxazinas *R* **672c**, **678c** y **682c** y oxazinas *S* **672d**, **678d** y **682d**. Para hacer un estudio lo más completo posible, también se han calculado: la conformación de los anillos heterocíclicos (conformaciones de partida: 2E y E_2 en las oxazolidinas y 2C_5 en las oxazinas), las disposiciones del grupo etilo y del anillo aromático respecto al anillo de oxazolidina y oxazina (disposición pseudoaxial o pseudoecuatorial) y también la influencia que puede tener que el primer hidroxilo de la cadena este orientado hacia el nitrógeno o hacia el oxígeno del heterociclo, formando un puente de hidrógeno intramolecular. Así, en la Figura 3.1.19 para el isómero *R* de la oxazolidina en la conformación 2E se recogen las disposiciones etilo ecuatorial-aromático axial (ec-ax) y etilo axial-aromático axial (ax-ax). En el primer caso hemos considerado la posible formación de un puente de hidrógeno intramolecular de seis miembros del primer hidroxilo de la cadena poliólica con el nitrógeno, o de cinco miembros con el oxígeno heterocíclico; en el segundo este enlace sólo es posible con el oxígeno. También se ha calculado una disposición ecuatorial-euatorial (ec-ec) en conformación E_2 . Para el isómero *S*, siempre en conformación 2E , se han calculado las disposiciones ec-ec y ax-ec, con los correspondientes enlaces por puente de hidrógeno.

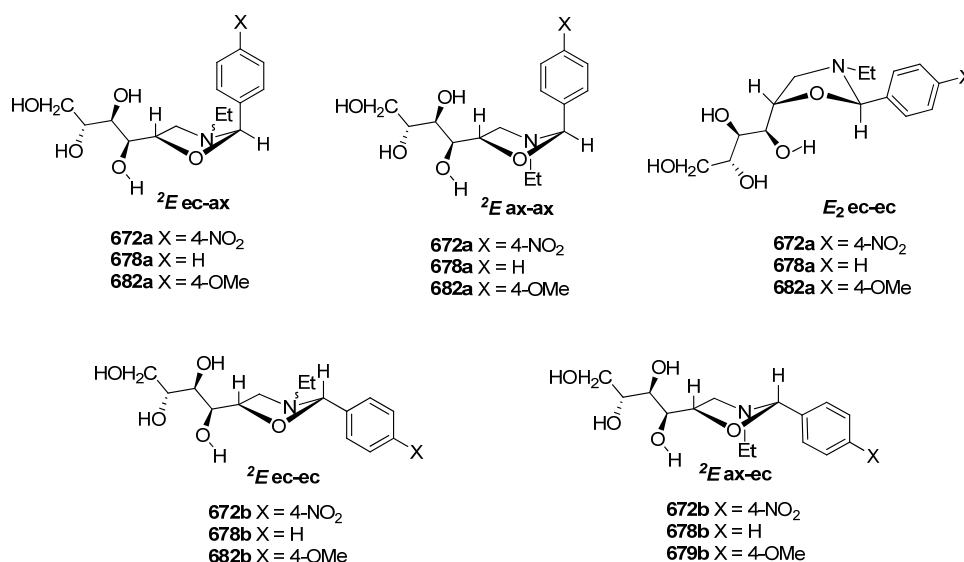


Figura 3.1.19

Además, hemos tenido en cuenta las disposiciones ec-ec y ax-ec de la oxazina *R* y ec-ax y ax-ax de la oxazina *S*, ambas en conformación 5C_2 (Figura 3.1.20). En los cálculos también se ha considerado el efecto del disolvente (método SMD): benceno, medio en el que se llevaron a cabo las síntesis, y DMSO, disolvente en el que se registraron los espectros de RMN y donde se han observado las isomerizaciones oxazolidina-oxazina. Ahora, además del puente de hidrógeno de cinco miembros que se puede establecer entre el primer hidroxilo de la cadena poliólica con el oxígeno heterocíclico, hay que tener en cuenta los puentes de hidrógeno que puede formar el hidroxilo en C-5 con los heteroátomos del anillo de oxazina.

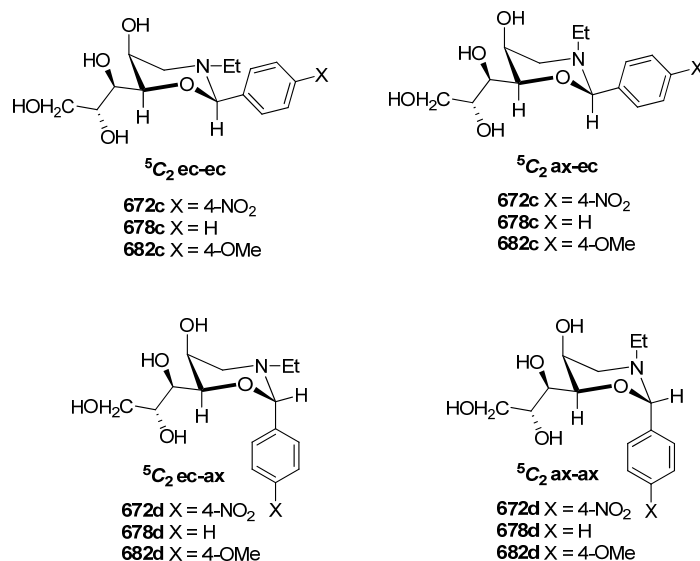


Figura 3.1.20

En la Tabla 3.1.5 se muestran las energías electrónica y libre de Gibbs relativas de las estructuras calculadas. Las diferencias que se encuentran entre las estabildades de las distintas estructuras no son muy elevadas, $\Delta E < 3$ kcal/mol y $\Delta G < 3$ kcal/mol, a excepción de las estructuras **682a** y **682b** para las que en DMSO esta diferencia de energía se sitúa en algún caso por encima de 4 kcal/mol. La Tabla 3.1.6 recoge los datos geométricos de los puentes de hidrógeno intramoleculares de cinco y seis miembros que se establecen entre el primer hidroxilo de la cadena poliólica y el oxígeno o el nitrógeno heterocíclicos, respectivamente.

Los resultados obtenidos para los tres sustituyentes son muy similares, por lo que a continuación se muestran en la Figura 3.1.21, a modo representativo, las estructuras más estables obtenidas para el compuesto **678** en DMSO.

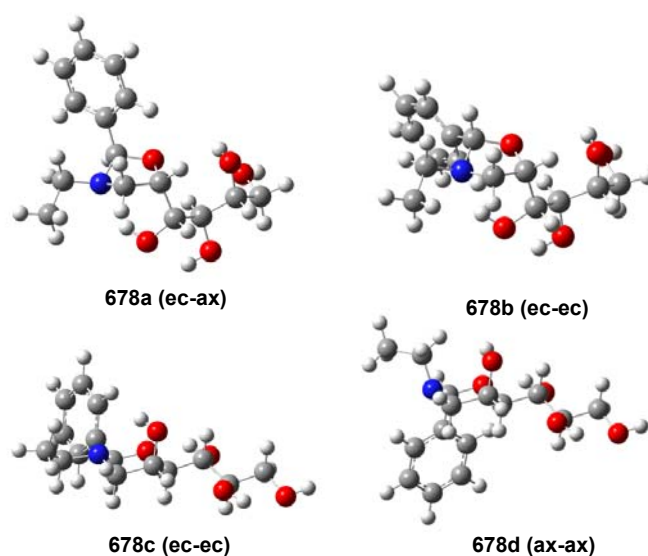


Figura 3.1.21

3.1. Síntesis de 1,3-oxazolidinas quirales derivadas de la N-etil-D-glucamina

Tanto en fase gaseosa como en presencia de disolvente (DMSO y benceno) los cálculos muestran que en los tres casos estudiados la oxazolidina *S* es la más estable. En concreto, la conformación en la que los grupos *N*-etilo y aromático se disponen ambos pseudoecuatorialmente, estableciéndose un puente de hidrógeno entre el primer hidroxilo de la cadena poliólica y el átomo de nitrógeno del heterociclo; por ej., **678b (ec-ec)** (Fig. 3.1.21).

Les siguen en estabilidad las estructuras de oxazolidina y de oxazina, ambas con estereoquímica *R*. En el primer caso, el conformero más estable es el que mantiene una disposición *N*-etilo ecuatorial y fenilo axial, mostrando un puente de hidrógeno análogo al encontrado en la oxazolidina *S* entre el átomo de nitrógeno heterocíclico y el primer hidroxilo poliólico: **678a (ec-ax)**. Los puentes de hidrógeno intramoleculares de seis miembros de **678a (ec-ax)** y **678b (ec-ec)** deben de contribuir significativamente a sus estabilidades relativas.

El conformero más estable en el caso de la oxazina *R*, es el ⁵C₂ con los grupos etilo y fenilo en disposición ecuatorial: **678c (ec-ec)**. También ahora se establece un puente de hidrógeno intramolecular, pero es de cinco miembros y tiene lugar entre el primer hidroxilo de la cadena poliólica y el oxígeno endocíclico (Fig. 3.1.21). Finalmente, todos los conformeros de la oxazina *S* estudiados suelen ser de los más inestables.

Por tanto, el orden de estabilidad termodinámica calculado sigue la secuencia:



Si observamos los datos experimentales, vemos que obtenemos el isómero *R* para los casos **678a** y **682a**, y que cuando el sustituyente es el 4-nitro (**672a**, **672b**) obtenemos una mezcla de isómeros en proporción prácticamente idéntica en el producto bruto, mientras que al recrystalizarlo la proporción del isómero *R* aumenta. Estos datos experimentales no están de acuerdo con los obtenidos teóricamente, lo que parece indicar que la formación de estos heterociclos ocurre bajo control cinético, ya que las proporciones relativas no coinciden con las esperadas para los datos calculados de estabilidad termodinámica.

Por otro lado, de los estudios de equilibración, anteriormente descritos, se deduce que la estabilidad termodinámica sigue el orden.



al compararlo con el orden deducido teóricamente se observa que para ambos las oxazolidinas son más estables que las oxazinas; sin embargo, el orden entre las oxazolidinas está invertido. Probablemente, el tratamiento utilizado para simular el efecto del disolvente no sea totalmente apropiado y quizás se debiera considerar en el cálculo la presencia de moléculas discretas de disolvente.

Tabla 3.1.5. Energías electrónicas y de Gibbs relativas para los isómeros de los compuestos 672, 678 y 682.^a

	Et ^b	Arom ^c	Enlace H ^d	Vacío		Benceno		DMSO	
				ΔE	ΔG	ΔE	ΔG	ΔE	ΔG
672a	ec	ax	O	3.88	4.46	4.22	4.02	4.12	3.83
	ec	ax	N	2.36	2.79	2.28	2.85	2.16	2.42
	ax	ax	O	1.99	1.58	2.46	2.78	2.89	2.62
	ec	ec	O	3.63	2.66	3.91	2.70	4.21	3.26
672b	ec	ec	O	1.48	1.02	1.81	2.11	2.18	2.00
	ec	ec	N	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	ax	ec	O	5.29	5.32	5.91	5.83	5.54	5.88
672c	ec	ec	O	1.81	1.69	1.59	1.49	1.26	1.61
	ax	ec	O	3.20	3.59	3.36	3.46	2.88	2.91
672d	ec	ax	O	3.43	4.26	3.54	3.62	3.45	3.89
	ax	ax	O	0.94	2.16	1.28	1.87	1.54	2.91
678a	ec	ax	O	4.35	3.53	4.73	3.61	4.63	3.98
	ec	ax	N	2.41	1.68	2.50	1.81	2.58	1.08
	ax	ax	O	2.69	1.72	3.11	2.55	3.40	2.27
	ec	ec	O	4.00	1.80	4.23	2.30	4.32	3.19
678b	ec	ec	O	1.68	-0.03	2.07	0.09	2.25	0.79
	ec	ec	N	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	ax	ec	O	5.36	4.18	5.99	5.24	5.65	5.19
678c	ec	ec	O	1.65	0.37	1.59	-0.02	1.43	0.60
	ax	ec	O	3.23	2.97	3.42	3.54	3.10	3.34
678d	ec	ax	O	3.67	3.25	3.88	2.80	3.95	3.96
	ax	ax	O	1.35	1.11	1.72	1.24	2.00	1.53
682a	ec	ax	O	4.38	4.64	4.70	5.05	6.21	5.34
	ec	ax	N	2.39	2.96	2.37	2.53	4.07	3.57
	ax	ax	O	2.68	2.89	3.07	3.82	5.06	4.79
	ec	ec	O	3.75	1.86	3.98	2.43	5.70	3.63
682b	ec	ec	O	1.44	0.07	1.75	1.41	3.61	1.69
	ec	ec	N	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	ax	ec	O	5.24	5.41	5.79	6.29	7.07	6.69
682c	ec	ec	O	1.40	1.30	1.26	1.49	2.85	1.55
	ax	ec	O	3.18	4.01	3.37	4.33	4.67	4.54
682d	ec	ax	O	3.65	3.99	3.78	4.62	5.51	5.69
	ax	ax	O	1.26	2.60	1.52	3.27	3.54	4.31

^aEn kcal.mol⁻¹; ^b disposición del etilo con respecto al anillo; ^c disposición del anillo aromático con respecto al anillo de oxazolidina u oxazina; ^d orientación del hidrógeno del primer OH de la cadena hacia el ciclo formado.

El análisis de NBO de las estructuras calculadas en el vacío para las estructuras **678a**, **678b**, **678c** y **678d** señalan que existe una interacción entre el orbital no enlazante del nitrógeno y el OH de la cadena cuando este está orientado hacia el nitrógeno, mientras que cuando está orientado hacia el oxígeno la interacción con los pares de electrones no enlazantes del oxígeno de la oxazolidina no existe o es muy débil (Tabla 3.1.7 y Figura 3.1.22).

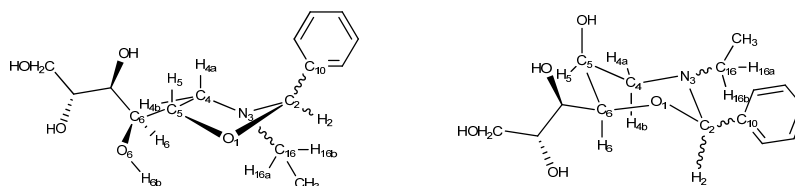


Figura 3.1.22

3.1. Síntesis de 1,3-oxazolidinas quirales derivadas de la N-etil-D-glucamina

Tabla 3.1.6. Parámetros geométricos de los puentes de hidrógeno intramoleculares.^a

	Et	benz	p. de H	D-H...A	Vacío				Benceno				DMSO			
					d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	∠(DHA)	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	∠(DHA)	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	∠(DHA)
672a	ec	ax	O	O6-H...O1	0.963	2.029	2.600	116.040	0.964	2.030	2.599	115.829	0.965	2.025	2.595	115.815
	ec	ax	N	O6-H...N2	0.970	2.065	2.863	138.393	0.971	2.022	2.843	141.054	0.974	1.959	2.806	144.011
	ax	ax	O	O6-H...O1	0.963	2.046	2.591	113.972	0.964	2.037	2.594	114.831	0.965	2.043	2.594	114.379
	ec	ec	O	O6-H...O1	0.963	2.054	2.606	114.587	0.964	2.057	2.605	114.198	0.964	2.077	2.614	113.417
672b	ec	ec	O	O6-H...O1	0.965	1.965	2.591	120.407	0.965	1.965	2.589	120.214	0.965	1.985	2.591	118.763
	ec	ec	N	O6-H...N2	0.971	1.976	2.831	145.707	0.973	1.960	2.822	146.322	0.975	1.932	2.801	147.111
	ax	ec	O	O6-H...O1	0.963	2.013	2.599	117.228	0.963	2.017	2.598	116.832	0.964	2.055	2.603	114.162
	ec	ec	O	O7-H...O1	0.963	2.069	2.608	113.620	0.963	2.067	2.612	114.060	0.964	2.052	2.614	115.320
672c	ax	ec	O	O7-H...O1	0.963	2.065	2.627	115.455	0.963	2.056	2.622	115.725	0.964	2.061	2.627	115.674
	ec	ax	O	O7-H...O1	0.962	2.064	2.576	111.390	0.963	2.052	2.578	112.435	0.964	2.033	2.584	114.310
	ax	ax	O	O7-H...O1	0.963	2.068	2.591	112.272	0.964	2.057	2.590	112.974	0.964	2.059	2.600	113.597
	ec	ax	O	O6-H...O1	0.964	2.011	2.596	117.062	0.964	2.008	2.593	117.075	0.965	2.020	2.593	116.022
678a	ec	ax	N	O6-H...N2	0.971	2.036	2.842	139.176	0.973	2.002	2.825	141.025	0.976	1.907	2.782	147.725
	ax	ax	O	O6-H...O1	0.964	2.025	2.589	115.374	0.964	2.025	2.586	115.134	0.965	2.042	2.590	114.065
	ec	ec	O	O6-H...O1	0.964	2.034	2.603	115.842	0.964	2.034	2.603	115.805	0.964	2.056	2.611	114.770
	ec	ec	O	O6-H...O1	0.966	1.963	2.585	120.033	0.966	1.971	2.587	119.531	0.966	1.982	2.589	118.764
678b	ec	ec	N	O6-H...N2	0.972	1.969	2.821	145.044	0.974	1.952	2.810	145.606	0.975	1.925	2.792	146.760
	ax	ec	O	O6-H...O1	0.964	1.986	2.587	118.417	0.964	1.991	2.586	117.898	0.965	2.022	2.591	115.710
	ec	ec	O	O7-H...O1	0.963	2.044	2.599	114.761	0.964	2.037	2.597	115.121	0.964	2.049	2.614	115.526
	ax	ec	O	O7-H...O1	0.963	2.045	2.617	116.206	0.964	2.046	2.619	116.254	0.965	2.044	2.618	116.312
678d	ec	ax	O	O7-H...O1	0.963	2.039	2.579	113.489	0.964	2.038	2.585	114.042	0.964	2.031	2.591	115.023
	ax	ax	O	O7-H...O1	0.963	2.037	2.588	114.361	0.964	2.043	2.595	114.485	0.965	2.044	2.599	114.729
	ec	ax	O	O6-H...O1	0.964	2.001	2.591	117.519	0.964	1.997	2.589	117.642	0.965	2.016	2.592	116.290
	ec	ax	N	O6-H...N2	0.972	2.001	2.822	140.778	0.974	1.962	2.800	142.756	0.976	1.934	2.788	144.633
682a	ax	ax	O	O6-H...O1	0.964	2.017	2.587	115.881	0.964	2.019	2.586	115.601	0.965	2.047	2.594	114.032
	ec	ec	O	O6-H...O1	0.964	2.028	2.600	116.088	0.964	2.026	2.601	116.251	0.965	2.053	2.610	114.877
	ec	ec	O	O6-H...O1	0.966	1.969	2.586	119.586	0.966	1.969	2.586	119.636	0.966	1.980	2.588	118.881
	ec	ec	N	O6-H...N2	0.972	1.973	2.824	144.951	0.973	1.957	2.815	145.638	0.976	1.927	2.796	146.947
682b	ax	ec	O	O6-H...O1	0.964	1.988	2.588	118.341	0.964	1.987	2.586	118.118	0.965	2.027	2.593	115.546
	ec	ec	O	O7-H...O1	0.963	2.044	2.600	114.817	0.964	2.040	2.601	115.182	0.964	2.027	2.602	116.265
	ax	ec	O	O7-H...O1	0.963	2.040	2.615	116.410	0.964	2.045	2.618	116.220	0.964	2.044	2.619	116.329
	ec	ax	O	O7-H...O1	0.966	2.042	2.581	113.460	0.963	2.030	2.584	114.637	0.964	2.043	2.604	115.155
682d	ax	ax	O	O7-H...O1	0.963	2.039	2.590	114.403	0.964	2.031	2.589	114.884	0.965	2.031	2.593	115.198

^a Angulos medidos en ° y distancias en Å.

Tabla 3.1.7. Interacciones NBO del compuesto 678 en vacío (kcal/mol).

Donor	Aceptor	678a				678b				678c				678d	
		ec-ax (N)	ec-ax (O)	ax-ax	ec-ec	ec-ec (O)	ec-ec (N)	ax-ec	ec-ec	ax-ec	ec-ax	ax-ax			
LP(1) N2	BD*(1) O1 - C2	1.13	1.18	11.31	1.40	0.91	1.14	12.24	3.61	18.15	7.42	16.84			
LP(1) N2	BD*(1) C2 - C10	8.64	7.81	2.41	1.94	2.10	1.53	--	0.68	0.65	10.90	3.04			
LP(1) N2	BD*(1) C2 - H2	4.45	3.87	--	9.45	8.97	7.71	3.44	8.88	2.61	1.61	--			
LP(1) N2	BD*(1) C4 - H4a	3.02	2.81	--	8.39	2.77	2.65	--	--	0.89	0.82	0.76			
LP(1) N2	BD*(1) C4 - H4b	9.18	8.07	4.26	3.69	8.78	7.63	4.21	8.71	3.40	9.90	3.71			
LP(1) N2	BD*(1) C4 - C5	--	--	6.20	--	--	--	6.65	0.99	8.47	2.78	8.24			
LP(1) N2	BD*(1) O6 - H6b	--	6.40	--	--	--	9.04	--	--	--	--	--			
LP(1) N2	BD*(1) C16 - H16a	9.17	8.34	7.71	8.89	8.70	7.90	6.84	8.31	5.19	6.58	7.12			
LP(1) N2	BD*(1) O5 - H5a	--	--	--	--	--	--	--	0.98	--	1.21	--			
LP(1) O1	BD*(2) C2 - N3	3.33	3.35	2.73	1.43	3.07	2.79	2.51	0.78	0.76	0.76	1.23			
LP(1) O1	BD*(1) C4 - C5	3.09	3.35	3.21	2.92	2.98	3.44	3.16	--	--	--	--			
LP(2) O1	BD*(1) C2 - C10	7.17	7.62	7.84	1.25	3.18	2.77	0.98	--	0.88	5.67	5.82			
LP(2) O1	BD*(2) C2 - N3	--	0.78	3.18	4.25	0.84	2.12	3.79	10.23	9.91	8.77	8.66			
LP(2) O1	BD*(1) C2 - H2	5.45	5.24	2.01	9.45	8.80	10.14	8.81	6.57	5.33	3.74	3.31			
LP(2) O1	BD*(1) C5 - H5	4.32	4.72	7.56	3.88	4.24	5.39	7.44	0.60	0.65	0.54	0.66			
LP(2) O1	BD*(1) C5 - C6	5.78	6.41	3.47	5.75	6.29	6.14	3.80	5.88	5.97	6.25	5.94			
LP(2) O1	BD*(1) C6 - H6	--	0.62	--	--	--	0.66	--	6.51	6.14	6.02	5.99			
LP(1) O1	BD*(1) O6 - H6b	1.04	--	1.61	1.05	1.66	--	2.15	1.35	1.21	1.39	1.43			
LP(2) O1	BD*(1) O6 - H6b	2.16	--	0.73	1.73	2.67	--	0.76	0.65	1.04	0.62	0.72			
LP(2) O1	BD*(1) O5 - H5b	--	--	--	--	--	--	--	--	0.56	--	0.71			

Bibliografía

- ¹ M. Ávalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, M. E. Light, J. C. Palacios, E. M. S. Pérez, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 661-672.
- ² Para una revisión de la ciclación de iones iminio en la síntesis de heterociclos quirales: J. Royer, M. Bonin, L. Micouin, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2311-2352.
- ³ R. F. Martínez, M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, M. E. Light, J. C. Palacios, E. M. S. Pérez, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 6377-6386.
- ⁴ K. Neuvonen, F. Fülöp, H. Neuvonen, A. Koch, E. Kleinpeter, K. Pihlaja, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 4132-4140.
- ⁵ a) F. Fülöp, K. Pihlaja, *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 6701-6706; b) F. Fülöp, K. Pihlaja, K. Neuvonen, G. Bernáth, G. Argay, A. Kálmán, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 1967-1969.
- ⁶ C. Maireanu, M. Darabantu, G. Plé, C. Berghian, E. Condamine, Y. Ramondenc, I. Silaghi-Dumitrescu, S. Mager, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 2681-2693.
- ⁷ a) K. Bock, C. Pedersen, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1983**, *41*, 27-66; b) M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, M. B. Hursthouse, J. L. Jiménez, M. E. Light, J. C. Palacios, E. M. S. Pérez, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 657-671.
- ⁸ a) G. Just, P. Potvin, P. Uggowitz, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 2923-2924; b) N. S. Khruscheva, N. M. Loim, V. I. Sokolov, V. D. Makhaev, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, **1997**, 2425-2428.
- ⁹ Sobre la nomenclatura de las conformaciones en anillos de seis miembros, ver: J. F. Stoddart, *Stereochemistry of Carbohydrates*, John Wiley, New York, 1971, capt. 3, pp 55-58.
- ¹⁰ a) R. G. Parr, W. Yang, *Density-functional theory of atoms and molecules*; Oxford Univ. Press: Oxford, **1989**; b) J.K. Abanowski, J. W. Andzelm, Eds. *Density Functional Methods in Chemistry*, Springer-Verlag: New York, **1991**; c) J. Andzelm, E. Wimmer, *J. Chem. Phys.*, **1992**, *96*, 1280-1303; d) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **1992**, *96*, 2155-60; e) P. M. W. Gill, B. G. Johnson, J. A. Pople, M. Frisch, *J. Chem. Phys. Lett.*, **1992**, *197*, 499-505; f) G. E. Scuseria, *J. Chem. Phys.*, **1992**, *97*, 7528-7530; g) C. Sosa, C. Lee, *J. Chem. Phys.*, **1993**, *98*, 8004-8011; h) P. J. Stephens, F. J. Devlin, M. J. Frisch, C. F. Chabalowski, *J. Phys. Chem.*, **1994**, *98*, 11623-11627.
- ¹¹ Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.*, **2008**, 215-241.
- ¹² a) A. D. McLean, G. S. Chandler, *J. Chem. Phys.*, **1980**, *72*, 5639-5648. b) K. Raghavachari, J. S. Binkley, R. Seeger, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.*, **1980**, *72*, 650-654.
- ¹³ A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B*, **2009**, *113*, 6378-6396.
- ¹⁴ Gaussian 09, Revision A.1, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery Jr, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M.

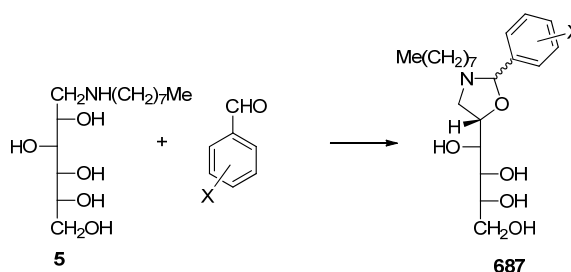
3. Nuevas Investigaciones

Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.

3.2. Síntesis de 1,3-oxazolidinas quirales derivadas de la *N*-octil-D-glucamina.

3.2.1. Introducción.

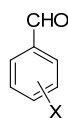
Se ha realizado un estudio similar al del apartado anterior, investigando la condensación de la *N*-octil-D-glucamina (**5**), que se puede adquirir comercialmente, con distintos aldehídos aromáticos diversamente sustituidos. Con este estudio se pretendía alcanzar dos objetivos: en primer lugar, comprobar el efecto que un grupo más voluminoso situado sobre el átomo de nitrógeno podría ejercer en el rendimiento y estereoquímica de los productos formados y, en segundo lugar, obtener moléculas anfífilas con una mayor presencia de la parte lipofílica. En estas síntesis se han obtenidos las correspondientes 1,3-oxazolidinas **687** (Esquema 3.2.1)



Esquema 3.2.1

3.2.2. Síntesis de *N*-octil-1,3-oxazolidinas.

Las condensaciones se han llevado a cabo calentado a reflujo en benceno una mezcla de cantidades equimoleculares de **5** y los benzaldehídos **660**, **663-666**, **668**, **669** y **688**, con eliminación azeotrópica del agua formada.



660 X = 4-NO ₂	666 X = H
663 X = 3-F	668 X = 4- ⁱ Pr
664 X = 3-OMe	669 X = 3-Me
665 X = 4-Me	688 X = 3-NO ₂

Los productos, que se separaron insolubles, se filtraron al día siguiente y recrystalizaron posteriormente en etanol. Los rendimientos de los productos brutos y recrystalizados se muestran en la Tabla 3.2.1.

3.2. Síntesis de 1,3-oxazolidinas quirales derivadas de la N-octil-D-glucamina

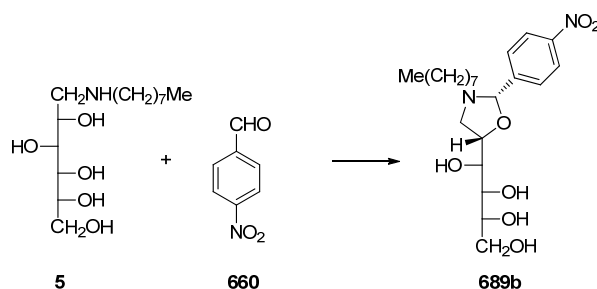
Tabla 3.2.1. Rendimientos (%) y proporción R:S de los aductos preparados.

X	Producto	Rto. ^a	R:S ^b	Rto. ^c	R:S ^d
4-NO ₂	689b	98	0:1	78	0:1
3-NO ₂	690a+ 690b	66	10:9	54	1:16
3-F	691a + 691b	71	10:7	26	0:1
4- ⁱ Pr	692a + 692b	65	2:3	--	--
H	693a + 693b	35	4:1	15	1:0
3-MeO	694a	73	1:0	--	--
3-Me	695a	90	1:0	56	1:0
4-Me	696a	91	1:0	--	--

^a Rendimiento del producto bruto; ^b Proporción R:S del producto bruto; ^c Rendimiento del producto recristalizado; ^d Proporción R:S del producto recristalizado.

Los rendimientos brutos obtenidos en general son elevados, pero cuando se recristalizan el rendimiento puede descender bastante; además, algunos no se han podido recristalizar porque descomponen.

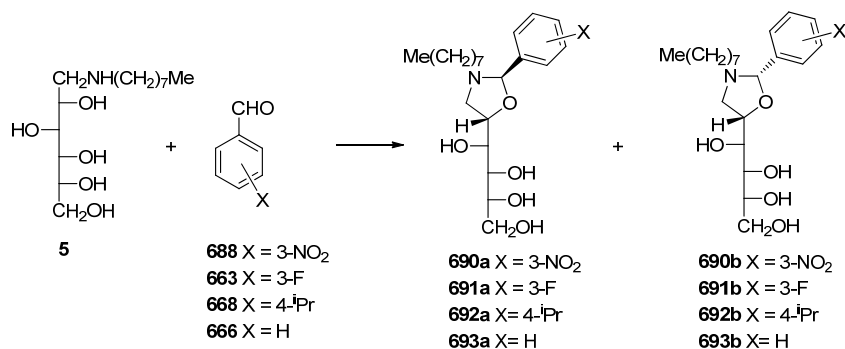
Cuando la reacción se llevó a cabo con el 4-nitrobenzaldehído (**660**) el único producto obtenido, tanto en bruto como después de la recristalización, fue la oxazolidina *cis*-**689b**, de estereoquímica absoluta *S* (Esquema 3.2.2).



Esquema 3.2.2

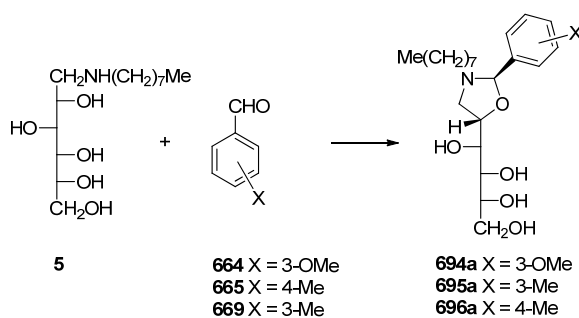
La condensación con los aldehídos **688** y **663**, también con grupos atractores de electrones, dió lugar a una mezcla de las correspondientes oxazolidinas *R* y *S*, en proporciones similares (**690a/690b**, **691a/691b**). A pesar del leve exceso del estereoisómero *R*, al recristalizar la mezcla bruta se obtuvo pura la oxazolidina con estereoquímica *S* **691b** y prácticamente pura la **690b** (proporción **690a:690b**, 1:16). Con el aldehído **668** también se obtiene una mezcla (**692a/692b**), predominando ahora el isómero *S* (proporción **692a:692b**, 2:3).

Por el contrario, en la mezcla bruta (**693a/693b**) obtenida a partir del aldehído **666** predomina extensamente el isómero *R* (**693a**) y la recristalización permite obtenerlo puro (Esquema 3.2.3).



Esquema 3.2.3

Finalmente, cuando se utilizaron los aldehídos **664**, **665** y **669** el único producto obtenido fue la correspondiente oxazolidina *trans*- (**694a**, **695a** y **696a**), en la que el centro quiral posee una estereoquímica absoluta *R* (Esquema 3.2.4).



Esquema 3.2.4

3.2.3. Determinación estructural.

Las estructuras de estos compuestos han sido confirmadas por sus datos analíticos y espectroscópicos y por la concordancia de estos datos con los descritos en el capítulo anterior sobre derivados de la *N*-etil-D-glucamina (**4**).

En las Figuras 3.2.1 y 3.2.2 se muestran los espectros de FT-IR de los compuestos **689b** y **694a**. En estos espectros se observan las absorciones originadas por la vibración de tensión de los grupos hidroxílicos en el intervalo 3500-3100 cm⁻¹. El anillo aromático genera una banda a aproximadamente 1610-1600 cm⁻¹; por encima de ella y hasta los 2800 cm⁻¹ no se observa ningún tipo de absorción, de acuerdo con el carácter saturado de los heterociclos. Las vibraciones de tensión originadas por los enlaces C-O se observan entre 1100-1000 cm⁻¹. En el espectro de **689b** destacan por su intensidad las vibraciones de tensión asimétrica y simétrica del grupo nitro a 1523 y 1342 cm⁻¹, respectivamente; y en el de **694a** la de tensión asimétrica del grupo éter a 1257 cm⁻¹.

3.2. Síntesis de 1,3-oxazolidinas quirales derivadas de la N-octil-D-glucomina

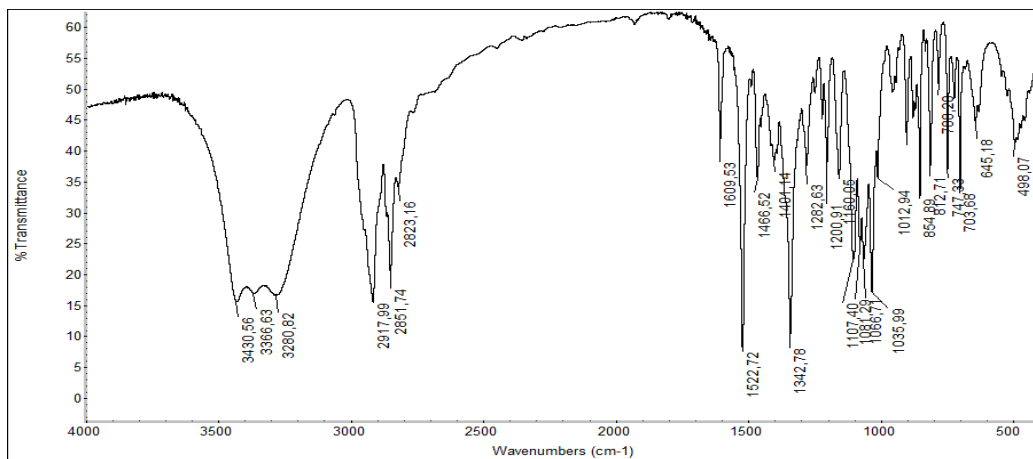


Figura 3.2.1. Espectro de IR del compuesto **689b**.

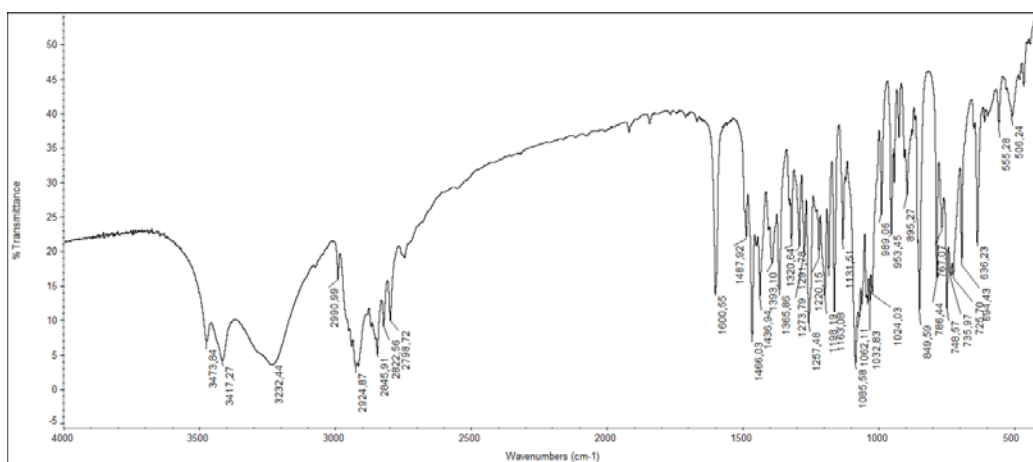


Figura 3.2.2. Espectro de IR del compuesto **694a**.

Los datos definitivos acerca de su estructura se extraen de los espectros de resonancia magnética nuclear. Los desplazamientos químicos de los protones y carbonos más importantes del resto heterocíclico de estos compuestos se recogen en las Tablas 3.2.2 y 3.2.3. A modo de ejemplo se muestran los espectros de ^1H y ^{13}C -RMN del compuesto **691b** en las Figuras 3.2.3 y 3.2.4, respectivamente.

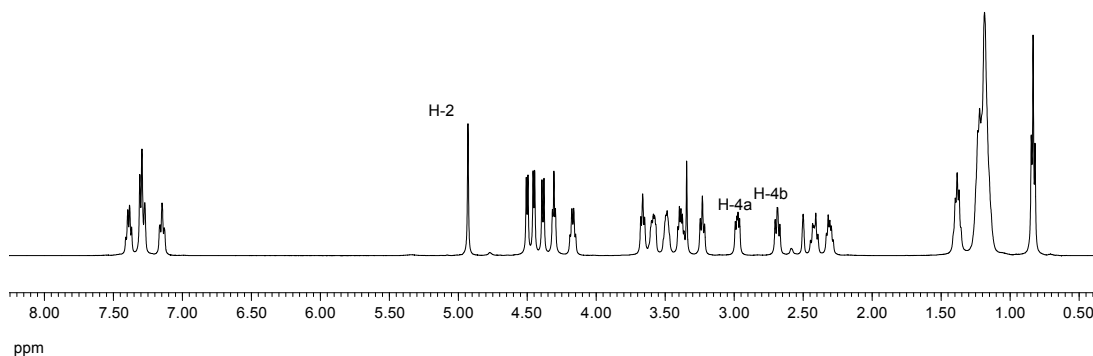


Figura 3.2.3. Espectro de ^1H -RMN del compuesto **691b**.

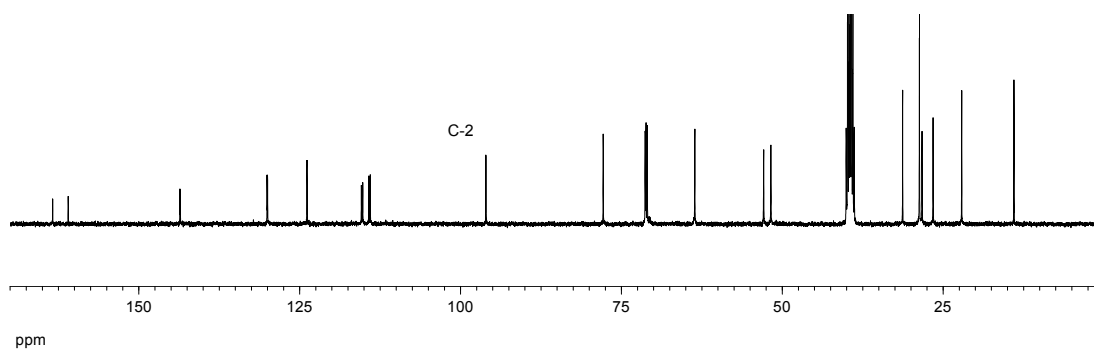


Figura 3.2.4. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto **691b**.

Para la asignación de las señales también se usaron correlaciones bidimensionales protón-protón y protón-carbono. Como ejemplo en las Figuras 3.2.5 y 3.2.6 se muestran para el compuesto **691b** los espectros COSY y HMQC, respectivamente.

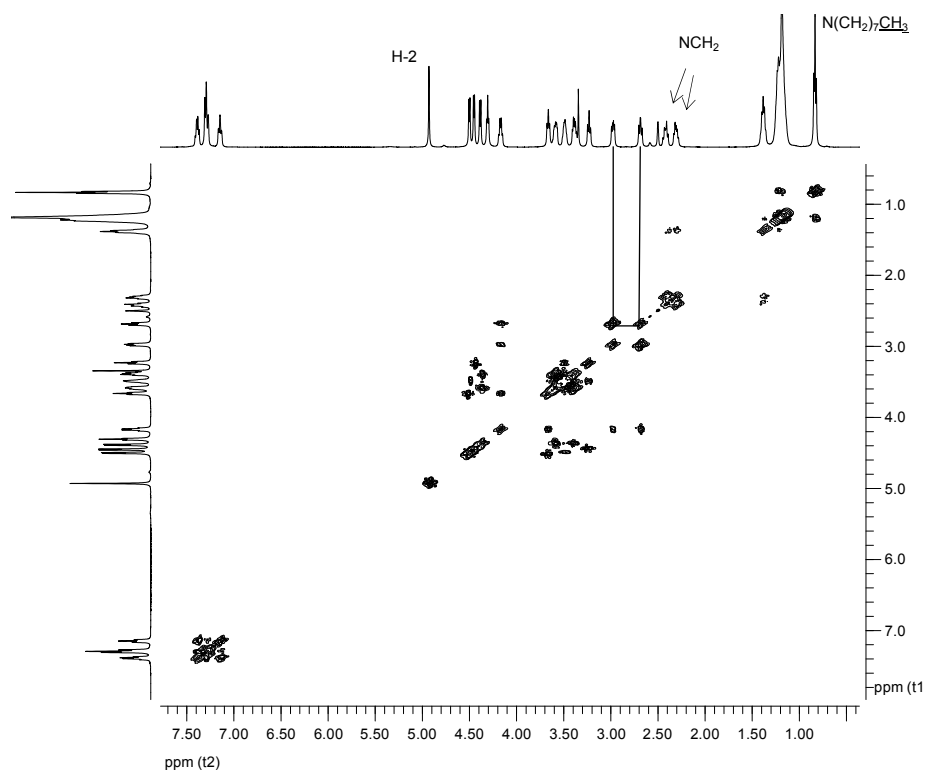


Figura 3.2.5. Espectro COSY del compuesto **691b**.

3.2. Síntesis de 1,3-oxazolidinas quirales derivadas de la N-octil-D-glucomina

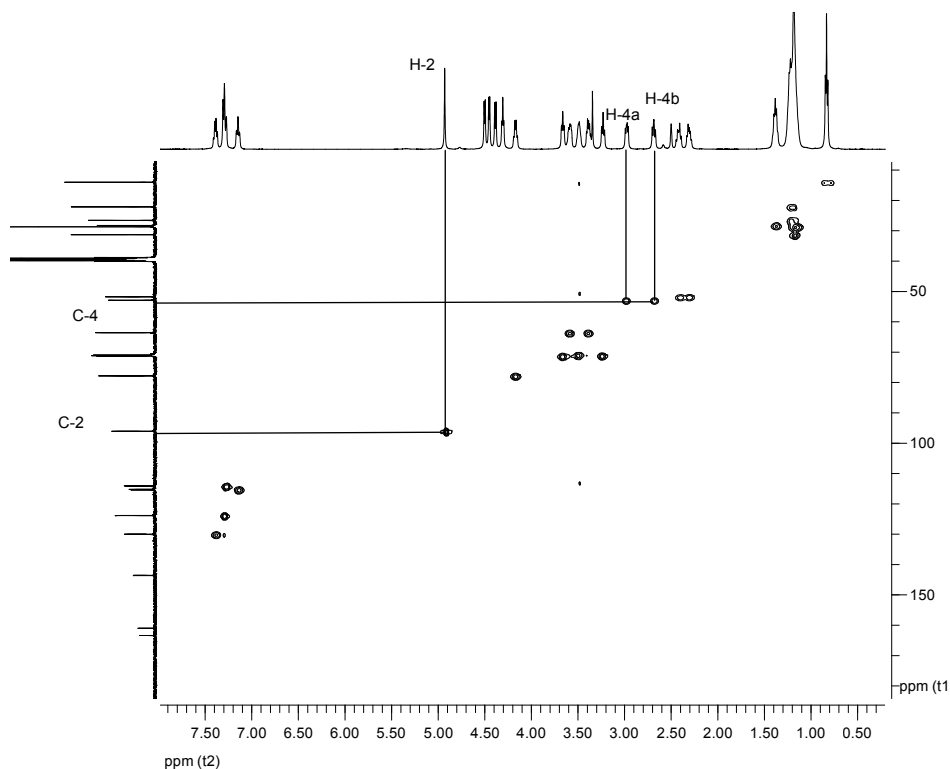


Figura 3.2.6. Espectro HMQC del compuesto **691b**.

Tabla 3.2.2. Desplazamientos químico (δ , ppm) de los heterocíclicos de diversas oxazolidinas.^a

Producto	H-2	H-5	H-4a	H-4b	$\Delta\delta_{H-4}^b$	Estereoq.
689b	5.13	4.19	2.89	2.78	0.11	S
690a	4.90	4.34	3.41	2.32	1.09	R
690b	5.12	4.20	2.95	2.77	0.18	S
691a	4.73	4.25	3.39	2.26	1.13	R
691b	4.93	4.17	2.98	2.68	0.30	S
692a	4.63	4.22	3.40	2.23	1.17	R
692b	4.76	4.17	3.12	2.60	0.52	S
693a	4.67	4.25	3.40	2.25	1.15	R
693b	4.83	4.18	3.09	2.63	0.46	S
694a	4.65	4.23	3.38	2.24	1.14	R
695a	4.62	4.19	3.39	2.23	1.16	R
696a	4.60	4.23	3.39	2.21	1.18	R

^a A 500 MHz en DMSO-*d*₆; ^b $\Delta\delta_{H-4} = \delta_{H-4a} - \delta_{H-4b}$.

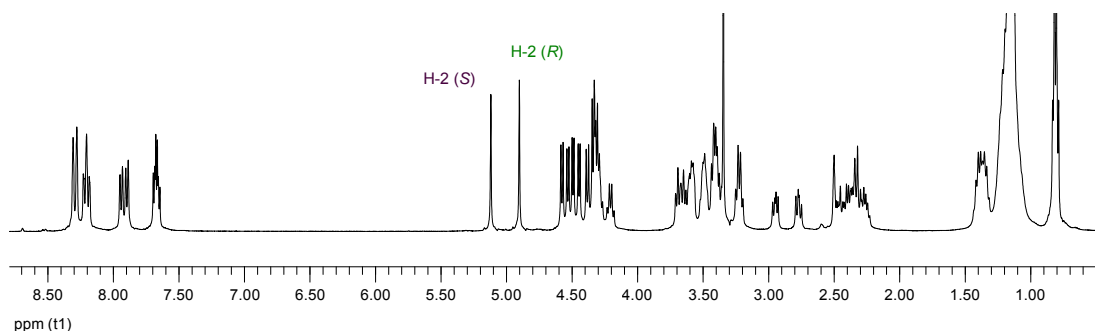
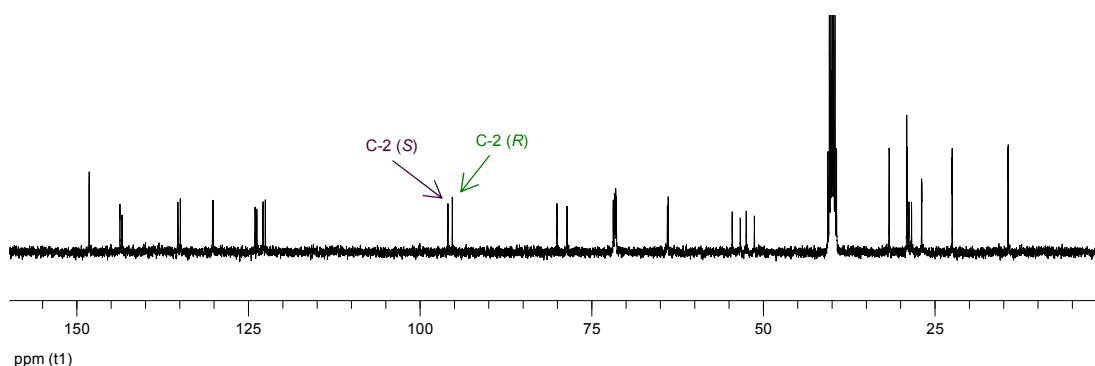
En los espectros de los productos obtenidos se puede observar dos señales características con los valores típicos encontrados en los anillos de oxazolidinas para el H-2 y C-2: una señal a 4.5-5.2 ppm en el espectro de protón y otra señal a 95-97 ppm en el espectro de carbono.¹⁻³ Los grupos OH se localizan en el rango de 4.2-4.6 ppm, mientras que el resto de los protones de la cadena polihidroxialquílica aparecen a campo más alto (3.2-3.7 ppm). Los carbonos del resto de azúcar se pueden encontrar en el intervalo de 72-63 ppm.

Tabla 3.2.3. Desplazamientos químico de ^{13}C -RMN (δ , ppm) de diversas oxazolidinas.^a

Producto	C-2	C-4	C-5	N-CH ₂	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'
689b	96.05	53.43	78.61	52.77	71.86	71.61	71.40	63.94
690a	95.30	54.53	80.06	51.30	71.69	71.55	71.50	63.85
690b	95.94	53.36	78.60	52.50	71.86	71.64	71.40	63.97
691a	95.50	54.16	79.33	50.94	71.17	71.14	71.02	63.47
691b	96.44	53.27	78.21	52.15	71.69	71.55	71.36	63.98
692a	96.23	54.09	78.80	50.68	71.13	71.00	71.00	63.31
692b	96.49	54.45	77.08	50.68	71.13	70.34	70.34	63.18
693a	96.90	54.64	79.51	51.25	71.70	71.57	71.57	63.88
693b	97.45	53.37	78.10	51.93	71.58	71.44	71.44	64.06
694a	96.69	54.59	79.50	51.30	71.69	71.56	71.56	63.88
695a	96.93	56.62	79.47	51.20	71.68	71.53	71.53	63.86
696a	96.77	54.61	79.40	51.14	71.68	71.53	71.53	63.87

^a A 500 MHz en DMSO-*d*₆.

En los espectros de los compuestos **690-693** observamos que hay duplicidad de señales, como consecuencia de una mezcla de los isómeros *R* y *S*. A continuación se muestran los espectros de ^1H y ^{13}C -RMN de la mezcla de **690a** y **690b**, donde se manifiesta claramente la duplicidad del protón H-2 en torno a los 5 ppm y de C-2 en torno a los 95 ppm.

Figura 3.2.7. Espectro de ^1H -RMN de la mezcla **690a-690b**.Figura 3.2.8. Espectro de ^{13}C -RMN de la mezcla **690a-690b**.

3.2.4. Configuración absoluta del nuevo centro quiral.

Para la determinación absoluta del centro quiral nos hemos basado en los datos bibliográficos mencionados en el apartado 3.1.4 de esta Tesis, los cuales hablaban sobre el curso estereoquímico de la ciclación de iminas e iones iminios a oxazolidinas⁴⁻⁷ y los resultados descritos en el capítulo anterior sobre la estereoquímica absoluta del nuevo centro quiral formado en las oxazolidinas sintetizadas a partir de la N-etil-D-glucamina.

Así, cuando en el espectro de RMN se observa que los protones del anillo de oxazolidina H-4a y H-4b poseen variaciones de sus desplazamientos químicos $\Delta\delta_{H-4} < 0.5$ se trataría del isómero S, mientras que para el isómero R $\Delta\delta_{H-4} > 0.5$. En la Figura 3.2.9 se recoge la ampliación del espectro HMQC del compuesto **691b**, mostrando las diferencias de desplazamiento químico de H4a y H4b ($\Delta\delta_{H-4}$ 0.30 ppm).

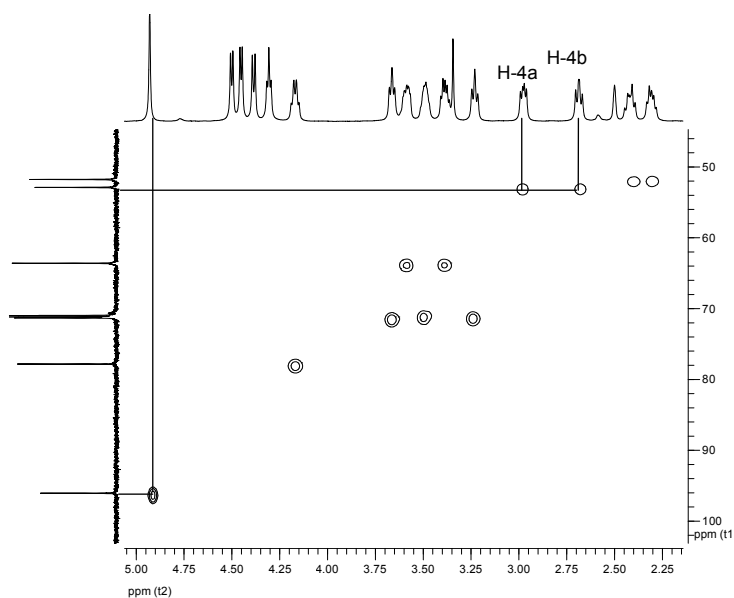


Figura 3.2.9. Ampliación del espectro HMQC del compuesto **691b**.

En la Tabla 3.2.2 se muestran las diferencias entre los desplazamientos químicos de los protones de C-4 ($\Delta\delta_{H-4}$). En esta tabla podemos observar que los compuestos **690a-696a** presentan una diferencia de desplazamientos químicos del protón H-4a y H-4b muy grandes $\Delta\delta_{H-4} \sim 1$, lo que quiere decir que presentan una estereoquímica R. Mientras, que para los isómeros S el valor de $\Delta\delta_{H-4}$ varía entre 0.11 y 0.52 ppm (**689b-693b**).

También se pueden utilizar los poderes rotatorios para establecer la estereoquímica absoluta en C-2. Esto ha sido posible al haberse aislado varias oxazolidinas puras derivadas de la N-etil y de la N-octil-D-glucamina, cuyas estereoquímicas (2R,5S) y (2S,5S) se asignaron inequívocamente a través de los datos de los desplazamientos químicos de los protones en C-

4 del heterociclo. En la Tabla 3.2.4 se recogen los datos espectroscópicos y el poder rotatorio de dichas oxazolidinas.

Tabla 3.2.4. Estereoquímica en C-2 de las N-etil y N-octiloxazolidinas.^a

Producto	H-4a	H-4b	$\Delta\delta_{H-4}^b$	Estereoq. ^d	$[\alpha]_D$
676a	3.40	2.24	1.16	R	+21.5
677a	3.40	2.23	1.17	R	+17.0
678a^c	3.40	2.25	1.15	R	+15.9
679a	3.39	2.24	1.15	R	+16.7
680a	3.40	2.24	1.16	R	+17.0
681a	3.39	2.25	1.14	R	+26.5
682a	3.41	2.23	1.18	R	+36.7
683b	3.10	2.64	0.46	S	-55.2
689b	2.89	2.78	0.11	S	-19.6
690b	2.95	2.77	0.18	S	-24.9
694a	3.38	2.24	1.14	R	+23.2
695a	3.39	2.23	1.16	R	+29.0
696a	3.39	2.21	1.18	R	+32.7

^a A 500 MHz en DMSO-*d*₆; ^b $\Delta\delta_{H-4} = \delta_{H-4a} - \delta_{H-4b}$; ^c a 400 MHz; ^d de C-2

Analizando los poderes rotatorios de las oxazolidinas recopilados en la tabla anterior, podemos extraer una regla muy sencilla para asignar la configuración en C-2 de estos compuestos. Las oxazolidinas con valores de $\Delta\delta_{H-4} > 1$ ppm muestran un valor positivo del poder rotatorio; en cambio, aquellas que poseen un valor de $\Delta\delta_{H-4} < 0.5$ lo tienen negativo. Ello es debido a que la mayor contribución al poder rotatorio global de estas oxazolidinas se debe al centro quiral en C-2, el resto de los centros quirales se cancelan en gran medida entre ellos, probablemente debido a la flexibilidad conformacional de la cadena poliólica.

Aplicando el principio de superposición de van't Hoff y realizando un análisis análogo al utilizado en las reglas de isorrotación de Hudson⁸ se puede calcular aproximadamente la magnitud de la contribución del centro quiral en C-2 al poder rotatorio global. Este será la suma del poder rotatorio con que contribuye C-2 (R para las oxazolidinas de estereoquímica 2R) y el del resto de los centros quirales C); por tanto, podemos escribir:

$$[\alpha]_D^R = R + C \quad [3.2.1]$$

Análogamente, para una oxazolidina 2S se puede establecer la ecuación:

$$[\alpha]_D^S = S + C = -R + C \quad [3.2.2]$$

ya que R = -S.

Restando las ecuaciones [3.2.1] y [3.2.2] se obtiene la contribución de C-2:

$$[\alpha]_D^R - [\alpha]_D^S = 2R \quad \rightarrow \quad R = ([\alpha]_D^R - [\alpha]_D^S)/2$$

3.2. Síntesis de 1,3-oxazolidinas quirales derivadas de la N-octil-D-glucamina

Por otro lado, de la suma de ambas ecuaciones se obtiene la contribución C del resto de los centros quirales:

$$[\alpha]_D^R + [\alpha]_D^S = 2C \quad \rightarrow \quad C = ([\alpha]_D^R + [\alpha]_D^S)/2$$

No tenemos una pareja de oxazolidinas epímeras en C-2, pero se puede aplicar a otras parejas de oxazolidinas que nos conduzcan a valores aproximados de R y C. Así, tomando los valores de **694a** y de **690b**, ambos compuestos con fuertes atractores de electrones en posición *meta*, podemos calcular el valor de R:

$$R = ([\alpha]_D^R - [\alpha]_D^S)/2 = [23.2 - (-24.9)]/2 = 24^\circ$$

Incluso escogiendo la pareja con menores valores absolutos del poder rotatorio, **678a** y **689b**, se obtiene un valor mínimo para R de 18° (no debe olvidarse que no se trata de los mismos sustituyentes en el anillo aromático).

Los valores de $[\alpha]_D$ de **694a** y de **690b** conducen a un valor de C próximo a 0°.

$$R = ([\alpha]_D^R + [\alpha]_D^S)/2 = [23.2 + (-24.9)]/2 = -2^\circ$$

Aún escogiendo la pareja con mayores valores absolutos del poder rotatorio, **682a** y **690b**, el valor de C no supera los 6°. (No hemos tenido en cuenta el anómalo valor presentado por el 2,4-dimetil derivado **683b**, ya que muy probablemente su epímero (2R) también debe de presentar un alto valor positivo de $[\alpha]_D$).

De estos cálculos se desprende que como el valor absoluto de R o S es mayor que el de C, la configuración absoluta en C-2 será la que determine el signo del poder rotatorio. Por tanto, podemos enunciar la siguiente regla: *para las oxazolidinas derivadas de aminopolioles un valor positivo del poder rotatorio indica una configuración absoluta R en C-2 y un valor negativo una configuración absoluta S.*

Existen reglas generalizadas similares propuestas en la literatura para otros compuestos acíclicos, como nitrilos de monosacáridos, amidas, hidrazidas y (alditol-1-il)-heterociclos.⁹ En el capítulo 3.10 veremos que se puede enunciar una regla similar para establecer la esteoquímica en C-2 de los 2-amino-2-desoxi-aldononitrilos y sus N-alkil y N-aril derivados.

3.2.5. Isomerización de las 1,3-oxazolidinas.

En disolución las oxazolidinas R y S se interconvierten, estableciéndose equilibrios en los que aparecen también oxazinas. Esto se comprueba cuando se compara la composición de los productos brutos obtenidos en la síntesis de las oxazolidinas con la composición de los

productos recristalizados. Así, la mezcla casi equimolecular de **690a/690b** se obtuvo con un 66% de rendimiento; tras la recristalización se obtiene **690b** casi puro con un rendimiento del 54%. Este resultado sólo puede explicarse si durante el proceso de purificación parte de **690a** se ha transformado en **690b**. Algo similar ocurre con **691a/691b**.

Por este motivo, hemos controlado durante cierto tiempo las disoluciones en DMSO- d_6 de algunas de las oxazolidinas sintetizadas, obteniéndose resultados variables; además, hay que mencionar que, en la mayoría de los casos, el producto se va descomponiendo a lo largo del tiempo, por lo que el seguimiento se ha realizado sólo durante dos semanas (Tabla 3.2.5).

Tabla 3.2.5. Porcentaje de las estructuras a lo largo del tiempo.^a

		Estereoq.	0 días (%)	1 semana (%)	2 semanas (%)
689	a	R	0.0	28.3	37.2
	b	S	100.0	62.9	59.1
	c	R	0.0	8.8	6.3
691	a	R	0.0	3.8	4.0
	b	S	100.0	96.2	96.0
	c	R	0.0	0.0	--
693	a	R	100.0	90.0	80.5
	b	S	0.0	9.1	15.3
	c	R	0.0	0.9	4.2
694	a	R	100.0	85.5	79.4
	b	S	0.0	8.6	13.5
	c	R	0.0	5.9	7.1

^a A 500 MHz en DMSO- d_6

La oxazolidina **689b**, con una estereoquímica absoluta S, se va transformando parcialmente en la oxazolidina R **689a** y empieza a aparecer una tercera señal en la zona de ~5 ppm, que corresponde a una estructura de oxazina (**689c**). Sin embargo, la oxazolidina **691b**, también con una estereoquímica absoluta S, cambia mucho más lentamente; a la semana se detecta un pequeño pico correspondiente al H-2 de la oxazina R **691a**.

Para las oxazolidinas **693a** y **694a**, con estereoquímica R, se establece en ambos casos un equilibrio con las oxazolidinas S **693b** y **694b**, respectivamente, y a la segunda semana aparecen en baja concentración las oxazinas **693c** y **694c**, respectivamente. En la Figura 3.2.10 se recogen los registros correspondientes a la transformación de **693a**.

3.2. Síntesis de 1,3-oxazolidinas quirales derivadas de la N-octil-D-glucamina

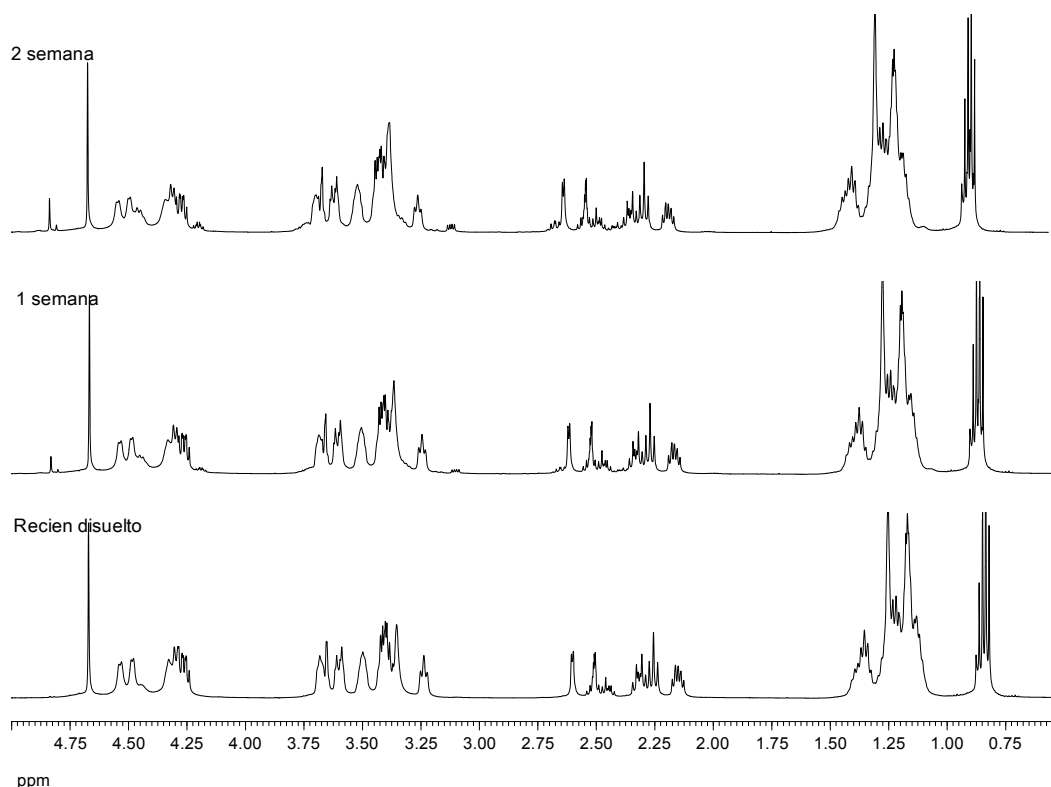
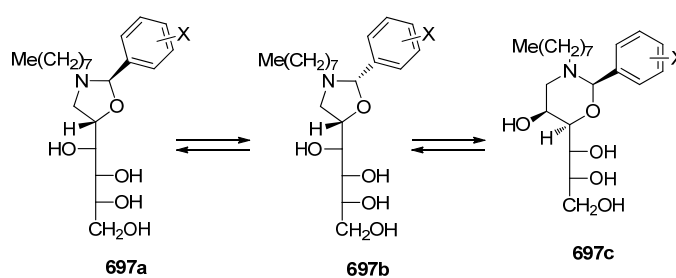


Figura 3.2.10. Isomerización de 693a (R).

Al igual que en el caso de los condensados de la N-etil-D-glucamina y debido a su similitud estructural, hemos asignado una estereoquímica R a la única oxazina que se detecta en las disoluciones de 689, 691, 693 y 694, ya que este estereoisómero debe ser el más estable (ver apartados 3.1.5 y 3.1.6).

En el esquema 3.2.5 se resumen estas transformaciones.



Esquema 3.2.5

3.2.6. Estabilidad configuracional de las N-octil-1,3-oxazolidinas.

Dada la similitud de estos resultados con los obtenidos a partir de las oxazolidinas derivadas de la N-etil-D-glucamina hemos llevado a cabo cálculos sobre la estabilidad de las oxazolidinas derivadas de N-octil-D-glucamina para las estructuras más estables obtenidas en

el apartado 3.1.6. Como ejemplo representativo, en la Tabla 3.2.6 se muestran las energías electrónica y libre de Gibbs relativas de las estructuras de oxazolidina *R* **689**, **693** y **694**, oxazolidinas *S* **689**, **693** y **694**, oxazina *R* **689**, **693** y **694** y oxazina *S* **689**, **693** y **694**. (Figura 3.2.11)

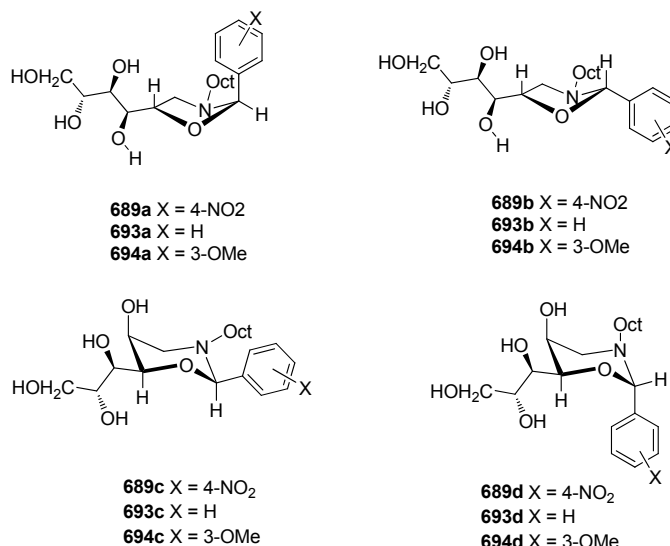


Figura 3.2.11

En todos los casos, las diferencias de estabildades que se encuentran entre las distintas estructuras no son muy elevadas, $\Delta E < 3$ kcal/mol y $\Delta G < 3$ kcal/mol, a excepción de las estructuras **693a** y **694d** que en vacío son algo más elevadas, sin embargo, cuando se encuentran en presencia de disolvente (benceno y DMSO) son inferiores a 3 kcal/mol.

Tabla 3.2.6. Energías electrónicas y de Gibbs relativas para los isómeros de los compuestos **689**, **693** y **694** (kcal/mol).^a

	Oct ^b	Arom ^c	Vacío		Benceno		DMSO	
			ΔE	ΔG	ΔE	ΔG	ΔE	ΔG
689a	ec	ax	2.78	2.98	2.82	2.77	2.60	2.45
689b	ec	ec	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
689c	ec	ec	1.96	0.64	1.70	0.72	1.21	2.63
689d	ax	ax	0.77	1.95	1.07	2.10	1.25	2.73
693a	ec	ax	2.70	3.57	2.80	2.70	2.93	0.99
693b	ec	ec	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
693c	ec	ec	1.72	0.93	1.54	0.81	1.52	0.60
693d	ax	ax	1.06	1.98	1.33	1.66	1.63	2.09
694a	ec	ax	2.31	1.84	2.38	1.36	2.48	0.50
694b	ec	ec	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
694c	ec	ec	1.35	2.28	1.58	0.95	1.26	0.85
694d	ax	ax	0.70	3.19	1.02	1.57	1.38	1.88

^aM06-2x/6-311g(d,p)^{10,11} utilizando un modelo SMD para el disolvente¹²; ^b disposición del octil con respecto al anillo; ^c disposición del anillo aromático con respecto al anillo de oxazolidina u oxazina.

Los resultados obtenidos para los tres sustituyentes aromáticos son muy similares. Tanto en fase gaseosa como en presencia de disolvente (DMSO y benceno) los cálculos

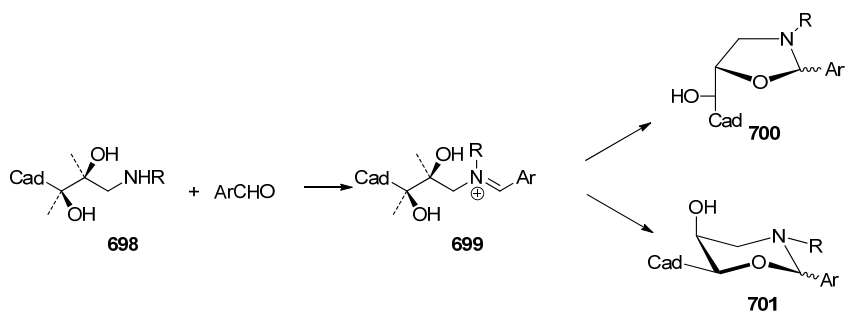
3.2. Síntesis de 1,3-oxazolidinas quirales derivadas de la N-octil-D-glucamina

muestran que en los tres casos estudiados la oxazolidina *S* es la más estable, al igual que ocurría en el caso de la *N*-etil. El orden de la estabilidad del resto de las estructuras depende del medio en que se encuentren. Mientras que en el vacío o benceno el orden de estabilidad encontrado es oxazolidina *S* > oxazina *R* > oxazina *S* > oxazolidina *R*, cuando el disolvente es DMSO la oxazolidina *R* es la segunda en estabilidad.

Si observamos los datos experimentales, vemos que obtenemos el isómero *S* para **689b**, y *R* para (**693a**, **694b**). Estos datos experimentales no están de acuerdo con los obtenidos teóricamente para **693** y **694**, que nos dicen que es más estable el isómero *S*, aunque se puede observar que la diferencia de estabilidad entre el isómero *R* y *S* en **693** y **694** es $\Delta G < 1$ kcal/mol, mientras que para el caso de **689** es muy superior $\Delta G = 2.45$ kcal/mol. Estos resultados parecen indicar que la formación de los heterociclos ocurre bajo control cinético, ya que las proporciones relativas no coinciden con las esperadas para los datos calculados de estabilidad termodinámica.

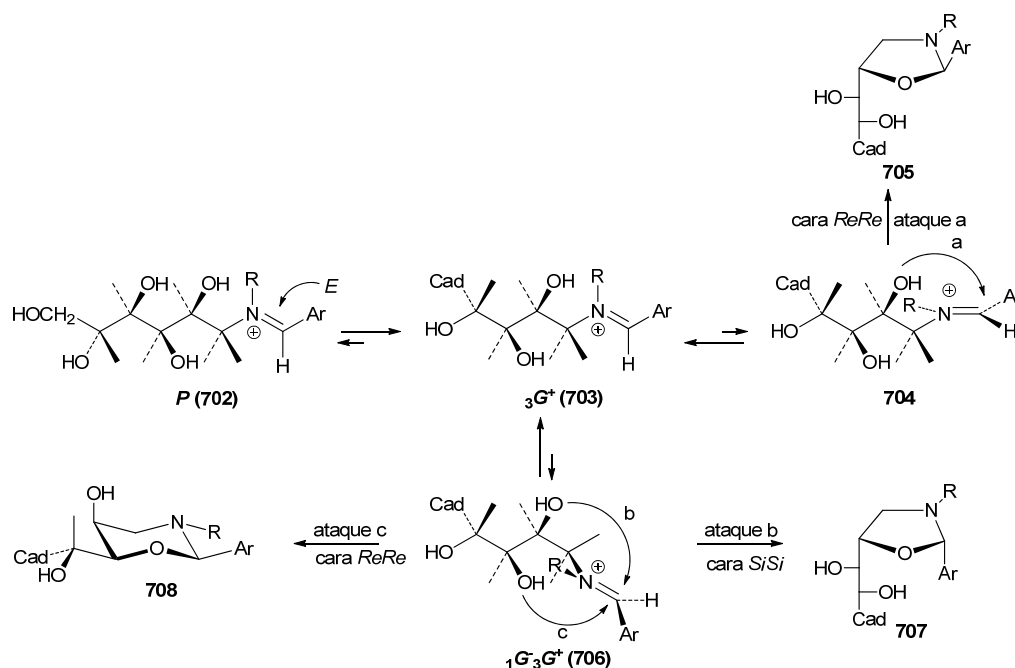
3.2.7. Consideraciones mecanísticas y estereoquímicas en la formación de los anillos de oxazolidinas y de tetrahidro-1,3-oxazinas.

Tras los estudios que hemos descrito sobre las oxazolidinas y tetrahidro-1,3-oxazinas derivadas de la *N*-etil-D-glucamina y *N*-octil-D-glucamina, se ha recabado información suficiente para arrojar luz sobre el mecanismo de formación de estos heterociclos. Un mecanismo apropiado a través del que puede tener lugar la formación de las oxazolidinas y tetrahidro-1,3-oxazinas es el indicado en el Esquema 3.2.6. Los anillos de oxazolidina (**700**) se forman a través de una ciclación 5-*endo-trig* del ion iminio **699**, entrópicamente favorecida respecto a la 6-*endo-trig* alternativa que lleva al anillo de tetrahidro-1,3-oxazina (**701**).¹³ La ciclación de iones iminio se ha convertido en una útil estrategia para la síntesis de heterociclos quirales, en particular de esqueletos de alcaloides.⁵



Esquema 3.2.6. (Cad = D-glicero-CHOHCH₂OH, R = Et, octil).

El resultado estereoquímico puede ser racionalizado asumiendo que la ciclación del ion iminio tiene lugar preferentemente a través de la conformación más estable. El primer y segundo centro quiral de la *N*-alquil-D-glucamina tienen configuraciones *S* y *R*, respectivamente, y sus sustituyentes hidroxilo quedan en la cara *ReRe* del ion iminio.¹⁴ Si la consecuente ciclación tuviese lugar a través de dicha cara, el nuevo centro quiral debería ser *R* y la estereoquímica relativa entre la cadena polihidroalquílica en C-5 y el resto aromático en C-2 debería ser *trans* (Esquema 3.2.7).



Esquema 3.2.7. (Cad = D-glicero-CHOHCH₂OH, R = Et, octil).

La conformación más estable de una *N*-alquil-D-glucamina no es la de una cadena extendida en zig-zag *P* (**702**), ya que existiría una interacción 1,3-diaxial entre los hidroxilos en C-2 y C-4, sino la conformación ${}_3G^+$ (**703**) generada por un giro de 120° alrededor del enlace entre C-3 y C-4.¹⁵ A partir de esta conformación inicial y por leve giro alrededor del enlace C-N se adopta la disposición geométrica **704**, adecuada para alcanzar el estado de transición que conduce a la oxazolidina *trans* (*2R*) (**705**, ataque a).

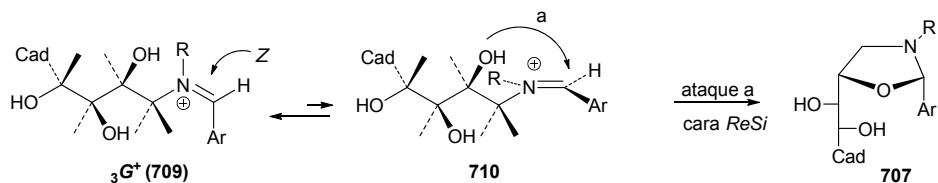
Un giro en sentido antihorario de 120° alrededor del enlace que une C-1 y C-2 genera la conformación ${}_1G^-{}_3G^+$ (**706**), en la que la agrupación iminio plana se sitúa entre los hidroxilos que portan los carbonos C-2 y C-3, quedando flanqueada por los mismos. El primero de ellos se sitúa sobre la cara *SiSi* mientras que el segundo lo hace por la cara *ReRe*. La ciclación de estos hidroxilos conduciría respectivamente a la oxazolidina *cis* (*2S*) (**707**, ataque b) y a la tetrahydro-1,3-oxazina *cis* (*2R*) (**708**, ataque c), estando favorecida entrópicamente la primera.

3.2. Síntesis de 1,3-oxazolidinas quirales derivadas de la N-octil-D-glucamina

La conformación ${}^1G_3G^+$ (**706**) debe ser menos estable que **704**, porque la agrupación iminio bisecta el ángulo entre el sustituyente hidroxilo en C-2 y la cadena de azúcar, generando así dos fuertes interacciones *gauche* y además presentaría una interacción 1,3-diaxial entre el hidroxilo en C-3 y la agrupación iminio; por el contrario, solo una interacción *gauche* con el grupo hidroxilo aparece en **704**. En consecuencia, los estados de transición de **707** y **708**, que se alcanzan a través de la conformación **706**, también serán menos estables que el que conduce a **705** a partir de la conformación **704**. Esto explica que las proporciones relativas en que se suelen encontrar estos productos cuando se preparan, no siempre coincidan con las de su estabilidad termodinámica.

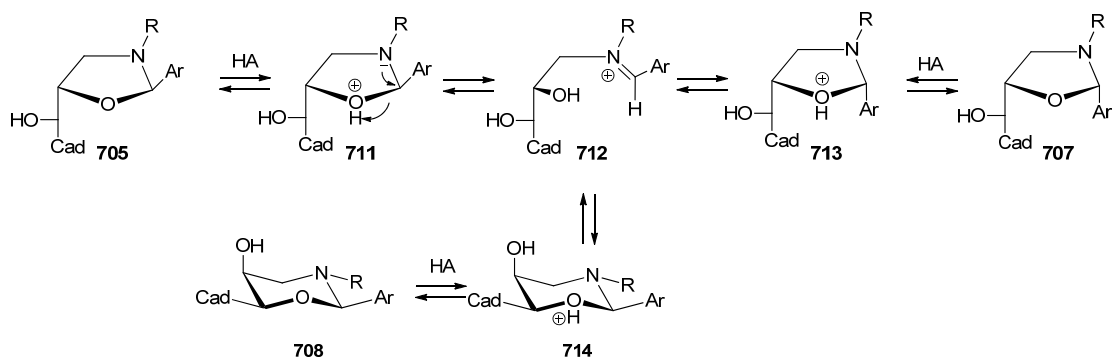
La conformación ${}^1G_3G^-$, generada por un giro en sentido horario de 120° alrededor del enlace de C-1 y C-2, aunque es de menor energía que la ${}^1G_3G^+$ (**706**), aleja a la agrupación iminio de los hidroxilos, imposibilitando la ciclación.

Alternativamente a la ciclación por la cara *SiSi* del catión (*E*)-iminio, la ciclación del grupo hidroxilo en C-2 por la cara *ReSi* del catión (*Z*)-iminio (**709**) daría lugar a una *cis*-oxazolidina (**707**); sin embargo, la *cis*-oxazina que se formaría en la ciclación del hidroxilo en C-3 no se ha observado experimentalmente (Esquema 3.2.8).



Esquema 3.2.8. (Cad = D-glicero-CHOHCH₂OH, R = Et, octil).

Finalmente, ya hemos visto como en las recristalizaciones y en las experiencias de equilibración las oxazolidinas *trans* (**705**) y *cis* (**707**) y la tetrahidro-1,3-oxazina (**708**) se transforman fácilmente entre sí. Es obvio que estas transformaciones deben ocurrir a través del catión acíclico intermedio **712**, cuya formación debe estar favorecida por catálisis ácida (Esquema 3.2.9).



Esquema 3.2.9. (Cad = D-glicero-CHOHCH₂OH, R = Et, octil).

Este comportamiento sugiere que la isomerización entre oxazolidinas tiene lugar con facilidad, a pesar de que según las reglas de Baldwin,¹³ la ciclación *5-endo-trig* por la que se forman debería estar desfavorecida frente a la ciclación *6-endo-trig*, que conduciría a las correspondientes oxazinas. No obstante, David y col.¹⁶ han demostrado que la ciclación *5-endo-trig* sobre enlaces de imina e iones iminio para formar oxazolidinas u oxazinas es muy rápida.¹⁷

Bibliografía

- ¹ K. Neuvonen, F. Fülöp, H. Neuvonen, A. Koch, E. Kleinpeter, K. Pihlaja, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 4132-4140.
- ² a) F. Fülöp, K. Pihlaja, *Tetrahedron*, **1993**, 49, 6701; b) F. Fülöp, K. Pihlaja, K. Neuvonen, G. Bernáth, G. Argay, A. Kálmán, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 1967-1969.
- ³ C. Maireanu, M. Darabantu, G. Plé, C. Berghian, E. Condamine, Y. Ramondenc, I. Silaghi-Dumitrescu, S. Mager, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 2681-2693.
- ⁴ M. Ávalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, M. E. Light, J. C. Palacios, E. M. S. Pérez, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 661-672.
- ⁵ Para una revisión de la ciclación de iones iminio en la síntesis de heterociclos quirales: J. Royer, M. Bonin, L. Micouin, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2311-2352.
- ⁶ R. F. Maritinez, M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, M. E. Light, J. C. Palacios, E. M. S. Pérez, *Tetrahedron*, **2008**, 64, 6377-6386.
- ⁷ a) G. Just, P. Potvin, P. Uggowitz, *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 2923-2924; b) N. S. Khruscheva, N. M. Loim, V. I. Sokolov, V. D. Makhaev, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, **1997**, 2425-2428.
- ⁸ a) C. S. Hudson *J. Am. Chem. Soc.* **1909**, 31, 66-86; b) *ibid*, *Adv. Carbohydr. Chem.* **1948**, 3, 15.
- ⁹ a) H. S. El Khadem, *Carbohydr. Res.* **1977**, 59, 11-18; b) H. S. El Khadem, Z. M. El Shafei, *Tetrahedron Lett.* **1963**, 1887-1889.
- ¹⁰ Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.*, **2008**, 215-241.
- ¹¹ a) A. D. McLean, G. S. Chandler, *J. Chem. Phys.*, **1980**, 72, 5639-5648. b) K. Raghavachari, J. S. Binkley, R. Seeger, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.*, **1980**, 72, 650-654.
- ¹² A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B*, **2009**, 113, 6378-6396.
- ¹³ a) J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734-736; b) M. B. Smith, J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 5th ed.; John Wiley, New York, **2001**; Cap. 6, pp 282-284.

3.2. Síntesis de 1,3-oxazolidinas quirales derivadas de la N-octil-D-glucamina

¹⁴ a) F. A. Carey, R. J. Sundberg *Advanced Organic Chemistry. Part. A: Structure and Mechanisms*, 3^a ed. Plenum Press, N. Y., **1990**, cap. 2; b) E. L. Eliel, S. H. Wilen, L. N. Mander *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, N. Y., **1994**, cap. 8.

¹⁵ Sobre la nomenclatura de las conformaciones en derivados acíclicos de carbohidratos, ver: D. Horton, J. D. Wander, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1859-1863.

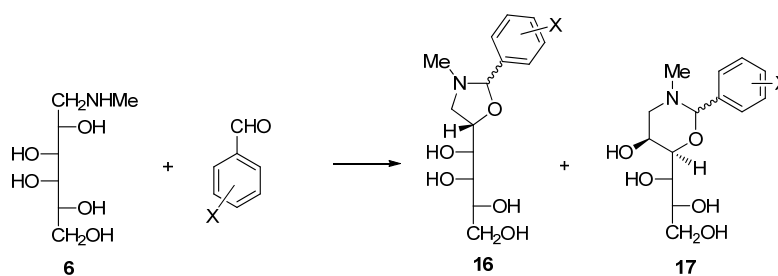
¹⁶ M. E. Alva, N. C. J. Chokotho, T. C. Jarvis, C. David, C. C. Lewis, P. D. McDonnell, *Tetrahedron* **1985**, 5919-5928.

¹⁷ Para algunas excepciones de esta regla, ver: a) B. M. Trost, P. J. Bonk, *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 1778-1781; b) P. Auvray, P. Knochel, J. F. Norman, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4455-4458; c) L. E. Torres, G. L. Larson, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2223-2226.

3.3. Síntesis de heterociclos quirales derivados de la *N*-metil-D-galactamina

3.3.1. Introducción.

También hemos estudiado la condensación de la *N*-metil-D-galactamina **6**, la cual está disponible comercialmente, y distintos aldehídos aromáticos diversamente sustituidos. Los productos formados en estas síntesis son las correspondientes 1,3-oxazolidinas (**16**) y 1,3-oxazinas (**17**) (Esquema 3.3.1).

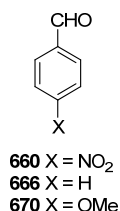


Esquema 3.3.1

En este caso, debido al elevado precio de **6**, los aldehídos utilizados han sido sólo el 4-nitrobenzaldehído, el benzaldehído y el 4-metoxibenzaldehído, cubriendo así la influencia de todo el rango de efectos electrónicos de los sustituyentes, desde un fuerte atractor de electrones hasta un dador. Lo que unido al cambio de estereoquímica de la cadena poliólica nos permitiría ver cómo afecta a la generación de sustancias heterocíclicas y sus nuevos centros quirales.

3.3.2. Síntesis de *N*-metil-1,3-oxazolidinas y *N*-metil-1,3-oxazinas.

Las condensaciones se llevaron a cabo de forma análoga a las descritas en los dos capítulos anteriores para la *N*-etil y *N*-octil-D-glucaminas; es decir, calentado a reflujo una mezcla de **6** con el correspondiente benzaldehído (relación molar 1:1.5) en benceno, eliminando azeotrópicamente el agua formada en la reacción.



Las disoluciones gelifican al enfriar; por ello, se llevaron a sequedad, obteniéndose un aceite o espuma que se lavó con abundante éter etílico para eliminar los restos de aldehído. En

3.3. Síntesis de heterociclos quirales derivados de la N-metil-D-galactamina

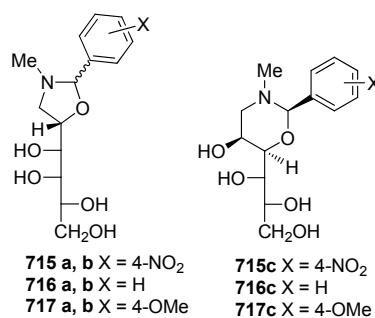
los casos en los que fue posible se recrystalizó de acetona. Los rendimientos y composición de los productos brutos y recrystalizados se muestran en la Tabla 3.3.1.

Tabla 3.3.1. Rendimientos (%) y proporción de los aductos preparados.

X	Producto	Rto. ^a	a:b:c ^a	Rto. ^b	a:b:c ^b
4-NO ₂	715a + 715b + 715c	52	2:1:6	32	0:0:1
H	716a + 716b + 716c	63	3:1:4	--	--
4-OMe	717a + 717b + 717c	71	1:0:0	21	5:2:6

^a Producto bruto; ^b producto recrystalizado en acetona.

Los rendimientos de los productos brutos obtenidos son de moderados a buenos. En el caso de los aldehídos **660** y **666** se forma una mezcla de tres productos: las oxazolidinas con estereoquímicas *R* y *S* y la oxazina *R*, con predominio de esta última. En el primer caso la recrystalización permitió obtener pura la oxazina **715c**. En cambio, al utilizar el aldehído **670** sólo se obtuvo la correspondiente oxazolidina (**717a**); no obstante, al recrystalizarla en acetona se obtuvo una mezcla de los tres productos (**717a-717c**), de nuevo con predominio de la oxazina **717c**.



3.3.3. Determinación estructural.

Las estructuras de estos compuestos han sido confirmadas por sus datos analíticos y espectroscópicos. En los espectros infrarrojos observamos la señal de los grupos hidroxílicos a 3600-3100 cm⁻¹. Por debajo de 2800 cm⁻¹ no hay señales destacables hasta ~1610 cm⁻¹, donde aparecen señales debidas a los grupos aromáticos, como corresponde al carácter saturado de los heterociclos.

En la Figura 3.3.1 se muestra el espectro de IR del producto bruto **715**. En este espectro se observa una banda ancha de absorción en 3600-3200 cm⁻¹ originada por la vibración de tensión de los grupos hidroxílicos y las tensiones originadas por los enlaces C-O se observan a 1095, 1072, 1049 y 1024 cm⁻¹. También se observan las vibraciones de tensión características del grupo nitro a 1513 y 1348 cm⁻¹.

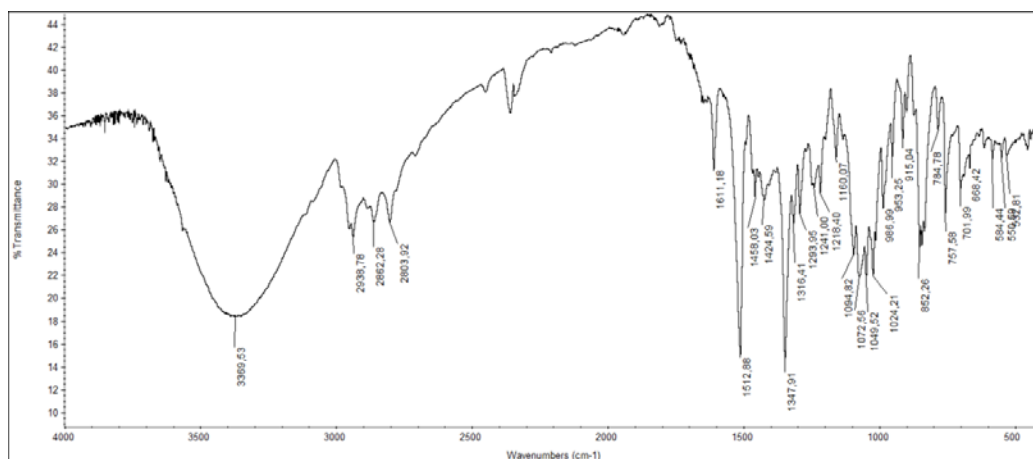


Figura 3.3.1. Espectro de IR de **715** (**715a**, **715b** y **715c**).

Sin embargo, en los espectros de resonancia magnética nuclear se encuentran los datos más significativos de estos compuestos. Como ejemplo se muestran los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del producto bruto **715** en las Figuras 3.3.2 y 3.3.3.

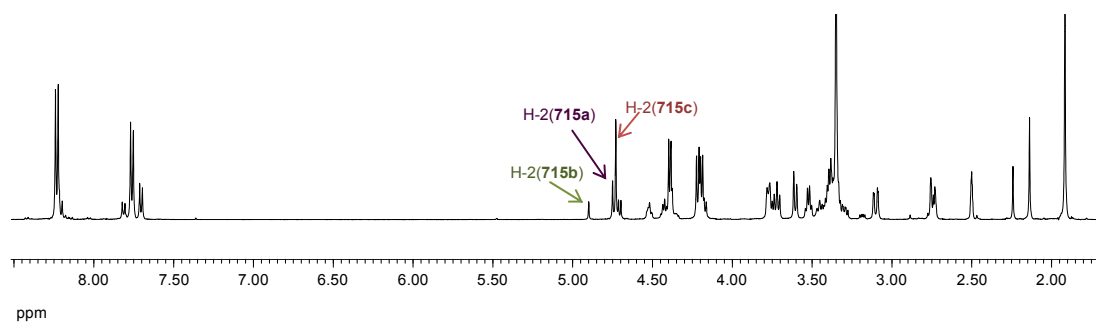


Figura 3.3.2. Espectro de ^1H -RMN de **715** (**715a**, **715b** y **715c**).

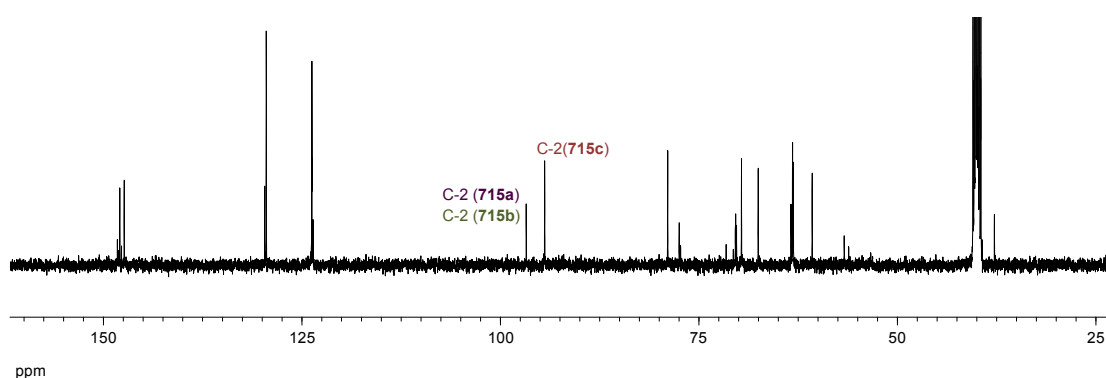


Figura 3.3.3. Espectro de ^{13}C -RMN de **715** (**715a**, **715b** y **715c**).

Y en las Figuras 3.3.4 y 3.3.5 se muestran los espectros COSY y HMQC, respectivamente.

3.3. Síntesis de heterociclos quirales derivados de la N-metil-D-galactamina

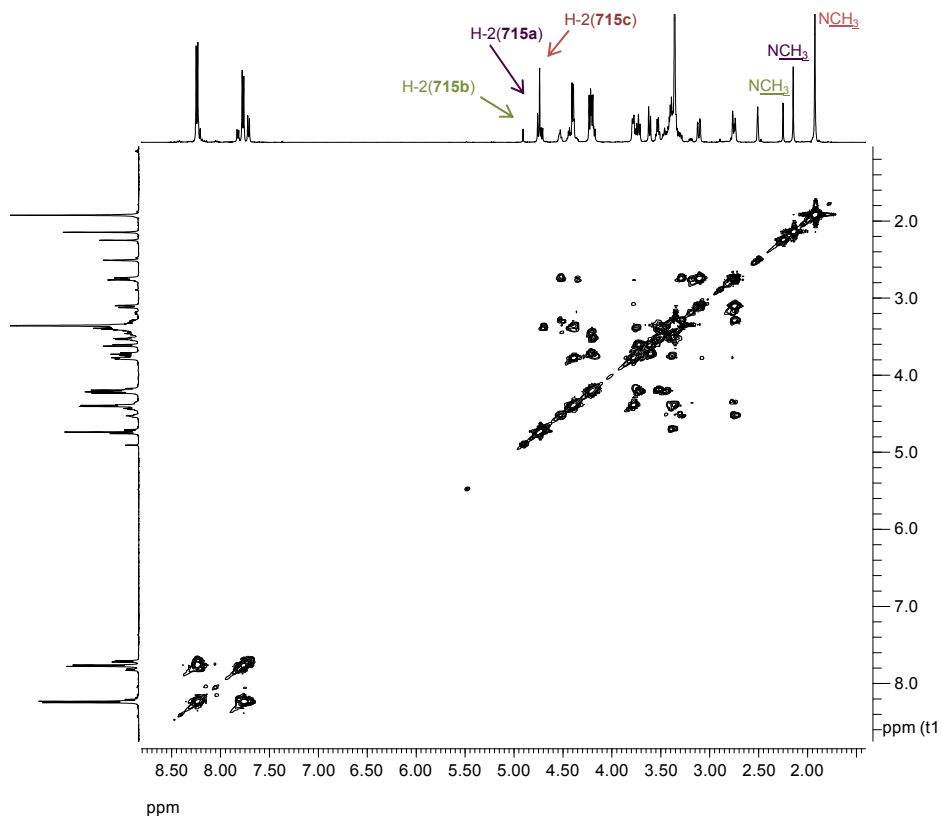


Figura 3.3.4. Correlación protón-protón del 715 (715a, 715b y 715c).

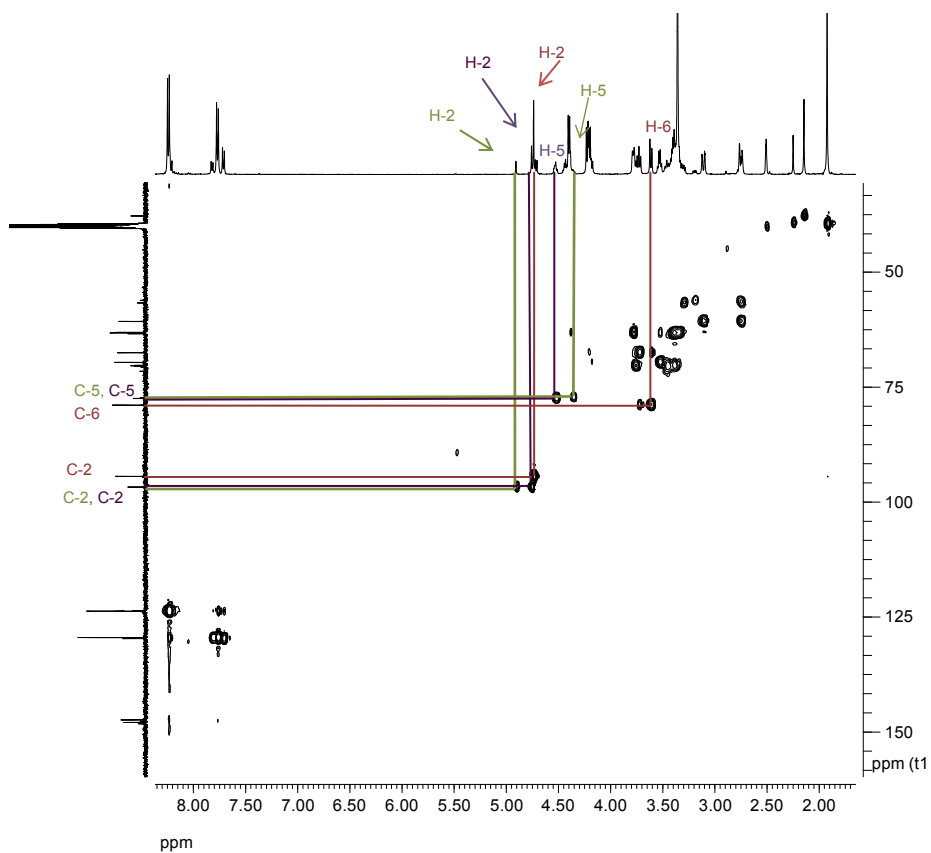


Figura 3.3.5. Correlación protón-carbono del compuesto 715 (715a, 715b y 715c).

Además, al aislarse puras la oxazina **715c** y la oxazolidina **717a**, el estudio de sus espectros sirvió de ayuda para realizar con mayor facilidad las asignaciones. En las Figuras 3.3.6 y 3.3.7 se muestran los espectros de protón y carbono de **715c** y en las Figuras 3.3.8 y 3.3.9 los espectros de **717a**.

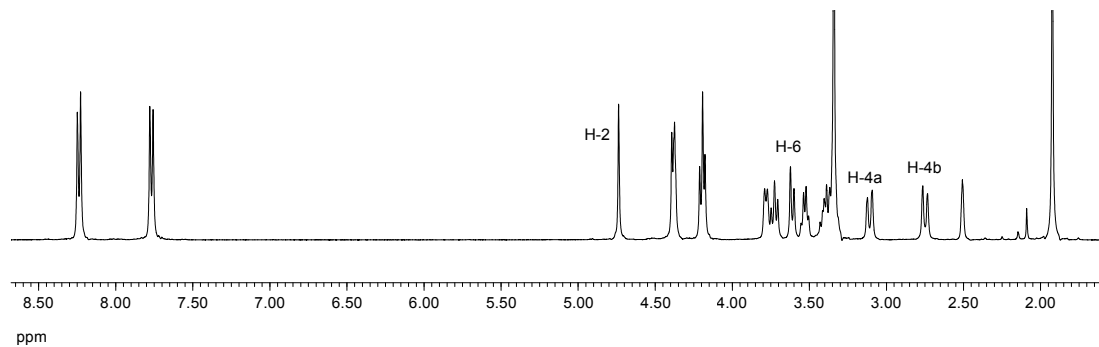


Figura 3.3.6. Espectro de ^1H -RMN del compuesto **715c**.

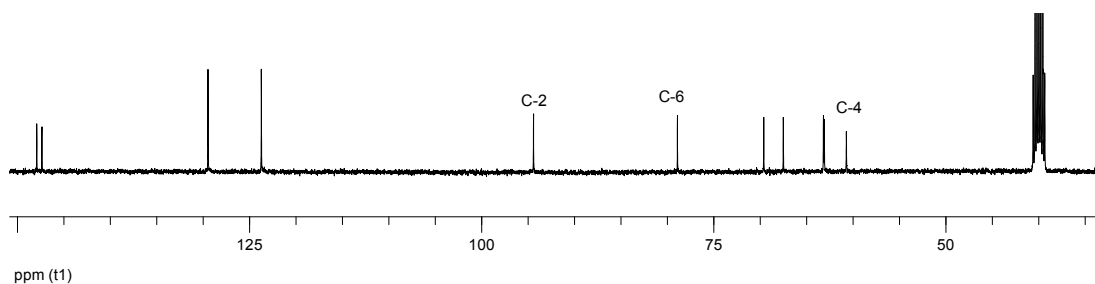


Figura 3.3.7. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto **715c**.

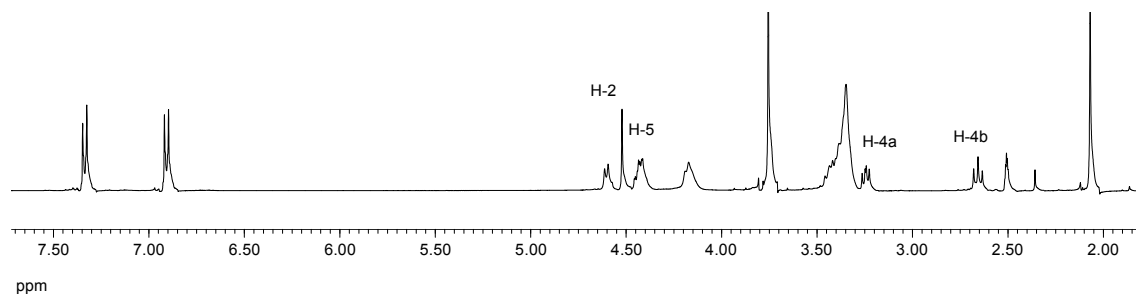


Figura 3.3.8. Espectro de ^1H -RMN del compuesto **717a**.

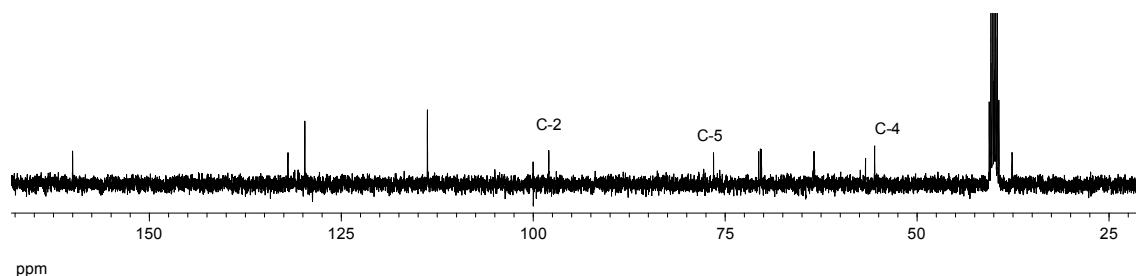


Figura 3.3.9. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto **717a**.

3.3. Síntesis de heterociclos quirales derivados de la N-metil-D-galactamina

En las Tablas 3.3.2 y 3.3.3 se muestran los datos de los desplazamientos químicos de los protones y carbonos más característicos de estos productos. En la Figura 3.3.10 se muestra la numeración empleada para describirlos.

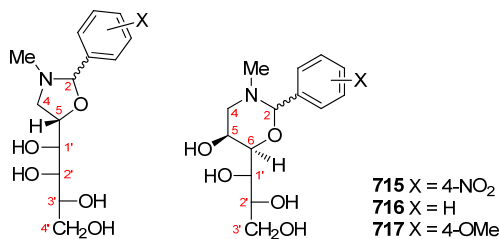


Figura 3.3.10

Tabla 3.3.2. Desplazamientos químicos (δ , ppm) del resto heterocíclico de 715-717.

		H-2	H-4a	H-4b	$\Delta\delta_{H-4}^c$	H-5	H-1 ^d /H-6 ^e	N-CH ₃
715	a ^a	4.75	3.29	2.74	0.55	4.51	3.55	2.14
	b ^a	4.90	3.18	2.74	0.44	4.35	3.55	2.24
	c ^b	4.73	3.11	2.63	0.48	3.78	3.60	1.92
716	a ^a	4.58	3.25	2.66	0.59	4.46	3.50	2.09
	b ^a	4.61	3.26	2.70	0.56	4.33	3.50	2.14
	c ^a	4.49	3.08	2.63	0.45	3.76	3.55	1.88
717	a ^b	4.52	3.24	2.66	0.58	4.43	3.50	2.07
	b ^a	4.53	3.27	2.69	0.58	4.31	3.50	2.10
	c ^a	4.39	3.07	2.57	0.50	3.75	3.53	1.86

^a A 500MHz en DMSO-d₆; ^b 400MHz en DMSO-d₆; ^c $\Delta\delta_{H-4} = \delta_{H-4a} - \delta_{H-4b}$; ^d oxazolidina; ^e oxazina.

Tabla 3.3.3. Desplazamientos químico de ¹³C-RMN (δ , ppm) de 715-717.

		C-2	C-4	C-5	C-1 ^c /C-6 ^d	C-4 ^c /C-3 ^d	N-CH ₃
715	a ^a	96.74	56.69	77.47	70.40	63.39	37.77
	b ^a	96.74	56.13	77.29	71.56	63.39	38.33
	c ^b	94.42	60.72	63.10	78.92	63.18	39.52
716	a ^a	98.22	56.78	76.84	70.62	63.44	37.70
	b ^a	98.00	56.66	76.64	72.08	63.57	38.30
	c ^a	96.18	61.02	63.21	78.89	63.27	39.99
717	a ^b	97.97	56.71	76.50	70.64	63.42	37.62
	b ^a	97.15	54.31	75.72	71.65	63.03	37.40
	c ^a	95.50	60.53	62.64	78.24	63.75	37.03

^a A 125MHz en DMSO-d₆; ^b 100MHz en DMSO-d₆; ^c oxazolidina; ^d oxazina.

En los espectros de los productos obtenidos hay dos señales características, las cuales nos indica que los productos obtenidos son los ciclados. En los espectros de protón encontramos una señal singlete entorno a los 4.3-5.0 ppm, que corresponde al protón H-2. Y en el espectro de carbono la señal característica está a 94-98 ppm, que es la correspondiente a C-2. Estas señales concuerdan con los valores típicos encontrados para el H-2 y C-2 en los anillos de oxazolidinas^{1,2,3} y de oxazinas. También concuerdan con los valores encontrados en nuestros compuestos, sintetizados a partir de la N-etil-D-glucamina y N-octil-D-glucamina.

Los protones hidroxílicos aparecen en el rango de 4.1-4.7 ppm, mientras que el resto de los protones de la cadena polihidroxialquílica aparecen a campo más alto (3.3-3.8 ppm). Los carbonos del resto del azúcar se pueden encontrar en 72-63 ppm.

3.3.4. Configuración del nuevo centro quiral.

En este caso no se ha podido determinar la configuración absoluta de las nuevas oxazolidinas y oxazinas. Esto es debido a que el valor de $\Delta\delta_{H-4}$, que utilizábamos en el caso de la *N*-etil y *N*-octil-D-glucamina para determinar si la oxazolidina presentaba configuración *R* o *S*, no nos sirve para la *N*-metil-D-galactamina porque presenta valores similares en los tres isómeros obtenidos de cada uno de los derivados.

Sin embargo, si se puede diferenciar entre las oxazolidinas y las oxazinas porque aunque el H-2 y C-2 estén en el mismo rango, se encuentra una diferencia significativa en los desplazamientos químicos del protón H-5 y de los carbonos C-5 y C1' o C-6 de la oxazolidina y oxazina, respectivamente. En las oxazolidinas el H-5 aparece entre los 4.5-4.3 ppm mientras que en las oxazinas aparece a campo más alto ~ 3.7 ppm ($\Delta\delta > 0.5$ ppm). También hay una diferencia significativa entre los C-5, pues en las oxazolidinas aparece a ~ 77 ppm mientras que en las oxazinas aparece a campo más alto ~ 63 ppm ($\Delta\delta > 13$ ppm).

El C-1' en las oxazolidinas forma parte de la cadena polihidroxialquílica mientras que en la oxazina forma parte del heterociclo (C-6), esto hace que haya una diferencia apreciable en sus desplazamientos químicos, mientras que en la oxazolidinas nos encontramos al C-1' en 70-72 ppm, en las oxazinas nos lo encontramos a campo más bajo 78-79 ppm ($\Delta\delta > 6.5$ ppm).

3.2.5. Isomerización de las 1,3-oxazolidinas y 1,3-oxazinas.

En disolución las oxazolidinas *R* y *S* y las oxazinas se interconvierten estableciéndose un equilibrio. Si comparamos la composición de los productos brutos obtenidos en las síntesis anteriores con la composición de los productos recristalizados observamos variación. Así, **717a** se aisla puro como producto bruto y al recristalizarlo se obtuvo una mezcla de **717a**, **717b** y **717c**. Este resultado sólo puede explicarse si durante el proceso de purificación parte de **717a** se transforma en **717b** y **717c**.

Por este motivo, hemos controlado durante cierto tiempo las disoluciones en DMSO- d_6 de **715**, **716** y **717**, observándose en todos los casos que la oxazina es la especie más estable (Tabla 3.3.4).

3.3. Síntesis de heterociclos quirales derivados de la N-metil-D-galactamina

Tabla 3.3.4. Porcentaje de las estructuras a lo largo del tiempo.^a

		0 días (%)	1 semana (%)	2 semanas (%)
715	a	0.0	10.3	14.5
	b	0.0	3.5	4.9
	c	100	86.2	80.6
716	a	40.8	35.7	34.9
	b	9.4	13.3	13.1
	c	49.8	51.0	52.0
717	a	100	35.2	35.0
	b	0.0	14.5	14.5
	c	0.0	50.3	50.5

^a A 500 MHz en DMSO-*d*₆

La oxazina **715c**, se va transformando parcialmente en las oxazolidinas *R* y *S* (**715a** y **715b**). Lo mismo ocurre cuando partimos de la oxazolidina **717a**, donde se establece un equilibrio con **717b** y **717c**. En el caso de la mezcla de **716** se observa que a lo largo del tiempo no hay mucha variación.

3.3.6. Estabilidad configuracional de las N-metil-1,3-oxazolidinas y N-metil-tetrahidro-1,3-oxazinas.

Con la idea de obtener información acerca de la estabilidad de los distintos isómeros que se forman, se ha llevado a cabo un estudio teórico análogo al realizado en el apartado 3.1.6. Los cálculos se han realizado a nivel DFT⁴ a nivel M06-2x/6-311G(d,p)^{5,6} usando el paquete de programas GAUSSIAN 09.⁷ El papel del disolvente se determinó simulando su efecto mediante el método SMD.⁸

En la Tabla 3.3.5 se muestran las energías relativas calculadas para las estructuras de las oxazolidinas *R* y *S* y de las oxazinas *R* y *S*, correspondientes a los compuestos **715**, **716** y **717**, teniendo en cuenta la disposición ecuatorial o axial del metilo unido al nitrógeno del anillo.

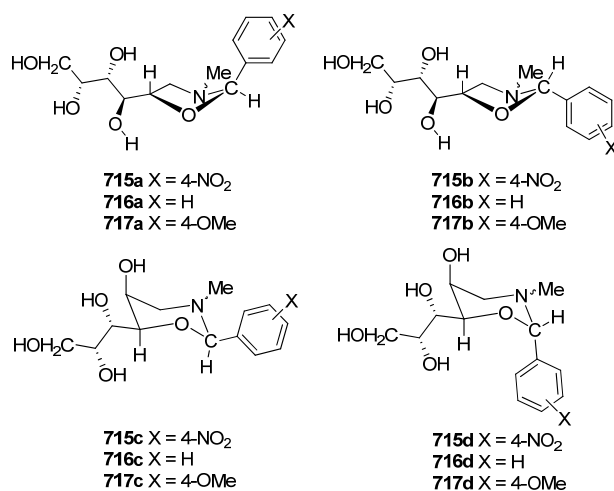


Figura 3.3.11

Tabla 3.3.4. Energías electrónicas y de Gibbs relativas para los isómeros de los compuestos 715-717.^a

	Me ^b	Arom ^c	H bonding ^d	Vacío		Benceno		DMSO	
				ΔE	ΔG	ΔE	ΔG	ΔE	ΔG
715a	ec	ax	O	3.66	2.57	4.18	3.17	4.21	4.01
	ec	ax	N	2.53	2.28	2.32	2.04	1.98	2.02
	ec	ec	O	2.33	0.49	2.62	1.29	3.03	2.18
	ax	ax	O	1.79	1.40	2.44	1.91	3.27	3.01
715b	ec	ec	O	1.70	0.32	2.17	1.16	2.37	1.90
	ec	ec	N	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	ax	ec	O	3.84	2.97	4.48	3.27	4.81	4.76
715c	ec	ec	O	2.65	1.59	1.66	1.47	-0.42	0.10
	ax	ec	O	3.44	2.87	3.31	2.49	2.71	2.96
715d	ec	ax	O	6.63	5.23	5.81	4.85	4.07	2.84
	ax	ax	O	3.72	3.79	3.71	3.70	3.19	3.88
716a	ec	ax	O	3.84	3.31	4.40	3.84	4.53	3.78
	ec	ax	N	2.30	1.95	2.21	2.17	2.07	2.00
	ec	ec	O	2.61	1.06	2.84	1.65	3.09	1.83
	ax	ax	O	2.47	1.23	3.10	1.63	3.63	2.94
716b	ec	ec	O	1.59	0.81	2.08	1.48	2.34	1.48
	ec	ec	N	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	ax	ec	O	4.01	3.31	4.63	3.76	4.85	4.15
716c	ec	ec	O	2.28	1.51	1.54	0.78	-0.40	-0.63
	ax	ec	O	4.27	4.10	3.94	4.23	3.08	3.06
716d	ec	ax	O	5.96	4.81	5.29	5.64	4.11	3.78
	ax	ax	O	4.34	4.34	4.21	3.72	3.61	3.16
717a	ec	ax	O	4.12	3.82	4.68	4.13	4.81	4.58
	ec	ax	N	2.57	2.52	2.50	2.57	2.37	2.62
	ec	ec	O	2.62	1.28	2.90	1.85	3.15	1.80
	ax	ax	O	2.64	2.20	3.28	2.28	3.97	4.09
717b	ec	ec	O	1.57	1.01	2.08	1.25	2.35	1.94
	ec	ec	N	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	ax	ec	O	4.39	3.76	4.98	4.90	5.23	4.82
717c	ec	ec	O	2.35	2.42	1.63	1.53	-0.23	-0.84
	ax	ec	O	4.71	4.88	4.46	4.50	3.57	3.87
717d	ec	ax	O	5.93	6.11	5.42	5.31	4.25	5.21
	ax	ax	O	4.44	5.29	4.37	4.82	3.88	4.32

^a En kcal.mol⁻¹; ^b disposición del etilo con respecto al anillo; ^c disposición del anillo aromático con respecto al anillo de oxazolidina u oxazina; ^d orientación del hidrogeno del primer OH de la cadena hacia el ciclo formado.

Como se puede ver en la Tabla 3.3.4 se obtienen resultados similares para los tres compuestos. En la Figura 3.3.12 se muestran como ejemplo las estructuras más estables obtenidas mediante cálculo en DMSO para el compuesto **716**.

Las diferencias de energías entre la oxazina y los isómeros *S* y *R* de la oxazolidina no son muy grandes, esto nos indica que puede existir un equilibrio termodinámico entre ellos, lo que está de acuerdo con que veamos a varios de ellos en los espectros y obtengamos mezclas. Tanto en el vacío como en benceno, siempre obtenemos como la más estable la oxazolidina *S*; sin embargo, en DMSO la oxazina *R* es la estructura más estable, en total acuerdo con los resultados experimentales.

3.3. Síntesis de heterociclos quirales derivados de la *N*-metil-*D*-galactamina

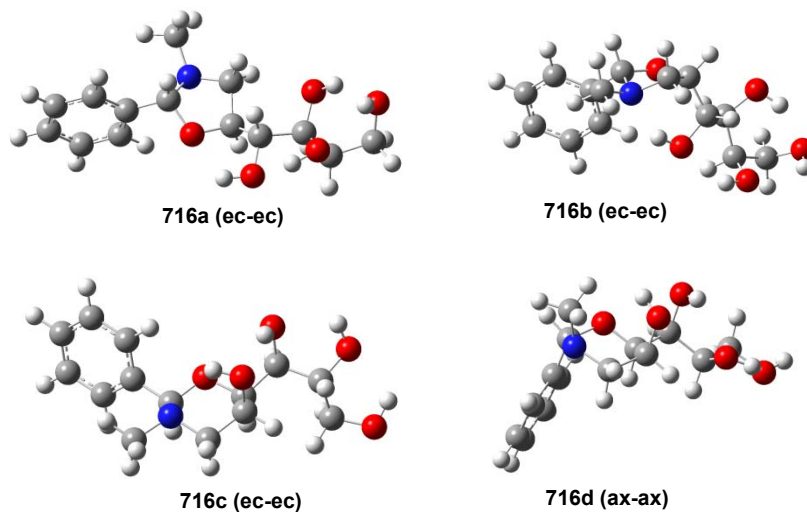
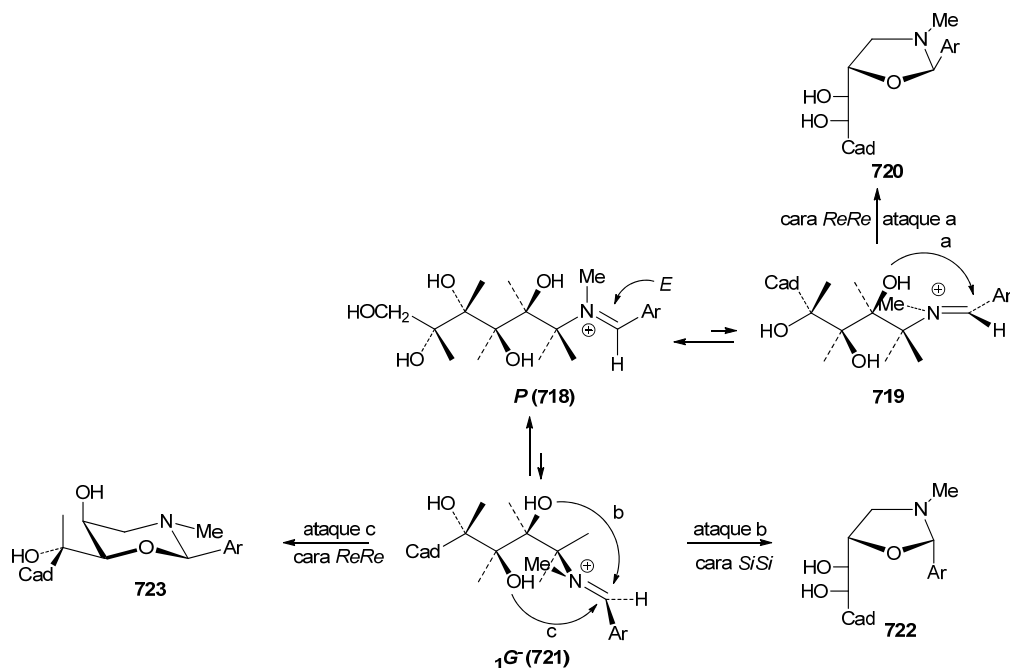


Figura 3.3.12

3.3.7. Estereoquímica en la formación de los anillos de oxazolidinas y de tetrahidro-1,3-oxazinas derivadas de la *N*-metil-*D*-galactamina.

El mecanismo de formación de las oxazolidinas y tetrahidro-1,3-oxazinas derivadas de la *N*-metil-*D*-galactamina debe ser el mismo que el indicado para los derivados de la *N*-etil- y *N*-octil-*D*-glucaminas en el apartado 3.2.7. También el primer y segundo centro quiral de la *N*-metil-*D*-galactamina tienen configuraciones *S* y *R*, respectivamente; y la conformación más estable de la *N*-metil-*D*-galactamina es la de una cadena extendida en zig-zag *P* (**718**), ya que la inversión del hidroxilo en C-4 con respecto a su estereoquímica en derivados de la *D*-glucamina elimina la interacción 1,3-diaxial entre C2-OH y C4-OH.

La oxazolidina *trans* (**720**) se generará desde **719** por ciclación a través de la cara *ReRe* (ataque a), mientras que a partir de la conformación ${}_1G^-$ (**721**) se formarán la oxazolidina *cis* (*2S*), por ciclación a través de la cara *Re* (**722**, ataque b), y la tetrahidro-1,3-oxazina *cis* (*2R*), por la cara *Si* (**723**, ataque c). Sin embargo, ahora la conformación ${}_1G^-$ (**721**) es más estable que la ${}_1G^-_3G^+$ (**721**) procedente de una cadena de configuración *D-gluco*, ya que no existe interacción 1,3-diaxial entre C2-OH y C4-OH.



Aunque la estereoquímica del hidroxilo en C-4 no esté directamente implicada en la formación de los anillos heterocíclicos, altera la estabilidad relativa de los distintos compuestos haciendo que sea ahora la tetrahidro-1,3-oxazina 2R (721) la estructura más estable, como anteriormente hemos puesto de manifiesto tanto experimentalmente como a través de los cálculos teóricos.

Bibliografía

¹ K. Neuvonen, F. Fülöp, H. Neuvonen, A. Koch, E. Kleinpeter, K. Pihlaja, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 4132-4140.

² a) F. Fülöp, K. Pihlaja, *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 6701-6706; b) F. Fülöp, K. Pihlaja, K. Neuvonen, G. Bernáth, G. Argay, A. Kálmán, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 1967-1969.

³ C. Maireanu, M. Darabantu, G. Plé, C. Berghian, E. Condamine, Y. Ramondenc, I. Silaghi-Dumitrescu, S. Mager, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 2681-2693.

⁴ a) R. G. Parr, W. Yang, *Density-functional theory of atoms and molecules*; Oxford Univ. Press: Oxford, **1989**; b) J.K. Abanowski, J. W. Andzelm, Eds. *Density Functional Methods in Chemistry*; Springer-Verlag: New York, **1991**; c) J. Andzelm, E. Wimmer, *J. Chem. Phys.*, **1992**, *96*, 1280-1303; d) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **1992**, *96*, 2155-60; e) P. M. W. Gill, B. G. Johnson, J. A. Pople, M. Frisch, *J. Chem. Phys. Lett.*, **1992**, *197*, 499-505; f) G. E. Scuseria, *J. Chem. Phys.*, **1992**, *97*, 7528-30; g) C. Sosa, C. Lee, *J. Chem. Phys.*, **1993**, *98*, 8004-8011; h) P. J. Stephens, F. J. Devlin, M. J. Frisch, C. F. Chabalowski, *J. Phys. Chem.*, **1994**, *98*, 11623-11627.

3.3. Síntesis de heterociclos quirales derivados de la N-metil-D-galactamina

⁵ Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.*, **2008**, 215-241.

⁶ a) A. D. McLean, G. S. Chandler, *J. Chem. Phys.*, **1980**, 72, 5639-5648; b) K. Raghavachari, J. S. Binkley, R. Seeger, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.*, **1980**, 72, 650-654.

⁷ Gaussian 09, Revision A.1, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery Jr, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.

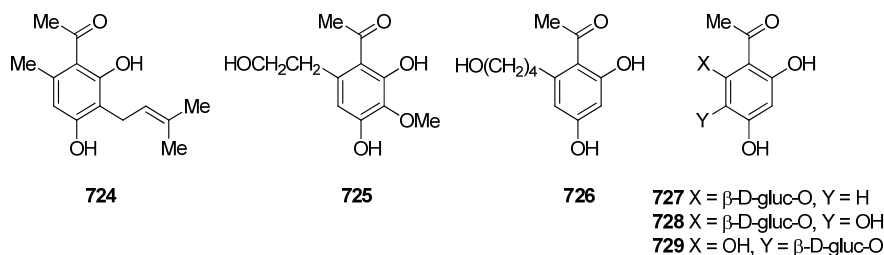
⁸ A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B*, **2009**, 113, 6378-6396.

3.4. Iminas derivadas de la D-glucamina con 2-hidroxiacetofenonas.

3.4.1. Introducción.

Los capítulos anteriores recogen la síntesis de oxazolidinas a partir de benzaldehídos y aminopoliolios con el nitrógeno sustituido; sin embargo, cuando el nitrógeno no porta sustituyentes se forman las correspondientes bases de Schiff.¹ No hemos encontrado antecedentes sobre condensaciones de aminopoliolios derivados de azúcares con 2-hidroxiacetofenonas; por ello, decidimos comenzar su estudio utilizando como aminopoliol de partida la D-glucamina (**1**).

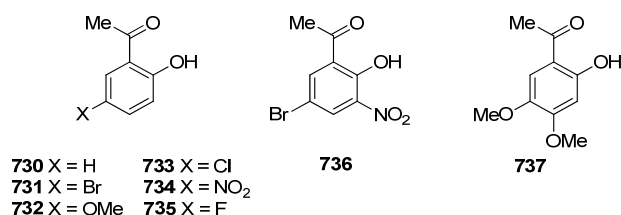
Algunas 2-hidroxiacetofenonas se han encontrado en la naturaleza; así, recientemente, se ha aislado el pestalotionol (**724**), un nuevo metabolito producido por el hongo *Pestalotiopsis* sp. PSU-ES194, procedente de vegetales marinos;² **725** del cultivo líquido de *Ophiosphaerella herpotricha*³ y **726** de los bulbos de *Dioscorea bulbifera*.⁴ También se han aislado diversos glucósidos de polihidroxiacetofenonas; así, **727** procede de *Artemisia stolonifera*,⁵ **728** de *Lawsonia inermis*⁶ y **729** de *Poligonum multiflorum*.⁷



3.4.2. Síntesis de iminas.

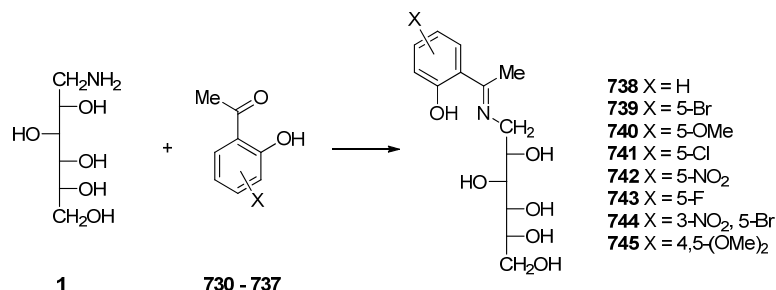
Las reacciones se realizaron añadiendo a una disolución de D-glucamina (**1**) en agua, otra disolución con cantidades equimoleculares de la correspondiente acetofenona en metanol. La mezcla se calentó durante 20 minutos a 90 °C, separándose cristalinos los condensados tras dejar enfriar. Posteriormente, se filtró el sólido formado y se lavó con agua fría, etanol y éter etílico. Finalmente, los productos obtenidos se purificaron por cristalización en etanol.

Se utilizaron las acetofenonas **730-737**, que portan tanto sustituyentes dadores como atractores de electrones.



3.4. Iminas derivas de la D-glucamina con 2-hidroxiacetofenonas

En todos los casos los productos aislados han sido las correspondientes bases de Schiff (Esquema 3.4.1), obteniéndose rendimientos muy variables, aunque las reacciones no han sido optimizadas (Tabla 3.4.1).



Esquema 3.4.1

Tabla 3.4.1. Rendimientos obtenidos (%).

Acetofenona	Producto	Rto.
730	738	58
731	739	94
732	740	97
733	741	90
734	742	41
735	743	36
736	744	58
737	745	29

3.4.3. Determinación estructural.

Las estructuras propuestas para los compuestos obtenidos (**738-745**) están de acuerdo con los datos analíticos y espectroscópicos. En los espectros infrarrojos la señal más características que encontramos se encuentra a 1627-1608 cm^{-1} , que corresponde a la vibración de tensión del doble enlace C=N. Su baja intensidad indica que en estado sólido se encuentran muy probablemente en forma de imina. Además de esta señal, observamos grupos hidroxílicos a 3500-3100 cm^{-1} y por debajo de la señal del C=N empiezan a aparecer señales correspondientes a los grupos aromáticos y los enlaces C-O.

Por ejemplo, en el espectro de IR del compuesto **739** (Figura 3.4.1) se observa la absorción de los grupos hidroxílicos a 3500-3200 cm^{-1} . A 1618 cm^{-1} encontramos la señal poco intensa del C=N. También podemos observar las tensiones originadas por los grupos C-O en 1087, 1076 y 1067 cm^{-1} . El resto de los compuestos presenta un IR similar a este, lo que demuestra que las estructuras están en forma de imina en estado sólido. En la Tabla 3.4.2 se muestran los valores de la señal correspondiente al C=N de todos los compuestos.

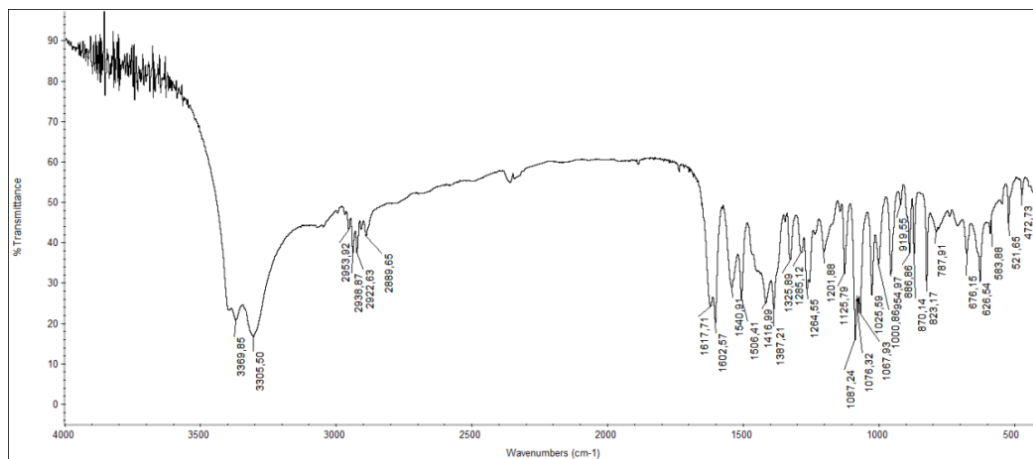
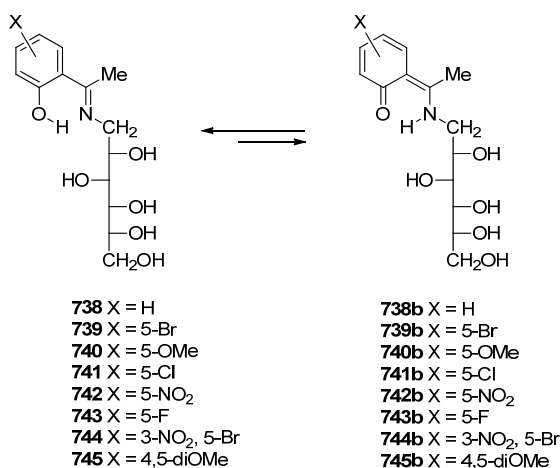


Figura 3.4.1. Espectro de IR del compuesto **739**.

Las bases de Schiff pueden presentar distintas estructuras según estén en disolución o en estado sólido. Los espectros de RMN permiten diferenciar si el compuesto en disolución se encuentra en forma de imina (**738-745**) o enamina (**738b-745b**) (Esquema 3.4.2).



Esquema 3.4.2

La estructura de imina y enamina se puede distinguir por RMN, debido a que la forma imínica presenta una señal singlete en el espectro de protón a campo muy bajo (~13-16 ppm), correspondiente al protón fenólico. En cambio, la estructura de enamina presenta una señal multiplete (~14-16 ppm) correspondiente al NH. Debido a que el desplazamiento químico de estas señales es muy similar, su multiplicidad se suele usar para distinguir una estructura de otra. En el espectro de carbono la diferencia se encuentra en el desplazamiento químico del carbono fenólico de las iminas y el carbonílico de las enaminas (~155 ppm y ~180 ppm respectivamente).

Los espectros de los compuestos **738-745** son todos similares, por lo que como ejemplo se muestran los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN de **738** en las Figuras 3.4.2 y 3.4.3.

3.4. Iminas derivas de la D-glucamina con 2-hidroxiacetofenonas

En el espectro de protones observamos una señal singlete a 16.66 ppm, que es la correspondiente al protón fenólico. Su elevado valor pone de manifiesto la existencia de un fuerte puente de hidrógeno intramolecular.

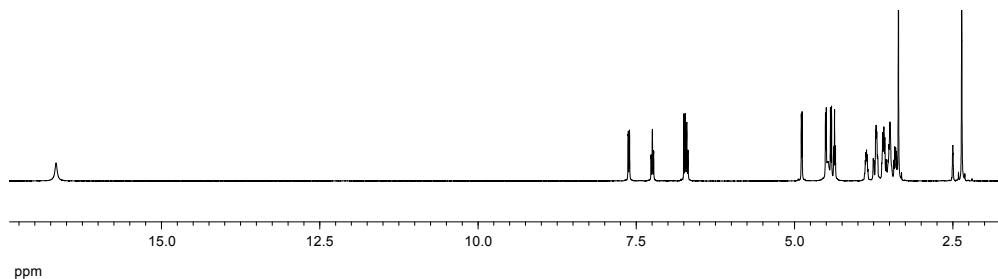


Figura 3.4.2. Espectro de ¹H-RMN del compuesto 738.

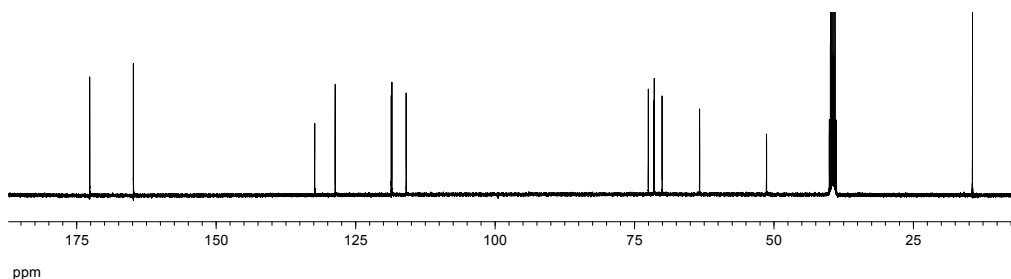


Figura 3.4.3. Espectro de ¹³C-RMN del compuesto 738.

Sin embargo, como se comenta más adelante, el 5-nitroderivado **742** muestra un espectro de ¹³C algo diferente al de las demás iminas. En las Figuras 3.4.4 y 3.4.5 se recogen sus espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN.

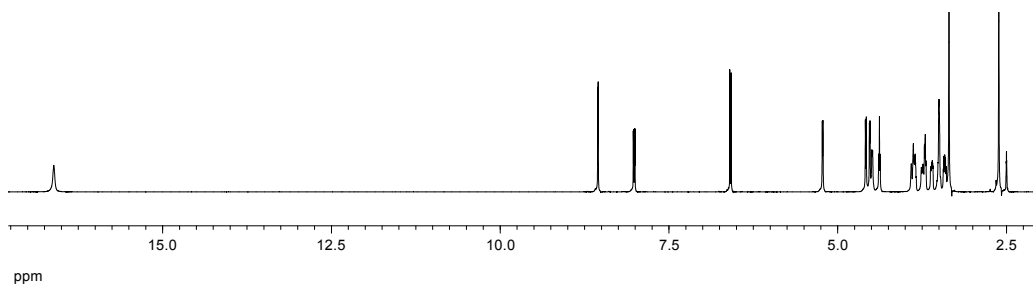


Figura 3.4.4. Espectro de ¹H-RMN del compuesto 742.

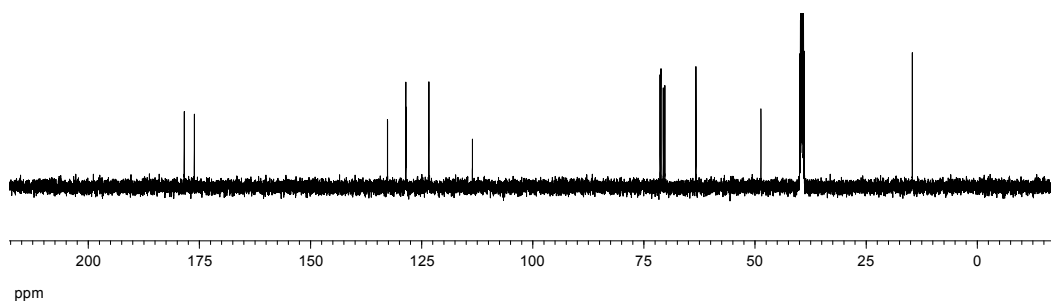


Figura 3.4.5. Espectro de ¹³C-RMN del compuesto 742.

Para las asignaciones de los protones y carbonos también fue necesario realizar correlaciones bidimensionales protón-protón (COSY) y protón-carbono (HMQC). En las Figuras 3.4.6 y 3.4.7 se muestran estas correlaciones para el compuesto **742**.

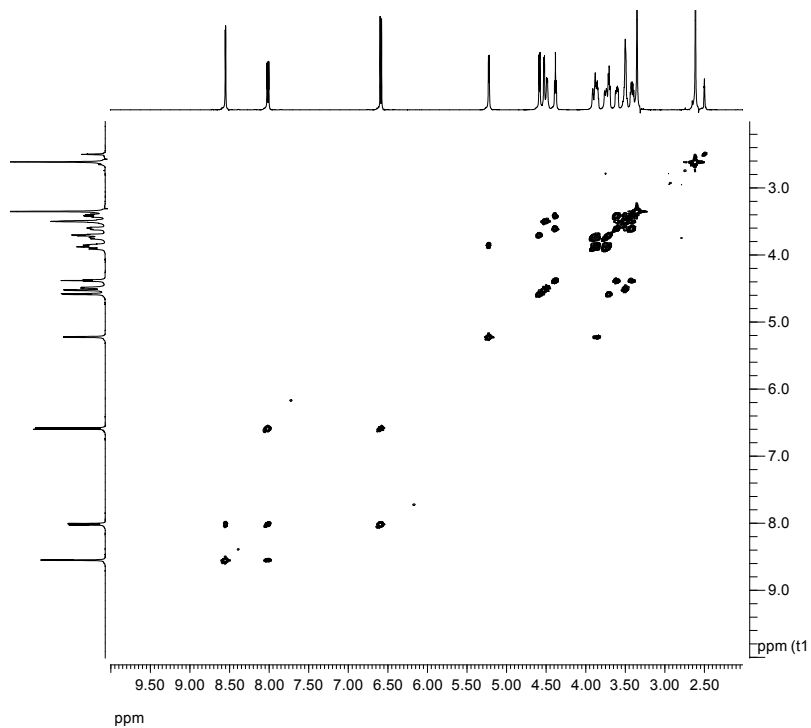


Figura 3.4.6. Espectro COSY del compuesto **742**.

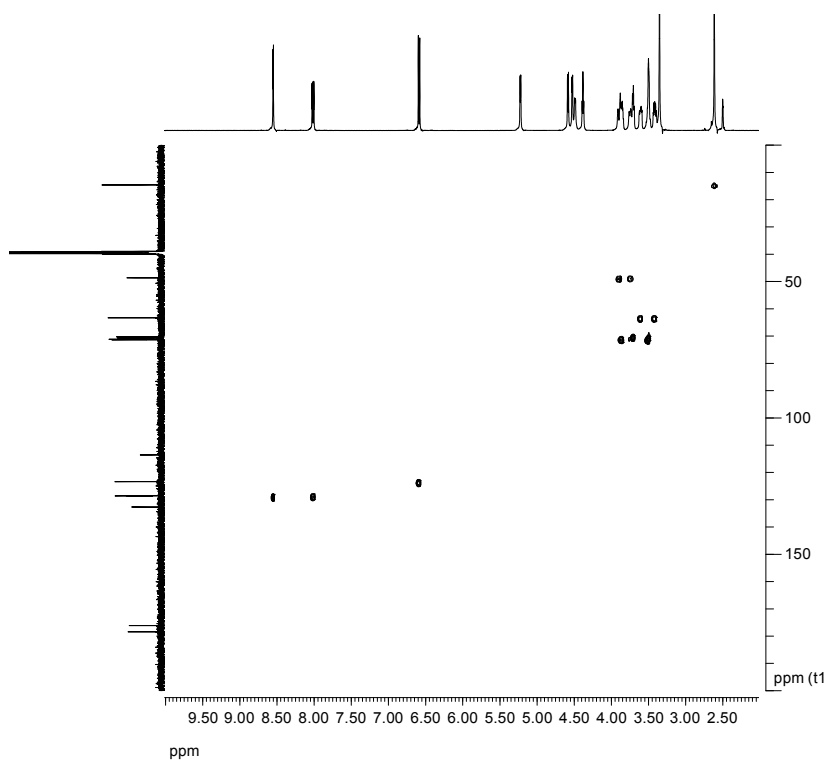


Figura 3.4.7. Espectro HMQC del compuesto **742**.

3.4. Iminas derivas de la D-glucamina con 2-hidroxiacetofenonas

En la Tabla 3.4.2 se muestran los datos de los desplazamientos químicos de los protones más importantes y característicos de estos productos.

Tabla 3.4.2. Datos de IR^a y desplazamientos químicos^b de protón de los compuestos **738 - 745**.

Producto	$\bar{\nu}_{max}$ (C=N)	OH-arom	H-1	H-1'	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'
738^c	1617	16.66	3.73	3.59	3.86	3.70	3.49	3.49	3.59	3.41
739^c	1617	16.98	3.75	3.61	3.84	3.69	3.48	3.48	3.61	3.40
740^c	1617	15.79	3.70	3.58	3.86	3.70	3.49	3.49	3.58	3.40
741^c	1608	16.93	3.75	3.60	3.85	3.69	3.49	3.49	3.60	3.40
742^d	1616	16.61	3.90	3.75	3.85	3.70	3.50	3.50	3.60	3.41
743^d	1624	16.35	3.73	3.60	3.86	3.69	3.50	3.50	3.58	3.41
744^d	1627	16.67	3.87	3.74	3.84	3.70	3.43	3.43	3.60	3.39
745^d	1614	16.50	3.70	3.52	3.82	3.70	3.49	3.49	3.60	3.41

^a En cm⁻¹; ^b δ (ppm) en DMSO-*d*₆; ^c δ a 400 MHz; ^d δ a 500 MHz.

En todos los casos se observa el protón hidroxílico que interviene en el equilibrio tautomérico en el intervalo a 17.0-15.7 ppm como señal singlete. Los desplazamientos químicos de los protones de la cadena hidroxílica disminuyen según nos vamos alejando del enlace imínico, algo lógico ya que la influencia del sustituyente aromático se va debilitando.

En la Tabla 3.4.3 se muestran los desplazamientos químicos de los átomos de carbono más importantes.

Tabla 3.4.3. Desplazamientos químico de carbono (δ , ppm) de los compuestos **738 - 745**.^a

Producto	C-OH	C=N	C-1	C-2	C-3	C-4, C-5 ^d	C-6	CH ₃
738^b	164.83	172.66	51.32	72.51	70.04	71.52, 71.45	63.32	14.40
739^b	165.63	172.51	50.81	72.21	70.13	71.42, 71.25	63.32	14.47
740^b	157.53	171.92	52.03	72.68	70.01	71.65, 71.47	63.33	14.66
741^b	165.01	172.49	50.94	72.25	70.13	71.43, 71.29	63.33	14.48
742^c	178.41	176.14	48.66	71.36	70.28	71.16, 70.64	63.29	14.59
743^c	160.49	171.84	51.72	72.41	70.05	71.52, 71.44	63.28	14.56
744^c	165.33	175.74	48.71	71.35	70.31	71.04, 70.53	63.33	15.19
745^b	166.91	171.06	49.27	72.29	70.05	71.47, 71.40	63.28	14.29

^a En DMSO-*d*₆; ^b δ a 100 MHz; ^c δ a 125 MHz; ^d los desplazamientos químicos de estos dos carbonos pueden estar intercambiados.

Los carbonos han sido todos fáciles de identificar con ayuda de la correlación protón-carbono, a excepción del carbono imínico (C=N) y del carbono fenólico del anillo aromático, ya que ambos son cuaternarios. Para su identificación nos hemos basado en datos recogidos de la bibliografía, procedentes de un estudio espectroscópico sobre bases de Schiff derivadas de acetofenonas.⁸ En este trabajo se describe que el desplazamiento químico del carbono fenólico en iminas derivadas de acetofenonas se localiza a ~160 ppm, mientras que el imínico aparece a ~172 ppm. También la señal de C-OH aromático de **724** se localiza en 160 ppm.²

En efecto, a excepción de **742**, las bases de Schiff preparadas muestran una señal de carbono cuaternario entre 157-167 ppm y otra entre 171-176 ppm. Sin embargo, los valores

mostrados por los correspondientes carbonos de **742**, 178.41 ppm y 176.14 ppm, son muy similares, lo que plantea el problema de una asignación correcta. Para identificarlos sin ambigüedad, bastaría registrar los espectros de ^{13}C -RMN acoplados y analizar los acoplamientos de estos carbonos con los protones situados en los átomos vecinos. El carbono fenólico tendrá como vecinos a uno o dos protones, según tenga una estructura de enamina (C3-H) o de imina (C3-H y OH fenólico); en cambio, el carbono imínico tendrá por vecinos al menos los tres hidrógenos del grupo metilo y, en la estructura de enamina, al del NH. Por tanto, la multiplicidad que presentará la señal del C=N debe ser mayor que la de C-OH aromático, lo que podría utilizarse para distinguir entre las señales de ambos carbonos.

Hemos registrado los espectros acoplados de **740**, **742**, **743** y **744**; el primero y los dos últimos muestran las señales claramente diferenciadas, cuya asignación según el trabajo de Hansen y Filarowski⁸ no muestra ambigüedad, y su patrón de acoplamiento se ha utilizado para asignar las señales homónimas del segundo (**742**) (Tabla 3.4.3). La señal de C-OH aromático se presenta como un triplete en **740** y **743**, mientras que en el caso de **744** es un doble doblete; siendo esta última la multiplicidad mostrada por la señal de **742** a ~178 ppm. En cambio, la señal de C=N es en todos los casos un multiplete con aspecto de señal ensanchada (Figura 3.4.8).

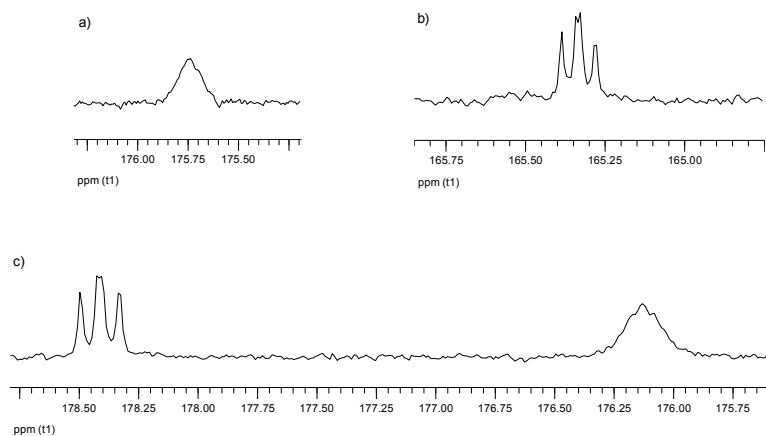


Figura 3.4.8. Ampliaciones espectros acoplados de ^{13}C -RMN de **744** (a y b) y **742** (c).

Así, hemos comprobado que la señal de C-2 pasa de ~158-165 ppm en **740**, **743** y **744**, desplazamiento químico típico de un carbono aromático unido al hidroxilo fenólico, a ~178 ppm en **742**, próximo al de un carbono carbonílico. Esta variación de los valores de δ pone de manifiesto modificaciones en la posición del equilibrio imina-enamina, que se desplaza favoreciendo una estructura u otra según las propiedades electrónicas de los sustituyentes.

3.4.4. Acetilación de iminas.

Con objeto de obtener un derivado que sirviera para confirmar las estructuras propuestas, llevamos a cabo la acetilación de alguna de las nuevas bases de Schiff. Así, la acetilación del compuesto **739** fue la primera y se llevó a cabo con anhídrido acético en piridina. Tras dejarlo un día en agitación a temperatura ambiente, la mezcla se vertió sobre agua-hielo. El sólido formado se filtró y lavó con agua fría, etanol frío y éter etílico; finalmente se purificó por cristalización en etanol.

En el espectro de IR (Figura 3.49) observamos como señales más características una absorción a 1748 cm^{-1} , asignable a la vibración de tensión de los carbonilos de los grupos acetato, y otra a 1652 cm^{-1} , característica de la vibración de tensión de un grupo carbonilo de amida.⁹ También se observan las absorciones de las agrupaciones C-O-C de acetato fenólico a $\sim 1380\text{ cm}^{-1}$ y de acetato alifático a $\sim 1217\text{ cm}^{-1}$.

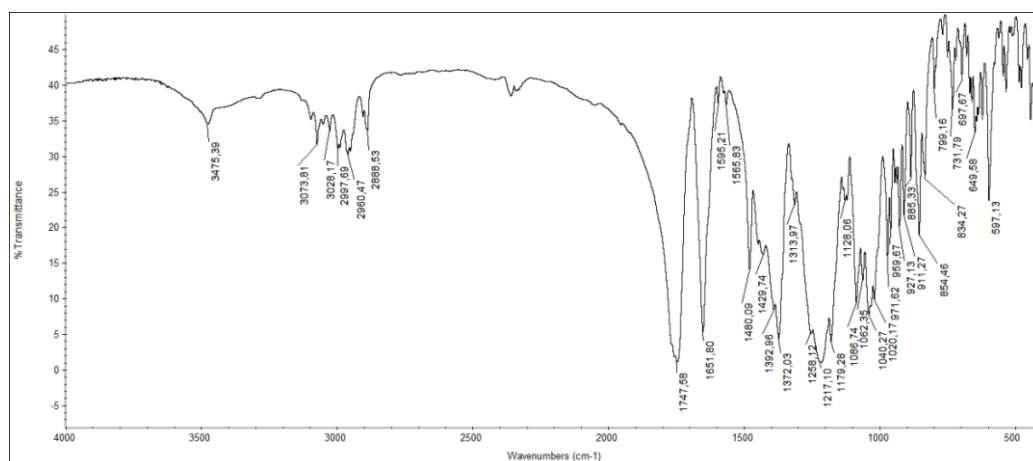


Figura 3.4.9. Espectro de IR de 746.

Para ayudar a su interpretación, los espectros de RMN se realizaron en varios disolventes ($\text{DMSO-}d_6$, CDCl_3 y C_6D_6) y, a modo de ejemplo, se muestra el espectro de ^1H -RMN en benceno- d_6 , que es donde se separaron y mostraron con más claridad las señales, permitiendo identificarlas completamente (Figura 3.4.10).

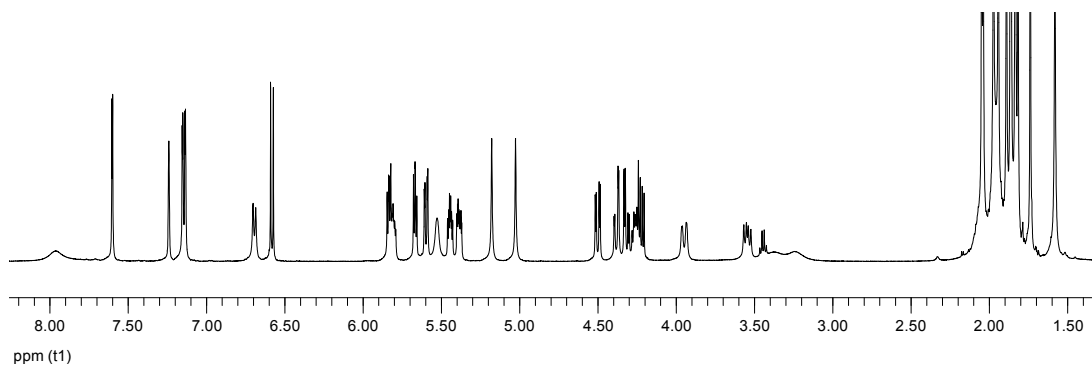


Figura 3.4.10. Espectro de ^1H -RMN de 746.

El análisis de los espectros de RMN registrados en cada uno de estos disolventes mostró duplicidad de señales, como si existiesen dos productos acetilados en proporción 1:1. Sin embargo, tras varias cristalizaciones, la proporción no varió. Repetimos la reacción de acetilación, para tener la seguridad de que la síntesis era reproducible, y se obtuvieron los mismos resultados. Además, las cromatografías en capa fina con eluyentes de distintas polaridades sólo mostraron una única señal. Estos resultados nos condujeron a aceptar inicialmente la hipótesis de que se trataba de una estructura dimérica.

Para poder identificar sin ambigüedad todos los protones ha sido necesario realizar correlaciones bidimensionales protón-protón (COSY), aunque no hemos podido diferenciar los protones correspondientes a cada anillo aromático y los acetatos de cada fragmento poliólico (Figura 3.4.11).

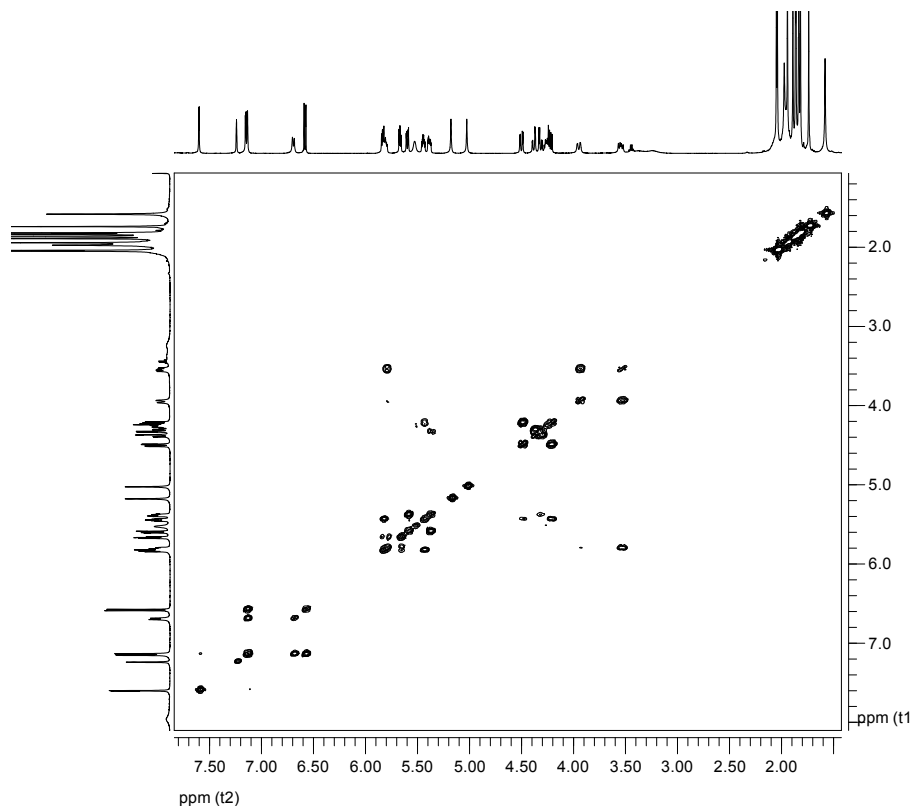


Figura 3.4.11. Correlación protón-protón de **746**.

En la Tabla 3.4.4 se recogen los desplazamientos químicos de los protones más característicos de ambos fragmentos.

Tabla 3.4.4. Desplazamientos químicos de protón de **746** en benceno- d_6 .^a

Cad. poliólica	H-1	H-1'	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'	CH ₂	Comp.
N	3.86	3.45	5.72	5.58	5.74	5.36	4.41	4.13	5.09, 4.93	750
NAc	3.28	3.15	4.17	5.44	5.51	5.30	4.29	4.22	--	751

^a A 500 MHz.

3.4. Iminas derivas de la D-glucamina con 2-hidroxiacetofenonas

De forma similar, también los espectros de ^{13}C -RMN en distintos disolventes mostraron duplicidad de señales y para su identificación se registraron sus espectros DEPT (Fig. 3.4.12) y correlaciones bidimensionales protón-carbono (HMQC, Fig. 3.4.13).

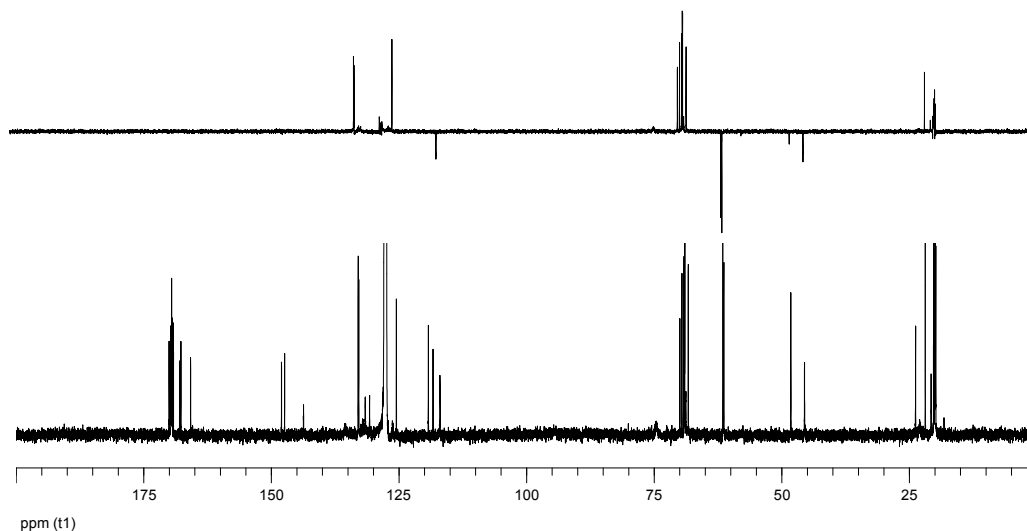


Figura 3.4.12. Espectros de ^{13}C -RMN (abajo) y DEPT (arriba) de **746**.

El resultado más sorprendente es que, además de la presencia de las cuatro señales esperadas para los grupos CH_2 de las dos cadena poliacetoxílicas, se detecta la presencia de un quinto grupo CH_2 inesperado.

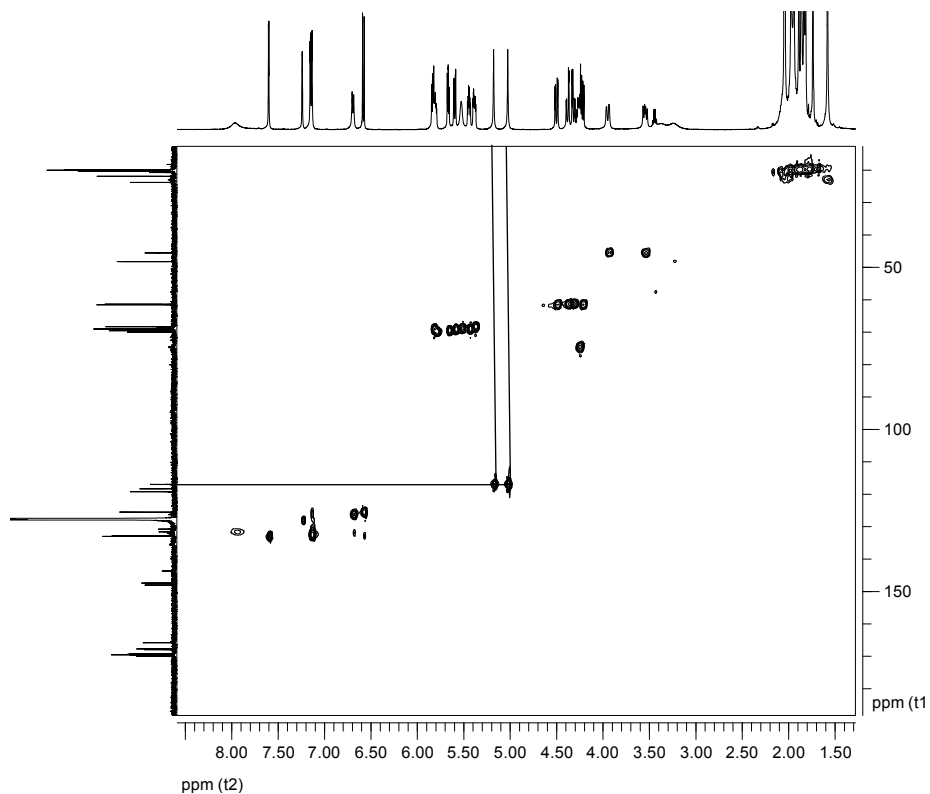


Figura 3.4.13. Correlación protón-carbono de **746**.

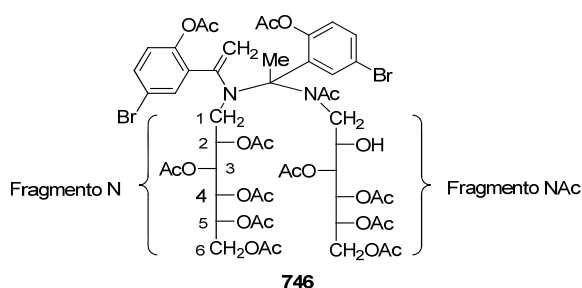
Los desplazamientos químicos de los carbonos más significativos de ambos fragmentos se recogen en la Tabla 3.4.5.

Tabla 3.4.5. Desplazamientos químicos de carbono de **746** en benceno- d_6 .^a

Cadena poliólica	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	CH ₂	Comp.
N	45.55	69.97	69.57	69.17 ^b	69.00 ^b	61.56	116.97	750
NAC	48.23	74.59	68.79 ^b	69.04 ^b	68.32	61.36	--	751

^a A 125 MHz; ^b el desplazamiento químico de estos carbonos puede estar intercambiado.

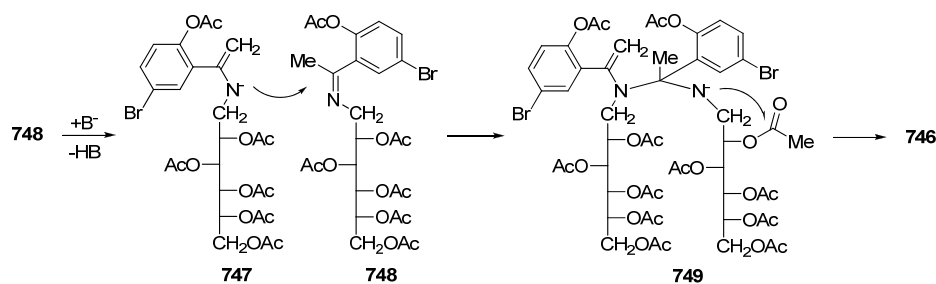
El análisis de los desplazamientos químicos y multiplicidades nos llevó a proponer la estructura dimérica **746**, en ella coexistirían un fragmento penta-*O*-acetil-aminopoliólico y otro *N*-acetil-tetra-*O*-acetil-aminopoliólico (Indicados en las Tablas 3.4.4 y 3.4.5 como N y NAc, respectivamente).



La principal diferencia entre ambos fragmentos está en los desplazamientos químicos del protón H-2 y del carbono C-2. En el fragmento N los protones H-2 hasta H-4 se localizan en el intervalo 5.74-5.36 ppm, con desplazamientos similares ya que los carbonos 2 a 5 soportan sendos grupos acetato. Sin embargo, el protón H-2 en el fragmento NAc presenta un desplazamiento químico muy distinto a su homólogo de la otra cadena ($\Delta\delta \sim 1.6$ ppm). Un gran apantallamiento como este es característico de la ausencia del grupo acetato, portando C-2 un grupo hidroxilo libre. Ejemplos similares han sido descritos en la literatura.¹⁰

Otra característica importante que se observa en los espectros de ¹H-RMN es la presencia de dos singletes a ~ 5.0 ppm ($\Delta\delta = 0.16$ ppm), que se corresponden con el carbono de un grupo =CH₂ a ~ 117 ppm. La ausencia de acoplamiento entre ambos protones es coincidente con la descrita en agrupaciones del tipo N-C(Ar)=CH₂.¹¹ Esto implicaría que la acetilación ha debido de tener lugar a través de una forma tautómera enamínica **747**, que se adicionaría al enlace C=N de una molécula de imina acetilada **748**. La posterior migración intramolecular del acetato en C-2, a través de un estado de transición cíclico de cinco miembros, conduciría a **746** (Esquema 3.4.3).

3.4. Iminas derivas de la D-glucamina con 2-hidroxiacetofenonas



Esta migración del acetato sería probable que ocurriera en el tratamiento con agua durante el aislamiento del producto, lo que evitaría la posterior acetilación del hidroxilo en C-2.

Sin embargo, la espectrometría de masas de alta resolución no mostró ninguna relación carga/masa que se correspondiera con el ión molecular de la estructura **746** (m/z $M+H^+$ 1258, 1260, 1262); en su lugar se encontró para los dos picos más intensos las relaciones m/z 672, 674 y m/z 630, 632, cuya suma no se corresponde con la masa de **746** (Figura 3.4.14). No obstante, podría tratarse del resultado de fragmentaciones del ión molecular de **746**.

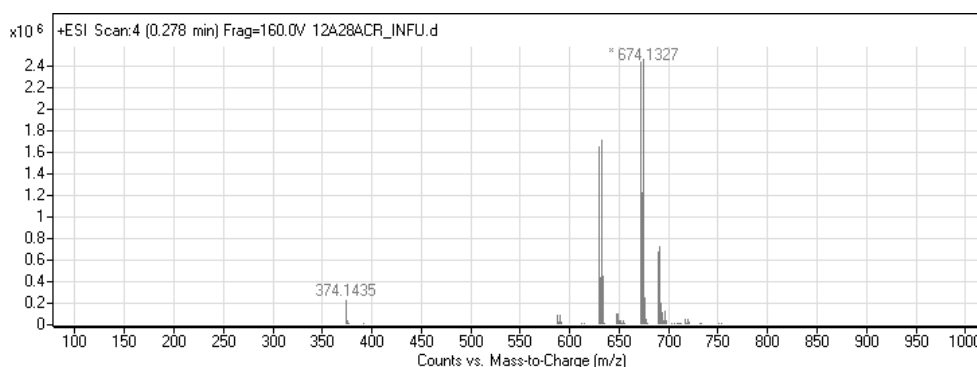


Figura 3.4.14. Espectro de masas de **746**.

Cuando, previo al espectro de masas, se hizo pasar una disolución de **746** por una columna de HPLC, se pudieron registrar individualmente los picos a m/z 672-674 (Figura 3.4.15) y a m/z 630-632 (Figura 3.4.16).

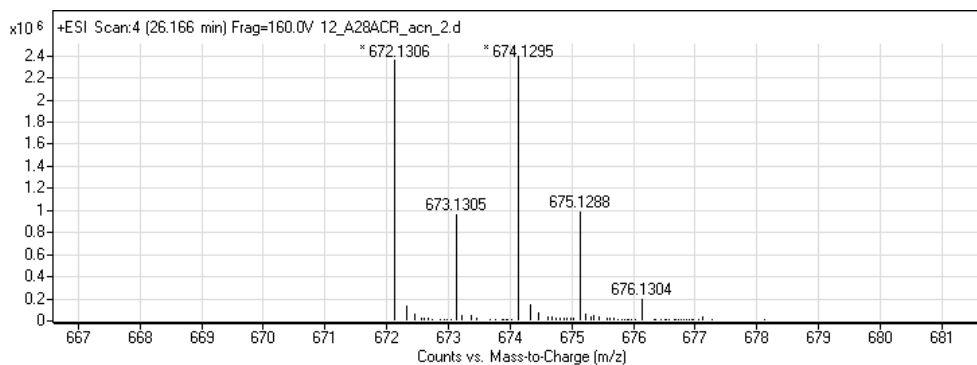


Figura 3.4.15. Ampliación de la región del espectro de masas a m/z 672-674.

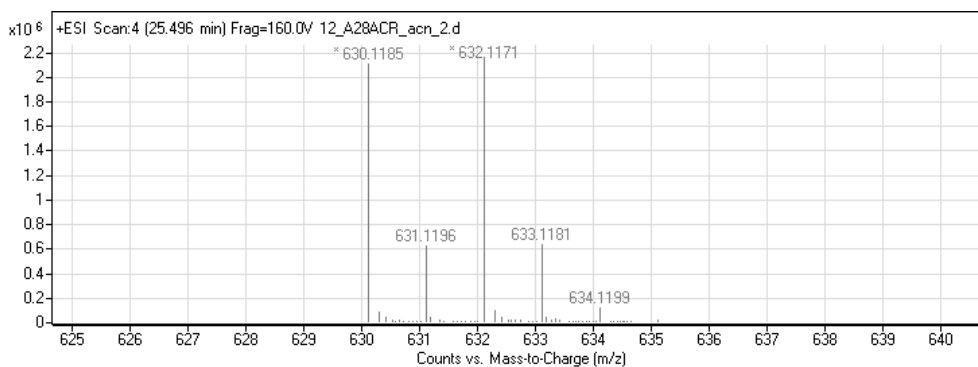


Figura 3.4.16. Ampliación de la región del espectro de masas a m/z 630-632.

Es evidente que o bien **746** se disocia en dos moléculas o se trata de una mezcla de productos. Para dilucidar inequívocamente el problema y determinar la estructura, por cristalización lenta en etanol absoluto conseguimos obtener cristales adecuados para ser estudiados por difracción de rayos X de monocristal. El resultado obtenido se muestra en la Figura 3.4.17.

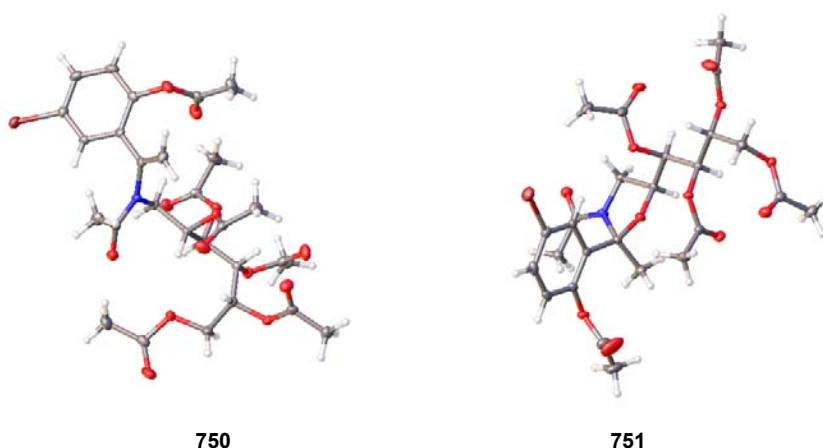


Figura 3.4.17. Estructura de difracción de rayos X de los compuestos **750** y **751**. Elipsoides al 50% de probabilidad.

Se puede observar en el diagrama ORTEP, obtenido en el análisis de rayos X, la presencia de dos moléculas peracetiladas distintas en la celdilla unidad: una con estructura abierta, la enamina **750**, y otra cíclica, la oxazolidina **751** (Figura 3.4.18).

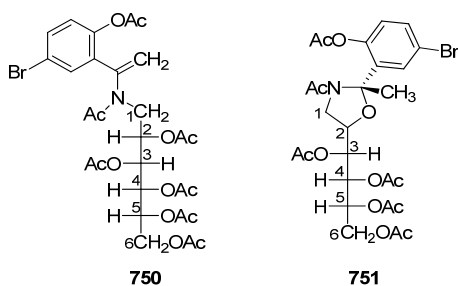


Figura 3.4.18

3.4. Iminas derivas de la D-glucamina con 2-hidroxiacetofenonas

En realidad, la celdilla unidad misma contiene dos moléculas de **750** y otras dos de **751** (Figura 3.4.19). La oxazolidina **751** presenta una estereoquímica *S* en C-2 y tanto la agrupación de amida de **750** como la de **751** se presentan en estado sólido con una estereoquímica *E*.

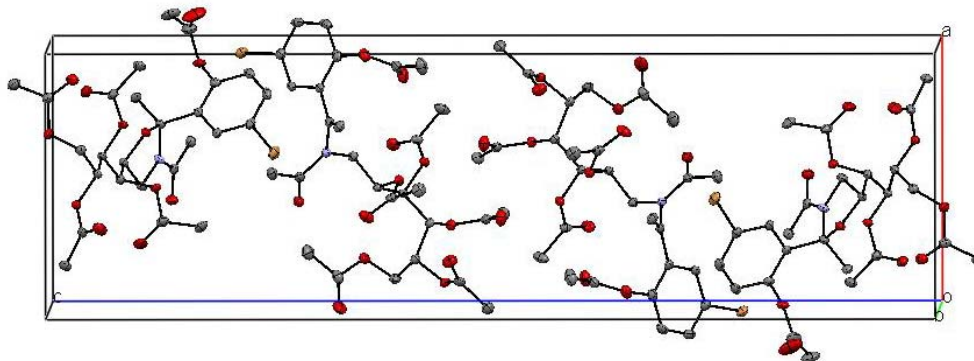


Figura 3.4.19. Composición de la celdilla unidad en los cristales de **750+751**.

El resultado fue totalmente inesperado y explica los resultados experimentales que nos condujeron a la estructura **746** errónea. Ambos compuestos cristalizan conjuntamente en el mismo cristal con una composición 1:1 en la celdilla unidad; por ese motivo se mantenía constante la proporción 1:1 de las señales en los espectros de ^1H - y ^{13}C -RMN, a pesar de haberse realizado varias recristalizaciones. La implicación del oxígeno en C-2 en la formación del anillo de oxazolidina justifica el desplazamiento químico observado para H-2. Las asignaciones a las estructuras **750** y **751** de los desplazamientos químicos de protones y carbonos, recogidos en las Tablas 3.4.4 y 3.4.5, se indican en la última columna de cada tabla. Para que resulte más fácil su comparación, se ha mantenido la misma numeración de los protones para ambos fragmentos; no obstante, (en las Tablas 3.4.7-3.4.10 o en la Parte Experimental) se listan estas señales con la numeración correcta.

Ahora podemos ver que la diferencia de desplazamiento entre H-4 y H-4' en **751** es menor de 0.5 ppm ($\Delta\delta_{\text{H-4}} = 3.28 - 3.15 = 0.13$ ppm), lo que está de acuerdo con la configuración absoluta *S* encontrada para él por difracción de rayos X. A su vez este resultado valida, una vez más, la correcta asignación de la estereoquímica, realizada a través de los valores de $\Delta\delta_{\text{H-4}}$, a las oxazolidinas obtenidas a partir de la *N*-etil-D-glucamina, *N*-octil-D-glucamina y *N*-metil-D-galactamina (ver apartados 3.1 a 3.3).

El comportamiento cristalográfico de **750** y **751** es muy poco usual; parece que una molécula de cada compuesto forma un dímero y este se une a otros para formar el cristal. Hemos realizado cálculos para ver si la formación de dímeros de **750** y **751** está favorecida por algún tipo de interacción entre ellos. Para ello, hemos utilizado los parámetros geométricos (distancias y ángulos de enlace) obtenidos en el análisis de difracción de rayos X. Se ha calculado la energía en el vacío de ambas moléculas por separado y su suma se ha

comparado con la unión de una molécula de cada compuesto a la distancia y con la disposición encontrada en la celdilla unidad (Tabla 3.4.6).

Tabla 3.4.6. Energías electrónicas y de Gibbs para los compuestos **750** y **751**.^a

	E	G	ΔE	ΔG
750	-2945406.02	-2945060.06		
751	-2849646.52	-2849317.6		
750+751^b	-5795052.54	-5794377.66	0.00	0.00
Dímero 750/751^c	-5795052.62	-5794362.96	-0.08	1.34

^a M06-2X/6-311G(d,p), en kcal·mol⁻¹; ^b suma de **750** y **751** calculados por separado; ^c cálculo del dímero que aparece en la celdilla unidad.

El dímero es algo menos estable que las dos moléculas por separado; por tanto, el empaquetamiento de los dímeros en la red cristalina debe de ser el responsable de la estabilidad del cristal.

Ante estos resultados decidimos acetilar otras iminas; así, la acetilación de **741** condujo a los mismos resultados que la de **739**, obteniéndose una mezcla de **750a** y **751a**; en cambio, la imina **740** produjo fundamentalmente **751b**, que es el producto aislado. Ahora para comparar los desplazamientos químicos de los protones y carbonos de estos derivados acetilados hemos utilizado la numeración correcta indicada en la Figura 3.4.20.

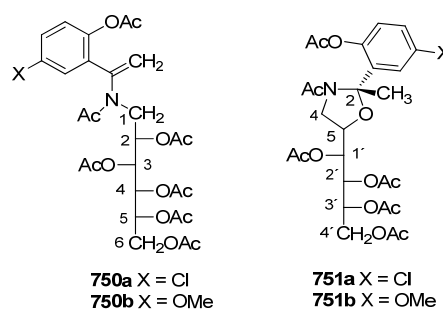


Figura 3.4.20

Tabla 3.4.7. Desplazamientos químicos de protón de **750** y **750a** en benceno-d₆.^a

Comp.	H-1	H-1'	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'	CH ₂
750	3.86	3.45	5.72	5.58	5.74	5.36	4.41	4.13	5.09, 4.93
750a	3.87	3.49	5.74	5.61	5.77	5.37	4.42	4.13	4.13, 5.01

^a A 500 MHz.

Tabla 3.4.8. Desplazamientos químicos de carbono de **750** y **750a** en benceno-d₆.^a

Comp.	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	CH ₂
750	45.55	69.97	69.57	69.17 ^b	69.00 ^b	61.56	116.97
750a	45.63	69.63	69.63	69.09 ^b	68.87 ^b	61.51	116.70

^a A 125 MHz; ^b el desplazamiento químico de estos carbonos puede estar intercambiado.

3.4. Iminas derivas de la D-glucamina con 2-hidroxiacetofenonas

Tabla 3.4.9. Desplazamientos químicos de protón de **751**, **751a** y **751b** en benceno- d_6 .^a

Comp.	H-4a	H-4b	H-5	H-1'	H-2'	H-3'	H-4'	H-4''
751	3.28	3.15	4.17	5.44	5.51	5.30	4.29	4.22
751a	3.35	3.14	4.18	5.44	5.50	5.28	4.30	4.24
751b	3.29	3.26	4.22	5.50	5.53	5.31	4.30	4.26

^a A 500 MHz.

Tabla 3.4.10. Desplazamientos químicos de carbono de **751**, **751a** y **751b** en benceno- d_6 .^a

Comp.	C-4	C-5	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'
751	48.23	74.59	68.79 ^b	69.04 ^b	68.32	61.36
751a	48.29	73.82	68.84 ^b	69.09 ^b	68.27	61.32
751b	48.42	74.10	69.02 ^b	69.13 ^b	68.30	61.37

^a A 125 MHz; ^b el desplazamiento químico de estos carbonos puede estar intercambiado.

Equilibrios rotacionales.

Hemos registrado el espectro de protón en Cl_3CD a temperatura variable y hemos observado que al descender la temperatura las señales anchas y redondeadas que se observaban a temperatura ambiente, correspondientes a protones procedentes de la oxazolidina **751**, se separan y vuelven más nítidas; en cambio, al aumentar la temperatura esa señales colapsaron y el espectro se simplificó en señales más definidas (Figura 3.4.21).

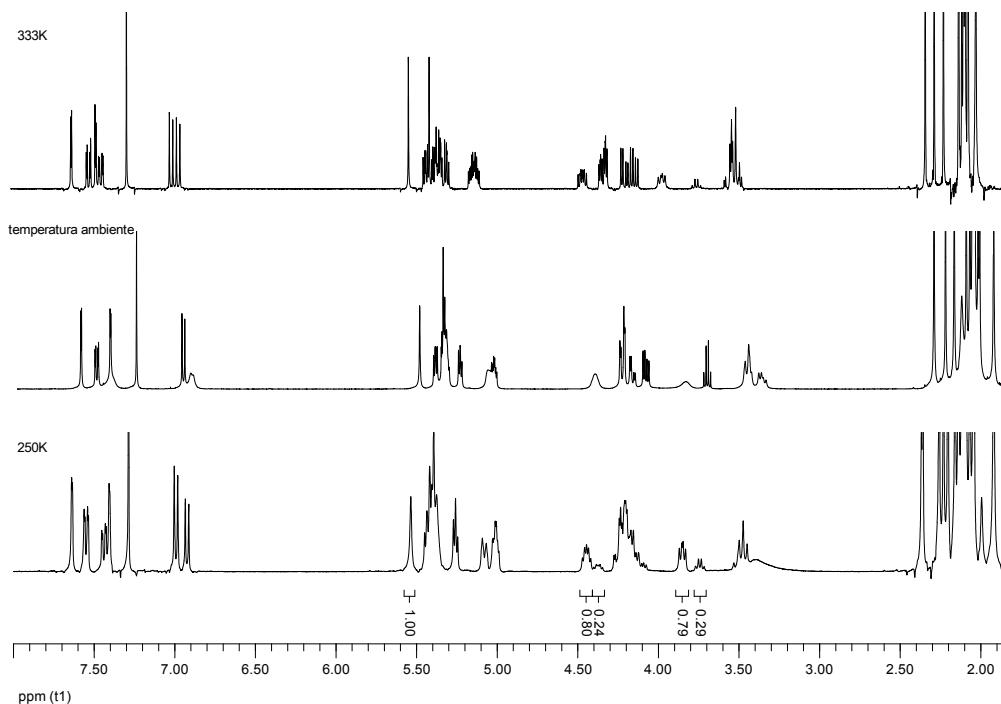
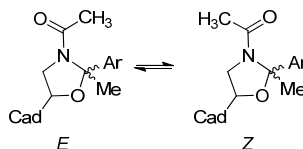


Figura 3.4.21. Espectros de 1H -RMN registrados a temperatura variable de la mezcla de **750** y **751** en Cl_3CD .

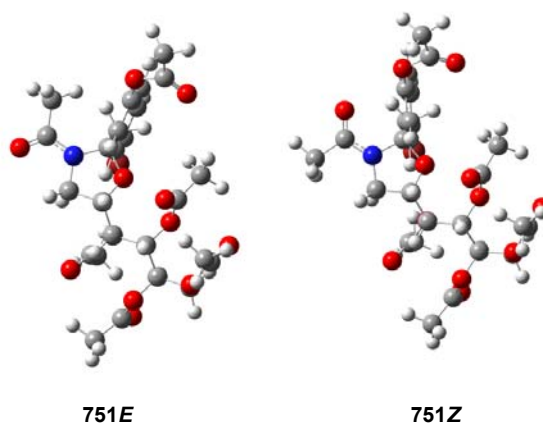
El origen de este comportamiento se encuentra en la existencia de una rotación restringida de la agrupación amida de **751** a temperatura ambiente, dando lugar a un equilibrio entre la pareja de rotámeros *E,Z* de dicha agrupación. Como ya se puso de manifiesto en un trabajo anterior de nuestro Departamento sobre *N*-acetil-oxazolidinas,¹ la agrupación amida es coplanar con el plano medio del anillo de la oxazolidina siendo posibles las dos orientaciones, *E* y *Z*, indicadas en el Esquema 3.4.4. La integración de señales a 250 K muestra una proporción del 77% para el rotámero mayoritario.



Esquema 3.4.4

El análisis de los datos de RMN también facilita datos acerca de la estereoquímica alrededor del enlace C-N del enlace de amida de estos rotámeros. Sabemos que en otras *N*-acetiloxazolidinas en disolución, el rotámero *E* presenta una señal muy apantallada para los protones del grupo metilo de la agrupación de amida ($\delta_{\text{MeCON}} \sim 1,8$ ppm). Este efecto tiene su origen en la posición espacial de este grupo metilo, que se dispone muy próximo al anillo aromático sufriendo su apantallamiento.¹ Obviamente, este efecto no puede producirse en el caso del rotámero *Z*, en el que el grupo metilo se mantiene alejado del resto aromático. En nuestro caso, los espectros de **751** en benceno-*d*₆, cloroformo-*d*₁ y dimetilsulfóxido-*d*₆ muestran una señal de acetato muy apantallada (δ 1.65 ppm, 1.93 ppm y 1.83 ppm, respectivamente), que debe corresponder al rotámero *E*.

Hemos calculado las energías relativas de ambos conformeros en el vacío y en presencia de cloroformo, uno de los disolventes donde se registraron sus espectros; los resultados se recogen en la Tabla 3.4.11 y en la Figura 3.4.22.

Figura 3.4.22. Estructuras optimizadas de los rotámeros de **751**.

3.4. Iminas derivas de la D-glucamina con 2-hidroxiacetofenonas

Tabla 3.4.11. Energías electrónicas y de Gibbs para los rotámeros de 751.^a

	Vacío		CHCl ₃	
	ΔE	ΔG	ΔE	ΔG
751E	1.51	2.17	0.75	0.78
751Z	0.00	0.00	0.00	0.00

^a M06-2X/6-311G(d,p), en kcal·mol⁻¹.

El cálculo muestra que tanto en el vacío como en cloroformo el rotámero más estable es el Z, aunque la diferencia de energía se reduce significativamente en presencia del disolvente. No obstante, es el rotámero E el encontrado en el cristal, por lo que debe quedar suplida esta diferencia de energía por la desprendida en el empaquetamiento cristalino.

A partir de esta diferencia de energía hemos calculado la constante de equilibrio (K_{rot}) para la interconversión de estos rotámeros en cloroformo y a 250 K. Para ello hemos empleado la ecuación:

$$K_{rot} = \frac{[E]}{[Z]} = e^{-\frac{\Delta G}{RT}} = e^{-\frac{780}{1.987 \cdot 250}} = 0.21 \quad [3.4.1]$$

A su vez, con este valor hemos realizado una estimación de las poblaciones esperadas para ambos rotámeros. Para ello, con la ecuación anterior y teniendo en cuenta que $[E] + [Z] = 1$:

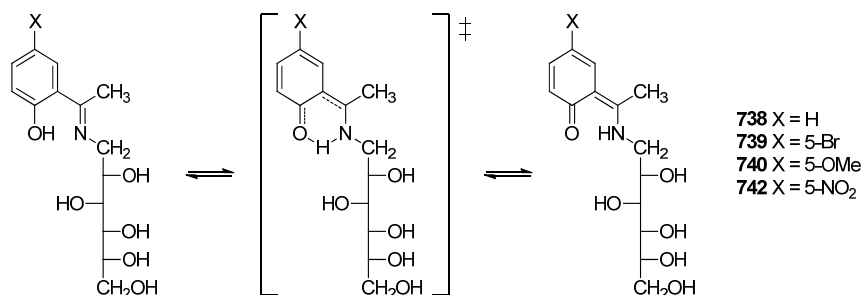
$$[Z](\%) = \left[\frac{1}{(1 + K_{rot})} \right] \cdot 100 = \left[\frac{1}{(1 + 0.21)} \right] \cdot 100 = 82.8\% \quad [3.4.2]$$

$$[E](\%) = \left[\frac{K_{rot}}{(1 + K_{rot})} \right] \cdot 100 = \left[\frac{0.21}{(1 + 0.21)} \right] \cdot 100 = 17.2\% \quad [3.4.3]$$

Estos valores son muy próximos a los encontrados experimentalmente, pues ya indicamos que la proporción del rotámero mayoritario era del 77%, medida por integración de las señales del espectro de ¹H-RMN a 250 K (Figura 3.4.23).

3.4.5. Estabilidad configuracional de las nuevas bases de Schiff.

En estado sólido hemos vistos que, excepto 742, todas las demás bases de Schiff sintetizadas presentan forma de imina, pero en disolución se establece un rápido equilibrio con su correspondiente forma enamínica. Sin embargo, los datos espectroscópicos de RMN observados parecen casar fundamentalmente con la forma de imina (Esquema 3.4.5).



Esquema 3.4.5

Con objeto de obtener información acerca de la facilidad con que se puede establecer este equilibrio entre las formas imínica y enamínica, hemos llevado a cabo una serie de cálculos teóricos DFT.¹² No hemos podido encontrar mínimos relativos para las estructuras de enamina con la base de cálculo M06-2X, en todos los casos el resultado final del cálculo era la correspondiente estructura de imina; por ello, los cálculos se han realizado con la base B3LYP/6-311G(d,p).¹³ En la Tabla 3.4.12 se recogen los valores de las energías relativas en el vacío de ambas estructuras, así como las de los correspondientes estados de transición (ET[‡]), para los compuestos **738-740** y **742**. También se recogen las frecuencias de vibración imaginarias (en cm⁻¹) de los puntos de silla de los estados de transición. El componente principal de los modos de estas frecuencias imaginarias son las tensiones O-H, como era de esperar para estas reacciones de migración protónica.

Tabla 3.4.12. Energías electrónicas y de Gibbs relativas en el vacío.^a

Comp.	Imina		ET [‡]			Enamina	
	ΔE	ΔG	ΔE [‡]	ΔG [‡]	$\tilde{\nu}^{tb}$	ΔE	ΔG
738	0.00	0.00	4.47	2.03	-874.5	3.99	3.40
739	0.00	0.00	4.18	1.53	-932.8	3.54	2.79
740	0.00	0.00	4.52	2.08	-964.2	3.79	3.22
742	0.00	0.00	3.03	0.33	-1014.8	1.94	1.74

^a B3LYP/6-311G(d,p), en kcal·mol⁻¹, ^b En cm⁻¹.

En vacío, los resultados indican que, en todos los casos, la estructura de imina es más estable que la de enamina, independientemente del sustituyente que lleve el anillo aromático; aunque se puede observar que la diferencia de energía es menor cuando se trata de un sustituyente atractor de electrones (**742**).

Puesto que el disolvente puede jugar un papel muy importante, pudiendo incluso invertir las estabildades de ambas especies, se determinó su papel en estos equilibrios simulando su efecto mediante el método SMD¹⁴ (Tabla 3.4.13).

3.4. Iminas derivas de la D-glucamina con 2-hidroxiacetofenonas

Tabla 3.4.13. Energías electrónicas y de Gibbs relativas en DMSO.^a

Comp.	Imina		ET [‡]			Enamina	
	ΔE	ΔG	ΔE [‡]	ΔG [‡]	$\tilde{\nu}^{\ddagger b}$	ΔE	ΔG
738	0.00	0.00	2.80	0.08	-1095.7	1.04	1.05
739	0.00	0.00	2.55	-0.08	-1108.9	0.57	1.05
740	0.00	0.00	3.17	0.46	-1105.6	2.71	1.26
742	0.00	0.00	1.25	-0.21	-1077.0	-1.98	-0.66

^a B3LYP/6-311G(d,p), en kcal·mol⁻¹, ^b En cm⁻¹.

Los resultados en DMSO, disolvente en el que se registraron los espectros de RMN, muestran que las diferencias de energías son aún menores entre las dos formas tautómeras; incluso para el compuesto **742** la estructura de enamina se vuelve la más estable, en total acuerdo con los datos experimentales.

Las barreras de interconversión entre las estructuras de imina y enamina en el vacío son lo suficientemente bajas, $\Delta G^{\ddagger} < 2.1$ kcal·mol⁻¹, como para que su interconversión sea muy fácil y rápida a temperatura ambiente. En DMSO estas barreras de energías son aún más pequeñas, $\Delta G^{\ddagger} < 0.5$ kcal·mol⁻¹ e incluso negativas. De hecho, la energía libre de Gibbs encontrada para el estado de transición es algo más baja que la encontrada para la estructura de enamina. Por ello, lo más significativo de este equilibrio es que las energías de activación en la dirección endotérmica, es decir, al pasar de enamina a imina, son siempre negativas ($\Delta G^{\ddagger} \leq 0.0$ kcal·mol⁻¹). La Figura 3.4.23 muestra los diagramas de energía electrónica y libre para la transferencia intramolecular de hidrógeno entre los tautómeros basados en los valores calculados.

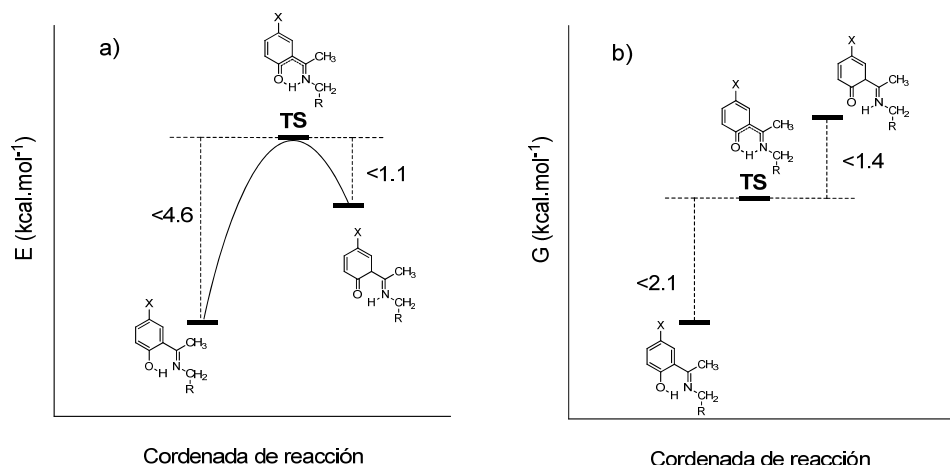


Figura 3.4.23. Diagrama esquemático que muestra las energías electrónica (a) y libre (b) relativas para la interconversión entre tautómeros en el vacío.

Los cálculos indican que la energía de activación para la transformación de imina en enamina es positiva ($\Delta G_i^{\ddagger} = \Delta G_{TS}^{\ddagger} - \Delta G_{\text{imina}} \geq 0.0$ kcal·mol⁻¹). En contraste, la energía de activación es negativa para la transformación de enamina en imina ($-1.4 \leq \Delta G_e^{\ddagger} = \Delta G_{TS}^{\ddagger} - \Delta G_{\text{enamina}} < 0.0$ kcal·mol⁻¹). Se han descrito valores negativos de la barrera de energía (ΔH^{\ddagger} y

ΔG^\ddagger) en otras transferencias de hidrógeno intramolecular en sistema no simétricos.¹⁵ Recientemente hemos encontrado resultados similares en malondialdehídos¹⁶ y en sus mono y diazaderivados (aminoacroleinas y vinamidinas, respectivamente)¹⁷ y en iminas derivadas de salicilaldehídos.¹⁸ (Para una interpretación de estos resultados ver el apartado 3.9.12)

No obstante, en un trabajo reciente se ha criticado la bondad de estos cálculos; sus autores concluyen que la precisión de los cálculos DFT actuales no es suficiente para predecir la estructura más estable, dado que la diferencia de energía entre estos tautómeros es muy pequeña ($< 5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1} = 1.2 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) y, por tanto, cercana a los límites de precisión de los cálculos *ab initio* y DFT.¹⁹

3.4.6. Fortaleza del puente de hidrógeno.

Ya indicamos que la presencia en el espectro de protones de una señal singlete para el protón fenólico de ~16-17 ppm significa que este está implicado en un fuerte puente de hidrógeno intramolecular. La fortaleza de este enlace de hidrógeno (E_{HB} en $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) puede estimarse empíricamente utilizando la correlación de Schaefer,²⁰ expresada en la ecuación (3.4.4):

$$\Delta\delta = (-0.4 \pm 0.2) - E_{HB} \quad [3.4.4]$$

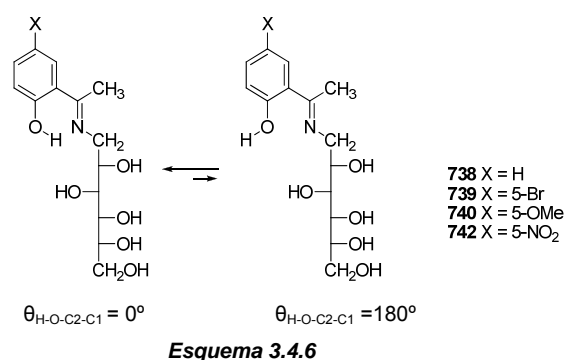
donde $\Delta\delta$ en ppm mide la diferencia entre los desplazamientos químicos del O-H (δ_{exp}) en **738-745** y en el fenol (δ 4.29). Puesto que $\Delta\delta = \delta_{\text{exp}} - 4.29$, se obtiene la ecuación (3.4.5):

$$E_{HB} = -\delta_{\text{exp}} + 3.89 \pm 0.2 \quad [3.4.5]$$

Las energías de los enlaces de hidrógeno calculadas para **738-745** están comprendidas entre -12 y -13 $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ en DMSO. Estos valores corresponden a enlaces de hidrógeno fuertes (fortaleza para un enlace de hidrógeno débil -4 $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, para uno fuerte -4 a -15 $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ y para uno muy fuerte -15 a -40 $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$).²¹

La fortaleza del puente de hidrógeno también se puede determinar mediante cálculo; para ello se comparan las energías calculadas para las estructuras con puente de hidrógeno de **738-740** y **742** y las correspondientes estructuras sin puente de hidrógeno en las que el enlace fenólico se ha girado 180° ($\theta_{\text{H-O-C2-C1}}$). Esta metodología sólo se puede aplicar a las estructuras de imina (Esquema 3.4.6).

3.4. Iminas derivas de la D-glucamina con 2-hidroxiacetofenonas



Los resultados alcanzados se han recopilado en la Tabla 3.4.14. En el vacío, la fortaleza de estos enlaces de hidrógeno está entre 9-12 kcal·mol⁻¹; sin embargo, en presencia de DMSO desciende un poco, a 7-10.5 kcal·mol⁻¹. Puede observarse que los valores más bajos se alcanzan con grupos dadores de electrones en el anillo aromático y los más altos con los atractores de electrones.

Tabla 3.4.14. Energías electrónicas y de Gibbs relativas.^a

		Vacío				DMSO			
		0 ^{ob}		180 ^{ob}		0 ^{ob}		180 ^{ob}	
		ΔE	ΔG	ΔE	ΔG	ΔE	ΔG	ΔE	ΔG
B3LYP	738	0.00	0.00	10.90	10.30	0.00	0.00	9.87	8.74
	739	0.00	0.00	11.04	10.15	0.00	0.00	9.91	8.76
	740	0.00	0.00	9.97	9.15	0.00	0.00	9.55	7.47
	742	0.00	0.00	12.52	11.97	0.00	0.00	10.94	10.62
M06	738	0.00	0.00	9.48	9.73	0.00	0.00	8.47	8.37
	739	0.00	0.00	9.56	9.03	0.00	0.00	8.56	8.34
	740	0.00	0.00	8.51	9.14	0.00	0.00	8.25	6.85
	742	0.00	0.00	11.15	9.67	0.00	0.00	9.47	7.96

^a En kcal·mol⁻¹, ^b $\theta_{\text{H-O-C2-C1}}$.

Bibliografía

- ¹ M. Ávalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, M. E. Light, J. C. Palacios, E. M. S. Pérez, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 661-672.
- ² J. Arunpanichlert, V. Rukachaisirikul, S. Phongpaichit, O. Supaphon, J. Sakayaroj *Tetrahedron*, **2015**, 71, 882-888.
- ³ R. Martin *Handbook of Hydroxyacetophenones: Preparation and Physical Properties* vol. 2, 2nd ed. Springer, **2005**, pp. 214
- ⁴ R. Martin *Handbook of Hydroxyacetophenones: Preparation and Physical Properties* vol. 2, 2nd ed. Springer, **2005**, pp. 260.
- ⁵ R. Martin *Handbook of Hydroxyacetophenones: Preparation and Physical Properties* vol. 2, 2nd ed. Springer, **2005**, pp 316.

- ⁶ R. Martin *Handbook of Hydroxyacetophenones: Preparation and Physical Properties* vol. 2, 2nd ed. Springer, **2005**, pp. 376.
- ⁷ R. Martin *Handbook of Hydroxyacetophenones: Preparation and Physical Properties* vol. 2, 2nd ed. Springer, **2005**, pp. 376.
- ⁸ P. E. Hansen, A. Filarowski, *J. Mol. Struct.* **2004**, *707*, 69-81.
- ⁹ K. Nakanishi, P. Solomon *"Infrared Absorption Spectroscopy"*, 2^a edic., Holden-Day, San Francisco, **1997**, pp. 42.
- ¹⁰ M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios, C. Valencia, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3273-3296.
- ¹¹ L. M. Jackman, S. Sternhell *Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry*, 2^a ed., Pergamon Press, Oxford, **1969**, pp. 277-279.
- ¹² a) R. G. Parr, W. Yang, *Density-functional theory of atoms and molecules*; Oxford Univ. Press: Oxford, **1989**; b) J.K. Abanowski, J. W. Andzelm, Eds. *Density Functional Methods in Chemistry*, Springer-Verlag: New York, **1991**; c) J. Andzelm, E. Wimmer, *J. Chem. Phys.*, **1992**, *96*, 1280-1303; d) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **1992**, *96*, 2155-60; e) P. M. W. Gill, B. G. Johnson, J. A. Pople, M. Frisch, *J. Chem. Phys. Lett.*, **1992**, *197*, 499-505; f) G. E. Scuseria, *J. Chem. Phys.*, **1992**, *97*, 7528-7530; g) C. Sosa, C. Lee, *J. Chem. Phys.*, **1993**, *98*, 8004-8011; h) P. J. Stephens, F. J. Devlin, M. J. Frisch, C. F. Chabalowski, *J. Phys. Chem.*, **1994**, *98*, 11623-11627.
- ¹³ a) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 75-82; b) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652.
- ¹⁴ A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B*, **2009**, *113*, 6378-6396.
- ¹⁵ P. Gilli, V. Bertolasi, L. Pretto, A. Lyčka, G. Gilli *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13554-13567.
- ¹⁶ M. P. Romero-Fernández, M. Ávalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios *Tetrahedron* **2016**, *72*, 95-104.
- ¹⁷ M. P. Romero-Fernández, M. Ávalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios *J. Phys. Chem. A* **2015**, *119*, 525-534.
- ¹⁸ J. C. Palacios y col., resultados no publicados.
- ¹⁹ M. Flores-Leonar, N. Esturau-Escofet, J. M. Méndez-Stivalet, A. Marín-Becerra, C. Amador-Bedolla *J. Mol. Struct.* **2011**, *1006*, 600-605.
- ²⁰ T. Schaefer, *J. Phys. Chem.* **1975**, *79*, 1888-1890.
- ²¹ a) G. R. Desiraju, T. Steiner, *"The Weak Hydrogen Bond in Structural Chemistry and Biology"* en IUCr Monographs on Crystallography, vol. 9, **1999**, Oxford University Press, N. Y., pp. 12-14; b) R. Parthasarathi, V. Subramanian en *"Hydrogen Bonding-New Insights"*, S. J. Grabowski ed. Springer, The Netherlands, **2006**, Cap. 1, pp. 2-50.

3.5. Iminas derivadas de 2-amino-2-desoxi aldosas con benzaldehídos.

3.5.1. Introducción.

Las iminas o bases de Schiff, compuestos conocidos desde los primeros días de la química orgánica sintética, son fácilmente preparadas por condensación de los grupos carbonilo con aminas primarias. El proceso tiene lugar con la intervención de una carbinolamina que posteriormente sufre una deshidratación produciendo un enlace doble carbono-nitrógeno.¹ En la química de carbohidratos han sido descritas un gran número de iminas, tanto por reacción de aldehído azúcares con aminas como por reacción de aminoazúcares con aldehídos. Estas iminas inherentemente quirales han sido empleadas en síntesis asimétricas sirviendo el fragmento de carbohidrato como inductor quiral.² Así, bases de Schiff de glicosilaminas O-protegidas se han utilizado en versiones asimétricas³ de las reacciones de Strecker,⁴ Ugi,⁵ Mannich,⁶ tipo Mannich,⁷ tandem Mannich-Michael,⁸ hetero-Diels-Alder,⁹ adiciones organometálicas¹⁰ y reacción de Staudinger.¹¹ Como se mencionó antes, estas bases de Schiff pueden ser preparadas fácilmente por condensación de glicosilaminas protegidas con el correspondiente aldehído.^{5,12,13} La glicosilimina derivada de un tioazúcar ha sido utilizada también en la síntesis estereoselectiva de α -aminoácidos y de peptidos.¹⁴ Las iminas de azúcares se han postulado también como intermediarios en la formación de glicosilaminas^{15,16} y en sus reacciones de mutarrotación.¹⁷

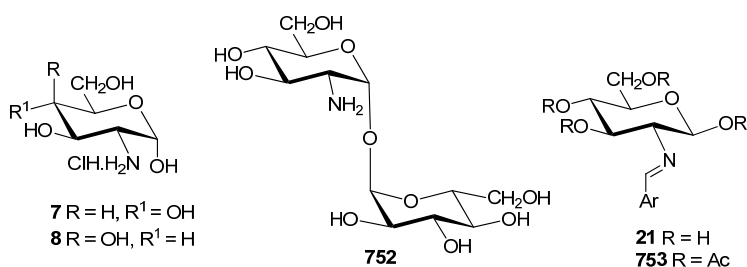
Más recientemente, se ha estudiado el reconocimiento de aminoácidos naturales con iminas derivadas de azúcares usando la fluorescencia y la espectroscopía de absorción. Así, la valoración de la salicilidénimina de la D-glucosamina con los 20 aminoácidos naturales provoca una gran intensidad fluorescente, potenciada solamente en el caso de aminoácidos aromáticos, y ha sido posible reconocer aminoácidos aromáticos hasta en concentraciones 1.5-3 ppm a través de su comportamiento de encendido de la fluorescencia.¹⁸ El autoensamblaje de complejos 1:1 de iminas de azúcares y L-aminoácidos enlazados por puentes de hidrógeno, dos anfífilos diferentes, forman nanofibras a través de interacciones π - π .¹⁹ Estos procesos de autoensamblaje entre anfífilos están gobernados por varias interacciones no covalentes. El autoensamblaje molecular de sistemas biocompatibles es un objetivo interesante en la investigación actual, debido tanto a sus aplicaciones en materiales como en las ciencias clínicas. Estudios de reconocimiento en disolución de cationes M^{2+} y de reconocimiento selectivo de Cu^{2+} en buffer HEPES están basados en conjugados glicoimínicos.²⁰ Además, varios iminoconjugados de la D-galactosa, D-lactosa, D-ribosa y D-glucosamina, que son considerados análogos de estados de transición, son potentes inhibidores de glicosidasas extraídas de diversas semillas.²¹

Las primeras iminas derivadas de 2-amino-2-desoxialdosas fueron descritas por Irvine y *col.* en 1913.²² Puesto que estas transformaciones transcurren con alto rendimiento, generan

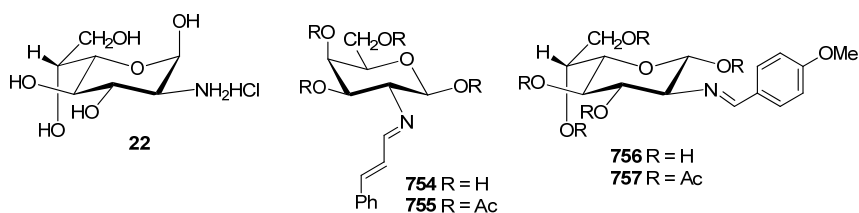
3.5. Iminas derivadas de 2-amino-2-desoxi aldosas con benzaldehídos

productos insolubles y, por reacción con ácidos diluidos, permiten recuperar el aminoazúcar de partida, estos autores sugieren al salicilidén derivado como un método apropiado para aislar D-glucosamina (**7**) de una mezcla de reacción de origen natural o sintético.^{22a} Posteriormente, y con el mismo fin, se han aislado algunas iminas derivadas de la D-glucosamina y de la D-galactosamina (**8**), a partir de hidrolizados de polisacáridos de la albúmina de huevo,²³ de la *Bacteria dysenteriae*²⁴ o de la β -heparina,²⁵ y de la trehalosamina o 2-amino-2-desoxi-(α -D-glucopiranosil)- α -D-glucopiranososa (**752**), a partir de un cultivo de *Streptomyces*.²² También se prepararon algunos acetilderivados, aunque las estructuras descritas a veces son contradictorias.^{23, 25, 27-30}

En la mayor parte estos trabajos los datos estructurales se reducen al análisis elemental, punto de fusión y poder rotatorio; sin embargo, Wacker y Fritz en 1967 preparan una serie de iminas (**21**) derivadas de la D-glucosamina y sus per-O-acetilderivados (**753**) y demuestran, mediante $^1\text{H-NMR}$, que estos últimos presentan anomería β ,³¹ lo que no implica necesariamente que las primeras también posean la misma anomería.



Una secuencia sintética similar ha sido aplicada a **8** y al clorhidrato de la 2-amino-2-desoxi- α -D-glicero-L-gluco-heptopiranososa (**22**), obteniéndose los cinnamalderivados **754** y **755**³² y los anisalderivados **756** y **757**,³³ respectivamente; todos con anomería β .

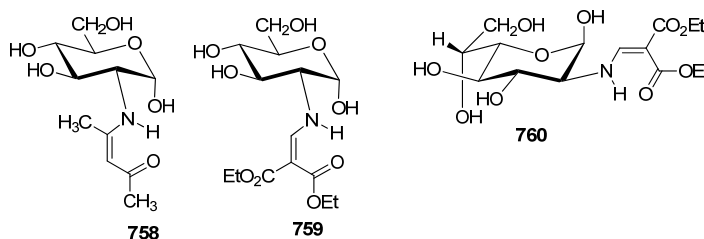


No obstante, algunos autores han propuesto anomerías α para iminas derivadas de la D-glucosamina y para sus acetilderivados, como ocurre con Maley y Lardy.²⁹ Más recientemente, Al-Rawi y *col.* preparan diversas iminas de la D-glucosamina y aunque aportan algunos datos espectroscópicos de UV, IR y $^1\text{H-RMN}$, representan a todas las iminas con anomería α .³⁴

Además, la formación de iminas de azúcar ha mostrado ser una estrategia apropiada para la protección de grupos amino libres,^{30b,32,33,35} y como tal han jugado un papel muy

importante en la síntesis total de diversos antibióticos aminoglicosídicos.³⁶ Con estos fines las iminas O-protegidas han sido preparadas por reacción de aldehídos con aminoazúcares O-protegidos³⁷ o con las fosfiniminas correspondientes.³⁸

Apenas se han realizado estudios sobre el comportamiento de estas sustancias en disolución. Algunos derivados de la 2-amino-2-desoxi-D-glucopiranososa (**7**) en disolución se presentan principal o exclusivamente bajo la forma anomérica α (hidroxilo anomérico axial); por ejemplo, enaminas como **758**, **759** o **760** procedentes de la condensación de **7** o **22** con acetilacetona o etoximetilénmalonato de dietilo, o bien como una mezcla de las formas α y β , en las que la primera suele predominar ampliamente, como ocurre en las disoluciones acuosas de los clorhidratos de **7** y **22**. Estos comportamientos tienen fácil explicación invocando el efecto anomérico, que favorecería el predominio de compuestos con el hidroxilo anomérico axial. Pero ya hemos visto que desde hace tiempo se ha descrito un tipo de productos en los que, aparentemente, la forma anomérica en la que se presentan es la β (hidroxilo anomérico ecuatorial): son las iminas derivadas de **7** y **8** con aldehídos aromáticos y la imina **756** procedente de **22**. Estos derivados han sido utilizados ampliamente no sólo para proteger el grupo amino sino también para gobernar la configuración anomérica de las 2-amino-2-desoxialdosas.



A estos derivados imínicos el efecto anomérico parece no afectarles. Cómo es lógico suponer que este debe actuar también en las iminas, el comportamiento anomérico que estas exhiben aparentemente parece obedecer a un efecto contrario al anomérico y de una intensidad similar.

Se pueden proponer varias hipótesis para tratar de explicar este comportamiento anomérico anómalo:

a) el anómero ecuatorial es el más insoluble y es el que cristaliza formando la red cristalina más estable;

b) que la existencia de un puente de hidrógeno intramolecular entre el hidroxilo anomérico y el nitrógeno básico de la agrupación imínica haga más estable al anómero con el hidroxilo ecuatorial;

3.5. Iminas derivadas de 2-amino-2-desoxi aldosas con benzaldehídos

c) que dicha estabilidad sea debida a efectos estéricos generados por el volumen de los restos arílicos unidos al carbono imínico y estos favorezcan al anómero ecuatorial;

d) que el disolvente estabilice con preferencia a un anómero más que al otro;

e) que exista algún efecto estereoelectrónico desconocido que sea responsable de dicha diferencia de estabilidad.

Existe un gran interés en el entendimiento de los factores que gobiernan las preferencias conformacionales e interacciones en los heterociclos saturados de seis miembros.³⁹ Junto a factores estéricos, ampliamente estudiados en ciclohexanos monosustituídos, los factores estereoelectrónicos juegan un papel primordial en el dictado de las conformaciones preferentes y los equilibrios conformacionales. Puesto que muchas biomoléculas y compuestos bioactivos contienen anillos heterocíclicos alifáticos, el estudio de la influencia e interrelación de estos efectos en sistemas sencillos genera valiosos conocimientos sobre su estructura y conformación y, por consiguiente, en sus propiedades y reactividad. Así, el estudio computacional del oxano (o tetrahidropirano), del 1,3-dioxano⁴⁰ y de sus tioanálogos,⁴¹ o de la piperidina o de la hexahidropirimidina⁴² arroja valiosa información sobre el papel de estos efectos: efectos no enlazantes (estéricos) y efectos estereoelectrónicos, como el efecto anomérico, el efecto *gauche* o el efecto Perlin.⁴³

Los derivados hidroxilados de estos heterociclos (2-hidroxitetrahidropirano, 2-hidroxipiperidina, 2-hidroxi-1,3-dioxano, 2-hidroxihexahidropirimidina) se han utilizado para estudiar la naturaleza tanto del efecto anomérico como del exoanomérico.^{42a,44} Incluso se ha estudiado el 2-aminotetrahidropirano y su forma protonada para tratar de dilucidar la existencia y/o naturaleza del efecto anomérico inverso.⁴⁴ Sin embargo, no se ha prestado mucha atención a la influencia que grupos en posiciones no anoméricas ejercen sobre el centro anomérico.

Bols y *col.* han llevado a cabo un extenso trabajo sintético sobre piperidinas polihidroxiladas,⁴⁵ ya que a este tipo de productos pertenecen algunos importantes inhibidores de glicosidasas, y han encontrado que la disposición de los hidroxilos, axial o ecuatorial, ejerce una apreciable influencia sobre la basicidad de estas piperidinas.^{46,47} Observan que estos compuestos, sistemáticamente, son más ácidos si un hidroxilo no contiguo al átomo de nitrógeno piperidínico (es decir, en posiciones 3 o 4) está en una disposición ecuatorial; es decir, un hidroxilo ecuatorial aparentemente tiene un poder atractor de electrones mayor que cuando está en una disposición axial. En el caso de hidroxilos en posición 3 (β) la diferencia de pK_a es de ~ 0.8 unidades; mientras que en posición 4 (γ) es sólo de ~ 0.4 unidades. En la Figura 3.5.1 se recogen algunos ejemplos del primer caso.

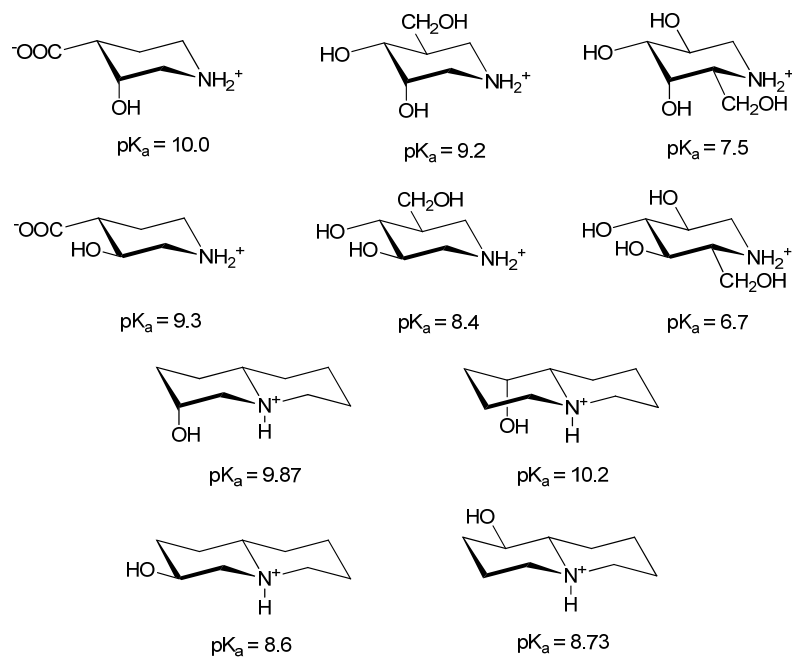


Figura 3.5.1. Valores de pK_a de piperidinas hidroxiladas epímeras (25 °C).

En contraste, la orientación de un grupo amino en la misma posición apenas produce cambios en la acidez (Fig. 3.5.2).

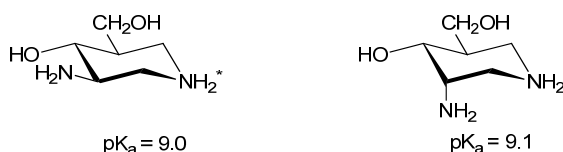


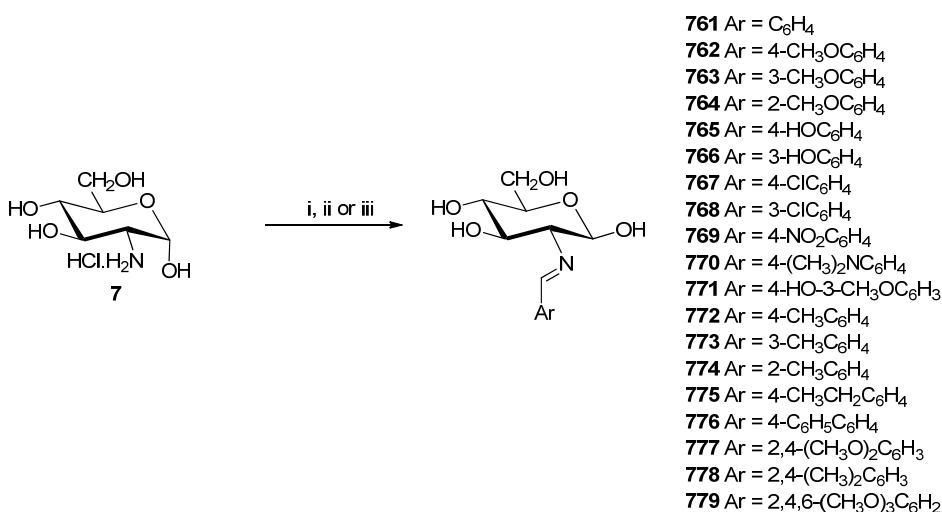
Figura 3.5.2. Valores de pK_a de piperidinas aminadas epímeras (25 °C).

El efecto estereoelectrónico responsable de los cambios de basicidad observados por Bols y *col.* podría estar relacionado con el efecto que queremos estudiar y ser responsable, al menos en parte, de la preferencia anomérica β de las iminas derivadas de 2-aminoaldosas; ya que la distancia y disposición espacial entre el hidroxilo anomérico y el nitrógeno imínico es similar a la del nitrógeno y el hidroxilo piperidínicos de los compuestos representados en la Fig. 3.5.1.

Por ello, decidimos realizar una completa determinación estructural de nuevas iminas sintetizadas por nosotros, así como de una escogida representación de las ya descritas en la literatura y hemos llevado a cabo un estudio de su mutarrotación. Esta no sólo puede tener su origen en la 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 del azúcar, equilibrios conformacionales, reordenamientos, reacciones con el disolvente, formación de heterociclos, etc.

3.5.2. Síntesis de iminas de 2-amino-2-desoxialdosas.

Por reacción directa del clorhidrato de la 2-amino-2-desoxi- α -D-glucopiranososa con arilaldehídos en disolución acuosa básica hemos preparado las 2-(arilmetiliden)amino-2-desoxi- β -D-glucopiranosas **761-778**, que se insolubilizan espontáneamente (Esquema 3.5.1). Las iminas **761**,²⁴ **762**,²³ **763**,³¹ **764** y **765**,⁴⁸ **766**, **767** y **768**,³¹ **769**,^{27a} **770**,⁴⁸ **771**⁴⁹ y **772**³¹ ya habían sido descritas con anterioridad, bien en la literatura precedente bien por nuestro Departamento. Las iminas **773-778** han sido preparadas por primera vez para su estudio en esta Tesis Doctoral.

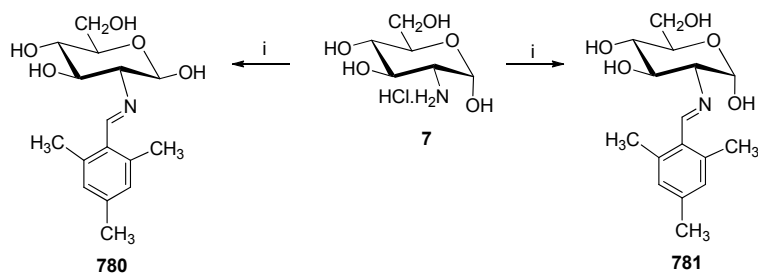


Esquema 3.5.1. Reactivos: i, ArCHO, 1M NaOH; ii, ArCHO, AcONa, H₂O/MeOH; iii, ArCHO, NaHCO₃, H₂O/MeOH.

El procedimiento más general consiste en disolver el clorhidrato del aminoazúcar en hidróxido sódico 1M y añadir bajo fuerte agitación el arilaldehído. El abundante sólido que se separa se filtra 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. En general, las bases de Schiff obtenidas suelen estar puras y pueden utilizarse sin necesidad de purificación previa.

Cuando el aldehído es poco o nada soluble en agua se trata la disolución acuosa del clorhidrato de D-glucosamina con acetato o con bicarbonato sódico, para liberar la base libre, y después adicionar una disolución del arilaldehído en la mínima cantidad de metanol. Así, se han preparado los *p*-hidroxi y *p*-nitrobencilidénders derivados **765** y **769**, respectivamente.

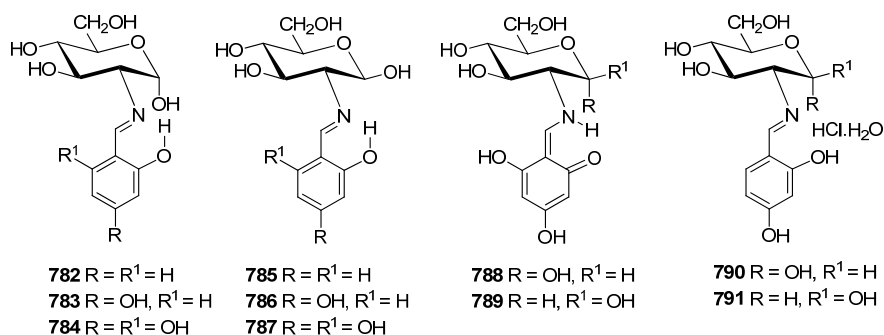
En la reacción de la D-glucosamina con el 2,4,6-trimetilbenzaldehído en poco tiempo se insolubiliza la base de Schiff correspondiente. En la mayoría de los casos se obtiene el anómero α (**781**), aunque en ocasiones y de forma aparentemente aleatoria cristaliza el anómero β (**780**). Cuando se siembra la disolución con uno de los anómeros es este el que se separa cristalino.

Esquema 3.5.2. Reactivos: *i*, ArCHO, 1M NaOH.

Los rendimientos obtenidos suelen ser superiores al 60%; incluso satisfactorios en los casos de **764**, **774**, **777**, **778** y **780/781**, a pesar del efecto estérico que deben ejercer los sustituyentes en posición *orto* del anillo aromático.

El 2,4,6-trimetoxibenzaldehído no produjo la correspondiente imina **779**; probablemente porque al efecto estérico se debe de unir el descenso del carácter electrofílico del carbono carbonílico provocado por el intenso efecto donador de electrones de los tres grupos metoxi.

También hemos preparado las bases de Schiff **782-784**, derivadas del *o*-salicilaldehído, del 2,4-dihidroxibenzaldehído y del 2,4,6-trihidroxibenzaldehído. Los aductos **782**²² y **783**²⁶ los sintetizamos siguiendo los procedimientos ya descritos; en cambio, el derivado **784** del 2,4,6-trihidroxibenzaldehído no había sido descrito hasta la fecha.

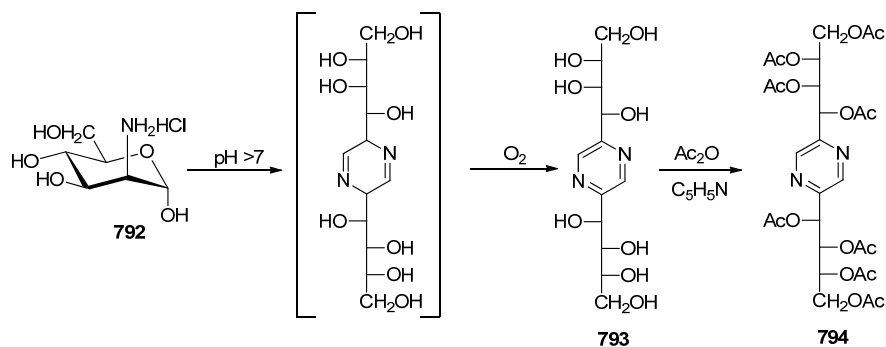


La primera base de Schiff cristaliza como una mezcla de los anómeros α y β (**782** y **785**, proporción ~1:2) y la segunda como el anómero α (**783**); ambas con estructura de imina. Sin embargo, en sus disoluciones el anómero más abundante es el β **785** y **786**, respectivamente. Como veremos más adelante, la tercera base de Schiff se presenta en disolución como una mezcla de anómeros, pero no con estructura de imina (**784** y **787**) sino con la de enamina (**788** y **789**); cristalizando como el anómero α (**788**).

Adicionalmente, sintetizamos el hidrato de **782** y el clorhidrato de dicho hidrato, ambos descritos anteriormente por Neuberger.²⁶ El primero se preparó por cristalización de **782** en metanol y el segundo, obtenido como una mezcla de los anómeros **790** y **791**, por tratamiento de una disolución del monohidrato en acetona con ácido clorhídrico 5M.

3.5. Iminas derivadas de 2-amino-2-desoxi aldosas con benzaldehídos

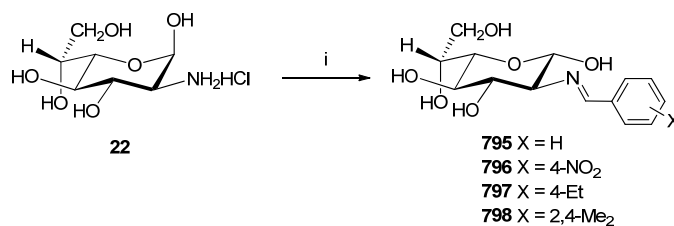
La D-manosamina (**792**) no permitió aislar ninguna imina con los diversos benzaldehídos sustituidos utilizados. El único producto que se aísla es la 2,5-bis-(D-arabino-tetritol-1-il)pirazina o fructosazina (**793**),⁵⁰ que se forma por autocondensación de **792** en el medio alcalino. Esta sustancia se identificó por comparación de sus datos físicos y espectroscópicos con una muestra auténtica y se caracterizó como su octa-O-acetil derivado **794**.



Esquema 3.5.3

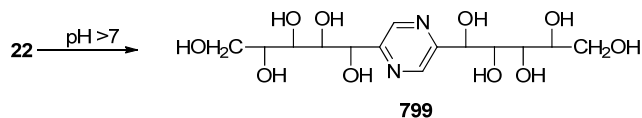
La formación de **793** a partir de disoluciones en medio alcalino de D-glucosamina, D-manosamina y D-fructosamina ha sido bien documentada en la literatura.^{50,51}

A partir del clorhidrato de la 2-amino-2-desoxi- α -D-glicero-L-gluco-heptopiranososa (**22**) hemos obtenido las iminas **756**³³ y **795-798**. El comportamiento de esta aminoheptosa es completamente paralelo al de la D-glucosamina, ya que los carbonos quirales que integran los anillos de piranososa de ambos, L-gluco y D-gluco, mantienen una relación enantiomérica.



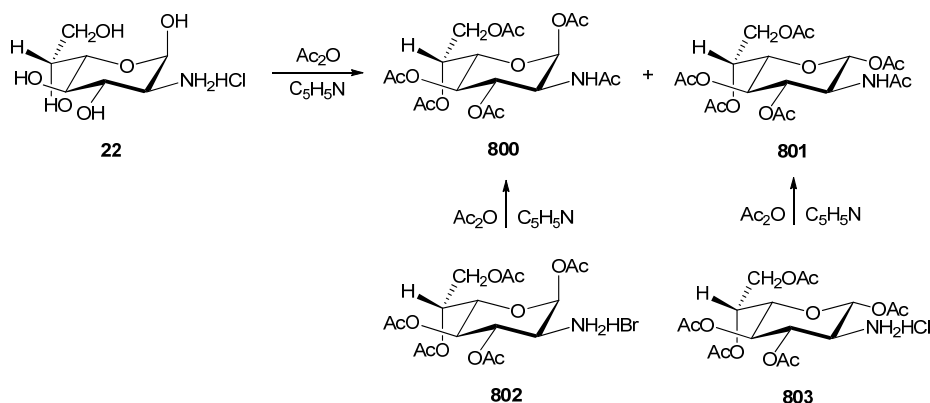
Esquema 3.5.4. Reactivos: *i*, ArCHO, NaOH 1M.

Cuando se utilizó el 2,4,6-trimetilbenzaldehído no se obtuvo la correspondiente imina y en su lugar se aisló la 2,5-bis-(D-galacto-pentitol-1-il)pirazina (**799**). Sus datos espectroscópicos son coincidentes con los de su homólogo **793**.



Esquema 3.5.5

Con objeto de recabar datos de ^1H y ^{13}C -RMN y poder usarlos como referencia en la determinación de derivados de la heptosamina **22**, hemos obtenido los anómeros α y β de la 1,3,4,6,7-penta-*O*-acetil-2-acetamido-2-desoxi-D-*glicero*-L-*gluco*-heptopiranosas (**800** y **801**, respectivamente). Estos productos ya habían sido preparados anteriormente por acetilación directa de **22**; se forma una mezcla de ambos anómeros, donde predomina extensamente el anómero α , que se separan por cristalización fraccionada.⁵²



Esquema 3.5.6

Para evitarlo y controlar la anomería del derivado acetilado los hemos preparado por una vía indirecta. El anómero α se obtuvo por acetilación convencional con anhídrido acético y piridina del bromhidrato de la 1,3,4,6,7-penta-*O*-acetil-2-amino-2-desoxi- α -D-*glicero*-L-*gluco*-heptopiranosas (**802**).⁵³ El anómero β (**801**) se preparó de forma similar a partir del clorhidrato de la 1,3,4,6,7-penta-*O*-acetil-2-amino-2-desoxi- β -D-*glicero*-L-*gluco*-heptopiranosas (**803**).³³

3.5.3. Determinación estructural.

Analizamos primero los espectros IR de **800** y **801**, que muestran las absorciones típicas de una amida secundaria; es decir, las vibraciones de tensión del NH a $\sim 3350\text{ cm}^{-1}$ y del carbonilo de amida a $\sim 1667\text{ cm}^{-1}$ (1ª banda de amida) y la vibración de flexión del NH a $\sim 1522\text{ cm}^{-1}$ (2ª banda de amida).⁵⁴ Los grupos acetato generan absorciones correspondientes a las vibraciones de tensión del grupo C=O a $\sim 1754\text{ cm}^{-1}$ y asimétrica de C-O-C a $\sim 1220\text{ cm}^{-1}$ y simétrica a ~ 1073 y $\sim 1034\text{ cm}^{-1}$.

Los datos de ^1H - y ^{13}C -RMN confirman las estructuras asignadas (Tablas 3.5.1-3.5.3). El bajo valor de $J_{1,2}$ (3.3 Hz) de **800** indica una relación *gauche* entre H-1 y H-2 y demuestra que se trata del anómero α ; mientras que su disposición antiperiplana en el anómero β **801** es la responsable de que presente un valor elevado ($J_{1,2}$ 9.5 Hz).

3.5. Iminas derivadas de 2-amino-2-desoxi aldosas con benzaldehídos

Tabla 3.5.1. Datos de $^1\text{H-RMN}$ (δ , ppm) de los compuestos **800** y **801**.^a

Comp	NH	AcN	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-7	H-7'
800	5.67 d	1.92	6.15 d	4.47 ddd	5.20 t	5.15 t	4.03 dd	5.17 ddd	4.21 dd	4.10 dd
801	5.75 d	1.92	5.66 d	4.24 c	5.16 t	5.11 t	3.85 dd	5.24 ddd	4.30 dd	4.11 dd

^a En CDCl_3 a 500 MHz.

Tabla 3.5.2. Constantes de acoplamiento (Hz) de los de los compuestos **800** y **801**.^a

Comp	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{6,7}$	$J_{6,7'}$	$J_{7,7'}$	$J_{2,\text{NH}}$
800	3.5	9.5	9.5	10.0	2.0	5.0	7.0	11.5	9.0
801	9.5	9.5	9.5	9.5	2.0	5.0	8.0	11.5	9.0

^a En CDCl_3 a 500 MHz.

Las elevadas constantes de acoplamiento que muestran ambos derivados acetilados, $J_{2,3} \sim J_{3,4} \sim J_{4,5} \sim 9.5$ Hz, están de acuerdo con una configuración *L-gluco* en conformación $^1\text{C}_4$ para el anillo de piranosa. El elevado valor de $J_{2,\text{NH}}$ (9.0 Hz) muestra que también existe una relación antiperiplana entre los átomos de hidrógeno H-2 y NH; es decir, que el enlace de amida presenta una estereoquímica *Z*.

Tabla 3.5.3. Datos de $^{13}\text{C-RMN}$ (δ , ppm) de los compuestos **800** y **801**.^a

Comp	AcN	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7
800	22.95	90.55	50.99	70.87	66.61	69.92	70.87	62.09
801	23.14	92.27	53.05	72.58	66.85	73.00	66.45	62.22

^a En CDCl_3 a 125 MHz.

Los espectros de infrarrojos de las iminas **761-778**, **780** y **781** presentan las bandas típicas de los grupos hidroxilo entre 3600 cm^{-1} y 3000 cm^{-1} y de enlaces C-O entre 1150 cm^{-1} y 1000 cm^{-1} . La señal más significativa aparece a $\sim 1640\text{ cm}^{-1}$, poniendo de manifiesto la presencia del enlace C=N de imina. Las señales procedentes del resto aromático a $\sim 1600\text{ cm}^{-1}$, $\sim 1580\text{ cm}^{-1}$ y $\sim 1500\text{ cm}^{-1}$ son intensas cuando hay grupos dadores de electrones (p. ej., **762**); en caso contrario pueden ser muy débiles (p. ej., **781**). En el caso de **769** se observan además las intensas bandas características del grupo nitro. En el intervalo $1150\text{-}1000\text{ cm}^{-1}$ se sitúan las intensas absorciones de los enlaces C-O. Como ejemplo, se muestra el espectro IR de **775** en la Figura 3.5.3.

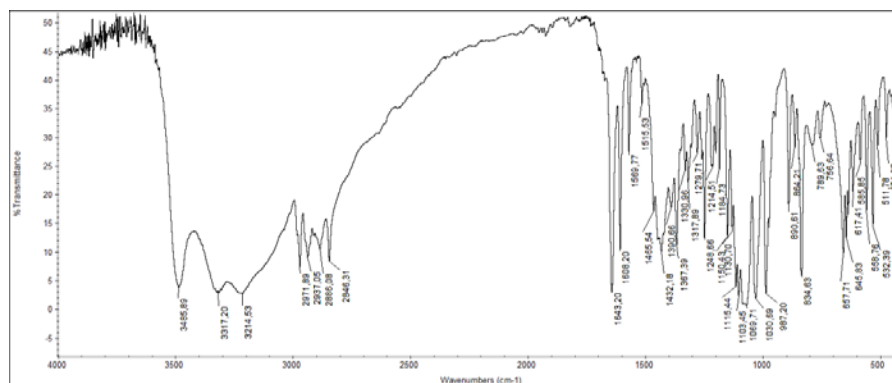


Figura 3.5.3. Espectro IR de **775**.

Los espectros de RMN de todas las iminas son similares, un ejemplo representativo son los espectros de **778** recogidos en las Figuras 3.5.4-3.5.7. En los espectros de ^1H -RMN la señal a campo más bajo corresponde siempre al hidrógeno del grupo imino (~ 8 ppm); excepto en los casos de **765**, **766** y **771**, que presentan las señales de los hidroxilos fenólicos a campo aún más bajo.

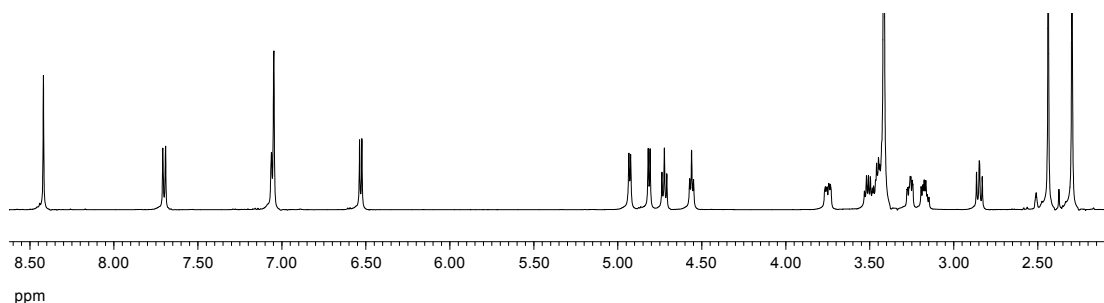


Figura 3.5.4. Espectro ^1H -NMR de **778**.

La señal del hidroxilo anomérico aparece como doblete a campo mucho más bajo que los demás hidroxilos alifáticos (~ 6.5 ppm). El resto de los hidroxilos se localizan en la zona comprendida entre 4.5 y 5 ppm. Entre estos aparece el protón anomérico como triplete a ~ 4.7 ppm. En el intercambio con D_2O 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. Todas las asignaciones se comprobaron con experiencias de doble resonancia, intercambio con D_2O y correlaciones COSY (Figura 3.5.5). Destaca la señal de H-2 como la más apantallada a ~ 2.8 ppm.

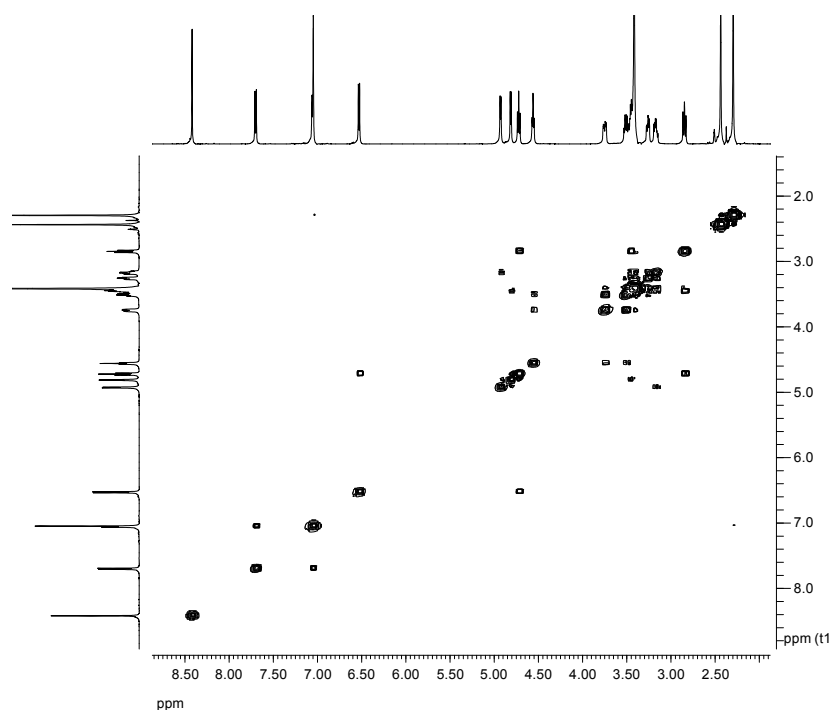


Figura 3.5.5. Espectro COSY de **778**.

3.5. Iminas derivadas de 2-amino-2-desoxi aldosas con benzaldehídos

Tabla 3.5.4. Datos de $^1\text{H-RMN}$ (δ , ppm) de los compuestos **761-778, 780 y 781**.^a

Comp	ArCHN	C1OH	C6OH	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'
761	8.20 s	6.57 d	4.57 t	4.73 t	2.85 dd	3.45dt	3.16 td	3.25 m	3.74 ddd	3.50 m
762	8.11 s	6.52 d	4.54 t	4.74 t	2.78 dd	3.41dt	3.15 m	3.22 m	3.72 ddd	3.47 m
763	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
764	8.54 s	6.65 d	4.64 m	4.72 d	2.84 t	3.45 m	3.16 m	3.25 m	3.73 d	3.45 m
765	8.05 s	--	--	4.68 d	2.79 t	3.42 t	3.15 t	3.23 m	3.73 d	3.49 dd
766	8.10 s	6.55 d	4.56 t	4.70 t	2.82 t	3.44 m	3.15 td	3.25 m	3.73 dd	3.48 m
769	8.37 s	6.68d	4.60 t	4.79 t	2.94 t	3.51 m	3.20 td	3.28 m	3.75 ddd	3.51 m
770	8.01 s	6.50 d	4.58 m	4.66 t	2.74 t	3.38 m	3.13 t	3.21 m	3.65 d	3.47 dd
771	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
772	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
773^b	8.16 s	6.54 d	4.55 t	4.72 t	2.83 dd	3.44 dt	3.16 td	3.25 ddd	3.74 dd	3.50 m
774^b	8.46 s	6.52 d	4.54 t	4.73 t	2.86 dd	3.45 dt	3.16 td	3.25 ddd	3.74 ddd	3.50 m
775^b	8.17 s	6.53 d	4.55 t	4.73 t	2.83 t	3.45 dt	3.17 t	3.24 ddd	3.74 ddd	3.51 m
776^b	8.26 s	6.58 d	4.56 t	4.76 t	2.88 t	3.47 m	3.19 td	3.28 ddd	3.75 ddd	3.52 m
777^b	8.41 s	6.45 d	4.52 t	4.67 t	2.75 t	3.39 m	3.13 td	3.22 ddd	3.72 dd	3.48 m
778^b	8.40 s	6.50 d	4.53 t	4.71 t	2.83 dd	3.43 dt	3.15 td	3.24 ddd	3.73 ddd	3.49 m
780	8.40 s	6.57 d	4.56 t	4.71 t	2.82 t	3.43 m	3.17 m	3.24 m	3.74 dd	3.49 dd
781	8.52 s	6.15 d	4.45 t	4.96 t	3.08 dd	3.77 m	3.19 m	3.53 m	3.77 m	3.67 m

^a En DMSO- d_6 a 400 MHz; ^b En DMSO- d_6 a 500 MHz.

Tabla 3.5.5. Constantes de acoplamiento (Hz) de los de los compuestos **761-778, 780 y 781**.^a

Comp	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{5,6'}$	$J_{6,6'}$	$J_{H1,OH}$
761	7.2	9.0	9.0	8.8	1.9	6.0	11.6	6.9
762	7.3	8.9	8.9	--	1.8	5.8	11.6	6.7
763	7.5	8.5	9.1	9.1	--	--	10.7	--
764	7.3	8.3	8.9	8.9	--	--	11.3	--
765	7.2	8.8	8.8	9.4	---	6.2	11.4	--
766	7.2	8.5	8.9	8.9	--	--	11.4	6.8
769	7.2	8.5	8.7	8.7	1.5	--	11.3	6.7
770	7.6	8.5	9.1	9.1	--	5.8	11.6	--
771	7.3	8.4	9.1	9.1	--	--	11.4	--
772	7.2	9.0	8.8	8.8	--	5.0	11.1	6.4
773^b	7.5	9.5	9.0	9.5	2.0	5.5	11.5	7.0
774^b	7.5	9.0	9.0	10.0	2.0	6.0	10.0	7.0
775^b	7.0	8.5	8.5	8.5	2.0	6.0	11.0	6.5
776^b	7.0	9.0	9.0	9.5	2.0	5.5	11.5	6.0
777^b	7.5	8.0	9.0	9.5	2.0	7.0	11.5	7.0
778^b	7.0	9.0	10.0	9.0	1.5	5.5	11.5	7.0
780	7.3	8.4	9.2	9.2	--	--	11.0	7.0
781	2.9	9.2	9.2	3.7	5.3	5.6	9.9	3.6

^a En DMSO- d_6 a 400 MHz; ^b En DMSO- d_6 a 500 MHz.

En los espectros de $^{13}\text{C-RMN}$ las señales del carbono imínico aparecen a ~ 161 ppm y de los carbonos del anillo de piranosa el más desapantallado es el carbono anomérico, al estar unido a dos átomos de oxígeno ($\delta \sim 95$ ppm), y el más apantallado el carbono hidroximetilénico terminal ($\delta \sim 62$ ppm). La asignación inequívoca de las señales de todos los carbonos se realizó

mediante experiencias de correlación heteronuclear protón-carbono (HMQC) y espectros DEPT.

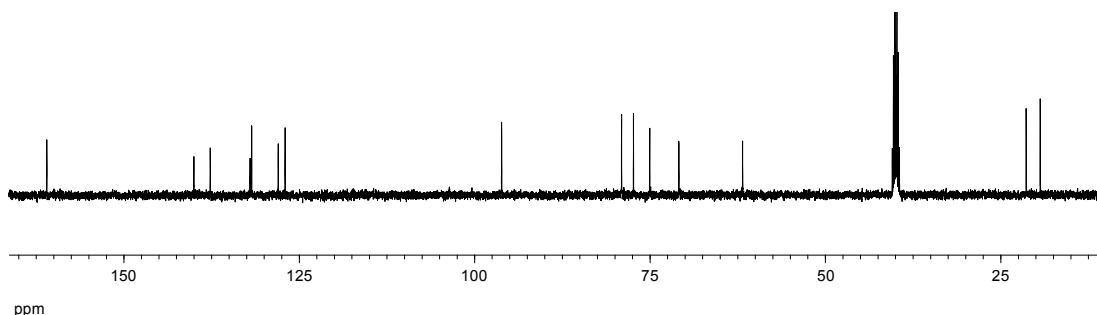


Figura 3.5.6. Espectro ^{13}C -NMR de **778**.

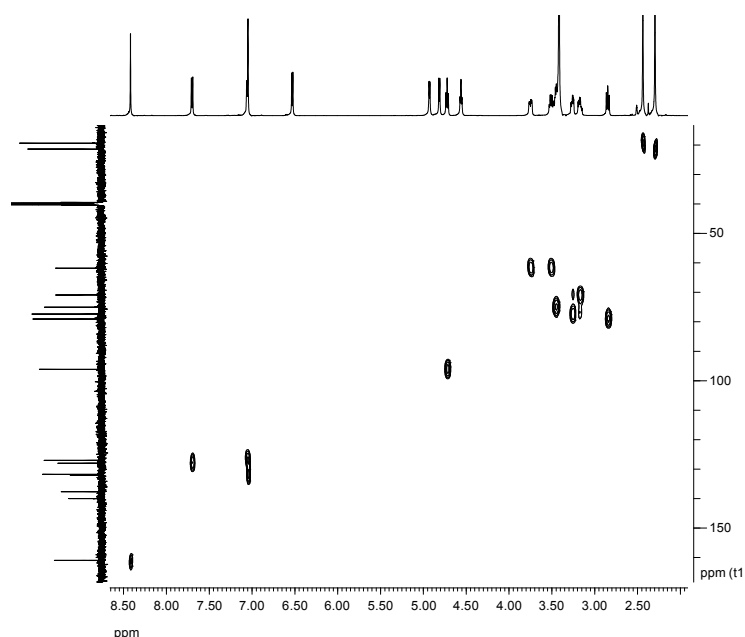
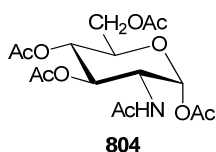


Figura 3.5.7. Espectro HMQC de **778**.

El carbono que porta la agrupación imina (C-2) aparece a campo anormalmente bajo (~ 78 ppm), poco habitual en derivados de 2-amino-2-desoxialdosas.⁵⁵ Por ejemplo, la propia D-glucosamina como base libre en D_2O presenta valores de 55.3 ppm y 57.8 ppm para el C-2 de los anómeros α y β respectivamente.⁵⁶ También la 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-acetamido-2-desoxi- α -D-glucopiranososa (**804**) muestra a 50.5 ppm la señal de C-2 y el C2 de **22** y de la 1,3,4,6,7-penta-O-acetil-2-acetamido-2-desoxi- α -D-glicero-L-gluco-heptopiranososa (**800**) aparece a 50.99 ppm, mientras que el de su anómero β (**801**) lo hace a 52.53 ppm.^{55a}



3.5. Iminas derivadas de 2-amino-2-desoxi aldosas con benzaldehídos

Tabla 3.5.6. Datos de ^{13}C -RMN (δ , ppm) de los compuestos **761-778**, **780** y **781**.^a

Comp	ArCHN	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
761	162.23	95.74	78.45	74.66	70.54	77.09	61.47
762	161.52	95.85	78.42	74.81	70.58	77.09	61.49
763	162.26	95.74	78.50	74.66	70.58	77.12	61.51
764	157.53	96.04	79.12	74.93	70.73	77.27	61.66
765	161.80	95.96	78.46	74.94	70.63	77.09	61.57
766	162.27	95.80	78.36	74.71	70.55	77.11	61.48
769	160.77	95.58	78.58	74.46	70.39	77.19	61.43
770	161.89	96.02	78.49	75.03	70.66	77.03	61.54
771	162.12	95.90	78.47	74.89	70.69	77.07	61.57
772	162.13	95.87	78.49	74.79	70.60	77.12	61.54
773 ^b	162.12	95.63	78.30	74.56	70.44	76.93	61.36
774 ^b	160.55	95.56	78.54	74.43	70.28	76.87	61.23
775 ^b	161.68	95.49	78.13	74.43	70.28	76.76	61.19
776 ^b	161.29	95.32	78.06	74.25	70.09	76.62	61.86
777 ^b	156.26	95.47	78.39	74.42	70.16	76.57	61.05
778 ^b	160.35	95.57	78.48	74.46	70.31	76.79	61.21
780	161.96	95.88	79.44	74.62	70.63	77.17	61.50
781	162.01	93.44	76.43	71.16	70.91	72.69	61.51

^a En DMSO- d_6 a 100 MHz; ^b En DMSO- d_6 a 125 MHz.

La anomería β asignada a las iminas en disolución se fundamenta en las siguientes evidencias. La constante de acoplamiento $J_{1,2}$, medida en los espectros de ^1H -RMN, tiene siempre valores altos (~ 7.5 Hz), indicando una relación antiperiplana entre H-1 y H-2, lo que ocurre cuando el hidroxilo anomérico es ecuatorial. Además, las constantes de acoplamiento entre el protón y el carbono anomérico (1J) medidas en los espectros de ^{13}C -RMN acoplado (Fig. 3.5.8), tienen un valor de ~ 160 Hz. Bock y Pedersen⁵⁵ 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 β) muestran, consistentemente, un valor que es ~ 10 Hz menor que el correspondiente valor en compuestos con un protón anomérico ecuatorial (anómero α). En derivados de la D-glucosamina los anómeros β muestran valores de $^1J_{\text{C1-H1}} \sim 160$ Hz mientras que este valor es de ~ 170 Hz para los anómeros α . En consecuencia, los valores mostrados por las iminas preparadas **756**, **761-778**, **780** y **795-798** indican que en todos los casos se trata del anómero β .

Nuestros datos contradicen los de Al Rawi y *col.*³⁴ que representan a las iminas **761**, **762**, **765**, **769** y **771** con una anomería α , cuando en realidad poseen una anomería β .

Los espectros IR de la mezcla **782/785** y de **783** son similares a los de **761-781**, presentando absorciones entre 3000 y 2500 cm^{-1} , correspondientes a los grupos hidroxilos alifáticos y fenólicos, y la típica vibración de tensión C=N a $\sim 1640\text{ cm}^{-1}$. En cambio, el espectro IR de la base de Schiff **788** presenta una absorción intensa a 1643 cm^{-1} y otra aún más intensa a 1590 cm^{-1} , indicativas de una estructura de enamina (Figura 3.5.9).⁵⁷

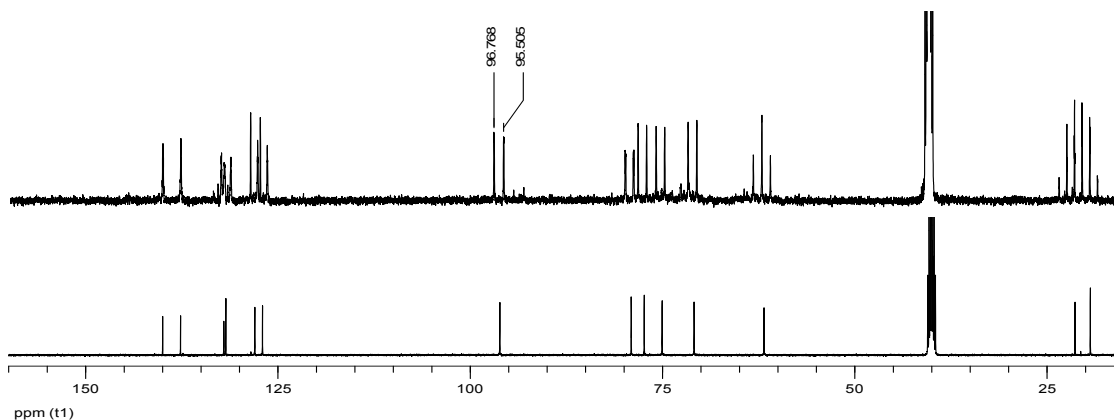


Figura 3.5.8. Espectros de ^{13}C -RMN acoplado y desacoplado de **778**.

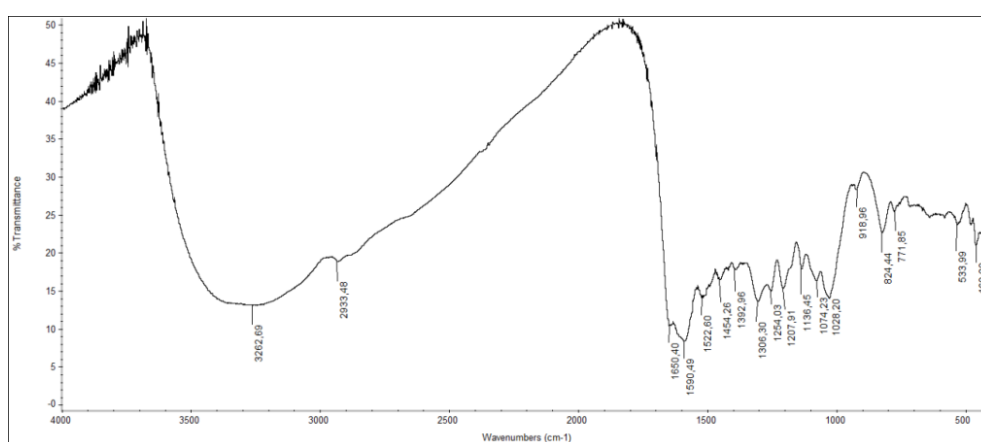


Figura 3.5.9. Espectro IR de **788**.

También los espectros de ^1H - y ^{13}C -RMN de las iminas **782/785** y **783** son similares a los de las iminas **761-781** (Tablas 3.5.7 y 3.5.8). La imina procedente del salicilaldehído recién disuelta en $\text{DMSO}-d_6$ muestra las señales de una mezcla de los anómeros α y β (**782/785**), mientras que la del 2,4-dihidroxibenzaldehído sólo las procedentes del anómero α (**783**).

Tabla 3.5.7. Datos de ^1H -RMN (δ , ppm) de los compuestos **782**, **783**, **785**, **786** y **788-791**.^a

Comp	CH=N	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'
782	8.48 s	5.04 d	3.17 t	3.43 dt	3.49 m	3.49 m	3.67 dd	3.49 m
785	8.41 s	4.71 t	2.86 dd	3.43 td	3.17 t	3.28 m	3.71 dd	3.48 dd
783	8.18 s	5.06 d	3.18 ddd	3.70 t	3.16 c	3.56 m	3.56 m	3.56 m
786	8.22 s	4.65 d	2.80 t	3.40 t	3.52 m	3.24 m	3.63 m	3.52 m
788^b	8.23 d	5.17 d	3.39 m	3.47 m	3.66 m	3.17 t	3.66 dd	3.53 m
788a^b	8.20 d	5.15 d	3.39 m	3.47 m	3.66 m	3.16 t	3.65 dd	3.53 m
790	8.69 d	5.26 d	3.68 m	3.65 m	3.24 t	—	3.54 d	3.65 m
791	8.60 d	4.97 d	3.64 m	3.64 m	—	3.36 t	3.48 dd	3.64 m

^a En $\text{DMSO}-d_6$ a 400 MHz; ^b A 500 MHz.

En cambio, el espectro de ^1H -RMN de la base de Schiff procedente del 2,4,6-trihidroxibenzaldehído muestra, de forma inequívoca, que se trata de una mezcla compleja de cuatro compuestos. Se observan dos compuestos mayoritarios con estructura de enamina y

3.5. Iminas derivadas de 2-amino-2-desoxi aldosas con benzaldehídos

anomería α (**788** y **788a**, respectivamente). Su presencia se pone de manifiesto por los dos dobles dobletes a 11.49 ppm y 11.41 ppm, correspondientes a los grupos NH enamínicos de ambos anómeros α , dos dobletes a 8.23 ppm y 8.20 ppm originados por sus protones =CH y otros dos dobletes a 5.17 ppm y a 5.15 ppm, asignables a los protones anoméricos (Figura 3.5.10). Las bajas constantes de acoplamiento $J_{1,2}$, 3.0 y 3.5 Hz, indican que se trata de anómeros α , (Tabla 3.5.8). La proporción entre ambos anómeros es de $\sim 3:2$.

Tabla 3.5.8. Constantes de acoplamiento (Hz) de los de los compuestos **782**, **783**, **785**, **786** y **788-791**.^a

Comp	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{5,6'}$	$J_{6,6'}$
782	3.4	9.8	9.2	--	--	--	--
785	8.1	9.1	9.7	9.7	--	2.0	11.9
783	2.6	11.3	9.2	9.2	--	--	--
786	7.7	8.8	9.0	--	--	--	10.2
788^b	3.0	--	--	9.0	--	--	10.0
788a^b	3.5	--	--	9.5	--	--	9.5
790	2.1	--	9.0	9.0	5.2	--	11.9
791	8.0	--	--	--	5.1	--	11.7

^a En DMSO- d_6 a 400 MHz; ^b A 500 MHz.

La estructura de enamina de **788** y **788a** queda reflejada no sólo en la multiplicidad de la señal de los grupos NH, sino en los desplazamientos de los dos protones procedentes del nucleo aromático del 2,4,6-trihidroxibenzaldehído: a 6.18 ppm y 5.53 ppm para el primero y 6.10 ppm y 5.49 ppm para el segundo. Estas señales aparecen a campo muy alto para pertenecer a un anillo aromático; en cambio, son perfectamente explicables por la estructura hexadiénica que adopta el anillo carbonado en las enaminas. Las pocas señales que se pueden observar para **789** y **789a** conducen a una conclusión similar.

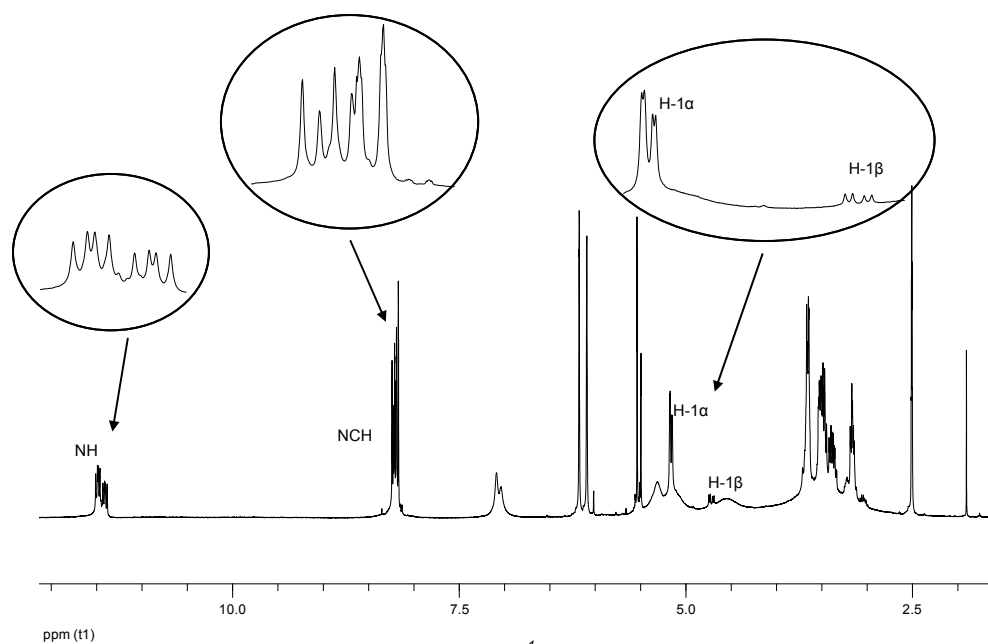


Figura 3.5.10. Espectro $^1\text{H-NMR}$ de **788** y **789**.

También se observa la presencia de los correspondientes anómeros β a ~ 4.70 ppm (**789** y **789a**). Las anomerías β asignadas a estos compuestos minoritarios están soportadas por los altos valores de $J_{1,2} > 7.7$ Hz. La proporción entre ambos isómeros es de $\sim 1:1$.

Sin embargo, hasta la fecha no hemos podido determinar cuál es la estructura exacta del segundo isómero de cada anómero; no obstante, estas estructuras deben ser muy similares pues los desplazamientos químicos de los carbonos del resto de azúcar son prácticamente coincidentes (Figura 3.5.11). Probablemente se trata de estructuras tautoméricas del anillo bencénico polihidroxilado.

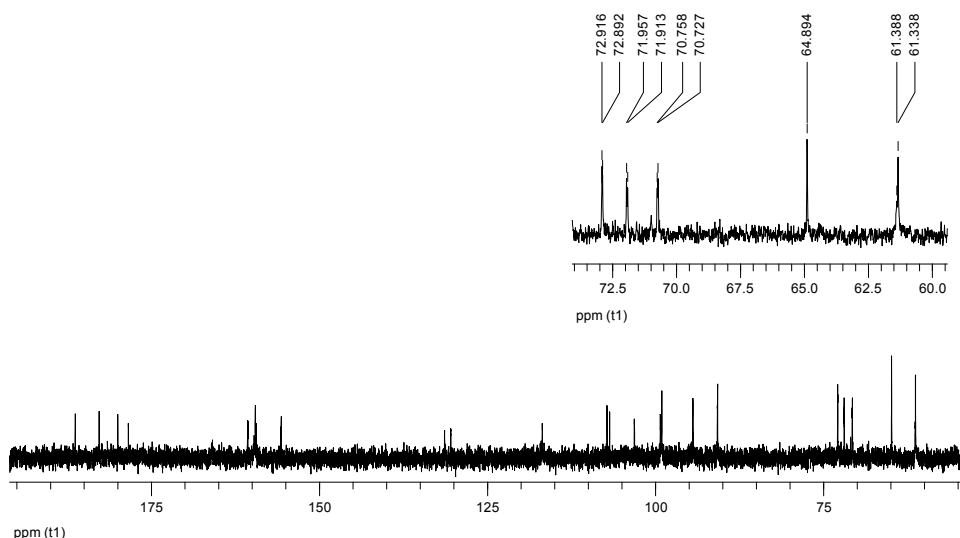


Figura 3.5.11. Espectro ^{13}C -NMR de **788** y **789**.

El espectro de ^1H -RMN muestra que la protonación de **782/785** conduce a una mezcla de los clorhidratos α , **790**, ($J_{1,2}$ 2.1 Hz) y β , **791**, ($J_{1,2}$ 8.0 Hz), en la que predomina ampliamente el primero. Como consecuencia de dicha protonación, se observa un fuerte desapantallamiento de H-2 ($\Delta\delta \geq 0.5$ ppm) y algo menor de los protones CH=N, H-1 y H-3 ($\Delta\delta \sim 0.2$ ppm); sin embargo, los valores de las constantes de acoplamiento indican que no hay alteraciones conformacionales en el anillo piranósico.

Tabla 3.5.9. Datos de ^{13}C -RMN (δ , ppm) de los compuestos **782**, **783**, **785**, **786** y **788-791**.^a

Comp	ArCHN	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
782	166.90	92.36	72.60	70.88	70.46	71.27	61.44
785	167.10	95.57	77.16	74.93	70.46	76.75	61.44
783	164.42	91.85	72.68	71.52	70.90	71.52	61.48
786	166.27	95.70	77.14	75.11	70.60	75.71	61.48
788^b	159.54	90.77	72.92	71.96	64.89	70.72	61.38
788a^b	159.38	90.81	72.89	71.91	64.89	70.75	61.34
790	166.28	89.88	72.73	70.18	65.95	70.18	60.81
791	166.28	93.33	77.00	72.57	70.55	71.13	60.82

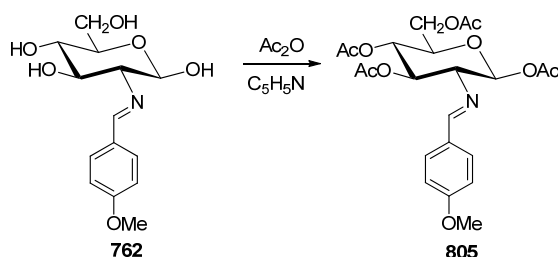
^a En DMSO- d_6 a 100 MHz; ^b A 125 MHz.

3.5. Iminas derivadas de 2-amino-2-desoxi aldosas con benzaldehídos

En el espectro de carbono sólo hay que destacar que las señales de C3 a C5 aparecen más desapantalladas en el anómero β .

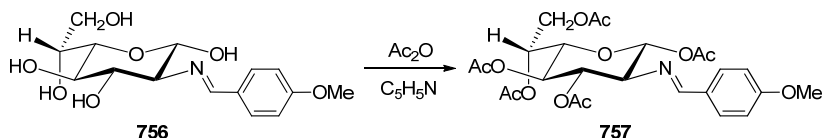
3.5.4. Per-O-acetiliminas de 2-amino-2-desoxialdosas.

La acetilación de las iminas por tratamiento con anhídrido acético en piridina a temperatura ambiente las transforman en sus correspondientes per-O-acetilderivados 2-arilimino-2-desoxi- β -D-glucopiranosas con buenos rendimientos.^{31,48} Con objeto de hacer un detallado estudio conformacional hemos preparado el anisal derivado **805**²³ (Esquema 3.5.7).



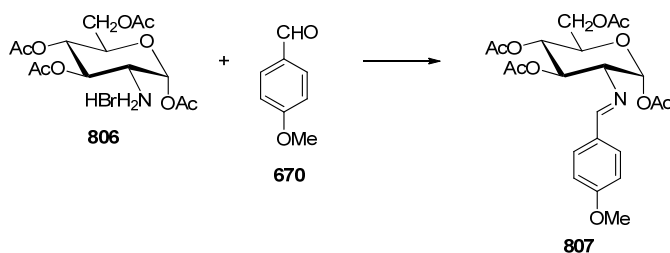
Esquema 3.5.7

De forma similar se pueden obtener los per-O-acetil derivados de las 2-arilimino-2-desoxi- β -D-glicero-L-gluco-heptopiranosas por acetilación de las correspondientes iminas β ; así, hemos preparado el anisalderivado (**757**).³³



Esquema 3.5.8

Los anómeros α tienen que ser preparados de forma indirecta. Para obtener los derivados de la D-glucosamina se debe partir del bromohidrato de la 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-amino-2-desoxi- α -D-glucopiranosas (**806**).⁵⁸ Así se preparó el anómero α **807**⁵⁹ (Esquema 3.5.9).



Esquema 3.5.9

Las estructuras asignadas a estos derivados acetilados están apoyadas por sus análisis elementales y datos polarimétricos y espectroscópicos. En los espectros IR se observa la ausencia de señales por encima de 3100 cm^{-1} , lo que confirma que todos los hidroxilos se han acetilado. Destacan las absorciones correspondientes a las vibraciones de tensión del carbonilo ($\sim 1750\text{ cm}^{-1}$), de la agrupación C-O-C de los grupos acetato ($\sim 1240\text{ cm}^{-1}$) y la vibración de tensión del enlace C=N de la imina ($\sim 1650\text{ cm}^{-1}$).

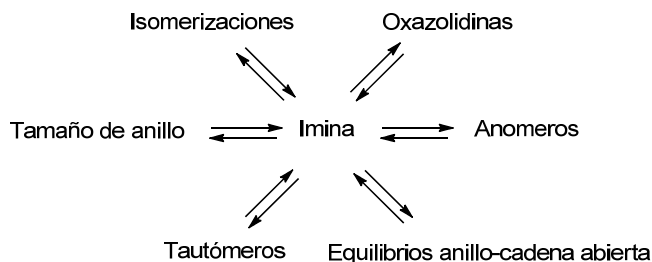
En los espectros de ^1H -RMN el protón de la agrupación de imina, CH=N, aparece a ~ 8.20 ppm como un singlete y la señal de H-2, la más apantallada de todas las del anillo piranósico, a ~ 3.50 ppm. La anomería β asignada está de acuerdo con el valor grande de $J_{1,2}$ que presenta (~ 8.3 Hz). El recuento de los grupos acetatos coincide con el de los hidroxilos de partida. Las asignaciones se confirmaron por experiencias de doble resonancia y espectros COSY.

Las asignaciones de los datos espectroscópicos de ^{13}C -RMN se confirmaron con el registro de los espectros DEPT y HMQC. Ya hemos indicado que Bock y Pedersen⁵⁵ han demostrado que, en azúcares piranósicos no protegidos, los anómeros β exhiben un valor de $^1J_{\text{C}_1,\text{H}}$ próximo a 160 Hz, mientras que este valor es de ~ 170 Hz para los anómeros α . Sin embargo, en los derivados acetilados estos valores son de ~ 177 Hz y de ~ 166 Hz para los anómeros α y β , respectivamente; es decir, la diferencia entre ambos se mantiene constante en ~ 10 Hz. Por tanto, la anomería β de las per-O-acetiliminas se confirmó por el valor de las constantes de acoplamiento $J_{\text{C}_1,\text{H}}$ (~ 167 Hz), medidas en los espectros acoplados, similares a las mostradas por otros derivados acetilados de la D-glucosamina y de la 2-amino-2-desoxi-D-glicero-L-gluco-heptopiranososa con dicha configuración anomérica.

3.5.5. Mutarrotación de las bases de Schiff de 2-amino-2-desoxialdosas.

Al igual que otros azúcares reductores, las iminas derivadas de 2-amino-2-desoxialdosas no protegidas presentan mutarrotación; 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 mutarrotación puede ser diverso. En lo que se refiere a la estructura del resto de azúcar, la mutarrotación suele estar motivada por variaciones en la configuración anomérica y/o alteraciones en el tamaño del anillo y/o formación de heterociclos. Por otro lado, dependiendo de la estructura del resto aldehídico, pueden participar otros equilibrios o isomerizaciones, como el cierre-apertura de anillos heterocíclicos (Esquema 3.5.10).

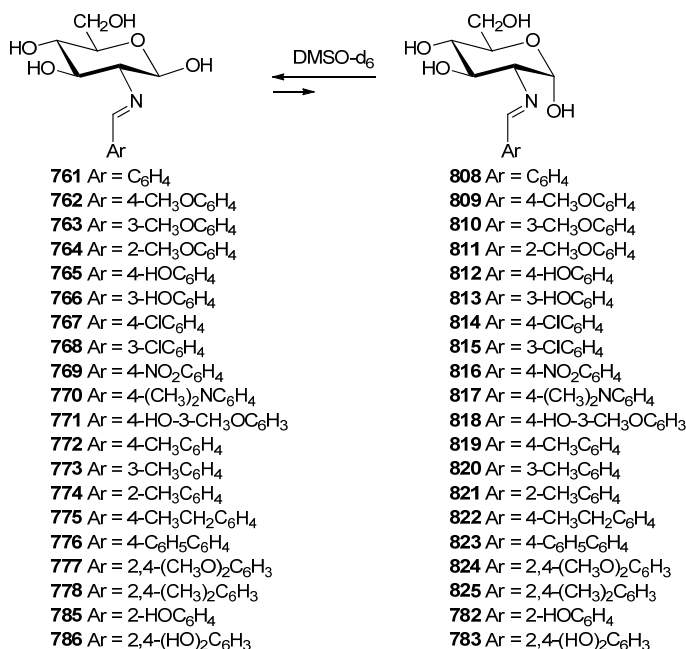
3.5. Iminas derivadas de 2-amino-2-desoxi aldosas con benzaldehídos



Esquema 3.5.10

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.

Todas las iminas de la D-glucosamina con benzaldehídos diversamente sustituidos muestran anomería β ; es decir, tienen el hidroxilo anomérico ecuatorial, excepto en el caso de la imina procedente del 2,4,6-trimetilbenzaldehído (**781**). Hemos llevado a cabo un seguimiento temporal de las iminas con anomería β en disolución en DMSO- d_6 para determinar cuál de los anómeros es más estable en el equilibrio. Al dejarlas estar en disolución en DMSO- d_6 se establece un equilibrio en el que predomina el anómero β de forma mayoritaria (Esquema 3.5.11).



Esquema 3.5.11

La proporción resultante del anómero α no supera 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, aunque se observa una leve descomposición en los productos de partida. Un ejemplo representativo de estas isomerizaciones se recoge en la Figura 3.5.12 para la imina **777**.

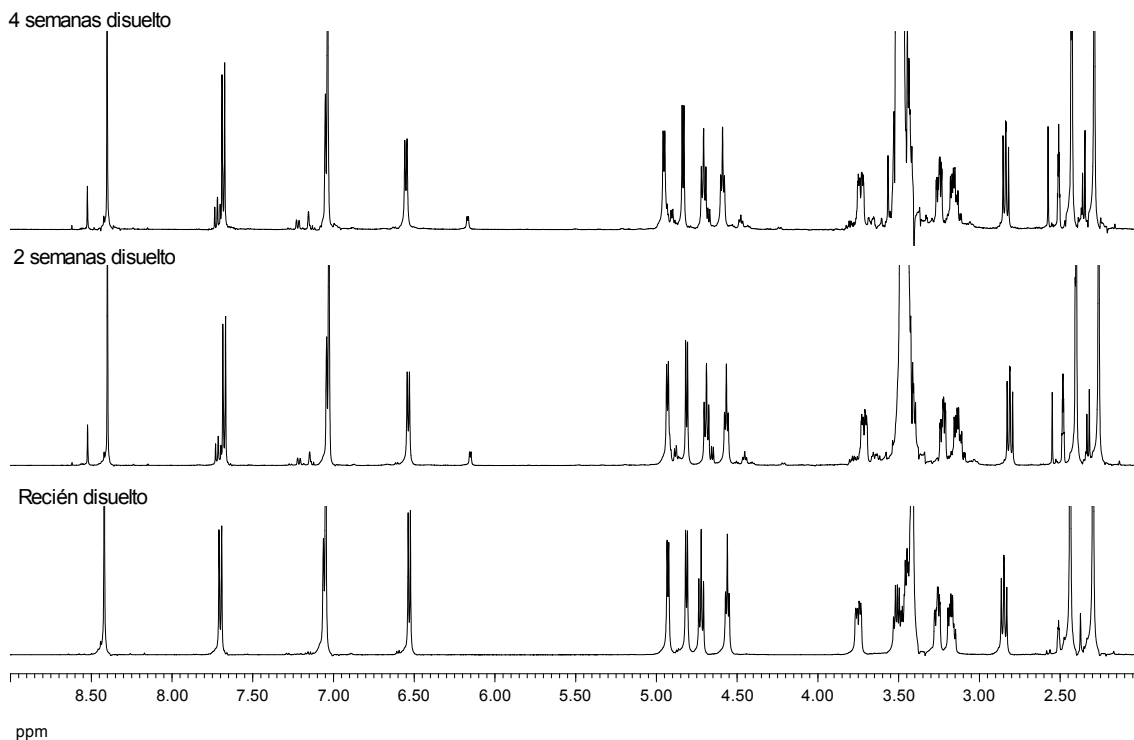


Figura 3.5.12. Evolución temporal de **777** en disolución de DMSO- d_6 .

En la tabla siguiente se muestran la variación de los porcentajes de los dos anómeros para algunos de los derivados que hemos estudiado.

Tabla 3.5.10. Variación temporal del porcentaje del anómero α^a .

Comp.	1 semana (% α)	2 semana (% α)	3 semana (% α)	4 semana (% α)
762 ^b	15.0	11.7	11.8	13.1
763 ^b	5.9	11.7	7.5	11.3
766 ^b	6.1	12.9	10.0	12.4
769 ^b	10.0	9.0	9.3	7.7
771 ^b	13.9	15.3	11.6	12.3
773 ^c	7.6	10.8	10.2	10.5
774 ^c	8.3	10.5	4.8	11.1
775 ^c	10.3	10.9	11.2	11.2
776 ^c	5.7	11.1	10.3	9.7
777 ^c	9.7	9.9	10.8	10.7
778 ^c	9.2	10.9	10.9	11.2

^a En DMSO- d_6 a temperatura ambiente; ^b A 400 MHz; ^c A 500 MHz.

La anomería α de **781** está de acuerdo con el valor pequeño de la constante de acoplamiento $J_{1,2}$ (2.9 Hz). Al dejar estar una disolución de **781** en DMSO- d_6 , que inicialmente muestra anomería α , se equilibra solamente con otro compuesto, siendo este el que predomina

3.5. Iminas derivadas de 2-amino-2-desoxi aldosas con benzaldehídos

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 β **780** (Fig. 3.5.13).

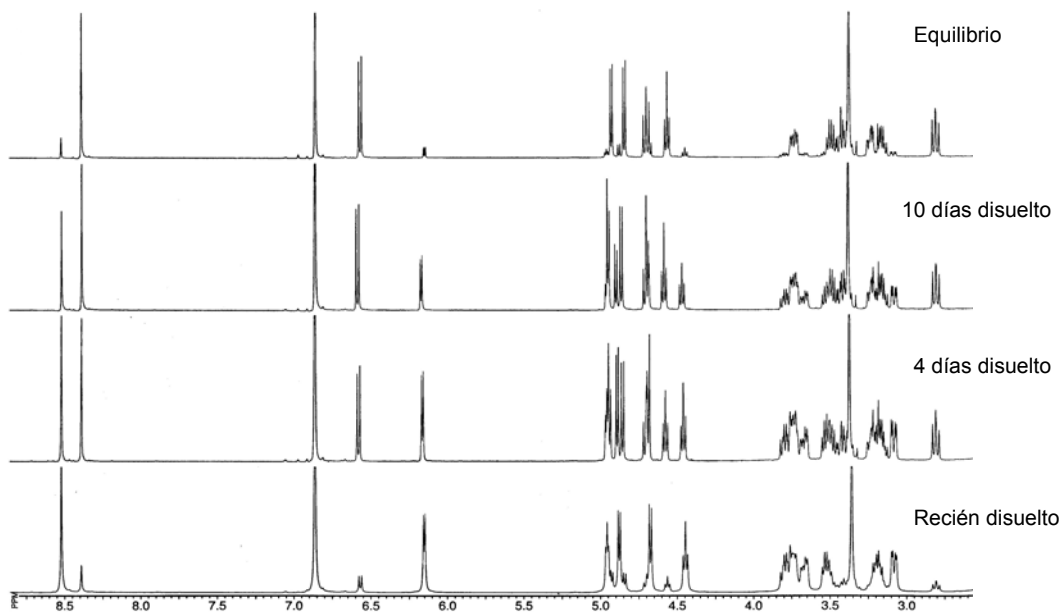


Figura 3.5.13. Evolución de **781** en disolución de DMSO- d_6 .

Esta conclusión se confirma no sólo por el valor de δ_{C1} (95.90 ppm) sino también por el valor de $^1J_{C1-H1}$ (158.4 Hz), medido en el espectro acoplado de ^{13}C -RMN de la mezcla de ambos anómeros al inicio de la equilibración, o sea, recién disuelto **781** (ver Fig. 3.5.14); en cambio, el anómero β **780** muestra una constante de acoplamiento mayor ($^1J_{C1-H1}$ 164.9 Hz).

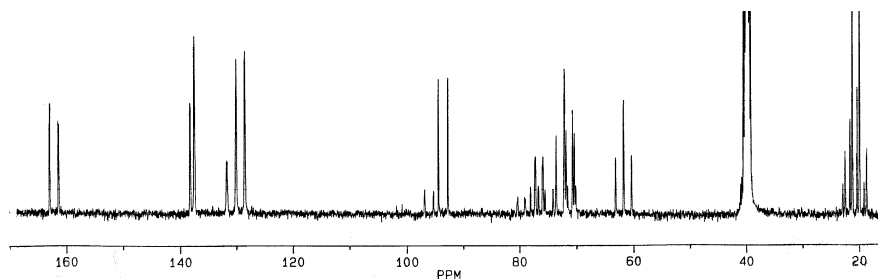
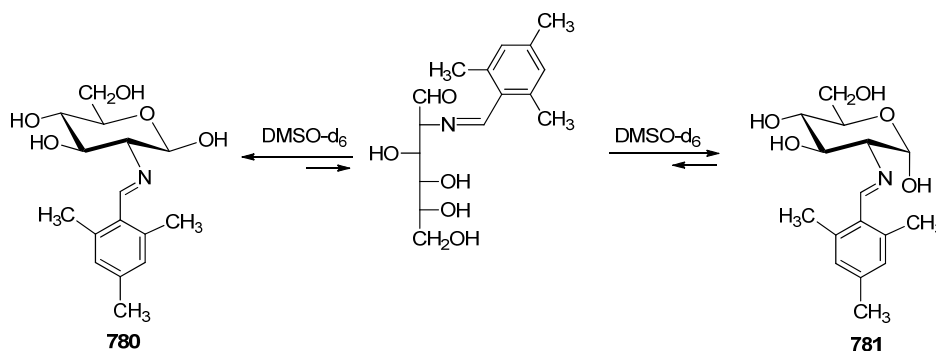


Figura 3.5.14. Espectro de ^{13}C -RMN acoplado de **780** y **781**.

Es decir, los espectros de 1H - y ^{13}C -RMN confirman que sólo los anómeros α y β participan en el equilibrio y aunque es de suponer que ambos se equilibran a través de una forma acíclica, esta no alcanza concentración suficiente para ser observable (Esquema 3.5.12).



Esquema 3.5.12

Los demás datos espectroscópicos de ^1H - y ^{13}C -RMN también están de acuerdo con la estructura anomérica β de **780** y la α de **781** (Tablas 3.5.11-3.5.13).

Tabla 3.5.11. Datos de ^1H -RMN (δ , ppm) de los anómeros minoritarios **780**, **808-811**, **813** y **816-825**.

Comp.	CH=N	C1-OH	C6-OH	H-1	H-2
780 ^a	8.40 s	6.57 d	4.56 t	4.71 t	2.82 dd
808 ^a	8.33 s	6.25 d	4.49 t	4.95 m	3.15 m
809 ^a	8.23 s	6.22 d	4.49 t	4.97 t	3.07 dd
810 ^a	8.30 s	6.27 d	4.50 sa	4.96 m	3.13 dd
811 ^a	8.64 s	6.20 d	4.47 t	4.92 m	3.10 dd
813 ^a	8.22 s	6.22 d	4.45 t	4.92 m	3.10 dd
816 ^a	8.47 s	6.38 d	4.54 sa	4.86 s.a	3.22 dd
817 ^a	8.13 s	6.12 d	4.44 t	4.86 m	3.03 m
818 ^a	8.28 s	6.27 sa	4.20 sa	--	3.04 dd
819 ^a	8.28 s	6.21 d	4.47 t	4.93 m	3.11 dd
820 ^b	8.27 s	6.21 d	4.49 t	4.72 t	3.12dd
821 ^b	8.58 s	6.17 d	4.43 t	4.95 t	3.21 m
822 ^b	8.27 s	6.19 d	4.47 t	4.92 t	3.10 dd
823 ^b	8.35 s	6.31 d	4.63 t	4.97 m	3.07 m
824 ^b	8.51 s	6.15 d	4.51 t	4.89 t	3.06 dd
825 ^b	8.52 s	6.16 d	4.47 t	4.92 t	3.11 d

^a En DMSO- d_6 a 400 MHz; ^b En DMSO- d_6 a 500 MHz.

Los valores de las constantes de acoplamiento medidas en los espectros de ^{13}C -RMN acoplado entre el protón y el carbono anomérico confirman la anomería asignada. Así, por ejemplo, en el caso del 4-nitrobenzideno derivado **769** el producto minoritario presenta $^1J_{\text{C}_1, \text{H}_1}$ ^a 165.0 Hz y el mayoritario $^1J_{\text{C}_1, \text{H}_1}$ ^b 157.5 Hz (Fig. 3.5.15).

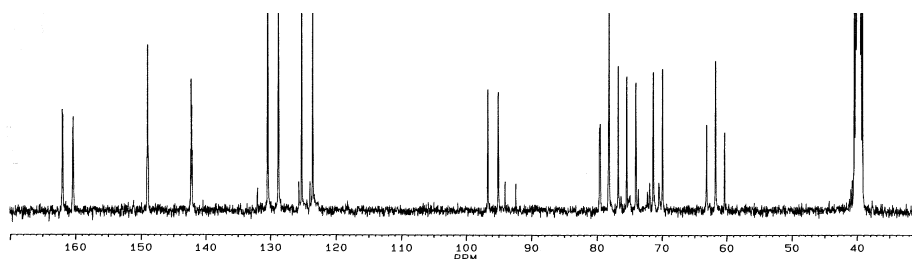


Figura 3.5.15. Espectro de ^{13}C -RMN acoplado de **769** y **816** en el equilibrio.

3.5. Iminas derivadas de 2-amino-2-desoxi aldosas con benzaldehídos

Tabla 3.5.12. Constantes de acoplamiento (Hz) de los anómeros minoritarios **780**, **808-811**, **813** y **816-825**.

Comp.	$J_{H1,OH}$	$J_{H6,OH}$	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$
780^a	6.7	5.5	7.3	8.4
808^a	4.4	5.6	--	9.4
809^a	3.6	--	3.6	9.6
810^a	4.2	5.0	3.2	9.8
811^a	4.4	5.6	3.6	--
813^a	4.4	5.8	3.3	9.9
816^a	3.7	--	3.1	9.0
817^a	4.4	5.6	--	--
818^a	4.0	--	3.6	10.0
819^a	4.0	5.0	3.0	10.0
820^b	4.0	6.0	3.5	--
821^b	4.0	6.0	3.5	9.5
822^b	2.0	5.5	--	--
823^b	3.5	5.0	3.5	10.0
824^b	4.0	5.5	4.0	--

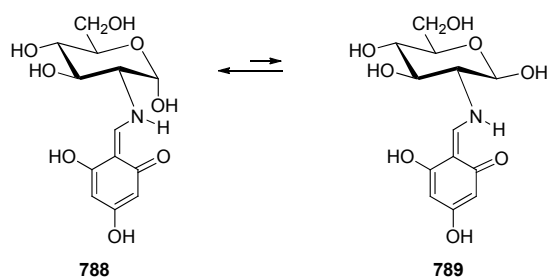
^a En DMSO- d_6 a 400 MHz; ^b En DMSO- d_6 a 500 MHz.

Tabla 3.5.13. Datos de ^{13}C -NMR (δ , ppm) de los anómeros minoritarios **780**, **808-811**, **813** y **816-825**.

Comp.	CH=N	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
780^a	161.52	95.85	78.42	74.81	70.58	77.09	61.49
808^a	162.59	93.26	75.43	71.12	71.12	72.76	61.60
809^a	161.68	93.90	75.35	71.14	70.61	72.71	61.54
810^a	162.44	93.20	75.37	71.18	71.06	72.76	61.57
811^a	157.53	93.41	76.03	71.33	71.27	72.91	61.72
813^a	162.50	93.23	75.34	71.06	71.18	72.70	61.54
816^a	161.10	93.00	75.44	71.05	70.97	72.77	61.52
817^a	162.26	93.27	75.44	71.22	71.10	72.77	61.58
818^a	164.22	93.33	75.38	71.22	71.14	72.66	61.54
819^a	161.96	93.51	75.53	71.34	71.34	72.74	61.64
820^b	162.36	93.01	75.03	70.94	70.82	72.40	61.37
821^b	160.66	92.95	75.31	70.86	70.71	72.35	61.31
822^b	161.01	92.97	74.98	70.91	70.79	72.36	61.34
823^b	162.53	93.26	79.24	72.58	71.12	75.19	61.44
824^b	156.97	93.20	79.15	72.42	71.02	75.45	61.41
825^b	162.13	93.09	75.34	70.95	70.85	72.39	61.38

^a En DMSO- d_6 a 100 MHz; ^b En DMSO- d_6 a 125 MHz.

En contraste, los espectros de RMN de las iminas α **782** y **783**, puenteadas intramolecularmente, y de la enamina **788** muestran que en el equilibrio los dos anómeros α son predominantes (41% + 27 % = 68 %) (Esquema 3.5.13).



Esquema 3.5.13

3.5.6. Estudio teórico de la estabilidad de las iminas.

Con objeto de racionalizar los resultados experimentales hemos llevado a cabo estudios computacionales para determinar las estabildades relativas de las distintas especies implicadas. Para ello hemos realizado cálculos con el conjunto de base 6-31G(d,p) y 6-311G(d,p),⁶⁰ y se optimizaron las geometrías en el vacío con los métodos B3LYP⁶¹ y M06-2X⁶² sin restricción geométrica alguna. Además, se determinó el papel del disolvente simulando su efecto mediante el método SMD.⁶³

Para acortar los tiempos de cálculo y simplificar el estudio hemos utilizado la imina más sencilla de todas, la derivada del benzaldehído (**761/808**). Además, no hay que olvidar que el número de posibles conformaciones es muy elevado: las tres conformaciones alternadas posibles de los tres hidroxilos y del sustituyente imínico del anillo de piranosa, y las nueve posibles (3x3) del grupo hidroximetilénico en C-5 suman un total de:

$$3 \times 3 \times 3 \times 3 \times 3 \times 3 = 3^6 = 729 \text{ conformaciones}$$

Para reducir el número de estructuras a calcular hemos realizado un estudio preliminar de las disposiciones de los hidroxilos, teniendo en cuenta que las disposiciones más estables serán aquellas en las que formen puentes de hidrógeno intramoleculares. Así, hemos considerado las disposiciones **a-c** para **761** y **808** (Figura 3.5.16)

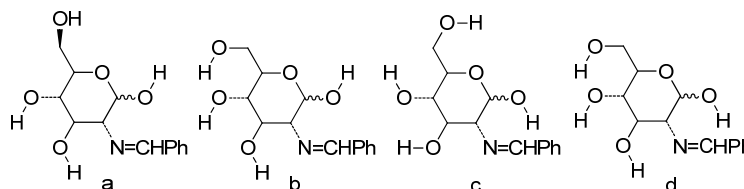


Figura 3.5.16

Los resultados se recogen en la Tabla 3.5.14. Las disposiciones más estables son **761b** y **808d**, que sólo se diferencian en la orientación del hidroxilo anomérico (Figura 3.5.17)

Tabla 3.5.14. Energías relativas ($\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$).^a

		a	b	c	d
761	ΔE	30.77	1.01	5.05	3.67
	ΔG	29.16	0.23	3.76	2.86
808	ΔE	30.72	1.19	1.18	0.00
	ΔG	29.55	0.77	0.91	0.00

^a B3LYP/6-31G(d,p).

En el caso del anómero α este hidroxilo se orienta hacia el par de electrones del nitrógeno, para generar probablemente un puente de hidrógeno intramolecular (**808d**). El anómero β no puede formarlo y se dispone en dirección al oxígeno endocíclico (**761b**).

3.5. Iminas derivadas de 2-amino-2-desoxi aldosas con benzaldehídos

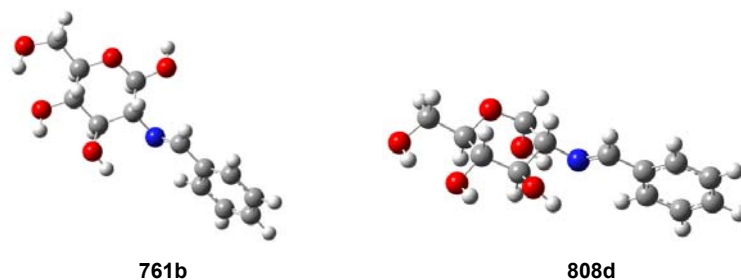
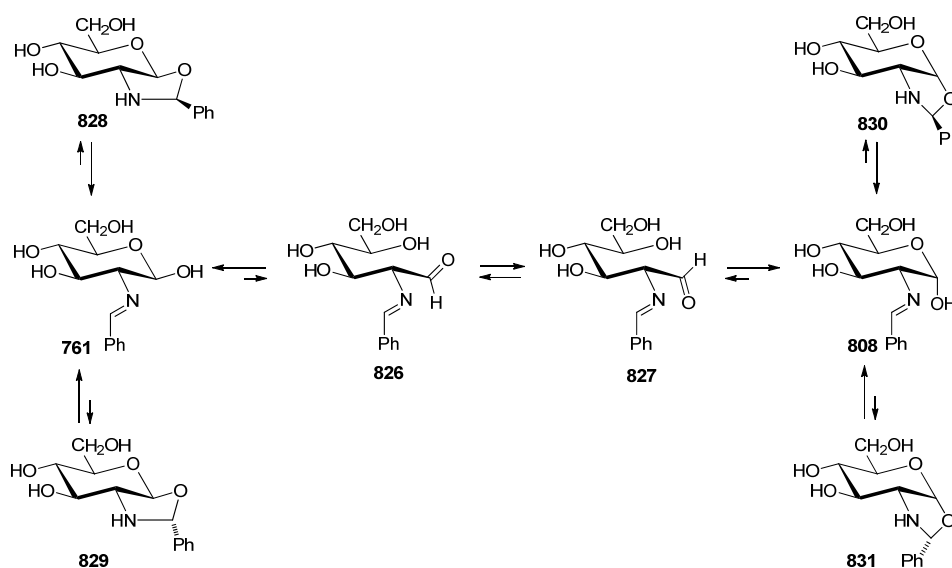


Figura 3.5.17. Disposiciones hidroxílicas más estables (B3LYP).

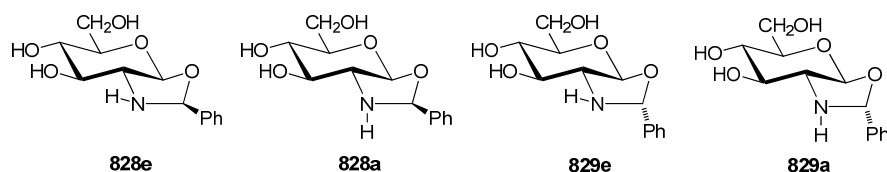
Por tanto, para cálculos posteriores partimos de las estructuras **761b** y **808d**; de esta forma se reduce drásticamente el número de estructuras que deben ser calculadas. No obstante, no se debe olvidar que estas disposiciones pueden alterarse en disolventes próticos o apróticos polares (como el DMSO), capaces de formar puentes de hidrógeno con los grupos hidroxílicos.

Primero hemos considerado las especies implicadas en los equilibrios mutarrotacionales (**760**, **808**, **826** y **827**) y las heterocíclicas que se podrían haber formado por ciclación del grupo imínico con el hidroxilo anomérico (**828-831**) (Esquema 3.5.14).



Esquema 3.5.14

Además, en estos últimos compuestos hemos considerado las dos posibles orientaciones del hidrógeno del grupo NH: axial (**a**) y pseudoequatorial (**e**); como ejemplo, ver Esquema 3.5.15.



Esquema 3.5.15

Se realizaron los cálculos en fase gaseosa, que muestran las estabilidades intrínsecas de cada especie, y luego en presencia de DMSO, disolvente en el que se llevaron a cabo los registros de ^1H y ^{13}C -NMR. Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 3.5.15.

Tabla 3.5.15. Energías relativas ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$).

		761	808	826	827	828e ^c	828a ^d	829e ^c	829a ^d	830e ^c	830a ^d	831e ^c	831a ^d
Vacío	ΔE^a	1.01	0.00	11.25	10.59	11.03	10.46	11.86	9.51	1.03	6.14	2.41	5.78
	ΔG^a	0.22	0.00	7.19	6.90	13.14	12.93	13.61	11.90	3.65	7.88	5.27	7.35
DMSO	ΔE^a	0.87	0.00	10.99	10.08	10.91	9.21	10.09	8.62	1.53	4.19	2.94	5.36
	ΔG^a	1.20	0.00	7.23	6.93	13.73	11.82	13.03	11.51	4.57	7.14	6.42	8.13
Vacío	ΔE^b	1.22	0.00	13.56	12.41	8.51	7.51	10.08	7.24	-2.16	3.66	-2.17	2.45
	ΔG^b	0.21	0.00	9.81	7.96	11.28	9.67	11.79	9.28	0.34	5.32	0.96	4.63
DMSO	ΔE^b	0.99	0.00	13.00	11.87	8.00	6.22	7.85	6.44	-1.52	1.38	-1.41	2.48
	ΔG^b	0.36	0.00	10.43	8.92	10.75	8.92	10.42	8.67	0.89	4.09	1.95	4.64

^a B3LYP/6-31G(d,p); ^b M06-2X/6-311G(d,p); ^c NH ecuatorial; ^d NH axial.

Los resultados encontrados son similares con ambos métodos de cálculo, B3LYP y M06-2X. Tanto en el vacío como en DMSO la imina con configuración anomérica α es ligeramente más estable que la β , aunque las diferencias son tan exiguas que podemos admitir que poseen la misma estabilidad.

Ambos anómeros (**761** y **808**) se interconvierten a través de una forma aldehídica acíclica. Hemos calculado la energía de las dos conformaciones de la cadena y orientaciones del grupo aldehídico que conducirían a cada anómero (**826** y **827**). La gran diferencia de energía con respecto a las formas piranósicas, en general $\geq 7 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, está de acuerdo con que no alcancen concentraciones detectables en RMN. Por ejemplo, es conocido que aunque la forma acíclica de la D-glucosa esta presente en sus disoluciones acuosas, más del 99% se encuentra en forma piranósica.⁶⁴

Respecto de las posibles estructuras cíclicas, se observa que aquellas que proceden de la ciclación del anómero β , las *trans*-oxazolidinas **828** y **829**, son bastante menos estables que la estructura de imina, $\Delta\Delta G^{\text{DMSO}} = \Delta G_{\text{oxaz.trans}} - \Delta G_{\text{imina}} \geq 11.0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (B3LYP en DMSO) o $8.6 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (M06-2X en DMSO); probablemente debido a las tensiones asociadas a la fusión *trans* de un anillo de seis miembros con otro de cinco. En cambio, para las *cis*-oxazolidinas **830** y **831** estas tensiones son menores, aunque las iminas siguen siendo alternativas más favorables energéticamente, $\Delta\Delta G^{\text{DMSO}} = \Delta G_{\text{oxaz.cis}} - \Delta G_{\text{imina}} \geq 4.5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (B3LYP en DMSO) o $0.8 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (M06-2X en DMSO).

La disposición axial o pseudoecuatorial del NH provoca variaciones poco significativas en el caso de **828** y **829**, siendo la disposición más estable la ecuatorial ($\Delta\Delta G = \Delta G_e - \Delta G_a \leq 1.9 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ en DMSO); en cambio, para **830** y **831** lo es la axial ($\Delta\Delta G = \Delta G_a - \Delta G_e \leq 3.2 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ en DMSO). Sorprende la pequeña diferencia de energía con **830e** ($0.89 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$), calculada a nivel M06-2X en DMSO, que hace factible que se pudiera formar en el medio de reacción.

3.5. Iminas derivadas de 2-amino-2-desoxi aldosas con benzaldehídos

Para conocer la influencia que los sustituyentes del anillo aromático pueden tener sobre el equilibrio tautomérico, hemos calculado las energías de los anómeros de las iminas derivadas del 4-metoxibenzaldehído (**762/809**) y del 2,4,6-trimetilbenzaldehído (**780/781**). Con la primera se analiza el efecto de un dador de electrones y con la segunda posibles efectos estéricos. Los resultados se recogen y comparan con los de **761/808** en la Tabla 3.5.16.

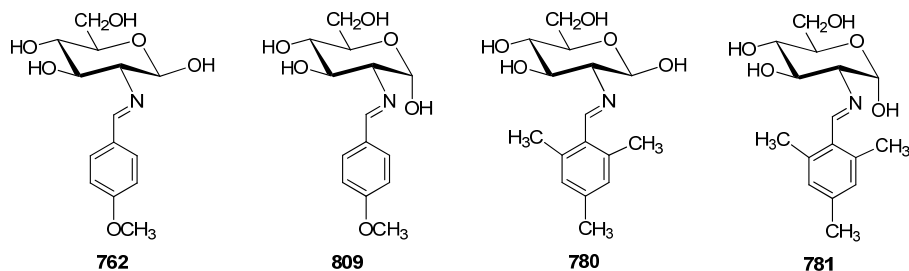


Tabla 3.5.16. Energías relativas ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$).

Comp.	Vacío ^a		DMSO ^a		Vacío ^b		DMSO ^b	
	ΔE^a	ΔG^a	ΔE^a	ΔG^a	ΔE^b	ΔG^b	ΔE^b	ΔG^b
761	1.01	0.22	0.87	1.20	1.22	0.21	0.99	0.36
808	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
762	1.24	0.52	1.01	1.44	1.40	0.52	1.09	0.49
809	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
780	0.91	-0.10	0.86	0.34	1.71	0.68	1.24	0.80
781	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

^a B3LYP/6-31G(d,p); ^b M06-2X/6-311G(d,p).

Sin embargo, de nuevo los anómeros α son algo más estables que los β , y no se detectan efectos apreciables de tipo electrónico o estérico en DMSO.

3.5.7. Análisis conformacional de las iminas.

Como era de esperar las grandes constantes de acoplamiento $J_{2,3}$, $J_{3,4}$, $J_{4,5}$ (9.0-9.8 Hz) están de acuerdo con una estructura piranósica de configuración D-*gluco* en conformación 4C_1 para **761-783**, **786-791** y **808-825** y L-*gluco* en conformación 1C_4 para **756** y **795-798**.⁶⁵ Sin embargo, estábamos interesados en la disposición relativa del grupo imínico con respecto al anillo de azúcar, que pudo determinarse mediante experimentos NOE (efecto nuclear Overhauser). Los valores obtenidos en estas experiencias realizadas sobre **762**, tomado como ejemplo, permiten deducir que 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. 3.5.18.

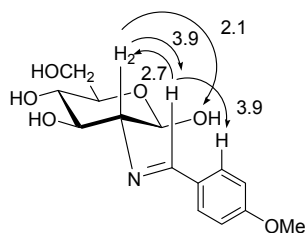


Figura 3.5.18. Valores del efecto NOE en **762**.

El apreciable valor de los efectos NOE entre H-2 y el hidrógeno imínico y entre este y un hidrógeno aromático indican que los tres protones se encuentran muy próximos, adoptando una disposición aproximadamente 1,3-diaxial que sólo es posible si la estereoquímica del enlace C=N es *E*. La existencia de efecto NOE entre H-2 y el protón del hidroxilo anomérico y la ausencia de efecto NOE entre H-1 y H-2 confirman la anomería β de estos compuestos. Por tanto, el plano que contiene la agrupación de arilimina debe ser coplanar con el anillo aromático y aproximadamente perpendicular al plano medio del anillo de piranosa (Fig. 3.5.18).

Así mismo, las constantes de acoplamiento $J_{2,NH}$ (9.2 Hz) y $J_{=CH,NH}$ (14.0 Hz) de las enaminas **788** y **789** sugieren una disposición antiperiplana entre estos protones e indican que la conformación que preferentemente adoptan en disolución es la indicada en la Figura 3.5.19.

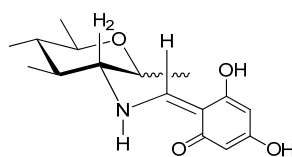


Figura 3.5.19. Conformación preferente en disolución de **788/789**.

Para asegurarnos de la validez de estas conclusiones, hemos llevado a cabo un análisis conformacional de la agrupación de imina en **761** y **808**. Para ello, hemos calculado la energía de las disposiciones generadas por rotación del enlace N-C2, variando el ángulo diedro $\theta_{H_2-C_2-N-CH}$ de 15° en 15° hasta completar 360° . Se obtiene así el perfil conformacional correspondiente a un giro completo. Después, se optimizaron todos los máximos y mínimos encontrados volviendo a calcularlos, pero ahora sin restricciones geométricas. Los máximos representan las estructuras de transición implicadas en la interconversión entre las conformaciones más estables. También se obtuvieron sus frecuencias de vibración con el fin de comprobar si los puntos estacionarios son correctamente localizados; es decir, si sólo había frecuencias positivas para reactivos y productos y sólo una frecuencia negativa para el estado de transición relacionado con el enlace que se rompe. Como estructuras de partida utilizamos las disposiciones más estables **761b** y **808d**.

El perfil rotacional de **761b** se recoge en la Figura 3.5.20 y el cálculo sólo encuentra dos máximos y dos mínimos, cuyas energías relativas se recogen en la Tabla 3.5.17. No

3.5. Iminas derivadas de 2-amino-2-desoxi aldosas con benzaldehídos

obstante, la curva muestra un punto de inflexión que permite adivinar otro máximo a $\theta_{\text{H}_2\text{-C}_2\text{-N-CH}} \sim 150^\circ$ y un mínimo a $\theta_{\text{H}_2\text{-C}_2\text{-N-CH}} \sim 130^\circ$, ambos con una energía próxima a $7 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$.

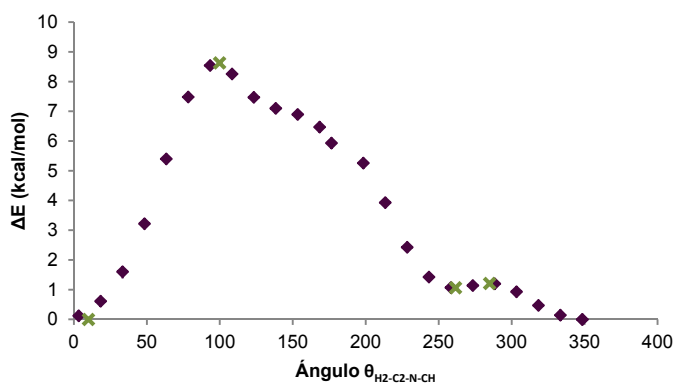


Figura 3.5.20. Perfil conformacional de **761b** [B3LYP/6-31G(d,p)].

En el Figura 3.5.21 se muestran las estructuras optimizadas de los máximos y mínimos y en la Tabla 3.5.17 sus energías relativas.

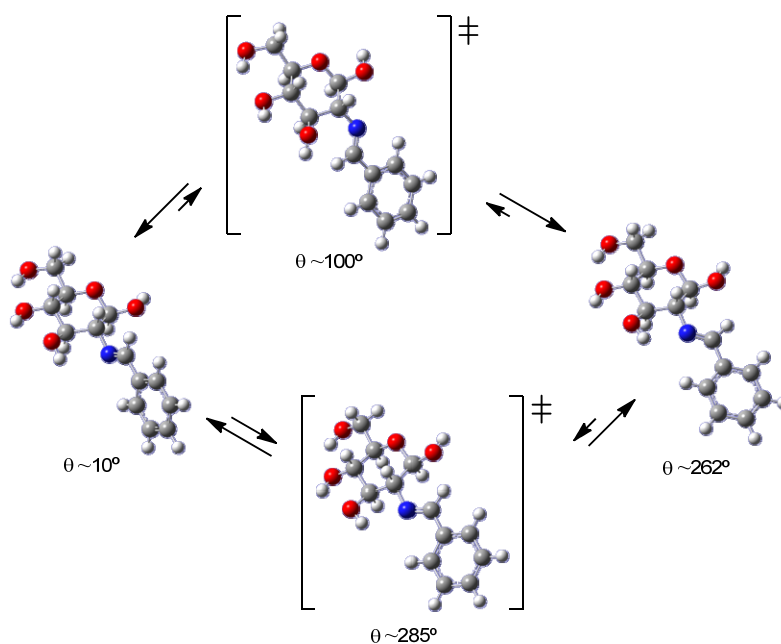


Figura 3.5.21 Estructuras optimizadas de los puntos estacionarios del perfil conformacional de **761b** [B3LYP/6-31G(d,p)].

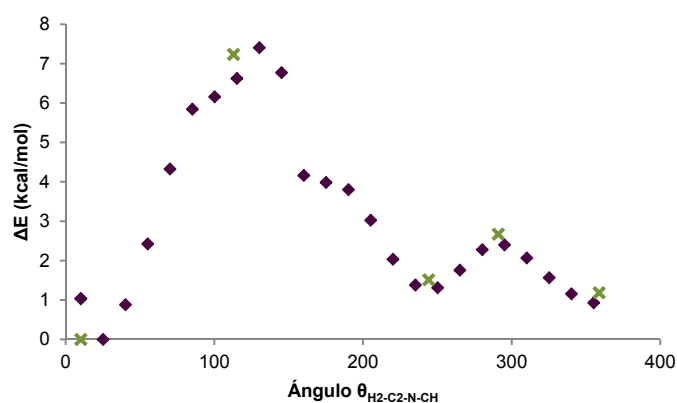
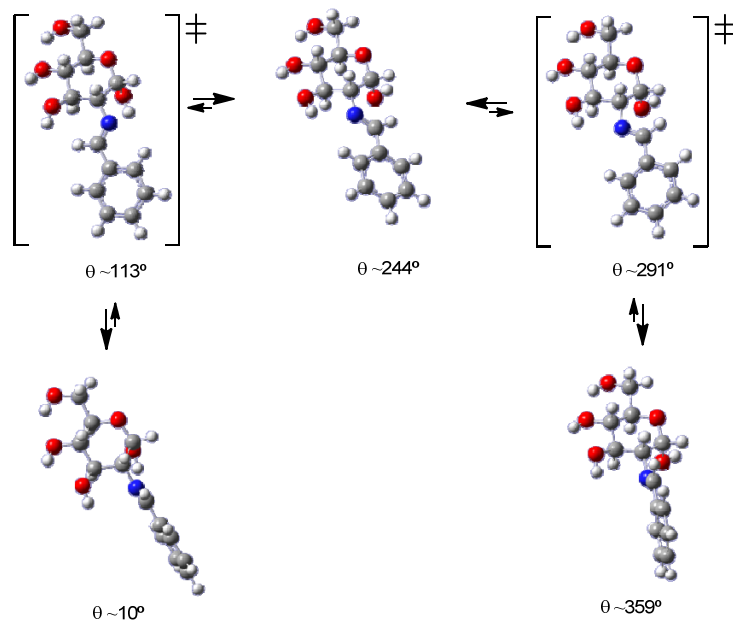
La conformación correspondiente al mínimo más estable muestra un valor del ángulo diedro $\theta_{\text{H}_2\text{-C}_2\text{-N-CH}}$ de $\sim 10^\circ$; es decir, la misma conformación encontrada a través de los efectos NOE.

Tabla 3.5.17. Energías relativas ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) de los máximos y mínimos de **761b**.^a

	$\theta_{\text{H}_2\text{-C}_2\text{-N-CH}}$	ΔE	ΔG	$\tilde{\nu}^{\text{tb}}$
min 1	10.1°	0.00	0.00	0
min 2	261.6°	1.06	1.48	0
max 1	99.9°	8.63	9.10	-65.3
max 2	285.0°	1.21	2.75	-29.4

^a B3LYP/6-31G(d,p); ^b Frecuencia imaginaria en cm^{-1} .

El perfil rotacional del anómero α es similar y se recoge en la Figura 3.5.22 y muestra tres mínimos y dos máximos, aunque de nuevo existe un punto de inflexión a $\theta_{\text{H}_2\text{-C}_2\text{-N-CH}} \sim 160^\circ$.

Figura 3.5.22. Perfil conformacional de **808b** [B3LYP/6-31G(d,p)].Figura 3.5.23. Estructuras optimizadas de los puntos estacionarios del perfil conformacional de **808b** [B3LYP/6-311G(d,p)].

Las energías relativas de los puntos estacionarios se listan en la Tabla 3.5.18. Los dos mínimos más estables muestran valores prácticamente idénticos de $\theta_{\text{H}_2\text{-C}_2\text{-N-CH}}$ a 10.1° y -1.3° ($=358.7^\circ$), tan sólo se diferencian en la orientación del hidroxilo anomérico. En realidad,

3.5. Iminas derivadas de 2-amino-2-desoxi aldosas con benzaldehídos

después del giro de 360°, se debería haber vuelto al punto de partida, pero durante el giro cambia la orientación del hidroxilo anomérico. La pequeña diferencia de energía entre ambas (0.77 kcal·mol⁻¹) puede estar originada por la formación de un débil puente de hidrógeno intramolecular entre el OH anomérico y el par de electrones solitarios del nitrógeno.

Tabla 3.5.18. Energías relativas (kcal·mol⁻¹) de los máximos y mínimos de **808b**.^a

	$\theta_{\text{H}_2\text{-C}_2\text{-N-CH}}$	ΔE	ΔG	$\tilde{\nu}^{\text{tb}}$
min 1	10.1°	0.00	0.00	0
min 2	244.1°	1.51	1.74	0
min 3	358.7°	1.19	0.77	0
max 1	112.9°	7.23	7.28	-94.6
max 2	290.9°	2.67	3.55	-40.9

^a B3LYP/6-31G(d,p); ^b Frecuencia imaginaria en cm⁻¹.

Los cálculos con el método M06-2X/6-311G(d,p) conducen a resultados similares, mostrando que el método de cálculo elegido no influye en el resultado. Así, para el anómero β se obtiene el perfil de la Figura 3.5.24.

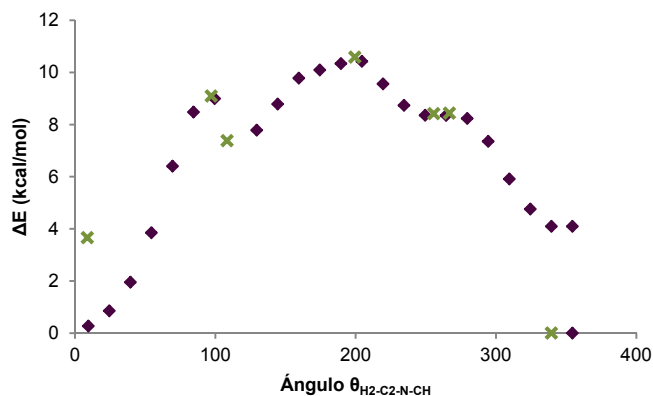


Figura 3.5.24. Perfil conformacional de **761b** [M06-2X/6-311G(d,p) en fase gaseosa].

Sin embargo, ahora se localizan tres máximos y cuatro mínimos (Figura 3.5.25). De nuevo los mínimos a valores de $\theta_{\text{H}_2\text{-C}_2\text{-N-CH}}$ de ~9° y ~-21° (=339°) deberían haber coincidido, pero durante el giro de la agrupación enamínica se alteran las posiciones de los hidroxilos en C-3 y C-4, generando una diferencia de energía de ~4 kcal·mol⁻¹.

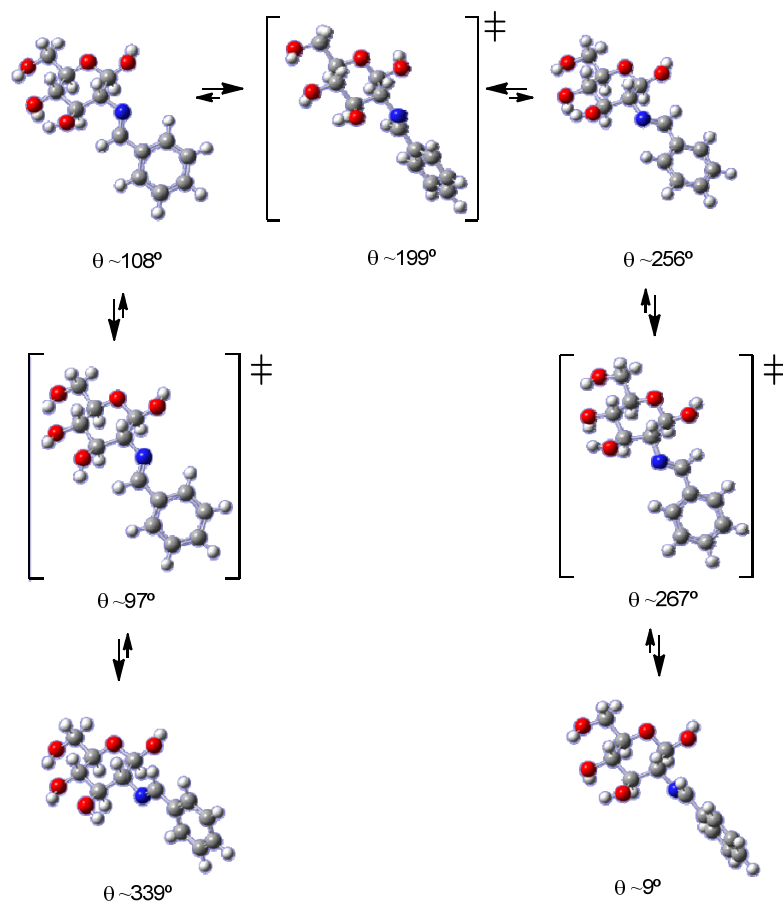


Figura 3.5.25. Estructuras optimizadas de los puntos estacionarios de **761b** [M06-2X/6-311G(d,p) en fase gaseosa].

Ahora la disposición conformacional de máxima energía ocurre a $\theta_{\text{H}_2\text{-C}_2\text{-N-CH}}$ a $\sim 199^\circ$ y es consecuencia de una interacción importante de tipo estérico entre el hidrógeno imínico y los hidrógenos axiales en C-1 y C-3 (Figura 3.5.25).

Tabla 3.5.19. Energías relativas ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) de los máximos y mínimos de **761b**.^a

	$\theta_{\text{H}_2\text{-C}_2\text{-N-CH}}$	ΔE	ΔG	$\tilde{\nu}^{\text{b}}$
min 1	339.5°	0.00	0.00	0
min 2	108.5°	7.38	7.27	0
min 3	255.7°	8.42	8.36	0
min 4	8.8°	3.66	3.99	0
max 1	97.2°	9.09	9.62	-68.1
max 2	199.4°	10.59	11.67	-51.0
max 3	266.8°	8.44	9.64	-24.2

^a M06-2X/6-311G(d,p); ^b Frecuencia imaginaria en cm^{-1} .

El perfil conformacional del anómero α es casi igual al obtenido por el método B3LYP/6-31G(d,p). Los resultados recogen en las Figuras 3.5.26 y 3.5.27 y en la Tabla 3.5.20.

3.5. Iminas derivadas de 2-amino-2-desoxi aldosas con benzaldehídos

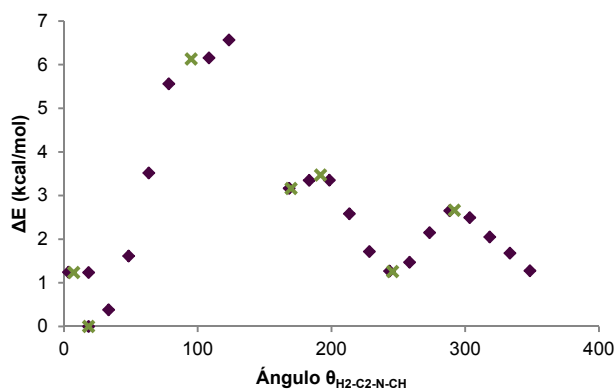


Figura 3.5.26. Perfil conformacional de 808b [M06-2X/6-311G(d,p) en fase gaseosa].

De nuevo, al igual que ocurría con el anómero β , se localizan cuatro mínimos y tres máximos. Los mínimos a $\theta_{\text{H2-C2-N-CH}} \sim 7^\circ$ y a $\sim 18^\circ$ sólo se diferencian en la orientación del hidroxilo anomérico. Ahora los máximos a $\theta_{\text{H2-C2-N-CH}} \sim 192^\circ$ y 292° tienen valores bastante más bajos que los que presentaba el anómero β .

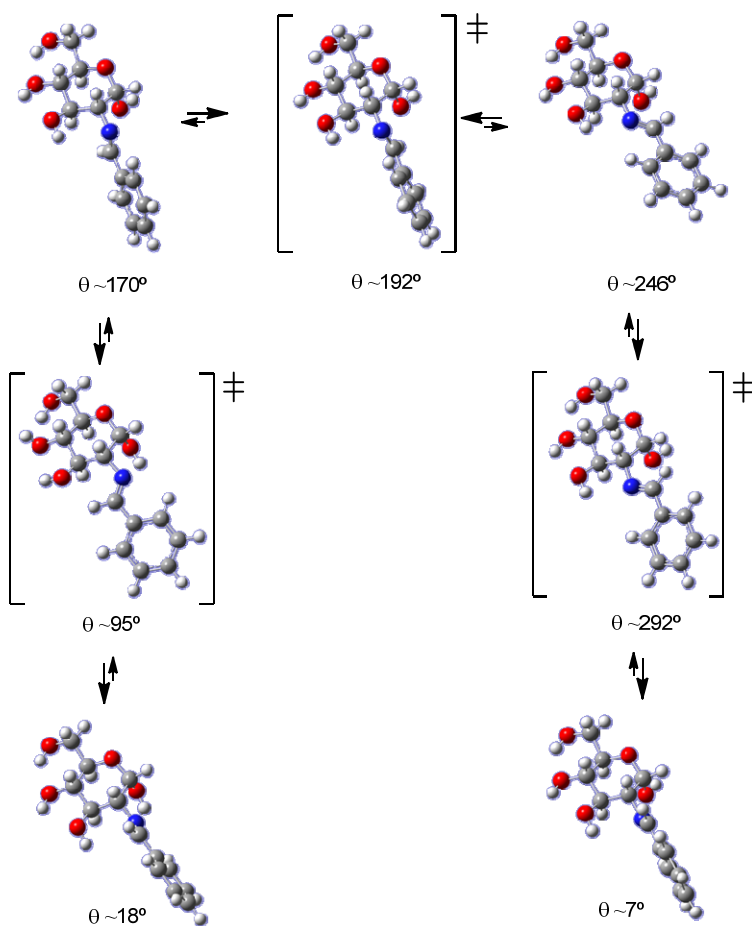


Figura 3.5.27. Estructuras optimizadas de los puntos estacionarios de 808b [M06-2X/6-311G(d,p) en fase gaseosa].

Tabla 3.5.20. Energías relativas ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) de los máximos y mínimos de **808b**.^a

	$\theta_{\text{H}_2\text{-C}_2\text{-N-CH}}$	ΔE	ΔG	$\tilde{\nu}^{\text{b}}$
min 1	18.4°	0.00	0.00	0
min 2	169.9°	3.16	3.05	0
min 3	245.8°	1.26	1.14	0
min 4	7.3°	1.23	0.69	0
max 1	95.2°	4.91	6.67	-27.9
max 2	191.8°	2.25	3.96	-53.6
max 3	291.9°	1.44	3.16	-39.9

^a M06-2X/6-311G(d,p); ^b Frecuencia imaginaria en cm^{-1} .

Para comprobar si la disposición inicial de los hidroxilos condiciona el resultado del análisis conformacional, realizamos un estudio similar partiendo de la estructura **761c** en la que la disposición de los hidroxilos es la contraria (ver Figura 3.5.28). Ambos métodos de cálculo conducen a perfiles prácticamente idénticos para cada anómero, no sólo en su forma general sino también en los valores de los máximos y mínimos. Por ello, sólo incluimos las gráficas y estructuras determinadas utilizando el método M06-2X/6-311G(d,p), pero en las tablas correspondientes incluimos los valores de energía determinados por los dos métodos.

Los resultados para el anómero β **761** se recopilan en la Figura 3.5.28 y en la Tabla 3.5.21. El cálculo M06-2X/6-311G(d,p) conduce a tres máximos y a tres mínimos, cuyas estructuras se recogen en la Figura 3.5.29. Como el entorno del enlace imínico es muy simétrico, hidroxilos ecuatoriales en C-1 y C-3, esto se refleja en un perfil bastante simétrico.

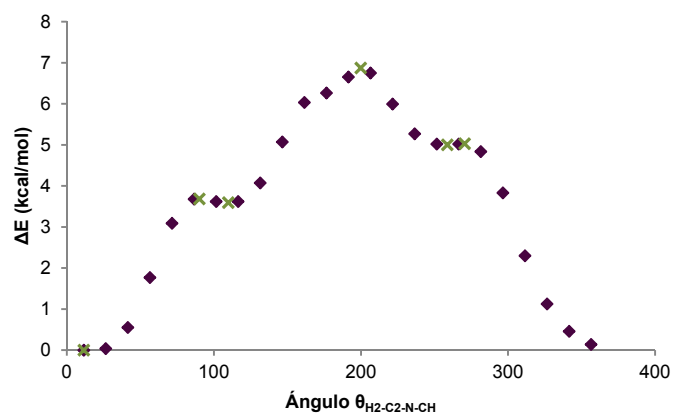


Figura 3.5.28. Perfil conformacional de **761c** [M06-2X/6-311G(d,p) en fase gaseosa].

3.5. Iminas derivadas de 2-amino-2-desoxi aldosas con benzaldehídos

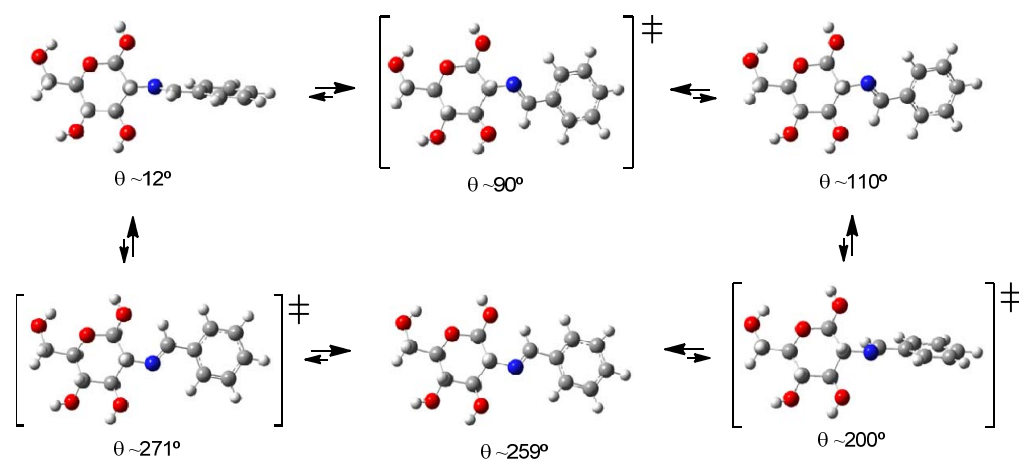


Figura 3.5.29. Estructuras optimizadas de los puntos estacionarios de **761c** [M06-2X/6-311G(d,p) en fase gaseosa].

Cuando el cálculo se hace utilizando el método B3LYP/6-31G(d,p), sólo se obtiene un máximo y un mínimo (a valores de $\theta_{\text{H}_2\text{-C}_2\text{-N-CH}}$ $\sim 202^\circ$ y $\sim 7^\circ$, respectivamente), los otros dos se convierten en puntos de inflexión en la gráfica; sin embargo, los valores de los ángulos $\theta_{\text{H}_2\text{-C}_2\text{-N-CH}}$ y de la energía electrónica, estimados directamente sobre la gráfica del perfil conformacional, se recogen también en la Tabla 3.5.21. Estos valores prácticamente coinciden con los determinados con el método M06-2X/6-311G(d,p), al igual que las estructuras de los máximos y mínimos.

Tabla 3.5.21. Energías relativas ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) de los máximos y mínimos de **761c**.

	$\theta_{\text{H}_2\text{-C}_2\text{-N-CH}}^{\text{a}}$	ΔE^{a}	ΔG^{a}	$\bar{\nu}^{\ddagger\text{d}}$	$\theta_{\text{H}_2\text{-C}_2\text{-N-CH}}^{\text{b}}$	ΔE^{b}	ΔG^{b}	$\bar{\nu}^{\ddagger\text{d}}$
min 1	6.95°	0.00	0.00	0	11.5°	0.00	0.00	0
min 2	$\sim 112^\circ$ ^c	$\sim 3.9^\circ$ ^c			109.8°	3.59	3.91	0
min 3	$\sim 247^\circ$ ^c	$\sim 5.2^\circ$ ^c			258.7°	5.00	5.04	0
max 1	$\sim 97^\circ$ ^c	$\sim 3.8^\circ$ ^c			90.2°	3.68	4.92	-33.4
max 2	202.1°	6.76	7.83	-38.5	199.9°	6.87	7.82	-50.4
max 3	$\sim 262^\circ$ ^c	$\sim 5.0^\circ$ ^c			270.5°	5.03	6.08	-28.5

^a B3LYP/6-31G(d,p); ^b M06-2X/6-311G(d,p); ^c Valores estimados; ^d Frecuencia imaginaria en cm^{-1} .

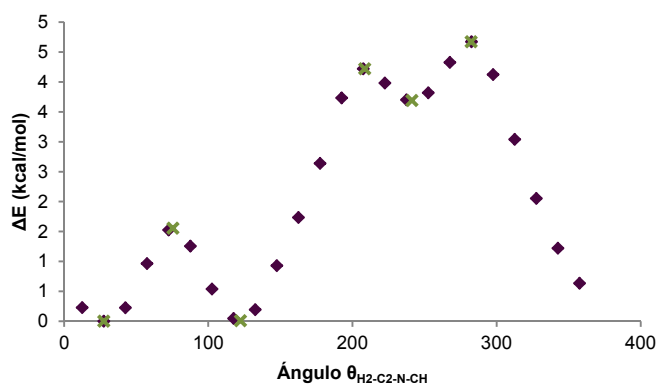


Figura 3.5.30. Perfil conformacional de **808c** [M06-2X/6-311G(d,p) en fase gaseosa].

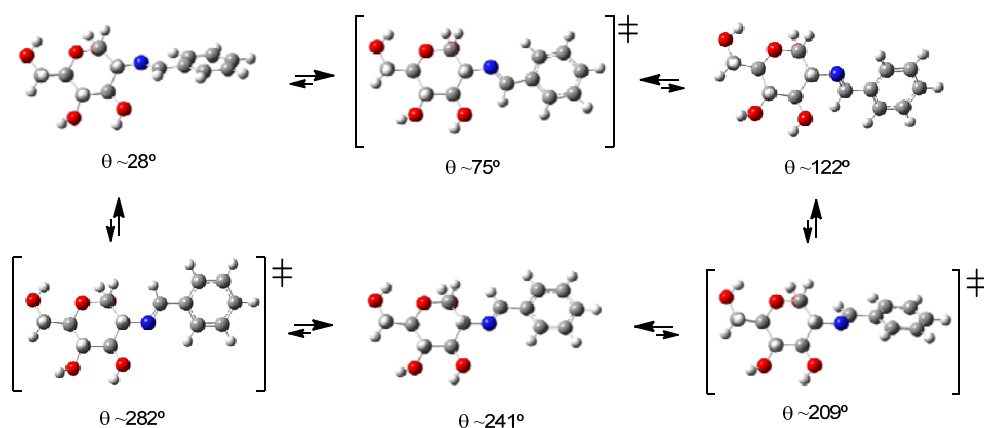


Figura 3.5.31. Estructuras de los puntos estacionarios del perfil de **808c** [M06-2X/6-311G(d,p) en fase gaseosa].

Tabla 3.5.22. Energías relativas ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) de los máximos y mínimos de **808c**.

	$\theta_{\text{H2-C2-N-CH}}^{\text{a}}$	ΔE^{a}	ΔG^{a}	$\bar{\nu}^{\text{td}}$	$\theta_{\text{H2-C2-N-CH}}^{\text{b}}$	ΔE^{b}	ΔG^{b}	$\bar{\nu}^{\text{td}}$
min 1	12.04	0.00	0.00	0	27.53	0.00	0.00	0
min 2	117.39	0.59	1.06	0	122.38	0.01	0.71	0
min 3	235.93	3.72	4.11	0	241.29	3.69	5.00	0
max 1	72.21	1.69	3.04	-50.8	75.46	1.56	3.80	-61.1
max 2	204.23	4.07	5.59	-34.4	208.51	4.22	5.43	-44.8
max 3	277.46	4.53	5.51	-54.3	282.31	4.67	5.69	-68.8

^a B3LYP/6-31G(d,p); ^b M06-2X/6-311G(d,p); ^c Frecuencia imaginaria en cm^{-1} .

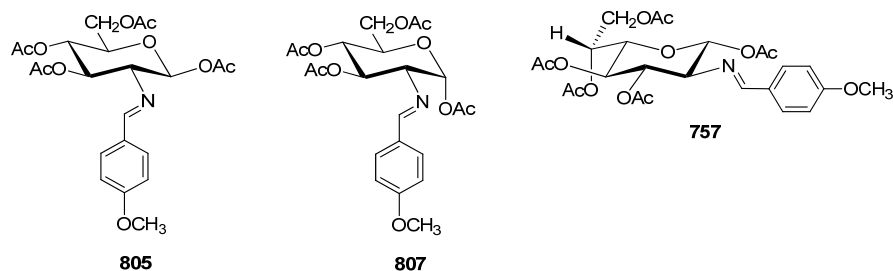
Es evidente que la orientación de los hidroxilos puede alterar el perfil conformacional, pero no invierte el orden de estabilidad de la conformación más estable, que es siempre aquella en la que $\theta_{\text{H2-C2-N-CH}}$ toma un valor cercano a 0° .

Como resumen del estudio experimental y teórico del comportamiento conformacional de las iminas derivadas de 2-amino-2-desoxialdopiranosas se puede concluir que, tanto en estado sólido como en disolución, en todas ellas el par de electrones del nitrógeno imínico se dispone aproximadamente antiperiplano con respecto al enlace C2-H2. De esta forma se minimizan los efectos estéricos.

3.5.8. Análisis conformacional de per-O-acetil iminas.

Hemos comprobado que esta disposición no sólo la adoptan las iminas no protegidas, también se encuentra en sus per-O-acetilderivados. Para ello seleccionamos a la pareja de anómeros **805** y **807**, derivados de la D-glucosamina, y a **757**, derivado de la 2-amino-2-desoxi-D-glicero-L-gluco-heptopiranososa, para estudiar qué efectos NOE presentarían.

3.5. Iminas derivadas de 2-amino-2-desoxi aldosas con benzaldehídos



Los valores del efecto NOE obtenidos en las experiencias realizadas sobre estos derivados acetilados muestran que la conformación preferente en disolución es similar a la mostrada por **762** (Figura 3.5.18). Por otro lado, la ausencia de efecto NOE entre H-1 y H-2 en **757** y **805** está de acuerdo con la anomería β que presentan, mientras que su presencia en **807** confirma que se trata del anómero α .

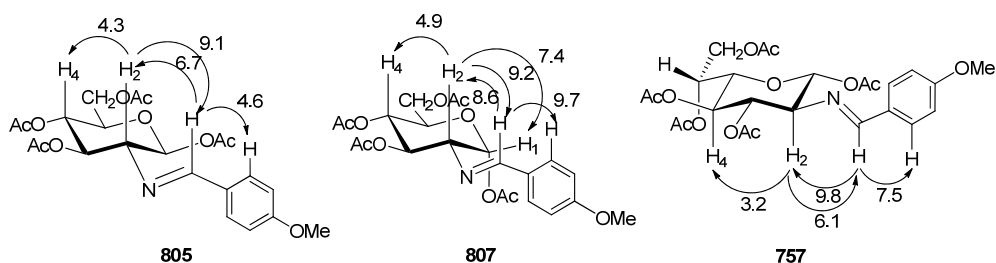


Figura 3.5.32. Valores del efecto NOE y conformaciones de **757**, **805** y **807**.

Las conclusiones anteriores quedaron confirmadas plenamente al determinar la estructura de **805** por difracción de rayos X de monocristal (Figura 3.5.33). La conformación que muestra **805** en estado sólido es prácticamente igual a la que adopta en disolución, según se dedujo de los datos espectroscópicos y efectos NOE.

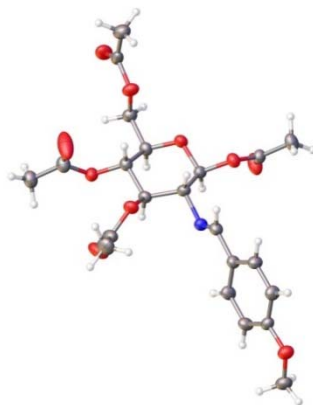


Figura 3.5.33. Diagrama ORTEP de **805** obtenido por difracción de rayos X.

En la Tabla 3.5.23 se recogen algunas distancias de enlace y ángulos diedros, experimentales y calculados, relacionados con la agrupación de imina y su disposición

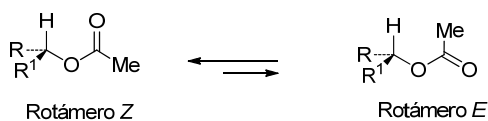
conformacional. Los resultados de rayos X y los calculados en el vacío o en cloroformo son prácticamente idénticos. El bajo valor de los ángulos diedros $\theta_{\text{H}_2\text{-C}_2\text{-N-CH}}$ ($<12.5^\circ$), $\theta_{\text{C}_2\text{-N-C-H}}$ ($<2.5^\circ$) y $\theta_{\text{H}_2\text{-C}_2\text{-CN-H}}$ ($<11^\circ$) demuestran que la disposición conformacional de la agrupación de imina es completamente general.

Tabla 3.5.23. Distancias (Å) y ángulos diedros ($^\circ$) de **805** determinados por rayos X y calculados.^a

Distancia	Rayos X	Vacío ^b	CHCl ₃ ^b
C1-O _{endo}	1.42	1.40	1.40
C6-O _{endo}	1.42	1.41	1.42
C1-O _{exo}	1.41	1.40	1.40
C2-N	1.46	1.44	1.45
N-CH	1.27	1.27	1.27
Áng. diedro			
H1 C1 C2 H2	167.97	176.73	176.17
H2 C2 C3 H3	-165.78	-169.51	-169.93
H3 C3 C4 H4	166.71	165.84	167.22
H4 C4 C5 H5	-177.18	-176.05	-176.84
O C1 C2 C3	53.38	56.91	56.75
C1 C2 C3 C4	-49.35	-48.88	-49.39
C2 C3 C4 C5	51.80	49.65	50.70
C3 C4 C5 O	-58.14	-56.38	-57.18
C4 C5 O C1	65.32	65.39	65.59
C5 O C1 C2	-63.10	-66.86	-66.69
H2 C2 N CH	-0.52	11.60	12.35
C2 N CH H	-2.36	-1.37	-1.02
H5 C5 C6 O	-178.02	164.83	168.20
H2 C2 (=CH) H ^c	-2.58	9.54	10.53

^a M06-2X/6-311G(d,p); ^b Estructura de **805**^a; ^c Ángulo diedro entre átomos separados.

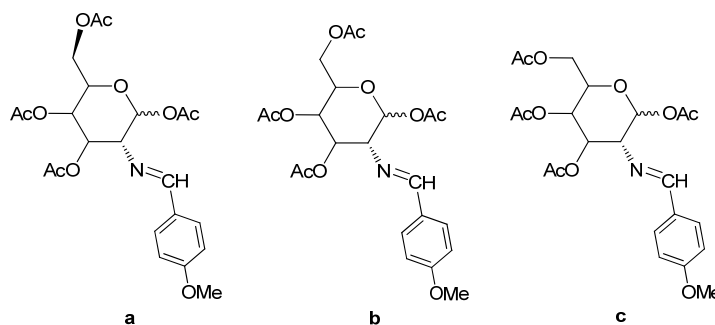
Hemos calculado la estructura de **805** en el vacío y en presencia de cloroformo. En la estructura de **805** en estado sólido todos los grupos acetato adoptan una estereoquímica Z alrededor del enlace CO-O; es decir, se disponen con el enlace C=O aproximadamente paralelo al enlace C-H del carbono que lo porta (Esquema 3.5.16).



Esquema 3.5.16

En esta disposición se minimizan los efectos estéricos y es la que se ha adoptado para realizar el estudio computacional de **805** y **807**. Además, hemos tenido en cuenta las tres posibles disposiciones **a-c** para el grupo acetoximetilo en C-5 (Esquema 3.5.17).

3.5. Iminas derivadas de 2-amino-2-desoxi aldosas con benzaldehídos



Esquema 3.5.17. Disposiciones del grupo acetoximetilo en **805** y **807**.

Los resultados se recogen en la Tabla 3.5.24, donde se puede comprobar que las disposiciones más estables son **805a** y **807a** (Figura 3.5.34). Todas las estructuras calculadas muestran que la conformación preferente que adopta la agrupación de imina es la misma que la encontrada para **805** en estado sólido. En la Tabla 3.5.23 se comparan algunos de los datos geométricos calculados de **805a** con los determinados experimentalmente, observándose una gran concordancia. Incluso la disposición calculada en el vacío del grupo hidroximetilo de **805a** ($\theta_{\text{H5-C5-C6-O}} \sim 164.83^\circ$) coincide con la hallada por difracción de rayos X ($\theta_{\text{H5-C5-C6-O}} = -178.02^\circ$).

Tabla 3.5.24. Energías Relativas ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$).

	B3LYP						M06-2X					
	ΔE^a	ΔG^a	θ^{ac}	ΔE^b	ΔG^b	θ^{bc}	ΔE^a	ΔG^a	θ^{ac}	ΔE^b	ΔG^b	θ^{bc}
805a	0.66	0.60	169.5	0.21	1.20	173.1	1.32	1.48	164.8	0.65	-0.60	168.2
805b	1.64	2.53	308.2	1.10	2.79	307.3	3.40	3.53	306.2	2.41	1.74	305.4
805c	3.10	3.26	22.6	2.53	4.50	29.7	3.79	4.66	39.1	1.99	2.98	42.9
807a	0.00	0.00	169.4	0.00	0.00	173.7	0.00	0.00	164.3	0.00	0.00	168.1
807b	1.73	0.49	312.7	0.89	0.97	310.8	3.93	2.25	311.7	2.63	1.30	310.1
807c	2.55	2.11	20.4	2.32	3.13	32.0	2.65	2.11	36.5	1.58	1.43	42.1

^a En vacío; ^b En cloroformo; ^c $\theta_{\text{H5-C5-C6-O}}$.

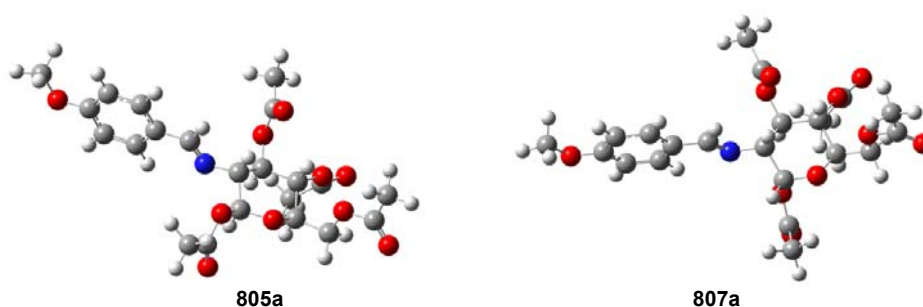


Figura 3.5.34. Estructuras calculadas en el vacío de **805a** y **807a** [B3LYP/6-31G(d,p)].

La disposición conformacional encontrada en disolución para las iminas derivadas de glicosilaminas⁶⁶ y aldehídos aromáticos a través de medidas NOE,⁶⁶ (Fig. 3.5.35 a) resulta ser análoga a la de las iminas derivadas de la D-glucosamina (Figura 3.5.35 b). Esta conformación particular se ha invocado para explicar la estereoselectividad encontrada en reacciones asimétricas de glicosilaminas.³⁻⁹ Kunz y *col.* han argumentado que esta conformación surge de la deslocalización de los electrones π del enlace C=N en el orbital σ^* del enlace C-O del anillo

piranósico.^{3,8} Sin embargo, esta deslocalización no puede alcanzarse en iminas derivadas de la D-glucosamina que, sin embargo, presenta la misma conformación. Además, la disposición *syn* de los enlaces C_{amina}H y C_{imina}H son los preferidos para los conformeros de menor energía de iminas derivadas del ciclohexano, de acuerdo con cálculos teóricos (PM3 y DFT) y datos de difracción de rayos X.⁶⁷ En consecuencia, el origen de estas disposiciones conformacionales parece ser en gran medida estérico. En estas conformaciones el enlace C=N eclipsa a H-2 y es bien conocido que los conformeros eclipsados del propeno son más estables que las disposiciones *gauche*.^{68,69} Además, esta disposición eclipsada es responsable en gran medida del fuerte desapantallamiento que sufre el protón H-2 en las iminas de la D-glucosamina.

Una disposición conformacional similar la asume el grupo carbonilo de acilderivados (amidas, ureas y tioureas) de la D-glucosamina,⁷⁰ como por ejemplo **800** y **801**, que siempre adopta la conformación Z-anti, en la que el plano que contiene el resto de acilo es aproximadamente ortogonal al plano medio del anillo de piranosa, como lo demuestra el alto valor que suele tomar $J_{H_2,NH}$ (~9.0 Hz). (Figura 3.5.36 c).⁵²

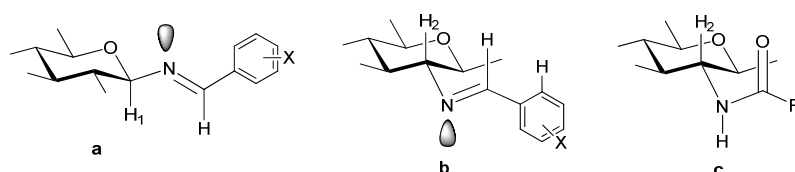


Figura 3.5.35. Conformaciones preferentes de glicosiliminas (a) e iminas (b) y acilderivados (c) de 2-aminoazúcares.

Hemos llevado a cabo un análisis NBO⁷¹ de los anómeros α y β , **761** y **808**. Las interacciones estabilizantes más importantes que afectan a los heteroátomos unidos al carbono anomérico y a C-2 se recogen en la Tabla 3.5.25.

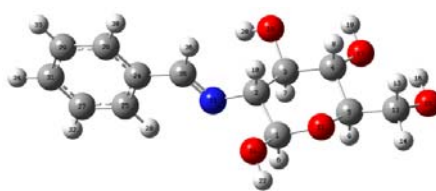


Figura 3.5.36. Numeración utilizada en el análisis NBO de **761** y **808**.

Los pares de electrones del oxígeno endocíclico muestran efectos Perlin con los enlaces vecinos antiparalelos C-C y C-H, con valores de $LPO11 \rightarrow \sigma^*_{C-C}$ y σ^*_{C-H} de ~6-7 kcal·mol⁻¹, y en el anómero α genera la interacción responsable del efecto anomérico, $LPO11 \rightarrow \sigma^*_{C1-O21}$ de ~13.5 kcal·mol⁻¹. También los pares de electrones del oxígeno del hidroxilo anomérico muestran efectos similares, destacando un efecto exoanomérico en el anómero β , $LPO23 \rightarrow \sigma^*_{C1-O11}$ de ~15-17 kcal·mol⁻¹.

3.5. Iminas derivadas de 2-amino-2-desoxi aldosas con benzaldehídos

Tabla 3.5.25. Interacciones estabilizantes NBO de 761 y 808.^a

Donor	Aceptor	808			761		
		Vacio	DMSO	Agua	Vacio	DMSO	Agua
LP (1) N20	BD*(1) C2 - H10	6.38	6.08	5.62	6.28	6.95	6.41
LP (1) N20	BD*(1) C35- H36	12.95	12.06	11.90	13.11	12.55	12.24
LP (1) O35	BD*(1) C1 - C2	4.05	4.24	4.19	1.10	0.98	0.82
LP (2) O35	BD*(1) C1 - C2	2.33	1.53	1.17			
LP (2) O35	BD*(1) C1 - H6	10.42	9.88	9.11	7.21	5.82	4.55
LP (2) O35	BD*(1) C1 - O11	3.32	4.57	5.09	15.20	17.00	17.13
LP (1) O35	BD*(1) C1 - O11	2.92	2.39	2.15			
LP (1) O10	BD*(1) C1 - O21	1.14	0.95	0.83			
LP (2) O10	BD*(1) C1 - O21	13.27	13.45	13.17	4.97	4.69	4.63
LP (1) O10	BD*(1) C1 - H6	3.86	3.74	3.59			
LP (2) O10	BD*(1) C1 - C2	6.36	5.84	5.31	7.23	7.00	6.61
LP (2) O10	BD*(1) C4 - C5	5.85	5.74	5.47	7.21	7.30	7.12
LP (2) O10	BD*(1) C5 - H9	7.25	7.51	7.49	6.39	6.24	6.00

^a M06-2X/6-311G(d,p).

Aún más interesante es destacar el efecto Perlin que el par de electrones solitarios del nitrógeno en C-2 ejerce sobre los protones de los dos carbonos contiguos. La interacción con el CH imínico, $LPN \rightarrow \sigma^*_{C-H}$, toma valores de $\sim 12-13 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ y con el protón en C-2, $LPN \rightarrow \sigma^*_{C2-H}$, de $\sim 6-7 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. Como consecuencia, estos efectos estereoelectrónicos contribuyen a que la agrupación de imina pueda adoptar la disposición espacial, que ya habíamos deducido a través de los efectos NOE, de disponerse perpendicular al plano medio del anillo de piranosa (Figura 3.5.35 b).

3.5.9. Origen del efecto antianomérico en derivados de 2-amino-2-desoxialdosas.

Hemos visto que el origen de la mutarrotación en iminas derivadas de 2-amino-2-desoxialdosas se debe a la equilibración entre anómeros y entre estructuras imina-enamina. La interpretación de los efectos anoméricos y otros efectos estereoelectrónicos asociados en heterociclos saturados de seis miembros han generado un conjunto muy extenso de publicaciones; y se han publicado algunos libros y artículos de revisión que compendian estos estudios.

Se han utilizado tres modelos, que no son mutuamente excluyentes, para racionalizar el efecto anomérico:

- el modelo de interacción entre dipolos,⁷² admite que la preferencia anomérica α se debería a la desestabilización del anómero β , debido a la repulsión entre el dipolo asociado al hidroxilo anomérico y el del oxígeno endocíclico;

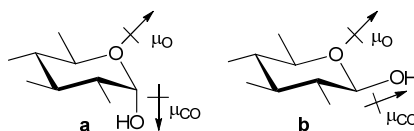


Figura 3.5.37. Interacciones dipolares: a) estabilizante (anómero α), b) desestabilizante (anómero β).

- b) el modelo del orbital molecular basado en la interacción $n-\sigma^*$, explica que la estabilidad ($\Delta\Delta E$) es generada por la interacción estabilizante del par de electrones axial del oxígeno endocíclico (n_O) con el orbital vacío σ^* del enlace C-OH del anómero α ⁷³ (Figura 3.5.38);

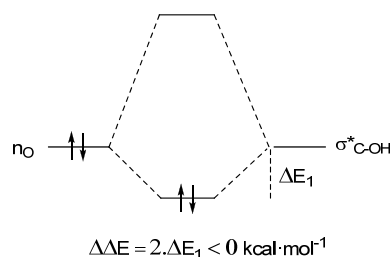


Figura 3.5.38. Interacción estabilizante $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-OH}$ en el anómero α .

- c) el modelo de repulsión de pares de electrones, basado en el modelo de repulsión de electrones de la capa de valencia, abreviadamente, VSEPR. Su origen puede encontrarse en la fuerte desestabilización ($\Delta\Delta E$) generada por la interacción entre orbitales llenos de dos pares de electrones solitarios (n_X y n_Y), espacialmente muy próximos. A interacciones de este tipo se debe la mayor parte de la energía de activación de las reacciones químicas.

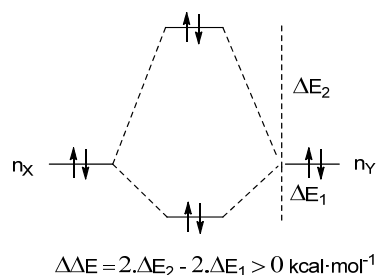


Figura 3.5.39. Interacción desestabilizante entre orbitales llenos de dos pares de electrones solitarios.

Los dos primeros modelos han sido objeto de dos excelentes artículos de revisión: uno debido a Tvaroska y Bleha⁷⁴ y otro a Juaristi y Cuevas.⁷⁵ Por otro lado, Box⁷⁶ 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

3.5. Iminas derivadas de 2-amino-2-desoxi aldosas con benzaldehídos

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 mayor parte de los trabajos realizados sobre el efecto anomérico 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 α , que se vuelve predominante en el equilibrio (38% $\alpha \rightarrow 65.5\%$ α); lo que se conoce como efecto $\Delta 2$.⁷⁷

El punto de partida puede ser el estudio estructural que hemos realizado de las bases de Schiff de 2-amino-2-desoxialdosas. Hemos comprobado que en todas ellas la conformación que adopta la agrupación de imina con respecto al anillo de piranosa es la misma: el par de electrones no compartidos del nitrógeno se dispone aproximadamente paralelo a los enlaces axiales del anillo.

La primera hipótesis que surge es si en esta particular disposición el par de electrones del nitrógeno imínico ejerce algún efecto estereoelectrónico que favorezca al anómero ecuatorial (β) o desfavorezca al axial (α). Esta disposición espacial no parece tener influencia en las distintas conformaciones que puede adoptar el anómero ecuatorial. En cambio, para el anómero axial podemos observar que la conformación a cuya estabilidad ha atribuido la teoría de las repulsiones de pares de electrones la preferencia anomérica axial en aldosas, puede presentar una interacción repulsiva entre el par de electrones del nitrógeno y uno de los pares de electrones del oxígeno del hidroxilo anomérico (Fig. 3.5.40).

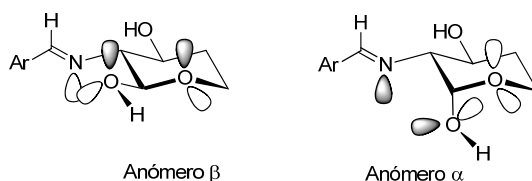


Figura 3.5.40. Interacciones estereoelectrónicas en los anómeros ecuatorial y axial.

La desestabilización que esta nueva interacción provoca en el anómero axial se traduce en un aumento significativo de la población del anómero ecuatorial y se mostraría como un efecto opuesto al anomérico, es decir, un efecto anomérico inverso.

En realidad, si esta hipótesis fuera correcta, cualquier átomo unido directamente a C-2 que posea pares de electrones libres podrá presentar interacciones electrónicas similares. Por

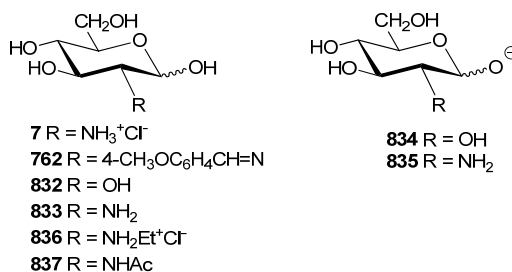
ejemplo, el oxígeno del hidroxilo en las aldosas o el nitrógeno en las 2-aminoaldosas pueden ejercer un efecto similar al del nitrógeno imínico.

¿Podemos encontrar datos experimentales que apoyen esta hipótesis?. Hay numerosos datos experimentales que parecen sustentar la importancia de estas interacciones. Por ejemplo, analizando los datos contenidos en la Tabla 3.5.26.⁷⁸

Tabla 3.5.26. Composición anomérica (%) en el equilibrio de derivados de la D-glucosamina.^a

	7	762	832	833	834	835	836	837
Anómero α	63.3	13.1	36.3	39.0	23.9	25.0	80.0	65.8
Anómero β	36.7	86.3	63.7	61.0	76.1	75.0	20.0	34.2
pK_a (α)			12.69	12.59				
pK_a (β)			12.44	12.35				

^aEn D₂O; ^bEn DMSO-*d*₆.



La sustitución del hidroxilo en C-2 de la D-glucosa (**832**) por el grupo NH₂ en la D-glucosamina como base libre (**7**) apenas hace variar la proporción de anómero β, pero cuando el hidroxilo anomérico se ioniza en ambos casos (**834** y **835**) aumenta apreciablemente la proporción de dicho anómero. El motivo podría encontrarse en que ahora existen dos interacciones electrónicas desestabilizantes en el anómero α (Fig 3.5.42). Que en ambos casos se trata de las mismas especies ionizadas lo confirma la coincidencia en los valores de pK_a. Es obvio que pueden buscarse justificaciones alternativas; por ejemplo, la preferencia por el anómero ecuatorial puede tener su origen en el efecto estérico generado por el aumento de la esfera de solvatación, debido a la presencia de la carga eléctrica en el anómero α.

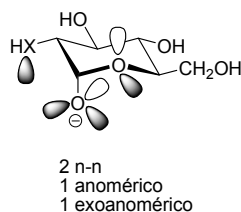


Figura 3.5.41. Interacciones estereoelectrónicas en el anómero α de **834** (X = O) y **835** (X = NH).

3.5. Iminas derivadas de 2-amino-2-desoxi aldosas con benzaldehídos

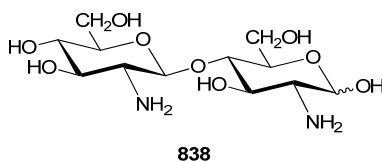
En la imina **762** aumenta aún más la proporción del anómero β . Probablemente, la menor libertad conformacional del grupo imino y la menor constante dieléctrica del medio asegura una interacción electrónica más intensa en el anómero α .

El equilibrio anomérico en los clorhidratos **7** y **836** parece indicar que la nueva interacción entre el sustituyente en C-2 y el hidroxilo anomérico es de carácter electrónico y no estérico. En estos casos el par de electrones del nitrógeno ya no está disponible para interaccionar con los del hidroxilo anomérico, desapareciendo la desestabilización y predominando extensamente el anómero α ; aún a pesar de que los impedimentos estéricos han aumentado pues ahora existirá una interacción 1,3-diaxial entre el hidroxilo del anómero α y el NH. Esto explicaría el comportamiento mutarrotacional recogido en la Tabla 3.5.27, donde se puede observar la variación del equilibrio anomérico con el pH de la D-glucosamina y de la chitobiosa (**838**).

Tabla 3.5.27. Variación del equilibrio anomérico de **833** y **838** con el pH.

Compuesto	pH ácido ^c		pH básico ^d	
	α	β	α	β
833 ^a	53.3	46.7	29.3	70.7
833 ^b	55.0	45.0	36.7	63.3
838 ^b	70.0	30.0	46.5	53.5

^aReferencia 78^a; ^bReferencia 78c; ^cpD = 4.2-5.8; ^dpD = 9.3-9.5

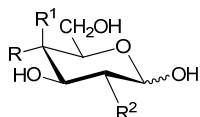


Algo similar ocurre con las 2-acetamido-2-desoxialdosas,⁷⁹ donde el par de electrones del nitrógeno no se encuentra disponible por estar implicado en una fuerte deslocalización con el carbonilo de amida, como lo demuestra la geometría plana del enlace de amida y su escasa basicidad. En la Tabla 3.5.28 se recogen los datos de varios derivados de este tipo.⁸⁰

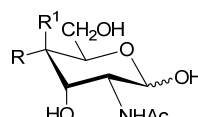
Tabla 3.5.28. Composición anomérica en el equilibrio de los compuestos **7**, **8** y **837-841**.^a

Anómero	7	8	837	839	840	841
α	63	47	68	65	14	17
β	37	53	32	35	72	74

^aEn D₂O.



7 R = OH, R¹ = H, R² = NH₃⁺
 8 R = H, R¹ = OH, R² = NH₃⁺
 837 R = OH, R¹ = H, R² = NHAc
 839 R = H, R¹ = OH, R² = NHAc



840 R = OH, R¹ = H
 841 R = H, R¹ = OH

En los casos de **840** y **841** es evidente que las interacciones 1,3-diaxiales entre los hidroxilos en C-3 y en el carbono anomérico desestabilizan al anómero α .

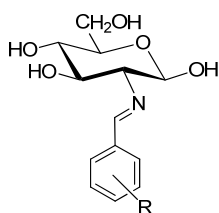
3.5.10. Equilibrios anoméricos en iminas y enaminas de 2-amino-2-desoxialdosas.

La existencia de esta interacción electrónica permitiría justificar el comportamiento anomérico de las bases de Schiff. Aquellas que poseen estructura de imina mostrarán una amplia preferencia por la disposición ecuatorial del hidroxilo anomérico. Como ejemplos ilustrativos tenemos los datos recogidos en la Tabla 3.5.29 de los equilibrios estudiados en el apartado 3.5.5.

Tabla 3.5.29. Composición anomérica (%) en el equilibrio de iminas derivadas de la D-glucosamina.^a

Anómero	Producto											
	762	763	766	767	771	773	774	775	776	777	778	779
α	13.1	11.3	12.4	7.7	12.3	10.5	11.1	11.2	9.7	10.7	11.2	13.0
β	86.3	88.7	87.6	92.3	87.7	89.5	88.9	88.8	90.3	89.3	88.8	87.0

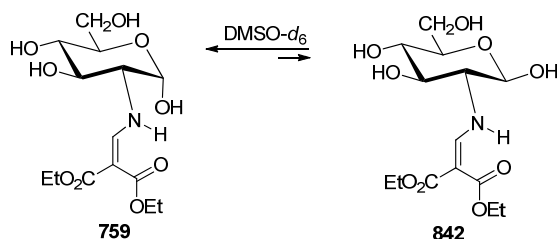
^aEn DMSO-*d*₆.



762 Ar = 4-CH₃OC₆H₄
 763 Ar = 3-CH₃OC₆H₄
 766 Ar = 3-HOC₆H₄
 769 Ar = 4-NO₂C₆H₄
 771 Ar = 4-HO-3-CH₃OC₆H₃
 773 Ar = 3-CH₃C₆H₄
 774 Ar = 2-CH₃C₆H₄
 775 Ar = 4-CH₃CH₂C₆H₄
 776 Ar = 4-C₆H₅C₆H₄
 777 Ar = 2,4-(CH₃O)₂C₆H₃
 778 Ar = 2,4-(CH₃)₂C₆H₃
 779 Ar = 2,4,6-(CH₃O)₃C₆H₂

En las enaminas derivadas de 2-amino-2-desoxialdosas el par de electrones del nitrógeno está comprometido en un sistema extensamente deslocalizado, que lo hace inhábil para una interacción electrónica con el hidroxilo anomérico axial. Así, por ejemplo, la enamina **759** derivada de la D-glucosamina con etoximetilenmalonato de dietilo, tras su equilibración con **842** en DMSO-*d*₆ presenta una extensa preferencia por el anómero α (Esquema 3.5.18).

3.5. Iminas derivadas de 2-amino-2-desoxi aldosas con benzaldehídos

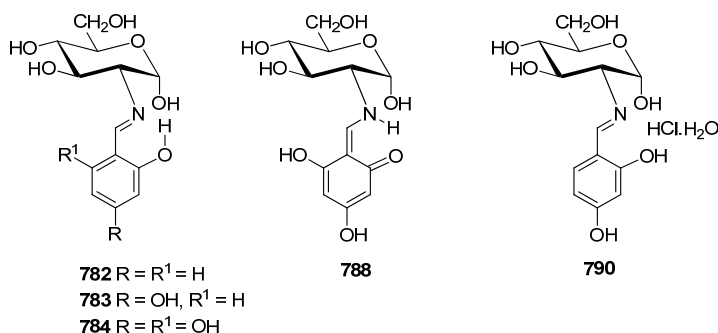


Esquema 3.5.18

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.

Encontramos otro ejemplo en las bases de Schiff que portan un hidroxilo en *orto* y que tienen estructura de imina. Al igual que otras iminas, también muestran un amplio predominio del anómero ecuatorial (Tabla 3.5.30), aunque este es menos marcado. Esto puede ser debido a la participación del par de electrones del nitrógeno en la formación del puente de hidrógeno intramolecular con el hidroxilo. Dicho puente de hidrógeno podría reducir algo la repulsión electrónica, aunque sin eliminarla.

Con objeto de comprobar el comportamiento anomérico de las iminas y enaminas procedentes de *orto*-hidroxibenzaldehídos, preparamos las bases de Schiff derivadas del salicilaldehído y sus 4-hidroxi- y 4,6-dihidroxiderivados (**782**, **783** y **788**, respectivamente). Ya vimos que los aductos **782**²² y **783**²⁶ adoptaban estructura de imina en disolución, predominando el anómero β ; en cambio, en las disoluciones de la enamina **788** es el anómero α el que predomina.



Un comportamiento muy significativo lo presenta el clorhidrato **790**,²⁶ que muestra una inversión completa de los porcentajes anoméricos si se compara con **762**. Al igual que ocurría con los clorhidratos **836** y **837**, la protonación del nitrógeno elimina la interacción electrónica desestabilizante, volviéndose dominante el efecto anomérico.

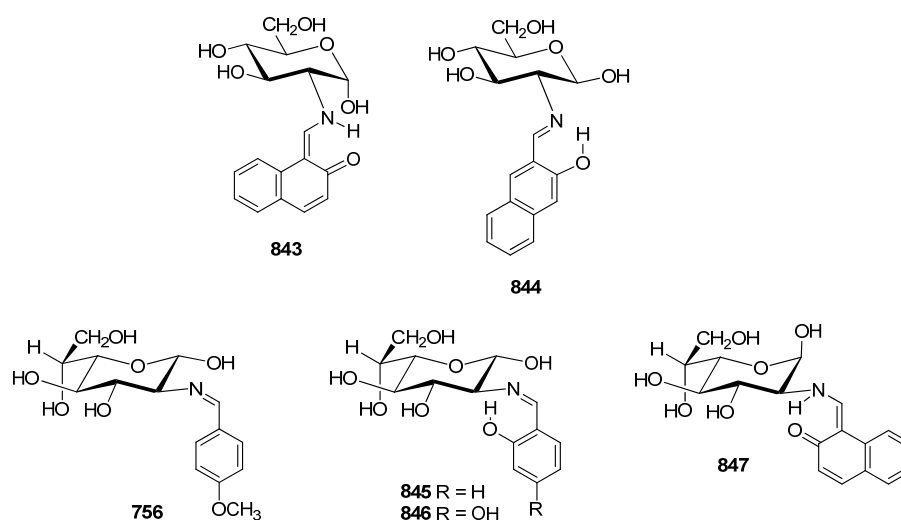
El comportamiento de las iminas y enaminas derivadas de la 2-amino-2-desoxi-D-glicero-L-gluco-heptopiranososa es paralelo al adoptado por las iminas de la D-glucosamina, lo

cual es lógico ya que la estereoquímica de los carbonos del anillo de piranosa del primero (L-*gluco*) guarda una relación enantiomérica con los de la D-glucosamina (D-*gluco*). Por tanto, en las iminas **756**, **845** y **846** el anómero β , que posee el hidroxilo en C-1 ecuatorial, predomina ampliamente en el equilibrio.

Tabla 3.5.30. Composición anomérica (%) en el equilibrio de iminas y enaminas de la D-glucosamina y de la 2-amino-2-desoxi-D-glicero-L-gluco-heptopiranosas.^a

Anómero	Compuesto									
	756	782	783	788	790	843	844	845	846	847
α	18.5	25.6	37.4	67.9 ^b	84.8	70.0	29.5	21.0	22.9	74.0
β	81.5	74.4	62.6	22.1 ^c	15.2	30.0	70.5	79.0	77.1	26.0

^aEn DMSO-*d*₆; ^b Suma de los dos anómeros α ; ^c Suma de los dos anómeros β .



Sin embargo, cuando las bases de Schiff derivadas de *o*-hidroxialdehídos adoptan la estructura de enamina, como ocurre con **788**, **843** y **847**, en el equilibrio predomina el anómero α , al igual que ocurría con la enamina **759**.

Las iminas derivadas de la D-galactosamina son muy interesantes y muestran una mayor complejidad que las de **7** y **22**, porque al equilibrio anomérico se superpone el equilibrio piranosas-furanosas. En el próximo capítulo realizaremos un detallado estudio estructural y mutarrotacional de estas iminas; no obstante, podemos adelantar que en este equilibrio múltiple también la forma piranósica β predomina ampliamente sobre la α .

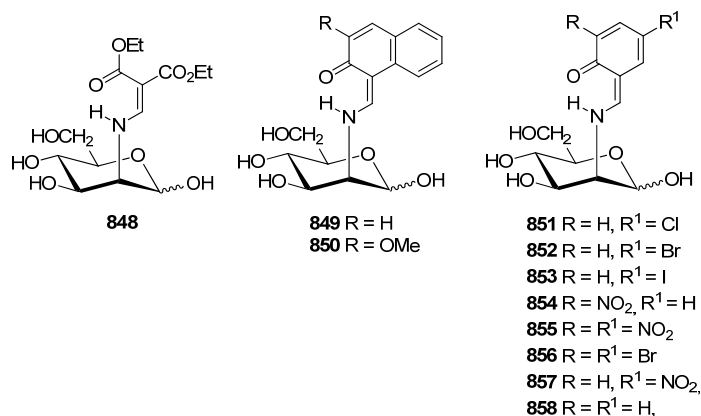
Hasta hace poco tiempo sólo se habían descrito un par de bases de Schiff derivadas de la D-manosamina, resultantes de la condensación con aldehídos o alguno de sus derivados, ambas con estructura de enamina, procedentes de la condensación con etoximetilmalonato de dietilo (**848**)⁸¹ y con 2-hidroxi-1-naftaldehído (**849**).⁸² Apenas existen antecedentes sobre su

3.5. Iminas derivadas de 2-amino-2-desoxi aldosas con benzaldehídos

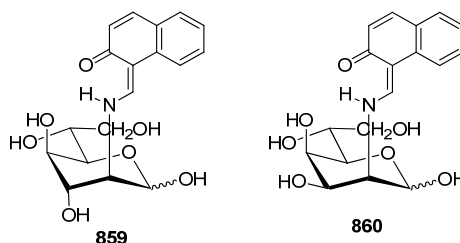
comportamiento mutarrotacional, consecuencia de sus equilibrios anoméricos y tautoméricos. En ambos casos el anómero más abundante es el α (p.ej., 71.0% α para **849**).

En un trabajo reciente realizado en nuestro Departamento hemos preparado las nuevas bases de Schiff **850-857**, por condensación con el 2-hidroxi-3-metoxi-1-naftaldehído y con diversos *o*-salicilaldehídos; pero todas se presentan bajo una estructura enamínica.⁸³

Inouye⁸⁴ ha descrito la preparación del derivado más sencillo **858**, procedente de la condensación con el salicilaldehído, como un sólido amorfo; aunque el único dato estructural que aporta es el análisis elemental.



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 (**859**) y *D*-glicero-L-talo (**860**), con 2-hidroxi-1-naftaldehído también deben de tener estructura de enamina y no de imina como ha sido publicado.⁸⁵



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. 3.5.42).

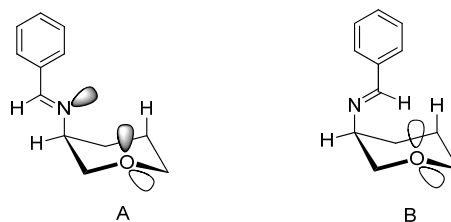


Figura 3.5.42. Interacciones estereoelectrónicas y estéricas de un grupo imínico axial.

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 del anómero α de la Fig. 3.5.42, 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. 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 desfavorecida.

Las elevadas constantes de acoplamiento $J_{\text{CH,NH}}$ y $J_{\text{NH,H-2}}$ (~ 10.8 Hz) que muestran **849-857** indican que el protón etilénico exocíclico, el H-2 del anillo de azúcar y el NH se encuentran en sendas conformaciones *s-trans*; es decir, que la conformación preferente de estos productos es la indicada en la Figura 3.5.43.

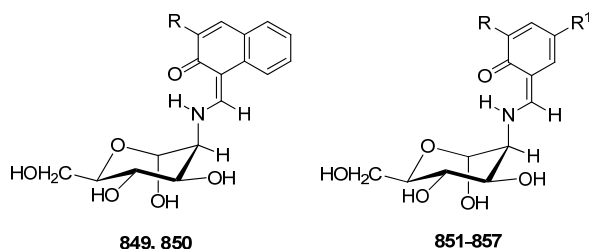
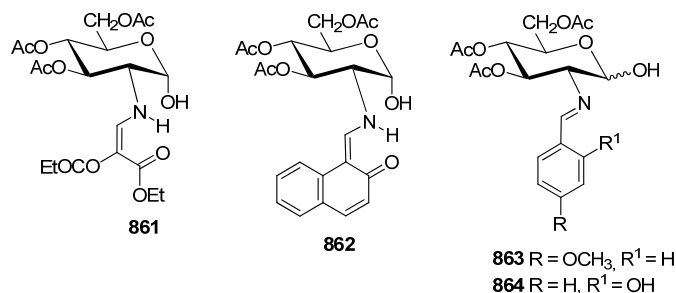


Figura 3.5.43. Conformación preferente en disolución de **849-857**.

Una explicación posible de por qué no se aíslan las iminas de la D-manosamina podría estar en la ausencia en las enaminas de la repulsión electrónica indicada en la Figura 3.5.43.

Para observar el equilibrio mutarrotacional en disolventes menos polares también se han estudiado los derivados anoméricamente desprotegidos **861-864**, sintetizados en nuestro Departamento.⁴⁸

3.5. Iminas derivadas de 2-amino-2-desoxi aldosas con benzaldehídos



En cloroformo, cuando tienen estructura de enamina (**861** y **862**) predomina el anómero α en el equilibrio; en cambio, en la imina **863** predomina el anómero β . Nuevamente, la presencia del puente de hidrógeno intramolecular en **864** reduce el porcentaje de anómero β (Tabla 3.5.31).

Tabla 3.5.31. Proporción en el equilibrio de **861-864**.^a

Anómero	Compuesto				
	861	861 ^b	862	863	864
α	86.0	91.6	84.1	41.0	51.0
β	14.0	8.4	15.9	59.0	49.0

^aEn CDCl₃; ^bEn DMSO-d₆.

De los resultados que acabamos de comentar parece concluirse que la agrupación de imina genera un efecto anomérico inverso. La magnitud de dicho efecto sería comparable a la del efecto anomérico que genera el grupo hidroxílico, ya que en muchos casos lo cancela completamente.

3.5.11. Estudio teórico de la mutarrotación en iminas de 2-amino-2-desoxialdosas.

Hemos llevado a cabo un amplio estudio teórico para determinar si existe o no un efecto estereoelectrónico anomérico inverso o antianomérico. Para estudiar estos equilibrios y definir el papel del disolvente en la mutarrotación de las iminas hemos utilizado cuatro aproximaciones metodológicas:

- Fase gaseosa. El equilibrio se describe solamente en fase gaseosa. La ausencia de disolvente permite conocer la estabilidad intrínseca de cada especie.
- Disolvente continuo. El sistema se estudia en disolución con una descripción del disolvente como un medio dieléctrico continuo. En concreto, los efectos de solvatación se han determinado usando el modelo de solvatación SMD (solvation model density method).⁶³ Este método de solvatación representa la polarización electrostática de largo alcance, así como efectos de corto alcance asociadas con la cavitación, la dispersión y los efectos estructurales del disolvente. El modelo no

incluye interacciones específicas entre el soluto y el disolvente; es decir, el disolvente no toma parte directa en la reacción. Los efectos electrostáticos actúan estabilizando los reactivos y las estructuras de transición.

- c) Microsolvatación. Los cálculos se realizan en fase gaseosa, pero se adicionan una o varias moléculas de agua a las estructuras de los puntos estacionarios de la reacción de mutarrotación, con el fin de obtener un modelo para la estabilización de las interacciones de los enlaces de hidrógeno. En este caso, la mutarrotación se considera asistida por una o varias moléculas de agua.
- d) Microsolvatación y disolvente continuo. Es una combinación de los métodos anteriores: b y c. El conjunto formado por la imina y una o varias moléculas de agua se estudia en un medio dieléctrico continuo polarizable.

Para descartar la posibilidad de que sean puentes de hidrógeno los responsables del comportamiento anomérico, primero hemos estudiado los derivados acetilados **805**, **807** y **865-870**. En ellos estos enlaces de hidrógeno no son posibles, pero se podría poner de manifiesto la presencia del efecto estereoelectrónico. Los cálculos se realizaron en fase gaseosa y en presencia de cloroformo ($\epsilon=4.8$) utilizando el método SMD; los resultados se recogen en la Tabla 3.5.32.

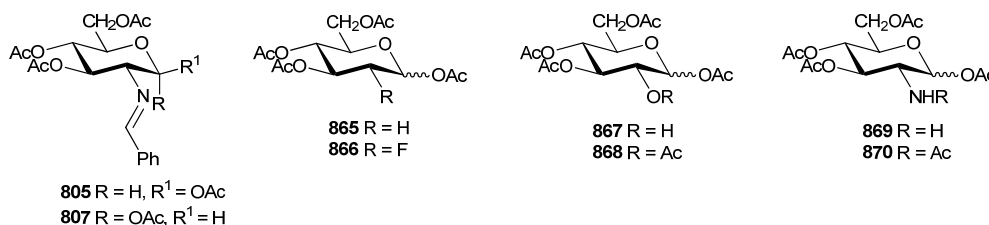


Tabla 3.5.32. Energías relativas ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$).

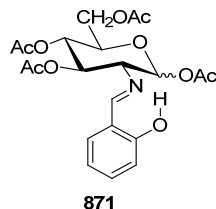
	Vacío		CHCl ₃		Vacío		CHCl ₃	
	ΔE^a	ΔG^a	ΔE^a	ΔG^a	ΔE^b	ΔG^b	ΔE^b	ΔG^b
865α	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
865β	1.47	0.91	1.37	1.99	2.52	2.41	2.36	1.76
866α	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
866β	0.80	2.34	1.01	0.35	0.04	1.97	0.71	1.30
867α	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
867β	0.98	2.40	1.03	1.80	0.26	2.24	0.79	0.28
868α	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
868β	1.56	1.82	1.13	1.99	2.91	3.14	2.53	2.54
869α	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
869β	0.13	1.27	0.07	-0.80	0.11	1.11	0.26	0.45
870α	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
870β	2.42	4.27	2.24	0.32	1.60	3.87	1.40	4.74
807	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
805	-0.08	1.59	0.16	1.70	-0.46	0.17	-0.12	1.03

^a B3LYP/6-31G(d,p); ^b M06-2X/6-311G(d,p).

3.5. Iminas derivadas de 2-amino-2-desoxi aldosas con benzaldehídos

La 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-desoxi-D-glucopiranososa (**865**) se ha tomado como compuesto de referencia, ya que en él es imposible la existencia del efecto estereoelectrónico. Como era de esperar, debido al efecto anomérico, el anómero α es más estable que el β , tanto en fase gaseosa como en cloroformo. La introducción de grupos que sitúan sobre C-2 un heteroátomo, como un átomo de fluor (**866**) o los grupos acetato (**868**) o acetamido (**870**), no produce cambios apreciables, el anómero α siempre es más estable que el β . Sin embargo, con los grupos hidroxilo (**867**) y amino (**869**), aunque el anómero α sigue siendo el más estable, la diferencia de estabilidad entre anómeros se reduce significativamente, incluso a nivel B3LYP en cloroformo el anómero β resulta el más estable. No obstante, el grupo fenilimino presenta mayor preferencia por el anómero β (**805**).

También realizamos el cálculo del per-O-acetilsalicilidénderivado **871**, tratando de determinar cómo afectaría a la estabilidad relativa de los anómeros el puente de hidrógeno intramolecular que implica al átomo de nitrógeno imínico (Tabla 3.5.33).



En contraste con los cálculos anteriores, en ambos niveles de cálculo el anómero β resulta ser el más estable, tanto en ausencia como en presencia de disolvente.

Tabla 3.5.33. Energías relativas ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$).

	Vacío		DMSO		Vacío		DMSO	
	ΔE^a	ΔG^a	ΔE^a	ΔG^a	ΔE^b	ΔG^b	ΔE^b	ΔG^b
871 α	5.74	7.20	4.97	6.85	3.77	4.99	3.06	2.21
871 β	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

^a B3LYP/6-31G(d,p); ^b M06-2X/6-311G(d,p).

Ante los resultados obtenidos con los derivados acetilados decidimos estudiar las iminas no protegidas. Para ello, las especies implicadas en la mutarrotación se han estudiado en fase gaseosa, en disolución acuosa ($\epsilon = 80.1$) y en DMSO ($\epsilon = 46.8$), siguiendo un protocolo similar al desarrollado en otros trabajos.⁸⁶

Iniciamos el estudio con la pareja de anómeros más sencillos **761/808** y ya vimos que el anómero α es siempre más estable que el β (Tabla 3.5.34). Decidimos tratar de determinar como afectaría a la estabilidad de los anómeros la existencia de un puente de hidrógeno intramolecular como el que existe en los derivados de salicilaldehídos. Para ello, calculamos

las estabilidades relativas de las estructuras imínicas y enamínicas derivadas del salicilaldehído (**782/785**) y sus 4-hidróxi (**783/786**) y 4,6-dihidróxi (**784/787**) derivados.

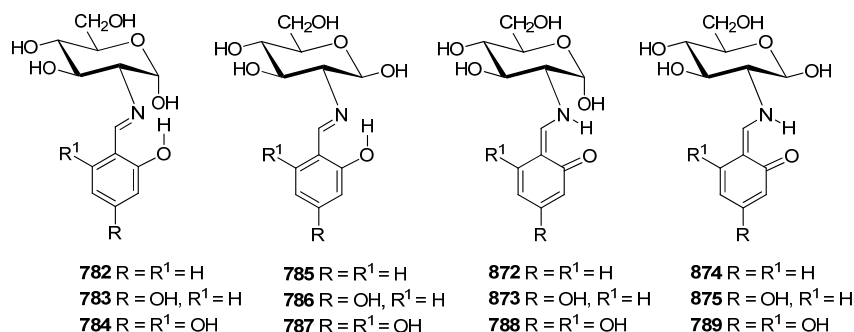


Tabla 3.5.34. Energías relativas (kcal·mol⁻¹).

Anómero	Vacío	DMSO		Vacío	DMSO		ΔE ^b	ΔG ^b	
		ΔE ^a	ΔG ^a		ΔE ^a	ΔG ^a			ΔE ^b
761	β	1.01	0.22	0.87	1.20	1.22	0.21	0.99	0.36
808	α	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
785	β	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
782	α	1.06	1.47	0.86	0.76	0.60	0.72	0.38	0.35
874	β	5.66	4.81	2.57	2.53	8.72	7.87	5.28	4.78
872	α	4.19	4.14	1.06	1.76	6.71	6.45	3.23	3.02
786	β	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
783	α	0.92	1.42	0.71	0.81	0.54	0.69	0.23	0.27
875	β	5.10	4.33	1.71	1.91	7.93	7.19	4.06	3.71
873	α	3.79	3.61	0.26	1.03	6.07	6.09	2.04	2.26
787	β	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
784	α	0.60	1.22	0.68	0.80	0.07	0.35	0.18	0.18
789	β	3.99	2.88	0.98	0.26	6.40	5.94	2.99	2.80
788	α	2.36	2.67	-0.56	-0.06	4.11	4.36	0.78	1.43

^a B3LYP/6-31G(d,p); ^b M06-2X/6-311G(d,p).

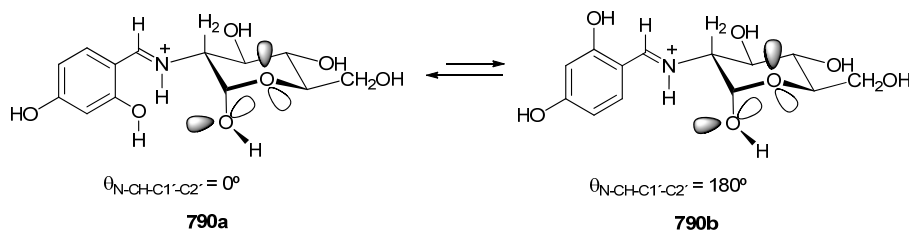
El cálculo indica que las estructuras de imina son más estables que las de enamina y el aumento del número de hidroxilos fenólicos disminuye la diferencia de energía entre ambos tipos de estructura. Siempre la imina β es la más estable y la diferencia de estabilidad con la α se reduce en presencia de un medio más polar (DMSO); ocurre todo lo contrario si adopta una estructura de enamina.

Tanto las diferencias de estabilidad entre las estructuras de imina y enamina como entre los anómeros α y β disminuyen al aumentar la constante dieléctrica del medio, hasta el punto de igualarse **787** con **788** a nivel B3LYP en DMSO. Estos resultados se corresponden con los resultados experimentales; en disolución los derivados del *o*-salicilaldehído y 2,4-dihidroxibenzaldehído se muestran como iminas (**782/785** y **783/786**, respectivamente), mientras que el aducto del 2,4,6-trihidroxibenzaldehído muestra estructura de enamina (**788/789**).

3.5. Iminas derivadas de 2-amino-2-desoxi aldosas con benzaldehídos

Resulta interesante resaltar que el cálculo muestra que los anómeros β **785** y **786** son los más estables, en perfecto acuerdo con los resultados experimentales; lo que parece confirmar la hipótesis de la existencia de una interacción estereoelectrónica desestabilizante en el anómero α .

Ya comentamos el sorprendente comportamiento en disolución del clorhidrato **790**, que ha invertido totalmente su distribución anomérica cuando se compara con su base conjugada **783** (ver Tabla 3.5.30). Y hemos llevado a cabo un cálculo de las estabildades relativas de la imina sin protonar y ahora hacemos lo mismo con la imina protonada. En la conformación experimental preferente en disolución el fragmento imínico protonado se dispone de forma similar a como lo hacen el resto de las iminas; es decir, perpendicularmente al plano medio del anillo piranósico ($\theta_{\text{H}_2\text{-C}_2\text{-N-CH}} \sim 0^\circ$), como atestigua la gran constante de acoplamiento $J_{\text{H-2,NH}}$ (~ 15 Hz). Además, hemos considerado las dos posibles conformaciones del fragmento aromático para ambos anómeros: no sólo la que resultaría al considerar la protonación de la conformación más estable de **783** o **786** (**790a/791a**, $\theta_{\text{N-CH-C1'-C2'}} \sim 0^\circ$) sino también la resultante de un giro de 180° (**790b/791b**, $\theta_{\text{N-CH-C1'-C2'}} \sim 180^\circ$). En el Esquema 3.5.19 se muestran estas dos conformaciones para el anómero α .



Esquema 3.5.19. Conformaciones del resto aromático de **790**.

Las estabildades relativas se recogen en la Tabla 3.5.35 y en la Figura 3.5.44 se muestran para el anómero α las estructuras optimizadas de las dos conformaciones posibles del resto aromático.

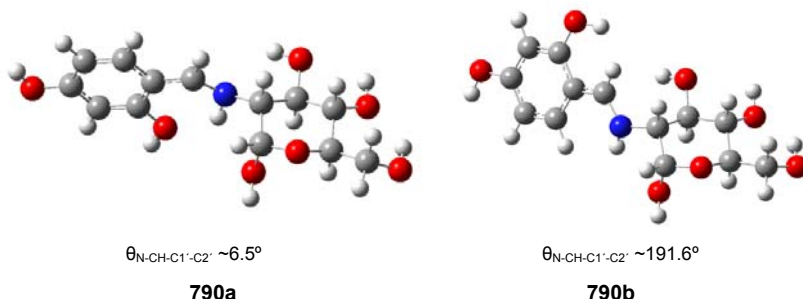


Figura 3.5.44. Conformaciones optimizadas del resto aromático de **790** en DMSO [M06-2X/6-311G(d,p)].

Los confórmeros **790a** y **791a** ($\theta_{\text{CH-C1'-C2'-O}} \sim 0^\circ$) son más estables que los confórmeros **790b** y **791b**, probablemente porque en las primeras se puede formar un débil puente de

hidrógeno intramolecular entre el NH⁺ y el hidroxilo fenólico. No obstante, en cualquiera de las conformaciones siempre el anómero α es el más estable, tanto en el vacío como en disolución, en perfecto acuerdo con los resultados experimentales.

Tabla 3.5.35. Energías relativas (kcal·mol⁻¹).

	Vacío ^a		DMSO ^a		Agua ^a		Vacío ^b		DMSO ^b		Agua ^b	
	ΔE	ΔG	ΔE	ΔG	ΔE	ΔG	ΔE	ΔG	ΔE	ΔG	ΔE	ΔG
790a	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
790b	2.50	2.47	1.48	1.11	0.44	0.82	1.47	1.74	0.91	1.08	0.65	0.50
791a	3.17	2.47	1.78	1.08	1.22	0.97	3.77	2.43	2.19	1.00	1.73	1.48
791b	5.32	4.67	2.89	2.13	2.20	1.59	4.91	3.90	2.48	1.83	2.00	1.52

^a B3LYP/6-31G(d,p); ^b M06-2X/6-311G(d,p).

La diferencia de estabilidad entre ambas conformaciones es aproximadamente la misma para cada anómero y podría tomarse como una medida aproximada de la fortaleza del puente de hidrógeno intramolecular. Este se debilita al aumentar la constante dieléctrica del medio hasta casi anularse en agua (2.5-1.5 kcal·mol⁻¹ en el vacío, ~1.0 kcal·mol⁻¹ en DMSO y <0.8 kcal·mol⁻¹ en agua).

Para tener una visión más realista del comportamiento mutarrotacional, decidimos determinar el efecto que ejercería la consideración de moléculas discretas de disolvente. En concreto, para facilitar el cálculo, utilizamos como compuestos modelos a la pareja de anómeros **761/808** y moléculas de agua como disolvente.

Para ajustar la estructura del hidrato formado por una o más moléculas de agua primero realizamos el cálculo a un nivel B3LYP/6-31G(d) y, después, optimizamos el resultado con los niveles B3LYP/6-31G(d,p) y M06-2X/6-311G(d,p). El efecto del disolvente sobre los hidratos se determinó utilizando el método SMD: Los resultados del cálculo de optimización de la geometría y de la energía relativa de las distintas especies se recogen en la Tabla 3.5.36. En todas las estructuras calculadas el valor del ángulo diedro $\theta_{\text{H}_2\text{-C}_2\text{-N=C}}$ toma valores comprendidos entre -31° y 37°.

Tabla 3.5.36. Energías relativas (kcal·mol⁻¹).

	Vacío ^a		Vacío ^b		DMSO ^b		Agua ^b		Vacío ^c		DMSO ^c		Agua ^c	
	ΔE	ΔE	ΔG	ΔE	ΔE	ΔG	ΔE	ΔE	E	ΔG	ΔE	ΔG	ΔE	ΔG
761		1.01	0.22	0.87	1.20	-0.40	0.41		1.22	0.21	0.99	0.36	-0.18	0.12
808		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
761.1H₂O	4.98	4.91	2.76	2.55	1.80	0.83	-1.59		4.12	3.65	2.06	2.67	0.22	0.23
808.1H₂O	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
761.5H₂O	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
808.5H₂O	0.39	0.65	1.99	1.13	3.48	1.02	5.90		-3.89	-1.92	-3.02	0.20	-1.99	0.16
761.6H₂O		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
808.6H₂O		1.89	2.79	2.26	4.23	3.34	6.46		-0.20	1.10	-0.43	0.73	-0.43	3.34

^a B3LYP/6-31G(d); ^b B3LYP/6-31G(d,p); ^c M06-2X/6-311G(d,p).

3.5. Iminas derivadas de 2-amino-2-desoxi aldosas con benzaldehídos

Esta tabla muestra que, en ausencia de moléculas discretas de disolvente, siempre el anómero α (**808**) es más estable que el β (**761**), y esta diferencia de estabilidad primero crece en presencia de DMSO y luego decrece al crecer la constante dieléctrica del medio (agua).

Consideramos primero la asociación con una molécula de agua. Nos pareció lógico que su interacción sería preferentemente con el nitrógeno imínico, que es el centro más básico en la molécula de imina. En ambos anómeros, la molécula de agua establece puentes de hidrógeno con el nitrógeno imínico y con el hidroxilo anomérico. En la Figura 3.5.45 se muestra la estructura de estos monohidratos de **761** y **808**, y en la Tabla 3.5.37 se recogen los parámetros geométricos que caracterizan a algunos de estos puentes de hidrógeno.

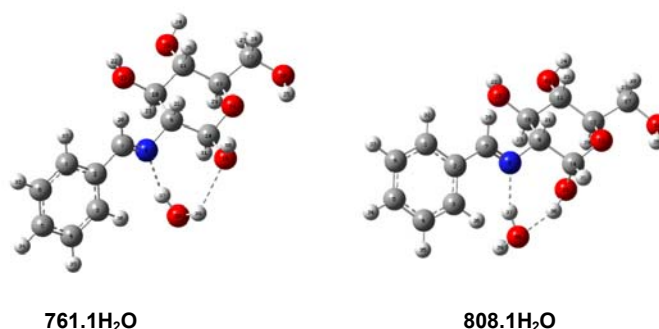


Figura 3.5.45. Estructuras optimizadas de los monohidratos de 761 y 808.

En general, los cálculos indican que el anómero α es el más estable, pero la diferencia de estabilidad se reduce con la constante dieléctrica del medio, En agua prácticamente se igualan a nivel M06-2X/6-311G(d,p), mientras que a nivel B3LYP/6-31G(d,p) el anómero β se vuelve más estable que el α .

Decidimos entonces considerar la interacción con más moléculas de disolvente. Puesto que existen cuatro hidroxilos incorporamos otras tantas moléculas de agua, que interaccionarían a través de puentes de hidrógeno creando la primera esfera de solvatación de la imina. En la Figura 3.5.46 se muestran las estructuras optimizadas de ambos pentahidratos y también los parámetros geométricos de algunos de estos puentes de hidrógeno se recogen en la Tabla 3.5.37.

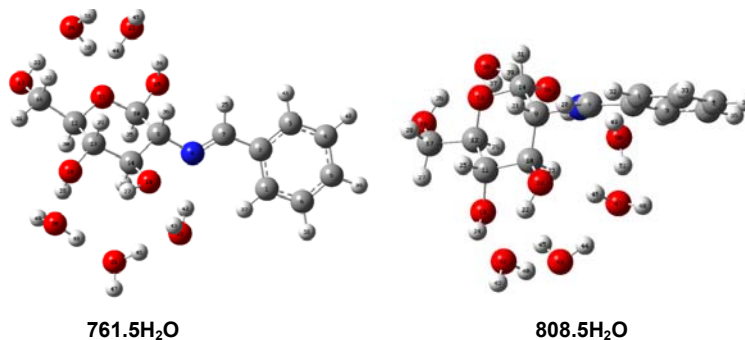


Figura 3.5.46. Estructuras optimizadas de los pentahidratos de 761 y 808.

La introducción de cinco moléculas de agua ha hecho que el anómero β sea el favorecido. Es decir, contrariamente a los resultados experimentales en disolución, en el vacío está favorecido el anómero α .

Por tanto, puede observarse que aunque la introducción de una molécula de agua hace crecer la relación α/β alejándola de la experimental, esta sólo se alcanza después de considerar explícitamente cinco moléculas de agua alrededor de la molécula de D-glucosa.

La introducción de una sexta molécula de agua hace que aumente aún más la estabilidad y, por tanto, el predominio del anómero β (Figura 3.5.47).

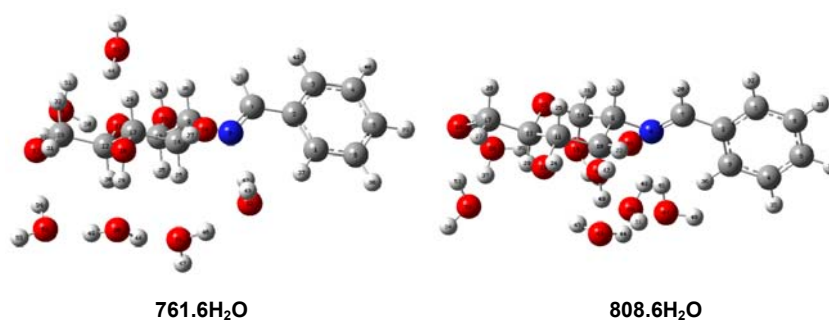


Figura 3.5.47. Estructuras optimizadas de los hexahidratos de 761 y 808.

Obviamente se deberían considerar otras disposiciones de las cinco o seis moléculas de agua; ello implicaría estudios con métodos estadísticos y la consideración de un número elevado de penta y hexahidratos de la imina. El cálculo de los mismos es demasiado prolijo y excede los fines de esta Tesis Doctoral.

3.5.12. Resumen.

En resumen, los resultados experimentales muestran inequívocamente en iminas de 2-amino-2-desoxialdosas una preferencia o estabilización del anómero β , en una extensión que no sólo neutraliza sino que incluso supera al efecto anomérico. Los cálculos teóricos no resuelven definitivamente si existe un efecto estereoelectrónico que se opone al efecto anomérico, pero si muestran que el efecto del disolvente, considerando moléculas discretas del mismo en los cálculos, puede justificar dicha preferencia del anómero β .

Por tanto, de todo el estudio realizado podemos concluir que las iminas de 2-amino-2-desoxialdosas presentan un efecto anomérico inverso y que este se debe en gran medida, al efecto de solvatación ejercido por el disolvente.

3.5. Iminas derivadas de 2-amino-2-desoxi aldosas con benzaldehídos

Tabla 3.5.37. Parámetros geométricos de los puentes de hidrógeno.^a

		θ^c	D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
761.1H ₂ O	Vacío	30.47	O38-H37...N7	0.968	1.982	2.903	158.236
			O38-H39...O16	0.962	2.340	3.021	127.241
			O18-H26...O13	0.963	2.252	2.737	110.106
	DMSO	25.31	O38-H37...N7	0.971	1.982	2.896	155.989
			O38-H39...O16	0.964	2.210	2.961	133.872
			O18-H26...O13	0.964	2.267	2.744	109.491
	Agua	25.07	O38-H37...N7	0.975	1.943	2.882	160.997
			O38-H39...O16	0.965	2.282	2.994	129.876
			O18-H26...O13	0.964	2.376	2.798	105.863
808.1H ₂ O	Vacío	37.02	O38-H37...N8	0.981	1.848	2.792	160.279
			O16-H30...O38	0.973	1.819	2.743	157.541
			O18-H26...O13	0.963	2.241	2.740	111.152
	DMSO	0.87	O38-H37...N8	0.978	1.856	2.761	152.430
			O16-H30...O38	0.972	1.850	2.822	179.721
			O18-H26...O13	0.964	2.262	2.747	110.110
	Agua	29.26	O38-H37...N8	0.981	1.882	2.832	162.447
			O16-H30...O38	0.975	1.808	2.759	164.085
			O18-H26...O13	0.964	2.398	2.804	104.812
761.5H ₂ O	Vacío	-30.85	O22-H42...N8	0.975	1.950	2.833	149.412
			O22-H43...O19	0.969	2.028	2.846	140.839
	DMSO	-13.59	O22-H42...N8	0.972	2.001	2.857	145.703
			O22-H43...O19	0.970	1.948	2.816	147.616
	Agua	-21.56	O22-H42...N8	0.981	1.878	2.850	170.100
			O22-H43...O19	0.965	2.511	3.125	121.475
808.5H ₂ O	Vacío	18.10	O50-H49...N8	0.974	1.908	2.801	151.192
			O16-H30...O50	0.974	1.826	2.757	158.815
	DMSO	8.74	O50-H49...N8	0.978	1.883	2.792	153.350
			O16-H30...O50	0.976	1.815	2.750	159.144
	Agua	17.12	O50-H49...N8	0.978	1.912	2.843	158.082
			O16-H30...O50	0.972	1.958	2.823	146.922
761.6H ₂ O	Vacío	-24.74	O22-H42...N8	0.981	1.832	2.799	167.969
			O21-H46...O50	0.979	1.783	2.730	163.410
	DMSO	-22.03	O22-H42...N8	0.980	1.879	2.828	162.214
			O21-H46...O50	0.978	1.805	2.773	170.014
	Agua	-20.74	O22-H42...N8	0.983	1.857	2.863	173.52
			O21-H46...O50	0.978	1.796	2.768	171.879
808.6H ₂ O	Vacío	19.929	O50-H49...N8	0.974	1.902	2.803	152.615
			O16-H30...O50	0.974	1.840	2.758	155.880
	DMSO	-2.368	O50-H49...N8	0.987	1.845	2.776	155.975
			O16-H30...O50	0.985	1.817	2.770	161.678
	Agua	3.895	O50-H49...N8	0.987	1.858	2.806	159.935
			O16-H30...O50	0.982	1.910	2.828	154.597

^a M06-2X/6-311G(d,p), ^b Distancias en Å y ángulos en °; ^c $\theta_{\text{H2-C2-N=C}}$.

Bibliografía

- ¹ T. H. Lowry, K. S. Richardson, *"Mechanism and Theory in Organic Chemistry"*, 3^a Ed., Harper&Row, N.Y. **1987**, pág. 702-709.
- ² M. M. K. Boysen *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8648-8659.
- ³ H. Kunz, en *"Selectivities in Lewis Acid Promoted Reactions"*, Ed. D. Schinzer, Kluwer Academic, Dordrecht **1989**, 189-202.
- ⁴ a) H. Kunz, W. Sager, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 557-559; b) H. Kunz, W. Pfrengle, K. Rück, W. Sager, *Synthesis* **1991**, 1039-1042.
- ⁵ a) H. Kunz, W. Pfrengle, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 651-652; b) H. Kunz, W. Pfrengle, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5487-5494.
- ⁶ a) H. Kunz, D. Schanzenbach, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1068-1969; b) H. Kunz, A. Burgard, D. Schanzenbach, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 386-387; c) P. Allef, H. Kunz, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 375-378.
- ⁷ B. Cui, G. Hou, Y. Cai, Z. Miao *Carbohydr. Res.* **2013**, *374*, 1-7.
- ⁸ H. Kunz, W. Pfrengle, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1067-1068.
- ⁹ W. Pfrengle, H. Kunz, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4261-4263.
- ¹⁰ S. Laschat, H. Kunz, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5883-5889.
- ¹¹ G. I. Georg, E. Akgün, P. M. Mashava, M. Milstead, H. Ping, Z. Wu, D. V. Velde, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2111-2114.
- ¹² B. Helferich, A. Mitrowsky, *Chem. Ber.* **1952**, *85*, 1-8.
- ¹³ H. Kunz, W. Sager, D. Schanzenbach, M. Decker, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 649-654.
- ¹⁴ G. F. Ross, E. H. Herdwetck, I. Ugi, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6127-6133.
- ¹⁵ H. S. Isbell, W. Pigman, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1969**, *24*, 13-65.
- ¹⁶ J. F. Goodwin, *Anal. Biochem.* **1972**, *48*, 120-128.
- ¹⁷ H. Smiataczowa, K. Maj, P. Skurski, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4269-4274.
- ¹⁸ a) R. Ahuja, N. K. Singhal, B. Ramanujam, M. Ravikumar, C. P. Rao *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 3430-3442; b) A. Mitra, J. P. Chinta, C. P. Rao *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 139-142.
- ¹⁹ A. Acharya, B. Ramanujam, A. Mitra, C. P. Rao *ACS Nano* **2010**, *4*, 4061-4073.
- ²⁰ a) N. K. Singhal, B. Ramanujam, V. Mariappanadar, C. P. Rao *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 3525-3528; b) N. K. Singhal, A. Mitra, G. Rajsekhar, M. M. Shaikh, S. Kumar, P. Guionneau, C. P. Rao *Dalton Trans.*, **2009**, 8432-8442.
- ²¹ A. Kumar, N. K. Singhal, B. Ramanujam, A. Mitra, N. R. Rameshwaram, S. K. Nadimpalli, C. P. Rao *Glycoconjugate J.* **2009**, *26*, 495-510.

3.5. Iminas derivadas de 2-amino-2-desoxi aldosas con benzaldehídos

- ²² a) J. C. Irvine, A. Hynd; *J. Chem. Soc. Trans.*, **1913**, 103, 41-56; b) J. C. Irvine, J. C. Earl, *J. Chem. Soc.*, **1922**, 121, 2370-2381; c) *ibidem*, 2376.
- ²³ M. Bergmann, L. Zervas, *Ber.*, **1931**, 64, 975-980.
- ²⁴ W.O. Cutler, W. N. Haworth, S. Peat, *J. Chem. Soc.*, **1937**, 1979-1983.
- ²⁵ T. White, *J. Chem. Soc.*, **1938**, 1498-1500.
- ²⁶ A. Neuberger, *Biochem. J.*, **1938**, 32, 1435-1451.
- ²⁷ a) W. T. J. Morgan, *Helv. Chim. Acta*, **1938**, 21, 469-477; b) Z. E. Jolles, W. T. J. Morgan, *Biochem. J.*, **1940**, 34, 1183-1190.
- ²⁸ R. Marbet y A. Winterstein, *Helv. Chim. Acta.*, **1951**, 34, 2311-2320.
- ²⁹ F. Maley, H. A. Lardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 1393-1397.
- ³⁰ a) Ch. J. Morel, *Helv. Chim. Acta.* **1958**, 41, 1501-1504; b) *Ibidem*, **1961**, 44, 403-412.
- ³¹ O. Wacker, H. Fritz, *Helv. Chim. Acta* **1967**, 50, 2481-2490.
- ³² M. Ávalos, R. Babiano, P. Cintas, M. B. Hursthouse, J. L. Jiménez, M. E. Light, J. C. Palacios, E. M. S. Pérez *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 657-671.
- ³³ M. Ávalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios, J. Fuentes, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 495-501.
- ³⁴ Y. Ali, A. Al-Rawi, M. S. Al-Rawi, *Disarat: Nat. Eng. Sci.*, **1988**, 25, 94-99.
- ³⁵ a) A. Bertho y J. Maier, *Ann.*, **1932**, 495, 113; b) A. Bertho y J. Maier, *Ann.*, **1932**, 498, 50; c) A. Bertho y J. Maier, *Z. physiol. Chem*, **1933**, 222, 139; d) 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.*, **1998**, 120, 11567-11575; e) M. Ávalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios y C. Valencia, *Tetrahedron*, **1993**, 49, 2676-2690; f) M. Ávalos, R. Babiano, P. Cintas, F. J. Higes, J. L. Jiménez, J. C. Palacios y G. Silvero, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, 10, 4071-4074; g) A. Medgyes, E. Farkas, A. Lipták y V. Pozgay, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 4159-4178.
- ³⁶ Para una revisión ver: S. Umezawa, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **1974**, 30, 111-182.
- ³⁷ a) A. Bertho, A. Révész, *Ann.*, **1953**, 581, 161; b) F. Micheel, F. P. van de Kamp, H. Wulff, *Chem. Ber.* **1955**, 88, 2011-2019; c) G. Fodor, L. Otvös, *Chem. Ber.*, **1956**, 89, 701-708; d) F. Micheel, H. Wulff, *Chem. Ber.*, **1956**, 89, 1521-1530; e) Y. Inouye, K. Onodera, S. Kitaoka, H. Ochiai, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 4218-4222; f) G. Fodor, F. Letourneau, N. Mandava, *Can. J. Chem.*, **1970**, 48, 1465-1471; g) H. Kuzuhara, M. Iwata, S. Emoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 4173-4175; h) A. Capon, C. Labbé, D. S. Rycroft, *Can. J. Chem.*, **1979**, 57, 2978-2980; i) K. Miyashita, H. Miyabe, K. Tai, H. Iwaki, T. Imanishi, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 4691-4700; j) M. V. de Almeida, M. Le Hyaric, L. J. A. Siqueira, L. D. Pinto, M. S. Valle, W. A. Alves, *Molecules*, **2001**, 6, 728-735; k) E. M. S. Pérez, M. Ávalos, R. Babiano, P. Cintas, M. E. Light, J. L. Jiménez, J. C. Palacios, A. Sancho. *Carbohydr. Res.* **2010**, 345, 23-32.
- ³⁸ I. Pintér, J. Kovács y A. Messmer, *Carbohydr. Res.*, **1977**, 53, 117-122.
- ³⁹ I. Alabugin, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 3910-3919.

- ⁴⁰ J. M. Locke, R. L. Crumbie, R. Griffith, T. D. Bailey, S. Boyd, J. D. Roberts *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 4156-4162.
- ⁴¹ F. C. Cortés, J. Hernández-Trujillo, G. Cuevas *Rev. Soc. Quím. Méx.*, **2003**, *47*, 190-201.
- ⁴² a) J. T. Blair, J. Stevens *Heterocycles*, **1994**, *37*, 1473-1487; b) L. Carballeira, R. A. Mosquera, M. A. Rios, C. A. Tovar *J. Mol. Struct.*, **1989**, *193*, 263-277; c) P. Aped, L. Schleifer, B. Fuchs, S. Wolfe *J. Comput. Chem.*, **1989**, *10*, 265-283; d) U. Salzner *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 986-995.
- ⁴³ A. S. Perlin, B. Casu *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 2921-2924.
- ⁴⁴ U. Salzner, P. v. R. Schleyer *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 2138-2155.
- ⁴⁵ a) M. Bols *Chem. Eur. J.*, **1997**, *3*, 940-947; b) X. Liang, A. Lohse, M. Bol. *J. Org. Chem*, **2000**, *65*, 7432-7437 y referencias allí citadas.
- ⁴⁶ H. H. Jensen, L. Lyngbye, M. Bol. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 3447-3449.
- ⁴⁷ H. H. Jensen, L. Lyngbye, A. Jensen, M. Bols *Chem. Eur. J.*, **2002**, *8*, 1218-1226.
- ⁴⁸ E. M. S. Pérez, *Estudios conformacionales y estereoelectrónicos en iminas derivadas de 2-amino-2-desoxialdosas*, Tesis Doctoral, Badajoz, **2006**.
- ⁴⁹ Z. E. Jolles y W. T. J. Morgan, *Biochem. J.*, **1940**, *34*, 1183-1190.
- ⁵⁰ S. Fujii, R. Kikuchi, and H. Kushida, *J. Org. Chem*, **1966**, *31*, 2239-2241; y referencias allí citadas.
- ⁵¹ M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios, C. Valencia *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 2655-2675.
- ⁵² J. A. Galbis, P. Areces, A. M. Pizarro *Carbohydr. Res.*, **1983**, *118*, 280-285.
- ⁵³ M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios, J. Fuentes *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1990**, 495-501.
- ⁵⁴ K. Nakanishi, P. Solomon; "Infrared Absorption Spectroscopy", 2^a ed. (1997), Holden- Day, San Francisco, p 42.
- ⁵⁵ a) K. Bock y Ch. Pedersen, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1974**, 293; b) K. Bock y Ch. Pedersen, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **1983**, *41*, 27-66; c) K. Bock y I. Lundt y C. Pedersen, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 1037-1040; d) K. Bock y Ch. Pedersen, *Acta Chim. Scand.*, **1975**, *298*, 258-262; e) I. Tvaroska y F. R. Taravel, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **1995**, *51*, 15-61.
- ⁵⁶ P. G. Jones, A. J. Kirby, I. V. Komarov, P. D. Wothers *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1998**, 1695.
- ⁵⁷ A. Gomez, P. Borrachero, J. Bellanato *Carbohydr. Res.* **1984**, *135*, 101-116.
- ⁵⁸ A. Gómez Sánchez, M. Gómez Guillén, U. Scheidegger **1967**, *3*, 486-501.
- ⁵⁹ F. Micheel, F. P. van de Kamp y H. Wulff, *Chem. Ber.* **1955**, *88*, 2011-2019.
- ⁶⁰ a) A. D. McLean, G. S. Chandler, *J. Chem. Phys.*, **1980**, *72*, 5639-5648; b) K. Raghavachari, J. S. Binkley, R. Seeger, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.*, **1980**, *72*, 650-654.
- ⁶¹ a) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652; b) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785-789.

3.5. Iminas derivadas de 2-amino-2-desoxi aldosas con benzaldehídos

- ⁶² Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.*, **2008**, 215-241.
- ⁶³ A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B*, **2009**, *113*, 6378-6396.
- ⁶⁴ V. S. R. Rao, P. K. Qasba, P. V. Baslaji, R. Chandrasekaran, *Conformation of Carbohydrates*; Harwood Academic: Amsterdam, **1998**.
- ⁶⁵ J. F. Stoddart, "Stereochemistry of Carbohydrates", John Wiley, N. Y., **1971**, cap. 4.
- ⁶⁶ H. Kunz, W. Pfrengle, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5487-5494
- ⁶⁷ M. Kwit, A. Plutecka, U. Rychlewska, J. Gawzoński, A. F. Khlebnikov, S. I. Kozhushkov, K. Rauch, A. de Meijere, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8688-8695.
- ⁶⁸ F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry*; Plenum Press: NY, **1977**. pp 80-82.
- ⁶⁹ T. Shimanouchi, Y. Abe, K. Kuchitsu, *J. Mol. Struct.* **1968**, *2*, 82-85.
- ⁷⁰ a) M. Ávalos, R. Babiano, P. Cintas, A. Gómez-Carretero, J. L. Jiménez, M. Lozano, A. L. Ortiz, J. C. Palacios, A. Pinazo, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5656-5669; b) M. Ávalos, R. Babiano, P. Cintas, M. B. Hursthouse, J. L. Jiménez, M. E. Light, J. C. Palacios, E. M. S. Pérez, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 657-671; c) M. Ávalos, R. Babiano, J. L. Barneto, J. L. Bravo, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7275-7282; d) M. Ávalos, R. Babiano, M. J. Carretero, P. Cintas, F. J. Higes, J. L. Jiménez, J. C. Palacios, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 615-618; e) M. Ávalos, R. Babiano, C. J. Durán, J. L. Jiménez, J. C. Palacios, *J. Chem. Soc., Perkin 2* **1992**, 2205-2215.
- ⁷¹ E. D. Gledening, A. E. Reed, J. A. Carpenter, F. Weinhold, NBO, Versión 3.1
- ⁷² J. T. Edward, *Chem. Ind. (London)* **1955**, 1102.
- ⁷³ a) S. Wolfe, A. Rauk, L. M. Tel y I. G. Csizmadia, *J. Chem. Soc. B*, **1971**, 136-145; b) S. David, O. Eisenstein, W. J. Hehre, L. Salem y R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 3806-3807; c) F. A. Van-Catledge, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 5693-5701; d) C. Romers, C. Altona, H. R. Buys y E. Havinga, *Top. Stereochem.*, **1969**, *4*, 39-97.
- ⁷⁴ I. Tvaroska y T. Bleha, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **1989**, *47*, 45-123.
- ⁷⁵ E. Juaristi y G. Cuevas, *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 5019-5087.
- ⁷⁶ a) V. G. S. Box, *Heterocycles*, **1990**, *31*, 1157-1181; b) V. G. S. Box, *J. Mol. Struct.*, **2000**, *522*, 145-164; c) V. G. Box, *J. Mol. Model*, **2001**, *7*, 193-200.
- ⁷⁷ R. E. Reeves *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, *72*, 1499-1506.
- ⁷⁸ a) A. Neuberger y A. P. Fletcher, *Carbohydr. Res.*, **1971**, *17*, 79-88; b) A. Neuberger y A. P. Fletcher, *J. Chem. Soc. (B)*, **1969**, 178; c) S. Tsukada y Y. Inoue, *Carbohydr. Res.*, **1981**, *88*, 19-38; d) A. Blasco, C. A. Bunton, S. Bunel, C. Ibarra y E. Moraga, *Carbohydr. Res.*, **1997**, *298*, 163-172.
- ⁷⁹ M. Ávalos, R. Babiano, J. L. Barneto, P. Cintas, F. R. Clemente, J. L. Jiménez y J. C. Palacios, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 1834-1842 y referencias allí citadas.
- ⁸⁰ a) D. Horton, J. S. Jewell y K. D. Philips, *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 4022-4025, b) A. Neuberger y A. P. Fletcher, *Carbohydr. Res.*, **1971**, *17*, 79-88.
- ⁸¹ J. Fuentes, D. Olano, C. Gash, M.A. Pradera, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 2471-2482.

⁸² R. Kuhn y W. Bister, *Ann. Chem.*, **1957**, 602, 217-227.

⁸³ P. Gallardo *Bases de Schiff de D-manosamina. Síntesis y determinación estructural*. Trabajo Fin de Master, Badajoz, **2014**.

⁸⁴ S. Inouye *Chem. Pharm. Bull.*, **1967**, 15, 1540-1556.

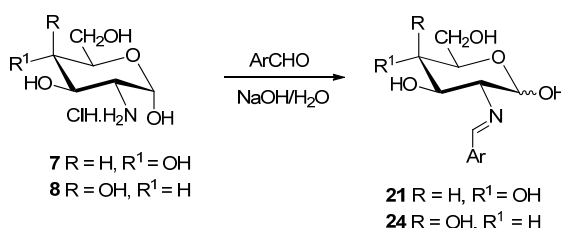
⁸⁵ J. A. Galbis, R. M. Pinto, E. Román y M. Gómez, *An. Quim.*, **1979**, 75, 387-391.

⁸⁶ a) C. O. da Silva, B. Mennucci, T. Vreven, *J. Phys. Chem. A* **2003**, 107, 6630–6637; b) S. Morpurgo, M. Bossa, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2003**, 5, 1181–1189; c) M. Appell, G. Strati, J. L. Willett, F. A. Momamy, *Carbohydr. Res.* **2004**, 339, 537-551; d) F. A. Momamy, M. Apell, J. L. Willett, W. B. Bosma, *Carbohydr. Res.*, **2005**, 340, 1638-1655; e) F. A. Momamy, M. Apell, J. L. Willett, U. Schnupf, W. B. Bosma, *Carbohydr. Res.*, **2006**, 341, 525-537; f) M. Apell, J. L. Willett, F. A. Momamy, *Carbohydr. Res.*, **2005**, 340, 459-468.

3.6. Iminas derivadas de la D-galactosamina con benzaldehídos.

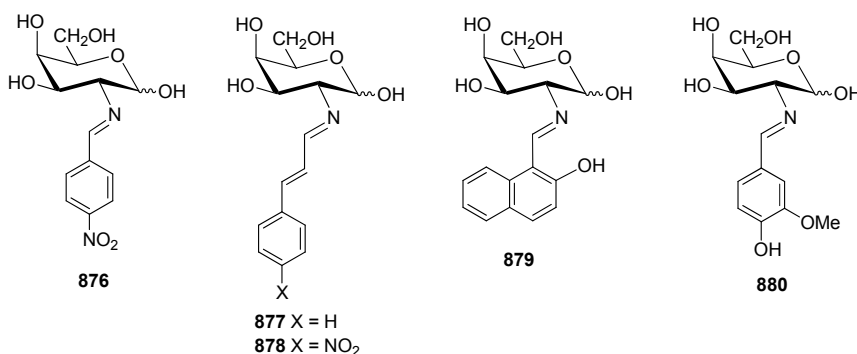
3.6.1. Introducción.

Las primeras iminas derivadas de 2-amino-2-deoxyaldosas son descritas por Irvine y col. sobre 1913.¹ Posteriormente se han aislado algunas iminas (**21**, **24**) derivadas de la D-glucosamina (**7**) y de la D-galactosamina (**8**), a partir de hidrolizados de polisacáridos de la albúmina de huevo,² de la *Bacteria dysenteriae*,³ de la β -heparina,⁴ o a partir de un cultivo de *Streptomyces*.⁵ Tales transformaciones son un método adecuado para separar **7** y **8** de una mezcla de reacción de origen sintético o natural (Esquema 3.6.1).^{1a}



Esquema 3.6.1

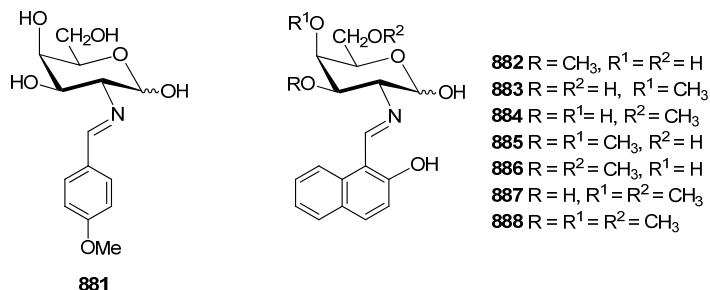
Morgan³ investiga diversas bases de Schiff, para aislar las pequeñas cantidades de D-glucosamina y D-galactosamina en el hidrolizado del polisacárido-1, específico de la "*Bacteria dysenteriae*". Concluye que las bases de Schiff **876-880**, derivadas del *p*-nitrobenzaldehído, *p*-nitrocinamaldehído, 2-hidroxi-1-naftaldehído y 3-metoxi-4-hidroxibenzaldehído, respectivamente, son las más satisfactorias para el aislamiento y caracterización de la D-galactosamina a partir de mezclas complejas, sin que interfieran la presencia de otros carbohidratos o aminoácidos. Los derivados del 2-hidroxi-1-naftaldehído son los más insolubles, permitiendo aislar cantidades inferiores a los 30 mg.



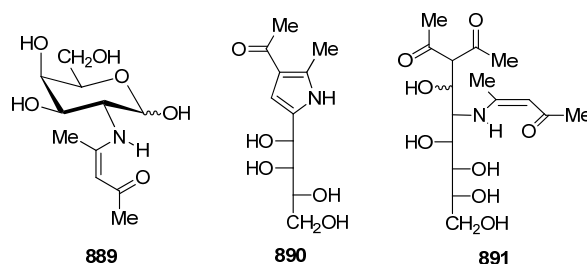
El anisalderivado de la D-galactosamina (**881**) es preparado y descrito por Marbert y Winterstein⁴ durante sus estudios sobre la estructura de la β -heparina, esta se diferencia de la heparina normal o α -heparina en que contiene **8** en lugar de **7**. Entre 1952 y 1961, varios investigadores^{6,7} utilizan las bases de Schiff derivadas del 2-hidroxi-1-naftaldehído para

3.6. Iminas derivadas de la D-galactosamina con benzaldehídos

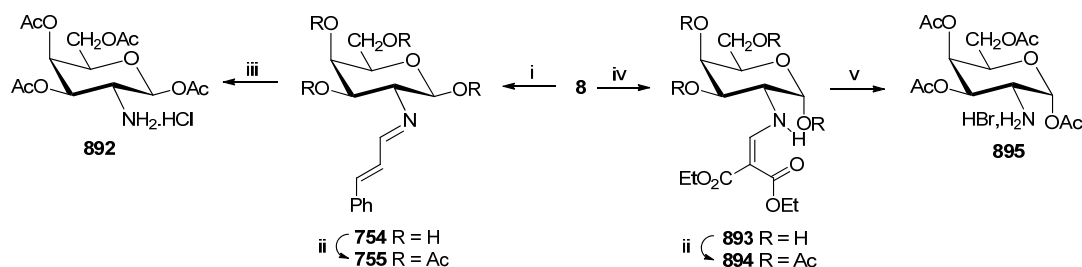
caracterizar diversos mono-, di- y trimetilderivados de la D-galactosamina (**882-888**). El único dato estructural que aportan estos autores sobre estos productos es su poder rotatorio y su mutarrotación.



Por otra parte, la reacción de la 2-amino-2-deoxy-D-galactosa (**8**) con acetilacetona conduce al pirrol **890** a través de la enamina intermediaria **889**.⁸ Sin embargo, Cessi *et al.*⁹ encuentran que **8** condensa con dos moléculas de pentano-2,4-diona. Primero condensa con el grupo amino y a continuación el producto sufre otra reacción con una segunda molécula de pentano-2,4-diona, la condensación tiene lugar con el grupo aldehído. El producto, 1-C-(1-acetilacetoni)-2-desoxi-2-(1-metil-3-oxo-but-1-enil)amino-D-galactitol (**891**), muestra propiedades tanto de enamina como de dicetona.



Más recientemente se ha utilizado **754** (**877** cristaliza como anómero β) para preparar la 2,3,4,6-tetra-O-acetil-2-amino-2-desoxi-β-D-galactopiranososa (**892**) a través de la per-O-acetil imina **755**.¹⁰ También se obtuvo el anómero α **895** vía la enamina **893**, obtenida por reacción de **8** con etoximetilénmalonato de dietilo, equivalente sintético del formilmalonato de dietilo (Esquema 3.6.2).¹⁰

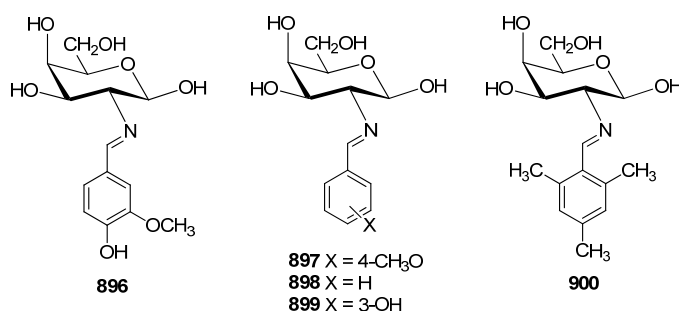


Esquema 3.6.2. Reactivos: i, PhCH=CHCHO, NaHCO₃; ii, Ac₂O, C₅H₅N; iii, 5 M HCl, CH₃COCH₃, iv, EtOCH=C(CO₂Et)₂, Et₃N; v, Br₂, H₂O, Cl₃CH.

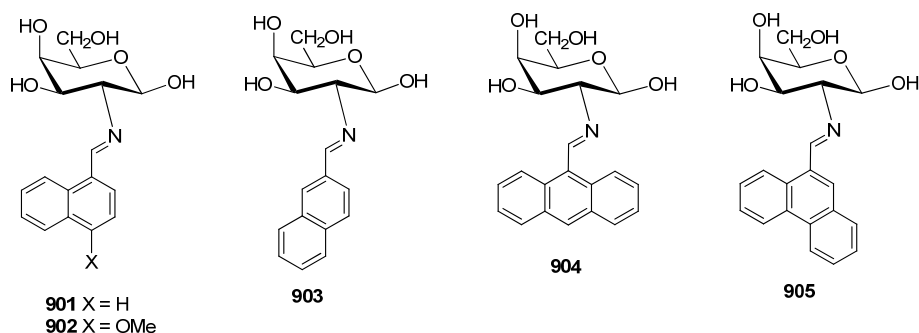
Sin embargo, mientras la química de **7** se ha desarrollado extensamente,¹¹ no ha ocurrido lo mismo con la D-galactosamina (**8**) y, hasta la fecha, no se ha hecho un estudio estructural exhaustivo de las iminas de **8** ni del origen de su mutarrotación, que, como ya indicamos en el capítulo anterior, puede deberse a diversas causas. El trabajo mostrado en el presente capítulo trata de rellenar este hueco.

3.6.2. Síntesis de las iminas.

La reacción directa del clorhidrato de la 2-amino-2-desoxi- α -D-galactopiranososa (**8**) con cinamaldehído y con diversos benzaldehídos sustituidos en disolución acuosa básica procede con rapidez a temperatura ambiente insolubilizándose las correspondientes iminas o bases de Schiff. Así, hemos preparado **754** y las 2-(arilmetiliden)amino-2-desoxi- β -D-galactopiranosas **896-900**. Como veremos más adelante, al igual que **877**, las iminas **880** y **881** cristalizan como los anómeros β **896** y **897**, respectivamente.



La condensación de **8** con diversos arilaldehídos polinucleares, el 1-naftaldehído, el 4-metoxi-1-naftaldehído, el 2-naftaldehído, 9-antracenaldehído y 9-fenantrenaldehído, permitió aislar las correspondientes iminas **901-905**, todas con configuración anomérica β . Estos productos ya habían sido sintetizados con anterioridad en nuestro Departamento.



Estos derivados se han preparado para comprobar si el aumento de volumen del sustituyente unido al grupo imínico genera efectos estéricos o hidrofóbicos que pudieran alterar

3.6. Iminas derivadas de la D-galactosamina con benzaldehídos

el equilibrio anomérico. En cambio, en el cinamilidén derivado **754** se reducirían, ya que el fragmento etilénico separa el anillo aromático del resto de azúcar, aunque permite una perfecta transmisión de los efectos electrónicos de los sustituyentes.

3.6.3. Determinación Estructural.

Las estructuras asignadas a estas bases de Schiff están de acuerdo con sus datos espectroscópicos y análisis elementales. Los espectros de infrarrojos presentan las bandas típicas de los grupos hidroxilo entre 3600 y 3000 cm^{-1} y de enlace C-O entre 1150 y 1000 cm^{-1} . La señal más significativa es la vibración de tensión del enlace imínico a $\sim 1635\text{-}1650\text{ cm}^{-1}$.¹² Como ejemplo se muestra el espectro de IR del compuesto **899** (Figura 3.6.1).

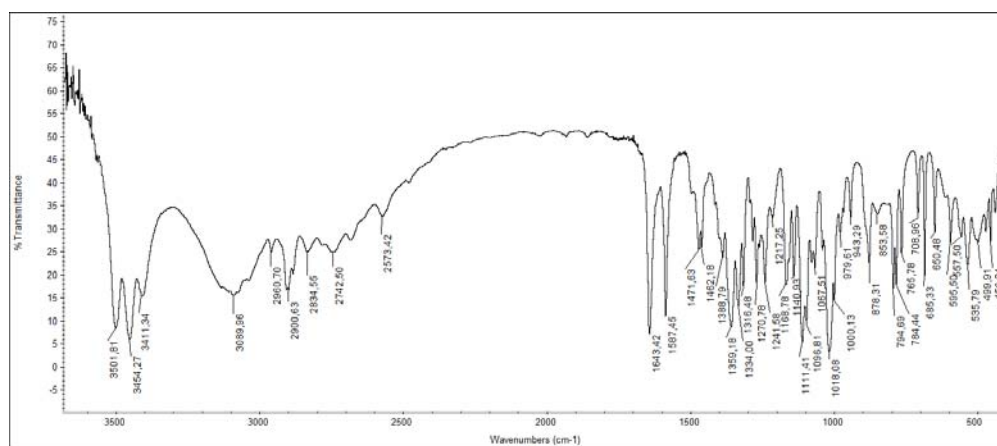


Figura 3.6.1. Espectro de IR del compuesto **899**.

Los espectros de resonancia magnética nuclear confirman plenamente las estructuras asignadas. A efectos comparativos, en las Tablas 3.6.1-3.6.3 se han introducido los datos correspondientes a **754**, previamente descritos.¹⁰ Como la D-galactosamina es epímera en C-4 de la D-glucosamina, los espectros de ^1H -RMN de las iminas de **8** muestran secuencias de desplazamientos químicos bastante concordantes con las iminas de **7**.¹³ La señal correspondiente al CH al grupo imino aparece a $\delta \sim 8.2$ ppm. Las señales de los hidroxilos se identificaron al desaparecer por intercambio cuando se adicionó D_2O . 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 (triplete). El protón anomérico aparece como triplete entre las señales de los hidroxilos a ~ 4.7 ppm. En el intercambio con D_2O 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

3.0 ppm. El hecho de que el hidroxilo en C-4 de **8** sea axial se traduce en desplazamientos químicos de H-2, H-3, H-4 y H-5 de sus iminas algo mayores que los protones homólogos derivados de **7**. Destaca la señal correspondiente a H-4 ($\Delta\delta \sim 0.5$ ppm con respecto al protón análogo de la D-glucosamina), 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.¹⁴ Como ejemplo se muestra el espectro de protón del compuesto **897** (Fig. 3.6.2).

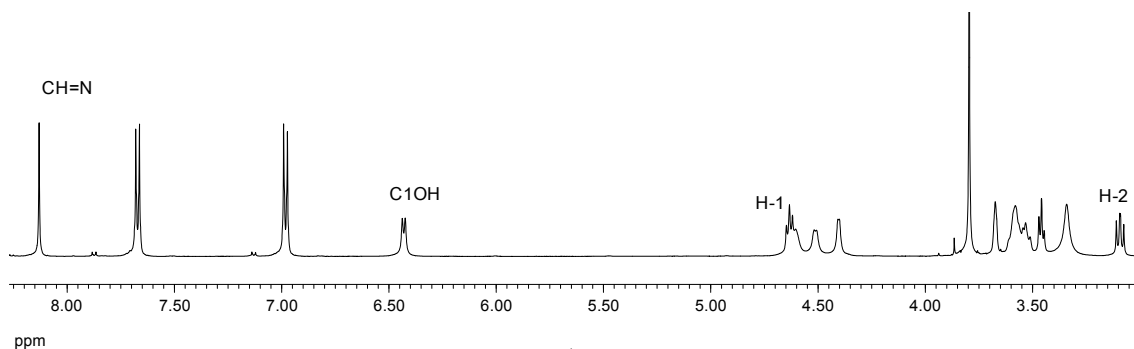


Figura 3.6.2. Espectro de ¹H-RMN del compuesto **897**.

Tabla 3.6.1. Datos de ¹H-RMN (δ , ppm) de **754**, **896-905**.^a

Comp.	ArCHN	C1OH	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'
754 ^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
896 ^b	8.05 s	6.44 sa	4.63 d	3.06 dd	3.59 m	3.66 d	3.46 t	3.59 m	3.52 dd
897 ^c	8.13 s	6.43 d	4.63 t	3.09 dd	3.58 m	3.67 s	3.46 t	3.58 m	3.53 m
898 ^b	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
899 ^c	8.11 s	6.45 d	4.63 m	3.11 dd	3.58 m	3.67 s	3.46 t	3.58 m	3.58 m
900 ^b	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 dd
901 ^c	8.84 s	6.54 d	4.77 t	3.27 dd	3.67 m	3.73 t	3.53m	3.62 m	3.57 m
902 ^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
903 ^b	8.39 s	6.56 d	4.73 t	3.24 t	3.60 m	3.72 m	3.60 m	3.60 m	3.60 m
904 ^c	9.29 s	6.77 d	4.84 t	3.56 m	3.76 m	3.80 m	3.56 m	3.66 d	3.62 m
905 ^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

^a En DMSO-d₆; ^ba 400 MHz; ^ca 500 MHz.

Tabla 3.6.2. Constantes de acoplamiento (Hz) de **754**, **896-905**.^a

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}
754 ^b	7.7	9.6	3.8	0.0	6.1	6.1	10.7	6.9
896 ^b	7.5	9.4	3.1	0.0	6.0	6.2	10.7	--
897 ^c	7.0	9.5	--	0.0	6.0	6.0	10.0	6.5
898 ^b	7.3	8.6	3.6	0.0	6.1	6.1	10.7	6.8
899 ^c	8.0	9.5	--	0.0	6.5	6.5	--	7.0
900 ^b	7.4	8.6	3.6	0.0	5.6	6.0	11.2	6.8
901 ^c	7.5	9.5	3.5	0.0	5.0	6.0	11.0	7.0
902 ^b	7.3	8.6	--	0.0	5.7	--	--	7.0
903 ^b	7.3	8.6	--	0.0	--	--	--	6.9
904 ^c	7.5	--	--	0.0	--	--	--	7.5
905 ^b	7.1	8.5	--	0.0	--	--	--	7.0

^a En DMSO-d₆; ^ba 400 MHz; ^ca 500 MHz.

3.6. Iminas derivadas de la D-galactosamina con benzaldehídos

Los datos espectroscópicos de ^{13}C -RMN (Tabla 3.6.3) apoyan la estructura de imina de **896-905**. Las señales más interesantes de ^{13}C -RMN 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 ($\delta_{\text{C-1}} \sim 96.3$ ppm), y el más apantallado el carbono hidroximetilénico terminal ($\delta_{\text{C-6}} \sim 61$ ppm). De nuevo, la señal de C-2 aparece a campo anormalmente alto ($\delta_{\text{C-2}} \sim 75$ ppm) comparada con la correspondiente señal de otros derivados de **8**, por ejemplo, para la 2-acetamido-2-desoxi-D-galactopiranosas $\delta_{\text{C-2}} \sim 53$ ppm.¹⁵ La Figura 3.6.3 muestra el espectro de carbono del compuesto **897** a modo de ejemplo.

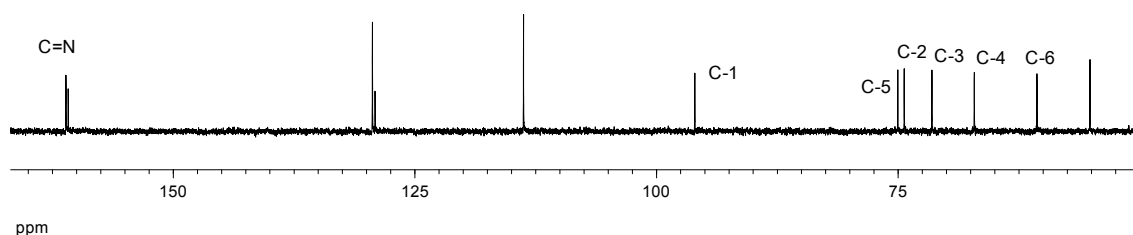


Figura 3.6.3. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto **897**.

Tabla 3.6.3. Datos de ^{13}C -RMN (δ , ppm) de **754**, **896-905**.^a

Comp	ArCHN	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
754 ^b	163.93	96.32	74.87	71.87	67.40	75.44	60.98
896 ^b	162.10	96.39	74.72	71.79	67.53	75.38	61.01
897 ^c	161.10	96.03	74.67	71.50	67.12	75.03	60.63
898 ^b	162.35	96.31	74.86	71.76	67.44	75.44	61.01
899 ^c	162.44	96.49	74.87	71.94	67.62	75.57	61.17
900 ^b	162.07	96.41	75.43	71.73	67.48	75.88	60.99
901 ^c	161.91	96.10	75.12	71.58	67.17	75.36	60.68
902 ^b	162.50	96.56	75.44	72.07	67.55	75.74	61.01
903 ^b	162.84	96.46	75.08	71.97	67.66	75.61	61.20
904 ^c	161.29	96.07	75.25	71.49	67.29	75.92	60.73
905 ^b	162.76	96.43	75.48	71.93	67.49	75.87	61.00

^a En DMSO-*d*₆; ^b a 400 MHz; ^c a 500 MHz.

Los derivados **754** y **896-905** presentan anomería β , ya que las constantes de acoplamiento $J_{1,2}$ tienen valores superiores a 7.3 Hz, indicando una 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}C -RMN acoplado, tienen un valor de ~ 160 Hz. Ya indicamos en el capítulo anterior que Bock y Pedersen¹⁵⁻¹⁷ demostraron que esta constante anomérica en derivados piranosicos de carbohidratos puede ser usada para la asignación de la configuración anomérica, ya que las piranosas con un protón anomérico axial (anómero β) muestran, consistentemente, un valor que es ~ 10 Hz menor que el correspondiente valor en compuestos con un protón anomérico ecuatorial (anómero α). En derivados de la D-galactosamina los anómeros α muestran valores

de $^1J_{C1-H1} \sim 170$ Hz mientras que este valor es de ~ 160 Hz para los anómeros β . Los valores mostrados por las iminas **753** y **896-905** indican que en todos los casos se trata del anómero β .¹⁵⁻¹⁷

La señal de H-2 suele ser la más apantallada apareciendo a ~ 3.1 - 3.3 ppm, excepto en el caso del antracénderivado **904**, que la muestra desapantallada en ~ 0.3 ppm. También el hidrógeno imínico de estos derivados aparece desplazado a campo más bajo en ~ 0.6 - 1 ppm. Estas variaciones no las presenta el fenantrénderivado **905**, que se comporta igual que los derivados naftalénicos **901-903**. 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. 3.6.4).

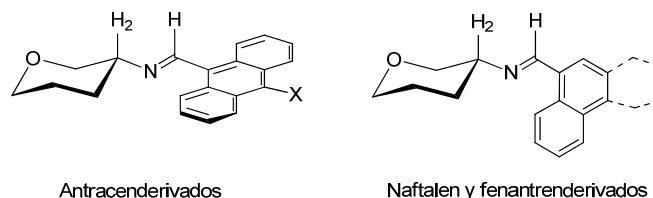


Figura 3.6.4. Disposiciones espaciales de los distintos núcleos aromáticos.

Los bajos valores de las constantes de acoplamiento $J_{3,4}$ (~ 3.5 Hz) y $J_{4,5}$ (0 Hz) están de acuerdo con una configuración *D-galacto* en conformación 4C_1 del anillo de piranosa.

3.6.4. Equilibrios implicados en la mutarrotación.

Al igual que otros azúcares reductores, las anteriores iminas derivadas de la 2-amino-2-desoxi-D-galactosa, presentan mutarrotación; 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. Ya sabemos que el origen de la mutarrotación puede ser diverso. En lo que se refiere a la estructura del resto de azúcar, la mutarrotación suele estar motivada por variaciones en la configuración anomérica y/o alteraciones en el tamaño del anillo. Nosotros hemos llevado a cabo un detenido estudio de los equilibrios en los que están implicadas las anteriores bases de Schiff, intentando identificar el tipo de equilibrio y las especies participantes en los mismos.

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.¹³ Así, cuando las disoluciones en $DMSO-d_6$ de las iminas **896-905** se dejan estar a temperatura ambiente, se observa mediante RMN el establecimiento de un equilibrio con otros

3.6. Iminas derivadas de la D-galactosamina con benzaldehídos

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. 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**. Dos de estos nuevos productos son muy minoritarios; sin embargo, la integración de las señales muestra que, en el equilibrio, el segundo 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 ^1H -RMN. Como ejemplo se muestra en la Figura 3.6.5 una ampliación del espectro de ^1H -RMN de la mezcla en equilibrio procedente de la imina **899**.

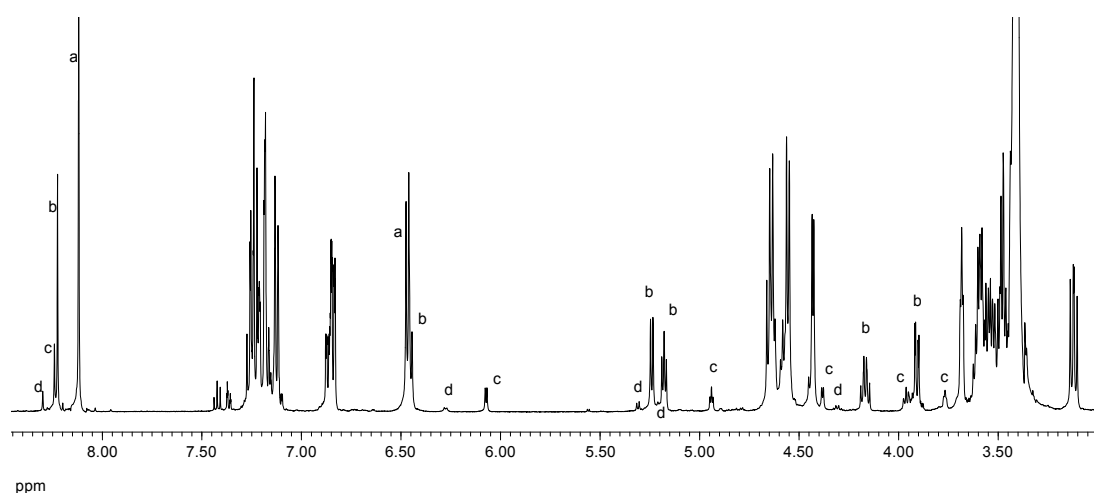


Figura 3.6.5. Espectro de ^1H -RMN de la mezcla en equilibrio procedente de **899**.

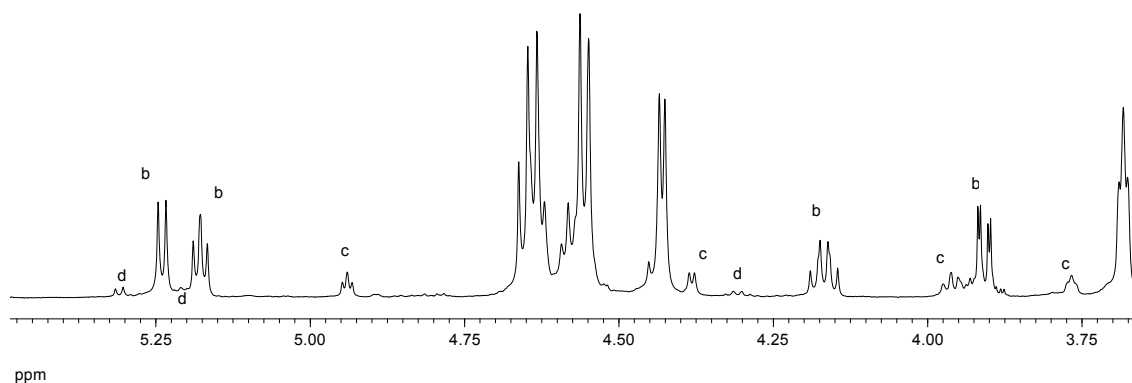


Figura 3.6.6. Ampliación del espectro de ^1H -RMN de la mezcla en equilibrio procedente de **899**.

También en los espectros de ^{13}C -RMN todas las señales aparecen cuadruplicadas. Es especialmente interesante la zona comprendida entre 90-105 ppm, que contiene las señales de los cuatro carbonos anoméricos (Fig. 3.6.7). En la Tabla 3.6.4 se recogen algunos datos espectroscópicos identificativos de cada uno de los cuatro productos implicados en el equilibrio procedente de la imina **899**, así como su proporción relativa media, determinada por integración de las señales de varios protones.

Tabla 3.6.4. Datos seleccionados de RMN (δ , ppm; J, Hz) y composición de la mezcla en equilibrio procedente de **899**.^a

Compuesto	¹ H-RMN ^b			¹³ C-RMN ^c		Población (%)
	CH=N	C1-OH	J _{C1H-OH}	CH=N	C-1	
a	8.11s	6.45	7.0	162.44	96.49	63.7
b	8.22s	6.44	6.5	162.49	100.89	27.5
c	8.23s	6.06	4.5	162.65	93.76	6.9
d	8.29s	6.26	3.0	162.77	97.52	1.9

^aEn DMSO-d₆. ^bA 500 MHz. ^cA 125MHz.

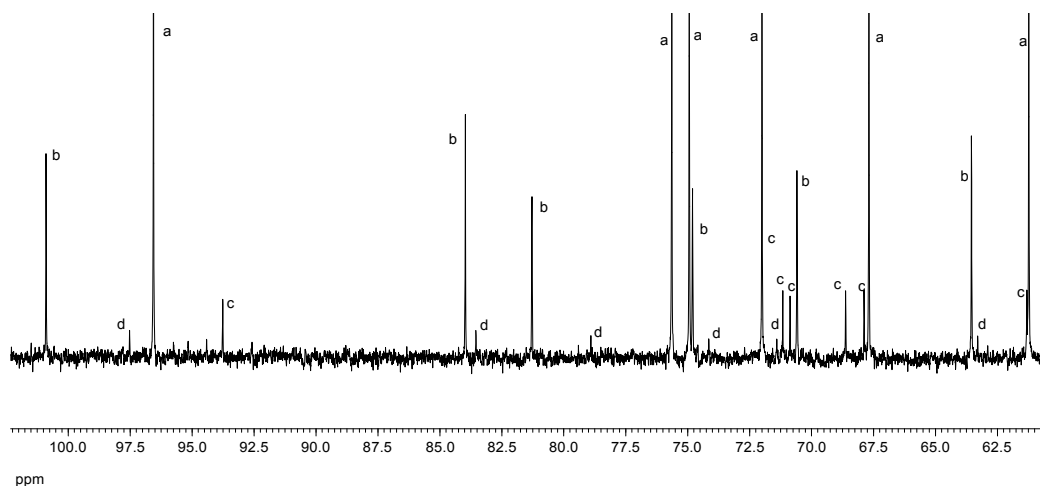


Figura 3.6.7. Ampliación del espectro de ¹³C-RMN de la mezcla en equilibrio procedente de **899**.

Se pueden observar las resonancias asignadas a los carbonos de cada uno de los cuatro compuestos en la ampliación mostrada en la Figura 3.6.7. Las demás iminas muestran un comportamiento similar; así, por ejemplo, puede observarse la total concordancia con los datos procedentes de los equilibrios de la imina **898** y **900**. También el cinnamildén derivado **754** presenta el mismo comportamiento.

En la Tabla 3.6.6 se recogen las proporciones en que se forman los cuatro productos para distintas iminas. 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. 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.

Todos los resultados son muy parecidos, demostrando que los equilibrios son independientes de la naturaleza del sustituyente imínico, ya que la inserción de la agrupación etilénica entre el grupo imino y el resto aromático en **754** no ejerce ninguna alteración en los mismos.

3.6. Iminas derivadas de la D-galactosamina con benzaldehídos

Tabla 3.6.5. Datos de ^{13}C -RMN (δ , ppm) de los compuestos **a-d** en los equilibrios procedentes de **754** y **898-900**.^a

Compuesto	ArCHN	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	
754 ^b	a	163.97	96.35	74.91	71.88	67.41	75.46	61.01
	b	163.97	100.61	84.04	74.55	80.92	70.25	63.30
	c	---	93.54	70.95	67.74	68.35	70.95	61.01
	d	164.14	97.25	79.10	73.59	83.23	71.10	63.03
898 ^b	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	70.97	63.00
899 ^c	a	162.44	96.49	74.87	71.94	67.62	75.57	61.17
	b	162.49	100.89	83.97	74.15	81.28	70.59	63.54
	c	162.65	93.76	71.16	67.88	68.62	70.59	61.31
	d	162.77	97.52	78.90	74.15	83.54	71.40	63.29
900 ^b	a	162.44	96.53	75.97	71.88	67.66	75.58	61.17
	b	162.13	100.81	85.16	74.67	80.10	70.36	63.48
	c	162.44	93.99	72.03	67.78	68.54	71.09	61.17
	d	162.44	97.51	80.01	74.12	83.40	71.27	63.20

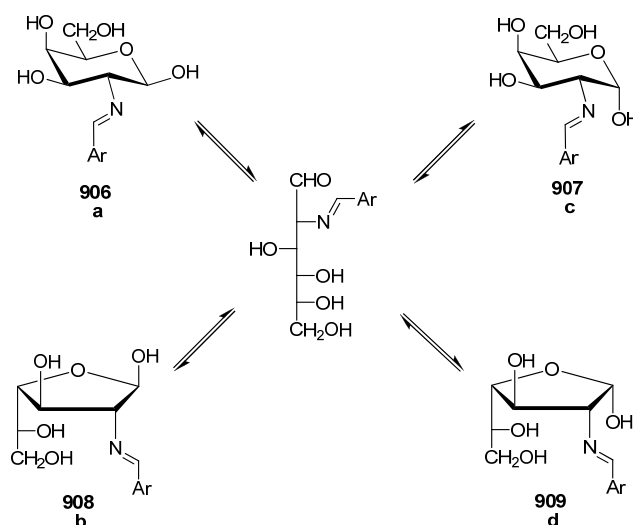
^a En DMSO- d_6 , ^b a 100 MHz, ^c a 125 MHz.

Tabla 3.6.6. Composición (%) de las mezclas en equilibrio procedente de las iminas **754**, **897-905**.^a

Compuesto	754	897	898	899	900	901	902	903	904	905
a	70.1	58.8	70.4	63.7	73.8	63.1	65.6	63.8	81.6	79.2
b	25.2	32.9	24.7	27.5	21.9	27.5	25.6	28.3	12.0	18.6
c	3.5	5.9	3.4	6.9	3.9	7.6	6.8	6.2	4.8	2.0
d	1.2	2.4	1.5	1.9	0.4	1.9	2.0	1.6	1.6	0.2

^a En DMSO- d_6 a temperatura ambiente.

Hemos podido identificar a los cuatro componentes de estos equilibrios a través del análisis de sus datos espectroscópicos. Parecía lógico suponer que debían tratarse de las iminas piranósicas de configuraciones anoméricas β y α , y de los anómeros β y α de las iminas furanósicas (**906-909**, respectivamente) (Esquema 3.6.3).



Esquema 3.6.3

El producto mayoritario **a** se identificó fácilmente como la correspondiente 2-(arilmétalen)amino-2-desoxi- β -D-galactopiranososa (**906**) por la coincidencia de sus datos espectroscópicos con el producto de partida.

El segundo compuesto más abundante, **b**, presentó desplazamientos químicos en el espectro de ^1H -RMN muy distintos de las de **a**, por lo que se han podido identificar todas las señales. En las Tablas 3.6.7 y 3.6.8 se recogen los datos espectroscópicos de ^1H -RMN de estos nuevos productos. La identificación de las señales se llevó a cabo por intercambio con D_2O y experiencias de doble resonancia. El tratamiento con D_2O mostró que los dobletes a 6.51 ppm y 5.27 ppm correspondían a sendos grupos OH y el triplete a 5.17 ppm y el cuadruplete a 4.16 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 5.17 y 4.16 ppm correspondientes a H-1 y H-3, respectivamente. Los espectros DEPT y los registros bidimensionales de correlación protón-carbono han permitido identificar las señales sin ambigüedad. En la Tabla 3.6.9 se recogen los datos de ^{13}C -RMN de todos ellos.

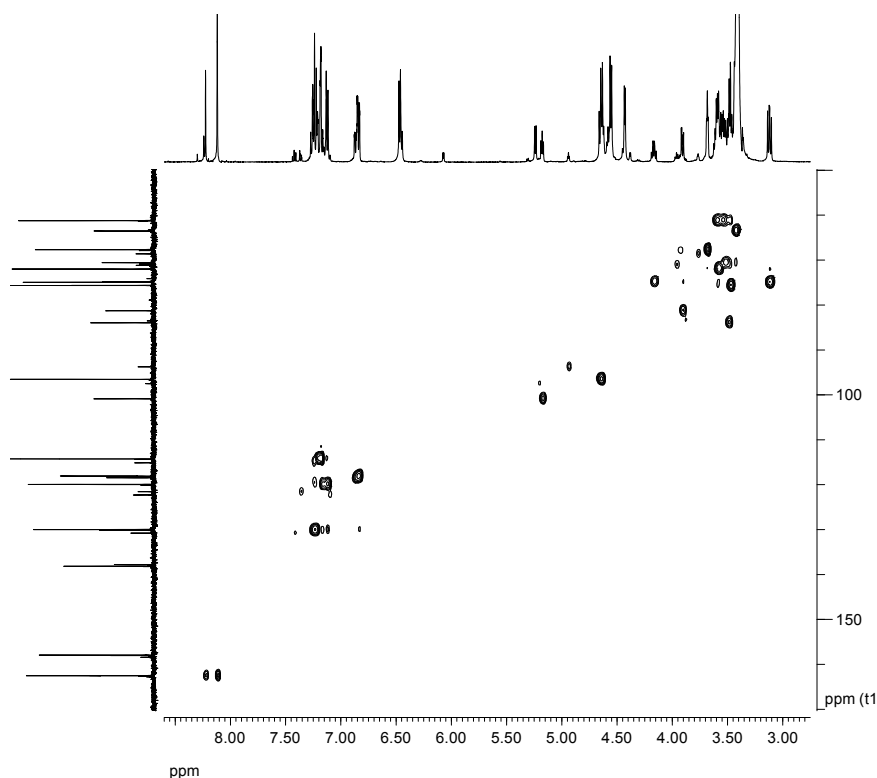
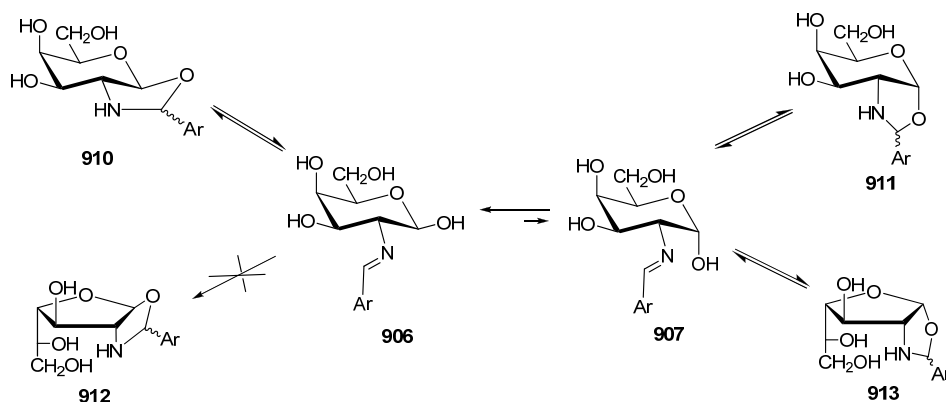


Figura 3.6.8. Correlación HMQC de la mezcla en equilibrio procedente de **899**.

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. Ya indicamos en el capítulo anterior que este tipo de tautomería en iminas derivadas de 1,2- y 1,3-

3.6. Iminas derivadas de la D-galactosamina con benzaldehídos

aminoalcoholes es ampliamente conocido y ha sido extensamente estudiado. Las iminas de 1,2-aminoalcoholes pueden formar heterociclos de cinco miembros (1,3-oxazolidinas),¹⁸ mientras que los 1,3-aminoalcoholes los formarían de seis miembros (1,3-oxazinas).^{18f,19} En nuestro caso se podría haber formado una 1,3-oxazolidina bicíclica, fusionada en *trans* o en *cis* al anillo piranósico (**910** y **911**, respectivamente) o fusionada en *cis* a un anillo furanósico (**913**). No se contempla la posibilidad de un biciclo furanósico fusionado en *trans* (**912**), ya que estaría fuertemente tensionado y sería mucho menos estable que cualquiera de las otras opciones (Esquema 3.6.4).²⁰



Esquema 3.6.4

Sin embargo, la presencia de las señales típicas de la agrupación de imina (CH=N), a ~ 8.3 ppm y a ~ 162 ppm y la ausencia de señales a ~ 5.30 - 6.00 ppm^{18,19,21,22} y a ~ 90 - 93 ppm,^{18,21a} esperadas para el H-2 y el C-2 del anillo de 1,3-oxazolidina, permiten descartar la formación de cualquiera de las estructuras **910-913**.

El nuevo producto **b** tampoco sería el anómero piranósico α (**907**) ya que el valor del desplazamiento químico de C-1 no concuerda con el esperado para un protón anomérico α , que debería aparecer a campo más alto que el del anómero β (~ 4.7 ppm), en lugar de hacerlo a campo más bajo (~ 5.2 ppm).^{21a,23} 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 α sería de ~ 3.5 Hz. Finalmente, el alto valor de $J_{3,4}$ (≥ 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 **897**, la señal del carbono anomérico de **a** que aparece a ~ 96.5 ppm muestra una constante de acoplamiento ${}^1J_{C1,H}$ de ~ 157 Hz, acorde con su anomería β .¹⁵⁻¹⁷ La señal anomérica de **b** muestra un valor ${}^1J_{C1,H}$ de 165 Hz, que podría estar de acuerdo con una configuración anomérica α ,¹⁵⁻¹⁷ pero no así su desplazamiento químico a ~ 101 ppm. El desplazamiento químico de los carbonos anoméricos de D-hexopiranosas y D-pentopiranosas, no importa cuál sea su configuración absoluta, no excede nunca del valor de 98.2 ppm.^{15,24} En

cambio, los carbonos anoméricos de las correspondientes estructuras furanósicas pueden superar en muchos casos valores de 100 ppm.¹⁵ De estas y otras evidencias se concluye que los nuevos productos formados (**914-924**), que habíamos denominado **b**, tienen la estructura de 2-(arilmetilén)amino-2-desoxi-β-D-galactofuranosa (**908**) y sus datos espectroscópicos se recogen en las Tablas 3.6.7-3.6.9.

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.^{21a,25}

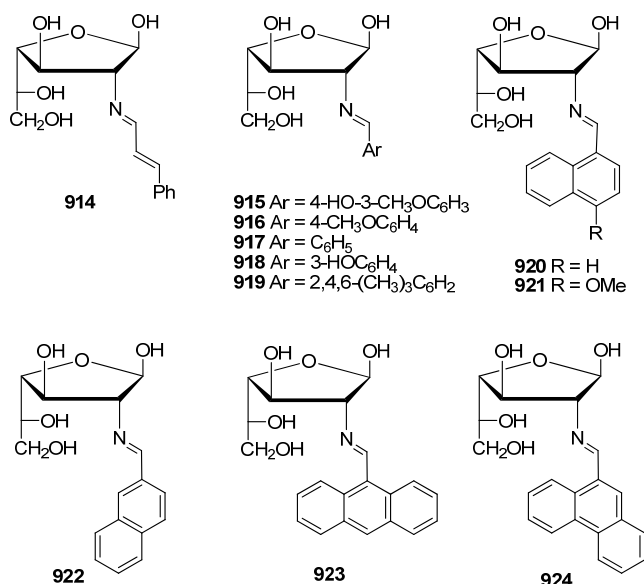


Tabla 3.6.7. Datos de ¹H-RMN (δ, ppm) de los compuestos **914-924**.^a

Comp	ArCHN	C1OH	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'
914 ^b	8.05 d	6.47 d	5.13 t	3.52 m	4.13 c	3.88 dd	3.52 m	3.52 m	3.52 m
915 ^b	8.16 s	--	5.17 d	3.65 m	4.16 t	3.89 dd	3.65 m	3.65 m	3.65 m
916 ^c	8.23 s	6.40 d	5.16 t	3.50 m	4.16 c	3.90 dd	3.50 m	3.50 m	3.50 m
917 ^b	8.32 s	6.49 d	5.20 t	3.65 m	4.19 c	3.92 dd	3.60 m	3.65 m	3.65 m
918 ^c	8.22 s	6.44 d	5.17 t	3.50 m	4.16 c	3.90 dd	3.50 m	3.50 m	3.50 m
919 ^b	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
920 ^c	8.91 s	6.53 d	5.31 t	3.52 m	4.29 c	3.96 dd	3.52 m	3.52 m	3.52 m
921 ^b	8.73 s	6.48 d	5.27 m	3.55 m	4.25 c	3.93 dd	3.55 m	3.55 m	3.55 m
922 ^b	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
923 ^c	9.45 s	6.67 d	5.41 t	3.63 m	4.41 c	4.04 dd	3.63 m	3.63 m	3.63 m
924 ^b	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

^aEn DMSO-d₆, ^ba 400 MHz, ^ca 500 MHz

3.6. Iminas derivadas de la D-galactosamina con benzaldehídos

Tabla 3.6.8. Constantes de acoplamiento (Hz) de los compuestos 914-924.^a

Comp	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{C1,OH}$
914 ^b	5.8	7.5	8.4	1.8	6.1
915 ^b	5.6	8.0	8.0	1.6	--
916 ^c	5.5	8.0	8.5	2.0	6.5
917 ^b	5.8	6.8	6.9	--	7.6
918 ^c	5.5	8.0	8.0	2.0	6.5
919 ^b	5.4	7.4	8.4	1.4	7.2
920 ^c	5.5	8.0	8.0	2.0	6.5
921 ^b	--	--	8.4	1.8	5.4
922 ^b	5.8	7.5	7.5	1.1	6.6
923 ^c	6.0	8.0	8.0	2.0	6.5
924 ^b	5.8	7.6	7.5	1.4	6.5

^aEn DMSO-*d*₆, ^ba 400 MHz, ^ca 500 MHz

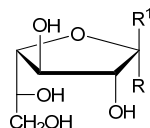
Tabla 3.6.9. Datos de ¹³C-RMN (δ , ppm) de los compuestos 914-926.

Comp	ArCHN	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
914 ^b	163.97	100.61	84.95	74.90	80.92	70.25	63.30
915 ^b	162.10	100.69	83.75	74.52	80.95	71.00	63.33
916 ^c	161.10	100.36	83.43	74.26	80.71	70.04	62.98
917 ^b	162.35	100.61	83.89	74.47	80.95	70.28	63.30
918 ^c	162.49	100.89	83.97	74.15	81.28	70.59	63.54
919 ^b	162.13	100.81	85.16	74.67	81.10	70.36	63.48
920 ^c	162.20	100.42	84.48	74.38	80.70	69.98	63.04
921 ^b	162.79	100.82	84.90	74.69	80.91	70.24	63.36
922 ^b	162.47	100.66	83.98	74.55	80.98	70.27	63.33
923 ^c	161.16	100.22	84.85	74.17	80.79	69.98	63.02
924 ^b	163.04	100.64	84.97	74.64	80.94	70.25	63.35
925 ^b	--	101.8	82.2	76.6	82.8	71.5	63.6
926 ^b	--	95.8	77.1	75.1	81.6	--	63.3

^aEn DMSO-*d*₆, ^ba 100 MHz, ^ca 125 MHz

En resumen, las evidencias a favor de la estructura furanósica β para 914-924 son:

a) La coincidencia casi completa del desplazamiento químico de los carbonos de 914-924 con los de la β -D-galactofuranosa (925).¹⁵ En la Tabla 3.6.9 se han incluido los desplazamientos químicos de los carbonos de 925 y su anómero α (926) con fines comparativos.¹⁵

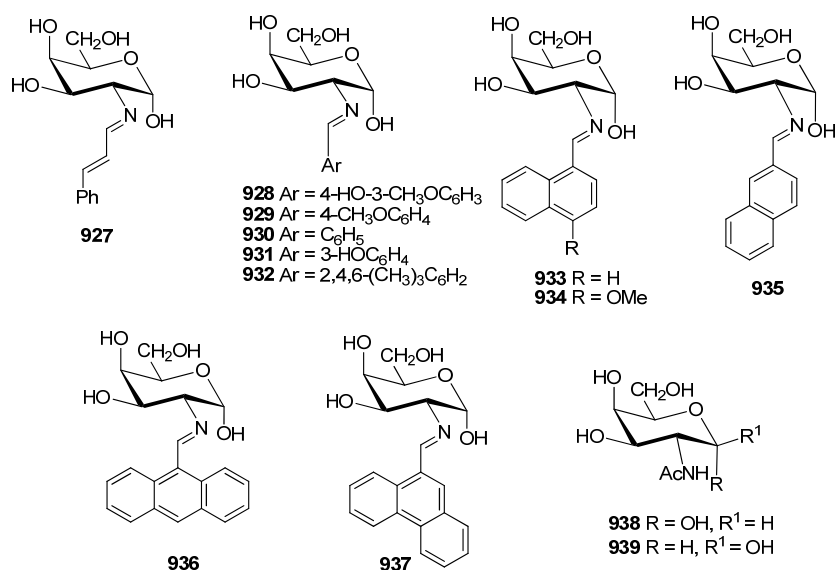


925 R = H, R¹ = OH
926 R = OH, R¹ = H

b) La 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).

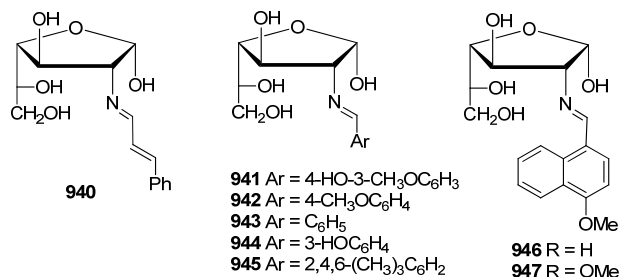
c) El desplazamiento químico de H-1 y de C-1 de **914-924**, a campo más bajo que las correspondientes señales de sus isómeros piranósicos **754, 896-905**, está de acuerdo con la observación general de que las señales anoméricas de disposiciones piranósicas aparecen a campo más alto que las correspondientes furanósicas.^{15,21a}

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-(arilmetilén)amino-2-desoxi- α -D-galactopiranososa (**927-937**).



En la Tabla 3.6.10 se incluyen los datos de ¹³C-RMN de los anómeros α y β de la 2-acetamido-2-desoxi-D-galactopiranososa, **938** y **939**, respectivamente, como compuestos modelo.¹⁵

Finalmente, los productos minoritarios **d** se identificaron como las 2-(arilmetilén)amino-2-desoxi- α -D-galactofuranosas (**940-950**). En la Tabla 3.6.10 se comparan los desplazamientos químicos de los carbonos de algunos de estos productos con los del anómero α de la D-galactofuranosa (**926**).



3.6. Iminas derivadas de la D-galactosamina con benzaldehídos

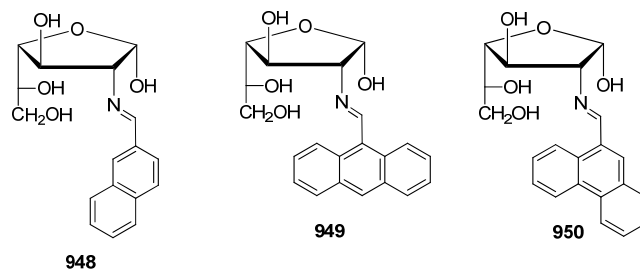


Tabla 3.6.10. Datos de ^{13}C -RMN (δ , ppm) de los compuestos 926, 928-931, 933, 936, 938, 939, 942-946 y 949.^a

Comp	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
926 ^b	95.8	77.1	75.1	81.6	--	63.3
928 ^b	93.99	72.03	67.78	68.54	71.09	61.17
929 ^c	93.26	70.60	67.37	68.04	70.27	60.72
930 ^b	93.50	70.47	67.62	68.34	70.78	61.04
931 ^c	93.76	71.16	67.88	68.62	70.59	61.31
933 ^c	93.37	71.42	67.55	68.12	70.67	60.80
936 ^c	93.42	71.77	67.51	68.24	70.68	60.81
938 ^b	92.2	51.4	68.6	69.7	71.6	62.4
939 ^b	96.5	54.9	72.3	69.0	76.3	62.2
942 ^c	97.00	78.27	70.87	82.97	69.96	62.72
943 ^b	92.27	78.77	73.86	83.24	72.00	63.00
944 ^c	97.52	78.90	74.15	83.54	71.40	63.29
945 ^b	97.51	80.01	74.12	83.40	71.27	63.20
946 ^c	97.05	79.48	73.61	82.99	70.84	62.77
949 ^c	97.06	--	73.49	83.07	--	62.79

^aEn DMSO-*d*₆, ^ba 100 MHz, ^ca 125 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 largo del tiempo, presentan equilibrios sólo entre dos productos detectables: los anómeros α y β piranósicos.

3.6.5. Equilibrios anoméricos en iminas y enaminas de la D-galactosamina.

Las iminas derivadas de la D-galactosamina muestran una mayor complejidad que las de la D-glucosamina¹³ porque al equilibrio anomérico se superpone el equilibrio piranosafuranosa. No obstante, constatamos que en este equilibrio múltiple la forma piranósica β predomina ampliamente sobre la α . En la Tabla 3.6.11 se recogen los porcentajes de las iminas piranósicas α y β de la D-galactosamina, que se encuentran en equilibrio también con las formas α y β -furanósicas. En la tabla se incluyen estos mismos porcentajes referidos exclusivamente al equilibrio entre los anómeros α y β de las iminas piranósicas (suma α -piranósico + β -piranósico = 100%).

Tabla 3.6.11. Porcentajes en el equilibrio (%) de anómeros piranósicos de iminas de la D-galactosamina.^a

Anómero	Compuesto										
	753	897	898	899	900	901	902	903	904	905	952
α	3.5	5.9	3.4	6.9	3.9	7.6	6.8	6.2	4.8	2.0	82.0
β	70.1	58.8	70.4	63.7	73.8	63.1	65.6	63.8	81.6	79.2	18.0
α^b	4.8	9.1	4.6	9.8	5.0	10.7	9.4	8.9	5.6	2.5	82.0
β^b	95.2	90.9	95.4	90.2	95.0	89.3	90.6	91.1	94.4	97.5	18.0

^aEn DMSO-*d*₆; ^b α -piranósico + β -piranósico = 100%.

Como puede observarse, al igual que ocurría con las iminas de la D-glucosamina, existe un extenso predominio de la forma piranósica β sobre la α . El resultado no es 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 cualquier interacción estereoelectrónica desestabilizante debe ser similar en ambos anómeros α .

También es interesante realizar un análisis similar sobre los anómeros con estructura furanósica. La Tabla 3.6.12 recoge los porcentajes en que las iminas furanósicas se forman en el equilibrio global con las formas α y β -piranósicas. En la tabla también se han reconvertido estos porcentajes refiriéndolos exclusivamente al equilibrio entre los anómeros α y β furanósicos (suma α -furanósico + β -furanósico = 100%).

Tabla 3.6.12. Porcentaje en el equilibrio (%) de anómeros furanósicos de iminas de la D-galactosamina.^a

Anómero	Compuesto									
	914	916	917	918	919	920	921	922	923	924
α	1.2	2.4	1.5	1.9	0.4	1.9	2.0	1.6	1.6	0.2
β	25.2	32.9	24.7	27.5	21.9	27.5	25.6	28.3	12.0	18.6
α^b	4.5	6.8	5.7	6.5	1.8	6.5	7.2	5.4	11.8	1.1
β^b	95.5	93.2	94.3	93.5	98.2	93.5	92.8	94.6	88.2	98.9

^aEn DMSO-*d*₆; ^b α -furanósico + β -furanósico = 100%.

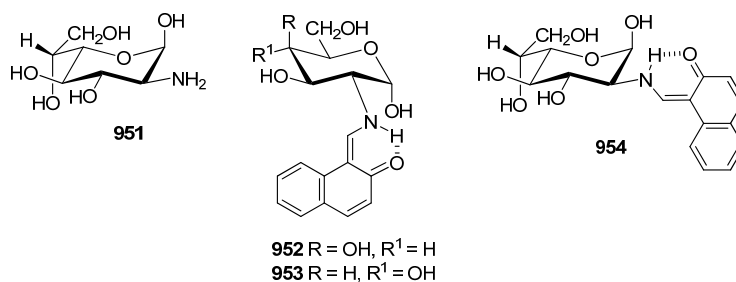
También el anómero β -furanósico predomina ampliamente sobre el α -furanósico, lo que puede significar que los efectos estéricos y/o estereoelectrónicos pueden actuar en este tipo de productos de forma similar a como lo hacen en los sistemas piranósicos. Además, hay que tener en cuenta la posible existencia de un efecto estérico en el anómero β , consecuencia del eclipsamiento entre grupos contiguos con estereoquímica relativa *cis* en anillos de cinco miembros.

Debido al efecto anomérico^{26,27} la D-glucosa y la D-galactosa presentan en disolución acuosa una proporción del anómero α tres veces superior a la esperada,²⁸ y este efecto se intensifica al cambiar a disolventes menos polares, como el DMSO.²⁹ El mismo comportamiento muestran la D-glucosamina, la D-galactosamina y la 2-amino-2-desoxi-D-glicero-L-glucopiranosina (**951**);³⁰ sin embargo, en sus iminas derivadas de arilaldehídos este efecto

3.6. Iminas derivadas de la D-galactosamina con benzaldehídos

parece haber desaparecido,¹³ ya que en DMSO la proporción de anómero α desciende a valores $\leq 9\%$, tanto para iminas piranósicas como furanósicas (ver Tablas 3.6.11 y 3.6.12).

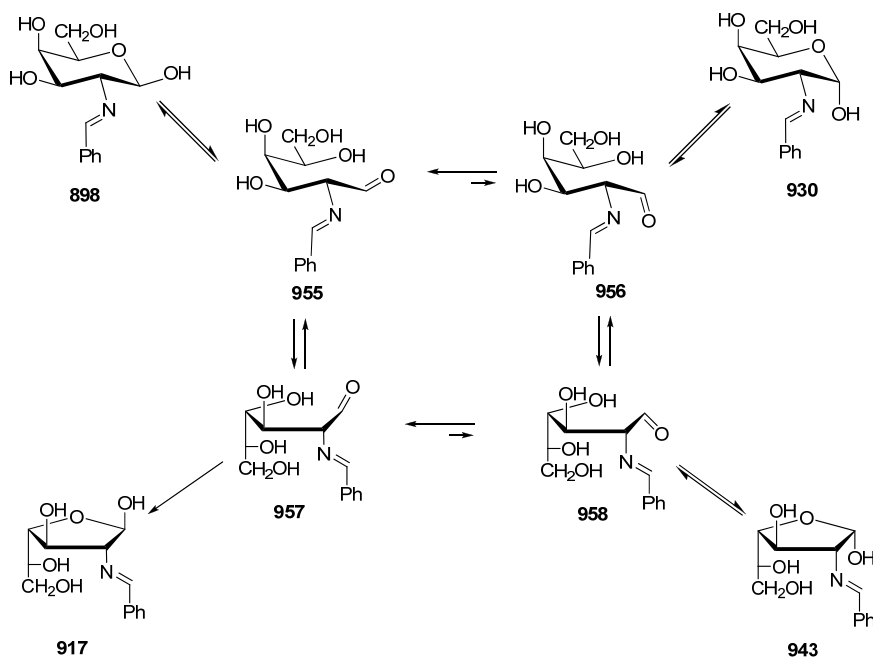
Los datos experimentales parecen indicar que las iminas de D-galactosamina presentan un efecto antianomérico, que contrarresta completamente e incluso supera al efecto anomérico. Curiosamente, si la estructura de la base de Schiff es de enamina el comportamiento observado es el contrario, como ocurre en los casos de **952-954**.^{13a,31} Los datos del primero se han incorporado a efectos comparativos en la Tabla 3.6.11.



Analizando estos datos volvemos a concluir que el origen de este comportamiento puede estar en la existencia del par de electrones del grupo imínico y su disposición espacial, aproximadamente antiparalela al hidrógeno axial en C2 (ver Fig. 3.6.4). En cambio, en las enaminas **952-954** el par de electrones está fuertemente comprometido en una deslocalización con el doble enlace enamínico.

3.6.6. Cálculos teóricos.

Con objeto de racionalizar estos resultados experimentales hemos llevado a cabo estudios computacionales para determinar las estabildades relativas de las distintas especies implicadas en los equilibrios mutarrotacionales y de las posibles especies implicadas que se podrían haber formado. Para ello hemos utilizado cálculos DFT³² usando el programa Gaussian09³³ con el conjunto de base 6-31G(d,p) y 6-311G(d,p),³⁴ optimizando las geometrías en el vacío con los métodos B3LYP³⁵ y M06-2X³⁶ sin restricción geométrica alguna. Además, el papel del disolvente se determinó simulando su efecto mediante el método SMD.³⁷ Para simplificar el cálculo, este se ha realizado sobre la imina más sencilla **898**. En el Esquema 3.6.5 se recogen las especies calculadas.



Esquema 3.6.5

Primero se realizaron los cálculos en fase gaseosa, que muestran las estabilidades intrínsecas de cada especie, y luego en presencia de DMSO, disolvente en el que se realizaron los registros de ^1H y ^{13}C -NMR. Como los grupos hidroxílicos pueden formar puentes de hidrógeno intramoleculares entre sí, con el oxígeno endocíclico o el nitrógeno imínico, se analizaron diversas posibilidades para su formación y se escogió aquella que condujo a la disposición más estable. En la Tabla 3.6.13 se recogen los resultados encontrados.

De todas las disposiciones posibles de los hidroxilos de las formas aldehídicas sólo hemos tenido en cuenta aquellas que conducen a las disposiciones cíclicas **a** y a las más estables **c** de **898**, **917**, **930** y **943** (entradas a y c de **955-958**, respectivamente). No obstante, todas las formas abiertas **955-958** presentan energías muy superiores a las de los cuatro anómeros **898**, **917**, **930** y **943** a los que conducen por ciclación, posiblemente debido a la mayor estabilidad de los enlaces sencillos C-O frente a los dobles enlace C=O.

Las entradas **a**, **b** y **c** de las formas cíclicas **898**, **917**, **930** y **943** hacen referencia a las tres disposiciones alternadas posibles del hidroxilo del grupo hidroximetilénico (C-6). En las especies piranosicas **a** y **b** este grupo forma un puente de hidrógeno con el hidroxilo en C-4; en cambio, en la disposición **c** lo forma con el oxígeno endocíclico. En disolución en DMSO, esta última es la más estable para ambos anómeros. En la Figura 3.6.9 se muestran las conformaciones más estables encontradas para los cuatro anómeros en DMSO.

3.6. Iminas derivadas de la D-galactosamina con benzaldehídos

Tabla 3.6.13. Estabilidades relativas ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) de las especies implicadas en la mutarrotación de **898**.

Entrada	Vacío ^a		DMSO ^a		Vacío ^b		DMSO ^b		
	ΔE	ΔG_r	ΔE	ΔG_r	ΔE	ΔG_r	ΔE	ΔG_r	
898	a	3.01	2.00	2.81	2.76	2.20	1.69	2.14	1.63
	b	3.14	2.06	1.76	1.07	3.16	2.4	1.82	0.74
	c	2.93	2.03	0.88	1.07	3.33	2.59	1.03	0.59
930	a	1.88	1.85	2.11	2.28	0.89	0.14	1.32	0.35
	b	1.93	1.83	0.87	0.99	1.77	1.47	0.74	0.32
	c	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
917	a	8.34	5.28	7.02	4.76	10.43	7.07	8.83	6.15
	b	5.00	2.38	4.56	2.74	6.78	4.37	6.52	4.86
	c	5.16	2.69	4.64	2.71	7.13	4.93	6.62	4.18
	d	0.61	-0.23	0.04	0.34	1.86	1.15	1.26	0.93
	e	7.90	6.30	6.01	5.12	9.23	7.18	7.32	6.45
	f	5.55	3.22	4.65	2.86	8.16	5.28	7.30	5.11
943	a	5.82	4.07	4.03	2.74	6.75	5.42	4.90	3.61
	a*	8.97	6.00	6.61	4.78	10.7	9.00	8.49	5.01
	b	4.36	2.04	4.17	2.58	6.71	4.47	6.55	5.20
	c	0.99	-0.08	0.66	0.51	2.50	1.42	2.31	1.51
	d	4.97	3.54	3.23	2.19	6.09	4.55	4.38	3.70
	f	6.19	4.09	4.43	2.57	8.24	6.32	6.69	4.79
955	a	14.08	9.95	13.64	10.24	16.17	12.38	15.74	12.38
	c	13.65	10.19	12.70	10.08	17.09	13.03	16.01	12.72
956	a	7.46	4.44	7.92	4.81	9.40	6.52	10.01	6.92
	c	12.55	7.65	11.19	7.43	14.78	10.95	12.77	9.16
957	a	12.27	7.48	11.51	7.29	14.99	10.44	14.12	8.96
	c	12.55	7.65	11.59	7.84	15.57	10.68	14.68	10.77
958	a	12.85	7.98	11.72	7.28	15.09	9.78	14.01	9.77
	c	14.94	9.95	13.85	10.00	16.36	12.23	15.24	11.87

^a B3LYP/6-31G(d,p); ^b M06-02X/6-311G(d,p).

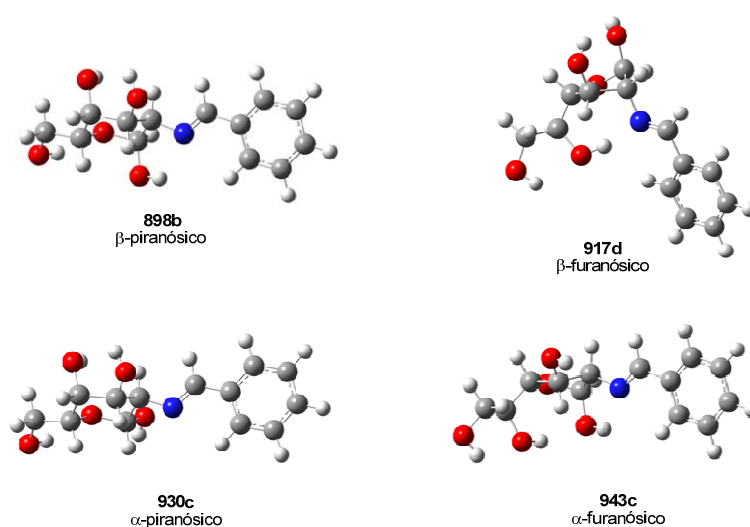


Figura 3.6.9. Conformaciones preferentes en disolución en DMSO de **898**, **917**, **930** y **943**.

El cálculo muestra que en disolución el anómero α -piranósico es algo más estable que el β ($\Delta\Delta G^\circ \sim 0.6 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) y debería predominar en un 70-75% a temperatura ambiente. Experimentalmente se observa que es el anómero β el que muestra esa preferencia. La discrepancia entre el resultado calculado y los datos experimentales puede deberse al método elegido para el cálculo del efecto del disolvente. En las disoluciones reales los puentes de hidrógeno intramoleculares deben ser sustituidos por puentes de hidrógeno con moléculas del disolvente, alterando las estabildades relativas de estas especies. Es evidente que habría que emplear métodos de cálculo que consideren explícitamente a las moléculas de disolvente y sus interacciones con los hidroxilos de **898**, **917**, **930** y **943**.

El resultado experimental que más llama la atención es la alta estabilidad del anómero β -furanósico (**917**), que en el equilibrio a temperatura ambiente alcanza porcentajes de hasta el 28%. Las entradas **a**, **b** y **c** muestran que el anómero α -furanósico **943** suele ser el más estable, probablemente porque el hidroxilo anomérico puede formar puentes de hidrógeno con el OH en C-5 (entrada a) o con el nitrógeno imínico (entradas a y a*), adoptando el anillo furanósico una conformación 2T_1 .³⁸ Sin embargo, el anómero β **917** en la conformación 1T_2 forma un puente de hidrógeno entre el hidroxilo en C-5 y el nitrógeno imínico y otro entre el hidroxilo anomérico y el situado en C-3, siendo esta la especie más estable de todas las furanósicas (entrada d).

Los cálculos indican que cuando en **917** se destruye el puente de hidrógeno con el nitrógeno imínico, girando 180° el grupo hidroxilo en C-5, tiene lugar una pérdida de estabilidad de $\sim 5.5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (entrada e) (Fig. 3.6.10). Valor similar a los obtenidos a partir de datos geométricos calculados para este enlace de hidrógeno, así como para el enlace de hidrógeno entre los hidroxilos anomérico y en C-3 (Tabla 3.6.14), utilizando la relación empírica propuesta por Musin y Mariam (3.6.1),³⁹ en la que $d_{D...A}$ es la distancia calculada (in Å) entre los átomos dador y aceptor del puente de hidrógeno (Tabla 3.6.14, última columna). En conjunto, ambos puentes de hidrógeno generan una estabilidad de $\sim 8-11 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$.

$$E_{HB}(\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}) = -5.554 \times 10^5 e^{-4.12d} D \dots A \quad [3.6.1]$$

También en la conformación 1T_2 el anómero α **943** puede formar el puente de hidrógeno entre el hidroxilo en C-5 y el nitrógeno imínico pero no entre el hidroxilo anomérico y el situado en C-3, desestabilizándose esta conformación en al menos $\sim 2.8 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (entrada d) con respecto a **917d** (Fig. 3.6.10), o entre el hidroxilo en C-5 y el OH en C-3 (entrada f), desestabilizándose en $\sim 4.9 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$.

3.6. Iminas derivadas de la D-galactosamina con benzaldehídos

Tabla 3.6.14. Datos geométricos (Å y °) y energéticos (kcal·mol⁻¹) de los puentes de hidrogeno de 917.

		D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	∠(DHA)	E _{HB} ^b
B3LYP	Vacío	O-H...N	0.98	1.89	2.81	154.63	-5.21
	DMSO	O-H...N	0.99	1.83	2.79	162.96	-5.66
	Agua	O-H...N	0.99	1.82	2.78	163.73	-5.89
	Vacío	O-H...O ^a	0.97	2.09	2.87	135.25	-4.07
	DMSO	O-H...O ^a	0.97	2.05	2.84	136.02	-4.60
	Agua	O-H...O ^a	0.97	2.08	2.85	134.83	-4.42
M06-2X	Vacío	O-H...N	0.97	1.95	2.84	150.35	-4.60
	DMSO	O-H...N	0.98	1.89	2.82	158.97	-5.00
	Agua	O-H...N	0.98	1.89	2.82	158.06	-5.00
	Vacío	O-H...O ^a	0.96	2.12	2.87	132.41	-4.07
	DMSO	O-H...O ^a	0.97	2.10	2.84	133.04	-4.60
	Agua	O-H...O ^a	0.97	2.11	2.84	131.65	-4.60

^aPuente de hidrógeno entre OH anomérico y C3-OH; ^bEstimada según ref. 39.

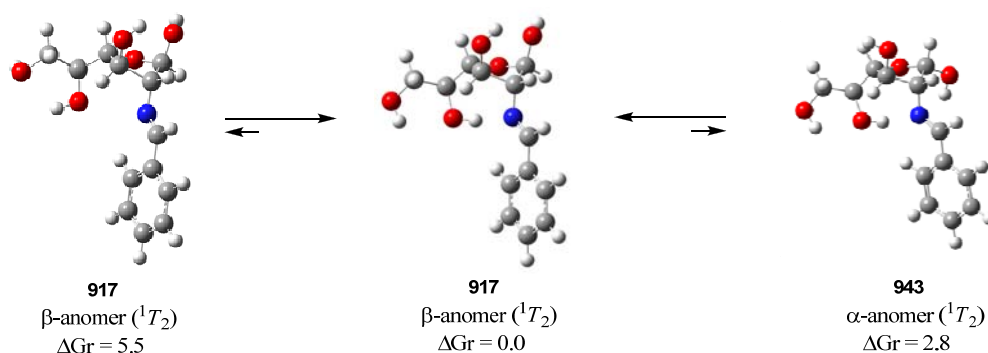


Figura 3.6.10

Es interesante destacar que en todas las especies cíclicas calculadas, piranósicas o furanósicas, el grupo arilimínico en C-2 adopta siempre la misma disposición. El plano que contiene dicha agrupación se dispone aproximadamente perpendicular al plano medio del anillo de azúcar, quedando el par de electrones del nitrógeno imínico antiperiplano a H-2. Este resultado tan general nos hace sospechar de la participación de un efecto estereoelectrónico como responsable de esta disposición espacial; estos se producen por la interacción de los pares electrónicos no compartidos de un heteroátomo, o por enlaces con capacidad donadora, con orbitales vacíos que satisfacen requerimientos estereoquímicos específicos.

Un análisis NBO⁴⁰ aplicado a las conformaciones más estables de **898**, **917**, **930** y **943** revela que entre las interacciones más intensas se encuentran aquellas que tienen lugar entre pares de electrones no compartidos de heteroátomos y orbitales antienlazantes C-C, C-O y C-H antiperiplanos (Tablas 3.6.15 y 3.6.16). A este tipo de efectos estereoelectrónicos pertenecen los efectos anomérico y exoanomérico.²⁷ En concreto, las interacciones del par de electrones del nitrógeno con los orbitales σ^* del enlace C2-H ($n_N \rightarrow \sigma^*_{C-H2} \sim 5.6-7$ kcal·mol⁻¹) y del CH imínico ($n_N \rightarrow \sigma^*_{=C-H}$ de $\sim 12-13$ kcal·mol⁻¹) existen tanto en las iminas piranósicas como en las furanósicas y son las responsables de la disposición espacial adoptada por la agrupación

arilimínica. Interacciones de este tipo ya habían sido puestas de manifiesto experimentalmente por Bohlmann⁴¹ y Perlin.⁴² Además, **930** muestra un apreciable efecto anomérico ($\sim 12 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) y **898** un efecto exoanomérico aún más fuerte ($\sim 18 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$).

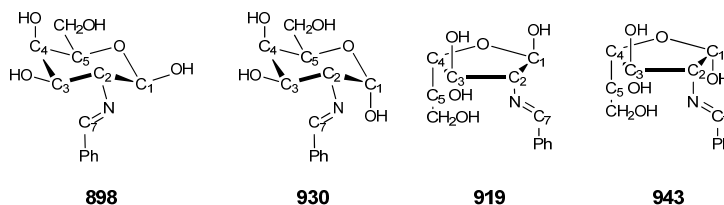


Tabla 3.6.15. Interacciones NBO en los compuestos **898** y **930**.^a

Donor	Aceptor	898		930	
		Vacío	DMSO	Vacío	DMSO
LP(1) N	BD*(1) C7 - H7	13.38	12.67	12.69	12.05
LP(1) N	BD*(1) C2 - H2	6.96	6.92	5.59	5.64
LP (1) O _{endo}	BD*(1) C1 - O1	4.38	4.29	1.06	1.04
LP (1) O _{endo}	BD*(1) C1 - H1	--	--	3.49	3.51
LP (2) O _{endo}	BD*(1) C1 - C2	6.14	6.54	5.73	5.64
LP (2) O _{endo}	BD*(1) C4 - C5	6.83	7.00	5.78	5.78
LP (2) O _{endo}	BD*(1) C5 - H5	5.68	5.23	6.06	6.3
LP (2) O _{endo}	BD*(1) C1 - H1	6.49	5.95	--	--
LP (2) O _{endo}	BD*(1) C1 - O1	--	--	11.71	12.32
LP (1) O1	BD*(1) C1 - H1	2.43	2.29	--	--
LP (1) O1	BD*(1) C1 - C2	--	--	4.35	4.36
LP (2) O1	BD*(1) O _{endo} - C1	17.95	17.83	4.55	5.25
LP (2) O1	BD*(1) C1 - H1	5.89	5.46	10.64	9.96

^aEn kcal/mol.

Tabla 3.6.16. Interacciones NBO en los compuestos **919** y **943**.^a

Donor	Aceptor	919		943	
		Vacío	DMSO	Vacío	DMSO
LP (1) N	BD*(1) C2 - H2	6.76	6.24	6.59	6.39
LP (1) N	BD*(1) C7 - H7	12.92	11.81	12.80	11.96
LP (1) N	BD*(1) O5 - H	11.16	15.93	--	--
LP (1) O _{endo}	BD*(1) C3 - C4	3.29	3.33	3.70	3.55
LP (2) O _{endo}	BD*(1) C4 - H4	8.14	8.03	5.65	5.50
LP (2) O _{endo}	BD*(1) C4 - C5	--	--	5.48	5.32
LP (2) O _{endo}	BD*(1) C1 - C2	3.52	3.36	--	--
LP (2) O _{endo}	BD*(1) C1 - O1	18.43	17.76	18.01	17.50
LP (1) O1	BD*(1) C1 - C2	1.03	1.06	4.86	4.50
LP (2) O1	BD*(1) O _{endo} - C1	11.51	12.98	8.40	7.97
LP (2) O1	BD*(1) C1 - H1	7.38	6.61	6.53	6.24
LP (2) O1	BD*(1) O5 - H	--	--	4.14	6.19

^aEn kcal/mol.

En las conformaciones 2T_1 y 1T_2 que adoptan los anómeros furanósicos **917** y **943**, respectivamente, los hidroxilos anoméricos se disponen pseudoaxiales y ambos presentan efectos anoméricos ($\sim 18 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) y exoanoméricos ($\sim 12 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, para el anómero β , y ~ 8

3.6. Iminas derivadas de la D-galactosamina con benzaldehídos

kcal·mol⁻¹, para el anómero α). Pero además, **917** presenta una interacción importante entre el par de electrones del nitrógeno y el orbital antienlazante del hidroxilo en C-5 ($n_N \rightarrow \sigma^*_{C5-OH} \sim 16$ kcal·mol⁻¹ en DMSO), responsable del puente de hidrógeno entre ambos y que contribuye a la estabilidad de la conformación 2T_1 de **917**.

En los derivados acetilados podemos calcular la estabilidad relativa de los anómeros α y β en el vacío y determinar si se detecta la existencia de algún efecto antianomérico que pueda ser atribuido a la presencia de la agrupación arilimínica, sin que pueda interferir la posible formación de puentes de hidrógeno intramoleculares. Por eso hemos estudiado el tetraacetil derivado **959**, cuya estructura se determinó por difracción de rayos X de monocristal (Fig. 3.6.11).⁴³

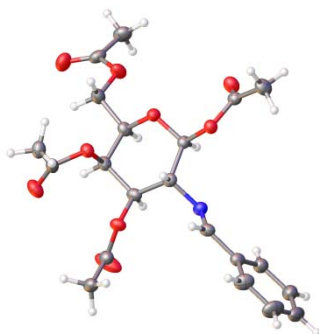


Figura 3.6.11. Diagrama ORTEP de **959** obtenido por difracción de rayos X.

Puede observarse que en estado sólido la conformación adoptada por el grupo arilimínico es idéntica a la que ya habíamos encontrado mediante cálculo y en los derivados de la D-glucosamina (ver capítulo anterior). Los cálculos reproducen muy bien los datos de distancias y ángulos diedros obtenidos por difracción de rayos X (Tabla 3.6.17) tanto en el vacío como en cloroforno, disolvente en el que se registraron los espectros de RMN.

Para determinar las estabildades relativas de ambos anómeros se han tenido en cuenta las tres disposiciones posibles del grupo acetoximetilo en C-5 (Fig. 3.6.12). Para el resto de los grupos acetato sólo se ha considerado la misma disposición que la determinada en estado sólido por rayos X para **959**. En esta todos los grupos acetato adoptan una estereoquímica Z alrededor del enlace CO-O; es decir, se disponen con el enlace C=O aproximadamente paralelo al enlace C-H del carbono que lo porta. El análisis NBO⁴⁰ de **959** revela una poderosa interacción $n_O \rightarrow \pi^*_{C=O}$ (~ 51 kcal·mol⁻¹), resultante de la deslocalización de un par de electrones del oxígeno con el enlace C=O, y otra $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-H}$ ($\sim 3-5$ kcal·mol⁻¹), responsables en parte de la disposición adoptada por las agrupaciones acetato. Además, en esta disposición se minimizan los efectos estéricos y es la que se ha adoptado para realizar el estudio computacional.

Tabla 3.6.17. Distancias (Å) y ángulos diedros (°) de 959 determinados por rayos X y calculados.^a

DISTANCIA	Rayo X	Vacío	CHCl ₃
C1-O _{endo}	1.41	1.40	1.40
C5-O _{endo}	1.44	1.42	1.42
C1-O _{exo}	1.42	1.40	1.40
C2-N	1.45	1.45	1.45
N-CH	1.27	1.27	1.27
A. DIEDRO			
H1 C1 C2 H2	165.94	175.71	176.21
H2 C2 C3 H3	-162.67	-174.76	-174.36
H3 C3 C4 H4	49.11	54.01	53.07
H4 C4 C5 H5	-62.55	-57.34	-57.52
O C1 C2 C3	50.71	56.83	57.39
C1 C2 C3 C4	-45.24	-52.24	-52.28
C2 C3 C4 C5	50.08	52.44	52.17
C3 C4 C5 O	-59.76	-55.92	-55.83
C4 C5 O C1	67.60	63.91	63.96
C5 O C1 C2	-62.98	-64.75	-65.11
H2 C2 N CH	16.36	7.64	7.64
C2 N CH H	0.44	-0.74	-0.74
H2 C2 (=CH) H	15.90	6.41	6.41

^a M06-2X/6-311G(d,p).Tabla 3.6.18. NBO del compuesto 959.^a

Donor	Aceptor	Vacío	CH ₃ Cl
LP (1) N19	BD*(1) C2 - H10	7.38	7.08
LP (1) N19	BD*(1) C30 - H31	13.35	12.67
LP (1) O11	BD*(1) C1 - O18	5.53	5.36
LP (2) O11	BD*(1) C1 - C2	7.91	7.91
LP (2) O11	BD*(1) C1 - H6	6.77	6.44
LP (2) O11	BD*(1) C4 - C5	8.06	7.99
LP (2) O11	BD*(1) C5 - H9	6.16	5.77
LP (1) O18	BD*(1) C34 - O36	7.1	7.13
LP (2) O18	BD*(1) C1 - H6	4.3	4.03
LP (2) O18	BD*(1) C1 - O11	12.51	12.66
LP (2) O18	BD*(1) C34 - O36	50.81	51.68
LP (1) O17	BD*(1) C35 - O39	6.98	7.26
LP (2) O17	BD*(1) C3 - C4	7.29	7.08
LP (2) O17	BD*(1) C3 - H7	3.51	3.4
LP (2) O17	BD*(1) C35 - O39	49.55	51.99
LP (1) O16	BD*(1) C4 - H8	2.68	2.73
LP (1) O16	BD*(1) C33 - O38	7.73	7.71
LP (2) O16	BD*(1) C3 - C4	6.59	6.53
LP (2) O16	BD*(1) C33 - O38	54.65	55.03
LP (1) O15	BD*(1) C12 - H14	3.22	3.11
LP (1) O15	BD*(1) C32 - O37	7.38	7.7
LP (2) O15	BD*(1) C5 - C12	5.95	5.68
LP (2) O15	BD*(1) C32 - O37	48.98	52.18

^aEn kcal/mol.

La disposición espacial del grupo arilimínico, tanto en estado sólido como en el vacío y en disolución, similar a la mostrada por las iminas no acetiladas, es consecuencia en parte de

3.6. Iminas derivadas de la D-galactosamina con benzaldehídos

las interacciones $n_N \rightarrow \sigma^*_{C-H_2} \sim 7 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ y $n_N \rightarrow \sigma^*_{=C-H}$ de $\sim 13 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. Los resultados del cálculo se recogen en la Tabla 3.6.19.

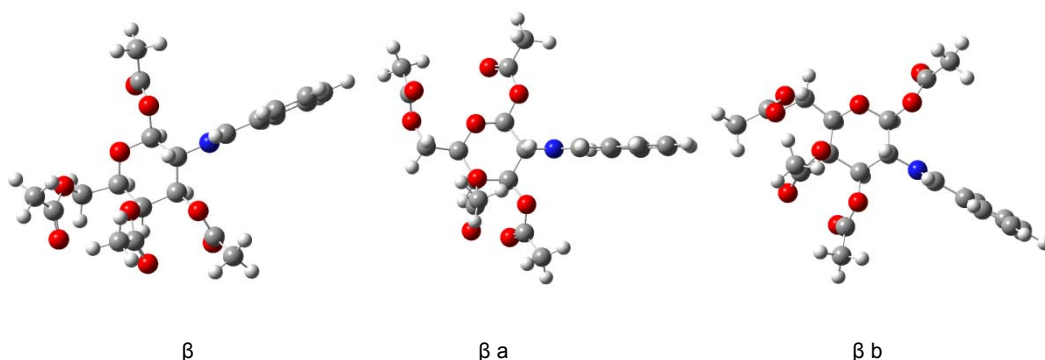


Figura 3.6.12. Disposiciones de los grupos acetoximetilo de 959 β .

Se observa que en el vacío y con ambos niveles de cálculo el anómero α es siempre más estable que el β , probablemente como consecuencia de la existencia del efecto anomérico. Este resultado parece indicar que no existe o no se manifiesta un efecto antianomérico, al menos en los derivados acetilados. Cuando se tiene en cuenta el efecto del disolvente, CHCl_3 , la diferencia de estabilidad se reduce pero no se invierte.

Tabla 3.6.19. Energías relativas calculadas ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) para 959.^a

	Vacío ^a		CHCl_3 ^a		Vacío ^b		CHCl_3 ^b	
	ΔE	ΔG_r	ΔE	ΔG_r	ΔE	ΔG_r	ΔE	ΔG_r
β	3.46	4.86	2.11	2.40	3.38	3.92	1.20	1.17
βa	1.13	2.05	0.28	0.60	2.90	1.29	1.54	0.94
βb	1.03	1.03	0.44	-0.81	1.59	1.95	0.72	1.04
α	2.66	3.98	1.91	3.60	1.59	2.41	0.36	0.70
αa	0.92	0.25	0.24	-0.17	2.75	0.94	1.33	-1.39
αb	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

^aB3LYP/6-31G(d,p), ^bM06-2X/6-311G(d,p)

Los cálculos anteriores no explican por qué el anómero β de las iminas no acetiladas **754**, **896-905** es el más estable en DMSO. De existir algún efecto estereoelectrónico opuesto al anomérico esperábamos que el cálculo lo hubiera puesto de manifiesto. Al no ser así, decidimos prestar mayor atención al efecto que ejerce el disolvente sobre las iminas no acetiladas.

Resulta muy interesante comprobar que cuando se tiene en cuenta el aumento de la polaridad del disolvente, en ambos niveles de cálculo disminuye la diferencia de energía entre los anómeros α y β . Así, tanto en B3LYP como en M06, los cálculos muestran que aunque en el vacío los anómeros α -piranósicos son más estables que los β -piranósicos, la diferencia de estabilidad se reduce e incluso el orden de estabilidad se invierte al aumentar la polaridad del disolvente (Tabla 3.6.20).

Tabla 3.6.20. Energías relativas calculadas ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) para **898** con moléculas de agua.^a

		Vacío		DMSO		Agua	
		ΔE	ΔG_r	ΔE	ΔG_r	ΔE	ΔG_r
898	β^a	2.93	2.03	0.88	1.07	-0.45	-0.90
	α^a	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	β^b	3.33	2.59	1.03	0.59	-0.24	-3.99
	α^b	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
898.1H₂O	β^a	5.15	3.35	2.26	1.29	0.70	-2.61
	α^a	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	β^b	4.46	4.01	1.92	1.74	0.11	-0.37
	α^b	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
898.5H₂O	β^a	1.07	0.42	2.51	-0.99	2.61	-0.93
	α^a	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	β^b	3.81	3.53	0.65	-1.13	0.61	-2.87
	α^b	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

^aB3LYP/6-31G(d,p), ^bM06-2X/6-311G(d,p)

Pero el método SMD no parece totalmente adecuado para dar explicación al comportamiento de las parejas de anómeros de las iminas, puesto que experimentalmente se encuentra que en DMSO- d_6 los anómeros β predominan ampliamente, mientras que las estabilidades relativas calculadas en este disolvente indican lo contrario. Por ello, hemos considerado los efectos de solvatación a través de métodos discretos que consideran explícitamente las moléculas de disolvente. Para tratar de resolver dicho problema sólo hemos tenido en cuenta la primera capa de moléculas de agua que se disponen alrededor de la molécula de imina en disolución. Los métodos DFT en los que una molécula de agua explícitamente interacciona con los hidroxilos del resto de carbohidrato, proporcionan una información que no se puede obtener mediante otras medidas o cálculos disponibles. Por ejemplo, en el método SMD al no considerar explícitamente la molécula de agua, se pierde información referente a enlaces de hidrógeno o a detalles conformacionales que dependen de los efectos de la hidratación.

Momany y *col.*⁴⁴ han mostrado que la utilización de métodos de cálculo que consideran moléculas discretas de disolvente explica que, a pesar de la existencia del efecto anomérico, sean los anómeros β de la D-glucosa y de la D-galactosa los más abundantes en disolución en agua. Realizan un detallado análisis de las conformaciones a un nivel de teoría B3LYP/6-311G(d,p), estudiándolas no sólo en el vacío sino también sus monohidratos y sus pentahidratos. El cálculo muestra una proporción α/β de la D-glucosa en el equilibrio (32/68) coincidente con la encontrada experimentalmente (36/64) y muy distinta de la calculada en el vacío (63/37).

En nuestro caso queríamos determinar la influencia del agua en la estabilidad relativa de los anómeros α y β y decidimos estudiar directamente el monohidrato. El motivo fundamental estribaba en que la presencia de la agrupación imínica crea un centro muy básico

3.6. Iminas derivadas de la D-galactosamina con benzaldehídos

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. Por tanto, colocamos 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.

El resultado obtenido se recoge en la Tabla 3.6.20 y se visualiza en la Figura 3.6.13. En el caso del anómero β , **898 β .H₂O**, se genera un puente de hidrógeno entre el nitrógeno imínico y la molécula de agua. Sin embargo, en el anómero α , **898 α .H₂O**, 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 **898 β .H₂O**, indicando unas interacciones más intensas, que probablemente sean las responsables de que el monohidrato del anómero α sea aún más estable que el del β , cuando se comparan con los resultados obtenidos en ausencia de la molécula de agua (Tabla 3.6.20). De nuevo, cuando aplicamos el método SMD a las especies monohidratadas para considerar el efecto del disolvente, encontramos que la diferencia de energía entre los anómeros disminuye significativamente en DMSO y en agua se vuelve más estable el anómero β . En la Tabla 3.6.21 se recogen los parámetros geométricos de los puentes de hidrógeno en que están implicados los átomos de nitrógeno y se incluye una estimación de su fortaleza utilizando la ecuación 3.6.1.

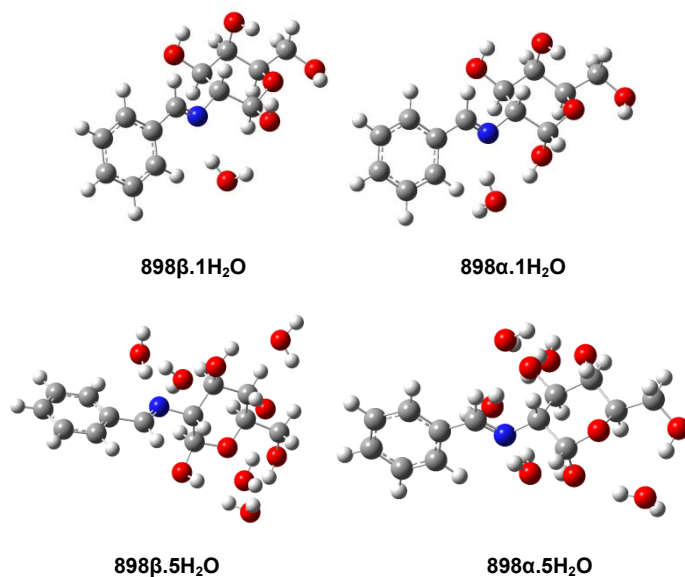


Figura 3.6.13. Estructuras hidratadas de **898** en el vacío: Iminas β (a) y α (b) rodeadas de 5 moléculas de agua.

Resulta evidente que es necesario considerar moléculas de agua adicionales interaccionando con los hidroxilos del resto de azúcar. Por ello dispusimos cinco moléculas de agua alrededor de la molécula de imina. No se les ha dado una posición fija, pero se les ha procurado una orientación que permita que las moléculas de agua puedan formar puentes de hidrógeno con los hidroxilos del resto de azúcar y con el nitrógeno imínico. Los resultados

obtenidos tras los cálculos se muestran en Figura 3.6.13 y en la Tabla 3.6.20. En la Tabla 3.6.21 se recogen los datos de los enlaces por puente de hidrógeno que implican al nitrógeno imínico y una estimación de su fortaleza a través de la ecuación 3.6.1.

Tabla 3.6.21. Datos del puente de hidrogeno de la imina 898.^{a,b}

	Medio	Ángulo	D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	∠(DHA)	E _{HB} ^c
898β.1H ₂ O	Vacío	30.47	O-H...N	0.968	1.982	2.903	158.24	-3.55
	DMSO	25.31	O-H...N	0.971	1.982	2.896	155.99	-3.65
	Agua	25.07	O-H...N	0.975	1.943	2.882	161.00	-3.87
898α.1H ₂ O	Vacío	37.02	O-H...N	0.981	1.848	2.792	160.28	-5.61
	DMSO	0.87	O-H...N	0.978	1.856	2.761	152.43	-6.37
	Agua	29.26	O-H...N	0.981	1.882	2.832	162.45	-4.76
898β.5H ₂ O	Vacío	-30.85	O-H...N	0.975	1.950	2.833	149.41	-4.74
	DMSO	-13.59	O-H...N	0.972	2.001	2.857	145.70	-4.29
	Agua	-21.56	O-H...N	0.981	1.878	2.850	170.10	-4.42
898α.5H ₂ O	Vacío	18.10	O-H...N	0.974	1.908	2.801	151.19	-5.41
	DMSO	8.74	O-H...N	0.978	1.883	2.792	153.35	-5.61
	Agua	17.12	O-H...N	0.978	1.912	2.843	158.08	-4.56

^a M06-2X/6-311G(d,p). ^b Distancias (Å) y ángulos (°). ^c En kcal·mol⁻¹

La presencia de las moléculas de agua hace que la diferencia de energía entre los anómeros pentahidratados en el vacío se reduzca, aunque sigue siendo más estable el anómero α. Parece evidente que la consideración de moléculas discretas de disolvente adicionales podrían seguir reduciendo la diferencia de estabilidad entre los anómeros; sin embargo, el coste computacional sería elevado. Puesto que las cinco moléculas de agua crean la primera capa de solvatación, que es la que genera los puentes de hidrógeno con los puntos hidrófilos del resto de azúcar, resulta apropiado aplicar el método SMD a las especies pentahidratadas y así poder considerar el efecto de otros disolventes. De esta forma se observa que las estabilidades relativas se invierten, siendo ahora el anómero β el más estable tanto en agua como en DMSO con ambos niveles de cálculo.

Bibliografía

¹ a) J. C. Irvine, A. Hynd; *J. Chem. Soc.* **1913**, 103, 41-56; b) J. C. Irvine, J. C. Earl, *J. Chem. Soc.* **1922**, 121, 2370-2376; c) J. C. Irvine, J. C. Earl, *J. Chem. Soc.* **1922**, 121, 2376-2381.

² A. Neuberger, *Biochem. J.*, **1938**, 32, 1435-1451.

³ a) W. T. J. Morgan, *Helv. Chim. Acta*, **1938**, 21, 469-477; b) Z. E. Jolles, W. T. J. Morgan, *Biochem. J.*, **1940**, 34, 1183-1190.

⁴ R. Marbet y A. Winterstein, *Helv. Chim. Acta.*, **1951**, 34, 2311-2320.

⁵ F. Arcamone y F. Bizioli, *Gazz. chim. ital.*, **1957**, 87, 896-902.

3.6. Iminas derivadas de la D-galactosamina con benzaldehídos

- ⁶ a) R. W. Jeanloz, *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*, 4597-4599; b) *Ibidem*, **1954**, *76*, 555-558; c) *Ibidem*, 558-560; d) P. J. Stoffyn, R.W. Jeanloz, *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, *76*, 561-562; e) *Ibidem*, 563-564; f) R. W. Jeanloz, P. J. Stoffyn, *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, *76*, 5682-5684; g) R. W. Jeanloz, Ch. Gansser, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 2583-2585; h) R. W. Jeanloz, D. M. Schmid, P. J. Stoffyn, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 2586-2590; i) P. J. Stoffyn, R. W. Jeanloz, *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 5690-5692; j) R. W. Jeanloz, *Adv. Carbohydr. Chem.*, **1958**, *13*, 189-214; k) D. K. Stearns, R. G. Naves, R. W. Jeanloz, *J. Org. Chem.*, **1961**, *26*, 901-905; l) R. W. Jeanloz, *J. Org. Chem.*, **1961**, *26*, 905-908.
- ⁷ A. B. Foster, M. Stacey, S. V. Vardheim, *Acta Chem. Scand.*, **1959**, *13*, 281-288.
- ⁸ J. J. Ludowieg, J. D. Benmaman, *Carbohydr. Res.* **1968**, *8*, 185-192.
- ⁹ F. Serafini-Cessi, C. Cessi *Biochem. J.* **1970**, *120*, 873-876.
- ¹⁰ M. Ávalos, R. Babiano, P. Cintas, M. B. Hursthouse, J. L. Jiménez, M. E. Light, J. C. Palacios, E. M. S. Pérez *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 657-671.
- ¹¹ a) D. Horton, J. D. Wander in *The Carbohydrates. Chemistry and Biochemistry*, W. Pigman, D. Horton,, and J. D. Wander Eds., vol. 1B, **1980**, 2nd Ed., Academic Press, N. Y., pp. 643-760; b) D. Horton in *The Amino Sugars*, R. W. Jeanloz ed., vol. 1A, **1969**, Academic Press, N. Y.
- ¹² K. Nakanishi, P. Solomon; "Infrared Absorption Spectroscopy", 2^a ed., Holden- Day, San Francisco, **1997**, p. 33.
- ¹³ E. M. S. Pérez, E. Matamoros, M. Ávalos, R. Babiano, P. Cintas, M. E. Light, J. L. Jiménez, Juan C. Palacios, enviado para su publicación.
- ¹⁴ a) R. U. Lemiex, J. D. Stevens, *Canad. J. Chem.*, **1965**, *43*, 2059-2070; b) A. F. Casy, *PMR Spectroscopy in Medicinal and Biological Chemistry*, Academic Press, N. Y. **1971**, Caps. 2 y 3.
- ¹⁵ K. Bock, Ch. Pedersen, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **1983**, *41*, 27-66.
- ¹⁶ a) K. Bock, Ch. Pedersen, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, **1974**, 293-297; b) K. Bock, I. Lundt, C. Pedersen, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, *14*, 1037-1040; c) K. Bock, Ch. Pedersen, *Acta Chim. Scand.*, **1975**, *298*, 258-262.
- ¹⁷ I. Tvaroska, F. R. Tavel, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **1995**, *51*, 15-61.
- ¹⁸ a) F. Fülöp, G. Bernáth, J. Mattinen y K. Pihlaja, *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 4317-4324; b) K. Neuvonen, F. Fülöp, H. Neuvonen, A. Koch, E. Kleinpeter, K. Pihlaja, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 4132-4140; c) a) F. Fülöp, K. Pihlaja, *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 6701-6706; d) F. Fülöp, K. Pihlaja, K. Neuvonen, G. Bernáth, G. Argay, A. Kálmán, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 1967-1969; e) M. Ávalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, M. E. Light, J. C. Palacios, E. M. S. Pérez *J. Org. Chem.*, **2008**, *7*, 661-672; f) R. Fernando, M. Ávalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, M. E. Light, J. C. Palacios, E. M. S. Pérez *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6377-6386; g) *ibidem*, *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 5263-5273; h) *ibidem*, 6224-6232.
- ¹⁹ a) F. Fülöp, L. Rázár, G. Bernáth, R. Sillanpää, K. Pihlaja, *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 2115-2122; b) F. Fülöp, K. Pihlaja, J. Mattinen, G. Bernáth, *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 3821-3825.
- ²⁰ M. Ávalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios, M. G. Silvero, C. Valencia, *3rd International Meeting of the Portuguese Carbohydrate Chemistry Group*, Aveiro, Portugal, **1999**, P14.

- ²¹ a) S. J. Angyal, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1969**, *8*, 157-166; b) W. Pigman, E. F. L. J. Anet in "The Carbohydrates", Edit. W. Pigman, D. Horton, vol. IA, 2ª ed. Academic Press, N. Y., **1972**, cap. 4; c) S. J. Angyal, V. A. Pickes, *Carbohydr. Res.*, **1967**, *4*, 269-270.
- ²² C. Maireanu, M. Darabantu, G. Plé, C. Berghian, E. Condamine, Y. Ramondenc, I. Silaghi-Dumitrescu y S. Mager, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 2681-2693.
- ²³ J. F. Stoddart, "Stereochemistry of Carbohydrates", John Wiley, N. Y., **1971**, cap. 4.
- ²⁴ M. J. King Morris y A. S. Seriani, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 3501-3508.
- ²⁵ W. Mackie y A. S. Perlin, *Can. J. Chem.*, **1966**, *44*, 2039-2049.
- ²⁶ a) J. T. Edward, *Chem. Ind. (London)* **1955**, 1102-1104; b) R. U. Lemiex, N. J. Chü, *Abstr. Papers Amer. Chem. Soc. Meetings*, **1958**, *133*, 31N; c) R. U. Lemiex, R. K. Kullnig, H. J. Bernstein, W. G. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 6093.
- ²⁷ a) A. J. Kirby, *The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen*, Springer-Verlag, Berlin, **1983**; b) E. Juaristi, *Introduction to Stereochemistry and Conformational Analysis*, John Wiley, New York, **1991**; c) G. R. J. Thatcher Ed., *The Anomeric Effect and Associated Stereoelectronic Effects*, ACS, Washington, **1993**.
- ²⁸ Ryan, G.; Utley, H. P.; Jones, H. F. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3699-3702.
- ²⁹ E. L. Eliel y C. A. Giza, *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 3754-3758.
- ³⁰ a) D. Horton, J. S. Jewell, K. D. Philips, *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 4022-4025; b) A. Neuberger, A. P. Fletcher, *Carbohydr. Res.*, **1971**, *17*, 79-88; c) H. Okumura, I. Azuma, M. Kiso, A. Hasegawa, *Carbohydr. Res.*, **1983**, *117*, 298-303 y referencias allí citadas; d) J.A. Galbis, P. Areces, A. M. Pizarro, *Carbohydr. Res.*, **1983**, *118*, 280-285.
- ³¹ J. C. Palacios y col., resultados no publicados.
- ³² a) R. G. Parr, W. Yang, *Density-functional theory of atoms and molecules*; Oxford Univ. Press: Oxford, **1989**; b) J.K. Abanowski, J. W. Andzelm, Eds. *Density Functional Methods in Chemistry*; Springer-Verlag: New York, **1991**; c) J. Andzelm, E. Wimmer, *J. Chem. Phys.*, **1992**, *96*, 1280-1303; d) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **1992**, *96*, 2155-60; e) P. M. W. Gill, B. G. Johnson, J. A. Pople, M. Frisch, *J. Chem. Phys. Lett.*, **1992**, *197*, 499-505; f) G. E. Scuseria, *J. Chem. Phys.*, **1992**, *97*, 7528-30; g) C. Sosa, C. Lee, *J. Chem. Phys.*, **1993**, *98*, 8004-8011; h) P. J. Stephens, F. J. Devlin, M. J. Frisch, C. F. Chabalowski, *J. Phys. Chem.*, **1994**, *98*, 11623-11627.
- ³³ Gaussian 09, Revision A.1, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery Jr, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V.

3.6. Iminas derivadas de la D-galactosamina con benzaldehídos

G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.

³⁴ a) A. D. McLean, G. S. Chandler, *J. Chem. Phys.*, **1980**, *72*, 5639-5648; b) K. Raghavachari, J. S. Binkley, R. Seeger, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.*, **1980**, *72*, 650-654.

³⁵ a) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652; b) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785-789.

³⁶ Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.*, **2008**, 215-241.

³⁷ A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B*, **2009**, *113*, 6378-6396.

²⁸ Sobre descriptores conformacionales ver: J. F. Stoddart, *Stereochemistry of Carbohydrates*, Wiley, N.Y., **1971**, págs. 66 y 98.

³⁹ R. N. Musin, Y. H. Mariam, *J. Phys. Org. Chem.* **2006**, *19*, 425-444.

⁴⁰ a) A. E. Reed, R. B. Weinstock, F. Weinhold, *J. Chem. Phys.* **1985**, *83*, 735-746; b) A. E. Reed, L. A. Curtiss, F. Weinhold, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 899-926.

⁴¹ a) F. Bohlmann, *Angew. Chem.* **1957**, *69*, 641-642; b) F. Bohlmann, *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 2157-2159.

⁴² a) A. S. Perlin, B. Casu, *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 292-294; b) A. S. Perlin, *Pure Appl. Chem.* **1978**, *50*, 1401-1408; c) V. S. Rao, A. S. Perlin, *Carbohydr. Res.* **1981**, *92*, 141-148.

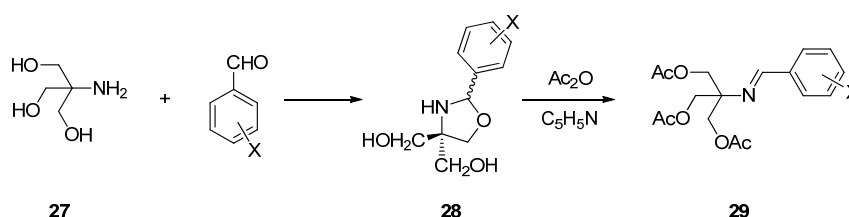
⁴³ Los datos cristalinos del compuesto **959** han sido depositados en el Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC-728626) y se pueden obtener, bajo petición al director del Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CBL 1EZ, UK.

⁴⁴ a) M. Appell, G. Strati, J. L. Willett, F. A. Momamy, *Carbohydr. Res.* **2004**, *339*, 537-551; b) F. A. Momamy, M. Apell, J. L. Willett, W. B. Bosma, *Carbohydr. Res.* **2005**, *340*, 1638-1655; c) F. A. Momamy, M. Apell, J. L. Willett, U. Schnupf, W. B. Bosma, *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 525-537; d) M. Apell, J. L. Willett, F. A. Momamy, *Carbohydr. Res.* **2005**, *340*, 459-468.

3.7. Iminas derivadas del 1-amino-2-indanol.

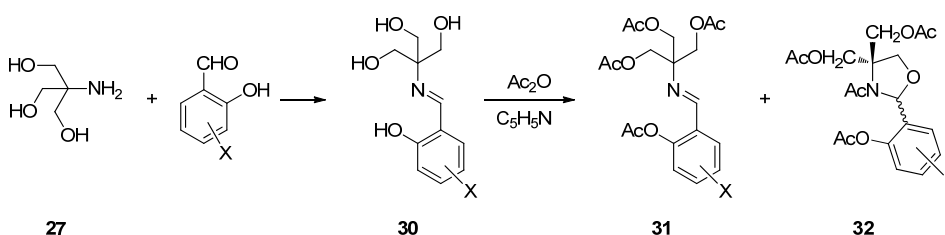
3.7.1. Introducción.

En trabajos anteriores de nuestro Departamento pudimos comprobar que la condensación del aminopoliol tris(hidroximetil)metilamina, más conocido como TRIS (**27**), con benzaldehídos origina las correspondientes *N*-acil-1,3-oxazolidinas (**28**), que al acetilarlas conducen a las iminas per-*O*-acetiladas (**29**).¹



Esquema 3.7.1

Sin embargo, la reacción de TRIS con salicialdehídos conduce a las bases de Schiff (**30**), que al acetilarse genera una mezcla de iminas y oxazolidinas peracetiladas, **31** y **32** respectivamente.



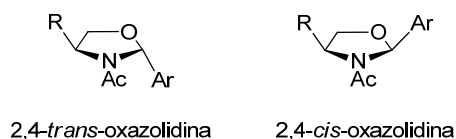
Esquema 3.7.2

Basándonos en este antecedente, iniciamos un estudio para obtener más información sobre el transcurso estereoquímico de la formación de oxazolidinas en condiciones acilantes.

Normalmente las reacciones de formación de oxazolidinas y heterociclos similares es altamente diastereoselectiva (cerca al 100%). Al principio en la literatura científica hubo cierta polémica en la asignación de la configuración del nuevo centro quiral formado (C2). De hecho, debido a la reversibilidad de la reacción, la estereoselectividad puede estar controlada termodinámicamente, por lo que pueden obtenerse resultados totalmente distintos dependiendo de las condiciones experimentales de la reacción. Actualmente ya se ha establecido que el diastereoisómero mayoritario obtenido a través de condiciones de equilibrio es la 2,4-*cis*-oxazolidina. Como las *N*-alquinoxazolidinas son los únicos productos estables (las NH-oxazolidinas existen fundamentalmente como iminas abiertas), se puede decir que el

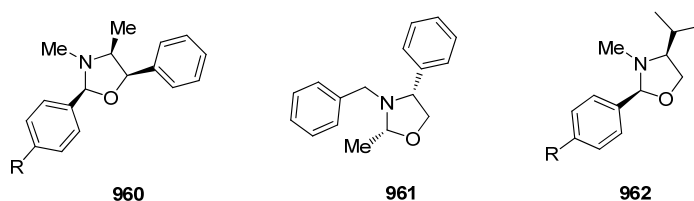
3.7. Iminas derivadas del 1-amino-2-indanol

isómero más estable con sustituyentes en las posiciones 2, 3 y 4 es el que muestra una relación 2,3-*trans* y 3,4-*trans*.

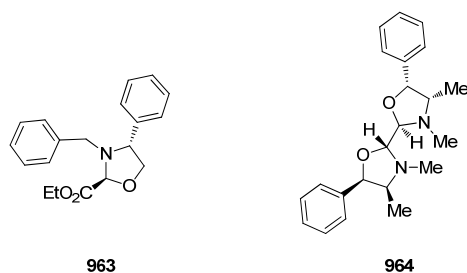


El primer análisis por rayos X de una oxazolidina quiral publicado en 1971 produjo cierta confusión. Los autores comunicaron que la condensación de efedrina y 4-bromobenzaldehído en benceno a reflujo daba como único producto una 2,4-*trans*-oxazolidina.² Sin embargo, diversas observaciones sugirieron que esta configuración podía ser incorrecta y fue revisada en 1983 por Just y *col.*,³ quienes usando las mismas condiciones experimentales demostraron, después del análisis por rayos X, que la configuración era *cis*. Una posible explicación de esta discrepancia estaría en que los primeros autores debieron de cristalizar el diastereoisómero minoritario de una mezcla muy enriquecida en el otro.

La configuración relativa 2,4-*cis*, ahora aceptada, se observa habitualmente bajo diversas condiciones experimentales en la condensación de aldehídos aromáticos o alifáticos con efedrina (**960**), *N*-metil o *N*-bencilfenilglicinol (**961**) y *N*-metilvalinol (**962**).

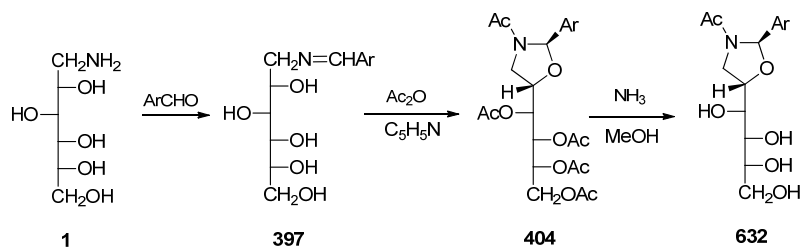


Se han descrito algunas excepciones con respecto a la configuración 2,4-*cis*. Por reacción del metil hemiacetal del glioxilato de etilo con *N*-bencil-fenilglicinol en diclorometano a reflujo y en presencia de tamices moleculares, Pedrosa y *col.*⁴ observaron la formación del isómero 2,4-*trans* (**963**); mientras que la configuración *cis* fue descrita por O'Brien⁵ y Agami⁶ en la condensación del glioxilato con *N*-Boc-efedrina bajo condiciones diferentes. También se propuso una configuración *trans* para el compuesto **964**, obtenido por condensación doble de efedrina con glioxal en tetrahidrofurano-agua.⁷



Estas excepciones pueden ser explicadas por las peculiares estructuras o por las condiciones experimentales. En un amplio estudio, Agami y Rizk mostraron que la condensación con aldehídos aromáticos con grupos electrón-atradores conducía a *trans*-oxazolidinas como productos cinéticos, y que la velocidad de isomerización hacia el isómero *cis*, más estable, dependía del disolvente.⁸

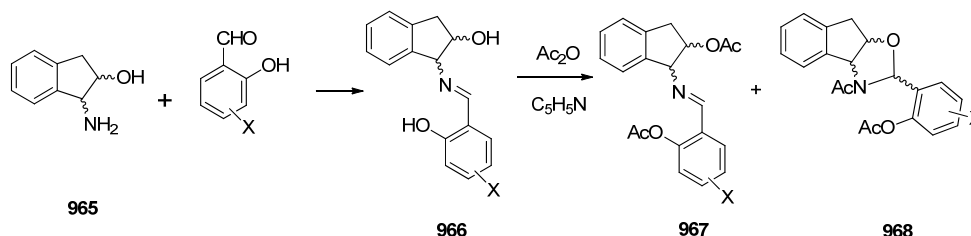
Apenas existen antecedentes sobre la estereoquímica relativa generada entre sustituyentes en C-2 y C-5. El único antecedente sobre la síntesis de oxazolidinas quirales a partir de 1-amino-1-desoxihexitoles con aldehídos aromáticos ha sido publicado por nuestro grupo de investigación.⁹ La condensación con D-glucamina conduce primero a la formación de las correspondientes iminas (**397**), que bajo condiciones acilantes produce *N*-acil oxazolidinas quirales (**404**).



Esquema 3.7.3

En este caso la estereoquímica con la que transcurre la formación de la oxazolidina es 2,5-*trans*. Lo mismo ocurre mayoritariamente en las oxazolidinas derivadas de la *N*-metil-D-glucamina.¹⁰

En todos estos antecedentes los aminopoliolés empleados eran conformacionalmente libres; por ello, en el presente estudio, decidimos emplear un aminopoliol rígido, sin apenas flexibilidad conformacional, el 1-amino-2-indanol. Esperábamos que en su condensación con salicilaldehídos diversamente sustituidos se obtuvieran las correspondientes bases de Schiff. Su posterior acetilación conduciría, posiblemente, a una mezcla de la imina acetilada y/o a la correspondiente oxazolidina, cuya estereoquímica queríamos estudiar (Esquema 3.7.4).

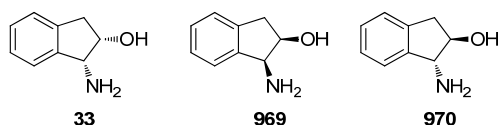


Esquema 3.7.4

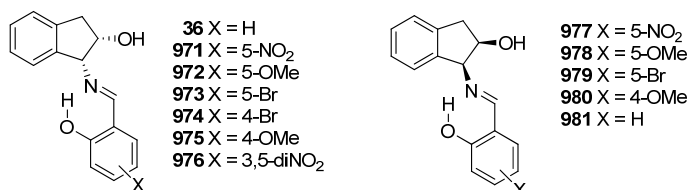
3.7. Iminas derivadas del 1-amino-2-indanol

3.7.2. Síntesis de iminas.

La síntesis de las bases de Schiff se realizaron con los aminopoliolos quirales: (1*R*,2*S*)-1-amino-2-indanol (**33**), (1*S*,2*R*)-1-amino-2-indanol (**969**) y (1*R*,2*R*)-1-amino-2-indanol (**970**). La elección está basada en la disposición relativa de los grupos amino e hidroxilo, que se encuentran en una disposición *cis* en los dos primeros, es decir, muy próximos espacialmente y, en cambio, la disposición *trans* en **970** los mantiene alejados. De esta forma pueden usarse para estudiar cómo afecta la disposición de los grupos a la estereoquímica de las reacciones de ciclación.

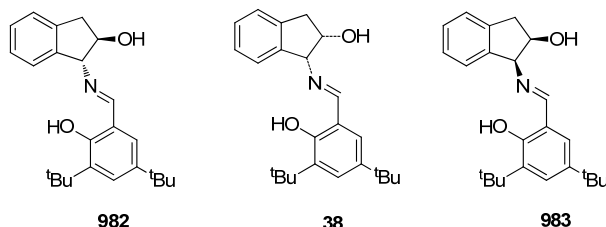


Las condensaciones se realizaron mezclando cantidades equimoleculares del aminopoliol y los correspondientes salicilaldehídos diversamente sustituidos en etanol absoluto. La mezcla se mantuvo en agitación a temperatura ambiente hasta la aparición de un sólido, el cual se filtra, lava con etanol, se seca y se recrystaliza. Así se prepararon los aductos **36,971-981**.



Para aislar la imina del salicilaldehído (**36** y **981**) hubo que realizar la reacción en éter etílico, ya que al hacerla en etanol se formó, además de **36** y **981**, un segundo producto inesperado; por ello, dedicaremos especial atención a esta reacción en el apartado 3.7.6.

También, hemos sintetizado la imina *trans* **982** y hemos utilizado las iminas *cis* enantioméricas **38** y **983**, que además son accesibles comercialmente.



En la Tabla 3.7.1 se muestran los rendimientos obtenidos, aunque no han sido optimizados.

3.7.3. Estructuras en estado sólido.

Las estructuras de estos compuestos están de acuerdo con sus análisis elementales y datos espectroscópicos. El principal problema que nos encontramos reside en la determinación exacta de la estructura, debido a que las bases de Schiff pueden presentar estructura de imina o de enamina, tanto en estado sólido como en disolución; además, la estructura en estado sólido no tiene por qué conservarse en disolución.

Las estructuras en estado sólido han sido determinadas mediante espectroscopía de infrarrojos, aunque *a priori* no es fácil predecirlas con claridad sin el uso de la difracción de rayos X. Esto es debido a que la zona donde aparece la vibración de tensión del enlace C=N de las iminas solapa con la del enlace C=O de las enaminas. Sin embargo, la intensidad de la absorción del enlace C=N suele ser menor que la del enlace C=O, debido a la diferente polaridad de estos enlaces. No obstante, se debe utilizar con precaución esta comparación de las intensidades de las absorciones para asignar estructuras. En las estructuras de enamina se suele encontrar una segunda absorción, de menor frecuencia y de intensidad similar a la anterior, originada por la vibración de tensión del enlace C=C con el que está conjugado el carbonilo. En cambio, en las estructuras de imina aparecen una o dos señales débiles, procedentes de la respiración del anillo aromático.

También se han registrado los espectros Raman para complementar los datos de los espectros IR. En estos espectros las señales del C=N, C=O o C=C aparecen aproximadamente en la misma posición.

En la Tabla 3.7.1 se recogen los máximos de absorción encontrado para los nuevos compuestos, tanto en sus espectros de FT-IR como Raman.

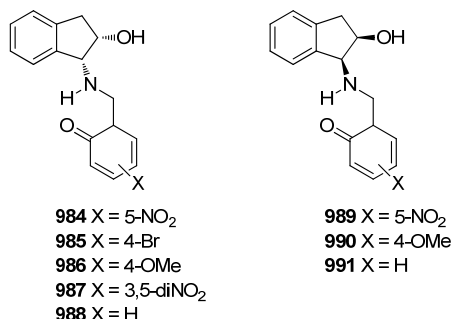
Tabla 3.7.1. Rendimientos y absorciones IR y Raman de **36** y **971-982**.

Comp.	Estruct. ^a	Rto ^b	OH/NH ^c	C=O/C=N ^c	C=C ^c	C=O/C=N ^d	C=C ^d
36	988	28 ^e	3015	1634	1607	1635	--
971	984	91	3174	1655	1611	1655	1603
972	972	75	3362	1647	1623,1588	1639	1619
973	973	51	3330	1648	1627,1605	1638	1625
974	985	62	3174	1642	1597	1641	--
975	986	86	3182	1644	1616	1638	1608
976	987	80	3407,3350	1650	1616	1666	--
977	989	85	3209	1656	1610	1655	1603
978	978	81	3332	1645	1624,1588	1639	1619
979	979	59	3329	1648	1627,1605	1638	1625
980	990	88	3186	1644	1615	1638	1608
981	991	35	3119	1639	1611	1635	--
982	982	78 ^e	3339	1627	1596	1622	1591

^a Estructura en estado sólido; ^b en %; ^c IR en cm⁻¹; ^d Raman en cm⁻¹; ^e Rendimiento en éter etílico.

3.7. Iminas derivadas del 1-amino-2-indanol

La conclusión de este estudio fue que las auténticas estructuras cristalinas de los compuestos **36**, **971**, **974-977**, **980** y **981** son las estructuras de enamina **984-991**, respectivamente.



A continuación se analizan como ejemplos un espectro IR correspondiente a cada tipo de estructura. En la Figura 3.7.1 se muestra el espectro de IR de la enamina **984** y de su enantiómero **989**. Se observan dos bandas casi igual de intensas a 1655 cm⁻¹ y a 1611 cm⁻¹, que se corresponden con las bandas típicas de enamina.¹¹ Como comentamos anteriormente, la primera se puede asignar primariamente a la vibración de tensión del grupo carbonilo, mientras que la segunda correspondería al doble enlace con el que está conjugado. Son bandas muy intensas, más que las bandas de vibración de tensión de los enlaces C-O a 1097 cm⁻¹ y 1045 cm⁻¹, sólo igualadas o superadas en intensidad por las vibraciones de tensión asimétrica y simétrica del grupo NO₂ a ~1544 cm⁻¹ y ~1330 cm⁻¹, respectivamente.¹²

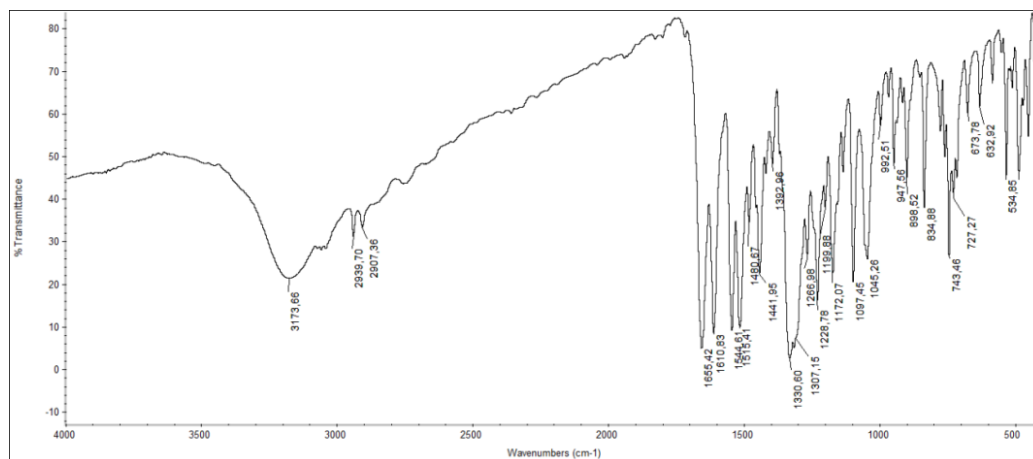


Figura 3.7.1. Espectro IR de las enaminas **984** y **989**.

El espectro del dinitro derivado **987** es muy similar; aparentemente las absorciones a 1651 cm⁻¹ y 1616 cm⁻¹ se muestran más débiles; sin embargo, ello es debido al aumento de intensidad de las absorciones de los grupos nitro que se suman.

En cambio, en el espectro IR de **982** se aprecia una intensidad más baja en las absorciones con respecto al resto de señales, ya que las vibraciones de tensión del enlace C=N a $\sim 1627 \text{ cm}^{-1}$ y del enlace C-O a $\sim 1085 \text{ cm}^{-1}$ tienen intensidades similares.

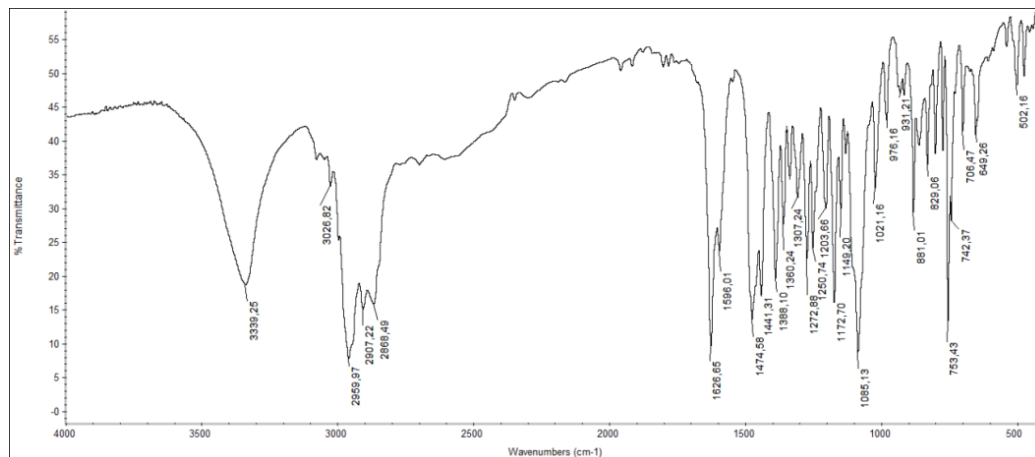


Figura 3.7.2. Espectro IR de la imina **982**.

Para confirmar estas conclusiones conseguimos obtener cristales adecuados de los compuestos **972** y **986-988** y determinar sus estructuras por difracción de rayos X. En las estructuras cristalinas obtenidas se encontró una estructura de imina para **972**, mientras que para los compuestos **986-988** la estructura fue de enamina. La posición exacta del átomo de hidrógeno amínico/enamínico se determinó a partir de los correspondientes mapas de Fourier de diferencias de densidad electrónica para los cuatro refinamientos sin incluir el hidrógeno en el modelo.

La base de Schiff más sencilla es la derivada del salicilaldehído **988**, cuyo mapa de diferencias de densidad electrónica muestra que el protón se encuentra situado sobre el átomo de nitrógeno.

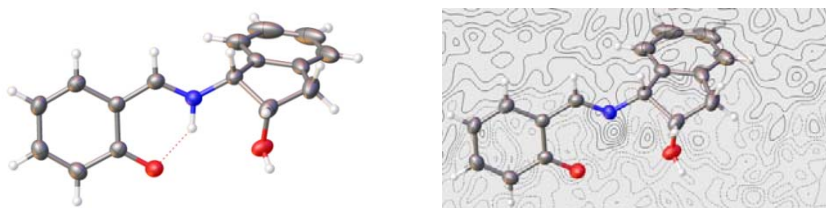


Figura 3.7.3. Estructura de difracción de rayos X y mapa de diferencias de densidad electrónica de **988**.

Al determinarse la estructura de **972** se puso de manifiesto la presencia de una molécula de agua de cristalización en la red cristalina (Figura 3.7.4).

3.7. Iminas derivadas del 1-amino-2-indanol

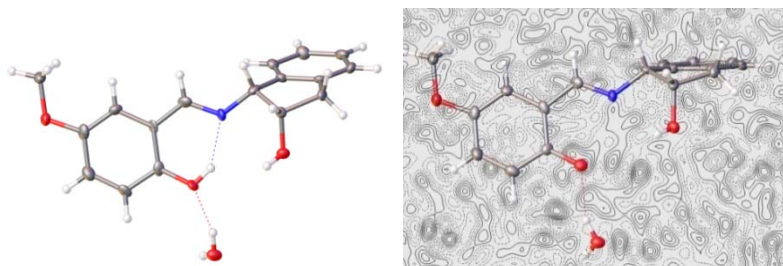


Figura 3.7.4. Estructura de difracción de rayos X y mapa de diferencias de densidad electrónica de **972**.

Las estructuras de imina de **972** y de enamina de **986** se corresponden con las diferencias que muestran sus espectros IR (Figuras 3.7.5 y 3.7.6).

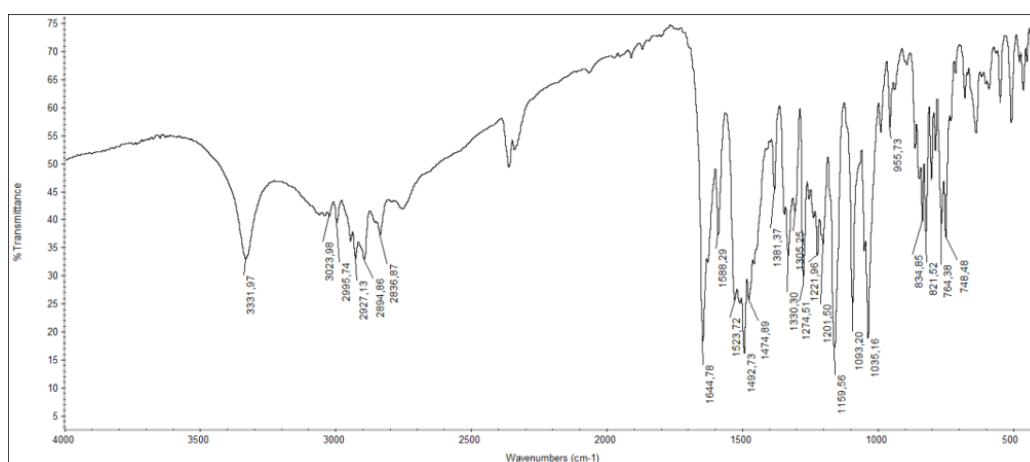


Figura 3.7.5. Espectro de IR del compuesto **978(972)**.

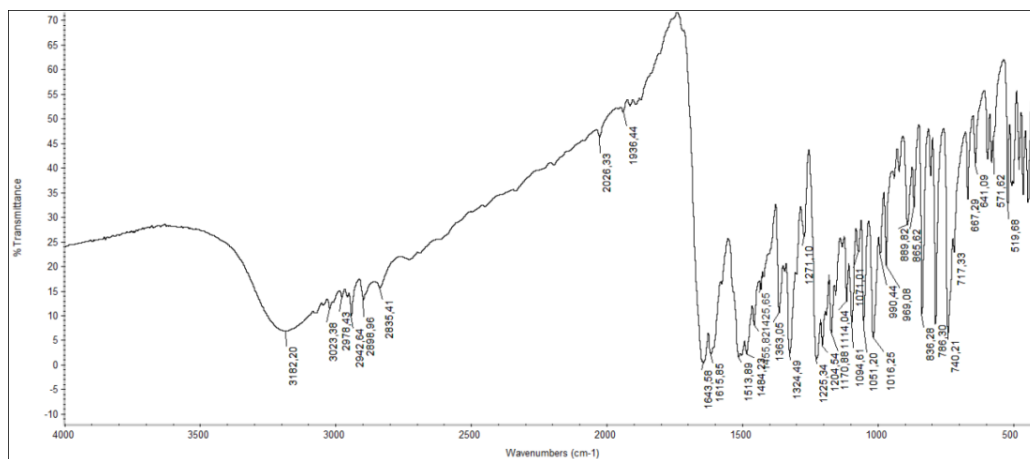


Figura 3.7.6. Espectro de IR del compuesto **986**.

Resulta muy interesante que la única diferencia entre los compuestos **972** y **986** sea la posición que ocupa el grupo metoxi en el anillo aromático y este hecho es determinante para adoptar una estructura de imina (**972**) o una estructura de enamina (**986**).

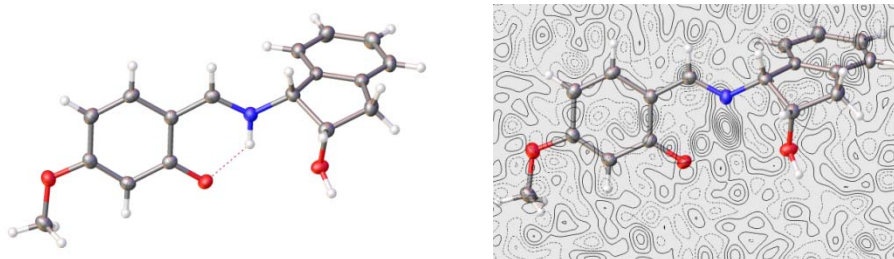


Figura 3.7.7. Estructura de difracción de rayos X y mapa de diferencias de densidad electrónica de **986**.

En ambos casos el grupo metoxi se dispone coplanar con el anillo al que está unido, como muestran sus ángulos diedros: -0.21° en **972** y 0.08° en **986**, de esta forma la deslocalización de un par de electrones del átomo de oxígeno es máxima. En el capítulo 3.8 propondremos una explicación de por qué la posición del sustituyente influye tanto en la estructura adoptada en equilibrio tautomérico.

No obstante, aunque el mapa de Fourier de diferencias de densidad electrónica de **986** muestra el protón situado principalmente sobre el átomo de nitrógeno, se observa una densidad electrónica residual cerca del átomo de oxígeno, indicando que el protón está deslocalizado entre las dos posiciones; es decir, está parcialmente unido a ambos átomos: oxígeno y nitrógeno. Esto sugiere la coexistencia de los tautómeros de imina y de enamina en rápido equilibrio dentro de la red cristalina.

El análisis de difracción de rayos X del dinitro derivado **987** muestra la presencia de dos moléculas en la celda unidad y ambas moléculas tienen estructura de enamina (Fig. 3.7.8).

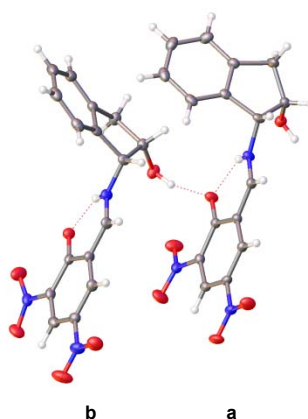


Figura 3.7.8. Estructuras de difracción de rayos X de **987**.

El mapa de diferencias de Fourier sitúa el protón en cada molécula fundamentalmente sobre el átomo de nitrógeno, mostrando que se trata en ambos casos de una estructura de enamina. Pero, al igual que ocurría con **986**, una densidad electrónica residual se sitúa cerca del átomo de oxígeno.

3.7. Iminas derivadas del 1-amino-2-indanol

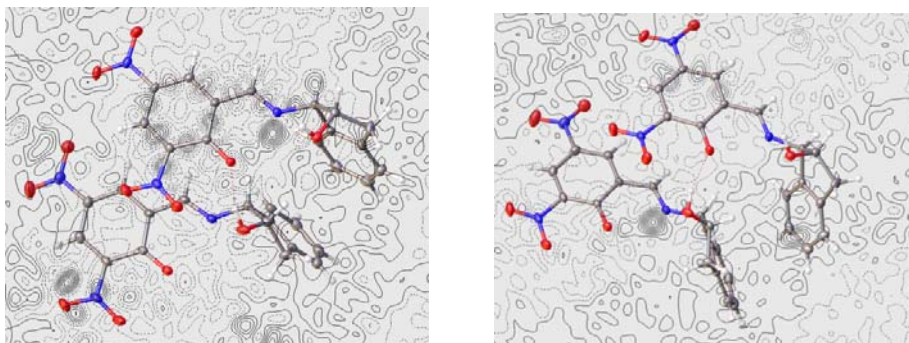


Figura 3.7.9. Mapa de diferencias de densidad electrónica de las dos moléculas de **987**.

Estas dos moléculas se diferencian tan sólo en la conformación que en el cristal adopta el anillo pentagonal del resto de indanol. En concreto, en una de ellas el anillo adopta una conformación aproximadamente E_2 y el ángulo formado por los planos de los dos restos bencénicos es agudo ($\sim 67^\circ$) (Fig. 3.7.10 a). La otra molécula presenta una conformación 2E y el ángulo entre bencenos se vuelve obtuso ($\sim 106^\circ$) (Fig. 3.7.10 b). Los grupos nitro en C-5 son prácticamente coplanares con el anillo 1,3-ciclohexadiénico, mostrando ángulos diedros de 1.62° en la molécula **987a** y 2.85° en **987b**; en cambio, los grupos nitro en C-3 se apartan de la planaridad formando ángulos de 9.66° y -12.60° , respectivamente.

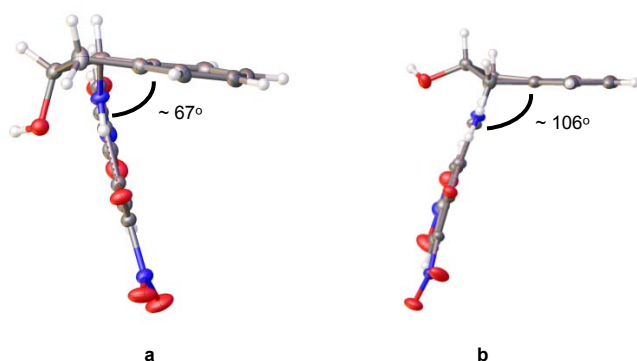


Figura 3.7.10. Conformaciones y disposiciones relativas de los restos aromáticos de **987** en estado cristalino.

En todas las estructuras determinadas se observa un fuerte enlace de hidrógeno intramolecular, formando un anillo de seis miembros cuyas características geométricas se recogen en la Tabla 3.7.2.

Tabla 3.7.2. Enlace de hidrógeno en estado sólido de los compuestos **972** y **986-987**.

Comp.	D-H...A	$d(D-H)^a$	$d(H...A)^a$	$d(D...A)^a$	$\angle(DHA)^b$
972	O-H...N	0.841	1.930	2.633	140.22
986	N-H...O	0.962	1.833	2.597	134.31
987a	N-H...O	0.844	1.910	2.584	136.01
987b	N-H...O	0.902	1.843	2.599	139.95
988	O-H...N	0.840	1.802	2.563	149.78

^a en Å; ^b en $^\circ$.

En la Tabla 3.7.3 se comparan algunas distancias de enlace, procedentes del análisis de rayos X de **972** y **986-987**, con los valores medios de estructuras similares descritas como tautómeros fenolímínicos¹³ y cetoamínicos¹⁴ en la Base de Datos Estructurales de Cambridge (Cambridge Structural Database).

El análisis de las distancias de enlace de **986** y **988** muestra que los valores de d_{C2-C3} y d_{C4-O5} están plenamente de acuerdo con una estructura de enamina. El valor de d_{N1-C2} de **986** se corresponde con esta estructura enamínica, pero el correspondiente valor de **988** se sitúa entre los valores extremos de las estructuras de imina y enamina recogidos en la Tabla 3.7.3.

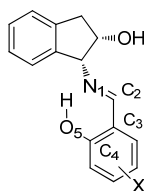


Tabla 3.7.3. Comparación de distancias de enlace^a de **972** y **986-987** con distancias medias^b de estructuras fenolímínicas y cetoamínicas.

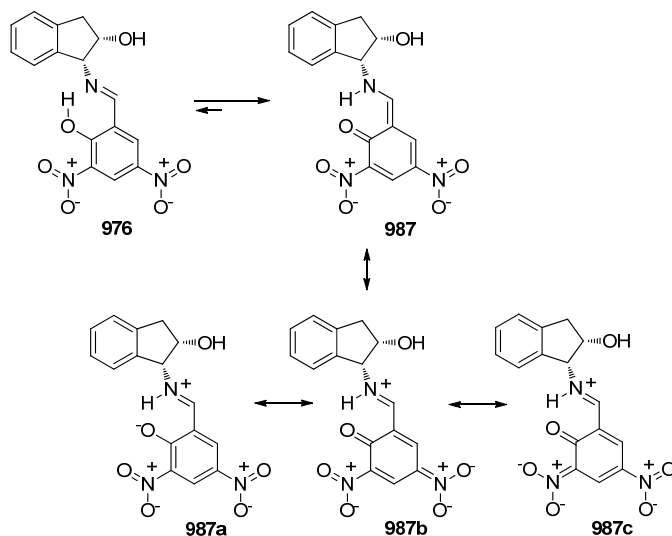
Enlace ^c	Compuesto					Estructura modelo ^d	
	972	986	987a	987b	988	Fenolimina	Cetoamina
N1-C2	1.322	1.310	1.285	1.289	1.299	1.287 (1.266, 1.317)	1.327 (1.303, 1.347)
C2-C3	1.422	1.414	1.439	1.433	1.414	1.445 (1.426, 1.457)	1.407 (1.399, 1.413)
C3-C4	1.443	1.433	1.459	1.454	1.437		
C4-O5	1.309	1.298	1.259	1.263	1.281	1.349 (1.323, 1.399)	1.294 (1.279, 1.301)

^a En Å a 100 K; ^b Determinadas a distintas temperaturas; ^c Numeración de los átomos en el esquema; ^d Valores mínimos y máximos en paréntesis.

Los valores de d_{C2-C3} y d_{C4-O5} de **972** están entre los límites de las correspondientes estructuras de imina y de enamina, pero d_{N1-C2} tiene valores claramente de cetoamina. Es evidente que esta ambivalencia en las distancias de **972** pone de manifiesto la existencia de un equilibrio muy rápido de interconversión entre ambas estructuras, incluso a la temperatura de 100 K, que es a la que se realizó la resolución de la estructura por difracción de rayos X.

El caso de las dos moléculas del retículo cristalino de **987** es singular. Las distancias d_{N1-C2} y d_{C2-C3} se corresponden claramente con una estructura imínica; sin embargo, la corta distancia d_{C4-O5} se corresponde con un enlace C=O. Estos resultados no están de acuerdo con una estructura enamínica neutra como **987** (Esquema 3.7.5), sino con una estructura zwitteriónica como **987a-987c**.

3.7. Iminas derivadas del 1-amino-2-indanol



Esquema 3.7.5

La estructura resonante **987b** debe ser la de mayor peso específico en la descripción global de la estructura, ya que el grupo nitro en posición 3 no es coplanar con el anillo aromático. Por tanto, la deslocalización de la carga negativa sobre dicho grupo en la estructura **987c** debe de ser menos importante que en **987b**. En esta estructura los enlaces en los que están implicados los átomos de oxígeno y de nitrógeno son dobles, N1=C2 y C4=O5; por eso, las distancias medidas por difracción de rayos X para ellos son tan cortas (1.285 Å y 1.289 Å para N=C, 1.259 Å y 1.263 Å para C=O).

También el estudio de los espectros de RMN en estado sólido de ^{13}C y ^{15}N podría permitir asignar una estructura de imina/enamina a estos compuestos, ya que diversos estudios han demostrado que es posible determinar dicha estructura a partir de los desplazamientos químicos de estos núcleos.¹⁵⁻¹⁸

3.7.4. Estructuras en disolución.

Ya comentamos en el capítulo 3.4 que se puede diferenciar entre las estructuras de imina y enamina a través de los espectros de RMN; así, para una estructura de imina observaríamos una señal singlete para el OH fenólico, pero si estuviera en forma de enamina el protón del NH estaría acoplado con los protones de los CHs vecinos. Sin embargo, cómo en disolución existe un rápido equilibrio dinámico las señales registradas serán una promediación en el tiempo de las correspondientes a ambas estructuras. Por ello, el valor de la constante de acoplamiento podría variar entre 0 y un valor máximo de ~14 Hz. No obstante, la magnitud del desplazamiento químico del carbono aromático que soporta el grupo fenólico es un indicativo más fiel de la posición de dicho equilibrio. Normalmente estos se distribuyen entre los

desplazamientos químicos extremos del carbono fenólico de las iminas y el carbonílico de las enaminas (~155 ppm y ~180 ppm respectivamente).^{16,19-22}

En la Tabla 3.7.4 se presentan las señales características de cada uno de los compuestos de los espectros de protón y carbono. Como todos los espectros son similares sólo se han realizado correlaciones bidimensionales COSY y HMQC en alguno de ellos, para poder identificar y asignar los protones y carbonos. A modo de ejemplo se muestran los espectros del compuesto **975** (Figuras 3.7.11 y 3.7.12).

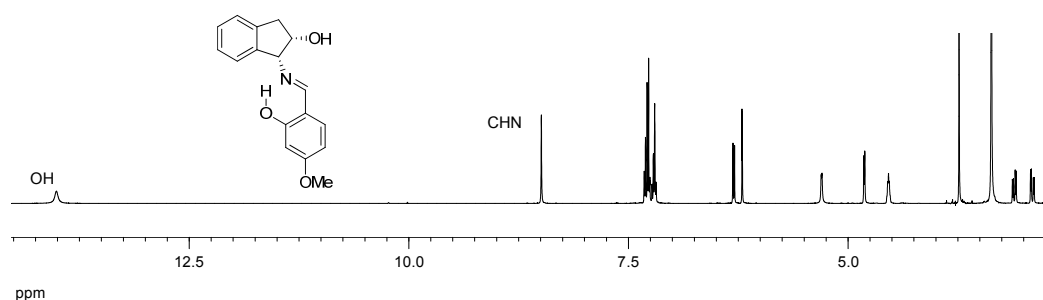


Figura 3.7.11. Espectro de ¹H-RMN del compuesto **975**.

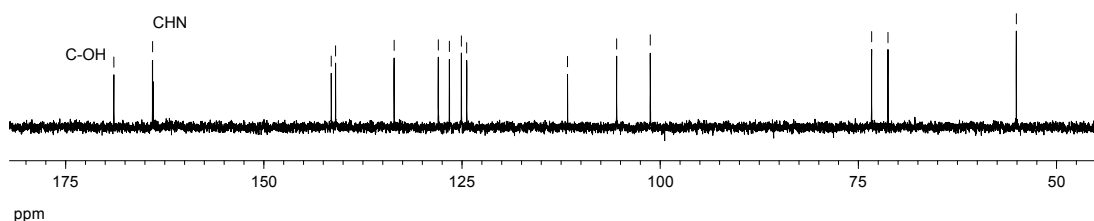


Figura 3.7.12 Espectro de ¹³C-RMN del compuesto **975**.

Tabla 3.7.4. Selección de desplazamientos químicos de RMN en DMSO-d₆ de **36, 971-982**.^a

Comp.	Estruct. ^b	OH/NH ^c	N-CH ^c	C-OH/C=O ^d	N-CH ^d
36	36	13.73s	8.71s	161.80	166.24
971	984	14.49sa	8.94s	178.06	166.86
972	972	13.05s	8.67s	154.62	165.19
973	973	13.92sa	8.68s	161.26	164.54
974	975	14.32sa	8.69s	165.89	165.23
975	975	14.01sa	8.49s	168.92	164.03
976	987	13.86sa	9.10d	169.99	167.97
977	989	14.50sa	8.95s	178.10	166.88
978	978	13.05s	8.67s	154.95	165.53
979	979	13.91sa	8.69s	160.77	164.06
980	980	14.01s	8.49s	168.88	164.03
981	981	13.74s	8.71s	161.41	165.87
982	982	13.96s	8.75s	157.37	167.79

^a δ en ppm; ^b estructura en disolución; ^c ¹H-RMN a 500 MHz; ^d ¹³C-RMN a 125 MHz.

3.7. Iminas derivadas del 1-amino-2-indanol

Aunque en estado sólido a temperatura ambiente la mitad de ellas presentaban estructura de enamina, los espectros de ^1H -RMN en DMSO a temperatura ambiente muestran que en disolución la mayoría parecen adoptar una estructura de imina, ya que el protón $\text{HC}=\text{N}$ no presenta acoplamiento. El compuesto **987** es una excepción, ya que, aunque el protón NH aparece como un singlete ancho, la señal del protón etilénico es un doblete con una constante de acoplamiento elevada ($^3J = 14 \text{ Hz}$), (Figura 3.7.13).

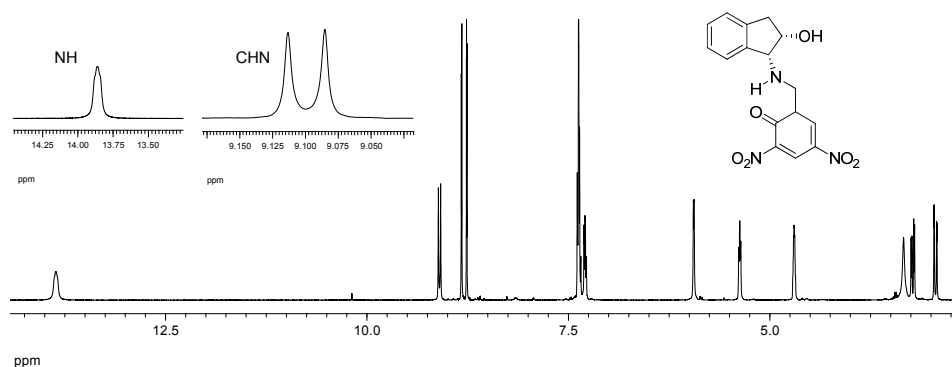


Figura 3.7.13. Espectro de ^1H -RMN del compuesto **987** y ampliaciones.

Sin embargo, si nos fijamos en los espectros de carbono, podemos afirmar que los compuestos **984** y **989** poseen estructura de enamina; ya que, aunque la señal de sus protones etilénicos no muestran constante de acoplamiento, poseen desplazamientos químicos a $\sim 178 \text{ ppm}$; que se corresponden inequívocamente con el de un carbonilo enamínico.

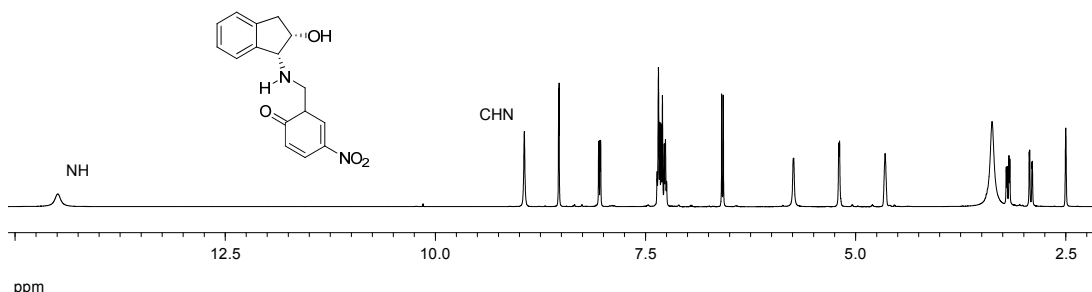


Figura 3.7.14. Espectro de ^1H -RMN del compuesto **984**.

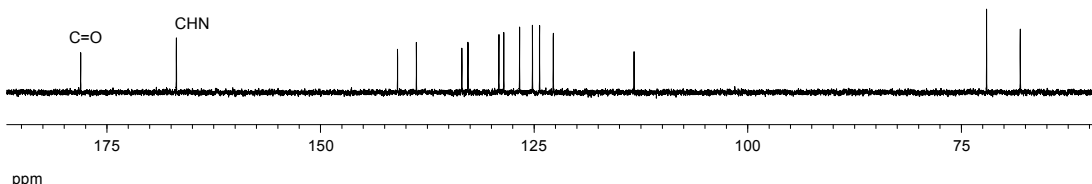


Figura 3.7.15. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto **984**.

No obstante, la asignación de una estructura no es sencilla ya que, al existir en disolución un equilibrio entre las dos formas tautoméricas, los desplazamientos químicos

observados son un promedio (δ_{exp}) de los correspondiente a las formas de imina (δ_i) y de enamina puras (δ_e).

$$\delta_{exp} = n_i \delta_i + n_e \delta_e \quad [3.7.1]$$

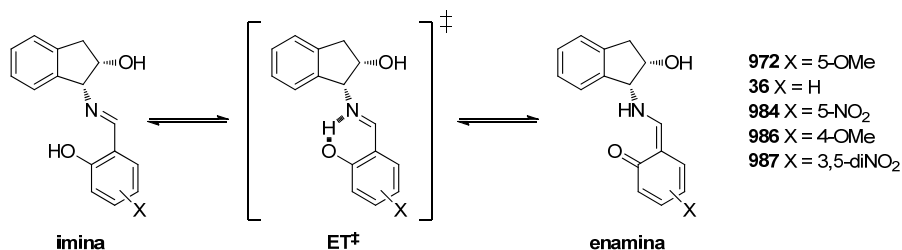
Donde n_i y n_e son las poblaciones de moléculas con estructura de imina y enamina respectivamente. Lógicamente la suma de ambas tendrá que ser 1 ($n_i + n_e = 1$). Lo mismo ocurre con las constante de acoplamiento, las cuales se podrán representar por la ecuación [3.7.2] para el equilibrio tautomérico.

$$J_{exp} = n_i J_i + n_e J_e \quad [3.7.2]$$

Sin embargo, las constantes de acoplamiento son sensibles a la presencia de sustancias ácidas o básicas que al promover el rápido intercambio del hidrógeno pueden permitir que se desacoplen total o parcialmente. Esto explica por qué el compuesto **984** parece tener forma de imina en el espectro de protón, pero se muestra como enamina en el espectro de carbono.

3.7.5. Cálculos teóricos.

Con el objetivo de obtener información de la facilidad con que puede tener lugar la transformación imina-enamina hemos llevado a cabo cálculos teóricos DFT²³ a nivel M06-2X/6-311g(d,p)^{24,25} y hemos utilizado el método SMD²⁶ para simular el efecto del disolvente. Como compuestos modelos hemos utilizado los compuestos **972/978**, **36/981**, **984/989**, **986/990** y **987**; mientras que los compuestos **984**, **986** y **987** presentan estructura de enamina, los compuestos **36** y **972** presentan estructura de imina.



Esquema 3.7.6

En las Tablas 3.7.5 y 3.7.6 podemos ver los valores de energías relativas de los cálculos realizados para las estructuras de imina, de enamina y los correspondientes estados de transición (ET[‡]), tanto en el vacío como en DMSO ($\epsilon = 46.8$).

3.7. Iminas derivadas del 1-amino-2-indanol

Tabla 3.7.5. Energías relativas calculadas en el vacío ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$).^a

Comp.	Imina		ET [‡]			Enamina	
	ΔE	ΔG	ΔE	ΔG	$\tilde{\nu}^{\ddagger b}$	ΔE	ΔG
972/978	0.00	0.00	8.31	6.24	-966.8	6.28	5.63
36/981	0.00	0.00	8.23	5.34	-849.7	6.69	6.51
984/989	0.00	0.00	6.20	3.85	-961.2	4.25	3.96
986/990	0.00	0.00	6.75	4.11	-995.3	4.42	4.47
987	0.00	0.00	4.07	1.64	-957.6	1.36	1.67

^aM06-2X/6-311g(d,p); ^ben cm^{-1} .

Los resultados encontrados en el vacío indican que la forma más estable es la de imina. Estos resultados contrastan con que en algunos de los casos la forma más estable en estado sólido es la de enamina. Puesto que en el vacío no existen interacciones intermoleculares, la estabilidad relativa calculada expresa la estabilidad intrínseca de cada especie. Por tanto, resulta evidente que la inversión de estabilidad al pasar al estado sólido tiene que tener su origen en las interacciones intermoleculares generadas en el empaquetamiento dentro del cristal.

Sin embargo, los resultados en DMSO (Tabla 3.7.6) concuerdan con los observados experimentalmente, donde los compuestos **984** y **987** presentan estructura de enamina. Es decir, que la interacción con las moléculas del disolvente también puede hacer que las estabilidades relativas imina-enamina se inviertan.

Tabla 3.7.6. Energías relativas calculadas en DMSO ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$).^a

Comp.	Imina		ET [‡]			Enamina	
	ΔE	ΔG	ΔE	ΔG	$\tilde{\nu}^{\ddagger b}$	ΔE	ΔG
972/978	0.00	0.00	7.01	4.68	-919.2	3.24	3.84
36/981	0.00	0.00	5.15	3.05	-983.1	2.74	2.89
984/989	0.00	0.00	3.13	1.20	-1056.2	-0.57	-0.10
986/990	0.00	0.00	4.23	2.50	-1099.9	0.73	1.32
987	0.00	0.00	^c	^c	^c	-4.44	-4.05

^aM06-2X/6-311g(d,p) método SMD, ^bEn cm^{-1} ; ^cNo se ha encontrado el estado de transición.

Los cálculos parecen indicar que los donadores de electrones favorecen una estructura de imina y los atractores una estructura de enamina.

El grupo 5-nitro de **984** aumenta la acidez del hidroxilo y disminuye la basicidad del oxígeno carbonílico, favoreciendo una estructura de enamina ($\delta_{\text{C}2} = 178.06$ ppm). En la Figura 3.7.16 se comprueba que la intensa deslocalización del grupo nitro lo hace coplanar con el anillo hexadiénico.



Figura 3.7.16. Estructura calculada de **984**.

Sería de esperar que el efecto de los dos grupos nitro de **987** favorecieran aún más una estructura de enamina y que **987** presentara un valor de δ_{C2} similar al de **984** o superior. Sorprendentemente no es así ($\delta_{C2} = 169.99$ ppm); el motivo reside en que el efecto del segundo grupo nitro está atenuado por el efecto estérico provocado por el carbonilo, que hace que este grupo deje de ser coplanar con el anillo (Figura 3.7.17) y, por tanto, inhiba en gran medida su deslocalización.

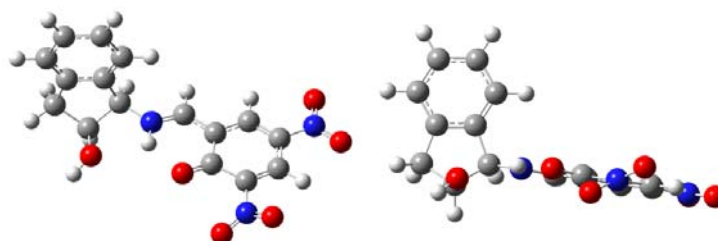


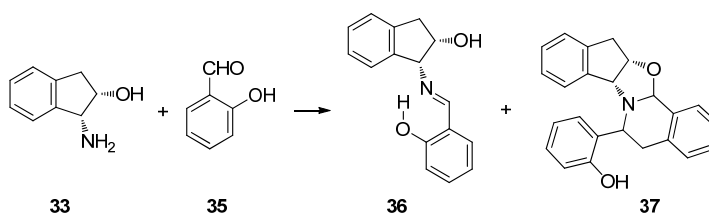
Figura 3.7.17. Estructura calculada de **987**.

La barreras de interconversión entre las dos formas tautoméricas es siempre menor a 6.3 kcal/mol, lo suficientemente bajas como para que estas transformaciones entre ambas estructuras tengan lugar con facilidad y gran velocidad a temperatura ambiente. Esta facilidad de interconversión explica el resultado observado en los mapas de Fourier de diferencias de densidad electrónica, en los que se observan densidades electrónicas para el átomo de hidrógeno compartidas entre los átomos de oxígeno y de nitrógeno; es decir, debe existir un rápido equilibrio dentro de la red cristalina entre los tautómeros de imina y de enamina.

Volvemos a obtener un resultado similar al encontrado para las enaminas derivadas de acetofenonas descritas en el capítulo 3.4; en el vacío las energías de activación en la dirección endotérmica de la interconversión, es decir, al pasar de enamina a imina, son generalmente negativas ($-0.4 \leq \Delta G_e^\ddagger = \Delta G_{TS}^\ddagger - \Delta G_{\text{enamina}} < 0.0$ kcal·mol⁻¹). La estructura del estado de transición prácticamente coincide con la estructura de enamina.

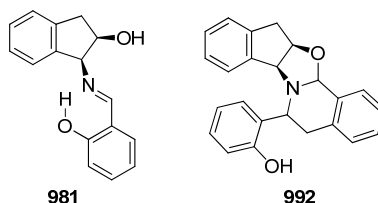
3.7.6. Reacción de 1-amino-2-indanol con salicilaldehído.

Cuando la reacción del (1*R*,2*S*)-1-amino-2-indanol (**33**) se llevó a cabo con salicilaldehído (**35**) en etanol se observó por cromatografía en capa fina, además de la formación de la imina, un segundo producto. La reacción se realizó en las mismas condiciones que las anteriores, sin embargo, en esta ocasión, tras una semana en disolución, no conseguimos que cristalizara, por lo que hubo que llevar la disolución a sequedad formándose un aceite que cristalizó de éter etílico. Se obtuvo una mezcla de cristales blancos y amarillos los cuales al analizarlos por cromatografía en capa fina (eluyente acetato de etilo:éter de petróleo 1:5) mostraron dos manchas con $R_f = 0.25$ y 0.70 , lo que indicaba que se habían formado dos productos distintos. Estos dos productos se consiguieron separar tras distintas recristalizaciones. Así, pudimos confirmar que el sólido amarillo de menor R_f corresponde a la estructura de imina **36**, mientras que los cristales blancos con mayor R_f pertenecen a la estructura **37**, formada por dos moléculas de salicilaldehído (**35**) y una de indanol (**33**) (Esquema 3.7.6).



Esquema 3.7.7

Análogamente, a partir del (1*S*,2*R*)-1-amino-2-indanol hemos obtenido las sustancias enantioméricas **981** y **992**.



Los datos analíticos y espectroscópicos están de acuerdo con las estructuras asignadas a estos dos compuestos. En los espectros de IR la principal diferencia que se observa entre los dos productos estriba en que la imina **36** presenta una absorción a 1634 cm^{-1} , atribuible al doble enlace C=N, mientras que para **37** no existen absorciones en la zona de $2000\text{-}1618\text{ cm}^{-1}$, mostrando la ausencia de enlaces C=N o C=O.

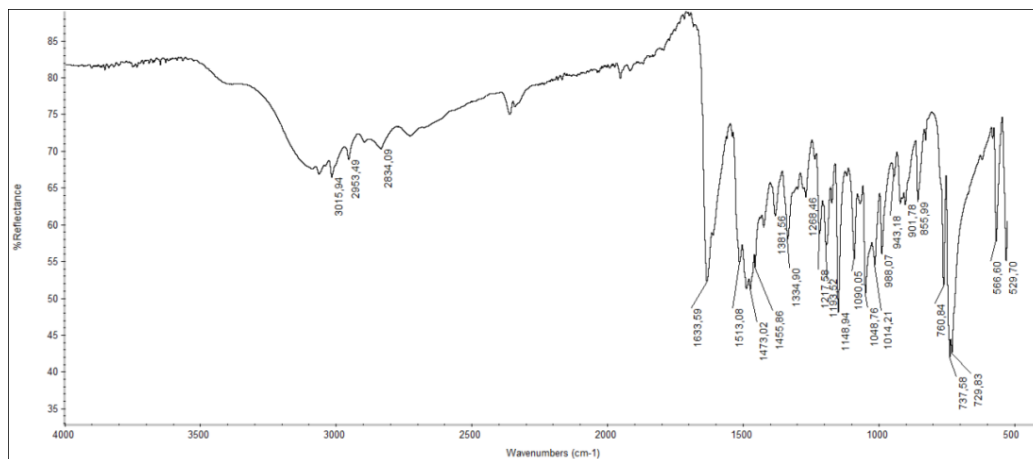


Figura 3.7.18. Espectro de IR del compuesto **36**.

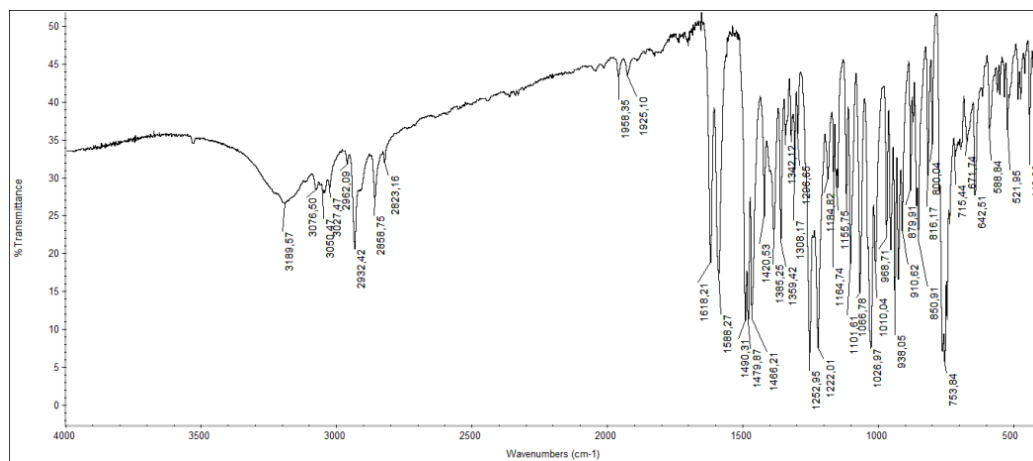


Figura 3.7.19. Espectro de IR del compuesto **37**.

En las Figuras 3.7.20 y 3.7.21 se recogen los espectros de ^1H -RMN y COSY de **37**. En el espectro de protón observamos que la señal a campo más bajo aparece a 9.91 ppm, que debe corresponder al único protón fenólico, ya que se intercambia con D_2O . En la zona de 8.0-6.5 ppm aparecen un total de doce protones, que deben corresponder a tres anillos aromáticos. A campo alto se encuentran los cuatro protones del resto no aromático del indanol.

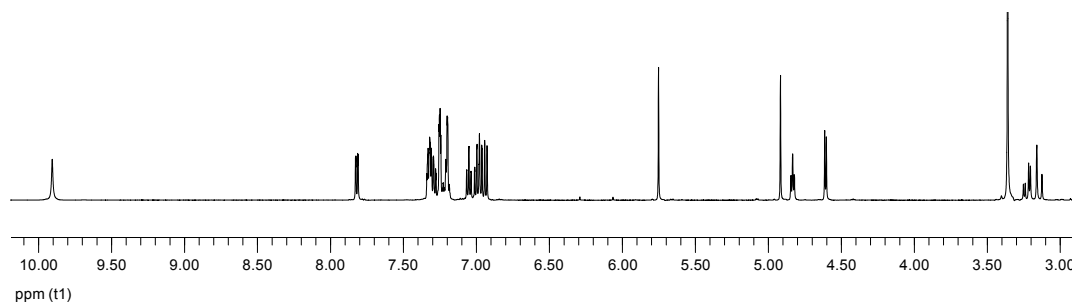


Figura 3.7.20. Espectro de ^1H -RMN de **37** en DMSO-d_6 .

3.7. Iminas derivadas del 1-amino-2-indanol

Una señal muy interesante aparece como singlete a 5.75 ppm, lo que unido a la ausencia de una señal atribuible a la agrupación de imina, HC=N, lleva a la conclusión de que se trata del protón de un carbono saturado. Además, el valor del desplazamiento químico, similar al de las oxazolidinas descritas en los capítulos anteriores, sugiere que **37** debe contener este heterociclo.

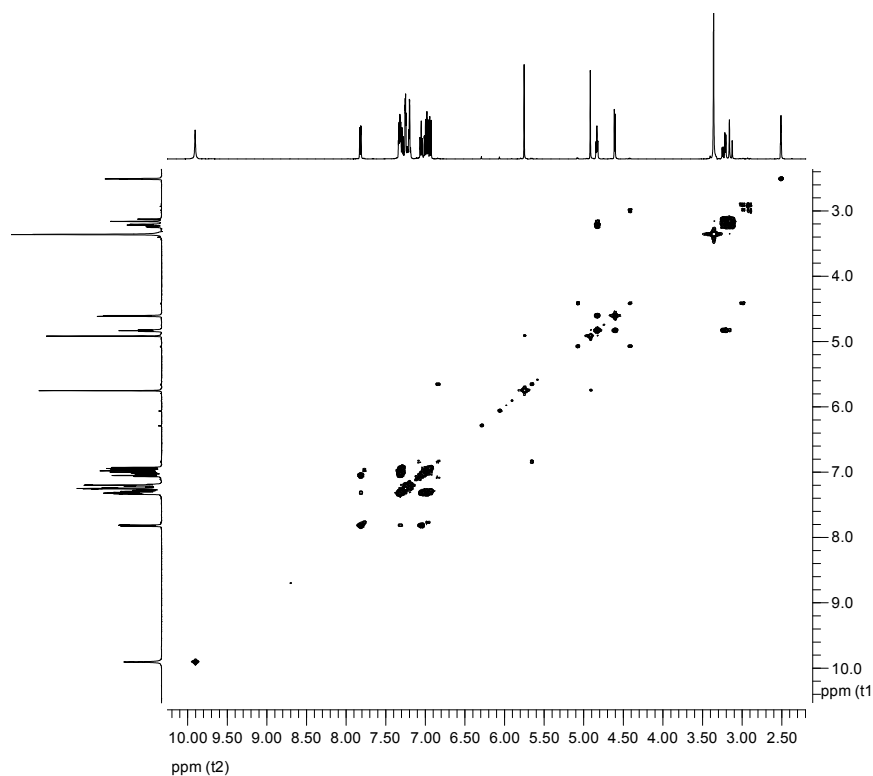


Figura 3.7.21. Espectro COSY de **37**.

Sin embargo, lo más interesante es la presencia de un segundo singlete a 4.92 ppm que, con el apoyo de otros datos espectroscópicos, pudimos asignar a la presencia de un anillo de oxazina.

El recuento de carbonos en el espectro de ^{13}C -RMN de **37**, entre 157-116 ppm, se corresponde con las señales de tres anillos aromáticos. Pero lo más interesante es que el espectro HMQC correlaciona las señales protónicas a 5.75 y 4.92 ppm con las señales de dos carbonos a 86.72 y 81.12 ppm, que se corresponden con carbonos saturados y en el intervalo característico del C-2 de anillos de oxazolidinas y oxazinas (Figuras 3.7.22 y 3.7.23).

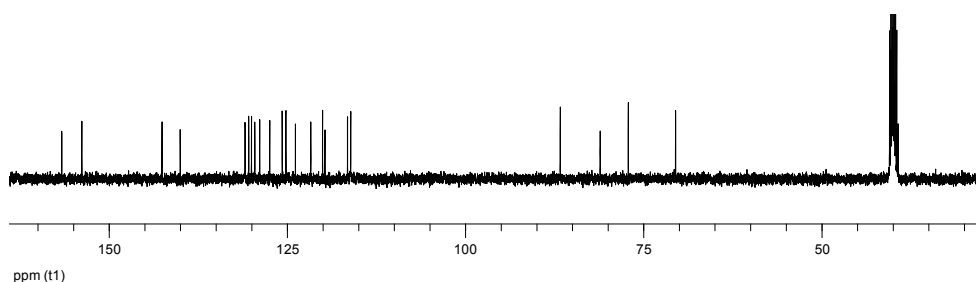


Figura 3.7.22. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto **37**.

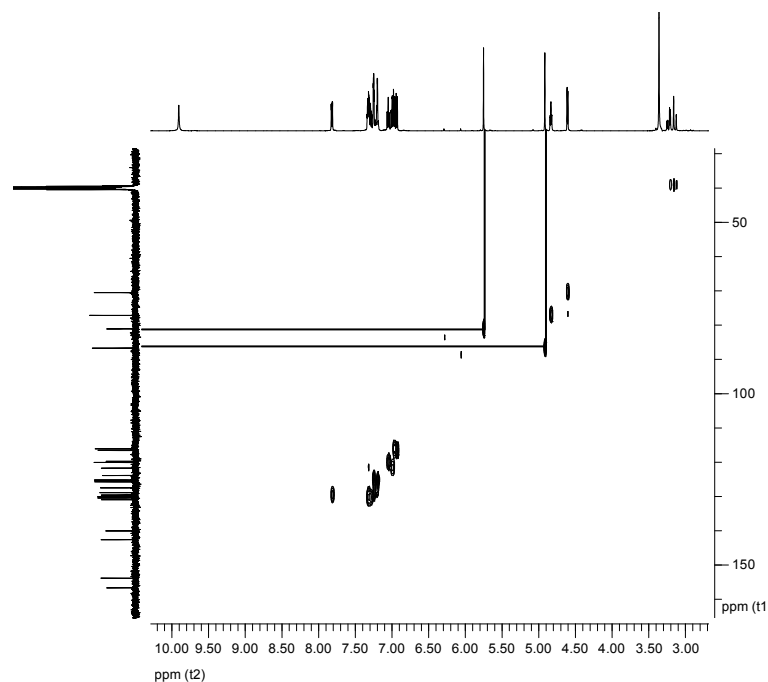


Figura 3.7.23. Espectro HMQC de **37**.

Para confirmar que en la estructura de **37** intervienen un resto de indanol y dos de salicilaldehído, realizamos una determinación del peso molecular registrando su espectro de masas de alta resolución con ionización química. Se observó un pico a m/z 358.1457 u.m.a, que se ajusta a la fórmula empírica $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ (m/z calculado 358.1443 u.m.a) y que se corresponde con el ión $[\text{M}+\text{H}]^+$ de **37**.

Todos estos datos permiten proponer la estructura de policiclos condensados asignada a **37**, en la que se han formado un anillo de oxazolidina y otro de oxazina; en cada uno de estos heterociclos se ha creado un carbono quiral. La fusión de anillos genera una molécula bastante rígida y si el átomo de nitrógeno es piramidal estará impedida su inversión y, en consecuencia, será otro centro de quiralidad. Sin embargo, a partir de los datos espectroscópicos no es posible determinar la estereoquímica de estos tres nuevos centros quirales, que pueden dar origen a ocho (2^3) diastereoisómeros.

3.7. Iminas derivadas del 1-amino-2-indanol

Finalmente, la difracción de rayos X, que ya había desvelado la estructura de la enamina intermedia **36** (Figura 3.7.3), confirmó la estructura propuesta para **37**, y permitió determinar inequívocamente su estereoquímica absoluta (Figura 3.7.24).

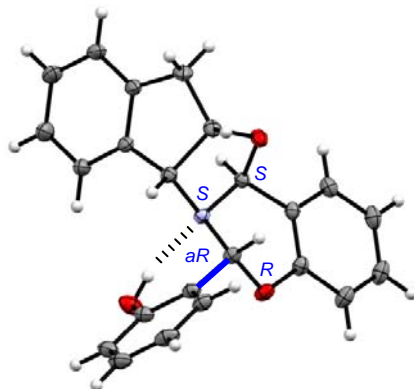


Figura 3.7.24. Difracción de rayos X de **37** con los centros quirales.

Los anillos muestran las siguientes conformaciones:

- el anillo de ciclopentano muestra una conformación E_2 ; es decir, los dos carbonos bencénicos y los dos carbonos saturados que forman el anillo de ciclopentano están situados en un plano, pues su ángulo diedro $\Phi_{C_{15}, C_{19}, C_{18}, C_{17}}$ tiene un valor prácticamente nulo (0.29°).
- el de oxazolidina una conformación 3T_2 y
- el de oxazina adopta una conformación inusual para un ciclo de seis miembros, cinco de ellos están prácticamente en un plano, lo que queda reflejado en los bajos valores de los ángulos diedros $\Phi_{O_2, C_8, C_{13}, C_{14}}$ (2.56°) y $\Phi_{O_2, C_8, C_{13}, C_{14}}$ (9.12°), y el carbono situado entre los átomos de oxígeno y de nitrógeno se coloca por encima de dicho plano.

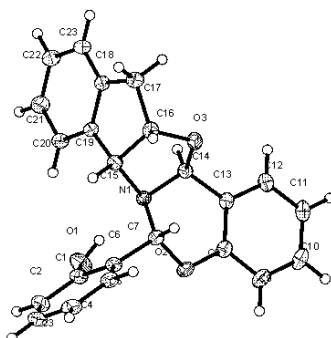


Tabla 3.7.7. Ángulos diedros ($^{\circ}$) experimentales y calculados de **37**.

Ángulos Diedros	Rayos X	Vacío ^a	EtOH ^b
C15, C19, C18, C17	0.293	-1.820	-1.470
O2, C8, C13, C14	-2.562	-3.216	-2.374
C8, C13, C14, N1	-9.124	-6.554	-7.271
C19, C15, C16, O3	-101.525	-105.189	-103.936
C19, C15, N1, C14	77.957	80.813	79.991
C15, N1, C14, C13	161.424	160.689	160.197
O3, C14, N1, C7	-79.041	-80.842	-80.237
N1, C7, C6, C1	44.052	45.921	46.721
O2, C7, C6, C1	-74.031	-72.306	-71.253

^a M06-2X/6-311G(d,p); ^b Método SMD.

El átomo de nitrógeno muestra una fuerte piramidalización, que puede definirse como la diferencia entre la suma de los tres ángulos de enlace que tienen en común el átomo de nitrógeno ($\Sigma\theta^{\circ}$) y la de un sistema planar (360°). La piramidalización calculada ($360^{\circ} - \Sigma\theta^{\circ}$) es de $\sim 35^{\circ}$, algo mayor que la de un sistema tetraédrico ideal como el metano o el ión amonio: 31.5° (Tabla 3.7.8).²⁷ Como consecuencia de la piramidalización y de su falta de inversión el átomo de nitrógeno actúa como otro centro quiral, de estereoquímica absoluta S.

Tabla 3.7.8. Ángulos de enlace ($^{\circ}$) experimentales y calculados^a del átomo de N de **37**.

Ángulos de enlace (θ)	Rayos X	Vacío	EtOH ^b
C15, N1, C7	112.046	113.041	112.43
C15, N1, C14	101.134	102.003	101.903
C14, N1, C7	110.489	110.413	110.351
$\Sigma\theta$	323.669	325.457	324.684
Piramidalización	36.331	34.543	35.316

^a M06-2X/6-311G(d,p); ^b Método SMD.

El diagrama de difracción de rayos X de **37** muestra un puente de hidrogeno entre el hidroxilo fenólico y el átomo de nitrógeno. Los datos geométricos de este puente de hidrógeno se recogen en la Tabla 3.7.9. Este puente de hidrógeno fija la conformación del grupo 3-hidroxifenílico, restringiendo fuertemente su movilidad rotacional y creando una nueva fuente de quiralidad: un eje atropisomérico de quiralidad aR .²⁸

Tabla 3.7.9. Parámetros geométricos del enlace de hidrogeno en estado sólido de **37**.

Comp.	D-H \cdots A	$d(D-H)^a$	$d(H\cdots A)^a$	$d(D\cdots A)^a$	$\angle(DHA)^b$
37	O-H \cdots N	0.892	1.939	2.736	148.3

^a En Å; ^b en $^{\circ}$.

3.7.6.1. Cálculo de la estabilidad de los diastereoisómeros de **37**.

Ya hemos visto que el compuesto **37** presenta dos carbonos quirales nuevos, un nitrógeno piramidal quiral y un eje quiral, debido al puente de hidrogeno intramolecular que fija la conformación; es decir, que en realidad pueden existir un total de dieciseis

3.7. Iminas derivadas del 1-amino-2-indanol

diastereoisómeros posibles (2^4). Mediante cálculos teóricos DFT²³ a nivel M06-2X/6-311g(d,p),^{24,25} utilizando el método SMD²⁶ para simular el efecto del disolvente, hemos estudiado la estabilidad relativa de estos dieciséis diastereoisómeros, tanto en el vacío como en etanol (Figura 3.7.25) para tratar de determinar por qué solo se forma uno de los posibles diastereoisómeros. Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 3.7.10.

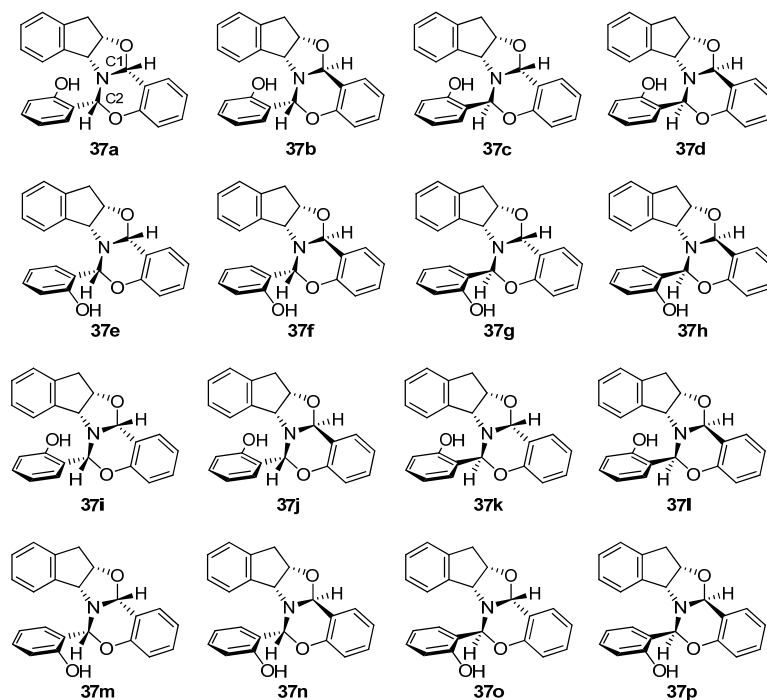


Figura 3.7.25. Estructuras de los dieciséis posibles diastereoisómeros de 37.

Tabla 3.7.10. Energías relativas calculadas ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) de los diastereoisómeros de 37.^a

Comp.	Quiralidad				Vacío		Etanol ^b	
	C1 ^c	C2 ^c	N ^d	Eje ^e	ΔE_{rel}	ΔG_{rel}	ΔE_{rel}	ΔG_{rel}
37a	R	R	S	aR	6.68	6.88	5.95	6.25
37b	S	R	S	aR	0.00	0.00	0.00	0.00
37c	R	S	S	aS	15.40	15.17	13.70	13.58
37d	S	S	S	aS	11.71	11.34	8.84	9.08
37e	R	R	S	aS	12.90	13.45	10.65	10.42
37f	S	R	S	aS	6.91	6.91	5.49	5.51
37g	R	S	S	aR	14.02	13.32	13.84	13.99
37h	S	S	S	aR	12.66	12.26	8.08	8.43
37i	R	R	R	aR	12.16	13.46	10.65	12.40
37j	S	R	R	aR	f	f	16.80	16.04
37k	R	S	R	aS	10.82	10.56	6.91	8.16
37l	S	S	R	aS	11.93	11.31	10.39	10.34
37m	R	R	R	aS	11.66	12.34	11.29	12.33
37n	S	R	R	aS	18.35	17.53	15.10	14.95
37o	R	S	R	aR	4.15	4.85	3.15	4.29
37p	S	S	R	aR	5.93	6.47	6.24	6.03

^a M06-2X/6-311G(d,p); ^b Método SMD; ^c Carbonos quirales; ^d nitrógeno quiral; ^e quiralidad del eje atropisomérico; ^f no se obtiene un mínimo, se transforma en 37a.

Los diastereoisómeros de **37** pueden formar puentes de hidrógeno intramoleculares con el nitrógeno o con el átomo de oxígeno. Los datos geométricos de estos enlaces se recogen en las Tablas 3.7.11 y 3.7.12.

Tabla 3.7.11. Parámetros geométricos de los enlaces de hidrogeno de los diastereoisómeros de **37**.^a

Comp.	D-H...A	d(D-H) ^b	d(H...A) ^b	d(D...A) ^b	<(DHA) ^c
37a	O1-H...N1	0.972	2.021	2.837	140.266
37b	O1-H...N1	0.975	1.937	2.761	140.713
37e	O1-H...O4	0.966	1.981	2.786	139.475
37f	O1-H...O2	0.965	2.144	2.902	134.450
37g	O1-H...O2	0.964	1.989	2.777	137.494
37h	O1-H...O2	0.969	1.812	2.704	154.670
37i	O1-H...O2	0.973	1.743	2.707	170.329
37l	O1-H...O2	0.965	2.176	2.933	134.339
37m	O1-H...O2	0.965	2.055	2.840	137.128
37o	O1-H...N1	0.973	1.952	2.789	142.700
37p	O1-H...N1	0.974	1.935	2.739	138.125

^a M06-2X/6-311G(d,p) en el vacío; ^b En °; ^c En Å.

De todos los diastereoisómeros posibles el más estable, tanto en vacío como en etanol, es **37b**, que es el observado experimentalmente, siendo el resto de los diastereoisómeros hasta ~15 kcal·mol⁻¹ más inestables.

La estructura calculada de **37b** coincide plenamente con la determinada experimentalmente por difracción de rayos X (Figura 3.7.26).

Tabla 3.7.12. Parámetros geométricos de los enlaces de hidrogeno de los diastereoisómeros de **37**.^a

Comp.	D-H...A	d(D-H) ^b	d(H...A) ^b	d(D...A) ^b	<(DHA) ^c
37a	O1-H...N1	0.977	1.971	2.806	141.966
37b	O1-H...N1	0.978	1.929	2.770	142.560
37e	O1-H...O1	0.968	1.971	2.775	139.004
37f	O1-H...O1	0.966	2.253	2.977	130.915
37g	O1-H...O2	0.965	2.113	2.825	129.361
37h	O1-H...O3	0.979	1.752	2.700	161.987
37i	O1-H...O3	0.981	1.692	2.668	172.611
37m	O1-H...O2	0.964	2.823	3.448	123.274
37o	O1-H...N1	1.914	1.914	2.770	144.556
37p	O1-H...N1	0.979	1.908	2.740	141.241

^a M06-2X/6-311G(d,p) en etanol; ^b En °; ^c En Å.

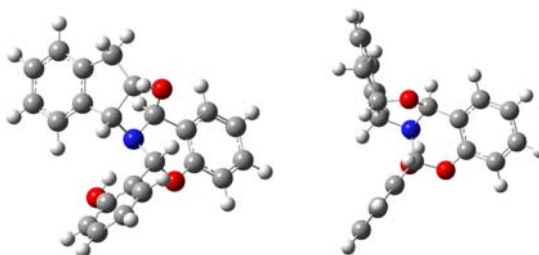


Figura 3.7.26. Estructura calculada de **37b**.

3.7. Iminas derivadas del 1-amino-2-indanol

3.7.6.2. Fortaleza del puente de hidrógeno.

A partir del desplazamiento químico del protón hidroxílico y utilizando la correlación de Schaefer²⁹

$$E_{HB} = -\delta_{\text{exp}} + 3.89 \pm 0.2 = -9.91 + 3.89 \pm 0.2 = -6.02 \pm 0.2 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$$

se obtiene un valor de 6.02 kcal·mol⁻¹ para la fortaleza del puente de hidrógeno de **37b**, y utilizando la relación empírica de Musin y Mariam³⁰ y el valor de $d_{D\dots A}$ determinado por rayos X.

$$E_{HB} (\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}) = -5.554 \times 10^5 e^{-4.12d_{D\dots A}} = -5.554 \times 10^5 e^{-4.12 \times 2.736} = -7.06 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$$

el valor es de 7.06 kcal·mol⁻¹, mientras que con los valores calculados en el vacío y en etanol se obtuvieron los valores de 6.37 y 6.14 kcal·mol⁻¹, respectivamente.

Las energías calculadas para la estructura con puente de hidrógeno de **37b** y sin puente de hidrógeno (**993**), por giro de 180° del enlace fenólico, se recogen en la Tabla 3.7.13 (Figura 3.7.27). Su comparación arroja un valor de ~9 kcal·mol⁻¹ en vacío, pero se reduce hasta ~4 kcal·mol⁻¹ en etanol.

Tabla 3.7.13. Energías relativas calculadas de **37b** y **993**.^a

	Vacío		Etanol ^b	
	ΔE_{rel}	ΔG_{rel}	ΔE_{rel}	ΔG_{rel}
37b	0.00	0.00	0.00	0.00
993	9.79	8.87	4.18	3.66

^a M06-2X/6-311G(d,p), en kcal·mol⁻¹; ^b Método SMD.

La fortaleza del puente de hidrógeno no es muy elevada; sin embargo, es suficiente para contribuir a la estabilización de **37b** y fijar conformacionalmente su estructura.

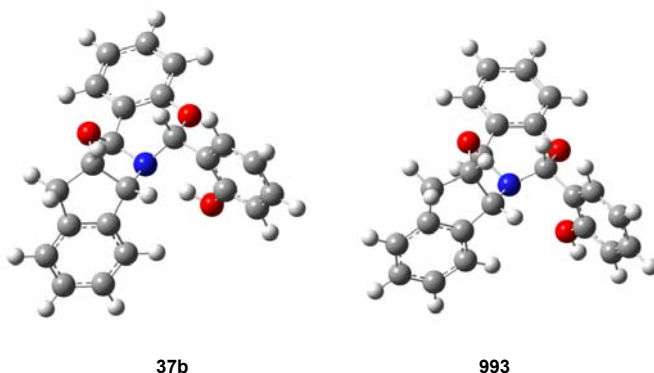


Figura 3.7.27. Estructuras de **37b** y **993**.

3.7.6.3. Mecanismo de formación.

Para poder esclarecer algunos aspectos sobre la formación del compuesto **37b** y optimizar su preparación se realizaron varios experimentos.

a) Ya que el compuesto **37b** contiene los restos de dos moléculas de salicilaldehído por cada molécula de indanol se repitió la reacción de nuevo en etanol, pero ahora con una relación molar indanol (**23**)-salicilaldehído (**35**) 1:2. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina (CCF) y se observó la formación inmediata de **36**; al cabo de cinco días se empieza a detectar el compuesto **37b**.

b) Se realiza la reacción en éter etílico con proporción de reactivo indanol:salicilaldehído 1:2. La reacción se sigue por CCF durante 2 semanas y en ningún momento se observa la formación del compuesto **37b**. Al cabo de este tiempo cristaliza la imina **36**.

c) La reacción se monitorizó por ^1H -RMN en $\text{MeOH-}d_4$ a lo largo del tiempo con una proporción de reactivos 2:1 de salicilaldehído (**35**) e indanol (**23**), respectivamente. En los registros secuenciales se observó que todo el indanol reaccionaba inmediatamente formándose la imina (**36**). Al día siguiente se observan las dos señales de los protones quirales del compuesto **37b** en proporción muy baja a ~ 5.7 y 4.9 ppm. Con el tiempo la proporción entre los compuesto **36** y **37b** aumenta, así a los 40 días podemos ver una proporción de 4:1, respectivamente. No obstante, hay que mencionar que el compuesto **37b** no es muy soluble en metanol por lo que lentamente va cristalizando.

En la Figura 3.7.28 y 3.7.29 se muestran los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de la reacción monitorizada a los 5 minutos y al cabo de 40 días donde se observan las señales características de cada compuesto. A los 5 minutos se observan sólo señales correspondientes a la imina y al salicilaldehído, mientras que a los 40 días también hay señales correspondientes a **37b**.

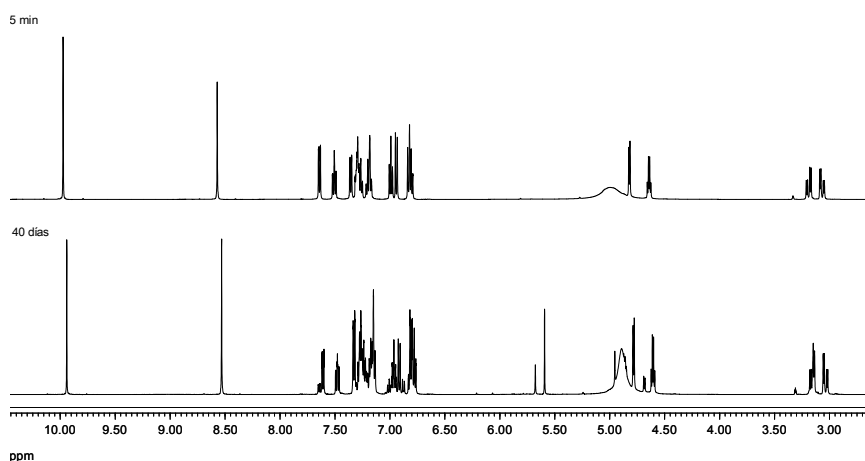


Figura 3.7.28. Seguimiento temporal (^1H -RMN) de la reacción de **33** y salicilaldehído (**35**) en MeOD.

3.7. Iminas derivadas del 1-amino-2-indanol

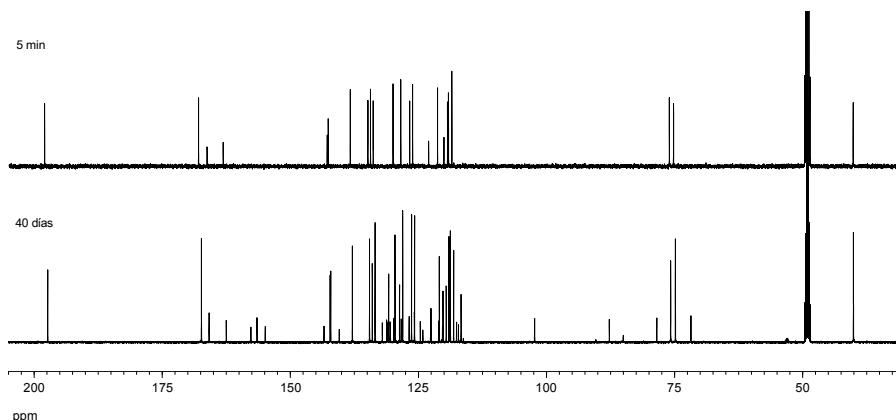
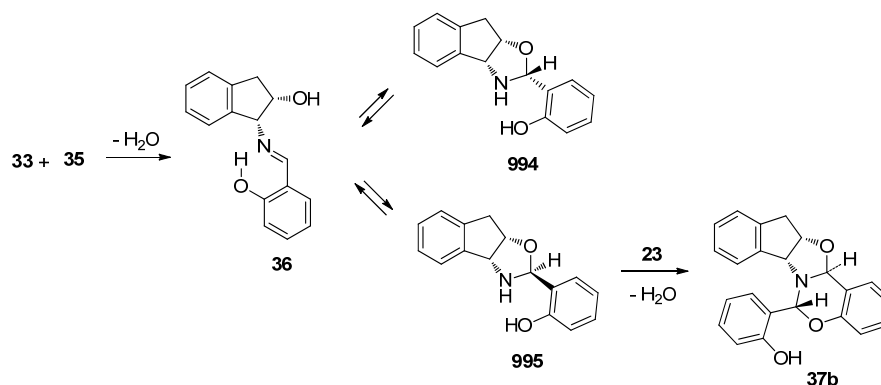


Figura 3.7.29. Seguimiento temporal (^{13}C -RMN) de la reacción de **33** y salicilaldehído (**35**) en MeOD.

Además según pasan los días se observa una señal singlete a 5.6 ppm la cual vemos a través de la correlación HMQC que está unida a un carbono que aparece a 102.3 ppm. Esto a primera vista nos hizo pensar que se podía tratar de la oxazolidina intermediaria, ya que esta señal parecía concordar con el desplazamiento del protón quiral de las oxazolidinas; sin embargo, si miramos los espectros detenidamente observamos que a este nuevo compuesto le acompañan las señales correspondientes a la parte de aromático pero no los de la parte del indanol; es decir, que se debe de tratar de un derivado del salicilaldehído.

d) Por último se monitorizó la disolución en metanol de la imina a la que se le añadió salicilaldehído, observando que hasta la semana no empieza a aparecer el compuesto **37b**.



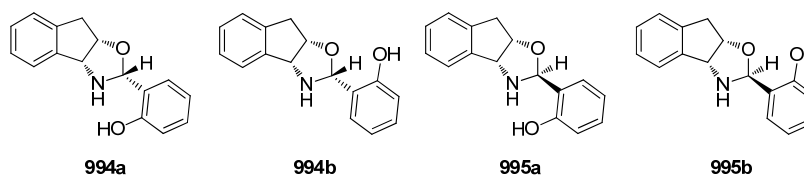
Esquema 3.7.8

Como conclusión de estos experimentos podemos decir que, en primer lugar, se forma la imina **36** y a esta se le une otra molécula de salicilaldehído formando **37b**.

Además, podemos afirmar que es una reacción altamente selectiva ya que el compuesto **37b** es el único observado de un total de dieciséis diastereoisómeros posibles. Todos los intentos realizados hasta la fecha para tratar de obtener análogos de **37b**, diversamente sustituidos en el anillo aromático, han resultado infructuosos.

3.7.6.4. Estudio teórico del mecanismo de reacción.

Hemos realizado cálculos teóricos con objeto de obtener más información de esta reacción. Así, hemos estudiado la facilidad con la que se forma el intermedio con respecto a los reactivos de partida, es decir, de una molécula de indanol con una de salicilaldehído. Las posibles opciones serían que se formara una imina o una oxazolidina. Se han estudiado cuatro estructuras distintas para las oxazolidinas, según que el centro quiral formado sea *R* (**994**) o *S* (**995**) y según que el puente de hidrógeno del OH aromático esté orientado hacia el nitrógeno (**a**) o hacia el oxígeno de la oxazina (**b**).



En la Tabla 3.7.14 se muestran los valores obtenidos para las energías relativas, donde podemos observar que, tanto en vacío como en etanol, la formación de la imina es mucho más favorable que los reactivos de partida por separado; es decir, la reacción es exotérmica. Además, también se puede comprobar que la estructura de imina es menos estable que la de oxazolidina; sin embargo, experimentalmente sólo observamos la formación de la imina **36** y de **37b**.

Tabla 3.7.14. Energías relativas calculadas en kcal·mol⁻¹.^a

Comp.	Vacío		Etanol ^b	
	ΔE_{rel}	ΔG_{rel}	ΔE_{rel}	ΔG_{rel}
33 + 35 - agua	8.70	4.26	13.50	9.38
36	6.04	2.59	6.44	2.91
994a	0.00	0.00	0.00	0.00
994b	1.54	1.06	2.16	2.25
995a	1.55	0.52	3.00	1.87
995b	2.99	1.27	4.22	3.14

^a M06-2X/6-311G(d,p); ^b Método SMD.

Las estructuras **994a** y **995a** serían las más estables, debido probablemente al puente de hidrógeno con el nitrógeno. Las características geométricas de estos enlaces de hidrógeno se recogen en la Tabla 3.7.15.

Por último, se ha calculado la estabilidad que tiene la estructura **37b** con respecto a los posibles intermedios de reacción, que son la imina **36** y las oxazolidinas **994** y **995**. En la Tabla 3.7.16 se muestran los resultados.

3.7. Iminas derivadas del 1-amino-2-indanol

Tabla 3.7.15. Datos geométricos de los enlaces de hidrógeno.

Comp.	D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
36^a	O1-H...N1	0.984	1.767	2.642	146.209
994a^a	O1-H...N1	0.977	1.839	2.711	147.034
994b^a	O1-H...O2	0.969	1.815	2.661	144.120
995a^a	O1-H...N1	0.971	2.000	2.821	140.886
995b^a	O1-H...O2	0.968	1.803	2.643	143.207
36^b	O1-H...N1	0.992	1.728	2.618	147.212
994a^b	O1-H...N1	0.987	1.788	2.677	148.096
994b^b	O1-H...O2	0.974	1.787	2.642	144.718
995a^b	O1-H...N1	0.976	1.978	2.806	141.171
995b^b	O1-H...O2	0.972	1.840	2.666	141.027

^a en vacío; ^b en etanol.

Aunque en el vacío la estructura **37b** no es la más estable, en etanol se vuelve más estable que las estructuras intermedias. La diferencia con respecto a **994a+35** ($0.62 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) no es muy significativa ya que su magnitud cae en el rango de imprecisión del método de cálculo empleado. Sin embargo, la formación de **37b** se ve favorecida por su insolubilidad, al cristalizar del medio de reacción obliga a las demás especies a transformarse en ella para que se mantengan los equilibrios.

Tabla 3.7.16. Energías relativas calculadas en $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$.^a

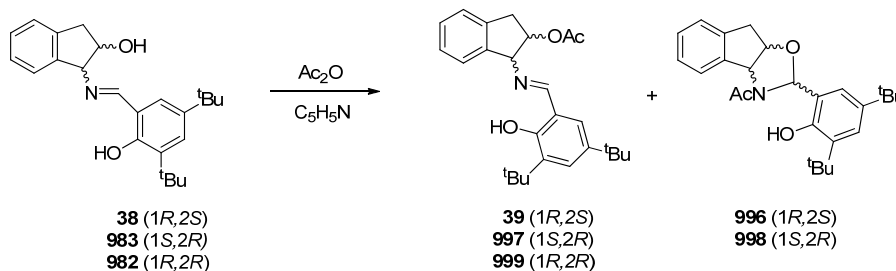
Comp.	Vacío		Etanol ^b	
	ΔE_{rel}	ΔG_{rel}	ΔE_{rel}	ΔG_{rel}
36 + 35	6.04	2.59	8.97	3.53
994a + 35	0.00	0.00	2.53	0.62
994b + 35	1.54	1.06	4.69	2.87
995a + 35	1.55	0.52	5.53	2.49
995b + 35	2.99	1.27	6.75	3.76
37b + agua	0.89	2.42	0.00	0.00

^a M06-2X/6-311G(d,p); ^b Método SMD.

3.7.7. Acetilación de iminas derivadas del indanol.

Se llevó a cabo la acetilación de los compuestos **38**, **982** y **983** con el objetivo de estudiar su posible transformación en *N*-acetil oxazolidinas en condiciones acilantes. Iniciamos el estudio sometiendo a **38** a las condiciones habituales de acetilación. La reacción se llevó a cabo con anhídrido acético en piridina a temperatura ambiente y, al cabo de 24 horas, la disolución se vertió sobre agua-hielo formándose un sólido que se filtró.

El producto bruto resultó ser una mezcla de la imina acetilada **39** y de la *N*-acetil oxazolidina **996**. Por cristalización fraccionada en etanol, primero se aisló **39** como un sólido cristalino amarillo y, después, **996** como cristales incoloros. De la misma forma, partir de **983** obtuvimos sus enantiómeros **997** y **998**.



Esquema 3.7.9

Sin embargo, cuando la reacción se realizó con la imina *trans* **982** tan solo se formó la acetil imina **999**. Probablemente la causa de este comportamiento esté en la disposición *trans* en la que se encuentran el C=N y el OH, que impide el cierre de un anillo de cinco miembros.

Curiosamente, en todos los productos aislados, **39**, **996-999**, el hidroxilo fenólico permaneció sin acetilar. Inicialmente creímos que se desacetilaban durante el tratamiento con agua-hielo utilizado para su aislamiento; sin embargo, como veremos más adelante, el problema reside en el fuerte impedimento estérico al que están sometidos los hidroxilos fenólicos, flanqueados por la agrupación de imina y el voluminoso grupo *tert*-butilo.

3.7.7.1. Determinación estructural.

Las estructuras asignadas a **39** y **996-999** fueron determinadas a través de sus datos analíticos y espectroscópicos. La principal diferencia que se observa en los espectros de infrarrojos reside en que las iminas **39**, **997** y **999** presentan dos bandas de absorción a $\sim 1738\text{ cm}^{-1}$ y $\sim 1627\text{ cm}^{-1}$, pertenecientes a las vibraciones de tensión del C=O de acetato y C=N de imina, respectivamente; mientras que en esa zona las oxazolidinas **996** y **998** tan solo muestran la vibración de tensión del C=O de amida a $\sim 1622\text{ cm}^{-1}$. Como ejemplo, en la Figura 3.7.30 se comparan los espectros de los compuestos **39** y **996**.

Tabla 3.7.17. Rendimientos y absorciones IR de **39**, **996-999**.

Comp.	Rto bruto ^a	Rto Recrist. ^a	C=O ^b	C=N ^b
39	90	45	1739	1627
996		11	1622	
997	91	44	1739	1627
998		10	1623	
999	92	64	1737	1625

^aRendimiento en %; ^b IR en cm^{-1} .

3.7. Iminas derivadas del 1-amino-2-indanol

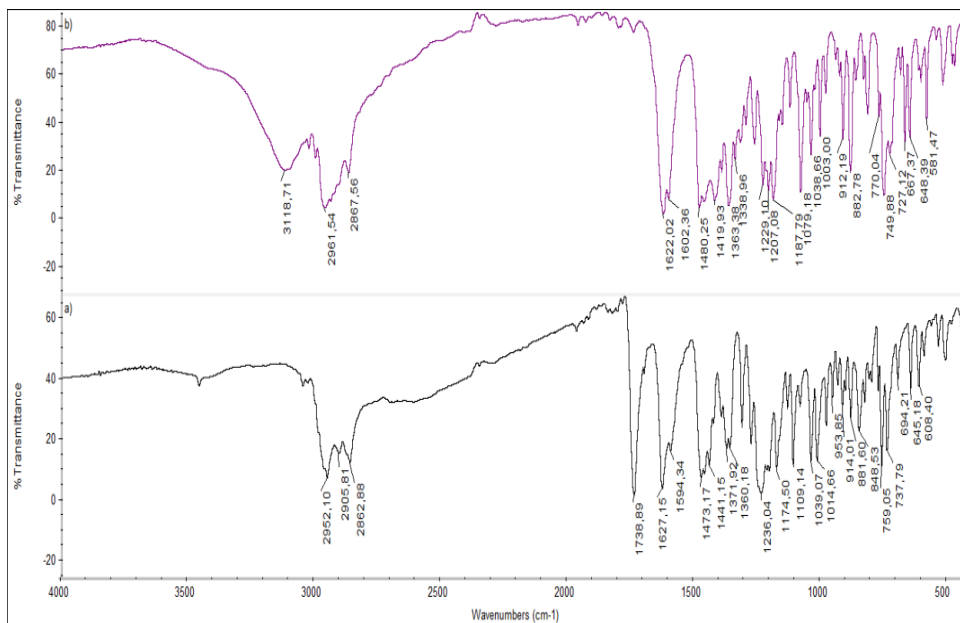


Figura 3.7.30. Espectros de IR: a) imina **39**, b) oxazolidina **996**.

Los datos obtenidos por resonancia magnética nuclear en disolución también nos permitieron diferenciar entre ambas estructuras (Tabla 3.7.18 y 3.7.19). Las asignaciones de señales se realizó mediante las correlaciones bidimensionales COSY y HMQC.

En los espectros de $^1\text{H-RMN}$ de **39**, **997** y **999** podemos observar una señal singlete a 8.5 ppm correspondiente al protón imínico, mientras que las oxazolidinas **996** y **998** muestran el protón del nuevo centro quiral a ~6.6 ppm. La señal del hidroxilo fenólico en las iminas aparece a campo mucho más bajo (~13.6 ppm) que en las oxazolidinas (~9.2 ppm), consecuencia de la existencia de un fuerte puente de hidrógeno intramolecular en las primeras.

Tabla 3.7.18. Selección de desplazamientos químicos de $^1\text{H-RMN}$ de **39**, **996-999**.^a

Comp.	OH	CH=N	C2-H	C1'-H	C2'-H	C3'-H ₂	OAc	NAc
39	13.64	8.52		5.04	5.68	3.32	2.07	
996	9.15		6.63	5.50	5.07	3.35		2.44
997	13.62	8.51		5.04	5.69	3.32	2.06	
998	9.15		6.63	5.50	5.07	3.36		2.45
999	13.25	8.55		4.88	5.45	3.63, 2.93	2.08	

^a En Cl_3CD a 400 MHz.

Tabla 3.7.19. Selección de desplazamientos químicos de $^{13}\text{C-RMN}$ de **39**, **996-999**.^a

Comp.	C=O	C=N	C2	C1'	C2'	C3'	OAc	NAc
39	171.01	167.00		73.17	76.06	36.84	20.97	
996	170.14		86.57	66.61	82.34	37.09		23.22
997	170.97	166.98		73.15	76.05	36.83	20.94	
998	170.26		86.59	66.63	82.34	37.10		23.21
999	170.81	167.31		77.61	81.19	37.14	21.17	

^a En Cl_3CD a 100 MHz.

En los espectros de ^{13}C -RMN las iminas muestran el carbono imínico a ~ 167 ppm, mientras que en las oxazolidinas encontramos C-2 a ~ 87 ppm. En las Figuras 3.7.31 y 3.7.32 se comparan los espectros de protón y carbono de los compuesto **39** y **996**.

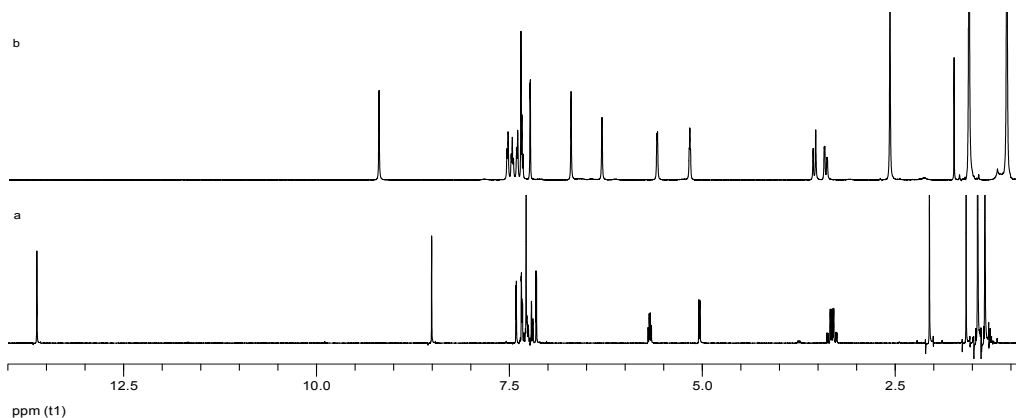


Figura 3.7.31. Espectros de ^1H -RMN en Cl_3CD : a) imina **39**, b) oxazolidina **996**.

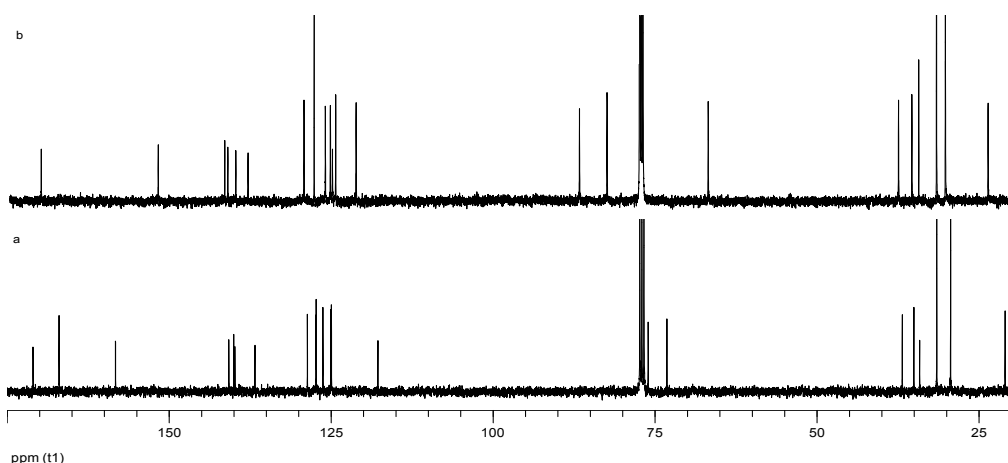


Figura 3.7.32. Espectros de ^{13}C -RMN en Cl_3CD : a) imina **39**, b) oxazolidina **996**.

Además, fue posible la obtención de cristales adecuados para determinar las estructuras de los compuestos **39** y **996** por difracción de rayos X (Figuras 3.7.33 y 3.7.34, respectivamente). El compuesto **39** resultó ser un monoacetilado de la imina **38**; en el que el hidroxilo fenólico no se ha acetilado, obviamente debido a los efectos estéricos. La posición del protón sobre el oxígeno indica una estructura de imina con un puente de hidrógeno intramolecular.

Comparando las distancias experimentales de difracción de rayos X recogidas en la Tabla 3.7.20 con las de la Tabla 3.7.21 comprobamos que coinciden totalmente con los valores esperados para una estructura fenolimínica. Los valores de 1.288 Å y de 1.365 Å se corresponden respectivamente con los enlaces C=N y C-O típicos de una imina.

3.7. Iminas derivadas del 1-amino-2-indanol

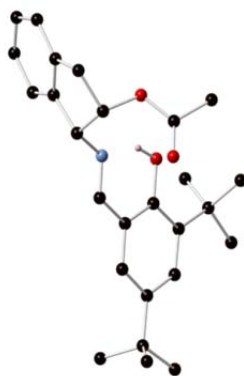


Figura 3.7.33. Estructura por difracción de rayos X de 39.

Tabla 3.7.20. Distancias de enlace (Å) experimentales y calculadas^a de 39.

distancia	Rayos X	Vacio	Piridina ^b
N1-C2	1.288	1.274	1.275
C2-C3	1.451	1.458	1.461
C3-C4	1.420	1.412	1.413
C4-O1	1.365	1.344	1.345
O1-H	0.840	0.995	0.998

^a M06-2x/6-311G(d,p); ^b Método SMD.

A través de la difracción de rayos X pudimos determinar con exactitud la estructura de **996**, confirmando que se trata de una *N*-acetil oxazolidina, y que la estereoquímica absoluta encontrada para el nuevo centro quiral es *R* (**40**). En cambio, el nitrógeno no muestra quiralidad ya que es prácticamente plano, como indica su bajo grado de piramidalización,

$$P = 360 - (120.1 + 128.3 + 109.9) = 1.7^\circ$$

consecuencia de la profunda implicación del par de electrones en la deslocalización con el grupo carbonílico.

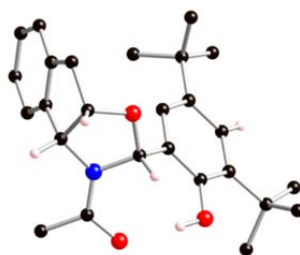


Figura 3.7.34. Estructura por difracción de rayos X de 996 (**40**).

Tampoco en este caso el OH fenólico se ha acetilado y, sorprendentemente, en lugar de presentar un puente de hidrogeno intramolecular de seis miembros con el oxígeno endocíclico, lo presenta con el carbonilo del grupo de amida a través de un ciclo de ocho miembros (Tabla 3.7.21). Este enlace de hidrógeno fija una estereoquímica *Z* para el enlace de amida.

Tabla 3.7.21. Parámetros geométricos de los enlaces de hidrogeno en estado sólido de **39** y **996**.

Comp.	D-H...A	d(D-H) ^a	d(H...A) ^a	d(D...A) ^a	∠(DHA) ^b
39	O-H...N	0.840	1.822	2.577	148.68
996	O-H...O	0.840	1.877	2.661	154.73

^a en Å, ^b en °

3.7.7.2. Formación imina versus oxazolidina.

Hemos realizado una serie de experimento de acetilación de **38** a diferentes temperaturas para ver cómo influye en la proporción de imina y oxazolidina acetiladas formadas. En la Figura 3.7.35 se recogen los espectros de ¹H-RMN de cada uno de los experimentos para su comparación.

- Condiciones de acetilación normales: se acetila la imina **38** en piridina a temperatura ambiente durante 24 horas y después se vierte sobre agua-hielo. La proporción obtenida en el producto bruto de la imina acetilada (**39**) y la oxazolidina acetilada (**996**) es de 5:2, respectivamente.
- Se repite la acetilación de **38** en las mismas condiciones y después se lleva a sequedad, para evitar la presencia de agua. Sin embargo, el producto bruto vuelve a ser una mezcla en las mismas proporciones (5:2) de **39** y **996**. Es decir, de nuevo, los hidroxilos fenólicos no se han acetilado, lo que nos conduce a la conclusión de que los efectos estéricos están imposibilitando la acetilación. Es ampliamente conocido que esta reacción es muy sensible al apiñamiento estérico cuando se genera el intermedio tetraédrico que conduce al acetato.³¹
- Se acetila la imina **38** en piridina a -20 °C durante 24 horas y después se aísla sobre agua-hielo. La proporción encontrada en el producto bruto de **39:996** es 7:1.
- Se acetila la imina **38** en piridina a 70°C durante 2 horas y después se aísla sobre agua-hielo. La proporción encontrada en el producto bruto de **39:996** es 2:1
- Se acetila la imina **38** en piridina a 110-120 °C durante 2 horas y después se aísla sobre agua-hielo. Se encuentra una proporción 1:1 de **39:996**. Además, se observan otras señales, procedentes posiblemente de productos de descomposición como consecuencia de la utilización de temperaturas elevadas.
- Finalmente, para determinar si en las condiciones en que se lleva a cabo la acetilación existe un equilibrio de interconversión entre **39** y **996**, se sometió a **39** a esas condiciones. Tras dos horas a 110-120 °C en una mezcla de piridina y anhídrido acético se aisló sobre agua-hielo. En el espectro de RMN del producto aislado no

3.7. Iminas derivadas del 1-amino-2-indanol

observamos las señales características de **996**, pero encontramos señales nuevas en baja concentración (proporción 4:1), que podrían corresponder a la imina completamente acetilada.

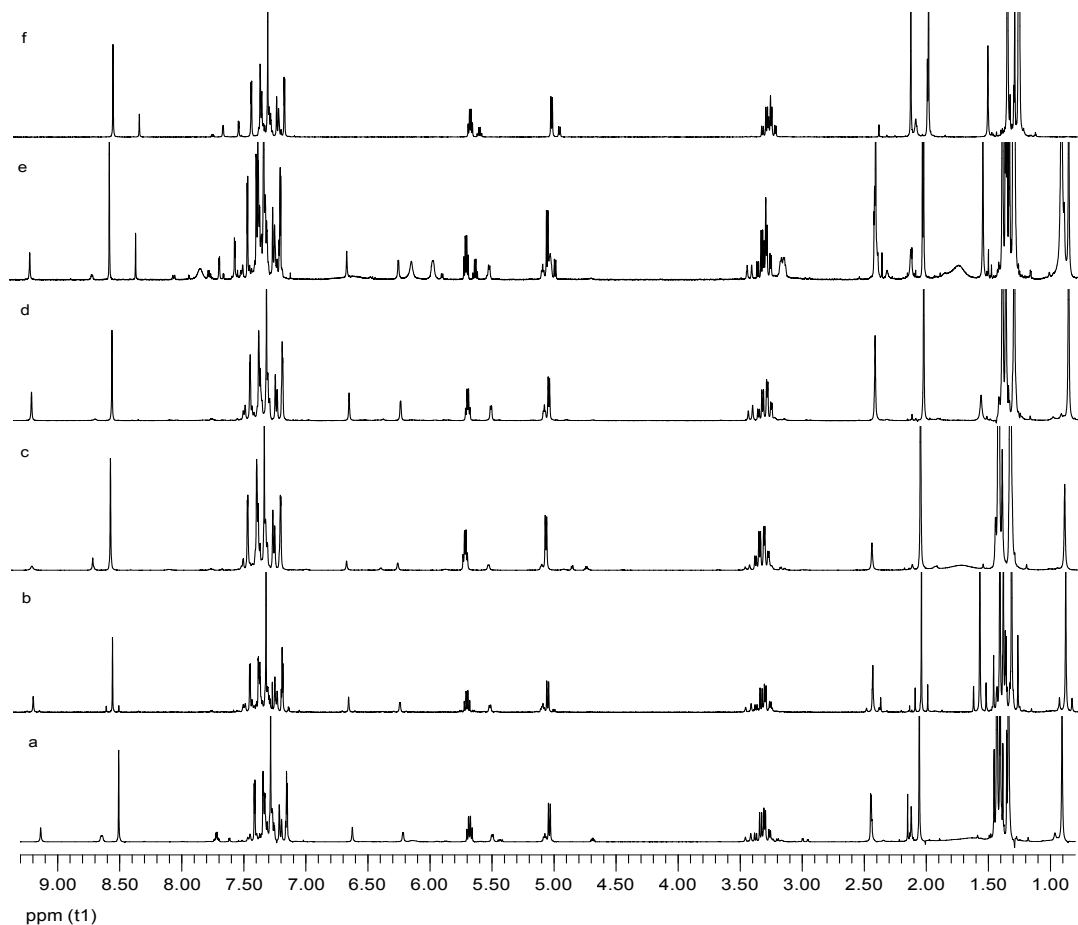
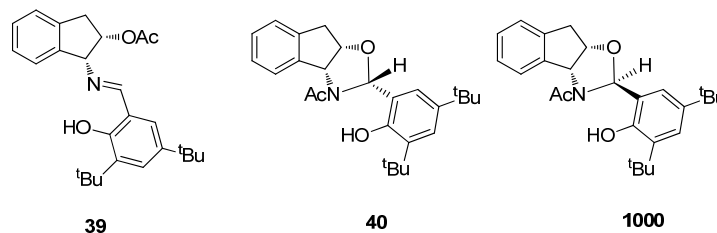


Figura 3.7.35. Espectros de ^1H -RMN en CDCl_3 de los experimentos de acetilación de **38**.

En resumen, podemos concluir que a mayor temperatura se favorece la formación de la oxazolidina con respecto a la imina; este comportamiento parece indicar que la reacción de formación de **39** y **996** está sometida a control cinético.

3.7.7.3. Cálculos teóricos.

Para intentar esclarecer los anteriores hechos experimentales hemos realizado cálculos para conocer la estabilidad de las formas imínica y oxazolínica. En la Tabla 3.7.22 se recogen las estabilidades relativas de las estructuras **39**, **40** (estereoquímica *R*) y **1000** (estereoquímica *S*) calculadas en el vacío y en piridina, disolvente en el que se llevó a cabo la síntesis.



Los resultados muestran la mayor estabilidad de la imina frente a las oxazolidinas y, entre ellas, la de mayor estabilidad es **40**, que coincide con el producto obtenido experimentalmente.

Tabla 3.7.22. Energías relativas calculadas en $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$.^a

	Vacío		Piridina ^b	
	ΔE_{rel}	ΔG_{rel}	ΔE_{rel}	ΔG_{rel}
39	0.00	0.00	0.00	0.00
40	-1.23	1.95	-2.43	1.33
40a	2.46	6.11	1.48	5.81
1000	-1.09	3.14	-2.39	2.27

^a M06-2X/6-311G(d,p); ^b Método SMD.

Resulta sorprendente que el puente de hidrógeno se establezca con el grupo acetamido (**40**), cuando podría hacerlo con el átomo de oxígeno endocíclico a través de un ciclo de seis miembros (**40a**). Sin embargo, los cálculos no dejan lugar a dudas, esta estructura es bastante menos estable que **40**.

Las estructuras calculadas de **39** y **40**, que se muestran en la Figura 3.7.36, coinciden prácticamente con las determinadas experimentalmente por difracción de rayos X.

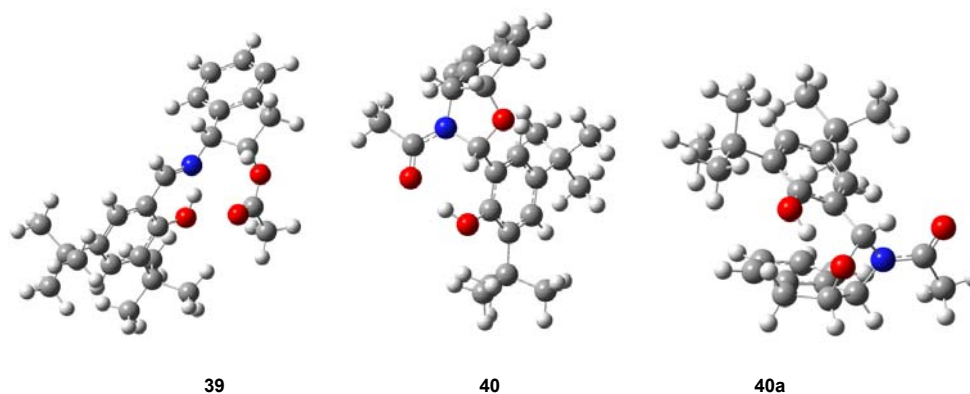


Figura 3.7.36. Estructuras calculadas de **39**, **40** y **40a**.

El hecho de que experimentalmente la imina **39** se forme en mayor cantidad y que la proporción de la oxazolidina **40** aumente con la temperatura podría hacernos creer que la reacción está sometida a control cinético; sin embargo, los cálculos muestran que **39** es más estable que **40**, por lo que en realidad el control de la reacción debe ser termodinámico.

3.7. Iminas derivadas del 1-amino-2-indanol

Tabla 3.7.23. Parámetros geométricos de los puentes de hidrógeno de **39**, **40** y **40a**.

Comp.	D-H...A	d(D-H) ^a	d(H...A) ^a	d(D...A) ^a	∠(DHA) ^b
39^a	O-H...N	0.995	1.674	2.578	148.857
39^b	O-H...N	0.998	1.657	2.570	149.791
40^a	O-H...O	0.977	1.751	2.710	166.297
40^b	O-H...O	0.983	1.683	2.653	168.420
40a^a	O-H...O	0.968	1.779	2.642	146.719
40a^b	O-H...O	0.971	1.747	2.626	148.781

^aVacío; ^bPiridina

Bibliografía

- ¹ R. F. Martínez. *Preparación y aplicaciones sintéticas de iminas y oxazolidinas derivadas de aminoazúcares y aminopolioles*. Tesis Doctoral, Universidad de Extremadura, **2010**.
- ² L. Neelakantan, J. A. Molin-Case, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2261-2262.
- ³ G. Just, P. Potvin, P. Uggowitz, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2923-2924.
- ⁴ C. Andrés, A. Gonzales, R. Pedrosa, A. Pérez-Encabo, S. García-Granda, M. A. Salvado, F. Gómez-Beltran, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4743-4746.
- ⁵ P. O'Brien, S. Warren, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 3431-3444.
- ⁶ C. Agami, F. Couty, C. Lequesne, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3309-3312.
- ⁷ V. Santes, A. Ortiz, A. Gutiérrez, N. Farfan, *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 1277-1286.
- ⁸ C. Agami, T. Rizk, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 537-540.
- ⁹ M. Ávalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, M. E. Ligth, J. C. Palacios, y E. M. S. Pérez, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 661-672.
- ¹⁰ R. F. Martínez, M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, M. E. Light, J. C. Palacios, E. M. S. Pérez, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 6377-6386.
- ¹¹ A. Gómez, P. Borrachero, J. Bellanato, *Carbohydr. Res.* **1984**, *135*, 101-116.
- ¹² K. Nakanishi, P. Solomon; *"Infrared Absorption Spectroscopy"*, 2^a ed. **1997**, Holden- Day, San Francisco, pág. 45.
- ¹³ a) S. V. Lindeman, V.G. Andrianov, S.G. Kravcheni, V. M. Potapov, K. A. Potekhin, Struchkov, T. Yu, *Zh. Strukt. Khim*, **1981**, *22*, 123-124; b) O. S. Filipenko, V. I. Ponomarev, B. M. Bolotin, L. O. Atovmyan, *Kristallografiya*, **1983**, *28*, 889; c) S. M. Aldoshin, L. O. Atovmyan, V. I. Ponomarev, *Khim. Fiz. Sov. (J. Chem. Phys.)*, **1984**, *3*, 787; d) Bregman, L. Leiserowitz, K. Osaki, *J. Chem. Soc.*, **1964**, 2086-2100; 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* **1985**, *26*, 111; g) O. S. Filipenko, L. O. Atovmyan, B. L. Tarnopol'skii, Z. Sh. Safina, *Zh. Strukt. Khim*, **1979**, *20*, 80; h) J. Ondracek, Z. Kovarova, J. Maixner, Jursik, *F. Acta Cryst*,

1993, C49, 1948-1949; i) F. Mansilla-Koblavi, S. Toure, J. Lapasset, M. Carles, H. Bodot, *Acta Cryst.*, **1989**, C45, 451-453; j) T. Inabe, N. Hoshino, T. Mitani, Y. Maruyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1989**, 62, 2245-2251; k) G. P. Moloney, R. W. Gable, M. N. Iskander, D. J. Craik, M. F. Mackay, *Aust. J. Chem.*, **1990**, 43, 99-107; l) T. Inabe, I. Gautier-Luneau, N. Hoshino, K. Okaniwa, H. Okamoto, T. Mitani, U. Nagashima, Y. Maruyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1991**, 64, 801-810; m) V. S. Sergienko, A. E. Mistryukov, V. V. Litvinov, M. I. Knyazhanskii, A. D. Garnovskii, M. A. Porai-Koshits, *Koord. Khim.*, **1990**, 16, 168; n) G.-Y. Yeap, C.-L. Gan, H.-K. Fun, O. B. Shawkataly, S.-G. Teoh, *Acta Cryst.*, **1992**, C48, 1143-1144; o) K. Wokniak, H. He, J. Klinowski, W. Jones, T. Dziembowska, E. Grech, *J. Chem. Soc. Faraday Trans*, **1995**, 91, 77-85; p) E. Kwiatkowski, A. Olechnowicz, B. Kosciuszko-Panek, D. M. Ho, *Pol. J. Chem.*, **1994**, 68, 85; q) F. Mansilla-Koblavi, J. A. Tenon, S. Toure, N. Ebby, J. Lapasset, M. Carles, *Acta Cryst.*, **1995**, C51, 1595-1602; r) J. M. Fernández-G., A. Rodríguez-Romero, K. Pannerselvam, M. Soriano-García, *Acta Cryst.*, **1995**, C51, 1643-1646; s) Y. Elerman, A. Elmali, O. Atakol, I. Svoboda, *Acta Cryst.*, **1995**, C51, 2344-2346; t) J. A. Tenon, M. Carles, J.-P. Aycard, *Acta Cryst.*, **1995**, C51, 2603-2606.

¹⁴ a) V. A. Tafeenko, S. I. Popov, S. V. Medvedev, *Zh. Strukt. Khim.*, **1991**, 32, 106; b) S. V. Lindeman, M. Yu. Antipin, Yu. T. Struchkov, *Sov. Phys. Crystallogr.*, **1988**, 33, 215; c) V. A. Tafeenko, T. V. Bogdan, S. V. Medvedev, A. A. Kozyrev, S. I. Popov, *Zh. Strukt. Khim.*, **1991**, 32, 169; d) V. G. Puranik, S. S. Tavale, A. S. Kumbhar, R. G. Yerande, S. B. Padhye, R. J. Butcher, *J. Cryst. Spectrosc. Res.*, **1992**, 22, 725.

¹⁵ W. Schilf, B. Kamiński, A. Szady-Chelmieniecka, E. Grech, *J. Mol. Struct.*, **2004**, 700, 105-108.

¹⁶ W. Schilf, B. Kamiński, B. Kolodziej, E. Grech, *J. Mol. Struct.*, **2004**, 708, 33-38.

¹⁷ a) G. Wojciechowski, P. Przybylski, W. Schilf, B. Kamiński, B. Brzezinski, *J. Mol. Struct.*, **2003**, 649, 197-205; b) G. Wojciechowski, M. Ratajczak-Sitarz, A. Katrusiak, W. Schilf, P. Przybylski, B. Brzezinski, *J. Mol. Struct.*, **2003**, 650, 191-199; c) B. Kolodziej, P. M. Dominiak, A. Koscielecka, W. Schilf, K. Wozniak, *J. Mol. Struct.*, **2004**, 691, 133-139.

¹⁸ R. Montalvo-González, A. Ariza-Castolo, *J. Mol. Struct.*, **2003**, 655, 375-389.

¹⁹ S. Berger, S. Braun, H.-O. Kalinowski, *NMR Spectroscopy of the Non-Metallic Elements*, Wiley, Chichester, **1996**.

²⁰ S. H. Alarcón, A. C. Olivieri, D. Sanz, R. M. Claramunt, J. Elguero, *J. Mol. Struct.*, **2004**, 705, 1-9.

²¹ W. Schilf, J. P. Bloxidge, J. R. Jones, S.-Y. Lu, *Magn. Reson. Chem.*, **2004**, 42, 556-560.

²² a) W. Schilf, B. Kamiński, A. Szady-Chelmieniecka, E. Grech, *J. Mol. Struct.*, **2005**, 743, 237-241; b) W. Schilf, B. Kamiński, A. Szady-Chelmieniecka, E. Grech, A. Makal, K. Woźniak, *J. Mol. Struct.*, **2007**, 844-845, 94-101.

²³ a) R. G. Parr, W. Yang, *Density-functional theory of atoms and molecules*; Oxford Univ. Press: Oxford, **1989**; b) J.K. Abanowski, J. W. Andzelm, Eds. *Density Functional Methods in Chemistry*; Springer-Verlag: New York, **1991**; c) J. Andzelm, E. Wimmer, *J. Chem. Phys.*, **1992**, 96, 1280-1303; d) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **1992**, 96, 2155-60; e) P. M. W. Gill, B. G. Johnson, J. A. Pople, M. Frisch, *J. Chem. Phys. Lett.*, **1992**, 197, 499-505; f) G. E. Scuseria, *J. Chem. Phys.*, **1992**, 97, 7528-7530; g) C. Sosa, C. Lee, *J. Chem. Phys.*, **1993**, 98, 8004-8011; h) P. J. Stephens, F. J. Devlin, M. J. Frisch, C. F. Chabalowski, *J. Phys. Chem.*, **1994**, 98, 11623-11627.

²⁴ Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.*, **2008**, 215-241.

3.7. Iminas derivadas del 1-amino-2-indanol

²⁵ a) A. D. McLean, G. S. Chandler, *J. Chem. Phys.*, **1980**, *72*, 5639-5648; b) K. Raghavachari, J. S. Binkley, R. Seeger, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.*, **1980**, *72*, 650-654.

²⁶ A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B*, **2009**, *113*, 6378-6396.

²⁷ T. P. Radhakrishnan, I. Agranat *Struct. Chem.* **1991**, *2*, 107-115.

²⁸ a) E. L. Eliel, S. H. Wilen, L. N. Mander *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, N. Y. **1994**; b) M. Oki *The Chemistry of Rotational Isomers* en K. Hafner, J.-M. Lehn, C. W. Rees, P. v. Ragué Schleyer, B. M. Trost, R. Zahradník eds. *Reactivity and Structure Concepts in Organic Chemistry*, Springer-Verlag, Berlín, vol. 30, **1993**.

²⁹ T. Schaefer, *J. Phys. Chem.* **1975**, *79*, 1888-1890.

³⁰ R. N. Musin, Y. H. Mariam, *J. Phys. Org. Chem.* **2006**, *19*, 425-444.

3.8. Efecto electrónico de los sustituyentes en el sistema tautomérico imina-enamina.

3.8.1. Introducción.

En una Tesis Doctoral anterior de nuestro Departamento se llevó a cabo un estudio cuantitativo del efecto que los sustituyentes del anillo aromático ejercen sobre el equilibrio tautomérico de iminas procedentes de salicilaldehídos diversamente sustituidos; pero este estudio quedó limitado tan sólo a las iminas derivadas de TRIS [tris(hidroximetil) aminometano]; es decir, un sustituyente alifático sobre el nitrógeno imínico. Como en los capítulos 3.4 y 3.7 hemos descrito bases de Schiff derivadas de acetofenonas con aminopolioles y de salicilaldehídos con el 1-amino-2-indanol, respectivamente; decidimos aprovechar la oportunidad de realizar sobre ellas un estudio similar al comentado.

Sin embargo, en ambos casos los sustituyentes del nitrógeno siguen siendo alifáticos y nos preguntamos si este estudio podría extenderse a iminas que porten sustituyentes aromáticos en el nitrógeno. Por ello, decidimos preparar también una amplia colección de iminas derivadas de anilinas diversamente sustituidas y someterlas al mismo análisis.

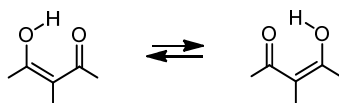
En este capítulo primero se realiza un estudio de las iminas recogidas en los capítulos 3.4 y 3.7, después se describe la síntesis y estudio de 20 iminas derivadas de anilinas y salicilaldehídos y finalmente acabaremos aplicando este estudio a otras iminas descritas en la literatura científica.

3.8.2. Efecto electrónico de los sustituyentes sobre la estructura de las bases de Schiff en disolución y sobre el equilibrio tautomérico imina-enamina.

Ya hemos visto anteriormente que las bases de Schiff derivadas de salicilaldehídos presentan un fuerte puente de hidrógeno intramolecular ($\sim 10\text{-}20 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$).¹ La posición que ocupa el átomo de hidrógeno, unido covalentemente al oxígeno en las fenolimas o al nitrógeno en las cetoenaminas, depende obviamente de la basicidad relativa de ambos átomos: el hidrógeno se unirá al átomo más básico. En este sentido la transferencia del protón se puede interpretar como una reacción ácido-base intramolecular entre un dador (D) y un aceptor (:A), $\text{R-D-H}\cdots\text{:A-R}$.¹ Además, este puente de hidrógeno será tanto más fuerte cuanto menor sea la diferencia de basicidad en disolución (ΔpK_a) o de afinidad protónica en fase gaseosa (ΔPA), lo que se conoce como "principio de igualación de pK_a/PA " (ΔpK_a ó $\Delta PA \approx 0$).² Un ejemplo notable de este principio lo encontramos en el malondialdehído, en el que la transferencia del protón

3.8. Efecto electrónico de los sustituyentes en el sistema tautomérico imina-enamina

intramolecularmente ligado de la forma enólica cíclica y la deslocalización conducen a una estructura idéntica a la inicial (Esquema 3.8.1).



Esquema 3.8.1

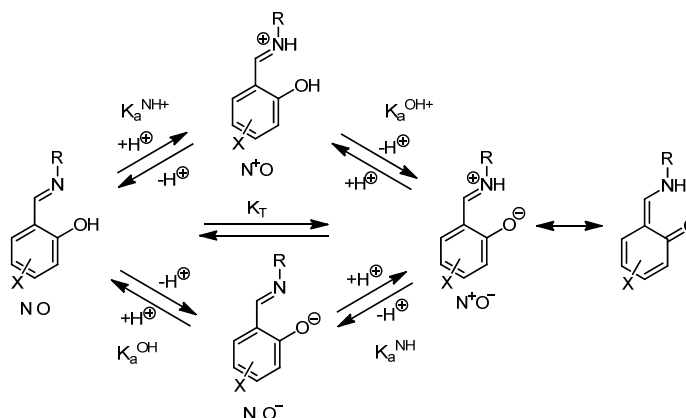
Es obvio que $\Delta pK_a = 0$ y se forma un enlace de hidrógeno muy fuerte ($15-25 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$); en cambio, entre un alcohol y una cetona, $R^1O-H\cdots O=CR^2$, $\Delta pK_a \approx 21-25$ y el enlace resultante es muy débil ($4-5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$).^{2c}

En el caso de las bases de Schiff derivadas de salicilaldehídos ambos centros básicos también se encuentran conectados por un pequeño fragmento molecular o espaciador π -conjugado; se trata de una insaturación perteneciente a un anillo aromático, dando lugar a un tipo de sistema tautomérico especial que recibe el nombre de “puente de hidrógeno asistido por resonancia”.¹ En este caso ambos extremos no son iguales y $\Delta pK_a \neq 0$, por lo que el puente de hidrógeno no es tan fuerte ($2-15 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) como el del malondialdehído.

Por tanto, es necesario conocer cómo afecta el carácter electrónico de los sustituyentes a los átomos de oxígeno y de nitrógeno implicados en el equilibrio tautomérico. Esta basicidad depende a su vez de la densidad electrónica de cada átomo, lo que se refleja en el desplazamiento químico del protón, del átomo de nitrógeno y de los carbonos imínico y fenólico. Aunque existen diversos estudios del efecto de los sustituyentes en el desplazamiento químico de los átomos de hidrógeno y de carbono imínicos en iminas simples,³ sorprende comprobar los escasos o nulos estudios realizados sobre la cuantificación del efecto de los sustituyentes sobre las estructuras de imina-enamina de las bases de Schiff.

Recientemente hemos realizado un estudio de este tipo sobre iminas derivadas de salicilaldehídos.⁴ Los equilibrios tautoméricos en estas bases de Schiff dependen fuertemente de varios factores internos como son su estructura, sustituyentes y enlace de hidrógeno intramolecular, así como de factores externos como la temperatura, luz y disolvente.⁵ Para hacer más fácil el análisis, en nuestro estudio se mantuvo constantes todos los factores (la amina fue siempre TRIS) y sólo se variaron los sustituyentes del anillo aromático de salicilaldehído.⁴

En el Esquema 3.8.2 se representan los equilibrios relacionados con la tautomería fenolimínica-cetoamínica.



Esquema 3.8.2

Las constantes de disociación ácida vendrán definidas por las siguientes expresiones:

$$K_a^{OH} = \frac{[NO^-][H^+]}{[NO]}, \quad K_a^{NH} = \frac{[NO^-][H^+]}{[N^+O^-]} \quad [3.8.1]$$

$$K_a^{NH+} = \frac{[NO][H^+]}{[N^+O]}, \quad K_a^{OH+} = \frac{[N^+O^-][H^+]}{[N^+O]}$$

Por lo que la constante de equilibrio tautomérico K_T podrá expresarse como:

$$K_T = \frac{[N^+O^-]}{[NO]} = \frac{K_a^{OH}}{K_a^{NH}} = \frac{K_a^{OH+}}{K_a^{NH+}} \quad [3.8.2]$$

Se deben considerar los efectos electrónicos que los sustituyentes ejercen sobre el hidroxilo fenólico y sobre el nitrógeno imínico. Suponiendo independientes las agrupaciones fenólica e imínica, podemos describir el efecto de los sustituyentes mediante las ecuaciones de Hammett [3.8.3] y [3.8.4], respectivamente,

$$\log K_a^{OH} = \rho^{OH} \sigma_x^{OH} + a \quad [3.8.3]$$

$$\log K_a^{NH} = \rho^{NH} \sigma_x^{NH} + b \quad [3.8.4]$$

Sustituyendo ambas ecuaciones en la forma logarítmica de la ecuación 3.8.2 se obtiene la expresión [3.8.5], donde $c = a - b$.

$$\log K_T = \log K_a^{OH} - \log K_a^{NH} = \rho^{OH} \sigma_x^{OH} - \rho^{NH} \sigma_x^{NH} + c \quad [3.8.5]$$

Gilli y *col.*⁶ han sugerido que las bases de Schiff derivadas de salicilaldehídos son un ejemplo de sinergia entre la fortaleza del enlace de hidrógeno y el grado de deslocalización π y Krygowski y *col.*⁷ han comunicado que el factor más importante que afecta a la deslocalización

3.8. Efecto electrónico de los sustituyentes en el sistema tautomérico imina-enamina

de electrones π en el espaciador parece ser el efecto de los grupos unidos al anillo, uno de cuyos enlaces forma parte del espaciador. Además, Solà y col.⁸ han establecido que el efecto de los sustituyentes y el efecto de la asistencia de la resonancia al enlace de hidrógeno son mutuamente cooperativos, y es incluso posible establecer que ambos efectos puedan ser tratados como componentes del mismo fenómeno. De esta forma cualquier alteración electrónica se transmite a lo largo del espaciador y del enlace de hidrógeno conduciendo a una nivelación de la densidad electrónica y, por tanto, a tratar de igualar los pK_a de ambos extremos; es decir, a tratar de alcanzar el principio de igualación de los pK_a ($\Delta pK_a \approx 0$)

Por eso, al igual que el efecto que ejercen dos grupos distintos unidos a un anillo aromático sobre una misma función química puede representarse con un mismo valor de ρ , lo que hace aditivos dichos efectos en la ecuación de Hammett, $\log K_{xy} = \rho \sum \sigma_{xy}$ ($\sum \sigma_{xy} = \sigma_x + \sigma_y$), en el caso de los salicilidén derivados podemos aceptar la hipótesis de que $\rho^{OH} \approx \rho^{NH} \approx \rho$, simplificando la ecuación [3.8.5] a la [3.8.6].

$$\log K_T = \rho(\sigma_x^{OH} - \sigma_x^{NH}) + c = \rho\sigma_{ef} + c \quad [3.8.6]$$

donde la diferencia $\sigma_{ef} = \sigma_x^{OH} - \sigma_x^{NH}$, representa el efecto neto o efectivo que sobre todo el sistema tautomérico cíclico deslocalizado ejerce el sustituyente X. Para sustituyentes en la posición 5, $\sigma_x^{OH} = \sigma_{para}^x$ y en la posición 4, $\sigma_x^{OH} = \sigma_{meta}^x$. Análogamente, para sustituyentes en la posición 4, $\sigma_x^{NH} = \sigma_{para}^x$ y en la posición 5, $\sigma_x^{NH} = \sigma_{meta}^x$.

Puesto que el componente básico del efecto de un sustituyente en posición *meta* es fundamentalmente inductivo, mientras que el del situado en *para* está compuesto de efecto inductivo y efecto mesómero, resulta evidente que σ_{ef} en realidad representa básicamente el resultado del efecto mesómero de un sustituyente sobre todo el sistema tautomérico. Un valor negativo de σ_{ef} indica un efecto mesómero positivo o donador de electrones, mientras que un valor positivo implica un efecto mesómero negativo o atractor de electrones.

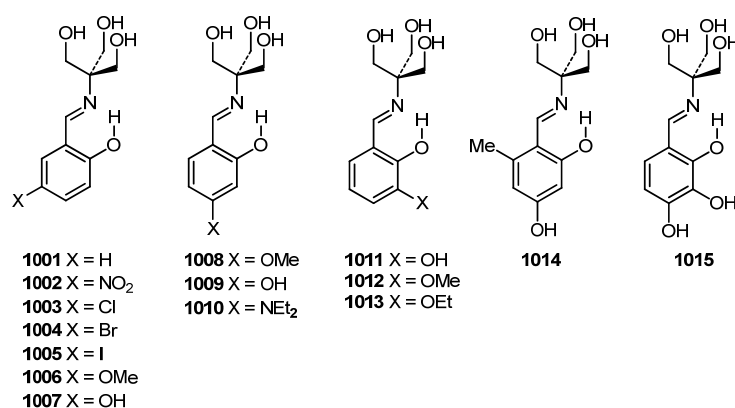
Para varios sustituyentes la ecuación [3.8.6] se transforma en la [3.8.7].

$$\log K_T = \rho(\sum \sigma_i^{OH} - \sum \sigma_i^{NH}) + c = \rho\sigma_{ef}^T + c \quad [3.8.7]$$

Donde ahora $\sigma_{ef}^T = \sum \sigma_{ef}^i = \sum \sigma_i^{OH} - \sum \sigma_i^{NH}$ y c es una constante, en principio, distinta de cero, ya que los extremos del sistema tautómero son distintos. No obstante, para los derivados de TRIS se encontró que $c \approx 0$ ($c = 0.0025$). Sin embargo, para sustituyentes aromáticos c puede tener un valor muy distinto de cero.

Si $\sigma_x^{\text{OH}} \leq \sigma_x^{\text{NH}}$ (o $\sum \sigma_x^{\text{OH}} \leq \sum \sigma_x^{\text{NH}}$) entonces $\sigma_{\text{ef}} \leq 0$, lo que implica que $K_T < 1$ y predomina la estructura de imina; en cambio, si $\sigma_x^{\text{OH}} \geq \sigma_x^{\text{NH}}$ (o $\sum \sigma_x^{\text{OH}} \geq \sum \sigma_x^{\text{NH}}$), entonces $\sigma_{\text{ef}} \geq 0$, $K_T > 1$ y predomina la estructura de enamina.

En las Tablas 3.8.1 y 3.8.2 se recogen los valores de σ_{ef} para diversos salicilidén derivados mono y disustituídos (**1001-1015**) y se relacionan con sus estructuras en estado sólido y en disolución.⁴ Se observa que todos los sustituyentes que tienen valores de $\sigma_{\text{ef}} \leq 0$, fundamentalmente los sustituyentes en la posición 5, presentan mayoritaria o exclusivamente una estructura de imina en disolución. Sin embargo, la estructura de enamina es mayoritaria, o exclusiva, en disolución para valores de $\sigma_{\text{ef}} \geq 0$, fundamentalmente si los sustituyentes se encuentran en la posición 4. Para valores $\sigma_{\text{ef}} \sim 0$ existe cierta ambigüedad en la asignación de una estructura de imina o enamina. Los valores de σ se han obtenido de la bibliografía.⁹



Como era de esperar, no existe correlación entre el efecto de los sustituyentes y su estructura en estado sólido. Las fuerzas de empaquetamiento en el cristal pueden invertir la estructura observada en disolución.

Tabla 3.8.1

Comp.	Sustit.	σ_{OH}	σ_{NH}	$\sigma_{\text{ef}}^{\text{a}}$	σ_{OH}^-	σ_{NH}^+	$\sigma_{\text{ef}}^{\pm \text{b}}$	Estr. Disol.	Estr. Sólido
1001	H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	imina	enamina
1002	5-NO ₂	0.81	0.71	0.10	1.27	0.71	0.56	enamina	enamina
1003	5-Cl	0.24	0.37	-0.13	0.24	0.37	-0.13	imina	enamina
1004	5-Br	0.26	0.37	-0.11	0.26	0.37	-0.11	imina	enamina
1005	5-I	0.18	0.34	-0.16	0.18	0.34	-0.16	imina	zwitterión
1006	5-OMe	-0.28	0.10	-0.38	-0.28	0.10	-0.38	imina	enamina
1007	5-OH	-0.38	0.13	-0.51	-0.38	0.13	-0.51	imina	enamina
1008	4-OMe	0.10	-0.28	0.38	0.10	-0.78	0.88	enamina	enamina
1009	4-OH	0.13	-0.38	0.51	0.13	-0.92	1.05	enamina	enamina
1010	4-NEt ₂	-0.23	-0.72	0.49	-0.23	-1.70 ^c	1.47	enamina	enamina

^a $\sigma_{\text{OH}} - \sigma_{\text{NH}}$; ^b $\sigma_{\text{OH}}^- - \sigma_{\text{NH}}^+$; ^c σ (4-NMe₂).

Debido a la diferente actuación de un sustituyente en una u otra posición, los valores de σ_{ef} en las posiciones 3 y 5 se invierten al pasar a las posiciones 4 y 6, con la consiguiente

3.8. Efecto electrónico de los sustituyentes en el sistema tautomérico imina-enamina

variación en la estructura adoptada en disolución (Tabla 3.8.2). Esto queda reflejado en el drástico efecto que ejercen algunos sustituyentes; por ejemplo, el grupo metoxi en la posición 5 (**1006**) o 3 (**1012**) conduce a estructuras de imina, pero en posición 4 (**1008**) genera una estructura de enamina.

Tabla 3.8.2

Comp.	Sustit.	σ_{OH}	σ_{NH}	σ_{ef}^a	σ_{OH}^-	σ_{NH}^+	$\sigma_{ef}^{\pm b}$	Estr. Disol.	Estr. Sólido
1011	3-OH	-0.38	0.13	-0.51	-0.38	0.13	-0.51	imina	enamina
1012	3-OMe	-0.28	0.10	-0.38	-0.28	0.10	-0.38	imina	enamina
1013	3-OEt	-0.24	0.10	-0.34	-0.24	0.10	-0.34	imina	enamina
1014	4-OH-6-Me	0.07	-0.52	0.59	0.07	-1.23	1.30	enamina	enamina
1015	3-OH-4-OH	-0.25	-0.25	0.00	-0.25	-0.79	0.54	imina	enamina

^a $\sigma_{OH} - \sigma_{NH}$; ^b $\sigma_{OH}^- - \sigma_{NH}^+$.

Pueden hacerse predicciones acerca de la estructura predominante en disolución de nuevas sustancias no preparadas anteriormente; de hecho, algunos de los compuestos incluidos en la Tabla 3.8.2 fueron sintetizados con ese fin.

La conclusión más importante que se extrae de todo lo expuesto anteriormente es que no sólo el carácter electrónico de un sustituyente es el responsable de la estructura de imina o enamina que adoptan los salicilidén derivados sino que es igualmente importante la posición que ocupa con respecto al sistema tautomérico.⁴

Por otro lado, se pueden utilizar las ecuaciones 3.8.6 y 3.8.7 para realizar estudios cuantitativos sobre el efecto de los sustituyentes sobre el equilibrio tautomérico; pero para ello debemos encontrar un método para determinar los valores de las constantes de dicho equilibrio (K_T). Para ello podemos utilizar los datos espectroscópicos derivados de los espectros de ¹H y ¹³C-RMN.

Ya indicamos en el apartado 3.7.4 que al existir en disolución un equilibrio entre las dos formas tautoméricas, los desplazamientos químicos observados son un promedio (δ_{exp}) de los correspondiente a las formas de imina (δ_i) y de enamina "puras" (δ_e). Donde n_i y n_e son las poblaciones de moléculas con estructura de imina y enamina, respectivamente.

$$\delta_{exp} = n_i \delta_i + n_e \delta_e \quad [3.8.8]$$

$$n_i + n_e = 1 \quad [3.8.9]$$

Estas ecuaciones pueden usarse para hacer una estimación de las poblaciones tautoméricas, asumiendo que se conocen los valores de δ_i/δ_e . Así:

$$n_i = (\delta_e - \delta_{exp}) / (\delta_e - \delta_i) \quad [3.8.10]$$

$$n_e = (\delta_{\text{exp}} - \delta_i) / (\delta_e - \delta_i) \quad [3.8.11]$$

La constante de tautomerización del equilibrio imina-enamina, definida como $K_T = [\text{enamina}]/[\text{imina}] = n_e/n_i$, vendrá determinada por:

$$K_T = n_e/n_i = (\delta_{\text{exp}} - \delta_i) / (\delta_e - \delta_{\text{exp}}) \quad [3.8.12]$$

Esta ecuación es similar a la utilizada por Alarcón y col.⁵⁰ Las constantes pueden calcularse escogiendo valores apropiados de δ_i/δ_e que representen estructuras de imina o enamina "puras". Este es precisamente el punto débil y controvertido en este tipo de estimaciones.

3.8.3. Efecto electrónico de los sustituyentes en iminas derivadas de acetofenonas y aminopoliolés.

Hemos utilizado los datos espectroscópicos recolectados en la Tabla 3.8.3 para las iminas **738-745**, descritas en el capítulo 3.4, para realizar un estudio sobre el efecto electrónico que los sustituyentes ejercen sobre el equilibrio tautomérico y sobre el desplazamiento químico de los átomos que componen el sistema tautómero.

Tabla 3.8.3. Datos espectroscópicos de ¹H y ¹³C-RMN de **738-745**.^a

Comp.	X	σ_{OH}	σ_{NH}	σ_{ef}^b	δ_{CN}	δ_{OH}	δ_{C2}	K_T^c	$\log K_T^c$	K_T^d	$\log K_T^d$
738	H	0.00	0.00	0.00	172.66	16.66	164.83	0.54	-0.27	0.84	-0.08
739	5-Br	0.26	0.37	-0.11	172.51	16.98	165.63	0.63	-0.20	0.94	-0.03
740	5-OMe	-0.28	0.10	-0.38	171.92	15.79	157.53	0	∞	0.24	-0.61
741	5-Cl	0.24	0.37	-0.13	172.49	16.93	165.01	0.56	-0.25	0.86	-0.07
742	5-NO ₂	1.27 ^e	0.71	0.56	176.14	16.61	178.41	∞	--	14.92	1.17
743	5-F	0.15	0.34	-0.19	171.84	16.35	160.49	0.17	-0.78	0.43	-0.37
744	5-Br, 3-NO ₂	1.50	1.64	-0.14	175.74	16.67	165.33	0.60	-0.22	0.90	-0.05
745	4,5-(OMe) ₂	-0.18	-0.18	0.00	171.06	16.50	166.91	0.82	-0.09	1.12	0.05

^a En DMSO-d₆; ^b $\sigma_{\text{ef}} = \sigma_{\text{OH}} - \sigma_{\text{NH}}$; ^c $\delta_e = 178.41$ ppm, $\delta_i = 157.53$ ppm; ^d $\delta_e = 180.12$ ppm, $\delta_i = 152.00$ ppm; ^e σ_{OH}^- .

Inicialmente, al no disponer de datos sobre iminas derivadas de acetofenonas para la ecuación 3.8.12, hemos utilizado el valor máximo, $\delta_e = 178.41$ ppm, y el mínimo, $\delta_i = 157.53$ ppm, encontrados para **738-745**. Así, al utilizar la ecuación:

$$\log K_T = \log \frac{\delta_{\text{exp}} - 157.53}{178.41 - \delta_{\text{exp}}} = \rho \sigma_{\text{ef}} + c \quad [3.8.13]$$

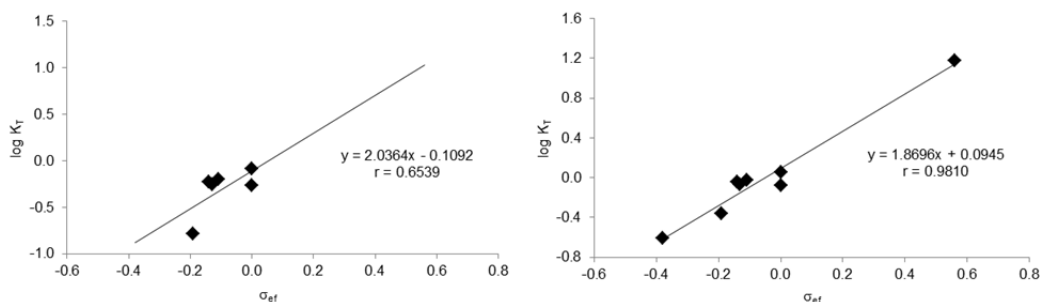
3.8. Efecto electrónico de los sustituyentes en el sistema tautomérico imina-enamina

se obtiene la representación de la Figura 3.8.1a. El ajuste resultante es bajo debido al escaso margen de valores de σ_{ef} ($\Delta\sigma_{ef} \sim 0.2$), ya que sólo se pueden representar cinco puntos ($r = 0.6539$).

Al no disponer de valores apropiados de δ_i y δ_e para iminas de *orto*-hidroxiacetofenonas, hemos adoptado los valores máximo $(152.00 \text{ ppm})^4$ y mínimo $(180.18 \text{ ppm})^{10}$ encontrados en iminas/enaminas derivadas de salicilaldehídos, de esta forma pueden utilizarse los valores de las siete bases de Schiff de la Tabla 3.8.3. Al representar la ecuación resultante:

$$\log K_T = \log \frac{\delta_{exp} - 152.00}{180.18 - \delta_{exp}} = \rho\sigma_{ef} + c \quad [3.8.14]$$

se obtiene la correlación de la Figura 3.8.1b. Ahora el intervalo de valores de σ_{ef} es cinco veces mayor ($\Delta\sigma_{ef} \sim 1.0$) y el ajuste que se obtiene es muy elevado ($r = 0.9810$).



a) $\delta_e = 178.41 \text{ ppm}$, $\delta_i = 157.53 \text{ ppm}$.

b) $\delta_e = 180.18 \text{ ppm}$, $\delta_i = 152.00 \text{ ppm}$.

Figura 3.8.1

Estos resultados muestran por primera vez que es posible cuantificar el efecto electrónico que los sustituyentes ejercen sobre el equilibrio tautomérico en iminas/enaminas derivadas de acetofenonas.

También puede obtenerse información sobre la influencia del efecto electrónico de los sustituyentes en el sistema tautómero de imina-enamina, estudiando cómo se afectan los desplazamientos químicos de los átomos que componen dicho sistema; en concreto, los correspondientes al protón y carbono imínicos y al protón y carbono fenólicos. Así, la representación de los desplazamientos químicos del carbono fenólico (C2) frente a σ_{ef} conduce a un ajuste excelente ($r = 0.9713$) (Figura 3.8.2).

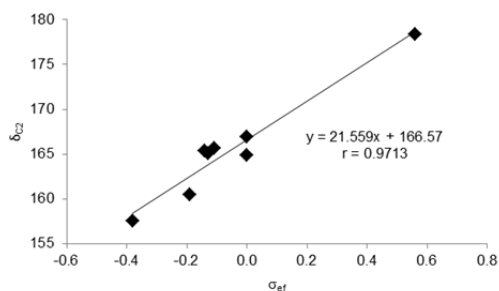


Figura 3.8.2

Este ajuste parece lógico puesto que C2 pertenece no sólo al sistema tautomérico sino también al anillo aromático, a través de cuya nube de electrones π se transmiten los efectos electrónicos de los sustituyentes, y sus desplazamientos químicos se han usado para determinar los valores de K_T .

La representación del carbono imínico frente a σ_{ef} conduce a un pobre ajuste ($r = 0.6016$), que mejora sensiblemente ($r = 0.8468$) si no se incluye el dato correspondiente a **744**, que sale muy desviado (Figura 3.8.3).

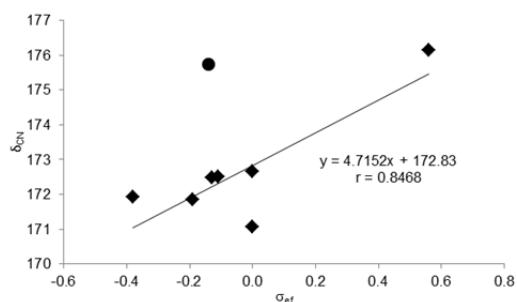


Figura 3.8.3

También la representación del carbono imínico frente a σ_{OH} conduce a una representación con un magnífico ajuste ($r = 0.9565$) (Figura 3.8.4a). En cambio, la representación frente a σ_{NH} (Figura 3.8.4b) conduce a una correlación algo menor ($r = 0.8241$), que mejora sensiblemente si se elimina el punto que corresponde a **742** ($r = 0.9441$).

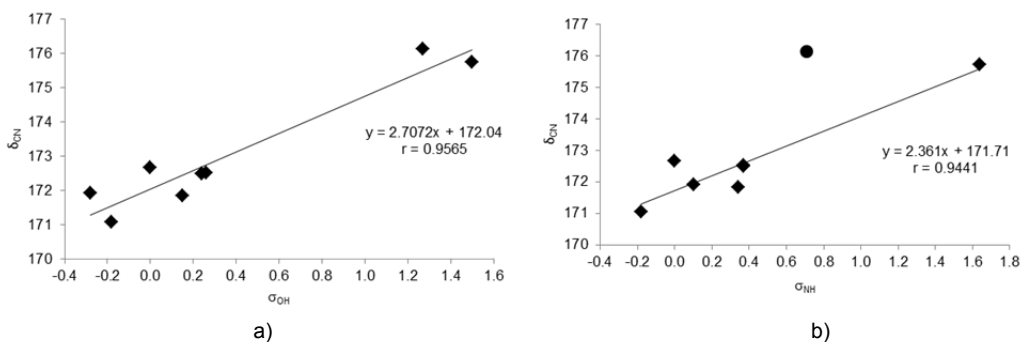


Figura 3.8.4

3.8. Efecto electrónico de los sustituyentes en el sistema tautomérico imina-enamina

Finalmente, se obtiene una correlación casi perfecta cuando representamos $\log K_T$ frente a los desplazamientos químicos de C2 ($r = 0.9942$) (Figura 3.8.5).

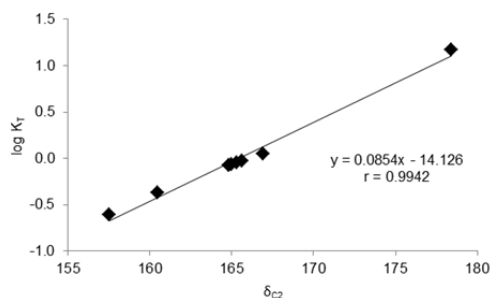


Figura 3.8.5. (K_T a partir de $\delta_e = 180.12$ ppm, $\delta_i = 152.00$)

La ecuación obtenida:

$$\log K_T = 0.0854\delta_{C2} - 14.126 \quad [3.8.15]$$

puede utilizarse para calcular nuevos valores de K_T ; también para valores de δ_{C2} próximos a los valores extremos ($\delta_i = 180.12$ ppm, $\delta_e = 152.00$).

3.8.4. Efecto electrónico de los sustituyentes en iminas derivadas de salicilaldehídos y 1-amino-2-indanol.

También hemos realizado un estudio de las iminas **36**, **971-976**, derivadas del 1-amino-2-indanol, utilizando los datos espectroscópicos recogidos en la Tabla 3.8.4.

Tabla 3.8.4. Datos espectroscópicos de 1H y ^{13}C -NMR de **36**, **971-976**.^a

Comp.	X	σ_{OH}	σ_{NH}	σ_{ef}^b	δ_{CN}	δ_{OH}	δ_{C2}	δ_{CH}	K_T^c	$\log K_T^c$	K_T^d	$\log K_T^d$
36	H	0.00	0.00	0.00	166.24	13.73	161.80	8.71	0.44	0.19	1.50	0.18
971	5-NO ₂	1.27 ^e	0.71	0.56	166.86	14.49	178.06	8.94	∞	--	12.29	1.09
972	5-OMe	-0.28	0.10	-0.38	165.19	13.05	154.62	8.67	0.00	∞	0.10	-0.99
973	5-Br	0.26	0.37	-0.11	164.54	13.92	161.26	8.68	0.40	-0.40	0.49	-0.31
974	4-Br	0.37	0.26	0.11	165.33	14.32	165.89	8.69	0.93	-0.03	0.97	-0.01
975	4-MeO	0.10	-0.28	0.38	164.03	14.01	168.92	8.49	1.56	0.28	1.77	0.25
976	3,5-(NO ₂) ₂	2.51	1.98	0.53	167.97	13.86	169.99	9.10	1.90	-0.35	0.53	-0.27

^a En DMSO-*d*₆; ^b $\sigma_{ef} = \sigma_{OH} - \sigma_{NH}$; ^c $\delta_e = 178.06$ ppm, $\delta_i = 154.62$ ppm; ^d $\delta_e = 180.12$ ppm, $\delta_i = 152.00$ ppm; ^e σ_{OH}^- .

Al utilizar los valores $\delta_e = 178.06$ ppm de **971** y $\delta_i = 154.62$ ppm de **972** en la ecuación 3.8.12:

$$\log K_T = \log \frac{\delta_{exp} - 154.62}{178.06 - \delta_{exp}} = \rho \sigma_{ef} + c \quad [3.8.16]$$

y representar los datos de **36, 971-976**, se obtiene la representación de la Figura 3.8.6a. A pesar de los pocos puntos utilizados se obtiene un ajuste muy bueno ($r = 0.9690$), gracias al amplio intervalo de valores de σ_{ef} ($\Delta\sigma_{ef} \sim 0.65$). Para conseguir representar todos los valores hemos vuelto a usar la ecuación 3.8.14, con los valores δ_i/δ_e seleccionados para iminas/enaminas derivadas de salicilaldehídos. Se vuelve a obtener una buena correlación ($r = 0.9175$), aunque algo menor que la anterior (Figura 3.8.6b).

De nuevo se demuestra que es posible cuantificar en bases de Schiff derivadas del 1-amino-2-indanol el efecto electrónico que los sustituyentes ejercen sobre el equilibrio tautomérico imina/enamina. Estas correlaciones abren la puerta a poder diseñar a voluntad bases de Schiff con predominio de una u otra estructura.

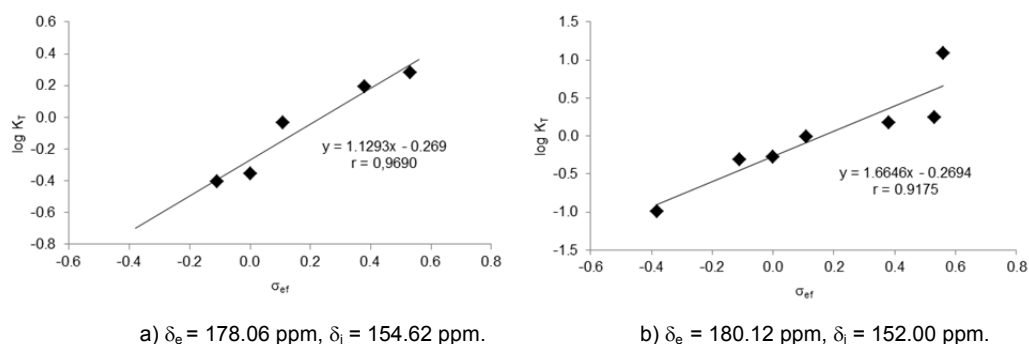


Figura 3.8.6

En cuanto a la influencia del efecto electrónico de los sustituyentes en los desplazamientos químicos sobre los protones y carbonos imínicos y fenólicos, encontramos una excelente representación de los correspondientes al carbono fenólico (C2) frente a σ_{ef} ($r = 0.9506$) (Figura 3.8.7).

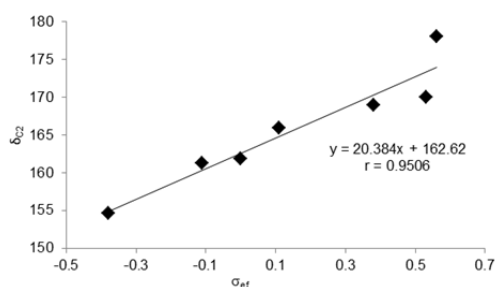


Figura 3.8.7

En cambio, las representaciones del carbono imínico frente a σ_{OH} y σ_{NH} , aunque conducen a representaciones lineales, sus ajustes no son tan buenos ($r = 0.8195$ y $r = 0.8324$, respectivamente) (Figuras 3.8.8a y b).

3.8. Efecto electrónico de los sustituyentes en el sistema tautomérico imina-enamina

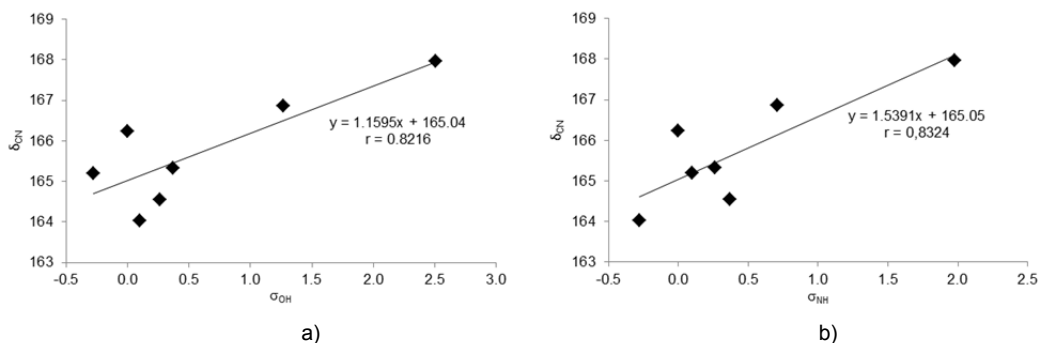


Figura 3.8.8

De nuevo, la representación de $\log K_T$ frente a los desplazamientos químicos de C2 ($r = 0.9931$) produce una correlación muy precisa (Figura 3.8.9).

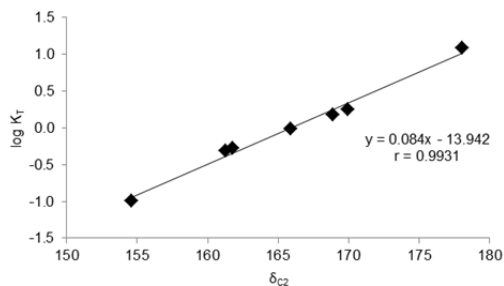


Figura 3.8.9. ($\delta_e = 180.12$ ppm, $\delta_i = 152.00$ ppm).

También encontramos una marcada correlación entre los desplazamientos químicos del carbono e hidrógeno imínicos ($r = 0.9482$). Esta representación se muestra en la Figura 3.8.10.

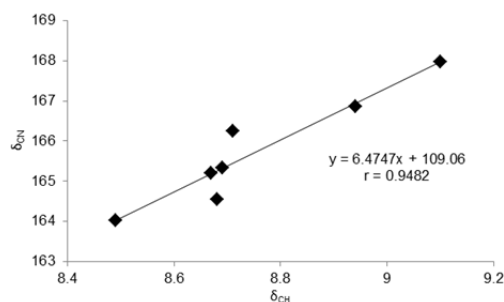


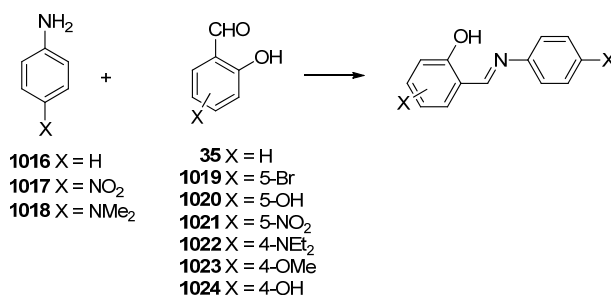
Figura 3.8.10

Esta correlación demuestra que los átomos de carbono e hidrógeno imínicos responden de forma similar a los efectos electrónicos de los sustituyentes.

3.8.5. Síntesis de salicilidénimas derivadas de anilinas.

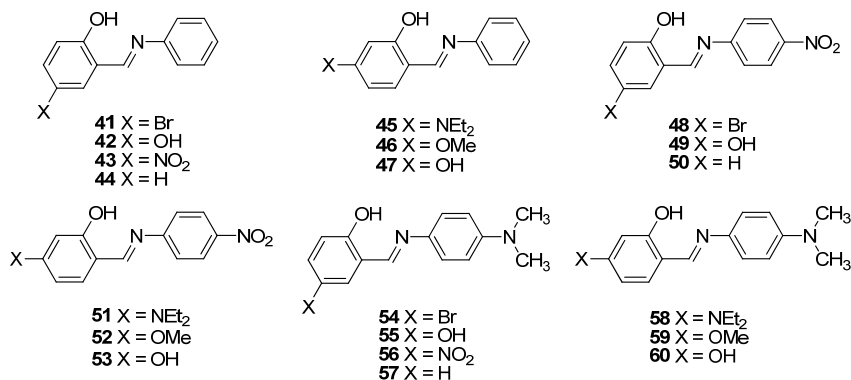
Se han sintetizado diferentes bases de Schiff a partir de aminas aromáticas y salicilaldehídos diversamente sustituidos, para determinar, a partir de un análisis estructural detallado, si la estructura que presentan es de imina o enamina, tanto en estado sólido como en disolución, y así, poder estudiar cómo influye en el equilibrio tautomérico el carácter electrónico de los distintos sustituyentes de los salicilaldehídos utilizados y de los sustituyentes que porta la amina aromática utilizada en la condensación. Normalmente, la estructura más estable es la forma de imina, en lugar de la de enamina, aunque se puede ver afectada por el cambio de temperatura, por lo que esta deberá permanecer constante; además, en disolución también habrá que mantener el mismo disolvente.

Para realizar este estudio, se han preparado diversas bases de Schiff derivadas de la anilina, de la 4-nitroanilina y de la 4-dimetilaminoanilina. Las condensaciones se llevaron a cabo mezclando la correspondiente anilina con cantidades equimoleculares de los distintos salicilaldehídos en etanol a temperatura ambiente (Esquema 3.8.3). Todas las bases de Schiff, cristalizaron espontáneamente.



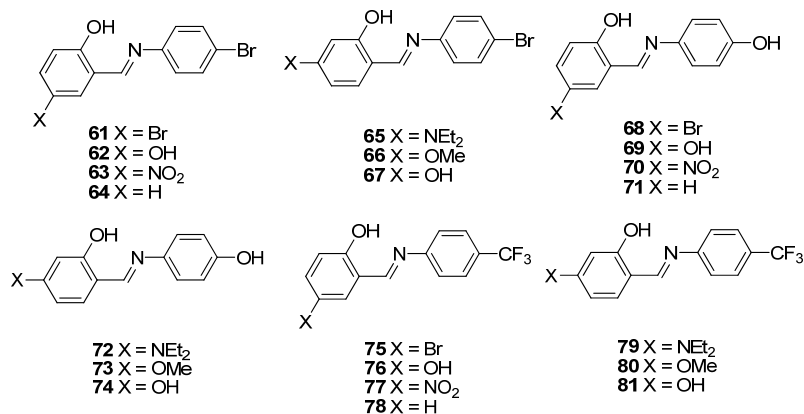
Esquema 3.8.3

Así se obtuvieron las iminas **41-60**, con rendimientos variables; aunque hay que tener en cuenta que estas síntesis no están optimizadas (Tabla 3.8.5).



3.8. Efecto electrónico de los sustituyentes en el sistema tautomérico imina-enamina

Además, para el estudio que se realiza más adelante sobre el efecto electrónico de los sustituyentes, hemos incluido a los compuestos **61-81**, que han sido preparados en un trabajo paralelo.¹¹



3.8.6. Determinación estructural. Estructura en estado sólido.

La estructura asignada a los compuestos **41-60** en estado sólido está soportada por sus análisis elementales y datos espectroscópicos (Tabla 3.8.5). En los espectros IR no se observa la señal del hidroxilo fenólico en *orto* a la agrupación imínica. Esto es debido a un fuerte descenso y debilitamiento de la frecuencia de vibración del enlace como consecuencia de la formación del puente de hidrógeno intramolecular; lo que lleva a la absorción a confundirse con la línea base del espectro.¹² Sólo en los casos en que hay otros grupos hidroxílicos se puede observar la correspondiente absorción a $\sim 3400-3300\text{ cm}^{-1}$.

La absorción más importante que se puede observar en los espectros FT-IR de los compuestos **41-60** en estado sólido es la vibración de tensión del C=N, registrada a aproximadamente $1626-1610\text{ cm}^{-1}$.¹² En la Figura 3.8.11 se muestra como ejemplo el espectro IR de **42**. La intensidad de esta absorción es muy baja cuando los sustituyentes son grupos dadores de electrones y va aumentando cuando lo hace el carácter atractor, manteniéndose sin embargo baja; por lo tanto, la estructura en estado sólido que se deduce de los datos de espectroscopía IR es de imina.

Tabla 3.8.5. Rendimientos y datos espectroscópicos de FT-IR de 41-60.

Comp.	Rto ^a	$\bar{\nu}_{\text{OH}}$ ^b	$\bar{\nu}_{\text{C=N}}$ ^b	$\bar{\nu}_{\text{C=O}}$ ^b
41	84		1612	1274
42	53	3277	1625	1242
43	74		1617	1291
44	67		1615	1273
45	69		1621	1237
46	70		1620	1287
47	43		1626	1263
48	72		1620	1272
49	59	3406	1618	1284
50	62		1618	1271
51	57		1630	1240
52	33		1642	1294
53	10	3402	1625	1253
54	89		1615	1278
55	82	3252	1605	1273
56	82		1622	1283
57	85		1614	1282
58	78		1612	1227
59	93		1611	1284
60	88		1620	1246

^a Rto. en %; ^b Sólido en KBr, $\bar{\nu}$ en cm^{-1} .

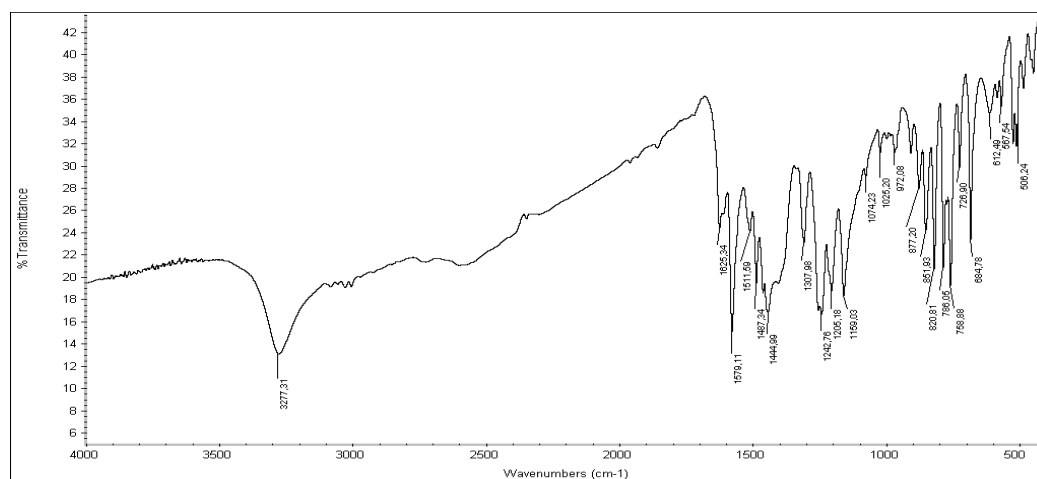


Figura 3.8.11. Espectro de IR de 42.

Para confirmar estas conclusiones se determinaron las estructuras de las iminas **42**, **45** y **55** por difracción de rayos X de monocristal. En las Figuras 3.8.12 y 3.8.13 se muestran los diagramas ORTEP correspondientes a los dos primeros.

3.8. Efecto electrónico de los sustituyentes en el sistema tautomérico imina-enamina

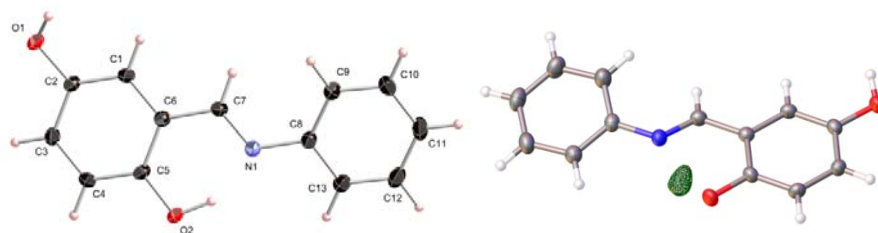


Figura 3.8.12. Estructura cristalina y mapa de diferencias de densidad electrónica de la imina 42.

Los mapas de diferencia de densidad electrónica de Fourier sitúan inequívocamente al hidrógeno sobre el átomo de oxígeno, por lo que ambos poseen estructura de imina.

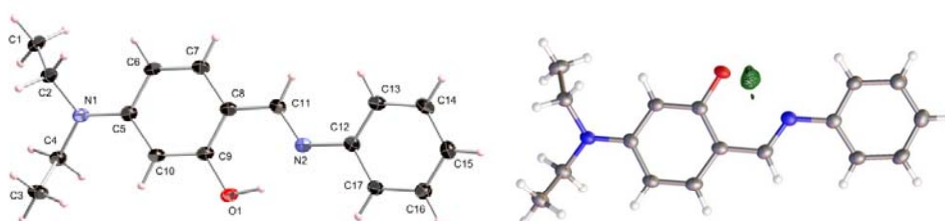


Figura 3.8.13. Estructura cristalina y mapa de diferencias de densidad electrónica de la imina 45.

En cambio, para el compuesto 55 en estado cristalino se han encontrado dos moléculas distintas en la celdilla unidad de la red cristalina. Una posee estructura de imina y la otra de enamina, estando ambas unidas a través de un puente de hidrógeno (Figura 3.8.14).

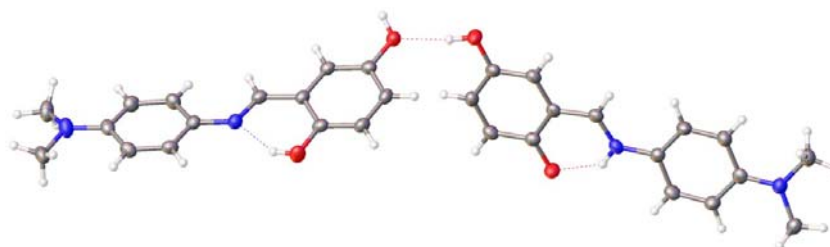


Figura 3.8.14. Estructura cristalina de la base de Schiff 55.

En la Tabla 3.8.6 se recogen algunos parámetros estructurales del sistema tautomérico determinados experimentalmente y se comparan con los calculados [M06-2X/6-311G(d,p)] en fase gaseosa. La numeración de los átomos utilizada en dicha tabla se indica en la figura colocada encima de la misma.

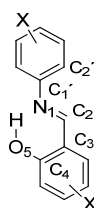


Tabla 3.8.6. Parámetros geométricos experimentales^a y calculados^b de **42**, **45** y **55**.

Distancia	42		45		55i ^c		55e ^d	
	R-X	M06-2X	R-X	M06-2X	R-X	M06-2X	R-X	M06-2X
C2-N1	1.287	1.279	1.298	1.285	1.286	1.279	1.298	1.322
C2-C3	1.447	1.455	1.433	1.442	1.445	1.459	1.437	1.395
C3-C4	1.414	1.407	1.418	1.417	1.417	1.411	1.419	1.456
C4-O5	1.362	1.340	1.350	1.336	1.354	1.341	1.322	1.253
O5-H	0.961	0.981	0.947	0.986	0.839	0.983	1.819	1.668
H-N1	1.685	1.787	1.730	1.766	1.867	1.780	0.881	1.043
Ángulo								
N1C2C3	121.09	122.52	121.34	122.95	121.72	122.42	121.78	122.73
C2C3C4	121.02	121.42	121.66	121.91	121.47	121.44	120.52	118.93
C3C4O5	120.74	123.00	120.67	121.67	121.51	122.75	120.71	122.87
C4O5H	106.80	107.81	109.10	107.75	109.48	107.53	101.74	103.70
C2N1H	100.52	99.58	100.47	98.62	98.70	99.54	116.26	111.71
A. diedro								
N1C2C3C4	4.00	-0.75	-0.50	1.35	3.63	-0.53	-0.45	0.24
HN1C2C3	4.51	0.80	1.71	-1.29	-5.01	0.46	-0.35	-1.40
C2C3C4O5	-2.43	-0.07	-1.61	0.01	-0.94	0.19	-1.90	0.21
C3C4O5H	3.42	0.45	1.41	-0.84	3.26	0.03	3.15	0.26
C4O5HN1	-8.60	-0.22	0.80	0.78	-9.94	0.03	-5.16	-2.12
C2N1C1' C2'	161.90	140.03	173.15	-139.40	172.89	147.00	172.94	155.57

^a Rayos X a 120 K; ^b M06-2X/6-311G(d,p), en fase gaseosa; ^c i = imina; ^d e = enamina.

Los ángulos diedros muestran que el sistema tautomérico de **42**, **45** y **55** es prácticamente plano. Las distancias de enlace entre los átomos, determinadas por difracción de rayos X, se comparan en la Tabla 3.8.7 con los valores medios de estructuras similares descritas como tautómeros fenolímnicos¹³ y cetoamínicos¹⁴ en la Base de Datos Estructurales de Cambridge (Cambridge Structural Database).

Tabla 3.8.7. Comparación de distancias de enlace^a de **42**, **45** y **55** con distancias medias^b de estructuras fenolímnicas y cetoamínicas publicadas.

Enlace ^c	Compuesto				Estructura modelo ^d	
	42	45	55i	55e	Fenolimina	Cetoamina
N1-C2	1.287	1.298	1.286	1.298	1.287 (1.266, 1.317)	1.327 (1.303, 1.347)
C2-C3	1.447	1.433	1.445	1.437	1.445 (1.426, 1.457)	1.407 (1.399, 1.413)
C3-C4	1.414	1.418	1.417	1.419		
C4-O5	1.362	1.350	1.354	1.322	1.349 (1.323, 1.399)	1.294 (1.279, 1.301)

^a En Å a 120 K; ^b Determinadas a distintas temperaturas; ^c Numeración de los átomos en el esquema de la Tabla 3.8.6; ^d Valores mínimos y máximos en paréntesis.

La comparación de las distancias de enlace de **42**, **45** y las dos moléculas cristalinas de **55**, con los valores medios de estructuras fenolímnicas y cetoamínicas descritas recogidas en la Tabla 3.8.7, muestra que sus valores están de acuerdo con una estructura de imina. Esta conclusión puede resultar sorprendente, ya que habíamos indicado que una de las moléculas de la celda cristalina de **55** tiene estructura de enamina (**55e**). Sin embargo, aunque los valores

3.8. Efecto electrónico de los sustituyentes en el sistema tautomérico imina-enamina

de d_{N1-C2} , d_{C2-C3} y d_{C3-C4} de **55e** se corresponden con los de una estructura imínica, el correspondiente valor de d_{C4-O5} se sitúa en el extremo de los valores de dicha estructura y aproximándose al de una estructura de enamina. Además, el mapa de densidad electrónica de la Figura 3.8.15 muestra de modo incontrovertido que el átomo de hidrógeno se sitúa cerca del átomo de oxígeno en una molécula (**55i**) y en la otra cerca del átomo de nitrógeno (**55e**).

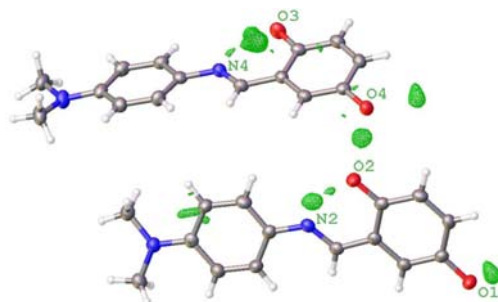


Figura 3.8.15. Mapa de densidad electrónica de **55**.

Ambas moléculas de **55** se distinguen además en la disposición del grupo hidroxilo en C5. Mientras que en **55e** este grupo está cerca de ser coplanar con el anillo bencénico, como muestra el ángulo diedro que forman ($\theta = 14.62^\circ$), en **55i** se aparta significativamente de la coplanaridad ($\theta = 45.85$); probablemente debido al puente de hidrógeno que establece con el grupo C=O de otra molécula de **55e** (Figura 3.8.16).

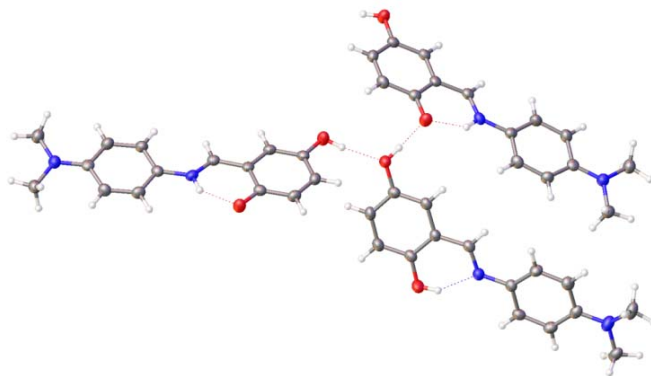


Figura 3.8.16. Puentes de hidrógeno inter e intramoleculares de **55** en el cristal.

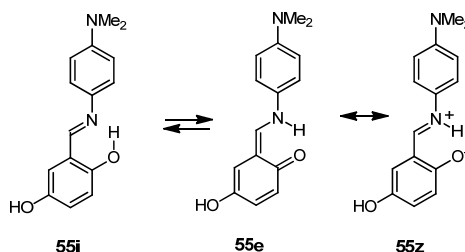
Los parámetros geométricos de ambos puentes de hidrógeno intermoleculares se recogen en la Tabla 3.8.8; de ellos se deduce que adoptan una disposición geométrica prácticamente lineal (ángulo DHA $\sim 180^\circ$).

Tabla 3.8.8. Parámetros geométricos de los enlaces de hidrógeno intermoleculares de **55**.^a

Comp.	D-H...A	$d(D-H)^b$	$d(H...A)^b$	$d(D...A)^b$	$\angle(DHA)^c$	θ^c
55i-55e	O-H...O	0.839	1.852	2.687	173.04	14.62
55i-55e	O-H...O	0.839	1.705	2.543	177.61	45.85

^aDatos rayos X; ^ben Å; ^cen $^\circ$.

De nuevo, al igual que pasaba con las bases de Schiff derivadas del 1-amino-2-indanol, estudiadas en el capítulo 3.7, parece evidente que las distancias de enlace están más de acuerdo con una estructura zwitteriónica como **55z** que con una estructura enamínica **55e** (Esquema 3.8.4).



Esquema 3.8.4

Por otro lado, también las distancias experimentales tienen valores intermedios entre los calculados para las estructuras de imina y enamina (Tabla 3.8.6). Estas observaciones estarían de acuerdo con la existencia de un rápido equilibrio tautomérico en el que predomina la estructura de imina, que es la especie observada experimentalmente, pero la participación de la estructura enamínica sería la responsable de que las distancias de enlace experimentales adopten un valor intermedio.

3.8.7. Estructura en disolución.

Las estructuras que presentan estos compuestos en disolución pueden ser diferentes a las presentadas en estado sólido. Recordemos que estas estructuras se pueden distinguir a través de la multiplicidad de señales en los espectros de RMN. Una estructura será de imina, cuando en el espectro de ^1H -RMN se encuentren dos señales singletes, una correspondiente al protón fenólico y otra al protón imínico, mientras que una estructura enamínica presentaría dos dobletes acoplados entre sí, uno correspondiente al NH ligado intramolecularmente y otro al protón etilénico de la enamina. En los espectros de ^{13}C -RMN se distinguen ambas estructuras porque el carbono fenólico de las iminas aparece a campo más alto que el carbono carbonílico de las enaminas.

De los datos de RMN (Tabla 3.8.9, Figuras 3.8.17 y 3.8.18), se deduce que los compuestos **41-60** presentan la misma estructura en disolución que en estado sólido. Los espectros de ^1H -RMN muestran señales singletes del protón fenólico y del protón imínico. En los espectros de ^{13}C -RMN se puede apreciar que el carbono fenólico se encuentra entre 153 y 168 ppm ($\delta_{\text{C}2}$), que son desplazamientos concordantes con una estructura de imina.

3.8. Efecto electrónico de los sustituyentes en el sistema tautomérico imina-enamina

Tabla 3.8.9. Datos espectroscópicos de RMN y termodinámicos de **41-60**.^a

Comp.	δ_{OH}^b	$\delta_{\text{CH=N}}^b$	$\delta_{\text{CH=N}}^c$	$\delta_{\text{C}_2}^c$	E_{HB}^e
41	13.07	8.94	162.40	159.81	-9.18
42	12.27	8.85	163.66	153.55	-8.38
43	14.34	9.16	162.05	167.49	-10.45
44	13.11	8.96	164.01	160.76	-9.22
45	13.64	8.69	161.98	163.84	-9.75
46	13.69	8.87	163.10	164.15	-9.80
47	13.56	8.80	163.13	163.54	-9.67
48	12.18	8.93	163.95	159.64	-8.29
49	11.48	8.90	165.49	155.52	-7.59
50	12.31	8.99	166.06	160.74	-8.42
51	13.21	8.80	164.03	164.22	-9.32
52	12.99	8.95	165.40	165.02	-9.10
53	12.87	8.87	165.38	164.03	-8.98
54^d	--	--	--	--	--
55	12.82	8.80	158.37	153.32	-8.93
56^d	--	--	--	--	--
57	13.67	8.91	158.49	160.55	-9.78
58	13.99	8.62	157.83	163.54	-10.10
59	14.18	8.80	158.09	163.43	-10.29
60	14.06	8.73	158.31	163.31	-10.17

^a En DMSO- d_6 , δ en ppm; ^b a 400 MHz; ^c a 100 MHz; ^d insolubles en DMSO- d_6 ; ^e en kcal·mol⁻¹.

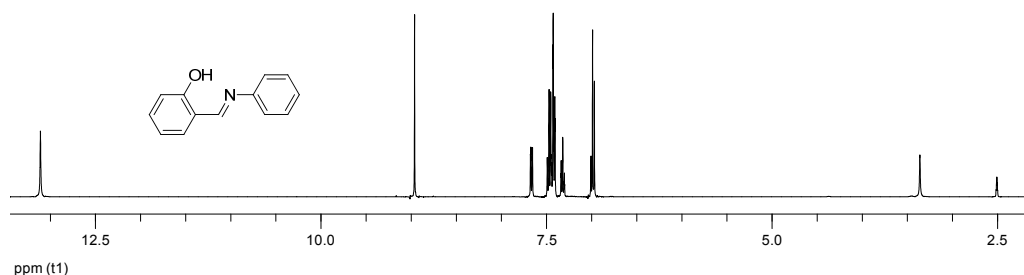


Figura 3.8.17. Espectro de ¹H-RMN de **44** (en DMSO- d_6).

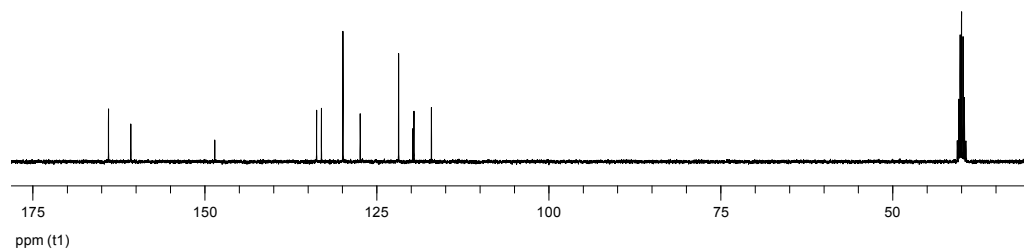


Figura 3.8.18. Espectro de ¹³C-RMN de **44** (en DMSO- d_6).

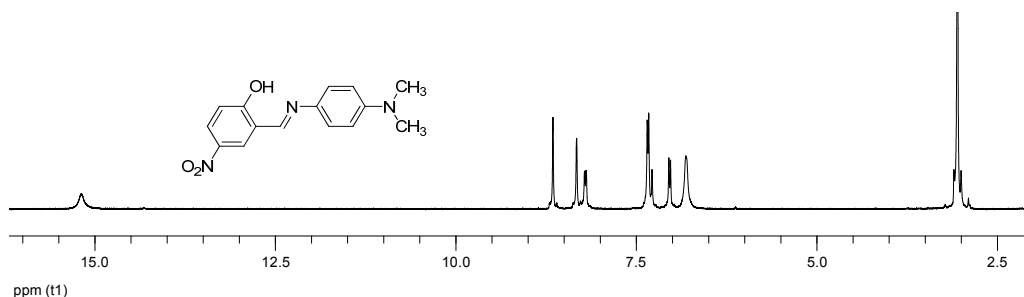
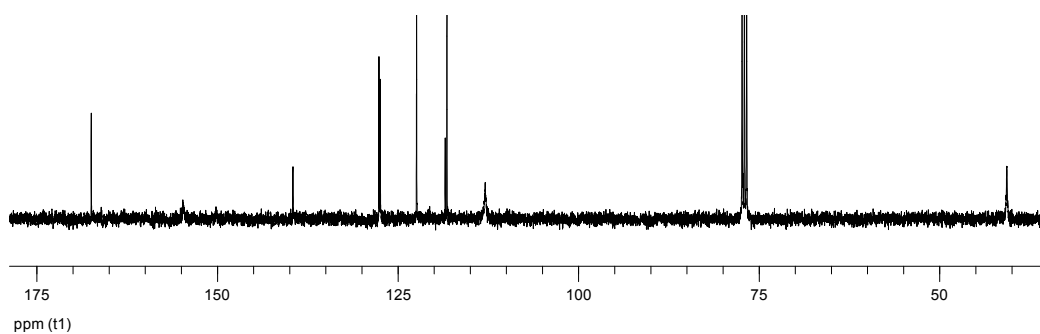
Debido a que los productos **54** y **56** son insolubles en DMSO- d_6 , no se han podido obtener los espectros de RMN en este disolvente y por ello se registraron los espectros de **54** y **56-59** en CDCl₃ (Tabla 3.8.10).

Tabla 3.8.10. Datos espectroscópicos de RMN y termodinámicos de **54**, **56-59**.^a

Comp.	δ_{OH}^b	$\delta_{\text{CH=N}}^b$	$\delta_{\text{CH=N}}^c$	δ_{C2}^c	E_{HB}^d
54	13.79	8.54	155.91	159.93	-9.90
56	15.19	8.66	154.79	167.47	-11.30
57	13.77	8.64	157.80	160.92	-9.88
58	14.12	8.40	156.70	164.26	-10.23
59	14.27	8.53	157.16	163.97	-10.38

^a En Cl_3CD , δ en ppm; ^b a 400 MHz; ^c a 100 MHz; ^d en $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$.

Los datos espectroscópicos en Cl_3CD son prácticamente coincidentes con los obtenidos en $\text{DMSO}-d_6$. En el espectro de ^1H -RMN (Figura 3.8.19) se puede ver la señal singlete para el protón fenólico y el protón imínico, y en el espectro de ^{13}C -RMN (Figura 3.8.20) una señal correspondiente al carbono fenólico a ~ 160 - 167 ppm, en CDCl_3 , lo que apoya nuevamente la estructura imínica para estos productos.

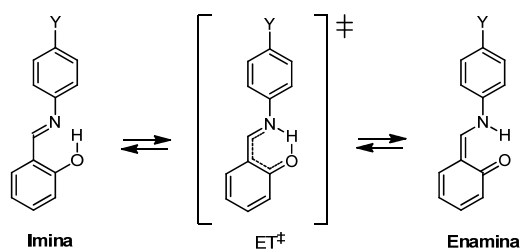
Figura 3.8.19. Espectro de ^1H -RMN de **56** (en CDCl_3).Figura 3.8.20. Espectro de ^{13}C -RMN de **56** (en CDCl_3).

3.8.8. Estabilidad configuracional de las bases de Schiff.

Aunque en estado sólido y temperatura ambiente todas (o la mayoría de) las bases de Schiff sintetizadas parecen tener estructura de imina, en disolución se equilibran con las correspondientes formas enamínicas. Los datos espectroscópicos de RMN también parecen estar de acuerdo sólo con la presencia de formas imínicas en disolución.

3.8. Efecto electrónico de los sustituyentes en el sistema tautomérico imina-enamina

Con objeto de obtener información de la facilidad con que puede tener lugar esta transformación imina-enamina hemos llevado a cabo cálculos teóricos DFT a nivel B3LYP/6-31G(d)¹⁵ y M06-2X/6-311G(d,p) usando el paquete de programas GAUSSIAN 09.¹⁶ En las Tablas 3.8.11 y 3.8.12 se recogen los valores encontrados para las energías relativas de las estructuras de imina, enamina y la del estado de transición (ET[‡]) correspondiente a su interconversión (Esquema 3.8.5); también se recogen las frecuencias imaginarias que caracterizan a estos últimos.



Esquema 3.8.5

Los valores obtenidos hacen referencia a la diferencia de estabilidad en el vacío. Como la transformación entre las formas de imina y enamina tiene lugar intramolecularmente, la transferencia protónica debe estar poco afectada por la presencia del disolvente; por lo que podemos admitir que la energía del ET[‡] en el vacío será similar a la que presenten en disolución.

Tabla 3.8.11. Energías relativas de las especies tautoméricas.^{a,b}

Comp.	Y	Imina		ET [‡]			Enamina	
		ΔE	ΔG	ΔE	ΔG	$\tilde{\nu}^{†c}$	ΔE	ΔG
44	H	0.00	0.00	6.33	3.70	-1217.5	3.89	2.78
50	4-NO ₂	0.00	0.00	6.80	3.97	-1228.2	4.22	3.79
57	4-NMe ₂	0.00	0.00	6.13	3.45	-1195.6	4.01	3.58
64	4-Br	0.00	0.00	6.64	3.94	-1206.4	4.34	3.67
71	4-OH	0.00	0.00	6.37	3.68	-1193.0	4.28	2.74
78	4-CF ₃	0.00	0.00	6.68	3.97	-1219.4	4.22	3.27

^a En fase gaseosa; ^b B3LYP/6-31G(d), en kcal·mol⁻¹; ^c En cm⁻¹.

Estos resultados indican que en todos los casos la forma más estable es la de imina, lo que está en total acuerdo con los resultados experimentales. Puesto que en el vacío no existen interacciones intermoleculares, la estabilidad relativa calculada expresa la estabilidad intrínseca de cada especie. Como todos los compuestos se muestran como iminas tanto en estado sólido como en disolución, resulta evidente que el orden de estabilidad no se invierte por las interacciones intermoleculares generadas en el empaquetamiento dentro del cristal ni por las interacciones con las moléculas del disolvente.

Tabla 3.8.12. Energías relativas de las especies tautoméricas.^{a,b}

Comp.	Y	Imina		ET [‡]			Enamina	
		ΔE	ΔG	ΔE	ΔG	$\tilde{\nu}^{\ddagger c}$	ΔE	ΔG
44	H	0.00	0.00	9.01	7.04	-644.63	8.44	7.95
50	4-NO ₂	0.00	0.00	9.63	7.42	-680.07	8.96	7.55
57	4-NMe ₂	0.00	0.00	8.75	6.81	-556.11	8.39	7.92
64	4-Br	0.00	0.00	9.39	7.58	-584.62	8.89	8.65
71	4-OH	0.00	0.00	9.04	7.13	-525.51	8.70	8.04
78	4-CF ₃	0.00	0.00	9.49	7.63	-644.69	8.85	8.59

^a En fase gaseosa; ^b M06-2X/6-311G(d,p), en kcal·mol⁻¹; ^c En cm⁻¹.

Resulta interesante que las barreras de interconversión entre las estructuras de imina y enamina en el vacío son, según el método de cálculo, menores que 4 kcal·mol⁻¹ (B3LYP) o 7.7 kcal·mol⁻¹ (M06-2X); suficientemente bajas como para que esta interconversión sea muy fácil a temperatura ambiente. La energía libre de Gibbs encontrada para el estado de transición a nivel B3LYP/6-31G(d) tiene valores muy próximos, aunque algo superiores, a los encontrados para la estructura de enamina, excepto en el caso de **57**. Sin embargo, cuando los cálculos se realizan a nivel M06-2X/6-311G(d,p) la energía libre de Gibbs para el estado de transición es algo más baja que la encontrada para la estructura de enamina. Por tanto, en el vacío las energías de activación en la dirección endotérmica del equilibrio, es decir, al pasar de enamina a imina, son siempre negativas ($\Delta G_e^{\ddagger} = \Delta G_{TS}^{\ddagger} - \Delta G_{enamina} < 0.0$ kcal·mol⁻¹). Un comportamiento similar lo hemos descrito anteriormente para las iminas derivadas de acetofenonas y aminopoliolés (apartado 3.4.5) y en las procedentes de salicilaldehídos y 1-amino-2-indanol (apartado 3.7.3).

El hecho de que los datos espectroscópicos estén de acuerdo con una estructura de imina es debido a que la constante de equilibrio favorece en mayor extensión a la forma imínica. Puesto que $n_i > n_e$, según la ecuación [3.8.8] los desplazamientos químicos medidos reflejarán fundamentalmente los de una estructura de imina.

3.8.9. Fortaleza del puente de hidrógeno.

La presencia en el espectro de protones de una señal singlete para el protón fenólico a ~12-14 ppm muestra la existencia de un puente de hidrogeno intramolecular en las bases de Schiff **41-60**. Hemos determinado la fortaleza de estos enlaces (E_{HB} en kcal·mol⁻¹) mediante la correlación de Schaefer¹⁷ modificada:

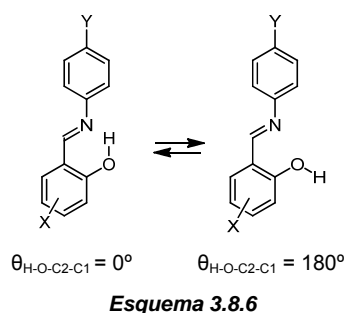
$$E_{HB} = -\delta_{exp} + 3.89 \pm 0.2 \quad [3.8.17]$$

donde δ_{exp} en ppm es el desplazamiento químico del O-H (δ_{exp}) en **41-60**. Los resultados se recogen en la Tabla 3.8.9 y muestran valores entre ~8 y ~11 kcal·mol⁻¹ en DMSO-*d*₆. Además,

3.8. Efecto electrónico de los sustituyentes en el sistema tautomérico imina-enamina

los valores encontrados para **54** y **56-59** en Cl_3CD (entre 10 y 11 $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) son prácticamente coincidentes con los determinados en $\text{DMSO}-d_6$ (Tablas 3.8.9 y 3.8.10).

La fortaleza del puente de hidrógeno también se ha determinado mediante cálculo, correspondiéndose con la diferencia de energía calculadas para las estructuras con puente de hidrógeno ($\theta_{\text{H-O-C2-C1}} = 0^\circ$) de **42**, **45** y **55** y las estructuras sin dicho puente ($\theta_{\text{H-O-C2-C1}} = 180^\circ$) (Esquema 3.8.6).



Los resultados se recogen en la Tabla 3.8.13. En el vacío, la estabilidad de estos enlaces de hidrógeno está entre 11.6 - 12.6 $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. El resultado es bastante concordante con el obtenido por la relación de Schaefer.

Obviamente, esta metodología sólo se puede utilizar con las estructuras de imina; por eso hemos empleado la relación empírica de Musin y Mariani:¹⁸

$$E_{\text{HB}}(\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}) = -5.554 \times 10^5 e^{-4.12d} D \dots A \quad [3.8.18]$$

donde $d_{\text{D}\dots\text{A}}$ es el valor determinado experimentalmente por difracción de rayos X (Tabla 3.8.14) o calculado (Tabla 3.8.15).

Tabla 3.8.13. Energías electrónicas y de Gibbs relativas.^a

	Imina ($\theta=0^\circ$) ^b		TS			Enamina		Imina ($\theta=180^\circ$) ^b	
	ΔE	ΔG	ΔE	ΔG	$\tilde{\nu}^{\text{th}}$ ^b	ΔE	ΔG	ΔE	ΔG
42	0.00	0.00	9.33	7.02	-823.6	8.33	7.75	12.28	11.58
45	0.00	0.00	7.93	5.70	-765.6	7.10	6.28	13.78	12.60
55	0.00	0.00	9.69	6.79	-528.2	9.42	7.32	13.21	11.86

^a M06-2X/6-311G(d,p), en $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$; ^b $\theta_{\text{H-O-C2-C1}}$; ^c En cm^{-1} .

Tabla 3.8.14. Parámetros geométricos de los enlaces de hidrógeno intramoleculares de **42**, **45** y **55**.^a

Comp.	D-H...A	$d(\text{D-H})^b$	$d(\text{H}\dots\text{A})^b$	$d(\text{D}\dots\text{A})^b$	$\angle(\text{DHA})^c$	E_{HB}^d
42	O-H...N	0.961	1.685	2.559	149.36	-14.65
45	O-H...N	0.947	1.730	2.575	146.71	-13.71
55i	O-H...N	0.839	1.867	2.608	146.50	-11.97
55e	N-H...O	0.881	1.819	2.549	138.83	-15.27

^a Datos rayos X; ^b en Å; ^c en $^\circ$; ^d en $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$.

De los datos experimentales se deduce que las energías de los puentes de hidrógeno están comprendidas entre 12 y 14.5 kcal·mol⁻¹. Sin embargo, los valores obtenidos a partir de los datos calculados están próximos a 10 kcal·mol⁻¹.

Tabla 3.8.15. Parámetros geométricos calculados de los enlaces de hidrogeno de **42**, **45** y **55**.^a

Comp.	D-H...A	d(D-H) ^a	d(H...A) ^a	d(D...A) ^a	∠(DHA) ^b	E _{HB} ^d
42	O-H...N	0.981	1.787	2.656	145.67	-9.82
45	O-H...N	0.986	1.766	2.648	147.08	-10.15
55i	O-H...N	0.983	1.780	2.654	146.32	-9.90
55e	N-H...O	1.043	1.669	2.558	140.04	-14.71

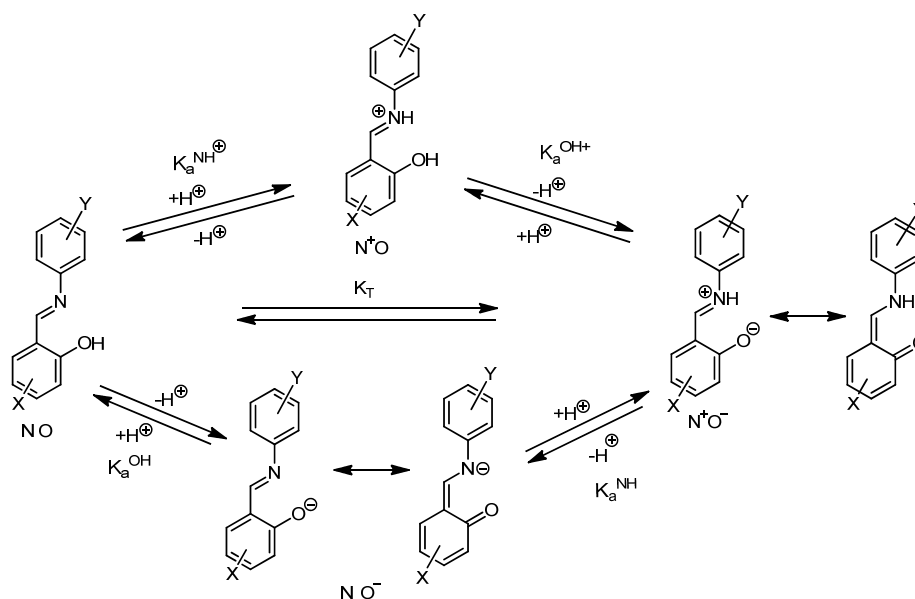
^a M06-2X/6-311G(d,p) en fase gaseosa, ^b en Å; ^c en °; ^d en kcal·mol⁻¹.

En ambos casos los valores para la forma enamínica **55e** son mayores, de aproximadamente 15 kcal·mol⁻¹.

3.8.10. Efecto electrónico de los sustituyentes de la agrupación salicilidén sobre el equilibrio tautomérico.

Para estudiar el efecto que los sustituyentes del resto de salicilaldehído ejercen sobre el equilibrio tautomérico hemos utilizado el análisis descrito en el apartado 3.8.2. Y para que este estudio sea lo más general posible, hemos incluido no sólo a los productos sintetizados en este trabajo, sino también a los compuestos **61-81**, previamente preparados.

En el Esquema 3.8.7 se representan los equilibrios relacionados con la tautomería fenolímínica-cetoamínica en disolución.



Esquema 3.8.7

3.8. Efecto electrónico de los sustituyentes en el sistema tautomérico imina-enamina

El análisis de estos equilibrios conduce a la ecuación de Hammett idéntica a la ecuación 3.8.6.

Para hacer más fácil el análisis, hemos mantenido constantes los sustituyentes del anillo aromático que porta el nitrógeno imínico. Como indicamos anteriormente, para sustituyentes alquílicos sobre el nitrógeno imínico, ρ es igual a cero; sin embargo, para sustituyentes aromáticos ρ puede tener un valor muy distinto de cero.

Para tratar de cuantificar la influencia de los sustituyentes sobre el equilibrio tautomérico necesitamos calcular los valores de la constante de tautomerización K_T de **41-81** a partir de los desplazamientos químicos de ^{13}C de C2. Como valores representativos hemos utilizado $\delta_i = 153.32$ ppm para la imina y $\delta_e = 180.18$ ppm para la enamina, y aceptando que estos valores corresponden a una imina y una enamina "puras", se genera la ecuación:

$$K_T = \frac{(\delta_{\text{exp}} - 153.32)}{(180.18 - \delta_{\text{exp}})} \quad [3.8.19]$$

Pero también hemos utilizado el valor $\delta_i = 152.00$ ppm.

$$K_T = \frac{(\delta_{\text{exp}} - 152.00)}{(180.18 - \delta_{\text{exp}})} \quad [3.8.20]$$

Los resultados obtenidos con ambas ecuaciones se recogen en las Tabla 3.8.16.

Los valores de $K_T < 1$ indican un predominio de la forma imínica en el equilibrio y tan sólo K_T alcanza valores algo superiores a 1 con el poderoso grupo atractor de electrones nitro. Sin embargo, este leve predominio de la forma enamínica no tiene su reflejo en la existencia de constantes de acoplamiento $J_{2,\text{NH}}$ residuales en los espectros de ^1H -RMN.

Hemos aplicado la ecuación [3.8.20] a los valores calculados de K_T , manteniendo constante el sustituyente sobre el nitrógeno imínico. A modo de ejemplo se muestra en la Figura 3.8.21 el resultado obtenido con los compuestos **48-53** ($\text{Y} = \text{NO}_2$) en $\text{DMSO}-d_6$.

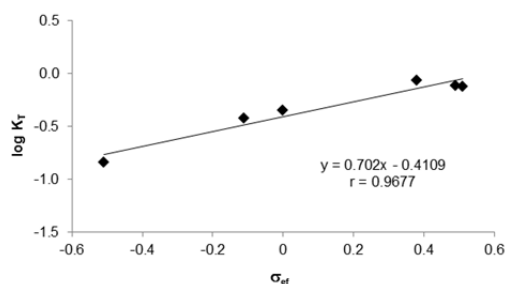


Figura 3.8.21

Tabla 3.8.16. Datos de RMN^a y constantes tautoméricas de 41-81.^{a,b}

Comp.	X	δ_{c2}^a	K_T^c	$\log K_T^c$	σ_{ef}	K_T^d	$\log K_T^d$
41	5-Br	159.81	0.32	-0.50	-0.11	0.38	-0.42
42	5-OH	153.55	0.01	-2.06	-0.51	0.06	-1.24
43	5-NO ₂	167.49	1.12	0.05	0.56 ^e	1.22	0.09
44	H	160.76	0.38	-0.42	0.00	0.45	-0.35
45	4-NEt ₂	163.84	0.64	-0.19	0.49	0.73	-0.14
46	4-OMe	164.15	0.68	-0.17	0.38	0.76	-0.12
47	4-OH	163.54	0.61	-0.21	0.51	0.69	-0.16
48	5-Br	159.64	0.31	-0.52	-0.11	0.37	-0.43
49	5-OH	155.52	0.09	-1.05	-0.51	0.14	-0.85
50	H	160.74	0.38	-0.42	0.00	0.45	-0.35
51	4-NEt ₂	164.22	0.68	-0.17	0.49	0.77	-0.12
52	4-OMe	165.02	0.77	-0.11	0.38	0.86	-0.07
53	4-OH	164.03	0.66	-0.18	0.51	0.75	-0.13
55	5-OH	153.32	0.00	∞	-0.51	0.05	-1.31
57	H	160.55	0.37	-0.43	0.00	0.44	-0.36
58	4-NEt ₂	163.54	0.61	-0.21	0.49	0.69	-0.16
59	4-OMe	163.43	0.60	-0.22	0.38	0.68	-0.17
60	4-OH	163.31	0.59	-0.23	0.51	0.67	-0.17
61	5-Br	159.67	0.31	-0.51	-0.11	0.37	-0.43
62	5-OH	153.54	0.01	-2.08	-0.51	0.06	-1.23
63	5-NO ₂	166.58	0.98	-0.01	0.56 ^e	1.07	0.03
64	H	160.68	0.38	-0.42	0.00	0.45	-0.35
65	4-NEt ₂	163.66	0.63	-0.20	0.49	0.71	-0.15
66	4-OMe	164.34	0.70	-0.16	0.38	0.78	-0.11
67	4-OH	163.38	0.60	-0.22	0.51	0.68	-0.17
68	5-Br	159.72	0.31	-0.50	-0.11	0.38	-0.42
69	5-OH	153.37	0.002	-2.73	-0.51	0.05	-1.29
70	5-NO ₂	168.22	1.25	0.10	0.56 ^e	1.36	0.13
71	H	160.60	0.37	-0.43	0.00	0.44	-0.36
72	4-NEt ₂	163.43	0.60	-0.22	0.49	0.68	-0.17
73	4-OMe	163.56	0.62	-0.21	0.38	0.70	-0.16
74	4-OH	163.22	0.58	-0.23	0.51	0.66	-0.18
75	5-Br	159.67	0.31	-0.50	-0.11	0.37	-0.43
76	5-OH	153.57	0.01	-2.03	-0.51	0.06	-1.23
77	5-NO ₂	166.23	0.93	-0.03	0.56 ^e	1.02	0.01
78	H	160.69	0.38	-0.42	0.00	0.45	-0.35
79	4-NEt ₂	163.91	0.65	-0.19	0.49	0.73	-0.14
80	4-OMe	164.64	0.73	-0.14	0.38	0.81	-0.09
81	4-OH	163.71	0.63	-0.20	0.51	0.71	-0.15

^a En DMSO-*d*₆, δ en ppm; ^b Compuestos **54** y **56** no incluidos; ^c $\delta_1 = 153.32$; ^d $\delta_1 = 152.00$; ^e $\sigma_{OH}^- = 1.27$.

Las representaciones para el resto de los sustituyentes del fragmento de anilina son similares, por lo que en la Tabla 3.8.17 se muestran las ecuaciones y coeficientes de correlación obtenidos para cada uno de los sustituyentes (en el material suplementario contenido en el CD que se adjunta en esta Tesis Doctoral se muestran todas las representaciones).

3.8. Efecto electrónico de los sustituyentes en el sistema tautomérico imina-enamina

Tabla 3.8.17. Ecuaciones de Hammett para las correlaciones K_T versus σ_{ef} .^a

Comp.	Y	Ecuación de Hammett ^b	r	Ecuación de Hammett ^c	r
41-47	H	$y = 1.5568 \cdot x - 0.7939$	0.885	$y = 0.9981 \cdot x - 0.5153$	0.925
48-53	NO ₂	$y = 0.8352 \cdot x - 0.5118$	0.960	$y = 0.7020 \cdot x - 0.4109$	0.968
54-60 ^d	NMe ₂	$y = 0.4376 \cdot x - 0.4241$	0.966	$y = 1.0820 \cdot x - 0.6219$	0.946
61-67	Br	$y = 1.5485 \cdot x - 0.8078$	0.881	$y = 0.9801 \cdot x - 0.5243$	0.925
68-74	OH	$y = 2.0299 \cdot x - 0.9873$	0.859	$y = 1.0366 \cdot x - 0.5385$	0.915
75-81	CF ₃	$y = 1.5165 \cdot x - 0.7884$	0.886	$y = 0.9820 \cdot x - 0.5184$	0.931

^a $\log K_T = \rho \sigma_{ef} + c$; ^b Valores $\delta_i = 153.32$ y $\delta_e = 180.18$ ppm; ^c Valores $\delta_i = 152.00$ y $\delta_e = 180.18$ ppm; ^d Compuestos **54** y **56** no incluidos.

Los coeficientes de correlación obtenidos sugieren que el análisis aplicado es correcto y que la ecuación [3.8.21] puede cuantificar el efecto que los sustituyentes ejercen sobre el sistema tautomérico en estudio. Hay que destacar que el valor de c es muy distinto de cero. En todos los casos tiene un valor negativo, lo que implica que el sustituyente aromático sobre el nitrógeno imínico favorece la estructura de imina.

3.8.11. Efecto electrónico de los sustituyentes del nitrógeno imínico sobre el equilibrio tautomérico.

Por otra parte, hemos llevado a cabo un estudio del efecto que los sustituyentes del nitrógeno imínico ejercen sobre el equilibrio tautomérico mostrado en el Esquema 3.8.7. En este caso todos los sustituyentes que actúan sobre el nitrógeno imínico están localizados sobre el anillo bencénico procedente de las anilinas de partida.

Se puede realizar un análisis similar al realizado en el apartado 3.8.2 para los sustituyentes del nitrógeno. Las constantes de disociación ácida vendrán definidas por las siguientes expresiones:

$$K_a^{OH} = \frac{[NO^-][H^+]}{[NO]}, \quad K_a^{NH} = \frac{[NO^-][H^+]}{[N^+O^-]} \quad [3.8.1]$$

$$K_a^{NH+} = \frac{[NO][H^+]}{[N^+O]}, \quad K_a^{OH+} = \frac{[N^+O^-][H^+]}{[N^+O]}$$

Por lo que la constante de equilibrio tautomérico K_T podrá expresarse como:

$$K_T = \frac{[N^+O^-]}{[NO]} = \frac{K_a^{OH}}{K_a^{NH}} = \frac{K_a^{OH+}}{K_a^{NH+}} \quad [3.8.2]$$

Es evidente que el sustituyente Y podría ejercer un efecto electrónico sobre el nitrógeno imínico distinto al que ejerce sobre el hidroxilo fenólico. Podemos describir el efecto de dicho sustituyente sobre el nitrógeno imínico mediante la ecuación de Hammett [3.8.21],

$$\log K_a^{\text{OH}} = \rho^{\text{OH}}\sigma_y + d \quad [3.8.21]$$

y el efecto sobre el hidroxilo fenólico mediante la ecuación de Hammett [3.8.22],

$$\log K_a^{\text{NH}} = \rho^{\text{NH}}\sigma_y + e \quad [3.8.22]$$

Sustituyendo ambas ecuaciones en la forma logarítmica de la ecuación [3.8.2] se obtiene la expresión [3.8.24], donde $f = d - e$.

$$\log K_T = \log K_a^{\text{OH}} - \log K_a^{\text{NH}} = \rho^{\text{OH}}\sigma_y - \rho^{\text{NH}}\sigma_y + f \quad [3.8.23]$$

$$\log K_T = (\rho^{\text{OH}} - \rho^{\text{NH}})\sigma_y + f = \rho_{\text{ef}}\sigma_y + f \quad [3.8.24]$$

La diferencia $\rho_{\text{ef}} = \rho^{\text{OH}} - \rho^{\text{NH}}$ es el ρ neto o efectivo que "siente" el sistema tautomérico cíclico deslocalizado, resultante de los dos efectos contrapuestos que ejerce el sustituyente sobre el nitrógeno imínico y sobre el oxígeno fenólico.

Cuando existe más de un sustituyente sobre el anillo aromático que porta el nitrógeno imínico, la ecuación [3.8.24] se transforma en la ecuación [3.8.26].

$$\log K_T = (\rho^{\text{OH}} - \rho^{\text{NH}})\sigma_y + (\rho^{\text{OH}} - \rho^{\text{NH}})\sigma_z + \dots + f = (\rho^{\text{OH}} - \rho^{\text{NH}})\sum\sigma_y + f \quad [3.8.25]$$

$$\log K_T = \rho_{\text{ef}}\sum\sigma_y + f \quad [3.8.26]$$

En principio, las ecuaciones [3.8.24] y [3.8.26] nos permiten cuantificar el efecto sobre el equilibrio tautomérico de los sustituyentes del anillo aromático del nitrógeno imínico.

Sin embargo, veremos que, en general, al aplicar este análisis a los datos extraídos de los compuestos **41-81** se obtienen valores de ρ_{ef} muy próximos a cero ($\rho_{\text{ef}} < 0.15$). Los valores de $\rho_{\text{ef}} \sim 0$ indican que los sustituyentes sobre el nitrógeno afectan en aproximadamente la misma extensión la acidez o basicidad del nitrógeno y del oxígeno del sistema tautomérico, cancelándose. Es decir, no ejercen apenas influencia sobre el equilibrio tautomérico. Los resultados de este análisis se recogen a continuación.

3.8. Efecto electrónico de los sustituyentes en el sistema tautomérico imina-enamina

Del mismo modo que en el caso anterior, se muestra a modo de ejemplo la representación obtenida para X = 4-OMe.

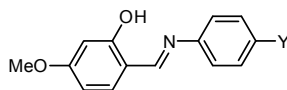


Tabla 3.8.18. Valores de K_T en DMSO- d_6 para los compuestos **46**, **52**, **59**, **66**, **73** y **80**.

Comp.	Y	$\delta_{C_2}^a$	σ_Y	K_T^b	$\log K_T^b$	K_T^c	$\log K_T^c$
46	H	164.15	0.00	0.676	-0.170	0.758	-0.120
52	NO ₂	165.02	0.81	0.772	-0.113	0.859	-0.066
59	NMe ₂	163.43	-0.63	0.604	-0.219	0.682	-0.166
66	Br	164.34	0.26	0.696	-0.158	0.779	-0.108
73	OH	163.56	-0.38	0.616	-0.210	0.696	-0.158
80	CF ₃	164.64	0.53	0.728	-0.138	0.813	-0.090

^a Medido en ppm.; ^b $\delta_i = 153.32$; ^c $\delta_i = 152.00$.

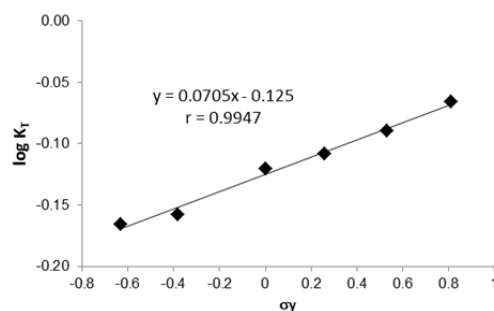


Figura 3.8.22. ($\delta_i = 152.00$)

El resto de ecuaciones de Hammett para este tipo de representaciones se muestra en la Tabla 3.8.19.

Las peores correlaciones están asociadas a los valores más pequeños de ρ_{ef} . Ya hemos dicho que hay escasa sensibilidad por parte de las constantes tautoméricas al efecto electrónico de los sustituyentes del resto de anilina, influyendo escasamente en el equilibrio tautomérico. Esta débil influencia de los sustituyentes también puede deberse, al menos en parte, a la dificultad de transmisión de los efectos electrónicos a través de la nube π . Los anillos aromáticos del resto de anilina adoptan una disposición sesgada con respecto al plano del sistema imínico (ver ángulos diedros en la Tabla 3.8.20).

Tabla 3.8.19. Ecuaciones de Hammett para las correlaciones K_T versus σ_Y .

X	Ecuación de Hammett ^{a,b}	r	Ecuación de Hammett ^{a,c}	r
5-Br	$y = -0.0085 \cdot x - 0.5043$	0.675	$y = -0.0075x - 0.4229$	0.669 ^d
5-OH	$y = 1.1673 \cdot x - 2.2727$	0.900	$y = 0.2419x - 1.2151$	0.765
5-NO ₂	$y = -0.1488 \cdot x + 0.0399$	0.988	$y = -0.0869x + 0.0648$	0.827
H ^a	$y = 0.0087 \cdot x + 0.3744$	0.990 ^e	$y = 0.0084x - 0.3531$	0.990 ^f
4-NEt ₂	$y = 0.0313 \cdot x - 0.1994$	0.881	$y = 0.0292x - 0.1475$	0.881
4-OMe	$y = 0.0753 \cdot x - 0.1753$	0.995	$y = 0.0705 \cdot x - 0.125$	0.995
4-OH	$y = 0.033 \cdot x - 0.2156$	0.877	$y = 0.0307x - 0.1626$	0.877

^a $\log K_T = \rho\sigma_Y + c$; ^b $\delta_i = 153.32$; ^c $\delta_i = 152.00$; ^d Si se excluye **54**. Con **54** $r = 0.824$; ^e Si se excluye **44**. Con **44** $r = 0.775$; ^f Si se excluye **29**. Con **29** $r = 0.780$.

Tabla 3.8.20. Ángulo diedro entre la agrupación de imina y el anillo aromático del resto de anilina.^a

Comp.	Y	lmina ^b	Enamina ^b	lmina ^c	Enamina ^c
44	H	-146.73	-178.29	-139.73	-157.88
50	4-NO ₂	-145.64	-179.99	-139.42	-180.00
57	4-NMe ₂	-155.05	-167.22	-147.67	-154.38
64	4-Br	-147.36	180.00	-140.81	-158.80
71	4-OH	151.90	180.00	144.76	155.16
78	4-CF ₃	145.36	179.28	138.78	-161.02

^a Ángulo diedro C2=N1C1'C2'; ^b B3LYP/6-31G(d); ^c M06-2X/6-311G(d,p)

En la estructura de imina este ángulo toma valores de 30°-35° (B3LYP) o 35°-40° (M06), que restringen la transmisión electrónica entre las nubes π del anillo aromático y la agrupación imínica.

3.8.12. Efecto electrónico de los sustituyentes en los desplazamientos químicos del sistema tautomérico.

Al igual que hicimos anteriormente, también hemos estudiado cómo se afectan los desplazamientos químicos de los átomos que componen el sistema tautomérico.

3.8.12.1. Influencia de los sustituyentes del nitrógeno imínico.

Hemos realizado la representación de Hammett de los desplazamientos químicos del protón fenólico e imínico y del carbono fenólico e imínico en función de los valores de σ_Y , manteniendo constante el sustituyente X. Para ello se han utilizado los datos espectroscópicos recogidos en la Tabla 3.8.16.

Como puede observarse a continuación, todas las representaciones obedecen a la ecuación:

3.8. Efecto electrónico de los sustituyentes en el sistema tautomérico imina-enamina

$$\delta(\text{ppm}) = a\sigma_Y + b \quad [3.8.27]$$

Esta ecuación puede utilizarse para predecir el desplazamiento de estos átomos en presencia de nuevos sustituyentes.

Las Figuras 3.8.23 y 3.8.24 son el resultado de la aplicación de dicha ecuación a los compuestos **46**, **52**, **59**, **66**, **73** y **80** (X = 4-OMe) en DMSO- d_6 (Tabla 3.8.21).

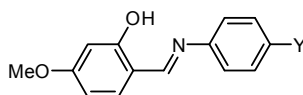


Tabla 3.8.21. Datos de RMN en DMSO- d_6 de los compuestos **46**, **52**, **59**, **66**, **73** y **80**.

Comp.	Y	δ_{OH}^a	$\delta_{\text{C}2}^a$	δ_{CH}^a	δ_{CN}^a	σ_Y
46	H	13.69	164.15	8.87	163.10	0.00
52	NO ₂	12.99	165.02	8.95	165.40	0.81
59	NMe ₂	14.18	163.43	8.80	158.09	-0.63
66	Br	13.38	164.34	8.88	163.64	0.26
73	OH	13.96	163.56	8.80	160.05	-0.38
80	CF ₃	13.19	164.64	8.89	164.97	0.53

^a Medido en ppm.

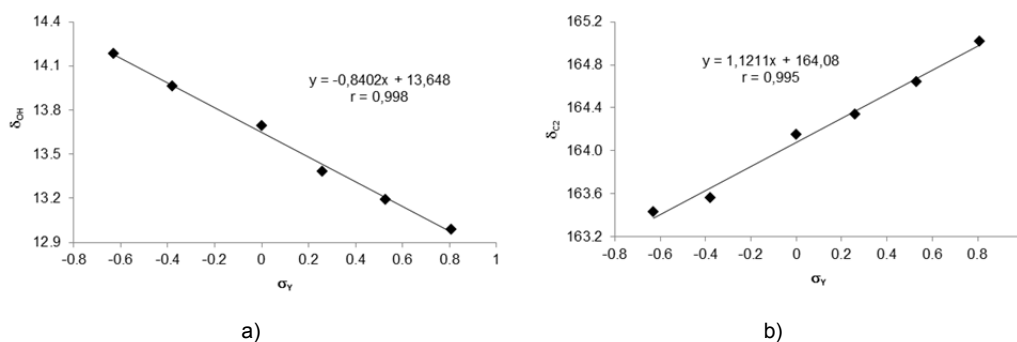


Figura 3.8.23

La Figura 3.8.23 muestra efectos opuestos, los atractores de electrones hacen que aumente el carácter carbonílico de C2, propiciando la transferencia protónica y la formación de la enamina (pendiente a <0, Figura 3.8.23a); en cambio, disminuyen la fortaleza del puente de hidrógeno haciendo que δ_{OH} sea menor y favoreciendo la unión del hidrógeno al oxígeno en C2 y, por tanto, la estructura de imina (pendiente a >0, Figura 3.8.23b). Ambos efectos se cancelan y los valores de K_T varían en un estrecho margen.

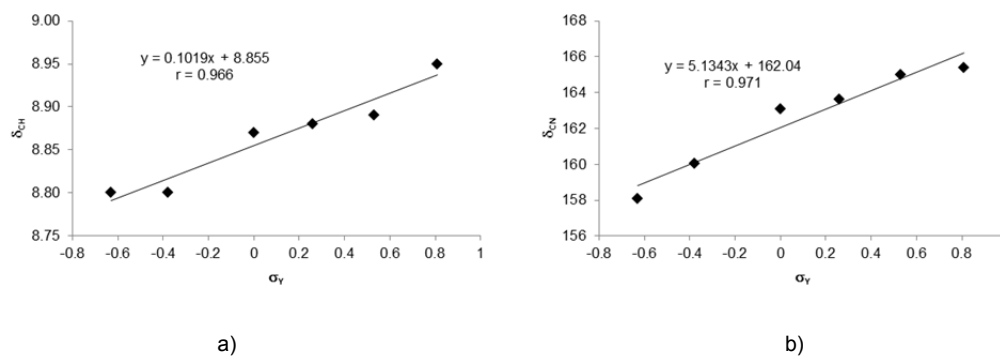


Figura 3.8.24

Según se desprende de las representaciones recogidas en la Figura 3.8.24, el efecto electrónico de los sustituyentes actúa en el mismo sentido en los valores de los desplazamientos químicos del protón y el carbono del grupo CH=N. Parece evidente que los grupos atractores de electrones hacen descender la densidad electrónica del carbono imínico, desapantallándolo, y este ejerce el mismo efecto sobre el átomo de hidrógeno.

El resto de las representaciones para los distintos sustituyentes de la parte salicilidén son similares a las del X = 4-OMe y en las Tablas 3.8.22 y 3.8.23 se muestran todas las ecuaciones y coeficientes de correlación obtenidos de estas representaciones (las cuales se pueden encontrar en el CD adjunto a esta Tesis).

Tabla 3.8.22. Ecuaciones de Hammett para las correlaciones del protón hidroxílico y de C2 con σ_v .^a

X	¹ H-RMN		¹³ C-RMN	
	Ecuación de Hammett ^a	r	Ecuación de Hammett ^b	r
5-Br	$y = -1.0889 \cdot x + 13.046$	0.999	$y = -0.0967 \cdot x + 159.73$	0.667
5-OH	$y = -0.9309 \cdot x + 12.238$	0.999	$y = 1.1174 \cdot x + 153.70$	0.722
5-NO ₂	$y = -1.5271 \cdot x + 14.342$	0.999	$y = -2.2938 \cdot x + 167.37$	0.988
H	$y = -0.9468 \cdot x + 13.073$	0.999	$y = 0.1238 \cdot x + 160.64$	0.990 ^c
4-NEt ₂	$y = -0.5507 \cdot x + 13.604$	0.987	$y = 0.4612 \cdot x + 163.72$	0.881
4-OMe	$y = -0.8402 \cdot x + 13.648$	0.998	$y = 1.1211 \cdot x + 164.08$	0.995
4-OH	$y = -0.8246 \cdot x + 13.514$	0.996	$y = 0.4818 \cdot x + 163.48$	0.877

^a $\delta_{OH} = a\sigma_v + b$; ^b $\delta_{C2} = a\sigma_v + b$; ^c Si se excluye **44**. Con **44**, $r = 0.775$.

Tabla 3.8.23. Ecuaciones de Hammett para las correlaciones del protón y carbono imínicos con σ_v .^a

X	¹ H-RMN		¹³ C-RMN	
	Ecuación de Hammett ^a	r	Ecuación de Hammett ^b	r
5-Br	$y = 0.0332 \cdot x + 8.9199$	0.671	$y = 3.9503 \cdot x + 161.42$	0.924
5-OH	$y = 0.0770 \cdot x + 8.8308$	0.909	$y = 4.9993 \cdot x + 162.38$	0.957
5-NO ₂	$y = 0.0253 \cdot x + 9.1274$	0.400	$y = 4.6543 \cdot x + 161.14$	0.943
H	$y = 0.0682 \cdot x + 8.9366$	0.875	$y = 5.3029 \cdot x + 162.72$	0.960
4-NEt ₂	$y = 0.1364 \cdot x + 8.6766$	0.953	$y = 4.3530 \cdot x + 161.14$	0.974
4-OMe	$y = 0.1019 \cdot x + 8.8550$	0.966	$y = 5.1343 \cdot x + 162.04$	0.971
4-OH	$y = 0.1032 \cdot x + 8.7765$	0.939	$y = 4.9463 \cdot x + 162.12$	0.972

^a $\delta_{CH=N} = a\sigma_v + b$; ^b $\delta_{C=N} = a\sigma_v + b$.

3.8.12.2. Influencia de los sustituyentes de la agrupación salicilidén.

Los sustituyentes que porta el resto procedente de los salicilaldehídos de partida también afectan a los desplazamientos químicos de los átomos que conforman el sistema tautomérico. En concreto se han analizado los desplazamientos químicos de los mismos átomos que estudiamos en el apartado 3.8.12.1, los protones y carbonos fenólicos e imínicos.

Las representaciones de los desplazamientos químicos del protón y el carbono fenólico se han hecho frente al σ_{OH} y σ_{ef} , sin embargo, se han obtenido unos malos ajustes con σ_{OH} .

La Figura 3.8.25 es el resultado obtenido a partir de los datos de la Tabla 3.8.24, para los compuestos **61-67** (Y = Br) en DMSO- d_6 .

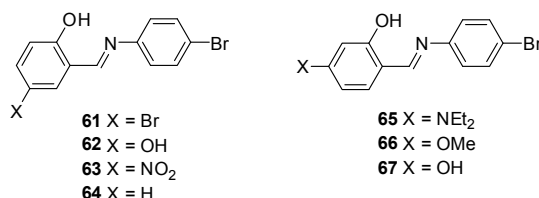


Tabla 3.8.24. Datos de RMN en DMSO- d_6 de los compuestos **61-67**.

Comp.	X	δ_{OH}^a	δ_{C2}^a	δ_{CH}^a	δ_{CH}^a	σ_{OH}	σ_{NH}	σ_{ef}
61	5-Br	12.73	159.67	8.93	162.68	0.26	0.37	-0.11
62	5-OH	11.99	153.54	8.85	164.05	-0.38	0.13	-0.51
63	5-NO ₂	13.92	166.58	9.13	162.29	0.81	0.71	0.56 ^b
64	H	12.80	160.68	8.94	164.45	0.00	0.00	0.00
65	4-NEt ₂	13.39	163.66	8.69	162.49	-0.23	-0.72	0.49
66	4-OMe	13.38	164.34	8.88	163.64	0.10	-0.28	0.38
67	4-OH	13.25	163.38	8.78	163.65	0.13	-0.38	0.51

^a Medido en ppm; ^b $\sigma_{OH}^- = 1.27$.

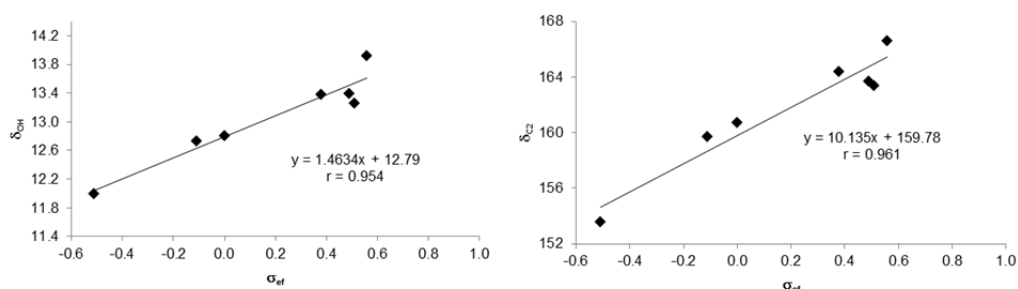


Figura 3.8.25

Ahora el efecto de σ_{ef} sobre el hidroxilo y sobre C2 es en el mismo sentido. Con $\sigma_{ef} > 0$ aumenta δ_{OH} y, por tanto, la fortaleza del puente de hidrógeno, facilitando la transferencia protónica al nitrógeno y, por tanto, la formación de una estructura de enamina.

Las correspondientes representaciones de los desplazamientos químicos del protón y el carbono imínico se han realizado frente a σ_{NH} .

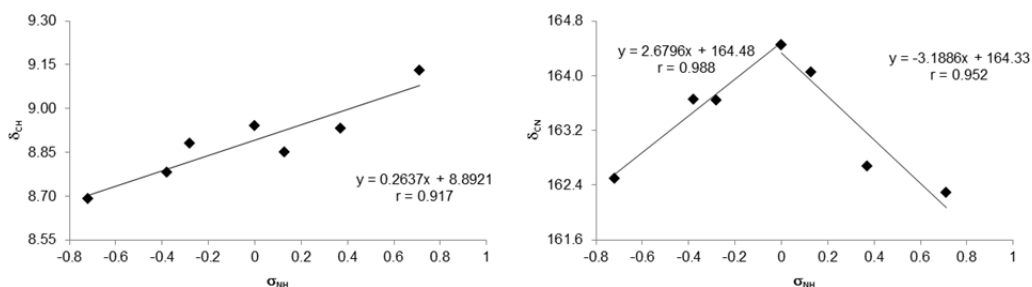


Figura 3.8.26

En la Figura 3.8.26b puede comprobarse que los valores de los desplazamientos químicos del carbono imínico se ajustan muy bien a dos rectas. El punto de corte de ambas rectas ocurre a $x = \sigma_{\text{NH}} \sim 0$ y se obtiene igualando sus ecuaciones: $2.6796x + 164.48 = -3.1886x + 164.33$, de donde $\sigma_{\text{NH}} = -0.02$.

Este patrón de comportamiento es el mismo con cualquiera que sea el sustituyente Y en el resto anilínico. En las Tablas 3.8.25 y 3.8.26 se recogen las ecuaciones y coeficientes para todos los sustituyentes.

Puesto que la agrupación CH=N está fuera del anillo de salicilaldehído, parece lógico que las mejores correlaciones no se obtengan con σ_{ef} sino con σ_{NH} . La Tabla 3.8.26 recoge este comportamiento para todos los sustituyentes Y.

En todos los casos para $\delta_{\text{CH=N}}$ se obtiene una representación en V invertida; excepto en el caso de Y = NMe₂, ya que nos faltan valores de $\sigma_{\text{NH}} > 0.1$ para determinar si se ajustan a una representación en V invertida con punto de corte a $\sigma_{\text{NH}} \sim 0$.

Tabla 3.8.25. Ecuaciones de Hammett para las correlaciones del protón hidroxílico y de C2 con σ_{ef} .

Y	¹ H-RMN		¹³ C-RMN	
	Ecuación de Hammett ^a	r	Ecuación de Hammett ^b	r
Br	$y = 1.4634 \cdot x + 12.790$	0.954	$y = 10.135 \cdot x + 159.78$	0.961
OH	$y = 1.4942 \cdot x + 13.421$	0.857	$y = 10.602 \cdot x + 159.73$	0.936
CF ₃	$y = 1.5009 \cdot x + 12.556$	0.978	$y = 10.223 \cdot x + 159.85$	0.969
H	$y = 1.4988 \cdot x + 13.100$	0.936	$y = 10.485 \cdot x + 159.90$	0.955
NO ₂	$y = 1.5516 \cdot x + 12.310$	0.979	$y = 8.7669 \cdot x + 160.42$	0.978
NMe ₂	$y = 1.2194 \cdot x + 13.532$	0.962	$y = 9.8375 \cdot x + 159.12$	0.975

^a $\delta_{\text{OH}} = a\sigma_{\text{ef}} + b$; ^b $\delta_{\text{C2}} = a\sigma_{\text{ef}} + b$.

3.8. Efecto electrónico de los sustituyentes en el sistema tautomérico imina-enamina

Tabla 3.8.26. Ecuaciones de Hammett para las correlaciones del protón y carbono imínicos con σ_{NH} .

Y	¹ H-RMN		¹³ C-RMN		σ_{NH}^0 ^c
	Ecuación de Hammett ^a	r	Ecuación de Hammett ^b	r	
Br	$y = 0.2637 \cdot x + 8.892$	0.917	$y = 2.6796 \cdot x + 164.48$ $y = -3.1886 \cdot x + 164.33$	0.988 0.952	-0.02
OH	$y = 0.3091 \cdot x + 8.828$	0.928	$y = 1.6152 \cdot x + 160.67$ $y = -2.7715 \cdot x + 160.60$	0.957 0.929	-0.02
CF ₃	$y = 0.2267 \cdot x + 8.918$	0.894	$y = 2.9015 \cdot x + 165.82$ $y = -3.6052 \cdot x + 165.61$	0.985 0.963	-0.03
H	$y = 0.2794 \cdot x + 8.902$	0.915	$y = 2.7646 \cdot x + 164.01$ $y = -2.9019 \cdot x + 163.91$	0.988 0.952	0.02
NO ₂	$y = 0.1128 \cdot x + 8.923$	0.663	$y = 2.7995 \cdot x + 166.17$ $y = -5.7919 \cdot x + 166.18$	0.976 0.996	0.01
NMe ₂	$y = 0.272 \cdot x + 8.84$	0.851	$y = 0.6732 \cdot x + 158.39$	0.861	

^a $\delta_{CH=N} = a\sigma_{NH} + b$; ^b $\delta_{CH=N} = a\sigma_{NH} + b$; ^c σ_{NH}^0 cambio de pendiente de ambas rectas.

Este comportamiento es idéntico al descrito para otras iminas derivadas de benzaldehídos con los mismos sustituyentes;^{3c,19} generando una representación en V invertida, de pendiente positiva para los sustituyentes dadores de electrones ($\sigma < 0$) y de pendiente negativa para los sustituyentes atractores ($\sigma > 0$); ocurriendo el punto de corte de ambas rectas a $\sigma = 0$ ($|\sigma| < 0.03$). Un comportamiento similar se ha descrito para los carbonos α de estirenos *para*-sustituídos,²⁰ benzaldehídos y acetofenonas.²¹ Este comportamiento electrónico se ha justificado a través de la combinación competitiva de dos mecanismos: la conjugación de sustituyentes donadores de electrones y la polarización del enlace C=O/C=N.

3.8.12.3. Conclusiones sobre el efecto de los sustituyentes sobre los desplazamientos químicos de la agrupación salicílica.

Puede observarse en todos los casos una mala correlación entre los desplazamientos químicos de los protones y carbonos fenólicos frente a σ_{OH} . Sin embargo, se obtienen buenas representaciones al utilizar σ_{ef} . Este comportamiento parece estar de acuerdo con los resultados de Solá y *col.*⁸ que, según indicamos en el apartado 3.8.2, han establecido que “el efecto de los sustituyentes y el efecto de la asistencia de la resonancia al enlace de hidrógeno son mutuamente cooperativos, y es incluso posible establecer que ambos efectos puedan ser tratados como componentes del mismo fenómeno. De esta forma cualquier alteración electrónica se transmite a lo largo del espaciador y del enlace de hidrógeno conduciendo a una nivelación de la densidad electrónica y, por tanto, a tratar de igualar los pK_a de ambos extremos; es decir, a tratar de alcanzar el principio de igualación de los pK_a ($\Delta pK_a \approx 0$)”.

Por otro lado, se obtienen buenas representaciones del desplazamiento químico del protón imínico frente a σ_{NH} . La misma representación del desplazamiento del carbono imínico

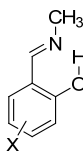
conduce a gráficas en forma de V invertida, en todos los casos el punto de corte de las rectas que componen dicha representación tiene lugar a valores de $\sigma_Y \sim 0$. Los sustituyentes dadores de electrones ($\sigma < 0$) se ajustan a un tramo de recta de pendiente positiva, mientras que los atractores de electrones ($\sigma > 0$) muestran una pendiente negativa.

3.8.13. Análisis de la influencia de los sustituyentes en ejemplos extraídos de la literatura científica.

También hemos llevado a cabo un análisis de los datos procedentes de salicilaldehídos recogidos de artículos publicados por otros grupos de investigación.

3.8.13.1. Influencia de los sustituyentes sobre el equilibrio tautomérico.

Iniciamos este estudio utilizando los datos publicados por Hansen y col.²² para las salicilminas de la metilamina **1025-1035** y con ellas hemos calculado las constantes de equilibrio de tautomerización aplicando la ecuación 3.8.12, con los valores $\delta_e = 176.71$ y $\delta_i = 152.19$ que son los valores extremos de **1034** y **1030**, respectivamente. Pero también hemos usado la ecuación 3.8.20 para poder utilizar los datos de **1030** y **1034**. Los resultados se recogen en la Tabla 3.8.27.



1025 X = H	1031 X = 3,5-Cl ₂
1026 X = 5-Br	1032 X = 3,5-Br ₂
1027 X = 5-Me	1033 X = 4-OMe
1028 X = 5-OMe	1034 X = 4,6-(OMe) ₂
1029 X = 5-Cl	1035 X = 3,4,5,6-Cl ₄
1030 X = 3-OMe	

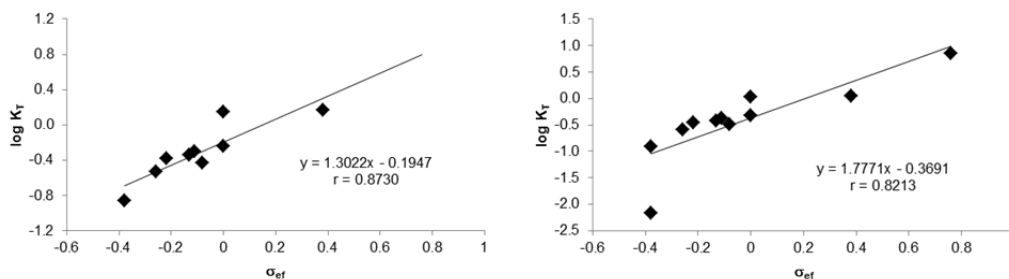
Tabla 3.8.27. Datos espectroscópicos de ¹H y ¹³C-NMR de **1025-1035**.^a

Comp.	X	δ_{C2}	δ_{CN}	σ_{OH}	σ_{NH}	σ_{ef}^b	K_T^c	$\log K_T^c$	K_T^d	$\log K_T^d$
1025	H	161.16	166.17	0.00	0.00	0.00	0.58	-0.24	0.48	-0.32
1026	5-Br	160.33	164.95	0.26	0.37	-0.11	0.50	-0.30	0.42	-0.38
1027	5-Me	158.83	166.15	-0.14	-0.06	-0.08	0.37	-0.43	0.32	-0.50
1028	5-OMe	155.13	165.27	-0.28	0.10	-0.38	0.14	-0.87	0.13	-0.90
1029	5-Cl	159.81	165.03	0.24	0.37	-0.13	0.45	-0.35	0.38	-0.42
1030	3-OMe	152.19	166.27	-0.28	0.10	-0.38	∞	--	0.01	-2.17
1031	3,5-Cl ₂	157.72	164.72	0.48	0.74	-0.26	0.29	-0.54	0.26	-0.59
1032	3,5-Br ₂	159.33	164.55	0.52	0.74	-0.22	0.41	-0.39	0.35	-0.45
1033	4-OMe	166.76	164.95	0.10	-0.28	0.38	1.46	0.17	1.10	0.04
1034	4,6-OMe ₂	176.71	159.37	0.20	-0.56	0.76	0.00	∞	7.12	0.85
1035	3,4,5,6-Cl ₄	166.50	163.90	1.22	1.22	0.00	1.40	0.15	1.06	0.03

^a En CD₂Cl₂, 300 K, 400 MHz; ^b $\sigma_{ef} = \sigma_{OH} - \sigma_{NH}$; ^c $\delta_e = 176.71$ ppm, $\delta_i = 152.19$ ppm; ^d $\delta_e = 180.18$ ppm, $\delta_i = 152.00$ ppm.

3.8. Efecto electrónico de los sustituyentes en el sistema tautomérico imina-enamina

La representación de $\log K_T$ y δ_{C2} frente a σ_{ef} genera buenos ajustes (Figuras 3.8.27 y 3.8.28). La representación de la gráfica 3.8.27b mejora si se elimina el punto de **1030** ($r = 0.9550$).



a) $\delta_e = 176.71$ ppm, $\delta_i = 152.19$ ppm.

b) $\delta_e = 180.18$ ppm, $\delta_i = 152.00$ ppm.

Figura 3.8.27

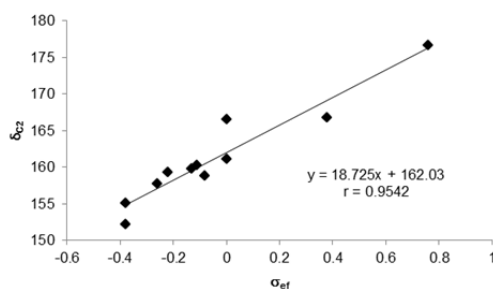


Figura 3.8.28

Estos ajustes mejoran si se eliminan los puntos de los sustituyentes en posiciones 3 o 6, que pueden generar efectos estéricos no contemplados en los valores de σ . Así, utilizando sólo los datos de **1025-1029** y **1033** con la ecuación 3.8.20 se obtiene una excelente correlación, tanto con $\log K_T$ ($r = 0.9604$) (Figura 3.8.29) como con los desplazamientos químicos δ_{C2} ($r = 0.9809$) (Figura 3.8.30).

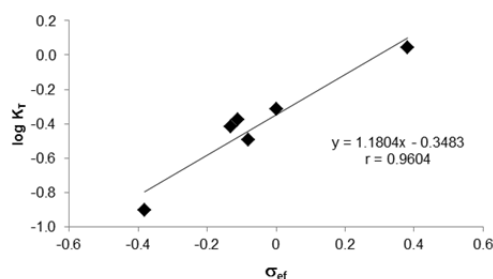


Figura 3.8.29. $\delta_e = 180.18$ ppm, $\delta_i = 152.00$ ppm.

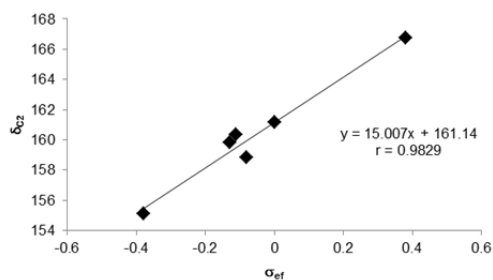


Figura 3.8.30. $\delta_e = 180.18$ ppm, $\delta_i = 152.00$ ppm.

También con estas bases de Schiff, la representación de $\log K_T$ frente a δ_{C2} conduce a un ajuste perfecto ($r = 0.9958$) (Figura 3.8.31, sin el punto **1030**).

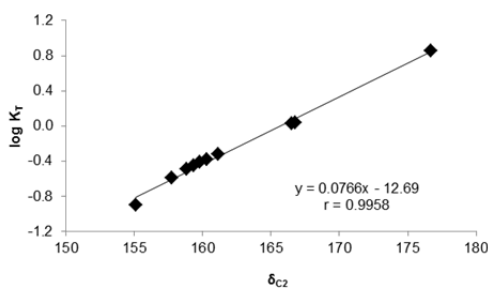


Figura 3.8.31. $\delta_e = 180.18$ ppm, $\delta_i = 152.00$ ppm.

También hemos realizado un estudio de los desplazamientos químicos de ^{15}N de **1028-1034**, medidos en estado sólido por Schilf y *col.* (Tabla 3.8.28)²³, representándolos frente a σ_{ef} .

Tabla 3.8.28. Desplazamientos químicos de ^{15}N de **1028-1034**.^{a,b}

Comp.	X	$\delta^{15}N$	σ_{ef}
1028	5-OMe	91.0	-0.38
1029	5-Cl	91.9	-0.13 ^c
1030	3-OMe	103.2	-0.38 ^c
1031	3,5-Cl ₂	116.7	-0.26 ^c
1032	3,5-Br ₂	121.3	-0.22
1033	4-OMe	147.0	0.38
1034	4,6-(OMe) ₂	226.9	0.76

^a En estado sólido, en ppm a 50.7 MHz; ^b a 266 K; ^c a 254 K.

A pesar de que las medidas de $\delta^{15}N$ se han obtenido en estado sólido se consigue una representación lineal con un buen coeficiente de correlación ($r = 0.9267$) (Figura 3.8.32).

3.8. Efecto electrónico de los sustituyentes en el sistema tautomérico imina-enamina

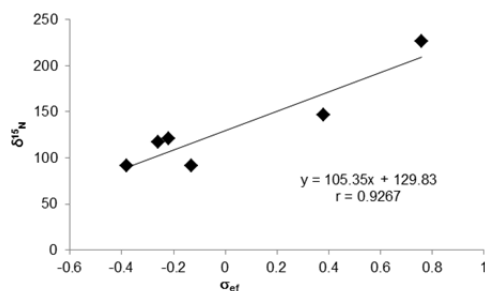


Figura 3.8.32

Cuando aplicamos el mismo tratamiento a los datos extraídos de la literatura para las proporciones de tautómeros de las bases de Schiff **1028**, **1033** y **1034**^{5,23} en disolución (Tabla 3.8.29), volvemos a obtener un excelente ajuste, tanto a 303 K como a 223 K (Fig. 3.8.33).

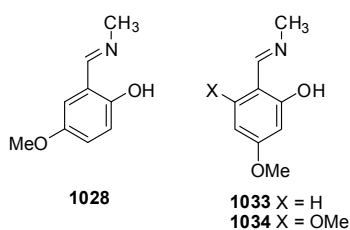


Tabla 3.8.29. Proporción de tautómeros de **1028**, **1033** y **1034**.

Comp.	303 K			223 K			
	Enamina	K_T	$\log K_T$	Enamina	K_T	$\log K_T$	σ_{ef}
1028	1%	0.01	-2.00	1%	0.01	-2.00	-0.38
1033	15%	0.18	-0.75	46% ^a	0.85 ^a	-0.07 ^a	0.38
1034	50%	1.00	0.00	80%	4.00	0.60	0.76

^a A 213 K

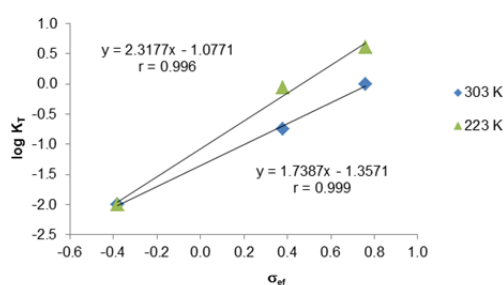


Figura 3.8.33

Vemos en estos ejemplos que se obtienen magníficas correlaciones lineales en la cuantificación del efecto de los sustituyentes de la agrupación salicilidén sobre el equilibrio tautomérico, demostrando la generalidad y utilidad del análisis propuesto en este trabajo sobre los efectos electrónicos de los sustituyentes.

Los cálculos indican que la imina es el tautómero más estable; pero la diferencia de estabilidad con la estructura de enamina se reduce significativamente en el orden **1028**<**1033**<**1034**, como predicen los valores crecientes de σ_{ef} (Tabla 3.8.30).

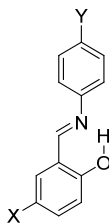
Tabla 3.8.30. Energías electrónicas y de Gibbs relativas.^{a,b}

Comp.	Imina		ET [‡]			Enamina		
	ΔE	ΔG	ΔE	ΔG	$\tilde{\nu}^{‡c}$	ΔE	ΔG	σ_{ef}
1028	0.00	0.00	--	--	--	10.18	8.54	-0.38
1033	0.00	0.00	7.19	4.56	-882.5	6.01	5.40	0.38
1034	0.00	0.00	5.71	3.30	-979.0	4.08	3.75	0.76

^a En fase gaseosa a 300 K; ^b M06-2X/6-311G(d,p), en kcal·mol⁻¹; ^c En cm⁻¹.

De nuevo, al igual que ocurría con las bases de Schiff derivadas de acetofenonas (capítulo 3.4) o de salicilaldehídos (capítulos 3.7 y 3.8), las energías de activación en el vacío son siempre negativas en la dirección endotérmica del equilibrio (transformación de enamina a imina, $\Delta G_e^{\ddagger} = \Delta G_{TS}^{\ddagger} - \Delta G_{enamina} < 0.0$ kcal·mol⁻¹).

Olivieri y *col.* han publicado los valores del desplazamiento químico del carbono fenólico de las iminas **43**, **44**, **50** y **1036-1041**,²⁴ obtenidos en disolución en cloroformo deuterado (Cl₃CD).



43 X = NO ₂ , Y = H	1037 X = NO ₂ , Y = OMe
44 X = Y = H	1038 X = H, Y = OMe
50 X = H, Y = NO ₂	1039 X = Y = OMe
1036 X = Y = NO ₂	1040 X = OMe, Y = H
	1041 X = OMe, Y = NO ₂

A partir de estos datos (Tabla 3.8.31) hemos calculado los valores de K_T mediante la ecuación 3.8.20, utilizando el valor $\delta_i = 152.00$ ppm procedente de la imina **1039**, por ser el más pequeño de todos, y aceptando que **1039** presenta una estructura de imina "pura". Los datos así obtenidos, recogidos en la Tabla 3.8.31, se han sometido a un análisis similar al que hemos realizado con anterioridad para **41-81**.

3.8. Efecto electrónico de los sustituyentes en el sistema tautomérico imina-enamina

Tabla 3.8.31. Datos de RMN en $CDCl_3$ de los compuestos **43**, **44**, **50** y **1036-1041**.^a

Comp.	Y	X	δ_{C2}^b	K_T	$\log K_T$	σ_{OH}	σ_{NH}	σ_{ef}	σ_Y
43	NO ₂	H	161.2	0.485	-0.315	0.00	0.00	0.00	0.81
44	H	H	160.9	0.462	-0.336	0.00	0.00	0.00	0.00
50	H	NO ₂	166.7	1.091	0.038	0.81	0.71	0.10	0.00
1036	NO ₂	NO ₂	167.1	1.154	0.062	0.81	0.71	0.10	0.81
1037	NO ₂	MeO	152.4	0.014	-1.842	-0.28	0.10	-0.38	0.81
1038	H	MeO	152.1	0.004	-2.448	-0.28	0.10	-0.38	0.00
1039	OMe	MeO	152.0	0.000	∞	-0.28	0.10	-0.38	-0.28
1040	OMe	H	160.8	0.454	-0.343	0.00	0.00	0.00	-0.28
1041	OMe	NO ₂	166.7	1.091	0.038	0.81	0.71	0.10	-0.28

^a En Cl_3CD ; ^b Medido en ppm.

En la Figura 3.8.34 se muestra el resultado obtenido cuando se representan los valores de $\log K_T$ de **44**, **50** y **1038** frente a σ_{ef} manteniendo $Y = H$.

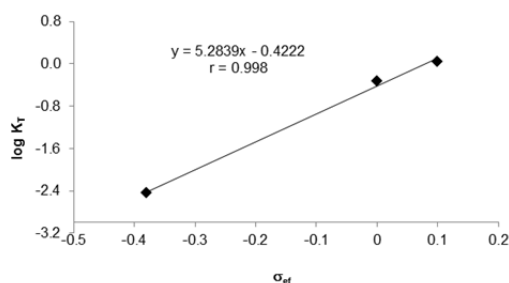


Figura 3.8.34

Análogamente, la Figura 3.8.35 corresponde a la representación de **43**, **1036** y **1037** en la que $Y = NO_2$.

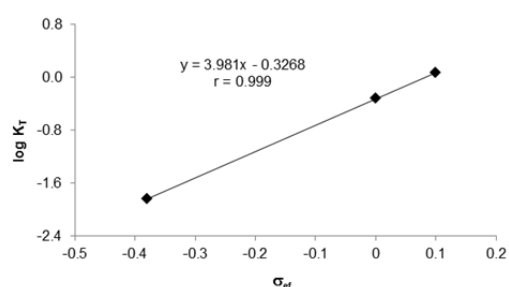


Figura 3.8.35

Los ajustes son excelentes, demostrando una vez más la validez del análisis realizado en el apartado 3.8.2 y la interpretación de cómo actúan los efectos electrónicos, poniendo de manifiesto que hay que tener en cuenta al mismo tiempo dicho efecto sobre ambos centros tautoméricos, C2 y C=N, que actúan cooperativamente.

Para cuantificar el efecto de los sustituyentes del nitrógeno imínico a continuación se muestra la representación de los valores de $\log K_T$ frente a σ_Y manteniendo constante el sustituyente X de la agrupación salicilidén. Así, en la Figura 3.8.36 se recoge el resultado obtenido para **44**, **50** y **1038**, cuando dicho sustituyente es X = H.

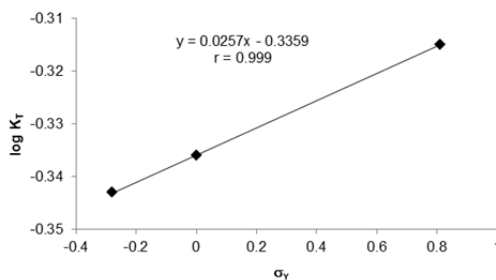


Figura 3.8.36

Y en la Figura 3.8.37 se muestra la representación similar para **43**, **1036** y **1037**, cuando X = NO₂.

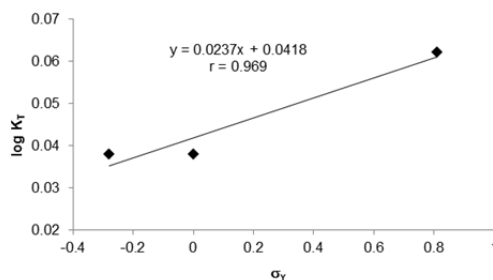
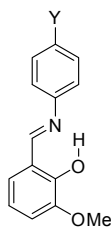


Figura 3.8.37

En ambos casos se obtienen magníficas correlaciones lineales, permitiendo la cuantificación del efecto de los sustituyentes del nitrógeno imínico sobre el equilibrio tautomérico.

En relación con estas últimas representaciones y de forma similar, hemos estudiado el efecto electrónico que los sustituyentes de la agrupación imínica ejercen sobre los desplazamientos químicos publicados por Yeap y col.¹⁰ para las bases de Schiff **1042-1049**, resultantes de la condensación del 3-metoxisalicaldehído con anilinas parasustituidas. En la Tabla 3.8.32 se recogen los datos correspondientes a estas bases.

3.8. Efecto electrónico de los sustituyentes en el sistema tautomérico imina-enamina



1042 Y = H **1046** Y = NO₂
1043 Y = F **1047** Y = CH₃
1044 Y = Cl **1048** Y = OCH₃
1045 Y = Br **1049** Y = CN

Tabla 4.3.32. Datos espectroscópicos de los compuestos **1042-1049**.

Comp.	Y	$\delta_{\text{OH}}^{\text{a}}$	$\delta_{\text{CN}}^{\text{a}}$	σ_{Y}
1042	H	13.75	163.03	0.00
1043	F	13.51	162.78	0.15
1044	Cl	13.41	163.31	0.24
1045	Br	13.40	163.40	0.26
1046	NO ₂	12.90	165.86	0.81
1047	CH ₃	13.88	162.00	-0.14
1048	OCH ₃	13.90	160.67	-0.28
1049	CN	12.74	165.50	0.70

^a Medido en ppm.

Las Figuras 3.8.38 y 3.8.39 recogen el resultado de la representación del desplazamiento químico del hidrógeno fenólico y del carbono imínico con respecto a σ_{Y} , respectivamente.

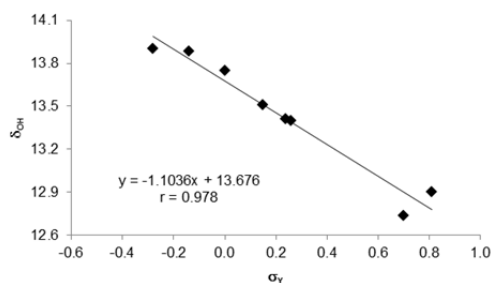


Figura 3.8.38

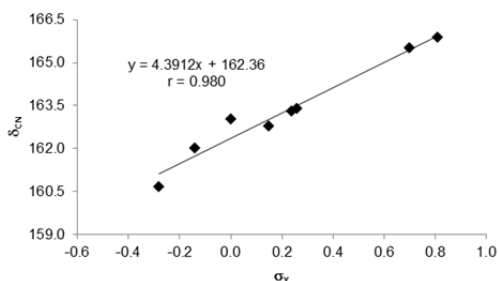


Figura 3.8.39

Puede observarse que las buenas correlaciones obtenidas son análogas a las descritas para **41-81** en el apartado 3.8.12.1.

Bibliografía

- ¹ E. D. Raczyńska, W. Kosińska, B. Ośmiałowski, R. Gawinecki, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3561-3612.
- ² a) G. Gilli, P. Gilli, *J. Mol. Struct.* **2000**, *552*, 1-15; b) P. Gilli, V. Bertolasi, L. Pretto, G. Gilli, *J. Mol. Struct.* **2006**, *790*, 40-49; c) P. Gilli, L. Pretto, G. Gilli, *J. Mol. Struct.* **2007**, *844-845*, 328-339.
- ³ a) K. Tabei, E. Saitou, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1969**, *42*, 1440-1443; b) B. Ž. Jovanovic, M. Mišic-Vukovic, A. D. Marinkovic, V. Vajs, *J. Mol. Struct.* **1999**, *482-483*, 375-378; c) B. Ž. Jovanovic, A. D. Marinkovic, F. H. Assaleh, J. Csanádi, *J. Mol. Struct.* **2005**, *742-747*, 411-416.
- ⁴ R. F. Martínez. "Preparación y aplicaciones sintéticas de iminas y oxazolidinas derivadas de aminoazúcares y aminopolioles", Tesis Doctoral, Universidad de Extremadura, **2010**.
- ⁵ B. Kamieński, W. Schilf, T. Dziembowska, Z. Rozwadoski, A. Szady-Chelmieńska, *Solid State NMR.* **2000**, *16*, 285-289.
- ⁶ P. Gilli, V. Bertolasi, L. Pretto, A. Lycka, G. Gilli, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13554-13567 y referencias allí citadas.
- ⁷ a) T. M. Krygowski, K. Wozniak, R. Anulewicz, D. Pawlak, W. Kolodziejcki, E. Grech, A. Szady, *J. Phys. Chem. A.* **1997**, *101*, 9399-9404; b) T. M. Krygowski, B. Stepień, R. Anulewicz-Ostrowska, T. Dziembowska, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 5457-5464.
- ⁸ M. Palusiak, S. Simon, M. Solà, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5241-5248.
- ⁹ a) C. Hansch, A. Leo, R. W. Taft, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165-195; b) J. March, "Advanced Organic Chemistry", Wiley-Interscience, New York, **1992**, 280; c) F. A. Carey, R. J. Sundberg, "Advanced Organic Chemistry", Plenum, **1990**, 201.
- ¹⁰ G.-Y. Yeap, S.-T. Ha, N. Ishizawa, K. Suda, P.-L. Boey, W. A. K. Mahmood, *J. Mol. Struct.* **2003**, *658*, 87-99.
- ¹¹ M. J. Carrizosa "Síntesis y correlaciones estructura-reactividad en nuevas salicilidén anilinas", Trabajo Fin de Carrera, Facultad de Ciencias, Universidad de Extremadura, **2011**.
- ¹² K. Nakanishi, "Infrared Absorption Spectroscopy", Holden Day, San Francisco, **1962**, pps 30, 38.
- ¹³ a) S. V. Lindeman, V.G. Andrianov, S.G. Kravcheni, V. M. Potapov, K. A. Potekhin, Struchkov, T. Yu, *Zh. Strukt. Khim.* **1981**, *22*, 123-124; b) O. S. Filipenko, V. I. Ponomarev, B. M. Bolotin, L. O. Atovmyan, *Kristallografiya*, **1983**, *28*, 889; c) S. M. Aldoshin, L. O. Atovmyan, V. I. Ponomarev, *Khim. Fiz. Sov. (J. Chem. Phys.)*, **1984**, *3*, 787; d) Bregman, L. Leiserowitz, K. Osaki, *J. Chem. Soc.*, **1964**, 2086-2100; 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* **1985**, *26*, 111; g) O. S. Filipenko, L. O. Atovmyan, B. L. Tarnopol'skii, Z. Sh. Safina, *Zh. Strukt. Khim* **1979**, *20*, 80; h) J. Ondracek, Z. Kovarova, J. Maixner, Jursik, *F. Acta Cryst.* **1993**, *C49*, 1948-1949; i) F. Mansilla-Koblavi, S. Toure, J. Lapasset, M. Carles, H. Bodot, *Acta Cryst.* **1989**, *C45*, 451-453; j) T. Inabe, N. Hoshino, T. Mitani, Y. Maruyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1989**, *62*, 2245-2251; k) G. P. Moloney, R. W. Gable, M. N. Iskander, D. J. Craik, M. F. Mackay, *Aust. J. Chem.* **1990**, *43*, 99-107; l) T. Inabe, I. Gautier-Luneau, N. Hoshino, K. Okaniwa, H. Okamoto, T. Mitani, U.

3.8. Efecto electrónico de los sustituyentes en el sistema tautomérico imina-enamina

Nagashima, Y. Maruyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1991**, *64*, 801-810; m) V. S. Sergienko, A. E. Mistryukov, V. V. Litvinov, M. I. Knyazhanskii, A. D. Garnovskii, M. A. Porai-Koshits, *Koord. Khim.*, **1990**, *16*, 168; n) G.-Y. Yeap, C.-L. Gan, H.-K. Fun, O. B. Shawkataly, S.-G. Teoh, *Acta Cryst.*, **1992**, *C48*, 1143-1144; o) K. Wokniak, H. He, J. Klinowski, W. Jones, T. Dziembowska, E. Grech, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.*, **1995**, *91*, 77-85; p) E. Kwiatkowski, A. Olechnowicz, B. Kosciuszko-Panek, D. M. Ho, *Pol. J. Chem.*, **1994**, *68*, 85; q) F. Mansilla-Koblavi, J. A. Tenon, S. Toure, N. Ebby, J. Lapasset, M. Carles, *Acta Cryst.*, **1995**, *C51*, 1595-1602; r) J. M. Fernández-G., A. Rodríguez-Romero, K. Pannerselvam, M. Soriano-García, *Acta Cryst.*, **1995**, *C51*, 1643-1646; s) Y. Elerman, A. Elmali, O. Atakol, I. Svoboda, *Acta Cryst.*, **1995**, *C51*, 2344-2346; t) J. A. Tenon, M. Carles, J.-P. Aycard, *Acta Cryst.*, **1995**, *C51*, 2603-2606.

¹⁴ a) V. A. Tafeenko, S. I. Popov, S. V. Medvedev, *Zh. Strukt. Khim.*, **1991**, *32*, 106; b) S. V. Lindeman, M. Yu. Antipin, Yu. T. Struchkov, *Sov. Phys. Crystallogr.*, **1988**, *33*, 215; c) V. A. Tafeenko, T. V. Bogdan, S. V. Medvedev, A. A. Kozyrev, S. I. Popov, *Zh. Strukt. Khim.*, **1991**, *32*, 169; d) V. G. Puranik, S. S. Tavale, A. S. Kumbhar, R. G. Yerande, S. B. Padhye, R. J. Butcher, *J. Cryst. Spectrosc. Res.*, **1992**, *22*, 725.

¹⁵ a) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 75-82; b) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652.

¹⁶ Gaussian 09, Revision A.1, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery Jr, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.

¹⁷ T. Schaefer, *J. Phys. Chem.* **1975**, *79*, 1888-1890.

¹⁸ R. N. Musin, Y. H. Mariam, *J. Phys. Org. Chem.* **2006**, *19*, 425-444.

¹⁹ a) R. Akaba, H. Sakuragi, K. Tokumaru, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 1186-1195, b) A. Kawasaki, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1990**, 223-228.

²⁰ G. K. Hamer, I. P. Peat, W. F. Reynolds, *Can. J. Chem.* **1973**, *51*, 897-914.

²¹ a) J. B. Stothers, P. C. Lauterbur, *Can. J. Chem.* **1964**, *42*, 1563-1576; b) K. S. Dhama, J. B. Stothers *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 479-497.

²² Z. Rozwadowski, E. Majewski, T. Dziembowska, P. E. Hansen *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1999**, 2809-2817.

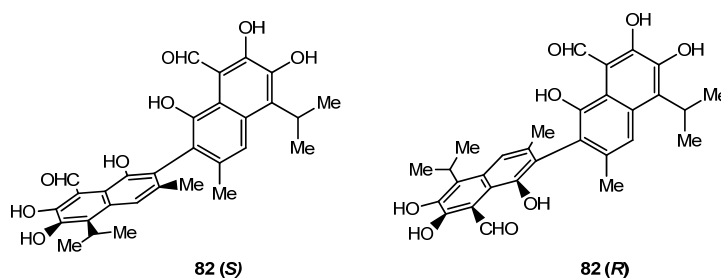
²³ W. Schilf, B. Kamieński, T. Dziembowska, Z. Rozwadowski, A. Szady-Chelmieńska *J. Mol. Struct.* **2000**, *552*, 33-37.

²⁴ S. H. Alarcón, D. Pagani, J. Bacigalupo, A.C. Olivieri, *J. Mol. Struct.* **1999**, *475*, 233-240.

3.9. Tautomeric structures of Schiff bases from gossypol with *N*-aminoheterocycles.

3.9.1. Introduction.

Gossypol (**82**) is a naturally-occurring bis-sesquiterpene that can be isolated from some plants of the *Malvaceae* family, such as the cotton plant (*Gossypium* species) and the tropical tree *Thespesia populnea*. This compound was isolated from cotton seeds by Longmore as early as 1886,¹ albeit the first comprehensive review outlining its structure and chemical reactivity dates back to the early 1960s². Gossypol exhibits a series of interesting and promising biological activities (*vide infra*), serving in plants as a natural toxin that protects them against insects. From a structural viewpoint, the most salient feature is a *bis(ortho-hydroxynaphthylaldehyde)* motif with restricted rotation around the inter-naphthyl bond. As a result gossypol exhibits atropisomerism and can exist as two enantiomers with different biological activity.³ The energy barrier to rotation around the C2-C2' bond was estimated by Jaroszewski *et al.* to be greater than 50 kcal·mol⁻¹ on the basis of computational investigations.⁴ Therefore, both the (+)- and (-)-enantiomeric forms are stable at ambient temperature. Remarkably, gossypol exists naturally as racemate in most cotton species. The (+)-enantiomer has the (aS) configuration (*P*-configuration in terms of axial chirality), while the (-)-enantiomer possesses (aR)- or (*M*)-configuration. Certain varieties of cotton plants, however, favor the production of one enantiomer with ratios ranging from 97:3 to 31:69 for (+):(-)-enantiomeric forms. Although the first total synthesis of gossypol was reported in the late 1950s,^{5a} a convenient synthesis of the gossypol binaphthyl backbone was described later,^{5b} and the first asymmetric synthesis of (S)-(+)-gossypol, via Ullmann coupling, was introduced by Meyers and Willemsen in 1997.^{5c}



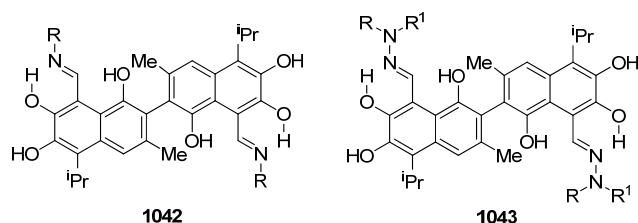
As mentioned, gossypol exhibits a wide bioactivity that includes spermicidal,⁶ antiparasitic,⁷ anticancer,⁸ and antiviral properties, and displays potent inhibition against anti-apoptotic Bcl-2 (B-cell lymphocyte/leukemia-2) family proteins where it works as a BH3 mimic.⁹ The anti-apoptotic Bcl-2 family of proteins antagonizes death signaling by forming heterodimers with pro-death proteins. The Bcl-2 gene is linked to a number of cancers which include melanoma, breast, and prostate tumors, and this specific gene lineage has also been

3.9. Tautomeric structures of Schiff bases from gossypol with N-aminoheterocycles

associated with a number of autoimmune diseases. In general, the (*R*)-(-) enantiomer of **82** is more bioactive (i.e. the eutomer form) than either the racemate or the (*S*)-(+) enantiomer (distomer).¹⁰ (-)-Gossypol is currently in phase II clinical trials, displaying single-agent antitumor activity in patients with advanced malignancies.¹¹ Multiple bioactivities of gossypol have stimulated wide interest in the development of gossypol derivatives to explore structure-activity relationships.¹² As one could conjecture, the inherent toxicity of **82** is linked to the presence of two aldehyde groups, which should obviously be the most reactive functionalities *in vivo*.¹³ Gossypol reacts with primary aromatic amines to give the corresponding Schiff bases.¹⁴ This reaction also works for ammonia and other aliphatic amines, including the free amino groups present in proteins.¹⁵ In fact, cottonseed processors use the reaction between gossypol and free lysine amino groups present in seed proteins to bind gossypol to the protein, thereby facilitating the digestibility of the former.¹⁶

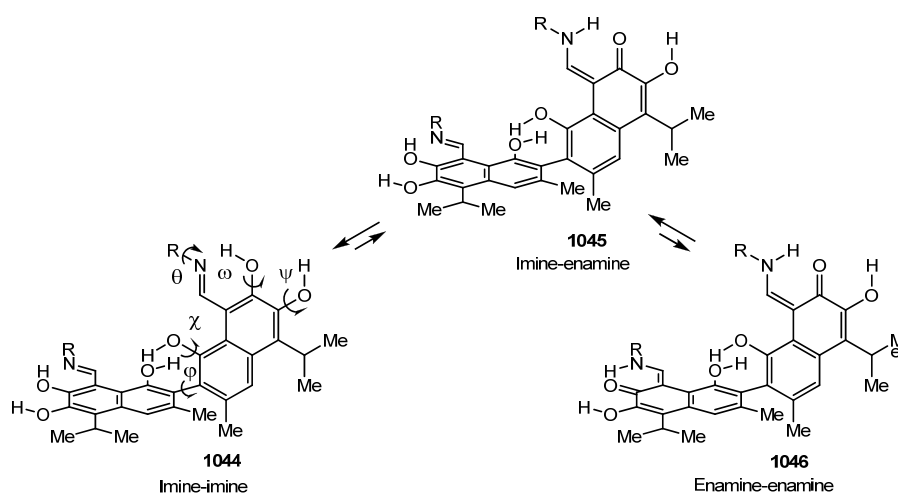
Transformation of gossypol into its Schiff bases (**1042**, R = alkyl, aryl) is a convenient way to obtain a group of derivatives with lower toxicity,^{2,17} yet retaining interesting biological as well as physico-chemical properties. In general, Schiff bases are less toxic than gossypol and often exhibit similar or even superior bioactivity than the parent compound. Accordingly, such derivatives may be potential therapeutic agents against various diseases. In addition, some aliphatic Schiff bases derived from gossypol inhibit human sperm motility; the most pronounced inhibitory effect being observed for the longest alkyl substituent.¹⁸

Likewise, gossypol and its ethers form stable hydrazones with hydrazine,¹⁹ phenylhydrazine,²⁰ pentafluorohydrazine,²¹ as well as piperidine and morpholine derivatives of hydrazine.²² Compared to the vast number of gossypol Schiff bases, only a few hydrazones of **82** (**1043**, R, R¹ = alkyl, aryl, cycloalkyl) have been synthesized and screened for biological activity.²³ The latter reflects on the one hand the limited availability of hydrazines and on the other synthetic difficulties. Moreover, these derivatives are poorly soluble in several organic solvents, which is a severe handicap in biological examinations.



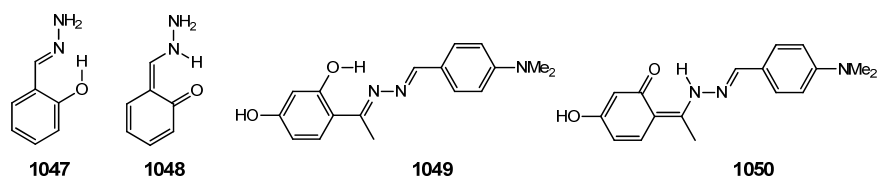
Each hydroxynaphthaldehyde fragment may adopt several tautomeric forms and, as a result a balance between the tautomeric forms of hydrazones and Schiff base of **82** occurs: imine-imine (**1044**), imine-enamine (**1045**), and enamine-enamine (**1046**) (Scheme 3.9.1). All Schiff bases derived from primary amines give rise to enamine-enamine tautomeric forms only (**1046**), both in solution and the solid state.²⁴ In contrast, hydrazones of **82** occur exclusively in

the *N*-imine-*N*-imine tautomeric form (**1044**), both in solution and solid state-structures,^{3,25} although sometimes *bis*-enamine tautomers have been identified.²⁶ No clear-cut reason accounting for the equilibrium shift to the imine-imine structure in hydrazones has been given in the literature, although presumably the additional nitrogen atom reduces the nucleophilicity of the corresponding imine nitrogen, making it less likely to accept a proton needed to tautomerize into the enamine form.^{3a} (The atom numbering of gossypol and their derivatives are shown in **82**, and definitions of θ , ω , ψ , ϕ , and χ dihedral angles required for conformational analysis are indicated in **1044**).



Scheme 3.9.1. Possible tautomeric structures for imines derived from (*S*)-(+)-gossypol.

To our knowledge, only two antecedents dealing with enamine tautomers in hydrazones have been reported. Thus, chemiluminescence has been observed when a basic solution of hydrazone **1047**, derived from salicylaldehyde, is irradiated with visible light. This causes isomerization of the inactive imine tautomer into enamine **1048**.²⁷ In a second example, a hybrid hydrazone that combines both aldehyde and acetophenone moieties, shows the two tautomeric forms (i.e., phenol-imine **1049** and keto-enamine **1050**) in the crystal unit cell.²⁸ Notably, the tautomeric behavior is associated to the acetophenone fragment, which contrasts with other hydrazones derived from *o*-hydroxyacetophenones lacking this phenomenon.²⁹

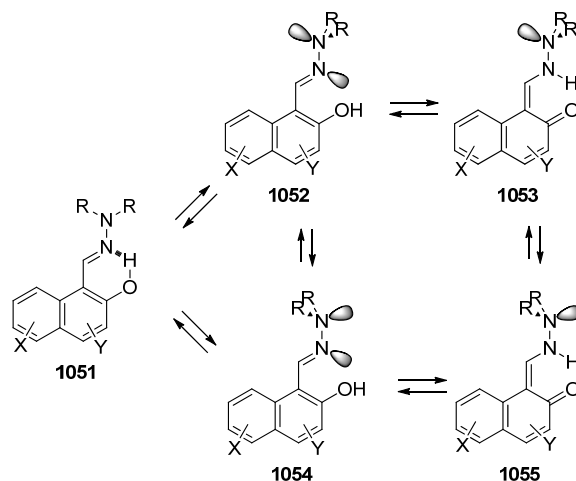


In previous studies we have prepared and evaluated a series of hydrazones derived from hydroxynaphthaldehydes and *N*-aminoheterocycles, in an attempt to freeze enamine structures by altering either the steric hindrance of the non-iminic nitrogen or through electronic properties leading to coplanar dispositions between the lone pairs. By comparing experimental

3.9. Tautomeric structures of Schiff bases from gossypol with N-aminoheterocycles

results (NMR in solution and crystal data) to others obtained by computational simulation (via DFT calculations in the gas phase and CHCl_3), the structures of the preferential conformers and tautomers can be assigned with confidence. All data are consistent with the enhanced stability of imine forms relative to their enamine counterparts. DFT calculations were able to identify the orbital interactions responsible for electron delocalization and the energy of intramolecular hydrogen bonding. In addition, all transition structures for conformational and tautomeric equilibria could be located and characterized.³⁰

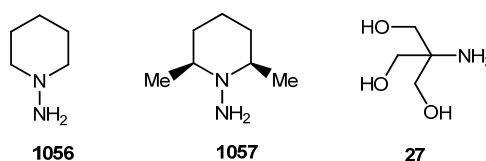
At this stage, one still wonders why Schiff bases from 2-hydroxy-1-naphthaldehyde, 1-hydroxy-2-naphthaldehyde, and **82** show enamine structures as major or single tautomers,³¹ while their corresponding hydrazones only possess imine structures. As noted above, we have initiated recently a systematic research to shed light into the origin of this structural dichotomy, which lies presumably in electronic and/or steric factors.³⁰ The interaction between the lone pairs on the nitrogen atoms or with π electrons around the carbon-nitrogen double bond may lead to three independent situations capable of stabilizing a particular tautomer: (a) an orthogonal arrangement between the lone pairs that avoids their mutual interaction, because each pair lies in a nodal plane of the other (e.g., imine **1051**); (b) a coplanar arrangement between the lone pairs, in an antiperiplanar conformation nevertheless (**1052**), which minimizes their repulsion, and (c) lone-pair coplanarity in synperiplanar conformation (**1054**), which will cause strong repulsion between the lone electrons (Scheme 3.9.2).



Scheme 3.9.2. Electronic and/or steric interactions leading to different imine-enamine hydrazone tautomers.

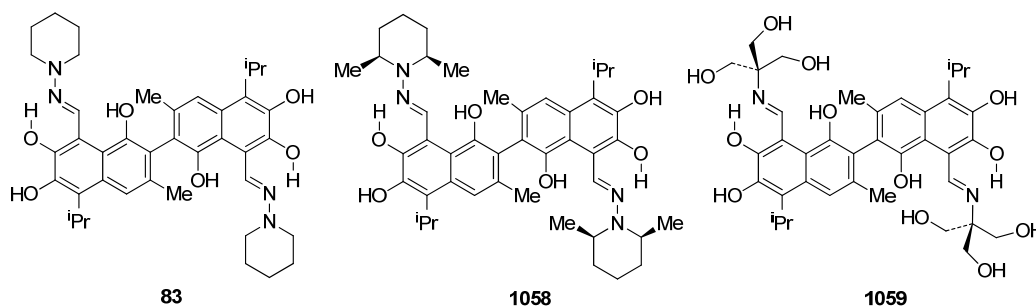
Structural arrangements such as **1052** and **1054** should favor enamine tautomers (**1053** or **1055**), because proton transfer drops the electronic repulsion by placing the lone pairs at orthogonal orbitals. In principle, this could be achieved through bulky R groups hindering the favorable formation of **1051** and/or altering the donor/acceptor abilities of the lone pair on the non-iminic heteroatom, via conjugation for instance. Previous work has already explored these options allowing us to conclude that dispositions like **1053** do favor enamine tautomers.³⁰

In line with the above statements, the attractive structure of **82** has been condensed with two hydrazines, namely *N*-aminopiperidine (**1056**) and *cis*-2,6-dimethyl-*N*-aminopiperidine (**1057**), which should cause steric effects due to both methyl substituents.³² Furthermore, the reaction with tris(hydroxymethyl)aminomethane (TRIS, **27**) is studied in detail. The present work describes for the first time a stable enamine tautomer derived from gossypol hydrazones in solution as well as in the solid state. Furthermore, an exhaustive structural investigation has been conducted, assisted by DFT calculations, searching for the origins of tautomeric preferences as well as on conformational and H-bonding features.



3.9.2. Synthesis of Schiff bases.

The experimental protocol involves the condensations of **82** with a double molar amount of **1056** or its 2,6-dimethyl derivative **1057**, heating the reaction mixtures for short times in ethyl ether/isopropanol 5:3 (v/v), which furnish the hydrazones **83** and **1058**, respectively. Although such syntheses were not optimized, the latter was obtained in lower yield (63% vs 88%), probably due to the steric hindrance caused by the two methyl groups in the piperidine ring.



It is fair to mention that compound **83** had already been prepared and checked in biological assays of various hydrazones derived from *N*-aminoheterocycles. Thus, gossypol itself and some *N*-aminoderivatives of piperidine (like **83**) showed some bioactivity against viruses.²¹ Contraceptive effects of gossypol derivatives, including *N*-alkyl-*N*-aminopiperazines, have also been evaluated on rats (*in vivo*) and show that the corresponding hydrazones do not inhibit spermatogenesis,³³ in contrast to pure **82**.³⁴

3.9. Tautomeric structures of Schiff bases from gossypol with N-aminoheterocycles

Together with **83** and **1058**, the Schiff base derived from TRIS (**1059**) has been obtained for comparative analysis.³⁵ Compound **1059** can also be easily synthesized by reacting **82** and TRIS, in a 1:1.5 ratio, in ethanol.

3.9.3. Solid-state structures.

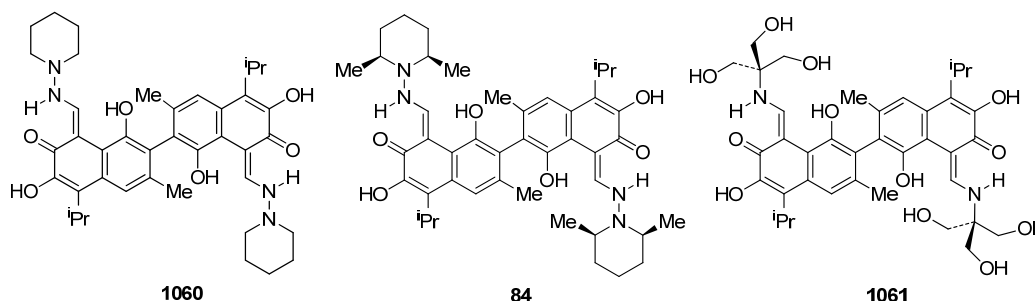
The elemental analysis and spectroscopic data are in agreement with the proposed structures. Table 3.9.1 collects significant FT-IR and Raman absorptions in the solid state. As we shall see later, hydrazone **83** shows an imine-imine structure in the solid state, while **1058** and **1059** are actually enamine-enamine tautomers, i.e. structures **84** and **1061**, respectively.

Table 3.9.1. Selected IR and Raman data of compounds **83**, **1058** and **1059**.^{a,b}

	$\bar{\nu}_{\text{C1OH}}^{\text{c}}$	$\bar{\nu}_{\text{C6OH}}^{\text{c}}$	$\bar{\nu}_{\text{C7OH}}^{\text{c}}$	$\bar{\nu}_{\text{C7OH}}^{\text{c,e}}$	$\bar{\nu}_{\text{C=N}}^{\text{c}}$	$\bar{\nu}_{\text{C=N}}^{\text{d}}$	$\bar{\nu}_{\text{C=N}}^{\text{d}}$
83/1060	3484	3379	2937	2798	1608w	1610w	1329s
1058/84	3493	3283	3109	2901	1604s	1618s	1335s
1059/1061		3500 - 3200		2922	1611s	1629s	1327s

^a In cm^{-1} ; ^b w (=weak), s (=strong); ^c In solid (KBr); ^d Raman; ^e Calculated from equation 3.9.1.

Predictions about solid-state structures are quite difficult without the assistance of X-ray diffraction data. IR spectroscopy, for instance, does not enable a clear-cut assignment of imine or enamine structures, because the stretching vibrations for the C=N (imine) and C=O (enamine) bonds usually overlap.³⁶ However, the intensity of the latter is much stronger (it uses to be the most intense band of the spectrum) than that of the less polar C=N bond. Nevertheless, a comparison of IR intensities for structural elucidation should be taken with caution. In our case, FT-IR spectra of hydrazones **83** and **1058** (**84**) (Fig. 3.9.1) were significantly different. To confirm the assignments accepted in the literature, we have also obtained theoretically IR and Raman spectra for these substances by means of DFT calculations at the M06-2X/6-311G(d,p) level of theory.



The FT-IR spectrum of **83** shows bands at 3484 cm^{-1} and $\sim 3395 \text{ cm}^{-1}$ assigned to two types of hydroxyl groups involved in H-bonding of different strength. In other gossypol derivatives these bands have been assigned to weak intramolecular interactions of the OH

groups at positions 1,1' and 6,6', respectively.³⁷ The band of proton vibrations of the O-H...N bond is strongly shifted towards lower wavenumbers, below 3000 cm⁻¹.³⁸ The calculated spectra show this vibration at 2937 cm⁻¹ and equation 3.9.1³⁹ based on the chemical shift value of the C₇-OH proton (see later Table 3.9.2), predicts a value of ~2798 cm⁻¹ (Table 3.9.1).

$$\bar{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 4400 - 110.3 \times \delta_{OH} \quad [3.9.1]$$

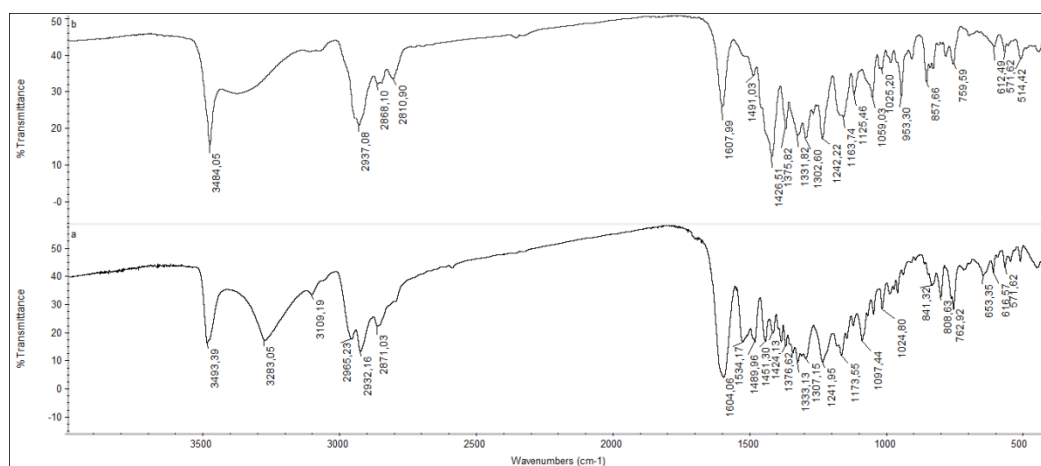


Figure 3.9.1. IR spectra for compounds **83** (top) and **1058 (84)** (bottom).

The stretching band at ~1610 cm⁻¹ in IR and Raman spectra, attributed to the overlaying of the $\bar{\nu}_{C=N}$ and $\bar{\nu}_{C=C}$ vibrations, along with its low intensity, suggest an imine-imine structure in the solid state at room temperature, which could further be confirmed through the calculated IR spectrum. However, the intensity of the $\bar{\nu}_{C=N}$ band is greater than the calculated one, thereby suggesting the coexistence of imine and enamine tautomers in a fast equilibrium within the crystal lattice, where the imine form predominates.

Compound **1059** has been reported previously and shows in solution a bis(enamine) structure.³⁵ This substance shows intense IR and Raman bands at 1611 cm⁻¹. This intensity, typical of a carbonyl group, is assigned to the $\bar{\nu}_{C=O}$ vibration, which points clearly to the enamine-enamine structure **1061**. This conclusion is likewise supported by solid-state structures of imines derived from TRIS. Thus, all imines derived from salicylaldehydes,^{40,41} *o*-hydroxynaphthaldehydes^{41a} and TRIS are enamine structures in the solid state. Furthermore, formation of the enamine-enamine tautomer (**1061**) is also demonstrated by significant changes in the $\bar{\nu}_{C=C}$ vibration characteristic of the naphthalene ring, which is shifted to 1507 cm⁻¹ in naphthalen-7-one, due to the coupling of the lone pair on the enamine nitrogen atom with the π electron system.

Unlike **83**, spectral data of **1058** do not match to those of **1061**, allowing us to conclude that compound **1058** most likely exhibits the enamine-enamine structure **84** in the solid state at

3.9. Tautomeric structures of Schiff bases from gossypol with N-aminoheterocycles

room temperature. Its IR spectrum shows the same bands as **83** at 3493 cm^{-1} and 3283 cm^{-1} , attributed to the hydroxyl groups at C1 and C6, along with a band at 3109 cm^{-1} , the latter being assigned to the N-H stretching as confirmed by calculation too. The carbonyl group in the alternative enamine disposition **84** exhibits similar absorptions at 1604 cm^{-1} (IR) or 1618 cm^{-1} (Raman) to those found in **83**, although much more intense (like **1061**) due to the increased polarity of that bond. This high intensity is also predicted by the calculated IR and Raman spectra. In addition, the $\bar{\nu}_{\text{C}=\text{C}}$ vibration of the naphthalene ring appears at about 1534 cm^{-1} .

For molecular weight determination high-resolution mass spectrometry (HRMS) was performed using electrospray ionization (ESI) and time-of-flight (TOF) mass analysis. The ESI mass spectra of **83** and **84** show signals corresponding to monoprotonated $[\text{M} + \text{H}]^+$ and diprotonated $[\text{M} + 2\text{H}]^{2+}$ molecular ions (Figure 3.9.2).

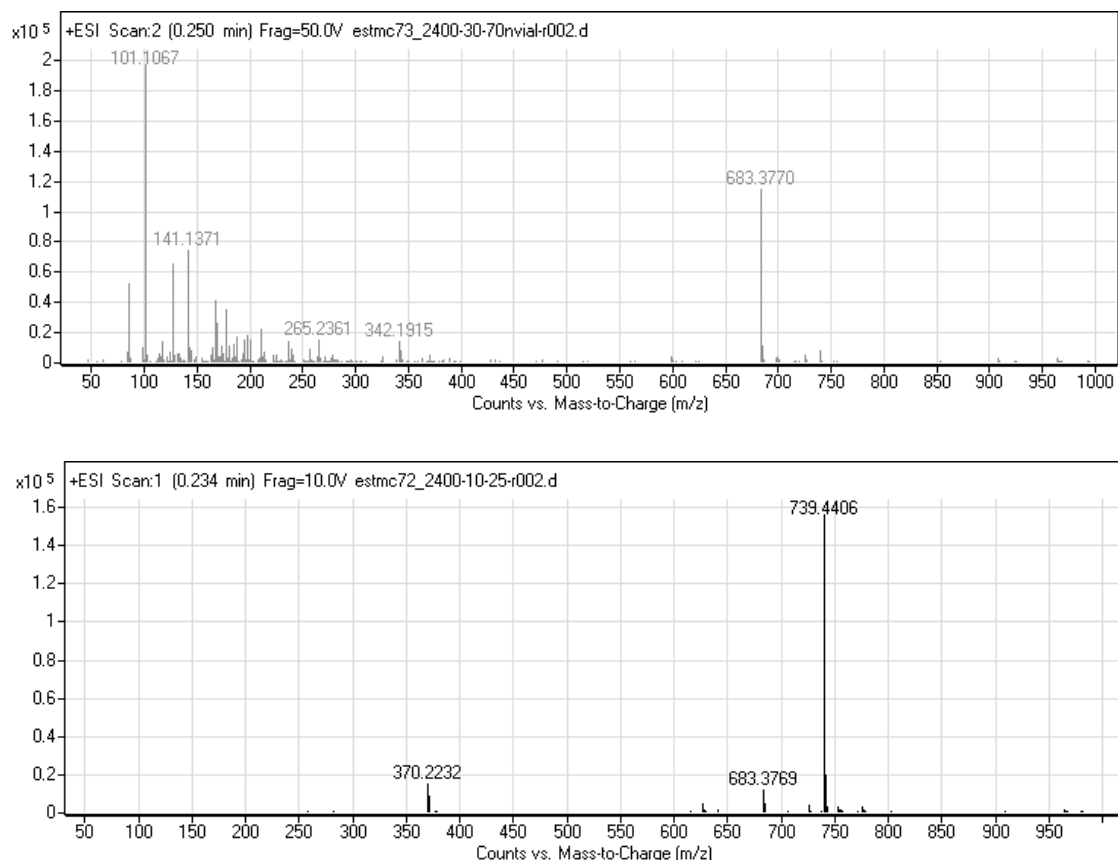
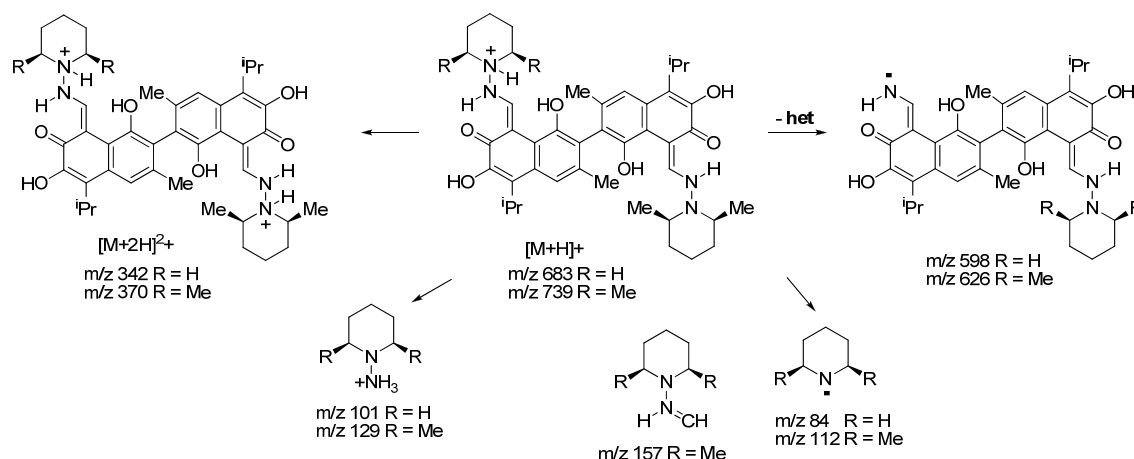


Figure 3.9.2. Mass spectra for compounds **83** (top) and **84** (bottom).

In the spectra of **83** and **84** a very weak peak at $[\text{M}-84]^+$ or $[\text{M}-112]^+$ are observed, corresponding to the loss of a piperidyl fragment (Het = $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}$, $m/z = 84$ or $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}$, $m/z = 112$) by N-N bond breaking. In addition, the region of lower masses shows the presence of heterocyclic fragments at m/z 157 and 129 (Scheme 3.9.3).



Scheme 3.9.3. Survey of mass-spectra fragmentations.

3.9.4. Structures in solution.

In solution an imine tautomer can easily be identified by the presence of two singlets in the ^1H NMR spectrum: one deshielded signal ($\sim 13\text{--}15$ ppm) corresponding to the phenol proton bound intramolecularly, and the other attributed to the iminic proton ($\sim 8.5\text{--}9.5$ ppm). On the other hand, an enamine structure shows two coupled doublets: one corresponding to the NH proton involved in the intramolecular bond, which is significantly deshielded ($\sim 14\text{--}16$ ppm), and the ethylenic proton of enamine fragment ($\sim 8.5\text{--}10$ ppm). The multiplicity of such signals is the key element to distinguish them as proton shifts are quite similar in both tautomers.^{42,43} Like in the solid state, the structure in solution may be altered by temperature changes.^{44,45} Significant differences between imine and enamine structures can however be extracted from ^{13}C -NMR spectra through diagnostic signals, because it has been reported that the phenol carbon of imines is usually more shielded than the corresponding carbonyl carbon of enamines (~ 160 ppm vs ~ 180 ppm).⁴³ This rule can also be observed in their ^{15}N -NMR spectra as the iminic nitrogen is much more shielded than the nitrogen atom in enamines (~ -63 ppm versus ~ -247 ppm).^{44,46}

The chemical shifts of C8 and C11 carbon atoms in gossypol derivatives have also diagnostic value for the identification of tautomeric forms. Such chemical shifts have been reported at approximately 107 ppm and 152 ppm, respectively for *N*-imine-*N*-imine tautomers, whereas they are usually observed at ca. 104 ppm and 161 ppm, respectively in their enamine-enamine tautomeric counterparts.^{37,47}

Table 3.9.2 and 3.9.3 collects NMR data for compounds **83**, **1058** y **1059**. Assignments were facilitated by one- and two-dimensional COSY and HMQC spectra, isotopic exchange

3.9. Tautomeric structures of Schiff bases from gossypol with N-aminoheterocycles

after addition of D₂O, and DEPT (distortionless enhancement by polarization transfer) experiments.

Table 3.9.2. Selected ¹H NMR peaks for compounds **83**, **1058** and **1059**.^a

	δ _{OH/NH}	δ _{C6OH}	δ _{C1OH}	δ _{CH=N}	δ _{C4-H}	J _{CHNH} ^b
83/1060 ^c	14.52s	8.55s	7.92s	9.65s	7.56s	0.0
83/1060 ^d	14.63s	7.64s	5.63s	9.68s	7.36s	0.0
1058/84 ^c	13.59d	8.43s	7.94s	9.83d	7.45s	9.0
1058/84 ^d	13.23bs	7.94bs	5.55s	9.71s	7.58s	-
1059/1061 ^c	13.38d	8.43bs	e	10.03d	7.40s	14.0

^aIn ppm. ^bIn Hz. ^cIn DMSO-*d*₆. ^dIn CDCl₃. ^eNot observed.

Like gossypol (**82**) compounds **83**, **84** and **1061** possess a C₂ symmetry element at the center of the internaphthyl bond, which gives rise to simple NMR spectra. The ¹H NMR spectrum of **83** in DMSO-*d*₆ is consistent with a phenol-iminic structure, because the iminic proton and the phenolic hydroxyl group appear as singlets (*J*_{H,NH} = 0 Hz) (Fig. 3.9.3). The presence of a signal at δ = 14.52 ppm clearly agrees with a strong intramolecular hydrogen bond between the aromatic hydroxy group and the iminic nitrogen atom (OH⋯N).

Table 3.9.3. Selected ¹³C NMR peaks, and equilibrium data for compounds **83**, **1058** and **1059**.^a

	δ _{C7}	δ _{CH=N}	δ _{C4}	δ _{C8}	K _T	n _e (%)
83/1060 ^b	151.33	147.45	116.33	108.21	0.0	0.0
83/1060 ^c	160.77	152.78	117.71	104.89	0.5	33
1058/84 ^b	170.25	163.13	116.38	101.54	1.9	66
1058/84 ^c	172.16	163.30	117.74	100.59	2.6	72
1059/1061 ^b	171.13	160.59	116.40	103.25	2.2	69

^aIn ppm. ^bIn DMSO-*d*₆. ^cIn CDCl₃.

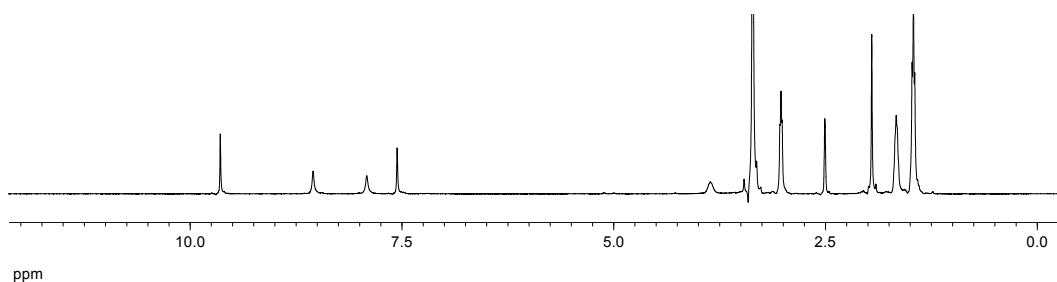


Figure 3.9.3. ¹H NMR spectrum in DMSO-*d*₆ for compound **83**.

In the ¹³C NMR spectrum of **83** (Fig. 3.9.4) the signal of the C7 atom is observed at ~150 ppm. This chemical shift is comparable to that observed in the spectra of gossypol hydrazones studied previously (150.2 ppm),⁴⁷ albeit it is markedly different from those of gossypol Schiff bases (172.3-173.0 ppm).³⁷ Furthermore, the values of chemical shifts at ca. 150 ppm in DMSO-*d*₆ and 161 ppm in CDCl₃ are characteristic of the C-OH carbon atoms in phenols.⁴⁸ Overall, these results demonstrate that the proton in the OH⋯N intramolecular

hydrogen bond is localized at the O7 oxygen atom, which accounts for an *N*-imine-*N*-imine tautomer in solution. In addition, the chemical shifts of C8 (108.21 ppm) and C11 (147.45 ppm) are consistent with the same tautomer reported for other gossypol derivatives.^{37,47-48}

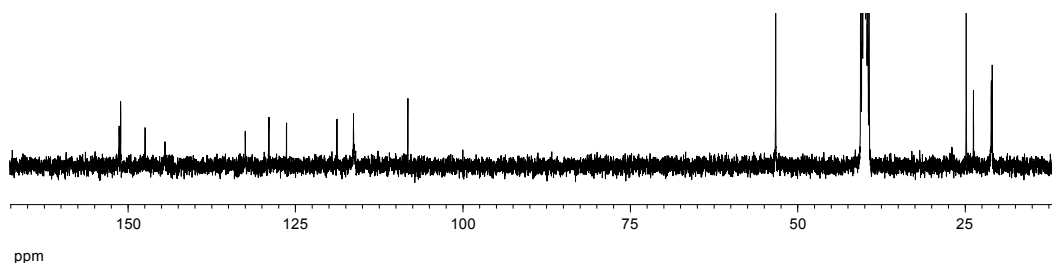


Figure 3.9.4. ^{13}C NMR spectrum in $\text{DMSO-}d_6$ for compound **83**.

However, in compounds **1058** and **1059** the C7 signal, which resonates between the phenol carbon of imines and the carbonyl signal of enamines (150 ppm < ~ 171 ppm < 180 ppm) together with intermediate coupling constants ($J_{\text{NH,H}} = \sim 9$ Hz), supports a rapid imine-enamine/enamine-enamine equilibrium in solution at room temperature (Fig. 3.9.5 and 3.9.6). In fact, dianilyl gossypol chiefly exists as the enamine tautomer based on the signal observed at 174 ppm, characteristic of a carbonyl carbon.⁴⁹

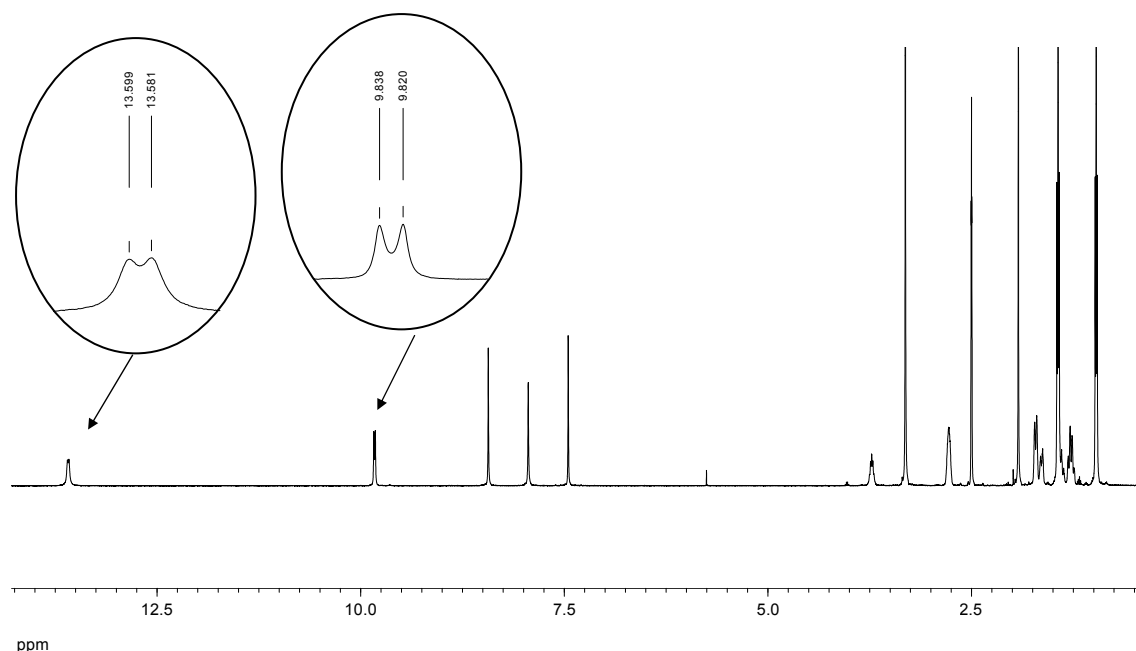


Figure 3.9.5. ^1H NMR spectrum in $\text{DMSO-}d_6$ for compound **84**.

3.9. Tautomeric structures of Schiff bases from gossypol with N-aminoheterocycles

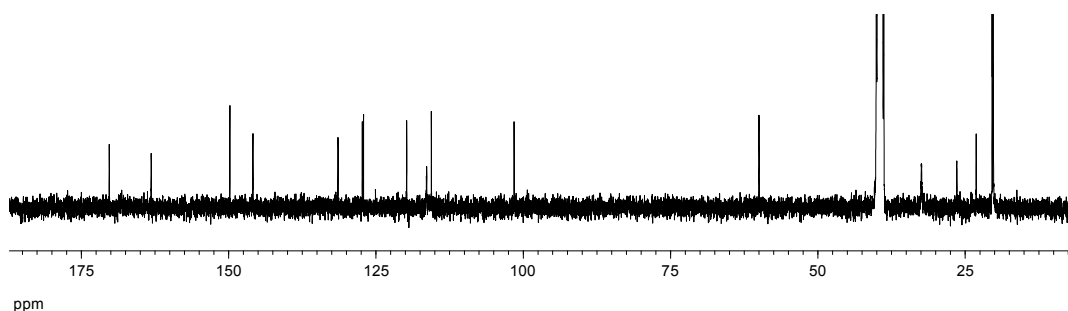


Figure 3.9.6. ^{13}C NMR spectrum in DMSO-d_6 for compound **84**.

3.9.5. Tautomeric equilibria.

As highlighted above, there is a fast equilibrium in solution between imine and enamine tautomers. The tautomerization constant K_T , has been previously determined through ^{13}C shifts of the phenol carbon or ^{15}N resonances of the iminic nitrogen, as well as by means of coupling constants, namely $^{15}\text{N-H}$, $^{13}\text{C-}^{13}\text{C}$ and $^{13}\text{C-}^{15}\text{N}$ values.⁵⁰

The chemical shifts observed experimentally (δ_{exp}) are an average of those of imine and enamine forms (δ_i and δ_e , respectively). Accordingly, $\delta_{\text{exp}} = n_i\delta_i + n_e\delta_e$, where n_i and n_e denote the molecular populations of imine and enamine structures, respectively (obviously, $n_i + n_e = 1$). The same reasoning applies to coupling constants, which can be denoted by the equation: $J_{\text{exp}} = n_iJ_i + n_eJ_e$. These simple expressions can be used to estimate tautomeric populations, assuming that δ_i/δ_e and J_i/J_e values are known. Thus:

$$n_i = (\delta_e - \delta_{\text{exp}}) / (\delta_e - \delta_i) = (J_e - J_{\text{exp}}) / (J_e - J_i) \quad [3.9.2]$$

$$n_e = (\delta_{\text{exp}} - \delta_i) / (\delta_e - \delta_i) = (J_{\text{exp}} - J_i) / (J_e - J_i) \quad [3.9.3]$$

The tautomerization constant ($K_T = [\text{enamine}]/[\text{imine}] = n_e/n_i$) for imine-enamine equilibria may be formulated as:

$$K_T = n_e/n_i = (\delta_{\text{exp}} - \delta_i) / (\delta_e - \delta_{\text{exp}}) = (J_{\text{exp}} - J_i) / (J_e - J_{\text{exp}}) \quad [3.9.4]$$

These tautomerization constants can be obtained using representative δ_i/δ_e (or J_i/J_e) values for pure imine or enamine structures. In particular, the C2 resonance has been taken into account as this signal is very sensitive to the tautomerization process and undergoes the most significant variations. If we accept that **83** is a pure imine, its δ_{C2} value (151.33 ppm) can be taken as the value of δ_i , whilst the highest value found by us for δ_e (180.18 ppm) has been used in previous studies of Schiff bases derived from TRIS.⁴¹ The substitution of such values in (3.9.4) leads to eq. (3.9.5):

$$K_T = (\delta_{C2} - 151.33) / (180.18 - \delta_{C2}) \quad [3.9.5]$$

On the other hand, the coupling constant for the OH...N proton (${}^3J_{(HN,CH)}$) is an important parameter that allows us to estimate the mole fraction of the enamine tautomer.⁵¹ One of the first quantitative studies based on the measurement of coupling constants was undertaken by Garbisch.⁵² This author demonstrated in the case of β -ketoaldehydes that the percentage of the hydroxymethylene component in the equilibrium mixture of the two possible enol tautomers is proportional to the coupling constant between the O-H and C-H protons of the aforementioned hydroxymethylene unit. It is significant that in the derivatives of benzoyl acetaldehyde with aromatic amines and benzylamine the coupling constant between the N-H and CH protons is 12-12.5 Hz. Subsequently other authors determined the same value (12.5 Hz) for the ${}^3J_{(HN,CH)}$ coupling in a pure ketoenamine form,⁵³ and eq. (3.9.6) was employed for quantifying the mole fraction (n_e) of the enamine tautomer in solution.

$${}^3J_{(NH,CH)} \text{ (Hz)} = 12.5 \times n_e \quad [3.9.6]$$

The latter is mathematically equivalent to eq. (3.9.3) where $J_e = 12.5$ Hz. In our case $J_i = 0.0$, while the value for J_e can be obtained from the enamine structure derived from 2-hydroxy-1-naphthaldehyde and TRIS (14.4 Hz),⁴¹ which leads to eq. (3.9.7):

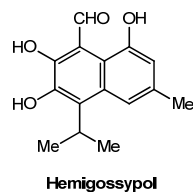
$$K_T = (J_{\text{exp}}) / (14.4 - J_{\text{exp}}) \quad [3.9.7]$$

The robustness of these approaches can be appreciated if one considers that a K_T value of 1.9 is obtained using the value of δ_{C2} (170.25 ppm) found for **1058** in DMSO- d_6 , whereas $K_T = 1.7$ stems from the J_{CH-NH} (9.0 Hz) figure. Consequently, the population of enamine molecules is approximately ~0% for **83**, ~66% for **1058**, and ~69% for **1059** at the equilibrium in DMSO- d_6 . However, in CDCl₃ solution, the enamine populations for **83** ($\delta_{C2} = 160.77$ ppm, $K_T = 0.49$) and **1058** ($\delta_{C2} = 172.16$ ppm, $K_T = 2.6$) rise to 33% and 72%, respectively.

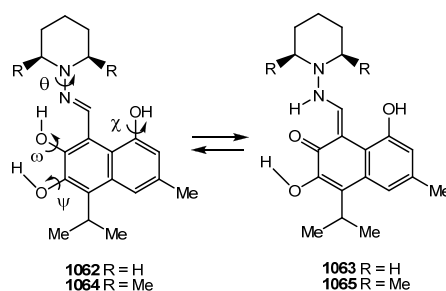
3.9.6. Conformational analysis: Rotational profiles of tautomeric forms.

To determine how steric effects do influence the structure and conformation of Schiff bases **83**, **1058** y **1059**, a detailed conformational study has also been performed in the present work. Because of gossypol (**82**) and its derivatives are formed by two identical and virtually independent parts (the lack of coplanarity prevents resonant interactions between the naphthalene fragments), gossypol itself could be considered the disesquiterpene dimer of hemigossypol, another naturally-occurring product isolated from *Gossypium barbadense*.⁵⁹

3.9. Tautomeric structures of Schiff bases from gossypol with N-aminoheterocycles



Hemigossypol is actually the biosynthetic precursor of gossypol and early studies established that peroxidase (either from horseradish or cottonseed) converts hemigossypol to gossypol.^{59,60} Therefore, to alleviate the computational cost, calculations were carried out on simplified structures derived from hemigossypol: their hydrazones **1062/1063** and **1064/1065**.



Scheme 3.9.4

The conformational analysis was obtained through calculations by rotations around the N-N bond. Starting from a conformational minimum, the energies of different molecular arrangements were calculated by successive 15°-rotations around the N-N bond ($\theta_{C-N-N-C}$) without any geometrical restriction in the gas phase. Next, it was determined the geometry corresponding to conformational minima and maxima, which represent the transition structures involving interconversion between the most stable conformations. Such transition states were unambiguously characterized by their unique imaginary frequency. To check the influence of polarity, the solvent cage has also been modeled,⁵⁸ either CHCl_3 ($\epsilon = 4.7$) or DMSO ($\epsilon = 46.8$), the solvents employed for recording NMR spectra.⁵⁸ However, little variations were found in both media (see Tables 3.9.4-3.9.6).

3.9.7. Hemigossypol tautomers.

Hemigossypol tautomers **1062/1063**.

Data corresponding to tautomers **1062** and **1063** are collected in Figure 3.9.7 and Table 3.9.4. Hydrazone **1062** shows two conformations of minimal energy **1062a** and **1062c** (at θ values of $\sim 14^\circ$ and $\sim 216^\circ$, respectively). Both minima can be represented by a structure, such as **1051**, for which the lone pairs on the two nitrogen atoms lie approximately in an orthogonal disposition (Scheme 3.9.2).

The two transition states, **1062b** and **1062d** (at θ values of $\sim 123^\circ$ and $\sim 295^\circ$, respectively), corresponding to the two possible interconversion routes by rotation, are reached when the conformational minima rotate $\sim 90^\circ$ around the N-N bond (Fig. 3.9.8). In the lowest transition structure, **1062b**, the lone pairs form an angle of $\sim 180^\circ$, which corresponds to the structure represented by **1052**. In this disposition the repulsive interaction is small with a destabilization of less than $2.3 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. In stark contrast, the high-energy transition structure **1062d** corresponds to a disposition like **1054**, for which the angle between the lone pairs is close to 0° . This arrangement generates a strong repulsive interaction that, together with the steric interactions involving the iminic proton and the axial hydrogens at C2 and C6 of the piperidine ring, contribute to destabilize such a structure in $\sim 8 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$.

Table 3.9.4. Conformational data of **1062/1063** (angles in degrees and energies in $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$).^a

Conformer	Minima		Maxima		Minima		Maxima	
	1062a	1062c	1062b	1062d	1063b	1063d	1063a	1063c
θ^c	13.7	215.5	122.5	294.9	116.0	296.5	39.7	196.3
$\Delta E_r^{b,c}$	0.00	-0.08	1.52	7.13	0.00	2.34	5.43	5.47
$\Delta G_r^{b,c}$	0.00	0.45	2.31	8.19	0.24	2.77	6.44	5.50
$\tilde{\nu}^{c,f}$ (cm^{-1})			-20.4	-47.0			-59.6	-59.3
θ^d	14.3	215.0	122.2	294.3	116.1	296.3	42.9	194.9
$\Delta E_r^{b,d}$	0.00	-0.03	2.08	7.37	-1.00	1.63	3.73	3.74
$\Delta G_r^{b,d}$	0.00	0.82	1.71	7.87	-1.06	2.80	4.88	4.92
$\tilde{\nu}^{d,f}$ (cm^{-1})			-21.9	-77.6			-70.0	-68.1
θ^e	14.6	214.8	123.9	296.0	116.6	295.3	42.8	194.8
$\Delta E_r^{b,e}$	0.00	-0.01	2.51	7.44	-1.25	1.28	3.06	3.14
$\Delta G_r^{b,e}$	0.00	0.95	2.96	7.83	-1.50	3.14	4.30	4.11
$\tilde{\nu}^{e,f}$ (cm^{-1})			-27.4	-28.7			-64.9	-68.5

^aAt the M06-2X/6-311G(d,p) level; ^b $55\text{-}57^\circ$; ^cRelative energy with respect to that of **1062a**; ^dIn the gas phase; ^eIncluding the solvent effect (SMD⁵⁸ model, CHCl_3 as solvent); ^fIncluding the solvent effect (SMD model, DMSO as solvent); ^gImaginary frequency of the transition state in cm^{-1} .

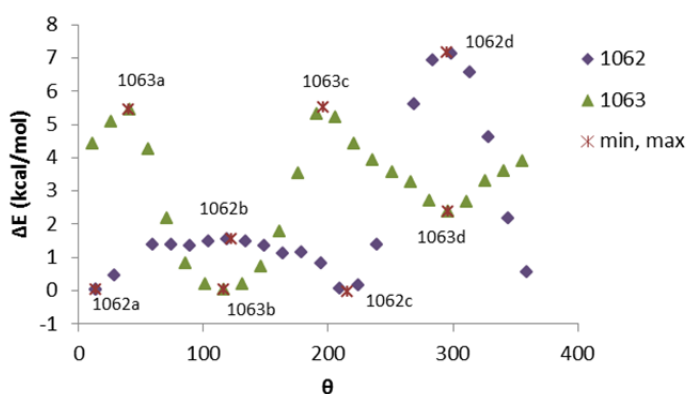


Figure 3.9.7. Conformational profile for tautomers **1062** and **1063** at the M06-2X/6-311G(d,p) level in the gas phase.

The transformation involving the most stable conformations mainly occurs through the lower maximum ($\theta \sim 123^\circ$): **1062a** \rightleftharpoons **1062b** \rightleftharpoons **1062c**. The interconversion between **1062a** and **1062c** or **1062b** and **1062d** would involve nitrogen atom inversion and concomitant chair inversion of the piperidine ring. However, this pathway takes place with substantial energy

3.9. Tautomeric structures of Schiff bases from gossypol with N-aminoheterocycles

barriers, which in the case of piperidine have been estimated to be 6.1 kcal·mol⁻¹ for nitrogen inversion and 10.4 kcal·mol⁻¹ for chair reversal.^{61,62}

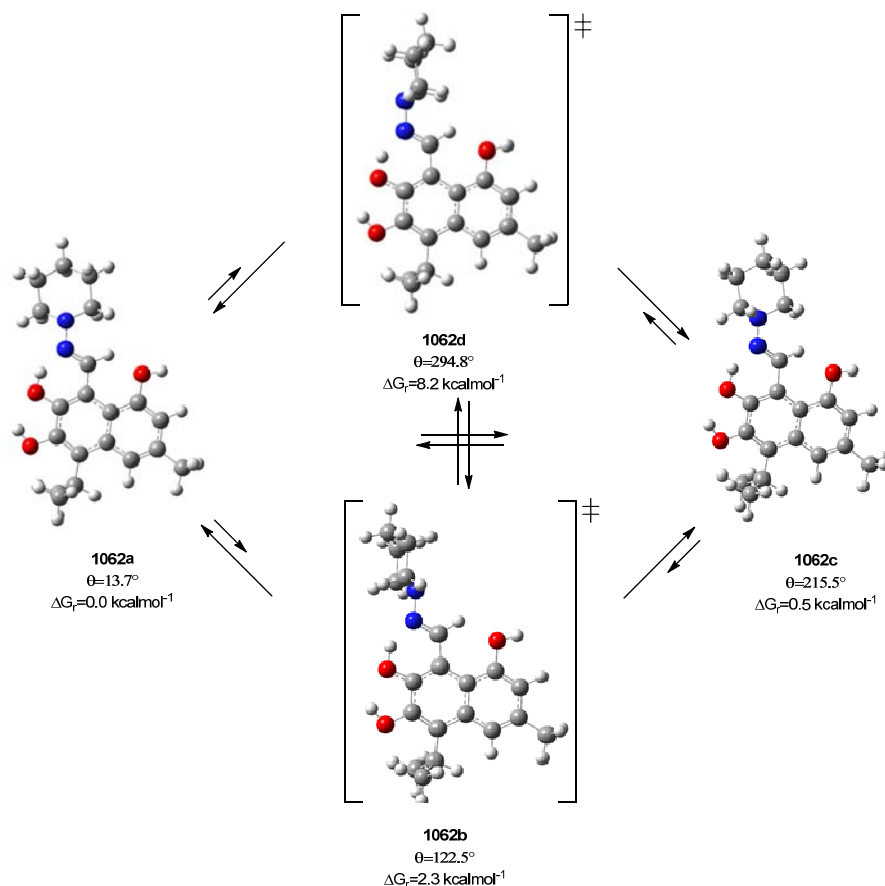


Figure 3.9.8. Optimized structures at the M06-2X/6-311G(d,p) level in the gas phase of the most stable conformers and transition structures of **1062** (the relative free energies, ΔG_r , are referred to **1062a**).

On the other hand, the conformational profile of tautomer **1063** appears to be inverted relative to that of **1062** (Fig. 3.9.7). Such stationary point occur at θ values similar to those of **1062**; nevertheless, the maxima found for **1063** (θ at $\sim 40^\circ$ and $\sim 196^\circ$) are essentially coincidental with the corresponding minima of **1062**, whilst the reverse is true for the minima encountered for **1063** (θ at $\sim 116^\circ$ and $\sim 296^\circ$) (Table 3.9.4, Figure 3.9.9).

Proton transfer converts the conformational maxima **1062d** and **1062b** into conformers **1063d** and **1063b**, because the repulsion between the lone pairs is significantly reduced going from angles at $\sim 0^\circ$ and $\sim 180^\circ$ in the first cases to a final value of $\sim 90^\circ$. Accordingly **1063a** and **1063c** become maxima, although the interaction involves the lone pairs of the sp³-hybridized piperidine nitrogen and the sp²-hybridized enamine nitrogen, which are involved in delocalization with the C=C bond. Overall, the situation is intermediate between the electronic arrangements in **1062b** (equivalent to **1052**) and **1062d** (equivalent to **1054**); in fact the relative

energy (ΔG_r) for **1063c** ($5.5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) agrees well with the arithmetic mean of the energy values for **1062b** and **1062d**, $(2.31 + 8.19)/2 = 5.25 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$.

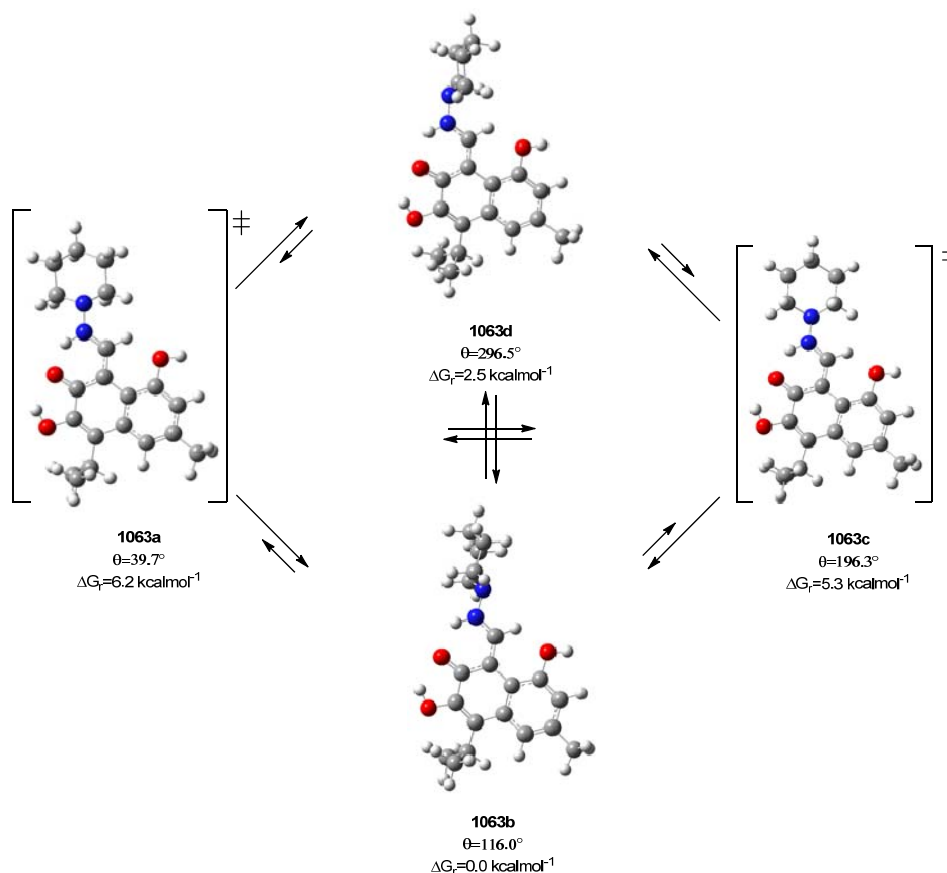


Figure 3.9.9. Optimized structures at the M06-2X/6-311G(d,p) level in the gas phase of the most stable conformers and transition structures of **1063** (the relative free energies, ΔG_r , are referred to **1063b**).

The above results evidence that for enamine structures to occur, the corresponding hydrazone should adopt orthogonal arrangements between the lone pairs on both nitrogen atoms (dihedral angles $\sim 90^\circ$ like in models **1053** or **1055**). Moreover, it is interesting to note that computational calculations reveal similar stabilities for imine structures (**1062a/1062c**) and the enamine tautomer **1063b** ($<0.5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$). In homologous Schiff bases derived from 2-hydroxynaphthaldehyde this difference is $\sim 2.7 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ favoring the imine tautomer.^{30a} Likewise, it is worth noting that the transition structures for these transformations show very low imaginary frequencies ($\bar{\nu} > -69 \text{ cm}^{-1}$).

Also, NBO⁶³ analyses have been carried out to evaluate second-order perturbational stabilizing interactions between the lone pairs on the oxygen and both nitrogen atoms involved in tautomerism on the conformations of **1062** and **1063** (Figure 3.9.10, Table 3.9.5, see end of chapter). The two interactions of LPN50 with $\sigma^*_{\text{C35-H38}}$ and $\sigma^*_{\text{C36-H41}}$, bonds of axial hydrogens at the heterocyclic ring in 4C_1 disposition, are present in all conformations of **1062** and **1063** ($\sim 7\text{--}9 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$). In the most stable conformers of **1062**, **1062a**, and **1062c**, the most salient

3.9. Tautomeric structures of Schiff bases from gossypol with N-aminoheterocycles

interaction involves the lone pair on nitrogen from the piperidine fragment (LPN50) and the π^* orbital of the C15-N34 bond ($\sim 28 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$). This interaction favors an orthogonal arrangement between the lone pairs of both nitrogen atoms.

Other important interactions take place between the lone pairs of the iminic nitrogen (LPN34) and the σ^* orbital of contiguous bonds that lie in an antiperiplanar disposition relative to the former, i.e., LPN34 with $\sigma^*_{\text{C15-H16}}$ ($\sim 7.6\text{-}9.8 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) and $\sigma^*_{\text{C35-N50}}$ for **1062a** and $\sigma^*_{\text{C36-N50}}$ for **1062c** ($\sim 10.2 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$).⁶⁴ In conformers **1062b** and **1062d**, for which both lone pairs adopt an anti and synperiplanar disposition, respectively, the strong interaction of LPN50 with $\pi^*_{\text{C15-N34}}$ present in **1062a/1062c** ($\sim 28 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) disappears.

The hydroxyl group at C6 forms a hydrogen bond with the hydroxyl oxygen on C7 and the latter with the iminic nitrogen too. These dispositions account for strong interactions in all conformers of **1062** of LPO25 with $\pi^*_{\text{C1-C2}}$ ($\sim 34 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) and LPO27 with $\pi^*_{\text{C5-C6}}$ ($\sim 41\text{-}48 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$). However, the latter is reduced in the conformers of **1063** ($\sim 11\text{-}16 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$). Both **1063b** and **1063d** show a strong interaction between the lone pair on the enamine nitrogen (LPN34) and the $\pi^*_{\text{C5-C15}}$ orbital ($\sim 86.5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$).

Of particular interest are also the interactions related to the existence of hydrogen bonds. The most important one involves LPN34 in **1062a** and **1062c** with $\sigma^*_{\text{O27-H28}}$ ($\sim 37 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$), which increases in **1062b** ($43.6 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) and is absent in **1062d**. This interaction is responsible for the $\text{OH}\cdots\text{N}$ bonding. Instead, the $\text{NH}\cdots\text{O}$ bond is due largely to the interaction of LPO27 with $\sigma^*_{\text{N34-H28}}$ ($\sim 7\text{-}9 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) in **1063b** and **1063d**, which increases significantly in **1063a** and **1063c** ($\sim 25 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$).

Finally, in all conformations of **1062** and **1063**, the oxygen of the hydroxyl group at C1 is sp^2 -hybridized and a pair of electrons is extensively delocalized on the aromatic ring ($\text{LPO32}\rightarrow\pi^*_{\text{C8-C9}}$ $\sim 31 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$). This interaction together with $\sigma_{\text{O32-H33}}\rightarrow\sigma^*_{\text{C4-C8}}$ ($\sim 5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) account for the coplanarity between the OH bond and the naphthalene ring. These NBO results are similar to those obtained in solution (CHCl_3 and DMSO) (Tables 3.9.6 and 3.9.7, see end of chapter).

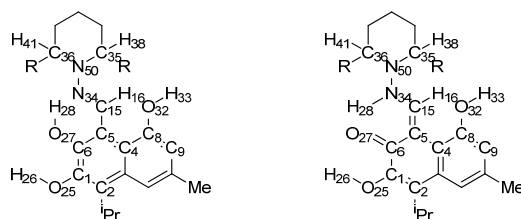


Figure 3.9.10. Atom numbering for the NBO analysis of tautomers **1062/1063** ($R = \text{H}$) and **1064/1065** ($R = \text{Me}$).

Hemigossypol tautomers 1064/1065.

The conformational profile of enamine **1065** and the one for imine **1064** in the θ range between 0° and 200° are almost coincidental with that of enamine **1063**. However, the conformational landscapes for compounds **1063** and **1065** show a minimum at $\sim 296^\circ$ (**1063d** and **1065d**, respectively) while **1064** shows a maximum (**1064d**). The latter exhibits a more complex conformational behavior with three minima and three maxima (Fig. 3.9.11, Table 3.9.8). What is indeed new is the appearance of two maxima, one intermediate between **1064a** and **1064b** at $\theta \sim 42^\circ$ (**1064e**) and the other between **1064b** and **1064c** at $\theta \sim 186^\circ$ (**1064f**). The methyl groups at C2 and C6 of the piperidine ring (4C_1 conformation) adopt an equatorial disposition that minimizes steric interactions. Nevertheless, the steric effects caused by these methyl groups could also account for the conformational differences between **1062** and **1064**. The geometries for conformers **1064a-d** are similar to those of **1062a-d**.

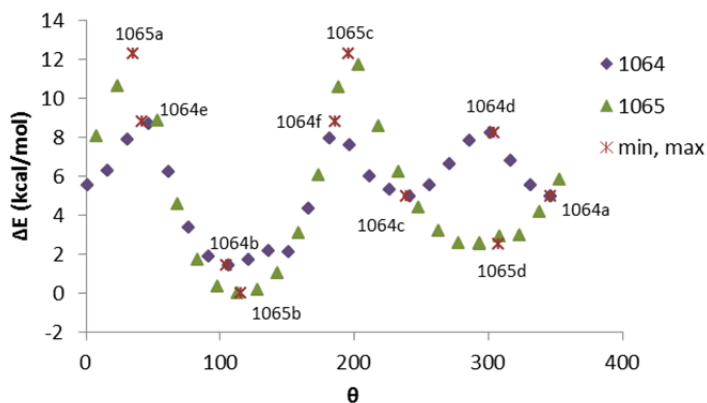


Figure 3.9.11. Conformational profile for tautomers **1064** and **1065** at the M06-2X/6-311G(d,p) level in the gas phase.

Table 3.9.8. Conformational data of **1064** (angles in degrees and energies in kcal·mol⁻¹)^a

Conformer	Minima			Maxima		
	1064a	1064b	1064c	1064e	1064f	1064d
θ^c	347.5	105.6	239.7	42.3	186.3	304.8
$\Delta E_r^{b,c}$	4.99	1.45	4.99	8.81	8.81	8.22
$\Delta G_r^{b,c}$	4.65	1.82	4.65	9.07	9.07	8.62
$\tilde{\nu}^{c,f}$ (cm ⁻¹)				-152.0	-151.9	-24.3
θ^d	348.1	106.1	239.6	43.7	185.4	307.0
$\Delta E_r^{b,d}$	6.37	2.98	6.37	10.18	10.18	9.38
$\Delta G_r^{b,d}$	6.83	3.55	6.82	10.67	10.63	10.63
$\tilde{\nu}^{d,f}$ (cm ⁻¹)				-152.5	-161.6	-36.2
θ^e	348.3	107.6	239.6	44.1	185.3	308.0
$\Delta E_r^{b,e}$	6.92	3.74	6.92	10.73	10.73	9.67
$\Delta G_r^{b,e}$	7.04	3.69	7.04	10.83	10.83	10.15
$\tilde{\nu}^{e,f}$ (cm ⁻¹)				-152.9	-152.9	-37.0

^aAt the M06-2X/6-311G(d,p) level. ^bRelative energy with respect to that of **1065b**. ^cIn the gas phase. ^dIncluding the solvent effect (SMD model, CHCl₃ as solvent). ^eIncluding the solvent effect (SMD model, DMSO as solvent). ^fImaginary frequency of the transition structure in cm⁻¹.

3.9. Tautomeric structures of Schiff bases from gossypol with N-aminoheterocycles

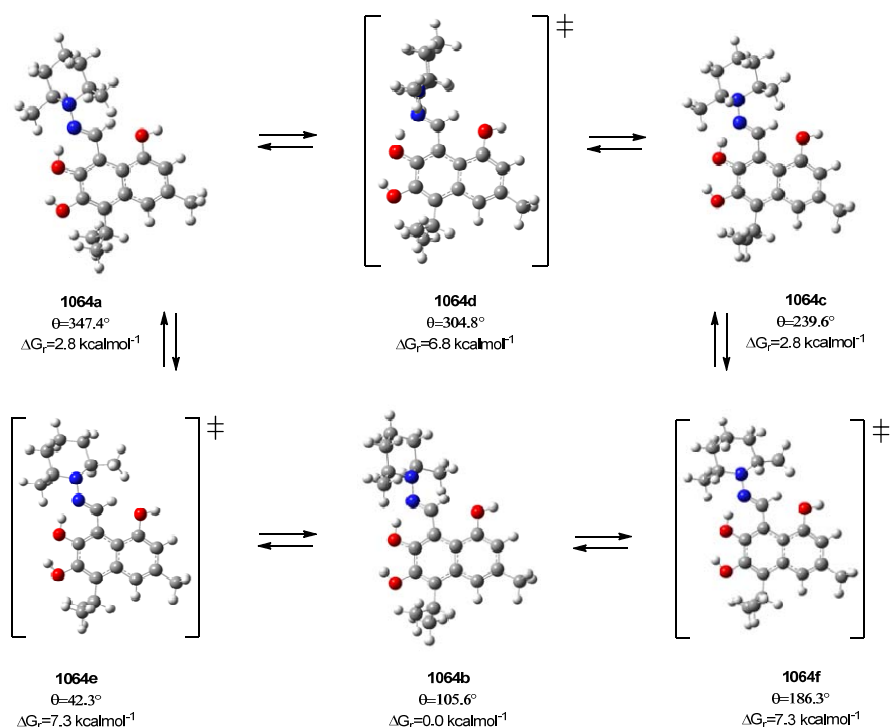


Figure 3.9.12. Optimized structures (M06-2X/6-311G(d,p) level) in the gas phase of the most stable conformers and transition structures of **1064** (the relative free energies, ΔG_r , are referred to **1064b**).

The geometries of the two stable conformers and the corresponding transition structures of enamine **1065** are essentially identical to those observed for **1063** (Table 3.9.9, Figure 3.9.13). The rotation barriers for **1065** are considerably greater than those of **1063**, which result from steric effects and the interaction between the lone pairs present in **1065a** and **1065c**. Thus, the calculated barrier ($12.4 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ in DMSO) corresponds to the sum of the energy differences between **1064e** and **b**, accounting for steric effects, and between **1063a** and **b**, which evaluate the lone pair interaction (i.e. $7.1 + 5.4 = 12.5 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$).

Table 3.9.9. Conformational data of **1065** (angles in degrees and energies in $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$).^a

Conformer	Minima		Maxima	
	1065b	1065d	1065^a	1065c
θ^c	116.6	308.2	35.6	196.2
$\Delta E_r^{b,c}$	0.00	2.54	12.26	12.26
$\Delta G_r^{b,c}$	0.00	3.08	12.30	12.31
$\tilde{\nu}^{c,f} (\text{cm}^{-1})$			-115.5	-115.4
θ^d	115.1	312.1	36.8	194.7
$\Delta E_r^{b,d}$	0.00	2.80	12.24	12.24
$\Delta G_r^{b,d}$	0.00	4.53	12.52	12.51
$\tilde{\nu}^{d,f} (\text{cm}^{-1})$			-110.9	-110.9
θ^e	114.8	293.9	37.4	194.2
$\Delta E_r^{b,e}$	0.00	2.78	12.28	12.28
$\Delta G_r^{b,e}$	0.00	4.29	12.41	12.41
$\tilde{\nu}^{e,f} (\text{cm}^{-1})$			-104.1	-104.1

^aAt the M06-2X/6-311G(d,p) level. ^bRelative free energy with respect to that of **1065b**. ^cIn the gas phase. ^dIncluding the solvent effect (SMD model, CHCl_3 as solvent). ^eIncluding the solvent effect (SMD model, DMSO as solvent). ^fImaginary frequency of the transition structure in cm^{-1} .

Compounds **1064** and **1065** show similar conformational profiles for θ values from 0° to 200° . Surprisingly, the enamine structure **1065b** is more stable than the imine derivative **1064b** by ~ 3.6 kcal·mol $^{-1}$ in CHCl $_3$ and DMSO, because there is no appreciable change in their geometries as evidenced by the small variation of the dihedral angle ($\sim 11^\circ$).

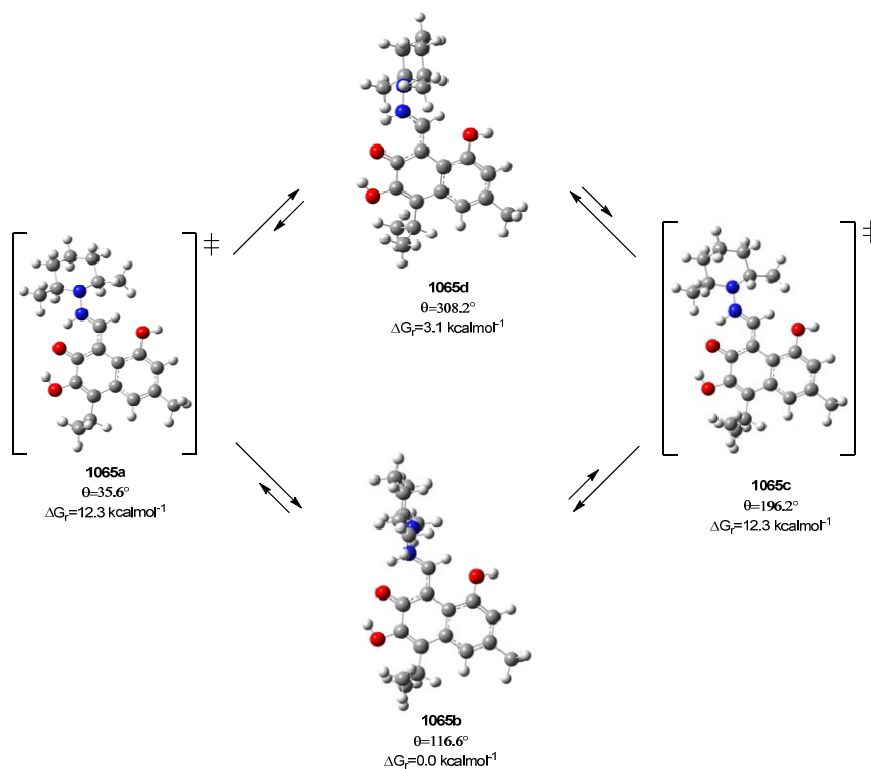


Figure 3.9.13. Optimized structures (M06-2X/6-311G(d,p) level) in the gas phase of the most stable conformers and transition structures of **1065** (the relative free energies, ΔG_r , are referred to **1065b**).

The NBO analyses of conformers **1064** and **1065** in the gas phase, CHCl $_3$ and DMSO, show similar second-order perturbational stabilizing interactions as encountered for **1062/1063** (Tables 3.9.10-3.9.12, see end of chapter). The most important interactions involve the lone pair on the enamine nitrogen (LPN34) with the π^* orbital of the C5-C15 double bond in **1065b/1065d** (~ 87 kcal·mol $^{-1}$) and the LPO27 with σ^*_{C5-C6} in **1064a-f** (~ 42 - 48 kcal·mol $^{-1}$) and with π^*_{C5-C6} in **1065a/1065c** (~ 99 kcal·mol $^{-1}$). Another important interaction involves LPN50 with the π^* orbital of the C15-N34 double bond in conformers **1064e/1064f** (~ 24 kcal·mol $^{-1}$); this interaction being reduced in **1064a** and **1064c** (~ 17 kcal·mol $^{-1}$) and disappearing virtually in **1064b/1064d** (Fig. 3.9.10). All conformers of **1064** and **1065** exhibit an appreciable interaction between the piperidine lone pair (LPN50) and the σ^* orbitals of the CH bonds at C2 and C6, whose axial disposition place them in an antiperiplanar arrangement with respect to LPN50 (~ 6.5 - 9.4 kcal·mol $^{-1}$).

The iminic nitrogen (LPN34) shows an appreciable interaction with the σ^* orbital of all bonds bearing an *anti* disposition. This occurs with the imine CH bond (C15-H16) in all

3.9. Tautomeric structures of Schiff bases from gossypol with N-aminoheterocycles

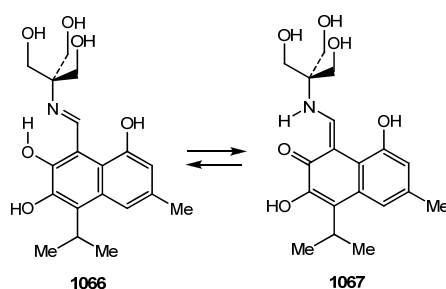
conformers of **1064** (~8-10 kcal·mol⁻¹) and the C35-N34 or C36-N34 bonds in conformers **1064a/1064c** (9.3 kcal·mol⁻¹) and **1064e/1064f** (6.9 kcal·mol⁻¹).

For the whole range of conformers of **1064** it is also relevant the interaction between the oxygen atom of the C6 hydroxyl group (LPO25) and the π^* orbital of the C1-C2 double bond (~34 kcal·mol⁻¹). This interaction increases slightly in conformers of **1065** (~38 kcal·mol⁻¹); indicative of a stronger hydrogen bond between the hydroxyl at C6 and the carbonyl oxygen. This enhancement corresponds to a greater interaction between LPO27 with the σ^* orbital of the hydroxyl bond ($\sigma^*_{\text{C25-H26}}$) in **1065a-d** (~4-6 kcal·mol⁻¹) than in **1064a-f** (~2.8 kcal·mol⁻¹).

It is worth mentioning the existence of two strong interactions, the one involving LPN34 with the σ^* orbital of the hydroxyl bond ($\sigma^*_{\text{O27-H28}}$), present in **1064a/1064c** (~46 kcal·mol⁻¹), **1064e/1064f** (~48 kcal·mol⁻¹), and **1064b** (~39 kcal·mol⁻¹), responsible for the hydrogen bond OH...N; the other involving LPO27 with $\sigma^*_{\text{N34-H28}}$ in **1065a** and **1065c** (~34 kcal·mol⁻¹), as well as in **1065b** and **1065d** (~7-9 kcal·mol⁻¹). Again, all conformations of **1062** and **1065** show coplanarity between the C1 hydroxyl group and the naphthalene ring.

Tautomers of hemigossypol and TRIS.

As a simplified version of the Schiff base **1059**, we have also calculated the relative stabilities of tautomers **1066** and **1067** derived from hemigossypol and TRIS (Scheme 3.9.5). A detailed rotational analysis is no longer necessary as the symmetry of the *N*-tris(hydroxymethyl)methyl group gives rise to repeatable conformations at 120°-rotations. The results show that tautomer **1067** is more stable than **1066** and the stability increases with solvent polarity (*vide infra*). The NBO analysis reveals interactions similar to those found in **1062-1065** for the iminonaphthalenic fragment (Table 3.9.13, see end of chapter).

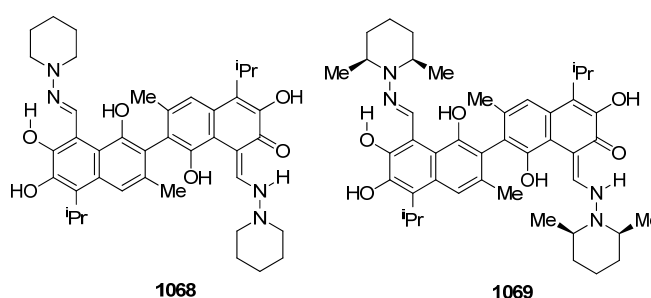


Scheme 3.9.5

3.9.8. Stability of gossypol tautomers.

Once known the conformational preferences of heterocyclic fragments with respect to the naphthalene moiety, we embarked on calculating the relative stability of the more stable tautomers possessing either *bis*-imine (**83** and **1058**) or *bis*-enamine (**1060** and **84**) structures.

In addition, the hybrid imine-enamine structures **1068** and **1069** were taken into account. This task is rather daunting as the number of possible conformers is particularly high. The two halves can adopt either imine or enamine tautomerism, thus resulting in three different structures in every case (**83/1060/1068** or **1058/84/1069**). Also, there are two heterocyclic fragments (**1056** and **1057**), each adopting at least to different arrangements; two possible atropisomers *R/S* (or *M/P*), and finally, the consideration of solvent effects in addition to gas-phase studies. Accordingly, a minimum of 144 structures should be evaluated ($3 \times 2 \times 4 \times 2 \times 3$). In order to alleviate the computational cost, only (*S*)-configured atropisomers were estimated along with the most stable conformations found for the corresponding derivative of hemigossypol (**1062-1065**), which reproduce every half, thereby amounting to 36 structures.



Thus, the conformations found for **1062a** and **1062c** were chosen for imine fragments and those of **1063b** and **1063d** for the enamine counterparts of **83**, **1060** and **1068** (eighteen calculated structures). Table 3.9.14 spots each conformer and shows the relative stabilities and the dihedral angles obtained between the two naphthalene moieties (φ) as well as between these carbocycles and the heterocyclic rings (θ). The calculation reveals that the *bis*-iminic form **83cc** is the most stable structure in the gas phase (Fig.3.9.14) and CHCl_3 , although the *bis*-enamine **1060bb** is favored in DMSO.

Table 3.9.14. Relative stabilities ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) and geometric parameters of **83**, **1060**, and **1068** tautomers.^{a,b}

Conformer	83aa	83cc	1068ab	1068cd	1060bb	1060dd
$\theta^{c,e}$	13.9	213.3	14.1, 116.1	215.2, 296.1	116.1	296.0
$\varphi^{d,e}$	103.8	100.7	103.4	104.0	103.2	103.8
ΔE_r^e	0.19	0.53	0.11	2.51	0.00	4.69
ΔG_r^e	-0.35	-1.53	-0.67	3.26	0.00	5.66
$\theta^{c,f}$	14.5	213.4	14.8, 115.8	214.5, 294.8	116.8	295.1
$\varphi^{d,f}$	103.1	96.05	103.6	104.6	103.1	102.7
ΔE_r^f	2.37	2.87	1.20	3.99	0.00	5.52
ΔG_r^f	1.58	-0.46	-0.08	4.27	0.00	6.17
$\theta^{c,g}$	14.4	213.6	14.1, 114.5	214.6, 294.5	114.8	294.2
$\varphi^{d,g}$	100.4	93.5	100.7	102.7	101.6	102.4
ΔE_r^g	2.88	3.10	1.44	4.20	0.00	5.35
ΔG_r^g	4.30	1.41	1.72	4.73	0.00	6.19

^a At the M06-2X/6-311G(d,p) level. ^bRelative free energy with respect to that of **1060bb**. ^cDihedral angle C-N-N-C (in degrees). ^dDihedral angle C1-C2-C2'-C1' (in degrees). ^eIn the gas phase. ^fIncluding the solvent effect (SMD model, CHCl_3 as solvent). ^g Including the solvent effect (SMD model, DMSO as solvent).

3.9. Tautomeric structures of Schiff bases from gossypol with N-aminoheterocycles

Likewise, the most stable arrangements of **1058**, **84**, and **1069** were assessed from **1064a** and **1064b** (chosen for imine structures) and **1065b** and **1065d** (for enamines), thus resulting in eighteen structures too. Results are listed in Table 3.9.15 and show that the bis-enaminic form **84bb** is the most stable structure (Fig.3.9.14), both in the gas phase and either solvent, in total agreement with the experimental results.

Table 3.9.15. Relative stabilities ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) and geometric parameters of **1058**, **84**, and **1069** tautomers.^{a,b}

Conformer	1058aa	1058bb	1069ad	1069bb	84bb	84dd
$\theta^{\text{c,e}}$	347.2	134.2	348.9, 297.9	127.7, 124.9	123.0	293.8
$\varphi^{\text{d,e}}$	100.3	102.7	103.6	104.4	102.8	103.4
ΔE_r^{e}	10.79	4.09	8.23	2.10	0.00	5.55
ΔG_r^{e}	8.25	0.61	5.85	0.80	0.00	4.22
$\theta^{\text{c,f}}$	348.2	135.0	349.9, 299.2	128.1, 126.5	125.7	294.7
$\varphi^{\text{d,f}}$	102.6	103.4	104.3	105.3	104.7	105.9
ΔE_r^{f}	13.58	6.82	10.04	3.40	0.00	6.29
ΔG_r^{f}	8.62	2.10	5.63	2.18	0.00	3.10
$\theta^{\text{c,g}}$	348.1	129.0	350.0, 295.2	127.3, 125.9	125.4	294.2
$\varphi^{\text{d,g}}$	98.1	104.5	102.9	103.6	103.2	103.6
ΔE_r^{g}	14.61	8.23	10.44	4.12	0.00	6.20
ΔG_r^{g}	10.53	6.34	6.63	2.84	0.00	1.47

^aAt the M06-2X/6-311G(d,p) level. ^bRelative free energy with respect to that of **84bb**. ^cDihedral angle C-N-N-C (in degrees). ^dDihedral angle C1-C2-C2'-C1' (in degrees). ^eIn the gas phase. ^fIncluding the solvent effect (SMD model, CHCl_3 as solvent). ^gIncluding the solvent effect (SMD model, DMSO as solvent).

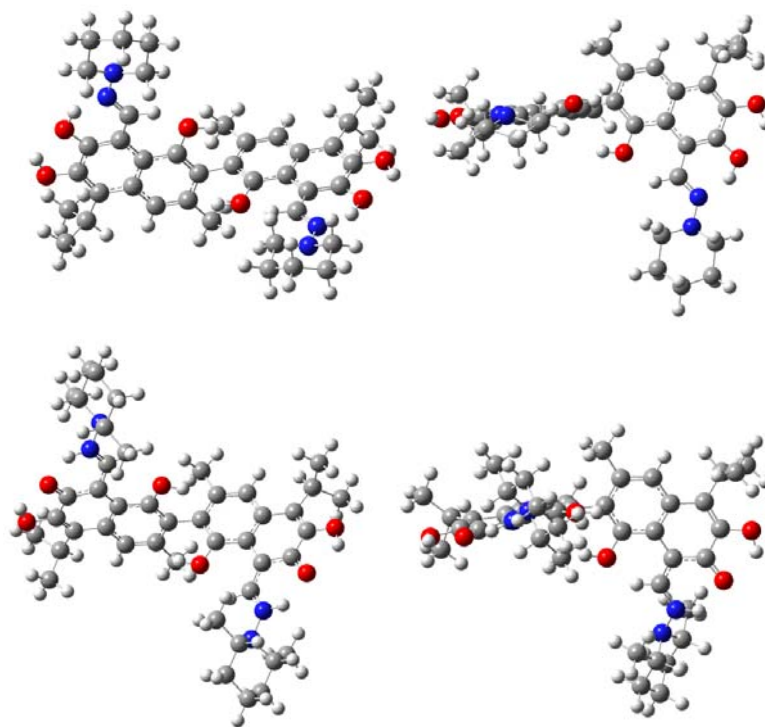


Figure 3.9.14. Optimized structures at the M06-2X/6-311G(d,p) level in the gas phase of the most stable conformers **83cc** and **84bb**.

The NBO analysis of **83/1060** and **84/1058** (Tables 3.9.16-3.9.18) unveils identical interactions, at about the same extent, to those of **1062-1067** (Fig. 3.9.15). It is noteworthy to highlight the intense delocalizations of the lone pairs on oxygen atoms: LPO25 $\rightarrow\pi^*_{C1-C2}$ (~ 34 - 39 kcal \cdot mol $^{-1}$), LPO32 $\rightarrow\pi^*_{C8-C9}$ ~ 32 kcal \cdot mol $^{-1}$, and LPO27 $\rightarrow\pi^*_{C5-C6}$ (~ 41 - 44 kcal \cdot mol $^{-1}$), the latter being reduced in conformers of **84** and **1060** (~ 16 kcal \cdot mol $^{-1}$), together with those due to the lone pairs on nitrogen: LPN50 $\rightarrow\pi^*_{C15-N34}$ (~ 29 kcal \cdot mol $^{-1}$) present in **83/1058** and LPN34 $\rightarrow\pi^*_{C5-C15}$ (~ 88 kcal \cdot mol $^{-1}$) in **84/1060**. The specific interactions LPN34 $\rightarrow\sigma^*_{O27-H28}$ (~ 40 - 50 kcal \cdot mol $^{-1}$) present in **83/1058** and LPO27 $\rightarrow\sigma^*_{N34-H28}$ (~ 6 - 8 kcal \cdot mol $^{-1}$) in **84/1060** are also responsible for hydrogen bonding.

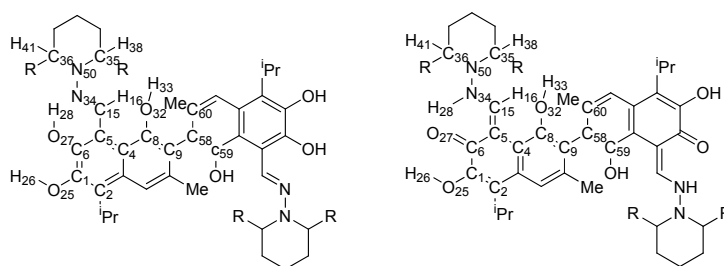


Figure 3.9.15. Atom numbering for the NBO analysis of tautomers **83/1060** ($R = H$) and **84/1058** ($R = Me$).

3.9.9. Hydrogen bonding analysis.

Gossypol and their azaderivatives display a plethora of hydrogen bonds: O6H \cdots O, O7H \cdots N or NH \cdots O7, C11H \cdots O1, and O1H $\cdots\pi$ in each of the naphthalenic fragments. The hydroxyl group at C6 forms a hydrogen bond with the hydroxyl at C7, remaining approximately coplanar with the naphthalene ring. Their hydrogen bonding energy (E_{HB} in kcal \cdot mol $^{-1}$) in **83**, **84** and **1058-1061** can be calculated by introducing Schaefer's correlation,⁶⁵ expressed as equation (3.9.8):

$$\Delta\delta = (-0.4 \pm 0.2) - E_{HB} \quad [3.9.8]$$

where $\Delta\delta$ is given in ppm for the chemical shift difference between the O-H peak of **83**, **84** and **1058-1061** (δ_{exp}) and that in phenol (δ 4.29). Since $\Delta\delta = \delta_{\text{exp}} - 4.29$, we used equation (3.9.9):

$$E_{HB} = -\delta_{\text{exp}} + 3.89 \pm 0.2 \quad [3.9.9]$$

The hydrogen-bonding energy is therefore estimated to be -4.6 ± 0.2 kcal \cdot mol $^{-1}$ for **1059/1061** in DMSO and -4.0 or -3.8 ± 0.2 kcal \cdot mol $^{-1}$ for **83/1060** and **84/1058** in CHCl $_3$,

3.9. Tautomeric structures of Schiff bases from gossypol with N-aminoheterocycles

respectively. These values are to be expected for a weak hydrogen bond. Emsley⁶⁶ defines a weak or normal hydrogen bond as one whose strength is less than $50 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ($12 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$); however, at present a weak hydrogen bond shows a strength of $4 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ at most, one strong $4\text{-}15 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, and one very strong $15\text{-}40 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$.⁶⁷

The strength of this H-bond in **83**, **84** and **1058-1061** should be similar to that shown in hemigossypol derivatives. For instance, we have estimated its strength in structure **1062a**. To this end we calculated the destabilization generated by rotating 180° the C6-OH bond and did then a search for the optimized maximum (**1070**) (Figure 3.9.16). The energy difference between the initial (**1062a**, $\omega_{\text{C8-C7-O-H}} \sim 0^\circ$) and final (**1070**, $\omega_{\text{C8-C7-O-H}} \sim 173^\circ$) structures can be a measure of the H-bond strength ($\Delta\Delta G_r = -E_{\text{HB}}$) (Table 3.9.19). The value found in the gas phase ($\sim -9 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) is reduced to $\sim -5.1 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ in DMSO, in complete agreement with that determined for **83**, **84** and **1058-1061** by Equation 3.9.9.

Table 3.9.19. Calculated C6-OH and C7-OH hydrogen-bonding energy of **1062a**.^{a,b}

Conf.	Gas phase			CHCl ₃			DMSO		
	1062a	1070	1071	1062a	1070	1071	1062a	1070	1071
ψ^c	-2.3	-2.9	-104.7	-2.6	-2.8	-101.7	-2.1	-2.7	-101.2
ω^c	-0.2	-173.2	-175.1	-0.6	-170.0	-171.4	0.2	-172.9	-172.4
ΔE_r	0.00	8.03	18.98	0.00	5.42	15.08	0.00	4.51	14.66
ΔG_r	0.00	8.80	18.91	0.00	6.79	15.32	0.00	5.08	14.92

^aAt the M06-2X/6-311G(d,p) level. ^bIn $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. ^cIn degrees.

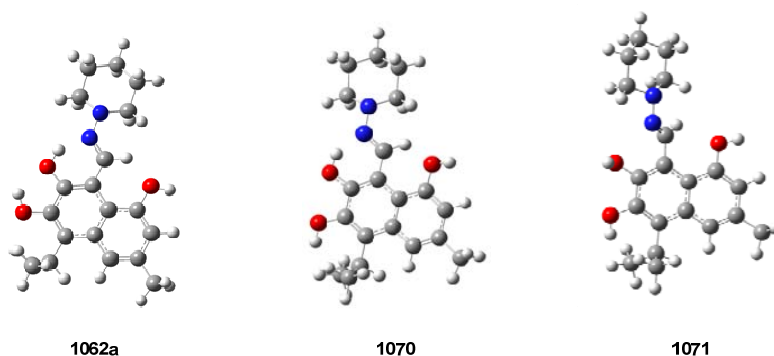


Figure 3.9.16

Both the iminic/enaminic and hydroxyl groups participate in extensive intramolecular hydrogen bonding networks within each naphthalene ring structure. There exists a strong intramolecular hydrogen bond between the iminic group at C8 and the C7 hydroxyl group that forms a third pseudo-ring, coplanar to each naphthalene structure. This particular hydrogen bond is the strongest H-bond which has been estimated to be approximately $-10.7 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ in gossypol.^{3a} The carbonyl oxygen at C7 and the amine group in the C8 enamine fragment show a similar behavior.

The dominance of an enol-form for **83**, intramolecular hydrogen-bond formation between the O-H and N atoms, is well supported by a combination of ^1H NMR and FT-IR analyses. Thus, the existence of a strong hydrogen bond between O-H and N or N-H and O atoms, is evidenced by the observation of a large downfield shift of the proton peak for **83**, **1058** and **1059** in $\text{DMSO}-d_6$ (Table 3.9.2), which follows the order: **83** (14.52 ppm) > **1058** (13.59 ppm) > **1059** (13.38 ppm). By applying equation (3.9.9) such chemical shifts correspond to energy values of -10.6, -9.7, and -9.5 $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, respectively.

However, the strength of this hydrogen bonding can also be estimated by means of DFT calculations through $\sim 90^\circ$ -rotation around the C7-OH bond ($\psi_{\text{C6-C7-O-H}}$) without any geometrical restriction in **1070**. In this disposition, the $\text{OH}\cdots\text{N}$ hydrogen bond is broken and the energy difference between both conformations at $\psi \sim 3^\circ$ for **1070** and 105° for **1071** could be a measure of the hydrogen bond strength (a $\sim 180^\circ$ -rotation would create a hydrogen bond with the hydroxyl group on C6, thus decreasing the value of the other). There is an energy difference of -10.11 $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ in the gas phase, which is reduced to -8.53 $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ in CHCl_3 and -9.84 $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ in DMSO (Table 3.9.19). These values correspond to a strong H-bond and are almost coincidental with earlier estimations.

However, this method is not applicable to the $\text{NH}\cdots\text{O}$ hydrogen bond of enamines **84** and **1061**. Furthermore, the hydrogen bonding energy (E_{HB} in $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) in **83**, **84** and **1058-1061** has been quantified through an empirical relationship (Eq. 3.9.10), developed by Musin and Mariam⁶⁸ from intramolecular hydrogen bonding data in enol-aldehydes and enol-imines derived from malonaldehyde and salicylaldehyde, which can be expressed as

$$E_{\text{HB}} (\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}) = -5.554 \times 10^5 e^{-4.12d_{\text{D}\cdots\text{A}}} \quad [3.9.10]$$

where $d_{\text{D}\cdots\text{A}}$ denotes either an experimentally measured or theoretically calculated distance (in Å) between donor (D) and acceptor (A) atoms involved in that non-covalent interaction.

Through these calculations, the hydrogen-bonding energy between the amine NH group and the carbonyl oxygen has been estimated in enamine tautomers. Table 3.9.20 collects geometrical data and H-bond strengths of **84** and **1060**. The apparent hydrogen bond energy (E_{HB}) is approximately -12-13 kcal/mol (Table 3.9.20, last column), which is consistent with the theoretical calculations obtained from structure **1070**.

The values of the inter-naphthyl dihedral angles are collected in Table 3.9.20 and viewed in Figure 3.9.17. The calculated values (between 98 and 106°) are similar to those measured by X-ray diffraction in gossypol as well as in its imines and hydrazones.⁶⁹ For example, the dihedral angle measured between the naphthyl rings in the crystal structure of a gossypol-pyridine clathrate^{70a} amounts to 95.7° , and up to 88.4° in dianiline gossypol.^{70b}

3.9. Tautomeric structures of Schiff bases from gossypol with N-aminoheterocycles

Table 3.9.20. Geometry (Å and °) and energy (kcal·mol⁻¹) data for intramolecular hydrogen bonds in compounds **83/1060** and **84/1058**.^a

		D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	∠(DHA)	E _{HB} ^b
1060dd	Vacuum	N-H...O	1.017	1.849	2.596	127.359	-12.6
	CHCl ₃	N-H...O	1.017	1.865	2.606	126.918	-12.1
	DMSO	N-H...O	1.017	1.866	2.609	127.161	-11.9
1060bb	Vacuum	N-H...O	1.025	1.815	2.583	128.702	-13.3
	CHCl ₃	N-H...O	1.024	1.847	2.599	127.362	-12.4
	DMSO	N-H...O	1.024	1.864	2.608	126.636	-12.0
84dd	Vacuum	N-H...O	1.017	1.832	2.586	128.065	-13.1
	CHCl ₃	N-H...O	1.017	1.843	2.594	127.837	-12.7
	DMSO	N-H...O	1.017	1.846	2.599	127.943	-12.5
84bb	Vacuum	N-H...O	1.026	1.820	2.588	128.613	-13.0
	CHCl ₃	N-H...O	1.024	1.855	2.606	127.255	-12.1
	DMSO	N-H...O	1.024	1.876	2.618	126.463	-11.5

^aAt the M06-2X/6-311G(d,p) level. ^bEstimated as described in Ref. 68.

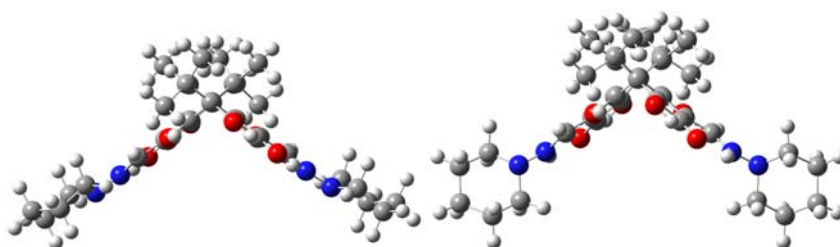


Figure 3.9.17. Internaphthyl dihedral angles (φ) in optimized structures **83aa** and **1060bb** in the gas phase.

Like the case of tautomers **1062-1065**, all conformations of **83**, **84** and **1058-1061** show the hydroxyl group at C1 coplanar with the naphthalene ring, due to interactions LPO32 $\rightarrow\pi^*_{C8-C9}$ (~ 31 kcal·mol⁻¹) and $\sigma_{O32-H33}\rightarrow\sigma^*_{C4-C8}$ (~ 5 kcal·mol⁻¹). The analysis of the computed structures reveals that this disposition of the OH groups at C1 (or C1') is suitable for establishing an OH... π -facial interaction with the naphthalene nucleus nearby (Fig. 3.9.18). The distance between the OH hydrogen at C1 and the C2' carbon (C58 in Fig. 3.9.15) which is involved in the binaphthyl bond ($d_{vw}^{H...C}$) is significantly shorter than the sum of their van der Waals radii ($d_{vw}^{H...C} < r_{vw}^H + r_{vw}^C = 1.17 + 1.70 = 2.87$ Å).⁷¹ It is worth pointing out that the OH... π -facial hydrogen bonding, with $d_{vw}^{H...C} < 2.6$ Å, represents a relatively rare phenomenon. The distance defining a significant hydrogen bonding interaction is somewhat arbitrary; however, intramolecular interactions much shorter (0.2-0.6 Å) than the van der Waal's contact distances are usually taken into account. Table 3.9.21 shows such distances, with measurements collected for all conformers of **83/1060** and **84/1058**, and in no case exceed the value of 2.25 Å. Thus, it is 2.20 Å in **1060dd**, while the distance to C3' (adjacent carbon) lies in the limit of the sum of the Van der Waals radii (2.57 Å); however, the distance to the nearby carbon C1' (2.91 Å) is substantially larger, indicating that the interaction takes place with the C2'=C3' bond (C₅₈=C₆₀ in Fig. 3.9.15). In addition, the NBO analysis reveals the existence of this weak link through the

secondary interactions $\sigma_{\text{O32-H33}} \rightarrow \pi^*_{\text{C58-C60}}$ ($\sim 0.8 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) and $\pi_{\text{C58-C60}} \rightarrow \sigma^*_{\text{O32-H33}}$ ($\sim 1.1 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$), both decrease slightly on increasing the solvent's dielectric constant.

Table 3.9.21. Calculated OH $\cdots\pi$ -facial hydrogen bonding distances (in Å) in structures **83/1060** and **84/1058**.^a

	83cc	83aa	1068cd		1068ab		1060dd	1060bb
d_{vw}^{b}	2.181	2.181	2.188	2.196	2.183	2.200	2.198	2.201
d_{vw}^{c}	2.215	2.221	2.225	2.235	2.218	2.231	2.235	2.230
d_{vw}^{d}	2.214	2.212	2.220	2.223	2.211	2.221	2.226	2.221
	1058aa	1058bb	1069ad		1069bb		84dd	84bb
d_{vw}^{b}	2.185	2.210	2.184	2.188	2.218	2.211	2.194	2.206
d_{vw}^{c}	2.222	2.247	2.215	2.222	2.245	2.239	2.227	2.234
d_{vw}^{d}	2.213	2.237	2.211	2.220	2.234	2.231	2.221	2.226

^aAt the M06-2X/6-311G(d,p) level. ^bIn the gas phase. ^cIncluding the solvent effect (SMD model, CHCl_3 as solvent). ^dIncluding the solvent effect (SMD model, DMSO as solvent).

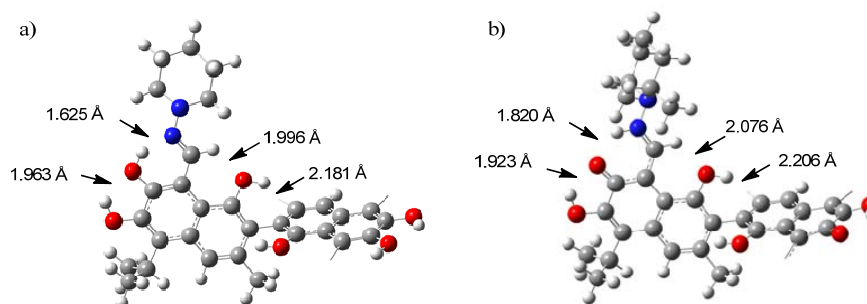


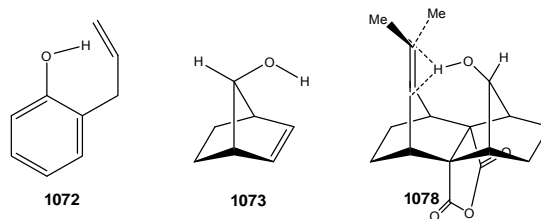
Figure 3.9.18. Hydrogen bonds in simplified structures **83aa** (a) and **1060bb** (b). For the sake of clarity, substituents at C3', C5', and C7' have been removed.

Hydrogen bonds present in molecular systems where a π -skeleton plays the role of acceptor are important in biological structures. Statistical analysis of the protein databank (PDB) has shown that O-H $\cdots\pi$, N-H $\cdots\pi$, C-H $\cdots\pi$, and S-H $\cdots\pi$ interactions occur frequently in proteins.⁷² These interactions belong to the weak class of hydrogen bonds, with dissociation energies $< 4 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$.⁷³ The relatively weak O-H $\cdots\pi$ hydrogen bonds are dominated by electrostatics,^{74a} and the strength of such electrostatic interactions decreases in the order O-H $>$ N-H $>$ S-H and can be as large as $\sim 3 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ for the strongest complexes.^{74b}

Some well-studied examples of weak OH $\cdots\pi$ interactions can be observed in 3-buten-1-ol⁷⁵ and *o*-allylphenol (**1072**).⁷⁶ Other studies have been undertaken to characterize the OH $\cdots\pi$ system in *syn*-7-norbornenol (**1073**) and a tricyclic derivative (**1074**) due to the fact that the OH groups are conveniently placed and exhibit limited rotational freedom.^{76b,77} Both experimental and theoretical analyses have confirmed the existence of OH $\cdots\pi$ bonds in several molecules, which can in turn be identified by a notable red shift in their IR spectrum.⁷⁸ For example, the

3.9. Tautomeric structures of Schiff bases from gossypol with N-aminoheterocycles

theoretical prediction suggests a greater stability of **1074**, by $7.30 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, than its non-hydrogen bound version.^{78b}



In an attempt to estimate the strength of this π -facial hydrogen bonding in our gossypol derivatives, we calculated the variation in energy generated by successive clockwise and counter-clockwise 15° -rotations around the C9-C1-O-H bond ($\chi_{\text{C9-C1-O-H}}$) in **1060bb**. Then, structures corresponding to stationary points were optimized (Table 3.9.22, Fig. 3.9.20). The resulting conformational profile is nearly symmetrical (Fig. 3.19). After rotation of *ca.* $\pm 90^\circ$, the $\text{OH}\cdots\pi$ bond is broken and the energy difference between conformations must be due mainly to the $\text{OH}\cdots\pi$ bond. The passage of the C1-OH hydrogen atom at $\chi \sim 0^\circ$ in both clockwise and counter-clockwise rotations generates a strong steric repulsion ($> 12 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$).

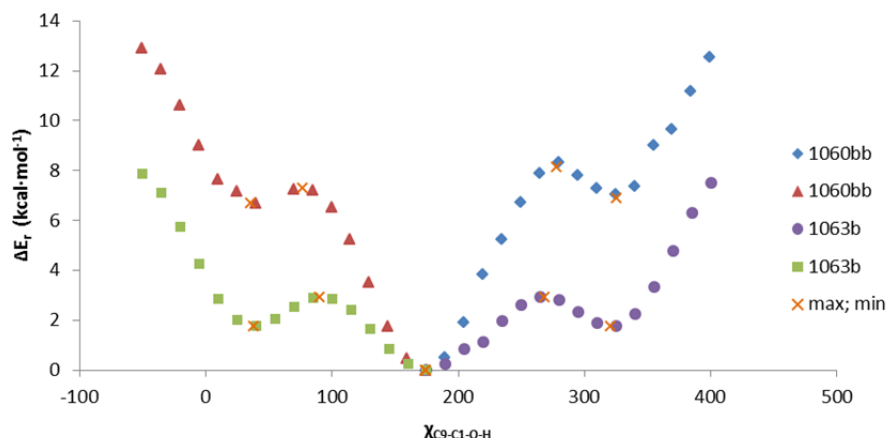


Figure 3.9.19. Conformational profile for the OH group at C1 of structures **1060bb** ($\blacklozenge, \blacktriangle$) and **1063b** (\bullet, \blacksquare) at the M06-2X/6-311G(d,p) level in the gas phase (points labeled with x represent optimized minima and maxima).

After a rotation of $\pm 135^\circ$ a minimum is reached and the energy difference between the two minima (at $\chi = -35^\circ$ and 40°) and the initial structure ($\chi = 175.2^\circ$) is $\sim 6.6 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. Before, two maxima of $5.17 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (at $\chi \sim -81^\circ$) or $6.33 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ($\chi \sim 78^\circ$) are crossed and their energy is a rough estimation of the rotational barriers. This difference in stability between both maxima and the initial structure is too large to correspond to the $\text{OH}\cdots\pi$ bond. A portion of this destabilization is due to the decrease in electron pair delocalization of the C1-oxygen atom on the naphthalene ring caused by rotation ($\sim 90^\circ$) and $\text{N}=\text{C}-\text{H}\cdots\text{O1}$ bond breakage.

Table 3.9.22. Optimized stationary points along the C1-OH conformational profile of **1060bb** and **1063b**.^{a,b}

1060bb	χ^b	36.6	77.9	175.2	279.0	326.2
	ΔE^c	6.67	7.29	0.00	8.14	6.89
	ΔG^c	6.49	6.33	0.00	5.17	5.09
	$\bar{\nu}^d$		-310.6		-314.0	
1063b	χ^b	38.6	91.0	175.4	269.0	321.4
	ΔE^c	1.74	2.92	0.00	2.92	1.74
	ΔG^c	1.84	2.90	0.00	2.89	1.87
	$\bar{\nu}^d$		-314.5		-314.4	

^aAt the M06-2X/6-311G(d,p) level in the gas phase. ^bIn degrees. ^cIn kcal·mol⁻¹. ^dImaginary frequency of the transition state (in cm⁻¹).

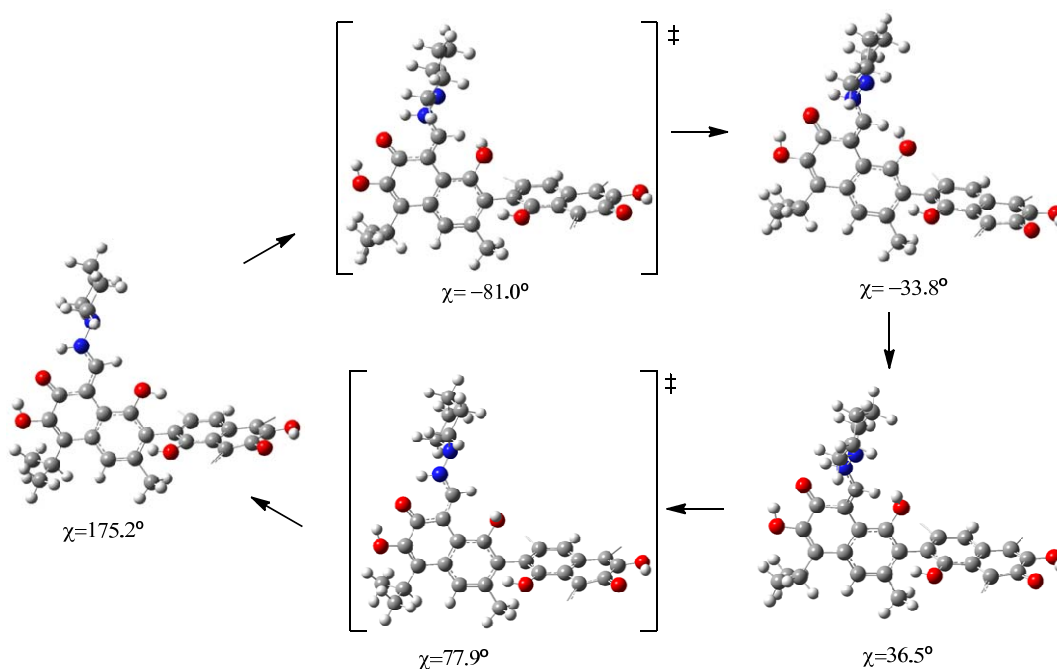


Figure 3.9.20. Structures of the stationary points along the C1-OH conformational profile of **1060bb** (for clarity substituents at C3', C5', and C7' have been omitted).

Also, to evaluate this energy contribution, the conformational profile of **1063b** (Figure 3.9.19) has been calculated. This molecule has no OH $\cdots\pi$ bonding, but still maintains electron delocalization of the C1-oxygen atom on the naphthalene ring as well as the weak hydrogen bond N=CH \cdots O1. At about $\chi \pm 91^\circ$ two maxima of 2.9 kcal·mol⁻¹ are reached, which correspond to the loss of electron delocalization of the lone pair on oxygen through the aromatic ring as well as the breakage of the N=CH \cdots O1 bond.

The difference between the conformational profiles of **1060bb** and **1063b** must be ascribed to the existence of OH $\cdots\pi$ hydrogen bonding. Therefore, at $\chi \sim +80^\circ$ or -80° (maxima) the energy difference in the gas phase is 3.43 or 2.28 kcal·mol⁻¹, respectively. Accordingly, the strength of each OH $\cdots\pi$ bond should be 2.28 kcal·mol⁻¹ at least.

3.9. Tautomeric structures of Schiff bases from gossypol with N-aminoheterocycles

In the calculated IR spectrum of **83cc** a redshift of the stretching vibration of the hydroxyl at C1 was observed, relative to the calculated spectrum of **1062c** ($\bar{\nu}_{1062c} - \bar{\nu}_{83cc} = 123.4 \text{ cm}^{-1}$). A large redshift would be consistent with a substantial interaction. The same effect was found in **1065b** and **84bb** ($\bar{\nu}_{1065b} - \bar{\nu}_{84bb} = 107.6 \text{ cm}^{-1}$). These redshifts demonstrate the existence of OH $\cdots\pi$ interactions. For comparative purposes, the calculated redshift in *anti/syn*-7-norbornenol was found to be 67 cm^{-1} in CCl_4 (experimental shift value = 57 cm^{-1}); while the calculated OH shifts of **1074** place the *in*-OH peak red-shifted compared to its *out*-OH isomer, with a difference of 167 cm^{-1} (experimental redshifts in the IR spectra are 188 cm^{-1} in CH_2Cl_2 and 189 cm^{-1} in CCl_4).⁷⁸

The signal of the N=CH proton in gossypol imines/enamines found at ~ 9.8 ppm is about ~ 1.3 ppm larger than that observed in the spectra of the Schiff bases derived from salicylaldehydes.^{39i,79,80} It has been suggested⁸¹ that this fact may be explained by the presence of an intramolecular N=CH \cdots O1 hydrogen bond. The calculated distance between O1 and the hydroxyl hydrogen in the different conformations of **83/1060** and **84/1058** is shorter than the sum of their van der Waals radii ($d_{\text{vw}}^{\text{H}\cdots\text{O}} < r_{\text{vw}}^{\text{H}} + r_{\text{vw}}^{\text{O}} = 1.17 + 1.52 = 2.69 \text{ \AA}$).⁷¹ For example, $d_{\text{vw}}^{\text{H}\cdots\text{O}}$ has a value of 2.00 \AA in **83aa** (Fig. 3.9.18). Although this hydrogen bond appears to be genuine, it should not be responsible for such a large deshielding. Schiff bases derived from 1-hydroxy-2-naphthaldehyde have a similar chemical shift to that shown by the Schiff bases derived from salicylaldehydes ($\delta_{\text{CH=N}} \sim 8.4 \text{ ppm}$).⁸⁰ The isomeric Schiff bases derived from 2-hydroxy-1-naphthaldehyde show a deshielding of ~ 0.9 - 1.0 ppm for that proton ($\delta_{\text{CH=N}} \sim 9.3 \text{ ppm}$).⁸⁰ However, they cannot generate the corresponding N=CH \cdots O1 hydrogen bond in the absence of a hydroxyl group in *peri* position relative to the imine function. This deshielding could then be rationalized in terms of the induced current caused by the other fused benzene ring. Overall, the hydrogen bond may be responsible for a deshielding no larger than 0.4 ppm.

3.9.10. Atropisomeric pathways and rotational barrier of axially chiral gossypol imines.

As mentioned in the introductory remarks, conformational restriction around the binaphthyl bond in gossypol and their derivatives arise from severe steric hindrance caused by the methyl and hydroxyl groups at 1,1' and 3,3'-positions. Accordingly, gossypol exists as two isolable atropisomers; the barrier to rotation being determined computationally only in one study.⁴ Therefore, we conducted a conformational analysis about the atropisomeric bond starting from the conformation of minimal energy of (*S*)-**83aa** ($\theta=13.9^\circ$, $\varphi=103.8^\circ$). The energy of molecular arrangements generated by successive clockwise 15° -rotations around the internaphthyl C-C bond has been calculated without any geometrical restriction in the gas phase (\blacklozenge , Fig. 3.9.21). Then, the same calculation was performed in a counterclockwise fashion (\blacktriangle). Finally, the optimized geometry of conformational minima was determined.

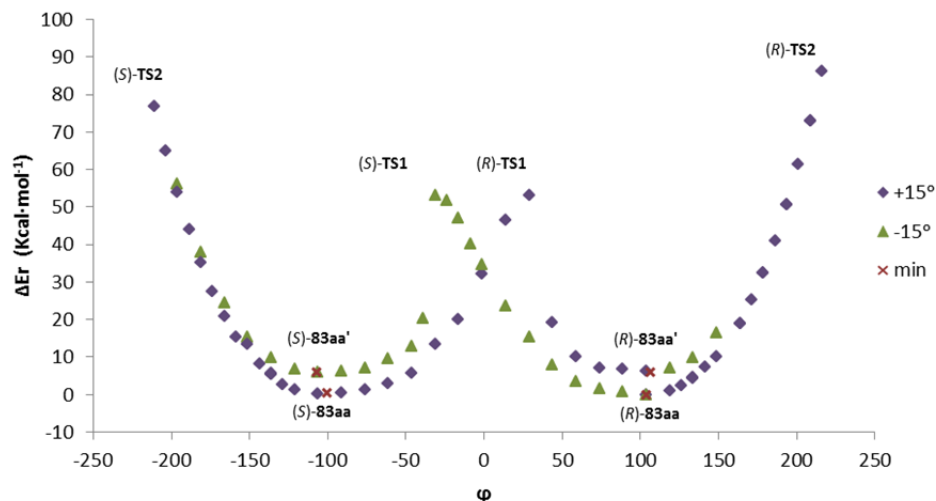


Figure 3.9.21. Conformational profile for atropisomerization of (S)-83aa (at the M06-2X/6-311G(d,p) level in the gas phase).

Table 3.9.23. Relative stability and conformational data of the most stable conformers for the atropisomeric pathways of (S)-83aa (angles in degrees and energies in kcal·mol⁻¹).^{a,b}

	(S)-83aa	(S)-83aa ^g	(R)-83aa	(R)-83aa ^g	(R)-83aa ^h
Configuration	S	S	R	R	R
$\chi_{C9-C1-O-H}^c$	175.5	35.4	180.2	326.7	184.5
θ^c	13.9	13.8	13.2	13.9	346.1
φ^c	103.8	106.5	259.3	253.0	256.2
ΔE_r^c	0.00	6.10	0.35	5.95	0.00
ΔG_r^c	0.00	3.61	-1.18	3.98	0.00
$\chi_{C9-C1-O-H}^d$	174.6	35.9	179.3	325.7	185.4
θ^d	14.5	13.1	14.2	14.3	345.5
φ^d	103.1	104.6	264.0	254.0	256.9
ΔE_r^d	0.00	4.38	0.50	4.32	0.00
ΔG_r^d	0.00	2.31	-2.05	2.52	0.00
$\chi_{C9-C1-O-H}^e$	177.1	29.8	178.4	331.5	182.9
θ^e	14.4	12.4	14.3	14.1	345.6
φ^e	100.4	104.7	266.5	254.8	259.6
ΔE_r^e	0.00	3.88	0.22	3.78	0.00
ΔG_r^e	0.00	2.83	-2.88	2.49	0.00

^aAt the M06-2X/6-311G(d,p) level. ^bRelative energy with respect to that of **83aa**. ^cIn the gas phase. ^dIncluding the solvent effect (SMD model, CHCl₃ as solvent). ^eIncluding the solvent effect (SMD model, DMSO as solvent). ^fImaginary frequency of the transition state. ^gOH rotated ~140°. ^hTrue enantiomer of (S)-83aa

During one 360°-rotation two different transition states are reached when both naphthalene rings become coplanar at $\varphi \sim 0^\circ$ (OH-OH and Me-Me interactions) and $\varphi \sim 180^\circ$ (both OH-Me interactions). The first structure represents the true transition structure for racemization, involving interconversion between (S)-83aa and (R)-83aa enantiomers, although it could not be adequately characterized by a unique imaginary frequency. Therefore, to determine more accurately its energy, in the vicinity of these maxima we recalculated the conformational profile by using successive rotations at 7.5°-intervals. Maxima appear at $\varphi \sim 29^\circ$ and $\sim 329^\circ$ in clockwise and counterclockwise rotations, respectively, and both correspond to a

3.9. Tautomeric structures of Schiff bases from gossypol with N-aminoheterocycles

rotational barrier of $\sim 53 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (Fig. 3.9.22). These data are consistent with the barrier calculated previously for atropisomerization of gossypol.⁴ Both transition states are approximately enantiomeric and show identical φ values [$\varphi^{\ddagger}_+ = 28.8^\circ \approx |\varphi^{\ddagger}_- = -31.2^\circ| (= 328.8^\circ)$]. On crossing this maximum in both rotations, the orientation of the C1-OH group changes [(*S*)-**83aa** and (*R*)-**83aa**], which gives rise to a symmetrical representation of Figure 3.9.21. This OH shift accounts for an electronic energy difference of $\sim 5.6\text{--}6.0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (in the gas phase) between both plots (Table 3.9.23).

Other enantiomeric maxima occur at $\varphi \sim 217^\circ$ and $\sim 145^\circ (= -215^\circ)$ in clockwise and counterclockwise rotations, respectively. However, these rotational barriers are very high ($> 77 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$). It is clear that gossypol imine atropisomerization takes place through the transition state of the lowest energy only, by clashing the hydroxyl groups ($\varphi \sim 29^\circ$ or $\sim 329^\circ$). Figure 3.9.22 represents the more plausible path for atropisomerization process of axially chiral imines (*S*)-**83aa** \rightleftharpoons (*R*)-**83aa**.

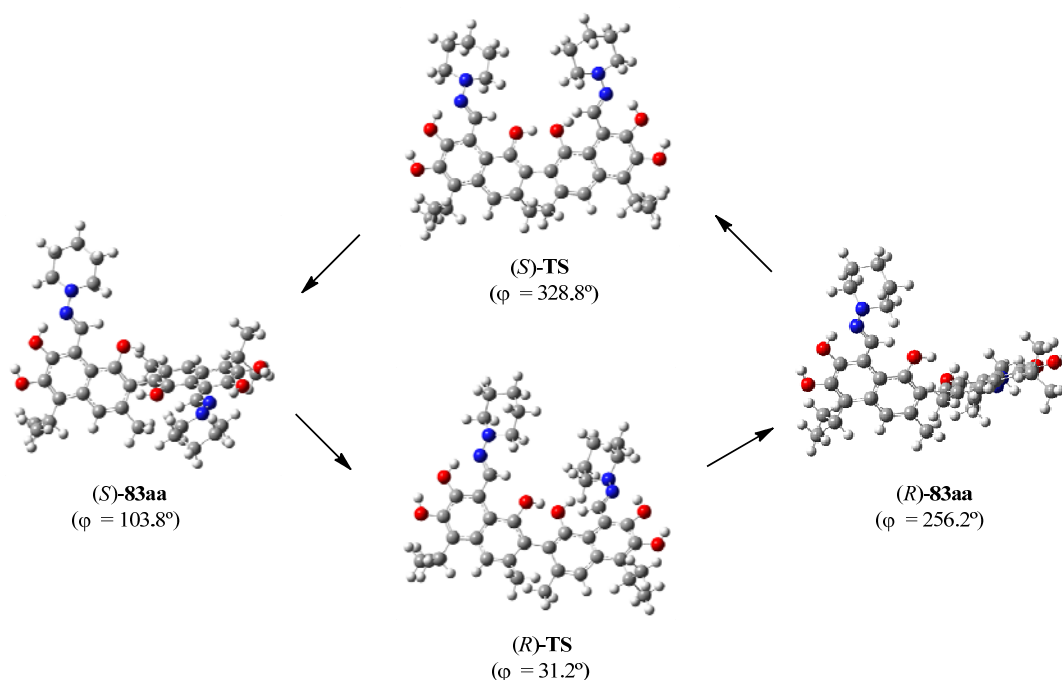


Figure 3.9.22. Atropisomerization mechanism for the interconversion of (*R*) and (*S*) isomers of **83aa**.

When (*S*)-**83aa** ($\theta = 13.9^\circ$) is transformed by rotation into its atropisomer (*R*)-**83aa** ($\theta = 13.8^\circ$), the latter is not the mirror image of the former, but rather a conformer as evidenced by θ values. The true enantiomer ($\theta = 346.1^\circ = -13.9^\circ$) was obtained after counter-clockwise rotation (by 27.7°) of the heterocyclic residue. During atropisomerization of gossypol and their derivatives both $\text{OH}\cdots\pi$ bonds fragment, thus contributing to the activation energy of this process by $\sim 4\text{--}6 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$.

3.9.11. Imine-enamine tautomerizations.

Elucidation of transition structures involved in tautomeric conversions helps to ascertain how the intramolecular hydrogen transfer occurs. We show therefore a computational estimation of the intramolecular hydrogen bond that characterizes the *pseudo*-heterocyclic structure of Schiff bases derived from hemigossypol and gossypol. The activation energy for imine-enamine interconversions in the cases of **1062/1063** and **1064/1065** have been obtained by calculations at the standard M06-2X/6-311G(d,p) level. The activation energy (ΔG^\ddagger) found for the tautomerization between the most stable conformers of **1062/1063**, i.e. **1062a** and **1063b**, is $< 3.6 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ in the gas phase as well as in chloroform and DMSO solutions (Table 3.9.24). These low barriers allow a rapid interconversion at room temperature. Firstly, a rotation of $\sim 90^\circ$ converts **1062a** into **1062b** and a subsequent proton transfer eliminates the lone pair interaction on both nitrogen atoms of **1062b** leading to **1063b**. The structure of the transition state corresponds actually to this transfer (Fig. 3.9.23a).

Table 3.9.24. Stationary points for the tautomerization of **1062b/1063b** and **1062a/1063a** (energies in $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$).^{a,b}

	1062b	TS_{1062b/1063b}	1063b	1062a	TS_{1062a/1063a}	1063a
ΔE^c	1.52	4.07	0.00	0.00	5.03	5.43
ΔH^c	0.30	0.97	0.00	0.00	2.61	4.86
ΔG^c	2.07	2.07	0.00	0.00	3.58	6.44
$\tilde{\nu}^{c,f}$		-1072.9			-846.5	
ΔE^d	3.08	5.01	0.00	0.00	3.94	3.73
ΔH^d	1.63	1.71	0.00	0.00	1.54	3.45
ΔG^d	2.77	2.71	0.00	0.00	2.31	4.88
$\tilde{\nu}^{d,f}$		-1087.9			-899.5	
ΔE^e	3.75	5.48	0.00	0.00	3.52	3.06
ΔH^e	2.35	2.41	0.00	0.00	1.12	2.83
ΔG^e	4.46	3.53	0.00	0.00	2.45	4.30
$\tilde{\nu}^{e,f}$		-1086.8			-938.0	

^aAt the M06-2X/6-311G(d,p) level. ^bRelative free energy with respect to that of **1062a** (or **1063b**). ^cIn the gas phase. ^dIncluding the solvent effect (SMD model, CHCl_3 as solvent). ^eIncluding the solvent effect (SMD model, DMSO as solvent). ^fImaginary frequency of the transition structure in cm^{-1} .

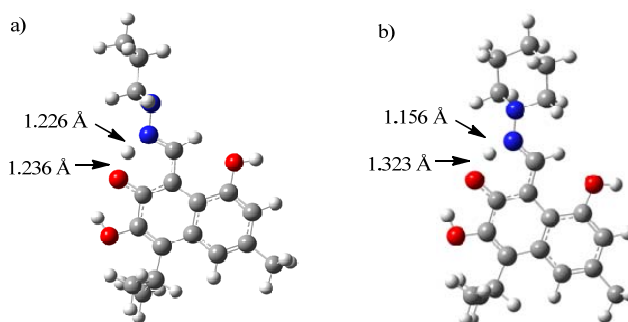


Figure 3.9.23. Structures of the transition states associated with the conversions of (a) **1062a/1062c** into **1063b** through **1062b**, and (b) **1063a** into **1062a**, all calculated at the M06-2X/6-311G(d,p) level in the gas phase.

3.9. Tautomeric structures of Schiff bases from gossypol with N-aminoheterocycles

The interconversion of **1063a** and **1064b** into **1062a** and **1065b**, respectively, only involves proton transfer (Figs. 3.9.23b and 3.9.24a, respectively), because they have similar geometries. Again, these processes remove the interactions of lone pairs on nitrogen atoms. The resulting activation energy is negative ($\Delta G^\ddagger \leq 0.0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) both in the gas phase and solution (Table 3.9.25). However, structure **1064a** becomes initially **1064d** by rotation (ca. 43°) and then converts into **1065d** by proton transfer through the transition state shown in Figure 3.9.24b.

Table 3.9.25. Stationary points for the tautomerization of **1064b/1065b** and **1064a/1067d** (energies in $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$).^{a,b}

	1064b	TS_{1064b/1065b}	1065b	1064a	TS_{1064a/1065d}	1065d
ΔE^c	1.45	4.20	0.00	2.45	5.05	0.00
ΔH^c	0.95	0.98	0.00	1.73	1.91	0.00
ΔG^c	1.82	1.55	0.00	1.57	2.61	0.00
$\tilde{\nu}^{c,f}$		-1092.7			-985.0	
ΔE^d	2.98	5.16	0.00	3.57	5.57	0.00
ΔH^d	2.35	1.93	0.00	2.82	2.22	0.00
ΔG^d	3.55	1.50	0.00	2.29	2.57	0.00
$\tilde{\nu}^{d,f}$		-1071.4			-987.2	
ΔE^e	3.74	5.68	0.00	4.14	5.82	0.00
ΔH^e	2.97	2.56	0.00	3.39	2.52	0.00
ΔG^e	3.69	2.95	0.00	2.75	2.69	0.00
$\tilde{\nu}^{e,f}$		-1108.9			-992.3	

^aAt the M06-2X/6-311G(d,p) level. ^bRelative free energy with respect to that of **1065a**. ^cIn the gas phase. ^dIncluding the solvent effect (SMD model, CHCl_3 as solvent). ^eIncluding the solvent effect (SMD model, DMSO as solvent). ^fImaginary frequency of the transition structure in cm^{-1} .

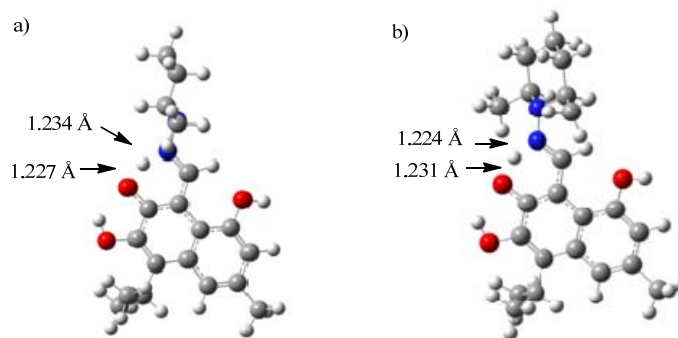


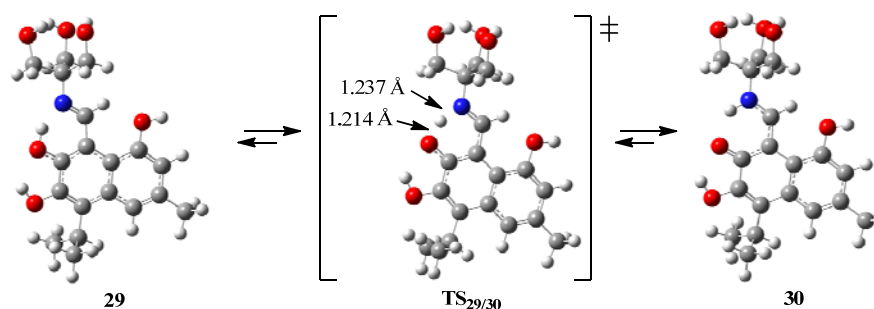
Figure 3.9.24. Transition structures associated with the conversions of (a) **1064b** into **1065b** and (b) **1064a** into **1065d**, calculated at the M06-2X/6-311G(d,p) level in the gas phase.

Data gathered in Table 3.9.26 show that the enaminic form **1067** is invariably more stable than **1066**, in full agreement with the experimental results. Tautomerization takes place by hydrogen transfer with low-energy transition structures in absolute value ($|\Delta G^\ddagger| < 1.4 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$). Negative activation energies are also observed.

Table 3.9.26. Stationary points for the tautomerization of **1066/1067** (energies in kcal·mol⁻¹).^{a,b}

	1066	TS_{1066/1067}	1067
ΔE^c	1.70	3.62	0.00
ΔH^c	0.92	0.34	0.00
ΔG^c	1.23	0.79	0.00
$\tilde{\nu}^{c,f}$		-984.1	
ΔE^d	3.38	4.58	0.00
ΔH^d	2.18	1.36	0.00
ΔG^d	1.48	1.75	0.00
$\tilde{\nu}^{d,f}$		-1074.6	
ΔE^e	4.10	5.05	0.00
ΔH^e	3.01	1.72	0.00
ΔG^e	2.59	1.22	0.00
$\tilde{\nu}^{e,f}$		-1011.8	

^aAt the M06-2X/6-311G(d,p) level. ^bRelative free energy with respect to that of **1067**. ^cIn the gas phase. ^dIncluding the solvent effect (SMD model, CHCl₃ as solvent). ^eIncluding the solvent effect (SMD model, DMSO as solvent). ^fImaginary frequency of the transition structure in cm⁻¹.

Figure 3.9.25. Transition structures associated with the conversions of **1066** into **1067** at the M06-2X/6-311G(d,p) level in the gas phase.

To determine whether tautomerizations studied in hemigossypol derivatives are affected by a second naphthalene unit as shown by gossypol derivatives, we evaluated the tautomerization of **1058bb** (Figure 3.9.26). The transformation of this *bis*-imine structure into its *bis*-enamine tautomer **84bb** occurs through the intermediacy of the imine-enamine form **1069bb**. Data collected in Table 3.9.27 show that the thermodynamic parameters characterizing the transformation of **84bb** into **1069bb** are similar to those obtained for the conversion of **1069bb** into **1058bb**. It is pertinent to note once again that ΔG^\ddagger values are very small, even negative ones.

Table 3.9.27. Stationary points for the tautomerization of **1058bb/1069bb/84bb** (energies in kcal·mol⁻¹).^{a,b}

	1058bb	TS_{1058bb/1069bb}	1069bb	TS_{1069bb/84bb}	84bb
ΔE^c	4.09	6.63	2.10	4.63	0.00
ΔH^c	2.16	2.32	1.15	1.02	0.00
ΔG^c	0.61	1.41	0.80	0.07	0.00
$\tilde{\nu}^{c,d}$		-1107.7		-1074.5	

^aAt the M06-2X/6-311G(d,p) level. ^bRelative free energy with respect to that of **84bb**. ^cIn the gas phase. ^dImaginary frequency of the transition structure in cm⁻¹.

3.9. Tautomeric structures of Schiff bases from gossypol with N-aminoheterocycles

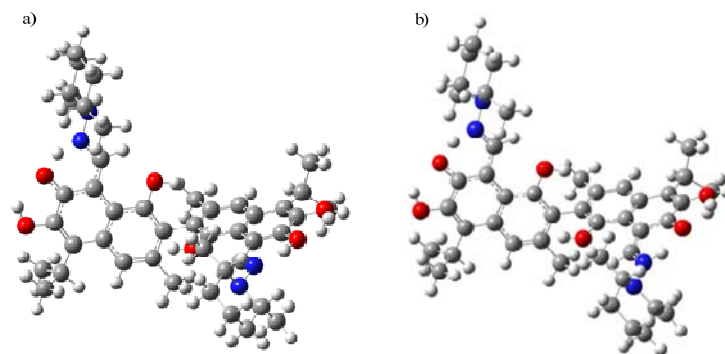


Figure 3.9.26. Transition structures associated with the conversions of (a) **1058bb** into **1069bb** and (b) **1069bb** into **84bb**, all estimated at the M06-2X/6-311G(d,p) level in the gas phase.

Figure 3.9.27 shows a plot of the electronic energy profiles for the tautomerization of Schiff bases derived from hemigossypol (**1062-1067**) extracted from Tables 3.9.24-3.9.26. The energy barriers that separate the transition structure for interconverting enaminic and iminic tautomers are less than 5.5 kcal·mol⁻¹ and less than 1.7 kcal·mol⁻¹, respectively; which are sufficiently low to ensure facile and quick transformations at room temperature.

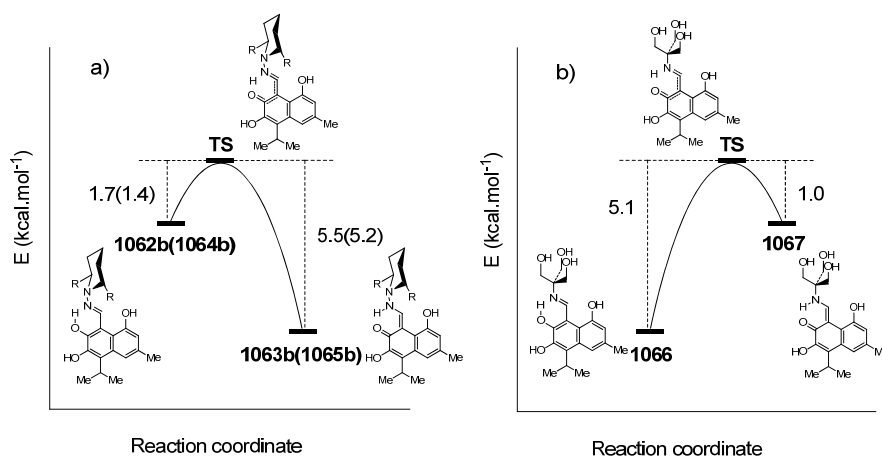


Figure 3.9.27. Schematic diagram showing the relative electronic energy for tautomerization of (a) **1062b/1063b** (or **1064b/1065b**) and (b) **1066/1067** in DMSO.

Figure 3.9.28 shows a similar picture for the intramolecular hydrogen transfer between the tautomeric forms of **1062-1067** based on calculated ΔG^\ddagger values. However, such computations indicate that the activation energy for imine transformation in tautomeric equilibria **1062b** \rightleftharpoons **1063b**, **1064b** \rightleftharpoons **1065b**, and **1066** \rightleftharpoons **1067** becomes negative ($-2.1 \leq \Delta G_i^\ddagger = \Delta G_{TS} - \Delta G_{\text{imine}} \leq 0.0$ kcal·mol⁻¹) just like enamine transformation in **1062a** \rightleftharpoons **1063a** ($-2.9 \leq \Delta G_e^\ddagger = \Delta G_{TS} - \Delta G_{\text{enamine}} < 0.0$ kcal·mol⁻¹). In striking contrast, the activation energy is positive for imine transformation in **1064a** \rightleftharpoons **1065d** ($\Delta G_i^\ddagger \geq 0.0$ kcal·mol⁻¹). It is worth pointing out that negative

energy barriers (ΔH^\ddagger and ΔG^\ddagger) in other intramolecular hydrogen transfers in non symmetric systems have been reported.⁸² Similar results have been found recently in malondialdehydes⁸³ and their mono- and di-azaderivatives (aminoacroleins and vinamidines, respectively)⁸⁴ as well as in imines derived from salicylaldehydes.⁴¹

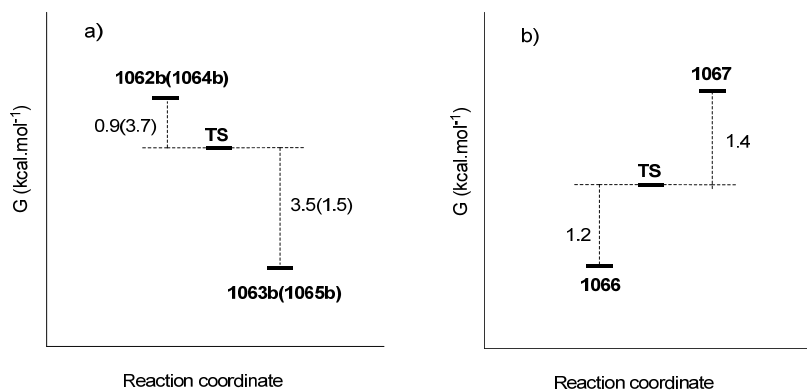


Figure 3.9.28. Schematic diagram depicting the relative free energy for tautomerization of (a) **1062b/1063b** (or **1064b/1065b**) and (b) **1066/1067** in DMSO.

To confirm that the transition states for these tautomerizations are true transition structures, we have calculated the intrinsic reaction coordinate (IRC) in a few cases. An IRC, as proposed initially by Fukui in the early 1970s,⁸⁵ is the mass weighted steepest descent path on the potential energy surface (PES), starting from the transition structure (TS), that is, first-order saddle point. The IRC approach has been used extensively in quantum chemical analysis and prediction of reaction mechanisms. The IRC gives a unique connection from a given transition structure to local minima of the reactant and product sides. This allows for easy understanding of complicated multistep mechanisms as a set of simple elementary reaction steps.⁸⁶ Thus, as an example, we computed the IRC for **TS**_{1062a/1063a} and **TS**_{1064b/1065b} in the gas phase, CHCl_3 and DMSO, confirming that these transition structures are actually the real saddle point for transformations of **1062a** into **1063a**, and **1064b** into **1065b**. Figures 3.9.29 and 3.9.30 show the electronic energy variation along the reaction pathway for these equilibria between both tautomers.

Tautomerizations of **83**, **84** and **1058-1061** and **1062-1067** are characterized by both low energy barriers ($< 3.6 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) and high imaginary frequencies (-1093 to -847 cm^{-1} , see Tables 3.9.13-3.9.15). This cause a sharp drop in the zero point energy (ZPE). A marked decrease in the internal energy and hence, of the enthalpy and free energy at the saddle point, occur after addition to the electronic energy of thermal and ZPE corrections. This consideration leads to negative values for ΔH^\ddagger and ΔG^\ddagger and generates a variational effect, displacing their maximum values with respect to the saddle point.⁸⁴

3.9. Tautomeric structures of Schiff bases from gossypol with N-aminoheterocycles

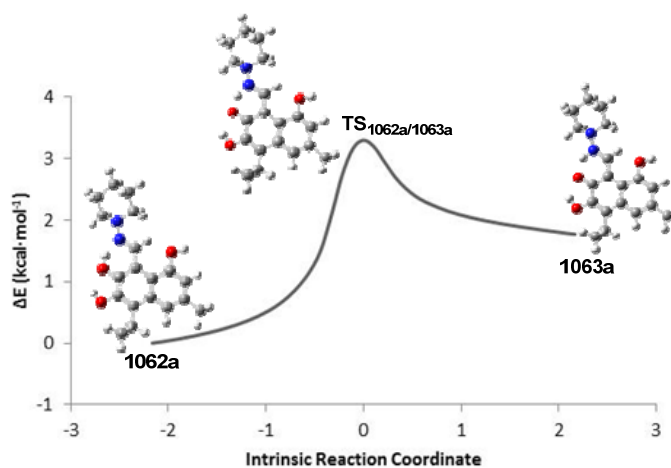


Figure 3.9.29. IRC for $TS_{1062a/1063a}$.

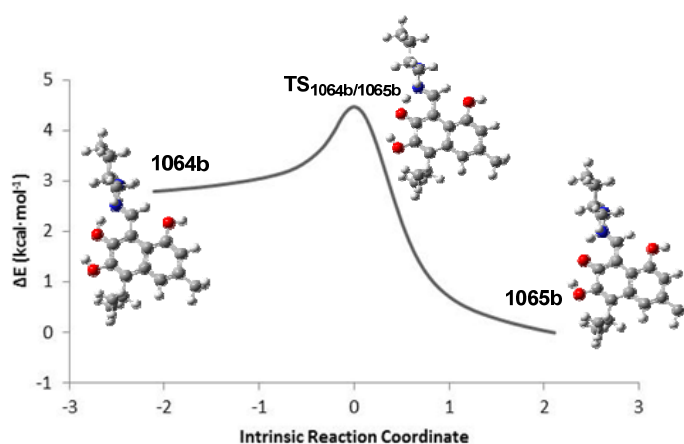


Figure 3.9.30. IRC for $TS_{1064b/1065b}$.

This variational effect is not particularly evident in transformations with high electronic energy barriers. However, it is necessary that in addition to low energy barriers there exist high imaginary frequencies associated to the transition state. Thus, it is interesting to note that the saddle points in conformational transformations of **1062-1067** show very low imaginary frequencies ($\tilde{\nu} > -153 \text{ cm}^{-1}$; Tables 3.9.4-3.9.6), whereas no negative values for ΔG^\ddagger were observed.

In tautomerization of symmetrical substrates, for which $\Delta G^\ddagger = 0$, the saddle point is located at the midpoint of the reaction coordinate and the barrier for proton transfer (ΔE_0^\ddagger , ΔG_0^\ddagger) is known as “intrinsic kinetic barrier”. For substrates lacking symmetry such as hydrazones **1062-1065** and Schiff bases **1066-1067**, their tautomerization requires more energy and the saddle point is displaced to the more endothermic tautomer. This fact essentially equals the reaction energy (ΔE_0 and ΔG_0) to the activation energy (ΔE^\ddagger and ΔG^\ddagger). This thermodynamic contribution to the reaction barrier could then be formulated in terms of the Marcus theory:⁸⁷

$$\Delta X^\ddagger = \Delta X_0^\ddagger + \Delta X_0/2 + (\Delta X_0)^2/16\Delta X_0^\ddagger \quad [3.9.11]$$

This equation expresses the reaction barrier for proton transfers, ΔX^\ddagger , as function of ΔX_0 and ΔX_0^\ddagger , the latter being the value of ΔX^\ddagger when $\Delta X_0 = 0$, or “intrinsic kinetic barrier” ($X = E, H$ or G). The last two terms in equation (3.9.11) are responsible for negative values of ΔH^\ddagger and ΔG^\ddagger as found when tautomerization occurs in the exothermic reaction zone.

3.9.12. Pseudoaromaticity in H-bonded gossypol Schiff bases.

A significant amount of previous experimental and theoretical work show that very strong hydrogen bonds always have unusual downfield ^1H NMR chemical shifts ($\delta_{\text{H}} = 13\text{-}20$ ppm) with their proton highly deshielded.⁸⁸ The intramolecular hydrogen bonds in Schiff bases derived from hemigossypol and gossypol lie in this category ($\delta_{\text{OH/NH}} \sim 13.5\text{-}15$ ppm). These strong nonconventional hydrogen bonds, called resonance-assisted hydrogen bonds (RAHB), were rationalized in terms of the extra stabilization connected with the partial delocalization of the π -electrons through conjugated formally single and double bonds. The concept of RAHBs was introduced in structural chemistry by Gilli and associates in 1989.⁸⁹ The original definition stated that the interplay between hydrogen bond and heterodienes (or more generally heteroconjugated systems) can strengthen remarkably the hydrogen bond itself.⁸⁹ Some authors have criticized the RAHB concept indicating that the characteristics of the σ -skeleton, rather than the π -electron delocalization, are the primary cause of the extra stability of this interaction.⁹⁰

Accordingly, π -electronic effects could play an important role in the stabilization of the molecular structure of RAHB chemical species and, in addition the quasi-ring formed through the H-bridge can partially adopt the role of a typical aromatic ring. Although ordinary hydrogen bonds are believed to be electrostatic in nature,⁹¹ Gilli *et al.* proposed that these strong hydrogen bonds have significant covalent character.⁹² The concept of aromaticity can then be extended to pseudo-aromatic rings (or quasi-aromatic as often denoted), for which π -electron delocalization mediated by hydrogen bonding can be analyzed in terms of geometrical considerations.⁹³ Thus, the aromatic character of planar pseudo-heterocycles can be evaluated through a series of indices developed since the early 1970s, all possessing pros and cons, although in general they provide a valuable description of cyclic π -electron delocalization. A series of well-established aromaticity indices, such as the sum of the bond orders differences, $\Sigma\Delta N$,⁹⁴ the Bird's aromaticity index, I ,⁹⁵ the Kotelevskii and Prezhdo modification, $A_{\text{Poz,KP}}$,⁹⁶ of the Pozharskii structural index, A_{Poz} ,⁹⁷ the Gilli parameters, Q and λ ,⁹⁸ the harmonic oscillator model of aromaticity, HOMA,⁹⁹ the harmonic oscillator model of electron delocalization, HOMED,¹⁰⁰ and

3.9. Tautomeric structures of Schiff bases from gossypol with N-aminoheterocycles

the new HOMA index parametrization for π -electron heterocycles, HOMHED¹⁰¹ provide insightful correlations to evaluate the electronic delocalization of pseudo-heterocyclic tautomers of Schiff bases derived from salicylaldehydes^{40b} and 2-aryl-substituted acroleins, as well as their transition structures corresponding to the intramolecular proton transfer.⁸⁴

The HOMA index defined by Kruszewski^{99a} and Krygowski⁹⁹ is one of the most widespread and effective¹⁰² indices of aromaticity based on structural criteria.¹⁰³ The HOMA index is defined as:

$$HOMA = 1 - \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n \alpha_i (R_{opt,i} - R_j)^2 \quad [3.9.12]$$

$$HOMA = 1 - \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n \alpha (R_{opt} - R_i)^2 \quad [3.9.13]$$

Where R_{opt} and α_i are obtained as follows:

$$R_{opt} = (R_s + 2R_d)/3 \quad [3.9.14]$$

$$\alpha = 2/[(R_{opt} - R_s)^2 + (R_{opt} - R_d)^2] \quad [3.9.15]$$

Constants R_s and R_d denote specific bonds and can be obtained from model compounds; herein ethane and ethene (for C-C and C=C bonds), methylamine and methylenimine (for C-N and C=N bonds), and formic acid (for C-O and C=O bonds). Table 3.9.28 shows the R_{opt} and α values used for the calculation of the HOMA index.

Table 3.9.28. R_{opt} and α parameters used for the calculation of HOMA indices.

Parameter	Gas phase			CHCl ₃			DMSO		
	-C	-N	-O	-C	-N	-O	-C	-N	-O
R_{opt}	1.392	1.329	1.241	1.392	1.331	1.242	1.392	1.332	1.243
α	87.55	89.68	168.68	89.55	89.48	194.84	90.30	89.35	194.95

In order to obtain information on conjugation in the pseudo-ring of hemigossypol derivatives, we have calculated HOMA indices for tautomers **1063b** and **1062a**, and structures **1070** and **1071** in both the gas phase and standard polar solvents (CHCl₃ and DMSO) (Figure 3.9.31, Table 3.9.29).

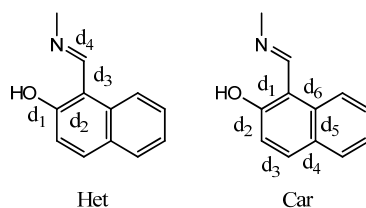


Figure 3.9.31

Table 3.9.29. HOMA indices calculated for the tautomerization of **1062a/1063b** and **1070/1071**.^{a,b}

	1062a	1062b	TS_{1062b/1063b}	1063b	1070	1071
Het ^c	0.36	0.44	0.78	0.95	0.47	0.06
Car ^c	0.89	0.88	0.84	0.72	0.88	0.91
Het ^d	0.28	0.38	0.71	0.95	0.37	-0.06
Car ^d	0.88	0.88	0.84	0.72	0.88	0.90
Het ^e	0.30	0.38	0.70	0.95	0.37	-0.06
Car ^e	0.88	0.88	0.84	0.72	0.88	0.90

^aAt the M06-2X/6-311G(d,p) level. ^bHet = *pseudo*-heterocycle, Car = carbocycle fused to the *pseudo*-heterocycle. ^cIn the gas phase. ^dIncluding the solvent effect (SMD model, CHCl₃ as solvent). ^eIncluding the solvent effect (SMD model, DMSO as solvent).

An analysis of such data show low HOMA values in the pseudo-ring of the bridged imines (<0.48), consistent with a poor electron delocalization. During tautomerization, however, the index increases in the transition state and further in the final enamine structure, reaching a value close to 1, higher than the benzene ring to which is attached. Therefore, TSs and enamine structures exhibit a high degree of pseudo-aromaticity. Intramolecular hydrogen bonding enhances (or diminishes) their pseudo-aromaticity. The hydrogen bond is essential for this delocalization to occur, as evidenced when such a bonding is removed by 90°-rotation of the C7-OH bond in **1062a**. Thus, **1071** show HOMA values close to zero.

The influence of solvents (CHCl₃ and DMSO) on the π -delocalization has further been assessed by optimizing structures at the M06-2X/6-311G(d,p) level with the SMD model, and then re-calculating the HOMA parameter for the new bond lengths d₁-d₄ (Table 3.9.29 Fig. 3.9.31). The inclusion of solvent effect does not produce a significant alteration of the delocalization index, a fact particularly noticeable when comparing the results obtained in liquids of different solvation abilities, i.e. CHCl₃ ($\epsilon = 4.71$) and DMSO ($\epsilon = 46.83$).

We conducted the same analysis for tautomerizations of gossypol derivatives **1058bb/1069bb/84bb** with similar results as above (Table 3.9.30). Data show an increase of π -electron delocalization in the transition structures relative to the parent imine tautomers. It is noticeable the high level of pseudo-aromaticity shown by the enaminic *pseudo*-heterocycle, comparable to that of benzene.

Table 3.9.30. HOMA indices calculated for tautomerizations of **1058bb/1069bb/84bb**.^a

	1058bb	TS_{1058bb/1069bb}	1069bb	TS_{1069bb/84bb}	84bb
Het ^b	0.42	0.76	0.42, 0.96	0.76	0.96
Car ^b	0.89	0.85	0.89, 0.72	0.85	0.72

^aAt the M06-2X/6-311G(d,p) level in gas phase. ^bHet = *pseudo*-heterocycle; Car = carbocycle fused to the *pseudo*-heterocycle.

3.9. Tautomeric structures of Schiff bases from gossypol with N-aminoheterocycles

Table 3.9.5. NBO data of 1062/1063.^{a,b}

Donor	Acceptor	1062a	1062b	1062c	1062d	1063d	1063a	1063b	1063c
LP(1) O25	BD*(1) C1 - C6	6.59	6.66	6.57	6.63	6.21	6.18	6.18	6.18
LP(2) O25	BD*(2) C1 - C2	34.25	34.38	34.25	34.70	38.44	37.71	38.04	37.74
LP(1) O27	BD*(1) C5 - C6	8.22	8.61	8.25	8.81	2.94	5.44	3.32	5.33
LP(1) O27	BD*(1) O25 - H26	2.86	2.79	2.88	2.82	1.08	2.07	1.24	2.00
LP(1) O27	BD*(1) N34 - H28					3.65	7.60	4.72	7.45
LP(2) O27	BD*(2) C5 - C6	40.81	45.27	40.96	47.98				
LP(2) O27	BD*(1) C1 - C6					18.32	17.23	18.25	17.36
LP(2) O27	BD*(1) C5 - C6					16.30	10.76	15.40	11.00
LP(2) O27	BD*(1) O25 - H26					5.82	4.58	5.73	4.60
LP(2) O27	BD*(1) N34 - H28					6.79	26.02	8.92	24.83
LP(3) O27	BD*(2) C5 - C6								
LP(1) N34	BD*(1) C15 - H16	9.78	7.56	9.76	9.02				
LP(1) N34	BD*(1) O27 - H28	37.18	43.60	36.34					
LP(1) N34	BD*(1) C35 - N50	10.25			2.75	4.61		4.04	
LP(1) N34	BD*(1) C36 - N50			10.12	3.15	4.90		3.54	
LP(1) N34	BD*(2) C5 - C15					86.34		86.77	
LP(1) N50	BD*(1) C15 - N34			2.10	6.87	9.32	0.78	1.09	0.78
LP(1) N50	BD*(2) C15 - N34	28.13		27.84			13.32		13.14
LP(1) N50	BD*(1) C35 - H38	8.58	7.33	7.84	9.11	8.49	7.50	7.48	7.36
LP(1) N50	BD*(1) C36 - H41	7.96	7.30	8.53	9.23	8.52	7.37	7.51	7.47
LP(1) N50	BD*(1) N34 - H28					3.94		8.86	
LP(1) O32	BD*(1) C8 - C9	5.52	5.76	5.51	5.58	5.45	5.40	5.60	5.40
LP(1) O32	BD*(1) C15 - H16	1.98	1.29	2.04	2.43	2.52	2.85	1.63	2.47
LP(2) O32	BD*(2) C8 - C9	30.75	31.79	30.81	30.76	29.19	29.01	29.98	28.97
BD(1) O32 - H33	BD*(1) C4 - C8	5.07	5.09	5.07	5.03	4.88	4.88	4.92	4.87

^aAt the M06-2X/6-311G(d,p) level in gas phase. ^bIn kcal·mol⁻¹

Table 3.9.6. NBO data of 1062/1063.^{a,b,c}

Donor	Acceptor	1062a	1062b	1062c	1062d	1063d	1063a	1063b	1063c
LP(1) O25	BD*(1) C1 - C6	6.64	6.74	6.63	6.70	6.18	6.09	6.11	6.12
LP(2) O25	BD*(2) C1 - C2	34.14	34.24	34.12	34.41	37.60	37.08	37.33	37.15
LP(1) O27	BD*(1) C5 - C6	8.22	8.60	8.24	8.74	2.88	4.59	3.08	4.59
LP(1) O27	BD*(1) O25 - H26	2.58	2.44	2.60	2.47	1.01	1.77	1.14	1.76
LP(1) O27	BD*(1) N34 - H28					3.35	6.69	4.09	6.66
LP(2) O27	BD*(2) C5 - C6	40.66	45.07	40.77	47.43				
LP(2) O27	BD*(1) C1 - C6					18.06	17.45	18.00	17.48
LP(2) O27	BD*(1) C5 - C6					16.08	12.07	15.55	12.11
LP(2) O27	BD*(1) O25 - H26					5.73	5.15	5.85	5.14
LP(2) O27	BD*(1) N34 - H28					6.27	18.23	7.37	18.23
LP(3) O27	BD*(2) C5 - C6						105.05		105.31
LP(1) N34	BD*(1) C15 - H16	9.72	7.69	9.70	8.92				
LP(1) N34	BD*(1) O27 - H28	39.28	44.95	38.31	57.18				
LP(1) N34	BD*(1) C35 - N50	10.08			2.61				
LP(1) N34	BD*(1) C36 - N50			9.94	3.21				
LP(1) N34	BD*(2) C5 - C15								
LP(1) N50	BD*(1) C15 - N34				7.05	9.39	0.54	0.99	0.66
LP(1) N50	BD*(2) C15 - N34	29.73		29.32			13.84		13.89
LP(1) N50	BD*(1) C35 - H38	8.09	7.04	7.45	8.55	8.02	7.00	7.03	6.96
LP(1) N50	BD*(1) C36 - H41	7.56	7.01	8.06	8.69	8.06	7.01	7.07	6.96
LP(1) N50	BD*(1) N34 - H28					3.86	0.69	8.71	
LP(1) O32	BD*(1) C8 - C9	5.84	6.02	5.83	5.88	5.74	5.76	5.87	5.73
LP(1) O32	BD*(1) C15 - H16	1.57	1.06	1.66	2.01	2.41	2.26	1.51	2.27
LP(2) O32	BD*(2) C8 - C9	32.58	33.11	32.60	32.31	30.83	30.83	31.40	30.86
BD(1) O32 - H33	BD*(1) C4 - C8	5.25	5.25	5.25	5.20	5.06	5.05	5.09	5.06

^aAt the M06-2X/6-311G(d,p) level. ^bIncluding the solvent effect (SMD model, CHCl₃ as solvent). ^cIn kcal·mol⁻¹

Table 3.9.7. NBO data of 1062/1063.^{a,b,c}

Donor	Acceptor	1062a	1062b	1062c	1062d	1063d	1063a	1063b	1063c
LP(1) O25	BD*(1) C1 - C6	6.64	6.71	6.62	6.67	6.13	6.05	6.08	6.07
LP(2) O25	BD*(2) C1 - C2	34.30	34.36	34.23	34.36	37.79	37.38	37.62	37.38
LP(1) O27	BD*(1) C5 - C6	8.25	8.62	8.27	8.75	2.76	4.24	2.90	4.21
LP(1) O27	BD*(1) O25 - H26	2.70	2.53	2.70	2.63	1.09	1.81	1.19	1.80
LP(1) O27	BD*(1) N34 - H28					3.28	6.53	3.90	6.45
LP(2) O27	BD*(2) C5 - C6	41.27	45.40	41.17	48.04				
LP(2) O27	BD*(1) C1 - C6					17.93	17.53	17.94	17.56
LP(2) O27	BD*(1) C5 - C6					16.19	12.70	15.87	12.78
LP(2) O27	BD*(1) O25 - H26					6.32	5.83	6.39	5.86
LP(2) O27	BD*(1) N34 - H28					5.94	15.98	6.63	15.80
LP(3) O27	BD*(2) C5 - C6						106.40		106.72
LP(1) N34	BD*(1) C15 - H16	9.62	7.73	9.60	8.68				
LP(1) N34	BD*(1) O27 - H28	42.27	46.35	40.92	62.71				
LP(1) N34	BD*(1) C35 - N50	10.04			2.78				
LP(1) N34	BD*(1) C36 - N50			9.89	2.97				
LP(1) N34	BD*(2) C5 - C15								
LP(1) N50	BD*(1) C15 - N34	2.09		2.12	7.20	9.40	0.56	0.95	0.65
LP(1) N50	BD*(2) C15 - N34	30.63		30.20			14.38		14.42
LP(1) N50	BD*(1) C35 - H38	7.85	6.90	7.29	8.29	7.76	6.83	6.84	6.82
LP(1) N50	BD*(1) C36 - H41	7.37	6.90	7.85	8.37	7.83	6.88	6.87	6.78
LP(1) N50	BD*(1) N34 - H28					3.81	0.67	8.62	
LP(1) O32	BD*(1) C8 - C9	5.90	6.04	5.87	5.89	5.80	5.81	5.88	5.79
LP(1) O32	BD*(1) C15 - H16	1.48	0.94	1.60	2.43	2.38	2.30	1.63	2.25
LP(2) O32	BD*(2) C8 - C9	33.19	33.33	33.11	32.68	31.44	31.55	31.77	31.46
BD(1) O32 - H33	BD*(1) C4 - C8	5.34	5.32	5.34	5.29	5.15	5.15	5.18	5.15

^aAt the M06-2X/6-311G(d,p) level. ^bIncluding the solvent effect (SMD model, DMSO as solvent). ^cIn kcal·mol⁻¹Table 3.9.10. NBO data of 1064/1065.^{a,b}

Donor	Acceptor	1064a	1064e	1064b	1064f	1064c	1064d	1065d	1065b	1065a	1065c
LP(1) O25	BD*(1) C1 - C6	6.58	6.58	6.64	6.58	6.58	6.61	6.16	6.17	6.18	6.17
LP(2) O25	BD*(2) C1 - C2	34.39	34.32	34.28	34.32	34.39	34.69	38.26	37.53	37.97	37.54
LP(1) O27	BD*(1) C5 - C6	8.30	8.22	8.41	8.22	8.30	8.79	2.95	6.23	3.40	6.23
LP(1) O27	BD*(1) O25 - H26	2.75	2.89	2.61	2.89	2.75	2.75	1.01	2.33	1.27	2.33
LP(1) O27	BD*(1) N34 - H28							3.32	8.50	4.88	8.50
LP(2) O27	BD*(2) C5 - C6	42.27	41.57	43.31	41.57	42.27	47.88				
LP(2) O27	BD*(1) C1 - C6							18.38	16.41	18.17	16.41
LP(2) O27	BD*(1) C5 - C6							16.29	9.01	15.19	9.01
LP(2) O27	BD*(1) O25 - H26							5.67	4.00	5.69	4.01
LP(2) O27	BD*(1) N34 - H28							6.57	33.84	9.34	33.83
LP(3) O27	BD*(2) C5 - C6								99.11		99.12
LP(1) N34	BD*(1) C15 - H16	10.04	9.37	8.12	9.37	10.04	9.23				
LP(1) N34	BD*(1) O27 - H28	46.06	48.03	38.55	48.03	46.03					
LP(1) N34	BD*(1) C35 - N50	9.25	6.93	0.64			3.84	3.15		3.65	
LP(1) N34	BD*(1) C36 - N50				6.93	9.25	1.91	5.80		3.63	
LP(1) N34	BD*(2) C5 - C15							87.58		86.93	
LP(1) N50	BD*(1) C15 - N34	4.38				4.38	6.71	9.06	0.74	1.07	0.74
LP(1) N50	BD*(2) C15 - N34	17.34	23.90	0.79	23.89	17.34	0.41		14.55		14.55
LP(1) N50	BD*(1) C35 - H38	8.84	6.50	7.18	6.92	7.79	9.35	8.65	6.53	7.40	6.75
LP(1) N50	BD*(1) C36 - H41	7.79	6.92	7.26	6.50	8.84	8.79	8.05	6.75	7.38	6.53
LP(1) N50	BD*(1) N34 - H28							3.49	0.67	8.81	0.67
LP(1) O32	BD*(1) C8 - C9	5.48	5.37	5.83	5.37	5.48	5.61	5.51	5.33	5.58	5.33
LP(1) O32	BD*(1) C15 - H16	2.19	4.16	0.50	4.16	2.20	2.05	1.38	3.76	1.48	3.76
LP(2) O32	BD*(2) C8 - C9	30.37	30.29	31.73	30.29	30.37	30.84	29.15	28.56	29.93	28.56
BD(1) O32 - H33	BD*(1) C4 - C8	5.00	5.07	5.05	5.07	5.00	5.02	4.86	4.83	4.93	4.83

^aAt the M06-2X/6-311G(d,p) level in gas phase. ^bIn kcal·mol⁻¹

3.9. Tautomeric structures of Schiff bases from gossypol with N-aminoheterocycles

Table 3.9.11. NBO data of 1064/1065.^{a,b,c}

Donor	Acceptor	1064a	1064e	1064b	1064f	1064c	1064d	1065d	1065b	1065a	1065c
LP(1) O25	BD*(1) C1 - C6	6.64	6.64	6.72	6.65	6.64	6.67	6.13	6.11	6.11	6.11
LP(2) O25	BD*(2) C1 - C2	34.25	34.15	34.14	34.17	34.25	34.42	37.43	36.96	37.28	36.96
LP(1) O27	BD*(1) C5 - C6	8.30	8.24	8.42	8.25	8.30	8.70	2.93	5.66	3.12	5.66
LP(1) O27	BD*(1) O25 - H26	2.45	2.55	2.30	2.58	2.45	2.41	0.98	2.14	1.15	2.14
LP(1) O27	BD*(1) N34 - H28							3.18	8.14	4.15	8.14
LP(2) O27	BD*(2) C5 - C6	42.36	41.66	43.41	41.75	42.36	47.08				
LP(2) O27	BD*(1) C1 - C6							18.08	16.74	17.93	16.74
LP(2) O27	BD*(1) C5 - C6							15.95	9.85	15.43	9.85
LP(2) O27	BD*(1) O25 - H26							5.60	4.41	5.83	4.41
LP(2) O27	BD*(1) N34 - H28							6.37	27.33	7.58	27.33
LP(3) O27	BD*(2) C5 - C6								98.20		98.20
LP(1) N34	BD*(1) C15 - H16	9.93	9.40	8.11	9.32	9.93	9.15				
LP(1) N34	BD*(1) O27 - H28	48.87	50.15	40.27	50.90	48.87	56.93				
LP(1) N34	BD*(1) C35 - N50	9.06	6.70	0.60			3.99				
LP(1) N34	BD*(1) C36 - N50				6.70	9.06	1.75				
LP(1) N34	BD*(2) C5 - C15										
LP(1) N50	BD*(1) C15 - N34	4.45				4.45	6.81	8.99	0.64	0.97	0.64
LP(1) N50	BD*(2) C15 - N34	17.62	24.23	0.73	24.42	17.62	0.82	0.86	15.55		15.55
LP(1) N50	BD*(1) C35 - H38	8.31	6.20	6.88	6.65	7.40	8.86	8.21	6.06	7.00	6.39
LP(1) N50	BD*(1) C36 - H41	7.40	6.68	6.98	6.14	8.31	8.30	7.58	6.39	7.02	6.06
LP(1) N50	BD*(1) N34 - H28							3.37	0.79	7.73	0.79
LP(1) O32	BD*(1) C8 - C9	5.77	5.74	6.07	5.70	5.77	5.92	5.78	5.68	5.85	5.68
LP(1) O32	BD*(1) C15 - H16	2.08	3.69	0.50	4.03	2.08	1.55	1.48	3.59	1.34	3.59
LP(2) O32	BD*(2) C8 - C9	32.04	32.14	33.17	32.04	5.18	32.41	30.81	30.52	31.39	30.52
BD(1) O32 - H33	BD*(1) C4 - C8	5.18	5.21	5.22	5.22	32.04	5.18	5.04	5.01	5.09	5.01

^aAt the M06-2X/6-311G(d,p) level. ^bIncluding the solvent effect (SMD model, CHCl₃ as solvent). ^cIn kcal·mol⁻¹

Table 3.9.12. NBO data of 1064/1065.^{a,b,c}

Donor	Acceptor	1064a	1064e	1064b	1064f	1064c	1064d	1065d	1065b	1065a	1065c
LP(1) O25	BD*(1) C1 - C6	6.62	6.62	6.71	6.62	6.62	6.65	6.12	6.08	6.06	6.08
LP(2) O25	BD*(2) C1 - C2	34.35	34.31	34.31	34.31	34.35	34.44	37.76	37.25	37.58	37.25
LP(1) O27	BD*(1) C5 - C6	8.35	8.27	8.49	8.27	8.35	8.67	2.78	5.35	2.94	5.35
LP(1) O27	BD*(1) O25 - H26	2.56	2.66	2.45	2.66	2.56	2.50	1.09	2.21	1.19	2.21
LP(1) O27	BD*(1) N34 - H28							3.26	8.13	3.93	8.13
LP(2) O27	BD*(2) C5 - C6	42.93	41.96	44.21	41.96	42.93	47.20				
LP(2) O27	BD*(1) C1 - C6							17.94	16.93	17.90	16.93
LP(2) O27	BD*(1) C5 - C6							16.15	10.41	15.78	10.41
LP(2) O27	BD*(1) O25 - H26							6.31	4.94	6.39	4.94
LP(2) O27	BD*(1) N34 - H28							5.93	24.81	6.77	24.81
LP(3) O27	BD*(2) C5 - C6								99.43		99.43
LP(1) N34	BD*(1) C15 - H16	9.76	9.43	8.09	9.43	9.76	9.00				
LP(1) N34	BD*(1) O27 - H28			43.41			59.66				
LP(1) N34	BD*(1) C35 - N50	8.97	6.68	0.56			4.06				
LP(1) N34	BD*(1) C36 - N50				6.68	8.97	1.68				
LP(1) N34	BD*(2) C5 - C15										
LP(1) N50	BD*(1) C15 - N34	4.50				4.50	6.89	9.25	0.61	0.93	0.61
LP(1) N50	BD*(2) C15 - N34	17.82	24.59	0.59	24.59	17.82	0.92		15.85		15.85
LP(1) N50	BD*(1) C35 - H38	8.05	6.13	6.71	6.57	7.22	8.51	7.66	5.88	6.80	6.26
LP(1) N50	BD*(1) C36 - H41	7.22	6.57	6.81	6.13	8.05	7.99	7.78	6.23	6.82	5.88
LP(1) N50	BD*(1) N34 - H28							3.75	0.85	8.63	0.85
LP(1) O32	BD*(1) C8 - C9	5.80	5.76	6.07	5.76	5.80	5.96	5.79	5.74	5.86	5.74
LP(1) O32	BD*(1) C15 - H16	2.20	3.55	0.56	3.55	2.20	1.45	2.39	3.38	1.35	3.38
LP(2) O32	BD*(2) C8 - C9	32.41	32.58	33.36	32.58	32.41	32.87	31.44	31.18	31.71	31.18
BD(1) O32 - H33	BD*(1) C4 - C8	5.27	5.31	5.30	5.31	5.27	5.28	5.15	5.12	5.18	5.12

^aAt the M06-2X/6-311G(d,p) level. ^bIncluding the solvent effect (SMD model, DMSO as solvent). ^cIn kcal·mol⁻¹

Table 3.9.13. NBO data of 29/30.^{a,b}

Donor	Acceptor	1066 ^c	TS _{1066/1067} ^c	1067 ^c	1066 ^d	TS _{1066/1067} ^d	1067 ^d	1066 ^e	TS _{1066/1067} ^e	1067 ^e
LP(1) O25	BD*(1) C1 - C6	6.67	6.43	6.25	6.68	6.41	6.14	6.70	6.44	6.14
LP(2) O25	BD*(2) C1 - C2	34.48	35.80	38.06	34.41	35.27	37.65	34.31	35.22	37.25
LP(1) O27	BD*(1) C5 - C6	8.57	9.10	3.67	8.59	9.00	3.21	8.54	9.02	3.37
LP(1) O27	BD*(1) O25 - H26	2.56	2.77	1.24	2.47	2.79	1.23	2.35	2.66	1.14
LP(1) O27	BD*(1) N34 - H28			5.18			4.47			4.52
LP(2) O27	BD*(2) C5 - C6	46.21			47.10	57.87		46.15	64.95	
LP(2) O27	BD*(1) C1 - C6		9.99	18.40			18.17			18.21
LP(2) O27	BD*(1) C5 - C6		2.72	14.91			15.34			15.13
LP(2) O27	BD*(1) O25 - H26		1.47	5.17			5.96			5.36
LP(2) O27	BD*(1) N34 - H28			11.21			8.70			9.19
LP(3) O27	BD*(1) C1 - C6	5.79				8.63			9.31	
LP(3) O27	BD*(2) C5 - C6		70.72			4.00			2.37	
LP(1) N34	BD*(1) C15 - H16	10.72	8.60		10.42	8.78		10.57	8.71	
LP(1) N34	BD*(1) O27 - H28				56.43			50.75		
LP(1) N34	BD*(1) C36 - C37	1.96	1.80	6.06	1.90	1.80		1.94	2.95	
LP(1) N34	BD*(1) C36 - C40	2.38	2.14	7.02	2.29	2.05		2.27	1.91	
LP(1) N34	BD*(1) C36 - C43	2.77	3.05		2.75	2.93		2.73	1.95	
LP(1) N34	BD*(2) C5 - C15			84.09						
LP(1) O32	BD*(1) C8 - C9	5.60	5.55	5.47	5.97	5.94	5.87	5.92	5.84	5.79
LP(1) O32	BD*(1) C15 - H16	1.97	2.61	2.24	1.46	1.99	1.57	1.52	2.51	1.73
LP(2) O32	BD*(2) C8 - C9	30.64	29.98	29.20	32.90	32.43	31.60	32.34	31.80	30.83
BD(1) O32 - H33	BD*(1) C4 - C8	5.02	4.94	4.88	5.29	5.22	5.16	5.19	5.15	5.06

^aAt the M06-2X/6-311G(d,p) level. ^bIn kcal·mol⁻¹. ^cIn gas phase. ^dIncluding the solvent effect (SMD model, CHCl₃ as solvent). ^eIncluding the solvent effect (SMD model, DMSO as solvent).

Table 3.9.16. NBO data of 83/1060 and 1058/84.^{a,b}

Donor	Acceptor	83cc	83aa	1060dd	1060bb	1058aa	1058bb	84dd	84bb
LP(1) O25	BD*(1) C1 - C6	6.62	6.61	6.24	6.23	6.63	6.66	6.26	6.21
LP(2) O25	BD*(1) C1 - C2	34.71	34.70	38.97	38.62	34.95	34.81	38.97	38.52
LP(1) O27	BD*(1) C5 - C6	8.28	8.30	2.87	3.21	8.40	8.52	2.97	3.25
LP(1) O27	BD*(1) O25 - H26	2.94	3.00	1.04	1.20	2.87	2.70	1.07	1.16
LP(1) O27	BD*(1) N34 - H28			3.42	4.45			3.65	4.34
LP(2) O27	BD*(1) C1 - C6			18.42	18.31			18.44	18.37
LP(2) O27	BD*(2) C5 - C6	41.45	41.53	16.47	15.61	43.04	44.45	16.28	15.54
LP(2) O27	BD*(1) O25 - H26			5.81	5.78			5.77	5.64
LP(2) O27	BD*(1) N34 - H28			6.34	8.22			6.82	8.22
LP(1) N34	BD*(1) C15 - H16	9.65	9.50			9.76	7.90		
LP(1) N34	BD*(1) O27 - H28	39.58	40.53			49.79			
LP(1) N34	BD*(1) C35 - N50	10.27	10.30	4.41	4.02	9.29		4.58	3.39
LP(1) N34	BD*(1) C36 - N50			4.98	3.56		0.61	4.75	3.80
LP(1) N34	BD*(2) C5 - C15			87.70	87.92			88.15	87.48
LP(1) N50	BD*(1) C15 - N34	2.11	2.05	9.31	1.09	4.51		9.23	1.07
LP(1) N50	BD*(2) C15 - N34	28.67	29.16			17.76	0.68		
LP(1) N50	BD*(1) C35 - H38	8.55	8.53	8.44	7.50	8.80	7.27	8.27	7.44
LP(1) N50	BD*(1) C36 - H41	7.91	7.94	8.48	7.52	7.80	7.13	8.44	7.41
LP(1) N50	BD*(1) N34 - H28			3.96	8.88			3.88	8.70
LP(1) O32	BD*(1) C8 - C9	6.22	6.20	6.20	6.33	6.18	6.47	6.23	6.40
LP(1) O32	BD*(1) C15 - H16	2.20	2.76	2.41	1.81	2.78	0.94	2.48	0.97
LP(2) O32	BD*(2) C8 - C9	33.55	33.33	31.65	32.35	33.02	34.09	31.81	32.39
BD(1) O32 - H33	BD*(1) C4 - C8	5.21	5.20	5.00	5.04	5.15	5.18	5.00	5.02
BD(2) C58 - C59	BD*(1) O32 - H33	1.21	1.14	0.98	0.96	1.21	0.96	0.96	0.86

^aAt the M06-2X/6-311G(d,p) level in gas phase. ^bIn kcal·mol⁻¹

3.9. Tautomeric structures of Schiff bases from gossypol with N-aminoheterocycles

Table 3.9.17. NBO data of 83/1060 and 1058/84.^{a,b}

Donor	Aceptor	83cc	83aa	1060dd	1060bb	1058aa	1058bb	84dd	84bb
LP(1) O25	BD*(1) C1 - C6	6.69	6.71	6.22	6.20	6.72	6.79	6.25	6.18
LP(2) O25	BD*(1) C1 - C2	34.50	34.58	38.06	37.87	34.76	34.63	38.15	37.83
LP(1) O27	BD*(1) C5 - C6	8.25	8.28	2.83	3.04	8.42	8.52	2.95	3.06
LP(1) O27	BD*(1) O25- H26	2.58	2.61	0.96	1.07	2.49	2.31	1.02	1.05
LP(1) O27	BD*(1) N34 - H28			3.16	3.91			3.46	3.77
LP(2) O27	BD*(1) C1 - C6			18.19	18.10			18.18	18.16
LP(2) O27	BD*(2) C5 - C6	41.41	41.53	16.23	15.70	43.23	44.50	16.02	15.66
LP(2) O27	BD*(1) O25- H26			5.61	5.67			5.64	5.62
LP(2) O27	BD*(1) N34 - H28			5.91	6.97			6.50	6.95
LP(1) N34	BD*(1) C15 - H16	9.70	9.49			9.64	7.98		
LP(1) N34	BD*(1) O27 - H28	41.90	42.97						
LP(1) N34	BD*(1) C35 - N50	10.12	10.20			9.20	0.62		
LP(1) N34	BD*(1) C36 - N50								
LP(1) N34	BD*(2) C5 - C15								
LP(1) N50	BD*(1) C15 - N34	2.09	2.09	9.34	0.99	4.56		9.26	0.94
LP(1) N50	BD*(2) C15 - N34	30.17	30.55			18.42	0.86		
LP(1) N50	BD*(1) C35 - H38	8.07	7.05	8.00	7.07	8.30	6.96	7.88	7.01
LP(1) N50	BD*(1) C36 - H41	7.51	7.53	8.05	7.07	7.43	6.82	8.02	6.95
LP(1) N50	BD*(1) N34 - H28			3.86	8.70			3.79	8.66
LP(1) O32	BD*(1) C8 - C9	6.51	6.44	6.43	6.51	6.39	6.64	6.42	6.58
LP(1) O32	BD*(1) C15 - H16	1.43	2.17	2.09	1.70	2.72	0.83	2.35	0.81
LP(2) O32	BD*(2) C8 - C9	34.59	34.16	32.42	32.90	33.64	34.51	32.43	32.89
BD(1) O32 - H33	BD*(1) C4 - C8	5.23	5.19	5.00	5.04	5.13	5.17	5.00	5.00
BD(2) C58 - C59	BD*(1) O32 - H33	1.06	0.92	0.81	0.80	0.91	0.69	0.74	0.66

^aAt the M06-2X/6-311G(d,p) level. ^bIncluding the solvent effect (SMD model, CHCl₃ as solvent). ^cIn kcal·mol⁻¹

Table 3.9.18. NBO data of 83/1060 and 1058/84.^{a,b}

Donor	Aceptor	83cc	83aa	1060dd	1060bb	1058aa	1058bb	84dd	84bb
LP(1) O25	BD*(1) C1 - C6	6.66	6.67	6.15	6.14	6.67	6.72	6.17	6.11
LP(2) O25	BD*(1) C1 - C2	34.62	34.70	38.19	38.14	34.79	34.75	38.22	38.10
LP(1) O27	BD*(1) C5 - C6	8.28	8.31	2.73	2.84	8.42	8.54	2.84	2.84
LP(1) O27	BD*(1) O25- H26	2.70	2.81	1.08	1.14	2.69	2.45	1.12	1.10
LP(1) O27	BD*(1) N34 - H28			3.19	3.71			3.45	3.51
LP(2) O27	BD*(1) C1 - C6			18.00	18.01			18.03	18.12
LP(2) O27	BD*(2) C5 - C6	41.66	41.95	16.28	16.03	43.60	45.08	16.09	16.04
LP(2) O27	BD*(1) O25- H26			6.32	6.36			6.27	6.25
LP(2) O27	BD*(1) N34 - H28			5.79	6.21			6.31	6.10
LP(1) N34	BD*(1) C15 - H16	9.68	9.45			9.61	8.02		
LP(1) N34	BD*(1) O27 - H28	43.00	45.11			55.35			
LP(1) N34	BD*(1) C35 - N50	10.07	10.11			9.07			
LP(1) N34	BD*(1) C36 - N50								
LP(1) N34	BD*(2) C5 - C15								
LP(1) N50	BD*(1) C15 - N34	2.12	2.12	9.43	0.94	4.63		9.30	0.90
LP(1) N50	BD*(2) C15 - N34	30.72	30.98			18.19			
LP(1) N50	BD*(1) C35 - H38	7.83	7.82	7.80	6.83	8.06	6.81	7.68	6.80
LP(1) N50	BD*(1) C36 - H41	7.31	7.32	7.87	6.86	7.22	6.74	7.81	6.75
LP(1) N50	BD*(1) N34 - H28			3.86	8.59			3.76	8.58
LP(1) O32	BD*(1) C8 - C9	6.57	6.48	6.48	6.52	6.42	6.73	6.48	6.60
LP(1) O32	BD*(1) C15 - H16	1.23	1.97	1.95	1.53	2.44	0.52	2.15	0.73
LP(2) O32	BD*(2) C8 - C9	35.02	34.79	33.07	33.29	34.23	34.96	33.10	33.33
BD(1) O32 - H33	BD*(1) C4 - C8	5.29	5.27	5.09	5.12	5.22	5.20	5.07	5.08
BD(2) C58 - C59	BD*(1) O32 - H33	1.13	1.02	0.85	0.87	1.04	0.69	0.80	0.72

^aAt the M06-2X/6-311G(d,p) level. ^bIncluding the solvent effect (SMD model, DMSO as solvent). ^cIn kcal·mol⁻¹

Bibliography

- ¹ J. Longmore, *Indian J. Chem.*, **1886**, 5, 200.
- ² R. Adams, T. A. Geissman, J. D. Edwards, *Chem. Rev.*, **1960**, 60, 555-574.
- ³ For reviews of gossypol, its stereochemistry, tautomerism, and their derivatives and biological properties, see: a) J. A. Kenar *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **2006**, 83, 269-302; b) P. Przybylski, A. Huczynski, K. Pyta, B. Brzezinski, F. Bartl *Current Org. Chem.*, **2009**, 13, 124-148; c) N. S. Ilkevych, B. Brzezinski, G. Schroeder, V. I. Rybachenko, C. Ju. Chotiy, R. A. Makarova, A. F. Dmitruk in *Functionalized molecules-Synthesis, properties and application* Edited by V. I. Rybachenko, Donetsk (**2010**), pp. 9-43.
- ⁴ J. W. Jaroszewski, T. Strøm-Hansen, L. L. Hansen *Chirality*, **1992**, 4, 216-221.
- ⁵ a) J. D. Edwards, Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 3798-3799; b) M. C. Venuti *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3124-3127; c) A. I. Meyers, J. J. Willemsen *Chem. Commun.* **1997**, 1573-1574.
- ⁶ D. P. Waller, L. J. Zaneveld, H. H. Fong *Contraception*. **1980**, 22, 183-187.
- ⁷ E. E. Montamat, C. Burgos, N. M. Gerez de Burgos, L. E. Rovai, A. Blanco, E. L. Segura *Science*. **1982**, 218, 288-289.
- ⁸ J. W. Jaroszewski, O. Kaplan, J. S. Cohen *Cancer Res.* **1990**, 50, 6936-6943.
- ⁹ S. Wang, D. Yang US patent applications series no. 2003008924. **2002**.
- ¹⁰ a) J. M. Wang, L. Tao, X. L. Wu, L. X. Lin, J. Wu, M. Wang, G. Y. Zhang *J. Reprod. Fertil.*, **1992**, 95, 277-282; b) D.-F. Wu, Y.-W. Yu, Z.-M. Tang, M.-Z. Wang *Clin. Pharmacol. Therap.*, **1986**, 39, 613-614; c) J. M. Ford, W. N. Hait, S. A. Matlin, C. C. Benz *Cancer Lett.*, **1991**, 56, 85-94; d) M. T. Gonzales-Garza, S. A. Matlin, B. D. Mata-Cardenas, S. Said-Fernández *J. Pharm. Pharmacol.*, **1993**, 45, 144-145.
- ¹¹ a) Y. Meng, W. Tang, Y. Dai, X. Wu, M. Liu, Q. Ji, M. Ji, K. Pienta, T. Lawrence, L. Xu *Mol. Cancer Ther.*, **2008**, 7, 2192-2202; b) C. Van Poznak, A. D. Seidman, M. M. Reidenberg, M. M. Moasser, N. Sklarin, K. Van Zee, P. Borgen, M. Gollub, D. Bacotti, T. J. Yao, R. Bloch, M. Ligueros, M. Sonenberg, L. Norton, C. Hudis *Breast Cancer Res Treat.* **2001**, 66, 239-248.
- ¹² a) R. E. Royer, L. M. Deck, N. M. Campos, L. A. Hunsaker, D. L. Vander Jagt *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 1799-1801; b) L. M. Deck, D. L. Vander Jagt, R. E. Royer *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 3301-3305; c) R. E. Royer, L. M. Deck, T. J. Vander Jagt, F. J. Martinez, R. G. Mills, S. A. Young, D. L. Vander Jagt *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 2427-2432; d) L. M. Deck, R. E. Royer, B. B. Chamblee, V. M. Hernandez, R. R. Malone, J. E. Torres, L. A. Hunsaker, R. C. Piper, M. T. Makler, D. L. Vander Jagt *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 3879-3887; e) J. Wei, S. Kitada, M. F. Rega, A. Emdadi, H. Yuan, J. Cellitti, J. L. Stebbins, D. Zhai, J. Sun, L. Yang, R. Dahl, Z. Zhang, B. Wu, S. Wang, T. A. Reed, N. Lawrence, S. Sebt, J. C. Reed, M. Pellecchia *Mol. Cancer Ther.* **2009**, 8, 904-913; f) J. Wei, M. F. Rega, S. Kitada, H. Yuan, D. Zhai, P. Risbood, H. H. Seltzman, C. E. Twine, J. C. Reed, M. Pellecchia *Cancer Lett.* **2009**, 273, 107-113.
- ¹³ a) V. T. Dao, C. Gaspard, M. Mayer, G. H. Werner, S. N. Nguyen, R. J. Michelot *Eur. J. Med. Chem.*, **2000**, 35, 805-813; b) D. L. Vander Jagt, L. M. Deck, R. E. Royer *Curr. Med. Chem.*, **2000**, 7, 479-498; c) F. A. Uzal, B. Puschner, J. M. Tahara, R. W. Nordhausen, *J. Vet. Diagn. Invest.*, **2005**, 17, 626-629; d) M. M. Lordelo, A. J. Davis, M. C. Calhoun, M. K. Dowd, N. M. Dale *Poultry Sci.*, **2005**, 84, 1376-1382; e) R. Aneja, S. K. Dass, S. Prakash, R. Chandra *Artificial Cells, Blood Subst. Biotechnol.*, **2004**, 32, 159-174; f)

3.9. Tautomeric structures of Schiff bases from gossypol with N-aminoheterocycles

S. Z. Qian, Z. G. Wang *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **1984**, *24*, 329-360; g) R. J. Radloff, L. M. Deck, R. E. Royer, D. L. Vander Jagt *Pharmacol. Res. Commun.*, **1986**, *18*, 1063-1073.

¹⁴ a) F. E. Carruth *J. Am. Chem. Soc.* **1918**, *40*, 647-663; b) F. E. Carruth *J. Biol. Chem.* **1917**, *32*, 87-90; c) N. I. Baram, F. G. Kamaev, Kh. L. Ziyayev, L. Biktimirov, A. I. Ismailov, G. B. Nazarov, B. T. Ibragimov *Chem. Nat. Compd.* **1988**, *24*, 550-553.

¹⁵ M. B. Abou-Donia *Residue Rev.* **1976**, *61*, 125-160.

¹⁶ a) M. S. Kuk, R. J. Hron, Sr., G. Abraham *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1993**, *70*, 209-210; b) M. S. Kuk, R. J. Hron, Sr.; *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1998**, *75*, 927-930.

¹⁷ a) J. X. Huang, S. X. Zhao, Z. P. Gu, Y. Q. Zhu, R. Y. Ji *Shengzhi Yu Biyun*, **1986**, *6*, 48-52. b) M. D. Shelley, L. Hartley, P. Groundwater, R. Fish *Anticancer Drugs*, **2000**, *11*, 209-216; c) For a review over the antimicrobial activities of Schiff bases, see: C. M. da Silva, D. L. da Silva, L. V. Modolo, R. B. Alves, M. A. de Resende, C. V. B. Martins, A. de Fátima *J. Advanced Res.* **2011**, *2*, 1-8.

¹⁸ Tanphaichitr, N.; Agulnick, A.; Hill, J. A. *Contraception*, **1989**, *39*, 687-697.

¹⁹ E. P. Clark, *J. Biol. Chem.* **1927**, *75*, 725-739.

²⁰ R. Adams, T. A. Geissman, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 2166-2170.

²¹ a) S. A. Auelbekov, A. B. Mirzaabdullaev, D. Kh. Aslanova, S. Kurchakov, G. Sh. Achilova, *Pharm. Chem. J.* **1985**, *19*, 479-481; b) *ibid.*, *Khim. Farm. Zh.* **1985**, *19*, 829-832.

²² a) D. N. Dalimov, E. N. Mukhamedzhanova, V. B. Shneivais, L. Biktimirov, A. I. Ismailov, F. G. Kamaev *Chem. Nat. Compd.* **1989**, *25*, 603-607; b) D. N. Dalimov, E. N. Mukhamedzhanova, V. B. Shneivais, L. Biktimirov, A. I. Ismailov, F. G. Kamaev *Khim. Prir. Soedin.* **1989**, *25*, 707; c) A. K. Khaitbaev, Z. Tulyabaev, G. S. Achilova, S. A. Khaitbaev, S. A. Auelbekov *Chem. Nat. Compd.* **1995**, *31*, 33-36; d) A. K. Khaitbaev, Z. Tulyabaev, G. S. Achilova, S. A. Khaitbaev, S. A. Auelbekov *Khim. Prir. Soedin.* **1995**, *1*, 44.

²³ P. Przybylski, A. Huczynski, K. Pyta, B. Brzezinski, F. Bartl *Current Organic Chemistry*, **2009**, *13*, 124-148.

²⁴ Q. T. That, K. P. P. Nguyen, P. E. Hansen *Magn. Reson. Chem.* **2005**, *43*, 302-308.

²⁵ a) N. S. Ilkevych, G. Schroeder, V. I. Rybachenko, K. Y. Chotiy, R. A. Makarova *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2012**, *86*, 328-335.; b) N. S. Ilkevych, B. Brzezinski, G. Schroeder, V. I. Rybachenko, K. Y. Chotiy, R. A. Makarova, A. F. Dmitruk in *Functionalized molecules-synthesis, properties and application* Edited by V. I. Rybachenko, Donetsk, Ukraine **2010**, pp. 9-43; c) K. Pyta, P. Przybylski, W. Schilf, B. Kołodziej, A. Szady-Chelmieńska, E. Grech, B. Brzezinski *J. Mol. Struct.* **2010**, *967*, 140-146; d) P. Przybylski, W. Schilf, B. Kamiński, B. Brzezinski, F. Bartl *Magn. Reson. Chem.* **2008**, *46*, 534-544; e) P. Przybylski, G. Bejcar, W. Schilf, B. Brzezinski, F. Bartl, *J. Mol. Struct.* **2005**, *751*, 151-155; f) G. Bejcar, P. Przybylski, M. Walkowiak, B. Brzezinski *J. Mol. Struct.* **2007**, *830*, 72-77; g) P. Przybylski, G. Bejcar, W. Schilf, B. Kamiński, B. Brzezinski *J. Mol. Struct.* **2007**, *826*, 150-155; h) P. Przybylski, G. Bejcar, A. Huczynski, G. Schroeder, B. Brzezinski, F. Bartl, *Biopolymers* **2006**, *82*, 521-535; i) G. Bejcar, P. Przybylski, B. Brzezinski, *J. Mol. Struct.* **2005**, *734*, 45-49; j) G. Bejcar, P. Przybylski, J. Fusiara, B. Brzezinski, F. Bartl, *J. Mol. Struct.* **2005**, *743*, 145-149; k) *ibidem*, **2005**, *754*, 31-36.

²⁶ G.-D. Zhu, D.-H. Chen, J.-H. Huang, P.-K. Liu, C.-S. Chi *J. Fluorine Chem.*, **1989**, *42*, 279-286.

- ²⁷ a) Y. B. Tsaplev *High Energy Chem.* **2005**, 39, 100-105; b) R. F. Vasilèv, Y. B. Tsaplev *Russ. Chem. Rev.* **2006**, 75, 989-1002.
- ²⁸ Z.-H. Wu, J.-P. Ma, X.-W. Wu, R.-Q. Huang, Y.-B. Dong *Acta Crystallogr.* **2009**, C65, 128-130.
- ²⁹ a) H. M. Ali, M. Laila, B. Wan Jeffrey, S. W. Ng *Acta Crystallogr.* **2007**, E63, 1617-1618; b) *Ibidem*, *Acta Crystallogr.* **2007**, E63, 1619-1620; c) *Ibidem*, S. W. *Acta Crystallogr.* **2007**, E63, 1821-1822; d) M. Laila, H. M. Ali, S. Puvaneswary, W. T. Robinson, S. W. Ng *Acta Crystallogr.* **2008**, E64, 1769-1770; e) A. Lyubchova, A. Cossé-Barbi, J. P. Doucet, F. Robert, J.-P. Souron, M. Quarton *Acta Crystallogr.* **1995**, C51, 1893-1895; f) X.-S. Tai, J. Xu, Y.-M. Feng, Z.-P. Liang *Acta Crystallogr.* **2008**, E64, 904-905.
- ³⁰ a) R. F. Martínez, M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, M. E. Light, J. L. Jiménez, J. C. Palacios, E. M. S. Pérez, V. Rastrojo *Tetrahedron* **2011**, 67, 2025-2034; b) R. F. Martínez, M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, M. E. Light, J. L. Jiménez, J. C. Palacios, *Tetrahedron* **2014**, 70, 2319-2329.
- ³¹ Ö. Güngör, P. Gürkan *Spectrochim. Acta, Part A* **2010**, 77, 304-311.
- ³² For other examples of imines derived from *N*-aminoheterocycles: D. Sanz, A. Perona, R. M. Claramunt, E. Pinilla, M. R. Torres, J. Elguero *Helv. Chim. Acta* **2006**, 89, 1290-1303.
- ³³ J. X. Huang, S. X. Zhao, Z. P. Gu, Y. Q. Zhu, R. Y. Ji *Shengzhi Yu Biyun*, **1986**, 6, 48-52.
- ³⁴ M. Sonenberg, J.-T. Huang, Y.-F. Ren, T.-L. Su, K. A. Watanabe, H. C. Haspel, R. E. Corin, A. P. Hoffer *Contraception*, **1988**, 37, 247-255.
- ³⁵ K. L. Ziyaev, F. G. Kamaev, N. I. Baram, L. Biktimirov, A. I. Ismailov, *Chem. Nat. Compd.* **1997**, 33, 545-547.
- ³⁶ a) L. J. Bellamy, in *The Infrared Spectra of Complex Molecules*, vol I, 3rd ed., Chapman and Hall, London, **1975**, pp. 299-305; b) E. Pretsch, P. Bühlmann, C. Alfolter, A. Herrera, R. Martínez, in *Determinación estructural de compuestos orgánicos*, Springer-Verlag Ibérica, Barcelona, **2001**, pp 273 and 286.
- ³⁷ a) P. Przybylski, B. Brzezinski, *Biopolymers* **2002**, 67, 61-69; b) P. Przybylski, K. Jasiński, B. Brzezinski, F. Bartl, *J. Mol. Struct.* **2002**, 611, 193-201; c) P. Przybylski, F. Bartl, B. Brzezinski, *Biopolymers* **2002**, 65, 111-120; d) P. Przybylski, G. Wojciechowski, W. Schilf, B. Brzezinski, F. Bartl, *J. Mol. Struct.* **2003**, 646, 161-168; e) P. Przybylski, M. Ratajczak-Sitarz, A. Katrusiak, G. Wojciechowski, W. Schilf, B. Brzezinski, *J. Mol. Struct.* **2003**, 655, 293-300; f) P. Przybylski, M. Włodarz, B. Brzezinski, F. Bartl, *J. Mol. Struct.* **2004**, 691, 227-234.
- ³⁸ a) In enolized β -diketones, simultaneous conjugation and chelation leads to the appearance of a broad weak band near $\sim 2703\text{ cm}^{-1}$ attributable to an extremely perturbed OH vibration; see, R. S. Rasmussen, D. D. Tunnicliff, R. R. Brattain *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, 71, 1068-1072; b) Salicylaldehyde and *ortho*-hydroxyacetophenone exhibit broad weak OH absorption bands extending from 3500 cm^{-1} to beyond 2900 cm^{-1} . A. E. Martin *Nature*, **1950**, 166, 474-475; c) L. J. Bellamy *The Infrared Spectra of Complex Molecules*, vol. 1, 3rd ed. (1975), Chapman&Hall, London, pp. 118-125; d) D. Lin-Vien, N. B. Colthup, W. G. Fateley, J. G. Grasselli *The Handbook of Infrared and Raman Characteristic Frequencies of Organic Molecules*, (1991) Academic Press, San Diego, California; pp. 51-52.
- ³⁹ P. E. Hansen, J. Spanget-Larsen *J. Mol. Struct.*, **2012**, 1018, 8-13.

3.9. Tautomeric structures of Schiff bases from gossypol with N-aminoheterocycles

- ⁴⁰ a) G. Asgedom, A. Sreedhara, J. Kivikoski, J. Valkonen, E. Kolehmainen, C. P. Rao *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 5674-5683; b) Y. M. Chumakov, B. Y. Antosyak, M. D. Mazus, V. I. Tsapkov, N. M. Samus, *Crystallogr. Rep.* **2000**, *45*, 945-950; c) Z. Cungen, Z. Peizi, W. Dan, Y. Kaibei, *J. Chem. Res. (S)* **2000**, 402-403; d) M. Odababaşoğlu, Ç. Albayrak, O. Büyükgüngör, P. Lönnecke, *Acta Crystallogr., Sect. C* **2003**, *59*, 616-619; e) C. C. Eranli, Ç. Albayrak, M. Odabasoglu, C. Thöne, A. Erdönmez, *Acta Cryst.*, **2004**, *C60*, 133; f) S. Gao, L.-H. Huo, H. Zhao, S. W. Ng, *Acta Cryst.*, **2005**, *E61*, 192; g) Y. M. Chumakov, V. I. Tsapkov, G. Bocelli, B. Y. Antosyak, A. P. Gulya, *J. Struct. Chem.* **2006**, *47*, 346-351; h) M. Odababaşoğlu, Ç. Albayrak, R. Özkanza, F. Z. Aykan, P. Lonecke, *J. Mol. Struct.* **2007**, *840*, 71-89.
- ⁴¹ a) R. F. Martínez, M. Ávalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, M. E. Light, J. C. Palacios *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3137-3145; b) Schiff bases derived from TRIS and 4-methoxy-, 6-methoxy-, 3-fluoro-, 4-fluoro-, 6-fluoro-, 3,5-difluoro- and 3,6-difluorosalicylaldehydes have a enaminc structure in solid state as show by X-ray data: J. C. Palacios *et al.*, unpublished results.
- ⁴² a) H. Nazir, M. Yildiz, H. Yilmaz, M. N. Tahir, D. Ülkü , *J. Mol. Struct.*, **2000**, *524*, 241-250; b) M. Odababaşoğlu, Ç . Albayrak, R. Özkanza, F. Z. Aykan, P. Lonecke, *J. Mol. Struct.*, **2007**, *840*, 71-89.
- ⁴³ A. Karakaş, A. Elmali, H. Ünver, I. Svoboda, *J. Mol. Struct.*, **2004**, *702*, 103-110.
- ⁴⁴ W. Schilf, B. Kamieński, B. Kolodziej, E. Grech, *J. Mol. Struct.*, **2004**, *708*, 33-38.
- ⁴⁵ a) B. Kamieński, W. Schilf, T. Dziembowska, Z. Rozwadoski, A. Szady-Chelmieniecka, *Solid State Nucl. Magn. Reson.*, **2000**, *16*, 285-289; b) W. Schilf, B. Kamieński, T. Dziembowska, Z. Rozwadoski, A. Szady-Chelmieniecka, *J. Mol. Struct.*, **2000**, *552*, 33-37.
- ⁴⁶ a) S. Berger, S. Braun, H.-O. Kalinowski in *NMR Spectroscopy of the Non-Metallic Elements*, Wiley, Chichester, **1996**; b) S. H. Alarcón, A. C. Olivieri, D. Sanz, R. M. Claramunt, J. Elguero, *J. Mol. Struct.*, **2004**, *705*, 1-9; c) W. Schilf, J. P. Bloxside, J. R. Jones, S.-Y. Lu, *Magn. Reson. Chem.*, **2004**, *42*, 556-560; d) W. Schilf, B. Kamieński, A. Szady-Chelmieniecka, E. Grech, *J. Mol. Struct.*, **2005**, *743*, 237-241; e) W. Schilf, B. Kamieński, A. Szady-Chelmieniecka, E. Grech, A. Makal, K. Woźniak, *J. Mol. Struct.*, **2007**, *844-845*, 94-101.
- ⁴⁷ a) P. Przybylski, W. Schilf, B. Brzezinski, *J. Mol. Struct.* **2005**, *734*, 123-128; b) P. Przybylski, W. Schilf, B. Kamieński, B. Brzezinski, F. Bartl, *J. Mol. Struct.* **2005**, *748*, 111-117; c) P. Przybylski, B. Brzezinski, F. Bartl *J. Mol. Struct.*, **2006**, *794*, 237-243; d) P. Przybylski, W. Lewandowska, B. Brzezinski, F. Bartl *J. Mol. Struct.* **2006**, *792*, 92-98; e) P. Przybylski, M. Małuszyńska, B. Brzezinski, *J. Mol. Struct.* **2005**, *750*, 152-157; f) P. Przybylski, G. Bejcar, W. Schilf, B. Brzezinski, F. Bartl, *J. Mol. Struct.* **2005**, *751*, 151-155; g) P. Przybylski, G. Bejcar, A. Huczyński, G. Schroeder, B. Brzezinski, F. Bartl, *Biopolymers* **2006**, *82*, 521-535; h) G. Bejcar, P. Przybylski, B. Brzezinski, *J. Mol. Struct.* **2005**, *734*, 45-49; i) G. Bejcar, P. Przybylski, J. Fusiara, B. Brzezinski, F. Bartl, *J. Mol. Struct.* **2005**, *743*, 145-149; j) G. Bejcar, P. Przybylski, J. Fusiara, B. Brzezinski, F. Bartl, *J. Mol. Struct.* **2005**, *754*, 31-36; k) P. Przybylski, G. Bejcar, W. Schilf, B. Brzezinski *J. Mol. Struct.* **2008**, *878*, 71-77.
- ⁴⁸ a) W. Schilf, A. Schady-Chelmieniecka, E. Grech, P. Przybylski, B. Brzezinski, *J. Mol. Struct.* **2002**, *643*, 115-121; b) G. Wojciechowski, P. Przybylski, W. Schilf, B. Kamieński, B. Brzezinski, *J. Mol. Struct.* **2003**, *649*, 197-205.
- ⁴⁹ S. A. Matlin, S. Roshdy, G. B. Cass, C. G. Freitas, R. L. Longo, I. Malvestiti, *J. Brazil. Chem. Soc.* **1990**, *1*, 128-133.

- ⁵⁰ a) G. O. Dudek, E. P. Dudek, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 4283-4287; b) G. O. Dudek, E. P. Dudek, *Chem. Commun.* (London) **1965**, 464-466; c) G. O. Dudek, E. P. Dudek, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 2407-2412; d) W. Schilf, *J. Mol. Struct.* **2004**, *689*, 245-249; e) W. Schilf, B. Kamiński, B. Kolodziej, E. Grech, *J. Mol. Struct.* **2004**, *708*, 33-38; f) S. H. Alarcón, A. C. Olivieri, D. Sanz, R. M. Claramunt, J. Elguero, *J. Mol. Struct.* **2004**, *705*, 1-9.
- ⁵¹ a) Z. Rozwadowski, E. Majewski, T. Dziembowska, P. E. Hansen, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, 2809-2817; b) K. Ambroziak, Z. Rozwadowski, T. Dziembowska, B. Bieg, *J. Mol. Struct.* **2002**, *615*, 109-120.
- ⁵² E. Garbisch, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1696-1697.
- ⁵³ N. M. D. Brown, D. C. Nonhebel, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 5655-5664.
- ⁵⁴ a) R. G. Parr, W. Yang, *Density-functional theory of atoms and molecules*; Oxford Univ. Press: Oxford, **1989**; b) J.K. Abanowski, J. W. Andzelm, Eds. *Density Functional Methods in Chemistry*; Springer-Verlag: New York, **1991**; c) J. Andzelm, E. Wimmer, *J. Chem. Phys.*, **1992**, *96*, 1280-1303; d) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **1992**, *96*, 2155-2160; e) P. M. W. Gill, B. G. Johnson, J. A. Pople, M. Frisch, *J. Chem. Phys. Lett.*, **1992**, *197*, 499-505; f) G. E. Scuseria, *J. Chem. Phys.*, **1992**, *97*, 7528-7530; g) C. Sosa, C. Lee, *J. Chem. Phys.*, **1993**, *98*, 8004-8011; h) P. J. Stephens, F. J. Devlin, M. J. Frisch, C. F. Chabalowski, *J. Phys. Chem.*, **1994**, *98*, 11623-11627.
- ⁵⁵ Gaussian 09, Revision A.1, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery Jr, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.
- ⁵⁶ a) A. D. McLean, G. S. Chandler, *J. Chem. Phys.*, **1980**, *72*, 5639-5648; b) K. Raghavachari, J. S. Binkley, R. Seeger, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.*, **1980**, *72*, 650-654.
- ⁵⁷ Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.*, **2008**, 215-241.
- ⁵⁸ A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar *J. Phys. Chem. B*, **2009**, *113*, 6378-6396.
- ⁵⁹ A. A. Bell, R. D. Stipanovic, C. R. Howell, P. A. Fryxell, *Phytochemistry* **1975**, *14*, 225-231.
- ⁶⁰ a) J. A. Veech, R. D. Stipanovic, A. A. Bell, *J. Chem Soc., Chem. Commun.* **1976**, 144-145; b) C. R. Benedict, J. Liu, R. D. Stipanovic, *Phytochemistry* **2006**, *67*, 356-361; c) J. Liu, R. D. Stipanovic, A. A. Bell, L. S. Puckhaber, C. W. Magill, *Phytochemistry* **2008**, *69*, 3038-3042; d) T. A. Wagner, J. Liu, R. D. Stipanovic, L. S. Puckhaber, A. A. Bell *J. Agric. Food Chem.* **2012**, *60*, 2594-2598.
- ⁶¹ a) E. L. Eliel, N. L. Allinger, S. J. Angyal, G. A. Morrison, *Conformational Analysis*; Wiley: New York, NY, **1965**; p 245; b) N. L. Allinger, J. G. D. Carpenter, F. M. Karkowski, *Tetrahedron Lett.* **1964**, *5*, 3345-3349.

3.9. Tautomeric structures of Schiff bases from gossypol with N-aminoheterocycles

- ⁶² The chair conformational reversal barrier for *N*-methylpiperidine is 11.9 kcal.mol⁻¹; see E. L. Eliel, S. H. Wilen *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley: New York, **1994**; p 741.
- ⁶³ A. E. Reed, L. A. Curtiss, F. Weinhold, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 899-926.
- ⁶⁴ a) S. Wolfe, B. M. Pinto, V. Varma, R. Y. N. Leung *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 1051-1062; b) A. S. Perlin, B. Casu *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 2921-2924.
- ⁶⁵ T. Schaefer, *J. Phys. Chem.* **1975**, *79*, 1888-1890.
- ⁶⁶ J. Emsley *J. Chem. Soc. Rev.* **1980**, *9*, 91-124.
- ⁶⁷ a) G. R. Desiraju and T. Steiner, "The Weak Hydrogen Bond in Structural Chemistry and Biology" in IUCr Monographs on Crystallography, vol. 9, **1999**, Oxford University Press, N. Y., pp. 12-14; b) R. Parthasarathi and V. Subramanian in "Hydrogen Bonding-New Insights", S. J. Grabowski ed., **2006**, Springer, The Netherland, Chapter 1, pp. 2-50.
- ⁶⁸ R. N. Musin, Y. H. Mariam, *J. Phys. Org. Chem.* **2006**, *19*, 425-444.
- ⁶⁹ L. Zhang, H. Jiang, X. Cao, H. Zhao, F. Wang, Y. Cui, B. Jiang *Eur. J. Medicinal Chem.* **2009**, *44*, 3961-3972.
- ⁷⁰ a) B. T. Ibragimov, B. N. Dadabaev, S. A. Talipov, A. A. Abduvakhobov *Chem. Natural Comp.* **1992**, *28*, 159-163; b) G. B. Nazarov, B. T. Ibragimov, T. F. Aripov *Chem. Nat. Comp.* **1988**, *24*, 560-564.
- ⁷¹ A. Bondi, *J. Phys. Chem.* **1964**, *68*, 441-451.
- ⁷² a) S. K. Burley, G. A. Petsko, *Science* **1985**, *229*, 23-28; b) M. Brandl, M. S. Weiss, A. Jabs, J. Suhnel, R. Hilgenfeld, *J. Mol. Biol.* **2001**, *307*, 357-377; c) T. Steiner, G. Koellner, *J. Mol. Biol.* **2001**, *305*, 535-557.
- ⁷³ a) Jeffrey, G. A. *An introduction to hydrogen bonding*; Oxford University Press: New York, 1997; b) G. R. Desiraju, T. Steiner, *The weak hydrogen bond in structural chemistry and biology*; Oxford University Press: New York, 2001; c) S. K. Burley, G. A. Petsko, *Science* **1985**, *229*, 23-28.
- ⁷⁴ a) M. Saggiu, N. M. Levinson, S. G. Boxer, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17414-17419; b) *Ibidem.* **2012**, *134*, 18986-18997.
- ⁷⁵ J. M. Bakke, L. H. Bjerkeseth, *J. Mol. Struct.* **1998**, *470*, 247-263.
- ⁷⁶ a) D. V. Berdyshev, V. P. Glazunov, V. L. Novikov *J. Appl. Spectrosc.* **2009**, *76*, 630-640; b) P. Rademacher, L. Khelashvili, K. Kowski *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2620-2625.
- ⁷⁷ a) Marchand, A. P.; Ganguly, B. *Struct. Chem.* **2000**, *11*, 241-244; b) Brown, R. S. *Can. J. Chem.* **1976**, *54*, 3206-3209; c) Bjerkeseth, L. H.; Bakke, J. M.; Uggerud, E. *J. Mol. Struct.* **2001**, *367-368*, 319-338.
- ⁷⁸ a) Takasuka, M.; Tanida, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1980**, 486-492; b) M. D Struble, M. G. Holl, G. Coombs, M. A. Siegler, T. Lectka *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4803-4807.
- ⁷⁹ W. Schilf, A. Szady-Chelmieniecka, E. Grech, P. Przybylski, B. Brzezinski, *J. Mol. Struct.* **2002**, *643*, 115-121.
- ⁸⁰ R. F. Martínez, M. Ávalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, M. E. Light, J. C. Palacios *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 8268-8275.
- ⁸¹ P. Przybylski, G. Wojciechowski, W. Schilf, B. Brzezinski, F. Bartl *J. Mol. Struct.* **2003**, *646*, 161-168.

- ⁸² P. Gilli, V. Bertolasi, L. Pretto, A. Lyčka, G. Gilli *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13554-13567.
- ⁸³ M. P. Romero-Fernández, M. Ávalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios *Tetrahedron*. **2016**, *72*, 95-104.
- ⁸⁴ M. P. Romero-Fernández, M. Ávalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios *J. Phys. Chem. A* **2015**, *119*, 525-534.
- ⁸⁵ a) K. Fukui, *J. Phys. Chem.* **1970**, *74*, 4161-4163; b) K. Fukui, *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 363-368.
- ⁸⁶ For a review on IRC see: S. Maeda, Y. Harabuchi, Y. Ono, T. Taketsugu, K. Morokuma. *Int. J. Quantum Chem.* **2015**, *115*, 258-269.
- ⁸⁷ R. A. Marcus *J. Phys. Chem.* **1968**, *72*, 891-899.
- ⁸⁸ V. Bertolasi, P. Gilli, V. Ferretti, G. Gilli *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4917-4925.
- ⁸⁹ a) G. Gilli, F. Bellucci, V. Ferretti, V. Bertolasi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1023-1028; b) P. Gilli, V. Bertolasi, In *The Chemistry of Enols*; Z. Rappoport Ed.; Wiley, Chichester, 1990; p 713 (Chapter 13).
- ⁹⁰ a) I. Alkorta, J. Elguero, O. Mó, M. Yañez, J. E. del Bene *Mol. Phys.* **2004**, *102*, 2563-2574; b) P. Sanz, O. Mó, M. Yañez, J. Elguero *Chem. Phys. Chem.* **2007**, *8*, 1950; c) P. Sanz, O. Mó, M. Yañez, J. Elguero *J. Phys. Chem. A* **2007**, *11*, 3585-3591; d) P. Sanz, O. Mó, M. Yañez, J. Elguero *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4225-4232.
- ⁹¹ G.A. Jeffrey, In *An Introduction to Hydrogen Bonding*; D. G. Truhlar, Ed.; Oxford University Press: New York; **1997**.
- ⁹² P. Gilli, V. Bertolasi, V. Ferretti, G. Gilli *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 909-915.
- ⁹³ T. M. Krygowski, H. Szatyłowicz, O. A. Stasyuk, J. Dominikowska, M. Palusiak *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 6383-6422 and references therein.
- ⁹⁴ F. Fringuelli, G. Marino, A. Taticchi, G. Grandolini *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1974**, 332-337.
- ⁹⁵ a) C. W. Bird *Tetrahedron* **1985**, *41*, 1409-1414; b) C. W. Bird *Tetrahedron* **1986**, *42*, 89-92; c) C. W. Bird *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8441-8448.
- ⁹⁶ S. I. Kotelevskii, O. V. Prezhdo *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5715-5729.
- ⁹⁷ a) A. F. Pozharskii *Theoretical Principles of Heterocyclic Chemistry*; Khimia: Moscow, **1985**; p. 22. b) A. F. Pozharskii *Chem. Heterocycl. Compd.* **1985**, *21*, 717-749.
- ⁹⁸ a) G. Gilli, F. Bellucci, V. Ferretti, V. Bertolasi *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1023-1028; b) M. Mezei, D. L. Beveridge *Anal. N. Y. Acad. Sci.* **1986**, *482*, 1-23.
- ⁹⁹ a) J. Kruszewski, T. M. Krygowski *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3839-3842; b) T. M. Krygowski *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1993**, *33*, 70-78.
- ¹⁰⁰ a) E. D. Raczynska, K. Duczmal, M. Hallmann *Polish J. Chem.* **2007**, *81*, 1655-1666; b) E. D. Raczynska, M. Hallmann, K. Duczmal *Polish J. Chem.* **2008**, *82*, 1077-1090; c) E. D. Raczynska, M. Hallmann, K. Kolczynska, T. Stepniewski *Symmetry* **2010**, *2*, 1485-1509.
- ¹⁰¹ C. P. Frizzo, M. A. P. Martins *Struct. Chem.* **2012**, *23*, 375-380.

3.9. Tautomeric structures of Schiff bases from gossypol with N-aminoheterocycles

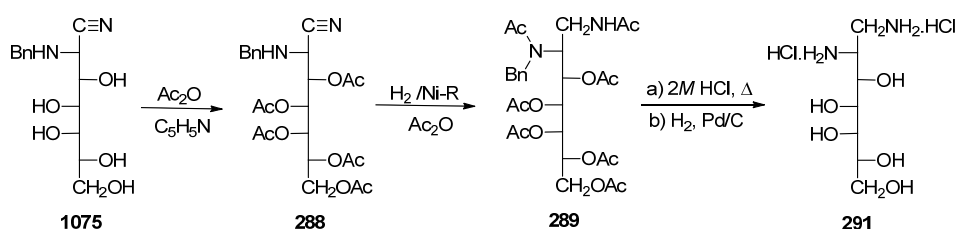
¹⁰² a) P. V. R. Schleyer, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1115.; b) T. M. Krygowski and M. K. Cyrański, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1385-1420.

¹⁰³ E. Matito, M. Duran, M. Solà *J. Chem. Phys.* **2005**, *122*, 014109 (1-8).

3.10. Elucidación estructural de per-O-acil aminoaldonitrilos.

3.10.1. Introducción.

En la sección 2.2 de los Antecedentes de esta Tesis Doctoral indicamos que la síntesis del 1,2-diamino-1,2-didesoxi-D-glicero-L-gluco-heptitol (**291**) se inicia con la hidrogenación del 3,4,5,6,7-penta-O-acetil-2-bencilamino-2-desoxiheptonitrilo **288**, utilizando anhídrido acético como disolvente, el cual acila el nitrógeno situado en C-2.¹ A su vez **288** se prepara por acetilación convencional con anhídrido acético y piridina del N-bencilaminonitrilo **1075**, obtenido por síntesis cianhidrínica.² (Esquema 3.10.1).



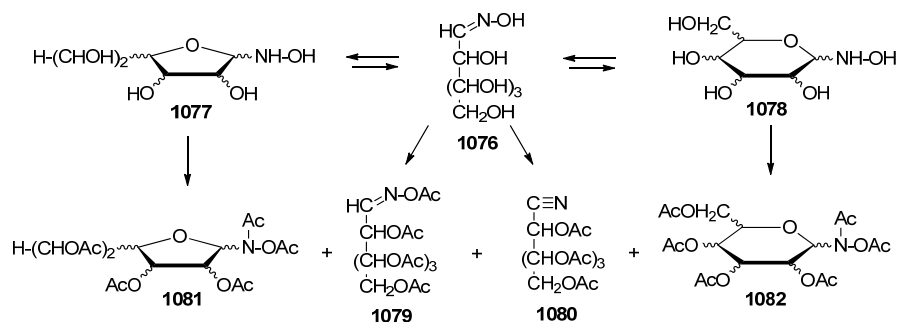
Esquema 3.10.1

Durante la elaboración de dichos antecedentes nos sorprendió que, en las condiciones en las que transcurre la acetilación de **1075**, el nitrógeno en C-2 de **288** permanezca sin acilar; pero, en cambio, sí lo hace durante la formación de **289**, aunque en ambos casos se trata del mismo reactivo acilante. Por ello, nos planteamos llevar a cabo una revisión de las estructuras publicadas de acilderivados de aminonitrilos.

3.10.2. Antecedentes.

Los aldonitrilos peracilados (**1080**) han sido extensamente estudiados por cromatografía de gases acoplada a la espectrometría de masas³⁻⁸ y han sido usados en diversos análisis cuantitativos de mezclas de azúcares.⁹ La derivatización implica usualmente la acetilación catalizada por bases de la correspondiente aldosa-oxima (**1076**) con anhídrido acético, que provoca una deshidratación generando la agrupación nitrilo. El uso de estos derivados parecía ofrecer ventajas sobre otros derivados de azúcares, fundamentalmente porque se creía que se producía un único compuesto que preservaba la estereoquímica total del azúcar de partida. Sin embargo, la formación de cantidades significativas de oximas peracetiladas acíclicas (**1079**) y cíclicas, tanto furanósicas (**1081**) como piranósicas (**1082**), ha cuestionado la bondad del método (Esquema 3.10.2).¹⁰

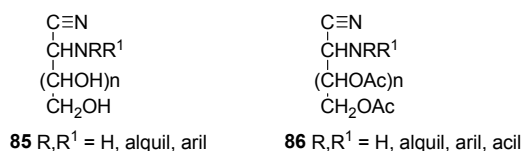
3.10. Elucidación estructural de per-O-acil aldonoaminonitrilos



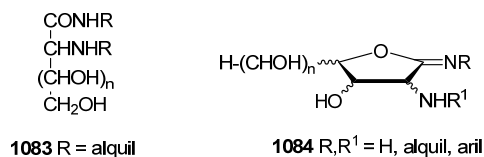
Esquema 3.10.2

No obstante, el procedimiento es factible de ser usado ventajosamente. Por ejemplo, se han utilizado hidrolizados de células enteras de *Bacteroides fragilis*, del género *Bacteroides* Castellani & Chalmers 1919, y de las especies estrechamente relacionadas genéticamente *B. vulgatus*, *B. ovatus*, *B. eggerthii*, *B. distasonis*, *B. uniformis*, *B. thetaiotaomicron*, *B. stercoris*, *B. merdae* y *B. caccae* para determinar patrones característicos de carbohidratos por cromatografía de gases capilar, tras la apropiada derivatización química. A partir de las huellas digitales de los carbohidratos de las cepas de referencia se seleccionaron siete picos característicos de aldonoaminonitrilos peracetilados y nueve de O-metiloximas peracetiladas para preparar un patrón de identificación inequívoco. De esta forma, la clasificación de una cepa desconocida perteneciente al “grupo *Bacteroides fragilis*” requiere solamente 4-5 horas tras su primer aislamiento, evitándose técnicas anaerobias sofisticadas para su identificación.¹¹

También la deshidratación de per-O-acetilaldonamidas conduce a per-O-acetilaldonoaminonitrilos,¹² así como la fragmentación radical de β-hidroxiazidas derivadas de azúcares.¹³ Y se ha realizado un detallado estudio conformacional de aldonoaminonitrilos peracilados mediante mecánica molecular, con el objetivo final de realizar una completa elucidación estereoquímica de las aldosas de partida mediante espectroscopía de RMN.¹⁴ En contraste, apenas existen datos disponibles para los 2-amino-2-desoxialdonoaminonitrilos (**85**) y sus derivados acilados (**86**).

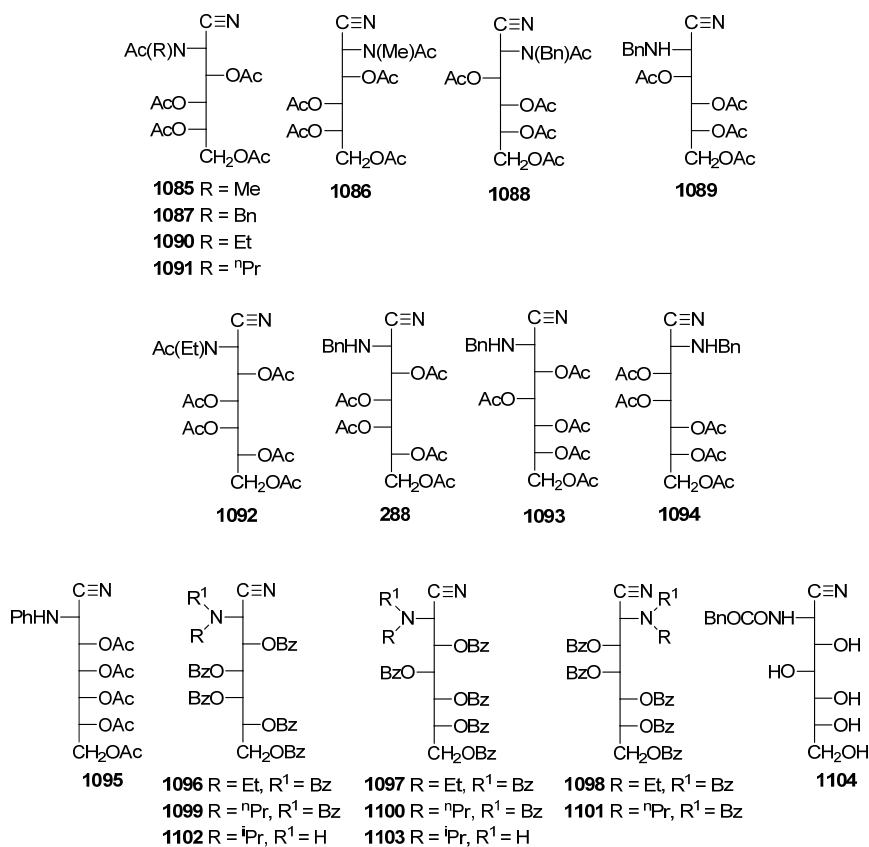


Los 2-amino-2-desoxialdonoaminonitrilos y sus N-alquil y N-aril derivados son intermedios en la síntesis del aminonitrilo de 2-amino y 2-alquilamino-2-desoxialdosas,^{2,15,16} y suelen ser preparados por reacción de una aldosa con un exceso de amoníaco o de una amina en etanol o metanol anhidros y posterior adición de cianuro de hidrógeno anhidro; aunque en ocasiones se obtienen productos inesperados como las aminoamidas **1083** y las iminolactonas **1084**.^{17,18}



Los 2-amino-2-desoxialdonitrilos peracilados se preparan tanto por acilación de los 2-amino-2-desoxialdonitrilos (**85**)^{2,16} como de las oximas de las 2-amino-2-desoxialdosas.¹⁹ Estos derivados pueden ser útiles en la caracterización de las 2-amino-2-desoxialdosas y sus *N*-alquil y *N*-aril derivados y han sido utilizados en la preparación de 1,2-diamino-1,2-didesoxialditoles (**291**), materiales de partida en la síntesis de polihidroalquilheterociclos.¹

Wolfrom y *col.* preparan los pentaacetil derivados del 2-desoxi-2-metilamino-L-glucononitrilo (**1085**) y de su epímero de configuración *L-mano* (**1086**) por acetilación con anhídrido acético y piridina.^{20,21} De forma análoga Kuhn y *col.* preparan los pentaacetil derivados enantioméricos **1087** y **1088** y el tetraacetil derivado **1089**²² y Galbis y *col.* preparan una amplia variedad de acetil derivados (**288**, **1087**, **1090-1095**), benzoil derivados (**1096-1103**), e incluso preparan el carbobenzoxil aminonitrilo **1104**, sin protección hidroxilica.^{2,16}



Sin embargo, aún no se ha realizado una caracterización espectroscópica exhaustiva de este tipo de compuestos. Los pocos datos de espectroscopía IR publicados son de escaso

3.10. Elucidación estructural de per-O-acil aldonoaminonitrilos

valor, debido a la extremadamente débil o ausente absorción de la vibración de tensión del enlace $C\equiv N$.²³ Es muy conocido que la sustitución del grupo alquílico de alquilnitrilos con grupos funcionales conteniendo oxígeno genera en el infrarrojo un descenso de la intensidad de la vibración de tensión $C\equiv N$.^{23,24} Además, este efecto se refuerza al incrementarse el número de estos sustituyentes y al unirse al átomo de carbono que porta el grupo $C\equiv N$.²³ En acuerdo con estas observaciones, los derivados de cianocarbohidratos O-protegidos generalmente no exhiben la vibración de tensión infrarroja $C\equiv N$ o es extremadamente débil.^{9a,25,26} También los α -acetamidoalquilnitrilos, como la *N*-(cianometil)acetamida o el acetamido-cianacetato de etilo, presentan una vibración de tensión $C\equiv N$ extremadamente débil.²⁷ Por ello, la espectroscopia IR tiene a menudo un valor limitado en el análisis estructural de cianocarbohidratos. En contraste, el espectro laser-Raman de cianoazúcares sustituidos muestra bandas de vibración de tensión $C\equiv N$ muy intensas; pero esta técnica aún no ha sido aplicada a los aldonoaminonitrilos y sus derivados.²⁸

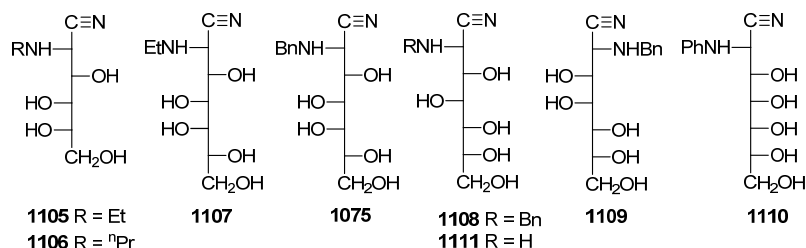
Además, en la bibliografía se encuentran datos contradictorios acerca de la estructura de estos compuestos. Así, se ha descrito que los 2-amino-2-desoxialdononitrilos que portan grupos *N*-etilo o *N-n*-propilo son acilados en el átomo de nitrógeno y no sufren acilación si la agrupación es *N*-isopropilo o *N*-fenilo.¹⁶ Sin embargo, en el caso del grupo *N*-bencilo se ha descrito que unas veces se acetila²² mientras en otras ocasiones no.^{2,22b}

Para realizar un estudio estructural completo en el presente trabajo se ha sintetizado un grupo representativo de aminonitrilos y de sus acetil y benzoilderivados y se ha realizado una exhaustiva determinación estructural, tanto espectroscópica (FT-IR, laser-Raman y NMR de protón y carbono) como mediante difracción de rayos X de monocristal.

3.10.3. Síntesis de los acilderivados.

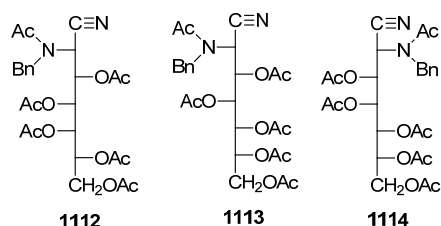
En esta investigación se han utilizado muestras de productos ya preparados en trabajos anteriores y almacenados en nuestro Departamento, otros fueron sintetizados a propósito para ampliar esta investigación estructural.

La preparación de los aminonitrilos **1105-1110** se realizó mediante síntesis cianhídrica; es decir, adicionando ácido cianhídrico líquido a la glicosilamina formada por reacción entre un monosacárido y una alquilamina o arilamina en exceso.^{2,16} En general, la síntesis funciona con más limpieza y alto rendimiento si se aísla previamente la glicosilamina. Así se evita la adición del exceso de amina al grupo ciano y su posterior hidrólisis, que formaría la correspondiente aminoamida **1083**.¹⁷ Este problema va asociado fundamentalmente al uso de alquilaminas; el problema desaparece cuando se usa anilina, probablemente debido a su menor nucleofilia.

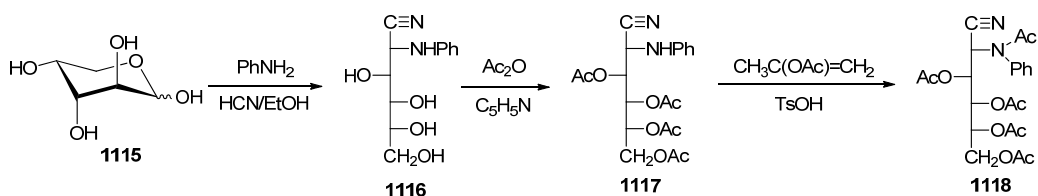


Las acilaciones de estos aldonoaminonitrilos se llevaron a cabo mediante los métodos habituales: adición de anhídrido acético o cloruro de benzoilo a una disolución o suspensión del aldonoaminonitrilo en piridina. Así, los peracetilderivados **1090-1092** se obtuvieron a partir de **1105-1107**, mientras que los perbenzoilderivados **1096-1103** se obtuvieron a partir de **1075**, **1108** y **1109**, respectivamente. Todos ellos descritos previamente.

Sin embargo, la acetilación de **1075** y **1108** no condujo a los pentaacetilderivados **288** y **1093** descritos,² sino a los hexaacetil 2-bencilamino-2-desoxiheptononitrilos de configuraciones *D*-glicero-*L*-gluco **1112** y *D*-glicero-*D*-ido **1113**. En consecuencia, la estructura del acetilado del 2-bencilamino-2-desoxi-*D*-glicero-*D*-galacto-heptononitrilo debe ser **1114** en lugar de **1094**. Y lo mismo debe de ocurrir con el tetracetato **1089**, que debe ser un pentaacetato.



En contraste, se ha descrito que la acetilación del 2-desoxi-2-fenilamino-*D*-alooheptononitrilo (**1110**) produce el penta-*O*-acetilderivado **1095**.^{16g} Con objeto de confirmar si este comportamiento es general hemos preparado el 2-desoxi-2-fenilamino-*D*-glucononitrilo (**1116**) por síntesis cianhidrónica a partir de la *D*-arabinosa (**1115**) y anilina. (Esquema 3.10.3). Su acetilación convencional condujo al tetraacetato **1117** con rendimiento cuantitativo.



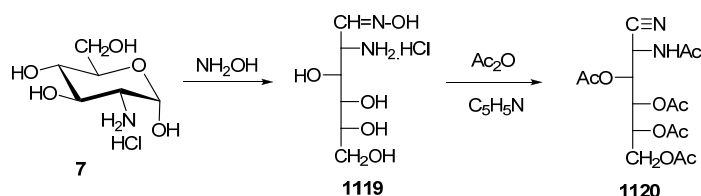
Esquema 3.10.3

No obstante, el grupo fenilamino también pudo acetilarse calentando **1117** a reflujo en acetato de isopropenilo y utilizando como catalizador ácido *p*-toluensulfónico, obteniéndose así

3.10. Elucidación estructural de per-O-acil aldonoaminonitrilos

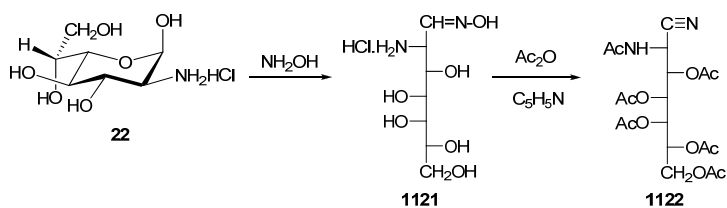
el 3,4,5,6-tetra-O-acetil-2-(*N*-fenilacetamido)-2-desoxi-D-glucononitrilo (**1118**) con elevado rendimiento (82%).

Como compuesto modelo se preparó también el tetra-O-acetil-2-acetamido-2-desoxi-D-glucononitrilo (**1120**) por deshidratación en condiciones acetilantes de la oxima (**1119**) de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa (**7**), utilizando una modificación del método de Restelli y Deulofeu.¹⁹



Esquema 3.10.4

De forma análoga, se ha sintetizado el penta-O-acetil-2-acetamido-2-desoxi-D-glicero-L-gluco-heptononitrilo (**1122**) a partir de la oxima (**1121**) derivada de la 2-amino-2-desoxi- α -D-glicero-L-gluco-heptopiranososa (**22**).



Esquema 3.10.5

3.10.4. Determinación estructural.

Todas las estructuras propuestas para los productos preparados están de acuerdo con los análisis elementales y pesos moleculares obtenidos, así como con los datos espectroscópicos registrados de FT-IR, Raman, ¹H y ¹³C-RMN (Tablas 3.10.1-3.10.3), masas y difracción de rayos X. A continuación se realiza un detenido estudio según el sustituyente que porta el átomo de nitrógeno.

Tabla 3.10.1. Datos seleccionados de IR y Raman de algunos acil aminonitrilos en estado sólido.^{a,b}

	$\bar{\nu}_{\text{NH}}$ ^b	$\bar{\nu}_{\text{C=N}}$ ^b	$\bar{\nu}_{\text{C=N}}$ ^c	$\bar{\nu}_{\text{C=O}}$ ^{b,d}	$\bar{\nu}_{\text{C=O}}$ ^{c,d}	$\bar{\nu}_{\text{C=O}}$ ^{b,e}	$\bar{\nu}_{\text{C=O}}$ ^{c,e}	δ_{NH} ^{b,f}
1090	--	2239	2239	1755	1736	1649	1645	--
1092	--	2255	2254	1749	1743	1662	1661	--
1095	3349	2229	--	1771, 1747	--	--	--	1509
1096	--	g	2250	1730	1732	1655	1658	--
1098	--	g	2246	1742, 1720	1716	1639	1639	--
1112	--	2247	--	1754	--	1672	--	--
1113	--	2240 ^h	--	1750	--	1670	--	--
1117	3347	2239	2236	1763, 1743	1737	--	--	--
1118	--	2237	2243	1765, 1744	1751	1673	1671	--
1120	3237	2243	2243	1753, 1730	1753, 1728	1675, 1645	1643	1541
1122	3278	2251	2245	1743	1734	1690, 1674	1679	1503

^a En cm^{-1} ; ^b IR en pastillas de KBr; ^c Raman; ^d de ester; ^e 1ª banda de amida; ^f 2ª banda de amida; ^g no observado; ^h Prácticamente inapreciable.

Tabla 3.10.2. Datos de ¹H-RMN (δ , ppm) de algunos acil aminonitrilos.^a

Comp.	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'	H-7	H-7'	NCH ₂	NH
1090	5.48 d	5.57 t	5.57 t	5.11 m ^c	4.27 dd	4.07dd	--	--	3.41 m	--
1091 ^b	5.34 d	5.60 t	5.60 t	5.14 m ^c	4.27 dd	4.07dd	--	--	3.25 m	--
1092	5.38 d	5.57 d	5.44 dd	5.30 d	5.23 dd	--	4.28 dd	3.85 dd	3.39 m	--
1095	4.52 dd	5.62 dd	5.46 dd	5.40 dd	5.30 m ^c	--	4.37 dd	4.10 dd	--	4.11 d
1096	5.76 sa	6.12 m	6.12 m	6.04 m	5.91 sa	--	4.60 dd	4.48 dd	3.36 m ^d	--
1098	6.40.sa	5.91 dd	6.06 t	6.40 sa	5.87 m ^c	--	4.78 dd	4.48 dd	3.55 m ^e	--
1112	5.38 d	5.53 d	5.58 d	5.32 dd	5.23 m	--	4.29 dd	3.86 dd	4.58 m ^f	--
1113Z ^j	5.62 d	5.68 m	5.50 m	5.50 m	5.02 m	--	4.17 m	4.17 m	4.70 m ^g	--
1113E ^j	3.99 d	5.23 dd	5.73 dd	5.19 dd	5.02 m	--	4.32 dd	4.16 dd	3.94 m ^h	--
1117	4.72 dd	5.25 dd	5.57 dd	5.28 m ^c	4.28 m	4.23 m	--	--	--	4.59 d
1118	5.72 d	5.67 dd	5.51 dd	5.09 m ^c	4.26 dd	4.04dd	--	--	--	--
1120 ^b	5.45 dd	5.10 dd	5.36 dd	5.19 dt	4.24 m	4.23 m	--	--	--	6.69 d
1122	5.47 dd	4.91 dd	5.44 dd	5.26 dd	5.39 m ^c	--	4.26 dd	3.85 dd	--	6.67 d

^a En CDCl₃ a 500 MHz; ^b En CDCl₃ a 400 MHz; ^c m=ddd; ^d m= 3.47 ma+3.25 ma; ^e m= 3.60 m+3.49 m; ^f m= 4.67 d+4.44 d; ^g dd= 4.82 d+4.58 d; ^h dd= 4.08 d+3.80 d; ⁱ En CDCl₃ a 200 MHz.

Tabla 3.10.3. Datos de ¹³C-RMN (δ , ppm) de algunos acil aminonitrilos.^a

Comp.	C≡N	C-2	C-6	C-7	NCH ₂	NC=O	Me ^d
1090	114.57	45.34	61.35	--	42.83	--	--
1091 ^b	114.70	45.94	61.57	--	50.21	--	--
1092	114.81	45.16	--	61.85	42.94	--	--
1095	116.70	47.26	--	61.75	--	--	--
1096	114.87	47.52	--	62.86	43.44	--	--
1098	114.80	47.38	--	62.61	43.50	--	--
1112	114.32	46.81	--	61.89	51.78	171.62	21.81
1113Z ^c	114.41	46.92	--	61.26	52.08	172.06	21.76
1113E ^c	116.96	49.35	--	61.10	51.43	--	--
1117	116.67	46.00	61.50	--	--	--	--
1118	114.40	49.14	61.55	--	--	170.04	22.54
1120 ^b	115.77	39.23	61.42	--	--	--	--
1122	115.75	38.97	--	61.90	--	173.01	22.95

^a En CDCl₃ a 125 MHz; ^b en CDCl₃ a 100 MHz; ^c en CDCl₃ a 50 MHz; ^d del grupo acetamido.

3.10. Elucidación estructural de per-O-acil aldonoaminonitrilos

Peracetil alquilaminonitrilos.

La determinación de los pesos moleculares de **1090**^{16d} y **1092**^{16b} se realizó registrando sus espectros de masas de alta resolución por ionización química, que mostró los picos $[M+H]^+$ y $[M+NH_4]^+$. (Figuras 3.10.1 y 3.10.2). Para **1090** se obtuvo una relación $m/z = 415.1706$ u.m.a. (P. m. 414.1638 u.m.a., para $C_{18}H_{26}N_2O_9$) y para **1092** $m/z = 487.1904$ u.m.a. (P. m. 486.1850 u.m.a., para $C_{21}H_{30}N_2O_{11}$).

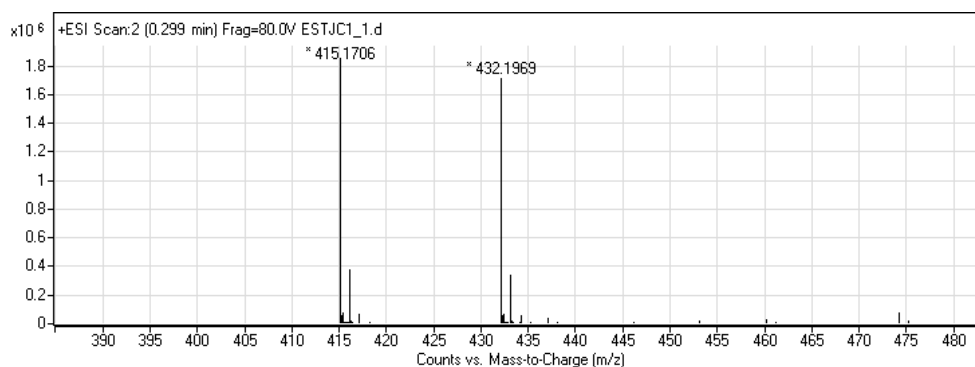
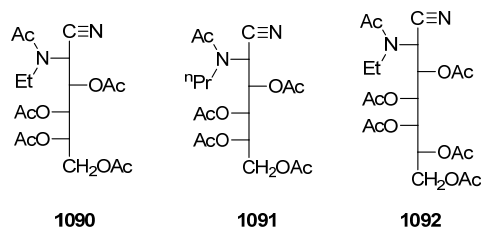


Figura 3.10.1. Espectro de masas (ionización química) de **1090**.

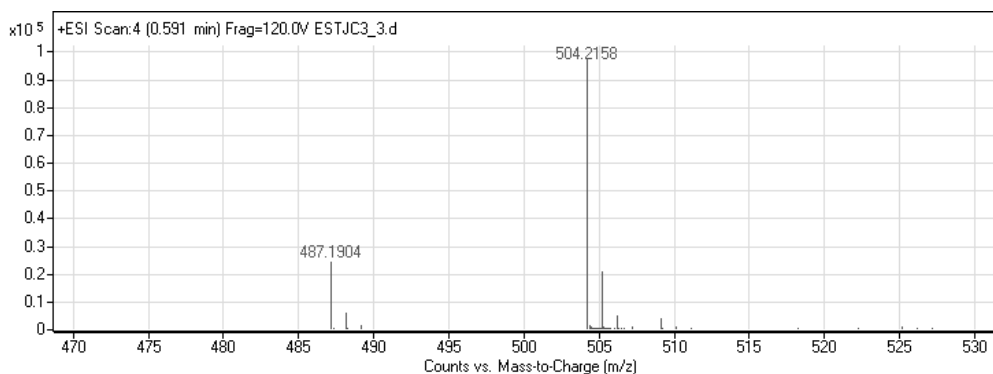


Figura 3.10.2. Espectro de masas (ionización química) de **1092**.

Los datos espectroscópicos de **1090** y **1092** son muy similares. Los espectros de IR muestran las absorciones típicas de acetato y amida terciaria a $\sim 1750\text{ cm}^{-1}$ y $\sim 1650\text{ cm}^{-1}$, respectivamente.²⁹ La absorción del grupo $C\equiv N$ en estos productos es muy débil, pero es moderadamente intensa en el espectro Raman (Figura 3.10.3).

La integración de señales y el recuento de carbonos en los espectros de ^1H y ^{13}C -RMN (Figuras 3.10.4 y 3.10.5) muestran la presencia de cinco grupos acetilo para **1090** y **1091** y de seis para **1092** (un grupo acetamido y cuatro o cinco grupos acetato, respectivamente).

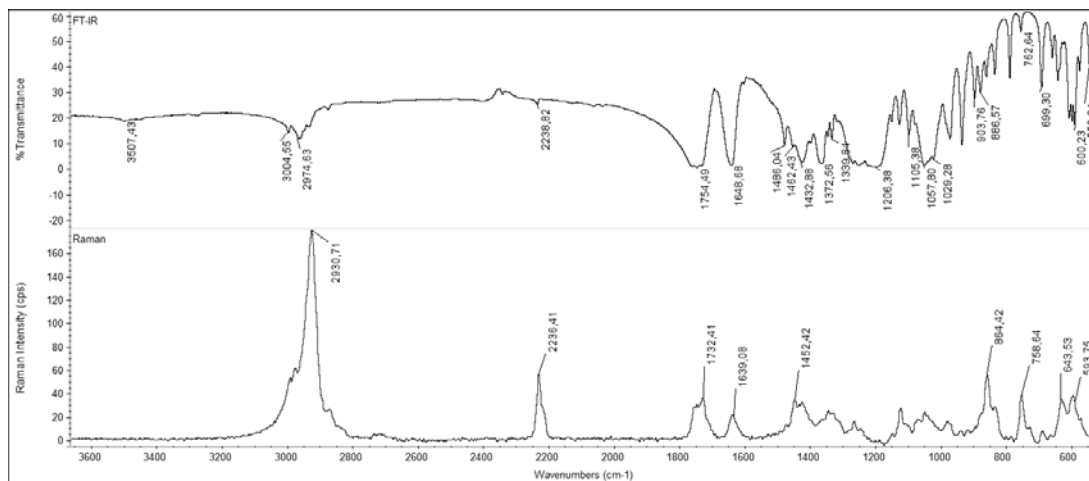


Figura 3.10.3. Espectro FT-IR (arriba) y Raman (abajo) de **1090**.

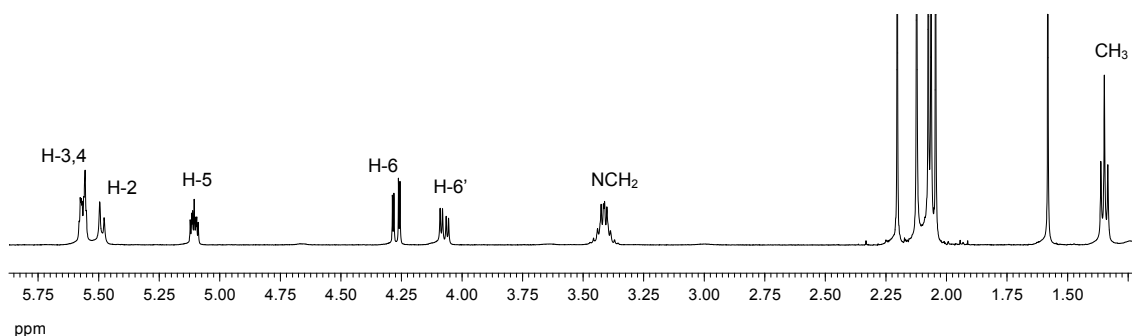


Figura 3.10.4. Espectro de ^1H -RMN de **1090** en CDCl_3 .

La presencia de una señal a ~ 115 ppm pone de manifiesto la presencia de la agrupación $\text{C}\equiv\text{N}$.³⁰

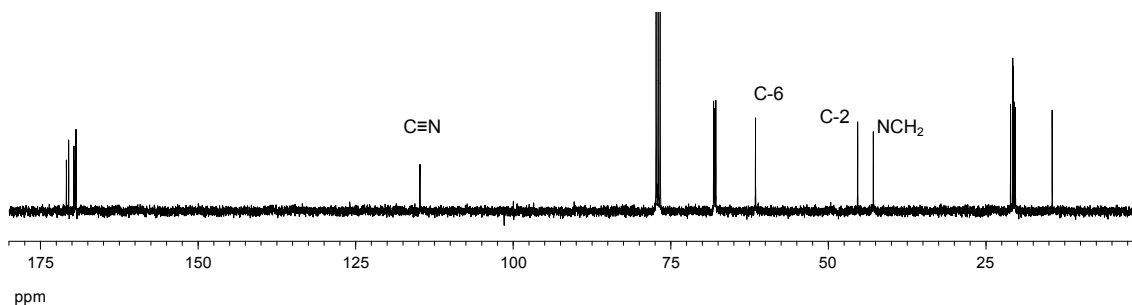
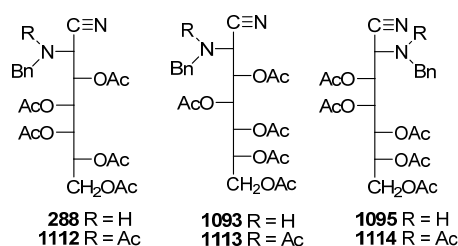


Figura 3.10.5. Espectro de ^{13}C -RMN de **1090** en CDCl_3 .

3.10. Elucidación estructural de per-O-acil aldonoaminonitrilos

Peracetil bencilaminonitrilos.

Es importante destacar que las estructuras **288**, **1093** y **1095**, descritas en la literatura² para los acetilderivados de **1075**, **1108** y **1109**, no se pueden distinguir de **1112-1114** a través de sus análisis elementales, ya que estos son prácticamente coincidentes ($C_{24}H_{30}N_2O_{10}$, C, 56.90; H, 5.97; N, 5.53 versus $C_{26}H_{32}N_2O_{11}$, C, 56.93; H, 5.88; N, 5.11). Probablemente este es uno de los motivos responsable de que las estructuras **288**, **1093** y **1095**, asignadas en la literatura, sean erróneas.



Los parámetros estéricos (de Taft o de Charton), electrónicos y conformacionales³¹ de los distintos sustituyentes portados por el nitrógeno en C-2 de los aminonitrilos descritos se recogen en la Tabla 3.10.4. El parámetro A para un sustituyente X viene dado por $A_x = -\Delta G_x^\circ$, donde ΔG_x° mide la variación de la energía libre en el equilibrio axial \rightleftharpoons ecuatorial para el ciclohexano portando el sustituyente X. Si se analizan todos estos parámetros se observa que no existe un motivo claro que justifique que el nitrógeno de **1075**, **1108** y **1109** no se acetile. Los parámetros estéricos del grupo bencilo son similares a los del grupo *n*-propilo; por lo que no debe estar impedida la acetilación del nitrógeno. Tampoco el valor de σ^* explica este comportamiento, pues aunque el grupo bencilo es un atractor de electrones ($\sigma^* = 0.22$) es menor que el del átomo de hidrógeno ($\sigma^* = 0.49$), que sí permite la acetilación.

Tabla 3.10.4. Parámetros estéricos, electrónicos y conformacionales de los sustituyentes del átomo de nitrógeno.^a

	H	Me	Et	ⁿ Pr	ⁱ Pr	^t Bu	Bn	Ph
Es ^b	1.24	0.00	-0.07	-0.36	-0.47	-1.54	-0.38	-2.55
u ^c	0.00	0.52	0.56	0.68	0.76	1.24	0.70	2.15
σ^*	0.49	0.00	-0.10	-0.12	-0.19	-0.30	0.22	0.60
A ^d	0.0	1.70	1.75		2.15	>4.5		3.0

^a Valores tomados de la referencia 31; ^b Parámetro estérico de Taft; ^c Parámetro estérico de Charton.

Para distinguir entre ambos tipos de estructura llevamos a cabo la determinación del peso molecular de **1112** (548.2006 u.m.a., para $C_{26}H_{32}N_2O_{11}$), que se realizó registrando el espectro de masas de alta resolución mediante ionización química (Figura 3.10.6), ya que en los espectros de masas de impacto electrónico el pico molecular no suele aparecer. Se detectaron los picos $[M+H]^+$ (549.2069 u.m.a.) y $[M+NH_4]^+$ (566.2330 u.m.a.), que confirman la presencia del grupo acetamido.

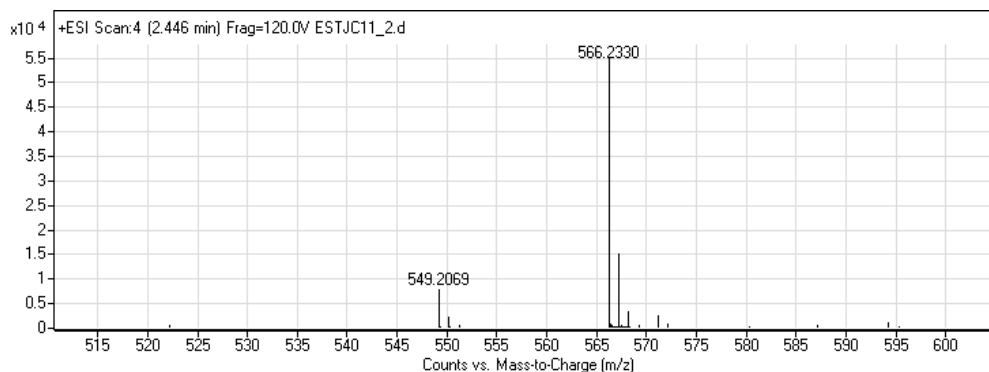


Figura 3.10.6. Espectro de masas (ionización química) de 1112.

En los espectros de FT-IR de **1112** y **1113** se observan dos señales carbonílicas, la de los grupos acetato a $\sim 1750\text{ cm}^{-1}$ y la correspondiente a la agrupación de amida a $\sim 1670\text{ cm}^{-1}$. La absorción del grupo $\text{C}\equiv\text{N}$ es casi inexistente e incluso en el espectro Raman es débil, apareciendo a $\sim 2250\text{ cm}^{-1}$ (Figura 3.10.7).

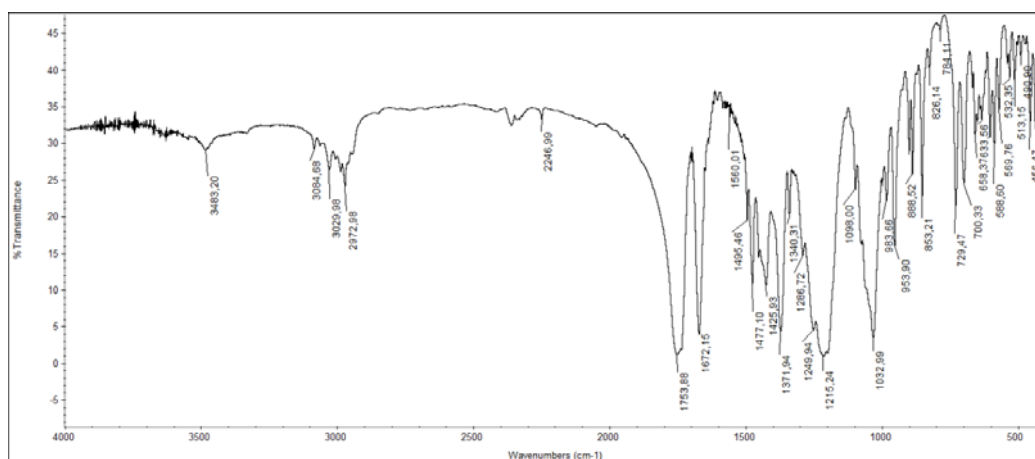


Figura 3.10.7. Espectro FT-IR de 1112.

También los espectros de ^1H y ^{13}C -NMR confirman la estructura de amida de **1112** (Figuras 3.10.8 y 3.10.9); por un lado la ausencia de una señal atribuible a un grupo NH y por otro la integración de señales muestran, además de la presencia de los cinco grupos acetato, la de un grupo acetamido.

3.10. Elucidación estructural de *per*-O-acil aldonoaminonitrilos

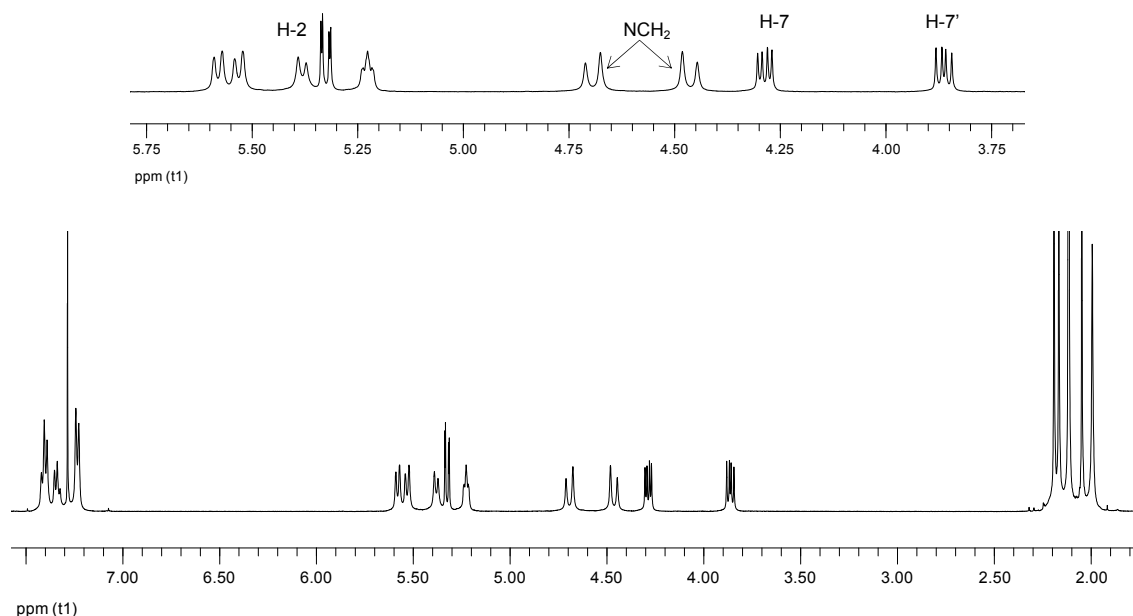


Figura 3.10.8. Espectro de ^1H -RMN de **1112** y ampliación (arriba).

Los protones metilénicos del grupo bencilo son diastereotópicos y aparecen cada uno como un doblete, con una diferencia de desplazamiento químico de 0.23 ppm.

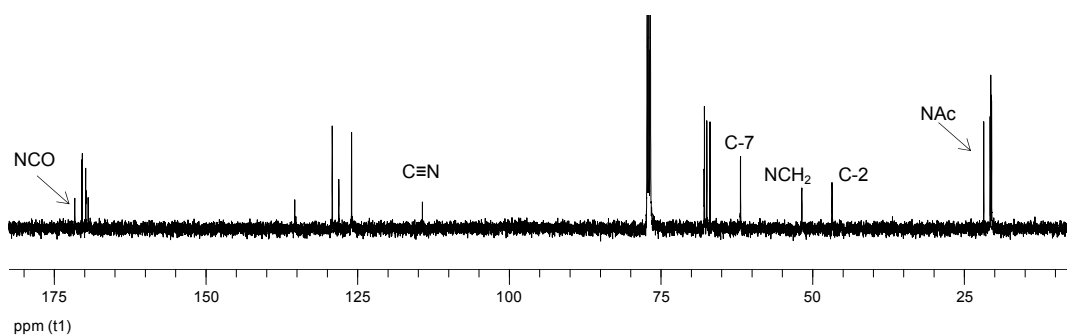


Figura 3.10.9. Espectro de ^{13}C -RMN de **1112**.

El espectro de protones de **1113** es algo más complejo que el de **1112**, presentando el doble de señales (Figuras 3.10.10 y 3.10.11). Esta duplicidad no es consecuencia de la presencia del nitrilo epímero en C-2, de configuración *D*-glicero-*L*-mano, ya que para su síntesis se partió de una muestra pura de **1108**. Inicialmente pensamos que podía tratarse de una mezcla de dos nitrilos acetilados: uno acilado en el nitrógeno y el otro no. Sin embargo, obtuvimos una y otra vez el mismo resultado cuando repetimos la acetilación a diferentes temperaturas o realizamos la acetilación en presencia de acetato sódico o utilizando la 4-dimetilaminopiridina, conocida como un eficiente catalizador nucleofílico en la acetilación de posiciones estéricamente impedidas.³²

Finalmente concluimos que lo que se observa en los espectros de RMN es una mezcla de rotámeros en el enlace de amida. No obstante, las características generales de sus espectros son similares a las de los espectros de **1112**.

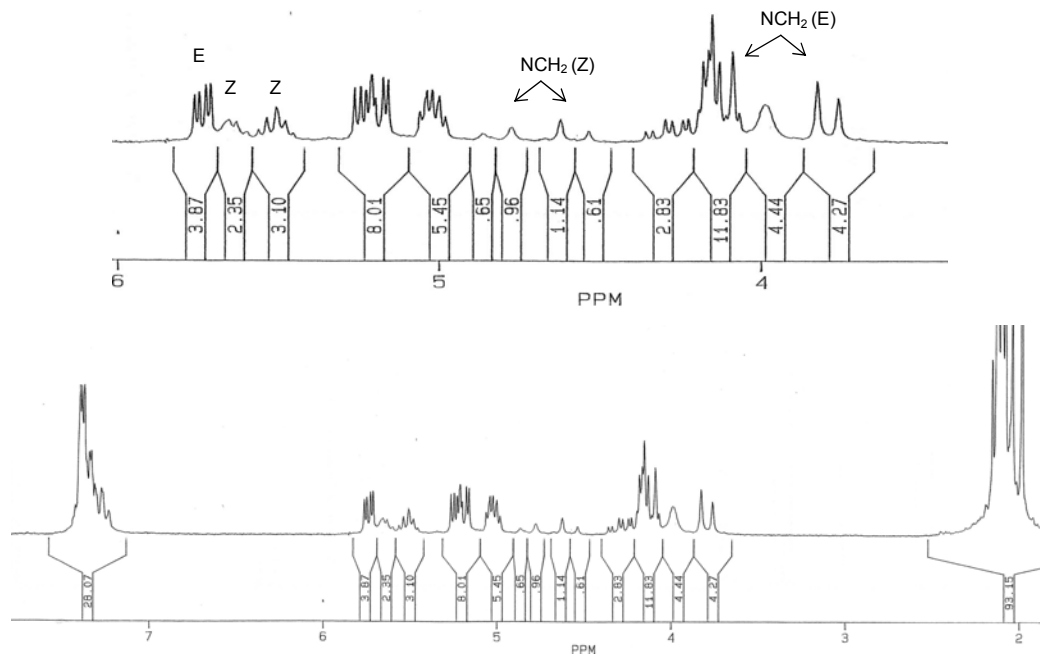
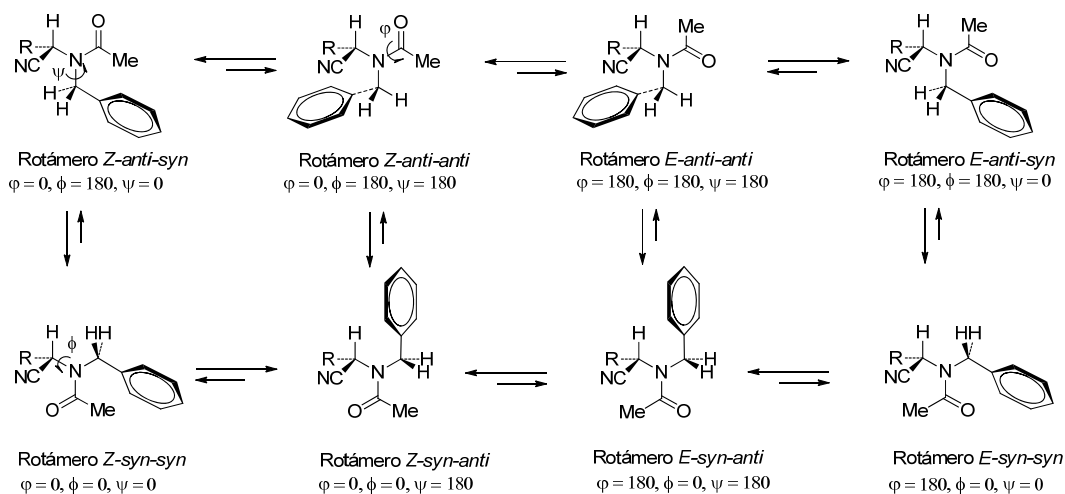


Figura 3.10.10. Espectro de ^1H -RMN de **1113** y ampliación (arriba).

La estequímica de la agrupación de amida de **1112** en estado sólido es *Z-syn* (ver más adelante el apartado de difracción de rayos X), pero el desplazamiento químico de H-2 indica que el rotámero más estable en disolución debe ser el *Z-anti*,^{33a} ya que es la disposición que genera menos impedimentos estéricos, siendo el único que se detecta en los espectros de ^1H y ^{13}C -RMN. En el Esquema 3.10.6 se muestran los posibles rotámeros del sistema de acetamida terciaria.³³



Esquema 3.10.6. Rotámeros *E/Z* del grupo acetamido.

3.10. Elucidación estructural de per-O-acil aldonoaminonitrilos

En cambio, en disolución **1113** no sólo muestra señales similares a las que presenta **1112**, identificables con la conformación *Z-anti* (**1113Z**), sino que se observa otro conjunto de señales que deben corresponder al conformero *E-syn* (**1113E**) (Tabla 3.10.3). En esta conformación el protón H-2 sufre un fuerte apantallamiento con respecto al desplazamiento químico que muestra en la conformación *Z-anti* ($\Delta\delta_{H-2} = \delta_{H-2}^Z - \delta_{H-2}^E \sim 1.6$ ppm), ya que no sólo desaparece el desapantallamiento causado por el C=O de amida sino que H-2 se dispone en la zona de apantallamiento del anillo aromático del grupo bencilo (*E-syn-anti*). Este comportamiento ya había sido descrito en amidas terciarias en las que los desplazamientos químicos del protón del carbono que soporta la función amida en la orientación *Z-anti* resuenan hasta 1.4 ppm a campo más bajo que en una conformación *E*.³³

La existencia de rotación restringida se pone de manifiesto en el aspecto de las señales de los carbonos C-2 y CH₂ del grupo bencilo del conformero *Z-anti*, que aparecen pequeñas y ensanchadas (Figura 3.10.11).

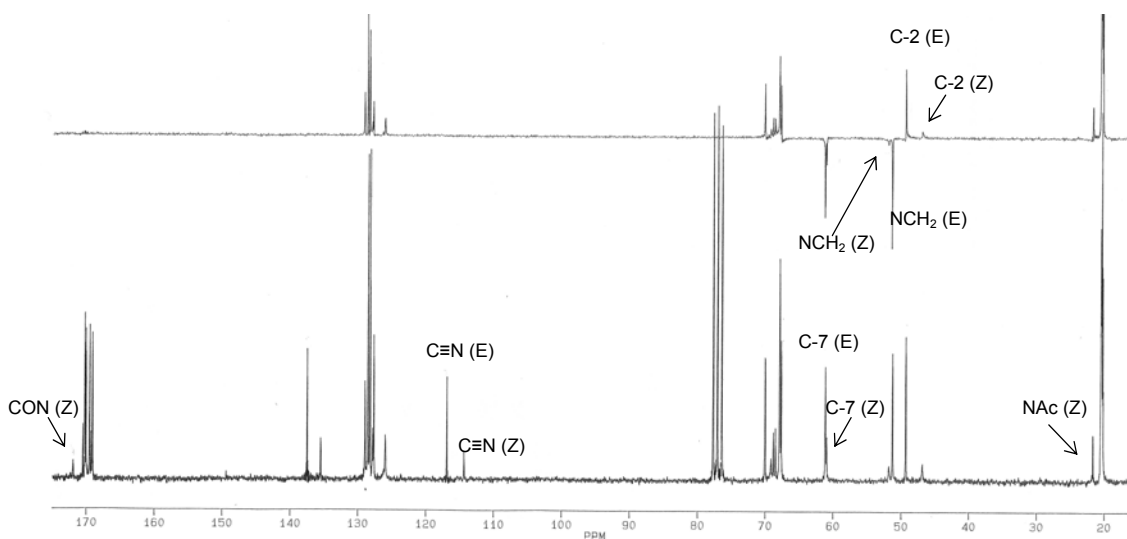
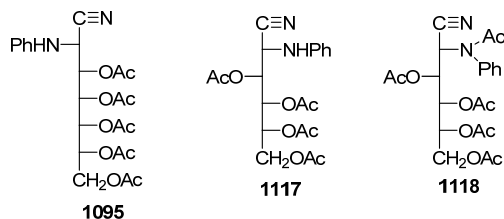


Figura 3.10.11. Espectros de ¹³C-RMN (abajo) y DEPT (arriba) de **1113**.

Peracetil fenilaminonitrilos.

Tanto el parámetro estérico como el electrónico del grupo fenilo (Tabla 3.10.1) explican que dicho grupo inhiba la acetilación del átomo de nitrógeno, pudiéndose obtener **1095**^{16g} y **1117**. Para conseguir la acetilación del grupo fenilamino y obtener **1118** se deben utilizar condiciones más drásticas.



La presencia de una aguda absorción a $\sim 3350\text{ cm}^{-1}$, atribuible a la vibración de tensión del NH, y la ausencia de la banda de amida a $\sim 1660\text{ cm}^{-1}$, tanto en **1095** como en **1117**, confirman que el grupo fenilamino no se ha acetilado en las condiciones indicadas. En cambio, en el espectro de **1118** ha desaparecido la absorción del NH y muestra la del carbonilo de amida terciaria a 1674 cm^{-1} . Los espectros de ambos compuestos pueden observarse en la Figura 3.10.12. Llama la atención la prácticamente ausente absorción del grupo $\text{C}\equiv\text{N}$ en la zona de 2200 cm^{-1} .

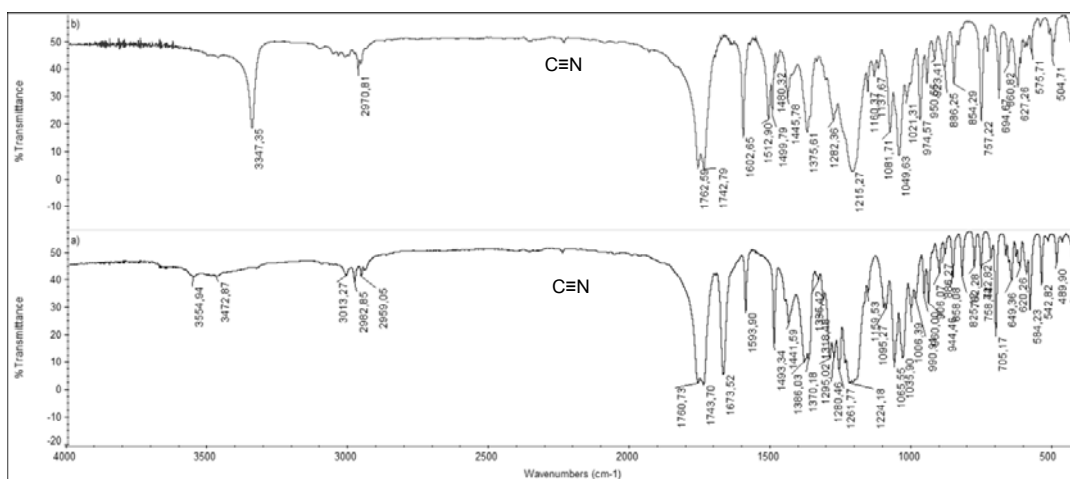


Figura 3.10.12. Espectros FT-IR de **1117** (arriba) y de **1118** (abajo).

La ausencia o presencia de acetilación en el átomo de nitrógeno se puso de manifiesto en la determinación de sus pesos moleculares por espectrometría de masas. Así, **1117** mostró el pico $[\text{M}+\text{H}]^+$ a 421.1600 u.m.a. , que se corresponde con un peso molecular de 420.1533 u.m.a. para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8$ (Figura 3.10.13).

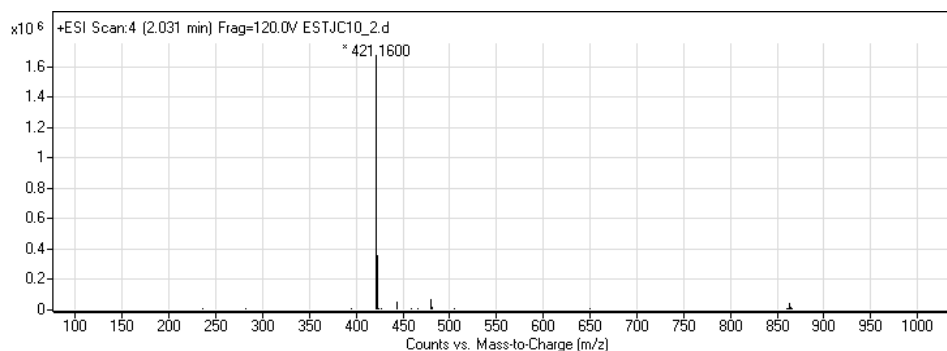


Figura 3.10.13. Espectro de masas (ionización química) de **1117**.

3.10. Elucidación estructural de per-O-acil aldonoaminonitrilos

Sin embargo, **1118** (462.1638 u.m.a. para $C_{22}H_{26}N_2O_9$) mostró un pico $[M+H]^+$ a 463.1709 u.m.a; con una diferencia de 42 u.m.a. con respecto al de **1117**, correspondiente a la presencia del grupo acetilo sobre el nitrógeno (Figura 3.10.14).

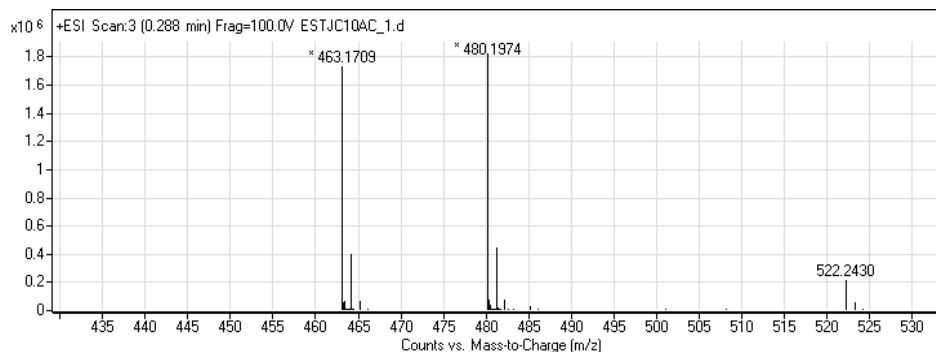


Figura 3.10.14. Espectro de masas (ionización química) de **1118**.

El espectro de 1H -RMN de **1117** muestra sólo cuatro acetatos y la señal del NH aparece como un doblete a 4.59 ppm, que desaparece al intercambiar con D_2O . La gran constante de acoplamiento que muestra con H-2 ($J_{NH,2}$ 11.0 Hz) indica que ambos protones adoptan una disposición relativa antiperiplana. En el espectro de **1118** ha desaparecido la señal del NH y se observan cinco grupos acetilo (Figura 3.10.15).

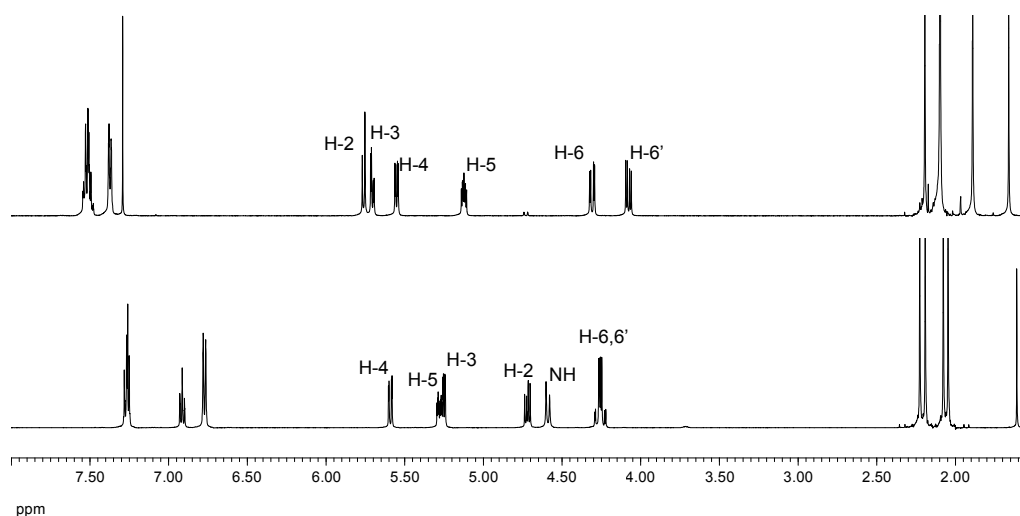


Figura 3.10.15. Espectros de 1H -RMN de **1117** (abajo) y **1118** (arriba).

La acetilación del nitrógeno desplaza la señal de H-2 desde 4.71 ppm hasta 5.72 ppm; este desapantallamiento de ~ 1 ppm es consecuencia de la disposición estereoquímica Z que adopta el grupo acetamido, cuyo carbonilo se coloca paralelo al enlace C2-H desapantallándolo.

En los espectros de ^{13}C -RMN de **1095**, **1117** y **1118** se observan claramente las señales del grupo nitrilo a ~ 115 ppm y en el de **1118** la señal del carbono metílico del grupo acetamido a ~ 22.55 ppm (Figura 3.10.16).

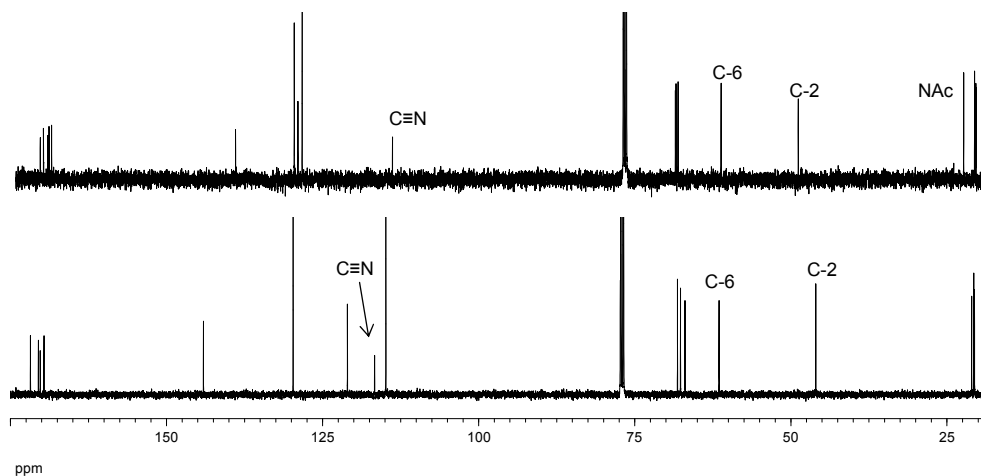


Figura 3.10.16. Espectros de ^{13}C -RMN de **1117** (abajo) y **1118** (arriba).

Peracetil aminonitrilos.

Los pesos moleculares determinados de **1120**¹⁹ y **1122** se corresponden con sus estructuras respectivas. Así, por ejemplo, **1120** mostró el pico $[\text{M}+\text{H}]^+$ a 387.1406 u.m.a., acorde con un peso molecular de 386.1325 u.m.a. para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_9$ (Figura 3.10.17).

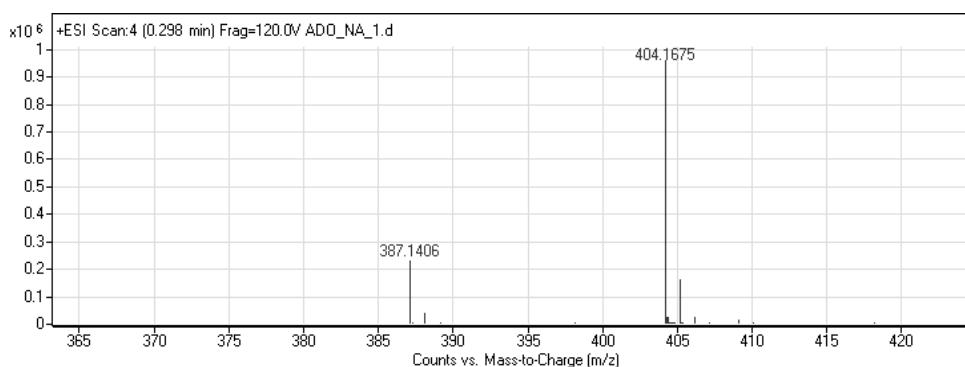
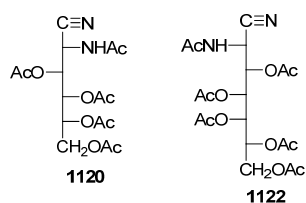


Figura 3.10.17. Espectro de masas (ionización química) de **1120**.

La agrupación de amida secundaria de **1120** y **1122** presenta en el espectro de IR una absorción del grupo NH a 3237 cm^{-1} y la primera y segunda bandas de amida a 1645 y 1541

3.10. Elucidación estructural de per-O-acil aldonoaminonitrilos

cm^{-1} , respectivamente. La vibración de tensión del grupo $\text{C}\equiv\text{N}$ que se forma en la deshidratación de la oxima apenas es visible a $\sim 2243 \text{ cm}^{-1}$; sin embargo, es moderadamente intensa en el espectro Raman, apareciendo también a 2243 cm^{-1} (Fig. 3.10.18).

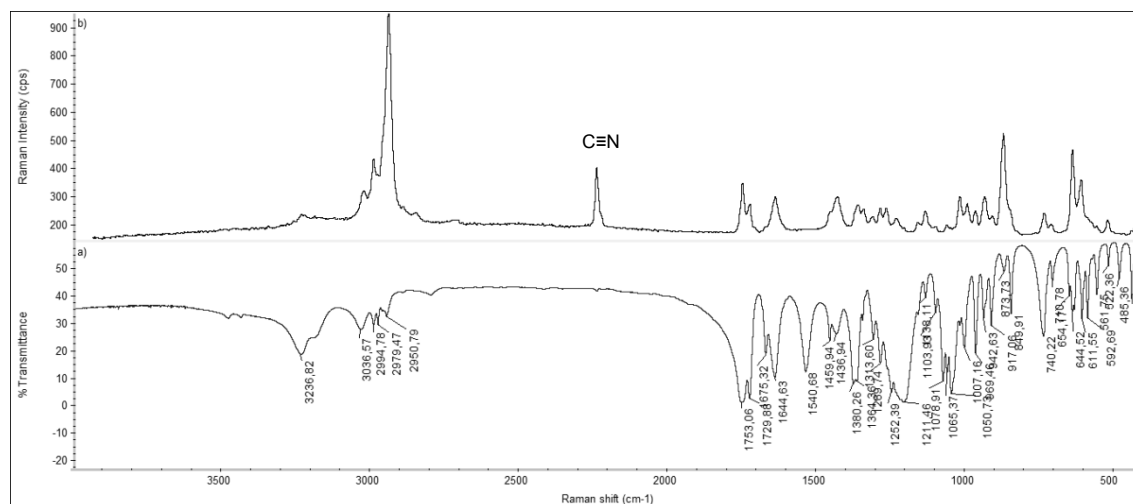


Figura 3.10.18. Espectro FT-IR (abajo) y Raman (arriba) de **1120**.

Los espectro de protones confirman las estructuras de **1120** y **1122**; así, puede observarse la señal del protón del NH como un doblete a $\sim 6.7 \text{ ppm}$ (Figura 3.10.19).

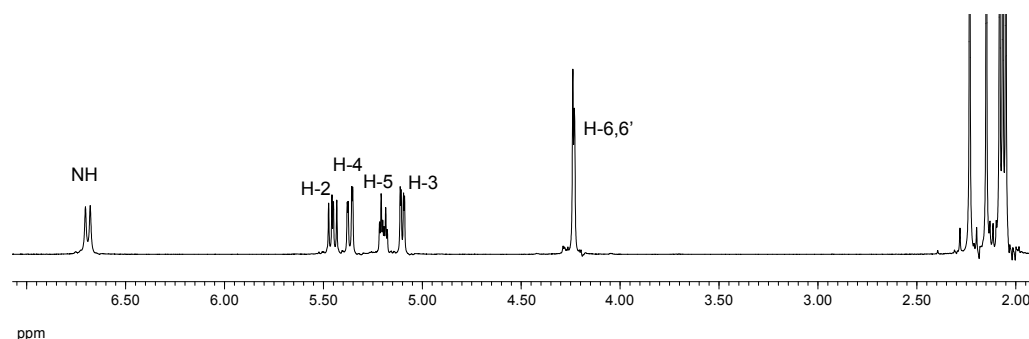


Figura 3.10.19. Espectro de ^1H -RMN de **1120**.

En el espectro de ^{13}C -RMN podemos destacar las señales de los carbonos del grupo acetamido; por ejemplo, en el caso de **1120** estas aparecen, claramente distinguibles de las procedentes de los grupos acetato, a $\sim 172 \text{ ppm}$ y a $\sim 22.92 \text{ ppm}$. Como era de esperar el grupo $\text{C}\equiv\text{N}$ se muestra a $\sim 116 \text{ ppm}$.

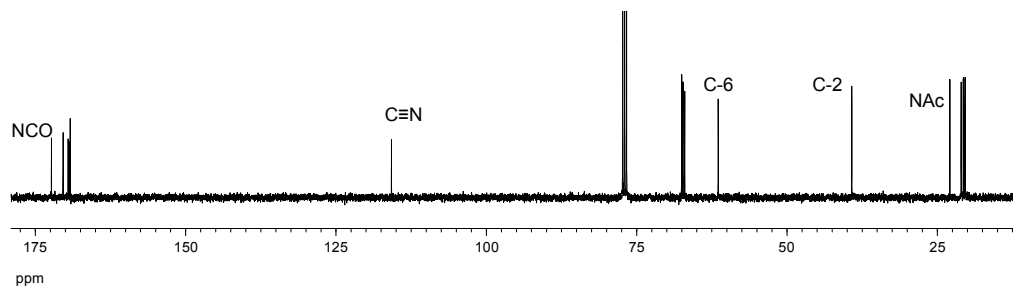
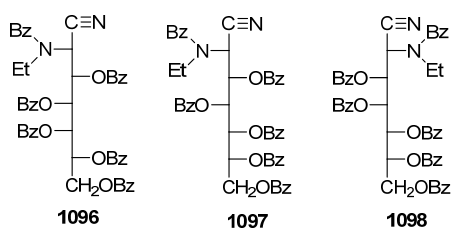


Figura 3.10.20. Espectro de ^{13}C -RMN de 1120.

Perbenzoilencilaminonitrilos.

También resulta interesante precisar si el aumento del tamaño del agente acilante en las benzoilaciones puede impedir por efectos estéricos la acilación del nitrógeno en los alquilaminonitrilos. En consecuencia, hemos analizado las estructuras de **1096-1098**, para confirmar si, como se ha descrito,^{16b} están benzoilados en el átomo de nitrógeno.



La determinación del peso molecular demuestra que dicha benzoilación ha tenido lugar; así, por ejemplo, el espectro de masas de **1096** muestra el pico $[\text{M}+\text{H}]^+$ a 859.2833 u.m.a., que se corresponde con un peso molecular de 858.2789 u.m.a. para $\text{C}_{51}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_{11}$ (Figura 3.10.21).

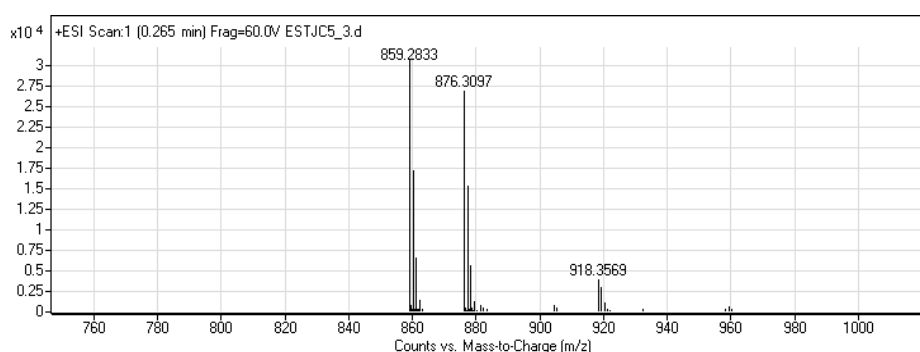


Figura 3.10.21. Espectro de masas (ionización química) de **1096**.

Los espectros de FT-IR de **1096** y **1098** muestran la presencia de la absorción del grupo benzamido a $\sim 1660\text{ cm}^{-1}$, lo que unido a la ausencia de absorciones por encima de 3100 cm^{-1} , que pudieran atribuirse a un grupo NH, demuestra de forma inequívoca la benzoilación del nitrógeno (Figura 3.10.22 y 3.10.23).

3.10. Elucidación estructural de per-O-acil aldonoaminonitrilos

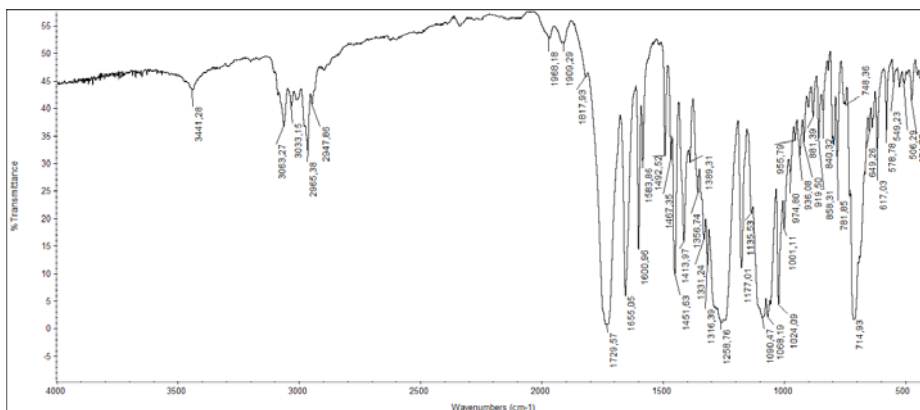


Figura 3.10.22. Espectro FT-IR de **1096**.

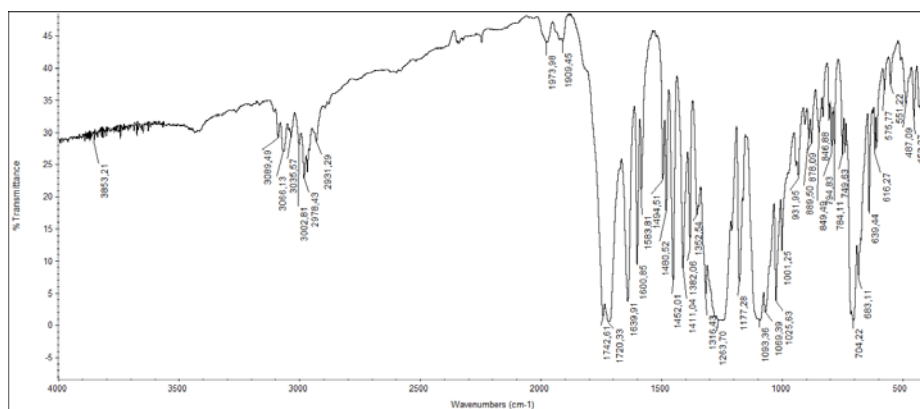


Figura 3.10.23. Espectro FT-IR de **1098**.

El espectro de ^1H -RMN de **1096** registrado a 27 °C, tanto en Cl_3CD , acetona- d_6 o benceno- d_6 , muestra muy ensanchadas y sin resolución algunas de las señales correspondientes a los protones de la cadena, indicando que existe una rotación restringida del enlace de amida (Figura 3.10.24).

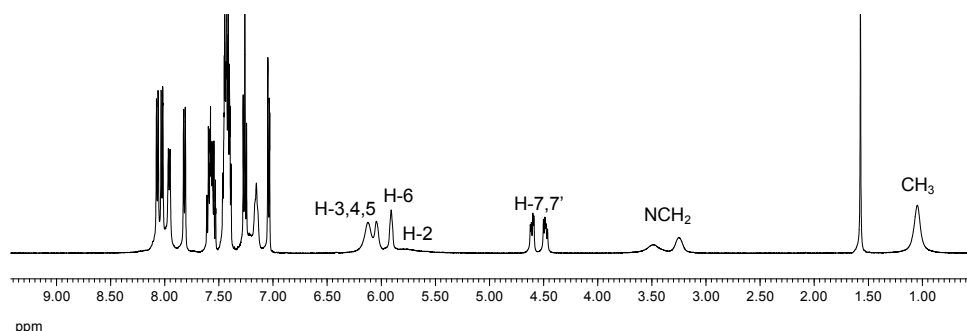


Figura 3.10.24. Espectro de ^1H -RMN de **1096** en acetona- d_6 a temperatura ambiente.

Lo mismo se observa al registrar el espectro de ^1H -RMN de su isómero **1098**, de configuración D-glicero-D-galacto (Figura 3.10.25).

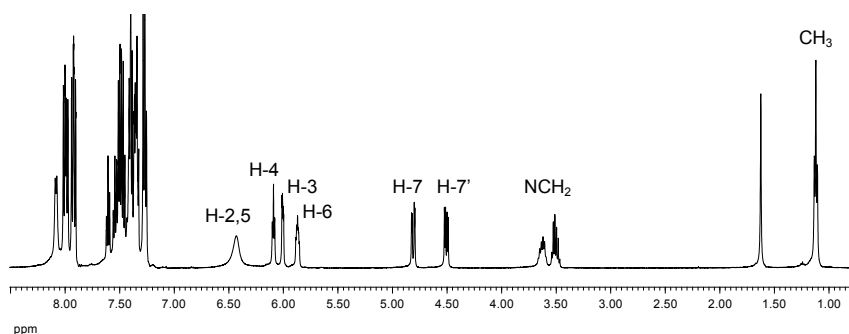


Figura 3.10.25. Espectro de ^1H -RMN de **1098** en CDCl_3 a temperatura ambiente.

Esta rotación restringida afecta también a señales del espectro de ^{13}C -RMN, no apreciándose las señales correspondientes a los carbonos del grupo etilo. La detección mejoró cuando se triplicó el tiempo entre pulsos para permitir una mayor relajación de los núcleos. Aún así las señales siguieron siendo muy débiles (Figuras 3.10.26 y 3.10.27).

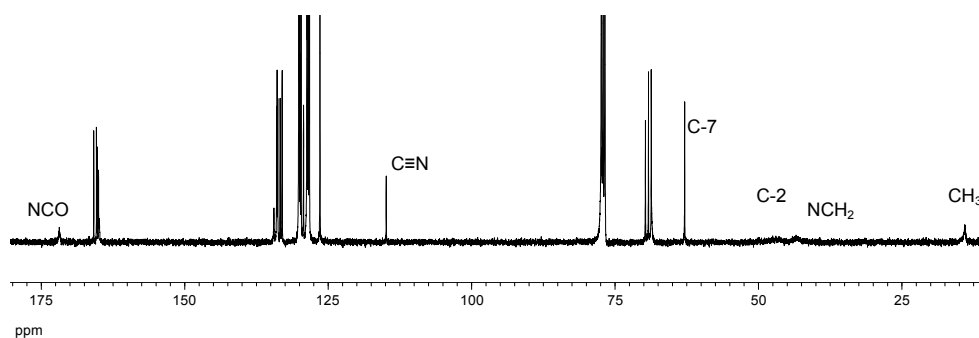


Figura 3.10.26. Espectro de ^{13}C -RMN de **1096** en acetona- d_6 a temperatura ambiente.

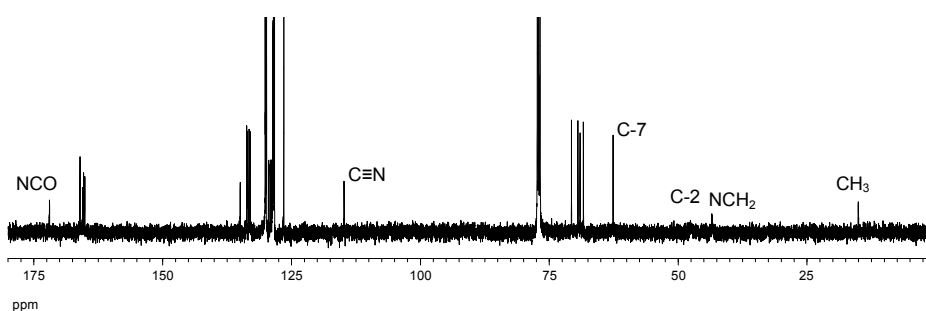


Figura 3.10.27. Espectro de ^{13}C -RMN de **1098** en CDCl_3 a temperatura ambiente.

Al registrar los espectros de ^1H -RMN de **1096** a temperatura superior a la ambiental las señales se agudizan y aumentan su resolución y al bajar la temperatura a $-50\text{ }^\circ\text{C}$ se resuelven en dos sets de señales (Figura 3.10.28). A esta temperatura la proporción del rotámero minoritario en CDCl_3 , calculada por integración de señales, es del 23%.

3.10. Elucidación estructural de per-O-acil aldonoaminonitrilos

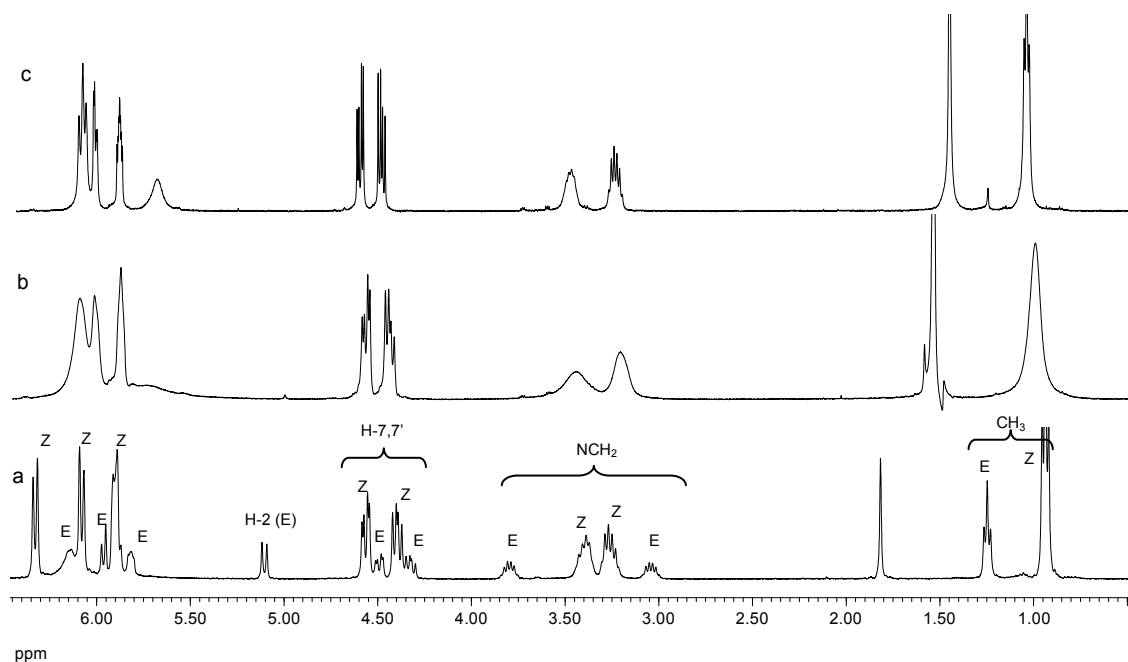
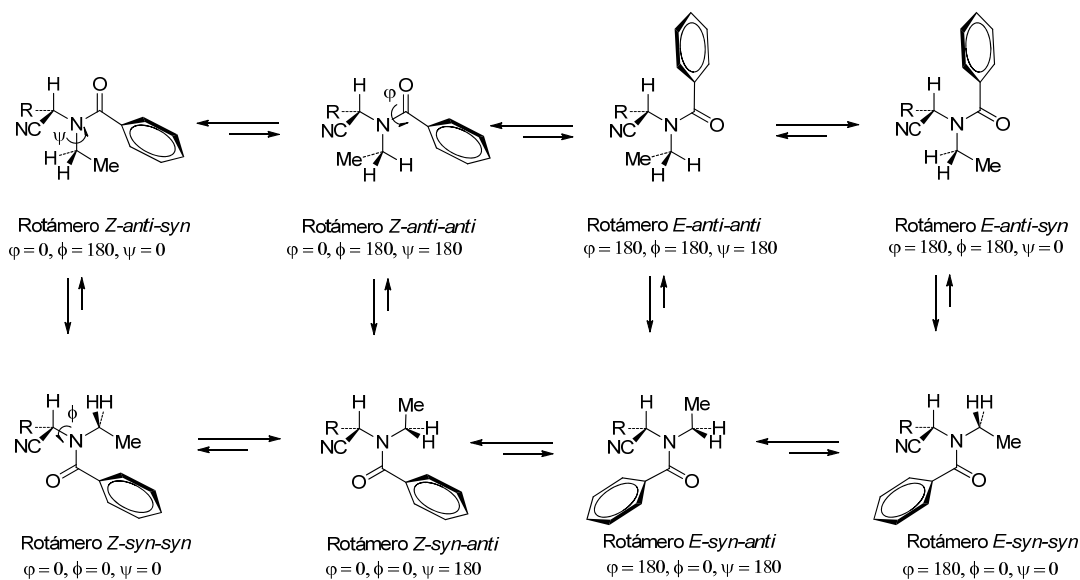


Figura 3.10.28. Espectros de ^1H NMR de **1096** en Cl_3CD : a) 240 K; b) 300 K; c) 327 K.

Los protones metilénicos del grupo etilo son diastereotópicos. Es interesante destacar que es el rotámero minoritario el que muestra una mayor diferencia entre los desplazamientos químicos de ambos protones (0.76 ppm *versus* 0.11 ppm). Estas diferencias y la aparición de una señal doblete a 5.11 ppm, atribuida a H-2, pueden utilizarse para asignar la esteoquímica de cada rotámero. En el Esquema 3.10.7 se muestra sus disposiciones geométricas.



Esquema 3.10.7. Rotámeros E/Z del grupo benzamido.

El rotámero más estable en disolución es el Z-anti, al igual que ocurre en estado sólido para **1092** y **1120** (ver más adelante). En esta conformación el carbonilo de amida se dispone

con el enlace C=O paralelo al enlace C2-H2. Sin embargo, cuando adopta la estereoquímica *E* el enlace paralelo a C=O es el de uno de los hidrógenos del metileno del grupo etilo, provocando que los desplazamientos químicos de los dos hidrógenos metilénicos sea muy distinto (Figura 3.10.29) y sufriendo H-2 un fuerte apantallamiento de ~ 0.77 ppm, que lo desplaza hasta 5.11 ppm.

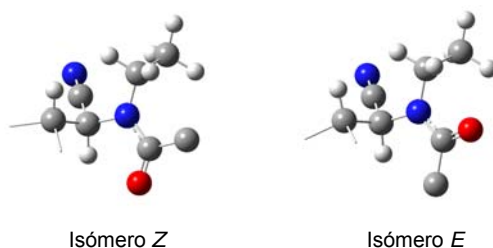


Figura 3.10.29. Distribución espacial de los isómeros *Z* y *E*.

Este comportamiento ya había sido descrito en amidas secundarias, -CONHCHR-, en las que los desplazamientos químicos de los protones N-CHR situados *anti* al protón NH en la orientación *Z-anti* resuenan siempre ~ 0.8 ppm a campo más bajo que un protón localizado en una disposición *E*.³³

En los experimentos de temperatura variable, el benzoilado **1098**, de configuración D-*glicero*-D-*galacto*, muestra un comportamiento aparentemente más simple con la temperatura (Figura 3.10.30).

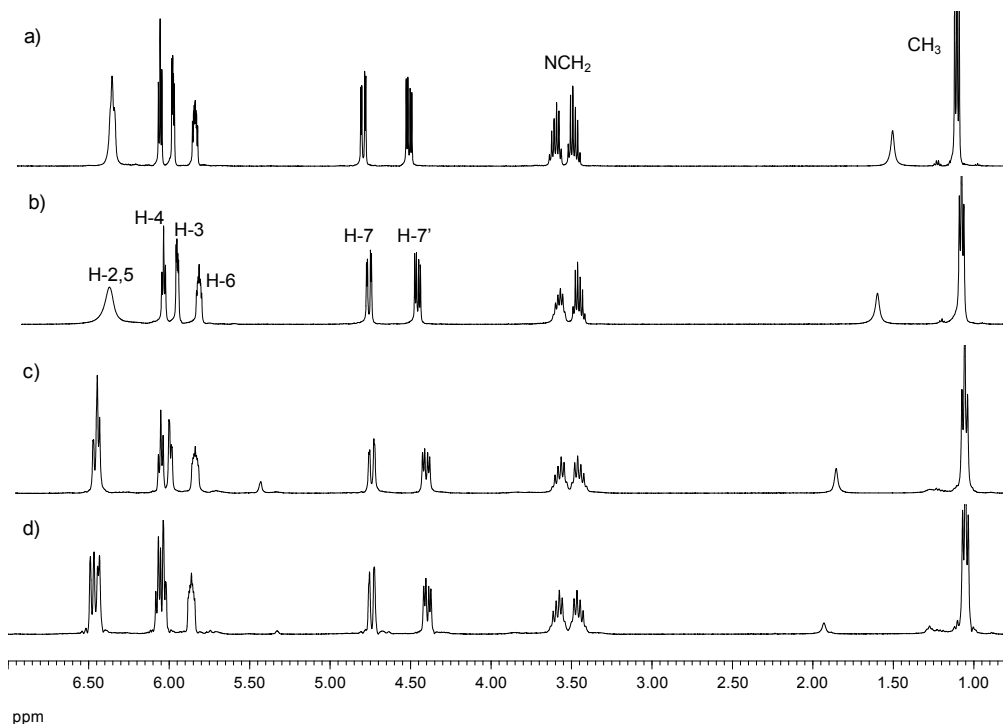


Figura 3.10.30. Espectros de ^1H NMR de **1098** en Cl_3CD : a) 330 K; b) 300 K; c) 256 K; d) 235 K.

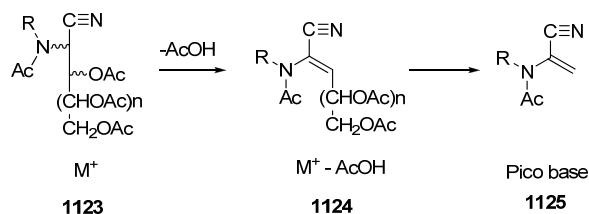
3.10. Elucidación estructural de per-O-acil aldonoaminonitrilos

Tanto al subir como al bajar la temperatura las señales se definen mejor. A baja temperatura no se observa la aparición de múltiples señales de un rotámero minoritario, como ocurría con **1096**; aunque a 256 K se aprecia una señal pequeña a ~5.35 ppm, que podría pertenecer al protón H-2 de dicho rotámero; sin embargo, no se observa desdoblamiento en las señales de los protones metilénicos del grupo etilo.

Espectrometría de masas de impacto electrónico.

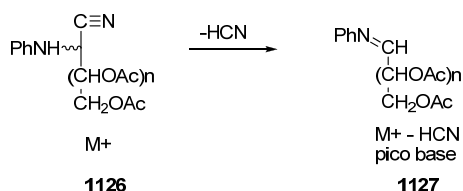
Los espectros de masas con ionización por impacto electrónico pueden ofrecer una gran cantidad de información acerca de la estructura de los peracil aminonitrilos, que se suele perder cuando los espectros de masas se registran con ionización química. Por eso, hemos registrado los espectros de impacto electrónico de algunos de los compuestos estudiados anteriormente y realizado un estudio de sus patrones de fragmentación. Los resultados generales se recogen a continuación.

En los espectros de masas de los per-O-acetil-2-alkilacetamido-2-desoxialdononitrilos el ión M^+ (**1123**) no aparece o si lo hace es muy débil; el siguiente pico que aparece siempre corresponde a la pérdida de una molécula de ácido acético (**1124**), $M^+ - \text{AcOH}$, que después se fragmenta produciendo una señal que se corresponde con el 2-alkilacetamidonitrilo α,β -insaturado **1125** y que suele ser el pico base (Esquema 3.10.8).



Esquema 3.10.8

Si el nitrógeno no está acilado se observa el pico molecular (**1126**) y la pérdida de ácido cianhídrico (m/e 27) suele conducir al pico base (**1127**) (Esquema 3.10.9).



Esquema 3.10.9

Además, se registran pérdidas sucesivas de ácido acético (m/e 60), radical acetato (m/e 59), ceteno (m/e 42) y anhídrido acético (m/e 102), típicas en per-O-acetil aldonoaminonitrilos.³⁴

Difracción de rayos-X.

Para confirmar las conclusiones alcanzadas en los apartados anteriores se determinó de forma inequívoca la estructura de algunas de las sustancias preparadas (**1092**, **1112**, **1117** y **1120**) por difracción de rayos X de monocristal. Además, un segundo objetivo era confirmar la estereoquímica en C-2 asignada a los aminonitrilos de partida. En los trabajos originales la configuración de C-2 de estos compuestos fue propuesta en función del signo de su poder rotatorio, estando de acuerdo con reglas generalizadas enunciadas para otros compuestos acíclicos, como nitrilos de monosacáridos, amidas, hidrazidas y (alditol-1-il)-heterociclos.³⁵ Estas reglas establecen que el signo del poder rotatorio viene definido por la estereoquímica en C-2, siendo positivo para una configuración D en C-2 y negativo para una configuración L. Una revisión de la literatura demuestra la generalización de esas reglas para los 2-aminonitrilos de monosacáridos.^{16,18,21a,22,36,37}

La estructura determinada por difracción de rayos X para **1092** muestra que la estereoquímica en C-2 es *R* (Figura 3.10.31), confirmando que también lo es la del C-2 del aminonitrilo de partida **1107**, así como la configuración D-*glicero*-L-*gluco* que le fue asignada con anterioridad.^{16b}

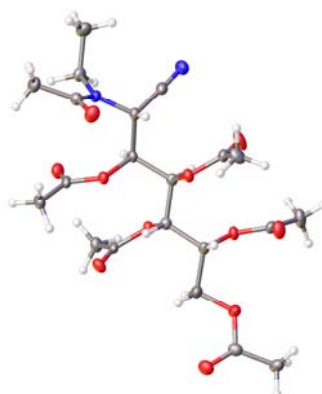
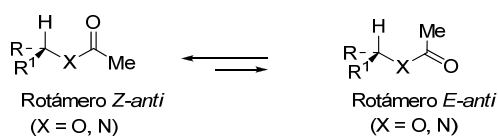


Figura 3.10.31. Estructura de difracción de rayos X de **1092** a 120 K. Elipsoides térmicos dibujados al 50% de probabilidad.

La estereoquímica de la agrupación de amida en estado sólido es *Z-anti*. También los grupos acetato adoptan la misma estereoquímica alrededor del enlace sencillo C-O; es decir, ambas agrupaciones se disponen con el enlace C=O aproximadamente paralelo al enlace C-H del carbono que lo porta, ya que en esta disposición se minimizan los efectos estéricos (Esquema 3.10.10).



Esquema 3.10.10

3.10. Elucidación estructural de per-O-acil aldonoaminonitrilos

En la Tabla 3.10.5 se recogen algunos datos geométricos de **1092** en la celdilla unidad del cristal y se comparan con los calculados en el vacío y en presencia del disolvente cloroformo (sobre los cálculos teóricos ver el próximo apartado). También se han calculado en estado sólido utilizando los datos experimentales extraídos del análisis de rayos X.

Tabla 3.10.5. Parámetros geométricos experimentales y calculados de **1092**.

		Experim. ^a	Vacío ^b	CHCl ₃ ^{b,c}	Sólido ^{b,d}	
Distancias ^e	C≡N	1.151	1.148	1.148	1.148	
	H2 C2 C3 H3	184.78	171.87	174.93	176.89	
	H3 C3 C4 H4	47.57	47.046	49.46	51.47	
	H4 C4 C5 H5	181.08	179.62	177.10	177.92	
	H5 C5 C6 H6	302.17	308.77	306.44	312.33	
	H6 C6 C7 H7	56.22	77.60	74.47	69.85	
	H6 C6 C7 H7'	176.30	199.25	195.91	190.41	
	A. Diedro ^f	O C(N) C2 H2	342.36	345.66	348.00	345.88
		O C(O) C3 H3	347.62	344.86	347.10	344.78
		O C(O) C4 H4	8.35	358.98	354.29	6.28
O C(O) C5 H5		345.29	349.36	352.35	351.39	
O C(O) C6 H6		6.66	20.73	24.69	5.73	
O C(O) C7 H7		277.10	25.68	26.59	310.49	
O C(O) C7 H7'		24.81	138.52	138.85	59.30	

^a Rayos X a 120 K; ^b M06-2X/6-311G(d,p); ^c Método SMD; ^d Calculado con los datos de rayos X; ^e En Å; ^f En °.

La estructura determinada por difracción de rayos X para **1112** a 120 K se muestra en la Figura 3.10.32, confirmando de forma definitiva la acetilación del átomo de nitrógeno. También se comprueba que la estereoquímica en C-2 es *R*.

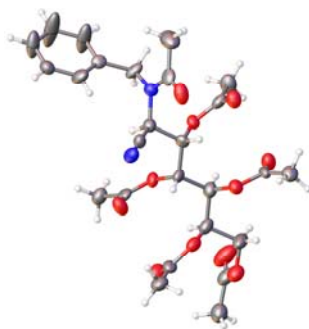


Figura 3.10.32. Estructura de difracción de rayos X de **1112** a 120 K. Elipsoides térmicos dibujados al 35% de probabilidad.

Al mismo tiempo, estos resultados confirman también una estereoquímica *R* para el C-2 del aminonitrilo de partida **1107**, asignación que estaba basada en el signo negativo de su poder rotatorio.²

La estereoquímica de la agrupación de amida es *Z-syn* (ver Esquema 3.10.6); es decir, en la conformación adoptada en la celda cristalina el grupo C=O de amida no se dispone paralelo al enlace C2-H, como hace en el caso de **1092**, sino que adopta una disposición antiparalela.

En la Tabla 3.10.6 se recogen algunos parámetros geométricos experimentales y calculados, tanto en el vacío como en cloroformo, de **1112** y en estado sólido utilizando los datos experimentales del análisis de rayos X.

Tabla 3.10.6. Parámetros geométricos experimentales y calculados de **1112**.

		Experim. ^a	Vacío ^b	CHCl ₃ ^{b,c}	Sólido ^{b,d}
Distancias ^e	C≡N	1.16	1.15	1.15	1.15
	O-H3	2.64	2.34	2.39	2.35
A. Diedro ^f	H2 C2 C3 H3	188.88	172.08	174.36	170.29
	H3 C3 C4 H4	55.42	51.00	51.54	48.44
	H4 C4 C5 H5	180.71	180.49	180.62	180.69
	H5 C5 C6 H6	306.37	309.84	309.13	303.13
	H6 C6 C7 H7	62.97	69.22	67.18	64.70
	H6 C6 C7 H7'	181.68	189.80	188.28	186.57
	O C(N) C2 H2	160.88	170.14	167.70	169.52
	O C(O) C3 H3	350.48	344.94	346.15	346.13
	O C(O) C4 H4	9.65	0.80	1.56	354.39
	O C(O) C5 H5	350.52	348.74	350.69	348.55
	O C(O) C6 H6	17.88	8.73	9.28	22.89
O C(O) C7 H7	224.10	306.75	305.72	203.37	
O C(O) C7 H7'	333.02	55.60	55.07	321.91	

^a Rayos X a 120 K; ^b M06-2X/6-311G(d,p); ^c Método SMD; ^d Calculado con los datos de rayos X; ^e En Å; ^f En °.

En la Figura 3.10.33 se muestra la estructura de **1117**, determinada por difracción de rayos X a 120 K. Se confirma que no ha habido acetilación de la agrupación fenilamino. Probablemente debido tanto al efecto estérico creado por el voluminoso grupo fenilo, como por el descenso de nucleofilia del átomo de nitrógeno ($\sigma^*=0.60$) al deslocalizar su par de electrones en el anillo aromático (ver Tabla 3.10.4).

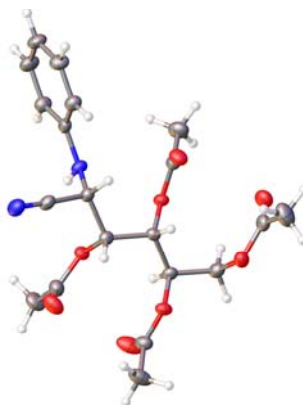


Figura 3.10.33. Estructura de difracción de rayos X de **1117**.

Además, se demuestra que la estereoquímica de C-2 es S, permitiendo una asignación inequívoca S al C-2 del nitrilo de partida **1116**. En la Tabla 3.10.7 se recogen datos geométricos de **1117**, tanto experimentales como calculados, existiendo una gran concordancia entre ellos.

3.10. Elucidación estructural de per-O-acil aldonoaminonitrilos

Tabla 3.10.7. Parámetros geométricos experimentales y calculados de **1117**.

		Experim. ^a	Vacio ^b	CHCl ₃ ^{b,c}	Sólido ^{b,d}
Distancias ^e	C≡N	1.139	1.148	1.148	1.148
	H2 C2 C3 H3	76.38	68.65	68.36	70.62
	H3 C3 C4 H4	309.63	301.92	302.275	308.06
	H4 C4 C5 H5	180.74	187.74	187.716	179.43
	H5 C5 C6 H6	295.71	291.05	290.322	286.47
	H5 C5 C6 H6'	54.48	171.24	170.367	47.67
A. Diedro ^f	O C(O) C2 H2	10.91	6.40	7.59	3.51
	O C(O) C3 H3	336.00	19.39	20.03	337.37
	O C(O) C4 H4	8.70	14.57	13.63	14.41
	O C(O) C5 H5	105.76	303.73	300.21	109.39
	O C(O) C5 H5'	0.61	52.38	49.06	1.97

^a Rayos X; ^b M06-2X/6-311G(d,p); ^c Método SMD; ^d Calculado con los datos de rayos X; ^e En Å; ^f En °.

La estructura determinada para **1120** se recoge en la Figura 3.10.34 y muestra la presencia de las agrupaciones de nitrilo, C≡N, y acetamido en C-2.

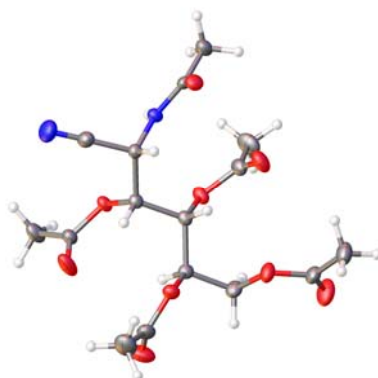
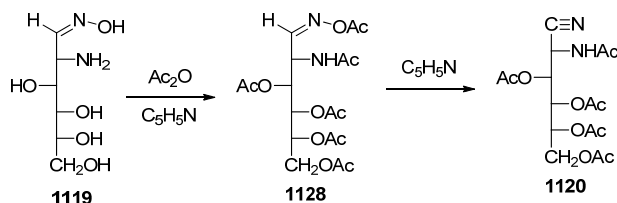


Figura 3.10.34. Estructura de difracción de rayos X de **1120** a 120 K.

Obviamente, la estereoquímica de C-2 es *S*, la misma que la que poseía la oxima de la D-glucosamina (**1119**) de la que procede, ya que esta no se afecta durante la reacción de eliminación que sufre la per-O-acetil oxima **1128** formada, y que conduce a la formación de la agrupación C≡N (Esquema 3.10.11).³⁸



Esquema 3.10.11

Por otro lado, el grupo acetamido adopta una estereoquímica *Z-anti*. En la Tabla 3.10.8 se recogen algunos parámetros geométricos experimentales y calculados de **1120**.

Tabla 3.10.8. Parámetros geométricos experimentales y calculados de 1120.

		Experim. ^a	Vacio ^b	CHCl ₃ ^{b,c}	Sólido ^{b,d}
Distancias ^e	C≡N	1.142	1.148	1.148	1.148
	H2 C2 C3 H3	56.45	79.95	77.22	70.92
	H3 C3 C4 H4	287.50	310.82	308.16	300.03
	H4 C4 C5 H5	177.39	182.17	184.71	176.26
	H5 C5 C6 H6	293.47	291.08	290.60	289.48
A. Diedro ^f	H5 C5 C6 H6'	53.04	170.54	170.21	50.72
	O C (N) C2 H2	344.36	1.25	5.61	327.79
	O C (O) C3 H3	348.69	3.98	6.30	345.81
	O C (O) C4 H4	358.07	21.84	21.02	342.10
	O C (O) C5 H5	36.98	15.75	14.87	36.53
	O C (O) C6 H6	64.30	309.11	302.39	108.26
	O C(O) C6 H6'	316.04	58.24	51.55	0.75

^a Rayos X; ^b M06-2X/6-311G(d,p); ^c Método SMD; ^d Calculado con los datos de rayos X; ^e En Å; ^f En °.

Cálculos teóricos.

Hemos realizado cálculos teóricos para determinar qué disposiciones conformacionales son las más estables en el vacío y compararlas con las encontradas en estado sólido. Para ello hemos utilizado la base de cálculo M06-2X/6-311G(d,p)³⁹ y se simuló el efecto del disolvente (cloroformo) utilizando el método SMD.⁴⁰

Ya indicamos en el apartado anterior que en las estructuras determinadas en estado sólido para **1092**, **1112**, **1117** y **1120** todos los grupos acetamido y acetato adoptan una estereoquímica *Z* (Esquema 3.10.10). Por ello, esta es la disposición que hemos adoptado al realizar los cálculos de las estabildades de **1092**, **1112**, **1117** y **1120**.

Debido al pequeño tamaño y a la geometría lineal del grupo C≡N, estos compuestos no adoptan una conformación *P*, con la cadena totalmente extendida en zig-zag, estando más favorecida la conformación ${}_1G^+$, que se alcanza por un giro de 120° en sentido horario de C1. De esta forma se elimina la interacción 1,3-diaxial entre el grupo *N*-etilacetamido y el acetato en C-4. En la Tabla 3.10.9 se recogen los resultados obtenidos al calcular las estabildades relativas de las conformaciones ${}_1G^+$ y ${}_1G^-$ y las disposiciones *Z/E* del grupo *N*-etilacetamido (Las letras **A** y **B** hacen referencia a conformaciones distintas de los sustituyentes en el nitrógeno, mientras que los descriptores *E* y *Z* se refieren a la estereoquímica adoptada por la agrupación de amida).

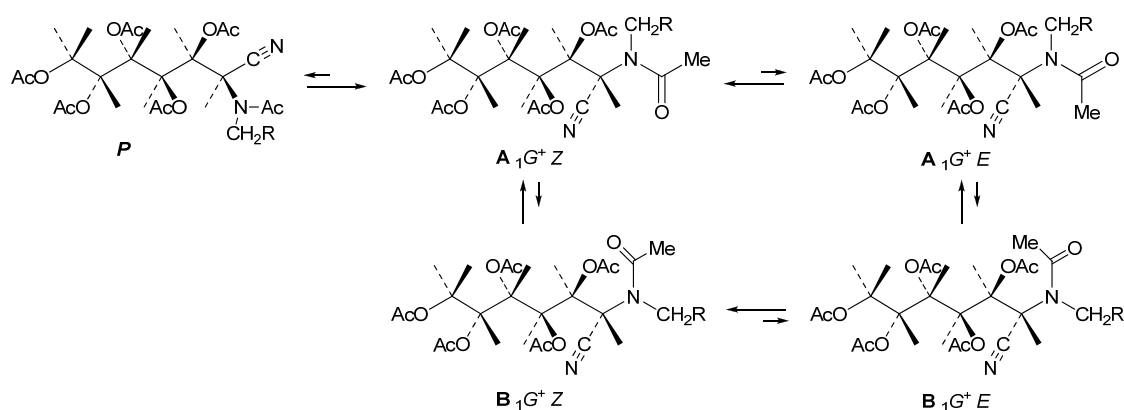
3.10. Elucidación estructural de per-O-acil aldonoaminonitrilos

Tabla 3.10.9. Energías electrónicas y de Gibbs relativas para los conforméromos de 1092.^{a,b}

Rotámero	Vacío		Cloroformo ^c	
	ΔE	ΔG	ΔE	ΔG
A ₁ G ⁺ Z	0.00	0.00	0.00	0.00
A ₁ G ⁺ E	0.88	1.49	0.75	3.18
B ₁ G ⁺ Z	2.88	3.45	0.97	1.69
B ₁ G ⁺ E	3.79	5.12	3.71	5.21
A ₁ G ⁻ Z	1.63	2.73	2.18	3.70
A ₁ G ⁻ E	2.70	2.51	3.00	5.06
B ₁ G ⁻ Z	3.90	4.37	2.13	4.11
B ₁ G ⁻ E	7.18	7.13	7.28	9.90
R-x ^d	1.89	1.55		

^a En kcal·mol⁻¹; ^b M06-2X/6-311G(d,p); ^c Método SMD; ^d Valores calculados con datos experimentales de rayos X.

Los cálculos se han realizado en el vacío y en cloroformo, disolvente en el que se registraron los espectros de RMN. A efectos comparativos también se incluye la energía calculada con las distancias y ángulos de enlace encontrados experimentalmente por difracción de rayos X. En el Esquema 3.10.12 (R = CH₃) se muestran algunas de las conformaciones calculadas (₁G⁺).



Esquema 3.10.12

En la Figura 3.10.35 se recogen las estructuras calculadas de los tres conforméromos más estables. El más estable de los tres, tanto en el vacío como en presencia de disolvente, es el **A**₁G⁺Z. En la Tabla 3.10.5 se incluyen los datos geométricos de esta conformación y puede comprobarse que es muy similar a la conformación encontrada en estado sólido.

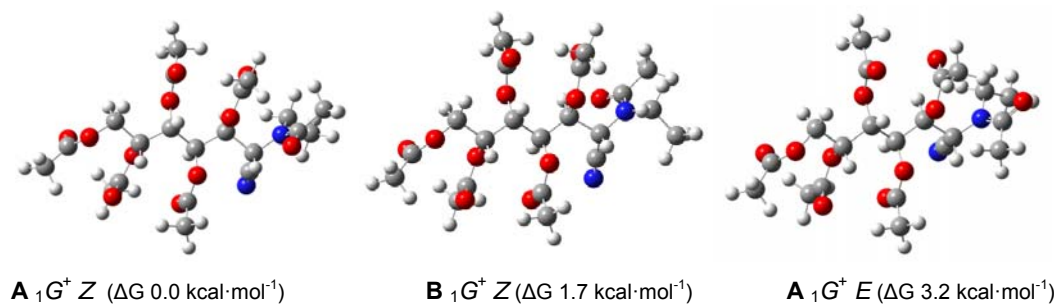


Figura 3.10.35. Estructuras calculadas de los conformeros más estables de **1092**.

A efectos comparativos, en la Figura 3.10.36 se recoge la estructura del conformero más estable (**A**₁G⁺Z) y la determinada por difracción de rayos X; se puede observar que la única diferencia apreciable es la disposición adoptada por la agrupación acetato situada en el último carbono de la cadena (C-7).

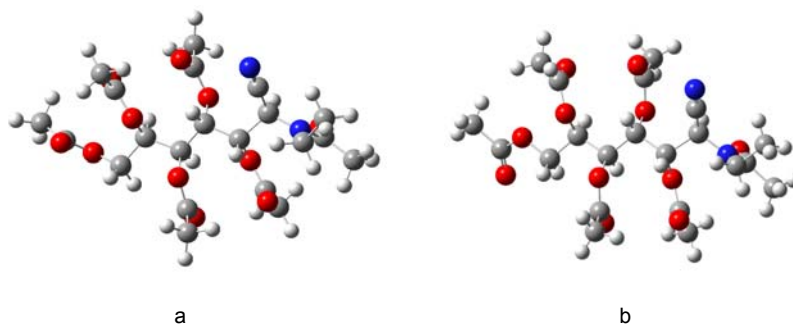


Figura 3.10.36. Estructuras del conformero **A**₁G⁺Z (a) y de rayos X (b) de **1092**.

El análisis conformacional realizado a **1112** es similar al comentado para **1092** (Esquema 3.10.12, R = Ph). En la Tabla 3.10.10 se recogen los resultados obtenidos.

Tabla 3.10.10. Energías electrónicas y de Gibbs relativas para los conformeros de **1112**.^{a,b}

Rotámero	Vacío		Cloroformo ^c	
	ΔE	ΔG	ΔE	ΔG
A ₁ G ⁺ Z	0.00	0.00	0.00	0.00
A ₁ G ⁺ E	1.31	0.91	1.85	2.40
B ₁ G ⁺ Z	2.43	1.85	0.98	1.30
B ₁ G ⁺ E	3.30	1.10	3.61	4.24
A ₁ G ⁻ Z	-0.29	-0.16	1.02	1.50
A ₁ G ⁻ E	1.40	2.66	2.46	3.14
B ₁ G ⁻ Z	1.34	-0.30	0.74	2.09
B ₁ G ⁻ E	3.66	4.21	5.47	8.68
R-x ^d	-1.19	-0.45		

^a En kcal·mol⁻¹; ^b M06-2X/6-311G(d,p); ^c Método SMD; ^d Valores calculados con datos experimentales de rayos X.

De los datos de la Tabla 3.10.10 se deduce que, al igual que ocurría con **1092**, el conformero más estable en cloroformo es el **A**₁G⁺Z y le sigue en estabilidad el **B**₁G⁺Z. El primero es prácticamente coincidente con el conformero presente en la celda cristalina (ver

3.10. Elucidación estructural de per-O-acil aldonoaminonitrilos

datos geométricos en Tabla 3.10.6), tan sólo varía la disposición del anillo aromático (Figura 3.10.37).

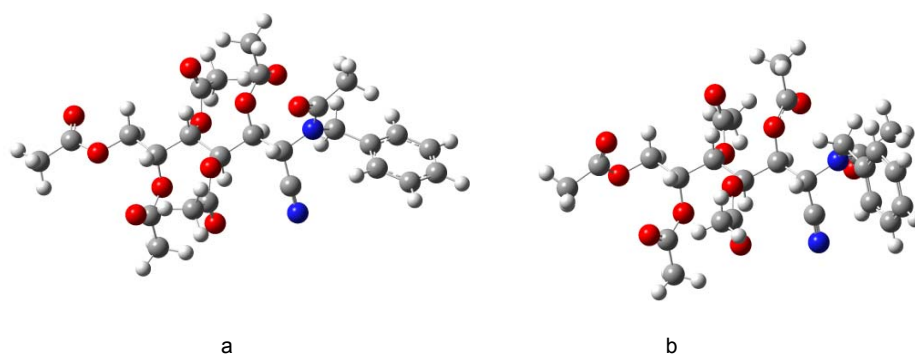


Figura 3.10.37. Estructuras del conformero A ${}_1G^+Z$ (a) y de rayos X (b) de **1112**.

Cuando hemos realizado el estudio conformacional de **1117** hemos obtenido resultados similares, lo que no es de extrañar ya que la configuración absoluta de todos sus carbonos (*L-gluco*) es coincidente con la de los primeros seis carbonos de la cadena carbonada de **1092** y **1112** (también *L-gluco*). Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 3.10.11.

Tabla 3.10.11. Energías electrónicas y de Gibbs relativas para los conformeros de **1112**.^{a,b}

Conformero	Vacío		Cloroformo ^c	
	ΔE	ΔG	ΔE	ΔG
${}_1G^+_5G^-$	0.00	0.00	0.00	0.00
${}_1G^-_5G^-$	3.64	2.93	2.38	2.40
${}_5G^-$	3.77	4.34	2.75	3.43
R-x ^d	2.74	2.46		

^a En kcal·mol⁻¹; ^b M06-2X/6-311G(d,p); ^c Método SMD; ^d Valores calculados con datos experimentales de rayos X.

El conformero más estable en cloroformo es el ${}_1G^+_5G^-$, y le sigue en estabilidad el conformero ${}_1G^-_5G^-$. El tercero en estabilidad es el conformero ${}_5G^-$, que es casi coincidente con el presente en la celda cristalina (ver datos geométricos en Tabla 3.10.7) (Figura 3.10.38).

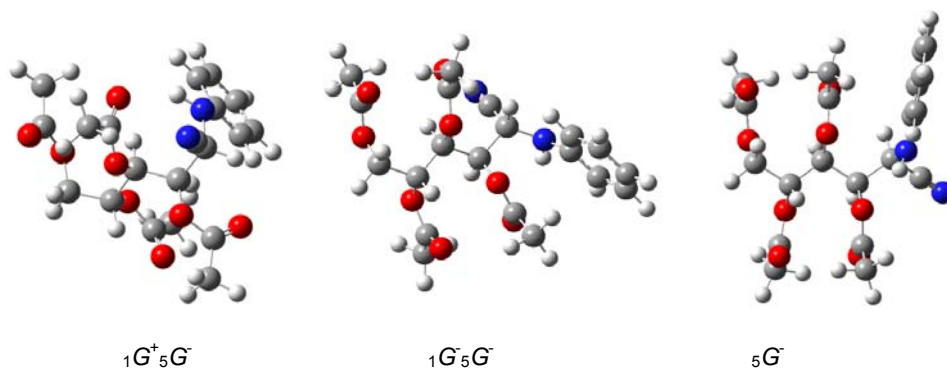


Figura 3.10.38. Estructuras calculadas de los conformeros más estables de **1117**.

Finalmente, los resultados alcanzados en el análisis conformacional de **1120** son muy parecidos a los encontrados para **1117** al tener ambos la misma estereoquímica (Tabla 3.10.12).

Tabla 3.10.12. Energías electrónicas y de Gibbs relativas para los conformeros de **1120**.^{a,b}

Conformero	Vacío		Cloroformo ^c	
	ΔE	ΔG	ΔE	ΔG
${}_1G^+{}_5G^-$	0.00	0.00	0.00	0.00
${}_1G^-{}_5G^-$	5.78	6.71	3.18	3.37
${}_5G^-$	3.31	4.05	1.75	3.04
R-X ^d	0.79	0.17		

^a En kcal·mol⁻¹; ^b M06-2X/6-311G(d,p); ^c Método SMD; ^d Valores calculados con datos experimentales de rayos X.

De nuevo, el conformero más estable en cloroformo es el ${}_1G^+{}_5G^-$ y los conformeros ${}_1G^-{}_5G^-$ y ${}_5G^-$ tienen prácticamente la misma estabilidad. El tercero representa al encontrado en la celda cristalina (ver datos geométricos en Tabla 3.10.8) (Figura 3.10.39).

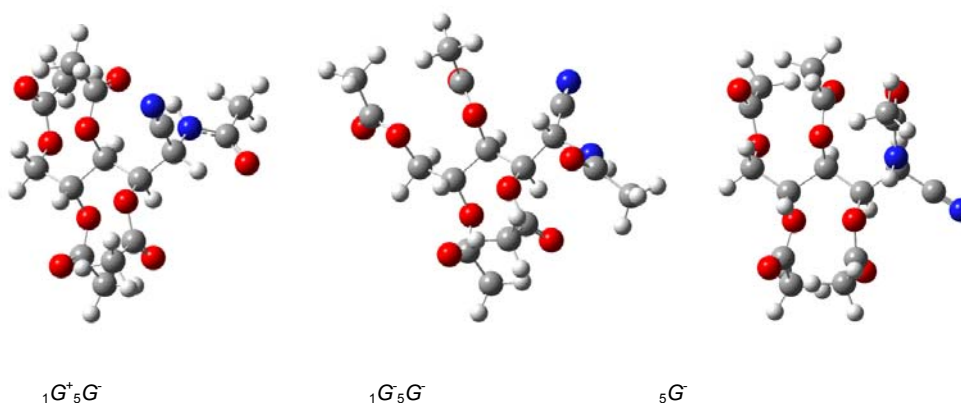


Figura 3.10.39. Estructuras calculadas de los conformeros más estables de **1120**.

Resumen.

La investigación estructural que hemos realizado sobre peracil aminonitrilos nos ha permitido concluir que los 2-amino-2-desoxinitrilos que portan grupos alquílicos no ramificados en el carbono α (metil, etil, *n*-propil, etc.) se acilan en condiciones estándares; lo mismo ocurre si se trata de un grupo bencilo. Cuando portan un grupo arílico (fenilo) no se acilan, pero pueden hacerlo forzando las condiciones de reacción. La acilación del grupo NH₂ previene posteriores acilaciones.

Bibliografía

- ¹ M. Bueno, P. Turmo, J. A. Galbis *Carbohydr. Res.* **1991**, *219*, 241-246.
- ² J. A. Galbis, J. I. Fernández, P. Areces, *An. Quim.* **1976**, *72*, 820-822.
- ³ a) F. R. Seymour, R. D. Plattner, M. E. Slodki, *Carbohydr. Res.* **1975**, *44*, 181-198. b) F. R. Seymour, E. C. M. Chen, Bishop, S. H. *Carbohydr. Res.* **1979**, *73*, 19-45; c) F. R. Seymour, E. C. M. Chen, J. E. Stouffer, *Carbohydr. Res.* **1980**, *83*, 201-242. d) F. R. Seymour, S. L. Unruh, D. A. Nehlich, *Carbohydr. Res.* **1989**, *191*, 175-189.
- ⁴ B. A. Dmitriev, L. V. Backinowsky, O. S. Chizhov, B. M. Zolotarev, N. K. Kochetkov, *Carbohydr. Res.* **1971**, *19*, 432-435.
- ⁵ J. Szafranek, C. D. Pfaffenberger, E. C. Horning, *Carbohydr. Res.* **1974**, *38*, 97-105.
- ⁶ B. W. Li, T. W. Cochran, J. R. Vercellotti, *Carbohydr. Res.* **1977**, *59*, 567-570.
- ⁷ C. C. Chen, D. McGinnis, *Carbohydr. Res.* **1981**, *90*, 127-130.
- ⁸ T. P. Mawhinney, M. S. Peather, G. J. Barbero, J. R. Martinez, *Anal. Biochem.* **1980**, *101*, 112-117.
- ⁹ a) R. Varma, R. S. Varma, A. H. Wardi, *J. Chromatogr.* **1973**, *77*, 222-227; b) R. Varma, R. S. Varma, W. S. Allen, A. H. Wardi, *J. Chromatogr.* **1973**, *86*, 205-210; c) E. Engelhard, R. Mutters, *J. Appl. Bacteriol.* **1991**, *70*, 216-220.
- ¹⁰ I. B. Niederer, G. G. G. Manzardo, R. Amadó, *Carbohydr. Res.* **1995**, *278*, 181-194.
- ¹¹ E. Engelhard, R. Mutters *J. Appl. Bacteriol.* **1991**, *70*, 216-220.
- ¹² M. A. Ondetti, E. F. Recondo, *Anales Asoc. Quim. Arg.* **1958**, *46*, 210-215.
- ¹³ R. Hernández, E. I. León, P. Moreno, E. Suárez, *E. J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8974-8975.
- ¹⁴ a) J. Castell, C. Jaime, F. López-Calahorra, N. Santaló, D. Velasco, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5363-5366; b) D. Velasco, J. Castell, F. López-Calahorra, C. Jaime, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3526-3530; c) F. López-Calahorra, D. Velasco, J. Castell, C. Jaime, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3530-3536.
- ¹⁵ D. Horton, J. D. Wander, W. in Pigman, D. Horton, J. D. Wander, J. D. (Eds) *The Carbohydrates, vol IB*, Academic Press, N. Y., **1980**, pp. 643-760, see pp. 645-649.
- ¹⁶ a) M. Gómez, J. A. Galbis, P. Areces, J. I. Fernández, M. Ávalos, J. M. Ramírez; *An. Quim.* **1978**, *74*, 633-636; b) M. Gómez, J. A. Galbis, J. I. Remón, J. L. Jiménez, *An. Quim.* **1978**, *74*, 651-653; c) M. Gómez, J. A. Galbis, J. L. Jiménez, *An. Quim.* **1979**, *75*, 426-427; d) J. A. Galbis, J. C. Palacios, J. L. Jiménez, M. Ávalos, J. M. Fernández-Bolaños, *Carbohydr. Res.* **1984**, *129*, 131-141; e) *Ibidem*; *Carbohydr. Res.* **1984**, *131*, 71-82; f) J. A. Galbis, J. L. Jiménez, J. C. Palacios, M. Ávalos, J. M. Fernández-Bolaños, *An. Quim.* **1986**, *82C*, 11-17; g) R. Babiano, J. A. Galbis, *An. Quim.* **1986**, *82C*, 92-95.
- ¹⁷ J. C. Palacios, E. Román, J. A. Galbis, *Carbohydr. Res.* **1985**, *143*, 117-128.
- ¹⁸ a) R. Kuhn, W. Kirschenlohr, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1956**, *600*, 126-134; b) R. Kuhn, D. Weiser, H. Fischer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1959**, *628*, 207-239; c) R. Kuhn, J. C. Jochims, *Chem. Ber.* **1963**, *96*, 983-989.

- ¹⁹ E. Restelli de Labriola, V. Deulofeu, *J. Org. Chem.* **1940**, *62*, 1611-1613.
- ²⁰ M. L. Wolfrom, A. Thompson, I. R. Hooper *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 2343-2345.
- ²¹ M. L. Wolfrom, A. Thompson, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 1847-1849.
- ²² a) R. Kuhn, W. Kirschenlohr, W. Bister *Ann.* **1956**, *600*, 115-125; b) R. Kuhn, J. C. Jochims *Ann.* **1959**, *628*, 172-186.
- ²³ a) K. Nakanishi, P. H. Solomon, *Infrared Absorption Spectroscopy*, 2nd ed., Holden-Day, San Francisco, **1977**, pp. 64; b) L. J. Bellamy, *The Infra-Red Spectra of Complex Molecules*. Vol 1. Halsted Press, London, **1975**, pág. 294-298.
- ²⁴ Por ejemplo, el 1-cianociclohexanol muestra una banda de absorción de la vibración de tensión C≡N muy débil, que está ausente en su acetilderivado: Ch. J. Pauchert *The Aldrich Library of Infrared Spectra*, 3 ed., **1981**, Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin, pág. 518.
- ²⁵ Por ejemplo, ver: a) B. Coxon, H. G. Jr. Fletcher, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2637-2642; b) *Ibidem* **1964**, *86*, 922-926; c) B. Coxon, *Tetrahedron*, **1966**, *22*, 2281-2302; d) H. S. El Khadem, E. S. El Ashry *Carbohydr. Res.* **1974**, *32*, 339-348; e) E. M. Acton, A. N. Fujiwara, L. Goodman, D. W. Henry, *Carbohydr. Res.* **1974**, *33*, 135-151; f) T. Huynh-Dinh, C. Gouyette, J. Igolen, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 4499-4502; g) G. Gryniewicz, J. N. Bemiller, *Carbohydr. Res.* **1982**, *108*, 229-235.
- ²⁶ Por ejemplo, ver: a) V. I. Betaneli, M. V. Ovchinnikov, L. V. Backinowsey, N. K. Kochetkov, *Bull. Acad. Sci. USSR. Div. Chem. Sci.*, **1979**, *28*, 2561-2567; b) J.-M. Bourgeois, *Helv. Chim. Acta*, **1975**, *58*, 363-372.
- ²⁷ Ch. J. Pauchert *The Aldrich Library of Infrared Spectra*, 3 ed., **1981**, Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin, pp. 519-520.
- ²⁸ A. T. Tu, W. K. Liddle, Y. C. Lee, R. W. Myers, *Carbohydr. Res.* **1983**, *117*, 291-297.
- ²⁹ Refer. 23a, pág. 42.
- ³⁰ E. Pretsch, P. Bühlmann, C. Affolter, A. Herrera, R. Martínez, *Determinación Estructural de Compuestos orgánicos*; Springer-Verlag Ibérica, **2001**, p 126.
- ³¹ a) E. Anslyn, D. A. Dougherty, *Modern Physical Organic Chemistry*; University Science Books, 2006, p. 455; b) M. Charton, B. I. Charton, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1161-1165; c) *Ibidem*, 3995-4001; d) R. W. Taft *Steric Effects in Organic Chemistry*, ed. M. S. Newman, Wiley, N. Y., **1956**, cap. 13.
- ³² a) G. Höfle, W. H. Steglich, H. Vorbrüggen *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 569-583; b) D. J. Berry, C. V. DiGiovanna, S. S. Metrick, R. Murugan *Arkivoc* **2001**, 201-226; c) S. Xu, I. Held, B. Kempf, H. Mayr, W. Steglich, H. Zipse *Chem. Eur. J.* 2005, **11**, 4751-4757.
- ³³ a) M. Avalos, R. Babiano, C. J. Durán, J. L. Jiménez, J. C. Palacios, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1992**, 2205-2215; b) M. Avalos, R. Babiano, J. L. Barneto, J. L. Bravo, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7275-7282; c) M. Avalos, R. Babiano, J. L. Barneto, P. Cintas, F. R. Clemente, J. L. Jiménez, J. C. Palacios, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1834-1842.
- ³⁴ J. Szafranek, C. D. Pfaffenberger, E. C. C. Horning, *Carbohydr. Res.* **1974**, *38*, 97-105.

3.10. Elucidación estructural de per-O-acil aldonoaminonitrilos

³⁵ a) H. S. El Khadem, *Carbohydr. Res.* **1977**, *59*, 11-18; b) H. S. El Khadem, Z. M. El Shafei, *Tetrahedron Lett.* **1963**, 1887-1889.

³⁶ a) R. Kuhn, W. Kirschenlohr, *Angew. Chem.* **1955**, *67*, 786; b) R. Kuhn, W. Kirschenlohr, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1956**, *600*, 135-143; c) R. Kuhn, W. Bister, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1957**, *602*, 217-227; d) *ibidem*, **1958**, *617*, 92-108; e) R. Kuhn, H. Fischer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1958**, *617*, 65-67; f) *ibidem*, 88-91; g) *ibidem*, **1961**, *641*, 152-160; h) R. Kuhn, J. C. Jochims, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1961**, *641*, 143-152; i) R. Kuhn, G. Baschang, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1959**, *628*, 193-205.

³⁷ D. Horton, A. Liav, *Carbohydr. Res.* **1976**, *47*, 326-331.

³⁸ C. J. Biermann, G. D. McGinnis *Analysis of Carbohydrates by GLC and MS*, CRC Press, Boca Raton, USA, 1989, pág. 11.

³⁹ A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B*, **2009**, *113*, 6378-6396.

⁴⁰ a) D. Horton, In *The Amino Sugars*; R. W. Jeanloz, Ed.; Academic Press: New York, **1969**; Vol. IA, Cap. 1, pp 3-211; b) D. Horton; J. D. Wander, In *The Carbohydrates*; W. Pigman, D. Horton, J. D. Wander, Eds.; Academic Press: New York, **1980**; Vol. IB, Cap. 16, pp 643-760.

4. Parte Experimental

4.1. Métodos generales.

Evaporación de disolventes.

La evaporación de disolventes se efectuó en rotavapor a temperaturas inferiores a 50°C y presiones estimadas entre 15 y 30 mm de Hg.

Puntos de fusión.

Los puntos de fusión se han determinado en un aparato Electrothermal IA 9000 Series y están sin corregir.

Análisis elementales.

Los análisis elementales cuantitativos se han realizado en un analizador Leco® CHNS-932.

Rotaciones ópticas.

Las rotaciones ópticas se midieron en un polarímetro Perkin-Elmer 241, con luz de sodio (línea D, 589 nm) y de mercurio ($\lambda = 578, 546, 463, 365$ nm). En el primer caso se utilizara como símbolo para el poder rotatorio específico la expresión $[\alpha]_D$ y en el segundo la expresión $[\alpha]_\lambda$.

Difracción de rayos X de monocristal.

Las determinaciones de estructuras por difracción de rayos X, cuyos diagramas ORTEP y 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 o en el Edificio Guadiana (SAIUEx) del Campus Universitario de Badajoz.

Espectros de absorción en el infrarrojo.

Se realizaron en los espectrofotómetros Perkin-Elmer 399 y en un Thermo IR-300 de transformada de Fourier en el rango de 4000-600 cm^{-1} . Los espectros de productos sólidos se registraron en pastillas de bromuro potásico seco Merck® para espectroscopía.

Espectros de dispersión Raman.

Se realizaron en estado sólido en un espectrofotómetro Nicolet Omega XR THERMO con un láser de 780 nm (con corrección de fluorescencia) en un rango de 4000-400 cm^{-1} .

4.1. Métodos generales

Espectros de resonancia magnética nuclear.

Se registraron en un espectrómetro Bruker AC200, Bruker Advance 400 y 500 (200 MHz, 400 MHz y 500 MHz para ^1H y 50 MHz, 100 MHz y 125 MHz para ^{13}C , respectivamente). Como disolvente se utilizaron cloroformo- d_1 , DMSO- d_6 , metanol- d_4 , piridina- d_5 y benceno- d_6 . Los valores de desplazamiento químico (δ , ppm) están referidos a tetrametilsilano (Me_4Si , TMS) como referencia interna ($\delta = 0.0$ ppm). Las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hz y corresponde a los valores de las constantes de acoplamiento aparentes, medidas directamente sobre el espectro registrado. El aspecto y multiplicidad de las señales de RMN de protones se indican mediante las abreviaturas siguientes: s, singlete; sa, singlete ancho; d, doblete; dd, doble doblete; td, triple doblete; t, triplete; dt, doble triplete; c, cuadruplete; dc, doble cuadruplete; q, quintuplete; m, multiplete.

La interpretación de los espectros se realizó empleando experiencias

- a) DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer).
- b) Correlación heteronuclear proton-protón (COSY).
- c) Correlación heteronuclear proton-carbono (HMQC).
- d) Intercambio isotópico con óxido de deuterio.
- e) Experimentos NOE (NOESY).
- f) Doble resonancia homo y heteronuclear.
- g) Registros a temperatura variable.

Espectros de masas de alta resolución.

Se llevaron a cabo mediante la técnica de ionización química (CI) o por bombardeo de átomos rápido (FAB) y se registraron en el espectrómetro Autoespec-Q del Centro de Investigación Tecnológica e Innovación (CITIUS) de la Universidad de Sevilla.

Los espectros de masas con ionización por impacto electrónico se realizaron en un espectrómetro Kratos MS-80RFA, utilizando una sonda de inserción directa, calentando entre 30 °C y el punto de fusión, con una corriente de ionización de 100 μA , un voltaje de aceleración de 4 kV y una resolución de 1000 (10% de la definición del valle) en el Centro de Investigación Tecnológica e Innovación (CITIUS) de la Universidad de Sevilla.

Los espectros de masas de alta resolución de algunas de las muestras se realizaron en el Edificio Gadiana (SAIUEx) del Campus Universitario de Badajoz mediante técnicas de ionización ESI con un equipo 6520 Accurate-Mass Q-TOF LC/MS de Agilent Technologies.

Cromatografía en capa fina.

Esta técnica se utilizó con carácter analítico cualitativo, utilizando cromatoplasmas (7 x 3 cm) Polygram Sil G/UV₂₅₄ suministradas por la casa Aldrich®. Como reveladores se usaron luz ultravioleta de longitudes de onda 254 y 360 nm y vapores de yodo.

Cálculos teóricos.

Los cálculos computacionales se realizaron en un clúster compuesto por 38 ordenadores personales (PCs) dotados de procesadores Intel P4 3GHz y sistema operativo LINUX, ubicado en el Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la UEX, y en el supercomputador Lusitania implantado en el Centro Extremeño de Investigación, Innovación Tecnológica y Supercomputación (CénitS), con sede en Trujillo (Cáceres), que gestiona la Fundación Computación y Tecnologías Avanzadas de Extremadura (COMPUTAEX) dependiente de la Consejería de Economía, Comercio e Innovación de la Junta de Extremadura. Lusitania dispone de 128 procesadores Itanium2 Dual Core. Estos 256 núcleos de 64 bits trabajan con una frecuencia de 1.6 GHz cada uno y su memoria total es de 2 TeraBytes. El programa utilizado ha sido GAUSSIAN09.

4.2. Reactivos y disolventes.

2-Hidroxiacetofenona (Aldrich®)

5-Fluoro-2-hidroxiacetofenona (Aldrich®)

5-Cloro-2-hidroxiacetofenona (Aldrich®)

5-Bromo-2-hidroxiacetofenona (Aldrich®)

2-Hidroxi-5-metoxiacetofenona (Aldrich®)

2-Hidroxi-5-nitroacetofenona (Aldrich®)

4,5-Dimetoxi-2-hidroxiacetofenona (TCI)

5-Bromo-3-nitro-2-hidroxiacetofenona (Aldrich®)

(1*R*,2*R*)-(-)-*trans*-1-Amino-2-indanol (Aldrich®)

(1*R*,2*S*)-(+)-*cis*-1-Amino-2-indanol (Aldrich®)

(1*R*,2*S*)-1-[(3,5-Di-*terc*-butil-2-hidroxibencilidén)amino]-2-indanol (Aldrich®)

(1*S*,2*R*)-(-)-*cis*-1-Amino-2-indanol (Aldrich®)

(1*S*,2*R*)-1-[(3,5-Di-*terc*-butil-2-hidroxibencilidén)amino]-2-indanol (Aldrich®)

4.2. Reactivos y disolventes

N-Aminopiperidina (Aldrich®)
1-Amino-2,6-dimetilpiperidina (Aldrich®)
2,4-Dihidroxibenzaldehído (Aldrich®)
2,4-Dimetilbenzaldehído (Aldrich®)
2,4-Dimetoxibenzaldehído (Aldrich®)
2,5-Dihidroxibenzaldehído (Aldrich®)
2,4,6-Trihidroxisalicilaldehído (Aldrich®)
2-Clorobenzaldehído (Aldrich®)
2-Hidroxi-4-metoxibenzaldehído (Aldrich®)
2-Metilbenzaldehído (Aldrich®)
3,5-Dinitrosalicilaldehído (Aldrich®)
3,5-Dimetilbenzaldehído (Aldrich®)
3,5-Di-*terc*-butil-salicilaldehído (Aldrich®)
3-Fluorobenzaldehído (Fluka)
3-Hidroxibenzaldehído (Aldrich®)
3-Metilbenzaldehído (Aldrich®)
3-Metoxibenzaldehído (Aldrich®)
3-Nitrobenzaldehído (Aldrich®)
4-(Dietilamino)salicilaldehído (Across)
4-Bromosalicilaldehído (Aldrich®)
4-Etilbenzaldehído (Aldrich®)
4-Fenilbenzaldehído (Aldrich®)
4-Isopropilbenzaldehído (Aldrich®)
4-Metilbenzaldehído (Aldrich®)
4-Metoxibenzaldehído (Aldrich®)
4-Nitroanilina (Fluka)
4-Nitrobenzaldehído (Aldrich®)
5-Bromosalicilaldehído (Aldrich®)
5-Metoxisalicilaldehído (Aldrich®)

5-Nitrosalicilaldehído (Aldrich®)
9-Antracenaldehído (Aldrich®)
Anilina (Scharlau®)
4-Dimetilanilina (Aldrich®)
Benzaldehído (Aldrich®)
Clorhidrato de D-glucosamina (Aldrich®)
Clorhidrato de D-galactosamina (Aldrich®)
D-Glucamina (Fluka®)
N-Etil-D-glucamina (Aldrich®)
N-Metil-D-galactamina (Aldrich®)
N-Octil-D-glucamina (TCI)
Salicilaldehído (Aldrich®)
 α,α,α -Tris(hidroximetil)metilamina (Aldrich®)
Gossypol (Academia de las Ciencias de la URSS)
Acetato de isopropenilo (Aldrich®)
Cloroformo- d_1 (Scharlau®)
Benceno hexadeuterado (Aldrich®)
Dimetilsulfóxido- d_6 (Aldrich®)
Alcohol isopropílico (Aldrich®)
Piridina (Scharlau®)
Piridina pentadeuterada (Aldrich®)
Ácido clorhídrico (Aldrich®)
Anhídrido acético (Scharlau®)
Anhídrido acético hexadeuterado (Aldrich®)
Éter etílico (Scharlau®)
Etanol absoluto (Scharlau®)
Metanol (Scharlau®)
Acetato de Etilo (Scharlau®)
Cloroformo (Scharlau®)

4.3. Compuestos descritos en la literatura

Diclorometano (Scharlau®)

Benceno (Scharlau®)

Éter de petróleo (Scharlau®)

4.3. Compuestos descritos en la literatura.

Clorhidrato de 2-amino-2-desoxi- α -D-*glicero*-L-*gluco*-heptopiranososa (**22**)¹

2-Cinamilidénamino-2-desoxi- β -D-galactopiranososa (**754**)²

2-Desoxi-2-(4-metoxibencilidén)amino- β -D-*glicero*-L-*gluco*-heptopiranososa (**756**)³

1,3,4,6,7-Penta-*O*-acetil-2-desoxi-2-(4-metoxibencilidén)amino- β -D-*glicero*-L-*gluco*-heptopiranososa (**757**)³

2-Bencilidénamino-2-desoxi- β -D-glucopiranososa (**761**)⁴

2-Desoxi-2-(4-metoxibencilidén)amino- β -D-glucopiranososa (**762**)⁵

2-Desoxi-2-(3-metoxibencilidén)amino- β -D-glucopiranososa (**763**)⁶

2-Desoxi-2-(2-metoxibencilidén)amino- β -D-glucopiranososa (**764**)⁷

2-Desoxi-2-(4-hidroxibencilidén)amino- β -D-glucopiranososa (**765**)⁷

2-Desoxi-2-(3-hidroxibencilidén)amino- β -D-glucopiranososa (**766**)⁶

2-Desoxi-2-(4-nitrobencilidén)amino- β -D-glucopiranososa (**769**)⁸

2-Desoxi-2-(4-dimetilaminobencilidén)amino- β -D-glucopiranososa (**770**)⁷

2-Desoxi-(4-hidroxi-3-metoxibencilidén)amino- β -D-glucopiranososa (**771**)⁹

2-Desoxi-2-(4-metilbencilidén)amino- β -D-glucopiranososa (**772**)⁶

2-Desoxi-(2,4,6-trimetilbencilidén)amino- α -D-glucopiranososa (**780**)⁷

2-Desoxi-(2,4,6-trimetilbencilidén)amino- β -D-glucopiranososa (**781**)⁷

2-Desoxi-2-salicilidénamino- α -D-glucopiranososa (**782**)¹⁰

2-Desoxi-2-(2,4-dihidroxibencilidén)amino- α -D-glucopiranososa (**783**)¹¹

Clorhidrato de la 2-desoxi-2-(2,4-dihidroxibencilidén)amino- α -D-glucopiranososa (**790**)¹¹

Bromhidrato de 1,3,4,6,7-penta-*O*-acetil-2-desoxi-2-amino- α -D-*glicero*-L-*gluco*-heptopiranososa (**802**)¹²

Clorhidrato de 1,3,4,6,7-penta-*O*-acetil-2-desoxi-2-amino- β -D-*glicero*-L-*gluco*-heptopiranososa (**803**)³

- 1,3,4,5-Tetra-*O*-acetil-2-desoxi-2-(4-metoxibenciliden)amino- β -D-glucopiranososa (**805**)⁵
 1,3,4,5-Tetra-*O*-acetil-2-desoxi-2-(4-metoxibenciliden)amino- α -D-glucopiranososa (**807**)¹³
 2-Desoxi-2-(4-hidroxi-3-metoxibencilidén)amino- β -D-galactopiranososa (**896**)⁹
 2-Bencilidénamino-2-desoxi- β -D-galactopiranososa (**898**)⁷
 2-Desoxi-2-(2,4,6-trimetilbenciliden)amino- β -D-galactopiranososa (**900**)⁷
 2-Desoxi-2-[(4-metoxi-1-naftil)metilén]amino- β -D-galactopiranososa (**902**)⁷
 2-Desoxi-2-(2-naftilmetilén)amino- β -D-galactopiranososa (**903**)⁷
 2-Desoxi-2-(9-fenantrilmetilén)amino- β -D-galactopiranososa (**905**)⁷

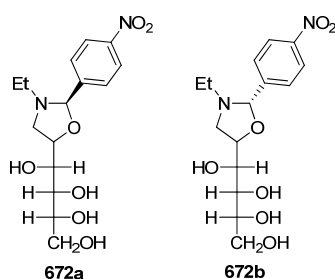
4.4. Nuevas Investigaciones.

4.4.1. Síntesis de *N*-etil-polihidroxi-1,3-oxazolidinas.

Procedimiento general:

A una suspensión de *N*-etil-D-glucamina (10.0 mmol) en benceno (15 mL) se adicionó el correspondiente aldehído aromático (15.0 mmol). La mezcla se mantuvo a reflujo durante 4-5 horas, eliminando el agua resultante con una trampa Dean-Stark. Se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido formado se filtró y lavo con benceno frío y éter etílico.

(2*R*,5*S*)-3-Etil-2-(4-nitrofenil)-5-(*D*-arabino-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)oxazolidina (672a) y (2*S*,5*S*)-3-etil-2-(4-nitrofenil)-5-(*D*-arabino-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)oxazolidina (672b).



Siguiendo el procedimiento general y a partir de 4-nitrobenzaldehído se obtuvieron los compuestos del título. Rto. 98%; proporción 1:1 de **672a:672b**, tras recristalizarlo en etanol absoluto (82%) la proporción cambia a 5:3, que presenta p.f. 145-147 °C; IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3500-3200 (OH), 1610 (arom), 1528 (NO₂), 1456 (arom), 1345 (NO₂), 1082, 1054, 1030 (C-O).

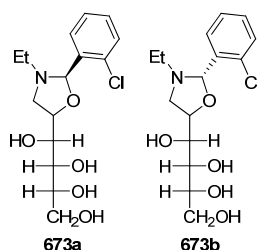
Datos espectroscópicos de 672a: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.22 (m, 2H, H-arom), 7.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-arom), 4.90 (s, 1H, H-2), 4.58 (d, *J*_{1',OH} = 6.5 Hz, 1H, C1'-OH), 4.48 (d,

4.4. Nuevas investigaciones

$J_{3',OH} = 5.5$ Hz, 1H, C3'-OH), 4.32 (m, 2H, C2'-OH, C4'-OH), 4.28 (m, 1H, H-5), 3.70 (dt, $J_{1',2'} = 1.5$ Hz, $J_{1',OH} \approx J_{5,1'} = 7.0$ Hz, 1H, H-1'), 3.58 (m, 1H, H-4'), 3.49 (m, 1H, H-3'), 3.41 (m, 2H, H-4'', H-4a), 3.24 (t, $J_{2',3'} \approx J_{2',OH} = 7.0$ Hz, 1H, H-2'), 2.44 (m, 1H, CH2'), 2.34 (t, $J_{4a,4b} \approx J_{4a,5} = 9.0$ Hz, 1H, H-4b), 2.15 (ddd, $J = 7.0$ Hz, $J = 11.5$ Hz, 1H, CH2''), 0.97 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₃); ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 147.84, 147.62, 129.07, 123.21 (C-arom), 94.65 (C-2), 79.46 (C-5), 71.10, 71.06, 70.98 (C-1', C-2', C-3'), 63.29 (C-4'), 53.64 (C-4), 45.31 (CH₂), 13.61 (CH₃).

Datos espectroscópicos de 672b: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.22 (m, 2H, H-arom), 7.76 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H-arom), 5.17 (s, 1H, H-2), 4.52 (d, $J_{1',OH} = 6.5$ Hz, 1H, C1'-OH), 4.43 (d, $J_{3',OH} = 6.0$ Hz, 1H, C3'-OH), 4.36 (d, $J_{2',OH} = 7.5$ Hz, 1H, C2'-OH), 4.29 (m, 1H, C4'-OH), 4.20 (c, $J_{4a,5} \approx J_{5,1'} = 7.0$ Hz, 1H, H-5), 3.70 (t, $J_{1',OH} \approx J_{5,1'} = 6.5$ Hz, 1H, H-1'), 3.61 (m, 1H, H-4'), 3.50 (m, 1H, H-3'), 3.40 (m, 1H, H-4''), 3.20 (t, $J_{2',3'} \approx J_{2',OH} = 8.5$ Hz, 1H, H-2'), 2.88 (dd, $J_{4a,5} = 7.0$ Hz, $J_{4a,4b} = 11.0$ Hz, 1H, H-4a), 2.81 (dd, $J_{4b,5} = 7.0$ Hz, $J_{4a,4b} = 10.5$ Hz, 1H, H-4b), 2.58 (m, 1H, CH₂'), 2.44 (m, 1H, CH₂''), 1.03 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₃); ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 148.44, 147.40, 128.61, 123.08 (C-arom), 95.21 (C-2), 79.46 (C-5), 71.31, 71.07, 70.85 (C-1', C-2', C-3'), 63.37 (C-4'), 52.46 (C-4), 46.55 (CH₂), 13.94 (CH₃).

(2*R*,5*S*)-2-(2-Clorofenil)-3-etil-5-(*D*-arabino-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)oxazolidina (673a) y (2*S*,5*S*)-2-(2-clorofenil)-3-etil-5-(*D*-arabino-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)oxazolidina (673b).



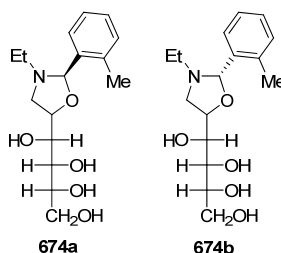
Seguindo el procedimiento general y a partir de 2-clorobenzaldehído se obtuvieron los compuestos del título. Rto. 95%; proporción 1:1 de **673a:673b**, tras recristalizarlo en etanol absoluto (69%) la proporción cambia a 4:5; p.f. 123-125 °C; IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3500-3200 (OH), 1595, 1575, 1466, 1439 (arom), 1098, 1086, 1051, 1027 (C-O).

Datos espectroscópicos de 673a: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.67 (dd, $J = 2.0$ Hz, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-arom), 7.41 (m, 3H, H-arom), 5.18 (s, 1H, H-2), 4.55 (d, $J_{1',OH} = 6.5$ Hz, 1H, C1'-OH), 4.48 (d, $J_{3',OH} = 6.0$ Hz, 1H, C3'-OH), 4.32 (m, 2H, C2'-OH, C4'-OH), 4.28 (dt, $J_{4a,5} \approx J_{5,1'} = 7.0$ Hz, $J_{4b,5} = 9.0$ Hz, 1H, H-5), 3.69 (t, $J_{1',OH} \approx J_{5,1'} = 6.5$ Hz, 1H, H-1'), 3.59 (m, 1H, H-4'), 3.50 (m, 1H, H-3'), 3.42 (m, 2H, H-4'', H-4a), 3.24 (t, $J_{2',3'} \approx J_{2',OH} = 8.0$ Hz, 1H, H-2'), 2.41 (m, 1H, CH₂'), 2.31 (t, $J_{4a,4b} \approx J_{4a,5} = 9.0$ Hz, 1H, H-4b), 2.29 (m, 1H, CH₂''), 0.96 (t, $J = 9.0$ Hz, 3H, CH₃); ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 136.98, 133.26, 130.05, 129.33, 129.05, 127.14 (C-arom),

91.81 (C-2), 79.20 (C-5), 71.07, 71.03, 70.98 (C-1', C-2', C-3'), 63.27 (C-4'), 53.61 (C-4), 45.04 (CH₂), 13.55 (CH₃).

Datos espectroscópicos de 673b: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.71 (dd, *J* = 2 Hz, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-arom), 7.36 (m, 3H, H-arom), 5.28 (s, 1H, H-2), 4.47 (d, *J*_{1',OH} = 5.5 Hz, 1H, C1'-OH), 4.45 (d, *J*_{3',OH} = 5.5 Hz, 1H, C3'-OH), 4.40 (d, *J*_{2',OH} = 7.5 Hz, 1H, C2'-OH), 4.30 (m, 1H, C4'-OH), 4.19 (dt, *J*_{4a,5} ≈ *J*_{5,1'} = 6.0 Hz, *J*_{4b,5} = 7.5 Hz, 1H, H-5), 3.75 (t, *J*_{1',OH} ≈ *J*_{5,1'} = 6.5 Hz, 1H, H-1'), 3.59 (m, 1H, H-4'), 3.50 (m, 1H, H-3'), 3.43 (m, 1H, H-4''), 3.28 (t, *J*_{2',3'} ≈ *J*_{2',OH} = 7.0 Hz, 1H, H-2'), 3.09 (dd, *J*_{4a,5} = 5.5 Hz, *J*_{4a,4b} = 9.5 Hz, 1H, H-4a), 2.73 (dd, *J*_{4b,5} = 7.5 Hz, *J*_{4a,4b} = 9.5 Hz, 1H, H-4b), 2.50 (m, 1H, CH₂'), 2.42 (m, 1H, CH₂''), 0.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃); ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 136.85, 133.23, 129.9, 129.33, 128.99, 127.08 (C-arom), 92.93 (C-2), 78.01 (C-5), 71.09, 70.90, 70.86 (C-1', C-2', C-3'), 63.40 (C-4'), 52.00 (C-4), 45.98 (CH₂), 13.76 (CH₃).

(2*R*,5*S*)-3-Etil-2-(2-metilfenil)-5-(*D*-arabino-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)oxazolidina (674a) y (2*S*,5*S*)-3-etil-2-(2-metilfenil)-5-(*D*-arabino-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)oxazolidina (674b).



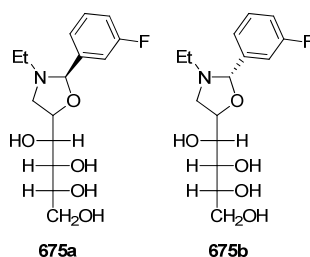
Siguiendo el procedimiento general y a partir de 2-metilbenzaldehído se obtuvieron los compuestos del título. Rto. 90%; proporción 5:2 de **674a:674b**, tras recristalizarlo en etanol absoluto se obtiene puro **674b** (63%); que presenta p.f. 102-104 °C; IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3500-3100 (OH), 1485, 1463 (arom), 1088, 1068, 1049, 1027 (C-O); [α]_D²⁵ -63.0°; [α]₅₇₈²⁵ -66.1°; [α]₅₄₆²⁵ -74.6°; [α]₄₃₆²⁵ -129.3° (c 0.5, piridina);

Datos espectroscópicos de 674a: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.44 (dd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-arom), 7.17 (m, 3H, H-arom), 4.90 (s, 1H, H-2), 4.50 (d, *J*_{1',OH} = 6.5 Hz, 1H, C1'-OH), 4.47 (d, *J*_{3',OH} = 6.0 Hz, 1H, C3'-OH), 4.32 (t, *J*_{4',OH} ≈ *J*_{4',OH} = 6.0 Hz, 1H, C4'-OH), 4.28 (d, *J*_{2',OH} = 7.0 Hz, 1H, C2'-OH), 4.22 (dt, *J*_{4a,5} ≈ *J*_{5,1'} = 7.0 Hz, *J*_{4b,5} = 9.5 Hz, 1H, H-5), 3.68 (dt, *J*_{1',2'} = 1.5 Hz, *J*_{1',OH} ≈ *J*_{5,1'} = 6.5 Hz, 1H, H-1'), 3.59 (m, 1H, H-4'), 3.49 (m, 1H, H-3'), 3.42 (m, 2H, H-4'', H-4a), 3.22 (dt, *J*_{1',2'} = 1.5 Hz, *J*_{2',3'} ≈ *J*_{2',OH} = 9.0 Hz, 1H, H-2'), 2.39 (s, 3H, CH₃-arom), 2.37 (m, 1H, CH₂'), 2.27 (t, *J*_{4a,4b} ≈ *J*_{4a,5} = 9.0 Hz, 1H, H-4b), 2.15 (ddd, *J* = 7.0 Hz, *J* = 12.0 Hz, *J* = 14.0 Hz, 1H, CH₂''), 0.97 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃); ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 136.94, 136.69, 130.14, 128.05, 127.97, 125.22 (C-arom), 94.12 (C-2), 78.21 (C-5), 71.02, 70.87 (C-1', C-2', C-3'), 63.16 (C-4'), 53.64 (C-4), 44.89 (CH₂), 18.45 (CH₃-arom), 13.49 (CH₃).

4.4. Nuevas investigaciones

Datos espectroscópicos de 674b: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.51 (dd, $J = 1.5$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-arom), 7.19 (m, 3H, H-arom), 5.06 (s, 1H, H-2), 4.43 (m, 2H, C2'-OH, C3'-OH) 4.41 (d, $J_{1',OH} = 6.0$ Hz, 1H, C1'-OH-1'), 4.31 (sa, 1H, C4'-OH), 4.17 (dt, $J_{4a,5} \approx J_{5,1'} = 5.5$ Hz, $J_{4b,5} = 7.5$ Hz, 1H, H-5), 3.71 (t, $J_{1',OH} \approx J_{5,1'} = 6.0$ Hz, 1H, H-1'), 3.59 (d, $J_{4',4''} = 11.0$ Hz, 1H, H-4'), 3.49 (sa, 1H, H-3'), 3.39 (m, 1H, H-4''), 3.26 (t, $J_{2',3'} \approx J_{2',OH} = 6.5$ Hz, 1H, H-2'), 3.08 (dd, $J_{4a,5} = 5.5$ Hz, $J_{4a,4b} = 10.0$ Hz, 1H, H-4a), 2.68 (dd, $J_{4b,5} = 8.0$ Hz, $J_{4a,4b} = 10.0$ Hz, 1H, H-4b), 2.46 (m, 1H, CH₂'), 2.38 (s, 3H, CH₃-arom), 2.30 (ddd, $J = 5.0$ Hz, $J = 14.0$ Hz, $J = 18.5$ Hz, 1H, CH₂'), 0.99 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH₃); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO- d_6) δ 137.15, 137.12, 130.32, 128.16, 127.41, 125.62 (C-arom), 94.62 (C-2), 77.63 (C-5), 71.18, 71.08, 71.00 (C-1', C-2', C-3'), 63.65 (C-4'), 52.33 (C-4), 45.09 (CH₂), 19.24 (CH₃-arom), 14.40 (CH₃).

(2R,5S)-3-Etil-2-(3-fluorofenil)-5-(D-arabino-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)oxazolidina (675a) y (2S,5S)-3-etil-2-(3-fluorofenil)-5-(D-arabino-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)oxazolidina (675b).

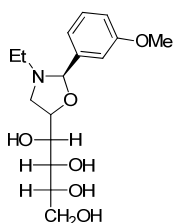


Seguendo el procedimiento general y a partir de 2-fluorobenzaldehído se obtuvieron los compuestos del título. Rto. 91%; se obtiene puro **675a**, tras recristalizarlo en etanol absoluto (31%) se obtiene una mezcla de **675a:675b** en proporción 20:3; p.f. 119-121 °C; IR (KBr) $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3600-3200 (OH), 1617, 1595, 1487, 1454 (arom), 1094, 1065, 1031 (C-O).

Datos espectroscópicos de 675a: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +20.9^\circ$; $[\alpha]_{578}^{25} +22.2^\circ$; $[\alpha]_{546}^{25} +25.0^\circ$; $[\alpha]_{436}^{25} +42.2^\circ$ (c 0.5, piridina); ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.40 (m, 1H, H-arom), 7.29 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, H-arom), 7.23 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, H-arom), 7.17 (dt, $J = 2.0$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-arom), 4.74 (s, 1H, H-2), 4.55 (d, $J_{1',OH} = 6.5$ Hz, 1H, C1'-OH), 4.48 (d, $J_{3',OH} = 6.0$ Hz, 1H, C3'-OH), 4.32 (m, 2H, C2'-OH, C4'-OH), 4.22 (dt, $J_{4a,5} \approx J_{5,1'} = 7.0$ Hz, $J_{4b,5} = 9.0$ Hz, 1H, H-5), 3.67 (dt, $J_{1',2'} = 1.5$ Hz, $J_{1',OH} \approx J_{5,1'} = 6.5$ Hz, 1H, H-1'), 3.59 (m, 1H, H-4'), 3.49 (m, 1H, H-3'), 3.40 (m, 2H, H-4'', H-4a), 3.22 (dt, $J_{1',2'} = 1.5$ Hz, $J_{2',3'} \approx J_{2',OH} = 8.5$ Hz, 1H, H-2'), 2.42 (ddd, $J = 7.5$ Hz, $J = 12.0$ Hz, $J = 14.5$ Hz, 1H, CH₂'), 2.27 (t, $J_{4a,4b} \approx J_{4a,5} = 9.0$ Hz, 1H, H-4b), 2.15 (td, $J = 7.0$ Hz, $J = 14.0$ Hz, 1H, CH₂''), 0.97 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH₃); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO- d_6) δ 161.50 (d, $J = 242$ Hz, 1C, C3-arom), 120.81 (d, $J = 25.5$ Hz, 1C, C3-arom), 129.46 (d, $J = 32.5$ Hz, 1C, C3-arom), 123.47 (C-arom), 114.85 (d, $J = 20.88$ Hz, 1C, C3-arom), 113.73 (d, $J = 21.5$ Hz, 1C, C3-arom), 94.64 (C-2), 78.57 (C-5), 70.62, 70.52, 70.48 (C-1', C-2', C-3'), 62.81 (C-4'), 53.11 (C-4), 44.65 (CH₂), 13.49 (CH₃).

Datos espectroscópicos de 675b: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.41 (m, 1H, H-arom), 7.31 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-arom), 7.29 (m, 1H, H-arom), 7.14 (dt, $J = 2.5$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-arom), 4.98 (s, 1H, H-2), 4.50 (d, $J_{1',\text{OH}} = 6.5$ Hz, 1H, C1'-OH), 4.45 (d, $J_{3',\text{OH}} = 6.0$ Hz, 1H, C3'-OH), 4.40 (d, $J_{2',\text{OH}} = 7.0$ Hz, 1H, C2'-OH), 4.32 (m, 1H, C4'-OH), 4.18 (dt, $J_{4a,5} \approx J_{5,1'} = 6.0$ Hz, $J_{4b,5} = 7.0$ Hz, 1H, H-5), 3.67 (dt, $J_{1',2'} = 1.5$ Hz, $J_{1',\text{OH}} \approx J_{5,1'} = 6.5$ Hz, 1H, H-1'), 3.59 (m, 1H, H-4'), 3.49 (m, 1H, H-3'), 3.48 (m, 1H, H-4''), 3.24 (m, 1H, H-2'), 2.97 (dd, $J_{4a,5} = 6.0$ Hz, $J_{4a,4b} = 10.0$ Hz, 1H, H-4a), 2.71 (dd, $J_{4b,5} = 7.5$ Hz, $J_{4a,4b} = 10.0$ Hz, 1H, H-4b), 2.53 (m, 1H, CH $_2'$), 2.36 (ddd, $J = 7.0$ Hz, $J = 19.0$ Hz, 1H, CH $_2''$), 1.01 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH $_3$); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO- d_6) δ 140.90, 123.07, 114.65, 113.38 (C-arom), 95.10 (C-2), 77.17 (C-5), 70.68, 70.33 (C-1', C-2', C-3'), 62.94 (C-4'), 51.88 (C-4), 45.55 (CH $_2$), 13.33 (CH $_3$).

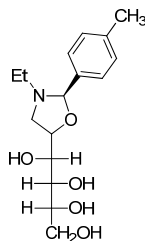
(2R,5S)-3-Etil-2-(3-metoxifenil)-5-(D-arabino-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)oxazolidina (676a).



Seguendo el procedimiento general y a partir de 3-metoxibenzaldehído se obtuvo el compuesto del título. Rto. 90%; se recristaliza de etanol absoluto (74%); p.f. 122-124 °C; $[\alpha]_D^{25} +21.5^\circ$; $[\alpha]_{578}^{25} +22.8^\circ$; $[\alpha]_{546}^{25} +26.5^\circ$; $[\alpha]_{436}^{25} +43.7^\circ$ (c 0.5, piridina); IR (KBr) $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3500-3100 (OH), 1602, 1462 (arom), 1099, 1030 (C-O); ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.27 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-arom), 7.01 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-arom), 6.99 (s, 1H, H-arom), 6.90 (dd, $J = 1.5$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-arom), 4.66 (s, 1H, H-2), 4.54 (d, $J_{1',\text{OH}} = 6.5$ Hz, 1H, C1'-OH), 4.48 (d, $J_{3',\text{OH}} = 5.5$ Hz, 1H, C3'-OH), 4.33 (t, $J_{4',\text{OH}} \approx J_{4'',\text{OH}} = 5.5$ Hz, 1H, C4'-OH), 4.43 (d, $J_{2',\text{OH}} = 7.5$ Hz, 1H, C2'-OH), 4.24 (ddd, $J_{4a,5} \approx J_{5,1'} = 6.5$ Hz, $J_{4b,5} = 8.5$ Hz, 1H, H-5), 3.75 (s, 3H, OCH $_3$), 3.67 (t, $J_{1',\text{OH}} \approx J_{5,1'} = 6.5$ Hz, 1H, H-1'), 3.59 (m, 1H, H-4'), 3.50 (m, 1H, H-3'), 3.40 (m, 2H, H-4a, H-4''), 3.23 (t, $J_{2',3'} \approx J_{2',\text{OH}} = 7.5$ Hz, 1H, H-2'), 2.41 (ddd, $J = 7.5$ Hz, $J = 15.0$ Hz, $J = 19.5$ Hz, 1H, CH $_2'$), 2.24 (t, $J_{4a,4b} \approx J_{4a,5} = 9.0$ Hz, 1H, H-4b), 2.17 (ddd, $J = 7$ Hz, $J = 14.0$ Hz, $J = 19.0$ Hz, 1H, CH $_2''$), 0.96 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH $_3$); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO- d_6) δ 159.03, 141.70, 129.00, 120.23, 114.10, 113.10 (C-arom), 95.96 (C-2), 78.88 (C-5), 71.14, 70.99 (C-1', C-2', C-3'), 63.32 (C-4'), 54.94 (OCH $_3$), 53.66 (C-4), 45.06 (CH $_2$), 13.59 (CH $_3$). Anal. Calcd. para C $_{16}$ H $_{25}$ NO $_6$ ·1/2H $_2$ O: C, 57.13, H, 7.79, N, 4.16. Encontrado: C, 57.57, H, 7.52, N, 4.06.

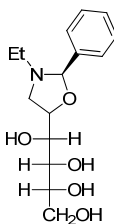
4.4. Nuevas investigaciones

(2*R*,5*S*)-3-Etil-2-(4-metilfenil)-5-(*D*-arabino-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)oxazolidina (677a).



Siguiendo el procedimiento general y a partir de 4-metilbenzaldehído se obtuvo el compuesto del título. Rto. 93%; se recristaliza de etanol absoluto (71%); p.f. 138-140 °C; $[\alpha]_D^{25} +17.0^\circ$; $[\alpha]_{578}^{25} +18.7^\circ$; $[\alpha]_{546}^{25} +20.9^\circ$; $[\alpha]_{436}^{25} +21.9^\circ$ (c 0.5, piridina); IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3500-3200 (OH), 1514, 1455 (arom), 1098, 1069, 1032 (C-O); ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H-arom), 7.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H-arom), 4.63 (s, 1H, H-2), 4.53 (d, $J_{1',\text{OH}} = 6.5$ Hz, 1H, C1'-OH), 4.48 (d, $J_{3',\text{OH}} = 6.0$ Hz, 1H, C3'-OH), 4.33 (t, $J_{4',\text{OH}} \approx J_{4'',\text{OH}} = 5.5$ Hz, 1H, C4'-OH), 4.29 (d, $J_{2',\text{OH}} = 7.5$ Hz, 1H, C2'-OH), 4.24 (dt, $J_{4a,5} \approx J_{5,1'} = 7.0$ Hz, $J_{4b,5} = 9.0$ Hz, 1H, H-5), 3.67 (t, $J_{1',\text{OH}} \approx J_{5,1'} = 6.5$ Hz, 1H, H-1'), 3.59 (m, 1H, H-4'), 3.50 (m, 1H, H-3'), 3.40 (m, 2H, H-4a, H-4''), 3.23 (t, $J_{2',3'} \approx J_{2',\text{OH}} = 7.5$ Hz, 1H, H-2'), 2.37 (ddd, $J = 7.0$ Hz, $J = 14.5$ Hz, $J = 19.0$ Hz, 1H, CH₂'), 2.30 (s, 3H, CH₃), 2.23 (t, $J_{4a,4b} \approx J_{4a,5} = 9.0$ Hz, 1H, H-4b), 2.14 (ddd, $J = 7.5$ Hz, $J = 14.5$ Hz, $J = 19.0$ Hz, 1H, CH₂''), 0.95 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₃); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO- d_6) δ 137.77, 136.99, 128.48, 127.90 (C-arom), 96.05 (C-2), 78.75 (C-5), 71.12, 71.02 (C-1', C-2', C-3'), 63.31 (C-4'), 53.67 (C-4), 44.88 (CH₂), 20.75 (CH₃-arom), 13.54 (CH₃). Anal. Calcd. para C₁₆H₂₅NO₅·H₂O: C, 58.34, H, 8.26, N, 4.25. Encontrado: C, 58.70, H, 8.07, N, 4.49.

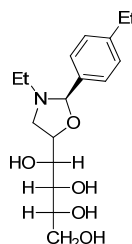
(2*R*,5*S*)-3-Etil-2-fenil-5-(*D*-arabino-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)oxazolidina (678a).



Siguiendo el procedimiento general y a partir de benzaldehído se obtuvo el compuesto del título. Rto. 83%; p.f. 98-100 °C; $[\alpha]_D^{22} +15.9^\circ$; $[\alpha]_{578}^{22} +16.9^\circ$; $[\alpha]_{546}^{22} +18.7^\circ$; $[\alpha]_{436}^{22} +30.4^\circ$ (c 0.5, piridina); IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3400-3100 (OH), 1477, 1456 (arom), 1099, 1066, 1032 (C-O); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.43 (dd, $J = 2.0$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 2H, H-arom), 7.35 (m, 3H, H-arom), 4.68 (s, 1H, H-2), 4.54 (d, $J_{1',\text{OH}} = 6.4$ Hz, 1H, C1'-OH), 4.49 (d, $J_{3',\text{OH}} = 4.8$ Hz, 1H, C3'-OH), 4.30 (m, 2H, C4'-OH, C2'-OH), 4.25 (dt, $J_{4a,5} \approx J_{5,1'} = 6.0$ Hz, $J_{4b,5} = 8.8$ Hz, 1H, H-5), 3.68 (t, $J_{1',\text{OH}} \approx J_{5,1'} = 6.0$ Hz, 1H, H-1'), 3.59 (m, 1H, H-4'), 3.50 (m, 1H, H-3'), 3.40 (m, 2H, H-4a, H-4''), 3.23 (t, $J_{2',3'} \approx J_{2',\text{OH}} = 7.2$ Hz, 1H, H-2'), 2.40 (ddd, $J = 7.2$ Hz, $J = 11.6$ Hz, $J = 14.8$ Hz, 1H,

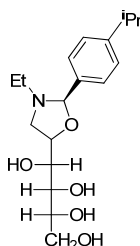
CH₂'), 2.25 (t, $J_{4a,4b} \approx J_{4a,5} = 8.8$ Hz, 1H, H-4b), 2.17 (ddd, $J = 6.8$ Hz, $J = 12.0$ Hz, $J = 14.0$ Hz, 1H, CH₂''), 0.96 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 140.00, 128.57, 127.94 (C-arom), 96.15 (C-2), 78.90 (C-5), 71.14, 71.00 (C-1', C-2', C-3'), 63.32 (C-4'), 53.70 (C-4), 44.97 (CH₂), 13.57 (CH₃). Anal. Calcd. para C₁₅H₂₃NO₅·1/2H₂O: C, 58.81, H, 7.90, N, 4.57. Encontrado: C, 58.61, H, 7.60, N, 4.59.

(2*R*,5*S*)-3-Etil-2-(4-etilfenil)-5-(*D*-arabino-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)oxazolidina (679a).



Siguiendo el procedimiento general y a partir de 4-etilbenzaldehído se obtuvo el compuesto del título. Rto. 74%; se recristaliza de etanol absoluto (30%); p.f. 113-115 °C; $[\alpha]_D^{25} +16.7^\circ$; $[\alpha]_{578}^{25} +17.2^\circ$; $[\alpha]_{546}^{25} +19.4^\circ$; $[\alpha]_{436}^{25} +32.8^\circ$ (c 0.5, piridina); IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3500-3100 (OH), 1514, 1476, 1455 (arom), 1094, 1031 (C-O); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H-arom), 7.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H-arom), 4.64 (s, 1H, H-2), 4.51 (d, $J_{1',OH} = 6.5$ Hz, 1H, C1'-OH), 4.47 (d, $J_{3',OH} = 5.5$ Hz, 1H, C3'-OH), 4.32 (t, $J_{4',OH} \approx J_{4'',OH} = 5.0$ Hz, 1H, C4'-OH), 4.24 (d, $J_{2',OH} = 6.5$ Hz, 1H, C2'-OH), 4.23 (dt, $J_{4a,5} \approx J_{5,1'} = 7.0$ Hz, $J_{4b,5} = 9.0$ Hz, 1H, H-5), 3.67 (t, $J_{1',OH} \approx J_{5,1'} = 6.0$ Hz, 1H, H-1'), 3.59 (m, 1H, H-4'), 3.49 (m, 1H, H-3'), 3.39 (m, 2H, H-4a, H-4''), 3.23 (t, $J_{2',3'} \approx J_{2',OH} = 7.5$ Hz, 1H, H-2'), 2.39 (ddd, $J = 7.5$ Hz, $J = 12.0$ Hz, $J = 15$ Hz, 1H, CH₂'), 2.24 (t, $J_{4a,4b} \approx J_{4a,5} = 9.0$ Hz, 1H, H-4b), 2.15 (ddd, $J = 7.0$ Hz, $J = 14.0$ Hz, $J = 18.5$ Hz, 1H, CH₂''), 1.18 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, CH₃), 0.95 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₃); ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 144.66, 137.81, 128.49, 127.84 (C-arom), 96.62 (C-2), 79.29 (C-5), 71.68, 71.58 (C-1', C-2', C-3'), 63.87 (C-4'), 54.23 (C-4), 45.49 (CH₂), 28.43 (CH₂-arom), 16.05 (CH₃-arom), 14.11 (CH₃). Anal. Calcd. para C₁₇H₂₇NO₅·H₂O: C, 59.46, H, 8.36, N, 4.08. Encontrado: C, 59.45, H, 8.25, N, 4.26.

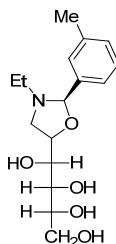
(2*R*,5*S*)-3-Etil-2-(4-isopropilfenil)-5-(*D*-arabino-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)oxazolidina (680a).



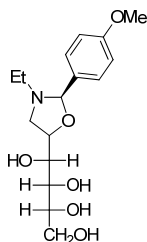
4.4. Nuevas investigaciones

Seguendo el procedimiento general y a partir de 4-isopropilbenzaldehído se obtuvieron los compuestos del título. Rto. 73%; se recristaliza de etanol absoluto (49%); p.f. 120-122 °C; $[\alpha]_D^{25} +17.0^\circ$; $[\alpha]_{578}^{25} +17.8^\circ$; $[\alpha]_{546}^{25} +20.0^\circ$; $[\alpha]_{436}^{25} +33.2^\circ$ (c 0.5, piridina); IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3500-3100 (OH), 1457, 1457 (arom), 1094, 1081, 1031 (C-O); ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H-arom), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H-arom), 4.64 (s, 1H, H-2), 4.50 (d, $J_{1',\text{OH}} = 6.5$ Hz, 1H, C1'-OH), 4.47 (d, $J_{3',\text{OH}} = 6.0$ Hz, 1H, C3'-OH), 4.32 (t, $J_{4',\text{OH}} \approx J_{4'',\text{OH}} = 5.5$ Hz, 1H, C4'-OH), 4.28 (d, $J_{2',\text{OH}} = 7.5$ Hz, 1H, C2'-OH), 4.23 (dt, $J_{4a,5} \approx J_{5,1'} = 7.0$ Hz, $J_{4b,5} = 9.0$ Hz, 1H, H-5), 3.67 (dt, $J_{1',2'} = 1.5$ Hz, $J_{1',\text{OH}} \approx J_{5,1'} = 7.0$ Hz, 1H, H-1'), 3.59 (m, 1H, H-4'), 3.51 (m, 1H, H-3'), 3.39 (m, 2H, H-4a, H-4''), 3.23 (dt, $J_{1',2'} = 1.5$ Hz, $J_{2',3'} \approx J_{2',\text{OH}} = 8.5$ Hz, 1H, H-2'), 2.88 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H, H- ^iPr), 2.40 (ddd, $J = 7.5$ Hz, $J = 12.0$ Hz, $J = 15.0$ Hz, 1H, CH $_2^i$), 2.24 (t, $J_{4a,4b} \approx J_{4a,5} = 9.0$ Hz, 1H, H-4b), 2.15 (ddd, $J = 7.0$ Hz, $J = 14.0$ Hz, $J = 18.5$ Hz, 1H, CH $_2^i$), 1.2 (s, 3H, CH $_3^i\text{Pr}$), 1.19 (s, 3H, CH $_3^i\text{Pr}$), 0.96 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH $_3$); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO- d_6) δ 148.74, 137.38, 127.91, 125.80 (C-arom), 96.04 (C-2), 78.69 (C-5), 71.10, 71.01 (C-1', C-2', C-3'), 63.30 (C-4'), 53.65 (C-4), 44.97 (CH $_2$), 33.13 (CH- ^iPr), 23.78 (CH $_3^i\text{Pr}$), 13.55 (CH $_3$). Anal. Calcd. para C $_{18}$ H $_{29}$ NO $_5$ ·1/2H $_2$ O: C, 62.05, H, 8.68, N, 4.02. Encontrado: C, 62.28, H, 8.45, N, 4.13.

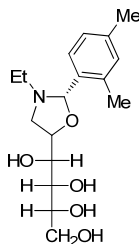
(2R,5S)-3-Etil-2-(3-metilfenil)-5-(D-arabino-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)oxazolidina (681a).



Seguendo el procedimiento general y a partir de 3-metilbenzaldehído se obtuvo el compuesto del título. Rto. 94%; se recristaliza de etanol absoluto (74%); p.f. 130-132 °C; $[\alpha]_D^{25} +26.5^\circ$; $[\alpha]_{578}^{25} +27.8^\circ$; $[\alpha]_{546}^{25} +31.3^\circ$; $[\alpha]_{436}^{25} +31.3^\circ$ (c 0.5, piridina); IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3500-1200 (OH), 1476, 1454 (arom), 1078, 1067, 1031 (C-O); ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.22 (m, 3H, H-arom), 7.14 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-arom), 4.63 (s, 1H, H-2), 4.51 (d, $J_{1',\text{OH}} = 6.5$ Hz, 1H, C1'-OH), 4.47 (d, $J_{3',\text{OH}} = 6.0$ Hz, 1H, C3'-OH), 4.32 (t, $J_{4',\text{OH}} \approx J_{4'',\text{OH}} = 6.0$ Hz, 1H, C4'-OH), 4.28 (d, $J_{2',\text{OH}} = 7.0$ Hz, 1H, C2'-OH), 4.25 (dt, $J_{4a,5} \approx J_{5,1'} = 7.0$ Hz, $J_{4b,5} = 9.0$ Hz, 1H, H-5), 3.67 (dt, $J_{1',2'} = 1.5$ Hz, $J_{1',\text{OH}} \approx J_{5,1'} = 7.0$ Hz, 1H, H-1'), 3.59 (m, 1H, H-4'), 3.99 (m, 1H, H-3'), 3.39 (m, 2H, H-4a, H-4''), 3.24 (dt, $J_{1',2'} = 1.5$ Hz, $J_{2',3'} \approx J_{2',\text{OH}} = 8.5$ Hz, 1H, H-2'), 2.37 (ddd, $J = 7.5$ Hz, $J = 11.5$ Hz, $J = 14.5$ Hz, 1H, CH $_2^i$), 2.31 (s, 3H, CH $_3$ -arom), 2.25 (t, $J_{4a,4b} \approx J_{4a,5} = 9.0$ Hz, 1H, H-4b), 2.16 (ddd, $J = 7.0$ Hz, $J = 14.0$ Hz, $J = 19.0$ Hz, 1H, CH $_2^i$), 0.96 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH $_3$); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO- d_6) δ 140.49, 137.57, 129.72, 128.99, 128.33, 125.65 (C-arom), 96.77 (C-2), 79.38 (C-5), 71.68, 71.59, 71.57 (C-1', C-2', C-3'), 63.87 (C-4'), 54.21 (C-4), 45.52 (CH $_2$), 21.47 (CH $_3$ -arom), 14.10 (CH $_3$)

(2R,5S)-3-Etil-2-(4-metoxifenil)-5-(D-arabino-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)oxazolidina (682a).

Seguendo el procedimiento general y a partir de 4-metoxibenzaldehído se obtuvo el compuesto del título. Rto. 86%; p.f. 135-137 °C; $[\alpha]_D^{25} +30.2^\circ$; $[\alpha]_{578}^{25} +32.2^\circ$; $[\alpha]_{546}^{25} +36.7^\circ$; $[\alpha]_{436}^{25} +62.8^\circ$ (c 0.5, piridina); IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3500-3200 (OH), 1611, 1458 (arom), 1091, 1069, 1031 (C-O); ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.35 (dd, $J = 1.5$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-arom), 6.90 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H-arom), 4.61 (s, 1H, H-2), 4.53 (sa, 2H, OH), 4.33 (sa, 2H, OH), 4.25 (dt, $J_{4a,5} \approx J_{5,1'} = 7.0$ Hz, $J_{4b,5} = 8.5$ Hz, 1H, H-5), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.68 (d, $J_{1',OH} \approx J_{5,1'} = 7.0$ Hz, 1H, H-1'), 3.60 (dd, $J_{OH,4'} = 3.0$ Hz, $J_{4',4''} = 11.0$ Hz 1H, H-4'), 3.51 (m, 1H, H-3'), 3.41 (m, 2H, H-4a, H-4''), 3.25 (d, $J_{2',3'} \approx J_{2',OH} = 8.0$ Hz, 1H, H-2'), 2.37 (ddd, $J = 7.5$ Hz, $J = 14.5$ Hz, $J = 19.0$ Hz, 1H, CH₂'), 2.23 (t, $J_{4a,4b} \approx J_{4a,5} = 9.0$ Hz, 1H, H-4b), 2.17 (ddd, $J = 7.0$ Hz, $J = 14.0$ Hz, $J = 18.5$ Hz, 1H, CH₂''), 0.95 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH₃); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO- d_6) δ 160.05, 132.38, 129.76, 128.78, 113.91, 113.85 (C-arom), 96.45 (C-2), 79.14 (C-5), 71.69, 71.59 (C-1', C-2', C-3'), 63.89 (C-4'), 55.53 (OCH₃), 54.21 (C-4), 45.36 (CH₂) 14.07 (CH₃).

(2S,5S)-2-(2,4-Dimetilfenil)-3-etil-5-(D-arabino-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)oxazolidina (683b).

Seguendo el procedimiento general y a partir de 2,4-dimetilbenzaldehído se obtuvieron los compuestos del título. Rto. 92%; se recristaliza de etanol absoluto (35%); p.f. 102-104 °C; $[\alpha]_D^{25} -55.2^\circ$; $[\alpha]_{578}^{25} -56.7^\circ$; $[\alpha]_{546}^{25} -64.8^\circ$; $[\alpha]_{436}^{25} -112.2^\circ$ (c 0.5, piridina); IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3500-3000 (OH), 1618, 1462 (arom), 1085, 1068, 1048, 1027 (C-O); ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.39 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-arom), 6.98 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-arom), 6.96 (s, 1H, H-arom), 4.99 (s, 1H, H-2), 4.48 (sa, 2H, C1'-OH, C3'-OH), 4.39 (sa, 1H, C2'-OH), 4.32 (sa, 1H, C4'-OH), 4.16 (dt, $J_{4a,5} \approx J_{5,1'} = 5.5$ Hz, $J_{4b,5} = 8.0$ Hz, 1H, H-5), 3.71 (d, $J_{1',OH} \approx J_{5,1'} = 7.5$ Hz, 1H, H-1'), 3.59 (dd, $J_{4',OH} = 3.0$ Hz, $J_{4',4''} = 11.0$ Hz, 1H, H-4'), 3.50 (m, 1H, H-3'), 3.39 (dd, $J_{4',OH} = 6.0$ Hz, $J_{4',4''} = 11.0$ Hz, 1H, H-4''), 3.27 (d, $J_{2',3'} \approx J_{2',OH} = 8.0$ Hz, 1H, H-2'), 3.10 (dd, $J_{4a,5} = 5.0$ Hz, $J_{4a,4b} = 9.5$ Hz, 1H, H-4a), 2.64 (dd, $J_{4b,5} = 7.5$ Hz, $J_{4a,4b} = 9.5$ Hz, 1H, H-4b), 2.43 (ddd, $J = 7.5$ Hz, $J = 14.5$

4.4. Nuevas investigaciones

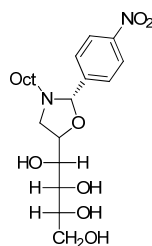
Hz, $J = 19.0$ Hz, 1H, CH₂'), 2.34 (s, 3H, CH₃-arom), 2.27 (m, 1H, CH₂''), 2.25 (s, 3H, CH₃-arom), 0.98 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₃); ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 136.95, 136.65, 133.72, 130.59, 127.20, 125.89 (C-arom), 94.19 (C-2), 77.16 (C-5), 70.81, 70.67 (C-1', C-2', C-3'), 63.34 (C-4') 52.02 (C-4), 45.59 (CH₂), 20.42, 18.43 (CH₃-arom), 13.65 (CH₃).

4.4.2. Síntesis de *N*-octil-polihidroalquil-1,3-oxazolidinas.

Procedimiento general:

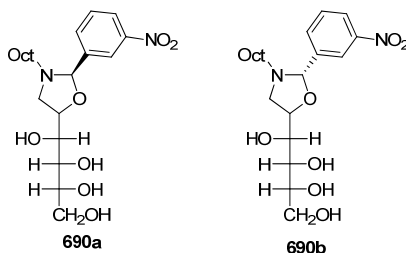
A una suspensión de *N*-octil-D-glucamina (10.0 mmol) en benceno (15 mL) se adicionó el correspondiente aldehído aromático (15.0 mmol). La mezcla se mantuvo a reflujo durante 4-5 horas eliminando el agua resultante con una trampa Dean-Stark. Se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido formado se filtró y lavó con benceno frío y éter etílico.

(2*S*,5*S*)-2-(4-Nitrofenil)-3-octil-5-(*D*-arabino-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)oxazolidina (689b).



Siguiendo el procedimiento general y a partir de 4-nitrobenzaldehído se obtuvo el compuesto del título. Rto. 98%; se recristaliza de etanol (78%); p.f. 120-122 °C; $[\alpha]_D^{16} -19.6^\circ$; $[\alpha]_{578}^{16} -20.2^\circ$; $[\alpha]_{546}^{16} -22.4^\circ$; $[\alpha]_{436}^{16} -44.9^\circ$ (c 0.5, piridina); IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3500-3200 (OH), 1609 (arom), 1523 (NO₂), 1467 (arom), 1343 (NO₂), 1107, 1081, 1067, 1036 (C-O); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.22 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H-arom), 7.75 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H-arom), 5.13 (s, 1H, H-2), 4.52 (d, $J_{1',OH} = 6.5$ Hz, 1H, C1'-OH), 4.43 (d, $J_{3',OH} = 6.0$ Hz, 1H, C3'-OH), 4.36 (d, $J_{2',OH} = 7.5$ Hz, 1H, C2'-OH), 4.31 (t, $J_{4',OH} \approx J_{4'',OH} = 5.5$ Hz, 1H, C4'-OH), 4.19 (c, $J_{4a,5} \approx J_{5,1'} = 6.5$ Hz, 1H, H-5), 3.63 (dt, $J_{1',2'} = 1.0$ Hz, $J_{1',OH} \approx J_{5,1'} = 7.5$ Hz, 1H, H-1'), 3.57 (m, 1H, H-4'), 3.48 (m, 1H, H-3'), 3.38 (m, 1H, H-4''), 3.19 (t, $J_{2',3'} \approx J_{2',OH} = 8.5$ Hz, 1H, H-2'), 2.89 (dd, $J_{4a,5} = 6.5$ Hz, $J_{4a,4b} = 10.5$ Hz, 1H, H-4a), 2.78 (dd, $J_{4b,5} = 7.0$ Hz, $J_{4a,4b} = 10.5$ Hz 1H, H-4b), 2.46 (m, 1H, CH₂'), 2.41 (m, 1H, CH₂''), 1.40 (m, 2H, CH₂), 1.18 (m, 10H, CH₂), 0.83 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₃); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 148.96, 147.97, 129.27, 123.64 (C-arom), 96.05 (C-2), 78.61 (C-5), 71.86, 71.61, 71.40 (C-1', C-2', C-3'), 63.94 (C-4'), 53.43 (C-4), 52.77, 31.72, 29.15, 29.10, 28.88, 26.98, 22.51 (CH₂), 14.38 (CH₃).

(2*R*,5*S*)-2-(3-Nitrofenil)-3-octil-5-(*D*-arabino-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)oxazolidina (690a) y (2*S*,5*S*)-2-(3-nitrofenil)-3-octil-5-(*D*-arabino-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)oxazolidina (690b).



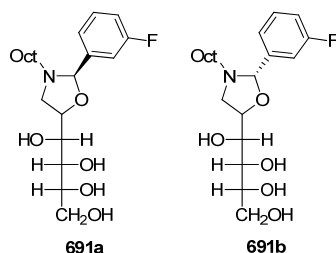
Siguiendo el procedimiento general y a partir de 3-nitrobenzaldehído se obtuvieron los compuestos del título. Rto. 66%; proporción 10:9 de **690a:690b**, tras recristalizarlo de etanol absoluto la proporción cambia a 1:16 (54%); p.f. 108-109 °C; IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3500-3100 (OH), 1531 (NO₂), 1467 (arom), 1351 (NO₂), 1084, 1029 (C-O).

Datos espectroscópicos de 690a: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.28 (s, 1H, H-arom), 8.22 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H-arom), 7.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-arom), 7.68 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-arom), 4.90 (s, 1H, H-2), 4.57 (d, *J*_{1',OH} = 6.8 Hz, 1H, C1'-OH), 4.49 (d, *J*_{3',OH} = 5.6 Hz, 1H, C3'-OH), 4.34 (m, 3H, C2'-OH, C4'-OH, H-5), 3.69 (t, *J*_{1',OH} \approx *J*_{5,1'} = 6.8 Hz, 1H, H-1'), 3.59 (m, 1H, H-4'), 3.48 (m, 1H, H-3'), 3.41 (m, 2H, H-4'', H-4a), 3.23 (t, *J*_{2',3'} \approx *J*_{2',OH} = 7.2 Hz, 1H, H-2'), 2.39 (m, 1H, CH₂'), 2.32 (t, *J*_{4a,4b} \approx *J*_{4a,5} = 8.4 Hz, 1H, H-4b), 2.27 (m, 1H, CH₂''), 1.37 (m, 2H, CH₂), 1.17 (m, 10H, CH₂), 0.80 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 143.41, 135.26, 130.23, 124.03, 122.88 (C-arom), 95.30 (C-2), 80.06 (C-5), 71.69, 71.55, 71.50 (C-1', C-2', C-3'), 63.85 (C-4'), 54.53 (C-4), 51.30, 31.68, 29.12, 29.08, 28.41 (CH₂), 13.35 (CH₃).

Datos espectroscópicos de 690b: [α]_D¹⁶ -24.9°; [α]₅₇₈¹⁶ -25.6°; [α]₅₄₆¹⁶ -29.2°; [α]₄₃₆¹⁶ -44.3° (c 0.5, piridina); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.31 (s, 1H, H-arom), 8.19 (dd, *J* = 1.6 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-arom), 7.94 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-arom), 7.67 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-arom), 5.12 (s, 1H, H-2), 4.53 (d, *J*_{1',OH} = 6.0 Hz, 1H, C1'-OH), 4.44 (d, *J*_{3',OH} = 6.0 Hz, 1H, C3'-OH), 4.38 (d, *J*_{2',OH} = 7.6 Hz, 1H, C2'-OH), 4.30 (t, *J*_{4',OH} \approx *J*_{4'',OH} = 5.6 Hz, 1H, C4'-OH), 4.20 (c, *J*_{4a,5} \approx *J*_{5,1'} = 7.2 Hz, 1H, H-5), 3.65 (t, *J*_{1',OH} \approx *J*_{5,1'} = 7.2 Hz, 1H, H-1'), 3.57 (m, 1H, H-4'), 3.49 (m, 1H, H-3'), 3.40 (m, 1H, H-4''), 3.21 (t, *J*_{2',3'} \approx *J*_{2',OH} = 7.6 Hz, 1H, H-2'), 2.95 (dd, *J*_{4a,5} = 6.4 Hz, *J*_{4a,4b} = 10.0 Hz, 1H, H-4a), 2.77 (dd, *J*_{4b,5} = 7.2 Hz, *J*_{4a,4b} = 10.4 Hz, 1H, H-4b), 2.45 (m, 2H, CH₂', CH₂''), 1.39 (m, 2H, CH₂), 1.17 (m, 10H, CH₂), 0.82 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 148.20, 143.72, 134.92, 130.13, 123.77, 122.54 (C-arom), 95.94 (C-2), 78.60 (C-5), 71.86, 71.64, 71.40 (C-1', C-2', C-3'), 63.97 (C-4'), 53.36 (C-4), 52.50, 31.69, 29.12, 28.79, 26.95, 22.52 (CH₂), 14.38 (CH₃).

4.4. Nuevas investigaciones

(2R,5S)-2-(3-Fluorofenil)-3-octil-5-(D-arabino-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)oxazolidina (691a) y (2S,5S)-2-(3-fluorofenil)-3-octil-5-(D-arabino-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)oxazolidina (691b).

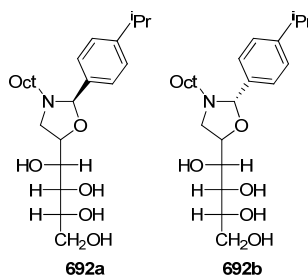


Seguendo el procedimiento general y a partir de 3-fluorobenzaldehído se obtuvieron los compuestos del título. Rto. 71%; se obtiene una mezcla en proporción 10:7 de **691a**:**691b** y tras recristalizarlo en etanol absoluto (26%) se obtiene puro **691b**; p.f. 119-121 °C; IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3500-3200 (OH), 1593, 1487, 1455 (arom), 1084, 1064, 1029 (C-O).

Datos espectroscópicos de 691a: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.41 (m, 1H, H-arom), 7.29 (m, 1H, H-arom), 7.22 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, H-arom), 7.18 (m, 1H, H-arom), 4.73 (s, 1H, H-2), 4.54 (d, $J_{1',\text{OH}} = 7.5$ Hz, 1H, C1'-OH), 4.49 (d, $J_{3',\text{OH}} = 6.0$ Hz, 1H, C3'-OH), 4.31 (m, 2H, C2'-OH, C4'-OH), 4.25 (dt, $J_{4a,5} \approx J_{5,1'} = 7.0$ Hz, $J_{4b,5} = 9.0$ Hz, 1H, H-5), 3.67 (t, $J_{1',\text{OH}} \approx J_{5,1'} = 7.0$ Hz, 1H, H-1'), 3.59 (m, 1H, H-4'), 3.48 (m, 1H, H-3'), 3.39 (m, 2H, H-4'', H-4a), 3.22 (t, $J_{2',3'} \approx J_{2',\text{OH}} = 8.0$ Hz, 1H, H-2'), 2.31 (m, 1H, CH₂'), 2.26 (t, $J_{4a,4b} \approx J_{4a,5} = 9.0$ Hz, 1H, H-4b), 2.20 (m, 1H, CH₂''), 1.37 (m, 2H, CH₂), 1.19 (m, 10H, CH₂), 0.83 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₃); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO- d_6) δ 162.18 (d, $J = 242$ Hz, 1C, C3-arom), 143.50 (d, $J = 7$ Hz, 1C, C1-arom), 130.06 (d, $J = 8$ Hz, 1C, C5-arom), 124.21 (C-arom), 115.52 (d, $J = 21$ Hz, 1C, C2-arom), 114.41 (d, $J = 22$ Hz, 1C, C4-arom), 95.50 (C-2), 79.33 (C-5), 71.17, 71.14, 71.02 (C-1', C-2', C-3'), 63.47 (C-4'), 54.16 (C-4), 50.94, 31.30, 28.68, 28.02, 26.59, 22.11 (CH₂), 13.99 (CH₃).

Datos espectroscópicos de 691b: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.39 (m, 1H, H-arom), 7.28 (m, 2H, H-arom), 7.15 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, H-arom), 4.93 (s, 1H, H-2), 4.50 (d, $J_{1',\text{OH}} = 4.8$ Hz, 1H, C1'-OH), 4.45 (d, $J_{3',\text{OH}} = 4.8$ Hz, 1H, C3'-OH), 4.38 (d, $J_{2',\text{OH}} = 5.6$ Hz, 1H, C2'-OH), 4.31 (t, $J_{4',\text{OH}} \approx J_{4'',\text{OH}} = 4.4$ Hz, 1H, C4'-OH), 4.17 (dd, $J_{4a,5} \approx J_{5,1'} = 5.6$ Hz, $J_{4b,5} = 10.8$ Hz, 1H, H-5), 3.66 (t, $J_{1',\text{OH}} \approx J_{5,1'} = 5.2$ Hz, 1H, H-1'), 3.59 (m, 1H, H-4'), 3.48 (m, 1H, H-3'), 3.39 (m, 1H, H-4''), 3.23 (t, $J_{2',3'} \approx J_{2',\text{OH}} = 6.0$ Hz, 1H, H-2'), 2.98 (dd, $J_{4a,5} = 4.8$ Hz, $J_{4a,4b} = 8.0$ Hz, 1H, H-4a), 2.68 (dd, $J_{4b,5} = 6.4$ Hz, $J_{4a,4b} = 7.6$ Hz, 1H, H-4b), 2.52 (m, 1H, CH₂'), 2.31 (m, 1H, CH₂''), 1.38 (m, 2H, CH₂), 1.20 (m, 10H, CH₂), 0.83 (t, $J = 5.2$ Hz, 3H, CH₃); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 162.56 (d, $J = 242$ Hz, 1C, C3-arom), 143.97 (d, $J = 7$ Hz, 1C, C1-arom), 130.41 (d, $J = 8$ Hz, 1C, C5-arom), 124.25 (C-arom), 115.69 (d, $J = 21$ Hz, 1C, C2-arom), 114.53 (d, $J = 22$ Hz, 1C, C4-arom), 96.44 (C-2), 78.21 (C-5), 71.69, 71.55, 71.36 (C-1', C-2', C-3'), 63.98 (C-4'), 53.27 (C-4), 52.15, 32.67, 29.07, 28.66, 26.94, 22.50 (CH₂), 14.37 (CH₃).

(2*R*,5*S*)-2-(4-Isopropilfenil)-3-octil-5-(*D*-arabino-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)oxazolidina (692a) y (2*S*,5*S*)-2-(4-isopropilfenil)-3-octil-5-(*D*-arabino-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)oxazolidina (692b).



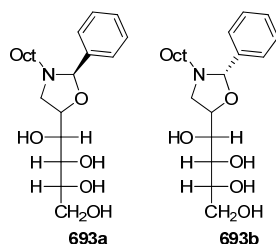
Siguiendo el procedimiento general y a partir de 4-isopropilbenzaldehído se obtuvieron los compuestos del título. Rto. 65%; proporción 1:7 de **692a**:**692b**; p.f. 125-127 °C; IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3600-3200 (OH), 1466 (arom), 1086, 1064, 1025 (C-O).

Datos espectroscópicos de 692a: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H-arom), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H-arom), 4.63 (s, 1H, H-2), 4.49 (d, $J_{1',\text{OH}} = 6.4$ Hz, 1H, C1'-OH), 4.47 (d, $J_{3',\text{OH}} = 5.6$ Hz, 1H, C3'-OH), 4.32 (t, $J_{4',\text{OH}} \approx J_{4'',\text{OH}} = 5.6$ Hz, 1H, C4'-OH), 4.28 (d, $J_{2',\text{OH}} = 7.2$ Hz, 1H, C2'-OH), 4.22 (dt, $J_{4a,5} \approx J_{5,1'} = 6.8$ Hz, $J_{4b,5} = 8.4$ Hz, 1H, H-5), 3.66 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H, H-1'), 3.58 (m, 1H, H-4'), 3.49 (m, 1H, H-3'), 3.40 (m, 2H, H-4'', H-4a), 3.22 (t, $J_{1',\text{OH}} \approx J_{5,1'} = 7.6$ Hz, 1H, H-2'), 2.88 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H, H- ^iPr), 2.31 (td, $J = 7.6$ Hz, $J = 11.2$ Hz, 1H, CH $_2$ '), 2.23 (t, $J_{4a,4b} \approx J_{4a,5} = 9.2$ Hz, 1H, H-4b), 2.12 (m, 1H, CH $_2$ ''), 1.35 (m, 2H, CH $_2$), 1.20 (s, 3H, CH $_3$ - ^iPr), 1.19 (s, 3H, CH $_3$ - ^iPr), 1.17 (m, 10H, CH $_2$), 0.83 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH $_3$); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 148.73, 137.43, 127.98, 125.76 (C-arom), 96.23 (C-2), 78.80 (C-5), 71.13, 71.00 (C-1', C-2', C-3'), 63.31 (C-4'), 54.09 (C-4), 50.68 (CH $_2$), 33.15 (CH- ^iPr), 31.18, 28.54, 27.87, 26.48 (CH $_2$), 23.79 (CH $_3$ - ^iPr), 21.96 (CH $_2$), 13.85 (CH $_3$).

Datos espectroscópicos de 692b: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-arom), 7.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-arom), 4.76 (s, 1H, H-2), 4.48 (m, 2H, C1'-OH, C3'-OH), 4.40 (d, $J_{2',\text{OH}} = 6.0$ Hz, 1H, C2'-OH), 4.30 (m, 1H, C4'-OH), 4.17 (dt, $J_{4a,5} \approx J_{5,1'} = 5.2$ Hz, $J_{4b,5} = 7.6$ Hz, 1H, H-5), 3.71 (t, $J_{1',\text{OH}} \approx J_{5,1'} = 6.8$ Hz, 1H, H-1'), 3.58 (m, 1H, H-4'), 3.49 (m, 1H, H-3'), 3.40 (m, 1H, H-4''), 3.32 (m, 1H, H-2'), 3.12 (dd, $J_{4a,5} = 4.8$ Hz, $J_{4a,4b} = 9.6$ Hz, 1H, H-4a), 2.88 (m, 1H, H- ^iPr), 2.60 (m, 1H, H-4b), 2.31 (m, 1H, CH $_2$ '), 2.23 (m, 1H, CH $_2$ ''), 1.35 (m, 2H, CH $_2$), 1.20 (s, 3H, CH $_3$ - ^iPr), 1.19 (s, 3H, CH $_3$ - ^iPr), 1.17 (m, 10H, CH $_2$), 0.83 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH $_3$); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 137.10, 127.43, 125.50 (C-arom), 96.49 (C-2), 77.08 (C-5), 71.13, 70.34 (C-1', C-2', C-3'), 63.18 (C-4'), 54.45 (C-4), 50.68 (CH $_2$), 33.15 (CH- ^iPr), 28.05, 27.39, 26.72 (CH $_2$), 13.85 (CH $_3$).

4.4. Nuevas investigaciones

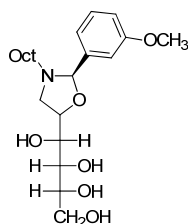
(2R,5S)-2-Fenil-3-octil-5-(D-arabino-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)oxazolidina (693a) y (2S,5S)-2-fenil-3-octil-5-(D-arabino-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)oxazolidina (693b).



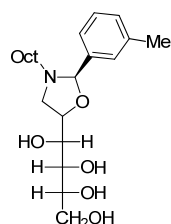
Siguiendo el procedimiento general y a partir de benzaldehído se obtuvieron los compuestos del título. Rto. 23%; proporción 4:1 de **693a:693b**; p.f. 96-98 °C; IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3500-3200 (OH), 1456 (arom), 1095, 1064, 1029 (C-O);

Datos espectroscópicos de 693a: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.43 (dd, $J = 2.5$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 2H, H-arom), 7.34 (m, 3H, H-arom), 4.67 (s, 1H, H-2), 4.51 (d, $J_{1',\text{OH}} = 6.5$ Hz, 1H, C1'-OH), 4.46 (d, $J_{3',\text{OH}} = 5.5$ Hz, 1H, C3'-OH), 4.31 (t, $J_{4',\text{OH}} \approx J_{4'',\text{OH}} = 6.0$ Hz, 1H, C4'-OH), 4.28 (m, 1H, C2'-OH), 4.25 (dt, $J_{4a,5} \approx J_{1',5} = 5.5$ Hz, $J_{4b,5} = 7.5$ Hz, 1H, H-5), 3.68 (dt, $J_{1',2'} = 1.5$ Hz, $J_{1',\text{OH}} \approx J_{5,1'} = 7.5$ Hz, 1H, H-1'), 3.59 (m, 1H, H-4'), 3.50 (m, 1H, H-3'), 3.40 (m, 2H, H-4'', H-4a), 3.23 (dt, $J_{1',2'} = 1.5$ Hz, $J_{2',3'} \approx J_{2',\text{OH}} = 8.5$ Hz, 1H, H-2'), 2.30 (m, 1H, CH₂'), 2.25 (t, $J_{4a,4b} \approx J_{4a,5} = 9.0$ Hz, 1H, H-4b), 2.15 (m, 1H, CH₂''), 1.34 (m, 2H, CH₂), 1.16 (m, 10H, CH₂), 0.83 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₃); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO- d_6) δ 140.57, 129.09, 128.98, 128.27 (C-arom), 96.90 (C-2), 79.51 (C-5), 71.70, 71.57 (C-1', C-2', C-3'), 63.88 (C-4'), 54.64 (C-4), 51.25, 31.70, 29.11, 29.07, 28.44, 27.07, 22.50 (CH₂), 14.38 (CH₃).

Datos espectroscópicos de 693b: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.47 (dd, $J = 2.0$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 2H, H-arom), 7.36 (m, 3H, H-arom), 4.83 (s, 1H, H-2), 4.43 (d, $J_{1',\text{OH}} = 6.0$ Hz, 1H, C1'-OH), 4.42 (d, $J_{3',\text{OH}} = 7.5$ Hz, 1H, C3'-OH), 4.41 (d, $J_{2',\text{OH}} = 6.5$ Hz, 1H, C2'-OH), 4.28 (m, 1H, C4'-OH), 4.18 (dt, $J_{4a,5} \approx J_{1',5} = 5.0$ Hz, $J_{4b,5} = 7.5$ Hz, 1H, H-5), 3.72 (dt, $J_{1',2'} = 0.5$ Hz, $J_{1',\text{OH}} \approx J_{5,1'} = 7.0$ Hz, 1H, H-1'), 3.59 (m, 1H, H-4'), 3.50 (m, 1H, H-3'), 3.40 (m, 1H, H-4''), 3.30 (d, $J_{2',3'} \approx J_{2',\text{OH}} = 7.5$ Hz, 1H, H-2'), 3.09 (dd, $J_{4a,5} = 5.0$ Hz, $J_{4a,4b} = 10.0$ Hz, 1H, H-4a), 2.63 (dd, $J_{4b,5} = 7.5$ Hz, $J_{4a,4b} = 9.5$ Hz, 1H, H-4b), 2.37 (m, 1H, CH₂'), 2.25 (m, 1H, CH₂''), 1.34 (m, 2H, CH₂), 1.16 (m, 10H, CH₂), 0.83 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₃); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO- d_6) δ 140.41, 128.98, 128.27 (C-arom), 97.45 (C-2), 78.10 (C-5), 71.58, 71.44 (C-1', C-2', C-3'), 64.06 (C-4'), 53.37 (C-4), 51.93, 31.70, 29.11, 29.07, 28.44, 27.07, 22.50 (CH₂), 14.38 (CH₃).

(2R,5S)-2-(3-Metoxifenil)-3-octil-5-(D-arabino-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)oxazolidina (694a).

Siguiendo el procedimiento general y a partir de 3-metoxibenzaldehído se obtuvo el compuesto del título. Rto.73%; p.f. 88-90 °C; $[\alpha]_D^{14} +23.2^\circ$; $[\alpha]_{578}^{14} +24.1^\circ$; $[\alpha]_{546}^{14} +27.3^\circ$; $[\alpha]_{436}^{14} +43.7^\circ$ (c 0.5, piridina); IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3500-3200 (OH), 1601, 1466 (arom), 1085, 1032 (C-O); ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.26 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-arom), 7.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-arom), 6.99 (s, 1H, H-arom), 6.89 (m, 1H, H-arom), 4.65 (s, 1H, H-2), 4.51 (d, $J_{1',\text{OH}} = 6.5$ Hz, 1H, C1'-OH), 4.47 (d, $J_{3',\text{OH}} = 5.5$ Hz, 1H, C3'-OH), 4.32 (t, $J_{4',\text{OH}} \approx J_{4'',\text{OH}} = 5.5$ Hz, 1H, C4'-OH), 4.28 (d, $J_{2',\text{OH}} = 7.5$ Hz, 1H, C2'-OH), 4.23 (dt, $J_{4a,5} \approx J_{5,1'} = 7.0$ Hz, $J_{4b,5} = 9.0$ Hz, 1H, H-5'), 3.75 (s, 3H, OCH3), 3.67 (t, $J_{1',\text{OH}} \approx J_{5,1'} = 6.5$ Hz, 1H, H-1'), 3.58 (m, 1H, H-4'), 3.49 (m, 1H, H-3'), 3.38 (m, 2H, H-4a, H-4''), 3.22 (t, $J_{2',3'} \approx J_{2',\text{OH}} = 8.0$ Hz, 1H, H-2'), 2.33 (dt, $J = 8.0$ Hz, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH₂'), 2.24 (t, $J_{4a,4b} \approx J_{4a,5} = 9.0$ Hz, 1H, H-4b), 2.15 (m, 1H, CH₂''), 1.35 (q, $J = 7$ Hz, 2H, CH₂), 1.36 (m, 10H, CH₂), 0.83 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₃); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO- d_6) δ 159.58, 142.26, 129.47, 120.85, 114.70, 113.62 (C-arom), 96.69 (C-2), 79.50 (C-5), 71.69, 71.56 (C-1', C-2', C-3'), 63.88 (C-4'), 55.44 (OCH₃), 54.59 (C-4), 51.30, 31.71, 29.14, 29.10, 28.44, 27.08, 22.51 (CH₂), 14.38 (CH₃).

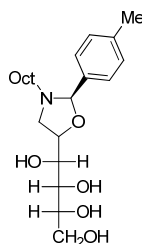
(2R,5S)-2-(3-Metilfenil)-3-octil-5-(D-arabino-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)oxazolidina (695a).

Siguiendo el procedimiento general y a partir de 3-metilbenzaldehído se obtuvo el compuesto del título. Rto. 90%; se recristaliza de etanol (56%); p.f. 105-107 °C; $[\alpha]_D^{16} +29.0^\circ$; $[\alpha]_{578}^{16} +31.0^\circ$; $[\alpha]_{546}^{16} +35.9^\circ$; $[\alpha]_{436}^{16} +59.1^\circ$ (c 0.5, piridina); IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3500-3200 (OH), 1455 (arom), 1097, 1032 (C-O); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.22 (m, 3H, H-arom), 7.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, H-arom), 4.62 (s, 1H, H-2), 4.52 (d, $J_{1',\text{OH}} = 6.4$ Hz, 1H, C1'-OH), 4.48 (d, $J_{3',\text{OH}} = 6.0$ Hz, 1H, C3'-OH), 4.32 (t, $J_{4',\text{OH}} \approx J_{4'',\text{OH}} = 5.6$ Hz, 1H, C4'-OH), 4.31 (d, $J_{2',\text{OH}} = 7.6$ Hz, 1H, C2'-OH), 4.19 (dt, $J_{4a,5} \approx J_{5,1'} = 6.8$ Hz, $J_{4b,5} = 9.2$ Hz, 1H, H-5), 3.66 (t, $J_{1',\text{OH}} \approx J_{5,1'} = 6.4$ Hz, 1H, H-1'), 3.59 (m, 1H, H-4'), 3.48 (m, 1H, H-3'), 3.39 (m, 2H, H-4'', H-4a), 3.22 (t, $J_{2',3'} \approx J_{2',\text{OH}} = 8.0$ Hz, 1H, H-2'), 2.32 (m, 1H, CH₂'), 2.30 (s, 3H, CH₃-arom), 2.23 (t, $J_{4a,4b} \approx J_{4a,5} = 8.8$ Hz, 1H, H-4b),

4.4. Nuevas investigaciones

2.12 (m, 1H, CH₂''), 1.34 (m 2H, CH₂), 1.17 (m, 10H, CH₂), 0.83 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH₃); ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 140.48, 137.50, 129.71, 129.06, 128.28, 125.72 (C-arom), 96.93 (C-2), 79.47 (C-5), 71.68, 71.53 (C-1', C-2', C-3'), 63.86 (C-4'), 54.62 (C-4), 51.20, 31.71, 29.11, 28.41, 27.06, 22.52 (CH₂), 21.45 (CH₃-arom), 14.40 (CH₃).

(2*R*,5*S*)-2-(4-Metilfenil)-3-octil-5-(*D*-arabino-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)oxazolidina (696a).



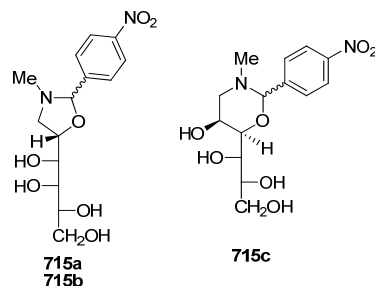
Siguiendo el procedimiento general y a partir de 4-metilbenzaldehído se obtuvo el compuesto del título; Rto. 65%; p.f. 110-112 °C; $[\alpha]_D^{14} +32.7^\circ$; $[\alpha]_{578}^{14} +33.8^\circ$; $[\alpha]_{546}^{14} +39.1^\circ$; $[\alpha]_{436}^{14} +63.7^\circ$ (c 0.5, piridina); IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3500-3200 (OH), 1515, 1457 (arom), 1096, 1084, 1058, 1031 (C-O); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H-arom), 7.15 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-arom), 4.60 (s, 1H, H-2), 4.53 (d, $J_{1',\text{OH}} = 6.5$ Hz, 1H, C1'-OH), 4.47 (d, $J_{3',\text{OH}} = 5.5$ Hz, 1H, C3'-OH), 4.33 (t, $J_{4',\text{OH}} \approx J_{4'',\text{OH}} = 5.5$ Hz, 1H, C4'-OH), 4.28 (d, $J_{2',\text{OH}} = 7.0$ Hz, 1H, C2'-OH), 4.23 (dt, $J_{4a,5} \approx J_{5,1'} = 7.0$ Hz, $J_{4b,5} = 9.0$ Hz, 1H, H-5), 3.66 (dt, $J_{1',2'} = 1.0$ Hz, $J_{1',\text{OH}} \approx J_{5,1'} = 6.5$ Hz, 1H, H-1'), 3.58 (m, 1H, H-4'), 3.48 (m, 1H, H-3'), 3.39 (m, 2H, H-4'', H-4a), 3.22 (dt, $J_{1',2'} = 1.0$ Hz, $J_{2',3'} \approx J_{2',\text{OH}} = 8.0$ Hz, 1H, H-2'), 2.30 (s, 3H, CH₃-arom), 2.27 (m, 1H, CH₂'), 2.21 (t, $J_{4a,4b} \approx J_{4a,5} = 9.0$ Hz, 1H, H-4b), 2.10 (m, 1H, CH₂''), 1.34 (m 2H, CH₂), 1.17 (m, 10H, CH₂), 0.83 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH₃); ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 138.29, 137.55, 128.99, 128.78, 128.51 (C-arom), 96.77 (C-2), 79.40 (C-5), 71.68, 71.53 (C-1', C-2', C-3'), 63.87 (C-4'), 54.61 (C-4), 51.14, 31.72, 29.12, 28.42, 27.07, 22.51 (CH₂), 21.31 (CH₃-arom), 14.40 (CH₃).

4.4.3. Síntesis de *N*-metil-polihidroxialquil-1,3-oxazolidinas y *N*-metil-polihidroxialquil-1,3-oxazinas.

Procedimiento general:

A una suspensión de *N*-metil-*D*-galactamina (10.0 mmol) en benceno (15 mL) se adicionó el correspondiente aldehído aromático (15.0 mmol). La mezcla se mantuvo a reflujo durante 4-5 horas eliminando el agua resultante con una trampa Dean-Stark. El medio de reacción se llevó a sequedad a vacío, formándose un aceite o gelatina transparente, que se trató con éter etílico precipitando un sólido blanco que se filtró y lavó con éter etílico.

(2*R*,5*S*) y (2*S*,5*S*)-3-Metil-2-(4-nitrofenil)-5-(*D*-líxo-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)oxazolidinas (715a y 715b) y (2*R*,5*S*,6*R*)-5-hidroxi-3-metil-2-(4-nitrofenil)-6-(*D*-treo-1,2,3-trihidroxi-propil)tetrahidro-1,3-oxazina (715c).



Siguiendo el procedimiento general y a partir de 4-nitrobenzaldehído se obtuvieron los compuestos del título. Rto. 52%; Se obtuvo una mezcla de **715a**:**715b**:**715c** en proporción 2:1:6. Se recristaliza de acetona obteniendo puro **715c** (Rto. 37%); p.f. 106-107 °C; IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3600-3100 (OH), 1611 (arom), 1513 (NO₂), 1458, 1425 (arom), 1348 (NO₂), 1095, 1072, 1049, 1024 (C-O). HRMS-ESI (C₁₄H₂₀N₂O₇ [M+H]⁺): calculado 329.1304; encontrado 329.1356.

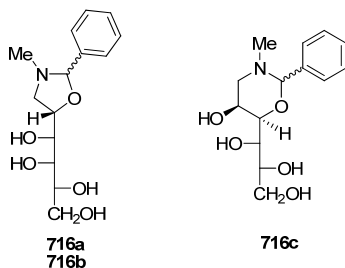
Datos espectroscópicos de 715a: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.23 (d, 2H, H-arom), 7.76 (d, 2H, H-arom), 4.75 (s, 1H, H-2), 4.70 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, OH), 4.51 (m, 1H, H-5), 4.22-4.16 (m, 3H, OH), 3.80-3.38 (m, 5H, H-1', H-2', H-3', H-4', H-4''), 3.29 (m, 1H, H-4a), 2.74 (m, 1H, H-4b), 2.14 (s, 3H, CH₃); ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 148.23, 147.71, 129.68, 123.73 (C-arom), 96.74 (C-2), 77.47 (C-5), 70.40, 70.36, 70.27 (C-1', C-2', C-3'), 63.39 (C-4'), 56.69 (C-4), 37.77 (CH₃).

Datos espectroscópicos de 715b: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.20 (d, 2H, H-arom), 7.81 (d, 2H, H-arom), 4.90 (s, 1H, H-2), 4.35 (m, 1H, H-5), 4.44-4.42 (m, 2H, OH), 4.18 (m, 2H, OH), 3.80 – 3.30 (m, 5H, H-1', H-2', H-3', H-4', H-4''), 3.18 (dd, *J*_{4a,5} = 5.5 Hz, *J*_{4a,4b} = 10.0 Hz 1H, H-4a), 2.74 (m, 1H, H-4b), 2.24 (s, 3H, CH₃); ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 148.23, 147.71, 129.68, 123.73 (C-arom), 96.74 (C-2), 77.29 (C-5), 71.56, 70.67 (C-1', C-2', C-3'), 63.39 (C-4'), 56.13 (C-4), 38.33 (CH₃).

Datos espectroscópicos de 715c: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.23 (d, 2H, H-arom), 7.76 (d, 2H, H-arom), 4.73 (s, 1H, H-2), 4.38 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H, C5-OH, C3'-OH), 4.19 (m, 2H, C1'-OH, C2'-OH), 3.78 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-5), 3.72 (t, *J*_{2',3'} ≈ *J*_{2',OH} = 8.8 Hz, 1H, H-1'), 3.60 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H-6), 3.52 (c, *J* = 6.4 Hz 1H, H-2'), 3.39 (m, 2H, H-3', H-3''), 3.11 (d, *J*_{4a,4b} = 12.4 Hz, 1H, H-4a), 2.63 (d, *J*_{4a,4b} = 12.4 Hz, 1H, H-4b), 1.92 (s, 3H, CH₃); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 147.92, 147.36, 129.475, 123.73 (C-arom), 94.42 (C-2), 78.92 (C-6), 69.62 (C-2'), 67.51 (C-1'), 63.18 (C-3'), 63.10 (C-5), 60.72 (C-4), 39.52 (CH₃).

4.4. Nuevas investigaciones

(2R,5S) y (2S,5S)-2-Fenil-3-metil-5-(D-lixo-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)oxazolidinas (716a y 716b) y (2R,5S,6R)-2-fenil-5-hidroxi-3-metil-6-(D-treo-1,2,3-trihidroxiopropil)tetrahidro-1,3-oxazina (716c).



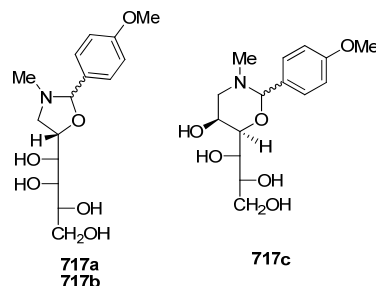
Seguindo el procedimiento general y a partir de benzaldehído se obtuvieron los compuestos del título. Rto. 63%. Se obtuvo una mezcla de **716a:716b:716c** en proporción 3:1:4; p.f. 93-95 °C; IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3600-3200 (OH), 1470, 1455 (arom), 1094, 1062, 1043, 1020 (C-O). HRMS-ESI ($\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$): calculado 284.1453; encontrado 284.1532.

Datos espectroscópicos de 716a: ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.41 (m, 2H, H-arom), 7.35 (m, 3H, H-arom), 4.64 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, OH), 4.58 (s, 1H, H-2), 4.46 (ddd, $J = 2.5$ Hz, $J = 6.5$ Hz, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-5), 4.45 - 4.20 (m, 3H, OH), 3.70-3.30 (m, 5H, H-1', H2', H3', H4', H-4''), 3.25 (m, 1H, H-4a), 2.66 (m, 1H, H-4b), 2.09 (s, 3H, CH_3); ^{13}C RMN (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 140.06, 129.12, 128.74, 128.43, 128.26 (C-arom), 98.22 (C-2), 76.84 (C-5), 70.62, 70.46, 70.32 (C-1', C-2', C-3'), 63.44 (C-4'), 56.78 (C-4), 37.70 (CH_3).

Datos espectroscópicos de 716b: ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.51 (m, 2H, H-arom), 7.35 (m, 3H, H-arom), 4.61 (s, 1H, H-2), 4.33 (m, 1H, H-5), 4.45 - 4.20 (m, 4H, OH), 3.70-3.30 (m, 5H, H-1', H2', H3', H4', H-4''), 3.26 (m, 1H, H-4a), 2.70 (m, 1H, H-4b), 2.14 (s, 3H, CH_3); ^{13}C RMN (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 139.59, 129.54, 129.19, 127.92 (C-arom), 98.00 (C-2), 76.64 (C-5), 72.08, 70.51, 70.47 (C-1', C-2', C-3'), 63.57 (C-4'), 56.66 (C-4), 38.30 (CH_3).

Datos espectroscópicos de 716c: ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.46 (m, 2H, H-arom), 7.35 (m, 3H, H-arom), 4.49 (s, 1H, H-2), 4.45 - 4.20 (m, 4H, OH), 3.76 (m, 1H, H-5), 3.68 (d, $J_{2',3'} \approx J_{2',\text{OH}} = 8.5$ Hz, 1H, H-1'), 3.55 (dd, $J = 1.0$ Hz, $J = 13.5$ Hz, 1H, H-6), 3.46 (m, 1H, H-2'), 3.40-3.36 (m, 2H, H-3', H-3''), 3.08 (dd, $J_{4a,5} = 2.5$ Hz, $J_{4a,4b} = 12.5$ Hz, 1H, H-4a), 2.63 (dd, $J_{4a,5} = 2.0$ Hz, $J_{4a,4b} = 12.5$ Hz, 1H, H-4b), 1.88 (s, 3H, CH_3); ^{13}C RMN (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 140.25, 128.49, 128.44, 128.40, 128.20 (C-arom), 96.18 (C-2), 78.89 (C-6), 69.66, 67.57 (C-1', C-2'), 63.27 (C-3'), 63.21 (C-5), 61.02 (C-4), 39.99 (CH_3).

(2*R*,5*S*) y (2*S*,5*S*)-3-Metil-2-(4-metoxifenil)-5-(*D*-líxo-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)oxazolidinas (717a y 717b) y (2*R*,5*S*,6*R*)-5-hidroxi-3-metil-2-(4-metoxifenil)-6-(*D*-treo-1,2,3-trihidroxi-propil)tetrahidro-1,3-oxazina (717c).



Siguiendo el procedimiento general y a partir de 4-metoxibenzaldehído se obtuvieron los compuestos del título. Rto.70.4%. Se obtuvo el producto puro **717a**. Se recrystaliza en acetona obteniéndose una mezcla de **717a:717b:717c** en proporción 5:2:6 (Rto. 22%); p.f. 108-110 °C; $[\alpha]_D^{24}$ -3.5°; $[\alpha]_{578}^{24}$ -4.0°; $[\alpha]_{546}^{24}$ -5.9°; $[\alpha]_{436}^{24}$ -15.1° (c 0.5, piridina); IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3600-3200 (OH), 1615, 1516, 1472 (arom), 1066, 1032 (C-O). HRMS-ESI ($\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$): calculado 314.1559; encontrado 314.1597;

Datos espectroscópicos de 717a: ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.33 (d, 2H, H-arom), 6.90 (d, 2H, H-arom), 4.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, OH), 4.52 (s, 1H, H-2), 4.43 (m, 2H, H-5, OH), 4.18 (m, 2H, OH), 3.75 (s, 4H, H-1', OCH_3), 3.50-3.30 (m, 4H, H-2', H-3', H-4', H-4''), 3.24 (dd, $J_{4a,5} = 8.0$ Hz, $J_{4a,4b} = 11.0$ Hz 1H, H-4a), 2.66 (t, $J_{4a,5} = J_{4a,4b} = 11.5$ Hz, 1H, H-4b), 2.07 (s, 3H, CH_3); ^{13}C RMN (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 160.00, 131.94, 129.75, 113.78 (C-arom), 97.97 (C-2), 76.50 (C-5), 70.64, 70.40, 70.27 (C-1', C-2', C-3'), 63.42 (C-4'), 56.71 (C-4), 55.52 (OCH_3), 37.62 (CH_3).

Datos espectroscópicos de 717b: ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.41 (d, 2H, H-arom), 6.90 (m, 2H, H-arom), 4.53 (s, 1H, H-2), 4.31 (m, 1H, H-5), 4.15 (m, 4H, OH), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 3.75-3.30 (m, 5H, H-1', H-2', H-3', H-4', H-4''), 3.27 (m, 1H, H-4a), 2.69 (m, 1H, H-4b), 2.10 (s, 3H, CH_3); ^{13}C RMN (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 159.55, 130.72, 129.04, 113.31 (C-arom), 97.15 (C-2), 75.72 (C-5), 71.65, 71.30, 69.92 (C-1', C-2', C-3'), 63.03 (C-4'), 54.93 (OCH_3), 54.31 (C-4), 37.40 (CH_3).

Datos espectroscópicos de 717c: ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.37 (d, 2H, H-arom), 6.90 (m, 2H, H-arom), 4.39 (s, 1H, H-2), 4.10-4.25 (m, 4H, OH), 3.75 (s, 4H, H-5, OCH_3), 3.67 (d, $J_{1',2'} \approx J_{1',\text{OH}} = 5.0$ Hz, 1H, H-1'), 3.53 (dd, $J = 1.0$ Hz, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-6), 3.50 - 3.30 (m, 3H, H-2', H-3', H-3''), 3.07 (dd, $J_{4a,5} = 3.0$ Hz, $J_{4a,4b} = 12.5$ Hz, 1H, H-4a), 2.57 (dd, $J_{4a,5} = 1.5$ Hz, $J_{4a,4b} = 12.0$ Hz, 1H, H-4b), 1.86 (s, 3H, CH_3); ^{13}C RMN (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 159.07, 131.91,

4.4. Nuevas investigaciones

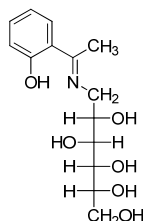
128.81, 113.15 (C-arom), 95.50 (C-2), 78.24 (C-6), 69.13, 67.07 (C-1', C-2'), 63.75 (C-3'), 62.64 (C-5), 60.53 (C-4), 54.93 (OCH₃), 37.03 (CH₃).

4.4.4. Síntesis de iminas de la D-glucamina con 2-hidroxiacetofenonas.

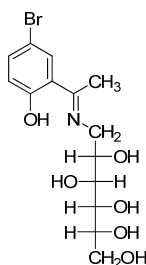
Procedimiento general:

A una disolución de D-glucamina (1.8 g, 10.0 mmol) en agua (13 mL) se adicionó lentamente una disolución de la acetofenona correspondiente (10.0 mmol) en el mínimo volumen de metanol. La mezcla se mantuvo en agitación a 90°C durante 20 minutos. Se dejó enfriar a temperatura ambiente y posteriormente se llevó al frigorífico. El sólido formado se filtró y lavó con agua fría, etanol absoluto frío y éter etílico. Se recristalizó en la mínima cantidad de etanol.

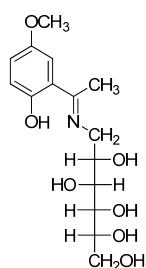
1-Desoxi-1-(2-hidroxi- α -metilbencilidén)amino-D-glucitol (738).



Siguiendo el procedimiento general y a partir de 2-hidroxiacetofenona se obtuvo el compuesto del título. Rto. 57.5%; p.f. 159-156 °C; $[\alpha]_D^{19}$ -22.1°; $[\alpha]_{578}^{19}$ -23.3°; $[\alpha]_{546}^{19}$ -27.8° (c 0.5, piridina) IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3500-3000 (OH), 1617 (C=N), 1540 (arom), 1104, 1084, 1040 (C-O); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 16.66 (s, 1H, OH-arom), 7.61 (dd, *J* = 1.2 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-arom), 7.25 (dt, *J* = 1.6 Hz, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-arom), 6.71 (m, 2H, H-arom), 4.89 (d, *J*_{2,OH} = 4.8 Hz, 1H, C2-OH), 4.50 (d, *J*_{3,OH} = 4.8 Hz, 1H, C3-OH), 4.47 (sa, 1H, OH), 4.42 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, OH), 4.37 (t, *J*_{6,OH} \approx *J*_{6;OH} = 5.6 Hz, 1H, C6-OH), 3.86 (m, 1H, H-2), 3.73 (m, 1H, H-1), 3.70 (m, 1H, H-3), 3.59 (m, 2H, H-1', H-6), 3.49 (m, 2H, H-4, H-5), 3.41 (m, 1H, H-6'), 2.36 (s, 3H, CH₃); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 172.66 (C=N), 164.83 (C-OH), 132.33, 128.65, 118.60, 118.49, 115.93, 115.93 (C-arom), 72.51 (C-2), 71.52, 71.45 (C-4, C-5), 70.04 (C-3), 63.32 (C-6), 51.32 (C-1), 14.40 (CH₃). Análisis calculado para C₁₄H₂₁NO₆: C, 56.18, H, 7.07, N, 4.68; Encontrado: C, 55.89, H, 6.91, N, 4.60.

1-(5-Bromo-2-hidroxi- α -metilbencilidén)amino-1-desoxi-D-glucitol (739).

Siguiendo el procedimiento general y a partir de 5-bromo-2-hidroxiacetofenona se obtuvo el compuesto del título. Rto. 93.7%; p.f. 186-188 °C; $[\alpha]_D^{19}$ -17.7°; $[\alpha]_{578}^{19}$ -15.7°; $[\alpha]_{546}^{19}$ -19.4° (c 0.5, piridina). IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3500-3300 (OH), 1617 (C=N), 1603, 1541 (arom), 1087, 1076, 1068 (C-O); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 16.98 (s, 1H, OH-arom), 7.72 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-arom), 7.35 (dd, $J = 2.4$ Hz, $J = 9.2$ Hz, 1H, H-arom), 6.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-arom), 4.94 (d, $J_{2,\text{OH}} = 4.4$ Hz, 1H, C2-OH), 4.50 (d, $J_{3,\text{OH}} = 4.8$ Hz, 1H, C3-OH), 4.48 (sa, 1H, OH), 4.45 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, OH), 4.37 (t, $J_{6,\text{OH}} \approx J_{6',\text{OH}} = 5.2$ Hz, 1H, C6-OH), 3.84 (m, 1H, H-2), 3.75 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H, H-1), 3.69 (t, $J_{3,\text{OH}} \approx J_{2,3} = 5.2$ Hz, 1H, H-3), 3.61 (m, 2H, H-1', H-6), 3.48 (m, 2H, H-4, H-5), 3.40 (m, 1H, H-6'), 2.38 (s, 3H, CH₃); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 172.51 (C=N) 165.63 (C-OH), 135.13, 130.75, 121.63, 119.43, 105.78 (C-arom), 72.21 (C-2), 71.42, 71.25 (C-4, C-5), 70.13 (C-3), 63.32 (C-6), 50.81 (C-1), 14.47 (CH₃). Análisis calculado para C₁₄H₂₀BrNO₆: C, 44.46, H, 5.33, N, 3.70; Encontrado: C, 44.53, H, 5.06, N, 3.58.

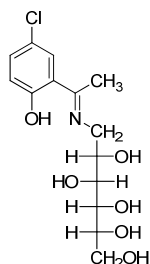
1-Desoxi-1-(2-hidroxi- α -metil-5-metoxibencilidén)amino-D-glucitol (740).

Siguiendo el procedimiento general y a partir de 2-hidroxi-5-metoxiacetofenona se obtuvo el compuesto del título. Rto. 97.3%; p.f. 179-181 °C; $[\alpha]_D^{19}$ -16.5°; $[\alpha]_{578}^{19}$ -16.5°; $[\alpha]_{546}^{19}$ -19.6° (c 0.5, piridina) IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3400-3200 (OH), 1617 (C=N), 1525 (arom), 1084, 1028 (C-O); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 15.79 (s, 1H, OH-arom), 7.12 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, H-arom), 6.92 (dd, $J = 2.8$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-arom), 6.71 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-arom), 4.84 (d, $J_{2,\text{OH}} = 4.8$ Hz, 1H, C2-OH), 4.50 (d, $J_{3,\text{OH}} = 4.8$ Hz, 1H, C3-OH), 4.49 (m, 1H, OH), 4.40 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, OH), 4.37 (t, $J_{6,\text{OH}} \approx J_{6',\text{OH}} = 5.6$ Hz, 1H, C6-OH), 3.86 (m, 1H, H-2), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 3.70 (m, 2H, H-1, H-3), 3.58 (m, 2H, H-1', H-6), 3.49 (m, 2H, H-4, H-5), 3.40 (m, 1H, H-6), 2.34 (s, 3H, CH₃); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 171.92 (C=N), 157.53 (C-OH), 150.02, 119.27, 118.73,

4.4. Nuevas investigaciones

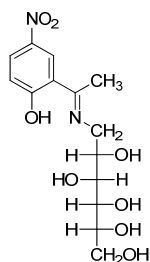
118.44, 112.33 (C-arom), 72.68 (C-2), 71.65, 71.47 (C-4, C-5), 70.01 (C-3), 63.33 (C-6), 55.57 (OCH₃), 52.03 (C-1), 14.66 (CH₃). Análisis calculado para C₁₅H₂₃NO₇: C, 54.70, H, 7.04, N, 4.25; Encontrado: C, 54.43, H, 6.91, N, 4.12.

1-(5-Cloro-2-hidroxi- α -metilbencilidén)amino-1-desoxi-D-glucitol (741).



Siguiendo el procedimiento general y a partir de 5-cloro-2-hidroxiacetofenona se obtuvo el compuesto del título. Rto. 89.8%; p.f. 175-177 °C; $[\alpha]_D^{19}$ -19.8°; $[\alpha]_{578}^{19}$ -21.0°; $[\alpha]_{546}^{19}$ -26.6° (c 0.5, piridina) IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3500-3300 (OH), 1608 (C=N), 1544, 1511 (arom), 1086, 1066, 1026 (C-O); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 16.93 (s, 1H, OH-arom), 7.63 (s, 1H, H-arom), 7.25 (dd, *J* = 2.4 Hz, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-arom), 6.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-arom), 4.94 (d, *J*_{2,OH} = 4.4 Hz, 1H, C2-OH), 4.51 (d, *J*_{3,OH} = 4.4 Hz, 1H, C3-OH), 4.48 (sa, 1H, OH), 4.45 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, OH), 4.37 (t, *J*_{6,OH} \approx *J*_{6',OH} = 4.8 Hz, 1H, C6-OH), 3.85 (m, 1H, H-2), 3.75 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, H-1), 3.69 (t, *J*_{3,OH} \approx *J*_{2,3} = 5.2 Hz 1H, H-3), 3.60 (m, 2H, H-1', H-6), 3.49 (m, 2H, H-4, H-5), 3.40 (m, 1H, H-6'), 2.38 (s, 3H, CH₃); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 172.49 (C=N), 165.01 (C-OH), 132.36, 127.87, 121.01, 118.80, 118.61 (C-arom), 72.25 (C-2), 71.43, 71.29 (C-4, C-5), 70.13 (C-3), 63.33 (C-6), 50.94 (C-1), 14.48 (CH₃). Análisis calculado para C₁₄H₂₀ClNO₆: C, 50.38, H, 6.04, N, 4.20; Encontrado: C, 50.32, H, 5.82, N, 3.98.

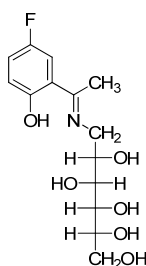
1-Desoxi-1-(2-hidroxi- α -metil-5-nitrobencilidén)amino-D-glucitol (742).



Siguiendo el procedimiento general y a partir de 2-hidroxi-5-nitroacetofenona se obtuvo el compuesto del título. Rto. 40.4%; p.f. 183-185 °C; $[\alpha]_D^{19}$ -10.3°; $[\alpha]_{578}^{19}$ -11.1°; $[\alpha]_{546}^{19}$ -12.2° (c 0.5, piridina) IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3500-3200 (OH), 1616 (C=N), 1559 (NO₂), 1447 (arom), 1317 (NO₂), 1080, 1034 (C-O); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 16.61 (s, 1H, OH-arom), 8.55 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, H-arom), 8.01 (dd, *J* = 3.0 Hz, *J* = 9.5 Hz, 1H, H-arom), 6.58 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, H-

arom), 5.22 (d, $J_{2,OH} = 5$ Hz, 1H, C2-OH), 4.58 (d, $J_{3,OH} = 6.5$ Hz, 1H, C3-OH), 4.53 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, OH), 4.49 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, OH), 4.38 (t, $J_{6,OH} \approx J_{6',OH} = 5.5$ Hz, 1H, C6-OH), 3.90 (m, 1H, H-1), 3.85 (m, 1H, H-2), 3.75 (m, 1H, H-1'), 3.70 (t, $J_{3,OH} \approx J_{2,3} = 5.5$ Hz, 1H, H-3), 3.60 (m, 1H, H-6), 3.50 (m, 2H, H-4, H-5), 3.41 (m, 1H, H-6'), 2.61 (s, 3H, CH₃); ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 178.41 (C-OH), 176.14 (C=N), 132.67, 128.57, 128.51, 123.36, 113.57 (C-arom), 71.36 (C-2), 71.16, 70.64 (C-4, C-5), 70.28 (C-3), 63.29 (C-6), 48.66 (C-1), 14.59 (CH₃). Análisis calculado para C₁₄H₂₀N₂O₈: C, 48.84, H, 5.85, N, 8.14; Encontrado: C, 48.63, H, 5.65, N, 8.04.

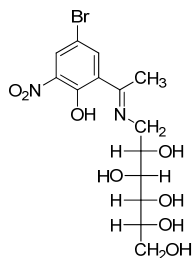
1-Desoxi-1-(5-fluoro-2-hidroxi- α -metilbencilidén)amino-D-glucitol (743).



Siguiendo el procedimiento general y a partir de 5-fluoro-2-hidroxiacetofenona se obtuvo el compuesto del título. Rto. 36%; p.f. 155-157 °C; $[\alpha]_D^{20} -27.6^\circ$; $[\alpha]_{578}^{20} -27.8^\circ$; $[\alpha]_{546}^{20} -34.2^\circ$ (c 0.5, piridina) IR (KBr) $\bar{\nu}_{max}/cm^{-1}$ 3500-3100 (OH), 1624 (C=N), 1543 (arom), 1108, 1080, 1054, 1028 (C-O); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 16.35 (s, 1H, OH-arom), 7.46 (dd, $J = 3.0$ Hz, $J = 10.5$ Hz, 1H, H-arom), 7.13 (dt, $J = 3.0$ Hz, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-arom), 6.76 (dd, $J = 5.0$ Hz, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-arom), 4.87 (d, $J_{2,OH} = 5.0$ Hz, 1H, C2-OH), 4.49 (d, $J_{3,OH} = 5.5$ Hz, 1H, C3-OH), 4.46 (sa, 1H, OH), 4.41 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, OH), 4.35 (t, $J_{6,OH} \approx J_{6',OH} = 6.0$ Hz, 1H, C6-OH), 3.86 (m, 1H, H-2), 3.73 (dd, $J_{1,2} = 4.0$ Hz, $J_{1,1'} = 14.5$ Hz, 1H, H-1), 3.69 (dt, $J_{3,4} = 1.5$ Hz, $J_{3,OH} \approx J_{2,3} = 6.5$ Hz, 1H, H-3), 3.60 (m, 1H, H-1'), 3.58 (m, 1H, H-6), 3.50 (m, 2H, H-4, H-5), 3.41 (m, 1H, H-6'), 2.34 (s, 3H, CH₃); ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 171.84 (C=N), 160.49 (C-OH), 153.12 (d, $J = 229.5$ Hz, 1C, C-arom), 119.32 (d, $J = 23.1$ Hz, 1C, C-arom), 119.14 (d, $J = 7.1$ Hz, 1C, C-arom), 118.33 (d, $J = 7.1$ Hz, 1C, C-arom), 113.80 (d, $J = 23.5$ Hz, 1C, C-arom), 72.41 (C-2), 71.52, 71.44 (C-4, C-5), 70.05 (C-3), 63.28 (C-6), 51.72 (C-1), 14.56 (CH₃). Análisis calculado para C₁₄H₂₀FNO₆: C, 52.85, H, 6.35, N, 4.41; Encontrado: C, 52.85, H, 6.24, N, 4.32.

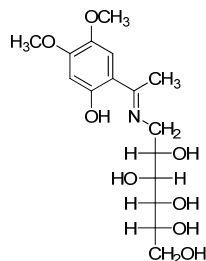
4.4. Nuevas investigaciones

1-(5-Bromo-2-hidroxi- α -metil-3-nitrobenzilidén)amino-1-desoxi-D-glucitol (744).



Siguiendo el procedimiento general y a partir de 5-bromo-2-hidroxi-3-nitroacetofenona se obtuvo el compuesto del título. Rto. 57.5%; p.f. 159-156 °C; $[\alpha]_D^{19}$ -44.5°; $[\alpha]_{578}^{19}$ -49.1°; $[\alpha]_{546}^{19}$ -64.5° (c 0.5, piridina) IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3500-3100 (OH), 1627 (C=N), 1518 (NO₂), 1415 (arom), 1251 (NO₂), 1083 (C-O); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 16.67 (s, 1H, OH-arom), 8.03 (m, 2H, H-arom), 5.28 (d, $J_{2,OH}$ = 5.0 Hz, 1H, C2-OH), 4.60 (d, $J_{3,OH}$ = 6.5 Hz, 1H, C3-OH), 4.53 (d, J = 5.0 Hz, 1H, OH), 4.48 (d, J = 6.0 Hz, 1H, OH), 4.38 (t, $J_{6,OH} \approx J_{6',OH}$ = 5.5 Hz, 1H, C6-OH), 3.87 (m, 1H, H-1), 3.84 (m, 1H, H-2), 3.74 (m, 1H, H-1'), 3.70 (t, $J_{3,OH} \approx J_{2,3}$ = 6.0 Hz, 1H, H-3), 3.60 (m, 1H, H-6), 3.43 (m, 2H, H-4, H-5), 3.39 (m, 1H, H-6'), 2.59 (s, 3H, CH₃); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 175.74 (C=N), 165.33 (C-OH), 142.82, 137.64, 132.72, 120.25, 98.35 (C-arom), 71.35 (C-2), 71.04, 70.53 (C-4, C-5), 70.31(C-3), 63.33 (C-6), 48.71 (C-1), 15.19 (CH₃). HRMS-ESI (C₁₄H₁₉BrN₂O₈ [M+H]⁺): calculado 423.0358 y 425.0338; encontrado 423.0399 y 425.0381.

1-Desoxi-1-(4,5-dimetoxi-2-hidroxi- α -metilbenzilidén)amino-D-glucitol (745).



Siguiendo el procedimiento general y a partir de 4,5-dimetoxi-2-hidroxiacetofenona se obtuvo el compuesto del título. Rto. 28.4%; p.f. 188-190 °C; $[\alpha]_D^{20}$ -31.3°; $[\alpha]_{578}^{20}$ -35.9°; $[\alpha]_{546}^{20}$ -40.2° (c 0.5, DMSO) IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3500-3000 (OH), 1614 (C=N), 1540 (arom), 1059, 1033 (C-O); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 16.50 (s, 1H, OH-arom), 6.94 (s, 1H, H-arom), 6.19 (s, 1H, H-arom), 4.90 (d, $J_{2,OH}$ = 4.5 Hz, 1H, C2-OH), 4.48 (d, $J_{3,OH}$ = 5.0 Hz, 1H, C3-OH), 4.42 (sa, 1H, OH), 4.41 (d, J = 6.5 Hz, 1H, OH), 4.35 (t, $J_{6,OH} \approx J_{6',OH}$ = 5.5 Hz, 1H, C6-OH), 3.82 (m, 1H, H-2), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.70 (m, 2H, H-1, H-3), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 3.60 (m, 1H, H-6), 3.52 (m, 1H, H-1'), 3.49 (m, 2H, H-4, H-5), 3.41 (m, 1H, H-6'), 2.35 (s, 3H, CH₃); ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 171.06 (C=N), 166.91 (C-OH), 154.86, 139.18, 111.28, 108.79, 102.32 (C-arom), 72.29 (C-2), 71.47, 71.40 (C-4, C-5), 70.05 (C-3), 63.28 (C-6), 56.49, 55.13 (OCH₃), 49.27 (C-1),

14.29 (CH₃). Análisis calculado para C₁₆H₂₅NO₈: C, 53.47, H, 7.01, N, 3.90; Encontrado: C, 53.23, H, 6.71, N, 3.70.

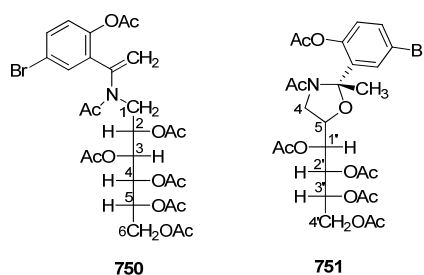
Acetilación de iminas de la D-glucamina y 2-hidroxiacetofenonas.

Procedimiento general:

A una suspensión de la correspondiente imina (3.0 mmol) en piridina (4.0 mL) se adiciona anhídrido acético (4.5 mL) bajo agitación. Al día siguiente, tras disolverse, se vierte sobre agua-hielo cristalizando un sólido que se filtra y lava con etanol y éter etílico.

En los casos en los que al verter sobre agua-hielo se obtuvo un aceite en lugar de un sólido, se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (2 x 60 mL). Después, la fracción orgánica se lavó sucesivamente con una disolución de HCl 1M (2 x 60 mL), disolución saturada de NaHCO₃ (2 x 60 mL) y finalmente agua destilada (2 x 60 mL). Se secó con MgSO₄ anhidro y se evaporó a sequedad.

2,3,4,5,6-Penta-O-acetil-N-acetil-N-[1-(3-bromofenil)vinil]amino-D-glucitol (750) y (2S, 3E, 5S)-3-acetil-2-(2-acetoxi-5-bromofenil)-2-metil-5-(1,2,3,4-tetra-O-acetil-D-arabino-tetritol-1-il)oxazolidina (751).



Aplicando el procedimiento general se obtuvo un sólido blanco (70%); recristalizado en la mínima cantidad de etanol absoluto formó cristales incoloros (42%), de p.f. 120-122 °C; $[\alpha]_D^{22} - 9.9^\circ$; $[\alpha]_{578}^{22} - 10.9^\circ$; $[\alpha]_{546}^{22} - 12.6^\circ$; $[\alpha]_{436}^{22} - 25.8^\circ$ (c 0.5, CHCl₃); IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 1748 (C=O), 1652 (amida), 1543 (arom), 1086, 1062, 1040, 1020 (C-O); ¹H RMN (500 MHz, C₆D₆-d₆) δ 7.87 (sa, 1H, H-arom), 7.51 (d, 1H, H-arom), 7.06 (dd, 2H, H-arom), 6.60 (d, 1H, H-arom), 6.49 (d, 1H, H-arom), 5.74 (dd, $J_{3,4} = 4.5$ Hz, $J_{4,5} = 7.0$ Hz 1H, H-4 (**750**)), 5.72 (ddd, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, $J_{2,3} = 6.0$ Hz, $J_{1',2'} = 8.5$ Hz, 1H, H-2 (**750**)), 5.58 (dd, $J_{3,4} = 5.0$ Hz, $J_{2,3} = 5.5$ Hz 1H, H-3 (**750**)), 5.51 (dd, $J_{1',2'} = 2$ Hz, $J_{2',3'} = 9.0$ Hz, 1H, H-2' (**751**)), 5.44 (sa, 1H, H-1 (**751**)), 5.36 (dt, $J_{5,6} = 3.5$ Hz, $J_{5,4} = J_{5,6'} = 8.0$ Hz, 1H, H-5 (**750**)), 5.30 (ddd, $J_{3',4'} = 2.0$ Hz, $J_{3',4''} = 4.0$ Hz, $J_{3',2'} = 9.0$ Hz, 1H, H-3' (**751**)), 5.09 (s, 1H, CH₂ (**750**)), 4.93 (s, 1H, CH₂ (**750**)), 4.41 (dd, $J_{5,6} = 3.5$ Hz, $J_{6,6'} = 12.0$ Hz, 1H, H-6 (**750**)), 4.29 (dd, $J_{3',4'} = 2.5$ Hz, $J_{4',4''} = 13.0$ Hz, 1H, H-4' (**751**)), 4.22 (dd, $J_{3',4''} = 4.0$ Hz, $J_{4',4''} = 12.5$ Hz, 1H, H-4'' (**751**)), 4.17 (dt, $J = 6.0$ Hz, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-5 (**751**)), 4.13 (dd, $J_{5,6'} = 8.0$ Hz, $J_{6,6'} = 12.5$ Hz, 1H, H-6' (**750**)), 3.86 (dd, $J_{1,2} = 2.0$ Hz, $J_{1,1'} = 14.5$ Hz, 1H, H-1

4.4. Nuevas investigaciones

(**750**), 3.45 (dd, $J_{1,2} = 8.0$ Hz, $J_{1,1'} = 14.0$ Hz, 1H, H-1' (**750**)), 3.28 (sa, 1H, H-4a (**751**)), 3.15 (sa, 1H, H-4b (**751**)), 1.96, 1.95, 1.87, 1.86, 1.80, 1.78, 1.77, 1.74, 1.73, 1.65, 1.49 (s, 39H, CH₃); ¹³C RMN (125 MHz, C₆D₆-d₆) δ 170.03, 169.70, 169.66, 169.58, 169.55, 169.43, 169.38, 169.26, 169.18, 167.97, 167.73, 165.82 (C=O), 148.02, 147.41, 143.70, 135.44, 132.99, 132.88, 131.95, 131.60, 130.76, 126.29, 125.51, 119.24, 118.33 (C-arom, C-2 (**751**), C=CH₂ (**750**)), 116.97 (CH₂ (**750**), 74.59 (C-5 (**751**)), 69.97 (C-2 (**750**)), 69.57 (C-3 (**750**)), 69.17, 69.04, 69.00 (C-4 (**750**)), C-2' (**751**), C-5 (**750**)), 68.79 (C-1' (**751**)), 68.32 (C-3' (**751**)), 61.56 (C-6 (**750**)), 61.36 (C-4' (**751**)), 48.23 (C-4 (**751**)), 45.55 (C-1 (**750**)), 23.79, 22.90, 21.89, 20.75, 20.25, 20.14, 20.10, 20.00, 19.95, 19.91, 19.83, 18.22 (CH₃).

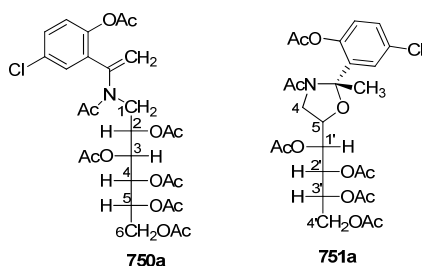
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-arom), 7.53 (dd, $J = 2.0$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-arom), 7.45 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-arom), 7.44 (sa, 1H, H-arom), 6.99 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-arom), 6.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-arom), 5.52 (s, 1H, CH₂ (**750**)), 5.42 (dd, $J_{3,4} = 4.5$ Hz, $J_{4,5} = 6.5$ Hz 1H, H-4 (**750**)), 5.39 (m, 1H, H-2' (**751**)), 5.38 (s, 1H, CH₂ (**750**)), 5.37 (m, 2H, H-1' (**751**), H-2 (**750**)), 5.27 (dd, $J_{3,4} = 5.0$ Hz, $J_{2,3} = 5.5$ Hz 1H, H-3 (**750**)), 5.09 (sa, 1H, H-3' (**751**)), 5.06 (dt, $J_{5,6} = 3.5$ Hz, $J_{5,4} = J_{5,6'} = 6.5$ Hz, 1H, H-5 (**750**)), 4.43 (sa, 1H, H-5 (**751**)), 4.26 (dd, $J_{5,6} = 3.5$ Hz, $J_{6,6'} = 12.5$ Hz, 2H, H-6 (**750**), H-4' (**751**)) 4.20 (dd, $J_{3',4''} = 4.5$ Hz, $J_{4',4''} = 12.5$ Hz, 1H, H-4'' (**751**)), 4.13 (dd, $J_{5,6'} = 6.0$ Hz, $J_{6,6'} = 12.5$ Hz, 1H, H-6' (**750**)), 3.87 (sa, 1H, H-4a (**751**)), 3.49 (m, 2H, H-1 (**750**), H-4b (**751**)), 3.40 (dd, $J_{1,2} = 8.0$ Hz, $J_{1,1'} = 14.0$ Hz, 1H, H-1' (**750**)), 2.33, 2.26, 2.20, 2.15, 2.12, 2.10, 2.09, 2.08, 2.08, 2.07, 2.05, 2.04, 1.96 (s, 39H, CH₃); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 170.87, 170.54, 170.19, 169.89, 169.80, 169.75, 168.83, 168.62 (C=O), 147.73, 147.41, 143.08, 133.26, 132.61, 131.62, 130.40, 128.3, 125.44, 122.39, 119.60 (C-arom, C-2 (**751**), C=CH₂ (**750**)), 117.78 (CH₂ (**750**)), 74.45 (C-5 (**751**)), 69.76, 69.42, 69.17, 68.81, 68.76, 68.15 (C-2 (**750**), C-3 (**750**), C-4 (**750**), C-5 (**751**), C-1' (**751**), C-2' (**751**), C-3' (**751**)), 61.61, 61.51 (C-6 (**750**), C-4' (**750**)), 48.56 (C-4 (**751**)), 45.54 (C-1 (**750**)), 22.25, 21.42, 20.91, 20.82, 20.75, 20.68, 20.63, 20.49 (CH₃).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.67 (d, $J = 2.0$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-arom), 7.54 (m, 3H, H-arom), 7.19 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-arom), 7.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-arom), 5.56 (s, 1H, CH₂ (**750**)), 5.27 (s, 1H, CH₂ (**750**)), 5.26 (m, 3H, H-1' (**751**), H-2' (**751**), H-4 (**750**)), 5.22 (m, 1H, H-2 (**750**)), 5.17 (dd, $J_{3,4} = 4.0$ Hz, $J_{2,3} = 6.0$ Hz 1H, H-3 (**750**)), 5.01 (m, 1H, H-3' (**751**)), 4.96 (dt, $J_{5,6} = 3.0$ Hz, $J_{5,4} = J_{5,6'} = 6.5$ Hz, 1H, H-5 (**750**)), 4.49 (m, 1H, H-5 (**751**)), 4.22 (dd, $J_{5,6} = 3.0$ Hz, $J_{6,6'} = 12.5$ Hz, 1H, H-6 (**750**)), 4.18 (dd, $J_{3',4'} = 3.0$ Hz, $J_{4',4''} = 12.0$ Hz, 1H, H-4' (**751**)) 4.10 (dd, $J_{3',4''} = 5.5$ Hz, $J_{4',4''} = 12.5$ Hz, 1H, H-4'' (**751**)), 4.01 (dd, $J_{5,6'} = 6.5$ Hz, $J_{6,6'} = 12.5$ Hz, 1H, H-6' (**750**)), 3.82 (dd, $J_{4a,5} = 6.5$ Hz, $J_{4a,4b} = 9.5$ Hz, 1H, H-4a (**751**)), 3.51 (m, 1H, H-4b (**751**)), 3.51 (m, 1H, H-4b (**751**)), 3.39 (m, 1H, H-1 (**750**)), 3.13 (m, 1H, H-1' (**750**)), 2.29, 2.17, 2.08, 2.05, 2.04, 2.01, 2.00, 1.99, 1.98, 1.97, 1.96, 1.95, 1.84 (s, 39H, CH₃); ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-d₆) δ 170.60, 170.48, 170.45, 170.10, 169.90, 169.86, 169.80, 169.20, 168.78, 168.80 (C=O), 147.62, 142.90, 135.45, 133.51, 132.99, 132.42, 131.75, 130.92, 126.95, 126.67, 119.12 (C-

arom, C-2 (**751**), C=CH₂ (**750**)), 118.33 (CH₂ (**751**)), 74.76 (C-5 (**750**)), 69.91, 69.57, 69.34, 68.83, 68.67, 68.45 (C-2 (**750**), C-3 (**750**), C-4 (**750**), C-5 (**750**), C-1' (**751**), C-2' (**751**), C-3' (**751**)), 61.87, 61.80 (C-6 (**750**), C-4' (**750**)), 48.29 (C-4 (**751**)), 45.26 (C-1 (**750**)), 23.08, 23.01, 22.52, 21.61, 21.07, 20.97, 20.93, 20.74 (CH₃).

El registro de los espectros de masas se realizó en un equipo de HPLC-MS en las siguientes condiciones: Columna ZORBAX Extend C-18 Rapid Resolution HD 3.0x100mm 1.8µm. Fase móvil A 0.1% fórmico en agua. Fase móvil B 0.1% fórmico en ACN. Flujo 0.2mL/min t_{0min} 5%B; t_{8min} 90%B; t_{12min} 90%B; t_{12.1min} 5%B; t_{18min} 5%B. Temperatura columna 25°C Vcap 2600 con cuatro experimentos de variación de fragmentor (60-80-100-120 V). Temperatura del gas 300 °C. Caudal de gas 6 mL/min. Nebulizer 60psi. Volumen inyección 5µL. HRMS-ESI de **750** (C₂₈H₃₄BrNO₁₃ [M+H]⁺): calculado 672.1247 y 674.1227; encontrado 672.1306 y 674.1295. HRMS-ESI de **751** (C₂₆H₃₂BrNO₁₂ [M+H]⁺): calculado 630.1141 y 632.1121; encontrado 630.1185 y 632.1171

2,3,4,5,6-Penta-O-acetil-N-acetil-N-[1-(3-clorofenil)vinil]amino-D-glucitol (750a) y (2S, 3E, 5S)-3-acetil-2-(2-acetoxi-5-clorofenil)-2-metil-5-(1,2,3,4-tetra-O-acetil-D-arabino-tetritol-1-il)oxazolidina (751a).

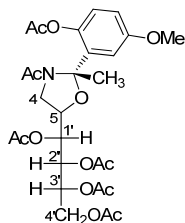


Aplicando el procedimiento general se obtuvo un aceite. Rto. 38%; p.f. 80-82 °C; IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 1746 (C=O), 1665 (amida), 1078, 1042 (C-O); ¹H RMN (500 MHz, C₆D₆-d₆) δ 7.42 (sa, 1H, H-arom), 7.18 (m, 1H, H-arom), 7.00 (dd, 1H, H-arom), 6.67 (m, 1H, H-arom), 6.59 (m, 2H, H-arom), 5.76 (dd, J_{3,4} = 5.0 Hz, J_{4,5} = 6.5 Hz, 1H, H-4 (**750a**)), 5.73 (m, 1H, H-2 (**750a**)), 5.60 (t, J_{3,4} = J_{2,3} = 5.5 Hz 1H, H-3 (**750a**)), 5.50 (dd, J_{1,2'} = 2.0 Hz, J_{2,3'} = 9.0 Hz, 1H, H-2' (**751a**)), 5.41 (sa, 1H, H-1' (**751a**)), 5.36 (dt, J_{5,6} = 3.5 Hz, J_{5,4} = J_{5,6'} = 6 Hz, 1H, H-5 (**750a**)), 5.29 (m, 1H, H-3' (**751a**)), 5.13 (s, 1H, CH₂ (**750a**)), 5.01 (s, 1H, CH₂ (**750a**)), 4.42 (dd, J_{5,6} = 3.5 Hz, J_{6,6'} = 12.5 Hz, 1H, H-6 (**750a**)), 4.29 (dd, J_{3,4'} = 2.5 Hz, J_{4,4''} = 13.0 Hz, 1H, H-4' (**751a**)), 4.23 (dd, J_{3,4''} = 4.5 Hz, J_{4,4''} = 12.5 Hz, 1H, H-4'' (**751a**)), 4.12 (m, 1H, H-5 (**751a**)), 4.10 (m, 1H, H-6' (**750a**)), 3.87 (dd, J_{1,2} = 2.5 Hz, J_{1,1'} = 14.5 Hz, 1H, H-1 (**750a**)), 3.49 (dd, J_{1,2} = 8.5 Hz, J_{1,1'} = 14.0 Hz, 1H, H-1' (**750a**)), 3.35 (sa, 1H, H-4a (**751a**)), 3.15 (sa, 1H, H-4b (**751a**)), 1.98, 1.97, 1.96, 1.86, 1.85, 1.80, 1.79, 1.77, 1.76, 1.74, 1.65, 1.52 (s, 39H, CH₃); ¹³C RMN (125 MHz, C₆D₆-d₆) δ 169.73, 169.66, 169.60, 169.52, 169.49, 169.46, 169.33, 169.25, 169.21, 168.12, 165.90 (C=O), 160.61, 158.67, 144.79, 144.30, 116.69, 116.51 (C-arom, C-2 (**751a**), C=CH₂

4.4. Nuevas investigaciones

(**750a**)), 115.46 (CH₂ (**750a**)), 74.69 (C-5 (**751a**)), 69.97 (C-2 (**750a**)), 70.01 (C-3 (**750a**)), 69.63, 69.09, 69.01 (C-4 (**750a**), C-2' (**751**), C-5 (**750a**)), 68.84 (C-1' (**751a**)), 68.26 (C-3' (**751a**)), 61.51 (C-6 (**750a**)), 61.32 (C-4' (**751a**)), 48.29 (C-4 (**751a**)), 45.63 (C-1 (**750a**)), 23.67, 21.85, 20.34, 20.24, 20.15, 20.11, 20.02, 19.94, 19.89, 19.84, 19.51 (CH₃).

(2S, 3E, 5S)-3-Acetil-2-(2-acetoxi-5-metoxifenil)-2-metil-5-(1,2,3,4-tetra-O-acetil-D-arabino-tetritol-1-il)oxazolidina (751b).



Aplicando el procedimiento general se obtuvo un aceite. Rto. 32%; ¹H RMN (500 MHz, C₆D₆-d₆) δ 7.26 (sa, 1H, H-arom), 6.83 (d, 1H, H-arom), 6.48 (d, 2H, H-arom), 5.53 (d, J_{2',3'} = 9.0 Hz, 1H, H-2'), 5.49 (sa, 1H, H-1'), 5.31 (m, 1H, H-3'), 4.30 (dd, J_{3',4'} = 2.5 Hz, J_{4',4''} = 12.5 Hz, 1H, H-4'), 4.25 (m, 2H, H-4'', H-5), 3.41 (m, 1H, H-4a), 3.26 (m, 4H, H-4b, OCH₃), 2.09, 1.87, 1.73, 1.67, 1.60 (s, 21H, CH₃); ¹³C RMN (125 MHz, C₆D₆-d₆) δ 167.71, 169.68, 169.60, 169.54, 169.25, 168.70 (C=O), 156.76, 142.50, 114.93, 113.29 (C-arom, C-2), 74.10 (C-5), 69.13, 69.02 (C-2', C-1'), 68.29 (C-3'), 61.37 (C-4'), 54.76 (OCH₃), 48.27 (C-4), 23.86, 20.61, 19.99, 19.95, 19.91(CH₃).

4.4.5. Iminas de 2-amino-2-desoxialdosas con benzaldehídos

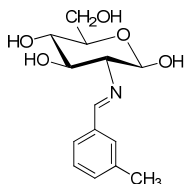
Procedimiento A) A una disolución del clorhidrato de la D-glucosamina (23.2 mmol) en NaOH 1M (25 mL) se adiciona el aldehído aromático correspondiente (25.0 mmol) y se agita a temperatura ambiente. En poco tiempo se separa un sólido que se filtra y se lava con agua fría, etanol frío y éter etílico y se seca a vacío sobre gel de sílice.

Procedimiento B) A una disolución del clorhidrato la D-glucosamina (10.0 mmol) en agua (15 mL) se adiciona bicarbonato de sodio (1.1 g, 13.1 mmol). Tras cinco minutos se añade una disolución del aldehído aromático correspondiente (10.0 mmol) en metanol (30 mL). La mezcla se mantuvo en agitación a 45-50 °C hasta que se separa un sólido. Tras dejar estar en el frigorífico una noche se filtró, lavó con agua fría, etanol frío y éter etílico y se secó a vacío sobre gel de sílice.

Procedimiento C) A una disolución del clorhidrato la 2-amino-2-desoxi-D-glicero-L-gluco-heptopiranososa (**22**) (0.74 g., 3.0 mmol) en agua (5 mL) se adiciona bicarbonato de sodio (0.40

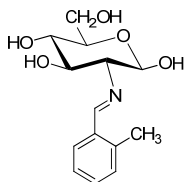
g, 4.8 mmol). Tras cinco minutos se añade una disolución del aldehído aromático correspondiente (3.8 mmol) en metanol (4 o 5 mL). La mezcla se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante una hora y se siembra. Tras dejar estar en el frigorífico una noche el sólido formado se filtró, lavó con agua fría, etanol enfriado a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, abundante éter etílico y se secó a vacío sobre gel de sílice.

2-Desoxi-2-(3-metilbencilidén)amino- β -D-glucopiranososa (773).



Siguiendo el procedimiento A y a partir de 3-metilbenzaldehído se obtuvo **773** (86 %), p.f. 166-168 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}} +30.5^{\circ}$; $[\alpha]_{578} +32.3^{\circ}$; $[\alpha]_{546} +38.5^{\circ}$; $[\alpha]_{436} +87.5^{\circ}$ (c 0.5, piridina); IR (KBr) $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3500-3000 (OH), 1645 (C=N) 1606, 1585 (arom), 1251 (C-O-C), 1119, 1104, 1068, 1036 (C-O), 887, 797, 695 (arom); $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.16 (s, 1H, CH=N), 7.58 (s, 1H, H-arom), 7.51 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-arom), 7.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-arom), 7.26 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-arom), 6.54 (d, $J_{1,\text{OH}} = 7.0$ Hz, 1H, C1-OH), 4.93 (d, $J_{4,\text{OH}} = 5.0$ Hz, 1H, C4-OH), 4.83 (d, $J_{3,\text{OH}} = 5.5$ Hz, 1H, C3-OH), 4.72 (t, $J_{1,\text{OH}} \approx J_{1,2} = 7.5$ Hz, 1H, 1-H), 4.55 (t, $J_{6,\text{OH}} = 5.5$ Hz, 1H, C6-OH), 3.74 (dd, $J_{5,6} = 3.0$ Hz, $J_{6,6'} = 11.5$ Hz, 1H, H-6), 3.50 (m, 1H, H-6'), 3.44 (dt, $J_{3,\text{OH}} = 5.5$ Hz, $J_{2,3} \approx J_{3,4} = 9.0$ Hz, 1H, H-3), 3.25 (ddd, $J_{5,6} = 2.0$ Hz, $J_{5,6'} = 5.5$ Hz, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, 1H, H-5), 3.16 (td, $J_{4,\text{OH}} = 4.5$ Hz, $J_{3,4} \approx J_{4,5} = 9.0$ Hz, 1H, H-4), 2.83 (dd, $J_{1,2} = 8.0$ Hz, $J_{2,3} = 9.5$ Hz, 1H, H-2), 2.35 (s, 1H, CH₃); $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ 162.12 (C=N), 137.78, 136.25, 131.20, 128.48, 128.20, 125.66 (C-arom), 95.63 (C-1), 78.30 (C-2), 76.93 (C-5), 74.56 (C-3), 70.44 (C-4), 61.36 (C-6), 20.93 (CH₃).

2-Desoxi-2-(2-metilbencilidén)amino- β -D-glucopiranososa (774).

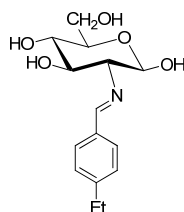


Siguiendo el procedimiento A y a partir de 2-metilbenzaldehído se obtuvo **774** (67 %); p.f. 165-167 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}} +12.5^{\circ}$; $[\alpha]_{578} +14.6^{\circ}$; $[\alpha]_{546} +16.1^{\circ}$; $[\alpha]_{436} +41.5^{\circ}$ (c 0.5, piridina); IR (KBr) $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3500-3200 (OH), 1635 (C=N) 1602 (arom), 1230 (C-O-C), 1106, 1075, 1030 (C-O); $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.46 (s, 1H, CH=N), 7.79 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-arom), 7.32 (dt, $J = 1.0$ Hz, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-arom), 7.24 (m, 2H, H-arom), 6.52 (d, $J_{1,\text{OH}} = 7.0$ Hz, 1H, C1-OH), 4.91 (d, $J_{4,\text{OH}} = 5$ Hz, 1H, C4-OH), 4.81 (d, $J_{3,\text{OH}} = 6.0$ Hz, 1H, C3-OH), 4.73 (t, $J_{1,\text{OH}} \approx J_{1,2} = 7.5$ Hz, 1H,

4.4. Nuevas investigaciones

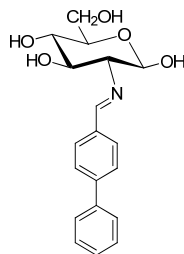
H-1), 4.54 (t, $J_{6,OH} = 5.5$ Hz, 1H, C6-OH), 3.74 (ddd, $J_{5,6} = 1.5$ Hz, $J_{6,OH} = 5.0$ Hz, $J_{6,6'} = 11.5$ Hz, 1H, H-6), 3.50 (m, 1H, H-6'), 3.45 (dt, $J_{3,OH} = 5.5$ Hz, $J_{2,3} \approx J_{3,4} = 9.0$ Hz, 1H, H-3), 3.25 (ddd, $J_{5,6} = 2.0$ Hz, $J_{5,6'} = 6.0$ Hz, $J_{4,5} = 10.0$ Hz, 1H, H-5), 3.16 (td, $J_{4,OH} = 5.0$ Hz, $J_{3,4} \approx J_{4,5} = 9.0$ Hz, 1H, H-4), 2.86 (dd, $J_{1,2} = 8.0$ Hz, $J_{2,3} = 9.0$ Hz, 1H, H-2), 2.47 (s, 1H, CH₃); ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 160.55 (C=N), 137.25, 134.05, 130.69, 129.95, 127.31, 125.79 (C-arom), 95.56 (C-1), 78.54 (C-2), 76.87 (C-5), 74.43 (C-3), 70.28 (C-4), 61.23 (C-6), 18.92 (CH₃).

2-Desoxi-2-(4-etilbencilidén)amino- β -D-glucopiranososa (775).



Seguindo el procedimiento A y a partir de 4-etilbenzaldeído se obtuvo **775** (83 %); p.f. 163-165 °C; $[\alpha]_D +24.5^\circ$; $[\alpha]_{578} +25.8^\circ$; $[\alpha]_{546} +31.4^\circ$; $[\alpha]_{436} +73.3^\circ$ (c 0.5, piridina); IR (KBr) $\bar{\nu}_{max}/cm^{-1}$ 3500-3100 (OH), 1643 (C=N) 1608 (arom), 1248 (C-O-C), 1115, 1103, 1070, 1030 (C-O), 890 (arom); ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.17 (s, 1H, CH=N), 7.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H-arom), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H-arom), 6.53 (d, $J_{1,OH} = 6.5$ Hz, 1H, C1-OH), 4.93 (sa, 1H, C4-OH), 4.82 (d, $J_{3,OH} = 5$ Hz, 1H, C3-OH), 4.73 (t, $J_{1,OH} \approx J_{1,2} = 7$ Hz, 1H, H-1), 4.55 (t, $J_{6,OH} = 5.0$ Hz, 1H, C6-OH), 3.74 (dd, $J_{5,6} = 3.0$ Hz, $J_{6,6'} = 11.0$ Hz, 1H, H-6), 3.51 (m, 1H, H-6'), 3.45 (dt, $J_{3,OH} = 4.5$ Hz, $J_{2,3} \approx J_{3,4} = 9.0$ Hz, 1H, H-3), 3.24 (ddd, $J_{5,6} = 2.0$ Hz, $J_{5,6'} = 6.0$ Hz, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, 1H, H-5), 3.17 (t, $J_{3,4} \approx J_{4,5} = 8.5$ Hz, 1H, H-4), 2.83 (t, $J_{1,2} \approx J_{2,3} = 8.5$ Hz, 1H, H-2), 2.65 (c, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH₂), 1.20 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, CH₃); ¹³C-RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161.68 (C=N), 146.36, 133.83, 128.00, 127.79 (C-arom), 95.49 (C-1), 78.13 (C-2), 76.76 (C-5), 74.43 (C-3), 70.28 (C-4), 61.19 (C-6), 27.99 (CH₂), 15.30 (CH₃).

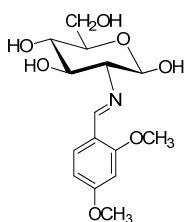
2-Desoxi-2-(4-fenilbencilidén)amino- β -D-glucopiranososa (776).



Seguindo el procedimiento B y a partir de 4-fenilbenzaldeído se obtuvo **776** (84 %); p.f. 177-179 °C; $[\alpha]_D +31.8^\circ$; $[\alpha]_{578} +34.6^\circ$; $[\alpha]_{546} +41.1^\circ$; $[\alpha]_{436} +96.5^\circ$ (c 0.5, piridina); IR (KBr) $\bar{\nu}_{max}/cm^{-1}$ 3500-3200 (OH), 1637 (C=N) 1604, 1581 (arom), 1244 (C-O-C), 1071, 999 (C-O) ; ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.26 (s, 1H, CH=N), 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H-arom), 7.75 (d, $J = 8.5$

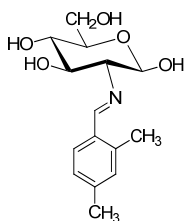
Hz, 2H, H-arom), 7.72 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, H-arom), 7.48 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-arom), 7.39 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-arom), 6.58 (d, $J_{1,OH} = 6.0$ Hz, 1H, C1-OH), 4.94 (d, 1H, $J_{4,OH} = 5.0$ Hz, C4-OH), 4.87 (d, $J_{3,OH} = 6.0$ Hz, 1H, C3-OH), 4.76 (t, $J_{1,OH} \approx J_{1,2} = 7.0$ Hz, 1H, H-1), 4.56 (t, $J_{6,OH} = 5.5$ Hz, 1H, C6-OH), 3.75 (ddd, $J_{5,6} = 2.0$ Hz, $J_{6,OH} = 5.5$ Hz, $J_{6,6'} = 11.5$ Hz, 1H, H-6), 3.52 (m, 1H, H-6'), 3.47 (m, 1H, H-3), 3.28 (ddd, $J_{5,6} = 2.0$ Hz, $J_{5,6'} = 5.5$ Hz, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, 1H, H-5), 3.19 (td, $J_{4,OH} = 5.5$ Hz, $J_{3,4} \approx J_{4,5} = 9.0$ Hz, 1H, H-4), 2.88 (t, $J_{1,2} \approx J_{2,3} = 9.0$ Hz, 1H, H-2); ^{13}C -RMN (125 MHz, DMSO- d_6) δ 161.29 (C=N), 141.70, 139.12, 135.03, 128.73, 128.36, 127.59, 126.46, 126.43 (C-arom), 95.32 (C-1), 78.06 (C-2), 76.62 (C-5), 74.25 (C-3), 70.09 (C-4), 61.28 (C-6).

2-Desoxi-2-(2,4-dimetoxibencilidén)amino- β -D-glucopiranososa (777).



Seguendo el procedimiento A y a partir de 2,4-dimetoxibenzaldehído se obtuvo **777** (61 %); p.f. 130-132 °C; $[\alpha]_D +10.3^\circ$; $[\alpha]_{578} +10.8^\circ$; $[\alpha]_{546} +13.1^\circ$; $[\alpha]_{436} +30.5^\circ$ (c 0.5, piridina); IR (KBr) $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3600-3200 (OH), 1634 (C=N) 1614 (arom), 1250 (C-O-C), 1084, 1026 (C-O); ^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.41 (s, 1H, CH=N), 7.78 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-arom), 6.60 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-arom), 6.56 (dd, $J = 2.0$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-arom), 6.45 (d, $J_{1,OH} = 7.0$ Hz, 1H, C1-OH), 4.88 (d, $J_{4,OH} = 5.0$ Hz, 1H, C4-OH), 4.72 (d, $J_{3,OH} = 5.5$ Hz, 1H, C3-OH), 4.67 (t, $J_{1,OH} \approx J_{1,2} = 7.5$ Hz, 1H, H-1), 4.52 (t, $J_{6,OH} = 5.5$ Hz, 1H, C6-OH), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.72 (dd, $J_{5,6} = 3.0$ Hz, $J_{6,6'} = 11.5$ Hz, 1H, H-6), 3.48 (m, 1H, H-6'), 3.39 (m, 1H, H-3), 3.22 (ddd, $J_{5,6} = 2.0$ Hz, $J_{5,6'} = 7.0$ Hz, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, 1H, H-5), 3.13 (td, $J_{4,OH} = 4.0$ Hz, $J_{3,4} \approx J_{4,5} = 9.0$ Hz, 1H, H-4), 2.75 (t, $J_{1,2} \approx J_{2,3} = 8.0$ Hz, 1H, H-2); ^{13}C -RMN (125 MHz, DMSO- d_6) δ 162.36, 159.46 (C-arom), 156.26 (C=N), 127.80, 116.97, 105.65, 97.63 (C-arom), 95.47 (C-1), 78.39 (C-2), 76.57 (C-5), 74.42 (C-3), 70.16 (C-4), 61.05 (C-6), 55.35, 55.11 (OCH₃).

2-Desoxi-2-(2,4-dimetilbencilidén)amino- β -D-glucopiranososa (778).

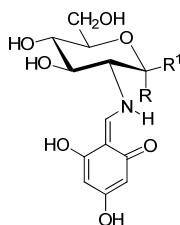


Seguendo el procedimiento A y a partir de 2,4-dimetilbenzaldehído se obtuvo **778** (45 %); p.f. 125-127 °C; $[\alpha]_D +11.2^\circ$; $[\alpha]_{578} +12.7^\circ$; $[\alpha]_{546} +15.5^\circ$; $[\alpha]_{436} +39.4^\circ$ (c 0.5, piridina); IR (KBr)

4.4. Nuevas investigaciones

$\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3500-3000 (OH), 1636 (C=N) 1614 (arom), 1248 (C-O-C), 1119, 1082, 1052, 1027 (C-O), 891 (arom); $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.40 (s, 1H, CH=N), 7.68 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-arom), 7.04 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H, H-arom), 6.50 (d, $J_{1,\text{OH}} = 7.0$ Hz, 1H, C1-OH), 4.90 (d, $J_{4,\text{OH}} = 5.0$ Hz, 1H C4-OH), 4.78 (d, $J_{3,\text{OH}} = 5.5$ Hz, 1H, C3-OH), 4.71 (t, $J_{1,\text{OH}} \approx J_{1,2} = 7.0$ Hz, 1H, H-1), 4.53 (t, $J_{6,\text{OH}} = 6.0$ Hz, 1H, C6-OH), 3.73 (ddd, $J_{5,6} = 2.0$ Hz, $J_{6,\text{OH}} = 5.5$ Hz, $J_{6,6'} = 11.5$ Hz, 1H, H-6), 3.49 (m, 1H, H-6'), 3.43 (dt, $J_{3,\text{OH}} = 5.5$ Hz, $J_{2,3} \approx J_{3,4} = 10.0$ Hz, 1H, H-3), 3.24 (ddd, $J_{5,6} = 1.5$ Hz, $J_{5,6'} = 5.5$ Hz, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, 1H, H-5), 3.15 (td, $J_{4,\text{OH}} = 5.0$ Hz, $J_{3,4} \approx J_{4,5} = 9.0$ Hz, 1H, H-4), 2.83 (dd, $J_{1,2} = 8.0$ Hz, $J_{2,3} = 9.0$ Hz, 1H, H-2), 2.43 (s, 3H, CH₃), 2.26 (s, 1H, CH₃); $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ 160.35 (C=N), 139.40, 137.08, 131.19, 127.42, 126.42 (C-arom), 95.57 (C-1), 78.48 (C-2), 76.79 (C-5), 74.46 (C-3), 70.31 (C-4), 61.21 (C-6), 20.78, 18.79 (CH₃).

2-Desoxi-2-[(1-oxo-1,2-dihidro-3,5-dihidroxi-2-ciclohexilidén)metil]amino- α -D-glucopiranososa (788, 788a) y 2-desoxi-2-[(1-oxo-1,2-dihidro-3,5-dihidroxi-2-ciclohexilidén)metil]-amino- β -D-glucopiranososa (789, 789a).



788 R = OH, R¹ = H
789 R = H, R¹ = OH

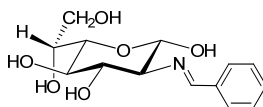
Seguendo el procedimiento B y a partir de 2,4,6-trihidroxibenzaldehído se obtuvo **788** y **789** (89 %); p.f. 266-268 °C; IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3500-3000 (OH, NH), 1650 y 1590 (C=O y C=C enamina), 1254, 1207, 1074, 1028 (C-O), 824.

Datos espectroscópicos de 788 y 788a: $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.49 (dd, $J_{2,\text{NH}} = 9.5$ Hz, $J_{\text{NH},\text{CH}} = 14.0$ Hz, 1H, NH, **788**), 11.40 (dd, $J_{2,\text{NH}} = 9.5$ Hz, $J_{\text{NH},\text{CH}} = 14.0$ Hz, 1H, NH, **788a**), 8.23 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H, CHN, **788**), 8.20 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H, CHN, **788a**), 8.19 (t, $J = 1.0$ Hz, 1H, H-anillo, **788**), 8.17 (t, $J = 0.5$ Hz, 1H, H-anillo, **788a**), 7.09 (sa, 1H, C1-OH, **788**), 7.04 (sa, 1H, C1-OH, **788a**), 6.18 (s, 2H, H-anillo), 6.09 (s, 1H, H-anillo), 5.53 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-anillo, **788**), 5.50 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-anillo, **788a**), 5.31 (sa, 2H, OH), 5.17 (d, $J_{1,2} = 3.0$ Hz, 1H, H-1, **788**), 5.15 (d, $J_{1,2} = 3.0$ Hz, 1H, H-1, **788a**), 4.55 (sa, 2H, OH), 3.66 (m, 4H, H-4, H-6, **788/788a**), 3.53 (m, 2H, H-6', **788/788a**), 3.47 (m, 2H, H-3, **788/788a**), 3.39 (td, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, $J_{2,3} = J_{2,\text{NH}} = 9.5$ Hz, 2H, H-2, **788**), 3.36 (td, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, $J_{2,3} = J_{2,\text{NH}} = 9.5$ Hz, 2H, H-2, **788a**), 3.17 (td, 1H, $J_{4,5} = J_{5,6'} = 9.0$ Hz, $J_{5,6} = 3.5$ Hz, 2H, H-5, **788/788a**), 3.16 (t, 1H, $J = 9.0$ Hz, H-5, **788a**); $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ 186.32, 182.77 (CO), 180.00, 178.42, 160.68, 160.64 (C-OH), 159.54 (CN, **788**), 159.38 (CN, **788a**), 155.68, 131.39, 130.47, 116.86, 107.22, 106.83, 103.17, 99.30, 99.14, 99.07 (C-anillo, **788/788a**), 90.81 (C-1, **788a**), 90.77 (C-1, **788a**), 72.92

(C-2, **788**), 72.89 (C-2, **788a**), 71.96 (C-3, **788**), 71.91 (C-3, **788a**), 70.72 (C-5, **788**), 70.75 (C-5, **788a**), 64.89 (C-4, **788/788a**), 61.38 (C-6, **788**), 61.34 (C-6, **788a**).

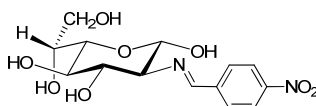
Datos espectroscópicos de 789 y 789a: $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.47 (dd, 1H, NH), 11.42 (dd, 1H, NH), 8.15 (dd, 1H, H-anillo), 8.13 (dd, 1H, H-anillo), 7.09 (s, 1H, OH), 7.04 (s, 1H, OH), 6.09 (s, 2H, H-anillo), 6.02 (s, 2H, H-anillo), 5.56 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-anillo, **789**), 5.51 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-anillo, **789a**), 4.74 (d, $J_{1,2} = 8.0$ Hz, 1H, H-1, **789**), 4.70 (d, $J_{1,2} = 8.0$ Hz, 1H, H-1, **789a**), 3.22 (m, 2H, H-5, **789/789a**), 3.05 (c, $J_{1,2} = J_{2,3} = J_{2,NH} = 9.0$ Hz, 1H, H-2, **789**), 3.03 (c, $J_{1,2} = J_{2,3} = J_{2,NH} = 9.0$ Hz, 1H, H-2, **789a**), $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 94.44 (C-1), 68.36 (C-2).

2-Desoxi-2-bencilidénamino- β -D-glicero-L-gluco-heptopiranososa (**795**).



Seguendo el procedimiento C y a partir de benzaldehído se obtuvo **795** (37 %); p.f. 155-157 °C (desc.); $[\alpha]_D^{25} -49.1^\circ$; $[\alpha]_{578}^{25} -51.9^\circ$; $[\alpha]_{546}^{25} -60.0^\circ$; $[\alpha]_{436}^{25} -120.9^\circ$ (c 0.5, piridina); IR (KBr) $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3375, 3295 (OH), 1643 (C=N) 1090, 1063, 1014 (C-O); $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.20 (s, 1H, CH=N), 7.75 (m, 2H, H-arom), 7.45 (m, 3H, H-arom), 6.51 (sa, 1H, C1-OH), 4.85 (s, 1H, OH), 4.83 (s, 1H, OH), 4.70 (d, $J_{1,OH} \approx J_{1,2} = 7.5$ Hz, 1H, H-1), 4.51 (sa, 1H, C7-OH), 4.29 (d, $J_{6,OH} = 6.5$ Hz, 1H, C6-OH), 3.80 (dd, $J_{6,OH} = 5.0$ Hz, 1H, H-6), 3.5 (m, 4H, H-3, H-4, H-7, H-7'), 3.29 (d, $J_{4,5} \approx J_{5,6} = 8.0$ Hz, 1H, H-5), 2.85 (t, $J_{1,2} \approx J_{2,3} = 9.0$ Hz, 1H, H-2); $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 162.42 (C=N), 136.64, 130.98, 129.01, 128.50 (C-arom), 96.37 (C-1), 78.77 (C-2), 75.17, 74.94 (C-3, C-5), 69.62, 69.14 (C-4, C-6), 62.95 (C-7).

2-(4-Nitrobenzilidén)amino-2-desoxi- β -D-glicero-L-gluco-heptopiranososa (**796**).

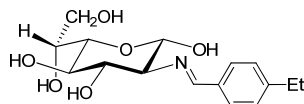


Seguendo el procedimiento C y a partir de 4-nitrobenzaldehído se obtuvo **796** (73 %); p.f. 140-142 °C (desc.); $[\alpha]_D^{25} -61.2^\circ$; $[\alpha]_{578}^{25} -62.3^\circ$; $[\alpha]_{546}^{25} -73.6^\circ$; $[\alpha]_{436}^{25} -170.2^\circ$ (c 0.5, piridina); IR (KBr) $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3500-3200 (OH), 1649 (C=N) 1520 (NO_2), 1429 (arom), 1345 (NO_2), 1061, 1011 (C-O), $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.36 (s, 1H, CH=N), 8.30 (d, 2H, H-arom), 8.03 (d, 2H, H-arom), 6.60 (s, 1H, C1-OH), 4.92 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, OH), 4.89 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, OH), 4.75 (d, $J_{1,OH} \approx J_{1,2} = 7.5$ Hz, 1H, H-1), 4.51 (t, $J_{7,OH} = 6.5$ Hz, 1H, C7-OH), 4.27 (d, $J_{6,OH} = 6.5$ Hz, 1H, C6-OH), 3.80 (c, $J_{6,OH} = 6.5$ Hz, 1H, H-6), 3.47 (m, 4H, H-3, H-4, H-7, H-7'), 3.31 (m, 1H, H-5), 2.93 (t, $J_{1,2} \approx J_{2,3} = 8.5$ Hz, 1H, H-2); $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 160.91 (C=N), 148.91,

4.4. Nuevas investigaciones

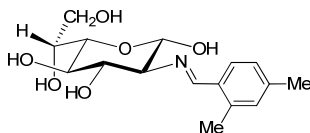
142.20, 129.53, 124.32 (C-arom), 96.17 (C-1), 78.88 (C-2), 74.98, 74.95 (C-3, C-5), 69.49, 69.09 (C-4, C-6), 62.91 (C-7).

2-(4-Etilbencilidén)amino-2-desoxi-β-D-glicero-L-gluco-heptopiranososa (797).

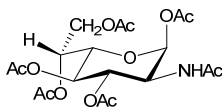


Seguindo el procedimiento C y a partir de 4-etilbenzaldehído se obtuvo **797** (60 %); p.f. 182-184 °C (desc.); $[\alpha]_D^{25}$ -44.0°; $[\alpha]_{578}^{25}$ -46.53°; $[\alpha]_{546}^{25}$ -54.5°; $[\alpha]_{436}^{25}$ -107.4° (c 0.5, piridina); IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3367, 3284 (OH), 1644 (C=N), 1609 (arom), 1081, 1014 (C-O); $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.16 (s, 1H, CH=N), 7.66 (d, 2H, H-arom), 7.28 (d, 2H, H-arom), 6.48 (d, $J_{1,\text{OH}} = 6.5$ Hz, 1H, C1-OH), 4.82 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, OH), 4.78 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, OH), 4.68 (t, $J_{1,\text{OH}} \approx J_{1,2} = 7.0$ Hz, 1H, H-1), 4.51 (t, $J_{7,\text{OH}} = 5.0$ Hz, 1H, C7-OH), 4.27 (d, $J_{6,\text{OH}} = 6.5$ Hz, 1H, C6-OH), 3.79 (m, 1H, H-6), 3.45 (m, 4H, H-3, H-4, H-7, H-7'), 3.28 (d, $J_{4,5} \approx J_{5,6} = 8.0$ Hz, 1H, H-5), 2.81 (t, $J_{1,2} \approx J_{2,3} = 8.0$ Hz, 1H, H-2), 2.64 (c, $J = 7.0$ Hz, 2H, CH₂), 1.19 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH₃); $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ 162.21 (C=N), 149.93, 134.38, 128.59, 128.38 (C-arom), 94.41 (C-1), 78.77 (C-2), 75.23, 74.92 (C-3, C-5), 69.64, 69.15 (C-4, C-6), 62.95 (C-7), 28.58 (CH₂), 15.91 (CH₃).

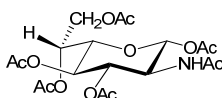
2-(2,4-Dimetilbencilidén)amino-2-desoxi-β-D-glicero-L-gluco-heptopiranososa (798).



Seguindo el procedimiento C y a partir de 2,4-dimetilbenzaldehído se obtuvo **798** (40 %); p.f. 175-177 °C (desc.); $[\alpha]_D^{25}$ -45.9°; $[\alpha]_{578}^{25}$ -46.6°; $[\alpha]_{546}^{25}$ -54.1°; $[\alpha]_{436}^{25}$ -111.9° (c 0.5, piridina); IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3367, 3294 (OH), 1634 (C=N), 1613 (arom), 1084, 1010 (C-O); $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.40 (s, 1H, CH=N), 7.69 (d, 2H, H-arom), 7.04 (d, 2H, H-arom), 6.46 (d, $J_{1,\text{OH}} = 7.0$ Hz, 1H, C1-OH), 4.81 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, OH), 4.76 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, OH), 4.67 (t, $J_{1,\text{OH}} \approx J_{1,2} = 7.5$ Hz, 1H, H-1), 4.49 (t, $J_{7,\text{OH}} = 5.0$ Hz, 1H, C7-OH), 4.26 (d, $J_{6,\text{OH}} = 7.0$ Hz, 1H, C6-OH), 3.79 (c, $J_{6,\text{OH}} = 6.5$ Hz, 1H, H-6), 3.43 (m, 4H, H-3, H-4, H-7, H-7'), 3.28 (d, $J_{4,5} \approx J_{5,6} = 8.5$ Hz, 1H, H-5), 2.83 (t, $J_{1,2} \approx J_{2,3} = 8.5$ Hz, 1H, H-2), 2.43, 2.29 (s, 9H, CH₃); $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ 160.83 (C=N), 139.98, 137.65, 132.00, 131.77, 127.97, 127.01 (C-arom), 96.49 (C-1), 79.11 (C-2), 75.27, 74.93 (C-3, C-5), 69.65, 69.16 (C-4, C-6), 62.96 (C-7), 21.37, 19.38 (CH₃).

2-Acetamido-1,3,4,6,7-penta-O-acetil-2-desoxi- α -D-glicero-L-gluco-heptopiranososa (800).

Se suspende el bromhidrato de la 1,3,4,6,7-penta-O-acetil-2-amino-2-desoxi- α -D-glicero-L-gluco-heptopiranososa (**802**) (0.51 g., 0.75 mmol) en piridina (3.0 mL) y se añade anhídrido acético (2.9 mL). Se mantiene en agitación a temperatura ambiente hasta disolución ($\frac{1}{2}$ h). Tras una noche en el frigorífico se vierte sobre agua-hielo y, por agitación y rascado, se separa un sólido blanco que se filtra, lava con agua fría y se seca a vacío sobre gel de sílice (0.16 g., 33%). P.f. 90-92 °C (Publicado p. f. 82-84 °C)¹⁴; IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3257 (NH), 1751, 1661 (C=O), 1227 (C-O-C), 1047, 1012 (C-O); ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 6.15 (d, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, 1H, H-1), 5.67 (d, $J_{2,NH} = 9.0$ Hz, 1H, NH), 5.20 (t, $J_{2,3} \approx J_{3,4} = 9.5$ Hz, 1H, H-3), 5.17 (m, $J_{5,6} = 2.0$ Hz, $J_{6,7} = 5.0$ Hz, $J_{6,7'} = 7.0$ Hz, 1H, H-6), 5.15 (t, $J_{3,4} \approx J_{4,5} = 10.0$ Hz, 1H, H-4), 4.47 (td, $J_{1,2} = 4.0$ Hz, $J_{2,NH} = 9.5$ Hz, $J_{2,3} = 10.5$ Hz, 1H, H-2), 4.21 (dd, $J_{6,7} = 5.0$ Hz, $J_{7,7'} = 11.5$ Hz, 1H, H-7), 4.10 (dd, $J_{6,7'} = 7.0$ Hz, $J_{7,7'} = 11.5$ Hz, 1H, H-7'), 4.03 (dd, $J_{5,6} = 2.0$ Hz, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, 1H, H-5), 2.17, 2.10, 2.02, 2.00, 1.99 (s, 12H, OAc), 1.92 (s, 3H, NAc); ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 171.63, 170.45, 170.32, 169.94, 169.04, 168.35 (C=O), 90.55 (C-1), 70.87 (2C, C-3, C-6), 69.92 (C-5), 66.61 (C-4), 62.09 (C-7), 50.99 (C-2), 22.95, 20.79, 20.63, 20.58, 20.41 (CH₃).

2-Acetamido-1,3,4,6,7-penta-O-acetil-2-desoxi- β -D-glicero-L-gluco-heptopiranososa (801).

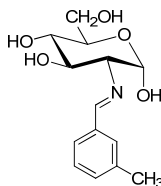
A partir del clorhidrato de la 1,3,4,6,7-penta-O-acetil-2-amino-2-desoxi- α -D-glicero-L-gluco-heptopiranososa (**803**) (0.26 g, 0.4 mmol) con piridina (1.5 mL) y anhídrido acético (1.0 mL) y siguiendo el procedimiento descrito para **800** se obtuvo **801** (0.07 g, 27%). P.f. 226-228 °C (Publicado p. f. 221-223 °C)¹⁴; IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3354 (NH), 1754, 1667 (C=O), 1220 (C-O-C), 1073, 1034 (C-O); ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 5.76 (d, $J_{2,NH} = 9.0$ Hz, 1H, NH), 5.66 (d, $J_{1,2} = 9.0$ Hz, 1H, H-1), 5.24 (ddd, $J_{5,6} = 2.0$ Hz, $J_{6,7} = 5.0$ Hz, $J_{6,7'} = 7.5$ Hz, 1H, H-6), 5.16 (t, $J_{2,3} \approx J_{3,4} = 9.5$ Hz, 1H, H-3), 5.11 (t, $J_{3,4} \approx J_{4,5} = 10.0$ Hz, 1H, H-4), 4.30 (dd, $J_{6,7} = 5.0$ Hz, $J_{7,7'} = 11.5$ Hz, 1H, H-7), 4.24 (c, $J_{2,NH} \approx J_{2,3} = 9.5$ Hz, 1H, H-2), 4.10 (dd, $J_{6,7} = 8.0$ Hz, $J_{7,7'} = 11.5$ Hz, 1H, H-7'), 3.85 (dd, $J_{5,6} = 2.0$ Hz, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, 1H, H-5), 2.10, 2.09, 2.02, 2.01 (s, 12H, OAc), 1.92 (s, 3H, NAc); ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 171.07, 170.53, 170.28, 170.14, 169.34, 169.24 (C=O), 92.78 (1C, ¹J 120 Hz, C-1), 73.00, 72.62 (C-3, C-5), 66.85, 66.45 (C-4, C-6), 62.22 (C-7), 53.05 (C-2), 23.14, 20.80, 20.64, 20.59, 20.46 (CH₃).

4.4. Nuevas investigaciones

4.4.5.1. Equilibrio en disolución de las bases de Schiff de 2-amino-2-desoxialdosas.

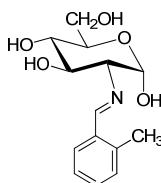
La muestra de las imina estudiada (~15 mg) se disolvió en DMSO- d_6 (0.5 mL) e inmediatamente se registró su espectro de ^1H -RMN, y se hicieron registros sucesivos a lo largo del tiempo hasta alcanzar el equilibrio y permanecer inalterado el espectro. En este momento se registraron los espectros definitivos de ^1H - y ^{13}C -RMN.

2-Desoxi-2-(3-metilbencilidén)amino- α -D-glucopiranososa (820).

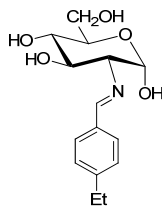


^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.27 (s, 1H, CH=N), 7.60 (s, 1H, H-arom), 7.52 (m, 1H, H-arom), 7.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-arom) 7.26 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-arom), 6.21 (d, $J_{1,\text{OH}} = 4.0$ Hz, 1H, C1-OH), 4.92 (m, 2H, C4-OH, C3-OH), 4.72 (t, $J_{1,\text{OH}} \approx J_{1,2} = 3.0$ Hz, 1H, H-1), 4.49 (t, $J_{6,\text{OH}} = 5.0$ Hz, 1H, C6-OH), 3.81 (td, $J_{6,\text{OH}} = 5.5$ Hz, $J_{6,6'} = 9.5$ Hz, 1H, H-6), 3.65 (m, 1H, H-6'), 3.12 (dd, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, $J_{2,3} = 10.0$ Hz 1H, H-2), 2.54 (s, 1H, CH₃); ^{13}C -RMN (125 MHz, DMSO- d_6) δ 162.36 (C=N), 137.76, 136.25, 129.12, 128.47, 128.34, 125.72 (C-arom), 93.01 (C-1), 75.03 (C-2), 72.40 (C-5), 70.94 (C-3), 70.82 (C-4), 61.37 (C-6), 20.74 (CH₃).

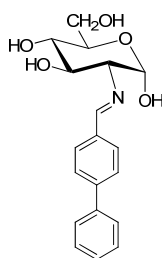
2-Desoxi-2-(2-metilbencilidén)amino- α -D-glucopiranososa (821).



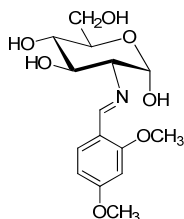
^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.58 (s, 1H, CH=N), 7.83 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, H-arom), 7.32 (m, 1H, H-arom), 7.23 (m, 2H, H-arom), 6.17 (d, $J_{1,\text{OH}} = 4.0$ Hz, 1H, C1-OH), 4.95 (t, $J_{1,\text{OH}} \approx J_{1,2} = 3.5$ Hz, 1H, H-1), 4.88 (d, $J_{4,\text{OH}} = 5.0$ Hz, 1H, C4-OH), 4.67 (d, $J_{3,\text{OH}} = 6.0$ Hz, 1H, C3-OH), 4.43 (t, $J_{6,\text{OH}} = 6.0$ Hz, 1H, C6-OH), 3.81 (td, $J_{3,\text{OH}} = 6.0$ Hz, $J_{2,3} \approx J_{3,4} = 9.5$ Hz 1H, H-3), 3.67 (ddd, $J_{5,6} = 2.0$ Hz, $J_{6,\text{OH}} = 5.5$ Hz, $J_{6,6'} = 11.5$ Hz, 1H, H-6), 3.53 (m, 1H, H-6'), 3.21 (m, 1H, H-2), 2.47 (s, 1H, CH₃); ^{13}C -RMN (125 MHz, DMSO- d_6) δ 160.66 (C=N), 137.37, 134.21, 130.62, 129.94, 125.70 (C-arom), 92.95 (C-1), 75.31(C-2), 72.35 (C-5), 70.86 (C-3), 70.71 (C-4), 61.31 (C-6), 18.83 (CH₃).

2-Desoxi-2-(4-etilbencilidén)amino- α -D-glucopiranososa (822).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.27 (s, 1H, CH=N), 7.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H-arom), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H-arom), 6.19 (d, $J_{1,\text{OH}} = 4.0$ Hz, 1H, C1-OH), 4.92 (t, $J_{1,\text{OH}} \approx J_{1,2} = 3.5$ Hz, 1H, H-1), 4.90 (m, 1H, C4-OH), 4.68 (m, 1H, C3-OH), 4.47 (t, $J_{6,\text{OH}} = 6.0$ Hz, 1H, C6-OH), 3.74 (td, $J_{5,6} = 4.5$ Hz, $J_{6,6'} = 9.0$ Hz, 1H, H-6), 3.66 (m, 1H, H-6'), 3.10 (dd, $J_{1,2} = 3.0$ Hz, $J_{2,3} = 9.5$ Hz, 1H, H-2), 2.68 (c, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2), 1.20 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, CH_3); $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 161.01 (C=N), 134.21, 133.97, 129.71, 128.58, (C-arom), 92.97 (C-1), 74.98 (C-2), 72.36 (C-5), 70.91 (C-3), 70.79 (C-4), 61.34 (C-6), 28.36 (CH_2), 15.09 (CH_3).

2-Desoxi-2-(4-fenilbencilidén)amino- α -D-glucopiranososa (823).

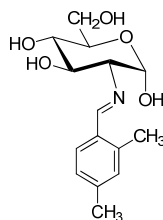
$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.35 (s, 1H, CH=N), 7.98 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-arom), 7.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-arom), 7.48 (m, 3H, H-arom), 6.31 (d, $J_{1,\text{OH}} = 2.0$ Hz, 1H, C1-OH), 5.03 (d, 1H, $J_{4,\text{OH}} = 5.5$ Hz, C4-OH), 4.97 (m, 1H, H-1), 4.83 (d, $J_{3,\text{OH}} = 5.5$ Hz, 1H, C3-OH), 4.63 (t, $J_{6,\text{OH}} = 5.5$ Hz, 1H, C6-OH), 3.07 (m, 1H, H-2); $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 162.53 (C=N), 142.44, 139.04, 135.49, 129.17, 128.96 (C-arom), 93.26 (C-1), 79.24 (C-2), 75.19 (C-5), 72.58 (C-3), 71.12 (C-4), 61.44 (C-6).

2-Desoxi-2-(2,4-dimetoxibencilidén)amino- α -D-glucopiranososa (824).

4.4. Nuevas investigaciones

^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.51 (s, 1H, CH=N), 7.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-arom), 6.59 (m, 2H, H-arom), 6.15 (d, $J_{1,\text{OH}} = 3.5$ Hz, 1H, C1-OH), 4.91 (d, $J_{4,\text{OH}} = 6.5$ Hz, 1H, C4-OH), 4.89 (t, $J_{1,\text{OH}} \approx J_{1,2} = 3.5$ Hz, 1H, H-1), 4.57 (m, 1H, C3-OH), 4.51 (t, $J_{6,\text{OH}} = 5.0$ Hz 1H, C6-OH), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.06 (dd, $J_{4,\text{OH}} = 3.5$ Hz, $J_{3,4} \approx J_{4,5} = 10.0$ Hz, 1H, H-4), 2.76 (m, 1H, H-2); ^{13}C -RMN (125 MHz, DMSO- d_6) δ 162.87, 159.95 (C-arom), 156.97 (C=N), 128.41, 117.32, 106.93, 98.22 (C-arom), 93.20 (C-1), 79.15 (C-2), 75.45 (C-5), 72.42 (C-3), 71.02 (C-4), 61.41 (C-6), 56.08, 55.91 (OCH₃).

2-Desoxi-2-(2,4-dimetilbencilidén)amino- α -D-glucopiranososa (825).

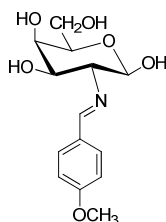


^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.52 (s, 1H, CH=N), 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-arom), 7.04 (m, 2H, H-arom), 6.16 (d, $J_{1,\text{OH}} = 4.0$ Hz, 1H, C1-OH), 4.92 (t, $J_{1,\text{OH}} \approx J_{1,2} = 4.0$ Hz, 1H, H-1), 4.90 (d, $J_{4,\text{OH}} = 5.5$ Hz, 1H, C4-OH), 4.67 (m, 1H, C3-OH), 4.47 (t, $J_{6,\text{OH}} = 5.5$ Hz, 1H, C6-OH), 3.79 (td, $J_{6,\text{OH}} = 5.5$ Hz, $J_{6,6'} = 9.0$ Hz, 1H, H-6), 3.66 (m, 1H, H-6'), 3.11 (d, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, 1H, H-2), 2.42 (s, 3H, CH₃), 2.26 (s, 1H, CH₃); ^{13}C -RMN (125 MHz, DMSO- d_6) δ 162.13 (C=N), 144.37, 137.40, 132.31, 131.73, 127.09, 126.52 (C-arom), 93.09 (C-1), 75.34 (C-2), 72.39 (C-5), 70.95 (C-3), 70.85 (C-4), 61.38 (C-6), 21.18, 18.83 (CH₃).

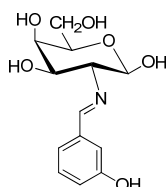
4.4.6. Iminas de la D-galactosamina con benzaldehídos.

Procedimiento A. A una disolución del clorhidrato de D-galactosamina (0.5 g, 2.3 mmol) en NaOH 1M (2.5 mL) se adiciona el aldehído aromático correspondiente (2.5 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 y se seca a vacío sobre gel de sílice.

Procedimiento B. A una disolución del clorhidrato de D-galactosamina (0.5 g, 2.3 mmol) en agua (3 mL) se adicionó bicarbonato de sodio (0.25 g, 3.0 mmol). A la mezcla resultante se adicionó una disolución del aldehído aromático correspondiente (2.5 mmol) en la mínima cantidad de metanol. La mezcla se mantuvo en agitación a 45-50 °C hasta que se separa un sólido blanco, después se llevó al frigorífico y al día siguiente se filtró, se lavó con agua fría, etanol frío y éter etílico y se secó a vacío sobre gel de sílice.

2-Desoxi-2-(4-metoxibencilidén)amino-β-D-galactopiranososa (897).

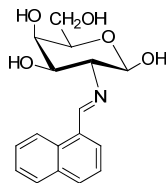
Siguiendo el procedimiento A y a partir de 4-metoxibenzaldehído se obtuvo **897** (58%); p.f. 184-186 °C; $[\alpha]_D +30.0^\circ$; $[\alpha]_{578} +32.2^\circ$; $[\alpha]_{546} +39.0^\circ$; $[\alpha]_{436} +62.0^\circ$ (c 0.5, piridina); [Descrito¹⁵ p.f. 150 °C] IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3494, 3294, 3183 (OH), 1641 (C=N) 1607, 1516 (arom), 1264 (C-O-C), 1155, 1027 (C-O) 833 (arom); ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.13 (s, 1H, CH=N), 7.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-arom), 6.98 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-arom), 6.43 (d, $J_{1,OH} = 6.5$ Hz, 1H, C1-OH), 4.63 (t, $J_{1,OH} \approx J_{1,2} = 7.0$ Hz, 1H, H-1), 4.60 (s, 1H, C6-OH), 4.51 (d, $J_{4,OH} = 5.5$ Hz, 1H, C4-OH), 4.40 (d, $J_{3,OH} = 3.0$ Hz, 1H, C3-OH), 3.80 (s, 3H, CH₃), 3.67 (s, 1H, H-4), 3.58 (m, 2H, H-3, H-6), 3.53 (m, $J_{5,6'} = 6.0$ Hz, $J_{6,6'} = 9.5$ Hz, 1H, H-6'), 3.46 (t, $J_{5,6} \approx J_{5,6'} = 6.0$ Hz, 1H, H-5), 3.09 (dd, $J_{1,2} = 7.5$ Hz, $J_{2,3} = 9.5$ Hz, 1H, H-2); ¹³C-RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161.10 (C=N), 160.87, 129.39, 129.11, 113.76 (C-arom), 96.03 (C-1), 75.03 (C-5), 74.67 (C-2), 71.50 (C-3), 67.12 (C-4), 60.63 (C-6), 55.14 (CH₃).

2-Desoxi-2-(3-hidroxibencilidén)amino-β-D-galactopiranososa (899).

Siguiendo el procedimiento A y a partir de 3-hidroxibenzaldehído se obtuvo **899**, recristalizado de metanol (79%); p.f. 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) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3454, 3090 (OH), 1643 (C=N) 1587 (arom), 1169, 1111, 1018 (C-O) 878, 794 (arom'); ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.52 (sa, 1H, OH-arom) 8.11 (s, 1H, CH=N), 7.23 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-arom), 7.18 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-arom), 7.11 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-arom), 6.82 (dd, $J = 2.0$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-arom) 6.45 (d, $J_{1,OH} = 7.0$ Hz, 1H, C1-OH), 4.63 (m, 2H, H-1 C6-OH), 4.54 (d, $J_{3,OH} = 6.0$ Hz, 1H, C3-OH), 4.42 (s, 1H, C4-OH), 3.67 (s, 1H, H-4), 3.58 (m, 3H, $J_{6,6'} = 10.5$ Hz H-3, H-6, H-6'), 3.46 (t, $J_{5,6} \approx J_{5,6'} = 6.5$ Hz, 1H, H-5), 3.11 (dd, $J_{1,2} = 8.0$ Hz, $J_{2,3} = 9.5$ Hz, 1H, H-2); ¹³C-RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162.44 (C=N), 157.89, 138.10, 129.92. 119.87, 118.02, 114.19 (C-arom), 96.49 (C-1), 75.57 (C-5), 74.87 (C-2), 71.94 (C-3), 67.62 (C-4), 61.17 (C-6).

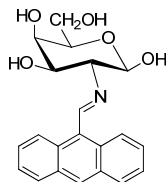
4.4. Nuevas investigaciones

2-Desoxi-2-(1-naftilmetilén)amino-β-D-galactopiranosas (901).



Seguendo el procedimiento B y a partir de 1-naftaldehído se obtuvo **901** (37%); p.f.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) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3265 (OH), 1636 (C=N) 1576, 1511 (arom), 1236 (C-O-C), 1082, 1025 (C-O) 802, 775 (arom'); $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-arom), 8.84 (s, 1H, CH=N), 8.02 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-arom), 7.98 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-arom), 7.91 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-arom), 7.58 (m, 3H, H-arom), 6.54 (d, $J_{1,\text{OH}} = 7.0$ Hz, 1H, C1-OH), 4.77 (t, $J_{1,\text{OH}} \approx J_{1,2} = 7.5$ Hz, 1H, H-1), 4.64 (m, 2H, C3-OH, C6-OH), 4.51 (d, $J_{4,\text{OH}} = 4.0$ Hz, 1H, C4-OH), 3.73 (t, $J_{3,4} = 3.5$ Hz 1H, H-4), 3.67 (m, 1H, H-3), 3.62 (m, $J_{6,6'} = 11.0$ Hz, 1H, H-6), 3.57 (m, $J_{5,6'} = 6.0$ Hz, $J_{6,6'} = 11.0$ Hz, 1H, H-6'), 3.53 (m, $J_{5,6'} = 6.0$ Hz, 1H, H-5), 3.27 (dd, $J_{1,2} = 8.0$ Hz, $J_{2,3} = 9.5$ Hz, 1H, H-2); $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ 161.91 (C=N), 133.33, 131.42, 130.59, 130.47, 128.81, 128.33, 126.86, 125.95, 125.21, 124.68 (C-arom), 96.10 (C-1), 75.36 (C-5), 75.12 (C-2), 71.58 (C-3), 67.17 (C-4), 60.68 (C-6).

2-(9-Antrilmetilén)amino-2-desoxi-β-D-galactopiranosas (904).

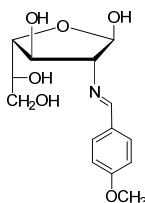


Seguendo el procedimiento B y a partir de 4-metoxibenzaldehído se obtuvo **904** (52%); p.f.162-164 °C; $[\alpha]_D +9.7^\circ$; $[\alpha]_{578} +11.1^\circ$; $[\alpha]_{546} +12.3^\circ$; (c 0.5, piridina); IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3391 (OH), 1645 (C=N) 1643, 1519 (arom), 1159, 1073 (C-O) 875, 798 (arom); $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.29 (s, 1H, CH=N), 8.64 (m, 3H, H-arom), 8.12 (m, 2H, H-arom), 7.54 (m, 4H, H-arom), 6.77 (d, $J_{1,\text{OH}} = 7.5$ Hz, 1H, C1-OH), 4.89 (d, $J_{3,\text{OH}} = 7.5$ Hz, 1H, H-3), 4.84 (t, $J_{1,\text{OH}} \approx J_{1,2} = 7.5$ Hz, 1H, H-1), 4.67 (t, $J_{6,\text{OH}} = 5.5$ Hz, C6-OH), 4.64 (d, $J_{4,\text{OH}} = 4.5$ Hz, 1H, C4-OH), 3.80 (m, 1H, H-4), 3.76 (m, 1H, H-3), 3.66 (m, 1H, H-6), 3.62 (m, 1H, H-6'), 3.56 (m, 2H, H-2, H-5); $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ 161.29 (C=N), 130.70, 129.43, 129.04, 128.39, 128.16, 126.22, 125.46, 125.34 (C-arom), 96.07 (C-1), 75.92 (C-5), 75.25 (C-2), 71.49 (C-3), 67.29 (C-4), 60.73 (C-6).

4.4.6.1. Equilibrios en disolución de las bases de Schiff de la D-galactosamina.

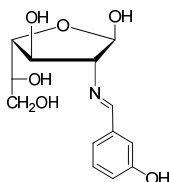
La muestra de las imina estudiada (~15 mg) se disolvió en DMSO- d_6 (0.5 mL) e inmediatamente se registró su espectro de ^1H -RMN, y se hicieron registros sucesivos a lo largo del tiempo hasta alcanzar el equilibrio y permanecer inalterado el espectro. En este momento se registraron los espectros definitivos de ^1H - y ^{13}C -RMN.

2-Desoxi-2-(4-metoxibencilidén)amino- β -D-galactofuranosa (916).



^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.23 (s, 1H, CH=N), 7.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-arom), 7.00 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, H-arom), 6.40 (d, $J_{1,\text{OH}} = 6.5$ Hz, 1H, C1-OH), 5.20 (d, $J_{3,\text{OH}} = 6.0$ Hz, 1H, C3-OH), 5.16 (t, $J_{1,\text{OH}} \approx J_{1,2} = 5.5$ Hz, 1H, H-1), 4.16 (c, $J_{2,3} \approx J_{3,4} = 8.0$ Hz, 1H, H-3), 3.90 (dd, $J_{4,5} = 2.0$ Hz, $J_{3,4} = 8.5$ Hz, 1H, H-4), 3.80 (s, 3H, CH₃), 3.60-3.30 (m, 4H, H-2, H-5, H-6, H-6'); ^{13}C -RMN (125 MHz, DMSO- d_6) δ 161.10 (C=N), 129.50, 129.12, 113.95 (C-arom), 100.36 (C-1), 83.43 (C-2), 80.71 (C-4), 74.26 (C-3), 70.04 (C-5), 32.98 (C-6)

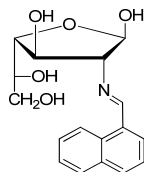
2-Desoxi-2-(3-hidroxibencilidén)amino- β -D-galactofuranosa (918).



^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.54 (sa, 1H, OH-arom) 8.22 (s, 1H, CH=N), 7.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-arom), 7.17 (m, 2H, H-arom), 6.86 (ddd, $J = 1.0$ Hz, $J = 2.5$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-arom), 6.44 (d, $J_{1,\text{OH}} = 6.5$ Hz, 1H, C1-OH), 5.23 (d, $J_{3,\text{OH}} = 6.0$ Hz, 1H, C3-OH), 5.17 (t, $J_{1,\text{OH}} \approx J_{1,2} = 5.5$ Hz, 1H, H-1), 4.16 (c, $J_{2,3} \approx J_{3,4} = 7.5$ Hz, 1H, H-3), 3.90 (dd, $J_{4,5} = 2.0$ Hz, $J_{3,4} = 8.0$ Hz, 1H, H-4), 3.62-3.37 (m, 4H, H-2, H-5, H-6, H-6'); ^{13}C -RMN (125 MHz, DMSO- d_6) δ 162.49 (C=N), 158.04, 137.78, 130.15, 118.46, 114.26 (C-arom), 100.89 (C-1), 83.97 (C-2), 81.28 (C-4), 74.80 (C-3), 70.59 (C-5), 63.54 (C-6).

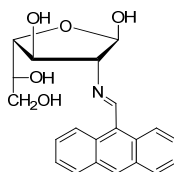
4.4. Nuevas investigaciones

2-Desoxi-2-(1-naftilmetilén)amino β -D-galactofuranosa (920).



$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-arom), 8.91 (s, 1H, CH=N), 8.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-arom), 7.95 (d, $J = 7$ Hz, 1H, H-arom), 7.58 (m, 3H, H-arom), 6.53 (d, $J_{1,\text{OH}} = 6.5$ Hz, 1H, C1-OH), 5.32 (d, $J_{3,\text{OH}} = 6.0$ Hz, 1H, C3-OH), 5.31 (t, $J_{1,\text{OH}} \approx J_{1,2} = 5.5$ Hz, 1H, H-1), 4.29 (c, $J_{2,3} \approx J_{3,4} = 8.0$ Hz, 1H, H-3), 3.96 (dd, $J_{4,5} = 2.0$ Hz, $J_{3,4} = 8.0$ Hz, 1H, H-4), 3.75-3.30 (m, 4H, H-2, H-5, H-6, H-6'); $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 162.20 (C=N), 133.41, 131.03, 130.86, 129.71, 128.50, 127.21, 126.13, 125.30, 124.63 (C-arom), 100.42 (C-1), 84.48(C-2), 80.70 (C-4), 74.38 (C-3), 69.98 (C-5), 63.04 (C-6).

2-(9-Antrilmetilén)amino-2-desoxi- β -D-galactofuranosa (923).



$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.45 (s, 1H, CH=N), 8.71-8.59 (m, 3H, H-arom), 8.14(m, 2H, H-arom), 7.59 (m, 4H, H-arom), 6.67 (d, $J_{1,\text{OH}} = 6.5$ Hz, 1H, C1-OH), 5.51 (d, $J_{3,\text{OH}} = 6.5$ Hz, 1H, C3-OH), 5.41 (t, $J_{1,\text{OH}} \approx J_{1,2} = 6.0$ Hz, 1H, H-1), 4.41 (c, $J_{2,3} \approx J_{3,4} = 8.0$ Hz, 1H, H-3), 4.04 (dd, $J_{4,5} = 2.0$ Hz, $J_{3,4} = 8.0$ Hz 1H, H-4), 3.90-3.35 (m, 4H, H-2, H-5, H-6, H-6'); $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 161.16 (C=N), 129.24, 129.21, 128.70, 127.88, 126.75, 125.42 (C-arom), 100.22 (C-1), 84.85 (C-2), 80.79 (C-4), 74.17 (C-3), 69.98 (C-5), 63.03 (C-6).

4.4.7 Síntesis de iminas derivadas del 1-amino-2-indanol.

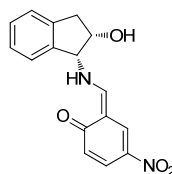
Procedimiento A). A una disolución del 1-amino-2-indanol (1.0 mmol) en la mínima cantidad de etanol absoluto se adicionó una disolución del correspondiente salicilaldehído (1.0 mmol) en la mínima cantidad de etanol absoluto. La mezcla se mantiene en agitación, a temperatura ambiente y a los pocos minutos se observa la formación de un precipitado. El precipitado se filtra, se lava con etanol frío y se deja secar. Se recristaliza de etanol absoluto.

Procedimiento B). A una disolución del 1-amino-2-indanol (1.0 mmol) en la mínima cantidad de éter etílico se adicionó una disolución del salicilaldehído (2.0 mmol) en la mínima cantidad

de éter etílico. La mezcla se mantiene en agitación, a temperatura ambiente durante un día y luego concentra a vacío, obteniéndose la correspondiente imina.

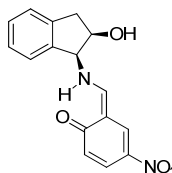
Procedimiento C). A una disolución del 1-amino-2-indanol (1.0 mmol) en la mínima cantidad de etanol absoluto se adicionó una disolución del salicilaldehído (2.0 mmol) en la mínima cantidad de etanol absoluto. La mezcla se mantiene en agitación, a temperatura ambiente durante un día. La disolución se mantiene a 5°C durante una semana, se evapora y el aceite resultante se cristaliza de éter etílico.

(1*R*,2*S*)-1-[(1-oxo-1,2-dihidro-4-nitro-2-ciclohexilidén)metil]amino-2-indanol (984).



Seguendo el procedimiento A y a partir de 5-nitrosalicilaldehído se obtuvo **984**: (91%); p.f. 212-214 °C; $[\alpha]_D^{20} +35.2^\circ$; $[\alpha]_{578}^{20} +40.9^\circ$; $[\alpha]_{546}^{20} +63.9^\circ$ (c 0.5, DMSO); IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3174 (OH), 1655 (C=O), 1611 (C=C), 1544 (NO₂), 1515, 1441 (arom), 1330 (NO₂); Raman $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 1655 (C=O), 1603 (C=C); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14.49 (sa, 1H, NH), 8.94 (s, 1H, CH-N), 8.53 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, H-anillo), 8.04 (dd, *J* = 3.0 Hz, *J* = 9.5 Hz, 1H, H-anillo), 7.33 (m, 3H, H-anillo), 7.27 (m, 1H, H-anillo), 6.58 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, H-anillo), 5.74 (d, *J*_{2,OH} = 2.5 Hz, 1H, C2-OH), 5.20 (d, *J*_{1,2} = 4.5 Hz, 1H, H-1), 4.65 (sa, 1H, H-2), 3.18 (dd, *J*_{2,3} = 5.5 Hz, *J*_{3,3'} = 16.0 Hz, 1H, H-3), 2.91 (dd, *J*_{2,3'} = 2.5 Hz, *J*_{3,3'} = 16.0 Hz, 1H, H-3'); ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 178.06 (C=O), 166.86 (C-NH), 140.99, 138.77, 133.45, 132.74, 129.12, 128.55, 126.70, 125.19, 124.36, 122.75, 113.30 (C-anillo), 72.04, 68.09 (C1, C2), 39.93 (C3). Análisis calculado para C₁₈H₁₄N₂O₄: C, 64.42; H, 4.73; N, 9.39. Análisis encontrado: C, 64.66; H, 4.81; N, 9.64.

(1*S*,2*R*)-1-[(1-oxo-1,2-dihidro-4-nitro-2-ciclohexilidén)metil]amino-2-indanol (989).

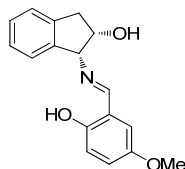


Seguendo el procedimiento A y a partir de 5-nitrosalicilaldehído se obtuvo **989**: (85%); p.f. 219-221 °C; $[\alpha]_D^{22} -45.5^\circ$; $[\alpha]_{578}^{22} -52.5^\circ$; $[\alpha]_{546}^{22} -80.4^\circ$; $[\alpha]_{436}^{22} 43.7^\circ$ (c 0.5, DMSO); IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3209 (OH), 1656 (C=O), 1610 (arom), 1543 (NO₂), 1514, 1444 (arom), 1330 (NO₂); Raman $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 1655 (C=O), 1603 (C=C); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14.50 (sa, 1H, NH), 8.95 (s, 1H, CH-N), 8.54 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, H-anillo), 8.05 (dd, *J* = 3.0 Hz, *J* = 9.5 Hz, 1H, H-anillo),

4.4. Nuevas investigaciones

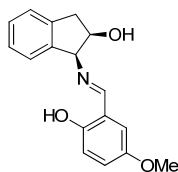
7.33 (m, 3H, H-anillo), 7.27 (m, 1H, H-anillo), 6.59 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, H-anillo), 5.75 (d, $J_{2,OH} = 3.0$ Hz, 1H, C2-OH), 5.20 (d, $J_{1,2} = 5.0$ Hz, 1H, H-1), 4.66 (sa, 1H, H-2), 3.19 (dd, $J_{2,3} = 5.5$ Hz, $J_{3,3'} = 16.5$ Hz, 1H, H-3), 2.91 (dd, $J_{2,3'} = 3.0$ Hz, $J_{3,3'} = 16.5$ Hz, 1H, H-3'); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO- d_6) δ 178.10 (C=O), 166.88 (C-NH), 140.99, 138.78, 133.45, 132.76, 129.14, 128.56, 126.71, 125.20, 124.37, 122.79, 113.30 (C-anillo), 72.05, 68.10 (C1, C2), 39.96 (C3).

(1*R*,2*S*)-1-[(2-Hidroxi-5-metoxibencilidén)amino]-2-indanol (972).



Siguiendo el procedimiento A y a partir de 5-metoxisalicilaldehído se obtuvo **972**: (75%); p.f. 103-105 °C; $[\alpha]_D^{20} -16.4^\circ$; $[\alpha]_{578}^{20} -14.5^\circ$; $[\alpha]_{546}^{20} -4.2^\circ$ (c 0.5, DMSO); IR (KBr) $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3362 (OH), 1647 (C=N), 1623, 1588 (C=C), 1531, 1490 (arom); Raman $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 1639 (C=N), 1619 (C=C); ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.05 (s, 1H, OH), 8.67 (s, 1H, CH=N), 7.31 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-arom), 7.26 (dt, $J = 1.5$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-arom), 7.24 (m, 2H, H-arom), 7.10 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, H-arom), 6.95 (dd, $J = 3.0$ Hz, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-arom), 6.79 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-arom), 5.18 (d, $J_{2,OH} = 5.0$ Hz, 1H, C2-OH), 4.74 (d, $J_{1,2} = 5.5$ Hz, 1H, H-1), 4.54 (q, $J = 6.0$ Hz, 1H, H-2), 3.73 (s, 3H, CH₃), 3.10 (dd, $J_{2,3} = 6.5$ Hz, $J_{3,3'} = 15.5$ Hz, 1H, H-3), 2.93 (dd, $J_{2,3'} = 6.0$ Hz, $J_{3,3'} = 15.5$ Hz, 1H, H-3'); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO- d_6) δ 165.19 (CH=N), 154.62 (C-OH), 151.15, 141.82, 140.89, 127.76, 126.39, 124.85, 124.43, 119.11, 118.35, 116.99, 114.65 (C-arom), 74.06, 73.83 (C1, C2), 55.30 (CH₃), 39.54 (C3). Análisis calculado para C₁₇H₁₇NO₃: C, 72.07; H, 6.05; N, 4.94.

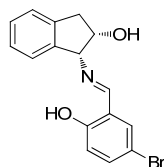
(1*S*,2*R*)-1-[(2-Hidroxi-5-metoxibencilidén)amino]-2-indanol (978).



Siguiendo el procedimiento A y a partir de 5-metoxisalicilaldehído se obtuvo **978**: (59%); p.f. 100-102 °C; $[\alpha]_D^{22} +13.1^\circ$; $[\alpha]_{578}^{22} +11.3^\circ$; $[\alpha]_{546}^{22} +1.4^\circ$ (c 0.5, DMSO); IR (KBr) $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3332 (OH), 1645 (C=N), 1624, 1588 (C=C), 1523, 1492, 1475 (arom); Raman $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 1639 (C=N), 1619 (C=C); ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.05 (s, 1H, OH), 8.67 (s, 1H, CH=N), 7.31 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-arom), 7.26 (dt, $J = 1.5$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-arom), 7.24 (m, 2H, H-arom), 7.10 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H-arom), 6.95 (dd, $J = 3.5$ Hz, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-arom), 6.78 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-arom), 5.18 (d, $J_{2,OH} = 5.0$ Hz, 1H, C2-OH), 4.74 (d, $J_{1,2} = 5.0$ Hz, 1H, H-1), 4.54 (q, $J =$

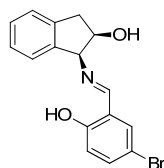
5.5 Hz, 1H, H-2), 3.73 (3H, s, CH₃), 3.10 (dd, $J_{2,3} = 6.0$ Hz, $J_{3,3'} = 15.5$ Hz, 1H, H-3), 2.93 (dd, $J_{2,3'} = 6.0$ Hz, $J_{3,3'} = 15.5$ Hz, 1H, H-3'); ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165.53 (CH=N), 154.95 (C-OH), 151.48, 142.15, 141.23, 128.09, 126.73, 125.18, 124.76, 119.44, 118.68, 117.32, 114.98 (C-arom), 74.39, 73.17 (C1, C2), 55.63 (CH₃) 39.19 (C3); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 12.42 (sa, 1H, OH), 8.55 (s, 1H, CH=N), 7.30 (m, 2H, H-arom), 7.23 (dt, $J = 1.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-arom), 7.24 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-arom), 6.95 (dd, $J = 3.5$ Hz, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-arom), 6.89 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-arom), 6.84 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H-arom), 4.80 (d, $J_{1,2} = 5.5$ Hz, 1H, H-1), 4.69 (c, $J = 5.5$ Hz, 1H, H-2), 3.79 (s, 3H, CH₃), 3.24 (dd, $J_{2,3} = 6.0$ Hz, $J_{3,3'} = 16.0$ Hz, 1H, H-3), 3.09 (dd, $J_{2,3'} = 5.5$ Hz, $J_{3,3'} = 16.0$ Hz, 1H, H-3'); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 166.60 (CH=N), 155.13 (C-OH), 152.15, 140.71, 140.65, 128.62, 127.06, 125.48, 124.84, 120.06, 118.29, 117.91, 115.13 (C-arom), 75.66, 75.27 (C1, C2), 55.94 (CH₃), 39.60 (C3).

(1*R*,2*S*)-1-[(5-Bromo-2-hidroxibencilidén)amino]-2-indanol (973).



Seguendo el procedimiento A y a partir de 5-bromosalicilaldehído se obtuvo **973**: (51 %); p.f. 148-150 °C; $[\alpha]_D^{22} -20.8^\circ$; $[\alpha]_{578}^{22} -18.1^\circ$; $[\alpha]_{546}^{22} -5.6^\circ$ (c 0.5, DMSO); IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3330 (OH), 1648 (C=N), 1627, 1605 (C=C), 1514, 1499, 1477 (arom); Raman $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 1638 (C=N), 1625 (C=C); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.92 (sa, 1H, OH), 8.68 (s, 1H, CH=N), 7.70 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H-arom), 7.44 (dd, $J = 2.5$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-arom), 7.31 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-arom), 7.26 (dt, $J = 1.5$ Hz, $J = 6.5$ Hz, 1H, H-arom), 7.19 (m, 2H, H-arom), 6.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-arom), 5.28 (d, $J_{2,OH} = 5.0$ Hz, 1H, C2-OH), 4.79 (d, $J_{1,2} = 5.5$ Hz, 1H, H-1), 4.55 (q, $J = 5.5$ Hz, 1H, H-2), 3.11 (dd, $J_{2,3} = 6.0$ Hz, $J_{3,3'} = 16.0$ Hz, 1H, H-3), 2.91 (dd, $J_{2,3'} = 6.0$ Hz, $J_{3,3'} = 15.5$ Hz, 1H, H-3'); ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164.54 (CH=N), 161.26 (C-OH), 141.48, 141.06, 134.83, 133.61, 128.05, 126.60, 125.05, 124.58, 120.13, 119.39, 108.32 (C-arom), 73.79, 73.47 (C1, C2), 39.02 (C3). Análisis calculado para C₁₆H₁₄BrNO₂: C, 57.85; H, 4.25; N, 4.22. Análisis encontrado: C, 57.66; H, 4.27; N, 4.11.

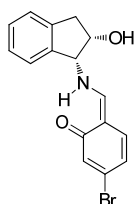
(1*S*,2*R*)-1-[(5-Bromo-2-hidroxibencilidén)amino]-2-indanol (979).



4.4. Nuevas investigaciones

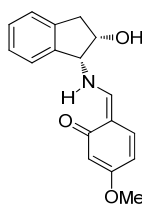
Siguiendo el procedimiento A y a partir de 5-bromosalicilaldehído se obtuvo **979**: (59%); p.f. 147-149 °C; $[\alpha]_D^{25} +17.2^\circ$; $[\alpha]_{578}^{25} +14.4^\circ$; $[\alpha]_{546}^{25} +2.8^\circ$ (c 0.5, DMSO); IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3329 (OH), 1648 (C=N), 1627, 1605 (C=C), 1515, 1477 (arom); Raman $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 1638 (C=N), 1625 (C=C); ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.91 (1H, s, OH), 8.69 (s, 1H, CH=N), 7.72 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H-arom), 7.44 (dd, $J = 2.5$ Hz, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-arom), 7.31 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-arom), 7.26 (dt, $J = 2.0$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-arom), 7.19 (m, 2H, H-arom), 6.79 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-arom), 5.24 (d, $J_{2,\text{OH}} = 5.0$ Hz, 1H, C2-OH), 4.79 (d, $J_{1,2} = 5.5$ Hz, 1H, H-1), 4.55 (q, $J = 5.5$ Hz, 1H, H-2), 3.11 (dd, $J_{2,3} = 6.0$ Hz, $J_{3,3'} = 15.5$ Hz, 1H, H-3), 2.91 (dd, $J_{2,3'} = 5.5$ Hz, $J_{3,3'} = 15.5$ Hz, 1H, H-3'); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO- d_6) δ 164.06 (CH=N), 160.77 (C-OH), 140.98, 140.57, 134.34, 133.09, 127.56, 126.11, 124.56, 124.09, 119.64, 118.91, 107.83 (C-arom), 73.29, 72.97 (C1, C2), 38.52 (C3). Análisis calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2$: C, 57.85; H, 4.25; N, 4.22. Análisis encontrado: C, 57.56; H, 4.31; N, 3.93.

(1R,2S)-1-[(5-bromo-1-oxo-1,2-dihidro-2-ciclohexilidén)metil]amino-2-indanol (985).



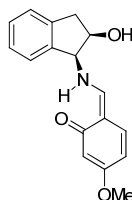
Siguiendo el procedimiento A y a partir de 4-bromosalicilaldehído se obtuvo **985**: (62 %); p.f. 179-181 °C; $[\alpha]_D^{20} +109.01^\circ$; $[\alpha]_{578}^{20} +121.10^\circ$; $[\alpha]_{546}^{20} +170.11^\circ$ (c 0.5, DMSO); IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3174 (OH), 1642 (C=N), 1597, 1502, 1454 (arom); Raman $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 1641 (C=N); ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 14.32 (sa, 1H, OH), 8.69 (s, 1H, CH=N), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-anillo), 7.32 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-anillo), 7.28 (m, 1H, H-anillo), 7.21 (m, 2H, H-anillo), 6.97 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-anillo), 6.92 (dd, $J = 2.0$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-anillo), 5.33 (d, $J_{2,\text{OH}} = 5.0$ Hz, 1H, C2-OH), 4.87 (d, $J_{1,2} = 5.0$ Hz, 1H, H-1), 4.56 (q, $J = 5.5$ Hz, 1H, H-2), 3.12 (dd, $J_{2,3} = 6.0$ Hz, $J_{3,3'} = 16.0$ Hz, 1H, H-3), 2.91 (dd, $J_{2,3'} = 5.0$ Hz, $J_{3,3'} = 15.5$ Hz, 1H, H-3'); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO- d_6) δ 165.89 (C-OH), 165.23 (CH=N), 141.03, 133.75, 128.15, 126.64, 125.11, 124.53, 120.88, 119.60, 116.78 (C-anillo), 73.39, 71.99 (C1, C2), 39.09 (C3). Análisis calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2$: C, 57.85; H, 4.25; N, 4.22. Análisis encontrado: C, 57.73; H, 4.29; N, 4.19.

(1R,2S)-1-[(1-oxo-1,2-dihidro-5-metoxi-2-ciclohexilidén)metil]amino-2-indanol (986).



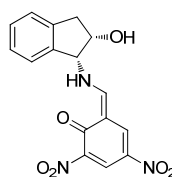
Siguiendo el procedimiento A y a partir de 4-metoxisalicilaldehído se obtuvo **986**: (86%); p.f. 169-171 °C; $[\alpha]_D^{22} +157.9^\circ$; $[\alpha]_{578}^{22} +172.5^\circ$; $[\alpha]_{546}^{22} +228.4^\circ$ (c 0.5, DMSO); IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3182 (OH), 1644 (C=O), 1616 (C=C), 1514, 1484 (arom); Raman $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 1638 (C=O), 1608 (C=C); ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 14.01 (s, 1H, OH), 8.49 (s, 1H, CH=N), 7.31 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-anillo), 7.26 (m, 2H, H-anillo), 7.21 (m, 2H, H-anillo), 6.30 (dd, $J = 2.5$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-anillo), 6.20 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H-anillo), 5.30 (d, $J_{2,\text{OH}} = 4.5$ Hz, 1H, C2-OH), 4.81 (d, $J_{1,2} = 5.5$ Hz, 1H, H-1), 4.54 (q, $J = 4.5$ Hz, 1H, H-2), 3.74 (s, 3H, CH₃), 3.11 (dd, $J_{2,3} = 6.0$ Hz, $J_{3,3'} = 16.0$ Hz, 1H, H-3), 2.90 (dd, $J_{2,3'} = 4.5$ Hz, $J_{3,3'} = 15.5$ Hz, 1H, H-3'); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO- d_6) δ 168.92 (C-OH), 164.03 (CH=N), 163.93, 141.48, 140.94, 133.56, 127.99, 126.59, 125.07, 124.40, 111.68, 105.49, 101.24 (C-anillo), 73.33, 71.26 (C1, C2), 55.07 (CH₃) 39.35 (C3); Análisis calculado para C₁₇H₁₇NO₃: C, 72.07; H, 6.05; N, 4.94. Análisis encontrado: C, 71.83; H, 6.05; N, 4.91.

(1S,2R)-1-[(1-oxo-1,2-dihidro-5-metoxi-2-ciclohexilidén)metil]amino-2-indanol (990).



Siguiendo el procedimiento A y a partir de 4-metoxisalicilaldehído se obtuvo **990**: (88%); p.f. 170-172 °C; $[\alpha]_D^{22} -167.6^\circ$; $[\alpha]_{578}^{22} -182.5^\circ$; $[\alpha]_{546}^{22} -241.1^\circ$ (c 0.5, DMSO); IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3186 (OH), 1644 (C=O), 1615 (C=C), 1514, 1484, 1456 (arom); Raman $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 1638 (C=O), 1608 (C=C); ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 14.01 (s, 1H, OH), 8.49 (s, 1H, CH=N), 7.31 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-anillo), 7.26 (m, 2H, H-anillo), 7.20 (m, 2H, H-anillo), 6.30 (dd, $J = 2.0$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-anillo), 6.20 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-anillo), 5.29 (d, $J_{2,\text{OH}} = 4.0$ Hz, 1H, C2-OH), 4.81 (d, $J_{1,2} = 5.0$ Hz, 1H, H-1), 4.54 (q, $J = 4.0$ Hz, 1H, H-2), 3.74 (s, 3H, CH₃), 3.10 (dd, $J_{2,3} = 6.0$ Hz, $J_{3,3'} = 16.0$ Hz, 1H, H-3), 2.89 (dd, $J_{2,3'} = 5.0$ Hz, $J_{3,3'} = 16.0$ Hz, 1H, H-3'); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO- d_6) δ 168.88 (C-OH), 164.03 (CH=N), 163.92, 141.48, 140.94, 133.54, 127.98, 126.58, 125.06, 124.39, 111.68, 105.48, 101.23 (C-anillo), 73.32, 71.26 (C1, C2), 55.06 (CH₃) 36.68 (C3). Análisis calculado para C₁₇H₁₇NO₃: C, 72.07; H, 6.05; N, 4.94. Análisis encontrado: C, 71.83; H, 6.05; N, 4.91.

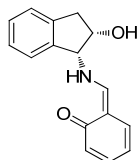
(1R,2S)-1-[(1-oxo-1,2-dihidro-4,6-dinitro-2-ciclohexilidén)metil]amino-2-indanol (987).



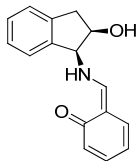
4.4. Nuevas investigaciones

Siguiendo el procedimiento A y a partir de 3,5-dinitrosalicilaldehído se obtuvo **987**: (80%); p.f. 145-147 °C; $[\alpha]_D^{25} +211.5^\circ$; $[\alpha]_{578}^{25} +234.34^\circ$; $[\alpha]_{546}^{25} +334.9^\circ$; (c 0.5, DMSO); IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3407, 3350 (OH), 1650 (C=O), 1616 (C=C), 1556 (NO₂) 1531 (arom); Raman $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 1666 (C=O); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.86 (sa, 1H, NH), 9.10 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, CH-N), 8.82 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-anillo), 8.76 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, H-anillo), 7.36 (m, 3H, H-anillo), 7.28 (dt, *J* = 2.5 Hz, *J* = 6.5 Hz, 1H, H-anillo), 5.94 (d, *J*_{2,OH} = 4.5 Hz, 1H, C2-OH), 4.37 (t, *J*_{1,2} = *J*_{NH,1} = 7.0 Hz, 1H, H-1), 4.70 (m, 1H, H-2), 3.22 (dd, *J*_{2,3} = 5.5 Hz, *J*_{3,3'} = 16.5 Hz, 1H, H-3), 2.94 (dd, *J*_{2,3} = 5.0 Hz, *J*_{3,3'} = 16.5 Hz, 1H, H-3'); ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 169.99 (C=O), 167.97 (CH-N), 141.36, 140.83, 137.67, 137.31, 129.88, 129.04, 127.00, 126.96, 125.46, 124.70, 117.06 (C-anillo), 71.79, 67.51 (C1, C2), 39.68 (C3); Análisis calculado para C₁₆H₁₃N₃O₆: C, 55.98; H, 3.82; N, 12.24. Análisis encontrado: C, 55.98; H, 3.85; N, 12.25.

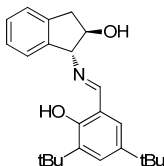
(1*R*,2*S*)-1-[(1-oxo-1,2-dihidro-2-ciclohexilidén)metil]amino-2-indanol (988).



Siguiendo el procedimiento B y a partir de salicilaldehído se obtuvo **988**: (28%); p.f. 113-115 °C; $[\alpha]_D^{22} +16.3^\circ$; $[\alpha]_{578}^{22} +19.4^\circ$; $[\alpha]_{546}^{22} +36.3$ (c 0.5, DMSO); IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3015 (OH), 1634 (C=O), 1607 (C=C), 1513, 1473 (arom); Raman $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 1635 (C=O); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.73 (s, 1H, OH), 8.71 (s, 1H, CH=N), 7.50 (dd, *J* = 2.0 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-anillo), 7.33 (dd, *J* = 2.0 Hz, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-anillo), 7.27 (m, 1H, H-anillo), 7.20 (m, 2H, H-anillo), 6.87 (dt, *J* = 1.5 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-anillo), 6.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-anillo), 5.19 (d, *J*_{2,OH} = 5.5 Hz, 1H, C2-OH), 4.78 (d, *J*_{1,2} = 5.5 Hz, 1H, H-1), 4.56 (q, *J* = 6.0 Hz, 1H, H-2), 3.13 (dd, *J*_{2,3} = 6.0 Hz, *J*_{3,3'} = 15.5 Hz, 1H, H-3), 2.94 (dd, *J*_{2,3} = 6.0 Hz, *J*_{3,3'} = 15.5 Hz, 1H, H-3'); ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 166.24 (CH=N), 161.80 (C-OH), 142.48, 141.60, 132.81, 132.28, 128.50, 127.12, 125.58, 125.15, 119.26, 118.64, 117.14 (C-anillo), 74.50, 74, 45 (C1,C2), 39.85 (C3); ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8.61 (s, 1H, CH=N), 7.38 (dd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1H, H-anillo), 7.31 (m, 3H, H-anillo), 7.21 (m, 2H, H-anillo), 6.82 (m, 2H, H-anillo), 4.85 (d, *J*_{1,2} = 5.0 Hz, 1H, H-1), 4.64 (c, *J*_{1,2} = *J*_{2,3} = 5.5 Hz, 1H, H-2), 3.21 (dd, *J*_{2,3} = 6.0 Hz, *J*_{3,3'} = 16 Hz, 1H, H-3), 3.06 (dd, *J*_{2,3} = 5.0 Hz, *J*_{3,3'} = 15.5 Hz, 1H, H-3'); ¹³C RMN (125 MHz, CD₃OD) δ 167.33 (CH=N), 162.49 (C-OH), 142.22, 142.10, 134.53, 129.56, 128.05, 126.33, 125.74, 122.62, 120.91, 119.04, 118.75 (C-anillo), 75.76, 74.76 (C1,C2), 40.09 (C3); Análisis calculado para C₁₆H₁₅NO₂: C, 75.87; H, 5.97; N, 5.53. Análisis encontrado: C, 75.98; H, 5.98; N, 5.71.

(1S,2R)-1-[(1-oxo-1,2-dihidro-2-ciclohexilidén)metil]amino-2-indanol (991).

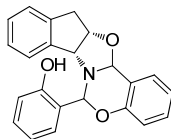
Siguiendo el procedimiento B y a partir de salicilaldehído se obtuvo **991**: (35%); p.f. 110-112 °C; $[\alpha]_D^{18}$ -15.2°; $[\alpha]_{578}^{18}$ -17.9°; $[\alpha]_{546}^{18}$ -33.6 (c 0.5, DMSO); IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3119 (OH), 1639 (C=O), 1611 (C=C), 1513, 1490 (arom); Raman $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 1635 (C=O); ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.74 (s, 1H, OH), 8.71 (s, 1H, CH=N), 7.49 (dd, $J = 1.0$ Hz, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-anillo), 7.33 (m, 2H, H-anillo), 7.27 (m, 1H, H-anillo), 7.20 (m, 2H, H-anillo), 6.90 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-anillo), 6.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-anillo), 5.21 (d, $J_{2,\text{OH}} = 5.0$ Hz, 1H, C2-OH), 4.78 (d, $J_{1,2} = 5.5$ Hz, 1H, H-1), 4.56 (q, $J = 5.5$ Hz, 1H, H-2), 3.12 (dd, $J_{2,3} = 6.5$ Hz, $J_{3,3'} = 16.0$ Hz, 1H, H-3), 2.94 (dd, $J_{2,3'} = 5.5$ Hz, $J_{3,3'} = 15.5$ Hz, 1H, H-3'); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO- d_6) δ 165.87 (CH=N), 161.41 (C-OH), 141.22, 132.44, 131.89, 128.12, 126.74, 125.20, 124.77, 118.26, 116.76 (C-anillo), 74.11, 74.08 (C1,C2), 39.27 (C3). Análisis calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2$: C, 75.87; H, 5.97; N, 5.53. Análisis encontrado: C, 75.47; H, 5.90; N, 5.35.

(1R,2R)-1-[(3,5-Di-*tert*-butil-2-hidroxi-bencilidén)amino]-2-indanol (982).

Siguiendo el procedimiento A y a partir de 3,5-di-*tert*-butilsalicilaldehído se obtuvo **982**: (78%); p.f. 69-71 °C; $[\alpha]_D^{25}$ -48.5°; $[\alpha]_{578}^{25}$ -49.5°; $[\alpha]_{546}^{25}$ +50.9° (c 0.5, DMSO); IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3339 (OH), 1627 (C=N), 1596, 1475 (arom); Raman $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 1622 (C=N), 1591 (C=C); ^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.96 (s, 1H, OH), 8.75 (s, 1H, CH=N), 7.39 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-arom), 7.34 (s, 1H, H-arom), 7.23 (m, 3H, H-arom), 7.08 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-arom), 5.53 (d, $J_{2,\text{OH}} = 5.5$ Hz, 1H, C2-OH), 4.63 (d, $J_{1,2} = 6.0$ Hz, 1H, H-1), 4.39 (q, $J_{1,2} = J_{2,3} = J_{2,\text{OH}} = 6.5$ Hz, 1H, H-2), 3.23 (dd, $J_{2,3} = 7.0$ Hz, $J_{3,3'} = 15.5$ Hz, 1H, H-3), 2.84 (dd, $J_{2,3'} = 8.0$ Hz, $J_{3,3'} = 15.5$ Hz, 1H, H-3'), 1.37 (s, 9H, CH_3), 1.29 (s, 9H, CH_3); ^{13}C -RMN (125 MHz, DMSO- d_6) δ 167.79 (CH=N), 157.37 (C-OH), 141.50, 139.66, 139.53, 135.45, 127.85, 126.72, 126.52, 126.14, 124.68, 123.78, 117.78 (C-arom), 79.17, 78.94 (C1,C2), 38.92 (C3), 34.43, 33.76 (C-(CH_3) $_3$), 31.19, 29.14 (CH_3). Análisis calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{NO}_3$: C, 76.62; H, 8.12; N, 3.44. Análisis encontrado: C, 76.31; H, 7.95; N, 3.33.

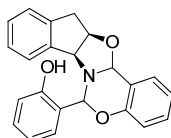
4.4. Nuevas investigaciones

Reacción del (1*R*,2*S*)-1-amino-2-indanol con salicilaldehído (37).



Seguindo el procedimiento C y a partir de salicilaldehído se obtuvo **37**: (88%) p.f. 157-158 °C; $[\alpha]_D^{18} +26.1^\circ$; $[\alpha]_{578}^{18} +27.0^\circ$; $[\alpha]_{546}^{18} +31.7^\circ$; $[\alpha]_{436}^{18} +66.0^\circ$ (c 0.5, CHCl₃); IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3187 (OH), 1619, 1589 (arom), 1253, 1221 (C-O-C), 1027 (C-O); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.91 (s, 1H, OH), 7.81 (dd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-arom), 7.32 (m, 2H, H-arom), 7.27 (m, 1H, H-arom), 7.24 (m, 2H, H-arom), 7.20 (m, 2H, H-arom), 7.05 (dt, *J* = 1.0 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-arom), 6.99 (m, 2H, H-arom), 6.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-arom), 5.75 (s, 1H, H-2 oxazina), 4.92 (s, 1H, H-2 oxazolidina), 4.83 (dt, *J*_{2,3'} = 1.0 Hz, *J*_{1,2} = *J*_{2,3} = 6.0 Hz, 1H, H-2 indanol), 4.61 (d, *J*_{1,2} = 5.5 Hz, 1H, H-1indanol), 3.23 (dd, *J*_{2,3} = 6.5 Hz, *J*_{3,3'} = 18.0 Hz, 1H, H-3 indanol), 3.14 (d, *J*_{3,3'} = 17.5 Hz, 1H, H-3' indanol); ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 156.66 (C-OH), 153.85, 142.60, 140.05, 130.94, 130.42, 130.04, 129.57, 128.89, 127.48, 125.73, 125.20, 123.88, 121.72, 120.07, 119.73, 116.57, 116.12 (C-arom), 86.72 (C2 oxazolidina), 81.12 (C2 oxazina), 77.17 (C2 indanol), 70.53 (C1 indanol), 40.17 (C3 indanol); ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7.69 (dd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-arom), 7.32 (m, 6H, H-arom), 7.22 (m, 1H, H-arom), 7.24 (m, 2H, H-arom), 7.04 (m, 2H, H-arom), 6.94 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-arom), 5.73 (s, 1H, H-2 oxazina), 5.02 (s, 1H, H-2 oxazolidina), 4.77 (d, *J*_{1,2} = *J*_{2,3} = 6.0 Hz, 1H, H-2 indanol), 4.62 (s, 1H, H-1 indanol), 3.25 (d, *J*_{2,3} = 5.5 Hz, 2H, H-3, H-3' indanol); ¹³C RMN (125 MHz, CD₃OD) δ 157.76(C-OH), 155.11, 143.55, 140.64, 132.00, 131.26, 130.98, 130.58, 129.83, 128.42, 126.82, 125.85, 124.38, 122.69, 121.07, 120.49, 117.63, 117,08 (C-arom), 87.94 (C2 oxazolidina) 84.73 (C2 oxazina) 78.70 (C2 indanol), 71.97 (C1 indanol), 40.19 (C3 indanol); HRMS-Cl (C₂₃H₁₉NO₃ [M+H]⁺): calculado 358.1457; encontrado 358.1443.

Reacción del (1*S*,2*R*)-1-amino-2-indanol con salicilaldehído (992).

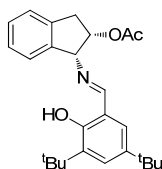


Seguindo el procedimiento C y a partir de salicilaldehído se obtuvo **992**: (20%), p.f. 152-154 °C; $[\alpha]_D^{18} -23.9^\circ$; $[\alpha]_{578}^{18} -25.2^\circ$; $[\alpha]_{546}^{18} -29.3^\circ$; $[\alpha]_{436}^{18} -61.0^\circ$ (c 0.5, CHCl₃); IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3201 (OH), 1617, 1587 (arom), 1250, 1225 (C-O-C), 1025 (C-O); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.91 (s, 1H, OH), 7.81 (dd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-arom), 7.31 (m, 2H, H-arom), 7.27 (m, 1H, H-arom), 7.23 (m, 2H, H-arom), 7.20 (m, 2H, H-arom), 7.05 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-arom), 6.98 (m, 2H, H-arom), 6.93 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-arom), 5.75 (s, 1H, H-2 oxazina), 4.91 (s, 1H,

H-2 oxazolidina), 4.83 (t, $J_{1,2} = J_{2,3} = 6.0$ Hz, 1H, H-2), 4.60 (d, $J_{1,2} = 6.0$ Hz, 1H, H-1), 3.22 (dd, $J_{2,3} = 6.0$ Hz, $J_{3,3'} = 18.0$ Hz, 1H, H-3), 3.13 (d, $J_{3,3'} = 18.0$ Hz, 1H, H-3'); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO- d_6) δ 156.65 (C-OH), 153.84, 142.60, 140.03, 130.94, 130.42, 130.04, 129.57, 128.89, 127.48, 125.72, 125.20, 123.86, 121.72, 120.07, 119.72, 116.57, 116.10 (C-arom), 86.71 (C2 oxazolidina), 81.10 (C2 oxazina), 77.16 (C2 indanol), 70.53 (C1 indanol), 39,30 (C3 indanol) .

Procedimiento general de acetilación: A una disolución de la correspondiente imina (1.0 mmol) disuelta en piridina (3.0 mL) se le añade anhídrido acético (2.0 mL). La disolución se deja a temperatura ambiente durante un día y se vierte sobre agua-hielo. El sólido blanco formado se filtra y lava con agua. La mezcla de la imina acetilada y de la oxazolidina se separan por cristalización fraccionada de etanol absoluto, primero cristaliza la imina acetilada y posteriormente de las aguas madres la oxazolidina.

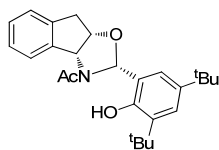
(1R,2S)-2-O-Acetil-1-[(3,5-di-*tert*-butil-2-hidroxi-bencilidén)amino]-2-indanol (39).



A partir de **38** se obtuvo **39**: Rto. 45%; p.f. 144-146 °C; $[\alpha]_D^{20} -100.0^\circ$; $[\alpha]_{578}^{20} -103.1^\circ$; $[\alpha]_{546}^{20} -114.2^\circ$ (c 0.5, cloroformo); IR (KBr) $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 1739 (C=O), 1627 (C=N), 1594, 1473 (arom); ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 13.64 (s, 1H, OH), 8.52 (s, 1H, CH=N), 7.41 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-arom), 7.34 (m, 2H, H-arom), 7.27 (m, 1H, H-arom), 7.20 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-arom), 7.15 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, H-arom), 5.68 (1H, c, $J_{1,2} = J_{2,3} = J_{2,3'} = 5.6$ Hz, H-2), 5.04 (d, $J_{1,2} = 6.0$ Hz, 1H, H-1), 3.35 (dd, $J_{2,3} = 6.8$ Hz, $J_{3,3'} = 16.4$ Hz, 1H, H-3), 2.28 (dd, $J_{2,3'} = 5.2$ Hz, $J_{3,3'} = 16.4$ Hz, 1H, H-3'), 2.07 (s, 3H, OCH_3), 1.44 (s, 9H, CH_3), 1.34 (s, 9H, CH_3); ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 171.01 (C=O), 167.00 (CH=N), 158.28 (C-OH), 140.79, 140.04, 139.85, 136.76, 128.66, 127.35, 127.30, 126.27, 125.07, 124.95, 117.79 (C-arom), 76.06, 73.17 (C1, C2), 36.84 (C3), 35.05, 34.16 (C-(CH_3) $_3$), 31.52, 29.38 (CH_3), 20.97 (OCH_3). ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 14.13 (s, 1H, OH), 8.79 (s, 1H, CH=N), 7.36 (m, 4H, H-arom), 7.25 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H, H-arom), 7.18 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-arom), 5.64 (sa, 1H, H-2), 5.10 (d, $J_{1,2} = 4.8$ Hz, 1H, H-1), 3.36 (m, 1H, H-3), 3.11 (dd, $J_{2,3'} = 2.4$ Hz, $J_{3,3'} = 16.8$ Hz, 1H, H-3'), 1.95 (s, 3H, OCH_3), 1.36 (s, 9H, CH_3), 1.29 (s, 9H, CH_3); ^{13}C -RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 170.29 (C=O), 168.99 (CH=N), 158.35 (C-OH), 141.56, 140.37, 140.11, 136.18, 128.82, 127.57, 127.11, 127.08, 125.42, 124.89, 118.20 (C-arom), 76.39, 72.59 (C1, C2), 37.11 (C3), 35.04, 34.34 (C-(CH_3) $_3$), 31.76, 29.68 (CH_3), 21.05 (OCH_3). Análisis calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_3$: C, 76.62; H, 8.16; N, 3.44. Análisis encontrado: C, 76.35; H, 8.07; N, 3.35.

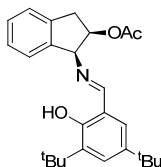
4.4. Nuevas investigaciones

N-Acetil-3,5-di-*terc*-butil-2-[(2*R*,3*aR*,8*aS*)-3,3*a*,8,8*a*-tetrahidro-2*H*-indeno[1,2-*d*]oxazol-2-*il*]fenol (996).



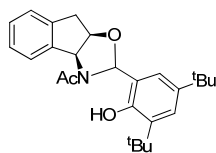
A partir de **38** se obtuvo **996**: Rto. 11%; p.f. 164-166 °C; $[\alpha]_D^{20}$ -208.8°; $[\alpha]_{578}^{20}$ -217.8°; $[\alpha]_{546}^{20}$ -250.3°; $[\alpha]_{436}^{20}$ -449.7° (c 0.5, cloroformo); IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3118 (OH), 1622 (C=O), 1602, 1480 (arom); $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.15 (s, 1H, OH), 7.46 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-arom), 7.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-arom), 7.33 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-arom), 7.27 (m, 1H, H-arom), 7.16 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-arom), 6.63 (s, 1H, CH), 6.23 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-arom), 5.50 (d, $J_{1,2} = 4.8$ Hz, 1H, H-1), 5.06 (t, $J_{1,2} = J_{2,3} = 4.4$ Hz, 1H, H-2), 3.43 (d, $J_{3,3'} = 17.2$ Hz, 1H, H-3), 3.28 (dd, $J_{2,3'} = 4.4$ Hz, $J_{3,3'} = 17.2$ Hz, 1H, H-3'), 2.44 (s, 3H, OCH_3), 1.41 (s, 9H, CH_3), 0.91 (s, 9H, CH_3); $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 170.14 (C=O), 151.95 (C-OH), 141.66, 141.17, 139.91, 138.03, 129.36, 127.77, 126.05, 125.26, 124.93, 124.46, 121.25 (C-arom), 86.57 (CH) 82.34 (C2), 66.61 (C1), 37.09 (C3), 35.04, 33.97 (C-(CH_3)₃), 31.20, 29.82 (CH_3), 23.22 (OCH_3); Análisis calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_3$: C, 76.62; H, 8.16; N, 3.44. Análisis encontrado: C, 76.37; H, 8.08; N, 3.45.

(1*S*,2*R*)-2-O-Acetil-1-[(3,5-di-*terc*-butil-2-hidroxibencilidén)amino]-2-indanol (997).



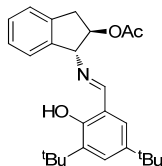
A partir de **983** se obtuvo **997**: Rto. 44%; p.f. 145-147 °C; $[\alpha]_D^{20}$ +115.2°; $[\alpha]_{578}^{20}$ +117.9°; $[\alpha]_{546}^{20}$ +132.4° (c 0.5, cloroformo); IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 1739 (C=O), 1627 (C=N), 1595, 1473 (arom); $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 13.62 (s, 1H, OH), 8.51 (s, 1H, CH=N), 7.42 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-arom), 7.34 (m, 2H, H-arom), 7.28 (m, 1H, H-arom), 7.21 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-arom), 7.16 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-arom), 5.69 (c, $J_{1,2} = J_{2,3} = J_{2,3'} = 5.6$ Hz, 1H, H-2), 5.04 (d, $J_{1,2} = 6.0$ Hz, 1H, H-1), 3.36 (dd, $J_{2,3} = 6.4$ Hz, $J_{3,3'} = 16.4$ Hz, 1H, H-3), 2.28 (dd, $J_{2,3'} = 5.2$ Hz, $J_{3,3'} = 16.4$ Hz, 1H, H-3'), 2.06 (s, 3H, OCH_3), 1.44 (s, 9H, CH_3), 1.35 (s, 9H, CH_3); $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 170.97 (C=O), 166.98 (CH=N), 158.29 (C-OH), 140.79, 140.05, 139.85, 136.77, 128.66, 127.34, 127.30, 126.26, 125.06, 124.95, 117.81 (C-arom), 76.05, 73.15 (C1, C2), 36.83 (C3), 35.05, 34.16 (C-(CH_3)₃), 31.51, 29.39 (CH_3), 20.94 (OCH_3); Análisis calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_3$: C, 76.62; H, 8.16; N, 3.44. Análisis encontrado: C, 76.39; H, 8.09; N, 3.34.

N-Acetil-3,5-di-*terc*-butil-2-[(2*S*,3*aS*,8*aR*)-3,3*a*,8,8*a*-tetrahidro-2*H*-indeno[1,2-*d*]oxazol-2-*il*]fenol (998).



A partir de **983** se obtuvo **998**: Rto. 10%; p.f. 166-168 °C; $[\alpha]_D^{20} +242.8^\circ$; $[\alpha]_{578}^{20} +255.1^\circ$; $[\alpha]_{546}^{20} +292.2^\circ$; $[\alpha]_{436}^{20} +523.5^\circ$ (c 0.5, cloroformo); IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3117 (OH), 1623 (C=O), 1602, 1480 (arom); $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 9.15 (s, 1H, OH), 7.46 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-arom), 7.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-arom), 7.33 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-arom), 7.27 (m, 1H, H-arom), 7.16 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-arom), 6.63 (s, 1H, CH), 6.22 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-arom), 5.50 (d, $J_{1,2} = 4.5$ Hz, 1H, H-1), 5.07 (t, $J_{1,2} = J_{2,3'} = 4.5$ Hz, 1H, H-2), 3.43 (d, $J_{3,3'} = 17.5$ Hz, 1H, H-3), 3.29 (dd, $J_{2,3'} = 4.0$ Hz, $J_{3,3'} = 17.5$ Hz, 1H, H-3'), 2.45 (s, 3H, OCH_3), 1.41 (s, 9H, CH_3), 0.91 (s, 9H, CH_3); $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 170.26 (C=O), 151.96 (C-OH), 141.65, 141.17, 139.92, 138.03, 129.35, 127.77, 126.04, 125.26, 124.93, 124.44, 121.26 (C-arom), 86.59 (CH) 82.34 (C2), 66.63 (C1), 37.10 (C3), 35.04, 33.97 (C-(CH_3)₃), 31.21, 29.83 (CH_3), 23.21 (OCH_3)

(1*R*,2*R*)-2-O-Acetil-1-[(3,5-di-*terc*-butil-2-hidroxibencilidén)amino]-2-indanol (999).



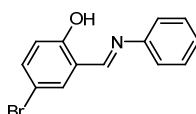
A partir de **982** se obtuvo **999**: Rto. 64%; p.f. 106-108 °C; $[\alpha]_D^{25} -48.1^\circ$; $[\alpha]_{578}^{25} -48.5^\circ$; $[\alpha]_{546}^{25} -51.3^\circ$; $[\alpha]_{436}^{25} -28.7^\circ$ (c 0.5, cloroformo); IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 1737 (C=O), 1625 (C=N), 1598, 1460 (arom); $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 13.25 (sa, 1H, OH), 8.55 (s, 1H, CH=N), 7.42 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-arom), 7.27 (m, 3H, H-arom), 7.16 (m, 2H, H-arom), 5.45 (c, $J_{1,2} = J_{2,3} = J_{2,3'} = 6.0$ Hz, 1H, H-2), 4.88 (d, $J_{1,2} = 5.5$ Hz, 1H, H-1), 3.63 (dd, $J_{2,3} = 7.0$ Hz, $J_{3,3'} = 16.0$ Hz, 1H, H-3), 2.93 (dd, $J_{2,3'} = 6.0$ Hz, $J_{3,3'} = 16.5$ Hz, 1H, H-3'), 2.08 (s, 3H, OCH_3), 1.44 (s, 9H, CH_3), 1.35 (s, 9H, CH_3); $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 170.81 (C=O), 167.31 (CH=N), 158.08 (C-OH), 140.37, 140.29, 139.49, 136.90, 128.67, 127.50, 127.32, 126.32, 125.04, 124.55, 117.68 (C-arom), 81.19, 77.62 (C1, C2), 37.14 (C3), 35.06, 34.19 (C-(CH_3)₃), 31.52, 29.2 (CH_3), 21.17 (OCH_3).

4.4. Nuevas investigaciones

4.4.8. Síntesis de iminas derivadas de anilinas y salicilaldehídos.

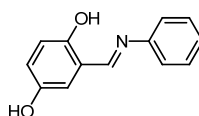
Procedimiento general: A una disolución de la correspondiente anilina (0.27 mL, 3.0 mmol) en la mínima cantidad de etanol absoluto se adiciona lentamente una disolución del aldehído aromático adecuado (3.0 mmol) en el mínimo volumen de etanol absoluto. La mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente hasta que a los pocos minutos cristaliza. Si la mezcla no cristaliza pronto, se guarda en frío y una vez precipitado el producto se filtra, se lava con etanol frío y se seca a vacío sobre gel de sílice.

***N*-(5-Bromo-2-hidroxifenilmetilén)anilina (41).**

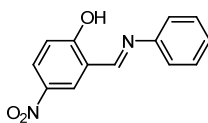


Siguiendo el procedimiento general y utilizando anilina y 5-bromosalicilaldehído se obtuvo **41** como un sólido (84%), que presenta p.f. 121-123 °C; IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 1612 (C=N), 1585, 1558, 1481, 1455 (arom); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.07 (s, 1H, OH), 8.94 (s, 1H, CH=N), 7.88 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-arom), 7.56 (dd, $J = 2.4$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-arom), 7.48 (m, 2H, H-arom), 7.40 (m, 2H, H-arom), 7.33 (m, 1H, H-arom), 6.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-arom); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 162.40 (CH=N), 159.81 (C-OH), 148.34, 135.96, 134.46, 129.97, 127.72, 121.88, 121.67, 119.52, 110.37 (C-arom). Análisis calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{OBrN}$: C, 56.55; H, 3.65; N, 5.07. Análisis encontrado: C, 56.48; H, 3.66; N, 5.26.

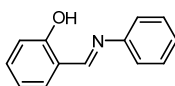
***N*-(2,5-Dihidroxifenilmetilén)anilina (42).**



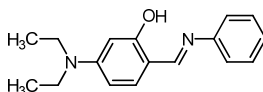
Siguiendo el procedimiento general y utilizando anilina y 5-hidroxisalicilaldehído se obtuvo **42** (53%) como un sólido tras evaporar parte del disolvente que presenta p.f. 150-152 °C; IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3277 (OH), 1625 (C=N), 1579, 1512, 1487, 1445 (arom); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.27 (s, 1H, OH), 9.12 (s, 1H, OH), 8.85 (s, 1H, CH=N), 7.46 (m, 2H, H-arom), 7.40 (m, 2H, H-arom), 7.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-arom), 7.06 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, H-arom), 6.88 (dd, $J = 2.8$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-arom), 6.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-arom); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 163.66 (CH=N), 153.55 (C-OH), 150.10, 148.94, 129.88, 127.23, 121.80, 121.59, 119.75, 117.64, 117.42 (C-arom). Análisis calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$: C, 73.23; H, 5.20; N, 6.57. Análisis encontrado: C, 73.09; H, 5.20; N, 6.72.

N-(2-Hidroxi-5-nitrofenilmetilén)anilina (43).

Siguiendo el procedimiento general y utilizando anilina y 5-nitrosalicilaldehído se obtuvo **43** como un sólido (74%), que presenta p.f. 133-135 °C; IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 1617 (C=N), 1589, 1533, 1486, 1455 (arom); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 14.34 (sa, 1H, OH), 9.16 (s, 1H, CH=N), 8.66 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, H-arom), 8.25 (dd, $J = 2.8$ Hz, $J = 9.2$ Hz, 1H, H-arom), 7.49 (m, 4H, H-arom), 7.37 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, H-arom), 7.10 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, H-arom); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 167.49 (C-OH), 162.05 (CH=N), 146.77, 139.51, 130.06, 128.97, 128.87, 128.21, 121.86, 118.95, 118.83 (C-arom). Análisis calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{N}_2$: C, 64.46; H, 4.16; N, 11.56. Análisis encontrado: C, 64.78; H, 4.37; N, 11.77.

N-(2-Hidroxifenilmetilén)anilina (44).

Siguiendo el procedimiento general y utilizando anilina y salicilaldehído se obtuvo **44** como un sólido (67%), que presenta p.f. 50-51 °C; IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 1615 (C=N), 1589, 1570, 1482, 1452 (arom); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.11 (s, 1H, OH), 8.96 (s, 1H, CH=N), 7.67 (dd, 1H, $J = 1.4$ Hz, $J = 8.0$ Hz, H-arom), 7.43 (m, 5H, H-arom), 7.32 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-arom), 6.99 (m, 2H, H-arom); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 164.01 (CH=N), 160.76 (C-OH), 148.56, 133.75, 133.05, 129.93, 127.41, 121.83, 119.77, 119.60, 117.07 (C-arom). Análisis calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ON}$: C, 79.16; H, 5.62; N, 7.10. Análisis encontrado: C, 79.05; H, 5.76; N, 7.29.

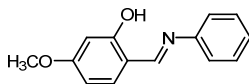
N-(4-Dietilamino-2-hidroxifenilmetilén)anilina (45).

Siguiendo el procedimiento general y utilizando anilina y 4-dietilaminosalicilaldehído se obtuvo **45** como un sólido (69%), que presenta p.f. 80-81 °C; IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 1621 (C=N), 1577, 1519, 1485 (arom); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.64 (s, 1H, OH), 8.69 (s, 1H, CH=N), 7.41 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, H-arom), 7.32 (m, 3H, H-arom), 7.21 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-arom), 6.31 (dd, $J = 2.4$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-arom), 6.08 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-arom), 3.39 (c, $J = 7.2$ Hz, 4H, CH₂), 1.12 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H, CH₃); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 163.84 (C-OH), 161.98

4.4. Nuevas investigaciones

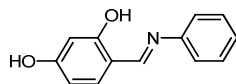
(CH=N), 152.00, 148.84, 134.68, 129.83, 125.97, 121.24, 109.04, 104.28, 97.31(C-arom), 44.38 (CH₂), 13.01 (CH₃). Análisis calculado para C₁₇H₂₀ON₂: C, 76.09; H, 7.51; N, 10.44. Análisis encontrado: C, 75.84; H, 7.46; N, 10.56.

N-(2-Hidroxi-4-metoxifenilmetilén)anilina (46).



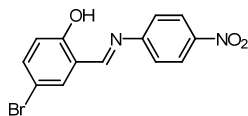
Siguiendo el procedimiento general y utilizando anilina y 4-metoxisalicilaldehído se obtuvo **46** como un sólido (70%), que presenta p.f. 63-65 °C; IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 1620 (C=N), 1590, 1567, 1512, 1486 (arom); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.69 (s, 1H, OH), 8.87 (s, 1H, CH=N), 7.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-arom), 7.46 (m, 2H, H-arom), 7.38 (dd, *J* = 1.2 Hz, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-arom), 7.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-arom), 6.56 (dd, *J* = 2.8 Hz, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-arom), 6.50 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, H-arom), 3.81 (s, 3H, OCH₃); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164.15 (C-OH), 163.67 (C-arom), 163.10 (CH=N), 148.31, 134.61, 129.90, 126.92, 121.58, 113.44, 107.28, 101.29 (C-arom), 55.94 (OCH₃). Análisis calculado para C₁₄H₁₃O₂N: C, 73.99; H, 5.77; N, 6.16. Análisis encontrado: C, 74.01; H, 5.74; N, 6.42.

N-(2,4-Dihidroxifenilmetilén)anilina (47).



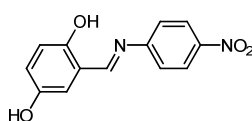
Siguiendo el procedimiento general y utilizando anilina y 4-hidroxisalicilaldehído se obtuvo **47** como un sólido (43%), que posteriormente se recristalizó de éter etílico y presenta p.f. 103-105 °C; IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 1626 (C=N), 1590, 1548, 1496, 1450 (arom); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.56 (sa, 1H, OH), 10.28 (sa, 1H, OH), 8.80 (s, 1H, CH=N), 7.43 (m, 3H, H-arom), 7.35 (m, 2H, H-arom), 7.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-arom), 6.42 (dd, *J* = 2.0 Hz, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-arom), 6.32 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-arom); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163.54 (C-OH), 163.13 (CH=N), 162.97, 148.61, 134.93, 129.87, 126.68, 121.53, 112.52, 108.34, 102.86 (C-arom). Análisis calculado para C₁₃H₁₁O₂N: C, 73.23; H, 5.20; N, 6.57. Análisis encontrado: C, 73.10; H, 5.45; N, 6.38.

N-(5-Bromo-2-hidroxifenilmetilén)-4-nitroanilina (48).



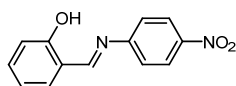
Siguiendo el procedimiento general y utilizando 4-nitroanilina y 5-bromosalicilaldehído se obtuvo **48** como un sólido (72%), que presenta p.f. 202-203 °C; IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 1620 (C=N), 1600, 1586 (arom), 1557 (NO₂), 1516, 1470 (arom), 1337 (NO₂); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.18 (s, 1H, OH), 8.93 (s, 1H, CH=N), 8.31 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-arom), 7.93 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-arom), 7.58 (m, 3H, H-arom), 6.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-arom); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163.95 (CH=N), 159.64 (C-OH), 155.09, 146.00, 136.87, 133.86, 125.53, 122.92, 121.95, 119.69, 110.77 (C-arom). Análisis calculado para C₁₃H₉O₃BrN₂: C, 48.62; H, 2.82; N, 8.72. Análisis encontrado: C, 48.77; H, 2.82; N, 9.03.

N-(2,5-Dihidroxifenilmetilén)-4-nitroanilina (49).



Siguiendo el procedimiento general y utilizando 4-nitroanilina y 5-hidroxisalicilaldehído se obtuvo **49** como un sólido (59%) tras evaporar parte del disolvente, que presenta p.f. 213-215 °C; IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3406 (OH) 1618 (C=N), 1603 (arom), 1560 (NO₂), 1508, 1486 (arom), 1338 (NO₂); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.48 (s, 1H, OH), 9.18 (s, 1H, OH), 8.90 (s, 1H, CH=N), 8.31 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, H-arom), 7.57 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, H-arom), 7.13 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, H-arom), 6.93 (dd, *J* = 2.8 Hz, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-arom), 6.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-arom); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165.49 (CH=N), 155.52 (C-OH), 153.68, 150.30, 145.73, 125.50, 122.86, 119.94, 117.96, 116.74 (C-arom). Análisis calculado para C₁₃H₁₀O₄N₂: C, 60.47; H, 3.90; N, 10.85. Análisis encontrado: C, 60.32; H, 3.90; N, 10.81.

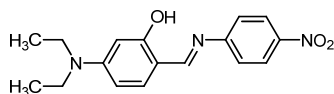
N-(2-Hidroxifenilmetilén)-4-nitroanilina (50).



Siguiendo el procedimiento general y utilizando 4-nitroanilina y salicilaldehído se obtuvo **50** como un sólido (62%), que presenta p.f. 159-160 °C; IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 1618(C=N), 1600, 1586 (arom), 1566 (NO₂), 1508, 1483 (arom), 1341 (NO₂); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.31 (sa, 1H, OH), 8.99 (s, 1H, CH=N), 8.30 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, H-arom), 7.73 (dd, *J* = 2.0 Hz, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-arom), 7.59 (dd, *J* = 2.0 Hz, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-arom), 7.47 (m, 1H, H-arom), 7.01 (m, 2H, H-arom); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 166.06 (CH=N), 160.74 (C-OH), 155.04, 145.87, 134.78, 132.91, 125.51, 122.94, 119.91, 119.86, 117.24 (C-arom). Análisis calculado para C₁₃H₁₀O₃N₂: C, 64.46; H, 4.16; N, 11.56. Análisis encontrado: C, 64.20; H, 4.21; N, 11.91.

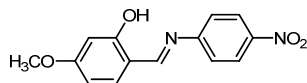
4.4. Nuevas investigaciones

N-(4-Dietilamino-2-hidroxifenilmetilén)-4-nitroanilina (51).



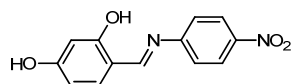
Seguindo el procedimiento general y utilizando 4-nitroanilina y 4-dietilaminosalicilaldehído se obtuvo **51**. En este caso, fue necesario calentar la mezcla ligeramente (45 °C) durante 10 minutos para la disolución completa. Al enfriarse cristaliza un sólido que se recoge (57%) y presenta; p.f.167-168 °C; IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 1630 (C=N), 1596 (arom), 1568 (NO₂), 1513 (arom), 1354 (NO₂); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.21 (s, 1H, OH), 8.80 (s, 1H, CH=N), 8.26 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, H-arom), 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-arom), 7.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-arom), 6.38 (dd, *J* = 2.4 Hz, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-arom), 6.10 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-arom), 3.42 (c, *J* = 6.8 Hz, 4H, CH₂), 1.13 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H, CH₃); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164.03 (C-OH), 164.03 (CH=N), 155.06, 152.98, 144.61, 135.43, 125.62, 122.16, 109.17, 105.09, 105.09, 97.08 (C-arom), 44.52 (CH₂), 13.02 (CH₃). Análisis calculado para C₁₇H₁₉O₃N₃: C, 65.16; H, 6.11; N, 13.41. Análisis encontrado: C, ; H ; N .

N-(2-Hidroxi-4-metoxifenilmetilén)-4-nitroanilina (52).



Seguindo el procedimiento general y utilizando 4-nitroanilina y 4-metoxisalicilaldehído se obtuvo **52** como un sólido (33%), que presenta; p.f.150-152 °C; IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 1642 (C=N), 1600, 1586 (arom), 1556 (NO₂), 1511 (arom), 1339 (NO₂); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.99 (s, 1H, OH), 8.95 (s, 1H, CH=N), 8.30 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-arom), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-arom), 7.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-arom), 6.61 (dd, *J* = 2.4 Hz, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-arom), 6.54 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-arom), 3.84 (s, 3H, OCH₃); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165.40 (CH=N), 165.02 (C-OH), 163.71, 154.67, 145.49, 134.96, 125.52, 122.71, 113.47, 107.90, 101.27 (C-arom), 56.06 (OCH₃). Análisis calculado para C₁₄H₁₂O₄N₂: C, 61.76; H, 4.44; N, 10.29. Análisis encontrado: C, 61.99; H, 4.32; N, 10.39. .

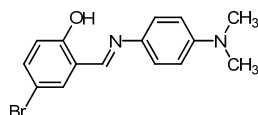
N-(2,4-Dihidroxifenilmetilén)-4-nitroanilina (53).



Seguindo el procedimiento general y utilizando 4-nitroanilina y 4-hidroxisalicilaldehído se obtuvo **53** tras evaporar parte del disolvente como un sólido (10%), que presenta p.f.150-151 °C; IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3402 (OH), 1625 (C=N), 1600 (arom), 1560 (NO₂), 1500, 1446 (arom),

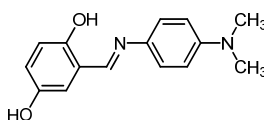
1331 (NO₂); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.87 (s, 1H, OH), 10.48 (s, 1H, OH), 8.87 (s, 1H, CH=N), 8.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-arom), 7.53 (m, 3H, H-arom), 6.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-arom), 6.33 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H-arom); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165.38 (CH=N), 164.03 (C-OH), 163.67, 155.01, 145.34, 135.35, 125.55, 122.66, 112.58, 108.97, 102.85 (C-arom). Análisis calculado para C₁₃H₁₀O₄N₂: C, 60.47; H, 3.90; N, 10.85. Análisis encontrado: C, ; H ; N .

***N*-(5-Bromo-2-hidroxifenilmetilén)-4-dimetilaminoanilina (54).**



Seguendo el procedimiento general y utilizando 4-dimetilaminoanilina y 5-bromosalicilaldehído se obtuvo **54** como un sólido que se recristalizó de etanol absoluto (89%), que presenta p.f. 175-177 °C; IR (KBr) $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 1615 (C=N), 1584, 1514, 1473 (arom); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 13.79 (sa, 1H, OH), 8.54 (s, 1H, CH=N), 7.47 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-arom), 7.40 (dd, *J* = 2.4 Hz, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-arom), 7.30 (m, 2H, H-arom), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-arom), 6.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H-arom), 3.03 (s, 6H, CH₃); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 159.93 (C-OH), 155.91 (CH=N), 134.54, 133.51, 122.37, 121.19, 119.00, 112.99, 110.27 (C-arom), 40.77 (CH₃). Análisis calculado para C₁₅H₁₅OBrN₂: C, 56.44; H, 4.74; N, 8.78. Análisis encontrado: C, 56.31; H, 4.75; N, 8.86.

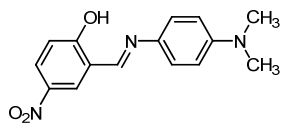
***N*-(2,5-Dihidroxifenilmetilén)-4-dimetilaminoanilina (55).**



Seguendo el procedimiento general y utilizando 4-dimetilaminoanilina y 5-hidroxisalicilaldehído se obtuvo **55** (82%), que presenta p.f. 197-199 °C; IR (KBr) $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3252 (OH) 1605 (C=N), 1523, 1445 (arom); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.82 (s, 1H, OH), 9.02 (s, 1H, OH), 8.80 (s, 1H, CH=N), 7.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-arom), 6.69 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, H-arom), 6.77 (m, 4H, H-arom), 2.94 (s, 6H, CH₃); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 158.37 (CH=N), 153.32 (C-OH), 150.18, 149.94, 136.95, 122.78, 120.25, 120.06, 117.32, 117.11, 113.04 (C-arom), 40.58 (CH₃). Análisis calculado para C₁₅H₁₆O₂N₂: C, 70.29; H, 6.29; N, 10.93. Análisis encontrado: C, 70.28; H, 6.32; N, 11.08.

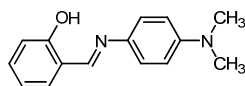
4.4. Nuevas investigaciones

***N*-(2-Hidroxi-5-nitrofenilmetilén)-4-dimetilaminoanilina (56).**



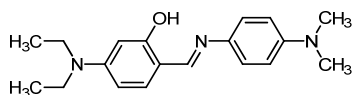
Seguendo el procedimiento general y utilizando 4-dimetilaminoanilina y 5-nitrosalicilaldehído se obtuvo **56** (82%), que presenta p.f. 212-214 °C; IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 1622 (C=N), 1589 (arom), 1565 (NO₂), 1519, 1479 (arom), 1328 (NO₂), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 15.19 (s, 1H, OH), 8.66 (s, 1H, CH=N), 8.33 (s, 1H, H-arom), 8.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-arom), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-arom), 7.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-arom), 6.81 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H, H-arom), 3.05 (s, 6H, CH₃); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 167.47, (C-OH), 154.79 (CH=N), 139.55, 127.64, 127.46, 122.44, 118.47, 118.23, 112.93 (C-arom), 40.70 (CH₃). Análisis calculado para C₁₅H₁₅O₃N₃: C, 63.15; H, 5.30; N, 14.73. Análisis encontrado: C, 63.30; H, 5.29; N, 14.80.

***N*-(2-Hidroxifenilmetilén)-4-dimetilaminoanilina (57).**



Seguendo el procedimiento general y utilizando 4-dimetilaminoanilina y salicilaldehído se obtuvo **57** (85%), que presenta p.f.138-139 °C; IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 1614 (C=N) 1591, 1515, 1501, 1456 (arom); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.67 (s, 1H, OH), 8.91 (s, 1H, CH=N), 7.57 (dd, *J* = 1.2 Hz, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-arom), 7.35 (m, 3H, H-arom), 6.93 (m, 2H, H-arom), 6.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-arom), 2.94 (s, 6H, CH₃); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 160.55 (C-OH), 158.49 (CH=N), 150.27, 136.55, 132.53, 132.35, 122.79, 120.12, 119.36, 116.86, 113.03 (C-arom), 40.16 (CH₃); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 13.77 (sa, 1H, OH), 8.64 (s, 1H, CH=N), 7.38 (m, 1H, H-arom), 7.32 (m, 3H, H-arom), 7.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-arom), 6.94 (dt, *J* = 0.8 Hz, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-arom), 6.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-arom), 3.02 (s, 6H, CH₃); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 160.92 (C-OH), 157.80 (CH=N), 149.72, 137.42, 132.08, 131.57, 122.22, 119.75, 118.85, 117.05, 112.98 (C-arom), 40.76 (CH₃). Análisis calculado para C₁₅H₁₆ON₂: C, 74.97; H, 6.71; N, 11.66. Análisis encontrado: C, 75.23; H, 6.55; N, 11.84.

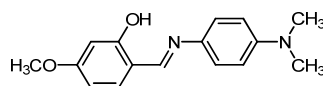
***N*-(4-Dietilamino-2-hidroxifenilmetilén)-4-dimetilaminoanilina (58).**



Seguendo el procedimiento general y utilizando 4-dimetilaminoanilina y 4-dietilaminosalicilaldehído se obtuvo **58** (78%), que presenta p.f. 168-169 °C; IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$

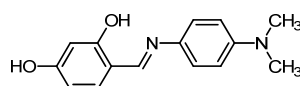
1612 (C=N) 1581, 1564, 1520, 1470 (arom); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.99 (sa, 1H, OH), 8.62 (s, 1H, CH=N), 7.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-arom), 7.22 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H-arom), 6.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H-arom), 6.27 (dd, $J = 2.4$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-arom), 6.03 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-arom), 3.46 (m, 4H, CH₂) 2.91 (s, 6H, CH₃), 1.11 (t, $J = 6.8$ Hz, 6H, H-arom); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 163.54 (C-OH), 157.83 (CH=N), 151.26, 149.32, 137.51, 133.86, 121.84, 113.38, 109.30, 103.92, 97.49 (C-arom), 44.33 (CH₂), 40.76, 13.05 (CH₃); ^1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 14.12 (sa, 1H, OH), 8.40 (s, 1H, CH=N), 7.24 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H, H-arom), 7.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-arom), 6.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H-arom), 6.25 (m, 2H, H-arom), 3.42 (c, $J = 7.2$ Hz, 4H, CH₂) 2.99 (s, 6H, CH₃), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H, H-arom); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 164.26 (C-OH), 156.70 (CH=N), 151.47, 149.05, 137.46, 133.24, 121.37, 113.16, 109.25, 103.60, 98.07 (C-arom), 44.60 (CH₂), 40.84, 12.76 (CH₃). Análisis calculado para C₁₉H₂₅ON₃: C, 73.28; H, 8.09; N, 13.49. Análisis encontrado: C, 73.09; H, 7.98; N, 13.77.

N-(2-Hidroxi-4-metoxifenilmetilén)-4-dimetilaminoanilina (59).



Siguiendo el procedimiento general y utilizando 4-dimetilaminoanilina y 4-metoxisalicilaldehído se obtuvo **59** (93%), que presenta p.f. 173-174 °C; IR (KBr) $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 1611 (C=N), 1585, 1557, 1518, 1443 (arom); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 14.18 (s, 1H, OH), 8.80 (s, 1H, CH=N), 7.45 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-arom), 7.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H-arom), 6.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H-arom), 6.51 (dd, $J = 1.8$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-arom), 6.44 (s, 1H, H-arom), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 2.93 (s, 6H, CH₃); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 163.43 (C-OH), 163.29 (C-arom), 158.09 (CH=N), 149.91, 136.50, 133.79, 122.33, 113.74, 113.18, 106.81, 101.30 (C-arom), 55.83 (OCH₃), 40.25 (CH₃); ^1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 14.27 (sa, 1H, OH), 8.53 (s, 1H, CH=N), 7.26 (m, 3H, H-arom), 6.78 (d, 2H, $J = 9.2$ Hz, H-arom), 6.53 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-arom), 6.48 (dd, $J = 2.4$ Hz, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-arom), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.01 (s, 6H, CH₃); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 163.97 (C-OH), 163.36 (C-arom), 157.16 (CH=N), 149.41, 137.14, 132.86, 121.82, 113.45, 113.06, 106.73, 101.16 (C-arom), 55.42 (OCH₃), 40.79 (CH₃). Análisis calculado para C₁₆H₁₈O₂N₂: C, 71.09; H, 6.71; N, 10.36. Análisis encontrado: C, 70.98; H, 6.57; N, 10.44.

N-(2,4-Dihidroxifenilmetilén)-4-dimetilaminoanilina (60).



Siguiendo el procedimiento general y utilizando 4-dimetilaminoanilina y 4-hidroxisalicilaldehído se obtuvo **60** (88%), que presenta p.f. 208-210 °C; IR (KBr) $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 1620 (C=N), 1527, 1467 (arom); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 14.06 (sa, 1H, OH), 10.20 (sa, 1H, OH), 8.73 (s, 1H,

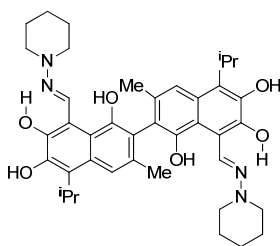
4.4. Nuevas investigaciones

CH=N), 7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-arom), 7.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H-arom), 6.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H-arom), 6.37 (dd, $J = 2.4$ Hz, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-arom), 6.28 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-arom), 2.91 (s, 6H, CH₃); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163.31 (C-OH), 161.98 (C-arom), 158.31 (CH=N), 149.75, 136.89, 134.07, 122.21, 113.21, 112.80, 107.92, 102.87 (C-arom), 40.05 (CH₃). Análisis calculado para C₁₅H₁₆O₂N₂: C, 70.29; H, 6.29; N, 10.93. Análisis encontrado: C, 70.05; H, 6.27; N, 11.01.

4.4.9. Schiff bases of gossypol.

General procedure: To a solution of gossypol (0.10 g, 0.19 mmol) in diethyl ether/isopropanol 5:3 (2.5 mL:1.5 mL) was added the corresponding amino derivative (0.39 mmol). The reaction mixture was warmed at 50 °C for 5 min and then left at room temperature. The resulting solid was collected by filtration, washed with diethyl ether and recrystallized from ethanol or methanol.

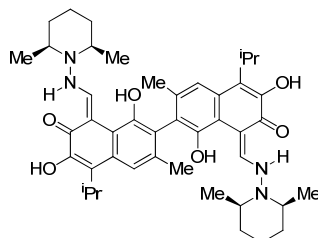
5,5'-Diisopropyl-1,1',6,6',7,7'-hexahydroxyl-3,3'-dimethyl-8,8'-di(*N*-piperidylazomethino)-2,2'-binaphthalene (83).



Compound **83** was obtained from gossypol and *N*-aminopiperidine (**1056**) following the general procedure. Yield: 88 %; mp. 225-227 °C (lit.¹⁶ mp. 230-232 °C); IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3484, 3379, 2937 (OH), 1608 (C=N); Raman $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 1610 (C=N), 1329 (C-N); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14.52 (s, 2H, 2 x OH), 9.65 (s, 2H, 2 x CH=N), 8.55 (s, 2H, 2 x OH), 7.92 (s, 2H, 2 x OH), 7.56 (s, 2H, 2 x H-arom), 3.86 (m, 2H, 2 x H-ⁱPr), 3.02 (t, $J = 5.2$ Hz, 8H, 4 x CH₂), 1.95 (s, 6H, 2 x CH₃-arom), 1.67 (m, 8H, 4 x CH₂), 1.46 (t, $J = 6.4$ Hz, 16H, 2 x CH₂, 4 x CH₃-ⁱPr); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 151.33 (C-OH), 151.10 (C-arom), 147.45 (C=N), 144.48, 132.49, 128.95, 126.34, 118.80, 116.33, 108.21 (C-arom), 53.29 (2C, CH₂), 26.97 (CH-ⁱPr), 24.85 (2C, CH₂), 23.76 (ArCH₃), 21.09, 20.95 (CH₃-ⁱPr). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 14.63 (s, 2H, 2 x OH), 9.68 (s, 2H, 2 x CH=N), 7.64 (s, 2H, 2 x OH), 7.36 (s, 2H, 2 x H-arom), 5.63 (s, 2H, 2 x OH), 3.81 (m, 2H, 2 x H-ⁱPr), 3.00 (t, $J = 5.5$ Hz, 8H, 4 x CH₂), 2.12 (s, 6H, 2 x CH₃-arom), 1.70 (m, 8H, 4 x CH₂), 1.53 (t, $J = 7.5$ Hz, 12H, 4 x CH₃-ⁱPr), 1.48 (m, 4H, 2 x CH₂); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 160.77 (C-OH), 152.78 (C=N), 149.69, 145.65, 131.97, 129.44, 128.30, 126.58, 117.71, 114.82, 114.62, 104.89 (C-arom), 55.42 (2C, CH₂), 27.33 (CH-ⁱPr), 25.86, 25.00 (2C, CH₂), 23.38 (ArCH₃), 20.51, 20.19 (CH₃-ⁱPr).

LC-MS-TOF in HPLC-acetonitrile solution, m/z (%) calculated: 683.3764 (100); found: 683.3770 (100) $[M+H]^+$, empirical formula $C_{40}H_{50}N_4O_6$.

2,2'-bis{1,6-Dihydroxy-5-isopropyl-3-methyl-8-[(2,6-dimethyl-*N*-piperidinamino)methylidene]naphthalen-7-one} (84).

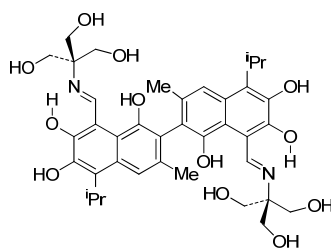


Compound **84** was obtained from gossypol and *cis*-2,6-dimethyl-*N*-aminopiperidine (**1057**) following the general procedure. Yield: 63%; mp. 156-159 °C; IR (KBr) $\bar{\nu}_{max}/cm^{-1}$ 3493, 3283, 3109 (OH), 1604 (C=N); Raman $\bar{\nu}_{max}/cm^{-1}$ 1618 (C=N), 1335 (C-N); 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.59 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, 2 x NH), 9.83 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, 2 x CHN), 8.43 (s, 2H, 2 x OH), 7.94 (s, 2H, 2 x OH), 7.45 (s, 2H, 2 x H-arom), 3.73 (m, $J = 7.0$ Hz, 2H, 2 x H- i Pr), 2.78 (sa, 4H, 4 x CH), 1.93 (s, 6H, 2 x CH $_3$ -arom), 1.72-1.63 (m, 6H, 3 x CH $_2$), 1.44 (t, $J = 7.0$ Hz, 12H, 4 x CH $_3$ - i Pr), 1.40-1.24 (m, 6H, 3 x CH $_2$), 0.97 (t, $J = 6.5$ Hz, 12H, 4 x CH $_3$); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 170.25 (C=O), 163.13 (C=NH), 149.78, 145.86, 131.43, 127.31, 127.11, 119.77, 166.38, 115.58, 101.54 (C-arom), 59.99, 59.96 (CH), 32.44, 32.40 (CH $_2$), 26.41 (CH- i Pr), 23.13 (CH $_2$), 20.43, 20.39, 20.23 (CH $_3$). 1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 13.23 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, 2 x NH), 9.71 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, 2 x CHN), 7.94 (s, 2H, 2 x OH), 7.58 (s, 2H, 2 x H-arom), 5.55 (s, 2H, 2 x OH), 3.73 (m, $J = 6.8$ Hz, 2H, 2 x H- i Pr), 2.72 (sa, 4H, 4 x CH), 2.13 (s, 6H, 2 x CH $_3$ -arom), 1.71 (m, 6H, 3 x CH $_2$), 1.53 (t, $J = 6.8$ Hz, 12H, 4 x CH $_3$ - i Pr), 1.36 (m, 6H, 3 x CH $_2$), 1.06 (t, 12H, 4 x CH $_3$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl $_3$) δ 172.16 (C=O), 163.30 (C=NH), 148.77, 146.77, 131.70, 128.88, 127.24, 117.74, 115.48, 114.56, 100.59 (C-arom), 61.03 (CH), 33.18 (CH $_2$), 27.15 (CH- i Pr), 23.56 (CH $_2$), 20.56, 20.13, 20.07, 19.94 (CH $_3$).

Anal. Calcd for $C_{44}H_{58}N_4O_6$: C, 71.52; H, 7.91; N, 7.58. Found: C, 71.72; H, 7.71; N, 7.40. LC-MS-TOF in HPLC-acetonitrile solution, m/z (%) calculated: 739.4390 (100); found: 739.4406 (100) $[M+H]^+$, empirical formula $C_{44}H_{58}N_4O_6$.

4.4. Nuevas investigaciones

2,2'-bis[1,6-Dihydroxy-5-isopropyl-3-methyl-8-[(2-hydroxymethyl-1,3-dihydroxy-2-propylamino)methylidene]naphthalen-7-one} (1059).

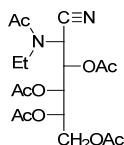


Compound **1059** was obtained from gossypol and tris(hydroxymethyl)aminomethane (**27**) following the general procedure. Yield: 23%; m.p. 288-290 °C (described¹⁷ m.p. 295-297 °C); IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3500-3200 (OH), 1611 (C=N); Raman $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 1629 (C=N), 1327 (C-N); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.38 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H, 2 x NH), 10.02 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H, 2 x CHN), 8.43 (s, 2H, 2 x OH), 7.40 (s, 2H, 2 x H-arom), 4.99 (s, 6H, 6 x OH), 3.69 (m, *J* = 7.0 Hz, 2H, 2 x H-ⁱPr), 3.60 (s, 12H, 6 x CH₂), 1.95 (s, 6H, 2 x CH₃-arom), 1.43 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H, 2 x CH₃-ⁱPr), 1.42 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H, 2 x CH₃-ⁱPr); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 171.14 (C=O), 160.54 (CH=N), 146.35, 130.63, 126.66, 125.61, 116.30, 103.25 (C-arom), 63.85, 60.85, 26.38 (CH-ⁱPr), 25.37 (CH₂), 20.26, 20.11 (CH₃).

LC-MS-TOF in HPLC-acetonitrile solution, *m/z* (%) calculated: 725.3241 (100); found: 725.3257 (100) [M+H]⁺, empirical formula C₃₈H₄₈N₂O₁₂.

4.4.10. Síntesis de per-*O*-acil aminoaldonitrilos.

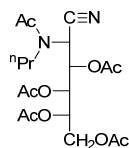
3,4,5,6-Tetra-*O*-acetil-2-(*N*-etilacetamido)-L-glucononitrilo (1090).¹⁸



IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2239 (CN), 1755, 1649 (C=O), 1274, 1262, 1206 (C-O-C), 1057, 1029 (C-O); Raman $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2239 (CN), 1736 (C=O); ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 5.57 (m, 2H, H-3, H-4), 5.48 (d, *J*_{2,3} = 9.0 Hz, 1H, H-2), 5.11 (m, *J*_{5,6} = 3.0 Hz, *J*_{5,6'} = 5.0 Hz, *J*_{4,5} = 8.5 Hz, H-5), 4.27 (dd, *J*_{5,6} = 3.0 Hz, *J*_{6,6'} = 12.5 Hz, 1H, H-6), 4.07 (dd, *J*_{5,6'} = 5.0 Hz, *J*_{6,6'} = 12.5 Hz, 1H, H-6'), 3.41 (m, 2H, CH₂), 2.20, 2.12, 2.08, 2.07, 2.06, 2.05 (s, 15H, CH₃), 1.35 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃); ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) 170.88, 170.53, 169.69, 169.46, 169.36 (C=O), 114.78 (CN), 68.20, 68.04, 67.85 (C-3, C-4, C-5), 61.56 (C-6), 45.34 (C-2), 42.86 (CH₂), 21.09, 20.73, 20.65, 20.52,

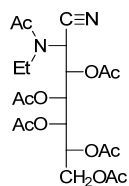
20.33, 14.48 (CH₃); HRMS-ESI (C₁₈H₂₆N₂O₉ [M+H]⁺): calculado 415.1672; encontrado 415.1706.

3,4,5,6-Tetra-O-acetil-2-(*N*-propilacetamido)-L-glucononitrilo (1091).¹⁸



IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2233 (CN), 1750 (C=O ester), 1655 (C=O amida), 1415, 1360, 1258 y 1210 (C-O-C), 1057, 1030 (C-O); ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.60 (t, 2H, H-3, H-4), 5.34 (d, $J_{2,3} = 8.8$ Hz, 1H, H-2), 5.14 (m, $J_{5,6} = 3.2$ Hz, $J_{5,6'} = 4.8$ Hz, H-5), 4.27 (dd, $J_{5,6} = 3.0$ Hz, $J_{6,6'} = 12.0$ Hz, 1H, H-6), 4.07 (dd, $J_{5,6'} = 3.0$ Hz, $J_{6,6'} = 12.0$ Hz, 1H, H-6'), 3.25 (m, 2H, CH₂), 2.21, 2.22, 2.08, 2.07, 2.05 (s, 15H, CH₃), 0.97 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃); ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) 170.94, 170.54, 169.72, 169.44, 169.32 (C=O), 114.70 (CN), 68.15, 68.08, 67.87 (C-3, C-4, C-5), 61.57 (C-6), 45.94 (C-2), 50.21, 22.54 (CH₂), 21.11, 20.74, 20.65, 20.52, 20.35, 11.19 (CH₃).

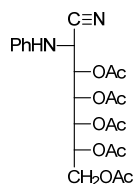
3,4,5,6,7-Penta-O-acetil-2-(*N*-etilacetamido)-D-glicero-L-gluco-heptononitrilo (1092).¹⁹



IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2255 (CN), 1749, 1662 (C=O), 1275, 1203 (C-O-C), 1067, 1036 (C-O); Raman $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2254 (CN), 1743, 1661 (C=O); ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 5.57 (dd, $J_{3,4} = 1.5$ Hz, $J_{2,3} = 10.0$ Hz, 1H, H-3), 5.44 (dd, $J_{3,4} = 1.5$ Hz, $J_{4,5} = 10.0$ Hz, 1H, H-4), 5.38 (d, $J_{2,3} = 10.0$ Hz, 1H, H-2), 5.30 (dd, $J_{5,6} = 2.0$ Hz, $J_{4,5} = 7.5$ Hz, 1H, H-5), 5.23 (m, $J_{5,6} = 1.5$ Hz, $J_{6,7} = 5.0$ Hz, $J_{6,7'} = 7.0$ Hz, H-6), 4.28 (dd, $J_{6,7} = 5.5$ Hz, $J_{7,7'} = 12.0$ Hz, 1H, H-7), 3.85 (dd, $J_{6,7'} = 7.0$ Hz, $J_{7,7'} = 11.5$ Hz, 1H, H-7'), 3.39 (m, 2H, CH₂), 2.21, 2.15, 2.14, 2.12, 2.06, 2.04 (s, 18H, CH₃), 1.35 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₃); ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) 170.70, 170.40, 170.32, 169.74, 169.61, 169.44 (C=O), 114.81 (CN), 67.76, 67.40, 67.36, 66.84 (C-3, C-4, C-5, C-6), 61.85 (C-7), 45.16 (C-2), 42.94 (CH₂), 21.06, 20.73, 20.61, 20.57, 20.49, 20.38, 14.51 (CH₃); HRMS-ESI (C₂₁H₃₀N₂O₁₁ [M+H]⁺): calculado 487.1883; encontrado 487.1904.

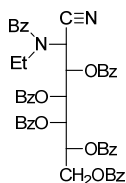
4.4. Nuevas investigaciones

3,4,5,6,7-Penta-O-acetil-2-N-fenilamino-D-glicero-D-altro-heptononitrilo (1095).²⁰

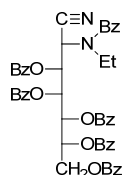


IR (KBr) $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3349 (NH), 2229 (CN), 1771, 1747 (C=O), 1509 (NH), 1252, 1231, 1213 (C-O-C), 1061 (C-O); $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.26 (m, 2H, H-arom), 6.91 (t, 1H, H-arom), 6.70 (d, 2H, H-arom), 5.62 (dd, $J_{2,3} = 4.0$ Hz, $J_{3,4} = 7.0$ Hz, 1H, H-3), 5.46 (dd, $J_{4,5} = 3.5$ Hz, $J_{3,4} = 7.0$ Hz, 1H, H-4), 5.40 (dd, $J_{4,5} = 3.5$ Hz, $J_{5,6} = 7.0$ Hz, 1H, H-5), 5.30 (ddd, $J_{6,7} = 3.0$ Hz, $J_{6,7'} = 6.0$ Hz, $J_{5,6} = 7.0$ Hz, 1H, H-6), 4.52 (dd, $J_{2,3} = 4.0$ Hz, $J_{2,\text{NH}} = 11.0$ Hz, 1H, H-2), 4.37 (dd, $J_{6,7} = 3.0$ Hz, $J_{7,7'} = 12.5$ Hz, 1H, H-7), 4.11 (d, $J_{2,\text{NH}} = 11.0$ Hz, 1H, NH), 4.10 (dd, $J_{6,7} = 6.0$ Hz, $J_{7,7'} = 12.5$ Hz, 1H, H-7'), 2.23, 2.12, 2.07, 2.06, 2.05 (s, 15H, CH_3); $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) 170.60, 170.01, 169.83, 169.53, 169.27, 169.11 (C=O), 143.96, 129.70, 120.91 (C-arom), 116.70 (CN), 114.46 (C-arom), 69.84, 69.65, 69.21 (C-3, C-4, C-5, C-6), 61.75 (C-7), 47.26 (C-2), 20.86, 20.67, 20.62 (CH_3).

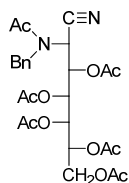
3,4,5,6,7-Penta-O-benzoil-2-(N-etilbenzamido)-D-glicero-L-gluco-heptononitrilo (1096).¹⁹



IR (KBr) $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 1730, 1655 (C=O), 1259 (C-O-C), 1090, 1068, 1024 (C-O); Raman $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 2250 (CN), 1732, 1658 (C=O); $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.10-7.00 (30H, H-arom), 6.12 (sa, 2H, H-3, H-4), 6.04 (sa, 1H, H-5), 5.91 (s, 1H, H-6), 5.76 (sa, 1H, H-2), 4.60 (dd, $J_{6,7} = 4.5$ Hz, $J_{7,7'} = 11.5$ Hz, 1H, H-7), 4.48 (dd, $J_{6,7} = 7.0$ Hz, $J_{7,7'} = 11.5$ Hz, 1H, H-7), 3.47 (sa, 1H, CH_2), 3.26 (sa, 1H, CH_2), 1.05 (sa, 3H, CH_3); $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) 171.90, 171.85, 165.85, 165.37, 165.23, 165.01 (C=O), 134.45, 133.98, 133.88, 133.77, 133.36, 133.01, 130.13, 130.08, 130.03, 1298.88, 129.69, 129.27, 128.72, 128.66, 128.47, 128.44, 128.24, 126.41 (C-arom), 114.87 (CN), 69.70, 69.17, 68.68 (C-3, C-4, C-5, C-6), 62.86 (C-7), 47.52 (C-2), 43.44 (CH_2), 14.01 (CH_3); HRMS-ESI ($\text{C}_{51}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_{11}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$): calculado 859.2822; encontrado 859.2833.

3,4,5,6,7-Penta-O-benzoil-2-(N-etilbenzamido)-D-glicero-D-galacto-heptononitrilo (1098).¹⁹

IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2243 (CN), 1742, 1720, 1639 (C=O), 1264 (C-O-C), 1093, 1069, 1026 (C-O); Raman $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2250 (CN), 1746, 1639 (C=O); ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.07-7.20 (30H, H-arom), 6.40 (sa, 2H, H-2, H-5), 6.06 (t, $J_{3,4} = 5.5$ Hz, 1H, H-4), 5.91 (dd, $J_{2,3} = 2.5$ Hz, $J_{3,4} = 5.5$ Hz, 1H, H-3), 5.87 (ddd, $J_{6,7} = 3.0$ Hz, $J_{6,7'} = 5.0$ Hz, $J_{5,6} = 8.0$ Hz, 1H, H-6), 4.78 (dd, $J_{6,7} = 3.0$ Hz, $J_{7,7'} = 12.0$ Hz, 1H, H-7), 4.48 (dd, $J_{6,7'} = 5.0$ Hz, $J_{7,7'} = 12.0$ Hz, 1H, H-7'), 3.61 (m, 1H, CH_2), 3.47 (m, 1H, CH_2), 1.05 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) 171.95, 166.03, 165.52, 165.33, 165.27, 165.09 (C=O), 134.95, 133.69, 133.62, 133.58, 133.23, 133.02, 130.11, 129.98, 129.90, 129.84, 129.42, 129.11, 128.97, 128.76, 128.63, 128.58, 128.52, 128.43, 128.30, 126.49 (C-arom), 114.80 (CN), 70.69, 69.43, 69.02, 68.40 (C-3, C-4, C-5, C-6), 62.61 (C-7), 47.38 (C-2), 43.50 (CH_2), 15.05 (CH_3); HRMS-ESI ($\text{C}_{51}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_{11}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$): calculado 859.2822; encontrado 859.2826.

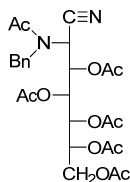
3,4,5,6,7-Penta-O-acetil-2-(N-bencilacetamido)-D-glicero-L-gluco-heptononitrilo (1112).

Transcurrido este tiempo, se vertió sobre agua-hielo y por agitación y rascado se separó un sólido blanco. Se filtró, lavó con agua fría y se secó a vacío sobre gel de sílice. Se obtuvo **1112** como un sólido incoloro (3.6 g, 92%); recristalizado de etanol formó agujas incoloras de p. f. 135-137 °C (Publicado¹ para **288**, p.f. 83-85 °C); IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2247 (CN), 1754, 1672 (C=O), 1250, 1215 (C-O-C), 1033 (C-O); ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (m, 2H, H-arom), 7.34 (m, 1H, H-arom), 7.24 (d, 2H, H-arom), 5.58 (d, $J_{3,4} = J_{4,5} = 9.5$ Hz, 1H, H-4), 5.53 (d, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.5$ Hz, 1H, H-3), 5.38 (d, $J_{2,3} = 9.5$ Hz, 1H, H-2), 5.32 (dd, $J_{5,6} = 2.0$ Hz, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, 1H, H-5), 5.23 (t, $J_{6,7} = 5.5$ Hz, 1H, H-6), 4.67 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, CH_2), 4.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, CH_2), 4.29 (dd, $J_{6,7} = 5.5$ Hz, $J_{7,7'} = 12.0$ Hz, 1H, H-7), 3.86 (dd, $J_{6,7'} = 7.5$ Hz, $J_{7,7'} = 12.0$ Hz, 1H, H-7'), 2.19, 2.17, 2.12, 2.11, 2.05, 1.99 (s, 18H, CH_3); ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) 171.62, 170.43, 170.37, 169.83, 169.79, 169.42 (C=O), 135.36, 129.18, 128.10, 126.00 (C-arom), 114.32 (CN), 67.89, 67.83, 67.45, 66.92 (C-3, C-4, C-5, C-6), 61.89 (C-7), 51.78 (CH_2), 46.81

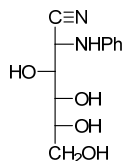
4.4. Nuevas investigaciones

(C-2), 21.81, 20.75, 20.63, 20.50 (CH₃); HRMS-ESI (C₂₆H₃₆N₂O₁₁ [M+H]⁺): calculado 549.2040; encontrado 549.2069.

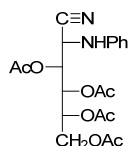
3,4,5,6,7-Penta-O-acetil-2-(N-bencilacetamido)-D-glicero-D-ido-heptonitrilo (1113).



Una suspensión del 2-bencilamino-2-desoxi-D-glicero-D-ido-heptonitrilo (**1108**)¹ (0.50 g, 1.7 mmol) en piridina (3.0 mL) se trató con anhídrido acético (2.5 mL) y la mezcla se dejó durante 24 hrs a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, se vertió sobre agua-hielo y por agitación y rascado se separó un sólido blanco. Se filtró, lavó con agua fría y se secó a vacío sobre gel de sílice. Se obtuvo **1113** como un sólido amorfo, incoloro, parcialmente fundido (0.81 g, 87%). P. f. 42-46 °C; IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2240 (CN), 1750 (C=O acetato), 1670 (C=O amida), 1375, 1210 (C-O-C), 1050 (C-O); ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.23 (m, H-arom), 5.73 (dd, $J_{3,4} = 7.0$ Hz, $J_{4,5} = 3.1$ Hz, 1H, H-4 *E-syn*), 5.68 (m, 1H, H-3 *Z-syn*), 5.62 (d, $J_{2,3} = 5.0$ Hz, 1H, H-2 *Z-syn*), 5.50 (m, 2H, H-4, H-5 *Z-syn*), 5.23 (dd, $J_{2,3} = 3.9$ Hz, $J_{3,4} = 7.3$ Hz, 1H, H-3 *E-syn*), 5.19 (dd, $J_{4,5} = 3.1$ Hz, $J_{5,6} = 7.8$ Hz, 1H, H-5 *E-syn*), 5.02 (m, 2H, H-6 *E-syn* y *Z-syn*), 4.82 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, PhCH₂ *Z-syn*), 4.58 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, PhCH₂ *Z-syn*), 4.32 (dd, $J_{6,7} = 4.2$ Hz, $J_{7,7'} = 12.3$ Hz, 1H, H-7 *E-syn*), 4.17 (m, 2H, H-7, H-7' *Z-syn*), 4.16 (dd, $J_{6,7'} = 2.1$ Hz, $J_{7,7'} = 12.3$ Hz, 1H, H-7' *E-syn*), 4.08 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H, PhCH₂ *E-syn*), 3.99 (d, $J_{2,3} = 3.9$ Hz, 1H, H-2 *E-syn*), 3.80 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H, PhCH₂ *E-syn*), 2.15, 2.13, 2.11, 2.10, 2.08, 2.06, 2.04, 1.99 (s, 36H, CH₃); ¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) 172.02 (C=O *Z-syn*), 170.63 (*Z-syn*), 170.33 (*E-syn*), 170.14 (*E-syn*), 169.66 (*Z-syn*), 169.61 (*E-syn*), 169.42 (*Z-syn*), 169.20 (*E-syn*) (C=O), 137.52 (*E-syn*), 135.49 (*Z-syn*), 129.03 (*Z-syn*), 128.60 (*E-syn*), 128.30 (*E-syn*), 127.91 (*Z-syn*), 127.76 (*Z-syn*), 126.03 (*Z-syn*) (C-arom), 116.96 (CN *E-syn*), 114.41 (CN *Z-syn*), 70.15 (*E-syn*), 69.27 (*Z-syn*), 68.91 (*Z-syn*), 68.63 (*Z-syn*), 68.08 (*E-syn*), 68.00 (*Z-syn*), 67.93 (*Z-syn*), 67.76 (*E-syn*) (C-3, C-4, C-5, C-6), 61.22 (C-7 *Z-syn*), 61.11 (C-7 *E-syn*), 52.08 (CH₂ *Z-syn*), 51.43 (CH₂ *E-syn*), 49.35 (C-2 *E-syn*), 46.94 (C-2 *Z-syn*), 21.76 (CH₃ *Z-syn*), 20.62, 20.54, 20.46, 20.37, 20.31 (CH₃). Análisis calculado para C₂₆H₃₈N₂O₁₁: C, 56.31; H, 6.92; N, 5.05. Análisis encontrado: C, 56.24; H, 6.90; N, 5.22.

2-Desoxi-2-fenilamino-D-glucononitrilo (1116).

A una suspensión de D-arabinosa (10.0 g, 66.6 mmol) en etanol (30.0 mL) y agua (3.0 mL) se añade anilina (8.0 mL, 87.6 mmol) y se calienta a reflujo hasta disolución. La disolución rojiza se concentra a vacío hasta un aceite espeso que se trata con abundante éter etílico. Se decanta el éter y se repite el tratamiento dos veces más. La masa residual se disuelve en etanol absoluto caliente, cristalizando la *N*-fenil-D-arabinopiranosilamina. El sólido se redissuelve por calentamiento, se enfría rápidamente a temperatura ambiente y se añade cianuro de hidrógeno anhidro (7-8 mL). Tras media hora a temperatura ambiente se deja en el frigorífico toda la noche. Se filtra el sólido separado y se lava con etanol absoluto enfriado y éter etílico. Se seca a vacío sobre gel de sílice (9.75 g., 58%). Se obtuvo otra cosecha de cristales de las aguas madres refrigeradas (2.17 g., 13%)(Rto. total: 11.92 g., 71%). P. f. 150-152 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{18} +129.2^\circ$; $[\alpha]_{578}^{18} +133.9^\circ$; $[\alpha]_{546}^{18} +156.0^\circ$ (c 0.5, piridina); IR (KBr) $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3500-3100 (OH, NH), 2229 (CN), 1603, 1499, 754, 693 (fenilo), 1142, 1103, 1053, 1034 (C-O, C-N).

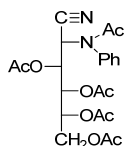
3,4,5,6-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-fenilamino-D-glucononitrilo (1117).

Una suspensión del 2-desoxi-2-fenilamino-D-glucononitrilo (**1116**) (0.50 g, 2.0 mmol) en piridina (3.5 mL) se trató con anhídrido acético (2.8 mL) y la mezcla se mantuvo bajo agitación durante 24 hrs a 0 °C. Transcurrido este tiempo, se vertió sobre agua-hielo y por agitación y rascado se separó un sólido blanco. Se filtró, lavó con agua fría y se secó a vacío sobre gel de sílice (0.74 g, 89%). Recristalizado de etanol del 96% presentó p. f. 135-136 °C; IR (KBr) $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3347 (NH), 2239 (CN), 1763, 1743 (C=O), 1215 (C-O-C), 1081, 1050 (C-O); Raman $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 2236 (CN), 1737 (C=O); $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.26 (m, 2H, H-arom), 6.91 (t, 1H, H-arom), 6.78 (d, 2H, H-arom), 5.57 (dd, $J_{3,4} = 1.5$ Hz, $J_{4,5} = 9.0$ Hz, 1H, H-4), 5.28 (ddd, $J_{5,6} = 3.0$ Hz, $J_{5,6'} = 4.0$ Hz, $J_{4,5} = 9.0$ Hz, 1H, H-5), 5.25 (dd, $J_{3,4} = 2.0$ Hz, $J_{2,3} = 6.0$ Hz, 1H, H-3), 4.72 (dd, $J_{2,3} = 6.0$ Hz, $J_{\text{NH},2} = 11.0$ Hz, 1H, H-2), 4.59 (d, $J_{\text{NH},2} = 11.0$ Hz, 1H, NH), 4.28 (m, $J_{5,6} = 2.5$ Hz, $J_{6,6'} = 12.5$ Hz, 1H, H-6), 4.23 (m, $J_{5,6'} = 3.5$ Hz, $J_{6,6'} = 12.5$ Hz, 1H, H-6'), 2.23, 2.19, 2.08, 2.05 (s, 12H, CH_3); $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) 171.79, 170.52, 170.22, 169.63 (C=O), 144.08, 129.72, 121.02 (C-arom), 116.67 (CN), 114.87 (C-arom), 68.15, 67.67, 66.95 (C-3, C-4, C-5), 61.50 (C-6), 46.00 (C-2), 21.03, 20.70, 20.67, 20.58 (CH_3); HRMS-ESI ($\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$):

4.4. Nuevas investigaciones

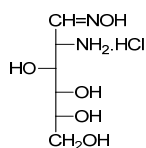
calculado 421.1566; encontrado 421.1600. Análisis calculado para $C_{20}H_{24}N_2O_8$: C, 57.14; H, 5.75; N, 6.66. Análisis encontrado: C, 56.97; H, 6.06; N, 6.63.

3,4,5,6-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-(*N*-fenilacetamido)-D-gluconitrilo (1118).



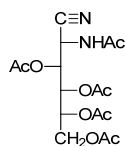
A una suspensión del 3,4,5,6-tetra-*O*-acetil-2-desoxi-2-fenilamino-D-gluconitrilo (**1117**) (0.2 g, 0.5 mmol) en acetato de isopropenilo (5.0 mL) se añadió una cantidad catalítica de ácido *p*-toluensulfónico y la mezcla se calentó a reflujo durante 8 horas. Al enfriar se separó un sólido blanco que se filtró y se secó a vacío sobre gel de sílice (0.18 g, 81%), presentó p. f. 195-196 °C; IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2237 (CN), 1765, 1744, 1673 (C=O), 1280, 1262, 1224 (C-O-C), 1065, 1036 (C-O); Raman $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2243 (CN), 1751, 1671 (C=O); $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (m, 3H, H-arom), 7.33 (d, 2H, H-arom), 5.72 (d, $J_{2,3} = 8.5$ Hz, 1H, H-2), 5.67 (dd, $J_{3,4} = 3.0$ Hz, $J_{2,3} = 8.5$ Hz, 1H, H-4), 5.51 (dd, $J_{3,4} = 3.0$ Hz, $J_{4,5} = 8.5$ Hz, 1H, H-4), 5.09 (ddd, $J_{5,6} = 3.5$ Hz, $J_{5,6'} = 5.5$ Hz, $J_{4,5} = 8.5$ Hz, 1H, H-5), 4.26 (dd, $J_{5,6} = 3.5$ Hz, $J_{6,6'} = 12.5$ Hz, 1H, H-6), 4.04 (dd, $J_{5,6'} = 5.5$ Hz, $J_{6,6'} = 12.5$ Hz, 1H, H-6'), 2.15, 2.05, 1.84 (s, 15H, CH_3); $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) 171.04, 170.53, 169.82, 169.63, 169.23 (C=O), 139.64, 130.20, 129.61, 128.93 (C-arom), 114.40 (CN), 68.90, 68.80, 68.48 (C-3, C-4, C-5), 61.55 (C-6), 49.14 (C-2), 22.54, 20.79, 20.67, 20.57, 20.54 (CH_3); HRMS-ESI ($\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_9$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$): calculado 463.1672; encontrado 463.1709. Análisis calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_9$: C, 57.14; H, 5.62; N, 6.06. Análisis encontrado: C, 57.09; H, 5.76; N, 5.73.

Clorhidrato de 2-amino-2-desoxi-D-glucosamina oxima (1119).²¹

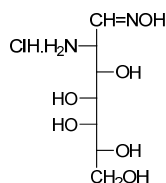


Se sintetizó siguiendo el procedimiento de Restelli y Deulofeu.²¹

Datos espectroscópicos de 1119: $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.38 (s, 1H, NOH), 8.00 (sa, 2H), 5.31 (sa, 1H), 4.68 (sa, 1H), 4.52 (sa, 1H), (OH, NH), 7.35 (d, $J_{2,3} = 5.6$ Hz, 1H, H-1), 3.86 (m, 2H), 3.47 (m, 5H), 3.25 (d, 1H); $^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 144.64 (C=N), 70.78, 70.24, 68.97 (C-3, C-4, C-5), 63.36 (C-6), 52.86 (C-2).

2-Acetamido-3,4,5,6-tetra-O-acetil-2-desoxi-D-gluconitrilo (1120).²¹

Se sintetizó modificando el procedimiento de Restelli y Deulofeu.²¹ Una suspensión del clorhidrato de la oxima de la D-glucosamina (1.0 g, 4.2 mmol) en piridina (6.0 mL) se trató con anhídrido acético (6.0 mL). La mezcla se dejó en agitación durante 24 hrs a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, se vertió sobre agua-hielo y se extrajo con diclorometano (2x50 mL) y la fase orgánica se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1M (2x50 mL), disolución saturada de bicarbonato sódico (2x50 mL) y agua destilada y se secó con MgSO₄ anhidro. Se eliminó el disolvente a vacío hasta sequedad y el residuo resultante se cristalizó de etanol. Tras varias hrs en el frigorífico se filtró, lavó con etanol frío y se secó a vacío sobre gel de sílice (Rto. 0.77 g, 43%). P. f. 126-129 °C (Publicado²¹ p. f. 126 °C); $[\alpha]_D +18.0^\circ$; $[\alpha]_{578} +18.2^\circ$; $[\alpha]_{546} +21.4^\circ$; $[\alpha]_{436} +40.2^\circ$ (c 0.5, cloroformo) [Publicado²¹ $[\alpha]_D^{20} +20.5^\circ$ (c 4.7, cloroformo)]; IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3237 (NH), 2243 (CN), 1753, 1730, 1675, 1645 (C=O), 1541 (NH), 1252, 1211 (C-O-C), 1079, 1065, 1051 (C-O); Raman $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2243 (CN), 1753, 1728, 1643 (C=O); ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.69 (d, $J_{NH,2} = 9.8$ Hz, 1H, NH), 5.45 (dd, $J_{2,3} = 6.8$ Hz, $J_{NH,2} = 9.6$ Hz, 1H, H-2), 5.36 (dd, $J_{3,4} = 1.8$ Hz, $J_{4,5} = 9.2$ Hz, 1H, H-4), 5.19 (dt, $J_{5,6} = 4.0$ Hz, $J_{5,6'} = 6.4$ Hz, $J_{4,5} = 9.2$ Hz, 1H, H-5), 5.10 (dd, $J_{3,4} = 1.6$ Hz, $J_{2,3} = 6.8$ Hz, 1H, H-3), 4.24 (m, 1H, H-6), 4.23 (m, 1H, H-6'), 2.23, 2.15, 2.08, 2.07, 2.05 (s, 15H, CH₃); ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) 172.31, 170.37, 169.54, 169.39, 169.20 (C=O), 115.77 (CN), 67.51, 67.30, 67.00 (C-3, C-4, C-5), 61.42 (C-6), 39.22 (C-2), 22.92, 21.03, 20.68, 20.61, 20.37 (CH₃); HRMS-ESI (C₁₆H₂₂N₂O₉ [M+H]⁺): calculado 387.1359; encontrado 387.1406.

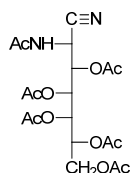
Clorhidrato de 2-amino-2-desoxi-D-glicero-L-gluco-heptopiranososa oxima (1121).

El clorhidrato de la oxima de la 2-amino-2-desoxi-D-glicero-L-gluco-heptopiranososa se obtuvo de forma similar a la descrita para la obtención del clorhidrato de la oxima de la D-glucosamina siguiendo el procedimiento de Restelli y Deulofeu,²¹ por tratamiento del clorhidrato de la 2-amino-2-desoxi-D-glicero-L-gluco-heptopiranososa con hidroxilamina. El producto sólo se caracterizó a través de sus espectros de RMN, que son casi coincidentes con los de la oxima de la D-glucosamina.

4.4. Nuevas investigaciones

Datos espectroscópicos de 1121: ^1H -RMN (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.44 (s, 1H, NOH), 8.16 (sa, 2H), 5.27 (sa, 1H), 4.56 (sa, 1H), 4.35 (sa, 1H), 3.72 (m, 1H) (OH, NH), 7.40 (d, $J_{2,3} = 5.2$ Hz, 1H, H-1), 3.92 (m, 2H), 3.50 (m, 6H); ^{13}C -RMN (50 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) 144.55 (C=N), 69.74, 69.28, 69.14, 68.97 (C-3, C-4, C-5, C-6), 63.20 (C-7), 52.98 (C-2).

2-Acetamido-3,4,5,6,7-penta-O-acetil-2-desoxi-D-glicero-L-gluco-heptononitrilo (1122).



El clorhidrato de la oxima de la 2-amino-2-desoxi-D-glicero-L-gluco-heptopiranososa (0.150 g, 0.6 mmol) en piridina (1.0 mL) se trató con anhídrido acético (1.1 mL). La mezcla se dejó en agitación durante 24 hrs a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, se vertió sobre agua-hielo y por agitación y rascado se separó un sólido blanco. Se filtró, lavó con agua fría y se secó a vacío sobre gel de sílice (11.6%). Las fase acuosa se extrajo con diclorometano (3x10 mL) y la fase orgánica se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1M (2x10 mL), disolución saturada de bicarbonato sódico (2x10 mL) y agua destilada y se secó con MgSO_4 anhidro. Se eliminó el disolvente a vacío hasta sequedad y el residuo resultante se cristalizó de etanol. Tras varias horas en el frigorífico se filtró, lavó con etanol frío y se secó a vacío sobre gel de sílice (8.1%)(Rto. total 19.7%). P. f. 154-156 °C; $[\alpha]_D +22.8^\circ$; $[\alpha]_{578} +24.0^\circ$; $[\alpha]_{546} +25.5^\circ$; $[\alpha]_{436} +40.6^\circ$ (c 0.5, cloroformo); IR (KBr) $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3278 (NH), 2251 (CN), 1743, 1690, 1674 (C=O), 1274, 1222 (C-O-C), 1077, 1046, (C-O); Raman $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 2245 (CN), 1734, 1679 (C=O); ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 6.67 (d, $J_{\text{NH},2} = 9.5$ Hz, 1H, NH), 5.47 (dd, $J_{2,3} = 6.5$ Hz, $J_{\text{NH},2} = 10.0$ Hz, 1H, H-2), 5.44 (dd, $J_{3,4} = 2.0$ Hz, $J_{4,5} = 10.0$ Hz, 1H, H-4), 5.39 (ddd, $J_{5,6} = 2.0$ Hz, $J_{6,7} = 5.0$ Hz, $J_{6,7'} = 7.5$ Hz, 1H, H-6), 5.26 (dd, $J_{5,6} = 1.5$ Hz, $J_{4,5} = 10.0$ Hz, 1H, H-5), 4.91 (dd, $J_{3,4} = 1.5$ Hz, $J_{2,3} = 6.5$ Hz, 1H, H-3), 4.26 (dd, $J_{6,7} = 5.0$ Hz, $J_{7,7'} = 12.0$ Hz, 1H, H-7), 3.85 (dd, $J_{6,7'} = 7.5$ Hz, $J_{7,7'} = 11.5$ Hz, 1H, H-7'), 2.23, 2.17, 2.10, 2.09, 2.07, 2.02 (s, 18H, CH_3); ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) 173.01, 170.31, 170.06, 169.61, 169.49, 169.07 (C=O), 115.75 (CN), 67.50, 67.09, 66.71, 66.50 (C-3, C-4, C-5, C-6), 61.90 (C-7), 38.97 (C-2), 22.95, 21.13, 20.62, 20.57, 20.45 (CH_3).

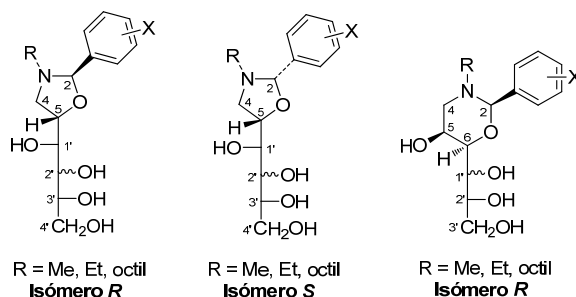
Bibliografía

- ¹ J. A. Galbis, J. I. Fernández, P. Areces, *An. Quim.* **1976**, *72*, 820-822.
- ² M. Ávalos, R. Babiano, P. Cintas, M. B. Hursthouse, J. L. Jiménez, M. E. Light, J. C. Palacios, E. M. S. Pérez *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 657-671.
- ³ M. Ávalos, R. Babiano, P. Cintas, J.L. Jiménez, J. C. Palacios, J. Fuentes, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 495-501.
- ⁴ W.O. Cutler, W. N. Haworth, S. Peat, *J. Chem. Soc.* **1937**, 1979-1983.
- ⁵ M. Bergmann, L. Zervas, *Ber.*, **1931**, *64*, 975-980.
- ⁶ O. Wacker, H. Fritz, *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 2481-2490.
- ⁷ E. M. S. Pérez, *Estudios conformacionales y estereoelectrónicos en iminas derivadas de 2-amino-2-desoxialdosas*, Tesis Doctoral, Badajoz, **2006**.
- ⁸ W. T. J. Morgan, *Helv. Chim. Acta*, **1938**, *21*, 469-477
- ⁹ Z. E. Jolles, W. T. J. Morgan, *Biochem. J.*, **1940**, *34*, 1183-1190.
- ¹⁰ a) J. C. Irvine, A. Hynd; *J. Chem. Soc. Trans.*, **1913**, *103*, 41-56; b) J. C. Irvine, J. C. Earl, *J. Chem. Soc.*, **1922**, *121*, 2370-2381; c) *ibidem*, 2376.
- ¹¹ A. Neuberger, *Biochem. J.*, **1938**, *32*, 1435-1451.
- ¹² M. Gomez, J. A. Galbis, P. Areces, M. Bueno, *An. Quim.* **1981**, *77*, 278-281
- ¹³ F. Micheel, F. P. van de Kamp y H. Wulff, *Chem. Ber.* **1955**, *88*, 2011-2019.
- ¹⁴ J. A. Galbis, P. Areces, A. M. Pizarro, *Carbohydr. Res.* **1983**, *118*, 280-285.
- ¹⁵ R. Marbet, A. Winterstein, *Helv. Chim. Acta.*, **1951**, *34*, 2311.
- ¹⁶ F. E. Carruth, *J. Am. Chem. Soc.* **1918**, *40*, 647-663.
- ¹⁷ a) Y. B. Tsaplev *High Energy Chem.* **2005**, *39*, 100-105; b) R. F. Vasilèv, Y. B. Tsaplev *Russ. Chem. Rev.* **2006**, *75*, 989-1002.
- ¹⁸ J. A. Galbis, J. C. Palacios, J. L. Jiménez, M. Ávalos, J. M. Fernández-Bolaños, *Carbohydr. Res.* **1984**, *129*, 131-141.
- ¹⁹ M. Gómez, J. A. Galbis, J. I. Remón, J. L. Jiménez, *An. Quim.* **1978**, *74*, 651-653.
- ²⁰ R. Babiano, J. A. Galbis, *An. Quim.* **1986**, *82C*, 92-95.
- ²¹ E. Restelli de Labriola, V. Deulofeu, *J. Org. Chem.* **1940**, *62*, 1611-1613.

5. Conclusiones

(Conclusions)

1ª) La condensación de la *N*-etil-D-glucamina (4), de la *N*-octil-D-glucamina (5) y de la *N*-metil-D-galactamina (6) con benzaldehídos diversamente sustituidos conduce a la formación de polihidroxiálquilheterociclos derivados de la 1,3-oxazolidina y/o de la oxazina, en general con altos rendimientos.



2ª) Estas reacciones suelen transcurrir con elevada estereoselectividad. Los benzaldehídos sustituidos en las posiciones *meta* o *para* en general conducen en exclusividad o mayoritariamente a la oxazolidina *R* o *trans*; con la excepción del grupo 4-nitro que solamente produce la oxazolidina *S* o *cis*. Cuando existen sustituyentes en posiciones *orto* se obtiene una mezcla bruta de las oxazolidinas *R* y *S* en proporciones similares.

3ª) La configuración absoluta del nuevo centro quiral heterocíclico (C-2) en derivados de *N*-alquil-D-glucaminas puede establecerse a partir de la diferencia de desplazamientos químicos que presentan los protones diastereotópicos situados sobre C-4 ($\Delta\delta_{H-4}$):

si $\Delta\delta_{H-4} > 1$ la configuración en C-2 es *R*

si $\Delta\delta_{H-4} < 0.5$ la configuración en C-2 es *S*

Sin embargo, esta regla no es de aplicación para los derivados de la *N*-metil-D-galactamina, ya que en todos los casos los valores de $\Delta\delta_{H-4}$ son similares.

4ª) La configuración absoluta del nuevo centro quiral heterocíclico (C-2) en derivados de *N*-alquil-D-glucaminas puede establecerse también a partir de su actividad óptica, pudiéndose formular la siguiente regla:

si $[\alpha]_D$ es positivo la configuración en C-2 es *R*

si $[\alpha]_D$ es negativo la configuración en C-2 es *S*

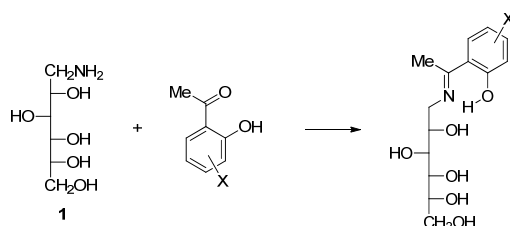
5ª) En disolución se establece un equilibrio entre las oxazolidinas y las oxazinas. En los derivados de la *N*-etil-D-glucamina (4) y de la *N*-octil-D-glucamina (5) el producto más abundante y, por tanto, el termodinámicamente más estable es la oxazolidina *R*; en cambio, en los derivados de la *N*-metil-D-galactamina (6) lo es la oxazina *R*.

5. Conclusiones

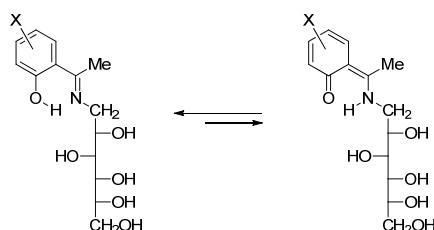
6^a) Los cálculos teóricos para los derivados de las D-glucaminas **4** y **5** indican como orden de estabilidad termodinámica: oxazolidina *S* > oxazolidina *R* > oxazina *R* > oxazina *S*; es decir, las oxazolidinas son más estables que las oxazinas. Sin embargo, experimentalmente el orden entre las oxazolidinas está invertido, siendo la de estereoquímica *R* la más estable. Es posible que los enlaces de hidrógeno intramoleculares encontrados en las estructuras calculadas se alteren o desaparezcan en disolución, invirtiendo las estabildades relativas.

7^a) Para los derivados heterocíclicos de la *N*-metil-D-galactamina las diferencias de energías entre la oxazina *R* y los isómeros *S* y *R* de la oxazolidina son pequeñas, lo que explica que en el equilibrio se observen cantidades significativas de las tres especies. Además, los cálculos teóricos indican que en DMSO la oxazina *R* es la estructura más estable, en total acuerdo con los resultados experimentales.

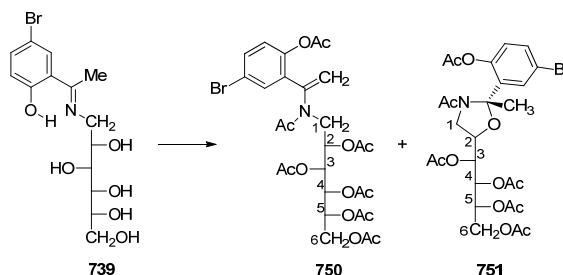
8^a) La condensación de la D-glucamina (**1**) con 2-hidroxiacetofenonas diversamente sustituidas en medios hidroalcohólicos conduce a las correspondientes bases de Schiff con rendimientos de moderados a muy buenos.



9^a) En disolución se establece un equilibrio entre la formas imínica y enamínica, predominando la primera en todos los casos, excepto para el 5-nitroderivado que muestra una estructura enamínica.



10^a) La acetilación de las bases de Schiff descritas en la conclusión 8^a conduce a una mezcla de dos compuestos: uno con estructura enamínica y otro con estructura oxazolidínica. Por ejemplo, en el caso del bromoderivado **739** se obtienen **750** y **751**.



11^a) La estructura y estereoquímica absoluta de los compuestos anteriormente mencionados se determinó de forma inequívoca a través de la difracción de rayos X de monocristal. La oxazolidina **751** muestra una estereoquímica *S* en C-2, lo que está de acuerdo con presentar un $\Delta\delta_{H-4} = 0.13$ ppm (ver conclusión 3^a). Ambas estructuras se encuentran en la celda unidad del cristal al mismo tiempo y la estereoquímica del enlace de amida en ambas es *E*.

12^a) En total acuerdo con los datos experimentales, los cálculos teóricos muestran que en disolución la estructura de imina es más estable que la de enamina; aunque la diferencia de energía decrece al aumentar el carácter atractor de electrones del sustituyente del anillo aromático, hasta el punto de que con el grupo nitro se vuelve más estable la forma enamínica.

13^a) Las bases de Schiff anteriores presentan un fuerte puente de hidrógeno intramolecular cuya fortaleza se ha calculado en unas $10 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$.

14^a) Con objeto de ampliar el estudio de los equilibrios de mutarrotación de iminas derivadas de 2-amino-2-desoxialdosas, se han sintetizado diversas bases de Schiff, algunas de ellas descritas con anterioridad, procedentes de la D-glucosamina (**7**), la D-galactosamina (**8**) y la 2-amino-2-desoxi-D-glicero-L-gluco-heptopiranososa (**22**) con diversos aldehídos aromáticos. Todas ellas cristalizan como el anómero β , salvo en el caso ya descrito del derivado de **7** y el 2,4,6-trimetilbenzaldehído, que a veces cristaliza como el anómero α , o cuando el aldehído aromático porta un hidroxilo en *orto* que también suelen cristalizar como el anómero α .

15^a) Se ha llevado a cabo un cuidadoso y extenso estudio estructural de las bases de Schiff sintetizadas, así como de su mutarrotación en disolución; en la que pueden participar equilibrios entre anómeros, variaciones en el tamaño del anillo del azúcar y tautomerías entre las formas imina-enamina. Así, en los equilibrios de mutarrotación en DMSO de las bases de Schiff con estructura de imina procedentes de la D-glucosamina (**7**) y 2-amino-2-desoxi-D-glicero-L-gluco-heptopiranososa (**22**) sólo se detecta la participación de los anómeros piranósicos α y β , siendo este último el que predomina ampliamente en el equilibrio.

16^a) Si las bases de Schiff derivadas de aldehídos que portan un hidroxilo en *orto* adoptan una estructura de imina, en disolución nuevamente predomina el anómero β ; pero si su estructura es enamínica entonces es el anómero α el más abundante.

5. Conclusiones

17^a) En los equilibrios de mutarrotación en DMSO de las bases de Schiff procedentes de la D-galactosamina (**8**) se establece un equilibrio más complejo, detectándose la presencia de los dos anómeros piranósicos y los dos anómeros furanósicos. Las especies más abundantes son de nuevo los anómeros β , siguiendo la abundancia relativa el orden: β piranósico > β furanósico > α piranósico > α furanósico.

18^a) Los resultados experimentales extraídos del estudio de los equilibrios mutarrotacionales demuestran que las iminas de 2-amino-2-desoxialdopiranosas y de 2-amino-2-desoxi-aldofuranosas presentan un nítido efecto antianomérico, siendo su magnitud del mismo orden que la del efecto anomérico mostrado por las aminoaldosas de partida.

19^a) El estudio teórico de la estabilidad de las especies implicadas en los equilibrios tautoméricos de los derivados de la D-glucosamina muestra que siempre los derivados piranósicos son más estables que los furanósicos en al menos $7 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, lo que explica que no se detecten especies furanósicas.

20^a) En el correspondiente estudio teórico de los derivados de la D-galactosamina se ha encontrado que el orden de estabilidad sigue el orden: α -piranósico > β -piranósico > β -furanósico > α -furanósico; sin embargo, las diferencias de estabilidad entre los tres primeros son muy pequeñas para ser significativas y caen dentro del orden de imprecisión del método de cálculo.

21^a) Según los cálculos teóricos, la mayor estabilidad relativa de las formas furanósicas derivadas de la D-galactosamina con respecto a las derivadas de la D-glucosamina, cuando se las compara con sus respectivas formas piranósicas, se debe al establecimiento de puentes de hidrógeno intramoleculares entre el hidroxilo en C-5 y el nitrógeno imínico en una conformación 1T_2 del anillo furanósico.

22^a) Inicialmente se propone 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 hidroxilo anomérico en el anómero axial es la responsable del comportamiento de las iminas y enaminas derivadas de 2-amino-2-desoxialdosas en el equilibrio anomérico.

23^a) Para tratar de confirmar la validez del modelo, hemos realizado un extenso estudio a través de cálculos teóricos para tratar de encontrar una explicación al efecto antianomérico detectado experimentalmente y comprobar la validez del modelo propuesto. El análisis conformacional teórico indica que en los derivados imínicos de 2-amino-2-desoxialdopiranosas el sistema imínico plano se dispone aproximadamente perpendicular al plano medio del anillo piranósico, en total concordancia con los resultados experimentales alcanzados a través de medidas del efecto nuclear Overhauser (NOE) y la determinación de estructuras a través de la difracción de rayos X. Esta disposición conformacional es la condición necesaria de la que

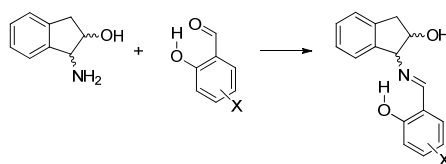
parte la hipótesis de la repulsión entre pares de electrones libres a que se refieren las dos conclusiones anteriores.

24^a) Hemos realizado cálculos, utilizando cuatro aproximaciones metodológicas distintas, para racionalizar y cuantificar los resultados encontrados sobre las estructuras y los equilibrios tautoméricos y estudiar el papel del disolvente en la mutarrotación. Los cálculos en fase gaseosa, en ausencia de disolvente, indican que el anómero α -piranósico suele ser más estable que el anómero β ; sin embargo, la simulación del disolvente por métodos continuos (método SMD) suele reducir la diferencia de estabilidad entre ambos anómeros piranósicos, casi igualándola e incluso invirtiéndola.

25^a) Los cálculos sobre los equilibrios anoméricos que consideran la interacción del disolvente mediante técnicas de microsolvatación incorporando sólo una molécula discreta de agua se han mostrado insuficientes para reproducir los datos experimentales, ya que aumenta la diferencia de estabilidad entre ambos anómeros a favor del anómero α ; aunque la aplicación del método SMD a las iminas monohidratadas reduce la diferencia de estabilidad entre los anómeros.

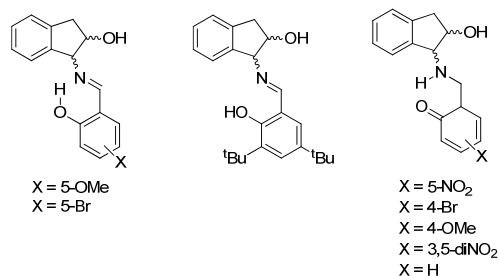
Sin embargo, los cálculos realizados con la incorporación de cinco o seis moléculas discretas de disolvente en fase gaseosa y la aplicación posterior del método SMD muestran que el anómero β es el más estable, en concordancia con los datos experimentales.

26^a) La condensación de los aminopoliolios quirales (*1R,2S*)-1-amino-2-indanol (**33**), (*1S,2R*)-1-amino-2-indanol (**969**) y (*1R,2R*)-1-amino-2-indanol (**967**) con diversos salicilaldehídos sustituidos conduce a las correspondientes bases de Schiff.

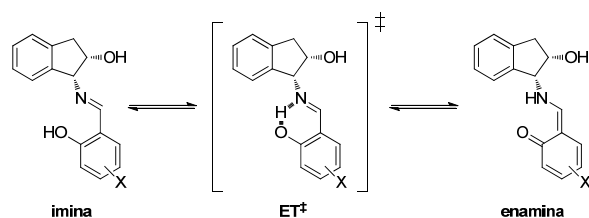


27^a) El estudio estructural de estas bases de Schiff a través de la difracción de rayos X y la espectroscopía FT-IR muestra que la estructura que adoptan en estado sólido depende de los sustituyentes del anillo aromático: con dadores de electrones en la posición 5 la estructura es imínica mientras que atractores en la posición 5 o dadores y atractores en posición 4 favorecen la enamínica.

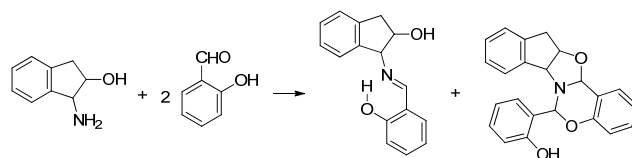
5. Conclusiones



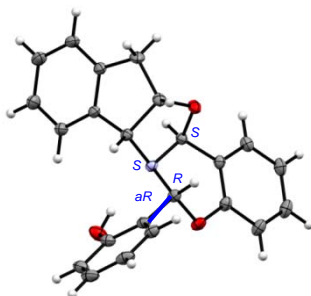
28^a) En disolución se establece un rápido equilibrio entre ambas formas tautoméricas. Los cálculos muestran que en el vacío la forma más estable es la de imina, pero los resultados en DMSO concuerdan con los observados experimentalmente. Las barreras de interconversión entre las dos formas tautoméricas es menor a 6.3 kcal/mol y las energías de activación en la dirección endotérmica de la interconversión, es decir, al pasar de enamina a imina, son generalmente negativas.



29^a) La reacción del *cis*-1-amino-2-indanol con salicilaldehído en etanol conduce a la imina correspondiente y a un aducto, resultante de la unión con dos moléculas de salicilaldehído, en el que se ha generado un anillo de oxazolidina fusionado a otro de oxazina y varios centros quirales.

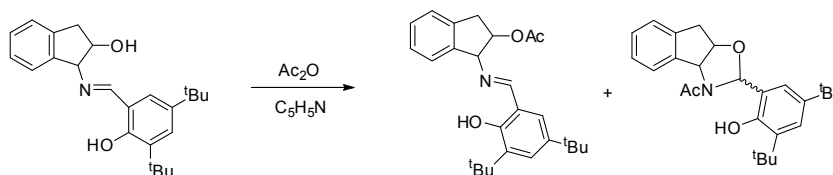


30^a) La estructura del aducto heterocíclico del (1*R*,2*S*)-1-amino-2-indanol (**33**) se determinó por difracción de rayos X, mostrando que la estereoquímica de C-2 del anillo de oxazolidina es *S*, la de C-2 del anillo de oxazina es *R*, la del átomo de nitrógeno quiral es *S* y la del eje atropisomérico, consecuencia de la existencia de un puente de hidrógeno intramolecular, es *aR*. La reacción de formación es altamente estereoselectiva, ya que de los dieciséis diastereoisómeros posibles sólo se ha detectado y aislado uno.

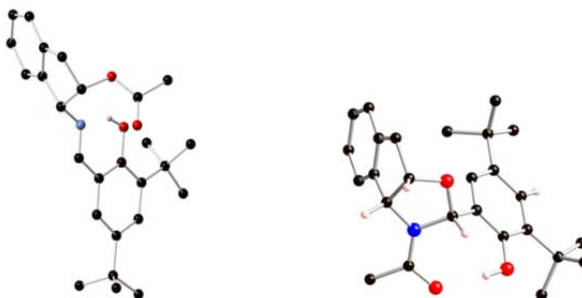


31^a) El cálculo demuestra que la reacción es exotérmica y de todos los diastereoisómeros posibles el más estable, tanto en el vacío como en etanol, es el aislado experimentalmente; coincidiendo plenamente su estructura calculada con la determinada por difracción de rayos X. El resto de los diastereoisómeros son $\sim 15 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ menos estables, lo que explica que se forme exclusivamente un sólo diastereoisómero.

32^a) La acetilación de las iminas derivadas del *cis*-1-amino-2-indanol con el 3,5-di-*tert*-butilsalicilaldehído conduce a una mezcla de la imina acetilada y de la *N*-acetil oxazolidina correspondiente, que se separan por cristalización fraccionada en etanol. La proporción del derivado heterocíclico crece al aumentar la temperatura a la que se realiza la reacción.



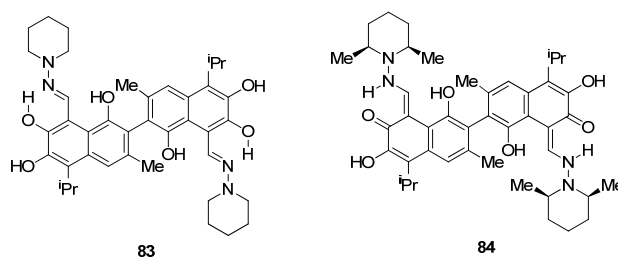
33^a) La estructura de los dos acetilados derivados del (1*R*,2*S*)-1-amino-2-indanol se determinó por difracción de rayos X, demostrándose que la estereoquímica de C-2 del anillo heterocíclico de la *N*-acetil oxazolidina es *R* y la del enlace de amida *Z*, consecuencia del puente de hidrogeno intramolecular de ocho miembros que se establece entre el OH fenólico y el carbonilo del grupo de amida. En ambos productos el hidroxilo fenólico permanece sin acetilar debido al fuerte impedimento estérico generado por la agrupación de imina y el voluminoso grupo *tert*-butilo vecinos.



5. Conclusiones

34^a) Los cálculos teóricos indican una mayor estabilidad de la imina frente a la *N*-acetiloxazolidina, tanto en el vacío como en piridina, y las estructuras calculadas de ambos compuestos coinciden con las de los productos obtenidos experimentalmente.

35^a) Por reacción del gossypol con *N*-aminopiperidina y con *cis*-2,6-dimetil-*N*-aminopiperidina se han obtenido las correspondientes hidrazonas. Las técnicas espectroscópicas habituales (FT-IR, Raman, ^1H y ^{13}C -RMN) demuestran que en estado sólido la primera posee una estructura de hidrazona (*bis*-imínica, **83**), mientras que la segunda adopta una estructura de hidrazina (*bis*-enamínica, **84**). En cambio, en disolución se establece un equilibrio entre ambos tautómeros, predominando en disolventes polares las formas *bis*-imínica **83** y *bis*-enamínica **84**, respectivamente.



36^a) Los cálculos DFT a nivel M06-2X/6-311G(d,p) realizados sobre la estabilidad de ambas especies muestran que para **83** la forma más estable es la *bis*-imínica, mientras que para **84** lo es la *bis*-enamínica, en total acuerdo con los resultados experimentales.

37^a) También se ha realizado un extenso estudio conformacional y hemos podido comprobar, a través de los cálculos realizados, que el motivo de la preferencia por la estructura *bis*-imínica de **83** y la *bis*-enamínica de **84** reside en la distinta disposición conformacional que en cada uno de ellos adopta el anillo heterocíclico con respecto al núcleo naftalénico al que está unido.

38^a) La barrera mínima calculada para la interconversión de las estructuras atropisoméricas enantioméricas es superior a las $50 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, similar a la calculada previamente para el gossypol mismo, lo que explica su estabilidad óptica y la de sus derivados.

39^a) Se ha estudiado la fortaleza de los puentes de hidrógeno que forman los seis hidroxilos de **83** y **84**. Los cálculos realizados han permitido demostrar que los hidroxilos en C-1 y C-1' de **83** y **84** (y probablemente por extensión, los del gossypol y otros derivados) establecen sendos puentes de hidrógeno intramoleculares con el sistema π del fragmento naftalénico contrario, habiéndose estimado su fortaleza entre 2 y $3.5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$.

40^a) En disolución se establece un equilibrio entre las formas *bis*-imínica y *bis*-enamínica de **83** y **84**, las barreras calculadas para la interconversión son muy bajas, próximas a 0, e incluso en

algunos casos negativas en la dirección endotérmica de la reacción; es decir, en las transformaciones enamina \rightarrow imina.

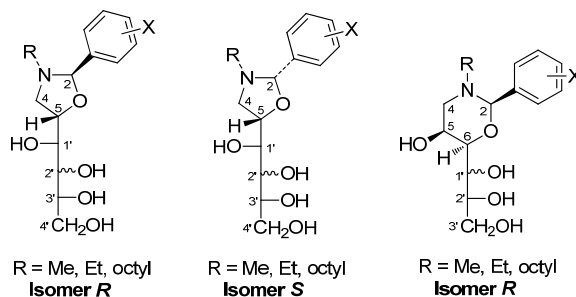
41^a) La comparación de los valores del índice HOMA de aromaticidad calculados para las especies implicadas en los equilibrios imina \rightleftharpoons enamina revela que la deslocalización en el pseudoheterociclo del estado de transición aumenta hasta ser mayor que la del anillo bencénico del núcleo naftalénico. El puente de hidrógeno intramolecular es el responsable directo de esta deslocalización, ya que cuando no existe dicho puente la deslocalización prácticamente se anula.

42^a) Se ha realizado un extenso estudio estructural de derivados acilados de 2-amino-, 2-alquilamino- y 2-arilamino-2-desoxialdonitrilos, descritos la mayor parte de ellos, determinando sus auténticas estructuras y corrigiéndose algunas de ellas descritas erróneamente con anterioridad.

43^a) En condiciones normales los *N*-alquilaminonitrilos se acilan en el nitrógeno y no lo hacen los *N*-arilaminonitrilos. Estos pueden ser acilados utilizando condiciones más drásticas, calentándolos en acetato de isopropenilo bajo catálisis ácida con ácido *p*-toluensulfónico.

44^a) La estereoquímica absoluta en C-2 se ha determinado en varios casos de forma inequívoca por difracción de rayos X de monocristal, confirmándose la estereoquímica que se les asignó en la literatura a través del signo del poder rotatorio.

1st) Condensations of *N*-ethyl-D-glucamine (4), *N*-octyl-D-glucamine (5) and *N*-methyl-D-galactamine (6) with diversely substituted benzaldehydes afford, generally in high yields, polyhydroxyalkyl heterocyclic derivatives of 1,3-oxazolidine and/or oxazine.



2nd) The above reactions usually proceed with high stereoselectivity. Benzaldehydes substituted in *meta* or *para* positions lead exclusively or mainly to *R*- or *trans*-configured oxazolidines; with the sole exception of the 4-nitro derivative yielding an oxazolidine with *S* or *cis* configuration. Substitutions in *ortho* positions lead to lower stereoselection yielding crude mixtures of *R*- and *S*-configured oxazolidinones in similar proportions.

3rd) The absolute configuration of the new chiral center (C-2) at the heterocyclic moiety in *N*-alkyl-D-glucamine derivatives could be determined through the chemical shift differences shown by the diastereotopic protons at C-4 ($\Delta\delta_{H-4}$):

If $\Delta\delta_{H-4} > 1$, the configuration at C-2 is *R*

If $\Delta\delta_{H-4} < 0.5$, the configuration at C-2 is *S*

However, this rule of thumb does not apply to *N*-methyl-D-galactamine derivatives, since their $\Delta\delta_{H-4}$ values were similar in all cases.

4th) The absolute configuration of the new chiral center (C-2) at the heterocyclic moiety in *N*-alkyl-D-glucamine derivatives could also be inferred from optical activity measurements as follows:

If $[\alpha]_D$ is positive, the configuration at C-2 is *R*

If $[\alpha]_D$ is negative, the configuration at C-2 is *S*

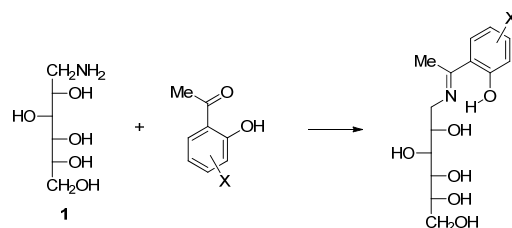
5th) Oxazolidines and oxazines equilibrate in solution. For *N*-ethyl-D-glucamine (4) and *N*-octyl-D-glucamine (5) derivatives, the most abundant and thermodynamically stable product is their *R*-configured oxazolidine; whereas the *R*-oxazine becomes the prevalent isomer for *N*-methyl-D-galactamine (6) derivatives.

5. Conclusions

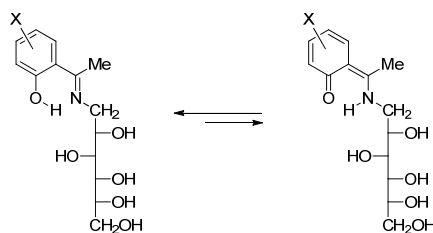
6th) Theoretical calculations of D-glucamine derivatives from **4** and **5** show an order of thermodynamic stability as follows: S-oxazolidine > R-oxazolidine > R-oxazine > S-oxazine; that is, oxazolidines are more stable than oxazines. However, an opposite trend is observed experimentally as the R-stereochemistry is favored. The intramolecular hydrogen bonds detected in the calculated structures should change or completely disappear in solution, thereby reversing the relative stabilities.

7th) For N-methyl-D-galactamine derivatives, the energy differences between R-oxazine and S- or R-oxazolidine isomers are small. This accounts for the presence of significant amounts of the three species in solution. Moreover, theoretical calculations show that, in DMSO solution, the R-configured oxazine is the more stable structure, which agrees with the experimental results.

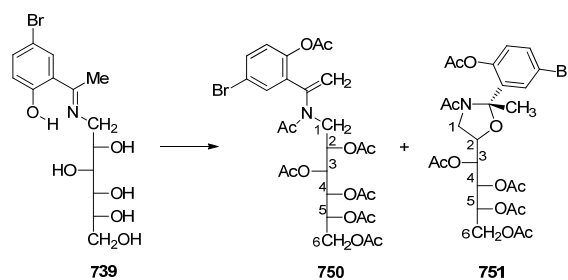
8th) Condensations of D-glucamine (**1**) with diversely substituted 2-hydroxyacetophenones in hydroalcoholic media produce Schiff base derivatives in moderate to very good yields.



9th) For these substances, an equilibrium between imine and enamine forms is observed in solution. The iminic form prevails in all cases, with the exception of the 5-nitroderivative that exhibits an enaminic structure.



10th) Acetylation of these Schiff bases leads to a mixture of two compounds: one shows an enaminic structure and the other is an oxazolidinic derivative, as exemplified below for the bromoderivative **739** yielding compounds **750** and **751**.



11th) The structure and absolute stereochemistry of the above mentioned compounds have been determined unambiguously by X-ray diffraction analysis. The oxazolidine **751** possesses S-configuration at C-2, which agrees with an interval of $\Delta\delta_{\text{H-4}} = 0.13$ ppm (see 3rd conclusion). Both structures are present simultaneously in the unit cell with the amide bond showing *E* configuration.

12th) In full agreement with experimental data, theoretical calculations show that imine structures are more stable than their enamine counterparts in solution; although the energy difference decreases on increasing the electron-withdrawing character of substituent at the aromatic ring, and thus a nitro group stabilizes the enamine form.

13th) The above Schiff bases exhibit a strong intramolecular hydrogen bond whose strength has been estimated to be ca. $10 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$.

14th) To extend further the study of mutarotational equilibria in imines derived from 2-amino-2-deoxyaldoses, additional Schiff bases, some described previously, derived from D-glucosamine (**7**), D-galactosamine (**8**) and 2-amino-2-deoxy-D-*glycero*-L-*gluco*-heptopyranose (**22**) and different aromatic aldehydes have been synthesized. All crystallized as their β anomers, though the Schiff base derived from **7** and 2,4,6-trimethylbenzaldehyde sometimes crystallized as the α anomer. Likewise, aromatic aldehydes bearing a hydroxyl group at the *ortho* position also tend to crystallize as α anomers.

15th) A careful and extensive structural study of such Schiff bases and their mutarotation in solution has been carried out; which includes the participation of anomers in equilibrium along with variations in sugar size, and tautomerism between imine and enamine forms. For the mutarotational equilibrium in DMSO solution involving iminic structures derived from D-glucosamine (**7**) and 2-amino-2-deoxy-D-*glycero*-L-*gluco*-heptopyranose (**22**), only α and β anomers with pyranose structures have been detected, the latter being widely prevalent in the equilibrium.

16th) Schiff bases derived from aldehydes bearing a hydroxyl group at the *ortho* position adopt an imine structure and the β anomer prevails in solution. In stark contrast, for enamine structures the α anomer is the most abundant isomer.

5. Conclusions

17th) The mutarotational equilibrium of Schiff bases from D-galactosamine (**8**) in DMSO is more complex, and the two pyranoid anomers together with the two anomers of the furanoid ring have been detected. The most abundant species are β anomers again, the relative abundance following the order: β -pyranoid > β -furanoid > α -pyranoid > α -furanoid.

18th) The experimental data extracted from mutarotational equilibria demonstrate that imines derived from 2-amino-2-deoxyaldopyranoses and 2-amino-2-deoxyaldofuranoses show an antianomeric effect. Its magnitude is the same order as the anomeric effect shown by the starting aminoaldoses.

19th) The theoretical study on the stability of the species involved in tautomeric equilibria of D-glucosamine derivatives indicate that pyranose forms are always more stable than their furanoid counterparts by at least $7 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, thus justifying the absence of furanose structures.

20th) The theoretical study of D-galactosamine derivatives shows that their stability follows the order: α -pyranoid > β -pyranoid > β -furanoid > α -furanoid. However, the differences in stability among the first three structures are too small to be significant and lie in the accuracy range of the method employed.

21st) According to theoretical calculations, the higher relative stability of furanoses derived from D-galactosamine than that of their respective pyranoid forms, and with respect to those derived from D-glucosamine, is due to an intramolecular hydrogen bond between the hydroxyl at C-5 and the iminic nitrogen in a 1T_2 conformation of the furanoid ring.

22nd) A model based on the repulsion between the lone pair of the iminic nitrogen and the lone pairs of the anomeric hydroxyl in the axial anomer, has been initially proposed to account for the behavior of imines and enamines derived from 2-amino-2-deoxyaldoses in the anomeric equilibrium.

23rd) To confirm the validity of this model, an extensive theoretical study has been performed to find the origin of the antianomeric effect detected experimentally. The conformational analysis indicates that the planar iminic system is approximately perpendicular to the medium plane of the pyranoid ring in imines derived from 2-amino-2-deoxyaldopyranoses. This agrees with the experimental measurements by nuclear Overhauser effects (NOEs) and X-ray diffraction data. This conformational arrangement represents the necessary condition that would justify the repulsion between the lone pairs.

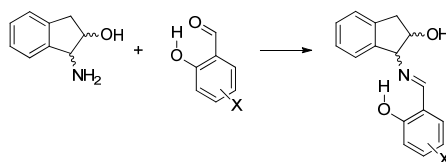
24th) Further calculations using four different approximations have been undertaken to rationalize and quantify the tautomeric equilibrium as well as the role played by the solvent in mutarotation. Calculations in the gas phase indicate that the α -pyranoid anomer is generally more stable than its β counterpart. However, simulation of solvent effects by the SMD method

reduces the energy difference between both pyranoid anomers, which becomes nearly identical, even reversing the order.

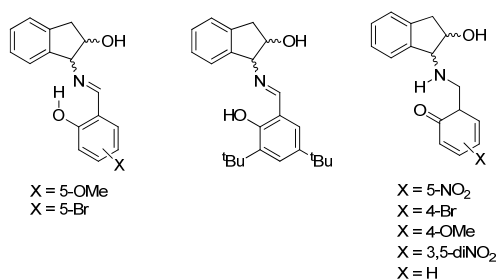
25th) Calculations on anomeric equilibria that consider microsolvation effects, i.e. by incorporating only one discrete water molecule, have proven to be insufficient to reproduce experimental data, as they increase the energy difference between the two anomers in favor of the α anomer. Nevertheless, application of the SMD method to monohydrated imines reduces the difference in stability between these species.

Calculations employing five or six discrete solvent molecules and the subsequent application of the SMD method show that the β anomer is the most stable isomer, in agreement with the experimental results.

26th) Condensations of the chiral aminopolyols (*1R,2S*)-1-amino-2-indanol (**33**), (*1S,2R*)-1-amino-2-indanol (**969**) and (*1R,2R*)-1-amino-2-indanol (**967**) with various substituted salicylaldehydes give rise to the corresponding Schiff bases.

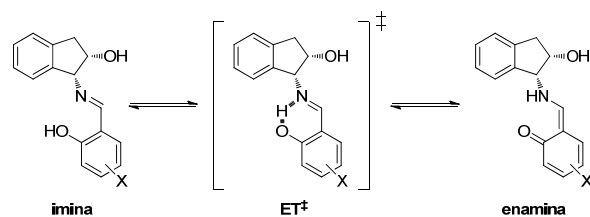


27th) A structural study of these Schiff bases by means of X-ray diffraction and FT-IR spectroscopy shows that the structure adopted in the solid state depends on the substituents of the aromatic ring: electron-donating groups at C-5 favor the imine tautomer, while electron-withdrawing groups at C-5 or the presence of donor or acceptor groups at C-4 favor the enamine structure.

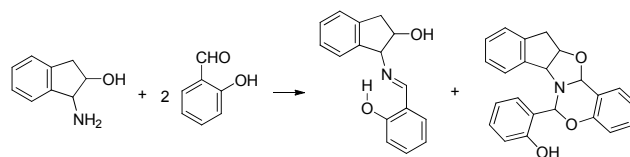


28th) A fast equilibrium between the two tautomeric forms in solution has been observed. Calculations show that the imine form is the most stable species in the gas phase, although data obtained in DMSO are consistent with those observed experimentally. The interconversion barrier between the tautomeric forms is less than 6.3 kcal/mol and the activation energies in the endothermic pathway of the interconversion, i.e. from enamine to imine, are generally negative.

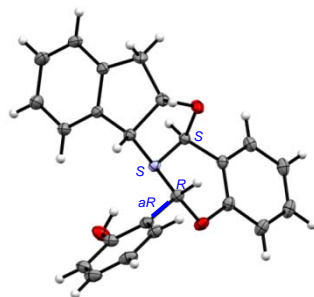
5. Conclusions



29th) The reaction of *cis*-1-amino-2-indanol with salicylaldehyde in ethanol yields the corresponding imine plus an adduct, resulting from the association of two molecules of salicylaldehyde, featuring the fusion of oxazolidine and oxazine rings and the creation of several chiral centers.

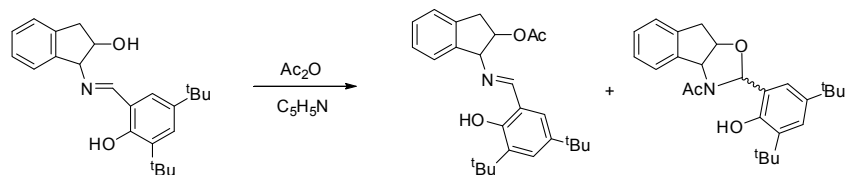


30th) The structure of the heterocyclic adduct derived from (1*R*,2*S*)-1-amino-2-indanol (**33**) has been determined by X-ray diffractometry. The configuration at C-2 of the oxazolidine ring is *S*, that of C-2 of the oxazine ring is *R*, the chiral nitrogen atom shows *S*-configuration and the atropisomeric axis, due to the existence of intramolecular hydrogen bonding, is *aR*. The reaction is highly stereoselective because, assuming up to sixteen stereoisomers are possible, only one could be detected and isolated.

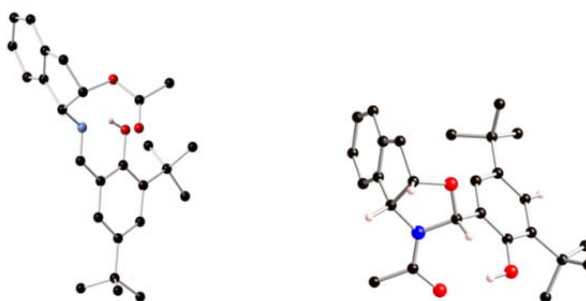


31st) A theoretical study shows that the reaction is exothermic and the structure isolated is the most stable stereoisomer, both in the gas phase and in ethanol. Moreover, the calculated structure agrees with that determined by X-ray diffraction analysis. The remaining diastereomers are less stable, by ca. 15 kcal·mol⁻¹, thus accounting for the isolation of a single diastereoisomer.

32nd) The acetylation of the imine derived from *cis*-1-amino-2-indanol with 3,5-di-*tert*-butylsalicylaldehyde leads to a mixture of the acetylated imine and the corresponding *N*-acetyl oxazolidine derivative, which could be separated by fractional crystallization in ethanol. The amount of the heterocyclic derivative increases as the reaction temperature increases.

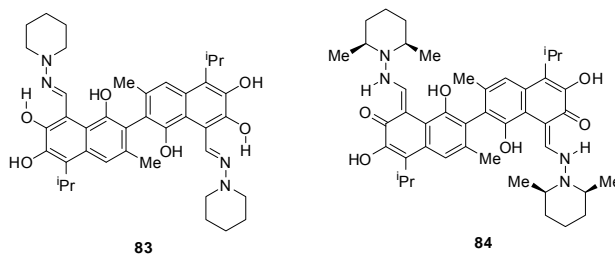


33rd) The structure of these acetylated compounds derived from (1*R*,2*S*)-1-amino-2-indanol have been determined by X-ray diffraction, which shows that the configuration at C-2 of the *N*-acetyl oxazolidine moiety is *R* while the amide bond exhibits a *Z* disposition resulting from an eight-membered intramolecular hydrogen bonding between the phenolic OH group and the carbonyl function of the amide. In both products the phenolic hydroxyl group does not undergo acetylation. The latter can be attributed to the strong steric hindrance caused by the proximity of the imine function to bulky *tert*-butyl groups.



34th) Theoretical calculations show a greater stability of the imine relative to the *N*-acetyl oxazolidine derivative, both in the gas phase and pyridine. The calculated structures agree with those of products obtained experimentally.

35th) The reaction of gossypol with *N*-aminopiperidine and *cis*-2,6-dimethyl-*N*-aminopiperidine produces the corresponding hydrazones. Spectroscopic analyses by conventional techniques (FT-IR, Raman, ¹H and ¹³C-NMR) show that the first derivative possesses hydrazone structure in the solid state (*bis*-iminic, **83**), while the second adopts a hydrazine structure (*bis*-enaminic, **84**). A dynamic equilibrium between both tautomers takes place in solution, predominating in polar solvents the *bis*-imine **83** and *bis*-enamine **84**, respectively.



5. Conclusions

36th) DFT calculations at the M06-2X/6-311G(d,p) level have been carried out to determine the stability of both species. For **83** the most stable form is the *bis*-imine tautomer, while the *bis*-enamine derivative is the most stable structure for **84**, all agreeing with the experimental results.

37th) Moreover an extensive conformational study has been performed and such calculations show that the preferential formation of the *bis*-imine tautomer for **83** and the *bis*-enamine form in **84** lies in a different conformational disposition adopted by the heterocyclic ring with respect to the adjacent naphthalene nucleus.

38th) The minimum barrier calculated for interconverting the enantiomeric atropisomers is higher than 50 kcal·mol⁻¹, similar to that calculated previously for gossypol itself, which justifies the optical stability of this natural product and its derivatives.

39th) The strength of hydrogen bonding generated by the six hydroxyl groups in compounds **83** and **84** has been evaluated by theoretical methods. Calculations show that the OH groups at C-1 and C-1' of **83** and **84** (and presumably in gossypol and its derivatives) form intramolecular hydrogen bonds with the π system of the other naphthalene moiety. The strength of such bonds lies in the range of 2-3.5 kcal·mol⁻¹.

40th) The *bis*-imine and *bis*-enamine tautomers of **83** and **84** equilibrate in solution. The interconversion barriers are very small, nearly 0, even negative in a few cases, for the endothermic pathway; that is, the enamine \rightarrow imine transformations.

41st) A comparative analysis of the HOMA index of aromaticity calculated for the species involved in the imine \rightleftharpoons enamine equilibrium, shows that delocalization in the pseudoheterocyclic transition state becomes higher than that of benzene ring of the naphthalenic nucleus. The intramolecular hydrogen bond is directly responsible for this effect, as delocalization vanishes in the absence of hydrogen bonding.

42nd) A comprehensive structural study has been performed on the acylated derivatives of 2-amino, 2-alkylamino- and 2-arylamino-2-deoxyaldononitriles. Their actual structures have been determined, correcting some erroneous assignments in previous literature.

43rd) Under normal conditions, *N*-alkylaminonitriles undergo facile acylation on the nitrogen atoms, which does not take place with *N*-arylamino nitrile derivatives. These can instead be acylated using more drastic conditions, by heating them in isopropyl acetate under acid catalysis with *p*-toluenesulfonic acid.

44th) The absolute stereochemistry at C-2 of the above substances could be determined unequivocally by single-crystal X-ray diffraction, which confirms the configuration assigned in the literature by optical rotation.