UNIVERSIDAD DE GRANADA

TESIS DOCTORAL

DERIVADOS DEL ALDEHIDO DIGLICOLICO: ACETALES Y TIOACETALES. SINTESIS Y PROPIEDADES DEL ALDEHIDO TIODIGLICOLICO

FRANCISCO SANTOYO GONZALEZ

Pav T2-54(2)
4/152

La presente Tesis Doctoral fué leida el día 12 de Noviembre de 1.979, en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Granada, ante el Tribunal formado por los siguientes profesores:

PRESIDENTE: Prof. Dr. D. Francisco Garcia Gonzáles.
Catedrático Jubilado de Química Orgánica
Facultad de Ciencias. U. de Sevilla.

VOCALES: Prf. Dr. D. Fidel J. López Aparicio.
Catedrático de Química Orgánica.
Universidad de Granada.
Prof. Dr. D, Felipe Alcudia González.
Catedrático de Química Orgánica
Universidad de Cádiz
Prof. Dr. D. Jose M. Fdez-Bolaños Vazquez
Prof. de Investigación del C.S.I.C. Sevilla
Prof. Dr. D. Francisco Zorrilla Benitez
Prof. Adjunto de Química Orgánica
Universidad de Granada.

Fue calificada por el mismo con SOBRESALIENTE CUM LAUDE.

R.49.797

UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE CIENCIAS

BIBLIOTECA UNIVERSITARIA
GRANADA
Nº Documento 613545206
Nº Copia 1553246X

DERIVADOS DEL ALDEHIDO DIGLICOLICO: ACETALES Y TIOACETALES. SINTESIS Y PROPIEDADES DEL ALDEHIDO TIODIGLICOLICO.

Deposito legal GR-593-1979

BIBLIOTECA UNIVERSTARIA GRANADA

DERIVADOS DEL ALDEHIDO DIGLICOLICO: ACETALES Y TIOACETALES. SINTESIS Y PROPIEDADES DEL ALDEHIDO TIODIGLICOLICO.

Francisco Santoyo González.

Visado en Granada, a 3 de Septiembre de 1.979

Los Directores :

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

y

Francisco Zorrilla Benítez Prof. Adj. Numerario de Química Orgánica.

Universidad de Granada.

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

Fdo: Francisco Santoyo González

A Maria Dolores

AGRADECIMIENTO:

El trabajo correspondiente a la presente Memoria ha sido realizado en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Granada.

El autor desea expresar su sincero agradecimiento:

En especial a los Profesores López Aparicio y Zorrilla Benítez, por su dirección, enseñanzas y constante ayuda.

A los Profesores Gómez Guillén y Galvis Pérez del Departamento de Q. Orgánica de la Universidad de Extremadura y al Servicio de Resonancia Magnética Nuclear de nuestra Universidad por los espectros registrados.

Al Servicio de Micro-análisis del Instituto Nacional de Q. Orgánica y al Servicio de Semimicro-análisis de nuestro Departamento por la ejecución de los análisis que figuran en la Memoria.

A la dirección General de Universidades e Investigación por la beca concedida del Plan de Formación del Personal Investigador.

Finalmente, a todos mis compañeros del Laboratorio de Q. Orgánica por las ayudas prestadas en cualquier sentido.

INDICE:

DEDICATORIA..... VII
AGRADECIMIENTO..... VIII
INDICE..... IX
1.- INTRODUCCION..... 1
2.- ANTECEDENTES..... 4
2.1.- Preparación de dialdehidos..... 4
2.2.- Síntesis de aldehido diglicólico y tiodiglicólico..... 6
2.3.- Estructura del aldehido diglicólico (I) y dialdehidos relacionados..... 12
2.4.- Reacciones con aminas, hidracinas y semicarbacidas..... 24
2.5.- Reacciones del diglicolaldehido (I) y dialdehidos relacionados con nucleófilos oxigenados y azufrados..... 28
2.5.1.- Formación de hidratos: Hemialdales..... 28
2.5.2.- Reacciones con alcoholes en medio ácido: Formación de acetales..... 29
2.5.2.1.- Reacción del aldehido diglicólico (I) con alcoholes en medio ácido..... 29
2.5.2.2.- Reacciones en medio ácido entre alcoholes y dialdehidos derivados del diglicólico con un sustituyente en posición α, excepto hidroximetilo..... 32
2.5.2.3.- Formación de acetales en medio ácido a partir de dialdehidos con grupo hidroximetilo en posición α..... 33
2.5.3.- Reacciones con mercaptanos: Formación de hemitioacetales y mercaptales..... 34
2.5.3.1.- Formación de hemitioacetales..... 35
2.5.3.2.- Formación de tioacetales..... 37
2.5.3.2.1.- Formación de mercaptales de 3-hetera 1,5 dialdehidos..... 37
2.5.3.2.2.- Formación de mercaptales del glutaraldehido y en dialdehidos derivados de monosacáridos..... 39

2.6.- Reacciones de tioacetales con diversos nucleófilos en presencia de sales mercúricas.. 42
3.- PARTE TEORICA..... 44
3.1.- ACETALES DEL DIGLICOLALDEHIDO: SINTESIS DE ALDEHIDO DIGLICOLICO (I)..... 44
3.1.1.- Síntesis y estructuras de acetales derivados del aldehido diglicólico (I)..... 44
3.1.1.1.- Reacción entre aldehido diglicólico (I) y terc-butanol en medio ácido: Síntesis de cis y trans 2,6 diterc-butoxi 1,4 dioxano, (XCII) y (XCIII)..... 44
3.1.1.2.- Reacción entre aldehido diglicólico (I) y etilenglicol en medio ácido: Síntesis de bis dietilenacetal del aldehido diglicólico (XCIV)..... 51
3.1.1.3.- Síntesis de bis diisopropilacetal del aldehido diglicólico (LVIII)..... 57
3.1.1.3.1.- Por reacción de aldehido diglicólico (I), o sus acetales isopropílicos cíclicos (LXIII) y (LXIV) con isopropanol en medio ácido..... 57
3.1.1.3.2.- Por síntesis de Williamson..... 63
3.1.1.3.2.1.- Síntesis de glicolaldehido di-isopropilacetal y dietilacetal, (XCIX) y (CXI) respectivamente..... 63
3.1.1.3.2.2.- Síntesis de bromoacetaldehido dialquilacetales..... 66
3.1.1.3.2.3.- Reacción entre bromoacetaldehido di-isopropilacetal y 2,2 diisopropoxi etóxido sódico..... 67
3.1.1.3.2.4.- Reacción de bromoacetaldehido di-isopropilacetal con potasa en terc-butanol..... 71
3.1.1.3.2.5.- Estudio de las diferencias entre el bromoacetaldehido di-isopropilacetal obtenido por transacetalación y el sintetizado directamente a partir de acetato de vinilo, bromo e isopropanol..... 72
3.1.2.- Síntesis de aldehido diglicólico (I)..... 75
3.2.- SINTESIS Y PROPIEDADES DEL ALDEHIDO TIODIGLICOLICO..... 78

3.2.1.- Síntesis de 2,6 dihidroxi 1,4 oxatiano, (XII).(Monohidrato del aldehido tiodiglicólico)..... 78
3.2.2.- Estudio estructural y conformacional en el 2,6 dihidroxi 1,4 oxatiano (XII)..... 80
3.2.2.1.-Análisis elemental y espectro infrarrojo. 80
3.2.2.2.- Análisis configuracional y conformacional sobre (XII)..... 83
3.2.2.3.- Composición de algunas disoluciones de 2,6 dihidroxi 1,4 oxatiano..... 86
3.2.2.3.1.- Estudio de las disoluciones en dimetil sulfóxido: Análisis configuracional y conformacional..... 86
3.2.2.3.2.- Estudio de las disoluciones del hemialdal (XII) en acetona. Análisis configuracional y conformacional..... 99
3.2.2.3.3.- Estudio de las disoluciones acuosas . Análisis configuracional y conformacional..... 103
3.2.2.4.- Consideraciones finales sobre el análisis estructural y conformacional en 2,6 dihidroxi 1,4 oxatiano..... 108
3.2.3.- Síntesis y estructura del aldehido tiodiglicólico (II)..... 112
3.2.4.- Hidratación del aldehido tiodiglicólico (II)..... 117
3.2.4.1.- Estudio del proceso de hidratación por espectroscopía..... 117
3.2.4.2.- Hidratación del aldehido tiodiglicólico (II) a escala preparativa..... 124
3.2.5.- Polimerización del aldehido tiodiglicólico Síntesis de "Aldehido tiodiglicólico polímero"..... 124
3.2.5.1.- Estudio de la polimerización a escala espectroscópica..... 124
3.2.5.2.- Estudio de la polimerización a escala preparativa: Obtención de "aldehido tiodiglicólico polímero"..... 133
3.2.6.- Estudio de la reversibilidad del proceso de polimerización en el aldehido tiodiglicólico..... 135

3.2.6.1.- Despolimerización por termolisis..... 135
3.2.6.2.- Despolimerización por solvolisis..... 137
3.2.7.- Reacciones del aldehido tiodiglicólico con hidracinas y semicarbazida..... 139
3.3.- REACCIONES DEL ALDEHIDO DIGLICOLICO (I), Y ACETALES DERIVADOS, CON MERCAPTANOS EN MEDIO ACIDO..... 142
3.3.1.- Reacciones del aldehido diglicólico (I) con mercaptanos en medio ácido..... 142
3.3.1.1.- Reacción del aldehido diglicólico con metilmercaptano y etilenditiol, en medio ácido..... 143
3.3.1.2.- Reacción del aldehido diglicólico con etil, n-propil e isopropil mercaptanos en medio ácido..... 145
3.3.1.2.1.- En exceso de ácido clorhídrico concentrado..... 145
3.3.1.2.2.- Reacción de aldehido diglicólico con etilmercaptano en presencia de cantidades catalíticas de ácido sulfúrico concentrado..... 148
3.3.1.3.- Reacción del aldehido diglicólico con terc-butilmercaptano en medio ácido..... 151
3.3.1.4.- Estudio de las propiedades espectroscópicas de los tioacetales derivados del aldehido diglicólico..... 153
3.3.1.4.1.- Espectroscopía infrarroja..... 153
3.3.1.4.1.1.- Espectros infrarrojos de bis dialquilditioacetales del aldehido diglicólico..... 153
3.3.1.4.1.2.- Espectros infrarrojos de 2,6 dialquiltio 1,4 dioxano..... 154
3.3.1.4.1.3.- Espectros infrarrojos de 3,5 dialquiltio 1,4 oxatiano..... 155
3.3.1.4.2.- Espectros de ^{1}H-RMN de tioacetales derivados del aldehido diglicólico..... 156
3.3.1.4.2.1.- Espectros de ^{1}H-RMN de bis dialquilditioacetales..... 156
3.3.1.4.2.2.- Espectros de ^{1}H-RMN de cis 2,6 di alquiltio 1,4 dioxano..... 159
3.3.1.4.2.3.- Espectros de ^{1}H-RMN de trans 2,6 dialquiltio 1,4 dioxano... 163

3.3.1.4.2.4.- Espectros de ^{1}H-RMN de los estereoisómeros de 3,5 dialquiltio 1,4 oxatiano..... 166
3.3.1.4.3.- Consideraciones finales sobre las reacciones del aldehido diglicólico con mercaptanos en medio ácido clorhídrico concentrado..... 168
3.3.1.4.3.1.- Influencia del grado de sustitución en el átomo de carbono unido al de azufre en el mercaptano empleado en las reacciones del aldehido diglicólico..... 168
3.3.1.4.3.2.- Reacciones con posibilidad de formación de ciclos de 1,3 ditiolano..... 170
3.3.1.4.3.3.- Formación de 3,5 dialquiltio 1,4 oxatiano..... 171
3.3.1.4.3.4.- Rotura del puente etéreo en medio ácido..... 173
3.3.2.- Reacciones de acetales del aldehido diglicólico con mercaptanos en medio ácido..... 176
3.3.2.1.- Reacciones de acetales acíclicos con mercaptanos en medio ácido..... 176
3.3.2.2.- Reacciones de acetales cíclicos dioxánicos con mercaptanos en medio ácido..... 176
3.4.- REACCION DE BIS DIALQUILDITIOACETALES DEL ALDEHIDO DIGLICOLICO EN MEDIO ACIDO..... 210
3.4.1.- Reacción de bis dialquilditioacetales del aldehido diglicólico en presencia de trifluoruro de boro..... 210
3.4.1.1.- Síntesis de 1,1,2 trialquiltio etano.... 215
3.4.1.1.1.- Obtención de 1,1 dietoxi 2 alquiltio etano..... 216
3.4.1.1.1.1.- Propiedades espectroscópicas de 1,1 dietoxi 2 alquiltio etano..... 217
3.4.1.1.2.- Obtención de 1,1,2 trialquiltio etano. 219
3.4.1.1.2.1.- Propiedades espectroscópicas de 1,1,2 trialquiltio etano..... 220
3.4.2.- Reacciones de bis dialquilditioacetales del aldehido diglicólico en medio ácido clorhídrico concentrado..... 221
3.4.2.1.- Reacciones en presencia de los correspondientes mercaptanos..... 221

BIBLIOTECA UNIVERSTARIA GRANADA

3.4.2.2.- Reacciones en ausencia de los correspondientes mercaptanos..... 222
3.4.2.3.- Consideraciones acerca de los resultados observados en las reacciones anteriores. 222
3.5.- REACCIONES DE TIOACETALES DEL ALDEHIDO DIGLICOLICO CON DIVERSOS NUCLEOFILOS, EN PRESENCIA DE SALES MERCURICAS..... 228
3.5.1.- Reacción de bis dietilditioacetal del aldehido diglicólico, (LXXX), con alcoholes en presencia de sales mercúricas..... 229
3.5.1.1.- Consideraciones sobre la formación de las mezclas de estereoisómeros cíclicos en las reacciones anteriores..... 232
3.5.2.- Reacción de la mezcla de 3,5 diterc-butiltio 1,4 oxatiano, (CL) y (CLI), con metanol en presencia de sales mercúricas..... 235
3.5.3.- Reacción de bis dietilditioacetal del aldehido diglicólico (LXXX) con acetato mercúrico..... 237
3.5.4.- Reacción de la mezcla de estereoisómeros de 3,5 diterc-butiltio 1,4 oxatiano, (CL) y (CLI), con acetato mercúrico..... 245
3.6.- SINTESIS Y REACTIVIDAD DE O-(2;2'DIALCOXIETIL) GLICOLALDEHIDO..... 246
3.6.1.- Síntesis de O-(2;2'dietoxietil) y O-(2;2' di n-propoxietil) glicolaldehido, (CXIV) y (CLXX) respectivamente..... 246
3.6.1.1.- Intento de síntesis por oxidación de O-(2'hidroxietil) glicolaldehido dietilacetal (CXV)..... 246
3.6.1.2.- Por oxidación de O-(2;3'dihidroxipropil) glicolaldehido dietil o di n-propilacetal, (CLXIII) y (CLXIX) respectivamente. 250
3.6.1.3.- Síntesis de O-(2;2'dietoxietil) glicolaldehido, (CXIV), por oxidación de O-(2;3' dihidroxipropil) glicolaldehido dietilacetal obtenido por reacción directa entre glicerina y bromoacetaldehido dietil acetal..... 257
3.6.1.4.- Propiedades espectroscópicas de O-(2;2' dialcoxietil) glicolaldehido y de la "sustancia A"..... 260

INDICE

3.6.1.4.1.- Espectros infrarrojos..... 260
3.6.1.4.2.- Espectros de ^{1}H-RMN..... 261
3.6.1.5.- Algunos estudios sobre la reactividad de O-(2;2'dialcoxietil) glicolaldehido..... 263
3.6.1.5.1.- Reacción de O-(2;2'dietoxietil) y O-(2;2'di n-propoxi) glicolaldehido(CLIV) y (CLXX) respectivamente, con etil y n-propil mercaptanos en medio ácido... 263
3.6.1.5.2.- Reacción de O-(2;2'dietoxietil) glicolaldehido, en presencia de trifluoruro de boro..... 264
3.7.- SINTESIS DE O-(2'ACILOXIETIL) GLICOLALDEHIDO 272
3.7.1.- Síntesis de O-(2'benzoxietil) glicolaldehido (CLXXIII)..... 273
3.7.1.1.- Propiedades espectroscópicas de O-(2'benzoxietil) glicolaldehido (CLXXIII)..... 274
3.8.- SINTESIS Y REACTIVIDAD DE O-(2;2'DIALQUILTIOETIL) GLICOLALDEHIDO..... 278
3.8.1.- Obtención de O-(2;2'dialquiltioetil) glicolaldehido..... 278
3.8.1.1.- Intento de síntesis por oxidación de O-(2'hidroxietil) glicolaldehido dietilditioacetal (CLXXIV)..... 279
3.8.1.2.- Intento de oxidación de O-(2;3'dihidroxipropil) glicolaldehido dietil o diterc-butil ditioacetal, (CLIX) y (CCV) respectivamente 281
3.8.1.3.- Por hidrólisis de 1,1 dimetoxi 5,5 dialquiltio dietil éter en medio ácido..... 285
3.8.1.3.1.- Síntesis de glicolaldehido dialquilditioacetales..... 286
3.8.1.3.1.1.- Obtención de glicolaldehido dialquil ditioacetales a partir de O-benzoil glicolaldehido..... 287
3.8.1.3.1.1.1.- Formación de O-benzoil glicolaldehido dialquilditioacetales..... 287
3.8.1.3.1.1.2.- Saponificación de O-benzoil glicolaldehido dialquilditioacetales:Formación de glicolaldehido dialquil-ditioacetales..... 288
3.8.1.3.1.2.- A partir de glicolaldehido dietil acetal, (CXI)..... 290

3.8.1.3.1.2.1.- Propiedades espectroscópicas de los glicolaldehido dialquilditioacetales..... 291
3.8.1.3.2.- Síntesis de Williamson entre bromoacetaldehido dimetilacetal y dialquilditioacetales del glicolaldehido: Formación de 1,1 dimetoxi 5,5 dialquiltio dietil éter..... 293
3.8.1.3.2.1.- Análisis de la reacción de bromoacetaldehido dimetilacetal con glicolaldehido diterc-butilditio acetal..... 297
3.8.1.3.3.- Síntesis de 1,1 dimetoxi 5,5 etilenditio dietil éter, (CXCIII), a partir de bis dimetilacetal del aldehido diglicólico (VI)..... 299
3.8.1.3.4.- Formación de O-(2',2'dialquiltioetil) glicolaldehido por hidrólisis en medio ácido de 1,1 dimetoxi 5,5 dialquiltio dietil éter..... 300
3.8.1.4.- Reactividad de O-(2',2' dialquiltio etil) glicolaldehido..... 302
3.8.1.4.1.- Reacciones de O-(2;2'dialquiltio etil) glicolaldehido con mercaptanos en medio ácido..... 304
3.8.1.4.2.- Reacciones de O-(2;2'dialquiltio etil) glicolaldehido en presencia de trifluoruro de boro..... 305
4.- PARTE EXPERIMENTAL..... 330
4.1.- METODOS GENERALES..... 330
4.2.- MATERIAS PRIMAS..... 332
4.2.1.- Metaperyodato sódico (75)..... 332
4.2.2.- $\alpha - \alpha'$ diglicerina (X)(76)..... 332
4.2.3.- Oxidación de $\alpha - \alpha'$ diglicerina con metaperyodato sódico (2)..... 332
4.2.4.- Bis 2,4 dinitrofenilhidrazona del aldehido diglicólico (XLIX)(14)..... 332
4.2.5.- Bis dimetilacetal del aldehido diglicólico (VI)..... 332
4.2.6.- Hidrólisis de bis dimetilacetal del aldehido diglicólico (VI): Preparación de aldehido diglicólico (I)(2)..... 333

4.2.7.- Bis dietilacetal del aldehido diglicólico (VII); cis y trans 2,6 dietoxi 1,4 dioxano (LIX) y (LX)..... 333
4.2.8.- Bis di n-propilacetal del aldehido diglicólico (LVII); cis y trans 2,6 di n-propoxi 1,4 dioxano (LXI) y (LXII)..... 334
4.2.9.- Dialquilacetales del bromoacetaldehido.... 335
4.2.9.1.- Bromoacetaldehido dimetilacetal (77).... 335
4.2.9.2.- Bromoacetaldehido dietilacetal..... 335
4.2.9.2.1.- Bromación de acetaldehido dietilacetal (78)..... 335
4.2.9.2.2.- A partir de acetato de vinilo (77).... 336
4.2.9.3.- Bromoacetaldehido diisopropilacetal (79) 337
4.2.10.- 2,3-O-isopropiliden glicerina (80)..... 337
4.2.11.- Benzoil isopropiliden glicerina (81)..... 338
4.2.12.- α-monobenzoil glicerina (81)..... 338
4.2.13.- Síntesis de 1,1 dietoxi 2 metiltio etano (82)..... 339
4.2.14.- Síntesis de 1,1 dietoxi 2 etiltio etano (CXC)(83)..... 340
4.2.15.- Síntesis de 1,1 dietoxi 5 hidroxi dietil éter, (CXV), (84)(85)..... 341
4.2.16.- Síntesis de 1,1 dietoxi 2 metoxi etano (CCVI)(108)..... 342
4.3.- NUEVAS EXPERIENCIAS, REACCIONES Y MEDIDAS ANALITICAS..... 344
4.3.1.- ACETALES DEL ALDEHIDO DIGLICOLICO: SINTESIS DE ALDEHIDO DIGLICOLICO (I)..... 344
4.3.1.1.- Síntesis de cis y trans 2,6 diterc-butoxi 1,4 dioxano (XCII) y (XCIII)..... 344
4.3.1.1.1.- Reacción de la mezcla de cis y trans 2,6 diterc-butoxi 1,4 dioxano con metanol en medio ácido..... 346
4.3.1.2.- Síntesis de bis dietilenacetal del aldehido diglicólico (XCIV)..... 347
4.3.1.3.- Síntesis de bis diisopropilacetal del aldehido diglicólico (LVIII)..... 347
4.3.1.3.1.- Reacción del aldehido diglicólico con isopropanol en medio ácido..... 348
4.3.1.3.1.1.- Con dialdehido obtenido directamente de la oxidación de α-α' digliceriña.. 348

4.3.1.3.1.2.- Con dialdehido obtenido por hidrólisis de bis dimetilacetal del aldehido diglicólico..... 349
4.3.1.3.2.- Reacción de cis y trans 2,6 diisopropoxi 1,4 dioxano (LXIII y LXIV) con isopropanol en medio ácido..... 351
4.3.1.3.3.- Reacción de bis diisopropilacetal del aldehido diglicólico (LVIII) con metanol en medio ácido..... 352
4.3.1.3.4.- Obtención de bis diisopropilacetal del aldehido diglicólico (LVIII) por síntesis de Williamson..... 352
4.3.1.3.4.1.- Síntesis de bromoacetal isopropílico por transacetalación..... 352
4.3.1.3.4.1.1.- A partir de bromoacetaldehido dietilacetal obtenido por bromación de acetaldehido dietilacetal..... 352
4.3.1.3.4.1.2.- A partir de bromoacetaldehido dietilacetal obtenido por bromación de acetato de vinilo..... 353
4.3.1.3.4.2.- Síntesis de O-benzoil glicolaldehido (XCVII)..... 353
4.3.1.3.4.2.1.- Semicarbazona de benzoilglicolaldehido (XCVII) (87)..... 354
4.3.1.3.4.3.- Síntesis de glicolaldehido diisopropilacetal (XCIX)..... 355
4.3.1.3.4.4.- Reacción de glicolaldehido diisopropilacetal, (XCIX), con bromoacetaldehido en medio básico..... 356
4.3.1.3.4.4.1.- Utilizando p-dioxano como disolvente..... 356
4.3.1.3.4.4.2.- Utilizando xileno como disolvente. 358
4.3.1.3.4.4.3.- Sin disolvente..... 358
4.3.1.3.4.5.- Reacción de bromoacetaldehido diisopropilacetal con potasa en terc-butanol..... 359
4.3.1.3.4.5.1.- Utilizando bromoacetaldehido diisopropilacetal obtenido por transacetalación 359
4.3.1.3.4.5.2.- Utilizando bromoacetaldehido diisopropilacetal obtenido directamente de acetato de vinilo..... 360

4.3.1.3.4.6.- Determinación de la naturaleza de los productos obtenidos en las reacciones del bromoacetaldehido diisopropilacetal con 2,2 diisopropoxi etóxido sódico y en la llevada a cabo con potasa en terc-butanol..... 361
4.3.1.3.4.6.1.- Reacción de la mezcla, (LVIII) y (C) con etilmercaptano en medio ácido..... 361
4.3.1.3.4.6.2.- Síntesis de 1,1 dietiltio 2 isopropoxi etano (CII)..... 363
4.3.1.4.- Síntesis de aldehido diglicólico (I): Hidrólisis de bis diisopropilacetal del aldehido diglicólico (LVIII)..... 364
4.3.1.5.- Formación de bis 2,4 dinitrofenilhidrazona del aldehido diglicólico (XLIX)..... 364
4.3.1.6.- Reacción de bromoacetaldehido dietilacetal con potasa en terc-butanol: Síntesis de bis dietilacetal del aldehido diglicólico (VII)..... 365
4.3.2.- ALDEHIDO TIODIGLICOLICO Y DERIVADOS..... 367
4.3.2.1.- Bis dimetil acetal del aldehido tiodiglicólico (XIV)..... 367
4.3.2.2.- Bis dietil acetal del aldehido tiodiglicólico (XIII)..... 368
4.3.2.3.- Cis 2,6 dihidroxi 1,4 oxatiano (CVI).... 368
4.3.2.3.1.- Por hidrólisis del acetal metílico (XIV)..... 368
4.3.2.3.2.- Por hidrólisis del acetal etílico (XIII)..... 369
4.3.2.3.3.- Purificación de cis 2,6 dihidroxi 1,4 oxatiano (CVI)..... 369
4.3.2.4.- Bis semicarbazona del aldehido tiodiglicólico (CVII)..... 370
4.3.2.5.- Bis p-nitrofenilhidrazona del aldehido tiodiglicólico (CVIII)..... 371
4.3.2.6.- Bis 2,4 dinitrofenilhidrazona del aldehido tiodiglicólico (CIX)..... 372
4.3.2.7.- Aldehido tiodiglicólico (II)..... 374
4.3.2.8.- Hidratación de aldehido tiodiglicólico, (II): Formación de cis 2,6 dihidroxi 1,4 oxatiano (CVI)..... 375

4.3.2.9.- Polimerización del aldehido tiodiglicólico (II): Formación de "aldehido tiodiglicólico polímero" (CX) o (CXa)..... 376
4.3.2.10.- Despolimerización del "aldehido tiodiglicólico polímero" (CX) o (CXa)..... 378
4.3.2.10.1.- Despolimerización por termolisis..... 378
4.3.2.10.2.- Despolimerización por solvolisis..... 378
4.3.3.- SINTESIS DE TIOACETALES DEL ALDEHIDO DIGLICOLICO (I)..... 381
4.3.3.1.- Reacciones del aldehido diglicólico con mercaptanos en medio ácido..... 381
4.3.3.1.1.- Reacción del aldehido diglicólico con metilmercaptano..... 381
4.3.3.1.2.- Reacción del aldehido diglicólico con etilmercaptano..... 383
4.3.3.1.2.1.- En exceso de ácido clorhídrico concentrado..... 383
4.3.3.1.2.2.- Con cantidades catalíticas de ácido sulfúrico concentrado..... 385
4.3.3.1.3.- Reacción del aldehido diglicólico con n-propilmercaptano..... 387
4.3.3.1.4.- Reacción del aldehido diglicólico con isopropilmercaptano..... 390
4.3.3.1.5.- Reacción del aldehido diglicólico con terc-butilmercaptano..... 393
4.3.3.1.6.- Reacción del aldehido diglicólico con etilenditiol..... 397
4.3.3.1.6.1.- En exceso de ácido clorhídrico concentrado..... 397
4.3.3.1.6.2.- Con cantidades catalíticas de ácido sulfúrico concentrado..... 398
4.3.3.2.- Reacciones de acetales del aldehido diglicólico con mercaptanos en medio ácido 399
4.3.3.2.1.- Reacciones de bis dialquilacetales del aldehido diglicólico con mercaptanos en medio ácido..... 399
4.3.3.2.1.1.- Reacción de bis dimetil acetal del aldehido diglicólico (VI) con etilmercaptano..... 399
4.3.3.2.1.2.- Reacción de bis dimetil acetal del aldehido diglicólico (VI), con isopropilmercaptano..... 400

4.3.3.2.1.3.- Reacción de bis dimetil acetal (VI), con terc-butilmercaptano..... 401
4.3.3.2.1.4.- Reacción de bis di n-propil acetal del aldehido diglicólico (LVII) con etilmercaptano..... 402
4.3.3.2.1.5.- Reacción de bis diisopropil acetal del aldehido diglicólico (LVIII) con etilmercaptano..... 402
4.3.3.2.2.- Reacción de cis y trans 2,6 dialcoxi 1,4 dioxano con mercaptanos en medio ácido..... 403
4.3.3.2.2.1.- Reacción de cis y trans 2,6 diisopropoxi 1,4 dioxano, (LCIII) y (LXIV), con etilmercaptano..... 403
4.3.3.2.2.1.1.- Con ácido sulfúrico concentrado como catalizador..... 403
4.3.3.2.2.1.2.- En presencia de trifluoruro de boro como catalizador..... 403
4.3.3.2.2.2.- Reacción de cis y trans 2,6 diisopropoxi 1,4 dioxano, (LXIII) y (LXIV), con n-propilmercaptano..... 404
4.3.3.2.2.3.- Reacción de cis y trans 2,6 diisopropoxi 1,4 dioxano, (LXIII) y (LXIV), y terc-butilmercaptano..... 404
4.3.3.2.2.4.- Reacción de cis y trans 2,6 di n-propoxi 1,4 dioxano, (LXI) y (LXII), con terc-butilmercaptano..... 405
4.3.4.- REACCION DE BIS DIALQUILDITIOACETALES DEL ALDEHIDO DIGLICOLICO EN MEDIO ACIDO..... 407
4.3.4.1.- Reacción de bis dialquilditioacetales del aldehido diglicólico en presencia de trifluoruro de boro..... 407
4.3.4.1.1.- Reacción de bis dimetilditioacetal del aldehido diglicólico (CXIII) en presencia de trifluoruro de boro..... 407
4.3.4.1.2.- Reacción de bis dietilditioacetal del aldehido diglicólico (LXXX) en presencia de trifluoruro de boro..... 408
4.3.4.1.3.- Reacción de bis di n-propilditioacetal del aldehido diglicólico (CXVII) en presencia de trifluoruro de boro..... 408

BIBLIOTECA UNIVERSTARIA GRANADA

4.3.4.1.4.- Reacción de bis di-isopropilditio acetal del aldehido diglicólico,(CXXXII), en presencia de trifluoruro de boro... 409
4.3.4.1.5.- Reacción de bis diterc-butilditio acetal del aldehido diglicólico,(CXLVII), en presencia de trifluoruro de boro... 410
4.3.4.1.6.- Reacción de bis etilenditioacetal del aldehido diglicólico,(CLII), en presencia de trifluoruro de boro..... 410
4.3.4.2.- Reacciones de bis dialquilditioacetales del aldehido diglicólico con ácido clorhídrico concentrado..... 411
4.3.4.2.1.- Reacción de bis dietilditioacetal del aldehido diglicólico (LXXX) con ácido clorhídrico concentrado..... 411
4.3.4.2.1.1.- En ausencia de mercaptano..... 411
4.3.4.2.1.2.- En presencia de mercaptano..... 412
4.3.4.2.2.- Reacción de bis diisopropilditioacetal del aldehido diglicólico,(CXXXII), con ácido clorhídrico concentrado..... 412
4.3.4.2.2.1.- En ausencia de mercaptano..... 412
4.3.4.2.2.2.- En presencia de mercaptano..... 412
4.3.4.2.3.- Reacción de bis diterc-butilditioacetal del aldehido diglicólico,(CXLVII), con ácido clorhídrico concentrado..... 413
4.3.4.2.3.1.- En ausencia de mercaptano..... 413
4.3.4.2.3.2.- En presencia de mercaptano..... 414
4.3.4.3.- Síntesis de 1,1 dialcoxi 2 alquiltio etano..... 415
4.3.4.3.1.- Síntesis de 1,1 dietoxi 2 n-propiltio etano..... 415
4.3.4.3.2.- Síntesis de 1,1 dietoxi 2 isopropiltio etano..... 415
4.3.4.3.3.- Síntesis de 1,1 dietoxi 2 terc-butiltio etano..... 416
4.3.4.4.- Síntesis de 1,1,2 trialquiltio etano.... 417
4.3.4.4.1.- Síntesis de 1,1,2 trimetiltio etano (CXIII)..... 417
4.3.4.4.2.- Síntesis de 1,1,2 trietiltio etano(CI) 418
4.3.4.4.3.- Síntesis de 1,1,2 tri n-propiltio etano (CXVII)..... 419

4.3.4.4.4.- Síntesis de 1,1,2 triisopropiltio etano (CXXXIV)..... 419
4.3.4.4.5.- Síntesis de 1,1,2 triterc-butiltio etano (CXLVIII)..... 420
4.3.5.- REACCIONES DE TIOACETALES DEL ALDEHIDO DIGLICOLICO CON NUCLEOFILOS OXIGENADOS EN PRESENCIA DE SALES MERCURICAS..... 423
4.3.5.1.- Reacciones de tioacetales con alcoholes, cloruro y óxido de mercurio..... 423
4.3.5.1.1.- Reacción de bis dietilditioacetal del aldehido diglicólico (LXXX) y metanol. 423
4.3.5.1.2.- Reacción de bis dietilditioacetal del aldehido diglicólico (LXXX) y etanol.. 424
4.3.5.1.3.- Reacción de bis dietilditioacetal del aldehido diglicólico (LXXX) y n-propanol..... 425
4.3.5.1.4.- Reacción de bis dietilditioacetal del aldehido diglicólico (LXXX) e isopropanol..... 426
4.3.5.1.5.- Reacción de bis dietilditioacetal del aldehido diglicólico (LXXX) y terc-butanol..... 427
4.3.5.2.- Reacción de bis diisopropilacetal del aldehido diglicólico (LVIII) con isopropanol en presencia de sales mercúricas.... 428
4.3.5.3.- Reacción de la mezcla de cis y trans 3,5 diterc-butiltio 1,4 oxatiano (CL) y (CLI) con metanol y sales mercúricas..... 428
4.3.5.4.- Reacción de tioacetales del aldehido diglicólico con acetato mercúrico..... 429
4.3.5.4.1.- Reacción de bis dietilditio acetal del aldehido diglicólico (LXXX) con acetato mercúrico..... 429
4.3.5.4.2.- Reacción de la mezcla de cis y trans 3,5 diterc-butiltio 1,4 oxatiano, (CL) y (CLI), con acetato mercúrico..... 430
4.3.6.- SINTESIS Y REACTIVIDAD DE O-(2;2'DIALCOXIETIL) GLICOLALDEHIDO..... 431
4.3.6.1.- Síntesis de O-(2;2'dietoxi etil) glicolaldehido (CXIV)..... 431

4.3.6.1.1.- Por oxidación de O-(2'hidroxietil) glicolaldehido dietilacetal (CXV) con óxido de rutenio(IV). $RuO_2.xH_2O$..... 431
4.3.6.1.2.- Por oxidación de O-(2;3'dihidroxipropil) glicolaldehido dietilacetal..... 431
4.3.6.1.2.1.- Síntesis de (2;3-O-isopropilidenglyceroxi) acetaldehido dietilacetal (CLVII)..... 432
4.3.6.1.2.1.1.- Hidrólisis de (CLVII): Formación de p-nitrofenilhidrazona de O-(2;3'dihidroxipropil) glicolaldehido (CLVIII)..... 433
4.3.6.1.2.1.2.- Hidrólisis y oxidación peryódica de (CLVII): Formación de bis 2,4 dinitrofenilhidrazona del aldehido diglicólico (XLIX)..... 434
4.3.6.1.2.2.- Síntesis de O-(2;3'dihidroxipropil) glicolaldehido dietilditioacetal (CLIX)..... 435
4.3.6.1.2.3.- Síntesis de O-(2;3'diacetoxipropil) glicolaldehido dietilditio acetal (CLX)..... 436
4.3.6.1.2.4.- Síntesis de O-(2;3'diacetoxi propil) glicolaldehido dietilditio acetal (CLX) y de 2 etiltio 6 acetoximetil 1,4 dioxano (CLXI)..... 437
4.3.6.1.2.5.- Síntesis de O-(2;3'diacetoxipropil) glicolaldehido dietilacetal (CLII).. 438
4.3.6.1.2.6.- Síntesis de O-(2;3'dihidroxipropil) glicolaldehido dietilacetal(CLXIII). 439
4.3.6.1.2.7.- Oxidación peryódica de (CLXIII): Síntesis de O-(2;2'dietoxietil) glicolaldehido (CXIV)..... 440
4.3.6.1.2.8.- Reacción tipo Williamson entre la glicerina y bromoacetaldehido dietil acetal: Formación de la mezcla de (CLXIII) y O-(1'hidroximetil 2'hidroxietil) glicolaldehido dietil acetal (CLXV)..... 441
4.3.6.1.2.9.- Acetilación de la mezcla de (CLXIII) y (CLXV): Formación de la mezcla de O-(1'acetoximetil 2'acetoxietil) glicolaldehido dietilacetal (CLXVI).... 442

4.3.6.1.2.10.- Oxidación peryódica de la mezcla (α-XIII) y (α-XV)..... 443
4.3.6.1.2.11.- Acetilación de (α-XV): Síntesis de (α-XVI)..... 443
4.3.6.2.- Síntesis de O-(2' 2' di n-propoxi etil) glicolaldehido (α-XX)..... 444
4.3.6.2.1.- Síntesis de O-(2'3' diacetoxi propil) glicolaldehido di n-propil acetal (α-XVIII)..... 444
4.3.6.2.2.- Formación de O-(2',3'dihidroxi propil) glicolaldehido di n-propil acetal (α-XIX): Síntesis por oxidación peryódica de O-(2'2'di n-propoxi etil) glicolaldehido (α-XX)..... 445
4.3.6.3.- Reactividad de O-(2'2'dialcoxietil) glicolaldehidos..... 447
4.3.6.3.1.- Reacciones con mercaptanos en medio ácido..... 447
4.3.6.3.1.1.- Reacción de O-(2'2'dietoxietil) glicolaldehido (CXIV) con etilmercaptano..... 447
4.3.6.3.1.2.- Reacción de la "sustancia A" obtenida según se indica en 4.3.6.1.2.10., con etilmercaptano..... 447
4.3.6.3.1.3.- Reacción de O-(2'2'di n-propoxietil) glicolaldehido (α-XX) con mercaptanos..... 448
4.3.6.3.1.3.1.- Reacción de (α-XX) con etilmercaptano..... 448
4.3.6.3.1.3.2.- Reacción de (α-XX) con n-propil mercaptano..... 449
4.3.6.3.2.- Reacción de O-(2'2'dietoxietil) glicolaldehido (CXIV) en presencia de eterato de trifluoruro de boro..... 449
4.3.6.4.- Síntesis de O-(2'acetoxietil) glicolaldehido dietilacetal (α-XXI)..... 450
4.3.7.- SINTESIS DE O-(2'BENZOXIETIL) GLICOLALDEHIDO (α-XXIII)..... 451
4.3.7.1.- Síntesis de O-(2'benzoxietil) glicolaldehido dietilacetal (α-XXII)..... 451
4.3.7.2.- Síntesis de O-(2'benzoxietil) glicolaldehido (α-XXIII)..... 451
4.3.7.3.- p-nitrofenilhidrazona de (α-XXIII)..... 452

4.3.8.- SINTESIS Y REACTIVIDAD DE O-(2;2'DIALQUIL-TIO ETIL) GLICOLALDEHIDO..... 455
4.3.8.1.- Síntesis de O-(2;2'dialquiltioetil) glicolaldehido..... 455
4.3.8.1.1.- Por oxidación de O-(2'hidroxietil) glicolaldehido dietilditioacetal(CXXIV). 455
4.3.8.1.1.1.- Reacción de O-(2'hidroxietil) glicolaldehido dietilacetal (CXV) con etilmercaptano en medio ácido..... 455
4.3.8.1.1.2.- Reacción de O-(2'acetoxietil) glicolaldehido dietilacetal (CXXI) con etilmercaptano en medio ácido. Síntesis de (CXXIV)..... 456
4.3.8.1.1.3.- Oxidación de (CXXIV)..... 457
4.3.8.1.2.- Por oxidación de O-(2;3'dihidroxipropil) glicolaldehido dialquilditioacetales..... 457
4.3.8.1.2.1.- Por oxidación peryódica de O-(2;3'dihidroxi propil) glicolaldehido ditilditio acetal (CXIX)..... 457
4.3.8.1.2.2.- Síntesis de O-(2',3'diacetoxipropil) glicolaldehido diterc-butilditio acetal (CXXVII)..... 458
4.3.8.1.2.3.- Saponificación de (CXXVII) y oxidación peryódica del glicol obtenido.. 459
4.3.8.1.3.- Por hidrólisis de 1,1 dimetoxi 5,5 dialquiltio dietil éter en medio ácido.. 461
4.3.8.1.3.1.- Síntesis de benzoilglicolaldehido dialquilditioacetales..... 461
4.3.8.1.3.1.1.- Síntesis de benzoilglicolaldehido dietilditioacetal (CXXIX)..... 461
4.3.8.1.3.1.2.- Síntesis de benzoilglicolaldehido di n-propilditioacetal (CXXX).... 462
4.3.8.1.3.1.3.- Síntesis de benzoilglicolaldehido diisopropilditio acetal (CXXXI).. 462
4.3.8.1.3.1.4.- Síntesis de benzoilglicolaldehido etilenditioacetal (CXXXII)..... 463
4.3.8.1.3.2.- Síntesis de glicolaldehido dialquilditioacetales..... 464
4.3.8.1.3.2.1.- Por saponificación de benzoilglicolaldehido dialquilditioacetales. 464
4.3.8.1.3.2.1.1.- Síntesis de glicolaldehido ditilditio acetal (CXVI)..... 464

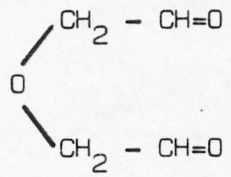
4.3.8.1.3.2.1.2.- Síntesis de glicolaldehido di n-propilditio acetal (CXXI)..... 465
4.3.8.1.3.2.1.3.- Síntesis de glicolaldehido diisopropilditio acetal (CXXXIX)..... 465
4.3.8.1.3.2.1.4.- Síntesis de glicolaldehido etilenditio acetal (CXXXIII)..... 466
4.3.8.1.3.2.2.- A partir de glicolaldehido dietil acetal (CXI)..... 466
4.3.8.1.3.2.2.1.- Síntesis de glicolaldehido dietilacetal (CXI)..... 466
4.3.8.1.3.2.2.2.- Síntesis de glicolaldehido di n-propilditio acetal (CXXI)..... 467
4.3.8.1.3.2.2.3.- Síntesis de glicolaldehido diisopropilditio acetal (CXXXIX)..... 469
4.3.8.1.3.2.2.4.- Síntesis de glicolaldehido di terc-butilditioacetal (CXLIX)... 470
4.3.8.1.3.2.2.5.- Benzoilación de glicolaldehido di n-propilditioacetal: Formación de (CXXX)..... 472
4.3.8.1.3.2.2.6.- Benzoilación de glicolaldehido diisopropilditioacetal (CXXXIX): Formación de (CXXXI)..... 472
4.3.8.1.3.2.3.- Reacción de bromoacetaldehido dimetilacetal con dialquilditioacetales de glicolaldehido: Síntesis de 1,1 dimetoxi 5,5 dialquiltio dietil éter..... 473
4.3.8.1.3.2.3.1.- Síntesis de 1,1 dimetoxi 5,5 ditiltio dietil éter (CXXV)..... 473
4.3.8.1.3.2.3.2.- Síntesis de 1,1 dimetoxi 5,5 di n-propiltio dietil éter(CXXXIV) 474
4.3.8.1.3.2.3.3.- Síntesis de 1,1 dimetoxi 5,5 diisopropiltio dietil éter(CXXXV) 476
4.3.8.1.3.2.3.4.- Síntesis de 1,1 dimetoxi 5,5 diterc-butiltio dietil éter (CXXXVI)..... 477
4.3.8.1.3.2.3.5.- Síntesis de 1,1 dimetoxi 5,5 etilenditio dietil éter(CXXXVIII). 480
4.3.8.1.3.2.3.6.- Síntesis de cetena diterc-butil ditio acetal (CXXXVII)..... 482
4.3.8.1.3.2.3.6.1.- Síntesis de 1,1 diterc-butiltio 2 etiltio etano (CXXXIX). 482
4.3.8.1.3.2.3.6.2.- Síntesis de 1,1 diterc-butiltio 2 metoxi etano (CCIV)..... 483

4.3.8.1.3.2.3.6.3.- Reacción de 1,1 diterc-butil tio 2 etiltio etano, (CLXXXIX), con terc-butóxido sódico: Síntesis de cetena diterc-butil tiocetal (CLXXXVII)..... 484
4.3.8.1.3.2.3.6.4.- Reacción de 1,1 diterc-butil tio 2 metoxi etano, (CCIV), con terc-butóxido sódico: Síntesis de cetena diterc-butilditioacetal (CLXXXVII)..... 485
4.3.8.1.3.2.4.- Síntesis de O-(2; 2'dialquiltio etil) glicolaldehido..... 486
4.3.8.1.3.2.4.1.- Síntesis de O-(2; 2' dietiltio-etil) glicolaldehido (CLXXVI)... 486
4.3.8.1.3.2.4.2.- Síntesis de O-(2; 2'di n-propiltio etil) glicolaldehido (CXCI)..... 487
4.3.8.1.3.2.4.3.- Síntesis de O-(2',2' diisopropiltio etil) glicolaldehido (CXCII)..... 488
4.3.8.1.3.2.4.4.- Sínteis de O-(2',2' diterc-butiltio etil) glicolaldehido (CLXXVIII)..... 489
4.3.8.1.3.2.4.5.- Síntesis de O-(2',2' etilenditio etil) glicolaldehido (CXCIII)..... 490
4.3.8.1.3.2.5.- Reactividad de O-(2;2'dialquiltio-etil) glicolaldehido..... 491
4.3.8.1.3.2.5.1.- Reacción de O-(2;2'dialquiltioetil) glicolaldehido en presencia de eterato de trifluoruro de boro..... 491
4.3.8.1.3.2.5.1.1.- Reacción de O-(2;2'dietiltio etil) glicolaldehido (CLXXVI) en presencia de eterato de trifluoruro de boro..... 491
4.3.8.1.3.2.5.1.2.- Reacción de O-(2;2'di n-propiltio etil) glicolaldehido(CXCI) en presencia de eterato de trifluoruro de boro..... 492
4.3.8.1.3.2.5.1.3.- Reacción de O-(2;2'diisopropiltioetil) glicolaldehido(CXCII) en presencia de eterato de trifluoruro de boro..... 493

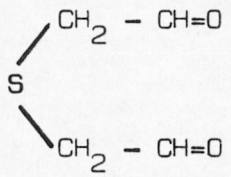
4.3.8.1.3.2.5.1.4.- Reacción de O-(2¦2'diterc-butiltio etil) glicolaldehido (CLXXVIII) en presencia de eterato de trifluoruro de boro... 494
4.3.8.1.3.2.5.1.5.- Reacción de O-(2¦2'etilenditio etil) glicolaldehido (CXCIII) en presencia de eterato de trifluoruro de boro..... 495
4.3.8.1.3.2.5.2.- Reacción de O-(2¦2'dialquiltio etil) glicolaldehido con mercaptanos en medio ácido..... 496
4.3.8.1.3.2.5.2.1.- Reacción de O-(2¦2'dietiltio etil) glicolaldehido (CLXXV), con etilmercaptano en medio ácido..... 496
4.3.8.1.3.2.5.2.2.- Reacción de O-(2¦2'di n-propiltio etil) glicolaldehido(CXCI) con n-propilmercaptano..... 497
4.3.8.1.3.2.5.2.3.- Reacción de O-(2¦2'diisopropiltio etil) glicolaldehido (CXCII) con isopropilmercaptano..... 497
4.3.8.1.3.2.5.2.4.- Reacción de O-(2¦2'etilenditio etil) glicolaldehido (CXCIII), con etilenditiol..... 498
5.- CONCLUSIONES..... 499
6.- BIBLIOGRAFIA..... 509
7.- APENDICE..... 519

1.- INTRODUCCION.

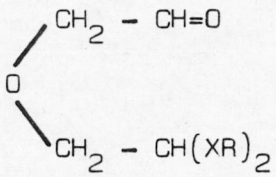
Hace algunos años que en nuestro Departamento se iniciaron estudios sobre formación y reactividad de dialdehidos derivados del diglicólico (I) (1,2,3 y 4) que constituyen una continuación de los trabajos llevados a cabo anteriormente en el Dpto. de Química Orgánica de la Universidad de Sevilla, bajo la dirección del Prof. Dr D. Francisco García González, y en el correspondiente de la Universidad de Valladolid.



(I)



(II)



(III) X= O, S.

El presente trabajo se mantiene en esta línea y en él se estudian, de manera sistemática, algunos aspectos que hasta ahora no habian sido abordados dentro de este campo:

I.- Nuevos procedimientos de síntesis del aldehido diglicólico (I) y sus acetales.

II.- Estudios sobre la formación y comportamiento del aldehido tiodiglicólico (II).

III.- Reacciones del aldehido diglicólico (I) y sus acetales frente a mercaptanos en medio ácido.

IV.- Comportamiento químico de los tioacetales derivados del aldehido diglicólico (I).

V.- Síntesis y reactividad del aldehido diglicólico con uno de sus grupos formilo protegido. Este tipo de compuestos pueden representarse por la fórmula general (III).

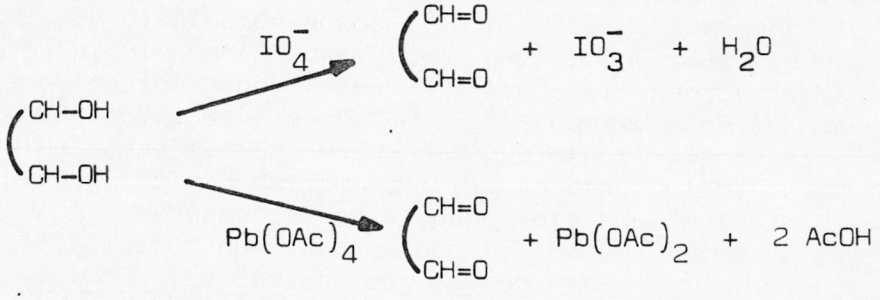
INTRODUCCION

2.- ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS.

2.1.- Preparación de dialdehidos.

Aunque para la síntesis de dialdehidos pueden utilizarse diversos procedimientos como la ozonolísis de α, ω dienos cíclicos, oxidación nítrica de glicoles, etc, sin duda son los métodos desarrollados por Malaprade (5, 6) y Criegee (7) los que han encontrado una mayor aplicación, especialmente en el campo de los carbohidratos.

En el procedimiento de Malaprade se utiliza como oxidante ácido peryódico o metaperyodato sódico, mientras que en el de Criegee la escisión de los glicoles la produce en forma análoga el tetracetato de plomo. Las reacciones pueden ser formuladas, de manera general para la síntesis de un dialdehido, según se indica en el esquema:

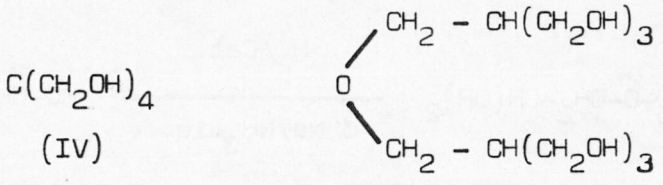


Existe un gran número de referencias sobre la síntesis de dialdehidos, la mayoría de las cuales pueden encontrarse en algunas monografías y tesis doctorales (1,

2,3,8 y 9). Como consideramos que es fácil la localización de los trabajos a los que se refieren estas notas no ampliaremos este apartado.

2.2.- Síntesis del aldehido diglicólico y tiodiglicólico.

Consideraremos a continuación los antecedentes existentes sobre síntesis que llevan a la formación del aldehido diglicólico (I) y de su isólogo con azufre, el aldehido tiodiglicólico (II). Es conveniente este tratamiento simultáneo de los antecedentes al objeto de establecer posteriormente ciertas comparaciones sobre los respectivos métodos de síntesis.



(IV)

(V)

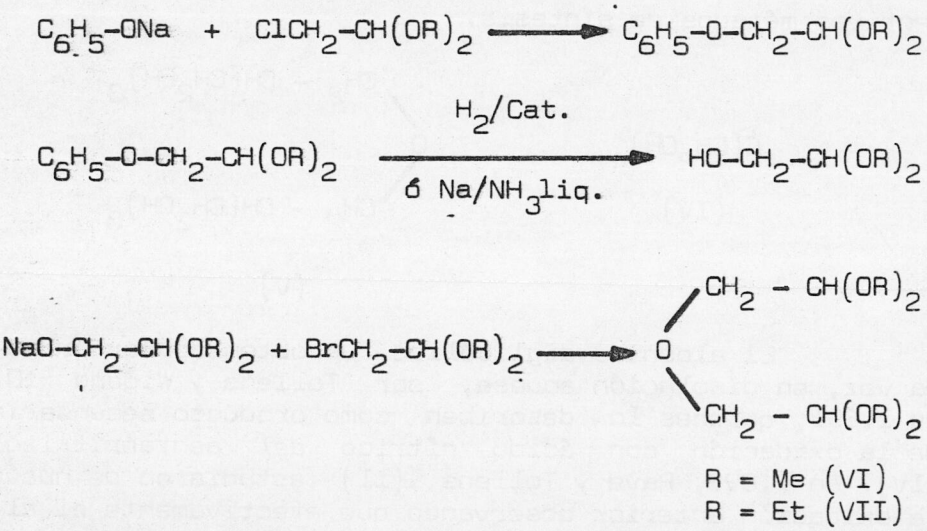
El aldehido diglicólico fue obtenido por primera vez, en disolución acuosa, por Tollens y Wigand (10) en 1.891, quienes lo describen como producto secundario de la oxidación con ácido nítrico del pentaeritritol (IV). En 1.893, Rave y Tollens (11) estudiaron de nuevo la oxidación anterior observando que efectivamente el aldehido diglicólico existe como tal en disolución, puesto que puede obtenerse la correspondiente bis-fenilhidrazona, pero indican que sólo puede aislarse en forma de polimero sólido. Este despolimeriza, en medio ácido acuoso, dejando en libertad el correspondiente monómero.

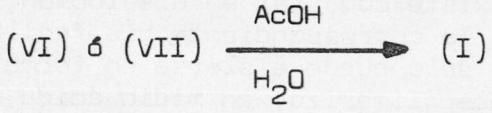
Posteriormente otros autores (12) comprueban la formación del polímero del aldehido diglicólico en la oxidación del pentaeritritol (IV), pero señalan que su forma

ción debe producirse a partir del dipentaeritritol (V), sustancia que impurifica la pentaeritrita.

Por la utilidad del aldehido diglicólico (I) en síntesis y en algunos procesos industriales, como el endurecimiento de la gelatina en la industria fotográfica, los procedimientos de obtención de esta sustancia han seguido recibiendo atención por parte de diversos investigadores.

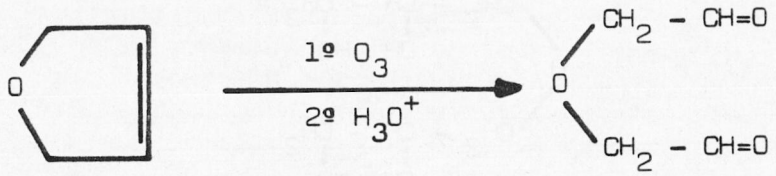
Se ha obtenido el aldehido diglicólico, en disolución acuosa, por hidrólisis de sus bis-dimetil y bis-dietil acetales, respectivamente (VI) y (VII), con ácido acético acuoso (13, 14). Los acetales se obtienen previamente por medio de adecuadas síntesis de Williamson.





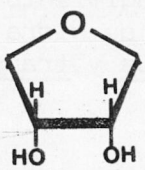
Otro procedimiento, descrito por los mismos autores, consiste en la ozonolisis a -70º del 2,4 dihidrofurano (VIII) disuelto en metanol.

Recientemente, año 1.958, V. C. Barry y colaboradores (15) describen una nueva síntesis del aldehido di



(VIII) (I)

glicólico (I) consistente en la oxidación peryódica, en disolución acuosa, del 1,4 anhidro eritritol (IX).

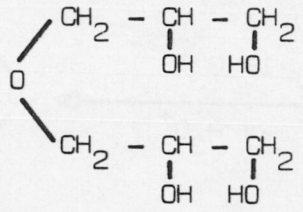


(IX)

Los autores no intentan aislar el producto de oxidación del glicol y utilizan el dialdehido en disolución para llevar a cabo algunas reacciones. Como puede deducirse de lo anteriormente indicado no se llevan a cabo ningún tipo de análisis, ni siquiera sobre las disoluciones obtenidas.

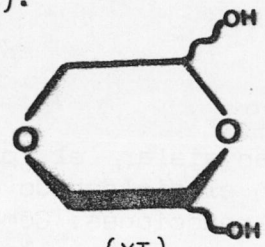
A pesar de los procedimientos que hemos considerado para la síntesis del aldehido (I), creemos que no se ha encontrado el adecuado hasta los recientes trabajos de J. J. Gímenez Martínez (2, 16). Este investigador crea la cadena fundamental del dialdehido uniendo dos unidades de glicerina para obtener α, α' diglicerina (X). La reacción, que consiste en la creación de un puente etéreo con perdida de una molécula de agua entre dos grupos hidroxilos primarios, se cataliza por la acción de pequeñas cantidades de acetato sódico (17). Este procedimiento, objeto de patente por Colgate-Palmolive, se lleva a cabo de manera sencilla, económica, produce una sustancia muy pura y aunque los rendimientos son bajos tiene la gran ventaja de

que el exceso de glicerina puede utilizarse de nuevo cuando se repite la operación.

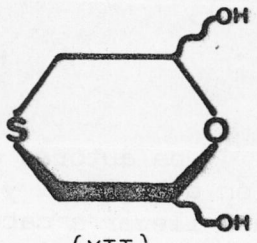


(X)

La oxidación peryódica de la diglicerina (X) produce con excelente rendimiento un crudo de reacción constituido por una mezcla de hidratos del aldehido diglicólico, fundamentalmente cis y trans 2,6 dihidroxi 1,4 dioxano (XI).



(XI)



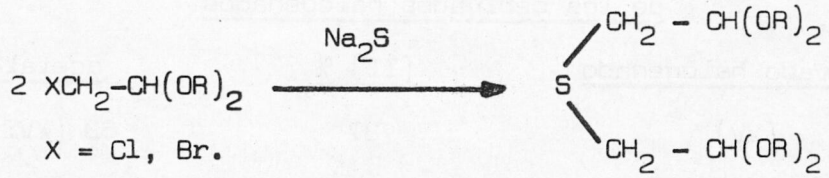
(XII)

De esta mezcla de hidratos puede obtenerse el aldehido diglicólico por destilación a alto vacío, aunque con un rendimiento excesivamente bajo. Los autores, (2, 16) sospechando que este resultado desalentador pudiera deberse a la presencia de yodatos en el crudo, que serian responsables de la descomposición del aldehido durante el calentamiento en la destilación, transforman directamente los hidratos sin purificar en el correspondiente acetal metílico siguiendo el procedimiento descrito por otros investigadores de nuestro Departamento (18). Esta sustancia es de facil purificación por destilación y por hidrólisis da de nuevo los hidratos libres de yodatos que por destilación producen, con excelentes rendimientos, el aldehido diglicólico (I), especialmente cuando ésta se hace con pequeñas cantidades de crudo.

En el caso del aldehido tiodiglicólico (II) los antecedentes existentes son comparables a los comentados para su isólogo con oxígeno antes de los trabajos de J.J. Gímenez Martínez. En el año 1.937 Coghill (19) al hidrolizar el acetal etílico del aldehido tiodiglicólico (XIII) observa que en vez de obtener el aldehido previsto aisla un hidrato que formula como 3,5 dihidroxi tioxano (XII) (en la nomenclatura actual 2,6 dihidroxi 1,4 oxatiano).

En 1.961 Zirkle y col. (14) realizan de nuevo la síntesis del aldehido tiodiglicólico, pero no intentan aislarlo de la disolución acuosa en que se obtiene, por hidrólisis del acetal metílico (XIV). Su interés por el aldehido es sólo como producto intermedio en síntesis y a su disolución acuosa la consideran adecuada para sus fines.

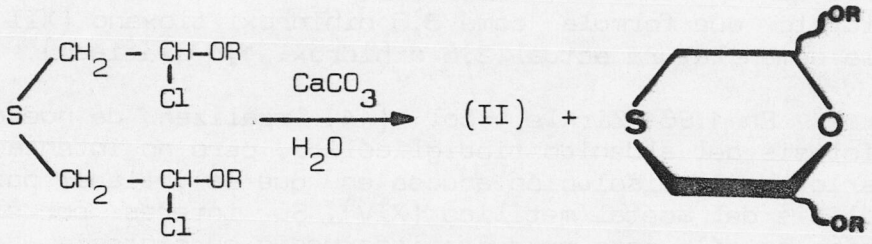
Como hemos indicado los precursores del aldehido tiodiglicólico (II) son, en todos los casos, sus correspondientes acetales metílico (XIV) y etílico (XIII), que se obtienen, en un único paso, a partir de los acetales del cloro o bromo acetaldehido por tratamiento con un sulfuro alcalino.



R = Me (XIV); Et (XIII)

En una publicación reciente, año 1.973, se ha comunicado la síntesis del aldehido tiodiglicólico (II), (20). Junto a esta sustancia se obtienen algunos derivados del 1,4 oxatiano cuando se hidrolizan di (2 cloro, 2 alcoxi etil) sulfuro. (En este trabajo sorprende el hecho de que ninguno de los productos indicados es aislado, salvo el 2,6 dietoxi 1,4 oxatiano (XVIII) que se separa de la mezcla de reacción en forma cristalina, y por ello no fueron sometidos a ningún tipo de análisis en estado de pureza. Consideramos por tanto, que la estructura del aldehido tiodiglicólico (II) no quedó suficientemente establecida.

La mezcla de reacción obtenida en cada caso es analizada por cromatografía en fase gaseosa, obteniendose los siguientes valores para la composición de las mismas:



R = Et (XV)

R = Bu^n (XVI)

R = Bu^i (XVII)

R = Et (XVIII)

R = Bu^n (XIX)

R = Bu^n (XX)

Composición porcentual de los productos de hidrólisis de los derivados halogenados

Derivado halogenado	(II) %	acetal %
(XV)	37	63 (XVIII)
(XVI)	44	56 (XIX)
(XVII)	32	68 (XX)

2.3.- Estructura del aldehido diglicólico (I) y dialdehidos relacionados.

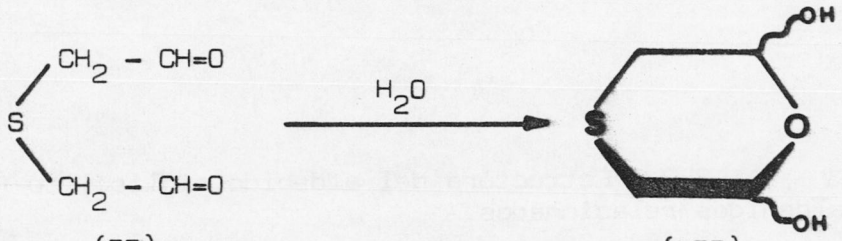
Los aldehidos derivados del diglicólico pueden ser clasificados en dos grandes grupos. Por una parte conviene reunir aquellos que tienen como sustituyentes cualquier agrupación, excepto hidroximetilo, y por otra todos aquellos en los que al menos uno de estos sustituyentes es precisamente este grupo.

En el presente apartado nos ocuparemos fundamentalmente de las consideraciones estructurales realizadas sobre el primer tipo de derivados del aldehido diglicólico, puesto que nuestras investigaciones inciden directamente sobre estos y porque una revisión sobre las estructuras establecidas para aldehidos del segundo grupo ha sido llevada a cabo por M. A. Gallo Mezo (3).

El estudio estructural de los aldehidos derivados del diglicólico se ha llevado a cabo tanto por métodos químicos como físicos, presentando especial interes los resultados obtenidos al aplicar las técnicas espectroscópicas y la polarografía.

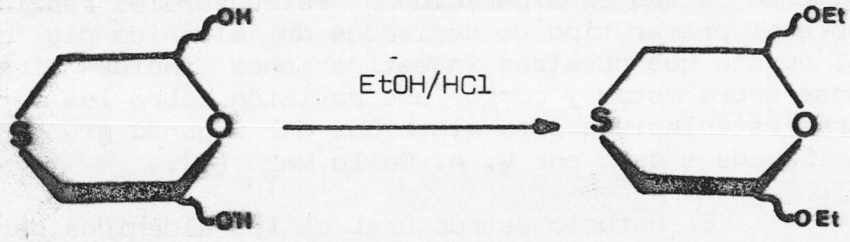
Una de las primeras propiedades observadas en este tipo de compuestos es la extraordinaria facilidad para la hidratación, con formación de productos estables, lo que hace que en la mayoría de las ocasiones el dialdehido anhidro no se aisle. Así, Coghill en 1.937 (19) indica que en la síntesis del aldehido tiodiglicólico (II) sólo puede aislarse un hidrato del mismo, aunque, por otra parte, considera que éste está en equilibrio con el propio dialdehido (II) en disolución acuosa.

La estructura dada al hidrato (XII), estructura de hemialdal, según la terminología propuesta por Barry y Mitchell (21), está basada en el análisis cuantitativo



(II) (XII)

del azufre, (el único efectuado y con un error del 0,6%), y en el resultado de la reacción entre el hemialdal (XII) y alcohol etílico en presencia de trazas de ácido clorhídrico. Esta reacción, según el autor, produce de manera cuantitativa 2,6 dietoxi 1,4 oxatiano (XVIII). (En el trabajo original se nombra esta sustancia como 3,5 dietoxi tioxano.

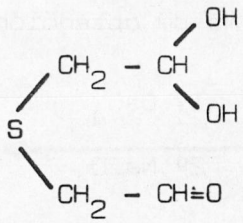


(XII) (XVIII)

(El resultado de esta reacción nos sorprende teniendo en cuenta que en las mismas condiciones el aldehido diglicólico produce fundamentalmente el acetal acíclico (VII) (18) y sólo como productos minoritarios aparecen los acetales análogos a (XVIII), Tenemos la intención de investigar, en el futuro muy próximo, la formación de acetales en este dialdehido y naturalmente la reacción anteriormente indicada.

Dada la ausencia de base para establecer que la estructura del hidrato es la del hemialdal (XII), en el "Beilstein" (22), además de la indicada por el autor, se

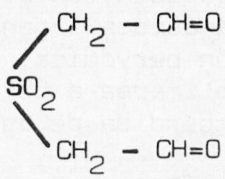
insinua la correspondiente a un hidrato aldehídico acícli co (XXI).



(XXI)

Como se ha comentado en el apartado 2.2 recientemente, Mülstadt y col. (20), han sintetizado el aldehido tiodiglicólico (II) mezclado con algunos 2,6 dialcoxi 1,4 oxatianos. Estos investigadores no aislan la sustancia que consideran como el dialdehido (II), pero establecen su estructura dicarbonílica por análisis espectroscópico de la mezcla de reacción. Asi, en el espectro infrarrojo de esta mezcla observan una banda a 1.725 cm^{-1}, que consideran debida a la vibración de tensión del carbonilo aldehídico; en su espectro de RMN protónica, tanto en disolución de deutero cloroformo como tetracloruro de carbono, observan un triplete a δ = 9,36 ppm y un cuadruplete a δ = 4,86 ppm, asignados, respectivamente, al protón aldehídico y a los átomos de hidrógeno del grupo metileno unido al átomo de azufre $-CH_2-S-$. (Consideramos que los datos espectroscópicos aducidos por estos investigadores, teniendo en cuenta que el dialdehido (II) no ha sido aislado, son insuficientes para establecer la estructura dicarbonílica para esta sustancia).

Un dialdehido intimamente relacionado con el tiodiglicólico (II) es el 3-tia glutaraldehido 3,3 dióxido o sulfonil diacetaldehido (XXII) (23).



(XXII)

BIBLIOTECA UNIVERSTARIA GRANADA

La estructura dialdehídica establecida para esta sustancia se basa en los siguientes hechos:

a.- Por su forma de obtención:

(XXIII)

$$\xrightarrow[2º\ NaIO_4]{1º\ OsO_4}$$

(XXII)

El hipotético dialdehido es aislado en forma de líquido siruposo, no llevandose a cabo el pertinente análisis elemental ni ningún tipo de análisis espectroscópico.

b.- Formación de derivados:

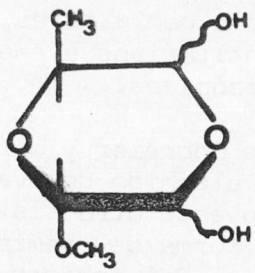
La sustancia siruposa aislada en la oxidación produce derivados sólidos cristalinos por tratamiento con 2,4 dinitrofenilhidrazina, 4-metiltiosemicarbazida o hidroxilamina.

Como puede apreciarse los datos aportados por estos investigadores (23) no parecen ser suficientes para considerar que la sustancia aislada tenga una estructura dialdehídica. Nosotros nos inclinamos a pensar que lo más probable es que se trate de una mezcla de hidratos.

En el mismo año que aparece la publicación de Coghill, Jackson y Hudson (24) señalan que el producto cristalino procedente de la oxidación peryódica del α-metil-L-ramnopiranósido da un análisis elemental que concuerda con el calculado para el monohidrato del dialdehido. Maclay y col. (25) indican, en 1.939, que varios metil-6-desoxialdohexopiranósidos dan también productos cristalinos por oxidación peryódica, hemialdales, algunos de los cuales pueden sublimarse a 65º al vacío y en presencia de anhidrona sin pérdida de agua.

Walters y col. (26) observan en 1.957 que el

producto de oxidación peryódica del α-metil-L-ramnopiranósido no presenta en el infrarrojo absorción de grupo carbonilo, aunque si de hidroxilo. Por otra parte la sus-

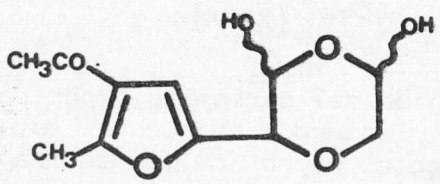


(XXIV)

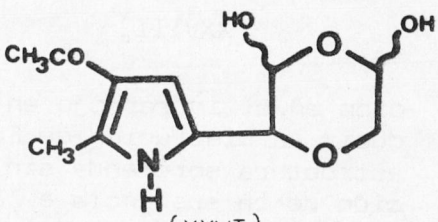
tancia puede ser reducida por la acción del hidrógeno en presencia de niquel-Raney o de borohidruro sódico, aunque no con hidrógeno y paladio sobre carbón como catalizador, hasta el el correspondiente dialcohol.

Un año más tarde, Goldstein, Lewis y Smith (27) sugieren que el hidrato puede tener una estructura hemialdálica (XXIV) al comprobar la formación de un p-nitrobenzoato y la obtención de un derivado con tres grupos metoxilos con estructura dioxánica por tratamiento con el reactivo de Purdie.

Una serie importante de dialdehidos es la preparada por García González y col. donde estos tienen como sustituyentes un anillo de furano o pirrol y se obtienen por oxidación peryódica de los correspondientes anhidropolioles. Por su parte estas sustancias se obtienen fácilmente por condensación de compuestos β-dicarbonílicos y monosacáridos, reacción de García González, seguido de anhidrización de la cadena polihidroxílica en los productos resultantes.



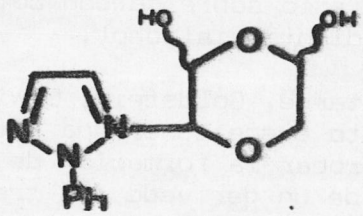
(XXV)



(XXVI)

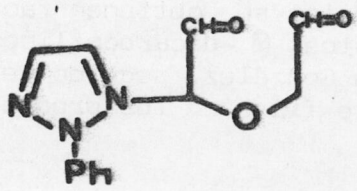
Pueden obtenerse derivados del furano como (XXV) o del pirrol (XXVI), (28) y (29) respectivamente, que se obtienen cristalizados como hemialdales, como se demuestra por sus análisis cuantitativos elementales y por diversas técnicas espectroscópicas.

Los trabajos de Schreier y col. (30) se refieren a la obtención de un aldehido derivado del diglicólico que tiene como sustituyente otro sistema heterocíclico. Este se obtiene, en forma de hemialdal (XXVII), por oxidación peryódica de los 3,6 anhidro polioles que tienen como sustituyente el núcleo de fenil osotriazol.

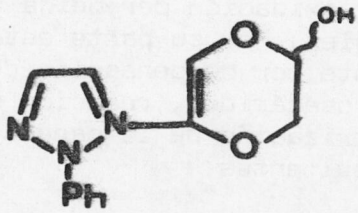


(XXVII)

La asignación estructural se hizo sobre la base del análisis elemental, por observarse ausencia de absor-



(XXVIII)

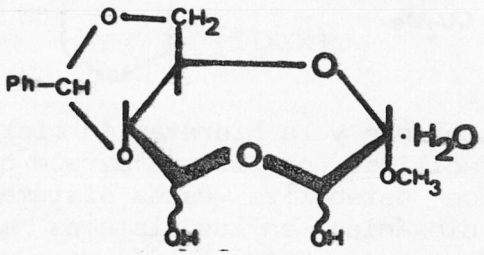


(XXIX)

ción en el infrarrojo en la región del carbonilo y por reducir la disolución de Fehling. Teniendo en cuenta esta estructura sorprende sin embargo el hecho de la destilación de la sustancia a alto vacío, de manera satisfactoria, con aislamiento de un producto muy viscoso cuyo aná-

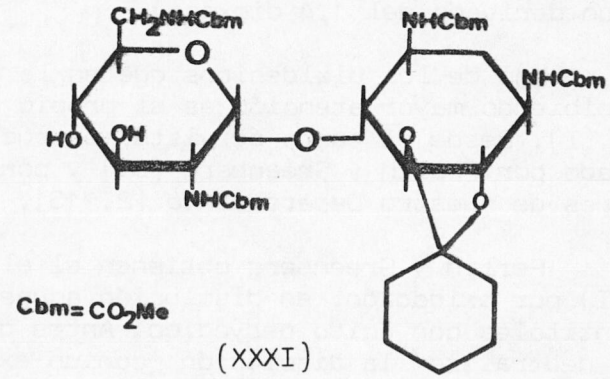
lisis elemental está de acuerdo con el calculado para el dialdehido (XXVIII) o su isómero (XXIX). Ambos podrían formarse a partir del hemialdal por pérdida de una molécula de agua.

Existen otros dialdehidos que no pueden considerarse directamente relacionados con el diglicólico, ya que tienen un átomo más de carbono y en su hidratación cíclica forman anillos de siete elementos, pero cuyo estudio estructural es interesante. Uno de esta serie es el obtenido por oxidación peryódica del metil-4,6-O-bencilideno-α-D-glucopiranósido el cual parece (31,32,33,34,35 y 36) que cristaliza en forma de hidrato de hemialdal (XXX).



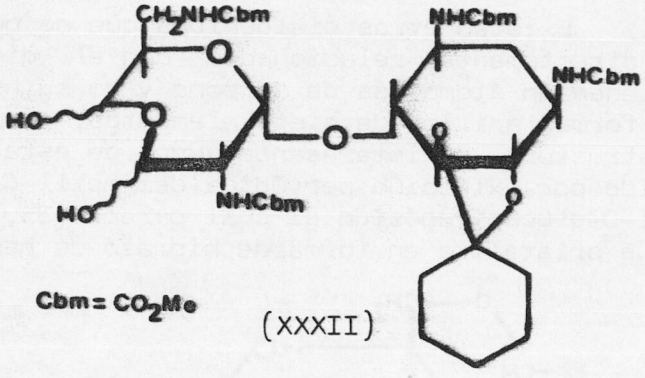
(XXX)

Recientemente en un trabajo sobre síntesis de antibióticos aminoglicosídicos modificados (37) se ha encontrado que la oxidación peryódica de la 5,6-O-ciclohexiliden-tetra-N-metoxicarbonilneamina (XXXI) produce un dialdehido que se obtiene en forma de hemialdal (XXXII).



(XXXI)

En el caso de la sustancia (XXX) podría pensarse que la hidratación cíclica estaría favorecida por la existencia, como sustituyente, del anillo de 1,3 dioxano sobre el sistema dialdehídico. En el caso de (XXXII) no



(XXXII)

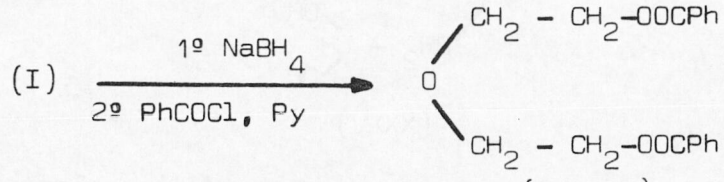
existe tal sustituyente y la hidratación cíclica se produce con similar facilidad, por lo que parece que la "hidratación dioxepánica" estabiliza estos sistemas tanto como la "hidratación dioxánica" en los sistemas anteriormente considerados. (El termino "hidratación dioxánica" fue introducido por López Aparicio y col. en el año 1.960 (38) para designar el proceso por el cual un dialdehido derivado del diglicólico (I) adiciona una molécula de agua formando un derivado del 1,4 dioxano).

Uno de los dialdehidos que en la actualidad están recibiendo mayor atención es el propio aldehido diglicólico (I). Desde el punto de vista estructural ha sido estudiado por Perlin y Greenberg (39) y por algunos investigadores de nuestro Departamento (2, 13).

Perlin y Greenberg obtienen el aldehido diglicólico (I) por oxidación, en disolución acuosa, de 1,5 anhidro pentitoles con ácido peryódico. Antes de aislar el aldehido neutralizan la disolución con un exceso de resina Dowex-1 (HCO_3^-), al objeto de eliminar el ácido yódico formado, y al evaporar a sequedad obtienen 0,07 g de una sustancia siruposa incolora.

El producto obtenido no es sometido a ulterior

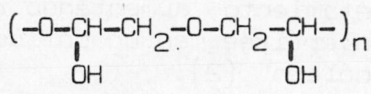
purificación ni análisis, salvo que los autores indican que su reducción con borohidruro sódico, seguido de tratamiento con cloruro de benzoilo en piridina, produce bis (2-benzoil oxietil) éter (XXXIII). No indican rendimiento de la doble transformación, pero la sustancia obtenida la identifican por su punto de fusión y p. f. mixto con una muestra auténtica.



(XXXIII)

Por otra parte, los autores indicados señalan que en la reacción del dialdehido asi obtenido no se aisla ningún producto sólido con 2,4 dinitrofenilhidrazina. Este resultado es sorprendente puesto que diversos investigadores (1, 2, 14, 16 y 18) han comunicado obtener la correspondiente bis 2,4 dinitrofenilhidrazona con un rendimiento del 95%.

Perlin y Greenberg consideran que la sustancia siruposa obtenida es en realidad un polímero del aldehido diglicólico (XXXIV), que al disolverlo en agua despolimeriza dando una mezcla compleja de hidratos (XXXV),(XXXVI) y (XXXVII). Las estructuras configuracionales y conforma-

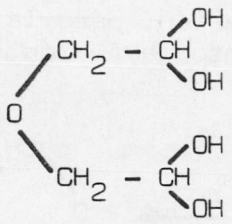


(XXXIV)

cionales de los isómeros cíclicos y la posición del equilibrio, en diversos disolventes, son analizados por resonancia magnética nuclear protónica (220 MHz).

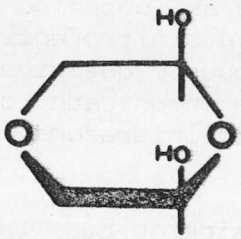
Los trabajos llevados a cabo en nuestro Departamento (2, 16) fueron realizados simultaneamente con los anteriores, aunque sin tener conocimiento de esta circunstancia. Como veremos en la Parte Teórica entre ambos existen algunas discrepancias.

En su Tesis Doctoral J. J. Gímenez Martínez consigue obtener, en estado de pureza, el aldehido diglicólico (I). Su estructura, de dialdehido anhidro, se estable-

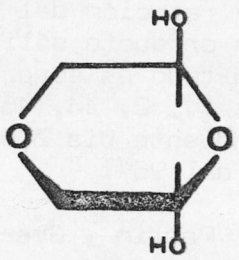


(XXXV)

ce sobre la base del correspondiente análisis elemental y estudios espectroscópicos. El autor describe a esta sustancia con las siguientes palabras: "El aldehido diglicó-



(XXXVI)

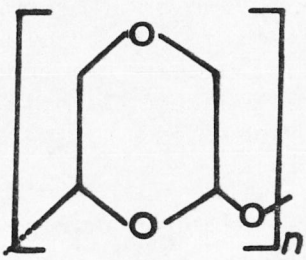


(XXXVII)

lico es un líquido transparente, movible, que en un tiempo más o menos largo según las experiencias, sufre un espontáneo autocalentamiento, aumentando rápidamente su viscosidad hasta convertirse en un sólido amorfo, vítreo, transparente e incoloro" (2).

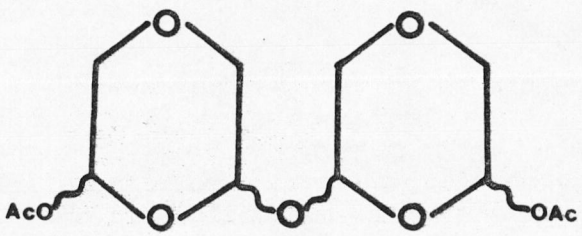
Precisamente la observación de este fenómeno indujo a estos investigadores a pensar que el aldehido sufre un proceso exotérmico de polimerización después de obtenido por destilación. La estructura de este polímero se estudia por resonancia magnética nuclear, espectrómetro de 60 MHz, considerando los investigadores indicados que el polímero está constituido por una larga serie de anillos de 1,4 dioxano unidos por puentes de oxígeno tal como se representa en (XXXVIII).

La estructura asignada por Perlin y Greenberg al polímero, (XXXIV),(39) no está basada en ningún tipo de evidencia experimental. Tampoco puede afirmarse que la estructura de esta sustancia tenga necesariamente que coincidir con la propuesta por Gímenez Martínez (2, 16) para el polímero estudiado por él (XXXVIII). Ambos polímeros pueden ser diferentes, de hecho el de Perlin y col. se obtiene al evaporar las disoluciones acuosas del aldehido diglicólico y el descrito por Gímenez Martínez a partir del aldehido diglicólico anhidro, que se ha obtenido tambien a partir de una disolución acuosa pero por concentración seguida de destilación a alto vacío.



(XXXVIII)

En la literatura existe un dato que introduce, al menos, serias dudas sobre la estructura propuesta por Perlin y col. para su polímero. Investigadores de nuestro Departamento (1, 40) acetilaron la sustancia siruposa obtenida al evaporar las disoluciones acuosas del aldehido diglicólico (I) y obtuvieron un dímero acetilado del mismo (XXXIX). La estructura de esta sustancia, di(2 acetoxi



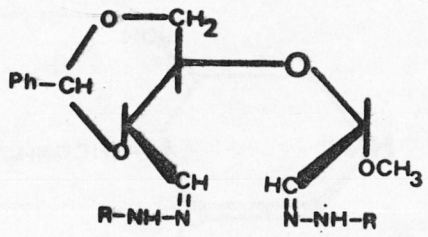
(XXXIX)

1,4 dioxanil 6) éter, fue establecida por medio del análisis elemental cuantitativo, espectroscopia infrarroja y de resonancia magnética nuclear.

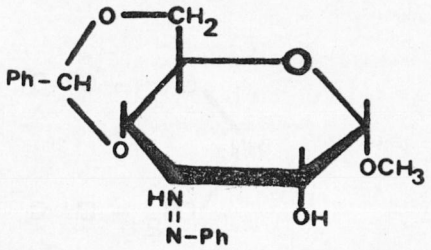
2.4.- Reacciones con aminas, hidracinas y semicarbacidas.

La naturaleza de las reacciones que se establecen entre los dialdehidos derivados del diglicólico y las aminas, hidracinas y semicarbacidas es aún poco conocida, observandose una gran diversidad de tipos estructurales en los productos resultantes. Por ello creemos necesario la intensificación de la investigación en este campo.

La reacción del hidrato de hemialdal (XXX) con p-nitrofenilhidracina y 2,4 dinitrofenilhidracina produce derivados de la correspondiente forma dialdehídica (41) (XL), mientras que la reacción con fenilhidracina da un compuesto, (XLI), que resulta de la condensación de una molécula de fenilhidracina con otra de dialdehido (42).



(XL)

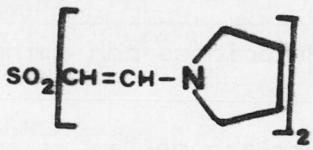


(XLI)

En el caso del aldehido tiodiglicólico (II) se ha descrito, en diversas ocasiones, la formación de una bis 2,4 dinitrofenilhidrazona, aunque no se ha establecido claramente su estructura. Weygand y col. (43) la des-

criben con p. f. 216º, Zirkle y col. 219-221º (14), otros autores 220º (15) y 215º (20).

La reacción de 3 tio diacetaldehido 3,3 dióxido (XXII) con algunas aminas lleva a la formación de las enaminas correspondientes (23):



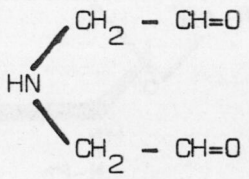
(XLII)

Estos mismos investigadores obtienen algunas bis hidrazonas y tiosemicarbazonas derivadas del aldehido (XXII).

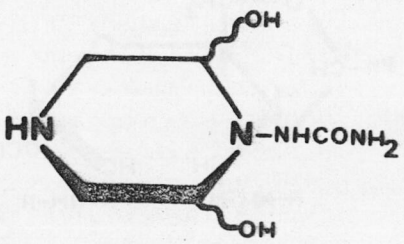
$$SO_2\ (CH_2 - CH = N - NHR)_2$$

R = Ph(XLIII); $C_6H_3-(NO_2)_2$ (XLIV); CS-NH-Me (XLV).

Por su parte el aminodiacetaldehido (XLVI) reacciona con semicarbacida para dar un derivado de la 2,6 dihidroxi piperazina (XLVII) (44).



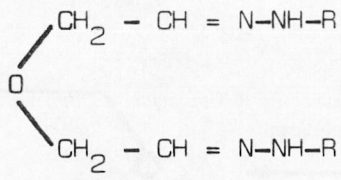
(XLVI)



(XLVII)

El comportamiento del aldehido diglicólico (I) frente a estos reactivos parece ser paralelo al ya comentado. Reacciona con algunas hidracinas y semicarbacida con formación de productos de naturaleza acíclica, tales como (XLVIII), (XLIX) y (L). Las estructuras de estos derivados han sido establecidas por medio de los correspon-

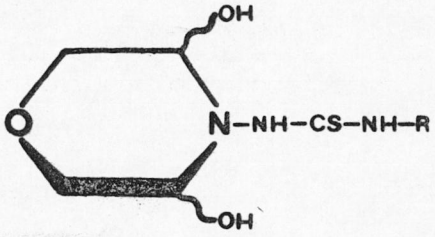
dientes análisis elementales cuantitativos, consideraciones sobre sus espectros infrarrojos y de resonancia magnética nuclear protónica.



R = C_6H_4-NO_2 (XLVIII); C_6H_3-$(NO_2)_2$ (XLIX); CO-NH_2(L).

De la reacción del aldehido (I) con fenilhidracina no se pudo aislar ningún derivado sólido.

En disolución acuosa el aldehido diglicólico reacciona con diversas tiosemicarbacidas (15) con formación de 3,5 dihidroxi 4 tioureido morfolinas (LI), (LII), (LIII), (LIV) y (LV).



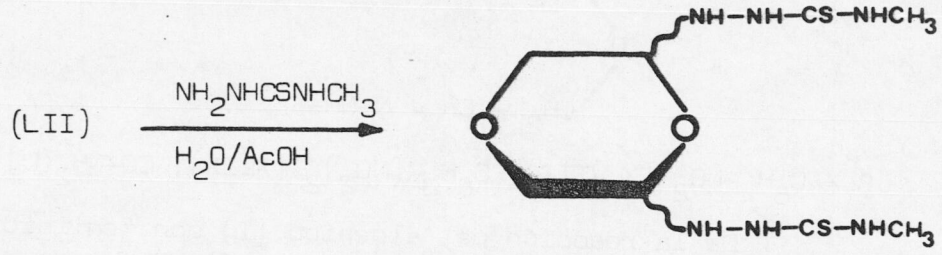
R = H (LI); Me (LII); CH_2 - CH_2OH (LIII); Pr^n (LIV) y

Ph-CH_2 (LV).

En el trabajo mencionado no se especifica si, en cada caso, se obtiene cristalizado un único isómero o la materia cristalizada está constituida por una mezcla de diastereoisómeros.

Si las reacciones anteriores se llevan a cabo en presencia de ácido acético, utilizado como catalizador, se obtienen directamente las correspondientes bis tiosemicarbazonas.

Finalmente es interesante indicar que se ha conseguido transformar una 3,5 dihidroxi 4 tioureido morfolina (LII) en un derivado del 1,4 dioxano (LVI) (15).



(LVI)

2.5.- Reacciones del diglicolaldehido (I) y dialdehidos relacionados con nucleófilos oxigenados y azufrados.

En el presente apartado consideraremos especialmente aquellos casos que no esten contemplados en la revisión bibliográfica llevada a cabo por F. Zorrilla en su Tesis Doctoral (1).

2.5.1.- Formación de hidratos: Hemialdales.

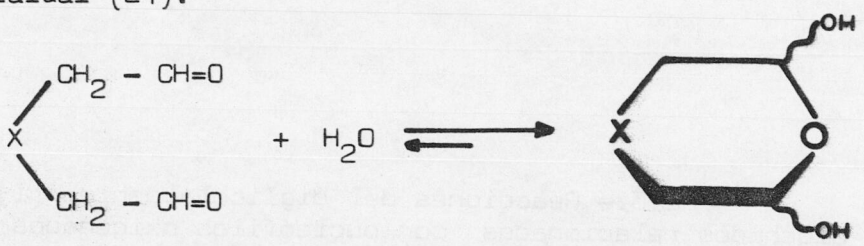
Es sabido que los monoaldehidos reaccionan con el agua, bajo catálisis ácida o básica, con formación de hidratos de aldehido.

$$R\text{-}CH{=}O + H_2O \rightleftharpoons R\text{-}CH(OH)_2$$

La reacción es reversible y generalmente el equilibrio está desplazado hacia la izquierda no siendo fácil aislar el hidrato en estado de pureza. Esta situación puede invertirse si en la posición α con respecto al grupo formilo del aldehido existe uno o más sustituyentes fuertemente electrón atrayentes, como por ejemplo en el cloral, bromal y ácido glioxílico sustancias que forman hidratos cristalinos facilmente aislables.

En el caso de los 3-hetera 1,5 dialdehidos, junto al factor estabilizante anteriormente comentado, debemos considerar la posibilidad de formación de ciclos de seis o siete eslabones. La estabilidad termodinámica de estos heterociclos hace que el equilibrio en la reacción de hidratación esté muy desplazado hacia la formación del

hemialdal (21).



La formación de estos hemialdales, en algunos casos característicos, se han considerado en el apartado 2.3.

2.5.2.- Reacciones con alcoholes en medio ácido: Formación de acetales.

La reacción de 3-hetera 1,5 dialdehidos con alcoholes en medio ácido ha recibido durante estos últimos años una intensa atención por parte de investigadores de nuestro Departamento. A continuación consideramos los antecedentes existentes sobre este tipo de reacciones, agrupandolas según el tipo de dialdehido empleado en las mismas.

2.5.2.1.- Reacción del aldehido diglicólico (I) con alcoholes en medio ácido.

Las reacciones entre el aldehido diglicólico(I) y los alcoholes metílico, etílico, propílico e isopropílico han sido estudiadas por López Aparicio y col. (18). Se llevan a cabo disolviendo el dialdehido en el seno del alcohol correspondiente, que contiene un 1% de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla reaccionante se mantiene a temperatura ambiente entre 24 y 72 horas.

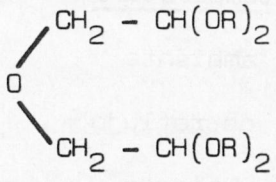
El número y naturaleza de los productos obtenidos depende del tipo de alcohol utilizado:

a.- La reacción entre el aldehido diglicólico (I) y metanol produce un único producto de naturaleza ace

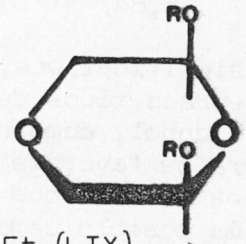
tálica, bis dimetil acetal del aldehido diglicólico (VI).

b.- La reacción de (I) con los alcoholes etílico y n-propílico es considerablemente más compleja que la anterior en sus resultados. En cada caso, se aislan tres productos con naturaleza acetálica, siendo los de naturaleza acíclica los que se producen en mayor proporción.

c.- Al aumentar, todavía más, el grado de sustitución sobre el átomo de carbono carbinólico del alcohol, la reacción se simplifica en el sentido de que sólo se aislan productos de naturaleza cíclica. Así, cuando el dialdehido (I) se mantiene en el seno de alcohol isopropílico en medio ácido, se obtienen los acetales cíclicos que denominamos (LXIII) y (LXIV).



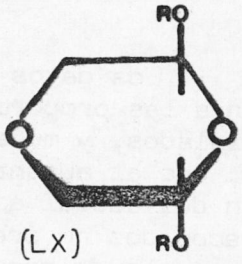
R = CH_3 (VI); Et (VII); Pr^n (LVII); Pr^i (LVIII).



R=Et (LIX)

R=Pr^n (LXI)

R=Pr^i (LXIII)



(LX)

(LXII)

(LXIV)

Como todas las experiencias se llevaron a cabo en igualdad de condiciones, los resultados son un índice aproximado de la influencia de la estructura del alcohol sobre la composición de la mezcla de productos de reacción.

En nuestra Tesina de Licenciatura (4) estudiamos las reacciones anteriormente comentadas llevandolas a cabo en similares condiciones, salvo que la mezcla se mantiene a reflujo durante un periodo comprendido entre cinco y nueve horas. Los resultados obtenidos son similares a los indicados anteriormente, pero conviene destacar los siguientes extremos:

a.- En las reacciones de (I) con etanol y propanol-1 en estas condiciones, temperatura de reflujo del alcohol, aumentan las relaciones molares "acetales acíclicos/ cíclicos" (a.a./a.c.) con respecto a las reacciones llevadas a cabo a temperatura ambiente.

alcohol	temperatura	(a.a./a.c.)
etanol	ambiente	1,71/ 1
"	de reflujo	2,85/ 1
propanol-1	ambiente	5,29/ 1
"	de reflujo	5,84/ 1

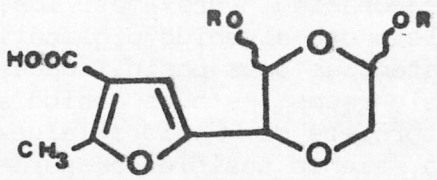
Los datos anteriores son significativos, se refieren a las proporciones de los diversos tipos de acetales aislados, y muestran para cada alcohol, como es previsible, que al aumentar la temperatura se favorece la formación del acetal acíclico. (Conviene señalar que los datos recogidos no pretenden mostrar la posible composición de la mezcla de reacción, en lo que se refiere a las proporciones molares entre los productos, en el equilibrio).

b.- Cuando la reacción se lleva a cabo con isopropanol, a la temperatura de reflujo del mismo, se obtienen los acetales cíclicos correspondientes, (LXIII) y (LXIV).. En estas condiciones no parece que se forme el correspondiente acetal acíclico (LVIII), aunque sí se aisla una fracción, no investigada adecuadamente, que parece ser una mezcla compleja.

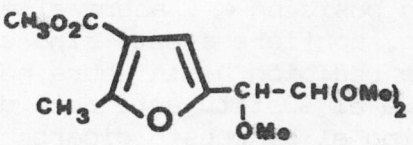
2.5.2.2.- Reacciones en medio ácido entre alcoholes y dialdehidos derivados del diglicólico con un sustituyente en posición α , excepto hidroximetilo.

De la consulta de la literatura química adecuada puede deducirse que la presencia de un sustituyente en posición α en el aldehido diglicólico (I) es suficiente para que la reacción con metanol en medio ácido, a temperatura ambiente, sólo produzca derivados acetálicos cíclicos.

La reacción del hidrato de 2-(4-carboxi, 5-metil, furil-2) diglicolaldehido (LXV) con metanol, en medio ácido, lleva a la formación de productos cuyas naturalezas depende de la temperatura a que se lleva a cabo el experimento. A temperatura ambiente se obtiene el acetal cíclico (LXVI) (45), sustancia que ha sido investigada en nuestro Departamento (1) desde el punto de vista configuracional y conformacional, y cuando la reacción se lleva a cabo a reflujo se produce la alcoholisis del puente etéreo (46) obteniendose (LXVII).



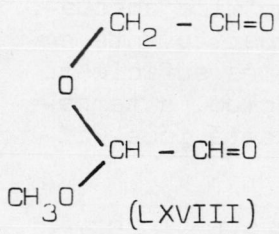
R = H(LXV); CH_3 (LXVI)



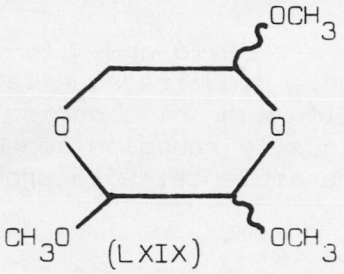
(LXVII)

Se ha estudiado también con detenimiento la reacción entre α (S)-metoxi diglicolaldehido y metanol en medio ácido a temperatura ambiente. Una primera interpretación del desarrollo de la misma indica que el aldehido, (LXVIII), da lugar a productos dioxánicos trimetoxilados, (LXIX). Fue posible llegar a esta conclusión por análisis del contenido en grupos metoxilos del crudo de reacción, aislado después de transcurridos diversos tiempos de rea-

cción (47).Más tarde se aislaron y caracterizaron los productos de reacción, sobre los cuales se realizaron estudios configuracionales y conformacionales (48). Estos



(LXVIII)

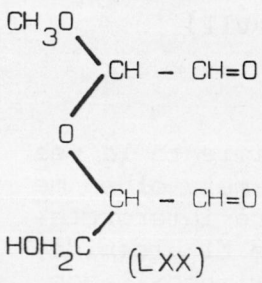


(LXIX)

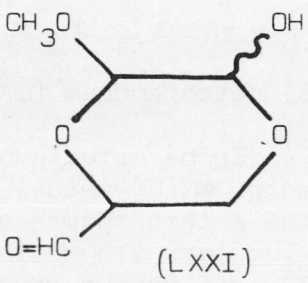
mismos autores pudieron demostrar que el átomo de carbono quiral en el dialdehido de partida, (LXVIII), que forma parte de una estructura acetálica, no sufre racemización en las condiciones de reacción.

2.5.2.3.- Formación de acetales en medio ácido a partir de dialdehidos con grupo hidroximetilo en posición α.

La presencia de una agrupación hidroximetílica, en posición α, sobre el esqueleto del aldehido diglicólico, confiere a este tipo de sustancias unas posibilidades de reacción hasta ahora no consideradas. Esto es debido a que el sustituyente dota de naturaleza de β-hidroxialdehido al compuesto dicarbonílico, siendo posible la aparición de la tautomería oxo-ciclo.



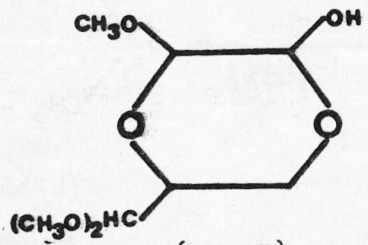
(LXX)



(LXXI)

La operatividad de esta tautomería puede afectar la reactividad de uno de los grupos formilo y en consecuencia observar diferencias químicas entre los dos grupos carbonílicos.

Desde el inicio del estudio químico de los dialdehidos derivados del diglicólico se observa un gran interés por la reacción que se establece entre el α(S)-metoxi, α'(R)-hidroximetil diglicolaldehido (LXX), obtenido por oxidación peryódica del metil α-D-glucopiranósido, y metanol en medio ácido. Se han propuesto diversas estructuras para el producto resultante de la reacción, pero sólo recientemente se ha podido llegar a una conclusión definitiva sobre la estructura del acetal formado. Del crudo de reacción pudo aislarse una sustancia sólida cristalina, identificada como 2(S)-hidroxi, 3(S)-metoxi, 5(R)-formil dimetilacetal 1,4 dioxano (LXXII) (49), en donde el grupo acetálico existente en el aldehido de partida no sufre cambio alguno, ni racemización ni probablemente un proceso de transacetalación con retención de la configuración. (Observese que el grupo alcohólico representado en (LXX) interacciona con un grupo formilo para dar una agrupación hemiacetálica que se muestra resistente frente al



(LXXII)

reactivo acetalante en las condiciones de la experiencia.

Resultados similares a los descritos se obtienen en la reacción entre el α(R)-metoxi, α'(R)-hidroximetil diglicolaldehido y metanol en idénticas condiciones experimentales.

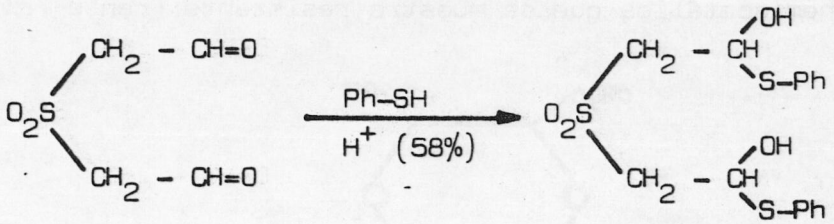
2.5.3.- Reacciones con mercaptanos: Formación de hemitioacetales y mercaptales.

Las reacciones de 3-hetera 1,5 dialdehidos con

mercaptanos son muy poco conocidas. En la revisión bibliográfica llevada a cabo por nosotros sólo hemos encontrado algunos, casos que en realidad, no permiten ningún tipo de generalización sobre el comportamiento de estos dialdehidos en sus reacciones con mercaptanos.

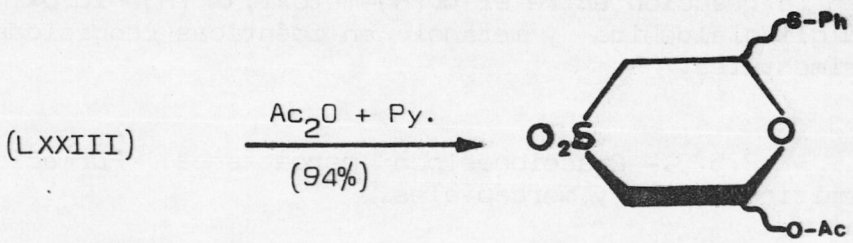
2.5.3.1.- Formación de hemitioacetales.

Recientemente se ha estudiado el comportamiento del sulfonil diacetaldehido (XXII) frente al tiofenol en medio ácido. La reacción se lleva a cabo catalizada por una pequeña cantidad de ácido p-toluen sulfónico, aislándose el correspondiente bis hemitioacetal del aldehido (LXXIII) (23) en forma sólida cristalina.



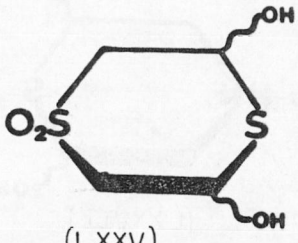
(XXII) (LXXIII)

La estructura de la sustancia (LXXIII) fue establecida considerando los resultados del correspondiente análisis elemental y sus propiedades en el infrarrojo. Por otra parte, puede obtenerse un derivado acetilado cristalino y la correspondiente bis 4-metil tiosemicarbazona.



Estos mismos autores indican que la reacción de

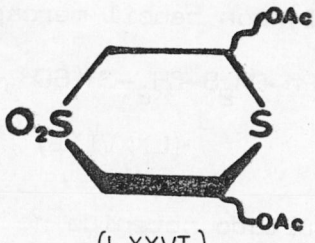
sulfonil diacetaldehido (XXII), disuelto en ácido clorhídrico concentrado, con sulfuro de hidrógeno lleva a la formación de una sustancia sólida cristalina. La determinación del análisis elemental y consideración de su espec



(LXXV)

tro infrarrojo permite establecer que se trata de 4,4 dióxido, 2,6 dihidroxi 1,4 ditiano, (LXXV). (Teniendo en cuenta que los hidratos de dialdehidos de estructura análoga se denominan "hemialdales", a este tipo de sustancia podría denominarseles "tiohemialdales").

La acetilación del tiohemialdal (LXXV), con anhidrido acético en piridina, produce con buen rendimiento el correspondiente diacetato (LXXVI), cuya estructura queda establecida teniendo en cuenta, además de el correspon

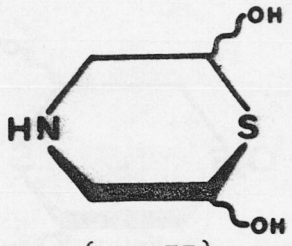


(LXXVI)

diente análisis elemental, los espectros infrarrojos y de ^{1}H-RMN.

Sin embargo, la sustancia (LXXV) no es el primer compuesto de tipo tiohemialdálico conocido. Ya en el año 1.908, Wolff y Marburg, señalan la formación de 2,6

dihidroxi tiomorfolina (LXXVII), aislada en forma de clorhidrato, al hacer reaccionar el cloruro de 2,6 dihidroxi morfolinio con sulfuro de hidrógeno (44).



(LXXVII)

2.5.3.2.- Formación de tioacetales.

2.5.3.2.1.- Formación de mercaptales de 3-hetera 1,5 dialdehidos.

El primer antecedente, conocido por nosotros, sobre un intento de obtención de un tioacetal derivado de un 3-hetera 1,5 dialdehido se encuentra en el trabajo de Scherier y Hardegger (30), publicado en 1.954. Estos investigadores hacen reaccionar un derivado del aldehido diglicólico que tiene como sustituyente un resto de fenilosotriazol (XXVII) con bencil mercaptano en medio ácido.

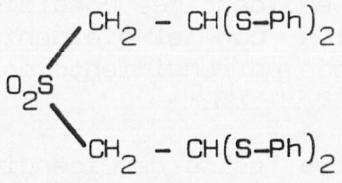
$$Ph-CH_2S-CH_2-CH(SCH_2-Ph)_2$$

(LXXVIII)

El resultado obtenido no corresponde al esperado ya que la molécula sufre la rotura del puente etéreo en las condiciones experimentales. De hecho el único producto aislado de la reacción es (LXXVIII).

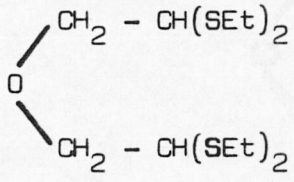
Como hemos indicado en el apartado 2.5.3.1., la reacción entre sulfonil diacetaldehido (XXII) y tiofenol, catalizada por una pequeña cantidad de ácido, lleva al

aislamiento de bis hemitioacetal del correspondiente dialdehido (LXXIII) (23), pero no se aisló el bis ditioacetal que cabría esperar (LXXIX).



(LXXIX)

López Aparicio y col. (18) y F. Zorrilla en su Tesis Doctoral (1) indican que el aldehido diglicólico no produce el tioacetal (LXXX) cuando se trata con etil mercaptano en presencia de ácido sulfúrico concentrado al 1%. Estos investigadores obtienen un crudo de reacción, con buen rendimiento, que descompone al destilar. Ni en el crudo ni en el destilado pudo observarse la presencia de bis dietilditioacetal del aldehido diglicólico (LXXX). (Podemos concluir que probablemente estos autores obtuvieron el correspondiente bis hemitioacetal del aldehido diglicólico que descomprondría al destilar).

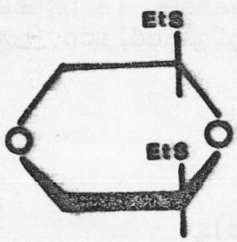


(LXXX)

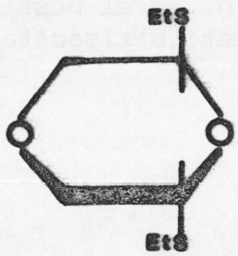
Por otra parte, en la Tesis Doctoral indicada (1), se señala que el aldehido diglicólico (I) se disuelve en etil mercaptano calentando suavemente en baño maría, que pasadas doce horas se concentra la disolución y por destilación a alto vacío se recupera el dialdehido. Parece evidente que el comportamiento de este aldehido, frente al etil mercaptano, depende de la presencia o ausencia de un medio ácido en la disolución.

A pesar de lo anteriormente indicado, estos mismos investigadores (18) comprueban que el tratamiento del bis dietilacetal del aldehido (VII) con etil mercaptano y en presencia de una concentración similar de ácido sulfúrico concentrado, en idénticas condiciones que las empleadas para la reacción con el dialdehido (I), produce el tioacetal (LXXX) con un rendimiento del 90% aproximadamente.

En nuestra Tesina de Licenciatura (4) hemos podido demostrar que el aldehido (I) reacciona con etil mercaptano, en presencia de un exceso de ácido clorhídrico concentrado, produciendo con buen rendimiento la sustancia (LXXX). Con ella se obtiene una fracción más volatil, algo impurificada, a la que tentativamente, por estudio de sus espectros de infrarrojo y ^{1}H-RMN, consideramos como una mezcla de cis y trans 2,6 dietiltio 1,4 dioxano, (LXXXI) y (LXXXII) respectivamente.



(LXXXI)

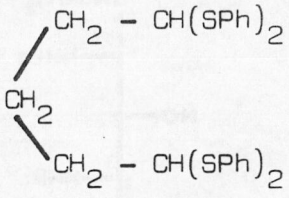


(LXXXII)

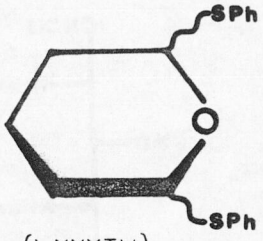
2.5.3.2.2.- Formación de mercaptales del glutaraldehido y en dialdehidos derivados de monosacáridos.

Smith (51) ha informado sobre la obtención de una mezcla de bis difenil ditioacetal del glutaraldehido (LXXXIII) y 2,6 difeniltio tetrahidropirano (LXXXIV). El procedimiento de síntesis, bajo patente, no parte del propio glutaraldehido sino que la reacción se lleva a cabo entre 3,4 dihidro-2H-piran-2-il metil éter y feniltiol.

El tratamiento de 1,2-O-isopropilidén-D-xilo-pentodialdosa (LXXXV) con etilenditiol en medio de ácido

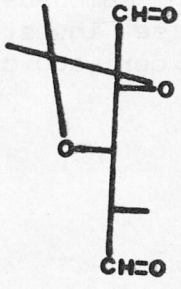


(LXXXIII)

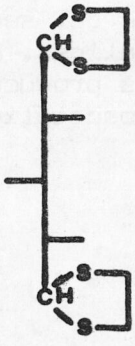


(LXXXIV)

clorhídrico concentrado permite obtener, con un 62% de rendimiento, el correspondiente bis etilenditioacetal



(LXXXV)

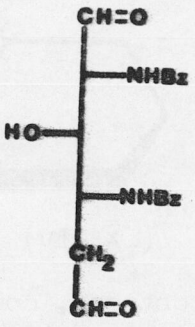


(LXXXVI)

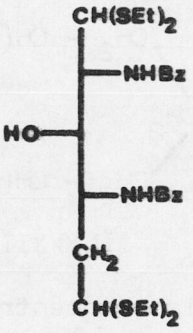
El tratamiento de D-mano-hexodialdosa (53) y D-gluco-hexodialdosa (54) con etil mercaptano, en idénticas condiciones, lleva a la formación de los correspondientes bis dietilditioacetales con rendimientos de 66 y 47,5%, respectivamente.

Por su parte, la reacción de 2,4-dibenzamido-2,4,5-tridesoxi-xilo-hexodialdosa (LXXXVII) (55) con etil mercaptano en presencia de cloruro de hidrógeno seco, lleva a la formación del correspondiente bis dietilditioacetal (LXXXVIII), aunque con un rendimiento, 23,4%, ciertamente bajo.

En todos los casos indicados, para los dialdehidos derivados de monosacáridos, los tioacetales obtenidos



(LXXXVII)



(LXXXVIII)

se separan del seno de la reacción como sustancias sólidas cristalinas. En ningún caso se investiga si estas reacciones producen algún tipo de derivado cíclico de carácter tioacetálico.

2.6.- Reacciones de tioacetales con diversos nucleófilos en presencia de sales mercúricas.

Aunque las reacciones de los tioacetales y tiocetales con agua y alcoholes en presencia de sales mercúricas son conocidas y muy utilizadas en síntesis orgánica, no hemos encontrado referencia alguna sobre estas reacciones aplicadas en el campo de los dialdehidos derivados del diglicólico. Tampoco conocemos referencias que traten sobre las mismas en cualquiera de los tipos de 1,5 dialdehidos.

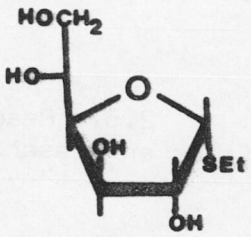
Probablemente sea en el campo de los monosacáridos donde mayor aplicación ha tenido este tipo de reacciones, puesto que su empleo ha permitido obtener derivados de los mismos dificilmente accesibles por otros procedimientos.

Teniendo en cuenta la falta de antecedentes en la literatura química que se ocupa de nuestro campo, hemos considerado conveniente indicar aqui algunas de las aplicaciones más comunes tomando como base la D-glucosa dietilditioacetal (LXXXIX).

La reacción de (LXXXIX) con un exceso de cloruro mercúrico, en presencia de óxido mercúrico, y metanol lleva a la formación de una mezcla de α y β metil-D-glucopiranósido (56); si la reacción se lleva a cabo en agua y con un mol de cloruro mercúrico por mol de tioacetal se obtiene etil 1-tio-α-D-glucofuranósido con buen rendimiento, (XC) (57).

Utilizando esencialmente las mismas condiciones experimentales, pero actuando sobre un sustrato con los

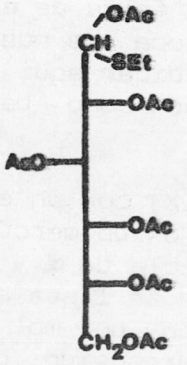
(LXXXIX)



(XC)

grupos hidroxilos protegidos, pueden obtenerse otros tipos de derivados. Así, el tratamiento de penta-O-acetil-D-glucosa dietilditioacetal con cloruro mercúrico y agua lleva a la formación de penta-O-acetil-aldehido-D-glucosa (58); si la reacción se lleva a cabo en metanol se obtiene el correspondiente acetal (59).

Recientemente se han estudiado reacciones de sustitución de los grupos alquiltio por otros nucleófilos oxigenados. Asi, el tratamiento de penta-O-acetil-D-glucosa dietilditioacetal con acetato mercúrico, en una mezcla



(XCI)

de anhidrido-ácido acético, lleva a la formación de 1-S-etil, 1,2,3,4,5,6 hexa-O-acetil-D-glucosa (60, 61), mezcla de los dos posibles estereoisómeros.

3.- PARTE TEORICA.

3.1.- Acetales del diglicolaldehido: Síntesis de aldehido diglicólico (I).

3.1.1.- Síntesis y estructuras de acetales derivados del aldehido diglicólico (I).

En nuestras investigaciones hemos necesitado preparar ciertos acetales del aldehido diglicólico, por reacción de éste con alcoholes en medio ácido o bien utilizando la síntesis de Williamson, con fines de síntesis o con objeto de demostrar las estructuras de ciertos productos acetálicos obtenidos al hacer reaccionar tioacetales del aldehido diglicólico con alcoholes en presencia de sales mercúricas. Los resultados obtenidos, y el hecho de tratarse de reacciones anteriormente no estudiadas, nos ha llevado a dedicar a este tema una porción de la Parte Teórica correspondiente a la presente Tesis Doctoral.

3.1.1.1.- Reacción entre aldehido diglicólico (I) y terc-butanol en medio ácido:Síntesis de cis y trans 2,6 diterc-butoxi 1,4 dioxano, (XCII) y (XCIII).

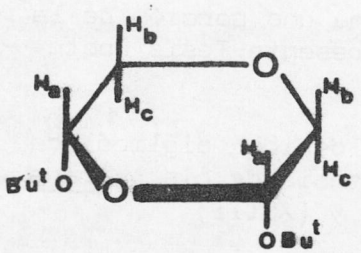
La reacción se ha llevado a cabo utilizando aldehido diglicólico (I), obtenido directamente por oxidación peryódica de $\alpha - \alpha'$ diglicerina (X), siguiendo el procedimiento general descrito por otros autores (.8), pero utilizando sulfato cúprico anhidro como desecante. Se obtiene un crudo, que previamente purificado como se indica en la Parte Experimental, produce por destilación una fracción, p. eb. 110-3º a 14mm, constituida por la mezcla de (XCII) y (XCIII), (13,6%), cuyo análisis elemental está

de acuerdo con el calculado.

El rendimiento de la reacción es malo, pero no nos sorprende teniendo en cuenta el grado de sustitución sobre el átomo de carbono carbinólico del alcohol que hace que la posición del equilibrio sea desfavorable a la formación del correspondiente acetal.

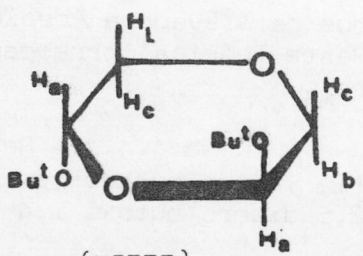
Por otra parte, el que en esta reacción sólo se formen productos acetálicos de estructura dioxánica es lo que cabe esperar, ya que la reacción del aldehido(I) con isopropanol, en medio ácido y a temperatura ambiente, produce unicamente este tipo de substancias como productos de reacción (18).

Como se ha indicado anteriormente, el producto de la reacción entre el aldehido (I) y terc-butanol en medio ácido es una mezcla de isómeros. Esta se ha resuelto por cromatografía preparativa en columna y como es general en esta serie de compuestos, eluye primero el isómero cis y despues el trans, cuando se emplea como eluyente mezclas de hexano-éter etílico. Ambos productos cristalizan por estancia en desecador a vacíos sobre parafina.



(XCII)

Forma meso



(XCIII)

Par d,l

La sustancia (XCII), forma meso, p.f. 50-1º recristalizada de hexano, presenta las propiedades espectroscópicas típicas de los cis 2,6 dialcoxi 1,4 dioxanos (^{1}H-RMN 1 ,IR 36).

Por su parte, el producto (XCIII), par d,l, punto de fusión 68-68,5º, recristalizado de hexano, muestra tambien gran analogía en sus propiedades espectroscópicas con las descritas para trans 2,6 dialcoxi 1,4 dioxanos. (^{1}H-RMN 2) (IR 37).

Desplazamientos químicos de Ha (δ, ppm) en cis y trans 2,6 dialcoxi 1,4 dioxanos (1, 18)

Compuesto	Et	Pr^n	Pr^i	Bu^t(x)
Cis	4,65	4,66	4,75	4,80
Trans	4,89	4,85	4,99	5,12

Constantes de acoplamiento observadas en cis y trans 2,6 dialcoxi 1,4 dioxanos (1, 18)

Jab (Hz)

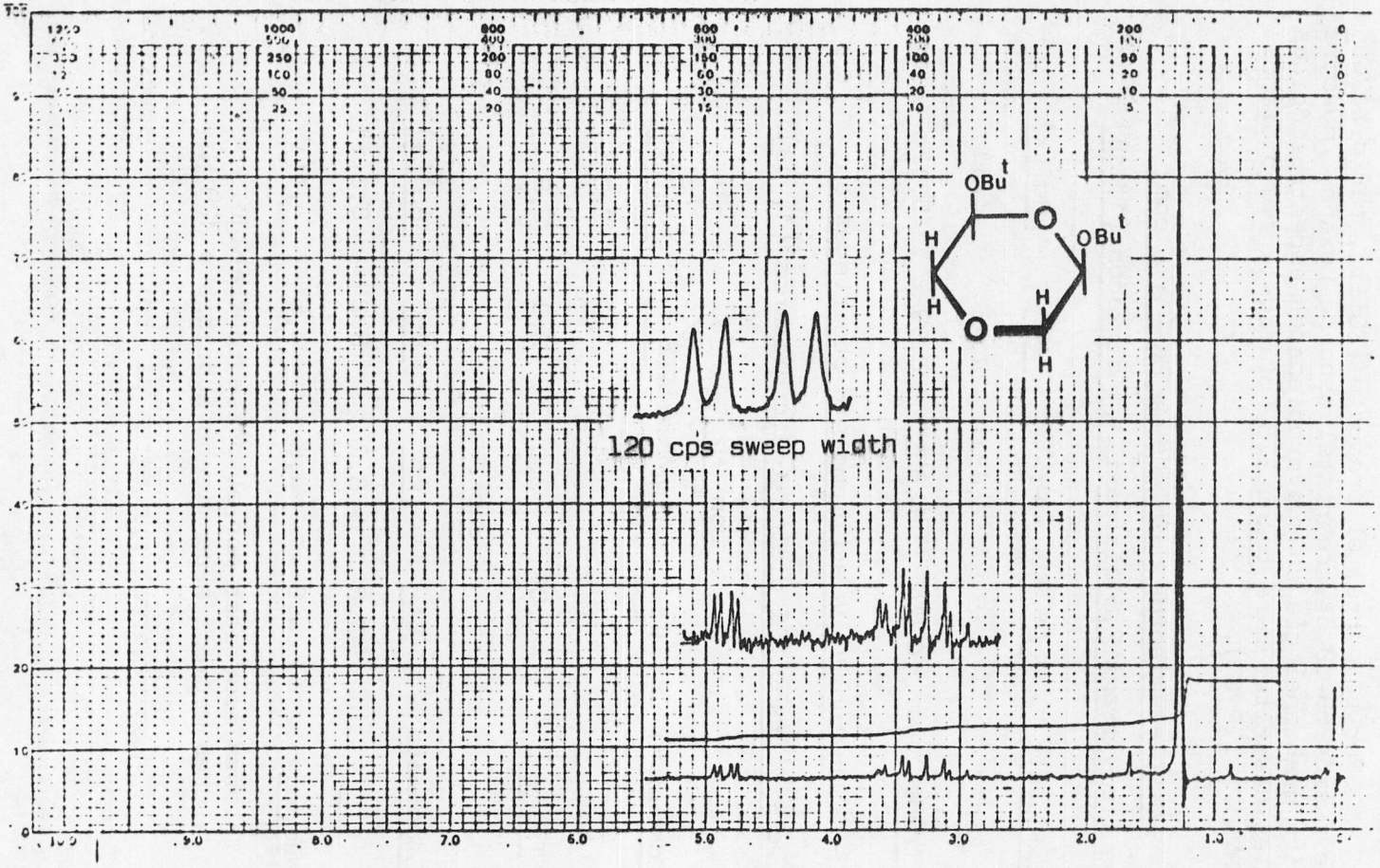
Compuesto	Et	Pr^n	Pr^i	Bu^t(x)
Cis	3,0	3,0	3,0	3,0(i)
Trans	3,0	3,0	3,0	2,8(i)

Jac (Hz)

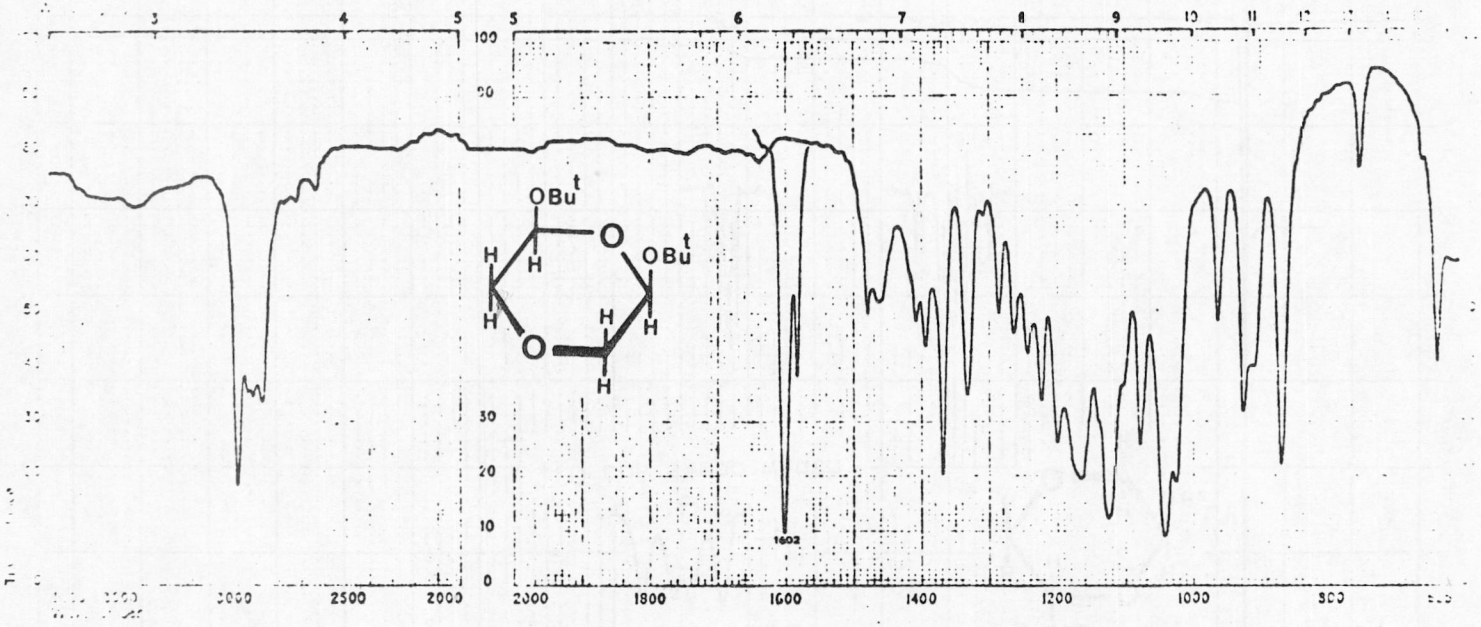
Compuesto	Et	Pr^n	Pr^i	Bu^t(x)
Cis	7,5	8,2	8,2	8,5(i)
Trans	4,5	4,5	4,5	4,4(i)

(x) Valores aportados por el presente trabajo.
(i) Valores medidos expandiendo abscisas a 120 Hz.

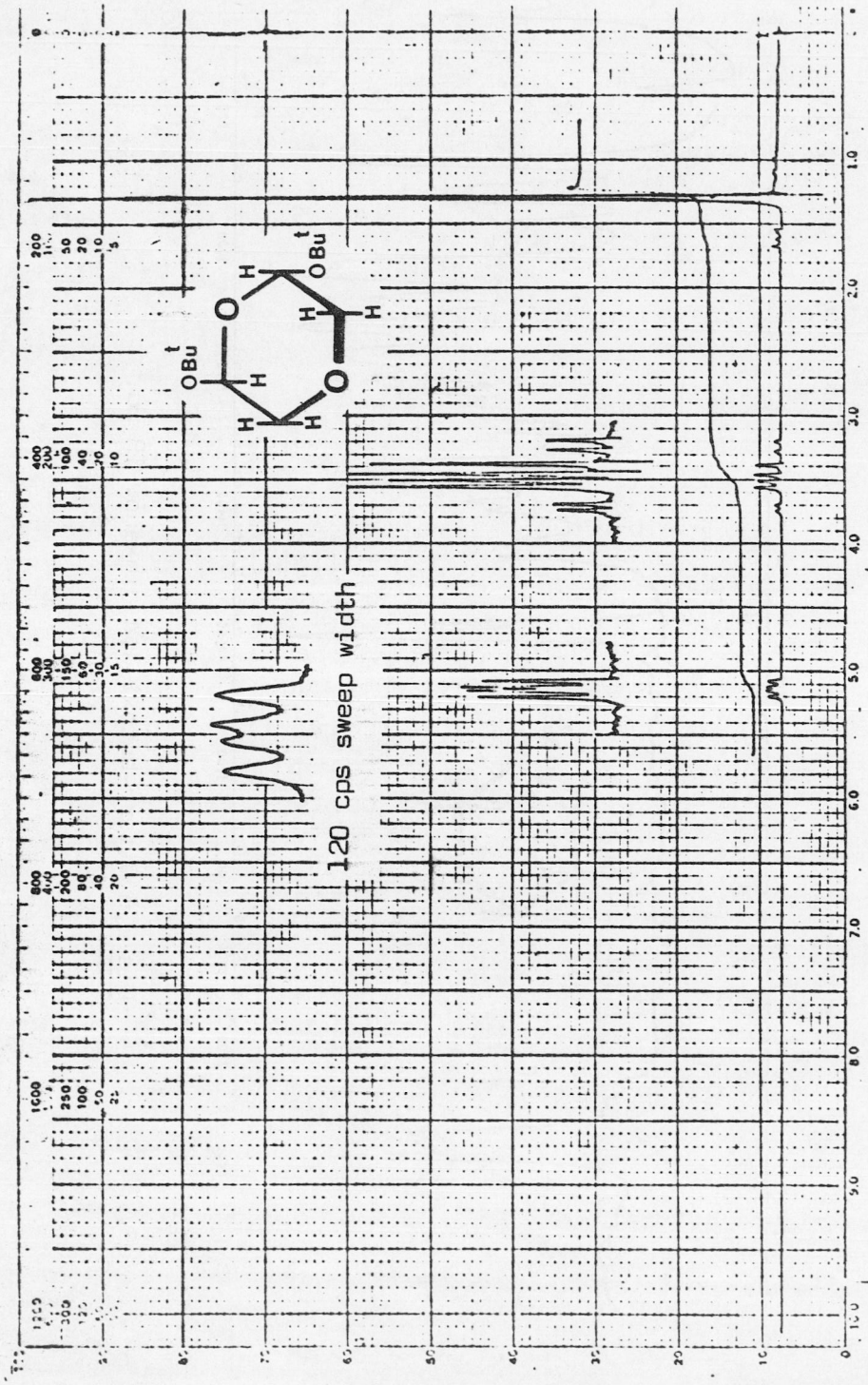
Los valores expuestos se refieren a espectros



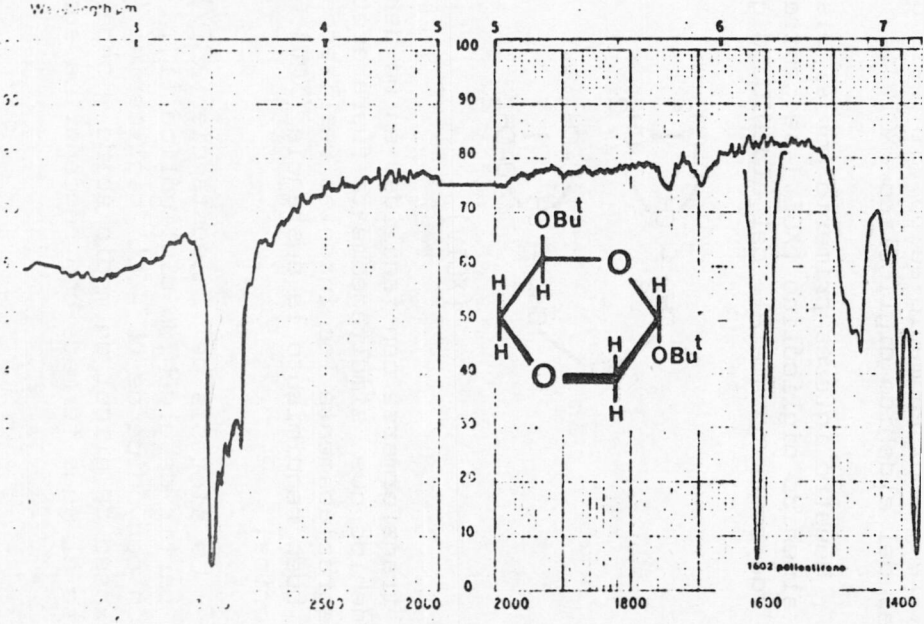
Cis 2,6 diterc-butoxi 1,4 dioxano. ^{1}H-RMN 1.



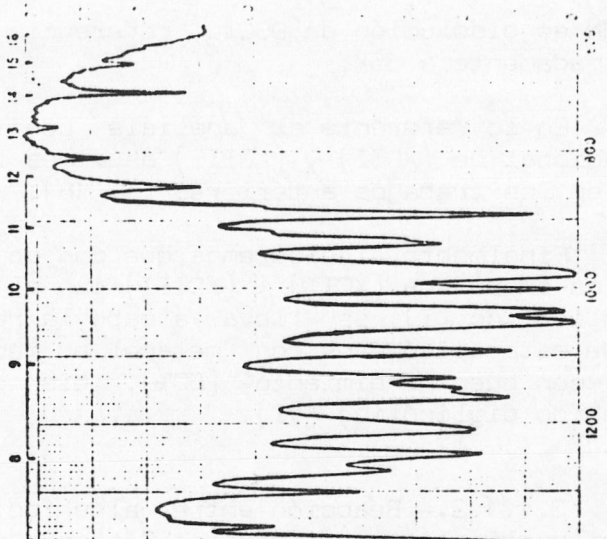
Cis 2,6 diterc-butoxi 1,4 dioxano. IR 3€.



Trans 2,6 diterc-butoxi 1,4 dioxano. ^{1}H-RMN 2.



Trans 2,6 diterc-butoxi 1,4 dioxano.



IR 37.

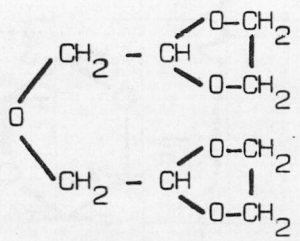
de ^{1}H-RMN en disolución de $DCCl_3$, referencia interna TMS y aproximadamente a 35º.

En lo referente al análisis configuracional y conformacional de (XCII) y (XCIII) asumimos las ideas recogidas en los trabajos anteriores (1, 18).

Finalmente, indicaremos que con objeto de relacionar los productos (XCII) y (XCIII) con el propio aldehido diglicólico (I), se lleva a cabo la reacción de la mezcla de estereoisómeros con metanol en medio ácido. Se obtiene, con buen rendimiento (60%), bis dimetilacetal del aldehido diglicólico (VI).

3.1.1.2.- Reacción entre aldehido diglicólico (I) y etilenglicol en medio ácido: Síntesis de bis dietilenacetal del aldehido diglicólico (XCIV).

Nuestro interés primario por el bis dietilenacetal del aldehido diglicólico (XCIV) se centraba en la necesidad de tener un acetal del aldehido diglicólico que

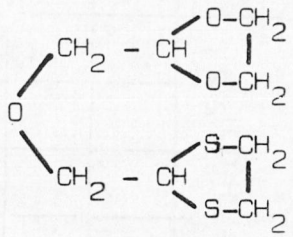


(XCIV)

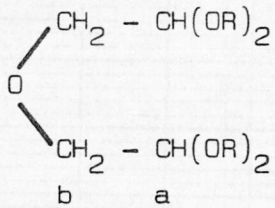
pudiera transformarse con facilidad en un derivado de este dialdehido que simultaneamente fuera acetal y tioacetal. Desgraciadamente los intentos realizados para obtener con buen rendimiento la sustancia (XCV) no fueron satisfactorios.

La síntesis de la sustancia (XCIV) se lleva a cabo a partir de aldehido diglicólico (I), obtenido por oxidación peryódica de $\alpha - \alpha'$-diglicerina (X), utilizando un exceso de glicol en medio ácido y separando azeotrópicamente el agua formada con benceno. La sustancia obte-

nida, p. eb. 115-7º a 1,5mm, (53,2%), es un líquido transparente cuyo análisis elemental cuantitativo está de acuerdo con el calculado, al igual que sus espectros de IR y ^{1}H-RMN. No obstante lo indicado, el espectro de ^{1}H-RMN presenta ciertas diferencias con los descritos para los acetales acíclicos derivados del diglicolaldehido, tal como puede observarse en la tabla siguiente:



(XCV)

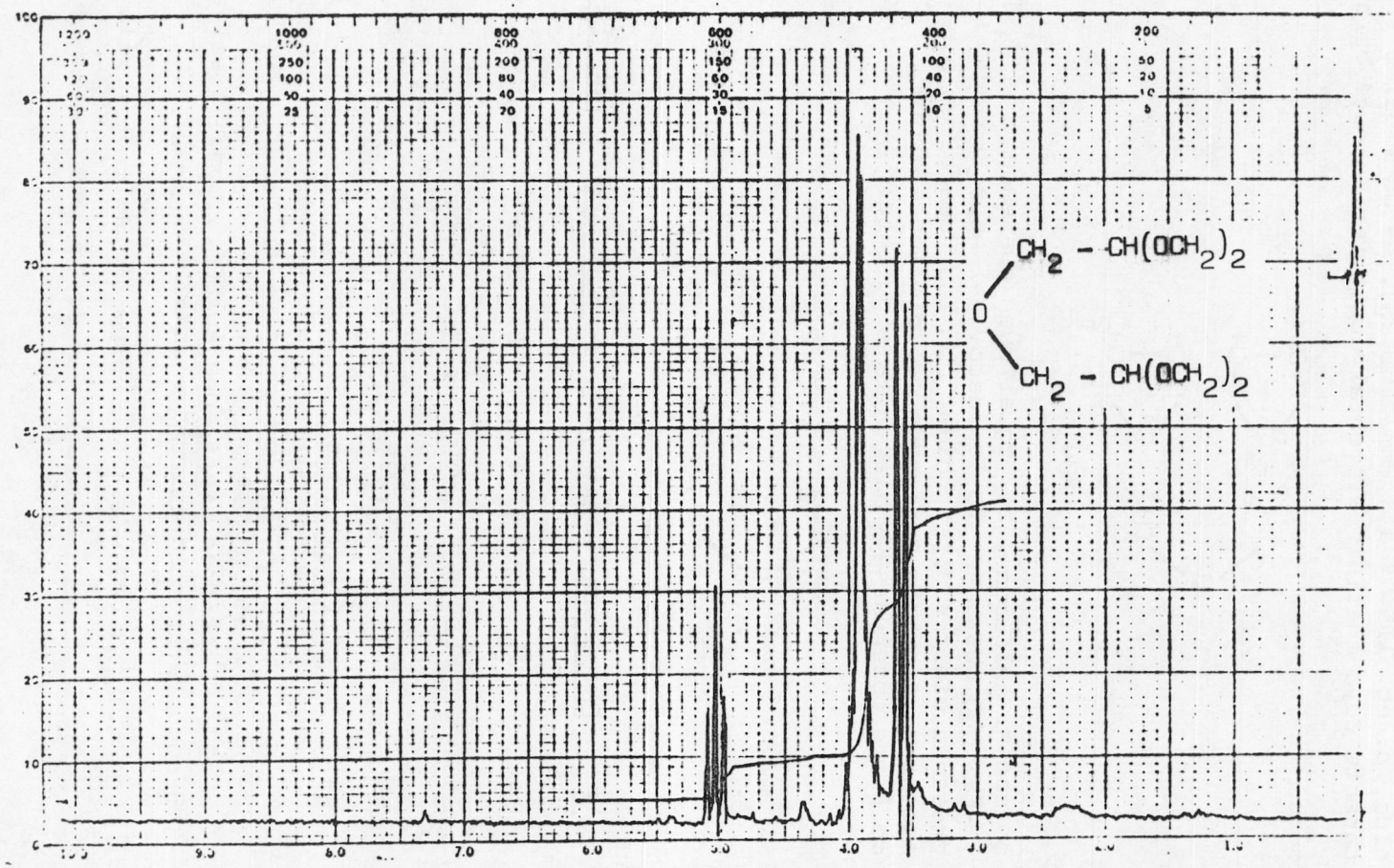


b a

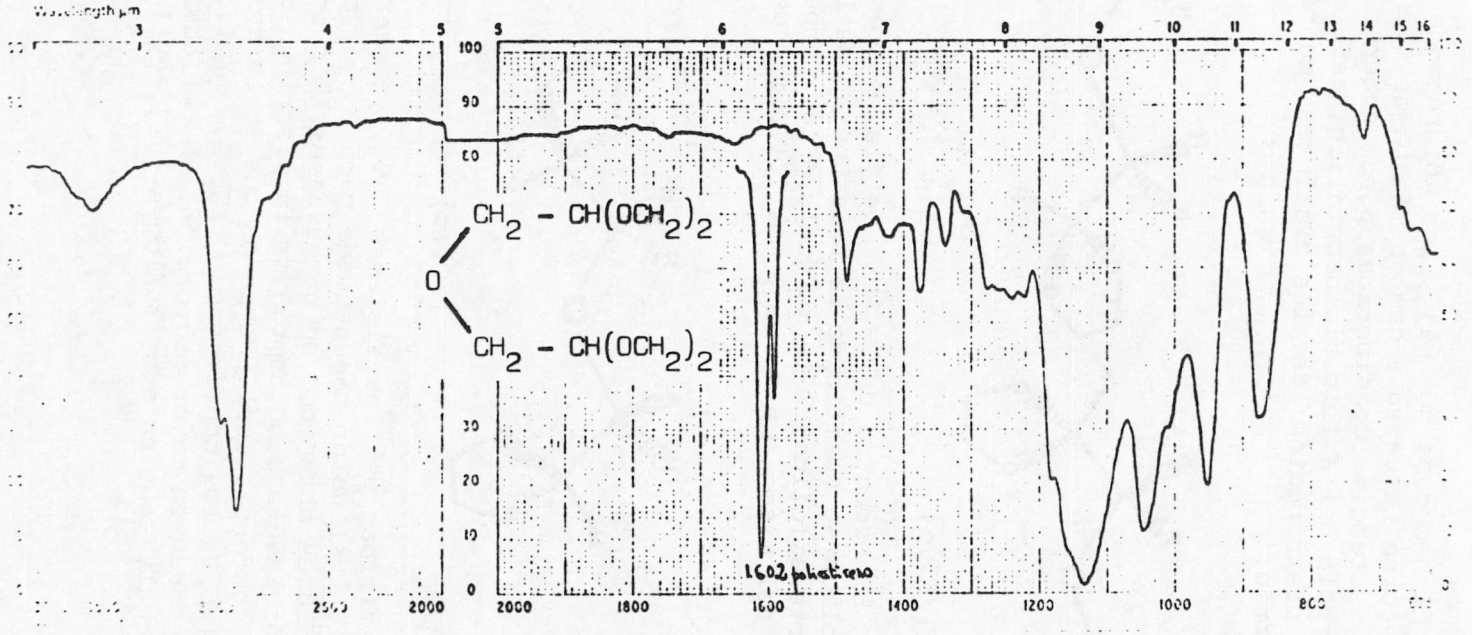
R	Compuesto	δ Ha, ppm	δ Hb, ppm	Jab (Hz)
Me	VI	4,45t (1,18)	3,49d	5,2
Et	VII	4,48t "	3,58d	"
Pr^n	LVII	4,58t "	3,51d	"
Pr^i	LVIII	4,60t	3,40d	5,1(x)
	XCIV	5,02t	3,75d	3,7

Espectros realizados en $DCCl_3$ como disolvente, TMS como referencia interna y 35º.

(x) Vease 3.1.1.3. para síntesis de (LVIII).

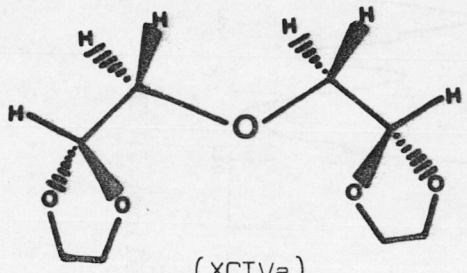


Bis dietilenacetal del aldehido diglicólico. ^{1}H-RMN 3.

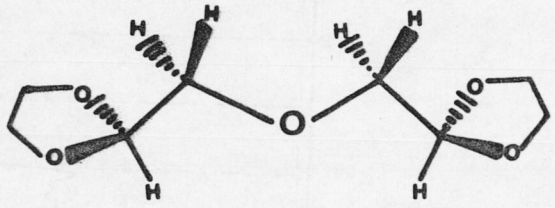


Bis dietilenacetal del aldehido diglicólico. IR 38.

El hecho de que Ha y los hidrógenos del grupo metileno vecino resuenen a campos más bajos que en el resto de las sustancias consideradas puede deberse al efecto de anisotropía del anillo cicloacetálico, asi como a una diferente distribución de los distintos confórmeros en el equilibrio.

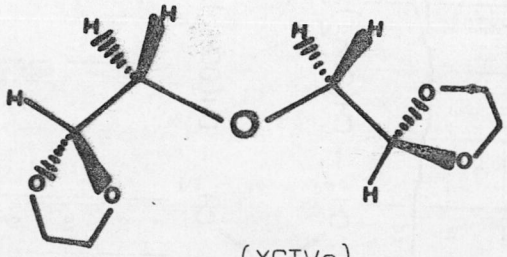


(XCIVa)



(XCIVb)

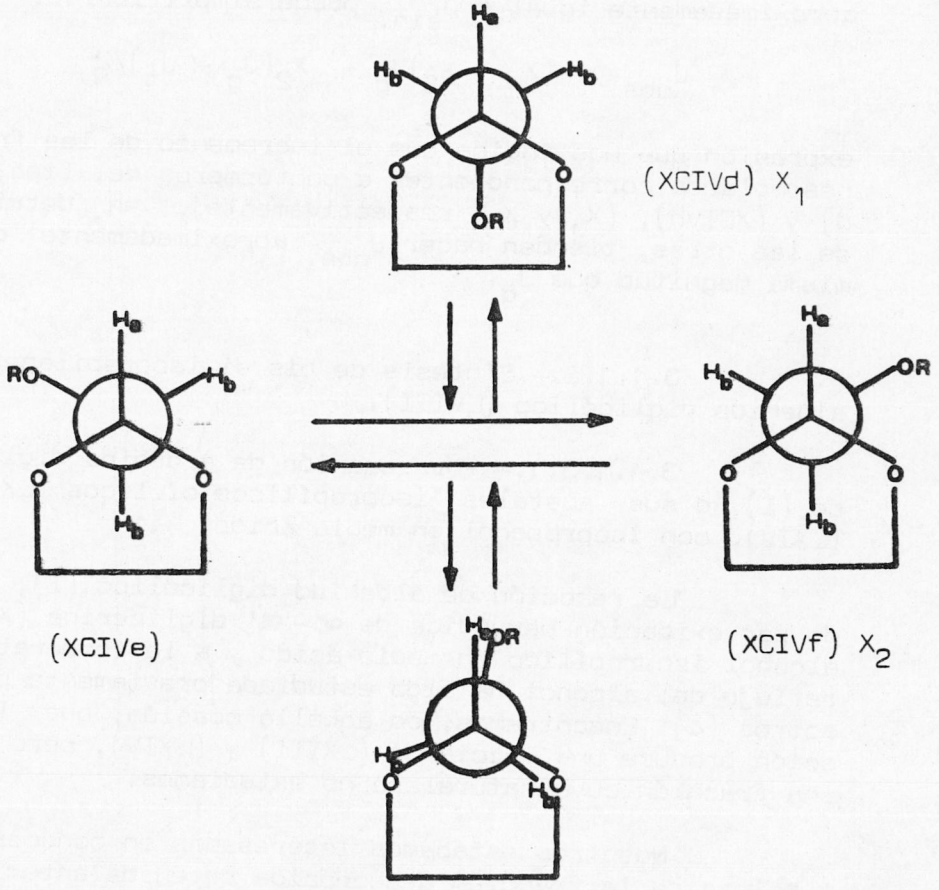
El espectro de ^{1}H-RMN de la sustancia (XCIV) puede explicarse admitiendo la existencia de libre giro en la parte acíclica de la molécula a la temperatura de, registro del mismo. La forma y multiplicidad de las señales son típicas de los sistemas AM_2, ya cercanos al patrón AX_2, y el valor tan pequeño para $J_{obs.}$, con respecto a los valores obtenidos en otros casos, pueden deberse fundamentalmente a un cambio de la distribución de la población conformacional. Pensamos que en la sustancia acetálica (XCIV) los confórmeros (XCIVa), (XCIVb) y (XCIVc) se encuentran en mayor proporción, en el equilibrio conformacional, que en sus análogos (VI), (VII), (LVII) y



(XCIVc)

(LVIII), como consecuencia de una disminución de la interacción estérea en (XCIV), debido a que los radicales alcoxilo forman parte de un ciclo pentagonal, entre los grupos acetálicos y el resto de la molécula.

Desde el punto de vista del análisis espectroscópico, los confórmeros que debemos considerar son:



en donde X_1, X_2 y X_3 se refieren a las distintas fracciones molares de confórmeros equivalentes desde el punto de vista espectroscópico.

Teniendo en cuenta este equilibrio conformacional, podemos escribir:

$$J_{obs.} = X_1 J_g + X_3 J_{sin.} + X_2 (J_g + J_t)/2$$

y considerando, como generalmente es aceptado, que J_g es aproximadamente igual a $J_{sin.}$ puede simplificarse:

$$J_{obs.} = (X_1 + X_3) J_g + X_2 (J_g + J_t)/2$$

expresión que nos indica que el incremento de las fracciones molares correspondientes a confórmeros del tipo, (XCIVd) y (XCIVh), (X_1 y X_3, respectivamente), en detrimento de las otras, tienden hacer $J_{obs.}$ aproximadamente de la misma magnitud que J_g.

3.1.1.3.- Síntesis de bis di-isopropilacetal del aldehido diglicólico (LVIII).

3.1.1.3.1.- Por reacción de aldehido diglicólico (I), o sus acetales isopropílicos cíclicos (LXIII) y (LXIV), con isopropanol en medio ácido.

La reacción de aldehido diglicólico (I), obtenido por oxidación peryódica de $\alpha - \alpha'$ diglicerina (X), con alcohol isopropílico en medio ácido y a la temperatura de reflujo del alcohol ha sido estudiada previamente por nosotros (4). Encontramos, en aquella ocasión, que la reacción produce una mezcla de (LXIII) y (LXIV), pero además una fracción cuya naturaleza no estudiamos.

Nosotros estábamos interesados en conocer la naturaleza de la fracción desconocida obtenida anteriormente y como surgió la necesidad de preparar bis di-isopropilacetal del aldehido diglicólico (LVIII), a partir del propio dialdehido, con objeto de comparar sus propiedades con las de una muestra obtenida por otro camino, nos dispusimos a su estudio.

La reacción se lleva a cabo disolviendo el alde

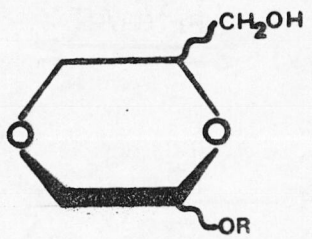
hido en isopropanol acidificado y siguiendo el procedimiento descrito en (4), pero, considerando que la eliminación de agua sería favorable a nuestros propositos, se añadió benceno al objeto de separarla azeotrópicamente. La destilación a alto vacío del crudo obtenido, despues de operar como se describe en la Parte Experimental, permite obtener dos fracciones, la primera de las cuales corresponde a una mezcla de los acetales cíclicos (LXIII) y (LXIV), y la segunda, que presenta absorción de grupos hidroxilos en el infrarrojo, se benzoila. La destilación del crudo benzoilado produce, a su vez, tres fracciones:

1ª Fracción: mezcla de (LXIII) y (LXIV).

2ª Fracción: bis di-isopropilacetal del aldehido diglicólico (LVIII), 1 g. (La naturaleza de esta fracción se establece como se indica más adelante).

3ª Fracción: productos benzoilados, 10,5 g.

La saponificación de los productos benzoilados, siguiendo el procedimiento general, y la destilación a alto vacío del crudo obtenido, produce con buen rendimiento 2-isopropoxi, 6-hidroximetil 1,4 dioxano (XCVI), cuya estructura queda establecida por análisis de sus propiedades espectroscópicas y comparación con una muestra auténtica cedida amablemente por García Mendoza (86).

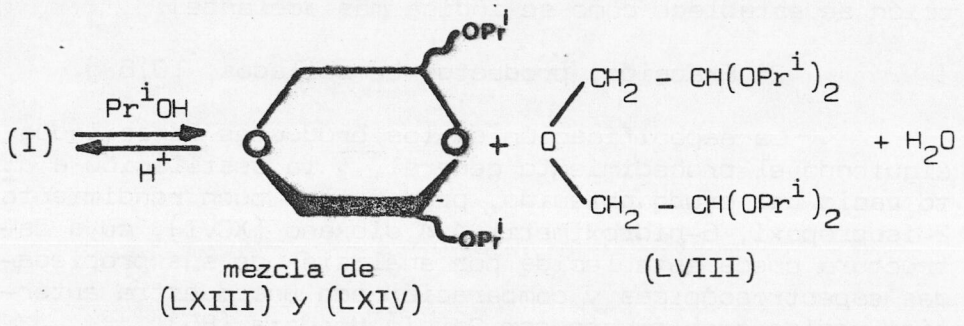


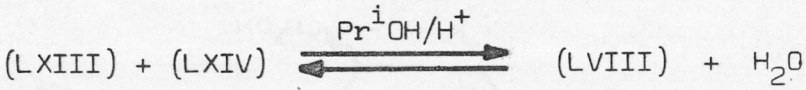
R = H (CIII); Pr^{i} (XCVI).

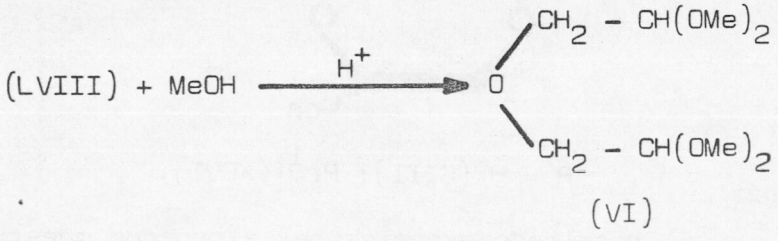
El resultado experimental alcanzado muestra claramente, a nuestro juicio, que la oxidación de la $\alpha - \alpha'$ diglicerina (X), siguiendo el procedimiento descrito (2),

al menos en algunas ocasiones, aunque se emplea exceso de oxidante, no es total y se producen cantidades muy notables de 2-hidroxi, 6-hidroximetil 1,4 dioxano (CIII).

La formación de la sustancia (CIII), en la síntesis del aldehido diglicólico (I), puede ser un inconveniente grave, tal como en el caso que nos ocupa, pero nosotros nunca hemos tenido problemas de esta índole cuando el dialdehido (I) se hace reaccionar con otros alcoholes, tales como metílico, etílico, propanol-1, terc-butanol y etilen glicol. (No obstante, en la presente Tesis Doctoral se emplea siempre dialdehido (I) procedente de la hidrólisis de su acetal metílico (VI), sustancia facilmente purificable, salvo cuando expresamente se indica otra cosa).







Teniendo en cuenta los resultados indicados, en una nueva experiencia, que en parte intenta aclarar la anterior, se parte de aldehido diglicólico (I), obtenido por hidrólisis ácida de su bis-dimetilacetal (VI) puro,

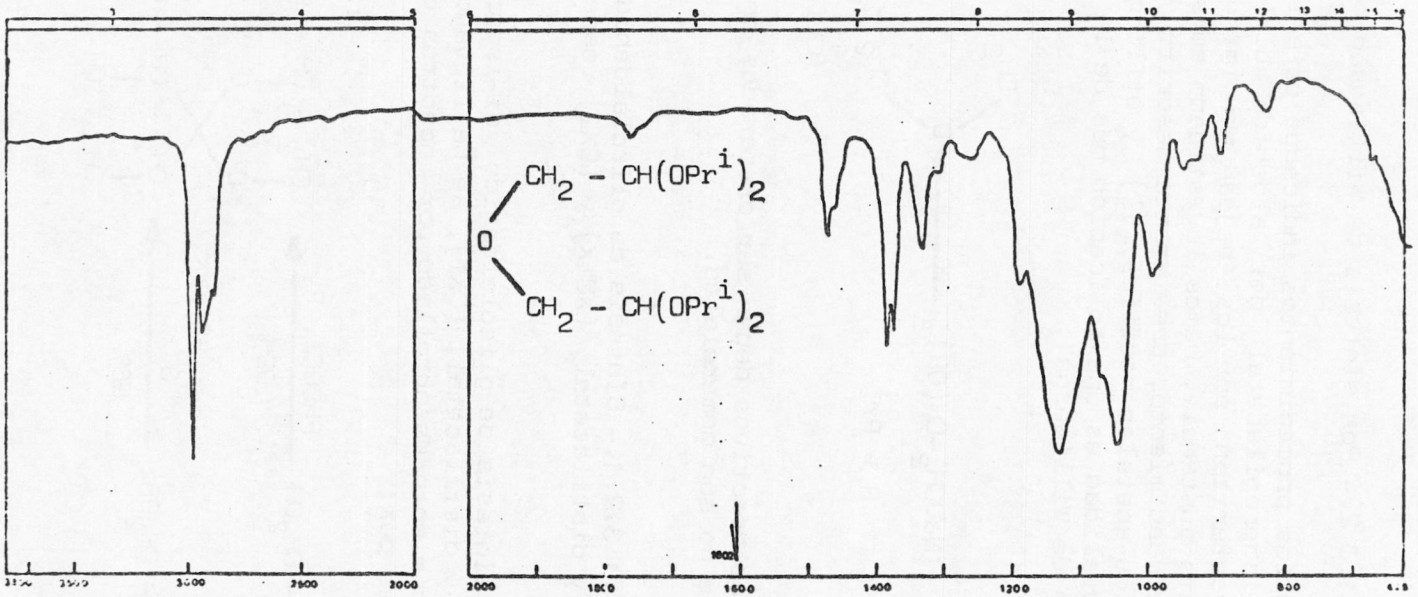
y siguiendo el procedimiento descrito anteriormente y después de veinticuatro horas a reflujo con separación azeotrópica de agua, se obtiene por destilación una fracción compuesta por el acetal isopropílico acíclico (LVIII) impurificado con hemiacetales del aldehido diglicólico, que puede purificarse facilmente por disolución en éter y repetidas extracciones con agua seguida de nueva destilación a alto vacío. De esta manera se obtienen 1,8 g. de (LVIII), que unido a lo obtenido de acetales cíclicos, elevan el rendimiento de la reacción al 67%. En este caso, como cabría esperar, la reacción no produce en absoluto 2-hidroxi, 6-hidroximetil 1,4 dioxano (CIII).

La estructura de bis di-isopropilacetal del aldehido diglicólico (LVIII) para la sustancia obtenida se determinó por análisis cuantitativo elemental, espectroscopía de infrarrojo y ^{1}H-RMN. Por otra parte, se relacionó con el propio aldehido (I) por reacción con metanol en medio ácido ya que se transforma con buen rendimiento en el correspondiente acetal metílico (VI). (^{1}H-RMN 4; IR 39)

Otros autores (1, 18) han llevado a cabo la reacción anterior, a temperatura ambiente y sin separación del agua que se produce en la reacción, obteniendo como único producto la mezcla de acetales isopropílicos cíclicos, (LXIII) y (LXIV), con buenos rendimientos. Consideramos ambos resultados acordes, puesto que cabe esperar que un incremento de la temperatura a la que se lleva a cabo la reacción, así como la separación azeotrópica de agua en la misma, favorezcan la formación de acetal acíclico en detrimento de los cíclicos.

Finalmente, indicar que teniendo en cuenta que los productos mayoritarios de estas reacciones son los acetales cíclicos, (LXIII) y (LXIV), hemos estudiado su transformación en el acetal acíclico (LVIII), por tratamiento con isopropanol en las condiciones indicadas anteriormente y después de dos dias a reflujo con separación, azeotrópica de agua, produce un 20% de (LVIII) y se recupera un poco más de la mitad, 56,5%, del producto de partida.

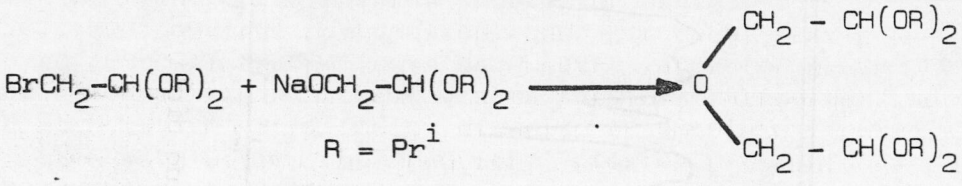
Bis diisopropil acetal del aldehido diglicólico. ^{1}H-RMN 4.



Bis diisopropil acetal del aldehido diglicólico. IR 39.

3.1.1.3.2.- Por síntesis de Williamson.

Como los procedimientos indicados para la síntesis de bis di-isopropilacetal del aldehido diglicólico (LVIII) se caracterizan por los bajos rendimientos que producen en esta sustancia, hemos investigado su síntesis aplicando el procedimiento, previamente descrito para la obtención de los acetales metílico (VI) y etílico (VII) (14), que en realidad es una aplicación más de la denominada "Síntesis de Williamson":

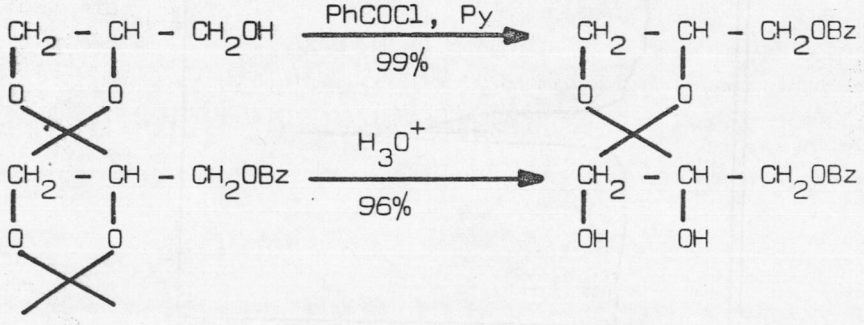


(LVIII)

Ambos reactivos deben ser preparados previamente, puesto que no son comerciales.

3.1.1.3.2.1.- Síntesis de glicolaldehido di-isopropilacetal y dietilacetal, (XCIX) y (CXI) respectivamente.

La síntesis de glicolaldehido di-isopropilacetal, (XCIX), y dietilacetal, (CXI), se ha llevado a cabo por un procedimiento desarrollado por nosotros que puede esquematizarse por:



La oxidación peryódica de 1-O-benzoil glicerina produce con buen rendimiento, 69%, benzoilglicolaldehido, (XCVII), el cual en una sola etapa se acetala y saponifica:

$$BzO\text{-}CH_2\text{-}CH{=}O \xrightarrow[2º\ HO^-]{1º\ ROH/H^+} HOCH_2\text{-}CH(OR)_2$$

R = Et (67%)(CXI)

R = Pr^i (72,3%)(XCIX)

La obtención de benzoil isopropiliden glicerina se ha modificado, con respecto al procedimiento descrito (81), mejorando el rendimiento (90 → 99%). Lo mismo puede indicarse para la hidrólisis del compuesto anterior (81), (63 → 96%). Por su parte el benzoilglicolaldehido (XCVII) es una sustancia conocida, pero para la cual creemos que no existía una síntesis adecuada. Aoyama (87) lo describe por primera vez al obtenerlo por oxidación de 1-O-benzoil glicerina con $Mn_2(SO_4)_3$. Posteriormente Hurd y col. (88), lo sintetizan con un rendimiento del 56% por ozonolísis del benzoato de alilo y tratamiento del ozónido formado con una disolución de ácido pirúvico en agua. Finalmente, Hann y col. (89), oxidan 1,6-di-O-benzoil galactitol con tetracetato de plomo y aislan benzoilglicolaldehido en forma de su semicarbazona o lo oxidan hasta el ácido benzoilglicólico y Ohle y col. (90) oxidan, por el mismo procedimiento, 1,4-di-O-benzoil eritritol obteniendo el aldehido pero no indican rendimiento de la operación.

La síntesis desarrollada por nosotros para el benzoilglicolaldehido es la indicada en el esquema anterior. El aldehido se obtiene como una sustancia siruposa que destila con gran facilidad y presenta una elevada tendencia a la hidratación. La identidad del producto obtenido ha sido establecida por análisis elemental cuantitativo, estudio de sus propiedades espectroscópicas y formación de su semicarbazona, cuyo p. f. coincide con el descrito para la misma (87).

La reacción entre benzoilglicolaldehido (XCVII) e isopropanol en medio ácido, seguido de saponificación

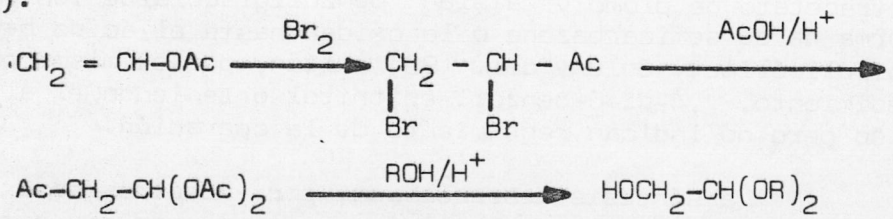
BIBLIOTECA UNIVERSTARIA GRANADA

con potasa hidroalcohólica, produce con buen rendimiento glicolaldehido di-isopropilacetal (XCIX). Su estructura se establece por análisis cuantitativo elemental, espectroscopía infrarroja y ^{1}H-RMN.

Por su parte glicolaldehido dietilacetal (CXI) se obtiene por el mismo procedimiento, 67%, estableciendo su estructura por espectroscopía. (Esta sustancia se utiliza posteriormente para la síntesis de tioacetales del glicolaldehido).

Los acetales metílico y etílico del glicolaldehido han sido obtenidos (14) por un procedimiento, vease 2.2., que nosotros no hemos aplicado por considerarlo poco adecuado al equipamiento de nuestro laboratorio. En un caso se necesita hidrógeno a alta presión, alrededor de 80 atms., y en otro sodio disuelto en amoniaco líquido, sistema este último que requiere ciertas precauciones y un equipamiento adecuado.

En la última revisión bibliográfica realizada para nuestra Tesis Doctoral hemos encontrado que el glicolaldehido di-isopropilacetal (XCIX) ha sido recientemente sintetizado, junto a otros acetales del mismo aldehido, por un procedimiento que en principio parece adecuado (91).



R = Me, Pr^i(XCIX), Bu^n, $CH_3(CH_2)_7$- y el derivado del etilen glicol.

Por no haber tenido aún acceso al trabajo original no indicamos rendimientos en las diferentes etapas.

3.1.1.3.2.2.- Síntesis de bromoacetaldehido dialquilacetales.

Los bromoacetaldehido dialquilacetales que se han utilizado en el presente trabajo corresponden a los derivados metílico, etílico e isopropílico.

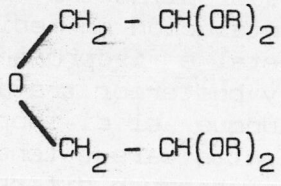
El bromoacetaldehido dimetil y dietil acetal se han sintetizado por el procedimiento descrito por Bedoukian (77) en donde se utiliza como producto de partida acetato de vinilo. El dietilacetal del bromoacetaldehido también ha sido obtenido por bromación de acetaldehido dietilacetal. En este último caso el procedimiento original de Hartung y col. (78) ha sido modificado y simplificado en gran medida, aumentando considerablemente el rendimiento. Así estos investigadores dan del 31 al 42% y nosotros conseguimos el 60%.

El bromoacetaldehido di-isopropilacetal ha sido sintetizado por reacción de transacetalación en medio ácido entre bromoacetaldehido dietilacetal e isopropanol y por bromación de acetato de vinilo y posterior tratamiento con alcohol isopropílico (79). Aunque el di-isopropil acetal obtenido por ambos procedimientos parece tener, en principio, idénticas propiedades, se observan diferencias en sus reactividades. Los espectros IR de ambos son superponibles, pero en el espectro de ^{1}H-RMN del producto obtenido por transacetalación se observa algunas diferencias con respecto al del obtenido a partir de acetato de vinilo; así, a δ 3,25 ppm aparecen dos dobletes muy cercanos, de intensidades muy distintas, el de menor intensidad de los cuales no aparece en el espectro correspondiente al bromoacetaldehido di-isopropilacetal obtenido por bromación de acetato de vinilo y posterior reacción con isopropanol del producto bromado. En realidad las diferencias en sus espectros de ^{1}H-RMN son tan ligeras que sólo se observaron después de conocer que los acetales obtenidos por ambos caminos presentaban distintas propiedades químicas.

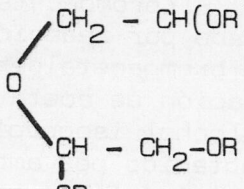
3.1.1.3.2.3.- Reacción entre bromoacetaldehido di-isopropilacetal y 2,2 di-isopropoxi etóxido sódico.

El bromoacetaldehido di-isopropilacetal utilizado para llevar a cabo estas reacciones ha sido obtenido por transacetalación en medio ácido entre bromoacetaldehido dietilacetal e isopropanol.

La reacción se ha llevado a cabo disolviendo en un disolvente adecuado glicolaldehido di-isopropilacetal (XCIX) y sintetizando su alcoholato sódico por reacción con sodio. Una vez formado este, lo cual se considera que ocurre cuando se disuelve totalmente el sodio, se agrega bromoacetaldehido di-isopropilacetal. Por un tratamiento adecuado del crudo de reacción se obtiene un líquido, que como posteriormente indicaremos está constituido por una mezcla de dos isómeros, (LVIII) y (C).



(LVIII) R = Pr^i



(C)

Las condiciones de reacción y los rendimientos obtenidos se muestran en la siguiente tabla:

Disolvente	Tiempo de reacción, Δ	Rendimiento
p-dioxano	doce horas a reflujo	67,4%
xileno	catorce horas a reflujo	63,3%
sin disolvente	ocho horas a 140º	62,4%

La sustancia obtenida, mezcla de (LVIII) y (C), destila sin descomposición, p. eb. 140-2º a 12mm, cuyo es

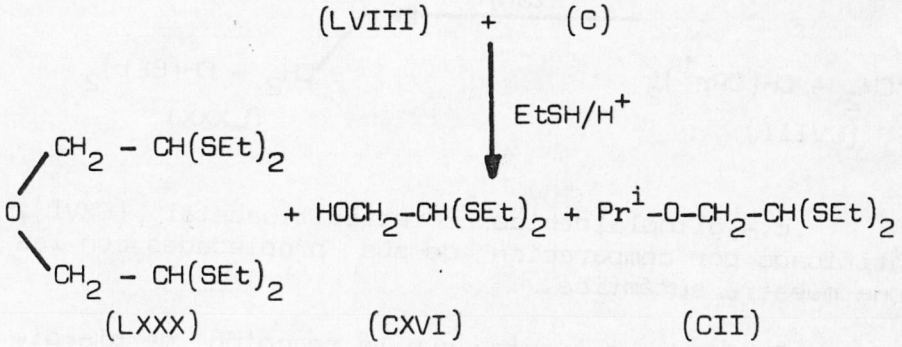
espectro IR es superponible con el descrito para bis diisopropilacetal del aldehido diglicólico (LVIII) obtenido a partir del propio dialdehido. Por otra parte el espectro ^{1}H-RMN de la mezcla es practicamente idéntico al de la sustancia anterior, salvo:

a δ 3,40ppm aparecen centrados dos dobletes, uno de mayor intensidad que otro.

a δ 4,60ppm aparecen centrados dos tripletes, de idénticas características que los dobletes.

Al agregar a esta muestra una pequeña cantidad de la sustancia (LVIII) pura, obtenida a partir del aldehido diglicólico, aumentan notablemente las señales indicadas anteriormente como mayoritarias.

Unido a los datos aportados la naturaleza de la sustancia líquida obtenida se establece por su análisis elemental cuantitativo, que está de acuerdo con el calculado para $C_{16}H_{34}O_5$, y por interpretación de su reacción con etilmercaptano en medio ácido. Se aislaron dos fra-

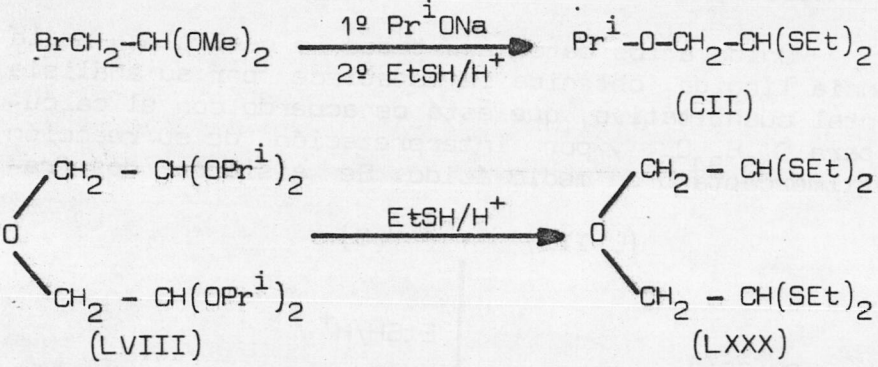


cciones por destilación a vacío; la de mayor punto de ebullición, 1 g., constituida por bis dietilditioacetal del aldehido diglicólico (LXXX), como se demuestra por comparación de sus propiedades con las de una muestra auténtica y una fracción más volátil, minoritaria, que pesa 0,15 g. y que está constituida por una mezcla compleja.La sepa

ración de la mezcla se lleva a cabo por cromatografía preparativa en columna, aislandose tres productos:

a.- 1,1,2 trietiltioetano (CI), producto que como demostraremos posteriormente, se produce por rotura del aldehido diglicólico o de alguno de sus derivados cuando reaccionan con etilmercaptano en medio ácido.

b.- 1,1 dietiltio 2 isopropoxi etano (CII), sustancia identificada por comparación de sus propiedades espectroscópicas y cromatográficas con las de una muestra auténtica obtenida por nosotros según el siguiente esquema:



c.- glicolaldehido dietilditioacetal (CXVI), identificado por comparación de sus propiedades con las de una muestra auténtica.

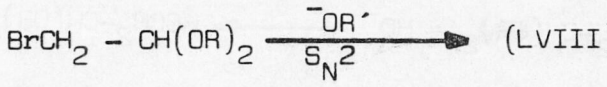
Teniendo en cuenta que la reacción de bis diisopropilacetal del aldehido diglicólico (LVIII) y etilmercaptano, en idénticas condiciones, produce como único producto la sustancia (LXXX), todos los resultados experimentales obtenidos, desde nuestro punto de vista, nos llevan a las siguientes conclusiones:

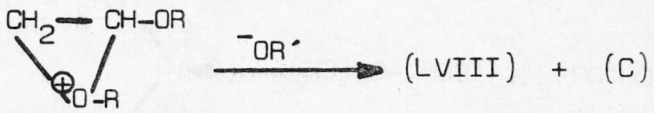
i.- La reacción de bromoacetaldehido di-isopropilacetal, obtenido por transacetalación, y 2,2 di-isopropoxi etóxido sódico lleva a la formación de una mezcla de (LVIII) y (C).

ii.- El producto mayoritario de la reacción anterior es la sustancia (LVIII), ya que la sustancia mayoritaria que se forma en la reacción de la mezcla de (C) y (LVIII) con etil mercaptano en medio ácido es el bis dietilditioacetal del aldehido diglicólico (LXXX).

iii.- El producto minoritario de la reacción que estamos comentando es la sustancia (C), isómero del anterior, como se demuestra al aislar el producto (CII) en la reacción de la mezcla de acetales con etilmercaptano en medio ácido.

iv.- La reacción parece transcurrir, al menos en parte, a traves de la formación de un ión oxonio. Esto explicaría la naturaleza de la mezcla obtenida y estaría además apoyado en que al aumentar la polaridad del disolvente empleado en la reacción se incrementa la proporción de (C) en la mezcla.





$R = Pr^i$; $R' = CH_2-CH(OPr^i)_2$

El resultado de esta reacción contrasta con los obtenidos por otros investigadores (14) cuando sintetizan por este procedimiento los acetales metílico (VI) y etílico (VII) del aldehido diglicólico. Sin embargo, puede considerarse que un mayor grado de interacción estérea entre los grupos que forman la agrupación acetálica en el caso del bromoacetaldehido di-isopropilacetal favorece la formación del ión oxonio formulado.

3.1.1.3.2.4.- Reacción de bromoacetaldehido di-isopropilacetal con potasa en terc-butanol.

En un intento de síntesis de glicolaldehido di-isopropilacetal (XCIX), a partir de bromoacetaldehido di-isopropilacetal y potasa hidroalcoholica, observamos la formación de varios productos, entre los cuales se encuentran (XCIX), bis di-isopropilacetal del aldehido diglicólico (LVIII) y 1,1 di-isopropoxi 2 etoxi etano. Como consecuencia de la mezcla compleja formada la reacción produce malos rendimientos, pero pensamos que podría tener utilidad para la síntesis del producto (LVIII) si se lleva a cabo en condiciones adecuadas, es decir, en presencia de un disolvente menos nucleófilo que el etanol y en el cual la potasa sea moderadamente soluble. Las reacciones que deben tener lugar en estas condiciones para que se produzca la formación de (LVIII) serán:

$$BrCH_2\text{-}CH(OR)_2 + HO^- \longrightarrow HOCH_2\text{-}CH(OR)_2$$

$$HOCH_2\text{-}CH(OR)_2 + HO^- \rightleftharpoons {}^-OCH_2\text{-}CH(OR)_2 + H_2O$$

$$BrCH_2\text{-}CH(OR)_2 + {}^-OCH_2\text{-}CH(OR)_2 \longrightarrow O\begin{matrix} \diagup CH_2 - CH(OR)_2 \\ \diagdown CH_2 - CH(OR)_2 \end{matrix}$$

$$R = Pr^i$$

Cuando estas investigaciones se llevaban a cabo un investigador de nuestro equipo, Alvarez-Manzaneda Roldan, nos comunicó que en las reacciones de sustitución nucleófila que él llevaba a cabo parecía producirse una mezcla de isómeros, semejante a las obtenidas por nosotros, cuando empleaba bromoacetaldehido di-isopropilacetal obtenido por transacetalación, pero que sólo se formaba un isómero cuando utilizaba bromoacetaldehido di-isopropilacetal obtenido por bromación de acetato de vinilo seguido de reacción con isopropanol en medio ácido. El conocimiento de esta circunstancia hizo que en esta reacción emplea

semos bromoacetaldehido di-isopropilacetal obtenido por este último procedimiento.

La reacción se llevó a cabo en las siguientes condiciones:

disolvente	tiempo de reacción y tª	rend. de (LVIII)
terc-butanol	una semana a 130º	59,3%.

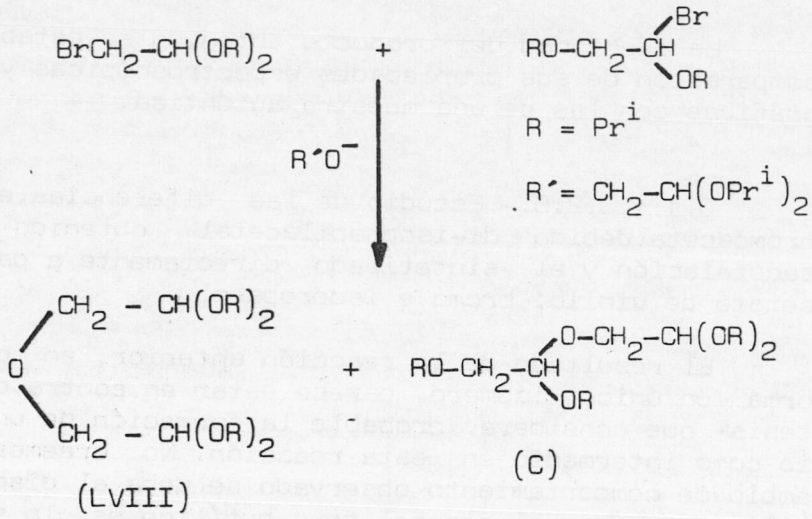
La identidad del producto obtenido se establece por comparación de sus propiedades espectroscópicas y cromatográficas con las de una muestra auténtica.

3.1.1.3.2.5.- Estudio de las diferencias entre el bromoacetaldehido di-isopropilacetal obtenido por transacetalación y el sintetizado directamente a partir de acetato de vinilo, bromo e isopropanol.

El resultado de la reacción anterior, en donde se forma un único isómero, parece estar en contra de la hipótesis que considera probable la formación de un ión oxonio como intermedio en esta reacción. No creemos que el cambio de comportamiento observado se deba al disolvente utilizado ya que el alcohol terc-butílico es lo suficientemente polar como para estabilizar el posible ión oxonio intermedio.

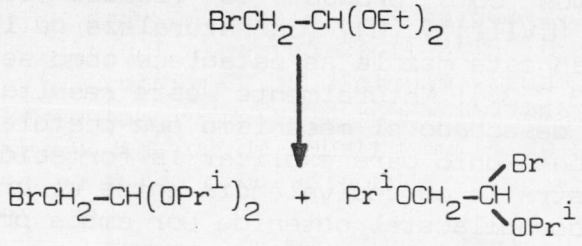
La observación de estas contradicciones nos llevó a repetir la reacción anterior empleando bromoacetaldehido di-isopropilacetal obtenido por transacetalación. De nuevo obtuvimos como producto de reacción la mezcla de los acetales (LVIII) y (C). (La naturaleza de los productos que forman esta mezcla se establece como se ha indicado en 3.1.1.3.2.3.). Naturalmente este resultado indica que debe ser desechado el mecanismo que postula la formación de un ión oxonio para explicar la formación de esta mezcla y muestra la no equivalencia entre el bromoacetaldehido di-isopropilacetal obtenido por ambos procedimientos.

Una nueva hipótesis, que permite considerar todos los hechos observados, consiste en admitir que el bromoacetaldehido di-isopropilacetal obtenido por transacetalación, está compuesto por esta sustancia y un isómero, 1,2 di-isopropoxi 2 bromo etano (CXLIII), que sería responsable de la formación de (C) en la reacción de Willianson.



(LVIII) (C)

El bromoacetaldehido di-isopropilacetal, que parece contener la sustancia (CXLIII), ha sido sintetizado por reacción de bromoacetaldehido dietilacetal, sintetizado a su vez por bromación de acetaldehido dietilacetal, con isopropanol en medio ácido.

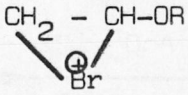


(CXLIII)

La formación del compuesto (CXLIII) puede comprenderse teniendo en cuenta el mecanismo normalmente admitido para estas reacciones que postula la formación de iones oxonio como intermedios. En nuestro caso podemos escribir:

(CXLIV)

y/o el ión bromonio cíclico:



(CXLV)

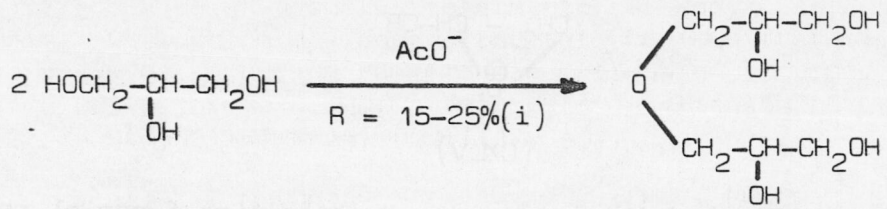
Si el único intermedio de este tipo fuese el representado por (CXLIV), la reacción llevaría a la formación como único producto de bromoacetaldehido di-isopropilacetal, pero si ésta transcurre total o parcialmente a traves del intermedio répresentado por (CXLV), debemos esperar que en el ataque del alcohol isopropílico a esta especie, según un proceso de sustitución nucleófila bimolecular, produzca la mezcla de productos anteriormente indicados, bromoacetaldehido di-isopropilacetal y su isómero (CXLIII).

Todavía podría pensarse, aunque en principio parece poco probable, que el resultado observado en la reacción entre bromoacetaldehido dietilacetal y alcohol isopropílico en medio ácido sea debido al método de obtención del acetal etílico. Hemos desechado esta posibilidad al comprobar que se obtienen idénticos resultados a los anteriormente descritos cuando el acetal etílico se sintetiza haciendo reaccionar acetato de vinilo, bromo y etanol. Este hecho significa, dentro de las limitaciones de estas investigaciones, que podemos afirmar que el átomo de bromo se transpone hacia el carbono metínico durante

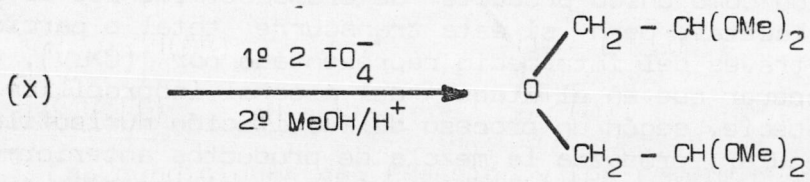
el proceso de transacetalación.

3.1.2.- Síntesis del aldehido diglicólico (I).

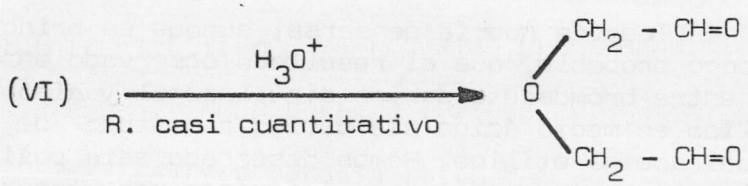
Los procedimientos de obtención del aldehido diglicólico descritos hasta el momento presente suelen ser métodos caros, engorrosos y que requieren un número elevado de pasos para llegar hasta el dialdehido (I). Así, el procedimiento que puede considerarse más adecuado es el descrito por Gímenez Martínez (2, 16) que puede representarse por:



(X)



(VI) R=66%



(I) (ii)

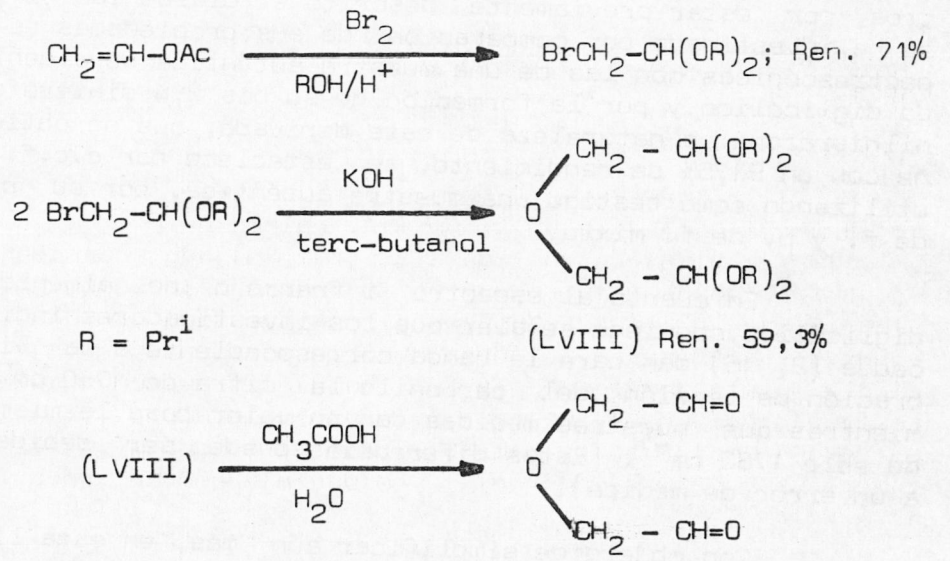
El rendimiento global, aún en el caso más favorable, es del 16,5%.

(i).- No suele ser superior al 20%. (ii).- El producto se obtiene casi cuantitativamente destilando en pequeñas porciones.

Otros procedimientos, creemos que de menor interés que éste, han sido descritos en ANTECEDENTES.

Nosotros, una vez que hemos sintetizado bis diisopropilacetal del aldehido diglicólico (LVIII), pensamos que probablemente la hidrólisis de este acetal sería un método adecuado para la síntesis del aldehido (I), especialmente por los altos rendimientos alcanzados en cada una de las etapas, por el número pequeño de éstas y por ser cada una de ellas de cómoda realización experimental.

El proceso seguido puede ser representado por:



El rendimiento del último paso de la síntesis es practicamente cuantitativo si la destilación se efectua en pequeñas porciones. El rendimiento global de la transformación de acetato de vinilo en aldehido diglicólico es del 42,1%. (Comparese el rendimiento global aquí obtenido con el dado por Gímenez Martínez (2,16), el cual para el caso más favorable es del orden del 16,5%).

El aldehido diglicólico (I) es, recientemente destilado, p. eb. 67-8º a 0,5mm, una sustancia incolora, de poca viscosidad, que toma agua con extremada velocidad y que como otros dialdehidos mancha de forma característica la piel. Polimeriza dejándolo estar, tal como ha indicado Gímenez Martínez (2, 16), transformandose en una sustancia vítrea. (No se han estudiado otras propiedades de esta sustancia ya que creemos que el trabajo de Gímenez Martínez y col. es lo suficientemente amplio).

La identidad de la sustancia obtenida por nosotros, por estar previamente descrito el dialdehido (I), se ha investigado por comparación de sus propiedades espectroscópicas con las de una muestra auténtica de aldehido diglicólico y por la formación de su bis 2,4 dinitrofenilhidrazona. La naturaleza de este derivado, que se obtiene con un 91,5% de rendimiento, se establece por c.c.f., utilizando como testigo una muestra auténtica, por su p. de f. y p. de f. mixto.

En cuanto al espectro infrarrojo del aldehido diglicólico conviene señalar que los investigadores indicados (2, 16) dan para la banda correspondiente a la vibración de tensión del carbonilo la cifra de 1750 cm^{-1} mientras que nuestras medidas dan un valor para la misma de sólo 1733 cm^{-1}. (Estas diferencias pueden ser debidas a un error de medida).

Con objeto de simplificar aún más, en esta línea, la síntesis del aldehido diglicólico (I) tratamos de sintetizar bis dietilacetal del aldehido diglicólico (VII), por el procedimiento anteriormente comentado para bis di-isopropilacetal del mismo aldehido (LVIII). Aunque de hecho la reacción se produce en el sentido deseado, los bajos rendimientos en (VII) (18%), hace que no tenga utilidad práctica en síntesis.

3.2.- Síntesis y propiedades del aldehido tiodiglicólico.

La síntesis del aldehido tiodiglicólico (II) se ha llevado a cabo a partir de su hidrato (XII), sustancia descrita en la literatura (19), de estructura practicamente desconocida, aunque instuida por Coghill en 1.937.

Nosotros hemos perfeccionado notablemente la síntesis de este hidrato y se han establecido, sobre bases firmes, tanto su estructura como su conformación preferida en diversos disolventes.

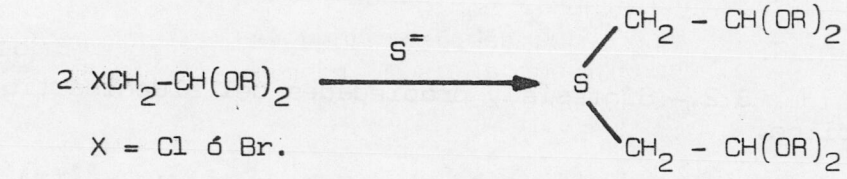
En el aldehido tiodiglicólico (II), además de su síntesis, se ha estudiado la estructura y algunas propiedades físicas y químicas.

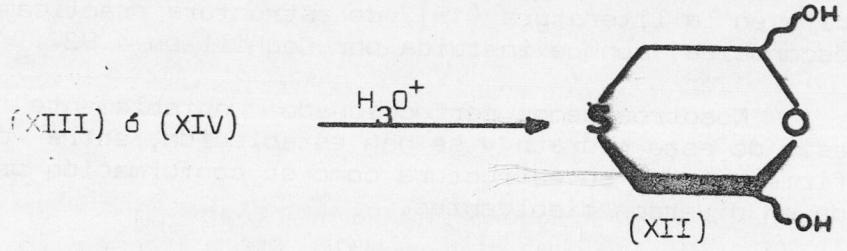
3.2.1.- Síntesis de 2,6 dihidroxi 1,4 oxatiano, (XII). (Monohidrato del aldehido tiodiglicólico).

La síntesis del monohidrato del aldehido tiodiglicólico (XII) se lleva a cabo por hidrólisis ácida de los acetales de este dialdehido. Por ello es de gran importancia el llevar a cabo la síntesis de estos con el mayor rendimiento posible.

El acetal metílico (XIV) y el etílico (XIII) han sido obtenidos anteriormente. Este último fue sintetizado por Coghill (19), modificando un procedimiento anterior debido a Fischer (63), con un rendimiento del 75% utilizando bromoacetaldehido dietilacetal y sulfuro potásico. Zirkle y col.(12) obtienen el acetal metílico (XIV)

por reacción de cloroacetaldehido dimetilacetal, sulfuro sódico y yoduro potásico como "catalizador de la sustitución nucleófila". El rendimiento en este caso se eleva al 79%.





Nosotros, comprendiendo la importancia de obtener estos acetales con el máximo rendimiento posible, hemos realizado pequeñas modificaciones logrando sintetizar los derivados metílico (XIV) y etílico (XIII) con un 90 y 93,6% de rendimiento, respectivamente. En ambos casos se ha empleado el bromoacetaldehido dialquilacetal adecuado y sulfuro sódico.

La hidrólisis de ambos acetales ha sido realizada por los investigadores anteriormente indicados. En el caso del acetal metílico (XIV) no se aisló el producto de la reacción, pero en la hidrólisis llevada a cabo sobre el acetal etílico (XIII) (19) se obtuvo el hidrato del aldehido (XII), con un rendimiento del 88,8%.

Nosotros hemos llevado a cabo la hidrólisis empleando disoluciones acuosas de ácido acético, las cuales présentan la ventaja de una fácil y segura separación del ácido por coevaporación con agua a presión reducida. Así se alcanzan rendimientos del 92,6 y 97,6% en hidrato (XII) partiendo de los acetales metílico y etílico respectivamente.

Es conveniente notar el gran avance logrado en el rendimiento de la síntesis del hidrato del aldehido tiodiglicólico (XII) con respecto al obtenido por Coghill (19). El rendimiento global de hidrato que obtiene este investigador, calculado a partir del bromoacetaldehido dialquilacetal empleado, es del 66,6%, mientras que nosotros obtenemos un 91,3%, sobre el mismo producto, empleando prácticamente el mismo esquema sintético.

Finalmente indicar que la sustancia obtenida de esta manera suele ser lo suficientemente pura para posteriores aplicaciones. No abstante, pueden conseguirse muestras con una pureza como la requerida para análisis recristalizando el hidrato de éter etílico o mejor agitándolo con cloroformo frio y posterior filtración sobre placa de vidrio.

3.2.2.- Estudio estructural y conformacional en el 2,6 dihidroxi 1,4 oxatiano (XII).

La estructura del hidrato del aldehido tiodiglicólico (XII) ha sido establecida teniendo en consideración su análisis elemental, propiedades espectroscópicas y la formación de diversos derivados.

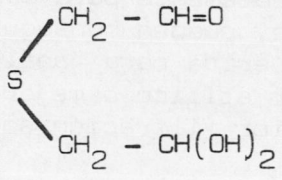
El hidrato (XII) es una sustancia sólida, de color blanco, aspecto cristalino y p. de f. 73º como ha indicado Coghill (19).

3.2.2.1.- Análisis elemental y espectro infrarrojo.

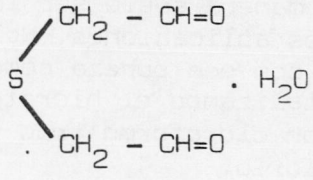
La determinación, por análisis elemental, de la proporción entre C, H y S ha permitido, teniendo en cuenta los antecedentes químicos de esta sustancia, pensar que muy probablemente su formula molecular corresponda a $C_4H_8O_3S$. Esta corresponde exactamente a la que tendría un monohidrato del aldehido tiodiglicólico y puede escribirse como $C_4H_6O_2S \cdot H_2O$.

En el espectro infrarrojo de (XII), (IR 1), rea

lizado en disolución de bromuro potásico, se observa la banda característica de la vibración de tensión de los grupos hidroxilos entre 3500 y 3000 cm^{-1}. La existencia de esta banda, unida a la ausencia de la correspondiente a la vibración de tensión del grupo formilo que cabría esperar para un aldehido, hace que se desechen como estructuras probables las representadas por (XXI) y (CXXII). Recordemos que la primera de ellas fue introducida (22) como alternativa a la propuesta por Coghill de monohidrato cíclico (XII).

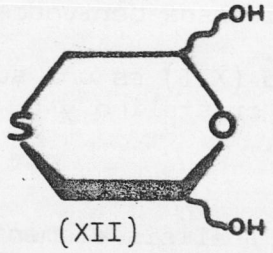


(XXI)



(CXXII)

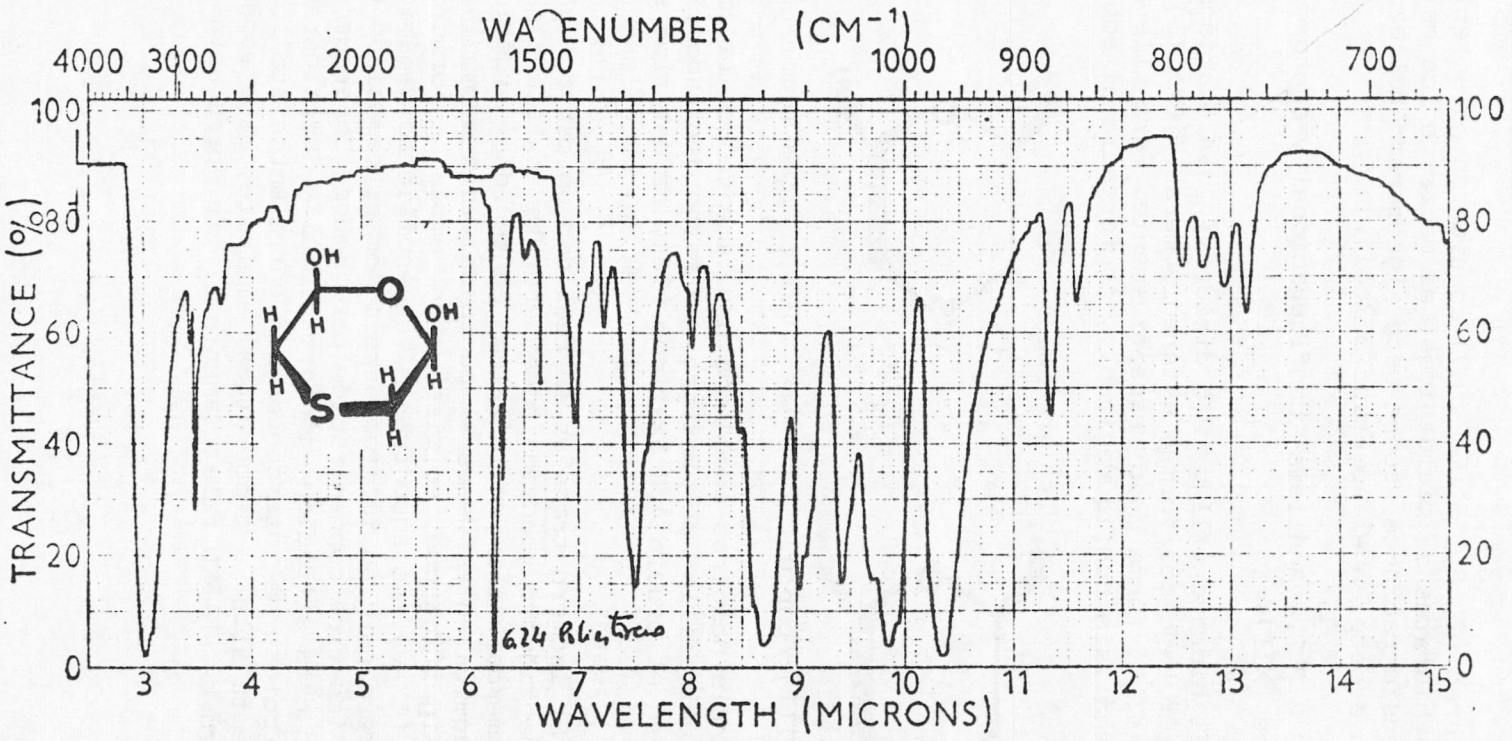
Por otra parte, las bandas existentes entre 8,5 y 10 μ, (1150, 1099, 1064 y 1015 cm^{-1}), región que corresponde a la vibración de tensión de los enlaces C-O, recuerdan a las existentes en los acetales de tipo dioxánicos derivados del aldehido diglicólico (1, 18).



(XII)

Los datos obtenidos del espectro infrarrojo concuerdan con los que cabría esperar de una sustancia con una estructura como la propuesta por Coghill en 1.937 y representada por (XII).

(El espectro infrarrojo de este hidrato tiene una particularidad interesante, no comentada hasta ahora, consistente en la ausencia total de una banda a 6,2 μ que

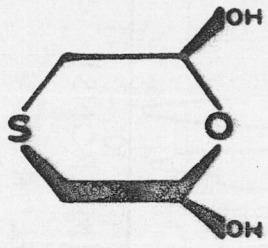


Cis 2,6 dihidroxi 1,4 oxatiano. IR 1.

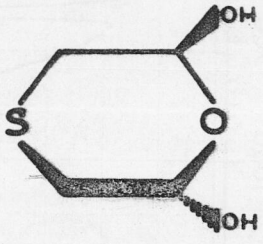
algunos autores (2, 3, 16, 64 y 67) consideran característica de los hidratos de dialdehidos, es decir de los hemialdales. Consideraciones sobre este inesperado hallazgo se llevarán a cabo en el apartado 3.2.4.1.).

3.2.2.2.- Análisis configuracional y conformacional sobre (XII).

El hidrato (XII), 2,6 dihidroxi 1,4 oxatiano, puede existir bajo dos formas estereoisómeras, (CXXIII) y (CVI), par d,l y forma meso respectivamente. Para llevar a cabo el análisis configuracional y conformacional sobre



(CXXIII); par d,l

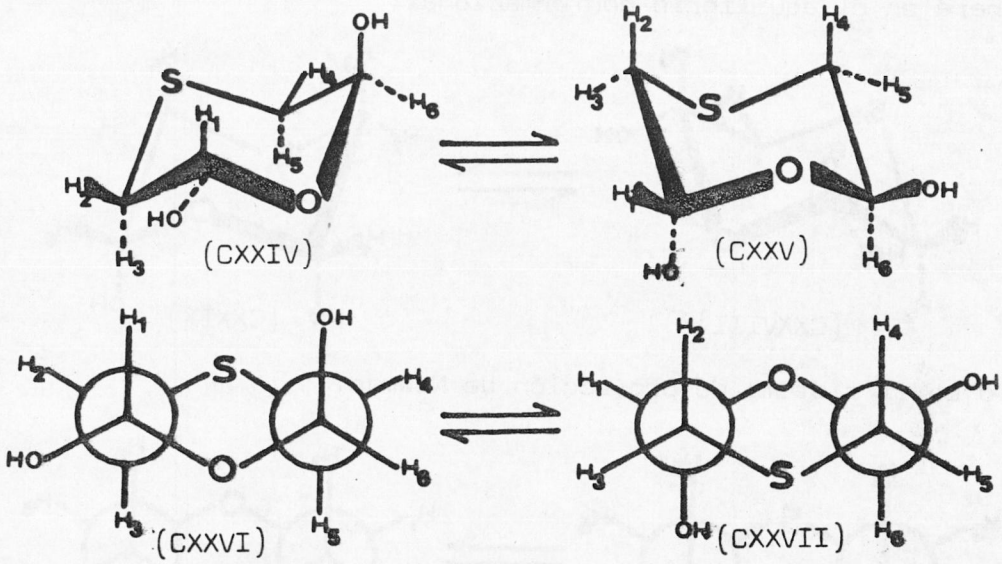


(CVI); forma meso

esta sustancia nosotros suponemos previamente que la conformación del anillo de oxatiano en estos derivados, al igual que en el propio 1,4 oxatiano (70), es del tipo silla.

El isómero trans es en realidad un par d,l y para cada enantiómero podemos considerar la existencia de dos confórmeros silla de idéntico contenido energético, es decir equivalentes desde el punto de vista termodinámico. Esto significa que en disolución ambos confórmeros, (CXXIV) y (CXXV), se encontraran en equilibrio dinámico, si la barrera para su interconversión no es demasiado elevada, con identica concentración para ambos. Consecuencia directa de esta situación conformacional y considerando que la velocidad de interconversión entre ambos sea lo suficientemente alta a temperatura ambiente, cabe esperar un espectro de ^{1}H-RMN relativamente simple para esta situación.

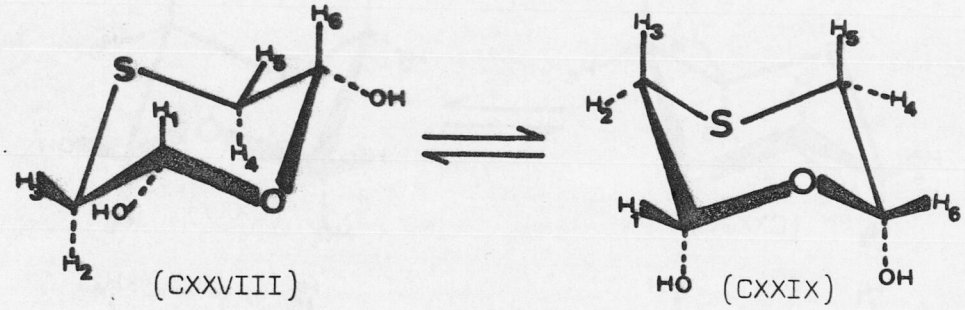
En el caso probable de una rápida interconversión, tal como ocurre en el hidrato trans del aldehido diglicólico (XXXVII) (2, 16 y 39), los protones H_2 y H_5, H_3



y H_4, así como H_1 y H_6 (véase representación por medio de la utilización del sistema de proyección de Newman) promediarán y esto hace que las señales correspondientes a estos átomos de hidrógeno sean las esperadas para la existencia de un único patrón de acoplamiento tipo ABX. Realmente este sistema ABX será promedio entre los dos sistemas de este tipo que pueden esperarse en cada uno de los confórmeros considerados independientemente.

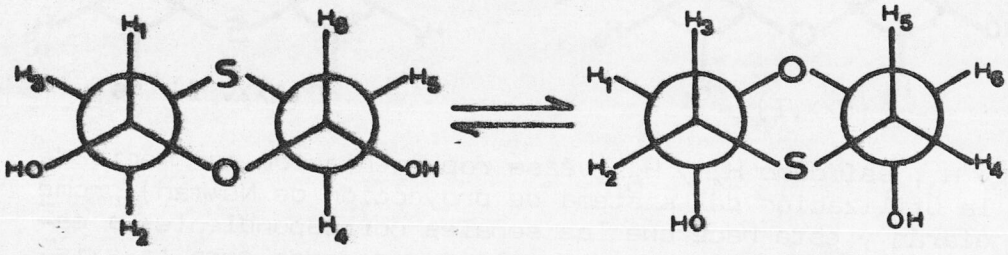
Es muy importante notar que los átomos de hidrógeno que hemos denominado H_1 y H_6, que promedian entre disposiciones axiales y ecuatoriales, tienen un desplazamiento químico que es intermedio a los que les corresponderían en ambas disposiciones extremas. Las constantes de acoplamiento, que deberán observarse en el espectro, de estos protones con los de los grupos metilenos vecinos tambien estaran promediadas.

La situación en el caso del isómero cis (CVI), forma meso, es ligeramente distinta puesto que ambos confórmeros silla (CXXVIII) y (CXXIX) no son equivalentes desde el punto de vista energético y uno de ellos predominará en el equilibrio conformacional:



(CXXVIII) (CXXIX)

o en el sistema de proyección de Newman:



(CXXX) (CXXXI)

Teniendo en cuenta que en el caso del hidrato de configuración cis en el aldehido diglicólico (XXXVI) se observa que el confórmero con los grupos hidroxilos diecuatoriales está favorecido (2, 16 y 39), nosotros pensamos que en este caso, al menos en principio, éste debe ser también aquí el preferido.

También en este caso el espectro de resonancia magnética nuclear protónica que cabe esperar es relativamente sencillo. En la molécula existe un plano de simetría que hace que una mitad de la misma sea imagen especular de la otra y, en consecuencia, debe observarse un único sistema ABX para los protones unidos a los átomos de

carbono, naturalmente si el disolvente es aquiral.

Por otra parte, como el equilibrio conformacional no es degenerado, el valor observado para el desplazamiento químico de los protones H_1 y H_6, idéntico para ambos por ser enantiotópicos, puede indicarnos si se encuentran predominantemente en una situación axial o ecuatorial. De idéntica manera podemos utilizar los valores observados para las constantes de acoplamiento en el espectro y utilizarlas para confirmar las conclusiones obtenidas al considerar únicamente los valores de desplazamientos químicos.

3.2.2.3.- Composición de algunas disoluciones de 2,6 dihidroxi 1,4 oxatiano.

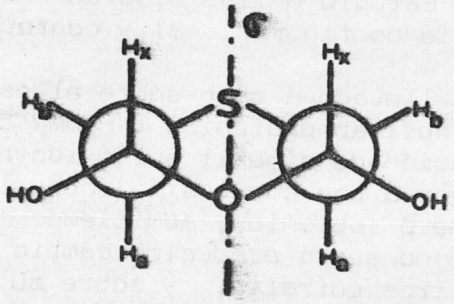
3.2.2.3.1.- Estudio de las disoluciones en dimetil sulfóxido: Análisis configuracional y conformacional.

El análisis llevado a cabo sobre el espectro de resonancia magnética nuclear protónica (^{1}H-RMN 5) del hidrato (XII) en disolución de dimetil sulfóxido hexadeuterado nos permite llegar a una conclusión sobre la naturaleza del estereoisómero obtenido, admitiendo que en el proceso de disolución no se ha producido cambio en la configuración de los centros quirales, y sobre su conformación preferida en este disolvente. (Con respecto a un posible cambio de configuraciones durante el proceso de disolución consideramos que es poco probable y además el espectro de la misma se registró inmediatamente después de preparar la muestra).

La señal que aparece a campos más altos, δ 2,50 ppm, debe corresponder a los átomos de hidrógeno más apantallados en la molécula. Creemos que éstos serán los átomos de hidrógeno geminales de los grupos metilenos, lo cual estaría de acuerdo con el valor relativo de la integral para esta señal que equivale a dos átomos de hidrógeno. (Desgraciadamente la forma de la señal, tanto a 60 como 90 MHz, no nos permite extraer mayores conclusiones).

A δ 3,30 ppm, aparece una señal, cuya asignación se hará posteriormente, que es consecuencia de un proceso de deshidratación que sufre el hemialdal (XII) y que lo transforma en el monohidrato aldehídico (XXI) y en el propio aldehido tiodiglicólico (II).

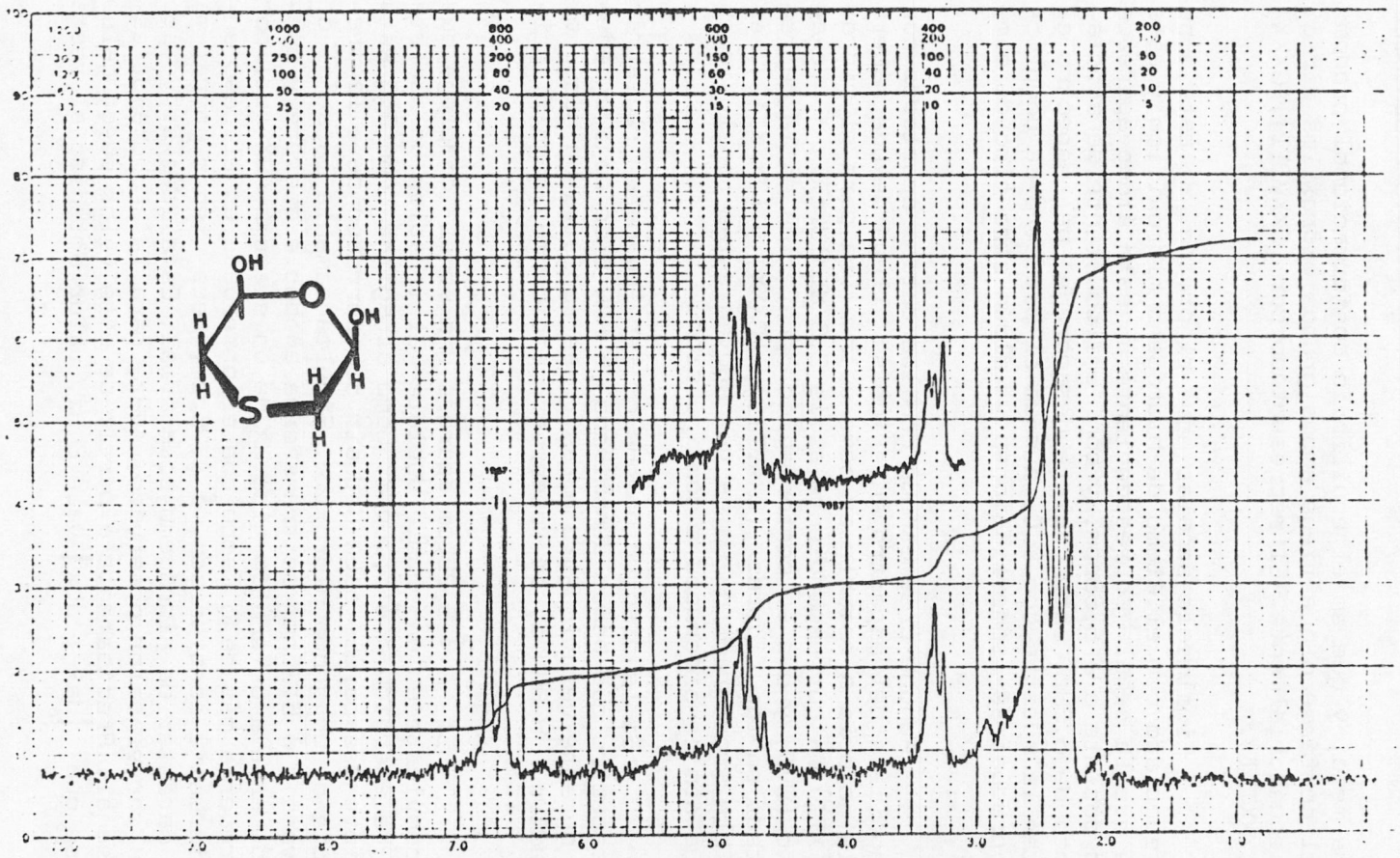
En δ 4,76 ppm, se observa una señal compleja de área equivalente a un átomo de hidrógeno, que se simplifica transformandose en un doble doblete al irradiar el doblete situado a δ 6,68 ppm. La multiplicidad de la misma y su desplazamiento químico son los que cabrían esperar para un átomo de hidrógeno metínico, H_1 y H_6, situados sobre átomos de carbono que formaran parte de un anillo de 1,4 oxatiano, tal como ocurre en la estructura propuesta para el hemialdal (XII). Por otra parte, esta asignación estaría también de acuerdo con los antecedentes en sistemas 1,4 dioxánicos similares (1, 2, 18 y 39).



(CXXXIII)

Consideramos, por lo tanto, que la señal anterior es debida a un átomo de hidrógeno, H_1 y H_6, que es la parte X de un sistema de acoplamiento tipo ABX. La porción AB del sistema la formarían los átomos de hidrógeno geminales de los grupos metilenos que resuenan a δ 2,5ppm. (Como se ha indicado en la discusión sobre la configuración y conformación de los posibles estereoisómeros del hidrato (XII), sólo se observa un único sistema de acoplamiento tipo ABX en el espectro de ^{1}H-RMN).

Los valores de las constantes de acoplamiento medidas sobre la señal a δ 4,76ppm, expandiendo abscisas a 100 Hz, son J_{ax} 6,7 Hz y J_{bx} 4,3 Hz. Estos valores indican que muy probablemente se trate del estereoisómero cis



Cis 2,6 dihidroxi 1,4 oxatiano. ^{1}H-RMN 5.

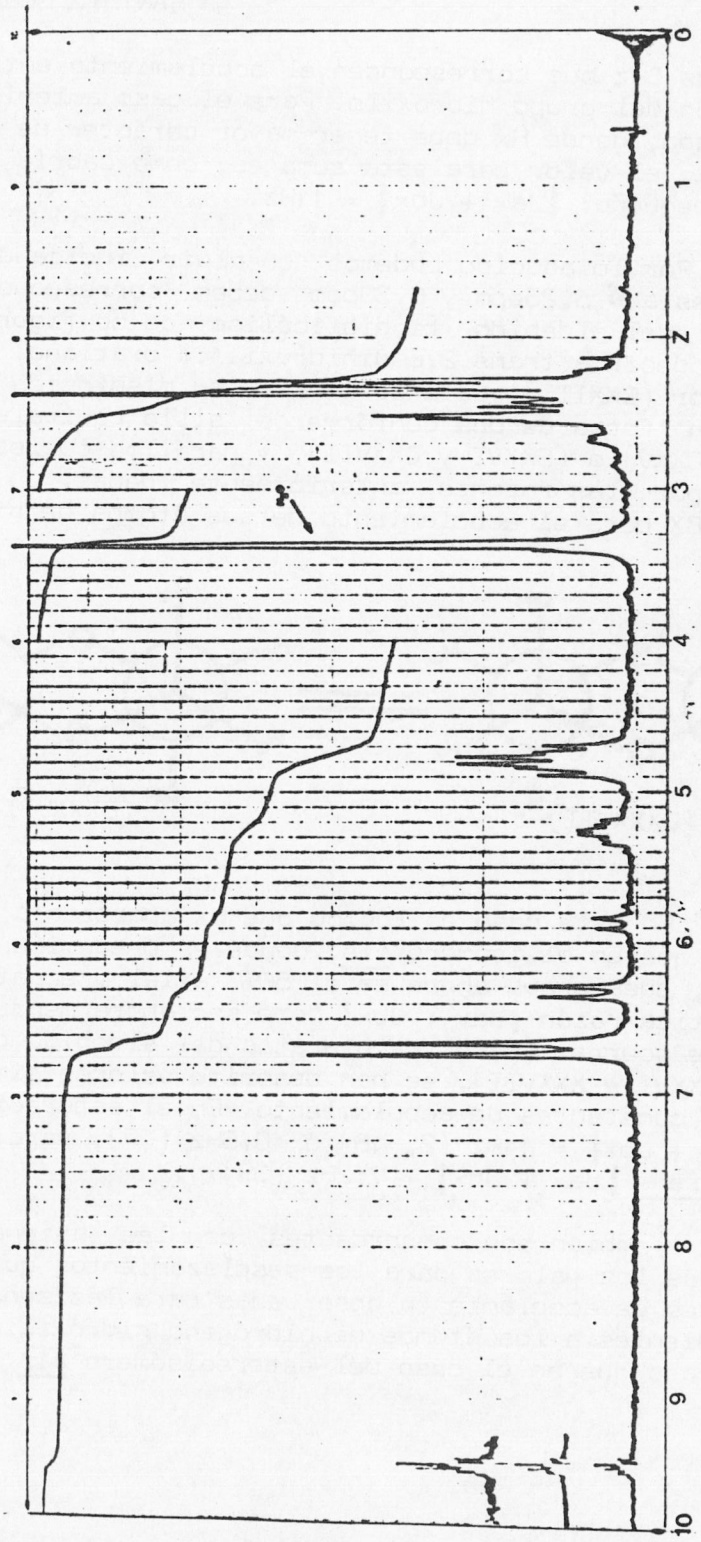
forma meso, y que en el equilibrio conformacional prodomina el confórmero que tiene ambos grupos hidroxilos dirigidos ecuatorialmente. El representado por (CXXVIII), (CXXX) y (CXXXIII).

Finalmente señalar que el protón H_x está a su vez acoplado con el átomo de hidrógeno hidroxílico y esto hace que la señal correspondiente a este átomo aparezca como doblete a δ 6,68ppm, y con una constante de acoplamiento de 6,6Hz. Este doblete desaparece del espectro al agitar la muestra con D_2O, aunque el espectro se complica por producirse isomerizaciones y algún otro tipo de cambio.

Aunque creemos que con los datos aportados por el análisis del espectro anterior se llega de una manera satisfactoria a establecer como estructura para el hidrato (XII) la correspondiente a cis 2,6 dihidroxi 1,4 oxatiano (CVI) y que su conformación preferida es la representada en las figuras (CXXVIII), (CXXX) y (CXXXIII), es posible aportar otros datos que apoyan estas conclusiones y que son considerados a continuación.

Si la disolución que ha servido para registrar el espectro que hemos denominado ^{1}H-RMN 5 se deja envejecer durante veinticuatro horas y se registra de nuevo el espectro, ^{1}H-RMN 6, se observan cambios muy significativos:

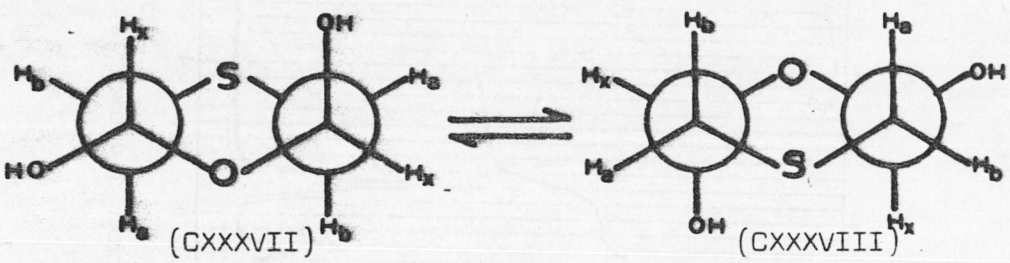
i.- A δ 5,25ppm aparece una señal compleja que se convierte en un doble doblete al irradiar un doblete que ha emergido a δ 6,30ppm. Como al agitar con D_2O este doblete desaparece cabe deducir que corresponde a la presencia de un grupo hidroxilo. Simultáneamente la señal observada a δ 5,25ppm se transforma en doble doblete y puede deberse a un protón tipo Hx de un sistema ABX que, por aparecer a más bajo campo que el observado en el caso anteriormente considerado, δ 4,76ppm, debe tener ahora mayor carácter de hidrógeno ecuatorial. Esta idea se ve apoyada por el valor observado, 14Hz, para la anchura de esta señal. Precisamente a partir de este valor puede calcularse que $|Jax + Jbx|$ vale 8 Hz, valor obtenido al restar



Cis 2,6 dihidroxi 1,4 oxatiano. ^{1}H-RMN 6.

de 14Hz los 6Hz que corresponden al acoplamiento entre Hx y el protón del grupo hidroxilo. Para el caso anteriormente analizado, donde Hx debe tener mayor carácter de hidrógeno axial, el valor para esta suma es, como cabría esperar, más pequeño: $|Jax + Jbx| = 11Hz$.

Por lo aducido podemos concluir indicando que las señales a δ 5,25ppm y 6,30ppm deben corresponder al hemialdal del aldehido tiodiglicólico de configuración trans, es decir a trans 2,6 dihidroxi 1,4 oxatiano, representado por (CXXIII). Esta sustancia en disolución puede existir en forma de dos confórmeros silla equivalentes, (CXXIV y CXXV) o (CXXVI y CXXVII), y para los cuales cabe esperar, por las razones anteriormente dadas, un único sistema ABX para el acoplamiento de sus átomos de hidrógeno.



En este caso es lógico que Hx aparezca a más bajo campo que en el isómero cis, donde es predominantemente axial, puesto que ahora es al 50% axial y ecuatorial. Por idéntica razón $|Jax + Jbx|$ debe ser ahora menor, como realmente ocurre. (Para los hidratos del aldehido diglicólico, (XXXVI y XXXVII), se han descrito valores similares para las constantes de acoplamiento. En el estereoisómero cis $|Jax + Jbx| = 11Hz$ (2, 16) ó 10,5Hz (39); para el derivado trans $|Jax + Jbx| = 7,2Hz$ (39).).

También son concordantes con las asignaciones realizadas los valores para los desplazamientos químico y constantes de acoplamiento observadas para las señales correspondientes a los átomos de hidrógeno hidroxílicos. Se ha indicado que en el caso del estereoisómero cis aparece

un doblete a δ 6,68ppm y J 6,8Hz, mientras que en el trans toma los valores de δ 6,30ppm y J 6,0Hz. Estos valores y su distribución están de acuerdo con los observados en el caso de los hidratos estereoisómeros del aldehido diglicólico; también aqui el grupo hidroxilo que aparece a más bajo campo es el que tiene mayor constante de acoplamiento, δ 7,0ppm y J 7,0Hz, y pertenece al isómero cis, mientras que en el trans resuena a campos más alto y posee menor constante de acoplamiento δ 6,75ppm y J 6,3Hz (39).

Precisamente el haber medido $|Jax + Jbx|$ en el isómero trans nos permitirá calcular la proporción de cada confórmero en el equilibrio para el isómero cis. Para ello realizaremos un cálculo similar al llevado a cabo por Zefirov y col. (71) para estimar la población conformacional en el caso de algunos 1,4 oxatianos 2-sustituidos. Estos investigadores utilizan la ecuación representada tomando un conjunto de valores para las constantes de acoplamiento que consideran adecuado de entre los posibles que contempla la literatura.

$$|Jax + Jbx| = N \sum J_{(CXXXI)} + (1-N) \sum J_{(CXXX)}$$

$$= N(Jae + Jee) + (1-N)(Jaa + Jae)$$

En nuestro caso el conjunto de valores tomado para las constantes de acoplamiento ha sido aquel que hace que se cumpla exactamente la ecuación anterior para el caso del isómero trans. Este conjunto es: Jaa 9,5Hz, Jae 2,5Hz y Jee 1,5Hz. (Uno de los posibles conjuntos recogidos por los investigadores indicados (71).).

$$8,0Hz = N(2,5Hz + 1,5Hz) + (1-N)(9,5Hz + 2,5Hz)$$

de donde se deduce que N = 0,5; tal como debiera ser.

Al aplicar esta ecuación, con los valores indicados para las constantes de acoplamiento, al isómero cis se obtienen los siguientes resultados:

$$11Hz = N(2,5Hz + 1,5Hz) + (1-N)(9,5Hz + 2,5Hz)$$

de donde se deduce que N = 0,125.

El valor obtenido para N indica que en este caso existe aproximadamente un 12,5% del confórmero que tiene los grupos hidroxilos diaxiales, (CXXIX), y alrededor de un 87,5% de aquel en que ambos grupos son diecuatoriales, (CXXVIII). Este cálculo, que es aproximado, se refiere a la disolución en dimetil sulfóxido y a 36º.

ii.- A δ 9,45ppm se observa la señal correspondiente a lo que puede considerarse debido a un átomo de hidrógeno de tipo aldehídico. Esta, unida a la que se observa a δ 3,30ppm, sugiere la presencia de aldehido tiodiglicólico en la disolución, véase 3.2.3. También es importante notar que la señal a 9,45ppm parece ocultar otra de similar desplazamiento químico y si a esta observación se une la existencia de un doblete a δ 5,87ppm y J 6Hz, que desaparece al agitar con D_2O, podemos llegar a la conclusión de que es probable la existencia en disolución de un hidrato acíclico, tal como el representado por (XXI). La presencia de (II) y (XXI), en estos equilibrios, será confirmada por posteriores observaciones.

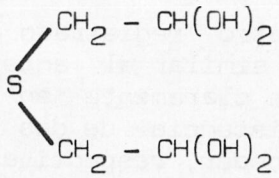
iii.- La relación entre las áreas correspondientes a las señales debidas a átomos de hidrógeno de caracter acetálico y los protones hidroxílicos en el isómero trans es, aproximadamente, de 1,02; mientras que la relación para el isómero cis llega a ser de 1,2. Nosotros pensamos que esta diferencia puede ser explicada adecuadamente admitiendo la existencia de una señal solapada con la observada a 4,76ppm. La señal solapada correspondería precisamente a la producida por el átomo de hidrógeno del grupo formilo hidratado en la sustancia representada por (XXI).

$$(HO)_2\underline{CH} - CH_2 - S - CH_2 - CH{=}O$$

(XXI)

Si se hace la oportuna corrección, sobre la ba-

se indicada, la relación anterior para el isómero cis se transforma ahora en 1,0. Este valor tan cercano a la unidad y el hecho de que el disolvente produzca deshidratación del hidrato hace improbable la existencia en disolución del dihidrato acíclico (CXL).



(CXL)

Un sencillo cálculo permite llegar a conocer, de manera aproximada, la proporción de cada uno de los componentes en la disolución analizada:

COMPONENTE	COMPOSICION EN %
aldehido (II)	1,6
hidrato (XXI)	14,5
hemialdal cis (CVI)	61,5
hemialdal trans (CXXIII)	22,2
TOTAL:	99,8

Durante los dias siguientes la disolución va coloreándose de un tinte amarillento y llega un momento en que no se observan los dobletes producidos por los átomos de hidrógeno de los grupos hidroxilos, habiéndose transformados en una señal ancha situada alrededor de δ 6,70 ppm. Las señales correspondientes a los protones de los hemialdales también se ven afectadas, y sin embargo se observan con gran claridad las señales correspondientes a los átomos de hidrógeno del aldehido tiodiglicólico (II) dando la impresión de que la concentración de éste ha aumentado.

Al objeto de completar el estudio de las disoluciones del hidrato (CVI) en dimetil sulfóxido se prepararon disoluciones que se sometieron a temperaturas variables:

a.- Espectro a 60º (^{1}H-RMN 7):

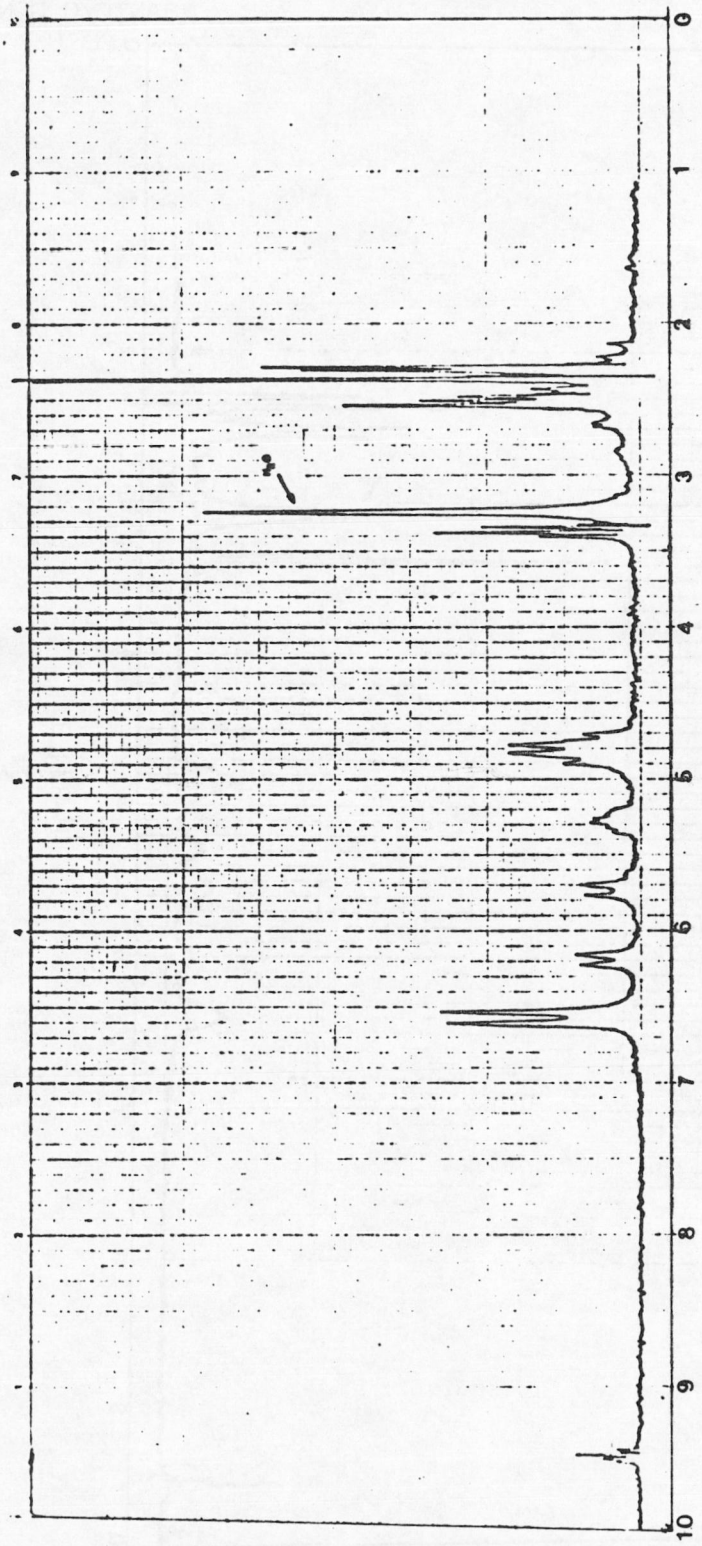
El espectro registrado a esta temperatura presenta un aspecto similar al anteriormente descrito, sin embargo se observa claramente en la región situada sobre δ 3,40ppm la existencia de dos dobletes superpuestos, que deben corresponder, respectivamente, al aldehido tiodiglicólico (II) y a su monohidrato acíclico (XXI),(grupo metileno vecinal al aldehídico). Por otra parte, la señal correspondiente a "protones aldehídicos" se encuentra también distorsionada como consecuencia de la existencia de dos grupos formilo, no equivalentes, cuyos átomos de hidrógeno absorven a campos muy cercanos. Desgraciadamente el espectro no está integrado, pero a simple vista y comparandolo con el realizado a 36º (^{1}H-RMN 6) puede observarse que la señal a δ 5,87ppm, correspondiente a los protones hidroxílicos de la sustancia (XXI), se ha desplazado ligeramente hacia campos más altos y su área es comparable con la producida por la señal debida a los protones hidroxílicos del isómero trans (CXXIII). A su vez ambas parecen haber aumentado con respecto a las señales del isómero cis (CVI).

b.- Espectro a 90º (^{1}H-RMN 8):

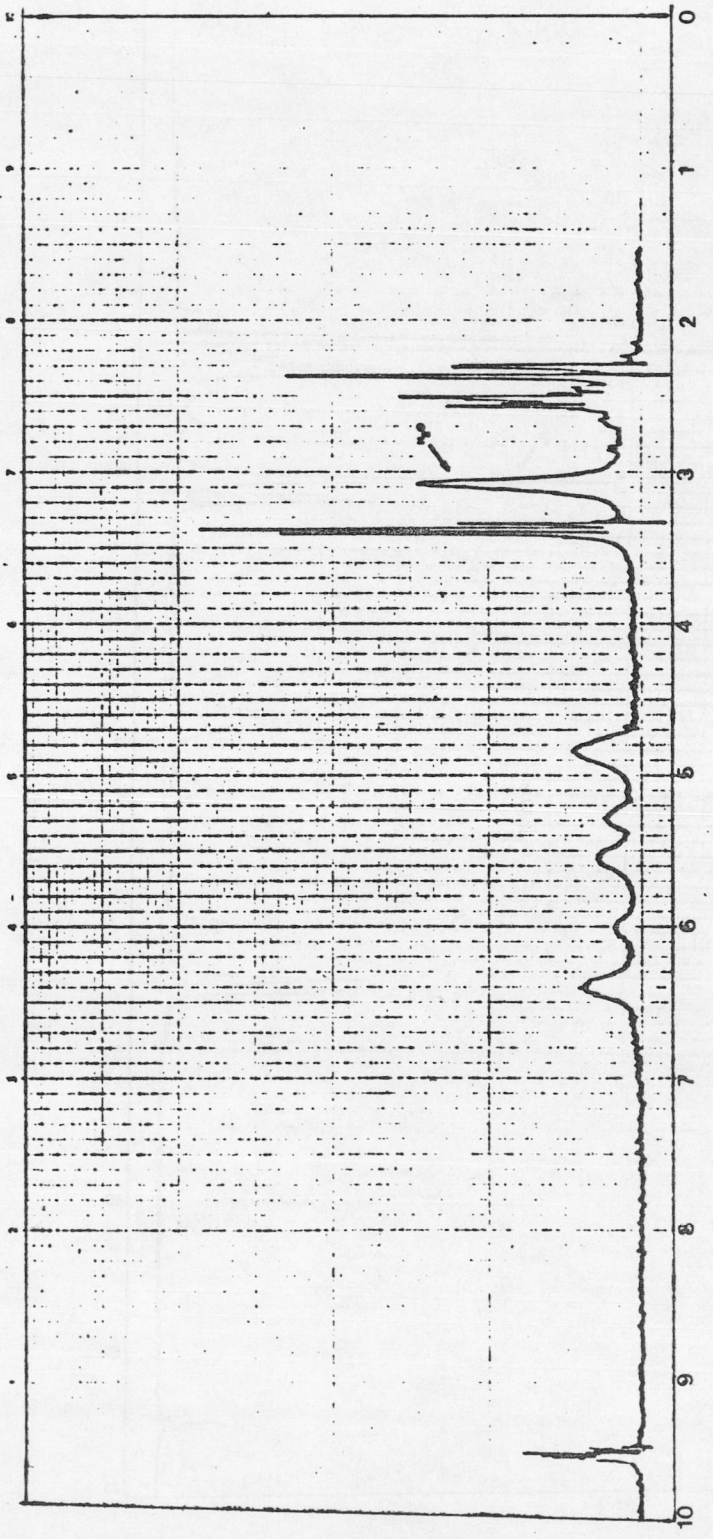
A esta temperatura se observa claramente que las señales a δ 4,70ppm y 6,60ppm estan redondeadas como consecuencia del inicio del proceso de intercambio entre los protones de los grupos hidroxilos de las sustancias orgánicas y los del agua.Por otra parte, se han hecho mucho más compiscuas las señales correspondientes al hidrato (XXI) y el aldehido (II).

c.- Espectro a 120º (^{1}H-RMN 9):

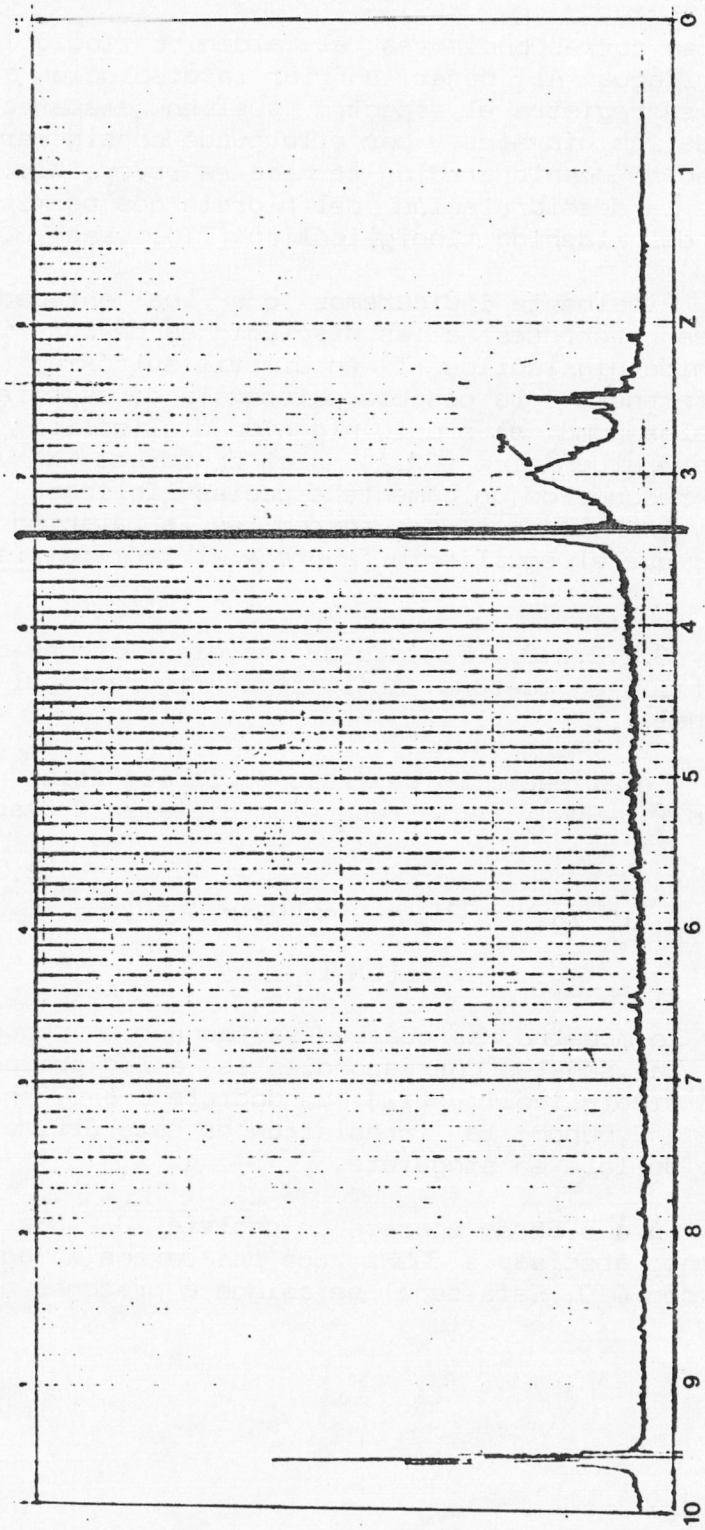
En este espectro prácticamente sólo se observan



^{1}H-RMN 7.



^{1}H-RMN 8.



^{1}H-RMN 9.

las señales correspondientes al aldehido tiodiglicólico (II) y del agua. Al dejar enfriar la disolución a 36º y de nuevo se registra el espectro vuelven a aparecer las señales de los hidratos y por ello puede considerarse que el proceso de deshidratación térmica es reversible. (Precisamente la deshidratación del hidrato nos permitirá la síntesis del aldehido tiodiglicólico (II), vease 3.2.3.).

Finalmente indicaremos que los antecedentes existentes referentes a las disoluciones de los hidratos del aldehido diglicólico (I) en dimetil sulfóxido (39) no hacen referencia a la posible existencia de especies acíclicas tales como el propio aldehido diglicólico (I), su monohidrato aldehídico (CXLI) o el dihidrato (XXXV), habiéndose reconocido unicamente especies cíclicas. Estas, (XXXVI) y (XXXVII), se encuentran en la relación 1,2/1; es decir, que el equilibrio favorece al isómero cis.

3.2.2.3.2.- Estudio de las disoluciones del hemialdal (XII) en acetona. Análisis configuracional y conformacional.

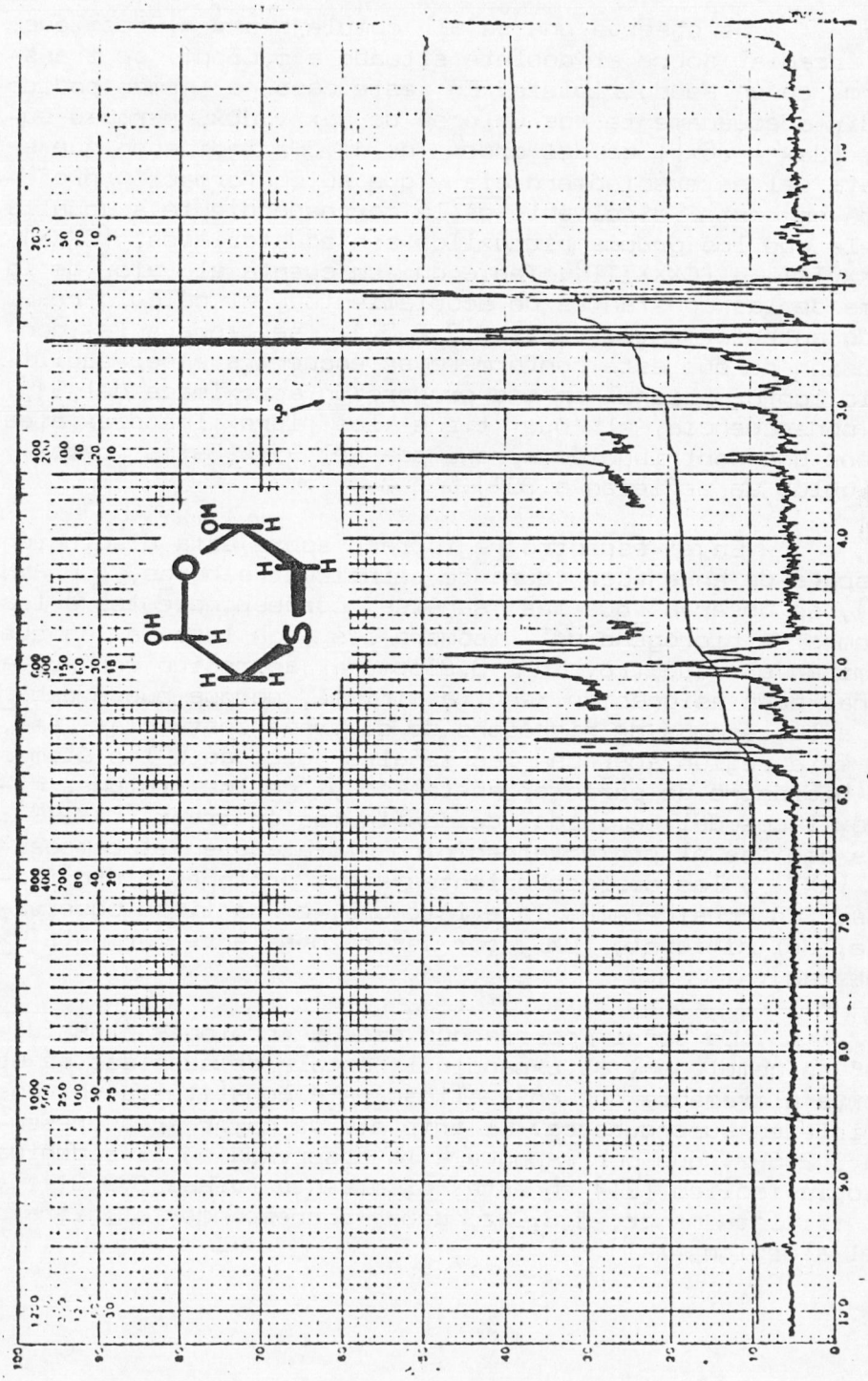
En el espectro de resonancia magnética nuclear protónica (^{1}H-RMN), registrado inmediatamente después de

$$(HO)_2CH - CH_2 - O - CH_2 - CH=O$$

(CXLI)

preparar la muestra, se observa ya, aunque en pequeña proporción, las señales correspondientes a los protones del aldehido tiodiglicólico (II): un doblete a δ 3,35ppm y un triplete a 9,50ppm; la irradiación de este último transforma el doblete en singulete.

A δ 5,65ppm aparece un doblete, J 7,0Hz medido expandiendo abscisas a 300Hz, que desaparece al agitar la muestra con D_2O. Esta señal se asigna a protones hidroxílicos.

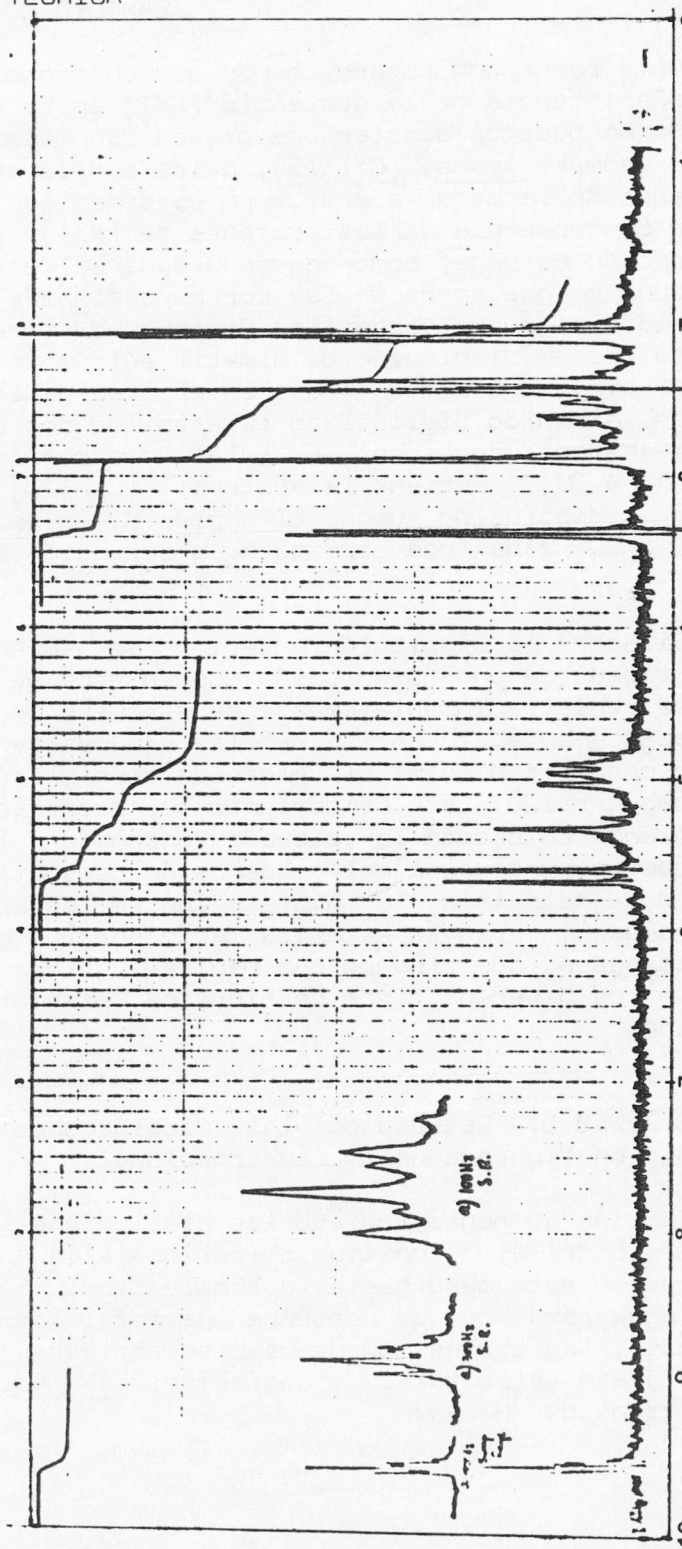


^{1}H-RMN 10.

Se observa una señal compleja a δ 4,95ppm que, al irradiar sobre el doblete situado a 5,65ppm, se transforma en un seudotriplete. En este caso no hemos podido medir adecuadamente los valores de Jax y Jbx, pero su suma, $|Jax + Jbx|$, es del orden de 11,3Hz indicando que se trata del estereoisómero cis y que su conformación preferida en este disolvente es la correspondiente a aquella en la que los grupos hidroxilos son ecuatoriales, (CXXX), (CXXVIII) o (CXXXIII). Teniendo en cuenta el valor de la suma de las constantes de acoplamiento y el cálculo realizado anteriormente, véase 3.2.2.3.1., se llega a la conclusión de que este confórmero se encuentra en el equilibrio conformacional en una proporción aproximada del 91%. En consecuencia, el que tiene los hidroxilos diaxiales tiene una contribución aproximada del 9%. (Estos datos y cálculos se refieren a 36º).

En el espectro registrado sobre esta disolución, después de envejecer durante veinticuatro horas, (^{1}H-RMN 11), se observa que las señales correspondientes a los átomos de hidrógeno del isómero cis son todavía las que dominan el espectro. En δ 5,35ppm ha aparecido una nueva señal cuya asignación resulta difícil, porque puede deberse a los átomos de hidrógeno de diversas sustancias. Asi, en esta región aparecen las señales debidas a los átomos de hidrógeno de carácter acetálico y de los protones hidroxílicos del hemialdal de configuración trans, (CXXIII); las debidas al protón aldehídico hidratado en el compuesto (XXI) y las correspondientes a sus protones hidroxílicos. (No consideramos la existencia, en cantidad observable, del dihidrato (CXL) por las razones anteriormente expuestas).

La señal correspondiente a "protones aldehídico" es compleja y al expandir la escala de abscisas se observa claramente que en realidad está constituida por dos tripletes superpuestos. El triplete de mayor área presenta J 2,6Hz, que corresponde a la observada en el aldehido tiodiglicólico (II) en este disolvente (véase 3.2.3.), y el triplete menor, J 3,0Hz, debe corresponder al hidrato del aldehido (XXI).



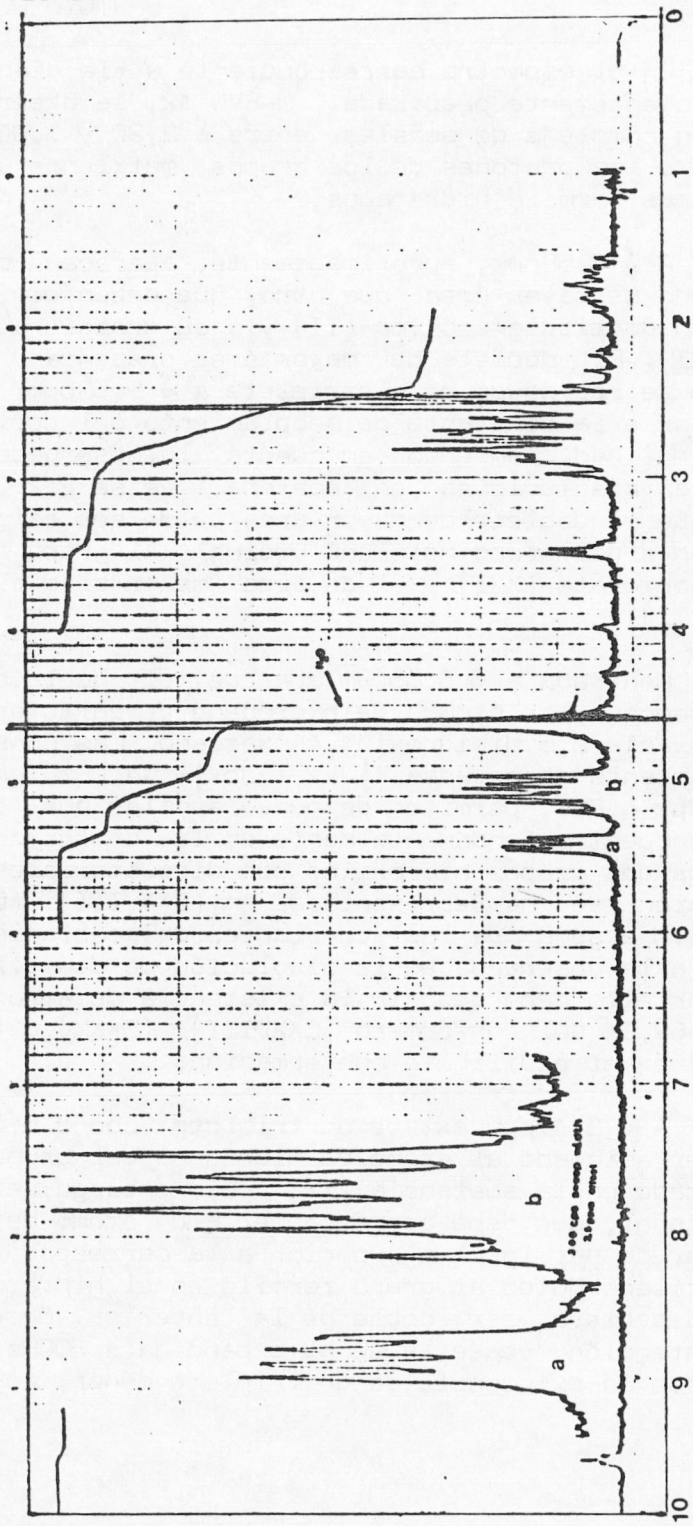
^{1}H-RMN 11.

Como puede comprobarse hemos podido deducir del espectro la existencia de la sustancia (XXI) en la disolución. Aunque no podemos aportar una prueba tan clara para el caso del isómero trans, (CXXIII), quizá podría argüirse que el área de la señal a δ 5,35ppm es demasiado grande para ser consecuencia de los protones de (XXI), ya que su concentración es baja, como puede deducirse de su señal en la zona en que aparecen las correspondientes a hidrógenos unidos a grupos carbonilo. Pensamos que, teniendo en cuenta que en disolución de dimetil sulfóxido ha sido observado sin ninguna duda y que en el caso de los hemialdales del aldehido diglicólico existen los dos en disolución de acetona, con ausencia total de especies acíclicas (2, 16 y 39), también la sustancia (CXXIII) debe encontrarse en disolución aunque el empleo de un espectrómetro de 60 ó 90MHz no nos permita su observación directa.

Si sobre la disolución anterior se agrega una pequeña cantidad de una disolución concentrada de ácido acético y se registra inmediatamente su espectro se observa que, practicamente, todas las señales han desaparecido, excepto las correspondientes al aldehido tiodiglicólico, (II), que han crecido. Este comportamiento puede ser explicado teniendo en cuenta la elevada tendencia a la hidratación que presentan las moléculas de ácido acético y su capacidad de catálisis, la hidratación de los aldehidos y el proceso inverso se cataliza tanto por los ácidos como por las bases, que produce una rápida y eficaz deshidratación de los diversos tipos de hidratos presentes en la disolución.

3.2.2.3.3.- Estudio de las disoluciones acuosas. Análisis configuracional y conformacional.

También se han estudiado las disoluciones acuosas del hidrato del aldehido tiodiglicólico (XII) y se ha observado que en este caso basta la simple disolución del hidrato en agua para que se obtenga una mezcla compleja de sustancias, las cuales pueden ser investigadas desde el punto de vista estructural y conformacional a través de sus espectros de ^{1}H-RMN.



^{1}H-RMN 12.

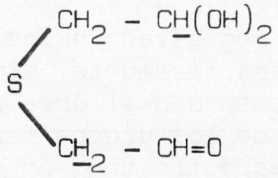
En el espectro correspondiente a la disolución acuosa recientemente preparada, ^{1}H-RMN 12, se observa una agrupación compleja de señales entre δ 2,20 y 3,00ppm que asignamos a los protones de los grupos metilenos vecinales a grupos formilo hidratados.

A δ 3,50ppm, aproximadamente, aparecen dos dobletes, uno de mayor área que otro, que deben pertenecer al dialdehido tiodiglicólico (II) y a su monohidrato acíclico (XXI). El doblete de mayor área presenta J 3,0Hz, valor que se reproduce en el triplete a δ 9,50ppm, y que es superior a la constante de acoplamiento del doblete de menor intensidad. Teniendo en cuenta lo observado en el caso de las disoluciones en acetona, véase 3.2.2.3.2., creemos que el doblete de mayor área puede ser asignado a los protones del grupo metileno vecinal al grupo formilo en el monohidrato (XXI) y el de área menor al dialdehido anhidro (II).

Centrado a δ 5,05ppm aparece el doble doblete que asignamos a los átomos de hidrógeno de carácter acetálico en el cis 2,6 dihidroxi 1,4 oxatiano. Las constantes de acoplamiento observadas $|Jax + Jbx| = 11,0$Hz, con Jax 7,0Hz y Jbx 4,0Hz, permiten de nuevo señalar que la molécula se encuentra fundamentalmente en la conformación en la que los dos grupos hidroxilos son diecuatoriales. Esta conformación se ha representado en (CXXVIII), (CXXX) y (CXXXIII). La suma de las constantes de acoplamiento es idéntica a la observada en la disolución de dimetil sulfóxido y por ello cabe deducir la existencia de aproximadamente un 87,5% del confórmero (CXXVIII), (CXXX) o también (CXXXIII) en el equilibrio conformacional.

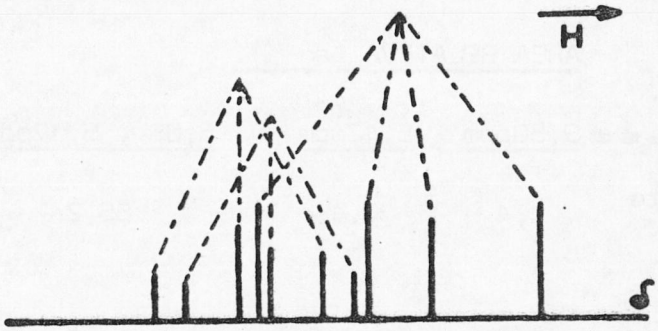
A δ 5,17ppm existe un triplete con J 5,3Hz que podría ser asignado al átomo de hidrógeno del grupo formilo hidratado en la sustancia (XXI). Sin embargo, el área de esta señal, que debe corresponder a un átomo de hidrógeno, parece ser igual o superior a la correspondiente al grupo metileno unido al grupo formilo en el hidrato (XXI), cuya área debiera ser doble de la anterior. Observando con más atención, vease la señal expandida a 300Hz, puede reconocerse la existencia de un triplete menor, cuya cons

tante de acoplamiento es también de J 5,3Hz. Este triplete, a campos más altos, pudiera corresponder precisamente al protón aldehídico del grupo formilo hidratado en la



(XXI)

sustancia (XXI) con lo que la relación área triplete/área doblete se acercaría a lo esperado. Por su parte el tri-



plete de mayor área puede corresponder al dihidrato del aldehido tiodiglicólico (CXL).

Como antecedentes sobre la descripción de una sustancia con esta estructura cabe indicar que diversos investigadores la consideran presente, hasta en un 30%, en las disoluciones acuosas utilizadas para registrar espectros del aldehido diglicólico (I) en este disolvente (2, 16 y 39). Los mismos investigadores señalan que el desplazamiento químico del protón acetálico en estos dihidratos es intermedio al observado para el mismo protón en una estructura de hidrato cíclico, cis y trans, lo cual evidentemente se cumple también en esta ocasión.

A más bajo campo δ 5,42ppm, aparece un doble doblete que asignamos a los protones de tipo acetálico en el trans 2,6 dihidroxi 1,4 oxatiano (CXXIII). La anchura

total de la señal, es decir |Jax + Jbx|, es igual a 8,1Hz, Jax 5,4 y Jbx 2,7Hz, y es practicamente del mismo orden que la observada en dimetil sulfóxido, tal y como cabría esperar.

El espectro registrado a las veinticuatro horas presenta un aspecto practicamente similar al anterior, aunque parece haber aumentado el área relativa correspondiente a los protones de los grupos formilo. Desgraciadamente, tanto en este espectro como en el anterior, realizados a 90MHz, no es posible una integración adecuada que permita evaluar la proporción de cada una de las sustancias existentes en la disolución. No obstante pueden medirse y calcularse los siguientes datos:

AREA RELATIVA (en %).

Muestra	δ = 9,50ppm	5,42ppm	5,05 y 5,17ppm
recientemente preparado	4,4	30,4	65,2
veinticuatro horas	7,4	28,4	64,2

Observese que la relación entre áreas de las señales a δ 5,42ppm, correspondiente al isómero cis, y las de δ 5,05 y 5,17ppm, debidas al isómero trans e hidratos acíclicos, se mantienen practicamente constante en ambos espectros, aumentando con el paso del tiempo la correspondiente a los "átomos de hidrógeno aldehídicos".

Como antecedentes de este estudio pueden considerarse los llevados a cabo sobre los hidratos del aldehido diglicólico. En uno de ellos (39), en el que se utilizó un espectrómetro de 220MHz, se llegó a la conclusión de que en el equilibrio, alcanzado al cabo de algunas horas de preparada la disolución, existe un 30% del dihidrato acíclico (XXXV), un 22% de cis 2,6 dihidroxi 1,4 dioxano y un 48% del isómero trans. Ni estos ni otros investi-

gadores (2, 16), que han estudiado estas disoluciones, señalan la presencia de especies aldehídicas en el equilibrio.

3.2.2.4.- Consideraciones finales sobre el análisis estructural y conformacional en 2,6 dihidroxi 1,4 oxatiano.

A modo de resumen, puede indicarse que el hidrato del aldehido tiodiglicólico existe en estado sólido como hemialdal, 2,6 dihidroxi 1,4 oxatiano (XII), como se deduce de su espectro infrarrojo, en donde no se observa banda de tensión de carbonilo.

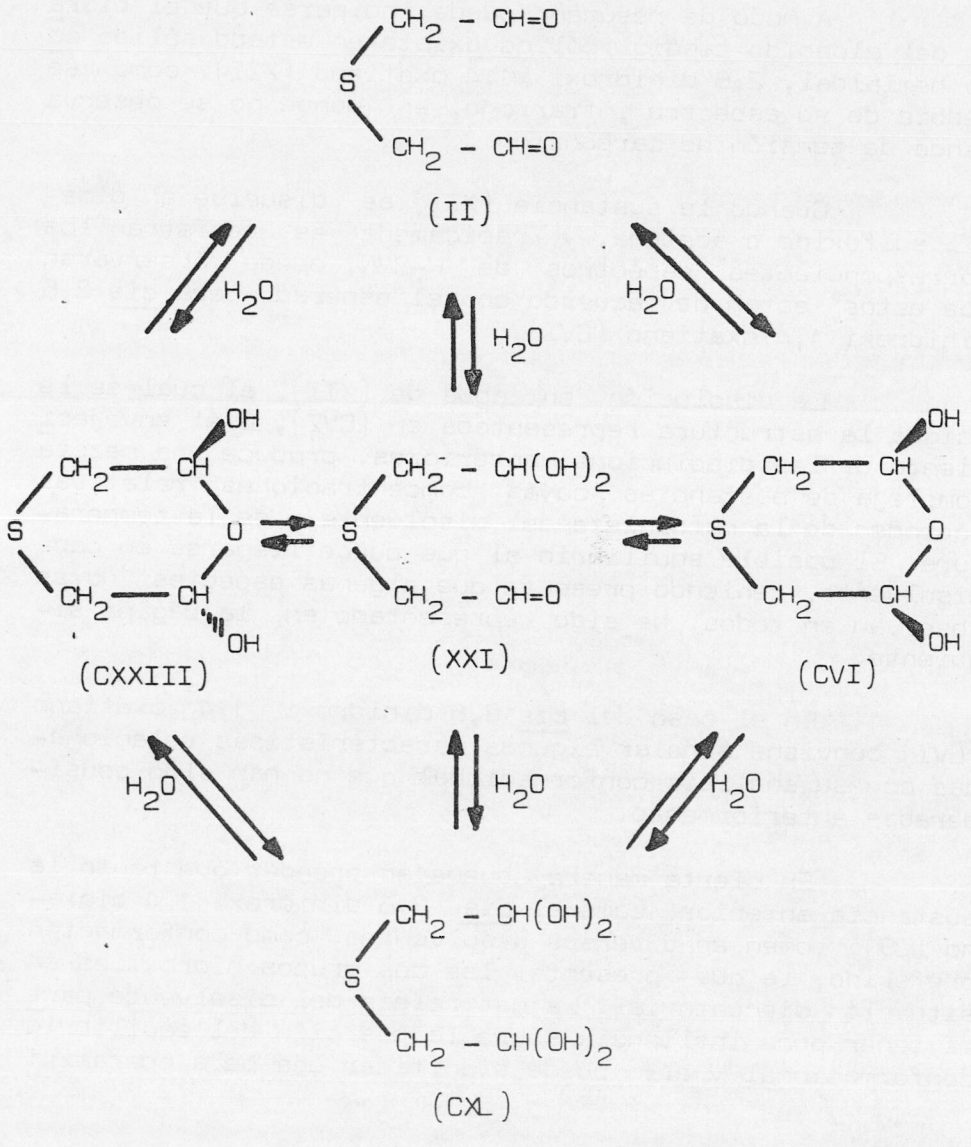
Cuando la sustancia (XII) se disuelve en dimetil sulfóxido o acetona, y rápidamente se registran los correspondientes espectros de ^{1}H-RMN, puede observarse que estos estan de acuerdo con el esperado para cis 2,6 dihidroxi 1,4 oxatiano (CVI).

La disolución en agua de (XII), al cual se le asigna la estructura representada en (CVI), o el envejecimiento de las disoluciones anteriores, produce una mezcla compleja de sustancias, cuyas concentraciones relativas dependen de la naturaleza del disolvente y de la temperatura. El posible equilibrio al que puede llegarse en cada disolvente, teniendo presente que algunas especies no se observan en todos, ha sido representado en la página siguiente.

En el caso del cis 2,6 dihidroxi 1,4 oxatiano (CVI) conviene señalar algunas características relacionadas con su análisis conformacional que no han sido consideradas anteriormente.

En cierta manera puede sorprender que tanto la sustancia anterior, como el cis 2,6 dihidroxi 1,4 dioxano (39), tomen en diversos disolventes, como conformación preferida, la que presenta los dos grupos hidroxilos en situación diecuatorial. La naturaleza del disolvente parece tener poca influencia sobre la posición del equilibrio conformacional y ello puede significar una baja operativi

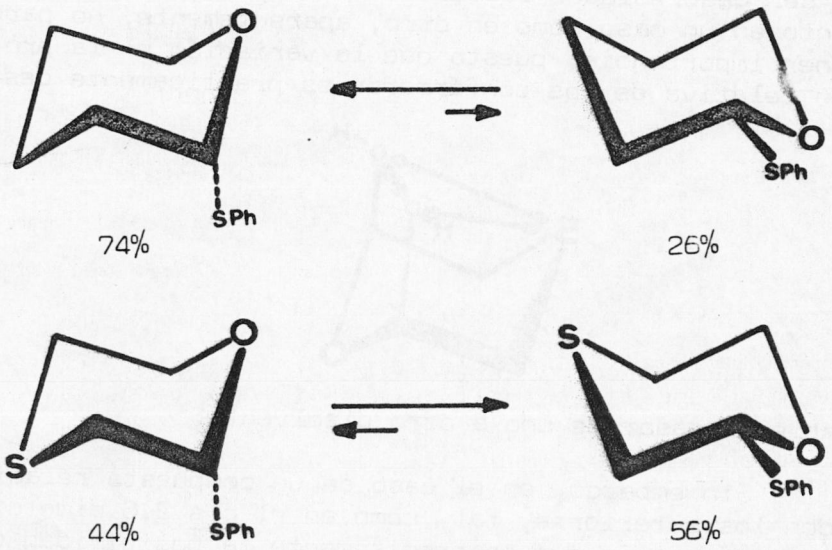
EQUILIBRIO EN DISOLUCION ENTRE ALDEHIDO TIO DIGLICOLICO Y DERIVADOS HIDRATADOS DEL MISMO.



dad del denominado "efecto anomérico" en estos casos.

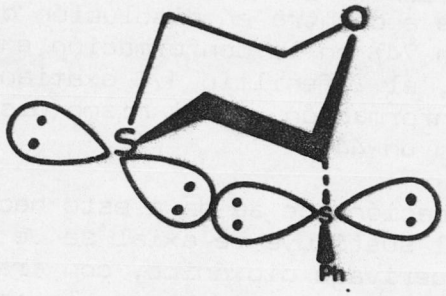
Otros investigadores (71) han encontrado que en los 1,4 oxatianos 2 sustituidos parece que el posible efecto anomérico es insignificante y consideran que es el llamado "efecto hockey-sticks" el que debe ser operante en estos casos. Así, por ejemplo, mientras el 2-feniltio tetrahidropirano se encuentra en disolución de tetracloruro de carbono en un 74% en la conformación en que el sustituyente es axial, el 2-feniltio 1,4 oxatiano sólo se encuentra en esta conformación, en el mismo disolvente y demás condiciones, en un 44%.

La explicación que se da a este hecho es que la conformación con el sustituyente axial se ve desfavorecida en el caso del derivado dioxánico, con respecto a la análoga en el pirano 2-sustituido, por la interacción de los orbitales no enlazantes de los átomos de azufre que se encuentran en la molécula. Vease (CXLII).



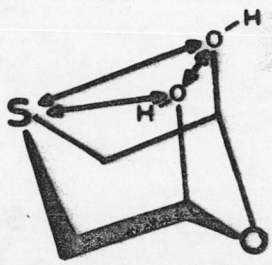
En el caso del confórmero diaxial del cis 2,6 dihidroxi 1,4 dioxano, y sobre todo en el correspondiente al 1,4 oxatiano ya que el azufre es mucho más voluminoso

que el átomo de oxígeno, la interacción tipo "hockey-sticks" será considerablemente superior debido a que en estos casos la interacción es doble y porque además hay que sumarle la interacción 1,3 diaxial entre los grupos hidroxilos, considerada desfavorable (72).



(CXLII)

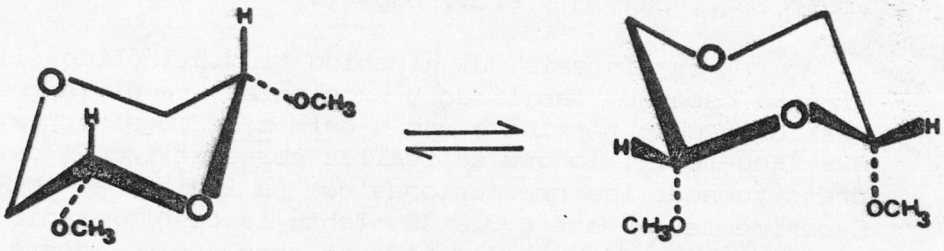
En este tipo de análisis conformacional nunca pueden ser despreciados los efectos de solvatación, aunque tanto en un caso como en otro, aparentemente, no parece tener importancia, puesto que la variación en la proporción relativa de los cónfórmeros es practicamente des-



preciable al pasar de uno a otro disolvente.

Sin embargo, en el caso de un compuesto relacionado con los anteriores, tal como en el cis 2,6 dimetoxi 1,4 dioxano, parece que es precisamente la posibilidad de solvatación de los confórmeros lo que determina la proporción de éstos en el equilibrio conformacional (62).

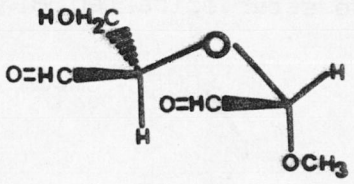
Este equilibrio conformacional puede ser representado por:



Disolvente	% del confórmero con sustituyentes diaxiales.
CS_2	7
Piridina	12
$DCCl_3$	24
D_2O	57

3.2.3.- Síntesis y estructura del aldehido tiodiglicólico (II).

Son pocos los dialdehidos derivados del diglicólico que han sido obtenidos como tales, no como hemialda-



(CXLVI)

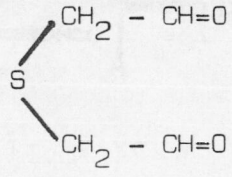
les, y entre ellos se encuentran el propio aldehido diglicólico (I) (2, 16) y el α-(S)-metoxi, α'(R)-hidroxime-

til diglicolaldehido (CXLVI) (3, 64).(Algunos investigadores (20) pretenden haber obtenido el aldehido tiodiglicólico (II), aunque no lo separan de la mezcla de reacción; véase 2.2., pag. 6 y 2.3., pag. 12).

La síntesis del aldehido tiodiglicólico (II) se lleva a cabo con facilidad y excelentes rendimientos por deshidratación térmica a vacío del cis 2,6 dihidroxi 1,4 oxatiano (CVI), lo que se realiza por destilación del hidrato tomando las precauciones que se indican en la Parte Experimental, véase 4.3.2.10. Tanto la deshidratación como la destilación del aldehido se producen de manera practicamente cuantitativa, no se observa descomposición, y el que se obtenga sólo un rendimiento del 88,1% en producto destilado se debe a las pérdidas de sustancia, como volumen de retención, en el sistema de destilación. El rendimiento global, calculado a partir del bromoacetaldehido dialquilacetal empleado, después de tres pasos en los cuales siempre se emplean productos destilados, se eleva al 80,5%.

El aldehido tiodiglicólico es una sustancia líquida, incolora, poco viscosa y que no posee olor desagradable. Destila con gran facilidad y sin inconvenientes a 70-1º a 0,4mm, y al igual que el aldehido diglicólico (I) y el cis 2,6 dihidroxi 1,4 oxatiano (CVI) mancha la piel de color marrón oscuro. Color característico con el que suelen hacerlo estos dialdehidos y sus correspondientes hidratos.

La estructura asignada al aldehido tiodiglicólico, (II), ha sido establecida teniendo en cuenta una se-



(II)

rie de datos, tanto de tipo físico como químico, que han permitido llegar a una conclusión definitiva.

El análisis elemental cuantitativo, se ha determinado C, H y S, resulta de acuerdo con el calculado para la fórmula molecular propuesta, $C_4H_6O_2S$, y además ésta se ve apoyada por el aislamiento de tres derivados distintos, que pueden considerarse relacionados directamente con el aldehido: semicarbazona, p-nitrofenilhidrazona y 2,4 dinitrofenilhidrazona.

El espectro de resonancia magnética nuclear protónica del aldehido tiodiglicólico, ^{1}H-RMN 13, parece sencillo y puede interpretarse como el resultado de la existencia para esta molécula de un sistema de acoplamiento de protones tipo AX_2. Aparece un triplete a δ 9,50 ó 9,42 ppm, dependiendo del disolvente, que claramente puede asociarse con la presencia de "protones aldehídicos". Los átomos de hidrógeno geminales resuenan como doblete alrededor de δ 3,25ppm y la constante de acoplamiento, medida expandiendo las abscisas, varía con la naturaleza del disolvente y toma un valor medio cercano a 2,6Hz.

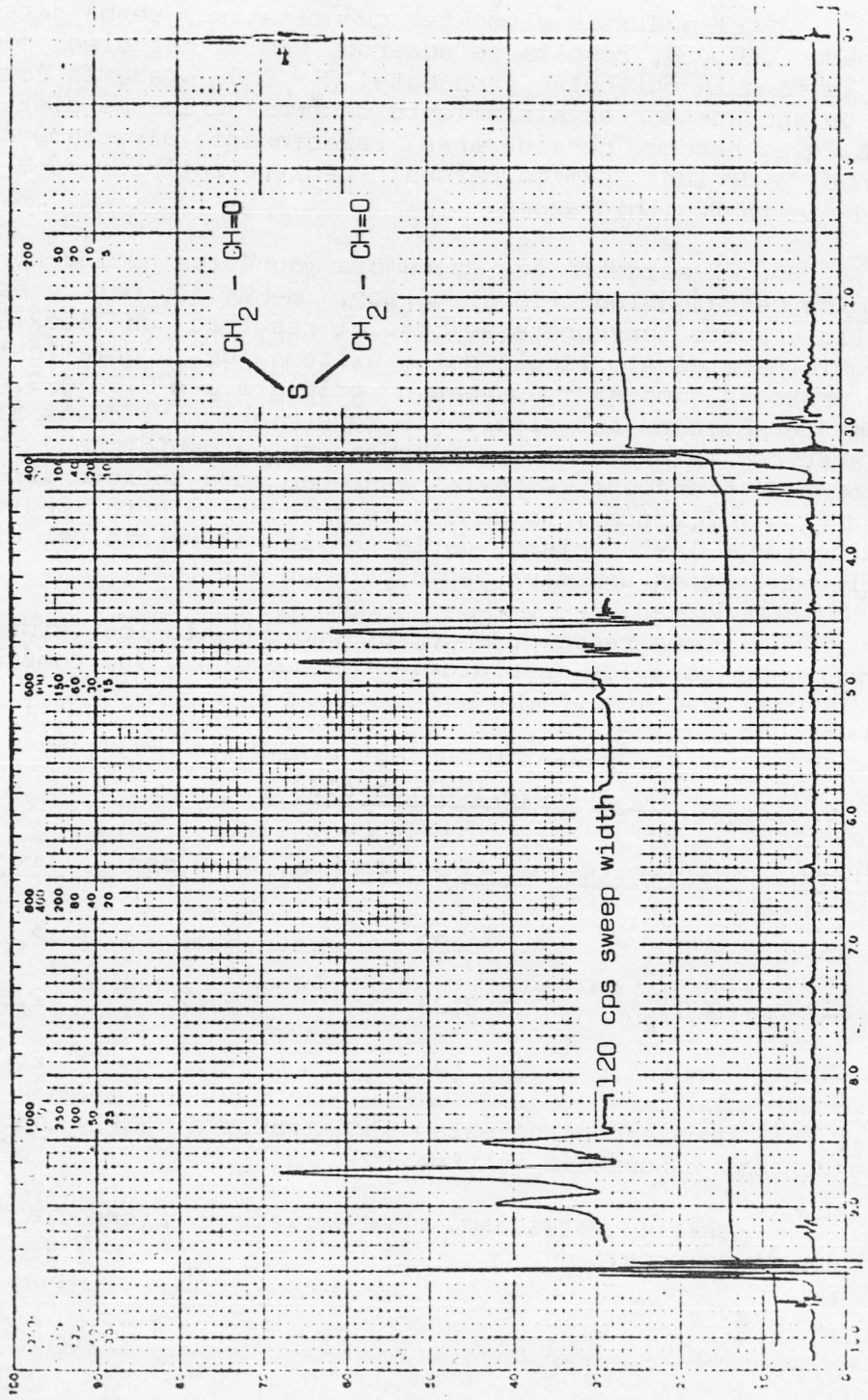
Hemos recogido en el cuadro adjunto los valores observados para los desplazamientos químico y las constan

Espectros ^{1}H-RMN del aldehido tiodiglicólico (II)

^{1}H-RMN	disolvente	δ(-CH_2-)ppm	δ(-CH=O)ppm	JaxHz.
13	$DCCl_3$	3,22	9,50	2,7
—	$(D_3C)_2CO$	3,28	9,42	2,6
—	neto	(x)	(x)	2,6

Los espectros estan registrados a 36º y utilizando como referencia interna TMS.

(x) En este caso no se empleó ni referencia interna ni externa.



^{1}H-RMN 13.

tes de acoplamiento. Obsérvese que mientras los desplazamientos químico varian relativamente poco con la naturaleza del disolvente, la variación de la constante de acoplamiento es mayor y puede ser más significativa, puesto que puede relacionarse directamente con la distribución conformacional existente en cada disolvente.

La constante Jax, observada en el aldehido diglicólico (I), toma el valor de 0,6Hz, cuando el espectro se realiza en ausencia de disolvente (2, 16). (No existen antecedentes sobre los valores que toma esta constante en disolventes no hidroxílicos para este dialdehido). La diferencia de ésta con la observada en el aldehido tiodiglicólico, en aproximadamente 2,0Hz, creemos que se debe fundamentalmente a la diferencia de electronegatividad entre el átomo de azufre y el de oxígeno, aunque naturalmente tampoco pueden desecharse a priori que esta diferencia no se vea matizada por diferencias en la distribución conformacional en ambos aldehidos.

Aunque la estructura del aldehido tiodiglicólico (II) queda perfectamente definida con lo anteriormente considerado son interesantes algunas reflexiones sobre su espectro infrarrojo, IR 2:

Al registrar el espectro, película sobre ventanas de cloruro sódico, siempre aparece una banda de intensidad variable alrededor de 3300 cm^{-1}, que se asigna a la presencia de grupos hidroxilos en la muestra. La intensidad de la misma está relacionada con el tiempo que el aldehido está expuesto al ambiente y se debe a un proceso de hidratación que posteriormente consideraremos, véase Parte Teórica 3.2.4.

Bandas propias del aldehido, sólo consideramos las más características a nuestro entender, parecen ser las observadas a 2785 y 2685 cm^{-1}, asignadas a la vibración de tensión del enlace C-H en el grupo formilo. (Sorprende, en alguna medida, la posición excesivamente baja de esta última banda). Por otra parte, como es característico del grupo formilo, la banda correspondiente a la tensión del grupo carbonilo es una señal intensa y aguda que aparece sobre 1710 cm^{-1}. La posición de ésta es la espera

da para los aldehidos alifáticos (65) y contrasta con la descrita para el diglicolaldehido (I) que aparece a 1750 cm^{-1}, (2, 16). (Nosotros, que hemos realizado también el espectro de este dialdehido, la situamos sobre 1733 cm^{-1}, vease 3.1.2.).

Por lo anteriormente considerado creemos que el espectro infrarrojo apoya también la estructura de dialdehido propuesta para la sustancia en estudio.

3.2.4.- Hidratación del aldehido tiodiglicólico (II).

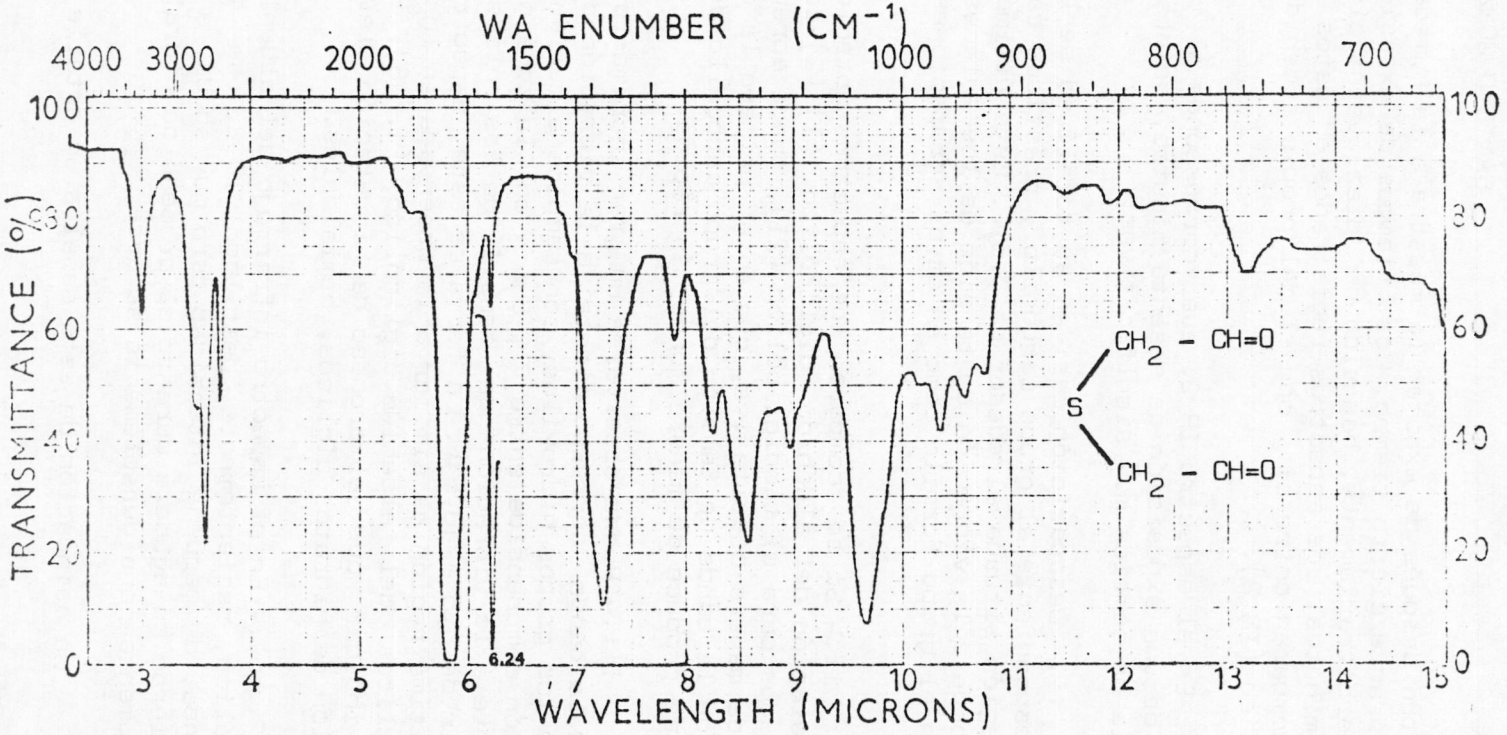
Como se ha considerado anteriormente, véase antecedentes en 2.3., los dialdehidos derivados del diglicólico presentan una elevada tendencia hacia la formación de hemialdales, y por ello desde el inicio de estas investigaciones sospechamos que el aldehido tiodiglicólico se podría hidratar con gran facilidad.

El estudio de la hidratación de un aldehido derivado del diglicólico se ha llevado a cabo anteriormente, de manera cualitativa, en sólo dos ocasiones. En un caso se trató del aldehido obtenido por oxidación peryódica del α-metil-D-glucopiranósido, α(S)-metoxi, α'(R)-hidroximetil diglicolaldehido (3), y en otro, que nos interesa mucho más por su analogía con el tiodiglicólico, es el caso del propio aldehido diglicólico (I), (2, 16). (En ambas ocasiones el estudio se ha realizado empleando la espectroscopía infrarroja).

3.2.4.1.- Estudio del proceso de hidratación por espectroscopía.

La hidratación del aldehido tiodiglicólico (II) se ha estudiado tanto por espectroscopía infrarroja como por la de ^{1}H-RMN.

La técnica seguida, en el caso de la aplicación de la primera, ha consistido en extender una película del aldehido sobre las ventanas de cloruro sódico y registrar


WA ENUMBER (CM⁻¹)
4000 3000 2000 1500 1000 900 800 700
100
80
60
40
20
0
TRANSMITTANCE (%)
3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15
6.24
WAVELENGTH (MICRONS)
CH2 - CH=O
S
CH2 - CH=O

IR 2.

el espectro después de exponer la muestra a la humedad ambiente durante cierto tiempo. Los tiempos de exposición, tomados arbitrariamente, han sido de diez, veinticinco y sesenta minutos. Los espectros registrados a estos tiempos se comparan entre si y con el del propio aldehido tiodiglicólico (IR 2).

En el espectro IR 3, que corresponde al tomado después de una exposición de sesenta minutos, se observan una serie de cambios muy significativos:

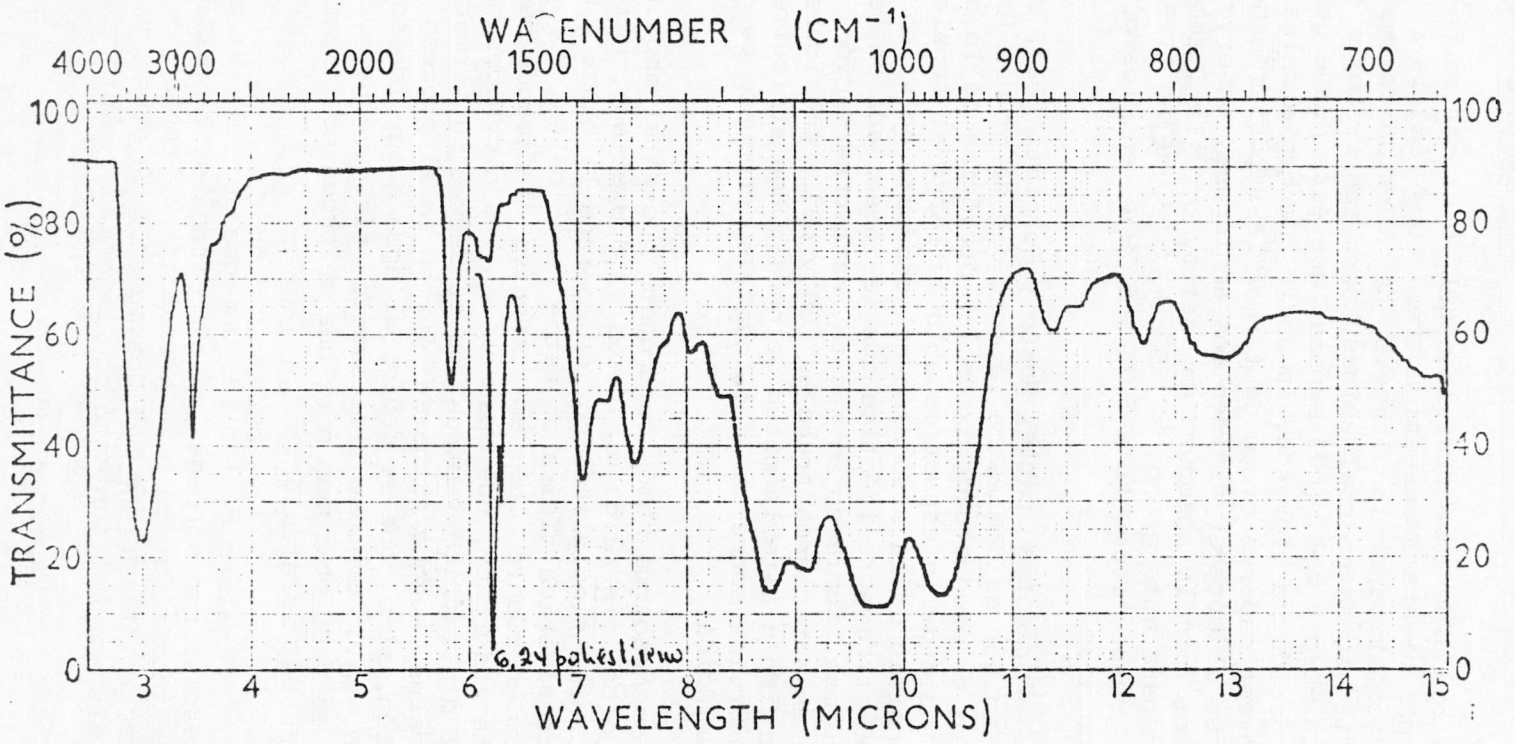
i.- Desaparición casi en su totalidad de la banda correspondiente al grupo carbonilo y drásticos cambios en la región situada alrededor de 3,5μ. Esta última zona corresponde a la vibración de tensión de los enlaces C-H, tanto en el grupo formilo como en otras agrupaciones saturadas.

ii.- Si se comparan los espectros obtenidos en la hidratación del aldehido diglicólico (I) (2) con los registrados para el tiodiglicólico (II), puede apreciarse, aunque de manera cualitativa, que en el primero la desaparición de la banda de tensión del grupo carbonilo del aldehido se produce de manera mucho más rápida.

iii.- Puede observarse un gran incremento en el área de la banda correspondiente a la vibración de tensión de los grupos hidroxilos, con cambios simultáneos en la región comprendida entre 7 y 8μ y en la zona correspondiente a la vibración de tensión de los enlaces C-O, es decir de 8,5 a 10,5μ. La forma de este espectro, en esta última región es similar a la observada en los acetales cíclicos del aldehido diglicólico, (1, 18), lo cual parece indicar que el proceso de hidratación lleva a la formación de hidratos cíclicos, hemialdales.

iv.- En el espectro infrarrojo del aldehido tiodiglicólico, recientemente destilado, IR 2, se observa una banda, de pequeña intensidad pero muy aguda, a 6,2μ. Esta pierde su agudeza durante el proceso de hidratación, pero aumenta considerablemente su área.

La asignación de esta señal a un detalle estruc


WAVENUMBER (CM⁻¹)
4000 3000 2000 1500 1000 900 800 700
TRANSMITTANCE (%)
100 80 60 40 20 0
3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15
WAVELENGTH (MICRONS)
6,24 poliestireno

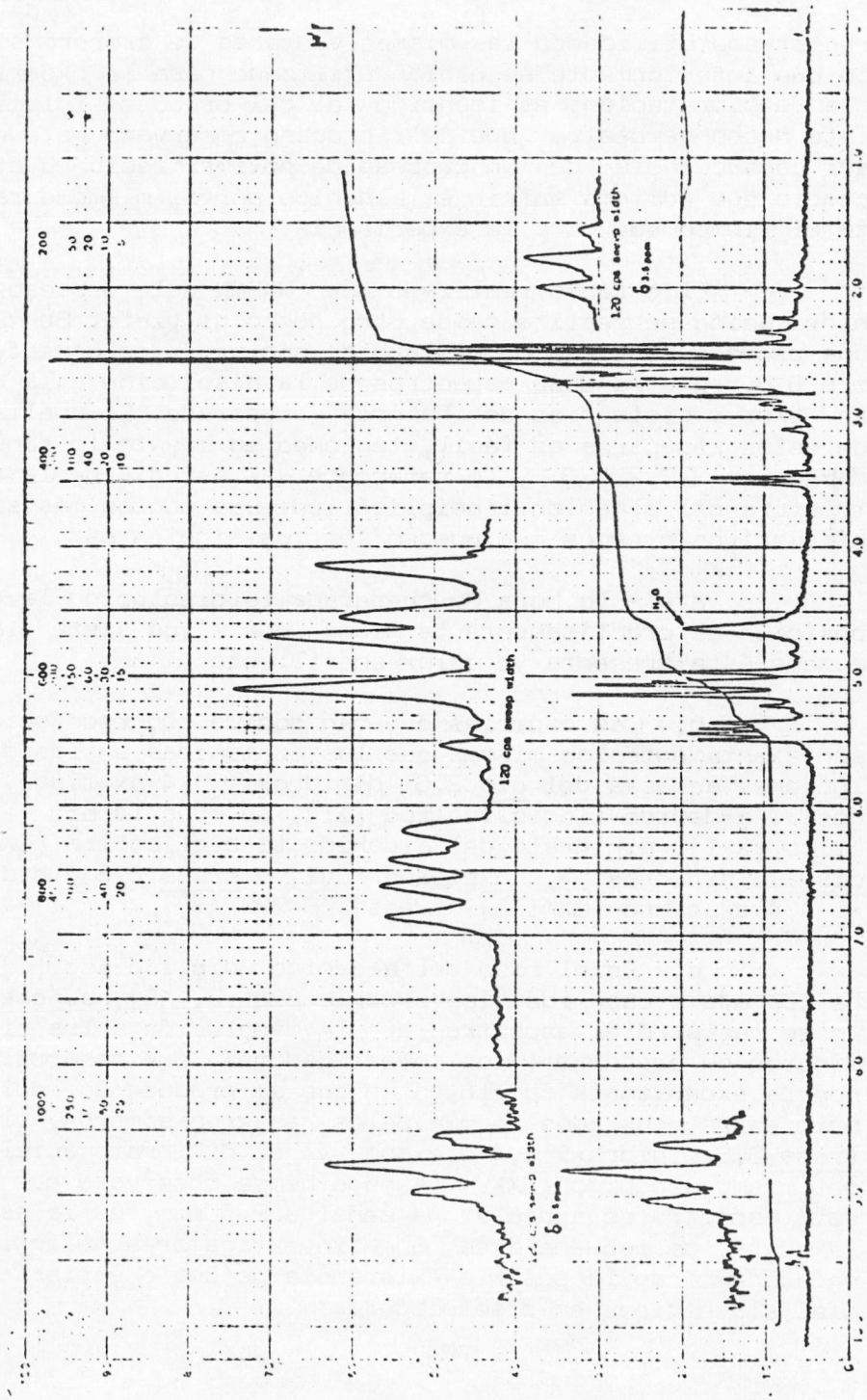
IR 3.

tural de los aldehidos derivados del diglicólico ha sido tratada por diversos investigadores. Kuhn (66) la consideró característica de la vibración de tensión de los grupos formilo en estos dialdehidos, pero los trabajos posteriores de Hurd y col. (67) señalan que ésta puede deberse a la formación de hidratos, es decir, de hemialdales. Algunos investigadores creen confirmar la suposición de los anteriores al obtener dialdehidos anhidros y observar que los grupos formilo absorven en estos, con la intensidad esperada para este grupo, a 1750 cm^{-1} (2, 16) y 1725 cm^{-1} (3, 64), respectivamente a 5,71 y 5,79 μ en los dos casos estudiados.

Por otra parte, Rowen y Forziati (33), en un trabajo en que se demuestra la ausencia de grupos formilo libres en el producto de oxidación peryódica de la celulosa por medio de la espectroscopía infrarroja, señalan que la intensidad de la absorción del producto obtenido a 6,1 μ, es practicamente idéntica que la observada en la propia celulosa. Teniendo en cuenta esta observación, y basandose en anteriores trabajos (68 y 69), consideran que la absorción a esta longitud de onda puede atribuirse al agua absorvida sobre la celulosa y su producto de oxidación peryódica.

Nosotros hemos comprobado que en el espectro infrarrojo del cis 2,6 dihidroxi 1,4 oxatiano, hemialdal del aldehido tiodiglicólico, no aparece la banda a 6,2 μ, IR 1, considerada típica de estos hemialdales. Por ello y teniendo en cuenta los antecedentes indicados pensamos que esta absorción, que aparece en los aldehidos derivados del diglicólico y otros, no se debe a la formación de hemialdales, aunque estos se formen en el proceso de hidratación, sino que es debida al agua absorvida sobre la muestra, en un proceso tipicamente físico, que por otra parte, es paso obligado para que se produzca la posterior reacción de hidratación.

Finalmente, indicar que una vez que se dió por terminado el registro de los espectros de la experiencia de hidratación, se tuvo la precaución de registrar un nuevo espectro infrarrojo de una muestra de aldehido que se había aislado del contacto con la humedad. Este espectro,



^{1}H-RMN 14.

registrado utilizando las mismas ventanas de cloruro sódico que anteriormente se habían utilizado para la experiencia de hidratación, es idéntico al del producto inicial. Este hecho demuestra que el proceso observado no puede ser consecuencia de un proceso de polimerización u otro cambio que pudiera sufrir el aldehido por si mismo durante el tiempo que dura la experiencia.

El estudio realizado por ^{1}H-RMN del proceso de hidratación se realiza desde otro punto de vista. Se tomó una pequeña cantidad de dialdehido anhidro y se agregó sobre D_2O registrandose espectros de la disolución a la hora, tres y siete dias de haberla preparado. El análisis de estos espectros es fácil, teniendo en cuenta lo considerado en 3.2.2.3.3. y lo referente al estudio de la estructura del aldehido tiodiglicólico. Los puntos más significativos creemos que pueden ser los siguientes:

a.- A la hora de preparada la disolución la composición es practicamente la misma que a los siete dias, aunque ésta presenta ya color amarillento.

b.- Las especies que han podido ser reconocidas son exactamente las mismas que las contenidas en las disoluciones acuosas del cis 2,6 dihidroxi 1,4 oxatiano. Es decir: aldehido tiodiglicólico (II), su monohidrato acíclico (XXI), dihidrato del aldehido tiodiglicólico (CXL), cis 2,6 dihidroxi 1,4 oxatiano (CVI) y trans 2,6 dihidroxi 1,4 oxatiano (CXXIII). (Vease ^{1}H-RMN 14).

c.- En el caso del aldehido diglicólico (I) se ha llevado a cabo idéntica experiencia (2, 16), aunque sólo se registró el espectro de la disolución a los cinco minutos de preparada. Los investigadores que desarrollaron la experiencia concluyen en que se produce un equilibrio entre los dos hemialdales estereoisómeros, cis y trans 2,6 dihidroxi 1,4 dioxano, y el dihidrato acíclico del mismo aldehido (XXXV). (Aunque hemos observado que en este espectro se aprecia una señal a 9,50ppm, en la escala delta, de pequeña área los investigadores no indican nada acerca de la posible existencia de una o varias especies aldehídicas en disolución).

3.2.4.2.- Hidratación del aldehido tiodiglicólico (II) a escala preparativa.

Hemos considerado de interés comprobar la reversibilidad, a escala preparativa, del proceso de deshidratación llevado a cabo sobre el cis 2,6 dihidroxi 1,4 oxatiano (CVI). Para ello se disuelve aldehido tiodiglicólico anhidro en agua y después de una hora en disolución se separa el esceso de disolvente, en desecador a vacío, hasta peso constante. De esta manera se obtiene cis 2,6 dihidroxi 1,4 oxatiano (CVI) con excelente rendimiento, 98,5%. La sustancia es identificada por comparación de su espectro infrarrojo con el de una muestra auténtica.

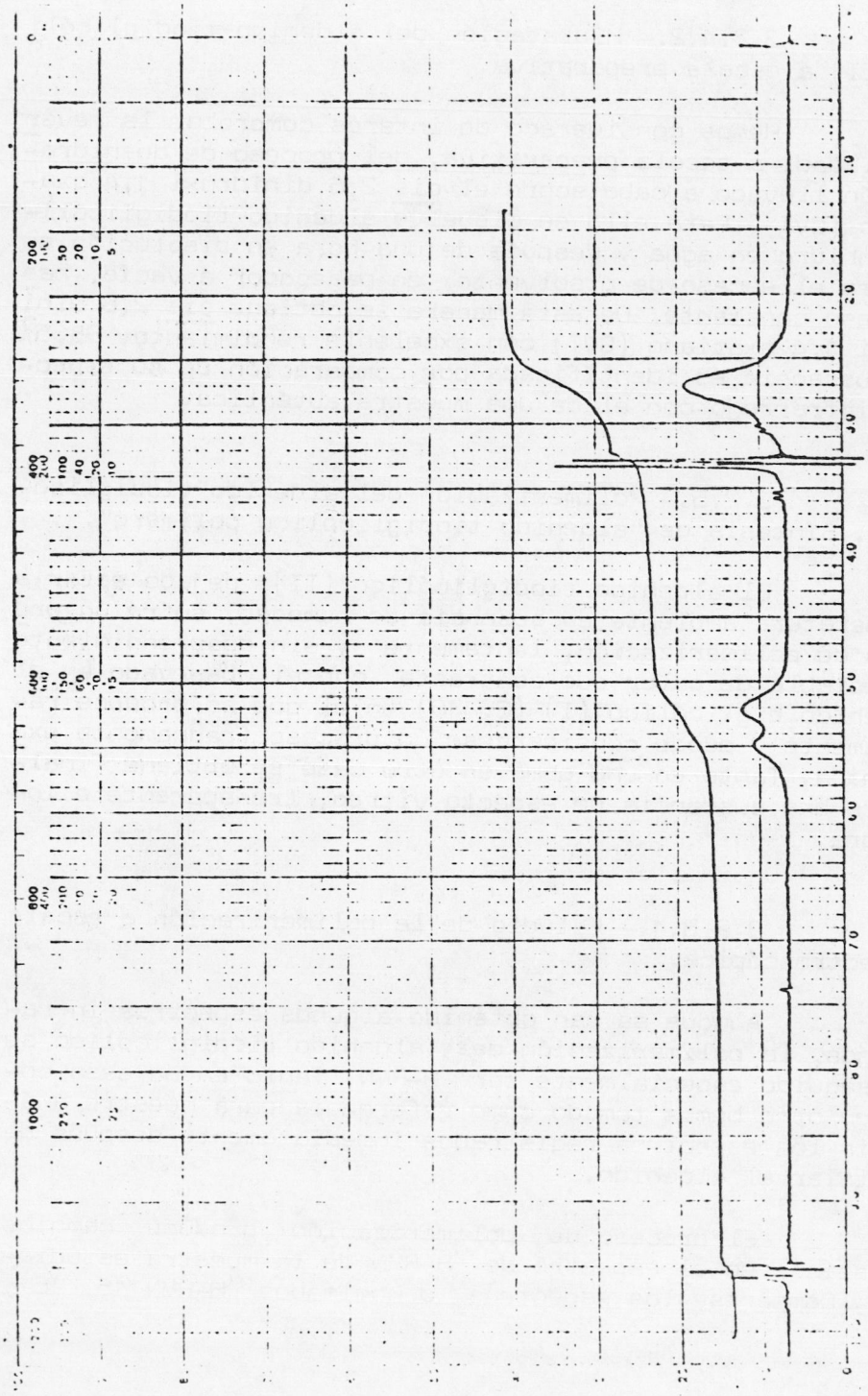
3.2.5.- Polimerización del aldehido tiodiglicólico. Síntesis de "aldehido tiodiglicólico polímero".

El aldehido tiodiglicólico (II), dejado estar a temperatura ambiente en ausencia de humedad, sufre un proceso de polimerización, lentamente y sin desprendimiento apreciable de calor que contrasta con el observado en el aldehido diglicólico (I) (2, 16) en el que se produce rapidamente y puede considerarse un proceso francamente exotérmico. Tanto en uno como en otro caso se obtiene finalmente una sustancia de especto vítreo, transparente e incolora.

3.2.5.1.- Estudio de la polimerización a escala espectroscópica.

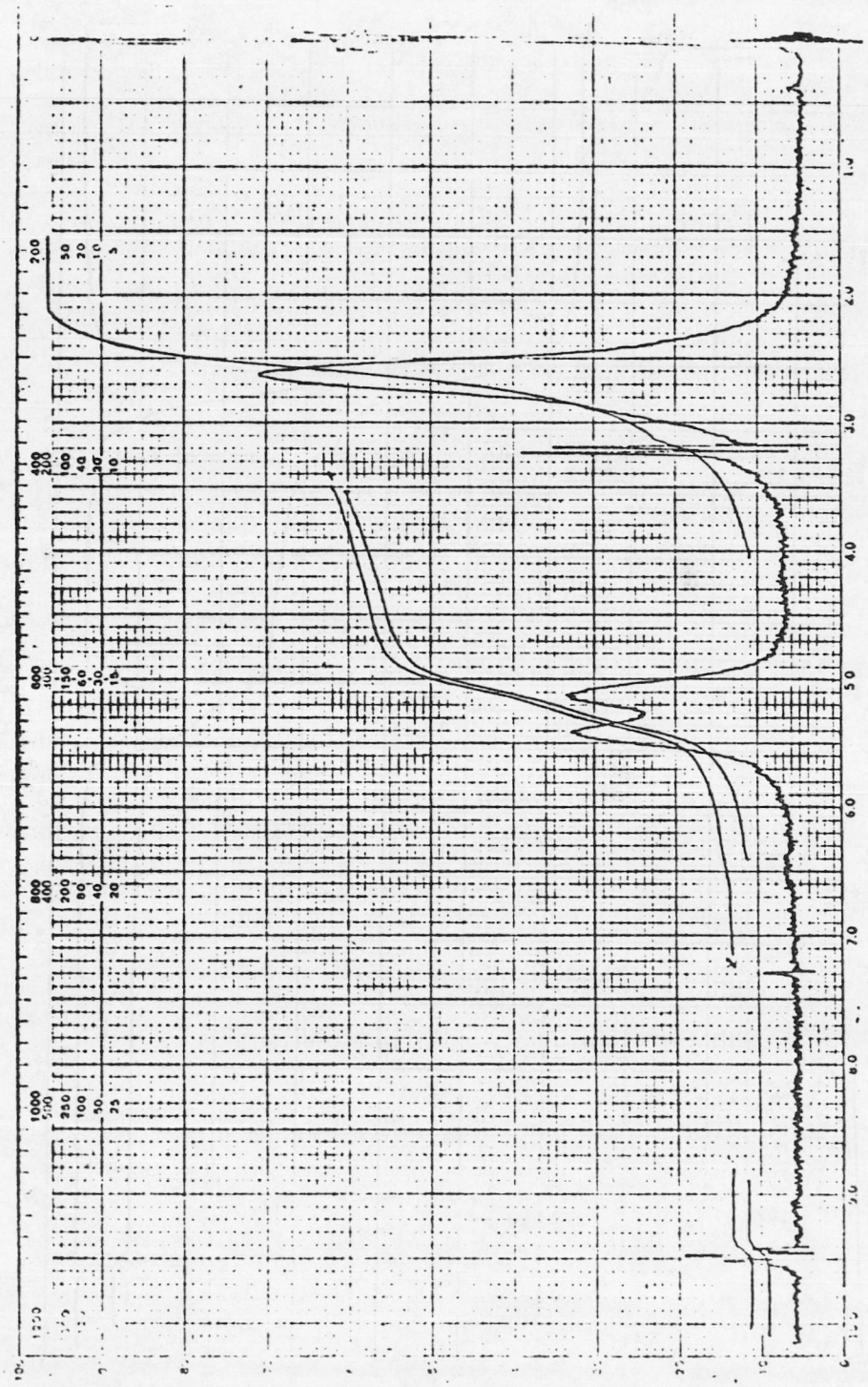
Aunque se han obtenido algunos espectros infrarrojos, la polimerización del aldehido tiodiglicólico se ha seguido especialmente por ^{1}H-RMN. Tanto en un caso como en otro hemos tomado como referencia para nuestro análisis los espectros registrados inmediatamente después de destilar el aldehido.

El proceso de polimerización produce cambios drásticos en el espectro de ^{1}H-RMN de la muestra estudiada. (Compárese los espectros denomimados ^{1}H-RMN 15, 16 y



^{1}H-RMN 15.

^{1}H-RMN 16.



^{1}H-RMN 17.

17, con el del aldehido tiodiglicólico recientemente destilado (^{1}H-RMN 14). Desaparece el doblete situado a δ 3,25 ppm, correspondiente a los hidrógenos del grupo metileno en el aldehido, y el triplete a δ 9,45ppm, del hidrógeno del formilo; simultáneamente van apareciendo nuevas señales, anchas, mientras que las del monómero siguen agudas, en las regiones donde resuenan los átomos de hidrógeno unidos a átomos de carbono en el cis y trans 2,6 dihidroxi 1,4 oxatiano:

de δ 2,20 a 3,40, grupo metileno, 2H
de δ 4,80 a 5,80, grupo metino, 1H

En realidad la señal que aparece entre 4,80 y 5,80ppm son dos picos anchos. El que se encuentra a campos más bajos puede corresponder a átomos de hidrógeno metínicos con elevado carácter ecuatorial, mientras que el pico a campo más alto correspondería a átomos del mismo tipo, pero con un carácter fundamentalmente axial.

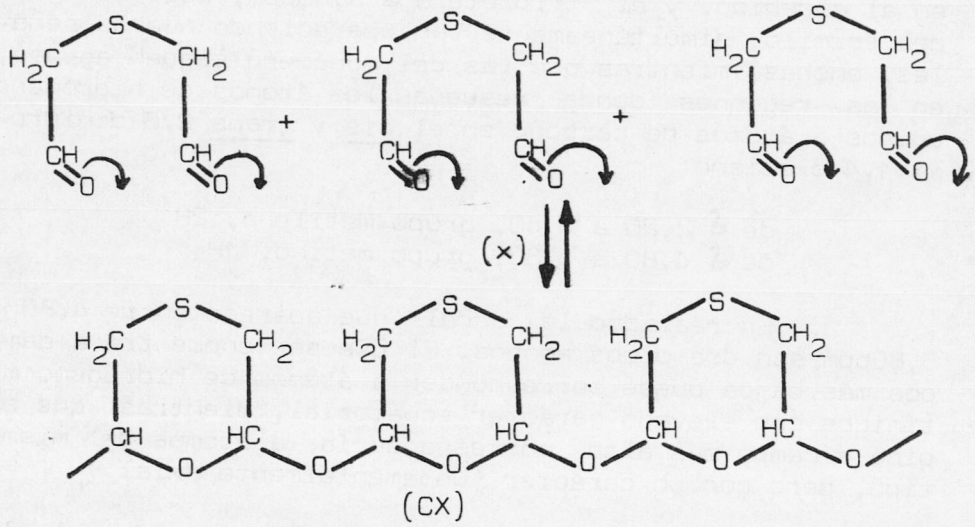
Nosotros pensamos que la polimerización del aldehido tiodiglicólico (II), que lleva a la formación del denominado "aldehido tiodiglicólico polímero" (CX), se produce siguiendo un proceso de adición similar al descrito para el mismo proceso en el aldehido diglicólico (I), (2, 16).

La estructura propuesta para el polímero, (CX), está de acuerdo con los espectros de ^{1}H-RMN registrados durante el proceso de polimerización:

i.- La señal de resonancia de los protones de los grupos metilenos en el aldehido se "desplaza" hacia campo más alto al formarse el polímero, quedando situada entre δ 2,20 y 3,40ppm. Esto puede explicarse por la desaparición del efecto de anisotropía del grupo carbonilo al producirse el polímero.

ii.- El triplete correspondiente a "protones aldehídicos", δ 9,50ppm, desaparece transformándose en los situados entre δ 4,80 y 5,80ppm. La aparición de dos picos individualizados en esta región puede explicarse admi

tiendo la existencia de átomos de hidrógeno axiales y ecuatoriales en los anillos de 1,4 oxatiano que forman el polímero.



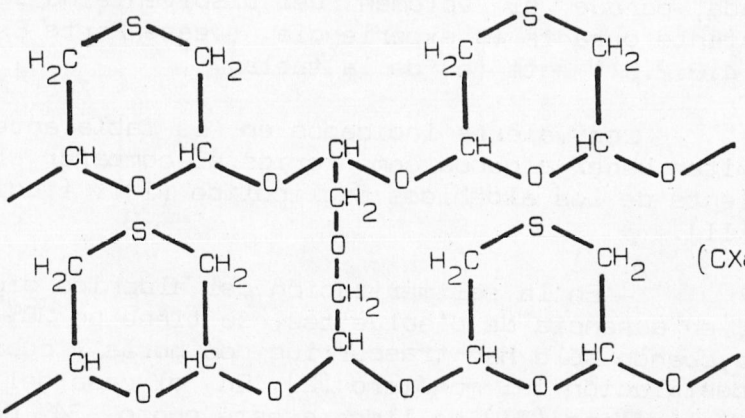
(CX)

iii.- La coexistencia en los espectros de picos agudos y redondeados indica claramente que estos últimos presentan realmente esta estructura. (No puede considerarse que su forma se deba a un aumento de viscosidad en la muestra, ni tampoco debido a un fallo fortuito del espectrómetro). La explicación, que nosotros consideramos más adecuada para las formas de estos picos, consiste en tener en cuenta que estas moléculas poliméricas pueden tomar distintas conformaciones, con interconversión lenta a temperatura ambiente, y sobre todo el número tan elevado de centros quirales que posee un polímero de esta naturaleza, aún en el caso de estar compuesto por un corto número de unidades.

iv.- Los espectros del polímero del aldehido tiodiglicólico son similares a los publicados, (2, 16), para el polímero del aldehido diglicólico (I). Por otra parte tienen cierta similitud con el publicado para el dímero acetilado del aldehido diglicólico (XXXIX) (1, 40).

(x) El proceso, vease 3.2.6., es realmente reversible.

v.- Con las pruebas experimentales que tenemos tampoco podemos desechar como estructura probable para este polímero la obtenida por unión de cadenas policíclicas a través de moléculas acíclicas (CXa)



(CXa)

Las experiencias de polimerización controladas por ^{1}H-RMN, son las representadas en la tabla adjunta:

^{1}H-RMN nº	Disolvente	Tiempo (a)	%Aldehido	%Polímero
—	Neto	3	66	34 (b)
--	$(D_3C)_2CO$	3	68	32
15	$DCCl_3$	3	20	80
16	"	6	10	90
17	"	12	5	95 (c)

(a) Se indican días desde la preparación de la muestra.

(b) A los seis días la viscosidad de la muestra es tan elevada, temperatura 35º, que el espectrómetro es incapaz de resolver las señales de manera adecuada.

(c) Otras medidas sucesivas dieron valores practicamente idénticos. Sin embargo no puede considerarse que ésta sea la posición del equilibrio en el proceso de polimerización en cloroformo, ni siquiera de manera aproximada, porque el volumen del disolvente no se mantuvo constante durante la experiencia. (vease Parte Experimental 4.3.2.9., nota (c) de la tabla).

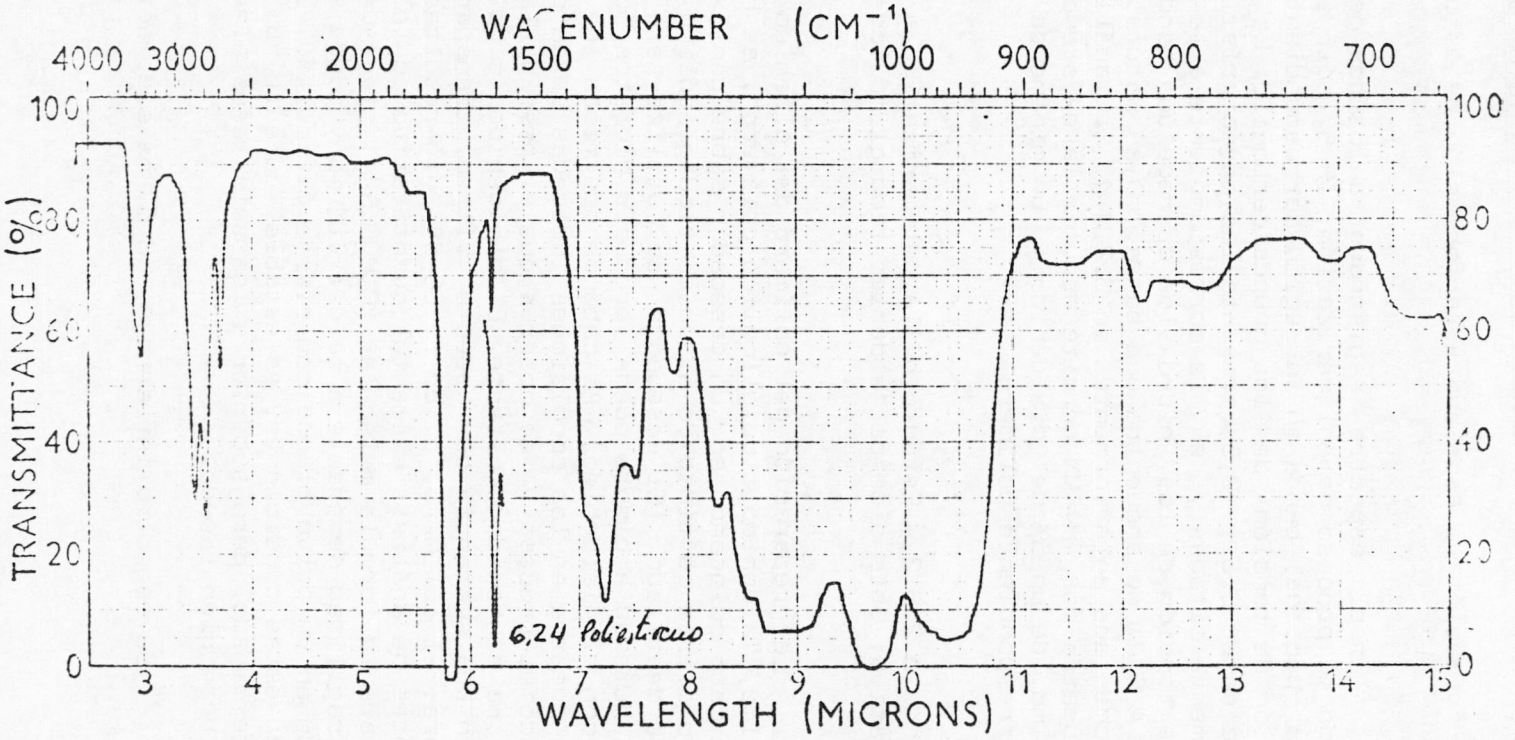
Los valores indicados en la tabla anterior nos permiten hacer algunos comentarios al comparar el comportamiento de los aldehidos diglicólico (I) y tiodiglicólico (II).

- En la polimerización del aldehido diglicólico (I), en ausencia de disolventes, se tiene un 30% de polímero cuando sólo han trascurrido dos horas y cuarto desde la destilación del monómero (2). En el caso del aldehido tiodiglicólico (II) se llega a este punto, 34% de polímero, cuando han pasado tres dias. Este hecho demuestra que el aldehido diglicólico polimeriza a una velocidad mucho mayor.

- El aldehido diglicólico ha formado un 65% de polímero, en disolución de acetona, a las veinte horas de preparada la disolución (2). El aldehido tiodiglicólico sólo ha formado un 32% de polímero, es decir practicamente la mitad que en el caso anterior, despues de tres dias de preparada la disolución.

Los espectros infrarrojos, realizados sobre una muestra en polimerización sin disolvente y sobre el polímero final, presentan también un considerable interés.

En el espectro infrarrojo, IR 4, correspondiente a una muestra de aldehido tiodiglicólico que lleva tres dias polimerizando, la cual contiene un 66% de aldehido y un 34% de polímero según su espectro de ^{1}H-RMN, resalta especialmente con respecto al espectro del aldehido recientemente destilado, IR 2, la absorción tan fuerte que se ha desarrollado en la región típica de las vibraciones de tensión de los enlaces C-O, situada entre 8,5 y 10,5μ. Este hecho concuerda con las dos posibles estructuras asignadas al polímero, (CX) y (CXa), pues se recordará


WAVENUMBER (CM⁻¹)
4000 3000 2000 1500 1000 900 800 700
TRANSMITTANCE (%)
100 80 60 40 20 0
3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15
WAVELENGTH (MICRONS)
6,24 Poliestireno

IR 4.

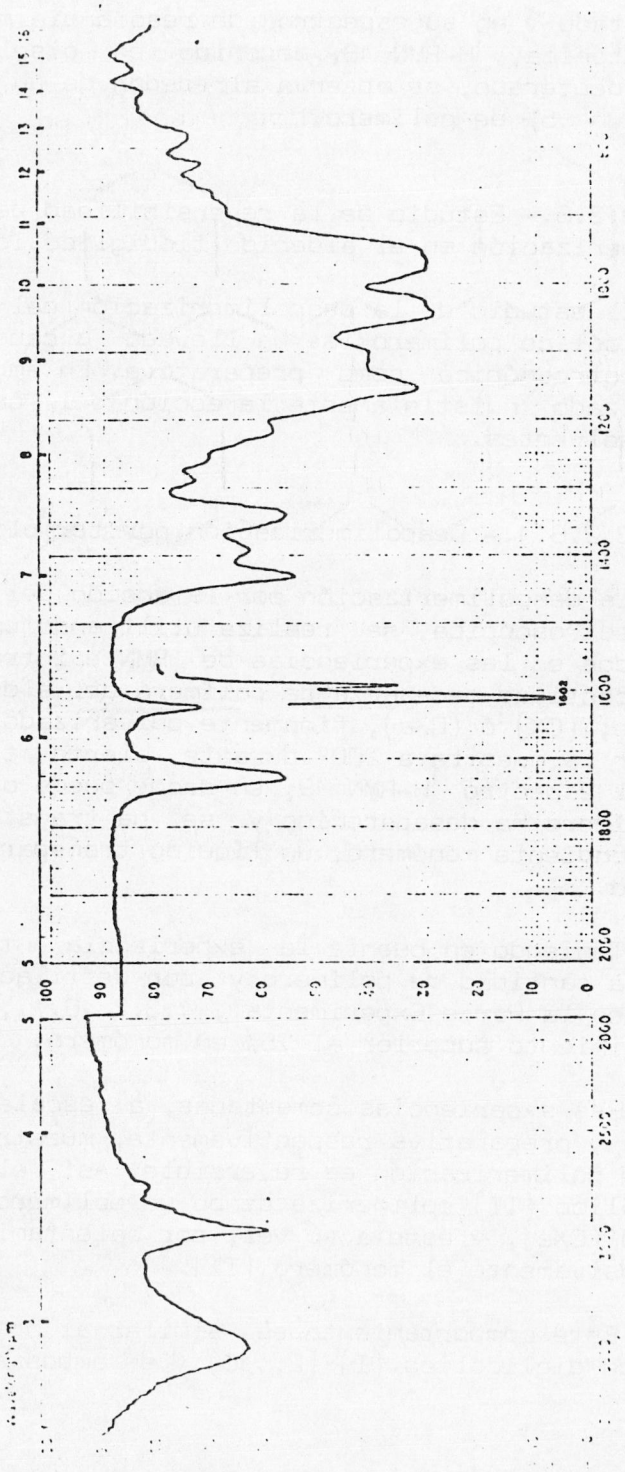
que su formación va asociada a la formación de estos enlaces.

En el espectro registrado a los dos meses de iniciado el proceso de polimerización, IR 5, sólo se aprecia una pequeña banda en la región correspondiente a la vibración de tensión de los grupos carbonilo. La región situada entre 8,5 y 10,5 μ presenta las características anteriormente citadas y en la correspondiente a la vibración de tensión de los hidroxilos aparece una banda discreta. A 6,2 μ se encuentra una banda, cuya naturaleza ha sido comentada anteriormente en 3.2.4.1. El análisis de esta muestra por ^{1}H-RMN permite deducir la existencia, como máximo, de un 5% de dialdehido y un mínimo de un 95% del correspondiente polímero.

3.2.5.2.- Estudio de la polimerización a escala preparativa: Obtención de "aldehido tiodiglicólico polímero".

La preparación del polímero del aldehido tiodiglicólico, "aldehido tiodiglicólico polímero", se ha llevado a cabo colocando en un desecador sobre pentóxido de fósforo cierta cantidad de aldehido tiodiglicólico recientemente destilado. (El desecante se utiliza para evitar que la humedad ambiente pueda producir hidratos por reacción con el dialdehido). Al cabo de dos meses de mantener la muestra en las condiciones indicadas se da por finalizado el proceso y se observa que el peso de la muestra se ha mantenido constante. El dialdehido se ha convertido en una sustancia de aspecto vítreo, transparente e incolora. El polímero, p. de f. 66-8º, dió resultados concordantes de análisis elemental cuantitativo con el calculado para la formula molecular $(C_4H_6O_2S)_n$, tiene una dureza y fragilidad semejante a la del vidrio y puede ser convertido en un polvo blanco con cierta dificultad. El polímero en estas condiciones, es estable, durante un tiempo no determinado, pero superior a los seis meses almacenado en un bote bien tapado.

Su espectro infrarrojo, IR 5, ha sido anterior-



IR 5.

mente comentado y en su espectro de resonancia magnética nuclear protónica, ^{1}H-RMN 18, obtenido en disolución de cloroformo deuterado, se observa alrededor de un 5% de dialdehido y un 95% de polímero.

3.2.6.- Estudio de la reversibilidad del proceso de polimerización en el aldehido tiodiglicólico.

El estudio de la despolimerización del "aldehido tiodiglicólico polímero" se ha llevado a cabo tanto a escala espectroscópica como preparativa. En ambos casos se ha utilizado indistintamente la acción del calor o de ciertos disolventes.

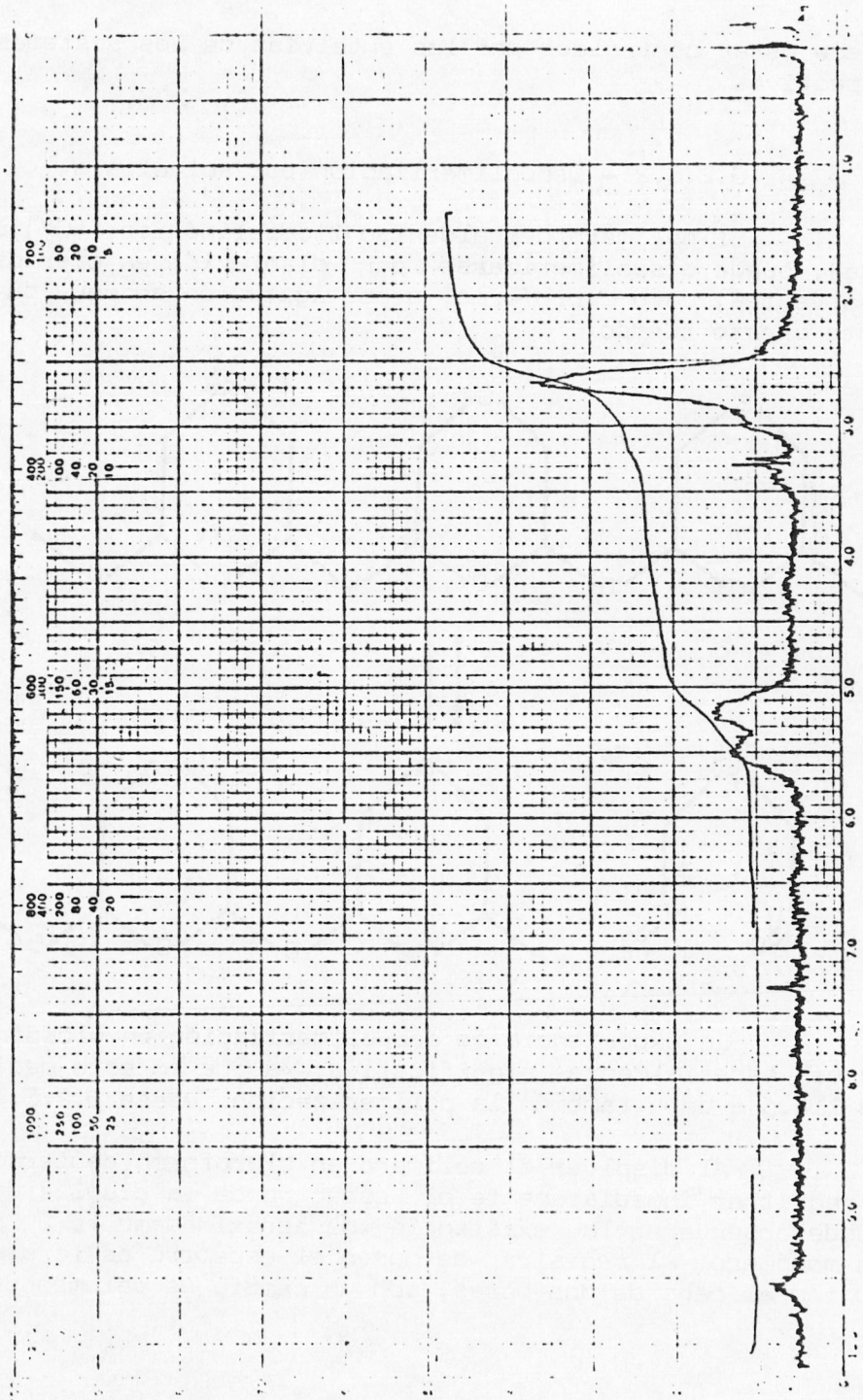
3.2.6.1.- Despolimerización por termolisis.

La despolimerización por la acción del calor, a escala espectroscópica, se realiza utilizando un tubo de los empleados en las experiencias de RMN e introduciendo dentro la cantidad necesaria de polímero del aldehido tiodiglicólico, (CX) ó (CXa), finamente pulverizado. Después de calentar la muestra a 200º durante cierto tiempo, se registra el espectro ^{1}H-RMN 19, en donde puede observarse que el polímero ha desaparecido y se ha transformado en el correspondiente monómero, un líquido transparente y casi incoloro.

Teniendo en cuenta la experiencia anterior, se toma cierta cantidad de polímero y por destilación, como se indica en la Parte Experimental, 4.3.2.10.1., se obtiene un rendimiento superior al 75% en monómero.

Las experiencias comentadas, a escalas espectroscópica y preparativa respectivamente, muestran que el proceso de polimerización es reversible. Así, el aldehido tiodiglicólico (II) polimeriza dando un polímero del mismo, (CX) ó (CXa), y éste a su vez, por calentamiento, produce exclusivamente el monómero (II).

Este comportamiento es similar al observado en el aldehido diglicólico (I) (2, 16) y en ambos el proceso

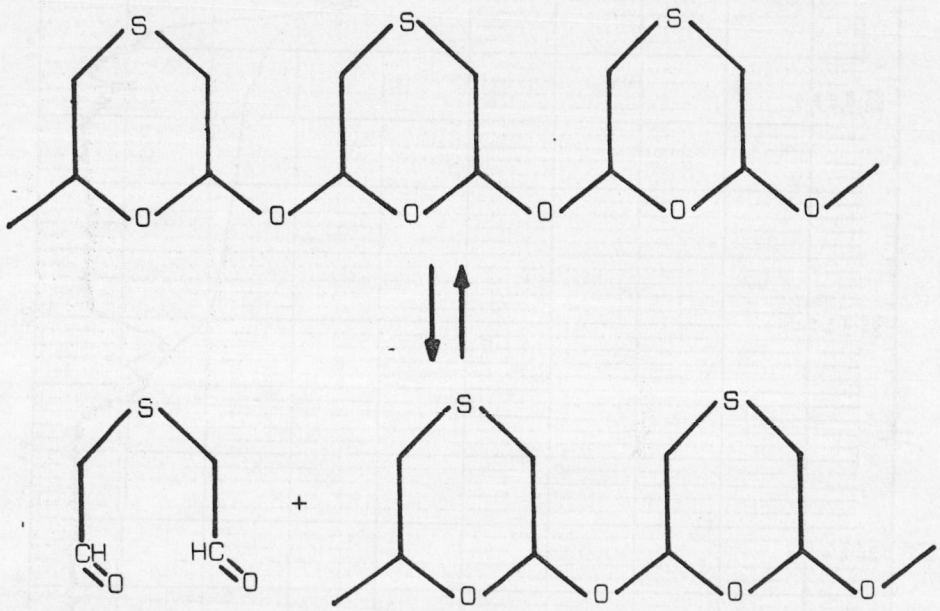


^{1}H-RMN 18.

parece estar controlado por las entalpías de los sistemas respectivos.

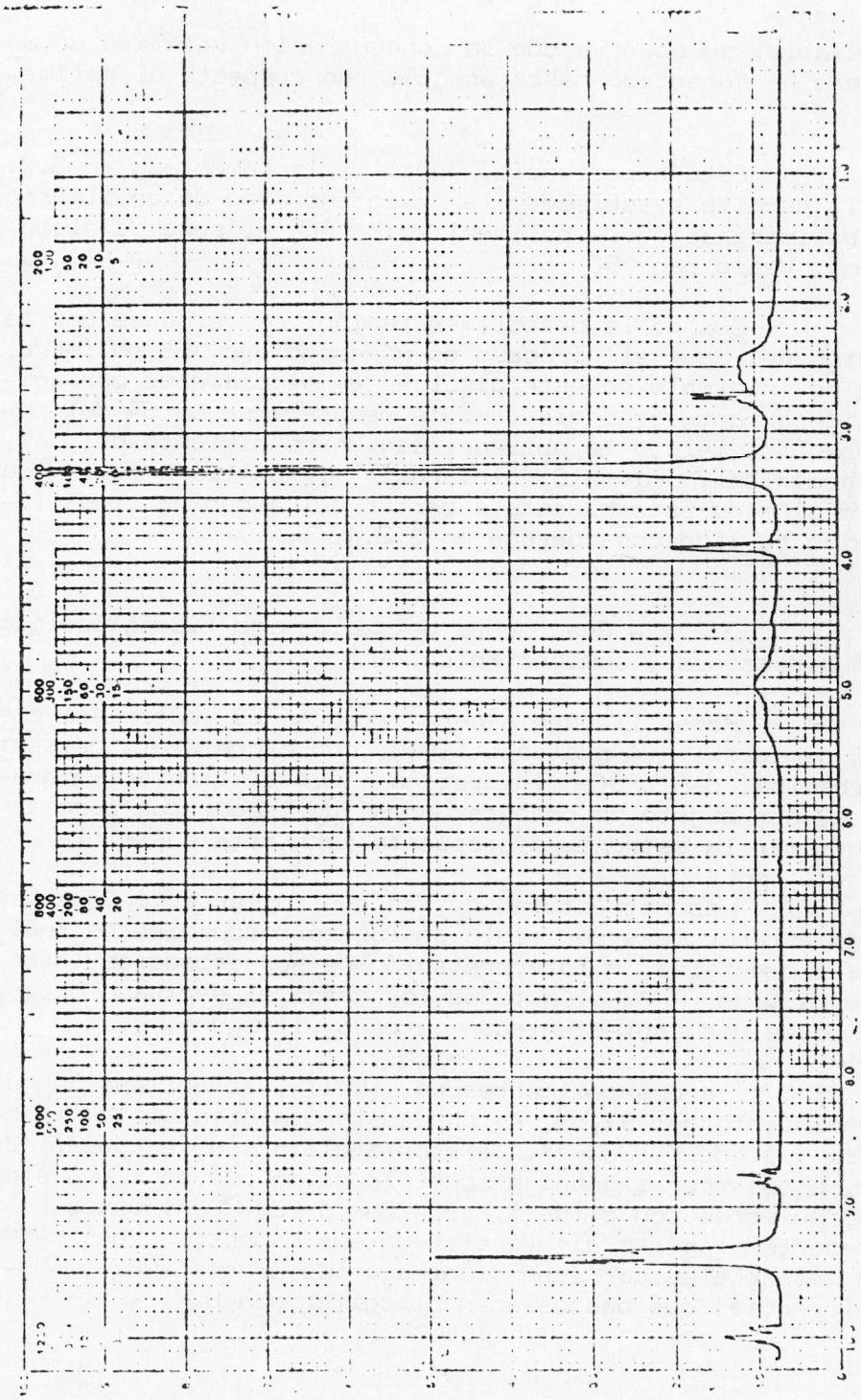
3.2.6.2.- Despolimerización por solvolisis.

El polímero del aldehido tiodiglicólico, (CX) ó (CXa), puede despolimerizarse por disolución en ciertos disolventes, como cloroformo, o por agitación en agua durante cierto tiempo.



La experiencia de despolimerización en cloroformo es especialmente significativa, ya que en este medio se llevó a cabo también la polimerización, vease 3.2.5.1.

Al disolver el polímero en cloroformo deuterado y registrar inmediatamente el espectro de la disolución, puede observarse la existencia de aproximadamente un 5% de monómero. Al registrar de nuevo el espectro de la disolución al cabo de dos horas, con un cambio de volumen des



^{1}H-RMN 19

preciable, se observa que la concentración relativa de monómero ha aumentado hasta un 16%, con respecto al polímero.

Esta experiencia, junto a la comentada en 3.2.5.1., permite establecer la existencia de un equilibrio de polimerización-despolimerización en el seno de cloroformo. Vease pag. 90.

Cuando la despolimerización se produce por la acción del agua el proceso es más complejo. El polímero, que es insoluble en este disolvente, se disuelve por agitación durante tres dias. Puede recuperarse un 5% del polímero inicial, y se obtiene, con un rendimiento del 74%, el hemialdal, cis 2,6 dihidroxi 1,4 oxatiano (CVI). La formación de este hidrato a partir del aldehido tiodiglicólico ha sido considerada en 3.2.4.

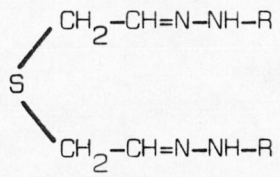
3.2.7.- Reacciones del aldehido tiodiglicólico con hidracinas y semicarbacida.

Hemos llevado a cabo reacciones entre el cis 2,6 dihidroxi 1,4 oxatiano (CVI), con clorhidrato de semicarbacida, p-nitrofenilhidracina y 2,4 dinitrofenilhidracina, con objeto de preparar unos derivados que permitan confirmar la estructura propuesta para esta sustancia.

Las estructuras de las sustancias obtenidas han sido establecidas por medio de los correspondientes análisis elementales, e interpretación de sus espectros infrarrojos y de ^{1}H-RMN. En todos los casos el derivado obtenido posee dos dobles enlaces carbono nitrógeno.

La bis semicarbazona, (CVII), se obtiene con un rendimiento del 97,5%, es una sustancia cristalina, incolora y p. de f. 200-1º. La recristalización de agua produce, al parecer según las condiciones en que se lleva a cabo, muestras con p. de f. 199-200º ó 201-202º. Estas sólo presentan ligeras diferencias en sus espectros de ^{1}H-RMN en las señales correspondientes a los grupos $-NH_2$ y -NH-, diferencias que desaparecen al agitar con D_2O.

La reacción con p-nitrofenilhidracina produce, con un rendimiento del 95%, la correspondiente bis p-nitrofenilhidrazona, (CVIII), p. de f. 218-9º. La recrista-



R = $CO-NH_2$ (CVII)

R = $C_6H_4-NO_2$ (CVIII)

R = $C_6H_3-(NO_2)_2$ (CIX)

lización en acetona o dioxano dan muestras con puntos de fusión 220-1º y 229-230º, respectivamente. Una nueva recristalización de la muestra obtenida de dioxano, en este mismo disolvente, presenta p. de f. 227-8º y en su espectro de ^1H-RMN se aprecia la existencia de varios isómeros geométricos. Esto nos lleva a no recomendar la formación de este derivado para el reconocimiento del aldehido tiodiglicólico o sus hemialdales.

Sin duda el mejor derivado que puede formarse de este dialdehido es su bis 2,4 dinitrofenilhidrazona, (CIX). La sustancia se obtiene con un rendimiento cuantitativo, p. de f. 219-220º, y su recristalización de la mezcla dimetilformamida-metanol lleva a la obtención de una muestra muy pura de p. de f. 228-9º, que no sufre cambios en el punto de fusión por nuevas recristalizaciones. Por el análisis del espectro de resonancia magnética nuclear protónica parece que la muestra está constituida por un único isómero geométrico. Esta sustancia ha sido anteriormente obtenida por otros investigadores, los cuales dan, como valores para su p. de f., 219-221º (14) y 216 (43).

3.3.- Reacciones del aldehido diglicólico (I), y acetales derivados, con mercaptanos en medio ácido.

3.3.1.- Reacción del aldehido diglicólico (I) con mercaptanos en medio ácido.

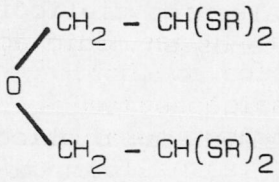
Las reacciones del aldehido diglicólico con mercaptanos en medio ácido se llevan a cabo siguiendo el procedimiento general utilizado en la química de los monosacáridos, es decir, disolviendo en frio el aldehido en ácido clorhídrico concentrado y añadiendo posteriormente el correspondiente tiol.

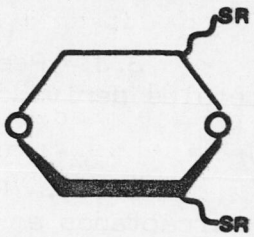
En las primeras experiencias el aldehido diglicólico empleado fue el obtenido directamente en la oxidación peryódica de α-α'diglicerina (X), pero pronto observamos que, junto a los productos esperados, aparecían otros, entre los cuales pueden identificarse los correspondientes formaldehido dialquilditioacetales, que impurifican las sustancias deseadas. Este hecho nos indujo a emplear en estas reacciones dialdehido obtenido por hidrólisis ácida de su bis dimetilacetal (VI).

Los mercaptanos empleados en nuestras experiencias han sido seleccionados de manera que podamos evaluar la influencia en el desarrollo de la reacción del grado de sustitución sobre el átomo de carbono directamente unido al de azufre en estas sustancias. En este sentido, el planteamiento de la investigación es paralelo al llevado a cabo en el estudio de la reacción de este dialdehido con los alcoholes en medio ácido (1, 18). Esta similitud nos permitirá comparar los resultados alcanzados en ambos

casos.

Considerando los resultados descritos para la reacción del aldehido con los alcoholes en medio ácido, podemos esperar, en principio, que en nuestro caso se formen dos tipos de sustancias: bis dialquilditioacetales y 2,6 dialquiltio 1,4 dioxano.



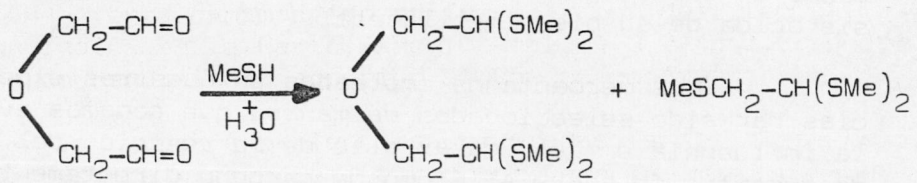


Las predicciones realizadas fueron desbordadas por los resultados obtenidos, los cuales parecen depender en gran medida de la naturaleza del tiol empleado.

A continuación consideramos estas reacciones, agrupandolas según la naturaleza de los productos obtenidos.

3.3.1.1.- Reacción del aldehido diglicólico con metilmercaptano y etilenditiol, en medio ácido.

La reacción del aldehido diglicólico con metilmercaptano lleva a la formación de bis dimetilditioacetal del aldehido diglicólico, (CXIII), y de un producto de roturá, 1,1,2 trimetiltio etano, (CXII).

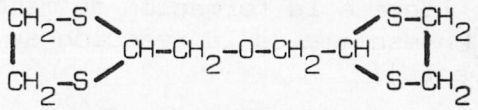


El bis ditioacetal (CXIII) es una sustancia líquida, p. eb. 140-2º a 0,5mm, cuya estructura se establece por análisis elemental cuantitativo y estudio de sus propiedades espectroscópicas, IR 6 y ^{1}H-RMN 20. Se obtiene con un 74% de rendimiento.

Por su parte, la sustancia (CXII) fue identificada en las cabezas de destilación del crudo de reacción por c.c.f., usando como testigo una muestra auténtica. Esta sustancia se produce en muy pequeña cantidad.

La reacción del dialdehido (I) con etilenditiol se ha llevado a cabo en dos condiciones experimentales diferentes:

a.- Utilizando cantidades equimoleculares de aldehido y tiol, en presencia de una pequeña cantidad de ácido sulfúrico concentrado y destilando azeotrópicamente con benceno el agua que se produce en la reacción, se obtiene, como único producto de la misma, el correspondiente bis etilenditioacetal del aldehido diglicólico, representado por (CXII). El rendimiento, calculado sobre la cantidad de tiol utilizado, es de un 75%.



(CXII)

La reacción se planteó de la manera indicada por creer que serian condiciones adecuadas para la formación de O-(2,2'etilenditioetil) glicolaldehido (CXCIII).

$$(CH_2S)_2CH-CH_2-O-CH_2-CH=O$$

(CXCIII)

b.- Cuando la reacción anterior se lleva a cabo empleando un exceso de etilenditiol, en medio de ácido clorhídrico concentrado, también se obtiene como único producto la sustancia (CXII). El rendimiento, calculado sobre la cantidad de dialdehido utilizada, es del 77,4%.

El bis etilenditioacetal del aldehido diglicólico, (CLII), es una sustancia que destila con facilidad, p. eb. 155-162º a 0,1mm, pero que al hacerlo solidifica en el refrigerante. La recristalización de éter etílico produce una sustancia bien cristalizada, agujas de p. de f. 58-9º. Su estructura se establece sobre la base de su análisis elemental cuantitativo y propiedades espectroscópicas. IR 7 y ^{1}H-RMN 21.

3.3.1.2.- Reacción de aldehido diglicólico con etil, n-propil e isopropil mercaptanos en medio ácido.

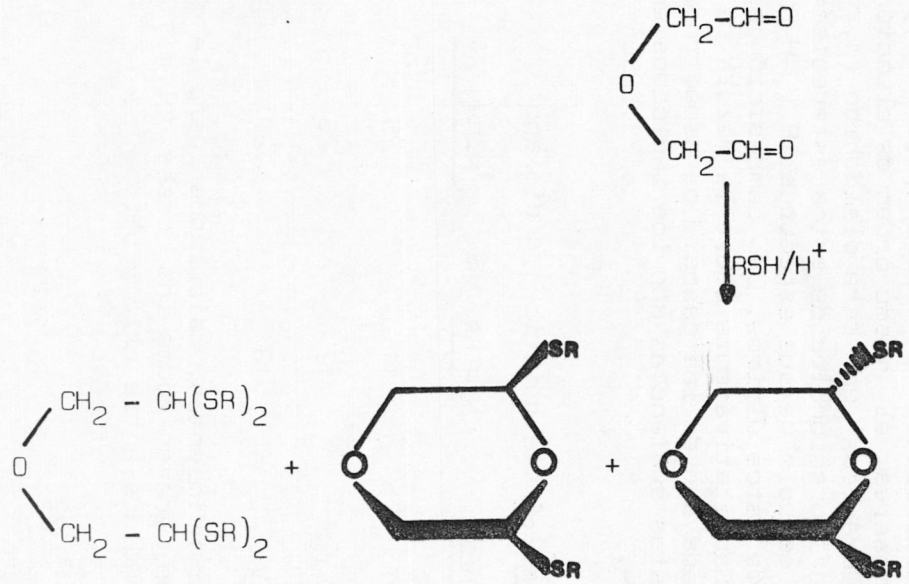
3.3.1.2.1.- En ácido clorhídrico concentrado.

La reacción del aldehido con los mercaptanos indicados, en presencia de un exceso de ácido clorhídrico concentrado, lleva a la formación de mezclas complejas de productos. (Un esquema de la reacción se representa en la página siguiente).

Los crudos de estas reacciones producen por destilación a alto vacío, en todos los casos, dos fracciones. La más volátil, constituida por una mezcla compleja de sustancias, se cromatografía a escala preparativa en columna con objeto de separar sus componentes. La de mayor punto de ebullición está formada, en todos los casos, por los bis dialquilditioacetales correspondientes.

Los ditioacetales acíclicos, productos mayoritarios, son sustancias líquidas de alto punto de ebullición. Sus estructuras se han establecido por análisis elemental cuantitativo, y propiedades espectroscópicas, excepto para (LXXX) por estar previamente descrita.

En la cromatografía de las fracciones volátiles se separan en primer lugar los 1,1,2 trialquiltio etano (CXVIII) y (CXXIV). (Salvo en el caso del derivado etílico, probablemente por haber utilizado un eluyente demasiado polar que lo haya arrastrado con el frente).



R = Et (LXXX)	(LXXXI)	(LXXXII)
R = Pr^n (CXVII)	(CXIX)	(CXX)
R = Pr^i (CXXXII)	(CXXXV)	(CXXXVI)

$$+\ RS\text{-}CH_2\text{-}CH(SR)_2\ +\ HOCH_2\text{-}CH(SR)_2$$

(CI) (CXVI)

(CXVIII) (CXXI)

(CXXXIV) (CXXXIX)

La identidad de estas sustancias queda establecida por comparación de sus propiedades espectroscópicas y cromatográficas con las de muestras auténticas.

Sustancia	Rendimiento (%)	IRnº	^{1}H-RMN nº
LXXX	75	8	22
CXVII	70	9	23
CXXXII	43,8	10	24

Siguiendo el orden de elucción, a continuación se separan los correspondientes cis 2,6 dialquiltio 1,4 dioxano, (LXXXI), (CXIX) y (CXXXV), seguidos de sus isómeros trans 2,6 dialquiltio 1,4 dioxano, (LXXXII), (CXX) y (CXXXVI). (Se observa el mismo orden de elucción que en los acetales dioxánicos de este dialdehido (1, 18). Las estructuras configuracionales de estos estereoisómeros se establecen por estudio de sus espectros IR y ^{1}H-RMN, fundamentalmente de estos últimos. La composición elemental se determina cuantitativamente sobre la mezcla de estereoisómeros, en cada uno de los casos. Los espectros correspondientes a estas sustancias son los indicados en las tablas siguientes.

cis 2,6 dialquiltio 1,4 dioxano

Sustancia	IR nº	^{1}H-RMN nº
LXXXI	11	25
CXIX	12	26
CXXXV	13	27

Los rendimientos, calculados para la mezcla de estereoisómeros, son en todos los casos del mismo orden, estando comprendidos entre el 3 y 5%.

trans 2,6 dialquiltio 1,4 dioxano

Sustancia	IR nº	^{1}H-RMN nº
LXXXII	14	28
CXX	15	29
CXXXVI	16	30

Finalmente eluyen los glicolaldehido dialquilditioacetales, (CXVI), (CXXI) y (CXXXIX), que se han identificado por comparación de sus propiedades espectroscópicas y cromatográficas con muestras auténticas.

La sustancia (LXXX) y la reacción del aldehido diglicólico (I) con etil mercaptano, en estas condiciones, han sido estudiadas por otros investigadores (1, 4, 18). (Véase 2.5.3.2.1.).

3.3.1.2.2.- Reacción de aldehido diglicólico con etilmercaptano en presencia de cantidades catalíticas de ácido sulfúrico concentrado.

Considerando que el bis dietilacetal del aldehido diglicólico, (VII), reacciona con etilmercaptano, en presencia de pequeñas cantidades de ácido sulfúrico concentrado (1, 18), pensamos que el propio dialdehido (I) podría hacerlo en las mismas condiciones.

Anteriormente se había llevado a cabo esta experiencia (1, 18), pero no se pudo llegar a resultados concluyentes. El aldehido utilizado en este trabajo había sido obtenido directamente de la oxidación peryódica de la $\alpha - \alpha'$ diglicerina y pensamos que el hecho de que la reacción no diese los resultados esperados pudiera deberse a los restos de sales de yodo que siempre quedan en el dialdehido obtenido por este procedimiento.

Cuando la reacción se lleva a cabo utilizando

dialdehido (I), obtenido por hidrólisis de su acetal metílico (VI), en las condiciones que se describen en (1,18), se obtiene con buen rendimiento un crudo, que no es el aldehido de partida, y que se acetila por el procedimiento general que emplea piridina como catalizador. (La acetilación del crudo se hace con objeto de atrapar los posibles hemitioacetales que pudieran haberse formado). La destilación a alto vacío del crudo acetilado se produce con muy mal rendimiento, debido a la descomposición de la sustancia, separandose tres fracciones. La primera y segunda parecen ser idénticas en c.c.f., y en ^{1}H-RMN muestran muy bajo contenido de grupos acetilo. Por otra parte, sus espectros son practicamente iguales a los de la mezcla de los tioacetales cíclicos del aldehido diglicólico. Esta mezcla, previa saponificación, se resuelve por cromatografía preparativa en columna en tres fracciones:

1ª.- 1,1,2 trietiltio etano.

2ª.- Mezcla de cis y trans 2,6 dietiltio 1,4 dioxano, (LXXXI) y (LXXXII).

3ª.- glicolaldehido dietilditioacetal, (CXVI).

La naturaleza de los productos obtenidos se investiga por técnicas espectroscópicas y cromatográficas.

La tercera fracción de la destilación es una mezcla muy compleja de productos de descomposición que no son investigados.

El resultado de la experiencia realizada nos resulta sorprendente porque, al menos en principio, tanto la reacción del acetal como la del propio aldehido parecen ser muy semejantes en sus mecanismos y aspectos termodinámicos, aunque en la primera la entropía debe mantenerse practicamente constante, por ser invariable el número de especies, mientras que en el segundo caso debe producirse una disminución considerable de la misma, puesto que pasa de cinco a tres.

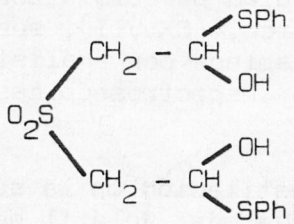
Cualquiera que sea la razón de este comporta-

miento, conviene señalar que en condiciones similares el sulfonil diacetaldehido, (XXII), reacciona con feniltiol,

$$O\left[CH_2\text{-}CH(OR)_2\right]_2 + 4\ R'SH \rightleftharpoons^{H^+} O\left[CH_2\text{-}CH(SR')_2\right]_2 + 4\ ROH$$

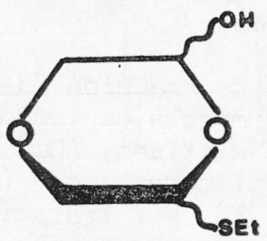
$$O\left[CH_2\text{-}CH{=}O\right]_2 + 4\ R'SH \rightleftharpoons^{H^+} O\left[CH_2\text{-}CH(SR')_2\right]_2 + 2\ H_2O$$

en presencia de cantidades catalíticas de ácido p-toluensulfónico, con formación del correspondiente bis hemitioacetal, (LXXIII).



(LXXIII)

Nosotros creemos que en nuestro caso el producto mayoritario formado tiene una estructura análoga a la representada por (LXXIII), o la de hemitioacetal cíclico, (CXCV). Desgraciadamente, el hecho de no cristalizar, como ocurre en el caso de la sustancia (LXXIII), impide un



(CXCV)

adecuado aislamiento. Se ha intentado, como se ha indicado anteriormente, aislar su derivado acetilado, pero la descomposición observada durante la destilación impide

BIBLIOTECA UNIVERSTARIA GRANADA

comprobar su formación.

3.3.1.3.- Reacción de aldehido diglicólico con terc-butil mercaptano en medio ácido.

La reacción del aldehido diglicólico (I) con terc-butilmercaptano, en presencia de un exceso de ácido clorhídrico concentrado, produce un crudo del cual, por destilación a alto vacío, pueden obtenerse tres fracciones:

La tercera fracción, la de más baja volatilidad, está constituida por bis diterc-butilditioacetal del aldehido diglicólico, (CXLVII), sustancia líquida, cuya estructura se establece por análisis elemental cuantitativo y propiedades espectroscópicas. Rendimiento: 12%; IR 17 y ^{1}H-RMN 31.

La redestilación de la segunda fracción da lugar a otras dos. La más volátil de éstas, idéntica a la primera fracción de la destilación del crudo, cristaliza parcialmente dando lugar á 1,1,2 triterc-butiltio etano, (CXLVIII), que se identifica por comparación de sus propiedades espectroscópicas y cromatográficas con las de una muestra auténtica. El resto que no cristaliza, está constituido por una mezcla de la sustancia anteriormente indicada y glicolaldehido diterc-butilditioacetal, (CXLIX) como se demuestra por c.c.f. utilizando como testigos muestras auténticas.

La segunda fracción de la redestilación está formada por una mezcla de isómeros, cis y trans 3,5 diterc-butiltio 1,4 oxatiano, (CL) y (CLI) respectivamente, ligeramente impurificados con (CXLVIII). (Rendimiento aproximado al 54,7%). Por tratamiento con etanol se separa una sustancia cristalina a la que, tentativamente, se asocia con el estereoisómero (CL), p. f. 67-8º, IR 18 y ^{1}H-RMN 32. La estructura y configuración se determinan por análisis elemental cuantitativo, propiedades espectroscópicas y comportamiento en cromatografía preparativa en columna con respecto al estereoisómero (CLI). La croma

CH2-CH=O
O
CH2-CH=O
(I)
ButSH/H3O+
+
(XLI)
CH2 - CH(SBut)2
O
CH2 - CH(SBut)2
(XLVII)
(XL)
ButS-CH2-CH(SBut)2 + HO-CH2-CH(SBut)2
(XLVIII) (XLIX)

tografía preparativa en columna del crudo obtenido por concentración de las aguas madre de la cristalización permite obtener la mezcla de (CL) y (CLI) en estado de pureza. El análisis elemental cuantitativo está de acuerdo con el calculado teoricamente para la misma. Una nueva cromatografía preparativa en columna permite separar ambas sustancias, eluyendo la denominada (CLI) en segundo lugar. A esta se le asigna, provisionalmente, la estructura correspondiente a trans 3,5 diterc-butiltio 1,4 oxatiano, al tener en cuenta sus propiedades espectroscópicas y orden de elucción en la columna cromatográfica. (IR 19 y ^{1}H-RMN 33).

3.3.1.4.- Estudio de las propiedades espectroscópicas de los tioacetales derivados del aldehido diglicólico.

3.3.1.4.1.- Espectroscopía infrarroja.

3.3.1.4.1.1.- Espectros infrarrojos de bis dialquilditioacetales del aldehido diglicólico.

Los espectros infrarrojos de los tioacetales acíclicos del aldehido diglicólico presentan unas características que son plenamente compatibles con las estructuras propuestas para estas sustancias. Como es previsible, la complejidad de estos aumenta al hacerlo la estructura molecular y se alcanza un máximo, en los casos estudiados, para el bis etilenditioacetal del aldehido diglicólico. Aunque en ocasiones aparecen más de una banda intensa en la región típica de absorción del grupo funcional éter, normalmente entre 1150 y 1070 cm^{-1} en sistemas saturados, se observa la existencia de una banda, que puede ser considerada en cierta manera típica, entre 1124 y 1097 cm^{-1}. Los valores encontrados se reunen en la primera tabla de la página siguiente, y en ella puede observarse que al aumentar el tamaño del radical unido a los átomos de azufre también lo hace la longitud de onda a la que se produce la absorción. Un caso especial, probable-

IR nº	Sustancia	$\tilde{\nu}$ cm^{-1}
6	CXIII	1124
8	LXXX	1117 (1, 18)
9	CXVII	1100
10	CXXXII	1108
17	CXLVII	1105
7	CLII	1097

mente debido a la influencia del ciclo de 1,3 ditiolano, puede considerarse a la sustancia (CLII).

3.3.1.4.1.2.- Espectros infrarrojos de 2,6 dialquiltio 1,4 dioxano.

Los espectros infrarrojos de estas sustancias presentan una mayor complejidad en la zona dactilar que la observada en los casos anteriormente considerados. Esta situación es similar a la que se presenta al comparar

IR nº	Sustancia	$\tilde{\nu}$ cm^{-1}
11	LXXXI	1020f, 780d
12	CXIX	1030f, 780m
13	CXXXV	1030f, 776m

los espectros de bis dialquilacetales del aldehido diglicólico con los correspondientes a 2,6 dialcoxi 1,4 dioxano, (1, 18).

En los espectros de cis 2,6 dialquiltio 1,4 dioxano se observan dos grupos de bandas que parecen ser altamente características de la configuración de estos estereoisómeros, véase última tabla de la página anterior. Para los isómeros de configuración trans se han caracterizado como típicas un conjunto aún mayor de bandas de la zona dactilar. Estas se recogen en la tabla siguiente:

IR nº	Sustancia	$\tilde{\nu}$ cm^{-1}			
14	LXXXII	1094f	982f	870f	844m
15	CXX	1095f	982f	870f	844m
16	CXXXVI	1091f	990f	877f	851m
20	CXCIV (i)	1088f	980m	867f	838d

Conjuntos similares de bandas se han identificado para trans 2,6 dialcoxi 1,4 dioxano (1, 18).

Finalmente, en todos los casos, los espectros infrarrojos obtenidos están de acuerdo con las estructuras propuestas.

3.3.1.4.1.3.- Espectros infrarrojos de 3,5 dialquiltio 1,4 oxatiano.

Desgraciadamente el número de sustancias obtenidas de este tipo estructural es tan pequeño que nos impide seleccionar conjuntos típicos de bandas características. Sin embargo, aunque un estudio superficial de estos espectros no puede llevarnos a sacar conclusiones de tipo configuracional, podemos decir que los obtenidos no presentan ninguna característica que se oponga a las estructuras asignadas de cis y trans 3,5 diterc-butiltio 1,4 oxatiano para las sustancias aisladas como productos mayoritarios en la reacción del aldehido diglicólico (I) con

---

(i).- Para la síntesis véase 3.8.1.4.2.

terc-butilmercaptano en medio ácido.

3.3.1.4.2.- Espectros de ^{1}H-RMN de tioacetales derivados del aldehido diglicólico.

3.3.1.4.2.1.- Espectros de ^{1}H-RMN de bis dialquilditioacetales.

Previamente debemos señalar que los espectros de este tipo obtenidos muestran, en todos los casos, una integral y distribución de señales de acuerdo con lo esperado para las estructuras propuestas.

En la discusión que desarrollamos a continuación solo nos referiremos a la parte de estas moléculas que provienen directamente del aldehido diglicólico. No incluimos discusión alguna sobre la parte de espectro que es consecuencia inmediata de la existencia de los radicales alquiltio por considerar que, en todos los casos, son fácilmente interpretables.

En las moléculas de bis dialquilditioacetales del aldehido diglicólico pueden diferenciarse, si existe libre giro, dos tipos de átomos de hidrógeno, que denominamos a y b. (Téngase en cuenta la abstracción hecha de los restos de alquiltio presentes).

$$(RS)_2CH - CH_2 - O - \underset{b}{CH_2} - \underset{a}{CH(SR)_2}$$

Los espectros indicados muestran, en todos los casos, una distribución y forma de las señales que indican claramente la existencia de libre giro en la región de la molécula que estamos considerando. Por ello, pueden interpretarse admitiendo la existencia de un único patrón de acoplamiento. Este resulta ser tipo AB_2 en todos los casos, excepto en el bis etilenditioacetal (CLII) que consideramos AX_2.

En los espectros tipo AB_2 no pueden medirse di-

rectamente sobre la carta los desplazamientos químico ni tampoco el valor de la constante de acoplamiento entre los átomos de hidrógeno Ha y Hb, como normalmente suele hacerse. Así, el desplazamiento correspondiente a Ha viene dado por el observado para la tercera señal del multiplete, cuando se numeran los picos en el sentido en que aumenta el campo. Por su parte, el desplazamiento químico de Hb es el correspondiente al punto medio entre las señales quinta y séptima, numerando como en el caso anterior (92). El valor correspondiente a la constante Jab se calcula utilizando la expresión:

$$Jab = 1/3 \left[(\nu_4 + \nu_8) - (\nu_1 + \nu_6) \right] \quad (92)$$

Teniendo en cuenta lo anteriormente indicado se construye la siguiente tabla:

Sustancia	^{1}H-RMN nº	δ Ha ppm	δ Hb ppm(a)	Jab (Hz)
CXIII (a)	20	3,75	3,64	6,4 (c)
CXIII (b)	--	3,75	3,65	6,6 (c)
LXXX (a)	22	3,95	3,72	6,6 (d)
LXXX (b)	—	3,91	3,72	7,0 (d)
CXVII (b)	23	3,84	3,66	6,9 (d)
CXXXII (b)	24	3,82	3,59	6,7 (d)
CXLVII (b)	31	3,80	3,51	7,0 (d)

(a).- Espectros realizados en $DCCl_3$ y TMS como referencia interna.

(b).- Espectros realizados en CCl_4 y TMS como referencia interna.

(c).- Medidas realizadas expandiendo abscisas a 120Hz.

(d).- Medidas realizadas sin expansión de abscisas.

(e).- Valores aproximados, con función unicamente orienta dora, debido al solapamiento de los picos 5 y 6 del sistema AB_2.

Exceptuando el caso del tioacetal metílico, cuyos datos espectroscópicos son ligeramente distintos a los de los demás, se observa que en disolución de tetracloruro de carbono δ Ha disminuye al aumentar el tamaño del radical unido a los átomos de azufre. La misma variación se aprecia para los valores de δ Hb, pero en estos casos las conclusiones son provisionales como consecuencia de las dificultades encontradas para calcular los desplazamientos químico de los protones Hb. En todos los casos las constantes Jab toma valores cercanos a 7Hz.

En el espectro ^{1}H-RMN 21, correspondiente a bis etilenditioacetal del aldehido diglicólico, (CLII), se observa un desplazamiento del patrón AB_2 hacia el tipo AX_2, de tal manera que puede considerarse, en una primera aproximación, que el espectro responde a este último patrón de acoplamiento.

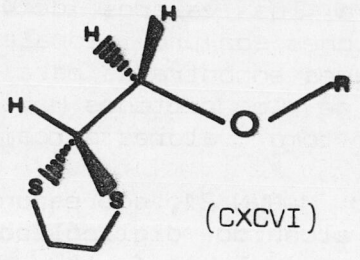
Sustancia	^{1}H-RMN nº	δ Ha ppm	δ Hb ppm	Jab (Hz)
CLII (a)	21	4,51t	3,53d	7

(a).- Espectro realizado en $DCCl_3$ TMS como referencia interna.

El hecho de que Ha resuene a campo más bajo que en el resto de las sustancias consideradas puede deberse al efecto de anisotropia del anillo de 1,3 ditiolano. Por otra parte, el valor relativamente elevado para Jab, del mismo orden que los observados en los sistemas acíclicos semejantes, supone que en todos ellos debe existir una distribución similar de la población conformacional.

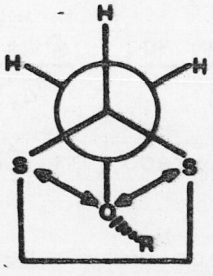
Recordemos que en el caso del bis etilenacetal del aldehido diglicólico, (XCIV), observamos una constante Jab mucho más pequeña que en sus análogos acíclicos. Este hecho fue explicado en 3.1.1.2., pero conside-

ramos que en este caso no se presenta la misma situación como consecuencia de la operatividad del denominado "efecto hockey-sticks" (71). Este logicamente es mayor en la sustancia (CLII) que en (XCIV), puesto que los átomos de azufre poseen mayor número atómico que los de oxígeno, y desfavorece en gran medida las conformaciones del tipo representado por (CXCVI).



(CXCVI) R = CH_2-$CH(SCH_2)_2$

Una representación parcial de esta situación, utilizando el sistema de proyección de Newman, puede ser aún más clara:



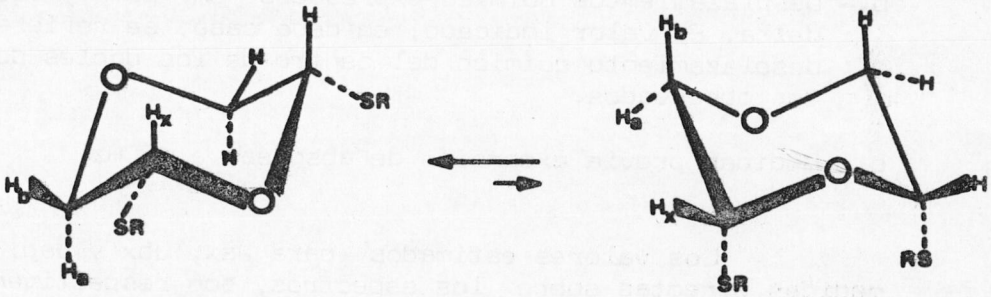
3.3.1.4.2.2.- Espectros de ^{1}H-RMN de <u>cis</u> 2,6 di alquiltio 1,4 dioxano.

Ante todo los espectros de estas sustancias muestran una integral y distribución de señales de acuerdo con las estructuras propuestas.

En la discusión que sigue solo nos ocuparemos de la parte del espectro que corresponde a los átomos de

hidrógeno que se encuentran unidos a los de carbono que forman parte del sistema cíclico. Los restos de alquiltio presentan un espectro similar al observado en otros sistemas más sencillos.

Los cis 2,6 dialquiltio 1,4 dioxano deben presentar una distribución conformacional, en lo referente a los confórmeros silla que son los únicos que consideraremos, similar a la ya estudiada en cis 2,6 dialcoxi 1,4 dioxano (1, 18). Teniendo en cuenta que esta discusión conformacional ha sido llevada a cabo de manera adecuada por los investigadores citados no será repetida en este lugar.



(CXCVII) (CXCVIII)

En los estereoisómeros cis, forma meso, debemos esperar que en el equilibrio conformacional predomine el confórmero en el que los sustituyentes se encuentran en una disposición diecuatorial, (CXCVII).

En los espectros de ^{1}H-RMN se observan señales que pueden interpretarse debidas a la operatividad de un único sistema de acoplamiento tipo ABX. En realidad deben existir dos pero serían equivalentes por estar producidos por grupos de átomos de hidrógeno que guardan una relación de enantiotopía.

Los datos que pueden extraerse directamente de la observación de los espectros son los siguientes:

Sustancia (a)	Hx	Hb	Ha	|Jax + Jbx| Hz.
LXXXI	4,66	3,75	3,28(b)	13,4 (c)
CXIX	"	"	"	"
CXXXV	4,76	3,72	3,25	"

a.- Espectros realizados en disolución de $DCCl_3$ y TMS como referencia interna.

b.- Desplazamientos químico expresados en ppm y escala delta. El valor indicado, en cada caso, se refiere al desplazamiento químico del centro de los dobles dobletes observados.

c.- Medidas previa expansión de abscisas a 120Hz.

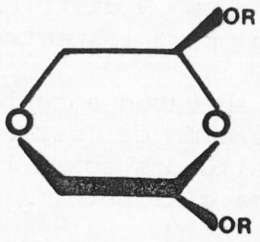
Los valores estimados para Jax, Jbx y Jab, por medidas directas sobre los espectros, son respectivamente: 10,4; 2,9 y 11,2Hz, en todos los casos.

Los desplazamientos químico observados para los átomos de hidrógeno denominados Hx son menores que los estimados para estos átomos en los estereoisómeros trans. Este hecho puede considerarse debido al mayor carácter de hidrógeno axial que tiene Hx en los estereoisómeros cis.

Por otra parte, es sorprendente que los desplazamientos químico observados para estos átomos de hidrógeno coincidan, casi exactamente, con los descritos para sus análogos en los cis 2,6 dialcoxi 1,4 dioxano (1, 18), en donde los valores observados son 4,65; 4,66 y 4,75ppm, para los radicales etoxilo, n-propoxilo e isopropoxilo, respectivamente.

Los valores de |Jax + Jbx| en los derivados oxigenados muestran una variación gradual con el grado de sustitución sobre el átomo de carbono que va directamente

unido al de oxígeno, mientras que en el caso de los derivados del azufre éstos se muestran constantes e igual a 13,4Hz, independientemente del grado de sustitución que presente el átomo de carbono al que va unido.



R	|Jax + Jbx| Hz
Et	10,2 (i)
Pr^n	" "
Pr^i	11,2 "
Bu^t	11,5 (ii)

(i).- Valores medidos sin expandir escala de abscisas.

(ii).- Valor medido expandiendo abscisas a 120Hz.

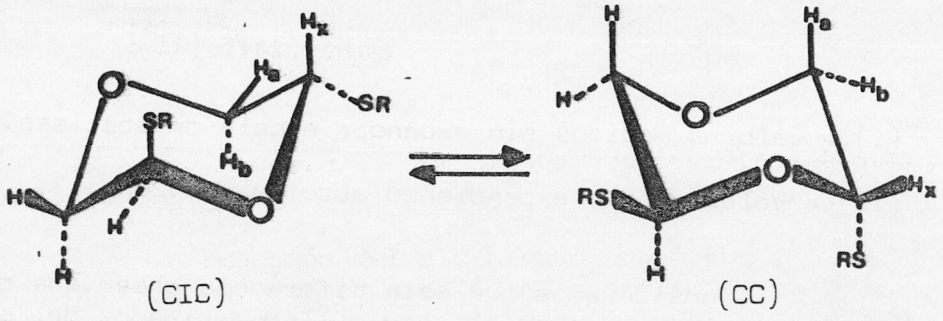
Consideramos que esta diferencia observada puede atribuirse a que en el caso de los derivados del azufre no tiene tanta importancia el grado de sustitución sobre el carbono que va unido directamente a éste como la interacción de los átomos de azufre con el de oxígeno situado en la posición cuatro del ciclo. Este tipo de interacción, denominado "efecto hockey-sticks", ha sido analizado en el caso de los derivados cíclicos del aldehido tiodiglicólico, véase 3.2.2.4., y favorece al confórmero (CXCVII), en donde los radicales alquiltio son diecuatoriales. Esto explicaría que en el equilibrio los distintos confórmeros se encuentren en proporciones que son independientes de la naturaleza de estos radicales.

3.3.1.4.2.3.- Espectros de ^{1}H-RMN de trans 2,6 dialquiltio 1,4 dioxano.

Los espectros de estas sustancias muestran, en todos los casos, integrales y distribución de señales de acuerdo con lo esperado para las estructuras propuestas.

Al igual que en casos anteriores, nos ocuparemos únicamente de la porción de espectro que corresponde a átomos de hidrógeno situados sobre los de carbono que forman parte del sistema cíclico.

La distribución conformacional en los trans 2,6 dialquiltio 1,4 dioxano, en lo que se refiere a confórmeros silla que son los únicos que consideraremos, debe ser similar a la observada en los trans 2,6 dialcoxi 1,4 dioxano. Teniendo en cuenta que esta discusión conformacional se ha llevado a cabo por otros investigadores (1, 18) no será repetida de nuevo.



(CIC) (CC)

En los estereoisómeros trans, pares d,l, debemos esperar que, si la barrera a la interconversión no es demasiado alta a temperatura ambiente, se establezca un equilibrio conformacional, en donde los confórmeros denominados (CIC) y (CC) se encuentren en idénticas proporciones. En los espectros, teniendo en cuenta lo indicado, se observará un único patrón de acoplamiento tipo ABX ya que los átomos de hidrógeno denominados Ha y Ha', Hb y Hb', Hx y Hx', promediaran al producirse la involución del anillo dioxánico.

Los datos que directamente pueden extraerse de la observación de los espectros se recogen en la tabla siguiente:

Sustancia (a)	δ Hx ppm	δ Hb ppm	δ Ha ppm	|Jax + Jbx|
LXXXII	5,26 (b)	3,88	3,55	8,7 (c)
CXX	5,28	3,82	3,50	"
CXXXVI	5,26	"	"	"
CXCIV	5,35	3,96	3,60	9,6
CXCIV (d)	5,22	3,81	3,48	9,0

(a).- Espectros realizados en disolución de $DCCl_3$ y utilizando TMS como referencia interna.

(b).- Los desplazamientos indicados se refieren al centro de las señales, que en todos los casos aparecen como doble dobletes.

(c).- Valores en Hz. Medidas expandiendo la escala de abscisas a 120Hz.

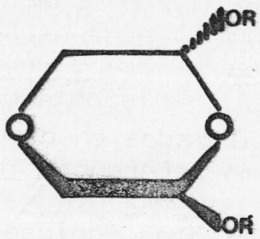
(d).- Espectro realizado en disolución de CCl_4. Para la síntesis de esta sustancia véase 3.8.1.4.2.

Se han estimado los valores de Jax, Jbx y Jab, por medidas directas sobre los espectros, obteniendose 5,4; 3,3 y 11,8 Hz, respectivamente, para los tres primeros productos indicados en la tabla. En el caso del derivado terc-butílico los valores son: 5,5; 3,4 y 11,8Hz, respectivamente. ^{1}H-RMN 34.

Los desplazamientos químico de los átomos de hidrógeno denominados Hx son mayores, en la escala delta, que los observados para los mismos en los cis derivados. Esto puede interpretarse como consecuencia del mayor ca-

rácter ecuatorial de estos hidrógenos en los estereoisóme ros trans.

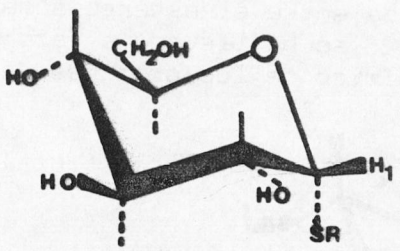
Por otra parte, inicialmente encontramos sorprendente que los desplazamientos químico observados para las señales correspondientes a los protones denominados Hx fuesen de mayor magnitud que los descritos para las de átomos de hidrógeno en situación similar en trans 2,6 dialcoxi 1,4 dioxano. Si unicamente se tiene en cuenta la diferencia de electronegatividad entre los átomos de oxígeno y azufre no puede darse una explicación satisfactoria a este hecho.



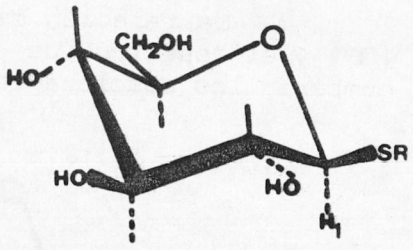
R	δ Hx ppm
Et	4.89 (1, 18)
Pr^n	4,85 "
Pr^i	4,99 "
Bu^t	5,12 (x)

Una situación similar, aunque quizá no tan acusada, se observa en los 1-tioglicósidos (117). A modo de ejemplo, se consideran unos derivados de la D-glucosa:

(x).- Dato aportado por los trabajos recogidos en la presente memoria.



δH_1 = 5,4ppm



δH_1 = 4,5ppm

R = Et y ciclohexilo.

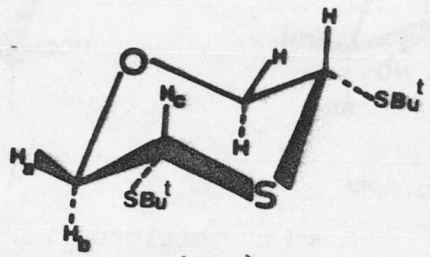
3.3.1.4.2.4.- Espectros de ^{1}H-RMN de los estereoisómeros de 3,5 dialquiltio 1,4 oxatiano.

En el espectro ^{1}H-RMN 32, que consideramos debido a cis 3,5 diterc-butiltio 1,4 oxatiano (Ω), se observan tres conjuntos de señales. Los átomos de hidrógeno de los grupos terc-butiltio resuenan como un singulete a 1,32ppm y, a campos ligeramente inferiores, 3,16ppm, aparece una señal quíntuple, cuya integral equivale a un átomo de hidrógeno. Finalmente, a 3,97ppm, se observan seis picos, distribuidos simetricamente, cuya integral equivale a dos átomos de hidrógeno.

La interpretación de este espectro parece compleja y delicada. Nosotros lo hemos intentado considerando que la señal a 3,16ppm puede corresponder a los átomos de hidrógeno metínico del ciclo de 1,4 oxatiano y que, por otra parte, las señales simétricas a 3,97ppm serían debidas a los de los grupos metileno.

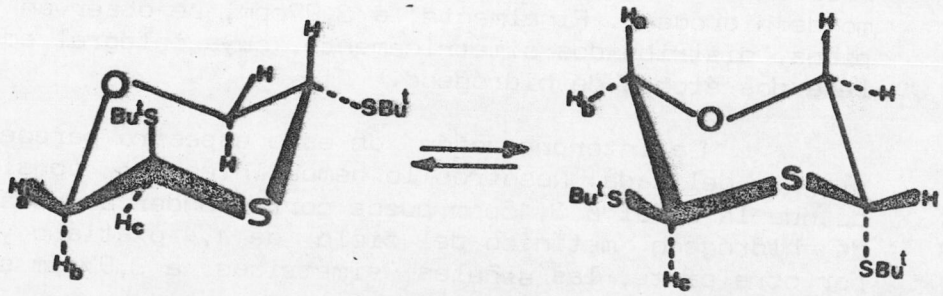
Teniendo en cuenta lo anteriormente señalado para los cis 2,6 dialquiltio 1,4 dioxano, véase 3.3.1.4.2.2., consideramos que en el equilibrio conformacional la sustancia (Ω), forma meso, se encuentra fundamentalmente en la conformación (Ωa), en donde los átomos de hidrógeno de carácter tioacetálico son axiales. El sistema de acoplamiento debe ser del tipo ABC, para el que no puede aplicarse un análisis de primer orden.

La relación establecida entre el estereoisómero (Q.) y el espectro de ^{1}H-RMN 32 se ha llevado a cabo al comparar los desplazamientos químico de los protones deno



(Q.a)

minados Ha, Hb y Hc, en este espectro, con los observados en el ^{1}H-RMN 33, que se asocia a <u>trans</u> 3,5 diterc-butiltio 1,4 oxatiano, (Q.I). La situación conformacional en esta sustancia debe ser análoga a la observada en los <u>trans</u> 2,6 dialquiltio 1,4 dioxano, véase 3.3.1.4.2.3., y podemos considerar la existencia de un equilibrio conformacional entre dos confórmeros silla termodinámicamente equivalentes:



(Q.Ia) (Q.Ib)

En esta situación el átomo de hidrógeno tioacetálico, denominado Hc, producirá unas señales que aparecerán a campos inferiores que las producidas por el protón análogo en (Q.a). De hecho, en el espectro ^{1}H-RMN 33 aparece un conjunto de cinco picos centrados a 3,69ppm, valor considerablemente inferior al observado para estas señales en ^{1}H-RMN 32. Para los átomos de hidrógeno de los

grupos metileno aparece un conjunto asimétrico de señales centradas a 4,07ppm.

Estas diferencias tan pequeñas en los espectros de ^{1}H-RMN, aunque creemos que significativas, unidas a que el estereoisómero (α) eluye en cromatografía en columna antes que el denominado (α I), como ocurre con los estereoisómeros cis 2,6 dialquiltio o dialcoxi 1,4 dioxano con respecto a los trans en similares condiciones, nos hace pensar que, muy probablemente, la asignación configuracional es correcta. (Debemos indicar que se ha tratado de llegar a una conclusión definitiva utilizando rayos X sobre el estereoisómero cristalino, relacionado con (α), pero por diversas causas ello ha sido, hasta el momento, imposible. Consideramos que la aplicación de la espectroscopía de ^{13}C-RMN podría ser adecuada para la elucidación de este dilema).

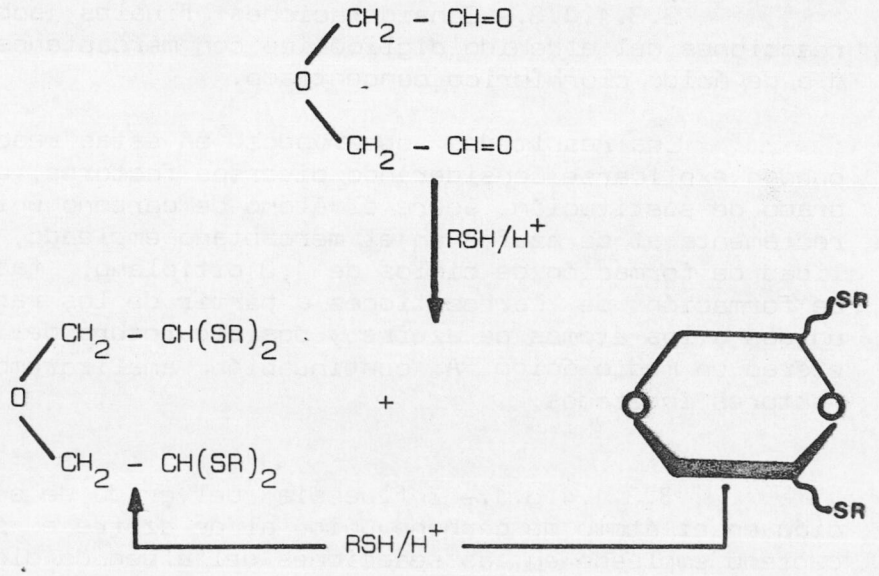
3.3.1.4.3.- Consideraciones finales sobre las reacciones del aldehido diglicólico con mercaptanos en medio de ácido clorhídrico concentrado.

Los resultados observados en estas reacciones pueden explicarse considerando diversos factores, como el grado de sustitución sobre el átomo de carbono unido directamente al de azufre en el mercaptano empleado, posibilidad de formación de ciclos de 1,3 ditiolano, facilidad de formación de carbocationes a partir de los radicales unidos a los átomos de azufre y posible rotura del puente etéreo en medio ácido. A continuación analizaremos los factores indicados:

3.3.1.4.3.1.- Influencia del grado de sustitución en el átomo de carbono unido al de azufre en el mercaptano empleado en las reacciones del aldehido diglicólico.

La reacción del aldehido con metilmercaptano lleva a la formación de un único producto, bis dimetilditioacetal del aldehido diglicólico, (CXIII), que conserva el esqueleto del aldehido diglicólico.

Al aumentar el grado de sustitución sobre el átomo de carbono anteriormente citado, es decir, al emplear etil, n-propil e isopropil mercaptano, se observa la aparición de los cis y trans 2,6 dialquiltio 1,4 dioxano, junto a los ditioacetales acíclicos que son los productos mayoritarios. A diferencia de lo que ocurre en la reacción del aldehido (I) con los alcoholes en medio ácido, (1, 18), la proporción de sustancias cíclicas obtenidas no parece depender en gran medida de este grado de sustitución en el mercaptano. Este hecho puede interpretarse admitiendo la ausencia de un posible equilibrio, en el seno de la reacción, entre las especies tioacetálicas cíclicas y acíclicas. Esto lleva a admitir que la formación de estas especies transcurre a través de dos reacciones competitivas, aunque posteriormente parte de los productos cíclicos puedan transformarse, con una velocidad mucho menor que las de las reacciones anteriores, en los correspondientes ditioacetales.



Este hecho puede ser comprobado, en cierta medida al interpretar los siguientes resultados.

i.- La reacción del aldehido diglicólico con etilmercaptano, en la relación molar 1:2 y utilizando idénticas condiciones experimentales, lleva a la formación, con bajos rendimientos, de bis dietilditioacetal del aldehido diglicólico, (LXXX). No se detecta formación de tioacetales cíclicos.

ii.- La reacción de los ditioacetales etílico e isopropílico, (LXXX) y (CXXXII), en medio de ácido clorhídrico concentrado y ausencia de los correspondientes mercaptanos, no lleva a la formación de los derivados cíclicos, recuperandose gran parte de los productos de partida. Véase 3.4.2.

iii.- Al realizar la experiencia anterior en presencia de los correspondientes mercaptanos tampoco se producen sustancias de tipo dioxánico, recuperandose los productos de partida practicamente en su totalidad. Véase 3.4.2.

Estas observaciones demuestran que:

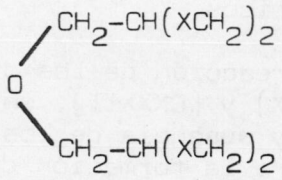
a.- No se favorece la formación de productos cíclicos al disminuir la concentración de mercaptano en la mezcla de reacción.

b.- No puede considerarse que los tioacetales acíclicos y cíclicos estén relacionados a traves de un proceso de equilibrio, puesto que a partir de los primeros no puede llevarse a cabo la formación de los últimos Véase 3.4.2.

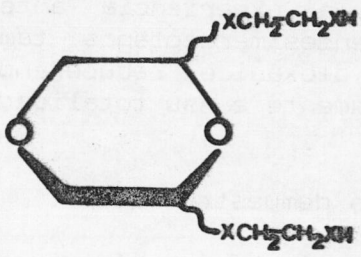
3.3.1.4.3.2.- Reacciones con posibilidad de formación de ciclos de 1,3 ditiolano.

En la reacción del aldehido diglicólico con etilenditiol en medio ácido no se observa la formación de derivados dioxánicos, es decir del tipo 2,6 dialquiltio 1,4 dioxano. Igual ocurre cuando el dialdehido reacciona con etilenglicol, ya que tampoco pueden aislarse los 2,6 dial

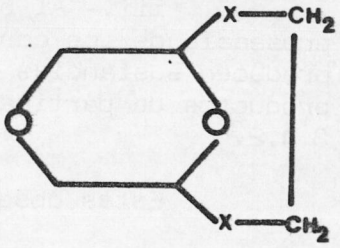
coxi 1,4 dioxano correspondientes. Tanto en un caso como en otro, la posibilidad de formación de dos ciclos de cinco eslabones frente a uno de seis, dioxánico, o a un biciclo con oxígeno puente, se ve muy favorecida.



X = O, (XCIV); X = S, (CXLII).



(CCI)



(CCII)

3.3.1.4.3.3.- Formación de 3,5 dialquiltio 1,4 oxatiano.

La reacción del aldehido diglicólico con terc-butilmercaptano, en medio de ácido clorhídrico concentrado, produce bis diterc-butilditioacetal del aldehido diglicólico (CXLVII), como producto minoritario, y la mezcla de cis y trans 3,5 diterc-butiltio 1,4 oxatiano, (CL) y (CLI) respectivamente, como mayoritarios.

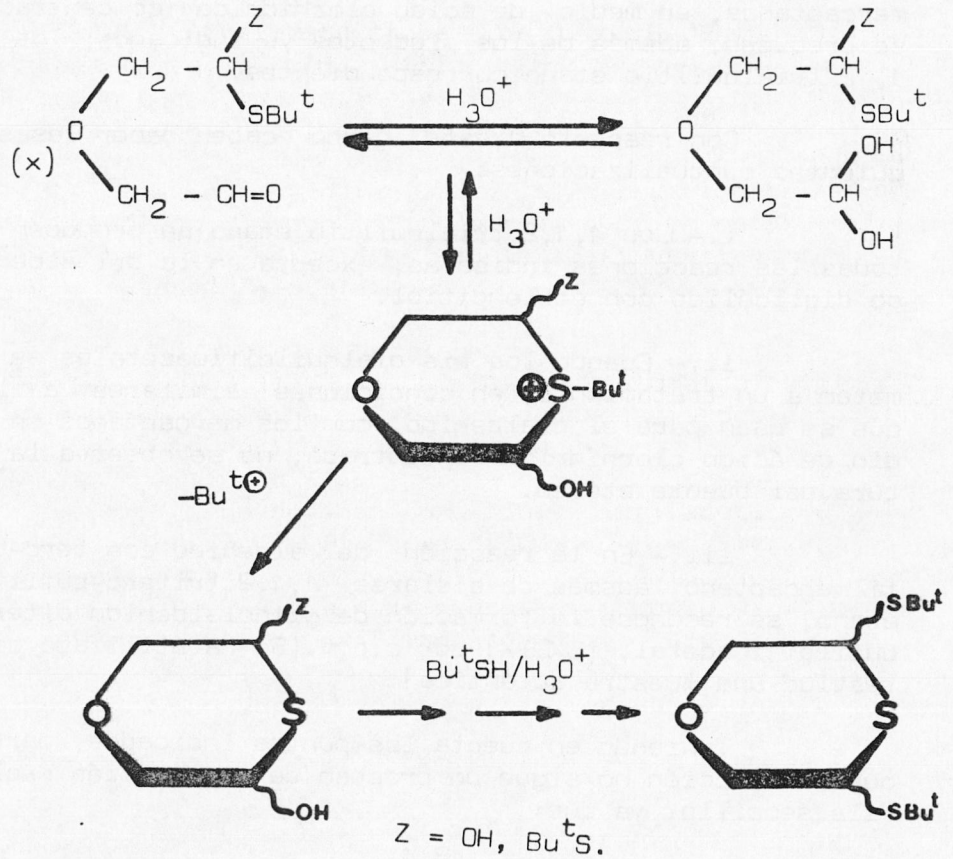
Con respecto a la anterior reacción debemos señalar los siguientes extremos:

i.- De manera sorprendente no se detectan, ni siquiera trazas, de los correspondientes 2,6 diterc-butiltio 1,4 dioxano.

ii.- Los estereoisómeros correspondientes a 3,5

diterc-butiltio 1,4 oxatiano no se forman a partir del ditioacetal acíclico (CXLVII), puesto que éste se recupera, practicamente en su totalidad, cuando se trata con el mercaptano en medio ácido clorhídrico concentrado.

Teniendo en cuenta lo indicado, la formación de estas sustancias debe producirse siguiendo el esquema siguiente:



(x).- En este equilibrio puede participar, aunque no se ha representado gráficamente por simplificar, el 2 hidroxi, 6 terc-butiltio 1,4 dioxano.

El comportamiento observado en este caso, tan diferente de los anteriores, puede considerarse debido, entre otros factores, a la facilidad de formación del catión terc-butilo y el volumen de este radical.

3.3.1.4.3.4.- Rotura del puente etéreo en medio ácido.

En las reacciones del aldehido diglicólico con mercaptanos, en medio de ácido clorhídrico concentrado, se producen, además de los productos ya indicados, los 1, 1, 2 trialquiltio etano correspondientes.

Con respecto a este hecho caben hacer las siguientes puntualizaciones:

i.- Los 1,1,2 trialquiltio etano se producen en todas las reacciones indicadas, excepto en la del aldehido diglicólico con etilenditiol.

ii.- Cuando los bis dialquilditioacetales se someten a un tratamiento, en condiciones similares a las que se usan para el dialdehido, con los mercaptanos en medio de ácido clorhídrico concentrado, no se observa la rotura del puente etéreo.

iii.- En la reacción del aldehido con terc-butilmercaptano, además de aislarse 1,1,2 triterc-butiltio etano, se reconoce la formación de glicolaldehido diterc-butilditioacetal, (CXLIX) por c.c.f.(Se ha utilizado como testigo una muestra auténtica).

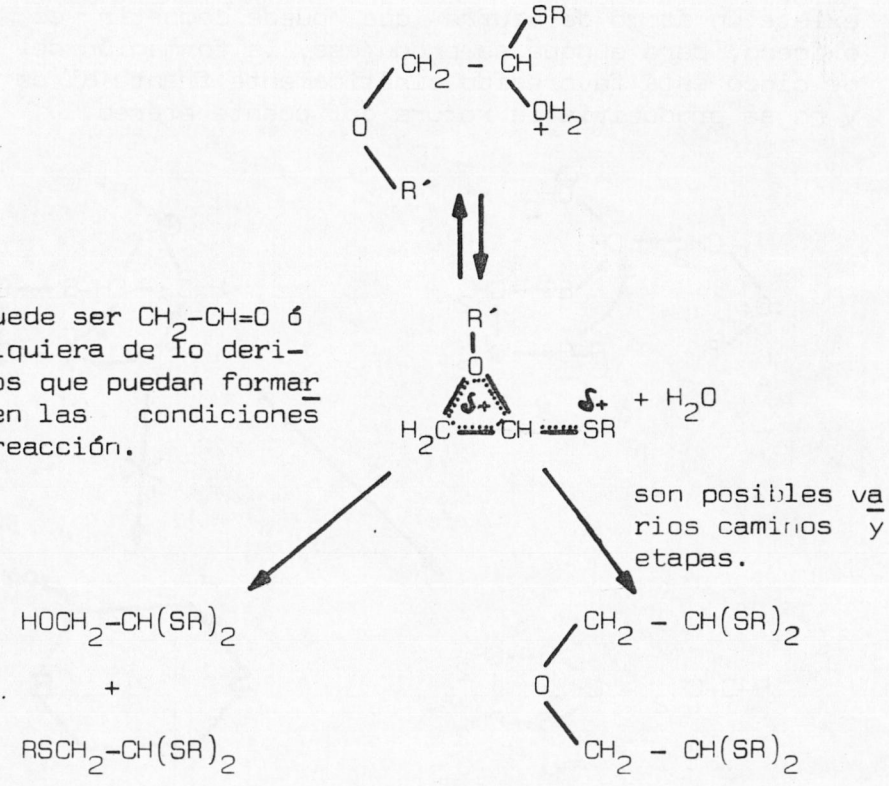
Teniendo en cuenta los puntos indicados, parece que la reacción no sigue un proceso de sustitución nucleófila sencillo, ya que:

$$R\text{-}O\text{-}R + R'SH \xrightarrow[\text{ó } S_N2]{S_N1} R\text{-}OH + R'\text{-}S\text{-}R$$

a.- Los bis ditioacetales del aldehido diglicólico no son los responsables de la formación de los productos de rotura en estas reacciones.

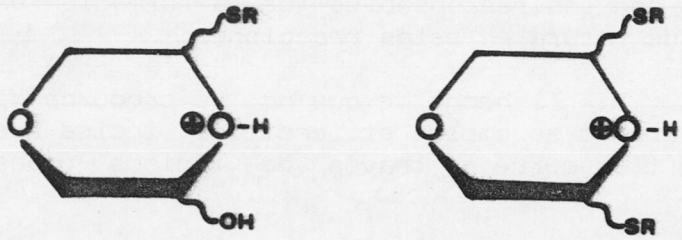
b.- El hecho de que no se produzcan estos productos cuando se emplea etilenditiol indica que la reacción no transcurre a través de típicos procesos S_N1 ó S_N2.

Tomando en consideración los hechos experimentales y estas primeras interpretaciones de los mismos, puede escribirse un esquema que indica el camino probable por el que se producen estas transformaciones:

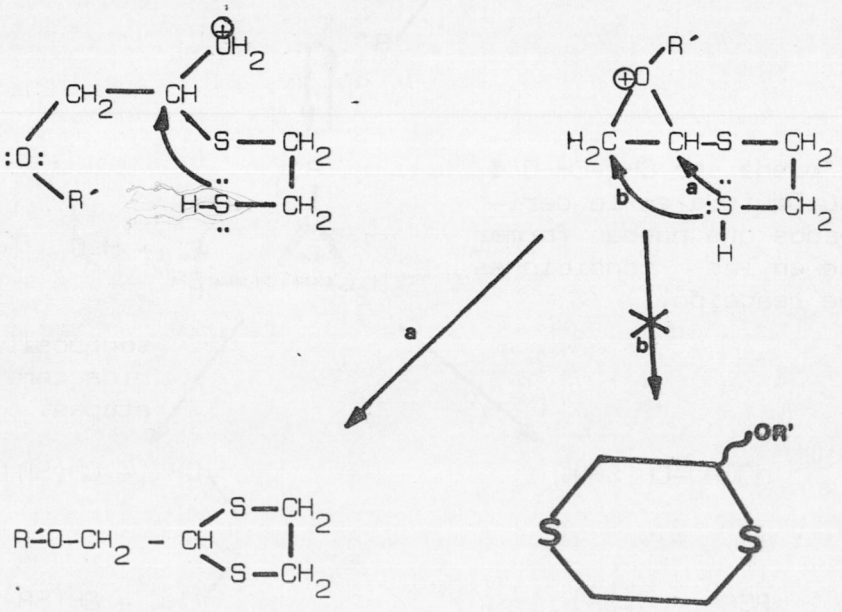


Un esquema similar puede escribirse si se consi

deran especies cíclicas, como las representadas más abajo:



El hecho de que en la reacción del aldehido diglicólico con etilenditiol no se observa formación de estos productos creemos que puede ser explicado facilmente con la hipótesis elaborada. En este caso probablemente no se forma siquiera el ión oxonio cíclico postulado, ya que existe un átomo de azufre que puede competir con el de oxígeno, pero aunque se produjese, la formación del ciclo de cinco está favorecido cinéticamente frente al de seis, y no se produciría la rotura del puente etéreo.



R´ tiene el mismo significado que en el esquema anterior.

3.3.2.- Reacciones de acetales del aldehido diglicólico con mercaptanos en medio ácido.

Las reacciones de los acetales del aldehido diglicólico con los reactivos indicados se han llevado a cabo disolviendo el derivado del compuesto carbonílico en mercaptano y adicionando a continuación el ácido que actua como catalizador.

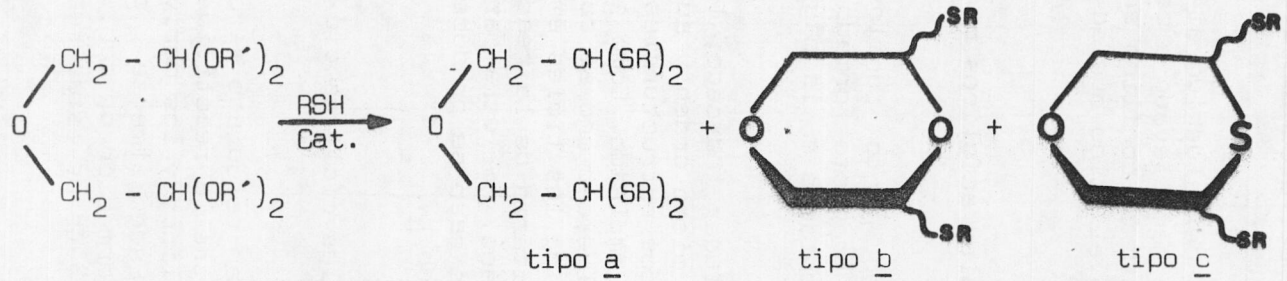
3.3.2.1.- Reacciones de acetales acíclicos con mercaptanos en medio ácido.

Las reacciones llevadas a cabo, junto con los rendimientos obtenidos en cada tipo de producto formado, se indican en el esquema y tabla representados en la página siguiente.

Como puede observarse, en el lugar indicado, los rendimientos son en todos los casos del mismo orden y además se producen siempre los mismos tipos estructurales, independientemente del acetal acíclico empleado. Como en otros casos ya comentados, el terc-butilmercaptano se comporta de manera algo distinta al resto de los tioles empleados y produce, como productos mayoritario de la reacción, los 3,5 diterc-butiltio 1,4 oxatiano. Por otra parte, es importante observar que en ningún caso se producen derivados dioxánicos, del tipo denominado b.

3.3.2.2.- Reacciones de acetales cíclicos dioxánicos con mercaptanos en medio ácido.

Las reacciones indicadas se han estudiado al objeto de establecer una comparación entre la reactividad del aldehido diglicólico, acetales acíclicos y los derivados dioxánicos de carácter acetálico. Especialmente nos interesa investigar la posibilidad de formación de derivados de 2,6 dialquiltio 1,4 dioxano a través de estas reacciones.



tipo a tipo b tipo c

Catalizador	R´	R	tipo a (%)	tipo b (%)	tipo c (%)	total (%)
H_2SO_4	Me	Et	83 (LXXX)	-----	-----	83
" (1, 18)	Et	Et	89,5 (LXXX)	-----	-----	89,5
"	Pr^n	Et	78,3 (LXXX)	-----	-----	78,3
"	Pr^i	Et	73,4 (LXXX)	-----	-----	73,4
BF_3	Me	Bu^t	31 (CXLVII)	-----	46,1 (*)	77,1

(*).- Mezcla de (CL) y (CLI). En todos los casos la naturaleza de los productos obtenidos se ha establecido por comparación de sus propiedades espectroscópicas y cromatográficas con muestras auténticas.

Las reacciones estudiadas, junto a los rendimientos obtenidos en las mismas, se indican en la tabla representada en la página siguiente.

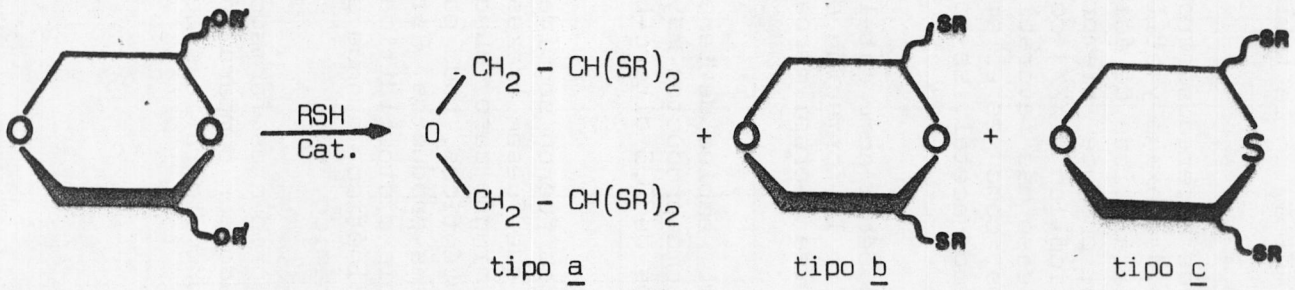
La reacción entre la mezcla de estereoisómeros correspondientes a 2,6 di-isopropoxi 1,4 dioxano y etilmercaptano en presencia de cantidades catalíticas de ácido sulfúrico o de trifluoruro de boro, produce siempre bis dietilditioacetal del aldehido diglicólico (LXXX) como único producto. Ni siquiera en el caso más favorable para la formación de productos cíclicos, como es el empleo de dos moles de mercaptano por mol de acetal, se consigue la formación de éstos.

Tampoco el empleo de un ácido débil como catalizador, como es el ácido acético, permite la formación de estas sustancias cíclicas cuando se emplea n-propilmercaptano.

Como en otras experiencias, el empleo de terc-butilmercaptano lleva a la formación, como productos mayoritarios, a la mezcla de estereoisómeros de 3,5 diterc-butiltio 1,4 oxatiano.

Todas las reacciones indicadas fueron seguidas por c.c.f. con objeto de detectar, aunque fuesen trazas, de los 2,6 dialquiltio 1,4 dioxano. En ningúm caso, aunque se utilizaron como testigos muestras auténticas, pudo ponerse de manifiesto la formación de estos productos. Esto demuestra, a nuestro parecer, que los bis dialquilditioacetales son los productos del control cinético, aunque simultáneamente puedan serlo del termodinámico.

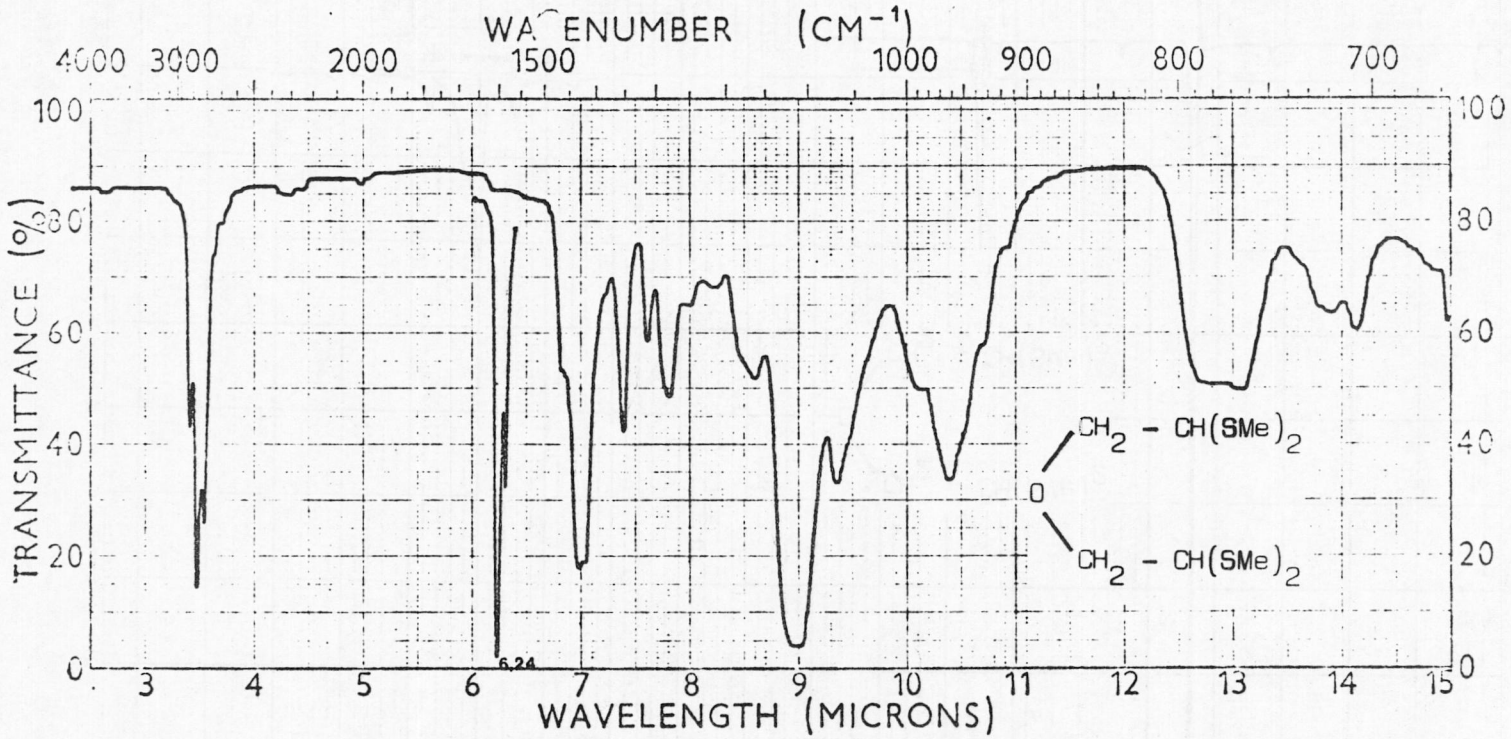
Finalmente, indicar que los productos formados en estas reacciones se han identificado por comparación de sus propiedades espectroscópicas y cromatográficas con las de muestras auténticas.



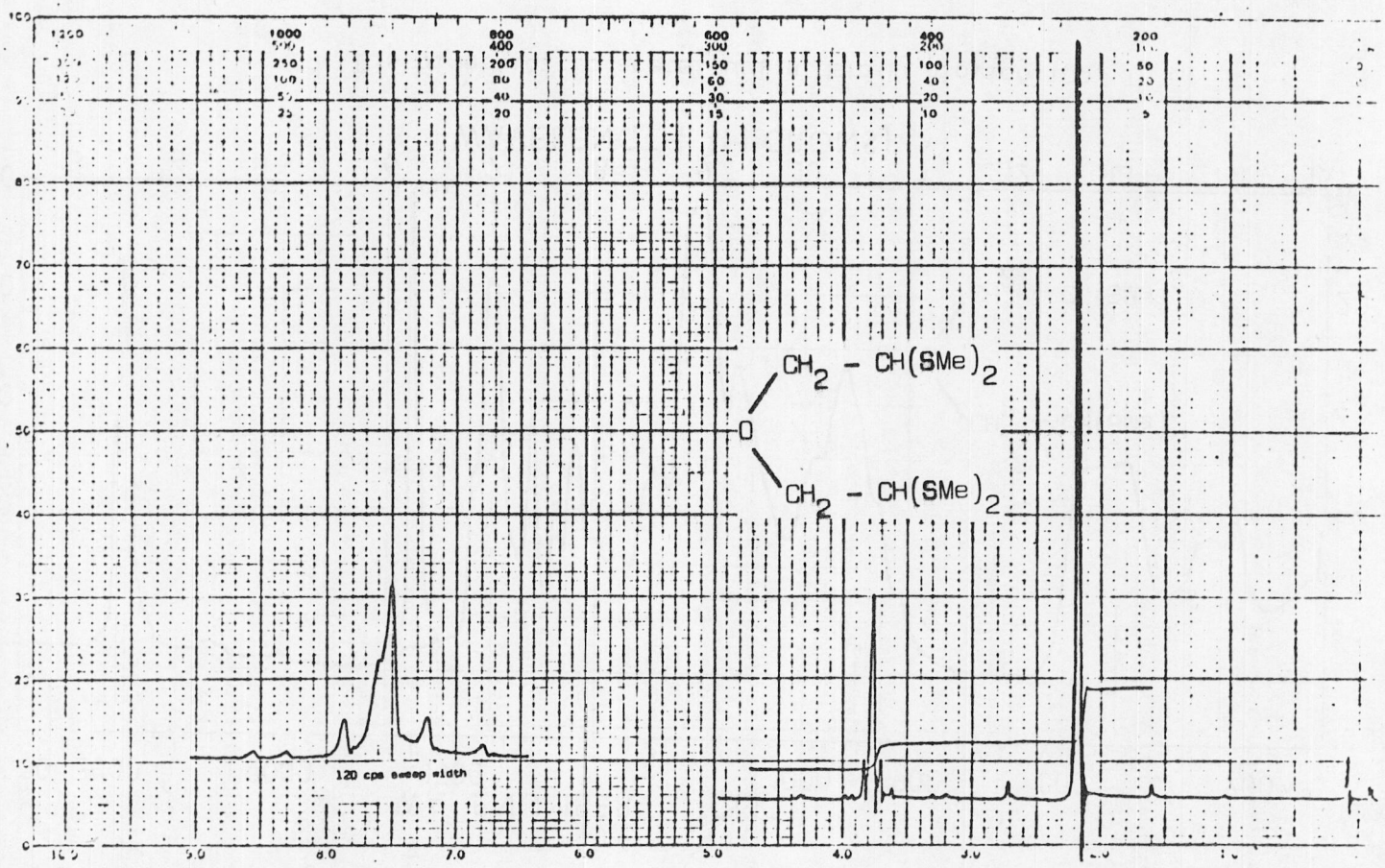
Catalizador	R´	R	tipo a (%)	tipo b (%)	tipo c (%)	total (%)
H_2SO_4	Pr^i	Et	74,5 (LXXX)	-----	-----	74,5
"	"	" (*)	29,7 "	-----	-----	29,7
"	Pr^n	Bu^t	16,6 (CXLVII)	-----	57,7(i)	74,0
BF_3	Pr^i	Et	69,3 (LXXX)	-----	-----	69,3
"	"	"(*)	37,0 "	-----	-----	37,0
"	"	Bu^t	13,6 (CXLVII)	-----	77,7(i)	91,3
AcOH	"	Pr^n	75,6 (CXVII)	-----	-----	75,6

(*).- Se emplean 2 moles de etilmercaptano por mol de acetal.

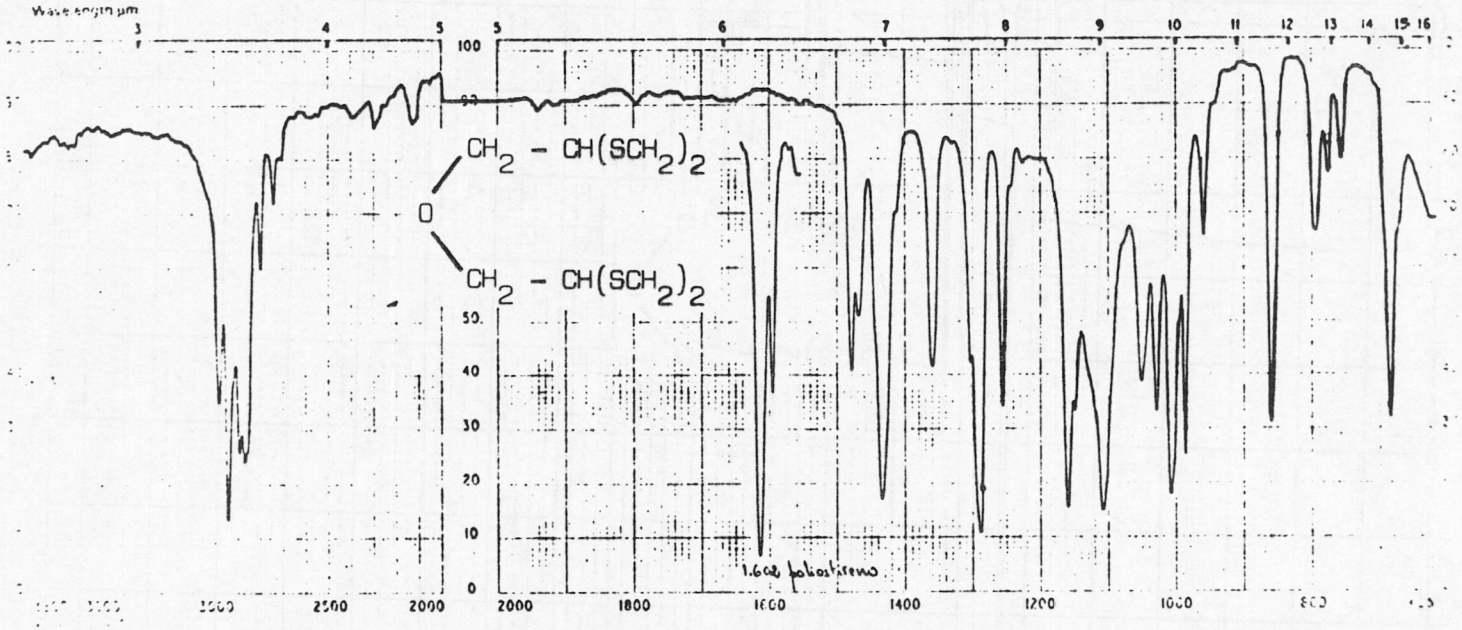
(i).- Mezcla de (CL) y (CLI).



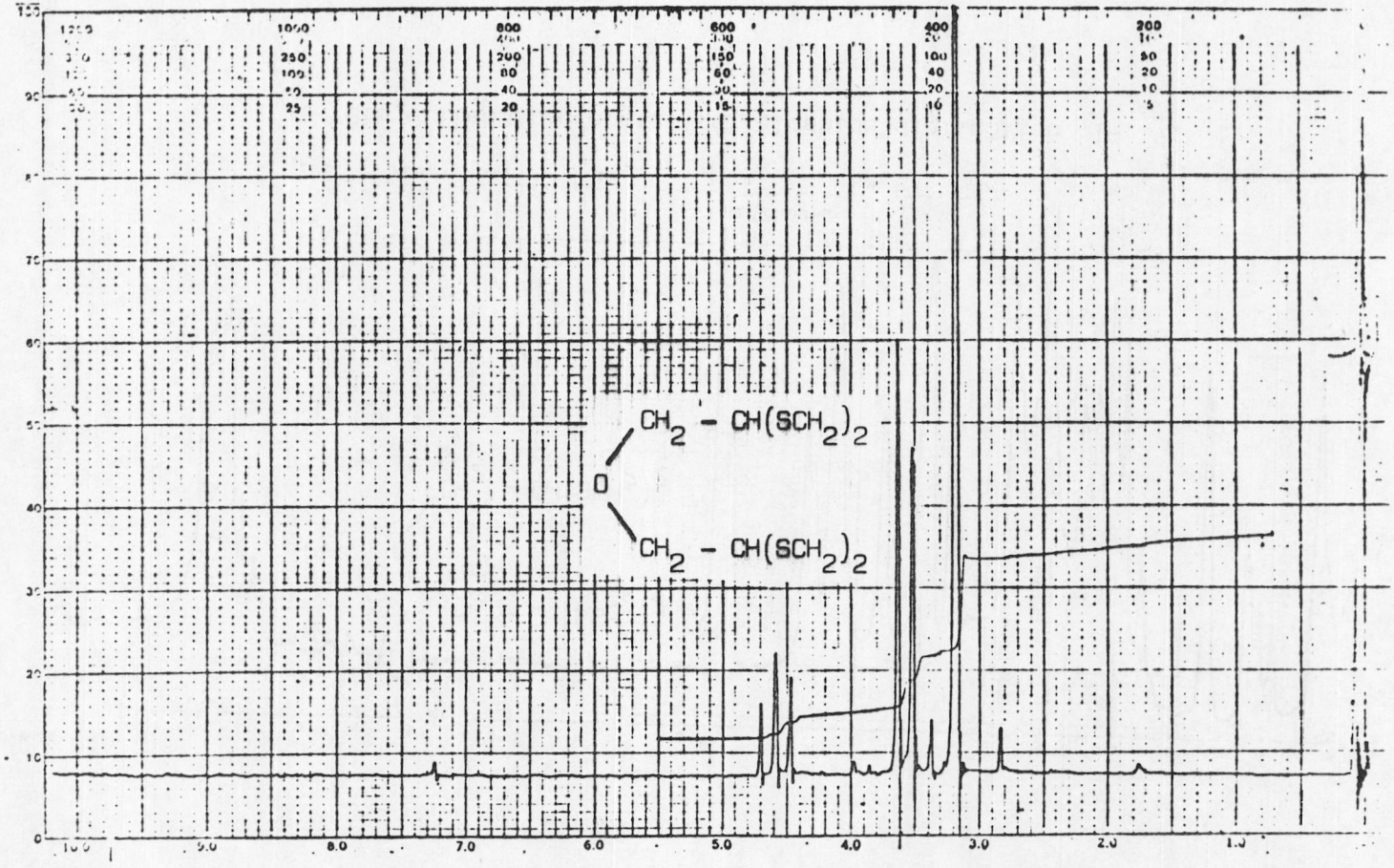
Bis dimetilditio acetal del aldehido diglicólico. IR 6.



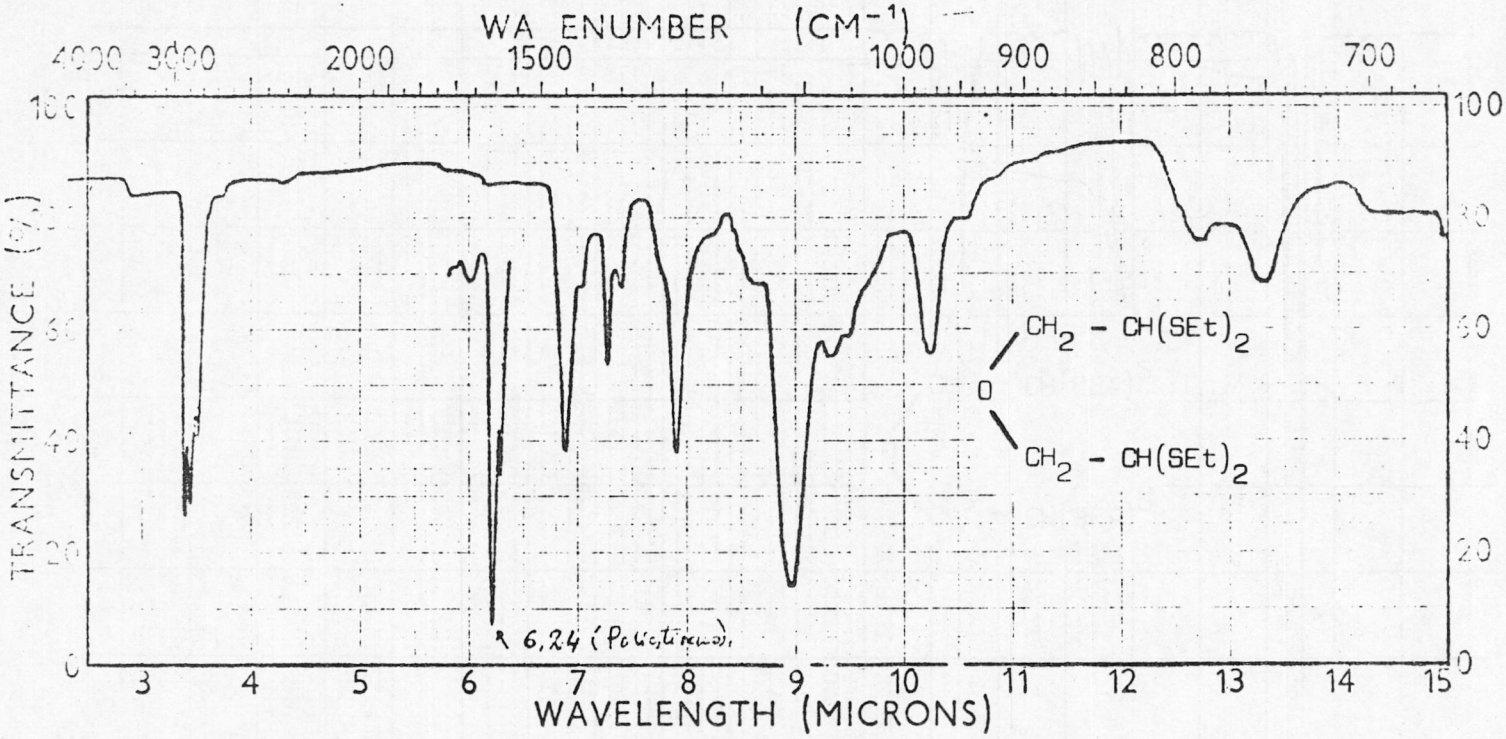
Bis dimetilditio acetal del aldehido diglicólico. ^{1}H–RMN 20.



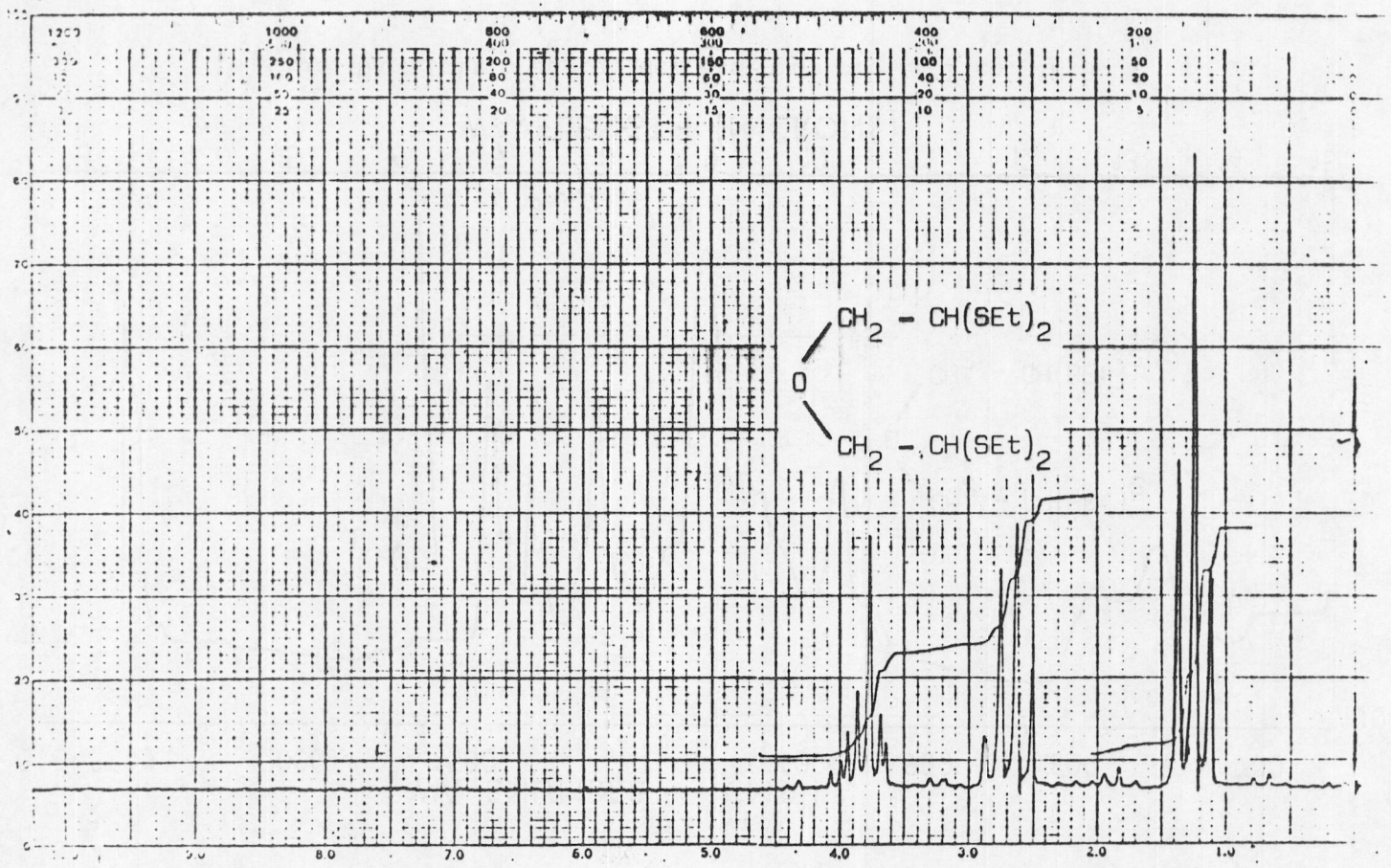
Bis etilenditio acetal del aldehido diglicólico. IR. 7.



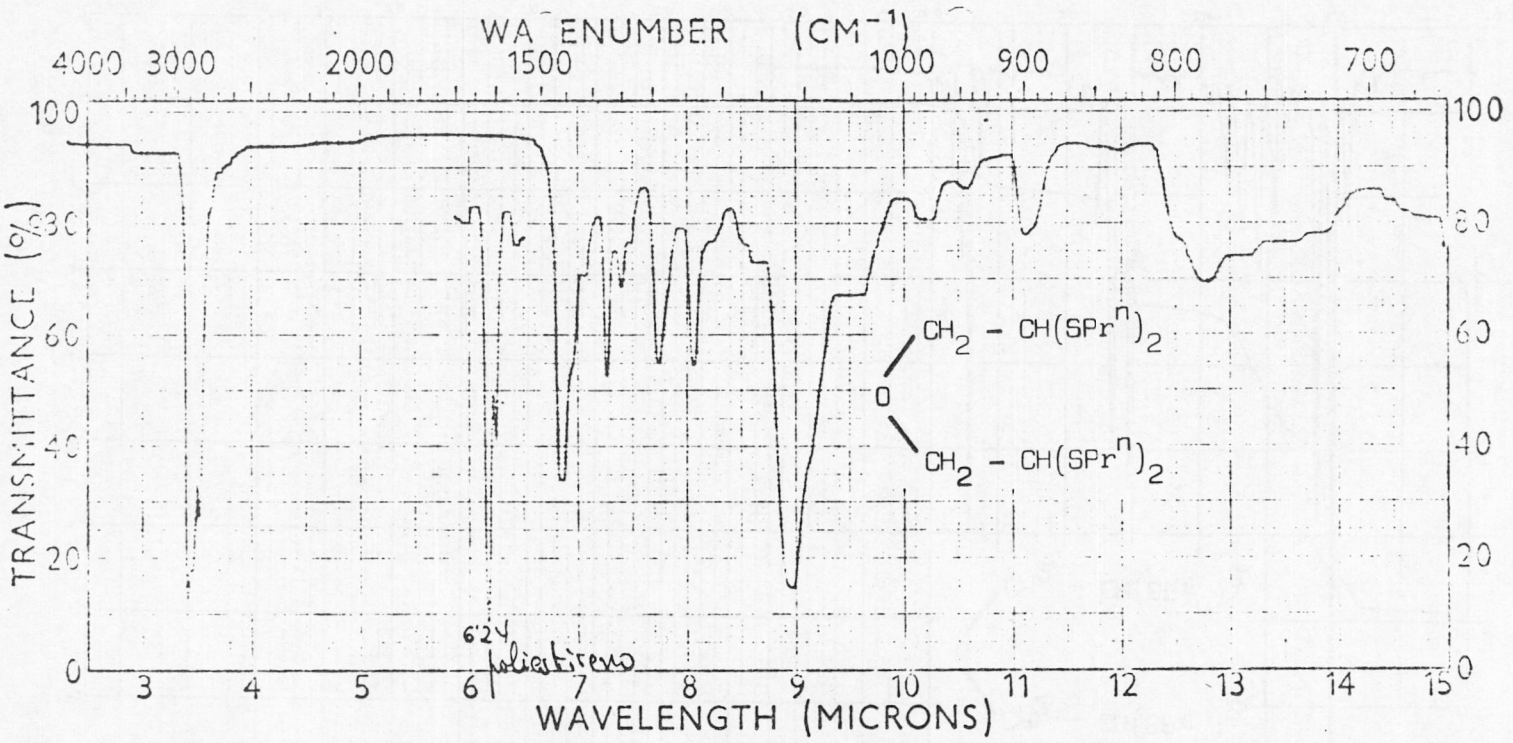
Bis etilenditio acetal del aldehido diglicólico. ^{1}H-RMN 21.



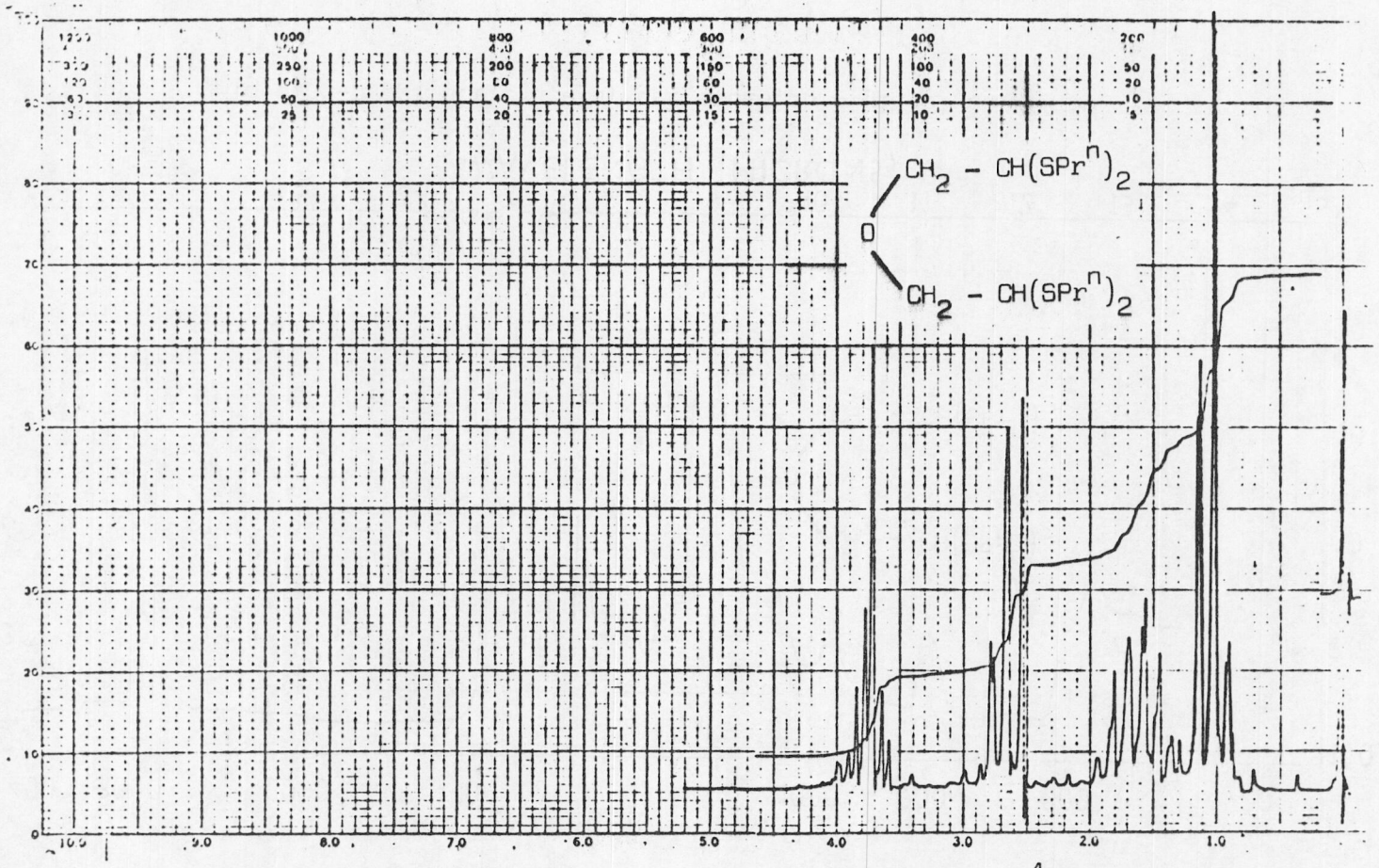
Bis dietilditio acetal del aldehido diglicólico. IR 8.



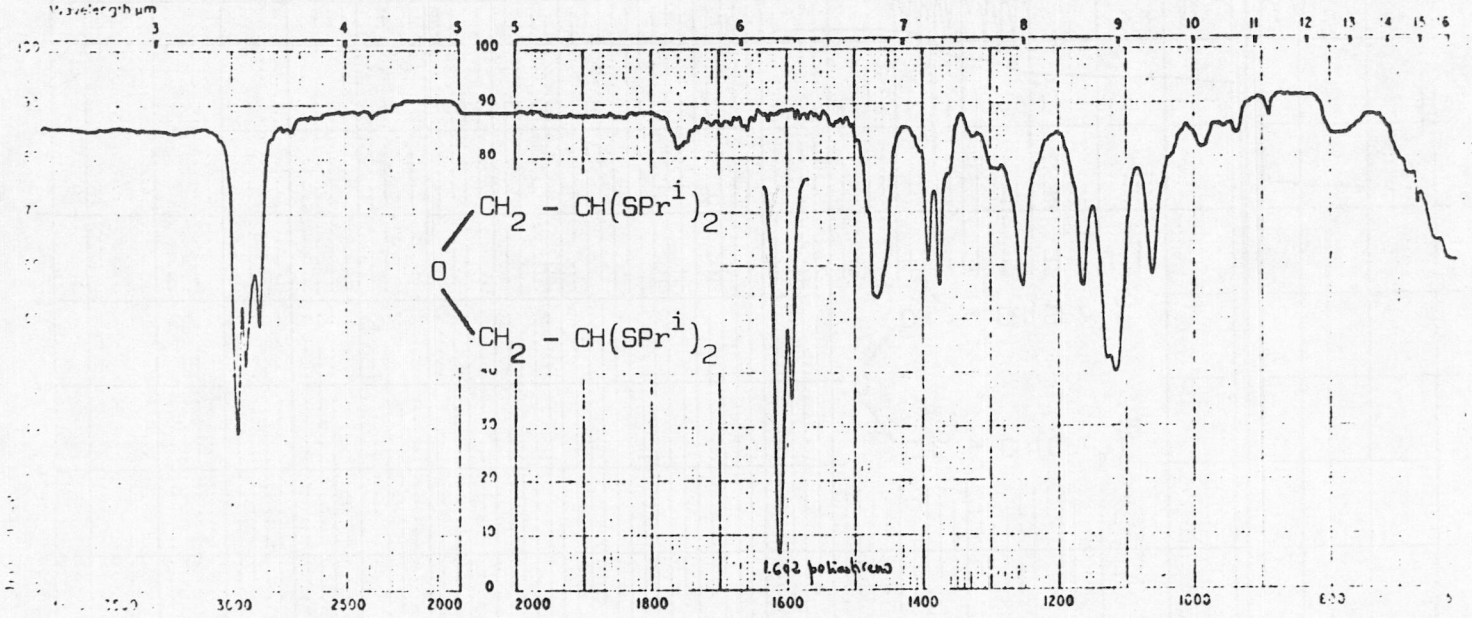
Bis dietilditio acetal del aldehido diglicólico. ^{1}H-RMN 22.



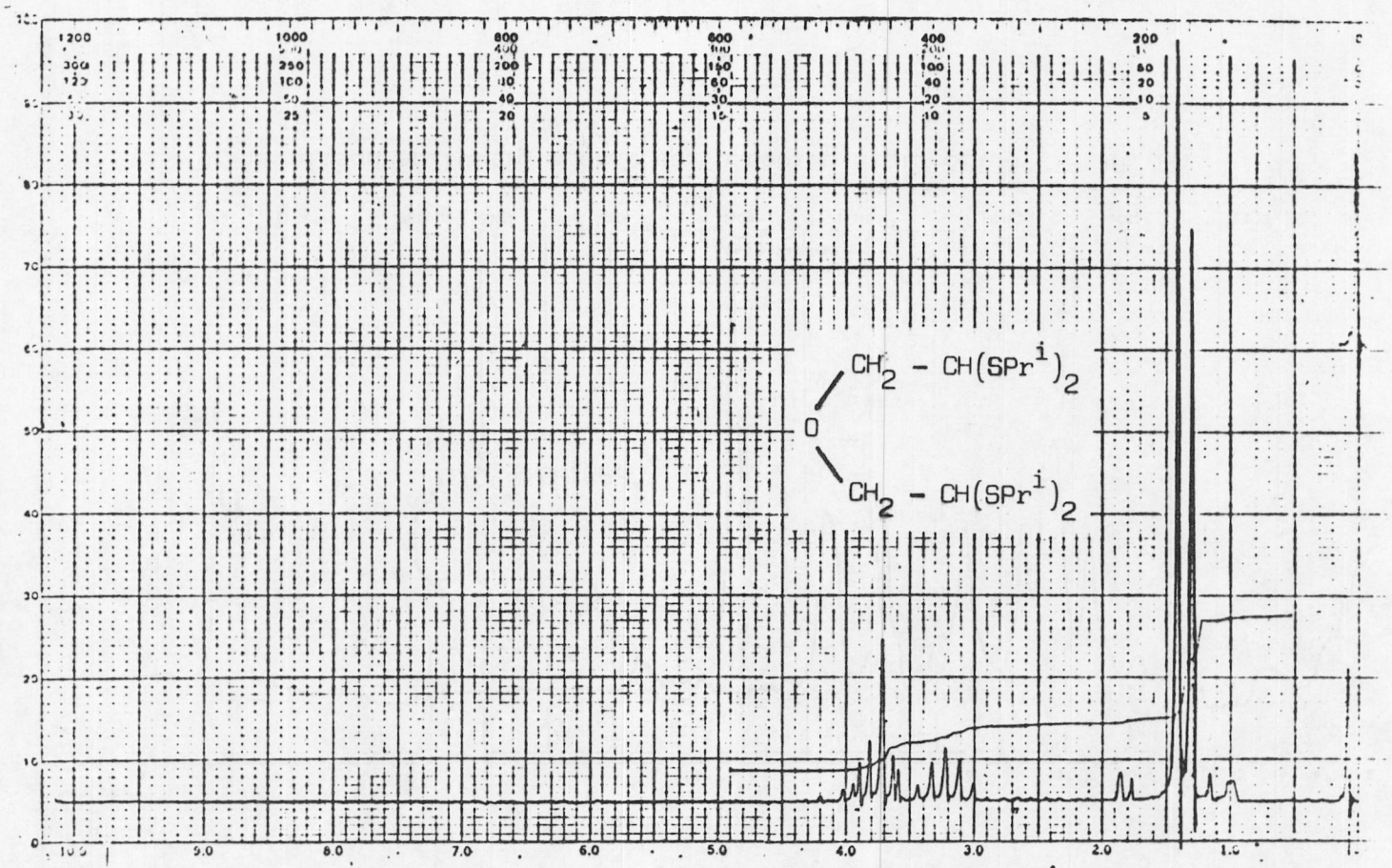
Bis di n-propilditio acetal del aldehido diglicólico. IR 9.



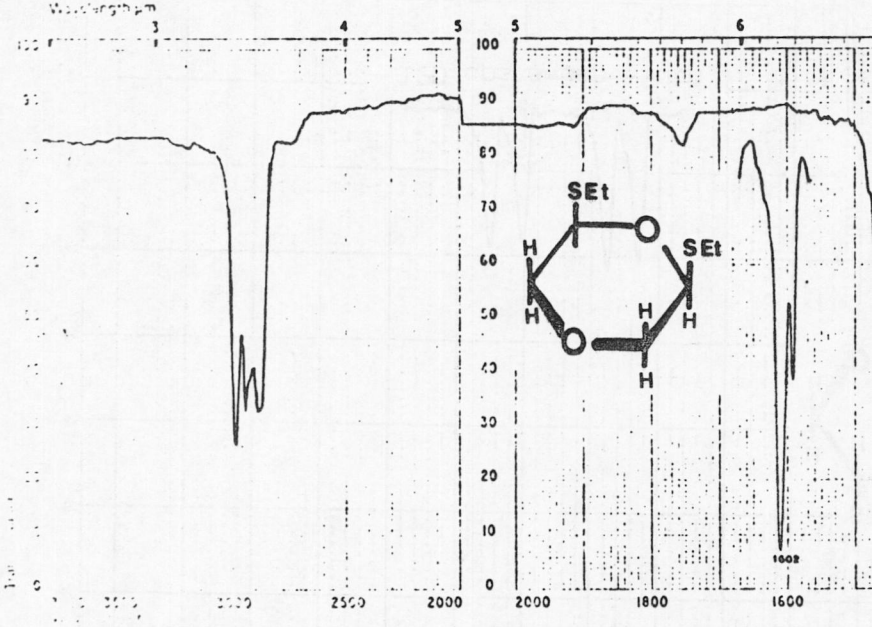
Bis di n-propilditio acetal del aldehido diglicólico. ^{1}H-RMN 23.



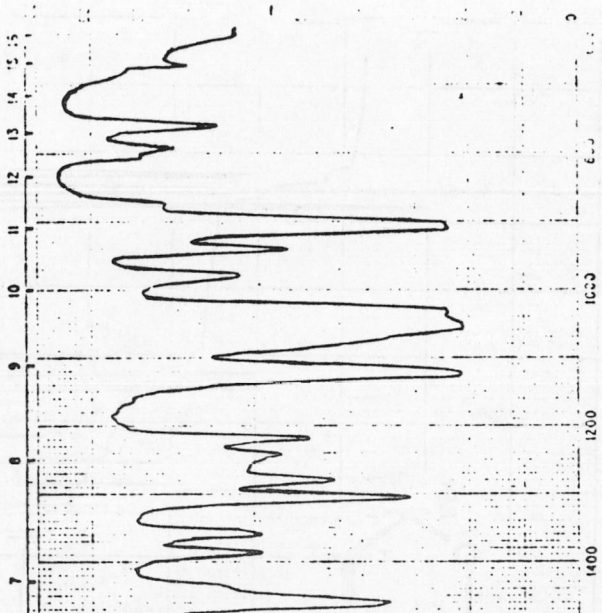
Bis diisopropilditio acetal del aldehido diglicólico. IR 10.



Bis diisopropilditio acetal del aldehido diglicólico. ^{1}H-RMN 24.

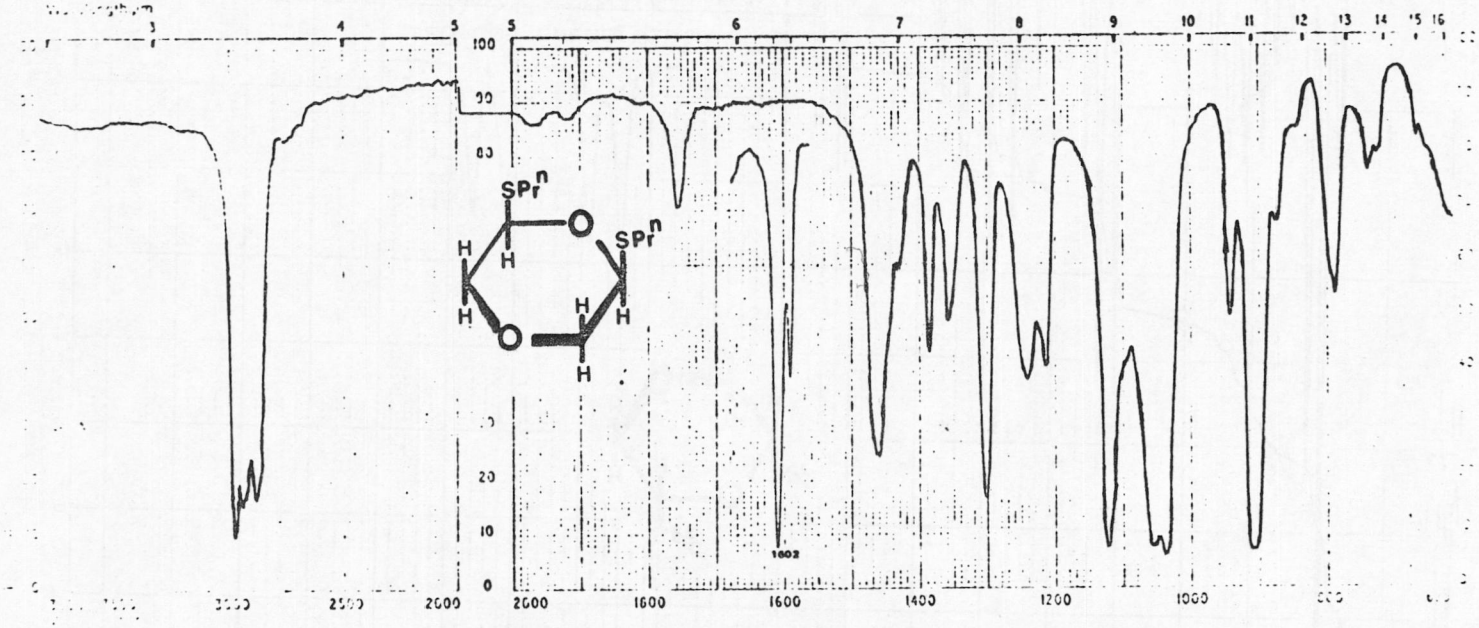


Cis 2,6 dietiltio 1,4 dioxano.

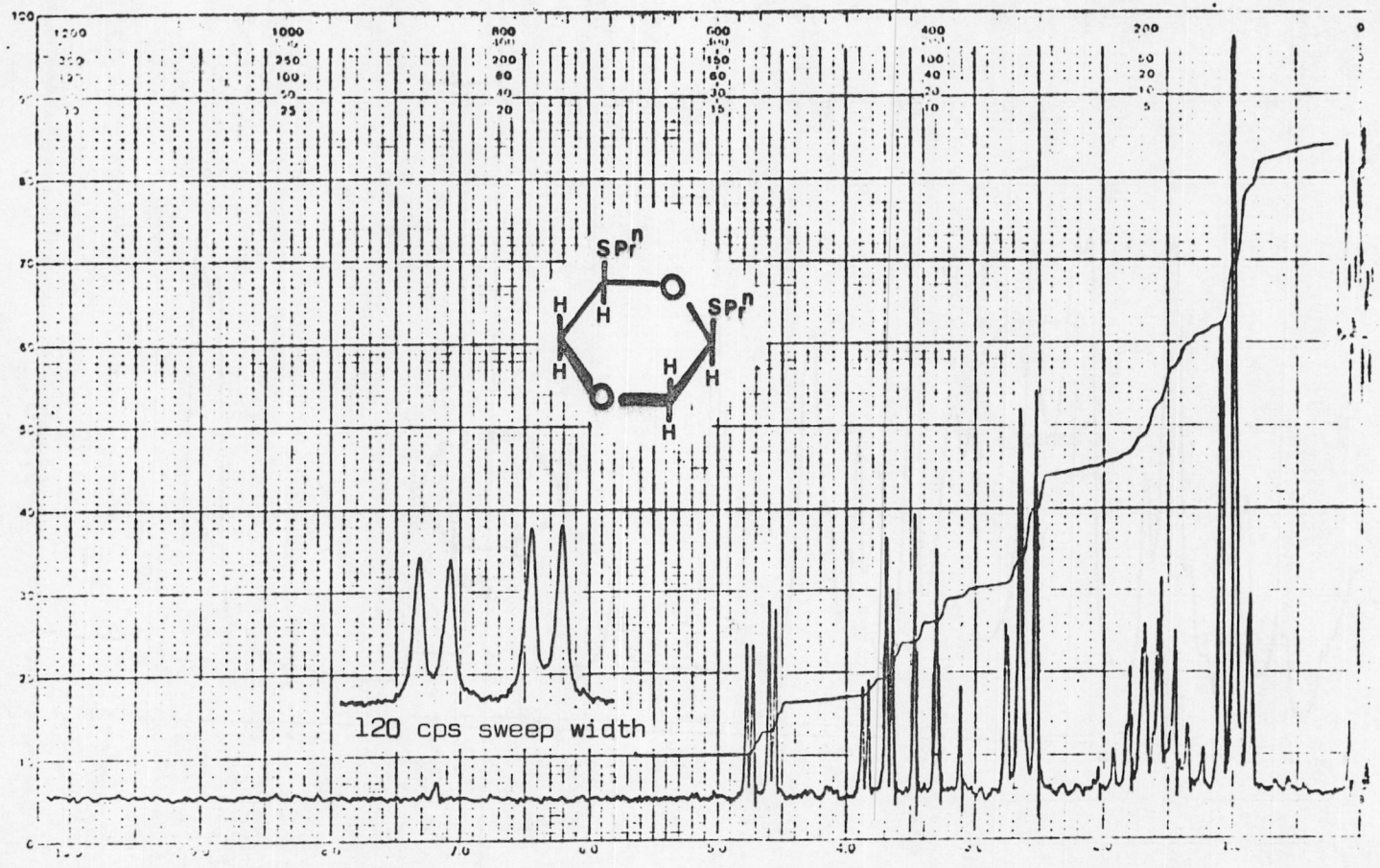


IR 11.

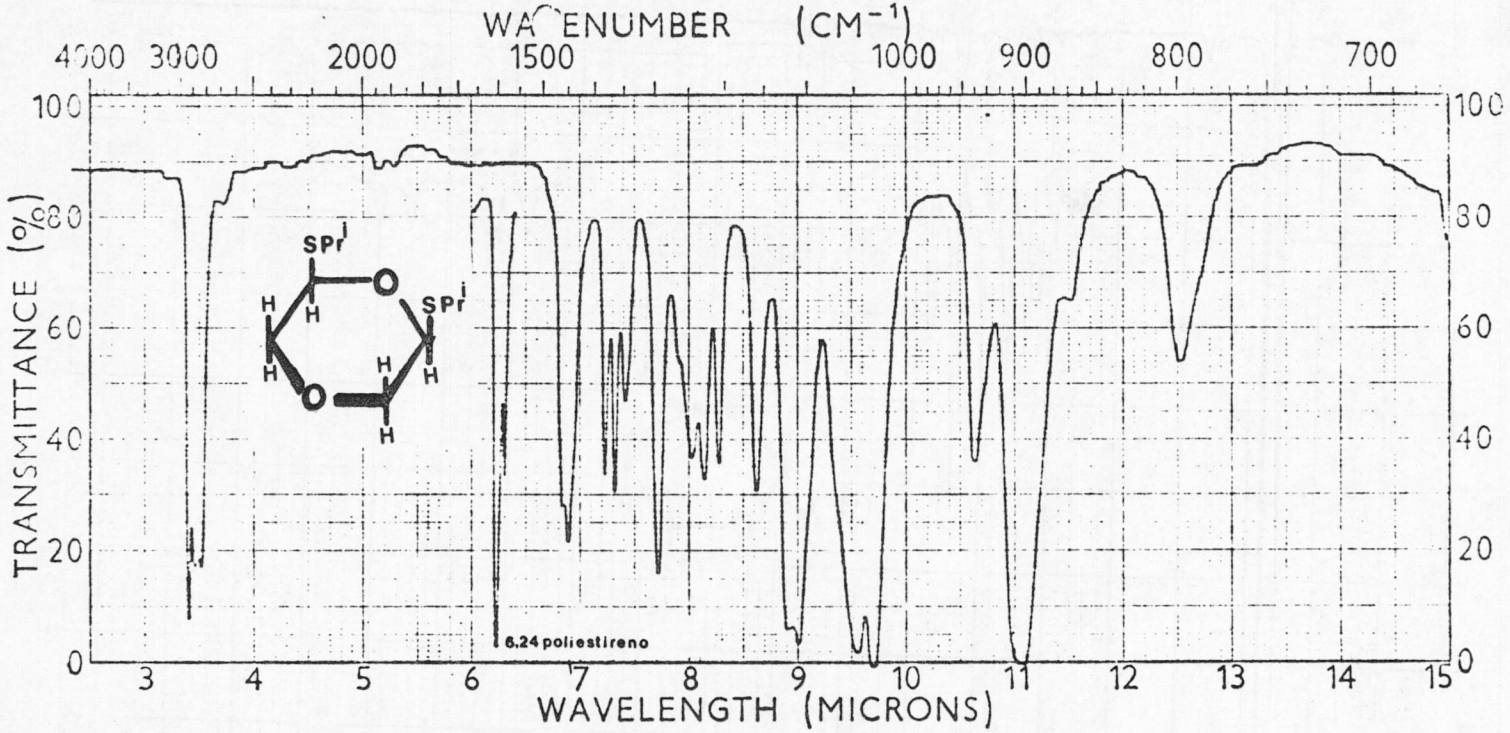
Cis 2,6 dietiltio 1,4 dioxano. ^{1}H-RMN 25.



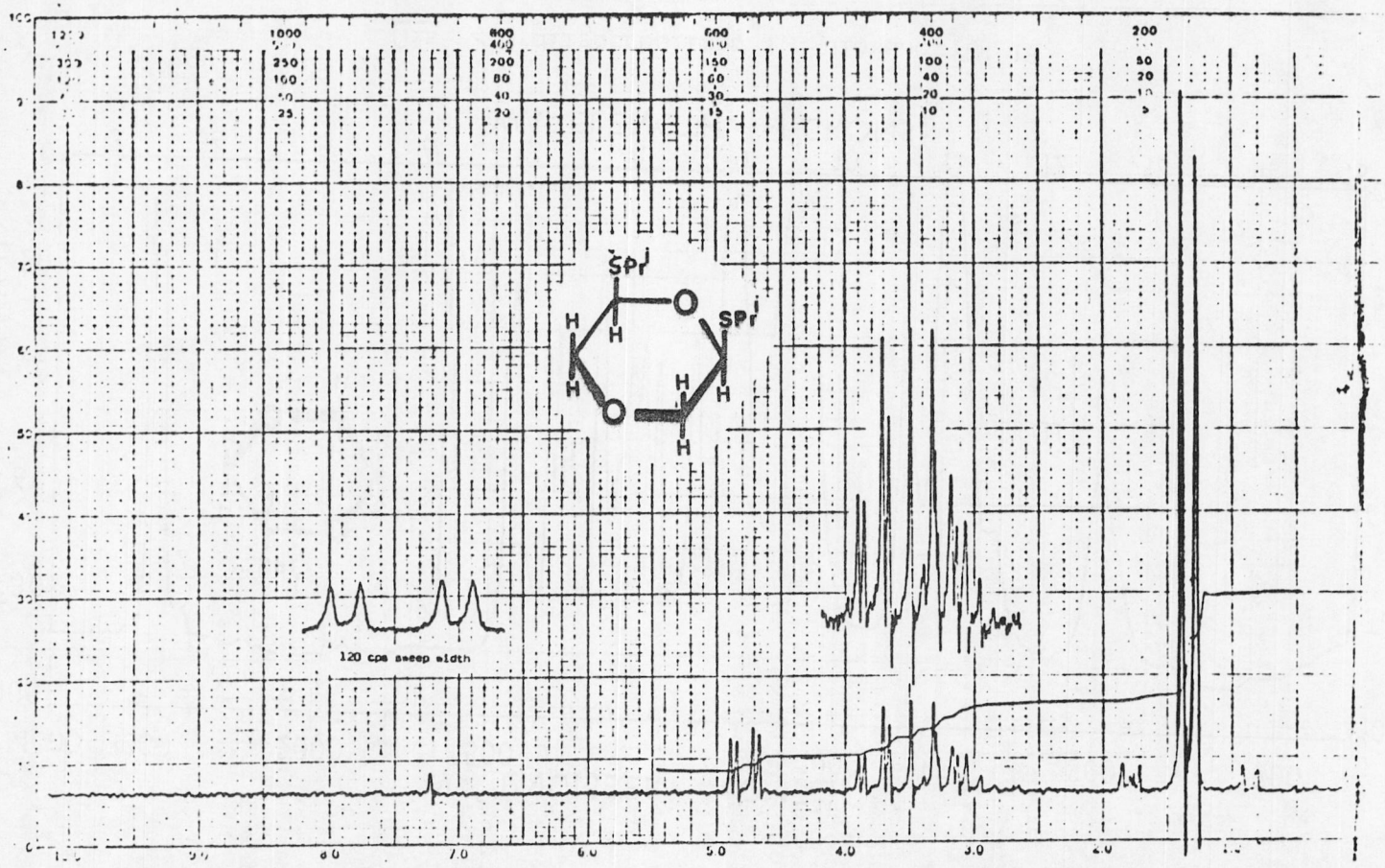
Cis 2,6 di n-propiltio 1,4 dioxano. IR 12.



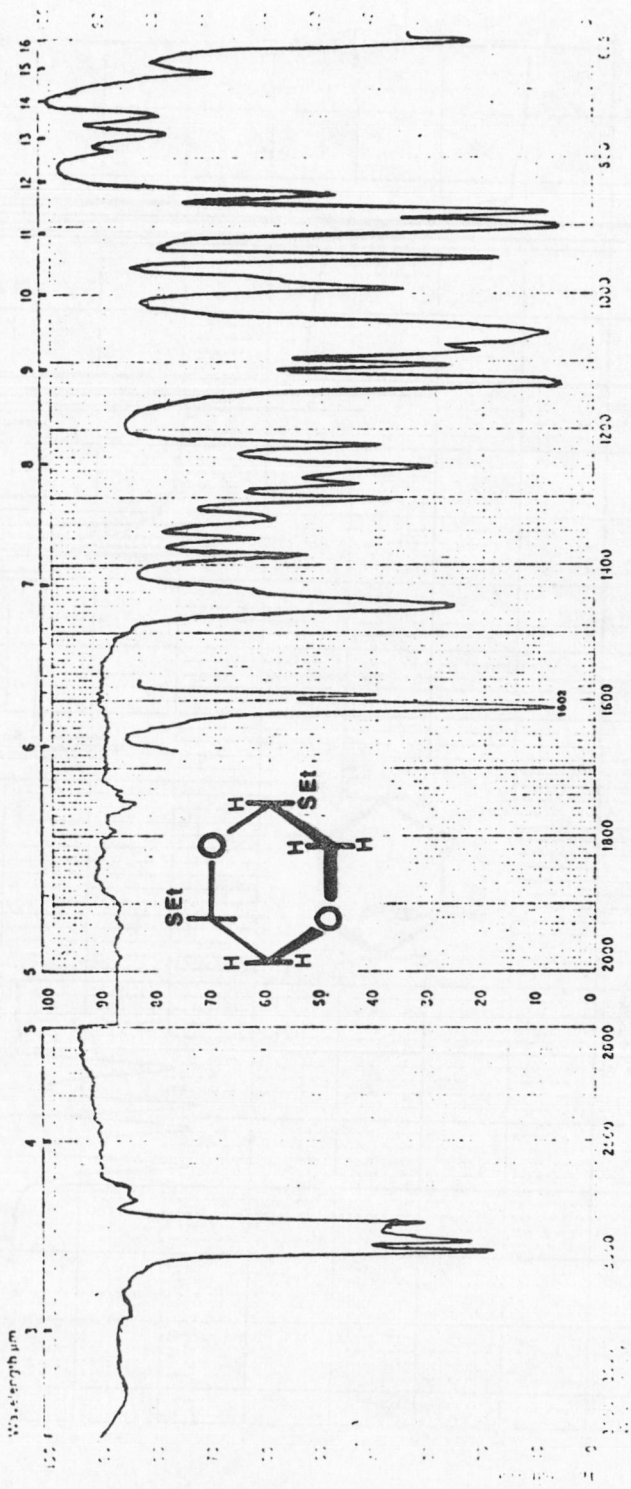
Cis 2,6 di n-propiltio 1,4 dioxano. ^{1}H-RMN 26.



Cis 2,6 diisopropiltio 1,4 dioxano. IR 13.

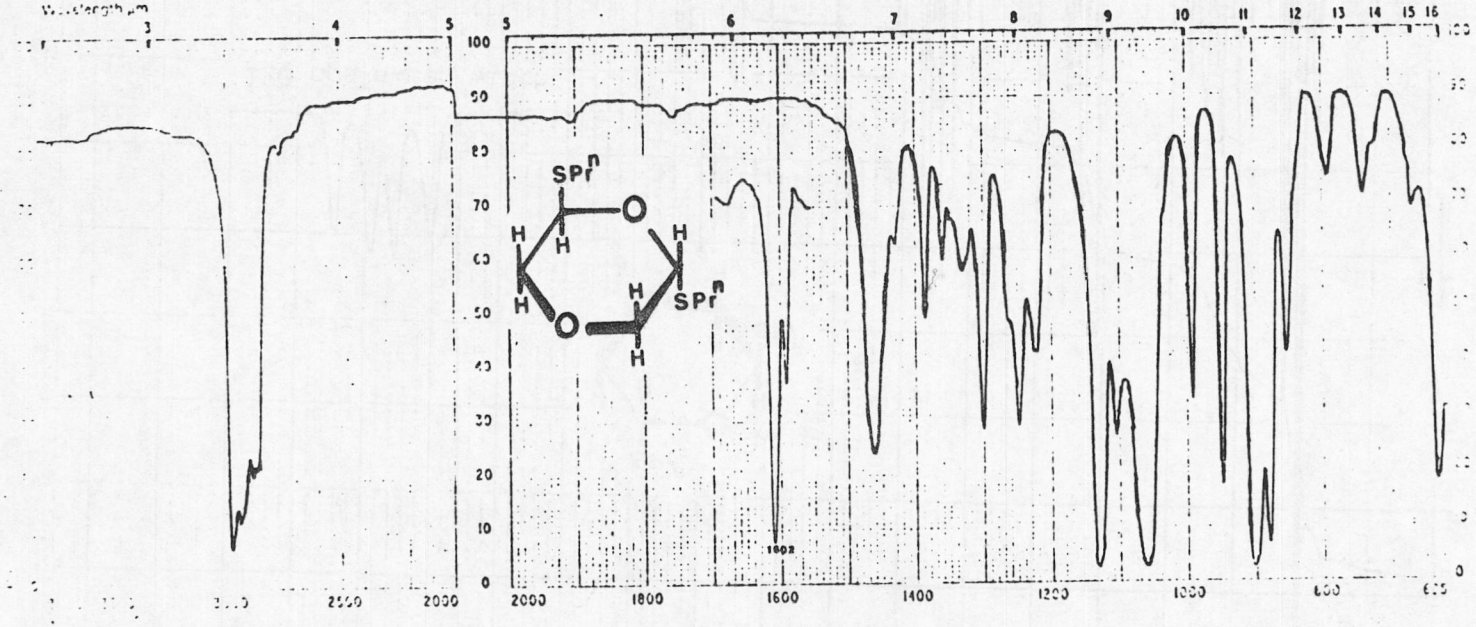


Cis 2,6 diisopropiltio 1,4 dioxano. ^{1}H-RMN 27.



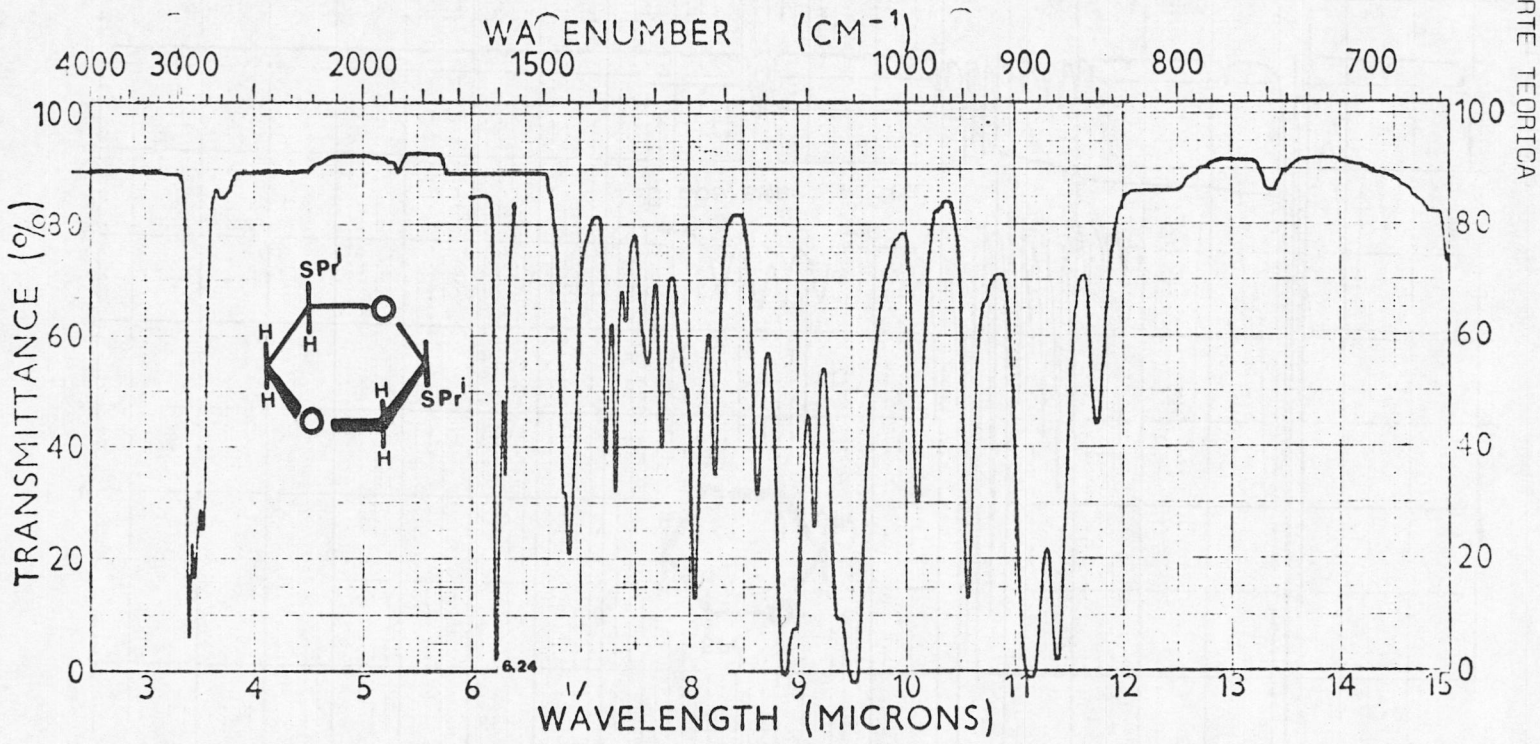
Trans 2,6 dietiltio 1,4 dioxano. IR 14.

Trans 2,6 dietiltio 1,4 dioxano. ^{1}H-RMN 28.

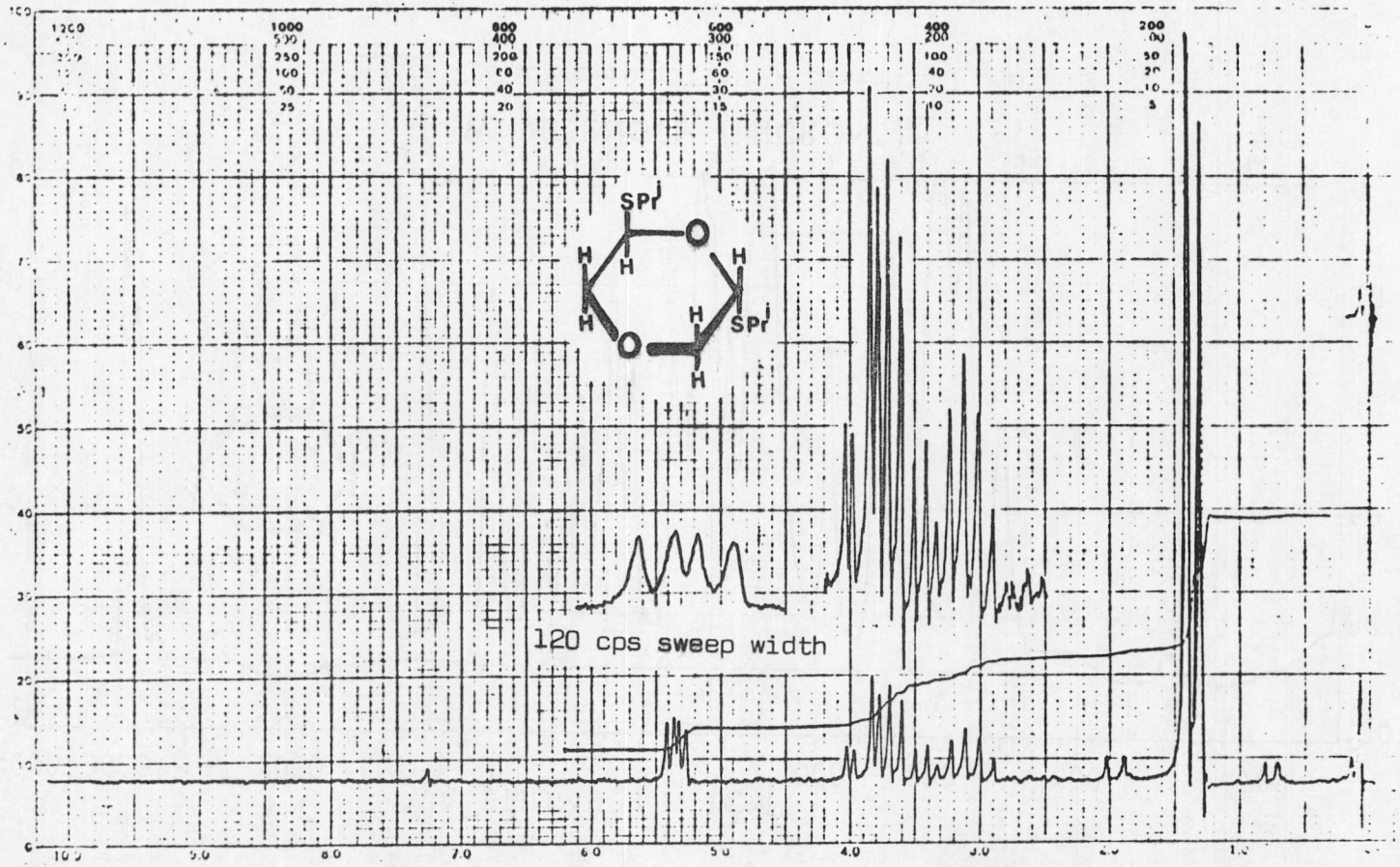


Trans 2,6 di n-propiltio 1,4 dioxano. IR 15.

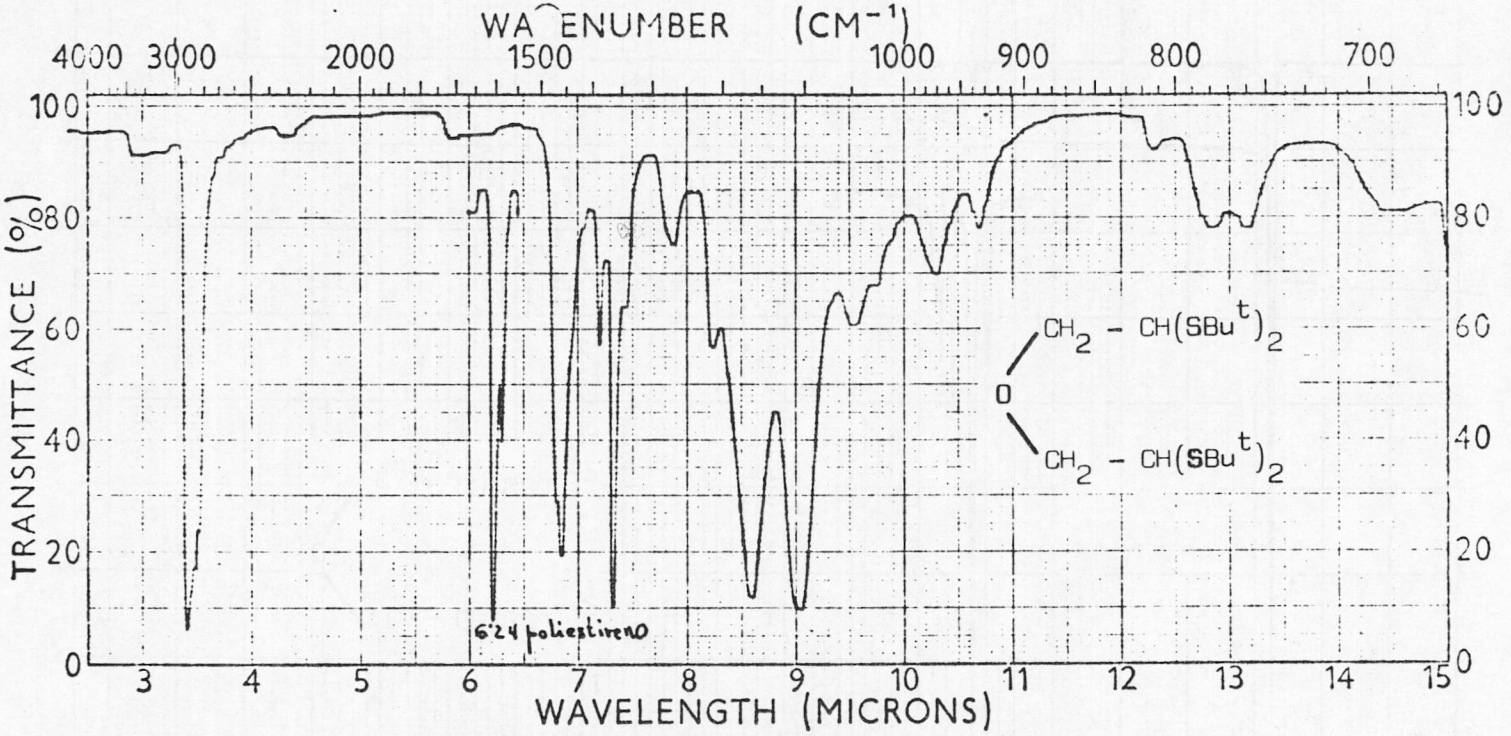
Trans 2,6 di n-propiltio 1,4 dioxano. ^{1}H-RMN 29.



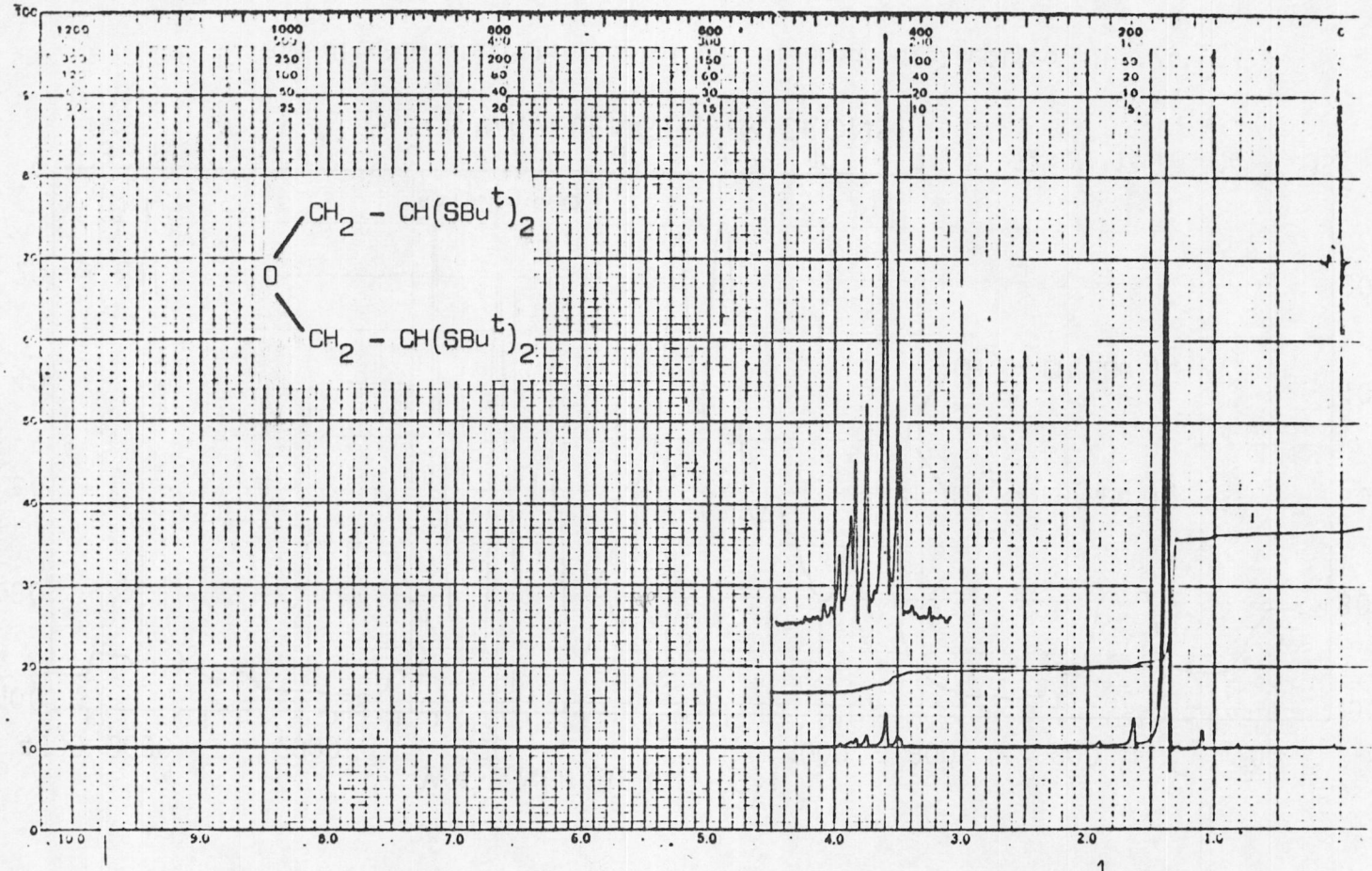
Trans 2,6 diisopropiltio 1,4 dioxano. IR 16.



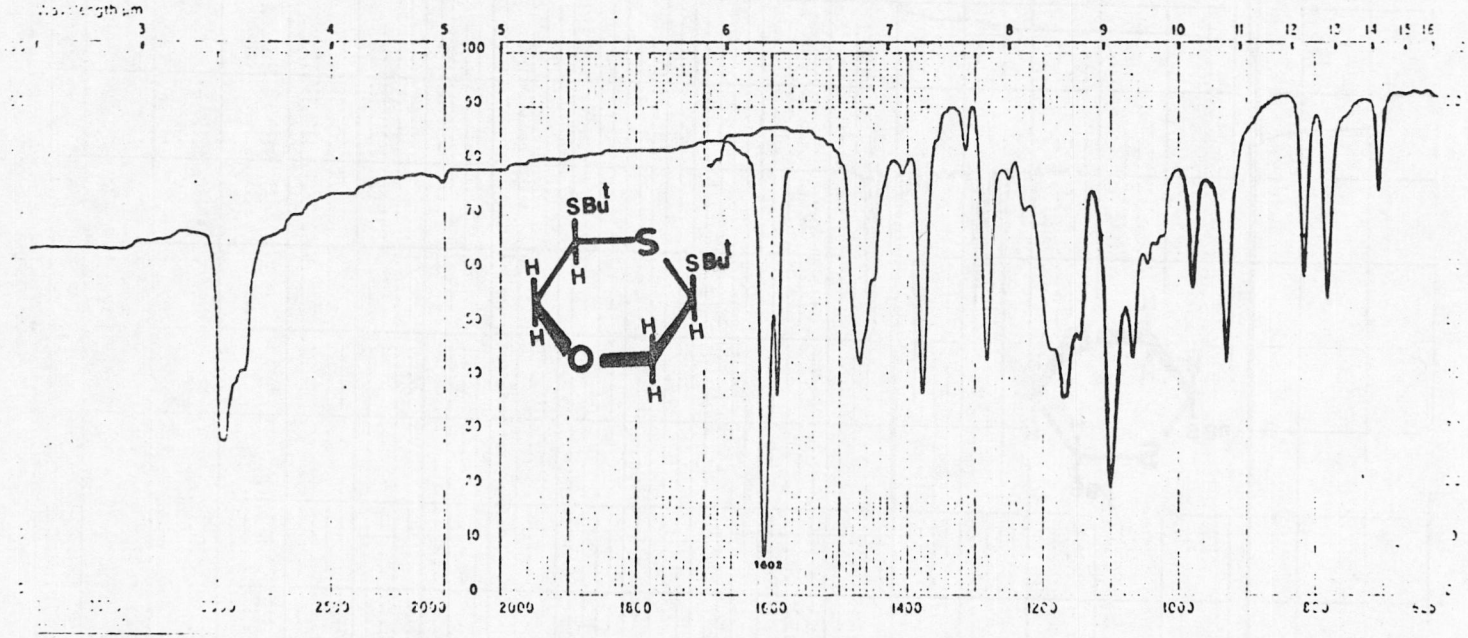
Trans 2,6 diisopropiltio 1,4 dioxano. ^{1}H–RMN 30.



Bis diterc-butilditio acetal del aldehido diglicólico. IR 17.

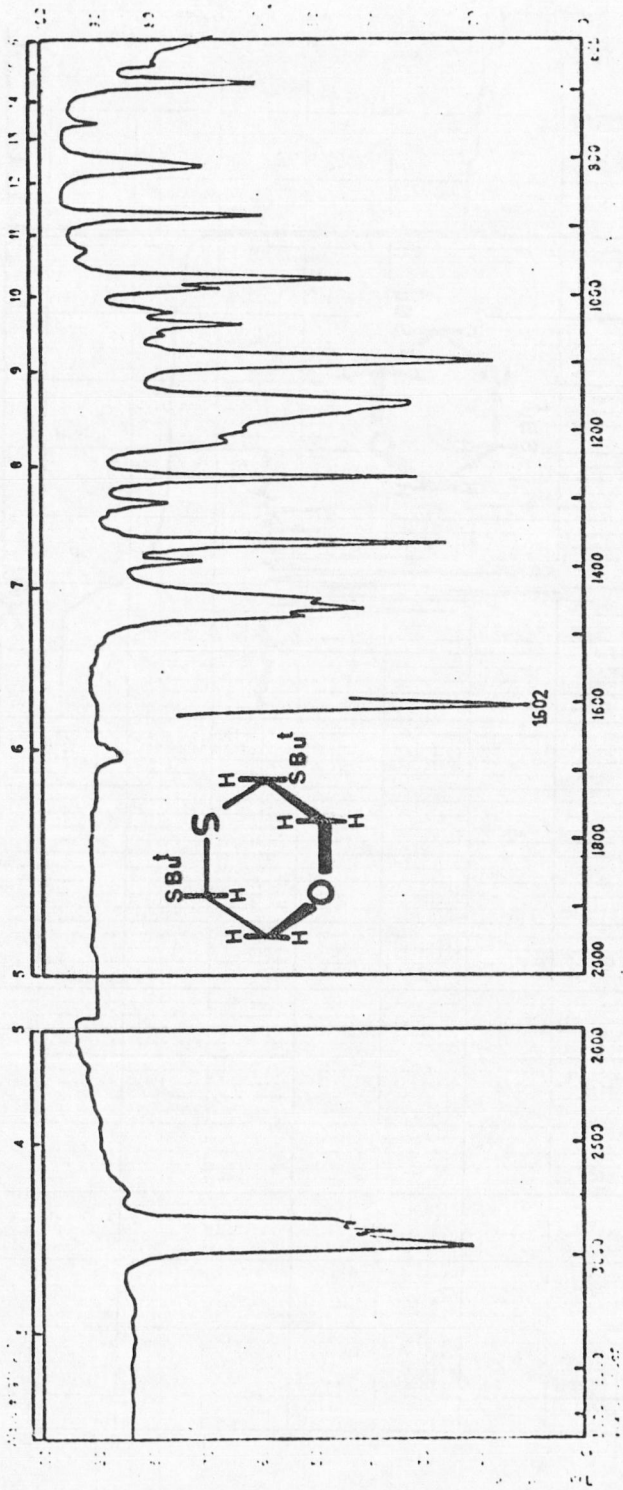


Bis diterc-butilditio acetal del aldehido diglicólico. ^{1}H-RMN 31.



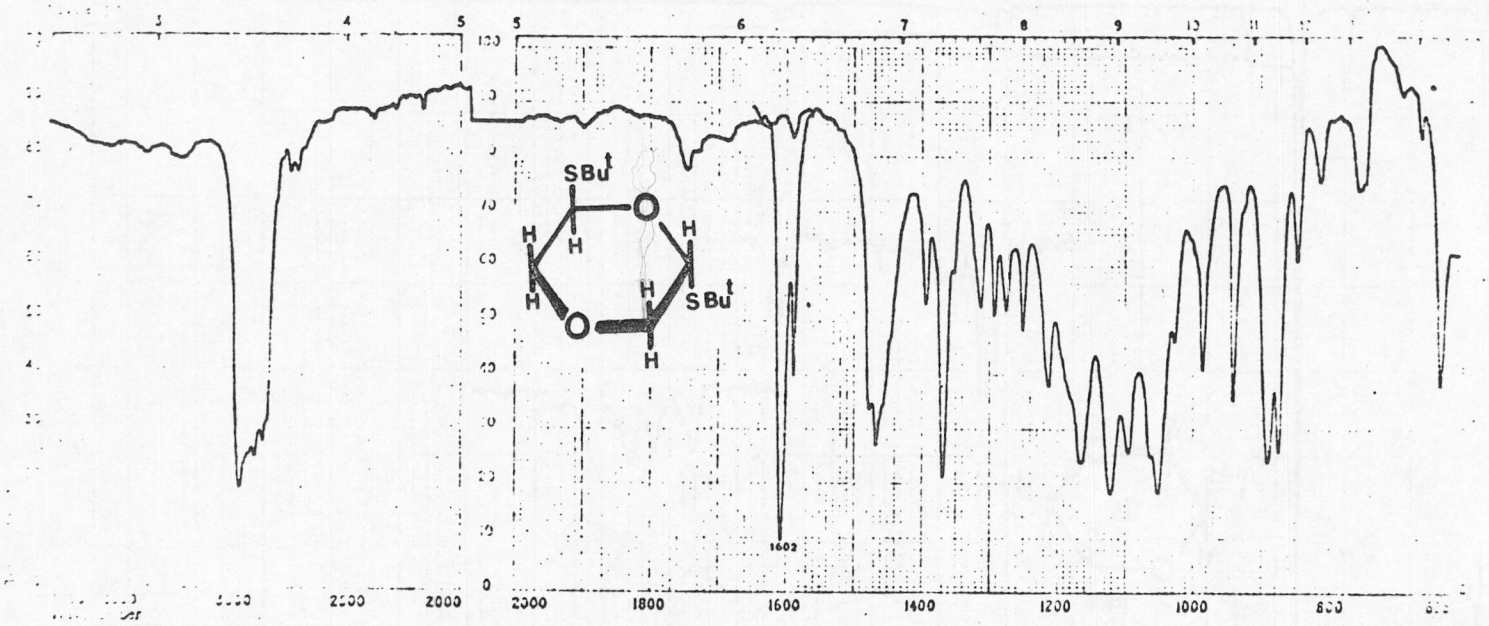
Cis 3,5 diterc-butiltio 1,4 oxatiano. IR 18.

Cis 3,5 diterc-butiltio 1,4 oxatiano. ^{1}H-RMN 32.

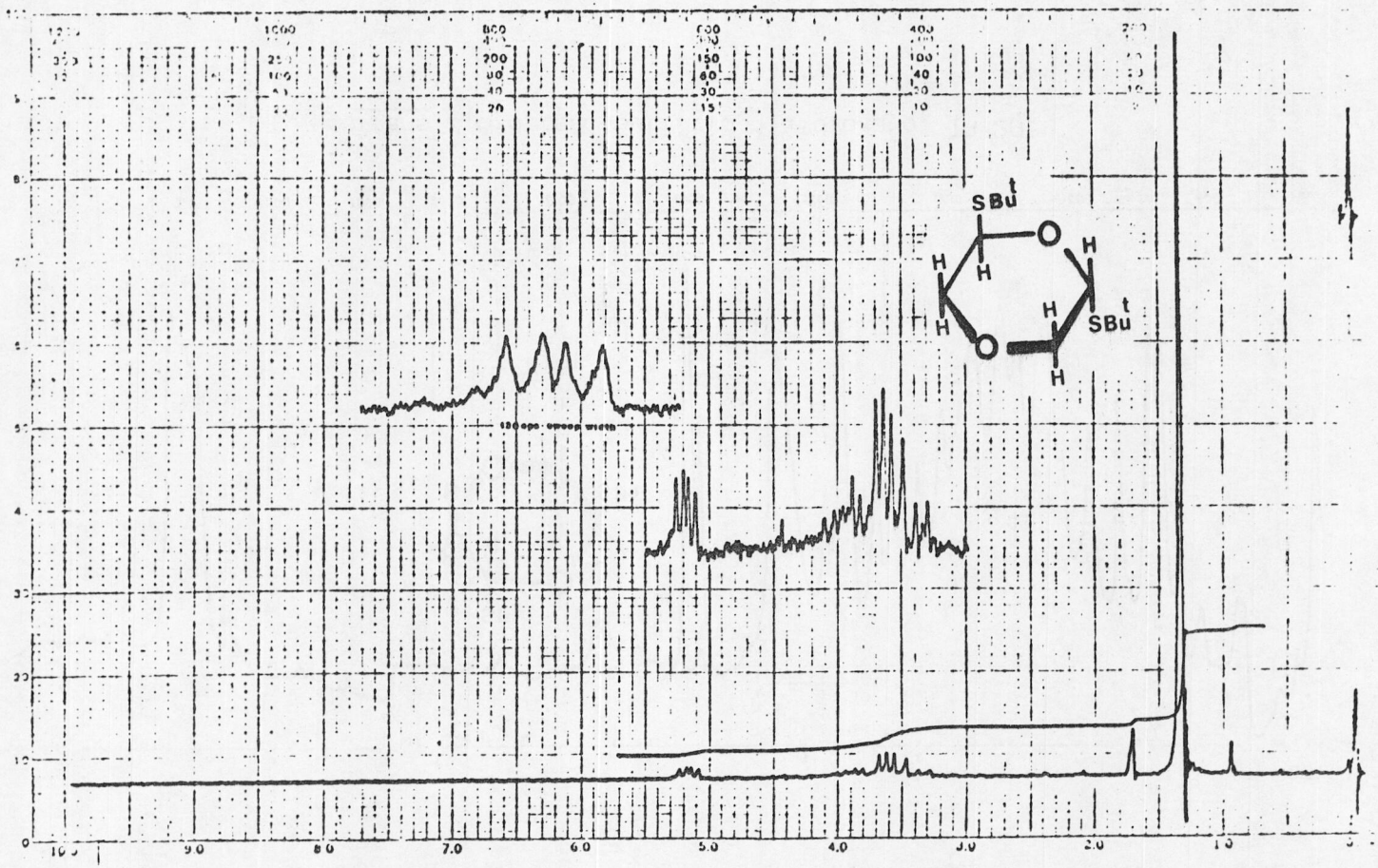


Trans 3,5 diterc-butiltio 1,4 oxatiano. IR 19.

Trans 3,5 diterc-butiltio 1,4 oxatiano. ^{1}H-RMN 33.



Trans 2,6 diterc-butiltio 1,4 dioxano. IR 20.

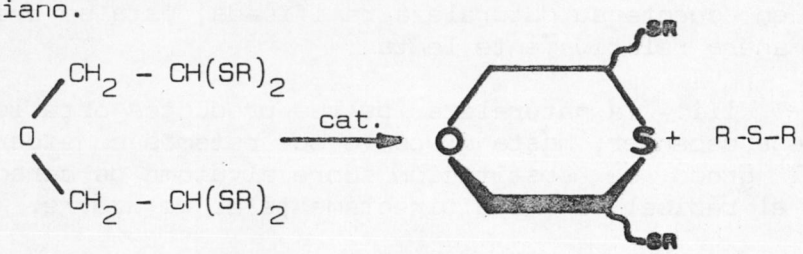


Trans 2,6 diterc-butiltio 1,4 dioxano. ^{1}H-RMN 34.

3.4.- Reacción de bis dialquilditioacetales del aldehido diglicólico en medio ácido.

3.4.1.- Reacción de bis dialquilditioacetales del aldehido diglicólico en presencia de trifluoruro de boro.

La investigación llevada a cabo en este campo tiene por objeto estudiar si es factible producir una ciclación intramolecular en los tioacetales acíclicos, en presencia de un ácido suficientemente fuerte, que lleve a la formación de los correspondientes 3,5 dialquiltio 1,4 oxatiano.



Nos animó a realizar estos estudios el hecho de que en los espectros de masas de los tioacetales acíclicos se observara un pico, relativamente intenso, que parece corresponder a la formación del derivado cíclico, arriba representado, y la obtención, comentada anteriormente en diversas ocasiones, de los oxatianos (CLI) y (CLII) en reacciones llevadas a cabo en medio ácido.

Experimentalmente las reacciones se llevan a cabo disolviendo el correspondiente tioacetal acíclico en dioxano anhidro y agregando eterato de trifluoruro de boro como catalizador. Las reacciones se siguen en c.c.f y

se dejan abandonadas a temperatura ambiente durante un espacio de tiempo que varía entre cinco y treinta días.

Los resultados y rendimientos obtenidos se indican en la tabla de la página siguiente. Como puede observarse no se producen los resultados esperados, es decir la formación de 3,5 dialquiltio 1,4 oxatiano, excepto para el caso del bis diterc-butilditioacetal del aldehido diglicólico. Podemos considerar como más sobresalientes los siguientes puntos:

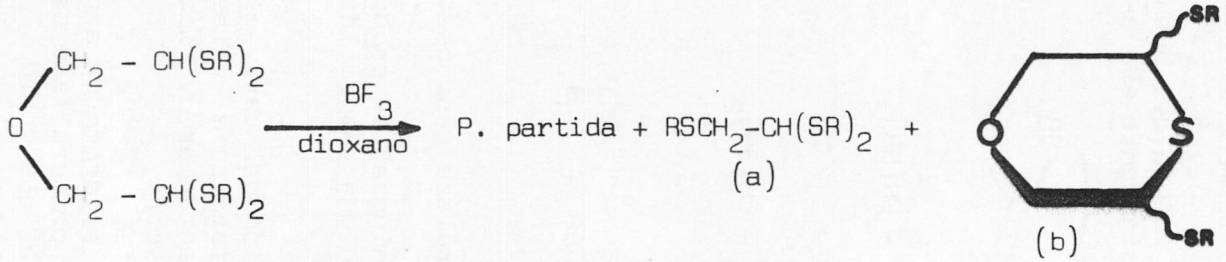
i.- Cuando los radicales unidos a los átomos de azufre son metilo, etilo y n-propilo se observa que, aunque la reacción es lenta en el caso de los dos primeros, se produce la rotura de la molécula del tioacetal acíclico. La facilidad con que se produce la reacción parece aumentar con el tamaño del radical.

ii.- En el caso del radical isopropilo, para el que debiéramos esperar una mayor velocidad de reacción teniendo en cuenta su naturaleza ramificada, ésta se produce de manera relativamente lenta.

iii.- La naturaleza de los productos obtenidos no parece depender, hasta el punto que estamos considerando, del grado de sustitución sobre el átomo de carbono que en el radical va unido directamente al de azufre.

iv.- En el caso del tioacetal (CXLVII), con radicales terc-butilo, se observa que la reacción transcurre con relativa rapidez llevando a la formación de los 3,5 diterc-butiltio 1,4 oxatiano, (CL) y (CLI). En c.c.f. se aprecia que antes de haber pasado cinco días ha desaparecido la mancha correspondiente al producto de partida, siendo éste el único caso en que esta sustancia no se recupera. El comportamiento de este tioacetal puede explicarse teniendo en cuenta el grado de sustitución del carbono unido al átomo de azufre en el radical y especialmente a la facilidad con la que éste forma su carbocatión derivado.

v.- Cuando la reacción se lleva a cabo con bis



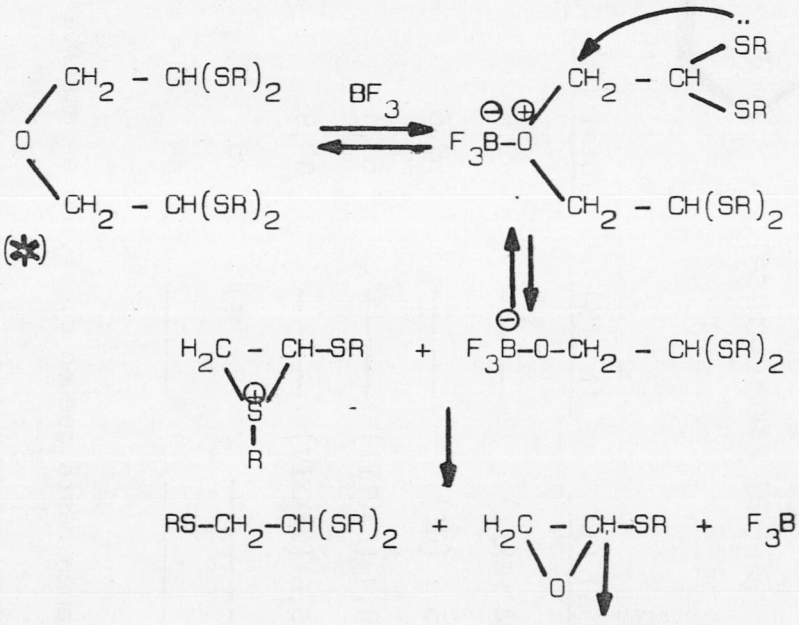
R	P. partida (%)	(a) (%)	(b) (%)	Total (%)	Tiempo reacción(i)
Me	45,6 (CXIII)	34 (CXII)	-------	79,6	un mes
Et	23,3 (LXXX)	36,2 (CI)	-------	59,6	"
Pr^n	25 (CXVII)	44,1 (CXVIII)	-------	69,1	seis días
Pr^i	40 (CXXXII)	40,8 (CXXXIV)	-------	80,8	doce días
Bu^t	----------	---------	76 (*)	76	cinco días
$(CH_2S)_2$	85 (CLII)	---------	------	85	un mes

(i).- Las reacciones se mantienen hasta que en c.c.f. no se observa cualitativamente ningún cambio.

(*).- Mezcla de (CL) y (CLI).

etilenditioacetal del aldehido diglicólico, (CLII), no se produce ningún tipo de cambio. La reacción se sigue por c.c.f. y sólo puede aislarse el producto de partida. La razón de este comportamiento parece lógico que deba considerarse como consecuencia de la presencia de los ciclos de 1,3 ditiolano, de gran estabilidad termodinámica.

vi.- La reacción que produce la rotura del puente etéreo puede ser representada por el siguiente esquema:

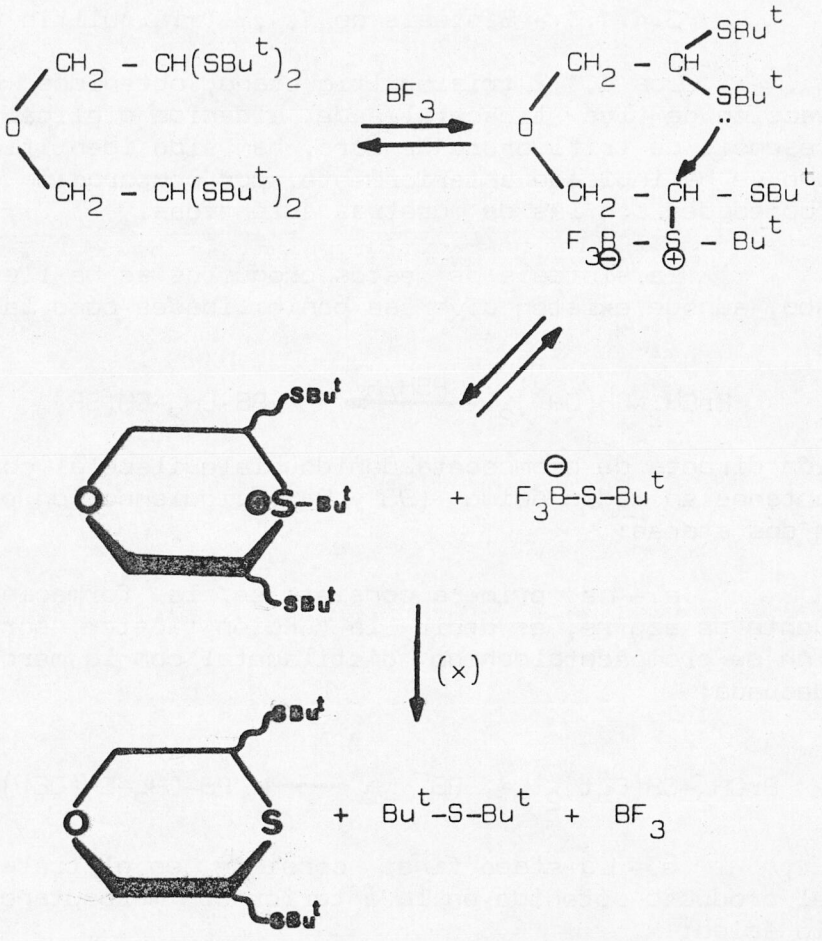


"productos de naturaleza resinosa"

Los "productos de naturaleza resinosa" se producen en todas estas reacciones y presentan una coloración muy intensa, cercana al negro.

vii.- En el caso de la reacción del derivado terc-butílico el camino inicialmente previsto para estas reacciones compite ventajosamente con el anterior, y las transformaciones pueden ser representadas por:

(*).- Un ataque alternativo del F_3B sobre el átomo de azufre llevaría al mismo resultado. Su primera fase se indica en el esquema siguiente, en el que debido a la facilidad de separación de un catión terc-butilo nos explica la formación del derivado oxatiánico.



Probablemente en el paso señalado con (x) se produzca la formación del catión terc-butilo, considerablemente estable, y que esta circunstancia sea la que marque, fundamentalmente, la diferencia con los anteriores casos considerados.

viii.- En todos los casos, la naturaleza de los productos obtenidos queda establecida por comparación de sus propiedades cromatográficas y espectroscópicas con las de muestras auténticas.

3.4.1.1.- Síntesis de 1,1,2 trialquiltio etano.

Los 1,1,2 trialquiltio etano, obtenidos en la reacción de los tioacetales del aldehido diglicólico en presencia de trifluoruro de boro, han sido identificados, como se ha indicado anteriormente, por comparación de sus propiedades con las de muestras auténticas.

La síntesis de estos productos se ha llevado a cabo, aunque existen diversas posibilidades como la reac-

$$BrCH_2-CH(OR')_2 \xrightarrow{RSH/H^+} RS-CH_2-CH(SR)_2$$

ción directa de bromoacetaldehido dialquilacetal con mercaptanos en medio ácido (93 y 94), siguiendo un proceso en dos etapas:

a.- La primera consiste en la formación del puente de azufre, es decir la función tioéter, por reacción de bromoacetaldehido dietilacetal con la mercaptida adecuada:

$$BrCH_2-CH(OEt)_2 + RS^- Na^+ \longrightarrow RS-CH_2-CH(OEt)_2$$

b.- La etapa final consiste en el tratamiento del producto obtenido en la anterior con mercaptano en medio ácido:

$$RS-CH_2-CH(OEt)_2 \xrightarrow{RSH/H^+} RS-CH_2-CH(SR)_2$$

El llevar a cabo de esta manera la síntesis de estas sustancias tiene por objeto estudiar las propiedades espectrocópicas de los 1,1 dietoxi 2 alquiltio etano, especialmente las referentes a ^1H-RMN, con vistas a futuras investigaciones en derivados del aldehido tiodiglicólico (II).

3.4.1.1.1.- Obtención de 1,1 dietoxi 2 alquiltio etano.

Los productos obtenidos, con sus correspondientes rendimientos, se indican en la siguiente tabla:

Sustancia	R	Rendimiento (%)	tiempo a reflujo
CCIII (a)	Me	30	6 horas.
CXC (b)	Et	89	9 "
CLIII (c)	Pr^n	82,6	8 "
CLIV (d)	Pr^i	83,7	8 "
CLV (e)	Bu^t	85	14 "

(a).- A. C. Cope y col. (93) señalan que obtienen el derivado metílico (CCIII) siguiendo el procedimiento indicado y manteniendo la reacción a temperatura ambiente durante una noche. (No indican rendimiento ni análisis y el p. de eb. 72,5 - 73,5º a 11mm nos parece excesivamente elevado ya que hemos observado 75-8º a aproximadamente 50 mm). Hemos llevado a cabo esta reacción, siguiendo las instrucciones de Cope, y al cabo de una semana de mantener la reacción a temperatura ambiente, solo se han podido detectar trazas de la sustancia (CCIII) al cromatografiar el crudo de reacción y la formación de una pequeña cantidad de bromuro sódico en forma de polvo cristalino. Existen otros procedimientos descritos como el indicado en (95).

(b).- W. Autenrieth, (94), lo obtiene por reacción de cloroacetaldehido dietilacetal con la correspondiente mercaptida sódica. Indica que la reacción es casi cuantitativa, sin dar valores numéricos. Entre los procedimientos descritos puede consultarse el indicado en (95).

(c).- La sustancia (CLIII) ha sido sintetizada por procedimientos más complejos al descrito por nosotros (96) y con rendimientos inferiores.

(d).- El derivado isopropílico (CLIV) no lo hemos encontrado descrito en la literatura. Su estructura se ha establecido por análisis elemental cuantitativo y estudio de sus propiedades espectroscópicas.

(e).- Para la sustancia (CLV), que tampoco se ha encontrado descrita, se establece su estructura por los métodos indicados en el apartado anterior.

Los rendimientos obtenidos son excelentes, salvo en el caso del derivado metílico. Probablemente en esta reacción influyen negativamente tres factores:

i.- La gran volatilidad del metilmercaptano que hace muy probables las pérdidas de éste por evaporación a la temperatura de reflujo del disolvente.

ii.- La necesidad de llevar a cabo la destilación del crudo sobre lana de vidrio para evitar la formación de espumas persistentes.

iii.- La gran volatilidad del producto obtenido a presión reducida.

3.4.1.1.1.1.- Propiedades espectroscópicas de 1,1 dietoxi 2 alquiltio etano.

Los espectros infrarrojos se han registrado colocando una fina película de la muestra sobre ventanas de cloruro sódico. Se observan bandas características en la región correspondiente a las vibraciones de tensión de los enlaces C-O que son recogidas en la tabla representada en la página siguiente.

En los espectros ^{1}H-RMN se observa la existencia de un patrón de acoplamiento tipo AX_2 para los átomos

de hidrógeno denominados a y b. Los valores de desplaza-

Sustancia	R	$\tilde{\nu}$ cm^{-1}		
CCIII	Me	1124f,	1058f,	1020f
CXC	Et	1125f,	1057f,	1004f
CLIII	Pr^n	1117f,	1052f,	1000f
CLIV	Pr^i	1130f,	1058f,	1010f
CLV	Bu^t	1114f,	1058f,	1010f

mientos químico, forma de las señales y valores de las constantes de acoplamiento se indican a continuación:

$$RS\text{-}\underset{\underline{b}}{CH_2} - \underset{\underline{a}}{CH(OEt)_2}$$

Sustancia	R	δ Ha ppm (i)	δ Hb ppm	Jab(Hz)(ii)
CCIII	Me	4,45t	2,50d	5,7
CXC	Et	4,45t	2,55d	5,7
CLIII	Pr^n	4,46t	solapado	5,6
CLIV	Pr^i	4,40t	2,55d	5,6
CLV	Bu^t	4,40t	2,56d	5,8

(i).- Espectros realizados en disoluciónes de CCl_4 y utilizando TMS como referencia interna.

(ii).- Valores medidos sin expandir abscisas.

3.4.1.1.2.- Obtención de 1,1,2 trialquiltio etano.

La síntesis de estas sustancias se ha llevado a cabo disolviendo el correspondiente 1,1 dietoxi 2 alquiltioetano en un exceso de mercaptano en presencia de cantidades catalíticas de ácido. Las condiciones de reacción y

$$RS-CH_2-CH(OEt)_2 \xrightarrow{RSH/cat.} RS-CH_2-CH(SR)_2$$

rendimientos obtenidos se recogen en la tabla siguiente:

R	Sustancia	Rendimiento (%)	Catalizador	tiempo(1)
Me	CXII	81 (a)	BF_3	3 (2)
Et	CI	87 (b)	H_2SO_4	2
Pr^n	CXVIII	68 (c)	"	"
Pr^i	CXXXIV	95,8 (d)	"	1
Bu^t	CXLVIII	85 (e)	"	"

(1).- Se refiere a días que la sustancia se mantiene a temperatura ambiente.

(2).- En este caso la reacción se mantiene un día en el congelador del frigorífico y dos a aprox. 5º.

(a).- Schneider y col. (97) obtienen la sustancia (CXII) a través de otro procedimiento. Su estructura la hemos establecido teniendo en cuenta su análisis elemental cuantitativo y propiedades espectroscópicas.

(b).- La sustancia (CI), derivado trietílico, ha sido sintetizada por diversos procedimientos, (94, 98 y 99). Hemos reconocido su formación teniendo en cuenta sus propiedades espectroscópicas.

(c).- El 1,1,2 tri n-propiltio etano, (CXVIII), no se ha encontrado descrito en la literatura. Su naturaleza se ha establecido por análisis elemental cuantitativo y propiedades espectroscópicas.

(d).- El derivado isopropílico (CXXXIV) ha sido sintetizado anteriormente por reacción de bromoacetaldehido dietil acetal e isopropil mercaptano en medio ácido (93). El rendimiento descrito, 51%, es sensiblemente inferior al global obtenido por nosotros, 80,2%, en dos pasos. La sustancia obtenida se identifica por análisis elemental cuantitativo y estudio de sus propiedades espectroscópicas.

(e).- El 1,1,2 triterc-butiltioetano, (CXLVIII), no se ha encontrado descrito en la literatura. Es una sustancia sólida cristalina de p. f. 80º, cuya estructura se establece por análisis elemental cuantitativo y estudio de sus propiedades espectroscópicas.

3.4.1.1.2.1.- Propiedades espectroscópicas de 1,1,2 trialquiltio etano.

Los espectros infrarrojos de estas sustancias se caracterizan por presentar muy pocas bandas y de baja intensidad. Destacan las correspondientes a los enlaces C-H.

Los espectros de ^{1}H-RMN presentan una mayor complejidad. En el análisis que vamos a desarrollar solo tendremos en consideración las señales producidas por los átomos de hidrógeno que denominaremos Ha y Hb. (El resto de la molécula no será tenido en cuenta por las razones anteriormente expuestas). Las señales observadas para los

$$\underset{\underline{b}}{RS-CH_2}-\underset{\underline{a}}{CH(SR)_2}$$

átomos denominados Ha y Hb pueden ser analizados admitiendo la existencia de un patrón de acoplamiento tipo AM_2.

(El considerar que el patrón de acoplamiento es del tipo indicado y no AX_2 se debe a que los tripletes que aparecen a más bajo campo están lejos de guardar la proporción 1:2:1 típica de éste último sistema de acoplamiento). En la tabla siguiente se dan los valores de desplazamientos químico observados para Ha y Hb junto a los valores medidos para las constantes de acoplamiento.

Sustancia	δ Ha ppm	δ Hb ppm	Jab (Hz).
CXII	3,65dd	2,72d	7,0(i)
CI	3,81t	2,85d	7,1(ii)
CXVIII	3,71t	2,78d	7,0
CXXXIV	3,75t	2,80d	7,0
CXLVIII	3,71t	2,77d	7,0

Espectros realizados en disolución de CCl_4 utilizando TMS como referencia interna.

(i).- El espectro del derivado metílico, (CXII), es el más cercano al tipo AB_2 de los considerados. La señal a más bajo campo es, aparentemente al menos, un doble doblete y el valor Jab indicado mide la distancia entre los dos picos del doblete. La forma del espectro es la esperada para los espectros AB_2 en donde $Jab/\Delta\nu \simeq 0,1$.

(ii).- Los valores de las constantes de acoplamiento estan medidos sin expandir la escala de abscisas.

3.4.2.- Reacciones de bis dialquilditioacetales del aldehido diglicólico en medio de ácido clorhídrico concentrado.

3.4.2.1.- Reacciones en presencia de los corres

pondientes mercaptanos.

Las reacciones de bis dietil, bis di-isopropil y bis diterc-butilditioacetales del aldehido diglicólico con un exceso de etil, isopropil y terc-butil mercaptano, respectivamente, en presencia de exceso de ácido clorhídrico concentrado, durante un día aproximadamente lleva, en todos los casos, al aislamiento del producto de partida con un rendimiento que oscila entre 87 y 100%.

3.4.2.2.- Reacciones en ausencia de los correspondientes mercaptanos.

Cuando las sustancias anteriores se hacen reaccionar en similares condiciones experimentales, pero en ausencia de los mercaptanos correspondientes, se observa que en los tioacetales etílico e isopropílico, (LXXX) y (CXXXII) respectivamente, se recuperan los productos de partida con 57 y 86% de rendimiento, en cada caso. La situación es diferente en el caso del diterc-butilditioacetal del aldehido diglicólico, (CXLVII), ya que la cromatografía preparativa en columna del crudo de reacción, después de mantenerla durante dos dias a temperatura ambiente, permite aislar tres fracciones:

1ª.- 1,1,2 triterc-butiltio etano (CXLVIII),22% de rendimiento.

2ª.- Producto de partida, 30,4%.

3ª.- Mezcla de cis y trans 3,5 diterc-butiltio 1,4 oxatiano, (CL) y (CLI). 33%.

El rendimiento total se eleva a 85,4%.

3.4.2.3.- Consideraciones acerca de los resultados observados en las reacciones anteriores.

Las reacciones anteriores se llevaron a cabo

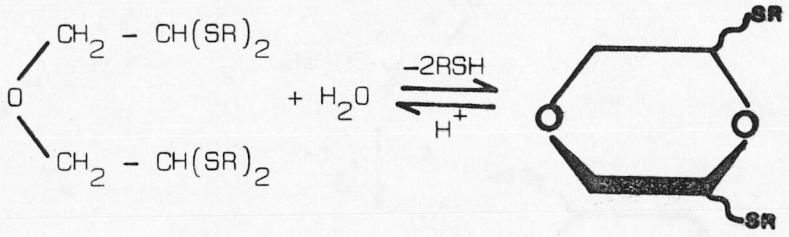
en orden a conocer más profundamente las transformaciones que se producen cuando el aldehido diglicólico reacciona con los mercaptanos en medio de ácido clorhídrico concentrado e intentar establecer las posibles relaciones entre la formación de los tioacetales cíclicos y acíclicos. Pensamos que debemos considerar fundamentalmente tres puntos:

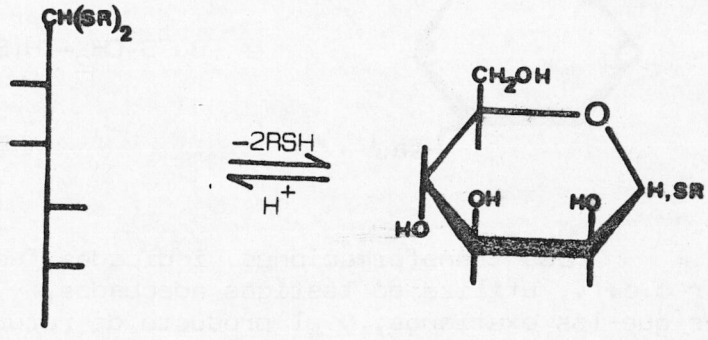
i.- Investigación de la posible existencia del equilibrio tioacetales acíclicos ⇄ tioacetales dioxánicos.

Es conocido desde hace bastante tiempo que en las reacciones de los monosacáridos con los mercaptanos en medio ácido se establece una situación de equilibrio entre los ditioacetales inicialmente formados y sus correspondientes 1-tioglicósidos. Los ditioacetales son considerados productos del control cinético de la reacción, mientras que los 1-tioglicósidos son, generalmente, los del termodinámico. Una investigación llevada a cabo por Wolfrom y col. (102), utilizando cromatografía sobre papel, demuestra que la D-glucosa reacciona con etilmercaptano en presencia de ácido clorhídrico concentrado produciendo rápidamente el correspondiente dietilditioacetal. Posteriormente éste se transforma, mucho más lentamente, en los correspondientes 1-tiopiranósidos. A escala preparativa la D-manosa reacciona con el mismo mercaptano aislándose, a los cinco minutos de reacción, el ditioacetal con un rendimiento del 63%, mientras que si la reacción se mantiene durante dieciseis horas lo que se aisla es la mezcla de los 1-tiopiranósidos estereoisómeros con un rendimiento del 31%, (103 y 104).

Nosotros hemos investigado la posibilidad de existencia de un equilibrio tioacetal acíclico - tioacetales cíclicos y para ello se han llevado a cabo las reacciones anteriormente indicadas, en las mismas condiciones en que reacciona el aldehido diglicólico con los mercaptanos, pero dejando pasar mucho más tiempo antes de aislar los productos.

Evidentemente, en el caso que estamos considerando el proceso de ciclación estará menos favorecida, desde el punto de vista de la entropía, que en los ditioacetales de los monosacáridos, ya que se requiere el concurso de una molécula de agua que proviene del disolvente.



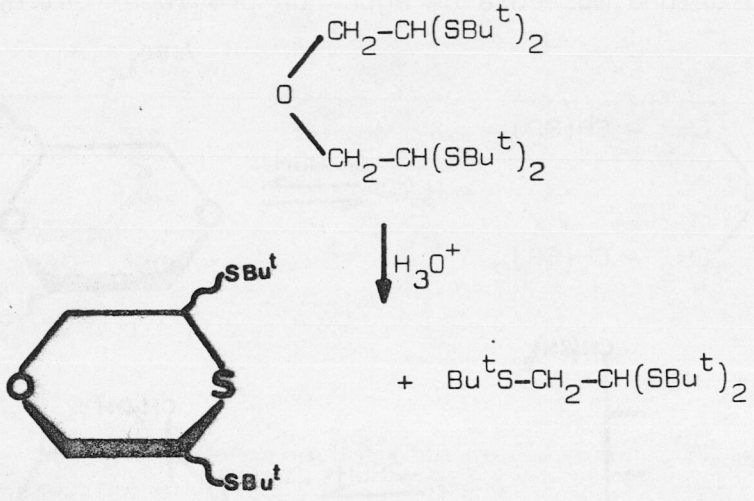


Las experiencias indicadas en el apartado anterior demuestran que este equilibrio no es operativo, en los casos estudiados, ni en presencia ni ausencia de mercaptano.

ii.- Transformación de bis diterc-butilditioacetal, (LXLVII), en la mezcla de estereoisómeros de 3,5 diterc-butiltio 1,4 oxatiano, (QL) y (QLI).

Cuando se hace reaccionar el bis diterc-butilditioacetal (LXLVII), con terc-butilmercaptano en presencia de un exceso de ácido clorhídrico concentrado no se observa reacción alguna. (En todos los casos citados las reacciones se siguen por c.c.f. utilizando los testigos adecuados).

Sin embargo, en ausencia del mercaptano, se produce una reacción compleja que lleva a la formación de diversos productos:



Las transformaciones indicadas fueron seguidas por c.c.f., utilizando testigos adecuados, y podemos afirmar que los oxatianos, y el producto de rotura, se forman tan lentamente que es muy improbable que en la reacción directa del aldehido diglicólico con este mercaptano, en idénticas condiciones experimentales pero llevada a cabo en un tiempo mucho menor, sea este el camino seguido para la formación de estas sustancias.

iii.- Estabilidad del puente etéreo en estas moléculas frente al ataque de mercaptanos en medio ácido.

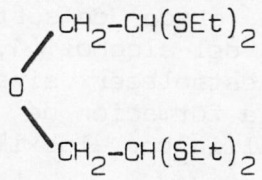
Creemos que puede afirmarse, teniendo en cuenta las experiencias que estamos comentando, que la formación de productos de formula general $RSCH_2-CH(SR)_2$ en la reacción del aldehido diglicólico (I) con los mercaptanos no se debe a la rotura del puente etéreo en los bis ditioacetales que se forman en estas reacciones. Ya se ha indicado que en la reacción de los bis ditioacetales con los

mercaptanos, en presencia de ácido clorhídrico concentrado, durante un día no se observa, ni siquiera en c.c.f. la formación de estas sustancias).

3.5.- Reacciones de tioacetales del aldehido diglicólico con diversos nucleófilos, en presencia de sales mercúricas.

Como se ha indicado al tratar de Antecedentes, no conocemos ningún caso en que se haya estudiado este tipo de reacciones en derivados de 1,5 dialdehidos.

Teniendo en cuenta la especial disposición de las funciones tioacetálicas en estos derivados, nos pareció de interés estudiar su reactividad frente a diversos alcoholes. Así, hemos hecho reaccionar bis dietilditioacetal del aldehido diglicólico, (LXXX), por considerarlo representativo de los tioacetales acíclicos de este dialdehido, con alcoholes, que presentan un grado creciente de



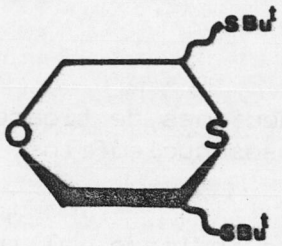
(LXXX)

sustitución sobre el átomo de carbono carbinólico, en presencia de cloruro y óxido mercúrico.

Por su potencial interés en síntesis, estudiamos también la reacción de la sustancia (LXXX) con acetato mercúrico, de la cual tampoco conocemos antecedentes en la química de los 1,5 dialdehidos.

Finalmente, con objeto de establecer la relación estructural entre uno de los productos obtenidos de

la reacción entre terc-butilmercaptano y aldehido diglicólico en medio ácido y el propio dialdehido, se trató la mezcla de los estereoisómeros correspondientes a 3,5 di-



terc-butiltio 1,4 oxatiano con metanol en presencia de sales mercúricas.

3.5.1.- Reacción de bis dietilditioacetal del aldehido diglicólico, (LXXX), con alcoholes en presencia de sales mercúricas.

Es un hecho bien establecido que el aldehido diglicólico al reaccionar con alcoholes en medio ácido produce una serie de sustancias cuyas estructuras dependen en gran medida del grado de sustitución en el átomo de carbono carbinólico del alcohol (1, 18). Nosotros consideramos interesante establecer si se aprecia un comportamiento similar en la formación de acetales por intercambio de grupos alquiltio por alcoxilos.

Como es bien sabido, la rotura de los enlaces C-S en los ditioacetales está francamente desfavorecida en procesos solvolíticos catalizados por ácidos protónicos. Es necesario el empleo de "catalizadores" del tipo del cloruro mercúrico que, junto a su carácter de ácido de Lewis, es capaz de formar un compuesto insoluble con los radicales alquiltio desplazando así el equilibrio en el sentido deseado.

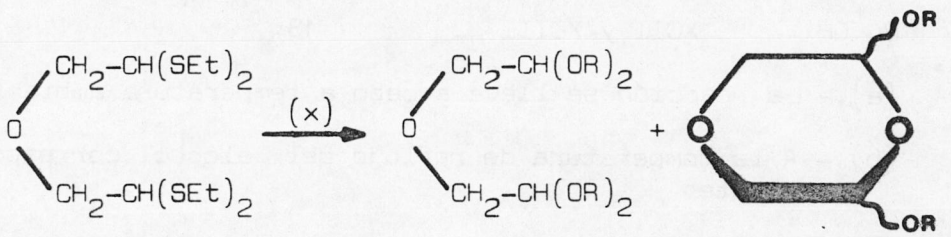
Generalmente, cuando se llevan a cabo este tipo de reacciones, se coloca en el medio de reacción una ba-

se, que suelen ser óxido mercúrico o carbonato de cadmio

$$R\text{-}CH(SR)_2 \;+\; 2\ R'OH \xrightarrow[HgO]{HgCl_2} R\text{-}CH(OR')_2 \;+\; 2\ R\text{-}SHgCl$$

con objeto de neutralizar el cloruro de hidrógeno que se genera durante el proceso.

Los resultados obtenidos al hacer reaccionar bis dietilditioacetal del aldehido diglicólico, (LXXX), con algunos alcoholes se recogen en el esquema y tabla siguientes:



(LXXX) mezcla isómeros

Acetales acíclicos		deriv. dioxánicos	
R	Sustancia	R	Sustancias
Me	VI	Pr^i	LXIII y LXIV
Et	VII	Bu^t	XCII y XCIII
Pr^n	LVII		
Pr^i	LVIII		
Bu^t	CCVII		

(x).- Los reactivos empleados son ROH, $HgCl_2$ y HgO.

Alcohol	Productos obtenidos	Rendimiento %	Condiciones
MeOH	VI	24	(a)
"	"	30	(b)
EtOH	VII	53,5	"
Pr^nOH	LVII	66	"
Pr^iOH	LXIII, LXIV y LVIII.	67	"
Bu^tOH	XCII y XCIII	18	"

(a).- La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente.

(b).- A la temperatura de reflujo del alcohol correspondiente.

Sobre los resultados observados pueden realizarse las siguientes consideraciones:

i.- La reacción de bis dietilditioacetal del aldehido diglicólico, (LXXX), con metanol o con los alcoholes primarios indicados lleva a la formación, como único producto en cada caso, de los correspondientes acetales acíclicos del aldehido diglicólico, (VI), (VII) y (LVII). Los productos obtenidos fueron identificados por comparación de sus propiedades, puntos de ebullición y espectroscópicas, con las de muestras auténticas.

ii.- La reacción de (LXXX) con isopropanol, en las condiciones indicadas, lleva a la formación de una mezcla de acetales, el acíclico (LVIII) y los cíclicos (LXIII) y (LXIV). Estos últimos se identifican por comparación de sus propiedades con las de muestras auténticas. La naturaleza de (LVIII), bis di-isopropilacetal del aldehido diglicólico, se establece por análisis elemental cuantitativo y comparación de sus propiedades con las de

una muestra auténtica, obtenida por reacción de aldehido diglicólico con alcohol isopropílico en medio ácido.

iii.- Por su parte, la reacción del tioacetal (LXXX) con alcohol terc-butílico lleva a la formación, como únicos productos, de la mezcla de estereoisómeros (XCII) y (XCIII). La naturaleza de ésta se establece por comparación de sus propiedades con las de una muestra auténtica, obtenida por reacción directa entre el dialdehido y el alcohol en medio ácido. El bajo rendimiento observado en esta reacción no nos sorprende habida cuenta el gran impedimento estéreo sobre el átomo de carbono carbinólico del alcohol.

3.5.1.1.- Consideraciones sobre la formación de las mezclas de estereoisómeros cíclicos en las reacciones anteriores.

Al llevar a cabo el planteamiento de las reacciones del bis dietilditioacetal del aldehido diglicólico con los alcoholes isopropílico y terc-butílico pensamos que probablemente los únicos productos de las mismas serían los correspondientes acetales acíclicos (LVIII) y (CCVII). Esta posibilidad resultaba especialmente interesante teniendo en cuenta las dificultades previsibles para la síntesis de la sustancia (CCVII) por otros caminos. Sin embargo, en contra de nuestras previsiones, se producen cantidades notables de los derivados cíclicos en la reacción con isopropanol, relación molar acetal acíclico/ acetales cíclicos igual a 1,75 (x), y solo estos últimos en la reacción con terc-butanol.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en las reacciones que estamos comentando, parece evidente, al igual que ocurre en la reacción directa del aldehido diglicólico con estos alcoholes en medio ácido, la existencia de una tendencia hacia la formación de acetales cí

(x).- Sólo tiene valor orientativo puesto que se ha calculado sobre los productos aislados.

clicos al aumentar la ramificación sobre el átomo carbinólico del alcohol.

Llegados a este punto, consideramos de interés intentar establecer si las sustancias (LVIII) y (CCVII) pueden ser consideradas como intermedios en la formación de los correspondientes acetales cíclicos. Para llevar a cabo este estudio nos hemos centrado en los derivados del alcohol isopropílico, puesto que en este caso es relativamente fácil contar con cantidades adecuadas del correspondiente acetal acíclico (LVIII).

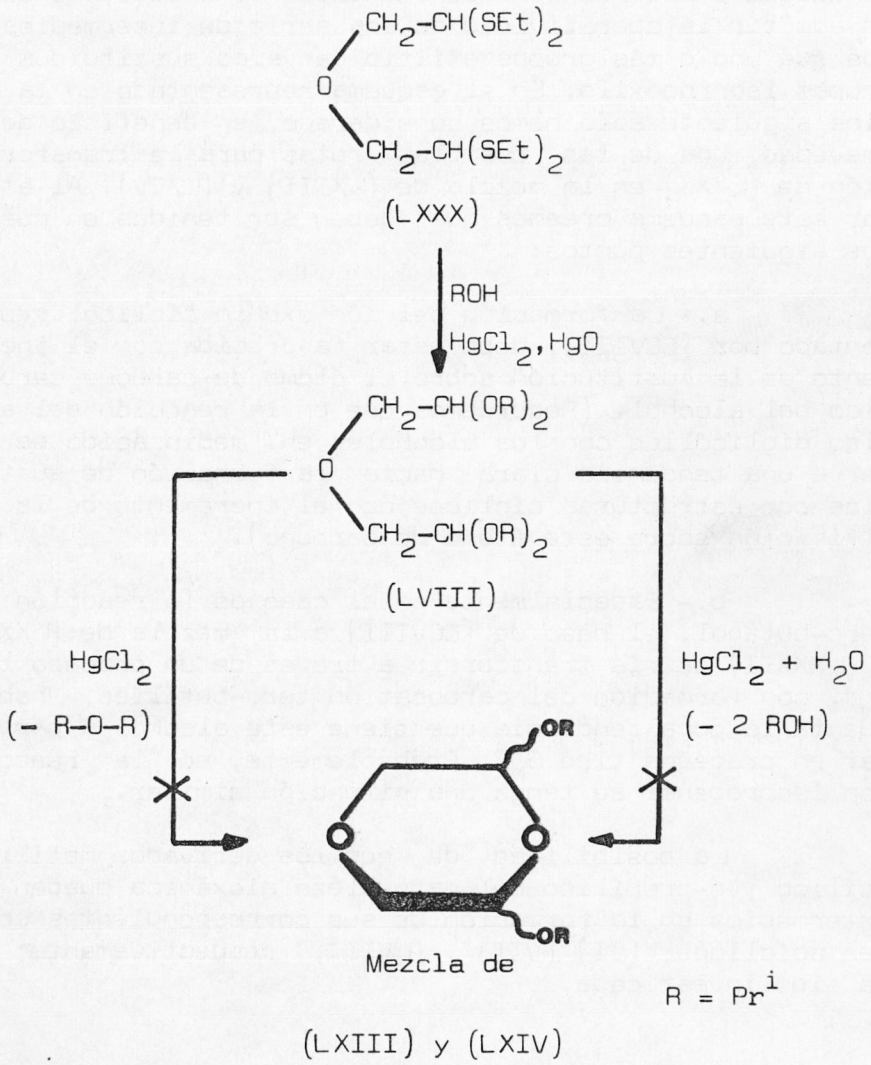
En principio, como hipótesis de trabajo, podemos considerar que el acetal acíclico (LVIII) puede ser responsable de la formación de la mezcla de los derivados dioxánicos (LXIII) y (LXIV). El proceso de ciclación de (LVIII) a los correspondientes acetales cíclicos podría ocurrir por dos caminos diferentes, aunque ambos pudiesen ser operativos en las condiciones experimentales utilizadas:

i.- Pudiera ocurrir que, a pesar de utilizar reactivos previamente secados y tomadas las precauciones pertinentes para evitar la humedad ambiente, pequeñas cantidades de agua presentes en el seno de la reacción produjesen una hidrólisis parcial de la sustancia (LVIII) a la mezcla de (LXIII) y (LXIV), catalizada por el cloruro mercúrico.

ii.- Que el cloruro mercúrico, u otro ácido presente, catalicen la ciclación del acetal (LVIII) con pérdida de una molécula de éter.

Ambas hipótesis debieron ser desechadas como explicación a las transformaciones observadas, ya que el tratamiento de la sustancia (LVIII) con alcohol isopropílico, de la misma procedencia que el previamente utilizado y en idénticas condiciones experimentales, no produce en absoluto mezcla de los acetales cíclicos, (LXIII) y (LXIV).

Este resultado experimental sugiere que no es



probable que el acetal acíclico (LVIII) sea, en estas condiciones experimentales, un intermedio en la formación de la mezcla de (LXIII) y (LXIV).

Existen otras explicaciones posibles para los resultados observados en estas reacciones. Una de las que se adecua a los hechos experimentales conocidos, consiste en admitir la operatividad de una serie de intermedios en los que uno o más grupos etiltio han sido sustituidos por grupos isopropoxilo. En el esquema representado en la página siguiente solo hemos considerado, en beneficio de la brevedad, una de las posibles rutas para la transformación de (LXXX) en la mezcla de (LXIII) y (LXIV). Al analizar este esquema creemos que deben ser tenidos en cuenta los siguientes puntos:

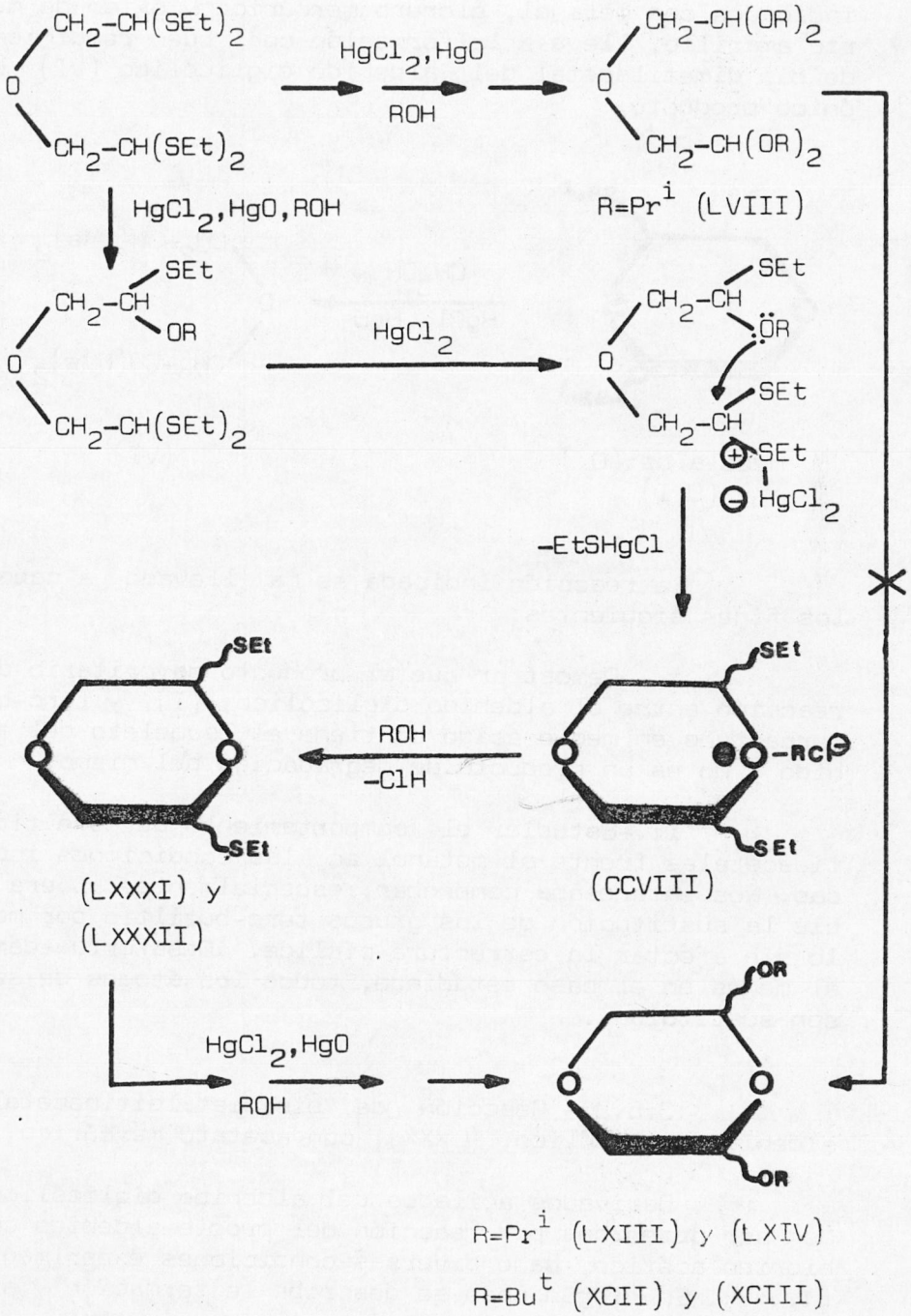
a.- La formación del ión oxonio cíclico, representado por (CCVIII), debe estar favorecida con el incremento de la sustitución sobre el átomo de carbono carbinólico del alcohol. (Recordemos que en la reacción del aldehido diglicólico con los alcoholes en medio ácido se observa una tendencia clara hacia la formación de sustancias con estructuras cíclicas con el incremento de la ramificación sobre este átomo de carbono).

b.- Especialmente en el caso de la reacción con terc-butanol, el paso de (CCVIII) a la mezcla de (LXXXI) y (LXXXII) podría transcurrir a traves de un proceso tipo S_N1, con formación del carbocatión terc-butílico, habida cuenta la poca tendencia que tiene este alcohol a participar en procesos tipo S_N2. Probablemente, en la reacción con isopropanol se tenga una situación similar.

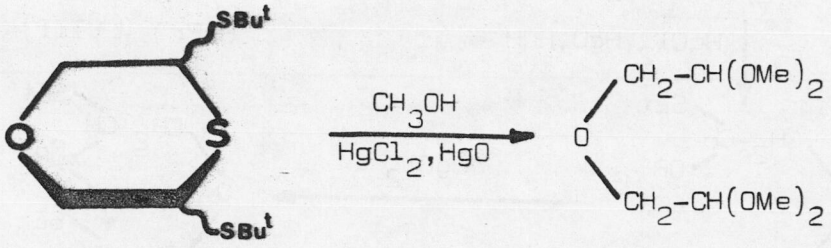
La posibilidad de que los derivados metílico, etílico y n-propílico de naturaleza dioxánica puedan ser intermedios en la formación de sus correspondientes acetales acíclicos, (VI) (VII) y (LVII), respectivamente, no ha sido investigada.

3.5.2.- Reacción de la mezcla de 3,5 diterc-butiltio 1,4 oxatiano, (CL) y (CLI), con metanol en presencia de sales mercúricas.

La reacción de la mezcla de los estereoisómeros


HgCl2,HgO
ROH
HgCl2,HgO,ROH
R=Pri (LVIII)
HgCl2
-EtSHgCl
ROH
-ClH
(LXXXI) y
(LXXXII)
(CCVIII)
HgCl2,HgO
ROH
R=Pri (LXIII) y (LXIV)
R=But (XCII) y (XCIII)

indicados con metanol, cloruro mercúrico y óxido de mercurio amarillo, lleva a la formación con buen rendimiento, de bis dimetilacetal del aldehido diglicólico (VI) como único producto.



mezcla de (LX) y (LXI)

(VI)

La reacción indicada se ha llevado a cabo con los fines siguientes:

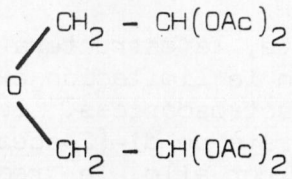
i.- Demostrar que el producto mayoritario de la reacción entre el aldehido diglicólico, (I), y terc-butil mercaptano en medio ácido contiene el esqueleto del aldehido y no es un producto de degradación del mismo.

ii.-Estudiar el comportamiento de este tipo de tioacetales frente al metanol en las condiciones indicadas. Nos interesaba comprobar, especialmente, si era posible la sustitución de los grupos terc-butiltio por metoxilo sin afectar la estructura cíclica. Desafortunadamente al menos en el caso estudiado, todos los átomos de azufre son sustituidos.

3.5.3.- Reacción de bis dietilditioacetal del aldehido diglicólico, (LXXX), con acetato mercúrico.

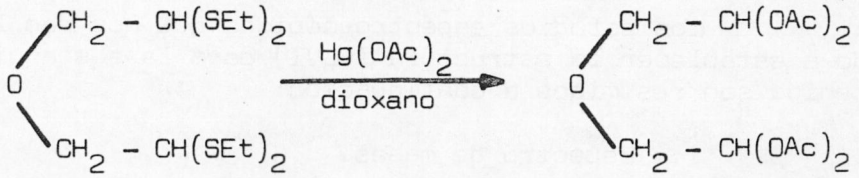
Derivados acilados del aldehido diglicólico pueden ser obtenidos por reacción del propio aldehido con anhidrido acético, bajo diversas condiciones experimentales (1, 40). En ningún caso se describe la formación y aisla-

miento de 1,1; 5,5 tetracetoxi dietiléter, (CCIX).



(CCIX)

Nosotros planteamos una posible síntesis para el compuesto (CCIX) teniendo en cuenta la tendencia tan elevada que presentan las sales mercúricas hacia los átomos de azufre y la posibilidad de romper el enlace C-S de los ditioacetales por acción de un nucleófilo. Este debe ser el ión acetato, y el empleo de su sal mercúrica tendría la ventaja de reunir en un mismo reactivo al catión mercúrico y al nucleófilo.

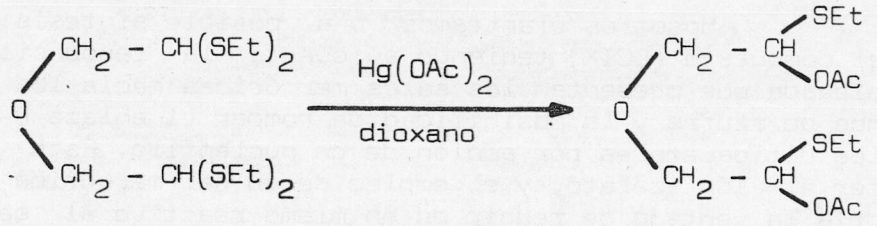


(LXXX) (CCIX)

Experimentalmente la reacción se lleva a cabo disolviendo la sustancia (LXXX) en dioxano seco y agregando un exceso de acetato mercúrico. Después de mantener la mezcla reaccionante a la temperatura de reflujo del disolvente durante algunas horas, puede aislarse, siguiendo el procedimiento indicado en la Parte Experimental, una sustancia que destila a alto vacío sin dificultad. Aunque la sustancia fue redestilada, al cabo de algunos días, del líquido transparente, se separa un polvillo negro, que probablemente corresponde a sales de mercurio. Ni una nueva redestilación, ni purificación por cromatografía en columna, permitió evitar la reaparición de este contaminante. (Se utilizaron también otros procedimientos, pero no

dieron resultados positivos). Teniendo en cuenta estas circunstancias no consideramos pertinente llevar a cabo el análisis elemental cuantitativo.

No obstante, la estructura del producto obtenido fue deducida, con la limitación expuesta, considerando sus propiedades espectroscópicas. Llegamos a la conclusión de que se trata de di-(2-acetoxi, 2-etiltio) etil éter, (LVI), y que por ello, la reacción que se produce entre bis dietilditioacetal del aldehido diglicólico y acetato mercúrico puede representarse por:



(LXXX) (LVI)

Los estudios espectroscópicos que nos han llevado a establecer la estructura (LVI) para la sustancia obtenida son resumidos a continuación:

i.- Espectro de masas.

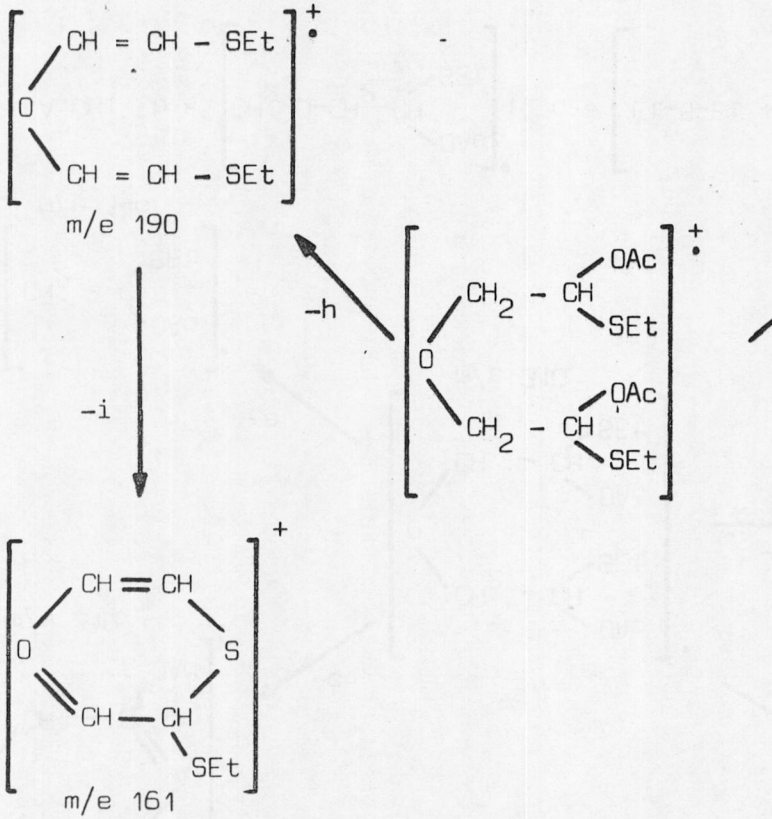
Los picos más sobresalientes, a nuestro entender, son:

m/e : 310 ($M^{+\cdot}$), 250, 219, 190, 177, 161, 147, 146, 133.

El pico base del espectro se encuentra a m/e 43, debido probablemente a $[CH_3-C\equiv O]^+$. También son sobresalientes los m/e 60 y 45, que se asocian, respectivamente, con los iones $[CH_3-COOH]^{+\cdot}$ y $[HCS]^+$.

Un esquema de fragmentación, que explica la formación de los picos más importantes del espectro se representa en las páginas siguientes.

a = AcOH; b = $\left[CH_2-O-CH_2-CH(OAc)(SEt)\right]^{\bullet}$; c = $\left[Et-S-Et + H\right]^{\bullet}$; e = $HOCH_2-CH(OAc)(SEt)$



f = $\left[AcO-CH-SEt \right]^{\bullet}$; g = CH_2O ; h = $\left[Ac_2O + H_2O \right]$

; i = $[Et]^{\bullet}$

Por lo expuesto, debemos considerar que el EM de la sustancia apoya fuertemente la estructura propuesta.

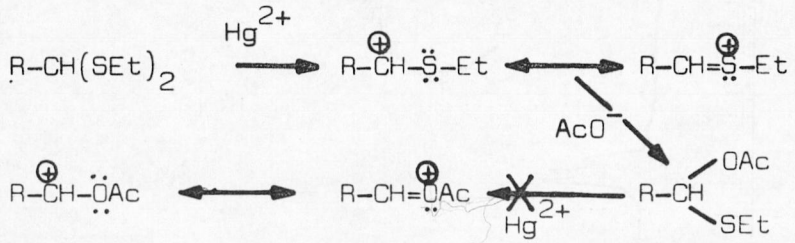
ii.- Espectro infrarrojo. (IR 21).

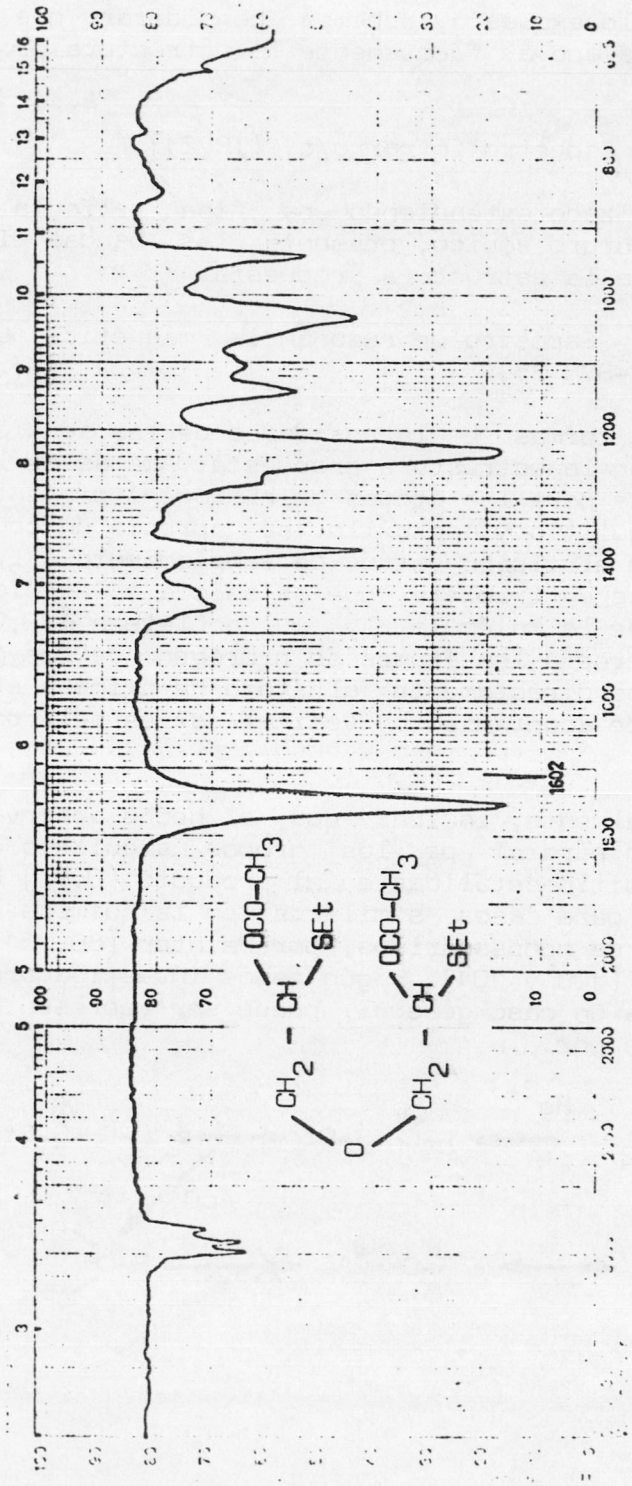
Realizado extendiendo una fina película sobre ventanas de cloruro sódico, presenta las bandas típicas que cabría para la estructura propuesta.

iii.- Espectro de resonancia magnética nuclear protónica. (^{1}H-RMN 35).

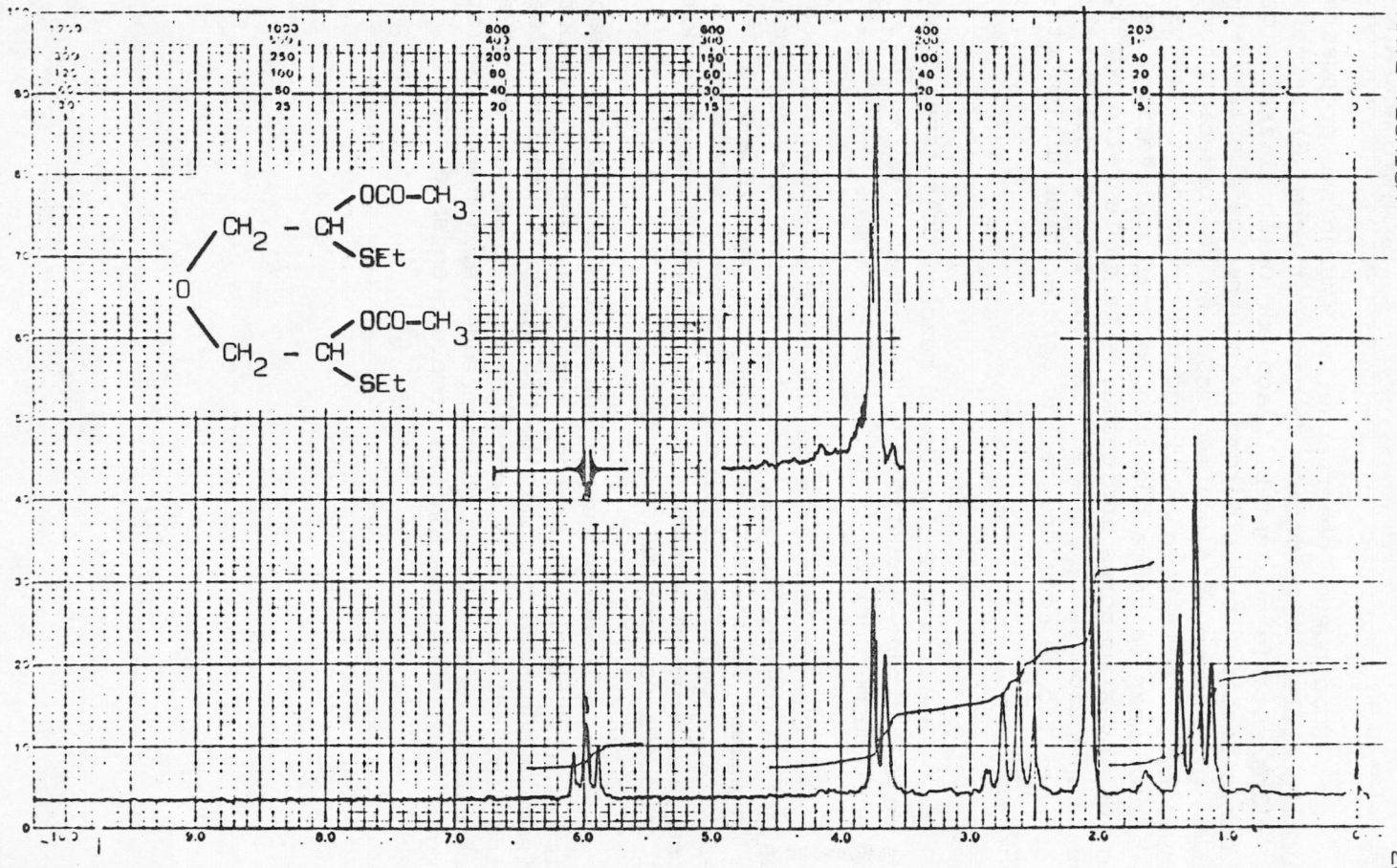
Las formas e intensidades de las señales son compatibles con la estructura propuesta. Además de las señales esperadas para los átomos de hidrógeno presentes en los grupos alquiltio y acetoxilo, se aprecia un conjunto de señales con el típico patrón de acoplamiento AX_2. A δ 5,99ppm aparece un triplete, que se asocia a los hidrógenos metínico de la molécula, y un doblete a δ 3,70ppm, que puede deberse a los átomos de hidrógeno de los grupos metileno unidos directamente al átomo de oxígeno etéreo. La constante de acoplamiento vecinal Jax es del orden de 5,7Hz.

Finalmente, indicar que el hecho observado de la sustitución parcial de los grupos alquiltio en las agrupaciones ditioacetálicas en el producto (CLVI) ha sido explicado, para casos similares en la química de los ditioacetales de monosacáridos, por Painter (60, 61) y Kurihara y col. (100 y 101). Según estos investigadores, la reacción, para un caso general, puede ser representada esquematicamente por:





IR 21.



^{1}H-RMN 35.

Como puede observarse, el mecanismo propuesto supone postular la formación de carbocationes. El primero de ellos estaría muy estabilizado por deslocalización de la carga positiva con el átomo de azufre, de fuerte efecto +M; el segundo está desfavorecido en su formación como consecuencia de la poca habilidad del grupo acetoxilo para estabilizar la carga positiva por deslocalización. Según los investigadores indicados, esta es la razón por lo que la reacción se detiene en la sustitución del primer grupo etiltio de cada una de las agrupaciones ditioacetálicas.

3.5.4.- Reacción de la mezcla de estereoisómeros de 3,5 diterc-butiltio 1,4 oxatiano, (CL) y (CLI), con acetato mercúrico.

Cuando la mezcla de los estereoisómeros indicados, disueltos en dioxano seco, se colocan en presencia de un exceso de acetato mercúrico y se mantiene a la temperatura de reflujo del disolvente durante ocho horas, se observa que no se produce reacción alguna, recuperandose el producto de partida en un 80%.

Teniendo en cuenta que esta misma mezcla reacciona con metanol, en presencia de sales mercúricas, obteniendose con buen rendimiento bis dimetilacetal del aldehido diglicólico, (VI), consideramos que, al menos en principio, el resultado es sorprendente. Tenemos previsto seguir una investigación más compleja en este campo.

3.6.- Síntesis y reactividad de O-(2', 2' dialcoxietil) glicolaldehido.

La síntesis de estos productos se ha llevado a cabo con objeto de preparar compuestos derivados del aldehido diglicólico que presenten un grupo aldehido libre y otro protegido de manera que pueda ser liberado con facilidad y alto rendimiento cuando sea necesario. Estas sustancias pueden tener un gran interés como intermedios en síntesis de diversos derivados de este aldehido.

En la presente Memoria nos hemos ocupado de estudiar la reactividad de estas sustancias frente a diversos reactivos con objeto de comparar los resultados obtenidos con los alcanzados cuando se emplea aldehido diglicólico y O-(2', 2' dialquiltioetil) glicolaldehido, en las mismas condiciones experimentales.

3.6.1.- Síntesis de O-(2' , 2'dietoxietil) y O-(2' , 2' di n-propoxietil) glicolaldehido, (CXIV) y (CXX), respectivamente.

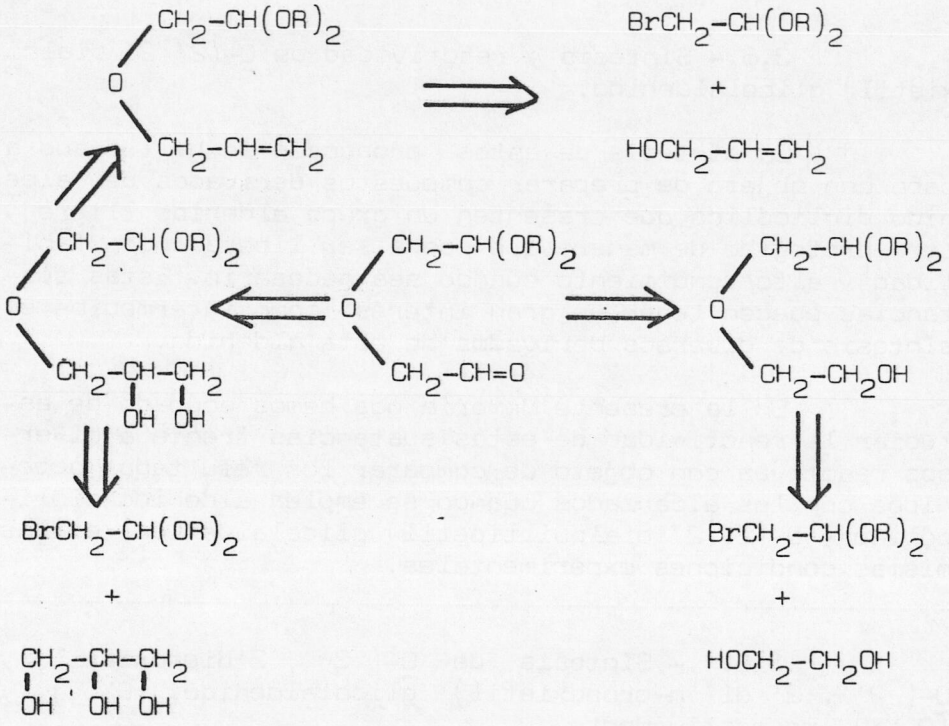
La formación de estos productos se ha intentado por diversos procedimientos, los cuales han sido elegidos después de llevar a cabo el correspondiente análisis antitético. (Este se representa en la página siguiente).

Las posibilidades reales de los caminos indicados son considerados brevemente en las discusiones que siguen:

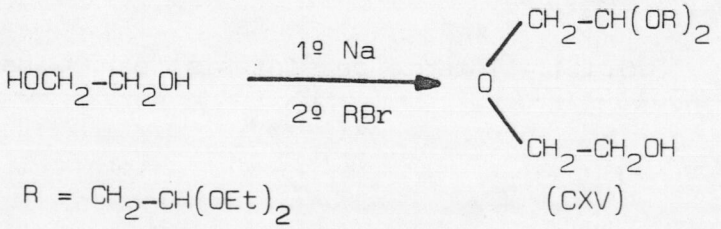
3.6.1.1.- Intento de síntesis por oxidación de

O-(2'hidroxietil) glicolaldehido dietilacetal, (CXV).

La primera aproximación utilizada en la síntesis del aldehido (CXIV) consiste en la creación de un



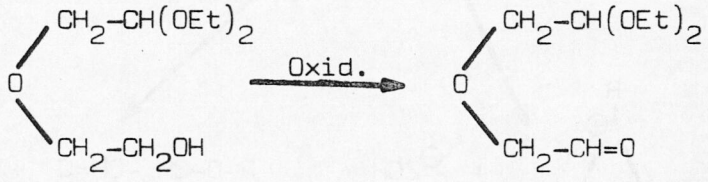
puente etéreo entre dos sintones adecuados por reacción tipo Williamson. Uno de estos posee la agrupación acetal y el otro un grupo hidroxilo primario, que en síntesis, es equivalente a formilo. La oxidación de la agrupación alcohólica llevaría a la obtención del producto final deseado.



R = $CH_2-CH(OEt)_2$ (CXV)

La síntesis de O-(2'hidroxietil) glicolaldehido dietilacetal, (CXV), se encuentra descrita en la literatura. Palomaa (84), que fue el primero en llevarla a cabo, no indica rendimiento, y Parham (85) señala que, siguiendo el procedimiento descrito por el anterior, obtiene un 5%. La reacción, que ha sido investigada por nosotros, se ha llevado a cabo formando el alcóxido del etilenglicol y añadiendo posteriormente bromoacetaldehido dietilacetal. Se obtiene un líquido incoloro, p. eb. 117-9º a 16 mm, para el que se establece la estructura (CXV) teniendo en cuenta el análisis elemental cuantitativo y sus propiedades espectroscópicas. Rendimiento 83,2%. Además, se han preparado los correspondientes derivados acetilados y benzoilados, que seran considerados posteriormente.

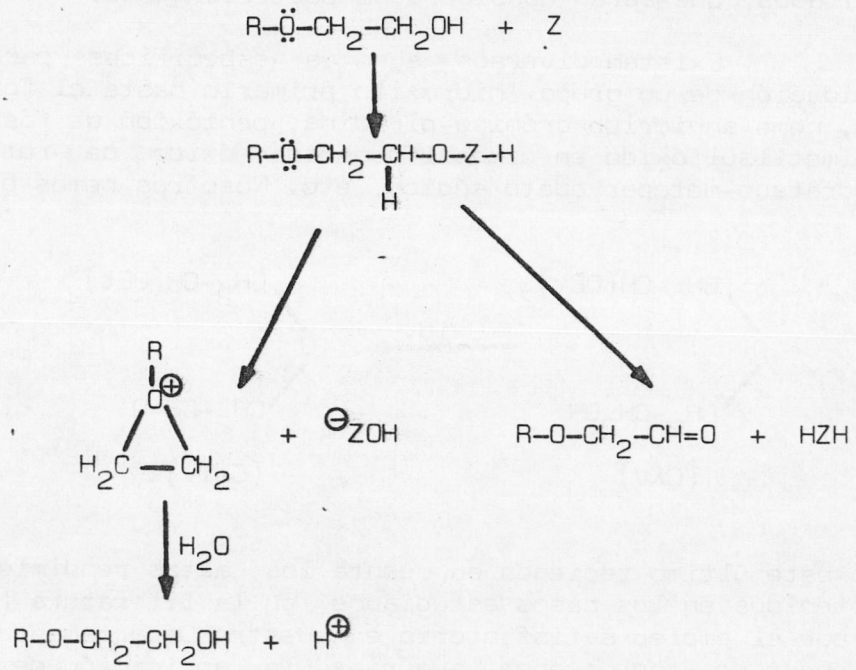
Existen diversos agentes especificos para la oxidación de un grupo hidroxilo primario hasta el formilo, como anhidrido crómico-piridina, pentóxido de fósforo -dimetilsulfóxido en dimetilformamida, óxido de rutenio hidratado-metaperyodato sódico, etc. Nosotros hemos elegi-



(CXV) (CXIV)

do este último teniendo en cuenta los altos rendimientos obtenidos en los casos estudiados en la literatura (105) y por el empleo satisfactorio en nuestro Departamento (86). A pesar de tan buenos augurios, la aplicación de este reactivo a nuestro alcohol no llevó a la obtención del producto deseado, recuperándose el producto de partida en un 63%. Posteriormente se observó que la oxidación de O-(2'hidroxietil) glicolaldehido dietilditioacetal, sustancia (CLXXIV), con la mezcla de pentóxido de fósforo y dimetilsulfóxido en dimetilformamida no produce tampoco el producto esperado.

En ambos casos, la razón de este comportamiento nos es desconocida pero, suponiendo que estas oxidaciones transcurren con formación de un ester intermedio seguido de una reacción de β-eliminación, como en las oxidaciones con anhidrido crómico-piridina, podría considerarse como hipótesis la intervención del oxígeno etéreo, presente en la molécula a oxidar, impidiendo la operatividad de la segunda etapa del proceso de oxidación. Este átomo de oxígeno puede expulsar el grupo hidroxilo, previamente transformado en un buen grupo saliente, formándose un ión oxonio cíclico que, por hidrólisis posterior, llevaría a la formación del producto de partida.



R = CH_2–$CH(OEt)_2$, (CXV); CH_2–$CH(SEt)_2$, (CXXIV).

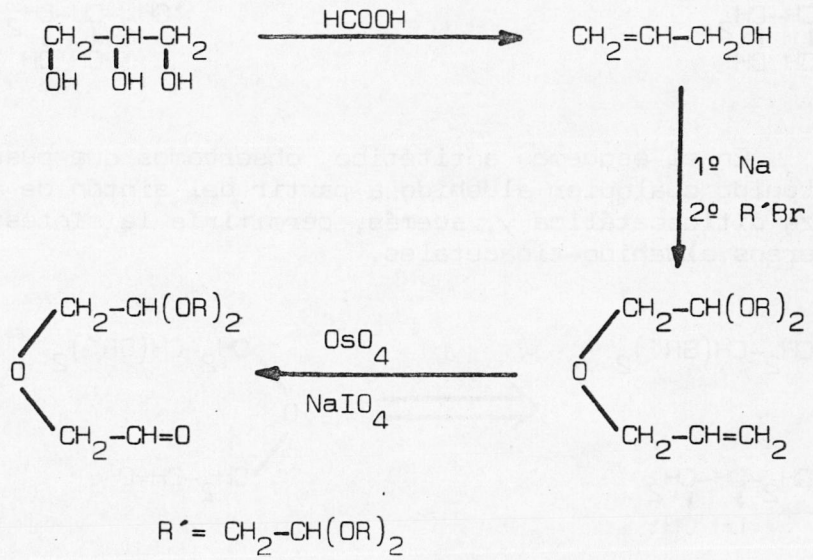
Z = RuO_2 xnH_2O + IO_4Na ó P_2O_5 + CH_3SOCH_3.

Naturalmente, lo indicado es una mera hipótesis

que debiera ser comprobada por trabajos posteriores.

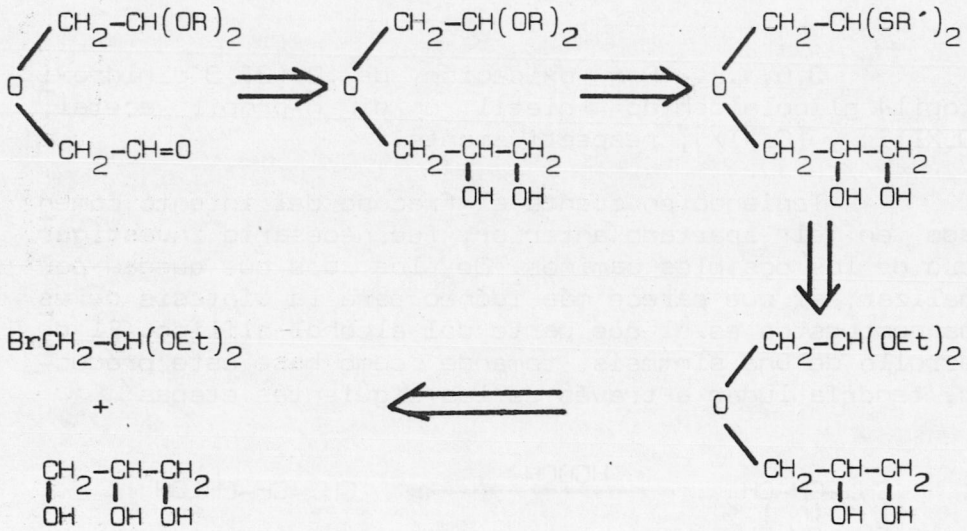
3.6.1.2.- Por oxidación de O-(2', 3'dihidroxi propil) glicolaldehido dietil o di n-propil acetal, (O-XIII) y (O-XIX), respectivamente.

Teniendo en cuenta el fracaso del intento comentado en el apartado anterior, fue necesario investigar otro de los posibles caminos. De los dos que quedan por analizar, el que parece más idóneo para la síntesis de estos compuestos es el que parte del alcohol alílico. El desarrollo de una síntesis, tomando como base este producto, tendría lugar a través de las siguientes etapas:

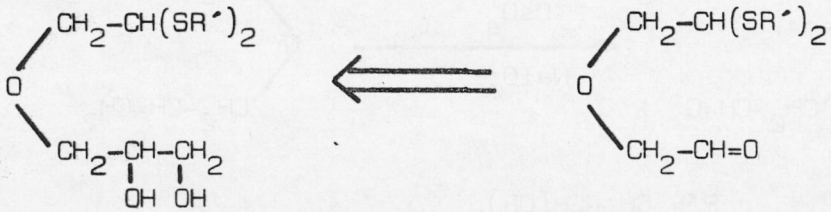


$R' = CH_2-CH(OR)_2$

El inconveniente de llevar a cabo la síntesis por este camino radica en la baja versatilidad, ya que es necesario sintetizar, en cada caso, el bromoacetaldehido dialquilacetal adecuado. Esta contrariedad puede ser subsanada considerando el camino alternativo, el cual, en toda su extensión, puede representarse esquemáticamente por:

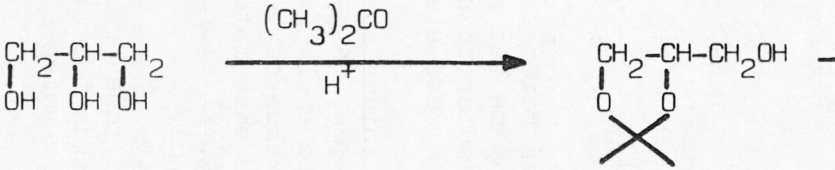


En el esquema antitético observamos que puede ser obtenido cualquier aldehido a partir del sintón de naturaleza ditioacetálica y, además, permitiría la síntesis de diversos aldehido-tioacetales.

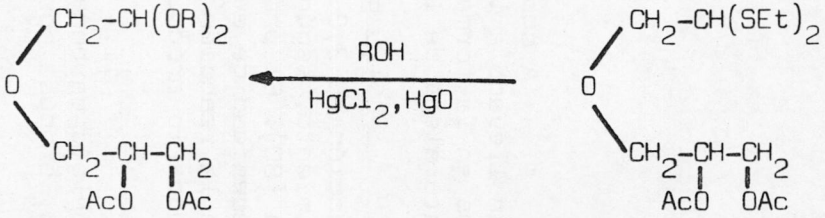


(Esta posibilidad fue posteriormente investigada como se indicará más adelante).

La síntesis de los O-(2', 2'dialcoxietil) glicol aldehido se ha llevado a cabo a través de una serie de etapas, que pretenden desarrollar el esquema anteriormente indicado, de manera que se obtenga el producto final deseado con el máximo grado de pureza y rendimiento posible. Esta etapas son las representadas en el esquema que se recoge en las páginas 252 y 253.



RX = $BrCH_2-CH(OEt)_2$



R=Et (OLXII)

R=Pr^n (OLXVIII)

(OLX)

1º Na
2º RX
CH2-CH(OEt)2
O
CH2-CH-CH2
O O

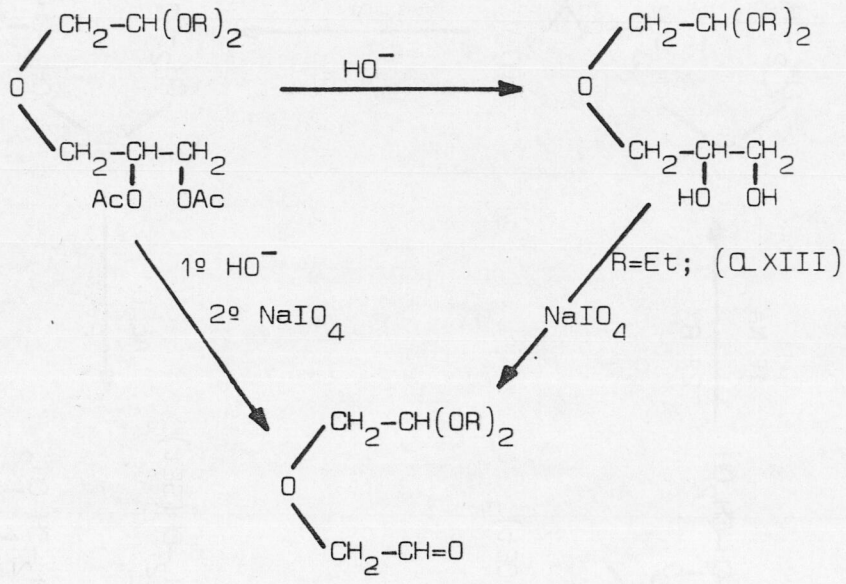
(XLVII)

1º H3O
2º EtSH/H+

Ac2O
Py.
CH2-CH(SEt)2
O
CH2-CH-CH2
OH OH

(XLIX)

(Continuación del esquema de la pag. 252)



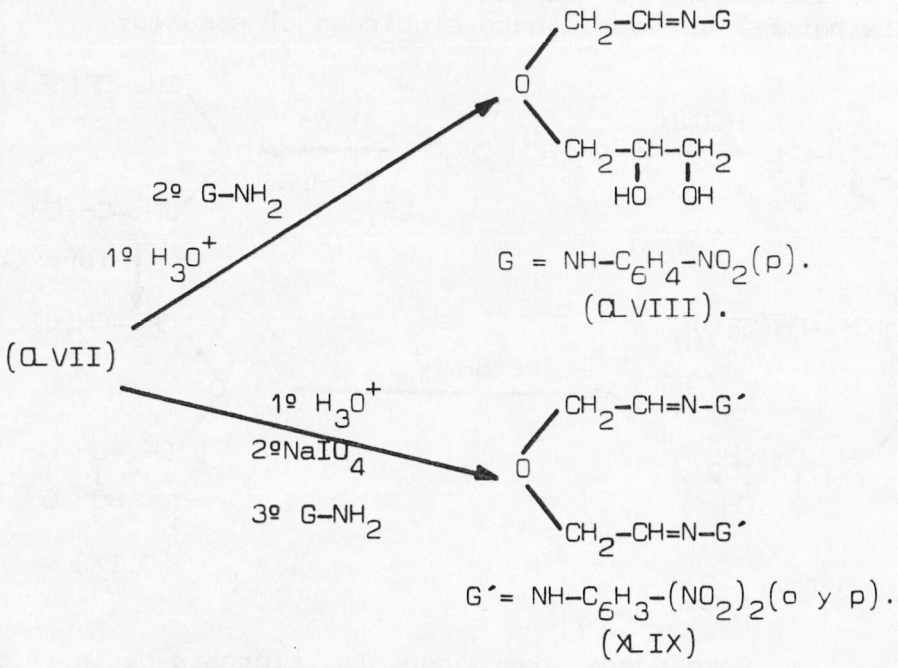
R=Et, (CXIV); Pr^n, (CXX).

A continuación consideramos las razones que nos han llevado a la realización de cada una de las reacciones en la forma indicada y se haran comentarios sobre la naturaleza de las sustancias obtenidas en cada etapa.

i.- El proceso de síntesis se inicia con la obtención de 2,3 di-O-isopropiliden glicerina, 86,4% de rendimiento, según el procedimiento descrito en la literatura (80). El proteger estos grupos hidroxilos se debe a la necesidad de evitar que en el siguiente paso intervenga, en la reacción de sustitución nucleófila, el hidroxilo secundario produciendose mezclas de isómeros.

ii.- La síntesis de Williamson, que crea el esqueleto carbonado de los derivados del aldehido diglicólico, produce con excelentes rendimientos, entre 83 y 88%,

la sustancia (D-VII). La naturaleza del producto obtenido se determina por análisis elemental cuantitativo, espectroscopías de IR y ^{1}H-RMN y formación de derivados:

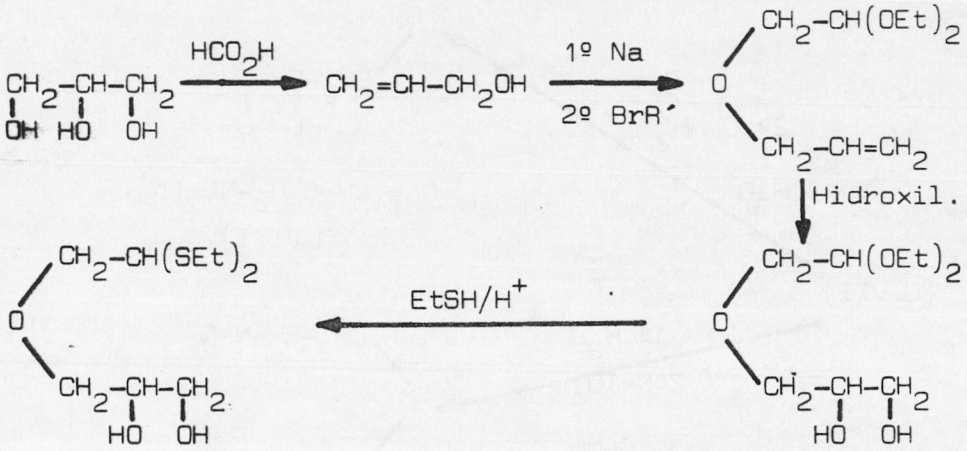


La sustancia (D-VIII) fue analizada por espectroscopía infrarroja y de ^{1}H-RMN, así como por su análisis elemental cuantitativo. La bis 2,4 dinitrofenilhidrazona del aldehido diglicólico, (D-IX), obtenida a partir de (D-VII), tiene idénticas propiedades que una muestra auténtica.

iii.- La obtención de O-(2´ 3´dihidroxipropil) glicolaldehido dietilditioacetal, (D-IX), se lleva a cabo según se indica en el esquema. Inicialmente la sustancia (D-VII) se somete a hidrólisis en medio ácido y del crudo se separa la acetona formada por evaporación a presión reducida. La reacción de éste con etilmercaptano lleva a la formación de (D-IX) con un 67,7% de rendimiento. La estructura de la sustancia obtenida se establece por análi-

sis elemental cuantitativo y aplicación de técnicas espectroscópicas.

La síntesis de este compuesto, que es clave en la de los aldehidos del tipo que estamos considerando, podría haberse llevado a cabo siguiendo el esquema:

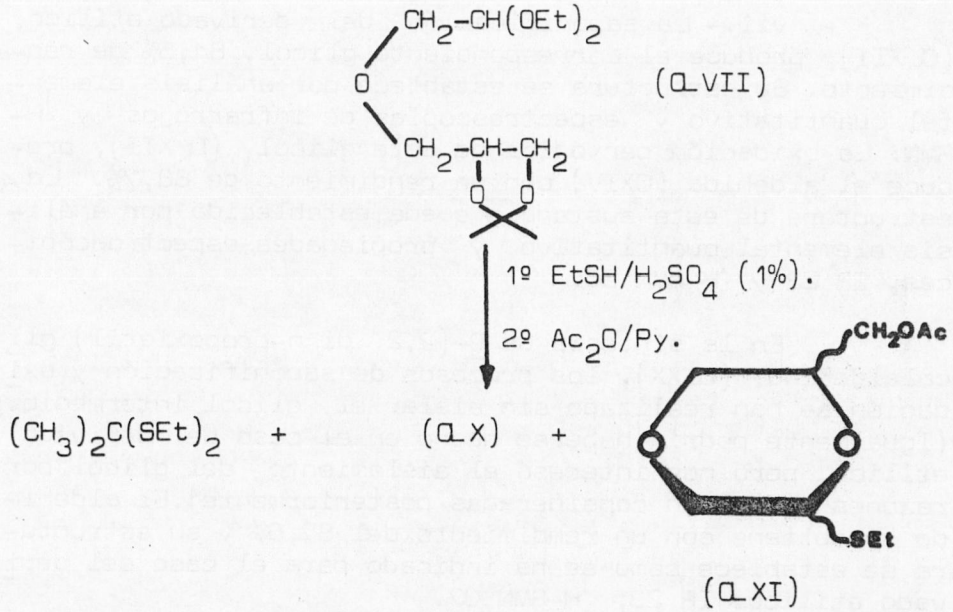


(XLIX)

Como puede observarse, la síntesis de la sustancia (XLIX), siguiendo este esquema, requiere la realización de un paso más que en el desarrollado por nosotros. Por otra parte, la formación de alcohol alílico se produce con rendimientos medianos, entre 50 y 54%. y a través de un procedimiento experimental engorroso (106).

iv.- La reacción de acetilación del glicol (XLIX) es muy conveniente al objeto de llevar a cabo las transformaciones posteriores en el sentido deseado. (Si esto no se hace es probable que el tratamiento de la sustancia (XLIX) con alcoholes en presencia de sales mercúricas lleve a la formación de derivados dioxánicos). El producto acetilado se obtiene con elevado rendimiento, 97%, y su estructura se establece por análisis elemental cuantitativo y consideraciones sobre sus propiedades espectroscópicas.

v.- La síntesis de la sustancia (α-X) se ha llevado a cabo directamente a partir del isopropiliden derivado (α-VII), siguiendo el esquema indicado a continuación:



La sustancia (α-X) se obtiene con un 52% de rendimiento, mientras que el de (α-XI) se eleva al 22%. La estructura de la mezcla de estereoisómeros (α-XI) se establece por análisis elemental cuantitativo y propiedades espectroscópicas. Aunque el proceso indicado, en un único paso, puede parecer más adecuado que el comentado en (iv), podemos indicar que el rendimiento global para este último es del 65,7% y no se forma ni el ditioacetal de la acetona ni la sustancia (α-XI).

vi.- El tratamiento del diester (α-X) con alcoholes, en presencia de sales mercúricas, lleva a la formación de los correspondientes acetales. Los casos estudiados corresponden a la síntesis de los acetales etílico y

n-propílico, (QXII) y (QXVIII), rendimientos de 69,7 y 77%, respectivamente. En ambos casos, las estructuras propuestas se establecen teniendo en cuenta los análisis elementales cuantitativos y sus propiedades espectroscópicas.

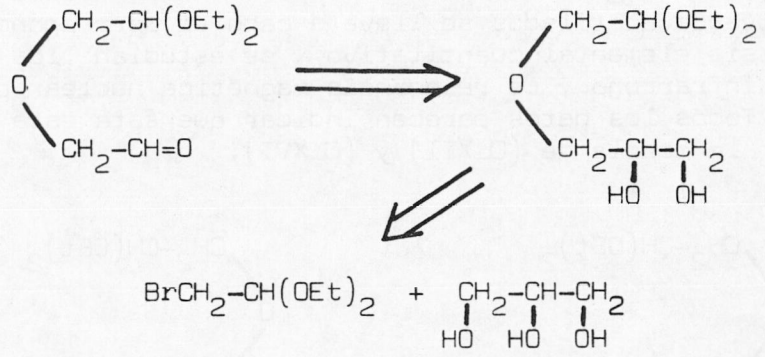
vii.- La saponificación del derivado etílico, (QXII), produce el correspondiente glicol, 81,5% de rendimiento. Su estructura se establece por análisis elemental cuantitativo y espectroscopías de infrarrojos y ^{1}H-RMN. La oxidación peryódica de este glicol, (QXII), produce el aldehido (CXIV) con un rendimiento de 88,7%. La estructura de esta sustancia queda establecida por análisis elemental cuantitativo y propiedades espectroscópicas, IR 22 y ^{1}H-RMN 36.

En la síntesis de O-(2;2´ di n-propoxietil) glicolaldehido, (QXX), los procesos de saponificación y oxidación se han realizado sin aislar el glicol intermedio. (Igualmente podría haberse hecho en el caso del derivado etílico, pero nos interesó el aislamiento del glicol por razones que seran consideradas posteriormente).El aldehido se obtiene con un rendimiento del 87,6% y su estructura se establece como se ha indicado para el caso del derivado etílico. IR 23, ^{1}H-RMN 37.

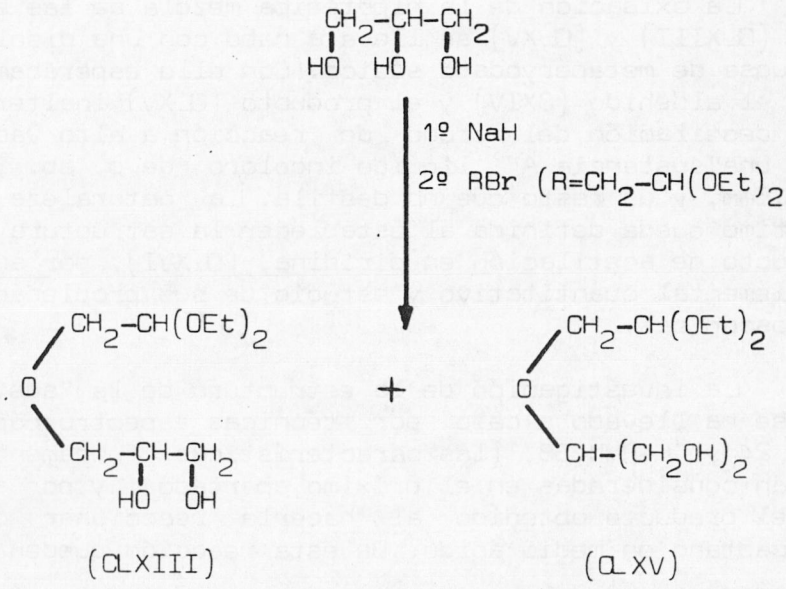
Los rendimientos globales obtenidos en la síntesis de estos aldehidos corresponden a un 24,6%, en el caso del derivado etílico (CXIV), y se eleva a 45,5% para el n-propílico (QXX). (Aunque el rendimiento en el primer caso es inferior, debe tenerse en cuenta que en la fase final se aisla el glicol, cosa que no se hace para la síntesis de la sustancia (QXX).).

3.6.1.3.- Síntesis de O-(2; 2´dietoxietil) glicolaldehido,(CXIV), por oxidación de O-(2; 3´dihidroxipropil) glicolaldehido dietilacetal obtenido por reacción directa entre glicerina y bromoacetaldehido dietilacetal.

Una vez que se consiguió con éxito la síntesis del aldehido (CXIV), tratamos de simplificarla lo más posible. Para ello, se plantearon las transformaciones que se recogen en el esquema antitético siguiente:

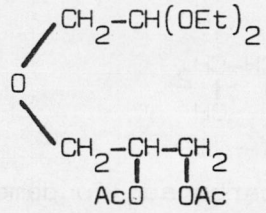


La creación del esqueleto carbonado fundamental se lleva a cabo a través de una reacción tipo Williamson, similar a las consideradas en otras ocasiones:

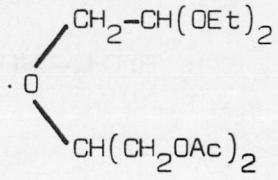


(CLXIII) (CLXV)

Efectivamente, creemos que probablemente se ha formado una mezcla de los productos (CXIII) y (CXV), en donde el primero es mayoritario. La naturaleza de ésta se establece por acetilación de la misma en piridina y comparación de sus espectros IR, ^{1}H-RMN con los de la sustancia (CXII), obtenida anteriormente. Sobre la mezcla de los derivados acetilados se lleva a cabo el correspondiente análisis elemental cuantitativo y se estudian los espectros infrarrojo y de resonancia magnética nuclear protónica. Todos los datos parecen indicar que ésta está formada por la mezcla de (CXII) y (CXVI).



(CXII)



(CXVI)

La oxidación de la hipotética mezcla de las sustancias (CXIII) y (CXV) se lleva a cabo con una disolución acuosa de metaperyodato sódico. (Con ello esperábamos obtener el aldehido (CXIV) y el producto (CXV) inalterado). La destilación del crudo de reacción a alto vacío produce una "sustancia A", líquido incoloro de p. eb. 59-62º a 0,5mm, y un resto que no destila. La naturaleza de este último queda definida al establecer la estructura de su producto de acetilación en piridina, (CXVI), por análisis elemental cuantitativo y estudio de sus propiedades espectroscópicas.

La investigación de la estructura de la "sustancia A" se ha llevado a cabo por técnicas espectroscópicas, IR 24 y ^{1}H-RMN 38, (las características fundamentales serán consideradas en el próximo apartado), y por estudio del producto obtenido al hacerla reaccionar con etilmercaptano en medio ácido. De esta reacción pueden ob

nerse dos fracciones por destilación a alto vacío:

- La primera fracción, cuya composición no se investiga, constituye aproximadamente un 12,5%, en peso, del total de productos obtenidos. En c.c.f. produce varias manchas, indicando que se trata de una mezcla compleja.

- La segunda está constituida por bis dietilditioacetal del aldehido diglicólico, (LXXX), obtenido con un 70% de rendimiento. Se identifica como tal por comparación de sus propiedades espectroscópicas y cromatográficas con las de una muestra auténtica.

Por último indicar que el objetivo final de la síntesis no parece haberse conseguido, teniendo en cuenta que el espectro ^{1}H-RMN 38, correspondiente a la "sustancia A", no corresponde al obtenido previamente para O-(2'2'dietoxietil) glicolaldehido, (CXIV). Creemos que el interés del esquema de síntesis estudiado es lo suficientemente grande como para que se lleven a cabo posteriores investigaciones en este campo.

3.6.1.4.- Propiedades espectroscópicas de O-(2'2'dialcoxietil) glicolaldehido y de la "sustancia A".

3.6.1.4.1.- Espectros infrarrojos.

Los espectros infrarrojos de O-(2'2'dietoxietil), O-(2'2'di n-propoxïetil) glicolaldehido, (CXIV) y (CLXX) respectivamente, y de la "sustancia A", (IR 22, 23 y 24), se han obtenido extendiendo una película de cada muestra sobre ventanas de cloruro sódico.

En los espectros de las sustancias (CXIV) y (CLXX), recientemente destiladas, se observan las bandas características de los grupos funcionales existentes.

Sustancia	$\tilde{\nu}$ CH=O	$\tilde{\nu}$ C=O	$\tilde{\nu}$ C-O
(CXIV)	2800m, 2700d	1736f	1130f, 1060f (x)
(CLXX)	" "	1738f	1130f, 1070f

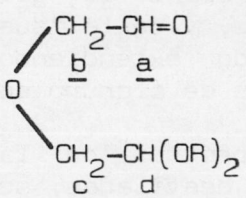
(x).- Los valores indicados se refieren a $\tilde{\nu}$ en cm^{-1}.

Cuando estas muestras se abandonan al contacto con la humedad ambiente toman rapidamente agua, disminuyendo considerablemente la banda de tensión del carbonilo, cambiando el aspecto general del espectro y aumentando, en gran medida, la absorción en la región de 3450cm^{-1}, típica de la vibración de tensión de los enlaces O-H.

Por su parte, el espectro correspondiente a la "sustancia A" es practicamente superponible al del aldehido (CXIV) y se comporta de idéntica manera cuando toma agua de la atmósfera.

3.6.1.4.2.- Espectros de ^{1}H-RMN.

Los espectros de estas sustancias se han registrado en disoluciones de cloroformo deuterado. (Como en otras ocasiones solo discutiremos la parte de estos que es debida a los átomos de hidrógeno representados en la fórmula indicada).



Los valores observados para las señales produci

das por estos átomos de hidrógenos se recogen en las tablas siguientes:

Sustancias	δ Ha ppm	δ Hb ppm	Jab (i)
CXIV	9,61t	4,08d	0,8
CLXX	9,69t	4,13d	(ii)
"sustancia A"	9,61t	4,11d	0,6

Sustancias	δ Hc ppm	δ Hd ppm	Jcd (iii)
CXIV	3,50d	4,58t	5,5
CLXX	3,56d	4,63t	5,5
"sustancia A"	-----	4,60t	6,8

(i).- Expresadas en Hz. Medidas expandiendo la escala de abscisas a 120Hz.

(ii).- Aunque no se ha podido medir de manera adecuada, aparentemente, parece del mismo orden que la anterior.

(iii).- Expresadas en Hz. Medidas llevadas a cabo a 600Hz

Los espectros correspondientes a las sustancias (CXIV) y (CLXX) son concordantes con las estructuras propuestas, tanto en la forma de las señales como en la integral relativa de los mismos.

El espectro de la "sustancia A" no corresponde con el del aldehido (CXIV). Se observan diferencias, especialmente, en lo referente a las constantes de acoplamiento, y la integral no puede ajustarse a la existencia de agrupaciones con número enteros de átomos de hidrógeno.

El espectro no se ha conseguido relacionar, de manera adecuada, con el esperado para una sustancia o mezcla determinada.

3.6.1.5.- Algunos estudios sobre la reactividad de O-(2; 2'dialcoxietil) glicolaldehido.

Se ha estudiado el comportamiento de estos aldehidos frente a algunos mercaptanos, en medio ácido, y en el caso del derivado etílico, su comportamiento en presencia de trifluoruro de boro.

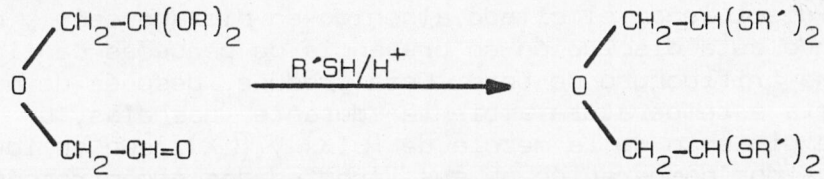
3.6.1.5.1.- Reacción de O-(2; 2'dietoxietil) y O-(2; 2'di n-propoxietil) glicolaldehido (CXIV) y (CXX) respectivamente, con etil y n-propil mercaptanos en medio ácido.

Las reacciones indicadas se han llevado a cabo disolviendo el aldehido en mercaptano y añadiendo una cantidad catalítica de ácido sulfúrico concentrado. La razón para tomar esta forma experimental radica en nuestro interés por comparar los resultados obtenidos cuando se hace reaccionar el aldehido diglicólico con etilmercaptano, en idénticas condiciones, con los que a continuación discutimos.

En el caso de la sustancia (CXIV), la reacción se lleva a cabo con etilmercaptano. Se obtiene, como único producto, bis dietilditioacetal del aldehido diglicólico, (LXXX), con un rendimiento practicamente cuantitativo. La sustancia obtenida se identifica al comparar sus propiedades cromatográficas y espectroscópicas con las de una muestra auténtica.

El aldehido (CXX) se hace reaccionar con etil y n-propil mercaptanos. En el primer caso, se obtiene la sustancia (LXXX) con un 97,5% de rendimiento y se identifica como se ha indicado anteriormente. En el segundo, se produce bis di n-propilditioacetal del aldehido diglicóli

cólico, (CXVII), con un 90% de rendimiento.

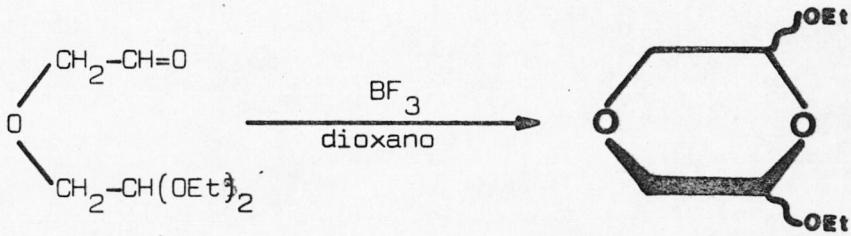


R = Et, (CXIV). ⟶ R'= Et, (LXXX).

R = Pr^n, (CXX). ⟶ R'= Et, (LXXX).

R = Pr^n, (CXX). ⟶ R'= Pr^n, (CXVIII).

Como puede apreciarse, estas reacciones se producen con excelentes rendimientos en el sentido deseado y contrastan fuertemente con el resultado obtenido cuando se llevan a cabo sobre el aldehido diglicólico, véase 3.3.1.2.2. Las razones que explicarían estas diferencias no son conocidas por nosotros.

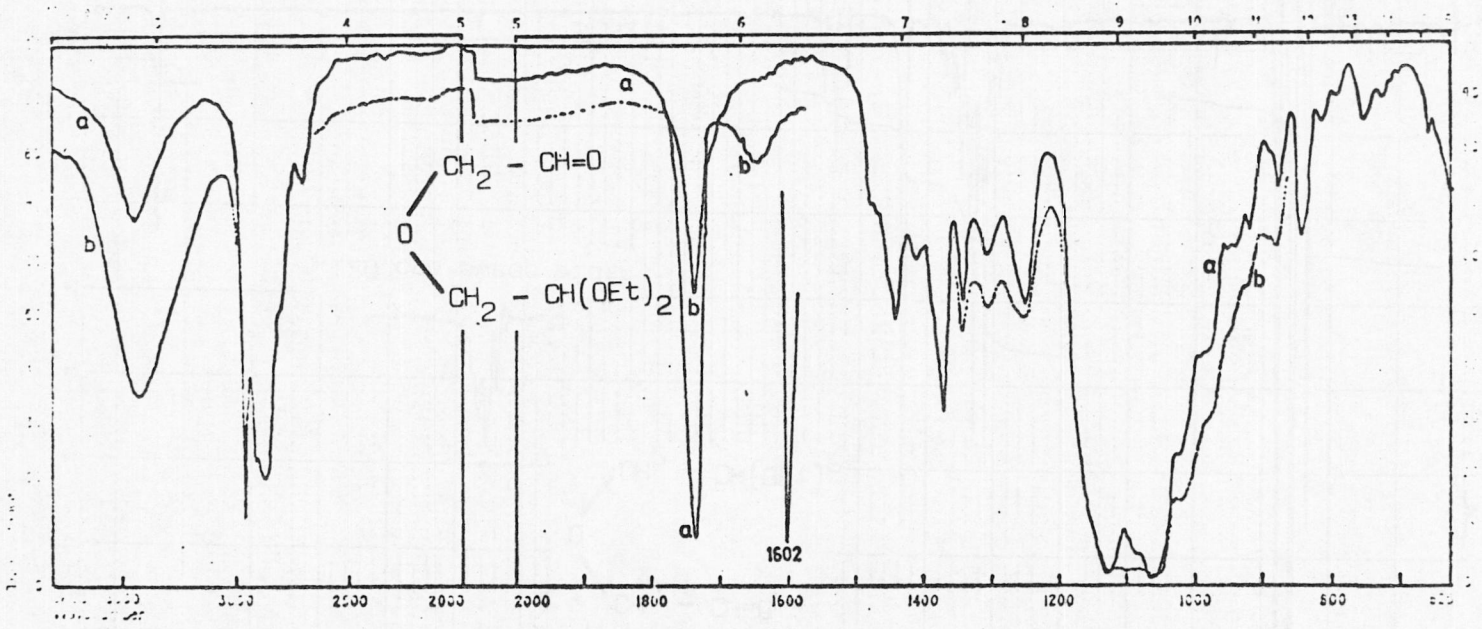


(CXIV) mezcla de estereoisómeros (LIX) y (LX).

3.6.1.5.2.- Reacción de O-(2', 2' dietoxietil) glicolaldehido, (CXIV), en presencia de trifluoruro de boro.

Mientras se llevaban a cabo nuestros trabajos experimentales en este campo, observamos que una muestra

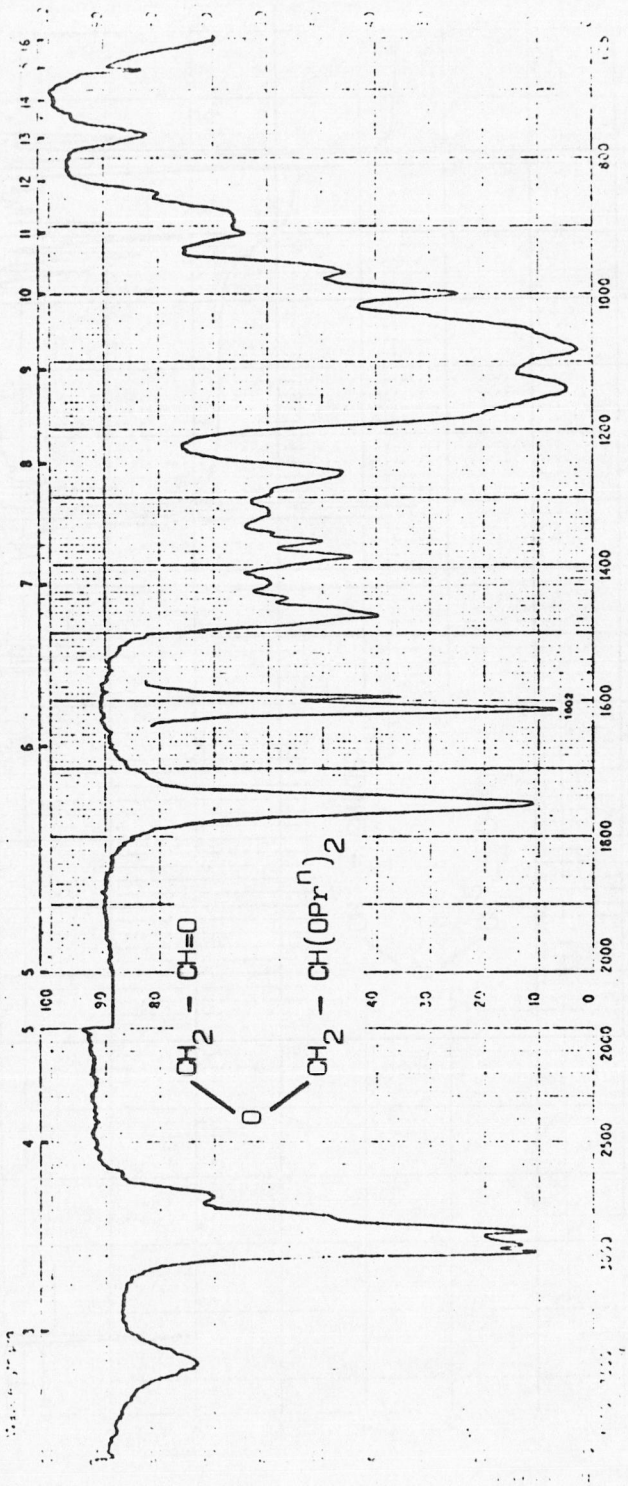
del aldehido (CXIV) sufría una reacción de ciclación cuando se abandonaba en un recipiente de vidrio cerrado. Este hecho nos hizo pensar que la reacción podría llevarse a cabo disolviendo el citado aldehido en dioxano seco y colocando esta disolución en presencia de pequeñas cantidades de trifluoruro de boro. Esta produce, después de mantenerla a temperatura ambiente durante dos días, un 77% de rendimiento de la mezcla de (LIX) y (LX), que se identifica por comparación de sus propiedades espectroscópicas y cromatográficas con las de una muestra auténtica.



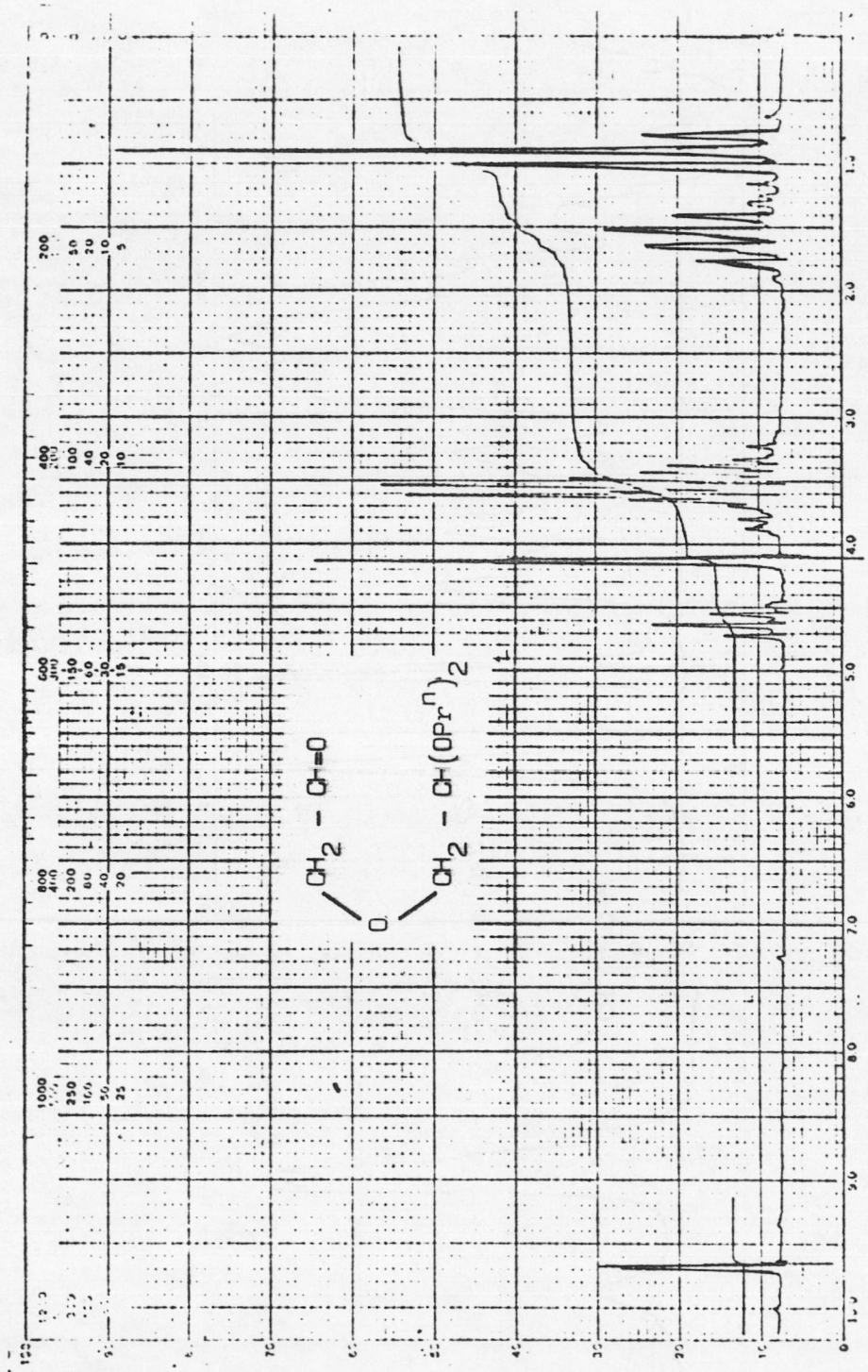
IR 22. a) Recién destilado.

b) Media hora de exposición a la humedad ambiente.

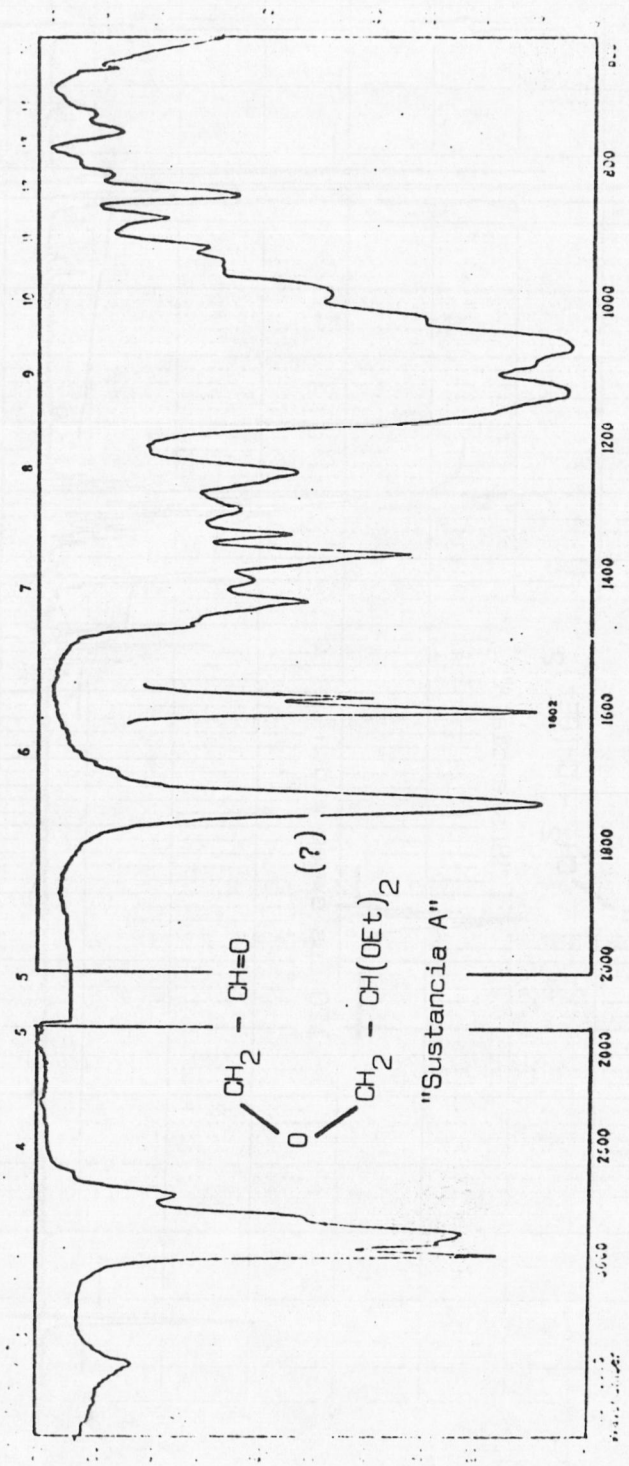
^{1}H-RMN 36.



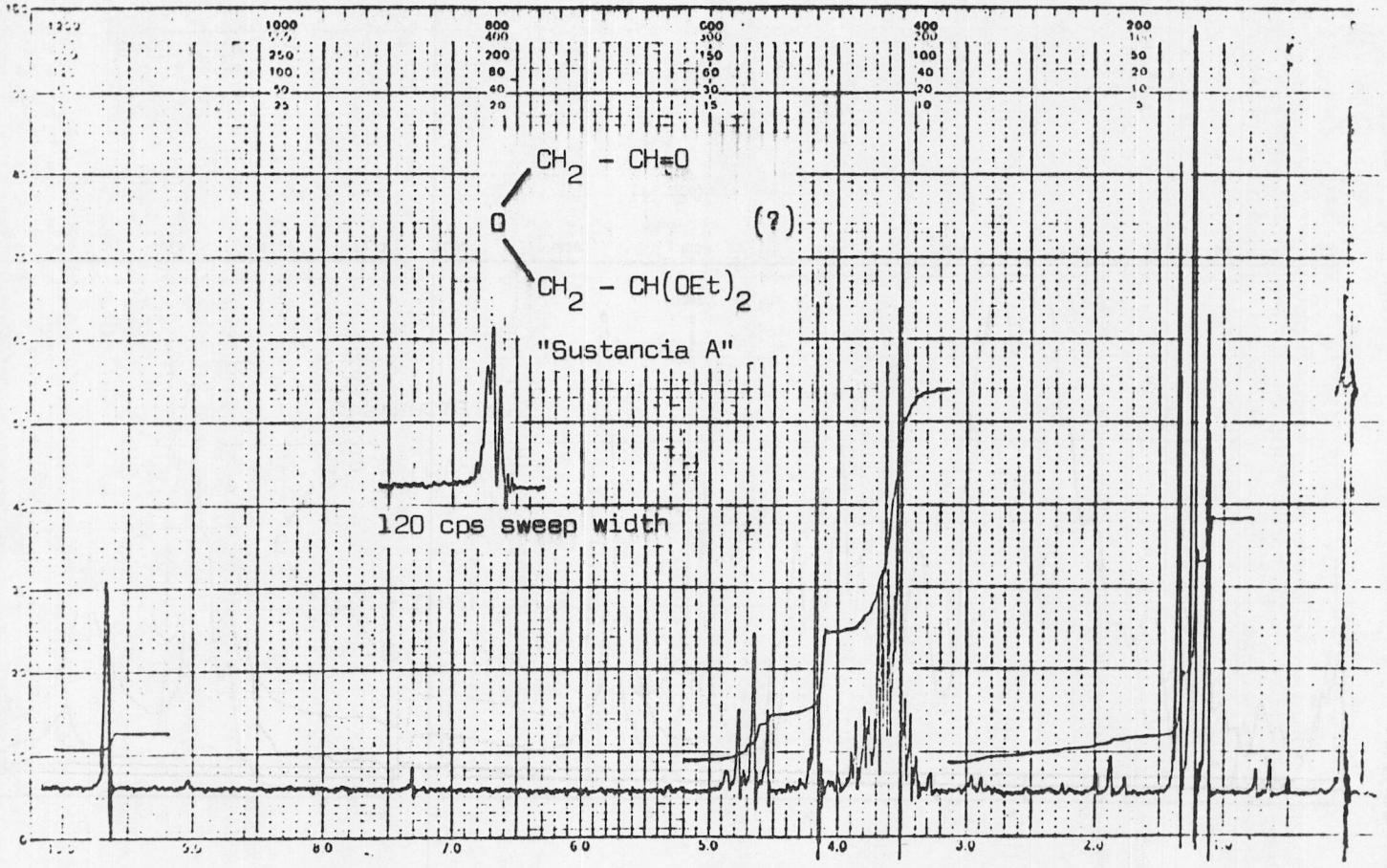
IR 23.



^{1}H-RMN 37.



IR 24.



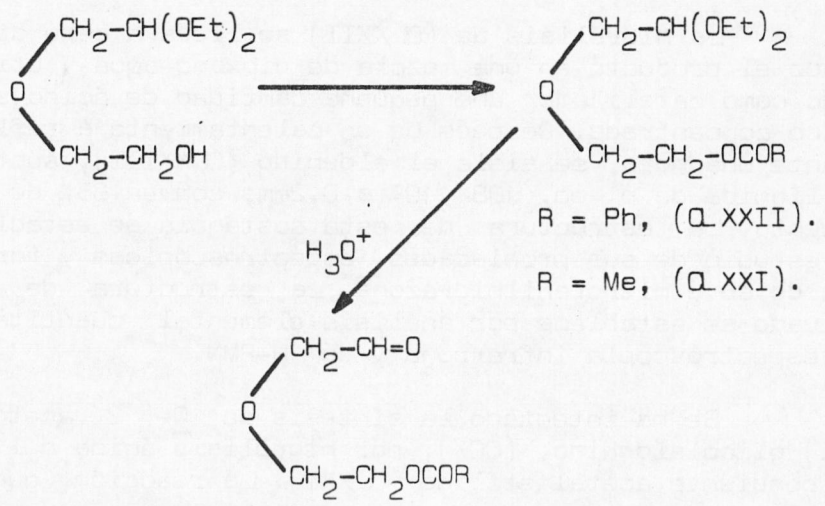
^{1}H-RMN 38.

3.7.- Síntesis de O-(2´aciloxietil) glicolaldehido.

La formación de estos aldehidos se ha llevado a cabo con objeto de contar con otro grupo de derivados del aldehido diglicólico, con un grupo formilo libre, que puedan ser utilizados en la síntesis de algunos de sus derivados.

Los buenos rendimientos obtenidos en la síntesis de O-(2´hidroxietil) glicolaldehido dietilacetal, sustancia (CXV), véase 3.6.1.1., nos indujo a preparar este tipo de sustancias a partir de este compuesto.

El esquema seguido, en todos los casos, es el esquematizado:



R = Ph, (CXXIII); Me, (CCX).

3.7.1.- Síntesis de O-(2' benzoxietil) glicolaldehido, (CLXXIII).

Teniendo en cuenta que los derivados del aldehido diglicólico suelen presentar una elevada solubilidad en agua, cuando el tamaño molecular es relativamente pequeño y existen grupos que pueden formar puentes de hidrógeno, se consideró conveniente que el radical R, véase esquema anterior, fuese lo suficientemente hidrófobo como para paliar este inconveniente. Esto es especialmente importante en el aislamiento del derivado obtenido por hidrólisis del acetal, habida cuenta la gran tendencia a la formación de hidratos que debemos esperar en estos compuestos. Por ello, el agente acilante elegido para llevar a cabo la primera experiencia fue el cloruro de benzoilo.

La benzoilación se llevó a cabo, en la forma acostumbrada, disolviendo la sustancia (CXV) en piridina y tratando la disolución con cloruro de benzoilo. Se obtiene, con un 97,8% de rendimiento, la sustancia (CLXXII), líquido incoloro de p. eb. 130-2º a 0,5mm, cuya estructura se establece por análisis elemental cuantitativo y propiedades espectroscópicas.

La hidrólisis de (CLXXII) se lleva a cabo disolviendo el producto en una mezcla de dioxano-agua y utilizando como catalizador una pequeña cantidad de ácido sulfúrico concentrado. Después de un calentamiento a reflujo durante una hora, se aisla el aldehido (CLXXIII), sustancia líquida de p. eb. 108-110º a 0,2mm, con un 88% de rendimiento. La estructura de esta sustancia se establece por estudio de sus propiedades espectroscópicas y formación de su p-nitrofenilhidrazona. La estructura de este derivado se establece por análisis elemental cuantitativo, espectroscopía infrarroja y de ^{1}H-RMN.

Se ha intentado la síntesis de O-(2' acetoxietil) glicolaldehido, (CCX), por hidrólisis ácida del correspondiente acetal etílico (CLXXI). La reacción, que no

ha sido incluida en la parte experimental, produce, además de la desaparición del grupo acetálico, la del ester. (Esta reacción se sigue investigando para encontrar las condiciones adecuadas que llevan a la formación del compuesto aldehídico (CCX).). El acetal (CLXXI) se obtiene con un 90,3% de rendimiento, por acetilación de (CXV) con la mezcla anhidrido acético-piridina.

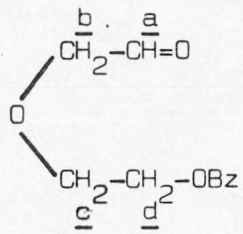
3.7.1.1.- Propiedades espectroscópicas de O-(2´ benzoxietil) glicolaldehido, (CLXXIII).

i.- Espectro infrarrojo. IR 25.

El espectro infrarrojo está de acuerdo con la estructura propuesta para la sustancia indicada. La banda debida a la vibración de tensión del grupo carbonilo aldehídico queda solapada con la de ester; $1725cm^{-1}$ banda ancha. Se observan claramente las correspondientes a las vibraciones de tensión del enlace C-H en el grupo formilo, bandas a 2815 y 2700 cm^{-1}. Como en los aldehidos similares, ya comentados, se observa que la exposición de la muestra a la humedad ambiente produce un incremento de la absorción en la región cercana a 3440 cm^{-1}, disminuyendo simultáneamente la intensidad de la banda a 1725 cm^{-1}.

ii.- Espectro de ^{1}H-RMN: ^{1}H-RMN 39.

El análisis del espectro correspondiente se lle



va a cabo teniendo unicamente en cuenta el resto alifático de la molécula.

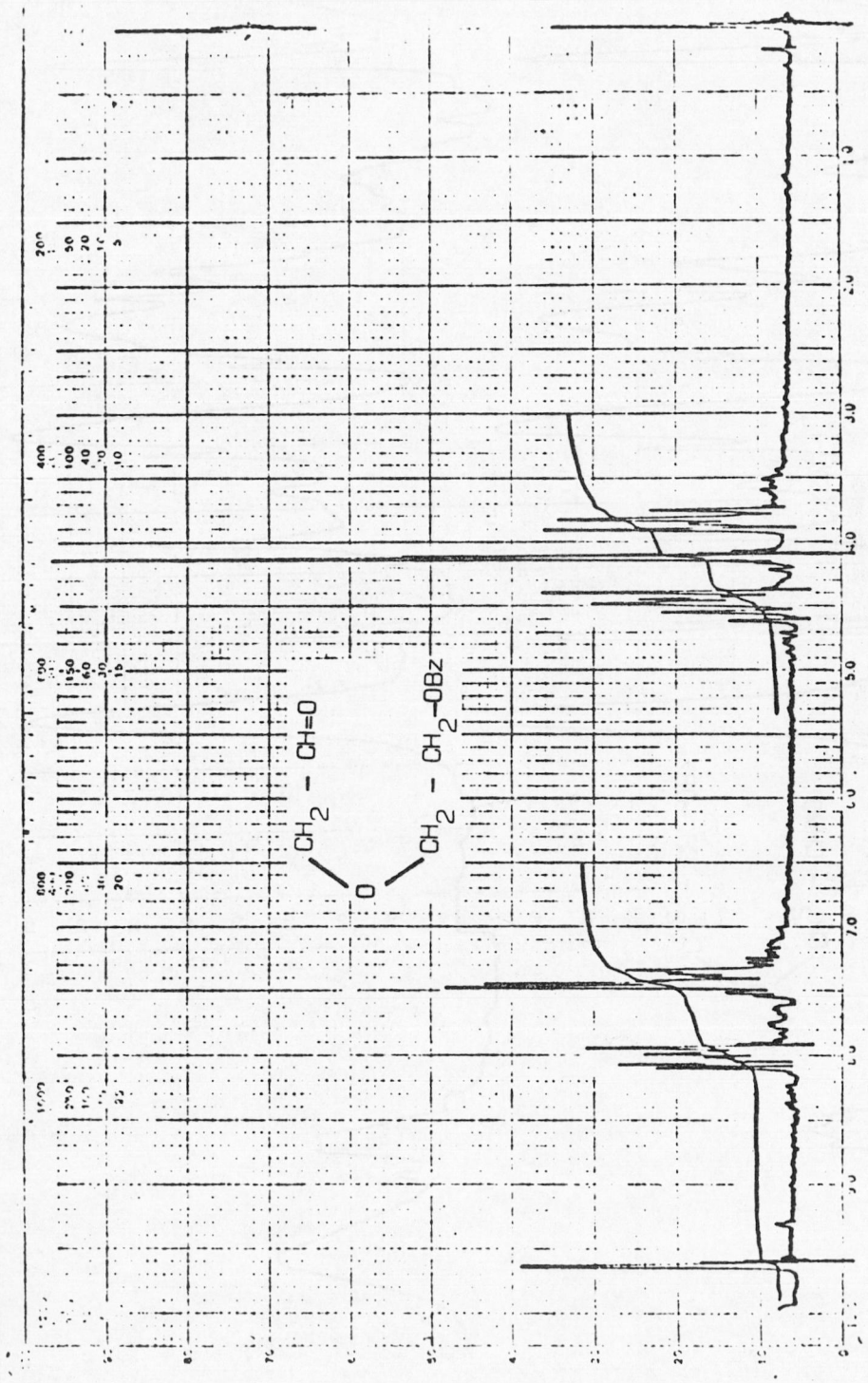
Los desplazamientos químico observados son:

δ Ha ppm	δ Hb ppm	δ Hc ppm	δ Hd ppm
9,63	4,14	3,85	4,45

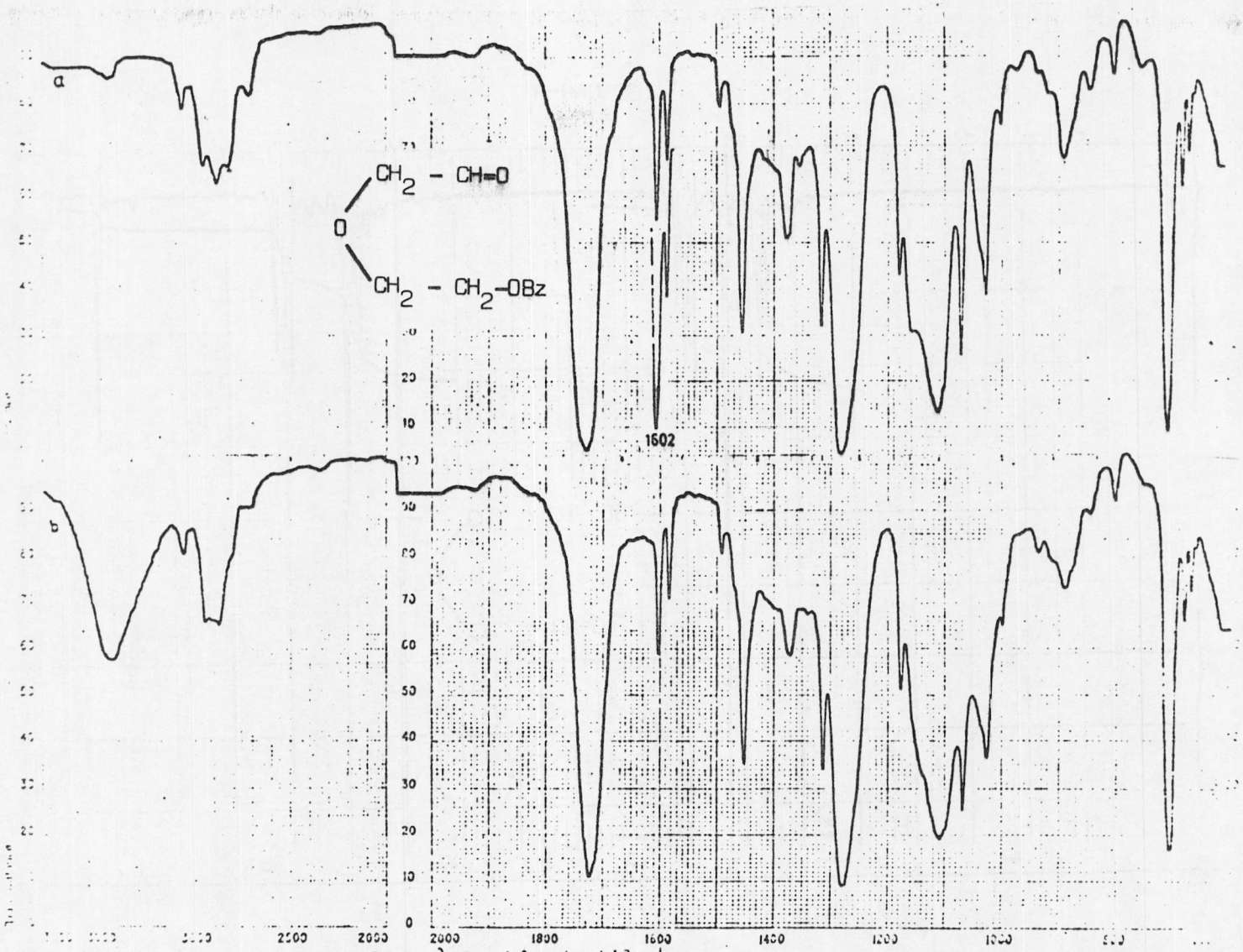
La constante de acoplamiento entre los átomos de hidrógeno denominados Ha y Hb es sumamente pequeña y, por ello, da la impresión de que sus señales son singuletes. La expansión de la escala de abscisas a 120Hz no nos permitió medir de manera adecuada su valor, aunque se observa la naturaleza de triplete de la señal a 9,63 ppm.

Por su parte, los átomos de hidrógeno que forman parte de los grupos metileno, protones Hc y Hd, dan lugar a un típico sistema A_2B_2, de gran simetría.

En el espectro pueden observarse pequeños picos que muy probablemente corresponden a las señales debidas a los átomos de hidrógeno del producto de hidratación del aldehido. (Téngase en cuenta la gran tendencia hacia la formación de hidratos en estos compuestos).



^{1}H-RMN 39.

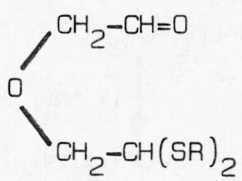


IR 25. a) Recién destilado
b) Media hora de exposición a la humedad ambiente.

3.8.- Síntesis y reactividad de O-(2' 2'dialquiltioetil) glicolaldehido.

La síntesis de estas sustancias se ha llevado a cabo con varias finalidades:

i.- Preparar compuestos derivados del aldehido diglicólico que presenten un grupo aldehido libre y otro protegido de manera que éste pueda ser liberado con facilidad, en el momento que convenga, dentro del contexto de una síntesis en que intervengan este tipo de compuestos.



ii.- Estudio de la reactividad de los mismos frente a mercaptanos, en las condiciones que se han indicado para los O-(2' 2'dialcoxietil) glicolaldehido en el apartado 3.6.1.5.

iii.- Investigación de un nuevo camino de síntesis para 2,6 dialquiltio 1,4 dioxano.

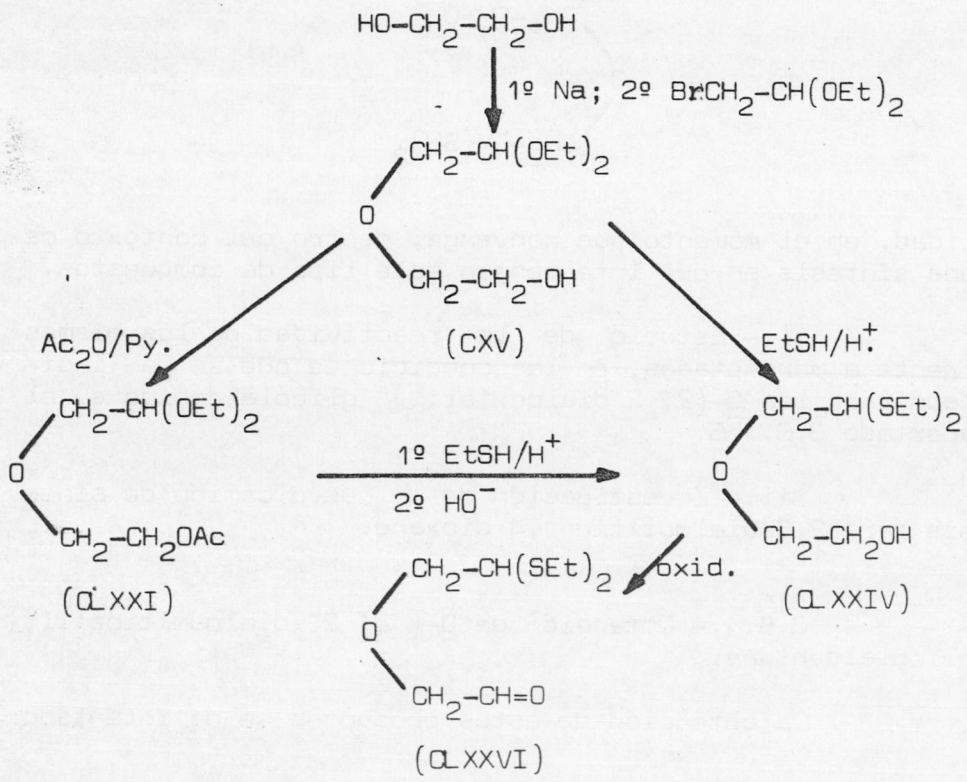
3.8.1.- Obtención de O-(2' 2' dialquiltioetil) glicolaldehidos.

La obtención de estos productos se ha intentado

por diversos procedimientos. Estos han sido elegidos teniendo en cuenta el correspondiente análisis antitético para la síntesis de estos compuestos. (Véase página siguiente.). Las posibilidades reales de los caminos indicados son consideradas brevemente en las discusiones siguientes.

3.8.1.1.- Intento de síntesis por oxidación de O-(2' hidroxietil) glicolaldehido dietilditioacetal , (CLXXIV).

De parecida manera a la descrita en 3.6.1.1., para una síntesis similar, se crea inicialmente el puente etéreo por reacción tipo Williamson. El esquema seguido, que en parte ha sido considerado en el apartado anteriormente indicado, puede representarse por:



(véase 3.6.1.2.)

(véase 3.6.1.1.)

La reacción de la sustancia (CXV) con etilmercaptano en medio ácido, llevó a la formación del producto (CLXXIV) con un 14% de rendimiento. Por lo bajo de éste, se acetiló previamente la sustancia (CXV) y, después de hacer reaccionar el compuesto (CLXXI) con etilmercaptano en medio ácido, seguido de saponificación, se llegó al producto deseado con un rendimiento de 71,1%, calculado sobre la cantidad de (CXV) empleada.

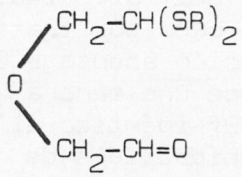
Las estructuras propuestas para las sustancias (CLXXI) y (CLXXIV) se basan en sus correspondientes análisis elementales cuantitativos y propiedades espectroscópicas.

La oxidación de (CLXXIV) al aldehido (CLXXVI) debe llevarse a cabo con un reactivo que posea, al menos en principio, una baja afinidad hacia los átomos de azufre. Teniendo en cuenta esto, hemos elegido la mezcla de pentóxido de fósforo-dimetilsulfóxido, en dimetilformamida, como reactivo deshidrogenante.(Ejemplos de la utilización de este reactivo pueden encontrarse en la referencia (107).). El resultado obtenido fue negativo, probablemente por idénticas razones que las indicadas en 3.6.1.1., recuperándose parte del producto de partida, alrededor de un 25%, muy impurificado.

3.8.1.2.- Intento de oxidación de D-(2', 3'dihidroxipropil) glicolaldehido dietil o diterc-butil ditioacetal, (CLIX) y (CCV) respectivamente.

Otro de los caminos investigado ha consistido en preparar los compuestos (CLIX) y (CCV) e intentar su transformación en los correspondientes aldehidos, sustancias (CLXXVI) y (CLXXVIII), respectivamente. Se ha probado, para llevar a cabo esta oxidación degradativa, el tratamiento de estos glicoles con disolución acuosa de metaperyodato, aunque sabíamos que la inmensa mayoría de estas reacciones producen la oxidación de los átomos de azufre de las agrupaciones ditioacetálicas. Así la D-galactosa dietilditioacetal consume siete equivalentes mas de lo

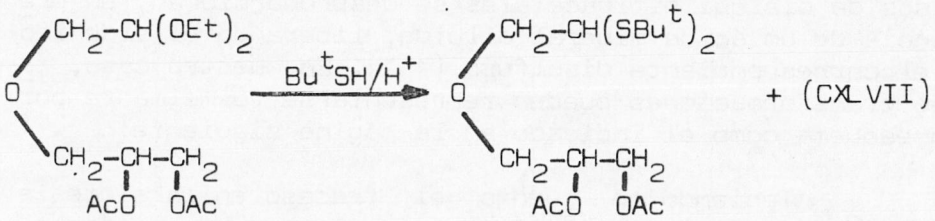
esperado de este reactivo (108), y Okui (109) señala que los dietilditioacetales de la D-glucosa, y otras hexosas, consumen diez equivalentes del reactivo. Wolfrom y col. (110) aislan etil tritio glioxilato, $(EtS)_3CCH=O$, de la



R = Et, (CXXVI); Bu^t, (CXXVIII).

oxidación de D-galactosa dietilditioacetal con tetraceta-to de plomo en disolución clorofórmica.

La síntesis de D-(2', 3'dihidroxipropil) glicol-aldehido dietilditioacetal, (CIX), se ha llevado a cabo siguiendo el esquema indicado en 3.6.1.2., obteniendose un rendimiento global, calculado a partir de la gliceri-na, de un 50,5%. La síntesis de D-(2', 3'dihidroxipropil) glicolaldehido diterc-butilditioacetal, (CCV), se intentó siguiendo el mismo esquema sintético, pero los resultados fueron desalentadores. Por ello fue necesario obtener la sustancia (CXII), esquema de síntesis considerado en el apartado 3.6.1.2., y hacerla reaccionar con terc-butilmer captano en medio ácido seguido de saponificación.



(CXII) (CXXVII)

La sustancia (CXXVII) se obtiene con un 69,2%

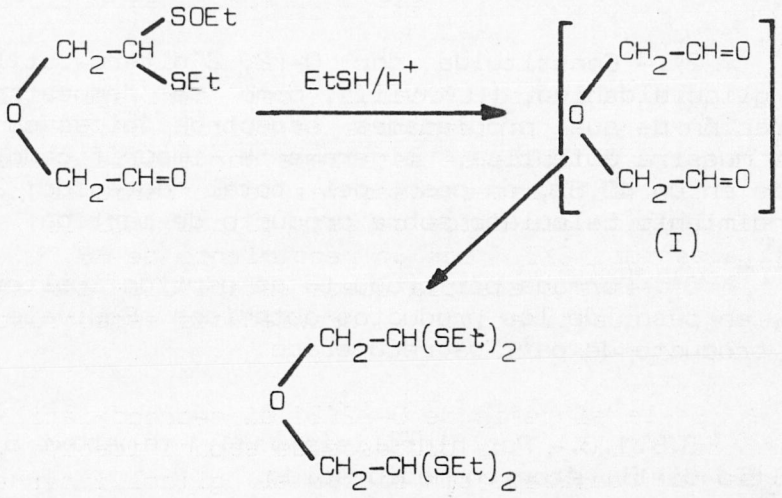
de rendimiento y su estructura queda establecida por análisis elemental cuantitativo y estudio de sus propiedades espectroscópicas. Rendimiento global, calculado a partir de la glicerina, 34%.

La oxidación del glicol-ditioacetal etílico, (CLIX), se ha llevado a cabo por tratamiento con metaperyodato sódico en disolución acuosa a 0º. Se aisla un crudo, que en c.c.f. produce una mancha intensa, acompañada de colas, que tiene un Rf idéntico al que produce el aldehido sintetizado por hidrólisis de 1,1 dimetoxi, 5,5 di etiltio dietil éter, (CLXXV), véase 3.8.1.3.4. En la destilación de una porción de este crudo a alto vacío se observa una gran descomposición, no aislandose el aldehido esperado, (CLXXVI). Otra fracción se hace reaccionar con etilmercaptano en presencia de cantidades catalíticas de BF_3, aislandose con buen rendimiento, 71%, bis dietilditioacetal del aldehido diglicólico, (LXXX).

No creemos, a pesar del resultado cromatografico y de la reacción con el mercaptano, que en el crudo exista una cantidad notable del aldehido (CLXXVI), puesto que en la reacción de oxidación se observa un consumo de metaperyodato muy superior al teoricamente necesario para la oxidación de la agrupación glicol. Consideramos mucho más probable la formación de una mezcla compleja en donde predominarían los productos de sobreoxidación del aldehido considerado. La transformación de estos productos en el tioacetal (LXXX), derivado del aldehido diglicólico, puede interpretarse teniendo en cuenta que los monosulfóxidos de dialquilditioacetales se desproporcionan, en presencia de un ácido mineral diluido, liberando el aldehido y el correspondiente disulfuro (111). En nuestro caso, tales transformaciones pueden representarse formalmente por un esquema como el indicado en la página siguiente.

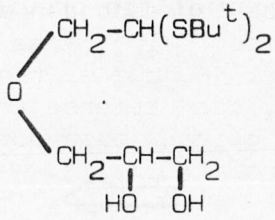
Teniendo en cuenta el fracaso en la síntesis del aldehido-ditioacetal (CLXXVI), pensamos que probablemente las reacciones de sobreoxidación podrían ser minimizadas si el radical unido a los átomos de azufre produjese un efecto estéreo que impidiera el acercamiento del

oxidante. Esta es la razón por la que se intentó la síntesis del aldehido (CLXXVIII) por oxidación peryódica del glicol (CCV).



(CLXXX)

El producto (CCV) se obtiene por saponificación de su diacetato, (CLXXVII), y la oxidación del crudo de reacción se lleva a cabo utilizando la cantidad teórica



(CCV)

de metaperyodato sódico disuelto en agua. Los productos obtenidos se purifican y separan por cromatografía preperativa en columna, aislandose tres fracciones:

1ª.- Corresponde a una sustancia, menos proba-

blemente a una mezcla, que en el infrarrojo muestra absorciones características de dobles enlaces carbono-carbono. Representa un 40,8%, en peso, del total de productos aislados.

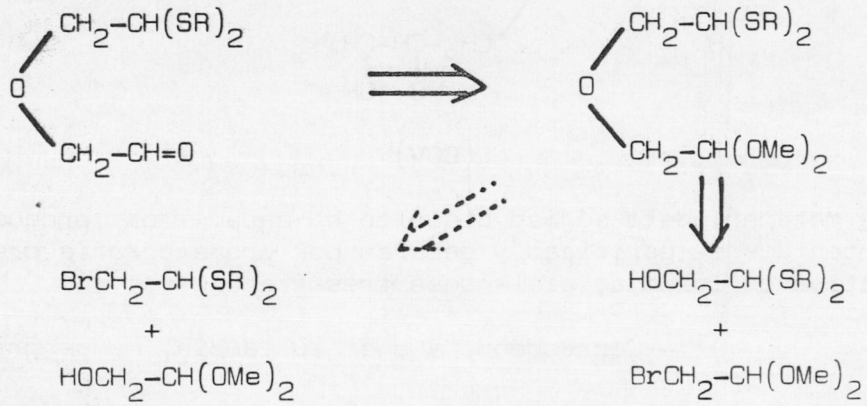
2ª.- Constituida por O-(2´ 2´diterc-butiltioetil) glicolaldehido, (CLXXVIII), como se demuestra por comparación de sus propiedades espectroscópicas con las de una muestra auténtica, ligeramente impurificado. Se produce en un 40,8%, en peso, del total obtenido; 26,2% de rendimiento calculado sobre producto de partida.

3ª.-Formada por producto de partida inalterado, 18,3%, en peso, de los productos obtenidos. Equivale a un 8% de producto de partida recuperado.

3.8.1.3.- Por hidrólisis de 1,1 dimetoxi 5,5 dialquiltio dietil éter en medio ácido.

Los O-(2´ 2´dialquiltioetil) glicolaldehido se han sintetizado por hidrólisis de sus correspondientes 1,1 dimetoxi, 5,5 dialquiltio dietil éter. Esta nueva posibilidad tuvo que ser investigada debido a que las anteriores no se mostraron adecuadas.

El esquema antitético global en el que nos hemos apoyado para llegar al fin previsto, puede representarse por:



Puede observarse que el grupo aldehido libre se crea en la sustancia final por hidrólisis de la agrupación acetálica. Podemos preveer que este proceso estará más favorecido que la rotura de la ditioacetálica.

La creación del puente etéreo podría llevarse a cabo, utilizando la síntesis de Williamson, al hacer reaccionar bromoacetaldehido dimetilacetal con el correspondiente glicolaldehido dialquilditioacetal o utilizando glicolaldehido dimetilacetal y bromoacetaldehido dialquil ditioacetal. Esta última posibilidad ha sido desechada por una serie de factores, considerados negativos en principio, como la dificultad de llevar a cabo la síntesis de estos últimos compuestos, en donde deben coexistir átomos de azufre, muy nucleófilos, con un buen grupo saliente, como es el átomo de bromo.

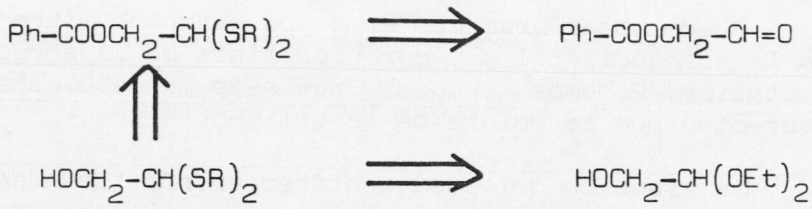
Por otra parte, se ha elegido precisamente bromo acetaldehido dimetilacetal, y no otro de los posibles acetales de este aldehido, por considerar que los grupos alcoxilo presentes en esta sustancia serán de los que menos impedimento estéreo opongan en el proceso de sustitución nucleófila que debe llevarse a cabo.

Antes de entrar en el estudio del desarrollo final del proceso de síntesis, consideraremos la obtención de los ditioacetales derivados del glicolaldehido.

3.8.1.3.1.- Síntesis de glicolaldehido dialquil ditioacetales.

Teniendo en cuenta que hemos sintetizado O-benzoil glicolaldehido (XCVII) con excelentes rendimientos, 63,2% calculado a partir de glicerina, nos pareció que éste podría ser el punto de partida para la síntesis de los derivados ditioacetálicos del aldehido glicólico. Además, tendría la ventaja, entre otras, de obtener una serie de derivados del O-benzoil glicolaldehido que no hemos encontrado descritos en la literatura.

BIBLIOTECA UNIVERSTARIA GRANADA



Otro posible camino, que como veremos después también ha sido utilizado, consiste en la formación de los derivados ditioacetálicos a partir de glicolaldehido dietilacetal.

3.8.1.3.1.1.- Obtención de glicolaldehido dialquilditioacetales a partir de O-benzoil glicolaldehido.

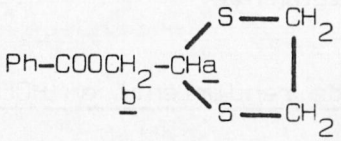
3.8.1.3.1.1.1.- Formación de O-benzoil glicolaldehido dialquilditioacetales.

La reacción de O-benzoil glicolaldehido con etilenditiol, etil, n-propil e isopropil mercaptanos se ha llevado a cabo según el procedimiento tradicional que emplea como medio de reacción ácido clorhídrico concentrado. Los rendimientos obtenidos son del orden del 75%, cuando se emplean n-propil e isopropil mercaptanos se producen además productos de eliminación que impurifican ligeramente los correspondientes dialquilditioacetales benzoilados.

Las estructuras de estas sustancias se establecen por análisis elemental cuantitativo y estudio de sus propiedades espectroscópicas. En sus espectros infrarrojo se observan las bandas esperadas y los de ^{1}H-RMN se caracterizan por la presencia de un patrón de acoplamiento tipo A_2B, excepto en el caso del derivado que presenta el anillo de 1,3 ditiolano que es AB_2. No haremos comentario alguno sobre las características de estos espectros por ser semejantes a los observados en casos anteriores. (Véase 3.3.1.4.2.1. y 3.4.1.1.2.1.).

$$Ph\text{-}COO\text{-}\underset{\underline{a}}{CH_2}\text{-}\underset{\underline{b}}{CH}(SR)_2$$

R = Et, (CXXIX); Pr^n, (CXXX); Pr^i, (CXXXI)



(CXXXII)

Sustancia (i)	δ Ha ppm	δ Hb ppm(ii)	Jab (Hz).
CXXIX	4,05	4,40	7,1(iii)
CXXX	4,06	4,45	7,1
CXXXI	4,11	4,46	7,0
CXXXII	4,68(iv)	4,25	7,5

(i).- Espectros realizados en disolución de $DCCl_3$, utilizando TMS como referencia interna.

(ii).- Valores aproximados, con función unicamente orientadora, debido al solapamiento de los picos 5 y 6 del sistema AB_2.

(iii).- Valores medidos o calculados sin expansionar las escalas de abscisas.

(iv).- El desplazamiento químico tan elevado que se observa en este caso podría ser debido a la anisotropía del anillo de 1,3 ditiolano.

3.8.1.3.1.1.2.- Saponificación de O-benzoil glicolaldehido dialquilditioacetales: Formación de glicolal

dehido dialquilditioacetales.

Los O-benzoil glicolaldehido dialquilditioacetales, obtenidos según se ha indicado en el apartado anterior, han sido saponificados por tratamiento con potasa alcohólica. Los rendimientos obtenidos, calculados a partir del benzoil glicolaldehido de partida, son los representados en la tabla siguiente:

R	% de rendimiento en $HOCH_2-CH(SR)_2$.
Et(i)	54,6
Pr^n	40,2 (ii)
Pr^i	32,1 (ii)
$-CH_2-$	70,1

(i).- El derivado etílico, descrito en 1.956, fue sinteti zado por Hough y col. al hacer reaccionar 1 g. de glicolaldehido con etilmercaptano en medio ácido clorhídrico. Obtienen un crudo que pesa 1,6 g., equivalentes a un rendimiento del 57,8%, que se destila dos veces antes de someterlo al análisis elemental cuantitativo. (Obsérvese que el rendimiento indicado está calculado sobre el crudo de reacción antes de someterlo a purificación).(112).

(ii).-Saponificación llevada a cabo sobre derivados benzoilados impurificados con productos de eliminación, tal como se obtienen en la reacción de benzoilglicolaldehido con los mercaptanos en medio ácido.

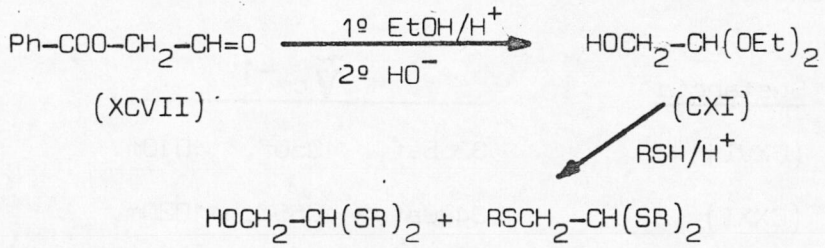
Las estructuras de estos derivados han sido establecidas por análisis elemental cuantitativo, excepto para el derivado etílico y el de etilenditiol, y en todos los casos se han considerado sus espectros infrarrojos y de ^1H-RMN. Estos últimos tienen las características espe-

radas para las estructuras propuestas. Algunos comentarios sobre estos espectros se recogen en el siguiente apartado.

3.8.1.3.1.2.- A partir de glicolaldehido dietil acetal, (CXI).

En el procedimiento considerado en el apartado 3.8.1.3.1.1., puede observarse que los rendimientos obtenidos en la formación de los dialquilditioacetales del aldehido glicólico disminuyen considerablemente al aumentar la ramificación del radical unido a los átomos de azufre.

Hemos investigado un camino alternativo, que tiene un especial interés para la síntesis de los derivados n-propílico, isopropílico y terc-butílico, que se caracteriza, además de por producir rendimientos mucho mas elevados, por no llevar a la formación de productos de eliminación. Consiste en hacer reaccionar glicolaldehido dietilacetal, (CXI), obtenido según se ha indicado en el apartado 3.1.1.3.2.1., con mercaptano en medio de ácido clorhídrico concentrado. Junto al producto deseado se obtiene, en pequeña cantidad, el correspondiente 1,1,2 trialquiltio etano.



R	$HOCH_2-CH(SR)_2$ (%) (a)	$RS-CH_2-CH(SR)_2$ (%) (b).
Pr^n	60,5	1,1
Pr^i	55,6	5,0
Bu^t	48,6	21,0

(a).- Rendimiento calculado sobre la cantidad de benzoil glicolaldehido empleado.

(b).- Rendimiento en % en peso, calculado sobre el total de productos obtenidos.

En la tabla anterior podemos observar como al aumentar el grado de sustitución del radical, en el átomo de carbono directamente unido al de azufre, disminuye el rendimiento en glicolaldehido dialquilditioacetal, aumentando simultáneamente la proporción de 1,1,2 trialquiltio etano. Este comportamiento es similar al descrito anteriormente en la reacción de aldehido diglicólico con estos mercaptanos en idénticas condiciones.

3.8.1.3.1.2.1.- Propiedades espectroscópicas de los glicolaldehido dialquilditioacetales.

a.- En el espectro infrarrojo, obtenido extendiendo una película sobre ventanas de cloruro sódico, se observan las bandas esperadas para las estructuras propuestas. Podemos destacar las indicadas mas abajo como sobresalientes:

Sustancia	$\tilde{\nu}$ cm^{-1}		
(CXVI)	3365af,	1050f,	1010m.
(CXXI)	3420af,	1055f,	1020m.
(CXXXIX)	3410af,	1047f,	1010m.
(CXLIX)	3450am,	1045f,	1020m.
(CLXXXIII)	3390af,	1050f,	1010f.

(i).- Las bandas situadas alrededor de 3400 cm^{-1} se asignan a ν_{O-H} en moléculas con asociación polimérica.

(ii).- Las bandas situadas sobre 1050 cm^{-1} se consideran debidas a ν_{C-O}.

$$HO-\underset{\underline{b}}{CH_2}-\underset{\underline{a}}{CH(SR)_2}$$

R	número
Et	CXVI
Pr^n	CXXI
Pr^i	CXXXIX
Bu^t	CXLIX
$-CH_2-$	CLXXXIII

b.- Los espectros de ^{1}H-RMN se han realizado sobre disoluciones de tetracloruro de carbono. En todos los

Sustancia (i)	δ Ha ppm	δ Hb ppm (ii)	Jab Hz(iii)
CXXI	3,74	3,51	7,2
CXXXIX	3,85	3,60	7,0
CXLIX	3,86	3,52	7,2
CLXXXIII	4,39	3,40	6,7

(i).- En el caso del derivado etílico, (CXVI), no pudieron calcularse estos parámetros de manera adecuada.

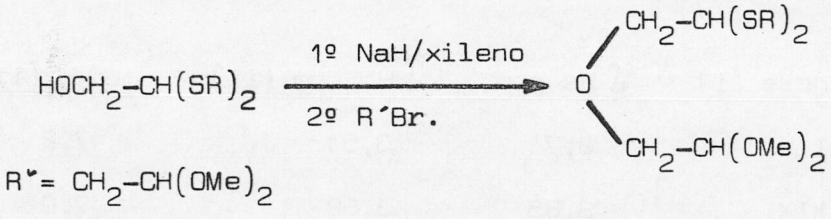
(ii).- Valores medidos o calculados sin expansionar las escalas de abscisas.

(iii).- Valores aproximados, con función unicamente orientadora, debido al solapamiento de los picos 5 y $\bar{6}$ del sistema AB_2.

casos se observa la existencia de un patrón de acoplamiento AB_2, salvo en el derivado que posee el anillo de 1,$\bar{3}$ ditiolano en que puede considerarse, de forma aproximada, AX_2. Los datos recogidos en la tabla, representada en la página anterior, se refieren a los espectros registrados después de agitar la disolución con D_2O.

3.8.1.3.2.- Síntesis de Williamson entre bromo acetaldehido dimetilacetal y dialquilditioacetales del glicolaldehido: Formación de 1,1 dimetoxi 5,5 dialquiltio dietil éter

La síntesis de Williamson se ha llevado a cabo como se indica en el esquema adjunto:



R´= CH_2-CH(OMe)$_2$

R	Sustancia obtenida	Rendimiento en %.
Et	CLXXV	69,0
Pr^n	CLXXXIV	55,6
Pr^i	CLXXXV	38,5
Bu^t	CLXXXVI	33,7
$-CH_2-$	CLXXXVIII	67,1

Las estructuras de los productos obtenidos se han establecido por medio de los correspondientes análisis elementales cuantitativos y propiedades espectroscópicas.

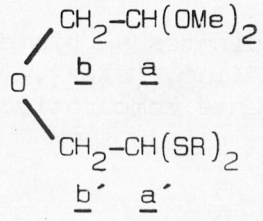
i.- Espectros infrarrojos.

Los espectros se han registrado extendiendo una película de muestra sobre ventanas de cloruro sódico. Al igual que en los bis dialquilditioacetales del aldehido diglicólico aparecen bandas típicas alrededor de 1118 cm^{-1}.

IR nº	sustancia	$\tilde{\nu}$ en cm^{-1}
26	CLXXV	1115f
27	CLXXXIV	1120f
28	CLXXXV	1120f
29	CLXXXVI	1112f
30	CLXXXVIII	1118f

ii.- Espectros de ^{1}H-RMN.

En los espectros de estas sustancias pueden diferenciarse, en lo que respecta a la parte de las mismas que puede considerarse que tiene el esqueleto del aldehido diglicólico, dos patrones de acoplamiento. Uno, tipo



AX_2, para la parte acetálica de la molécula, y otro, AB_2, en la ditioacetálica. En el espectro de la sustancia que se ha denominado (CLXXXVIII) se observan dos sistemas tipo AX_2.

Los valores encontrados para los distintos parámetros se recogen en la tabla representada en la página siguiente.

A continuación se relacionan las notas correspondientes a dicha tabla:

(a).- Espectros registrados en disoluciones de $DCCl_3$, utilizando TMS como referencia interna.

(b).- Valores medidos o calculados sin expandir escalas de abscisas.

(c).- Espectro registrado en disolución de CCl_4, utilizando TMS como referencia interna.

(d).- Datos correspondientes a bis dimetilacetal del aldehido diglicólico, (VI). Se han introducido con fines meramente comparativos.

(e).- Valores aproximados, con función unicamente orientadora, debido al solapamiento de los picos 5 y 6 del sistema AB_2.

(f).- No pudo estimarse por impedirlo el solapamiento de las señales.

(g).- Datos correspondientes a bis dietilditioacetal del aldehido diglicólico, (LXXX). Se han introducido con fines meramente comparativos.

^{1}H-RMN nº(a)	Sustancia	R	δHa ppm	δHb ppm	Jab Hz(b)	δHa´ppm	δHb´ppm(e)	Ja´b´Hz(b)
40	ΩXXV	Et	4,42t	3,47d	5,5	3,86	3,63	6,8
41	ΩXXXIV	Pr^n	4,41t	3,46d	5,4	3,81	3,63	6,7
42	ΩXXXV	Pr^i	4,40t	3,47d	5,4	3,90	3,64	6,7
43	ΩXXXVI	Bu^t	4,51t	3,60d	5,3	4,02	3,70	---(f)
44(c)	ΩXXXVIII	$-CH_2-$	4,42t	3,49d	5,0	4,50t	3,50t	6,8
---(d)	VI (1, 18)	--	4,45t	3,49d	5,2	----	----	----
22(g)	LXXX(1,18)	Et	-----	-----	---	3,95	3,72	6,6

- Véase página anterior en donde se recogen los comentarios acerca de las notas incluidas en esta tabla

3.8.1.3.2.1.- Análisis de la reacción de bromo acetaldehido dimetilacetal con glicolaldehido diterc-butilditioacetal.

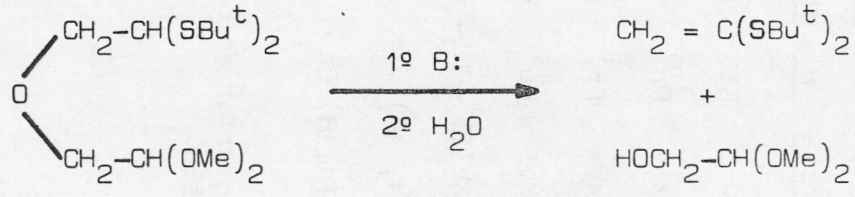
Cuando la reacción se lleva a cabo en las condiciones anteriormente indicadas en 3.8.1.3.2., además de obtenerse el correspondiente 1,1 dimetoxi 5,5 diterc-butiltio dietil éter (CLXXXVI), puede aislarse una sustancia, mas volátil que la anterior, que se purifica por cromatografía preparativa en columna.

El análisis elemental cuantitativo y sus propiedades espectroscópicas estan de acuerdo con las características esperadas para cetena diterc-butil mercaptal, (CLXXXVII).

$$CH_2 = C(SBu^t)_2$$

(CLXXXVII)

La formación de este compuesto puede interpretarse como consecuencia de una reacción de β eliminación, producida por la acción del alcoholato sódico, derivado de glicolaldehido diterc-butilditioacetal, sobre el producto de sustitución nucleófila, (CLXXXVI). La reacción de eliminación podría esquematizarse por:

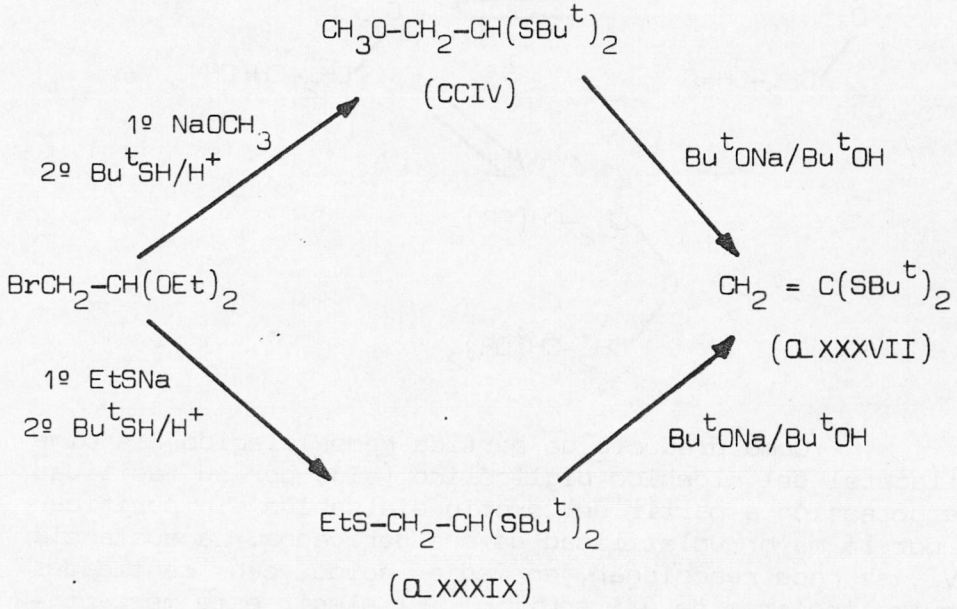


Reacciones similares se producen en diversas sustancias alifáticas (114), y en derivados de ditioacetales de monosacáridos (115, 116).

La cetena diterc-butil mercaptal, (CXXXVII), no se ha encontrado descrita en la literatura. Para cercionarnos aún mas sobre la estructura propuesta para esta sustancia, se lleva a cabo su síntesis a partir de dos sustratos distintos:

i.- La reacción de 1,1 diterc-butiltio 2 etiltioetano, (CXXXIX), con terc-butóxido sódico en terc-butanol, produce la sustancia indicada con un 35% de rendimiento.

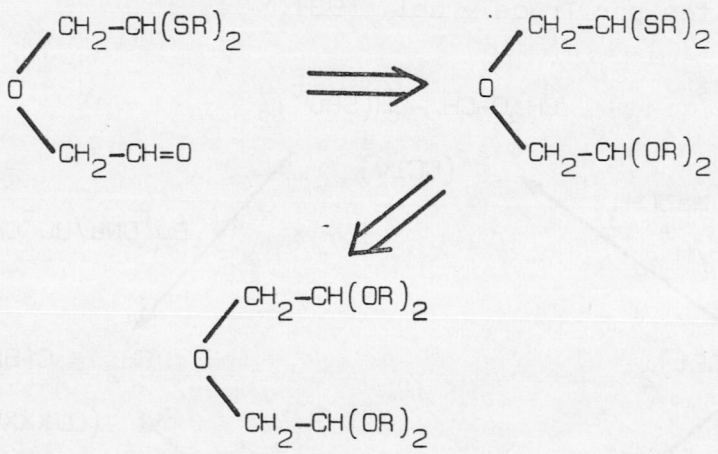
ii.- La reacción de 1,1 diterc-butiltio 2 metoxi etano, en las mismas condiciones que en la anterior, lleva a la formación del mismo producto con un 86,4%. En estos casos las condiciones experimentales seguidas son las descritas por Truce y col. (93).



Tampoco se han encontrado descritas en la literatura las sustancias (CCIV) y (CXXXIX) y sus estructuras se han establecido por análisis elemental cuantitativo y propiedades espectroscópicas.

3.8.1.3.3.- Síntesis de 1,1 dimetoxi 5,5 etilen ditio dietil éter, (CXCIII), a partir de bis dimetilacetal del aldehido diglicólico, (VI).

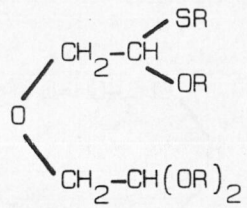
Teniendo en cuenta que la síntesis de 1,1 dimetoxi 5,5 dialquiltio dietil éter es un proceso que requiere la realización de varias etapas pensamos que, considerando que cualquiera de estos derivados puede tener idénticas aplicaciones en síntesis, sería interesante obtener uno de ellos por un camino mucho más corto.Este ha sido elegido teniendo en cuenta el análisis antitético del problema:



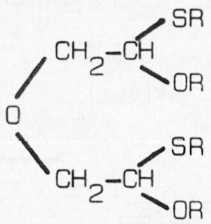
Como producto de partida hemos elegido bis dimetilacetal del aldehido diglicólico (VI), por su facilidad de obtención a partir del propio dialdehido sin purificar y por la mayor volatilidad de sus derivados. La sustancia (VI) se hace reaccionar, en medio ácido, con cantidades equimoleculares de etilenditiol. El elegir este mercaptano tiene como objeto evitar la posible formación de compuestos mixtos, representados por (CCXI) y (CCXII). El resultado de la reacción se representa en el esquema recogido en la página siguiente.

Se obtiene un rendimiento de 40,4% de la sustan

cia (CXXXVIII) y 15,3% de bis etilenditioacetal del alde

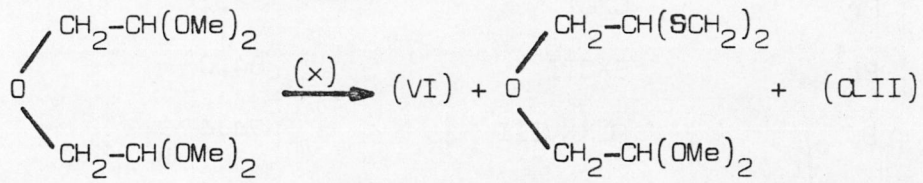


(CCXI)



(CCXII)

hido diglicólico, (LII). La identidad de los productos ob tenidos se establecen por comparación de sus propiedades



(VI) (CXXXVIII)

(x) = $(CH_2SH)_2$ / H^+

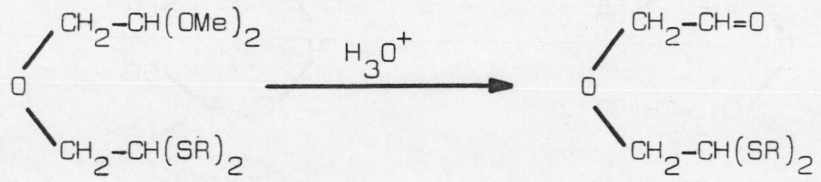
con muestras auténticas.

3.8.1.3.4.- Formación de O-(2,' 2'dialquiltio e-til) glicolaldehido por hidrólisis en medio ácido de 1,1 dimetoxi 5,5 dialquiltio dietil éter.

La hidrólisis, en disolución de dioxano-agua y en presencia de cantidades catalíticas de ácido sulfúri-co, de los acetales indicados lleva a la formación, con buenos rendimientos, de los correspondientes aldehidos.

En la reacción de hidrólisis que lleva a la ob-tención del derivado terc-butílico (CXXVIII), se observa

también la formación de pequeñas cantidades de los estereoisómeros correspondientes a 3,5 diterc-butiltio 1,4



R	Aldehido	Rendimiento en %.
Et.	CLXXVI	80,0
Pr^n	CXCI	82,7
Pr^i	CXCII	84,0
Bu^t	CLXXVIII	74,4
$-CH_2-$	CXCIII	83,6

oxatiano, (CL) y (CLI). Estas sustancias se identifican por comparación de sus propiedades con muestras auténticas.

Las estructuras de estos aldehidos se han establecido sobre la base de sus análisis elementales cuantitativos y propiedades espectroscópicas.

i.- Espectros infrarrojos.

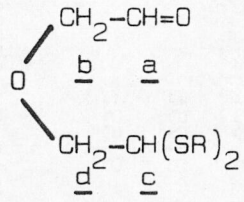
Los espectros han sido registrados extendiendo una fina película de la muestra sobre ventanas de cloruro sódico. Se han utilizado muestras recientemente destiladas y se observa, como en otros aldehidos relacionados con el diglicólico, que la humedad ambiente los transforma, al menos en parte, en los correspondientes hidratos.

Las bandas que a continuación se relacionan son las mas sobresalientes de estos espectros.

IR nº	Sustancia	R	$\bar{\nu}$ cm^{-1}
31	CLXXVI	Et	2805d, 2700d, 1740f, 1130f, 958m
32	CXCI	Pr^n	——— 2700d, 1740f, 1125f, 970ad
33	CXCII	Pr^i	2820d, 2705d, 1738f, 1126f, 970ad
34	CLXXVIII	Bu^t	2800d, 2700d, 1742f, 1120f, 970d
35	CXCIII	$-CH_2-$	2835d, 2700d, 1735f, 1120f, 970d

ii.- Espectros de ^{1}H-RMN.

Los espectros han sido registrados sobre disoluciones de $DCCl_3$ y utilizando TMS como referencia interna.



Se observan, como cabría esperar, un sistema tipo AX_2 para el resto aldehídico, y otro AB_2 para el ditioacetálico, excepto en el derivado que tiene el ciclo de 1,3 ditiolano en donde también éste es del tipo AX_2. Las características de estos espectros se recogen en la tabla de la página siguiente.

3.8.1.4.- Reactividad de O-(2', 2' dialquiltio etil) glicolaldehido.

Se ha estudiado el comportamiento de estas sus-

^{1}H-RMN nº	R	Sustancia	δHa ppm	δHb ppm	Jab (Hz)	δHc ppm	δHd ppm	Jcd(Hz)
45	Et	CLXXVI	9,62t	4,07d	0,8(a)	3,90	3,70(b)	—(c)
46	Pr^n	CXCI	9,62t	4,07d	"	3,88	"	—
47	Pr^i	CXCII	9,63t	4,07d	"	3,93	"	—
48	Bu^t	CLXXVII	9,78t	4,20d	"	4,07	3,77	—
49	$-CH_2-$	CXCIII	9,59t	4,07d	"	4,54t	3,52	7

(a).- Medido expandiendo escala de abscisa a 120Hz.

(b).- Valores indicativos, con función unicamente orientadora, por solaparse los picos 5 y 6 del sistema AB_2

(c).- No pueden estimarse estos valores por solapamiento de señales.

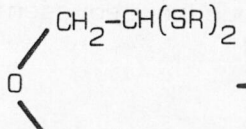
tancias frente a mercaptanos en medio ácido y las transformaciones que sufren en presencia de trifluoruro de boro.

3.8.1.4.1.- Reacciones de O-(2', 2' dialquiltio etil) glicolaldehido con mercapatanos en medio ácido.

Las reacciones llevadas a cabo tienen por finalidad relacionar las estructuras de estas sustancias con la del aldehido diglicólico y estudiar el comportamiento del grupo formilo frente a estos reactivos en condiciones muy suaves.

Experiencias llevadas a cabo sobre dialdehidos, en condiciones similares, como en el propio diglicólico (I), véase 3.3.1.2.2., llevaron a la conclusión de que estas sustancias presentan un comportamiento que depende en gran medida de la concentración de catalizador empleada.

Las reacciones se han realizado disolviendo el



R	$CH_2-CH=O$	$CH_2-CH(SR)_2$	Rendimiento
Et	CXXVI	CXXX	casi cuant.
Pr^n	CXCI	CXVII	"
Pr^i	CXCII	CXXXII	83,6%
$-CH_2-$	CXCIII	CXII	casi cuant.

aldehido en un exceso de mercaptano y colocando una pequeña cantidad de ácido sulfúrico concentrado como catalizador. Las transformaciones llevadas a cabo, junto a los

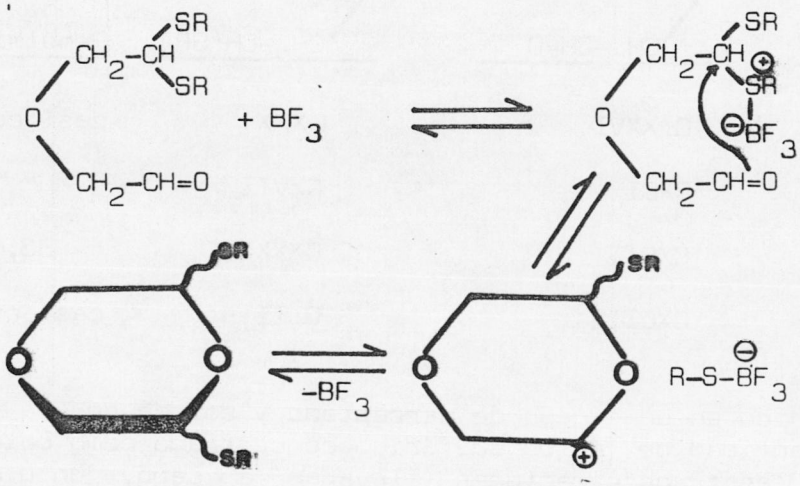
rendimientos obtenidos, se han recogido en la tabla anterior.

En todos los casos el crudo de reacción fue investigado por c.c.f., observandose la formación, como único producto, de bis dialquilditioacetal del aldehido diglicólico. Las sustancias obtenidas se identifican por comparación de sus propiedades con las de muestras auténticas.

Podemos afirmar que los O-(2' 2' dialquiltio etil) glicolaldehido se comportan en estas reacciones de manera similar a la observada en los O-(2' 2'dialcoxi etil) derivados y de manera muy distinta a la del aldehido diglicólico.

3.8.1.4.2.- Reacciones de O-(2' 2' dialquiltio etil) glicolaldehidos en presencia de trifluoruro de boro.

Las reacciones de estos aldehidos en presencia de trifluoruro de boro se llevaron a cabo con el fin de investigar la posibilidad de producir una ciclación intramolecular con formación de 2,6 dialquiltio 1,4 dioxano. Las transformaciones esperadas pueden representarse como se indica en el esquema adjunto:



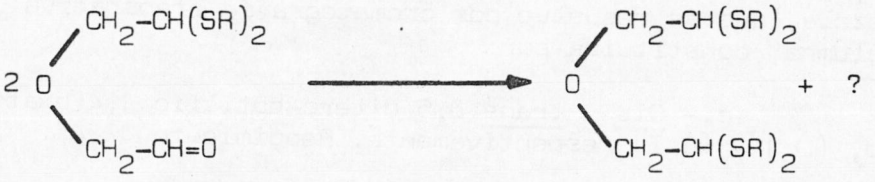
El planteamiento teórico de esta reacción se hizo teniendo en cuenta la observación de que un isólogo de estos aldehidos, O-(2, 2'dietoxietil) glicolaldehido, sustancia (CXIV), en presencia de trifluoruro de boro, sufre un proceso de ciclación intramolecular con formación de la mezcla de cis y trans 2,6 dietoxi 1,4 dioxano, (LIX) y (LX) respectivamente.

Las reacciones se llevaron a cabo disolviendo los aldehidos en dioxano anhidro y agregando sobre las disoluciones unas gotas de eterato de trifluoruro de boro.

Los resultados obtenidos se resumen en los siguientes puntos:

i.- Cuando los aldehidos con radicales etiltio, n-propiltio e isopropiltio, sustancias (CLXXVI), (CXCI) y (CXCII) respectivamente, se tratan de la manera indicada se obtienen, en todos los casos, los correspondientes bis dialquilditioacetales del aldehido diglicólico y se recupera una pequeña cantidad de producto de partida. La separación y aislamiento de estas sustancias se lleva a cabo, a partir del crudo de reacción, por cromatografía preparativa en columna.

La reacción que podemos considerar que se establece, puede representarse por:



Los rendimientos obtenidos en bis dialquilditio acetal y los correspondientes a los productos de partida recuperados se recogen en la tabla representada en la página siguiente.

R	Producto recuperado (%)	bis ditioacetal (%).
Et	6,6	26,5
Pr^n	5,5	44,7
Pr^i	8,9	28,6

La identidad de las sustancias aisladas se establecen por comparación de sus propiedades con las de muestras auténticas.

ii.- El O-(2', 2'etilenditioetil) glicolaldehido (CXCIII), no sufre transformación alguna en las condiciones anteriormente indicadas, recuperándose el producto de partida en un 81,6%. (La reacción fue seguida por c.c.f., y en ningún momento se observa cambio alguno).

El comportamiento de esta sustancia debe ser asociado a la estabilidad del ciclo de 1,3 ditiolano.

iii.- Un comportamiento diferente a los observados en los casos anteriores se aprecia en la reacción de O-(2', 2'diterc-butiltio) glicolaldehido. Se obtiene una mezcla, que se resuelve por cromatografía preparativa en columna, constituida por:

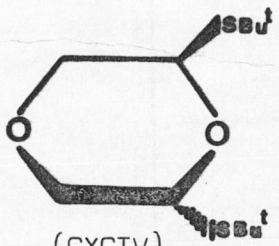
a.- Cis y trans 3,5 diterc-butiltio 1,4 oxatiano, (CL) y (CLI) respectivamente. Rendimiento 42,4%.

b.- Trans 2,6 diterc-butiltio 1,4 dioxano, sustancia (CXCIV). Rendimiento 13,6%.

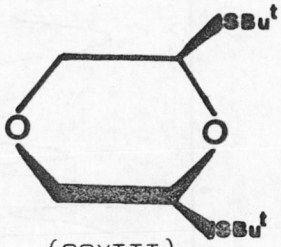
c.- Producto de partida, recuperado en un 15%.

Las sustancias indicadas en los apartados a y c se identifican por comparación de sus propiedades con las de muestras auténticas.

La estructura del derivado dioxánico (CXCIV) se establece por comparación de sus propiedades espectroscópicas, IR 20 y ^{1}H-RMN 34, con las de los análogos descritos en la presente Memoria. (Véase 3.3.1.4.1.2. y 3.3.1.4.2.3.). El hecho de que no se aisle el estereoisómero cis, (CCXIII), puede deberse a que se produzca en muy pequeña extensión para ser detectado por los procedimientos convecionales.

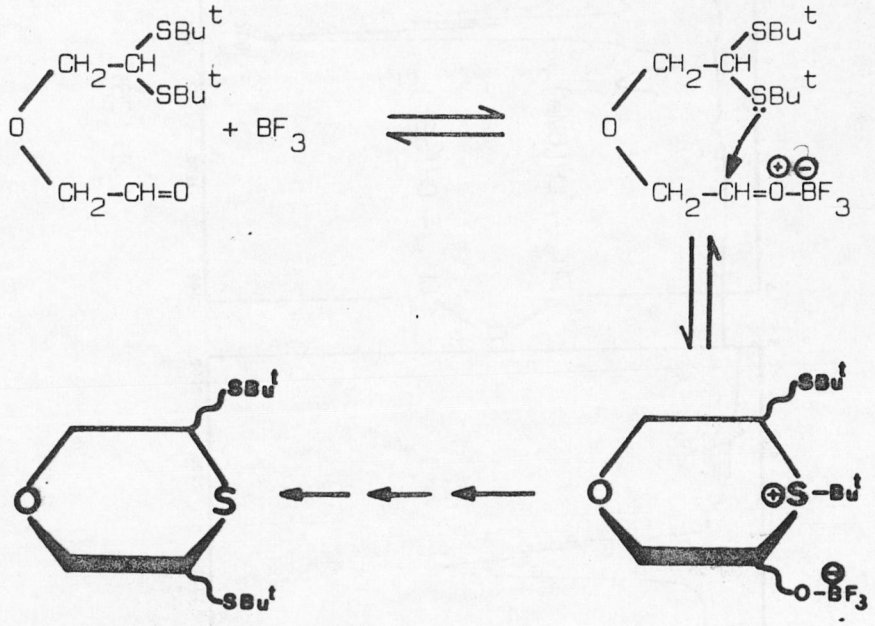


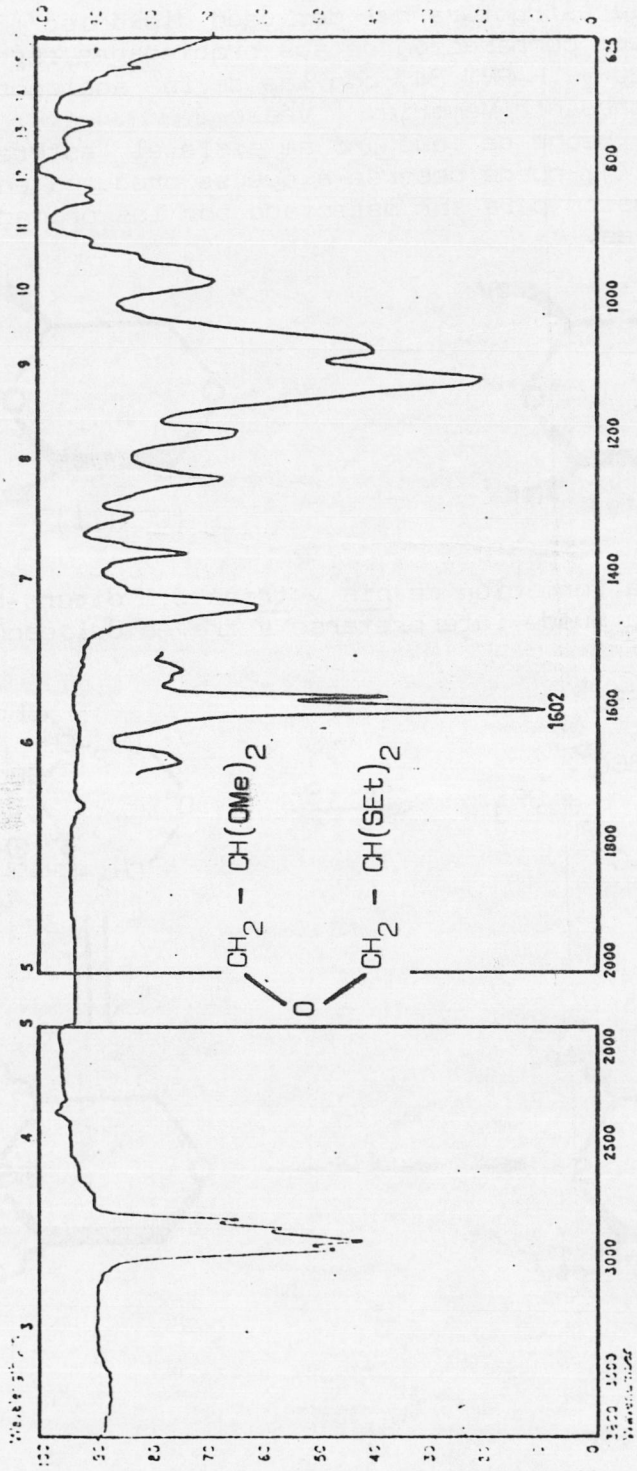
(CXCIV)



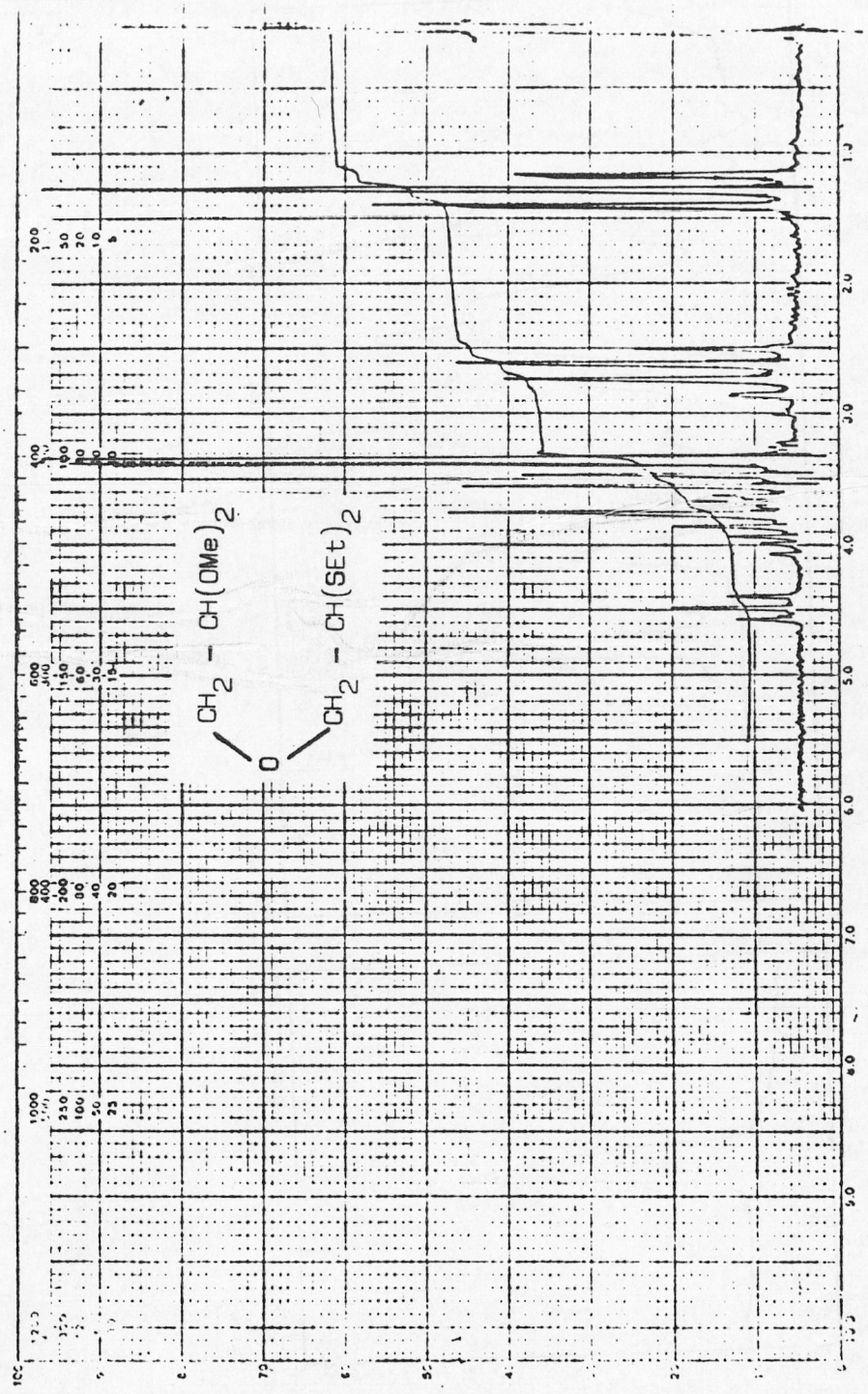
(CCXIII)

La formación de cis y trans 3,5 diterc-butiltio 1,4 oxatiano puede interpretarse a través del esquema:

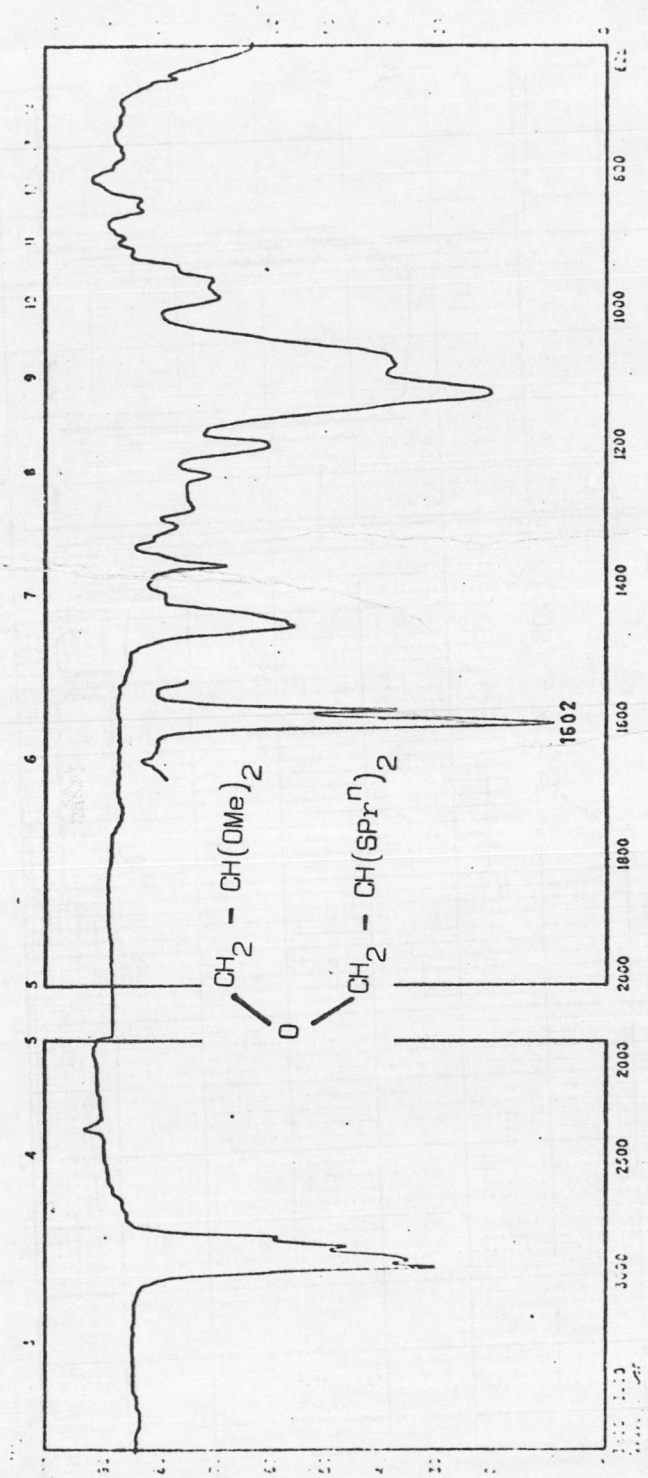




IR 26.

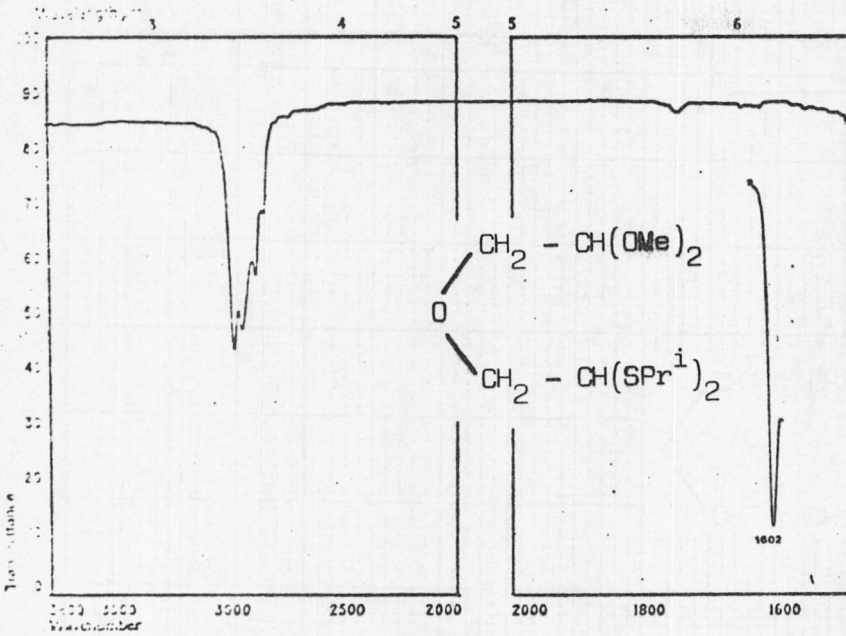


^{1}H-RMN 40.

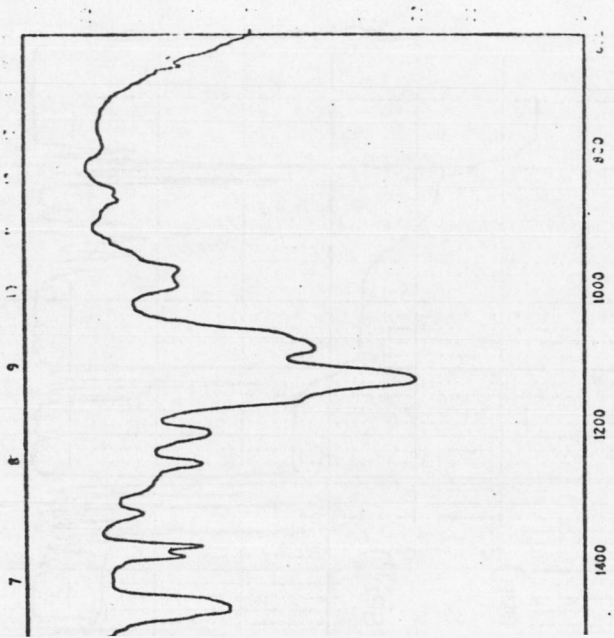


IR 27.

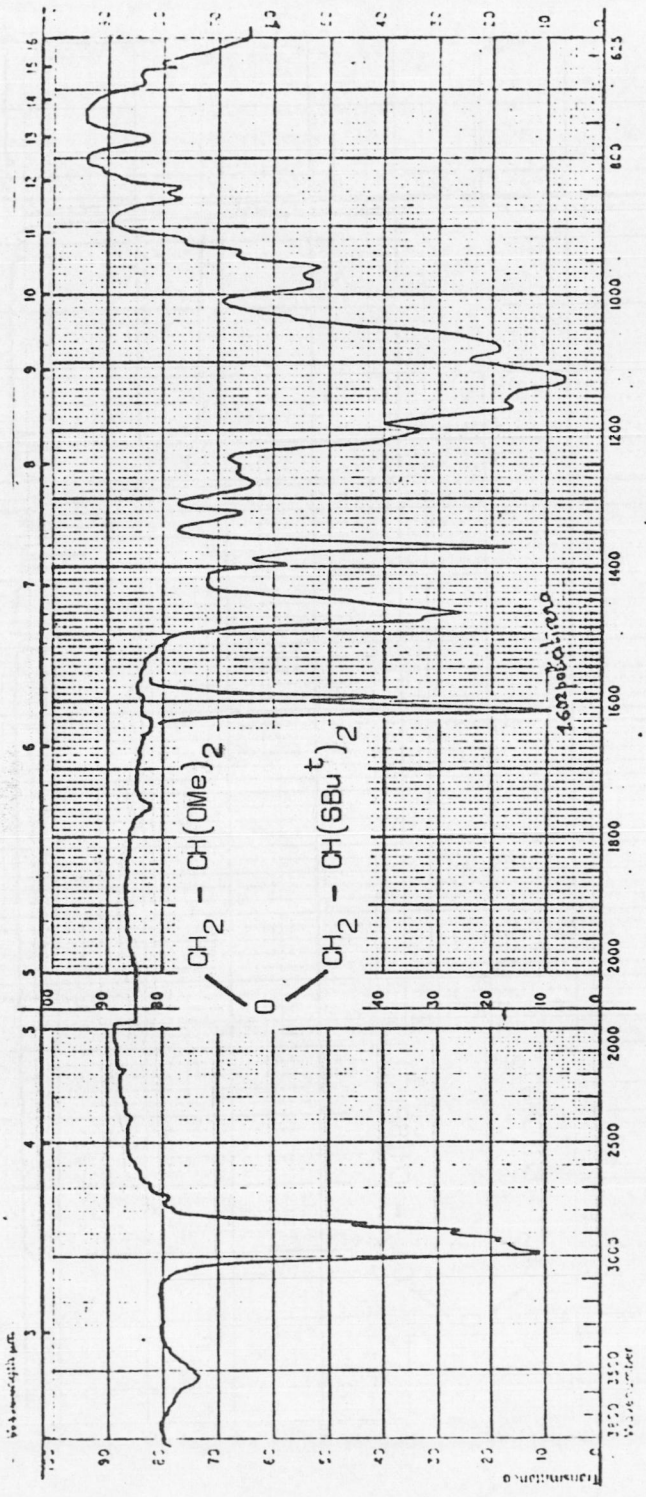
^{1}H-RMN 41.


3
4
5
5
6
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
3500
3000
2500
2000
2000
1800
1600
1602
$CH_2 - CH(OMe)_2$
O
$CH_2 - CH(SPr^i)_2$

IR 28.

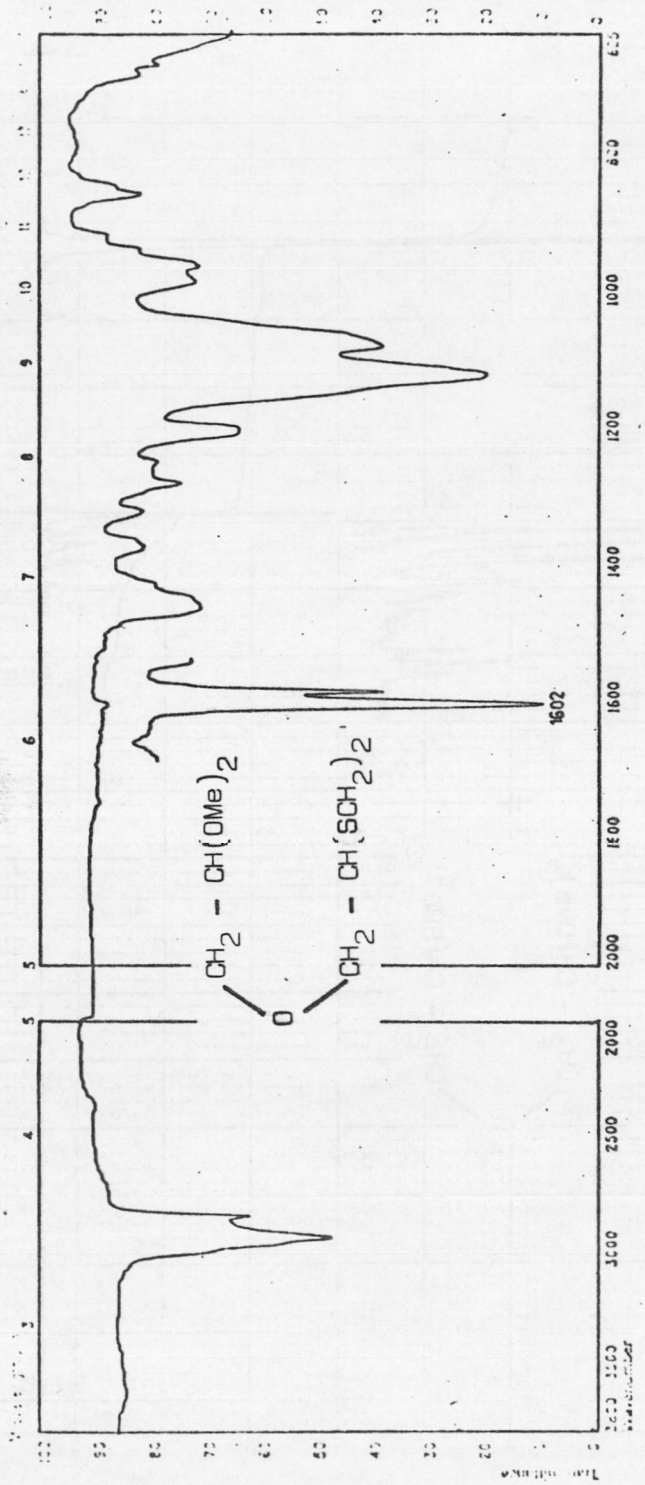

1000
1200
1400

^{1}H-RMN 42.



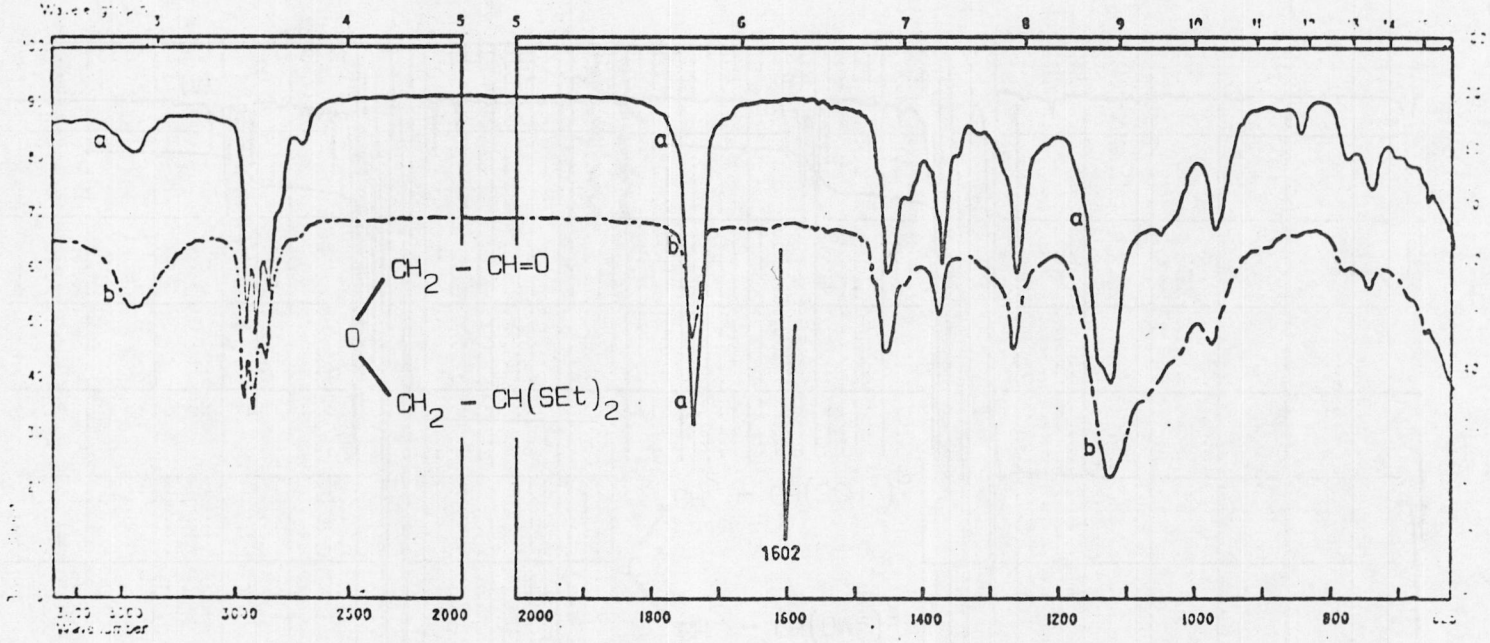
IR 29.

^{1}H-RMN 43.



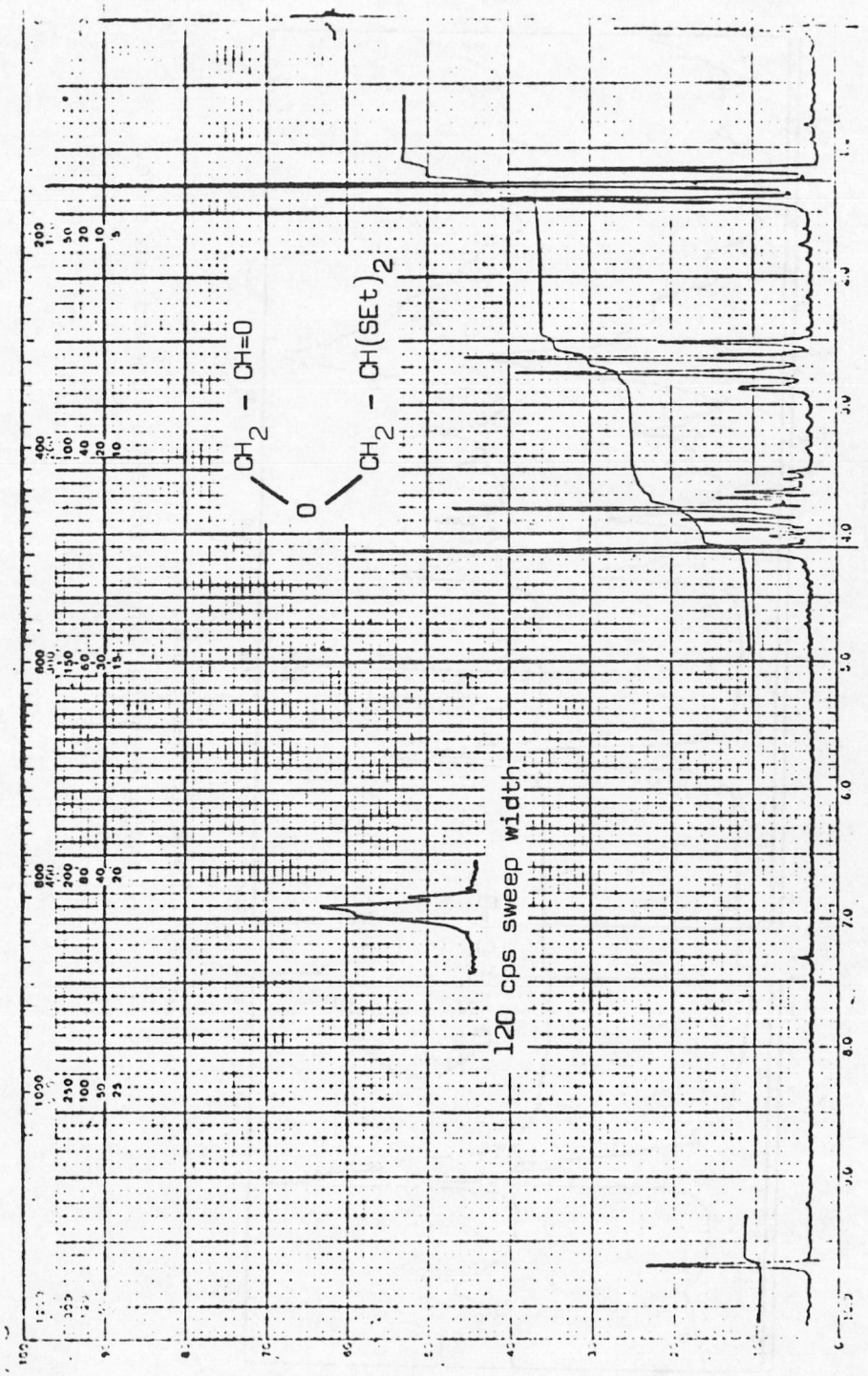
IR 30.

^{1}H-RMN 44. (A) CCl_4
(B) $DCCl_3$



IR 31. a) Recién destilado.

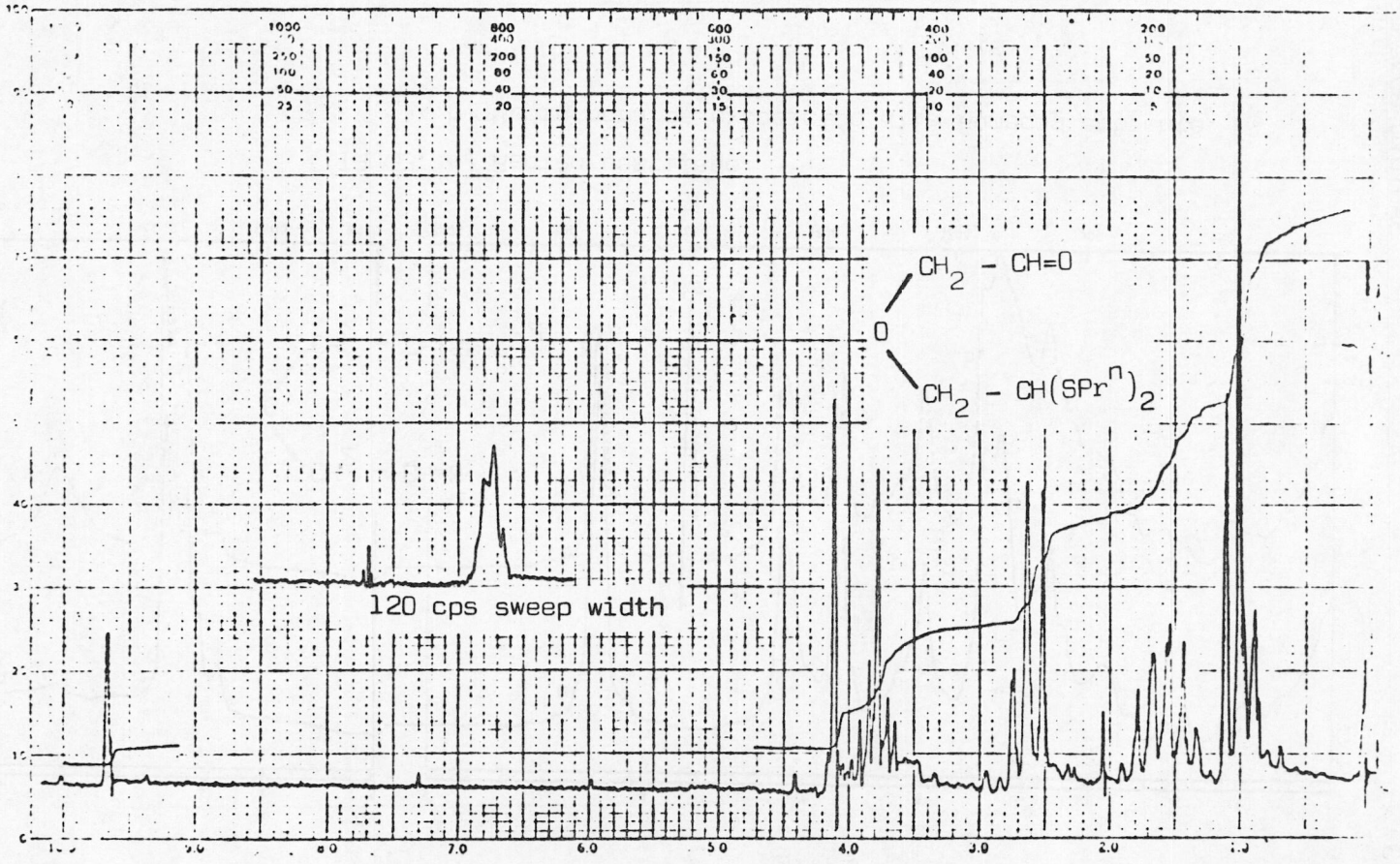
b) Media hora de exposición a la humedad ambiente.



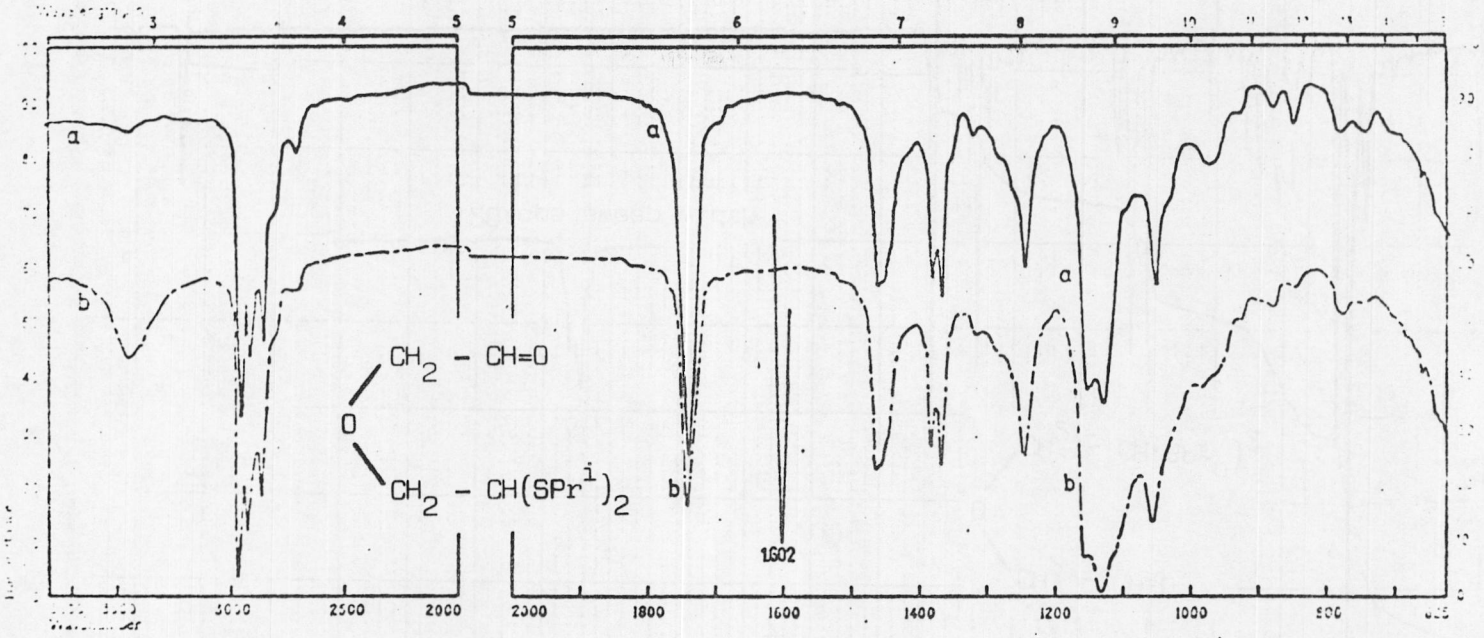
^{1}H-RMN 45.

IR 32. a) Recién destilado.

b) Media hora de exposición a la humedad ambiente.

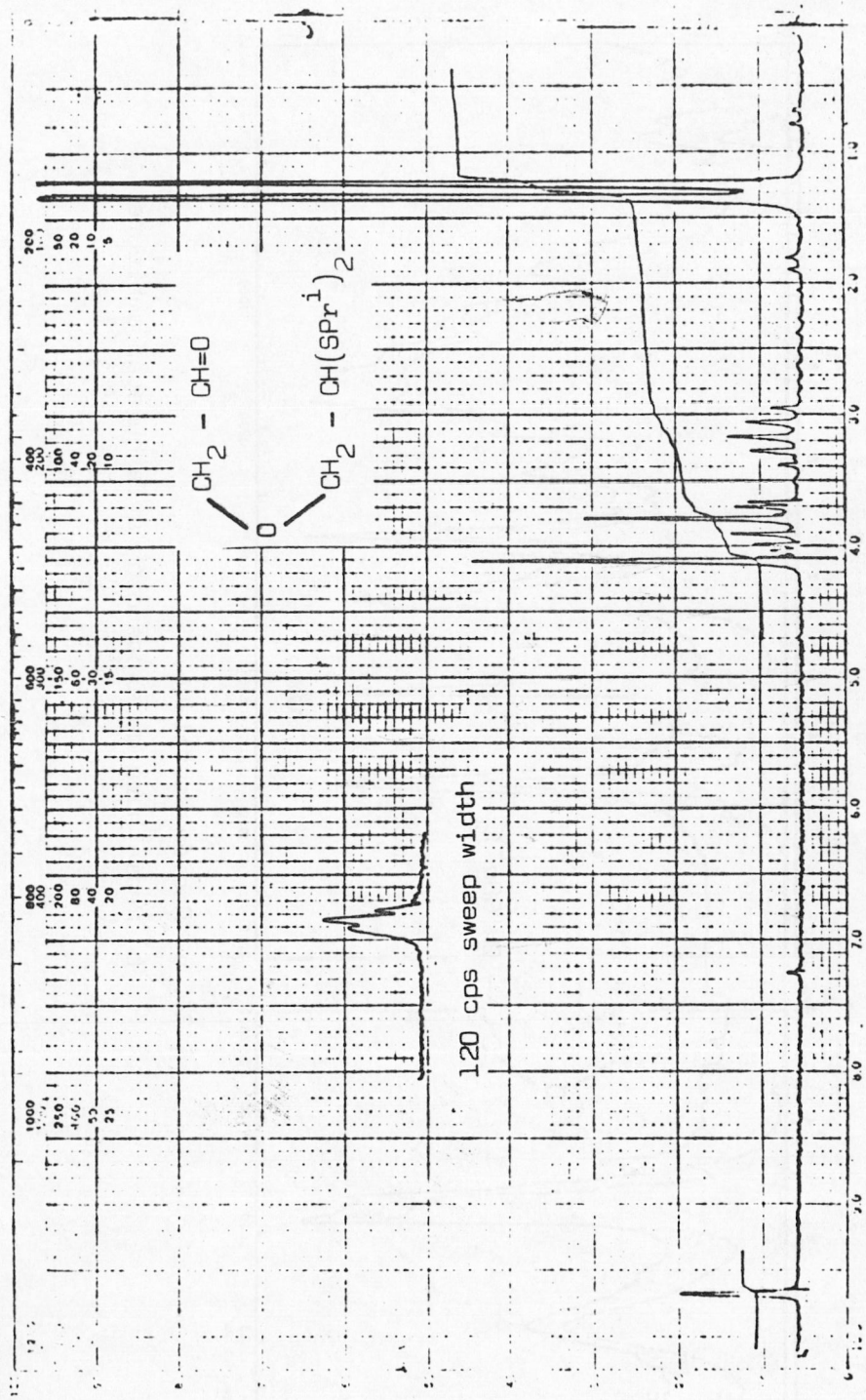


^{1}H-RMN 46.



IR 33. a) Recién destilado.

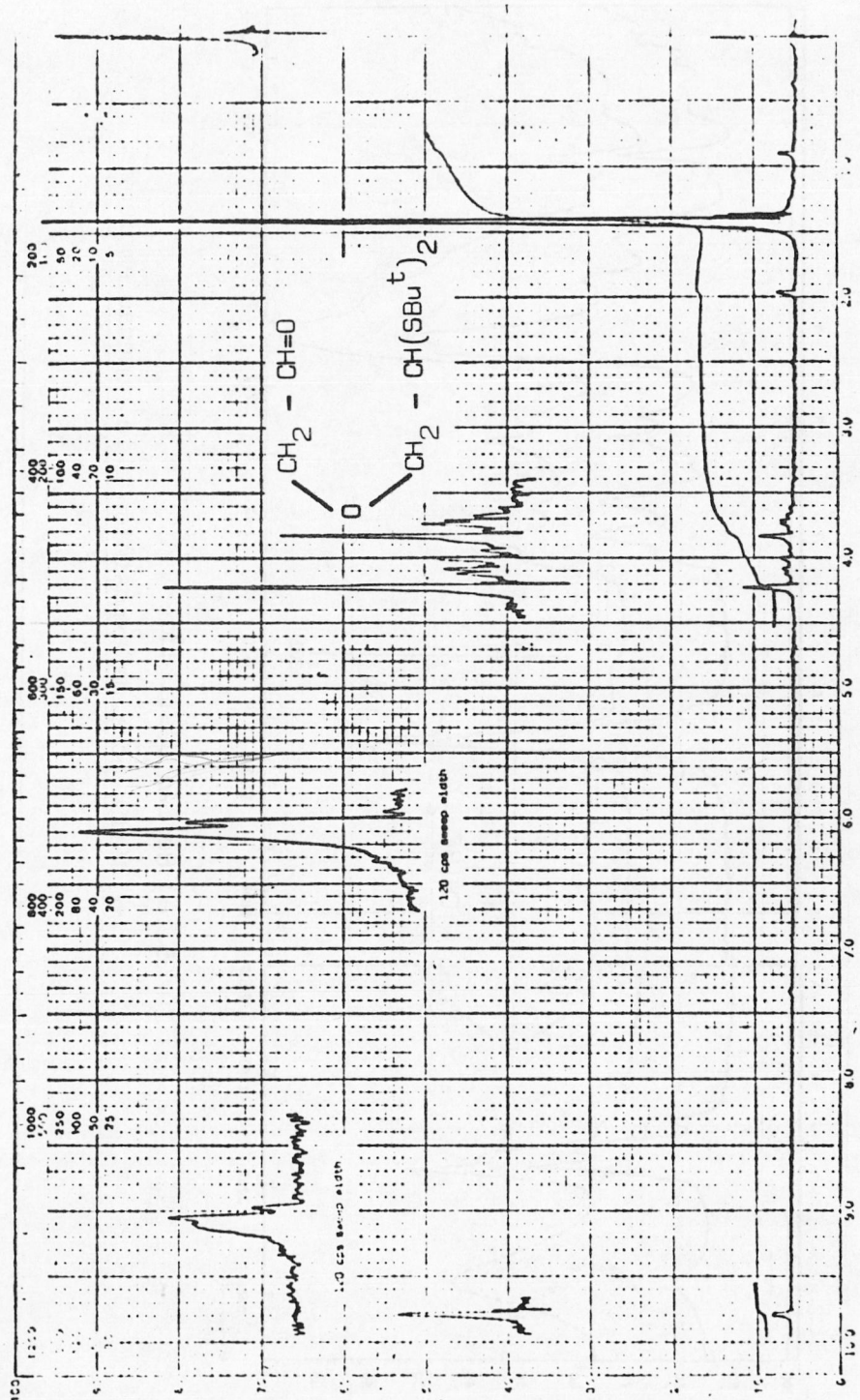
b) Media hora de exposición a la humedad ambiente.



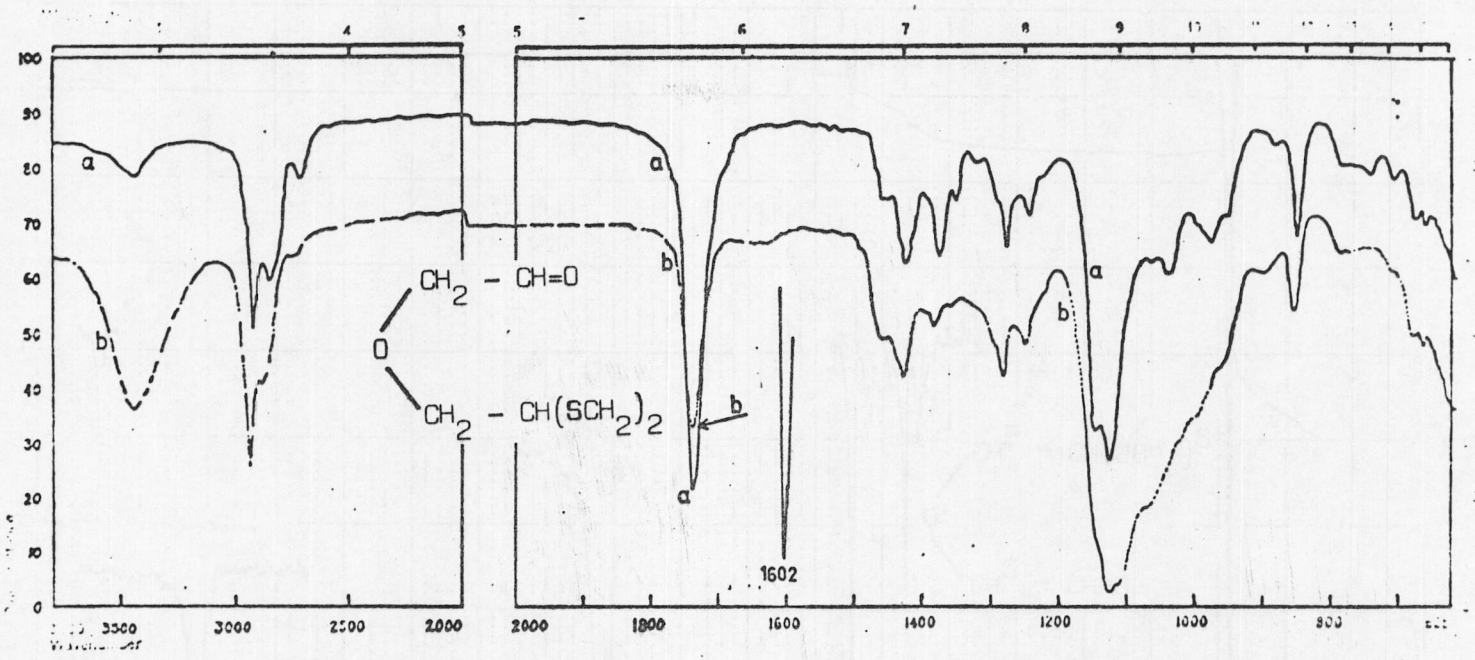
^{1}H-RMN 47.

IR 34. a) Recién destilado.

b) Media hora de exposición a la humedad ambiente.

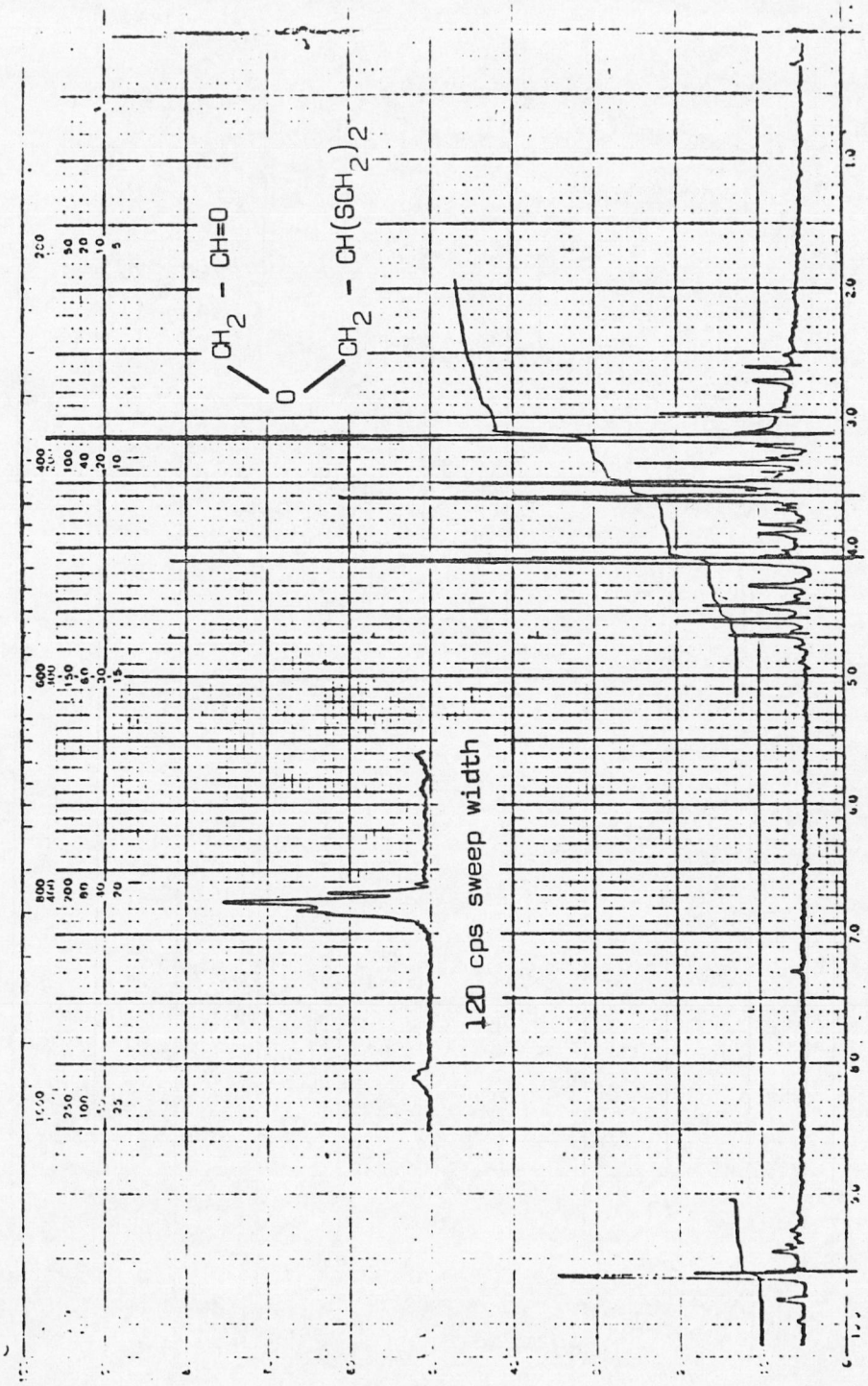


^1H-RMN 48.



IR 35. a) Recién destilado.

b) Media hora de exposición a la humedad ambiente.



^{1}H-RMN 49.

ANTECEDENTES

4.- PARTE EXPERIMENTAL.

4.1.- Métodos generales.

Algunos disolventes como acetona, metanol, etanol, benceno, xileno, dioxano y dimetilsolfóxido, han sido purificados y secados siguiendo las recomendaciones indicadas en (74).

Las evaporaciones de disolventes se realizaron al vacío (15-20 mm) y a temperaturas inferiores a 50º.

Las cromatografías sobre capa fina de gel de sílice se realizaron sobre portas de microscopio (73) y se revelaron con vapores de yodo o bien pulverizando con ácido sulfúrico al 50% y calentando posteriormente. Las cromatografías en columna se hacen con relleno de gel de sílice 60 (Merck), de 70-230 mallas, estando comprendida la relación de peso de sustancia a peso de gel de sílice entre 1:100 y 1:250.

Los puntos de fusión (p. f.) se determinaron en un aparato Electrothermal Melting Point Apparatus, estan sin corregir y se refieren a muestras secadas sobre potasa y/o ácido sulfúrico concentrado a vacío.

Los análisis elementales se han realizado en nuestro Departamento, a excepción hecha de aquellas sustancias que contienen N y/o S, cuyos análisis se realizaron en el Departamento de Microanálisis del Instituto Nacional de Química Orgánica. (C.S.I.C.)

Los espectros IR se registraron en espectróme-

tros Perkin Elmer 137 (Infracord) y Pye Unicam SP 1000. Generalmente se hicieron en pastilla de KBr (Merck, p.a.) o extendiendo una película fina sobre ventanas de NaCl. Se dan sólo las bandas de absorción más características y sus posiciones se indican utilizando valores de números de ondas ($\bar{\nu}$) en cm^{-1}. El aspecto e intensidad relativa se representan por las abreviaturas: a(ancha), d(débil), f(fuerte), h(hombro) y m(media).

Los espectros ^{1}H-RMN se han realizado en un aparato Hitachi-Perkin Elmer R-20B de 60 MHz o en el espectrómetro de 90 MHz del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Extremadura. (Se considera siempre que no se indique otra cosa la intensidad del campo 60 MHz). Se expresan los valores de desplazamiento químico en ppm (escala δ, relativa al tetrametil silano, TMS, o al 4,4 dimetil 4 silanopentasulfonato sódico, DSS, como referencia interna), y los valores de las constantes de acoplamiento, J, en Hz. Se indica el aspecto y la multiplicidad de las señales mediante las abreviaturas: a(ancha), c(cuadruplete), d(doblete), dd(doble doblete), h(heptuplete), m(multiplete), s(singulete) y t(triplete).

4.2.- Materias primas.

4.2.1.- Metaperyódato sódico. (75).

4.2.2.- α -α' digliceriria. (X) (76).

4.2.3.- Oxidación de α -α' digliceriria con metaperyodato sódico. (2).

4.2.4.- Bis 2,4 dinitrofenilhidrazona del aldehido diglicólico, (XLIX). (14).

4.2.5.- Bis dimetilacetal del aldehido diglicólico (VI).

Se disuelven 0,09 moles de aldehido siruposo, procedentes de la oxidación peryódica de 15 g. de, (X), en 50 ml. de metanol. A esta disolución se agrega otra formada por 1 g. de ácido sulfúrico concentrado, 50 ml. de metanol y 35 ml. de 2,2 dimetoxi propano. Se calienta a reflujo, durante seis horas, y después de enfriar se lleva hasta basicidad por adición, gota a gota, de una disolución que contiene 0,05 átomo-g-Na en 100 ml. de metanol, y concentra a vacío. Al crudo obtenido se le agregan 50 ml. de éter etílico, calienta a reflujo durante diez minutos y después de enfriar y filtrar, los restos que quedan en el matraz se tratan como anteriormente, con otros 50 ml. de éter etílico. Las disoluciones etéreas reunidas, se secan sobre sulfato sódico anhidro, filtran y concentran. Se obtiene un crudo que se purifica por destilación a vacío. P. eb. 106-110º a 16 mm. 13,0 g., 74,5% de (VI). La naturaleza de (VI) se pone de manifiesto por comparación de sus propiedades espectroscópicas y p. eb. con una muestra auténtica (1, 18).

Cuando la reacción se lleva a cabo con idénticas cantidades, a temperatura ambiente durante dos días, se obtienen 12,5 g. 70,0%, de (VI).

4.2.6.- Hidrólisis de bis dimetilacetal del aldehido diglicólico (VI): Preparación de aldehido diglicólico (I) (2).

En un matraz de 250 ml. de capacidad, se colocan 11,5 g.(59,27 mmol) de (VI), se agregan 55 ml. de disolución acuosa al 5% de ácido acético y la mezcla se tiene cinco horas a 80-90º. Posteriormente, se concentra a presión reducida, cuidando que la temperatura del baño no pase de 40-50º. Se lava varias veces con agua hasta que no sea ácida la disolución y a continuación el residuo se mantiene un día en desecador a vacío sobre ácido sulfúrico concentrado y potasa.

4.2.7.- Bis dietilacetal del aldehido diglicólico (VII): cis y trans 2,6 dietoxi 1,4 dioxano, (LIX) y (LX).

Se disuelven 0,09 moles de dialdehido siruposo procedentes de la oxidación peryódica de 15 g. de α-α' diglicerina (X) en 100 ml. de etanol. Sobre esta disolución se agrega otra formada por 1 g. de ácido sulfúrico concentrado y 45 ml. de etanol.

Se calienta a reflujo, durante nueve horas, utilizando un refrigerante con torre de cloruro cálcico. La disolución fría, se lleva hasta basicidad por adición de una disolución de potasa etanólica y concentra a vacío. Al crudo obtenido se le agregan 20 ml. de agua y 50 ml. de éter etílico, que se colocan en un embudo de decantación. Se separa la capa etérea y la acuosa se trata, dos veces, con 50 ml. de éter etílico.

Las fracciones etéreas se reunen y secan sobre sulfato sódico anhidro. Se filtra y concentra a vacío.

El crudo obtenido, 12,5 g., se purifica por destilación a alto vacío, recogiendose dos fracciones:

1ª Fracción: 59-64º a 0,6 mm. 2, 2 g.

2ª Fracción: 99-107º a 0,6 mm. 8,78 g.

La primera fracción está constituida por una mezcla de cis y trans 2,6 dietoxi 1,4 dioxano, (LIX) y (LX). La segunda corresponde al bis dietilacetal del aldehido diglicólico (VII). La naturaleza de (LIX), (LX) y (VII), se pone de manifiesto por comparación de sus propiedades espectroscópicas con las de muestras auténticas. (1, 18).

4.2.8.- Bis di n-propilacetal del aldehido diglicólico (LVII): cis y trans 2,6 di n-propoxi 1,4 dioxano, (LXI) y (LXII).

Se disuelven 0,09 moles de dialdehido siruposo procedentes de la oxidación peryódica de 15 g. de α-α´ diglicerina (X) en 100 ml. de alcohol n-propílico. Sobre esta disolución se adiciona otra formada por 1 g. de ácido sulfúrico concentrado y 86 ml. del mismo alcohol.

Se calienta a reflujo, durante nueve horas, utilizando un refrigerante con torre de cloruro cálcico.La disolución fría, se lleva hasta basicidad por adición de una disolución de potasa en alcohol n-propílico y concentra a vacío. Al crudo obtenido se le agregan 20 ml. de agua y 50 ml. de éter etílico, se coloca en un embudo de decantación, se separa la capa etérea y la acuosa se extrae, dos veces, con fracciones de 50 ml. de éter etílico. Las disoluciones etéreas se reunen y secan sobre sulfato sódico anhidro. Se filtra y concentra a vacío, obteniendose un crudo que se purifica por destilación a alto vacío:

1ª Fracción: 65-71º a 1 mm. 1,08 g.

2ª Fracción: 79-82º a 1 mm. 2,85 g.

3ª Fracción: 100-10º a 1 mm. 11,10 g.

La primera fracción está constituida por una mezcla de acetales cíclicos impurificados, la segunda corresponde a una mezcla de cis y trans 2,6 di n-propoxi 1,4 dioxano, (LXI) y (LXII); finalmente, la tercera fracción está formada por el bis di n-propilacetal (LVII). La naturaleza de los productos obtenidos se pone de manifiento por comparación de sus propiedades espectroscópicas con las de muestras auténticas. (1, 18).

4.2.9. Dialquilacetales del bromoacetaldehido.

4.2.9.1.- Bromoacetaldehido dimetilacetal (77).

92,5 ml.(1 mol) de acetato de vinilo, colocados en un matraz de un litro de capacidad, se disuelven en 150 ml. de tetracloruro de carbono. A la disolución, bajo agitación magnética y enfriada por una mezcla de hielo-sal, se le adiciona otra formada por 51 ml.(1 mol) de bromo y 90 ml. de tetracloruro de carbono, en un periodo de una hora. Sobre la mezcla se agregan, poco a poco, cuidando que la temperatura no sobrepase 10º, 350 ml. de metanol absoluto. Una vez acabado el proceso, la mezcla reaccionante se mantiene en el baño frigorífico durante una hora, y dos días a temperatura ambiente; se separa la capa de tetracloruro de carbono y la de alcohol-agua se extrae dos veces con 100 ml. de tetracloruro de carbono. Las fracciones orgánicas se reunen y secan sobre sulfato sódico anhidro. Después de filtrar se destila el disolvente a presión atmosférica y el bromoacetal se purifica por destilación al vacío de la trompa de agua, p. eb. 60-1º a 30 mm. Rendimiento: 80-83%.

4.2.9.2.- Bromoacetaldehido dietilacetal.

4.2.9.2.1.- Bromación de acetaldehido dietilacetal (78).

El rendimiento descrito varía entre 31,2 y 42,1%. Tanto el procedimiento como los rendimientos han sido muy mejorados por nosotros.

Sobre una mezcla bien agitada, formada por 0,5 moles de acetaldehido dietilacetal, 28 g. de carbonato cálcico anhidro y 100 ml. de tetracloruro de carbono o cloroformo, se adicionan 0,5 moles de bromo en un periodo de una hora. La mezcla reaccionante se mantiene a 10º con la ayuda de un baño de hielo-agua. Una vez terminado el periodo de adición, la mezcla se deja estar a temperatura ambiente durante catorce horas. Al crudo de la reacción se le adiciona una disolución saturada de carbonato sódico hasta basicidad. Después de filtrar se separa la capa orgánica en un embudo de decantación y la acuosa se extrae con dos fracciones de 100 ml. de tetracloruro de carbono (o cloroformo). Reunidas las disoluciones orgánicas se secan sobre sulfato sódico anhidro. Después de filtrar y concentrar se obtiene un crudo que se destila a vacío de la trompa de agua, p.eb. 64-6º a 14-16 mm. Rendimiento 60 g. (60%).

4.2.9.2.2.- A partir de acetato de vinilo (77).

El procedimiento original ha sido ligeramente simplificado obteniendose idénticos rendimientos.

92,5 ml. (1 mol) de acetato de vinilo, se colocan en un matraz de dos litros de capacidad y se disuelven en 150 ml. de tetracloruro de carbono. A la disolución, bajo agitación magnética y enfriada por una mezcla de hielo-sal, se le adiciona otra formada por 51 ml. de bromo y 90 ml. de tetracloruro de carbono en un periodo de una hora. Sobre la mezcla se agregan, poco a poco, cuidando que la temperatura no sobrepase 10º, 500 ml. de etanol de 99,5%. Una vez finalizado el proceso la mezcla reaccionante se mantiene en el baño frigorífico durante una hora, y tres días a temperatura ambiente. Finalmente, sobre la disolución enfriada en un baño de hielo-sal se adiciona, gota a gota, otra formada por 60 g. de hidróxido potásico en 250 ml. de agua. En un embudo de decantación se separa la capa orgánica y la acuosa se extrae con dos porciones de 100 ml. de tetracloruro de carbono. Las capas orgánicas se reunen y secan sobre sulfato sódico anhidro y después de filtrar y concentrar se obtiene un producto que destila entre 64-6º a 14-16 mm. Rendi-

miento: 150-153,5 g. (76-78%).

4.2.9.3.- Bromoacetaldehido diisopropilacetal (79).

Siguiendo el procedimiento descrito en el apartado anterior 4.2.9.2.2., y utilizando las siguientes cantidades:

Acetato de vinilo: 37 ml. (0,4 moles).

Bromo: 20,4 ml. (0,4 moles).

Isopropanol: 400 ml.

Tiempo de reacción a temperatura ambiente: nueve días.

se obtiene un crudo que se purifica por destilación a vacío, p.eb. 75-8º a 14-16 mm. Rendimiento: 63,5 g. (71%).

4.2.10.- 2,3-O-isopropilenglicerina (80).

En un erlemmeyer de un litro de capacidad y boca esmerilada se colocan 92 g.(0,1 mol) de glicerina bidestilada, y se le agregan 600 ml. de acetona anhidra que contiene 10 g. de ácido sulfúrico concentrado. Se agita hasta obtener una disolución homogénea y se agregan 55 g. de sulfato cúprico anhidro, calentandose a reflujo durante una hora bajo agitación magnética. Después de filtrar y adicionar 30 g. de carbonato potásico anhidro, se deja estar a temperatura ambiente, bajo agitación magnética, durante un día. Una vez filtrada y destilada la acetona a presión atmosférica se obtiene un crudo que se purifica por destilación a vacío de la trompa de agua, p.eb. 84-6º a 14-16 mm. Obtenidos 114 g. (86,4%).

4.2.11.- Benzoil isopropilen glicerina (81).

Se ha modificado el procedimiento original, que emplea quinoleina como base, aumentando al mismo tiempo el rendimiento.

En un matraz de 250 ml. de capacidad se colocan 60 g.(0,454 moles) de isopropilen glicerina y 66 ml. de piridina anhidra. La disolución, bajo agitación magnética, se enfría en un baño de hielo-sal, adicionandole 66 ml. de cloruro de benzoilo en un periodo de una hora. Se coloca en el congelador del frigorífico durante doce horas y finalmente se deja estar un día a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo la mezcla se coloca en un embudo de decantación de 500 ml. de capacidad y se le adicionan 100 ml. de agua helada y unos trozos de hielo. La sustancia se extrae por adición de 200 ml. de cloroformo y una vez decantada la capa acuosa, la orgánica se lava sucesivamente con 250 ml. de ácido clorhídrico al 3%, con dos porciones de 100 ml. de disolución saturada de bicarbonato sódico y finalmente con 100 ml. de agua. La disolución clorofórmica se seca sobre sulfato sódico anhidro y después de filtrar se concentra a vacío, obteniendose un crudo que se purifica por destilación a alto vacío, produce una fracción entre 101-2º a 0,2 mm que pesa 106 g. Rendimiento 99%.

IR (película sobre NaCl): 3020d, 2940m, 2850m, 1730m, 1600m, 1375m, 1364m, 1230f, 1130f, 1050f, 715f y 690d.

^{1}H-RMN (CCl_4): 1,30s (3H); 1,38s (3H); 3,60-4,30 (señales complejas) (5H);7,43m (3H); 7,98m (2H).

4.2.12.- α - monobenzoil glicerina. (81).

Ligeras modificaciones permiten obtener mejor rendimiento que en el proceso original.

En un erlemmeyer de un litro de capacidad se colocan 38 g.(0,161 moles) de benzoil isopropiliden glicerina y 532 ml. de ácido clorhídrico 0,5 N. La mezcla se calienta en baño de agua a 55º, bajo agitación magnética durante veinticinco minutos; se neutraliza en caliente adicionando, poco a poco, 29 g. de bicarbonato potásico. La disolución una vez fría, es saturada con cloruro sódico, y en un embudo de decantación de un litro de capacidad se extrae con tres porciones de 100 ml. de éter etílico. Reunidas las disoluciones etéreas son secadas sobre sulfato sódico anhidro y después de filtrar se concentra. Se obtienen 30,6 g. de α-monobenzoil glicerina, que corresponde a un 96% de rendimiento.

La c.c.f. utilizando como eluyente n-butanol saturado de agua y revelador yodo, muestra una única mancha cuyo Rf. no coincide ni con el producto de partida ni con el de la glicerina.

IR (película sobre NaCl): 3330f, 2898m, 1710f 1607m, 1587m, 1136af, 1030af, 714f, 690d.

^{1}H-RMN ($DCCl_3$, D_2O): 3,70(señal compleja) (2H) 4,0(señal compleja) (1H); 4,30(señal compleja) (2H); 7,30 m (3H); 7,9m (2H).

4.2.13.- Síntesis de 1,1 dietoxi 2 metiltio etano (82).

Se debió modificar el procedimiento original a causa de los ínfimos rendimientos observados.

En un erlemmeyer de boca esmerilada y 250 ml de capacidad, se disuelven 5 g. de sodio en 80 ml. de metanol. Una vez fría la disolución se agregan 10 ml. de metilmercaptano y a continuación 10 g.(50,76 mmol) de bromoacetaldehido dietilacetal. Se calienta a reflujo, bajo agitación magnética, durante seis horas, teniendo

la precaución de colocar sobre el refrigerante una torre con hidróxido potásico. Después de enfriar la disolución y filtrar, se concentra por destilación a presión afmosférica. Al crudo obtenido se le agregan 10 ml. de agua y 40 ml. de cloruro de metileno, separandose las capas en un embudo de decantación. La capa acuosa es extraida con dos porciones de 40 ml. del mismo disolvente. Reunidas las capas orgánicas se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y concentra a vacío en frío. El crudo obtenido se destila al vacío de la trompa de agua sobre lana de vidrio, p. eb. 75-8º a 50-55 mm. Obtenidos 2,5 g. (30%).

En la literatura, (82), se indica p.eb. 72,5-73,5 a 11 mm.

IR (película sobre NaCl): 2950f, 2898f, 1374m, 1348m, 1216m, 1124f, 1058f y 966m.

^{1}H-RMN (CCl_4): 1,19t (J,6,5)(6H); 2,10s (3H); 2,5d (J,5,7)(2H); 3,48(señal compleja)(4H); 4,45t (J,5,7)(1H).

4.2.14.- Síntesis de 1,1 dietoxi 2 etiltio etano (CXC), (83).

La síntesis de esta sustancia ha sido llevada a cabo a partir del cloroacetaldehido dietilacetal y etilmercaptida sódica. El autor indica que la reacción es casi cuantitativa pero no da valores numéricos. El análisis elemental cuantitativo se realiza sólo sobre el azufre, siendo correcto.

El procedimiento seguido es idéntico al indicado en 4.2.13., a continuación se indican cantidades, condiciones y rendimiento obtenido:

alcóxido: 5 g. de sodio en 100 ml. de metanol.

etilmercaptano: 18 ml.

bromoacetaldehido dietilacetal: 10,7 g.(54,31 mmol).

tiempo de reacción: nueve horas.

p. eb. 90º a 12-14 mm.

rendimiento: 8,62 g.(89%).

IR (película sobre NaCl): 2942f, 2902f, 1370m, 1340m, 1210m, 1126f, 1057f, 1004f.

^{1}H-RMN (CCl_4): 1,15t (J,7)(6H); 1,20t (J,7)(3H); 2,55c (J,7)(2H); 2,55d (J,5,7)(2H); 3,50m (4H); 4,45t (J,5,7)(1H).

4.2.15.- Síntesis de 1,1 dietoxi 5 hidroxi dietil éter, (CXV).(84), (85).

Los autores indicados en (84) no comunican rendimiento. Parham (85) señala que sigue el procedimiento descrito en (84) obteniendo un 5%.

En un matraz de dos bocas y 250 ml. de capacidad se colocan 60 g. de etilenglicol. En una boca se adapta un refrigerante de reflujo con torre de hidróxido potásico y por la otra se agrega, poco a poco, y con precaución en vitrina, 7 g. de sodio.(La reacción se dispara con gran facilidad). Cuando se ha disuelto todo el sodio se deja enfriar y se adicionan 16 g.(81,21 mmol) de bromoacetaldehido dietilacetal, calentandose en baño de aceite a 120º, bajo agitación magnética, durante dieciseis horas. Después de enfriar se añaden 50 ml. de disolución acuosa de carbonato potásico al 50% y la mezcla se extrae en un embudo de decantación con cuatro fracciones de 75 ml. de éter etílico. Reunidas las capas etéreas se secan sobre sulfato sódico anhidro y después de filtrar se concentra a presión atmosférica. El crudo se destila a vacío de trompa de agua recogiendose la fracción que pasa entre 117-120º a 14-16 mm. Se obtienen 11,9

g. que equivalen a un 83,2% de rendimiento.

Una fracción redestilada, p.eb. 117-9º a 16 mm. dió el siguiente análisis:

Calculado para $C_8H_{18}O_4$: C,53,88; H,10,18.

Encontrado: C,53,70; H,10,29.

IR (película sobre NaCl): 3442f, 2970f, 2900af, 1378m, 1132af, 1067af, 887m, 852m.

^{1}H-RMN ($DCCl_3$): 1,20t (J,6,7)(6H); 3,10a (1H) (desaparece al agitar con D_2O); 3,55(señal compleja)(10H) 4,60t (J,5,2)(1H).

4.2.16.- Síntesis de 1,1 dietoxi 2 metoxi etano (CCVI)(108).

En un erlemmeyer de 250 ml. de capacidad, equipado con refrigerante de reflujo y torre de potasa, se hace reaccionar 5 g.(21,74 mmol) de sodio en 100 ml. de metanol. A la disolución así preparada, se le adiciona en frío 10,5 g.(53,30 mmol) de bromoacetaldehido dietilacetal, y se calienta a reflujo, bajo agitación magnética, durante dos días. Después de filtrar, y destilar el disolvente a presión atmosférica, el crudo obtenido, disuelto en 50ml. de cloroformo, se coloca en un embudo de decantación y se lava con 10 ml. de agua. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y destila a presión atmosférica, p. eb. 144-48º a 710 mm. Obtenidos: 3,45 g.

4.3.- Nuevas experiencias, reacciones y medidas analíticas.

4.3.1.- Acetales del diglicolaldehido: Síntesis de aldehido diglicólico (I).

4.3.1.1.- Síntesis de cis y trans 2,6 diterc-butoxi 1,4 dioxano (XCII) y (XCIII).

En un matraz de 250 ml. de capacidad se colocan 0,09 moles de aldehido diglicólico, obtenidos por oxidación peryódica de 15 g. de α-α'diglicerina, y se mantienen durante dos dias en desecador a vacío sobre ácido sulfúrico concentrado y potasa. Transcurrido este tiempo se agregan 230 ml. de terc-butanol que contienen 1 g. de ácido sulfúrico concentrado y 5 g. de sulfato cúprico anhidro. La mezcla se mantiene a temperatura ambiente durante nueve días, filtrando y agregando nuevas porciones de 5 g. de sulfato de cobre anhidro cada dos días. Finalmente, después de filtrar, se basifica por adición de potasa metanólica, se concentra a vacío y al crudo se le agregan 50 ml. de disolución acuosa de carbonato potásico al 30%. Se extrae con tres porciones de 50 ml. de éter etílico que una vez reunidas son secadas sobre sulfato sódico anhidro. La filtración y concentración a vacío produce un crudo que pesa 5,12 g.

El crudo obtenido, que en el IR da absorción de grupos hidroxilos, se purifica disolviendolo en 75 ml de éter de petróleo y agregando 3 g. de sodio hilado. Después de calentar a reflujo durante tres horas, se fil-

tra y se agrega una pequeña cantidad de gel de sílice. Por filtración y concentración a vacío se obtiene un crudo que se purifica por destilación a vacío de la trompa de agua, p.eb. 110-3º a 14 mm. Obtenido 2,85 g. que equivalen a 13,6% de rendimiento.

Una muestra redestilada para análisis, p.eb. 112-3º a 14 mm. dió los siguientes resultados:

Calculado para $C_{12}H_{24}O_4$: C,62,02; H,10,42.

Encontrado: C,62,04; H,10,48.

Cromatografía:

La mezcla produce dos manchas en c.c.f. cuando se utiliza como eluyente hexano-éter etílico en la relación 2:1 y revelador ácido sulfúrico al 50%.

Separación de los isómeros cis y trans:

La separación se lleva a cabo en cromatografía preparativa en columna en las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: 0,70 g.

Soporte: gel de sílice, 70 g.

Eluyente: éter etílico-hexano 1:5.

Recogiendo volúmenes de 3 ml. se pueden separar completamente ambos isómeros sin que aparezcan colectores con mezcla de ambas sustancias. En primer lugar eluye el isómero cis (XCII) del cual se obtienen 0,25 g. y a continuación el trans (XCIII) del que se obtienen 0,43 g. Ambos isómeros cristalizan al dejar estar en el desecador. Se recristalizan de hexano, el isómero cis presentó un p.f. 50-1º y el trans 68-9º.

Cis 2,6 diterc-butoxi 1,4 dioxano (XCII).

IR (película sobre NaCl): 1480m, 1460m, 1370f, 1332f, 1165f, 1125f, 1080m, 1042f, 1025hf, 964m, 928f, 910hm, 870f, 755d, 642m.

^{1}H-RMN ($DCCl_3$): 1,22s (9H); 3,05dd (J, 11,1 y 8,5)(1H); 3,45dd (J,11,1 y 3)(1H); 4,80dd (J,8,5 y 3)(1H).

Trans 2,6 diterc-butoxi 1,4 dioxano (XCIII).

IR (película sobre NaCl): 1450m, 1390m, 1367f, 1260m, 1234f, 1200f, 1150f, 1120f, 1080f, 1040f, 1025f, 990f, 970f, 924f, 880f, 840d, 800d, 700d.

^{1}H-RMN ($DCCl_3$): 1,28s (9H); 3,34dd (J, 11,2 y 4,4)(1H); 3,65dd (J, 11,2 y 2,8)(1H); 5,12dd (J,4,4 y 2,8)(1H).

4.3.1.1.1.- Reacción de la mezcla cis y trans 2,6 diterc-butoxi 1,4 dioxano con metanol en medio ácido.

1 g. de la mezcla de isómeros indicados, equivalentes a 4,31 mmol, se disuelven en 15 ml. de metanol que contiene 0,5 g. de ácido sulfúrico concentrado. Después de calentar a reflujo durante siete horas y enfriar la disolución se lleva hasta ligera basicidad por adición de potasa metanólica y concentra a vacío en rotavapor, obteniendose un líquido que se extrae con dos porciones de 25 ml. de éter etílico. Reunidas las capas etéreas se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a vacío. Obtenidos 0,5 g. (60%).

Por espectroscópia IR y ^{1}H-RMN se demuestra que la sustancia obtenida corresponde a bis dimetilacetal del aldehido diglicólico, (VI).

4.3.1.2.- Síntesis de bis dietilenacetal del aldehido diglicólico (XCIV).

0,09 moles de aldehido diglicólico obtenidos y tratados como se indica en 4.3.1.1., se disuelven en 100 ml. de dioxano, se le agregan 13 g.(0,21 mol) de etilenglicol que contiene 1 g. de ácido sulfúrico concentrado, y 50 ml. de benceno. La disolución se calienta a reflujo con destilación azeotrópica de agua durante cinco horas. La mezcla de reacción fría se lleva hasta basicidad por adición de una disolución de potasa metanólica y concentra a vacío. El crudo obtenido disuelto en 50 ml. de cloroformo se coloca en un embudo de decantación, recogiendose los restos que quedan en el matraz con 25 ml. de disolución acuosa de carbonato potásico 1:1, que se agrega a la anterior. Se agita, se separa la capa orgánica, y la acuosa se extrae con tres porciones de 50 ml. de cloroformo que una vez reunidas, son secadas sobre sulfato sódico anhidro. La filtración y concentración a vacío produce un crudo que se purifica por destilación, p.eb. 115-17º a 1,5 mm. Se obtienen 9,1 g. (53,2%).

Una muestra se redestila para análisis p.eb. 115-17º a 1,5 mm.

Calculado para $C_8H_{14}O_5$: C,50,49; H,7,42.

Encontrado: C,50,30; H,7,37.

IR (película sobre NaCl): 2950hm, 2880f, 1474d, 1365d, 1122f, 1035f, 940f, 865f.

^{1}H-RMN ($DCCl_3$): 3,55d (J,3,7)(2H); 3,90m (4H); 5,02t (J,3,7)(1H).

4.3.1.3.- Síntesis de bis diisopropilacetal del aldehido diglicólico (LVIII).

4.3.1.3.1.- Reacción del aldehido diglicólico con isopropanol en medio ácido.

4.3.1.3.1.1.- Con dialdehido obtenido directamente de la oxidación peryódica de α - α´diglicerina.

0,09 moles de dialdehido obtenidos y tratados como en 4.3.1.1., se disuelven en 100 ml. de isopropanol y sobre esta disolución se añaden 91 ml. del mismo alcohol que contiene 1 g. de ácido sulfúrico concentrado, y 50 ml. de benceno. Se calienta a reflujo durante nueve horas con separación azeotrópica de agua y la disolución fría se basifica con potasa metanólica y concentra a vacío. El crudo obtenido se aisla como se ha indicado en 4.3.1.1.

La destilación al vacío de la trompa de agua produce una fracción que pasa entre 100-5º a 15-16mm. que pesa 7,3 g. quedando un resto que no destila en estas condiciones que se purifica por destilación a alto vacío, recogiendose entre 95-110º a 0,5 mm, que pesa 6,8 g.

La fracción que destila a la trompa de agua corresponde a una mezcla de cis y trans 2,6 diisopropoxi 1,4 dioxano (LXIII y LXIV), como se pone de manifiesto por comparación de sus espectros de IR y ^{1}H-RMN con los de una muestra auténtica (1, 18).

La porción obtenida por destilación a la bomba de aceite fue sometida al siguiente tratamiento:

6,8 g. fueron benzoilados utilizando 12,5 ml. de piridina anhidra y 7,5 ml. de cloruro de benzoilo. La técnica operatoria es idéntica a la utilizada en 4.2.11. obteniendose 14,7 g. de un crudo que se destila a alto vacío:

1ª Fracción: 40º a 0,1 mm. 0,62 g.(LXIII y LXIV)

2ª Fracción: 85-90º a 0,4 mm. 1 g.(LVIII). La naturaleza de esta fracción se investigó como se indica en 4.3.1.3.1.2.

3ª Fracción: 130-40º a 0,4 mm. 10,5 g.

La tercera fracción así obtenida fue saponificada en las siguientes condiciones:

21 g. de esta fracción se disuelven en una disolución constituida por 100 ml. de alcohol de 96%, 20 ml. de agua y 10 g. de hidróxido potásico y se calienta a reflujo durante una hora. Después de enfriar y concentrar a vacío el crudo obtenido se disuelve en 50 ml. de disolución acuosa de carbonato potásico al 50% y se extrae con cuatro porciones de 50 ml. de éter etílico. Reunidas las capas etéreas se secan sobre sulfato sódico y después de filtrar se concentra a vacío obteniendose 7,8 g. que se purifican por destilación, p.eb. 79-82º a 1 mm. 6,5 g. mezcla de estereoisómeros de 2 isopropoxi 6 hidroximetil 1,4 dioxano (XCVI).

IR (película sobre NaCl): 1455f, 1380f, 1370f, 1330f, 1245f, 1145f, 1070f, 980f, 940f, 900f, 872f,844m.

^{1}H-RMN (CCl_4): 1,15 (señal compleja)(6H); 2,95 (señal compleja)(1H); 3,46 (señal compleja)(8H); 4,52(señal compleja)(1H). (La señal a 2,95ppm desaparece al agitar con D_2O).

La estructura de (XCVI) se establece por comparación con una muestra auténtica (86).

4.3.1.3.1.2.- Con dialdehido obtenido por hidrólisis de bis dimetilacetal del aldehido diglicólico.

En un matraz de 250 ml. de capacidad se colocan 59,27 mmol de aldehido diglicólico, obtenidos por hi-

drólisis de 11,5 g. de bis dimetilacetal del dialdehido (I), y se disuelven en 100 ml. de isopropanol, sobre esta disolución se adicionan 80 ml. del mismo alcohol que contienen 1 g. de ácido sulfúrico concentrado y 50 ml. de benceno.

Se calienta a reflujo con separación azeotrópica de agua durante un día, después de enfriar la disolución se lleva a basicidad por adición de potasa metanólica y se concentra a vacío.

El crudo obtenido se disuelve en 50 ml. de éter etílico que se colocan en un embudo de decantación, recogiendose los restos que quedan en el matraz con 10 ml. de agua, que se agrega a la disolución anterior. Una vez separada la capa etérea, la acuosa se extrae con dos porciones de 50 ml. de éter que se reunen con la anterior y se secan sobre sulfato sódico anhidro La filtración y destilación del disolvente produce un crudo que se purifica por destilación a vacío de la trompa de agua:

1ª Fracción: 93-104º a 14 mm. 6,88 g.

2ª Fracción: 131-35º a 14 mm. 3,28 g.

La primera fracción está constituida por una mezcla de cis y trans 2,6 diisopropoxi 1,4 dioxano (LXIII y LXIV), como se demuestra comparando sus propiedades espectroscópicas con las de una muestra auténtica.

La segunda fracción se disuelve en 50 ml. de éter etílico y se extrae con seis porciones de 10 ml. de agua. La capa orgánica una vez secada sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y concentra a vacío, obteniendose 1,8 g. de bis diisopropilacetal del aldehido diglicólico (LVIII).El rendimiento de la reacción, teniendo en cuenta las cantidades obtenidas de LXIII y LXIV, por una parte y de LVIII por otra es del 67%.

Una muestra de (LVIII) fue destilada para análisis pasando a 140-2º a 12-14 mm.

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{34}O_5$: C,62,68; H,11,19.

Encontrado: C,62,90; H,11,25.

IR (película sobre NaCl): 1470m, 1380f, 1370f, 1185m, 1128f, 1040f, 990m, 940d, 910d, 885d.

^{1}H-RMN ($DCCl_3$): 1,10d (J,6)(6H); 1,12d (J,6) (6H); 3,40d (J,5,1)(2H); 3,82h (J,6)(2H); 4,60(J,5,1)(1H).

4.3.1.3.2.- Reacción de cis y trans 2,6 diisopropoxi 1,4 dioxano (LXIII y LXIV) con isopropanol en medio ácido.

En un matraz de 250 ml. de capacidad se colocan 8,1 g.(39,70 mmol) de la mezcla (LXIII y LXIV) y se disuelven en 70 ml. de isopropanol que contienen 1 g. de ácido sulfurico concentrado y 50 ml. de benceno. Se calienta a reflujo con destilación azeotrópica de agua durante dos días. Operando como en 4.3.1.3.1.2., se obtiene un crudo que se purifica por destilación al vacío de la trompa de agua:

1ª Fracción: 90-5º a 14 mm. 4,58 g.

2ª Fracción: 140-2º a 14 mm. 2,40 g.

La primera fracción corresponde a una mezcla de (LXIII y LXIV) y la segunda está constituida por bis diisopropilacetal del aldehido diglicólico (LVIII).

Se recupera un 56,5% del producto de partida y se obtiene un 20% de (LVIII).

4.3.1.3.3.- Reacción de bis diisopropilacetal del aldehido diglicólico (LVIII) con metanol en medio ácido.

1 g.(3,26 mmol) de (LVIII) se disuelve en 35 ml. de metanol que contiene 0,5 g. de ácido sulfúrico concentrado. Después de mantenerlo a reflujo durante seis horas se basifica con potasa metanólica y concentra a vacío. El crudo obtenido, 0,59 g. corresponde a bis dimetilacetal del aldehido diglicólico (VI), como se pone de manifiesto por comparación de sus propiedades espectroscópicas con las de una muestra auténtica.

4.3.1.3.4.- Obtención de bis diisopropilacetal del aldehido diglicólico (LVIII) por síntesis de Williamson.

4.3.1.3.4.1.- Síntesis de bromoacetal isopropílico por transacetalación.

4.3.1.3.4.1.1.- A partir de bromoacetaldehido dietilacetal obtenido por bromación de acetaldehido dietilacetal.

En un matraz de 250 ml. de capacidad se colocan 24,5 g.(10,88 mmol) de bromoacetaldehido dietilacetal agregandole 190 ml. de isopropanol que contiene 2,50 g. de ácido sulfúrico concentrado. Después de calentar a reflujo durante un día y dejarlo enfriar, se basifica por adición de potasa metanólica y concentra a vacío. Al crudo se agregan 100 ml. de disolución acuosa de carbonato potásico al 50% y se extrae con cuatro porciones de 50 ml. de éter etílico. Reunidas y secadas sobre sulfato sódico anhidro las capas orgánicas se filtran y concentran por destilación a presión atmosférica. El crudo obtenido se purifica por destilación a vacío de la trompa de agua. La sustancia destila entre 75-80º a 15 mm y se obtienen 16,7 g. Rendimiento expresado en bromoacetaldehido diisopropilacetal es del 60%.

El espectro IR es superponible con el de una muestra auténtica obtenida según el procedimiento indicado en 4.2.9.3. Sin embargo, se aprecian ligeras diferencias en ^{1}H-RMN: centrados a δ 3,25 ppm aparecen dos dobletes de intensidades muy diferentes para la sustancia obtenida por este procedimiento, mientras que la obtenida según 4.2.9.3., sólo presenta en esta región un único doblete.

4.3.1.3.4.1.2.- A partir de bromoacetaldehido dietilacetal obtenido por bromación de acetato de vinilo.

Siguiendo el procedimiento indicado en 4.3.1.3 4.1.1., se obtiene la misma sustancia, con idéntico rendimiento y propiedades espectroscópicas.

4.3.1.3.4.2.- Síntesis de O-benzoil glicolaldehido (XCVII).

En un matraz de un litro de capacidad se colocan 28,6 g.(145 mmol) de α-monobenzoilglicerina, se enfrian en un baño de hielo-agua durante un tiempo prudencial. Bajo agitación magnética, se agrega una disolución de 31 g.(145 mmol) de metaperyodato sódico en 460 ml. de agua y se mantiene cinco minutos en el baño frigorífico y treinta a temperatura ambiente.

Colocada la disolución en un embudo de decantación se extrae con tres porciones de 100 ml. de éter etílico, que reunidas se secan sobre sulfato sódico anhidro. Después de filtrar, se destila el éter a presión atmosférica y el crudo obtenido se destila a alto vacío. La sustancia pasa a 104-5º a 2 mm. obteniendose 16,6 g. que equivalen a un 69% de rendimiento.

Una muestra redestilada para análisis 85-6º a 0,2 mm. produce los siguientes resultados:

Calculado para $C_9H_8O_3$: C,65,82; H,4,91.

Encontrado: C,65,81; H,5,01.

Propiedades espectroscópicas del producto recién destilado:

IR (película sobre NaCl): 2793m, 2688d, 1733f, 1607m, 1587d, 1493d, 1455m, 1274f, 1180m, 1130f, 862am, 740am, 712f, 690m.

^{1}H-RMN ($DCCl_3$): 4,80s (2H); 7,40m (3H); 8,00m (2H); 9,59s (1H).

IR registrado después de veinte minutos de exposición a la humedad ambiente (bandas seleccionadas).

3600-3100af, 1150-1000af.

4.3.1.3.4.2.1.- Semicarbazona de benzoilglicolaldehido (XCVII)(87).

0,172 g.(1 mmol) de O-benzoil glicolaldehido se disuelven en 2 ml. de etanol de 96%. Sobre esta disolución se agrega otra que contiene 0,215 g. de clorhidrato de semicarbazida y 0,321 g. de acetato sódico anhidro en 10 ml. de agua. Inmediatamente se separa un sólido blanco que por filtración y secado pesa 0,214 g. Rendimiento 90%, p.f. 193-4º.

El producto se recristaliza disolviendo 0,186 g. de (XCVII) en 15 ml. de etanol de 96%, obteniendose, 0,155 g. Rendimiento 83,3%., p.f. 194-5º. (En literatura p.f. 194-5º, (87).).

4.3.1.3.4.3.- Síntesis de glicolaldehido diisopropilacetal (XCIX).

En un matraz de 250 ml. de capacidad se colocan 11,5 g.(70 mmol) de O-benzoil glicolaldehido y se disuelven en 90 ml. de isopropanol que contiene 1 g. de ácido sulfúrico concentrado y 40 ml. de benceno. Después de calentar a reflujo con destilación azeotrópica de agua durante tres horas y media se deja enfriar y basifica por adición de una disolución de potasa metanólica. Se concentra a presión reducida y al crudo obtenido se le agrega una disolución que contiene 140 ml. de etanol de 96%, 50 ml. de agua y 5 g. de potasa y calienta a reflujo durante una hora. Se deja enfriar, se concentra a vacío y el concentrado se disuelve en 75 ml. de éter etílico colocandolo en un embudo de decantación; los restos que quedan en el matraz se recogen con 40 ml. de disolución acuosa de carbonato potásico al 50% que se agrega a la disolución anterior. Separada la capa orgánica, la acuosa se extrae con dos porciones de 50 ml. de éter etílico y reunidas las fracciones etéreas se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y concentra a vacío. El crudo obtenido se purifica por destilación a vacío, p.eb. 81-2º a 14-16 mm Obtenidos 8,2 g. (72,3%).

Una muestra fue redestilada para análisis, p.eb. 81-2º a 14-16 mm.

Calculado para $C_8H_{18}O_3$: C,59,20; H,11,19.

Encontrado: C,59,47; H,11,00.

IR (película sobre NaCl): 3400f, 1466m, 1368f, 1180f, 1041af, 990f, 943m, 881m, 813m.

^{1}H-RMN ($DCCl_3$): 1,16d (J,6)(6H); 1,22d (J,6)(6H); 2,25a (1H); 3,50d (J,5,3)(2H); 3,90h (J,6)(2H); 4,62t (J,5,3)(1H).

4.3.1.3.4.4.- Reacción de glicolaldehido diisopropilacetal, (XCIX), con bromoacetaldehido diisopropilacetal en medio básico.

En esta reacción siempre se ha utilizado bromoacetaldehido diisopropilacetal obtenido por transacetalación según 4.3.1.3.4.1.

4.3.1.3.4.4.1.- Utilizando p-dioxano como disolvente.

En un erlemmeyer de boca esmerilada de 100 ml. de capacidad se colocan 7,0 g.(43,6 mmol) de glicolaldehido diisopropilacetal y se disuelven en 40 ml. de dioxano anhidro. Se agregan 0,7 g. de sodio, se adapta un refrigerante de reflujo con torre de potasa y bajo agitación magnética, se calienta a reflujo hasta total disolución del sodio. A la disolución previamente enfriada se le agregan 5.78 g.(25,7 mmol) de bromoacetaldehido diisopropilacetal. Se calienta a reflujo durante doce horas, bajo agitación magnética, se filtra y concentra a vacío. El crudo obtenido se disuelve en 10 ml. de agua y se extrae con 100 ml. de éter etílico, que después de secar sobre sulfato sódico anhidro y filtrar se concentra a vacío. La destilación a presión reducida de la sustancia obtenida produce tres fracciones:

1ª Fracción:	80-2º a 12-14 mm.	3,10 g.
2ª Fracción:	90-125º a " "	0,32 g.
3ª Fracción:	140-2º a " "	5,30 g.

La primera fracción está constituida por glicolaldehido diisopropilacetal (XCIX). La segunda es una mezcla de la anterior y la tercera. La última corresponde a bis diisopropilacetal del aldehido diglicólico, (LVIII), ligeramente un impurificado con un isómero (C) , rendimiento 67,4%.

4.3.1.3.4.4.2.- Utilizando xileno como disolvente.

Siguiendo el procedimiento descrito en el apartado anterior y utilizando las cantidades y condiciones que se indican a continuación, se obtiene la misma mezcla de isómeros:

Acetal (XCIX): 2,5 g.(15,4 mmol).

sodio: 0,3 g.

bromoacetaldehido diisopropilacetal: 1,3 g.

xileno: 5 ml.

tiempo de reacción a reflujo: catorce horas.

Se obtiene una fracción a 140-2º/ 12-14 mm. que pesa 1,1 g., mezcla de (LVIII) y (C). Rendimiento 63,3%.

4.3.1.3.4.4.3.- Sin disolvente.

De acuerdo con la forma descrita en 4.3.1.3.4.4.1., y utilizando las cantidades y condiciones indicadas a continuación se obtiene la misma mezcla de isómeros.

Acetal (XCIX): 10,8 g.(66,66 mmol).

sodio: 1,5 g.

tiempo de reacción: ocho horas a 140º.

Se obtienen tres fracciones por destilación:

1ª Fracción: 85-7º a 14 mm. 9,80 g.

2ª Fracción: 90-125º a 14 mm. 0,40 g.

3ª Fracción: 140-2º a 14 mm. 3,40 g.

La primera y segunda fracción corresponde a una mezcla de productos de partida. La tercera está constituida por la mezcla de isómeros (LVIII) y (C). Rendimiento 62,4%.

Análisis de la mezcla de (LVIII) y (C):

Calculado para $C_{16}H_{34}O_5$: C,62,68; H,11,19.

Encontrado: C,62,56; H,11,31.

IR (película sobre NaCl): Superponible con el descrito para la sustancia (LVIII).

^{1}H-RMN (CCl_4): Practicamente idéntico al descrito para (LVIII), salvo:

a δ = 3,40 ppm aparecen centrados dos dobletes uno muy preponderante y otro de baja intensidad.

a δ = 4,60 ppm aparecen centrados dos tripletes de idénticas características que los dobletes.

Cuando se adiciona a esta muestra una pequeña cantidad de (LVIII), puro, se incrementan las señales que se han indicado como mayoritarias.

4.3.1.3.4.5.- Reacción de bromoacetaldehido diisopropilacetal con potasa en terc-butanol.

4.3.1.3.4.5.1.- Utilizando el bromoacetaldehido diisopropilacetal obtenido por transacetalación.(*).

(*).- El bromoacetaldehido diisopropilacetal utilizado ha sido obtenido según 4.3.1.3.4.1.1., y también por 4.3.1.3.4.1.2. Se obtienen idénticos rendimientos y la misma mezcla de isómeros, (LVIII) y (C), en ambos casos.

En un erlemmeyer de 100 ml. de capacidad se colocan 11,5 g. de hidróxido potásico finamente pulverizado y 15 ml. de terc-butanol. Se adapta un refrigerante con torre de potasa y se calienta a reflujo, bajo agitación magnética, durante tres horas y después de enfriar se agregan 17,5 g. (7,77 mmol) de bromoacetaldehido diisopropilacetal. Se calienta, manteniendo la agitación, a 120-130º durante cinco días. A la mezcla de reacción fría se adiciona 70 ml. de agua y se extrae con tres porciones de 50 ml. de éter etílico que se reunen y secan sobre sulfato sódico anhidro. Por filtración y con extración se obtiene un crudo que se purifica por destilación a vacío:

1ª Fracción: 66-9º a 12-14 mm. 3,60 g.

2ª Fracción: 80-110º a " " 0,30 g.

3ª Fracción 140-2º a " " 6,27 g.

La primera constituida por bromoacetaldehido diisopropilacetal, producto recuperado 20%; la segunda es una fracción de transición y la tercera corresponde a una mezcla de (LVIII) y (C). Rendimiento 53%.

4.3.1.3.4.5.2.- Utilizando bromoacetaldehido diisopropilacetal obtenido directamente de acetato de vinilo.

El procedimiento experimental es idéntico al descrito en el apartado anterior. Se utilizaron las siguientes cantidades:

potasa: 22 g.

terc-butanol: 20 ml.

bromoacetaldehido diisopropilacetal: 30 g.

tiempo de reacción: siete días.

El crudo obtenido produce por destilación dos fracciones:

1ª Fracción: 74-8º a 12-14 mm. 4,60 g.

2ª Fracción: 140-2º a " " 12,10 g.

La primera fracción corresponde a bromoacetaldehido diisopropilacetal, recuperandose un 15% del producto original.La segunda fracción está constituida por (LVIII) puro. Rendimiento 59,3%. (Cuando la reacción se mantiene durante cuatro días se obtiene un 42% de LVIII).

4.3.1.3.4.6.- Determinación de la naturaleza de los productos obtenidos en las reacciones del bromoacetaldehido diisopropilacetal con 2,2 diisopropoxi etóxido sódico y en la llevada a cabo con potasa en terc-butanol.

4.3.1.3.4.6.1.- Reacción de la mezcla, (LVIII) y (C), con etilmercaptano en medio ácido.

1,5 g.(4,9 mmol) de la mezcla de (LVIII) y (C), se disuelven en 4 ml. de etilmercaptano; se adiciona bajo agitación magnética y en frío, cuatro gotas de ácido sulfúrico concentrado, manteniendose a temperatura ambiente bajo agitación, durante doce horas.Después de neutralizar con 10 ml. de disolución acuosa de hidróxido sódico al 10% se extrae con dos porciones de 25 ml. de éter etílico. Reunidas las capas etéreas son secadas sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y concentra a vacío, obteniendose un crudo que se purifica por destilación:

1ª Fracción: 115-135ºa 16 mm. 0,15 g.

2ª Fracción: 150-155º a 16 mm. 1,00 g.

La c.c.f. de la primera fracción, utilizando como eluyente hexano-éter etílico 6:1 y revelador yodo produce tres manchas.

La separación se realiza por cromatografía preparativa en columna en las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: 0,15 g.

Soporte: gel de sílice, 30 g.

Eluyente: hexano-éter etílico 25:1

Recogiendo volúmenes de 4 ml. se aislan dos fracciones:

1ª Fracción: mezcla de (CI) y (CII).

2ª Fracción: glicolaldehido dietilditio acetal (CXVI), la naturaleza de esta fracción se pone de manifiesto por comparación de sus propiedades espectroscópicas y cromatográficas con las de una muestra auténtica.

La separación de la mezcla (CI) y (CII) se realiza por la misma técnica en las condiciones que se indican:

Soporte: gel de sílice, 20 g.

Eluyente: hexano.

Recogiendo volúmenes de 3 ml. se aislan dos fracciones puras.La primera constituida por 1,1,2 trietiltio etano, (CI), como se demuestra por comparación de sus propiedades espectroscópicas y cromatográficas con las de una muestra auténtica. La segunda fracción corresponde a 1,1 dietiltio 2 isopropoxi etano (CII), como se pone de manifiesto por comparación de sus propiedades espectróscopicas y cromatográficas con las de una muestra auténtica.

La fracción de destilación que pasa a 150-5º a 0,5 mm. corresponde a (LXXX).

4.3.1.3.4.6.2.- Síntesis de 1,1 dietiltio 2 isopropoxi etano (CII).

En un erlemmeyer de 250 ml. de capacidad, equipado con refrigerante de reflujo y torre de potasa, se hace reaccionar 4,8 g.(20,8 mmol) de sodio, con 100 ml. de isopropanol. A la disolución preparada se le adiciona en frío 8,8 g.(52 mmol) de bromoacetaldehido dimetilacetal, y se calienta a reflujo durante veinticuatro horas. Después de filtrar se destila el disolvente a presión atmosférica, y se purifica el crudo por destilación, p.eb. 120-30º a 500 mm. 3,35 g.

2,8 g. del producto obtenido, equivalentes a 18,9 mmol. de 1,1 dimetoxi 2 isopropoxi etano (CIV), se disuelven en 10 ml. de etilmercaptano y se le agrega en frío quince gotas de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se mantiene, bajo agitación a temperatura ambiente, durante seis horas y después de neutralizar con 20 ml de una disolución acuosa de hidróxido sódico al 10% se extrae con dos porciones de 20 ml. de éter etílico. Reunidas éstas se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y concentran. Por destilación se obtiene una fracción, p.eb. 133-6º a 14 mm. que pesa 1,8 g.

La cromatografía en capa fina utilizando hexano-éter etílico 6:1 y revelador yodo produce varias manchas. La separación se lleva a cabo por cromatografía en columna preparativa en las siguientes condiciones:

Cantidad de sustancia a separar: 0,7 g.

Soporte: gel de sílice, 30 g.

Eluyente: hexano-éter etílico 50:1.

Recogiendo volúmenes de 4 ml. se obtiene una fracción mayoritaria, cromatográficamente pura, que pesa 0,55g. de 1,1 dietiltio 2 isopropoxi etano (CII).

IR (película sobre NaCl): 1373m, 1363m, 1135f 1087f.

^{1}H-RMN (CCl_4): 1,12d (J,6)(6H); 1,22t (J,7,5) (6H); 2,66c (J,7,5)(4H); 3,60m (4H).

4.3.1.4.- Síntesis de aldehido diglicólico,(I): Hidrólisis de bis diisopropilacetal del aldehido diglicólico (LVIII).

En un matraz de 250 ml. de capacidad se colocan 10 g.(32,68 mmol) de bis diisopropilacetal del aldehido diglicólico, (LVIII), y se le agregan 60 ml. de disolución acuosa de ácido acético al 50%. Se mantiene durante seis horas a reflujo, y concentra a vacío, cuidando que la temperatura del baño no sea superior a 40º, se lava varias veces con agua destilada a la vez que se elimina en el rotavapor con objeto de quitar las trazas de ácido acético que pudieran quedar. Se obtiene 3,9 g. de un producto ligeramente amarillento (100% del rendimiento teórico).

La destilación se efectua en pequeñas porciones consiguiendo de esta manera destilar practicamente toda la sustancia obtenida, p.eb. 67-8º a 0,5 mm. Los espectros IR y ^{1}H-RMN resultaron ser idénticos a los descritos en la literatura (2).

4.3.1.5.- Formación de bis 2,4 dinitrofenilhidrazona del aldehido diglicólico (XLIX).

0,22 g. (0,72 mmol) de bis diisopropilacetal del aldehido diglicólico (LVIII), se hidrolizan por ca-

lentamiento a reflujo durante cuatro horas con 2 ml. de disolución acuosa de ácido acético al 50%. Pasado el tiempo de reacción se adiciona sobre la disolución anterior otra que contiene 0,28 g. de 2,4 dinitrofenilhidrazina, 1,75 ml. de ácido sulfúrico concentrado, 2 ml. de agua y 17 ml. de alcohol de 96%. La mezcla se deja estar durante media hora a temperatura ambiente, se recoge la 2,4 dinitrofenilhidrazona que se lava con agua y etanol.

Obtenidos: 0,304 g. (91,5%).

Una pequeña cantidad de sustancia obtenida disuelta en acetato de etilo se cromatografía en capa fina utilizando como eluyente benceno-acetato de etilo 9:1 produciendo dos manchas idénticas a las de una muestra auténtica obtenida según 4.2.4.

La recristalización de una muestra se realiza empleando dioxano-agua 2:1. El producto recristalizado presenta p.f. 192-4º, que no sufre depresión al realizar el p.f. mixto, y su comportamiento cromatográfico es idéntico al de una muestra auténtica.

4.3.1.6.- Reacción de bromoacetaldehido dietil acetal con potasa en terc-butanol: Síntesis de bis dietil acetal del aldehido diglicólico (VII).

El procedimiento experimental es idéntico al descrito en el apartado 4.3.1.3.4.5.1,. Se utilizaron las siguientes cantidades:

potasa: 20 g.

terc-butanol: 15 ml.

bromoacetaldehido dietilacetal: 30 g.(152,3mmol)

tiempo de reacción: tres días.

El crudo obtenido produce por destilación tres fracciones:

1ª Fracción: 45-7º a 14 mm. 5,0 g.

2ª Fracción: 64-6º a 14 mm. 1,2 g.

3ª Fracción: 100-4º a 14 mm. 3,5 g.

La primera fracción no se investiga. La segunda está constituida por producto de partida, del que se recupera un 4%. Finalmente, la tercera corresponde a (VII)(18%) como se pone de manifiesto por comparación de sus propiedades espectroscópicas con las de una muestra auténtica.

4.3.2.- Aldehido tiodiglicólico y derivados.

4.3.2.1.- Bis dimetil acetal del aldehido tiodiglicólico (XIV).

Una mezcla de 71,9 g.(0,3 moles) de $Na_2S.9H_2O$, 33,8 g.(0,2 moles) de dimetil bromoacetal, 63 ml. de agua y 132 ml. de alcohol de 96% se colocan a reflujo durante veinte horas en un matraz de 500 ml. de capacidad.

Transcurrido el tiempo de reacción se destilan a presión atmosférica 100 ml. de disolvente y al resto, se le adicionan 50 g. de K_2CO_3 anhidro.(Si se observan sales que no se disuelven se le agrega agua hasta justa disolución de las mismas). Seguidamente se extrae con cuatro porciones de 50 ml. de éter etílico cada una, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evaporan a vacío.

La destilación del residuo produce una fracción que pasa a 136-8º/aprox. 12 mm (temperatura baño 175-85º) que pesa 18,9 g.(90%). Una muestra para análisis destila a 135-7º/aprox. 12 mm.

Análisis:

Calculado para $C_8H_{18}O_4S$: C,45,68; H,8,63.

Encontrado: C,45,82; H,8,41.

IR (película sobre NaCl): 1195m, 1175m, 1125f, 1065f, 965m.

^{1}H-RMN ($DCCl_3$): 3,68d (J,5,5)(2H); 3,26s (6H); 4,39t (J,5,5)(1H).

4.3.2.2.- Bis dietil acetal del aldehido tiodiglicólico (XIII).

Una mezcla de 71,9 g.(0,3 moles) de $Na_2S.9H_2O$, 39,4 g.(0,2 moles) de dietil bromoacetal, 63 ml. de agua y 132 ml. de alcohol de 96% se colocan a reflujo durante veinte horas en un matraz de 500 ml. de capacidad. Se evaporan 150 ml. de disolvente a vacío y el resto se extrae con cuatro porciones de 50 ml. de éter etílico. Los extractos etéreos se secan sobre sulfato sódico anhidro y después de filtrar se concentra a sequedad en rotavapor. Se obtiene un crudo que pesa 25,5 g. que por destilación produce una fracción, 24,9 g. que pasa entre 115-19º/13 mm. (93,6%). Una parte se redestila para análisis, p.eb. 100-101º/0,2 mm.

Análisis:

Calculado para $C_{12}H_{26}O_4S$: C,54,09; H,9,84; S,12,02.

Encontrado: C,54,00; H,9,52; S,12,36.

IR (película sobre NaCl): 1207m, 1162h, 1117fa 1058fa, 1015fa.

^{1}H-RMN ($DCCl_3$): 1,20t (J,6,5)(6H); 2,72d (J,5,5)(2H); 3,53m (J,6,5)(4H); 4,55t (J,5,5)(1H).

4.3.2.3.- Cis 2,6 dihidroxi 1,4 oxatiano (CVI).

4.3.2.3.1.- Por hidrólisis del acetal metílico (XIV).

En un matraz de una boca de 250 ml. de capacidad se colocan 12,53 g.(59,66 mmol) del acetal metílico y se adicionan 50 ml. de una disolución de ácido acético al

5%. Bajo agitación magnética y con un refrigerante de reflujo se calienta en baño de agua a 50º. La reacción se sigue por cromatografía en capa fina (hexano-éter etílico 2:1; yodo) y practicamente a las cinco horas desaparece la mancha correspondiente al acetal, dandose por finalizada la reacción al cabo de las seis horas.

La disolución, que toma una tonalidad amarillenta durante la hidrólisis, se concentra a sequedad en rotavapor, temperatura 40º, arrastrando el acético con varias porciones de agua. Se obtiene un sólido blanco, que se seca en desecador a vacío, aproximadamente a 1 mm, sobre potasa hasta peso constante. Obtenidos: 7,51 g.(92,6%).

4.3.2.3.2.- Por hidrólisis del acetal etílico (XIII).

En un matraz de una boca de 250 ml. de capacidad se colocan 15,88 g.(59,66 mmol) del acetal etílico y se adicionan 50 ml. de disolución de ácido acético al 10%. Bajo agitación magnética y con un refrigerante de reflujo se calienta en baño de agua a 50º durante seis horas.

La disolución, que toma una tonalidad amarillenta durante la hidrólisis, se concentra a sequedad en rotavapor, temperatura 40º, arrastrando el acético con varias porciones de agua. Se obtiene un sólido blanco, que se seca en desecador á vacío, aproximadamente a 1 mm, sobre potasa hasta peso constante. Obtenidos 7,92 g.(97,6%).

4.3.2.3.3.- Purificación del cis 2,6 dihidroxi 1,4 oxatiano (CVI).

Para la gran mayoría de las aplicaciones el producto obtenido es lo suficientemente puro, pero puede purificarse aún más por los siguientes procedimientos:

a) Recristalización de éter etílico:

0,36 g. del hemialdal (CVI) se disuelve en frío en la mínima cantidad de éter etílico, se concentra a mitad de volumen y se coloca en el congelador del frigorífico. Se obtiene un sólido blanco, 0,090 g. p.f. 72,5-73,5º Rendimiento: 25%.

b) Tratamiento con cloroformo:

7,92 g. se purifican agitandolos con 30 ml. de cloroformo frío durante media hora. Después de filtrar sobre placa de vidrio se obtiene un producto muy puro que pesa 7 g. Rendimiento: 88,4%. Punto de fusión 73º.

Análisis:

Calculado para $C_4H_8O_3S$: C,35,27; H,5,92; S,23,51.

Encontrado: C,35,53; H,5,96; S,23,44.

IR (pastilla KBr): 3500-3000fa, 1150f, 1099f, 1064f, 1015f, 966f, 797m, 784m, 772m, 760m.

^{1}H-RMN ($(D_3C)_2SO$): 2,50m (2H); 4,76m (1H); 5,62d (J,6,8)(1H).

^{1}H-RMN ($(D_3C)_2CO$): 2,40m (2H); 4,95m (1H); 5,62d (J,7)(1H).

4.3.2.4.- Bis semicarbazona del aldehido tiodiglicólico (CVII).

0,5 g.(3,675 mmol) de cis 2,6 dihidroxi 1,4 oxatiano (CVI), 1,5 g. de clorhidrato de semicarbazida y 2,25 g. de acetato sódico trihidratado se disuelven en 15 ml. de agua. Después de calentar en baño maría durante media hora se deja enfriar a temperatura ambiente durante doce horas. Después de filtrar y lavar con una pequeña cantidad de agua se seca la semicarbazona en desecador a vacío sobre H_2SO_4 hasta peso constante.Se obtienen 0,83 g. de un sólido cristalino blanco. Rendimiento: 97,5%. P.f. 200-1º con descomposición.

Recristalización: 0,5 g. se recristalizan disolviendo en 20 ml. de agua destilada en caliente. Después de reposar a temperatura ambiente durante doce horas, se filtra, lava con agua, se seca al aire y en desecador a vacío sobre H_2SO_4. Obtenidos: 0,4 g.(80%). El p.f. depende, al parecer, de las condiciones exactas de la recristalización. A partir de la misma muestra se han obtenido valores de 199-200º y 201-2º, con idéntica velocidad de calentamiento. En una nueva recristalización se observó el mismo fenómeno: p.f. 199-200º y 201-2º (con descomposición).

Análisis:

Calculado para $C_6H_{12}O_2SN_6$: C,31,02; H,5,21; S,13,78;N,36,19.

Encontrado: C,30,99; H,5,24; S,14,10; N,35,89.

IR (pastilla KBr): 3390m, 3330-2500fa, 1710f, 1600f, 1420f, 1136a, 923m.

^{1}H-RMN ($(D_3C)SO$): 2,70d (J,6)(2H); 6,00-6,60m (2H); 7,10t (J,6)(1H); 9,50-9,90s (1H).

Las señales centradas en 6,00-6,60; 9,50 y 9,90 ppm desaparecen al agitar con D_2O.

4.3.2.5.- Bis p-nitrofenilhidrazona del aldehido tiodiglicólico (CVIII).

A 0,25 g.(1,837 mmol) de cis 2,6 dihidroxi 1,4 oxatiano (CVI) se le agregan una disolución formada por 0,562 g. de p-nitrofenilhidrazina en 11 ml. de alcohol de 96% y una gota de ácido acético glacial. Después de calentar en baño maría a ebullición durante media hora se deja reposar durante otras doce. Finalmente, se filtra y lava con una pequeña cantidad de alcohol de 96%, secándose en desecador a vacío sobre ácido sulfúrico concentrado. Obtenidos: 0,675 g.(95%). P.f. 218-9º con descomposición.

a) Recristalización de acetona:

0,100 g. de (CVIII) se disuelven en 18 ml. de acetona calentando a ebullición. Después de filtrar se deja reposar el líquido durante doce horas recogiendose 0,076 g. de producto. Rendimiento 76%. P. f. 220-1º con descomposición.

b) Recristalización de dioxano:

1,28 g. de (CVIII) se disuelven a reflujo en 200 ml. de dioxano. Después de filtrar y dejar reposar durante doce horas, se obtienen, previo secado en desecador a vacío sobre ácido sulfúrico, 0,90 g. Rendimiento 70%. P.f. 229-230º con descomposición.

Una muestra para análisis se obtuvo por recristalización de la muestra anterior en dioxano. P.f. 227-28º con descomposición.

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{16}O_4SN_6$: C,49,46; H,4,15; S,8,24;N,21,64.

Encontrado: C,49,27; H,4,46; S,8,14; N,20,84.

IR (pastilla KBr): 3278d, 1620f, 1331f, 1121m, 838m, 755m.

^{1}H-RMN ($(D_3C)_2SO$): 3,45 (señal compleja)(2H); 6,10-8,05m (5H); 12s (señal ancha)(2H).

4.3.2.6.- Bis 2,4 dinitrofenilhidrazona del aldehido tiodiglicólico (CIX).

A 0,150 g.(1,102 mmol) de cis 2,6 dihidroxi 1,4 oxatiano (CVI), se le agrega una disolución formada por 0,56 g. de 2,4 dinitrofenilhidrazina, 2,5 ml. de ácido

sulfúrico concentrado, 4 ml. de agua destilada y 35 ml de alcohol de 96%. La mezcla se calienta a reflujo durante media hora, se deja reposar durante doce más, y se filtra el sólido obtenido. La sustancia se lava con agua, etanol y se seca en desecador a vacío sobre ácido sulfúrico. Obtenidos: 0,52 g. Rendimiento cuantitativo. P.f. 219-20º con descomposición.

Recristalización:

0,320 g. de (CIX) se calientan a reflujo bajo agitación magnética con 30 ml. de N,N dimetilformamida y 15 ml. de metanol. Cuando el sólido se ha disuelto se filtra y deja enfriar durante doce horas. La sustancia obtenida se filtra, lava con alcohol de 96% y se seca en desecador a vacío sobre ácido sulfúrico. Obtenidos: 0,27 g. (84,3%). P.f. 228-9º, con descomposición.

Una muestra recristalizada para análisis dió p.f. 228-9º, con descomposición.

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{14}O_8SN_8$: C,40,15; H,2,95; S,6,69;N,23,42.

Encontrado: C,39,96; H,2,98; S,6,40; N,23,62.

IR (pastilla KBr): 3320m, 3110d, 1635f, 1600f, 1340f, 1290m, 1230m, 1140m, 1080m, 1060m, 940m, 930m, 830m.

^{1}H-RMN ($(D_3C)_2SO$): 3,50d (J,6)(2H); 7,50-8,10m (3H); 7,36t (J,6)(1H); 11,72s(1H).(El espectro se realiza disolviendo la sustancia en caliente en el disolvente y dejando enfriar).

4.3.2.7.- Aldehido tiodiglicólico (II).

5,92 g. de cis 2,6 dihidroxi 1,4 oxatiano (CVI) se colocan en un matraz Claisen para destilación de unos 20 ml. de capacidad. Antes de colocar el capilar se calienta el matraz a 100º en baño de aceite, al objeto de fundir el sólido, y después se dispone el montaje para efectuar una destilación a alto vacío. Es muy importante que antes de hacer vacío en el sistema el líquido obtenido por fusión esté cerca de la temperatura ambiente, aunque sin llegar a cristalizar. Finalmente se destila a alto vacío calentando el baño de aceite.

Fracción única: 70-1º/0,4 mm. (baño 100-10º).

Obtenidos: 4,52 g.(88,1%).

El aldehido tiodiglicólico (II) es una sustancia incolora, poco viscosa, que destila sin descomposición y no posee un olor desagradable. Se caracteriza por manchar la piel de un color marrón oscuro que sólo desaparece con el tiempo.

Análisis:

Calculado para $C_4H_6O_2S$: C,40,66; H,5,12; S,27,10.

Encontrado: C,40,46; H,5,36; S,27,17.

IR (película sobre NaCl): 3330d, 2785m, 2688m, 1710f, 1608da, 1380fa, 1030fa.

^{1}H-RMN ($DCCl_3$):3,22d(J,2,75)(2H); 9,50t(J,2,75)(1H).

^{1}H-RMN($(D_3C)_2$):3,28d(J,2,6)(2H); 9,24t(J,2,60)(1H).

^{1}H-RMN (Neto): d(J,2,60)(2H); t(J,2,60)(1H).

4.3.2.8.- Hidratación del aldehido tiodiglicólico (II): Formación de cis 2,6 dihidroxi 1,4 oxatiano (CVI).

a) A escala espectroscópica:

a.1) Estudio por espectroscopía infrarroja.

El proceso de hidratación del aldehido tiodiglicólico (II) se ha seguido por espectroscopía IR. Las muestras se han extendido en forma de película fina sobre las ventanas de cloruro sódico y se han registrado los espectros después de exponerlas a la humedad ambiente durante cierto tiempo: diez, veinticinco y sesenta minutos. Después de acabada la experiencia se registró el espectro de una muestra no contaminada con humedad y pudo observarse la identidad de éste con el correspondiente al aldehido recién destilado.

a.2) Estudio por espectroscopía de ^{1}H-RMN.

Se estudia el proceso de hidratación agregando cierta cantidad de aldehido tiodiglicólico (II) sobre D_2O y registrando el correspondiente espectro. Se han registrado espectros a la hora, tres y siete días de haber preparado la disolución. A los siete días la disolución presenta un color amarillento.

b) A escala preparativa:

A 3,0 g. de aldehido tiodiglicólico (II) se le agregan 3 ml. de agua destilada y se agita hasta que se disuelve el aldehido (suele ocurrir en menos de medio minuto). Se deja reposar la disolución durante una hora y se separa el exceso de disolvente por secado en desecador a vacío sobre potasa hasta peso constante.

Se obtienen 3,40 g. de cis 2,6 dihidroxi 1,4 oxatiano (CVI), rendimiento 98,5%, identificado por comparación de su IR con el de una muestra auténtica.

4.3.2.9.- Polimerización del aldehido tiodiglicólico (II): Formación de "aldehido tiodiglicólico polímero" (CX) o (CXa).

i.- A escala espectroscópica:

La polimerización del aldehido tiodiglicólico ha sido observada sobre una muestra de aldehido monómero disuelta en un disolvente adecuado o sobre el propio aldehido en ausencia de disolvente. Al observarse el proceso por ^{1}H-RMN se ha podido establecer el contenido de monómero y polímero en las muestras estudiadas.

También se determinó el espectro IR de una muestra a los tres días de comenzada la polimerización, en ausencia de disolvente.

DISOLVENTE	TIEMPO (a)	% ALDEHIDO	% POLIMERO
Neto	3	66	34 (b)
$(D_3C)_2CO$	3	68	32
$DCCl_3$	3	20	80 (c)
"	6	10	90 (c)
"	12	5	95 (c)(d)

(a).- Se indican días desde la preparación de la muestra analizada.

(b).- A los seis días, la viscosidad de la muestra es tan elevada, temperatura 35º, que el espectrómetro se muestra incapaz de resolver las señales de manera satisfactoria.

(c).- Como el tubo de la experiencia no está cerrado a la llama, y el tiempo que transcurre entre una y otra medida es tan elevado, se evapora el cloroformo en

gran cantidad y se hace necesario añadir cierta cantidad de nuevo disolvente antes de realizar las medidas sucesivas.

(d).- Medidas sucesivas dieron valores practicamente idénticos.

ii.- A escala preparativa:

4,0 g. de aldehido tiodiglicólico (II), inmediatamente después de ser obtenido por destilación del cis 2,6 dihidroxi 1,4 oxatiano (CVI), se colocan en desecador sobre P_2O_5. Al cabo de dos meses, se observa que la muestra no ha cambiado de peso y que se ha transformado en un polímero transparente e incoloro, semejante al vidrio. La sustancia presenta p. de f. 66-8º. Rendimiento cuantitativo.

Análisis:

Calculado para $(C_4H_6O_2S)_n$: C,40,66; H,5,12.

Encontrado: C,40,33; H,5,33.

IR(pastilla de KBr): 3800-3100da, 2940d, 1720ma 1620d, 1150f, 1100h, 1040fa, 960fa.

^{1}H-RMN($DCCl_3$): 2,20-3,20m (2H); 4,80-5,70m (1H)

(El espectro corresponde al de una disolución recién preparada y muestra alrededor de un 5% de monómero).

El polímero del aldehido tiodiglicólico, es una sustancia transparente, incolora, semejante en dureza y fragilidad al vidrio. Puede ser convertida en polvo con cierta dificultad, siendo estable durante un tiempo no determinado, pero sin duda superior a los seis meses, almacenado en un bote bien tapado.

A temperatura ambiente es insoluble, o muy poco,

en agua, metanol, etanol, acetona y tetracloruro de carbono. Soluble, o muy soluble, en dimetil sulfóxido y cloroformo.

4.3.2.10.- Despolimerización del "aldehido tiodiglicólico polímero", (CX) o (CXa).

4.3.2.10.1.- Despolimerización por termolisis.

La despolimerización por la acción del calor se ha llevado a cabo a escala espectroscópica introduciendo la cantidad necesaria de polímero, finamente pulverizado en un tubo de los utilizados en las experiencias de espectroscopía ^{1}H-RMN y calentando en baño de aceite durante cierto tiempo a 200º. El tubo, que se mantiene cerrado para evitar la entrada de humedad, se limpia adecuadamente antes de introducirlo en el espectrómetro. En el espectro ^{1}H-RMN 15 se observa que el polímero practicamente ha desaparecido, transformandose en el correspondiente monómero. De hecho, durante el calentamiento, se ha convertido en un líquido transparente casi incoloro.

A escala preparativa la despolimerización se ha llevado a cabo colocando 4,0 g. de polímero en un matraz de Claisen y calentando en baño de aceite hasta fusión de la sustancia. Cuando toda la masa se encuentra en este estado, se introduce el correspondiente capilar de destilación, y se lleva a cabo ésta a alto vacío. De esta manera se obtienen 3,0 g. de aldehido tiodiglicólico monómero, (II), que equivale a un 75% de rendimiento.

4.3.2.10.2.- Despolimerización por solvolisis.

Al registrar el espectro de ^{1}H-RMN de una disolución recién preparada del polímero en deuteroclororoformo, se observa la existencia de un 5% de monómero y un 95% de polímero. Cuando se registra el espectro de la misma disolución, envejecida veinticuatro horas, la proporción monómero/polímero se ha incrementado considerable

mente: existe un 16% de monómero y 84% de polímero.

A escala preparativa se ha llevado a cabo la despolimerización disolviendo 0,5 g. de polímero de aldehido tiodiglicólico, equivalentes a 4,23 mmol. de monómero (II), colocados en un matraz de 50 ml. de capacidad, en 10 ml. de agua destilada y se agitan magnéticamente durante tres días a temperatura ambiente.

El polímero que inicialmente es insoluble en agua, va disolviendose lentamente y la disolución tomando un color ligeramente amarillo. A los tres días, casi todo el polímero se ha disuelto, al filtrar se obtiene un sólido, ligeramente amarillento, que después de secado en desecador a vacío sobre potasa y ácido sulfúrico concentrado, pesa 0,025 g., equivalentes a 0,212 mmol de monómero, 5% del polímero inicial. Esta sustancia se identifica con (CX) o (CXa) por comparación de su espectro IR con el de una muestra auténtica.

El filtrado, de color ligeramente amarillo, se concentra a sequedad a presión reducida, sin sobrepasar 40º, con lo cual aparece una sustancia sólida, que después de secada pesa 0,425 g., 3,12 mmol de monómero. Esta sustancia se identifica como cis 2,6 dihidroxi 1,4 oxatiano, (CVI), por comparación de su espectro IR con el de una muestra auténtica. Rendimiento: 74%, calculado a partir del polímero inicial.