

Tesis de Posgrado

Estudio sobre síntesis de algunos de los productos de hidrólisis del antibiótico curamicina

Gruñeiro, Elena Manuela

1972

Tesis presentada para obtener el grado de Doctor en Ciencias Químicas de la Universidad de Buenos Aires

Este documento forma parte de la colección de tesis doctorales y de maestría de la Biblioteca Central Dr. Luis Federico Leloir, disponible en digital.bl.fcen.uba.ar. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

This document is part of the doctoral theses collection of the Central Library Dr. Luis Federico Leloir, available in digital.bl.fcen.uba.ar. It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

Cita tipo APA:

Gruñeiro, Elena Manuela. (1972). Estudio sobre síntesis de algunos de los productos de hidrólisis del antibiótico curamicina. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1396_Gruñeiro.pdf

Cita tipo Chicago:

Gruñeiro, Elena Manuela. "Estudio sobre síntesis de algunos de los productos de hidrólisis del antibiótico curamicina". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1972. http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1396_Gruñeiro.pdf



UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

ESTUDIOS SOBRE SINTESIS DE ALGUNOS DE LOS PRODUCTOS
DE HIDROLISIS DEL ANTIBIOTICO CURAMICINA

Elera Manuela Gruñeiro

13967

Tesis presentada para optar al título de
Doctor en Química
(Orientación Química Orgánica)

1972

A Miguel

A mis padres

Mi sincero agradecimiento al Dr
Eduardo G.Gros, quien sugiriera
el tema del presente trabajo y
dirigiera su desarrollo, por su
constante dedicación y contribu-
ción a mi formación científica.

Agradezco también:

A la Universidad de Buenos Aires por la beca para graduados que me otorgara, la cual me permitió llevar a cabo parte del presente trabajo.

Al Sr J.J.Ferrer por la realización de los espectros de resonancia magnética nuclear a 60 MHz.

Al Dr E.Leete (Universidad de Minnesota, EE.UU.) por los espectros de resonancia magnética nuclear a 100 MHz.

A mis compañeros del Departamento de Química Orgánica por su cordialidad y apoyo permanente.

CAPITULO 1

CURAMICINA Y ANTIBIOTICOS RELACIONADOS

a) QUE CONTIENEN ANILLOS AROMATICOS CLORADOS SEMEJANTES

Se han encontrado en la naturaleza, aislados de cultivos de hongos de diversos géneros, un pequeño número de sustancias con características de antibiótico que tienen en común el poseer en las respectivas moléculas, similares anillos aromáticos clorados. Basándose en este hecho se podría suponer la existencia de un grupo de antibióticos derivados de ciertos precursores comunes. Dentro de esta supuesta agrupación se encuentran:

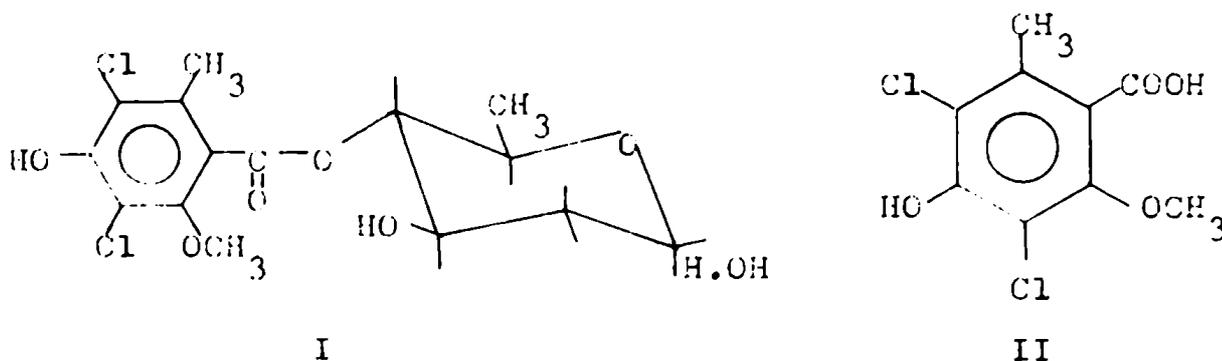
Curamicina^{1,2}: Aislado de una especie de estreptomices, el Streptomices curacoi, proveniente de una muestra de suelo recogida en la provincia de La Pampa, Argentina.

La Curamicina es un producto cristalino de pf 198°, $(\alpha)_D$ -5,3 (c 1, CHCl₃), -5,0 (c 1, piridina), cuyo análisis elemental reveló la siguiente composición aproximada: C₅₃₋₅₅H₈₂₋₈₆Cl₂O₃₂₋₃₆.

La estructura de la Curamicina no ha sido aún determinada, pero ha sido posible identificar a un cierto número de productos de menor peso molecular que forman parte del antibiótico. No resulta arriesgado afirmar que el antibiótico está constituido por esos productos únicamente, pero se desconoce el nú-

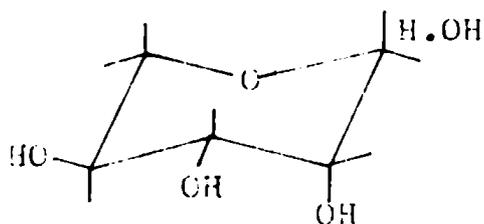
mero de unidades involucradas y la forma en que éstas se hallan unidas entre sí.

La hidrólisis ácida del antibiótico purificado rindió un producto cristalino que fue denominado curacina, $C_{15}H_{18}Cl_2O_7$ que representaba el 26% en peso del antibiótico original. La curacina fue posteriormente identificada como un éster entre un ácido aromático y un monosacárido. Mediante métodos físicos y químicos se logró determinar que la curacina era la 4-O-(dicloro-isoeverninil)-2,6-didesoxi-D-arabino-hexopiranososa (I)(ver Capítulo 2). Este producto, por hidrólisis alcalina dió el

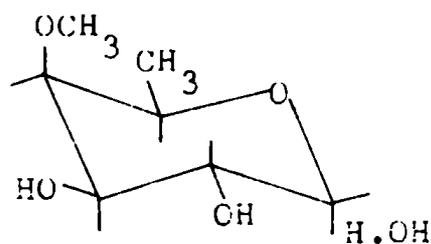


ácido dicloro-isoevernínico (II) que puede catalogarse como el elemento unificador de este pequeño grupo de antibióticos.

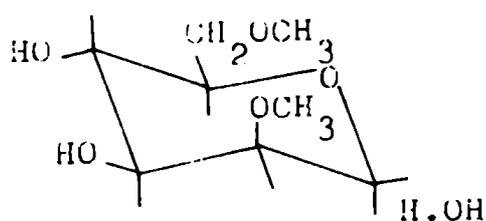
El remanente de la cristalización de I era una mezcla de monosacáridos que analizada por cromatografía mostró estar constituida por: L-lixosa (III), 4-O-metil-D-fucosa (D-curacosa)(IV) y 2,6-di-O-metil-D-manosa (D-curamicosa)(V)(ver Capítulo 2).



III



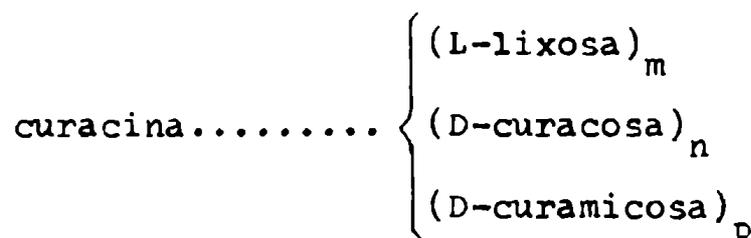
IV



V

Estos derivados de monosacáridos constituyen un hetero-oligosacárido cuyo peso molecular aproximado es 1000.

Por lo tanto, la Curamicina puede ser representada esquemáticamente como sigue:

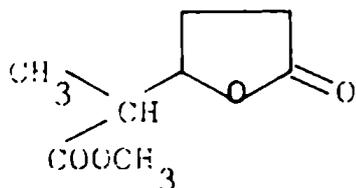


Donde n,m,p representan el número de moléculas de cada monosacárido en el oligosacárido.

Avilamicina³: Producido por cepas de Streptomyces viridichromogenes es un antibiótico cristalino de pf 188-189°, $(\alpha)_D +0,8$ (metanol), $-7,7$ (CHCl_3).

El análisis elemental cuantitativo y el valor de su peso molecular (1324) indicaban que respondía a la siguiente fórmula: $C_{63}H_{94}Cl_2O_{35}$. Como en el caso de la Curamicina no se conoce completamente su estructura.

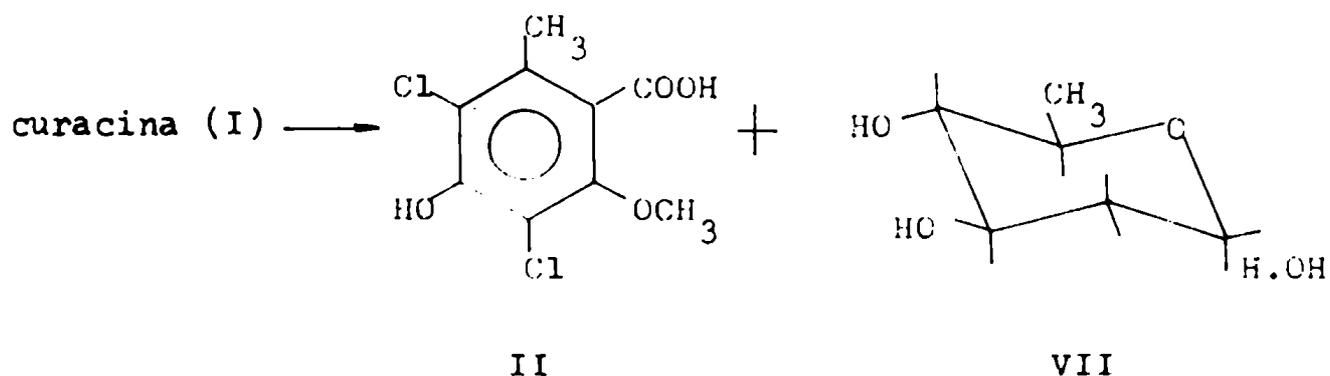
Por degradación solvolítica de la Avilamicina se obtuvieron varios productos. El primero de ellos fue demostrado poseer idéntica estructura que la curacina (I). Del remanente de la cristalización del mismo, previa separación cromatográfica, se aislaron las siguientes sustancias: 2,6-di-O-metil-manosa (aunque la serie a la cual pertenece el azúcar no fue fehacientemente demostrada, por analogía con la Curamicina podría suponerse que pertenece a la serie D o sea que se trata de la D-curamicosa (V)), L-lixosa (III), 4-O-metil-D-fucosa (IV) y 3,5-di-acetoxi- γ -caprolactona (VI). No puede descartarse la posibi-



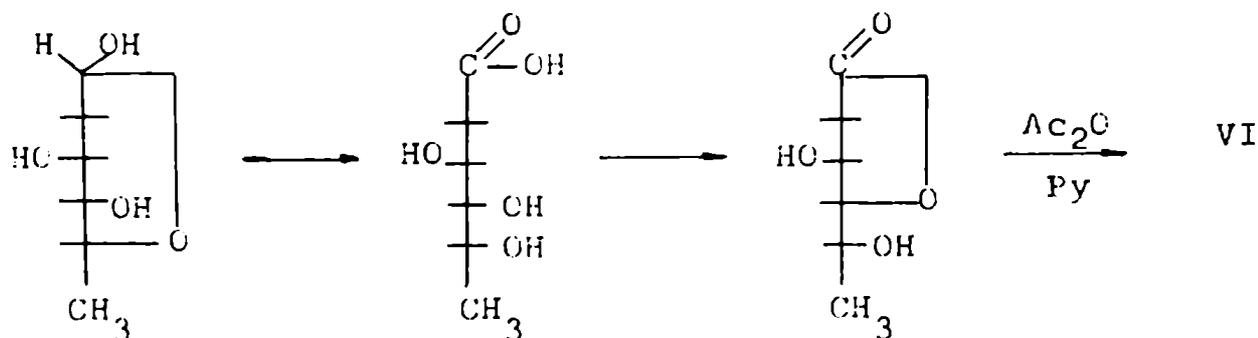
VI

lidad de que este último producto fuera un artefacto del método de aislamiento y separación de los restantes componentes de la mezcla. Teniendo en cuenta que la curacina presente en la Avilamicina es un éster de una 2,6-didesoxi-hexosa, durante

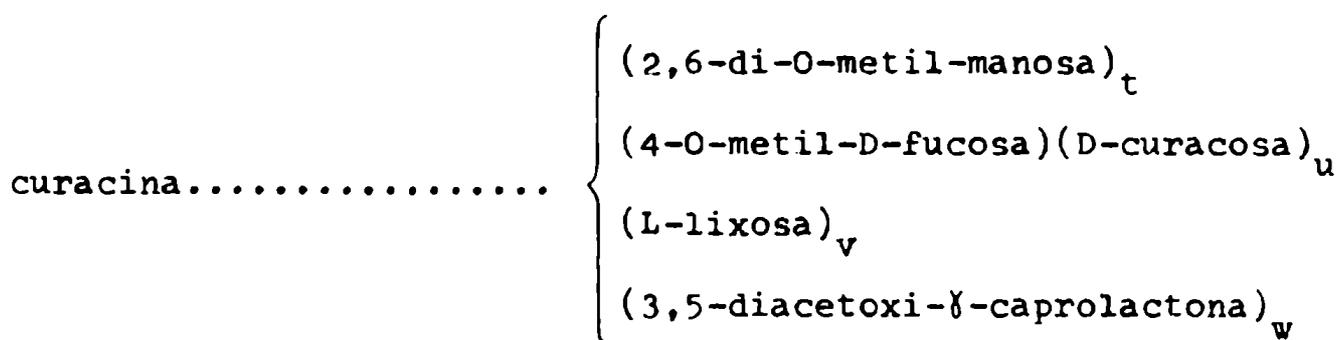
el proceso de hidrólisis parte de la misma podría haberse excindido según:



Dada la conocida inestabilidad de las 2,6-didesoxi-hexosas parte de este producto podría sufrir una simple oxidación al ácido glicónico correspondiente, el cual lactonizaría a la forma más estable de γ -lactona; ésta, por posterior acetilación conduciría a VI.



Esquemáticamente, la Avilamicina puede por lo tanto ser representada como sigue:



t,u,v,w representan el número de moléculas constituyentes del

oligosacárido. Es decir, los constituyentes serían prácticamente los mismos que en el caso de la Curamicina, excepto por la presencia del producto VI que no fue detectado en la mezcla de hidrólisis de esta última.

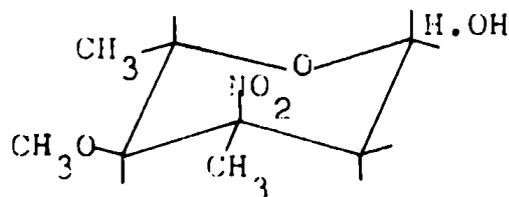
Everninomicina "D"⁴: Forma parte de un complejo de antibióticos, aislados de cultivos de Micromonospora carbonacea y M. carbonacea var. aurantiaca, que está constituido por cinco componentes activos: las Everninomicinas A, B, C, D y E.

La Everninomicina D es la que se encuentra en mayor proporción y por lo tanto la más estudiada. Es un polvo amorfo de pf 160-161°, $(\alpha)_D^{25} -25,3$ (c 1, metanol), $-23,0$ (c 1, piridina); por análisis elemental cuantitativo se estableció la siguiente composición aproximada: $C_{64-65} H_{95-96} Cl_2 O_{32-33} N_{1-2}$.

Del producto de hidrólisis ácida de la misma, por extracción con cloruro de metileno, se obtuvo un producto cristalino que fue identificado como curacina (I)⁵.

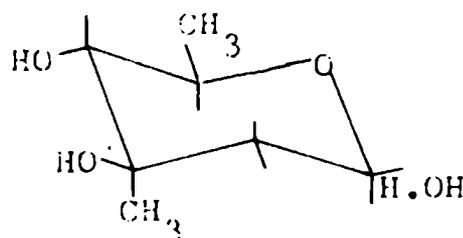
En la fase acuosa se detectó la presencia de cuatro fracciones de sacáridos:

- a) una de las fracciones da reacción positiva con ninhidrina y contiene un monosacárido, la evernitrosa (VIII), que fue posteriormente identificado como la 4-O-metil-3-C-metil-3-nitro-2,3,6-tridesoxi-L-(ribo o arabino)-hexosa⁶. Este producto es el primer nitro azúcar natural aislado.



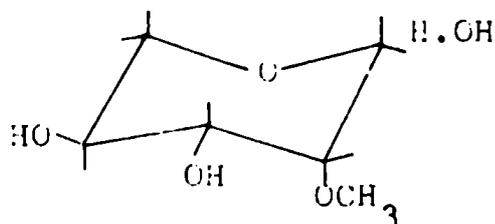
VIII

b) otro de los productos obtenidos por la hidrólisis de la Everninomicina D, la evermicosa⁷ (IX), resultó ser la 3-C-metil-2,6-didesoxi-D-arabino-hexosa; este producto podría considerarse estrechamente relacionado con la 2,6-didesoxi-D-arabi-no-hexosa presente en la curacina.



IX

c) otro de los azúcares presentes en la mezcla de hidrólisis del antibiótico, denominado everninosa⁸ y aislado como azúcar no reductor, fue identificado como un disacárido trimetilado que por posterior hidrólisis dió: 2,6-di-O-metil-D-manosa (D-curamicosa)(V) y 2-O-metil-L-lixosa (X). Es destacable que ambos azúcares están relacionados a los obte-

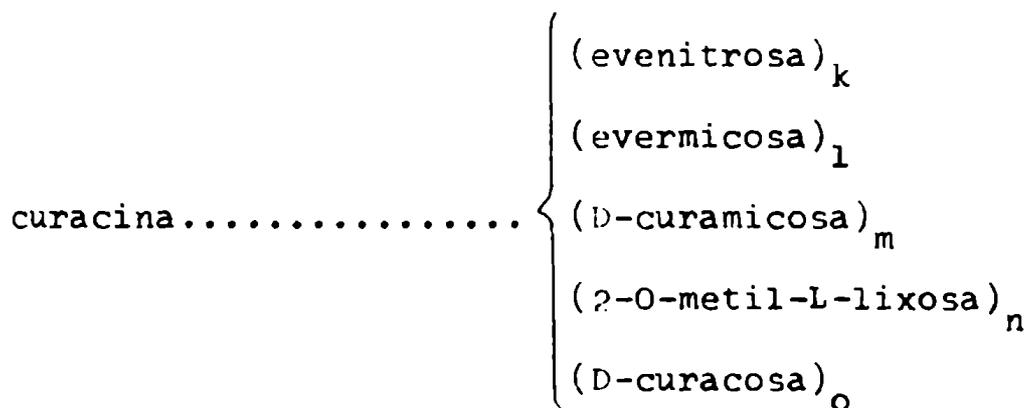


X

nidos de Curamicina; el primero mencionado es idéntico a la D-curamicosa y el segundo se diferencia de la L-lixosa de la Curamicina porque se encuentra metilado y no libre.

d) el cuarto producto de hidrólisis denominado evertriosa⁹ resultó un trisacárido. Este está formado por el disacárido antes mencionado (everninososa) y un tercer azúcar que resultó ser la 4-O-metil-D-fucosa (IV), idéntica a la D-curacosa proveniente de la Curamicina.

Por lo tanto, la estructura de la Everninomicina D puede representarse esquemáticamente como sigue:



k, l, m, n, o representan el número de moléculas de cada monosacárido presente en el oligosacárido.

Del estudio de la estructura de la evertriosa pudo determinarse el tipo de unión existente entre tres de los monosacáridos presentes, resultando ser:

β -D-curacosa (1-4) β -D-curamicosa (1-1) 2-O-metil-L-lixosa. Ver pág 75.

Everninomicina B⁴⁻⁶: Después de la Everninomicina D es la que se encuentra en mayor proporción. Es un polvo amorfo de pf 154-157°, $(\alpha)_D^{25}$ -25,5 (c 1, piridina). El análisis elemental arrojó el mismo resultado que el del antibiótico anteriormente citado.

De la mezcla de reacción de hidrólisis ácida se aislaron los mismos monómeros que en el caso de la Everninomicina D. Por lo tanto, es de esperar que las Everninomicinas B y D no presenten diferencias importantes entre sus estructuras.

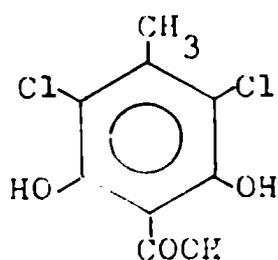
Exfoliatina^{3,10}: Este antibiótico ha sido aislado de cultivos de Streptomices exfoliatus. Su fórmula molecular es $C_{27}H_{40}ClO_{16} \cdot H_2O$ y tiene pf 172°.

Aunque no se conoce la estructura del mismo, puede considerarse como muy relacionado con la Curamicina y poseyendo curacina como componente del antibiótico ya que estudios cromatográficos diversos así lo señalaron³.

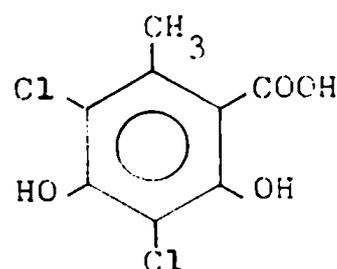
Como ya se mencionó anteriormente, todos los antibióticos hasta ahora enumerados pueden catalogarse como derivados del ácido dicloro-isoevernínico (II), exceptuando quizás a la Ex-

foliatina de la que no se tienen estudios estructurales concretos.

Existe, sin embargo, otro grupo de antibióticos que aunque bien distintos de la Curamicina y sus similares, pueden ser considerados como derivados de ácidos estrechamente relacionados con el ácido dicloro-isoevernínico. Así, dos de ellos, la Geodina y la Erdina pueden ubicarse como derivados del ácido dicloro-p-orselínico (XI), mientras que la Nidulina y la Us-tina como derivados del ácido dicloro-o-orselínico (XII). Ambos ácidos están estrechamente vinculados al dicloro-isoevernínico como puede simplemente observarse de las respectivas estructuras:



XI



XII

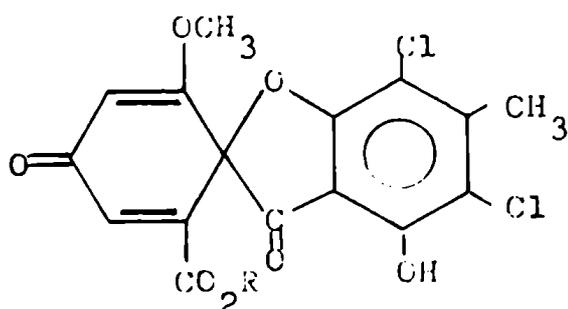
Las características más importantes de estos antibióticos son:

Geodina¹¹: Aislado de cultivos de Aspergillus terreus thom.

Es un producto cristalino de pf 228-231°, (α)_D +140 (c 0,8).

Su fórmula es $C_{17}H_{12}Cl_2O_7$ y su estructura ha sido determina

da como:

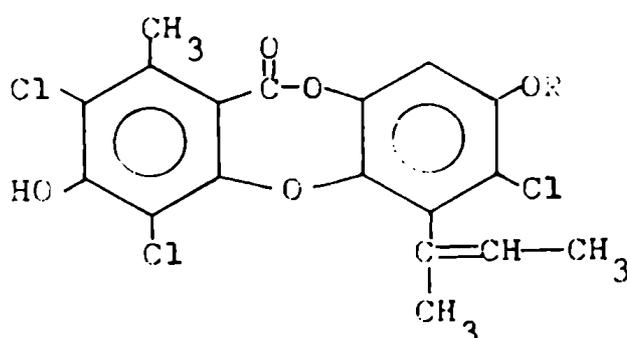


Geodina, R= CH₃

Erdina, R= H

Erdina¹¹: Aislado juntamente con el antibiótico anterior. Es un producto cristalino de pf 152-153° (d), ópticamente inactivo. Su fórmula es C₁₆H₁₀Cl₂O₇ y su estructura es la arriba representada.

Nidulina¹²⁻¹⁴: Aislado como producto principal de cultivos de Aspergillus nidulans. Es un producto cristalino de pf 180°. Su fórmula es C₂₀H₁₇Cl₃O₅ y su estructura la siguiente:



Nidulina, R= CH₃

Ustina, R= H

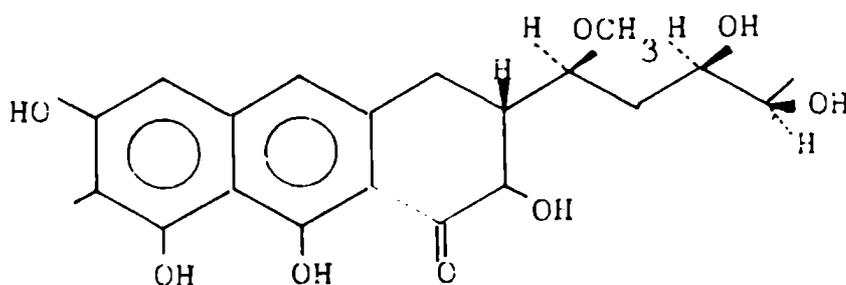
Ustina ó Nor-nidulina: Aislado junto con el antibiótico anteriormente mencionado, presenta una estructura muy similar ya que difiere solamente en un metilo. Es un antibiótico cristalino de pf 184-186°, de fórmula C₁₉H₁₅Cl₃O₅. Su estructura es la arriba representada.

b) QUE CONTIENEN 2,6-DIDESOXI-D-ARABINO-HEXOSA Ó DERIVADOS DE LA MISMA

Además de los antibióticos mencionados, que están vinculados con la Curamicina por la presencia de la porción aromática de la curacina (1), existe un cierto número de antibióticos que pueden vincularse con la Curamicina por contener en sus estructuras la 2,6-didesoxi-D-arabino-hexosa (VII) (porción hidrato de carbono de la curacina).

Entre estos se encuentran:

Cromomicinas: Es un grupo de antibióticos cancerostáticos y antitumorales, producidos por el Streptomices griseus N° 7.¹⁵ Son conocidas las Cromomicinas A₁, A₂, A₃ y A₄. Por hidrólisis ácida de las mismas se obtuvieron: una aglicona, la cromomicinona (se abrevia CHR), y una mezcla de azúcares, las cromosas, que resultaron ser 2,6-didesoxi-hexopiranosas.



cromomicinona

Cromomicina A₃¹⁶: Es el constituyente principal. Por hidrólisis del mismo se obtuvieron: la aglicona y los siguientes

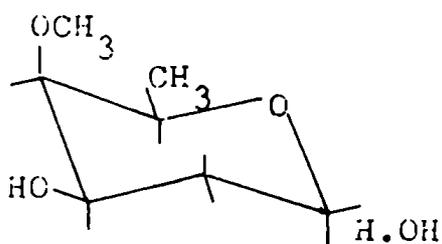
azúcares:

Cromosa A: 2,6-didesoxi-4-O-metil-D-lixo-hexosa

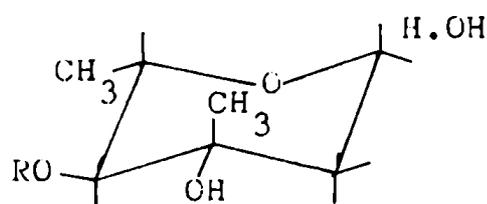
Cromosa B: 4-O-acetil-2,6-didesoxi-3-C-metil-L-arabino-hexosa

Cromosa C: 2,6-didesoxi-D-arabino-hexosa (VII)

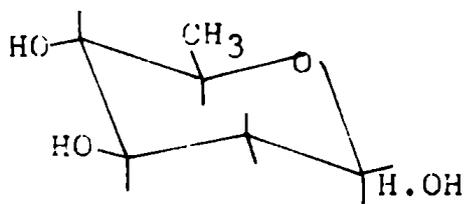
Cromosa D: 3-O-acetil-2,6-didesoxi-D-lixo-hexosa



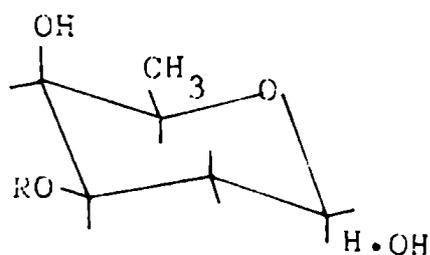
cromosa A



cromosa B, R = -COCH₃

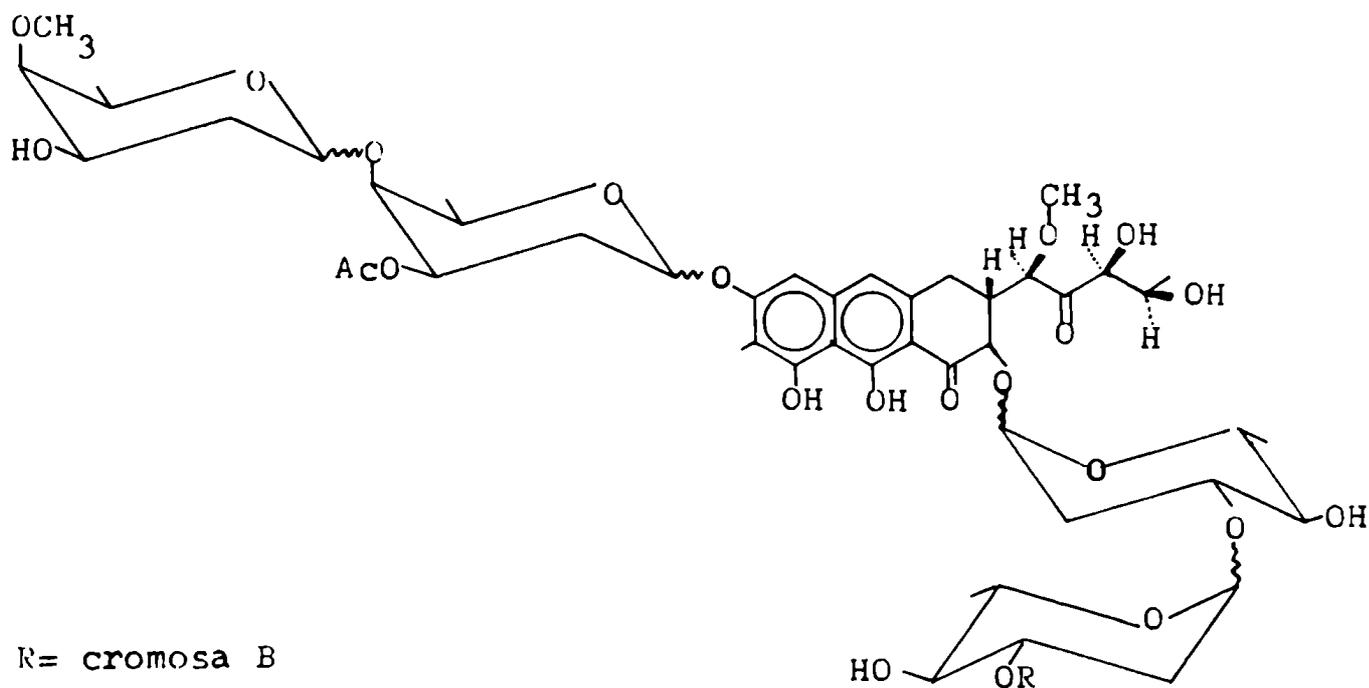


VII



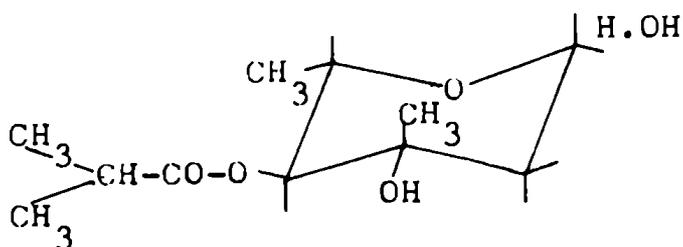
cromosa D, R = -COCH₃

Se encontró que la Cromomicina A₃ responde a la fórmula C₅₇H₈₂O₂₆ y tiene la estructura representada a continuación. Es decir, responde a la secuencia A-D-CHR-C-C-B. La configuración de las uniones glicosídicas no ha sido definitivamente determinada.



Cromomicina A₃

Cromomicina A₂: Por degradación solvolítica dió los mismos productos que la A₃, excepto que no contiene cromosa B y en su lugar presenta la cromosa B': 2,6-didesoxi-4-O-isobutiril-3-C-metil-L-arabino-hexosa



cromosa B'

La Cromomicina A₂ tiene fórmula C₅₉H₈₉O₂₆ y su estructura es la que responde a la secuencia A-D-CHR-C-C-B'.

Cromomicina A₄: Por hidrólisis dió cromomicinona y cromosas A, D y C. Su fórmula mínima es C₄₈H₆₈O₂₂ y su estructura es la que responde a la secuencia A-D-CHR-C-C.

Cromomicina A₁: Se encuentra en pequeñas cantidades y no ha sido investigada.

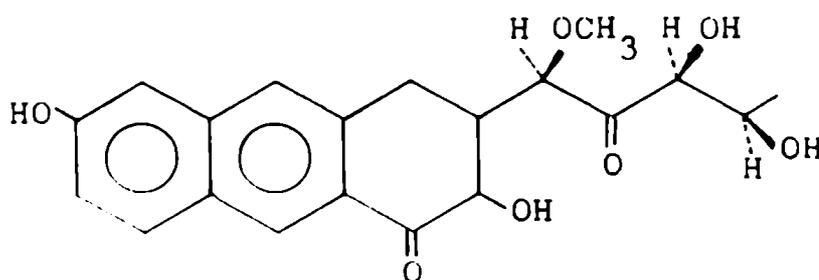
Olivomicina: Es un antibiótico aislado de Streptomices olivoreticuli¹⁷. Es cancerostático como las Cromomicinas y está muy relacionado con las mismas. Por degradación hidrolítica produjo una aglicona: la olivina¹⁸ (7-demetil-cromomicinona) y los siguientes derivados de monosacáridos¹⁹:

isobutiril olivomiosa: cromosa B'

olivomosa: cromosa A

acetil oliosa: cromosa D

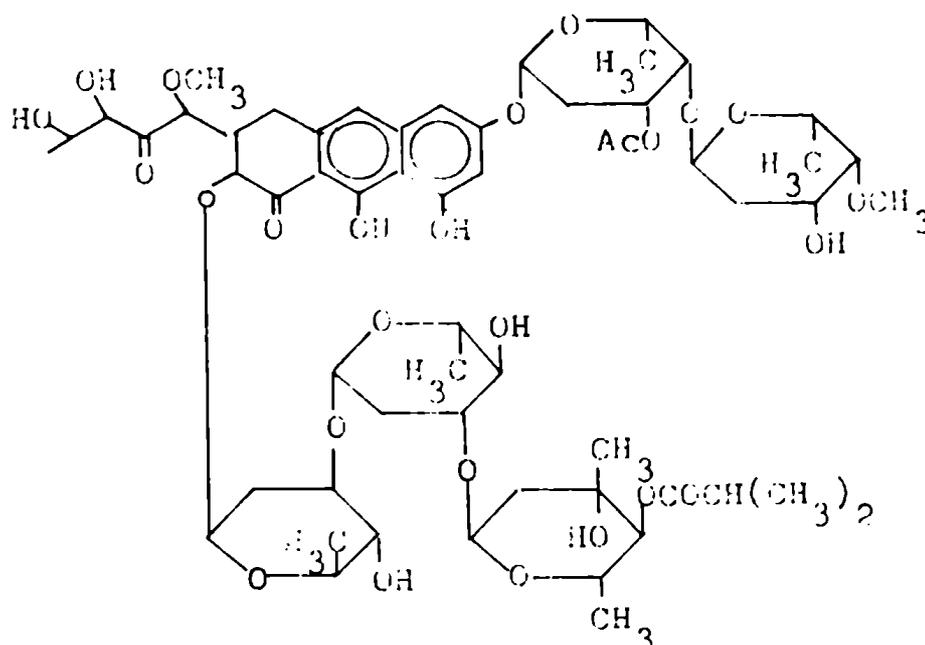
olivosa: cromosa C (2,6-didesoxi-D-arabino-hexosa)(VII)



olivina

La Olivomicina responde a la fórmula C₅₈H₈₄O₂₆. Su estruc-

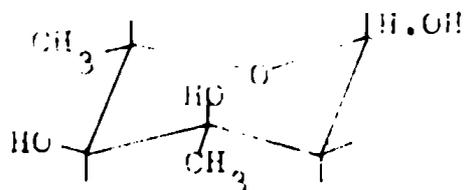
tura es:



Las uniones glicosídicas son α -olivomosiol- β -acetil-olivosil en el hidroxilo-6 y α -isobutiril-olivomosiol- β -olivosil- β -olivosil en el hidroxilo-2 de la olivina.

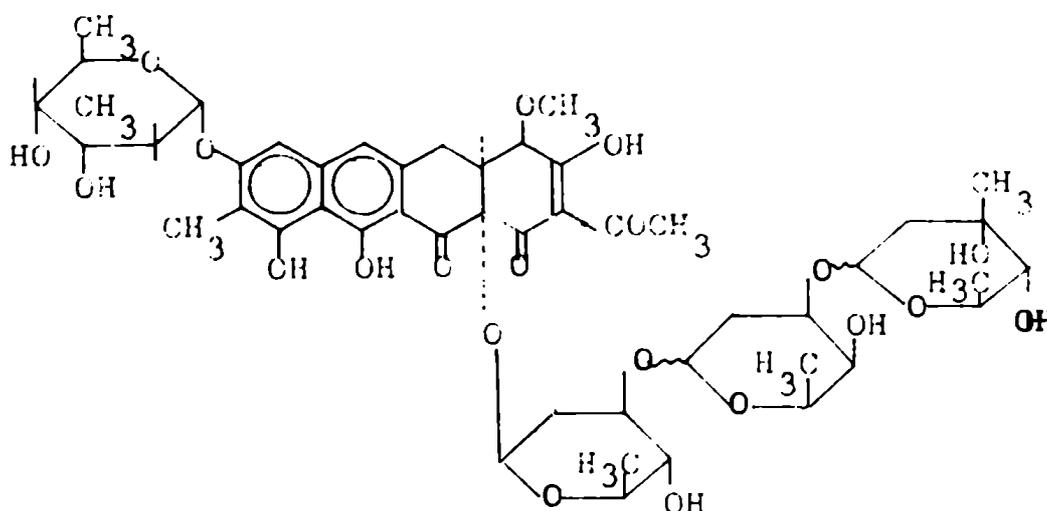
Cromociclocimicina: Es un antibiótico con actividad antitumoral, aislado de Streptomyces L.A 7071²⁰.

Por hidrólisis ácida del mismo²¹ se obtuvieron tres 2,6-didesoxi-hexosas: micarosa (2,6-didesoxi-3-C-metil-D-ribo-hexosa), cromosa C (2,6-didesoxi-D-arabino-hexosa)(VII) y desacetil-cromosa D en relación 2:1:1 y una aglicona que se denominó cromociclina para enfatizar su relación con la cromomicinona.



micarosa

La Cromociclomicina tiene fórmula $C_{48}H_{64}O_{21}$ y su estructura es la siguiente:



Cromociclomicina

Venturicidinas A y B²²: Antibióticos antihongos aislados de Streptomyces aureofaciens Duggar.

Venturicidina A²²: Es un producto cristalino, ópticamente activo, que responde a la fórmula $C_{43}H_{71}O_{12}N$. Su estructura aún no se conoce, pero es sabido que por metanólisis rinde metil 2,6-didesoxi-3-O-carbamato- α -D-arabino-hexopiranosido.

Venturicidina B²²: Es un producto cristalino, ópticamente activo que responde a la fórmula: $C_{42}H_{70}O_{11}$. Tampoco se conoce su estructura, pero se encontró que por metanólisis rinde metil 2,6-didesoxi- α -D-arabino-hexopiranosido.

Clorotricina y Desclorotricina²³: Antibióticos aislados en forma de mezcla cristalina de cultivos de Streptomices antibioticus. Resultó imposible la separación completa de ambos y los estudios realizados hasta el presente se hicieron sobre mezclas.

Por métodos degradativos se estableció que la Clorotricina, a la que se asignó tentativamente la fórmula $C_{50}H_{63}O_{16}Cl$, contenía en su estructura ácido 3-cloro-2-metil-6-metoxi-benzoico, 2,6-didesoxi-D-arabino-hexosa (VII) y una aglicona de estructura desconocida y fórmula $C_{30}H_{38}O_8$. Es sabido también que el ácido esterifica el hidroxilo del C-3 del azúcar.

Para la Desclorotricina se encontró que presentaba la misma aglicona y el mismo azúcar, pero el ácido era el 2-metil-6-metoxi-benzoico.

CAPITULO 2

RESULTADOS OBTENIDOS EN LOS ESTUDIOS REALIZADOS PARA LA DETERMINACION DE LA ESTRUCTURA DEL ANTIBIOTICO CURAMICINA

Si bien, como se ha indicado anteriormente, no se conoce completamente la estructura del antibiótico Curamicina, los estudios realizados hasta el presente aportaron importante información al respecto. Es así, que se conocen las estructuras de los compuestos que forman al mismo.

Se considerarán los principales ensayos físicos y químicos^{1,2}, cuyos resultados contribuyeron a dilucidar dichas estructuras.

El análisis elemental cuantitativo reveló que se trataba de un producto clorado de la siguiente composición aproximada: $C_{53-55}H_{82-86}Cl_2O_{32-33}$. La Curamicina dió fuertemente positivo el ensayo de Molish para hidratos de carbono, y negativo el de Felhing, por lo que no presentaba agrupaciones reductoras.

El antibiótico resultó insoluble en solución de bicarbonato de sodio, pero rápidamente soluble en hidróxido de sodio 0,1 N. En base a esto se pudo sospechar la presencia de un hidroxilo fenólico, sospecha que se corroboró pues daba positivo el ensayo de Millon y por el hecho que mediante tratamiento con diazometano se obtenía un monometil derivado, que era

insoluble en hidróxido de sodio 0,1 N y mostraba reactividad negativa frente al citado ensayo para fenoles.

La Curamicina era estable a pH 7, mucho menos a pH 9,5 y muy inestable a pH 2. Cuando se la calentó a 100° con ácido clorhídrico 0,1 N durante 30 min, precipitó un producto cristalino que se denominó curacina, mientras una mezcla parcialmente hidrolizada de hidratos de carbono quedó en solución.

La curacina (I), que representaba el 26% en peso del antibiótico contenía todo el cloro y el hidroxilo fenólico del mismo y respondía a la fórmula $C_{15}H_{18}Cl_2O_7$. Daba positivos los ensayos de Molish, de Felhing, del iodoformo y era soluble en hidróxido de sodio 0,1 N. Cuando se la metilaba con diazometano se obtenía un producto denominado monometil-curacina, perdiendo todas las propiedades atribuibles al hidroxilo fenólico presente en su molécula.

El espectro i.r. de la curacina en BrK presentaba dos bandas en la zona de absorción carbonílica: una a 1709 cm^{-1} atribuible a un aldehído y otra a 1730 cm^{-1} atribuible a un éster. La presencia de la agrupación reductora fue confirmada por la preparación de diversos derivados cristalinos: semicarbazona, p-tosil-hidrazona y 2,4-dinitro-fenil-hidrazona.

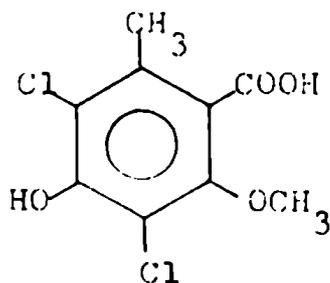
De acuerdo a estos datos se pudo sospechar que la curacina

era un éster entre un ácido aromático y un azúcar reductor.

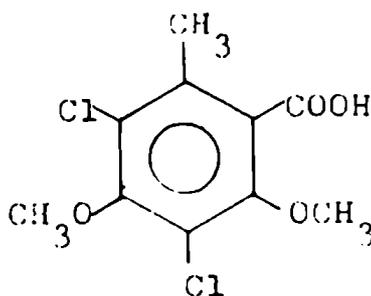
Es interesante notar que el ensayo de ácidos hidroxámicos daba negativo con curacina y monometil-curacina, pero este resultado estaba de acuerdo con el comportamiento de ésteres de ácidos benzoicos muy sustituidos.

La unión éster era muy sensible a medios alcalinos. El tratamiento con hidróxido de sodio acuoso, a 100° durante 5 min, o a temperatura ambiente durante 24 hrs, hidrolizaba la función éster y permitía obtener cuantitativamente, por acidificación y extracción con éter etílico, un ácido aromático clorado. Durante este procedimiento no se pudo obtener ningún hidrato de carbono reconocible.

El ácido aromático de fórmula $C_9H_8Cl_2O_4$ fue deshalogenado mediante reducción catalítica con níquel-Raney y el producto resultante, ácido isoevernínico, fue identificado por comparación con una muestra auténtica. Así, se pudo establecer que el ácido presente en la curacina era el dicloro-isoevernínico (II). Contribuyó a llegar a esta conclusión el hecho que tanto la Curamicina metilada como la monometil-curacina (XIII) daban por hidrólisis alcalina el ácido dicloro-dimetoxi-orselnínico (XIV), el que a su vez puede prepararse a partir del ácido dicloro-isoevernínico por acción de diazometano.



II



XIV

Con respecto al estudio de la fracción hidrato de carbono de la molécula de curacina, muchos de los ensayos fueron realizados antes de lograr su aislamiento.

La fórmula $C_6H_{12}O_4$, tentativamente asignada considerando las fórmulas de la curacina y del ácido dicloro-isoevernínico, producto de su hidrólisis, señalaba que se trataría de una didesoxi-hexosa, y el ensayo del iodoformo positivo indicaba que contenía la agrupación $CH_3-CHOH-$.

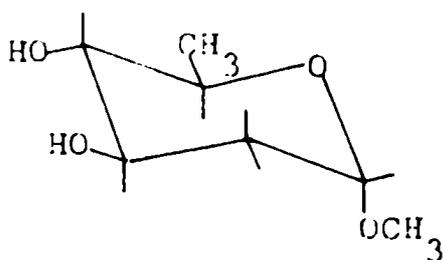
El espectro i.r. de la curacina y los derivados nitrogenados cristalinos preparados a partir de la misma, permitieron deducir que era una aldosa. El grupo carbonilo pudo reducirse con borhidruro de sodio obteniéndose la dihidro-curacina.

La curacina daba por acetilación un triacetil derivado demostrando, por lo tanto, la presencia de tres hidroxilos en la misma. Uno de ellos debería ser el fenólico del ácido aromático, luego, en el azúcar había sólo dos hidroxilos aceti-

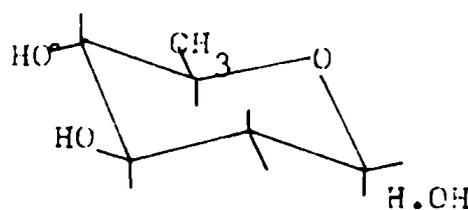
lables; uno de éstos era el hemiacetálico, ya que el derivado triacetilado no daba el ensayo de Felhing positivo. Esto estaba de acuerdo con el hecho de que la curacina y la monometil-curacina mostraban mutarrotación, mientras que la dihidro-curacina y la triacetil-curacina no lo hacían.

Por otra parte, tanto la curacina como la dihidrocuracina no consumían ácido periódico bajo las condiciones usuales de oxidación, por lo tanto, los dos hidroxilos de la porción hidrato de carbono no estaban localizados en átomos de carbono vecinos.

Posteriormente, el problema fue resuelto hirviendo la curacina en metanol-cloruro de hidrógeno, obteniéndose así un producto cristalino que resultó ser el metil glicósido correspondiente. Este, por tratamiento con hidróxido de sodio N a 100° pudo ser hidrolizado sin descomposición rindiendo el ácido aromático clorado antes mencionado (II) y el metil glicósido del azúcar (XV).



XV



VII

Estos estudios se completaron cuando a partir del metil glicósido (XV) por hidrólisis con ácido sulfúrico 0,5 N a temperatura ambiente se obtuvo el azúcar libre, que cristalizó previa purificación por destilación²; así se llegó a determinar que se trataba de la 2,6-didesoxi-D-arabino-hexosa (VII).

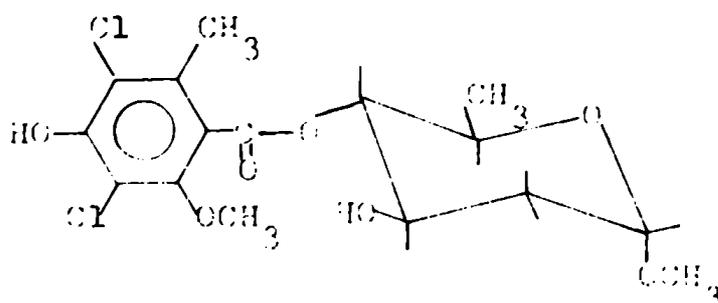
Los datos obtenidos con la curacina misma, los espectroscópicos y el hecho de que el azúcar libre presentara en cromatografía sobre papel el mismo Rf que la 2,6-didesoxi-L-arabino-hexosa, permitieron concluir que se trataba de la 2,6-didesoxi-D-arabino-hexosa. Que pertenecía a la serie D quedó determinado por el poder rotatorio, ya que se conocía el valor del isómero L de signo opuesto al hallado para el monosacárido obtenido de la curacina.

Una vez conocidas las estructuras del azúcar y del ácido aromático, era preciso determinar en que forma estaban unidos para formar la mencionada curacina. Para ello se compararon los espectros de r.m.n. del metil 2,6-didesoxi- α -D-arabino-hexósido (XV) y del metil glicósido de la curacina (XVI). De esta comparación resultó claro que el ácido dicloro-isovernínico esterificaba el C-4 de la 2,6-didesoxi-D-arabino-hexosa. Las señales más importantes concernientes al proble-

ma en cuestión del espectro de r.m.n. (CDCl_3) del metil glicósido de la curacina (XVI) son: δ 1,26 (d, J 6Hz, $\text{CH}_3\text{-CH-}$); 3,34 (s, $\text{CH}_3\text{-O- glicosídico}$); 4,80 (t, J 2Hz, $\text{H}_e\text{-1}$); 4,86 (t, J 9Hz, H-4).

Para el metil glicósido de la 2,6-didesoxi-D-arabino-hexosa (XV) las señales correspondientes (D_2O) son: δ 1,25 (d, J 6Hz, $\text{CH}_3\text{-CH-}$); 3,33 (s, $\text{CH}_3\text{-O-}$); 4,80 (H-1, casi cubierta por la señal de HDO); 3,08 (t, J 9Hz, H-4) (el corrimiento diamagnético de la señal del H-4 mostró que el resto ácido estaba localizado en este carbono).

Por lo tanto el metil glicósido de la curacina podía ser representado por la fórmula estructural:

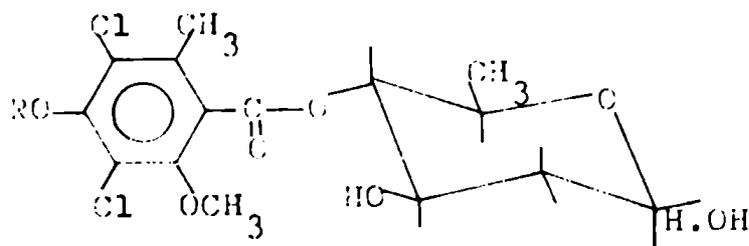


XVI

El espectro de la curacina (acetona- d_6) confirmó las conclusiones acerca de la posición del grupo éster y demostró también que mientras el metil glicósido de la curacina es un anómero α puro, la curacina misma es una mezcla de ambos anó-

meros en el solvente empleado: δ 1,26 (d, J 6Hz, $\underline{\text{CH}_3}$ -CH-); 1,68 y 2,10 (m, C-2-metileno); 4,74 (c, J_{aa} 9,5Hz, J_{ae} 2,5Hz, H_a -1); 4,78 (señal no resuelta, H-4); 5,32 (c, J_{ae} 3Hz, J_{ee} 1,5Hz, H_e -1).

La confirmación de que la hexosa en la curacina presenta la misma conformación que en el metil 2,6-didesoxi- α -D-arabino-hexósido (XV) demostró que el resto dicloro-isoevernínico estaba orientado ecuatorialmente y no constituía un factor de inestabilidad conformacional. De lo anterior la fórmula estructural de la curacina resultó ser la I, mientras que la de la monometil-curacina es la XIII.



I, R= H

XIII, R= CH_3

El material remanente de la hidrólisis de la Curamicina después de la separación de la curacina, fue sometido a un tratamiento adicional con ácido clorhídrico 0,1 N y luego se lo analizó mediante cromatografía descendente sobre papel (Whatman nº 1, n-butanol:etanol:aqua (4:1:5)), detectándose, con los re-

veladores usuales de hidratos de carbono, la presencia de tres sustancias diferentes de Rf 0,28, 0,52 y 0,59 respectivamente.

La separación preparativa de los tres componentes se hizo por cromatografía en columna de celulosa.

El primer azúcar eluido de la columna, denominado originalmente "azúcar 1" y posteriormente D-curamicosa (V)², no pudo ser cristalizado y se lo sometió entonces a repetidas purificaciones por destilación al vacío. Su espectro de r.m.n. mostró la presencia de dos grupos O-metilos (δ 3,38 y 3,46) y de un protón hemiacetálico (δ 5,23, d, J 1,5Hz).

Desmetilación con tricloruro de boro dió un producto que fue identificado como D-manosa por cromatografía sobre papel, electroforesis y preparación de la correspondiente p-nitroanilida.

La D-curamicosa produjo por tratamiento con fenilhidracina una fenilosazona idéntica a la de la 6-O-metil-D-glucosa, señalando así que uno de los restos metoxilos estaba localizado en el C-6. Como el otro grupo metoxilo se eliminó durante la formación de la osazona, era evidente que estaba ubicado en el C-2 y en consecuencia el azúcar original era la 2,6-di-O-metil-D-manosa (V). Existe en la literatura una reciente

síntesis que confirma la asignación hecha²⁴.

El hidrato de carbono con movilidad intermedia eluido de la columna y denominado D-curacosa (IV), respondía a la fórmula $C_7H_{14}O_5$ y contenía un C-metilo y un grupo metoxilo. Cuando se lo trató con ácido bromhídrico y los productos de reacción se sometieron a cromatografía sobre papel se observó una mancha con Rf idéntico al de la L-fucosa. Por metilación completa de la D-curacosa se obtuvo un producto cristalino que resultó idéntico, salvo el signo del poder rotatorio, al metil 2,3,4-tri-O-metil- α -L-fucósido preparado de la misma manera a partir de L-fucosa. Esto indicaba que la D-curacosa era una O-metil-D-fucosa.

Tanto el 2 como el 3 metil éter de las L- y D-fucosas eran conocidos, pero sus puntos de fusión, poderes rotatorios y comportamiento en cromatografía sobre papel diferían de los de la D-curacosa. Se descartó la posibilidad de que fuera la 5-O-metil-D-fucosa porque el metil glicósido preparado a partir de D-curacosa tenía estructura piranósica.

Se llegó de esta forma a la conclusión que la D-curacosa debería ser la 4-O-metil-D-fucosa (IV).

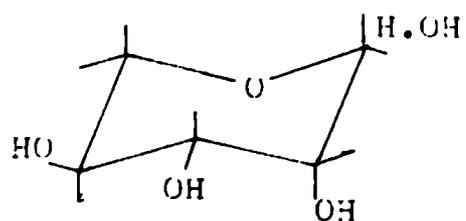
La estructura asignada fue posteriormente confirmada por síntesis²⁵. Esta se realizó por dos caminos siendo el más conveniente el siguiente:

Metil- β -D-galactopiranosido \longrightarrow metil 4,6-O-benciliden- β -D-galactopiranosido \longrightarrow metil 2,3-di-O-bencil-4,6-O-benciliden- β -D-galactopiranosido \longrightarrow metil 2,3-di-O-bencil- β -D-galactopiranosido \longrightarrow metil 2,3-di-O-bencil-6-O-tosil- β -D-galactopiranosido \longrightarrow metil 2,3-di-O-bencil-6-desoxi- β -D-galactopiranosido \longrightarrow metil 2,3-di-O-bencil-6-desoxi-4-O-metil- β -D-galactopiranosido \longrightarrow metil-6-desoxi-4-O-metil- β -D-galactopiranosido \longrightarrow 6-desoxi-4-O-metil-D-galactosa (4-O-metil-D-fucosa).

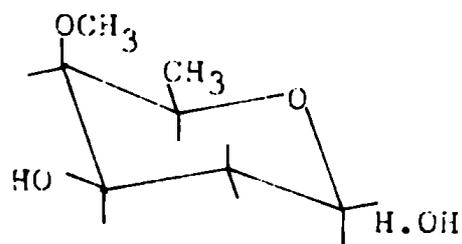
El producto eluido en las últimas fracciones¹, resultó un jarabe y fue identificado con la L-lixosa (III). Su osazona tenía el mismo Rf que la xilosazona, pero mezclada con la D-xilosazona daba el punto de fusión de la DL-xilosazona. Su p-bromo fenilhidrazona tenía el mismo punto de fusión y poder rotatorio, excepto por el signo opuesto, que el derivado de la D-lixosa. Además el comportamiento del azúcar en ionoforesis era idéntico al de la D-lixosa pero diferente al de otras pentosas.

De acuerdo con todo lo antes expuesto se conocen las partes que forman el antibiótico Curamicina (curacina, D-curamicosa, D-curacosa y L-lixosa), pero hasta el presente se ignora el número de unidades que componen al antibiótico, como así también el orden y la forma en que se encuentran unidas

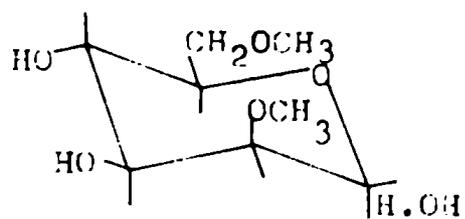
entre sí.



III



IV



V

CAPITULO 3

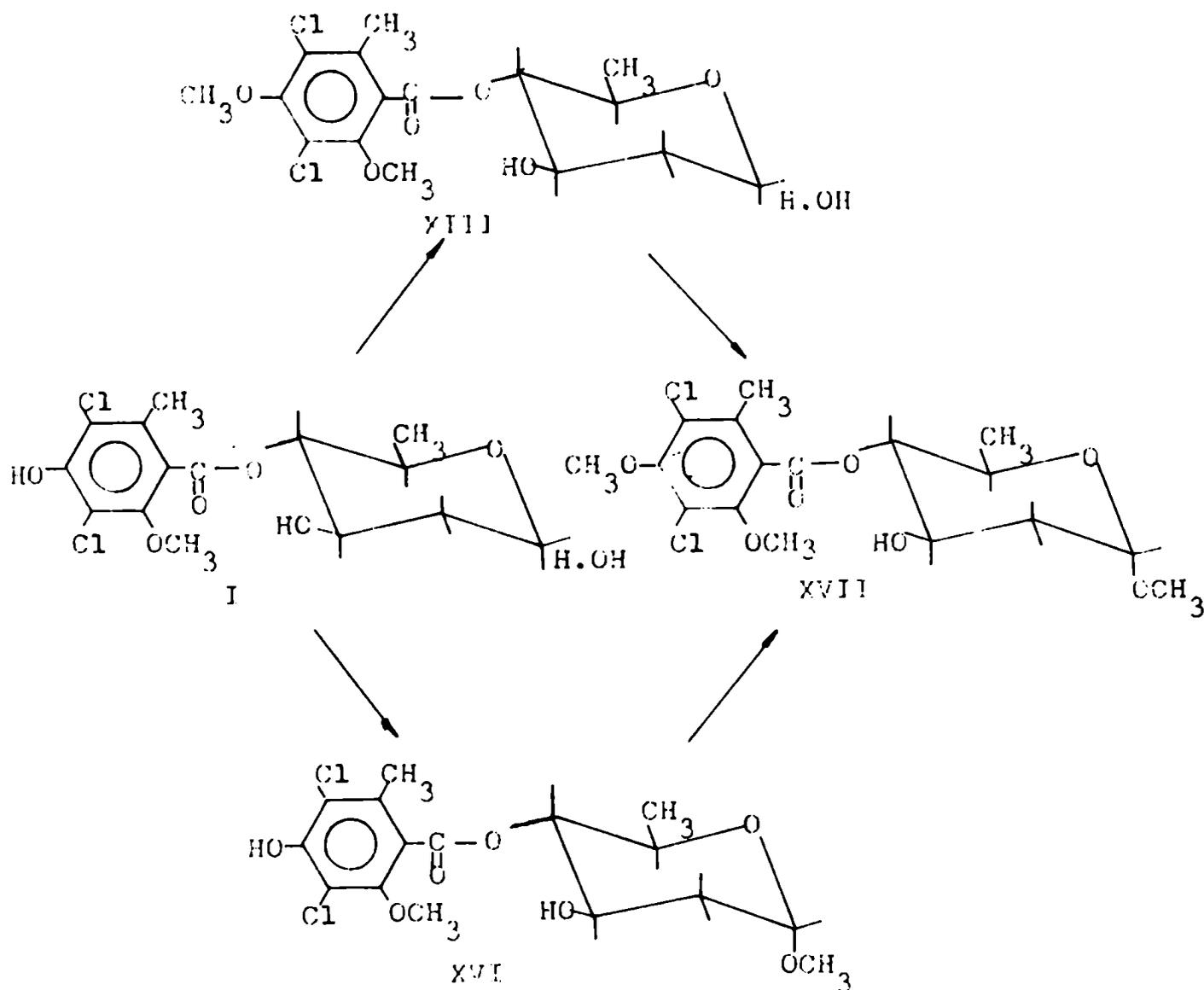
SÍNTESIS DE ANALOGOS DE CURACINA (4-O-dicloro-isoeverninil)-
2,6-didesoxi-D-arabino-hexopiranososa)

Ya fue discutido que mediante el uso de métodos físicos y ensayos químicos^{1,2} se asignó a la curacina la estructura: 4-O-(dicloro-isoeverninil)-2,6-didesoxi-D-arabino-hexopiranososa (I). El principal objetivo de este trabajo fue la confirmación de dicha asignación mediante la síntesis de la misma.

Para simplificar el problema, la curacina fue transformada en el metil glicósido de la metil-curacina (metil 4-O-(dicloro-dimetoxi-o-orselinil)-2,6-didesoxi- α -D-arabino-hexopiranosido) (XVII). Este derivado del producto natural resultaría más fácil de sintetizar, ya que se obviaba la dificultad de sintetizar el ácido dicloro-isoevernínico (con un sólo hidroxilo metilado), siendo en este caso necesario sintetizar el ácido dicloro-dimetoxi-o-orselínico. Además, por el hecho de tratarse de un glicósido que se encuentra exclusivamente bajo una forma anomérica pura se eliminaban, en las distintas etapas, las dificultades que traería aparejada la mezcla de anoméros.

a) Transformación de la curacina en derivados:

La transformación se hizo por dos caminos concurrentes como puede apreciarse en el siguiente esquema:



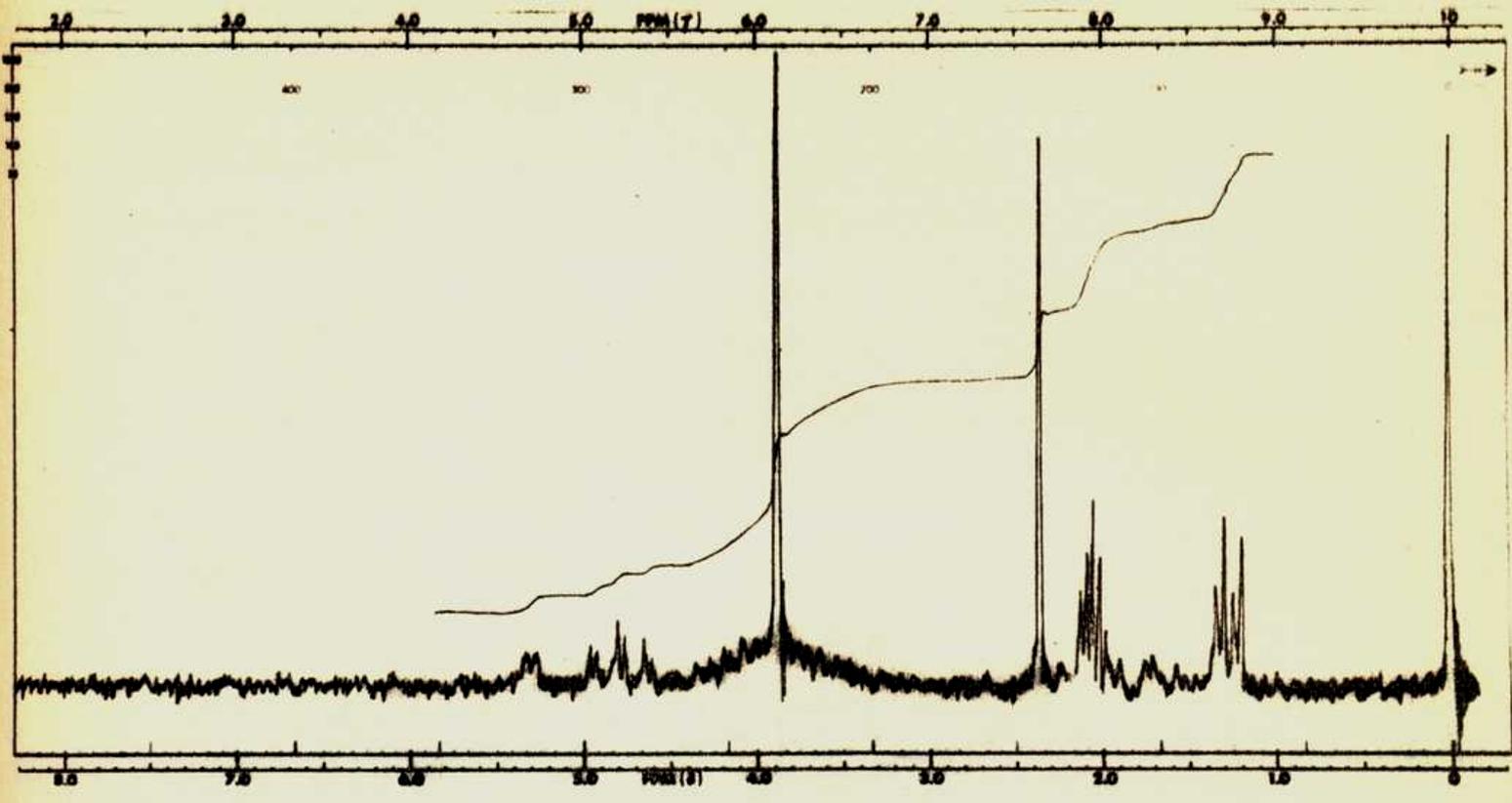
Es decir, metilación de curacina (I) con diazometano produjo metil-curacina (XIII) (el espectro de r.m.n. mostraba la aparición de otra señal correspondiente a $\text{CH}_3\text{-O-Ph}$, ver pág 34), la cual por tratamiento con metanol-cloruro de hidrógeno rindió el metil glicósido de la metil-curacina (XVII). El análisis elemental cuantitativo concordaba perfectamente para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{O}_7$; mientras que el espectro de r.m.r. mostraba la aparición

de la señal del $O-CH_3$ del C-1, así como señal para H-1 ecuatorial exclusivamente (ver pág 35); el espectro i.r. no presentaba banda de hidroxilo.

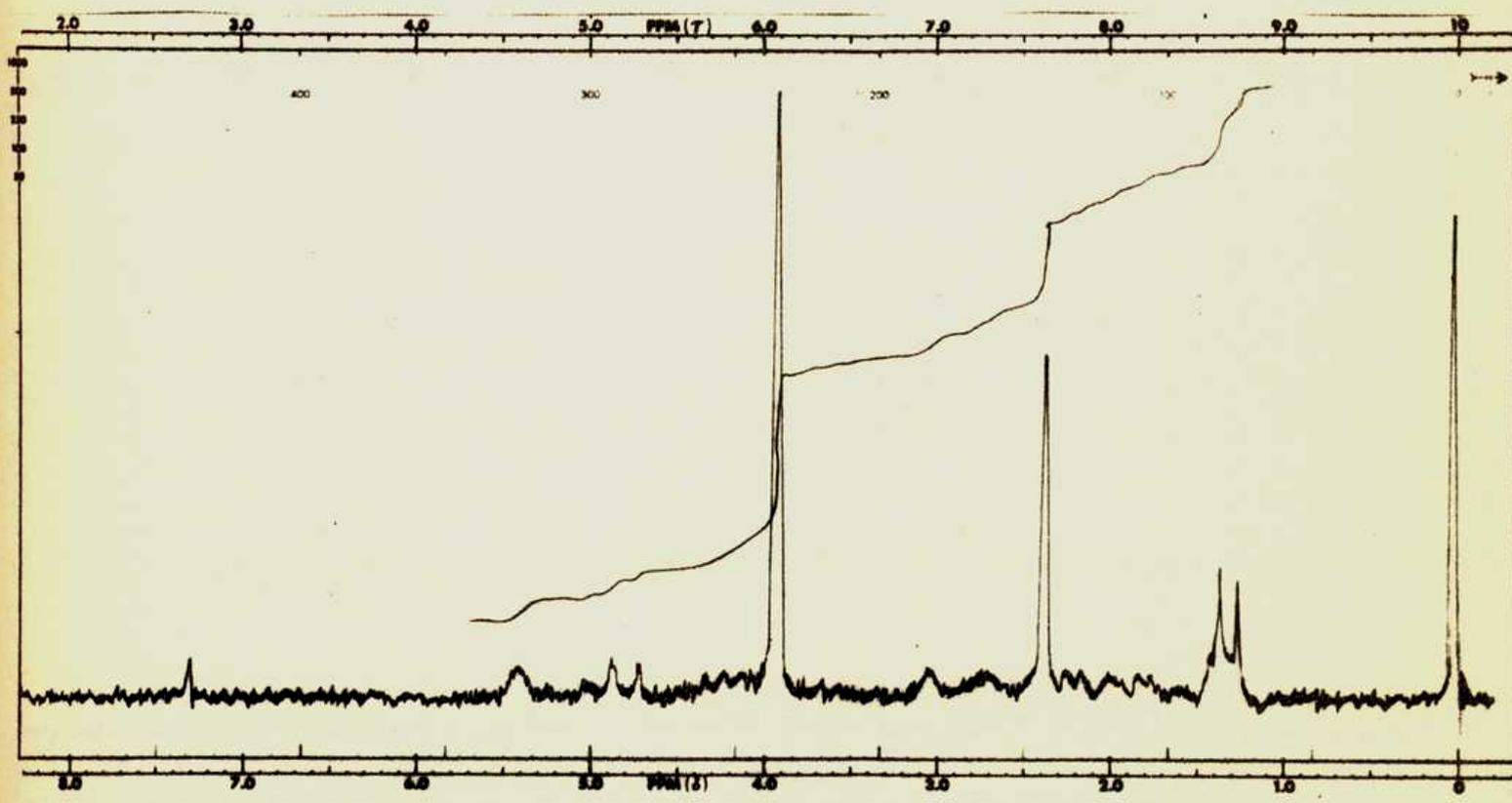
Por otra parte, se obtuvo el mismo resultado tratando a la curacina (I) con metanol-cloruro de hidrógeno, operación esta que condujo al metil glicósido de la curacina² (XVI)(el análisis elemental cuantitativo coincidió con lo esperado; el espectro de r.m.n. presentaba la señal correspondiente al $O-CH_3$ del C-1 y la señal para H-1 ecuatorial únicamente (ver pág 35); el producto XVI fue posteriormente metilado con diazometano para rendir XVII

b) Síntesis del metil glicósido de la metil-curacina (metil 4-O-(dicloro-dimetoxi-o-orselinil)-2,6-didesoxi- α -D-arabino-hexopiranosido)(XVII)

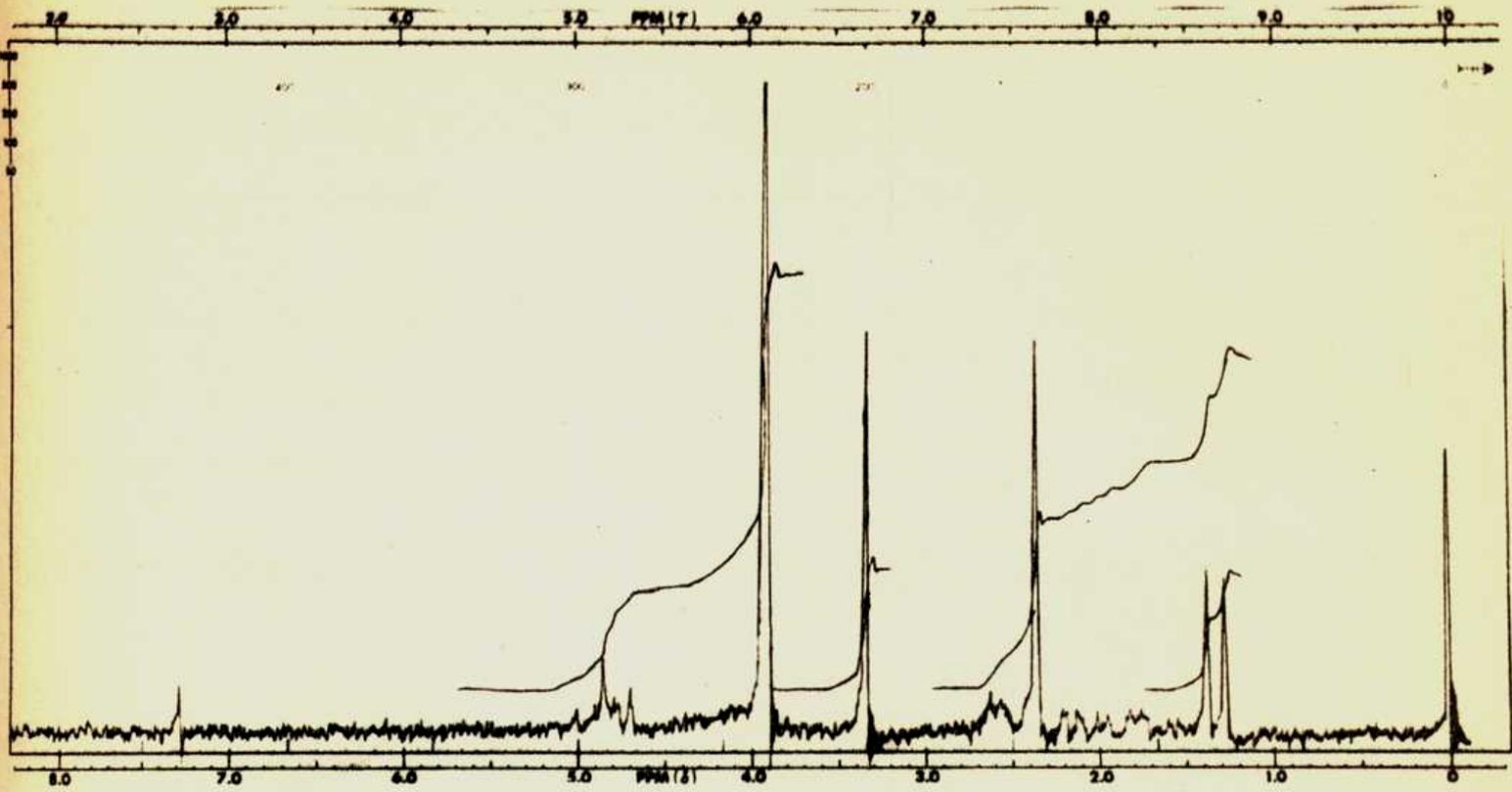
Para sintetizar el metil glicósido de la metil-curacina fue necesario preparar por una parte el cloruro del ácido dicloro-dimetoxi-o-orselínico y por otra parte el metil 2,6-didesoxi- α -D-arabino-hexopiranosido con el hidroxilo del C-3 protegido por un agente bloqueante. El producto buscado se lograría por esterificación entre ambos sintones y posterior eliminación del agente protector del hidroxilo del C-3.



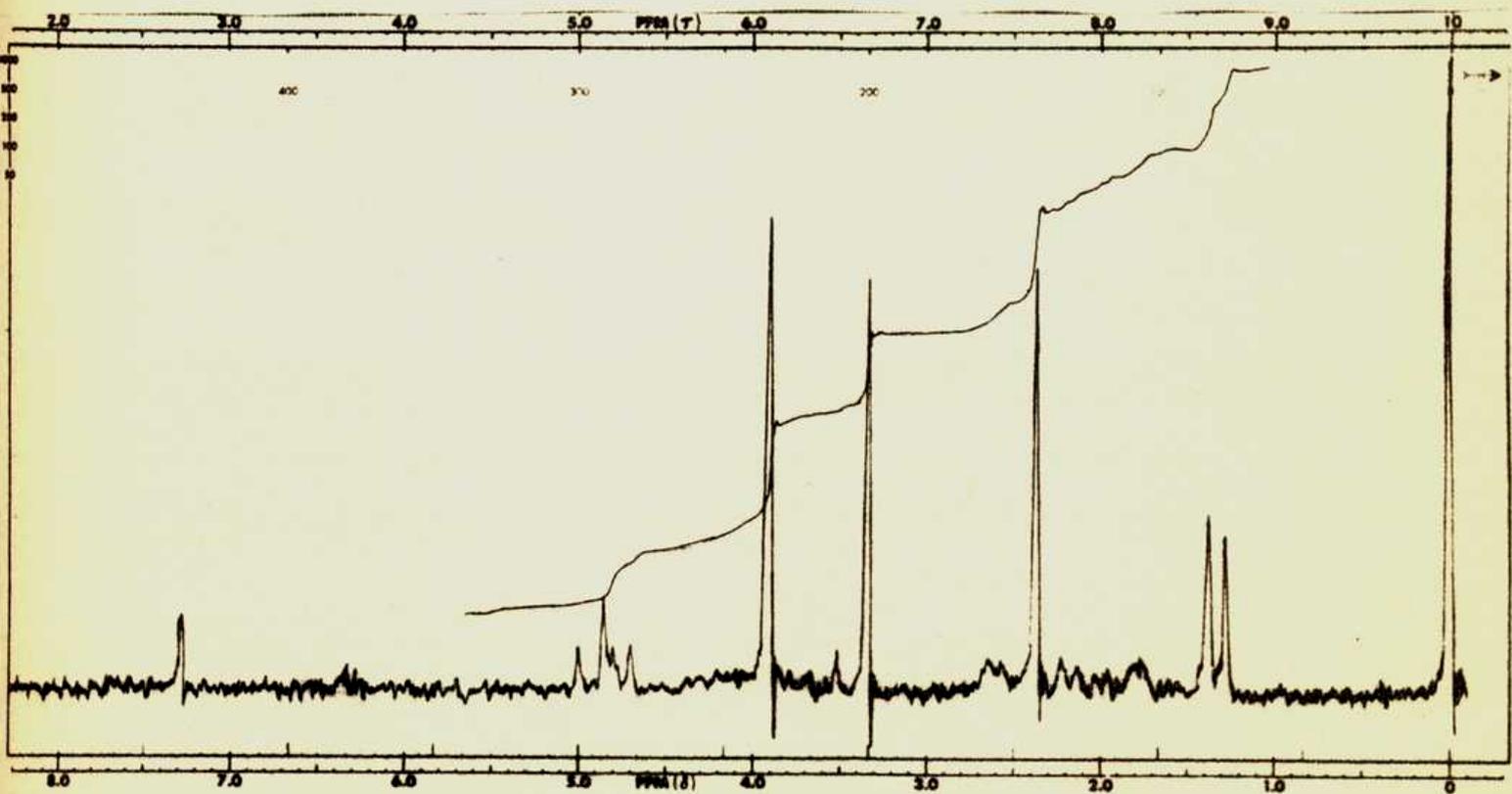
Espectro de r.m.n. de la curacina.



Espectro de r.m.n. de la metil-curacina.



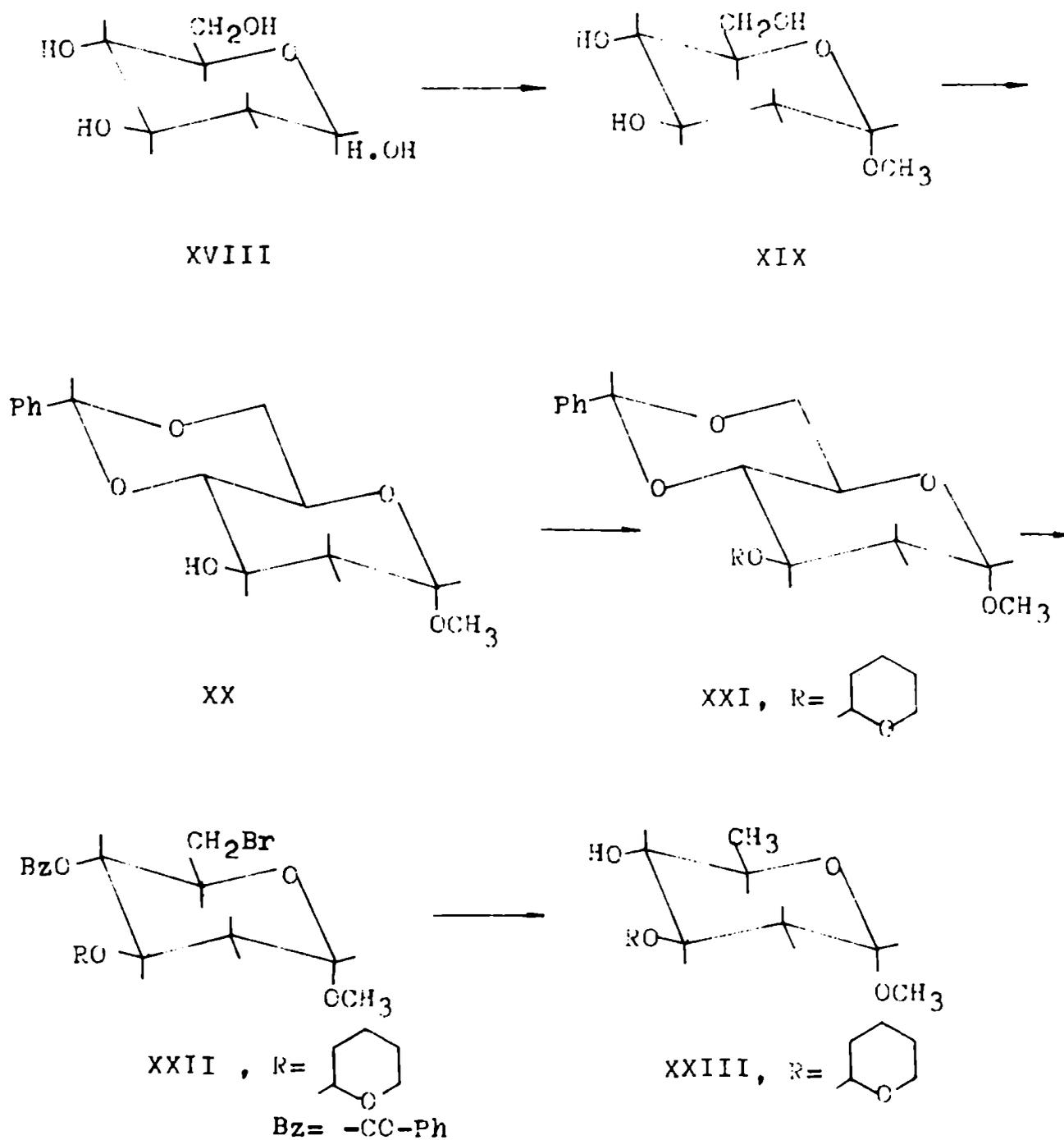
Espectro de r.m.n. del metil glicósido de la metil-curacina



Espectro de r.m.n. del metil glicósido de la curacina

b₁) Preparación del sintón hidrato de carbono (XXIII) del metil glicósido de la metil-curacina

Esta síntesis se realizó de acuerdo al siguiente esquema:



Partiendo de 2-desoxi-D-arabino-hexosa (XVIII) por tratamiento con metanol y resina de intercambio iónico sulfónica se obtuvo el metil 2-desoxi- α -D-arabino-hexopiranosido (XIX). Este, por reacción con benzaldehído y cloruro de zinc, produjo el metil 4,6-O-benciliden-2-desoxi- α -D-arabino-hexopiranosido (XX)^{26,27}.

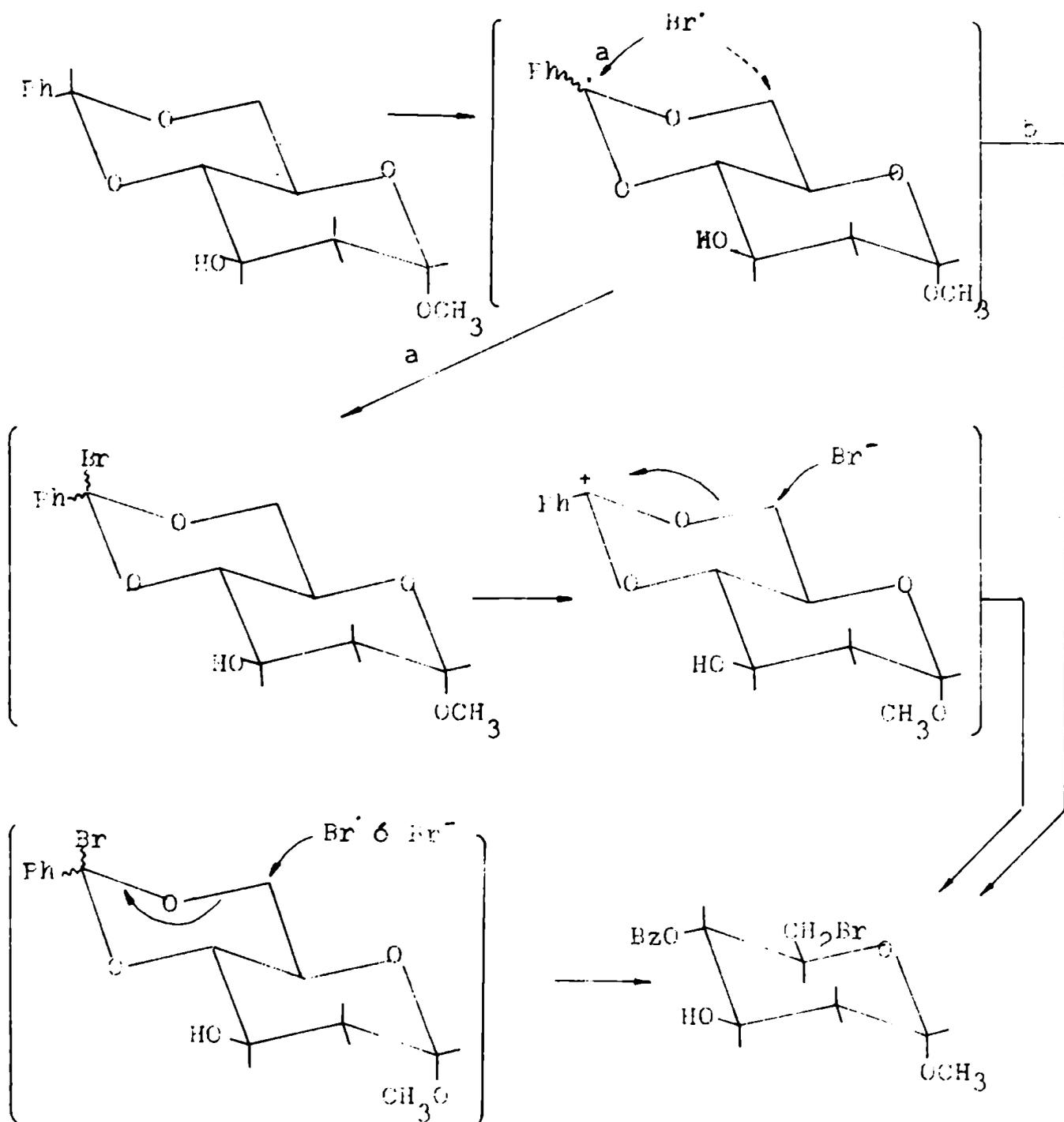
Para proteger el hidroxilo del C-3 se requería un bloqueante estable en las condiciones de la reacción de esterificación que sería utilizada posteriormente, y que pudiera ser luego eliminado sin afectar para nada el éster formado. En un principio se consideró la introducción de un grupo O-bencilo, pero la remoción final del mismo por reducción afectaría a los átomos de cloro unidos al ácido o-orselínico, dando un producto parcialmente deshalogenado. Que esta parcial deshalogenación realmente existía se comprobó sometiendo al metil glicósido de la metil-curacina (XVII)(producto natural) a una reacción de hidrogenólisis en medio etanólico, usando como catalizador Pd/C, que son las condiciones habituales de remoción de grupos O-bencilos. En este ensayo se obtuvieron productos complejos que por espectroscopía mostraban eliminación de átomos de cloro.

Descartada entonces la utilización de un resto O-bencilo como agente protector, se pensó en el uso del grupo tetrahi-

dropiraniolo para bloquear el hidroxilo del C-3, ya que reunía las condiciones requeridas de estabilidad en medio neutro y alcalino, y posibilidad de posterior remoción sin afectar al resto de la molécula, dada su labilidad en medio ácido muy suave.

Para ello se trató al producto XX con 2,3-dihidro-4H-pirano en p-dioxano en presencia de cantidades catalíticas de ácido p-toluensulfónico y se obtuvo el producto cristalino XXI. Este fue identificado como metil 4,6-O-benciliden-2-desoxi-3-O-(tetrahidropiran-2-il)- α -D-arabino-hexopiranosido. El análisis elemental estaba de acuerdo con el producto esperado; el espectro de r.m.n. presentaba la señal correspondiente al protón hemiacetalico del grupo tetrahidropiraniolo y un multiplete atribuible a los otros protones del mismo (ver pág 42); el espectro i.r. no presentaba banda de hidroxilo.

Hanessian²⁸ había recientemente publicado una nueva apertura del anillo de los benciliden acetales de azúcares con N-bromo-succinimida y demostró que en el caso de los benciliden hexósidos se formaba el 6-bromo-6-desoxi-4-O-benzoil derivado según uno de los caminos generales indicados en el siguiente esquema:



un mecanismo global por radicales libres, o una etapa de absorción de un radical hidrógeno seguida de una reacción de tipo concertada o reacción de terminación iónica. Es difícil ex-

cluir experimentalmente uno u otro, pero hay evidencias que indican, al menos en algunos casos, que el último prevalece.

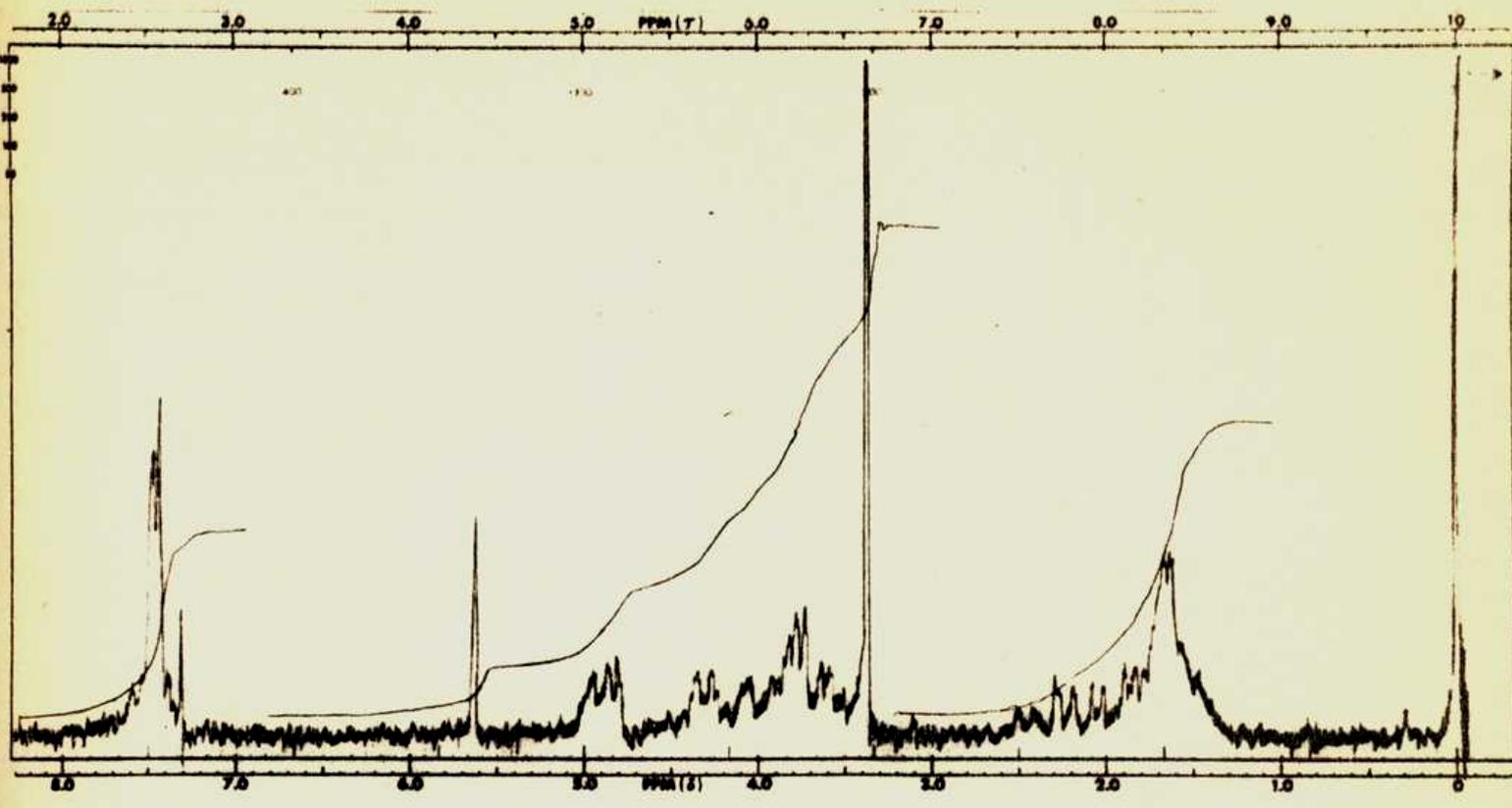
Por abstracción de hidrógeno se llega a un radical intermediario que puede reaccionar según a ó b. El primer camino lleva al intermediario bromado, que puede desproporcionarse a un ión benzoxonio e ión bromuro. Ataque de este último ión en la posición menos impedida (C-6) conduce al producto final. Este puede también formarse por un ataque directo de un átomo de bromo vía el camino b ó por un ataque concertado (iónico o por radicales) sobre el intermediario bromado.

En nuestro caso, tratamiento del compuesto XXI con 1,1 equivalentes de N-bromo-succinimida en presencia de un exceso de carbonato de bario dió un supuesto producto XXII, que sin purificación previa fue sometido a la reducción con hidruro de aluminio y litio. El correspondiente 4-O-benzoil-6-bromo derivado (XXII) no pudo aislarse pues se descomponía rápidamente según se observó cromatográficamente. La reducción con hidruro de aluminio y litio produjo simultáneamente la remoción del grupo benzoilo y la debromación en el C-6 dando el metil 2,6-didesoxi-3-O-(tetrahidropiran-2-il)- α -D-arabino-hexopiranosido (XXIII). El análisis elemental concordaba con la fórmula asignada; el espectro de r.m.n. presentaba entre otras señales un doblete que integraba para tres protones

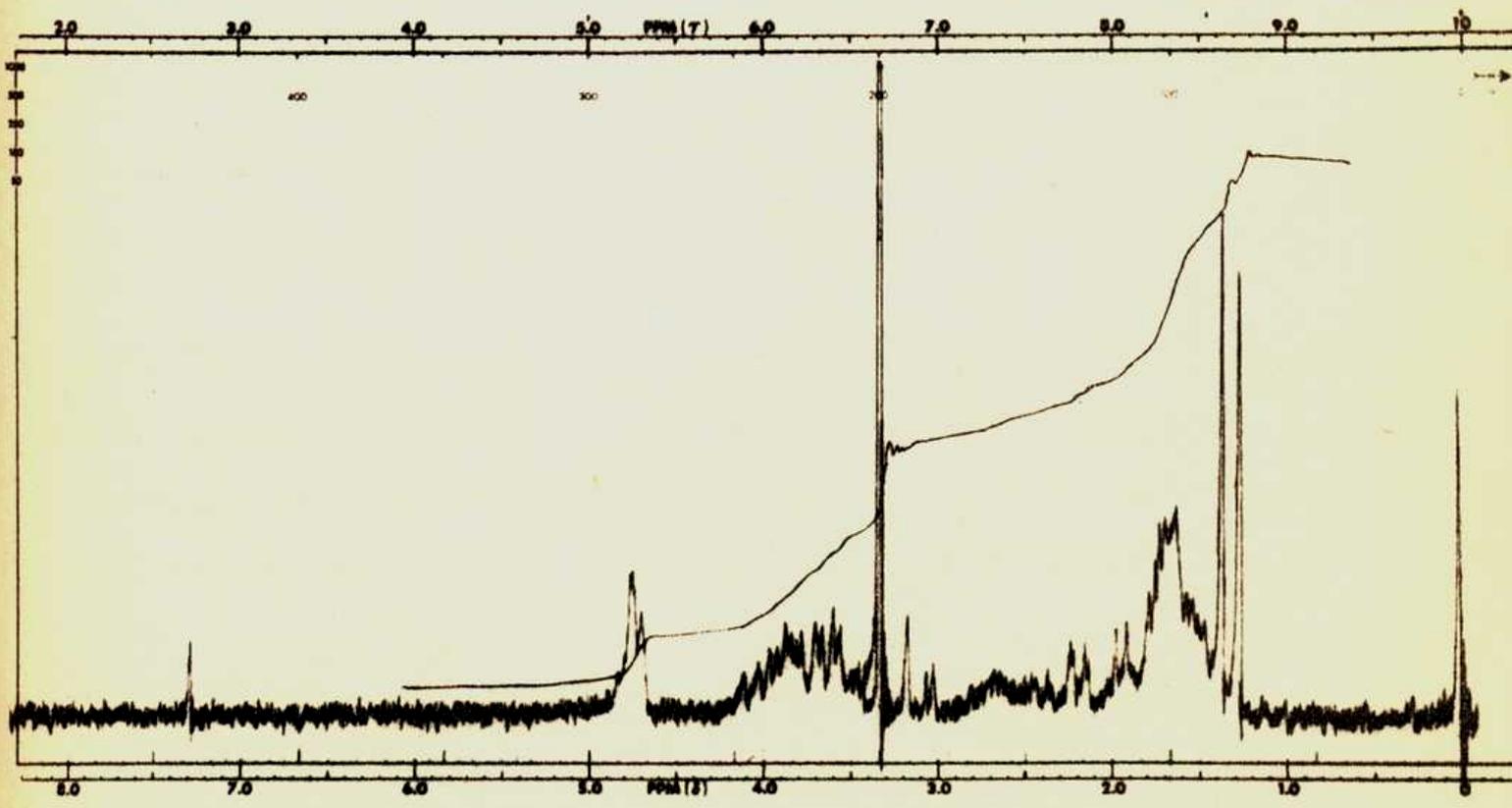
correspondiente a la agrupación $\text{CH}_3\text{-CH-}$ y se notó la desaparición de las señales atribuibles al grupo benciliden (ver pág 42); el espectro i.r. no presentaba bandas atribuibles a benzoilo, pero sí las debidas al hidroxilo.

Es de mencionar que para la purificación del sintón XXIII, el producto crudo de la reacción con hidruro de aluminio y litio fue sometido a destilación en alto vacío, lográndose así separar el compuesto buscado puro del alcohol bencílico que lo impurificaba y que provendría de la reducción del ácido benzoico liberado del hidroxilo del C-4. Además, el residuo de destilación fue posteriormente sometido a un análisis mediante cromatografía en placa preparativa. Este procedimiento permitió la separación de pequeñas cantidades de:

- a) metil 4,6-O-benciliden-2-desoxi- α -D-arabino-hexopiranósido (XX)(producto de partida que perdió el grupo tetrahidropirano y que no reaccionó con N-bromo-succinimida)
- b) metil 4,6-O-benciliden-2-desoxi-3-O-(tetrahidropiran-2-il)- α -D-arabino-hexopiranósido (XXI)(producto de partida que no reaccionó con N-bromo-succinimida)
- c) un nuevo producto cristalino, cuyo análisis elemental y cuyos datos espectroscópicos permitieron identificarlo como el metil 6-bromo-2,6-didesoxi-3-O-(tetrahidropiran-2-il)-

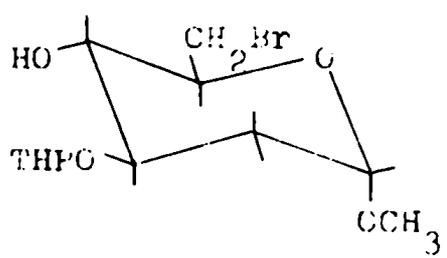


Espectro de r.m.n. del metil 4,6-O-benciliden-2-desoxi-3-O-(tetrahidropiran-2-il)- α -D-arabino-hexopiranósido.



Espectro de r.m.n. del metil 2,6-didesoxi-3-O-(tetrahidropiran-2-il)- α -D-arabino-hexopiranósido.

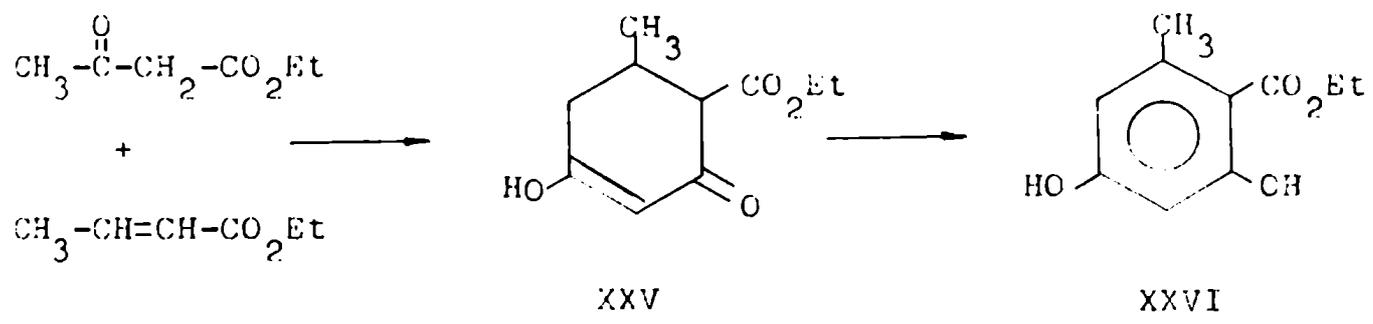
α -D-arabino-hexopiranosido (XXIV). El espectro de r.m.n. presentaba las señales correspondientes al grupo tetrahidropirano, un multiplete que integraba para dos protones atribuible a los hidrógenos del C-6; el espectro i.r. mostraba banda de hidroxilo pero no de benzoato (ver pág 44). El producto daba además un análisis elemental en concordancia con la fórmula propuesta.

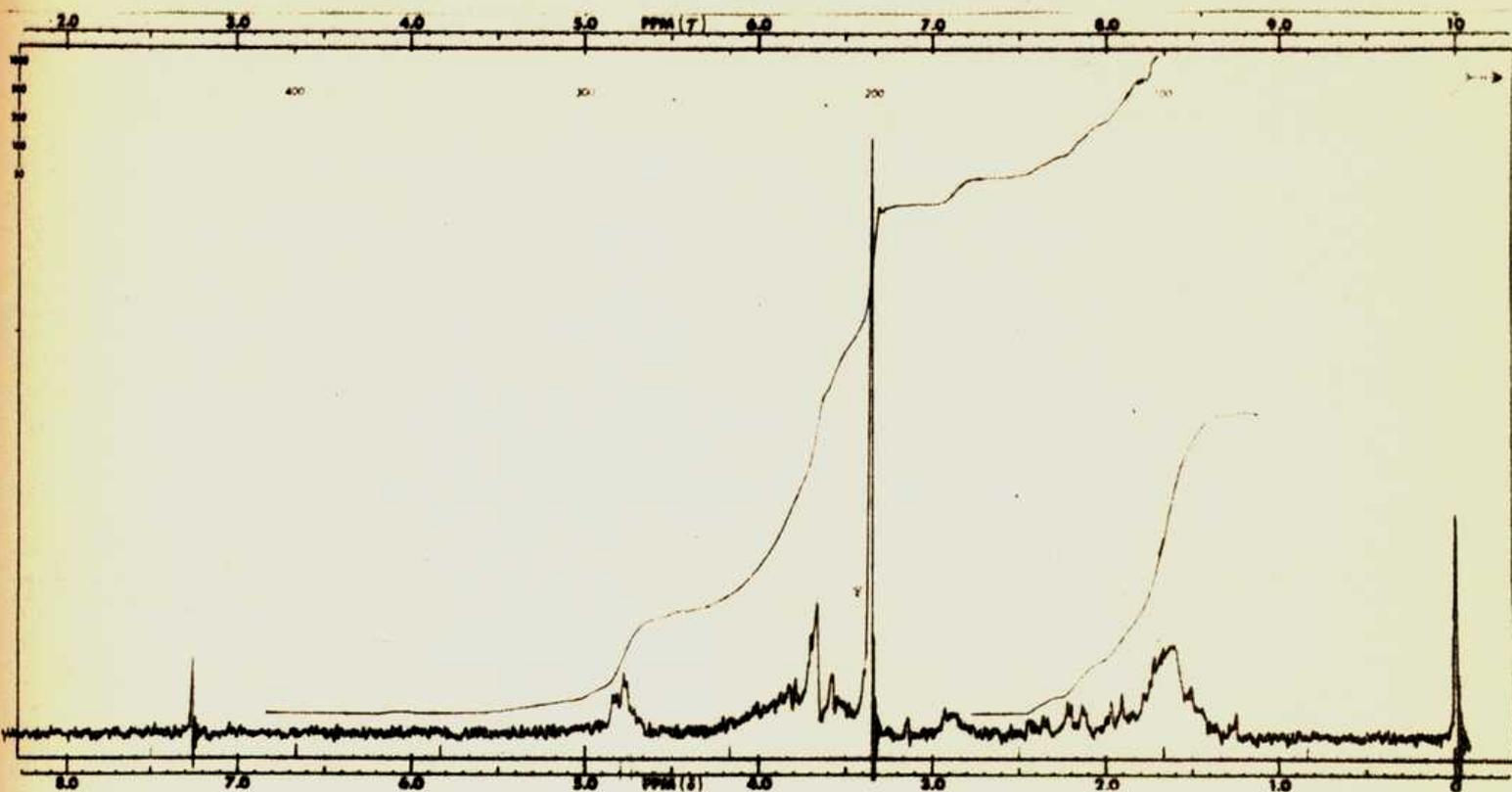


XXIV

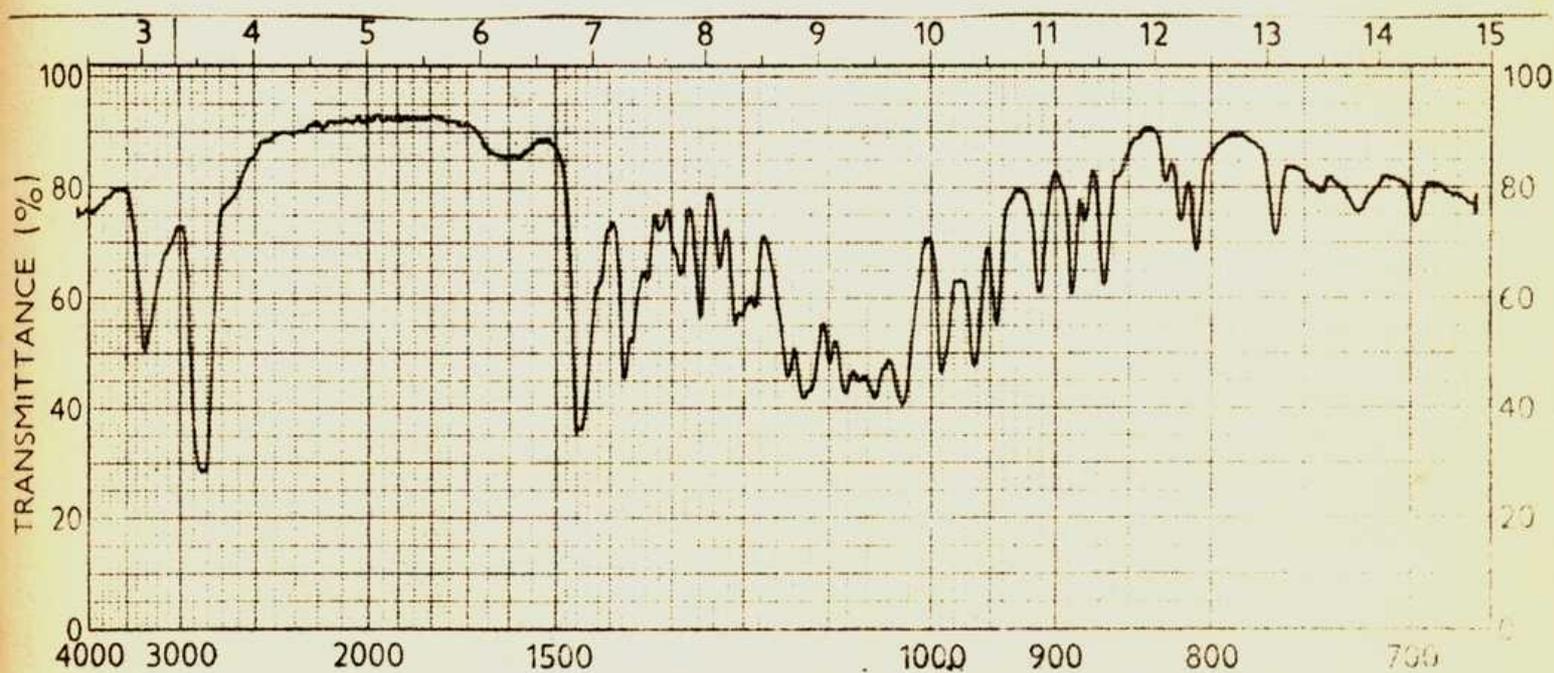
b₂) Preparación del sintón aromático (XXX)

Esta síntesis se realizó de acuerdo al siguiente esquema:

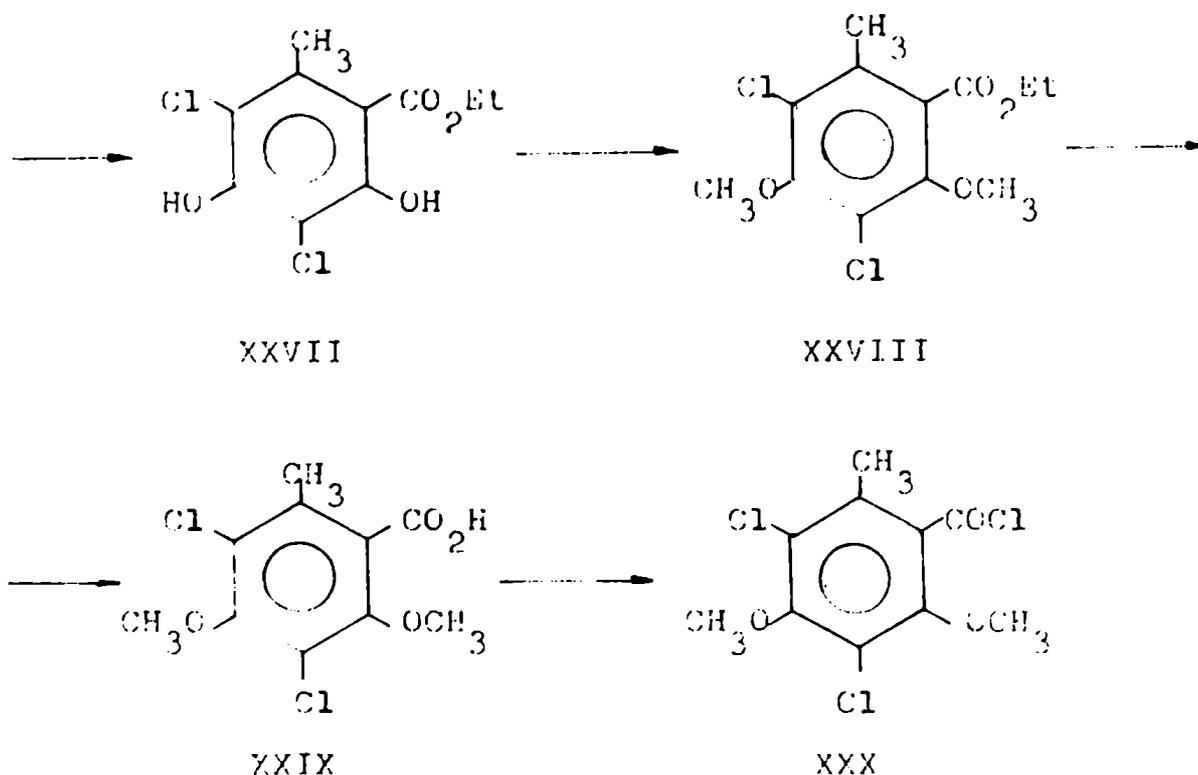




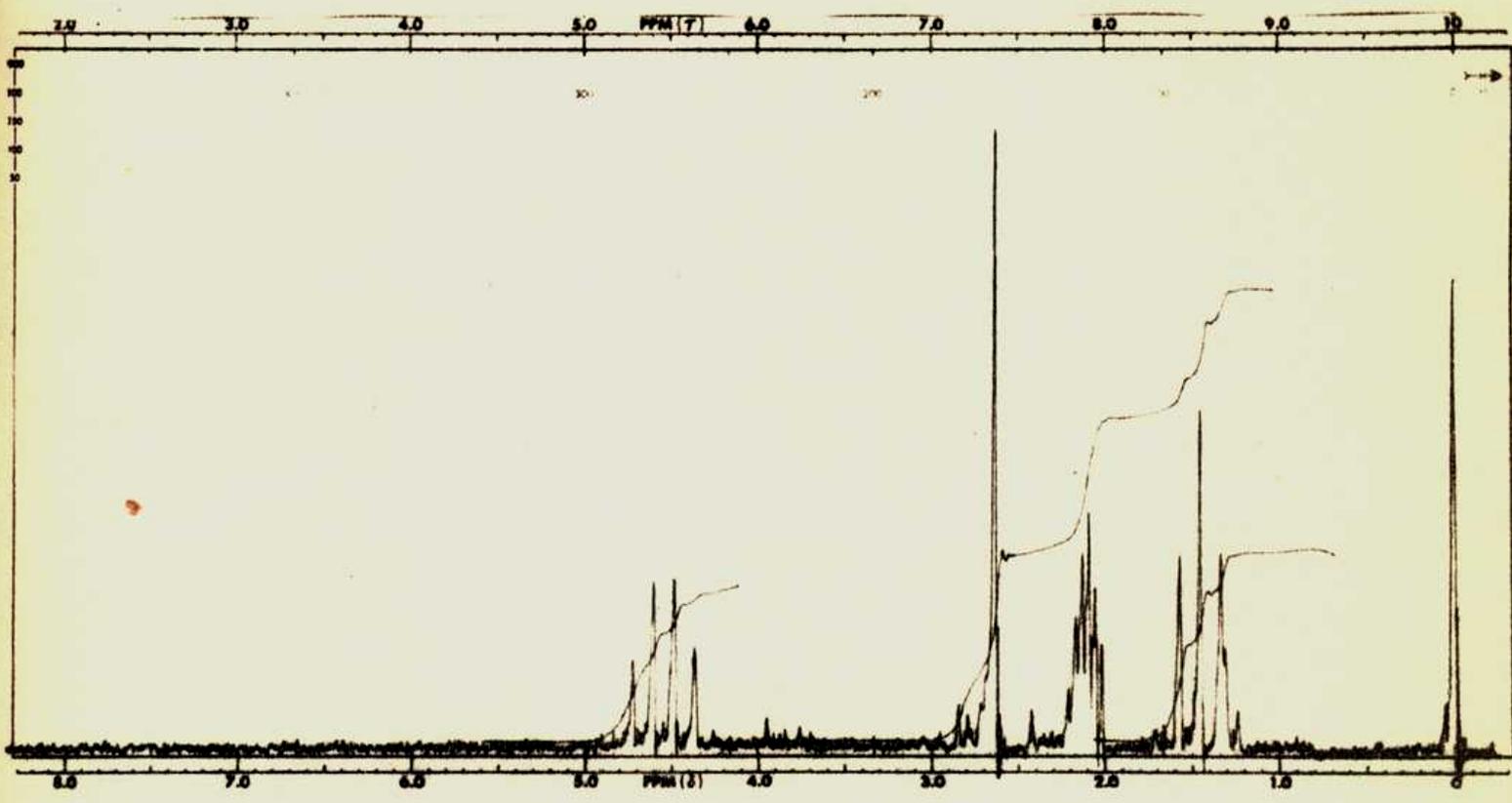
Espectro de r,m.n. del metil 6-bromo-2,6-didesoxi-3-O-(tetra-
hidropiran-2-il)- α -D-arabino-hexopiranósido.



Espectro i.r. del metil 6-bromo-2,6-didesoxi-3-O-(tetrahydro-
piran-2-il)- α -D-arabino-hexopiranósido.



Por reacción entre acetato de etilo y crotonato de etilo en presencia de etóxido de sodio se obtuvo el dihidro-o-orselinato de etilo (XXV)²⁹, el cual fue aromatizado con cloruro férrico dando el o-orselinato de etilo (XXVI)³⁰. Este último por cloración con cloruro de sulfurilo condujo al dicloro-o-orselinato de etilo (XXVII)³¹ (el espectro de r.m.n. no presentaba señales correspondientes a hidrógenos aromáticos, ver pág 46). El tratamiento de XXVII con diazometano permitió la obtención de un nuevo producto cristalino: el dicloro-dimetoxi-o-orselinato de etilo (XXVIII). El análisis elemental estaba de acuerdo con lo esperado; el espectro de r.m.n. mostraba

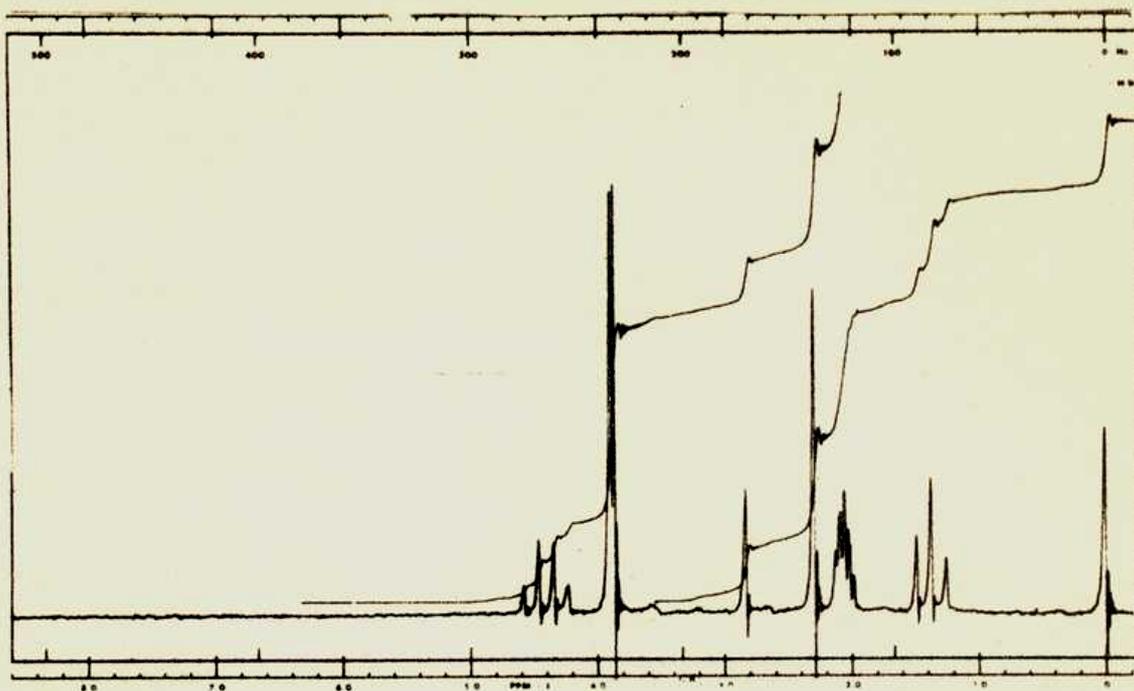


Espectro del r.m.n. del dicloro-o-orselinato de etilo.

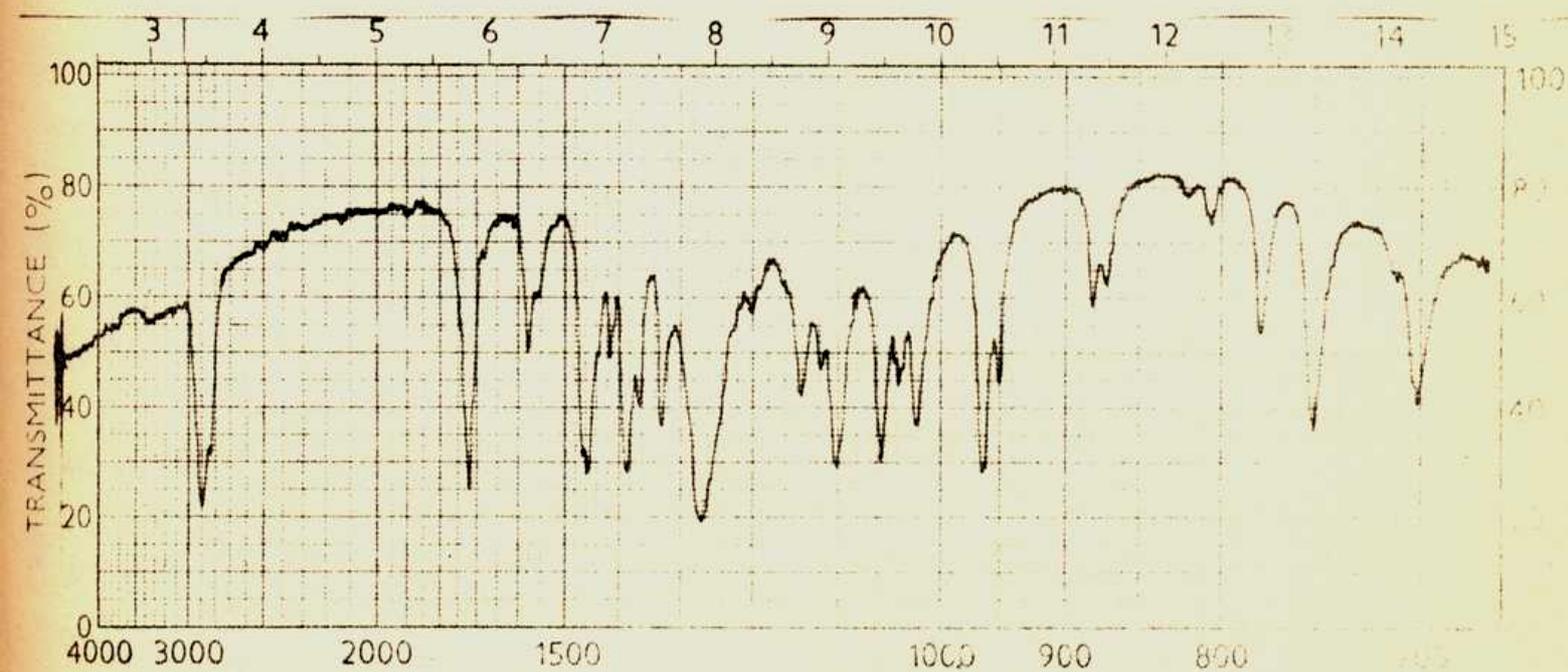
señales de $\text{CH}_3\text{-O-Ph}$ y el espectro i.r. no presentaba bandas de hidroxilo (ver pág 48). Saponificación de XXVIII produjo el ácido dicloro-dimetoxi-o-orselínico (XXIX), ya obtenido por Nolan y Murphy³². Tratamiento de este último con cloruro de tionilo dió el correspondiente cloruro de ácido (XXX) el que fue purificado por destilación al vacío y utilizado inmediatamente.

b₃) Condensación del sintón hidrato de carbono (XXIII) y el halogenuro de ácido aromático (XXX)

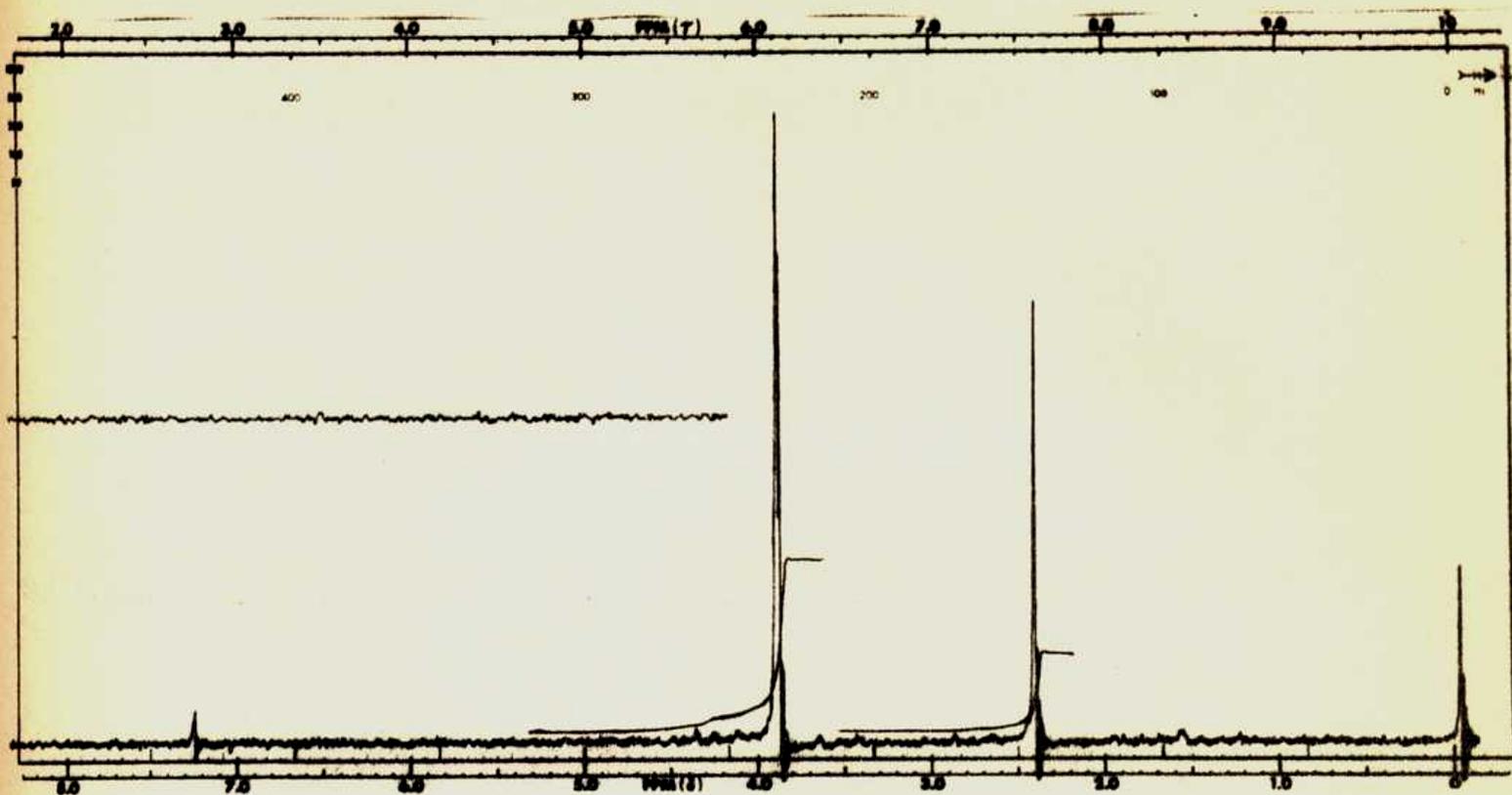
La esterificación entre XXIII y XXX fue llevada a cabo en piridina, usando un exceso del cloruro de ácido. Después del procedimiento habitual de volcar en hielo-agua, extraer con cloroformo y lavar el extracto clorofórmico con ácido y con base se obtuvieron dos productos. Por cristalización con etanol se logró el aislamiento de una sustancia cristalina que fue identificada como el dicloro-dimetoxi-o-orselinil anhídrido (XXXI). El análisis elemental cuantitativo dió resultados satisfactorios; el espectro de r.m.n. no presentaba señales atribuibles al azúcar, ni al ácido; el espectro i.r. presentaba las bandas típicas de anhídrido (ver pág 49). Este resultado no era inesperado ya que los anhídridos se forman rápidamente a partir del cloruro de ácido por tratamiento con piri-



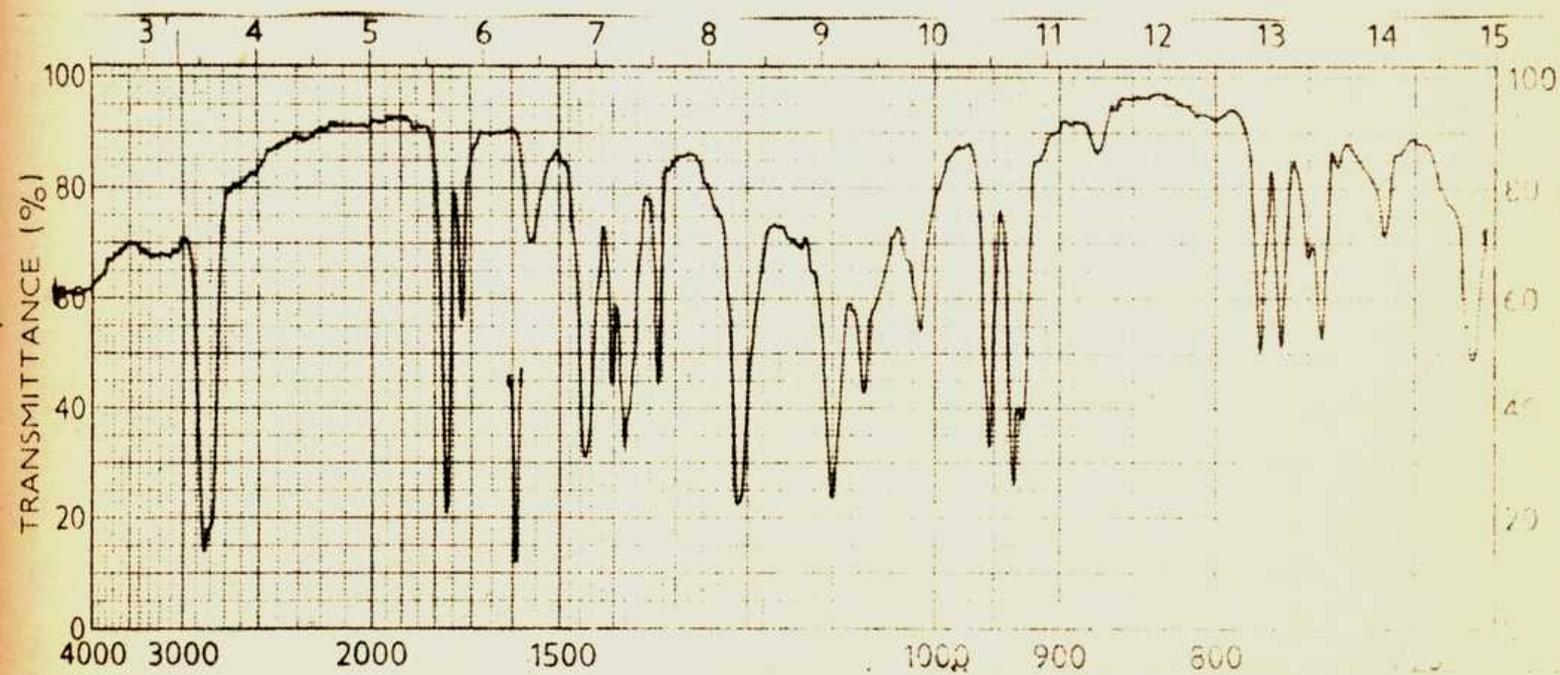
Espectro de r.m.n. del dicloro-dimetoxi-o-orselinato de etilo.



Espectro i.r. del dicloro-dimetoxi-o-orselinato de etilo.



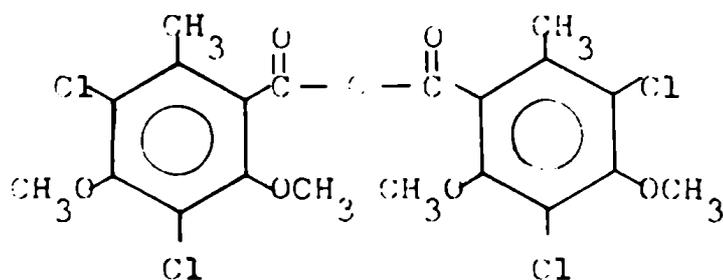
Espectro de r.m.n. del dicloro-dimetoxi-o-orselinil anhídrido.



Espectro i.r. del dicloro-dimetoxi-o-orselinil anhídrido.

dina y agua³³.

En las aguas madres de la cristalización del anhídrido XXXI se detectaron mediante cromatografía analítica dos productos, los cuales fueron separados por cromatografía en placa preparativa. Estos productos fueron identificados como el mismo anhídrido XXXI y el esperado producto XVII, el cual resultó idéntico (p.f., i.r., r.m.n.) al obtenido a partir de curacina natural³⁴. Este resultado indicaba que el grupo tetrahi-



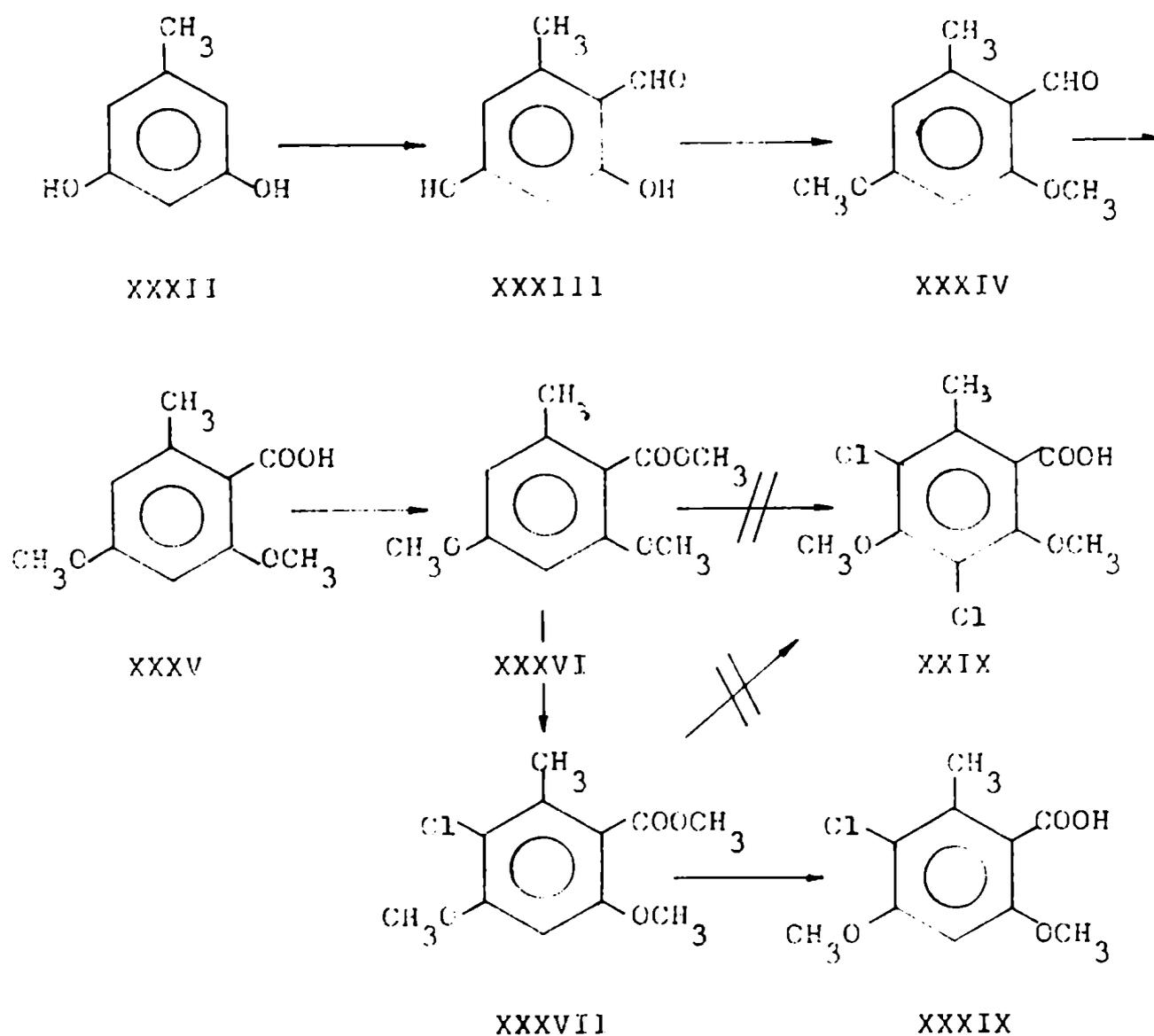
XXXI

dropiraniolo se había eliminado durante el proceso de lavado, confirmando su labilidad en medio ácido^{35,36}.

CAPIULO 4

REACCIONES TENDIENTES A SINTETIZAR EL ACIDO DICLORO-DIMETO-
XI-O-ORSELINICO (XXIX) A PARTIR DE ORCINA

Previo a la síntesis del cloruro del ácido dicloro-dime-
toxi-o-orselínico (XXX) descrita anteriormente (capítulo 3,
punto b₂, pág 43), se llevaron a cabo distintas reacciones
tendientes a lograr el mismo fin a partir de orcina. El cami-
no proyectado se ilustra en el siguiente esquema:

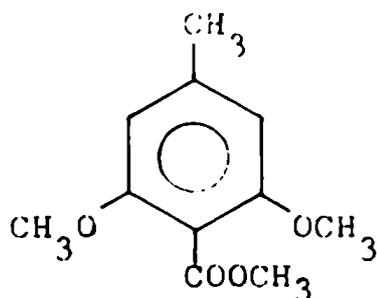


La orcina (XXXII) fue convertida en orcilaldehído (XXXIII) por tratamiento con cianuro de zinc³⁷, y por posterior metilación con sulfato de dimetilo se obtuvo el dimetoxi-o-orcilaldehído (XXXIV). Esta operación a la vez que colocaba los metoxilos en las posiciones deseadas, servía para proteger los grupos hidroxilos durante la oxidación con permanganato de potasio al ácido dimetoxi-o-orcelínico (XXXV)³⁸.

El compuesto XXXV se esterificó con diazometano dando dimetoxi-o-orcelinato de metilo (XXXVI)³⁹⁻⁴¹. El último paso de sustitución, o sea la introducción de los átomos de cloro, fue intentado mediante dos diferentes procedimientos; con cloruro de sulfurilo en éter etílico y con cloro en tetracloruro de carbono. En el primer caso fue posible la introducción de un átomo de cloro, obteniéndose el 5-cloro-dimetoxi-o-orcelinato de metilo (XXXVII)⁴². La asignación de la estructura se hizo en consideración a factores estéricos y por análisis del espectro de r.m.n..

En el compuesto XXXVI existe considerable impedimento estérico para la introducción de átomos de cloro en las posiciones 3 y 5; por observación de modelos moleculares puede determinarse que el mismo es mayor en la posición 3 que en la 5. De modo que una vez introducido un átomo de cloro en la posi-

ción 5, la introducción de otro en la 3 resulta muy dificultosa. El hecho de que el dimetoxi-p-orselinato de metilo (XXXVIII) sea fácil y completamente clorado^{43,44} mediante reacción con cloruro de sulfurilo indica que una posición entre un metilo y un metoxilo está menos impedida que la similar entre dos metoxilos.



XXXVIII

Teniendo en cuenta, en los espectros de r.m.n., los desplazamientos que produce sobre la señal de un protón del benceno la presencia de distintos sustituyentes en el núcleo, es posible calcular⁴⁵ donde aparecería aproximadamente la señal del protón remanente tanto para el 3 como para el 5-cloro derivado de XXXVI:

3-cloro-dimetoxi-o-orselinato de metilo:

H del benceno (valor original): δ 7,27

efectos por sustitución: $\text{CH}_3\text{-O-(o)} = -0,23$

$\text{CH}_3\text{-(p)} = -0,10$

$\text{COOCH}_3\text{(m)} = +0,20$

$7,27-0,10-0,23+0,20 = 6,91$

5-cloro-dimetoxi-o-orselinato de metilo:

efectos por sustitución: $\text{CH}_3 - (\text{o}) = -0,15$

$\text{CH}_3 - \text{O} - (\text{o}) = -0,23$

$\text{CH}_3 - \text{O} - (\text{p}) = -0,23$

$\text{COOCH}_3 (\text{m}) = +0,20$

$$7,27 - 0,15 - 0,23 - 0,23 + 0,20 = 6,86$$

El valor observado para el protón aromático de XXXVII era de δ 6,40 (ver pág 56) aproximándose más al segundo de los valores antes mencionados; se pudo entonces tentativamente concluir en base a estos datos espectroscópicos que se trataba del 5-cloro derivado.

El ácido libre correspondiente, el 5-cloro-dimetoxi-o-orselínico (XXXIX), pudo ser obtenido por saponificación de XXXVII. En el caso de XXXIX los datos espectroscópicos también estaban de acuerdo con la estructura propuesta y confirmaron la asignación efectuada con el producto XXXVII; los valores calculados para el protón libre en el caso del 3 y 5-cloro-dimetoxi-o-orselínico eran respectivamente: δ 6,81 y 6,76; el valor experimental observado fue δ 6,71.

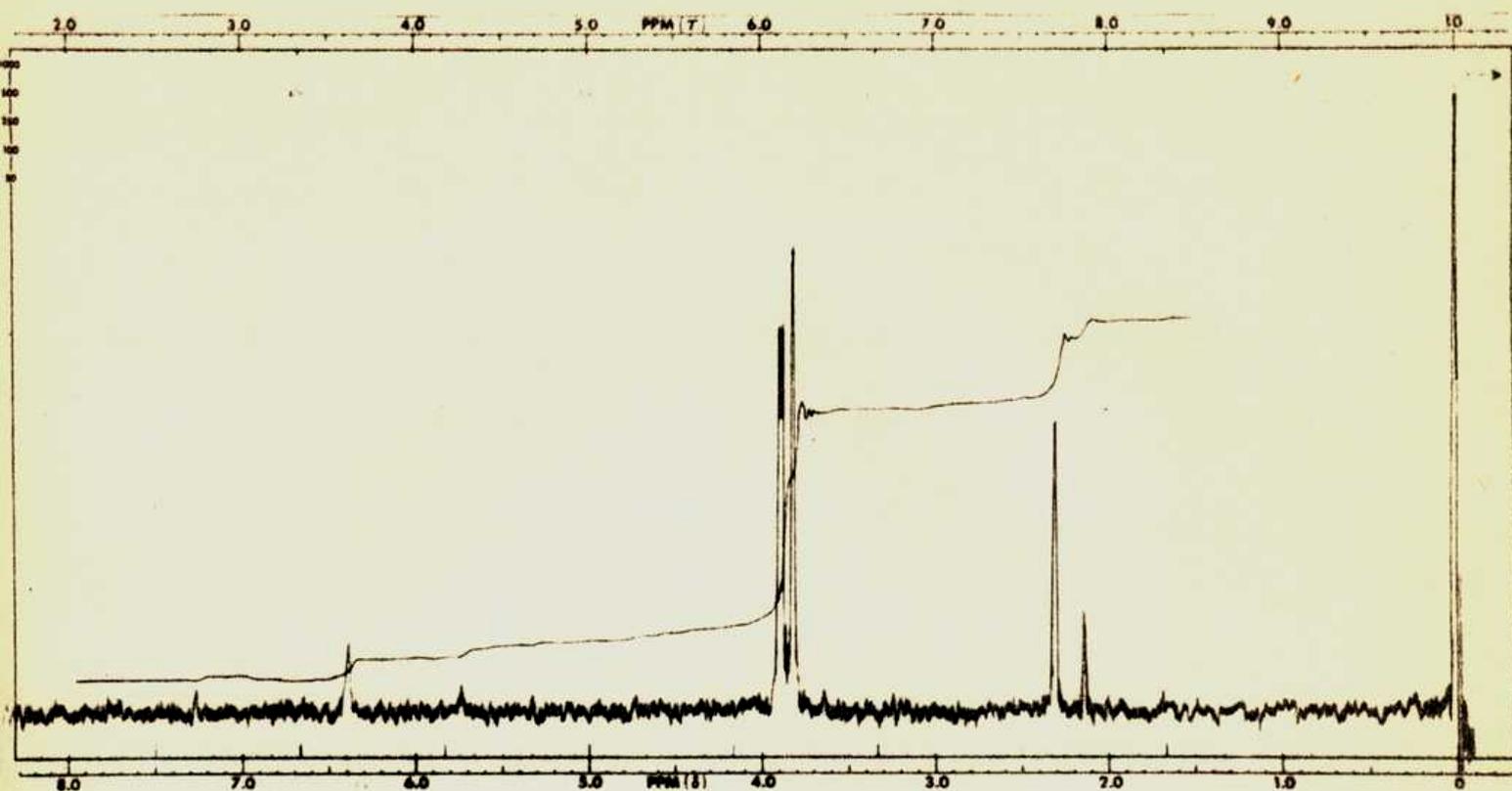
Posterior tratamiento del producto XXXVII con cloruro de sulfurilo condujo a una casi total recuperación de la sustancia de partida.

En el segundo procedimiento intentado, con cloro en tetra-

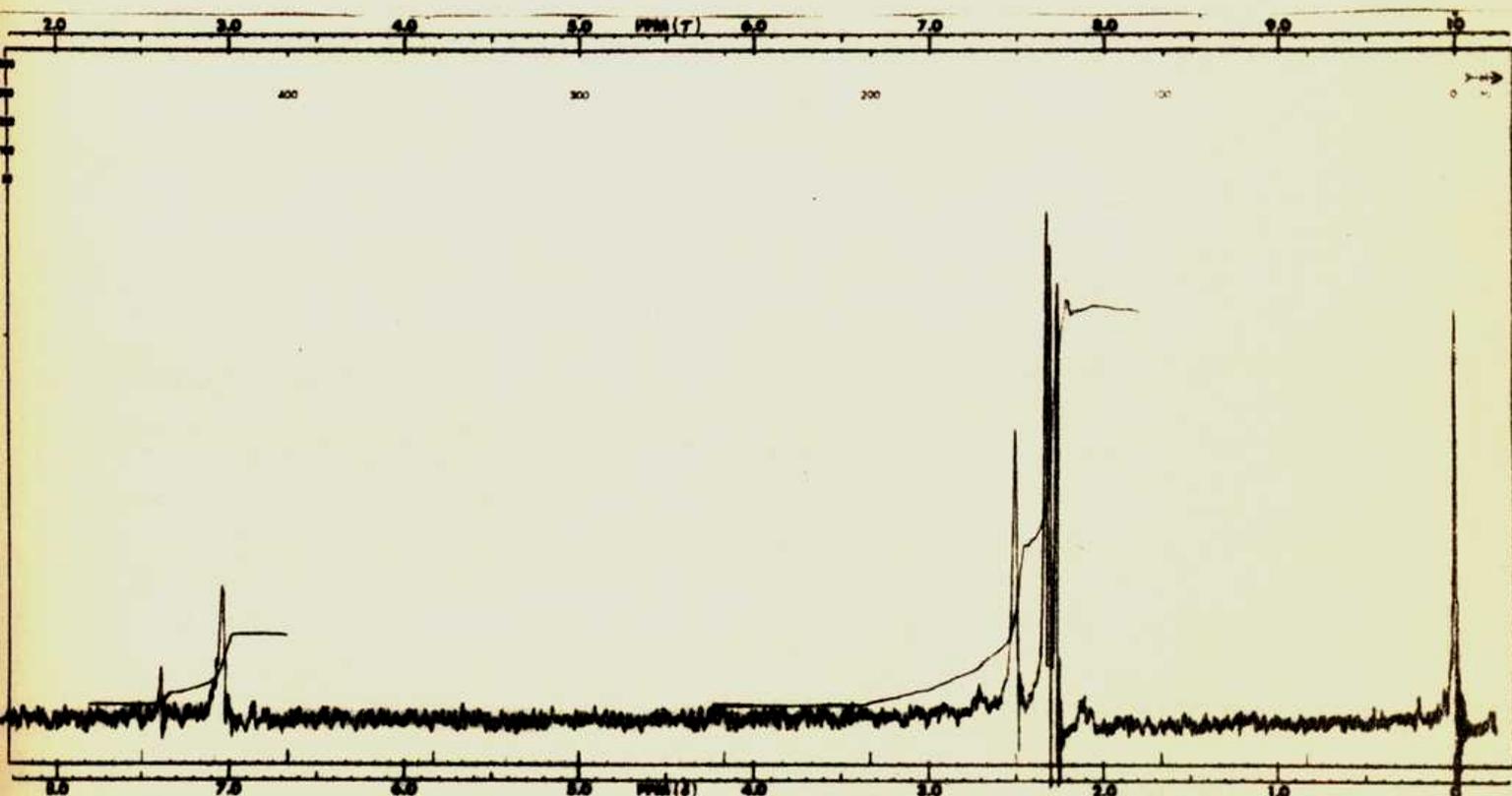
cloruro de carbono, se obtuvieron productos siruposos que mostraron por cromatografía estar constituidos por mezclas complejas. El método no fue por lo tanto útil.

Teniendo en cuenta estos resultados⁴⁶, se pensó que el ácido o-orselínico o su metil éster serían un sustrato más conveniente para la cloración, ya que la ausencia de los metoxilos disminuiría las interacciones estéricas aumentando la probabilidad de introducción de átomos de cloro.

Para obtener el ácido o-orselínico (XL) a partir de orcilaldehído (XXXIII) era imprescindible proceder a su oxidación, pero previamente era necesario proteger los grupos hidroxilos, por ejemplo, mediante acetilación de los mismos. Se intentó entonces acetilar el compuesto XXXIII con anhídrido acético-piridina, esperando obtener el acetoxi derivado (XLI), pero en lugar del producto esperado se obtuvo una nueva sustancia. Esta fue identificada como el acetil-(diacetoxi-o-orselinil)-peróxido (XLII). El análisis elemental cuantitativo concordaba perfectamente para $C_{14}H_{14}O_8$ y el espectro de r.m.n. concordaba con la estructura asignada (ver pág 56), mientras que el espectro i.r. presentaba las bandas características de los peróxidos. La obtención de acilperóxidos de este tipo era conocida y es el resultado de la oxidación por aire de aldehídos aromáticos en solución de



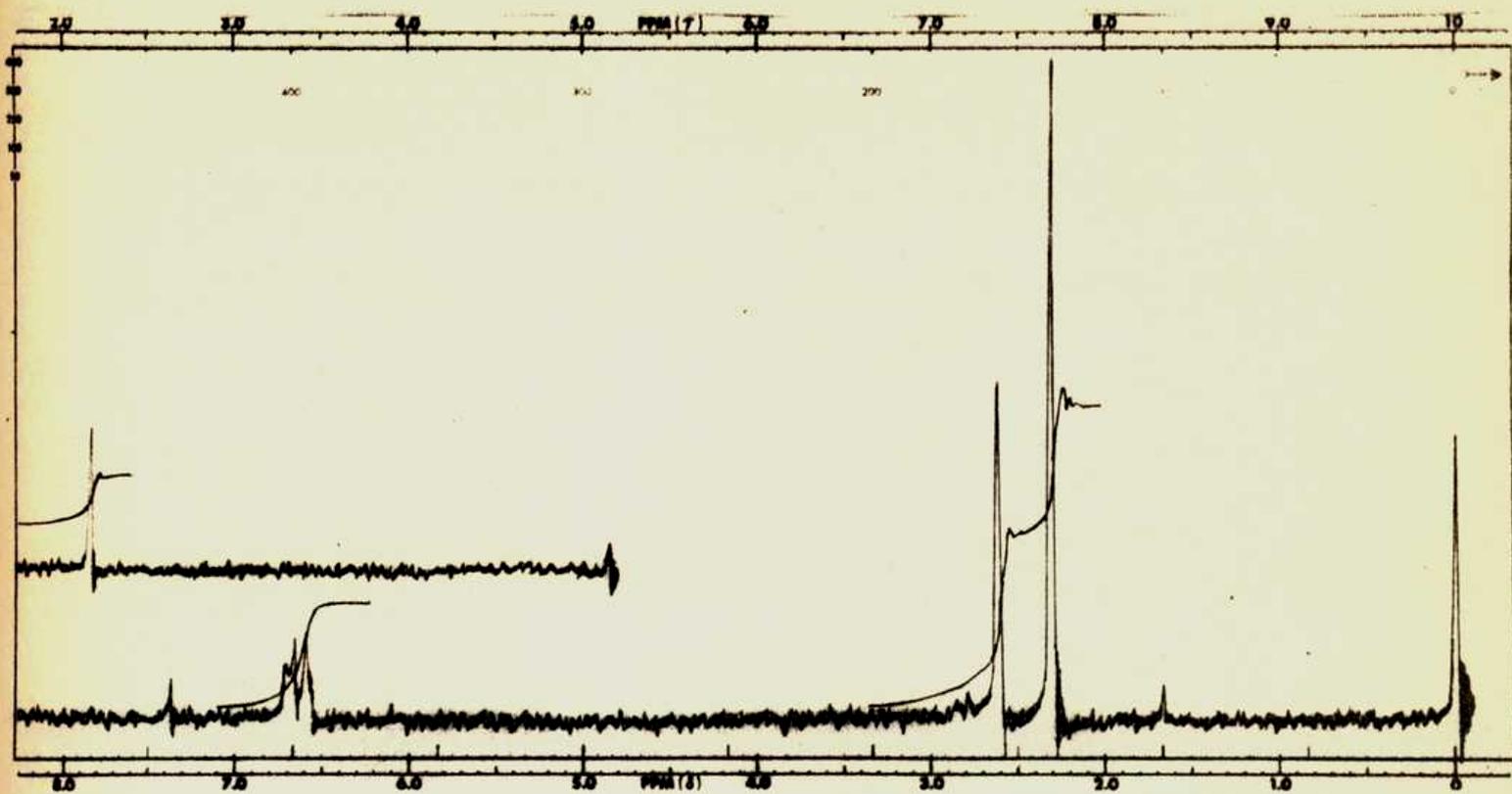
Espectro de r.m.n. del 5-cloro-dimetoxi-o-orselinato de metilo.



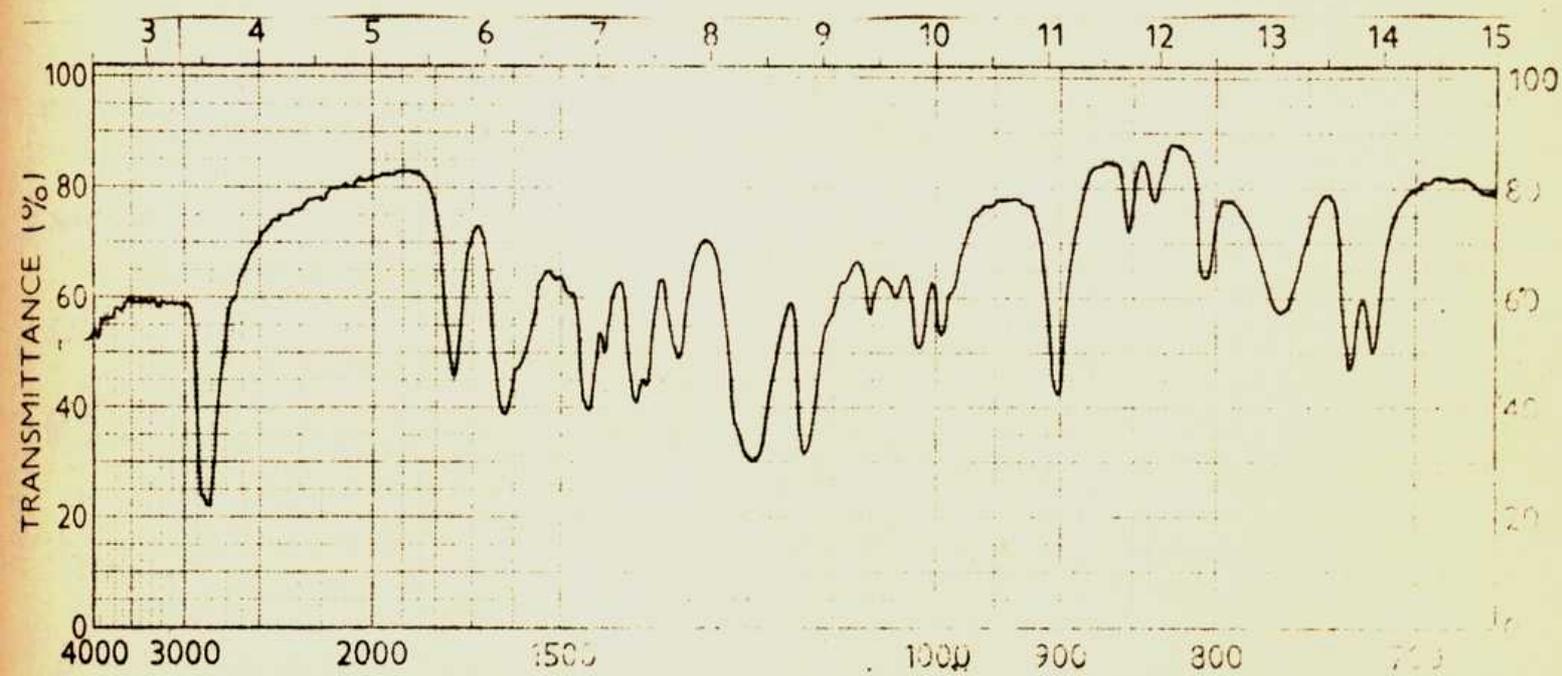
Espectro de r.m.n. del acetil-(diacetoxi-o-orselinil)-peróxido.

anhidrido acético y en presencia de luz⁴⁷⁻⁴⁹. En vista de este resultado, el compuesto XXXIII fue acetilado en distintas condiciones tratando de obtener XLI: después de 5 min de reacción en presencia de luz se obtuvo un monoacetil derivado, identificado como el 4-O-acetoxi-o-orcilaldehído (XLIII). La estructura del mismo se asignó en base al resultado del análisis elemental y los datos espectroscópicos. El espectro de r.m.n. mostraba la presencia de un sólo grupo acetoxilo y la señal del hidrógeno aldehídico; el espectro i.r. no presentaba banda de hidroxilo, lo que revela la presencia de unión hidrógeno intramolecular, mientras que la banda de aldehído aparecía a baja frecuencia indicando su quelación con el grupo hidroxilo y permitiendo afirmar que el acetoxilo está ubicado en posición 4 (ver pág 58).

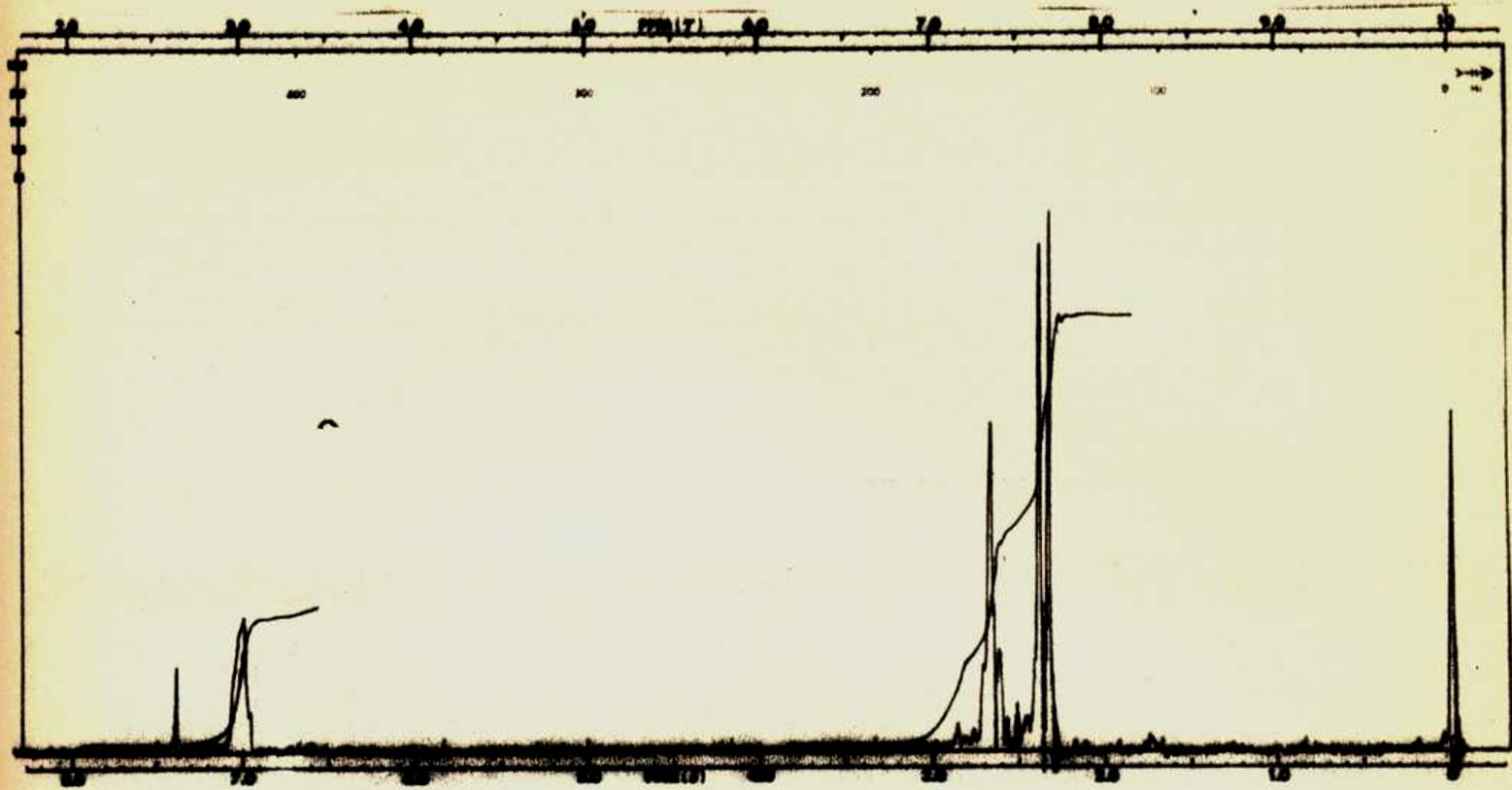
La acetilación durante 24 hrs en la oscuridad condujo al esperado diacetoxi-aldehído (XLI). En este caso también el análisis cuantitativo y los datos espectroscópicos permitieron establecer la estructura del nuevo compuesto obtenido. El espectro de r.m.n. presentaba las señales de los protones de dos acetilos y la del protón del aldehído. El espectro i.r. presentaba las bandas correspondientes a un grupo aldehído aromático careciendo de bandas asignables a hidroxilos (ver pág 59).



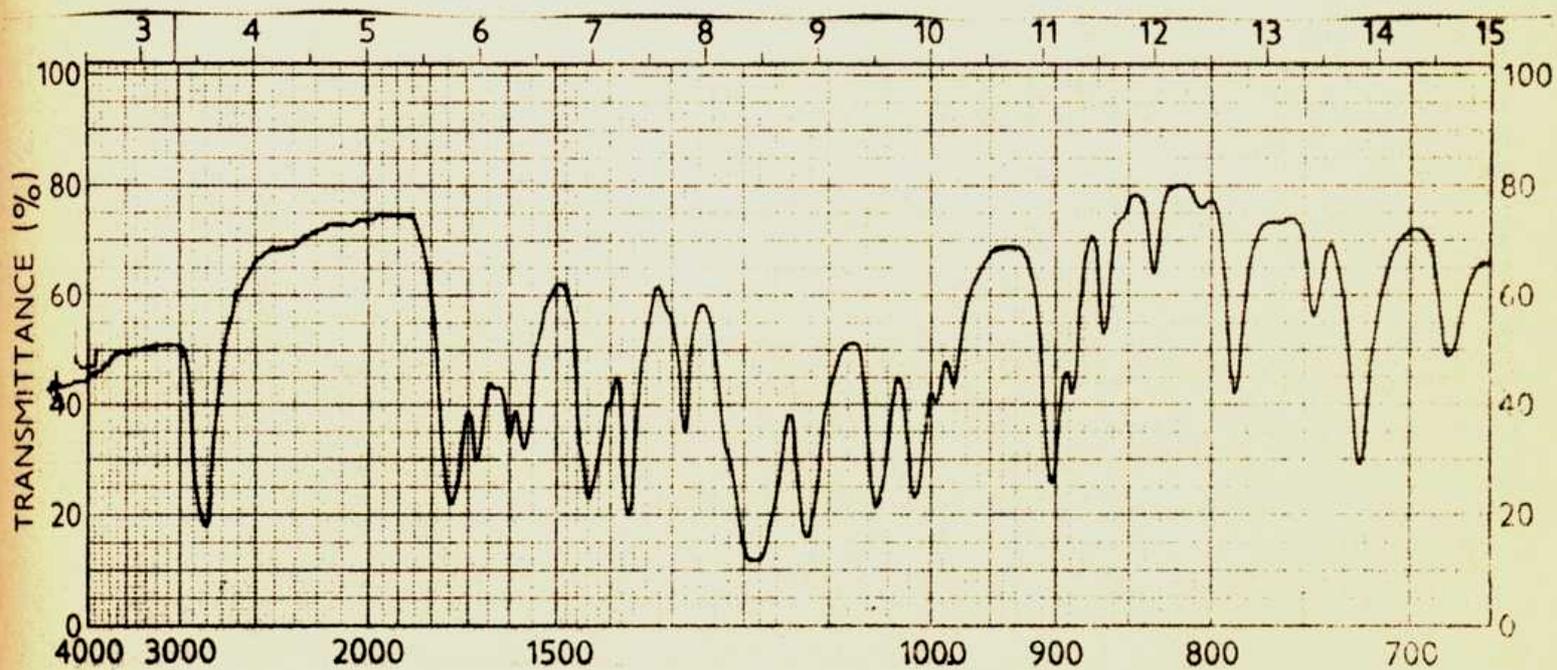
Espectro de r.m.n. del 4-O-acetoxi-o-orcinaldehido.



Espectro i.r. del 4-O-acetoxi-o-orcinaldehido.

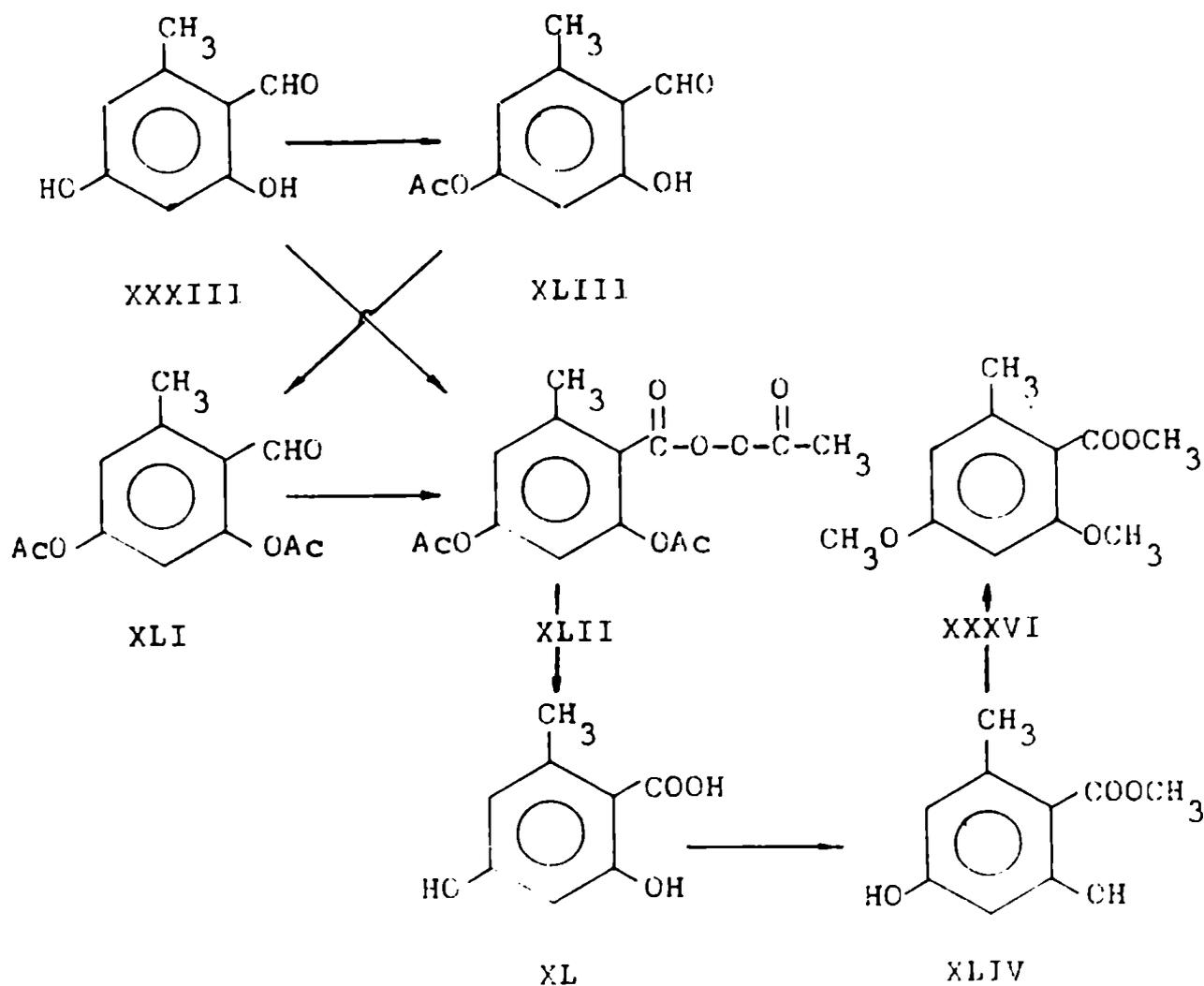


Espectro de r.m.n. del diacetoxi-o-orcicaldehido.



Espectro i.r. del diacetoxi-o-orcicaldehido.

Se realizaron interconversiones entre XLI, XLII y XLIII según se muestra en el siguiente esquema:



El ácido o-orselínico (XL) se obtuvo por hidrólisis básica de XLII y fue transformado subsiguientemente, por tratamiento con diazometano, en el o-orselinato de metilo (XLIV), cuya estructura fue confirmada por transformación en el dimetil derivado (XXXVI).

Por comparación con el comportamiento del o-orselinato de etilo (XXVI), era de esperar que XLIV fuera un buen sustrato

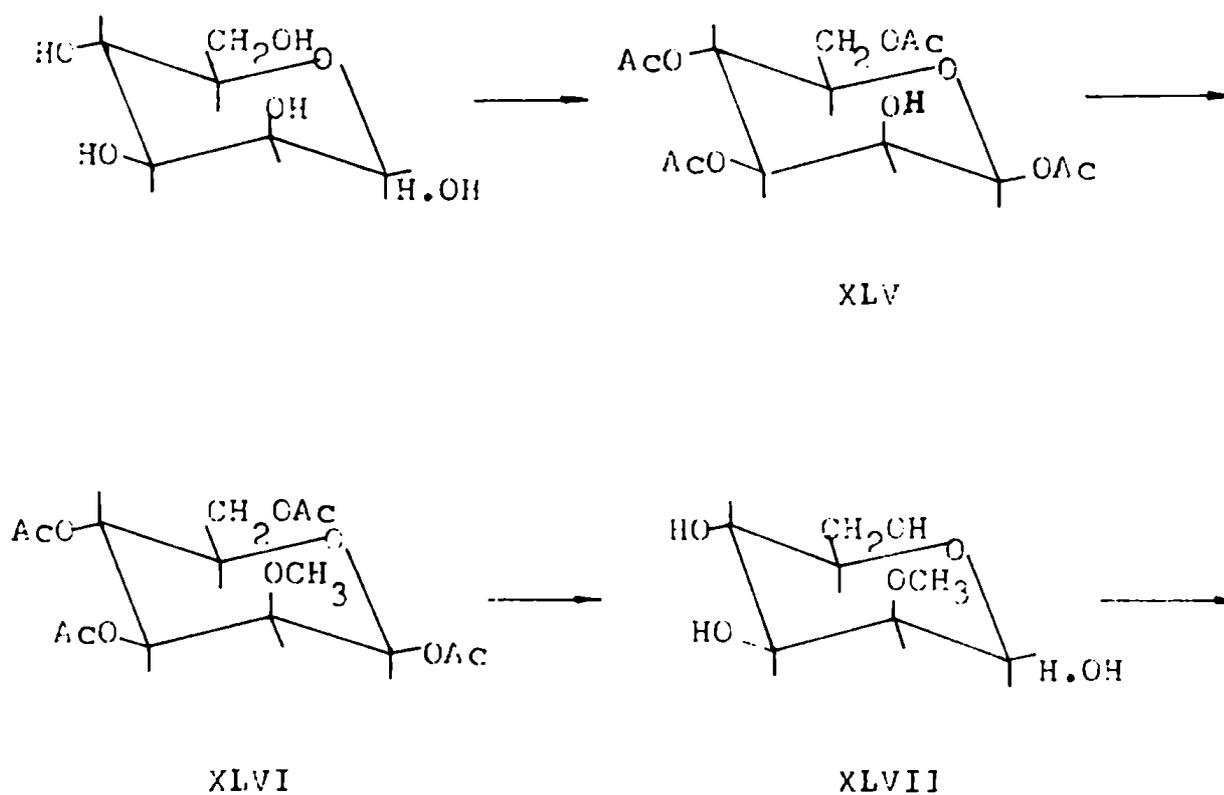
para la cloración, pero esto no fue comprobado experimentalmente en vista del éxito obtenido por la vía sintética antes descrita⁴⁶ (ver capítulo 3, punto b₂ , pág 43).

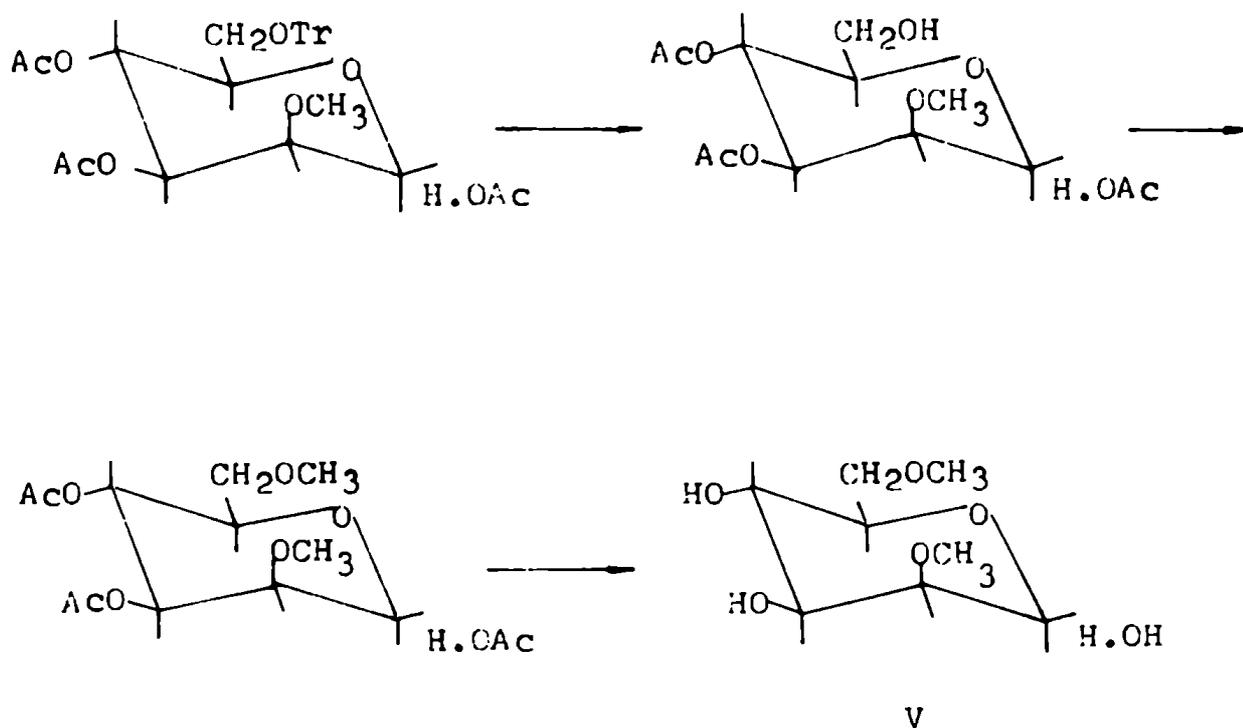
CAPITULO 5

INTENTO DE SINTESIS DE LA 2,6-DI-O-METIL-D-MANOSA (D-CURAMICO-
COXA). OBTENCION DE LA 4,6-DI-O-METIL-D-MANOSA

Uno de los objetivos inicialmente fijados, en conexión con el estudio de los productos de hidrólisis del antibiótico Curamicina, era la síntesis de la 2,6-di-O-metil-D-manosa para confirmar de esta manera la estructura propuesta para la D-curamicosa (V)².

En un principio se proyectó la misma de acuerdo al siguiente esquema:

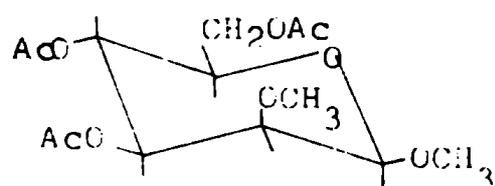




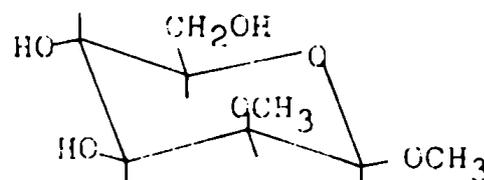
1,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-manopiranososa (XLV) se obtuvo por acetilación directa de la D-manosa, según el método de Helfferich y Zirner⁵⁰ para D-glucosa y D-galactosa adaptado posteriormente para D-manosa⁵¹. Metilación de XLV con diazometano-trifluoruro de boro eterato condujo a la 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-O-metil- β -D-manopiranososa (XLVI)⁵¹. Esta fue luego desacetilada con metóxido de sodio en metanol para obtener 2-O-metil-D-manosa (XLVII)⁵¹.

Ante las dificultades surgidas en la cristalización de la 2-O-metil-D-manosa, atribuibles a la presencia de ambos anómeros, y para evitar problemas similares en los pasos subsi-

güentes, se modificó el esquema primitivo, de modo de trabajar exclusivamente con uno de los anómeros. Para ello, por el método de Koenigs-Knorr, XLVI fue transformado en un nuevo producto: el metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-O-metil- β -D-manopiranosido (XLVIII). El análisis elemental y los datos espectroscópicos estaban de acuerdo con lo esperado. Por desacetilación con metilato de sodio en metanol se obtuvo metil 2-O-metil- β -D-manopiranosido (XLIX). Su análisis elemental cuantitativo fue satisfactorio al igual que su espectro de r.m.n..



XLVIII



XLIX

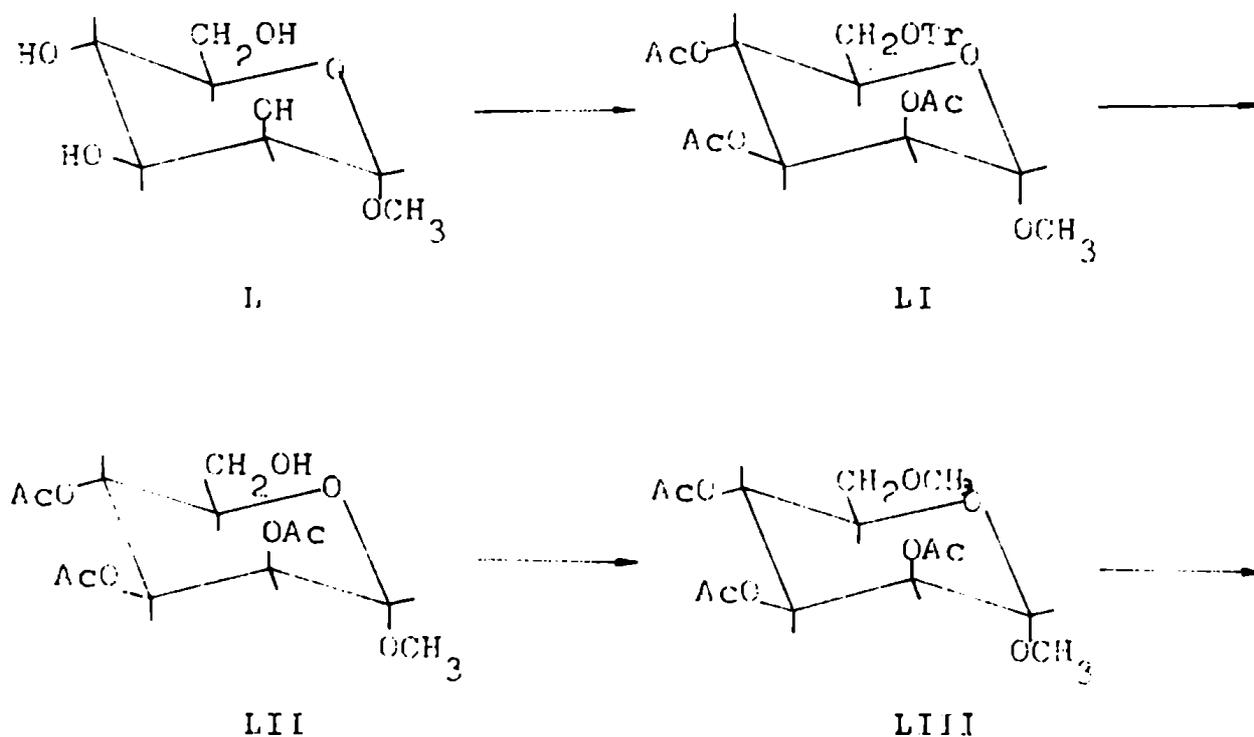
A esta altura del trabajo, el mismo debió interrumpirse debido a la publicación²⁴ de una síntesis de la 2,6-di-O-metil-D-manosa, realizada por un camino análogo al que teníamos proyectado llevar a cabo (la única diferencia residía en que los investigadores de Canadá utilizaron el anómero α).

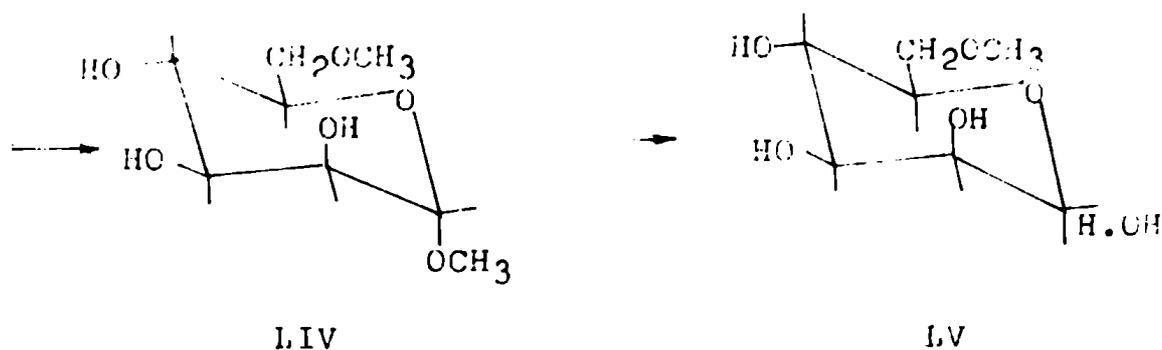
Dado que nos fue imposible obtener una muestra del producto sintetizado en Canadá para poder compararlo con nuestra D-curamicosa, se proyectó una nueva ruta para lograr la 2,6-di-O-metil-D-manosa, pero ésta condujo, como se verá luego, a la

4,6-di-O-metil-D-manosa en lugar del producto esperado.

Este nuevo camino sintético suponía en primer término la preparación del metil 6-O-metil- α -D-manopiranosido (XLIV), diferenciándose por lo tanto del camino anterior en el hecho de que el primer grupo O-metilo que se introduciría en la molécula de D-manosa sería el del C-6. Se intentaría luego la protección selectiva de los hidroxilos ecuatoriales de C-3 y C-4, dejando libre el hidroxilo axial del C-2, para que mediante metilación de este último y finalmente remoción de los grupos protectores se llegara al producto buscado V.

La síntesis del metil 6-O-metil- α -D-manopiranosido se hizo de acuerdo al siguiente esquema:





Se partió de metil α -D-manopiranosido (L)⁵², preparado mediante reacción de D-manosa con metanol anhidro en presencia de una resina de intercambio iónico ácida fuerte. El compuesto L fue tritilado y acetilado en una sóla etapa para dar metil 2,3,4-tri-O-acetil-6-O-tritil- α -D-manopiranosido (LI). El espectro de r.m.n. presentaba tres singuletes correspondientes a los tres O-acetilos introducidos y un multiplete correspondiente a los protones aromáticos. El producto LI fue destritilado mediante el uso de una columna de silicagel⁵³ como catalizador ácido, obteniéndose el metil 2,3,4-tri-O-acetil- α -D-manopiranosido (LII). El espectro de r.m.n. muestra desaparición de las señales de los protones aromáticos. El compuesto LII fue luego metilado con diazometano-trifluoruro de boro etéreo, obteniéndose metil 2,3,4-tri-O-acetil-6-O-metil- α -D-manopiranosido (LIII). En este caso el espectro i.r. no mostraba banda de hidroxilo y el espectro de r.m.n. presentaba un nuevo singulete debido al $\text{CH}_3\text{-O-}$ del C-6. Por desacetilación del

compuesto LIII con metilato de sodio en metanol se obtuvo el metil 6-O-metil- α -D-manopiranosido (LIV)⁵⁴, cuyo análisis elemental resultó correcto y cuyo espectro de r.m.n. mostraba la desaparición de los 3 singuletes correspondientes a los grupos acetilos. Por hidrólisis ácida del compuesto LIV se obtuvo la 6-O-metil-D-manosa (LV). Su espectro de r.m.n. presentaba un singulete debido al CH₃-O- del C-6 y dos dobletes correspondientes al H-1 tanto en posición axial como ecuatorial. Los valores de las constantes físicas de LV así como las de su fenilosazona estaban de acuerdo con las registradas en la literatura⁵⁴.

Como acotación al procedimiento anterior, puede añadirse que la 6-O-metil-D-manosa (LV) había sido originalmente preparada por Hudson y col.⁵⁵ por metilación de metil 2,3,4-tri-O-acetil- α -D-manopiranosido con el reactivo de Purdie, seguida de hidrólisis. Pero es sabido actualmente⁵⁶ que este procedimiento no es confiable, porque en el medio básico usado en la metilación se produce migración de los grupos acetilos. Dutton y Tanaka⁵⁷ no pudieron obtener un buen rendimiento de la 6-O-metil-D-manosa por este método y lo atribuyeron a la migración de los acetilos. Por otra parte, la 6-O-metil-D-manosa había sido recientemente sintetizada⁵⁸ por metilación directa del metil α -D-manopiranosido, pero en este caso tam-

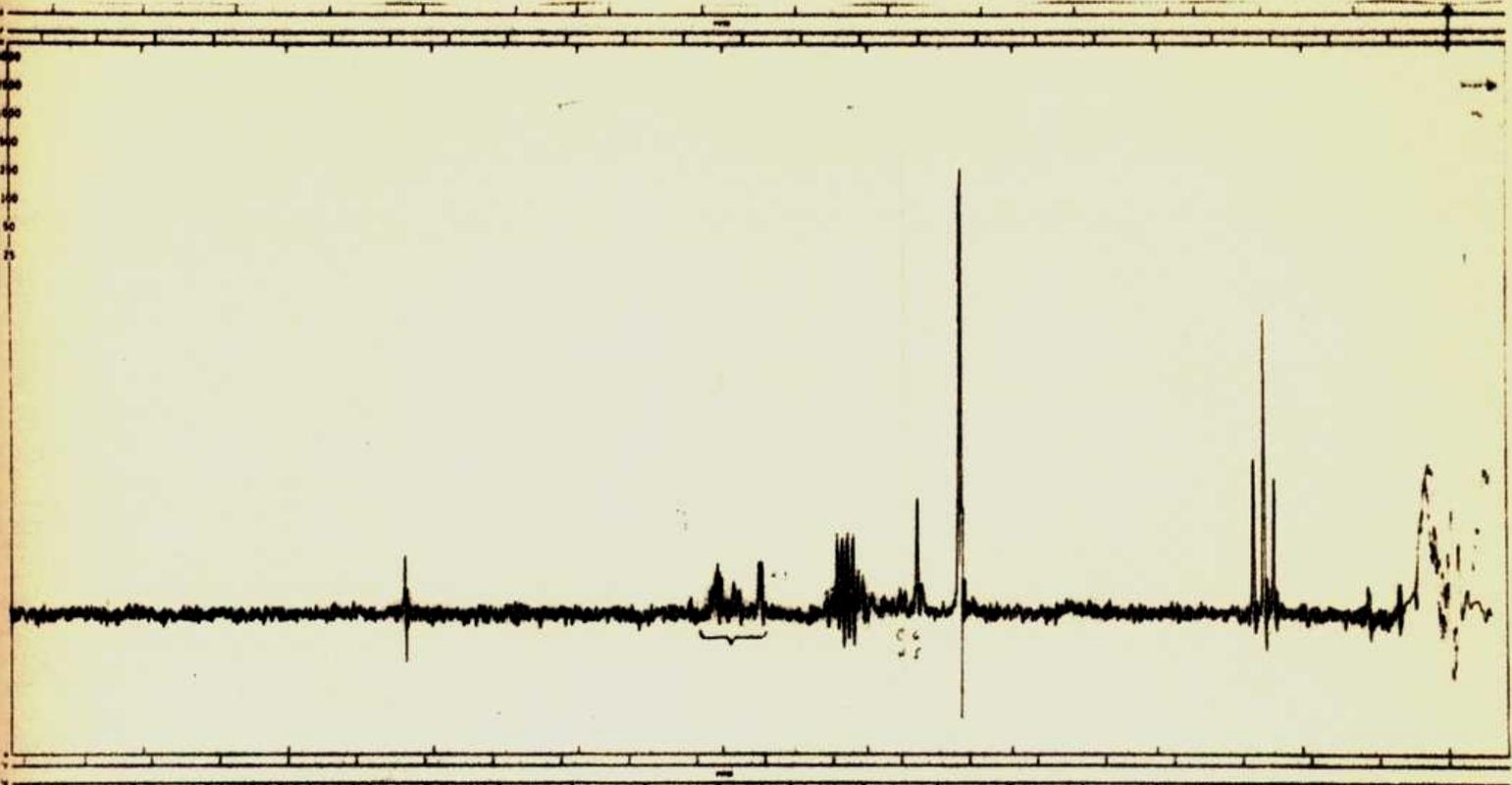
bién, los rendimientos fueron inferiores a los obtenidos mediante el procedimiento descrito en este trabajo.

Una vez obtenido el compuesto LIV el paso siguiente era la elección del agente bloqueante que protegiera selectivamente los hidroxilos ecuatoriales (C-3 y C-4), dejando libre el hidroxilo axial (C-2). En la literatura existía una situación conflictiva acerca de la esterificación selectiva de los derivados de D-manosa de una conformación determinada. En derivados de D-manopiranososa de conformación C_1 (en la cual el hidroxilo en C-2 es axial) parcial acetilación⁵⁹, esterificación con ácido nítrico⁶⁰ o sulfonilación^{60,61} producen sustitución preferencial en los grupos hidroxilos ecuatoriales, mientras que contrariamente a lo esperado la benzoilación⁶² conduce a la sustitución en el hidroxilo 2. Por otra parte, sulfonilación de derivados de D-manofuranosa producen sustitución en el hidroxilo 2⁶³.

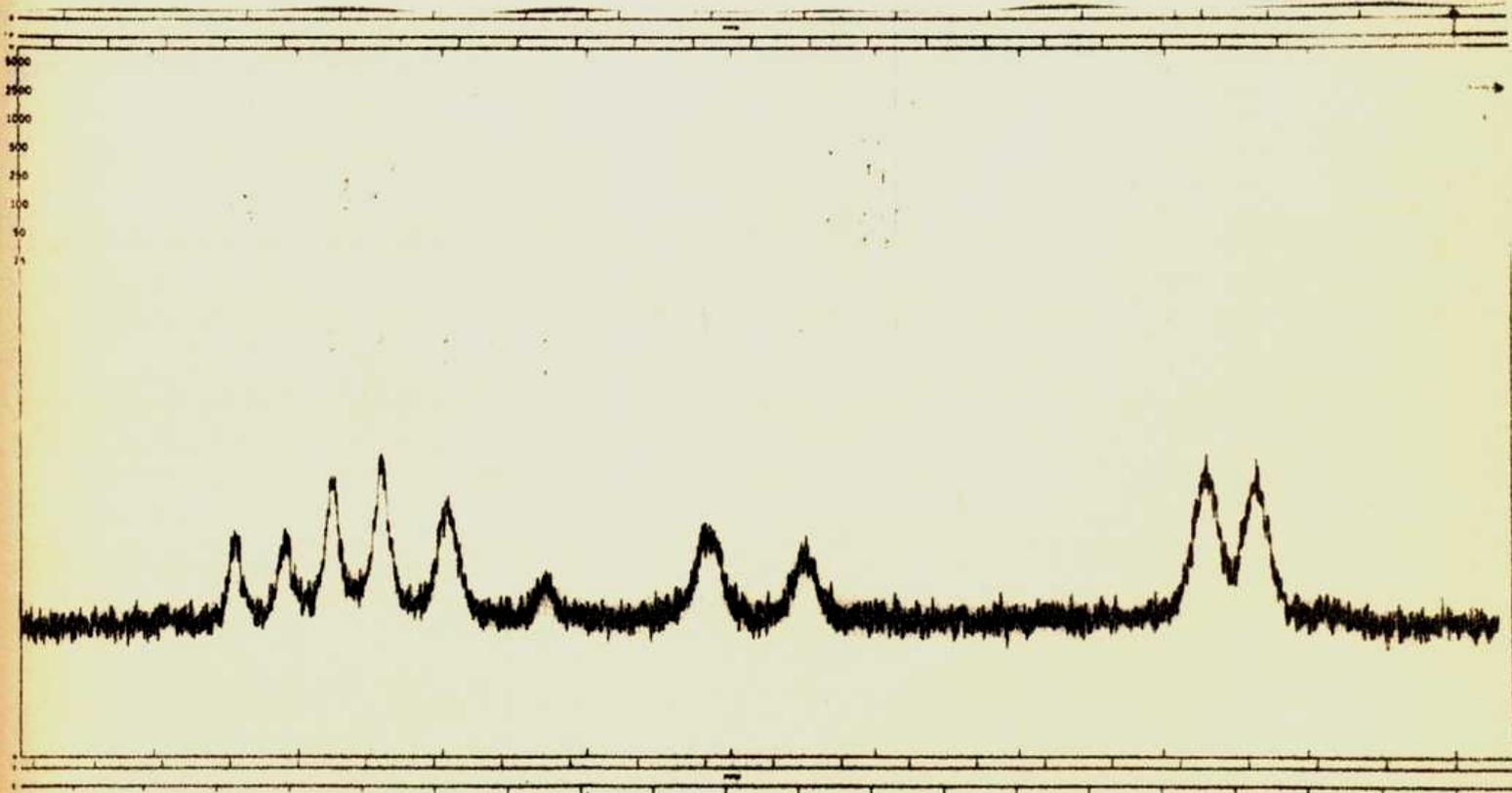
Para lograr el objetivo fijado, se eligió como agente bloqueante el cloroformiato de etilo debido a su preferencial reactividad con grupos hidroxilos ecuatoriales⁶⁴.

Cuando LIV fue tratado con cloroformiato de etilo en la proporción requerida para bloquear dos grupos hidroxilos (cloroformiato:azúcar 4:1), se obtuvo un metil di-O-etoxicarbonil-6-O-metil- α -D-manopiranosido (el análisis elemental coincidía

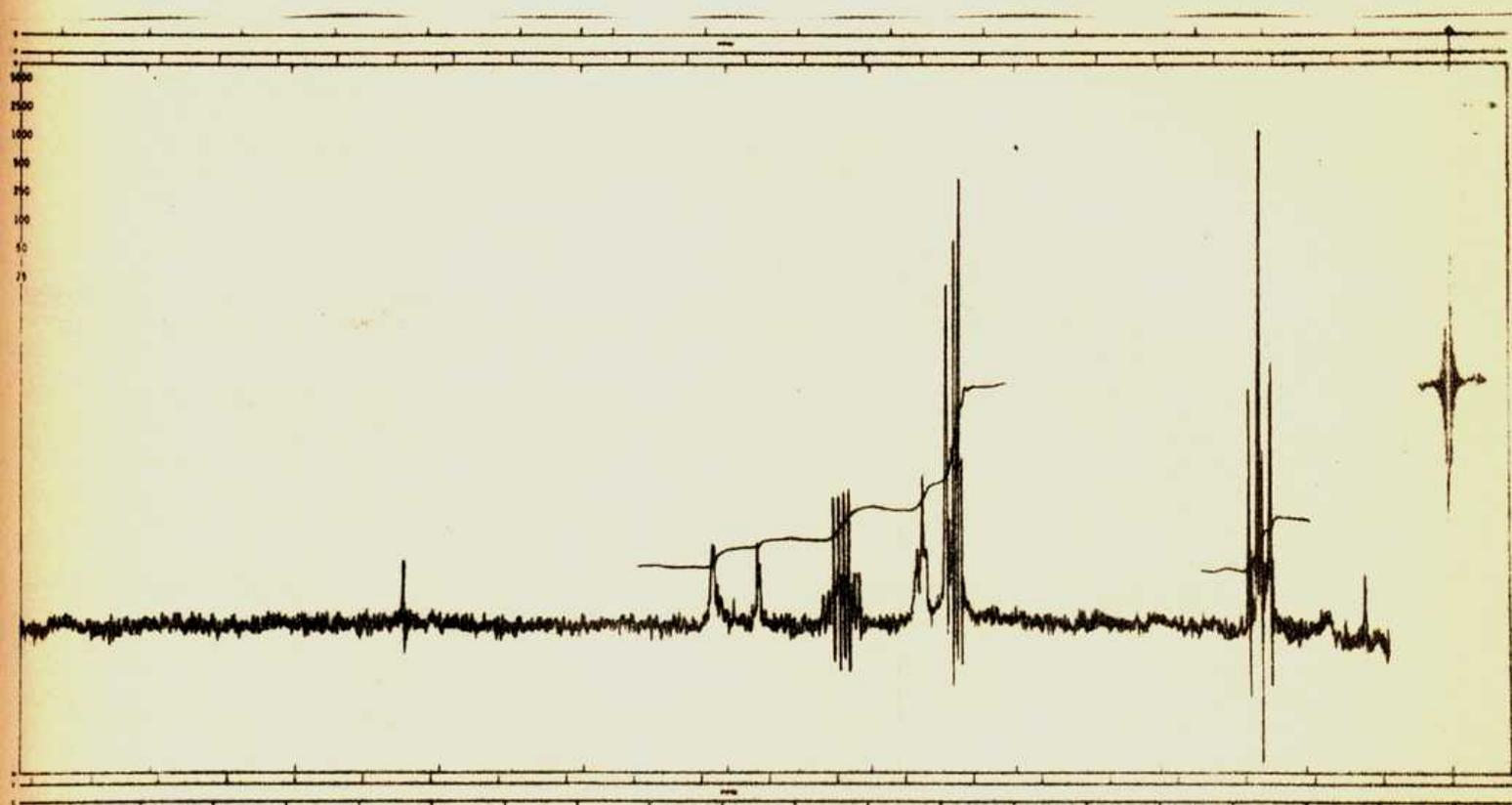
con los datos calculados), pero el espectro de r.m.n. a 100 Mz indicó que el nuevo compuesto era el metil 2,3-di-O-etoxicarbonil-6-O-metil- α -D-manopiranosido (LVI). Se observan las señales correspondientes a los grupos etilos de los etoxicarbonilos introducidos y además, las señales de los protones unidos a los carbonos que llevan los hidroxilos esterificados aparecen como dos cuartetos cuyos valores de las constantes de acoplamiento (J) permiten establecer que se tratan de H-2 y H-3. (ver pág 70). Luego, el hidroxilo libre es el del C-4, es decir, la sustitución ocurrida fue similar a la que se producía por benzoilación del metil α -D-manopiranosido⁶². Para confirmar la estructura asignada al nuevo compuesto, éste fue metilado con diazometano-trifluoruro de boro éterato rindiendo el metil 2,3-di-O-etoxicarbonil-4,6-di-O-metil- α -D-manopiranosido (LVII) (en el espectro de r.m.n. aparecía la señal del nuevo CH₃-O-, ver pág 71). El compuesto LVII por tratamiento con solución de carbonato de potasio produjo el metil 4,6-di-O-metil- α -D-manopiranosido (LVIII)⁶⁵, el cual por hidrólisis ácida rindió la 4,6-di-O-metil-D-manosa (LIX). Las propiedades espectrales de estos dos últimos compuestos (ver pág 72) estaban de acuerdo con las respectivas estructuras asignadas.



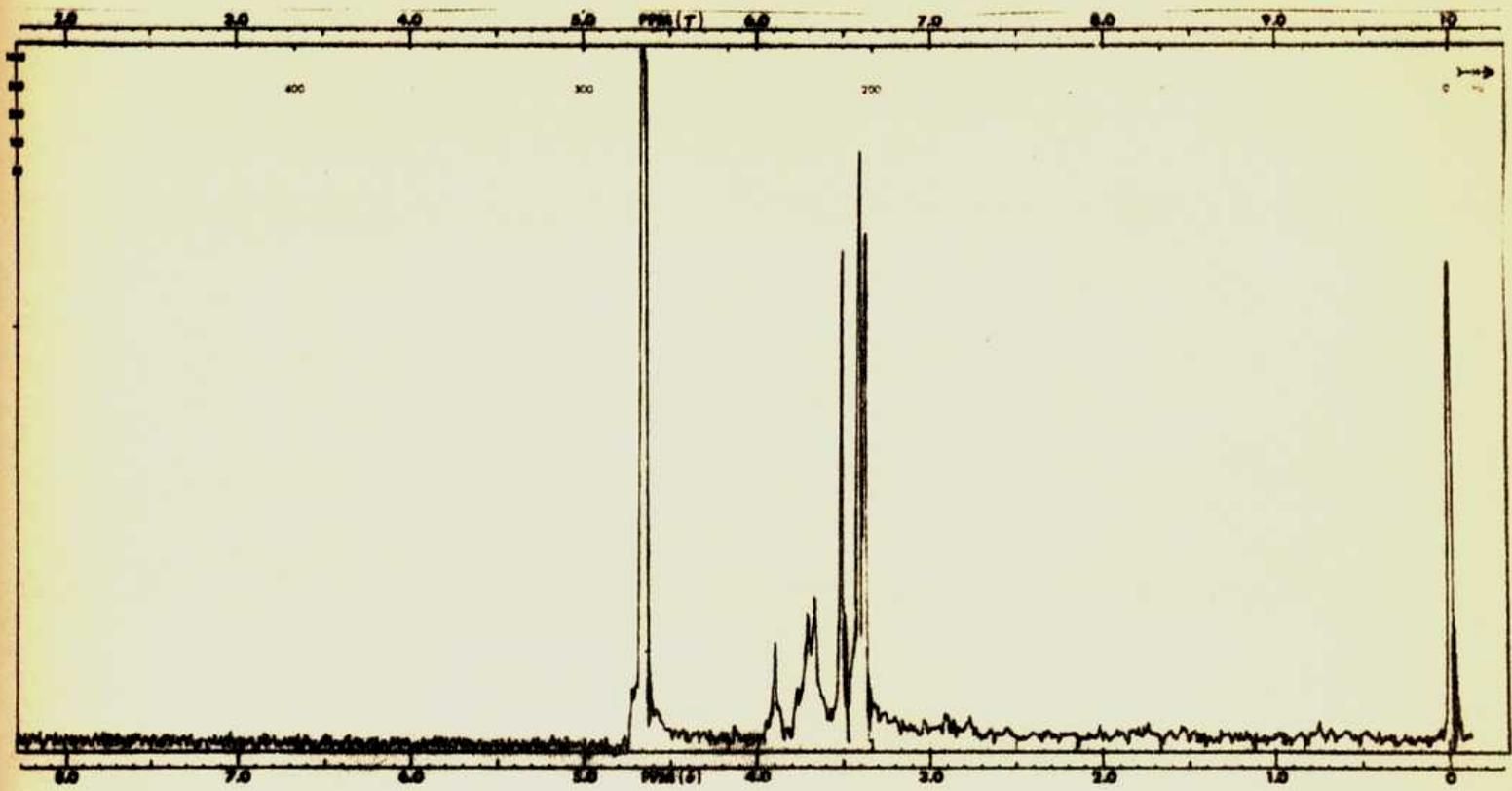
Espectro de r.m.n. del metil 2,3-di-O-etoxicarbonil-6-O-metil- α -D-manopiranosido.



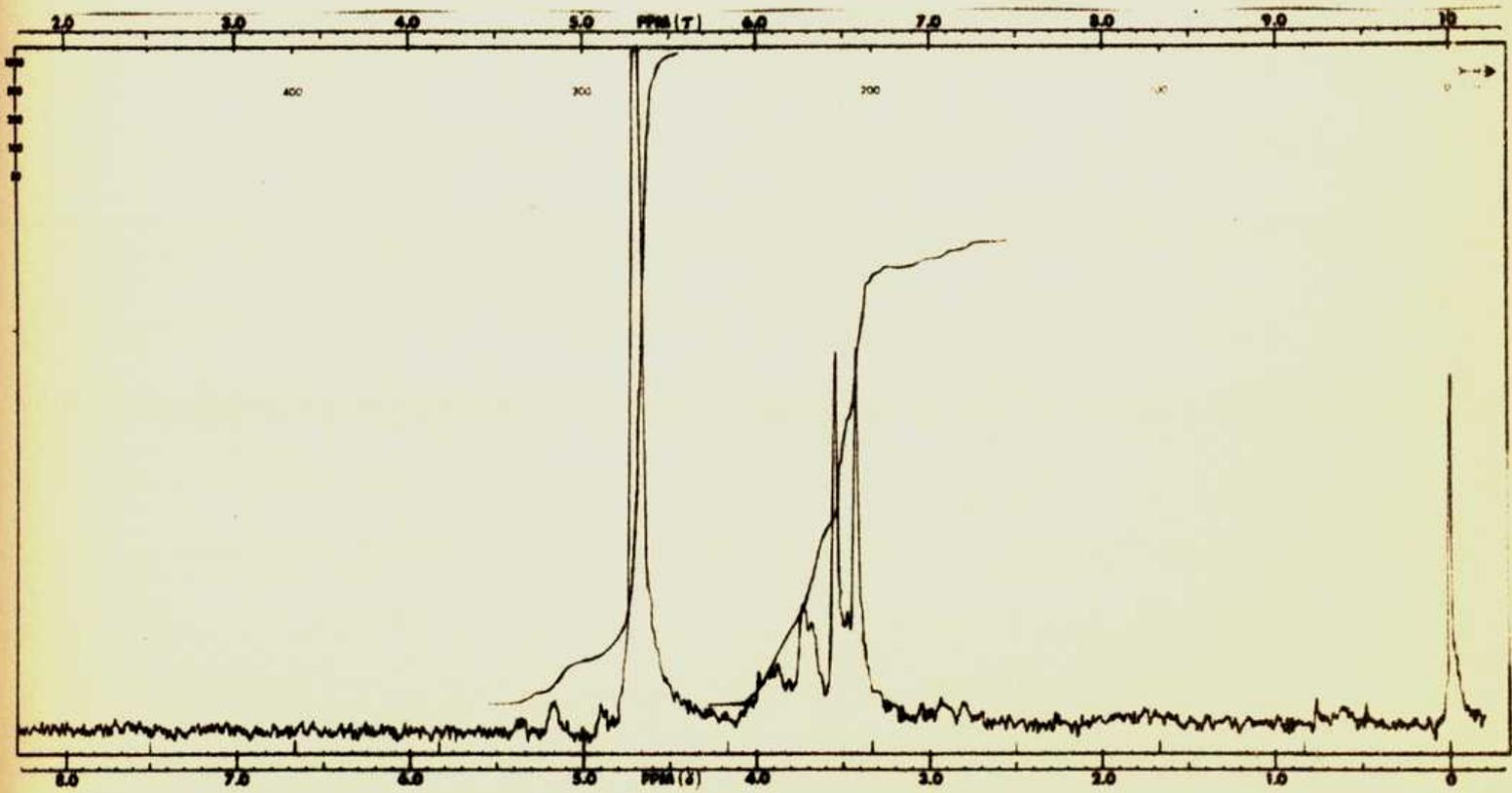
Ampliación de la zona señalada en el espectro arriba reproducido.



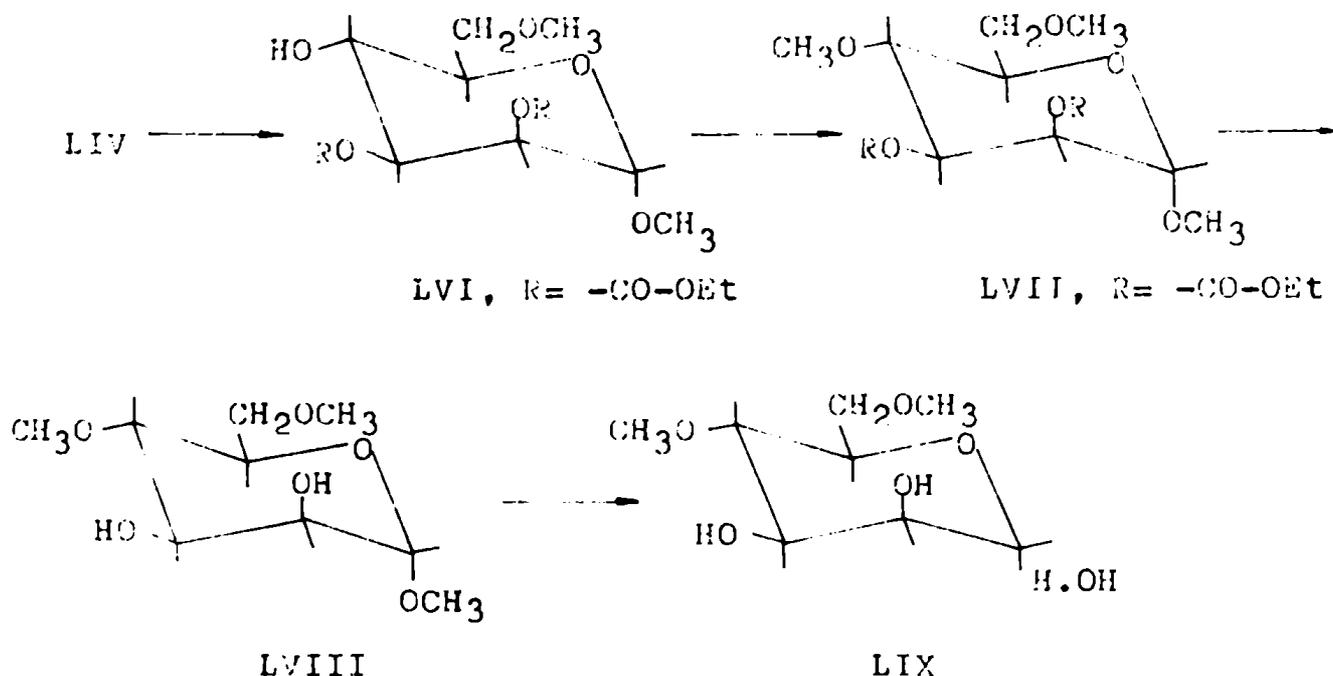
Espectro de r.m.n. del metil 2,3-di-O-etoxicarbonil-4,6-di-O-metil- α -D-manopiranosido.



Espectro de r.m.n. del metil 4,6-di-O-metil- α -D-manopiranosido.



Espectro de r.m.n. de la 4,6-di-O-metil-D-manopiranososa.



Recientemente^{66,67}, estudiando numerosos espectros de r.m.n. de monosacáridos parcialmente metilados, se ha encontrado que los valores de campo a los cuales aparecen las señales de los grupos metoxilos dependen de la configuración de los grupos adyacentes y son independientes de su propia orientación. Se han hecho correlaciones de modo tal que en función de las mismas, conocido el monosacárido base, se puede establecer la posición del grupo metoxilo en glicopiranosas parcialmente metiladas.

Para LVIII y LIX los valores de resonancia de los grupos metoxilos estuvieron de acuerdo con lo esperado como puede verse en la siguiente tabla:

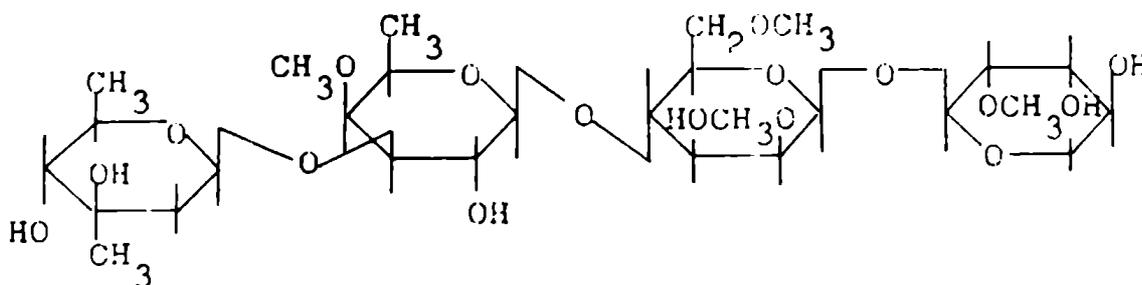
	Posición de resonancia (δ) de grupos metoxilos ubicados en		
	C-1	C-4	C-6
metil α -D-manopiranosido	3,44	—	—
4-O-metil-D-glucosa (pa- trón de referencia)	—	3,57	—
6-O-metil-D-manosa	—	—	3,40
metil 4,6-di-O-metil- α -D- manopiranosido	3,43	3,55	3,39
4,6-di-O-metil-D-manosa	—	3,57	3,40

Por todo lo anterior el procedimiento proyectado para sintetizar la 2,6-di-O-metil-D-manosa a partir del metil 6-O-metil- α -D-manopiranosido no condujo al resultado ansiado dado el inesperado comportamiento del cloroformiato de etilo frente a hidroxilos axiales. Pero, por otra parte, la síntesis de la 4,6-di-O-metil-D-manosa sirvió para comprobar que el método de metilar con diazometano-trifluoruro de boro puede también aplicarse con éxito a compuestos que posean restos O-etoxicarbonilos⁶⁸, extendiendo así la utilidad del mismo^{51,54,69,70}.

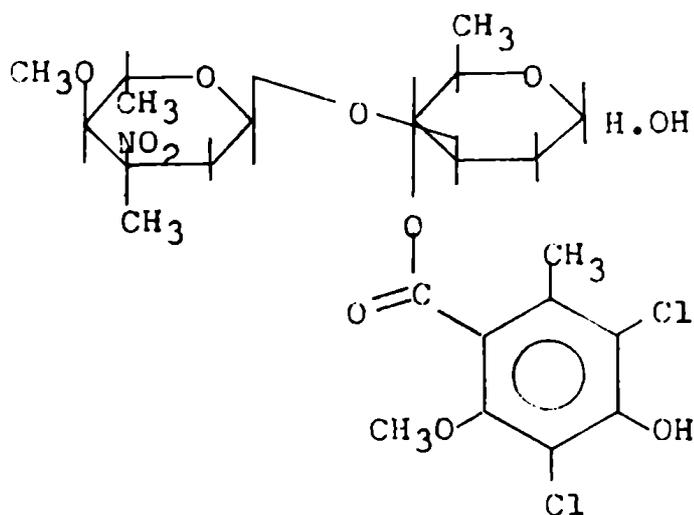
NOTA:

Durante la impresión de esta tesis, apareció un nuevo trabajo⁷³ sobre el estudio de la estructura del antibiótico "everninomicina D". En el mismo se establece la estructura y configuración absoluta de dos productos de degradación:

- a) la evertetrosa, que por hidrólisis ácida dió evermicosa (IX) y el trisacárido evertriosa. Su estructura es la que responde a la siguiente fórmula:



- b) la everninonitrosa, que por degradación hidrolítica dió curacina (I) y evernitrosa (VIII). Su estructura es la indicada en la siguiente fórmula:



PARTE EXPERIMENTAL

GENERAL:

Los puntos de fusión fueron determinados con un aparato Fisher-Johns y no han sido corregidos.

Los poderes rotatorios fueron determinados con un polarímetro Rudolph & Sons, Modelo 70; la temperatura y el solvente se indican en cada caso particular.

Los espectros en el infrarrojo (i.r.) se realizaron en nujol con un espectrofotómetro Perkin-Elmer 137 B.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (r.m.n.) se efectuaron a 60 MHz con un espectrofotómetro Varian A-60; el solvente deuterado utilizado se indica en cada caso particular; en todas las determinaciones se utilizaron tetrametilsilano (TMS) o la sal sódica del ácido 3-(trimetil-silil)-propan sulfónico (DSS) como señal de referencia. Los desplazamientos químicos se expresan en δ (p.p.m.) y las constantes de acoplamiento (J) en herz (Hz); se indica en cada caso como s: singulete, d: doblete, t: triplete, c: cuarteto, m: multiplete.

Los microanálisis fueron realizados por el laboratorio A. Bernhardt, Elbach über Engelskirchen, Alemania Occidental.

La cromatografía preparativa en capa de 1 mm de espesor fue llevada a cabo utilizando óxido de aluminio (Merck G, tipo E), en placas de 20 x 40 cm.

La cromatografía analítica en capa delgada se realizó utili-

zando óxido de aluminio (Merck G) o Kieselgel (Merck G).

Los solventes fueron evaporados a presión reducida y a temperatura del baño menor de 50°.

SINTESIS DEL METIL 4-O-(DICLORO-DIMETOXI-O-ORSELINIL)-2,6-DIDESOXI- α -D-ARABINO-HEXOPIRANOSIDO (METIL GLICOSIDO DE LA METIL CURACINA)(XVII)

a) Preparación a partir de la 4-O-(dicloro-isoeverninil)-2,6-didesoxi-D-arabino-hexopiranososa (curacina)(I)

Metil 4-O-(dicloro-isoeverninil)-2,6-didesoxi- α -D-arabino-hexopiranosido (Metil glicósido de la curacina)(XVI)

Una solución de curacina (I)(562 mg) en metanol conteniendo cloruro de hidrógeno (10 mg/ml)(28 ml) se calentó a reflujo durante 6 hrs. Se dejó enfriar y se agregó lentamente agua (60 ml), obteniéndose un producto cristalino que se filtró y se secó. Se lo recristalizó de metanol-agua (1:1). El producto purificado (426 mg) tenía pf 148-150° y $(\alpha)_D^{24} +54,5$ (c 1, CHCl₃). Su espectro de r.m.n.(CDCl₃) presentaba las siguientes señales: δ 1,32 (d,3,J 6Hz,CH₃-CH-); 1,70-2,70 (m,2,-CH₂-); 2,36 (s,3,CH₃-Ph); 3,34 (s,3,CH₃-O-); 3,91 (s,3,CH₃-O-Ph); 4,80 (c,1,J_{1-2a} 3Hz, J_{1-2e} 1,5Hz, H-1 de forma α -D); 4,86 (t, 1, J 9Hz, H-4).

Análisis:Calculado para C₁₆H₂₀Cl₂O₇, C: 48,62; H: 5,10; Cl: 17,94. Encontrado, C: 48,55; H: 5,14; Cl: 18,05.

4-O-(Dicloro-dimetoxi-o-orselinil)-2,6-didesoxi- α -D-arabino-hexópiranosa (Metil-curacina)(XIII)

Curacina (500 mg) se suspendió en éter etílico anhidro (10 ml) y se trató con un exceso de solución de diazometano en éter etílico. Después de 24 hrs, la solución se evaporó y se agregó nuevamente solución de diazometano recientemente preparada. El residuo vidrioso obtenido por evaporación, luego de otras 24 hrs de tratamiento, cristalizó de benceno, pf 118-119°, $(\alpha)_D^{22} +56 \longrightarrow +45$ (5 hrs)(c 1, piridina)(lit.¹ pf 118-119°, $(\alpha)_D^{22} +56 \longrightarrow +45$ (5 hrs)(c 1, Piridina). El espectro de r.m.n. (CDCl₃) presentaba las siguientes señales: δ 1,30 (d, 3, J 6Hz, CH₃-CH-); 2,38 (s, 3, CH₃-Ph); 3,92 (s, 3, CH₃-O-Ph); 5,03 (señal ancha, H-4); 4,80 (c, J_{1-2a} 9Hz, J_{1-2e} 4Hz, H-1 de forma β -D); 5,41 (señal no resuelta, H-1 de forma α -D).

Metil 4-O-(dicloro-dimetoxi-o-orselinil)-2,6-didesoxi- α -D-arabino-hexopiranosido (Metil glicósido de la metil curacina)(XVII).

1) A partir del metil 4-O-(dicloro-isoeverniril)-2,6-didesoxi- α -D-arabino-hexopiranosido (XVI)

Metil glicósido de la curacina (XVI)(210 mg) fue suspendido en éter etílico (10 ml) y tratado con un exceso de diazometano en éter etílico. Después de 48 hrs a 5°, el solvente

se evaporó y el residuo sólido se cristalizó de éter de petróleo (100-120). Por recristalización del mismo solvente se obtuvo XVII (170 mg), pf 101-102° y $(\alpha)_D^{20} +66,9$ (c 1, CHCl₃). Su espectro de r.m.n. (CDCl₃) presentaba las siguientes señales: δ 1,33 (d, 3, J 6Hz, CH₃-CH-); 1,75-2,65 (m, 2, -CH₂); 2,20 (s, 3, CH₃-Ph); 3,33 (s, 3, CH₃-O-); 3,91 (s, 6, CH₃-O-Ph); 4,79 (c, 1, J_{1-2a} 3Hz, J_{1-2e} 1,5Hz, H-1 de forma α -D); 4,85 (t, 1, J 9Hz, H-4)

Análisis: Calculado para C₁₇H₂₂Cl₂O₆, C: 51,92; H: 5,64;

Cl: 18,03. Encontrado, C: 51,73; H: 5,84; Cl: 17,96.

- 2) A partir de 4-O-(dicloro-dimetoxi-o-orselinil)-2,6-didesoxi-D-arabino-hexopiranososa (XIII)

Una solución de metil-curacina (XIII)(152 mg) en metanol-cloruro de hidrógeno (10 mg/ml)(10 ml) fue reflujaada durante 6 hrs. La adición de agua (25 ml) dió lugar a la formación de un residuo gomoso, que una vez seco, cristalizó de éter de petróleo. Después de recristalizar del mismo solvente se obtuvo XVII de pf 101-102°. Los espectros i.r. y r.m.n. eran idénticos a los del producto obtenido por el método anterior.

b) Síntesis de la porción hidrato de carbono (sintón XXIII) a partir de la 2-desoxi-D-arabino-hexosa

Metil 2-desoxi- α -D-arabino-hexopiranosido (XIX)

Una solución de 2-desoxi-D-arabino-hexosa (XVIII)(10 g) en metanol anhidro (300 ml) fue tratada con resina Dowex 50 W activada y seca (40 g), y la mezcla se agitó magnéticamente durante 24 hrs a temperatura ambiente. El sólido se separó por filtración, el filtrado se evaporó a sequedad y el residuo que cristalizó después de 24 hrs en el desecador se trituró con acetato de etilo. Se recristalizó de metanol:acetato de etilo:n-hexano o de isopropanol, obteniéndose el metil 2-desoxi- α -D-arabino-hexopiranosido (XIX)(8,9 g) de pf 87-88°, (α)_D +131,1 (H₂O)(lit.²⁶ pf 90-92°, (α)_D +135). El espectro de r.m.n. (D₂O) presentaba las siguientes señales: δ 4,95 (c.l., J_{1-2e} 1,5Hz, J_{1-2a} 3,5Hz, H-1 de forma α -D); 3,38 (s, 3, CH₃-O-).

Metil 2-desoxi-4,6-O-benciliden- α -D-arabino-hexopiranosido (XX)

A una solución del compuesto anterior (5,4 g) en benzaldehído recientemente destilado (13 ml), se agregó cloruro de zinc anhidro (4 g), y la mezcla se agitó vigorosamente durante 48 hrs a temperatura ambiente. Se volcó luego sobre agua helada:éter de petróleo (60-80), y el producto

cristalizó en la interfase. Se filtró y recristalizó de metanol. El benciliden derivado (XX)(5,1 g) tenía pf 151-152°, $(\alpha)_D^{20} +82,7$ (etanol)(lit.²⁷ pf 151-152°, $(\alpha)_D +90$ (acetona). El espectro de r.m.n. (CDCl_3) presentaba las siguientes señales: δ 3,38 (s,3, $\text{CH}_3\text{-O-}$); 4,83 (c,1, J_{1-2e} 1,5Hz, J_{1-2a} 3,5 Hz,H-1 de forma $\alpha\text{-D}$); 5,62 (s,1,protón bencilico); 7,47 (s,5,protones aromáticos).

Metil 4,6-O-benciliden-2-desoxi-3-O-(tetrahidropiran-2-il)- $\alpha\text{-D}$ -arabino-hexopiranosido (XXI)

Una solución del compuesto anterior (XX)(3 g) en dioxano (15 ml) se trató con 2,3-dihidro-4H-pirano (10 ml) recientemente destilado y ácido p-toluensulfónico (30 mg). La mezcla se dejó a temperatura ambiente durante 24 hrs, con ocasional agitación, y luego por 3 días a 5°. Se agregó luego cloroformo (50 ml) y la solución se lavó sucesivamente con amoníaco diluido y con agua. El residuo obtenido por evaporación de la solución previamente secada con SO_4Mg , cristalizó después de 24 hrs en el desecador. El producto cristalino se lavó con éter de petróleo y luego se recristalizó de ciclohexano. El compuesto XXI (1,6 g) tenía pf 124-125°, $(\alpha)_D^{20} +132,8$ (CHCl_3). El espectro i.r. no presentaba bandas de hidroxilo y el espectro de r.m.n. (CDCl_3) presentaba las siguientes

señales: δ 1,64 (m, 6, protones del tetrahidropiraniolo); 1,75-2,55 (m, 2, $-\text{CH}_2-$); 3,36 (s, 3, $\text{CH}_3-\text{O}-$); 4,83 (c, 1, J_{1-2e} 1,5 Hz, J_{1-2a} 3,5 Hz, H-1 de forma α -D); 4,95 (t, 1, protón hemiacetálico del grupo tetrahidropiraniolo); 5,62 (s, 1, protón bencílico); 7,45 (s, 5, protones aromáticos).

Análisis: Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_6$, C: 65,12; H: 7,48.

Encontrado, C: 65,08; H: 7,53.

Metil 2,6-didesoxi-3-O-(tetrahidropiran-2-il)- α -D-arabino-hexopiranosido (XXIII)

Una solución del compuesto XXI (700 mg) y N-bromo-succinimida (390 mg) en tetracloruro de carbono seco (70 ml) fue tratada con carbonato de bario (5 g) y la mezcla se agitó y calentó bajo reflujo durante 1 hr. La mezcla de reacción se enfrió a 0° , se filtró y el filtrado se evaporó en presencia de una pequeña cantidad de carbonato de bario. El residuo sifoso (la cromatografía en capa delgada mostró que casi todo el material de partida había reaccionado) se disolvió en éter etílico seco (100 ml), se trató con hidruro de aluminio y litio (3 g), y la mezcla se reflujo durante 3 hrs. El exceso de reactivo fue destruido por agregados de hielo, y la mezcla se extrajo con éter etílico. El extracto etéreo se lavó con agua, se secó con SO_4 Mg y se evaporó a sequedad. El residuo aceitoso fue destilado en vacío (10^{-3} torr), reuniéndose

las siguientes fracciones: a 25-30°, un aceite cuyos espectros (i.r. y r.m.n.) permitieron identificarlo como alcohol bencílico; entre 60-65°, un producto gomoso que cristalizó por raspados. El producto cristalino se purificó por repetidas sublimaciones (60°, 10^{-3} torr) rindiendo 200 mg de metil 2,6-didesoxi-3-O-(tetrahidropiran-2-il)- α -D-arabino-hexopiranosido (XXIII), pf 49-50°, $(\alpha)_D^{22} +160,7$ (CHCl_3); su espectro i.r. (nujol) presentaba banda de tensión de hidroxilo a 3.320 cm^{-1} y no mostraba bandas atribuibles a benzoato; su espectro de r.m.n. (CDCl_3) presentaba las siguientes señales: δ 1,30 (d,3,J 6Hz, $\text{CH}_3\text{-CH-}$); 1,67 (m,6, protones del tetrahidropiraniolo); 1,75-2,50 (m,2,- $\text{CH}_2\text{-}$); 3,31 (s,3, $\text{CH}_3\text{-O-}$); 4,74 (m,2,ambos protones hemiacetálicos).

Análisis: Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_5$, C: 58,51; H: 9,00.

Encontrado, C: 58,42; H: 8,84.

Metil 6-bromo-2,6-didesoxi-3-O-(tetrahidropiran-2-il)- α -D-arabino-hexopiranosido (XXIV)

El residuo de la destilación antes mencionada se cromatografió en placa preparativa, usando cloroformo:benzeno (3:1) como solvente de desarrollo. Se logró de este modo el aislamiento de tres productos cristalinos: dos de ellos fueron identificados como metil 2-desoxi-4,6-O-benciliden- α -D-ara-

mino-hexopiranosido (XX) y metil 2-desoxi-4,6-O-benciliden-3-O-(tetrahidropiran-2-il)- α -D-arabino-hexopiranosido (XXI). El tercero fue recristalizado de etanol e identificado como metil 6-bromo-2,6-didesoxi-3-O-(tetrahidropiran-2-il)- α -D-arabino-hexopiranosido (XXIV), de pf 130-131°, $(\alpha)_D^{20} +134,1$ (CHCl₃); su espectro de r.m.n. (CDCl₃) presentaba las siguientes señales: δ 1,65 (m,6, protones del tetrahidropiraniolo); 1,80-2,55 (m,2,-CH₂-); 3,36 (s,3,CH₃-O-); 4,73 (señal ancha,1,protón hemiacetálico del tetrahidropiraniolo); 4,80 (c,1,J_{1-2a} 3,5Hz, J_{1-2e} 1,5Hz,H-1 de forma α -D); su espectro i.r. (nujol) mostraba banda de hidroxilo a 3.300 cm⁻¹, pero no de benzoato.

Análisis: Calculado para C₁₂H₂₁BrO₅, C:44,31; H: 6,50;

Br: 24,57. Encontrado, C: 44,19; H: 6,30; Br: 24,59.

c) Síntesis de la porción aromática (sintón XXX)

Metil dehidroresorcilato de etilo (XXV)

A una solución de etilato de sodio preparada con sodio (3,5 g) y etanol absoluto (50 ml) se añadieron acetilacetato de etilo (21 g) y crotonato de etilo (17 g). La mezcla reaccionante se mantuvo a 100° durante un lapso de 2 hrs, al cabo del cual apareció un sólido. Este se filtró, se lo disolvió en agua y por acidificación de la solución resultante se obtuvo un aceite que se transformó lentamente en un sólido cris-

talino. El producto se recrystalizó de agua, obteniéndose metil dehidroresorcilato de etilo (10,8 g) de pf 88-89° (lit.²⁹ pf 88-89°).

o-Orselinato de etilo (XXVI)

El producto de la reacción anterior (500 mg), se trató con $\text{Cl}_3\text{Fe} \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (1,7 g) en ácido acético 20% (5 ml) y la mezcla se reflujo durante 1 hr. Se agregó luego agua y la solución acuosa se extrajo con éter etílico. El extracto etéreo se lavó con solución de carbonato de sodio y con agua y se evaporó a sequedad. El residuo sólido fue recrystalizado de metanol:agua, obteniéndose o-orselinato de etilo (XXVI) (235 mg) de pf 124-125° (lit.³⁰ pf 131-132°. Su espectro de r.m.n. (acetona- d_6) presentaba las siguientes señales: δ 1,42 (t, 3, J 7Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-}$); 2,52 (s, 3, $\text{CH}_3\text{-Ph}$); 4,46 (c, 2, J 7Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-}$); 6,38 (s, 2, protones aromáticos).

Dicloro-o-orselinato de etilo (XXVII)

A una solución del compuesto anteriormente preparado (700 mg) en éter etílico seco (22 ml), enfriada a 0°, se le agregó gota a gota cloruro de sulfurilo (1,1 ml) con continua agitación y se calentó luego a reflujo durante 10 min. La solución etérea se lavó sucesivamente con agua, solución saturada de bicarbonato de sodio y nuevamente con agua. Luego se evaporó a sequedad, previo secado con SO_4Mg . El residuo cristalino

(712 mg) se recristalizó de etanol dando dicloro-o-orselinato de etilo (XXVII)(610 mg) de pf 158-159° (lit.³¹ pf 162°). El espectro de r.m.n. (acetona-d₆) presentaba las siguientes señales: δ 1,46 (t,3,J 7Hz,CH₃-CH₂-O-); 2,63 (s,3,CH₃-Ph); 4,54 (c,2,J 7Hz, CH₃-CH₂-O-); no presentaba protones aromáticos.

Dicloro-dimetoxi-o-orselinato de etilo (XXVIII)

Una solución de dicloro-o-orselinato de etilo (1,4 g) en éter etílico (10 ml) se trató con un exceso de diazometano en éter y se dejó 2 días a 0°. Por evaporación del solvente se obtuvo un residuo cristalino (1,3 g), el cual se recristalizó de etanol dando dicloro-dimetoxi-o-orselinato de etilo (XXVIII)(1,1 g) de pf 59-60°. En el espectro i.r. no se observó absorción de hidroxilo. El espectro de r.m.n. (acetona-d₆) presentaba las siguientes señales: δ 1,40 (t,3,J 7Hz,CH₃-CH₂-O-) 2,33 (s,3,CH₃-Ph); 3,95 y 3,97 (s,3,CH₃-O-); 4,49 (c,2,J 7Hz, CH₃-CH₂-O-).

Análisis: Calculado para C₁₂H₁₄Cl₂O₄, C: 49,17; H: 4,82;

Cl: 24,19. Encontrado, C: 49,36; H: 4,98; Cl: 24,26.

Acido dicloro-dimetoxi-o-orselínico (XXIX)

Dicloro-dimetoxi-o-orselinato de etilo (1 g) en etanol (30 ml) se trató con hidróxido de sodio 1 N (60 ml) y la solución se reflujo durante 3 hrs. El etanol se evaporó y la solución acuosa fue acidificada con ácido clorhídrico 20%

hasta pH 2. El precipitado formado se filtró y recristalizó de etanol:agua, obteniéndose el ácido dicloro-dimetoxi-o-orselfínico (XXIX)(780 mg) de pf 135-136° (lit.³² pf 135-136°). El espectro de r.m.n. (acetona-d₆) presentaba las siguientes señales: δ 2,35 (s,3,CH₃-Ph); 3,90 (s,6,ambos CH₃-O-).

Cloruro de dicloro-dimetoxi-o-orselfinilo (XXX)

Una solución del producto anterior (500 mg) en cloruro de tionilo (3 ml) se hirvió a reflujo durante 90 min. El exceso de reactivo se eliminó por destilación y el residuo se purificó por destilación (150°, 1 torr) dando un aceite pesado (XXX)(350 mg).

Una pequeña cantidad del aceite se hidrolizó en medio acuoso dando un producto cristalino que fue identificado como el ácido dicloro-dimetoxi-o-orselfínico (XXIX).

d) Esterificación de la porción hidrato de carbono (XXIII) con la porción aromática (XXX). Obtención de metil 4-O-(dicloro-dimetoxi-o-orselfinil)-2,6-didesoxi- α -D-arabino-hexopiranosido (XVII) y anhídrido dicloro-dimetoxi-o-orselfínico (XXXI)

Una solución de metil 2,6-didesoxi-3-O-(tetrahidropiran-2-il)- α -D-arabino-hexopiranosido (XXIII)(230 mg) en piridina seca (2,5 ml) se enfrió a 0° y se trató con cloruro de dicloro-dimetoxi-o-orselfinilo (XXX)(320 mg) recientemente preparado. La mezcla se dejó a temperatura ambiente durante la no-

che y luego se volcó sobre hielo. El precipitado gomoso se extrajo con cloroformo, y la solución clorofórmica se lavó sucesivamente: con ácido clorhídrico 2 N, con solución saturada de bicarbonato de sodio y con agua. Evaporación del solvente, previo secado con SO_4Mg , dió un residuo aceitoso que cristalizó de etanol. Recristalización con el mismo solvente produjo anhídrido dicloro-dimetoxi-o-orselínico (XXXI) (75 mg) de pf 99-100°. Su espectro i.r.(nujol) presentaba las siguientes bandas destacables: 1775, 1725 (CO); 1560 (Ph); 1210, 1100 (CO-O-CO). Su espectro de r.m.n. (CDCl_3) presentaba las siguientes señales: δ 2,45 (s, 3, $\text{CH}_3\text{-Ph}$); 3,92 (s, 6, $\text{CH}_3\text{-O-Ph}$), no presentaba protones aromáticos.

Análisis: Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Cl}_4\text{O}_7$, C: 46,90; H: 3,54;

Cl: 27,69. Encontrado, C: 46,71; H: 3,62; Cl: 27,76.

Las aguas madres etanólicas se evaporaron a sequedad. El residuo siruposo mostró dos manchas principales en cromatografía en capa delgada. Estos productos se separaron mediante placas cromatográficas preparativas, que se desarrollaron con cloroformo. Elución de la banda de mayor Rf produjo otra porción de anhídrido dicloro-dimetoxi-o-orselínico (XXXI) (10 mg, pf 99-100°), mientras que la elución de la segunda banda dió un producto siruposo de igual Rf que el metil 4-O-(dicloro-dimetoxi-o-orselinil)2,6-didesoxi- α -D-arabino-hexopiranosido

preparado a partir de la curacina. Cristalización del mismo en éter de petróleo (100-120) produjo 40 mg del producto esperado (XVII) de pf 101-102°, cuyos espectros i.r. y r.m.n. coincidían con los obtenidos a partir del producto natural.

REACCIONES TENDIENTES A SINTETIZAR EL ACIDO DICLORO-DIMETO-
XI-o-ORSELINICO (XXIX) A PARTIR DE ORCINOL

Orcilaldehido (XXXIII)

A una suspensión de orcinol (XXXII)(25 g) en éter etílico seco (300 ml) se le agregó cianuro de zinc (35 g) y mientras se agitaba la mezcla mecánicamente, se le hizo pasar una fuerte corriente de cloruro de hidrógeno seco durante 90 min y luego más lentamente durante 30 min adicionales. La suspensión se fue haciendo sucesivamente lechosa, aceitosa y finalmente se separó un sólido. Luego se hizo burbujear una corriente de nitrógeno para la completa eliminación del ácido cianhídrico. El clorhidrato de imina obtenido se filtró y a continuación se lo descompuso añadiendo agua (200 ml) y calentando a ebullición durante 2 min. Se produjo entonces la precipitación del aldehido, que fue filtrado y recristalizado de etanol. Se obtuvieron 23,5 g de orcilaldehido (XXXIII) de pf 183-184° (lit.³⁷ pf 178-180°). El espectro de r.m.n. (D₂O/KOD) presentaba las siguientes señales: δ 2,37 (s, 3, CH₃-Ph); 5,77 (s, 2, protones aromáticos); 9,72 (s, 1, -CHO).

Dimetoxi-o-orcilaldehido (XXXIV)

o-Orcilaldehido (7,6 g) se disolvió en la menor cantidad posible de HOK 40% y se le hizo gotear lentamente y con agitación sulfato de metilo (40 ml); durante la operación se

controló que el medio se mantuviera alcalino, añadiendo HOK 40% cuando era necesario. Finalizada la adición se calentó a 100° durante 10 min. Se enfrió y el producto insoluble se filtró y recristalizó de etanol obteniéndose dimetoxi-o-orcilaldehído (XXXIV)(6,5 g), pf 64-65° (lit.³⁸ pf 64-65°). El espectro de r.m.n. (CDCl₃) presentaba las siguientes señales: δ 2,57 (s,3,CH₃-Ph); 3,81 y 3,83 (s,3,CH₃-O-Ph); 6,30 (s, 2, protones aromáticos); 10,43 (s,1,-CHO).

Acido dimetoxi-o-orselfnico (XXXV)

Dimetoxi-o-orcilaldehído (5,1 g) se disolvió en acetona (70 ml) y la solución se calentó a reflujo suave (50-60°) mientras se añadía gota a gota, en 15 min, una solución de sulfato de magnesio anhidro (7 g) y permanganato de potasio (7 g) en agua (70 ml). Terminada la adición se mantuvo la mezcla a la misma temperatura durante 15 min. Se enfrió, y cuando frío se hizo burbujear una corriente rápida de SO₂ hasta decoloración completa de la suspensión. La acetona se evaporó y el resto se acidificó hasta pH 2 con ácido clorhídrico 50%, obteniéndose un precipitado que se extrajo con éter etílico (4 veces). El extracto etéreo se lavó con agua y se lo extrajo con solución saturada de bicarbonato de sodio (3 veces). La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 50% y se extrajo con éter etílico nuevamente. Este extracto

se lavó con agua y se evaporó a sequedad. El sólido cristalino así obtenido se recrystalizó de etanol rindiendo ácido dimetoxi-o-orselínico (XXXV)(1,3 g) de pf 143-145° (lit.⁷¹ pf 144-145°). Su espectro de r.m.n. (D_2O/DOK) presentaba las siguientes señales: δ 2,24 (s,3,CH₃-Ph); 3,78 (s,6,CH₃-O-Ph); 6,45 (s,2,protones aromáticos).

Dimetoxi-o-orselinato de metilo (XXXVI)

El compuesto anterior (1,1 g) se disolvió en éter etílico, la solución se enfrió a 0° y se trató con un exceso de diazometano en éter etílico. Después de 48 hrs a 5°, se evaporó el solvente obteniéndose un sólido cristalino (1,2 g). Se lo recrystalizó de éter de petróleo dando XXXVI de pf 39-40° (lit.⁴⁰ 42-43,5°). El espectro de r.m.n. ($CDCl_3$) presentaba las siguientes señales: δ 2,27 (s,3,CH₃-Ph); 3,80 (s,6,CH₃-O-Ph); 3,86 (s,3,CH₃-O-CO-Ph); 6,29 (s,2,protones aromáticos).

Cloración de dimetoxi o-orselinato de metilo. Obtención del 5-cloro-dimetoxi-o-orselinato de metilo (XXXVII)

a) Dimetoxi-o-orselinato de metilo (XXXVI)(1,25 g) se disolvió en éter etílico seco (20 ml), y la solución enfriada a 0° se trató con Cl_2SO_2 (1,3 ml) agitando vigorosamente. Después de 15 min la mezcla se lavó con agua, con solución de bicarbonato de sodio, nuevamente con agua y se secó con SO_4Mg . El pro-

ducto cristalino obtenido por evaporación del solvente se recristalizó de etanol dando una sustancia (1,3 g) de pf 89-91°. La misma dió ensayos de Belstein y cloruro férrico positivos. El espectro de r.m.n. (CDCl_3) presentaba las siguientes señales: δ 2,30 (s,3, CH_3 -Ph); 3,81 (s,3, CH_3 -O-Ph); 3,86 (s,3, CH_3 -O-CO-Ph); 3,88 (s,3, CH_3 -O-Ph); 6,40 (s,1,protón aromático).

De acuerdo a las propiedades presentadas se le asignó la siguiente estructura: 5-cloro-dimetoxi-o-orselinato de metilo (XXXVII)⁴².

- b) A una solución de dimetoxi-o-orselinato de metilo (0,9 g) en tetracloruro de carbono (40 ml) se le agregó rápidamente un exceso de cloro en tetracloruro de carbono. Después de 24 hrs el solvente se evaporó y el residuo gomoso (0,97 g) no pudo cristalizarse. Estudios cromatográficos mostraron una mezcla compleja de productos que no fue ulteriormente procesada.

Saponificación del 5-cloro-dimetoxi-o-orselinato de metilo.

Obtención del ácido 5-cloro-dimetoxi-o-orselínico(XXXIX)

El compuesto anterior (1,25 g) se saponificó hirviéndolo con HOK 0,05% (63 ml) durante 2 hrs a reflujo. La solución se enfrió y acidificó con ácido clorhídrico 2 N. El precipitado

cristalino se filtró y recrystalizó de etanol:agua. Se obtuvo así el ácido 5-cloro-dimetoxi-o-orselfínico (XXXIX)(750 mg), de pf 200-204°; su espectro de r.m.n. (DMSO-d₆) presentaba las siguientes señales: δ 2,25 (s,3,CH₃-Ph); 3,82 (s,3,CH₃-O-Ph); 3,90 (s,3,CH₃-O-Ph); 6,71 (s,1,protón aromático).

4-acetoxi-o-orcilaldehido (XLIII)

Una mezcla de orcilaldehido (XXXIII)(0,5 g),anhidrido acético (4 ml) y piridina (2 gotas) se agitó a temperatura ambiente hasta que se transformó en una solución límpida (aproximadamente 5 min). Se volcó luego sobre una mezcla de hielo-agua, y el sólido formado se separó por filtración. Recrystalización del mismo con etanol produjo 4-acetoxi-o-orcilaldehido (XLIII) (330 mg) de pf 94-95°. Su espectro i.r. presentaba los siguientes picos destacables: 1750 (-CO-O-); 1625 (-CHO); 1600 (Ph); 856 y 836 cm⁻¹ (fenilo tetrasustituído); la baja frecuencia de la señal del aldehido indicaba su quelación con el grupo hidroxilo. Su espectro de r.m.n. (CDCl₃) presentaba las siguientes señales: δ 2,31 (s,3,CH₃-COO-); 2,65 (s,3,CH₃-Ph); 6,60 (d,1, J 2Hz, H-5); 6,68 (d,1, J 2Hz, H-3); 10,36 (s,1,-CHO).

Análisis; Calculado para C₁₀H₁₀O₄, C: 61,85; H: 5,19.

Encontrado, C: 62,05; H: 5,16.

El mismo compuesto fue obtenido disolviendo orcilaldehido

(0,1 g) en éter etílico seco (2 ml) y tratando la solución con anhídrido acético por tres días a temperatura ambiente.

Diacetoxi-o-orcilaldehido (XLI)

a) A partir de orcilaldehido

Orcilaldehido (XXXIII)(0,5 g) fue tratado con anhídrido acético (4 ml) y piridina (4 ml) durante 24 hrs en la oscuridad. La mezcla se volcó sobre hielo-agua, y el sólido formado se filtró y secó. Recristalización de etanol:agua dió diacetoxi-o-orcilaldehido (XLI)(0,54 g), de pf 54-55°. Su espectro i.r. presentaba las siguientes bandas importantes: 1750 (COO-); 1680 (CHO); 1600 y 1570 (Ph); 857 y 835 cm^{-1} (fenilo tetrasustituido). Su espectro de r.m.n. (CDCl_3) presentaba las siguientes señales: δ 2,31 (s,3, CH_3 -COO); 2,38 (s,3, CH_3 -COO); 2,66 (s,3, CH_3 -Ph); 7,00 (señal ancha, 2, protones aromáticos); 10,50 (s,1, CHO).

Análisis: Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_5$, C: 61,01; H: 5,12.

Encontrado, C: 60,87; H: 4,90.

b) A partir del 4-acetoxi-o-orcilaldehido

El monoacetil derivado (XLIII)(0,2 g) se trató con anhídrido:acético:piridina (1:1)(8 ml) y la solución se mantuvo por 24 hrs en la oscuridad. Siguiendo el procedimiento antes descrito se obtuvieron 0,15 g de diacetoxi-o-orcilaldehido (XLI).

(Diacetoxi-o-orselinil)-acetil peróxido(XLII)

a) A partir de orcilaldehido

Una mezcla de orcilaldehido (0,2 g), anhídrido acético (2 ml) y piridina (1 gota) se dejó a temperatura ambiente en presencia de luz indirecta durante 48 hrs. Luego se volcó la mezcla sobre agua:hielo y el sólido formado se filtró y secó. Recristalización de etanol dió (diacetoxi-o-orselinil)-acetil peróxido (XLII)(140 mg) de pf 81-82°. Su espectro i.r. (nujol) presentaba las siguientes bandas destacables: 1790 y 1770 (-CO-O-O-CO-); 1750 (-COO); 1610 y 1580 (Ph); 866 y 838 cm^{-1} (Ph tetrasustituído). Su espectro de r.m.n. (CDCl_3) presentaba las siguientes señales: δ 2,26 (s,3, CH_3 -CO-); 2,30 (s,3, CH_3 -COC-); 2,33 (s,3, CH_3 -COO-); 2,50 (s,3, CH_3 -Ph); 7,05 (s,2, protones aromáticos).

Análisis: Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_8$, C: 54,19; H: 4,55.

Encontrado, C: 54,50; H: 4,50.

b) A partir de diacetoxi-o-orcilaldehido

Diacetoxi-o-orcilaldehido (XLI)(0,1 g) se mezcló con anhídrido acético (1 ml) y piridina (1 gota) y la mezcla se dejó a temperatura ambiente 48 hrs en presencia de luz natural indirecta. Después de un tratamiento similar al anteriormente descrito se obtuvo el peróxido (XLII)(81 mg) de pf 79-80°.

Acido o-orselínico (XL)

El (diacetoxi-o-orselinil)-acetil peróxido (XLII)(0,2 g) se trató con HOK 6% (4 ml) por 90 min a temperatura ambiente. El insoluble se filtró y el filtrado se acidificó hasta pH 2 con ácido clorhídrico 50%. La mezcla se extrajo con éter etílico (3x5 ml) y la solución etérea se extrajo a su vez con solución saturada de bicarbonato de sodio (3x5 ml). La solución acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 50% y se lo extrajo con éter etílico (3x5 ml). El extracto etéreo se lavó con agua y se secó sobre SO_4 Mg.⁴ El residuo obtenido por evaporación del solvente cristalizó de etanol:agua. Se obtuvo así el ácido o-orselínico (XL)(79 mg), pf 184-186° (lit.³¹ pf 176°). El espectro i.r. resultó idéntico al obtenido de una muestra auténtica. El espectro de r.m.n. ($\text{D}_2\text{O}/\text{KOD}$) presentaba las siguientes señales: δ 2,20 (s,3, CH_3 -Ph); 5,86 (s,2,protones aromáticos).

o-Orselinato de metilo (XLIV)

El compuesto anterior (58 mg) se trató a 0° con un exceso de diazometano en éter etílico seco. Después de 1 hr a la misma temperatura el solvente se eliminó y el residuo se cristalizó de etanol:agua. Recristalización de benceno rindió o-orselinato de metilo (XLIV)(60 mg), pf 138-140° (lit.⁷² pf 138°). El espectro de r.m.n. (acetona- d_6) presentaba las siguientes señales: δ 2,50 (s,3, CH_3 -Ph); 4,00 (s,3, CH_3 -O-CO-Ph); 6,40 (s,2,protones aromáticos).

SINTESIS DEL METIL 2-O-METIL- β -D-MANOPIRANOSIDO (XLIX)1,3,4,6-Tetra-O-acetil- β -D-manopiranososa (XLV)

Anhidrido acético (100 ml) fue tratado con unos pocos mgs de D-manosa y con ácido perclórico (8 gotas). A la solución amarilla resultante se le agregó poco a poco D-manosa (26,4 g), con continua agitación durante un lapso de 20 min cuidando que la temperatura interna se mantuviera en 40-45°. La mezcla se dejó a temperatura ambiente durante 1 hora, se enfrió luego a 15° y se agregó gota a gota tribromuro de fósforo (17,2 ml), cuidando que la temperatura interna se mantuviera en 20-25°. A continuación se añadió agua (9,2 ml) y la mezcla se dejó 90 min a temperatura ambiente. Transcurrido ese periodo se agregó lentamente una solución de acetato de sodio trihidratado (20 g) en agua (100 ml), cuidando que la temperatura no superara 35-40°. La solución se dejó a esta temperatura por 25 min y se volcó luego sobre hielo. La mezcla se extrajo con cloroformo (3 veces) y los extractos clorofórmicos se lavaron sucesivamente con agua fría, solución saturada de bicarbonato de sodio y agua fría. Previo secado con SO_4Mg , la solución se evaporó a sequedad y el residuo cristalizó de éter etílico. El compuesto se recrystalizó del mismo solvente dando 1,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-manopiranososa (XLV)(7,8 g) de pf 160-162° (lit.⁵¹ pf 164-165°). El espectro i.r. resultó idéntico al de una muestra auténtica.

1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-O-metil- β -D-manopiranososa (XLVI)

El compuesto XLV (3,7 g) se disolvió en cloruro de metileno (20 ml) y la solución resultante se enfrió a 0°. Se agregó luego trifluoruro de boro eterato (0,05 ml) y un exceso de solución de diazometano en cloruro de metileno. Se dejó 1 hora a 0°, se filtró el polimetileno formado y el filtrado, previo lavado con solución saturada de bicarbonato de sodio y con agua, se secó con SO_4Mg y se evaporó a sequedad. El residuo cristalino se re-cristalizó de etanol, obteniéndose 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-O-metil- β -D-manopiranososa (XLVI) (2,1 g) de pf 97-98° (lit.⁵¹ pf 98-99°). El espectro i.r. era idéntico al de una muestra auténtica.

2-O-Metil-manosa (XLVII)

El compuesto anterior (1 g) se disolvió en metanol (10 ml), y la solución resultante se trató con metilato de sodio 0,9 M (1 ml) y se dejó una noche a temperatura ambiente. La solución se neutralizó con resina de intercambio iónico Dowex 50 W (H^+), la resina se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se cristalizó de etanol absoluto dando 2-O-metil-D-manosa (XLVII) (287 mg) de pf 136-138° (lit.⁵¹ pf 138-139°). El espectro i.r. era idéntico al de una muestra auténtica.

Metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-O-metil- β -D-manopiranosido (XLVIII)

1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-O-metil- β -D-manopiranososa (XLVI) (3 g)

se trató con BrH-AcOH (30-32%)(12 g) durante 2 hrs a temperatura ambiente. Se agregó hielo y se agitó durante 30 min. El total se extrajo con éter etílico (3 veces); el extracto se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y con agua. Pevio secado con SO_4Mg , por evaporación del solvente se obtuvo un producto gomoso cuyo peso era 2,98 g. Este producto (supuesto 3,4,6-tri-O-acetil-2-O-metil- α -D-manopiranosil bromuro), carbonato de plata (12 g), Drierite (1 g) y metanol anhidro (60 ml) se agitaron mecánicamente durante 24 hrs. A continuación se trató con carbón y se filtró por Celite para eliminar las sales inorgánicas. El filtrado se llevó a sequedad, obteniéndose metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-O-metil- β -D-manopiranosido (XLVIII) que cristalizó de etanol. Recristalización del mismo solvente dió el producto puro (499 mg) de pf 147-148°, $(\alpha)_D -65,1$ ($CHCl_3$). El espectro de r.m.n. ($CDCl_3$) presentaba las siguientes señales:

δ 2,03 y 2,10 (2 s, 9, CH_3-CO-); 3,56 (s, 3, CH_3-O-); 3,59 (s, 3, CH_3-O-); 3,74 (c, 1, J_{1-2} 1Hz, J_{2-3} 3Hz, H-2); 4,23-4,33 (m, 2, $-CH_2-$); 4,50 (d, 1, J_{1-2} 1Hz, H-1); 4,95 (c, 1, J_{3-4} 9Hz, J_{2-3} 3Hz, H-3); 5,38 (t, 1, J 9Hz, H-4).

Análisis: Calculado para $C_{14}H_{22}O_9$, C: 50,29; H: 6,63;

Encontrado, C: 50,38; H: 6,45.

Metil 2-O-metil- β -D-manopiranosido (XLIX)

Metil 3,4,6-tri-O-acetil-2-O-metil- β -D-manopiranosido (983 mg)

en metanol (10 ml) se trató con metilato de sodio 0,9 N (0,5 ml) a temperatura ambiente durante 20 hrs. Se neutralizó con resina de intercambio iónico Dowex 50 W (H^+), se filtró y evaporó a sequedad. Los cristales así obtenidos se recrystalizaron de acetato de etilo, obteniéndose metil 2-O-metil- β -D-manopiranosido (353 mg) de pf 122-123°, $(\alpha)_D -96,8$ (metanol). El espectro de r.m.n. (D_2O/DSS) presentaba las siguientes señales: δ 3,55 (s, 3, CH_3-O-); 3,56 (s, 3, CH_3-O-).

Análisis: Calculado para $C_8H_{16}O_6$, C: 46,15; H: 7,75

Encontrado, C: 46,24; H: 7,82.

SINTESIS DE LA 6-O-METIL-D-MANOSA (LV)Metil 2,3,4-tri-O-acetil-6-O-tritil- α -D-manopiranosido (LI)

Una solución de metil α -D-manopiranosido (3,0 g) y cloruro de trifenilmetano (4,65 g) en piridina (15 ml) se calentó a 100° durante 3 hrs y luego se dejó a temperatura ambiente durante una noche. A la solución enfriada en baño de hielo se le agregó anhídrido acético (12 ml) y la mezcla se dejó a temperatura ambiente durante 24 hrs. Se volcó luego sobre agua-hielo formándose un producto gomoso, que posteriormente se transformó en un sólido; se lo filtró, lavó y secó. El producto se recrystalizó primero en éter etílico:éter de petróleo y luego de etanol para dar metil 2,3,4-tri-O-acetil-6-O-tritil- α -D-manopiranosido (LI)(7,3 g), pf 128-129°, $(\alpha)_D^{26} +44,6$ (CHCl₃)(lit.⁵⁵ $(\alpha)_D +44,3$ (CHCl₃)). El espectro de r.m.n. (CDCl₃) presentaba las siguientes señales:

δ 1,73 (s,3,CH₃-CO-); 1,95 (s,3,CH₃-CO-); 2,15 (s,3,CH₃-CC-); 3,23 (d,2,J 4Hz,H-6); 3,48 (s,3,CH₃-O-); 3,90 (señal ancha,H-5); 4,78 (d,1,J₁₋₂ 1,5Hz,H-1); 5,21-5,37 (m,3,H-2,H-3,H-4); 7,37 (m, 5,protones aromáticos).

Metil 2,3,4-tri-O-acetil- α -D-manopiranosido (LII)

A una columna de silicagel (Davison, grado 12, actividad 1) (100 g) se le añadió una solución del compuesto LI (1 g) en benceno (20 ml), se le agregó luego más benceno (100 ml) de modo que la silicagel se embebiera completamente (durante este proceso

se observó desarrollo de calor y aparición de coloración amarilla). La columna se cerró y se la dejó 24 hrs a temperatura ambiente. Luego se la eluyó con acetato de etilo:benceno (1:9)(600 ml). Este eluido contenía trifenilcarbinol y trazas de material de partida (se comprobó mediante cromatografía en capa delgada). A continuación la columna fue eluida con metanol:acetato de etilo (1:4) (800 ml). Por evaporación del solvente se obtuvo un residuo que cristalizó en el desecador. Se lo recrystalizó de éter etílico-éter de petróleo, obteniéndose metil 2,3,4-tri-O-acetil- α -D-manopiranosido (LII)(428 mg), pf 97-98°, $(\alpha)_D^{25} +54,9$ (CHCl₃)(lit.⁵⁵ $(\alpha)_D +55,5$ (CHCl₃). El espectro de r.m.n. (CDCl₃) presentaba las siguientes señales: δ 2,00 (s,3,CH₃-CO-); 2,07 (s,3,CH₃-CO-); 2,15 (s,3,CH₃-CO-); 3,41 (s,3,CH₃-O-); 3,70 (m,2,H-6); 4,73 (d, 1, J₁₋₂ 1,5Hz, H-1); 5,30 (m,3, H-2, H-3, H-4).

Metil 2,3,4-tri-O-acetil-6-O-metil- α -D-manopiranosido (LIII)

Una solución del compuesto LII (1 g) en cloruro de metileno (10 ml) fue enfriada a 0° y tratada con trifluoruro de boro etéreo (0,05 ml) y con un exceso de diazometano en cloruro de metileno, obtenido a partir de 2,8 g de nitroso-metil-urea. Después de 30 min a 0°, el precipitado de polimetileno se filtró, y el filtrado se llevó a sequedad. El residuo aceitoso se purificó por destilación en vacío (70°, 10⁻³ torr). Se obtuvo metil 2,3,4-tri-O-acetil-6-O-metil- α -D-manopiranosido (LIII)(850 mg)

homogéneo cromatográficamente, de $(\alpha)_D^{26} +56,8$ (CHCl_3). Su espectro i.r. no presentaba bandas de hidroxilo, y su espectro de r.m.n. (CDCl_3) presentaba las siguientes señales: δ 1,98 (s,3, CH_3 -CO-); 2,03 (s,3, CH_3 -CO-); 2,13 (s,3, CH_3 -CO-); 3,35 (m,2,H-6); 3,38 (s,3, CH_3 -O- del C-1); 3,41 (s,3, CH_3 -O- del C-6); 3,82 (señal ancha, 1,H-5); 4,71 (d,1, J_{1-2} 1,5Hz,H-1); 5,15 (m,3,H-2,H-3,H-4).

Análisis: Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_9$, C: 50,29; H: 6,63.

Encontrado, C: 50,51; H: 6,73.

Metil 6-O-metil- α -D-manopiranosido (LIV)

A una solución del compuesto anterior (700 mg) en metanol (10 ml) se agregó metilato de sodio 1 M (1 ml) y se dejó la solución a temperatura ambiente durante 24 hrs. La solución alcalina se neutralizó con resina de intercambio iónico Dowex 50 W (H^+), la suspensión se filtró y el filtrado se llevó a sequedad. El residuo gomoso resultante se purificó por destilación al vacío (75-80°, 10^{-3} torr) rindiendo metil 6-O-metil- α -D-manopiranosido (LIV)(mostraba una sola mancha por cromatografía en capa delgada). El producto gomoso tenía $(\alpha)_D^{25} +78,8$ (CHCl_3); su espectro de r.m.n. ($\text{D}_2\text{O}/\text{DSS}$) presentaba las siguientes señales: δ 3,42 (s,1, CH_3 -O- del C-6); 3,44 (s,1, CH_3 -O- del C-1); 4,80 (d,1, J_{1-2} 1,5Hz,H-1).

Análisis: Calculado para $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_6$, C: 46,15; H: 7,75.

Encontrado, C: 46,06; H: 7,73.

6-O-Metil-D-manosa (LV)

Una solución de metil 6-O-metil- α -D-manopiranosido (410 mg) en ácido clorhídrico M (8 ml) se calentó a 100° durante 2 hrs. Se enfrió y neutralizó con resina de intercambio iónico Dowex 1 (HO^-). La suspensión se filtró y el filtrado se liofilizó. El residuo gomoso de LV (342 mg), que era homogéneo en cromatografía en capa delgada, tenía $(\alpha)_D^{25} +34,9$ (10 min) \longrightarrow $+32,8$ (8 hrs)(H_2O)(lit.⁵⁵ $(\alpha)_D +15,3$ (CHCl_3)). Su espectro de r.m.n. ($\text{D}_2\text{O}/\text{DSS}$) presentaba las siguientes señales: δ 3,42 (s,3, $\text{CH}_3\text{-O-}$); 4,80 (d,1, J_{1-2} 1,5Hz,H-1 de la forma α -D); 5,23 (d,1, J_{1-2} 1Hz, H-1 de la forma β -D).

Fenilosazona de la 6-O-metil-D-manosa

Una solución del producto anterior (28 mg), clorhidrato de fenilhidracina (150 mg) y acetato de sodio trihidratado (250 mg) en agua (1,5 ml) se calentó en baño de vapor durante 45 min (a los 15 min se notó la aparición de turbidez). Por enfriamiento se produjo la precipitación de un sólido, que se filtró y recristalizó de etanol:agua. Se obtuvieron 9 mg de la fenilosazona de la 6-O-metil-D-manosa de pf 173-174° (lit.^{55,57,58} pf 173-174°). No se observó depresión del punto de fusión por mezcla con una muestra auténtica.

SINTESIS DE LA 4,6-DI-O-METIL-D-MANOSA (LIX)Metil 2,3-di-O-etoxicarbonil-6-O-metil- α -D-manopiranosido (LVI)

Metil 6-O-metil- α -D-manopiranosido (LIV)(100 mg) se disolvió en una mezcla de cloroformo (2 ml) y piridina (1 ml), y la solución se enfrió a 0°. A la misma se agregó cloroformiato de etilo (0,18 ml) gota a gota, con continua agitación. Una vez finalizada la adición, la mezcla se mantuvo 1 min a 0° y el precipitado blanco formado se disolvió por agregado de agua helada. La fase orgánica se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 2 N frío (3x1 ml), con solución de bicarbonato de sodio 2 N fría (1x1 ml) y con agua helada (3x1 ml). El residuo obtenido por evaporación del solvente, previo secado con SO_4Mg , se purificó por cromatografía preparativa (solvente CHCl_3 :metanol (300:6)) y luego por destilación (90-95°, 10^{-3} torr) dando metil 2,3-di-O-etoxicarbonil-6-O-metil- α -D-manopiranosido (LVI)(49 mg), $(\alpha)_D^{22} +10,3$ (CHCl_3); el espectro i.r. mostró absorción de hidroxilo (3400 cm^{-1}) y carbonilo (1740 cm^{-1}); el espectro de r.m.n. (CDCl_3) presentaba las siguientes señales: δ 1,30 (t,6,J 7Hz, $\underline{\text{CH}}_3\text{-CH}_2\text{-}$); 3,38 (s,3, $\text{CH}_3\text{-O-}$); 3,40 (s,3, $\text{CH}_3\text{-O-}$); 3,70 (m,4,H-4,H-5,H-6); 4,16 (c,2,J 7Hz, $\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{CH}}_2\text{-}$); 4,20 (c,2,J 7Hz, $\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{CH}}_2\text{-}$); 4,76 (d,1, J_{1-2} 1,5Hz,H-1); 5,00 (c,1, J_{2-3} 3Hz, J_{3-4} 9Hz,H-3); 5,10 (c,1, J_{2-1} 1,5Hz, J_{2-3} 3Hz,H-2).

Análisis: Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_{10}$, C: 47,72; H: 6,87.

Encontrado, C: 47,75; H: 6,82

Metil 2,3-di-O-etoxicarbonil-4,6-di-O-metil- α -D-manopiranosido
(LVII)

Una solución del compuesto anterior (243 mg) en cloruro de metileno (5 ml) se enfrió a 0°, se añadió trifluoruro de boro etérico (0,02 ml), y mientras la temperatura se mantuvo a 0° se agregó una solución de diazometano en cloruro de metileno hasta persistencia del color amarillo. Después de 2 hrs a 0°, el precipitado de polimetileno se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo (207 mg) no se pudo cristalizar, pero fue purificado por destilación (2 veces, a 75°, 10^{-3} torr); el compuesto LVII (179 mg) mostraba una sola mancha por cromatografía y tenía $(\alpha)_D^{22} +21,8$ (CHCl_3); el espectro i.r. no mostraba banda de hidroxilo; el espectro de r.m.n. (CDCl_3) presentaba las siguientes señales: δ 1,31 (t, 6, J 7Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$); 3,38 (s, 3, $\text{CH}_3\text{-O-}$); 3,42 (s, 3, $\text{CH}_3\text{-O-}$); 3,48 (s, 3, $\text{CH}_3\text{-O-}$); 3,64 (m, 4, H-4, H-5, H-6); 4,19 (c, 2, J 7Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$); 4,22 (c, 2, J 7Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$); 4,78 (d, 1, J₁₋₂ 1,5Hz, H-1); 5,06 (m, 2, H-2, H-3).

Análisis: Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_{11}$, C: 49,17; H: 7,15

Encontrado, C: 49,35; H: 7,29.

Metil 4,6-di-O-metil- α -D-manopiranosido (LVIII)

Una solución del compuesto anterior (70 mg) en metanol (3 ml) se trató con solución de carbonato de potasio 10% (1,7 ml), y la mezcla se calentó a 60° por 30 min y luego se dejó 24 hrs a tem-

peratura ambiente. El metanol se evaporó con corriente de aire, y el residuo se filtró a través de una columna de resina iónica Dowex 50 W (H^+)(2,5 ml); la resina se lavó con agua (25 ml) y el eluido se liofilizó. El residuo (42 mg)(un sólo componente por cromatografía en capa delgada) se destiló ($65^\circ, 10^{-3}$ torr). El metil 4,6-di-O-metil- α -D-manopiranosido (LVIII) tenía $(\alpha)_D^{21} +81,3$ (metanol)(lit.⁶⁵ $(\alpha)_{5780}^{20} +80,5$ (H_2O); el espectro de r.m.n. (D_2O/DSS) presentaba las siguientes señales: δ 3,39 (s,3, CH_3 -O- del C-6)⁶⁶⁻⁶⁷; 3,43 (s,3, CH_3 -O- del C-1)⁶⁶⁻⁶⁷; 3,55 (s,3, CH_3 -O- del C-4)⁶⁶⁻⁶⁷; 4,59 (d,1, J_{1-2} 1,5Hz,H-1).

4,6-Di-O-metil-D-manosa (LIX)

Una solución del compuesto anterior (25 mg) en ácido clorhídrico 4% (2,5 ml) se calentó a reflujo por 5 hrs. Se neutralizó luego con resina de intercambio iónico Dowex 1 (HO^-), se filtró y el filtrado se liofilizó. El residuo (18 mg)(un sólo componente por cromatografía) tenía $(\alpha)_D^{21} +20,8$ (H_2O)(lit.⁶⁵ $(\alpha)_{5780}^{22} +20$ (H_2O); el espectro de r.m.n. (D_2O/DSS) presentaba las siguientes señales: δ 3,40 (s,3, CH_3 -O- del C-6)⁶⁶⁻⁶⁷; 3,57 (s,3, CH_3 -O- del C-4)⁶⁶⁻⁶⁷.

RESUMEN

El presente trabajo tuvo como objeto la realización de síntesis de algunos de los productos obtenidos de la hidrólisis ácida del antibiótico Curamicina.

En el se presentan:

- 1) una somera referencia a los antibióticos estructuralmente vinculados con la Curamicina por la presencia en sus respectivas moléculas del ácido dicloro-isoevernínico u otros ácidos aromáticos halogenados análogos, o por poseer a la 2,6-didesoxi-D-arabino-hexosa como constituyente común;
- 2) una enumeración detallada de los estudios realizados hasta el presente tendientes a lograr la determinación de la estructura del antibiótico Curamicina y de otros antibióticos relacionados;
- 3) una descripción detallada de las síntesis que se llevaron a cabo en este trabajo de investigación, las que consistieron en:
 - a) transformación de curacina, 4-O-(dicloro-isoevernínil 2,6-didesoxi-D-arabino-hexopiranososa, en el metil 4-O-

- (dicloro-dimetoxi-o-orselinil)-2,6-didesoxi- α -D-arabino-hexopiranosido (metil glicósido de la curacina metilada) mediante dos procedimientos convergentes;
- b) síntesis del metil 4-O-(dicloro-dimetoxi-o-orselinil)-2,6-didesoxi- α -D-arabino-hexopiranosido, el cual supuso:
- b₁) síntesis del sintón aromático: cloruro de dicloro-dimetoxi-o-orselinilo;
- b₂) síntesis del sintón hidrato de carbono: metil 3-O-(tetrahidropiran-2-il)-2,6-didesoxi- α -D-arabino-hexopiranosido a partir de la 2-desoxi-D-arabino-hexosa;
- b₃) reacción de esterificación entre ambos sintones;
- c) síntesis de la 6-O-metil-D-manosa a partir del metil α -D-manopiranosido mediante un nuevo procedimiento;
- d) síntesis de la 4,6-di-O-metil-D-manosa mediante un nuevo método a partir de D-manopiranososa. Esta sustancia se obtuvo en el intento de preparar la 2,6-di-O-metil-D-manosa (D-curamicosa);
- e) síntesis de nuevos derivados del ácido o-orselínico obtenidos en intentos de obtener el sintón aromático del punto 3, b₁ a partir de orcina.

Mediante la síntesis del mencionado glicósido de la metil curacina quedó confirmada la estructura que fuera propuesta para la curacina por interpretación de datos químicos y espectroscópicos.

Cepeda / m

De la Cruz

BIBLIOGRAFIA

- 1- O.L.Galmarini y V.Deulofeu, *Tetrahedron*, 15, 76 (1971).
- 2- E.G.Gros, V.Deulofeu, O.L.Galmarini y B.Frydman, *Experientia*, 24, 323 (1968).
- 3- F.Buzzetti, F.Eisemberg, H.N.Grant, W.Keller-Schierlein, W.Voser y H.Zähner, *Experientia*, 24, 320 (1968).
- 4- H.L.Herzog, E.Meseck, S.DeLorenzo, A.Murawski, W.Charney y J.P.Rosselet, *Appl.Microbiol.*, 13, 515 (1965).
- 5- H.Reimann, R.S.Jaret y O.Z.Sarre, *J.Antibiotics*, 22, 131 (1969).
- 6- A.K.Ganguly, O.Z.Sarre y H.Reimann, *J.Amer.Chem.Soc.*, 90, 7129 (1968).
- 7- A.K.Ganguly y O.Z.Sarre, *Chem.Comm.*, 1149 (1969).
- 8- A.K.Ganguly, O.Z.Sarre y J.Morton, *Chem.Comm.*, 1488 (1969).
- 9- A.K.Ganguly y O.Z.Sarre, *Chem.Comm.*, 911 (1970).
- 10- H.Umezawa, S.Takahashi, T.Takeuchi, K.Maeda y Y.Okami, *Japan J.Med.Sci.Biol.*, 5, 311 (1952).
- 11- D.H.R.Barton y A.I.Scott, *J.Chem.Soc.*, 1767 (1958).
- 12- F.M.Dean, A.Robertson, J.C.Roberts y K.B.Raper, *Nature*, 172, 344 (1953).
- 13- F.M.Dean, D.S.Deorha, A.D.Erni, D.W.Hughes y J.C.Roberts, *J.Chem.Soc.*, 4829 (1960).

- 14- B.W.Bycroft y J.C.Roberts, J.Org.Chem., 28, 1429 (1963).
- 15- M.Shibata, K.Tanabe, Y.Hamada, K.Nakazawa, A.Miyake, M. Hitomi, M.Miyamoto y K.Mizuno, J.Antibiotics, Ser.B 13, 1,(1960); K.Mizuno, J.Antibiotics, Ser.A 16, 22 (1963).
- 16- M.Miyamoto, Y.Kawamatsu, K.Kawashima, M.Shinohara, K.Tanaka, S.Tatsuoka y K.Nakanishi, Tetrahedron, 23, 421 (1967).
- 17- G.F.Gavse, R.S.Ukholina, M.A.Sveshnikova, Antibiotiki, 7, 34 (1967).
- 18- Y.A.Berlin, O.A.Chuprunova, B.A.Klyashchitskii, M.N.Kolosov, G.Y.Peck, L.A.Piotrovich, M.N.Shemyakin y I.V.Vasina, Tetrahedron Letters, 1425 (1966).
- 19- Y.A.Berlin, J.E.Esipov, M.N.Kolosov y M.N.Shemyakin, Tetrahedron Letters, 1431 (1966).
- 20- Y.A.Berlin, O.A.Kileseva, M.N.Kolosov, M.N.Shemyakin, V.S.Soifer, I.V.Vasina, I.V.Yartseva y V.D.Kuynetsov, Nature, 218, 193 (1968).
- 21- Y.A.Berlin, M.N.Kolosov, I.V.Vasina y I.U.Yartseva, Chem.Comm., 762 (1968).
- 22- M.Brufani, W.Keller-Schierlein, W.Löffler, I.Mansperger, y H.Zähner, Helv.Chim.Acta, 51, 1293 (1968).
- 23- W.Keller-Schierlein, R.Muntwyler, W.Pache y H.Zähner, Helv.Chim.Acta, 52, 127 (1969).

- 24- M.B.Perry y A.C.Webb, *Can.J.Chem.*, 47, 31 (1969).
- 25- E.G.Gros, *Carbohydr.Res.*, 2, 56 (1969).
- 26- I.W.Hughes, W.G.Overend y M.Stacey, *J.Chem.Soc.*, 2846 (1949).
- 27- B.Flaherty, W.G.Overend y N.R.Williams, *J.Chem.Soc.(C)*, 398 (1966).
- 28- S.Hanessian y N.R.Plessas, *J.Org.Chem.*, 34, 1045 (1969).
y publicaciones anteriores allí citadas.
- 29- R.V.Schilling y D.Vorländer, *Justus Liebigs Ann.Chem.*, 308, 184 (1899).
- 30- A.S.Pfau, *Helv.Chim.Acta*, 16, 282 (1933).
- 31- O.Hesse, *Justus Liebigs Ann.Chem.*, 117, 297 (1860).
- 32- T.J.Nolan y D.Murphy, *Sci.Proc.Roy.Dublin Soc.*, 22, 315 (1940).
- 33- H.Adkins y O.E.Thompson, *J.Amer.Chem.Soc.*, 71, 2242 (1949).
- 34- E.G.Gros y E.M.Gruñeiro, *J.Org.Chem.*, 36, 1166 (1971).
- 35- H.J.E.Lowenthal, *Tetrahedron*, 6, 303 (1959).
- 36- J.F.W.McOmie, *Advan.Org.Chem.*, 3, 218 (1963).
- 37- R.Adams y J.Levine, *J.Amer.Chem.Soc.*, 45, 2373 (1923).
- 38- A.Robertson y R.Robinson, *J.Chem.Soc.*, 2196 (1927).
- 39- J.Herzig y F.Wenzel, *Montsh.Chem.*, 24, 881 (1903).
- 40- E.Wedekind y K.Fleisher, *Ber.*, 56, 2556 (1923).
- 41- E.Späth y K.Jeschki, *Ber.*, 57, 471 (1924).

- 42- S.Neelankantan, R.Padmasani y T.R.Seshadri, Indian J. Chem., 2, 478 (1964).
- 43- D.Murphy, J.Keane y T.J.Nolan, Sci.Proc.Roy.Dublin Soc., 23, 71 (1943).
- 44- E.Henzelmann, Tesis 1069, Fac.Cs.Ex. y Nat.,U.B.A. (1960)
- 45- D.Chapman y P.D.Magnus, "Introduction to Practical High Resolution n.m.r. spectroscopy", Academic Press, New York (1966).
- 46- E.M.Gruñeiro y E.G.Gros, An.Asoc.Quim.Argent., 59, 259 (1971).
- 47- J.U.Nef, Justus Liebigs Ann.Chem., 298, 202 (1897).
- 48- Y.A.Oldekop, A.N.Sevchenko, I.P.Zyatkov, G.S.Bylina y A. P.Elnisk, Proc.Acad.Sci.U.R.S.S.Chem.Sect., 128, 907 (1959).
- 49- A.Schönberg "Preparative Organic Photochemistry" Springer Verlag, New York, 1968, p 399.
- 50- B.Helferich y J.Zirner, Chem.Ber., 95, 2604 (1962).
- 51- J.O.Deferrari, E.G.Gros y I.O.Mastronardi, Carbohyd.Res., 4, 432 (1967).
- 52- J.E.Cadotte, F.Smith y D.Spriesterbach, J.Amer.Chem.Soc., 74, 1501 (1952).
- 53- J.Lehrfeld, J.Org.Chem., 32, 2544 (1967).
- 54- E.G.Gros y E.M.Gruñeiro, Carbohyd.Res., 14, 409 (1970).

- 55- A.J.Waters, R.C.Hockett y C.S.Hudson, J.Amer.Chem.Soc., 61, 1528 (1939).
- 56- W.A.Bonner, J.Org.Chem., 24, 1388 (1959).
- 57- G.G.S.Dutton y Y.Tanaka, Can.J.Chem., 41, 2500 (1963).
- 58- N.Handa y R.Montgomery, Carbohyd.Res., 11, 467 (1969).
- 59- F.J.Garregg, Arkiv Kemi, 23, 255 (1965).
- 60- G.O.Aspinall y G.Zweifel, J.Chem.Soc., 2271 (1957).
- 61- Y.M.Choy y A.M.Unrau, Carbohyd.Res., 17, 439 (1971).
- 62- A.C.Richardson y J.M.Williams, Chem.Comm., 104 (1965).
- 63- I.R.Siddiqui y V.L.N.Murty, Carbohyd.Res., 8, 477 (1968).
- 64- L.F.Fieser y M.Fieser "Reagents for Organic Synthesis"
J.Wiley y Sons, New York, 1967, p 366.
- 65- R.G.Ault, W.N.Haworth y E.L.Hirst, J.Chem.Soc., 1012
(1935).
- 66- E.G.Gros, I.O.Mastronardi y A.R.Frasca, Carbohyd.Res.,
16, 232 (1971).
- 67- A.R.Frasca, I.O.Mastronardi y E.G.Gros, An.Asoc.Quim.Ar-
gent., 59, 87 (1971).
- 68- E.G.Gros y E.M.Gruñeiro, Carbohyd.Res.,
- 69- S.M.Flematti, I.O.Mastronardi, J.O.Deferrari y E.G.Gros,
Carbohyd.Res., 3, 177 (1966).
- 70- E.G.Gros y I.C.Mastronardi, Carbohyd.Res., 10, 318 (1969)

- 71- A.Robertson y R.J.Stephenson, T.Chem.Soc., 1388 (1932).
- 72- O.Hesse, J.Prakt.Chem., 57, 268 (1898).
- 73- A.K.Ganguly, O.Z.Sarre y S.Szmulewicz, Chem.Comm., 746
(1971).