

UNIVERSIDAD
DE
GRANADA



DEPARTAMENTO
DE
QUIMICA ORGANICA

TESIS DOCTORAL

**REACCION DE LA D-GALACTOSA CON
COMPUESTOS β -DICARBONILICOS.
ESTUDIO DE LA FOTO-OXIGENACION DE
LOS PRODUCTOS OBTENIDOS.**

Francisco A. García Calvo-Flores



Biblioteca Universitaria de Granada



01533603

16/9

R. 33.554

T
13
2

UNIVERSIDAD DE GRANADA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA



TESIS DOCTORAL

REACCIÓN DE LA D-GALACTOSA CON
COMPUESTOS β -DICARBONÍLICOS.
ESTUDIO DE LA FOTO-OXIGENACIÓN DE LOS
PRODUCTOS OBTENIDOS.

Francisco A. García Calvo-Flores

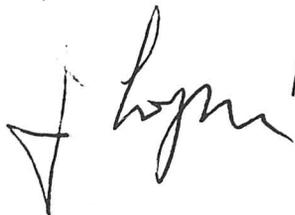
BIBLIOTECA UNIVERSITARIA
GRANADA
Nº Documento <u>619643445</u>
Nº Copia <u>121184173</u>

REACCIÓN DE LA D-GALACTOSA CON COMPUESTOS β -DICARBONÍlicos.
ESTUDIO DE LA FOTO-OXIGENACIÓN DE LOS
PRODUCTOS OBTENIDOS.

Francisco A. García Calvo-Flores

Visado en Granada a
de

Los Directores:



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

y

Rafael Robles Díaz. Profesor
Titular de Química Orgánica.

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



Fdo. Francisco A.
García Calvo-Flores

A Mercedes

A mis padres

Agradecimientos:

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento al Prof. López Aparicio por su inestimable labor de dirección. Su gran talla científica y humana han impulsado la realización de la presente Tesis Doctoral, de la que quisiera hacer un modesto y particular homenaje, con motivo de su jubilación.

Igualmente, he de agradecer al Prof. Robles Díaz su contribución y constante apoyo, tanto en el plano científico como en el personal, sin los cuales no habría sido posible el desarrollo de este trabajo.

Por otro lado, quisiera agradecer al Prof. Isaac García la colaboración prestada en distintas fases de esta Tesis, así como a mis compañeros de laboratorio, especialmente al Prof. Santoyo González y la Prof^a. García Mendoza. Todos ellos me han permitido trabajar en un ambiente cordial y de sincera amistad.

Por último, deseo agradecer a los servicios de resonancia, infrarojo y microanálisis del Departamento de Química Orgánica, así como al personal de los Servicios Técnicos de la Universidad de Granada la realización de los diversos espectros que se describen en la Memoria.

INDICE

ÍNDICE .

	Pág.
1.- <i>Introducción</i>	1
2.- <i>Antecedentes bibliográficos</i>	5
2.1.- <u>C-Glicosil-derivados</u>	7
2.1.1.- C-glicosil-furanos	9
2.1.1.1.- Reacción de aldosas con compuestos β -dicar- bonílicos	12
2.1.1.2.- Reacción de cetosas con compuestos β -dicar- bonílicos	20
2.1.1.3.- Mecanismo y catálisis	21
2.1.2.- Reactividad de los polihidroxiálqui furanos obtenidos por reacción de García González	24
2.1.2.1.- Anhidrización de la cadena polihidroxiál- química	24

2.1.2.2.- Reactividad de los grupos hidroxilo	31
2.1.2.3.- Reactividad del heterociclo furánico	32
2.2.- <u>Foto-oxigenación sensibilizada con oxígeno singlete</u>	34
2.2.1.- Oxígeno singlete. Métodos de obtención	35
2.3.- <u>Reacciones del oxígeno singlete</u>	38
2.3.1- Reacción <i>ENO</i>	39
2.3.2.- Adición-1,2 a dobles enlaces activados	44
2.3.3.- Adición a 1,3-dienos	46
2.4.- <u>Aplicaciones de la reacción de foto-oxi- genación de 1,3-dienos en síntesis orgá- nica</u>	48
2.4.1.- Reducción de endoperóxidos a 1,4-dioles	48
2.4.2.- Transposición de endoperóxidos a diepó- xidos	51
2.4.3.- Formación de hidroxienonas	52
2.4.4.- Formación de Furanos	53

2.5.- <u>Foto-oxigenación sensibilizada de furanos</u>	55
2.5.1.- Productos Primarios de Foto-oxigenación	56
2.5.2.- Reacciones de reagrupamiento de endoperóxidos furánicos	60
2.5.3.- Reacciones de endoperóxidos con alcoholes. Foto-oxigenación de furanos en soluciones alcohólicas	71
2.5.4.- Reacciones de adición a endoperóxidos furánicos	78
2.5.5.- Reacciones de reducción de endoperóxidos furánicos	80
2.6.- <u>Foto-oxigenación sensibilizada de polihidroxiálquil y C-glicosil furanos</u>	87
2.6.1.- Foto-oxigenación de furanos modelos	87
2.6.2.- Foto-oxigenación sensibilizada con oxígeno singlete de polihidroxiálquil y C-glicosil furanos. Evolución y uso en síntesis de los endoperóxidos obtenidos	90
2.7.- <u>Cicloadiciones 1,3-dipolares</u>	98
2.7.1.- Especies 1,3-dipolares	100
2.7.2.- Mecanismo de la cicloadición 1,3-dipolar	103

2.7.3.- Cicloadición 1,3-dipolar con diazoalcanos	113
2.7.4.- Reacciones de transformación de pirazolinas obtenidas por cicloadición 1,3-dipolar	116
2.7.5.- Reacciones de cicloadición en carbohidratos	121
3.- <i>Parte Teórica</i>	127
3.1.- <u>Consideraciones Generales</u>	129
3.2.- <u>Síntesis y Estudio de Furanos Modelos</u>	133
3.2.1.- Preparación de 3-etoxicarbonil-5-formil 2-metil-furano (II), 3-etoxicarbonil-5- hidroximetil-2-metil-furano (III), 2-me- til-3-metoxicarbonil-5-metoximetil furano (IV) y 5-acetoximetil-3-etoxicarbonil-2- metil-furano (V)	134
3.2.2.- Foto-oxigenación sensibilizada de 3- etoxicarbonil-5-formil-2-metil-furano	138
3.2.3.- Foto-oxigenación sensibilizada de 3-e- toxicarbonil-5-hidroximetil-2-metil-furano	139
3.2.4.- Foto-oxigenación sensibilizada de 2-metil- 5-metoximetil-3-furoato de metilo (IV)	142

3.2.5.- Foto-oxigenación sensibilizada de 5-acetoximetil-3-etoxicarbonil-2-metil-furano	144
3.3.- <u>Preparación de polihidroxiálquil- y C-glicosil-furanos por condensación de la D-galactosa con acetoacetato de etilo. Estudio de los productos de foto-oxigenación de los mismos.</u>	149
3.3.1.- Reacción de la D-galactosa con acetoacetato de etilo	149
3.3.1.1- Benzoilación de 2-metil-5-(α,β -D- <i>treofuranosil</i>)-3-furoato de etilo (XXII)	150
3.3.1.2.- Acetilación de 2-metil-5-(D- <i>lixo</i> -tetritol-1-il)-3-furoato de etilo	153
3.3.1.3.- Acetonación de 2-metil-5-(D- <i>lixo</i> -tetritol-1-il)-3-furoato de etilo	153
3.3.2.- Foto-oxigenación de polihidroxiálquil- y glicosil-furanos obtenidos a partir del acetoacetato de etilo	156
3.3.2.1.- Foto-oxigenación de 2-metil-5-(2,3-di-O-benzoil- α -D- <i>treofuranosil</i>)-3-furoato de etilo	156

- 3.3.2.2.- Foto-oxigenación de 2-metil-5-(1,2,3,4-tetra-O-acetil-D-*lixo*-tetritol-1-il)-3-furoato de etilo 158
- 3.3.2.3.- Foto-oxigenación de 2-metil-5-(1,2,3,4-di-O-isopropilidén-D-*lixo*-tetritol-1-il)-3-furoato de etilo 162
- 3.3.2.4.- Foto-oxigenación de 5-(1,4-di-O-acetil-2,3-isopropilidén-D-*lixo*-tetritol-1-il)-2-metil-3-furoato de de etilo 165
- 3.4.- Preparación de *treofuranosil*-furanos por condensación de D-galactosa con 2,4-pentanodiona. Estudio de la foto-oxigenación de los mismos 173
- 3.4.1.- Reacción de la D-galactosa con la 2,4-pentanodiona 173
- 3.4.2.- Foto-oxigenación de 3-acetil-5-(2,3-di-O-acetil- α -D-*treofuranosil*)-2-metil-furano (XLIV α) 177
- 3.4.3.- Foto-oxigenación de 3-acetil-5-(2,3-di-O-acetil- β -D-*treofuranosil*)-2-metil-furano (XLIV β) 179
- 3.4.4.- Estudio de la transposición de los endoperoxidos procedentes de los furanos obtenidos con 2,4-pentanodiona 183

3.5.- <u>Reacción de Cicloadición con diazoacetato de metilo de los productos provenientes de la apertura de núcleo furánico.</u>	187
3.5.1.- Cicloadición 1,3-dipolar de 3-acetil-4-oxo-2-pentenoato de 2,3-di-O-acetil- α -D- <i>treofuranosilo</i> (LXII) y 3-acetil-4-Oxo-2-pentenoato de 2,3-di-O-acetil- β -D- <i>eritrofuranosilo</i> (LXII) con diazoacetato de metilo	191
3.5.2.- Cicloadición 1,3-dipolar de diazoacetato de metilo con 3-C-acetil-7,8-di-O-acetil-6,9-anhidro-1,3,4-tri-desoxi-3-en-2,5-dioxo-D- <i>xilo</i> -nonu-di-ulososa (LVI)	194
3.6.- <u>Análisis de los principales resultados obtenidos, y comparación con otras investigaciones realizada en nuestro Departamento</u>	198
4.- Parte Experimental,	
4.1.- <u>Métodos Generales</u>	203
4.2.- <u>Materias Primas</u>	207
4.2.1- 2-Metil-5-(D- <i>arabino</i> -tetritol-1-il)-3-furoato de etilo (I)	207

4.2.2.- 3-Etoxicarbonil-5-formil-2-metil-furano	207
4.2.2.3.- 3-Etoxicarbonil-5-hidroximetil-2-metil-furano (III)	208
4.2.2.4.- 2-metil-5-(D- <i>lixo</i> -tetritol-1-il)-furoato de etilo (XXI)	208
4.2.2.5.- Tetracetato de plomo	209
4.3- <u>Nuevas experiencias</u>	211
4.3.1.- Síntesis de furanos modelos 2,3,5-trisustituídos	211
4.3.1.1.- 3-Etoxicarbonil-5-formil-2-metil-furano. Modificación a la receta de Müller y Varga	211
4.3.1.2.- 3-Etoxicarbonil-5-hidroximetil-2-metil furano (III). Modificación de la receta de García González	212
4.3.1.3.- 3-Metoxicarbonil-5-metoximetil-2-metil-furano (IV)	212
4.3.1.4.- 5-Acetoximetil-3-etoxicarbonil-2-metil-furano (V)	213
4.3.2.- Foto-oxigenación de furanos modelos. Reacciones de los productos obtenidos	217

4.3.2.1.- Foto-oxigenación sensibilizada de 3-Etoxicarbonil-5-formil-2-metil- furano (II) en metanol	217
4.3.2.1.- Foto-oxigenación sensibilizada de II en acetona	218
4.3.2.3.- Foto-oxigenación sensibilizada de 3-Etoxicarbonil-5-hidroximetil-2-metil- furano (III).	218
4.3.2.4.- Foto-oxigenación sensibilizada de 3-Metoxicarbonil-5-metoximetil-2-metil- furano (IV)	219
4.3.2.5.- Foto-oxigenación sensibilizada de IV y tratamiento del crudo con sul- furo de dimetilp	220
4.3.2.6.- Foto-oxigenación sensibilizada de 5-Acetoximetil-3-etoxicarbonil-2-metil- furano (V)	220
4.3.2.7.- Foto-oxigenación sensibilizada de 5-Acetoximetil-3-etoxicarbonil-2-metil- furano (V) en acetona.	
4.3.3.- Preparación de polihidroxiálquil y C-gli- cosil-furanos a partir de D-galactosa y a- cetoacetato de etilo	225
4.3.3.1.- Reacción de la D-galactosa con acetoa- cetato de etilo. Modificación de la re- ceta de García González	225

4.3.3.2.- Benzoilación de 2-metil-5-(α,β -D- <i>treo</i> - <i>furanosil</i>)-furoato de etilo	226
4.3.3.3.- Desbenzoilación de XXIII α	227
4.3.3.4.- Oxidación peryódica de XXII α . Preparación del dialdehído XXVR.	228
4.3.3.5.- 2-Metil-5-(1,2,3,4,-tetra-O-acetil-D- <i>lixo</i> -tetritol-1-il)-3-furoato de etilo (XXVI)	229
4.3.3.6. Acetonación de XXI	229
4.3.3.7.- Acetilación de XXVIII	231
4.3.4.- Foto-oxigenación de C-glicosil y polihidroxiálquilfuranos preparados a partir de la reacción entre la D-galactosa y el acetoacetato de etilo. Reacciones de los productos obtenidos	233
4.3.4.1.- Foto-oxigenación sensibilizada de 5-(2,3-di-O-benzoil- α -D- <i>treo</i> - <i>furanosil</i> 2-metil-3-furoato de etilo	233
4.3.4.1.1.- Reducción con sulfuro de dimetilo de XXX	234
4.3.4.1.1.- Transposición de XXX	234

4.3.4.2.- Foto-oxigenación sensibilizada de 2-Metil-5-(1,2,3,4,-tetra-O-acetil-D- <i>lixo</i> -tetritol-1-il)-3-furoato de etilo (XXVI)	235
4.3.4.2.1.- Reducción con sulfuro de dimetilo de XXXIII α	236
4.3.4.2.- Obtención de 1-etoxicarbonil-6-metil- 4-(1,2,3,4-tetra-O-acetil-D- <i>lixo</i> -tetritol-1-il)-3,5,7-trioxatriciclo [4.1.0.0 ^{2,4}] heptano (XXXVa,b)	237
4.3.4.3.- Foto-oxigenación sensibilizada de 2-metil-5-(1,2:3,4-di-O-isopropilidén-D- <i>lixo</i> -tetritol-1-il)-furoato de etilo (XXVII)	239
4.3.4.3.- Preparación de (E)-3-etoxicarbonil-4-oxo-2-pentenoato de 1,2:3,4-di-O-isopropilidén-D- <i>lixo</i> -tetritol-1-ilo (XXXVII)	240
4.3.4.4.- Foto-oxigenación sensibilizada de 5-(1,4-di-O-acetil-2,3,-isopropilidén-D- <i>lixo</i> -tetritol-1-il)-furoato de etilo	241
4.3.4.4.1.- Preparación de (E)- y (Z)-2-acetil-5,8-di-O-acetil-2,3,-dideoxi-6,7-O-isopropilidén-D- <i>lixo</i> -octulos-2-enonato de etilo	242
4.3.4.4.2.- Estudio de la transposición de XXXVIIIa y XXXVIIIb	243

4.3.5.- Preparación de C-glicosil-furanos a partir de la D-Galactosa y la 2,4-pentanodiona	247
4.3.5.1.-Reacción de la D-Galactosa con la 2,4-pentanodiona	247
4.3.5.2.- Preparación de α y β 3-acetil-2-metil-5-(2,3-di-O-acetil-D- <i>treo</i> -furanosil)-furano (XLVI α,β)	247
4.3.5.3.- 3-Acetil-2-metil-5-(α -D- <i>treofuranosil</i>) (XLIII α)	249
4.3.5.4.- 3-Acetil-2-metil-5-(β -D- <i>treofuranosil</i>) furano	249
4.3.5.5.- Oxidación peryódica de XLIII α	252
4.3.5.6.- Reacción de XLVIII con ciano acetato de <i>terc</i> -butilo	252
4.3.6.- Foto-oxigenación de C-glicosilfuranos obtenidos por reacción de D-Galactosa y la 2,4-pentanodiona	253
4.3.6.1.- Foto-oxigenación sensibilizada de 3-acetil- α -D- <i>treofuranosil</i>) furano	253
4.3.6.1.- Transposición de L	253
4.3.6.1.2.- Reducción de L	253

4.3.6.2.- Foto-oxigenación sensibilizada de 3-acetil-2-metil-5-(2,3-di-O-acetil- β -D- <i>treofuranosil</i>) furano	255
4.3.6.2.1.- Transposición de LIIIa en fase sólida	256
4.3.6.2.2.- Transposición de LIIIa en solu- ción acetónica	256
4.3.6.2.3.- Preparación de 3-C-acetil-7,8-di-O- acetil-6,9-anhidro-1,3,4-tri-desoxi- 3-en-2,5-di-oxo-D- <i>xilo</i> -nonudiulosa	257
4.3.7.- Foto-oxigenación sensibilizada de 3- acetil-5-(2,3-di-O-acetil- β -D- <i>eritro</i> - <i>furanosil</i>) furano (LIV)	258
4.3.8.- Reacción de 3-acetil-4-oxo-2-pentenoato de 2',3'-di-O-acetil- α -D- <i>treofuranosilo</i> con diazoacetato de metilo	261
4.3.9.-Reacción de 3-acetil-4-oxo-2-pentenoato de 2',3'-di-O-acetil- β -D- <i>eritrofuranosilo</i> con diazoacetato de metilo	261
4.3.10.- Reacción de 3-C-acetil-7,8-di-O-acetil- 6,9-anhidro-1,3,4-tri-desoxi-3-en-2,5-di- oxo-D- <i>xilo</i> -nonudiulosa con diazoacetato de metilo	263

4.3.10.1.- Tratamiento de LXVI con ácido acético	264
5.- Conclusiones	267
6.- Bibliografía	275
7.-Apéndice	297

INTRODUCCION

1.- INTRODUCCIÓN

El presente trabajo se enmarca dentro de una de las líneas de investigación que se siguen en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Granada y que se relaciona directamente con los estudios llevados a cabo por el Profesor *García González*, iniciador de la investigación de carbohidratos en España. En dichos estudios se han tratado con profundidad todos aquellos aspectos referentes a la síntesis, reaccionabilidad y propiedades de polihidroxiálquil- y C-glicosil-furanos ó pirroles, entre otros, (1, 2). A la reacción que conduce a la formación de tal tipo de productos, a partir de diversos azúcares y compuestos β -dicarbonílicos solemos llamarla reacción de *García González*. Aunque el estudio de estos compuestos por parte de la "escuela de Sevilla", resulta ser muy profundo, como se puede apreciar en la bibliografía recogida en esta Memoria, en los últimos años se ha revitalizado el interés por estas familias de sustancias como intermedios en la consecución de C-glicosil derivados con acción biológica potencial. Entre estas reacciones podemos destacar, por un lado, la obtención de glicosil-furanos ramificados a partir de los correspondientes dialdehídos que provienen de la degradación peryódica del resto glicosídico de los que llamaremos de aquí en adelante *condensados de García González*, y posterior integración de dichos dialdehídos con compuestos que poseen un metileno activo, y por otro, la foto-oxigenación sensibilizada del heterociclo furánico, que conduce a la formación de endoperóxidos que presentan estructuras de ozónidos. Dichos endoperóxidos resultan ser, generalmente, muy inestables evolucionando hacia estructuras de mayor estabili-

dad. Este hecho, junto al caracter oxidante del producto de foto-oxigenación, son en sí una herramienta que permite la apertura del anillo furánico, con una alta funcionalización en el "carbono anomérico" o bien la obtención de otros sistemas cíclicos de gran interés sintético, que, como se ha indicado, provienen de la foto-oxigenación de un polihidroxi-alquil- ó C-Glicosil- furano.

El trabajo que se expone en la presente Memoria se ha encaminado hacia el estudio de la reacción de foto-oxigenación sensibilizada de compuestos furánicos y su posterior evolución, como método para la obtención de Glicósidos de potencial actividad biológica, por sí mismos o como intermedios activos en la síntesis de compuesto de esta naturaleza.

**ANTECEDENTES
BIBLIOGRAFICOS**

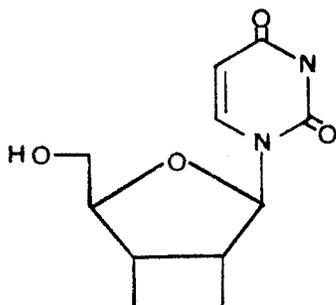


2.- ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

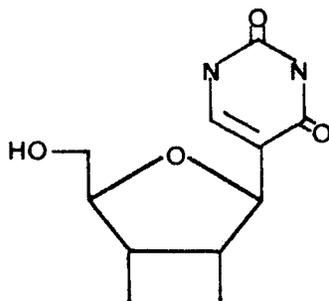
2. 1. - C-GLICOSIL- DERIVADOS:

A los derivados de los monosacáridos en forma piranósica o furanósica con grupos alcoxilo o ariloxilo unidos al carbono anomérico se les llama comúnmente O-glicósidos. Por extensión del concepto, se le ha dado el nombre de N-glicósidos a una serie de sustancias, por otro lado, muy extendidas en la Naturaleza, en los que un resto glicosídico se une a un radical o a un heterociclo a través de un átomo de nitrógeno, en lugar de una unión mediante un oxígeno, como ocurre en los O-glicósidos. Ambos tipos de glicósidos pueden sufrir una reacción de hidrólisis para regenerar los correspondientes monosacáridos y el aglicón.

Con posterioridad, el concepto de "glicósido" se ha ampliado a otras sustancias en las que un anhidro-poliol se une a través de un átomo de carbono a un resto que en muchas ocasiones es de carácter heterocíclico. A este tipo de sustancias se les ha denominado C-Glicósidos, o más rigurosamente C-Glicosil-derivados. Con esta analogía en cuanto a la nomenclatura, se les quiere reconocer una semejanza estructural con los O-glicósidos, como se puede apreciar en el ejemplo, ya clásico, de la Uridina (I) y la Pseudouridina (II), siendo necesario, sin embargo, resaltar el hecho de que dicha analogía estructural no implica, necesariamente, analogías en el comportamiento químico como se pone de manifiesto en el hecho, ya comentado, de la hidrólisis de C- y N-glicósidos, evidentemente imposible en el caso de los C-glicosil derivados.



I



II

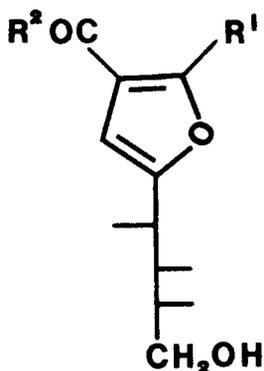
Los C-glicosil-derivados son moléculas que han despertado un gran interés debido a la actividad biológica que presentan muchas de ellas. Algunas actúan, por ejemplo, como inhibidores en ciertas etapas específicas en la biosíntesis de proteínas lo que les confiere en muchos casos, una acción antimicrobiana y/o antitumoral. Por todo ello, se han desarrollado diversos métodos de síntesis, que proporcionan modificaciones, tanto en el resto glicosídico como en el "aglicón", que suele tener naturaleza heterocíclica. En muchos casos la investigación se ha encaminado no sólo a la preparación del C-glicosil derivado mismo, sino más bien a la del correspondiente precursor que presente en el carbono "anomérico" la funcionalización necesaria para su posterior conversión en el heterociclo deseado.

En el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Granada se han realizado una serie de investigaciones, algunas de ellas en colaboración con el Departamento homónimo de la Universidad de Málaga, que se dirigen en el sentido que se ha apuntado con anterioridad. Fruto de estas investigaciones son toda una serie de trabajos y de Tesis Doctorales (4, 5, 6, 7), en las que se hacen una completa revisión bibliográfica acerca del

tema y a las que nos remitimos para la consulta de los aspectos más generales.

2. 1. 1. - C-GLICOSIL-FURANOS:

La reacción de la D-glucosa con el acetyl acetato de etilo y con otros compuestos β -dicarbonílicos relacionados conduce a la formación de los compuestos furánicos III (1).

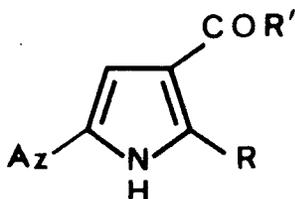


III

A esta reacción, a la que hemos denominado como reacción de García González, ya que ha sido este autor, quien ha determinado de una forma inequívoca la estructura del producto de condensación, habiéndola desarrollado junto a una serie de colaboradores, extendiéndose a distintos monosacáridos y compuestos β -dicarbonílicos y compuestos relacionados que dan lugar a una familia de derivados furánicos con toda una gama de sustituyentes en el heterociclo.

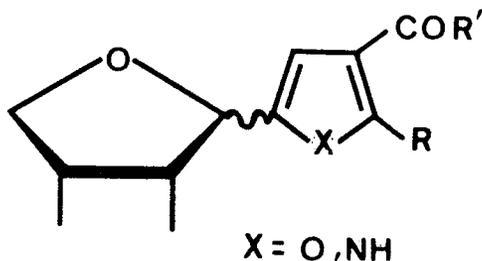
Cuando se realiza la reacción de condensación de un compuesto β -dicarbonílico con una 2-amino-2-desoxi-aldosa o con

alguna otra sustancia de estructura relacionada, (2,3) se obtienen una serie de derivados pirrólicos de fórmula general IV.



IV

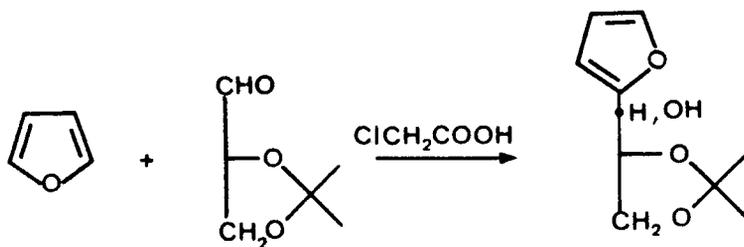
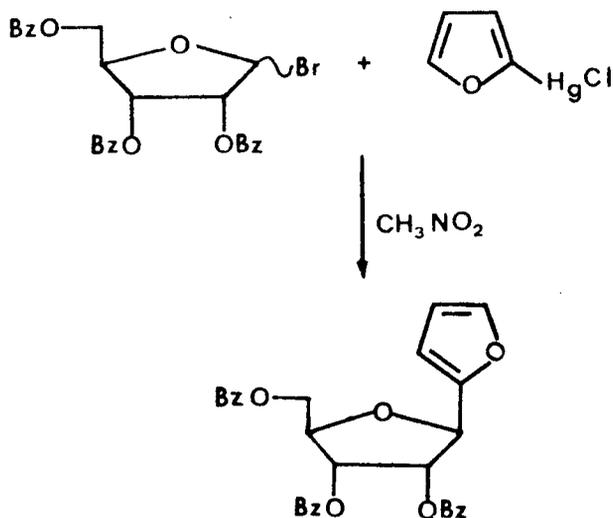
El tratamiento de estos polihidroxiálquil heterociclos con un ácido mineral (generalmente HCl) a baja temperatura ($\approx 0^\circ$) conduce a la formación del par de anómeros α y β -glicosil-derivados V.



V

A lo largo de este capítulo veremos las distintas variantes de esta reacción, así como la reactividad de los productos de

condensación. Con todo ello se puede concluir que este método constituye una eficaz alternativa para la preparación de polihidroalquil y C-glicosil furanos, incluso frente a procedimientos relativamente recientes como los que se indican en los ESQUEMAS I (8) y II (9).

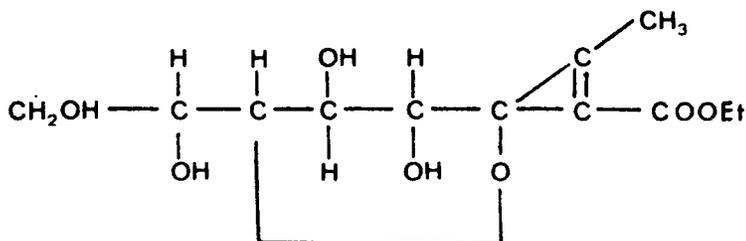


2. 1. 1. 1.- Reacción de aldosas con compuestos B-dicarbonílicos:

En 1927 **E. S. West** (10) describe la reacción de la D-glucosa con el acetyl acetato de etilo obteniendo un producto al que asigna la estructura VI.

El interés que despertó esta reacción por entonces residía en el intento de **P. A. Shaffer** y **T. E. Friedmann** (11) de esclarecer el mecanismo de formación y eliminación de compuestos cetónicos en los seres vivos.

Estos autores sostenían la idea de que la glucosa, bien libre o bien en forma de algún derivado, se combinaba con compuestos cetónicos para dar sustancias que pudieran ser más fácilmente degradables, por oxidación, que las cetonas libres.

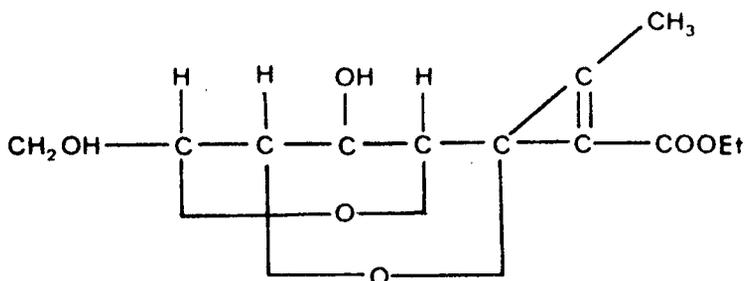


VI

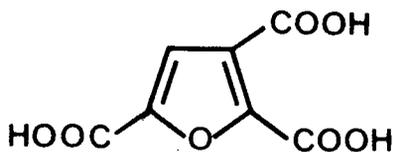
Cuando **E. S. West** trató el producto de condensación con ácido clorhídrico concentrado a baja temperatura obtuvo una sustancia siruposa a la que asigna la estructura VII

F. García González (12) en 1934, tras una serie de pruebas químicas desecha la estructura propuesta por **E. S. West** para el producto de reacción de la glucosa y el acetyl acetato de etilo,

asignándole la estructura furánica III ($R_1 = \text{Me}$; $R_2 = \text{OEt}$), cuya demostración química la realiza por degradación de III con permanganato potásico, llegando a la formación del triácido VIII.

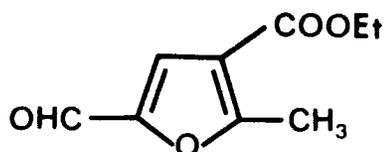


VII



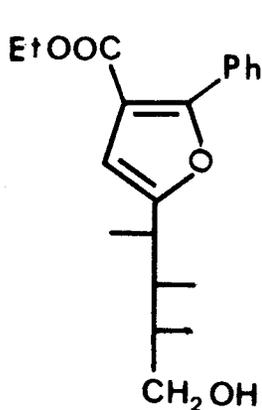
VIII

La reacción se extiende a otros azúcares. Así por ejemplo, **A. Muller** e **I. Varga** (13) prepararon III a partir de la D-manosa y el acetyl acetato de etilo, y realizaron también la degradación de la cadena lateral con tetracetato de plomo para dar IX. Con este tipo de degradación y la anteriormente comentada se abre una vía para la síntesis de diversos furanos 2,3,5-trisustituídos.

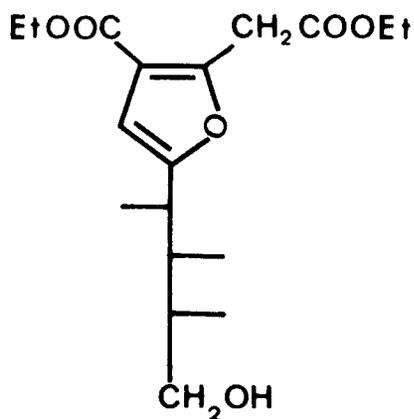


IX

En 1940 *T. Széki* y *E. Laszló* (14) realizaron la condensación de D-glucosa con benzoil acetato de etilo y β-cetoglutrato de dietilo para dar X y XI respectivamente.

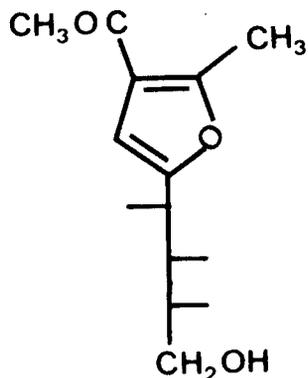


X



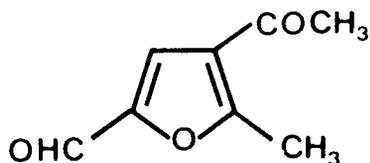
XI

Cinco años más tarde *J. K. H. Jones* (15) condensa la 2,4-pentanodiona con D-glucosa XII con lo cual obtuvo una funcionalización distinta en la posición 3 del anillo furánico.

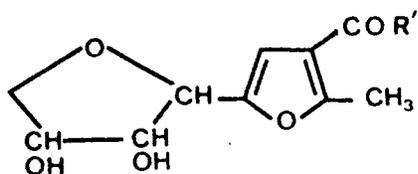


XII

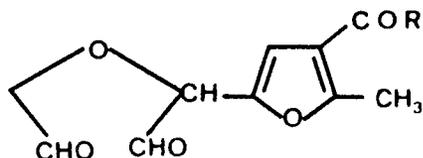
Este mismo autor realizó, por un lado el tratamiento de XII con tetracetato de plomo con lo que pudo obtener XIII, y por otro lado llevó acabo una serie de reacciones sobre XII, tales como el tratamiento con ácido diluido y posterior oxidación peryódica del producto obtenido. *J. K. W. Jones* asignó unas estructuras incorrectas, como posteriormente *F. García González* y col. (16) demostraron. Según este último autor, el tratamiento tanto de XII, al igual que el de otros productos de condensación obtenidos por este tipo de reacción, con un ácido mineral conducía a la formación de XIV. Cuando XIV se trataba con peryodato potásico se obtenía XV



XIII



XIV



XV

Existen en la literatura una serie de trabajos, en los cuales se comunica la preparación de de diversos furanos obtenidos por el procedimiento que estamos considerando y que se recojen, de forma resumida, en la TABLA I, en los que se amplía la gama de compuestos β -dicarbonílicos empleados en la reacción frente a la D-glucosa siendo el autor de la mayoría de ellos el profesor *García González*.

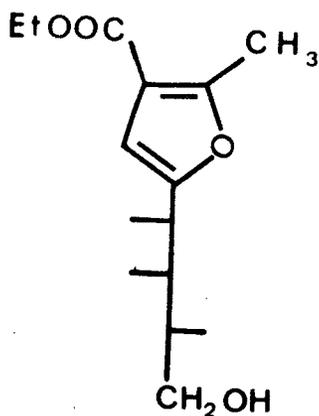
TABLA I

COMPUESTO β -DICARBONÍLICO O RELACIONADO	REF
$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$,	10, 12
$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	17
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	18
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	18
$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	18
$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COCH}_3$	15, 17
$\text{CO}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	14, 19
$\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{H}_5$	13
$\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}_3$	17
$\text{CH}_3\text{COCO}_2\text{H}$ (y éster etílico)	14, 20
$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CONHC}_6\text{H}_5$	17
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{COCH}_3$,	17
2,4-(NO_2) $_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}_2\text{COCH}_3$	17
$\text{C}_2\text{H}_5\text{CO}_2\text{CH}_2\text{COCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	20
$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	20
$\text{CH}_3\text{C}(\text{NH}_2)=\text{CHCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	17
$\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}_2\text{COCH}_3$	17
$\text{C}_9\text{H}_{19}\text{COCH}_2\text{COCH}_3$	17
$\text{CCCH}_2(\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	17
$\text{N}=\text{C}-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ (y éster etílico)	14, 17
$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_3$	14
$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ (y éster etílico)	14
$\text{CH}_3\text{C}(\text{OCOCH}_2\text{CH}_3)=\text{CHCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	17
DIMEDONA	21

Respecto a los monosacáridos que se han empleado existe también una gran variedad lo cual, junto al uso de distintos compuestos β -dicarbonílicos, permite diversos tipos de cadenas polihidroalquílicas y de sustituyentes en el núcleo furánico.

En 1956 *F. García González* y col. (23) pudieron aislar y caracterizar la estructura de XVI, obtenido por reacción de la D-galactosa y el acetoacetato de etilo, llevando a cabo la degradación de XVI con ácido peryódico para dar IX.

Cabe decir, seguidamente, que se ha recogido en bibliografía varios intentos fallidos de condensación entre la D-galactosa y el acetoacetato de etilo llevados a cabo por *García González* (19, 20) realizados con anterioridad a 1956. Recientemente se ha realizado otro intento de condensación de la D-Galactosa con el aceto acetato de etilo (22), y que, naturalmente, siendo la D-galactosa el monosacárido utilizado mayoritariamente para la condensación con compuestos β -dicarbonílicos en la presente Tesis Doctoral, estos trabajos se han revisado, habiendo, por nuestra parte, aislado algunos compuestos furánicos, como se verá más adelante, que habían sido negados por estos autores.

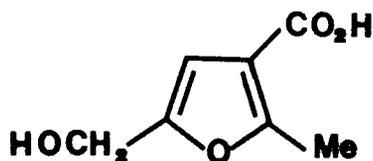


XVI

También se ha intentado realizar la condensación de la D-galactosa con benzoil acetato de etilo (14) y con la 2,4-pentanodiona (24), resultado ambos infructuosos.

Otras experiencias se han llevado a cabo con heptosas como, por ejemplo, la reacción de la D-glicero-D-gulo-heptosa con aceto acetato de etilo (25) pudiendo aislar, en este caso, un producto cristalino, cuya estructura es la esperada. También se han realizado reacciones con pentosas como los casos de la D-ribosa (26, 27), L-arabinosa (24) y D-xilosa (24) con aceto acetato de etilo. Esta misma pentosa cuando reacciona con el 3-oxoglutarato de etilo (28) conduce a la formación del producto furánico esperado.

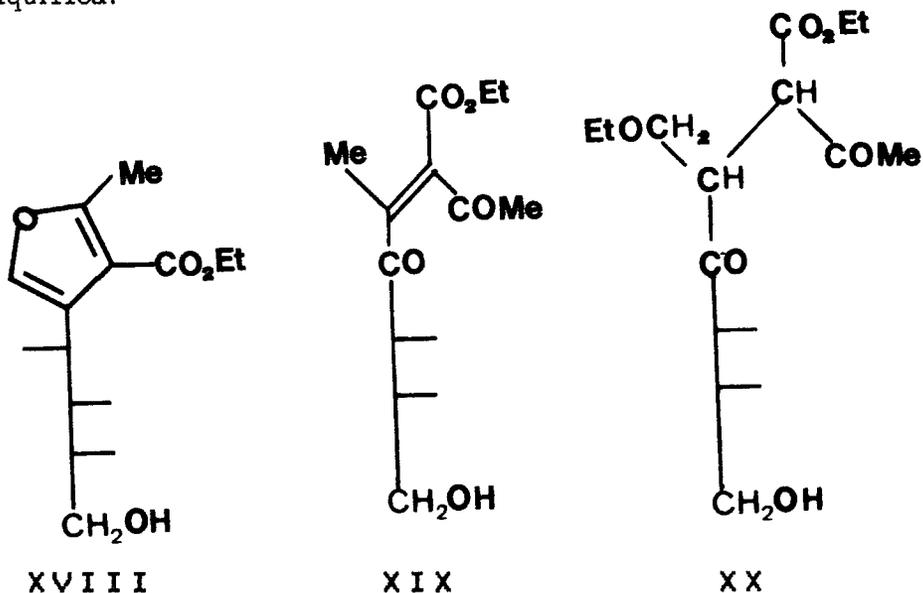
Por otro lado, se ha condensado el D-gliceraldehído con el acetyl acetato de etilo en las condiciones generales de la reacción (25). La posterior saponificación del crudo lleva a la formación del compuesto furánico XVII.



XVII

2. 1. 1. 2.- Reacción de cetosas con compuestos β -dicarbonílicos:

A. Müller e I. Varga (13) realizaron diversos intentos de condensación de la D-fructosa con distintos compuestos β -dicarbonílicos, no obteniendo en ningún caso resultados positivos. F. García González y col. (29) empleando las mismas condiciones utilizadas para la reacción entre la D-glucosa y el aceto acetato de etilo, consiguió aislar el producto de condensación de este mismo β -cetoéster y la D-fructosa XVIII. La estructura de XVIII se comprobó en base a la realización de una serie de pruebas químicas, entre las que destaca la técnica mencionada anteriormente de degradación de la cadena polihidroxialquílica.



Recientemente, F. J. López Aparicio y col. (30) han realizado la condensación de la D-fructosa y la L-sorbose con acetyl acetato de etilo. Además de los productos furánicos, se han podido aislar a partir del crudo de reacción, unas sustancias de interés de estructura XIX y XX, sólo justificables

mediante un intermedio de reacción muy concreto. Este resultado apoya el mecanismo de reacción propuesto por *F. García González* (17), como veremos más adelante.

2. 1. 1. 3.- Mecanismo y catálisis:

Históricamente se han realizado tres hipótesis acerca del mecanismo de la reacción de condensación entre un compuesto β -dicarbonílico:

1.- La primera hipótesis la realizó *F. García González* (12) suponiendo que la reacción tiene lugar entre la forma enólica del compuesto β -dicarbonílico y el monosacárido, en concreto la glucosa, en forma de piranosa.

En contra de esta hipótesis está el hecho de que tanto el aldehído glicólico como la 1,3-dihidroxi-2-propanona (30, 25) pueden reaccionar de forma semejante a la glucosa y, sin embargo, no poseen dos grupos hidroxilos en posiciones contiguas, como se requiere según este mecanismo.

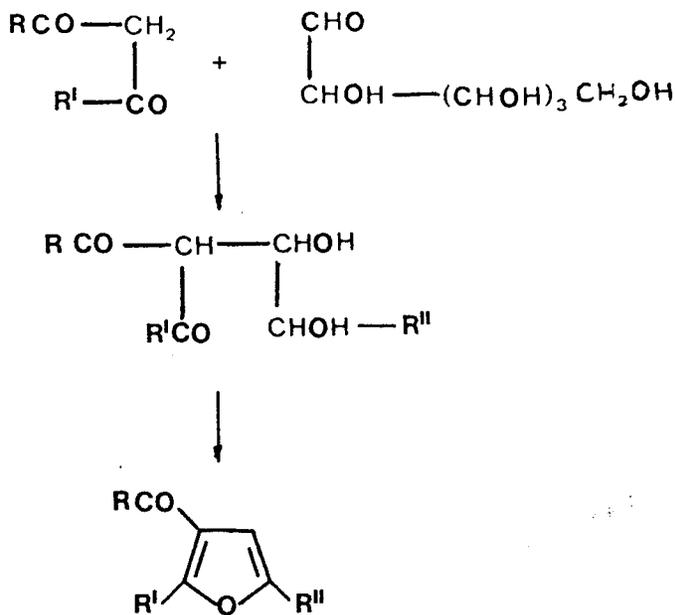
2.- Una segunda hipótesis (31) supone que la reacción se lleva a cabo entre el compuesto β -dicarbonílico y la forma enólica del azúcar.

No obstante, según lo expuesto anteriormente, no se podría justificar el hecho de que la D-fructosa reaccione con el acetyl acetato de etilo, dado que, de alguna manera, deben intervenir los sustituyentes en C-1 y C-2 de la cetosa, y el producto de condensación, formado a través del 1,2-en-diol de la D-fructosa, sería el mismo que el obtenido a partir de la D-glucosa o de la D-manosa y como se ha visto se forman productos distintos.

3.- Una tercera propuesta sobre el mecanismo de la reacción que nos ocupa se debe a *F. García González* (17) y supone que la

reacción es en realidad una condensación de tipo aldólica entre la forma carbonilica del azúcar y el compuesto β-dicarbonílico. ESQUEMA III.

Existen diversos precedentes acerca de reacciones de condensación tipo aldólico con el concurso de β-cetoésteres, además de la evidencia experimental que supone el aislamiento de XIX y XX en la reacción de la D-sorbose y D-fructosa con el acetyl acetato de etilo están de acuerdo con este mecanismo.



ESQUEMA III

Respecto al tema de la catálisis hay que considerar dos aspectos:

1.- Influencia del disolvente.

2.- Influencia del catalizador.

1.- Normalmente la reacción se lleva a cabo empleando etanol o metanol como disolvente y calentando a reflujo. Se han realizado una serie de estudios acerca de la influencia de éste y se pueden extraer las siguientes conclusiones:

a.- No se requiere un medio estrictamente anhidro, a pesar de que la formación del furano implica la pérdida de dos moléculas de agua (17).

b.- A veces la presencia de agua en el medio de reacción, no sólo hace que la velocidad de la misma se incremente, si no que se hace imprescindible para que la reacción transcurra con normalidad, o para que se incremente el rendimiento (14).

c.- La reacción puede darse en soluciones acuosas con concentraciones de glucosa muy bajas (del orden de 0,1 %) (32).

2.- El catalizador más empleado es el cloruro de cinc anhidro, sin embargo no es el único que se puede usar, puesto que la reacción puede darse con rendimientos estimables en presencia de diversas sales metálicas, como pueden ser los cloruros de aluminio, níquel, hierro o cobre, sulfatos y/o nitratos diversos e incluso en algunos casos en ausencia de catalizador (17, 31).

2. 1. 2.- REACTIVIDAD DE LOS POLIHIDROXIALQUIL FURANOS
OBTENIDOS POR REACCION DE GARCÍA GONZÁLEZ:

Respecto a la reactividad de los condensados, de García González vamos a centrar nuestra atención en dos aspectos distintos:

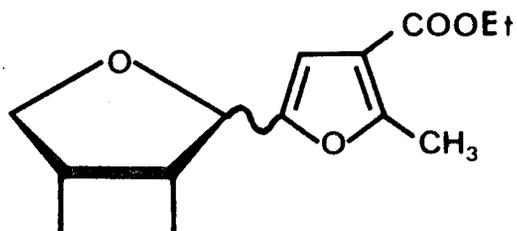
- 1.- Reactividad de la cadena polihidroxi-alquílica.
- 2.- Reactividad del heterociclo furánico.

2. 1. 2. 1.- Anhidrización de la cadena polihidroxi-alquílica:

Cuando *E. S. West* (10) trató el producto de condensación de la D-glucosa con el acetyl acetato de etilo, al que asignaba la estructura VI, con un ácido mineral a baja temperatura pudo aislar un producto al que asignó la estructura VII.

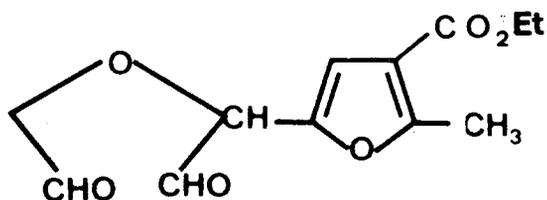
F. García González y col. (19), han estudiado este proceso y han llegado a la conclusión de que que el tratamiento ácido de III origina la pérdida de una molécula de agua entre los hidroxilos unidos a C-3 y C-6 de la molécula de glucosa con

formación de un anillo de dihidroxi-tetrahidrofurano, dando lugar a un par de anómeros XXI.



XXI

Este hecho se ha comprobado por oxidación peryódica de XXI formándose el correspondiente dialdehído XXII.

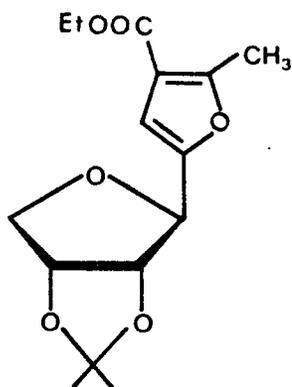


XXII

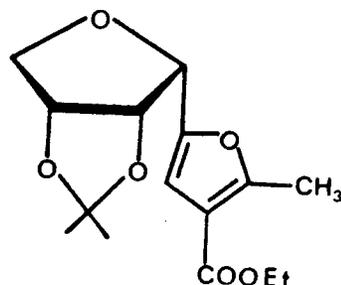
El proceso de anhidrización puede transcurrir con retención de la configuración en C-1' o bien con inversión parcial o total de la misma.

A. *Gómez Sánchez* y col realizaron una serie de trabajos en los que se estudió la estereoquímica de los procesos de anhidrización (33) en diversos productos de condensación obtenidos, fundamentalmente a partir de la D-glucosa y varios compuestos β -dicarbonílicos. De estos trabajos se puede obtener la conclusión de que en la mayoría de los casos y en las condiciones experimentales que describen los autores produce la inversión de la configuración en C-1'.

No obstante, cuando se lleva a cabo la reacción de anhidrización para el 3-etoxicarbonil-5-(D-*arabino*-tetrahidroxi-1-il)-2-metil furano con ácido sulfúrico en acetona (34) se observa una inversión parcial en C-1' con lo cual se obtiene una mezcla de los dos posibles diastereómeros XXIII y XXIV siendo mayoritario el producto de configuración β , es decir el producto de inversión de configuración en C-1', mientras que el producto de retención de configuración, o isómero α es, obviamente, el minoritario.



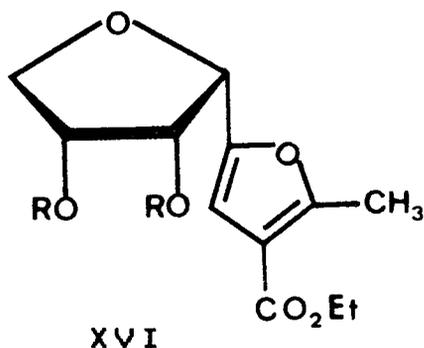
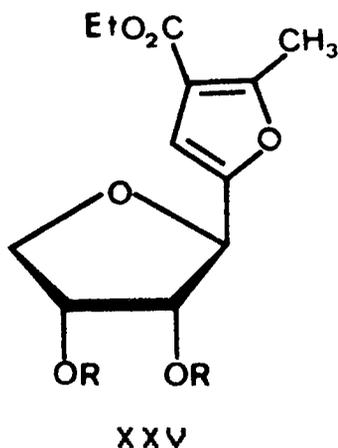
XXIII



XXIV

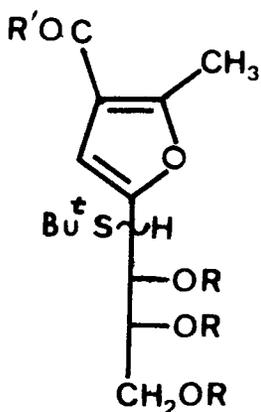
Las estructuras de estos compuestos se pudieron establecer de forma inequívoca por comparación con el producto resultante de la reacción de la 3,6-anhidro-D-Glucosa con aceto acetato de etilo que lleva a la formación de XXIV.

Recientemente (35) se ha podido establecer en nuestro Departamento que la reacción de anhidrización de III por tratamiento con ácido clorhídrico concentrado conduce a la formación de la mezcla de XXV y XXVI (R = H) siendo, en este caso mayoritario el isómero β XXV. Ambos compuestos pudieron aislarse mediante cromatografía preparativa en columna de gel de sílice de sus derivados acetilados XXV y XXVI (R = Ac) y posterior desacetilación de los mismos.

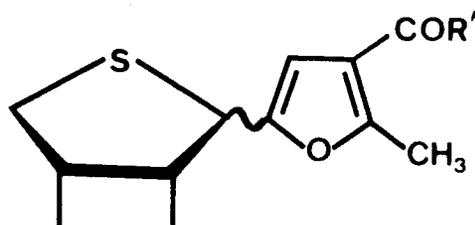


Muy relacionado con este proceso de anhidrización, tal y como se ha descrito está la síntesis de ciertos C-tiofuranósidos obtenidos a partir de III.

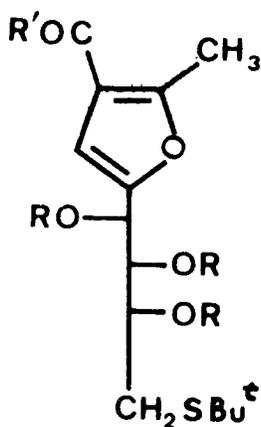
La gran reactividad de los hidroxilos sobre C-1' en los condensados de García González permiten su fácil conversión en compuestos del tipo XXVII (36) que fácilmente conducen a la formación de XXVIII. Un resultado análogo se obtiene cuando se parte de XXIX que, igualmente, se preparó a partir de III.



XXVII



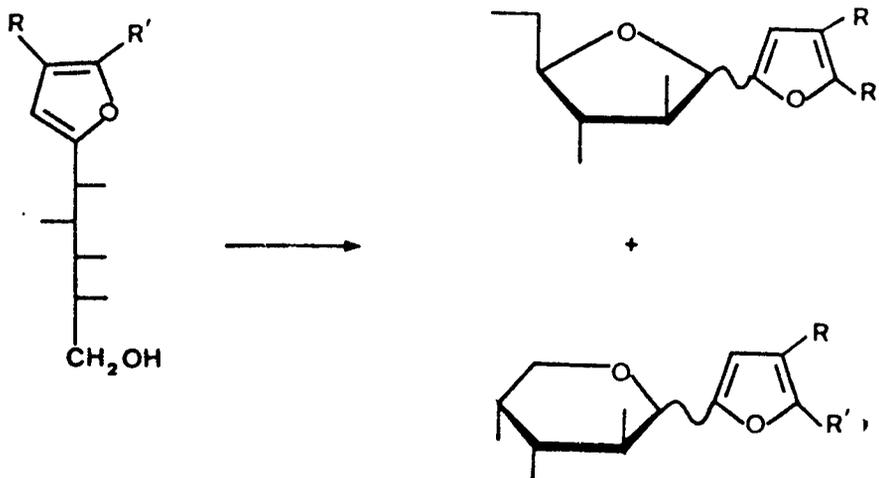
XXVIII



XXIX

Se ha comentado anteriormente la posibilidad de llevar a cabo la reacción de García González entre una heptosa y un compuesto β -dicarbonílico (25). Mediante esta reacción se obtiene un polihi-droxialquil furano con una cadena con cinco

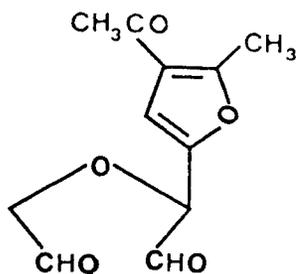
átomos de carbono. Cuando se lleva a cabo la anhidrización de la cadena polihidroxiálquica cabe la posibilidad de obtener un C-furanosil-furano o bien un C-piranosil-furano (37) según se aprecia en el ESQUEMA IV.



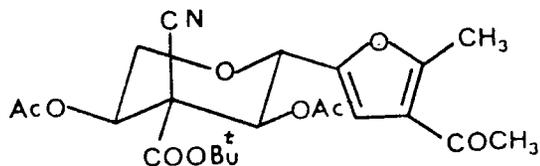
ESQUEMA IV

El problema de la configuración de C-1' en los productos de anhidrización, puede abordarse desde el punto de vista de la estabilidad de la estructura final. Para el condensado de la D-glucosa con la acetyl acetona o el aceto acetato de etilo, el producto mayoritario resultante, o anómero β , presenta los sustituyentes en *trans*, mientras que el minoritario, o anómero α , los presenta en *cis*.

Un mayor grado de complejidad se consigue cuando, partiendo de los dialdehídos obtenidos por oxidación peryódica de los derivados del tipo XXX con ésta u otras funcionalizaciones en el núcleo furánico se lleva a cabo la integración con compuestos que presentan grupos metilén-activos. Dependiendo del tipo de activante del metileno, (ciano, acetilo, carboxietilo etc) XXXI (38) se consiguen diversas funcionalizaciones en C-3' de la estructura piranósica que se obtiene. La reacción es bastante rápida y suele formarse un número muy limitado de los posibles estereoisómeros, puesto que todos aquellos que estéricamente presentan fuertes impedimentos, o se forman en proporciones mínimas o ni siquiera llegan a formarse.

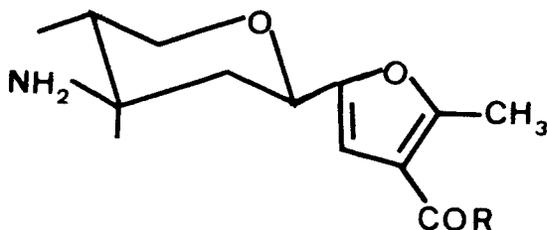


XXX



XXXI

Este tipo de integraciones son comparables a las que se pueden realizar con nitro alcanos sobre estos dialdehídos (39) para dar compuestos del tipo XXXII.



XXXII

2. 1. 2. 2.- Reactividad de los grupos hidroxilo

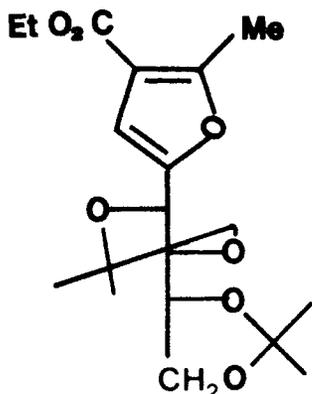
Los grupos hidroxilos de la cadena polihidroxiálquica en los condensados de García González presentan una reactividad similar a la de los monosacáridos. Las reacciones más frecuentes a las que se han sometido son las de acetilación y acetona-
ción.

1.- Respecto a la acetilación, sólo comentar que los métodos convencionales de acetilación conducen a la formación de compuestos poliacetilados que en muchas ocasiones resultan ser cristalinos. Dicha reacción se ha empleado para caracterizar los correspondientes derivados hidroxilados debido a su mayor estabilidad y facilidad de purificación.

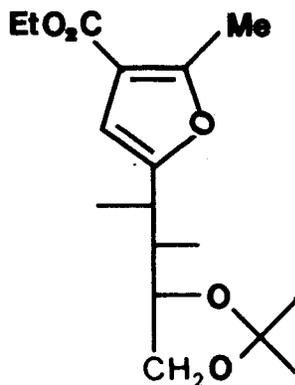
2.- En el caso de la reacción de acetona-
ción habrá que distinguir los casos en que la cadena polihidroxiálquica se encuentre como tal o anhidrizada. Para este segundo caso y cuando los hidroxilos que se ven implicados en la reacción tienen la geometría adecuada la reacción se da con buen rendimiento en distintos casos como por ejemplo en la formación de XXIII y XXIV, a partir de XXI, (33), pudiendo separarse ambos "anómeros" α y β .

Cuando la cadena polihidroxiálquica no está anhidrizada se pueden obtener diversos derivados, según las condiciones experimentales (40). Si el medio de reacción se compone de una mezcla de acetona anhidra y ácido sulfúrico y III se obtiene una mezcla compuesta por XXXIII y XXXIV, siendo mayoritario XXXIII.

En estas condiciones se forma también el producto acetona-
do anhidro XXIII



XXXIII



XXXIV

Empleando una mezcla acetona/sulfato de cobre la proporción de XXXIV aumenta siendo, entonces, éste el producto mayoritario, y no se observa la formación de XXIII.

Por otro lado en nuestro laboratorio se han realizado experiencias de acetona de XII (41) en las que modificando las proporciones de acetona y de sulfato de cobre, y variando el tiempo que se mantiene la mezcla de reacción en contacto, es posible obtener diversos derivados monoacetona en 1', 2' y 3', 4' pudiéndose, en algún caso, y una vez aislado el producto, interconvertirse cuando, de nuevo se deja en una suspensión de sulfato de cobre en acetona.

2. 1. 2. 3.- Reactividad del heterociclo furánico:

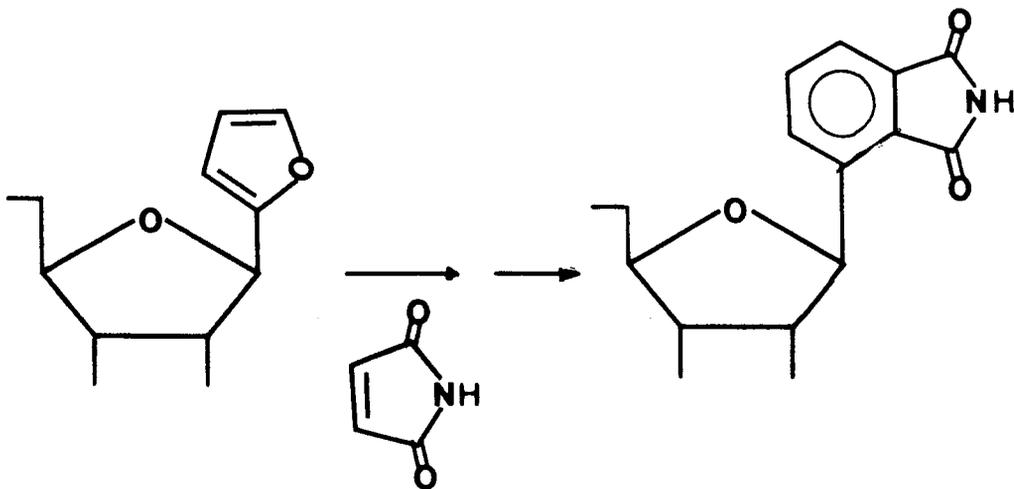
Una de las reacciones más características de los derivados tetrahidroxibutil furánicos es la que tiene lugar cuando una solución 1N de ácido clorhídrico acuoso se calienta suavemente

durante unos minutos, la solución así obtenida se hace fuertemente reductora, mostrando las reacciones características de la agrupación $\text{CH}_3\text{CO}-$. Si se alcaliniza y se lleva hasta ebullición, se observa la pérdida de sus propiedades reductoras, además de otras propiedades características de la agrupación $\text{CH}_3\text{CO}-$ (10, 12).

Este proceso puede repetirse varias veces para una misma muestra y puede atribuirse a la apertura y cierre del anillo furánico.

Otra característica del heterociclo furánico en este tipo de derivados es su resistencia a la hidrogenación (12).

En el caso de C-glicosil furanos que no presenten grupos electrón atrayente sobre el heterociclo, es posible utilizarlos como sustratos activos para la reacción de Diels-Alder (8) tal como se indica en el ESQUEMA V.



ESQUEMA V

2. 2.- **FOTO-OXIGENACION SENSIBILIZADA CON OXÍGENO SINGLETE.**
GENERALIDADES:

En los últimos años se ha revitalizado el interés de la Química del oxígeno singlete (43-46), afirmándose el papel de éste como especie activa en la reacción de foto-oxigenación sensibilizada. Se han publicado gran cantidad de artículos sobre las propiedades físicas, fuentes químicas, estudios sobre tiempos de vida media, efectos *quenching*, reacciones con diversos tipos de sustratos y posible papel del oxígeno singlete en los procesos biológicos (44). También existen en la literatura muchos ejemplos del uso del oxígeno singlete como reactivo en síntesis orgánica (43), que se inicia con el trabajo de *G. O. Schenck* y *K. Ziegler* (47) sobre la obtención del (±)-ascaridol, XXXV, y que se sigue empleando en la actualidad.



XXXV

Por todo esto, se puede afirmar que la reacción de foto-oxigenación sensibilizada con oxígeno singlete se ha convertido en una herramienta muy útil en síntesis para la introducción de oxígeno, dentro de una molécula, de forma específica. Entre todos los sustratos que se han sometido a la reacción de foto-oxigenación vamos a fijar nuestra atención en los compuestos furánicos, puesto que son ellos los que de forma directa se relacionan con este trabajo, el cual se plantea como continuación de las investigaciones que se siguen en nuestro Departamento en esta dirección y que han dado como resultado diversas publicaciones (49-55) y una Tesis Doctoral (56), leída en el año 1985.

A continuación se procede a la consideración de algunas cuestiones previas, que pueden resultar de interés para la consecución del objetivo de este trabajo.

2. 2. 1.- Oxígeno singlete. Métodos de obtención:

El oxígeno en su estado fundamental se encuentra como estado triplete ($^3\Sigma_g^-$). Tomando la energía correspondiente a dicho estado como referencia, existen dos estados singlete, $^1\Delta_g$ y $^1\Sigma_g^+$, que se hallan a 22,4 kcal/mol y 37,0 kcal/mol, respectivamente, por encima del estado fundamental (57), como esquemáticamente puede observarse en la FIGURA I.

El segundo estado singlete, $^1\Sigma_g^+$, tiene una vida media, en solución, relativamente corta (del orden de 10^{-12} s). Esto se debe a rápida transición al otro estado singlete $^1\Delta_g$, cuya vida media resulta ser mucho mayor (de 10^{-3} a 10^{-6} s), por ello, se considera a esta especie como el intermedio reactivo en el proceso de foto-oxigenación en solución.

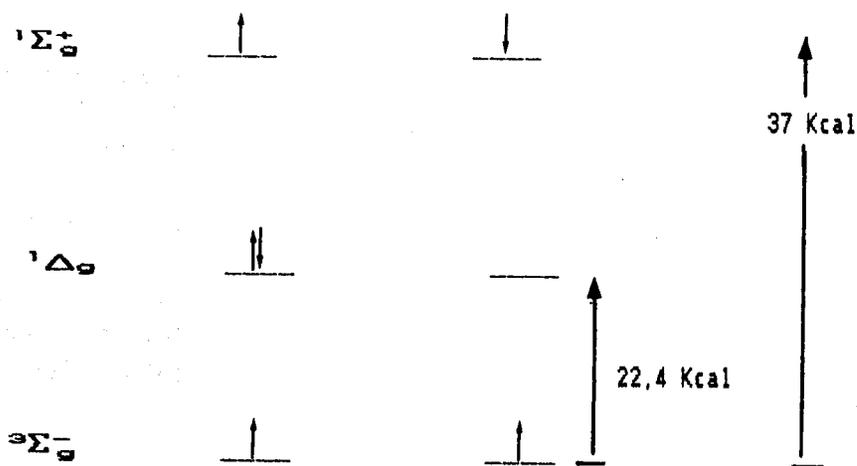


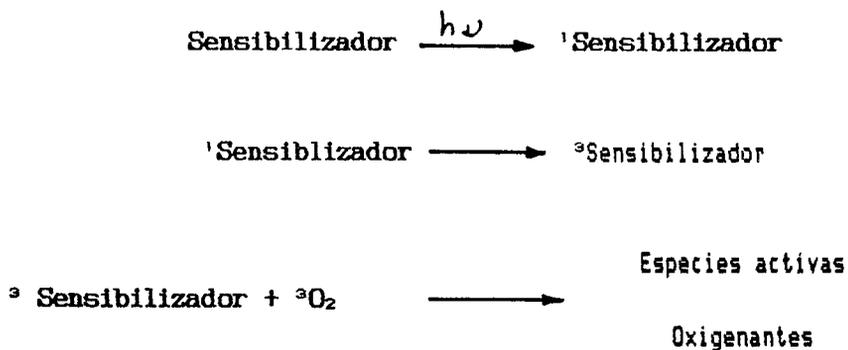
FIGURA I

Existe toda una serie de métodos para la generación de oxígeno singlete (58) entre los que destacan:

- 1.- Reacción de peróxido de hidrógeno con hipoclorito sódico (59).
- 2.- Termólisis de ozónidos de triaril-fosfito (60).
- 3.- Descomposición de peróxido de 9,10-difenil-antraceno (61).
- 4.- Reacción de ion Ce con hidroperóxidos (62)
- 5.- Excitación fotoquímica sensibilizada de oxígeno triplete (61).

Esta última técnica es, con mucho, el método más eficiente de todos los descritos y es el que más se ha empleado, aunque se pueden encontrar en la literatura algún otro método (63).

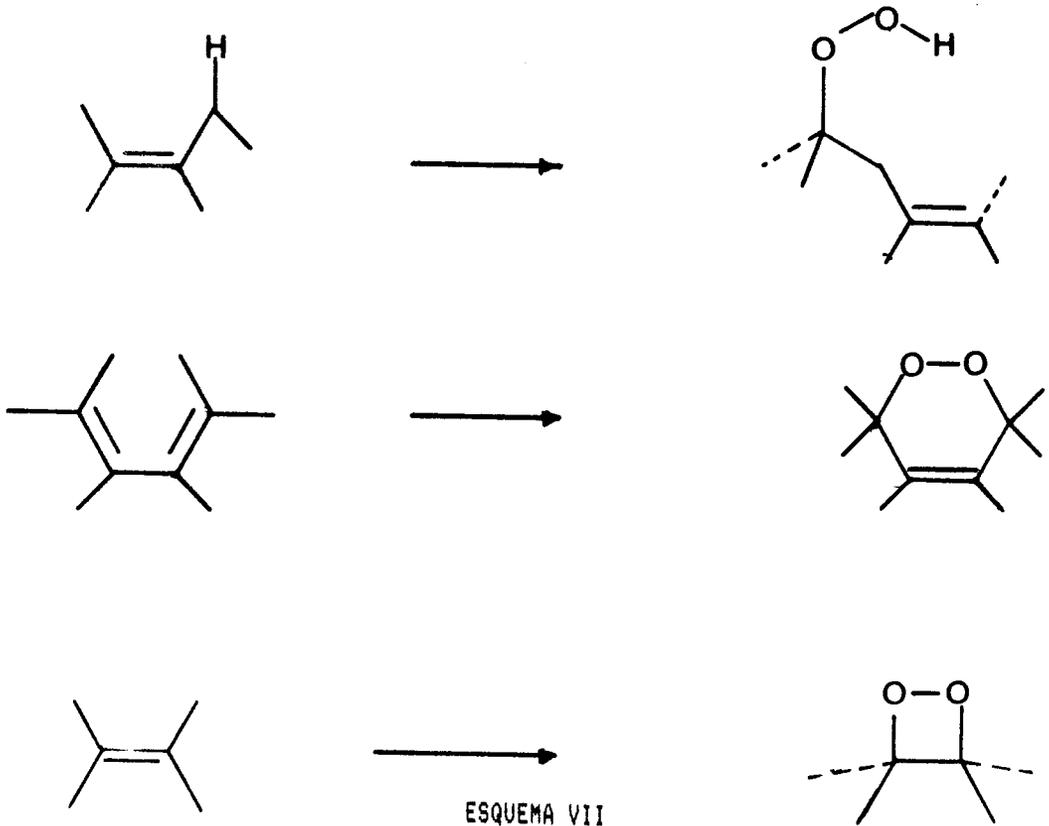
El mecanismo de formación de oxígeno singlete en el proceso de foto-oxigenación sensibilizada fue propuesto por *H. Kautsky* (64). Este autor suponía que mediante la luz visible se produce la excitación del sensibilizador (Rosa de Bengala, azul de metileno, u otra sustancia similar) desde su estado fundamental hasta el correspondiente estado excitado singlete. A continuación el sensibilizador pasa a un estado triplete, también excitado de energía $E^T \gg 22,4$ kcal/mol que es transferida al oxígeno triplete mediante un rápido sistema etrecruzado con lo que se regenera el estado fundamental del sensibilizador y se forma el oxígeno singlete, 1O_2 . En el ESQUEMA VI se resume lo anteriormente dicho.



ESQUEMA VI

2. 3.- REACCIONES DEL OXÍGENO SINGLETE:

Las tres reacciones más importantes del oxígeno singlete frente a las olefinas son las que se indican en el ESQUEMA VII:



Pasamos a continuación a considerar estas reacciones, desde el punto de vista de su aplicación en síntesis.

2. 3. 1.- Reacción EHO

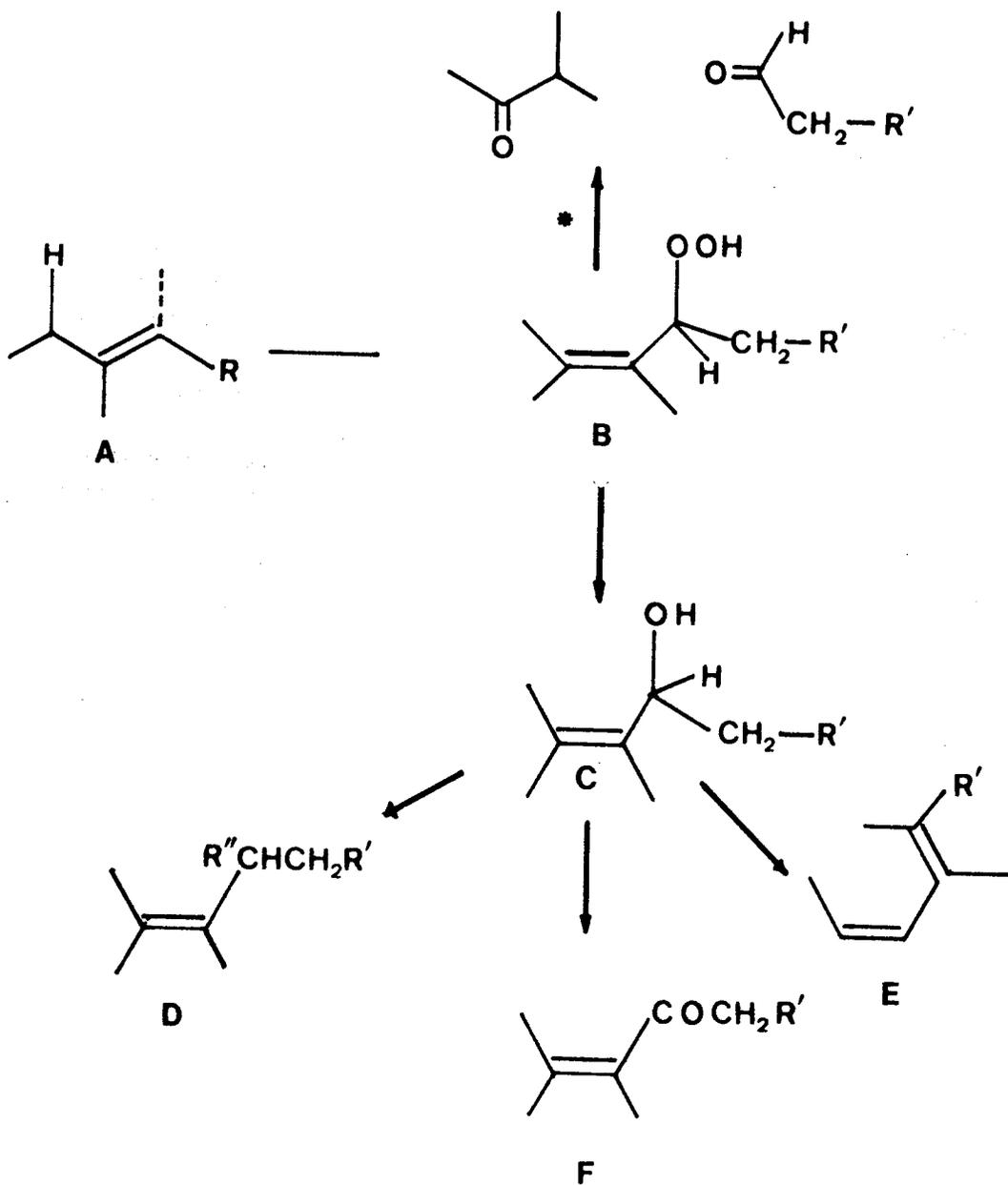
Esta reacción lleva a la formación de hidroperóxidos alílicos y es, con mucho, la reacción del oxígeno singlete más estudiada. Implica la abstracción de un protón alílico, seguida de una migración del doble enlace de la olefina original.

Los hidroperóxidos obtenidos por este procedimiento son muy valiosos como intermedios en diversas reacciones, como puede apreciarse en el ESQUEMA VIII donde el hidroperóxido alílico B, por reducción se puede transformar en en el alcohol alílico C (65). C puede deshidratarse con facilidad originando un dieno conjugado E, que puede ser usado por ejemplo en una reacción tipo Diels-Alder (66), o bien reducirlo para dar las olefinas D, que si la comparamos con la original A, es un isómero posicional de ésta (67).

Por otro lado, los hidroperóxidos alílicos conducen a la formación de cetonas α,β -insaturadas, F, (68), que también pueden presentar interés sintético.

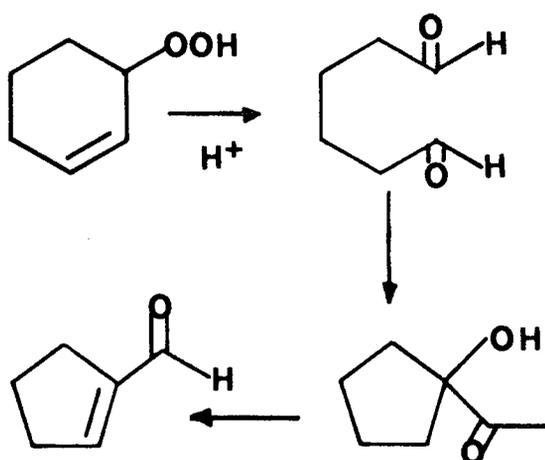
Otra reacción interesente de estos hidroperóxidos, obtenidos por foto-oxidación con oxígeno singlete es la hidrólisis catalizada por ácido que origina fragmentos dicarbonílicos, a través de una fragmentación que, probablemente (46), sea del tipo Hock (69) llamada así, puesto que este autor fue el primero que la describió (ESQUEMA IX), proponiendo, además un mecanismo (ver ESQUEMA).

El efecto de esta reacción es una rotura oxidativa del doble enlace C=C inicial.



(*) Fragmentación Tipo Hock.

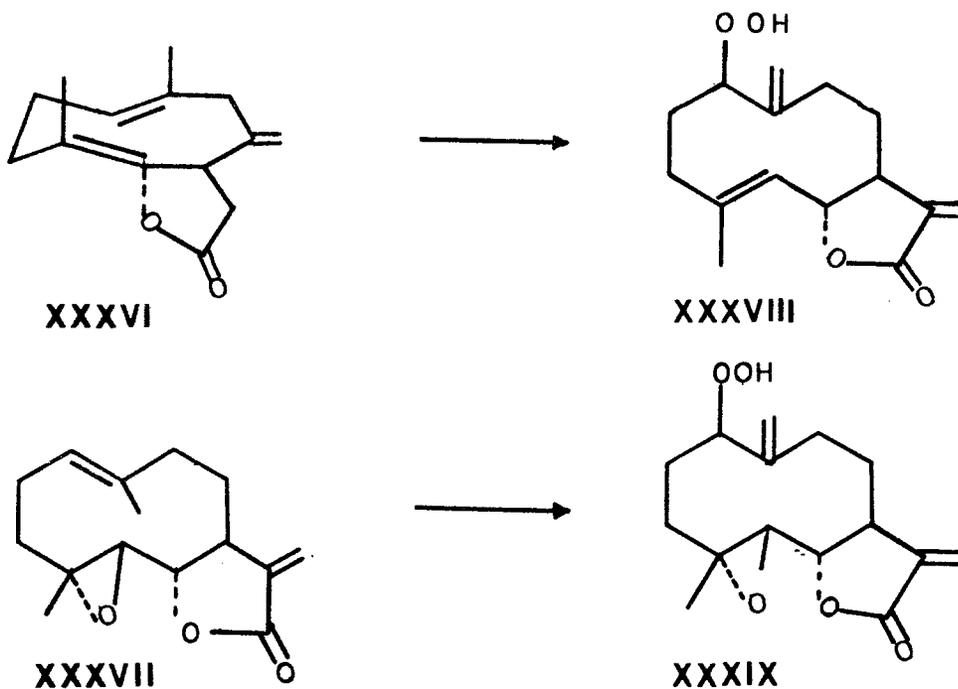
ESQUEMA VIII



ESQUEMA IX

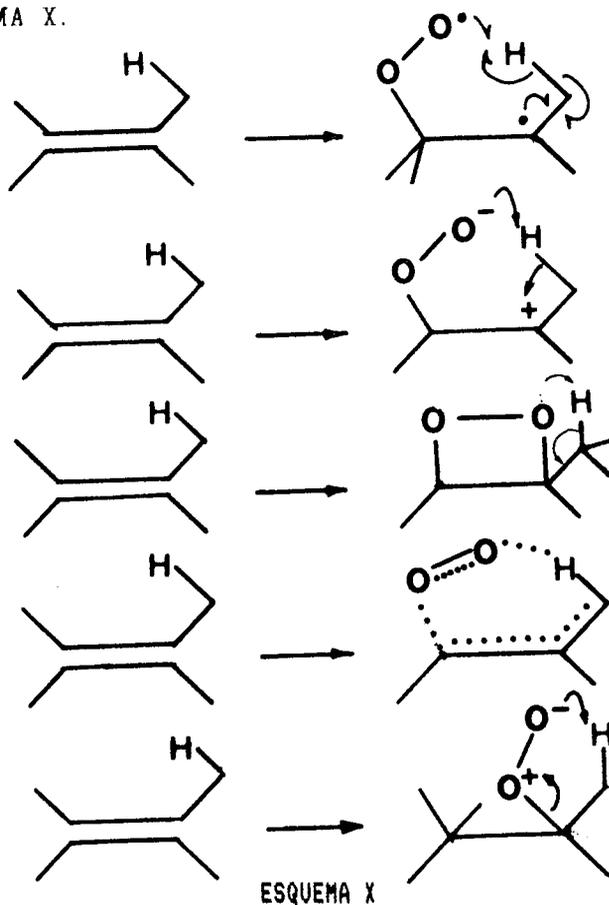
Se pueden obtener, también, compuestos carbonílicos a partir de estos hidropéroxidos alílicos secundarios por conversión directa en cetonas α - β -insaturadas (70).

Como ejemplo podemos ver la transformación de los germacranólidos, XXXVI y XXXVII en XXXVIII y XXXIX, respectivamente (71).



Se han propuesto diversos mecanismos para explicar la formación de hidroperóxidos alílicos, que conllevan la interven-

ción de distintos intermedios de reacción, que se pueden resumir en el ESQUEMA X.



Respecto de los tres primeros intermedios, cabe decir, que se pueden desestimar, puesto que, experiencias realizadas con sustancias que inhiben las reacciones vía radical, no alteran el curso de ésta (72).

Por otro lado, no se observa una relación entre la polaridad del disolvente y la velocidad de la reacción. Con ello se descarta el mecanismo de tipo iónico (73). Sobre el intermedio de tipo dioxetánico, hay que puntualizar que en las reacciones

de foto-oxigenación en que se han detectado esta clase de productos, no pueden considerarse intermedios de la reacción ENO, puesto que descomponen, normalmente, dando fragmentos carbonílicos, lo cual imposibilita la formación de hidroperóxidos alílicos.

Los otros dos mecanismos, postulan un intermedio de tipo per-epoxídico y un proceso de tipo concertado, respectivamente.

El intermedio de tipo per-epoxídico, quizás sea el que encuentra mayores apoyaturas de tipo teórico, como pueden ser los cálculos teóricos MINDO/3 (74), una serie de estudios de interacción orbital (75), la comparación con sistemas heteroatómicos del tipo de los episulfóxidos (76) o de las aziridinas alquilsustituídas-N-óxidos (77) realizados por *J. E. Baldwin*.

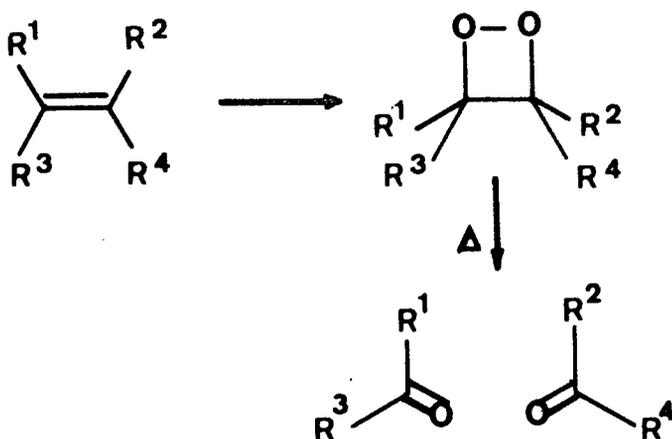
Otras evidencias experimentales apuntan hacia la no intervención del hidrógeno alicíclico en el estado de transición, como puede ser, entre otras (78), los pequeños efectos isotópicos encontrados (79).

Algunas de las evidencias anteriormente expuestas, pueden considerarse válidas para el mecanismo concertado, ño obstante, existen algunos hechos que inclinan la balanza en el sentido de esta último mecanismo. La experiencia más concluyente se debe a *J. C. Carmier* y *X. Deglise* (80) que, empleando la espectroscopía infrarroja, llegan a la conclusión de que la reacción se lleva a cabo sin intermedios.

2. 3. 2.- Adición-1,2 a dobles enlaces activados:

La adición de oxígeno singlete a dobles enlaces con un elevado impedimento estérico o con alta densidad eletrónica conduce a la formación de 1,2-dioxetanos (ESQUEMA XI). Como ejemplos de olefinas que dan esta reacción podemos mencionar sulfuros vinílicos, éteres enólicos, enaminas o alquenos di-

alquil-sustituídos que no pueden reaccionar por el procedimiento anterior. Los dioxetanos que se forman son muy inestables, descomponiéndose por efecto del aumento de la temperatura, para formar productos carbonílicos, resultantes de la rotura oxidativa del doble enlace C=C original (81). A causa de la restricción de este tipo de foto-oxigenación a unos tipos de sistemas olefínicos, las aplicaciones de esta reacción en síntesis, ha sido limitada.



ESQUEMA XI

Se han realizado diversas propuestas respecto al mecanismo de formación de dioxetanos que contemplan la posibilidad de que intervengan especies radicalarias, polares (82), o bien que la reacción se dé a través de un proceso concertado (83) o de transferencia de carga (84). Sin embargo, y exceptuando el intermedio radicalario que sí se puede descartar por las evidencias aportadas por *P. D. Bartlett* (85) respecto a la estereoespecificidad de la reacción de foto-oxigenación del dietoxietileno (imposible, si la reacción fuese del tipo radicalario), sobre el resto no existen las suficientes

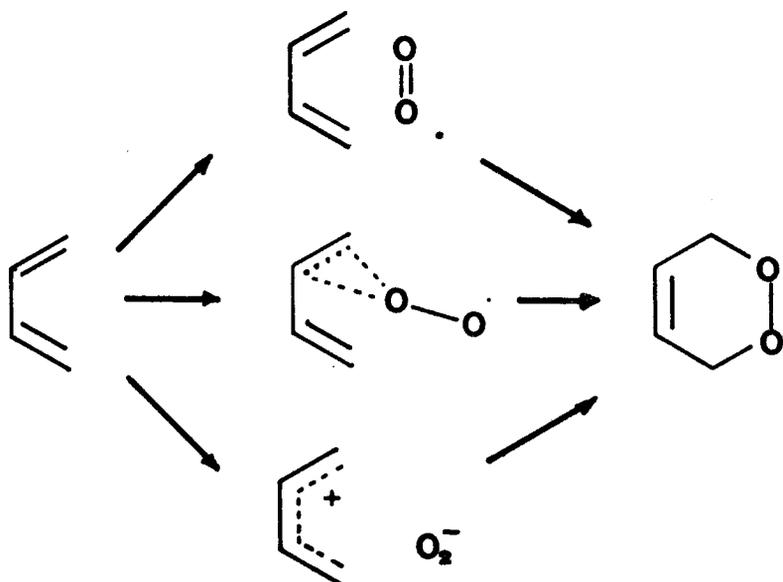
evidencias para tomar partido por uno de los mecanismos que se indican.

2. 3. 3.- Adición a 1,3-dienos:

La reacción de oxígeno singlete con 1,3-dienos se ha investigado con gran extensión, tanto en dienos de sistemas acíclicos y carbocíclicos, como en sistemas heterocíclicos. El resultado de la reacción es la obtención de 1,4-endoperóxidos, con lo cual, los carbonos terminales del sistema diénico, se oxidan de forma selectiva y estereoespecífica, por lo que se ha utilizado el procedimiento en síntesis con gran extensión.

Generalmente se acepta que la reacción de foto-oxigenación con oxígeno singlete de 1,3-dienos es un proceso (2+4) que transcurre a través de un estado de transición cíclico de seis miembros (86,87,88). similar al de la reacción de Diels-Alder. El parecido de las reacciones es obvio, hasta el punto que algunos autores como *H. H. Wasserman* (46), clasifican directamente la reacción como del tipo Diels-Alder.

No obstante, *M. J. S. Dewar* y *W. Thiel* (89) han realizado propuestas alternativas basadas en cálculos MINDO/3 que suponen que el paso determinante de la velocidad de reacción es el de la formación de un intermedio per-epoxídico que evoluciona posteriormente hacia el correspondiente endoperóxido. Existe una tercera propuesta, que se debe a *R. D Ashford* y *E. A. Ogrizlo* (90). Estos autores sostienen que la reacción se produce a través de un intermedio de transferencia de carga. En el siguiente ESQUEMA XII se resumen los tres mecanismos.



ESQUEMA XII

14. *[Faint, illegible text]*

15. *[Faint, illegible text]*

16. *[Faint, illegible text]*

17. *[Faint, illegible text]*

18. *[Faint, illegible text]*

19. *[Faint, illegible text]*

20. *[Faint, illegible text]*

21. *[Faint, illegible text]*

22. *[Faint, illegible text]*

23. *[Faint, illegible text]*

24. *[Faint, illegible text]*

25. *[Faint, illegible text]*

26. *[Faint, illegible text]*

27. *[Faint, illegible text]*

28. *[Faint, illegible text]*

29. *[Faint, illegible text]*

30. *[Faint, illegible text]*

31. *[Faint, illegible text]*

32. *[Faint, illegible text]*

33. *[Faint, illegible text]*

34. *[Faint, illegible text]*

35. *[Faint, illegible text]*

36. *[Faint, illegible text]*

37. *[Faint, illegible text]*

38. *[Faint, illegible text]*

39. *[Faint, illegible text]*

40. *[Faint, illegible text]*

41. *[Faint, illegible text]*

42. *[Faint, illegible text]*

43. *[Faint, illegible text]*

44. *[Faint, illegible text]*

45. *[Faint, illegible text]*

46. *[Faint, illegible text]*

47. *[Faint, illegible text]*

48. *[Faint, illegible text]*

49. *[Faint, illegible text]*

50. *[Faint, illegible text]*

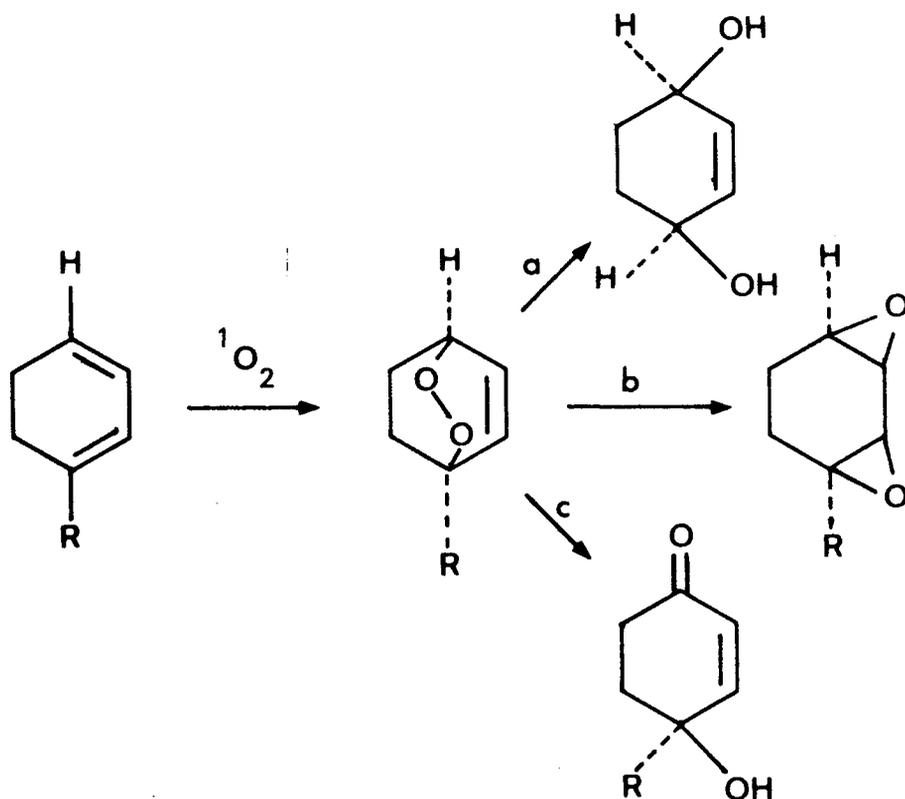
2. 4.- APLICACIONES DE LA REACCION DE FOTO-OXIGENACION DE 1,3-DIENOS EN SINTESIS ORGANICA:

En este apartado vamos a tratar la foto-oxigenación sensibilizada con oxígeno singlete de 1,3-dienos y los procesos posteriores a los que se pueden someter los productos de foto-oxigenación de dichos dienos, de una forma más detallada, debido a la estrecha relación existente entre este tipo de estructuras y los derivados furánicos objeto de la presente Tesis Doctoral (ver Parte Experimental)

Las reacciones de, 1,3-dienos acíclicos y sus análogos carbocíclicos, con oxígeno singlete llevan a la formación 1,4-endoperóxidos. Este proceso resulta ser una ruta general para la creación de sistemas oxigenados 1,4.

El ESQUEMA XIII muestra, de forma resumida, algunos de los procesos ulteriores a los que se puede someter a los 1,4-endoperóxidos, y que han tenido una mayor aplicación en el campo de la Síntesis Orgánica. Así, por ejemplo, en el proceso **a**, se indica la reducción del enlace O-O, con lo que se obtienen *cis*-1,4-en-dioles, que pueden reducirse de nuevo, para dar los correspondientes derivados *cis*-1,4-dioles. En el proceso **b** se esquematiza la transposición térmica del 1,4-endoperóxido, que origina *cis*-diepóxidos. En el proceso **c** se expresa, como ciertos endoperóxidos pueden transformarse en 4-hidroxienonas, que en

el caso de dienos acíclicos pueden deshidratar para dar un heterociclo furánico.



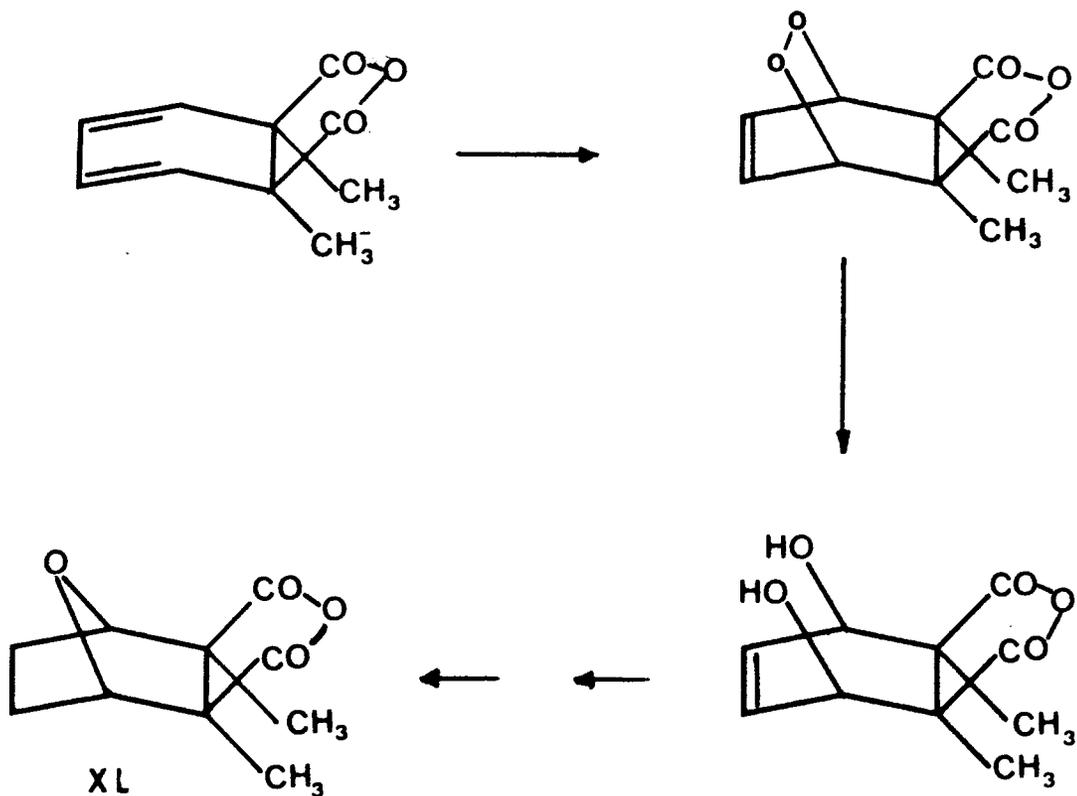
ESQUEMA XIII

2. 4. 1.- Reducción de endoperóxidos a 1,4-diones:

El empleo de la reacción de foto-oxigenación con oxígeno singlete de 1,3-dienos y posterior reducción de éste, mediante

hidrogenación catalítica, genera un 1,4-diol con una estereoquímica muy concreta.

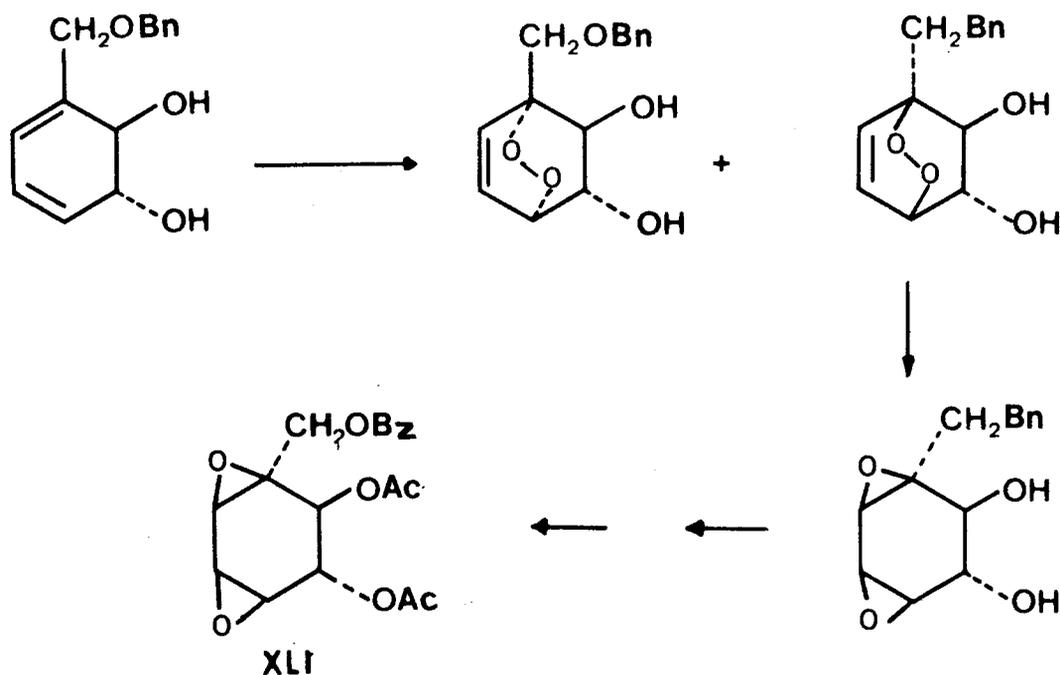
Existen en la literatura diversos ejemplos de la aplicación del procedimiento descrito. Así por ejemplo, *G. O. Schenck* (91) empleó la foto-oxigenación como vía para la introducción de una agrupación 1,4-diol de forma estereoespecífica en uno de los pasos de la síntesis de la cantaridina XL, según se indica en el ESQUEMA XIV.



ESQUEMA XIV

2. 4. 2.- Transposición de endoperóxidos a diepóxidos:

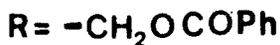
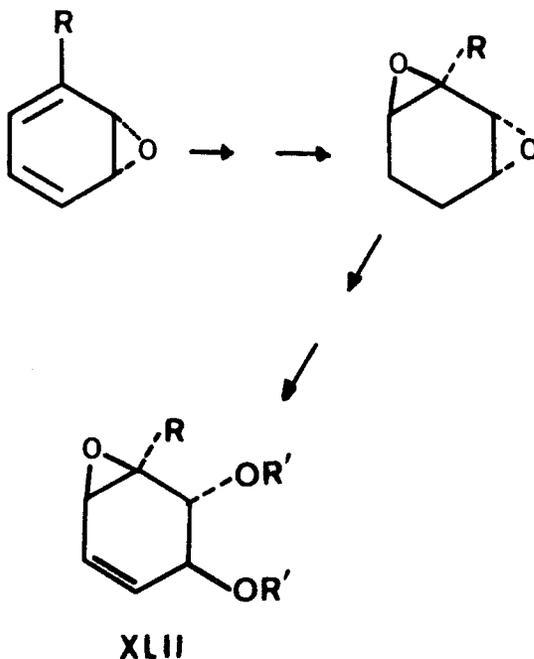
La transposición térmica de los 1,4-endoperóxidos conduce a la formación de 1,3-diepóxidos. Uno de los casos de mayor interés que se encuentra recogido en la bibliografía, lo constituye la síntesis del (\pm)-crotoepóxido, XLI que es un diepóxido de origen natural que presenta propiedades como antitumoral, antileucémico y/o antibiótico (91). Dicha síntesis la realizó *J. D. White* y col. según el ESQUEMA XV.



ESQUEMA XV

Relacionado con este tipo de síntesis y también como ejemplo podemos mencionar las investigaciones llevadas a cabo por *B. Ganem* y col. (93) encaminadas a la síntesis del

senepóxido XLII, en el que un sistema *cis*-1,3-diepóxido se introduce mediante una reacción de foto-oxigenación, y posterior transposición del endoperóxido obtenido (ESQUEMA XVI).

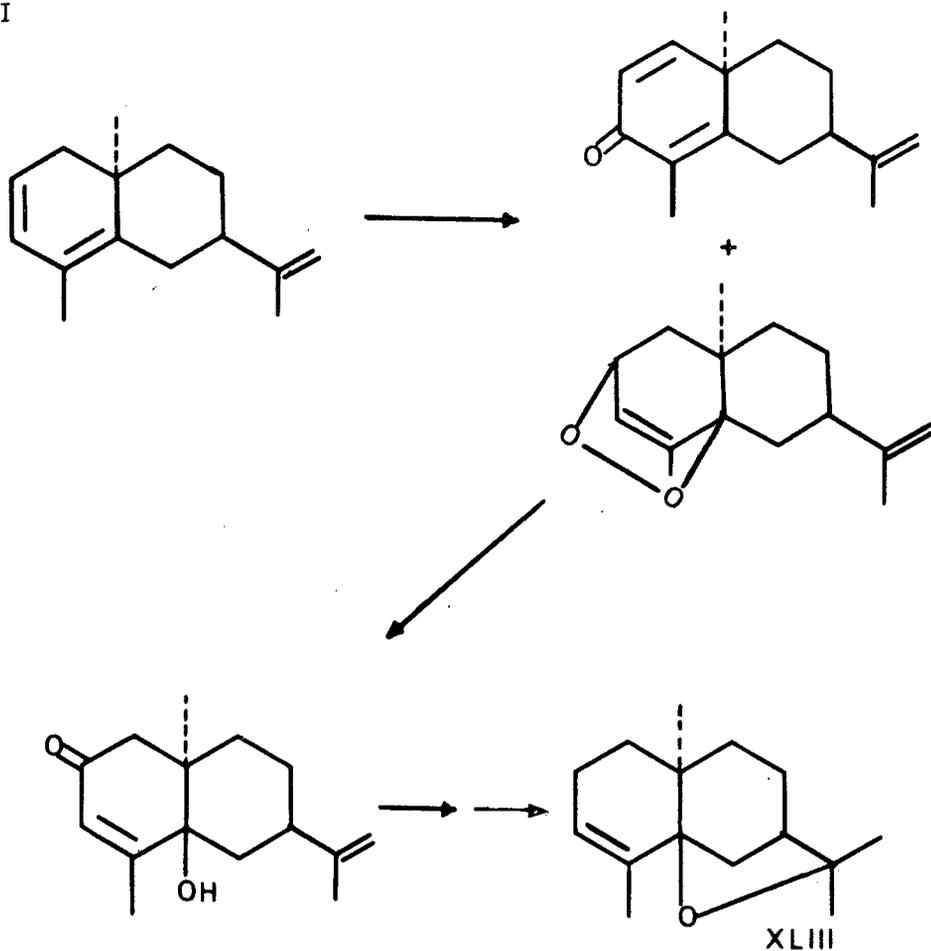


ESQUEMA XVI

2. 4. 3.- Formación de hidroxi-enonas:

La foto-oxigenación de dienos puede constituir, en algunos casos, una ruta para la obtención de sistemas 4-hidroxi-enonas, por β -eliminación del peróxido obtenido. Así, *H. C. Barret* y col

(94) efectúan la síntesis del α -agarofurano XLIII, partiendo de un dieno homoanular a través de una 4-hidroxienona. ESQUEMA XVII

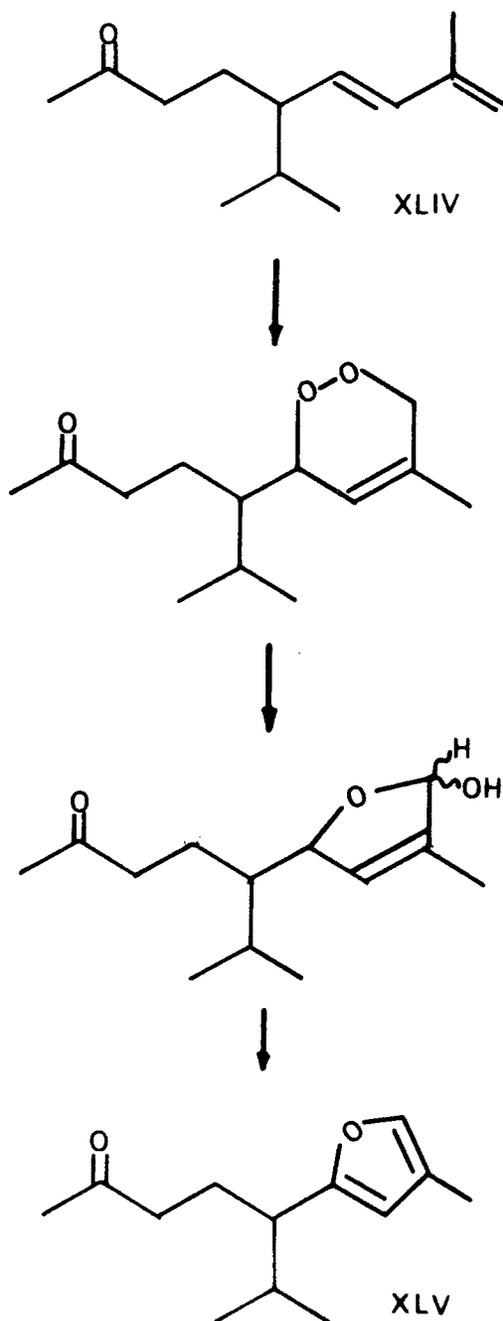


ESQUEMA XVII

2. 4. 4.- Formación de furanos:

Al igual que los 1,3-dienos cíclicos, los correspondientes dienos acíclicos reaccionan con oxígeno singlete para dar

endoperóxidos, los cuales pueden transponer, y por pérdida de agua, dar furanos. La utilidad de este proceso se ha puesto en evidencia en diversas síntesis de furano-terpenos. *E. Demole* y col. (95) fueron los primeros en aplicar esta secuencia de foto-oxigenación/deshidratación en la conversión de la solanona XLIV, en el solanofurano XLV.



2. 5.- FOTO-OXIGENACIÓN SENSIBILIZADA DE FURANOS:

La foto-oxigenación sensibilizada de furanos se puede considerar como un caso particular de la foto-oxigenación de 1,3-dienos.

Esta reacción de foto-oxigenación sensibilizada ha sido ampliamente estudiada, admitiéndose que la adición 1,4-del oxígeno singlete sobre el derivado furánico lleva a la formación de endoperóxidos con estructura de ozónido.



Dichos endoperóxidos son, generalmente, muy inestables, por lo que evolucionan hacia estructuras más estables dependiendo de la temperatura, disolvente, concentración y naturaleza del endoperóxido.

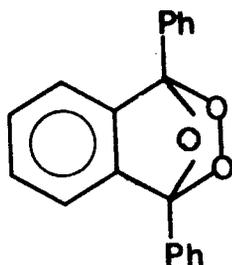
Existen varios grupos de investigadores que se han dedicado al estudio de esta reacción, desde que *G. O. Schenck* realizó las primeras publicaciones, en este sentido, en la década de los años cuarenta (96). De esta misma época datan los trabajos de *C. Dufraisse* y *S. E Cary* (97).

En la década de los cincuenta y sesenta se detecta la mayor producción en la investigación sobre la foto-oxigenación de furanos conformándose los grupos de los profesores *H. H. Wasserman*, *C. S. Foote* y el ya mencionado *G. O. Schenck*. En los últimos años se ha revitalizado el interés por esta reacción como lo demuestran la serie de trabajos publicados por los equipos encabezados por *W. Adam* y *M. L. Graciano*.

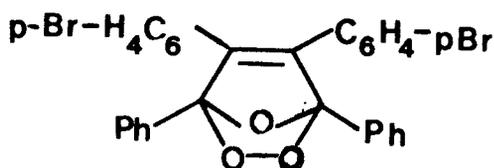
2. 5. 1.- Productos primarios de foto-oxigenación:

En 1944 *G. O. Schenck* (96) postuló que cuando los derivados furánicos se someten a la reacción de foto-oxigenación sensibilizada, se forman los correspondientes endoperóxidos furánicos con estructura de ozónidos. Sin embargo, en ocasiones contadas ha sido posible el aislamiento de este tipo de estructuras. *C. Dufraisse* y *S. E Cary* (97) fueron los primeros autores en describir el aislamiento, en 1946, de un endoperóxido furánico de estructura XLVI. Este producto mostraba una gran inestabilidad que se manifestaba, por ejemplo, en el hecho de que explosionaba a -20° .

En 1962 *R. K. Lutz* y col. (98) lograron aislar el endoperóxido obtenido por foto-oxigenación del 2,5-difenil-3,4-di-(p-bromofenil)-furano XLVII.



XLVI



XLVII

En 1966, *G. O. Schenck* y *E. Koch* (99) aislaron XLVIII a, una temperatura de -90° por foto-oxigenación del furano, el cual polimerizaba con sólo aumentar la temperatura en 10° .



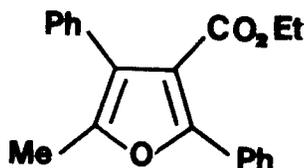
XLVIII

En los años siguientes *C. Dufraisse* (100), *A. M. Trozzolo* (101), *W. S. Gleason* (102), *W. Adam* (103-107), *I. Sayto* (108) *B. L. Feringa* (109,110) y *K. Goldnick* (110,111) consiguen aislar diversos endoperóxidos provenientes de distintos compuestos furánicos sustituidos en las posiciones 2 y 5.

En general, estos endoperóxidos resultan ser muy inestables. Prueba de ello, son las propiedades explosivas mostradas en algunos casos que se observan cuando aumenta la temperatura (98) o cuando se manejan determinadas cantidades de sustancia.

Mención especial merecen los trabajos de *M. L. Graziano* y *R. Scarpati* (112-121) que con el objeto de obtener endoperóxidos furánicos mucho más estables que los anteriormente descritos, preparan una serie de derivados furánicos con grupos electrón atrayente en la posición 3 del furano. El porqué de la mayor estabilidad de los endoperóxidos provinientes de esta clase de furanos estaría relacionada con la posibilidad de que los electrones π del endoperóxido furánico podrían deslocalizarse por acción del grupo electrón atrayente de la posición 3, lo cual conferiría a estas estructuras una reactividad intermedia entre los mono-ozónidos del ciclobutadieno y los ozónidos, más estables del ciclobuteno (122).

Los únicos antecedentes que hay, en este sentido, anteriores a los trabajos de *M. L. Graziano* y *R. Scarpati*, se deben a *E. Kock* (123), y *G. Río* (124). El primer autor observó una disminución de la reactividad del sistema furánico por la presencia de un grupo formilo o etoxicarbonilo, mientras que el segundo, realizó de forma accidental la foto-oxigenación sensibilizada con oxígeno singlete de XLIX, a temperatura ambiente en metanol, enfatizando que el metoxi-hidroperoxi-2,5-dihidrofurano obtenido, mostraba un comportamiento singular.



XLIX

Dentro de este apartado, vamos a considerar, por último, el caso de la foto-oxigenación del 2,5-dimetil furano. Con este sustrato se han producido algunas discrepancias en los datos experimentales. Así por ejemplo, **W. Adam** (104) intentó aislar el endoperóxido formado a partir del 2,5-dimetil furano, irradiando este sustrato en tetracloruro de carbono a 0°. La eliminación del disolvente y la destilación a baja temperatura les llevó al aislamiento de un producto que identificaron como el endoperóxido L.



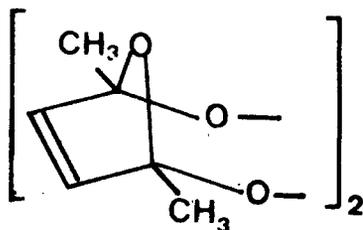
L

R. Scarpati y col. (117), al llevar a cabo esta misma experiencia, obtiene un resultado distinto, puesto que al registrar el espectro de $^1\text{H-NMR}$ del producto de foto-oxigenación observa diferencias en los desplazamientos químicos de los protones de los grupos metilo y olefínicos.

K. Gollnick (110,111) aborda este problema y supone que en algunos casos es posible un proceso de dimerización. El dímero LI sería mucho más estable que el endoperóxido de partida.

Cabe preguntarse, entonces, si la formación de dímeros es un proceso generalizado. **K. Gollnick** (110,111) afirma que es difícil establecer en, muchos casos, si se tiene una u otra especie, debido, en gran parte, a la similitud de propiedades entre monómeros y dímeros, y al hecho de que hay gran cantidad de endoperóxidos que son inestables por encima de temperaturas

del orden de -20° . No obstante, en los casos en que los endoperóxidos monómeros en los que existan en las posiciones que sustentan el puente peroxidico un átomo de hidrógeno (o un grupo que no sea tan "inerte" como el metilo en procesos migratorios), las reacciones monomoleculares, tales como los procesos de transposición, serán mucho más rápidos que los procesos de dimerización que, obviamente, serán bimoleculares (111).



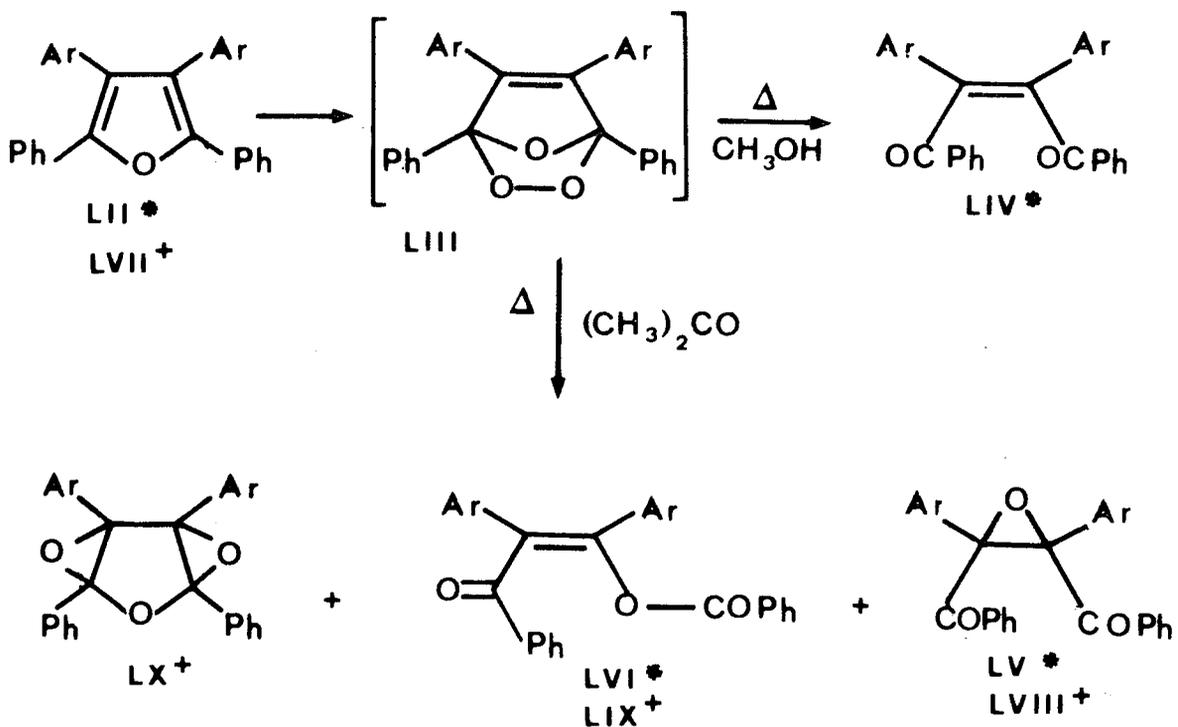
L I

2. 5. 2.- Reacciones de reagrupamiento de endoperóxidos furánicos en disolventes apróticos:

Los endoperóxidos furánicos, en el seno de un disolvente aprótico, pueden formar diepoxidos y/o monoepoxidos, junto al producto de transposición $C=O$. Así, en 1960 *H .H. Vasserman* y *A. Liberles* (125) describen algunas transformaciones del producto de foto-oxigenación del tetra-fenil-furano LII, que resultaban dependientes del disolvente. ESQUEMA XVIII.

Cuando el tetra-fenil-furano LII se irradiaba en metanol, conteniendo oxígeno en presencia de azul de metileno, se podía aislar *cis*-dibenzoestilbena LIV, supuesta su formación a partir del endoperóxido LIII, formado en la foto-oxigenación de LII. Si,

por el contrario se lleva a cabo la reacción en un disolvente aprótico, como es la acetona, se obtenían el derivado oxiránico LV y el éster LVI.



(*) Ar = Ph

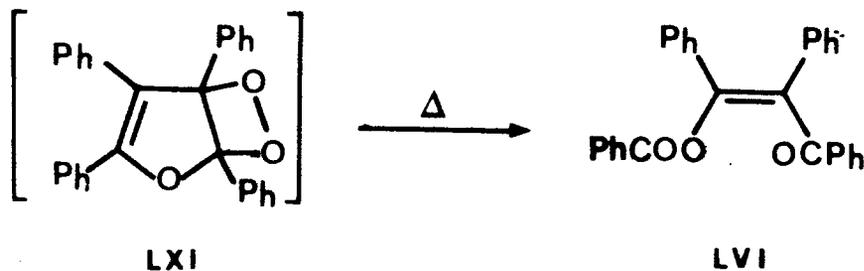
(+) Ar = p-Br-Ph

ESQUEMA XVIII

Unos resultados análogos obtuvo en 1962 *R. K. Lutz* y col. (98) que reportó la foto-oxigenación del 2,5-difenil-3,4-di-*p*-dibromofenil-furano LVII en acetona, describiendo la formación de un oxirano LVIII, un éster LIX, y el diepóxido LX, que resultó ser el producto mayoritario de la reacción..

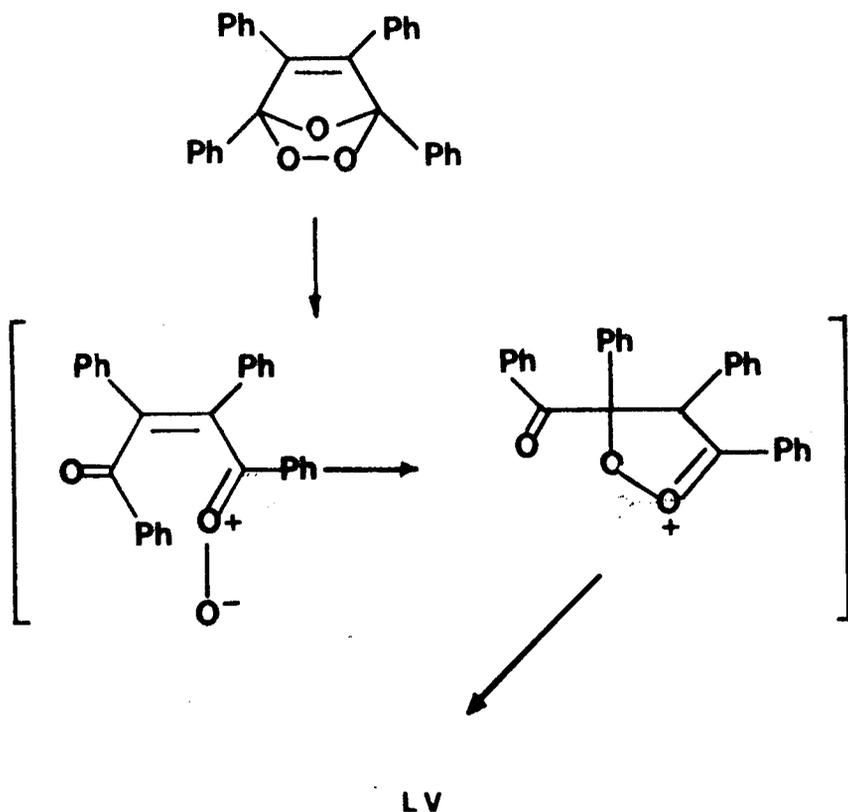
Vasserman y *Liberles* (125) explicaron la formación del éster LV por un proceso similar al de la transposición de *Baeyer-Villiger* a partir del del endoperóxido correspondiente.

J. P. LeRoux y *J. J. Basselier* (126) defienden la idea de que la transposición C=O se produciría a partir del dioxetano LXI en el lugar del endoperóxido. Según estos autores, el dioxetano sufriría una rotura convencional, dando dos grupos carbonilos, con lo que en nuestro caso se tendría el benzoato de enol LVI. ESQUEMA XIX.



ESQUEMA XIX

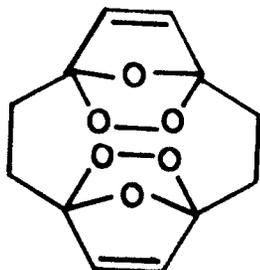
En 1975 *I. Saito* y *H. H. Wasserman* (127) demostraron que el oxirano LV se forma casi cuantitativamente cuando el tetrafenil furano se irradia en presencia de un sensibilizador. Para justificar este proceso, postulan el mecanismo que a continuación se esquematiza. ESQUEMA XX.



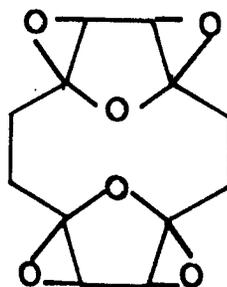
ESQUEMA XX

H. H. Wasserman en 1970 (128) describe, también, una transposición similar a la observada por *R. E. Lutz* (98) ha sido descrita por. El *bis*-ozónido LIX, que se presume es el

producto primario de foto-oxigenación del furanofano de partida, sufre una transposición en cloruro de metileno para dar el *bis*-diepóxido LX.



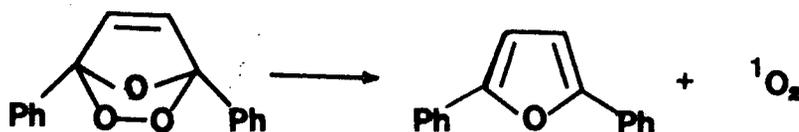
LIX



LX

Un proceso que se observa, a veces, es la reacción de descomposición del endoperóxido formado en la foto-oxigenación de un núcleo furánico mediante una retro-cicloadición (4+2) para regenerar el furano de partida y una molécula de oxígeno. Esta reacción fue observada por primera vez por *C. Dufraisse, G. Rio* y *A. Ranjon* (129). ESQUEMA XXI.

El oxígeno se elimina como oxígeno singlete según demuestran en 1970 *A. M. Trozzolo* y *S. R. Fahernholtz* (101) atrapando el oxígeno singlete con ciclohexadieno.



ESQUEMA XXI

Más recientemente, *M. L. Graciano* y col (112-121) han estudiado el comportamiento de endoperóxidos furánicos sustituidos con grupos electrón atrayente en distintos medios y temperaturas, así como a distintas concentraciones. Es necesario resaltar que rara vez obteniann un único producto, en la transformación de los endoperóxidos, y que en ocasiones dichas transformaciones conducían a la formación de material polimérico. El estudio de las mezclas de reacción lo realizaron en base a datos de R.m.n.. A continuación pasamos a revisar las principales conclusiones que se pueden extraer de dichas investigaciones.

En disolventes apróticos se pueden observar reacciones de retro-cicloaddición (4+2) observada por primera vez, como ya se ha comentado, por *C. Dufraise* (129) obteniéndose como principal conclusión que este proceso se ve especialmente favorecido cuando aumenta la temperatura, con independencia de la

concentración. Este tipo de reacción se da en endoperóxidos furánicos cuando existe en en las posiciones 2 y 5 del furano de partida grupos fenilo y en la 3 y/o 4 un grupo electrón atrayente.

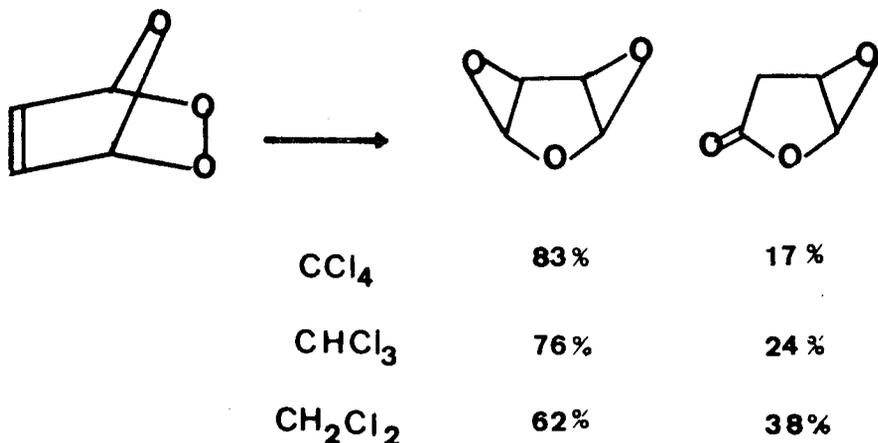
Por otro lado estos mismos autores estudiaron la formación de diepóxidos y monoepóxidos a partir de endoperóxidos furánicos. Así, la transformación en monoepóxidos se favorecería para el caso de endoperóxidos con grupos fenilo, cuando no se eleva mucho la temperatura. Por otro lado se observa que la formación de monoepóxidos se daría a bajas concentraciones y altas temperaturas en disolventes poco polares, y a alta concentración y baja temperatura para los disolventes polares. La formación de diepóxidos se vería favorecida cuando en el furano de partida aparecen en las posiciones 2 y/o 5 grupos metilo. El aumento de la temperatura beneficia dicha transformación.

Por último comentaremos que la formación de benzoatos de enol y ésteres maleicos apenas se ve afectada por la variación de la temperatura. Respecto a la polaridad del disolvente, se puede concluir que dado que estos procesos se dan mediante una reacción del tipo Baeyer-Villiger, se ven favorecidos, lógicamente, por los disolventes polares.

En otro orden de cosas, comentaremos la observación llevada a cabo por *K. Gollnick y A. Griesbeck* (111) acerca de la formación de una epoxilactona, junto a un diepóxido, en el proceso de ragrupamiento del endoperóxido obtenido a partir del furano. En el ESQUEMA XXII, se observan las condiciones y proporciones de ambos productos.

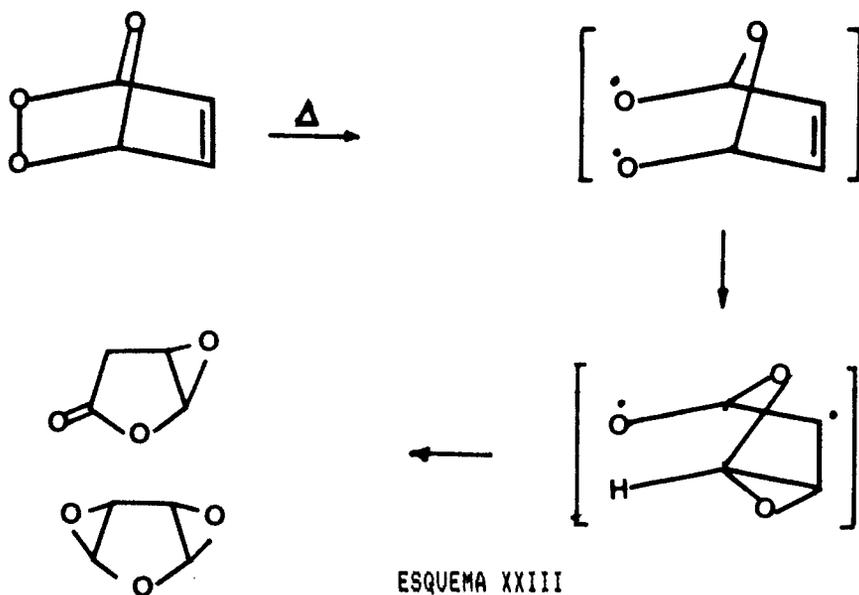
Estos resultados resultan concordantes con los obtenidos unos años antes por *W. Grimminger y W. Krauss* (130), que a partir del 2-metilfurano obtuvieron la 2-metil-3,4-epoxi-butirolactona, LIV, y la 3-metil-3,4-epoxi-butirolactona, LV, en proporciones del 54% y 23%, respectivamente, en unas condiciones

experimentales similares a las de los autores mencionados con anterioridad.



ESQUEMA XXII

El mecanismo propuesto para este tipo de transposición (111) se basa en la probable rotura homolítica del enlace O-O para dar un 1,3-diradical. A partir de este intermedio es posible justificar la formación, tanto de *cis*-diepoxidos como de epoxilactonas. En el caso de las epoxilactonas se requeriría un desplazamiento 1,2 de un átomo de hidrógeno, que se vería favorecido por el aumento de la polaridad del disolvente. ESQUEMA XXIII.

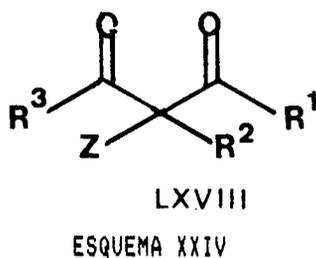
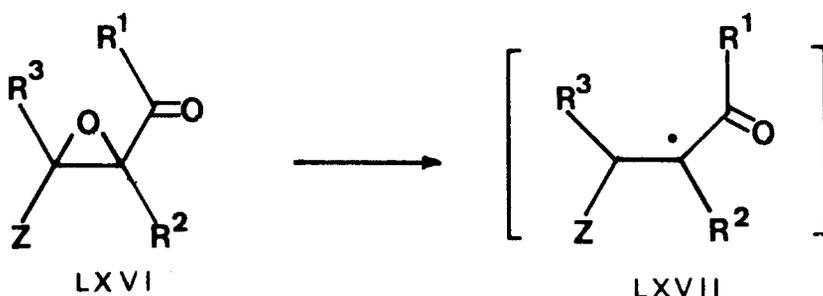


Existe algún precedente con estructuras relacionadas que pueden avalar este mecanismo. En este sentido se pueden mencionar los trabajos de *C. S. Markos* y *W. Reusch* (131) han demostrado que la fotólisis de la epoxicetona LXVI lleva a la formación de 1,3-dicetonas LXVIII, probablemente a través de 1,3-diradicales LXVII. ESQUEMA XXIV.

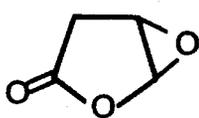
Para los endoperóxidos furánicos la aptitud migratoria decrece en el orden



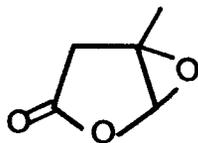
De acuerdo con esta secuencia, la formación de epoxilactonas se puede observar a partir de los endoperóxidos provenientes del furano, 2-metil-furano y 2-etil-furano. Por el contrario, no se forma para el caso del 2,5-dimetil furano.



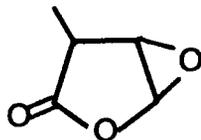
Por último, y dentro de este apartado, vamos a considerar las experiencias realizadas por *F. Farfán* (132,133) que detecta, como productos minoritarios, la presencia de LXIX, LXX y LXXI en la foto-oxigenación sensibilizada de furano, 3-metil-furano y ácidos 2-furoicos.



LXIX



LXX



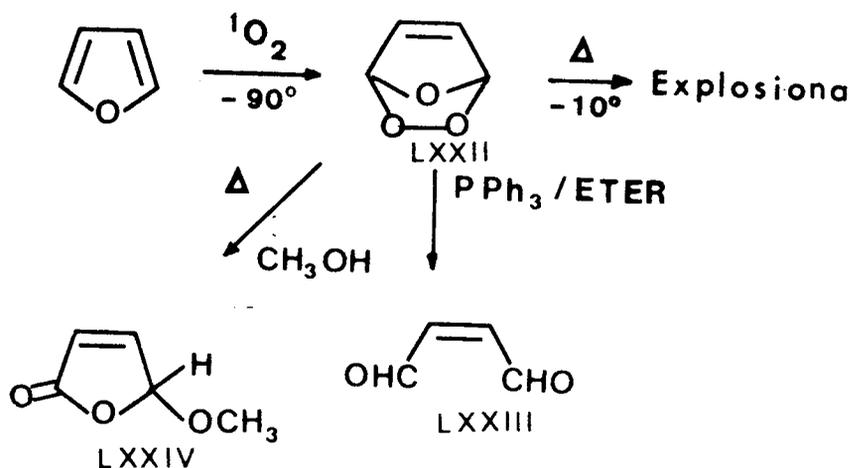
LXXI

En el presente trabajo se ha estudiado el efecto de la luz sobre la actividad de la enzima invertasa en las hojas de la caña de azúcar (Saccharum officinarum L.). Se ha observado que la actividad de esta enzima aumenta cuando las hojas son sometidas a la luz solar directa durante un periodo de 24 horas. Este aumento de actividad se mantiene durante un periodo de 72 horas después de haber sido sometidas a la luz. Se ha concluido que la luz solar directa es el factor que provoca el aumento de la actividad de la invertasa en las hojas de la caña de azúcar.

Recibido en el Departamento de Química Orgánica el 15 de Mayo de 1964.

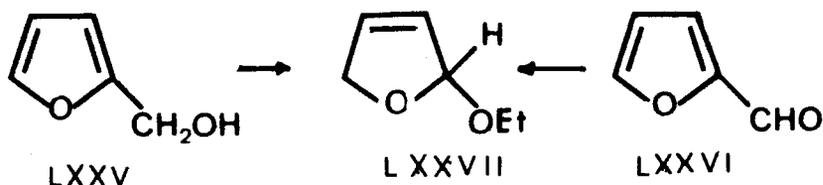
2. 5. 3.- Reacciones de endoperóxidos con alcoholes. Foto-oxigenación de furanos en soluciones alcohólicas:

G. O Schenck y E. Koch (134) realizaron la foto-oxigenación del furano a -90° en una mezcla de metanol/etanol/acetona. En esta experiencia pudieron aislar un producto, LXXII, que explotaba al elevar la temperatura hasta -10° . Dicha sustancia fue reducida hasta dialdehído maleico, LXXIII, en éter a -70° , además de poder transformarlo en el pseudometil-éster del ácido *cis*- β -formilacrílico LXXIV, si se trataba con metanol.



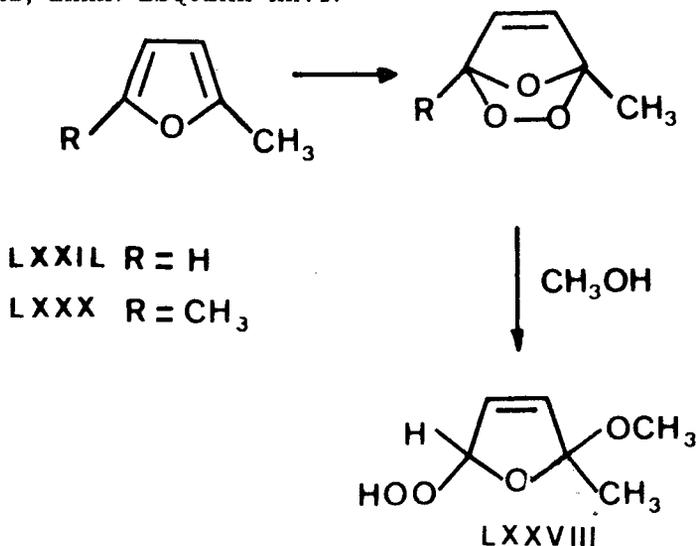
El butenólido LXXIV podía, también, obtenerse directamente si el furano se foto-oxigenaba en metanol a temperatura ambiente.

Una situación comparable, se tiene cuando se foto-oxigenan en etanol el alcohol furfúrico LXXV (134,135), y el furfural LXXVI (45a). En ambos casos se obtiene el butenólido LXXVII. ESQUEMA XXV.



ESQUEMA XXV

Se considera que la formación de estos butenóidos tiene lugar a través de un alcoxi-hidroperóxido, proveniente de un endoperóxido que sea poco estable. Esta conclusión está realizada en base a las experiencias de *G. O. Schenck* (45a) y *C. S. Foote* y col. (136) que pudieron aislar dichos hidroperóxidos LXXVIII a partir del 2-metil-furano, LXXIX, y del 2,5-dimetil-furano, LXXX. ESQUEMA XXVI.



ESQUEMA XXVI

La formación de alcoxi-hidroperóxidos cuando se foto-oxigenan diversos furanos sustituidos, es un hecho bastante común del que existe en la literatura numerosas muestras (102,111,122,138,139, 140).

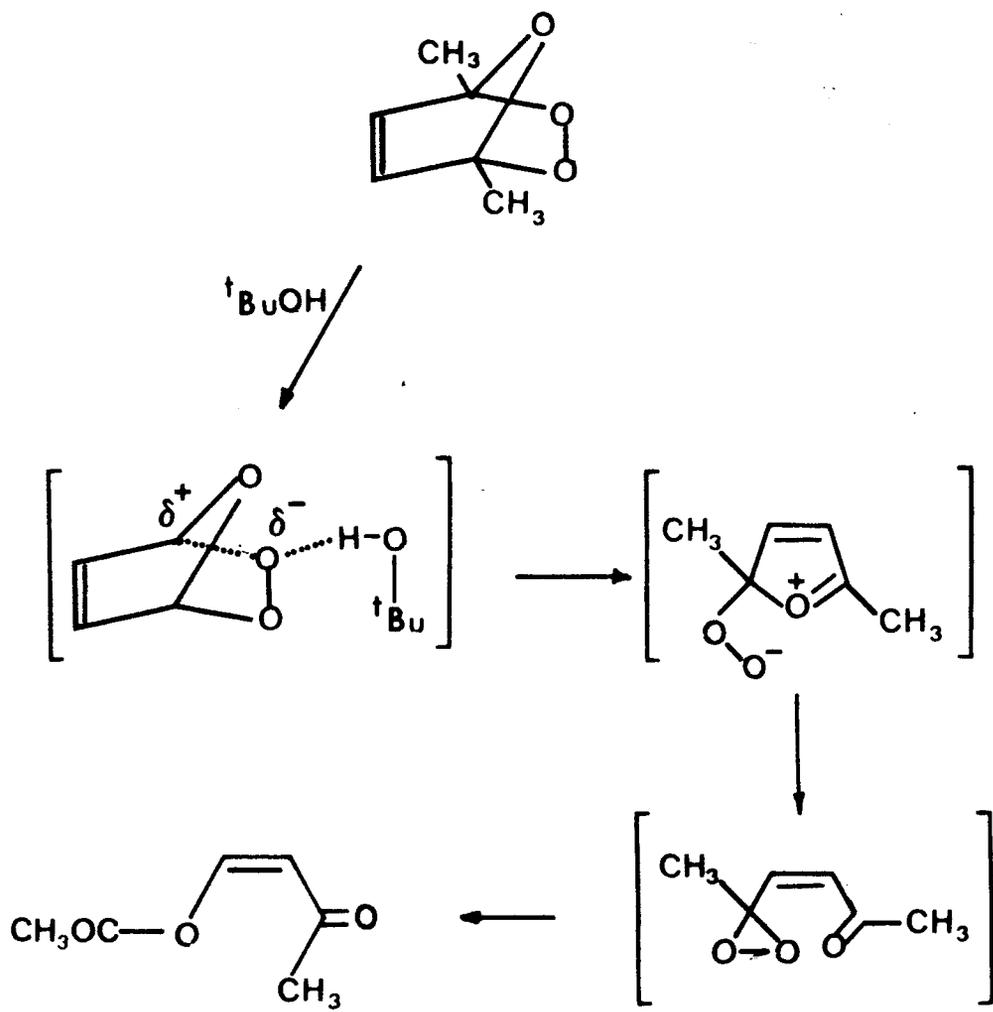
K. Gollnick (110,111) ha sido el autor que ha estudiado la formación de alcohoxi-hidroperóxidos con mayor profundidad, por lo que en los próximos párrafos se contempla con cierto detalle los resultados de su investigación.

K. Gollnick enuncia que los alcoxi-hidroperóxidos son el resultado de la adición de una molécula de alcohol, empleado como disolvente en la foto-oxigenación, o bien usado como reactivo, al endoperóxido, que sería el producto primario de la foto-oxigenación. En este proceso de adición, hay que considerar dos factores distintos: *factor estérico y factor estereoquímica*.

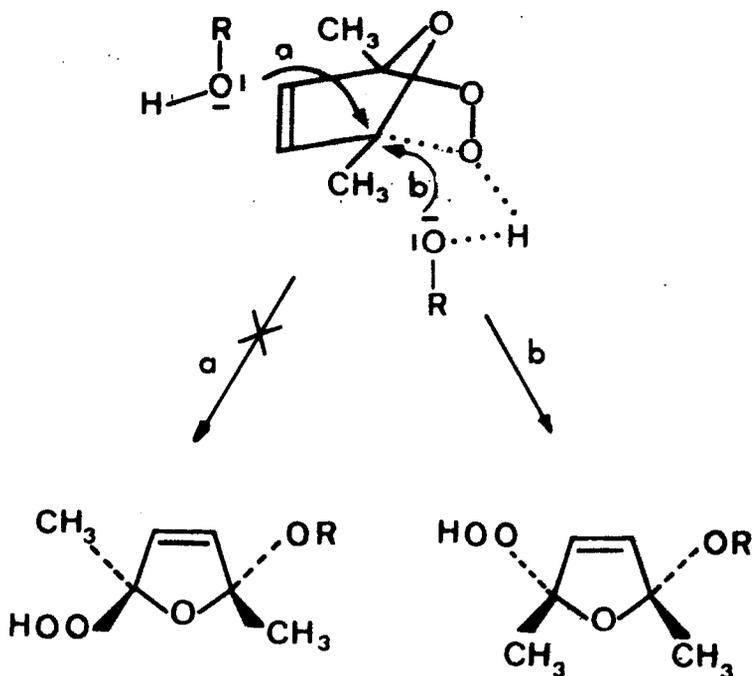
Por un lado, hay que considerar el factor estérico, puesto que si el disolvente es un alcohol voluminoso como el *terc*-butanol, no se produce la adición, y la reacción lleva a la formación de un producto de transposición tipo C-O con migración del grupo vinilo, en lugar del metilo, la cual estaría inducida por la asistencia del alcohol *terc*-butílico. Esta reacción de reagrupamiento podría darse a través del intermedio que se indica en el. ESQUEMA XXVII.

Sin embargo, la adición de ROH es posible para los casos de metanol, etanol e isopropanol (110).

Por otro lado, hay que considerar el factor de la estereoquímica de la adición de alcoholes a endoperóxidos furánicos. En principio, cabría esperar que la adición de una molécula de alcohol ROH llevaría a la formación tanto del *cis*- como del *trans*-alcoxi-hidroperóxido ESQUEMA XXVIII.



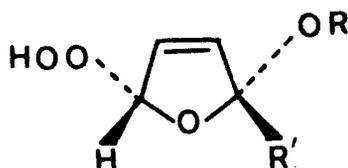
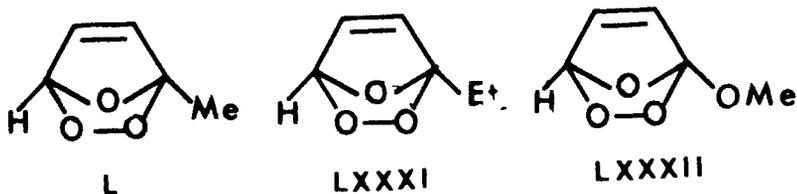
ESQUEMA XXVII



ESQUEMA XXVIII

K. Gollnick (141) demuestra por análisis estructural de rayos-X del hidroperóxido obtenido en la foto-oxigenación de LXXX, que la adición es de tipo *trans*-, por lo que la reacción transcurre según el paso **b** en el ESQUEMA XXVIII.

En el caso de endoperóxidos como L, LXXXI y LXXXII, la adición de una molécula de alcohol lleva a la formación de un sólo alcoxi-hidroperóxido, LXXXIII, de los cuatro posibles productos que en principio podrían darse (111). Esto prueba que la reacción es regioespecífica.

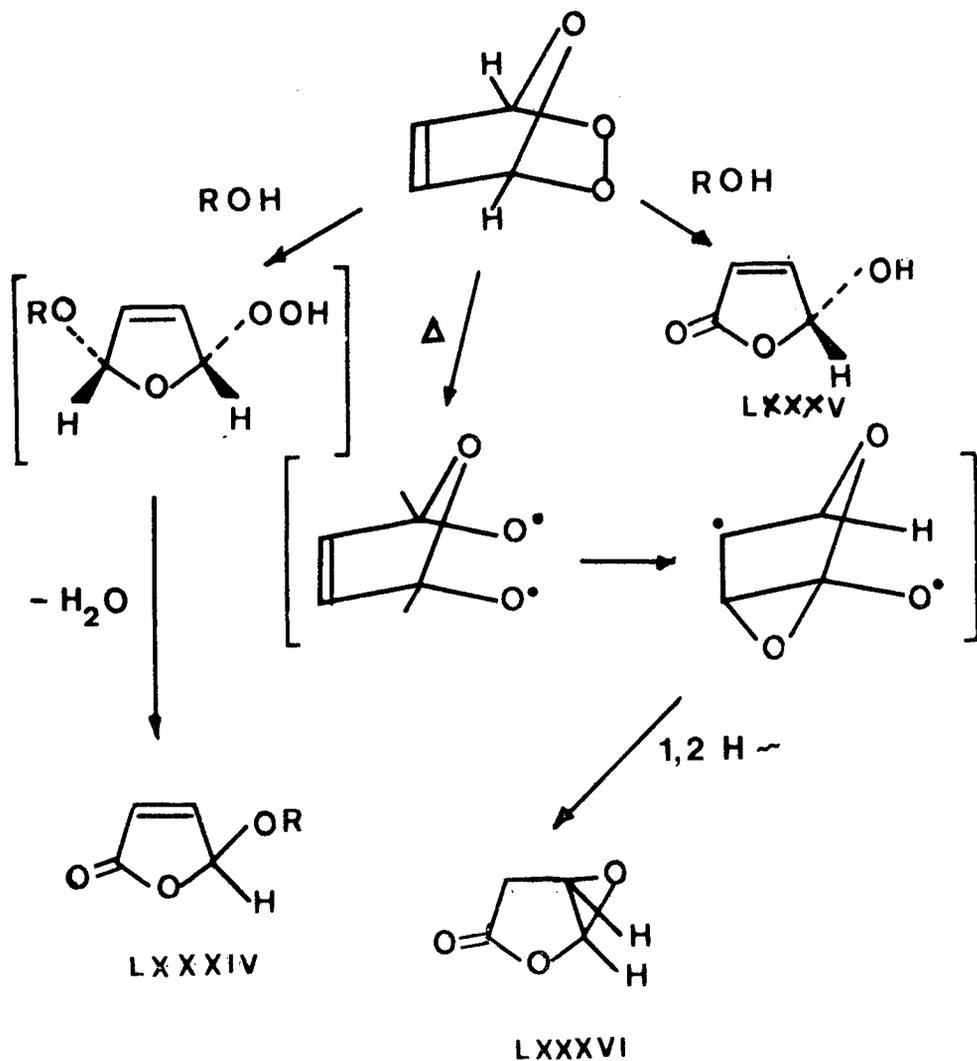


$R' = \text{Me}$
 $R' = \text{Et}$
 $R' = \text{OMe}$

LXXXIII

El mecanismo que propone *Gollnick* (111), cuando se aplica a la adición de un alcohol ROH a L, LXXXI y LXXXII para dar LXXXIII, está de acuerdo con la regioespecificidad encontrada si se acepta que la estabilidad de la carga positiva que se produce en la adición de la molécula ROH determina cuál de los dos enlaces C-O se va a romper, además de sugerir la disposición *cis* de los grupos -OOH y -OR en el hidropéroxido formado (ver ESQUEMA XXVIII).

La foto-oxigenación del furano en metanol a una temperatura de -20° conduce a la formación de una mezcla de productos compuesta por el alcoxi-butenólido LXXXIV, el hidroxibutenólido LXXXV y la epoxilactona LXXXVI (111). ESQUEMA XXIX.



ESQUEMA XXIX

En las condiciones de reacción LXXXIV y LXXXV no son interconvertibles lo cual sugiere que hay dos caminos por los que reacciona con un alcohol ROH, que compiten con la rotura homolítica del enlace O-O (que daría lugar a LXXXVI), que son a saber:

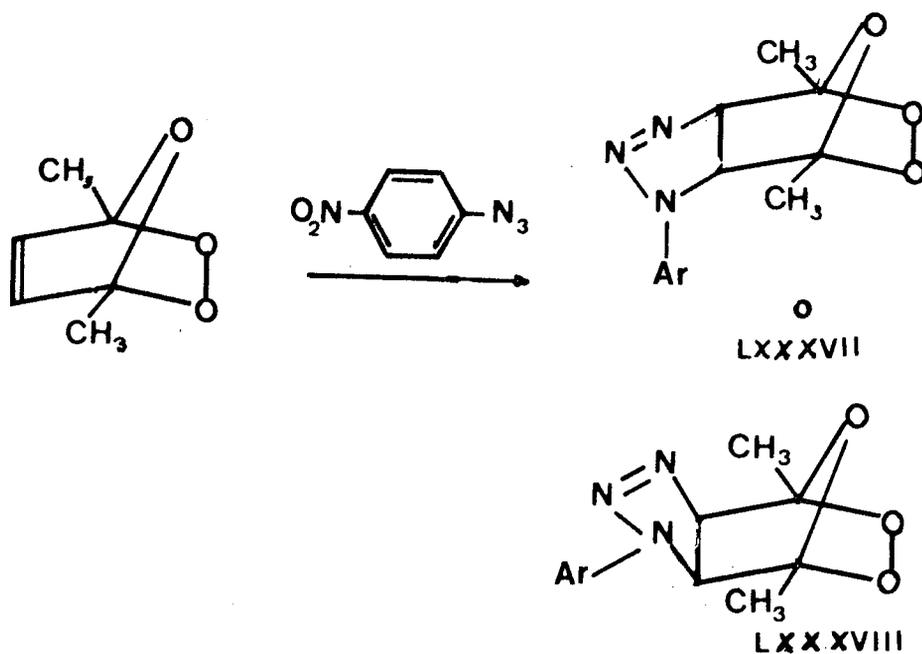
1.- Sustitución nucleofílica para dar el alcoxi-hidroperóxido, que puede eliminar agua, conduciendo a la formación del alcoxibutenólido LXXXIV.

2.- Reagrupamiento del endoperóxido de partida para dar el hidroxibutenólido LXXXV, por pérdida de un protón mediante una catálisis ácido-base, actuando el alcohol ROH como base ESQUEMA XXIX.

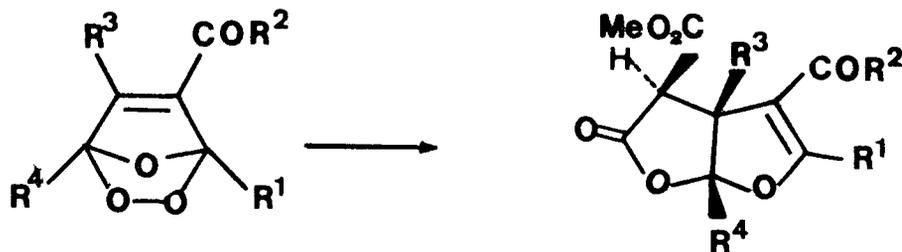
Existe, además, una tercera posibilidad que es el proceso por el cual el alcohol puede interaccionar con el endoperóxido, aún cuando no se halle ningún resto alcohólico en el producto de reacción. Este proceso conduciría a un éster vinílico, como se ha visto en el ESQUEMA XXVIII. Más adelante se verá que hay autores que postulan la formación de intermedios per-epoxídicos en disolventes no alcohólicos.

2.5.4.- Reacciones de adición a endoperóxidos furánicos:

K. Gollnick y A. Griesbeck (111) han llevado a cabo la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de endoperóxidos furánicos con p-nitrofenilazida a 0° en tetracloruro de carbono. Obtienen un producto cuya estructura puede ser LXXXVII ó LXXXVIII.



Dentro de este apartado vamos a considerar también la reacción de adición a endoperóxidos saturados de la sal sódica del éster malónico, que ha sido desarrollada por R. Scarpati (119) ESQUEMA XXX.

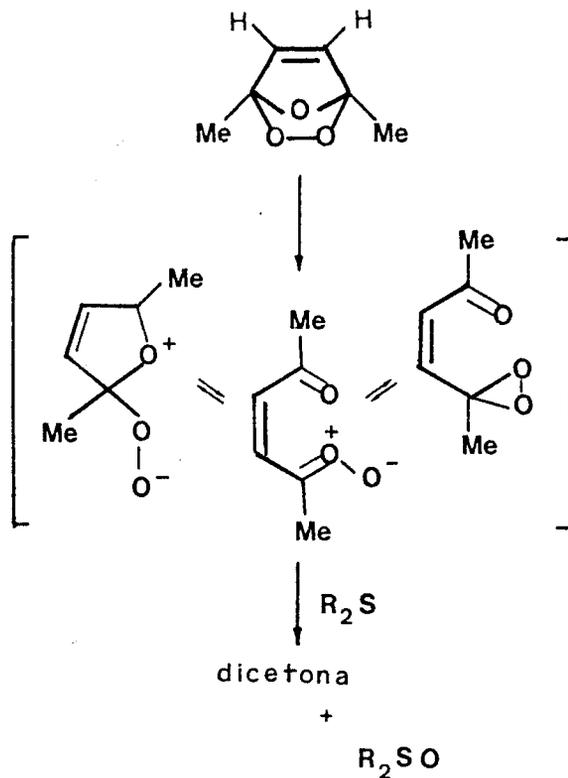


ESQUEMA XXX

2.5.5.- Reacciones de reducción de endoperóxidos furánicos :

Se ha comentado anteriormente el hecho de que ciertos endoperóxidos pueden sufrir una pérdida de un átomo de oxígeno para dar un 1,2-diacetilileno de forma espontánea.

H. H. Wasserman (125), por un lado, y W. Adam (102), por otro han demostrado que dicho átomo de oxígeno puede ser transferido a aceptores adecuados tales como compuestos etilénicos, sulfuros y cetonas para dar oxiranos, sulfóxidos y ésteres (oxidación Baeyer-Villiger), respectivamente.

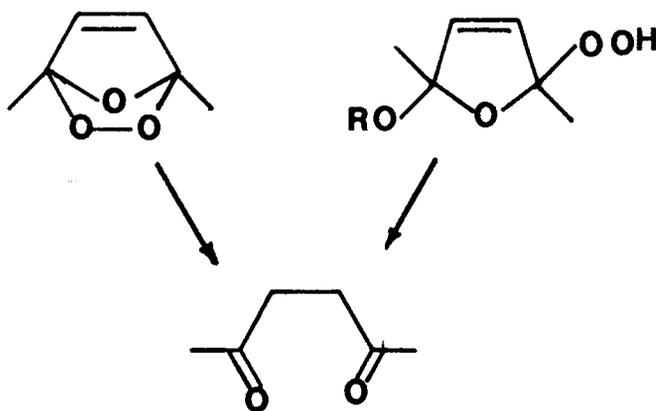


ESQUEMA XXXI

W. Adam (143) concluye que la transferencia de oxígeno tiene lugar a partir de estructura óxido de carbonilo. ESQUEMA XXXI. Con ello se consigue la reducción del endoperóxido furánico.

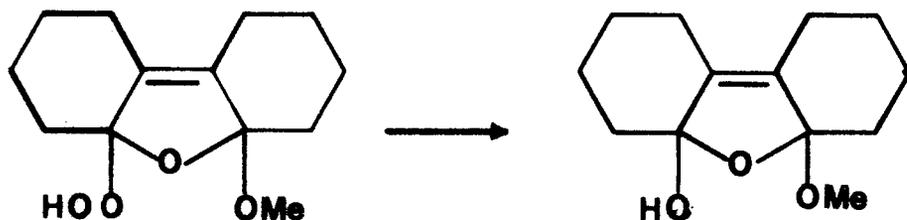
Pasamos, a continuación, a considerar distintos métodos de reducción de endoperóxidos furánicos:

1.- **Hidrogenación catalítica:** Mediante este sistema se pueden obtener 1,4-dionas (142,143,144), tanto a partir de los endoperóxidos, propiamente dichos, como de alcoxihidroperóxidos. ESQUEMA XXXII.



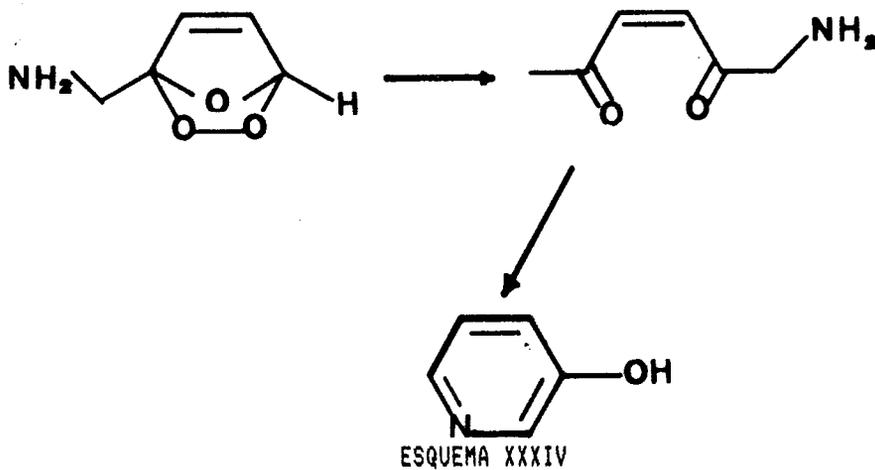
ESQUEMA XXXII

Hay dos casos en la literatura en los que no se obtienen productos insaturados. El primero se debe a **C. S. Foote** (136). ESQUEMA XXXIII.



ESQUEMA XXXIII

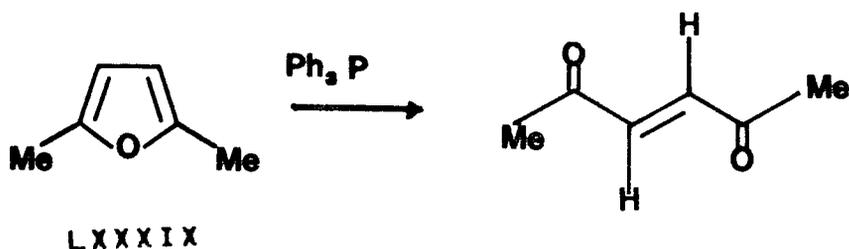
El segundo se debe a *G. O. Schenck* (145) y se indica en el ESQUEMA XXXIV



ESQUEMA XXXIV

2.- **Reducción con trifenil-fosfina:** La reducción de un endoperoxido furánico con trifenil-fosfina conduce a la formación de γ -dicetonas- α,β -insaturadas

En la mayoría de los casos (137,145), la dicetona obtenida, tiene una disposición *Z*, no obstante, cuando se realiza la foto-oxigenación de los furanos L y LXXXIX, y posterior reducción con trifenilfosfina, la γ -dicetona- α,β -insaturada presenta una disposición *E* (111) ESQUEMA XXXV.

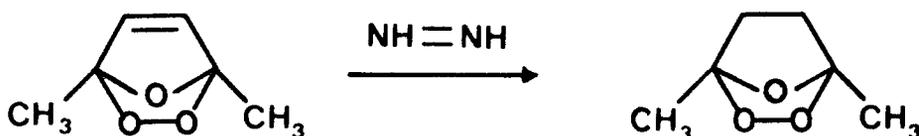


ESQUEMA XXXVI

Respecto a la foto-oxigenación y posterior reducción con trifenil fosfina del 2,5-dimetil-furano hay algunas discrepancias entre distintos autores sobre los desplazamientos químicos en $^1\text{H-RMN}$. Así, *W. S. Gleason* (101) da como valores de δ 2.39 (MeCO) y 6.80 (HC=), *W. Adam* (102) 2.22 (MeCO) y 6.60 (HC=) y *K. Golnick* (111) 2.28 (MeCO) y 6.67 (HC=).

3.- Reducción con yoduros: La reducción con ioduros de endoperóxidos furánicos conduce a la formación de (*Z*)- γ -dicetonas- α,β -insaturadas. Este procedimiento ha sido utilizado por *G. Río* y *A. Lecas-Nawrocka* (122), así como por *W. Adam* y col. (105,106) para la determinación de la pureza de diversos endoperóxidos furánicos.

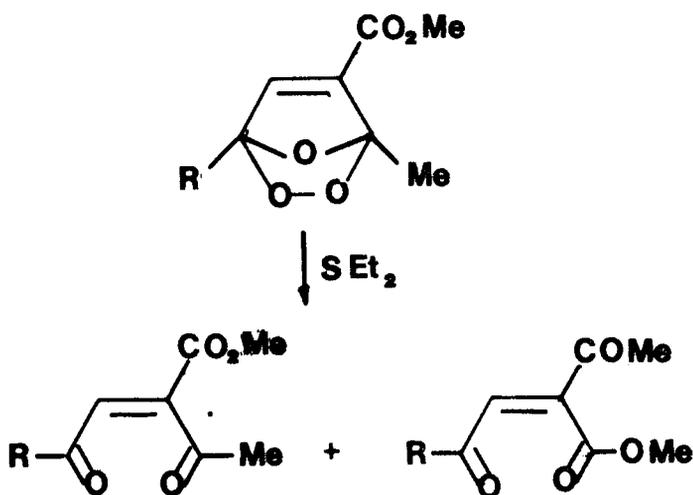
4.- **Reducción con diimida:** La reducción de endoperóxidos furánicos lleva a la desaparición del enlace etilénico, manteniéndose la agrupación *endoperóxido* (146). ESQUEMA XXXVI.



ESQUEMA XXXVI

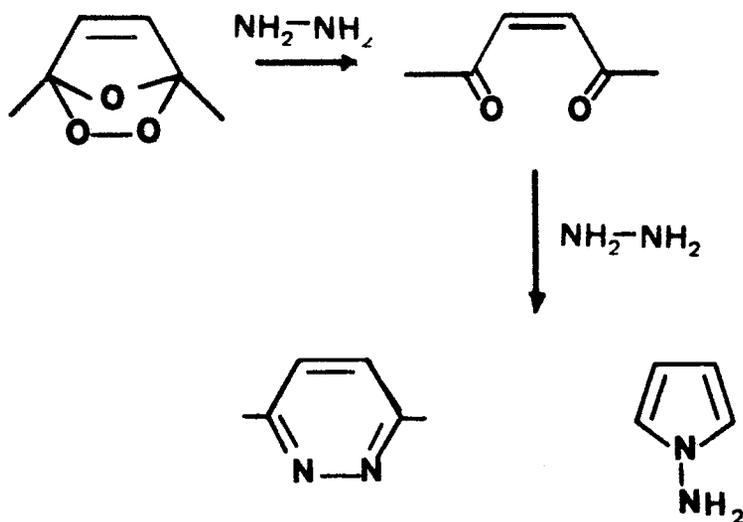
W. Adam y col. (104,105,106) han sido los autores que más profusamente han utilizado este procedimiento.

5.- **Reducción con sulfuros:** El sulfuro de dimetilo es el sulfuro más empleado para la reducción a aldehídos de los edoperóxidos que teóricamente se han de formar en la ozonización de olefinas en disolventes próticos (147). El rendimiento de este proceso es, en gran parte, función de la polaridad del disolvente. Este mismo procedimiento se puede aplicar a la reducción de endoperóxidos furánicos, como demuestran los trabajos de **W. Adam** y col. (104) y **R. Scarpati** y col. (112). Estos últimos autores encuentran que la reducción de un endoperóxido furánico, en este caso, con sulfuro de etilo lleva a la formación del isómero **E**, que al cabo del tiempo se transforma, en parte, en el isómero **Z**, con lo cual se obtiene una mezcla. ESQUEMA XXXVII.



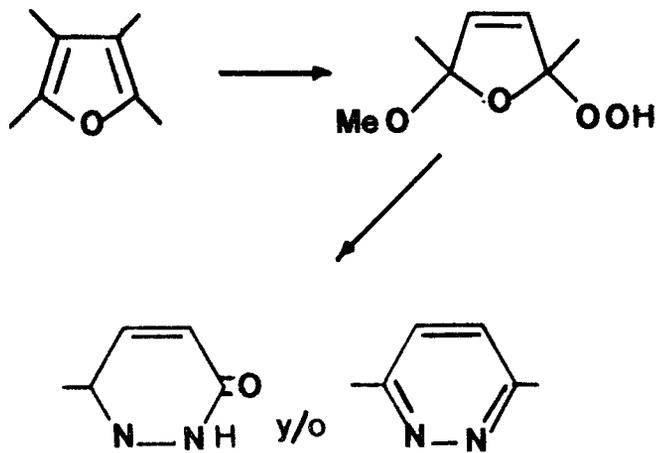
ESQUEMA XXXVII

6.- **Reducción con hidrazinas:** Aunque existen algunos precedentes del uso de la hidrazina en la reducción de foto-productos primarios de la reacción de foto-oxigenación de furanos (135,148, 149) *J. Levisalles* (150) ha sido el autor que ha generalizado su empleo. Dicho tratamiento conduce a la formación de piridazinas. Otros autores (122) han empleado la hidrazina no sobre el el producto de primario de foto-oxigenación, sino sobre la γ -dicetona- α,β -insaturada obtenida por reducción de un endoperoxido furánico con yoduro sódico, con lo cual se consigue preparar las esperadas piridazinas, junto a N-aminopirroles ESQUEMA XXXVIII.



ESQUEMA XXXVIII

Por último mencionaremos los resultados obtenidos por *F. Farfán* y col. que obtienen, por tratamiento directo del crudo de foto-oxigenación en metanol de diversos furanos, con hidrazina piridazinas o piridazinonas. La formación de la piridazinona se da cuando en posición 2 del furano existe un hidrógeno ESQUEMA XXXIX.



ESQUEMA XXXIX

2.6.- FOTO-OXIGENACIÓN SENSIBILIZADA DE POLIHIDROXIALQUIL- Y C-GLICOSIL-FURANOS.

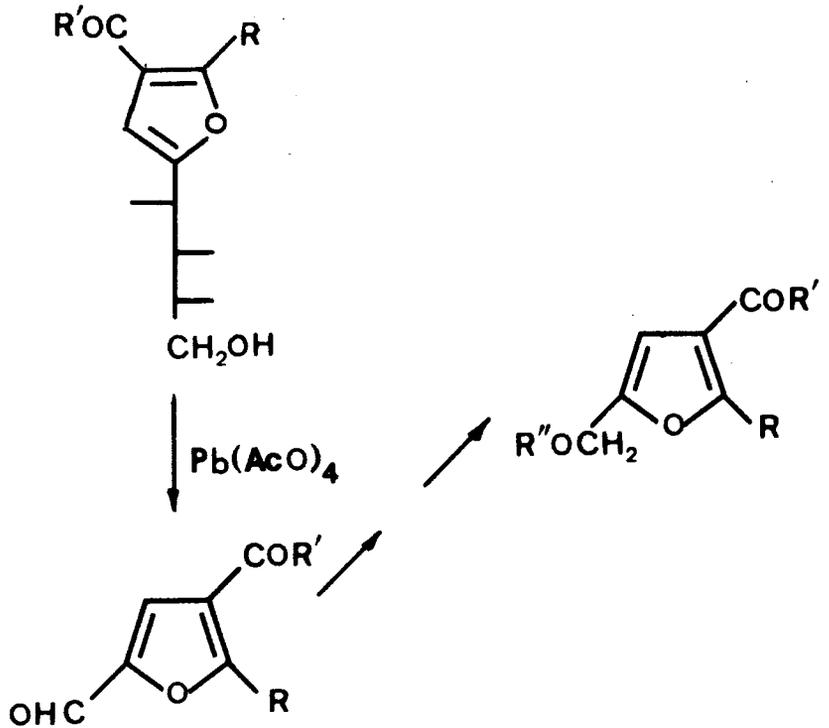
En nuestro Departamento, y dentro de la línea de investigación de Carbohidratos se han desarrollado una serie de investigaciones tendentes a la aplicación de la reacción de foto-oxigenación con oxígeno singlete sobre polihidroxiálquil- y C-glicosil furanos como vía para la apertura del ciclo furánico y la consecución de una alta funcionalización sobre el "carbono anomérico" que permitiese la construcción de C-glicosil heterociclos de potencial actividad biológica.

Pasamos, a continuación, a revisar los puntos más relevantes de dichas investigaciones.

2.6.1.- Foto-oxigenación de furanos modelos.

Debido a que los polihidroxiálquil- y C-glicosil-furanos que obtenidos por reacción de un compuesto β -dicarbonílico y una aldo-hexosa presentan sobre el núcleo furánico una funcionalización compleja, en cuanto a los diversos efectos electrónicos de los sustituyentes, surgió la necesidad de utilizar unos sustratos más sencillos que tuviesen semejantes propiedades electrónicas relacionadas con el ciclo furánico.

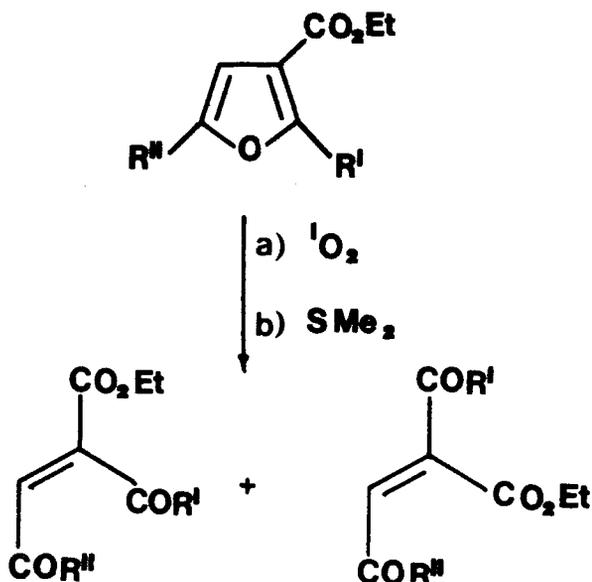
Por ello se ha realizado la foto-oxigenación sensibilizada de furanos obtenidos, en su mayoría, por degradación de polihidroxialquil furanos (55) ESQUEMA XL.



ESQUEMA XL

Con ello se consigue una funcionalización sobre el heterociclo paralela a la de los C-glicosil y polihidroxiálquil furanos objeto de estudio, siendo algunos de estos furanos modelos parte de la presente Tesis Doctoral (ver **Parte Teórica y Parte Experimental**). Aunque algunos de los resultados que se aportan en esta publicación (55) se desarrollarán más adelante, es necesario mencionar aquí la influencia que va a ejercer sobre el endoperóxido el sustituyente que había en la posición 5 del furano de partida, cuando en dicho furano existe un grupo metilo sobre la posición 2 y un grupo atrayente de electrones sobre la posición, lo cual va a determinar en gran parte, indudablemente, la evolución del mismo. Así por ejemplo, cuando R_3 es $Me-$, se produce una transposición del tipo $C \rightarrow O$ muy rápida con lo que no es posible el aislamiento del producto primario de fotooxigenación. Por el contrario, cuando en 5 existe una agrupación $MeCOO-CH_2$ la estabilidad del endoperóxido es bastante grande. Como ejemplo de la estabilidad de dichos endoperóxidos podemos mencionar el hecho de que es posible realizar la fotooxigenación en metanol, sin que se observe cualquiera de las reacciones antes comentadas de los endoperóxidos con alcoholes, o que sean relativamente estables en solución a temperaturas por debajo de 0° .

Otro factor importante, en cuanto a la posibilidad de aislamiento de la γ -dicetona- α,β -insaturada, obtenida por fotooxigenación de un heterociclo furánico y posterior reducción con sulfuro de dimetilo, es el sustituyente en posición 3. Cuando este grupo es etoxicarbonilo, permite en algunos casos, la isomerización E/Z de dichas dicetonas. ESQUEMA XLI.



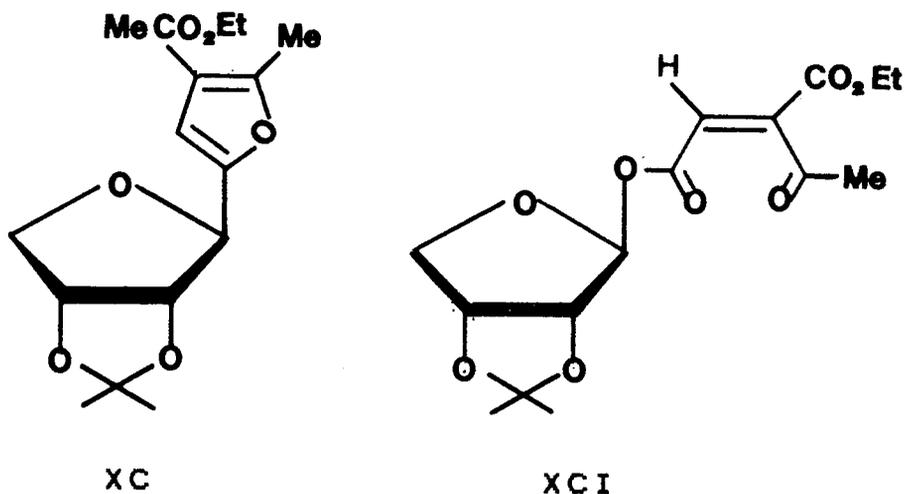
ESQUEMA XLI

2.6.2.- Foto-oxigenación sensibilizada con oxígeno singlete de polihidroxi alquil- y C-glicosil-furanos. Evolución y uso en síntesis de los endoperóxidos obtenidos.

Respecto a la foto-oxigenación sensibilizada de polihidroxi alquil- y C-glicosil furanos hay que considerar dos aspectos:

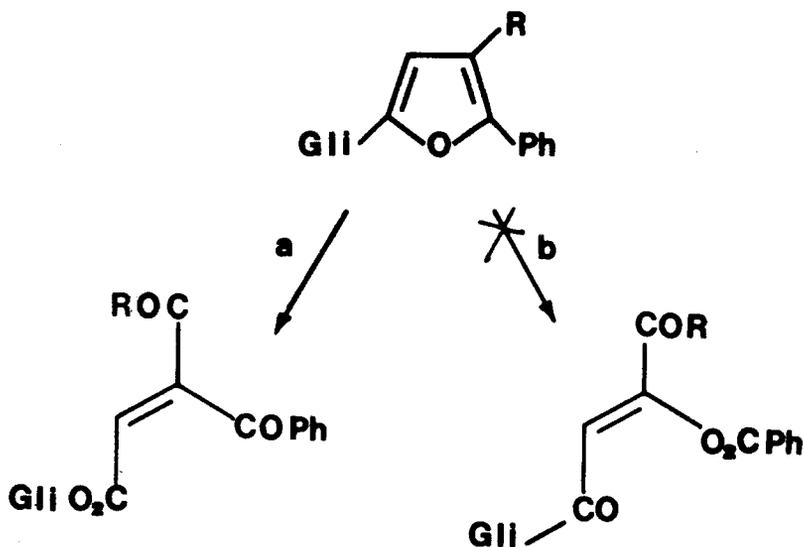
- 1.- El aislamiento de los endoperóxidos obtenidos, así como su posterior evolución.
- 2.- El uso de estos endoperóxidos como intermedios para la síntesis de polihidroxi alquil- y C-glicosil heterociclos.

1.- Así por ejemplo, la foto-oxigenación de XC conduce directamente a la formación del producto de transposición XCI (49).



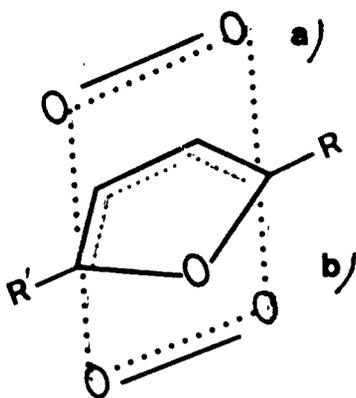
Este tipo de transposición C-O implica la pérdida del carácter de C-glicósido, y además permite una degradación, en dos átomos de carbono, de la hexosa de partida.

Se han realizado, igualmente, foto-oxigenaciones con sustratos en los que se ha sustituido grupo metilo de la posición 2 del furano por un grupo fenilo, de presumible mejor aptitud migratoria (52,53), con la intención de forzar una migración como la que se indica en el ESQUEMA XLII, con lo cual se mantendría el carácter de C-glicósido. Sin embargo, la reacción siguió un camino totalmente paralelo al indicado en el párrafo anterior (ver ESQUEMA XLII).



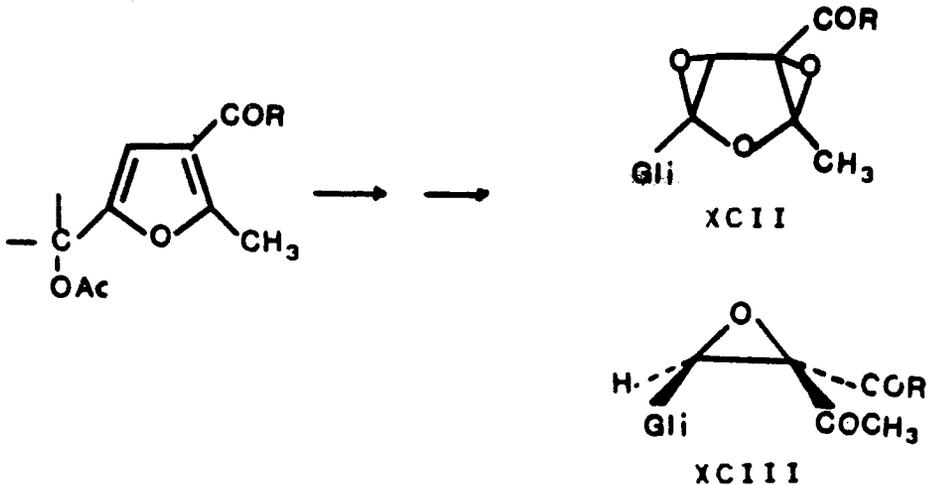
ESQUEMA XLII

Con posterioridad, no sólo se han podido aislar los endoperóxidos obtenidos en la reacción sino que, incluso, ha sido posible la separación cuantitativa de cada uno de los diastereómeros formados (54). No hay que olvidar que la adición de una molécula de oxígeno al ciclo furánico se puede dar por ambas caras (ESQUEMA XLIII).



ESQUEMA XLIII

El aislamiento de estos endoperóxidos diasterómeros se ha llevado a cabo, precisamente, con alguno de los derivados furánicos que se estudian en el presente trabajo (ESQUEMA XLIV) y que se tratarán detalladamente en las Partes Teórica y Experimental. Aquí comentaremos únicamente el hecho de que la protección del -OH en posición 1' de la cadena, mediante acetilación, confiere a estos endoperóxidos una mayor estabilidad, pudiendo evolucionar hacia estructuras diepoxídicas y monoepoxídicas (XCII y XCIII respectivamente).



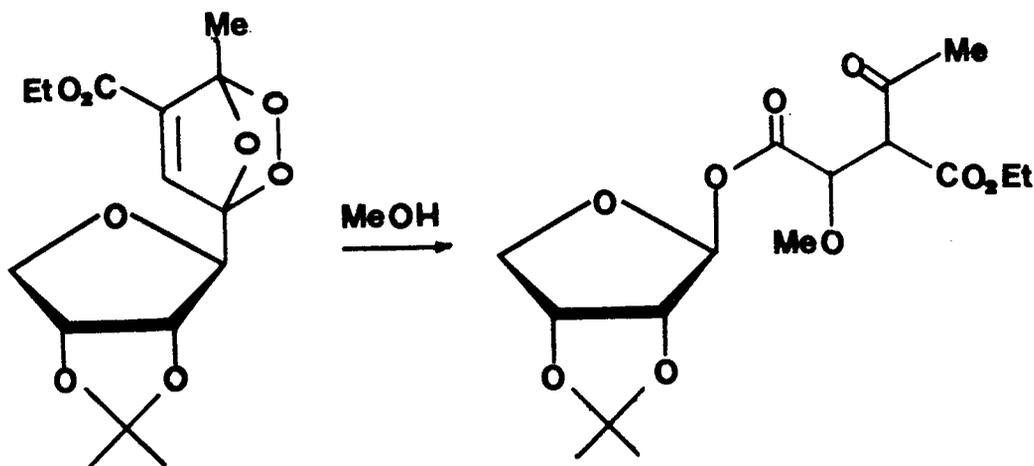
ESQUEMA XLIV

Quando la reacción de foto-oxigenación sensibilizada se lleva a cabo en metanol es posible la obtención del correspondiente hidroperóxido (52).

2.- La reducción con sulfuro de dimetilo de un endoperóxido furánico con un resto glicosídico o polihidroxialquílico conduce a la formación de una γ -dicetona- α,β -insaturada activada por la presencia de dos carbonilos formados en la reducción, y que sigue manteniendo el carácter de C-glicósido.

Quando en la posición 3 del furano de partida existe un grupo atrayente de electrones, el doble enlace C=C, formado en la reducción del endoperóxido o en la transposición C=O, esta

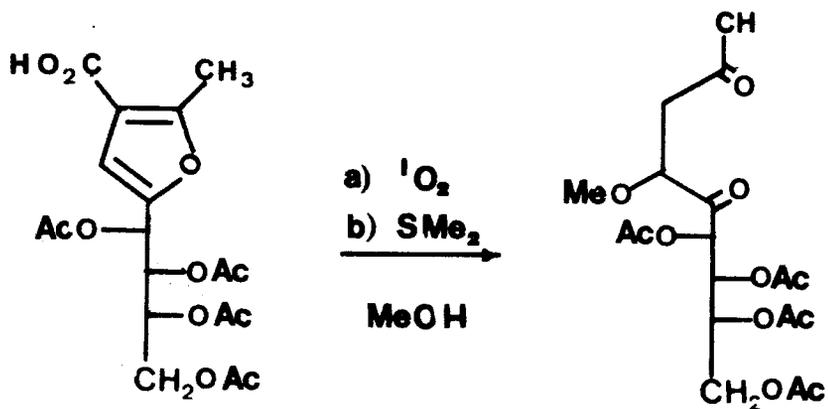
polarizado por la desigual ponderancia de dichos grupos atrayentes de electrones. Esta olefina activa es capaz de adicionar nucleófilos, mediante una adición de tipo Michael, así se han podido realizar adiciones de alcoholes en medio neutro o básico (49).



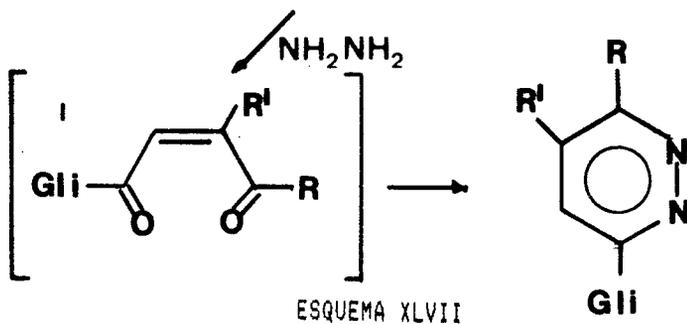
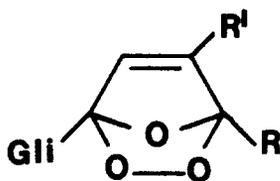
ESQUEMA XLV

Por otro lado, si en el furano de partida existe en posición 3 un grupo $-COOH$, en la adición de tipo Michael se producirá un β -ceto-ácido que elimina rápidamente CO_2 (50).

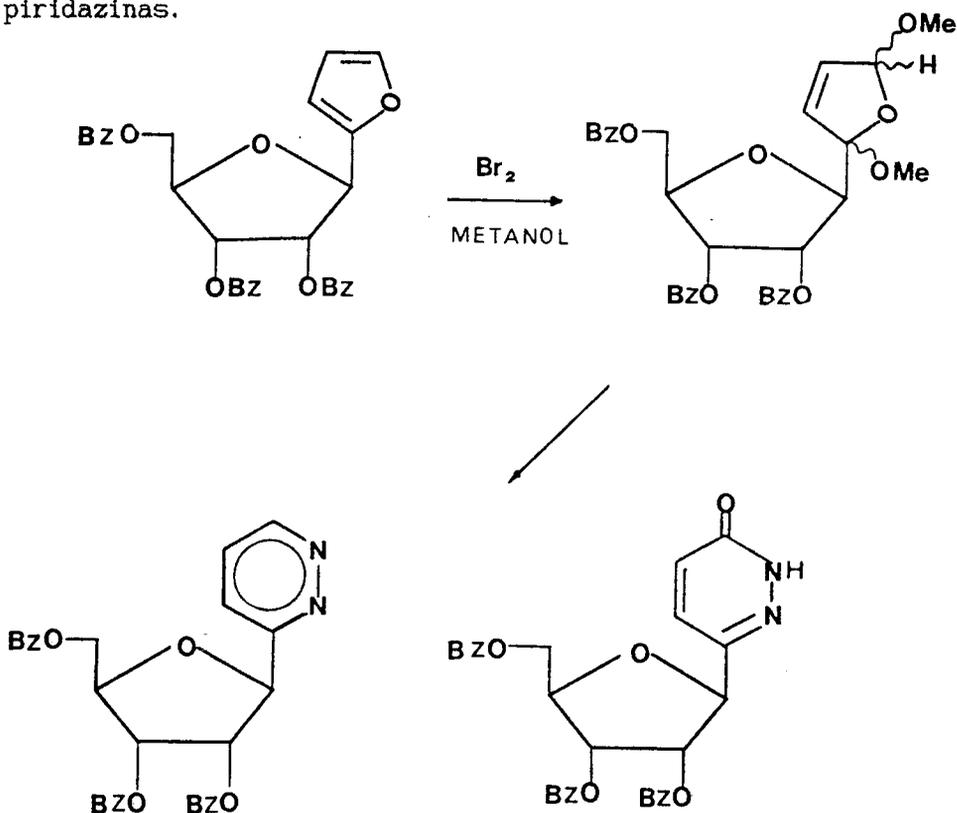
También se han podido preparar piridazinas a partir de ciertas γ -dicetonas, obtenidas por foto-oxigenación sensibilizada de C-glicosil- y polihidroxiálquil furanos (49,50). En este caso la hidrazina ejerce un papel doble puesto que actúa como reductor del endoperóxido, integrándose seguidamente para dar la piridazina (ESQUEMA XLV).



ESQUEMA XLVI



Ha habido otros autores que se han interesado en este tipo de estructuras. Así por ejemplo *I. Maeba* y col.(8a), utilizando el procedimiento descrito en el ESQUEMA XLVIII obtiene ribofuranosil-piridazinas.



ESQUEMA XLVIII

2.7.- CICLOADICIONES 1,3-DIPOLARES.

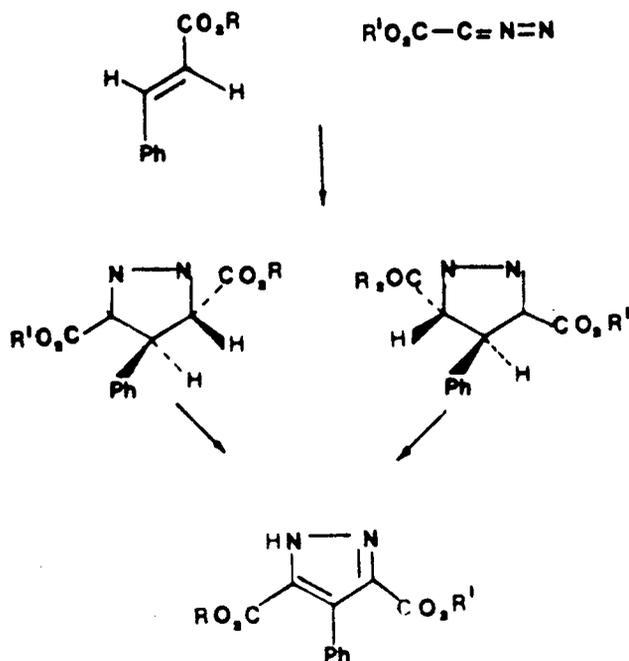
El hecho de que las γ -dicetonas- α,β -insaturadas, obtenidas por reacción de foto-oxigenación de furanos con grupos atrayentes de electrones en posición 3, presenten un doble enlace C=C activo, como se ha indicado anteriormente, nos ha inducido a emplearlas, en algún caso, como sustratos adecuados para la reacción de cicloadición 1,3-dipolar con diazoalcanos sustituidos (ver Parte Teórica y Parte Experimental). En este capítulo vamos a revisar las principales características de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar que afectan a nuestro trabajo, tales como los tipos de reactivos que intervienen en dicha reacción, o las cuestiones relacionadas con el mecanismo, estereoquímica y transformación de los productos primarios de cicloadición.

Las reacciones de cicloadición 1,3-dipolares son conocidas desde hace tiempo. Así por ejemplo, *E. Büchner* (152,153), descubrió la formación de 1-pirazolinas a partir de la reacción de diazoalcanos con dobles enlaces C=C activados.

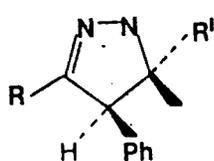
La 1-pirazolina obtenida por este método puede tautomerizarse a 2-pirazolina cuando el doble enlace C=C está conjuga-

do, por ejemplo con un grupo éster. No obstante, en este tipo de sistemas es posible aislar el producto primario de cicloadición (153).

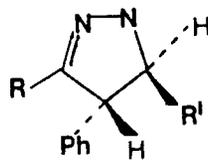
En 1893 *E. Büchner* y *H. Dessauer* (154) reportaron la reacción del diazoacetato de metilo con el *trans*-cinamato de etilo, junto a la reacción del diazoacetato de etilo con el *trans*-cinamato de metilo. Ambas reacciones conducían a la formación de una pareja de 2-pirazolinas isómeras, las cuales, por deshidrogenación originaban un único producto, que se identificó como 4-fenil-pirazol-3-etil-5-metil-dicarboxilato XCI.



La formación de estos dos isómeros permaneció inexplicada durante 78 años hasta que *W. S. Brey* y *W. N. Jones* (155) les asignaron las estructuras XCII y XCIII en base a sus espectros de $^1\text{H-r.m.n.}$



XCII



XCIII

A Partir de los años sesenta, este tipo de reacciones se han generalizado como un método de síntesis de heterociclos pentagonales (156-159), siendo *R. Huisgen* (160-164) y *R. A. Firestone* (165-167) los autores que en una mayor extensión la han desarrollado.

2.7.1.- Especies 1,3-dipolares:

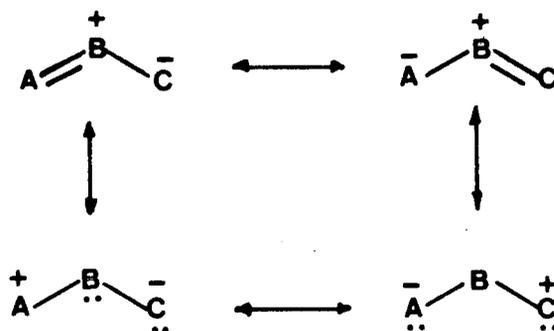
Las especies 1,3-dipolares pueden definirse como todas aquellas representadas por estructuras zwitteriónicas, que pueden sufrir una reacción de cicloadición sobre ciertas olefinas, que suelen denominarse como *dipolarófilos*, según el ESQUEMA XLIX



ESQUEMA XLIX

A partir de ciertos modelos experimentales, se ha podido deducir (163) que las reacciones de cicloadición se pueden dar en sistemas similares al del anión alilo, que posee cuatro electrones albergados en tres orbitales π paralelos.

En el caso del modelo del anión alilo, los átomos de carbono terminales tienen carácter nucleófilo, sin embargo, para sistemas aniónicos "heteroalilo", los átomos terminales presentan un doble carácter de nucleófilo y electrófilo, lo cual le confiere una ambivalencia, como se puede apreciar en el ESQUEMA L.



ESQUEMA L

R. *Huisgen* ha identificado dos tipos de especies 1,3-dipolares, según el tipo de estabilización, que denomina **tipo octeto** (XCIV y XCV) y **tipo sexteto** (XCVI y XCVII), las cuales no son aislables

Una modificación a las estructuras descritas con anterioridad, consiste en la incorporación de un enlace π adicional en el plano perpendicular al del orbital molecular del anión alilo entre dos de los átomos del 1,3-

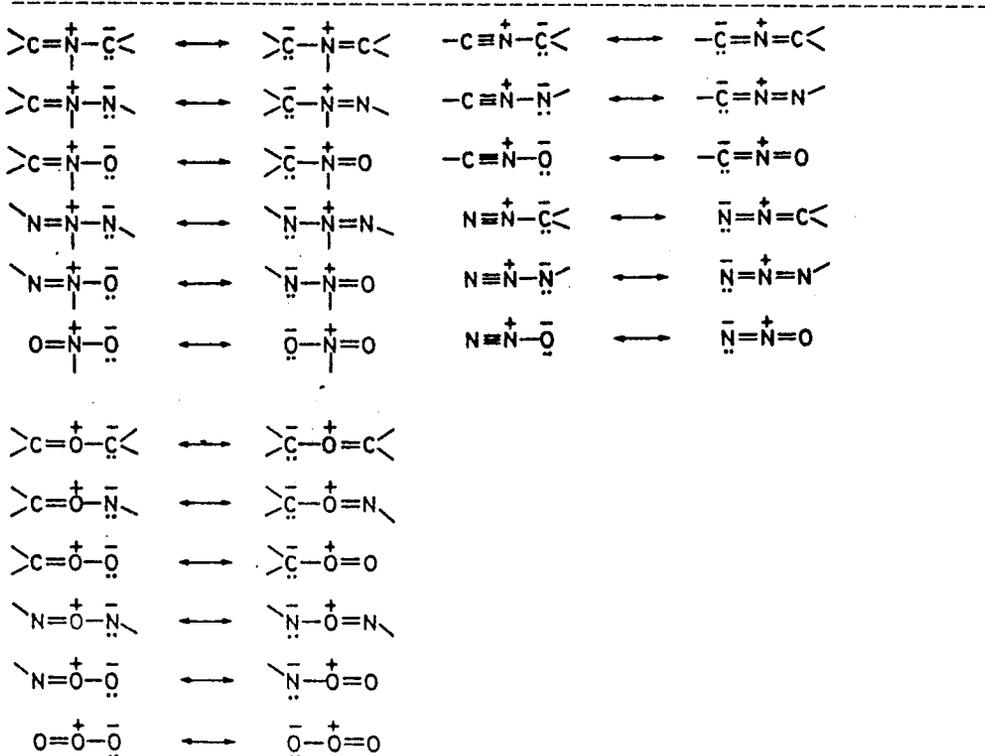
dipolo; con ello se consigue una estructura lineal denominada *tipo propargilo-anión*.



Cuando *a*, *b* y/o *c* son carbono, oxígeno y/o nitrógeno se obtienen las especies 1,3-dipolares que se observan en la TABLA II (160).

TABLA II

TIPOS DE 1,3-DIPOLOS



2.7.2.- Mecanismo de la cicloadición 1,3-dipolar:

Desde que se conoce la reacción, se han propuesto dos mecanismos que se deben a las escuelas de *R. Huisgen* y *R. A. Firestone*.

En 1960 *R. Huisgen* (168) propone un mecanismo concertado que basa en diversas evidencias experimentales (160,164), y que ha sido ampliamente aceptado. Este autor supone que se da una cicloadición 2+4, permitida por simetría orbital y que, como indica la nomenclatura de *Woodward* y *Hoffmann* (169), la especie 1,3-dipolar, con un orbital molecular tipo anión alilo, actúa como un reactivo π^4 y el dipolarófilo como π^2 (ESQUEMA LI).

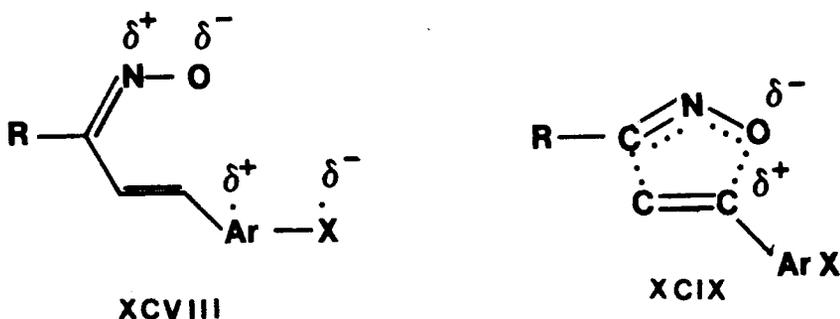
Respecto al estado de transición existen dos corrientes de opinión. Algunos autores suponen que la reacción de cicloadición 1,3-dipolar presenta un cierto paralelismo con la reacción de *Diels-Alder* (170). Otros autores (171,172,173) suponen que el responsable del proceso es un estado de transición de carácter aromático, lo cual implica un estado de transición planar (170).

En 1968 *R. A. Firestone* (165) propuso un mecanismo alternativo, postulando la formación de un intermedio diradical (ESQUEMA LI), que fue rebatido posteriormente por *R. Huisgen* (174). Unos años más tarde, *R. A. Firestone* (167) volvió a relanzar la idea del intermedio radicalario, en base a consideraciones sobre la energía de enlace (166) y la orientación de la reacción (167).

Posteriormente, *Firestone* reelabora su teoría (167) y asigna una carga parcial a las estructuras de los intermedios dirradicales, lo cual sugiere una atracción de tipo electrostático entre el doble enlace activado y la especie 1,3-dipolar.

Para el caso de la reacción de cicloadición de un óxido de nitrilo con un fenil-acetileno sustituido, los intermedios que se

postularían según las dos teorías anteriormente citadas, serían XCVIII y XCIX, respectivamente. La semejanza entre ambas estructuras es grande, mientras que las diferencias habría que buscarlas en el orden de enlace σ C-C, desarrollado, en un caso, en mayor extensión que el enlace σ C-O, con lo cual se crean sobre estos átomos cargas parciales.

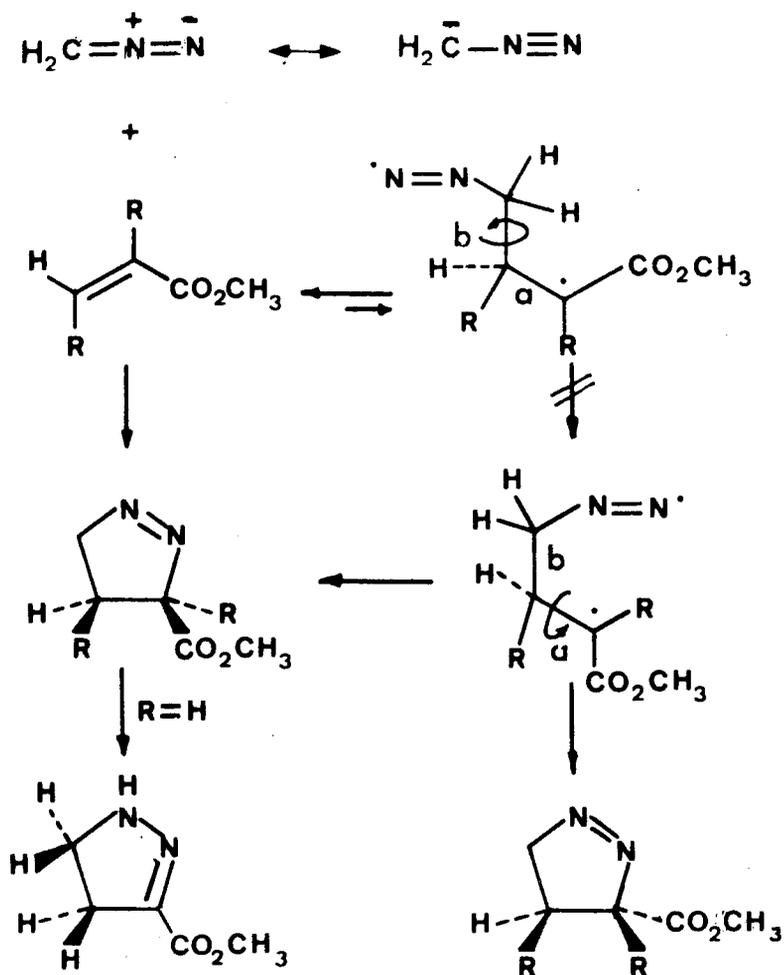


ESQUEMA LI

La diferencia entre ambos intermedios es mínima, sin embargo *R. Huisgen* aporta una serie de pruebas (160,164) para desestimar el mecanismo propuesto por *Firestone* que supone un primer paso constituido por un equilibrio entre los reactivos y un intermedio radical (ESQUEMA LII), algunas de las cuales irán apareciendo a continuación.

Tomando como referencia la reacción de cicloadición de diazometano y acrilato de metilo C (175), que conduce a la formación cuantitativa de la Δ^2 -pirazolina CI a través de la Δ^1 -pirazolina CII (175), *T. V. Van Auken* (176) determinó la estereoespecificidad de la reacción [98%]. Este es un hecho

prácticamente general, pudiendo encontrarse en la literatura diversos casos de retención de la configuración, tanto en el 1,3-dipolo (177,178), como el dipolarófilo (162,174). ESQUEMA LII.



ESQUEMA LII

La estereoespecificidad es una condición obvia para el mecanismo concertado mientras que para el radicalario no lo es tanto, puesto que el libre giro a lo largo del enlace a en CIII

sería posible, con lo que se vulneraría la estereoespecificidad, a no ser que se aceptase que la rotación a lo largo del enlace b en CIII estuviese más favorecida que la del enlace a. *R. Huisgen* llega a la conclusión de que la barrera de energía de rotación para a y b debe ser aproximadamente la misma, basándose en diversos datos obtenidos por resonancia de spin electrónico de distintos radicales con similitud estructural con CIII (179).

Por otro lado, el equilibrio entre reactivos y radicalno sería posible si se consideran los principios generales de la química de los diazoradicales, $R-N=N\cdot$, que descomponen perdiendo con gran facilidad una molécula de nitrógeno, como es el caso de la especie en que $R = C_6H_5$, que no puede combinarse en solución con el radical trifenilmetano debido a su corta vida (180). Por ello se hace muy difícil pensar que el equilibrio que comentamos sea un proceso general.

Otra ventaja que aporta el mecanismo concertado descansa en el hecho de que se produce, en parte, una compensación de la energía necesaria para romper un enlace en el 1,3-dipolo por la formación de dos enlaces σ , simultáneamente (161).

La aplicación de la teoría de los orbitales frontera a las reacciones de cicloadición 1,3-dipolares ha dado un nuevo impulso a los estudios teóricos (181,182,183) sobre estas reacciones. *R. Sustsmann* (183) diseñó un modelo teórico en el que se contemplan cualitativamente las interacciones HOMO-LUMO entre 1,3-dipolo y dipolarófilo FIGURA II.

Cuando el dipolarófilo y el 1,3-dipolo se aproximan entre sí, sus orbitales frontera empiezan a interaccionar y en el estado de transición se forman unos orbitales moleculares nuevos, siendo posible determinar mediante la teoría de perturbaciones la energía de las dos combinaciones HOMO-LUMO (185).

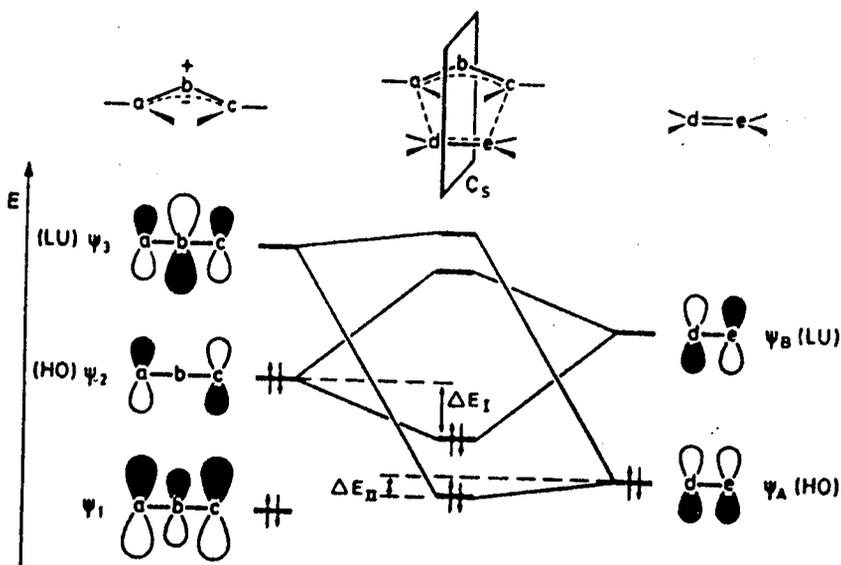
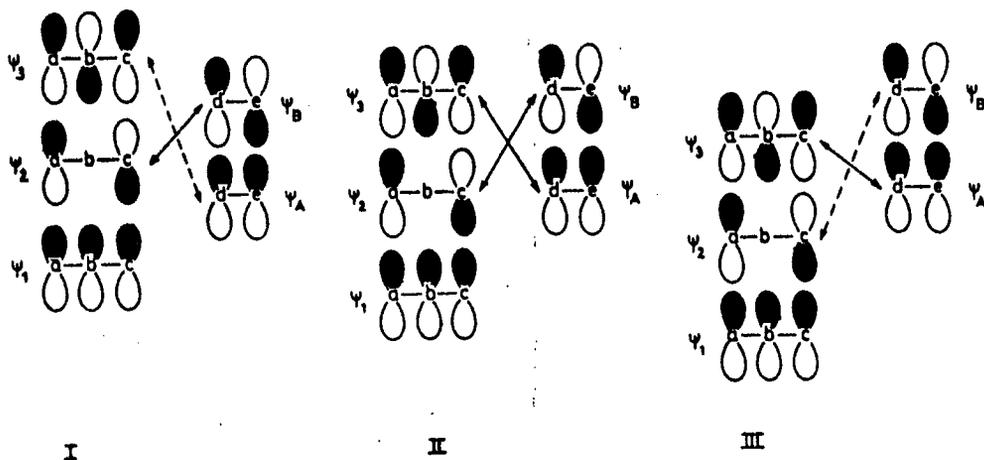


FIGURA II

La resolución aproximada las ecuaciones que expresan dichas interacciones fue lo que llevó a *R. Sustmann* a la formulación de su modelo en el que distingue tres tipos de interacciones que se muestran en la FIGURA III.



$$\Delta E = \frac{(c_a c'_d \beta_{ad} + c_c c'_e \beta_{ce})^2}{E_I} + \frac{(c'_a c_d \beta_{ad} + c'_c c_e \beta_{ce})^2}{E_{II}}$$

$$E_I = E_{\psi_2} - E_{\psi_B} = \text{HO(1,3-Dipole)} - \text{LU(Dipolarophile)}$$

$$E_{II} = E_{\psi_A} - E_{\psi_3} = \text{HO(Dipolarophile)} - \text{LU(1,3-Dipole)}$$

ENERGÍA DE INTERACCIÓN DE
LAS DOS COMBINACIONES
HOMO-LUMO

FIGURA III

Las interacciones de Tipo I se darían en el caso en el que exista un grupo o grupos electrón-donante sobre el 1,3-dipolo o bien un grupo o grupos electrón-atrayente sobre el dipolarófilo.

En este caso sólo una interacción, indicada con línea continua en la FIGURA III, es importante.

La interacción de Tipo II se daría cuando existen grupos electrón-donante sobre el 1,3-dipolo y grupos electrón-atrayente sobre el dipolarófilo. En este caso aparecen dos interacciones fuertes debido a la energía parecida de los HOMO-LUMO de ambos reactivos. En este caso sólo una interacción, indicada con línea continua en la FIGURA III, es importante.

La interacción de Tipo III se daría cuando existe sobre el 1,3-dipolo una agrupación electrón-atrayente o bien un grupo electrón-donante sobre el dipolarófilo.

Otro aspecto que debe contemplar el mecanismo de la cicloadición es el problema de la orientación en el ataque del 1,3-dipolo sobre el dipolarófilo. Según *F. Fukui* (186) las reacciones tienen lugar en el sentido en que se produce un máximo solapamiento HOMO-LUMO. En las reacciones de cicloadición concertadas la orientación está, por ello, favorecida en el sentido en que se produce una interacción entre centros con mayor coeficiente orbital. *J Bastide* (187) estudió la reacción de cicloadición de diazocompuestos con numerosos dipolarófilos olefínicos y acetilénicos aplicando la teoría de perturbaciones para tratar de justificar el problema de la orientación. Las principales conclusiones que se pueden obtener de estos estudios se indican, seguidamente.

La introducción en el dipolarófilo de un grupo electrón-atrayente (COOR, CN etc), o de un sustituyente del tipo $\text{CH}_2=\text{CH}-$ o C_6H_5- produce una orientación en el ataque como la que se esquematiza en la FIGURA IV (el tamaño de los orbitales representados es un reflejo de los cuadrados de los coeficientes orbitales [FIGURA III]).

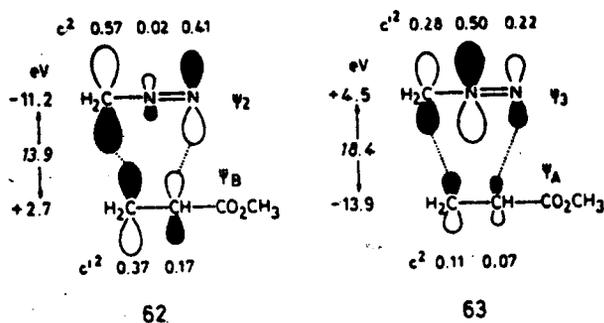


FIGURA IV

Si por el contrario, existe sobre el dipolarófilo un grupo electrón-donante (OR, NR₂, etc.), el ataque del 1,3-dipo se efectuaría tal como se indica en la FIGURA V.

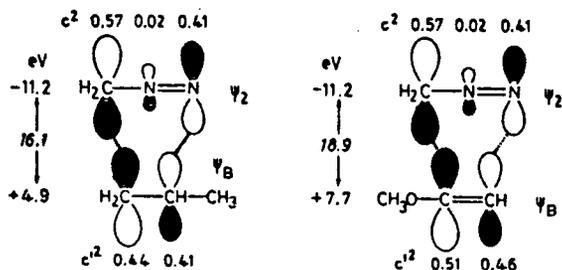


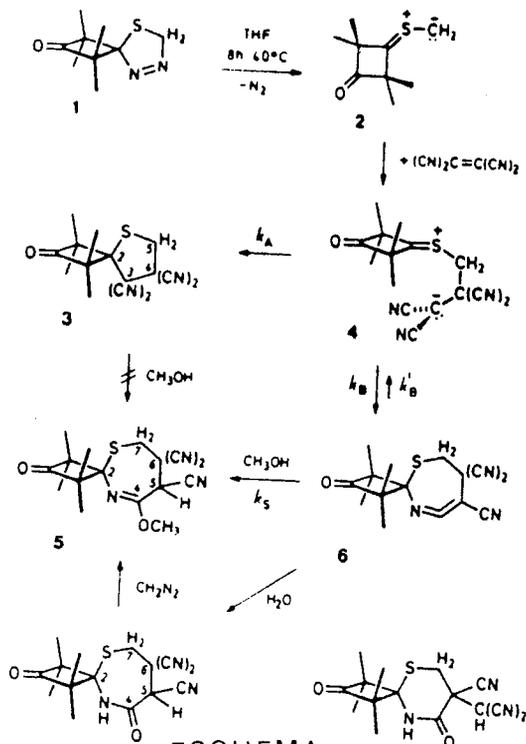
FIGURA V

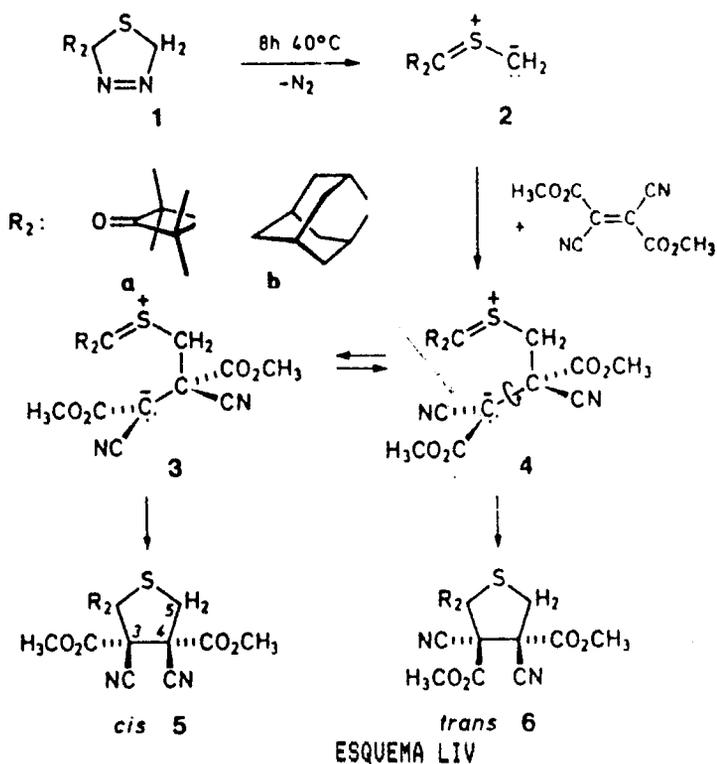
Independientemente, *K. N. Houk* (188) mediante cálculos teóricos dedujo la bidireccionalidad de la reacción de un 1,3-dipolo con dipolarófilos con sustituyentes electrón-atrayente o electrón donante.

La aplicación de estos conceptos a otras familias de 1,3-dipolos (189) racionaliza, en general, el problema de la orientación.

Por último, comentaremos los resultados obtenidos recientemente por *R. Huisgen* y col. (190,191) sobre ciertos tipos de de cicloadiciones 1,3-dipolares no estereoespecíficas (ESQUEMAS LIII y LIV), que parecen transgredir las normas sobre orientación enunciadas anteriormente.

Sin embargo este mismo autor mantiene que dichas transgresiones lo son únicamente en apariencia, pues constituyen uno de los dos casos límite que podrían darse en el modelo de *R. Sustmann* (185).





Las reacciones expresadas en los ESQUEMAS LIII y LIV corresponderían a una situación en la que la interacción HOMO-(1,3-dipolo)-LUMO-(dipolarófilo) en el estado de transición sería muy fuerte. A mayor diferencia entre las energías de los orbitales moleculares de tipo π , menor sería la contribución de la segunda interacción HOMO-LUMO (ver FIGURA III). En el caso extremo el proceso dejaría de ser concertado, generándose un Zwitteriónico con lo que la reacción de cicloadición se produce en dos pasos.

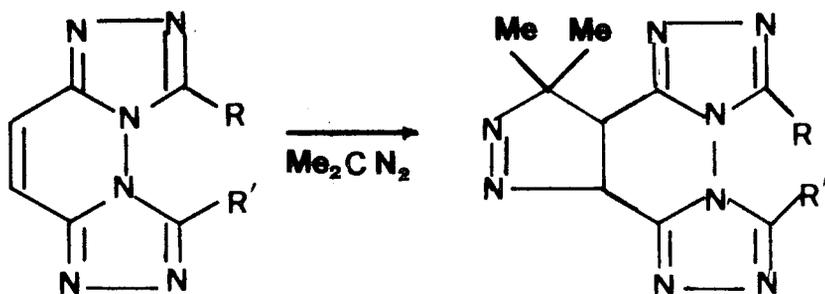
El segundo caso límite se daría cuando las energías de interacción HOMO-LUMO fuesen totalmente similares lo que conduciría a un intermedio diradicalario, en el caso de que existan sustituyentes que lo estabilicen.

De este último párrafo se puede deducir que el mecanismo propuesto por *R. Firestone* es en realidad un caso particular, dentro de las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar, de ahí los problemas que surgen al intentar aplicarlo a *todas* estas reacciones.

Los intermedios zwitteriónico y birradicalario son, probablemente, extremos de una escala continua como se ha propuesto para las especies tri- y tetrametileno (192), no obstante, *R. Hisgen* y col. (191) prefieren mantener esta notación para enfatizar el carácter dominante de especie iónica o radical.

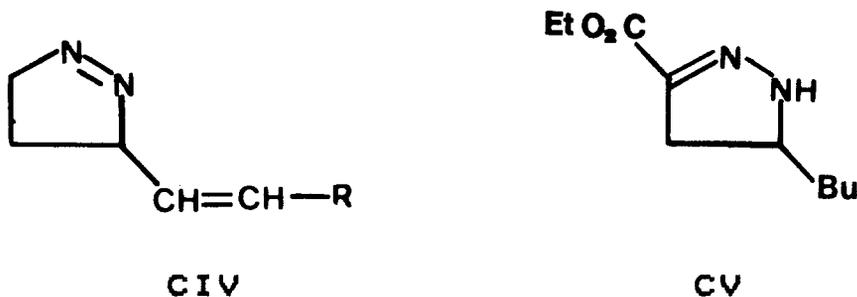
2.7.3.- Cicloadición 1,3-dipolar con diazoalcanos:

Los diazocompuestos reaccionan con los alquenos para dar pirazolininas. Este tipo de reacción se conoce desde finales del siglo pasado (152,154) (ver 2.7) y aún en la actualidad se sigue utilizando con relativa frecuencia para la construcción de heterociclos con nitrógeno de relativa complejidad. Así por ejemplo *B. Furlan* y col (193) han realizado la preparación de CIII según el ESQUEMA LIV.



ESQUEMA LIV

Generalmente, las olefinas que se han utilizado frente a los diazocompuestos soportan grupos como $-\text{CN}$, $-\text{COOR}$ (160), sin embargo, no es condición indispensable que el doble enlace tenga alguno de estos grupos. Así, *R. Huisgen* y col. publicaron en 1980 la reacción entre hidrocarburos con dobles enlaces terminales conjugados (194) o aislados (195) y diazocompuestos (diazometano o diazoacetato de etilo), para dar estructuras como CIV y CV (ESQUEMA LV) o bien de dobles enlaces pertenecientes a sistemas benzofurazánicos (196).



ESQUEMA LV

Sin embargo, las olefinas anteriormente mencionadas (ESQUEMA LV) no son los únicos dipolarófilos activos frente a los diazoalcanos, puesto que también es posible realizar reacciones de cicloadición con alquinos (160), como por ejemplo propinales sustituidos (197) o alenos sustituidos (198).

Cabría, por último, recalcar las cuestiones relacionadas con la estereoquímica y la orientación de estas reacciones.

Sobre la primera de ellas, podemos concluir que la reacción es, efectivamente, estereoespecífica. Existen gran cantidad de

ejemplos en la bibliografía que demuestran que la reacción tiene lugar mediante una adición *syn* sobre la olefina. En este sentido uno de los artículos más concluyentes al respecto lo realizó *R. Huisgen* y col. (199) cuando llevó a cabo la reacción de cicloaddición 1,3-dipolar del diazoacetato de etilo y metilo con *cis*- y *trans*-cinamato de etilo y metilo, respectivamente. La estereoquímica de las Δ^2 -pirazolinas, obtenidas vía Δ^1 -pirazolinas (153), obliga a la disposición *syn* (FIGURA VI).

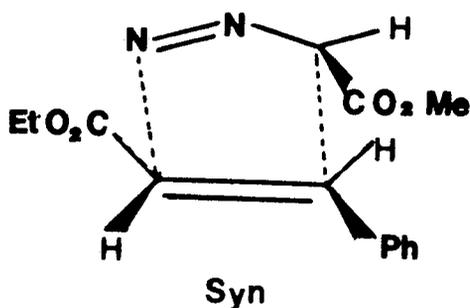


FIGURA VI

En cuanto a la orientación indicar que ya se ha discutido en 2.7.2., interpretándose dichas cuestiones en términos de interacción de orbitales frontera.

2.7.4.- Reacciones de transformación de pirazolinias obtenidas por cicloadición 1,3-dipolar.

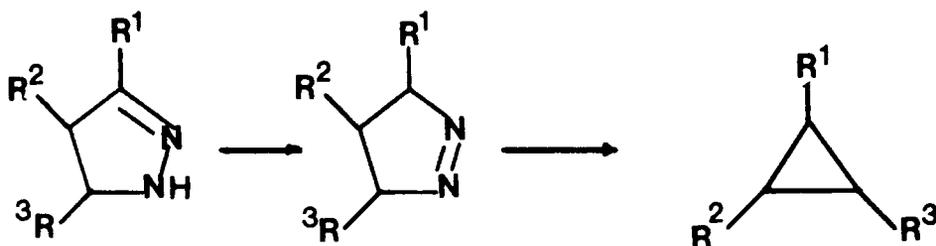
Las pirazolinias obtenidas por reacciones de cicloadición 1,3-dipolares pueden evolucionar, principalmente, por dos vías:

1.- Aromatización para dar pirazoles.

Quando en las Δ^2 -pirazolinias tienen en posición adecuada grupos que puedan eliminarse con facilidad, incluida la de H_2 (154, 199), se produce la aromatización del ciclo (197,199).

2.- Pérdida de nitrógeno molecular, con la obtención de ciclopropanos.

Las pirazolinias pueden sufrir una pérdida de una molécula de nitrógeno a través de un proceso fotoquímico o térmico para dar ciclopropanos (ESQUEMA LVI). Este proceso se ve favorecido cuando en el sistema pirazolinico existe un grupo electrón-donante (200).



ESQUEMA LVI

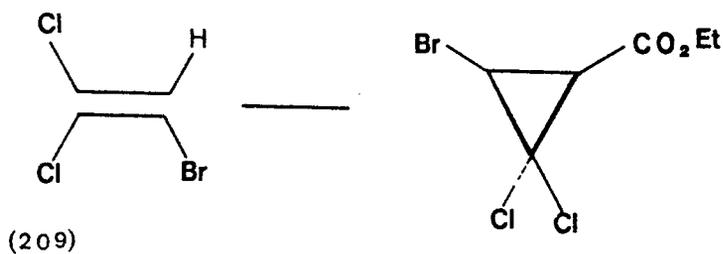
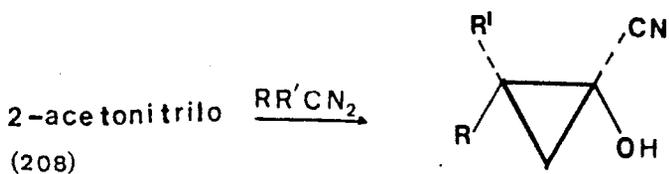
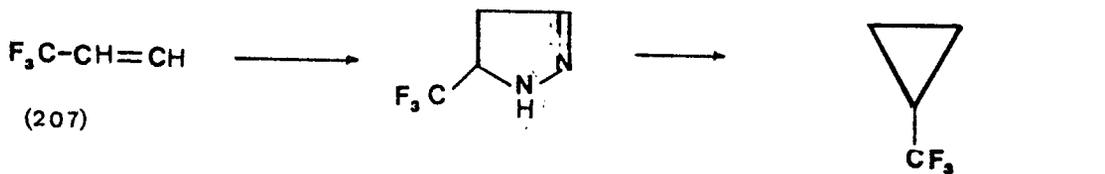
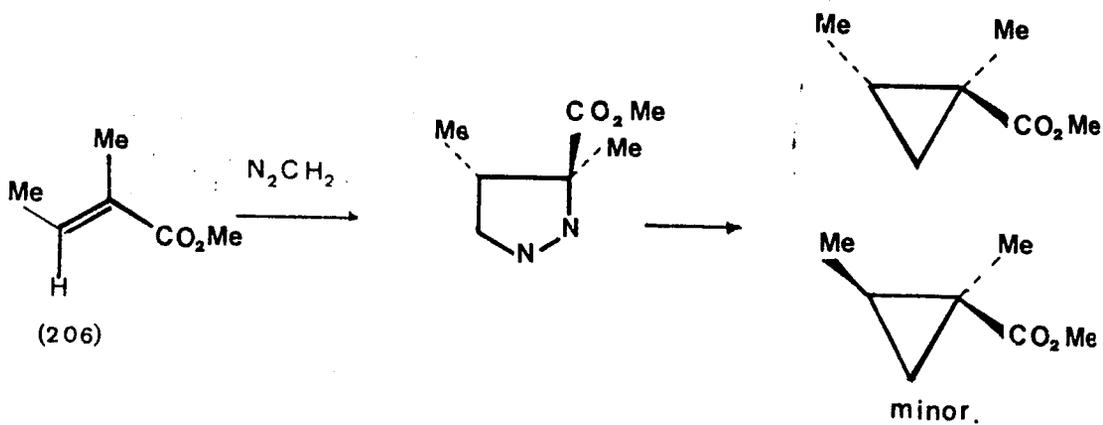
Este tipo de reacción es un proceso no concertado de indudable interés sintético que se ha podido aplicar incluso en sistemas complejos como los esteroides (201), en los que la

introducción de un anillo ciclopropánico puede resultar a priori muy complicado.

La estereoquímica ha sido objeto de discusión en numerosas ocasiones. Se pueden encontrar ejemplos en la literatura sobre esta clase de descomposiciones (202) en los que la regioselectividad no es muy buena.

El uso de catalizadores como rodio, paladio, cobre u otros metales de transición conduce a un aumento de la estereoselectividad de la reacción, independientemente del tipo de ligando asociado a dicho metal y del estado de oxidación inicial del metal (203,204). En muchos de estos casos en los que la reacción de cicloadición se lleva a cabo en presencia de un catalizador o de luz, el diazoalcano genera directamente un carbeno que se adiciona al dienófilo, con lo cual la pirazolina intermedia no llega siquiera a existir (205).

En el ESQUEMA LVI se ilustran algunos ejemplos de este proceso incluyéndose la correspondiente referencia bibliográfica.

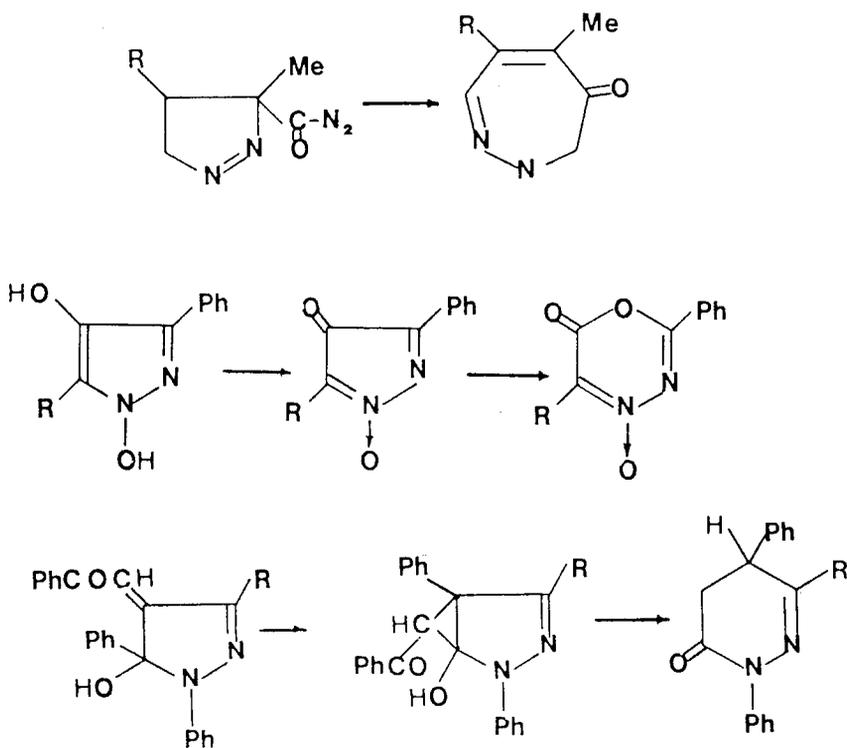


ESQUEMA LVI

Cuando la descomposición de las pirazolinicas sea fotolítica, existe una mayor tendencia a la retención de la configuración de los sustituyentes, que si la descomposición es térmica (206)....

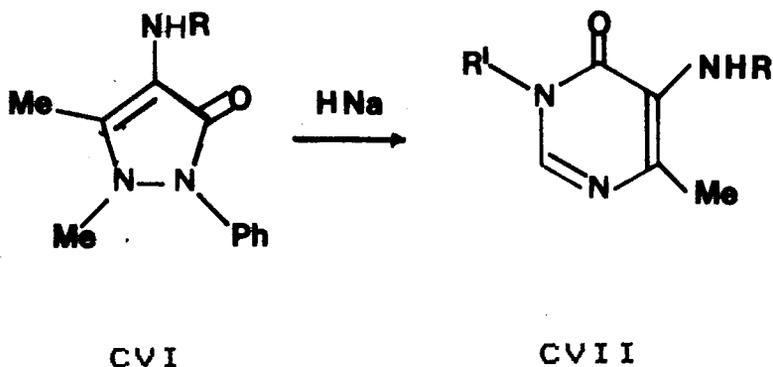
3.- Expansión del anillo pirazolínico.

Las pirazolininas, en general, pueden sufrir diversas transformaciones que conducen a la expansión del anillo pirazolínico como se aprecia en el ESQUEMA LVII (210).

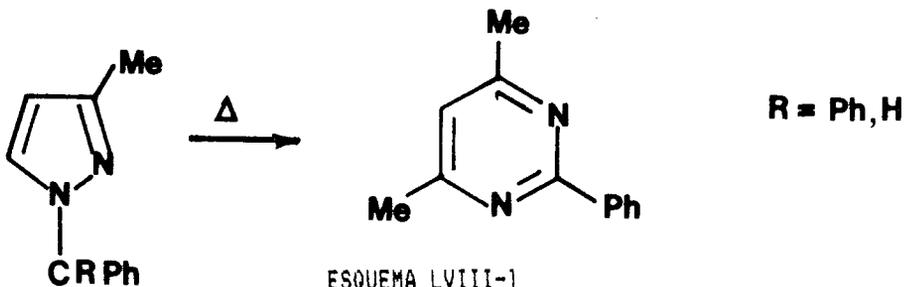
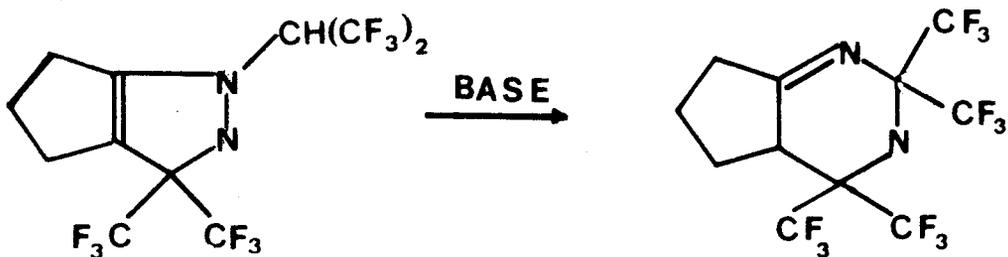


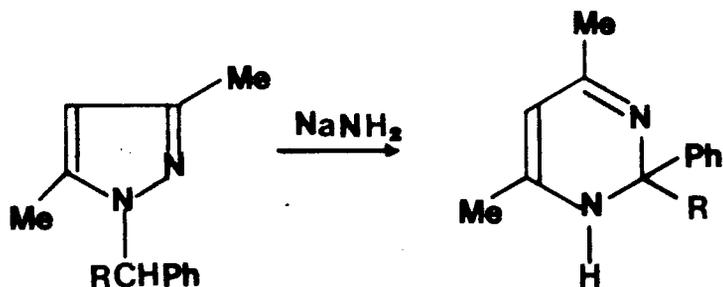
ESQUEMA LVII

En el ESQUEMA LVII se han descrito expansiones de anillos pirazolinicos en medio ácido, sin embargo la literatura recoge también transformaciones semejantes en medio fuertemente básico. Así por ejemplo, *T. Ueda* y col. transforma CVI en CVII con el concurso de hidruro sódico (211).



Otras expansiones de anillo pirazolinico se recogen en el ESQUMA LVIII.





ESQUEMA LVIII-2

2.7.5.- Reacciones de cicloadición en carbohidratos.

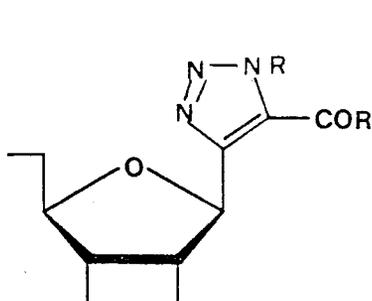
Las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar se han empleado en el campo de los carbohidratos como una vía para la construcción de pseudonucleósidos de potencial actividad anticancerígena o antivírica, ya que existen gran cantidad de ejemplos de glicosil-heterociclos relacionados con C-nucleósidos naturales que actúan como inhibidores de algunos procesos enzimáticos como el metabolismo de nucleótidos y ácidos nucleicos, biosíntesis de proteínas, procesos de metilación o crecimiento a nivel biológico (215).

Hay dos formas de plantear este tipo de reacciones que son:

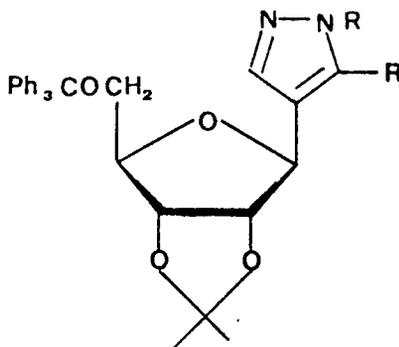
- 1.- Usar un derivado glicosídico como dipolarófilo.

2.- Usar un derivado glicosídico como 1,3-dipolo.

Dentro del primer grupo podemos destacar los trabajos de *F. de las Heras* (216) que a partir de 3-ribofuranosil-propiolatos obtiene estructuras como CVIII y CIX, dependiendo de si se emplea sobre el propiolato en cuestión una azida o diazometano, respectivamente

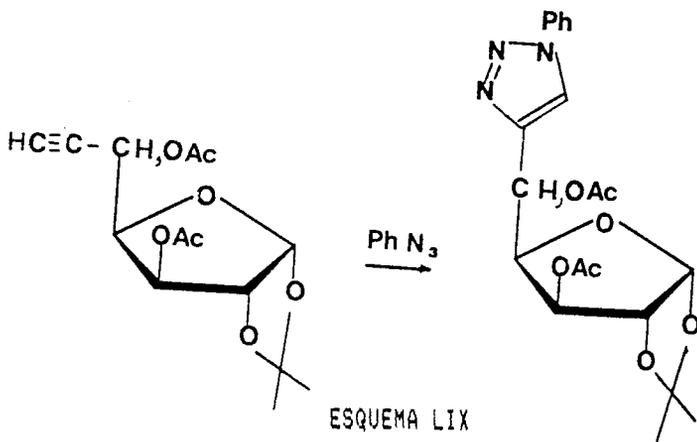


CVIII



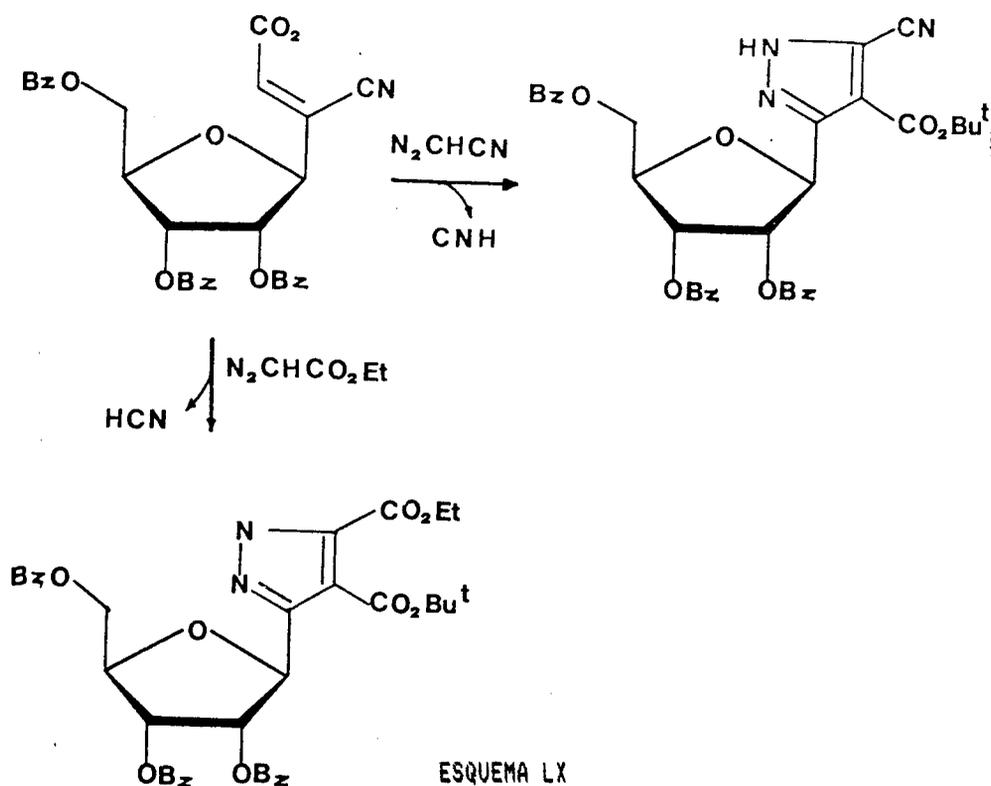
CIX

D. Horton y *J. Tsai* (217) han recurrido a la reacción de cicloadición 1,3-dipolar, en este caso con fenil azida, para la preparación de estructuras como CX ESQUEMA LIX.



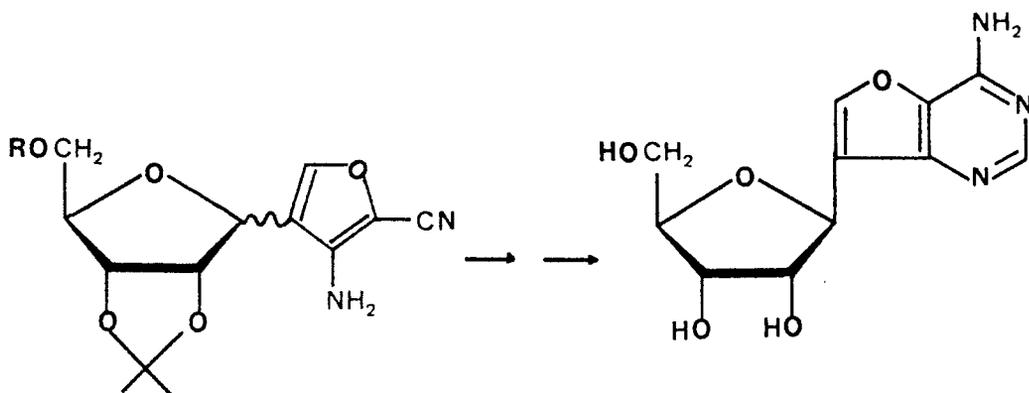
ESQUEMA LIX

L. Kalvoda (218) ha llevado a cabo la síntesis de la Formicina y de la Formicina B en unos pasos a partir de un *ribofuransil*-nitrilo. En ambos casos se ha empleado una reacción de cicloadición 1,3-dipolar en el paso determinante de la reacción ESQUEMA LX.



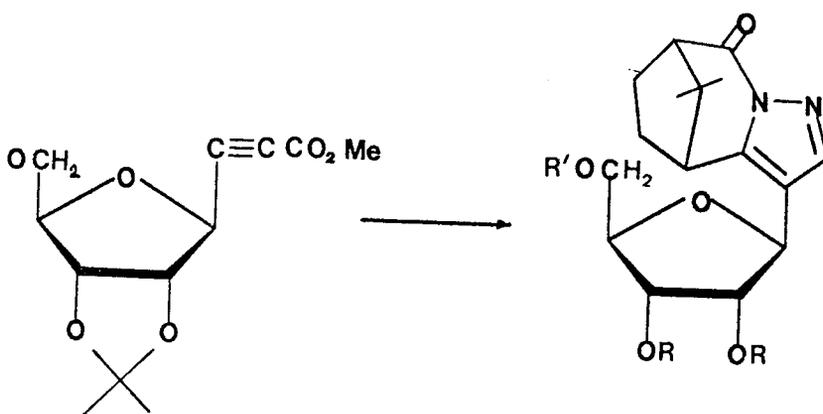
Se puede observar que en una de las reacciones de cicloadición se produce la aromatización del ciclo a costa de la eliminación de un grupo -CN .

Otro ejemplo lo tenemos con *B. Bhattacharga* y col. (219) ha realizado la síntesis de un isómero de la adenosina a partir de un *C-ribofuransil* furano ESQUEMA LXI.



ESQUEMA LXI

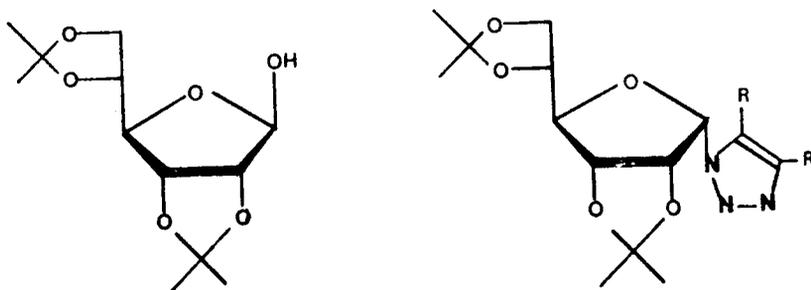
Por último, dentro de este apartado vamos a considerar las reacciones llevadas a cabo por *T. Ueda* y col (220) que a partir de β -ribofuransilpropionato de etilo obtiene estructuras sobre el carbono anomérico del tipo de la pirazolo [1,5-9] azepina y 4,7-metano indazoles ESQUEMA LXII.



ESQUEMA LXII

Respecto del segundo grupo de reacciones de cicloadición sobre carbohidratos hay que resaltar que hay que indicar que se han encaminado, principalmente hacia la formación de glicosilazidas que posteriormente se han utilizado como 1,3-dipolos que posteriormente se han hecho reaccionar con diversos dipolarófilos. Veamos a continuación algunos ejemplos de estas reacciones.

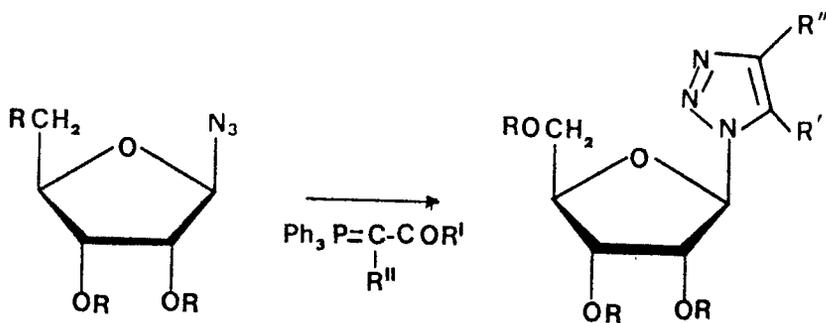
F. Chretien y col. (221) prepararon diversas azidas de estructuras furfósicas o piranósicas, que al ser tratadas con $\text{EtOOC-C}\equiv\text{C-COOEt}$ llevan a la formación de nucleósidos triazólicos tal como se indica en el ESQUEMA LXIII.



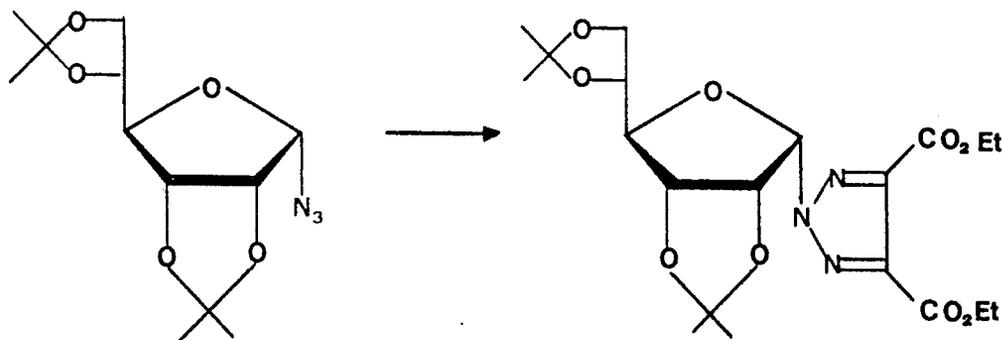
ESQUEMA LXIII

Por último, mencionar los trabajos de *W. Schoerhuber* y *E. Zbiral* (222) (ESQUEMA LXIV), por un lado, y *F. Chretien* y *B*

gross (ESQUEMA LXV), por otro, (223) han preparado de una forma totalmente similar 1,2,3-triazolonucleósidos.



ESQUEMA LXIV



ESQUEMA LXV

PARTE TEÓRICA

Handwritten text, possibly bleed-through from the reverse side of the page. The text is extremely faint and illegible due to the quality of the scan. It appears to be several lines of text, possibly a list or a series of notes, but the characters are too light to be accurately transcribed.

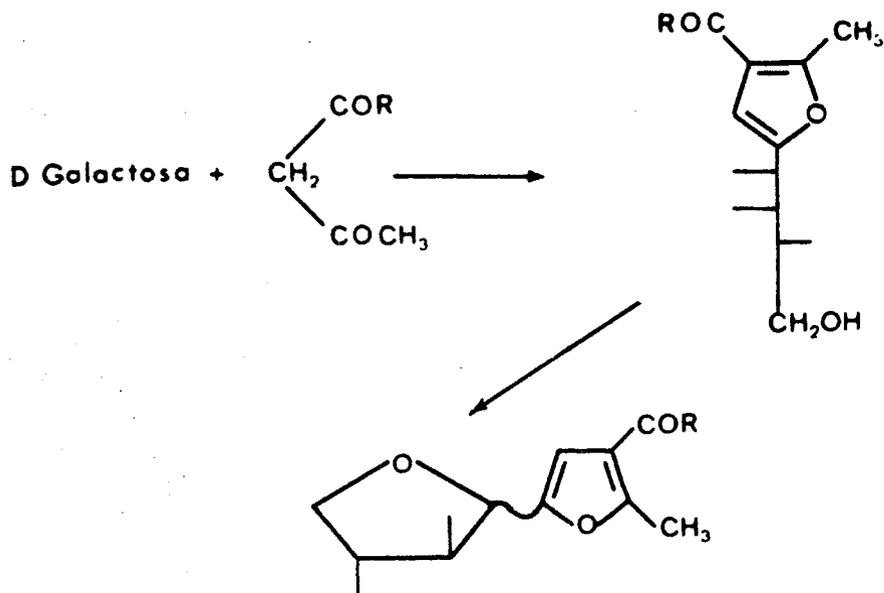
3.- PARTE TEÓRICA.

3.1. - *CONSIDERACIONES GENERALES.*

En este capítulo vamos a discutir aquellos experimentos que aportan nuevos resultados sobre la preparación de C-glicosil- y polihidroxiálquilfuranos, foto-oxigenación de los mismos y transformaciones llevadas a cabo sobre los productos primarios de la foto-oxigenación, así como, de una serie de furanos 2,3,5-trisustituídos, con sustituyentes análogos a los mencionados glicosil- y polihidroxiálquil-furanos, sin contener centros quirales debido a la ausencia de restos glicosídicos, a fin de utilizarlos como modelos en nuestros experimentos. Mediante la reacción de foto-oxigenación de C-glicosil- y polihidroxiálquilfuranos, se pretende la transformación y/o apertura del anillo furánico, por reducción del endoperóxido obtenido, para la preparación de precursores de C-glicosil-heterociclos de potencial actividad biológica, dado el interés de algunos pseudonucleósidos como antivíricos o anticancerígenos.

Todos los furanos objeto de estudio en la presente Tesis Doctoral, se han preparado por reacción entre un compuesto β -dicarbonílico (o β -cetoéster) y una aldosa, D-galactosa en la mayoría de los casos y como excepción D-glucosa. La reacción de condensación que origina el glicosil- o polihidroxiálquilfurano la hemos realizado según el método de *F. García González* (ver Parte Experimental), que consiste en el calentamiento en etanol

a reflujo de los reactantes, usando cloruro de cinc como catalizador (1). El esquema de estas reacciones aplicado sobre la D-galactosa, puede representarse de la siguiente manera



ESQUEMA I

Para la foto-oxigenación de estos polihidroxiálquifuranos, o glicosilfuranos obtenidos por anhidrización de la cadena polihidroxiálquímica, debemos de proteger, y así lo hacemos, los grupos hidroxilos como acetatos, benzoatos, y cuando es posible, formamos los acetónidos correspondientes. Esta protección tiene como objetivo la no interferencia de los grupos hidroxilos, tanto con el endperóxido formado en la foto-oxigenación, como en los productos derivados de ellos, dicetonas α,β -insaturadas y productos de transposición del tipo Baeyer-Villiger, fundamentalmente.

El producto primario de foto-oxigenación es el endoperóxido formado por reacción pericíclica (2+4) tipo Diels-Alder (46). Como resultado del ataque de la molécula de oxígeno a cualquiera de las dos caras del furano, se origina dos productos, que de no existir otros centros quirales en el sustrato de partida, son enantiómeros, pero de existir dichos centros, lo que es normal cuando se trabaja en carbohidratos, los endoperóxidos formados son mezcla de dos diasterómeros.

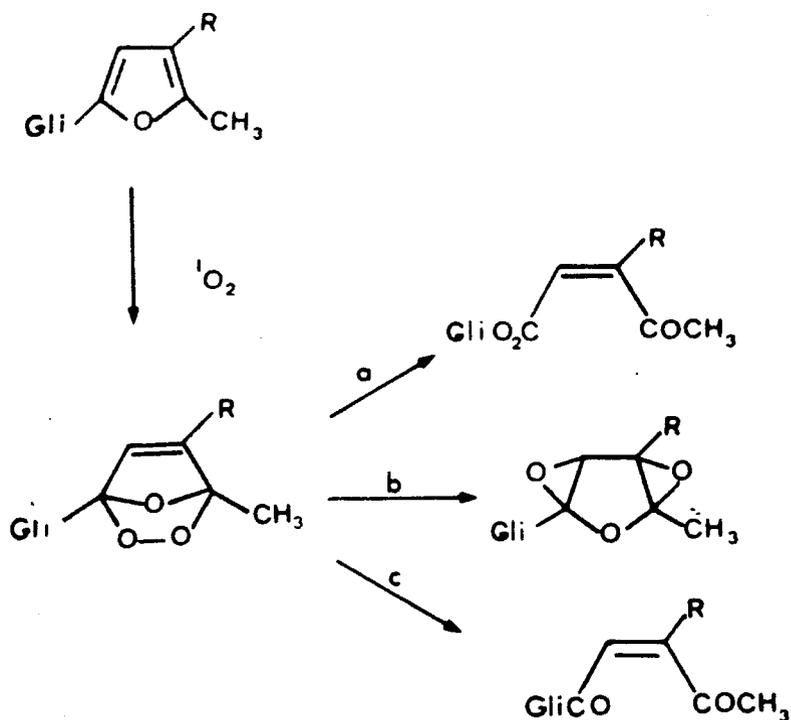
Las foto-oxigenaciones, como se verá más adelante en la Parte Experimental, transcurren limpiamente de forma cuantitativa. Se llevan acabo en disolventes tales como metanol o acetona durante varios minutos, raramente esta reacción pasará de una hora. La temperatura de trabajo en todos los casos es próxima a 0° C y como sensibilizador se ha usado azul de metileno.

Los endoperóxidos así obtenidos son sustancias moderadamente estables. Se han podido determinar sus constantes físicas con relativa facilidad pudiendo permanecer en disolución con distintos disolventes durante varias horas (en algún caso días). Dichos endoperóxidos evolucionan hacia estructuras más estables, generalmente sufriendo una transposición C=O tipo Baeyer-Villiger (ESQUEMA II, ruta a), o bien formar estructuras diepoxidicas (ESQUEMA II ruta b).

El otro tipo de transformación más prodigado en este trabajo es la reducción de los endoperóxidos con sulfuro de dimetilo (ESQUEMA LXVII ruta c), con la formación de las correspondientes dicetonas α,β -saturadas, las cuales van a ser sustancias potenciales para la obtención de diversos glicosil-heterociclos, debido a la alta funcionalización que presentan.

La discusión de las experiencias realizadas sobre cada sustrato, así como la estructura de los mismos, cuando ellos no sean bibliográficos, se basarán fundamentalmente en sus datos espectroscópicos, y de entre los cuales destacaremos los más significativos que pongan de relieve los resultados que queremos

justificar. No obstante, el resto de los datos se hallan recogidos en la Parte Experimental. Al final de la Memoria figura un Apéndice con los espectros más significativos que se han realizado, enumerándolos con el mismo número (romano) que le corresponde al producto (o mezcla de productos) en el orden en que aparecen en la Parte Teórica.



ESQUEMA II

3.2.- SINTESIS Y ESTUDIO DE FURANOS MODELOS.

Los furanos modelos que se aportan en la presente Tesis tienen en posición 2 un grupo metilo, como en los polihidroalquil- y glicosilfuranos que más adelante se discutirán. En posición 3 tienen un grupo etoxicarbonilo y en posición 5 un sustituyente sencillo, sin ningún centro quirál, lo cual va a simplificar las mezclas de productos predecibles en estas reacciones, comentadas en 3.1, siendo la naturaleza de este sustituyente $-\text{CHO}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OAc}$.

Los resultados de este estudio forman parte de una publicación (55) que actualmente se halla en prensa en los *Anales de Química*, y en dicho trabajo se aportan los datos de estos sustratos, y además los de otra serie de furanos que en las posiciones 2 y 5 tienen los mismos sustituyentes y en la posición 3 poseen un grupo acetilo. De esta publicación es coautor el firmante de esta Tesis.

La elección de los sustituyentes en la posición 2 obedece a la consideración de distintos efectos electrónicos en dicha posición. Uno de ellos es una función divalente oxigenada, los otros tres poseen una función monovalente oxigenada, siendo uno de ellos la más sencilla de todas $-\text{CH}_2\text{OH}$ y en los restantes se ha cambiado el protón alcohólico por un grupo metilo (efecto +I) o un grupo acetilo (atrayerente de electrones).

La investigación de estos furanos modelos se ha venido desarrollando de una manera paralela al estudio de los glicosil-furanos, de acuerdo con las variaciones estructurales que se han ido introduciendo en estos últimos, con objeto de extrapolar los resultados obtenidos con sustancia más simples.

3.2.1.- Preparación de 3-etoxicarbonil-5-formil-2-metil-furano (II) (13), 3-etoxicarbonil-5-hidroximetil-2-metil-furano (III) (25), 2-metil-3-metoxicarbonil-5-metoximetilfurano (IV) y 5-acetoximetil-3-etoxicarbonil-2-metilfurano (V).

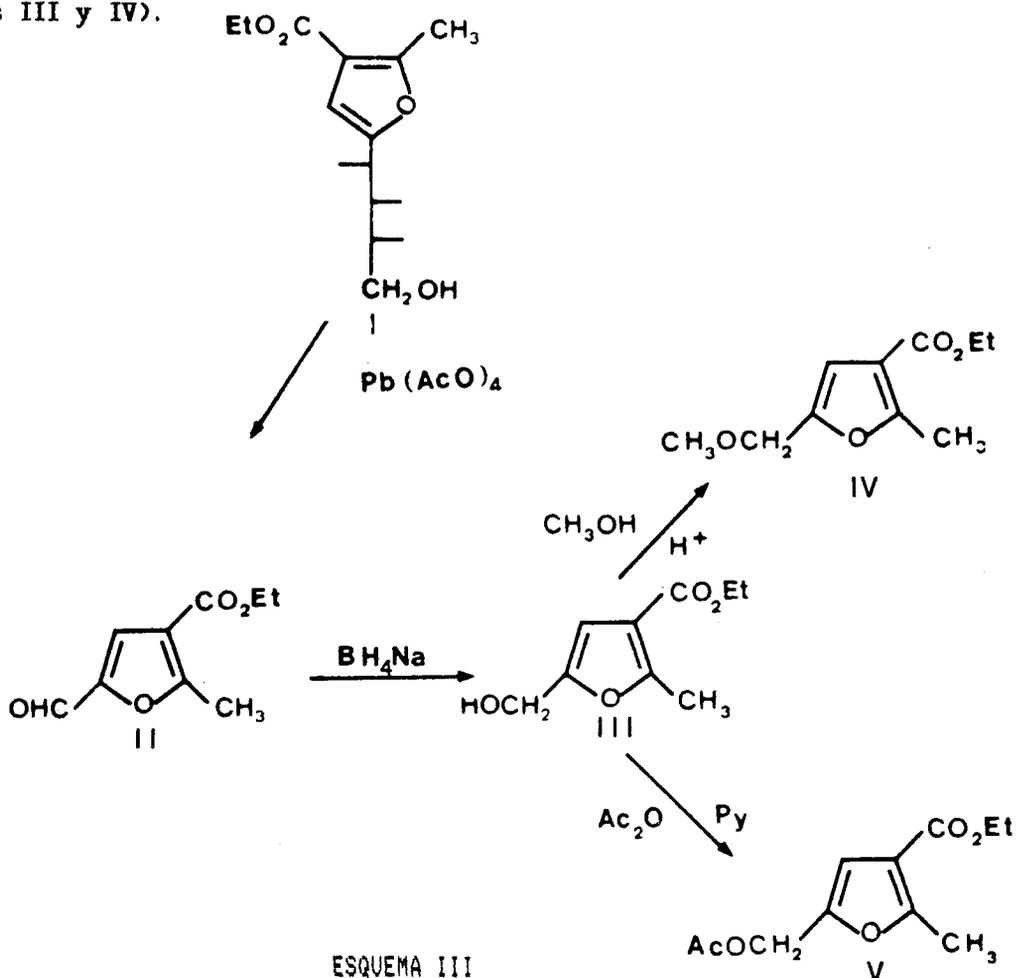
II.- El furaldehído II se preparó por degradación de la cadena polihidroxialquílica de I, que es el producto de condensación del acetoacetato de etilo con D-glucosa (1,12) (ESQUEMA III), siendo sus constantes físicas idénticas a las bibliográficas. Al final de este apartado se recogen los datos más sobresalientes de r.m.n. de los furanos II-V.

III.- El alcohol furfurílico III se preparó por reducción del furaldehído II con borohidruro sódico en metanol (ver Parte Experimental). Este procedimiento supone una ventaja sobre el método de *F. García González* (25) que consiste en la condensación del isopropilidén gliceraldehído y el aceto acetato de etilo, con hidrólisis posterior del grupo acetónido en medio ácido, para que se produzca la ciclación del anillo furánico. Las constantes físicas están de acuerdo con las bibliográficas (ver Parte Experimental y Tablas I y II).

IV.- La preparación del éter metílico IV, se realizó a partir de II, por metilación con metanol en medio ácido. Esta reacción está muy favorecida pues se trata de la metilación de un hidroxilo de tipo bencílico, estabilizándose el carbocatión

originado en la protonación-deshidratación por resonancia con el anillo furánico. En estas condiciones el grupo etoxicarbonilo se trans-esterifica, pasando a metoxicarbonilo. La cinética de esta reacción es algo más lenta que la de formación del éter, por lo que habrá que prolongar la reacción hasta la total trans-esterificación para evitar la formación de mezclas de ésteres etílico y metílico.

V.- El derivado acetilado V se preparó por acetilación de II con anhídrido acético/piridina y sus constantes físicas están de acuerdo con la estructura propuesta (ver Parte Experimental y Tablas III y IV).

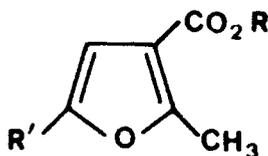


No vamos a abundar más en la preparación de estos furanos, pues se llega a ellos a través de reacciones muy sencillas, originando de forma unívoca los productos esperados y con altos rendimientos.

TABLA III

Desplazamientos químicos en $^1\text{H-r.m.n.}$, para II-V (COCl_2)

	CH-fur	CH_3 fur	COOR	R'
II	7,41 (s)	2,64 (s)	4,26 (c, 7 Hz), 1,32 (t, 7Hz)	9,48 (s)
III	6,49 (s)	2,53 (s)	4,25 (c, 7 Hz), 1,32 (t, 7 Hz)	4,50 (s), 4,09 (sa*)
IV	6,67 (s)	2,57 (s)	3,82 (s)	4,32 (s), 3,36 (s)
V	6,65 (s)	2,56 (s)	4,26 (c, 7 Hz), 1,32 (t, 7 Hz)	4,97 (s), 2,05 (s)

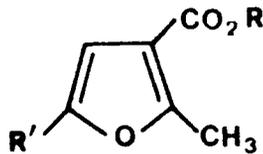
* Intercambiable con D_2O .

	R	R'
II	CH_2CH_3	CHO
III	"	CH_2OH
IV	CH_3	CH_3
V	CH_2CH_3	$\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$

TABLA IV

Desplazamientos químicos en ^{13}C -r.m.n. para II-V,

	C-2	C-3	C-4	C-5	Me-fur	COOR	R	R'
II	161,9	121,7	116,0	150,1	13,7	164,0	60,3 y 13,7	176,6
III	159,3	114,4	108,6	152,1	14,4	164,7	60,5 y 13,8	57,2
IV	159,7	114,0	110,3	149,8	13,7	164,3	51,3	66,0 y 57,7
V	159,6	114,3	11,4	147,3	14,3	166,6	60,0 y 13,6	170,2, 57,4 20,6



	R	R'
II	CH ₂ CH ₃	CHO
III	"	CH ₂ OH
IV	CH ₃	CH ₃
V	CH ₂ CH ₃	CH ₂ OCOCH ₃

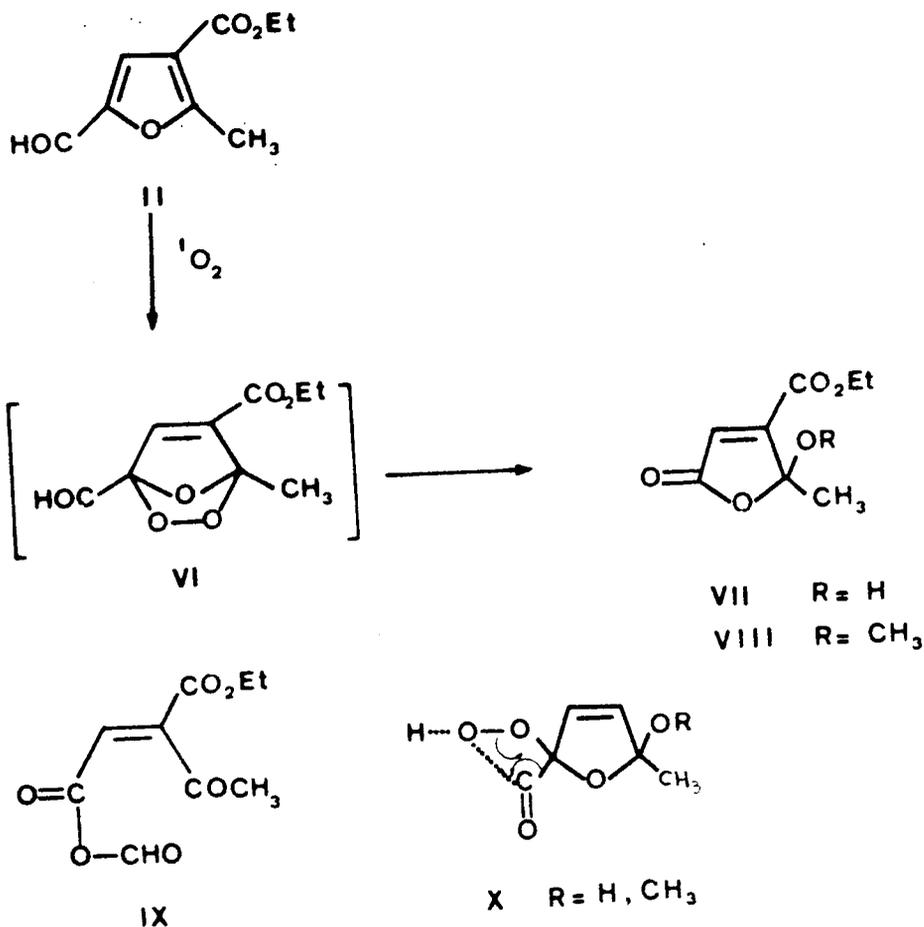
3.2.2.- Foto-oxigenación sensibilizada de 3-etoxicarbonil-5-formil-2-metilfurano (II).

La foto-oxigenación de II se realizó en metanol y acetona, respectivamente, con los siguientes resultados. En primer lugar cabe señalar que el tiempo necesario para que transcurra la foto-oxigenación, el cual se controla por medida del volumen de oxígeno consumido en una bureta gaseométrica, es extraordinariamente lento si se compara con cualquiera de los experimentos realizados en nuestro laboratorio a excepción del 3-acetil-5-formil-2-metil-furano (55), que también posee un grupo formilo en posición α . Creemos, por tanto, que esta es la causa de la lentitud de esta reacción.

Como hemos indicado en las *Consideraciones Generales* (3.1), la foto-oxigenación de furanos es una cicloadición (2+4) que debe originar un par de endoperóxidos (en el caso que nos ocupa, un par de enantiómeros). Pues bien, los endoperóxidos VI, formados en la foto-oxigenación de II no son lo suficientemente estables como para poder detectarse, ni siquiera el producto primario de descomposición de los mismos. Únicamente se detecta la butenolida VII, cuando se realiza el experimento en acetona, y el producto metoxilado de la misma VIII, cuando se realiza la foto-oxigenación en metanol. En este último caso VIII es minoritario frente a VII. Las estructuras de los butenólidos VII y VIII se basan en sus datos espectroscópicos de IR y $^1\text{H-r.m.n.}$ de los cuales destacamos el protón vinílico en $^1\text{H-r.m.n.}$, que resuena a 6.46 y 6.64 respectivamente y el metilo de tipo acetálico δ 1.70 y 1.87 respectivamente. Para VIII aparece una señal de metoxilo a δ 3.04 y para VII aparece una señal singlete a 4.72, que desaparece con D_2O , además de una banda de absorción en IR a 3406.

Este proceso ha supuesto una degradación de la molécula de partida en un átomo de carbono, como ácido fórmico, posiblemente a través de la solvolisis del anhídrido mixto IX, que es el producto de transposición del tipo Baeyer-Villiger, o a partir

del hidroperóxido X, formado por solvolisis del endoperóxido VI. ESQUEMA IV.



ESQUEMA IV

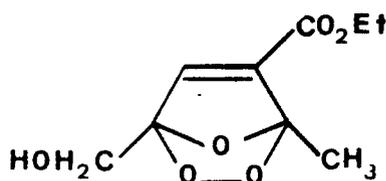
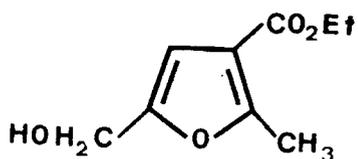
3.2.3.- Foto-oxigenación sensibilizada de 3-etoxicarbonil-5-hidroximetil-2-metil-furano (III).

La foto-oxigenación de III se realizó en acetona y terminado el consumo de oxígeno, se llevó a sequedad, obteniéndose cuantitativamente el endoperóxido XI, que se caracterizó por sus datos espectroscópicos de IR, ^1H -r.m.n. y ^{13}C -r.m.n. recogidos en la

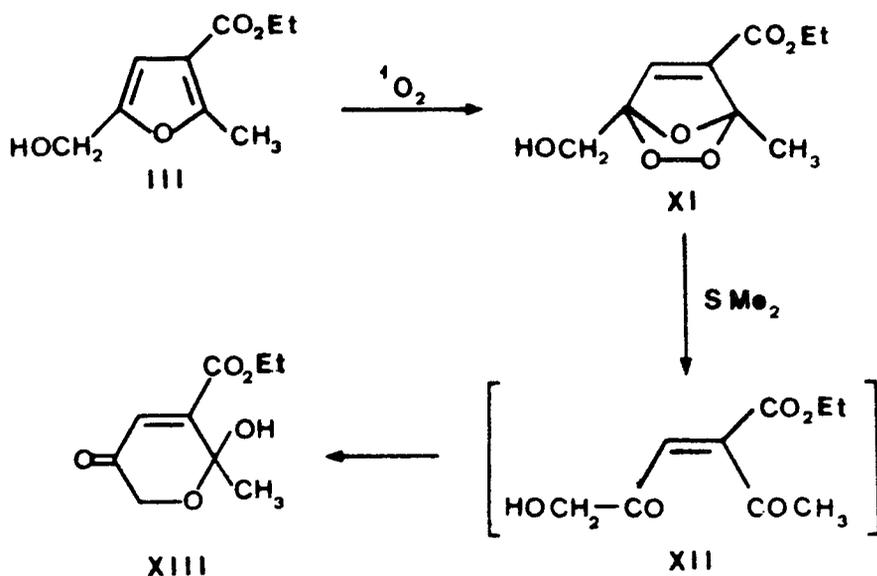
Parte Experimental y por su reducción química. De los datos espectroscópicos destacaremos el metilo en posición 2, que en el furano de partida resuena a δ 2.54 (^1H -r.m.n.) y 14.4 (^{13}C -r.m.n.) y ahora se desplaza a δ 2.02 (^1H -r.m.n.) y 12.8 (^{13}C -r.m.n.), como corresponde a un metilo de tipo peroxiacetalico. Estos desplazamientos químicos van a ser casi constantes en todos los endoperóxidos furánicos investigados, como podrá verse más adelante. Otra señal característica en ellos es el protón olefínico (antes furánico) que sufre un desplazamiento de δ 6.49 \rightarrow δ 7.12. En el espectro de ^{13}C -r.m.n. hay una notable variación en los desplazamientos de los carbonos que constituían el anillo furánico, como puede verse en la Tabla V.

TABLA V

	C-2	C-3	C-4	C-5
III	159,3	114,4	108,6	152,1
XI	112,8	138,8	138,4	112,8



La reducción de XI con sulfuro de dimetilo origina la γ -dicetona- α,β -insaturada XII, que se transforma en el dihidropirano XIII, siendo éste el producto detectado por nosotros. ESQUEMA V.



ESQUEMA V

La estructura de XIII se propone en base al espectro de 1H -r.m.n., ya que éste experimento se ha realizado sólo a escala de resonancia.

Si el endoperoxido XI por reducción se hubiera transformado en una dicetona α,β -insaturada, el metilo, originalmente peroxiacetalico, se hallaría ahora junto a un grupo carbonilo formando

parte de una metil-cetona, cuyo desplazamiento químico en ^1H -r.m.n. debería estar cercano a 2.2 ppm, en cambio aparece a 1.75 ppm, lo que pone de manifiesto el carácter acetálico de dicho metilo. Otra señal característica de esta estructura es el metileno del grupo hidroximetilo inicial, cuyos protones en una cadena lineal, sin centros quirales deben ser enantiotóticos, en cambio, aparecen como diasterotóticos, formando parte de un sistema AB de J 17.7 Hz, propio de un metileno integrado en una estructura cíclica con un centro quiral.

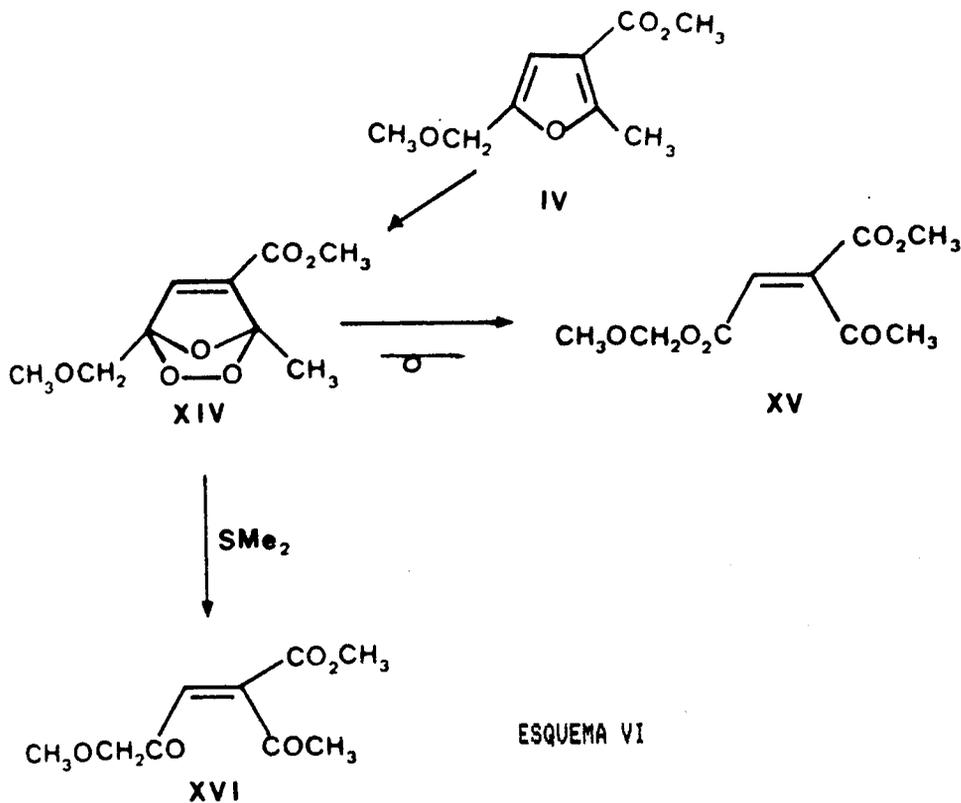
Por último, debemos reseñar que el endoperóxido XI se dejó estar tanto a -20° , como a temperatura ambiente disuelto en varios disolventes para estudiar su evolución hacia productos más estables. En todos los casos la descomposición de XI fue muy compleja, no pudiendo aislarse ningún producto de ello.

3.2.4.- Foto-oxigenación sensibilizada de 2-metil-5-metoximetil-3-furoato de metilo (IV).

La foto-oxigenación de IV se realizó en acetona, y una vez finalizada la reacción que transcurrió en 15 min., inmediatamente, se llevó a sequedd una fracción alícuota, para realizar el espectro de ^1H -r.m.n. El crudo de la foto-oxigenación mostró en este tiempo estar formado por una mezcla de dos sustancias, una de ellas el endoperóxido esperado XIV y la otra el producto de transposición $\text{C}\rightarrow\text{O}$ del tipo Baeyer-Villiger, XV, habiendo en la mezcla más del 50% de éste último. Cuando al cabo de 15 minutos, se efectúa un nuevo registro de ^1H -r.m.n sobre la misma muestra, se comprueba que XIV se ha transformado completamente en XV. ESQUEMA VI.

La estructura de XIV está basada, desde el punto de vista analítico, en su espectro de ^1H -r.m.n, del que destacamos la señal a δ 2.03 perteneciente al metilo peroxiacetálico y la señal a δ 7.16 del protón olefínico. Desde el punto de vista químico la estructura de XIV se apoya, tanto en su reacción de formación,

como en la de su transposición. En este caso, la transposición es limpia y cuantitativa hacia **XV**, cuya estructura está basada en sus datos de IR, ¹H-r.m.n y ¹³C-r.m.n.



ESQUEMA VI

De los datos de ¹H-r.m.n. de **XV** destacaremos las señales a δ 6.80 (singlete), que corresponde al protón vinílico, a δ 5.32 resuena el metileno, también como singlete y por último, el metilo acetálico que aparece a δ 2.46.

De los datos de ¹³C-r.m.n. de **XV** destacaremos las señales del carbono cetónico a 199.5 ppm, así como las dos señales correspondientes a los dos grupos ésteres a 163.6 y 160 ppm.

Debemos señalar que el cambio de un hidrógeno en III por un grupo metilo en IV, ha ocasionado que sus endoperóxidos, VI y

XIV, respectivamente, evolucionen de forma muy distinta.

Aunque la estructura del endoperóxido **XIV** queda clara con lo anteriormente expuesto, hay que decir que se ha realizado una experiencia, con el objeto de recalcar la formación del endoperóxido, y es su reducción con sulfuro de dimetilo, para dar la dicetona **XVI**. Esta reacción no presenta interés sintético, ya que el endoperóxido **XIV** transpone muy rápidamente y habría que haber realizado la foto-oxigenación a muy bajas temperaturas para lograr estabilizarlo algo más, y por tanto, mejorar el rendimiento de la dicetona **XVI**. En cualquier caso, el interés de este proceso es sólo análítico, pues la dicetona se isomeriza rápidamente para dar una mezcla de E- y Z-alquenos en relación 4/3, como se deduce de la integral de su espectro de ¹H-r.m.n.

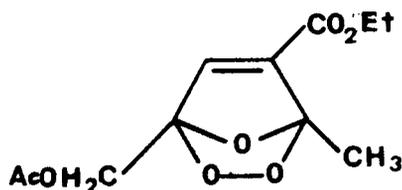
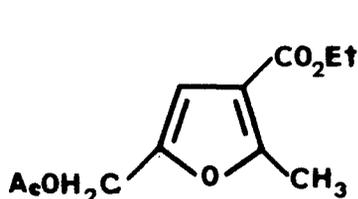
3.2.5.- Foto-oxigenación sensibilizada de 5-acetoximetil-3-etoxicarbonil-2-metilfurano (V).

La foto-oxigenación de **V**, tanto en metanol como en acetona, lleva a la formación cuantitativa del endoperóxido **XVII**, de acuerdo con sus datos espectroscópicos y reducción química.

De los datos espectroscópicos vamos a destacar los valores de desplazamientos químicos en resonancia nuclear magnética, que puedan resultar más significativos y que, por otro lado, son concordantes con el resto de los endoperóxidos furánicos que se aportan en esta Memoria. Para ¹H-r.m.n son los siguientes: δ 7.05, singlete correspondiente al protón vinílico; 1.98 singlete correspondiente al metilo peroxiacetálico. Para ¹³C-r.m.n podemos comparar los desplazamientos de los carbonos del furano de partida **V**, con los del endoperóxido formado **XVII**. Ver TABLA VI.

TABLA VI

	C-2	C-3	C-4	C-5
V	159,6	114,3	111,4	147,3
XVII	110,9	138,6	138,0	113,5

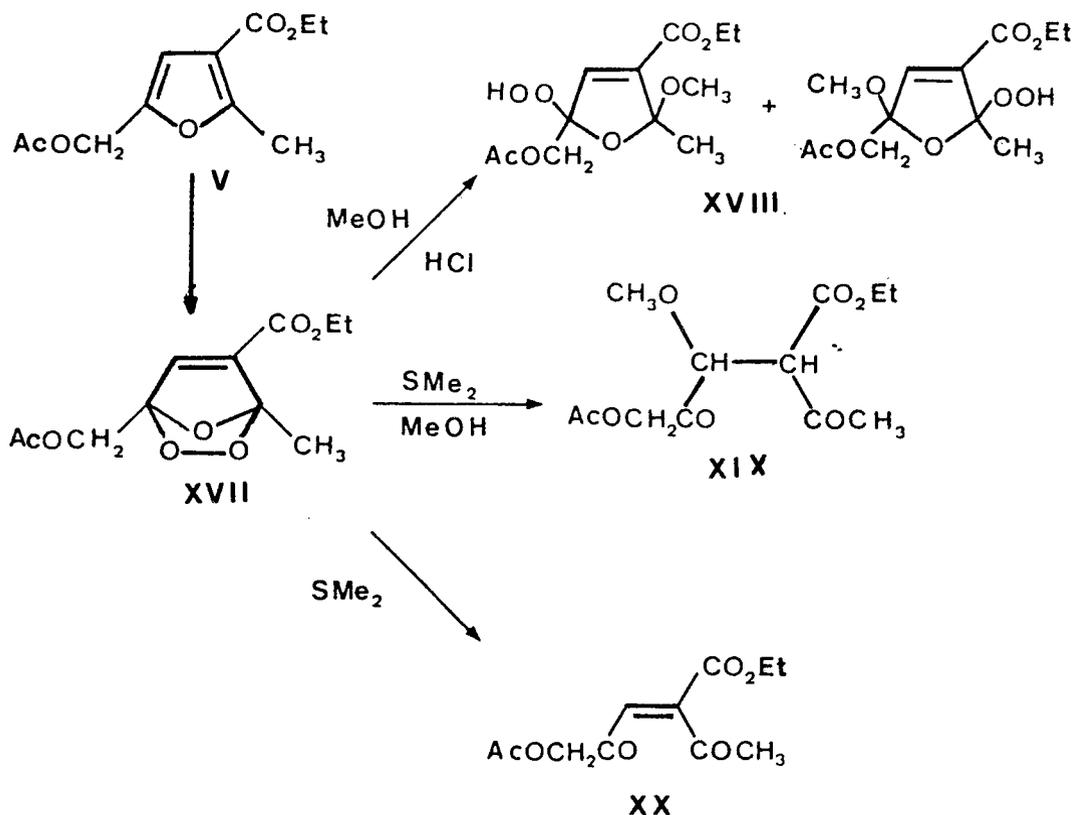


Los datos para C-2 y C-5, así como para C-3 y C-4 podrían ser interconvertibles.

Este endoperóxido es el más estable de la serie de furanos modelos que hemos estudiado, y si se compara con el más inestable, el derivado metoximetílico IV, la diferencia de comportamiento debemos de atribuirla a los efectos eléctricos producidos por el cambio de un grupo metilo sobre el oxígeno de la posición 2, por un grupo acetilo, esto es, la sustitución de un grupo con efecto +I por otro grupo que es atrayente de electrones.

Otro hecho significativo es que la solución metanólica de **XVII** permanece prácticamente inalterable durante varios días a temperatura ambiente. Pasado este tiempo, comienza a transformarse en una mezcla compleja que no hemos estudiado. También esto contrasta con el endoperóxido **XIV**, que transpone a una sola sustancia.

La disolución metanólica de **XVII** recién preparado se trató con ácido clorhídrico y con sulfuro de dimetilo, separadamente, y en ambos casos se adicionó un mol de metanol por mol de endoperóxido. ESQUEMA VII.



ESQUEMA VII

a) El tratamiento de **XVII** con una cantidad catalítica de HCl en metanol, lo transforma rápidamente en una mezcla de hidroperóxidos **XVIII**, cuyo carácter oxidante, frente al sulfuro de dimetilo, se mantiene durante varias semanas, dejándolo estar a temperatura ambiente. La formación del hidroperóxido se observa en 1H-r.m.n. por las señales a δ 9.05 (singlete ancho) debido al protón hidroperoxídico y dos singletes a 3.30 y 3.27 debidas a dos metoxilos procedentes de la adición de metanol.

El que se forme una mezcla de de hidroperóxidos y no un único producto, como se recoge en la bibliografía (ver **Antecedentes bibliográficos** [2.5.3]) lo atribuimos al hecho de que, en nuestro caso, existen en las posiciones 2 y 5 del furano de partida sustituyentes del tipo CH_3- y R-O-CH_2- , respectivamente. Dichos sustituyentes no presentan una diferencia relativa de volúmen tan elevada como metilo frente a protón o etilo frente a protón o terc-butilo frente a protón (111), que hace que la reacción de formación de alcoxi-hidroperóxidos para estos casos sea regioespecífica. No así para **XVIII**.

b) El tratamiento de **XVII** con sulfuro de dimetilo en metanol produce la γ -dicetona **XIX**, que es un par de diasterómeros debido a la formación de dos centros quirales. La adición de metanol tiene lugar sobre el doble enlace C=C de la dicetona **XX**, la cual se obtiene cuando la reducción de **XVII** se hace en acetona en lugar de metanol. Esta adición es de tipo Michael, ya que el doble enlace C=C es deficiente de electrones debido a los tres grupos atrayentes de electrones que soporta, y además está polarizado, debido a la descompensación originada por soportar cada átomo de carbono olefínico un número desigual de atrayentes de electrones.

El aislamiento de de estas dicetonas resulta prácticamente imposible, debido a que **XX** se isomeriza con facilidad (E Z), así el espectro de 1H-r.m.n., muestra a los pocos minutos de su preparación, las señales desdobladas, indicando la isomerización. Para el isómero (E) de **XX**, que es el primero que se forma, destacamos las señales a δ : 7.05 (singlete correspondiente al

protón vinílico), 4.80 (singlete correspondiente a al metileno cetónico, y 2.41 (singlete del metilo cetónico). A los 15 minutos existen, junto a estas señales, otras pertenientes a las mismas agrupaciones, cuyos desplazamientos son 6.98, 4.82 y 2.41 respectivamente. Esta última señal es la misma para los dos isómeros.

En cuanto a la dicetona XIX, además de ser una γ -dicetona, es un β -cetoéster con un metino activo, el cual se encontrará parcialmente enolizado permitiendo la isomerización en ese átomo de carbono, con lo cual la separación de diasterómeros no surtiría efecto.

Por todo lo anteriormente expuesto, estas sustancias sólo las hemos detectado por ^1H -r.m.n. Los principales datos que apoyan la estructura de XIX son: la ausencia de protón vinílico, un singlete a δ 3.55 correspondiente al grupo metoxilo y la duplicación de todas las señales de las que destacamos los metilos cetónicos a δ 2.22 y 2.20.

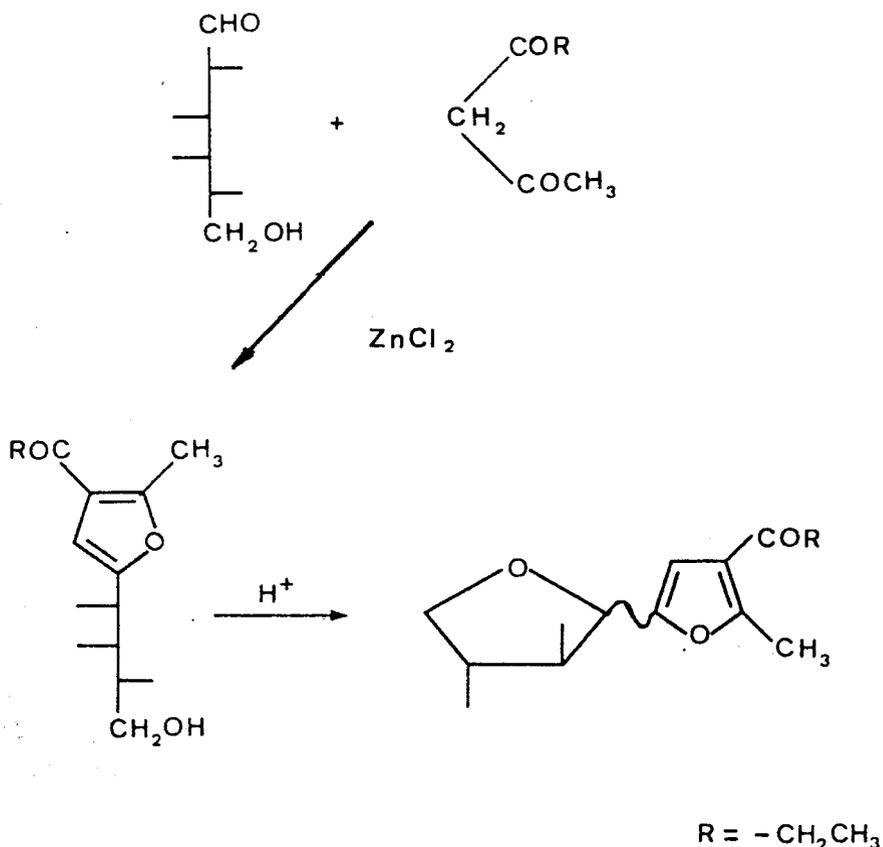
Estos son los resultados que hemos obtenido de los furanos modelos, cuyas propiedades deben corresponderse prácticamente con los de los polihidroxiálquil- y C-glicosilfuranos 2,3,5-trisustituídos, teniendo siempre en posición 2 un grupo metilo y en 3 un atrayente de electrones, sólo varía el sustituyente en posición 5, que en el futuro contendrá un resto polihidroxiálquílico o furanosídico. La presencia de estos restos va a ocasionar situaciones que no nos hemos encontrado en los modelos y que van a surgir como consecuencia de la aparición de factores estéricos, hasta ahora ignorados.

3.3.- PREPARACIÓN DE POLIHIDROXIALQUIL- Y C-GLICOSIL-FURANOS POR CONDENSACIÓN DE D-GALACTOSA CON ACETOACETATO DE ETILO. ESTUDIO DE LOS PRODUCTOS DE FOTO-OXIGENACIÓN DE LOS MISMOS.

3.3.1.- Reacción de D-Galactosa con acetoacetato de etilo.

La condensación de la D-Galactosa con acetoacetato de etilo se conoce desde 1956 (23) y fruto de ella los autores aislan el **2-metil-5-(D-lixo-tetritol-1-il)-3-furoato de etilo (XXI)**, si bien con escasos rendimientos. Nosotros hemos modificado la receta con objeto de aislar otros posibles productos, que en este tipo de reacción son muy frecuentes: los anhidros (α y β), **XXII**, que se originan por pérdida de una molécula de agua entre las posiciones 1 y 4 de la cadena polihidroxiálgica, reacción que se facilita con el medio ácido de la reacción (Cl_2Zn). ESQUEMA VIII.

El polihidroxiálgilfuranó **XXI** se aísla con comodidad, por cromatografía en gel de sílice del crudo de reacción, pero en cambio, la mezcla de los productos de anhidrización α - y β -**treofuranosil-furanos** no se consigue resolver con facilidad, puesto que hay que recurrir a la formación de un derivado con mayor capacidad de separación. Se intentó separar los derivados acetilados, por un lado, y los productos de reacción con derivados de dihidropirano, por otro, con resultados negativos en ambos casos, pudiendo aislarse puro uno de los anómeros, el α , a través de sus derivados benzoilados.



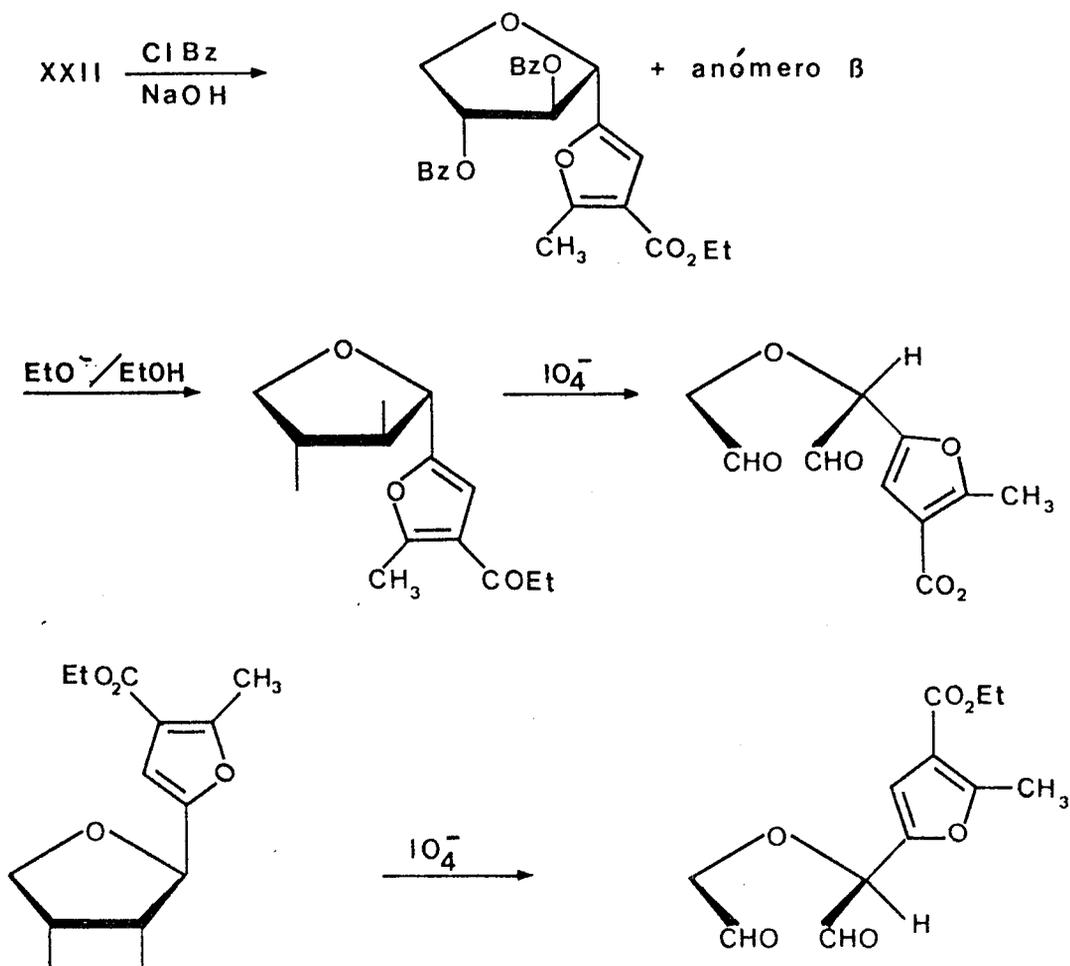
ESQUEMA VIII

3.3.1.1.- Benzoilación de 2-metil-5-(α,β -D-treofuranosil)-3-furoato de etilo (XXII).

La benzoilación de XXII se ensayó en primer lugar con cloruro de benzoilo en piridina, pero el crudo de la reacción mostraba, además de los productos dibenzoilados, una mezcla de productos de monobenzoilación, por lo que hubimos de modificar el procedimiento, cambiando la piridina por una solución de hidróxido sódico 5N, con lo cual, la reacción se llevaría a cabo en fase heterogénea (cloroformo-agua). Una vez finalizada ésta,

la cromatografía del crudo de la reacción no permitió la separación de la mezcla. No obstante, se pudo cristalizar de éter/hexano el anómero α . El anómero β no pudimos obtenerlo puro, pues la cristalización del α no fue exhaustiva (ver Parte Experimental).

La estructura del anómero α se demostró inequívocamente, según se explica a continuación (ver ESQUEMA IX).



ESQUEMA IX

En primer lugar, **XXXIII** se trató con $\text{EtO}^- \text{Na}^+$ en etanol a reflujo durante unos minutos, hasta que la desbenzoilación se completó. De esta manera obteníamos **XXII α** , que al igual que **XXIII**, no son productos bibliográficos y sus datos espectroscópicos, que se encuentran recogidos en la Parte Experimental, no despejaban completamente la duda de que pudiera tratarse del anómero β .

Con anterioridad a nuestro trabajo (35), se había preparado el 2-metil-5-(β -D-treofuranosil)-3-furoato de etilo (**XXIV**), el cual se diferencia de **XXII α** en las configuraciones de los carbonos C-1' y C-2', ya que se trata de un β -glicósido, cuyo resto glicosídico tiene una configuración D-eritro en lugar de D-treo, como en nuestro caso. Por otro lado, también se conocía el dialdehído procedente de la rotura peryódica de **XXIV β** , el dialdehído **XXVS**.

El tratamiento de **XXII α** con peryodato sódico nos llevó a la obtención de **XXVR**. En esta reacción, al destruirse dos centros quirales (ver ESQUEMA IX), los del resto glicosídico, sólo se mantiene en la molécula un carbono quiral (C-1' del glicosil furano). Por tanto, el aldehído bibliográfico y el nuestro serán enantiómeros si se hubiese partido del anómero β o idénticos si fuese el α . La comparación de los poderes rotatorios (ver Parte Experimental) nos lleva a la determinación inequívoca de la configuración en el carbono que está unido al ciclo furánico en **XXVR** y por consiguiente la configuración en C-1' para **XXII α** .

En realidad las estructuras de **XXVR** y **XXVS** no serán tan simples como las representadas en el ESQUEMA IX, ya que en medio acuoso originarán hemialdales con estructuras dioxánicas, aunque cada uno de ellos se formará en la misma proporción que su enantiómero ya que en ambos dialdehídos existe la misma inducción asimétrica.

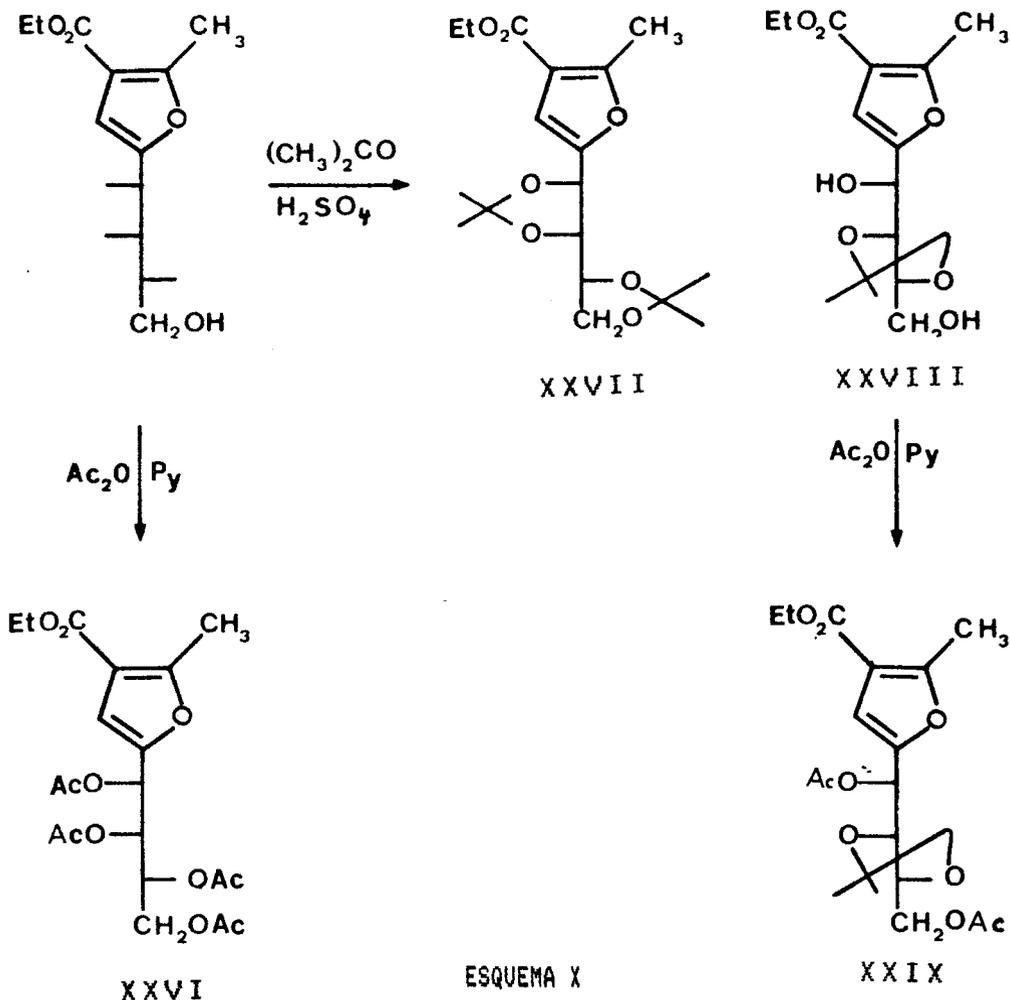
3.3.1.2.- Acetilación de 2-metil-5-(D-*l*ixó-tetritol-1-il)-3-furoato de etilo (XXI).

La acetilación de XXI para dar el derivado tetra-acetilado en la cadena polihidroxiálquílica, XXVI (ESQUEMA X), se ha realizado con anhídrido acético/piridina. Debido al carácter general de esta reacción en la Química de Carbohidratos, sólo vamos a indicar que el producto es el esperado y dado que no es bibliográfico, se recogen en la Parte Experimental sus constantes físicas, que están de acuerdo con la estructura propuesta.

3.3.1.3.- Acetonación de 2-metil-5-(D-*l*ixó-tetritol-1-il)-3-furoato de etilo (XXI).

La acetonación de XXI se realizó con acetona anhidra y una cantidad catalítica de ácido sulfúrico a temperatura ambiente, aislándose dos productos que se separaron por cromatografía en columna de sílica gel. El primero de ellos (ESQUEMA X) se corresponde con el producto de diacetonación de la cadena polihidroxiálquílica XXVII. El segundo se corresponde con uno de los posibles productos de monoacetonación XXVIII. No se observa la formación de anhídros XXII.

La caracterización del primer producto, XXVII, resulta muy fácil, ya que han desaparecido las señales de los hidroxilos tanto en IR como en ¹H-r.m.n. y además aparecen las señales de los cuatro metilos en ¹H-r.m.n. a δ 1.58, 1.41, 1.35 y 1.23 respectivamente, y en ¹³C-r.m.n. estos metilos resuenan a 27.1, 26.8, 25.2 y 25.1 ppm. También merecen ser destacados los dos carbonos cuaternarios de los grupos isopropilidenos que resuenan a 110.5 y 109.5 ppm, señales que desaparecen cuando se realiza el subprograma DEPT.



El segundo producto aislado en la acetona de XXI contiene un sólo grupo isopropilideno como demuestran sus espectros de IR, ^1H -r.m.n. y ^{13}C -r.m.n. En el IR aparece una señal a 3440 cm^{-1} , en ^1H -r.m.n. aparece un singlete a $\delta\ 1.47\text{ ppm}$ que integra por 6 H, atribuidos a los metilos cetálicos y además aparecen dos singletes anchos 2.90 y 2.80 ppm intercambiables con D_2O , propios de dos hidroxilos. Con estos datos hay justificación sobrada para asegurar que se trata de un producto de

monoacetona. Sólo queda por resolver el problema de la localización de dicho grupo isopropilideno, para lo cual recurrimos a la acetilación de **XXVIII**.

La acetilación se realizó en anhídrido acético/piridina, como en el caso de **XXI**, originándose el correspondiente producto de diacetilación **XXIX**, cuya estructura queda esclarecida por comparación de los espectros de $^1\text{H-r.m.n.}$ de **XXVIII** y **XXIX**. Vamos a destacar las señales correspondientes a los protones geminales a los dos grupos hidroxilos presentes en **XXVIII** y que ahora serán geminales a acetatos. En estos protones debe observarse un desplazamiento hacia campo más bajo. Efectivamente, se produce un desplazamiento de un multiplete centrado a δ 4.77 ppm que integra por un protón, y que ahora resuena a δ 5.83 como un doblete ancho. Otra señal que se desplaza es un multiplete que resuena entre 3.86 y 3.45 ppm que integra por dos protones y que tiene las características de un metileno cuyos protones son diasterotópicos y que ahora se desplaza a campo más bajo, para integrarse en un multiplete centrado a 4.25 ppm.

Las dos señales que se han desplazado corresponden:

- a) Al protón primero de la cadena, único de este tipo que puede resonar como doblete, una vez que se ha acetilado.
- b) El grupo metileno terminal de la cadena polihidroxialquílica.

Por todo ello, se deduce que la agrupación *isopropilidén* debe situarse en los carbonos 2 y 3 de la cadena.

3.3.2.- Foto-oxigenación de polihidroxiálquil- y glicosilfuranos obtenidos a partir del acetoacetato de etilo.

La foto-oxigenación de los furanos que se contemplan en este capítulo originan mezclas de diasterómeros, debido a la presencia de carbonos quirales en el resto glicosídico, como se ha comentado con anterioridad.

Las reacciones de foto-oxigenación se monitorizan por la medida del oxígeno consumido. Una vez finalizado el consumo, se investigan por $^1\text{H-r.m.n.}$, observándose en muchos casos la duplicación de algunas señales debido a la presencia de los dos diasteómeros formados. Ante la posibilidad de que dicha duplicación se debiese a la formación de estructuras dimeras como postula *K. Golnick* (110,111), se comprobó, por medida del descenso crioscópico de una disolución bencénica, la formación del monómero, además de que en algunos casos, como se verá más adelante, fue posible la separación del par de diasterómeros resultantes del ataque de una molécula de oxígeno por cada una de las caras del furano, con lo que se observa la singularidad esperada de las señales de resonancia magnética.

3.3.2.1.- Foto-oxigenación de 2-metil-5(2,3-di-O-benzoil- α -D-treofuranosil)3-furoato de etilo (XXIII).

La foto-oxigenación de XXIII se realizó en metanol, con la formación cuantitativa del endoperóxido XXX (par de diasterómeros). Del crudo de esta reacción, se separaron unos cristales que seguían siendo una mezcla de diasterómeros. La estructura de XXX está basada en su espectro de $^1\text{H-r.m.n.}$ y en sus propiedades químicas.

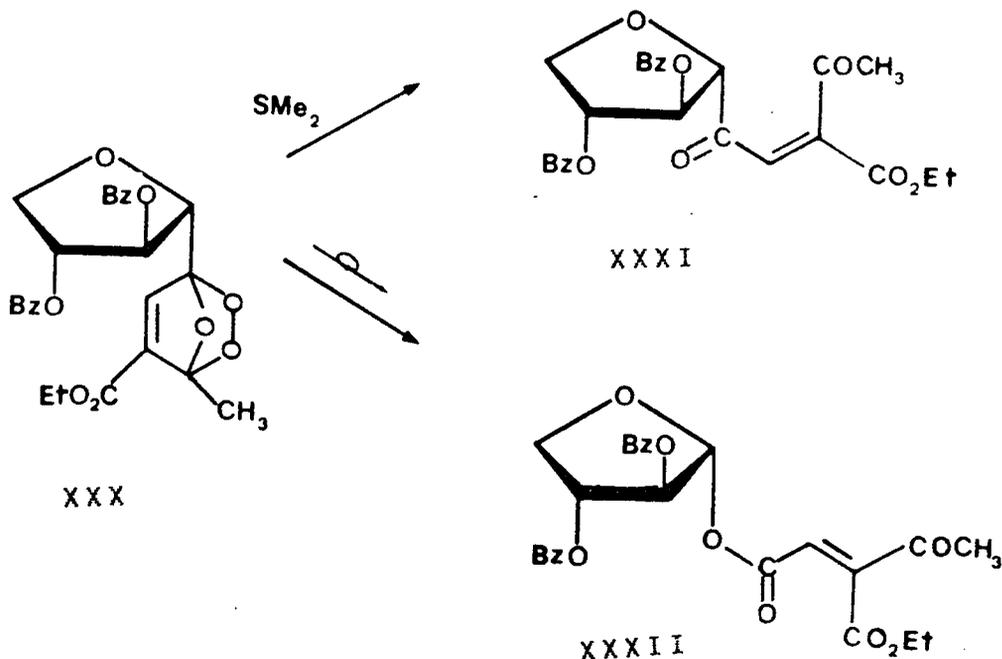
Del espectro de $^1\text{H-r.m.n.}$ se destacan dos singletes de intensidad 3 H correspondientes a los metilos peroxiacetáticos a δ 1.98 y 1.95.

En cuanto a sus propiedades químicas, que hemos aludido anteriormente, son:

a) Reducción con sulfuro de dimetilo.

b) Transposición del par de diasterómeros en deuterocloroformo, a escala de ¹H-r.m.n.

a) La reducción con sulfuro de dimetilo, realizada en deuterocloroformo, transcurre instantáneamente con la formación cuantitativa de la dicetona **XXXI** y dimetil sulfóxido [6 2.55].
ESQUEMA XI.



ESQUEMA XI

Del espectro de ^1H -r.m.n. cabe destacar el desplazamiento sufrido por los metilos peroxiacetálicos, que ahora originan una única señal de acetilo a δ 2.12 ppm.

b) La transposición de **XXX** se completó en 24 horas con la formación cuantitativa de **XXXII**, que es el producto de transposición tipo Baeyer-Villiger, transposición $\text{C} \rightarrow \text{O}$, que ha originado un O-glicósido, que en este caso es un *treósido*. La formación de este O-glicósido resulta ser método degradativo en dos unidades de carbono, considerando la secuencia original de reacciones, en la que se parte de la D-galactosa.

El producto de transposición **XXXII** posee también un doble enlace con capacidad de isomerización, por tanto, cuando la transposición ha finalizado, lo que se observa, en realidad, es una mezcla de derivados **E** y **Z**, como lo demuestra la duplicación de algunas de las señales, de las que destacamos la correspondiente al protón anomérico, que se ha desplazado a campo bajo, como corresponde a un protón *acetálico* que resuena a δ 6.66 y 6.62 ppm. Las señales del protón vinílico siguen apareciendo junto a las de los protones aromáticos de los grupos benzoatos, según se desprende del valor de la integral. Por tanto, no se puede asignar el protón vinílico del isómero **E** y del **Z**. Por otro lado, los metilos cetónicos resuenan a 2.34 y 2.28 como singletes.

3.3.2.2.- Foto-oxigenación de 2-metil-5-(1,2,3,4-tetra-O-acetil-D-*l*-xó-tetritol-1'-il)-3-furoato de etilo (**XXVI**).

La foto-oxigenación de **XXVI** se realizó en metanol con la formación cuantitativa del endoperóxido esperado (un par de diasterómeros) **XXXIII**. Esta mezcla de endoperóxidos pudo resolverse por cristalización fracionada. Así, al término de la foto-oxigenación y por enfriamiento de la solución a -20°C cristaliza uno de los diasteómeros **XXXIIIa** (ver Parte Experimental), y concentrando esta disolución se recoge una segunda

cosecha de cristales, cuyas propiedades corresponden a las de un endoperóxido distinto al anterior, al que llamaremos **XXXIIIb**.

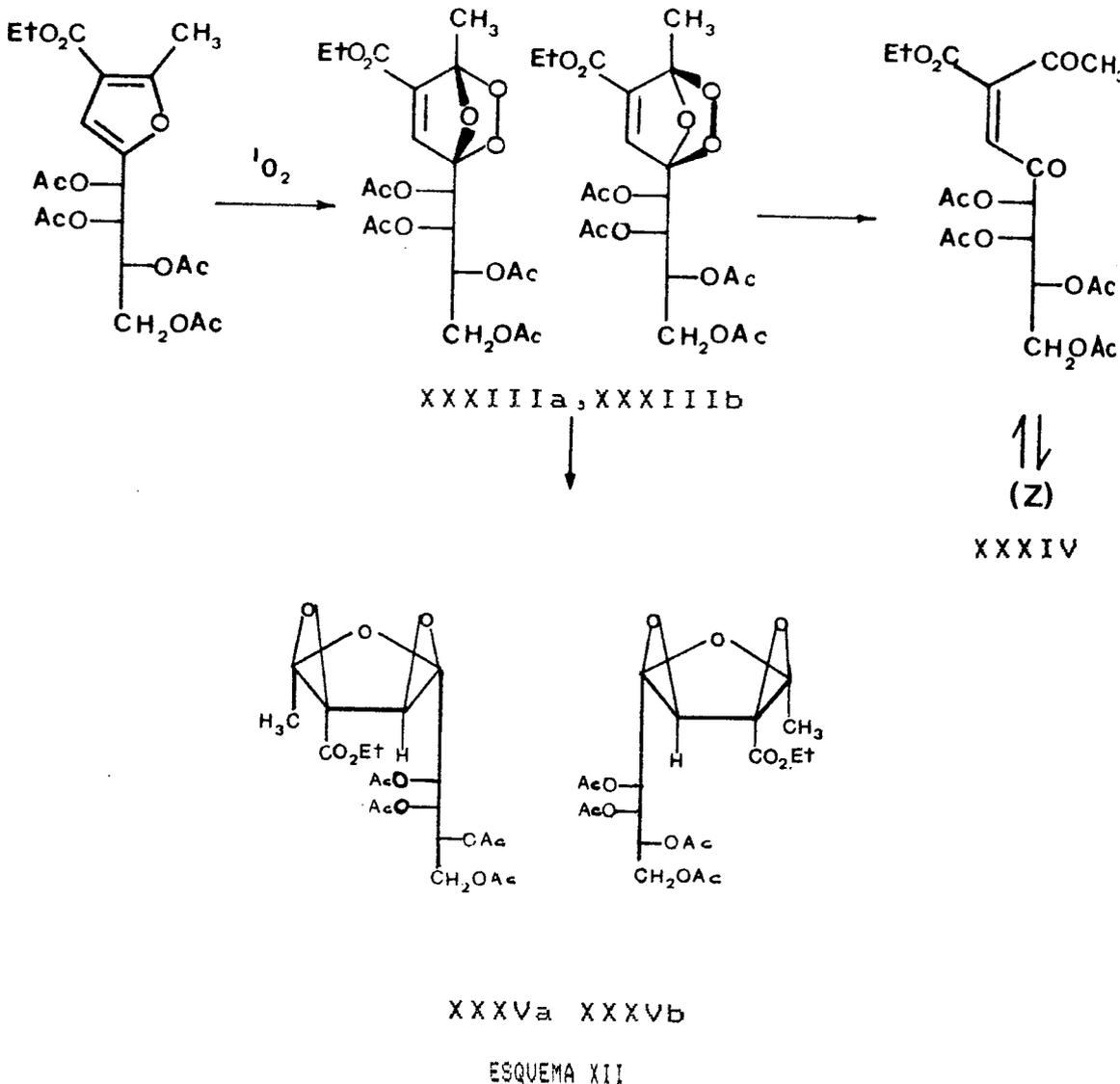
De las propiedades físicas debemos señalar, en primer lugar, los poderes rotatorios que son $[\alpha]_D -28^\circ$ para **XXXIIIa** y $[\alpha]_D +33^\circ$ **XXXIIIb**, realizados ambos en cloroformo a una concentración del 1%.

Las señales espectroscópicas de IR, ^1H -r.m.n. y ^{13}C -r.m.n. no presentan desviaciones tan elevadas como en el poder rotatorio, como es de suponer, así en ^1H -r.m.n. los protones vinílicos y metilos peroxiacetálicos resuenan a δ 7.05 y 1.98 ppm para **XXXIIIa** y 7.00 y 2.00 ppm para **XXXIIIb**. Los valores de los desplazamientos de ^{13}C -r.m.n. (ver Parte Experimental, TABLA C-5) son todavía más cercanos, habiendo diferencias de algunas décimas de ppm. Por ejemplo, los metilos peroxiacetálicos resuenan a δ 12.6 y 12.7, los carbonos peroxiacetálicos a 111.3 y 112.4 para **XXXIIIa** y 111.5 y 112.7 para **XXXIIIb**, los carbonos olefínicos aparecen a 137.8 y 138.1 para **XXXIIIa** y 137.7 138.0 para **XXXIIIb**.

Dijimos al comienzo de la Parte Teórica que los endoperóxidos, obtenidos por foto-oxigenación de furanos, son sustancias relativamente estables, siendo posible su detección, al menos por técnicas espectroscópicas. Ahora nos encontramos ante unos endoperóxidos cristalinos, que pueden almacenarse en el refrigerador a -20° por un tiempo suficientemente largo, del orden de varias semanas, sin que sufran modificaciones apreciables. Son éstos, los endoperóxidos más estables que se han preparado en la presente Tesis, junto con los provinientes del furano **XXIX**.

En principio, hay que atribuir este hecho a la protección de los grupos hidroxilos (en forma de acetatos), lo cual está de acuerdo con los resultados obtenidos con el furano modelo **V**, el cual posee en la posición 5 un grupo hidroxilo protegido, también como acetato.

Otra característica que se debe poner de relieve, es que no evolucionan según una transposición tipo Baeyer-Villiger, sino que se transforman cuantitativamente en una estructura diepoxidica, como se indica en el ESQUEMA XII. Son pues, los primeros furanos unidos a un resto glicosidico que no dan aquel tipo de transposición, de todos los investigados anteriormente por nuestro equipo de trabajo.



El caracter oxidante, y por tanto peroxídico, de **XXXIII** se pone de manifiesto por la reducción que sobre él se verifica con sulfuro de dimetilo para dar la dicetona **XXXIV**, la cual se isomeriza parcialmente (ESQUEMA XII). Esta es una reacción que ya se ha comentado anteriormente para otros sustratos, por lo que no abundaremos más en ella. Los datos espectroscópicos, que se pueden ver en la Parte Experimental, están de acuerdo con las estructuras propuestas.

La otra reacción que vamos a comentar sobre estos endoperóxidos es la transformación en los diepóxidos **XXXVa,b**. Dicha transformación tiene lugar en metanol a temperatura ambiente en el transcurso de varias horas, o bien calentando el endoperóxido en solución clorofórmica, así como guardando el endoperóxido en el refrigerador durante 5 meses a -20° . Esta reacción es estereoespecífica, originando cada endoperóxido un diepóxido distinto **XXXVa** y **XXXVb**, por ataque de cada oxígeno peroxídico sobre la cara del alqueno permitida a través de un intermedio radicalario del tipo que postula *K. Golnick* (111) como se indica en los **Antecedentes Bibliográficos** (página). En el caso del endoperóxido **XXXIIIa** (el primero en cristalizar) la transformación en **XXXVa** fue cuantitativa, por calentamiento en solución clorofórmica durante 30 minutos a 55° C, o dejándolo estar en cloroformo deuterado dos días. Cuando se repite el mismo experimento con el endoperóxido **XXXIIIb**, se obtiene una mezcla de productos, de los cuales el mayoritario (80%) es el diepóxido **XXXVb**.

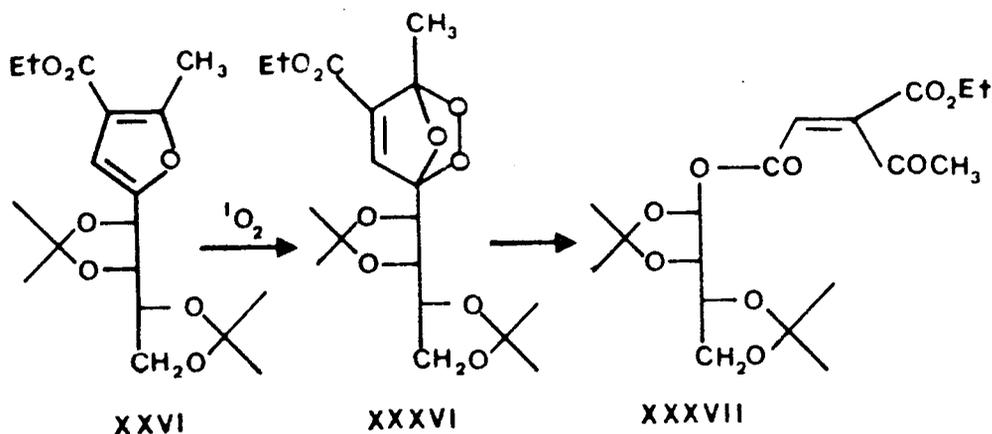
El diepóxido **XXXVa** es un sólido cristalino cuya estructura se ha podido demostrar por sus datos espectroscópicos, de los que vamos a destacar las principales señales de r.m.n. Para ^1H -r.m.n. hay que indicar, en primer lugar, que ha desaparecido la señal del protón vinílico, y el metilo peroxiacetalico se ha desplazado a campo más alto hasta δ 1.77 ppm. El resto de las señales que corresponden a la cadena carbonada y el grupo etoxicarbonilo no han sufrido variaciones considerables, por lo que no las comentaremos. El espectro de ^{13}C -r.m.n., refleja mejor el cambio que se ha producido en la estructura, ya que se

observa la desaparición de los carbonos olefínicos, que ahora son de hibridación sp^3 . Estos carbonos resuenan a δ 60.5 (C-1) y 56.1 (C-2), habiéndose asignado dichas señales mediante el uso del subprograma DEPT, ya que el C-1 es un carbono cuaternario y el C-2 es un carbono terciario. Por otro lado, los carbonos 4 y 6 son de naturaleza acetálica y resuenan a δ 101.3 y 95.5, respectivamente, y el metilo unido a C-6 se desplaza a 14.4 ppm.

La transformación del endoperóxido **XXXIIIb** en **XXXVb**, debe estar limitada por efectos de tipo estérico, ya que no se verificó con tanta limpieza como en el caso del diasterómero **a**, dado que en el crudo de la reacción aparecieron otras sustancias distintas del diepóxido, que no obstante es el producto mayoritario, tal y como se ha indicado. Dicho diepóxido no pudo separarse del crudo de reacción y su estructura sólo se comprobó por espectroscopía de r.m.n. protónica y de carbono trece. El espectro de 1H -r.m.n. es muy parecido al de su diasterómero. Únicamente vamos a destacar el metilo peroxiacetálico que resuena a 1.75 ppm. El espectro de ^{13}C -r.m.n. de **XXXVb** es prácticamente coincidente con el de **XXXVa** y sólo se observan diferencias en las señales de los carbonos de la cadena en posición 4.

3.3.2.3.- Foto-oxigenación de 2-metil-5-(1,2:3,4-di-O-isopropilidén-D-*lixo*-tritol-1-il)-3-furoato de etilo (**XXVII**).

Los resultados de la foto-oxigenación de **XXVII** en acetona, contrastan con los de **XXVI**, pues el endoperóxido formado (**XXXVI**), como un par de diasterómeros, es más inestable y transpone a O-glicósido, según la reacción tipo Baeyer-Villiger con gran rapidez. Así, una vez finalizado el consumo de oxígeno, se monitoriza la reacción por 1H -r.m.n., observándose que la muestra está compuesta por una mezcla formada principalmente por el endoperóxido **XXXVI** y una pequeña proporción del producto de transposición C \rightarrow O **XXXVII** (ESQUEMA XIII).



ESQUEMA XIII

A la fracción alícuota empleada para el análisis espectroscópico del crudo de la foto-oxigenación, (disuelta en deutero-cloroformo) se le registra periódicamente el espectro de ¹H-r.m.n., pudiéndose apreciar el descenso de la integral protónica de las señales de **XXXVI** y el aumento progresivo de las de **XXXVII**, hasta la desaparición total de las primeras.

Como acabamos de indicar, el endoperóxido **XXXVI** es un par de diasterómeros, que se transforman por transposición tipo Baeyer-Villiger en un único producto **XXXVII**, aunque dicha transformación se lleva a cabo con distinta velocidad para cada uno de los diasterómeros. En este aspecto existe un cierto paralelismo con el endoperóxido tetra-acetilado **XXXIIIa,b**, ya que en ellos no se produce la transformación en el correspondiente diepóxido con la misma velocidad.

En efecto, la transformación de **XXXVI** en **XXXVII**, que se ha seguido paso a paso por ¹H-r.m.n., así lo indica, vamos pues a comentar las variaciones observadas en el transcurso del tiempo, en la fracción alícuota que se deja para su observación.

A los 15 minutos de terminada la reacción de foto-oxigenación, que es el tiempo mínimo que se requiere para preparar la muestra para su análisis espectroscópico, se observan las siguientes señales: δ 7.30 y 7.22 (protón vinílico de ambos endoperóxidos); 6.70 (protón vinílico H-2 de **XXXVII**); 6.26 (doblete e $J = 2.5$ Hz correspondiente al protón acetálico de **XXXVII**). Otras señales que destacamos son los protones peroxiacetálicos de **XXXVI** que resuenan a 2.02 ppm. El resto de las señales aparecen como multipletes, superponiéndose unas a otras.

Otro hecho significativo es que los dos singletes de los protones vinílicos de los del par de diasterómeros del endoperóxido tienen distinta intensidad, lo cual quiere decir que el ataque del oxígeno al heterociclo tiene lugar, preferentemente, por una de las caras. Esta inducción asimétrica no se había observado anteriormente, pues la formación de los pares de diasterómeros se ha dado en una proporción cercana al 50% para cada uno.

Hay que comentar algo más de estos endoperóxidos acerca de su estabilidad. El endoperóxido minoritario transpone más rápidamente que el mayoritario, habiendo desaparecido la totalidad del primero al cabo de 1 hora, mientras queda una

cantidad inalterable del segundo en una proporción 2/1 frente al producto de transposición C→O.

Cuando la transposición ha finalizado por completo, se puede aislar de forma cuantitativa **XXXVII**, sin que se haya observado isomerización en el doble enlace C=C. El espectro de ^{13}C -r.m.n. está también de acuerdo con la estructura propuesta, y de él destacamos las siguientes señales: δ 199.1 (carbonilo cetónico), 163.2 y 162.2 (carboxilatos), 148.1 y 127.1 los carbonos etilénicos, y 30.0 (metilo cetónico).

3.3.2.4.- Foto-oxigenación de 5-(1,4-di-O-acetil-acetil-2,3-isopropilidén-D-*l*ixotetritol-1-il)-2-metil-3-furoato de etilo (**XXIX**).

La foto-oxigenación de **XXIX** en metanol, realizada por el procedimiento habitual, origina cuantitativamente el endoperóxido **XXXVIII** como un par de diasterómeros, cuyo comportamiento químico resulta ser muy semejante al de los endoperóxidos procedentes del poliacetato **XXVI**.

También aquí pueden separarse ambos diasterómeros. En primer lugar se obtiene un endoperóxido cristalino al que denominaremos **XXXVIIIa**, el cual es químicamente puro. Seguidamente, y del mismo seno de la reacción se obtiene **XXXVIIIb**, por concentración de las aguas madres, tras la obtención de varias cosechas de **XXXVIIIa**, por lo que este segundo isómero queda ligeramente contaminado con el primero (ver Espectro ^1H -r.m.n. **XXXVIIIb**). Pasamos a continuación a comentar los espectros de ^1H -r.m.n. de cada uno, sobre los cuales hemos basado la separación de ambos.

El crudo de la foto-oxigenación muestra la duplicación de las siguientes señales, de las que la primera en enunciar corresponde al endoperóxido cristalino **XXXVIIIa**: δ 7.11 y 7.15, debidas al protón olefínico, 5.76 y 5.79, dobletes de J 5.4 y 5

Hz respectivamente, correspondientes al protón del carbono 1 de la cadena, 2.03 y 2.02, singletes que integran por tres protones debido al metilo peroxiacetálico, 1.40 y 1.43, singlete de intensidad seis protones correspondiente al grupo isopropilideno, y por último comentaremos las señales correspondientes al metilo del grupo etoxicarbonilo que resuena como triplete (J 7 Hz) centrado a 1.32 y 1.31. De todas ellas, las señales de los protones vinílicos serán las más representativas a la hora de determinar cuando la cristalización de **XXXVIIIa** ha terminado o hay que forzar una nueva cosecha. El espectro de $^1\text{H-r.m.n. XXXVIII}$ se ha dado por triplicado. El primero de ellos (ESPECTRO $^1\text{H-r.m.n. XXXVIII}$) corresponde a la mezcla de ambos diasterómeros tal y como se obtiene por registro de una fracción alícuota del crudo de reacción en deuterocloroformo. Se puede observar que ambos diasterómeros se han formado en una proporción semejante, por lo que se puede concluir que no ha habido inducción asimétrica. El segundo espectro (ESPECTRO $^1\text{H-r.m.n. XXXVIIIa}$) corresponde al endoperóxido cristalino **XXXVIIIa** y el tercero (ESPECTRO $^1\text{H-r.m.n. XXXVIIIb}$) es del endoperóxido **XXXVIIIb**, donde pude verse a 7.11 ppm una señal insignificante del diasterómero **XXXVIIIa**.

Los espectros de $^{13}\text{C-r.m.n.}$, también se han realizado separadamente, aunque las señales originadas por los carbonos equivalentes de cada diasterómero, resuenan prácticamente a la misma frecuencia. De ellas vamos a destacar las más significativas, que al igual que en los datos de $^1\text{H-r.m.n.}$, la primera de las señales corresponde al diasterómero **XXXVIIIa**. éstas son: δ 12.9 y 12.8 (metilo peroxiacetálico), 111.4 (carbono peroxiacetálico), 113.1 y 112.7 (carbono peroxiacetálico), 139.1 y 139.0 (CH=) y 138.0 y 137.6 (carbono olefínico cuaternario).

Una vez caracterizados cada diasterómero de **XXXVIII**, merced a sus propiedades físicas, vamos a comentar sus propiedades químicas.

a) Estabilidad de los endoperóxidos XXXVIII.

Como ha podido deducirse del método seguido para la separación de ambos diasterómeros (cristalización del primero hasta la práctica desaparición de éste del crudo de reacción de aproximadamente el 50% del total), esto requiere la concentración de las aguas madres varias veces, con la separación de sucesivas cosechas, generalmente hasta tres. Todo ello requiere una manipulación a una temperatura que no es siempre la del refrigerador ($\approx -20^{\circ}\text{C}$) durante un tiempo considerable. Pues bien, tanto las sucesivas cosechas que van apareciendo, como el endoperóxido remanente en la disolución, permanecen inalterables durante todo el proceso. Estamos, sin duda, ante el endoperóxido más estable de los investigados en nuestro Departamento, especialmente **XXXVIIIa**, el cual se guardó en el refrigerador con el objeto de estudiar su descomposición en estado sólido y en el transcurso de 2 años permaneció prácticamente inalterado. Si esto se compara con el equivalente con la cadena diacetona, las diferencias son enormes. Debemos, pues, atribuir esta desacostumbrada estabilidad, en estado sólido, a la presencia de los grupos acetato, fundamentalmente el de la posición 1 de la cadena, como los endoperóxidos procedentes del furano modelo **V**, y el tetra-acetilderivado **XXVI**.

b) Reducción con sulfuro de dimetilo.

La reducción con sulfuro de dimetilo se realizó sobre el crudo procedente de la foto-oxigenación (par de diastéromeros), después de eliminar el metanol a presión reducida y disolver el residuo en deuterocloroformo. Este cambio de disolvente no solo se ha efectuado para poder seguir el experimento por r.m.n., sino que además, se cambia un disolvente prótico con cierto carácter nucleófilo por otro de naturaleza bien distinta.

La γ -dicetona- α,β -insaturada que se espera se forme en la reducción, **XXXIX**, y que efectivamente se forma, posee un doble enlace C=C polarizado y deficiente de electrones, capaz de adicionar metanol a través de una reacción tipo Michael, que con dicetonas semejantes hemos comprobado que se produce espontáneamente (49).

XXXIX se caracterizó por ^1H -r.m.n. y ^{13}C -r.m.n., siendo las señales más características del espectro de ^1H -r.m.n.: δ 7.21 (HC=), 2.33, singlete de intensidad 3 H, correspondiente al metilo cetónico, además del singlete a 2.60 de intensidad 6 H, debido al dimetil sulfóxido que se ha producido en la reacción. Del espectro de ^{13}C -r.m.n. destacamos las señales de los carbonilos cetónicos a δ 199.9 y 194.5, las de los carbonos olefínicos que resuenan a δ 145.9 y 130.4, y finalmente, la señal a 40.95, correspondiente al dimetil sulfóxido.

Al cabo de 24 horas, se observa la isomerización parcial de **XXXIX**.

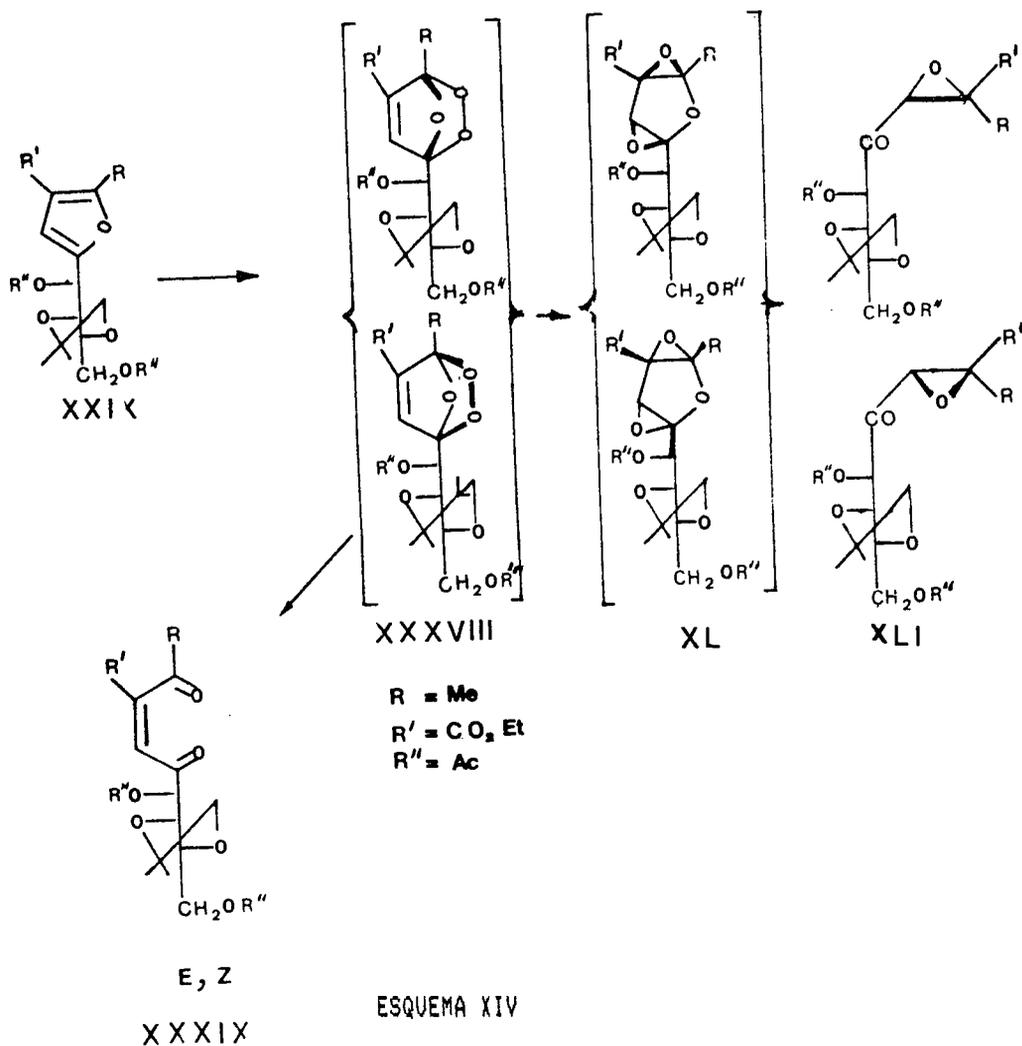
c) Estudio de la transformación de los endoperóxidos
XXXVIIIa.

La *transposición* de los endoperóxidos **XXXVIII** se ha verificado en solución de cloroformo deuterado a distintas concentraciones y temperaturas en condiciones anhidras. Las conclusiones que hemos obtenido se basan en los datos de ^1H -r.m.n., así que cuando se dice que se obtiene una mezcla con un porcentaje determinado para cada producto, estamos apoyando ese dato en la integral protónica de resonancia magnética nuclear.

Es conveniente decir antes de continuar con la discusión de los experimentos, que estos endoperóxidos, al igual que los procedentes no sufren una *reacción de transposición* en el sentido estricto del término, es decir, no hay rotura de un

enlace con migración de una parte de la molécula. Los cuatro átomos de carbono del anillo furánico siguen estando unidos en el mismo orden, al igual que los tres sustituyentes que sobre él existen.

Se trata de una transformación de grupos funcionales promovida por la rotura del enlace peroxidico con ataque al doble enlace C=C, obteniéndose estructuras diepoxidicas XL, que pueden, a su vez, seguir evolucionando hacia epoxi tonas XLI, como se indica en el ESQUEMA XIV.



En cuanto al mecanismo de estas transformaciones, ya se indicó para la formación de los diepóxidos de cadena tetraacetilada **XXXV** en la página 150.

Para la formación del monoepóxido **XLI** no proponemos un mecanismo definitivo, ya que no podemos asegurar si ellos provienen de los diepóxidos correspondientes o se han formado directamente de los endoperóxidos originales **XXXVIII**, ya que nunca se aislaron los diepóxidos y tanto unos como otros, aparecen simultáneamente. Hay un precedente bibliográfico (56), muy relacionado con estas sustancias, en el que se ha podido confirmar el paso de diepóxido a monoepóxido. Se trata de una sustancia de estructura análoga a **XXXV** con la única diferencia de que la cadena lateral presenta una configuración *D-arabino* en lugar de *D-lixo*, como ocurre en nuestro caso.

Los resultados a los que hemos llegado en estas transformaciones de los endoperóxidos **XXXVIIIa,b** se pueden resumir de la siguiente manera:

i) Cada endoperóxido **XXXVIIIa** y **XXXVIIIb**, se transforma en solución clorofórmica en una mezcla de los correspondientes diepóxidos **XLa,b** y monoepóxidos **XLIIa,b**, siendo cada pareja diasterómera, como se verá más adelante al comentar algunas de las señales de ¹H-r.m.n..

ii) La proporción de mono- y diepóxido proveniente de cada endoperóxido depende de la concentración, tiempo y temperatura.

iii) Cuando la concentración de la disolución es del 10%, y se deja estar ésta a temperatura ambiente durante 48 horas, los productos mayoritarios son de naturaleza diepoxídica **XLa,b**.

iv) Para concentraciones del 1% y tiempo más prolongado (7-10 días), los productos mayoritarios son los monoepóxidos **XLIIa,b**.

v) Cuando se calienta la solución de éstos endoperóxidos a 55° C durante 1 hora, el producto principal es el monoepóxido correspondiente, si bien aparece una notable cantidad de material polimérico.

Como se ha dicho anteriormente, la abundancia relativa se ha determinado mediante la integral protónica de los espectros de ¹H-r.m.n.. Vamos a comentar las señales que nos han servido para la asignación de la estructura, y por tanto de su abundancia.

Para **XLa** δ : 5.27 (d, 1 H, J 6 Hz H-1') y 1.78 (s, 3 H, metilo acetálico).

Para **XLb** δ : 5.34 (d, 1 H J 6 Hz, H-1') y 1.75 (s, 3 H, Me-C).

Para **XLla** δ : 5.56 (d, 1 H, J 6 Hz, H-5) y 2.35 (s, 3 H, Me-C=O).

Para **XLlb** δ : 5.43 (d, 1 H, J 6 Hz, H-5) y 2.35 (s, 3 H, Me-C=O).

En la Parte Experimental se dan el resto de las señales así como los datos de ¹³C-r.m.n. de **XLa** y **XLla**, que están de acuerdo con las estructuras propuestas.

Faint, illegible text at the top of the page, possibly a header or introductory paragraph.

Second block of faint, illegible text, appearing to be the main body of the document.

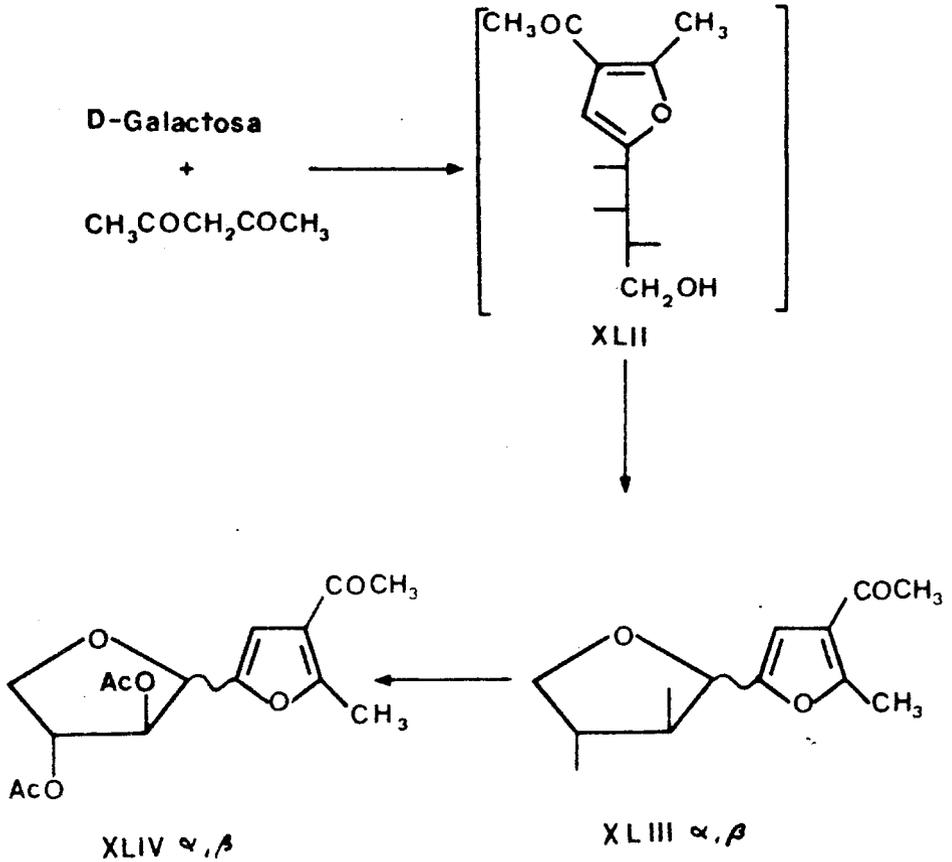
Third block of faint, illegible text at the bottom of the page, possibly a conclusion or signature area.

3.4.- PREPARACIÓN DE TREOFURANOSILFURANOS POR CONDENSACIÓN DE D-GALACTOSA CON 2,4-PENTANODIONA. ESTUDIO DE LA FOTO-OXIGENACIÓN DE LOS MISMOS.

3.4.1.- Reacción de la D-galactosa con la 2,4-pentanodiona.

La condensación entre la D-galactosa y la 2,4-pentanodiona se realiza según el procedimiento general de *F. García González*, que consiste en calentar a reflujo (de etanol) la mezcla del azúcar, el compuesto β -dicarbonílico y el catalizador ($ZnCl_2$) hasta desaparición total de la D-galactosa. El producto esperado para esta reacción es un furano 2,3,5-trisustituído con una cadena tetratidroxibutílica en la posición 5 con configuración *D-lixo*, **XLII**. Sin embargo, este producto no logramos aislarlo, ya que la reacción es muy lenta y en el transcurso de la misma se produce la anhidrización de **LXII**, hasta formarse la mezcla de anómeros α y β *treofuranosil-furanos* **XLIII**, según se indica en el ESQUEMA XV.

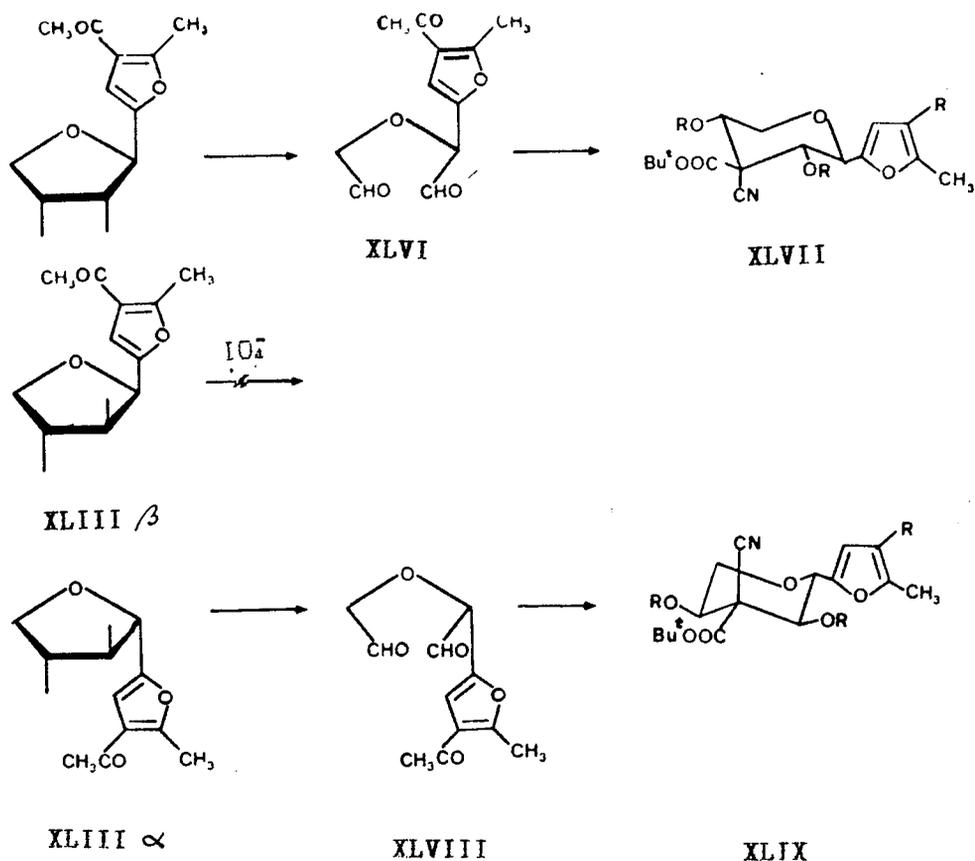
La separación de ambos anómeros se llevó a cabo mediante la acetilación con anhídrido acético/piridina de la fracción cromatográfica que contiene la mezcla de α - y β -**XLIII**. Una vez acetilados los hidroxilos, fue posible la separación por cristalización exhaustiva de uno de los anómeros, según se deduce de la observación de los espectros de 1H -r.m.n. del remanente de la disolución, una vez que se han obtenido diversas cosechas del anómero **XLIV β** (ver P. Experimental y ESPECTROS 1H -r.m.n. **XLIV α** y **XLIV β**). Por eliminación del disolvente se obtuvo **XLIV α** como un sirupo.



ESQUEMA XV

Con los datos espectroscópicos que poseíamos, no se podía asignar inequívocamente la configuración del centro anomérico para cada uno de los derivados acetilados, por lo que procedimos a la determinación configuracional por vía química, para lo cual desacetilamos cada uno de los anómeros con metilato sódico en metanol, volviendo obtener nuevamente $\text{XLIII}\alpha$ y $\text{XLIII}\beta$, esta vez por separado.

El paso siguiente consistió en la oxidación peryódica de **XLIII** y posterior comparación del dialdehído formado con el dialdehído bibliográfico **XLVI**, que se había obtenido según la misma secuencia de reacciones aplicada al *eritrofuranosil* furano de configuración β , como se indica en el ESQUEMA XVI.



ESQUEMA XVI

Este dialdehído había servido también de sustrato para hacerlo reaccionar con con cianoacetato de *terc*-butilo (38), que conduce a una mezcla de productos de integración, siendo mayoritario, casi exclusivo, el que tiene configuración β -D-*xilo* y conformación 4C_1 (XLVII).

Nosotros realizamos la oxidación peryódica de cada uno de los anómeros de XLIII, con resultados negativos para el anómero β . En cambio, para XLIII α el resultado fue positivo, como lo demuestran sus poderes rotatorios en solución acuosa al 1%. Para XLVI $[\alpha]_D = -19^\circ$, para XLVIII $[\alpha]_D = +18^\circ$. Es en este momento cuando podemos hablar de la asignación de la configuración del centro anomérico, una vez contrastado con el bibliográfico.

Hay todavía una prueba química, que aunque innecesaria, recalca aún más la asignación demostrada por la oxidación peryódica. Se trata de la integración con cianoacetato de *terc*-butilo del dialdehído XLVIII, que origina , tras acetilación del hemialdal formado, el α -L-*xilopiranosido* XLIX, como producto mayoritario, de forma análoga al experimento bibliográfico realizado con su enantiómero.

Los poderes rotatorios para XLVII y XLIX son iguales y de signo contrario, $[\alpha]_D = -22^\circ$ y $+23^\circ$, respectivamente. El resto de las propiedades físicas son idénticas.

Las asignaciones para cada una de las estructuras obtenidas a partir de la D-galactosa y la 2,4-pentanodiona están basadas, además, en sus datos espectroscópicos, que se recogen en la Parte Experimental, y que no vamos a comentar en este capítulo, pues son comparables a los descritos en el apartado 3.3.1., para los productos resultantes de la condensación del aceto acetato de etilo con la D-galactosa.

3.4.2.- Foto-oxigenación de 3-acetil-5-(2,3-di-O-acetil-D-treo-furanosil)-2-metil-furano (XLIV α).

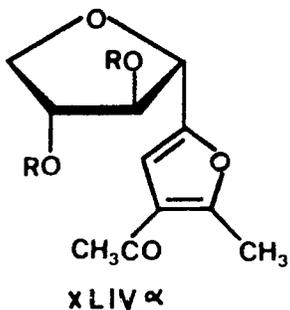
La foto-oxigenación de XLIV α se realizó en acetona por el procedimiento habitual, con la formación del endoperóxido L (como un par de diasterómeros). El espectro de ¹H-r.m.n. muestra la duplicación de algunas señales tales como la aparición de 4 singletes en la zona de 2.25 a 2.20 correspondientes a un acetilo y dos acetatos. Por el contrario, el protón vinílico y el metilo peroxiacetalico de ambos diasterómeros resuenan como sendos singletes a 7.12 y 2.02 respectivamente.

El endoperóxido L transpone en acetona, según una reacción tipo Baeyer-Villiger en el transcurso de 10 horas, con formación del treósido LI (ESQUEMA XVII).

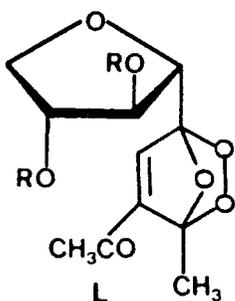
El espectro de ¹H-r.m.n. de LI muestra tres singletes, uno de ellos a 6.48 (protón vinílico) y otros dos a 6.16 y 5.20, correspondientes a los protones H-1' y H-2' del anillo glicosídico, indicando que la constante de acoplamiento entre ellos es nula y además debe serlo también, J_{H-2'-H-3'}, esto indica que los protones H-1', H-2' y H-3' se encuentran en disposición *trans*.

Las señales de ¹³C-r.m.n. son también concordantes con la estructura propuesta. Destacaremos los carbonos cetónicos que resuenan a δ 201.2 y 195.7 ppm y los carbonos olefínicos a 157.1 (del carbono cuaternario) y 125.4 el terciario.

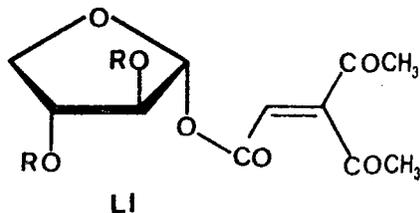
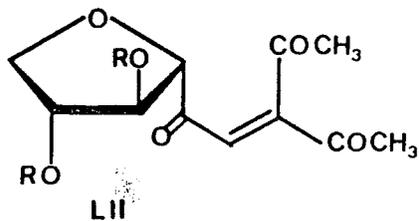
La reducción con sulfuro de dimetilo del endoperóxido L se ensayó a escala de ¹H-r.m.n. con la formación cuantitativa de la dicetona XLII, la cual se caracteriza, como es habitual, por la aparición de las señales correspondientes al protón vinílico a δ 7.16 y los acetilos a δ 2.23 y 2.32. Por otro lado, los grupos acetatos resuenan a campo más alto, 2.04 y 1.96 ppm como singletes.



R = CH₃CO -



SMe₂



ESQUEMA XVII

3.4.3.- Foto-oxigenación de 3-acetil-5-(2,3-di-O-acetil- β -D-treo-furanosil)-2-metil-furano (XLIV β).

La foto-oxigenación de XLIV β se realizó en acetona por el procedimiento habitual, y tras eliminar el azul de metileno se cristaliza de éter/éter de petróleo una fracción que corresponde a uno de los diasterómeros del endoperóxido LIII (49%). Se comprobó que la cristalización no había sido exhaustiva, por lo que la separación del segundo diasterómero no llega nunca a ser efectiva. Queda, pues, una mezcla que contiene aproximadamente el 50% de cada uno de los diasterómeros, por lo que se puede afirmar que ha habido una notable inducción asimétrica.

El endoperóxido cristalino se caracteriza por sus propiedades espectroscópicas, de las que destacaremos las señales de resonancia magnética nuclear más significativas, como hemos venido realizando a lo largo de esta Memoria. El espectro de ^1H -r.m.n. muestra un singlete a δ 7.10, correspondiente al protón vinílico y tres singletes en la zona cercana 2 ppm, una a δ 2.10 (singlete de intensidad 3 H correspondiente a un acetato) y la última a 2.02 es de intensidad 6 H, se trata de una señal superpuesta de los metilos peroxiacetálico y un acetato. Las principales señales del diasterómero no cristalino, que aparecen junto con las que acabamos de reseñar son un singlete a δ 7.05 (protón vinílico) y los singletes correspondientes a Me-CO a 2.42 y 2.08. El resto de las señales prácticamente son comunes para ambos.

En el ESPECTRO ^{13}C -r.m.n. LIII se muestra en su parte superior el subprograma DEPT y en la inferior el *Desacoplamiento de banda ancha* o BB del endoperóxido LIII. El experimento del subprograma DEPT muestra claramente nueve señales, si bien es verdad, que dos de ellas están superpuestas y hay que recurrir al listado de frecuencias. Vamos a definir cada una de esas señales, que van a coincidir con los nueve carbonos que contiene la molécula, a excepción de los cuaternarios. Estas son: δ 138.9, debido al metino vinílico, 76.9, 76.0, 75.9 y 73.6, correspondientes a tres metinos mas el metileno del resto

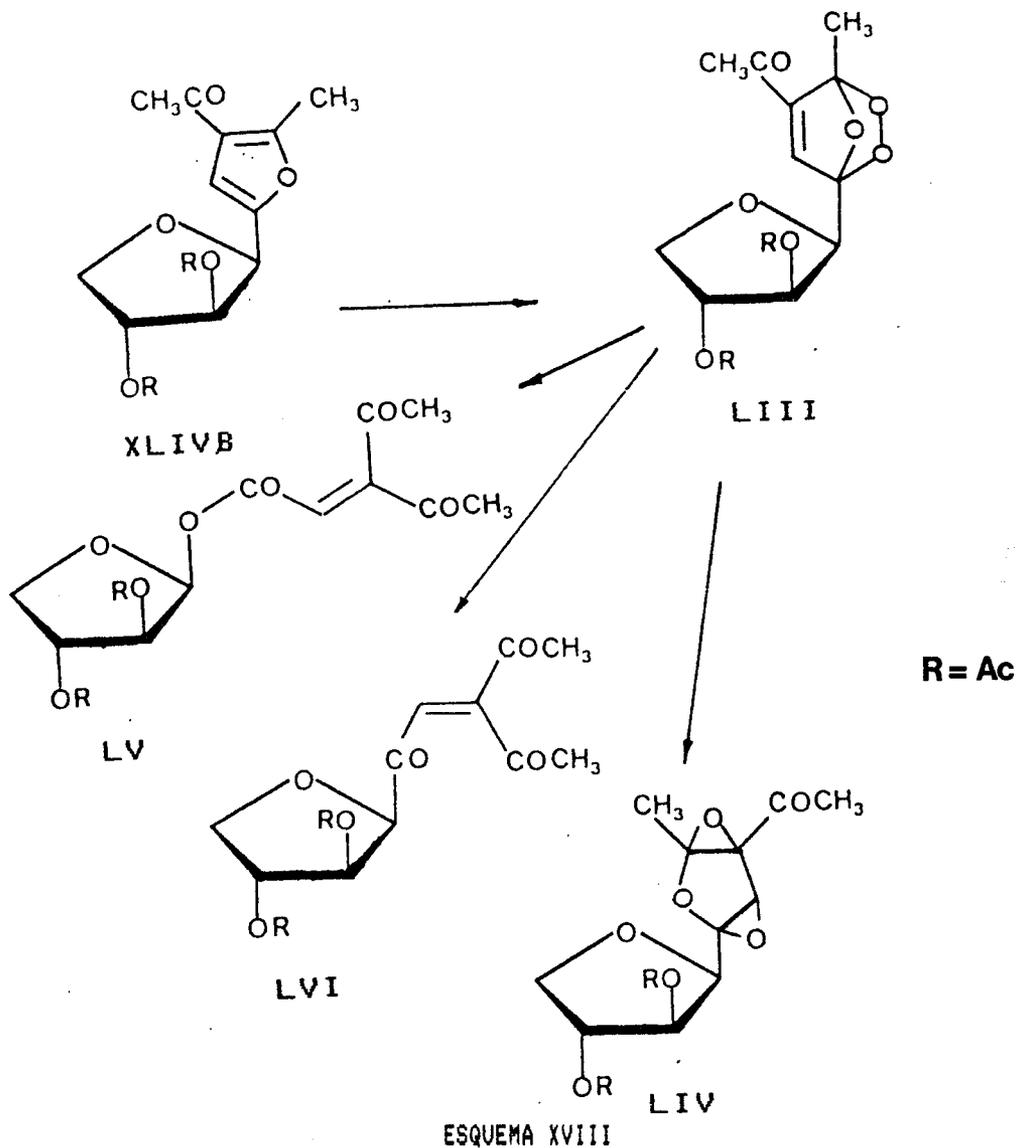
tetrahidrofuránico y finalmente las señales a δ 27.6, 21.0 20.8 y 13.4, producidas por los cuatro metilos de la molécula, uno de acetilo, dos de acetatos y el peroxiacetálico, respectivamente.

En el experimento BB aparecen más señales que carbonos tiene la molécula, siendo la mitad de ellos aproximadamente de una intensidad muy pequeña. La explicación es sencilla, ya que el DEPT se realiza en primer lugar y el endoperóxido permanecía prácticamente inalterado. Posteriormente se realiza el BB, lo cual da origen a la transformación paulatina del endoperóxido LIII en el diepóxido LIV, dando lugar a las señales de menor intensidad que se han comentado.

Esto quiere decir que en el transcurso de 3 horas a 30° C, que es la temperatura de trabajo del espectrómetro, en solución de deuterocloroformo, comienza a descomponerse LIV, pero esta vez, a diferencia del anómero α , la transposición básicamente conduce a la formación de un diepóxido, como indican las señales a δ 202.0, carbonilo cetónico, y los cuatro carbonos que constituirían el anillo furánico, ahora dos de ellos son de carácter epoxídico, resonando a δ 55.1 y 67.0, y los otros dos son de tipo acetálico con δ a 96.1 y 100.8.

Todavía quedan algunas otras señales, en el espectro que comentamos, que no corresponden a carbonos de diepóxido o endoperóxido, indicando que la transformación no va hacia una sola sustancia. En efecto, simultáneamente se está formando en producto de transposición C=O, del tipo de Baeyer-Villiger LV, como lo demuestran las señales correspondientes a carbonos olefinicos (una de ellas aparece en el DEPT). Estas señales son las de δ 142.7, 138.9 y 125.9 (ESQUEMA XVIII).

Con estos resultados, que contrastan con los obtenidos con el anómero α , procedimos al estudio de la transposición del endoperóxido sólido aislado LIII, e independientemente la mezcla de los diasterómeros remanentes en la disolución.



Pruebas químicas realizadas sobre LIII:

a) *Transposición del diastereómero cristalino (LIIIa)*: El endoperóxido LIIIa se deja estar cinco días a temperatura ambiente, en fase sólida, transformándose cuantitativamente en

el diepóxido LIVa (un sólo diasterómero), como lo demuestran sus propiedades espectroscópicas, las anteriormente comentadas, que ahora se recogen en el ESPECTRO ^{13}C -r.m.n. LIVa donde se muestran las señales exclusivas para esta sustancia, y también el espectro de ^1H -r.m.n. lo confirma. De éste destacamos la ausencia de protón vinílico y la señal a 1.69 ppm, correspondiente al metilo acetálico.

El endoperóxido LIIIa, en solución acetónica, se transforma en una mezcla del diepóxido LIVa y el producto de transposición C \rightarrow O, LV, al igual que ocurriera con la solución deuterocloroformica, empleada para el registro del espectro de ^{13}C -r.m.n. de LIIIa. El espectro de ^1H -r.m.n. muestra las señales correspondientes al diepóxido LIVa, junto con las de LV, de las cuales destacaremos un multiplete centrado a δ 6.43 ppm, que en realidad se trata de un singlete a δ 6.48 ppm, correspondiente al protón vinílico, y un doblete con desplazamiento 6.42 ppm, y constante de acoplamiento (J 4.5 Hz) y que asignamos al protón anomérico, y dos singletes a 2.40 y 2.38 ppm correspondientes a los metilos cetónicos.

b) *Transposición de la mezcla de endoperóxidos (LIIIa,b):* Esta transposición se efectuó en solución acetónica a temperatura ambiente durante 50 horas con unos resultados comparables a los de transformación de LIIIa en solución, es decir, la formación de diepóxido LIV y producto de transposición C \rightarrow O LV, sólo que ahora la mezcla es más compleja, ya que se forman dos diepóxidos diasterómeros LIVa,b, cada uno procedente de un endoperóxido.

c) *Reducción del endoperóxido LIII:* La reducción del endoperóxido LIII se hace directamente sobre el crudo de la foto-oxigenación por adición de sulfuro de dimetilo, con la formación cuantitativa, como es habitual para este tipo de reacciones, de la dicetona LVI, que por tener otro grupo cetónico proveniente del sustituyente en 3 del furano de partida, es en

realidad una tricetona, la cual se obtiene como un sirupo y que identificamos por sus propiedades espectroscópicas. El espectro de ^1H -r.m.n. muestra un singlete a 7.07 ppm, debido al protón vinílico, mostrando, además, dos metilos cetónicos que originan señales a δ 2.38 y 2.34 ppm. Del espectro de ^{13}C -r.m.n. destacaremos las señales a δ 202.4, 197.0 y 196.2 ppm correspondientes a tres carbonos cetónicos, además de dos carbonos olefinicos a δ 151.7 y 127.4 ppm.

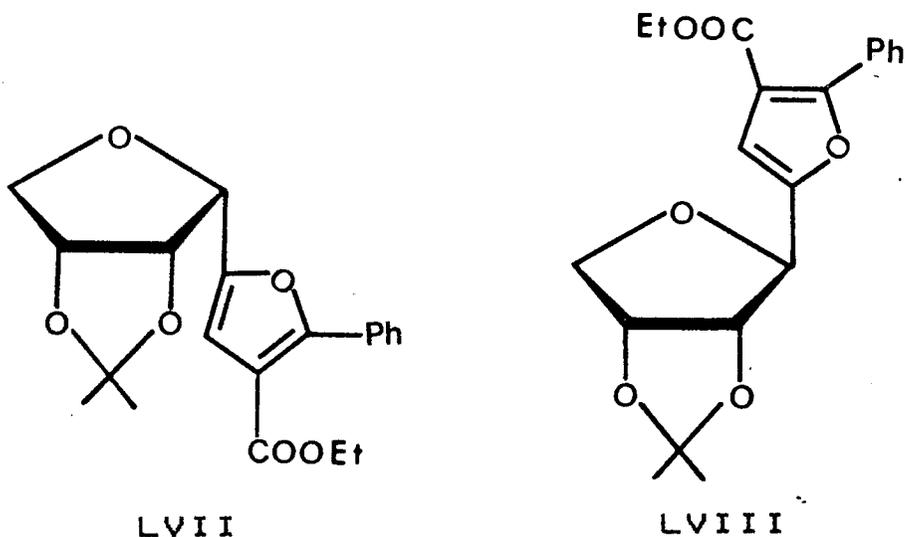
3.4.4.- Estudio de la transposición de los endoperóxidos procedentes de los furanos obtenidos con 2,4-pentanodiona.

En los capítulos anteriores de la Parte Teórica hemos ido describiendo la foto-oxigenación de cada furano, y posterior evolución de los endoperóxidos formados, de una forma puntual, aunque agrupándolos, según el tipo de sustituyente en las posiciones 3 y 5 del heterociclo. Hemos creído conveniente introducir un pequeño apéndice antes de cerrar las reacciones de transposición, con el objeto de comparar la evolución de los endoperóxidos L y LIII, los cuales se diferencian únicamente en la configuración del carbono anómero, que es α y β , respectivamente.

En nuestro Departamento se habían foto-oxigenado con anterioridad una serie de *eritro*-furanosilfuranos (49-53), con configuración β , ya que el anómero α es un producto minoritario en el proceso de anhidrización de la cadena de los condensados provenientes de la reacción de la D-glucosa con diversos compuestos β -dicarbonílicos. Es más, a veces los anómeros de configuración α no se han detectado. En todos los casos que se ha estudiado la transposición de los endoperóxidos correspondientes, siempre fue del tipo Baeyer-Villiger.

Simultáneamente con la realización de esta Tesis se ha realizado una investigación paralela (224), donde por primera

vez se aborda la foto-oxigenación y posterior evolución de un endoperóxido formado a partir de un α -D-eritro-furanosilfurano LVII, que da lugar a unamezcla de endoperóxidos de estabilidad notablemente mayor, del orden de veinte veces, que la de su equivalente, anómero β (LVIII). Estabilidad medida por el tiempo empleado en su transposición.



Además, en el caso de éste último, el único producto que se forma es el de transposición C \rightarrow O, mientras que para LVII, no se observa señal alguna correspondiente al producto de transposición C \rightarrow O en el crdo que se origina cuando se deja estar en solución al correspondiente endoperóxido.

Estos hechos se observan, de alguna manera en el caso de nuestros anómeros α y β , si bien la disposición relativa de los grupos en la molécula es la contraria que en el ejemplo anteriormente indicado. El endoperóxido más estable, que puede permanecer más tiempo en disolución sin descomponer es el que proviene del β -treofuranosil-furano. El anómero α transpone

antes, y lo hace exclusivamente con formación del O-glicósido correspondiente (LI). Para el anómero β se produce un reagrupamiento en la molécula que fundamentalmente no conduce hacia la formación del producto de transposición C \rightarrow O, siendo el producto mayoritario, y exclusivo, cuando se verifica en fase sólida, el diepóxido LIV.

A tenor de los resultados comprobados por nosotros, y los obtenidos con los acetónidos LVII y LVIII podemos obtener las siguientes conclusiones:

1.- Los endoperóxidos que provienen de la foto-oxigenación de C-furanosilfuranos, son más estables cuando presentan configuración α en el centro anomérico y *eritro* en el resto glicosídico o bien configuración β en el centro anomérico y *treo* en el resto glicosídico.

2.- Los endoperóxidos más inestables, en su caso, transponen rápidamente según el tipo de Baeyer-Villiger, lo cual sigiere la idea de relacionar la inestabilidad con la transposición C \rightarrow O, o bien, la estabilidad con la imposibilidad de transposición C \rightarrow O.

3.- Para los casos en que la estabilidad del endoperóxido es mayor, la configuración relativa de los carbonos 1 y 2 del resto glicosídico es *cis*, mientras que los que presentan configuración *trans*, rápidamente transponen a O-glicósidos. Nosotros suponemos que ello es debido a la existencia de factores estéricos que impiden la transposición C \rightarrow O.

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

3.5.- REACCIÓN DE CICLOADICIÓN CON DIAZOACETATO DE METILO DE LOS PRODUCTOS PROVINIENTES DE LA APERTURA DEL NÚCLEO FURÁNICO.

La reacción de foto-oxigenación sensibilizada aplicada a C-glicosil- y polihidroxiálquifuranos lleva a la formación de γ -dicetonas- α,β -insaturadas, por reducción con sulfuro de dimetilo, a partir del endoperóxido obtenido, o bien a la formación de los productos de transposición C \rightarrow O, dependiendo de la naturaleza del sustrato, como hemos visto en el capítulo anterior. Ambas clases de estructuras presentan un doble enlace C=C activo para diversos tipos de reacciones, entre las cuales se han experimentado con anterioridad reacciones tipo Michael (ref) y actualmente se están estudiando reacciones de sustitución electrofílica sobre olefinas modelos, de características estructurales semejantes a las nuestras (225).

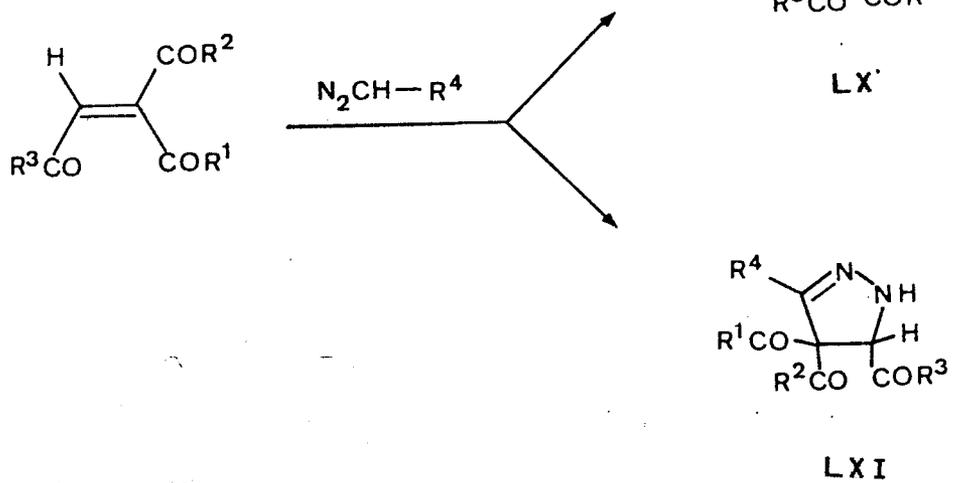
Otra de las posibilidades que brindan estos derivados de apertura del núcleo furánico son las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar, debido a la activación del doble enlace C=C, presentes en todas ellas, por los tres grupos atrayentes de electrones que quedan sobre el doble enlace, una vez que se produce la apertura del núcleo furánico, desequilibran al alqueno, desde el punto de vista electrónico, ya que inducen una carga positiva sobre el carbono menos sustituido.

La reacción de cicloadición 1,3-dipolar es un método general para la síntesis de heterociclos de cinco miembros, mediante la reacción de un 1,3-dipolo con un sistema olefínico, llamado también *dipolarófilo* (160). Cuando el dipolo es un diazocompuesto, el heterociclo primario que se obtiene en la reacción es una Δ^1 -pirazolina, la cual se isomeriza rápidamente a Δ^2 -pirazolina, cuando existe un átomo de hidrógeno adyacente al doble enlace N=N.

Estas reacciones son estereoespecíficas y regioselectivas, pudiendo, en principio, obtenerse los cicloadductos correspondientes al ataque del nitrógeno terminal del diazocompuesto sobre el carbono olefínico más deficiente de electrones LX, o bien que sea el metino del diazocompuesto el que busque esa posición, para la formación del cicloadducto LXI (ESQUEMA XIX).

Sin embargo, como más adelante comentaremos, en los casos experimentados por nosotros, tanto los recogidos en esta Memoria, como en otros realizados de forma paralela (224), hemos podido comprobar que las reacciones son regioespecíficas, y los productos con la estructura LXI no se han observado, y en algunos casos hay pruebas químicas que lo avalan.

Como 1,3-dipolo para esta reacción hemos empleado el diazoacetato de metilo, que posee un sistema de tres átomos unidos por cuatro electrones π , ajustándose al *Tipo I* del modelo de Sustmann (ver Antecedentes Bibliográficos), donde los átomos terminales del dipolo tienen un resto de carga negativa.



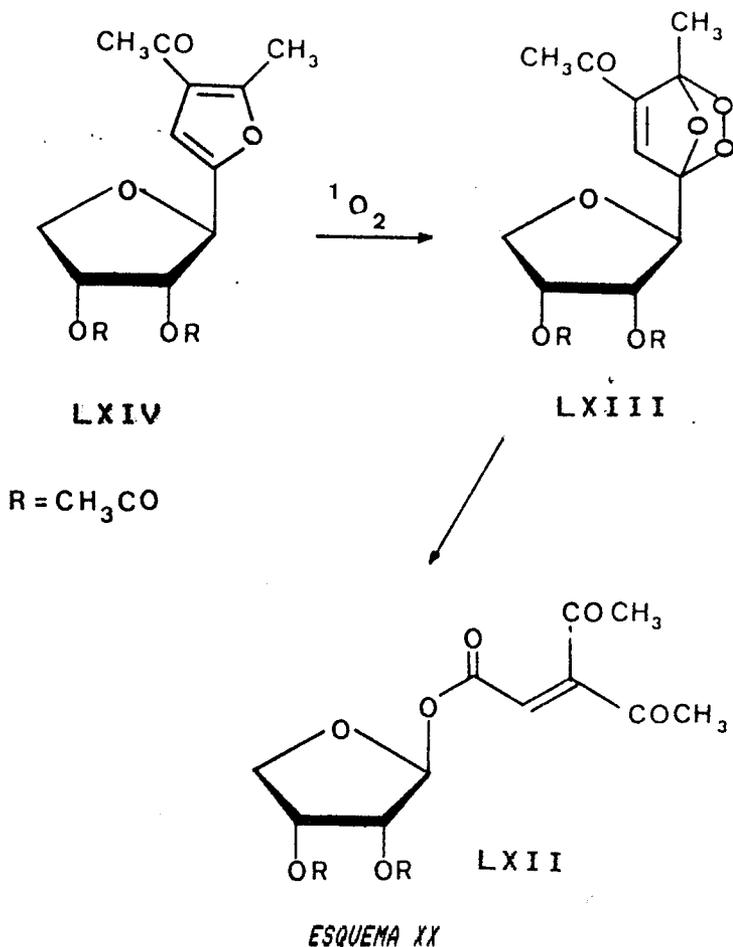
ESQUEMA XIX

Como dipolarófilos hemos elegido aquellas olefinas que se han formado por apertura de furanos con un grupo acetilo en posición 3. Tanto las dicetonas provenientes de la reducción de los endoperóxidos, como los productos de transposición C→O poseen dos grupos acetilos geminales sobre uno de los carbonos olefínicos, con lo cual la posibilidad de isomerización E Z de esta olefina queda imposibilitada. Esto es importante ya que si no fuese así, los crudos de reacción verían duplicados los productos que se forman en cada caso, ya que la reacción mantiene la estereoquímica, tanto del dipolo como la del dipolarófilo.

La elección de los dipolarófilos tiene también ventajas sobre la regioquímica de la reacción, pues en efecto, un grupo acetilo muestra una mayor capacidad como atrayente de electrones que los grupos alquilcarboxilato, que son los otros tipos de sustituyentes que soportan los sustratos estudiados en esta Tesis, con lo cual la olefina se polariza aún más, haciendo que el carbono menos sustituido de dicha olefina tenga un $\delta+$ mayor. A este hecho atribuimos el que las reacciones sean en nuestro caso regiospecíficas.

Hemos tomado como sustratos para la cicloadición una dicetona LVI, que proviene del β -treofuranosilo LI. También se ha empleado como sustrato el producto de transposición LXII del endoperóxido LXIII del eritrósido LXIV, según se indica en el ESQUEMA XX.

La foto-oxigenación de LXIV se realizó paralelamente al estudio de los treósidos y los resultados están aún sin publicar, es por lo que aparecen descritos estos productos en la Parte Experimental.



3.5.1.- *Cicloadición 1,3-dipolar de 3-acetil-4-oxo-2-pentenato de 2,3-di-O-acetil- α -D-treofuranosilo (LI) y 3-acetil-4-oxo-2-pentenato de 2,3-di-O-acetil- β -D-eritrofuranosilo (LXII) con diazoacetato de etilo.*

La reacción de cicloadición se realiza mezclando directamente los reactivos en ausencia de disolvente. El tiempo transcurrido hasta el consumo de diazoacetato de metilo, que se

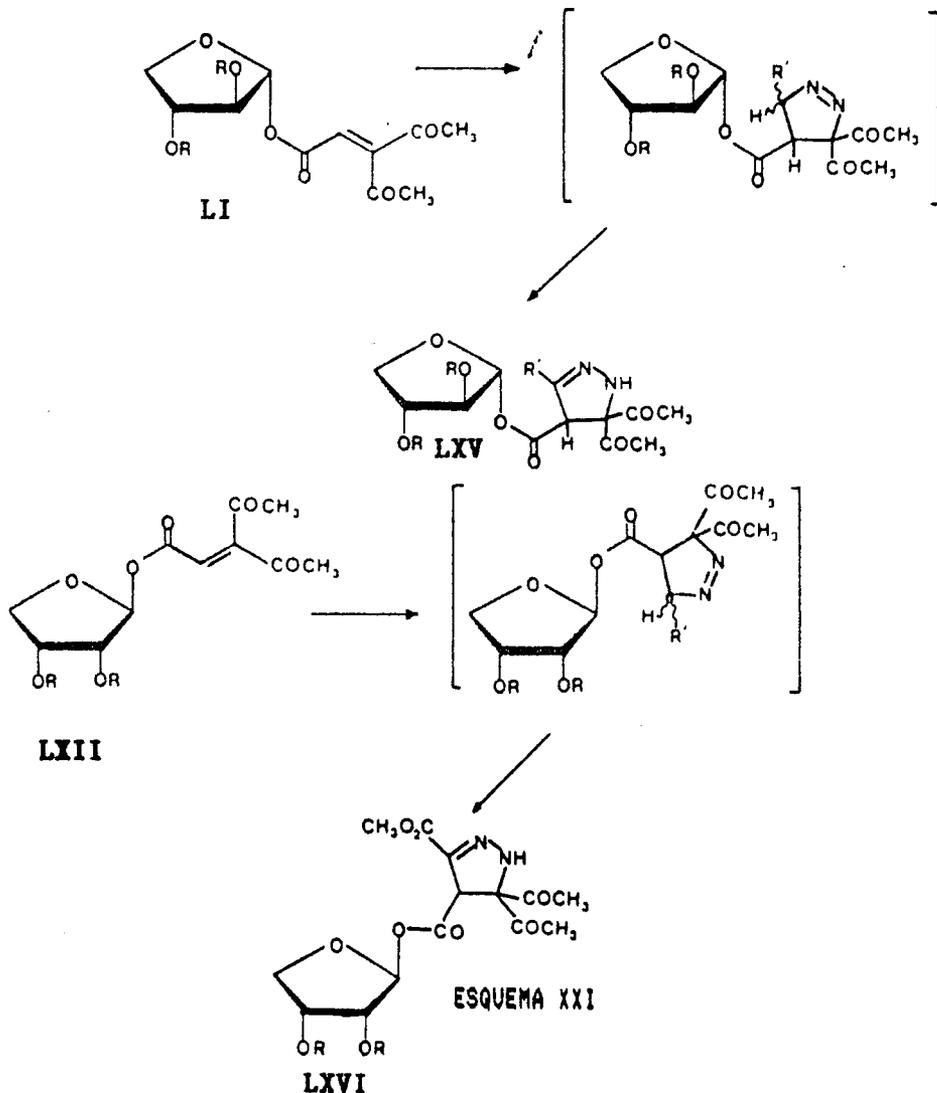
utiliza con un ligero exceso, es de varias horas y el rendimiento es cuantitativo, observándose en el crudo de reacción una mezcla formada por las Δ^2 -pirazolininas diasterómeras junto al ligero exceso de diazoacetato de metilo, el cual se elimina por cromatografía en una columna pequeña de gel de sílice eluyendo con éter/Hexano 1:1 (ver Parte Experimental). La mezcla de las pirazolininas no ha podido resolverse, ya que eso obliga a cromatografías más lentas con riesgo de descomposición de estos productos.

En el ESQUEMA XXI se indica la reacción de formación de estas Δ^2 -pirazolininas, que como se puede apreciar se forman a través de las correspondientes Δ^1 -pirazolininas, las cuales no se detectan, pues rápidamente se transforman en las pirazolininas aisladas por nosotros y que en ambos casos resultan ser una mezcla de diasterómeros.

En el caso del α -treofuranósido LI, la mezcla de diasterómeros formados (LXV) contiene una proporción similar de cada uno de ellos por lo que la inducción asimétrica ha sido muy pequeña, sólo el 16% de exceso diasteromérico, como se puede deducir de la integral protónica del espectro de $^1\text{H-r.m.n.}$, cuyas señales aparecen todas desdobladas y de las que vamos a destacar las siguientes: a δ 7.55 y 7.53 dos singletes correspondientes a los NH, a 4.72 y 4.70, dos singletes correspondientes a los H-4 de ambas Δ^2 -pirazolininas y a 3.83 y 3.82, dos singletes de intensidad 3 H debidos a los carboxilatos de metilo.

En el caso del β -eritrofuranósido LXII, la mezcla de pirazolininas formada (LXVI), no muestra las mismas cantidades de cada uno de los diasterómeros, habiéndose formado uno de ellos en una proporción sensiblemente mayor que el otro. El exceso diasteromérico alcanzado en esta reacción es del 67%, calculándose este parámetro, al igual que en el caso anterior, mediante la observación de la integral protónica del espectro de $^1\text{H-r.m.n.}$ Las señales más importantes que se observan en dicho espectro son: δ 7.61 y 7.52, dos singletes anchos correspon-

dientes a los NH, 4.94 y 4.66, dos singletes correspondientes a los H-4 de ambas pirazolinias y 3.88 y 3.83, dos singletes de intensidad 3 H, correspondientes a los metoxicarbonilos.



El espectro de ^{13}C -r.m.n. de las pirazolinias LXVI también está de acuerdo con la estructura propuesta, y como es natural, también aparecen desdobladas algunas de las señales. Vamos a destacar las más significativas: aparecen cuatro carbonos de

carbonilo cetónico a δ 201.1, 201.0, 200.5 y 200.4, la señal a 139.9 la atribuimos al C-3 de la pirazolina, a 100.9 y 100.8 el carbono anomérico y, por último, el C-5 que aparece a 91.2 y 91.0.

Si comparamos estas dos cicloadiciones, podemos llegar a las siguientes conclusiones:

1.- Considerando la secuencia de reacciones que nos llenan a la cicloadición, tienen un rendimiento alto, ya que la foto-oxigenación es cuantitativa, al igual que la cicloadición, por lo que el rendimiento global del proceso lo determina el aislamiento del producto de transposición de Baeyer-Villiger.

2.- La inducción asimétrica es muy marcada en LXII y muy baja para LI. Debemos atribuirla al hecho de que en LXII los dos grupos acetatos están en la cara opuesta a la que contiene la olefina, cara β del anillo de furanósido, permitiendo esto que el diazoacetato distinga entre ambas caras de la olefina, al elegir preferentemente una sobre la otra.

3.5.2.- Cicloadición 1,3-dipolar de diazoacetato de metilo con 3-C-acetil-7,8-di-O-acetil-6,9-anhidro-1,3,4-tri-desoxi-3-en-2,5-di-oxo-D-xilo-nonudiulosa (LVI).

La cicloadición de LVI se realizó de igual manera que en los casos anteriores, es decir, mezclando los reactivos con un ligero exceso del diazocompuesto a temperatura ambiente, en ausencia de disolvente, durante varias horas, hasta la desaparición de la dicetona LVI. El espectro de $^1\text{H-r.m.n.}$ muestra la mezcla de las Δ^2 -pirazolinas LXVII junto con señales del diazocompuesto que se ha puesto en exceso, habiendo desaparecido completamente las señales de la dicetona de partida, cuyo protón vinílico resonaba a 7.07 ppm.

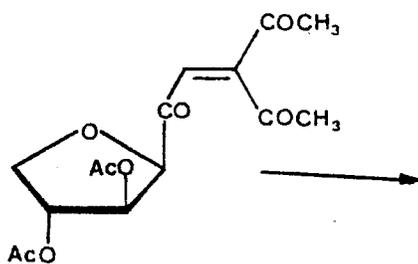
Algunas señales están desdobladas, mientras que otras, las menos, aparecen solapadas, como es el caso del singlete ancho a δ 7.55 (NH) y el metoxicarbonilo a 3.82 ppm. Entre las señales desdobladas podemos destacar dos singletes a 5.37 y 5.22 ppm, que corresponden al H-4 de las pirazolinas. Los protones del resto glicosídico, también se han desdoblado. Así por ejemplo, el protón anomérico aparece como doblete de J 4.5 Hz a 5.03 y 4.94, respectivamente. La zona de los acetilos muestra siete singletes de los ocho esperados, siendo su integral total de 12 H.

Estos diasterómeros tampoco pudieron separarse. Cuando se cromatografía en una columna de gel de sílice para eliminar el exceso de diazoacetato de metilo se observa además de las señales correspondientes a las Δ^2 -pirazolinas, las de un tercer producto (ESPECTRO $^1\text{H-r.m.n.}$ LXVII/LXVIII) como son un singlete a δ 3.92 y otro a δ 2.58, el resto de las nuevas señales están solapadas con las de las Δ^2 -pirazolinas.

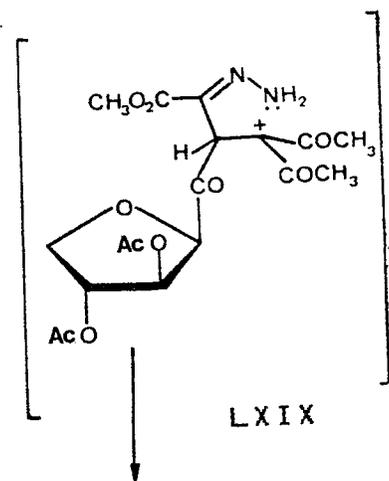
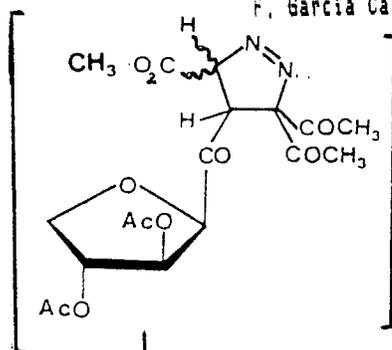
Al comprobar la formación de un nuevo producto en el desarrollo de la cromatografía, supuestamente catalizado por la acidez de la columna, tratamos el crudo de reacción con ácido acético en acetona (ver Parte Experimental) y al cabo de 25 días el producto mayoritario del crudo de reacción era el que se había formado en la columna de gel de sílice.

La estructura que proponemos para esta nueva sustancia es la correspondiente a la piridazina LXVIII, la cual ha debido formarse a través de un intermedio (LXIX) por protonación del -NH, originando la rotura del enlace C-N; la carga positiva ahora sobre el átomo de carbono se neutraliza por eliminación del protón sobre el carbono adyacente, originando un alqueno (LXX), que rápidamente sufriría un ataque intramolecular entre los grupos -NH₂ y uno de los carbonilos cetónicos con eliminación de agua, formando así, un anillo piridazínico.

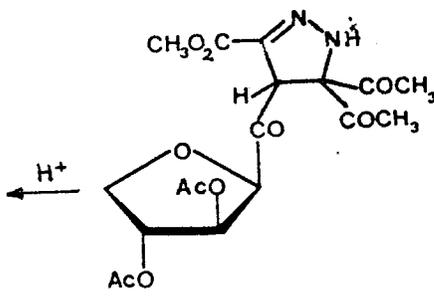
Después de haber hecho una revisión bibliográfica sobre este tipo de expansión de anillo, no hemos encontrado precedente alguno.



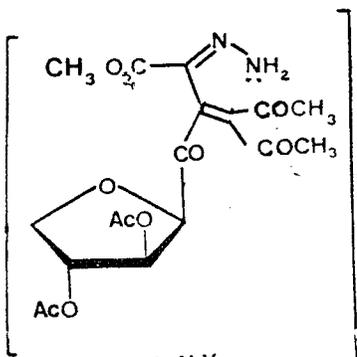
LVI



LXIX

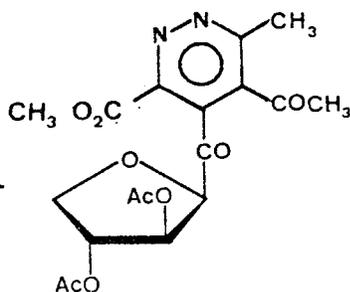


LXVII



LXX

ESQUEMA XXII



LXVIII

Las Δ^2 -pirazolinas LXVI se intentaron separar también a través de sus derivados N-acetilados, para lo cual se trató la mezcla de los diasterómeros pirazolínicos con anhídrido acético y piridina y transcurrido 24 horas se purificó el crudo de reacción por cromatografía en columna obteniéndose una fracción constituida por una mezcla de productos entre las que se distinguen las señales de los derivados N-acetilados y otra fracción minoritaria (<10%) constituida por la piridazina LXVIII.

La estructura de la piridazina LXVIII está de acuerdo con sus datos espectroscópicos, de los que vamos a destacar los más significativos de ^1H -r.m.n. y ^{13}C -r.m.n., comparándolos con los de la Δ^2 -pirazolina de partida. En el espectro de ^1H -r.m.n. ha desaparecido al señal correspondiente al NH. Por otro lado, se han resuelto las señales del resto glicosídico, así el protón de la posición 2 del resto treosídico resuena como doblete a 5.66 ppm, siendo sus constantes de acoplamiento $J_{\text{H}1'-\text{H}2'}$ de 4.6 Hz y $J_{\text{H}2'-\text{H}3'}$ de 1.6 Hz. El protón anomérico resuena como doblete (J 4.6 Hz) a 5.15. El grupo metoxicarbonilo se desplaza a campo más alto hasta 3.92. El metilo aromático resuena a 2.58 y el resto de las señales está de acuerdo con la estructura.

El espectro de ^{13}C -r.m.n. muestra dos señales de carbonilos cetónicos a 194.9 y 192.2, mientras que aparecen cuatro carbonos cuaternarios, como se deduce del DEPT y de sus desplazamientos químicos, que no son ni carbonílicos ni carboxílicos, los cuales atribuimos a los carbonos cuaternarios del heterociclo piridazínico de δ 158.6, 149.1, 134.3 y 122.9. El reso de las señales están de acuerdo con la estructura propuesta.

3.6.- **ANÁLISIS DE LOS PRINCIPALES RESULTADOS OBTENIDOS Y COMPARACIÓN CON OTRAS INVESTIGACIONES REALIZADAS EN NUESTRO DEPARTAMENTO.**

En este apartado vamos a glosar los resultados de nuestra línea de investigación sobre foto-oxigenación de polihidroxiálquil- y C-glicosilfuranos, y como se enmarcan, dentro de ellos, los que se aportan en esta Tesis.

Toda la investigación hecha con anterioridad partía de sustratos obtenidos a partir de la D-glucosa, con lo cual la configuración de la cadena tetrahidroxibutílica era D-*arabino* en lugar de D-*lixo*, y al anhidrizar ésta, se obtenían *eritrofuranosilfuranos*, en lugar de *treofuranosilfuranos*. En algunos casos, esta inversión en la configuración del carbono número 2 del resto glicosídico no supondrá ninguna modificación importante, sobre todo en los polihidroxiálquilfuranos. En cambio, al anhidrizar esta inversión será la responsables de la formación de los anómeros α y β en una proporción semejante, mientras que los *eritrofuranosilfuranos* muestran una pequeña proporción del anómero α , que a veces es indetectable.

En las foto-oxigenaciones realizadas con anterioridad, no se habían detectado la formación de pares de diasterómeros para cada endoperóxido. Ahora no sólo se detectan, sino que a veces es posibles separarlos por cristalización fraccionada.

Los endoperóxidos obtenidos con anterioridad habían transpuesto siempre según el tipo de Baeyer-Villiger, a

excepción de un poliacetoxi derivado (56), que conducía a la formación de una estructura diepoxídica, que en la presente Tesis es bastante usual, dándose incluso para un *treofuranosil-furano*. Ello puede deberse a factores electrónicos. En nuestro caso la protección habitual de los hidroxilos es como acetato, mientras que en los derivados de la *eritrosa* se ha realizado la protección fundamentalmente por formación del correspondiente isopropilidén derivado.

Los *eritrofuranosilfuranos*, obtenidos a partir de D-glucosa, como hemos dicho anteriormente, se obtienen mayoritariamente con configuración β en el centro anomérico, por lo cual la foto-oxigenación de los anómeros α sólo se había realizado en una ocasión (24). Nosotros disponemos ahora de cantidades comparables de ambos anómeros que se pueden foto-oxigenar y contrastar entre sí los resultados, que como se ha visto a lo largo de la Memoria, pueden ser dispares, y que hemos atribuido a la disposición *cis* o *trans* de los sutituyentes sobre las posiciones 1 y 2 del resto glicosídico.

Las reducciones de los endoperóxidos conducen siempre a la formación de cetonas α,β -insaturadas, tanto las bibliográficas como las nuestras. Las bibliográficas se han utilizado para la preparación de piridazinas, por integración con hidrazina (50). Nosotros mediante la reacción de cicloadición 1,3-dipolar con diazoacetato de metilo llegamos a una estructura piridazínica, a través de unos intermedios pirazolínicos. Hay una experiencia paralela a la nuestra en la que se consiguen resultados análogos (224), partiendo también del producto de reducción de un endoperóxido que posee un grupo acetilo en la posición 1, tratándose, pues, de una tricetona. Por ello podemos indicar que se trata de un proceso general para estructuras como las nuestras, de las que no había precedentes en bibliografía. Estas piridazinas presentan una diferencia estructural con respecto a las de integración con hidrazina, ya que éstas últimas no posee sobre el heterociclo un grupo atrayente de electrones.

Con todo lo expuesto en este capítulo, se cumplen, en fase inicial, los objetivos marcados en la Introducción, como es la síntesis de glicósidos con una alta funcionalización en el carbono anomérico como vía para la formación de glicosil-heterociclos.

PARTE EXPERIMENTAL

THE UNIVERSITY OF CHICAGO
DEPARTMENT OF CHEMISTRY
5800 S. UNIVERSITY AVENUE
CHICAGO, ILLINOIS 60637

RECEIVED
MAY 15 1964
FROM THE
LIBRARY OF THE
UNIVERSITY OF CHICAGO
DEPARTMENT OF CHEMISTRY
5800 S. UNIVERSITY AVENUE
CHICAGO, ILLINOIS 60637

UNIVERSITY OF CHICAGO PRESS

CHICAGO, ILLINOIS 60637
1964

4.- PARTE EXPERIMENTAL

4.1.- MÉTODOS GENERALES:

La eliminación de disolventes y la concentración de las disoluciones se han realizado con un rotavapor Büchi R-110 a temperaturas no superiores a 40°. Para las disoluciones provenientes del proceso de foto-oxigenación, la eliminación de los disolventes, se han efectuado a temperaturas inferiores a 0° para evitar posibles descomposiciones.

Los puntos de fusión se han determinado en un aparato tipo Koffler acoplado a un microscopio de la firma Reichter, y están sin corregir.

Los análisis cuantitativos de carbono e hidrógeno se han realizado en un aparato Carlo Erba Elemental Analyzer Mod. 1106. No se han podido obtener análisis elementales satisfactorios para los compuestos no cristalinos.

Los espectros IR se han registrado en los espectrofotómetros que a continuación se indican:

Pye-Unicam S. P. 1000.

Beckman Mod. 42-40.

Perkin-Elmer 983-G.

Las muestras se han preparado en pastilla de KBr (Merck p. a.) para los productos cristalinos y extendiéndolos en una película fina sobre ventanas de NaCl para las sustancias siruposas o líquidas.

Los espectros de resonancia magnética nuclear se han realizado en un espectrómetro Brucker Spectrospin WP-80-SY (^1H , 80 MHz y ^{13}C , 20 MHz), y Brucker A-300 (^1H , 300 MHz y ^{13}C 75 MHz), usando como referencia interna tetrametil silano. Para su descripción se utiliza la escala δ , especificando la multiplicidad mediante las abreviaturas s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete) m (multiplete) y a (ancha). También se indica el disolvente empleado y, en su caso, las constantes de acoplamiento expresadas en hercios. Las asignaciones de las distintas señales para ^{13}C -r.m.n. se han hecho en base a experimentos de desacoplamiento de banda ancha, de subprograma DEPT y del empleo de tablas (226).

Al final de la memoria se incluye un APÉNDICE con los espectros de resonancia magnética nuclear protónica y de carbono trece.

Las foto-oxigenaciones se han llevado a cabo en un reactor de vidrio Pyrex con doble camisa y refrigeración mediante circulación de agua a una temperatura comprendida entre 3° y 0° . La iluminación del sistema se ha realizado con una lámpara halógena Tungsram Halogen 60000-T8R7-S-15 de 500 W. La reacción se controla por la medición del volumen de oxígeno consumido, dentro de un circuito cerrado acoplado al reactor. Las sustancias que se han foto-oxigenado se han disuelto, previamente, en un disolvente, que se indica en cada caso, empleando Azul de metileno como sensibilizador, a una concentración aproximada de 0.01% que se elimina por percolación en una columna pequeña de gel de sílice, o por insolubilización de este en éter y posterior filtración de la solución obtenida.

Las separaciones mediante la técnica de cromatografía en columna se han llevado a cabo usando como relleno gel de sílice

Merck 60 de 70-230 mallas. La relación de peso gel de sílice/sustancia está comprendida entre 50/1 y 100/1.

Los análisis cromatográficos realizados sobre capa fina de gel de sílice G-Merck se han llevado a cabo según la técnica original de *Stahl* y colaboradores (227a), posteriormente modificada, en la que se usan portaobjetos de 7.5x2.5 cm (227b). La visualización de las sustancias se ha hecho con vapores de yodo o por pulverización con una disolución de sulfúrico al 50% y posterior calefacción.

La numeración de cada producto (romano) se corresponde con la que ha ido apareciendo en la Parte Teórica.

1944-1945

1946-1947

1948-1949

1950-1951

1952-1953

1954-1955

1956-1957

1958-1959

1960-1961

1962-1963

1964-1965

1966-1967

1968-1969

1970-1971

1972-1973

1974-1975

1976-1977

1978-1979

1980-1981

1982-1983

1984-1985

1986-1987

1988-1989

1990-1991

1992-1993

1994-1995

1996-1997

1998-1999

2000-2001

2002-2003

2004-2005

2006-2007

2008-2009

4.2 MATERIAS PRIMAS.

4.2.1.- 2-Metil-5-(D-arabino-tetritol-1-il)-3-furoato de etilo (I). (1,12).

100 g de glucosa anhidra se mezclan íntimamente en un mortero con 50 g. de cloruro de cinc. La mezcla se vierte en un matraz con 50 g de aceto acetato de etilo y 50 ml de etanol del 95%, calentando bajo agitación sobre un baño de agua durante diez a quince minutos hasta que se forme una masa homogénea.

El producto resultante se vierte sobre 400 ml de agua helada, cristalizando 30 g. de un producto que se identificó como I, P. f. 148° [Lit. 148°-149°, (12)1.

4.2.2.- 3-Etoxicarbonil-5-formil-2-metil-furano (II). (11).

5.5 g de 2-metil-5-(D-arabino-tetritol-1-il)-3-furoato de etilo se mezclan con 80 ml de benceno seco y 20 ml de ácido acético glacial. La mezcla se enfría en un baño de agua hielo y se añade con agitación 182 g. de tetracetato de plomo en un tiempo de 1 h. Se continúa la agitación hasta que se consume todo el tetracetato. El dióxido de plomo se elimina por filtración y la solución bencénica se extrae con agua (3x50 ml), y se se seca sobre cloruro cálcico. A continuación se elimina el

disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite que rápidamente cristaliza para dar 3.6 g de un sólido que se identifica como II y que se purifica por recristalización en agua .Pf. 57°.

4.2.3.- 3- Etoxicarbonil-5-hidroximetil-2-metil-furano (III).
(25).

26.2 g de II (0.161 mol) y 5.18 g. de etóxido de aluminio, disueltos en 45 cc. de etanol absoluto, se calientan a reflujo durante 92 h. en las condiciones descritas por *A. L. Wilds* (229). Se adiciona una mezcla de 19 ml. de ácido clorhídrico concentrado y 150 ml. de agua, y la solución obtenida se extrae con benceno. Los extractos bencénicos se lavan con una solución de bicarbonato sódico, después con bisulfito sódico al 40% y finalmente con agua. Los extractos bencénicos se secan sobre sulfato sódico y se evapora el benceno a presión reducida obteniéndose III (p. e. 117°/0.2 mm); n_D 1.4931.

4.2.4.- 2-metil-5-(D-lixo-tetrtol-il)-3-furoato de etilo (XXI)
(20).

Se calienta durante dos horas una mezcla de 40 g de D-Galactosa, 40 ml de alcohol etílico, 40 ml de aceto acetato de etilo y 20 g de cloruro de cinc. Después de enfriar se agrega 180 ml de agua y se extrae cinco veces con 30ml de benceno cada vez. La solución acuosa se extrae entonces con 12 fracciones de 60 ml de acetato de etilo. Cada fracción se lava independientemente con dos fracciones de 45 ml de bisulfato sódico y solución saturada de bicarbonato sódico y se secan juntas con sulfato sódico anhidro. Se concentran todas la fracciones reunidas, por evaporación del disolvente . Se eliminan los restos de disolvente por calentamiento bajo vacío El residuo, que queda en forma de sirupo de color claro que pesa 32.5 g (53%). Se disuelve el producto en acetona y se agrega la mitad

de su volumen de éter de petróleo (40°-60°). Se deja en la nevera y al día siguiente se filtran los cristales formados, que se identifican como **2-metil-5-(D-lixo-tetritol-1-il)-3-furoato de etilo** (XXI). P. f. 98°-100°. Rendimiento 12.8 g.

4.2.5.- Tetracetato de Plomo. .

En un matraz de 500 ml, provisto de agitación mecánica y termómetro interior, se prepara una solución de 80 g. de anhídrido acético en 100 ml de ácido acético glacial. La mezcla se calienta hasta 50°, y se añaden 130 g. de minio en pequeñas porciones, de forma que la temperatura no supere los 80°. Una vez finalizada la adición se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se recogen los cristales de tetracetato de plomo que se recrystalizan en ácido acético glacial.

4.2.5.-Diazoacetato de metilo (230).

En un embudo de decantación de 250 ml se disuelven 50 g del clorhidrato del éster metílico de la glicocola en la mínima cantidad de agua y se agregan 26 g de nitrito sódico disueltos en la mínima cantidad de agua. Se agita fuertemente el embudo y se le añade, gota a gota, ácido sulfúrico al 2% hasta formar una emulsión. Se agregan, entonces, 100 ml de éter y se continúa la adición de ácido sulfúrico hasta completar 20 ml. Se decanta la solución y la capa acuosa se extrae con 25 ml de éter. La fracción acuosa se reintegra en el embudo de decantación y se añade más ácido sulfúrico, repitiéndose el proceso hasta que no se observa turbidez en el agua. Las fracciones etéreas reunidas se lavan con solución acuosa de carbonato sódico, hasta que la fase acuosa presenta pH básico. Finalmente la solución etérea se lava con agua destilada y se seca sobre cloruro cálcico anhidro. Se elimina el disolvente por destilación a presión reducida y el líquido resultante se purifica por destilación al vacío (P.E. 80° a 78 mm)

1. The first part of the document is a letter from the author to the editor, dated 1954. The letter discusses the author's interest in the subject of the journal and the author's previous work in the field.

2. The second part of the document is a letter from the editor to the author, dated 1954. The editor discusses the author's letter and the editor's interest in the subject of the journal.

3. The third part of the document is a letter from the author to the editor, dated 1954. The author discusses the editor's letter and the author's interest in the subject of the journal. The author also discusses the author's previous work in the field and the author's interest in the subject of the journal.

4. The fourth part of the document is a letter from the editor to the author, dated 1954. The editor discusses the author's letter and the editor's interest in the subject of the journal. The editor also discusses the editor's previous work in the field and the editor's interest in the subject of the journal.

4.3.- NUEVAS EXPERIENCIAS.

4.3.1.- SÍNTESIS DE FURANOS MODELOS 2,3,5-TRISUSTITUIDOS

4.3.1.1.- 3-Etoxicarbonil-5-formil-2-metil-furano (II).

Modificación de la receta de Müller y Varga (11).

Se prepara una solución de 23 g de 2-metil-5-(D-arabino-tetritol-1-il)-3-furoato de etilo (I) (0.118 moles) en ácido acético acuoso al 25% (600 ml.) y se añade lentamente, y con vigorosa agitación, minio (190 g.). La mezcla se deja estar a temperatura ambiente durante 12 h. Al cabo de este tiempo, se procede a la filtración de la misma. La solución obtenida se extrae con benceno (15x60 ml.) y las sales se lavan, también con benceno (3x70 ml). Se reúnen los extractos bencénicos, se secan sobre sulfato sódico y el disolvente se elimina a presión reducida obtenéndose II. (14 g, 91%); P. f. 55°-56° (Lit. 57°).

¹H-r.m.n. (80 MHz): Ver TABLA H-1.

¹³C-r.m.n. (20 MHz): Ver TABLA C-1.



4.3.1.2.- 3-Etoxicarbonil-5-hidroximetil-2-metil-furano. (III)

Modificación de la receta de García González (25).

A una solución de 13.22 g de II, 0.072 mol) en metanol (100 ml) se le añaden 5 g de borohidruro sódico (0.13 mol),. La mezcla se agita hasta total disolución del borohidruro sódico y, a continuación, se deja estar a temperatura ambiente durante 3 h. Se neutraliza con ácido acético y las sales se separan por filtración. El disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose un líquido que se purifica por destilación (P. e. 159°-162°, 15 mm) y que se identifica como III (10.65 g., 80%).

IR (película sobre NaCl): 3500, 1760, 1650, 1550, 1465, 1270, 1160, 1050 y 800 cm^{-1} .

$^1\text{H-r.m.n.}$ (80 MHz): Ver TABLA H-1.

$^{13}\text{C-r.m.n.}$ (20 MHz): Ver TABLA C-1.

4.3.1.3.- 3-Metoxicarbonil-5-metoximetil-2-metilfurano. (IV).

A una solución de III (4.8 g, 0.026 mol) en metanol (50 ml), se le añade ácido sulfúrico concentrado (10 gotas). La mezcla se calienta a reflujo durante 72 h. A continuación, se procede a neutralizar la mezcla con bicarbonato sódico. Las sales se separan por filtración. La solución obtenida se concentra a presión reducida, obteniéndose un líquido que se purifica por destilación (P. e. 123°-124°, 15 mm) que se identificó como IV (13.4 g, 71%).

$^1\text{H-r.m.n.}$ (80 MHz): Ver TABLA H-1.

$^{13}\text{C-r.m.n.}$ (20 MHz): Ver Tabla C-1.

4.3.1.4.- 5-Acetoximetil-3-etoxicarbonil-2-metil-furano. (V).

1.95 g de III (0.01 mol), se disuelven en piridina seca y se añade anhídrido acético (2.5 ml). La mezcla se deja estar a temperatura ambiente durante 36 h. y, posteriormente, se vierte sobre una mezcla hielo/agua (70 ml), apareciendo un sólido que se recristaliza en etanol y se identifica como V (2.19 g, 91%); P. f. 67°-68°.

IR (KBr): 3050, 1765, 1735, 1645, 1610, 1430, 1320, 1280, 1250, 1145, 1105, 10450, 970, 850 y 875 cm^{-1} .

$^1\text{H-r.m.n.}$ (80 MHz): Ver TABLA H-1.

$^{13}\text{C-r.m.n.}$ (20 MHz): Ver Tabla C-1.

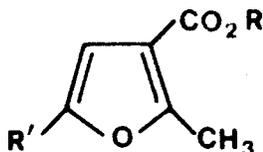
Anal. Calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_5$: C, 58.39; H, 6.23.

Encontrado : C, 58.49; H, 6.23.

TABLA H-1.

Desplazamientos químicos en $^1\text{H-r.m.n}$ para II-V, (CDCl_3)

	CH fur	CH ₃ fur	COOR	R'
II	7,41 (s)	2,64 (s)	4,26 (c, 7 Hz), 1,32 (t, 7 Hz)	9,48 (s)
III	6,49 (s)	2,53 (s)	4,25 (c, 7 Hz), 1,32 (t, 7 Hz)	4,50 (s), 4,09 (s a)*
IV	6,67 (s)	2,57 (s)	3,82 (s)	4,32 (s), 3,36 (s)
V	6,65 (s)	2,56 (s)	4,26 (c, 7 Hz), 1,32 (t, 7 Hz)	4,97 (s), 2,05 (s)

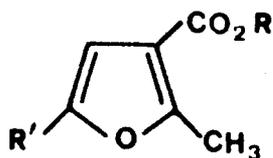
* Señal intercambiable con D_2O .

	R	R'
II	CH ₂ CH ₃	CHO
III	*	CH ₂ OH
IV	CH ₃	CH ₃
V	CH ₂ CH ₃	CH ₂ OCOCH ₃

TABLA C-1.

Desplazamientos químicos en ^{13}C -r.m.n. para II-V (CDCl_3)

	C-2	C-3	C-4	C-5	Me-fur	COOR	R	R'
II	161,9	121,7	116,0	150,1	13,7	164,0	60,3 y 13,7	176,6
III	159,3	114,4	108,6	152,1	14,4	164,7	60,5 y 13,8	57,2
IV	159,7	114,0	110,3	149,8	13,7	164,3	51,3	66,0 y 57,0
V	159,6	114,3	111,4	147,3	14,3	166,5	60,0 y 13,6	170,2 ,57,4 20,6



	R	R'
II	CH_2CH_3	CHO
III	"	CH_2OH
IV	CH_3	CH_3
V	CH_2CH_3	$\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$

THE UNIVERSITY OF CHICAGO
DEPARTMENT OF CHEMISTRY
5800 S. UNIVERSITY AVENUE
CHICAGO, ILLINOIS 60637

RECEIVED
JAN 15 1964

FROM
DR. J. H. GOLDSTEIN

TO
DR. R. M. HARRIS

RE
NMR SPECTRA OF
POLYMER SOLUTIONS

LABORATORY OF POLYMER CHEMISTRY
UNIVERSITY OF CHICAGO

4.3.2.- FOTO-OXIGENACIÓN DE FURANOS MODELOS. REACCIONES DE LOS PRODUCTOS OBTENIDOS.

4.3.2.1.- Foto-oxigenación sensibilizada de 3-etoxicarbonil-5-formil-2-metil-furano (II) en metanol.

Se disuelve 1 g de II (5.5 mmol) en metanol (35 ml) y se somete al proceso de foto-oxigenación, finalizando ésta, al cabo de 4 h. Posteriormente se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante (1 g) se identificó por 'H-r.m.n.(CDCl₃) como una mezcla compuesta por 4-etoxicarbonil-5-hidroxi-5-metil-2-oxo-2,5-dihidrofurano (VII) y 4-etoxicarbonil-5-metil-5-metoxi-2-oxo-2,5-dihidrofurano (VIII) (49) en relación 7/3. La mezcla se disuelve en cloroformo (15 ml) y se extrae con disolución saturada de bicarbonato sódico (3x15 ml). La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación el disolvente se elimina a presión reducida para dar un líquido incoloro y volátil que se identifica como VIII (80 mg, 7.3%).

IR (película sobre NaCl): 3000, 1780, 1730, 1650, 1440, 1370, 1330, 1270, 1220, 1190, 1110, 1050, 970, y 770 cm⁻¹.

¹H-r.m.n. (80 MHz) (CDCl₃): δ 6.46 (s, 1 H, HC=); 4.19 (c, 2 H, J 7 Hz, CH₂); 3.04 (s, 3 H, OCH₃); 1.70 (s, 3 H, CH₃-C $\overset{\text{O}}{\parallel}$) y 1.30 (t, 3 H, J 7 Hz CH₂-CH₃).

4.3.2.2.- Foto-oxigenación sensibilizada de II en acetona.

Se disuelven 0.5 g,de II (2.7 mmol) en acetona (35 ml)y se foto-oxigena, como se explica en los **Métodos Generales**, durante 4 h. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un residuo que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (éter), para dar un sirupo incoloro que se identifica como VII (0.5 g, cuantitativo).

IR (película sobre NaCl): 3406, 2989, 1726, 1652, 1373, 1232, 1135, 1097, 1041, 936 y 781 cm^{-1} .

$^1\text{H-r.m.n.}$ (80 MHz) (CDCl_3): δ 6.64 (s, 1 H, HC=); 4.72 (s a, 1 H, OH); 4.35 (c, 2 H, J 7 Hz, CH_2); 1.87 (s, 3 H, CH_3C) y 1.38 (t, 3 H, J 7 Hz, CH_2CH_3).

$^{13}\text{C-r.m.n.}$ (20 Mhz) (CDCl_3): 177.5 (COOR); 168.5 (COOEt); 155.5 (C-4);127.5 (C-3) ;106.5 (C-Me); 68.2 (CH_2); 21.0 ($\text{Me-C} \begin{smallmatrix} \circ \\ \diagdown \end{smallmatrix}$) y 13,0 (Me).

4.3.2.3.- Foto-oxidación sensibilizada de 3-etoxicarbonil-5-hidroximetil-2-metil furano (III).

2.08 g,de III (11.3 mmol) se foto-oxigenan en acetona (35 ml), según se indica en los **Métodos Generales**, durante 45 min, obteniéndose cuantitativamente **2,5-epidioxi-3-etoxicarbonil-5-hidroxi-metil-2-metil-2,5-dihidrofurano (XI)**.

IR (película sobre NaCl): 3427, 2986, 1719, 1647, 1618, 1371, 1342, 1273, 1205, 1156, 1050, 894 y 778 cm^{-1} .

$^1\text{H-r.m.n.}$ (80 MHz): Ver TABLA H-2

$^{13}\text{C-r.m.n.}$ (20 MHz):Ver TABLA C-4.

A continuación se procede a la reducción de XI, a escala de 1H-r.m.n., por adición al tubo de resonancia que contiene una disolución de XI (40 mg) en CDCl_3 (0.5 ml), de sulfuro de dimetilo (dos gotas), el cual se oxida a dimetil sulfóxido [δ 2.6 (s, 6 H)], observándose la formación de 3-etoxicarbonil-2-hidroxi-2-metil-5-oxo- Δ^3 -dihidropirano XIII.

1H-r.m.n. (300 MHz) (CDCl_3): δ 6.62 (s, 1 H, HC=); 4.80-3.90 (m, 5 H, $2 \times \text{CH}_2$ y OH); 1.75 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{-C}$) y 1.33 (t, 3 H, J 7 Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$).

^{13}C -r.m.n. (75 MHz) (CDCl_3): δ 195.7 (CO); 194.9 (COOEt); 148.8 (C-3); 129.3 (C-4); 93.9 (C-2); 66.2, 62.0 ($2 \times \text{CH}_2$, C-6 y CH_2CH_3); 26.3 (CH_3 sobre C-2) y 14.0 (CH_2CH_3).

4.3.2.4.- Foto-oxigenación sensibilizada de 3-metoxicarbonil-5-metoximetil-2-metil-furano (IV).

Se foto-oxigena IV (1 g, 5.4 mmol) en acetona (35 ml), por el método habitual durante 25 min. Una vez finalizada la reacción, se toma una fracción alícuota y se procede al registro del espectro de ^1H -r.m.n. (CDCl_3) que muestra la presencia de una mezcla compuesta por el endoperóxido 2,5-epidioxi-2-metil-3-metoxicarbonil-5-metoximetil-2,5-dihidrofurano (XIV) [^1H -r.m.n. (80 MHz): Ver TABLA H-2], y el producto de transposición 2-acetil-fumarato de 1-metil- y 4-metoximetilo (XV), en una relación 2/3. Las señales observadas son: δ 7.16 (s, 1 H, HC=, para XIV); 6.80 (s, 1 H, HC= para XV); 5.32 (s, 2 H, CH_2 para XV) 4.0 (s, 2 H CH_2 para XIV); 3.80 (s, 3 H, CH_3OCO para XV); 3.78 (s, 3 H, COOCH_3 para XIV); 3.48 (s, 6 H, CH_2OCH_3 para XIV y XV); 2.46 (s, 3 H CH_3CO para XIV) y 2.03 (s, 3 H $\text{CH}_3\text{-C}$ para XIV). Al cabo de 15 min desaparecen todas las señales correspondientes a XIV.

La restante solución acetónica se deja estar a temperatura

ambiente durante 1 h., y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (éter), obteniéndose cuantitativamente un sirupo amarillento que se identificó como **XV**.

IR (película sobre NaCl): 1760, 1445, 1380, 1275, 1165, 1110, 1078, 930 y 740 cm^{-1} .

^{13}C -r.m.n. (75 MHz) (CDCl_3): δ 199.5 (COCH_3); 163.6, 160.0 (C-1 y C-4); 147.4 (C-2); 128.0 (C-3); 91.7 (CH_2); 58.0 (CH_2OCH_3); 53.1 (COOCH_3) y 30.2 (CH_3CO).

4.3.2.5.- Foto-oxigenación de IV y tratamiento del crudo con sulfuro de dimetilo.

Se foto-oxigena por el método habitual 1 g. de IV (5.4 mmol) durante 25 minutos en acetona (35 ml). Una vez finalizada la reacción se adiciona sulfuro de dimetilo (1.5 ml). El espectro de ^1H -r.m.n. muestra las señales correspondientes al producto de transposición **XV** en una proporción del 42%, junto a las de las dicetonas (**E**)- y (**Z**)-2-acetil-5-metoxi-4-oxo-pent-2-enonato de metilo (**XVI**) en una relación 4E/3Z, con δ : 7.22 y 7.17 (2 s, 1 H, HC=); 4.28 y 4.25 (2 s, 2 H, CH_2); 3.90 y 3.82 (2 s, 3 H, COOCH_3).

4.3.2.6.- Foto-oxigenación sensibilizada de 5-acetoximetil-3-etoxicarbonil-2-metil-furano (**V**) en metanol.

Se disuelve 1.1 g de **V** (4.9 mmol) en metanol (30 ml) y se foto-oxigenan por el método habitual, según se indica en los **Métodos Generales**, en un tiempo de 15 minutos. El crudo se divide en tres fracciones a, b y c, de 10 ml cada una.

La fracción **a** se lleva a sequedad a presión reducida. El residuo se disuelve en éter (10 ml) y se elimina por filtración el azul de metileno. Nuevamente, se lleva a sequedad obteniéndose un sirupo amarillento que se identificó como **5-acetoxi-2,5-epidioxi-3-etoxicarbonil-2-metil-2,5-dihidrofurano** (XVII cuantitativo).

IR (película sobre NaCl): 3107, 2986, 1753, 1721, 1613, 1390, 1370, 1274, 1227, 1172, 1053, 896 y 784 cm^{-1} .

$^1\text{H-r.m.n.}$ (80 MHz) (CDCl_3): Ver TABLA H-2.

$^{13}\text{C-r.m.n.}$ (20 MHz) (CDCl_3): Ver TABLA C-4

A la fracción **b** se le añade una cantidad catalítica de HCl, observándose la transformación cuantitativa del endoperóxido **XVII**, en el hidroperóxido **XVIII**, como una mezcla de diasterómeros.

$^1\text{H-r.m.n.}$ (80 MHz) (CDCl_3): δ 9.05 (s a, 1 H, OOH); 6.75 y 6.72 (2 s, 1 H, HC=); 4.75-3.97 (m, 4 H, $2\times\text{CH}_2$); 3.30 y 3.27 (2 s, 3 H, OCH_3); 2.10 (s, 3 H, CH_3COO); 1.75 y 1.67 (2 s, 3 H, $\text{CH}_3\text{-C}$) y 1.32 (t, 3 H, J 7 Hz, CH_2CH_3).

La fracción **c** se trata con 1 ml de sulfuro de dimetilo y se deja estar a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación se elimina el disolvente a presión reducida y el sirupo resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (éter), obteniéndose cuantitativamente **2-acetil-5-acetoxi-3-metoxi-4-oxo-pentanoato de etilo** (XIX, 1.3 g.), como un par de diasterómeros.

$^1\text{H-r.m.n.}$ (80 MHz) (CDCl_3): δ 4.45-3.90 (m, 6 H, $2\times\text{CH}_2$ y $2\times\text{CH}$); 3.55 (s, 3 H, OCH_3); 2.22 y 2.20 (2 s, 3 H, CH_3CO); 2.10 (s, 3 H, CH_3COO) y 1.31 (t, 3 H, J 7 Hz, CH_3CH_2).

4.3.2.7.- Foto-oxigenación sensibilizada de 5-acetoximetil-3-etoxicarbonil-2-metil furano (V) en acetona.

Se disuelven 1.5 g. de V (6.6 ml) en acetona (35 ml), y se foto-oxigena por el método habitual en 30 min. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se disuelve en éter (25 ml), y se filtra el azul de metileno. Se lleva a sequedad, a presión reducida, para dar un sirupo amarillento que se identifica como 5-acetoxi-2,5-epidioxi-3-etoxicarbonil-2-metil-2,5-dihidrofurano XVII (cuantitativo).

La reducción de XVII se lleva a cabo a escala de resonancia con sulfuro de dimetilo, el cual se oxida a dimetil sulfóxido (δ : 2.62 (s, 6 H)). Se obtiene cuantitativamente (E)-2-acetil-5-acetoxi-4-oxo-pent-2-enonato de etilo (XX). δ : 7.05 (s, 1 H, HC=); 4.80 (s, 2 H, CH₂OAc); 4.30 (c, 2 H, J 7 Hz, CH₂CH₃); 2.41 (s, 3 H, CH₃CO); 2.15 (s, 3 H, CH₃COO) y 1.32 (t, 3 H, J 7 Hz, CH₂CH₃).

Cuando se registra un nuevo espectro a los quince minutos, junto con las señales anteriores, aparecen las del correspondiente isómero (Z)-XX. δ : 6.98 (s, 1 H, HC=); 4.82 (s, 2 H, CH₃CO); 4.35 (c, 2 H, J 7 Hz, CH₂CH₃); 2.41 (s, 3 H, CH₃CO); 2.15 (s, 3 H, CH₃COO) y 1.34 (t, 3 H, J 7 Hz, CH₂CH₃).

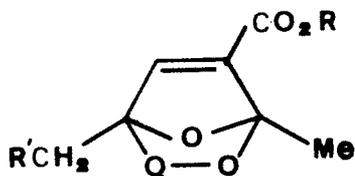
La relación entre los isómeros (E)/(Z) es 3/2, y permanece invariable en un tiempo muy prolongado.

TABLA H-2.

Desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento en ¹H-r.m.n. para los endoperóxidos XI, XIV y XVII

	HC=	Me-C	CH ₂ OR'	R	R'
XI	7,12 (s)	2,02 (s)	4,20 (s)	1,30 (t, 7 Hz) 4,25 (c, 7 Hz)	3,25 (s a)*
XIV	7,16 (s)	2,03 (s)	4,00 (s)	3,78 (s)	3,48 (s)
XVII	7,05 (s)	1,98 (s)	4,63 (s) 4,62 (s)	4,21 (c, 7 Hz) 1,28 (t, 7 Hz)	2,21 (s)

(*) Señales intercambiables con D₂O.

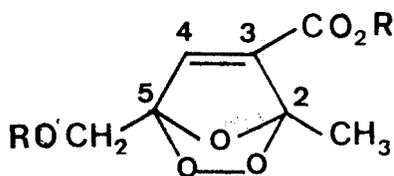


	R	R'
XI	Et	OH
XIV	Me	Me
XVII	Et	Ac

TABLA C-4.

Desplazamientos químicos en ^{13}C -n.m.r. para los endoperóxidos XI y XVII

Carbono	XI	XVII
CH_3	12,8	12,8
C-2	112,8	110,9
C-3	138,8	138,6
C-4	138,4	138,0
C-5	112,8	113,5
$\text{CH}_2\text{OR}'$	57,2	57,6
COO	161,6	161,3
$\text{R}(\text{Et})$	61,2 13,9	61,2 14,1
$\text{R}'(\text{Ac})$	-	169,8 20,4



4.3.3.- PREPARACIÓN DE POLIHIDROXIALQUIL Y C-GLICOSIL-FURANOS A PARTIR DE D-GALACTOSA Y ACETOACETATO DE ETILO:

4.3.3.1.- Reacción de la D-galactosa con acetoacetato de etilo. Modificación de la receta de García González (20).

Una mezcla compuesta por 20 g. de D-galactosa (0.11 mol), cloruro de cinc (7.5 g), acetoacetato de etilo (20 ml), y etanol (20 ml), se calienta a reflujo con agitación vigorosa hasta que la mezcla se homogeiniza. A continuación, se añade agua (200 ml), y la solución resultante se extrae con benceno el acetoacetato de etilo remanete (5×30 ml), y, seguidamente, se extrae con acetato de etilo (12×30 ml). Los extractos resultantes se reúnen y se secan sobre sulfato sódico anhidro. La solución se concentra a presión reducida, obteniéndose un sirupo (17.5 g) que se cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt/Hexano 3:1), para dar, por orden de elución:

- 1) 2-metil-5-(α,β -D-treofuranosil)-3-furoato de etilo (6.5 g, 31%) (XXII).

$^1\text{H-r.m.n.}$ (80 MHz) (CDCl_3): δ 6.67, 6.60 (2 s, 1 H, H-fur); 5.02, 4.57 (2 d, 1 H, J 3 y 4 Hz, respectivamente, H-1'); 4.5-3.60 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, CH-1',2'); 3.12, 2.85 (2 s a, 2 \times OH); 2.5 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{-fur}$); 1.22 (t, J 7 Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$).

ii) 2-metil-5-(D-lixo-tetritol-1-il)-3-furoato de etilo (XXI)
(19), (8.7 g, 12%); P. f. 100°, Lit. (19) 98°-100°; $[\alpha]_D$ 0.0°
(c, 1, agua), Lit. (20) 0.0° (c, 5, agua).

$^{13}\text{C-r.m.n.}$ (20 MHz): Ver TABLA C-2.

4.3.3.2.- Benzolilación de 2-metil-5- α,β -D-treofuranosil-3-furoato de etilo (XXII).

A una solución de NaOH 5N (50 ml), se añaden en frío y gota a gota dos soluciones compuestas por 5 g. de XXII en cloroformo (30 ml) y cloruro de benzoilo (12 ml), también en cloroformo (30 ml). La mezcla reaccionante se agita vigorosamente, y una vez finalizada la adición, se mantiene a temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente se decanta y la capa orgánica se lava con agua (3 \times 50 ml). La solución clorofórmica se seca sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose 7.1 g. de un sirupo amarillento que se cromatografía en columna de gel de sílice (Hexano/AcOEt 4:1) para dar 6.8 g de un sirupo que se identificó como mezcla de los isómeros XXIII α y β .

A continuación se procede a disolver dicha mezcla en la mínima cantidad de éter y se le añade Hexano hasta aparición de turbidez, se lleva al refrigerador y al cabo de 30 h. se recoge, por filtración un sólido que se identifica como 5-(2,3-di-O-benzoil- α -D-treo-furanosil)-2-metil-3-furoato de etilo (XXIII α) 4.2 g, 49%). P.f. 59°, $[\alpha]_D$ -7° (c, 1, cloroformo).

IR (película sobre NaCl): 1730, 1720, 1705, 1610, 1595, 1475, 1445, 1380, 1330, 1270, 1245, 1220, 1100, 1050, 1010, 770 y 690 cm^{-1} .

$^1\text{H-r.m.n.}$ (80 MHz) (CDCl_3): δ 8.13-7.85 (m, 4 H, H_{orto} de fenilos); 7.70-7.27 (m, 6 H, H_{meta} de fenilos); 6.65 (s, 1 H, CH-fur); 5.87-5.60 (m 2 H, H-3',4'); 5.33 (d, J 4Hz, 1 H, H-1'); 4.65 (dd, J 11 y 5 Hz, 1H H- α 4'); 4.20 (c, J 7 Hz, CH_2Me); 4.07 (dd, J 11 y 2 Hz, 1 H, H- β 4'); 2.37 (s, 3 H, CH_3 -fur) y 1.27 (t, J 7 Hz, 3 H, CH_3CH_2).

$^{13}\text{C-r.m.n.}$ (20 MHz): δ 165.5, 163.6 ($2\times\text{COO}$); 159.6 (C-5); 146.8 (C-2); 133.4, 129.8, 129.2, 128.6, 128.4 (CH Bz); 114.2 (C-3); 110.2 (CH-fur); 77.8, 77.1 75.7 ($3\times\text{CH}$); 71.2 (CH_2); 60.0 CH_2 -Et); 14.3 (CH_3 -Et) y 13.5 (CH_3 -fur).

Anal. Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_6$: C, 67.23%; H 5.25%.

Encontrado: C, 66.95%; H, 5.38%.

Se comprueba por $^1\text{H-RMN}$ que la cristalización no ha sido exhaustiva.

4.3.3.3.- Desbenzoilación de XXIII α .

Se disuelven 790 mg de XXIII α (1.7 mmol) en etanol (25 ml) y se le añade una solución etanólica de etóxido sódico (cantidad catalítica). La mezcla se calienta a reflujo durante 5 minutos, y al cabo de este tiempo, se procede a neutralizar el crudo de la reacción con ácido acético. Se elimina el disolvente a vacío, y el residuo se purifica mediante una pequeña columna de gel de sílice (AcOEt) para dar un sólido que se recrystaliza en tetracloruro de carbono y que se identifica como 5-(α -D-treo-furanosil)-2-metil-3-furoato de etilo (XXII α , cuantitativo). P.f. 103°-105° (de CCl_4), $[\alpha]_D^{20} +30^\circ$ (c, 1 metanol).

IR (KBr): 3457, 3399, 2966, 1713, 1612, 1572, 1408, 1372, 1237, 1164, 1134, 1083, 1051, 1020, 967, 925, 882, 847 y 794 cm^{-1} .

$^1\text{H-r.m.n.}$ (80 MHz): δ 6.78 (s, 1 H, H-4); 6.03 (d, 1 H, J 3 Hz, H-1'); 4.55-3.40 (m, 8 H, $2\times\text{CH}_2$, $2\times\text{CH}$, $2\times\text{OH}$ [intercambiables con D_2O]; 2.57 (s, 3 H, Me-2); 1.35 (t, 3 H, J 7 Hz, CH_3CH_2).

$^{13}\text{C-r.m.n.}$ (20 MHz): δ 164.2 (COO); 159.3 (C-2); 148.3 (C-5); 114.27 (C-3); 110.12 (C-4); 78.0, 77.0, 76.49. ($3\times\text{CH}$); 73.5 (CH_2 -4'); 60.3 (CH_2CH_3); 14.2 y 13.8 ($2\times\text{CH}_3$).

Anal. Calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_6$: C, 56.24%; H, 6.32%.

Encontrado: C, 56.05%; H 5.95%.

4.3.3.4.- Oxidación peryódica de **XXII α** . Preparación del dialdehído **XXVR**.

Se disuelven en 3 ml de acetona 0.256 g de **XXII α** (1 mmol). La solución se enfría en un baño de hielo y a continuación se añade peryodato sódico (230 mg) en agua (5ml), con agitación magnética. Al cabo de media hora, se lleva la mezcla hasta temperatura ambiente y se deja estar durante 10 h. Se elimina la acetona a presión reducida, y el residuo se extrae con acetato de etilo (3×10 ml). Se seca sobre sulfato sódico y se elimina el disolvente a presión reducida, para dar un sirupo que se cristaliza de acetona/agua y que se identificó como (2R)-2-(3-etoxicarbonil-2-metil-5-furil)-3,5-dihidroxi-1,4-dioxano (forma hemialdática **XVR**, 200 mg, 76%). P. f. 94° [Lit (35) 95° - 96°]. $[\alpha]_D^{25} +14^\circ$ (c, 1 acetona) [Lit. isómero S -12°].

4.3.3.5.- 2-Metil-5-(1,2,3,4-tetra-O-acetil-D-lixo-tetritol-1-il)-3-furoato de etilo (XXVI).

Se disuelve 4.40 g de XXI (16 mmol) en piridina seca (20 ml) y se le añade, en frío, anhídrido acético (20 ml). La mezcla de reacción se deja estar a temperatura ambiente durante 48 h. Al cabo de este tiempo, se vierte sobre agua (100 ml), y se extrae con cloroformo (50x3 ml). Los extractos clorofórmicos se reúnen y se lavan sucesivamente con solución de ácido clorhídrico 2N (2x30 ml), solución saturada de bicarbonato sódico (2x30 ml) y agua (2x30 ml). La solución clorofórmica se seca sobre sulfato sódico anhidro y, posteriormente, se elimina el disolvente a presión reducida hasta obtener un sirupo que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (Hexano/éter 1:1) para dar un sirupo amarillo pálido que se identificó como XXVI (6.04 g, 82%); $[\alpha]_D^{25}$ 1.5° (c, 1.5 metanol).

IR. (película sobre NaCl): 3020, 1760, 1730, 1590, 1380, 1220, 1085, 1055, y 760 cm^{-1} .

$^1\text{H-r.m.n.}$ (80 MHz) (CDCl_3): δ 6.67 (s, 1 H, H-4); 5.93-5.38 (m, 3 H, H-1', 2', 3'); 4.45-3.85 (m, 4 H, 2 CH_2); 2.58 (s, 3 H, CH_3 -fur); 2.10, 2.06, 2.00 (3 s, 12 H, 4 Ac), y 1.33 (t, 3 H, J 7 Hz, CH_3 - CH_2 -).

$^{13}\text{C-r.m.n.}$ (20 MHz): Ver TABLA C-2.

4.3.3.6.- Acetonación de XXI.

A una solución de 5 g de XXI (22 mmol), en acetona anhidra (450 ml), se le añade ácido sulfúrico concentrado (0.3 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente, haciéndose un seguimiento de la misma mediante c. c. f.. Al cabo de 20 h. se observa la desaparición de III, por lo que se procede a neutralizar la mezcla reaccionante con hidróxido amónico concentrado.

Las sales se eliminan por filtración y la solución se lleva hasta sequedad. El sirupo resultante se cromatografía en columna de gel de sílice (Hexano/éter, 3:1) obteniéndose, por orden de elución:

i) 2-metil-5-(1,2:3,4-di-O-isopropilidén-D-lixo-tetritol-1-il)-3-furoato de etilo. (XXVII) (1.98 g. 30.5%); P. f. 51°-52°, $[\alpha]_D -17^\circ$ (c, 1, metanol).

IR (KBr): 2990, 1725, 1625, 1595, 1485, 1395, 1380, 1270, 1175, 1100, 1075, 1040, y 870 cm^{-1} .

$^1\text{H-r.m.n.}$ (80 MHz) (CDCl_3): δ 6.61 (s, 1 H, H-4); 5.19 (d, 1 H, J 10 Hz, H-1'); 4.46-3.80 (m, 4 H, 2 CH_2); 3.63-3.45 (m, 2 H, H-2', 3'); 2.58 (s, 3 H, CH_3 -fur); 1.58, 1.41, 1.35, 1.23, (4 s, 12 H, CMe_2) y 1.32 (t, 3 H, J 7 Hz, CH_3 - CH_2).

$^{13}\text{C-r.m.n.}$ (20 MHz): Ver TABLA C-2.

Anal. Calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_7$: C, 61.00; H, 7.70.

Encontrado: C, 61.18; H 7.66.

ii) 5-(2,3-O-isopropilidén-D-lixo-tetritol-1-il)-2-metil-3-furoato de etilo, (XXVIII) (3.76 g., 65.5%), como un sirupo incoloro, $[\alpha]_D +9^\circ$ (c, 0.4, metanol).

IR (película sobre NaCl): 3440, 2980, 2930, 1725, 1625, 1595, 1380, 1235, 1095, 905, 855 y 780 cm^{-1} .

$^1\text{H-r.m.n.}$ (80 MHz) (CDCl_3): δ 6.61 (s, 1 H, H-4); 4.76-4.68 (m, 1 H, H-1'); 4.40-4.13 (m, 4 H, CH_2 - CH_2 , H-2', H-3'); 3.86-3.45 (m, 2 H, CH_2OH); 2.56 (s, 3 H, CH_3 -fur); 2.90-2.80 (2 s, 2 H, intercambiables con D_2O , 2 OH); 1.47 (s, 6 H, CMe_2) y 1.35 (t, 3 H, J 7 Hz, CH_3 - CH_2).

$^{13}\text{C-r.m.n.}$ (20 MHz): Ver Tabla C-2.

4.3.3.7.- Acetilación de XXVIII.

Se disuelven en 5 ml de piridina seca 1.95 g de XXVIII (5.5 mmol) y se le añaden, en frío, anhídrido acético (5 ml). La mezcla de reacción se deja estar a temperatura ambiente durante 24 h. A continuación se añade agua (1 ml) y se lleva a sequedad a presión reducida. El residuo se disuelve en cloroformo (25 ml) y se lava sucesivamente con solución de ácido clorhídrico 2N (2×10 ml), solución saturada de bicarbonato sódico (2×10 ml) y agua (10 ml). La solución clorofórmica se seca sobre sulfato sódico anhidro, y posteriormente, el disolvente se elimina a presión reducida. Por cristalización en etanol/agua se obtiene 5-(1,4-di-O-acetil-2,3-O-isopropilidén-D-lixo-tetritol-1-il)-2-metil-3-furoato de etilo, (XXIX, 1.63 g, 66%); P. f., 45°-46°, (α_D +40° (c, 0.1, cloroformo).

IR (KBr): 1760, 1735, 1630, 1595, 1380, 1230, 1275, 1115, 1085, 1020, 835, y 770 cm^{-1} .

$^1\text{H-r.m.n.}$ (80 MHz) (CDCl_3): δ 6.65 (s, 1 H, H-4); 5.83 (d, 1 H, J 9 Hz, H-1'); 4.50-3.80 (m, 6 H, H-2', 3', y 2×CH₂); 2.54 (s, 3 H, CH₃-fur); 2.09 (s, 6 H, 2×Ac) y 1.45--1.18 (m, 9 H, CMe₂ y CH₃-CH₂).

$^{13}\text{C-r.m.n.}$ (20 MHz): Ver TABLA C-2.

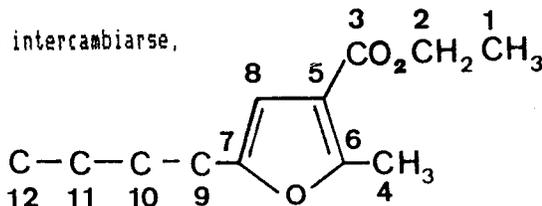
TABLA C-2.

Desplazamientos químicos en ^{13}C -r.m.n. para XXI, XXVI, XXVII, XXIX.

	XXI*	XXVI	XXVII	XXVIII	XXIX
C-1	13,5	13,7	13,5	13,8	13,8
C-2	59,6	60,2	60,4	60,3	60,2
C-3	163,3	163,5	163,6	164,1	163,7
C-4	14,2	14,2	14,3	14,3	14,3
C-5	113,3	114,9	114,8	114,2	114,5
C-6	157,5	159,8	159,5	159,1	159,6
C-7	155,5	146,8	150,5	151,4	147,4
C-8	107,1	111,5	110,1	108,7	111,1
C-9**	66,3	69,6	80,9	79,0	77,0
C-10**	69,8	68,1	76,1	79,0	76,8
C-11**	71,2	67,9	72,6	68,2	68,4
C-12	62,8	61,9	65,9	62,9	64,7
MeCOO		170,4 170,0 169,2			170,0 169,5
MeCO		20,5 20,3			20,8
CMe ₂			110,5, 109,5	109,7	110,9
CMe ₂			27,1, 26,8 25,2, 25,1	27,1 26,9	27,1 26,9

(*) En acetona-d⁶

(**) Estos valores pueden intercambiarse.



4.3.4.- FOTO-OXIGENACIÓN DE C-GLICOSIL Y POLIHIDROXIALQUIL FURANOS PREPARADOS A PARTIR DE LA REACCIÓN ENTRE LA D-GALACTOSA Y EL ACETO ACETATO DE ETILO. REACCIONES DE LOS PRODUCTOS OBTENIDOS.

4.3.4.1.-Foto-oxigenación sensibilizada de 5-(2,3-di-O-benzoil- α -D-treo-furanosil)-2-metil-3-furoato de etilo (XXIII α).

600 mg de XXIII α (1.25 mmol) se foto-oxigenan en metanol (35 ml) como se indica en los **Métodos Generales**. Una vez finalizado el consumo de oxígeno, la solución obtenida se concentra a presión reducida hasta 2/3 del volumen original y se almacena a -20° para dar un sólido que se identifica como 3-etoxicarbonil-2,5-epidioxi-2-metil-5-(2,3-di-O-benzoil- α -D-treo-furanosil)-2,5-dihidrofurano, XXX (505 mg, 78%, como un par de diasterómeros). P. f. 73°-80°.

¹H-r.m.n. (80 MHz) (CDCl₃): δ 8.18-7.85 (m, 4 H); 7.75-7.20 (m, 7 H); 6.05-5.85 (m, 1 H); 5-72-5.50 (m 1 H); 4.88 (t, J 4 Hz, 1 H); 4.75-4.45 (m, 1 H); 4.20 (c, J 7 Hz), 2 Hz); 4.25-4.05 (m, 1 H); 1.98, 1.95 (2 s, 3 H) y 1.28, 1.27 (2 t, J 7 Hz, 3 Hz).

Anal. Calc. para C₂₆H₂₄O₁₃: C, 62.90%; H, 4.87%.

Encontrado: C, 62.82%; H, 4.66%.

4.3.4.1.1.- Reducción con sulfuro de dimetilo **XXX**:

48 mg de **XXX** (0.1 mmol) se disuelven en cloroformo deuterado (0.5 ml) y se le añaden dos gotas de sulfuro de dimetilo. Al cabo de 15 min. se registra el espectro de ¹H-r.m.n., comprobándose la formación cuantitativa de **(E)-6,9-anhidro-7,8-di-O-benzoil-3-C-etoxicarbonil-1,3,4-tri-desoxi-D-lirio-non-3-en-2,5-di-ulosa** (**XXXI**, cuantitativo). δ: 8.20-7.82 (m, 4 H); 7.73-7.35 (m, 7 H); 6.10 (dd, J 4 y 1 Hz, 1 H); 5.75-5.50 (m, 1 H); 5.25-5.10 (m, 1 H); 4.70 (dd, J 10 y 4 Hz, 1 H); 4.40-4 (m, 3 H); 4.27 (c, J 7 Hz, 2 H); 2.55 (s, 6 H, DMSO); 2.12 (s, 3 H) y 1.27 (t, J 7 Hz, 3 H).

¹³C-r.m.n. (20 MHz) (CDCl₃): δ 199.4, 195.7 (2×CO); 164.2 (COOEt); 146.5 (C=); 133.5, 133.3, 129.6, 129.5, 128.8, 128.2 (CH arom.); 84.3 (C-H1'); 77.5, 76.9 (2×CH); 72.9 (CH₂-glicosilo); 62.0 (CH₂, Et); 40.5 (DMSO); 29.0 (Ac); 13.6 (Me).

4.3.4.1.2.- Transposición de **XXX**.

48 mg de **XXX** (0.1 mmol) se disuelven en cloroformo deuterado (0.5 ml). Al cabo de 24 h. se observa la desaparición de las señales correspondientes a **XLIX** y la aparición de las señales correspondientes a **3-C-acetil-fumarato** y **3-C-acetil-maleato de 2',3'-di-O-benzoil-α-D-treofuranosilo** (**XXXII**). δ: 8.20-7.80 (m, 4 H, H_o-Bz); 7.75-7.26 (m, 7 H, H_{m,p}-Bz y HC=); 6.66 y 6.62 (2 s, H-1'); 5.88-5.30 (m, 2 H, H-2',3'); 4.88-3.75 (m, 2×CH₂); 2.34, 2.28 (2 s. Ac); 1.28 y 1.26 (2 t, CH₃CH₂).

4.3.4.2.- Foto-oxigenación sensibilizada de 2-metil-5-(1,2,3,4-tetra-O-acetil-D-*lixo*-tetritol-1-il)-3-furoato de etilo (XXVI).

1.06 g de VII (2.4 mmol) se foto-oxigenan en metanol (50 ml) durante 50 min. por el método habitual. La solución metanólica se enfría a -20° , cristalizando 2,5-epidioxi-3-etoxicarbonil-2,5-dihidro-2-metil-5-(1,2,3,4-tetra-O-acetil-D-*lixo*-tetritol-1-il) furano (XXXIIIa, 474 mg, 44.7%), uno de los diasterómeros formados en la foto-oxigenación; P. f. 120° (de metanol); $[\alpha]_D -28^{\circ}$ (c, 1, cloroformo).

IR (KBr): 1750, 1615, 1365, 1240, 1215, 1045, 860 y 765 cm^{-1} .

$^1\text{H-r.m.n.}$ (80 MHz) (CDCl_3): δ 7.05 (s, 1 H, HC=); 5.82-5.01 (m, 2 H, H-1',2',3'); 4.39-3.82 (m, 4 H, $2\times\text{CH}_2$, H-4', 4' y CH_2CH_3); 2.15, 2.10, 2.05 (3 s, 12 H, $4\times\text{Ac}$); 1.98 (s, 3 H CH_3 -2).

$^{13}\text{C-r.m.n.}$ (20 MHz): Ver TABLA C-5.

Anal. Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_{13}$: C, 50.61; H, 5.53.

Encontrado: C, 50.35; H, 5.88.

Las aguas madres se concentran hasta 2/3 del volumen inicial, y se guardan a -20° , para dar XXXIIIb, diasterómero de XXXIIIa, (145 mg, 13,5%); P. f. 93° ; $[\alpha]_D +33^{\circ}$ (c, 1, cloroformo).

IR (KBr): 1755, 1725, 1370, 1215, 1060, 880, 840 y 760 cm^{-1} .

$^1\text{H-r.m.n.}$ (80 MHz) (CDCl_3): δ 7.00 (s 1 H, HC=); 5.68-5.10 (m, 3 H, H-1',2',3'); 4.40-3.84 (m, 4 H, $2\times\text{CH}_2$); 2.12, 2.07, 2.06 (3 s, 12H, $4\times\text{AcO}$); 2.00 (s, 3 CH_3 -2) y 1.30 (t, 3 H, J 7 Hz CH_3CH_2).

$^{13}\text{C-r.m.n.}$ (20 MHz): Ver TABLA C-5.

Anal. Encontrado: C, 50.77; H, 5.44.

4.3.4.2.1.- Reducción con sulfuro de dimetilo de XXXIIIa.

A una solución de 60 mg de XXXIIIa en cloroformo deuterado (1 ml), se le añade sulfuro de dimetilo (2 gotas). A continuación, se registra el espectro de $^1\text{H-r.m.n.}$ (80 MHz) (CDCl_3), resultando ser una mezcla compuesta por dimetil sulfóxido [δ 2.6, s 6 H], (E)-2-acetil-5,6,7,8-tetra-O-acetil-2,3-dideoxi-D-lixo-4-octulos-2-enonato (XXXIV). δ : 7.18 (s, HC=); 5.63-5.25 (m, 3 H, H-5,6,7); 4.42-3.85 (m, 4 H, $2\times\text{CH}_2$); 2.37 (s, 3H, MeCO); 2.17, 2.12, 2.10, 2.06 (4 s, 12 H, $4\times\text{AcO}$) y 1.31 (t, 3 H, J 7 Hz CH_3CH_2).

Cuando se realiza el espectro de $^{13}\text{C-r.m.n.}$, durante el tiempo de registro (\approx 2 h.) se produce la transformación parcial de XXXIV (E) en el isómero XXXIV (Z). Las señales correspondientes a XXXIV (E) en $^{13}\text{C-r.m.n.}$ son: δ 199.7 (Ac); 193.3 (C-4); 170.3, 169.8, 169.5 (\times 4 AcO); 162.7 (C-1); 146.7 (C-2); 74.7 (C-5); 69.3, 68.5 (C-6,7); 62.6 (CH_2CH_3); 61.7 ($\text{CH}_2/\text{C-8}$); 20.6, 20.4, 20.3 ($4\times\text{CH}_3\text{COO}$); 14.0 (CH_2CH_3).

Sobre la muestra empleada para $^{13}\text{C-r.m.n.}$, se procede al registro del $^1\text{H-r.m.n.}$ (CDCl_3), apareciendo, entre otras, señales a δ 7.12 (s, HC=) y 2.41 (s, MeCO), correspondientes a XXXIV (Z).

4.3.4.2.2.- Obtención de 1-etoxicarbonil-6-metil-4-(1,2,3,4-tetra-O-acetil-D-lixo-tetritol-1-il)-3,5,7-trioxa-triciclo [4.1.0.0^{2,4}] heptano (XXXVa,b).

a) La foto-oxigenación de 1.2 g. de XXVI (2.3 mmol) por el procedimiento habitual en metanol (50 ml) tiene lugar en un tiempo de 55 min.. Una vez finalizada la reacción, se deja estar la disolución metanólica a temperatura ambiente durante 3 h. Al enfriar cristaliza una sustancia que se identifica como XXXVa (360 mg. 34%, un sólo diastereómero); P. f. 113°-114°; $[\alpha]_D^{25} +24^\circ$ (c, 1 cloroformo).

IR (KBr): 1765, 1730, 1395, 1380, 1235, 1090, 1050, 945, 895, 880 y 840 cm^{-1} .

¹H-r.m.n. (80 MHz) (CDCl_3): δ 5.62 (dd, 1 H, J 10 y 2 Hz, H-2'); 5.52-5.25 (m, 1 H, H-3'); 5.07 (d, 1 H, J 10 Hz, H-1'); 4.50-3.75 (m, 5 H, 2 \times CH₂ y H-2); 2.17, 2.10, 2.07, 2.01 (4 s, 12 H, 4 Ac); 1.77 (s, 3 H, CH₃-6) y 1.37 (t, 3 H, J 7 Hz CH₃CH₂).

¹³C-r.m.n. (20 MHz): Ver TABLA C-6.

Anal. Calc. para C₂₀H₂₆O₁₃: C, 50.61; H, 5.53.

Encontrado: C, 50.69; H, 5.68.

b) Se disuelven en 1 ml de cloroformo deuterado 20 mg de XXXIIIa. La solución se calienta a 55° durante 30 min. Cuando se registra el espectro de ¹H-r.m.n., se comprueba que se ha obtenido cuantitativamente XXXVa.

c) Se disuelven 10 mg de XXXIIIb en 1 ml de cloroformo deuterado. Se calienta la solución a 55° durante 30 min. El espectro de ¹H-r.m.n. muestra ser una mezcla de XXXVII (77%), junto a otros productos, que no se investigaron. Las diferencias entre los espectros de ¹H-r.m.n. entre XXXVI y XXXVII son: δ

5.77-5.25 (m, 2 H, H-2',3'); 5.12 (d, 1 H, J 7.5 Hz, H-1'); 4.52-3.77 (m, 5 H, 2xCH₂ y H-2) y 1.75 (s, 3 H, Me-6). El resto de las señales permanecen iguales.

¹³C-r.m.n. (20 MHz): Ver TABLA C-6.

4.3.4.3.- Foto-oxigenación sensibilizada de 2-metil-5-(1,2:3,4-di-O-isopropilidén-D-lixo-tetritol-1-il)-3-furoato de etilo (XXVII).

Se foto-oxigenan 100 mg de XXVII (0.34 mmol) por el procedimiento habitual en 35 ml de acetona en un tiempo de 35 min. Se toma una fracción alicuota, se elimina el disolvente a presión reducida, y el residuo (40 mg) se disuelve en cloroformo deuterado (1 ml). Se procede al análisis periódico de esta muestra por ¹H-r.m.n., haciéndose sucesivos registros a tiempos, 15 min., 30 min., 1 h., 24 h. 36 h., y 48 h., tomados a partir de que la reacción de foto-oxigenación hubiese finalizado, con el siguiente resultado:

1.- t=15 min. Se observa que la muestra está compuesta por una mezcla de 2-5-epidioxi-3-etoxicarbonil-5-(1,2:3,4-di-O-isopropilidén-D-lixo-tetritol-1-il)-2-metil-2,5-dihidrofurano (XXXVIa,b, como una mezcla de diasterómeros), y (E)-3-etoxicarbonil-4-oxo-2-pentenoato de 1,2:3,4-di-O-isopropilidén-D-lixo-tetritol-1-ilo (XXXVII) en una proporción 5/1.

¹H-r.m.n. (80 MHz) (CDCl₃): δ 7.30 y 7.22 (2 s, 1 H, HC=, para XXXIX); 6.70 (s, 1 H, H-2, para XL); 6.26 (d, 1 H, J 2.5 Hz, H-1' para XL); 4.56-3.45 (m, 6 H, H-2',3',4',4' y CH₂CH₃, para XXXIX y XL); 2.47 (s, 3 H, CH₃CO, para XL); 2.02 (s, 3 H, CH₃-C<O, para XXXIX) y 1.55-1.22 (m, 15 H, 2×(CH₃)₂C y CH₃CH₂ para XXXIX y XL).

2.- Los registros a 30 min., 1 h., 24 h. y 36 h., muestran un aumento de las señales correspondientes a XXXVII y la consiguiente disminución de las de XXXIX. El diasterómero XXXVIa cuyo protón en H-1 muestra un δ de 7.30 ppm, transpone con mayor velocidad que XXXVIb, cuyo HC= resuena a δ_{H-1} 7.22 ppm, desapareciendo al cabo de 1 h.

4.3.4.3.1.- Preparación de (E)-3-etoxicarbonil-4-oxo-2-pentenoato de 1,2:3,4-di-O-isopropilidén-D-lixo-tetritol-1-ilo (XXXVII).

1 g de XXVII (0.34 mmol) se foto-oxigenan en 40 ml de acetona, por el método habitual durante 35 min. La solución acetónica se deja estar a temperatura ambiente, hasta que se comprueba por $^1\text{H-r.m.n.}$ que la reacción de transposición ha finalizado (ver receta anterior). A continuación, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se disuelve en éter, eliminándose el azul de metileno por filtración. Se lleva a sequedad, a presión reducida, para dar cuantitativamente XL, como un sirupo incoloro; $[\alpha]_D^{25} +9.5^\circ$ (c, 1 cloroformo).

IR (película sobre NaCl): 3020, 2970, 1750, 1725, 1625, 1390, 1275, 1230, 1180, 1085, 1025, 940 870, 829 y 795 cm^{-1} .

$^1\text{H-r.m.n.}$ (80 MHz) (CDCl_3): δ 6.70 (s, 1 H, H-2); 6.26 (d, 1 H, J 2.5 Hz, H-1'); 5.50-4.52 (m, 6 H, $2 \times \text{CH}_2$ y $2 \times \text{CH}$); 2.47 (s, 3 H, CH_3CO) y 1.55-1.22 (m, 15 H, $2 \times (\text{CH}_3)_2\text{C}$ y CH_3CH_2).

$^{13}\text{C-r.m.n.}$ (20 MHz) (CDCl_3): δ 199.1 (COCH_3); 163.2, 162.2 ($2 \times \text{COO}$); 148.1 (C-3); 127.1 (C-2); 113.2, 110.0 ($2 \times (\text{Me})_2\text{C}$); 94.7 (C-1'); 81.3 (74.2 ($2 \times \text{CH}$ C-2', C-3')); 65.4 y 62.4 ($2 \times \text{CH}_2$); 30.0 (CH_3CO); 27.7, 26.8 26.4 25.6 y 24.4 [$2 \times (\text{Me})_2\text{C}$] y 13.8 (CH_3CH_2).

4.3.4.4.- Foto oxigenación sensibilizada de 5-(1,4-di-O-acetil-2,3-O-isopropilidén-D-*lixo*-tetritol-1-il)-2-metil-3-furoato de etilo (XXIX).

Se foto-oxigena 1 g. de XXIX (2.5 mmol) en 35 ml de metanol (35 ml) durante 35 min, como se indica en los **Métodos Generales**. A continuación se concentra la solución hasta 1/2 del volumen inicial y se enfría a -20° par dar 2,5-epidioxi-3-etoxicarbonil-5-(1,4-di-O-acetil-2,3-O-isopropilidén-D-*lixo*-tetritol-1-il)-2-metil-2,5-dihidro furano (XXXVIIIa, 0.5 g, 50%, un diasterómero); P. f. 85° ; $[\alpha]_D -45^{\circ}$ (c, 1 acetona).

IR (KBr): 2980, 1765, 1745, 1720, 1365, 1230, 1000, 990 y 840 cm^{-1} .

$^1\text{H-r.m.n.}$ (80 MHz) (CDCl_3): δ 7.11 (s, 1 H, HC=); 5.76 (d, 1 H, J 5.4 Hz, H-1'); 4.60-3.98 (m, 6 H, H-2',3',4',4' y CH_2CH_3); 2.20, 2.10 (2 s, 6 H $2 \times \text{CH}_3\text{COO}$); 2.03 (s 3 H, CH_3 -2); 1.43 (s, 6 H, CMe_2) y 1.32 (t, 3 H, J 7Hz, CH_3CH_2).

$^{13}\text{C-r.m.n.}$ (20 MHz) (CDCl_3): Ver TABLA C-5.

Anal. Calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_{11}$: C, 53.02; H, 6.09.

Encontrado: C, 53.00; 6.17.

Las aguas madres se concentran a presión reducida, hasta la eliminación del disolvente. El residuo se disuelve en éter/éter de petróleo (10 ml), y se filtra el azul de metileno. Seguidamente, se concentra de nuevo, a presión reducida para dar

XXXVIIIb (500 mg, 50%, diasterómero de **XXXVIIIa**), como un sirupo; $[\alpha]_D^{25} +25^\circ$ (c, 1 cloroformo).

IR (película sobre NaCl): 2990, 1750, 1735, 1610, 1370, 1270, 1230, 1090, 1040 y 790 cm^{-1} .

$^1\text{H-r.m.n.}$ (80 MHz) (CDCl_3): δ 7.15 (s, 1 H, HC=); 5.79 (d, 1 H, J 5 Hz H-1'); 4.57-3.87 (m, 4 H, H-2',3',4',4'); 2.20, 2.12 (2 s, 6 H, $2 \times \text{CH}_3\text{COO}$); 2.02 (s, 3 H, CH_3 -2); 1.44 (s, 6 H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$) y 1.32 (t, 3 H, J 7 Hz, CH_3CH_2).

$^{13}\text{C-r.m.n.}$ (20 MHz) (CDCl_3): Ver TABLA C-5.

4.3.4.4.1.- Preparación de (E)- y (Z)-2-acetil-5,8-di-O-acetil-2,3-dideoxi-6,7-O-isopropilidén-D-lixo-octulos-2-enonato de etilo (**XXXIX**).

Se foto-oxigenan 100 mg de **XXVII** (0.25 mmol) en 35 ml de metanol, según el procedimiento habitual. A continuación, se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se disuelve en cloroformo deuterado (1 ml), y a la disolución así formada, se le añade sulfuro de dimetilo (2 gotas). Se registra, seguidamente, el espectro de $^1\text{H-r.m.n.}$ (80 MHz), observándose que está compuesto por una mezcla de dimetil sulfóxido [δ 2.60] y **XXXIX E**: δ 7.21 (s, 1 H, HC=); 5.16 (d, 1 H, J 5.5 Hz, H-5); 4.50-3.95 (m, 6 H, H-6,7,8,8 y CH_2CH_3); 2.33 (s, , 3 H, MeCO); 2.20, 2.10 (2 s, 6 H, $2 \times \text{AcO}$); 1.40 (s, 6 H, Me_2C) y 1.31 (t, 3 H, J 7 Hz, CH_3CH_2).

$^{13}\text{C-r.m.n.}$ (20 MHz) (CDCl_3): 199.9 (CH_3CO); 170.5, 169.7 ($2 \times \text{AcO}$); 162.9 (C-4); 145.9 (C-2); 130.4 (C-3); 111.3 (CMe_2); 77.6 (C-5); 76.6, 76.4 (C-7,8); 63.8 (C-8); 62.5 (CH_2CH_3); 29.8 (CH_3CO); 27.0, 26.7 (Me_2C); 20.7, 20.4 ($2 \times \text{AcO}$) y 14.0 (CH_2CH_3).

Cuando esta solución se mantiene a temperatura ambiente durante 24 h., el espectro de resonancia protónica mostraba una nueva señal a δ 7.2 (s) correspondiente al isómero Z. La proporción relativa E/Z es 4/1.

4.3.4.4.2.- Estudio de la transposición de XXXVIIIa y XXXVIIIb.

a) Una solución al 1% de XXXVIIIa en CDCl_3 se mantiene a temperatura ambiente, en condiciones estrictamente anhidras, realizándose un análisis periódico de dicha solución por espectroscopía de $^1\text{H-r.m.n.}$ (80 MHz). Al cabo de siete días, se obtiene una mezcla de 1-etoxicarbonil-6-metil-4-(1,4-di-O-acetil-2,3-O-isopropilidén-D-lixo-tetritol-1-il)-3,5,7, trioxatriciclo [4.1.0.0]^{2,4} heptano (XLa, 77%) y (E)-2,3-anhidro-2-C-acetil-5,8-di-O-acetil-6,7-O-isopropilidén-D-lixo-octulosonato de etilo XLIa (23%). El espectro de $^1\text{H-r.m.n.}$ muestra las siguientes señales: δ 5.56 (d, 1 H, J 6 Hz, H-5 para XLI); 5.27 (d, 1 H, J 6 Hz, H-1' para XLa); 4.52-3.79 (m, 6 H, H-2',3',4',4' y CH_2CH_3 para XLa y H-6,7,8,8 y CH_3CH_2 para XLI); 2.35 (s, 3 H, MeCO para XLI); 2.15, 2.10 (2 s, 6 H, 2xAcO para XLa y XLI); 1.71 (s, 3 H, Me-C para XLa) y 1.32 (t, 3 H, J 7Hz, CH_3CH_2 para XLa y XLI).

La composición de esta solución permanece invariable durante varios días.

b) Una solución al 10% de XXXVIIIa después de 4 días muestra, según su espectro de $^1\text{H-r.m.n.}$ (CDCl_3), ser una mezcla de XXXVIIIa (10%), XLa (16%), XLIa (74%). Después de 7 días XXXVIIIa se transformó en una mezcla de XLI [$^{13}\text{C-r.m.n.}$ (CDCl_3): Ver TABLA C-5] y material polimérico.

c) Una solución de **XXXVIIIb** (1%) en cloroformo deuterado al cabo de 7 días muestra, según su espectro de resonancia protónica, estar constituido por una mezcla de **XLb**, (isómero de **XLVII**), y material polimérico. Las señales para **XLb** son muy semejantes entre sí, exceptuando aquella que aparece a δ 5.43 (d, 1 H, J 6 Hz, H-5).

TABLA C-5

Desplazamientos químicos en ^{13}C -r.m.n. para los endoperóxidos XXXIIIa, XXXIIIb, XXXVIIIa y XXXVIIIb

	XXXIIIa	XXXIIIb	XXXVIIIa	XXXVIIIb
C-1	161,2	161,0	161,4	161,3
C-2	12,6	12,7	12,9	12,8
C-3*	111,3	111,5	111,4	111,4
C-4	137,8	137,7	138,0	137,6
C-5	138,1	138,0	139,1	139,0
C-6*	112,4	112,7	113,1	112,7
C-7**	68,2	67,6	76,4	76,5
C-8**	67,7	67,4	75,3	75,5
C-9	63,7	64,5	67,0	66,8
C-10	61,6	61,4	64,5	64,4
R				
CH ₂	61,3	61,1	61,3	61,3
CH ₃	14,3	14,2	14,2	14,1
AcO	170,2 170,0 169,2 168,8 20,5 20,4	170,3 169,5 169,2 168,8 20,3 20,2	170,7 169,4	170,5 169,3 20,9 20,6
CMe ₂			111,0	110,9
CMe ₂			27,1 27,0	27,1 26,9

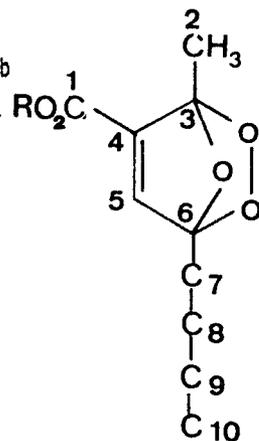
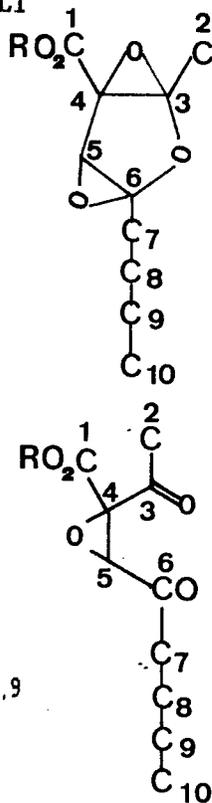


TABLA C-6

Desplazamientos químicos en ^{13}C -r.m.n. para
XXXVa XXXVb, XLa y XLI

	XXXVa	XLa	XLI
C-1	164,9	164,5	168,6
C-2	14,4	14,6	25,6
C-3	95,5	96,1	204,1*
C-4	60,5	-	86,4
C-5	56,1	55,8	79,3
C-6	101,3	101,3	202,0*
C-7*	68,3 (68,9)	76,5	76,6
C-8*	67,8 (66,0)	75,5	76,6
C-9*	67,2 (66,0)	70,0	75,0
C-10	61,5 (62,3)	64,4	64,7
R ¹	62,5 14,2 (62,3)	62,4 14,1	62,2 13,9
AcO	170,3 170,1 169,7 168,9 20,6	170,5 169,3 20,7 20,6 20,2	170,8 169,9 20,8 20,4 20,1
OMe ₂		110,5	111,3
OMe ₂		27,0 25,6	26,9 26,5



+ y * son intercambiables.
Entre paréntesis aparecen los δ para XXXVb

4.3.5.- PREPARACIÓN DE C-GLICOSIL- FURANOS A PARTIR DE LA D-GALACTOSA Y LA 2,4-PENTANODIONA.

4.3.5.1.- Reacción de D-galactosa con 2,4-pentanodiona.

Una mezcla de 15 g de D-galactosa (83.3 mmol), 2,4-pentanodiona (15 ml), cloruro de cinc anhidro (7.5 g), etanol (15 ml), y agua (15 ml), se calienta a reflujo, con agitación vigorosa durante 48 h. Una vez transcurrido este tiempo, la mezcla se concentra a presión reducida hasta 2/3 del volumen inicial. A continuación, se extrae la 2,4-pentanodiona que no ha reaccionado con hexano (2x30 ml), y posteriormente con acetato de etilo (8x30 ml). Los extractos de acetato de etilo se reúnen, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida para dar 21 g. de un sirupo que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt/Hexano 2:1) y que se identifica como 3-acetil-2-metil-5-(α,β -D-treofuranosil) furano (XLIII α,β , 18 g, 95%).

4.3.5.2.- Preparación de α y β 3-acetil-2-metil-5-(2,3-di-O-acetil-D-treofuranosil)-furano. (XLVI α,β).

5 g de la mezcla de XLIII α,β (22 mmol), se disuelven en piridina seca (20 ml) y se le añaden en frío anhídrido acético

(10 ml). La mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 48 h. y a continuación, se le añade agua (3 ml) y se lleva a sequedad a presión reducida. El residuo se disuelve en cloroformo (30 ml) y la disolución formada se lava sucesivamente con ácido clorhídrico 2N (3x25 ml), solución saturada de bicarbonato sódico (3x25 ml) y agua (2x30 ml), y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Se elimina el disolvente a presión reducida, y el sirupo obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt/Hexano 1:1) para dar un nuevo sirupo que pesa 4.60 g. El tratamiento con éter (25 ml) permite el aislamiento de un sólido que se identifica como **3-acetil-2-metil-5-(2,3-di-O-acetil-β-D-treofuranosil)-furano** (XLIVβ, 1.18 g, 18.6%); P. f. 144°, $[\alpha]_D -6^\circ$ (c, 1, metanol).

IR (KBr): 3120, 2994, 1740, 1668, 1605, 1563, 1467, 1408, 1371, 1322, 1221, 1138, 1088, 1040, 961, 855, 783 y 640 cm^{-1} .

$^1\text{H-r.m.n.}$ (80 MHz) (CDCl_3): δ 6.52 (s, 1 H, H-4); 5.42-5.20 (m, 2 H, H-2', H-3'); 5.07 (d, 1 H, J 4 Hz, H-1'); 4.50-4.30 (dd, J 5 y 11 Hz, H-4' B); 3.88-3.65 (dd, J 2.5 y 11 Hz, H-4'α); 2.52 (s, 3 H, CH_3 -fur); 2.33 (s, 3 H, COCH_3) y 2.09 y 1.94 (2 s, 2xAc).

$^{13}\text{C-r.m.n.}$ (20 MHz): Ver TABLA C-3.

Anal. Calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_7$: C, 58.05; H, 5.80;

Encontrado : C, 58.19; H, 5.81.

Las aguas madres se llevan a sequedad, eliminando el disolvente a presión reducida, para dar un sirupo amarillento que se identificó como **3-acetil-2-metil-5-(2,3-di-O-acetil-α-D-treofuranosil) furano** (XLIVα, 3.40 g, 41%); $[\alpha]_D +6^\circ$ (c, 1, metanol).

IR (película sobre NaCl): 2993, 1744, 1677, 1564, 1360, 1228, 1045, y 949 cm^{-1} .

$^1\text{H-r.m.n.}$ (80 MHz) (CDCl_3): δ 6.62 (s, 1 H, H-4); 5.45 (dd, 1 H, J 5 y 2 Hz, H-2'); 5.29-5.15 (m, 1 H, H-3'); 4.76 (d, J 5 Hz H-

1'); 4.32-3.92 (m, 2 H, H-4' α , 4' β); 2.60 (s, 3 H, Me-fur); 2.40 (s, 3 H, MeCO); 2.10 (s, 6 H, 2 \times MeCOO).

^{13}C -r.m.n.(20 MHz): Ver TABLA C-3.

4.3.5.3.- 3-Acetil-2-metil-5-(α -D-treofuranosil)-furano. (XLIII α).

1 g de 3-acetil-2-metil-5-(2,3-Di-O-acetil- α -D-treofuranosil)-furano XLVI α (3.2 mmol) se disuelven en metanol (25 ml). A esta solución se le añade 1 ml de una solución de metóxido sódico en metanol preparada a partir de 0.1 g de sodio metálico en 35 ml de metanol. La mezcla de reacción se deja estar a temperatura ambiente durante 3 h., agitando ocasionalmente. A continuación se neutraliza con ácido acético, se eliminan las sales por filtración y se lleva a sequedad a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt/Hexano 2:1) para dar XLIII α (650 mg, 82%); $[\alpha]_D^{+10}$ (c, 1, metanol).

IR (película sobr NaCl): 3404, 2928, 1662, 1561, 1413, 1366, 1231, 1061, 952 y 814 cm^{-1} .

^1H -r.m.n. (80 MHz)(acetona- d_6): δ 6.70 (s, 1 H, H-4), 4.57 (d, 1 H, J 5 Hz, H-1'); 4.98-3.50 (m, 6 H H-2', 3', 4' α , 4' β , 2 \times OH); 2.53 (s, 3 H, CH $_3$ -fur) y 2.36 (s, 3 H, CH $_3$ CO).

^{13}C -r.m.n.(20 MHz): Ver TABLA C-3.

4.3.5.4.- 3-Acetil-2-metil-5-(β -D-treofuranosil) furano. (XLIII β).

420 mg de 3-acetil-2-metil-5-(2,3-di-O-acetil- β -D-treofuranosil)-furano XLIV β (1.35 mmol) se disuelven en metanol (25 ml). A esta solución se le añade 1 ml de una solución de metóxido sódico en metanol, preparada a partir de sodio metálico

(0.1 g) y metanol (35 ml). La solución se deja estar a temperatura ambiente durante 3 h, agitando ocasionalmente. La mezcla se neutraliza con ácido acético glacial y las sales se eliminan por filtración. La solución resultante se lleva a sequedad por eliminación del disolvente a presión reducida para dar un sirupo que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt/Hexano 2:1) para dar **XLIII β** , (240 mg, 73%) como un sirupo; $[\alpha]_D^{20} -10^\circ$, (c, 0.5, metanol).

IR (película sobre NaCl): 3204, 2934, 1666, 1609, 1564, 1415, 1235, 1190, 1172, 1038, 960 y 800 cm^{-1}

$^1\text{H-r.m.n.}$ (80 MHz) (CDCl_3): δ 6.58 (s, 1 H, H-4); 4.97 (d, J 3 Hz, H-1'); 4.40-4.03 (m, 3 H, H-2', 3', β 4'); 3.70 (d, J 8 Hz, H- α 4'); 3.70 (d J 8 Hz H- α 4'); 2.48 (s, 3 H, CH_3 -fur) y 2.31 (s, 3 H CH_3CO).

$^{13}\text{C-r.m.n.}$ (20 MHz): Ver TABLA C-3.

TABLA C-3.

Desplazamientos químicos en ^{13}C -r,m,n para XLIII α , XLIII β , XLIV α y XLIV β

	XLIII α	XLIII β	XLIV α	XLIV β
CQCH_3	194,3	195,0	193,7	193,6
C-2	158,2	158,6	158,9	158,5
C-5	152,2	148,7	148,5	147,1
C-3	122,8	122,1	122,1	122,0
C-4	109,1	109,6	109,4	109,9
C-1'	82,0	77,9	79,4	77,1
C-2'	80,8	77,1	78,3	76,4
C-3'	78,6	76,6	78,0	75,4
C-4'	74,0	73,5	72,0	71,3
MeCO	29,0	29,0	29,0	29,0
Me-Fur	14,2	14,2	14,4	14,2
MeCOO			170,4,169,6	160,1
MeCOO			20,7	20,7,20,5

4.3.5.5.- Oxidación peryódica de XLIII α .

600 mg de 3-acetil-2-metil-5-(β -D-treofuranosil)-furano XLIII α (2.5 mmol) se disuelven en una mezcla acetona/agua al 50% (50 ml). Se añade en frío peryodato sódico (0.6 g, 2.8 mmol). Se deja estar la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h. Se concentra a presión reducida, hasta eliminar la acetona, y a continuación, se extrae con acetato de etilo (3x20 ml). Se reúnen los extractos de acetato de etilo, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un sirupo que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt/Hexano 2:1) para dar un sólido de P. f. 100° (485 mg, 75.7%) que se identificó como α -(R)-(3-acetil-2-metil-fur-5-il) diglicolaldehído (XLVIII). $[\alpha]_D^{20} +18^\circ$ (c, 1%, agua). (Lit. -19°, (39), para el isómero S).

4.3.5.6.- Reacción de XLVIII con ciano acetato de *terc*-butilo.

200 mg de XLVIII (0.82 mmol) se disuelven en una mezcla dioxano/agua 2:1 (30 ml) y se le añade cianoacetato de *terc*butilo (120 mg) y piperidina (0.3 ml). La mezcla se deja estar a temperatura ambiente durante tres horas. Seguidamente, se concentra a presión reducida y se añade agua (50 ml). La solución acuosa se extrae con acetato de etilo (5x15 ml). Los extractos se reúnen y se secan sobre sulfato sódico anhidro. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo (175 mg) se acetila por el procedimiento convencional (Anhidrido acético/piridina). Una vez procesado el crudo de reacción, se cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt/Hexano 2:1), aislándose 3-acetil-5-(2,4-di-O-acetil-3-*terc*-butoxicarbonil-3-ciano-3-desoxi- β -L-arabino-pentopiranosil)-2-metil furano (XLIX, 164 mg, 76%); P. f. 146° (Lit 146°-148°); $[\alpha]_D^{20} +23^\circ$ [Lit. (38) -22°].

¹H-r.m.n (80 MHz) (CDCl₃): δ 6.67 (s, 1 H, H-fur); 5.55 (d, 1 H, J 10 Hz, H-2'); 5.50 (dd, 1 H, J 11 y 5 Hz, H-4'); 4.57 (d, 1 H, J 10 Hz, H-1'); 4.20 (dd, 1 H, J 11.5 Hz, H-5 α); 3.65 (dd, 1H, J 11 y); 2.57 (s, 3 H, Me-fur); 2.37 (s, 3 H, CH₃CO); 2.12, 1.97 (2s, 6 H, 2xAcO) y 1.47 (s, 9 H, Me₃C).

4.3.6.- FOTO OXIGENACIÓN DE C-GLICOSIL FURANOS OBTENIDOS POR REACCIÓN ENTRE LA D-GALACTOSA Y LA 2,4-PENTANODIONA.

4.3.6.1.- Foto-oxigenación sensibilizada de 3-acetil-2-metil-5-(2,3-di-O-acetil- α -D-treofuranosil) furano (XLIV α).

700 mg de XLIV α (2.2 mmol) se foto-oxigenan por el método habitual en acetona (35 ml) en 25 min. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose cuantitativamente 3-acetil-2,5-epidioxi-2-metil-5-(2,3-di-O-acetil- α -D-treofuranosil-2, 5-dihidrofurano (L, como un par de diasterómeros).

$^1\text{H-r.m.n. (300 MHz)}$ (CDCl_3): δ 7.09 (s, 1 H, HC=); 5.48-5.43 (m, 1 H, H-2'); 5.28-5.12 (m, 1 H, H-3'); 4.40 (dd, 1 H, J 12 y 4.3 Hz H-4' β); 4.28-4.02 (m, 2 H, H-4' α y H-1'); 2.29 (s, 3 H, Ac); 2.08, 2.07, 2.06 2.05 (4 s, 6 H, 2xAcO) y 1.96 (s, 3 H, CH_3).

4.3.6.1.1.- Transposición de L.

Se prepara una disolución de 620 mg de L (2 mmol) se disuelven en acetona anhidra (20 ml). La solución así formada, se deja a temperatura ambiente durante 10 h. A continuación, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica en una columna de gel de sílice (AcOEt/ Hexano 2:1),

para dar un sirupo que se identificó como 3,3-C-di-acetil-2-propenoato de 2',3'-di-O-acetil- α -D-treofuranosilo (LI, 530 mg, 78%). $[\alpha]_D^{+30}$ (c 1, MeOH).

IR (película sobre NaCl): 2993, 1739, 1678, 1426, 1371, 1225, 1115, 1066, 958 y 882 cm^{-1} .

$^1\text{H-r.m.n.}$ (300 MHz) (CDCl_3): δ 6.52 (s, 1 H, H-2); 6.18 (s, 1 H, H-1'); 5.20-5.05 (m, 2 H, H-2',3'); 4.65-3.75 (m, 2 H, H-4' α , 4' β); 2.43, 2.41 (2 s, 3 H, 2x MeCO); 2.17 y 2.15 (2 s, 6 H, 2x MeCOO).

$^{13}\text{C-r.m.n.}$ (75 MHz) (CDCl_3): δ 201.2, 195.7 (2x COMe); 170.2, 169.5 (2x MeCOO); 163.1 (CO-Az); 154.1 (C-3); 125.4 (C-2); 100.7 (C-1'); 80.2, 75.6 (2x CH, C-2', 3'); 75.4 (CH_2 , C-4'); 30.9, 27.0 (2x MeCO-); 20.7, 20.6 (2x MeCOO-).

4.3.6.1.2.- Reducción de L:

Se foto-oxigenan, por el método habitual, 100 mg. de XLIV $\bar{\alpha}$ (0.3 mmol) en acetona anhidra (35 ml). Una vez finalizado el consumo de oxígeno, se procede a eliminar el disolvente a presión reducida y se disuelve en deuterocloroformo. Se añaden dos gotas de sulfuro de dimetilo y se registra el espectro de $^1\text{H-r.m.n.}$ observándose la formación cuantitativa de la dicetona LII junto a las señales correspondientes al dimetil sulfóxido (δ 2.55 (s 6 H)).

$^1\text{H-r.m.n.}$ (300 MHz) (CDCl_3): 7.14 (s, 1 H, HC=); 5.23 (s 1 H, H-2'); 5.09-5.02 (m, 1 H, H-3'); 4.45 (s, 1 H, H-1'); 4.14 (dd, 1 H, J 10 y 4.3 Hz, H-4' β); 4.02 (d, 1 H, J 10 Hz, H-4' α); 2.31, 2.25 (2 s, 6 H, 2x CH_3CO); 1.99, 1.91 (2 s, 6 H, 2x CH_3COO).

4.3.6.2.- Foto-oxigenación sensibilizada de 3-acetil-2-metil-5-(2,3-di-O-acetil- β -D-treofuranosil) furano (XLIV β).

Se foto-oxigenan por el método habitual 900 mg. de XLIV β (2.9 mmol) en acetona (35 ml). Seguidamente, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se disuelve en éter (10 ml). Se elimina por filtración azul de metileno, y se añaden 5 ml de éter de petróleo. La solución se almacena a -20° y al cabo de 48 h. se recoge un sólido que se identificó como 3-acetil-2,5-epidioxi-2-metil-5-(2,3-di-O-acetil- β -D-treofuranosil)-2, 5-dihidrofurano (LIIIa, 460 mg, 49%). P.f. 145°-150° (con descomposición), $[\alpha]_D^{25}$ -82° (c, 1 cloroformo).

IR (KBr): 3010, 2936, 2920, 1761, 1688, 1598, 1407, 1396, 1266, 1236, 1212, 1154, 1043, 1048, 940, 899, 856 y 740 cm^{-1} .

$^1\text{H-r.m.n.}$: (CDCl_3) δ 7.10 (s, HC=); 5.88 y 5.53 (dd, 1 H, J 4 y 2 Hz, H-2'); 5.26-5.12 (m, 1 H, H-3'); 4.41 (d, 1 H, J 4 Hz, H-1'); 4.48 y 4.22 (dd, J 5 y 4 Hz, H-4' β); 3.98 y 3.85 (dd, 1 H, J 11 y 2 Hz, H- α 4'); 2.32 (s, 3 H, MeCO); 2.10 (s, 3 H, Me-C) y 2.00 (s, 6 H, 2 \times MeCOO).

$^{13}\text{C-r.m.n.}$ (CDCl_3) δ 193.4 (COMe); 170.0, 169.0 (2 \times MeCOO); 142.7 (C-3); 138.9 (C-4); 113.4, 111.3 (C-2, C-5); 76.9, 76.0, 75.9 (C-1',2',3') 75.00 (C-4'); 27.6 (MeCO); 21.0 (2 \times COOMe); 13.4 (Me-C₂).

Se observan, además en el espectro algunas señales, que corresponden a productos de descomposición de LIIIa en el tiempo de registro del mismo.

Anal. Calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_9$: C, 52.63%; H, 5.29%.

Encontrado: C, 52.84%; H, 5.18%.

Se comprueba por resonancia protónica que la cristalización no ha sido exhaustiva, permaneciendo en el crudo LIIIa junto a su diasterómero LIIIb en una proporción 1/1, además de una

pequeña cantidad de productos de descomposición de ambos.

4.3.6.2.1.- Transposición de LIIIa en fase sólida.

326 mg de LIIIa (1 mmol) se mantienen a temperatura ambiente durante 5 días. Al cabo de este tiempo se registra el espectro de resonancia protónica, observándose la formación cuantitativa de 1-acetil-4-(2',3'-di-O-acetil- β -D-treofuranosil)-6-metil-3,5,7-trioxatriciclo [4.1.0.0^{2,4}] heptano (LIV). P. f. 130° con descomposición.; $[\alpha]_D$ -80° (c, 1 cloroformo).

IR (KBr) 2972, 1744, 1708, 1371, 1242, 1225, 1149, 1081, 1049, 1043, 990, 941, 861 y 753 cm⁻¹.

¹H-r.m.n. : (CDCl₃) δ 5.74 (dd, 1 H, J 2.5 y 5 Hz H-2'); 5.30-5.02 (m, 1 H, H-3'); 4.45 (d, 1 H, J 8 Hz, H-1'); 4.37 (dd, 1 H, J 5 y 2 Hz, H-4' β); 4.27 (s, 1 H, H-4); 3.80 (dd, 1 H, J 10 y 2 Hz, H-4' α); 2.44 (s, 3 H, MeCO); 2.1 (s, 6 H, 2xMeCOO) y 1.69 (s, 3 H, Me-C

4.3.6.2.2.- Transposición de LIIIa en solución acetónica.

se disuelve 50 mg de LIIIa en acetona anhidra (25 ml). La solución se deja estar a temperatura ambiente durante 50 h. Se elimina el disolvente a presión reducida y se registra el espectro de ¹H-r.m.n., comprobándose que la muestra está compuesta por una mezcla en la que se pueden distinguir las señales correspondientes a LVI [2.44 (s) y 1.69 (s)] y las correspondientes a 3,3-di-C-acetil-2-propenoato de 2',3'-di-O-acetil- β -D-treofuranosil (LIV) [δ 6.48 (s, 1 H, H-2); 2.4 y 2.34 (2 s, 2xMeCO-)], en una proporción relativa 1:5.

4.3.6.2.3.- Preparación de 3-C-acetil-7,8,-di-O-acetil-6,9-anhidro-1,3,-4,tri-desoxi-3-en-2,5-di-oxo-D-xilono-nudiulosa (LVI).

Se foto-oxigenan 1 g de XLIV β (3 mmol) en acetona anhidra (35) ml. Una vez finalizada la reacción, se añade sulfuro de dimetilo (2 ml) y se guarda el crudo en la nevera durante 2 h. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se percola con una columna de gel de sílice (éter) para obtener cuantitativamente LVI como un sirupo amarillo pálido; $[\alpha]_D^{25} -4.5^\circ$ (c, 1, cloroformo).

IR (película sobre NaCl) 2924, 2403, 2262, 1745, 1677, 1610, 1422, 1371, 1234, 1075, 1044, 940 y 731 cm^{-1} .

$^1\text{H-r.m.n.}$: (CDCl_3) δ 7.07 (s, 1 H, HC=); 5.57 (d, 1 H, J 4.3 Hz, H-2'); 5.15-5.13 (m, 1 H, H-3'); 4.70 (d, 1H, J 4.3 Hz, H-1'); 4.38 (dd, 1H, J 10.7 y 4.3 Hz, H-4' β); 3.97 (dd, J 10.7 y 1.5 Hz, H-4' α); 2.38, 2.34 (2 s, 6 H, 2xMeCO); 2.09 y 2.01 (2 s, 6 H, 2xMeCOO).

$^{13}\text{C-r.m.n.}$: (CDCl_3) δ 202.4 (C-1); 197.0, 196.2 (2xCOMe); 169.6, 169.0 (2xMeCOO); 151.7 (C-3); 127.7 (HC=); 84.4 (C-1'); 76.9, 76.9 (2xCH, C-2',3'); 73.2 (CH_2 , C-4'); 30.53, 27.2 (2xMeCO); 20.9 y 20.5 (MeCOO).

UNIVERSIDAD DE VALLECAJALP
FACULTAD DE QUÍMICA

4.3.7.- Foto-oxigenación sensibilizada de 3-acetil-5-(2,3-di-O-acetil- β -D-eritrofuranosil) furano (LXIV).

a) Obtención de LXIV:

10 g. de D-glucosa se mezclan íntimamente con 4.8 g. de cloruro de cinc y se vierten en un matraz con 5.6 ml de 2,4-pentanodiona con 6 ml de alcohol y 14 ml de agua. La mezcla se calienta a 50° durante 24 h con agitación vigorosa, u se deja estar en el refrigerador, apareciendo un sólido que se recristaliza de metanol y que se identificó como 3-aceti-5-(D-arabino-tetritol-1-il)-furano (1). Las sucesivas cosechas reunidas rinden un total de 4.12 g. (34%). P.f. 152°, $[\alpha]_D^{20}$ -24° (c, 1 metanol).

Se disuelven 4 g de condensado anhidro en la mínima cantidad de ácido clorhídrico concentrado, y la mezcla se enfría en un baño de hielo durante 15 min. A continuación, se añaden 20 ml de agua y se neutraliza con bicarbonato sódico. La solución neutra se extrae con acetato de etilo (4x10ml) y las fracciones orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico. Seguidamente, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se acetila con anhídrido acético/piridina de forma convencional. Una vez procesado el crudo de la reacción, se obtiene 3-acetil-5-(2',3'-di-O-acetil- β -D-eritrofuranosil) furano LXVI (15).

b) Foto-oxigenación de LXVI:

Se disuelven 1.55 g. (5 mmol) en 35 ml de acetona y se foto-oxigenan por el método habitual. La solución así formada se deja estar a temperatura ambiente

durante 24 h. Seguidamente, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetona 5:1), recogién dose 800 mg de un producto que se identificó como 3-acetil-4-oxo-2-pentenoato de 2',3'-di-O-acetil- β -D-eritrofuranosilo LXII (47%); $[\alpha]_D^{20}$ -69° (c, 1 cloroformo).

IR (película sobre NaCl): 3003, 1743, 1678, 1632, 1426, 1371, 1241, 1167, 980 y 934 cm^{-1} .

$^1\text{H-r.m.n.}$: (CDCl_3) δ 6.50 (s, 1 H, HC=); 6.21 (d, 1 H, J 1.5 Hz); 5.57-5.30 (m, 2 H, H-2', 3'); 4.22-4.42 (dd, 1 H, J 10.2 y 5.25, H-4' α); 3.92-4.10 (dd, 1 H, J 10.2 y 5.25 Hz, H-4' β); 2.42, 2.41 (2 s, 6 H, 2 \times MeCO-); 2.15 y 2.10 (2 s, 6 H, 2 \times MeCOO-).

$^{13}\text{C-r.m.n.}$: (CDCl_3) δ 201.2, 195.8 (2 \times COMe); 169.9, 169.3 (2 \times MeCOO-); 163.1 (C-4); 154.3 (C-2); 125.3 (C-3); 100.3 (C-1'); 74.7 (C-2'); 71.1 (CH_2 , C-4'); 70.5 (C-3'); 30.7, 26.8 (2 \times MeCO) y 20.3 (MeCOO-).

1. The first part of the document discusses the importance of maintaining accurate records of all transactions. It emphasizes that proper record-keeping is essential for the integrity of the financial system and for the ability to detect and prevent fraud. The text notes that without reliable records, it would be difficult to track the flow of funds and identify any irregularities.

2. The second part of the document outlines the specific procedures for recording transactions. It details the steps involved in entering data into the system, including the use of standardized codes and the requirement for double-checking entries. The document also discusses the importance of regular audits and reconciliations to ensure that the records are up-to-date and accurate.

3. The third part of the document addresses the issue of data security. It highlights the need to protect sensitive information from unauthorized access and to implement robust security measures. The text suggests that organizations should use strong passwords, encrypt data, and regularly update their security software to minimize the risk of a data breach.

4. The fourth part of the document discusses the role of technology in modern record-keeping. It notes that while traditional methods were once common, the use of digital systems has become the standard. The text describes how digital systems can improve efficiency, reduce errors, and provide better access to data. However, it also warns of the potential risks associated with technology, such as system downtime and cyber threats.

5. The fifth part of the document provides a summary of the key points discussed and offers recommendations for best practices. It stresses the importance of a strong internal control system and the need for ongoing training and education for staff. The document concludes by stating that a commitment to high standards of record-keeping is essential for the success of any organization.

6. The sixth part of the document discusses the importance of transparency and accountability in financial reporting. It notes that stakeholders, including investors and regulators, rely on accurate and timely information to make informed decisions. The text emphasizes that organizations should strive for transparency in their reporting and should be open to external audits and scrutiny.

7. The seventh part of the document discusses the role of ethics in financial record-keeping. It notes that ethical behavior is a fundamental requirement for anyone involved in the financial system. The text suggests that organizations should establish a strong ethical culture and should provide clear guidelines for staff. It also notes that reporting any unethical behavior is a responsibility of all employees.

8. The eighth part of the document discusses the importance of staying up-to-date on changes in regulations and standards. It notes that the financial system is constantly evolving, and organizations must adapt to new requirements. The text suggests that organizations should designate a responsible person or team to monitor regulatory changes and to ensure that the organization remains in compliance.

9. The ninth part of the document discusses the importance of collaboration and communication in record-keeping. It notes that record-keeping is a team effort and that all departments and individuals involved must work together to ensure accuracy and consistency. The text suggests that organizations should establish clear lines of communication and should encourage a culture of open communication and collaboration.

10. The tenth part of the document provides a final summary and concludes the document. It reiterates the key points discussed and offers a final message of encouragement. The text states that by following the principles and best practices outlined in the document, organizations can ensure the integrity and reliability of their financial records and can contribute to the overall stability and success of the financial system.

4.3.8.- Reacción de 3-acetil-4-oxo-2-pentenoato de 2',3'-di-O-acetil- α -D-treofuranosilo (LI) con diazoacetato de metilo.

En un matraz de fondo redondo de 25 ml se mezclan intimamente 240 mg de LI con 80 mg de diazoacetato de metilo. La mezcla, así formada, se deja a temperatura ambiente durante 24. Una fracción alícuota se disuelve en cloroformo deuterado y se le registra el espectro de ^1H -r.m.n. comprobándose que está compuesta por una mezcla de diazoacetato de metilo junto a 3,3-di-acetil-4-(2,3-di-O-acetil-1-treosicarbonil)-5-metoxicarbonil- Δ^2 -pirazolina (LXV, como un par de diasterómeros). (cuantitativo). Se percola el crudo de la reacción para eliminar el diazoacetato en exceso en una columna corta de gel de sílice (Hexano/éter 2:1), obteniéndose 200 mg de LXV (rendimiento total 70%).

^1H -r.m.n. (300 MHz) (CDCl_3): δ 7.55, 7.53 (2 sa, 1 H, NH); 6.14, 6.10 (2 s, 1 H, H-1'); 5.13-5.08 (m, 2 H, H-2',3'); 4.72, 4.70 (2 s, 1 H, H-4); 4.45 (dd, 1 H, J, 12 y 4. Hz, H-4' β); 3.98-3.88 (m, 1 H, H-4' α); 3.83, 3.82 (2 s, 3 H, MeOOC-); 2.28, 2.27, 2.20, 2.19, 2.13, 2.11, 2.10, 1.99 (8 s, 12 H, 2 \times MeCO- y 2 \times MeCOO-).

De la integral protónica se deduce que ha habido un exceso diasteromérico del 16%.

^{13}C -r.m.n. (75 MHz) (CDCl_3): δ 200.8, 200.7, 200.4, 200.2 (2 \times CO); 170.4, 169.4, 166.1, 165.9, 160.8 (4 \times COO); 140.3 (C-3); 100.5, 100.3 (C-1'); 91.0, 90.8 (C-5); 79.7, 79.6, 75.2, 75.1 (C-2', C-3'); 73.6 (C-4'); 55.2, 52.6 (Me-OOC y C-4); 27.2, 25.1, 25.0 y 20.6 (Me).

4.3.9.- Reacción de 3-acetil-4-oxo-2-pentenoato de 2',3'-di-O-acetil- β -D-eritrofuranosil (LXII) con diazoacetato de metilo.

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se mezclan íntimamente 580 mg de LXII con 200 mg de diazoacetato de metilo. La mezcla se deja estar a temperatura ambiente durante 24 h. Al cabo de este tiempo, se registra un espectro de $^1\text{H-r.m.n.}$ (CDCl_3) de una fracción alícuota mostrando ser una mezcla compuesta por el diazoacetato de metilo en exceso y 3,3-di-acetil-4-(2',3'-di-O-acetil-1-eritrosicarbonil)-5-metoxicarbonil- Δ^2 -pirazolina (LXVI, como un par de diasterómeros). Se elimina el exceso de diazoacetato de metilo mediante una pequeña columna de gel de sílice, para dar 540 mg de LXVI (rendimiento total 71%)

$^1\text{H-r.m.n.}$ (300 MHz) (CDCl_3): δ 7.61, 7.52 (2 sa, 1 H, NH); 6.65, 6.62 (2 d, 1 H, J 2 Hz, para ambos dobletes, H-1'); 5.49-5.39 (m, 1 H, H-2'); 5.35-5.31 (m, 1 H, H-3'); 4.94, 4.66 (2 s, 1 H, H-4); 4.41-4.22 (m, 1 H, H-4' β); 4.03-3.85 (m, 1 H, H-4' α); 3.88 y 3.82 (2 m, 3 H, MeOOC-); 2.28, 2.20, 2.10, 2.04 (4 s, 12 H, 2xMeCO- y 2xMeCOO-).

De la integral protónica se deduce que ha habido un exceso diasteromérico del 67%.

$^{13}\text{C-r.m.n.}$ (75 MHz) (CDCl_3): δ 201.1, 201.0, 200.5, 200.4 (COMe); 170.1, 169.4, 166.7, 166.4, 160.9 (-COO-); 139.9 (C-3); 100.9, 100.8 (C-1'); 91.2, 91.0 (C-5); 74.8, 70.6 (C-2', C-3'); 71.3 (C-4'); 55.2, 55.0, 53.3, 52.7 (Me-OOC y C-4); 27.5, 25.0, 24.8, 22.3, 20.5, 20.4 (Me).

**4.3.8.- Reacción de 3-C-acetil-7,8,-di-O-acetil-6,9-anhidro-1,3,-
4,tri-desoxi-3-en-2,5-di-oxo-D-xilo-nonudiulosa con
diazacetato de metilo.**

Se mezclan íntimamente 300 mg de LVI con 98 mg de diazoacetato de metilo. La mezcla se deja estar a temperatura ambiente durante 24 h. Al cabo de este tiempo, se toma una muestra del crudo de reacción y se comprueba por ¹H-r.m.n. la formación cuantitativa de 4-(2',5'-anhidro-3',4'-di-O-acetil-1-lixosicarbonil)-3,3-di-acetil-5-metoxicarbonil-Δ²-pirazolina (LXVII, como un par de diasterómeros).

¹H-r.m.n. : (CDCl₃) δ 7.55 (s, a 1 H, NH); 5.75 (dd, 1 H J 4 y 1 Hz, H-4'); 5.62 (d, 1 H, J 4 Hz, H-4'); 5.37 (s, 1 H, H-4); 5.22 (s, 1 H para); 5.25-5.10 (m, 1 H, H-3'); 5.02 (d, J 4 Hz, H-2'); 4.93 (d, 1 H, J 4 Hz, H-2'); 4.60-3.75 (m, 2 H, CH₂-5'); 3.82, 3.72 (2 s 3 H, COOCH₃); 2.37, 2.35, 2.25 (3 s, MeCO para); 2.13, 2.12, 2.10, 2.07 (4 s, 6 H 2×MeCOO).

El crudo de reacción se cromatografía en una columna de gel de sílice (Hexano/éter 2:1) para eliminar el exceso de diazoacetato de metilo obteniéndose una fracción cuyo espectro de ¹H-r.m.n. (CDCl₃) muestra ser una mezcla en las que se distinguen las señales correspondientes a LXVI, además de otras entre las que destacan un singlete a δ 2.58 y otro a 3.92.

4.3.8.1.- Tratamiento de LXVI con ácido acético.

50 mg de LXVI se disuelven en 10 ml de acetona y se le añaden 2 ml de ácido acético glacial. La solución así formada, se deja estar a temperatura ambiente durante 15 días, siguiéndose la reacción por cromatografía en capa fina. Al cabo de este tiempo se elimina el disolvente a presión reducida, y el residuo se arrastra con metanol varias veces, hasta la eliminación del ácido acético. A continuación se cromatografía por columna de gel de sílice (éter/Hexano 1:2) para obtener un sirupo que se identifica como la 3-metil-4-acetil-5-(2',5'-anhidro-3',4'-di-O-acetil-lixoxicarbonil)-6-metoxicarbonil-piridazina (LXVIII) (32 mg, 64%); $[\alpha]_D^{25} -3.5^\circ$ (c, 1, cloroformo).

IR (película sobre NaCl): 3242, 3020, 2958, 1769, 1569, 1446, 1370, 1227, 1020, 949, 816 y 756 cm^{-1} .

$^1\text{H-r.m.n.}$ (300 MHz) (CDCl_3): δ 5.66 (dd, 1 H, J 4.6 y 1.6 Hz, H-3'); 5.15 (d, J 4.6 Hz, H-2'); 5.15-5.03 (m, 1 H, H-4'); 4.22 (dd, 1 H, J 4.8 y 10.6 Hz, H-5' β); 3.92 (s, 3 H, COOMe); 3.90-3.75 (m, 1 H, H-5' α); 2.58 (s, 3 H- Me-5); 2.06, 2.05 (2 s, 9 H, MeCO-4 y 2xMeCOO).

$^{13}\text{C-r.m.n.}$ (75 MHz) (CDCl_3): δ 194.9, 192.2 (2x-COR); 169.9, 169.7 (3xCOO-); 158.6, 149.1 (C-3, C-6); 134.3 (C-5); 122.9 (C-4); 84.0 (C-2'); 77.0, 75.7 (2xCH, C-3',4'); 72.4 (CH_2 , C-5'); 53.0 (MeCO-); 27.0 (Me-Py); 20.9, 20.8 (2xMeCOO).

CONCLUSIONES

The 1954-55 season was the most successful in the history of the station. The total catch was 1,200 tons, a record for the station. This was due to a combination of factors, including a high level of effort, a high level of skill, and a high level of luck. The station was able to catch a large number of fish, and the fish were of a high quality. This was a great success for the station, and it was a great credit to the crew and the management.

The station was able to catch a large number of fish, and the fish were of a high quality. This was a great success for the station, and it was a great credit to the crew and the management.

The station was able to catch a large number of fish, and the fish were of a high quality. This was a great success for the station, and it was a great credit to the crew and the management.

5.- CONCLUSIONES.

SOBRE EL ESTUDIO DE FURANOS MODELOS.

De los ensayos de foto-oxigenación con oxígeno singlete con compuestos furánicos modelos, realizados con objeto de obtener información sobre influencias estructurales, a fin de aplicar posteriormente esta reacción a polihidroxiálquil o C-glicosilfuranos, se pueden sacar las siguientes conclusiones:

1.- Un grupo formilo en posición 5 con sustratos que posee alquilo xilo en 3, inestabiliza al endoperóxido, incluso a 0° C, hasta el punto de no poderse detectar, sufriendo rápida transposición y posterior solvolisis, formándose las butenolidas 4-etoxicarbonil-5-hidroxi-5-metil-2-oxo-2,5-dihidrofurano (VII) y 4-etoxicarbonil-5-metil-5-metoxi-2-oxo-2,5-dihidrofurano (VIII) en acetona y metanol, respectivamente.

2.- La presencia de un grupo hidroximetilo en la posición 5 le confiere al endoperóxido resultante de la foto-oxigenación de 3-etoxicarbonil-5-hidroximetil-2-metil-furano (III), le confiere una mayor estabilidad, pudiendo reducirse dicho endoperóxido, con sulfuro de dimetilo, para formar una γ -dicetona- α,β -insaturada, la cual se transforma rápidamente en un hemialdald cíclico con estructura de Δ^3 -dihidropirano.

3.- Cuando el sustituyente en posición 5 es un grupo éter (metoximetilo) la transposición del endoperóxido obtenido por foto-oxigenación de 3-metoxicarbonil-5-metoximetil-2-metil-furano (IV), es muy breve, transcurriendo ésta mediante un mecanismo similar al de Baeyer-Villiger.

4.- La foto-oxigenación de 5-acetoximetil-3-etoxicarbonil-2-metil-furano (V) origina el endoperóxido 5-acetoximetil-2,5-epidioxi-3-etoxicarbonil-2-metil-2,5-dihidrofurano (XVII), el cual es muy estable. XVII se transforma en medio ácido en una mezcla de hidroperóxidos, cuyo carácter oxidante se mantiene durante tiempo prolongado.

La reducción con sulfuro de dimetilo del endoperóxido XVII origina la correspondiente γ -dicetona- α,β -insaturada (E)-2-acetil-5-acetoximetil-4-oxo-pent-2-enonato de etilo (XX), la cual se isomeriza con mucha facilidad. Esto fue una constante observada en la mayoría de las reducciones que se aportan en esta Memoria. La dicetona XX posee un doble enlace C=C deficiente en electrones y polarizado por la presencia de tres grupos atrayentes de electrones, lo cual permite adiciones de tipo Michael, como lo demuestra la formación de 2-acetil-5-acetoximetil-3-metoxi-4-oxo-pentanoato de etilo (XIX), por adición de metanol.

SOBRE LA PREPARACIÓN DE GLICOSIL- Y POLIHIDROXIALQUIL-FURANOS.

1.- Se comprueba la gran influencia del tiempo en la reacción de *García González*, cuando se aplica a la D-galactosa con acetoacetato de etilo y con acetil-acetona. Ello permite mejorar el rendimiento del producto polihidroxiálqulico para el primer caso.

En la misma reacción se aislala mezcla de anómeros α y β *treofuranosilfuranos* XXII, que se forma a expensas de aquel, en tanto mayor rendimiento, cuanto mayor es el tiempo de la citada reacción.

2.- La separación exhaustiva de los anómeros aludidos en la conclusión anterior resultó infructuosa, sólo se consiguió la separación de uno de ellos (el anómero α) por cristalización, previa benzoilación de los hidroxilos. La configuración absoluta en el centro anomérico se determinó de forma unívoca por comparación con un amuestra auténtica de los poderes rotatorios del producto de rotura peryódica del anómero cristalizado, una vez llevada acabo la desbenzoilación.

3.- En el caso de la segunda reacción citada en la conclusión número 1 (reacción de la D-galactosa con la 2,4-pentanodiona), no se aísla el correspondiente polihidroxiálquifurano, debido a que la lentitud del proceso compite desventajosamente con la anhidrización. Los productos de anhidrización α y β 3-acetil-2-metil-5-(2,3-di-O-acetil-D-*treofuranosil*)-furanos se aislaron como mezcla de anómeros con rendimientos muy altos, que pudieron separarse a través de sus derivados acetilados, siendo posibles la asignación de las configuraciones absolutas por la determinación de poderes rotatorios de forma análoga a la comentada en la conclusión 2.

SOBRE LA FOTO_OXIGENACIÓN DE C-GLICOSIL- Y POLIHIDROXIALQUIL-FURANOS.

A.- Conclusiones Generales.

1.- La foto-oxigenación de cada uno de los C-glicosil y polihidroxiálquifuranos estudiados en la presente Tesis rinde

el correspondiente endoperóxido, como un par de diasterómeros, debido al ataque efectuado por el oxígeno singlete por una u otra cara del furano. Esta foto-oxigenación es cuantitativa y se completa en un tiempo máximo de aproximadamente una hora.

2.- Los endoperóxidos así obtenidos se pueden transformar fácilmente en γ -dicetonas- α,β -insaturadas por reducción con sulfuro de dimetilo en disolventes no próticos, si bien en los casos en que puede haber en la γ -dicetona isomerizaciones E Z, ésta se produce en pocos minutos.

3.- Cuando se dejan estar a temperatura ambiente los, endoperóxidos evolucionan hacia estructuras más estables. Los productos hallados en estas transformaciones son los correspondientes a la transposición C \rightarrow O, del tipo Baeyer-Villiger, y a los formados por ataque intramolecular de los oxígenos endoperoxídicos sobre el doble enlace C=C, originando estructuras diepoxidicas.

Existe un tercer tipo de estructura a la que se puede llegar en estas transformaciones. Se trata de **Diceto-monoepóxidos**, cuya procedencia está todavía por demostrar, ya que podrían formarse directamente a partir de los endoperóxidos o bien a partir de los mencionados monoepóxidos.

B.- Conclusiones Particulares

1.- Los endoperóxidos provinientes de la foto-oxigenación de del 2-metil-5-(2,3-di-O-benzoil- α -D-treofuranosil)-3-furoato de etilo (XXIII), 2-metil-5-(1,2:3,4-diO-isopropilidén-D-lixo-tetritol-1-il)-furoato de etil (XXVII) y 3-acetil-5-(2,3-di-O-acetil- α -D-treofuranosil)-2-metil-furano (XLIV α), transponen según el tipo Baeyre-Villiger, suponiendo esto la degradación en

dos átomos de carbono del azúcar que se había empleado en la preparación del compuesto furánico inicial.

2.- Los endoperóxidos provinientes de la foto-oxigenación del 2-metil-5-(1,2,3,4-tetra-O-acetil-D-lixo-tetritol-1-il)-3-furoato de etilo (XXVI), 2-metil-5-(1,4-di-O-acetil-2,3-O-isopropilidén-D-lixo-tetritol-1-il)-3-furoato de etilo (XXIX) y 3-acetil-5-(2,3-di-O-acetil-β-D-treofuranosil)-2-metil-furano (XLIVβ) son sólidos cristalinos, al menos uno de cada par de diasterómeros, por lo que se ha podido resolver la mezcla inicial formada en la foto-oxigenación.

3.- Estos mismos endoperóxidos citados en la conclusión anterior evolucionan hacia estructuras diepoxídicas en estado sólido y originan mezclas de productos en disolución, siendo mayoritario el de estructura diepoxídica, con excepción del último de ellos.

4.- De las conclusiones anteriores puede deducirse que la naturaleza del grupo protector empleado en los polihidroxialquilfuranos 2-metil-5-(1,2,3,4-di-O-isopropilidén-D-lixo-tetritol-1-il)-3-furoato de etilo (XXVII), 2-metil-5-(1,2,3,4-tetra-O-acetil-D-lixo-tetritol-1-il)-furoato de etilo (XXVI) y del 3-acetil-(2,3-di-O-acetil-α-D-treofuranosil)-furano (XXIX), y más exactamente la naturaleza del grupo protector sobre el hidroxilo en la posición contigua al núcleo furánico, va a condicionar el tipo de transposición que va a experimentar el correspondiente endoperóxido. Cuando es un acetónido la transposición es del tipo C→O, cuando es un acetato, se transforman en estructuras diepoxídicas.

5.- Los endoperóxidos provinientes de los α- y β-treofuranosilos citados en las conclusiones 2 y 3, se comportan de forma muy distinta, aún teniendo los mismos grupos protectores. La diferencia de comportamiento la atribuimos a factores de tipo estérico, ya que el anómero α tiene una disposición de tipo

trans entre los sustituyentes de la posición 1 y 2 del anillo furanósido, mientras que el β los posee en *cis*. La transposición C \rightarrow O sufrida por el anómero α puede relacionarse con la del endoperóxido 2,5-epidioxi-3-etoxicarbonil-2,5-dihidro-2-metil-5-(2,3-di-O-benzoil- α -D-treofuranosil)-furano (XXX), también del tipo C \rightarrow O.

6.- Hemos observado que los endoperóxidos que transponen según una reacción del tipo Baeyer-Villiger, completan su reacción en un plazo breve de tiempo, siempre menor de 24 horas, mientras que aquellos otros que evolucionan hacia estructuras diepoxídicas o monoepoxídicas son estables a -20° C y descomponen a temperatura ambiente en un periodo de tiempo considerablemente mayor. Así pues, debemos relacionar la estabilidad de un endoperóxido con la imposibilidad de transposición C \rightarrow O.

7.- Las γ -dicetonas- α,β -insaturadas y los productos de transposición C \rightarrow O poseen un doble enlace C=C que puede actuar como dipolarófilo en una cicloadición 1,3-dipolar, así se han formado las pirazolinas provenientes de 3-C-acetil-2-pentenoato de 2',3'-di-O-acetil- β -D-eritrofuranosilo (LXII), 3-C-acetil-2-pentenoato de 2',3'-di-O-acetil- α -D-treofuranosilo (LI) y 6,9-anhidro-3-C-acetil-7,8-di-O-acetil-1,3,4-tri-desoxi-3-eno-2,5-dioxo-D-xilo-nonu-di-ulosa (LVI), por reacción con diazoacetato de metilo, para dar respectivamente 3,3-di-acetil-4-(2,3-di-O-acetil- β -D-eritrofuranosilcarbonil)-5-metoxicarbonil- Δ^2 -pirazolina (LXVI), 3,3-di-acetil-4-(2,3-di-O-acetil- α -D-treofuranosilcarbonil)-5-metoxicarbonil- Δ^2 -pirazolina (LXV) y 3,3-di-acetil-4-(2,5-anhidro-3,4-di-O-acetil-1-lixosilcarbonil)-5-metoxicarbonil- Δ^2 -pirazolina (LXVII) como mezcla de diasterómeros. No se observa una notable inducción asimétrica en los eritrosidos utilizados para tales fines. En el caso del producto de transposición LXII, aument considerablemente dicha inducción debido al cambio de configuración en el C-2 del furanósido.

8.- Las pirazolinas observadas en la cicloadición son Δ^2 -pirazolinas, formadas a partir de los cicloaductos primarios de la reacción, que deben ser Δ^1 -pirazolinas.

9.- Hemos observado una expansión del anillo pirazolinico en 3,3-di-acetil-4-(2,5-anhidro-3,4-di-O-acetil-1-lixosicarbonil)-5-metoxicarbonil- Δ^2 -pirazolina (LXVII), que conduce a la formación de la piridazina 3-metil-4-acetil-5-(2,5-anhidro-3,4-di-O-acetil-lixosicarbonil)-6-metoxicarbonil-piridazina (LXVIII), por tratamiento con ácido acético o por elución cromatográfica en columna de gel de sílic o por acetilación con anhídrido/piridina, poniéndose de manifiesto la tendencia a la aromatización de esta sustancia.

The first part of the report deals with the general situation of the country and the progress of the work done during the year. It is followed by a detailed account of the work done in each of the various departments. The report concludes with a summary of the work done and a statement of the progress made.

The work done during the year has been very satisfactory and has resulted in a number of important discoveries. The most important of these are the discovery of the new element, the discovery of the new compound, and the discovery of the new process.

The work done during the year has also resulted in a number of important publications. The most important of these are the paper on the new element, the paper on the new compound, and the paper on the new process.

The work done during the year has also resulted in a number of important patents. The most important of these are the patent on the new element, the patent on the new compound, and the patent on the new process.

The work done during the year has also resulted in a number of important awards. The most important of these are the award of the Nobel Prize, the award of the Royal Society, and the award of the American Chemical Society.

The work done during the year has also resulted in a number of important honors. The most important of these are the honor of being elected a member of the Royal Society, the honor of being elected a member of the American Chemical Society, and the honor of being elected a member of the National Academy of Sciences.

The work done during the year has also resulted in a number of important appointments. The most important of these are the appointment as a member of the Royal Society, the appointment as a member of the American Chemical Society, and the appointment as a member of the National Academy of Sciences.

The work done during the year has also resulted in a number of important contributions. The most important of these are the contribution to the knowledge of the new element, the contribution to the knowledge of the new compound, and the contribution to the knowledge of the new process.

BIBLIOGRAFÍA

THE UNIVERSITY OF CHICAGO

- 1 F. GARCÍA GONZALEZ, *Adv. Carbohydr. Chem.*, **11** 97-143. (1956).
- 2 F. GARCÍA GONZALEZ y A GÓMEZ SANCHEZ, *Adv. Carbohydr. Chem.* **20** 303-355 (1965).
- 3 J. A. GALBIS PÉREZ, E ROMÁN GALÁN, J. L. JIMÉNEZ REQUEJO Y F. POCO CORRALES, *Carbohydr. Res.*, **102**, 102-111 (1982).
- 4 C. ROMERO AVILA , *Tesis Doctoral*. Universidad de Granada 1983.
- 5 F. J. LÓPEZ HERRERA, *Tesis Doctoral*. Universidad de Granada. 1974.
- 6 J. MOLINA MOLINA, *Tesis Doctoral*, Universidad de Granada. 1979.
- 7 R. ASENJO ASENJO, *Tesis Doctoral*, Universidad de Granada. 1979.
- 8 a) I. MAEBA, K. IWATA, F. USAMI y H. FURUKWA, *J. Org. Chem.*, **48** 2998-3002 (1983).
b) I. MAEBA, F. USAMI, y H. FURUKAWA, *ibid* **49** 1534-1537 (1984) .
- 9 K.DZIEWISZEK, M. CHMIELEWSKI y A.ZAMOJSKY, *Carb. Res.*, **104** (1982) C-1/C-3.

- 10 E. S. West, *J. Biol. Chem.*, 74 561-589 (1927).
- 11 a) P. A. SHAFFER, *J. Biol. Chem.*, 47, 433 (1921).
b) P.A. SHAFFER y T. E. FRIEDMANN, *ibid.*, 61, 585 (1924).
- 12 F. GARCÍA GONZALEZ, *An. Quim.*,32B, 815 (1934) .
- 13 A. MÜLLER e I. VARGA, *Ber.*,72, 1993-1999 (1939).
- 14 T. SZÉKI y E. LASZLÓ, *Ber.*,73, 924-929 (1940).
- 15 J. K. N. JONES, *J. Chem. Soc.*, 116-119 (1945).
- 16 F. GARCÍA GONZALEZ, F. J. LÓPEZ APARICIO, y A. VAZQUEZ RONCERO, *An. Quim.*,44B 243-250 (1948).
- 17 F. GARCÍA GONZALEZ, F. J. LÓPEZ APARICIO, y A. VAZQUEZ RONCERO, *An. Quim.*, 45B, 1539-1564 (1949).
- 18 F. GARCÍA GONZÁLEZ y F. J. LÓPEZ APARICIO, *An. Quim.*,41B, 846-859 (1945).
- 19 F. GARCÍA GONZALEZ y C. SEQUEIROS, *An. Quim.*, 41B, 1479-1484 (1945).
- 20 J. FERNÁNDEZ y A OLLERO, *Anal. Quim.*,44B, 133 (1948).
- 21 F. GARCÍA GONZALEZ,A. GÓMEZ SANCHEZ y M. GÓMEZ GILLÉN, *An. Quim.*, Ser. B 62 (4-5) 471-6 (1966).

- 22 R. Imura, K. Ishimoto, J. Kumamoto. *Daigaku Gakutisu Kyo*, 30 49-53 (1978); *ibidem* 29 (1) 59-69 (1977).
- 23 F. GARCÍA GONZALEZ, F. J. LÓPEZ APARICIO y M. ORTIZ RISSO, *An. Quim.*, 53B, 303-306 (1954).
- 24 F. J. LÓPEZ APARICIO, R. ENRÍQUEZ BERCIANO y F. GARCÍA GONZALEZ, *An. Quim.*, 46B, 655-658 (1950).
- 25 F. GARCÍA GONZALEZ, R. ENRÍQUEZ BERCIANO, J. M. RODRÍGUEZ GONZALEZ y F. J. LÓPEZ APARICIO, *An. Quim.*, 50B, 311-314 (1954).
- 26 V. STIEFEL ROMAN y F. J. LÓPEZ APARICIO, *An. Quim.*, 50B, 207-210 (1954).
- 27 A. GÓMEZ SANCHEZ, A. RODRÍGUEZ ROLDAN y M. LÓPEZ ARTÍGUEZ, *An. Quim.*, 64B 507 (1968).
- 28 F. GARCÍA GONZALEZ, J. FERNÁNDEZ BOLAÑOS y F. DURAN, *An. Quim.*, 62B, 467-470 (1966).
- 29 F. GARCÍA GONZALEZ, F. J. LÓPEZ APARICIO y F. SANCHEZ LAULHÉ, *An. Quim.*, 50B, 407-412 (1954).
- 30 F. J. LÓPEZ APARICIO y M. T. PLAZA LÓPEZ ESPINOSA, *Carbohy. Res.*, 107, 292-295 (1982).
- 31 M. L. WOLFROM. "ORGANIC CHEMISTRY". H. Gilman, (Ed.) J. Wiley and Sons Inc., New York. N. Y., 1943. Vol 2.
- 32 F. J. LÓPEZ APARICIO y V. STEIFEL ROMAN, *An. Quim.*, 46B 645-654 (1950).

- 33 A. GÓMEZ SÁNCHEZ y A. RODRÍGUEZ ROLDÁN, *Carbohyd. Res.*, 22, 53-62 (1972).
- 34 A. GÓMEZ SÁNCHEZ y A. RODRÍGUEZ ROLDÁN, *An. Quim.*, 68B 609-617 (1972).
- 35 F. J. LÓPEZ APARICIO, F. ZORRILLA BENÍTEZ y F. SANTOYO GONZÁLEZ, *An. Quim.*, 81C, 220-226 (1984).
- 36 F. J. LÓPEZ APARICIO, F. SANTOYO GONZÁLEZ. F.ZORRILLA BENITEZ Y J. L. ASENSIO ROSELL, *Carbohyd. Res.*, 155 155-159 (1986).
- 37 M. GÓMEZ GUILLÉN, F. GARCÍA GONZÁLEZ, J. A. GALBIS PÉREZ y E. ROMÁN GALÁN, *Carbohyd. Res.*,78, 17-23 (1972).
- 38 a) F. J. LÓPEZ APARICIO, F. SANTOYO GONZÁLEZ, P. GARCÍA MENDOZA, F.HERNÁNDEZ MATEO y J. A. DOMÍNGUEZ MARTÍNEZ, *Carb. Res.*, 152, 99-111 (1986).
b) F. J. LÓPEZ APARICIO, F. SANTOYO GONZÁLEZ, P. GARCÍA MENDOZA y J. A. DOMÍNGUEZ MARTÍNEZ, *Carb. Res.*, 147, 237-245 (1986).
- 39 F. J. LÓPEZ APARICIO, M. MELGAREJO SAMPEDRO, y R. ASENJO ASENJO, *Carbohyd. Res.*, 107, 130-136 (1982).
- 40 A. GÓMEZ SÁNCHEZ, M. LÓPEZ ARTÍGUEZ, A. RODRÍGUEZ ROLDÁN y F. GARCÍA GONZÁLEZ, *An. Quim.* 64B 1077-1088 (1968).
- 41 R. ROBLES DÍAZ, *comunicación personal*.
- 42 I. MAEBA, F. USAMI, T. ISHIKURA e I. FURUKAWA, *Car. Res.* 141, 1-12 (1983).

- 43 K. GOLLWICK y G.O. SCHENCK, *1,4-Cycloaddition Reactions*, T. Harper (Ed.), Academic Press, New York, (1967).
- 44 K. GOLLWICK, *Singlet Oxygen*, R. Ramby y F. J. Rabek (Ed.), Wiley-Interscience, Chichester, p. 111 (1978).
- 45 A. A. FRIMBER (Ed); *SINGLET O₂*, CRC Press, Boca Ratón 1985.
- 46 H. H. WASSERMAN y R.W.MURRAY, *Singlet Oxygen*, Cap. 9 Academic Press, New York, 1979.
- 47 H. H. WASSERMAN y J. L. IVES, *Tetrahed.*, 37, 1825-1852 (1981).
- 48 a) G. O. SCHENCK y K ZIEGLER, *Naturwissenschaften*, 32 157, (1954).
b) G. O SCHENCK, *Angew. Chem.*, 64, 12 (1952).
- 49 F. J. LÓPEZ APARICIO, J. A. LÓPEZ SASTRE, J. ISAC GARCÍA y R. ROBLES DÍAZ, *Carbohydr. Res.*, 132, 19-27 (1984).
- 50 F. J. LÓPEZ APARICIO, M. T. PLAZA LÓPEZ ESPINOSA y R. ROBLES DÍAZ, *Carbohydr. Res.* 132, 233-240 (1984).
- 51 F. J. LÓPEZ APARICIO, M. T. PLAZA LÓPEZ ESPINOSA y R. ROBLES DÍAZ, *An. Quim.*, 80C, 215-218 (1984).
- 52 F. J. LÓPEZ APARICIO, M. T. PLAZA LÓPEZ ESPINOSA y R. ROBLES DÍAZ, *An. Quim.*, 80C 156-159 (1984)
- 53 F. J. LÓPEZ APARICIO, R. ROBLES DÍAZ, M. T. PLAZA LÓPEZ ESPINOSA y A. M. PÉREZ ROJAS, *An. Quim.*, 82(3)C, 179-186 (1986).

- 54 F. J. LÓPEZ APARICIO, R. ROBLES DÍAZ, J. ISAC GARCÍA y F. GARCÍA CALVO-FLORES, *Carb. Res.*, 132, 233-240 (1986).
- 55 F. J. LÓPEZ APARICIO, R. ROBLES DÍAZ, J. ISAC GARCÍA, F. GARCÍA CALVO-FLORES y F. MARTÍNEZ BAUTISTA, *An. Quim.*, en prensa.
- 56 J. ISAC GARCÍA, *Tesis Doctoral*. Universidad de Granada. 1985.
- 57 C. S. FOOTE y S. WEXLER, *J. Am. Chem. Soc.*, 86 3879-3880 (1964).
- 58 C. S. FOOTE y S. WEXLER, *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 3880-3881 (1964).
- 59 R. W. MURRAY y M. L. KAPLAN, *J. Am. Chem. Soc.*, 90 5358 (1969).
- 60 H. H. WASSERMAN y J. F. SCHEFFER, *J. Amer. Chem. Soc.*, 89 3073 (1967).
- 61 G. O. SCHENCK, *Angew. Chem.*, 69, 579 (1957).
- 62 J. KANOFSKY, *J. Org. Chem.*, 51(17), 3386-8 1986.
- 63 R. HIAT, *Organic peroxides*, D. Swern (Ed.), Vol. II, Wiley-Interscience, New York, p. 67. 1971.
- 64 H. KAUTSKY, *Biochem. Z.*, 291, 271 (1937).

- 65 P. S. WHARTON, G.A. GIEGEL y R. V. COOMBS, *J. Am. Chem. Soc.*, 28 3217 (1963).
- 66 E. WENKERT y K. NAEMURA, *Synthetic Comm.*, 3, 45 (1973).
- 67 G. OHLOFF, E. KLEIN y G. O SCHENCK, *Angew. Chem.*, 73, 578 (1961).
- 68 W. H. SCHULLER y R. V. LAWRENCE, *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 2563, (1961).
- 69 H. HOCK y H. KROPP, *Angew. Chem.*, 69, 313, (1957).
- 70 R. E. IRELAND, S. W. BALDWIN, D. J. DAWSON, J. E. DOLFINI, J. NEWBOULD, W. S. JOHNSON, M. BROWN, R. J. CRAWFORD, P. F. HUDRLICK, G. H. RASMUSSEN y K. K. SCHMIEGEL, *J. Am. Chem. Soc.*, 92, 5743 (1970).
- 71 F. S. EL-FERALY, Y. M. CHAN, E. FAIRCHILD, y R. W. DOSKOTCH, *Tetrahedron Letters*, 1973 ((1977)).
- 72 K. GOLLWICK, *Oxidation of Organic Compounds.*, Vol. III.
- 73 C. S. FOOTE, R. W. DENNY, *J. Am. Chem. Soc.*, 93, 5162-5168, (1971).
- 74 a) M. J. S. DEWAR, *Chem. Brit.*, 11, 97-106, (1975).
b) M. J. S. DEWAR y W. THIEL, *J. Am. Chem. Soc.*, 3978, (1975).
- 75 a) S. INAGAKI y K. FUKUI, *J. Am. Chem. Soc.*, 97, 7480,

(1975).

- 76 J. E. BALDWIN, G. HOFLE y S. C. CHOI, *J. Am. Chem. Soc.*, 93, 2810, (1971).
- 77 J. E. BALDWIN, A. K. BHATNAGER y S. C. CHOI, *J. Am. Chem. Soc.*, 93, 4082, (1971).
- 78 K. R. KOPECKY y J. H. VAN DE SANDE, *Can. J. Chem.*, 50, 4034, (1972).
- 79 A. NICKON, V. T. CHUANG, P. J. L. DANIEL, R. W. DENNY, J. B. DIGIORGIO, J. TSUNETSUGU, H. G. VILHUBER y E. WERSTIUK, *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 5517, (1972).
- 80 J. C. CARMIER y X. DEGLISE, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 343, (1973).
- 81 P. BARLETT y M. LANDIS, *"The Dioxetanes". Singlet Oxygen*, Academic Press. N. Y. (1979).
- 82 P. D. BARLETT, *Chem. Rev. Chem. Soc.*, 24, 473, (1970).
- 83 a) P. D. BARLETT y A. P. SCHAAP, *J. Am. Chem. Soc.*, 92, 3223, (1970).
b) R. HUIGENS, L. A. FELIER y P. OTTO, *Tetrahedron Lett.*, 4485, (1968).
- 84 a) C. S. FOOTE, *Pure Appl. Chem.*, 27, 639, (1971).
b) D. R. KEARNS, *J. Am. Chem. Soc.*, 91, 6554, (1969).

- 85 P. D. BARLETT, G. D. MENDENDALL y A. P. SCHAAP, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 171, 639, (1970).
- 86 a) M. BALCI, *Chem. Rev.*, 71, 91-108, (1981).
- 87 P. J. MACHIN, E. A. PORTER y P. G. SAMMES, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 1, 404-407 (1973).
- 88 K. GOLLNICK, D. HAISCH y SCHADE, *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 1747, (1972).
- 89 M. J. S. DEWAR y W. THIEL, *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 2338, (1977).
- 90 R. D. ASHFORD y E. A. ORGRIZLO, *J. Am. Chem. Soc.*, 97, 3604, (1975).
- 91 G. O. SCHENCK, *Angew. Chem.*, 69, 579, (1957).
- 92 M. R. DEMUTH, P. E. GARRET y J. D. WHITE, *J. Am. Chem. Soc.*, 98, 634, (1976).
- 93 G. W. HOLBERT y B. GANBM, *J. Am. Chem. Soc.*, 100, 352 (1978).
- 94 H. C. BARRET y G. BÜCHI, *J. Am. Chem. Soc.*, 89 5665 (1977).
- 95 E. DEMOLE, C. DEMOLE y D. BERTHET, *Helv. Chim. Acta.*, 56, 265 (1973).

- 96 G. O. SCHENCK, *Angew. Chem.*, **56** 101 (1944).
- 97 C. DUFRAISSE y S. ECARY, *C. R. Acad. Sci. Paris*, **233**, 735 (1946).
- 98 R. E. LUTZ, W. J. WELSATEAD, R. G. BASS y J. I. DALE, *J. Am. Chem. Chem. Soc.*, **27**, 1111 (1962).
- 99 E. KOCH y G. O. SCHENCK, *Chem. Ber.*, **99**, 1974 (1966).
- 100 C. DUFRAISSE, G. RÍO y A. RANJON, *C. R. Acad. Sci. Paris*, **516** (1967).
- 101 A. M. TROZZOLO y S. R. FAHRENHOLTZ, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **171**, 61 (1967).
- 102 W. S. GLEASON, A. D. BROADBENT, E. WHITE y J. N. PITTS, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 2068 (1970).
- 103 W. ADAM y K. TAKAYANA, *J. Org. Chem.* **44**, 1727 (1979).
- 104 W. ADAM y A. RODRÍGUEZ, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 406 (1980).
- 105 W. ADAM, H. J. EGGELTE y A. RODRÍGUEZ, *Synthesis*, 382 1979.
- 106 W. ADAM y A. RODRÍGUEZ, *Tetrahedron Lett.*, 1697 1981.
- 107 W. ADAM y A. RODRÍGUEZ, *Tetrahedron Lett.*, 3505 1981.

- 108 I. SAITO, A. NAKATA y T. MATSUURA, *Tetrahedron Lett.*, 1697 1981.
- 109 a) B. L. FERINGA, *Tetrahedron Lett.*, 1433 1981.
b) B. L. FERINGA, y R. BUTSELAAR, *ibidem*, 1193, 1983.
- 110 K. GOLLNICK y A. GRIESBECK, *Angew. Chem*, 95, 973 (1983).
- 111 K. GOLLNICK y A. GRIESBECK, *Tetrahedron*, 41,2057 (1985).
- 112 M. L. GRAZIANO, M. R. IESCE y R. SCARPATI, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1955 1980.
- 113 M. L. GRAZIANO y R. SCARPATI, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1811 1981.
- 114 M. L. GRAZIANO, M. R. IESCE y R. SCARPATI, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 720 1981(14).
- 115 M. L. GRAZIANO, M. R. IESCE y R. SCARPATI, *J. Chem Soc., Perkin Trans I*, 2007, I 1982.
- 116 M. L. GRAZIANO, M. R. IESCE, B. CARLI y R. SCARPATI, *Synthesis*, 736 1982.
- 117 M. L. GRAZIANO, M. R. IESCE, B. CARLI y R. SCARPATI, *Synthesis*, 125 1983.
- 118 M. L. GRAZIANO, M. R. IESCE, S. CHIOSI y R. SCARPATI, *J. Chem. Soc, Perkin Trans I*, 2071, 1983.

- 119 M. L. GRAZIANO, M. R. IESCE y R. SCARPATI, *Synthesis*, 66, 1984.
- 120 M. L. GRAZIANO y R. SCARPATI, *J. Chem. Commun*, 124, 1985.
- 121 M. L. GRAZIANO y M. R. IESCE, *Synthesis*, 12, 1151-3, 1985.
- 122 P. S. BAILEY, "Ozonation in Organic Chemistry", Academic Press, Vol 1, Capt. 5, (1978).
- 123 E. KOCK, *Tetrahedron*, 24, 6295 (1968).
- 124 G. RIO y E. LECAS-MAWROCCKA, *Bull. Soc. Chim. France*, 2824 (1974).
- 125 H. H. WASSERMAN y A. LIBERLES, *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 2086 (1960).
- 126 J. P. LEROUX y J. J. BASSELIER, *C. R. Acad. Sci. Paris*, 271C, 461 (1960).
- 127 T. MATSUURA e I SAITO, *Photochemistry of Heterocyclic Compounds*, O. Buchard (Ed), pág. 456, Wiley New York, (1976).
- 128 H. H. WASSERMAN, R. KITZKIN, *Tetrahedron Lett.*, 5315 (1969).
- 129 C. DUFRAISSE, G. RIO y A. RANJON, *C. R. Acad. Sci. Paris*, 264, 616 (1970).

- 130 W. GRIMMINGER y W. KRAUS, *Liebigs Ann. Chem.*, 1571 (1979).
- 131 C. S. MARKOS y W. REUSH, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 1759 (1962).
- 132 F. FARIÑA, M. MARTÍN y M. C. PAREDES, *Anal. Quim.*, **77C**, 213-217 (1981).
- 133 F. FARIÑA y M. V. MARTÍN, *Anal. Quim.*, **67B**, 315-327 (1971).
- 134 B. KOCH y G. O. SCHENCK, *Chem. Ber.*, **99**, 1984 (1966).
- 135 G. O. SCHENCK y R. APPEL, *Naturwissenschaften*, **33**, 122 (1946).
- 136 S. H. SCHROETER, R. APPEL, R. BRAMMER y G. O. SCHENCK, *Liebigs Ann. Chem.*, **697**, 42 (1966).
- 137 C. S. FOOTE, M. T. WUESTHOFF, S. WEXLER, I. G. BURSTAIN, R. DENNY, G. O. SCHENCK y K. H. SACHULTE-ELTE, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 2583 (1967).
- 138 G. RIO y M. J. SCHOLL, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 479 1975.
- 139 I. SAITO, A. NAKATA y T. MATSUURA, *Tetrahedron Lett.*, 1697 1981.
- 140 B. FERLINGA, R. BUTSELAAR, *Tetrahedron Lett.*, 1193-1196, 1983.

- 141 K. PETERS, E. M. PETERS, H. G. V. SSCHNERING, A. GRIESBECK,
y K. GOLNICK,
- 142 G. O SCHENCK, *Chem. Ber.*, **80**, 289 (1947).
- 143 G. O SCHENCK, *Agew. Chem.*, **60**, 244 (1948).
- 144 G. O SCHENCK, *J. Liebig. Ann.*, **584**, 156 (1953).
- 145 G. O SCHENCK, *Angew. Chem.*, **64**, 170 (1952).
- 146 J. MARTEL, *C. R. Acad. Sci., Paris*, **244**, 626-629 (1957).
- 147 D. J. COUGHLIN y R. G. SALOMON, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 655
(1977).
- 148 J. J. PAPPAS, W. P. KEAVENEY, E. GAMCHER y M. BERGER,
Tetrahedron Letter, 4273-4278 1966.
- 149 R. WOODWARD y R. H. EASTMAN, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 399-
403 (1950).
- 150 J. LEVISALLES, *Bull. Soc. Chim. France*, 997 (1957).
- 151 E. Buchner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **23**, 2637, (1888).
- 152 E. BUCHNER, *ibid.*, **23**, 701 (1890).
- 153 D. S. MATTESON, *J. Org. Chem.*, **27**, 4293 (1962).

- 154 E. BUCHNER y H. DESSAUER, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 258 (1893).
- 155 W. S. BREY y W. M. JONES, *J. Org. Chem.*, 26, 1912 (1961).
- 156 a) G. V. BOYD, *Aromat. Heteroaromat. Chem.*, 4, 146-226 1976.
b) G. V. BOYD, *Aromat. Heteroaromat. Chem.*, 5, 123-162 1977.
- 157 G. BIACHI, C. DeMICHELI y P. GANDOLFI, *Chem. Double-Bonded Funct. Groups*, 1, 369-532 1977.
- 158 W. WATTS, *Org. React. Mech.*, 441-453 1974.
- 159 A. PADWA, Y. CHEN YON, K. F. KOEHLER y M. TOMAS, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 92(9), 811-817 1983.
- 160 R. HUISGEN, *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, A. Padwa Ed., Wiley-Interscience, New York. 1984.
- 161 R. HUISGEN, *J. Org. Chem.*, 41, 403-419 1976.
- 162 R. HUISGEN, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2, 565 1963.
- 163 R. HUISGEN, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2, 633 (1963).
- 164 R. HUISGEN, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 19, 202 1980.
- 165 R. A. FIRESTONE, *J. Org. Chem.*, 33, 2285 1968.

- 166 R. A. FIRESTONE, *J. Chem. Soc.*, 1576 1970.
- 167 R. A. FIRESTONE, *J. Org. Chem.*, 37, 2181 (1972).
- 168 R. HUISGEN, "10 Jahre Fonds der Chemischen Industrie",
Düsseldorf, 1960.
- 169 R. B. WOODWARD y R. HOFFMANN, "The Conservation of
Orbital Symmetry", Academic Press, New York, 1970.
- 170 A. ECKELL, R. HUISGEN, R. SUSTMANN, G. WALLBILICH, D.
GRASHEY y E. SPINDLER, *Chem. Ber.*, 100, 2192-2212, 1967.
- 171 M. G. EVANS y E. WHARHURST, *Trans. Faraday Soc.*, 34, 614
1938.
- 172 H. E. ZIMMERMANN, *Acc. Chem. Res.*, 4, 242 (1971).
- 173 M. J. S. DEWAR, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 10, 761 (1971).
- 174 R. HUISGEN, *J. Org. Chem.*, 33, 2291 (1968).
- 175 H. V. PECHMANN y R. BURKARD, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 33,
3584 (1900).
- 176 T. V. VAN AUKEN, *J. Am. Chem. Soc.*, 84, 3736 (1962).
- 177 R. HUISGEN W. SCHEER y H. HUBER, *J. Am. Chem. Soc.*, 89,
1753 (1967).

- 178 J. H. HALL y R. HUISGEN, *Chem. Comm.*, 1187, (1971).
- 179 R. W. FESSENDEN, *J. Chim. Physicochim. Biol.*, **61**, 1570 (1974).
- 180 J. F. GARST y G. S. HAMMOND, *J. Org. Chem.*, **23**, 98 1958.
- 181 K. HOUK, *Acc. Chem. Res.*, **8**(11), 361-9 1975.
- 182 a) G. LEROY y M. SANA, *Tetrahedron Lett.*, **32**(6), 707-717 1976.
b) G. LEROY y M. SANA, *An. Soc. Sci. Bruxelles, Ser 1*, **92**(1-2), 79-106 1976.
- 183 G. BIANCHI, R. GANDOLFI y C. DE MICHELI, *J. Chem. Res. Synop.*, (1), 6-7 1981.
- 184 a) R. SUSTMANN, *Tetrahedron Lett.*, 1191 (1971).
b) R. SUSTMANN y H. TRILL, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **11**, 838 (1972).
- 185 W. C. HERNDON, *Chem. Rev.*, **72**, 152 (1972).
- 186 K. FUKUI, T. YONEZAWA, C. NAGATA y H. SHINGU, *J. Chem. Phys.*, **22**, 1433 (1944).
- 187 a) J. BASTIDE, N. EL GHADOUR y O. HENRY-ROUSSEAU, *Tetrahedron Lett.*, 4225 (1972).
b) J. BASTIDE y O. HENRY-ROSSEAU, *Bull. Soc. Chem. Fr.*, 2249 1973.

- 188 K. N. HOUK, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 8953 1972.
- 189 a) K. N. HOUK, J. SIMS, C. R. WATTS y L. J. LUSKUS,
J. Am. Chem. Soc., **95**, 7301 (1973).
b) J. K. HOUK, J. SIMS, R. E. DUKE, R. W. STROZIER y
J. K. GEOERGE, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 7287 (1973).
- 190 R. HUISGEN, G. MLOSTON y E. LANGHALS, *J. Org. Chem.*, **51**,
4085-4087 1986.
- 191 R. HUISGEN, G. MLOSTON y E. LANGHALS, *J. Am. Chem. Soc.*,
108, 6401-6402 1986.
- 192 R. HOFFMANN, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 1475 1968.
- 193 B. FURLAN, B. STANOVUK y M. TISLER, *Synthesis*, (1), 78-80
1986.
- 194 R. HUISGEN, A. OHTA y J. GEITTNER, *Chem. Pharm. Bull.*,
23(11), 2735-43 1975.
- 195 R. HUISGEN, J. KOSZINOWSKI, A. OHTA y R. SCHIFFER,
Angew. Chem. Int. Ed. Engl., **92**(3), 198-9 1980.
- 196 P. DEVI y J. SANDHU, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (18),
990-991 1983.
- 197 A. S. MEDREDVA, O. I. MARGOSKAYA y R. DEMINA, *Zh. Obsch.
Kim.*, **53**(10), 2247-50 1983.
- 198 Y. TAMURA, T. TSUGOSHI, S. MOHRI, Y. NAKAYAMA y Y. KITA,

Chem. Pharm. Bull., 33(8), 3257-62 1985.

- 199 P. EBERHARD y R. HUISGEN, *Tetrahedron Lett.*, 45, 4337-4342 1971.
- 200 A. F. NOELS, *Tetrahedron*, 34, 3495 1978.
- 201 V. A. KAMERNITKII, T. N. GALAKOVA, I. S. LEVINA, B. S. BOGADNOV y E. G. CHEREPANOVA, *Idv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim.*, (8) 1893-1898 1985.
- 202 R. J. CRAWFORD y A. MISHRA, *J. Am. Chem. Soc.*, 88, 3963 (1966).
- 203 M. DOYLE, R. DOROW, W. BUHRO, J. GRIFFIN, W. TAMBLYN y M. TRUDELL, *Organometallics*, 3(1), 44-52 1984.
- 204 J. MARTOLLI y R. GREE, *J. Chem. Commun.*, (8), 355-6 1980.
- 205 A. NAKAMURA, *J. Am. Chem. Soc.*, 100, 3443 1978.
- 206 F. MISANI, L. SPEERS y A. M. LYON, *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 2801 (1956).
- 207 J. P. FREEMAN, *J. Am. Chem. Soc.*, 29, 1379 (1964).
- 208 A. OKU, T. YOYOYAMA y T. HARODA, *J. Org. Chem.*, 48(26), 5333-5337 1983.
- 209 D. MINER, *J. Organomet. Chem.*, 262(1), 85-88 1984.

- 210 H. C. VAN DR PLAS, "Ring Transformations of Heterocycles", Vol. I pág. 271-275, Academic Press, N. York, 1973.
- 211 T. UEDA, N. ODA e I. ITO, *Chem Pharm. Bull.* **28**(7), 2144-2147 1980.
- 212 K. BBURGER, F. HEIN y G. JANNITSOPOULOS, *Chem. Ber.*, **113**(10), 3396-3400 1980.
- 213 B. TERTOV y Y. BOGACHEV, *Khim. Geterosikl. Soedin.*, (1), 119-120 1981.
- 214 H. YOSHIDA, S. SOGAME, Y. TAKISHITA y T. OGATA, **56**(8), 2438-2441 1983.
- 215 J. G. BUCHANAN, "Advances in Carbohydrates Chemistry", Vol. 40 pág. 243-299. .
- 216 F. DE LAS HERAS, S. Y. TAM, R. KLEVIN y J. FOX, *J. Org. Chem.*, **41**(1), 84-90 1976.
- 217 D. HORTON y J. TSAI, *Carbhyd.. Res.*, **67**(2), 357-70 1978.
- 218 L. KALVODA, *Collect. Czech. Chem. Com.*, **43**, 1431-1437 1978.
- 219 G. BHATTACHARGA, M. LIM, B. OLHER y R. MEIN, *Tetrahedron Lett.*, **27**(7), 815-820 1986.
- 220 S. NAGAI, T. UEDA, N. ODA y J. SAKIBARA, *Heterocycles*, **20**(6), 995-1000 1983.

- 221 F. CHERETIEM, B. CASTRO y B. GROSS, *Synthesis*, (12), 937-939 1979.
- 222 F. CHERETIEM y B. GROSS, *J. Heterocycl. Chem.*, 19(2), 263-267 1982.
- 223 W. SCHOERKHUBER y E. ZBIRAL, *Liebigs Ann. Chem.*, (9) 1455-1469 1980.
- 224 L. ALVAREZ GUARDIA, *Tesina de Licenciatura*. 1987.
- 225 J. MOLINA MOLINA Y M. GARCÍA RUIZ, *Comunicación Personal*.
- 226 W. BREMSER, B. FRANKE Y H. WAGER, "Chemical Shift Ranges in ^{13}C NMR Spectroscopy". Verlag. Chemie, Deerfield Beach, Florida 1982.
- 227 a) J. M. BOBBIT, "Thin-layer Chromatography", Reinhold Publishing Co. (Ed), N. Y. y Londres 1963.
- b) R. Q. BREEESLER, C. A. VAN DER WERF y W. E. McEWEN, "Curso Práctico de Química Orgánica", Ed. Alhambra, 1970.
- 228 F. GIRAL, "Productos químicos y farmaceuticos", Atlanta Mexico (Ed) 1946.

THE UNIVERSITY OF CHICAGO
CHICAGO, ILLINOIS

DEPARTMENT OF CHEMISTRY
5800 S. UNIVERSITY AVE.

THE UNIVERSITY OF CHICAGO
CHICAGO, ILLINOIS

DEPARTMENT OF CHEMISTRY
5800 S. UNIVERSITY AVE.

THE UNIVERSITY OF CHICAGO
CHICAGO, ILLINOIS

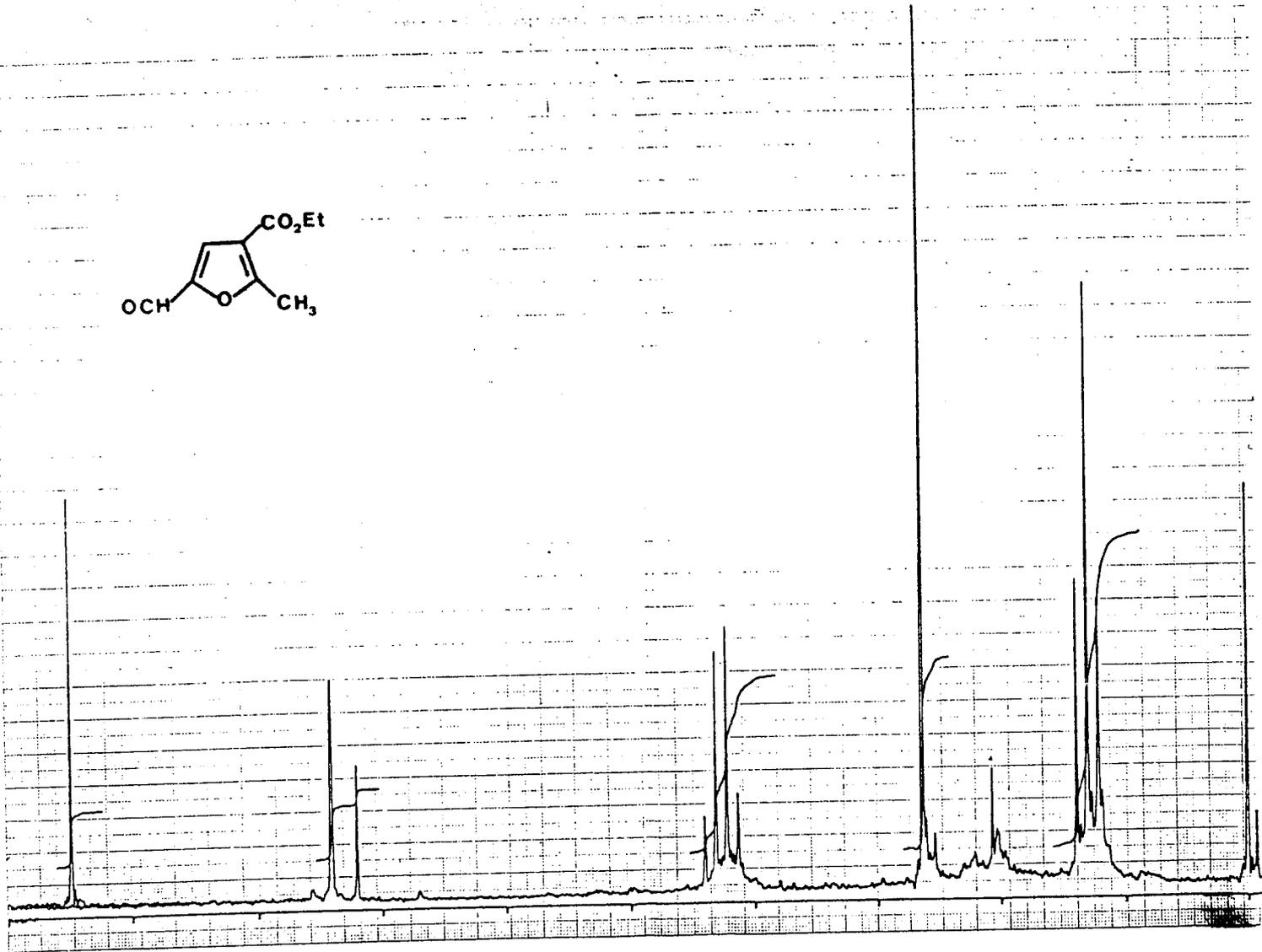
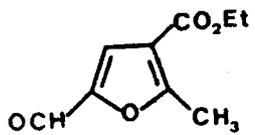
DEPARTMENT OF CHEMISTRY
5800 S. UNIVERSITY AVE.

THE UNIVERSITY OF CHICAGO
CHICAGO, ILLINOIS

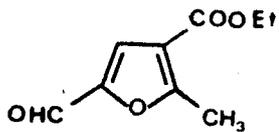
DEPARTMENT OF CHEMISTRY
5800 S. UNIVERSITY AVE.

APÉNDICE

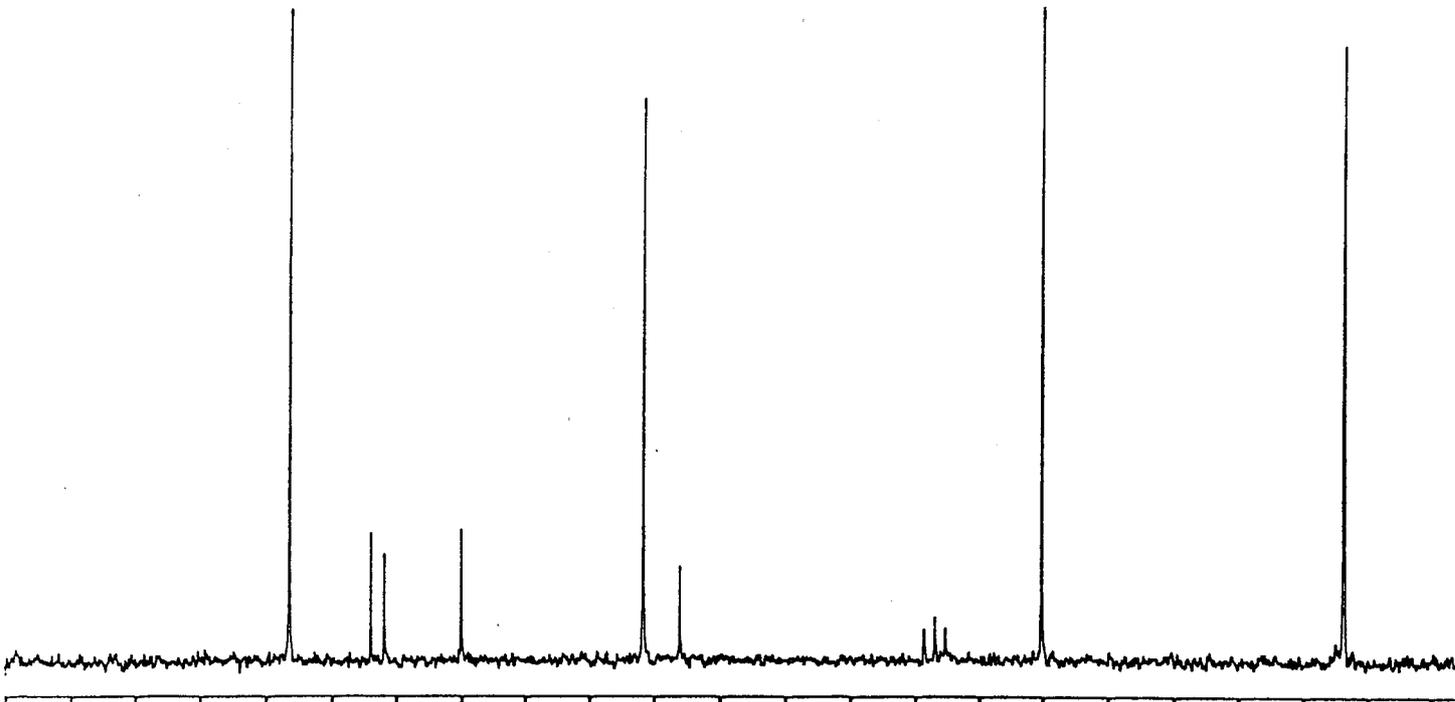
ULTAS DE GIERGIA



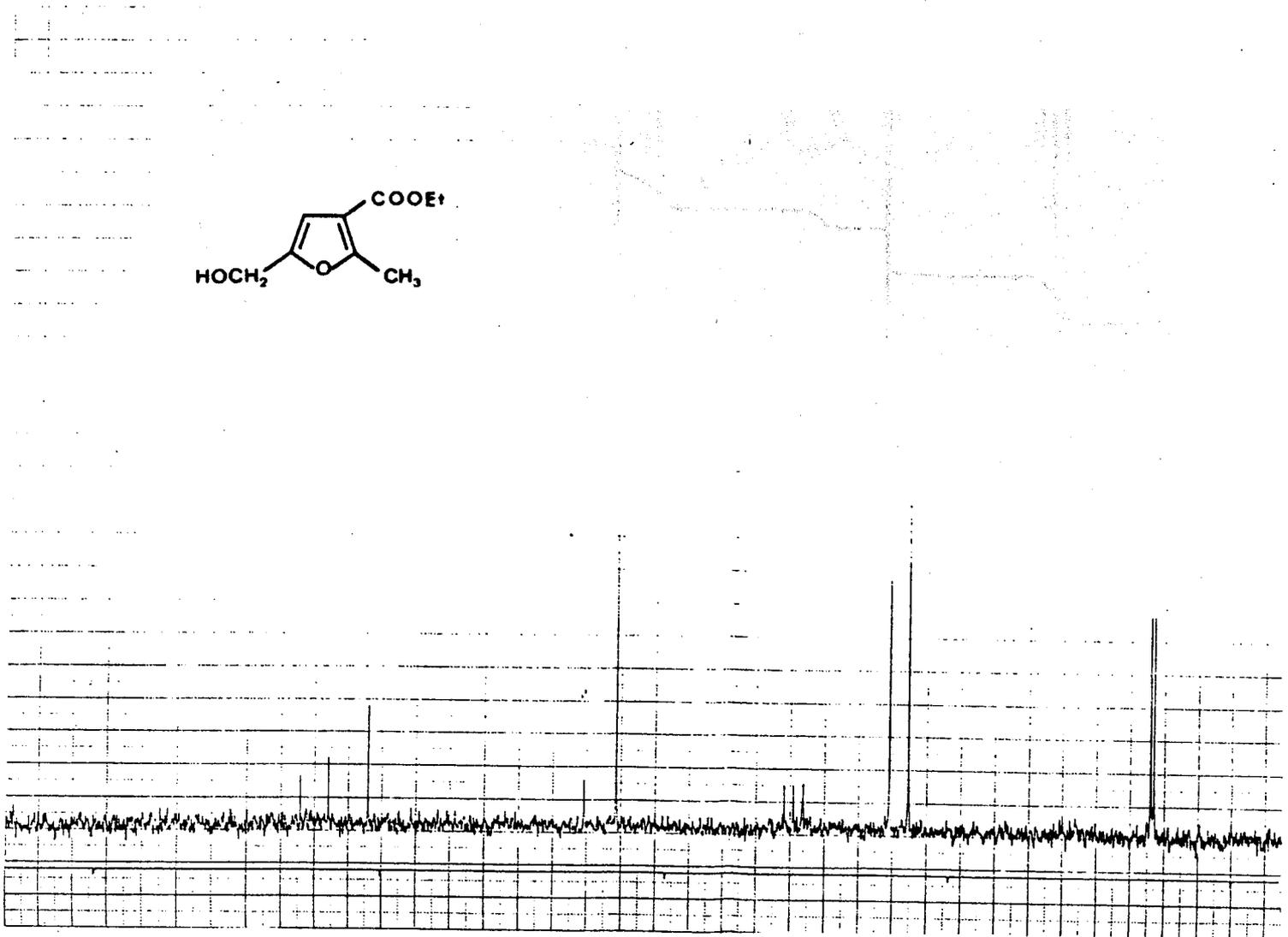
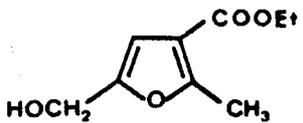
ESPECTRO ¹H-II



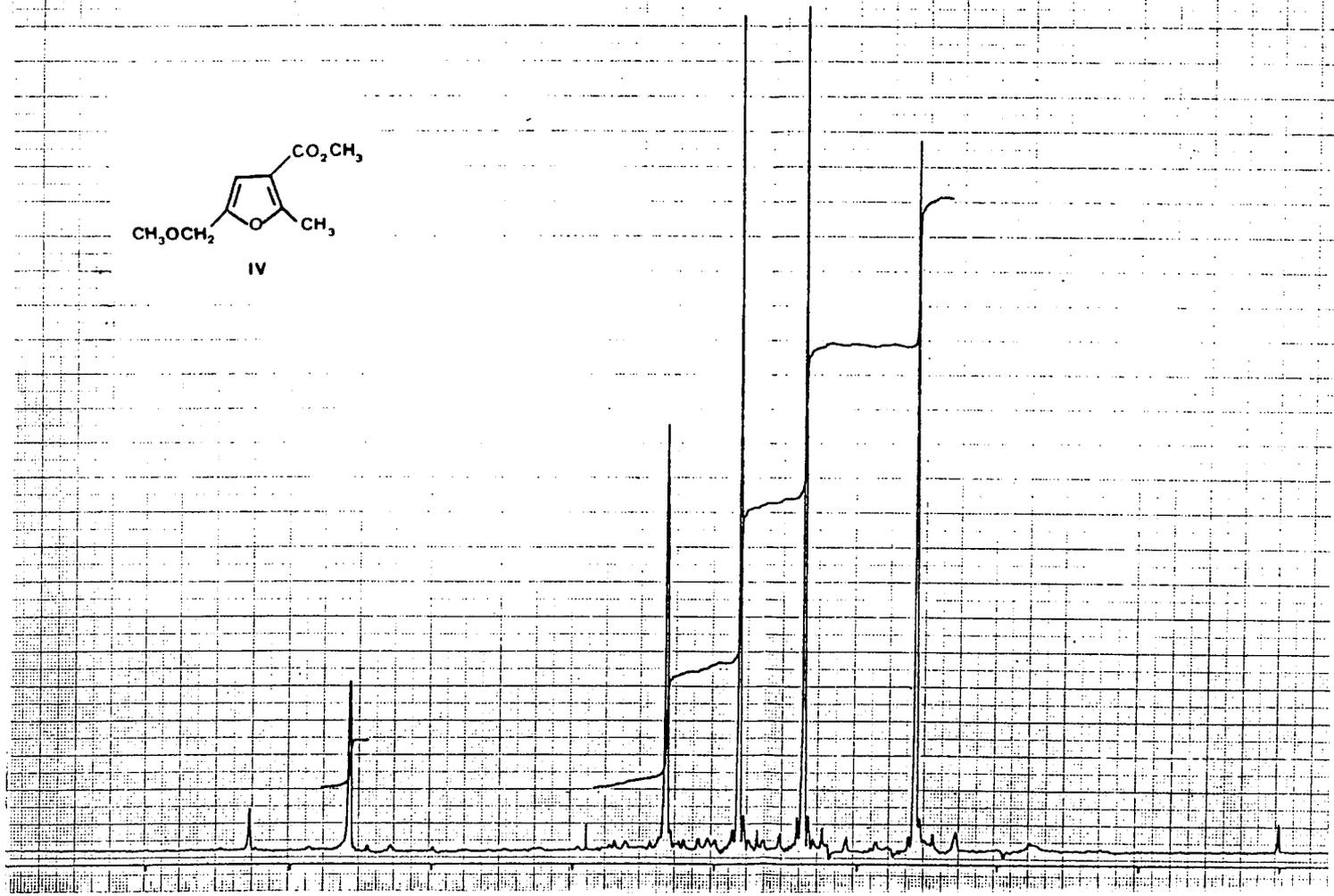
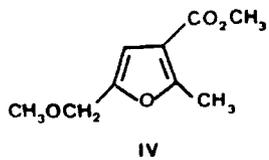
PPM	INTEGRAL	INTENSITY
17.411	0.1000	0.1000
17.311	0.1000	0.1000
17.211	0.1000	0.1000
17.111	0.1000	0.1000
17.011	0.1000	0.1000
16.911	0.1000	0.1000
16.811	0.1000	0.1000
16.711	0.1000	0.1000
16.611	0.1000	0.1000
16.511	0.1000	0.1000
16.411	0.1000	0.1000
16.311	0.1000	0.1000
16.211	0.1000	0.1000
16.111	0.1000	0.1000
16.011	0.1000	0.1000
15.911	0.1000	0.1000
15.811	0.1000	0.1000
15.711	0.1000	0.1000
15.611	0.1000	0.1000
15.511	0.1000	0.1000
15.411	0.1000	0.1000
15.311	0.1000	0.1000
15.211	0.1000	0.1000
15.111	0.1000	0.1000
15.011	0.1000	0.1000
14.911	0.1000	0.1000
14.811	0.1000	0.1000
14.711	0.1000	0.1000
14.611	0.1000	0.1000
14.511	0.1000	0.1000
14.411	0.1000	0.1000
14.311	0.1000	0.1000
14.211	0.1000	0.1000
14.111	0.1000	0.1000
14.011	0.1000	0.1000
13.911	0.1000	0.1000
13.811	0.1000	0.1000
13.711	0.1000	0.1000
13.611	0.1000	0.1000
13.511	0.1000	0.1000
13.411	0.1000	0.1000
13.311	0.1000	0.1000
13.211	0.1000	0.1000
13.111	0.1000	0.1000
13.011	0.1000	0.1000
12.911	0.1000	0.1000
12.811	0.1000	0.1000
12.711	0.1000	0.1000
12.611	0.1000	0.1000
12.511	0.1000	0.1000
12.411	0.1000	0.1000
12.311	0.1000	0.1000
12.211	0.1000	0.1000
12.111	0.1000	0.1000
12.011	0.1000	0.1000
11.911	0.1000	0.1000
11.811	0.1000	0.1000
11.711	0.1000	0.1000
11.611	0.1000	0.1000
11.511	0.1000	0.1000
11.411	0.1000	0.1000
11.311	0.1000	0.1000
11.211	0.1000	0.1000
11.111	0.1000	0.1000
11.011	0.1000	0.1000
10.911	0.1000	0.1000
10.811	0.1000	0.1000
10.711	0.1000	0.1000
10.611	0.1000	0.1000
10.511	0.1000	0.1000
10.411	0.1000	0.1000
10.311	0.1000	0.1000
10.211	0.1000	0.1000
10.111	0.1000	0.1000
10.011	0.1000	0.1000
9.911	0.1000	0.1000
9.811	0.1000	0.1000
9.711	0.1000	0.1000
9.611	0.1000	0.1000
9.511	0.1000	0.1000
9.411	0.1000	0.1000
9.311	0.1000	0.1000
9.211	0.1000	0.1000
9.111	0.1000	0.1000
9.011	0.1000	0.1000
8.911	0.1000	0.1000
8.811	0.1000	0.1000
8.711	0.1000	0.1000
8.611	0.1000	0.1000
8.511	0.1000	0.1000
8.411	0.1000	0.1000
8.311	0.1000	0.1000
8.211	0.1000	0.1000
8.111	0.1000	0.1000
8.011	0.1000	0.1000
7.911	0.1000	0.1000
7.811	0.1000	0.1000
7.711	0.1000	0.1000
7.611	0.1000	0.1000
7.511	0.1000	0.1000
7.411	0.1000	0.1000
7.311	0.1000	0.1000
7.211	0.1000	0.1000
7.111	0.1000	0.1000
7.011	0.1000	0.1000
6.911	0.1000	0.1000
6.811	0.1000	0.1000
6.711	0.1000	0.1000
6.611	0.1000	0.1000
6.511	0.1000	0.1000
6.411	0.1000	0.1000
6.311	0.1000	0.1000
6.211	0.1000	0.1000
6.111	0.1000	0.1000
6.011	0.1000	0.1000
5.911	0.1000	0.1000
5.811	0.1000	0.1000
5.711	0.1000	0.1000
5.611	0.1000	0.1000
5.511	0.1000	0.1000
5.411	0.1000	0.1000
5.311	0.1000	0.1000
5.211	0.1000	0.1000
5.111	0.1000	0.1000
5.011	0.1000	0.1000
4.911	0.1000	0.1000
4.811	0.1000	0.1000
4.711	0.1000	0.1000
4.611	0.1000	0.1000
4.511	0.1000	0.1000
4.411	0.1000	0.1000
4.311	0.1000	0.1000
4.211	0.1000	0.1000
4.111	0.1000	0.1000
4.011	0.1000	0.1000
3.911	0.1000	0.1000
3.811	0.1000	0.1000
3.711	0.1000	0.1000
3.611	0.1000	0.1000
3.511	0.1000	0.1000
3.411	0.1000	0.1000
3.311	0.1000	0.1000
3.211	0.1000	0.1000
3.111	0.1000	0.1000
3.011	0.1000	0.1000
2.911	0.1000	0.1000
2.811	0.1000	0.1000
2.711	0.1000	0.1000
2.611	0.1000	0.1000
2.511	0.1000	0.1000
2.411	0.1000	0.1000
2.311	0.1000	0.1000
2.211	0.1000	0.1000
2.111	0.1000	0.1000
2.011	0.1000	0.1000
1.911	0.1000	0.1000
1.811	0.1000	0.1000
1.711	0.1000	0.1000
1.611	0.1000	0.1000
1.511	0.1000	0.1000
1.411	0.1000	0.1000
1.311	0.1000	0.1000
1.211	0.1000	0.1000
1.111	0.1000	0.1000
1.011	0.1000	0.1000
0.911	0.1000	0.1000
0.811	0.1000	0.1000
0.711	0.1000	0.1000
0.611	0.1000	0.1000
0.511	0.1000	0.1000
0.411	0.1000	0.1000
0.311	0.1000	0.1000
0.211	0.1000	0.1000
0.111	0.1000	0.1000
0.011	0.1000	0.1000



ESPECTRO ¹³C-II

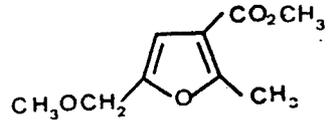
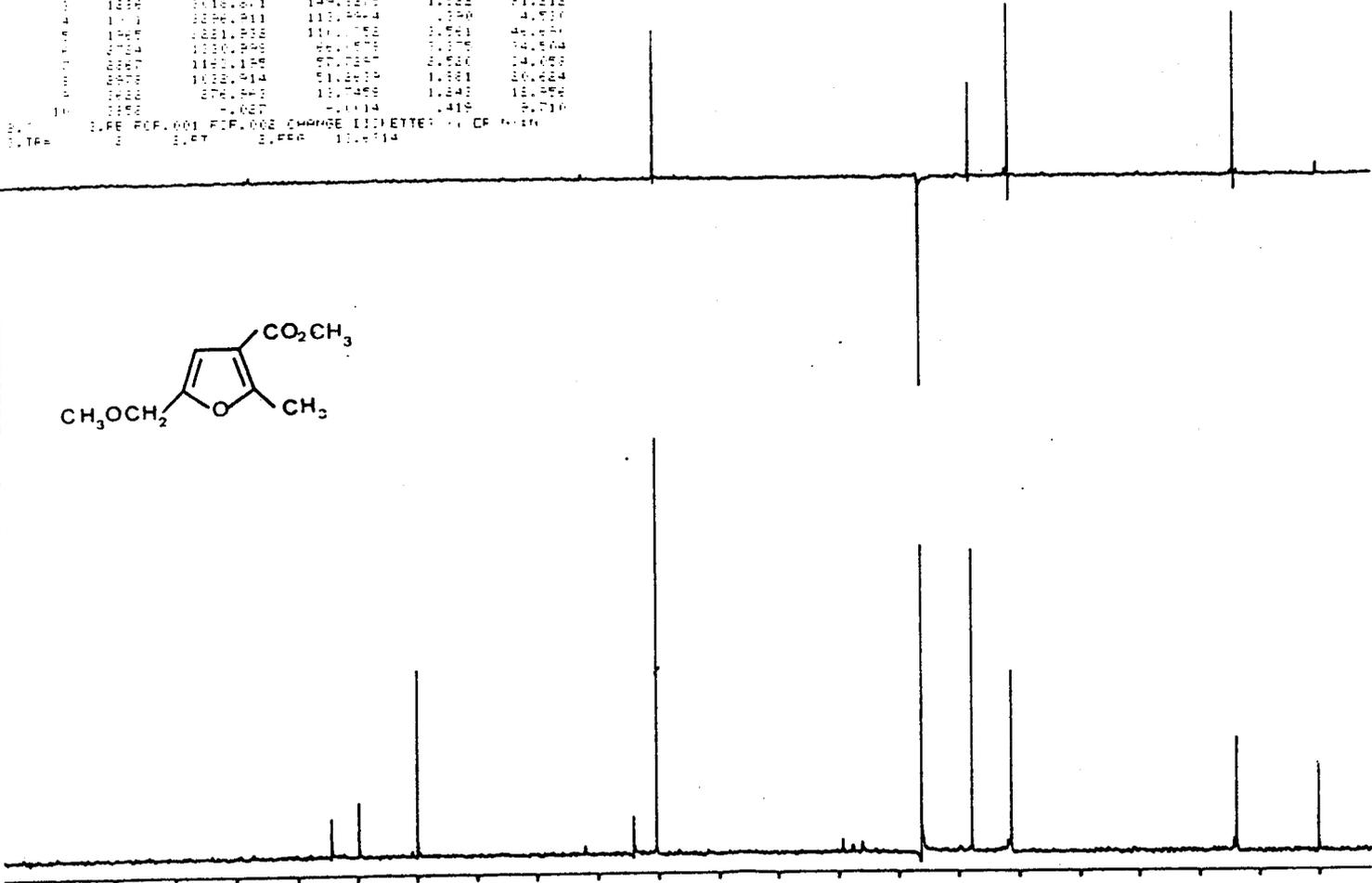


ESPECTRO ¹³C-III

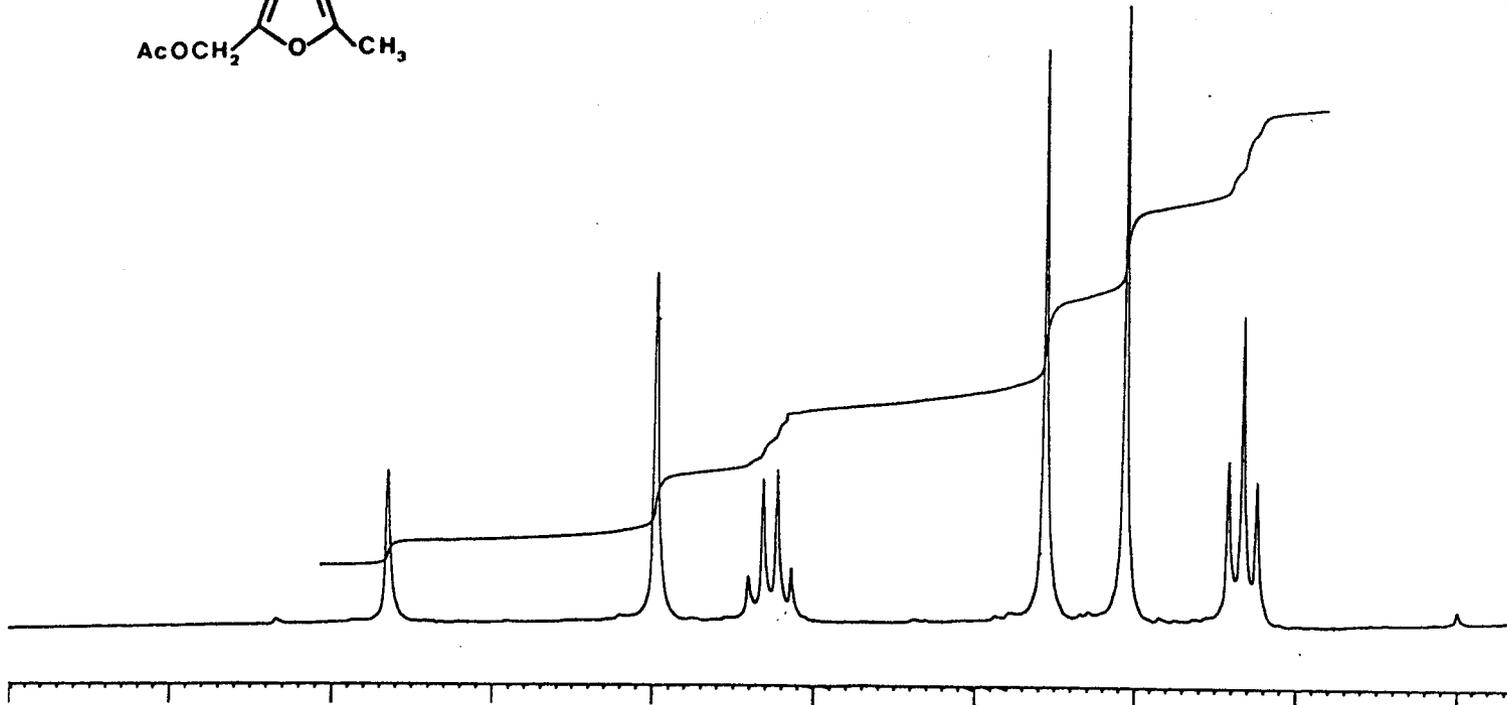
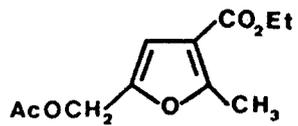


ESPECTRO ¹H-IV

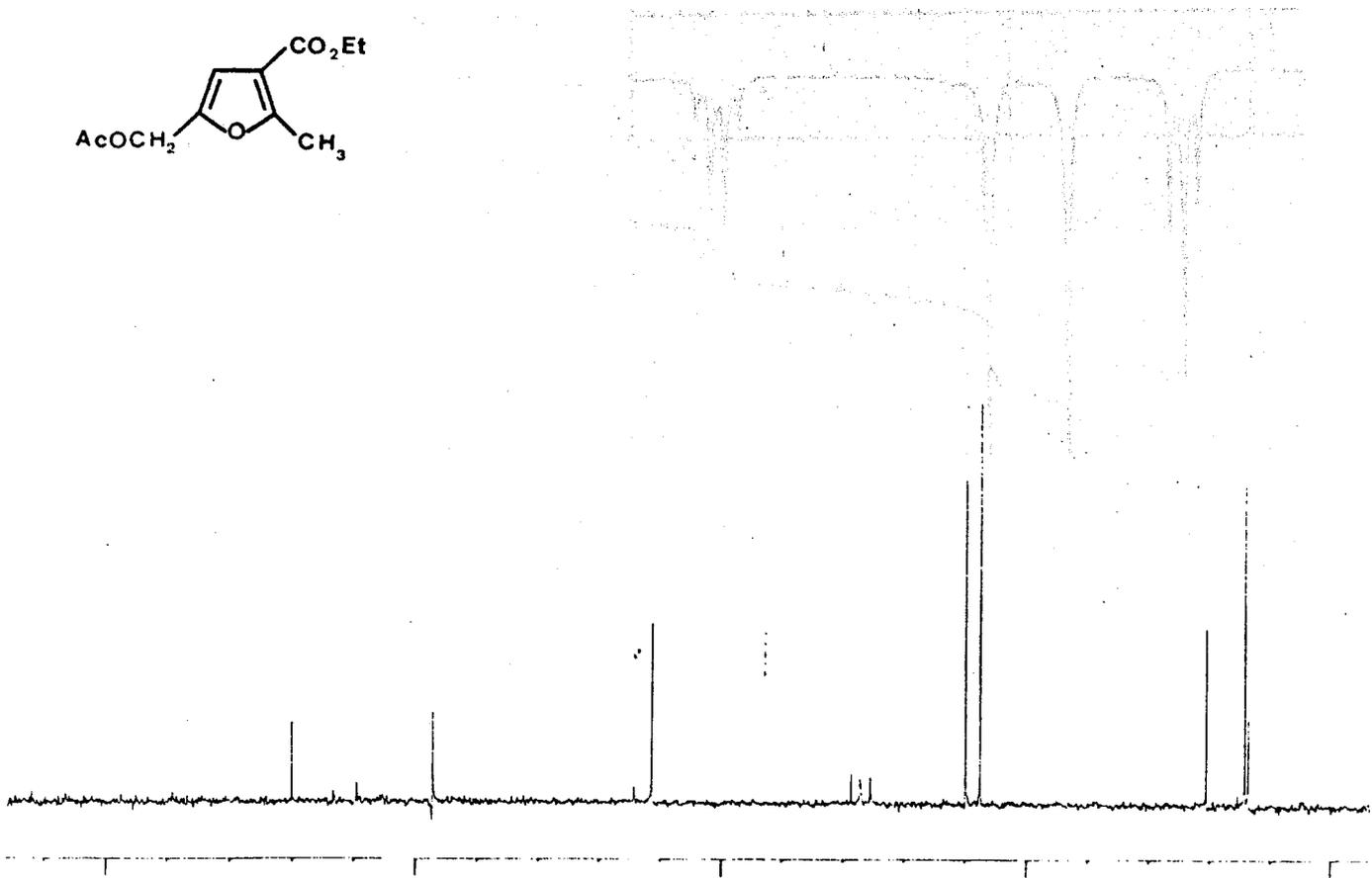
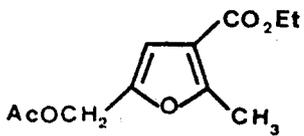
CH	4.500 MHz	1.000	PPM	INTEGRAL	INTENSIT.
MI=	CH FREQ	FREQ			
1	1000	1000.0004	164.8781	1.0000	4.616
2	1111	1011.0004	159.8781	1.0000	4.616
3	1222	1022.0004	154.8781	1.0000	4.616
4	1333	1033.0004	149.8781	1.0000	4.616
5	1444	1044.0004	144.8781	1.0000	4.616
6	1555	1055.0004	139.8781	1.0000	4.616
7	1666	1066.0004	134.8781	1.0000	4.616
8	1777	1077.0004	129.8781	1.0000	4.616
9	1888	1088.0004	124.8781	1.0000	4.616
10	1999	1099.0004	119.8781	1.0000	4.616
11	2110	1110.0004	114.8781	1.0000	4.616
12	2221	1121.0004	109.8781	1.0000	4.616
13	2332	1132.0004	104.8781	1.0000	4.616
14	2443	1143.0004	99.8781	1.0000	4.616
15	2554	1154.0004	94.8781	1.0000	4.616
16	2665	1165.0004	89.8781	1.0000	4.616
17	2776	1176.0004	84.8781	1.0000	4.616
18	2887	1187.0004	79.8781	1.0000	4.616
19	2998	1198.0004	74.8781	1.0000	4.616
20	3109	1209.0004	69.8781	1.0000	4.616
21	3220	1220.0004	64.8781	1.0000	4.616
22	3331	1231.0004	59.8781	1.0000	4.616
23	3442	1242.0004	54.8781	1.0000	4.616
24	3553	1253.0004	49.8781	1.0000	4.616
25	3664	1264.0004	44.8781	1.0000	4.616
26	3775	1275.0004	39.8781	1.0000	4.616
27	3886	1286.0004	34.8781	1.0000	4.616
28	3997	1297.0004	29.8781	1.0000	4.616
29	4108	1308.0004	24.8781	1.0000	4.616
30	4219	1319.0004	19.8781	1.0000	4.616
31	4330	1330.0004	14.8781	1.0000	4.616
32	4441	1341.0004	9.8781	1.0000	4.616
33	4552	1352.0004	4.8781	1.0000	4.616
34	4663	1363.0004	-0.1219	1.0000	4.616
35	4774	1374.0004	-5.1219	1.0000	4.616
36	4885	1385.0004	-10.1219	1.0000	4.616
37	4996	1396.0004	-15.1219	1.0000	4.616
38	5107	1407.0004	-20.1219	1.0000	4.616
39	5218	1418.0004	-25.1219	1.0000	4.616
40	5329	1429.0004	-30.1219	1.0000	4.616
41	5440	1440.0004	-35.1219	1.0000	4.616
42	5551	1451.0004	-40.1219	1.0000	4.616
43	5662	1462.0004	-45.1219	1.0000	4.616
44	5773	1473.0004	-50.1219	1.0000	4.616
45	5884	1484.0004	-55.1219	1.0000	4.616
46	5995	1495.0004	-60.1219	1.0000	4.616
47	6106	1506.0004	-65.1219	1.0000	4.616
48	6217	1517.0004	-70.1219	1.0000	4.616
49	6328	1528.0004	-75.1219	1.0000	4.616
50	6439	1539.0004	-80.1219	1.0000	4.616
51	6550	1550.0004	-85.1219	1.0000	4.616
52	6661	1561.0004	-90.1219	1.0000	4.616
53	6772	1572.0004	-95.1219	1.0000	4.616
54	6883	1583.0004	-100.1219	1.0000	4.616
55	6994	1594.0004	-105.1219	1.0000	4.616
56	7105	1605.0004	-110.1219	1.0000	4.616
57	7216	1616.0004	-115.1219	1.0000	4.616
58	7327	1627.0004	-120.1219	1.0000	4.616
59	7438	1638.0004	-125.1219	1.0000	4.616
60	7549	1649.0004	-130.1219	1.0000	4.616
61	7660	1660.0004	-135.1219	1.0000	4.616
62	7771	1671.0004	-140.1219	1.0000	4.616
63	7882	1682.0004	-145.1219	1.0000	4.616
64	7993	1693.0004	-150.1219	1.0000	4.616
65	8104	1704.0004	-155.1219	1.0000	4.616
66	8215	1715.0004	-160.1219	1.0000	4.616
67	8326	1726.0004	-165.1219	1.0000	4.616
68	8437	1737.0004	-170.1219	1.0000	4.616
69	8548	1748.0004	-175.1219	1.0000	4.616
70	8659	1759.0004	-180.1219	1.0000	4.616
71	8770	1770.0004	-185.1219	1.0000	4.616
72	8881	1781.0004	-190.1219	1.0000	4.616
73	8992	1792.0004	-195.1219	1.0000	4.616
74	9103	1803.0004	-200.1219	1.0000	4.616
75	9214	1814.0004	-205.1219	1.0000	4.616
76	9325	1825.0004	-210.1219	1.0000	4.616
77	9436	1836.0004	-215.1219	1.0000	4.616
78	9547	1847.0004	-220.1219	1.0000	4.616
79	9658	1858.0004	-225.1219	1.0000	4.616
80	9769	1869.0004	-230.1219	1.0000	4.616
81	9880	1880.0004	-235.1219	1.0000	4.616
82	9991	1891.0004	-240.1219	1.0000	4.616
83	10102	1902.0004	-245.1219	1.0000	4.616
84	10213	1913.0004	-250.1219	1.0000	4.616
85	10324	1924.0004	-255.1219	1.0000	4.616
86	10435	1935.0004	-260.1219	1.0000	4.616
87	10546	1946.0004	-265.1219	1.0000	4.616
88	10657	1957.0004	-270.1219	1.0000	4.616
89	10768	1968.0004	-275.1219	1.0000	4.616
90	10879	1979.0004	-280.1219	1.0000	4.616
91	10990	1990.0004	-285.1219	1.0000	4.616
92	11101	2001.0004	-290.1219	1.0000	4.616
93	11212	2012.0004	-295.1219	1.0000	4.616
94	11323	2023.0004	-300.1219	1.0000	4.616
95	11434	2034.0004	-305.1219	1.0000	4.616
96	11545	2045.0004	-310.1219	1.0000	4.616
97	11656	2056.0004	-315.1219	1.0000	4.616
98	11767	2067.0004	-320.1219	1.0000	4.616
99	11878	2078.0004	-325.1219	1.0000	4.616
100	11989	2089.0004	-330.1219	1.0000	4.616



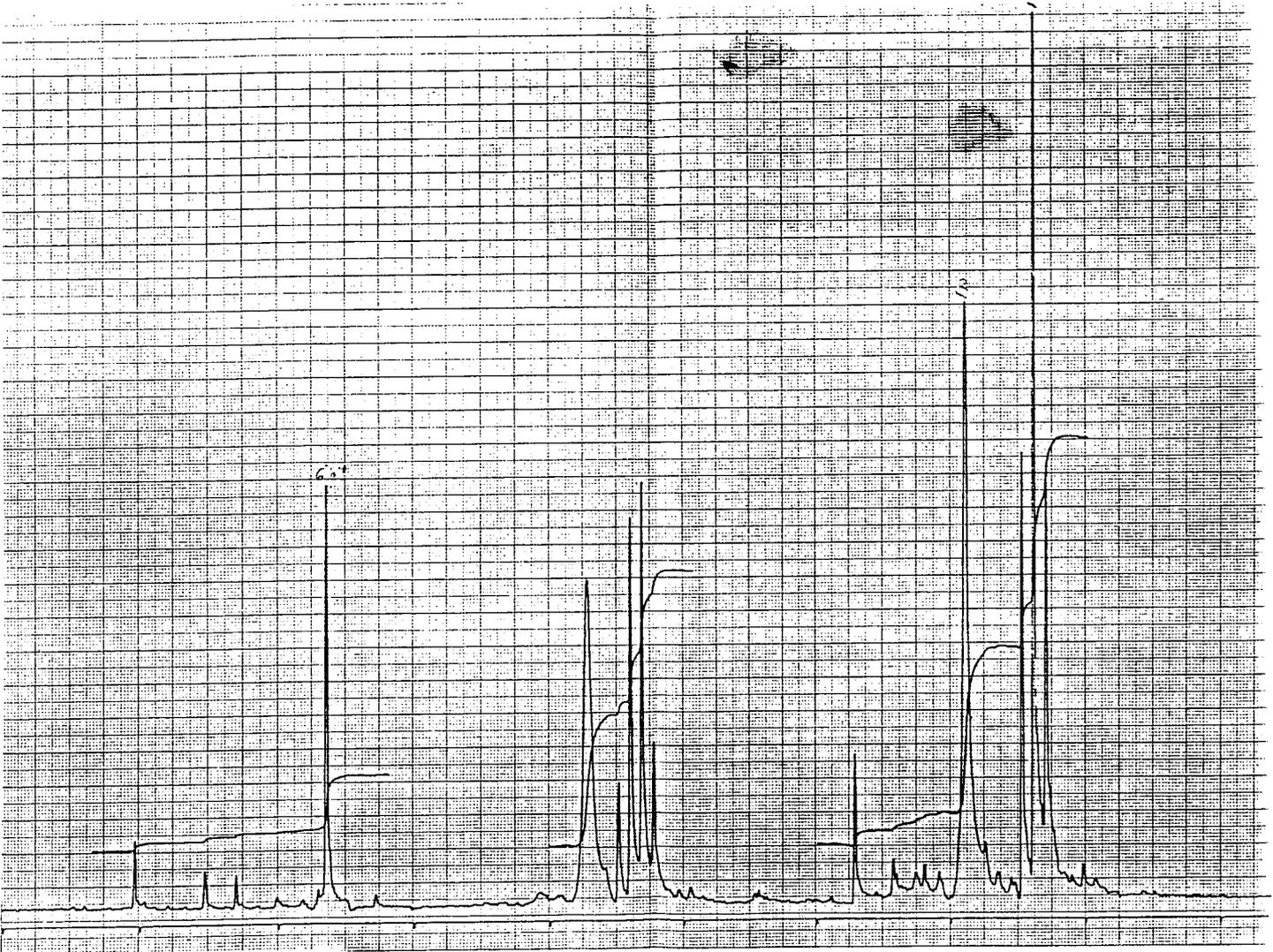
ESPECTRO 13C-IV



ESPECTRO $^1\text{H-V}$

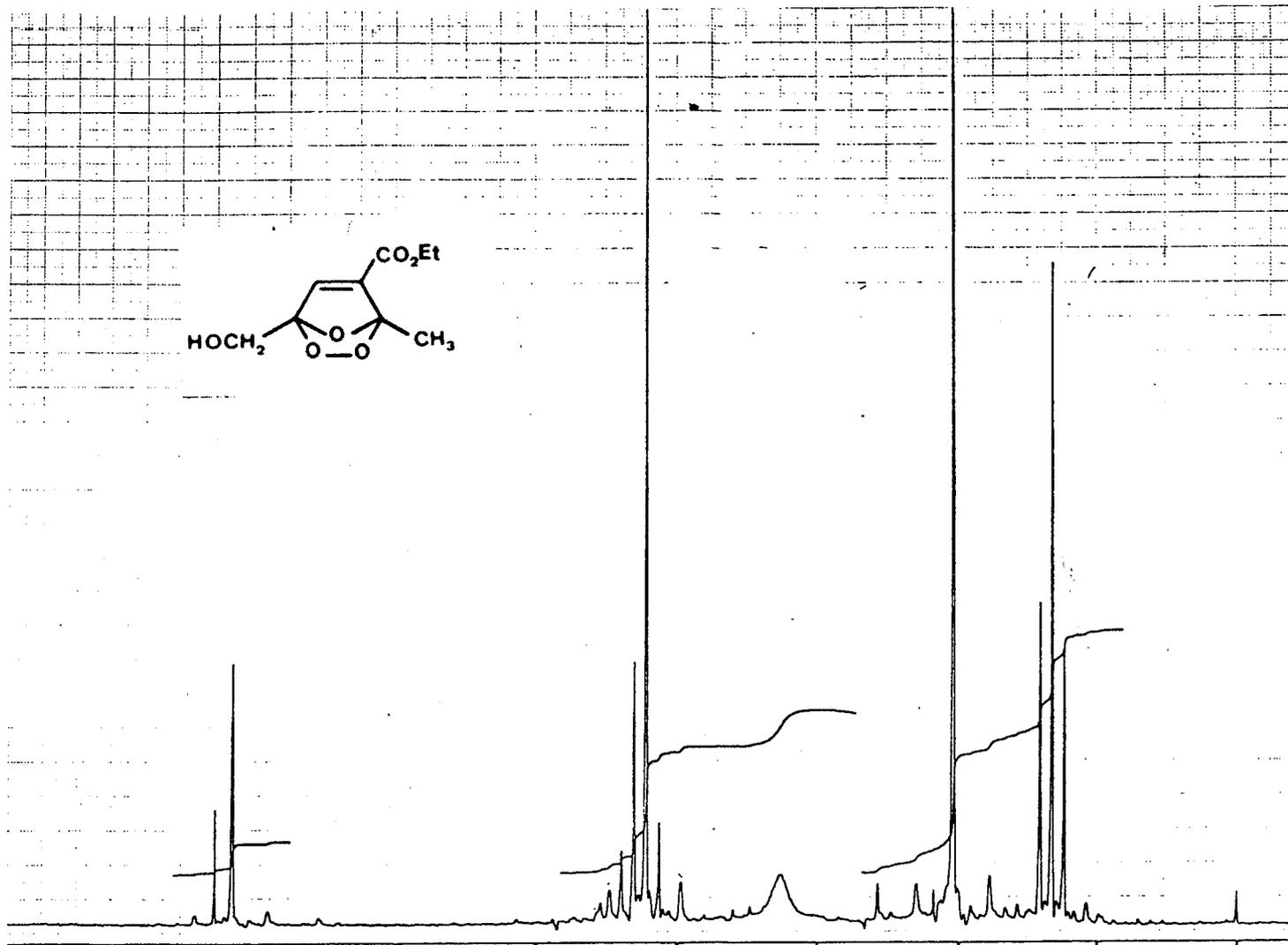
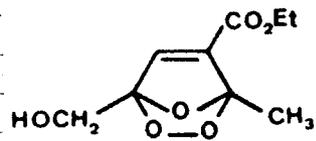


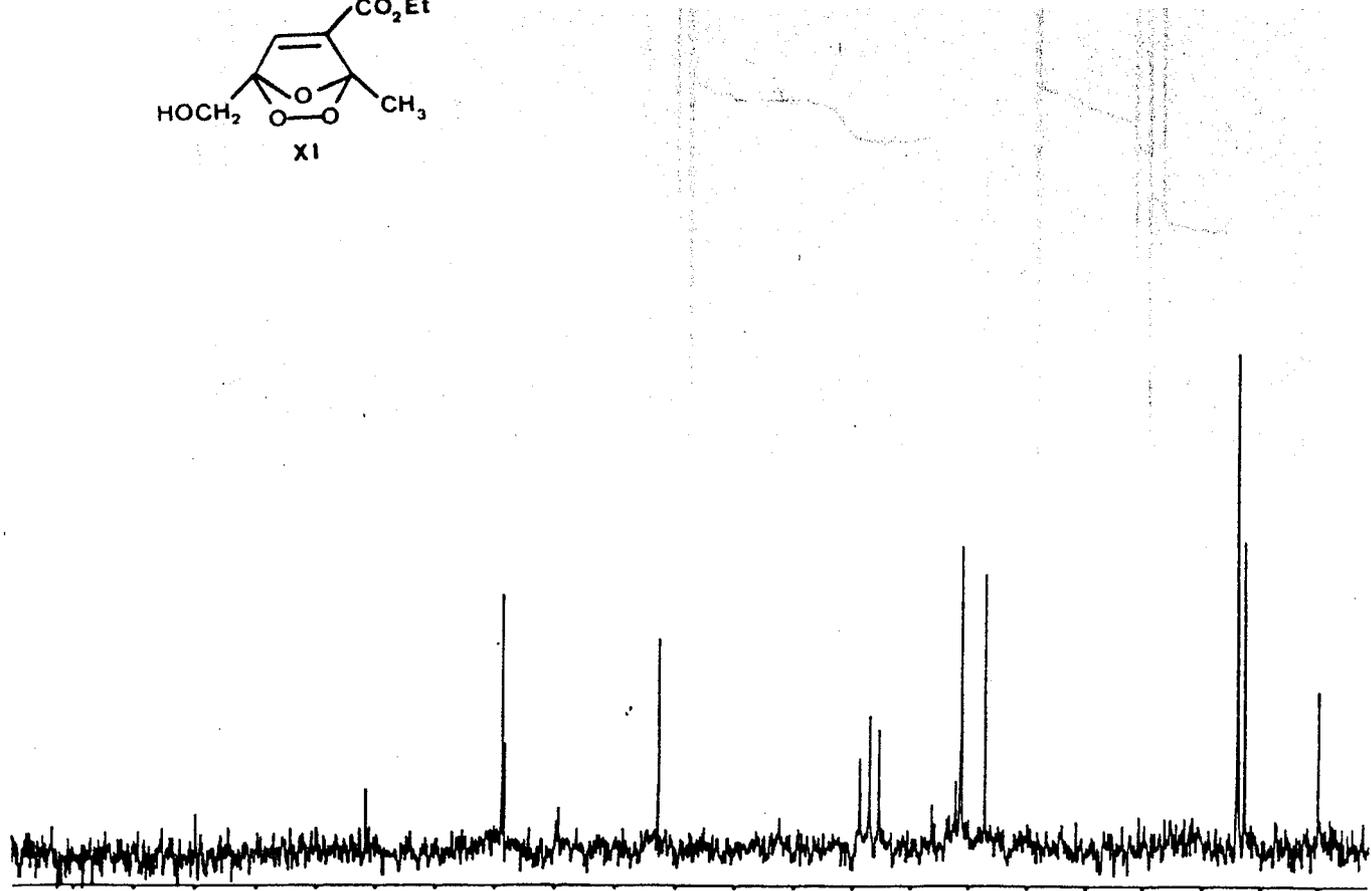
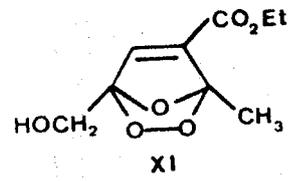
ESPECTRO ¹³C-V



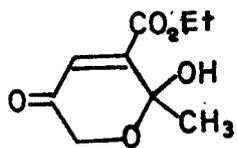
ESPECTRO 1H-VII

ESPECTRO 1H-XI

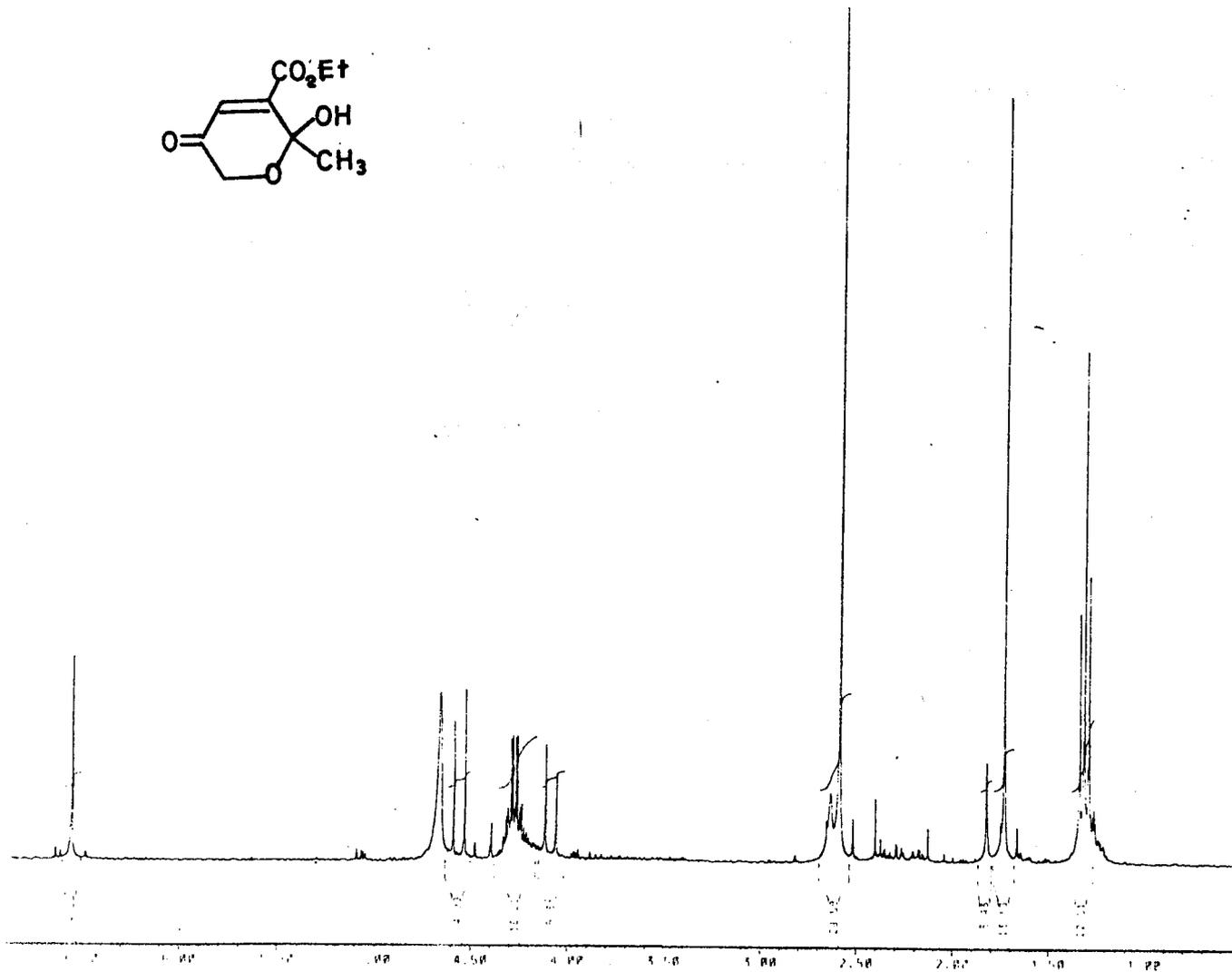


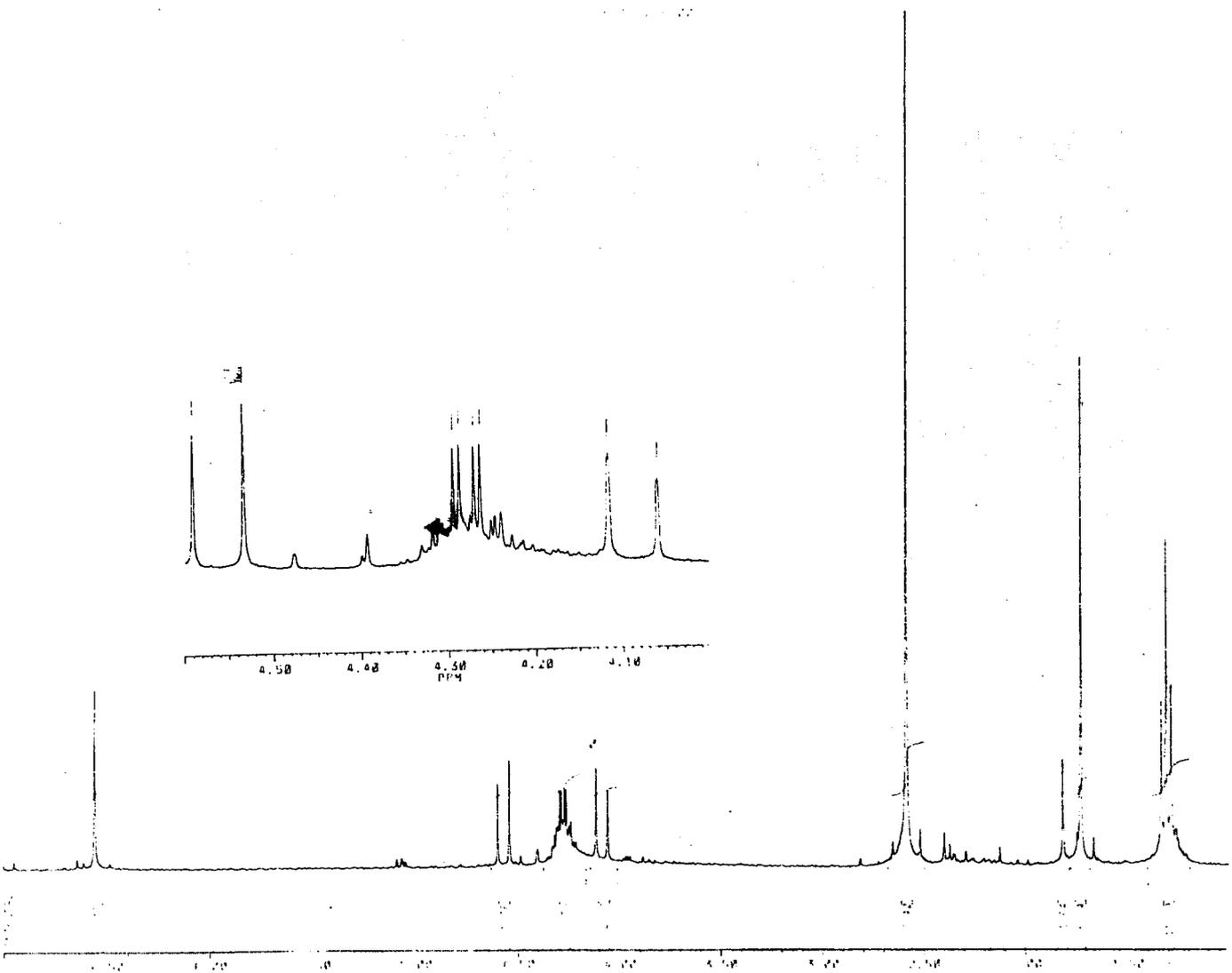


ESPECTRO ¹³C-XI

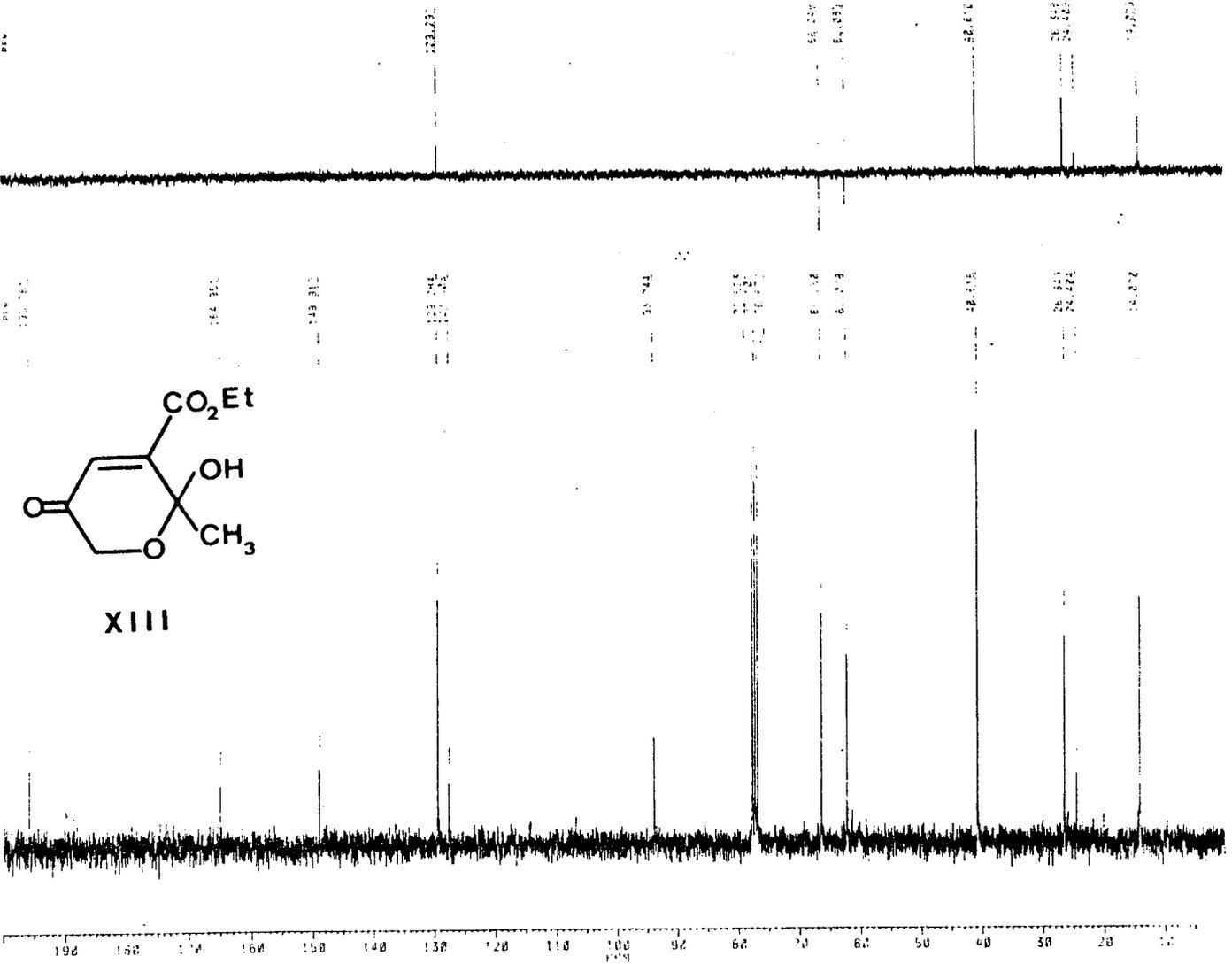


ESPECTRO 'H-XIII

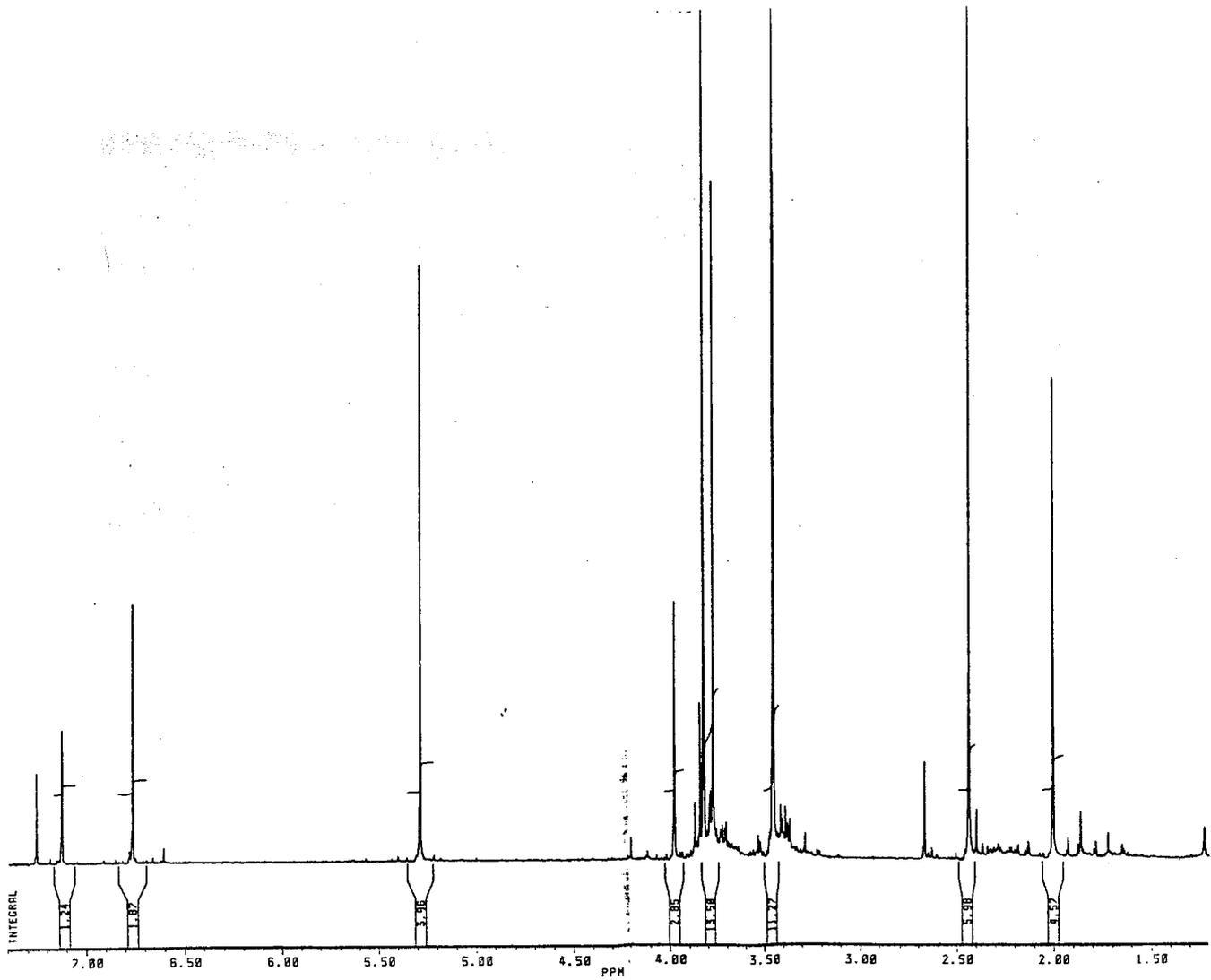




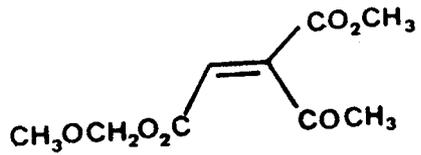
ESPECTRO ^1H -XIII/ D_2O



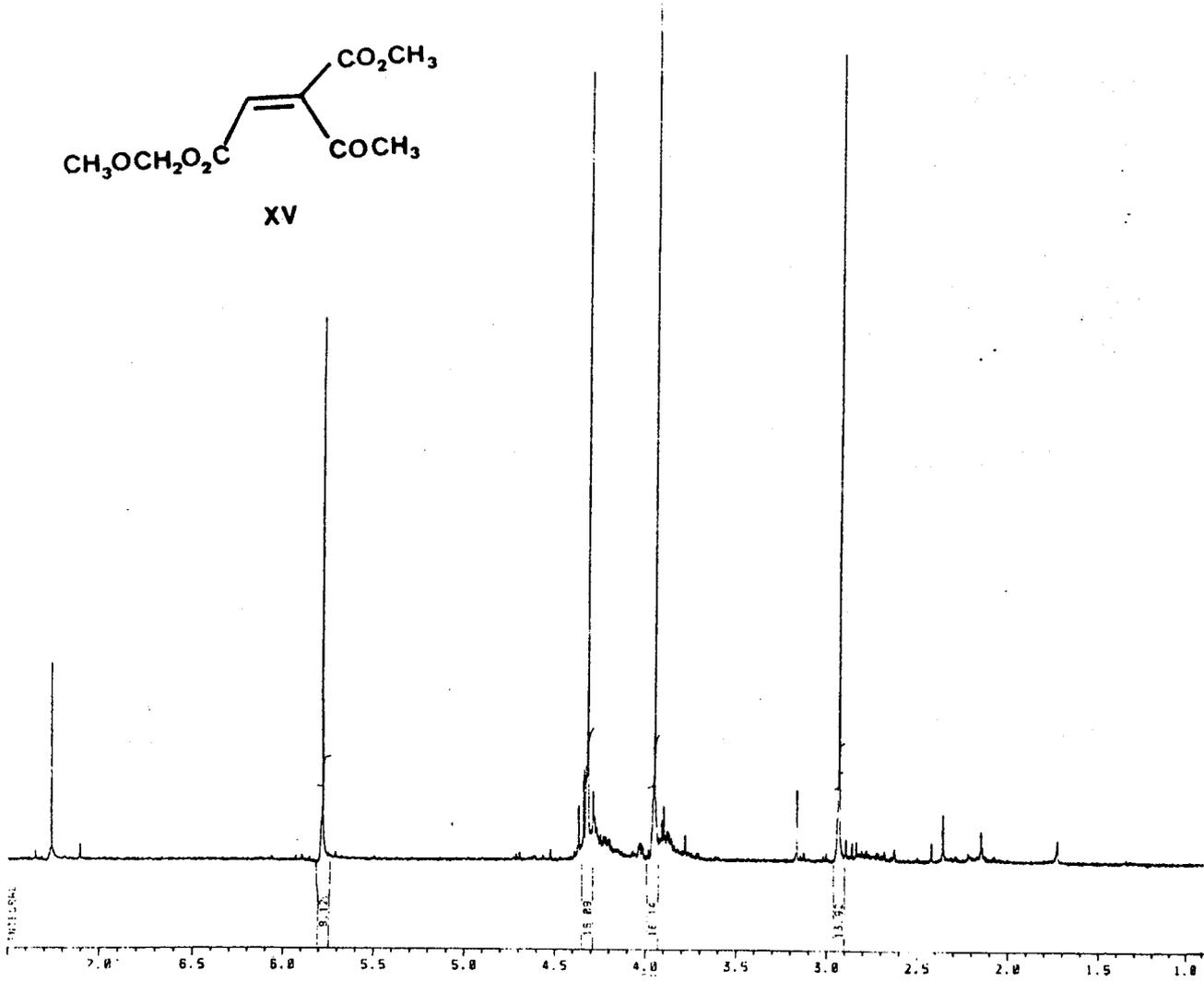
ESPECTRO ¹³C-XIII



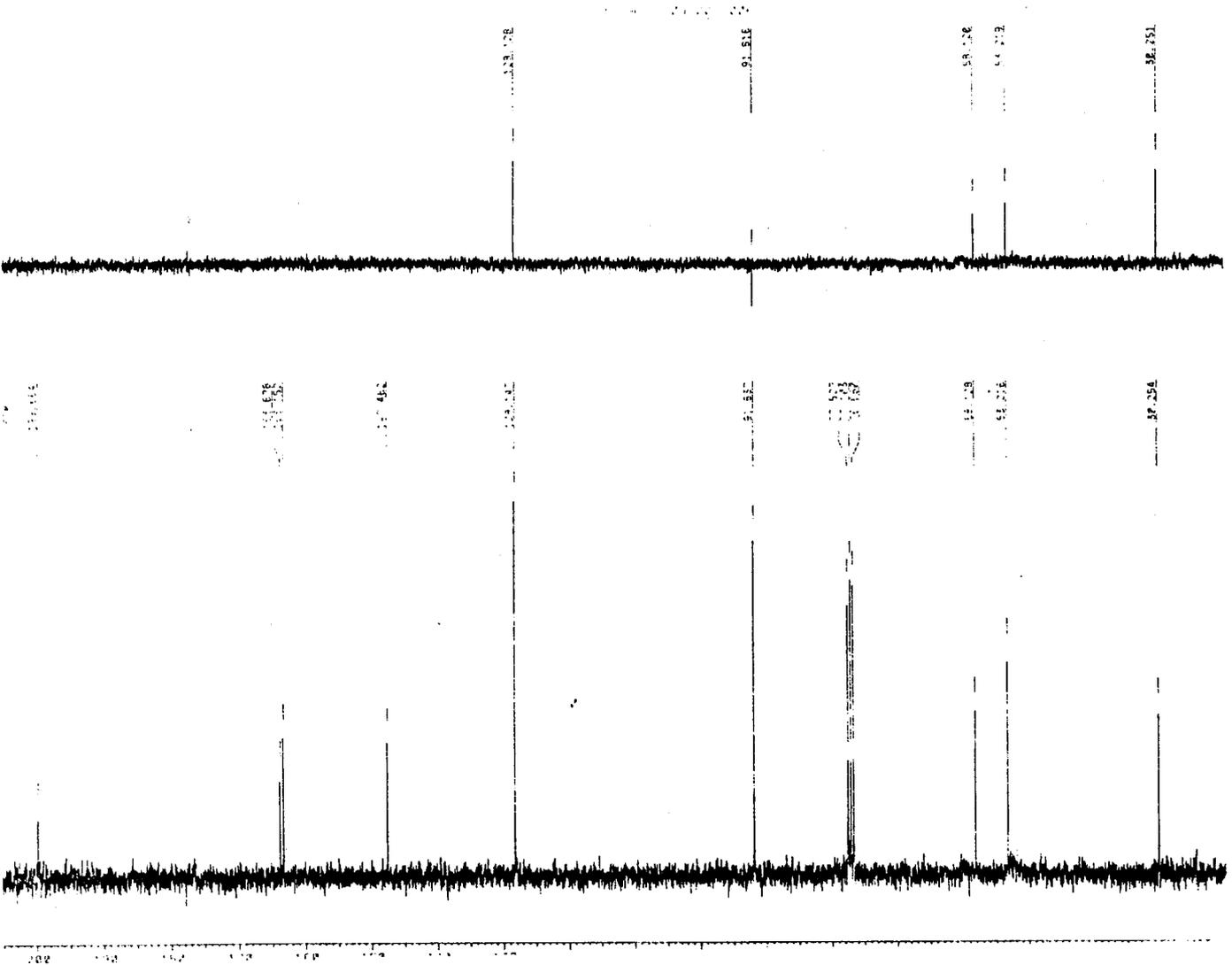
ESPECTRO 1H-XIV+XV



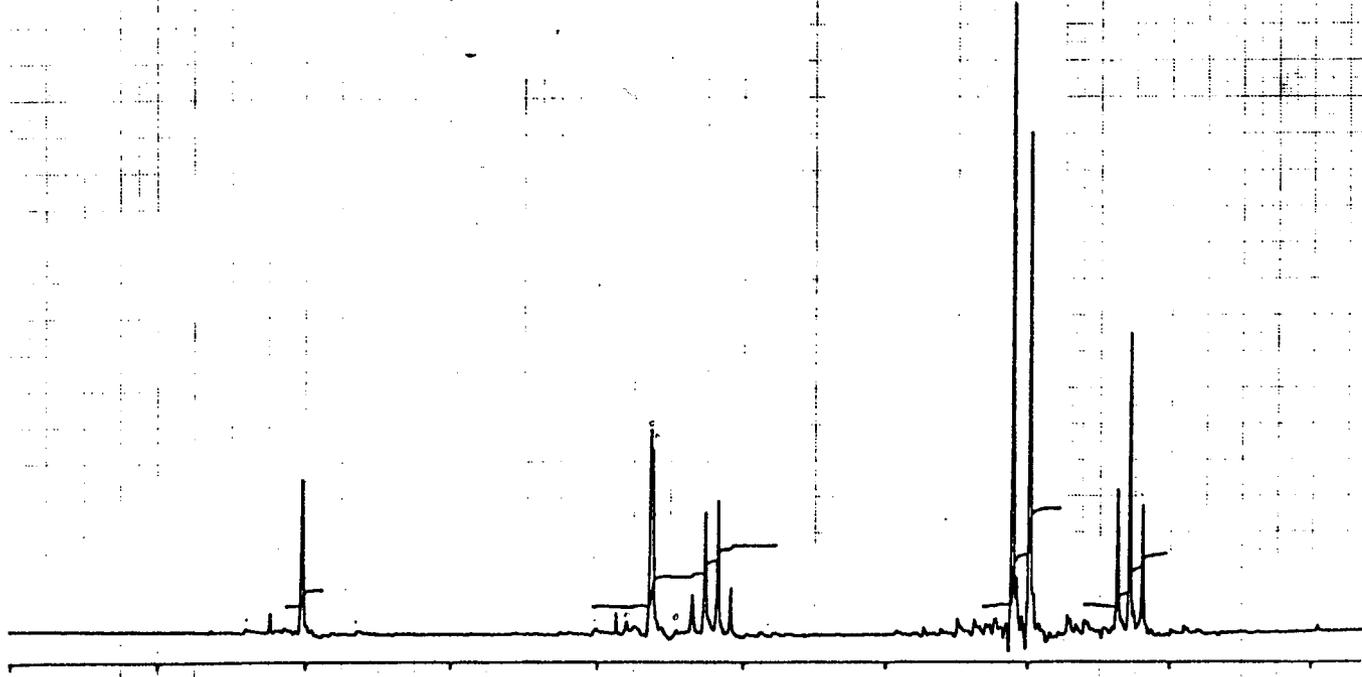
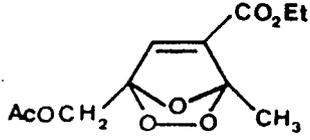
XV



ESPECTRO ¹H-XV

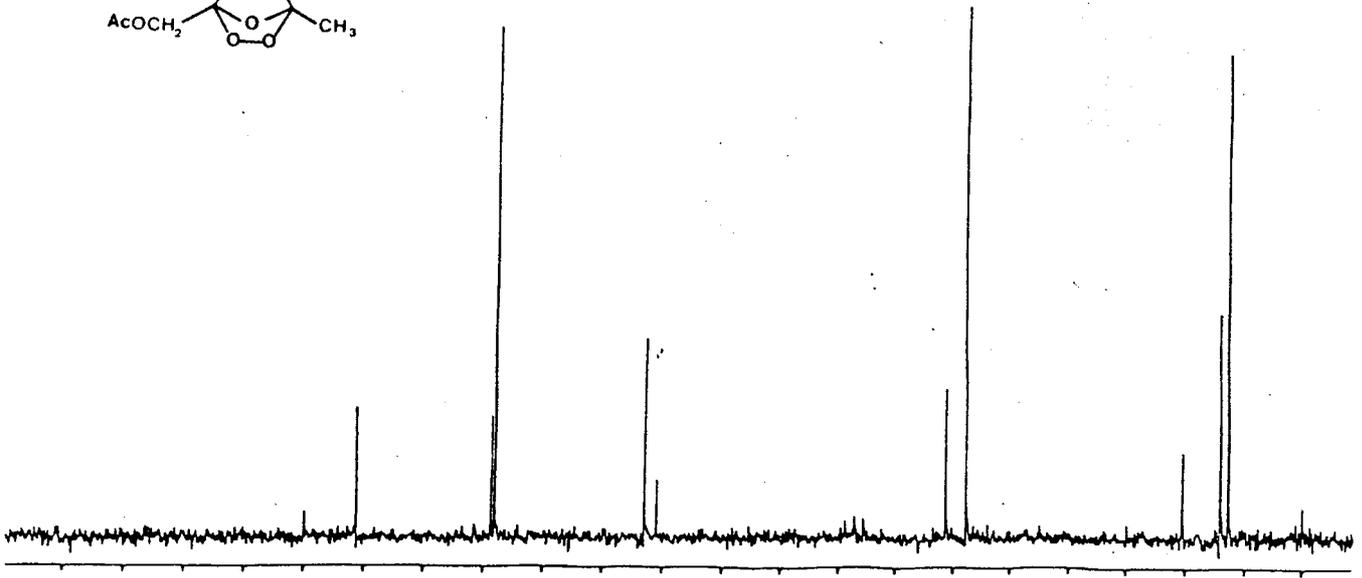
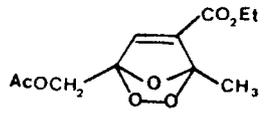


ESPECTRO ¹³C-XV

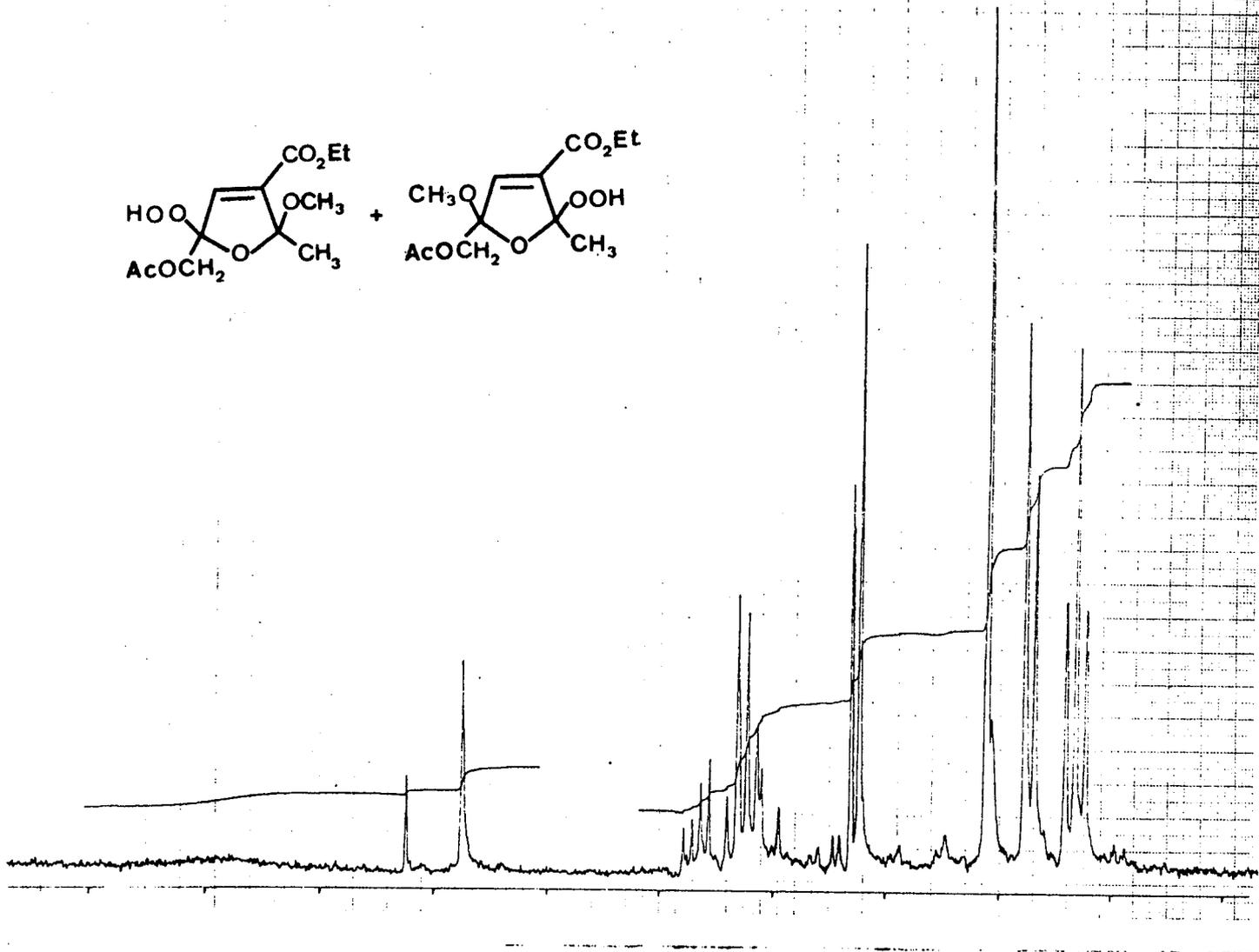
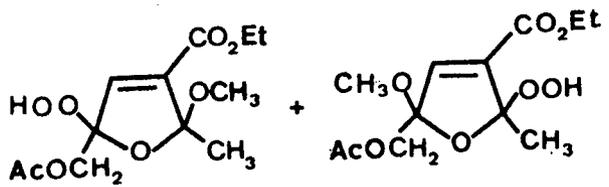


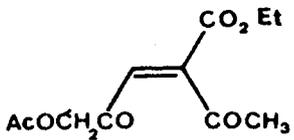
ESPECTRO ^1H -XVIII

1. PP	2. 90% 1H*	1. 000	PPM	INTEGRAL	INTENSITY
HT*	COU/DOP	FREQ			
1	3.9	3421.411	169.6007	.167	2.966
2	1085	2450.295	161.3066	.632	14.464
3	1474	2793.499	136.6422	.583	12.390
4	1464	2781.780	136.0606	4.535	56.537
5	1914	2277.023	113.0097	1.561	22.100
6	1949	2236.069	110.9768	.477	6.612
7	2803	1233.704	61.2291	2.067	16.596
8	2864	1161.978	57.6693	3.418	56.036
9	3504	411.034	20.3997	1.250	6.706
10	3612	292.971	14.6936	2.585	25.262
11	3654	258.207	12.8149	4.437	53.972
12	3854	-1.164	-1.0082	.207	2.717
1.2	2.7P*	1	1.5T	1.5P6	.0000
PPM CM*	6.1112	F1* 220.0242	F2*	-9.1458 2	

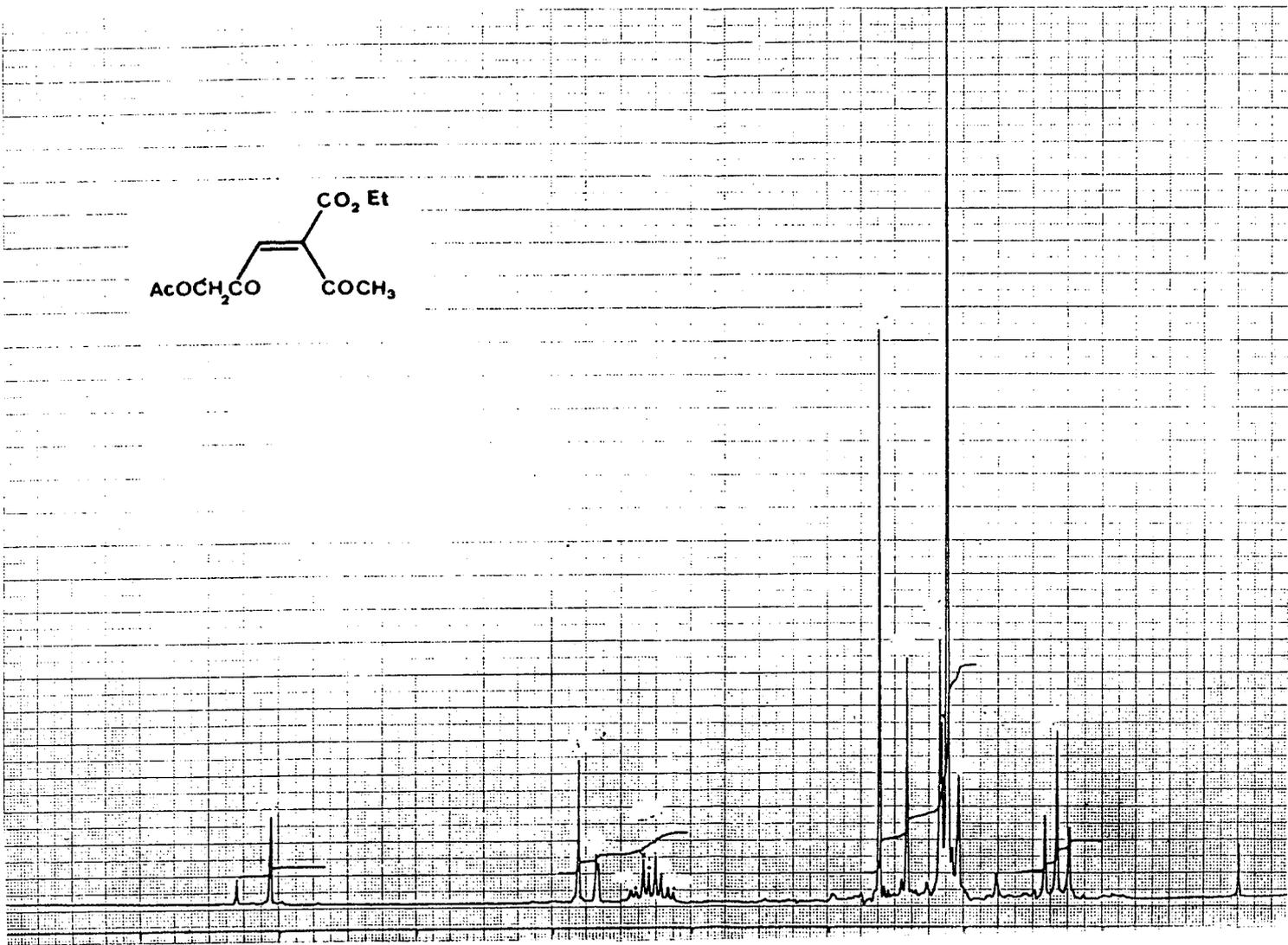


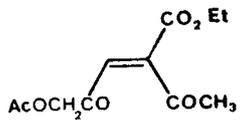
ESPECTRO 13C-XVII





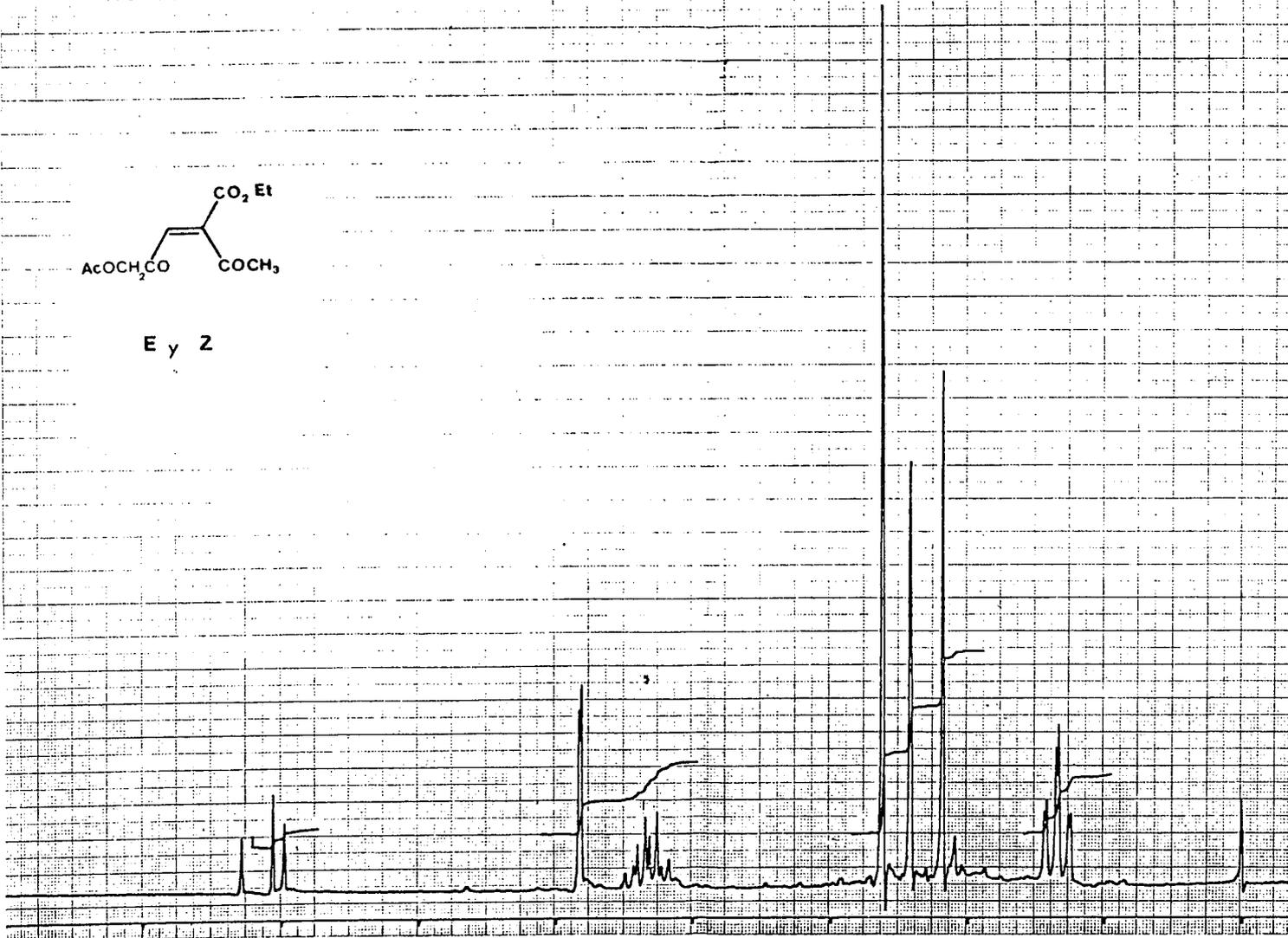
ESPECTRO 1H-XX(B)

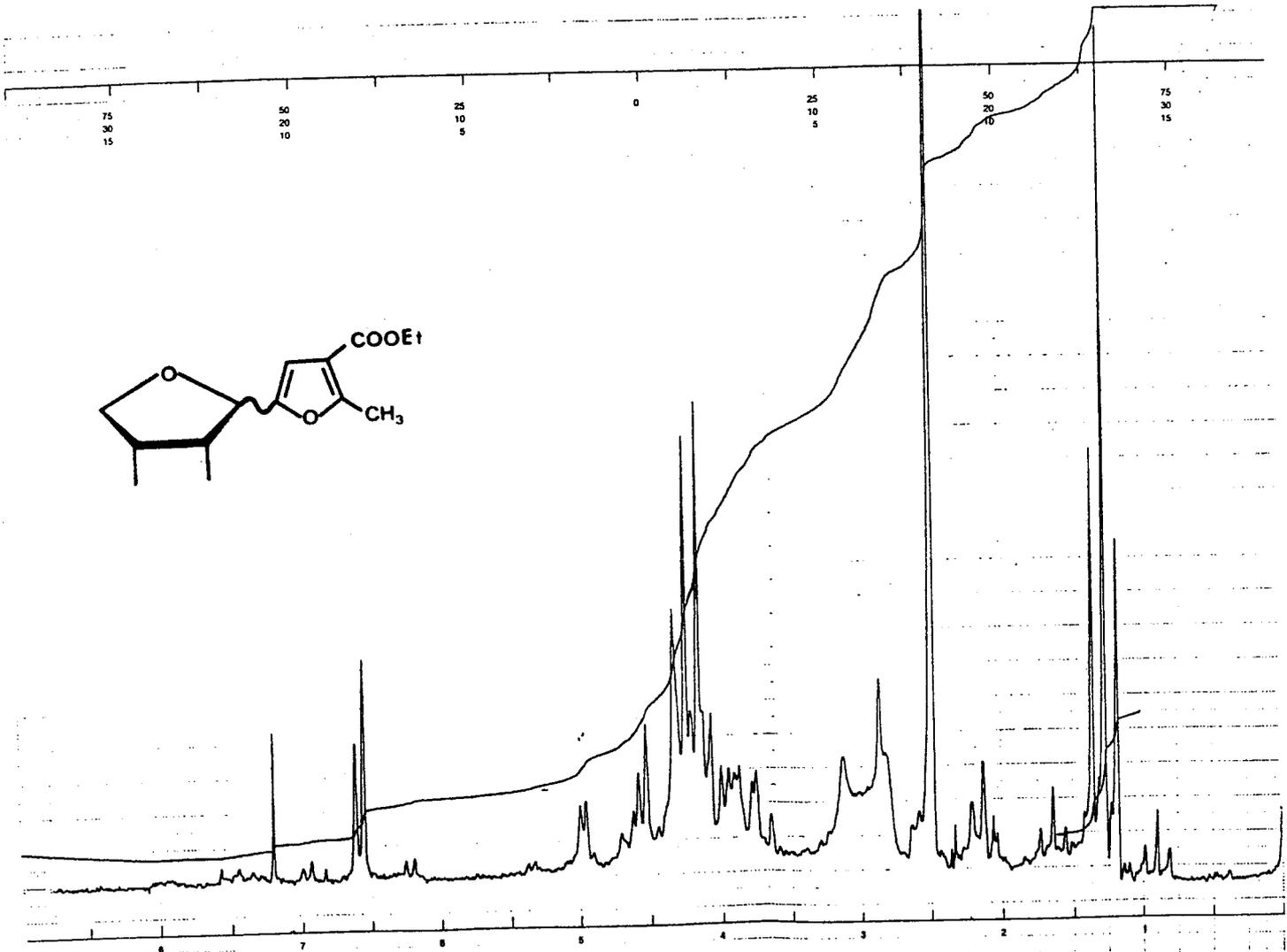




E y Z

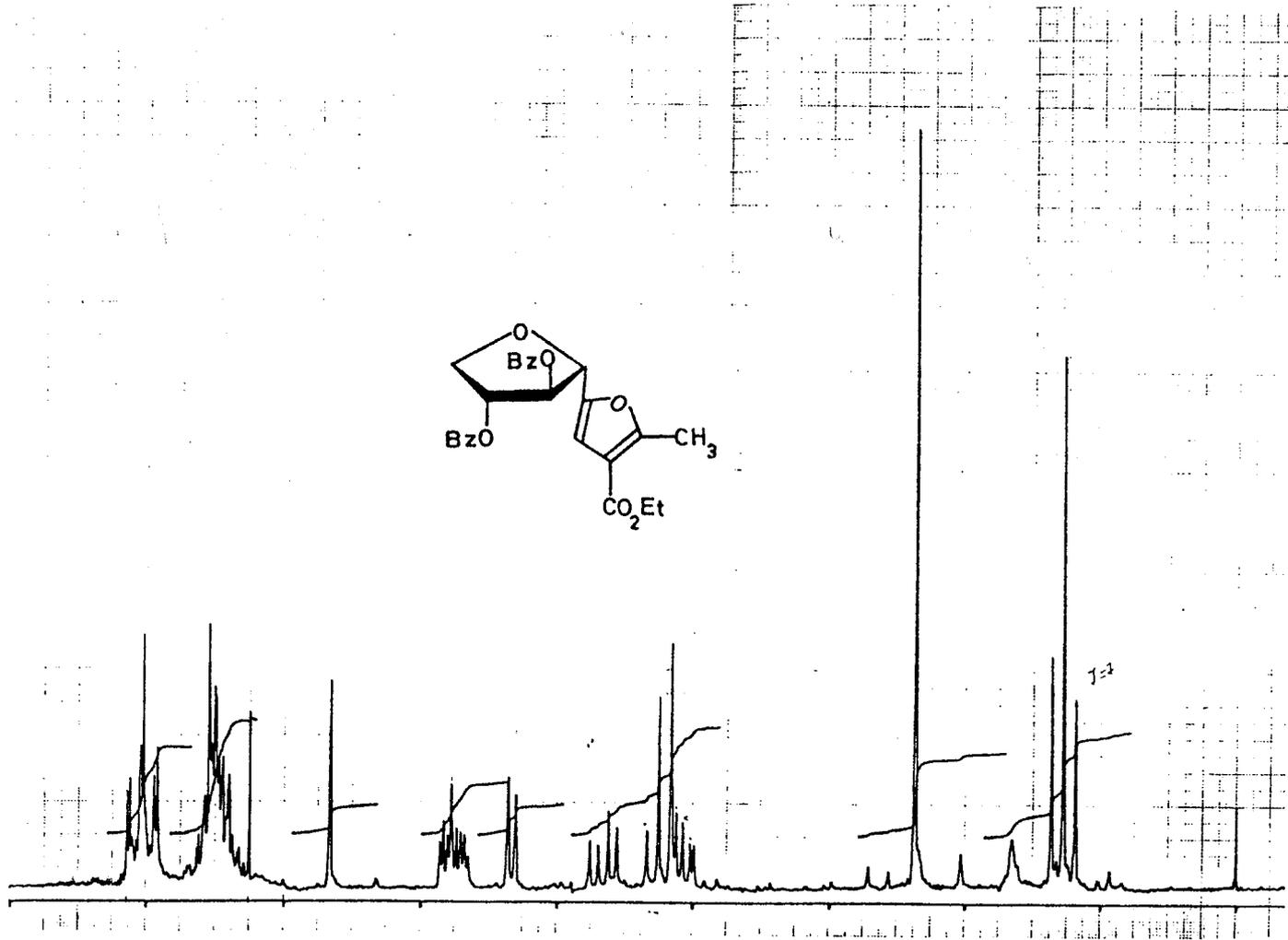
ESPECTRO ¹H-XX (E/Z)





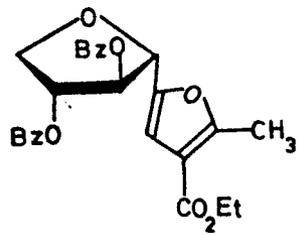
ESPECTRO ¹H-XXII (α+β)

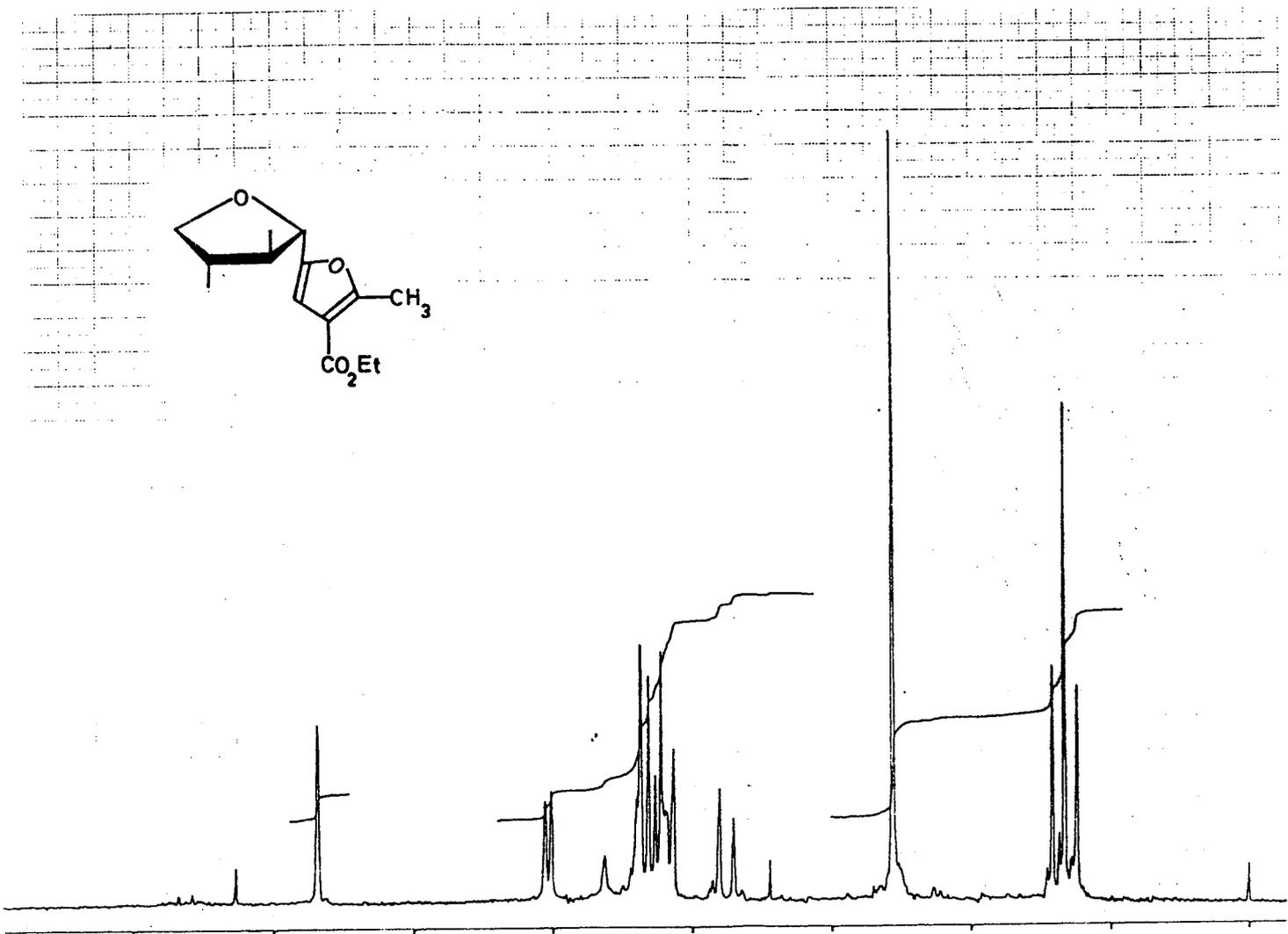
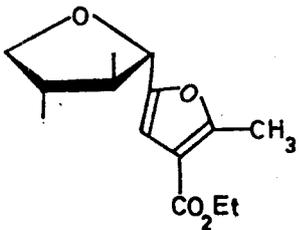
ESPECTRO ¹H-XIIIIX



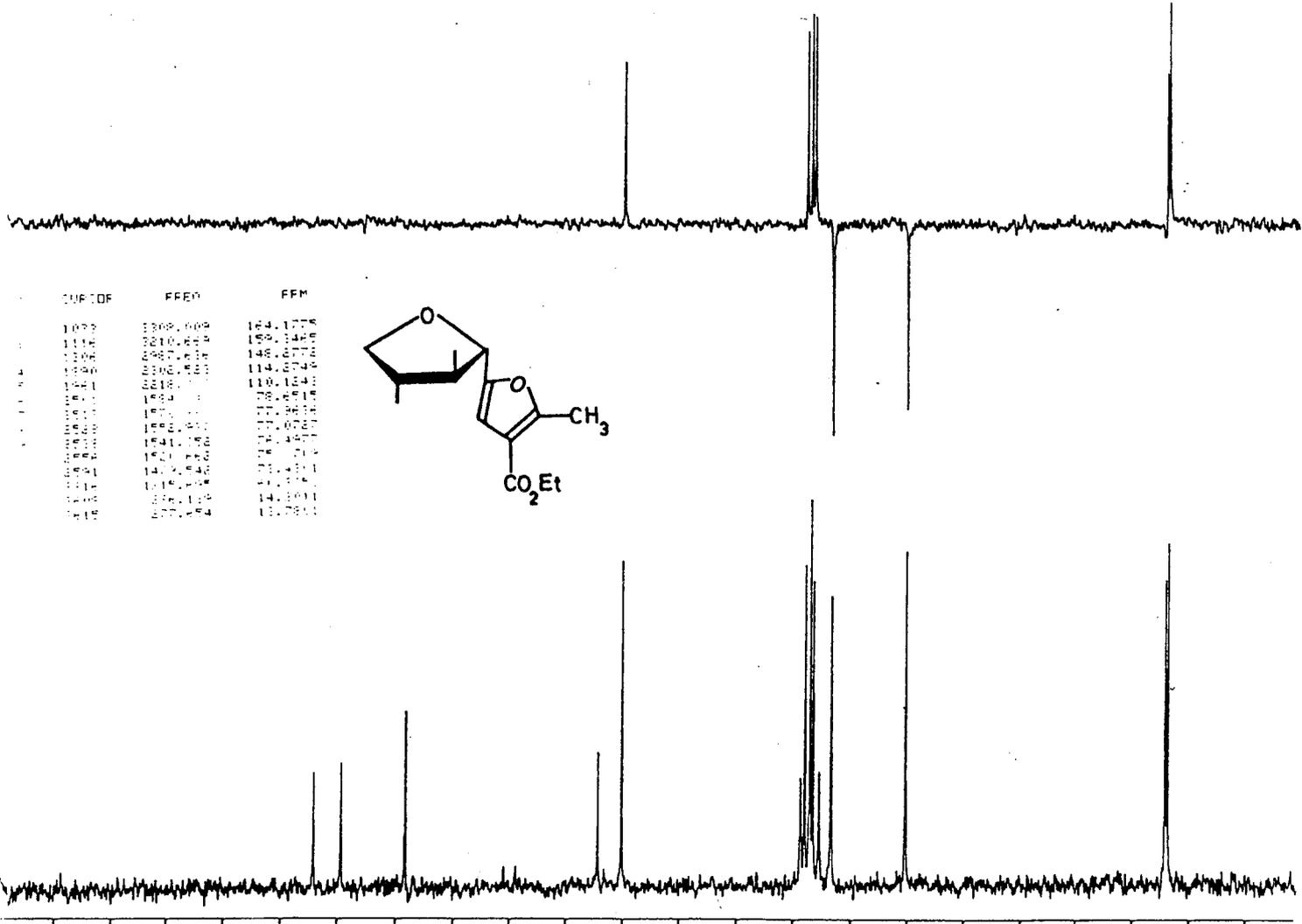
ESPECTRO ¹³C-XXIIIIX

F1	2.616 IH CUPSDP	1.000 FREQ	PPH	INTEGRAL	INTENSITY
1	1011	2334.646	165.4995	.149	4.792
2	1043	3296.923	163.6273	.052	4.039
3	1112	3216.051	159.6136	.156	7.093
4	1231	2958.057	146.8490	.032	3.531
5	1559	2691.359	133.5729	.052	10.103
6	1561	2689.088	133.4602	1.429	15.794
7	1623	2615.864	129.8261	7.110	35.534
8	1634	2603.768	129.2059	1.106	5.040
9	1645	2590.456	128.5651	3.055	31.850
10	1647	2588.195	128.4529	2.136	28.059
11	1891	2301.710	114.2346	.301	4.366
12	1949	2233.778	110.8631	.618	5.722
13	2501	1595.673	78.6974	.192	2.616
14	2516	1568.106	77.8256	.671	8.218
15	2528	1553.969	77.1239	1.658	14.371
16	2552	1525.856	75.7287	1.211	12.644
17	2621	1444.851	71.7084	1.210	13.004
18	2821	1209.976	60.0515	.645	5.796
19	3607	287.602	14.2730	.972	13.365
20	3620	272.305	13.5146	1.069	14.427
3.1	1.7P=	3	3.FT	3.EP6	13.0061
FFP CM=	6.1112	F1= 220.0243		F2= -9.1458 Z	

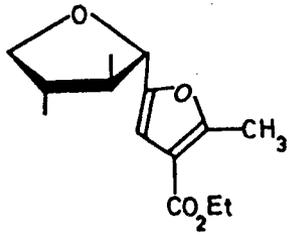




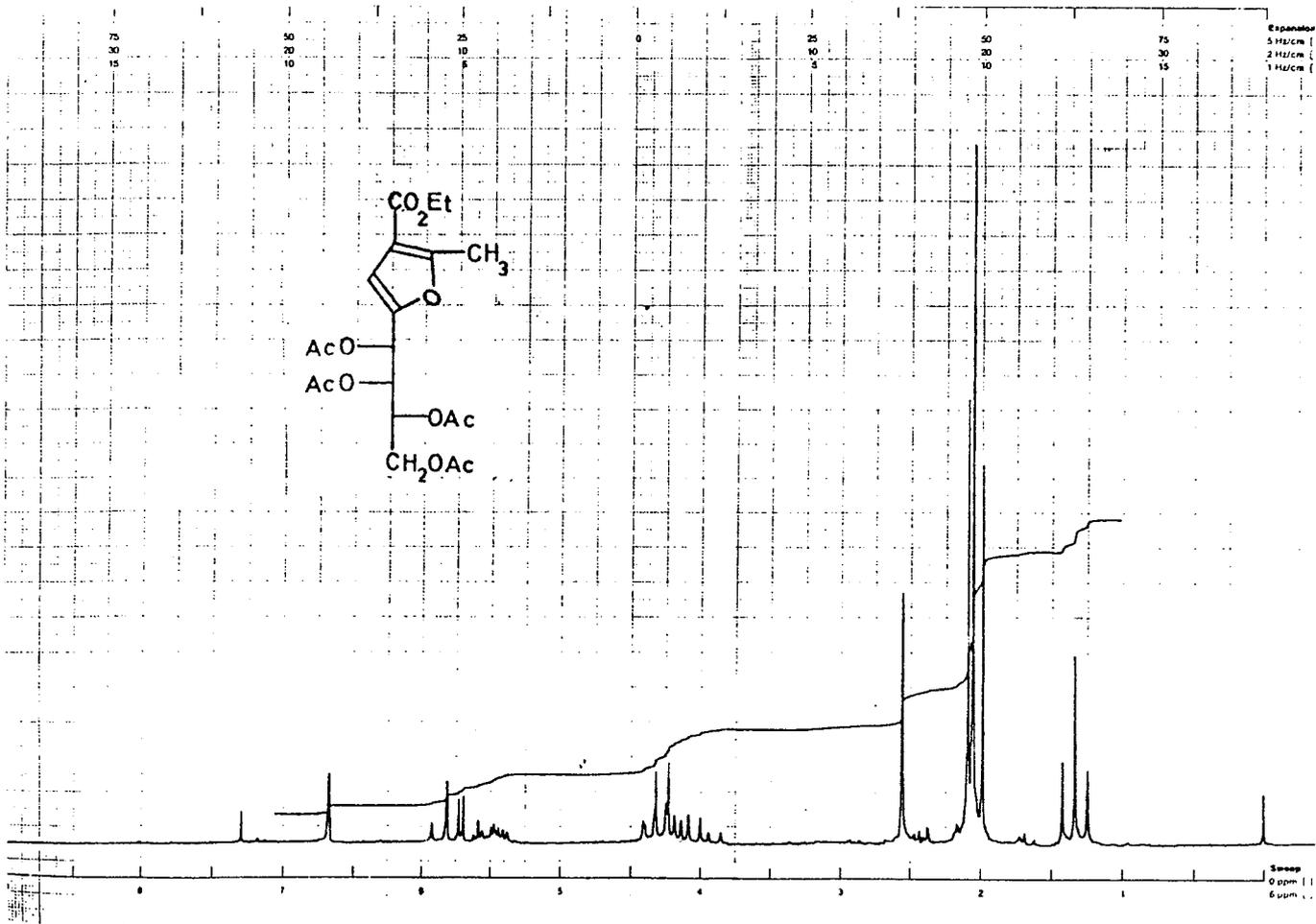
ESPECTRO ¹H-XXIIα



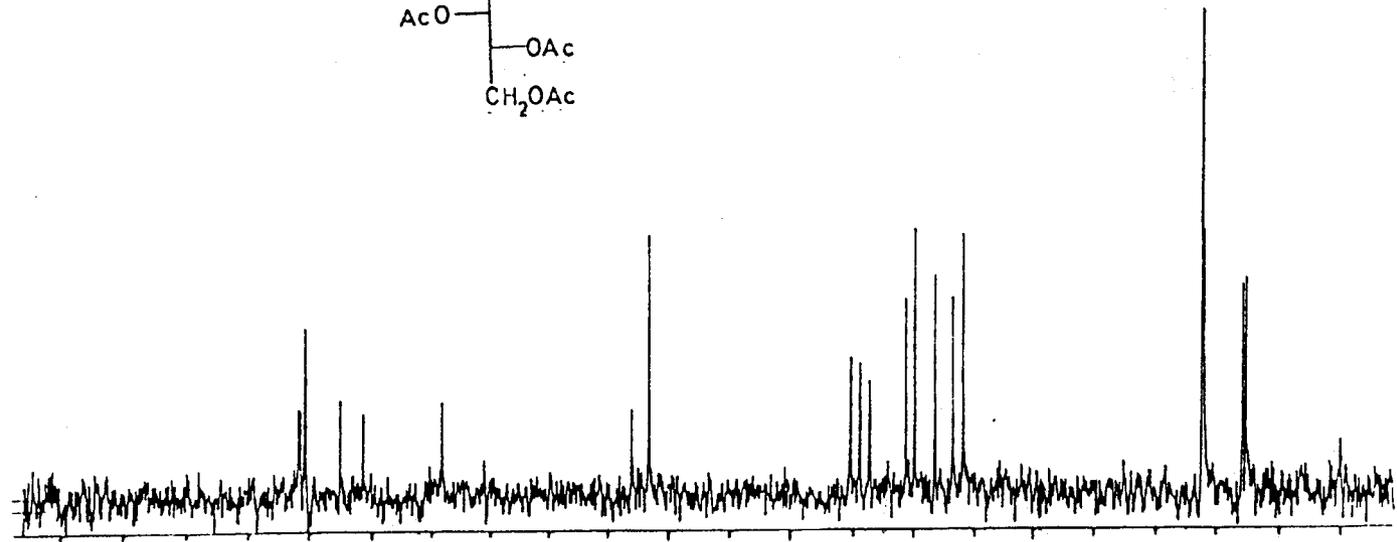
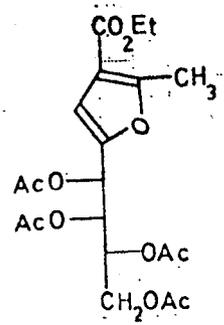
Chemical Shift (ppm)	Assignment
172.1	CO ₂ Et
138.2	C=C
137.5	C=C
136.8	C=C
136.1	C=C
135.4	C=C
134.7	C=C
134.0	C=C
133.3	C=C
132.6	C=C
131.9	C=C
131.2	C=C
130.5	C=C
129.8	C=C
129.1	C=C
128.4	C=C
127.7	C=C
127.0	C=C
126.3	C=C
125.6	C=C
124.9	C=C
124.2	C=C
123.5	C=C
122.8	C=C
122.1	C=C
121.4	C=C
120.7	C=C
120.0	C=C
119.3	C=C
118.6	C=C
117.9	C=C
117.2	C=C
116.5	C=C
115.8	C=C
115.1	C=C
114.4	C=C
113.7	C=C
113.0	C=C
112.3	C=C
111.6	C=C
110.9	C=C
110.2	C=C
109.5	C=C
108.8	C=C
108.1	C=C
107.4	C=C
106.7	C=C
106.0	C=C
105.3	C=C
104.6	C=C
103.9	C=C
103.2	C=C
102.5	C=C
101.8	C=C
101.1	C=C
100.4	C=C
99.7	C=C
99.0	C=C
98.3	C=C
97.6	C=C
96.9	C=C
96.2	C=C
95.5	C=C
94.8	C=C
94.1	C=C
93.4	C=C
92.7	C=C
92.0	C=C
91.3	C=C
90.6	C=C
89.9	C=C
89.2	C=C
88.5	C=C
87.8	C=C
87.1	C=C
86.4	C=C
85.7	C=C
85.0	C=C
84.3	C=C
83.6	C=C
82.9	C=C
82.2	C=C
81.5	C=C
80.8	C=C
80.1	C=C
79.4	C=C
78.7	C=C
78.0	C=C
77.3	C=C
76.6	C=C
75.9	C=C
75.2	C=C
74.5	C=C
73.8	C=C
73.1	C=C
72.4	C=C
71.7	C=C
71.0	C=C
70.3	C=C
69.6	C=C
68.9	C=C
68.2	C=C
67.5	C=C
66.8	C=C
66.1	C=C
65.4	C=C
64.7	C=C
64.0	C=C
63.3	C=C
62.6	C=C
61.9	C=C
61.2	C=C
60.5	C=C
59.8	C=C
59.1	C=C
58.4	C=C
57.7	C=C
57.0	C=C
56.3	C=C
55.6	C=C
54.9	C=C
54.2	C=C
53.5	C=C
52.8	C=C
52.1	C=C
51.4	C=C
50.7	C=C
50.0	C=C
49.3	C=C
48.6	C=C
47.9	C=C
47.2	C=C
46.5	C=C
45.8	C=C
45.1	C=C
44.4	C=C
43.7	C=C
43.0	C=C
42.3	C=C
41.6	C=C
40.9	C=C
40.2	C=C
39.5	C=C
38.8	C=C
38.1	C=C
37.4	C=C
36.7	C=C
36.0	C=C
35.3	C=C
34.6	C=C
33.9	C=C
33.2	C=C
32.5	C=C
31.8	C=C
31.1	C=C
30.4	C=C
29.7	C=C
29.0	C=C
28.3	C=C
27.6	C=C
26.9	C=C
26.2	C=C
25.5	C=C
24.8	C=C
24.1	C=C
23.4	C=C
22.7	C=C
22.0	C=C
21.3	C=C
20.6	C=C
19.9	C=C
19.2	C=C
18.5	C=C
17.8	C=C
17.1	C=C
16.4	C=C
15.7	C=C
15.0	C=C
14.3	C=C
13.6	C=C
12.9	C=C
12.2	C=C
11.5	C=C
10.8	C=C
10.1	C=C
9.4	C=C
8.7	C=C
8.0	C=C
7.3	C=C
6.6	C=C
5.9	C=C
5.2	C=C
4.5	C=C
3.8	C=C
3.1	C=C
2.4	C=C
1.7	C=C
1.0	C=C



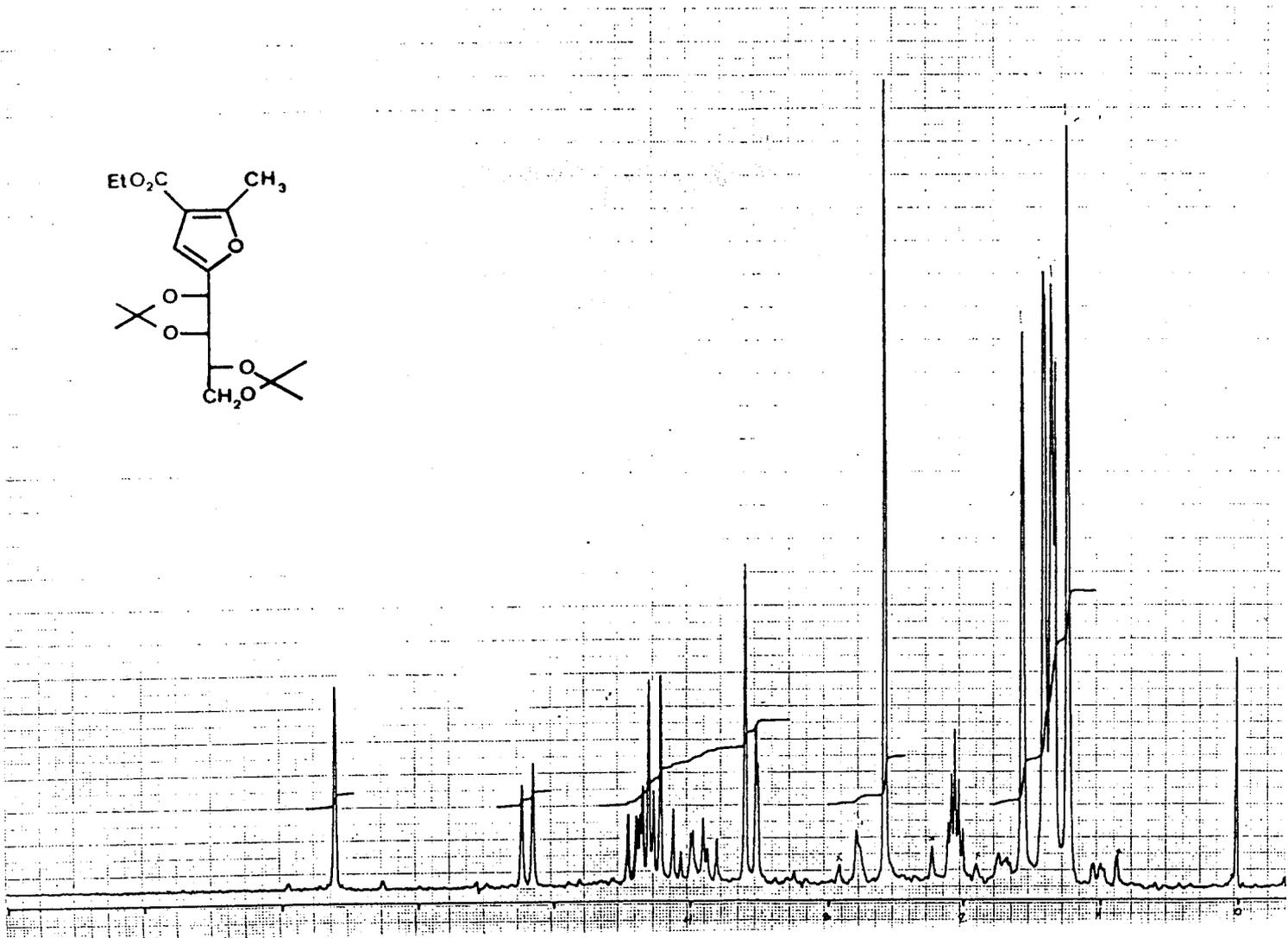
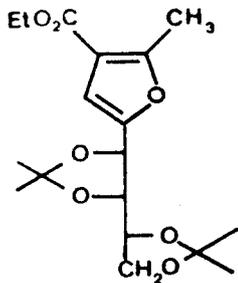
ESPECTRO ¹³C-XXIIIα



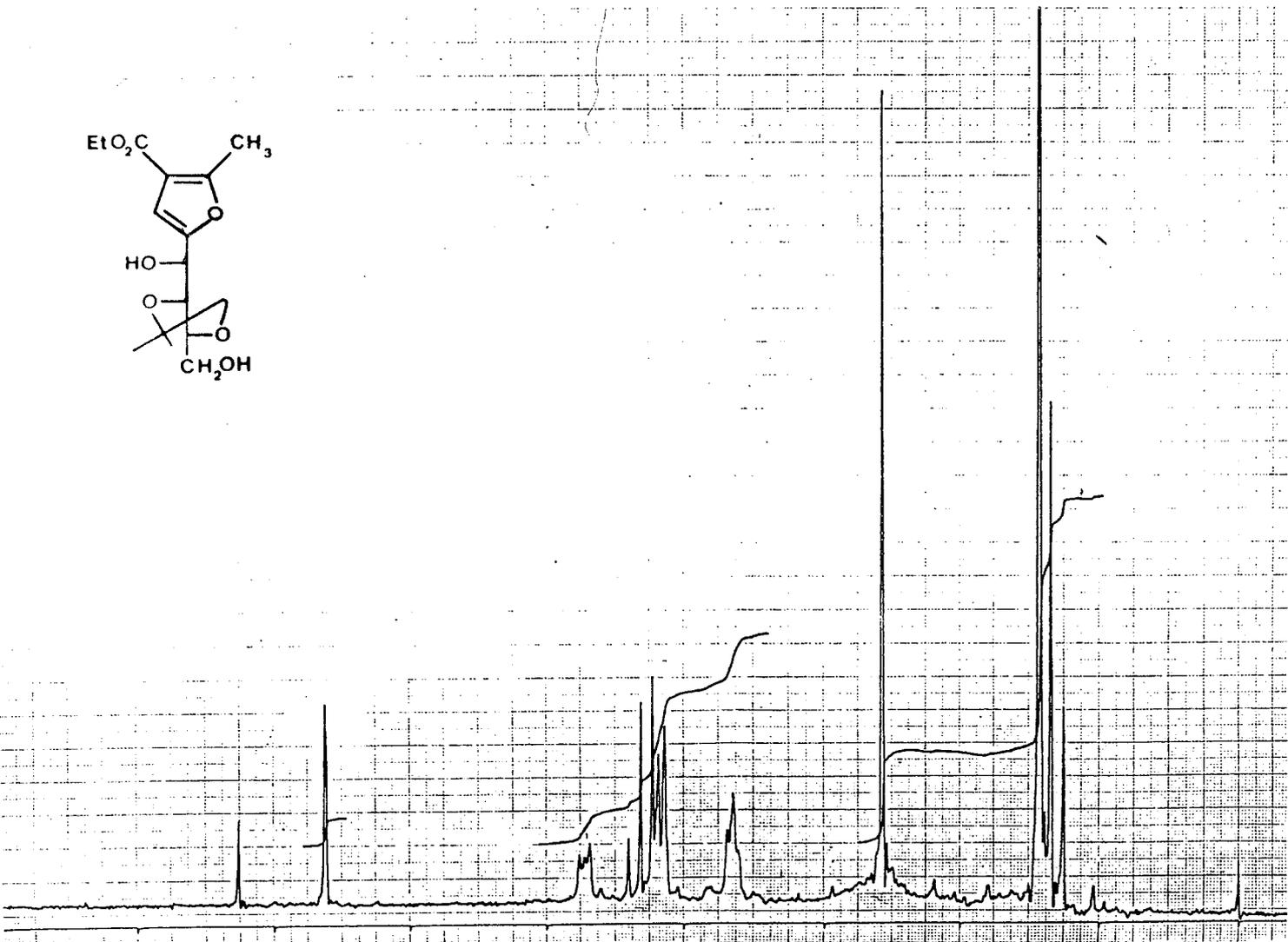
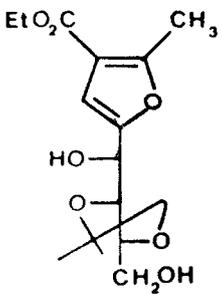
ESPECTRO 1H-XXVI



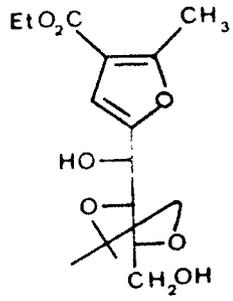
ESPECTRO ¹³C-XXVI



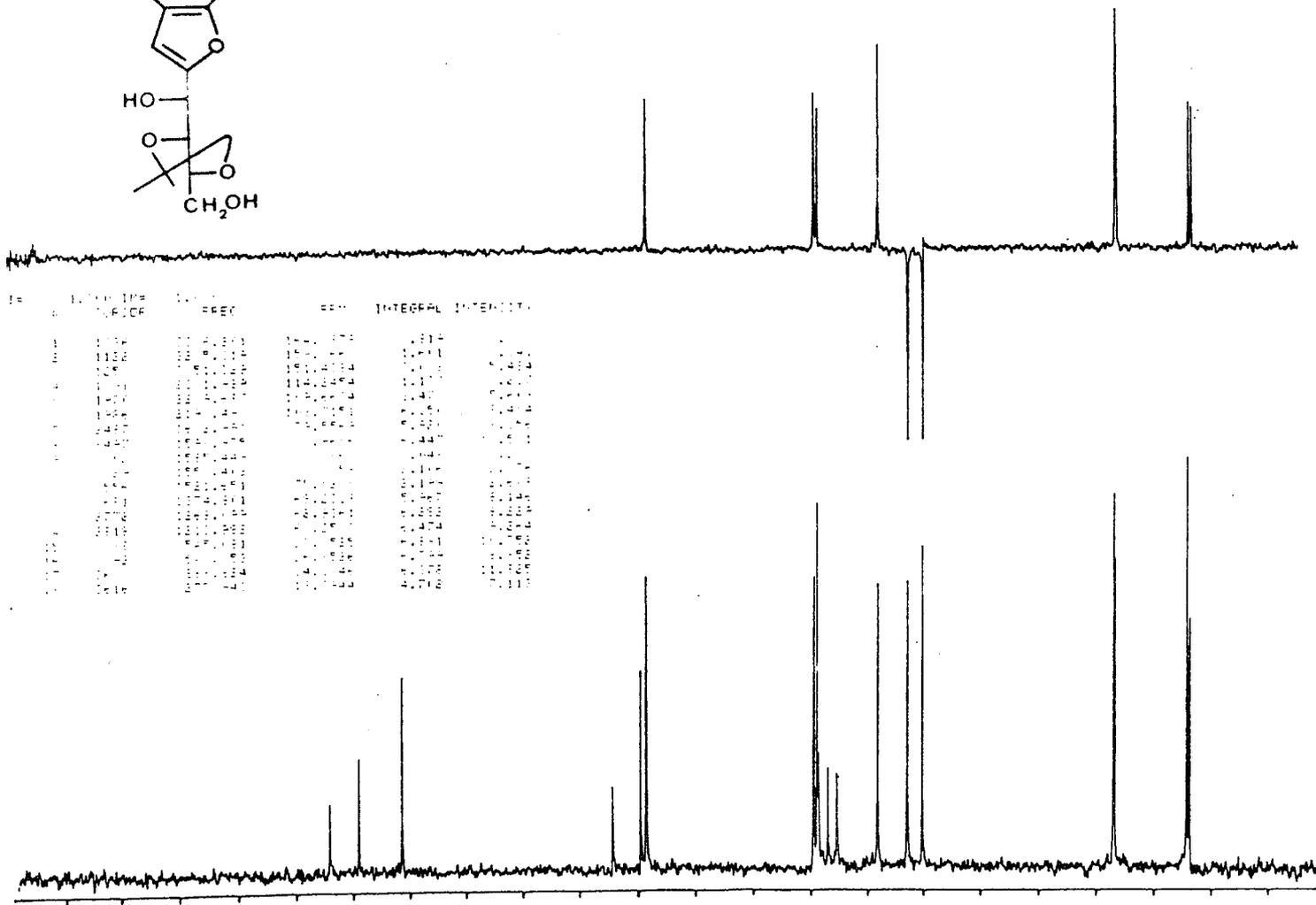
ESPECTRO ¹H-XXVII



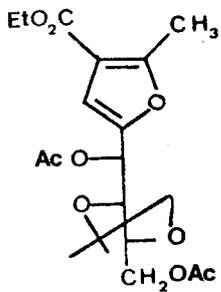
ESPECTRO ¹H-XXVIII I



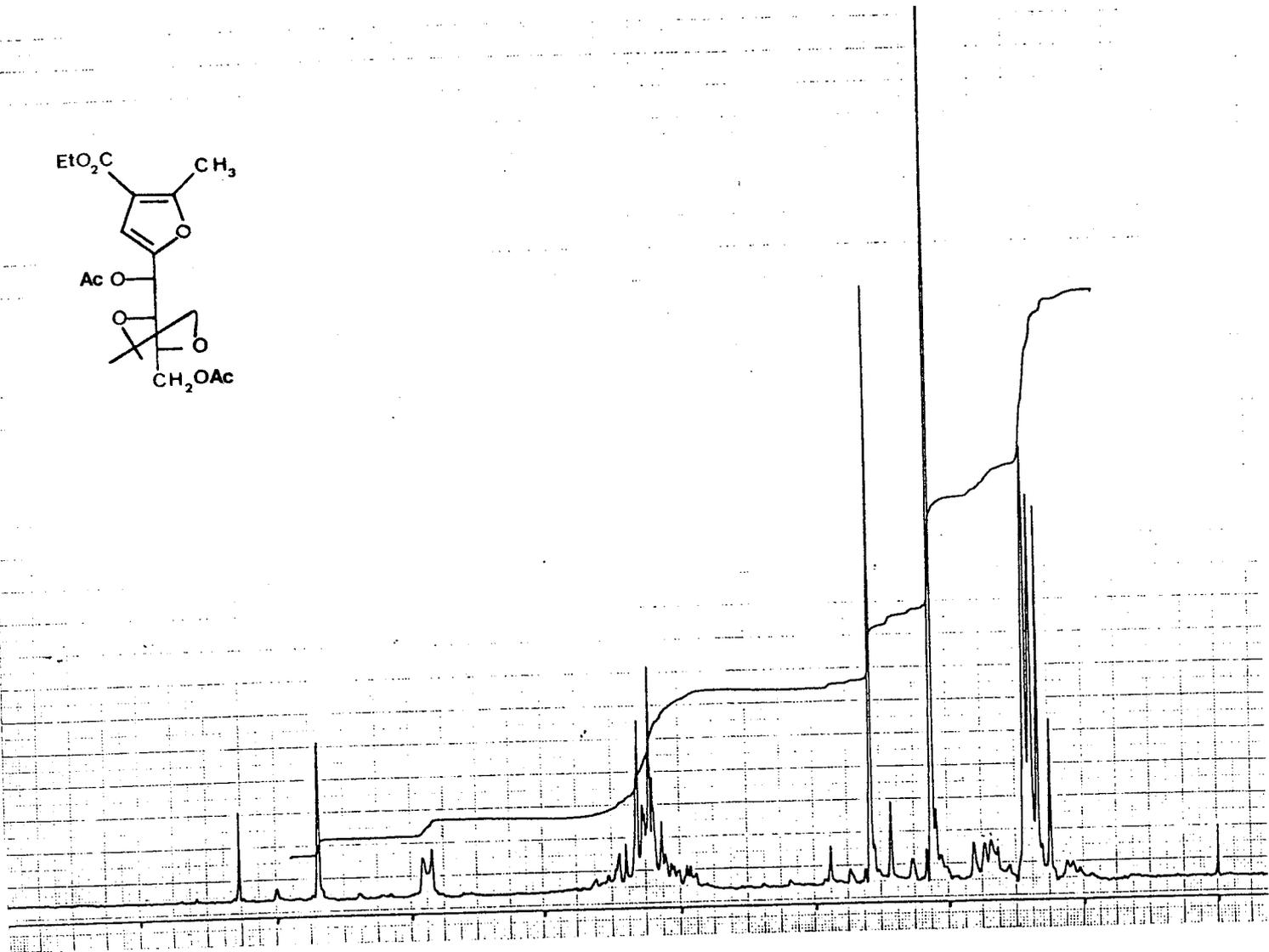
ESPECTRO 13C-XXVIII

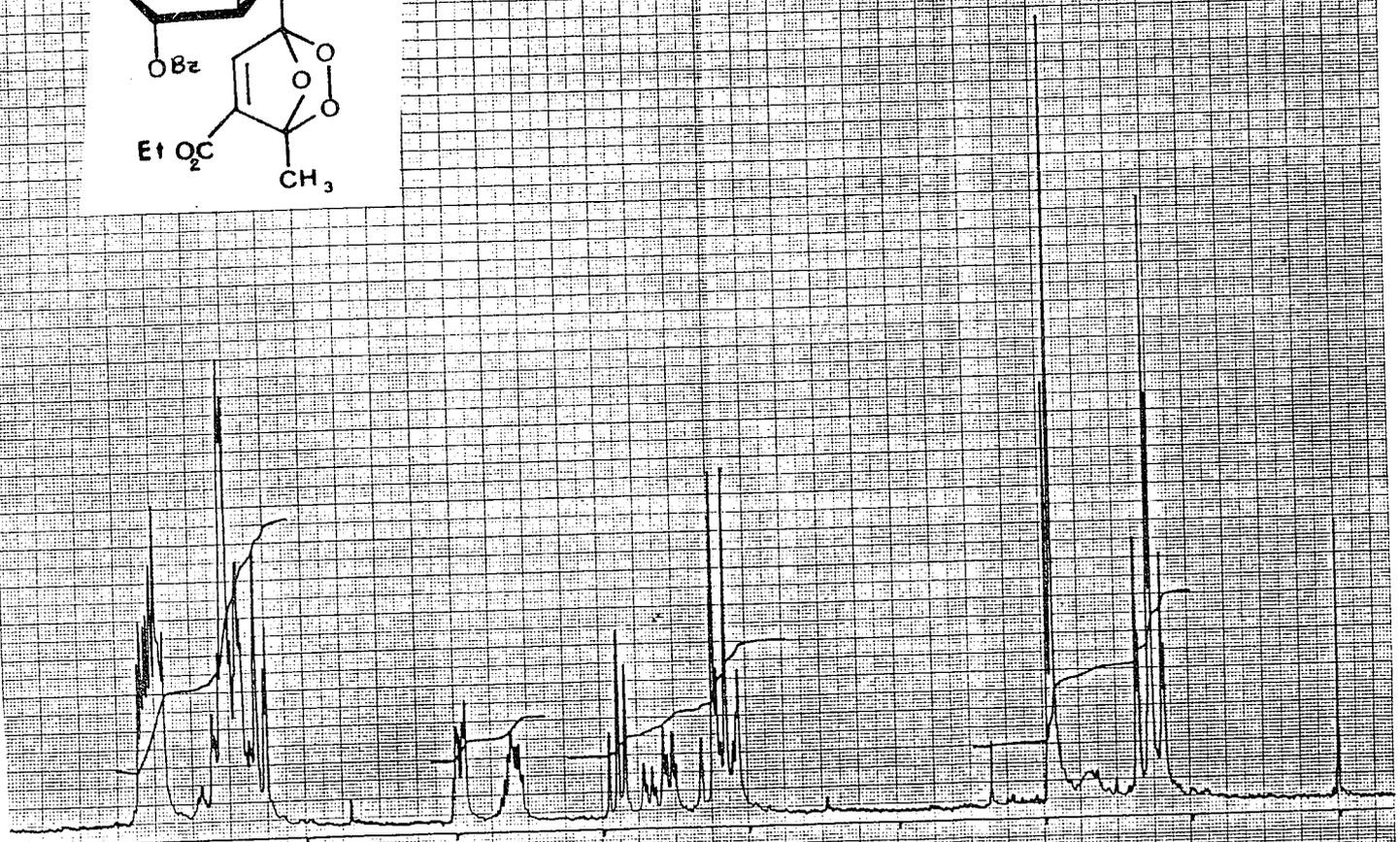
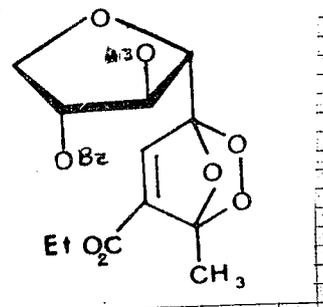


Chemical Shift (ppm)	Assignment	Integral Intensity
165.0	C=O	1.00
150.0	C-O	1.00
145.0	C-O	1.00
140.0	C-O	1.00
135.0	C-O	1.00
130.0	C-O	1.00
125.0	C-O	1.00
120.0	C-O	1.00
115.0	C-O	1.00
110.0	C-O	1.00
105.0	C-O	1.00
100.0	C-O	1.00
95.0	C-O	1.00
90.0	C-O	1.00
85.0	C-O	1.00
80.0	C-O	1.00
75.0	C-O	1.00
70.0	C-O	1.00
65.0	C-O	1.00
60.0	C-O	1.00
55.0	CH2OH	1.00
50.0	CH2OH	1.00
45.0	CH2OH	1.00
40.0	CH2OH	1.00
35.0	CH2OH	1.00
30.0	CH2OH	1.00
25.0	CH2OH	1.00
20.0	CH2OH	1.00
15.0	CH3	1.00
10.0	CH2OH	1.00

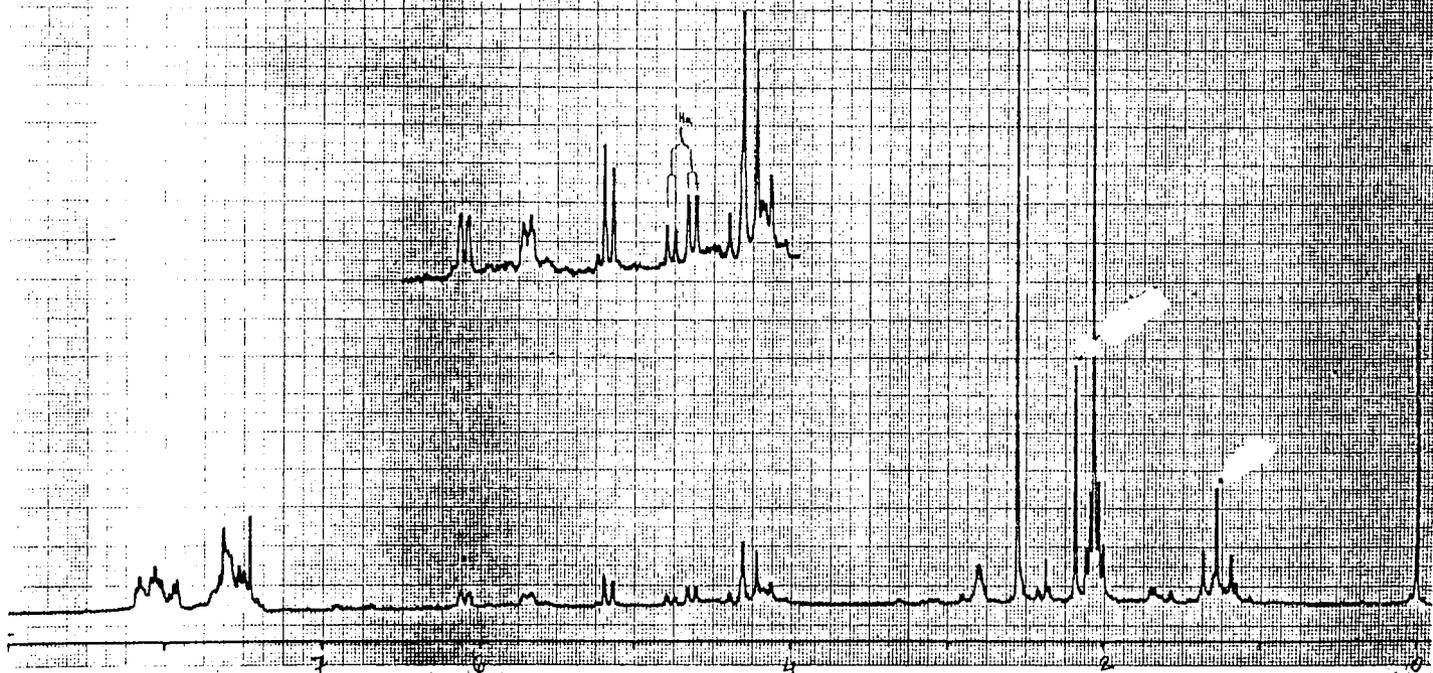
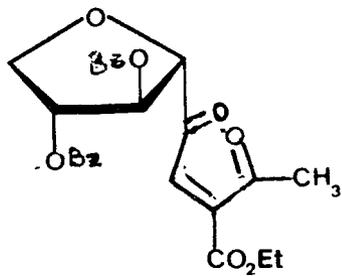


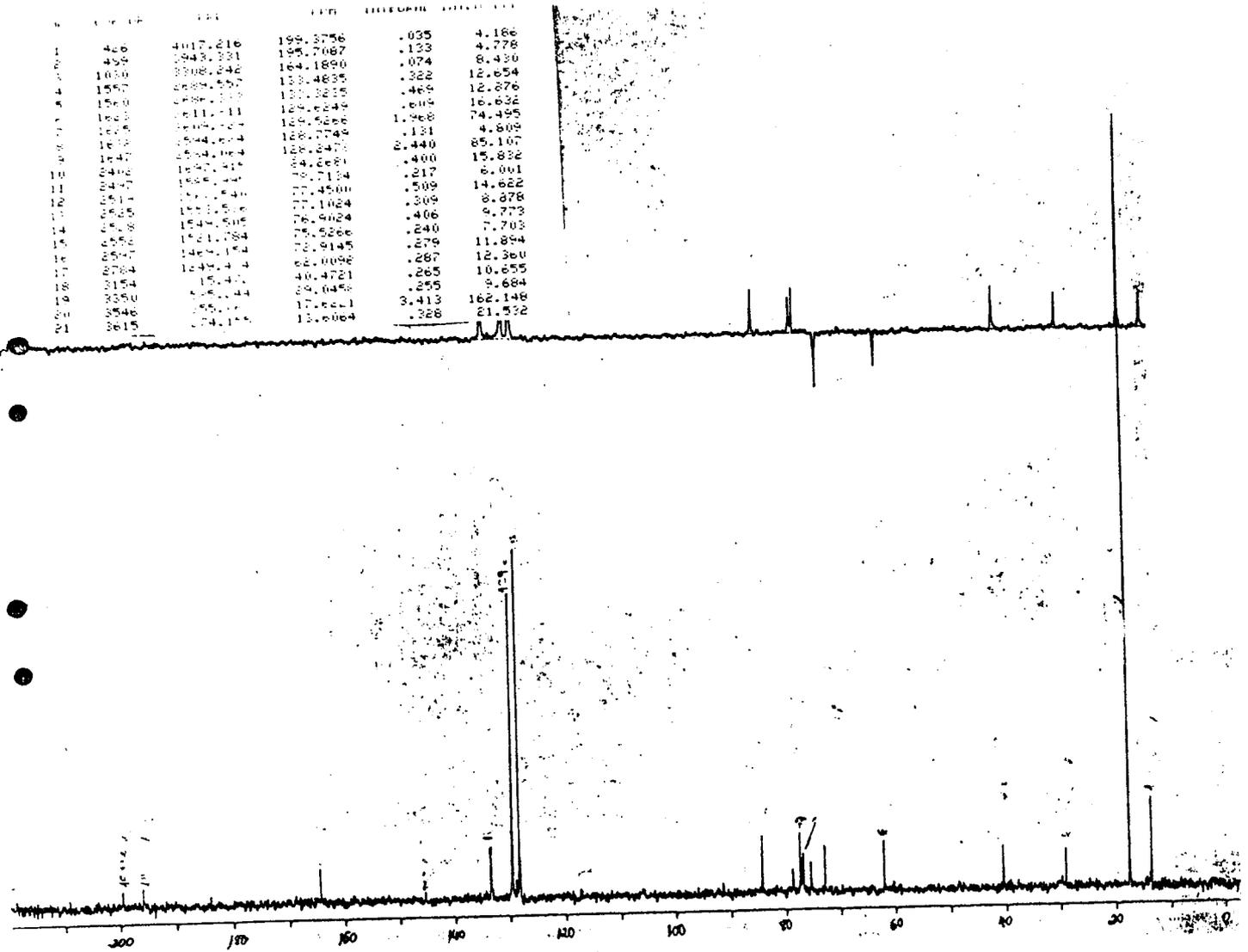
ESPECTRO ¹H-XXIX





ESPECTRO 1H-XXX

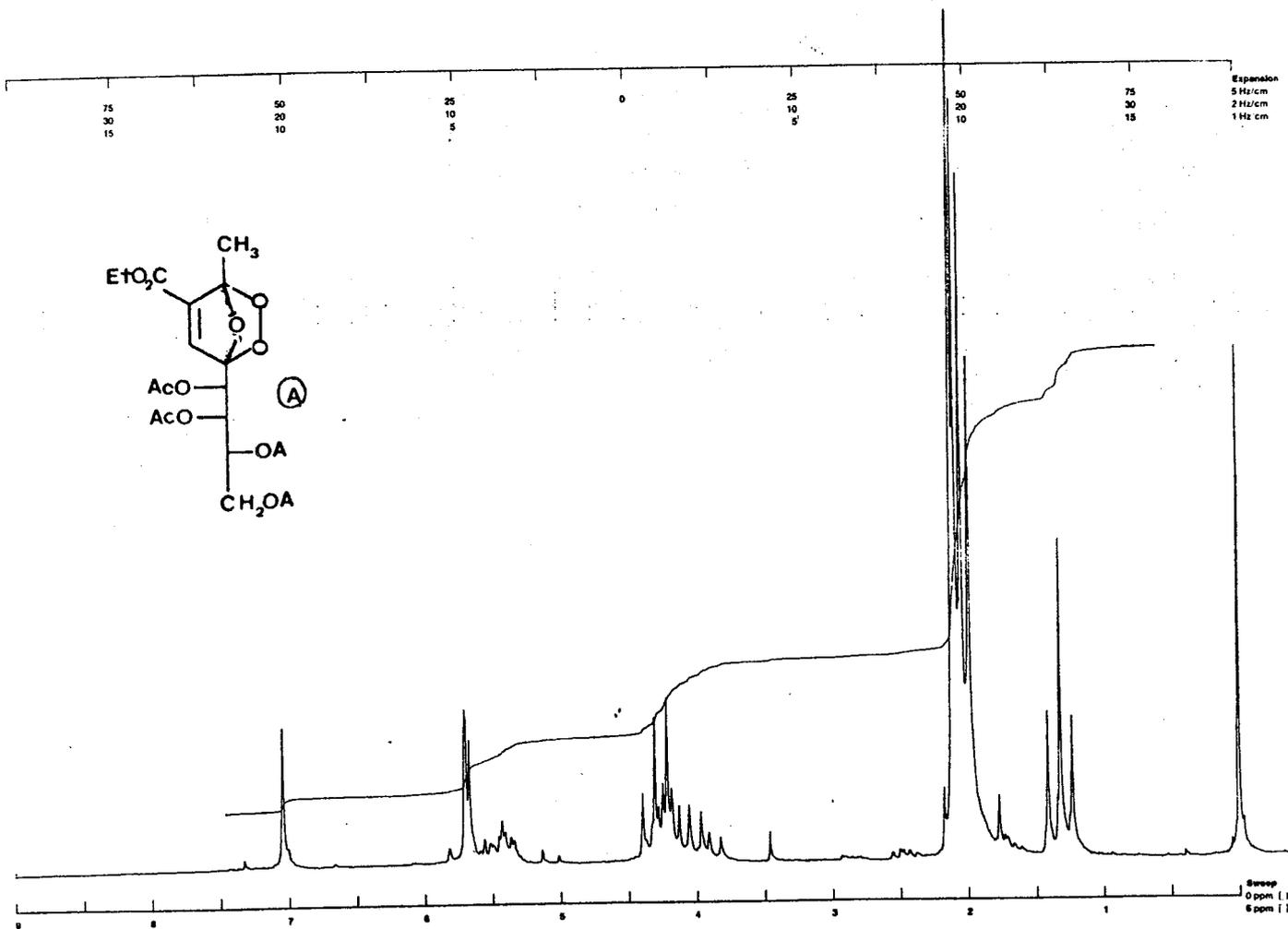




ESPECTRO 13C-XXXI



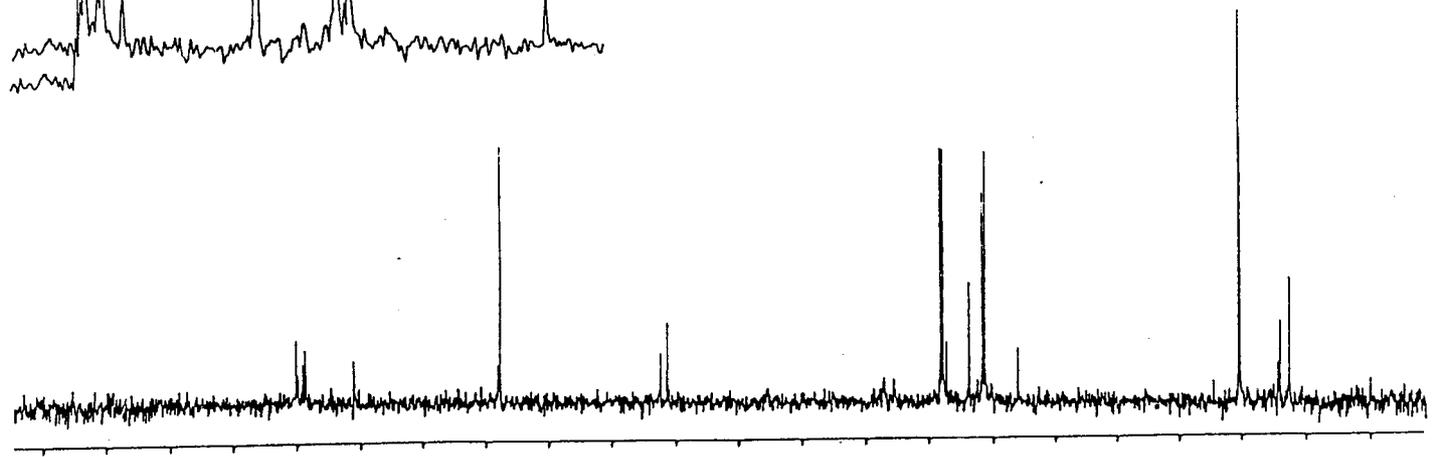
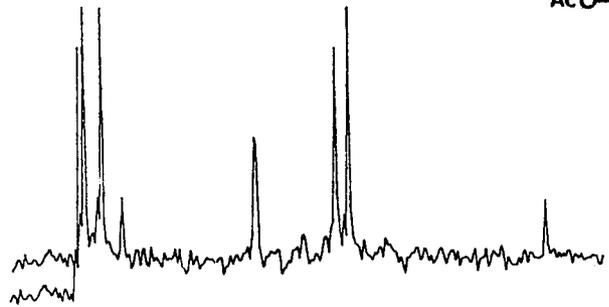
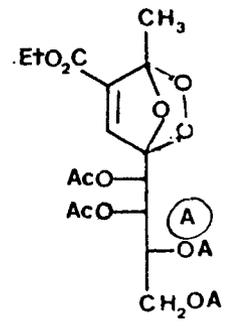
ESPECTRO ¹H-XXXII



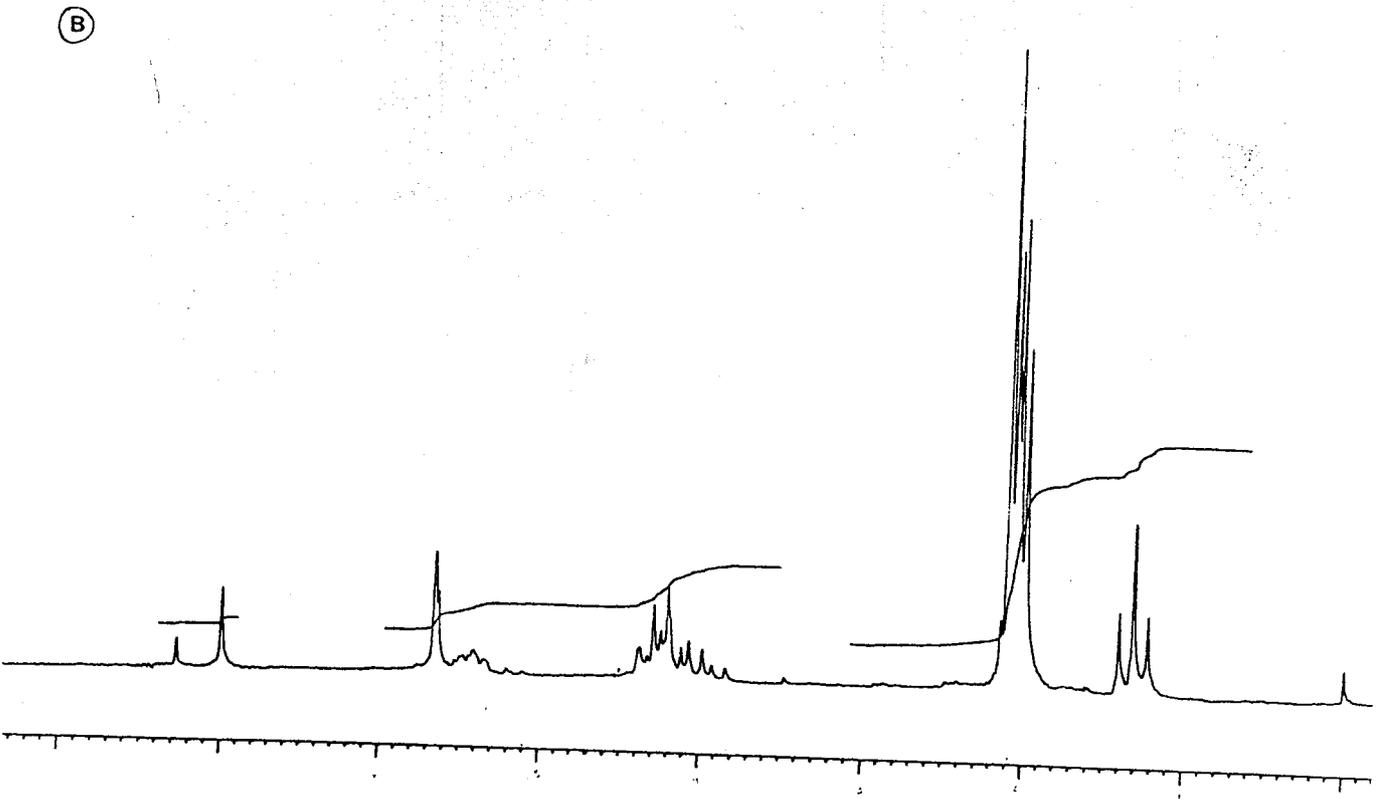
ESPECTRO ¹H-XXXIIIa

PPM CMW 6.00000 50 F1R 216.000 F0R 40.0000
 100.000 100.000 100.000 100.000

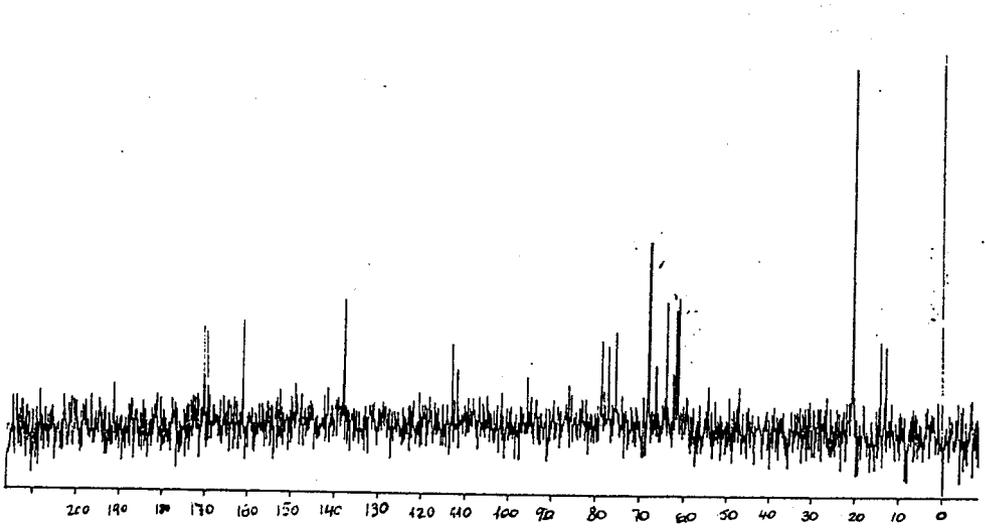
LINE	PPM	INTEGRAL	AREA
1	17.1	1.000	1.000
2	16.7	1.000	1.000
3	16.3	1.000	1.000
4	15.9	1.000	1.000
5	15.5	1.000	1.000
6	15.1	1.000	1.000
7	14.7	1.000	1.000
8	14.3	1.000	1.000
9	13.9	1.000	1.000
10	13.5	1.000	1.000
11	13.1	1.000	1.000
12	12.7	1.000	1.000
13	12.3	1.000	1.000
14	11.9	1.000	1.000
15	11.5	1.000	1.000
16	11.1	1.000	1.000
17	10.7	1.000	1.000
18	10.3	1.000	1.000
19	9.9	1.000	1.000
20	9.5	1.000	1.000
21	9.1	1.000	1.000
22	8.7	1.000	1.000
23	8.3	1.000	1.000
24	7.9	1.000	1.000



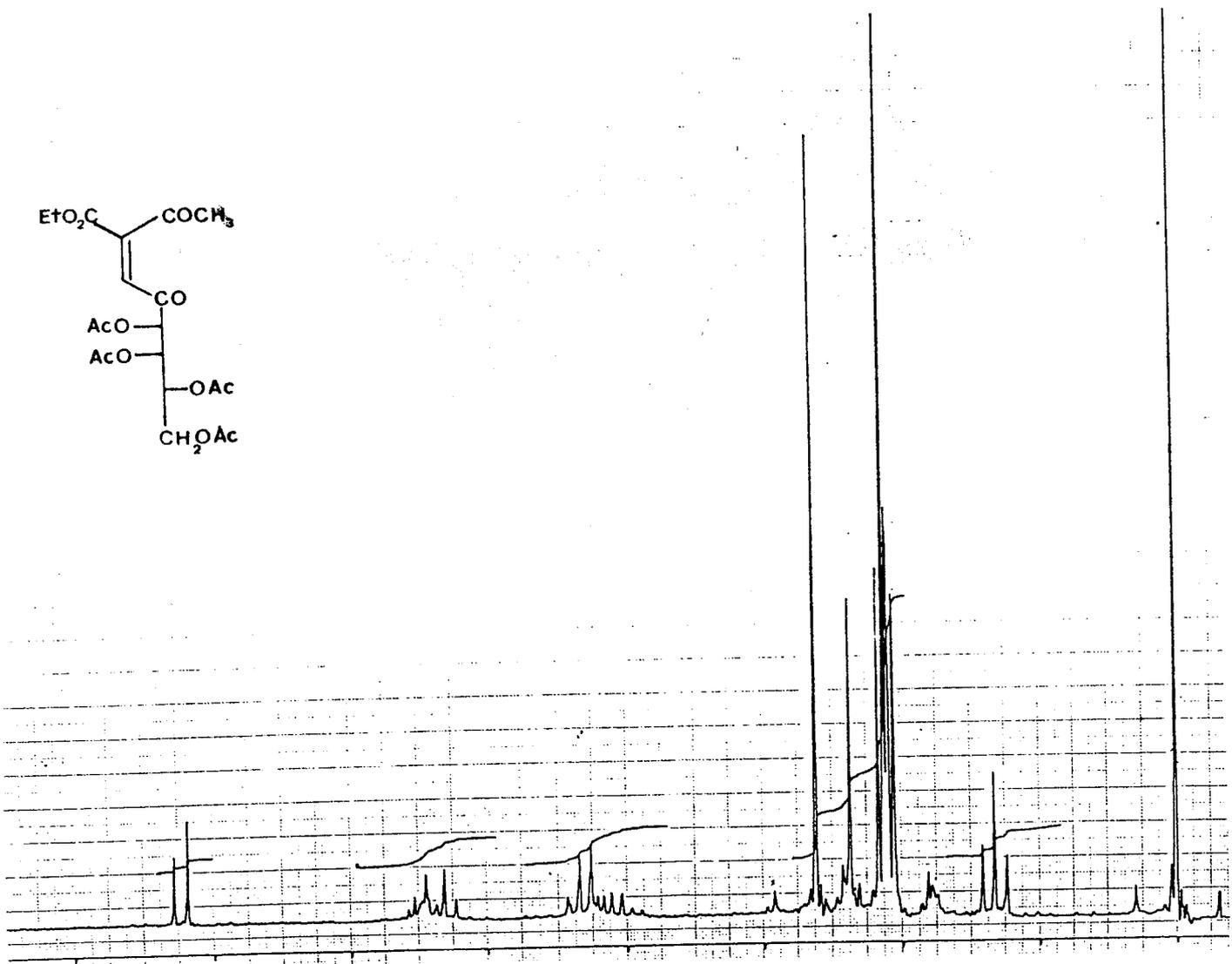
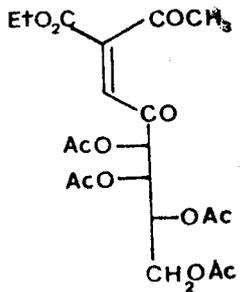
ESPECTRO 13C-XXXIIIa



ESPECTRO 1H-XXXIIB

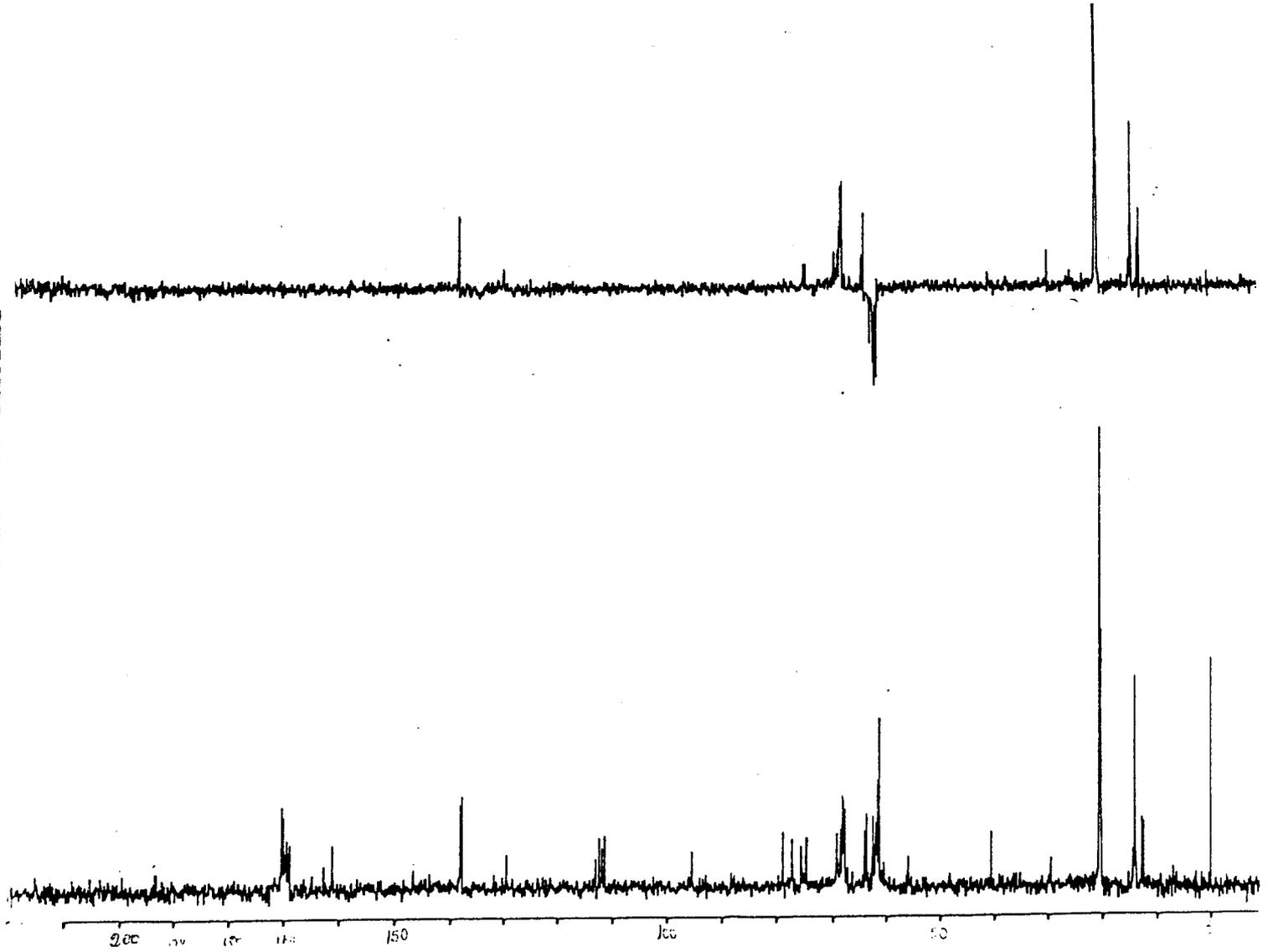


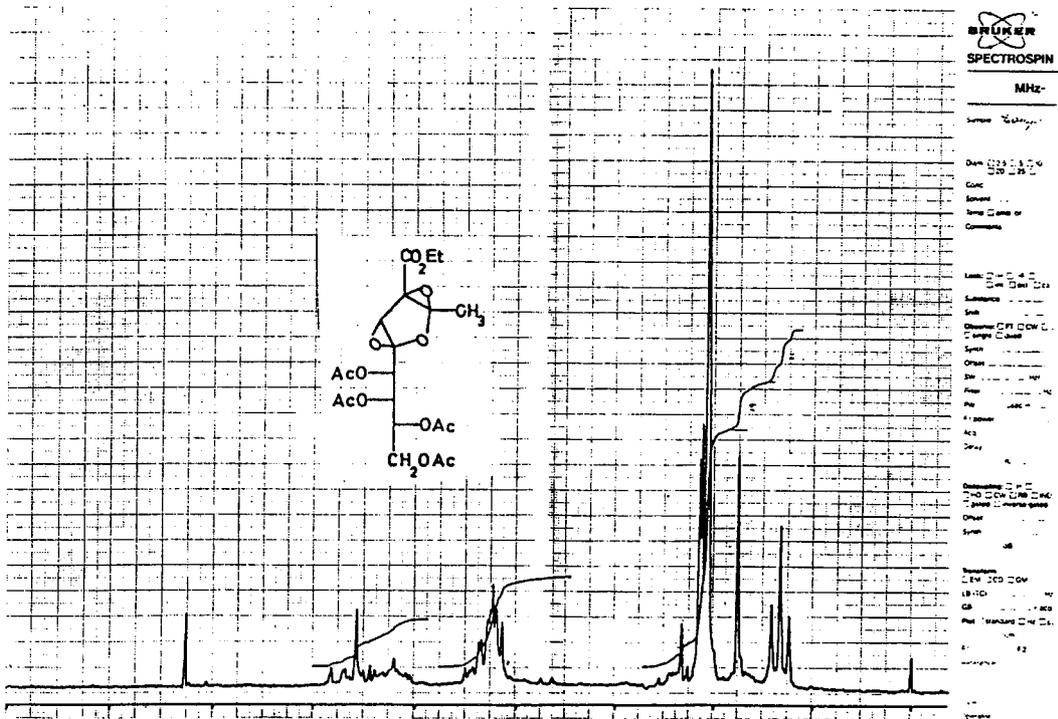
ESPECTRO ^{13}C -XXXIIIb



ESPECTRO ¹H-XXXIV (B)

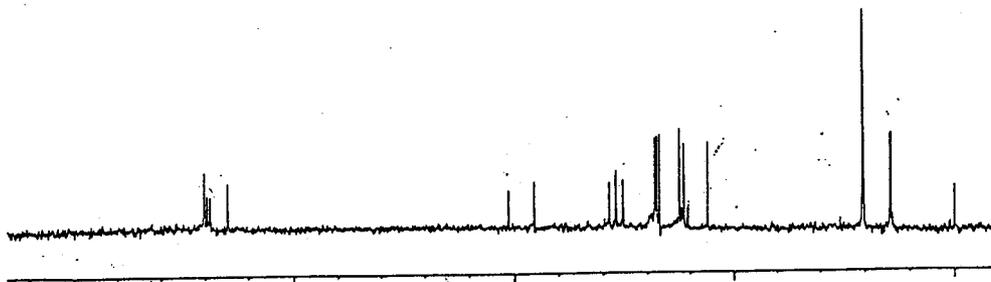
ESPECTRO ^{13}C -XXXIV (E+Z)



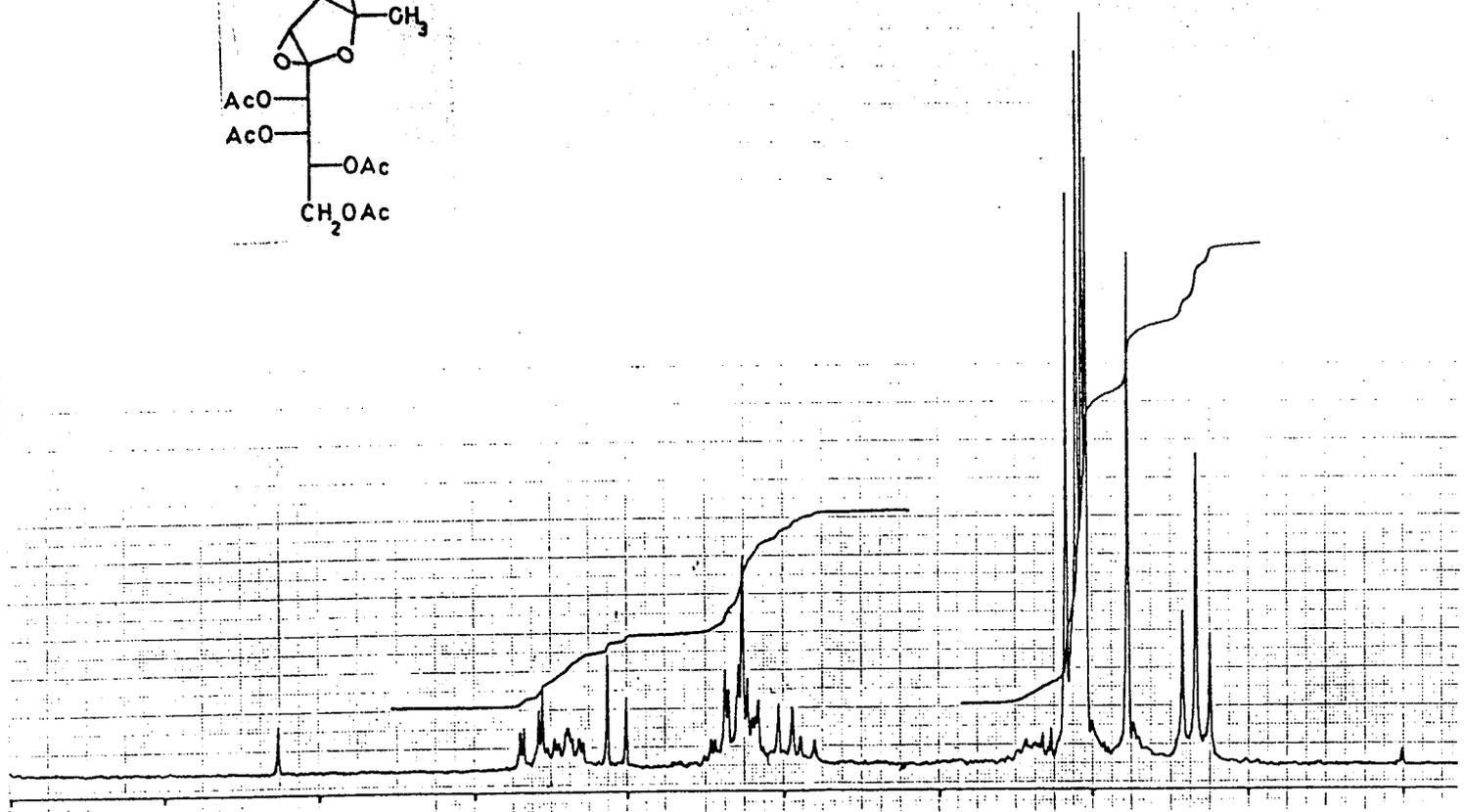
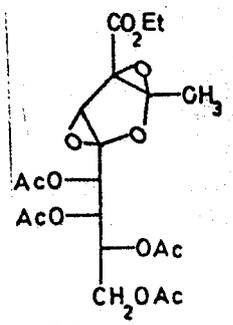


ESPECTRO 1H-XXXVa

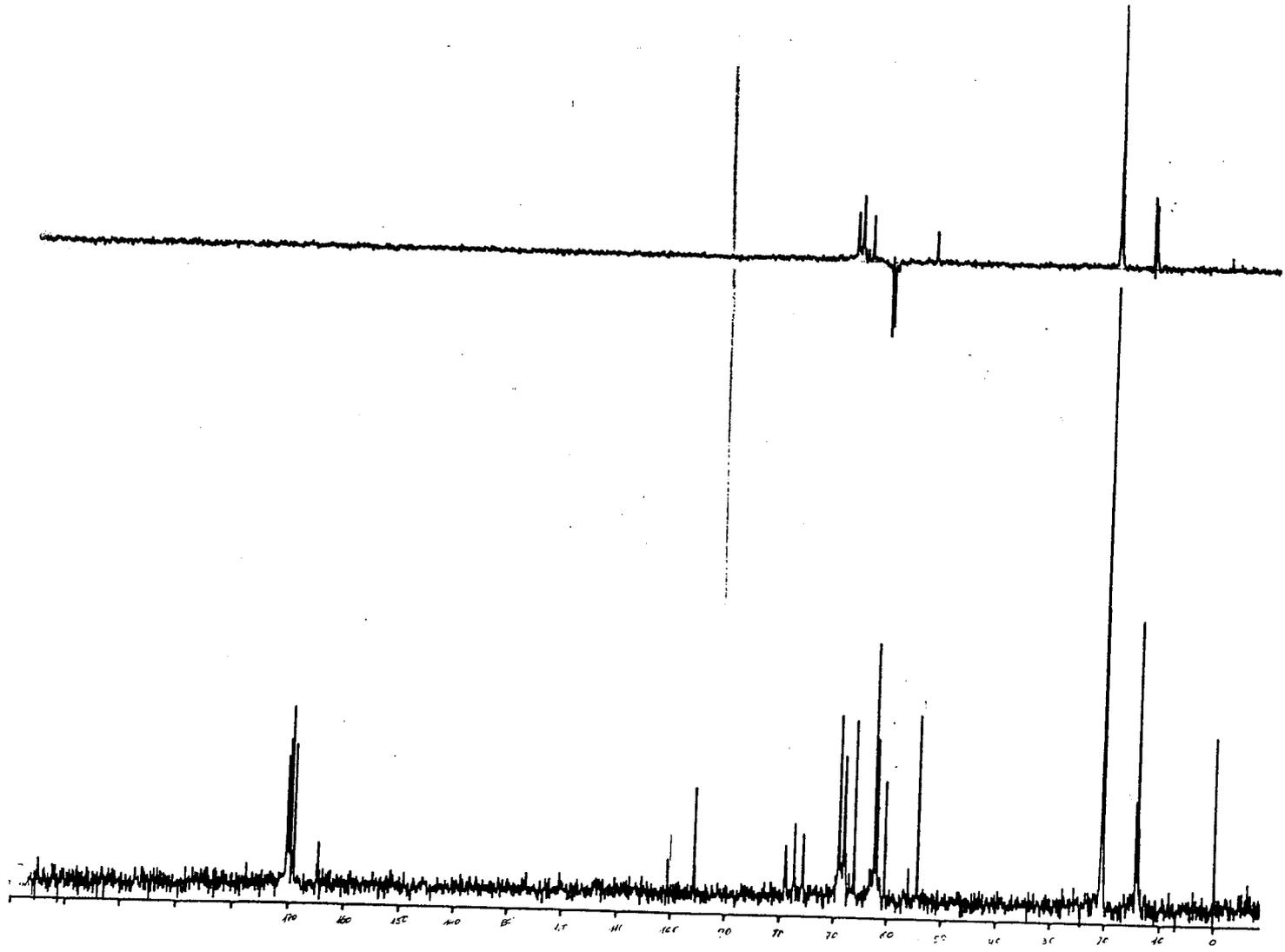
#	.045 line CUP:CDP	1.000 FREQ	PPM	INTEGRAL INTENSITY
1	930	3430.803	0.2718	1.171
2	932	3429.822	0.0553	.515
3	942	3419.252	19.5516	.410
4	954	3402.380	10.8612	.305
5	1029	3321.321	14.8381	.213
6	2114	2040.856	1.2909	.222
7	2213	1924.640	5.5214	.122
8	2502	1825.842	9.4955	.789
9	2529	1823.716	7.1114	.875
10	2556	1821.845	7.5294	.621
11	2568	1790.244	19.9962	.056
12	2680	1376.334	16.3075	1.702
13	2684	1371.309	18.0832	.186
14	2688	1369.992	17.8442	1.420
15	2699	1354.181	7.2084	1.277
16	2730	1253.576	12.4854	1.314
17	2785	1248.339	11.8584	.312
18	2799	1226.737	7.1504	1.028
19	2851	1118.792	16.0227	.936
20	3500	417.626	120.5264	2.605
21	3607	200.299	14.3082	1.229
22	3610	294.844	14.1380	.949
23	3854	-1.326	7.0956	.244



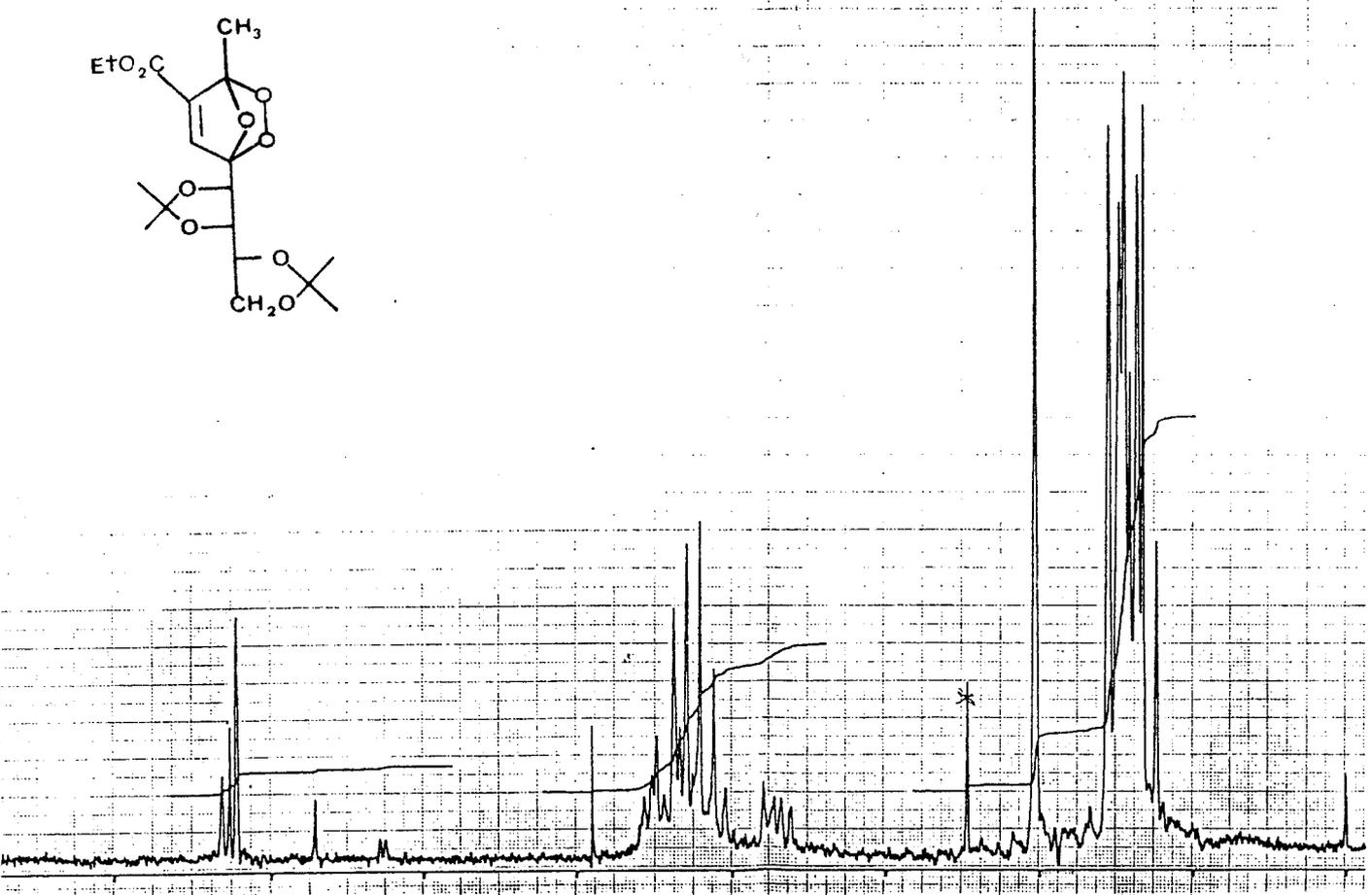
ESPECTRO 13C-XXXXa



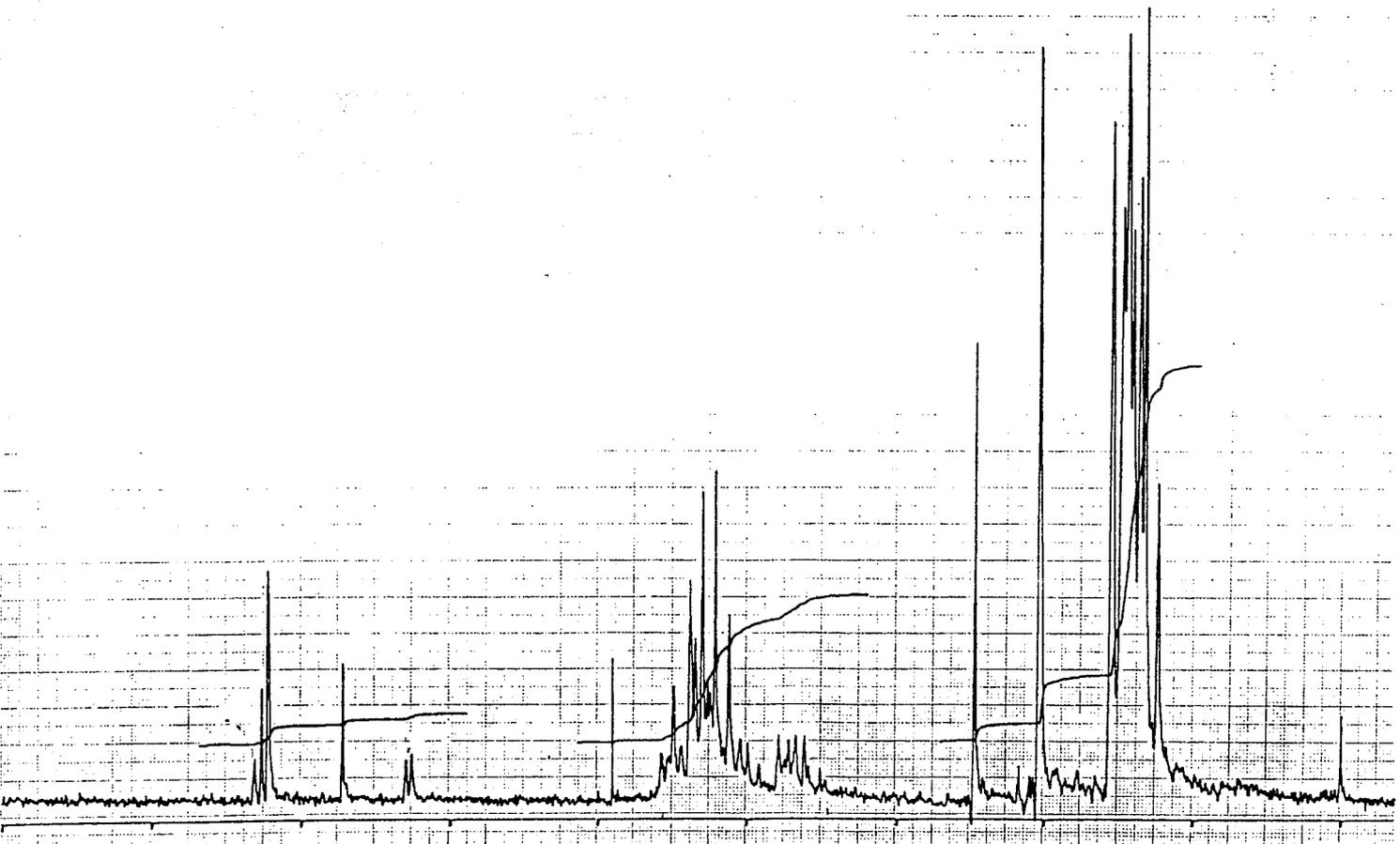
ESPECTRO ¹H-XXXVb



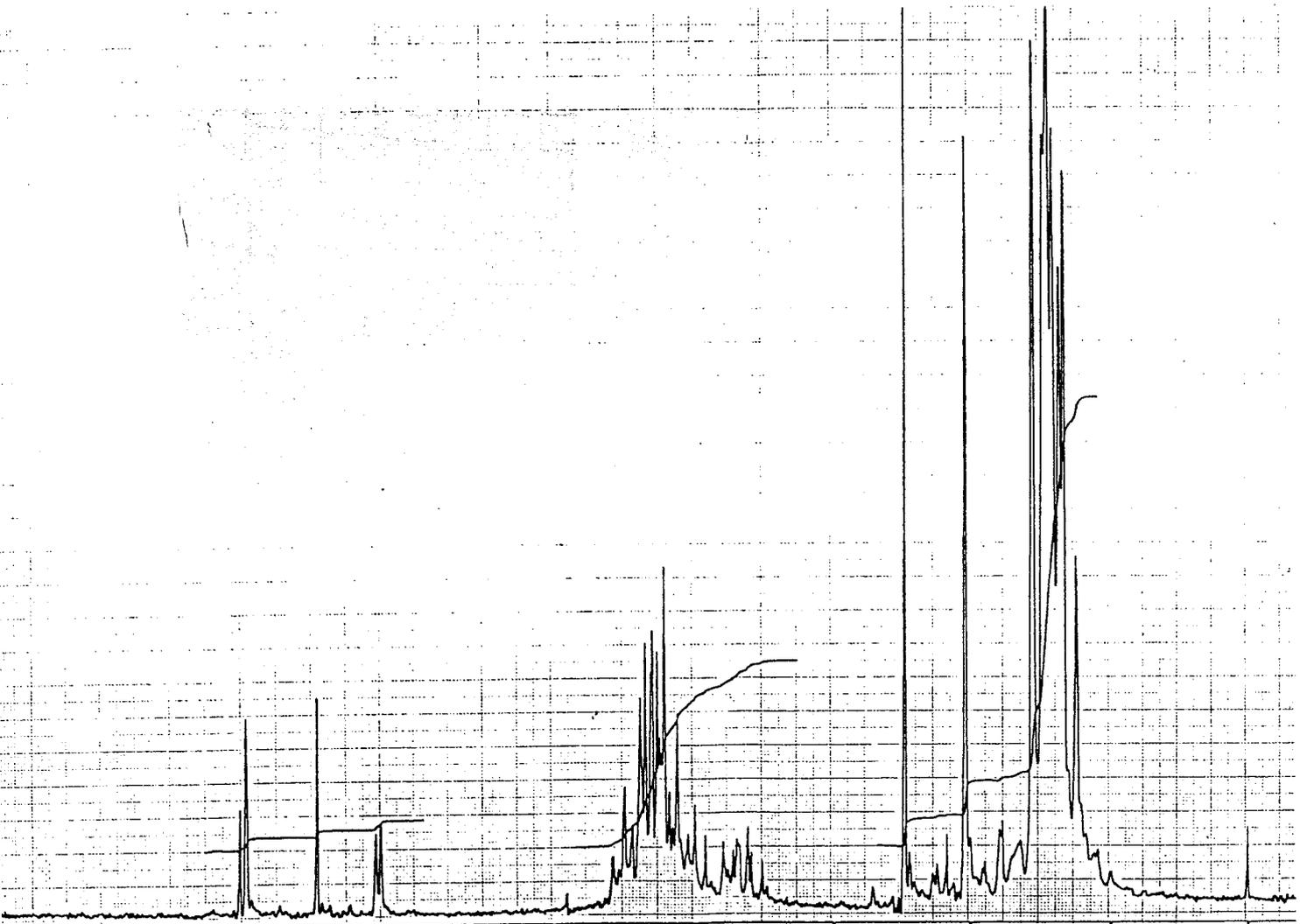
ESPECTRO ^{13}C -XXXXVb



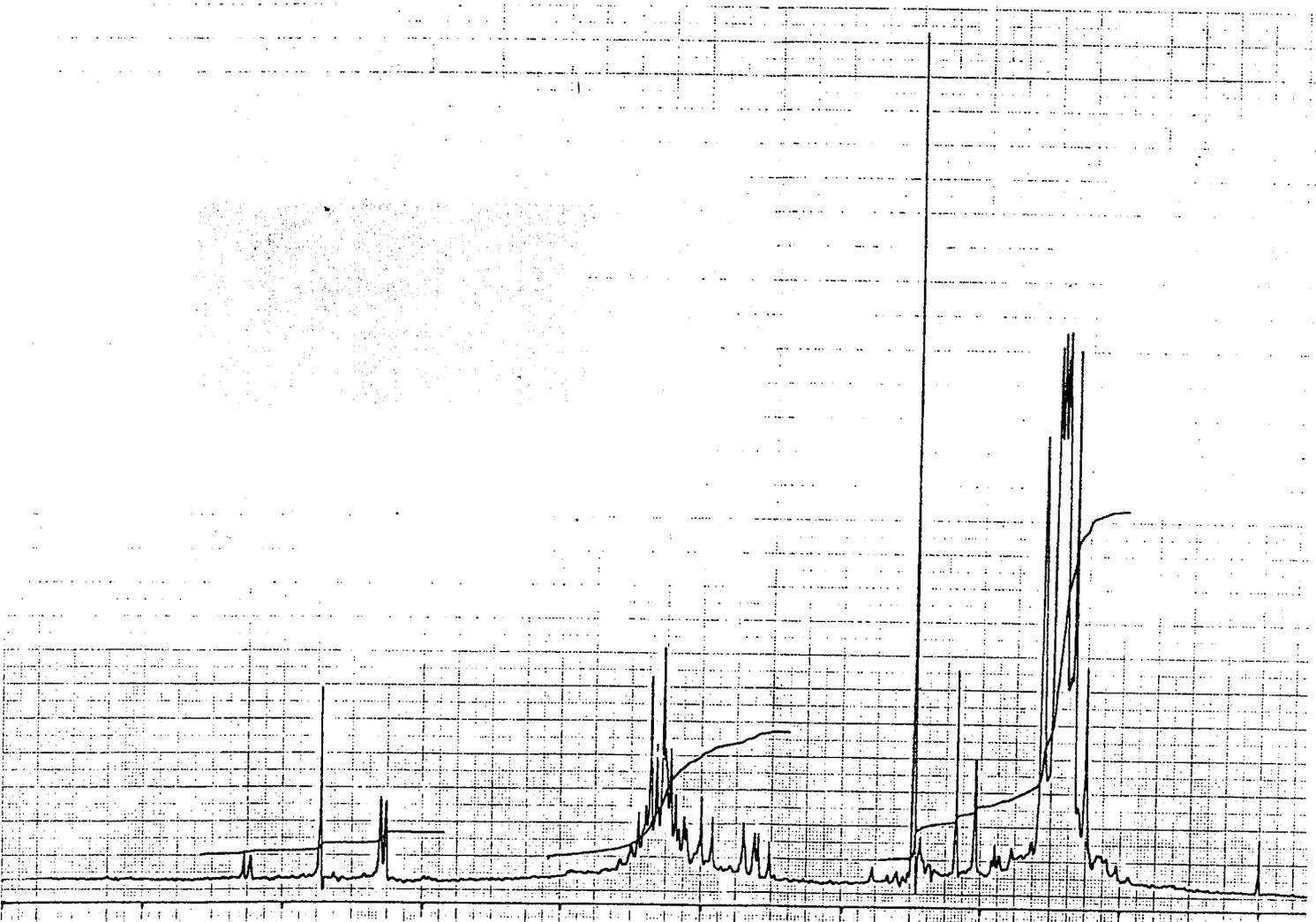
ESPECTRO $^1\text{H-XXXVIA, b}$ y $^1\text{H-XXXVII}$
($t = 15$ min)



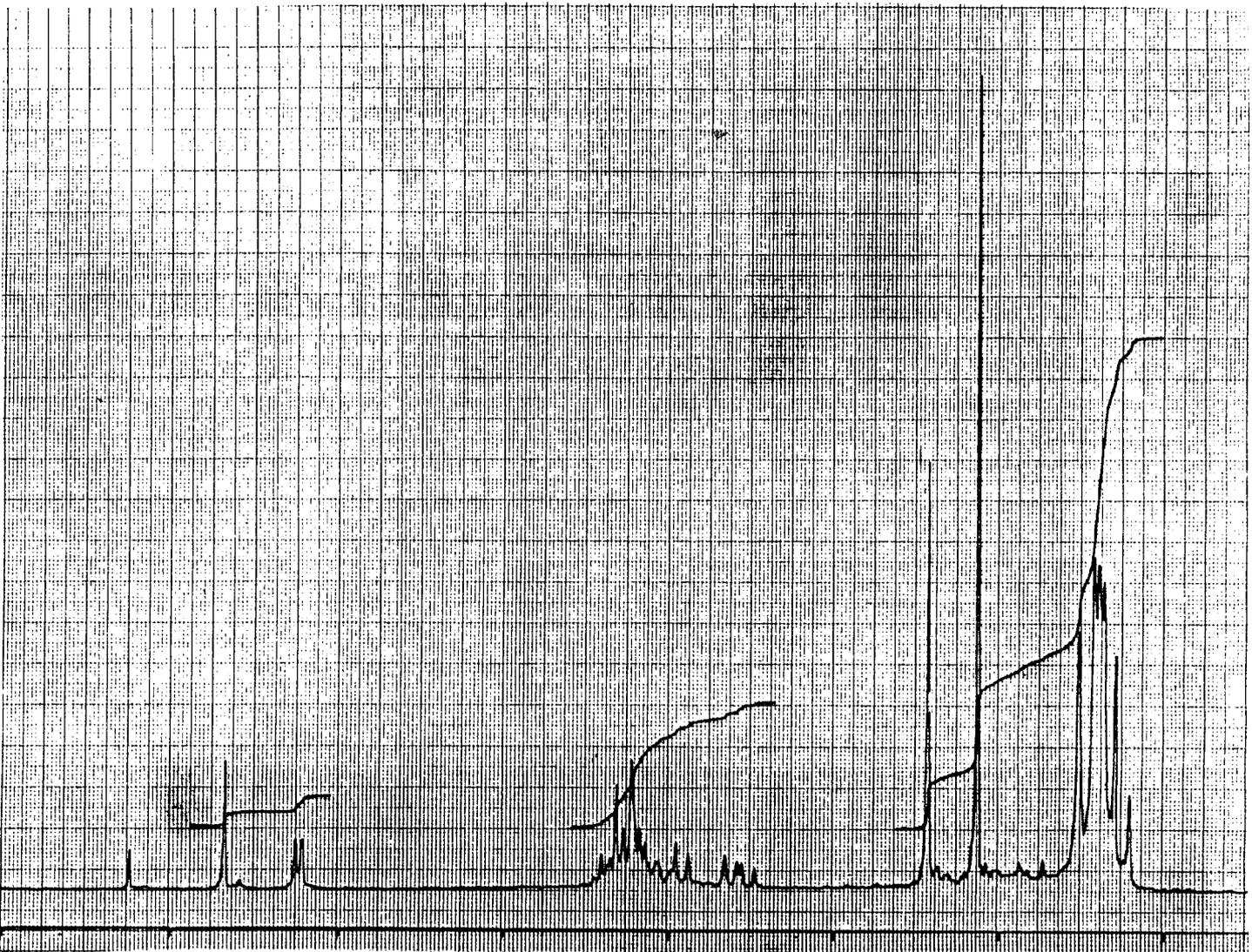
ESPECTRO 1H- (t= 30 min.)



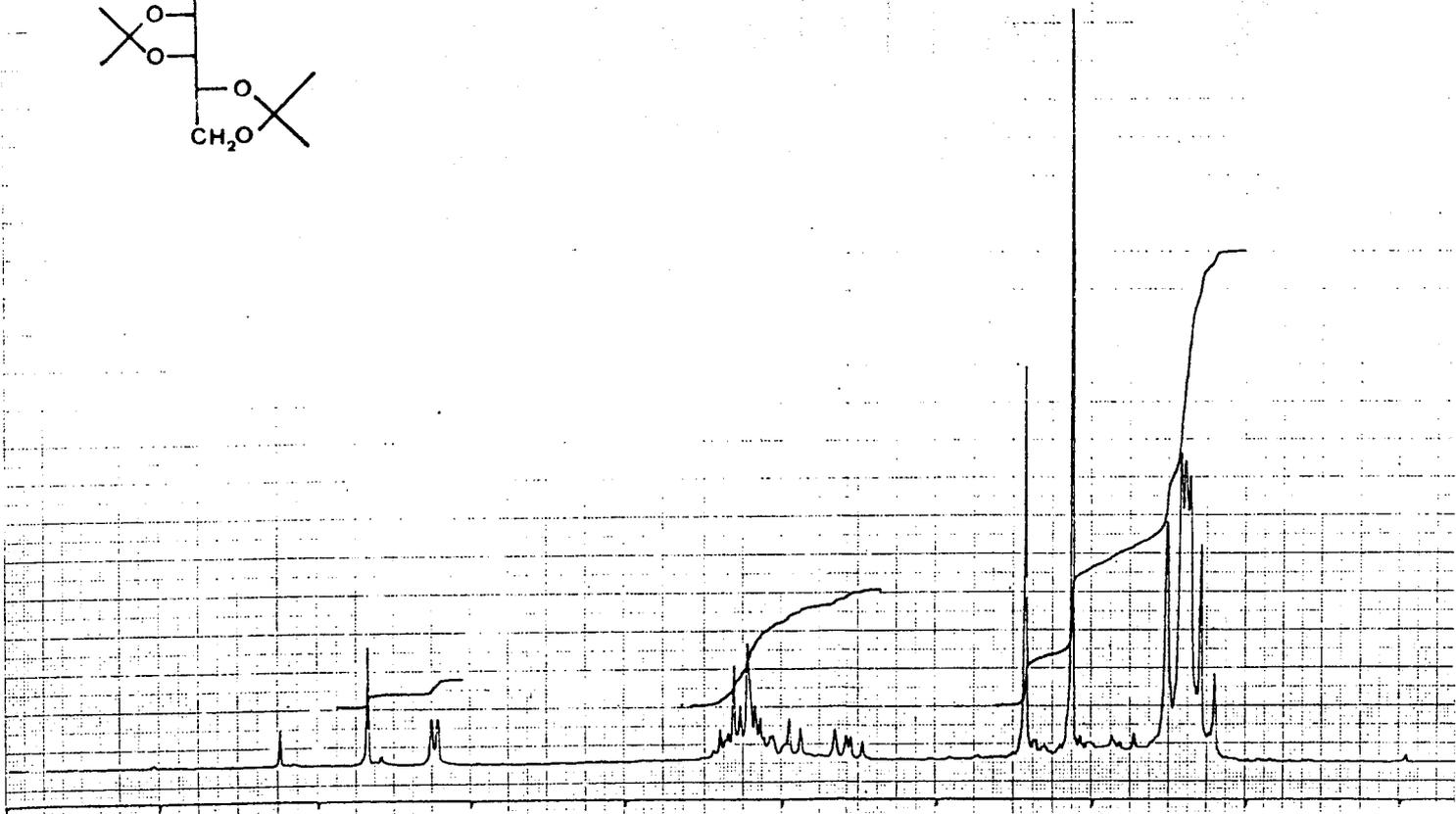
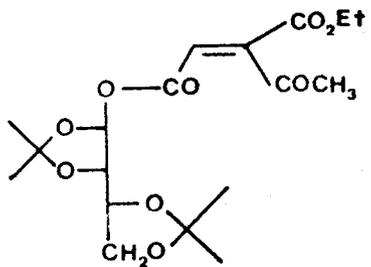
ESPECTRO ^1H - (1 h)



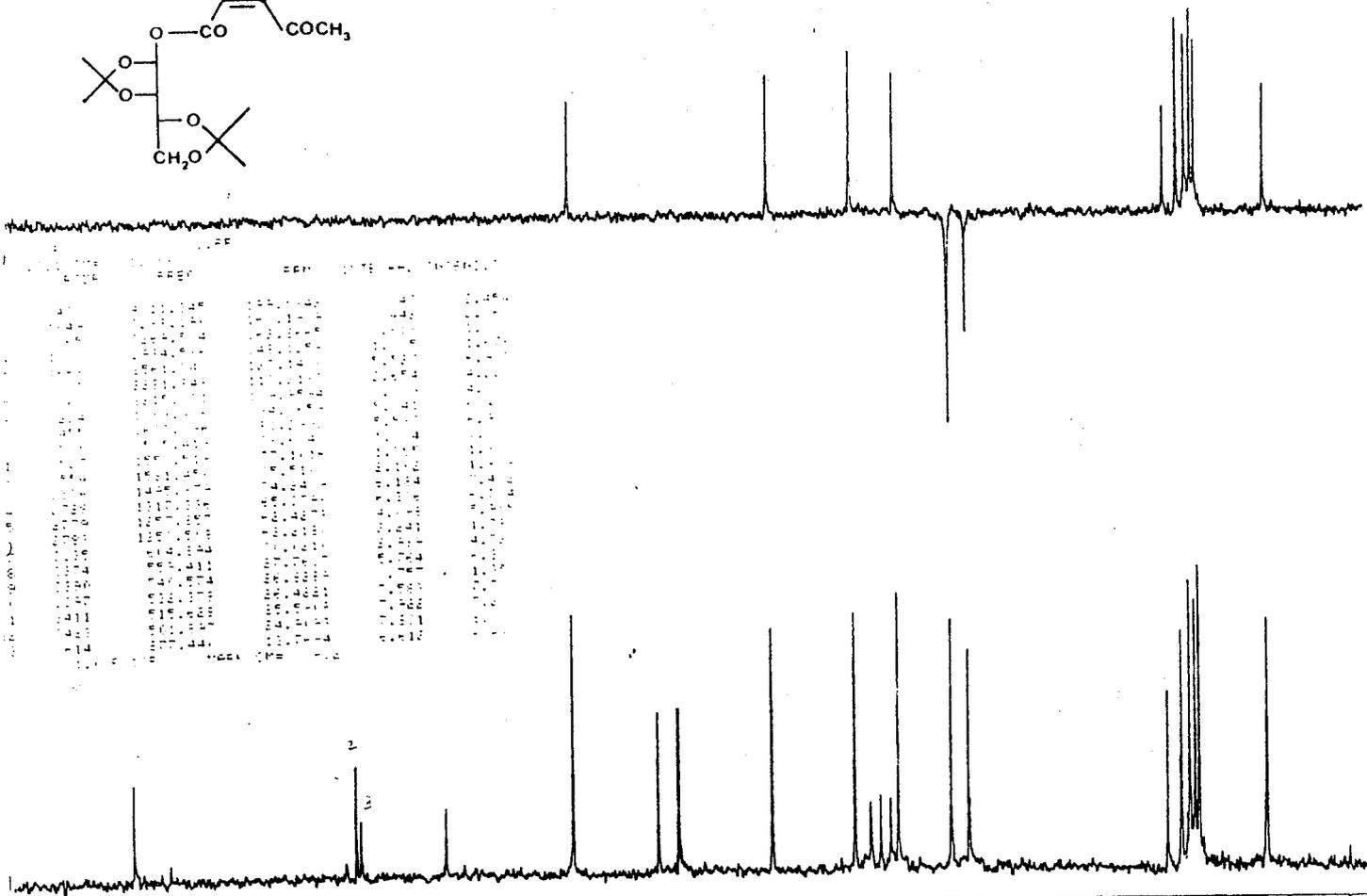
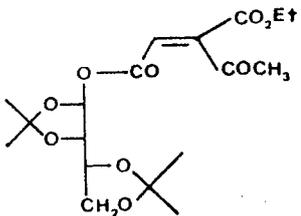
ESPECTRO ^1H - (t 24 h)



ESPECTRO ^1H - (t= 36 h)

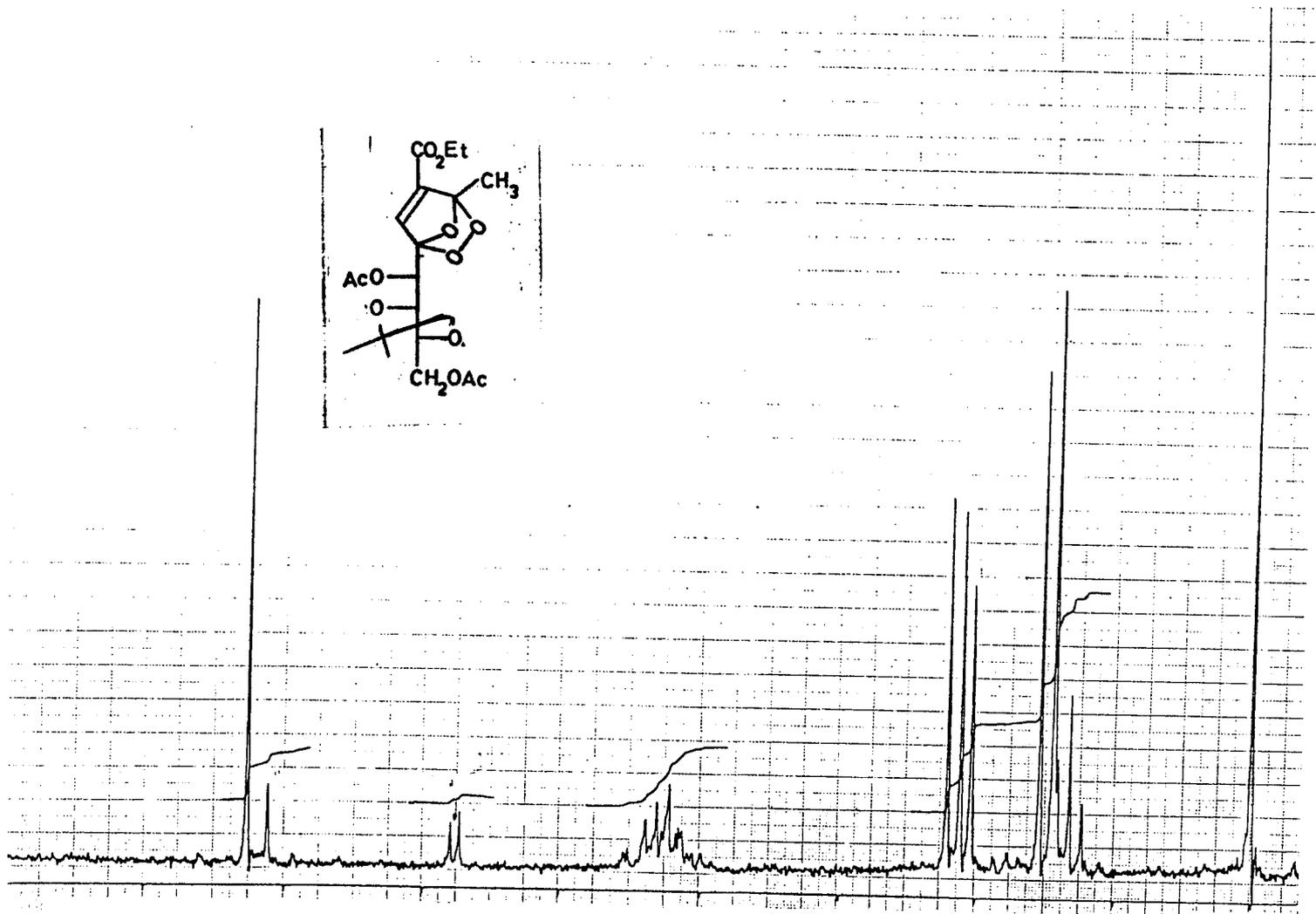


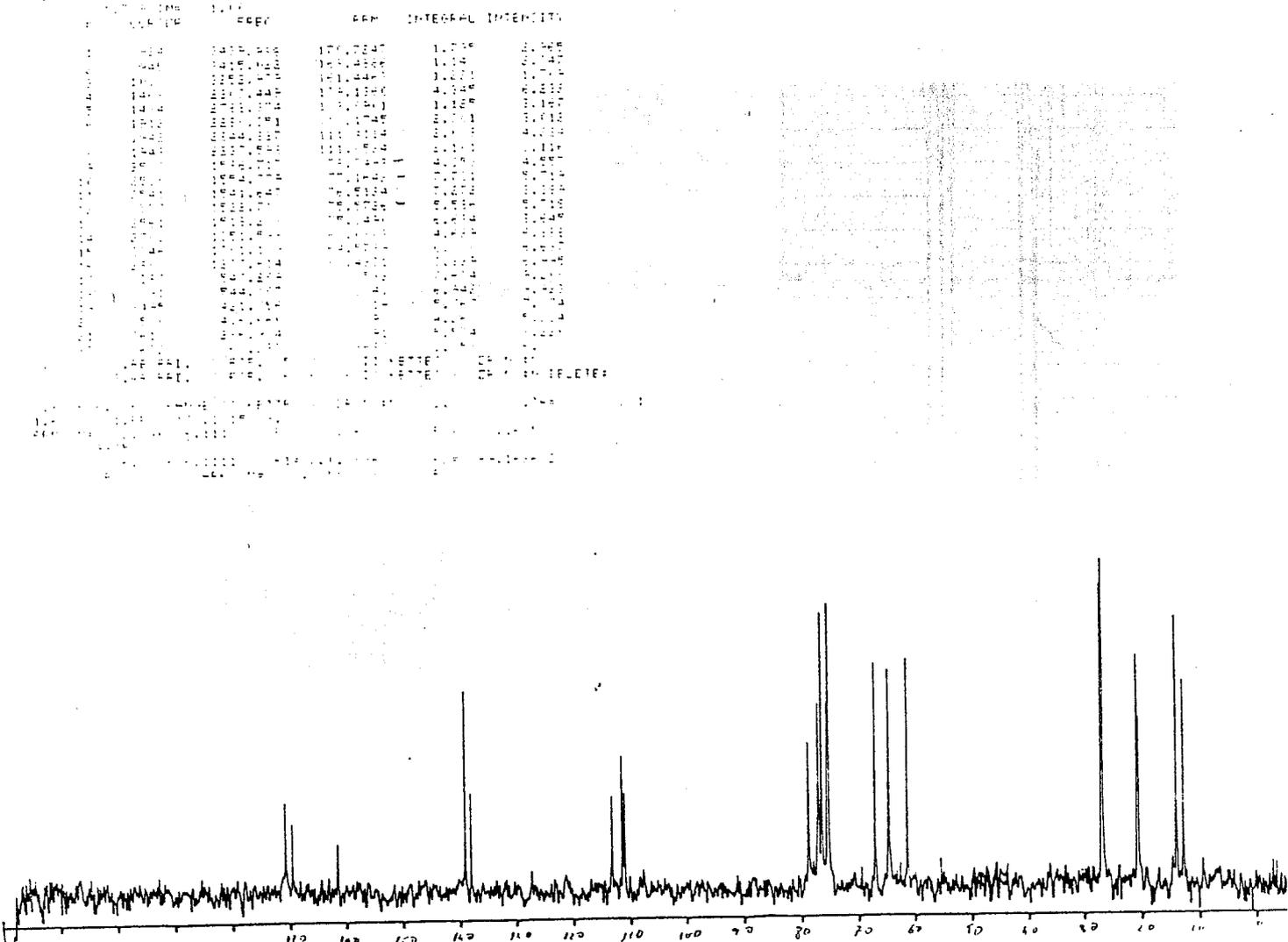
ESPECTRO ¹H-XXXVII



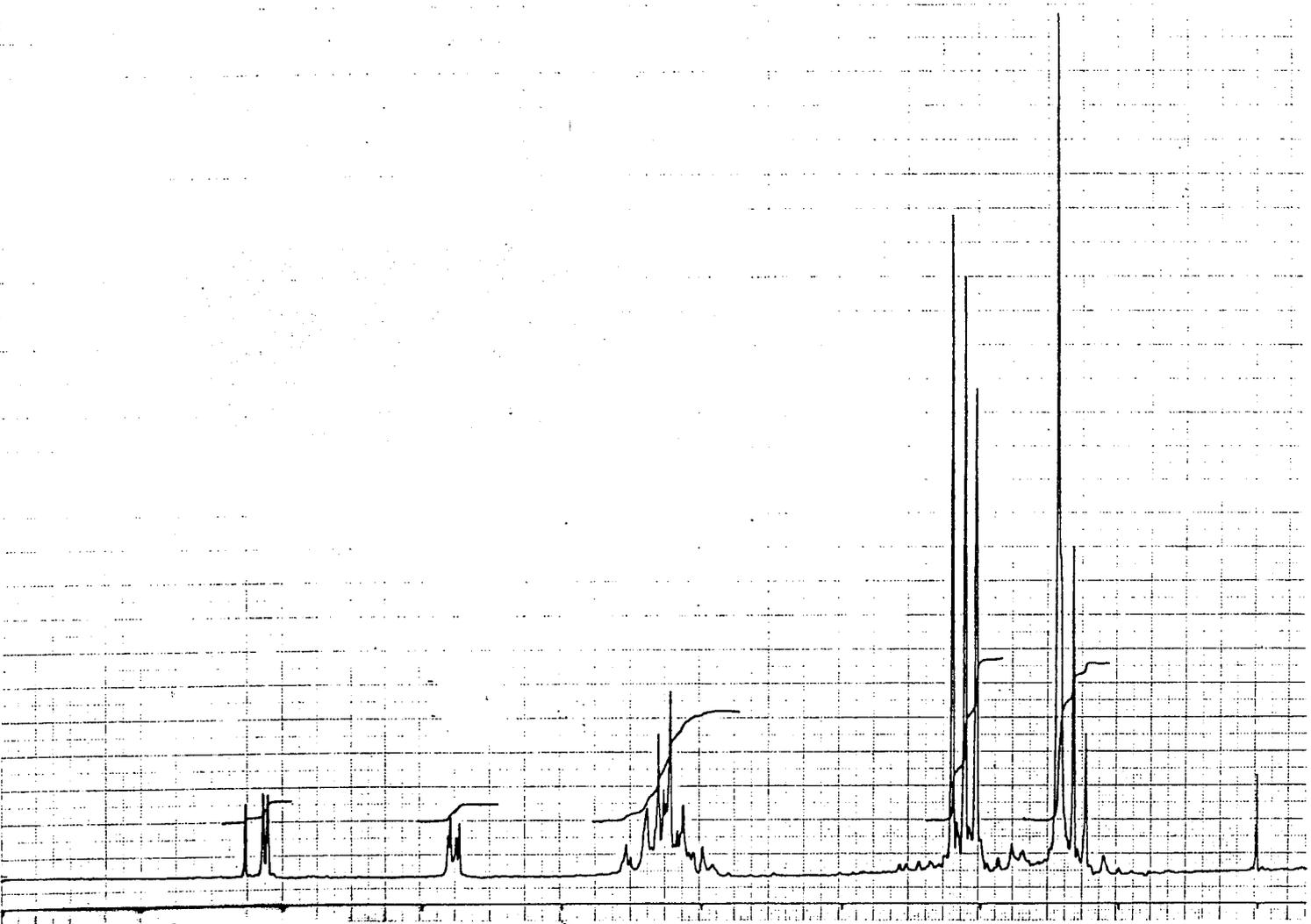
ESPECTRO ¹³C-XXXVII

ESPECTRO ¹H-XXXVIIIa



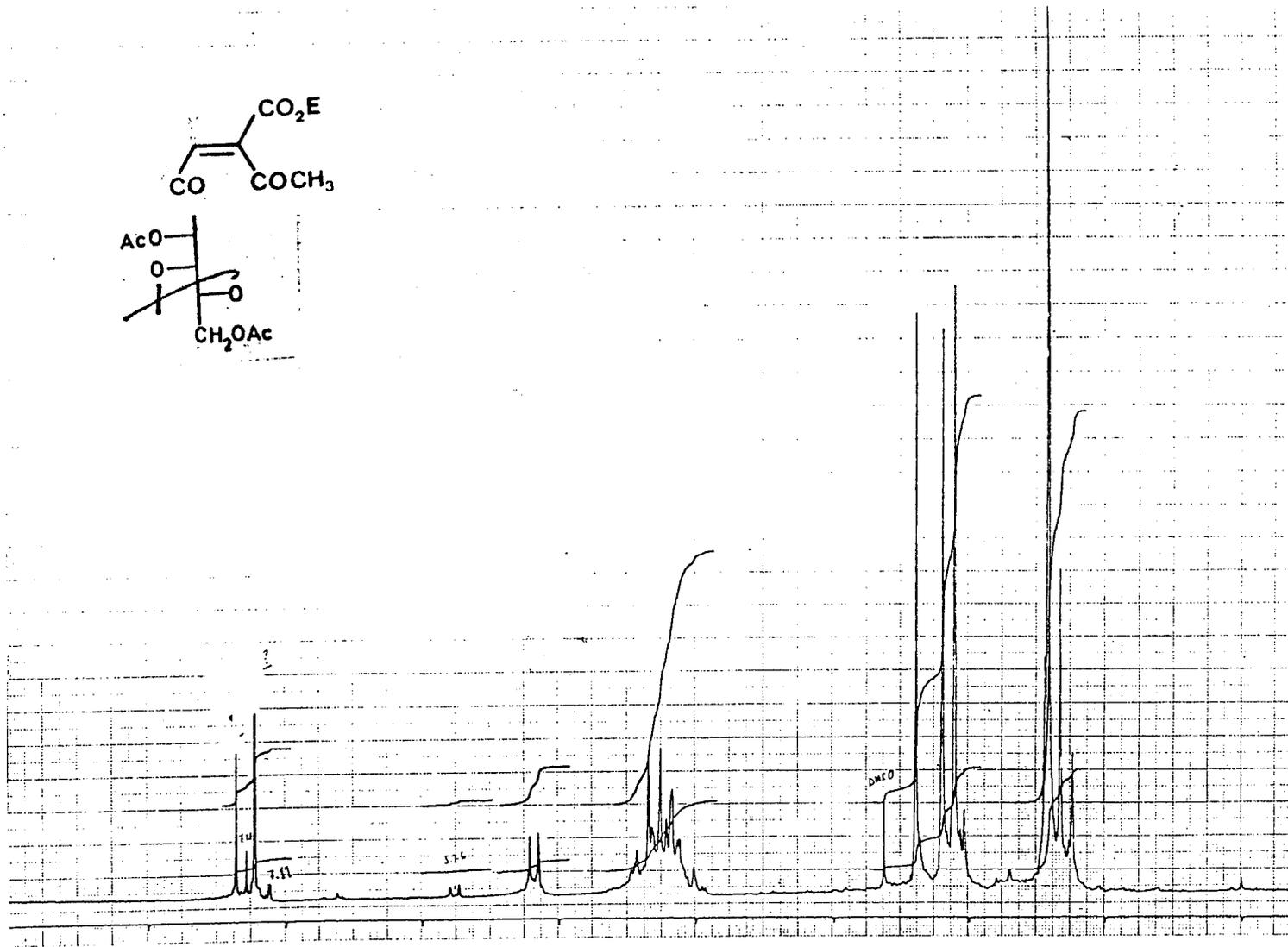
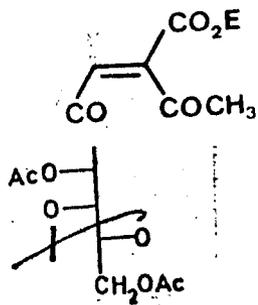


ESPECTRO ¹³C-XXXVIIIa

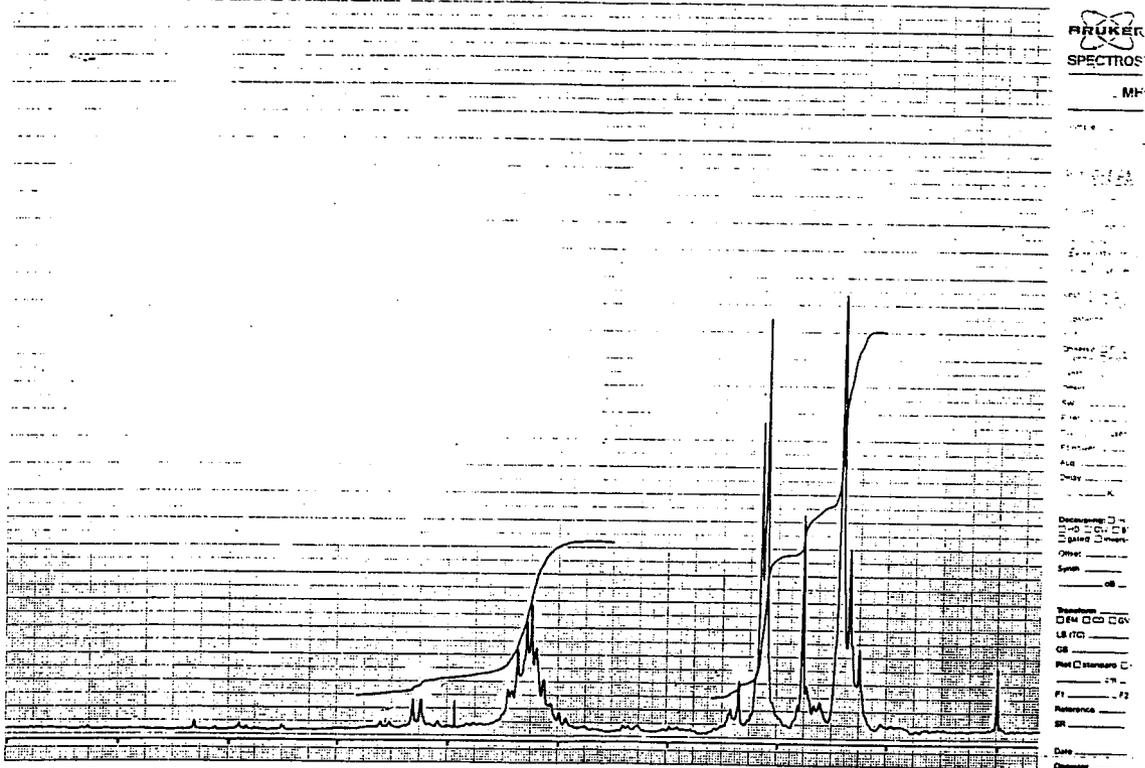


ESPECTRO ¹H-XXXVIIIb

ESPECTRO 1H-XXXX



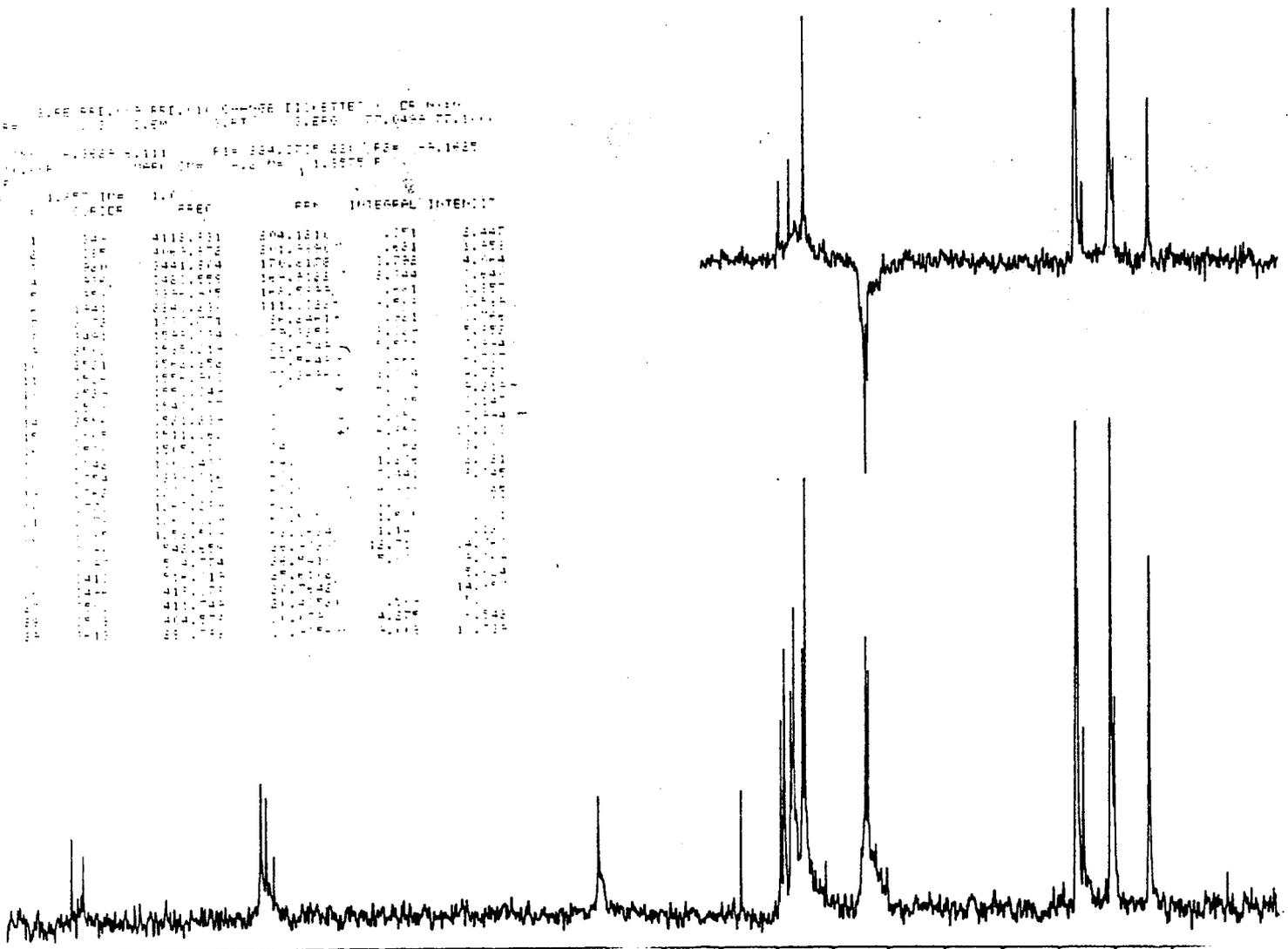
ESPECTRO ¹H-XXXVIIIa (1%) [7 dias]

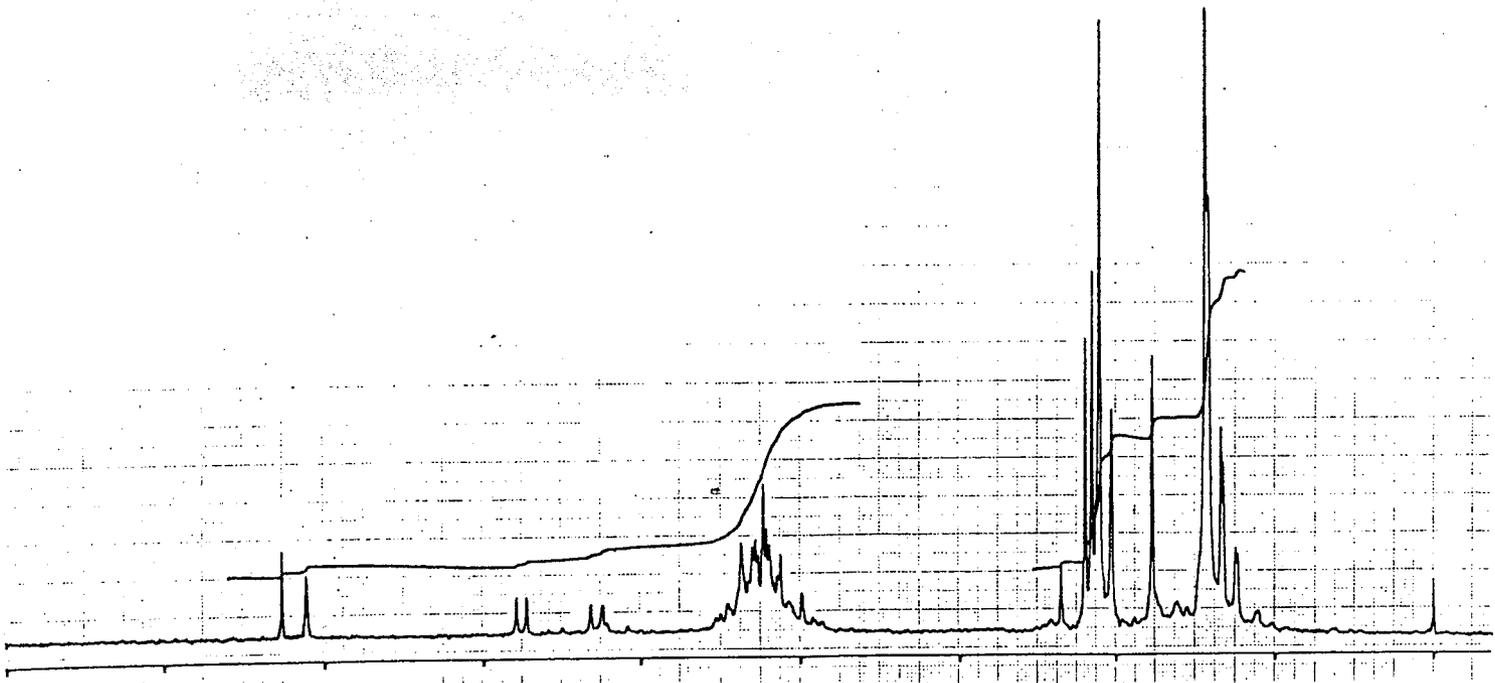


ALFA ROMEO S.p.A. - 10100 TORINO - ITALIA
Sede e Direzione Generale
Via Broletto, 15 - 10121 TORINO - ITALIA
Tel. 011/2641111 - Telex 320321 - Telefax 011/2641111

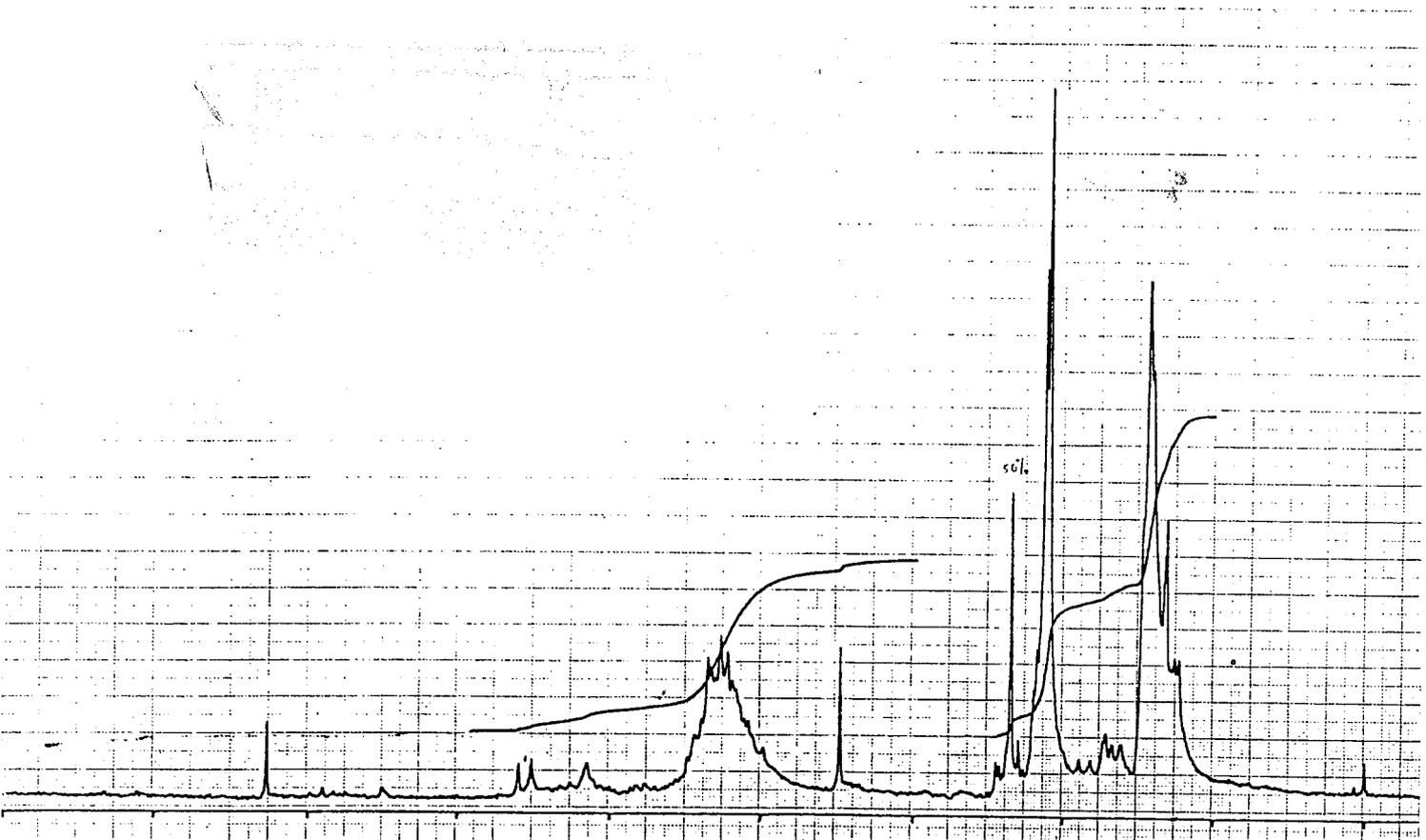
CHIFFRE	13C	PPM	INTERPRETATION
101	13	15.5	CH3
102	13	15.5	CH3
103	13	15.5	CH3
104	13	15.5	CH3
105	13	15.5	CH3
106	13	15.5	CH3
107	13	15.5	CH3
108	13	15.5	CH3
109	13	15.5	CH3
110	13	15.5	CH3
111	13	15.5	CH3
112	13	15.5	CH3
113	13	15.5	CH3
114	13	15.5	CH3
115	13	15.5	CH3
116	13	15.5	CH3
117	13	15.5	CH3
118	13	15.5	CH3
119	13	15.5	CH3
120	13	15.5	CH3
121	13	15.5	CH3
122	13	15.5	CH3
123	13	15.5	CH3
124	13	15.5	CH3
125	13	15.5	CH3
126	13	15.5	CH3
127	13	15.5	CH3
128	13	15.5	CH3
129	13	15.5	CH3
130	13	15.5	CH3
131	13	15.5	CH3
132	13	15.5	CH3
133	13	15.5	CH3
134	13	15.5	CH3
135	13	15.5	CH3
136	13	15.5	CH3
137	13	15.5	CH3
138	13	15.5	CH3
139	13	15.5	CH3
140	13	15.5	CH3
141	13	15.5	CH3
142	13	15.5	CH3
143	13	15.5	CH3
144	13	15.5	CH3
145	13	15.5	CH3
146	13	15.5	CH3
147	13	15.5	CH3
148	13	15.5	CH3
149	13	15.5	CH3
150	13	15.5	CH3
151	13	15.5	CH3
152	13	15.5	CH3
153	13	15.5	CH3
154	13	15.5	CH3
155	13	15.5	CH3
156	13	15.5	CH3
157	13	15.5	CH3
158	13	15.5	CH3
159	13	15.5	CH3
160	13	15.5	CH3
161	13	15.5	CH3
162	13	15.5	CH3
163	13	15.5	CH3
164	13	15.5	CH3
165	13	15.5	CH3
166	13	15.5	CH3
167	13	15.5	CH3
168	13	15.5	CH3
169	13	15.5	CH3
170	13	15.5	CH3
171	13	15.5	CH3
172	13	15.5	CH3
173	13	15.5	CH3
174	13	15.5	CH3
175	13	15.5	CH3
176	13	15.5	CH3
177	13	15.5	CH3
178	13	15.5	CH3
179	13	15.5	CH3
180	13	15.5	CH3
181	13	15.5	CH3
182	13	15.5	CH3
183	13	15.5	CH3
184	13	15.5	CH3
185	13	15.5	CH3
186	13	15.5	CH3
187	13	15.5	CH3
188	13	15.5	CH3
189	13	15.5	CH3
190	13	15.5	CH3
191	13	15.5	CH3
192	13	15.5	CH3
193	13	15.5	CH3
194	13	15.5	CH3
195	13	15.5	CH3
196	13	15.5	CH3
197	13	15.5	CH3
198	13	15.5	CH3
199	13	15.5	CH3
200	13	15.5	CH3

ESPECTRO 13C-XLa



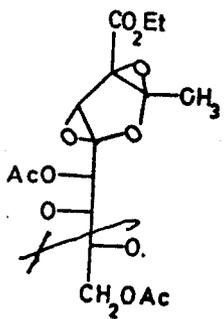
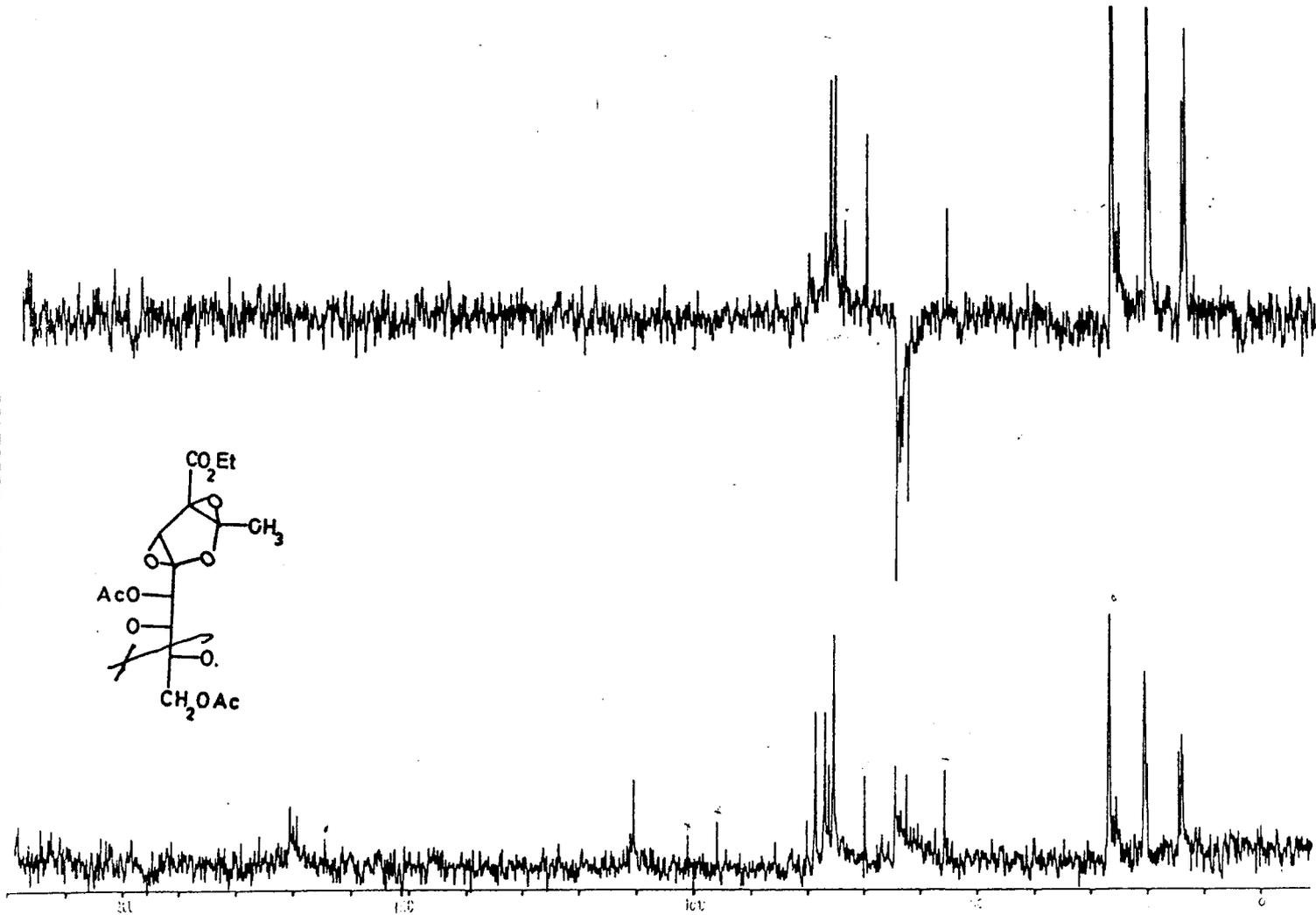


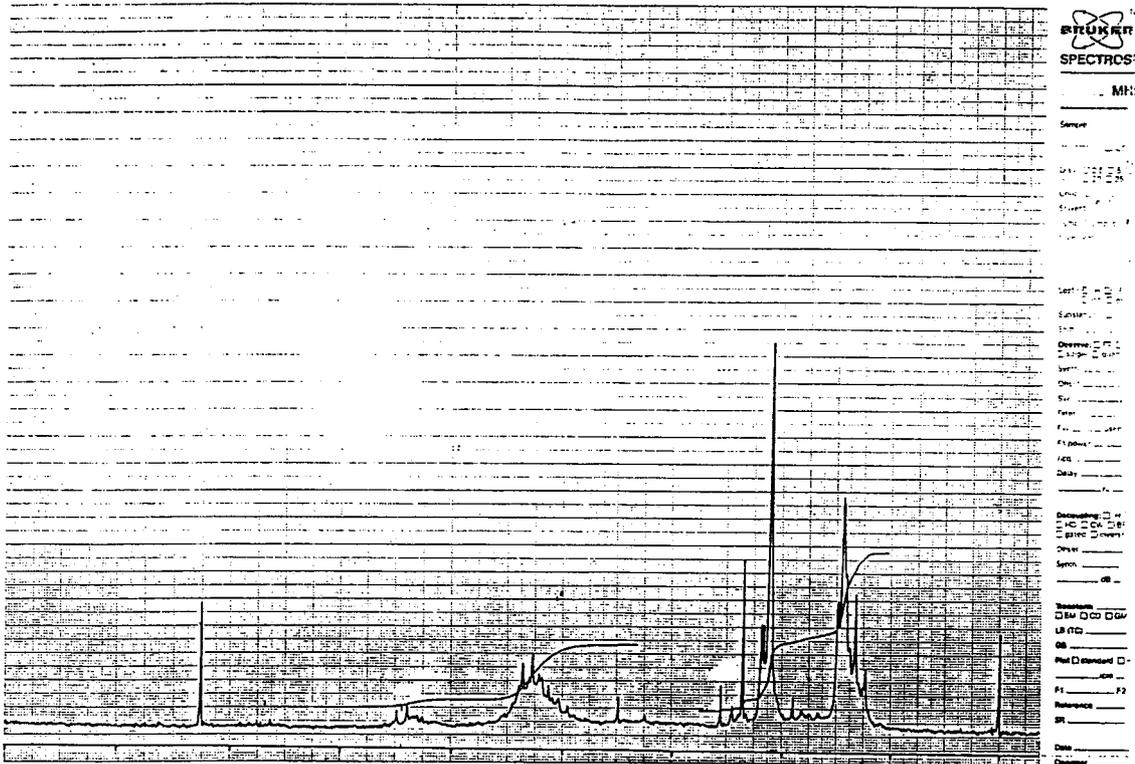
ESPECTRO ^1H -XXXVIIIa (10%) [4 días]



ESPECTRO ¹H-XXXVIIIa (10%) [7 días]

ESPECTRO ^{13}C -XLI





BRUKER
SPECTROS

MH:

Sample:

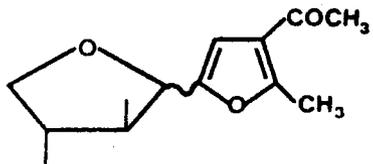
CH:

Unit:

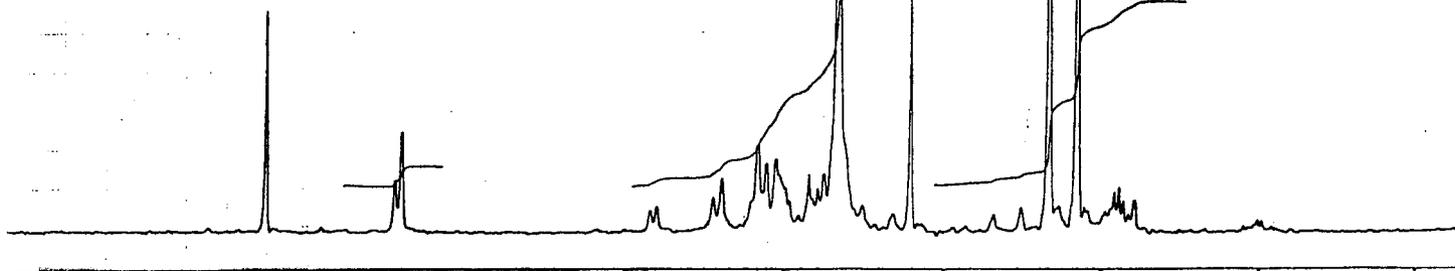
Stream:

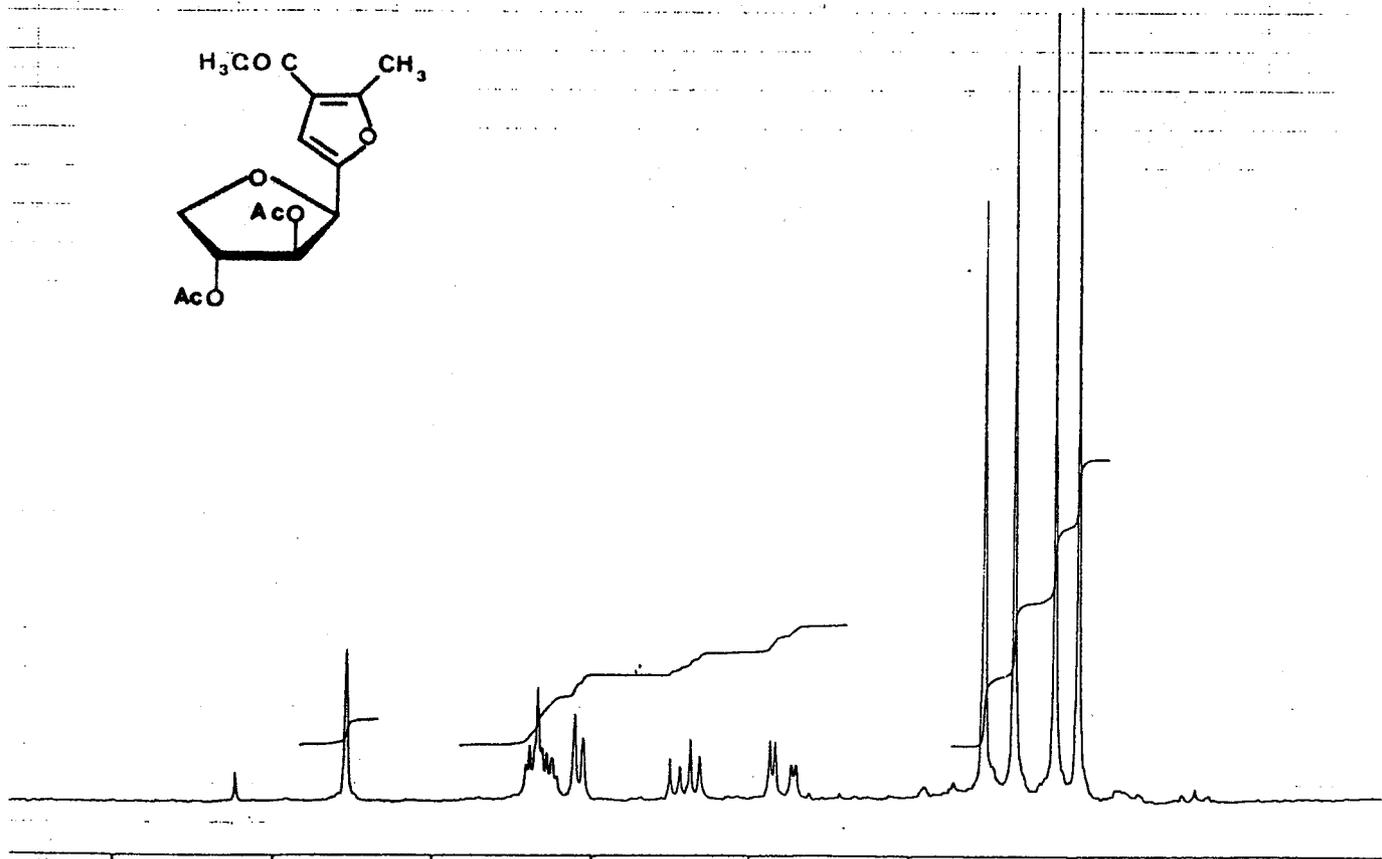
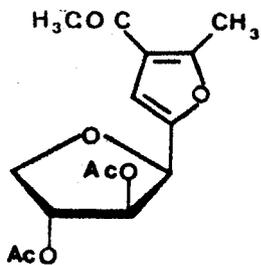
Unit:

ESPECTRO 1H-XXXVIIIb (1%) [7 dias]

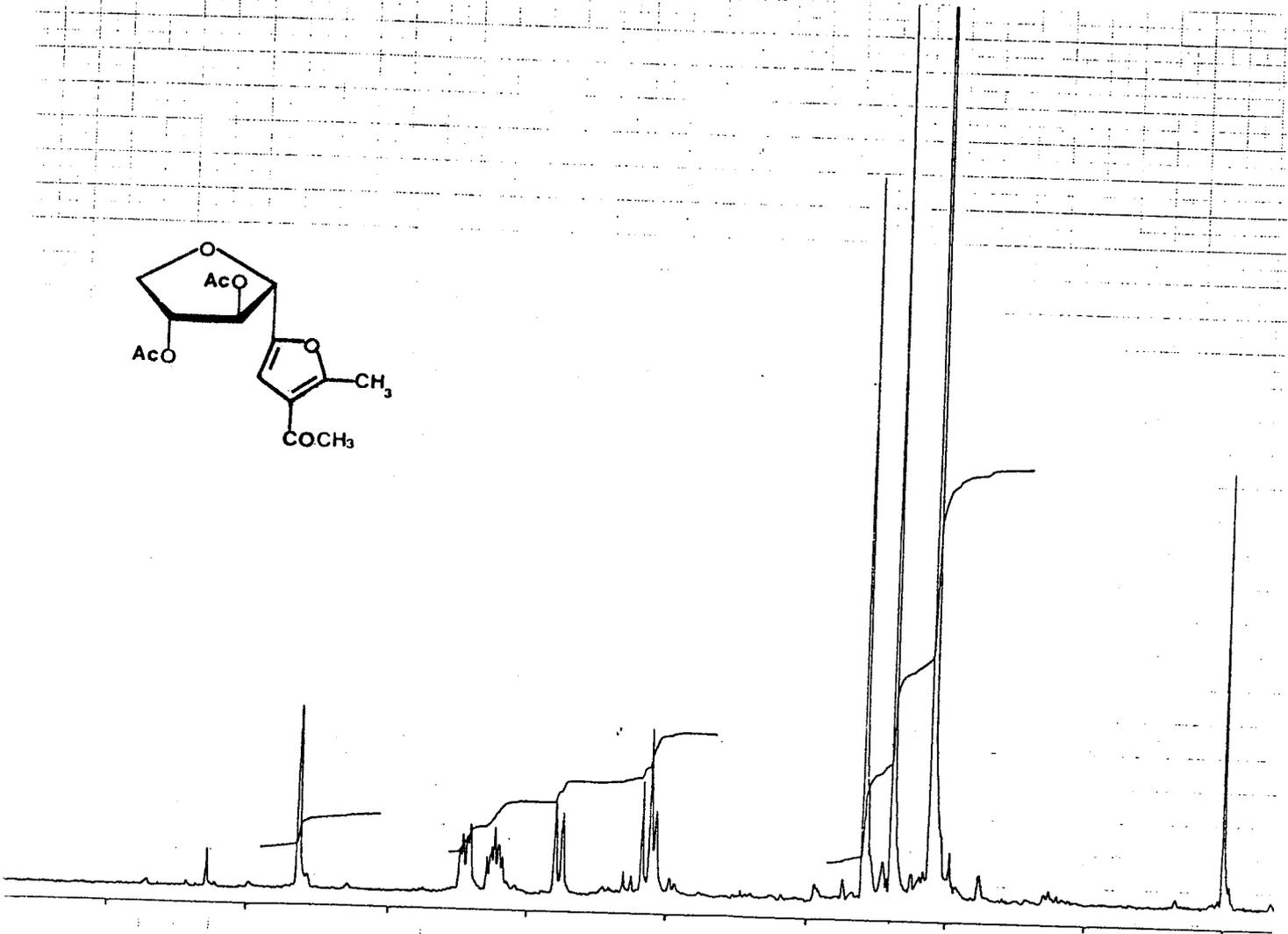
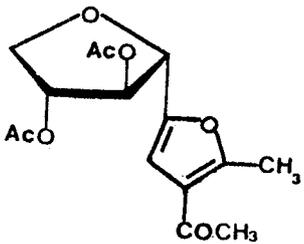


ESPECTRO $^1\text{H-NMR}$, α, β

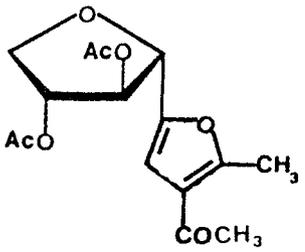




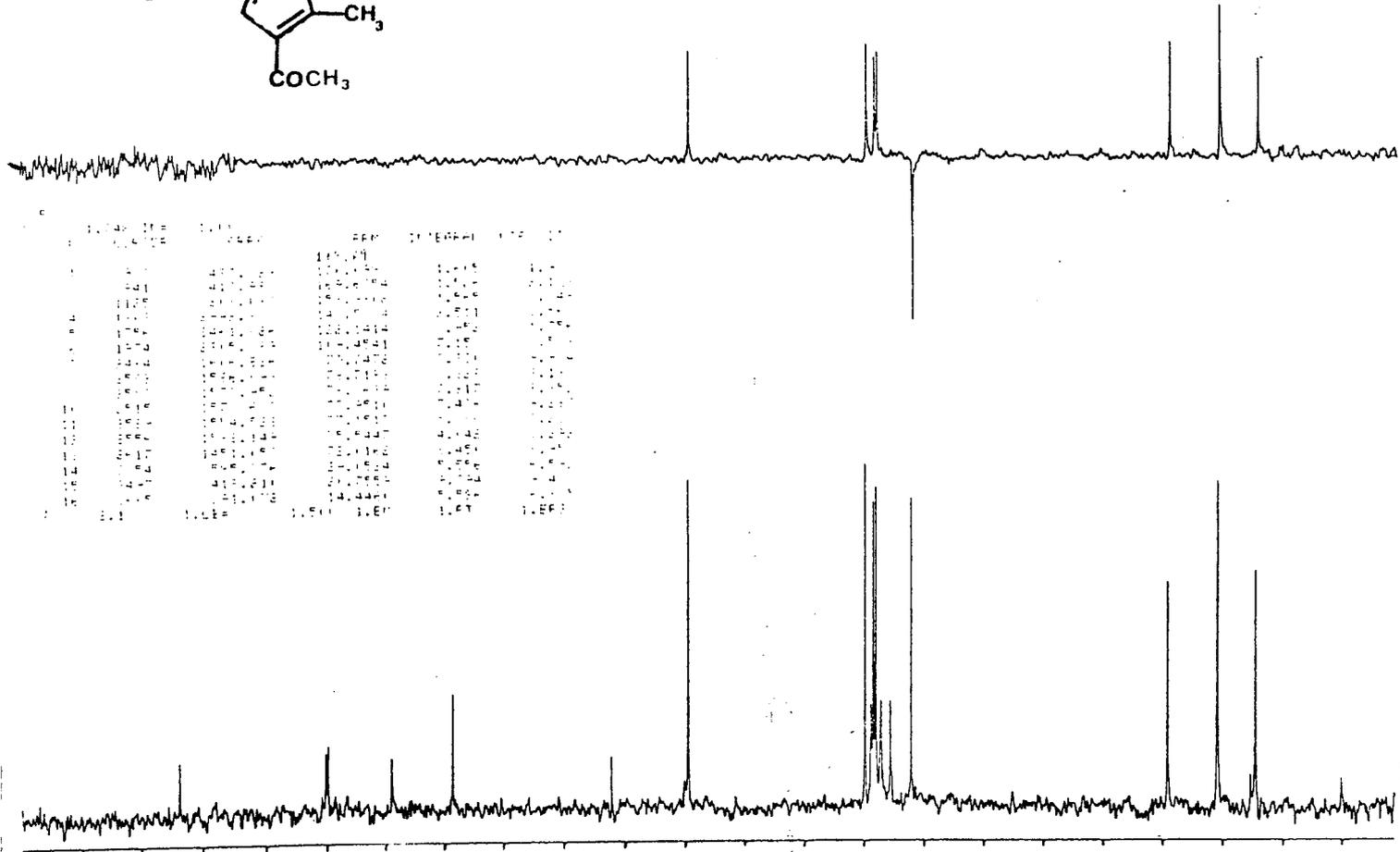
ESPECTRO ¹H-XLIV8

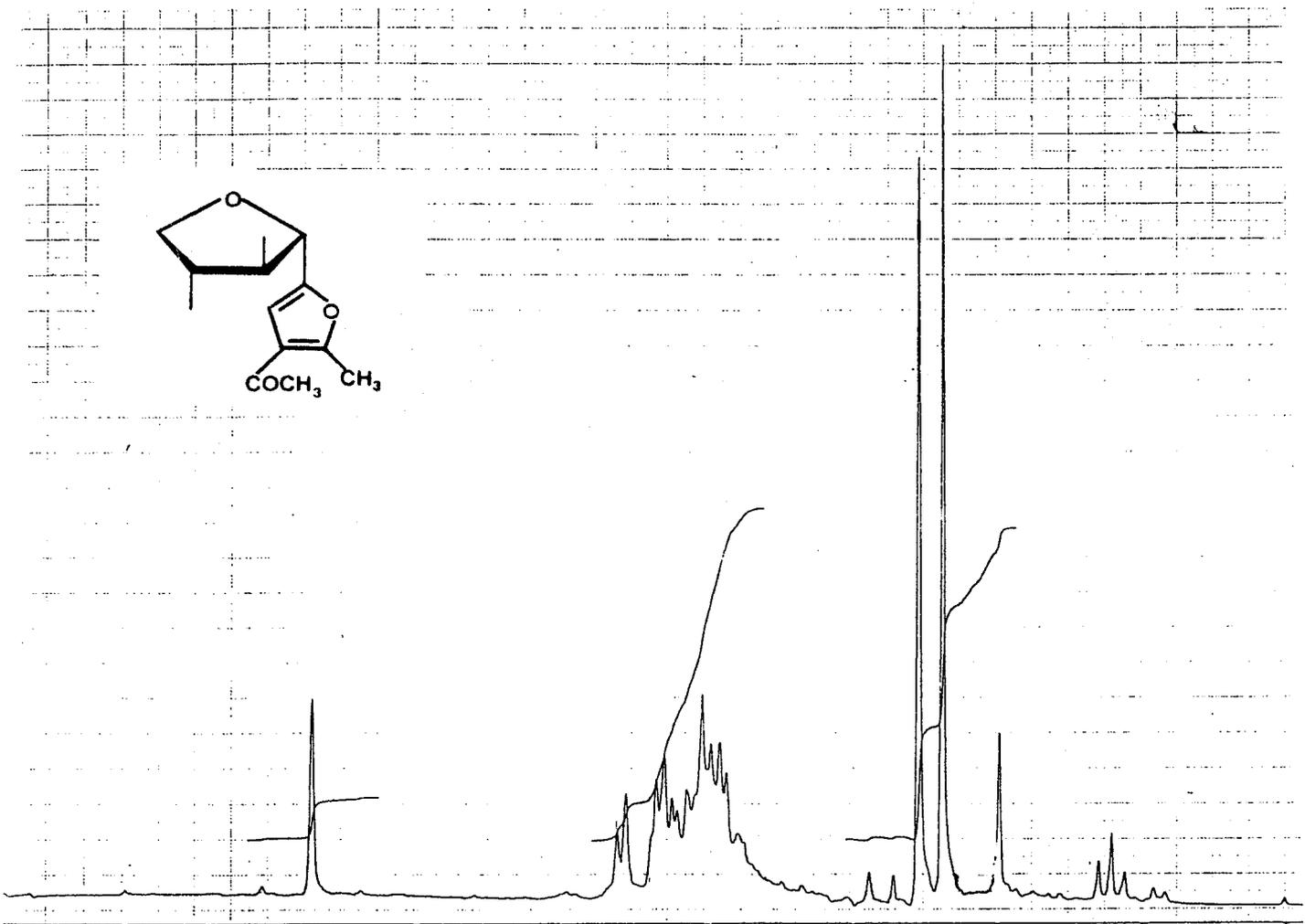
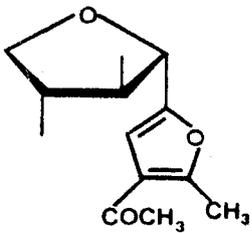


ESPECTRO ¹H-XLIVα

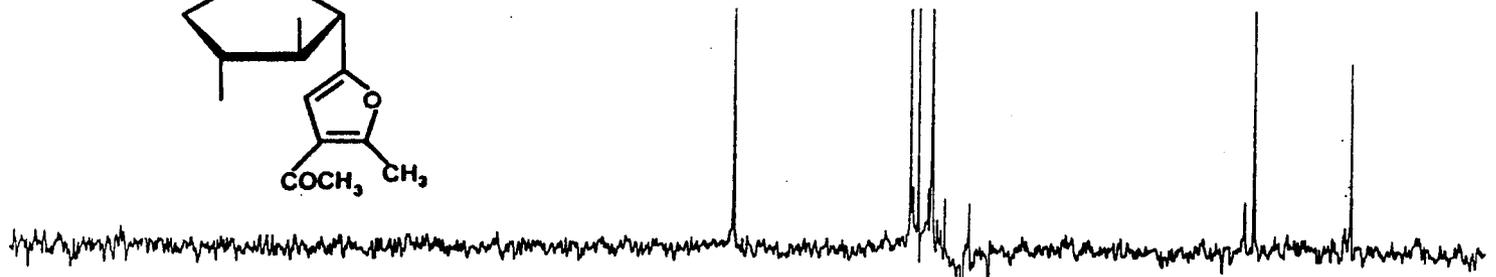
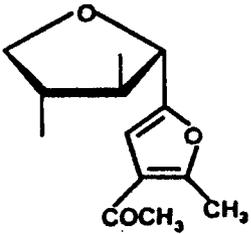


ESPECTRO 13C-XLIVα

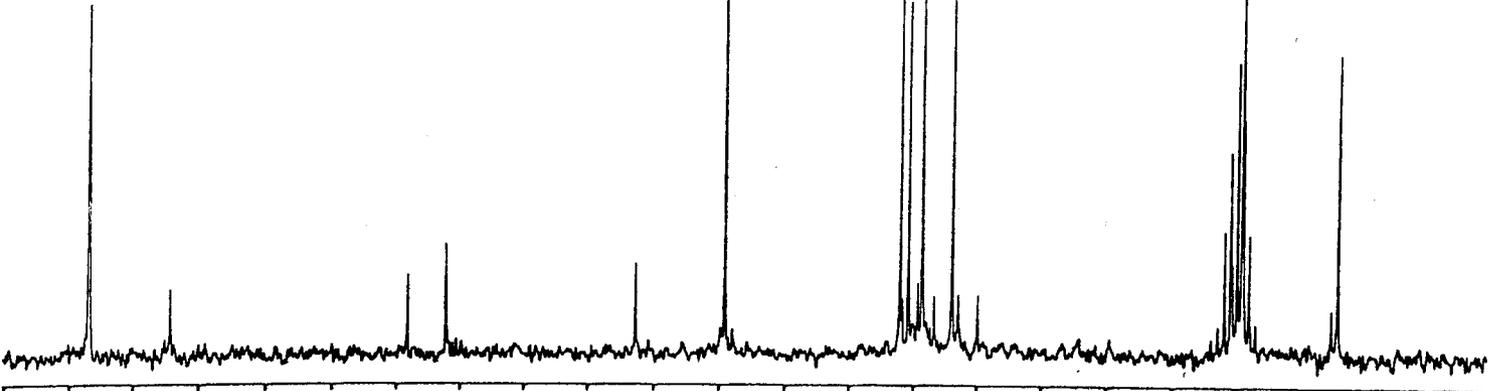




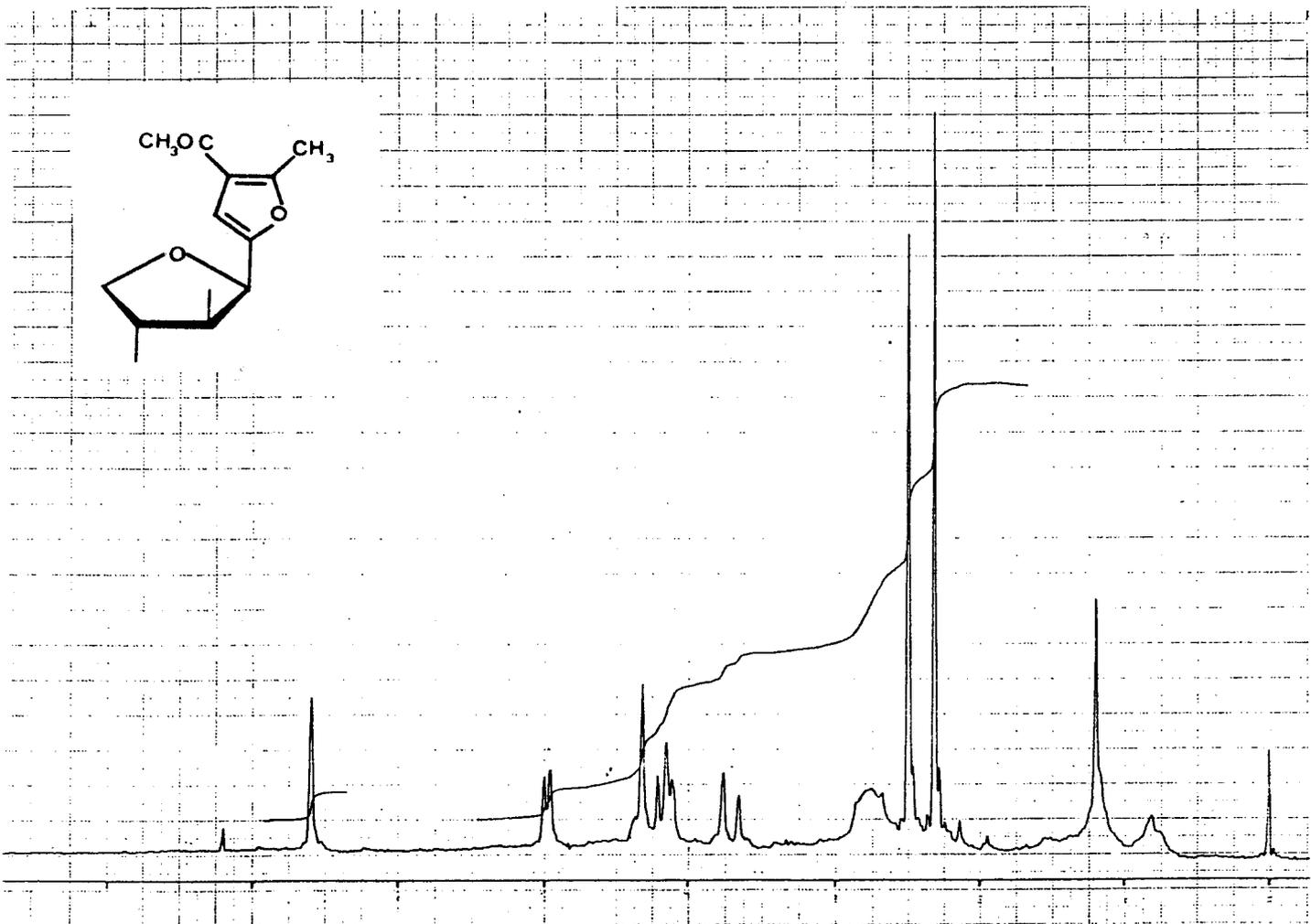
ESPECTRO ¹H-XLIIIα



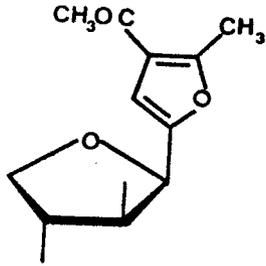
#	CLASSIF.	PPM	PPM	INTEGRAL	INTENS. (%)
1		170.2	170.2	1.000	100.0
2		155.8	155.8	1.000	100.0
3		148.5	148.5	1.000	100.0
4		145.2	145.2	1.000	100.0
5		142.1	142.1	1.000	100.0
6		138.9	138.9	1.000	100.0
7		135.7	135.7	1.000	100.0
8		132.5	132.5	1.000	100.0
9		129.3	129.3	1.000	100.0
10		126.1	126.1	1.000	100.0
11		122.9	122.9	1.000	100.0
12		119.7	119.7	1.000	100.0
13		116.5	116.5	1.000	100.0
14		113.3	113.3	1.000	100.0
15		110.1	110.1	1.000	100.0
16		106.9	106.9	1.000	100.0
17		103.7	103.7	1.000	100.0
18		100.5	100.5	1.000	100.0
19		97.3	97.3	1.000	100.0
20		94.1	94.1	1.000	100.0
21		90.9	90.9	1.000	100.0
22		87.7	87.7	1.000	100.0
23		84.5	84.5	1.000	100.0
24		81.3	81.3	1.000	100.0
25		78.1	78.1	1.000	100.0
26		74.9	74.9	1.000	100.0
27		71.7	71.7	1.000	100.0
28		68.5	68.5	1.000	100.0
29		65.3	65.3	1.000	100.0
30		62.1	62.1	1.000	100.0
31		58.9	58.9	1.000	100.0
32		55.7	55.7	1.000	100.0
33		52.5	52.5	1.000	100.0
34		49.3	49.3	1.000	100.0
35		46.1	46.1	1.000	100.0
36		42.9	42.9	1.000	100.0
37		39.7	39.7	1.000	100.0
38		36.5	36.5	1.000	100.0
39		33.3	33.3	1.000	100.0
40		30.1	30.1	1.000	100.0
41		26.9	26.9	1.000	100.0
42		23.7	23.7	1.000	100.0
43		20.5	20.5	1.000	100.0
44		17.3	17.3	1.000	100.0
45		14.1	14.1	1.000	100.0
46		10.9	10.9	1.000	100.0
47		7.7	7.7	1.000	100.0
48		4.5	4.5	1.000	100.0
49		1.3	1.3	1.000	100.0



ESPECTRO 13C-XLIIII

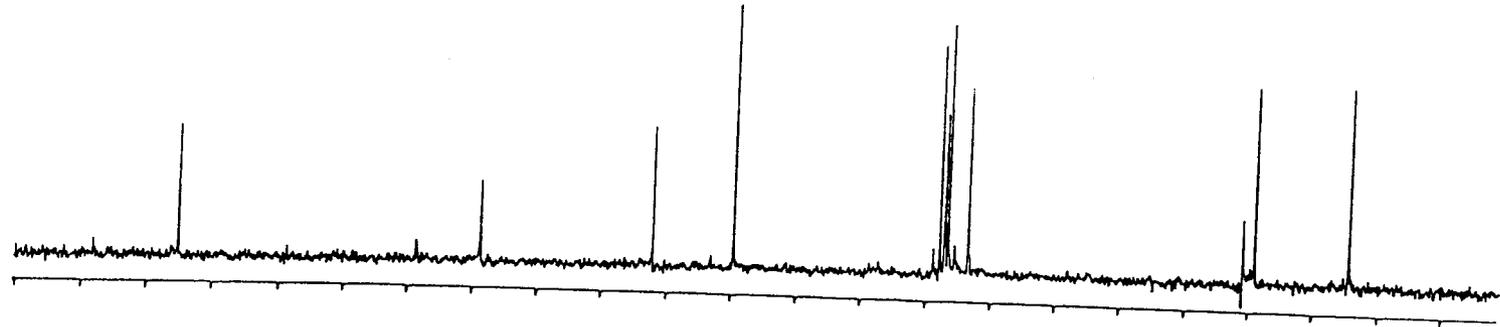


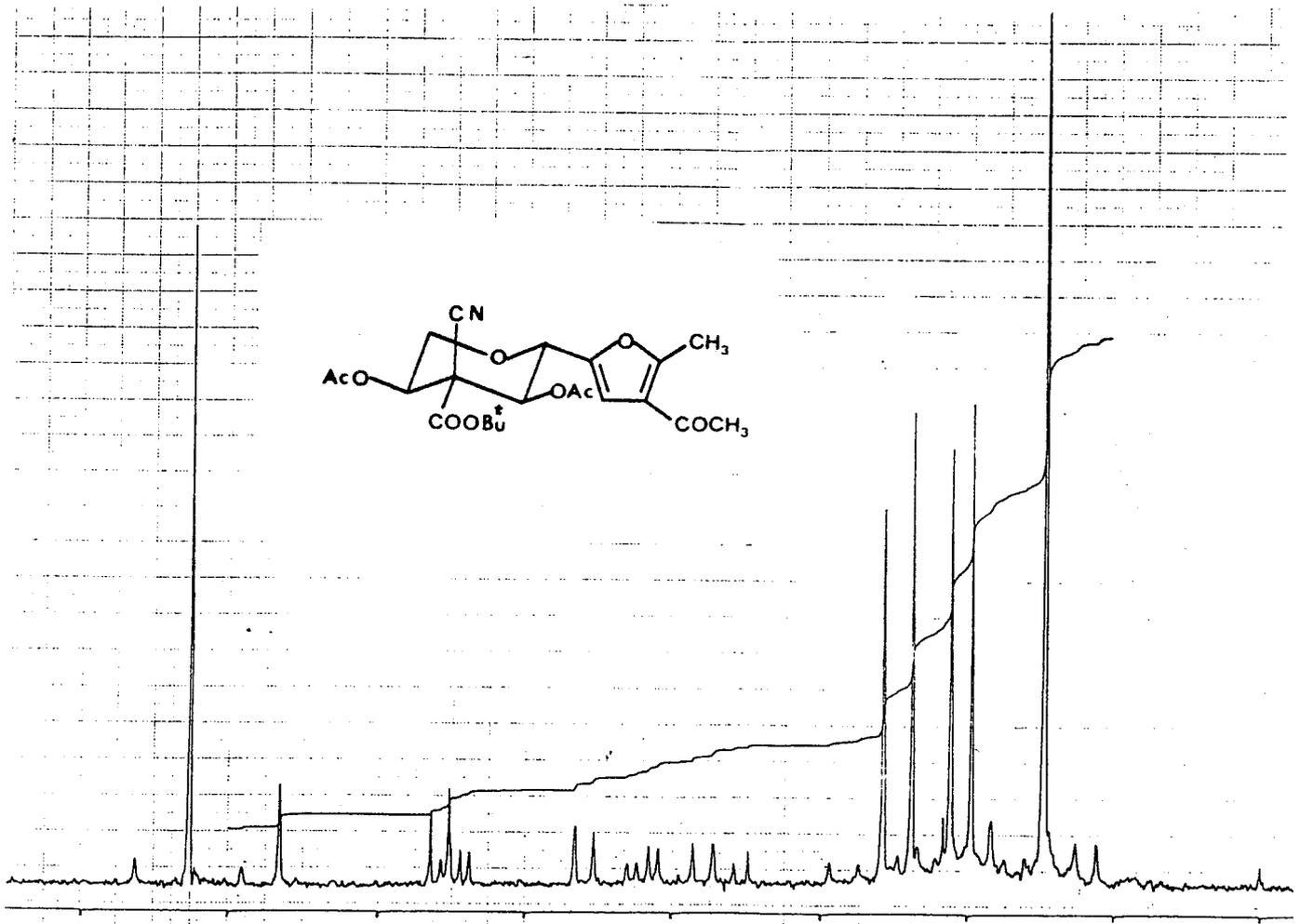
ESPECTRO ¹H-XLIIIS



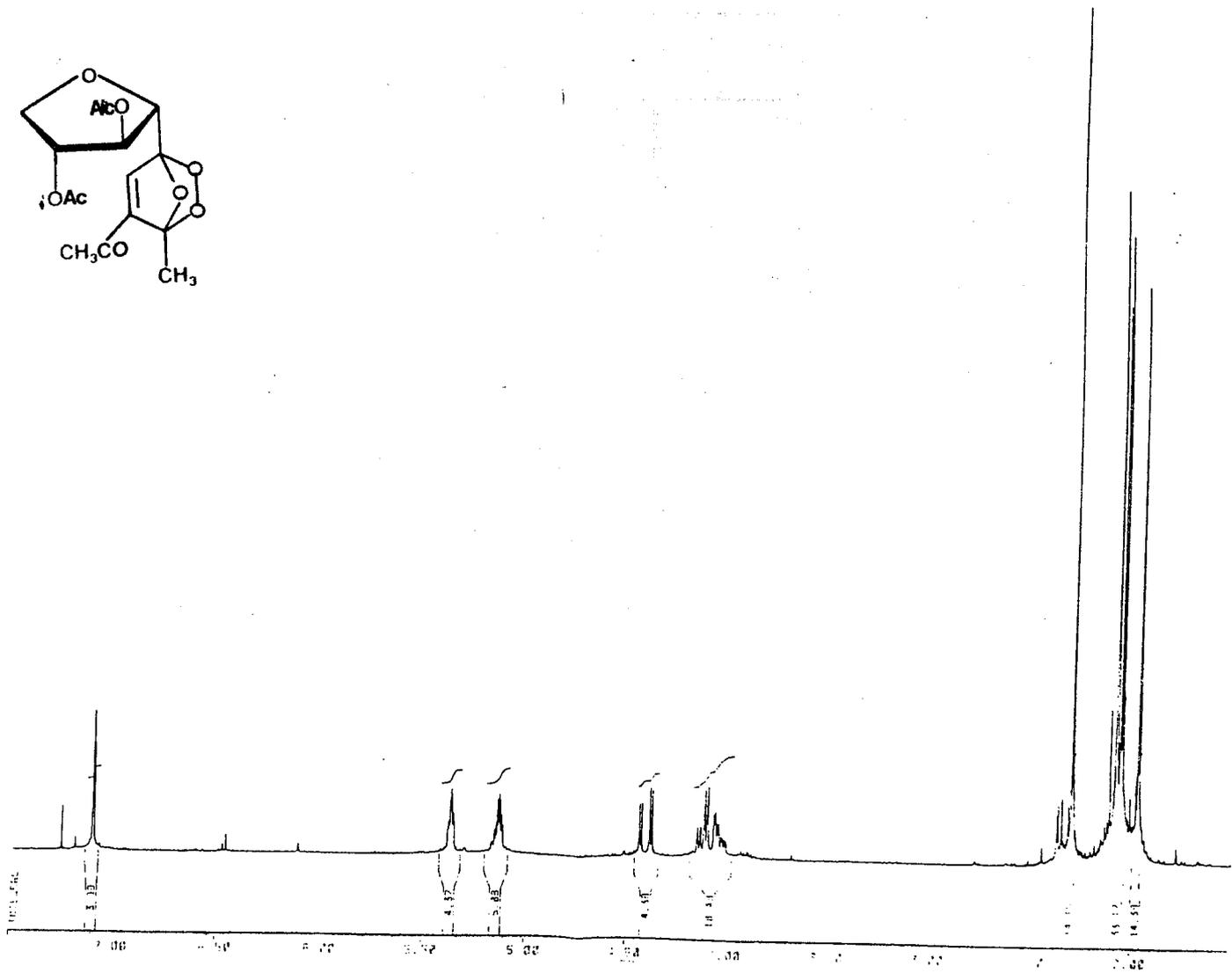
Chemical Shift (ppm)	Integration	Assignment
158.0	1.00	Aromatic C-O
155.0	1.00	Aromatic C-O
150.0	1.00	Aromatic C-O
145.0	1.00	Aromatic C-O
140.0	1.00	Aromatic C-O
135.0	1.00	Aromatic C-O
130.0	1.00	Aromatic C-O
125.0	1.00	Aromatic C-O
120.0	1.00	Aromatic C-O
115.0	1.00	Aromatic C-O
110.0	1.00	Aromatic C-O
105.0	1.00	Aromatic C-O
100.0	1.00	Aromatic C-O
95.0	1.00	Aromatic C-O
90.0	1.00	Aromatic C-O
85.0	1.00	Aromatic C-O
80.0	1.00	Aromatic C-O
75.0	1.00	Aromatic C-O
70.0	1.00	Aromatic C-O
65.0	1.00	Aromatic C-O
60.0	1.00	Aromatic C-O
55.0	1.00	Aromatic C-O
50.0	1.00	Aromatic C-O
45.0	1.00	Aromatic C-O
40.0	1.00	Aromatic C-O
35.0	1.00	Aromatic C-O
30.0	1.00	Aromatic C-O
25.0	1.00	Aromatic C-O
20.0	1.00	Aromatic C-O
15.0	1.00	Aromatic C-O
10.0	1.00	Aromatic C-O

ESPECTRO ¹³C-XLIIIS

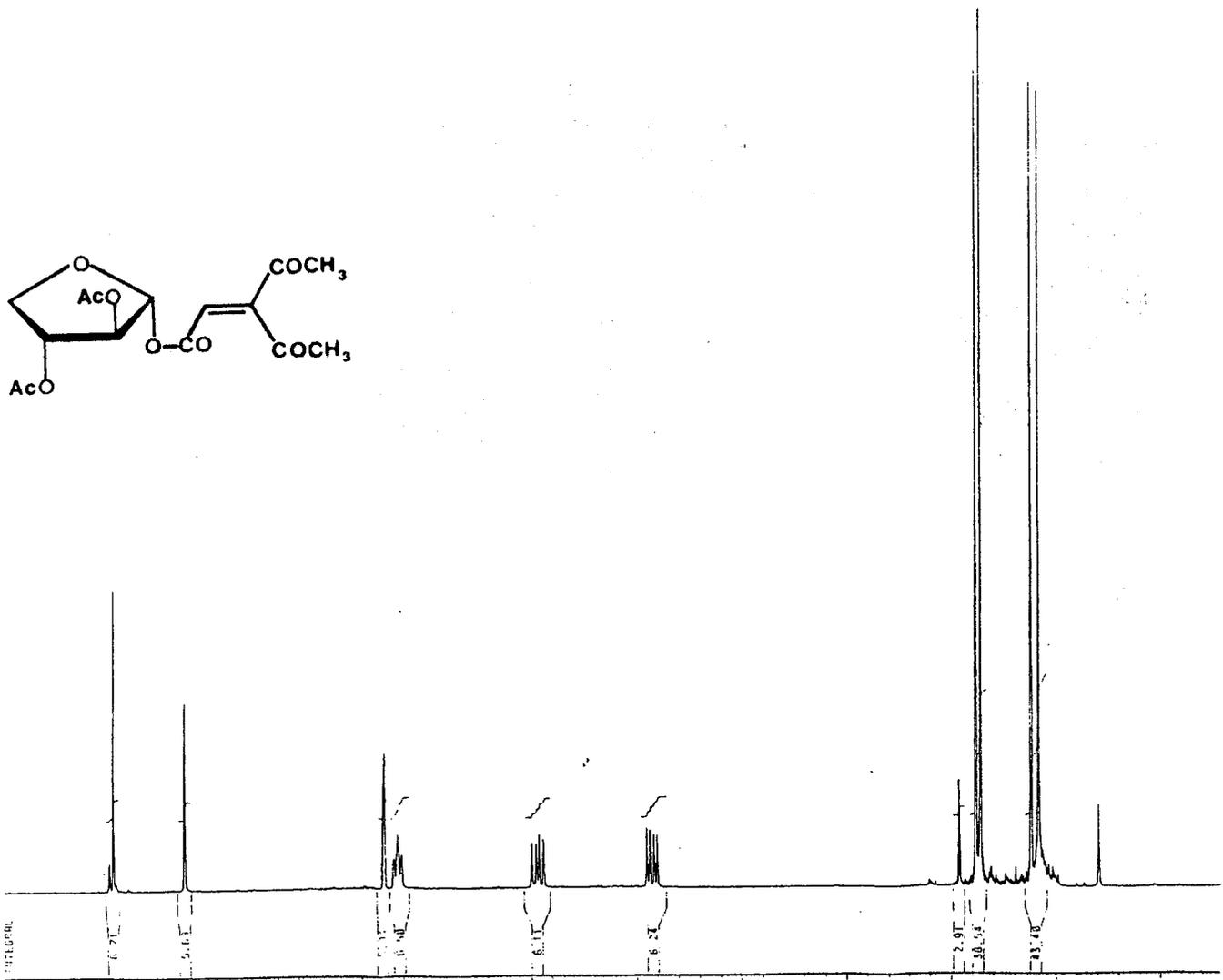




ESPECTRO ¹H-XLIX



ESPECTRO ^1H -L



ESPECTRO ¹H-LI

720114
727 10
7410 77
510 75

100%
100%
100%
100%
100%
100%

100% (M)

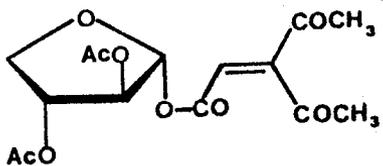
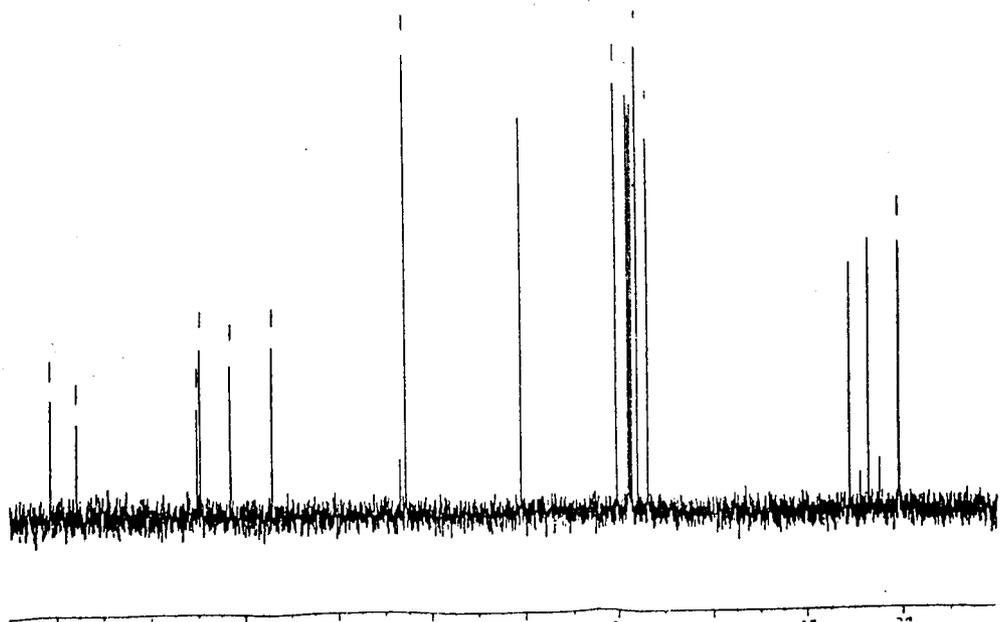
100% (M)

100% (M)

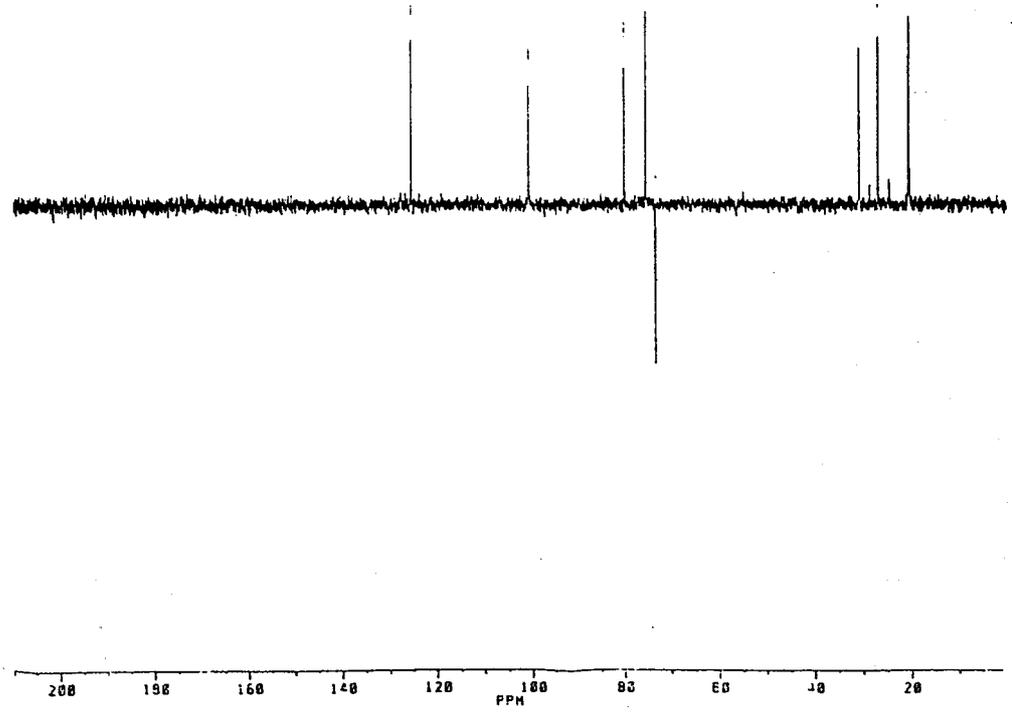
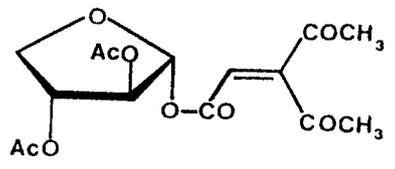
100% (M)

100% (M)

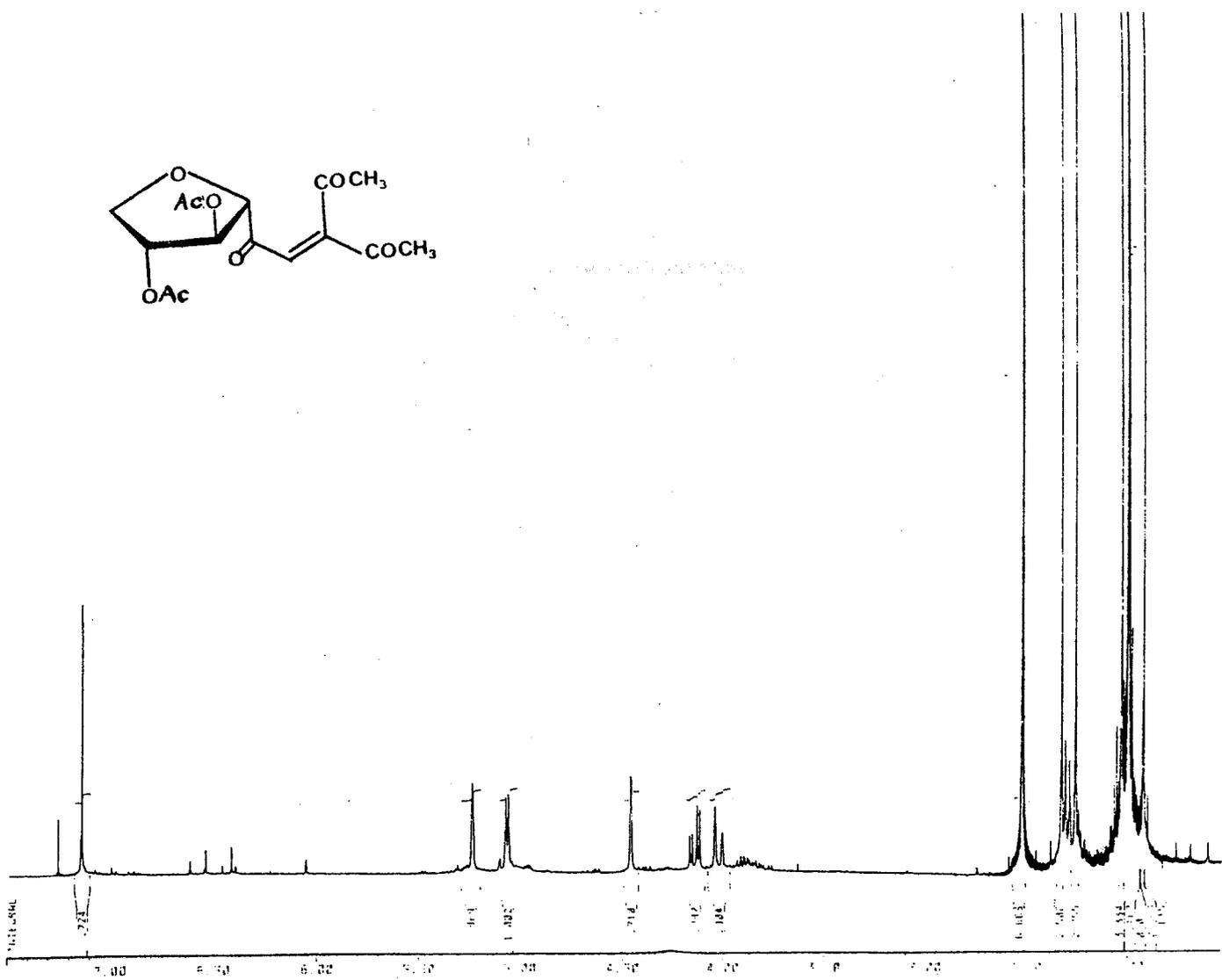
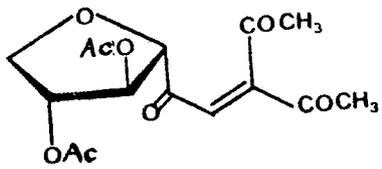
100% (M)
100% (M)
100% (M)



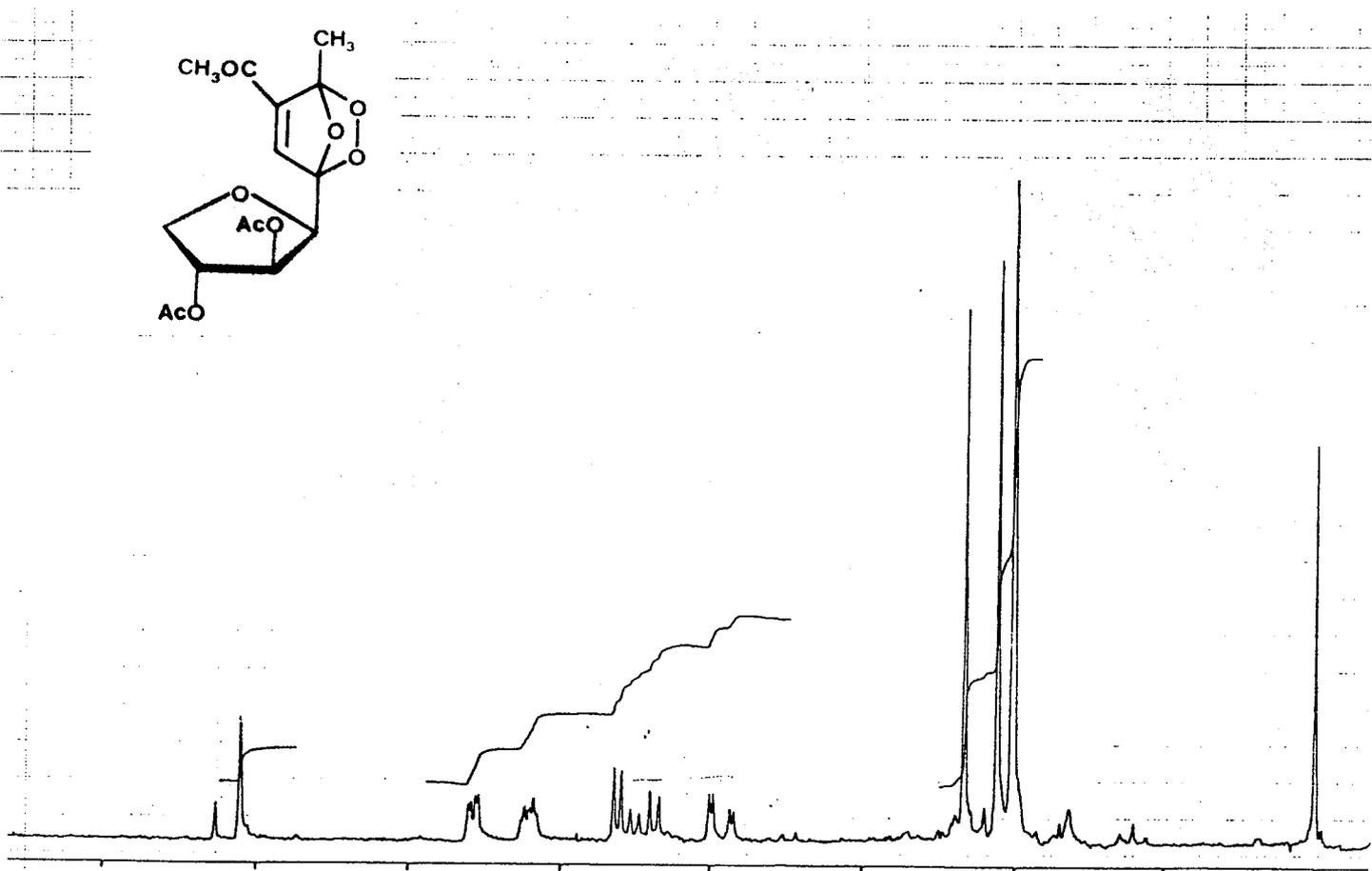
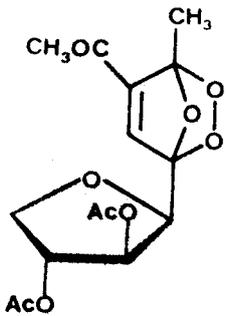
ESPECTRO 13C-LI



ESPECTRO ¹³C-LI (DEPT)

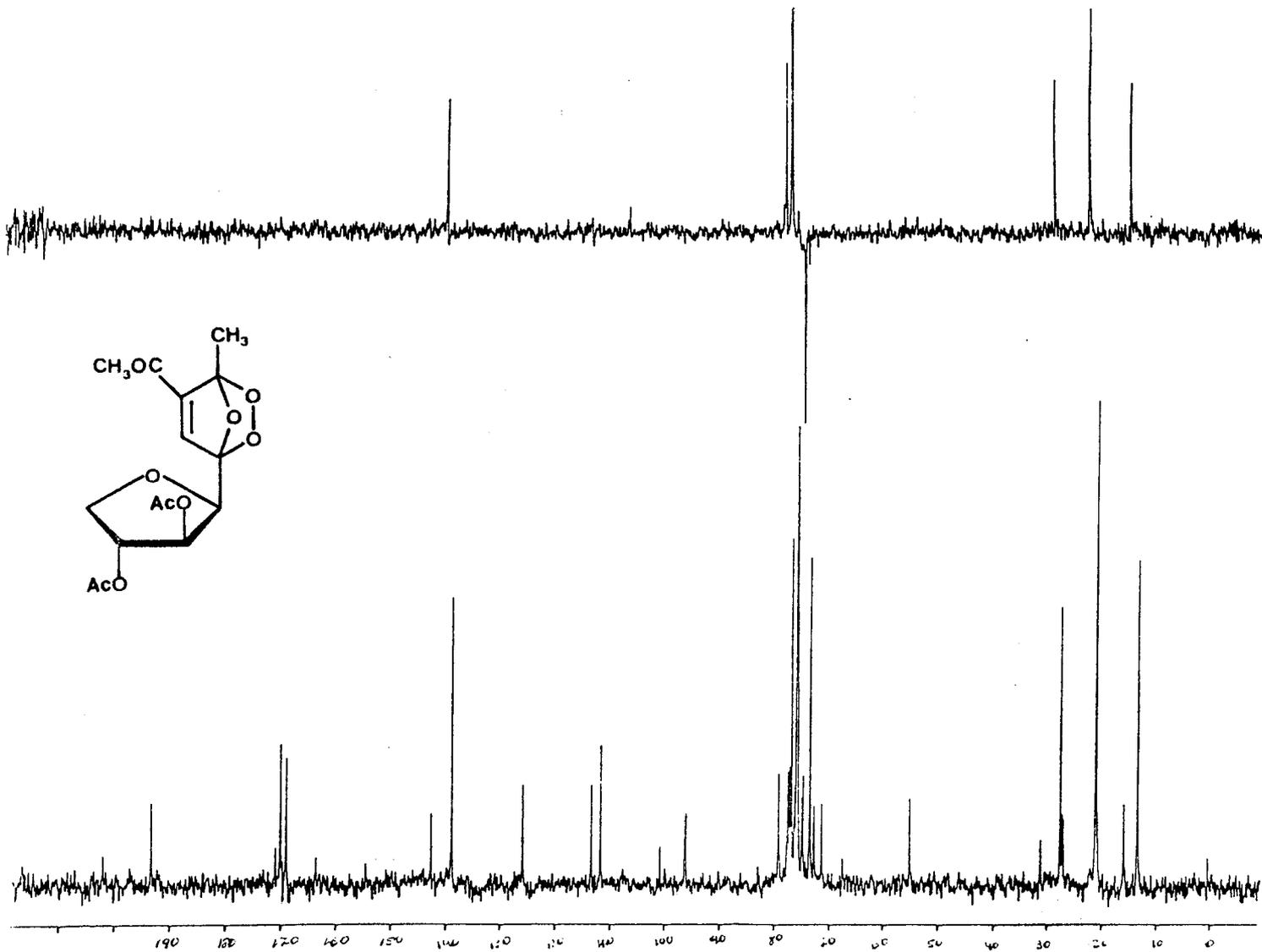
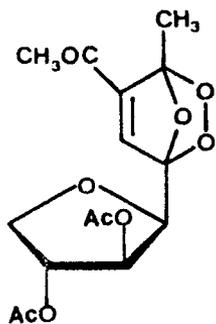


ESPECTRO 1H-LII

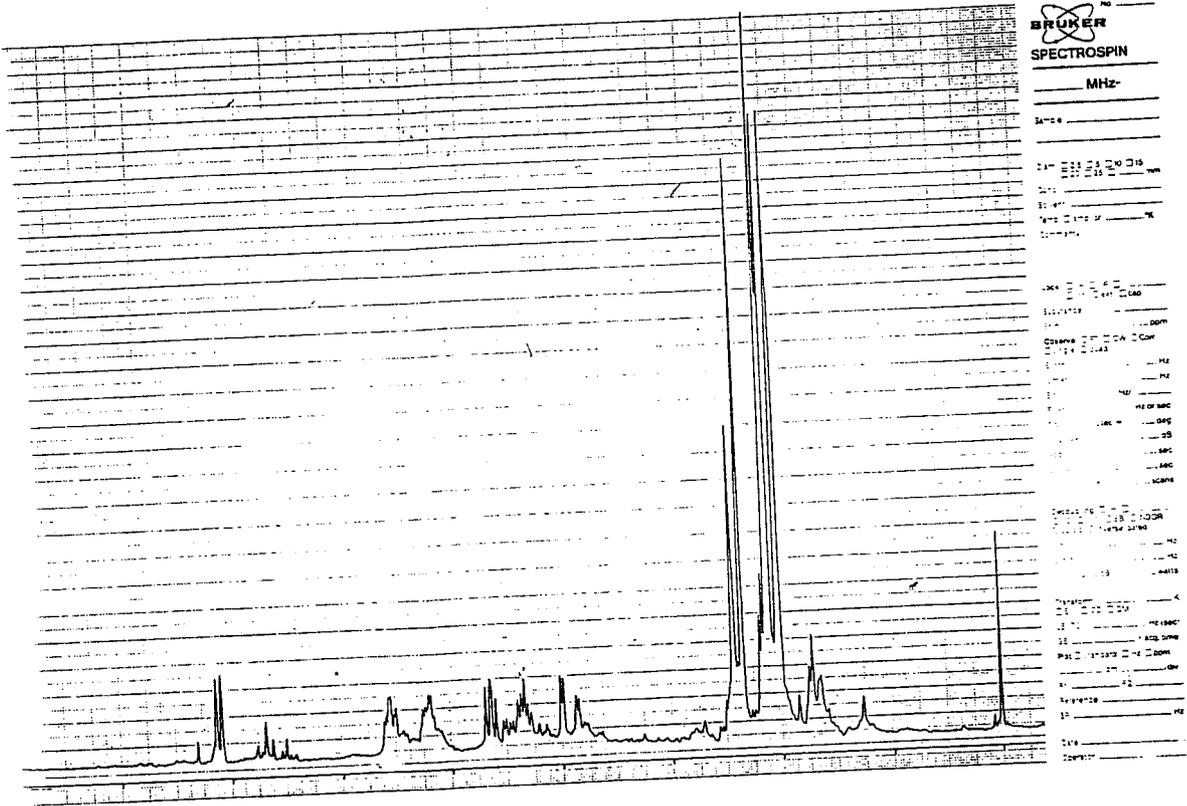


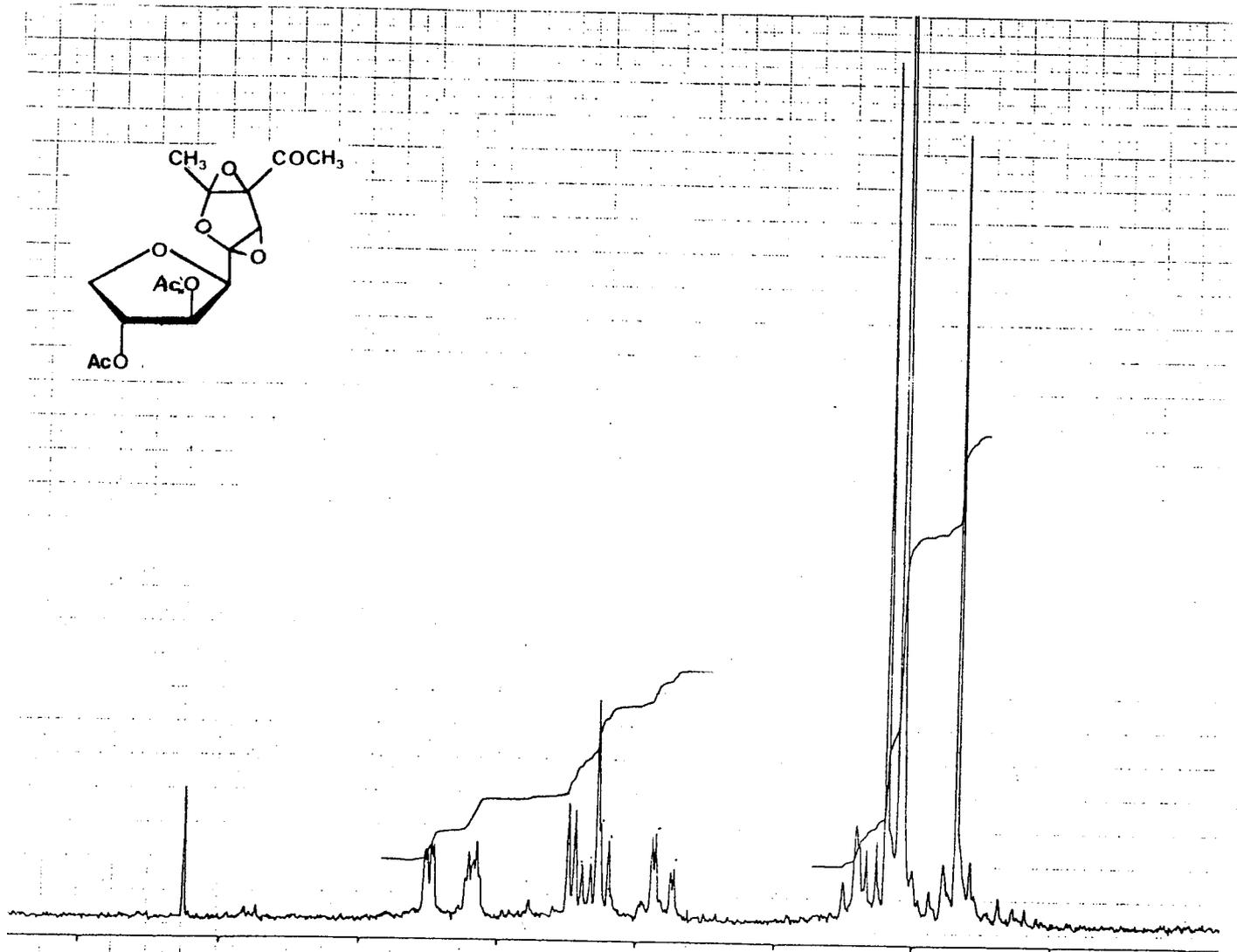
ESPECTRO 1H-LIIa

ESPECTRO ^{13}C -LIIA

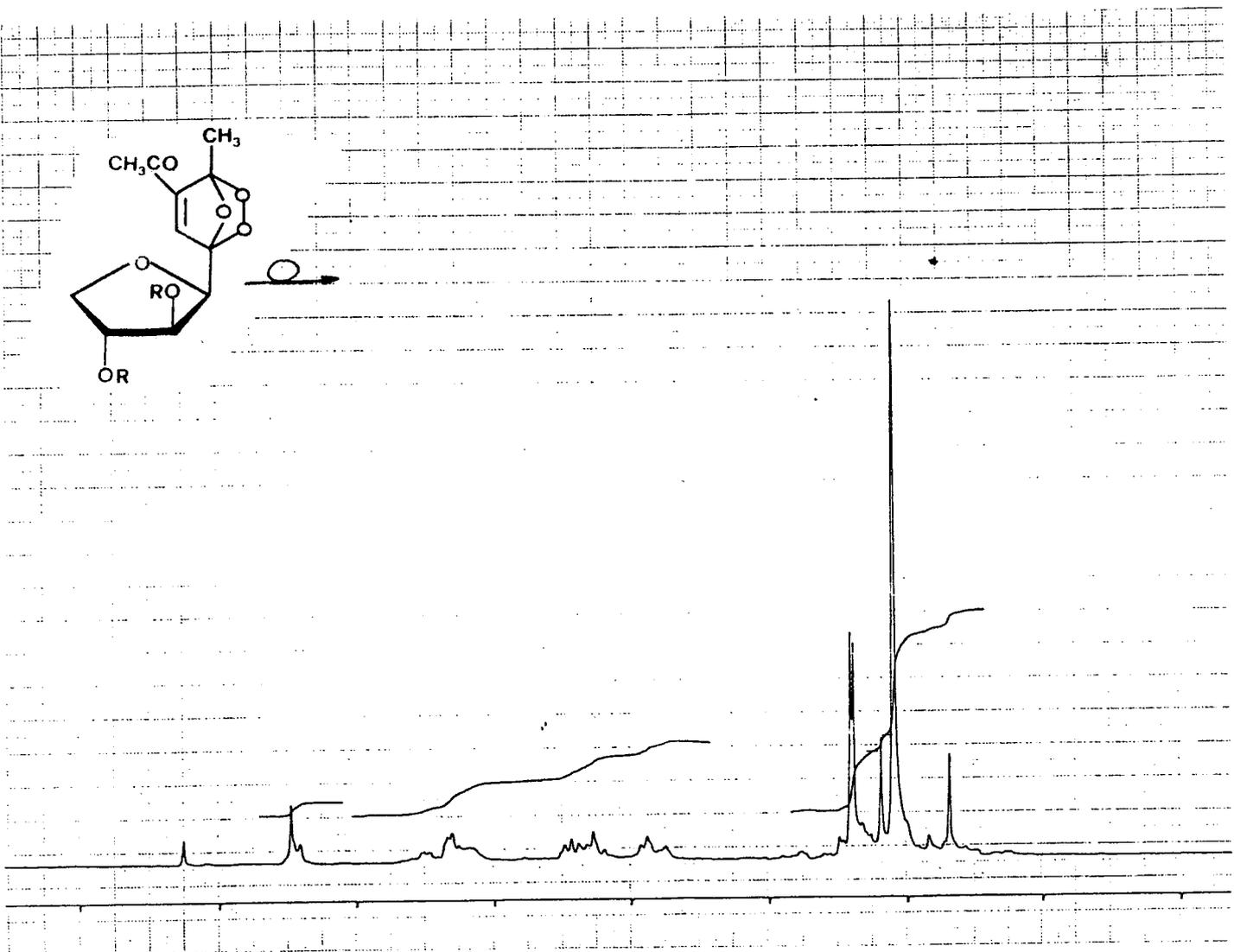


ESPECTRO ¹H- LIIa + LIIb





ESPECTRO ¹H-LIV

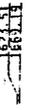
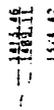
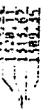


ESPECTRO ¹H- LIV + LV

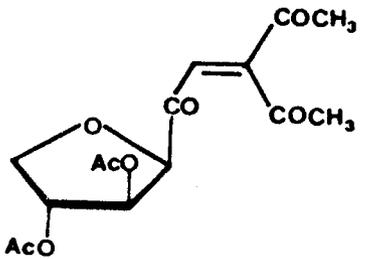
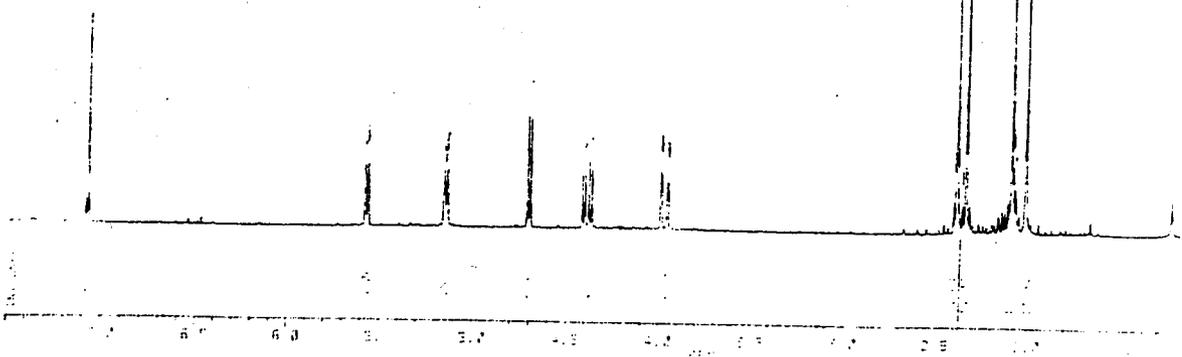
367098



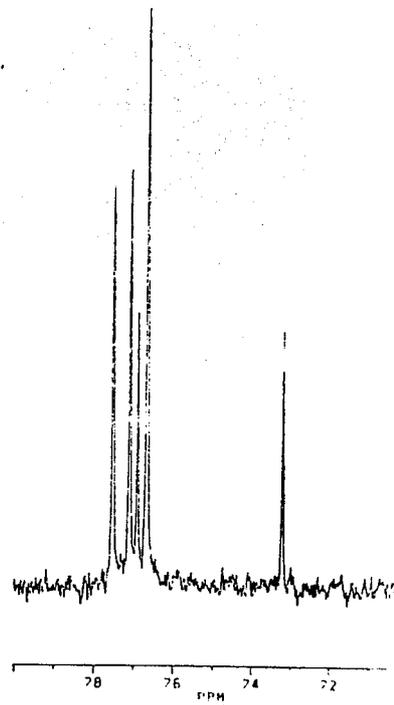
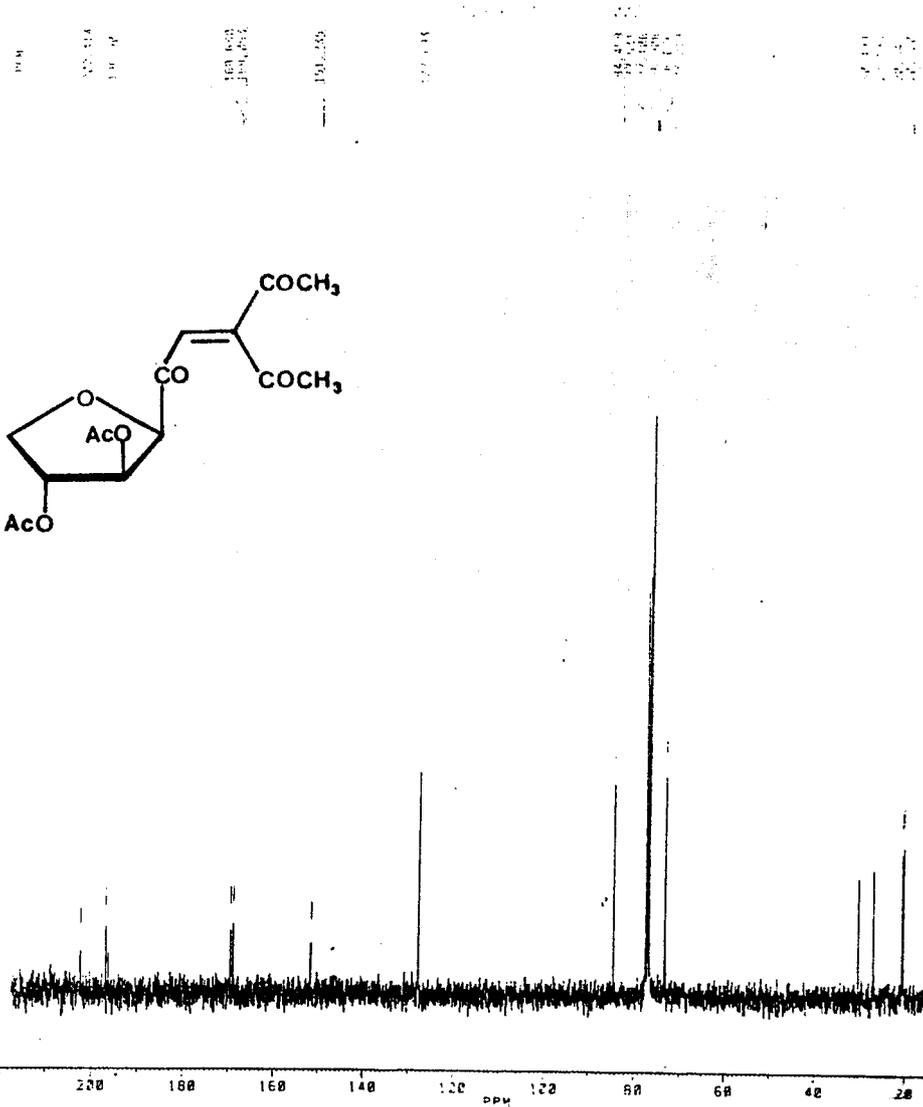
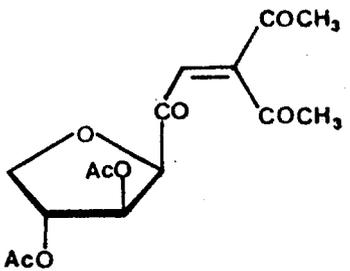
100 200 300 400 500 600 700 800



HERTZ
 171212
 212598



ESPECTRO 1H-LVI



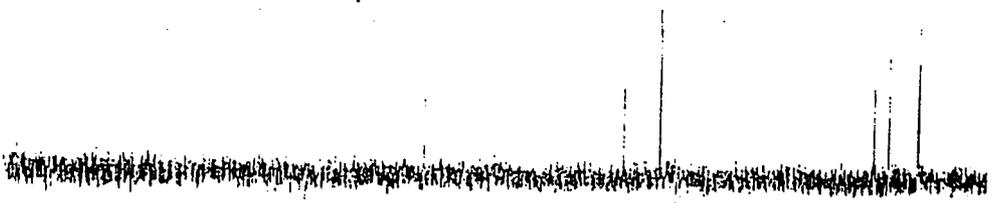
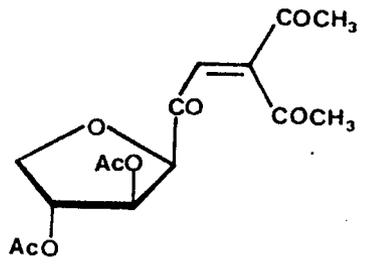
ESPECTRO ^{13}C -LVI

7.17
6.94
6.89
6.84
6.79

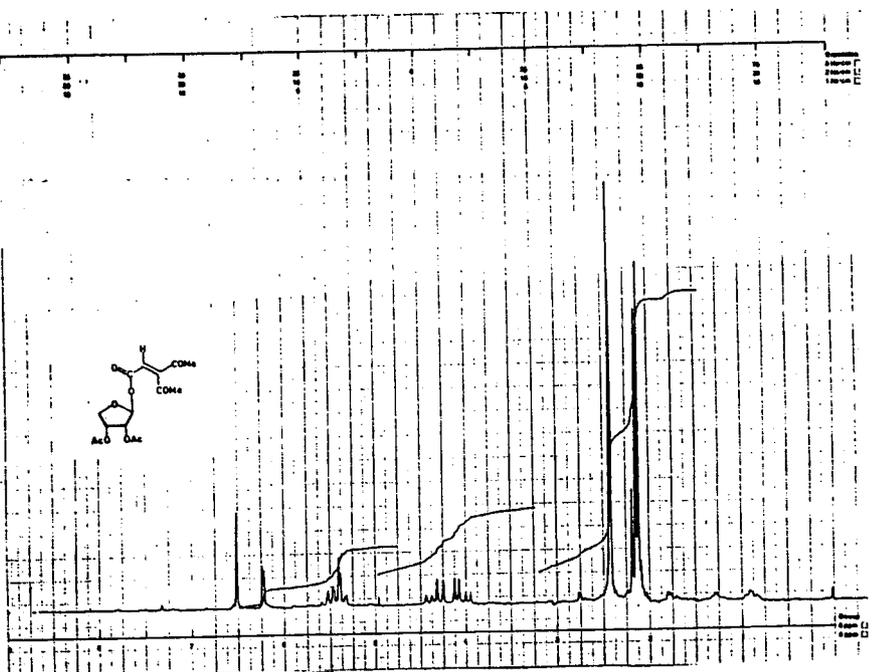
2.77
2.72
2.69
2.64
2.59

3.02-2.71

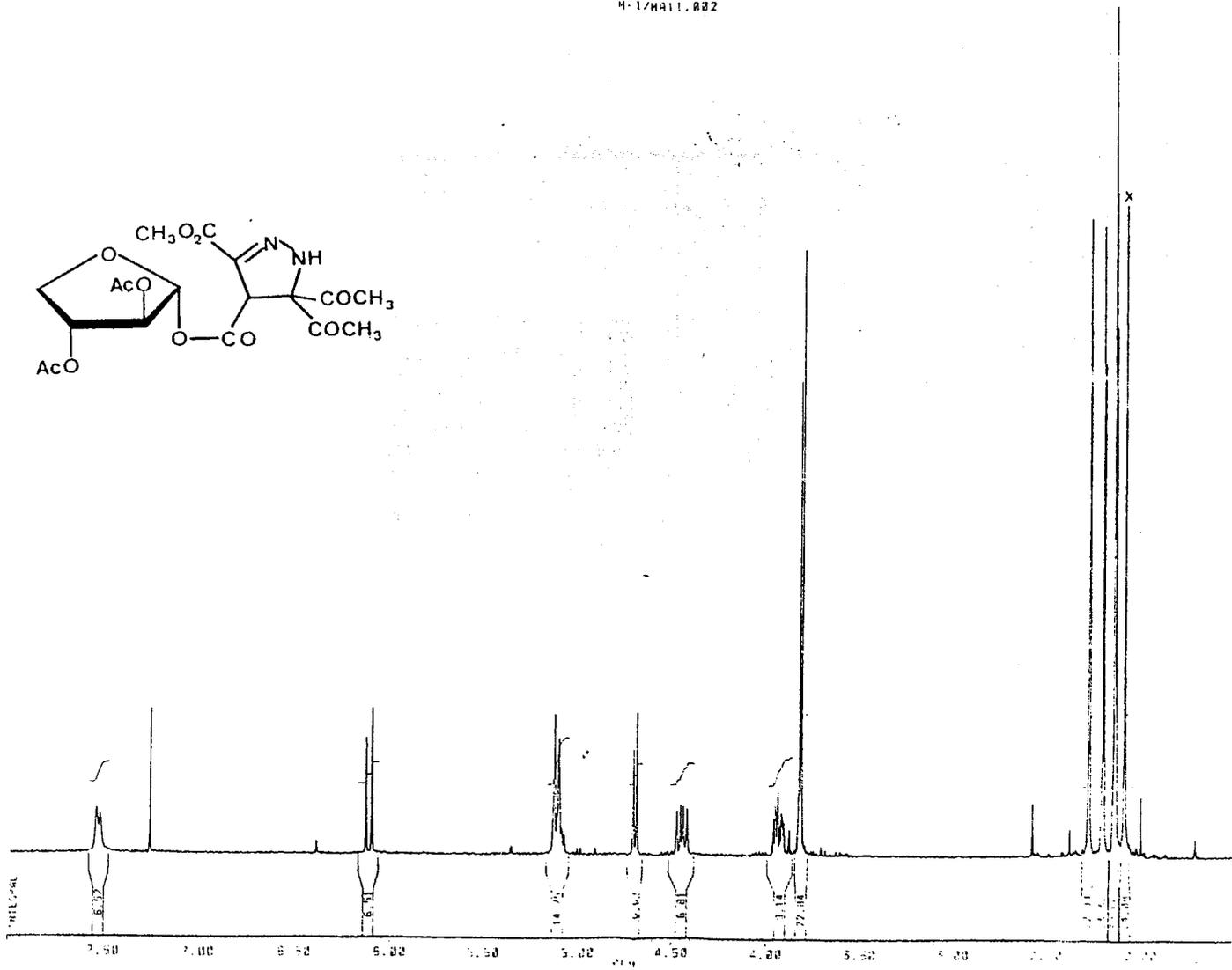
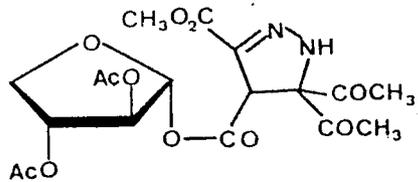
PPM



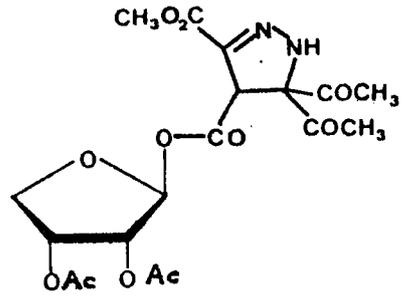
ESPECTRO 1H-LVI (DEPT)



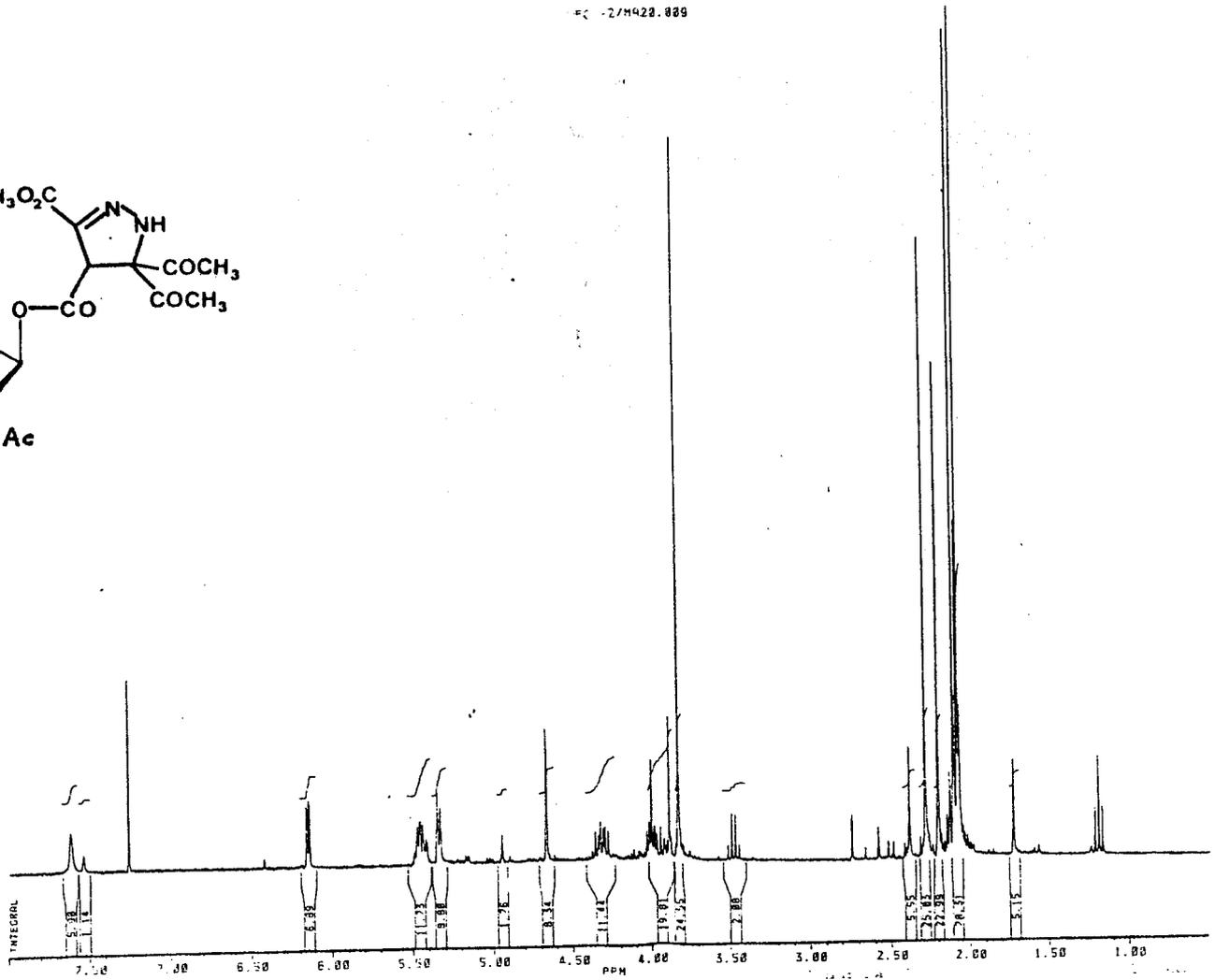
ESPECTRO ¹H-LXII

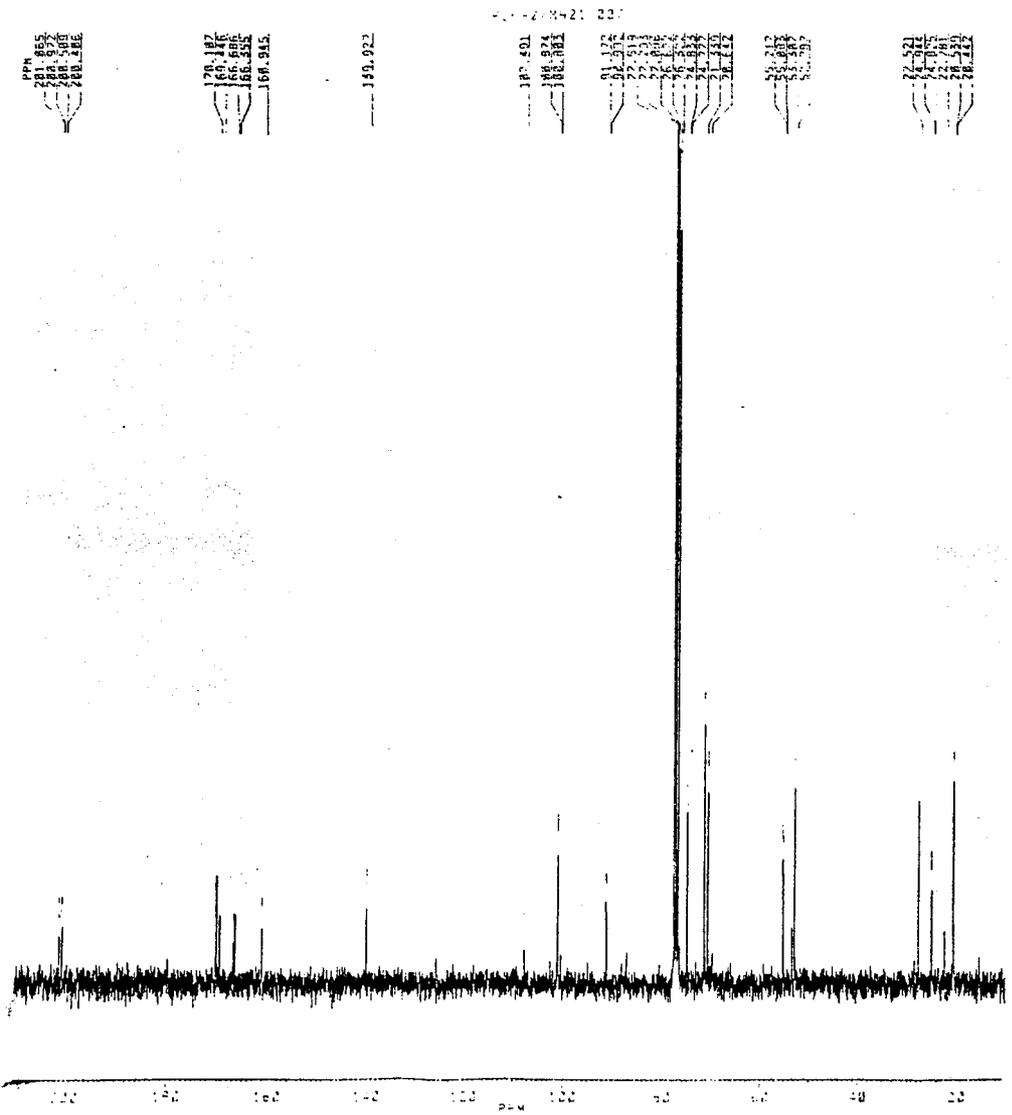


FC - 274428.889

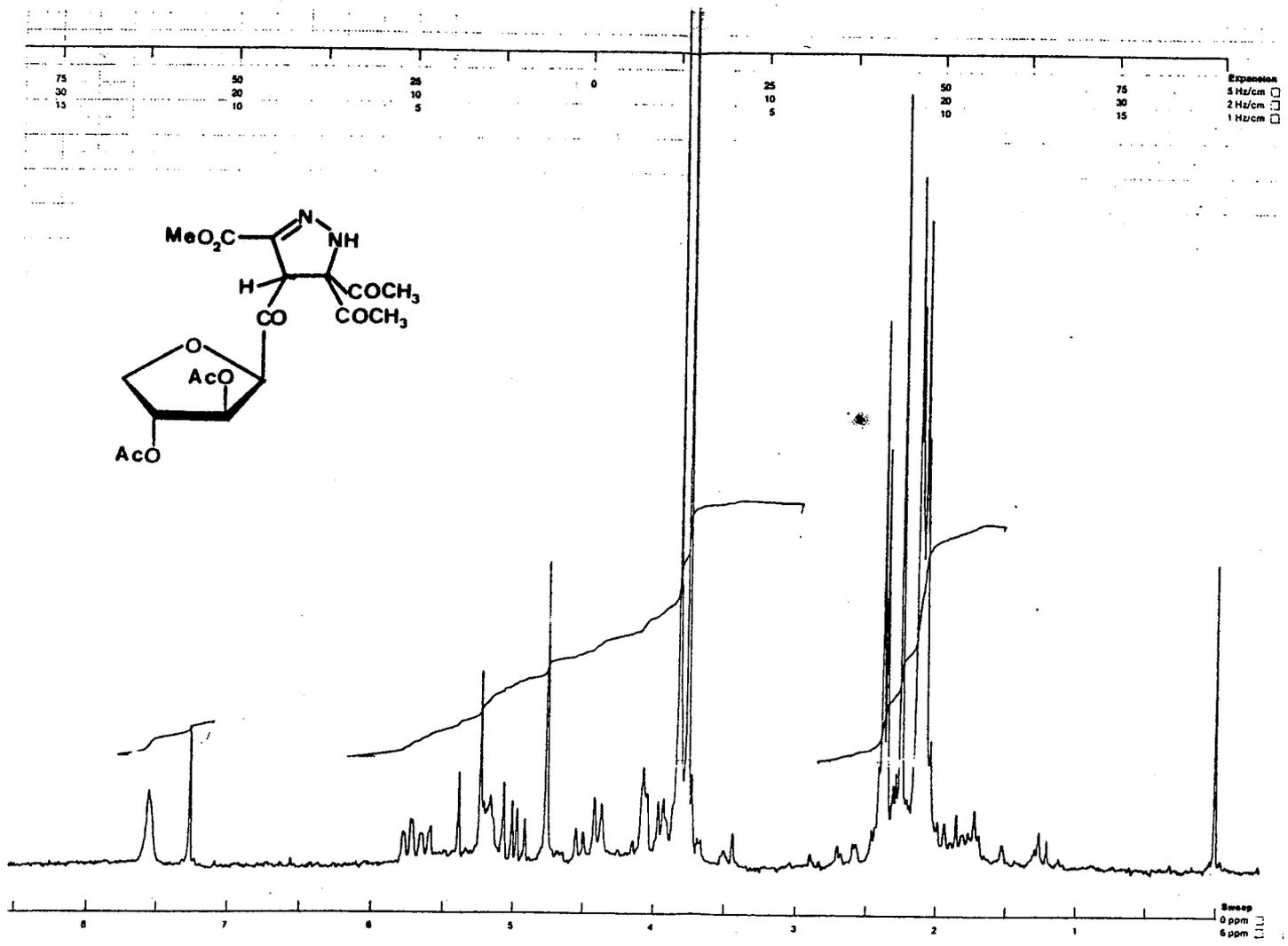


ESPECTRO ¹H-LXVI.

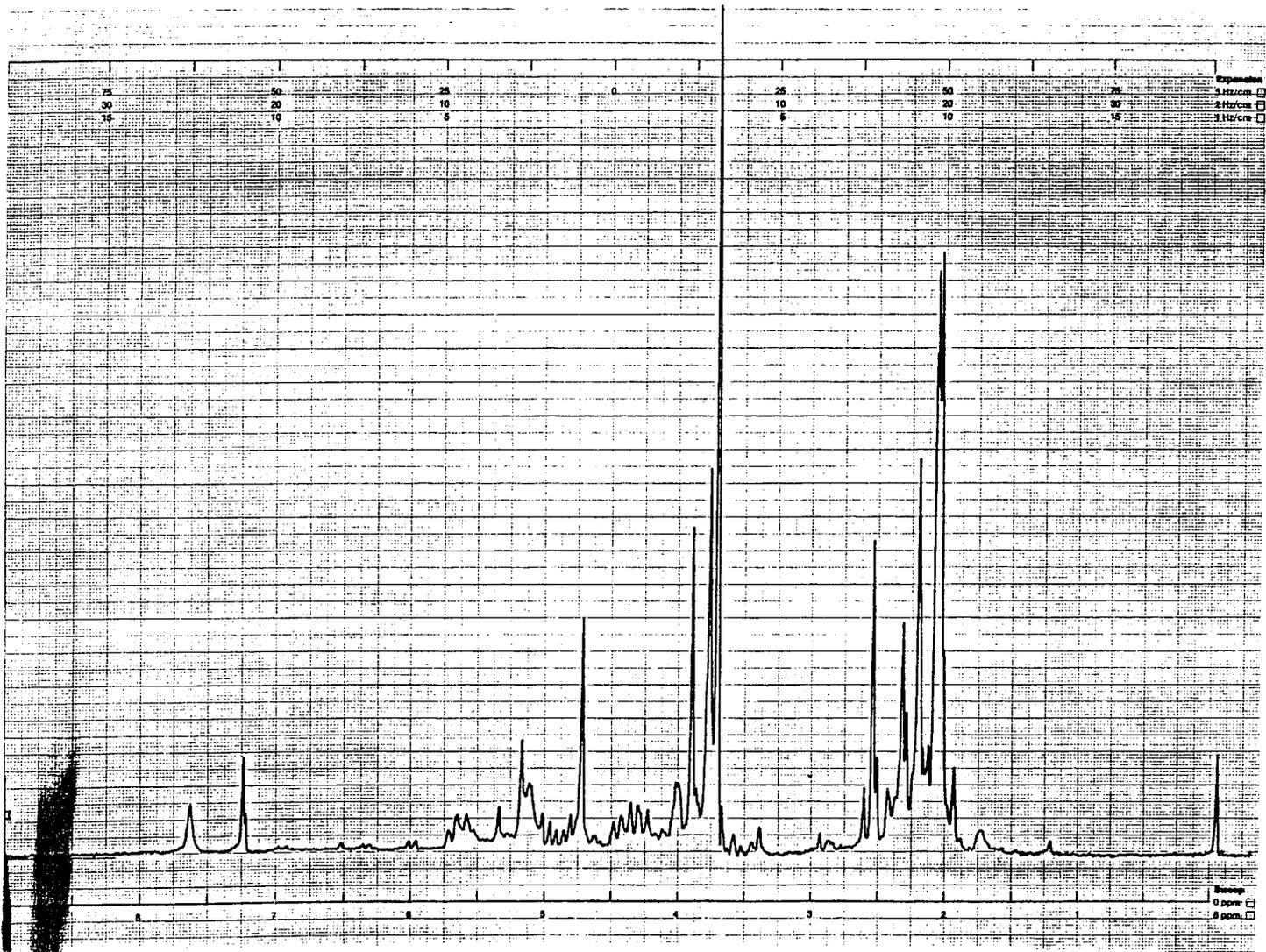


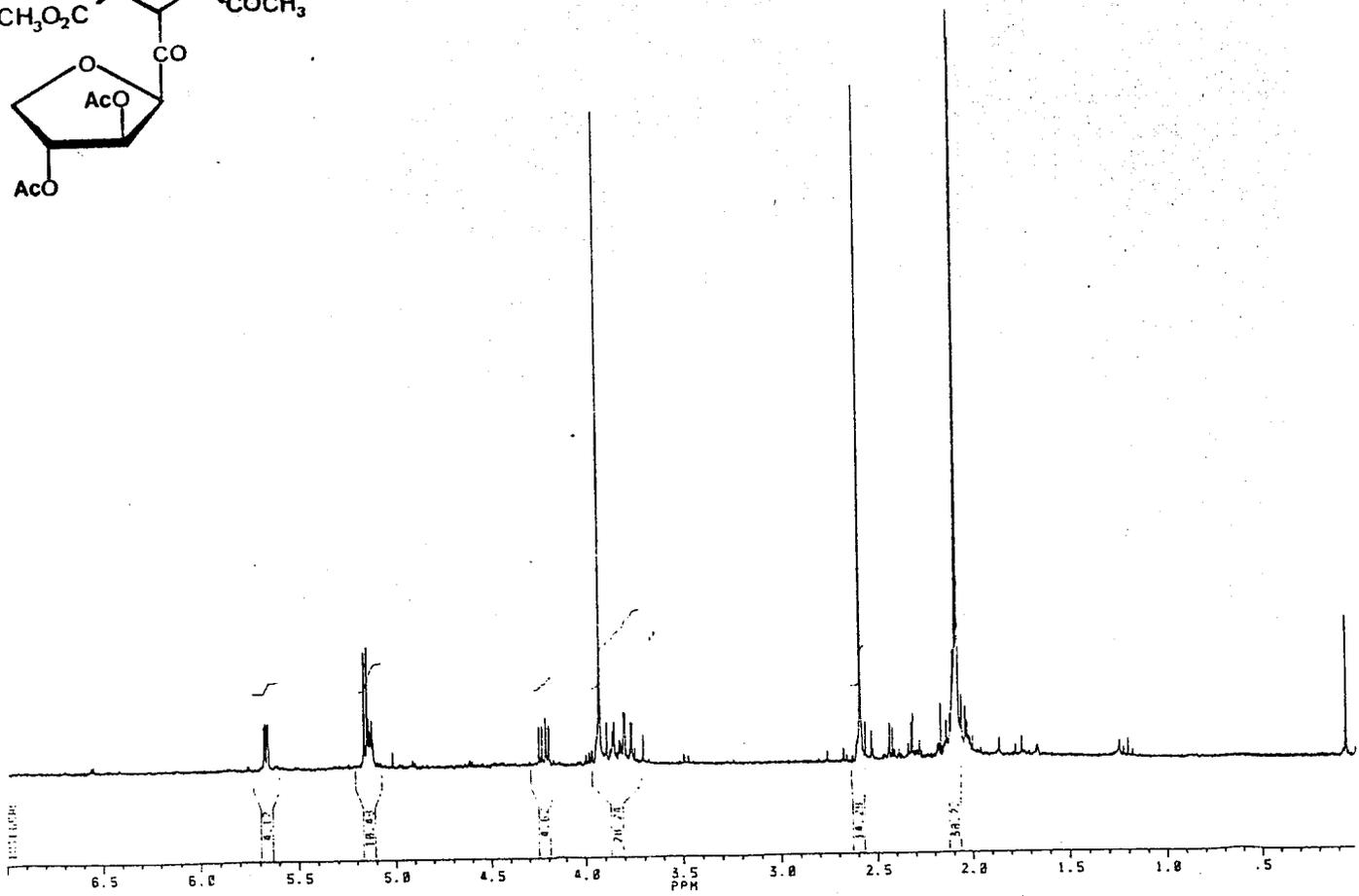
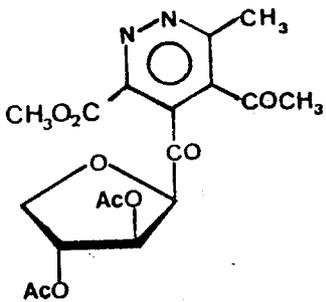


ESPECTRO ¹H-LXVIII

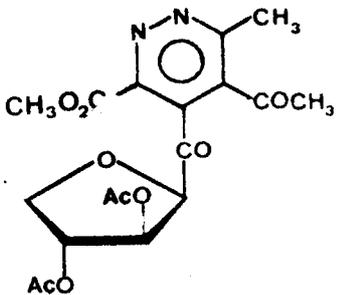
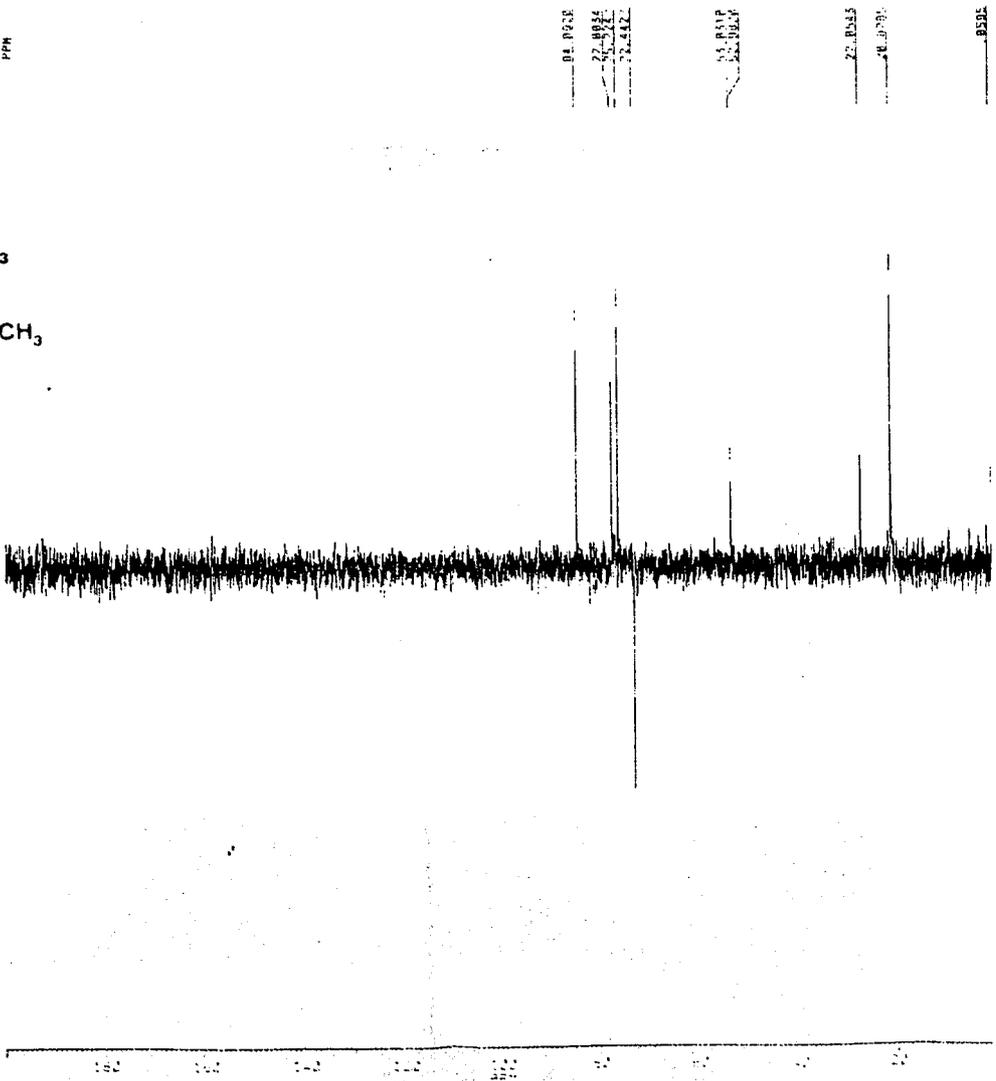


ESPECTRO ¹H-LXVI + LXVII





ESPECTRO ¹H-LXVIII



ESPECTRO ¹³C-LXVII (DEPT)