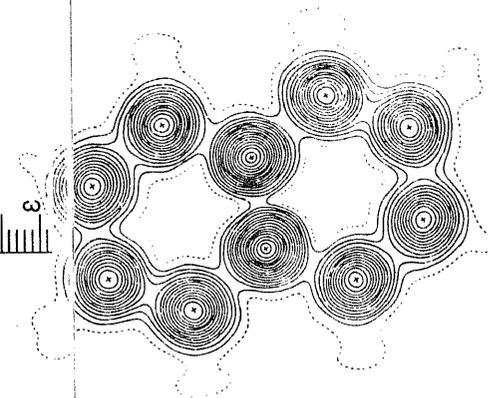


FIDEL JORGE LOPEZ APARICIO
CATEDRATICO DE QUIMICA ORGANICA

ESTRUCTURA Y PROPIEDADES DE

 DERIVADOS DEL

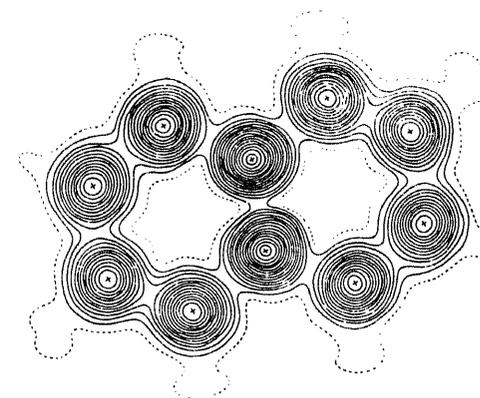
ALDEHIDO DIGLICOLICO



DISCURSO DE APERTURA
UNIVERSIDAD DE GRANADA
CURSO MCMLXXII-MCMLXXIII

FIDEL JORGE LOPEZ APARICIO
CATEDRATICO DE QUIMICA ORGANICA

ESTRUCTURA Y PROPIEDADES DE
DERIVADOS DEL
ALDEHIDO DIGLICOLICO



DISCURSO DE APERTURA
UNIVERSIDAD DE GRANADA
CURSO MCMLXXII - MCMLXXIII

BIBLIOTECA UNIVERSITARIA
— GRANADA —

Szta C
Hatszám 78
Név 22

ESTRUCTURA Y PROPIEDADES DE
DERIVADOS DEL ALDEHIDO DIGLICOLICO

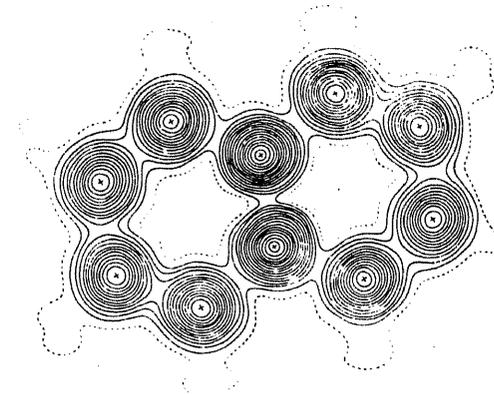


FIDEL JORGE LOPEZ APARICIO
CATEDRATICO DE QUIMICA ORGANICA

2

BIBLIOTECA UNIVERSITARIA
GRANADA
N.º Documento <u>241783</u>
N.º Copia <u>241792</u>

**ESTRUCTURA Y PROPIEDADES DE
DERIVADOS DEL
ALDEHIDO DIGLICOLICO**



DISCURSO DE APERTURA
UNIVERSIDAD DE GRANADA
CURSO MCMLXXII-MCMLXXIII

Agradezco al Profesor A. Espinosa Ubeda la lectura del manuscrito y sus valiosas discusiones a lo largo de las investigaciones en cuya dirección colabora.

© ESTRUCTURA Y PROPIEDADES DE DERIVADOS
DEL ALDEHIDO DIGLICOLICO. Editado e impreso
por el Secretariado de Publicaciones de la Universidad.
Un.Gr.43.72.23. Dep.leg.Gr. 328.1972. Printed in Spain.

Excmo. Sr. Rector Magnífico,
Excmos. Ilmos. Sres.,
Señoras, Señores,
Alumnos Universitarios,

1.0. INTRODUCCION

Cuando el químico se plantea como objetivo el estudio de la materia, se encuentra ante dos aspectos, que, si bien son aparentemente distintos, son realmente dos cuestiones totalmente interdependientes, cuales son el estudio de la estructura de cada sustancia y la investigación de sus propiedades. La experiencia ha demostrado que las propiedades químicas de cualquier sustancia son una consecuencia de la estructura de sus moléculas. Por ello, para resolver problemas estructurales, es decir, para llegar al conocimiento de la estructura de una sustancia, se basa el químico en el estudio de sus propiedades, tanto físicas como químicas.

En muchos casos es fácil establecer la correlación y por tanto, llegar a la estructura a través de las propiedades, pero se presentan sustancias con "estructura dinámica", cuyo comportamiento químico nos llevaría a atribuirles, simultáneamente dos o más estructuras. El problema de asignación de estructura se une entonces al de establecer cuál de las formas dinámicas o "tautómeras" de la sustancia es más activa y en cuál de las formas interconvertibles se encuentra la sustancia en cada momento o condición experimental.

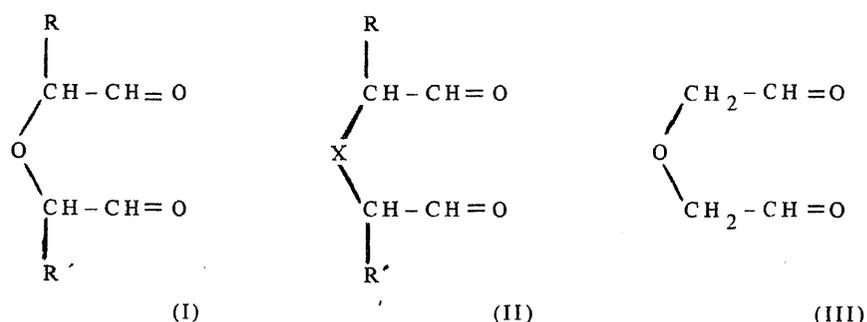
Los químicos orgánicos están familiarizados con la especial reactividad mostrada por el grupo carbonilo, como consecuencia de su doble enlace y de su polaridad. Esta reactividad aparece más marcada en el caso de grupos aldehídicos, y se manifiesta en la formación de hidratos en solución acuosa, aislables en algunos casos; de hemiacetales en medio alcohólico y de numerosos productos de adición o condensación con moléculas que posean

átomos de Hidrógeno, aún débilmente activos.

Estos procesos de adición, o condensación, se favorecen, en gran medida, si tales grupos con Hidrógeno activo se encuentran en la misma molécula del aldehído y en una posición adecuada para que se produzca la adición intramolecular sin tensiones en la estructura. Este es el caso, bien conocido y ampliamente investigado, de la formación de hemiacetales internos en los monosacáridos, que, en muchos casos, se manifiesta, o va asociado, al fenómeno de la mutarrotación.

A nosotros no ha interesado un caso, que solo recientemente ha recibido cierta atención y que, a pesar de los medios de que actualmente dispone el investigador, no ha sido aún resuelto con la generalidad y seguridad con que se acepta hoy día el fenómeno de ciclización de monosacáridos, que hemos citado.

Nos referimos ahora al caso del aldehído diglicólico y sus derivados, que en forma general podemos representar por la fórmula I, y que es posible encuadrarlo como un caso particular de la fórmula II, en la que X puede ser un átomo, o grupo atómico de varios tipos, como por ejemplo: S, Se, NH, NR, CH₂, etc.



La especial disposición de los dos grupos formilos, en estas sustancias, permite suponer que su comportamiento químico y hasta su estructura,

presentarán unas características peculiares, que no serán iguales a las de los aldehídos normales.

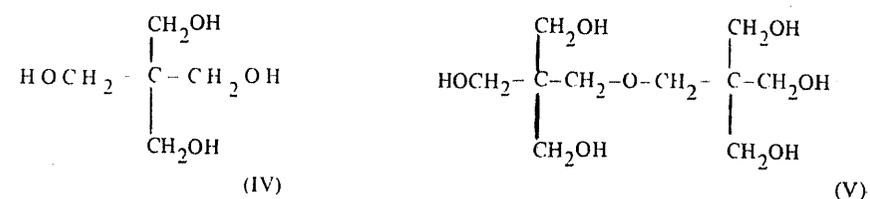
Esta especial reactividad podrá ser utilizada en algunas síntesis interesantes, como se expondrá al final de esta Memoria.

Por todo ello, nos interesó, y seguimos interesados aún, en el estudio de la estructura y propiedades de tales sustancias.

2.0. ORIGEN Y FORMACION

Es sorprendente que la sustancia más simple del grupo, es decir, el aldehído diglicólico III, no ha sido descrita, ni preparada en estado puro con cierta garantía, hasta los recientes trabajos, aún no publicados, que forman parte de la Tesis Doctoral en curso de J. J. Giménez Martínez¹.

La primera referencia que hemos encontrado en la literatura² lo describe como producto secundario en la oxidación nítrica del Pentaeritritol (IV) y más propiamente, debemos considerarlo formado a partir del "Dipentaeritritol" (V), que debe ser una impureza de aquél.

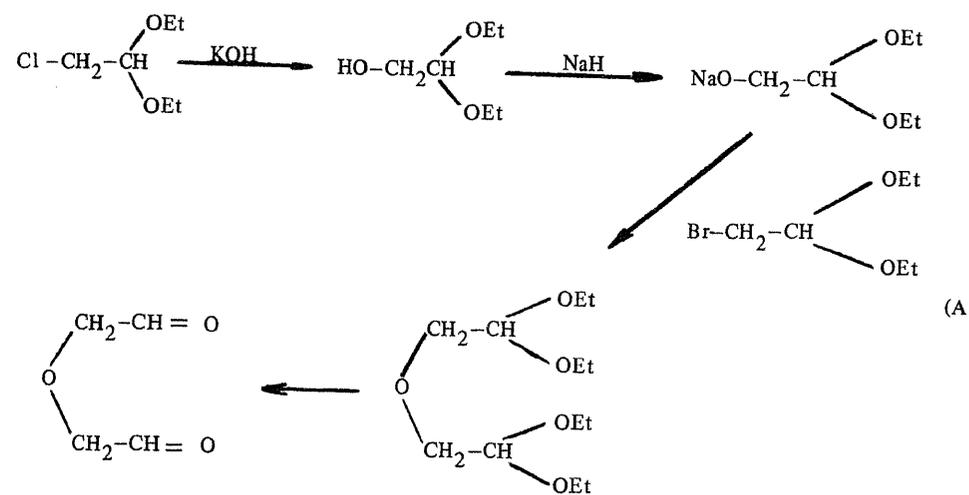


Pero, aparte los rendimientos muy bajos que ello implica, el producto ha sido descrito, no como el aldehído diglicólico propiamente dicho, sino como un polímero sólido, que por la acción del SO₄H₂ en solución debe dejar un monómero simple, ya que puede aislarse su fenilhidrazona.

Las posteriores referencias que hemos encontrado³, tampoco describen su aislamiento y se limitan a reseñar su preparación en solución, la cual encuentra empleo en otras reacciones, o en el endurecimiento de la gelatina,

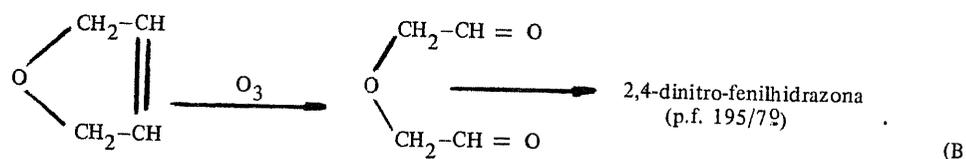
por lo cual ha sido patentado por firmas fotográficas, como la Ilford⁴.

La preparación para este objeto, o para su empleo posterior en solución con finalidades de síntesis, se basa en una reacción tipo Williamson^{3,5}:



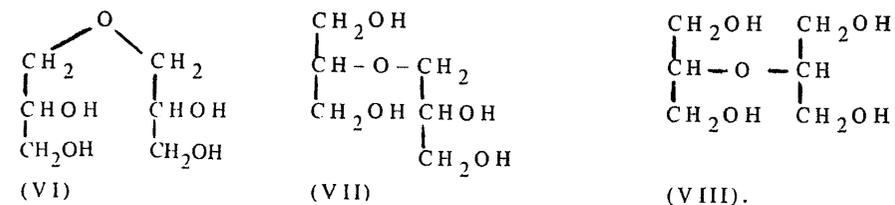
(comb. bisulfítica)

Otra ruta de preparación fue la oxidación con ozono del 2,4-dihidrofurano³:

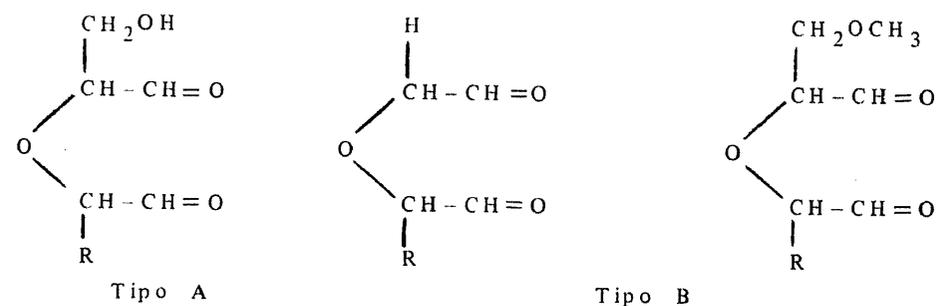


Nosotros⁵, en lugar de un compuesto no saturado, hemos partido de un poliol y hemos empleado peryodato como oxidante. El dialdehido resultante ha podido ser destilado en forma anhidra, como un producto viscoso que da valores correctos en el análisis elemental, en el peso molecular y un balance satisfactorio de protones en RMN. El poliol de partida fue la diglicerina, fácilmente absequible por deshidratación de la glicerina. Aunque son varios

los isómeros: VI, VII y VIII, que se pueden formar en esta anhidrización, no es difícil separar una fracción que prácticamente es el isómero alfa-alfa' (VI), como lo demuestra su cromatografía en capa fina y su valoración con IO_4^- .



En lo que sigue, conviene distingamos dos tipos diferentes de derivados más complejos del aldehido diglicólico, según la naturaleza de los que hemos designado como grupos R y R' en la fórmula I. En el tipo A uno de los grupos es hidroximetilo y en el tipo B no existe grupo hidroxilo libre en ninguno de los dos radicales:

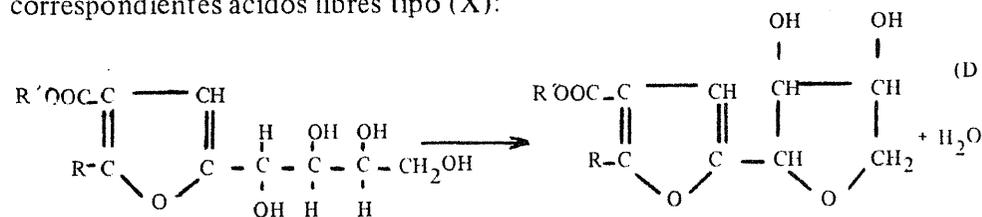


Vemos dos ejemplos del tipo B uno de los cuales deriva del de tipo A pero tiene metilado el grupo hidroxilo.

La oxidación peryódica es un método muy utilizado para la síntesis de estos derivados más complejos del aldehido diglicólico. Se parte para ello, como hemos hecho en la obtención de III, de sustancias polihidroxiladas las cuales pueden clasificarse en dos tipos: a) anhidro-poliolios y b) glicosidos.

2.1. OXIDACION DE ANHIDROPOLIOLES

Nosotros entramos, hace algún tiempo, en la Química de estos dialdehidos de la mano de sustancias del grupo a), es decir, de los anhidropolioses. Ya en nuestra Tesis Doctoral⁶ sintetizamos una serie de polioses con heterociclo furánico, de fórmula general (IX), en los cuales los radicales alquílicos podían variar entre Metilo e isobutilo y que podían ser saponificados a los correspondientes ácidos libres tipo (X):



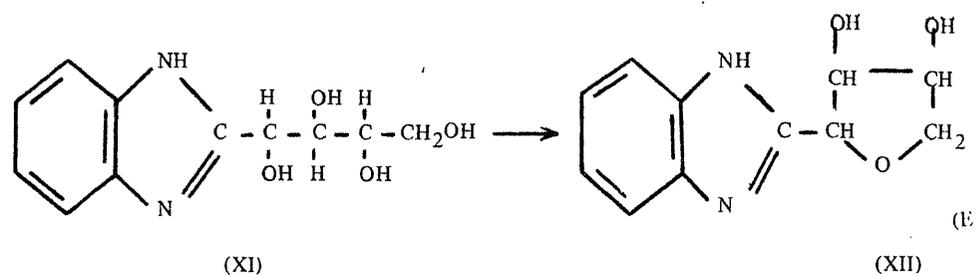
R = CH₃-, C₂H₅-, C₃H₇ ó iso-Bu.

(IX) R = Et-

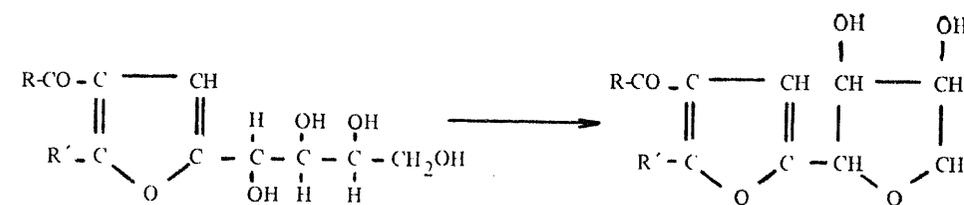
(X) R = H

El primero de la serie, en el cual R = CH₃-, había sido obtenido por S. West⁷, aunque asignándole una constitución errónea y García González demostró después⁸ la correcta. El mismo West observó la extraordinaria facilidad con que se producía la anhidrización de la cadena polihidroxilada. También García González⁹ pudo asignar la fórmula correcta al producto anhidro según la ecuación (D).

Esta anhidrización resultó análoga a la que después se observó tiene lugar en derivados del bencimidazol¹⁰:



Nos interesó esta anhidrización por la facilidad con que se producía, simplemente calentando la solución del compuesto tipo X en agua. Por ello, en colaboración con A. Vázquez Roncero¹¹, hicimos un estudio de su cinética y comprobamos que se catalizaba por los ácidos. Este estudio lo realizábamos precisamente basados en el diferente consumo de IO₄ por los compuestos polihidroxilados XIII, XIV, XV y XVI frente al que consumen sus derivados anhidros XVII, XVIII, XIX y XX:



R' = CH₃-

R = CH₃-

= HO-

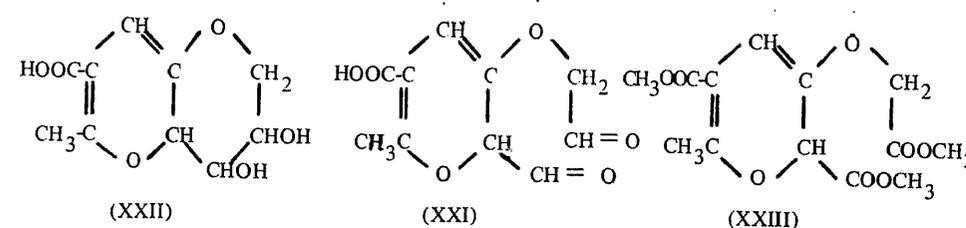
= EtO-

= MeO-

3 Mol. de IO₄

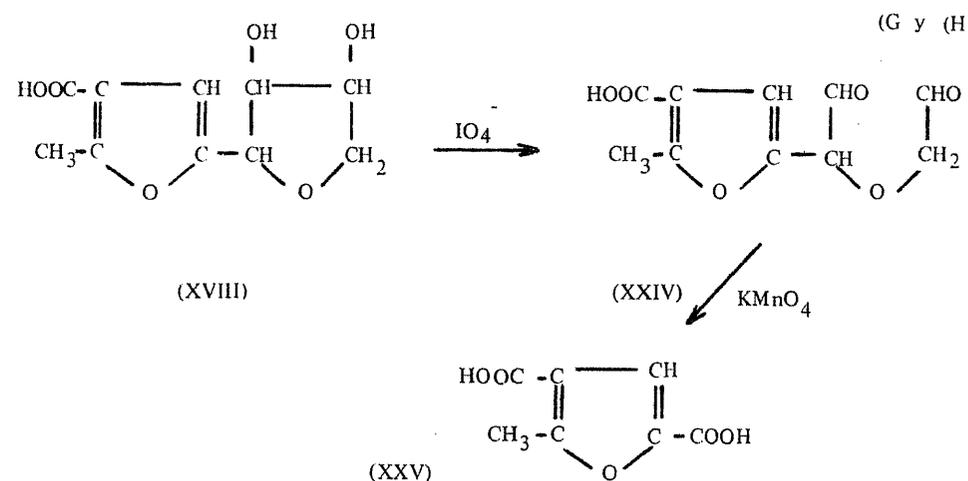
1 Mol. de IO₄

La oxidación peryódica de XVIII se llevó a cabo, por primera vez, por J.K. N. Jones¹², quién asignó una estructura piránica (XXI) al producto resultante y a los diversos productos derivados o relacionados con el mismo, puesto que supuso que las sustancias anhidras de partida también eran piránicas:

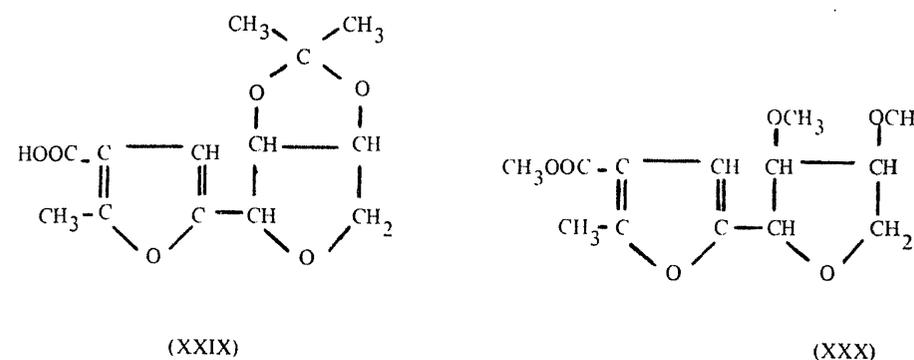
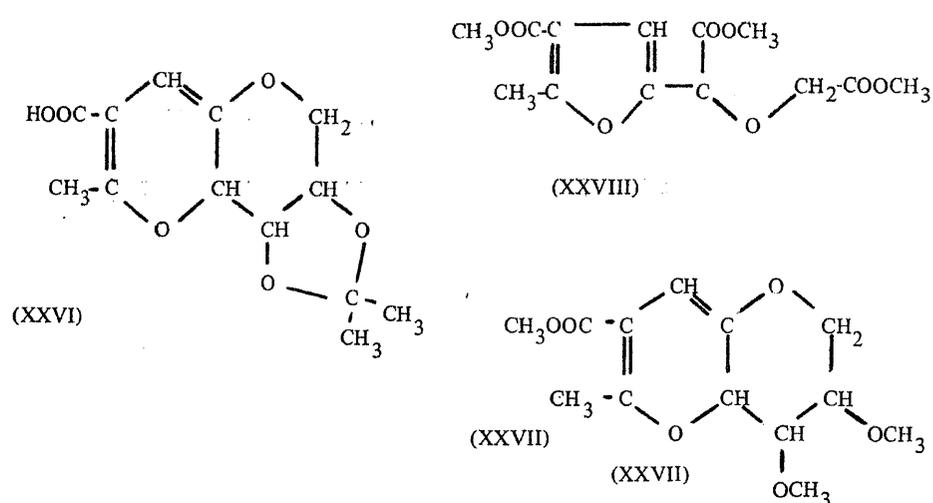


Entonces pudimos demostrar que, por oxidación peryódica, se formaba un

derivado del aldehído diglicólico de fórmula (XXIV), con un núcleo furánico, que ya existía en la sustancia de partida XVIII, puesto que destruyendo el resto de diglicolaldehído por oxidación permangánica, se obtenía un ácido metil-furano-dicarboxílico (XXV):



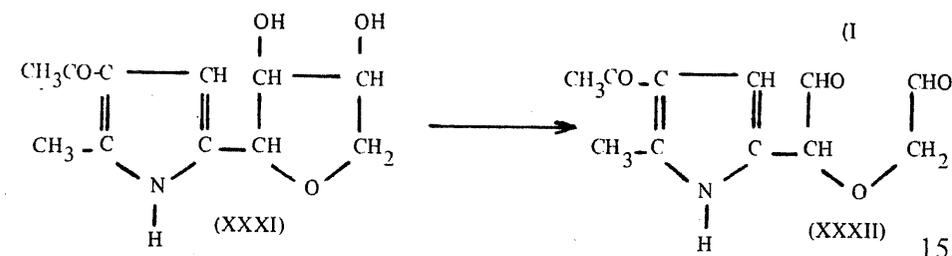
Así pues, las sustancias representadas por J.K.N. Jones con las fórmulas XXII, XXI, XXIII, XXVI y XXVII tendrán por representación las XVIII, XXIV, XXVIII, XXIX y XXX, respectivamente¹³:



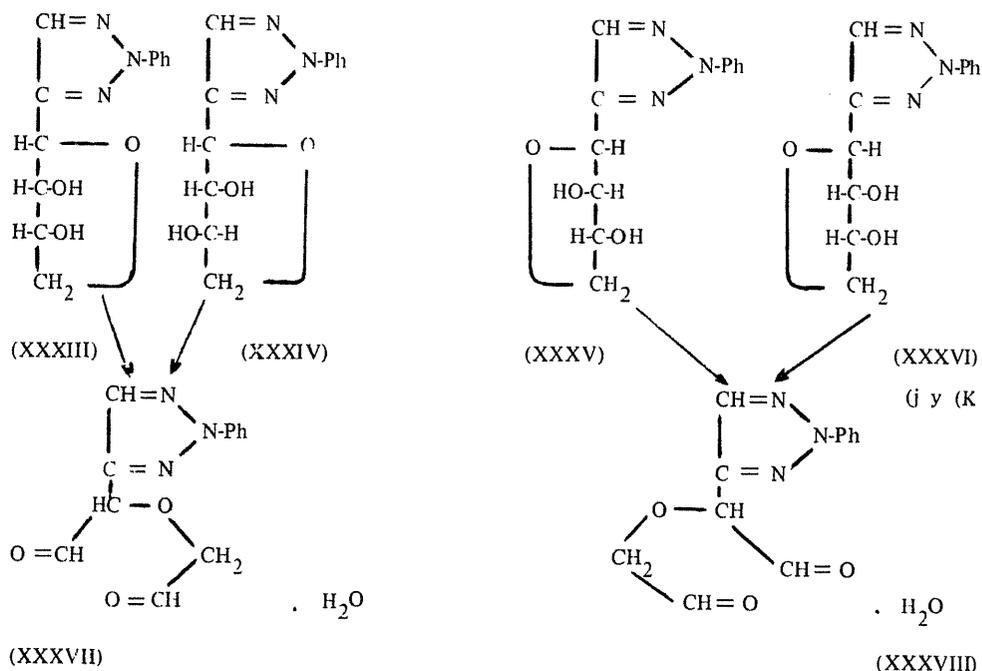
Con esto quedó comprobado que los anhidropoliolos furánicos presentan un agrupamiento de 3,4- dihidroxi-2,5-dihidro-furano, el cual, por oxidación peryódica conserva el grupo furánico y da lugar al agrupamiento de diglicolaldehído. El análisis elemental de estos últimos productos de oxidación, llevado a cabo, tanto por Jones¹², como por nosotros¹³, concuerda con la presencia de un Mol de agua, lo cual es la causa de que, tanto otros investigadores, como nosotros, hayamos continuado con el estudio de la estructura de estos "hidratos", según veremos más adelante en esta Memoria.

Aunque otros investigadores habían descrito resultados negativos¹⁴, hemos podido comprobar¹⁶, que se llega al mismo derivado del aldehído diglicólico si se realiza la oxidación del anhidropoliol con tetraacetato de plomo, ya que éste ejerce una oxidación específica sobre glicoles, análoga al ión peryodato.

La escuela del Prof. García González obtuvo poliols, no sólo derivados del furano, sino también del pirrol (XXXI)¹⁵, en cuya anhidrización y oxidación peryódica se obtuvieron, análogamente, derivados del aldehído diglicólico (XXXII), que cristalizaron con un mol de agua:

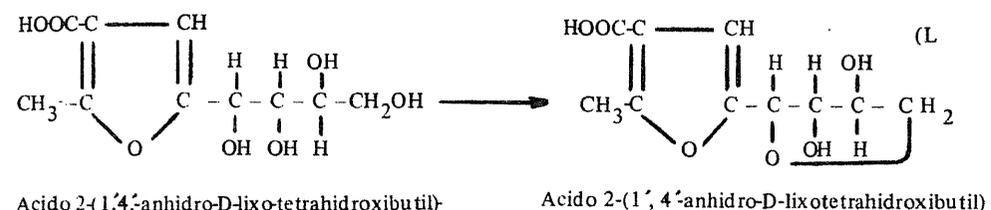


E. Schreier, G. Stöhr y E. Hardegger¹⁶ han preparado también anhídros-poliolos con núcleo de fenilosotriazol, con estructura de 3,6-anhidro-D-psicosa, 3,6-anhidro-D-(ó L)-tagatosa y 3,6-anhidro-D-fructosa (XXXIII), (XXXIV), (XXXV) y (XXXVI):



Esta oxidación peryódica (J y K les ha permitido obtener también derivados del aldehído diglicólico XXXVII y XXXVIII con grupo de fenilosotriazol, que también se presentan con un Mol de agua.

De lo dicho hasta aquí, unido a la reconocida selectividad oxidante del ión peryodato frente a los glicoles, podría deducirse que las oxidaciones que comentamos tienen un carácter general. No obstante, se han descrito algunos fallos al intentar algunas de ellas. Así por ejemplo, no se ha podido aislar el aldehído diglicólico con radical de benzimidazol, por oxidación de XII¹⁰, ni se pudo separar el dialdehído en el caso del "anhídros" 2-(D-lixo-tetrahidroxibutil)-5-metil-furoico(XXXIX) un isómero del citado XVIII, el cual posee cadena arabo-tetrahidroxibutílica.¹⁷



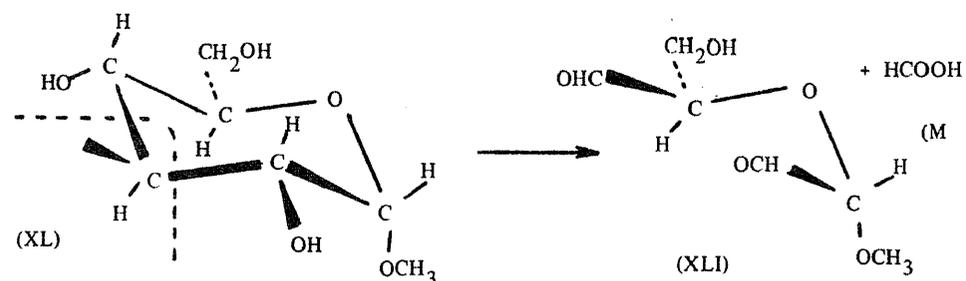
Acido 2-(1,4'-anhidro-D-lixo-tetrahidroxibutil)-

Acido 2-(1', 4'-anhidro-D-lixo-tetrahidroxibutil)

Creemos debe investigarse más detenidamente este caso, por si solo se trata de dificultades de aislamiento.

2.2. OXIDACION DE GLICOSIDOS

Las sustancias del tipo b), es decir, los glicosidos, se comportan frente al peryodato en forma análoga, esto es, como polioles cíclicos y sólo se diferencian de los que hemos comentado, en la existencia de las uniones glicosídicas C-O-R ó C-N-R. Los anillos son normalmente piránicos, pero en la oxidación peryódica se elimina uno de los átomos de Carbono, como se puede ver en el ejemplo siguiente, en el que se oxida el α -metil-glicósido XL, consumiéndose dos Moles de Peryodato y originándose uno de ácido fórmico:



Como puede observarse, en este caso particular, resulta un grupo metoxilo y otro hidroximetilo en las posiciones α y α' del diglicolaldehído. Las configuraciones absolutas en los dos Carbonos asimétricos son S y R respectivamente.

Esta oxidación particular fue llevada a cabo por Jackson y Hudson¹⁸ y por Hurd y Baker¹⁹, los cuales obtuvieron el producto como un monohidrato, en forma de sirupo.

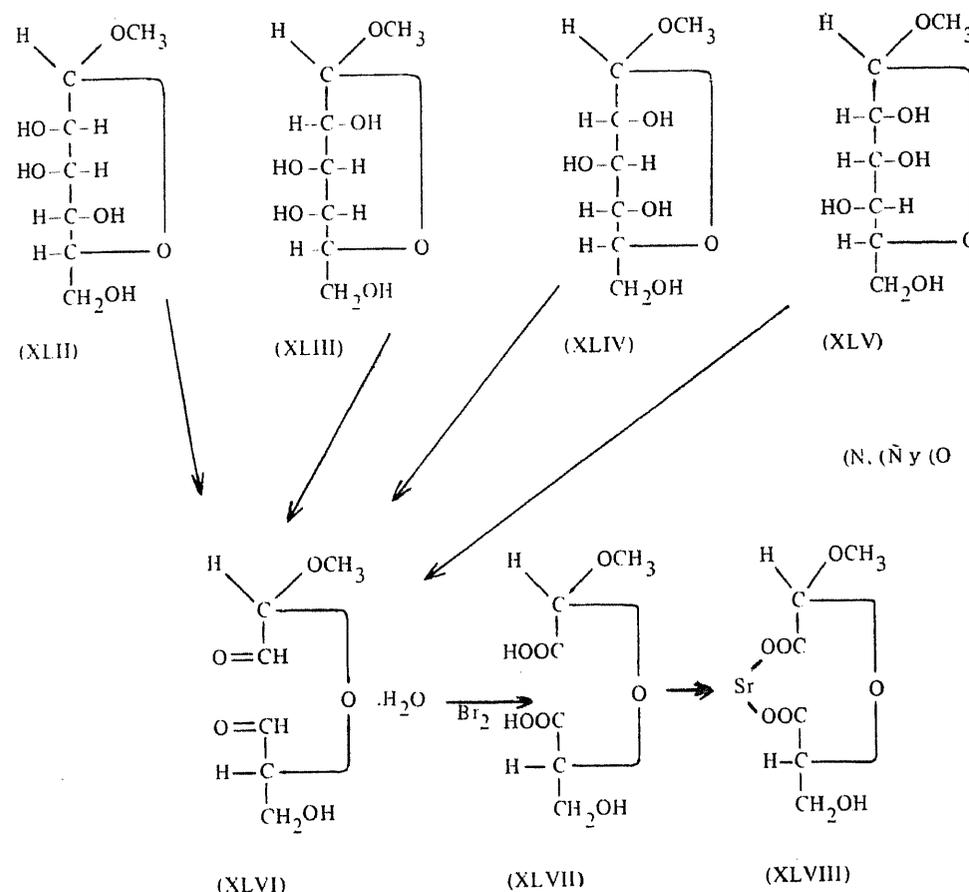
Al interesarnos nosotros por la forma en que se encuentra el Mol de agua, realizamos un estudio en colaboración con C. Piazza y J.I. Tejera²⁰ y en él pudimos comprobar su transformación lenta, en desecador de vacío, sobre P₂O₅, en un sólido cristalino de p.f. 63/65° y poder rotatorio $[\alpha]_D^{14} = 116.2^\circ$, que daba datos analíticos correspondientes al producto anhidro.

Michel Guerner y Jurado²¹ lo han descrito después con p.f. 71° y $[\alpha]_D^{14} = 124.8^\circ$, al tiempo que, en un estudio más reciente, M.A. Gallo Mezo y A. Espinosa Ubeda²² han podido destilarlo al vacío, en forma anhidra, partiendo de su hidrato.

La oxidación peryódica de glicosidos, que hemos comentado en el caso anterior y que había sido ya estudiada por Fleury, Herlssey y Joly²³, ha permitido correlacionar a diferentes glicosidos, tanto derivados de hexosas, como de pentosas, pudiendo a su vez ser oxidados, los aldehidos formados, a ácido diglicólico y formar sus sales de estroncio o de bario²⁴.

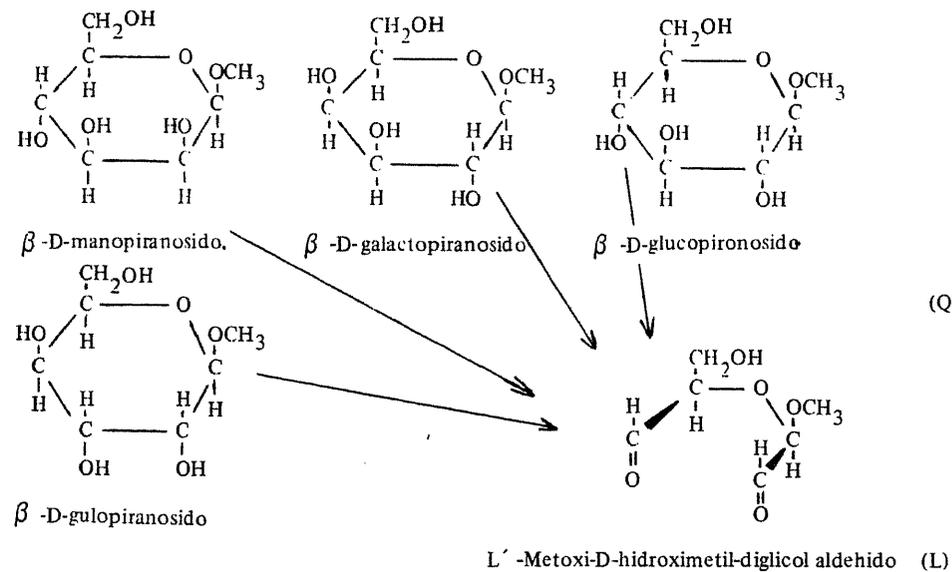
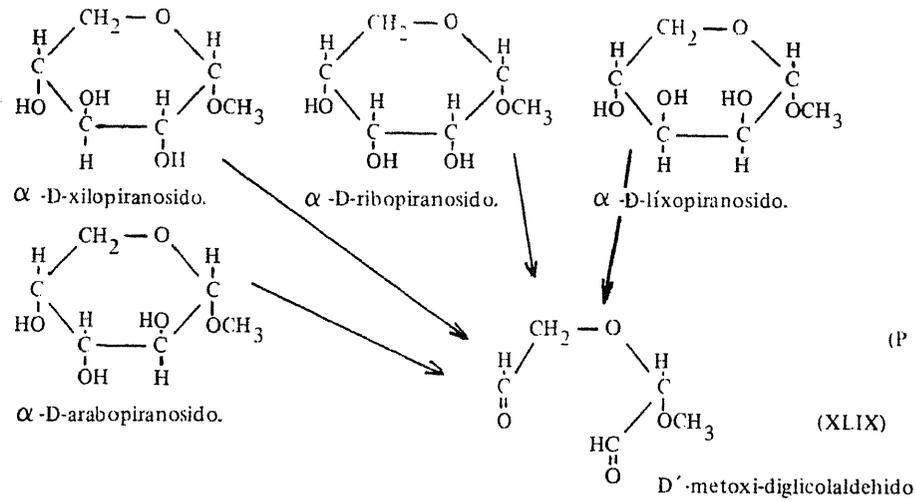
En efecto, todos los Metil- α -D- glicopiranosidos presentan la misma configuración en los átomos de Carbono 1 y 5 de las hexosas, que son los únicos que continúan siendo asimétricos después de la oxidación peryódica. Por ello, cuando Jackson y Hudson oxidaron los Metil- α - glicosidos de la D-Manosa (XLII), D-glucosa (XLIV), D-galactosa (XLIII) y D-gulosa (XLV), obtuvieron el mismo derivado del aldehido diglicólico, de Tipo A: el D'-metoxi-D- hidroximetil- diglicolaldehido (XLI) ó (XLVI), que fue oxidado con bromo en medio básico y el ácido formado (XLVII) se transformó en la sal de estroncio (XLVIII), común a todos ellos:

Análogamente, todos los α -Metil- pentopiranosidos dan el mismo derivado del aldehido diglicólico, de tipo B: el D'- metoxi- diglicolaldehido (XLIX). Los glicosidos de la serie β -pentopiranosidos, dan lugar al

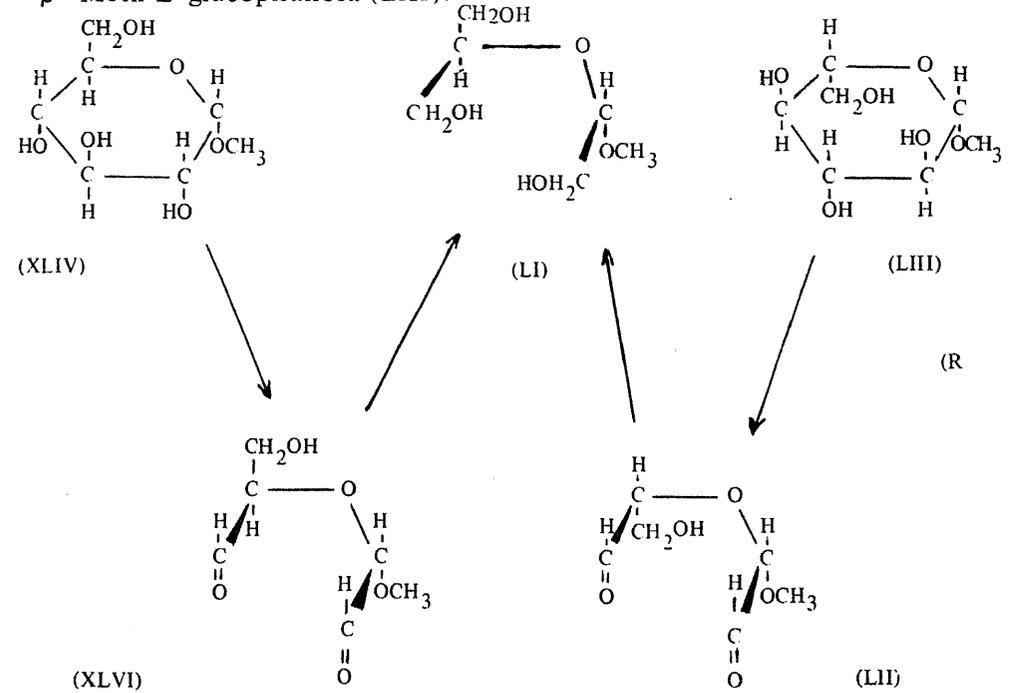


enantiomorfo de este último²⁵ (F. Smith y J.W. Van Clev e), al tiempo que los β -D-hexopiranosidos forman un diastereoisómero (L) de los de la serie α -D-hexopiranosidos:

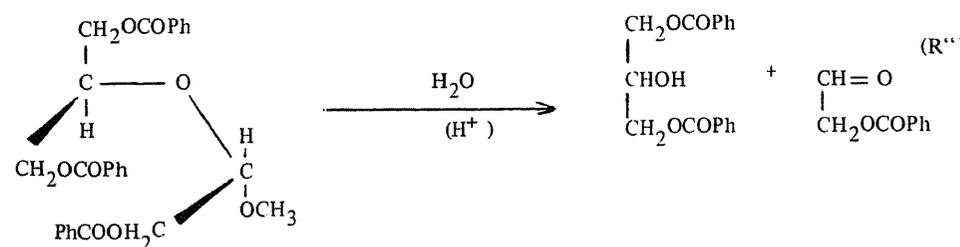
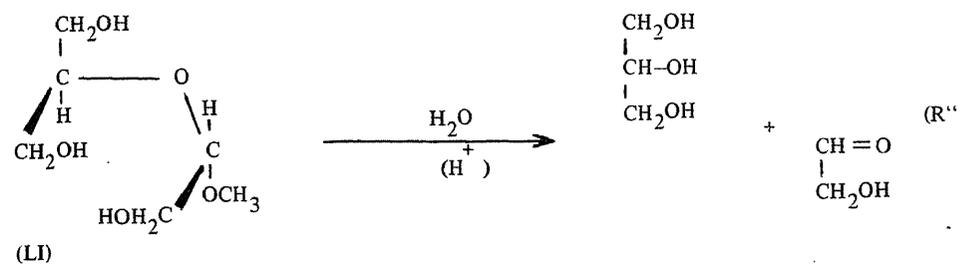
Aplicando la formulación tipo Haworth se pueden representar estos procesos:



Un dato interesante que aportan estos derivados, para la correlación de estructuras de glicosidos, es el que resulta cuando se les reduce con H_2 sobre Níquel a presión. Los grupos aldehídicos pasan naturalmente a alcoholes primarios, con lo cual desaparece la asimetría del que fue carbono 5 en el monosacárido originario. Esto permite correlacionar los piranosidos de la serie D con los de la L. Así por ejemplo, se obtiene el mismo producto dialcohólico (LI) partiendo de la α -Metil-D-glucopiranososa (XLIV) que de la β -Metil-L- glucopiranososa (LIII):

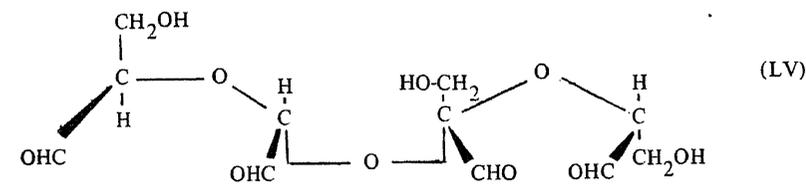


La correlación entre glicosidos puede aún ser completada estudiando los productos de hidrólisis ácida de los dialcoholes así formados, o la de sus esteres benzoicos (LIV). En esta hidrólisis, al romperse la unión acetal, junto a aldehido glicólico, o su ester benzoico, se obtiene glicerina, o su ester dibenzoico, en el caso de los hexopiranosidos, y etilenglicol, o su ester benzoico, en el caso de pentopiranosidos.

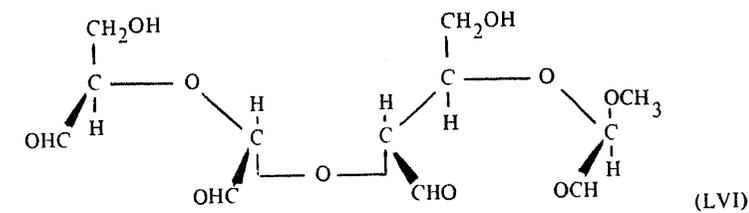


En cuanto al estado físico de estos dialdehidos, parece probable que muchos de los que se han considerado como siruposos sean realmente sustancias cristalizables, que solidifiquen con dificultad a causa de la viscosidad y de posibles impurezas. Al caso ya mencionado, relativo al producto de oxidación del metil- α -D-glucopiranosido, hay que agregar la obtención por M. Guerner y A. Jurado²¹, del dialdehido obtenido por oxidación del Metil- β -D-glucopiranosido, el del trialdehido de la melibiosa y los tetraaldehidos que resultan al oxidar la lactosa y la sacarosa. Todos ellos son descritos como sustancias sólidas, cuando se prepararon en la forma normal, pero neutralizando, o eliminando los ácidos, mediante resina IR-A 400.

Como vemos, de lo dicho en el párrafo anterior, también los polisacáridos, o los oligosacáridos, pueden ser oxidados por el peryódico, dando derivados del aldehido diglicólico, pero en forma más compleja. Así, A. Jurado-Soler y M. Guerner²⁶ han oxidado también la rafinosa y la estaquiosa. La oxidación de la sacarosa, tomada como ejemplo, dá una sustancia (LV) con dos restos de aldehido diglicólico unidos por puente glicosídico:



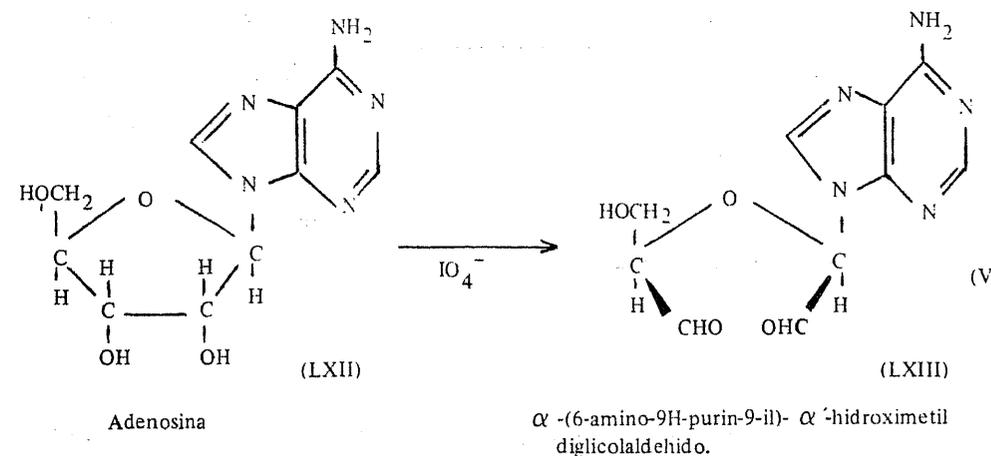
Asimismo, M. Abdel Akher, F. Smith, J.E. Cadotte, J.W. Van Cleve, R. Montgomery y B.A. Lewis²⁷, han oxidado el metil-maltósido, con lo que se obtiene un producto con un resto de aldehido diglicólico y otro resto de un dialdehido superior (LVI):



Como único ejemplo de oxidación peryódica de glicosidos de azúcares ramificados hemos encontrado descrito por W. Mayer y col.²⁸ la oxidación del tanino de hamamelis. El producto resultante (LVII), no es realmente un dialdehido, sino aldehido cetónico, con una estructura muy relacionada con el aldehido diglicólico y sus derivados, que estamos estudiando. Es interesante que también lo describen con una molécula de agua, según ellos, ligada en forma dioxánica; aún cuando en este caso, uno de los grupos carbonilos es cetónico y por tanto menos reactivo que el aldehydico:

periódica, de la que resultarán derivados nitrogenados del aldehído diglicólico. Fialkiewiczow³³ ha realizado una revisión de la oxidación periódica de glicosil-aminas.

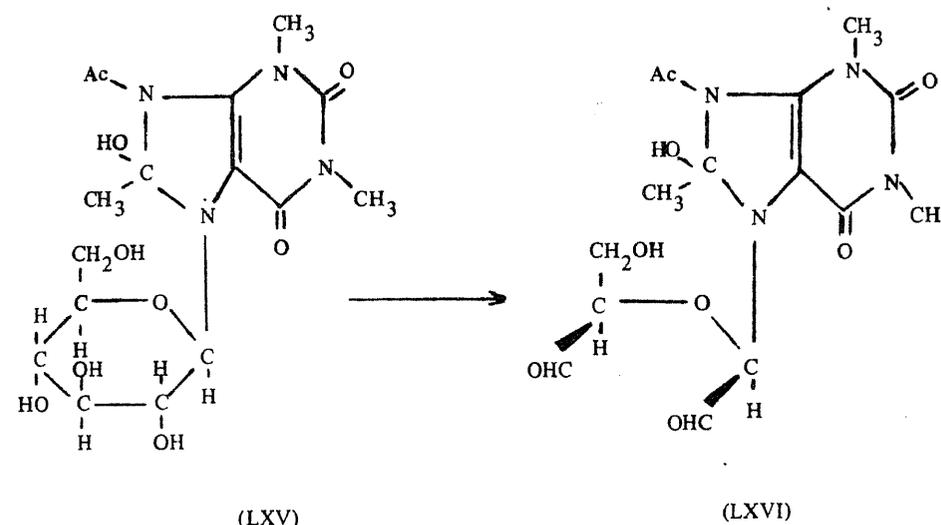
Como ejemplo de estas oxidaciones podemos citar la de la Adenosina (LXII) cuyo producto de oxidación es un dialdehído que precipita con dos moles de agua y que se descompone cuando se intenta su recristalización³⁴ (LXIII):



Incluso el mismo AMP ha sido oxidado con periódico, a fin de estudiar si se altera su actividad enzimática³⁵.

Análogamente, por oxidación de la citidina se obtiene el alfa-(citosina-3)-alfa'-hidroximetil diglicolaldehído, que puede formar picrato gracias al carácter básico del grupo de purina³⁶.

En nuestro Departamento, Melgarejo y Rico³⁷ han obtenido, aunque no lo aislan, porque lo emplean inmediatamente en posteriores síntesis, el α -(1,3,8-trimetil-9-acetil-8,9-dihidro-2,6-dioxo-8-hidroxi-purin-7-yl)- α' -hidroximetil-diglicolaldehído (LXIV) por oxidación del correspondiente N-glicosido (LXV) que prepararon por rutas sintéticas con la configuración beta-D-:

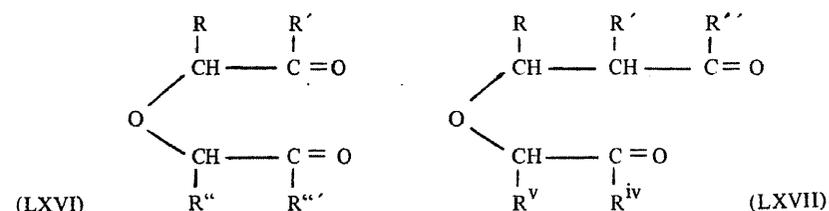


3.0. ESTRUCTURA

Al programar la exposición del tema, ha sido nuestro propósito dividirlo en cinco apartados, de acuerdo con normas frecuentes en Química Orgánica: 1) Introducción, 2) Obtención, 3) Estructuras, 4) Propiedades y 5) Aplicaciones.

En los dos primeros apartados, hemos podido hacer una exposición sin excesivas referencias a los posteriores, aún cuando naturalmente, todos los puntos están relacionados. Pero, al intentar ahora explicar las cuestiones relativas a las estructuras de estas sustancias, nos encontramos con la imposibilidad de hacerlo sin adentrarnos profundamente en las cuestiones relativas al punto 4). En efecto, como hemos dicho en la Introducción, si pretendemos establecer la estructura de una sustancia, nos podemos basar, tanto en sus propiedades físicas, como en las químicas. Por otra parte, también el origen, o modo de formación de una sustancia, suele ser un dato, en muchos casos decisivo, para asignarle la estructura.

En nuestro caso actual, cualquiera de los métodos de síntesis comentados en el apartado 2), nos llevaría a asignarles a las sustancias una estructura normal de derivado del aldehído diglicólico, que como dijimos en la Introducción, respondería a la fórmula general I y que, en el caso de otras sustancias relacionadas, que hemos ya citado, como son las LXII y LXI, podrían representarse por las nuevas fórmulas generales (LXVI) y (LXVII):



Es evidente, que la fórmula I es, entonces, un caso particular de la LXVI, en el que tanto R' como R''' serían átomos de Hidrógeno. Por el contrario, la fórmula LXVII corresponde a sustancias que presentan un átomo de Carbono más en uno de los restos alquílicos.

La obtención de III a partir de V, o su síntesis según las ecuaciones A), B) y C), nos llevarían a admitir dichas fórmulas como adecuadas para representar su estructura. Otro tanto podríamos decir respecto a las síntesis G), I), J), K), M), N), Ñ), O), P), Q), R), T) y X). Igualmente las ecuaciones S) y U) nos llevarían a aceptar las fórmulas LXVI y LXVII para las otras sustancias relacionadas con estos derivados del aldehído diglicólico que ya hemos citado.

No obstante, las propiedades, tanto físicas como químicas de estos derivados, ponen fuertemente en duda la legitimidad de emplear las anteriores fórmulas para su representación y nos plantean el problema de

establecer cuáles son sus verdaderas estructuras, ya se encuentren en estado sólido o en disolución. Es decir, bien se trate de formas anhidras o bien de los hidratos en que se suelen presentar, según ya hemos comentado.

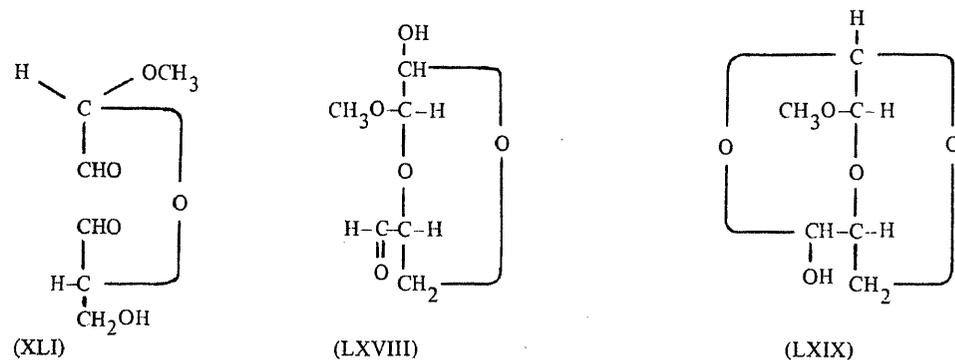
En cuanto a las propiedades físicas, en general, están en contradicción con las citadas fórmulas normales. Las propiedades más representativas en este aspecto son: Los espectros: IR, UV y RMN, el Poder Rotatorio y el comportamiento polarográfico.

En lo que se refiere a las propiedades químicas, existen algunas que estarían de acuerdo con dichas fórmulas, mientras que otras hacen pensar en estructuras de otros tipos, que comentaremos en lo que sigue. Este hecho no es nuevo en Química Orgánica y, generalmente, cuando se presenta, suele ser indicación de un equilibrio entre diversas formas isómeras, o una fácil transformación en otras estructuras permisibles para la sustancia. Como ejemplos podemos citar la formación de C- y de O-derivados de los esteres beta-cetónicos, que reflejan el equilibrio ceto-enólico. Y quizás muy relacionado con nuestro caso, la posibilidad de formación de derivados, bien cíclicos, bien de cadena abierta a partir de los monosacáridos.

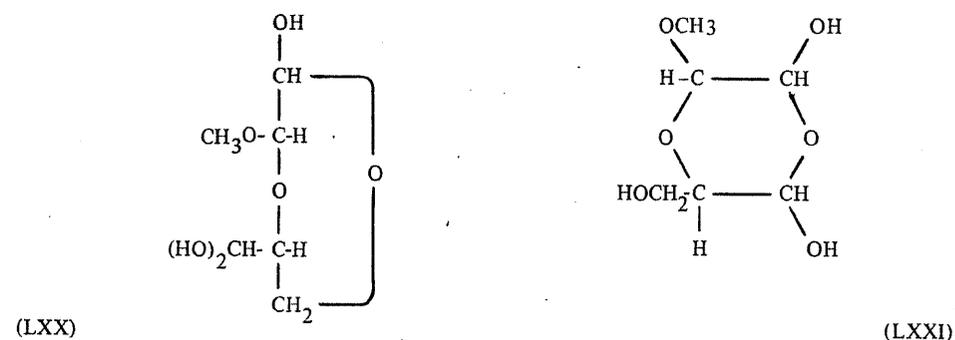
3.1. DERIVADOS OBTENIDOS POR OXIDACION DE HEXOPIRANOSIDOS: (Dialdehidos tipo A).

La razón por la que iniciamos el estudio con estos derivados es de tipo

histórico, ya que la presencia del grupo hidroximeto permitió a Baker, en 1941³⁸ considerar la posibilidad de una forma ciclo-hemiacetal (LXVIII), como corresponde al carácter de delta- hidroxialdehidos de las sustancias obtenidas en este caso. Puesto que, según se puede apreciar, el hemiacetal resultante LXVIII, también sería un delta- hidroxialdehido, C.D. Hurd y col³⁹ toman en consideración la posible formación de un segundo ciclo, para dar una estructura de hemialdal (LXIX):

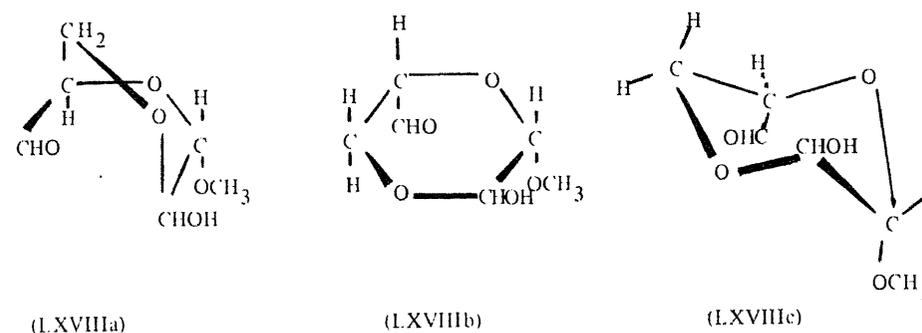


Puesto que, además, los datos de análisis elemental concuerdan, como hemos ya mencionado, para varios de estos dialdehidos, con la presencia de un Mol de agua, también tienen en cuenta otras dos posibles fórmulas de hidratos, que representamos por LXX y LXXI:

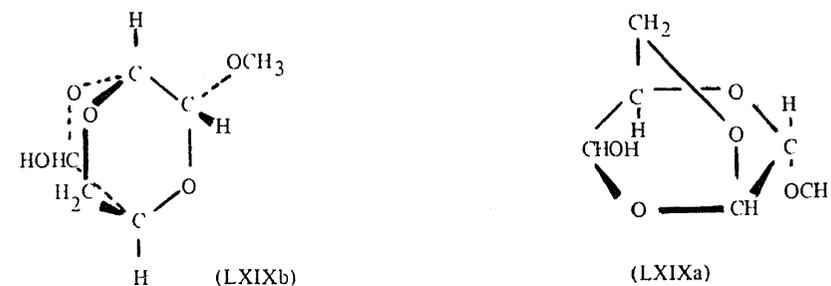


En la ecuación de reacción (M hemos representado la forma dialdehídica como consecuencia de su formación a partir del ciclo de piranosa y hemos

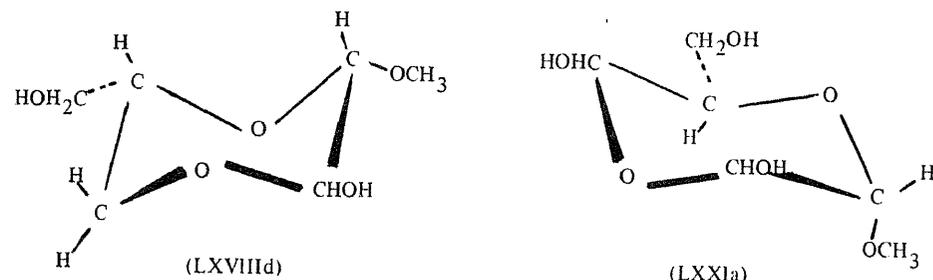
tratado de dar idea de la disposición espacial. Otras representaciones espaciales de las restantes estructuras son las siguientes, en las que se emplea la misma numeración romana que antes, pero con subíndices:



En estas representaciones puede apreciarse que algunas configuraciones vienen determinadas por la inicialmente existente en el glicosido de partida. Estas son las de los primitivos Carbonos 1 y 5. Al "reintegrarse" ahora un ciclo hexagonal, en una estructura como la LXVIII, vemos que existe una duda en cuanto a la configuración que adquirirá el nuevo carbono asimétrico: el equivalente al Carbono 2 en una fórmula de Haworth, aunque en este caso el ciclo tenga dos heteroátomos de Oxígeno. Ahora bien, si se formase la estructura de hemialdal LXIX, se puede apreciar en las fórmulas LXIXa y LXIXb, que la tensión del anillo ya condiciona la configuración en este Carbono, pero aparece un nuevo centro de configuración dudosa en el primitivo Carbono 4 del glicósido:



En el caso del hidrato no hemos representado la fórmula espacial de la estructura LXX, porque sólo se diferencia de las LXVIII en la hidratación del grupo formilo y esto no introduce ningún motivo de duda. En cambio, en la representación del otro posible hidrato (LXXI) aparecen dos nuevos centros asimétricos, con las posibles configuraciones que ello determina en los



primitivos Carbonos 2 y 4. Las representaciones LXVIIIc y LXVIIId corresponden a dos posibles conformaciones silla de la forma hemiacetálica de formil- dioxano, una de ellas con los grupos voluminosos en disposición axial y la otra ecuatorial.

3.1.1. PROPIEDADES FISICAS

3.1.1.1. ESPECTROS

El *Espectro UV* estudiado por C.D. Hurd y col.³⁹, tanto en agua como en dioxano, dió una curva continua, sin máximo en la zona del grupo carbonilo, lo cual excluye la fórmula, o estructura XLI, en la que aparecen dos grupos formilos y la hemiacetálica de formil- dioxano LXVIII, en la que aparece uno. Pero no elimina ninguna de las otras tres posibilidades, puesto que el producto estudiado fue el obtenido por ellos en forma de hidrato.

Nosotros²², al haber obtenido el producto anhidro por destilación, hemos podido estudiar comparativamente los espectros del mismo en medio acuoso y en dioxano, o en cloroformo. En estos dos últimos disolventes hemos encontrado máximos, que aunque desplazados de la posición normal del formilo y de pequeña intensidad, podrían atribuirse al grupo carbonilo, si se

acepta un equilibrio en el que participen la forma LXIX y alguna, o ambas de las formas XLI y LXVIII. Estas podrían ser las responsables de la aparición a $214m\mu$, en dioxano, y a $248m\mu$, en cloroformo, de máximos, los cuales desaparecen en solución acuosa, y su equilibrio con la forma LXIX sería responsable de la poca intensidad de los mismos. A este respecto, y con fines de referencia, podemos recordar que el mismo Hurd y Saunders⁴⁰ pudieron determinar la proporción de formas carbonílicas en equilibrios de Hidroxialdehidos, por medida de los coeficientes de extinción, en casos que van del 6 al 90 por ciento, según las posiciones relativas de los grupos formilo e hidroxilo.

El *Espectro IR* fue estudiado por Kuhn⁴¹, quien encontró una banda moderada a $6,2\mu$, que atribuyó al C = O aldehídico. Hurd y col.³⁹ no están de acuerdo con esta asignación, puesto que suponen que dicho grupo debe absorber a $5.8-5.9\mu$. Su opinión es que la banda observada coincide con la que se presenta en los Carbohidratos y derivados y que se atribuye a la formación de hidratos.

Nuestros resultados en este campo, al estudiar la forma anhidra, parecen confirmar la opinión de Hurd y col. puesto que en el IR de la forma anhidra, recién destilada, no aparece la banda a 6.2μ . Al mismo tiempo, en este espectro, aparece una banda débil en la posición del grupo C = O a 1.740 cm^{-1} , junto a la presencia de una banda a 2.700 cm^{-1} , que quizás pueda ser debida al C-H aldehídico. También se observa banda a 3.400 cm^{-1} , que debe corresponder a grupos hidroxílicos, pero naturalmente, todas las estructuras posibles presentan este grupo. Una absorción observada, que puede ser importante, es la que aparece a 1.120 cm^{-1} , pues en esta frecuencia aparecen los grupos de 1,4-dioxano⁴².

La banda observada en la posición del grupo carbonilo, aunque de cierta intensidad en el producto recién destilado, puede indicar una proporción de forma aldehídica. Es interesante que, cuando se deja tomar agua la muestra de la sustancia en Cl Na, se observa cómo va disminuyendo esta banda, al tiempo que va apareciendo y creciendo la observada por Kuhn a $6,2\mu$, lo cual estaría de acuerdo con la transformación del anhidro en el hidrato.

Espectro de RMN. No hemos encontrado datos en la literatura sobre espectro de RMN del hidroximetil-dialdehido que nos ocupa. Nosotros lo hemos obtenido en aparato de 60 Mc. El dialdehido hidratado disuelto en óxido de deuterio no muestra trazas de protón aldehídico. Esto está de acuerdo con los datos del IR y del UV. El dialdehido anhidro presenta en solución en deuterocloroformo una banda, muy pequeña, de protón aldehídico. El resto del espectro resulta muy difícil de interpretar. La banda aldehídica es mucho menor de la que correspondería a cualquiera de las formas que poseen grupo formilo. Esto hace pensar también, en un equilibrio en el que la sustancia se encuentre fundamentalmente en la forma de hemialdal LXIX, con muy poca proporción, en el equilibrio, de cualquiera de las formas aldehídicas.

3.1.1.2. ESTUDIO POLAROGRAFICO

El mismo Hurd y col.³⁸ informó que no debían haber más que trazas de grupos CHO libres, porque no habían obtenido onda polarográfica en el electrodo de mercurio. Nosotros, en colaboración con C. Piazza y J.I. Tejera¹⁹ obtuvimos resultados en contradicción con este informe, puesto que, operando con soluciones 0.05 M. de dialdehido en agua, tamponadas con acetato de litio y cloruro de litio a pH 8.75, se obtuvieron curvas como las representadas en la Fig. 1.

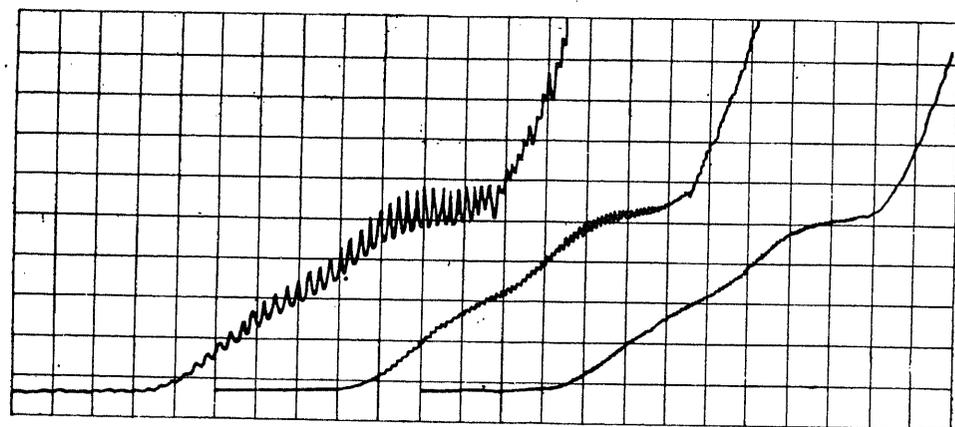


Fig. 1: Polarogramas a 21°C; pH = 8,75. Concentración de sustancia, 0,05 M. Origen: -1,0 volt. Ordenadas: 19,5 Amp. Alturas del depósito de mercurio: 25, 50 y 70 cm.

En nuestra opinión, los resultados arrojados por estas medidas, que se aprecian en la Figura, son concluyentes: 1) Existe una doble onda en la zona entre -1.5 y -2.0 vol., en la que se debía esperar el potencial de semionda de los grupos aldehídicos. 2) La altura de la onda total, en relación con la concentración de sustancia empleada, da valores muy bajos de corriente límite, lo que indica que el grupo carbonílico debe estar en una proporción menor de molar, es decir, que debe presentarse en una forma aldehídica que sea: bien una impureza estática, o una forma reducible, en equilibrio con otra, u otras, no reducibles. Esto último estaría de acuerdo con lo que hemos discutido al hablar de los espectros. Si recordamos las afirmaciones de Hurd y col. sobre sus experiencias en las que no observa onda, cabe interpretarlas como: que no empleasen una sensibilidad adecuada; que sus condiciones experimentales fuesen distintas a las nuestras, o que el electrolito de fondo fuese una sal de sodio o de potasio, con lo que la pequeña onda quedaría incluida en la de descarga de metal alcalino, más baja que la del litio empleado por nosotros.

Nos restaba decidir entre una impureza reducible, o una forma en equilibrio con otras no reducibles. La misma Fig. 1 nos da la contestación a esta cuestión, puesto que, en ella aparecen tres ondas obtenidas en las mismas condiciones experimentales, salvo en la altura de la columna de mercurio. Si se tratase de una impureza produciría una corriente de tipo I_d , cuya intensidad sería proporcional a la raíz cuadrada de la altura de dicha columna. En la figura se ve que la altura de la onda, es decir, el valor de la corriente límite, no varía con la altura de la columna, o con el flujo de mercurio. Esto demuestra que se trata de una onda de tipo I_k , que vendrá controlada por un proceso cinético, en el que participe la forma reducible. Este puede ser un equilibrio entre una, o varias, formas reducibles tales como la XLI, o la LXVIII, y una, o varias, formas no reducibles, tales como las LXIX, LXX o LXXI. La descarga en el electrodo vendrá supeditada a la formación de las primeras en la interfase, a partir de las últimas, mucho más abundantes y en un proceso lento. Si la velocidad de este proceso cinético es mucho menor que la velocidad de difusión desde la masa del líquido, la altura de la onda polarográfica será totalmente independiente de la variación del flujo de mercurio, como resultó ser el caso.

Otro dato que confirma estos resultados aparece representado en la gráfica de la Fig. 2. En ella se refleja la variación de la corriente límite con la temperatura. Es bien sabido, que la influencia de este factor sobre una corriente tipo I_d es sólo del orden de un 1-2 por ciento por $^{\circ}\text{C}$. En la gráfica se aprecia una dependencia mucho mayor, ya que la constante de velocidad de un proceso químico, como sería el de formación del isómero reducible, se influye en mucha mayor proporción por el incremento de temperatura, que el transporte por difusión.

En el caso que estudiamos, los resultados polarográficos, aunque confirman los espectroscópicos, no nos permiten decidir si la forma reducible es la XLI, o la LXVIII, ni si la no reducible es la LXIX, la LXX o la LXXI. Quizás sea interesante que nos fijemos en el hecho de que la curva presenta dos inflexiones, o dos ondas, es decir, dos potenciales de semionda. Esto indica dos procesos de reducción, o dos estados en el mismo, de distinta energía. Esta conclusión la recordaremos más adelante, cuando hablemos de las propiedades químicas, pues está de acuerdo con los resultados de algunos procesos de reducción química.

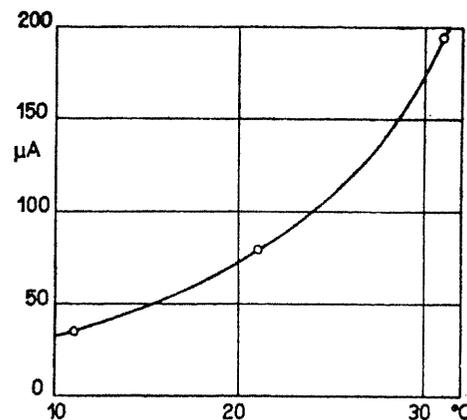


Fig. 2: Variación de la corriente límite con la temperatura, $E_{1/2} = -1,86 \text{ v}$.

Antes de pasar al estudio de las propiedades químicas, no obstante, quizás podemos ya resumir lo que pudiéramos considerar conclusiones provisionales de las medidas físicas.

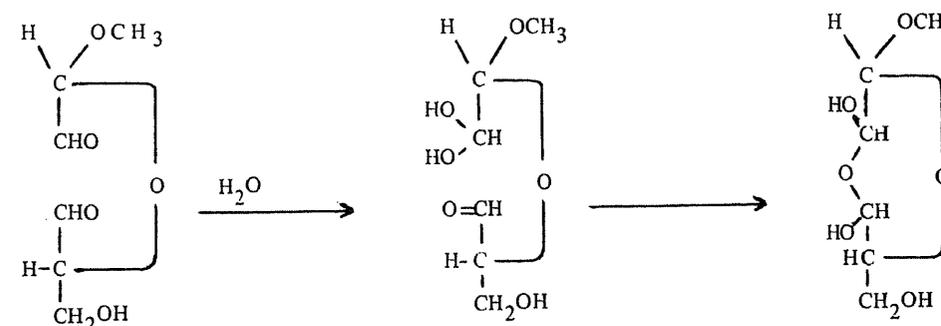
a) Es indudable, que en las diversas condiciones experimentales estudiadas tanto los espectros de UV, de IR y de RMN, como las medidas polarográficas, indican que el grupo aldehídico no existe como tal, más que en cantidades tan pequeñas que se debe pensar en un equilibrio entre varias formas.

b) El producto anhidro, presenta más proporción de forma carbonílica y

demuestra que el mol de agua presente en el producto hidratado se encuentra ligado químicamente a la sustancia. Esto hace pensar que la forma hidratada sea con probabilidad la LXX o la LXXI, en la última de las cuales existe lo que en otra ocasión hemos designado una "hidratación dioxánica". Hay un cierto apoyo espectroscópico en el IR en favor de la existencia de una estructura dioxánica.

Estos hechos tienen una explicación lógica si consideramos los antecedentes que conocemos de los aldehidos y los hidroxialdehidos. De una parte los aldehidos en solución y algunos incluso en forma sólida, pueden dar hidratos de aldehidos.

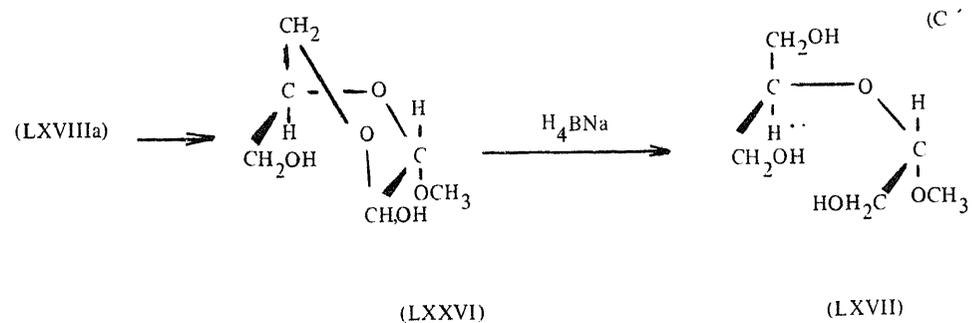
La hidratación de uno de los grupos aldehídicos, en la forma XLI, daría lugar a la aparición de grupos hidroxilos adecuadamente dispuestos para formar un ciclohemiacetal con el otro grupo aldehídico:



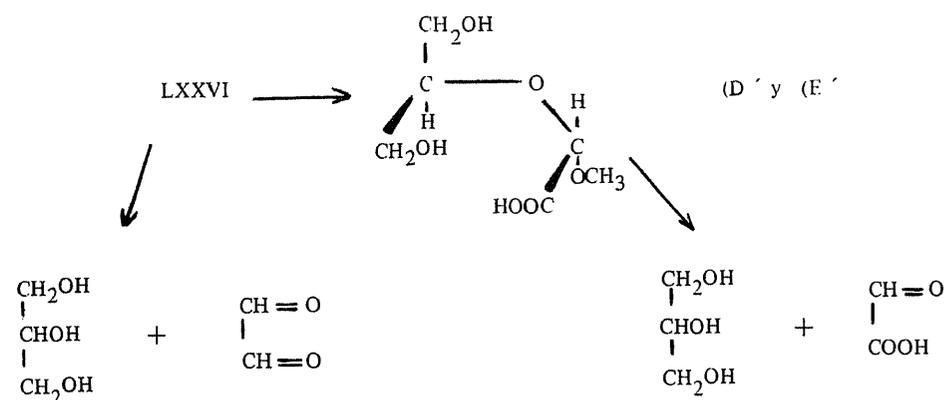
(Y y Z)

Naturalmente, la hidratación en el grupo aldehídico del Carbono 2 del acetal primitivo, en lugar de formular la hidratación del Carbonilo en 4, es arbitraria, pero lo hacemos pensando en que son más estables los hidratos de aldehído cuando se encuentran próximos a grupos electronegativos, como puede ser el metoxilo.

El fenómeno general tendría su antecedente en el de la mutarrotación y, en efecto, el comportamiento polarográfico de los monosacáridos es totalmente



El grupo aldehído reducido preferentemente fue el del primitivo Carbono 4, puesto que la hidrólisis ácida posterior, dió origen a glioxal, identificado por su bis-benzoilfenilhidrazona. Por otra parte, la oxidación con bromo del monoaldehído dió un dialcohol-ácido, que hidrolizado formó glicerina y ácido glioxílico:

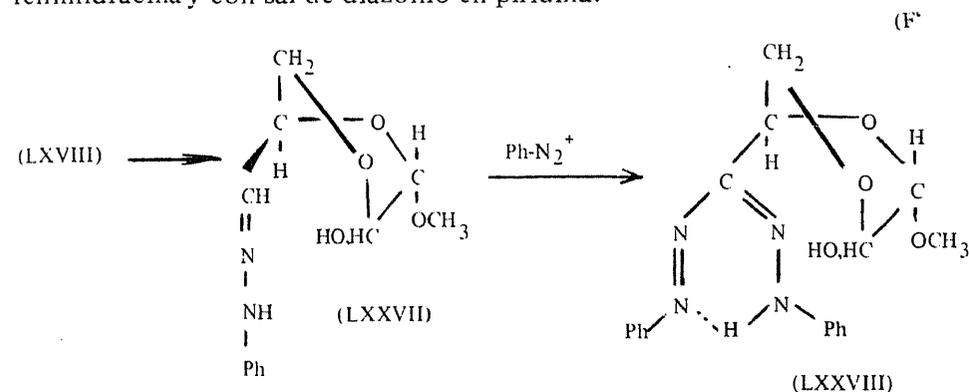


Es interesante destacar, y quizás bastante significativo, que la reducción parcial de sólo un carbonilo, se consiguió, no sólo en el derivado de la serie α -, sino también en el obtenido a partir del beta-metil glucósido, pero no se pudo realizar, ni en el caso de los productos previamente metilados en el hidroxilo del Carbono 6, ni en los dialdehídos de tipo XLIX⁴⁵. Todos ellos del que hemos definido como Tipo B.

En unos falta el grupo hidroxilo y en otros está bloqueado, con lo cual, en ninguno de ellos es posible la formación del hemiacetal con el grupo aldehído del primitivo Carbono 2, y por tanto, no estará éste protegido de la acción reductora y se reducirá al mismo tiempo que el carbonilo del Carbono 4.

3.1.2.3. PREPARACION DE FORMAZANO

Un nuevo apoyo a la idea de que exista tendencia a originar derivados de la forma LXVIII lo han encontrado L Mester y E. Móczár⁴⁶ en la preparación de formazano. La reacción consiste en un tratamiento sucesivo con fenilhidracina y con sal de diazonio en piridina:



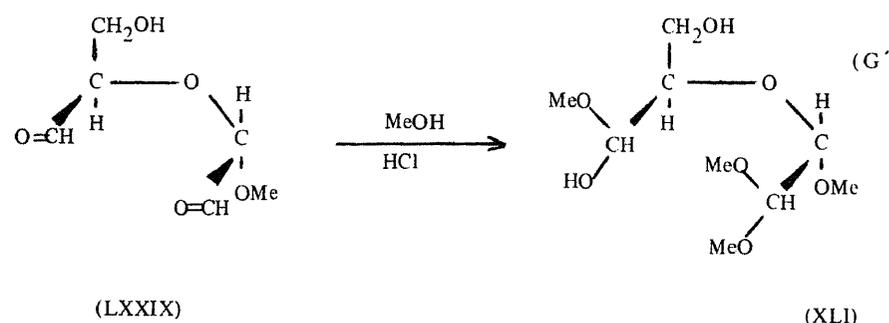
También en este caso, al parecer, los aldehídos que no pueden bloquear uno de los grupos carbonilos formando ciclo, no dan el formazano en estas condiciones.

3.1.2.4. METILACION

Diversos investigadores han estudiado la metilación de este dialdehído bajo varias condiciones^{39, 47, 43 y 45}

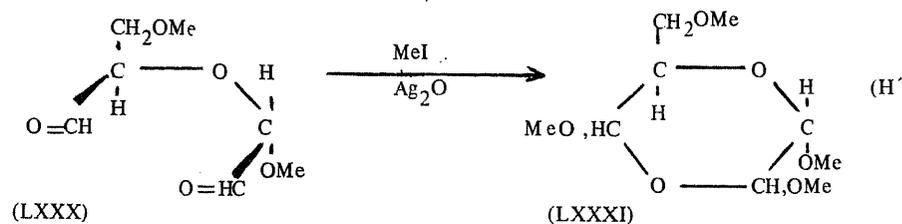
Hurd y col.³⁹, al tratar con metanol y HCL, obtienen un producto, que suponen derivado de la estructura XLI con cadena abierta, con uno de los

grupos aldehídicos en forma de acetal normal y el otro de hemiacetal (LXXIX):

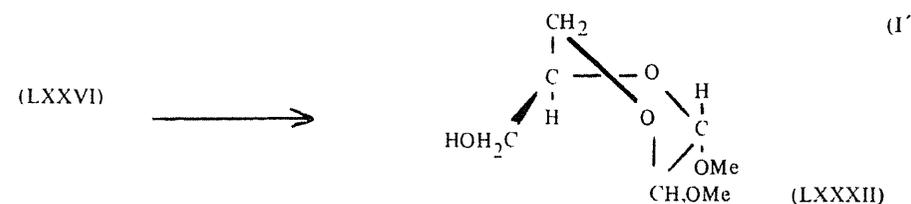


No nos parece totalmente demostrado que el producto posea la estructura XLI. Sólo se dispone de los datos de análisis elemental, con un 0,6 por ciento de error en el Carbono. El producto reduce el Tollens y puede ser destilado. Consideramos dudoso el que un hemiacetal destile sin descomponerse y, por otra parte, el producto es higroscópico, por lo cual puede tratarse de hidrato de algún derivado de otra de las posibles estructuras.

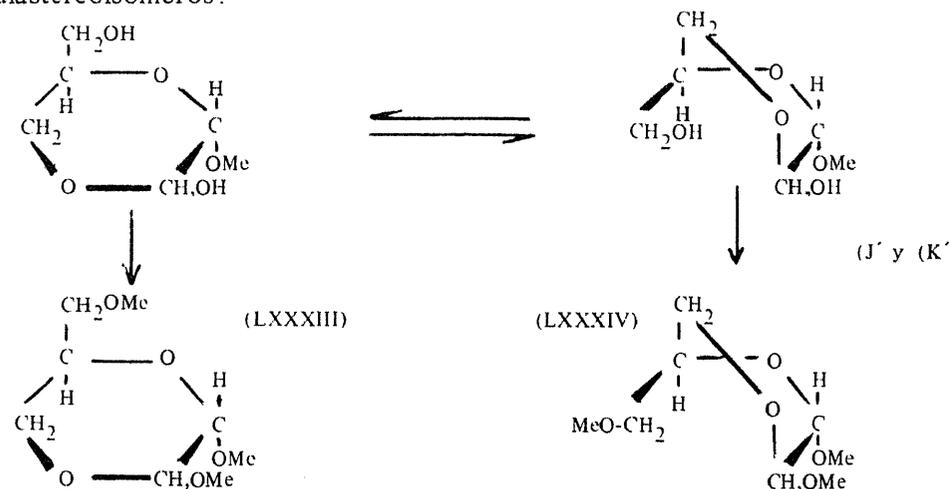
Ya hemos citado, en la reacción (A), la formación de un nuevo ciclo dioxánico, por acción del CH_3I y el Ag_2O . El producto resultante LXXIV puede compararse en su estructura, a la forma de hemialdal LXIX, en la cual se ha metilado su único grupo hidroxilo. Por el contrario, si el hidroxilo en el primitivo Carbono 6, estaba previamente metilado, como en el dialdehído LXXX, al no ser posible la estructura de hemialdal, el producto resultante LXXXI presenta la constitución de un anillo dioxánico con tres metoxilos acetálicos, que corresponde a la estructura del hidrato dioxánico LXXI, en la que los dos hidroxilos hemiacetálicos han sido también metilados:



Se ha estudiado también⁴⁴ la metilación con metanol en medio ácido, del monoaldehído LXXVI, obtenido en la hidrogenación parcial sobre Paladio. El resultado recuerda a la formación de metil glicósidos de los monosacáridos, puesto que también se forma un ciclo hexagonal, aunque dioxánico en lugar de piránico, con formación de un nuevo metoxilo acetálico:



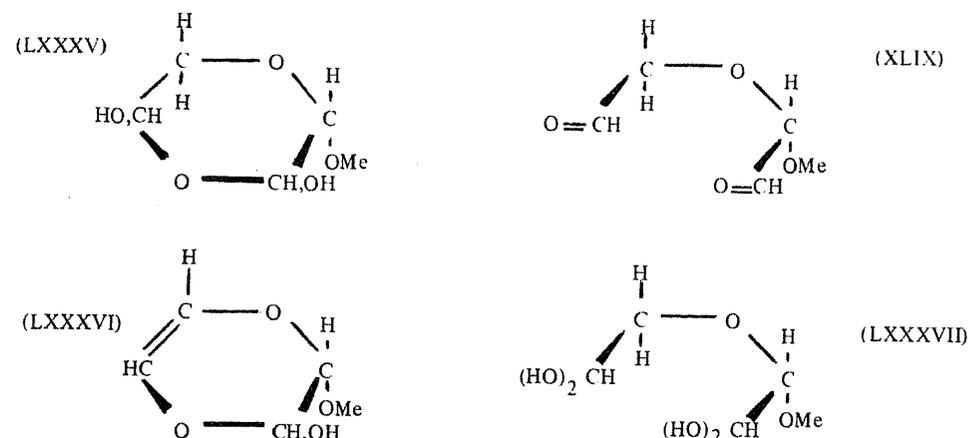
Si la metilación se hace con MeI y Ag_2O , se obtiene una mezcla de los productos dioxánicos posibles LXXXIII y LXXXIV, que son diastereoisómeros⁴⁶:



3.2. DERIVADOS OBTENIDOS POR OXIDACION DE PENTOPIRANOSIDOS. (Dialdehidos tipo B):

En los derivados del aldehído diglicólico obtenidos por oxidación peryódica de pentopiranosidos, según la reacción (P, la falta del grupo hidroximetilo

reduce el número de posibles estructuras, en comparación con los derivados de hexopiranosidos, que acabamos de comentar, ya que no son posibles las estructuras tipos LXVIII, LXIX y LXX, en las que este grupo hidroximetilo podría formar hemiacetal con uno de los grupos aldehidos. Por tanto, en estos casos, las posibilidades lógicas quedan reducidas a las estructuras dialdehídicas como la XLIX podemos representar ahora por LXXXV. Pueden indudablemente, admitirse otras estructuras, que en el caso de los hidroximetil- derivados también serían presumibles, pero que no las tuvimos en consideración por estimarlas poco probables. Una de ellas es la de hemiacetal enólico LXXXVI y otra la de doble hidrato LXXXVII:



Como puede observarse, las estructuras XLIX y LXXXVII presentan sólo un centro de asimetría, que corresponde al primitivo Carbono 1 del glicósido. Por ello, cualquiera que fuese el monosacárido de partida (pentosa) sólo son posibles dos isómeros, que dependerán de si se oxidó el α - o el β -metilglicósido. Por el contrario, en la estructura LXXXVI se pueden apreciar dos centros asimétricos. El segundo es consecuencia de la formación de hemiacetal, y de lo que pudiéramos llamar un hidroxilo anomérico en el primitivo Carbono 2. No hemos representado la disposición espacial de ninguna de las dos posibles configuraciones en la fórmula LXXXVI, puesto que no se ha establecido si existe esa estructura y, aún menos, que disposición pueda tener el hidroxilo. Igual hemos procedido con la fórmula LXXXV, en la cual hay tres centros asimétricos, dos de los cuales, en los primitivos Carbonos 2 y 4, son del mismo tipo "hemiacetalico".

La nomenclatura de estos dialdehidos, como en el caso de los estudiados en el apartado anterior, se ha hecho de diversas formas, siguiendo en general tres criterios: a) Según la estructura XLIX, como derivados del aldehido diglicólico: Entonces pueden designarse como D'-(ó L'-)-metoxi-diglicolaldehido, refiriéndose con D' ó L' a la configuración en el Carbono 1 del glicósido original. b) Según la misma estructura, pero como derivado del aldehido glicólico: 2-O-(S-(ó R)-) metoxiformil- glicolaldehido y c) Como derivado del dioxano, según la fórmula LXXXV: 2-Metoxi-3,5- dihidroxi-1,4-dioxano, en la cual habría de indicarse la configuración de cada uno de los tres centros asimétricos, la cual nos es sólo conocida para el Carbono en 2, que lleva el grupo metoxilo, y así podrá ser 2-S-metoxi- (ó 2-R-metoxi-). Nosotros continuaremos designándoles como derivados del aldehido diglicólico y utilizaremos la nomenclatura D' ó L' con preferencia sobre la S ó R, por estar más extendida en la literatura.

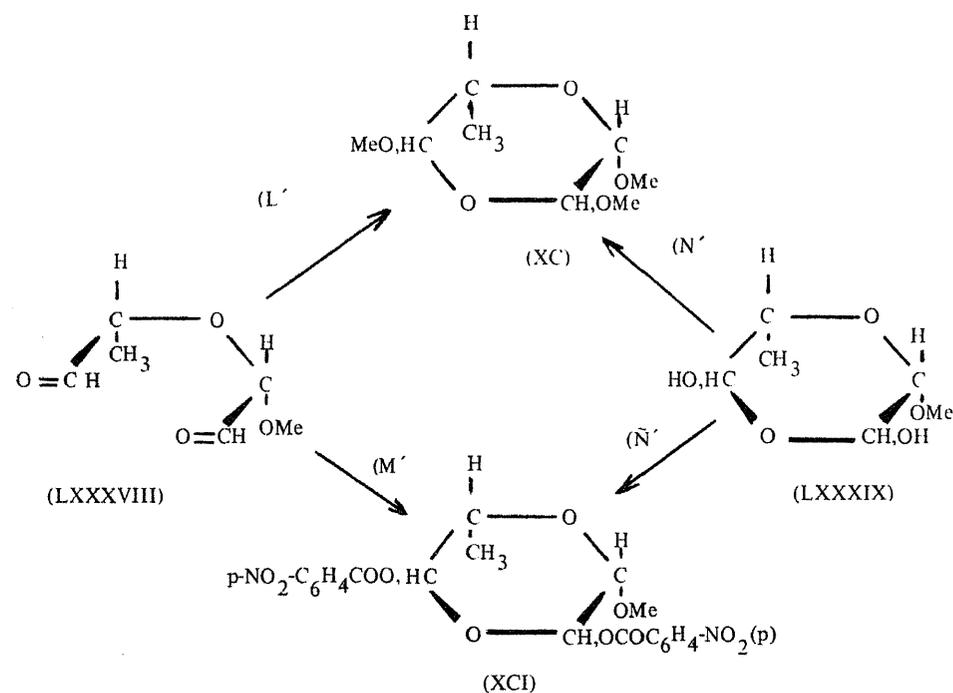
Pueden incluirse en este grupo de dialdehidos a los que resultan en la oxidación peryódica de los 6-desoxi- hexopiranósidos, como por ejemplo los α - ó β - Metil-ramnosidos LXXXVIII⁴⁴, ya que la falta de hidroxilo en el Carbono 6 evita las posibilidades de estructuras que vimos en el apartado anterior, que serían posibles gracias a la intervención del grupo hidroxilo.

Aún siendo más simples las estructuras y menores las posibilidades de los dialdehidos que ahora estudiamos, presentan el inconveniente de que no se les ha obtenido generalmente en estado cristalino^{25, 48 y 18}. El derivado del metil- ramnosido, es decir, el dialdehido LXXXVIII, que se ha obtenido en forma cristalina, posee también una molécula de agua. La evidencia química acumulada sobre estos dialdehidos no hidroxilados parece apoyar la estructura dioxánica.

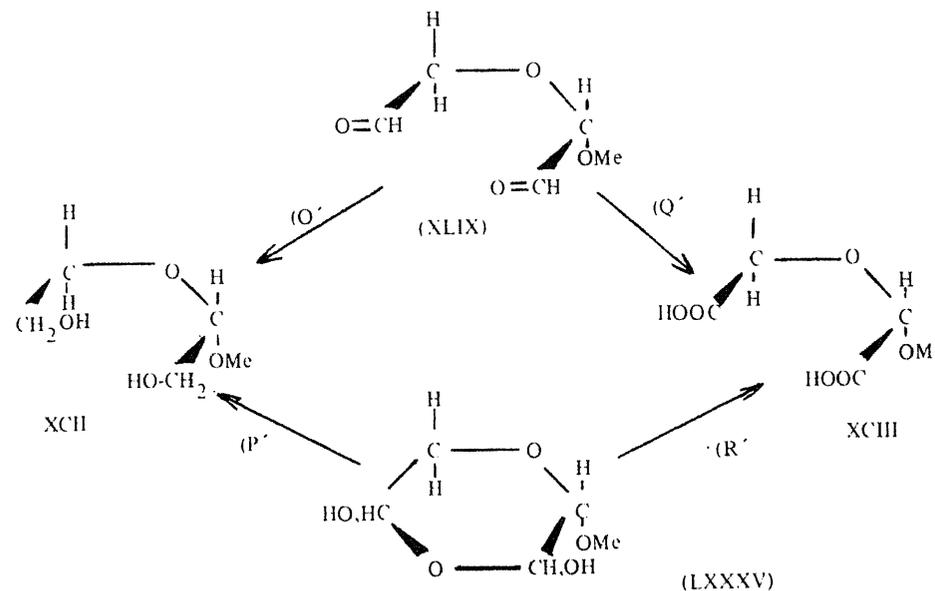
Las pruebas físicas de estos dialdehidos son muy reducidas y no arrojan resultados de garantía. El *Espectro de RMN*⁴⁹ en dimetil sulfóxido, da indudablemente bandas de OH que apoyan las formas LXXXV, LXXXVI o LXXXVII, pero la banda es compleja, lo que puede atribuirse a una mezcla de isómeros. Esto no puede sorprender, si tenemos en cuenta que incluso en LXXXV, ya tenemos dos centros asimétricos nuevos, con la posibilidad de cuatro isómeros. Cuando la solución se dejó "madurar" en dimetil sulfóxido, antes de hacer el espectro, se consiguió resolver mejor la banda del hidroxilo,

pero continuó siendo compleja. Por otra parte el resto del espectro fue también complejo y no se pudo interpretar.

Las pruebas químicas son más claras, aunque, según ya hemos razonado, sólo nos demuestran que, o bien se encuentran los dialdehidos en forma dioxánica, o existe un equilibrio en el cual ciertas formas pueden dar derivados de este ciclo. Así, la metilación produce^{4,5} 3,5-dimetoxidioxanos y la esterificación da un di-p-nitrobenzoato^{5,0}

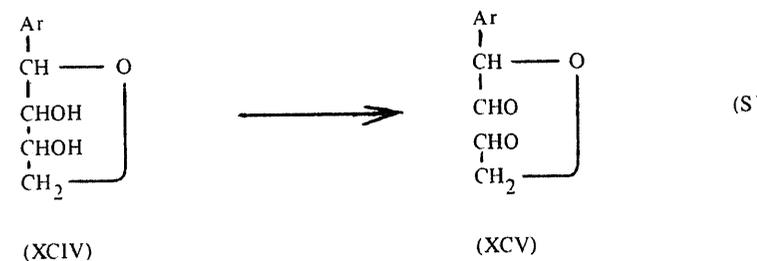


Estos derivados XC y XCI se pueden suponer formados, tanto a partir de la forma anhidra LXXXVIII, como de la hidratada "dioxánica" LXXXIX. Por otra parte, tanto la reducción a diol XCII, como la oxidación a ácido dicarboxílico, pueden explicarse como derivados de cualquiera de las dos formas, aunque se pueden aceptar mejor como productos de la actividad de los grupos formilos^{2,5}



3.3. DERIVADOS OBTENIDOS POR OXIDACION DE ANHIDROPOLIOLES

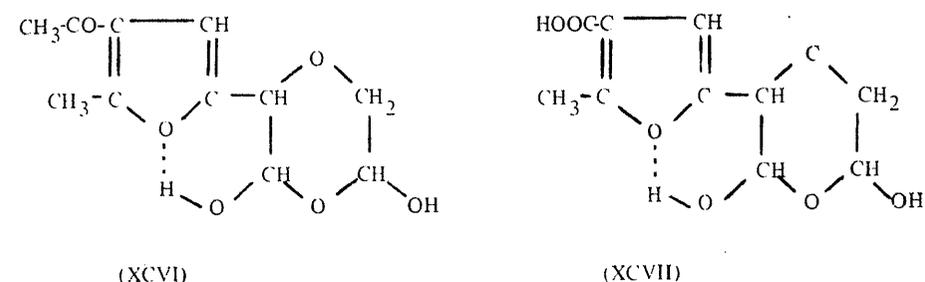
Hemos citado diversos dialdehidos con restos heterocíclicos, obtenidos en la oxidación de los correspondientes anhidropolioses de fórmula general XCIV. Entre estos hemos descrito ya los que poseen radicales con núcleos furánicos, pirrólicos, purínicos, fenílico y triazólico:



De los tres centros asimétricos presentes en XCIV, dos desaparecen en la oxidación, quedando aún el que participa en el puente oxigenado. A estas sustancias con heterociclos podemos agregar también el simple aldehído diglicólico, con un Hidrógeno en lugar del resto Ar y sin carbono asimétrico.

En estos derivados del aldehído diglicólico, como en los obtenidos a partir de Metil-pentopiranosidos, la carencia del grupo hidroximetilo reduce también las posibilidades de isomería a los tipos que hemos visto en éstos últimos. El problema que más interés ha presentado es el de la posible existencia de derivados dioxánicos. En general, estos derivados, cuando han podido ser analizados han dado datos de acuerdo con la formación de monohidrato, tal como requiere la estructura dioxánica. Así ocurre con el derivado que posee resto de fenil-osotriazol, de furano y de pirrol^{16, 14, y 15}. La energía, o forma de unión de esta molécula de agua, varía de unos casos a otros. En el derivado con resto de osotriazol, Hardegger y col.¹⁶ pudieron eliminarla por calentamiento al vacío, obteniendo una forma anhidra reductora. En los compuestos con resto furánico, si bien J.K.N. Jones¹³ describió el compuesto como anhidro, cuando nosotros repetimos sus experiencias, siempre obtuvimos¹⁴ el producto monohidratado, que no perdió el mol de agua ni forzando las condiciones de deshidratación. En el caso del producto con resto pirrónico, García González y col.¹⁵ consiguieron sublimar el producto sin pérdida del agua. Por el contrario, en el caso de resto fenilo, W.A. Bonner y Ch. C. Hurd⁵¹ obtienen el producto como forma anhidra no cristalina, mientras que el dialdehído con resto de purina, obtenido por oxidación de la adenosina³⁴ precipita con dos moles de agua, sin que se haya investigado en qué partes de la molécula y en qué forma se encuentran ligados. Su picrato se presenta como monohidrato, cual si el ácido pícrico, al unirse al resto de adenina, desplazase a una de las dos moléculas.

Los datos físicos de que se dispone en el caso de monohidratos, parecen confirmar la estructura dioxánica hidratada. En efecto, los espectros IR del compuesto osotriazólico¹⁶ y de los derivados furánicos¹⁴, no presentan la banda del C=O aldehídico, y, por el contrario, presentan bandas en la zona del OH. En uno de nuestros casos, la banda aparece desdoblada en dos, como si existieran dos tipos diferentes de tales hidroxilos, lo que pudiera deberse a que uno de ellos se encuentre en forma de enlace de Hidrógeno con el Oxígeno furánico (XCVI)



El estudio polarográfico, en el caso del compuesto furánico XCVII⁵², nos dió resultados análogos a los que ya hemos descrito en relación con el D-hidroximetil-D'-metoxi-diglicolaldehído: La onda polarográfica indicó una corriente de tipo I_k , independiente de la altura de la columna de mercurio, muy influida por la temperatura y dependiente de la concentración y del pH. En esta sustancia XCVII hicimos el estudio oscilográfico de la variación de la corriente durante el crecimiento de una gota de mercurio⁵³. El resultado aparece en la Fig. 3, en la que se aprecia también, que la pendiente de la recta corresponde a la ecuación prevista, teóricamente, para una corriente de tipo cinético.

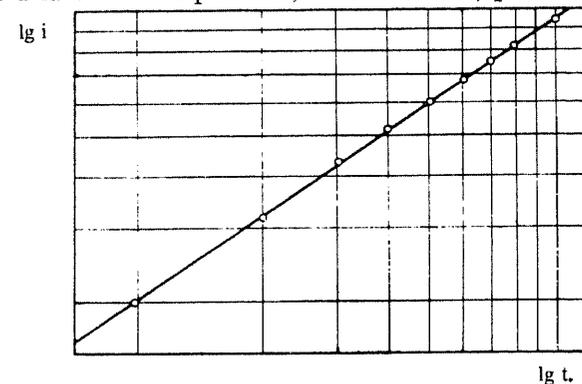
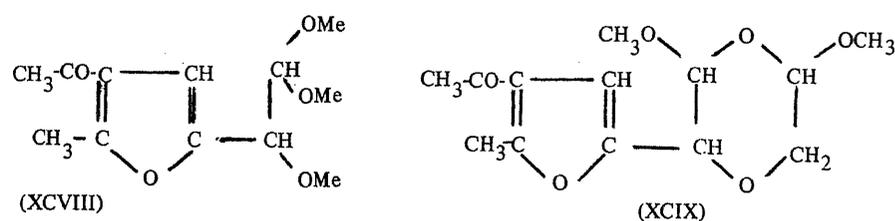


Fig. 3.: Representación de intensidad del tiempo. Pendiente de la recta 2/3.

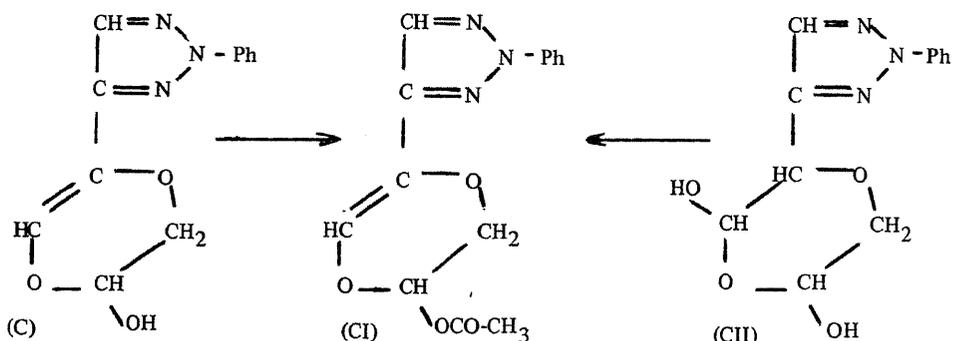
La pendiente de la onda polarográfica, presentó también cierta analogía en este caso con la del otro dialdehído, que ya vimos en la Fig. 1, pero, aunque se insinúa un desdoblamiento en dos ondas, no se aprecian con la claridad que en aquella figura.

Las propiedades químicas de este tipo de dialdehidos nos llevan a resultados análogos, puesto que algunos de los derivados obtenidos tienen estructura dioxánica:

Los intentos de metilación de XCVI con metanol y HCl en caliente, durante 6 horas, dieron un producto que correspondía a la rotura del grupo de diglicolaldehido por la unión éter (XCVIII):^{5,2}, mientras que Colbran y col.^{5,4} metilando con el reactivo de Purdie obtienen el derivado dioxánico XCIX, es decir, el 2-(4-acetil-5-metil-2-furil)-3,5-dimetoxi-1,4-dioxano.

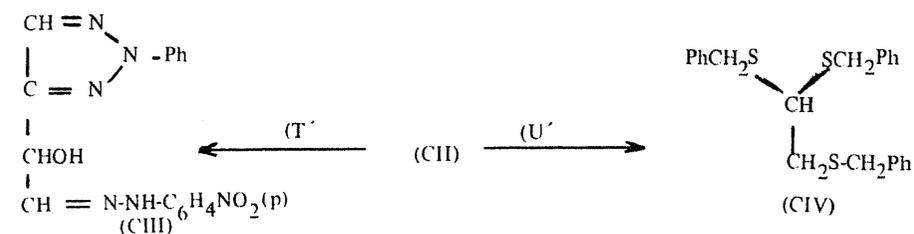


La *Acetilación* hecha por E. Schreier, Stöhr y Hardegger¹⁶, de los derivados del fenil- osotriazol, dió como resultado el racémico (CI) derivado de la forma hemiacetal- enólico (C), que ya citamos como posible para los productos de oxidación de pentopiranosidos:



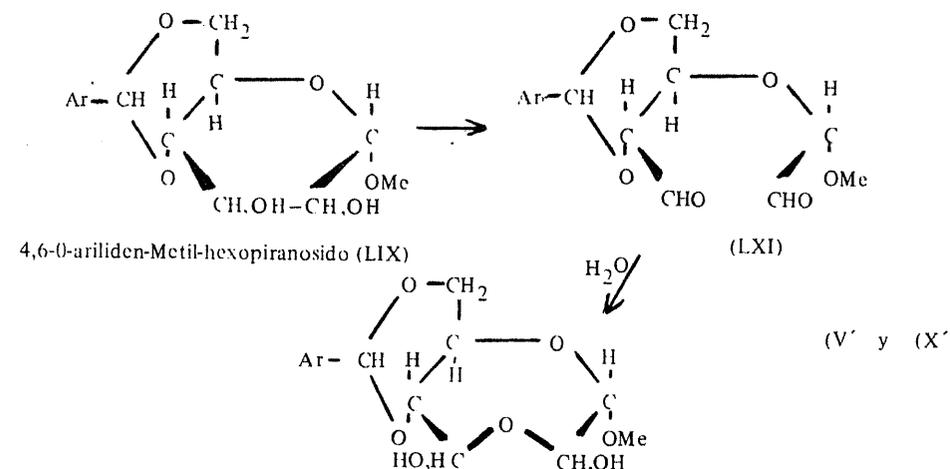
No obstante, este derivado acetilado puede también considerarse formado a partir de la estructura dioxánica CII por una acetilación de uno de los hidroxilos hemiacetálicos y una eliminación del otro hidroxilo para dar un doble enlace conjugado con el núcleo aromático.

En los dialdehidos de Hardegger y col. se produce también una rotura ácida análoga a la observada por nosotros en XCVII. Así, al hacerle reaccionar con p-Nitro- fenilhidracina, obtienen el producto de rotura CIII, y al tratarle con HCl y bencilmercaptano, aislan el derivado del otro fragmento del resto de diglicolaldehido (CIV):



3.4. DIALDEHIDOS SUPERIORES

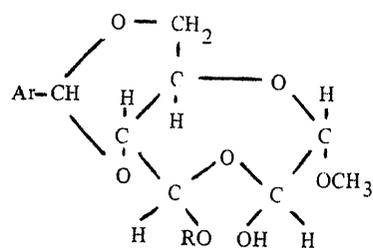
Hemos mencionado ya, que por oxidación de los 4,6-ariliden-hexopiranosidos se obtienen derivados de un aldehido superior, que posee un resto de glicol-aldehido y otro de gliceraldehido, y que responde a la fórmula general LXVII. Se incluyen aquí por dos razones: por ser derivados de glicosidos, mediante oxidación peryódica, y porque también presentan el problema de la posible estructura cíclica mediante reacción con agua, o con alcoholes. Indudablemente, al poseer un átomo de Carbono más, no dan lugar a ciclo de dioxano, sino a un ciclo de dioxepano heptagonal:



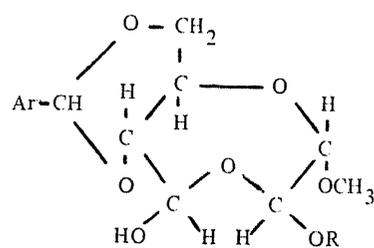
7,9-dihidroxí-6- α -metoxi-2-fenil-trans-m-dioxano [5,4-e]-[1,4]-dioxepano (CV): Ar = Ph-

Ya hemos comentado que al mismo tipo de dialdehído se llega en la oxidación de las distintas unidades de monosacáridos en los polisacáridos, que como el almidón, o la celulosa, poseen bloqueada la posición 4.

Las determinaciones de RMN, según Perlin⁴⁹, están de acuerdo con la fórmula de dioxepano CV. En efecto, aparecen dos dupletes de protones hidroxílicos en lugar de los cuatro que debían aparecer si estuviesen hidratados simultáneamente e independientemente los dos grupos formilos en estructura no cíclica, mediante los dos moles de agua con que cristaliza el producto. Además, tratando con alcoholes, se forman alcoholatos cristalinos, que podrán corresponder a una de las dos fórmulas CVI ó CVII:



(CVI)

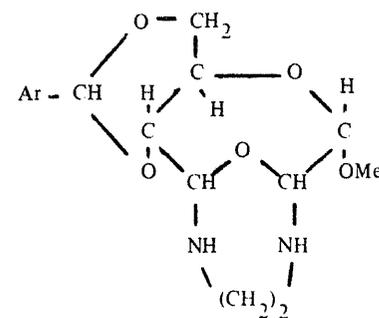


(CVII)

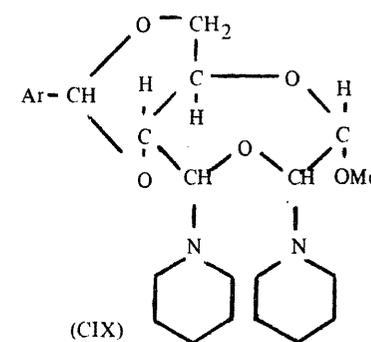
Efectivamente, el espectro presenta un duplete correspondiente a un OH, y cuando se hace cambio por deuterio, resulta un duplete a 4.54 ppm, que corresponde al protón en alfa respecto al hidróxilo de la fórmula CVII y un duplete a 4.25, que corresponde al hidrógeno del primitivo Carbono i, acoplado con el Hidrógeno en alfa con el OR. Esto lleva a Perlin a asignar al alcoholato la fórmula CVII, con preferencia sobre la CVI.

Vemos pues, que aunque el anillo heptagonal debe tener más tensión que el dioxánico, parece que tanto el hidrato como los alcoholatos se presentan en forma cíclica. Diversas reacciones químicas de este dialdehído han sido interpretadas también como formando ciclos. Así, Colbran y col.³¹

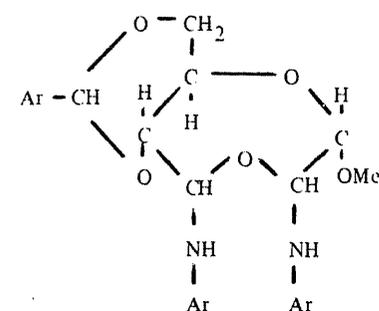
describen los siguientes derivados: CVIII, CIX, CX, CXI, CXII, CXIII, CXIV y CXV, que resultan al reaccionar los dialdehídos tipo LXI con



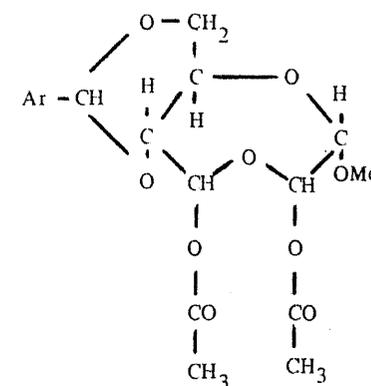
(CVIII)



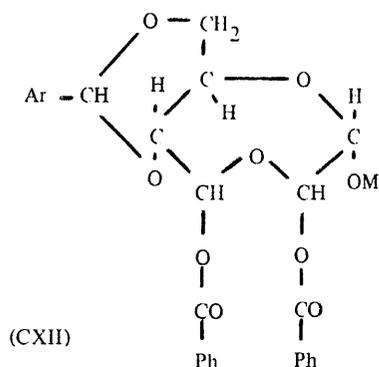
(CIX)



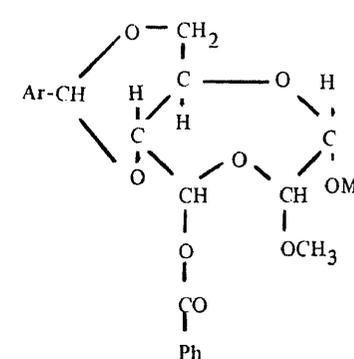
(CX)



(CXI)

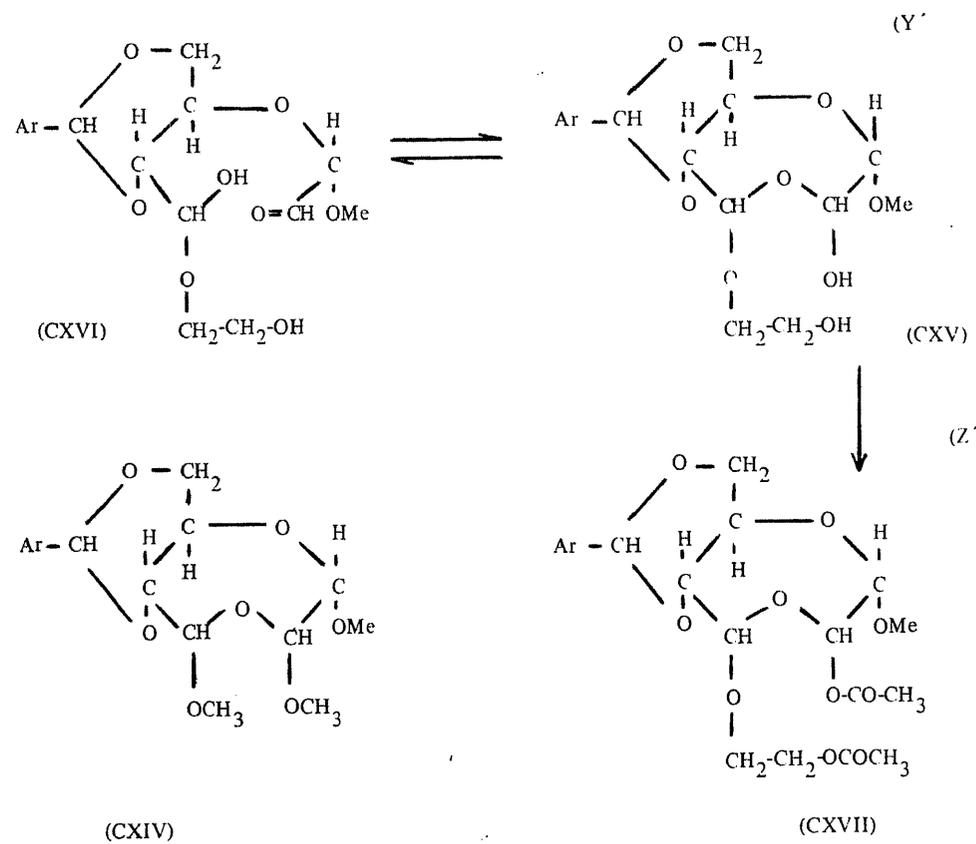


(CXII)

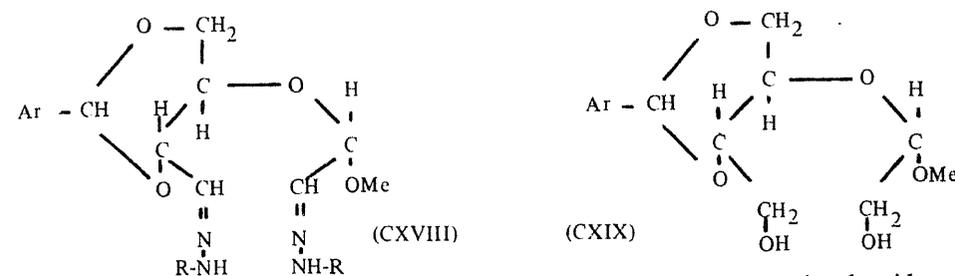


(CXIII)

etilendiamina, piperidina, anilina, en la benzoilación en la acetilación del alcoholato del dialdehído, en la metilación de éste con reactivo de Purdie y en la reacción con etilenglicol. El producto de esta última reacción CXV podrá existir en equilibrio con una forma aldehydica CXVI y en apoyo de la estructura CXV se ha comprobado que, por acetilación, da un diacetato, que en el IR presenta dos bandas de C=O, una de tipo acetoxi alifático a 1760 cm^{-1} y otra de acetoxi glicosídico a 1743 cm^{-1} .



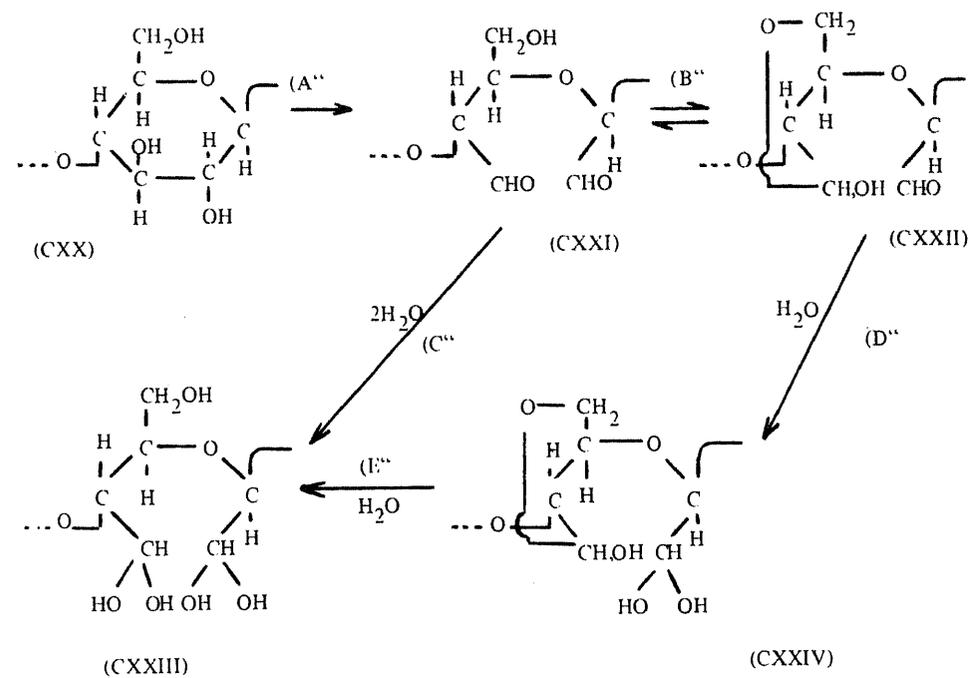
Mientras los anteriores derivados corresponden a una estructura dioxepánica, se han obtenido otros como los CXVIII y CXIX que corresponden a forma no cíclica:



Formados los primeros por reacción con arilhidracinas, o semicarbacida y el segundo por reducción con Borohidruro potásico.

Aún han sido estudiadas otras reacciones que dieron productos cuyas estructuras no han sido aclaradas, como ocurre con el producto de reacción con la etanolamina, con el amoniaco o con la hidracina.

Unidades estructurales dialdehydicas análogas a las anteriores son las que resultan en la oxidación peryódica de polisacáridos, como se indica en el siguiente esquema para las unidades de almidón:



Aún cuando la valoración con clorhidrato de hidroxilamina da buenos valores para lo que correspondería a unidades tipo CXXI, solo presenta en el espectro una banda muy débil a 5.8μ , lo que indica muy poco grupo CO^{32} y la banda a 6.1μ suponen se debe a agua absorbida, por lo que, aunque Mitchell y Purves³² propusieron la unidad estructural CXXII, Rowen y col. suponen puedan existir unidades tipo CXXIII ó CXXIV.

4.0. PROPIEDADES QUIMICAS

De todo lo expuesto hasta aquí se deducen las principales propiedades químicas de estos derivados del aldehído diglicólico, que podemos resumir como sigue:

a) *Oxidación* a derivados del ácido diglicólico, en la que se afectan los dos grupos aldehídicos. Como oxidante puede usarse el Bromo en medio alcalino, o el Oxido de Plata. (Ecuación (Ñ)). En algún caso se ha realizado una oxidación con Permanganato potásico, el cual destruye el resto de dialdehído glicólico hasta grupo carboxilo, si va unido a grupo furánico: (Reacción (H)).

b) *Reducción* a derivados del dietilenglicol, en la que también se afectan los dos grupos aldehídicos. Como reductores se pueden emplear el Borohidruro de sodio, o de potasio, o bien la reducción catalítica sobre Níquel Raney (Ecuaciones: R, C, O' y P.). En algún caso, como hemos descrito ya, la reducción con Hidrógeno y Paladio permitió obtener un aldehído-alcohol, por reducción de sólo uno de los dos grupos aldehídicos.

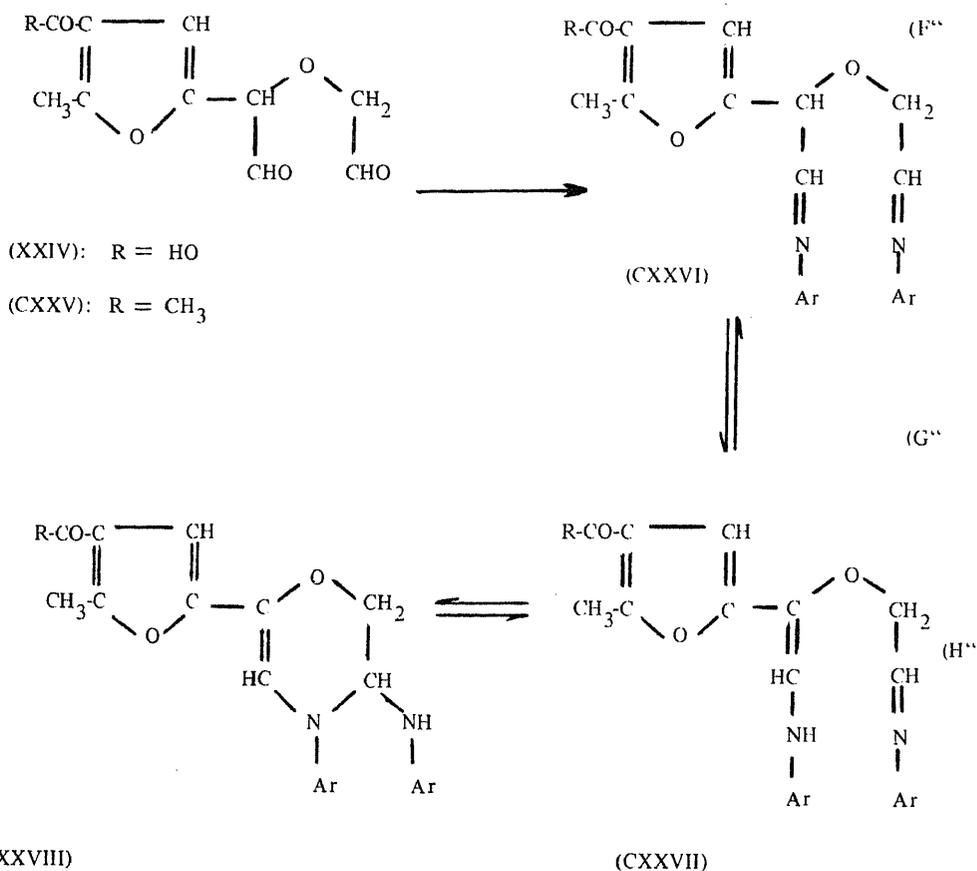
c) *Hidrólisis* de la primitiva unión glicosídica, catalizada por los ácidos. Si el proceso se lleva en presencia de Metanol, en algún caso se obtuvo acetal del producto de rotura. (Obtención de XCVIII). En presencia de bencilmercaptano, o de arilhidracinas, se obtuvieron también derivados de los fragmentos de hidrólisis. (Ecuaciones T' y U). La hidrólisis del grupo glicosídico también puede realizarse sobre derivados del primitivo dialdehído, tales como sus productos de reducción, de oxidación, o de reducción y esterificación. (Ecuaciones R'', D', E'' y R''').

d) La *Metilación* lleva a la obtención de derivados polimetoxilados del dioxano, cuando se emplea MeI y Ag_2O . (Ecuaciones A', H', L' y N'). También se han metilado algunos de sus productos de reducción. (Ecuaciones I', J' y K'). Asimismo se ha descrito una metilación, con Metanol y HCl, en la que no se produjo rotura del metoxilo glicosídico y resultó un derivado con grupos de acetal y de hemiacetal (XLI).

e) La *Acetilación* de algún derivado con heterociclo aromático en alfa produjo la acetilación de un grupo hidroxilo y la eliminación de agua, para dar doble enlace, mientras que la reacción con cloruro de p-Nitrobenzoflo, del producto de oxidación del metil-ramnosido, da un derivado diacilado dioxánico normal. (Ecuación M' ó Ñ'). En el caso de los derivados con ciclo dioxepánico, la acilación transcurre normalmente con formación de diesteres de dicho ciclo, tales como CXI y CXII.

f) En el caso de derivados dioxepánicos, es posible la formación de alcoholatos que, después, pueden ser acilados. (Formación de CXIII y de CXVII).

Hemos hecho referencia ya a la reacción de aminas con derivados de este ciclo dioxepánico, pero aún no habíamos mencionado la reacción de aminas con verdaderos derivados del aldehído diglicólico. Esta ha sido estudiada en primer lugar en colaboración con J.I. Tejera Quijano⁵⁵. Se estudió la reacción de los furil- derivados XXIV y CXXV con anilina, p-Bromo- anilina y fenetidina. En todos los casos se obtienen productos que corresponden a la condensación de un mol de dialdehído y dos moles de amina. Podría, según ello, asignárseles fórmulas normales de dobles bases de Schiff (CXXVI):



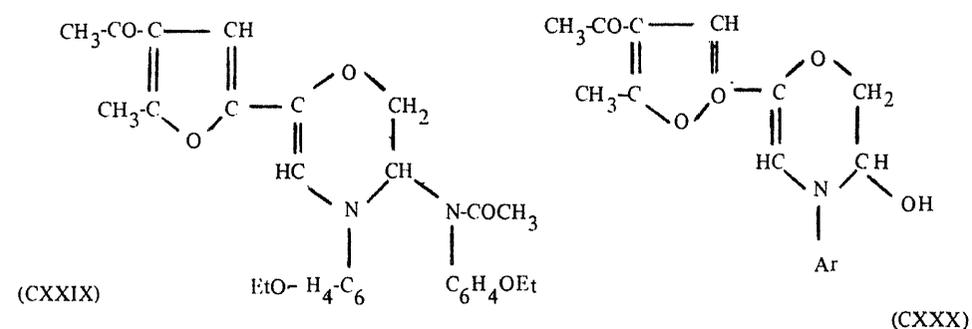
En efecto, por hidrogenación sobre Platino, el derivado de la anilina: (Ar = Ph), absorbió cuatro átomos de Hidrógeno. Pero en contra de estas estructuras existen también algunos hechos experimentales: Todos los productos obtenidos son ópticamente inactivos, a pesar de que, tanto en el dialdehído inicial XXIV o CXXV como en la fórmula CXXVI, existe un Carbono asimétrico. Este hecho puede explicarse como consecuencia de una racemización, a causa de un probable proceso prototrópico, tal como el G^{''}.

La formación del isómero CXXVII estaría favorecida por la presencia del

núcleo aromático, puesto que el doble enlace queda conjugado con él. A este respecto, podemos recordar la formación de CI en un proceso de acetilación de un dialdehído con grupo aromático en la misma posición.

También la estructura cíclica (CXXVIII) será ópticamente inactiva, puesto que su único Carbono asimétrico habrá surgido en la ciclación del isómero inactivo CXXVII y por tanto, se formará el racémico.

En apoyo de la forma CXXVIII tenemos el hecho de que en la acetilación del fenetidín derivado del dialdehído CXXV se aisló un producto monoacetilado, ópticamente inactivo, que podría responder al racémico de CXXIX:

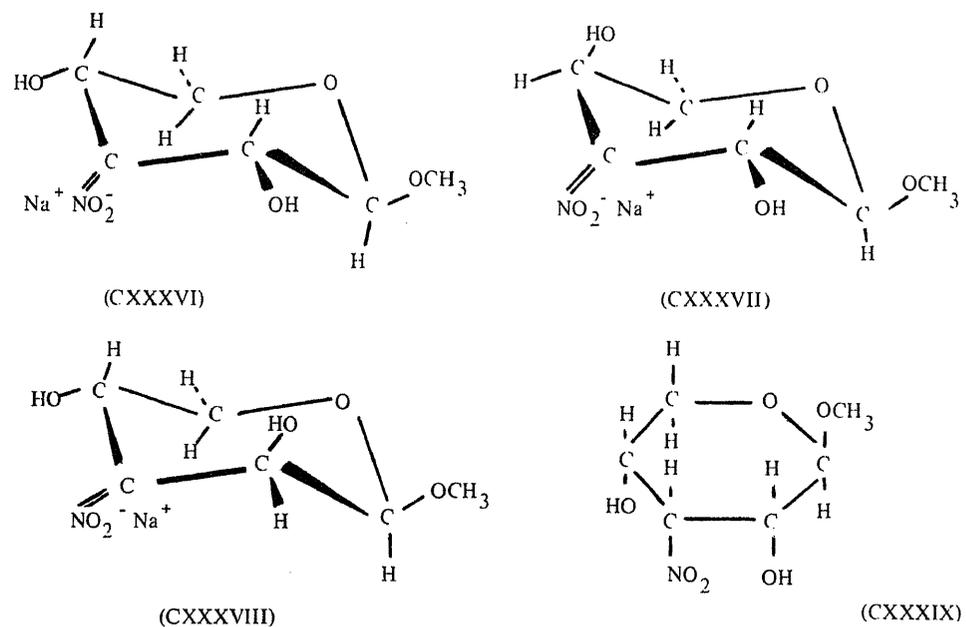


Otro hecho experimental es que uno de los restos de amina resiste más a la hidrólisis que el otro y, tanto en la hidrólisis alcalina, como en la ácida, se obtuvo un producto que respondía en el análisis elemental a la fórmula posible CXXX.

Hicimos también el estudio polarográfico de estos derivados, sin que se apreciase más que trazas de ondas, que más bien parecen deberse a impurezas, puesto que responden a las características de una corriente de difusión. Una forma como la CXXVI, o la CXXVII, debía dar reducción en la zona de potenciales propia de los grupos CH = N-.

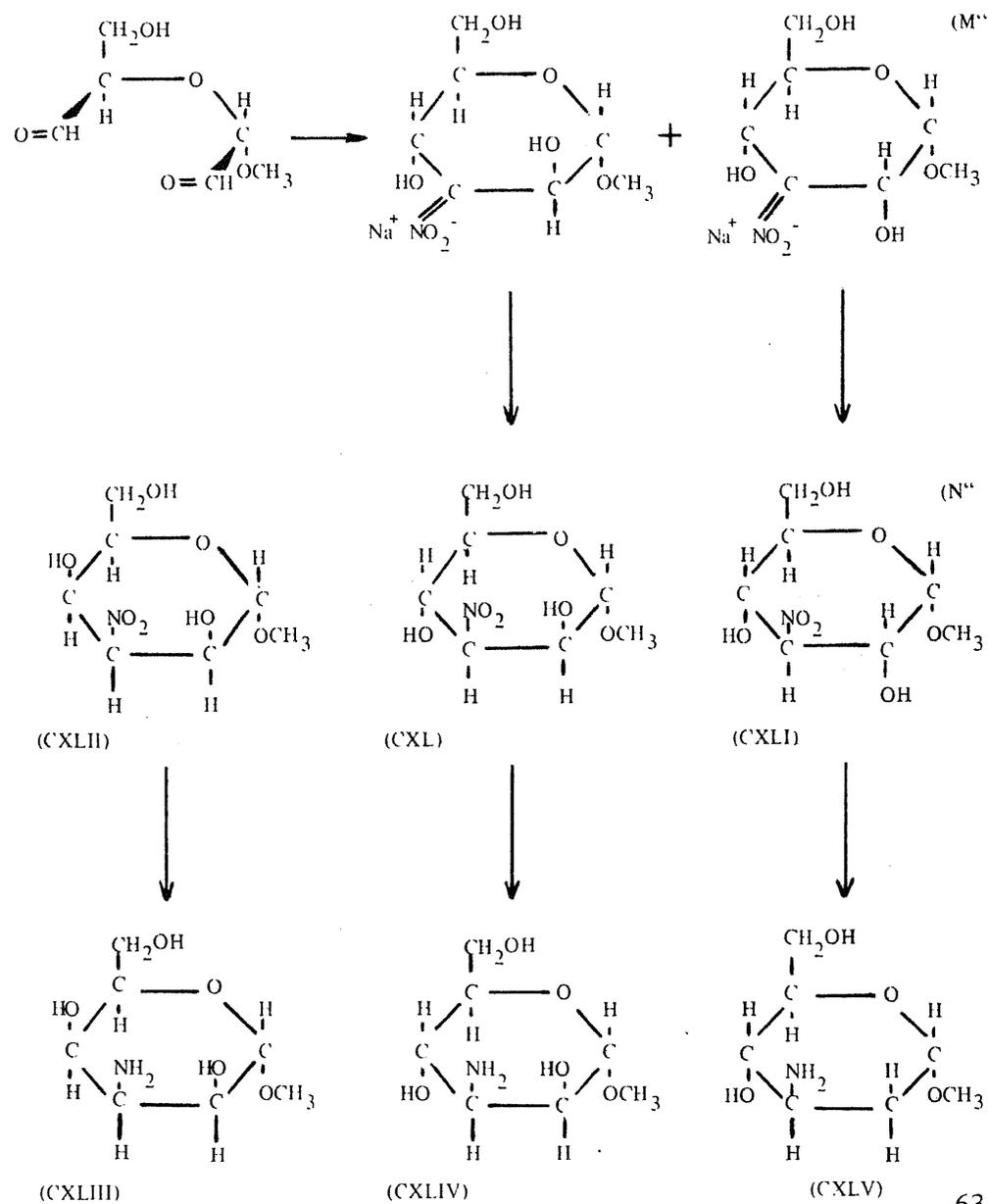
De lo expuesto puede deducirse que en la reacción con las aminas aromáticas se forman productos cuyo comportamiento puede explicarse mejor si suponemos unas estructuras dinámicas, con equilibrio muy desplazado hacia

Carbono asimétrico. No obstante, entre estos isómeros hay unos que predominan en el producto de reacción. Así, partiendo del L'-metoxi-diglicolaldehído CXXXII se obtiene fundamentalmente la forma β-D-eritro de la sal sódica CXXXVI, con los dos hidroxilos ecuatoriales, y poca proporción de las formas α-L-treo (CXXXVII) y β-D-treo (CXXXVIII), en las que uno de los hidroxilos es axial y el otro ecuatorial⁶³. La acidulación del grupo nitro no afecta a la stereoquímica de los hidroxilos y genera el nuevo Carbono asimétrico, en el que el grupo NO₂ toma preferentemente la configuración ribo (CXXXIX), a partir de la forma eritro y se forma muy poca proporción de la forma xilo. De las estructuras treo: CXXXVII y CXXXVIII se generan respectivamente las formas α-L- y β-D-arabino.



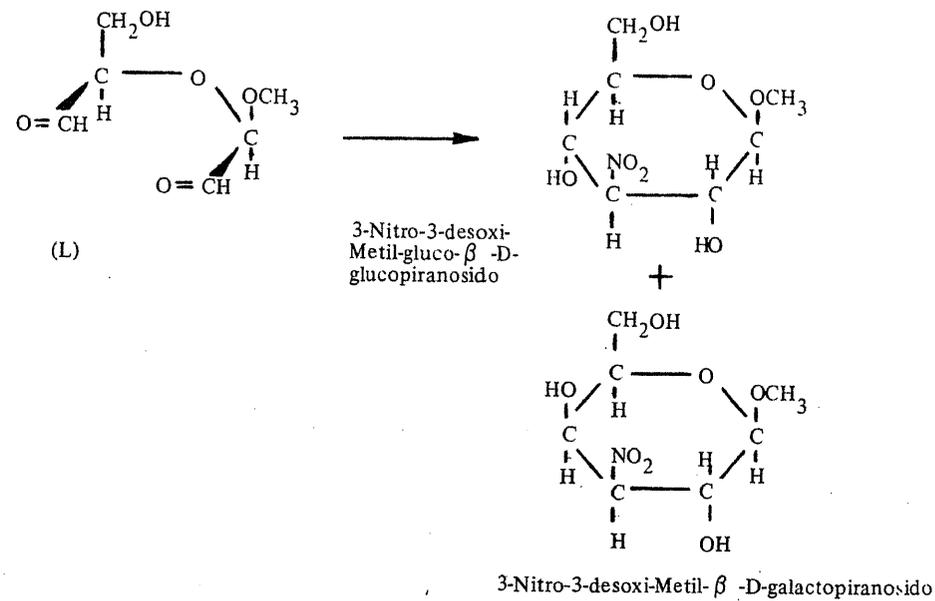
La condensación con Nitrometano de los dialdehídos del tipo A, también ha sido investigada por el grupo de H.H. Baer. Partiendo del D'-metoxi-D-hidroximetil-diglicolaldehído (XLVI) y después de la desalifación, o neutralización, con ácido, los isómeros mayoritarios aislados^{64 y 65} fueron

los de configuración α-D-mano y α-D-glucó (CXL) y (CXLII):



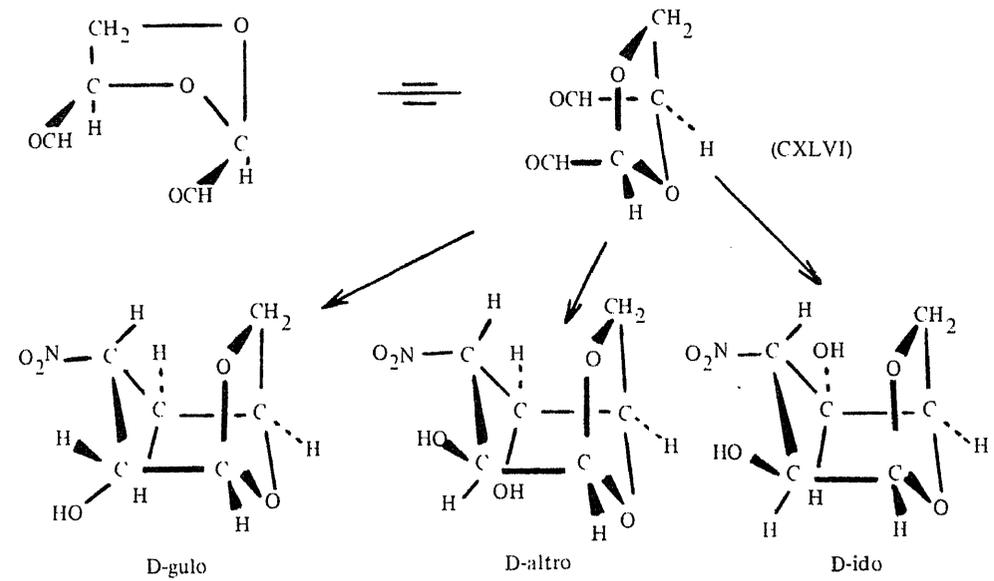
y en mucha menor proporción el de configuración α -D-talo (CXLII), ya que por reducción dieron los correspondientes 3-amino-derivados (CXLIV), (CXLV) y (CXLIII).

Partiendo del diastereoisómero: L'-Metoxi-D- hidroximetil- diglicolaldehido (L), se obtiene fundamentalmente, el isómero con configuración β -D-gluco, junto a menor proporción de β -D-galacto que si se deja madurar en agua la sal sódica, aumenta en proporción y se puede aislar también la forma β -D- mano.^{66, 67 y 68}

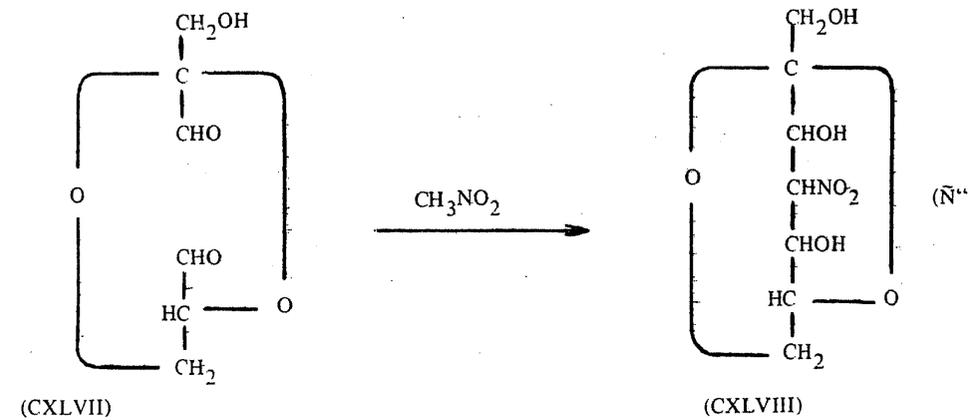


Otra clase de aldehido de tipo B, condensado con nitrometano, es el procedente de la oxidación peryódica del levoglucosan (CXLVI)⁶⁹. En todos los isómeros formados resultó el grupo NO_2 ecuatorial y se

aislaron los de configuración "ido", "gulo" y "altro":

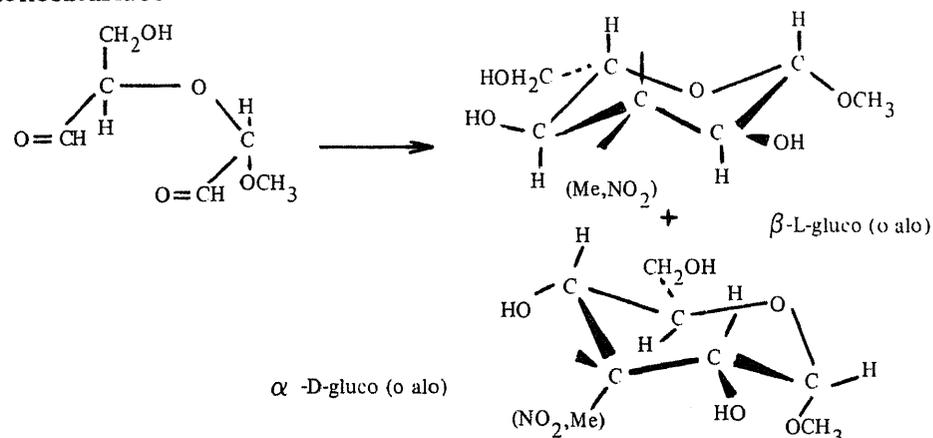


Igualmente, el producto de oxidación peryódica del sedoheptulosan es un dialdehido del tipo A, puesto que posee grupo hidroximetilo. (CXLVII). Su condensación con Nitrometano⁷⁰ dió tres diferentes nitro-desoxiheptulosanos de fórmula general CXLVIII, cuyas configuraciones se establecieron provisionalmente? a base de consideraciones comparativas de sus poderes rotatorios y se confirmaron después⁷¹, por RMN como alo, gulo y altro:



En general, en las investigaciones que comentamos se observó un fenómeno de mutarrotación, al disolver los derivados sodados de los nitroderivados en agua. Como resultado del cambio que tenía lugar, se alteraban las proporciones relativas de los isómeros, demostrando un fenómeno de inversión de configuraciones en los Carbonos 2 y 4. Posteriormente, en el caso de productos de condensación de dialdehidos con Nitroetano⁷² también se ha observado epimerización en el Carbono 5, cosa que no ocurre con los derivados obtenidos con nitrometano.

En la condensación con nitroetano tenemos un medio de introducir una ramificación, aunque sólo sea de grupo metilo, en el Carbono 3 de los monosacáridos^{72 y 73}

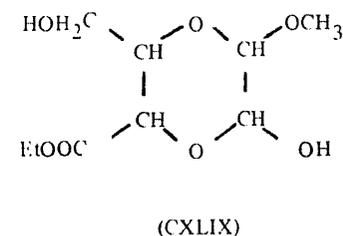


Naturalmente en la condensación con el isómero L'-Metoxi-D-hidroxi metil diglicolaldehido se obtuvieron los enantiomorfos de los anteriores.

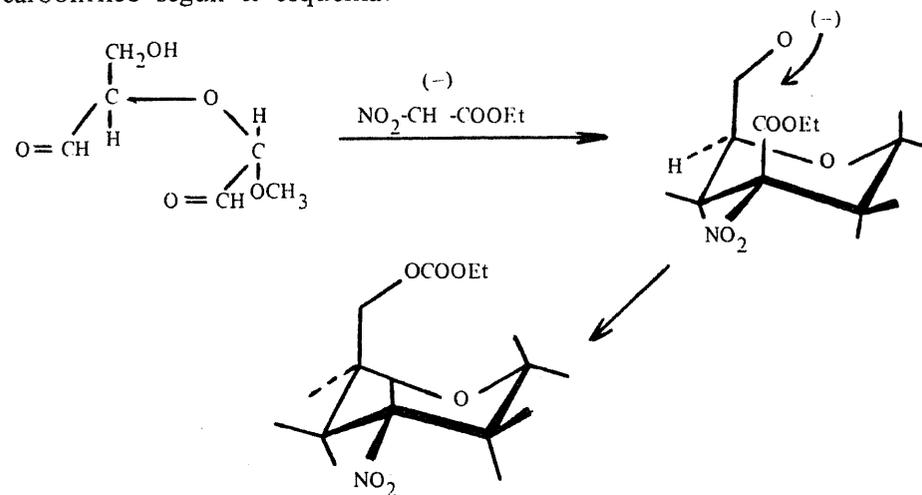
La reacción con el Nitroetano ha sido también aplicada al dialdehido 2-O- [(R)-formil- (1-uracil)- metil] -(R)-glicolaldehido⁷³ obteniéndose una mezcla de isómeros con las configuraciones gluco (40 por ciento), galacto (5 por ciento), mano (5 por ciento) y alo (1 por ciento).

Tras las condensaciones con nitrometano y nitroetano resultan lógicas las realizadas con nitroacetato de etilo. No obstante, parecen presentarse

diferencias notables en la reacción con este tipo de nitroderivados. Mientras S. Yen J. Takeda, A. Jasuda y S. Umezawa⁷⁴ y H. Yanagisawa, M. Kinoshita y S. Umezawa⁷⁵ suponen la formación de productos de condensación normales, con "reintegración" del ciclo, en el caso de dialdehidos tipo B; S. Zen, A. Yasuda, H. Hashimoto y H. Takeda⁷⁶ suponen que, a partir del D'-metoxi-D- hidroxi metil diglicolaldehido, de tipo A, se obtienen productos dioxánicos como CXLIX:



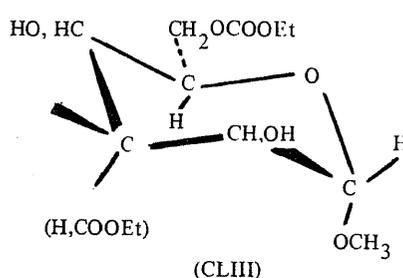
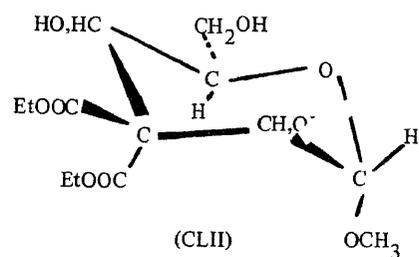
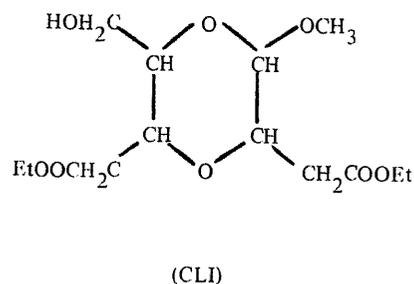
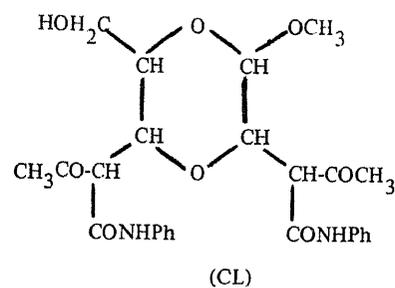
F. W. Lichtenthaler y G. Bambach⁷⁷ aportan datos convincentes en apoyo de un nuevo fenómeno en el transcurso de la reacción, que consiste en una emigración C → O del grupo carboxilo al oxígeno del Carbono 6. La transposición, que podría producirse antes o después de la ciclación, puede deberse a un ataque nucleófilo sobre el Carbono carbonílico según el esquema:



En esta condensación también se obtienen mezclas de isómeros, y así, en el ejemplo anterior se separan los de configuración D-gluco y D-mano.

Esta reacción presenta pues un gran interés teórico, debido a la transposición observada, puesto que es un caso insólito de transposición $C \rightarrow O$, pero precisamente esta transposición reduce sus posibilidades para ser aplicada en la síntesis de Carbohidratos ramificados, ya que desaparece el grupo carboxilo del Carbono 3.

Nosotros^{22 y 74}, hemos iniciado el estudio de las condensaciones de los dialdehidos tipos A y B con otros compuestos metileno-activos, no nitrados, como el ester acetilacético y sus derivados, y el ester malónico o su hemiester. Los resultados son diversos, pues mientras, por ejemplo, la acetilacetanilida da un producto cuyos datos analíticos concuerdan con una estructura dioxánica, como la CL, y el hemiester malónico parece dar el mismo ciclo con descarboxilación (CLI), el malonato de dietilo produce una mezcla de productos isómeros, de la que se puede separar uno cristalino, que responde a una de las fórmulas CLII ó CLIII, ya que aún no hemos concluido la comprobación de la estructura.



Cualquiera de estas dos estructuras tiene el interés de conservar al menos, uno de los grupos carboxilos en el Carbono 3, con la potencialidad que ello representa en la síntesis de monosacáridos sustituidos y ramificados.

Excmos. e Ilmos. Sres:

He pretendido presentar a este Auditorio un ejemplo vivo de investigación y problemática que acapara, y continuará acaparando, nuestra atención y la de otros investigadores en distintos países.

Junto a los hechos tangibles, reales e indiscutibles, que suponen la preparación de unas y otras sustancias, o los resultados de tal o cual medida físico-química, queda siempre pendiente del hilo de la imaginación humana la interpretación teórica de los hechos. En nuestro caso, especulamos, sin llegar a una decisión, sobre la posible existencia de equilibrios entre formas dinámicas, que actúen sin llegar nunca a encontrarse en una concentración suficiente para poderles "ver" con ayuda de las técnicas instrumentales. El químico entonces, "siente su presencia" a través de la formación de derivados y se las imagina como entidades fugaces y activas.

No nos sorprendemos de nuestra incapacidad para demostrar con rigor su existencia. Estamos acostumbrados a ello. Sirva como ejemplo, muy conocido, el comportamiento de los monosacáridos en solución. Muchos años han transcurrido desde que se formuló la teoría del equilibrio entre formas cíclicas y aldehídicas, y aún no ha sido posible demostrar rigurosamente la existencia de las últimas. Y aún están como componentes hipotéticos del equilibrio, las formas hidrato de aldehído, las enediólicas y los diversos tipos de ciclos furánicos y piránicos.

No cejamos en el intento de aclarar estos problemas y con nosotros trabajan nuevos investigadores como los Profesores Espinosa Ubeda, Melgarejo Sampedro, Giménez Martínez, Rico Gómez, Gallo Mezo y

FIDEL JORGE LOPEZ APARICIO

Rico Sánchez, cual lo hicieron en otras fechas los colaboradores que hemos ido citando a lo largo de esta Memoria, para quienes, como hombres y amigos, tengo aquí el más afectuoso recuerdo.

N O T A S

NOTAS

1. J.J. Giménez Martínez: Tesis Doctoral, en curso. Granada.
2. Rave y Tollens: Ann. 276, 63.
3. G.T.J. Field y P.R. Huddleston: Bel. 655.436, mayo 6, 1965.
4. Belg. 663.984 agosto 31 1965. Brit. Appl. nov. 7 (1963). Brit. Appl. mayo 14 (1964).
5. Ch.L. Zirkle, F.R. Gerns, A.M. Pavloff y A. Burger: J. Org. Chem. 1961 395.
6. "Nuevos derivados del Furano". F.J. López Aparicio. Anales de la Universidad Hispalense 11, 109 (1.950).
7. S. West: J. Biol. Chem. 74, 561 (1928)
8. F. García González: Anales Fis. y Quím. 32, 15 (1934)
9. F. García González. Anales Fis. y Quím. 32 B, 815 (1934). F. García González y C. Sequeiros: Anales Fis. y Quím. 41 B 1463.
10. C.F. Huebner, R. Lohmar, R.J. Dimler, S. Moore y K.P. Link, J. Biol. Chem. 159, 503 (1945); C.F. Huebner y K.P. Link, idem., 186, 387 (1950).
11. F.J. López Aparicio y A. Vázquez Roncero, Anales real Soc. esp. Fis. y Quím. 45, 1577 (1949).
12. J.K.N. Jones.: J. Chem. Soc. pág. 116 (1945).
13. F. García González, F.J. López Aparicio y A. Vázquez Roncero. Anales real Soc. esp. Fis. y Quím. 44 B. 243 (1948)
14. Müller y Vargas: Ber. 72, 1993 (1939).
15. F. García González y R. Castro: Anales real Soc. esp. Fis. y Quím. 46 B 73 (1950).
16. E. Schreier, G. Stöhr y E. Hardegger, Helv. Chim. Acta. 69, 574 (1954).
17. F. García González, F.J. López Aparicio y M. Ortiz Rizo, Anales real Soc. esp. Fis. y Quím. 52 B, 717 (1956).
18. Jackson y Hudson: J. Am. Chem. Soc. 59, 994 (1937).

19. Hurd y Baker: *J. Org. Chem.* 186 (1953).
20. F.J. López Aparicio, C. Piazza Moliní y J.I. Tejera Quijano: *Anales real Soc. esp. Fís. y Quím.* 56 B, 407 (1960).
21. M. Guerner y A. Jurado Soler: *Compt. Rend.* 254, 2985 (1962).
22. M.A. Gallo Mezo. Tesis Doctoral (en curso). Granada.
23. Fleury, Herlssey y Joly: *J. Pharm. Chim.* 20, 149 (1934).
24. Hudson y Jackson: *J. Am. Chem. Soc.* 58, 278 (1936).
25. F. Smith y J.W. Van Cleve: *J. Am. Chem. Soc.* 77, 3091 (1955).
26. A. Jorado Soler, M. Guernet y P. Melanglan, *Bull. Soc. Chim. de France*, (1963) 2.119. A. Jurado Soler y M. Guernet. *Compt. Rend.* 254, 2586 (1962).
27. M. Abdel Akher, F. Smith, J.E. Cadotte, J.W. Van Cleve, R. Montgomery y B.A. Lewis: *Nature* 171, 474 (1953).
28. W. Meyer y col. *Ann. Chem.* 688, 2328 (1965).
29. Jackson y Hudson: *J. Am. Chem. Soc.* 62, 958 (1940).
30. Honeyman y Shaw: *J. Chem. Soc.* 1959, 2454. Guthrie, Honeyman y Parsons: *J. Chem. Soc.* 1959, 2449, idem. pág. 2441.
31. R.L. Colbran, R.D. Guthrie y M.A. Parson: *J. Chem. Soc.* 1960, 3532.
32. Mitchell y Purves: *J. Am. Chem. Soc.* 64, 589 (1942); J.W. Rown, F.H. Forziati y R.E. Reeves: *J. Am. Chem. Soc.* 73, 4484 (1951).
33. Fialkiewiczow, *Zesz. Nauk. Mat. Fiz., Chem. Awyzsza. Szk. Pedagog. Gdansk, 1967*, 7 179.
34. Davoll y col.: *J. Chem. Soc.* 1966, 833.
35. Lisowski. *Arch. Immunol. Therap. Exptl.* 14, (2) 217 (1966).
36. Hisoshi Yonehara: *Tetrahedron Letter* 1966, 3785.
37. R. Rico, Tesis Doctoral (en curso). Granada.
38. P.J. Baker: Tesis Doctoral (1941).
39. C.D. Hurd, P.J. Baker, R.P. Hoysz y W.H. Saunders: *J. Org. Chem.* 18, 186 (1953).
40. Hurd y Saunders: *J. Am. Chem. Soc.* 74, 5324 (1952).

41. Kuhn: *Anal. Chem.* 22 276 (1950).
42. J. Hill: *J. Am. Chem. Soc.* 50, 2678 (1928).
43. J.J. Goldstein y F. Smith: *J. Am. Chem. Soc.* 28, 3421 (1960).
44. M. Abdel-Akher, J.K. Hamilton y F. Smith: *J. Am. Chem. Soc.* 73, 4691 (1951).
45. J.E. Cadotte, G.G.S. Dutton, I.J. Goldstein, B.A. Lewis, F. Smith y J.W. Van Cleve: *J. Am. Chem. Soc.* 79, 691 (1957).
46. L. Mester y F. Móczár: *Chem. and Industry* 1957, 761
47. I.J. Goldstein y F. Smith: *J. Am. Chem. Soc.* 80, 4681 (1958).
48. R.D. Guthrie: *Advan. Carbohydrate Chem.* 16, 105 (1961).
49. A.S. Perlin: *Canad. J. Of Chem.* 44, 539 (1966).
50. I.J. Goldstein, B. A. Lewis y F. Smith: *Chem. and Industry* 995 (1958).
51. W.A. Bonner y Ch. C. Hurd: *J. Am. Chem. Soc.* 73, 4290 (1951).
52. F.J. López Aparicio y C. Piazza Moliní: *Anales real Soc. esp. Fís. y Quím.* 52 B, 723 (1956).
53. F.J. López Aparicio y C. Piazza Moliní: *Anales real Soc. esp. Fís. y Quím.* 54 B 533 (1958).
54. R.L. Colbran, R.D. Guthrie y M.A. Parsons: *J. Chem. Soc.* 1960, 3532.
55. J.I. Teiera Quijano. Tesis Doctoral. Boletín de Alumnos Internos. Facultad de Ciencias. Universidad de Valladolid. 1961.
56. J.C. Sowden y H.O.L. Fischer: *J. Am. Chem. Soc.* 66, 1312 (1944).
57. J.J. Grosheintz y H.O.L. Fischer: *J. Am. Chem. Soc.* 70, 1476, 1479 (1948).
58. F.W. Lichtenthaler y H.O.L. Fischer: *J. Am. Chem. Soc.* 83, 2005 (1961)
59. H.H. Baer y H.O.L. Fischer: *J. Am. Chem. Soc.* 81, 5184 (1959).
60. Thiele y Weitz: *Ann.* 377, 1 (1910).
61. Campbell y Pitzer: *J. Org. Chem.* 24, 1531 (1959).
62. H.H. Baer y B. Achmatowicz: *J. Org. Chem.*, 29, 3180 (1964). H.H. Baer y F. Kienzle: *Canad. J. of Chem.* 43, 190 (1965).

63. H.H. Baer y Alauddin Ahammad: *Canad. J. of Chem.* 41, 2931 (1963).
64. H.H. Baer y H. O.L. Fischer: *J. Am. Chem. Soc.* 82, 3709 (1960).
65. H.H. Baer: *J. Am. Chem. Soc.* 84, 83 (1962).
66. H.H. Baer: *Chem. Ber.* 93, 2865 (1960).
67. H.H. Baer: *J. Am. Chem. Soc.* 83, 1882 (1961).
68. H.H. Baer y F. Kienzle: *Canad. J. of Chem* 41, 1606 (1963).
69. A.C. Richardson y H.O.L. Fischer: *J. Am. Chem. Soc.* 83, 1132 (1961).
70. H.H. Baer: *J. Org. Chem.* 28, 1287 (1963).
71. H.H. Baer, L.D. Hall y F. Kienzle: *J. Org. Chem.* 29, 2014 (1964).
72. H.H. Baer y G. V. Rao: *Chem and Ind.* 1965, 137.
73. F.W. Lichtenthaler y H. Zinke: *J. Org. Chem.* 37, 1612 (1972).
74. S. Yen, Y. Takeda, A. Yasuda y S. Umezawa: *Bull. Chem. Soc. Jap.* 40 1719 (1967).
75. H. Yanagisawa, M. Kinoshita y S. Umezawa: *Bull. Chem. Soc. Jap.* 42 1719 (1969).
76. S. Zen, A. Yasuda, H. Hahimoto y Y. Takeda: *Nippon Kagaku Zasshi* 90 110 (1969)
77. F.W. Lichtenthaler y G. Bambach: *J. Org. Chem.* 37 1621 (1972).
78. M.A. Gallo Mezo, A. Espinosa Ubeda y F.J. López Aparicio: *Anales real Soc. esp. de Fís. y Quím.* (carta al Editor), (en prensa).

BIBLIOTECA UNIVERSITARIA DE GRANADA



900241792
BIBL. GENERAL UNIVERSITARIA