

UNIVERSIDAD DE GRANADA  
Facultad de Ciencias  
Fecha 31-X-1985  
ENTRADA NUM. 1813

UNIVERSIDAD DE GRANADA

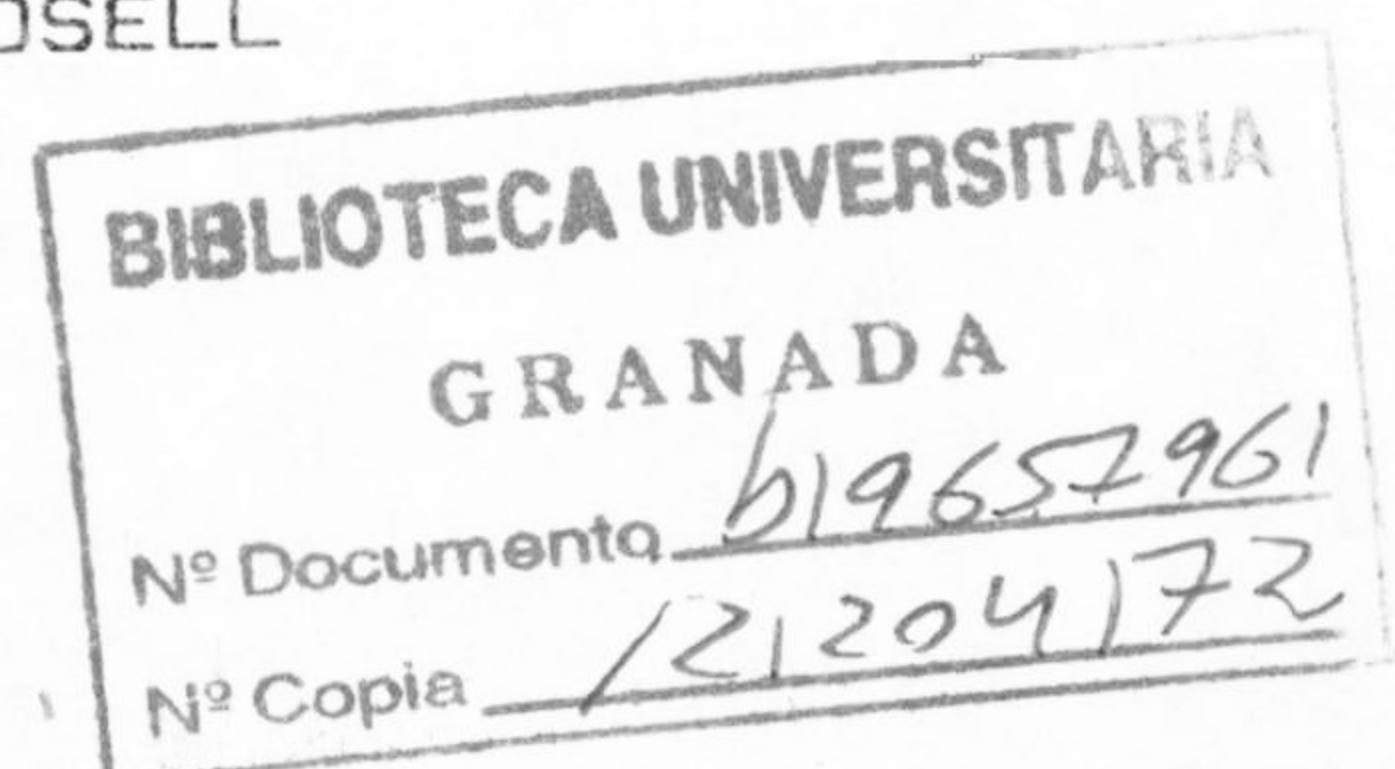
DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA

T  
14  
3

TESIS DOCTORAL

ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD DEL 2-METIL-2-PROPANOTIOL  
CON D-ALDOSAS. SINTESIS DE C-GLICOSIDOS  
DERIVADOS DE TIOAZUCARES.

JOSE LUIS ASENSIO ROSELL



UNIVERSIDAD DE GRANADA

Facultad de Ciencias

Fecha

ENTRADA NUM.

BIBLIOTECA UNIVERSITARIA

GRANADA

Nº Documento

Nº Copia

v

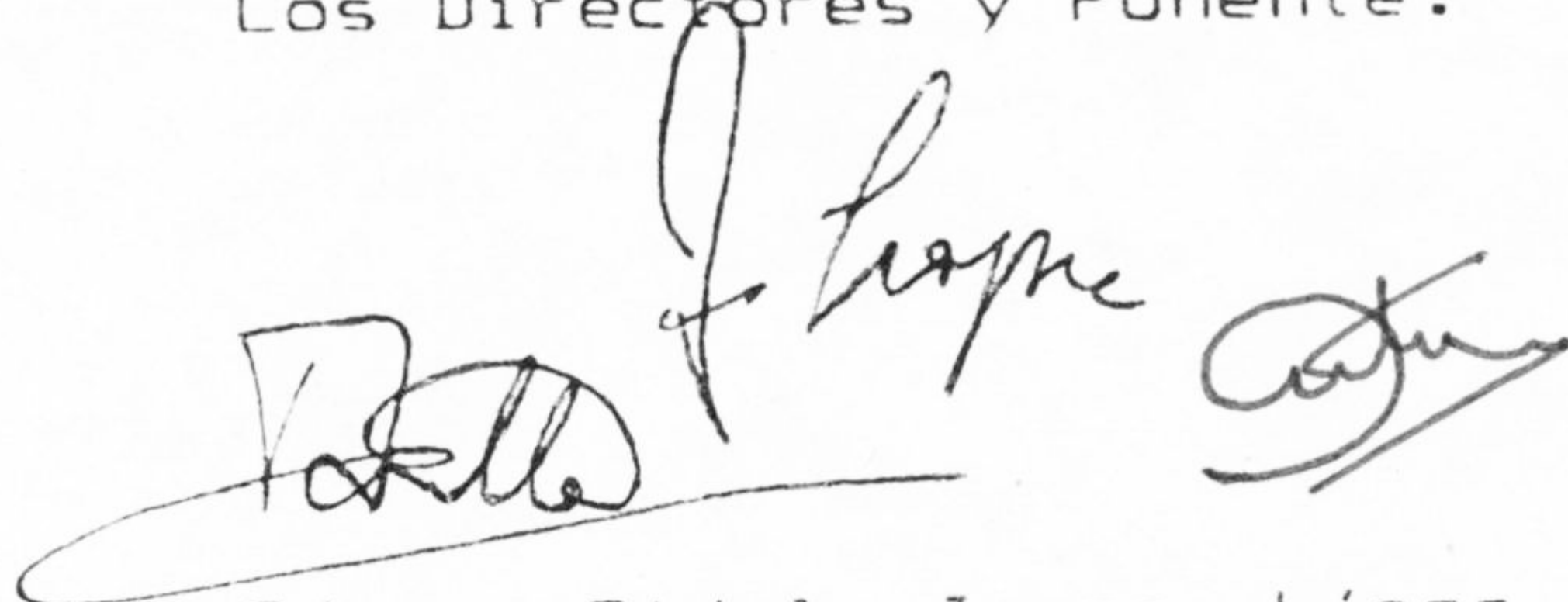
ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD DEL 2-METIL-2-PROPANOTIOL  
CON D-ALDOSAS. SINTESIS DE C-GLICOSIDOS  
DERIVADOS DE TIOAZUCARES.

JOSE LUIS ASENSIO ROSELL

Visado en Granada, a 30 de  
Octubre de 1989.

Los Directores y Ponente:

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



Fdo.: Fidel Jorge López  
Aparicio. Catedrático de  
Química Orgánica.  
Francisco Zorrilla Benítez  
Prof. Titular de Química  
Orgánica de la Universidad  
de Sevilla.

y  
Antonio Espinosa Ubeda.  
Catedrático de Química  
Orgánica de la Universidad  
de Granada.



Fdo.: José Luis  
Asensio Rosell



A Soledad.  
A mis padres.



Deseo expresar mi más sincero agradecimiento al Prof. Dr. F. J. López Aparicio. Bajo su dirección emprendí la presente Tesis Doctoral y su tutela hasta los últimos momentos me han permitido llevarla a cabo, sin duda pocas personas me habrán hecho tanto bien en mi aprendizaje científico. No dispongo de palabras para alabar su calidad científica y humana pero, desde aquí, deseo dedicarle un modesto homenaje.

Igualmente, agradezco al Prof. Dr. F. Zorrilla Benítez su contribución y enfoque en los trabajos de investigación realizados, así como su dirección inicial y su valiosa colaboración en la perfilación final de esta Memoria.

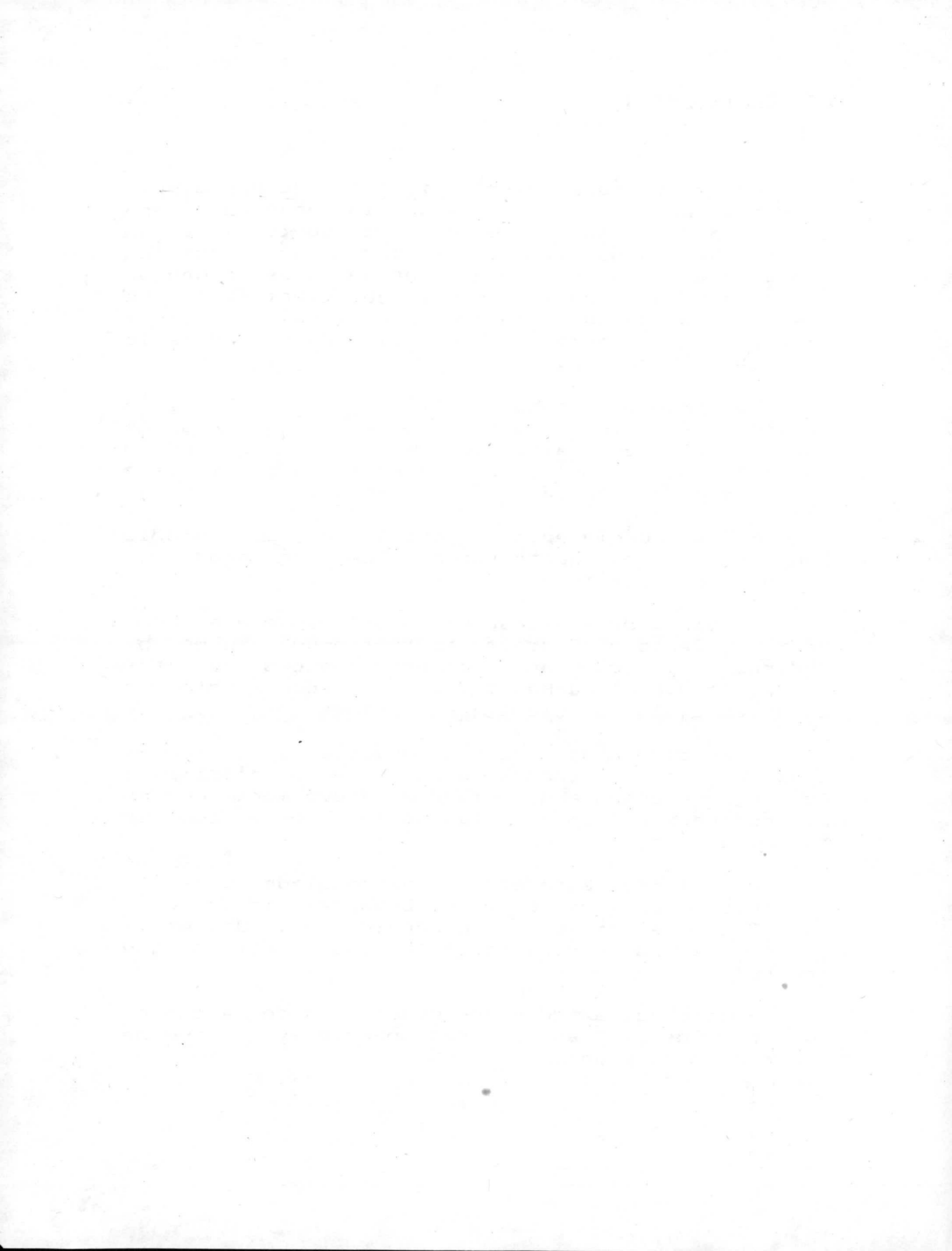
Mi agradecimiento al Prof. Dr. D. Antonio Espinosa Ubeda, quien aceptó de buen grado la Ponencia de esta Memoria.

También, deseo agradecer profundamente al Prof. Dr. F. Santoyo González tanto tiempo como me ha dedicado sin esperar recompensa, pocas personas harían lo que él ha hecho y este agradecimiento no es en absoluto suficiente, muchísimas gracias.

Por otro lado, quiero agradecer a la Prof<sup>ma</sup>. Dra. P. García Mendoza la colaboración prestada a lo largo de estos años y todo el apoyo moral que me ha dedicado en tantos y tantos momentos en que lo he necesitado.

Por último, agradezco al personal de todos los servicios técnicos tanto del Departamento de Química Orgánica como de los generales de la Universidad de Granada la realización de los espectros que requerí.

Y como no, a todos los compañeros de Laboratorio con los que pasé alegres momentos y siempre me ofrecieron su ayuda.





INDICE



|   |    |
|---|----|
| 1.- INTRODUCCION.   | 1  |
| 2.- ANTECEDENTES.   | 5  |
| 2.1.- REACCIONES DE 1,5-DIALDEHIDOS CON MERCAPTANOS.  | 7  |
| 2.1.1.- <u>Formación de Hemitioacetales.</u>  | 7  |
| 2.1.2.- <u>Formación de tioacetales.</u>  | 9  |
| 2.1.2.1.- Formación de mercaptales de 1,5-dialdehídos.  | 9  |
| 2.1.2.1.1.- Formación de mercaptales del aldehído diglicólico.  | 10 |
| 2.1.2.1.2.- Formación de mercaptales del iminodiacetaldehído.   | 13 |
| 2.1.2.1.3.- Formación de mercaptales del aldehído glutárico.  | 15 |
| 2.1.2.1.4.- Formación de mercaptales del aldehído tiodiglicólico.                                     | 16 |
| 2.1.2.2.- Formación de mercaptales de dialdehídos derivados de monosacáridos.                         | 17 |
| 2.1.3.- <u>Comportamiento peculiar del 2-metil-2-propanotiol en las reacciones de mercaptalación.</u> | 18 |
| 2.1.3.1.- Reacciones con diglicolaldehído.  | 18 |
| 2.1.3.2.- " " algunos iminodiacetaldehídos.   | 20 |
| 2.1.3.3.- Reacciones con glutaraldehído.  | 21 |
| 2.1.3.4.- " " tiodiglicolaldehído.  | 22 |
| 2.1.3.5.- " " xilopentodialdo-1,4-furanosa.   | 23 |
| 2.2.- SINTESIS Y REACTIVIDAD DE DITIOACETALES Y TIOGLICOSIDOS DE ALDOSAS, CONFORMACION.               | 25 |
| 2.2.1.- <u>Formación de ditioacetales y tioglucósidos.</u>  | 26 |

|             |  |    |
|-------------|--|----|
| 2.2.1.1.-   | Influencia de la naturaleza del tiol.  | 27 |
| 2.2.1.2.-   | Influencia de factores estereoquímicos.  | 28 |
| 2.2.1.3.-   | Influencia de anteriores sustituyentes en el azúcar.   | 32 |
| 2.2.1.3.1.- | Sustituyentes que no influyen.   | 32 |
| 2.2.1.3.2.- | " " sufren hidrólisis.   | 32 |
| 2.2.1.3.3.- | Sustituyentes que alteran el curso de la reacción.   | 33 |
| 2.2.2.-     | <u>Reactividad de los grupos hidroxilo. Formación de ésteres.</u>  | 39 |
| 2.2.3.-     | <u>Reactividad del grupo ditionoacetálico. Desplazamiento de grupos alquiltio por acción de ácidos minerales y de Lewis.</u> | 41 |
| 2.2.3.1.-   | Hidrólisis de dialquil ditio acetales con grupos hidroxilo protegidos. Síntesis de aldehído azúcares.                        | 41 |
| 2.2.4.-     | <u>Formación de tioglicósidos.</u>   | 42 |
| 2.2.5.-     | <u>Propiedades espectroscópicas de ditionoacetales. Resonancia Magnética Nuclear.</u>  | 46 |
| 2.2.6.-     | <u>Empleo de 1-Alquil-tiopiranosas en síntesis.</u>  | 48 |
| 2.2.6.1.-   | Síntesis de Oligosacáridos.  | 49 |
| 2.2.6.2.-   | Reacciones de C-glicosidación. Síntesis de C-nucleósidos.  | 51 |
| 2.3.-       | C-GLICOSIDOS.  | 55 |
| 2.3.1.-     | <u>C-Glicósidos. Generalidades.</u>  | 55 |
| 2.3.2.-     | <u>Síntesis de C-Glicósidos.</u>   | 55 |
| 2.3.2.1.-   | Síntesis de C-Glicosil-heterociclos.   | 56 |
| 2.3.2.1.1.- | Reacción de aldosas con compuestos $\beta$ -dicarbonílicos.  | 57 |
| 2.3.2.1.2.- | Reacción de cetosas con compuestos $\beta$ -dicarbonílicos.  | 60 |
| 2.3.2.1.3.- | Mecanismo y catálisis.   | 62 |
| 2.3.2.1.4.- | Anhidrización de la cadena polihidroxialquílica.   | 63 |

|  |    |
|--|----|
| 2.3.2.1.5.- Reactividad de los grupos hidroxilo.   | 66 |
| 2.3.2.2.- Síntesis de C-Nucleósidos.   | 67 |
| 2.3.2.2.1.- Actividad Biológica.   | 68 |
| 2.3.2.2.2.- Aspectos Generales.  | 71 |
| 2.3.2.2.2.1.- Comportamiento en solución ácida.  | 71 |
| 2.3.2.2.2.2.- Propiedades espectroscópicas. Resonancia Magnética Nuclear.  | 72 |
| 2.3.2.3.- Síntesis y propiedades de 2,5-anhidroazúcares.   | 74 |
| 2.4.- ANALOGOS ACICLICOS DE NUCLEOSIDOS CON AZUFRE EN LA CADENA POLIHIDROXIALQUILICA.                                  | 77 |
| 2.5.- NUCLEOSIDOS DERIVADOS DE TIOAZUCARES.  | 79 |
| 3.- PARTE TEORICA.   | 85 |
| 3.1.- ESTUDIO DE LAS REACCIONES DE MERCAPTALACION DE MONOSACARIDOS CON 2-METIL-2-PROPANOTIOL.                          | 87 |
| 3.1.1.- <u>Reacciones de D-glucosa, D-xilosa, y D-eritrosa con 2-metil-2-propanotiol.</u>                              | 88 |
| 3.1.1.1.- Reacción de D-glucosa con 2-metil-2-propanotiol.   | 88 |
| 3.1.1.1.1.- Desacetilación de los terc-butil 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-tio- $\alpha$ - y - $\beta$ -D-glucopiranosidos. | 90 |
| 3.1.1.1.2.- Configuración anomérica de los 1-tio-D-glucopiranosidos.   | 91 |
| 3.1.1.2.- Reacción de D-xilosa con 2-metil-2-propanotiol.  | 92 |
| 3.1.1.2.1.- Desacetilación de los terc-butil 2,3,4-tri-O-acetil-1-tio- $\alpha$ y - $\beta$ -D-xilopiranosidos.        | 96 |
| 3.1.1.2.2.- Configuración anomérica de los 1-tio-D-xilopiranosidos.  | 97 |
| 3.1.1.3.- Reacción de D-eritrosa con 2-metil-2-propanotiol.  | 98 |

|             |  |     |
|-------------|--|-----|
| 3.1.1.4.-   | Influencia del 2-metil-2-propanotiol en las reacciones de mercaptalación directa del monosacárido.   | 100 |
| 3.1.2.-     | <u>Síntesis de di-terc-butil ditioacetales de la D-glucosa, D-xilosa y D-eritrosa.</u>   | 102 |
| 3.1.2.1.-   | Síntesis de D-glucosa di-terc-butil ditioacetal.   | 102 |
| 3.1.2.1.1.- | Reacción de 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-aldehído-D-glucosa con 2-metil-2-propanotiol.   | 102 |
| 3.1.2.1.2.- | Desacetilación de 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-D-glucosa di-terc-butil ditioacetal.  | 104 |
| 3.1.2.2.-   | Síntesis de D-xilosa di-terc-butil ditioacetal.  | 105 |
| 3.1.2.2.1.- | Reacción de 2,3,4,5-tetra-O-acetil-aldehído-D-xilosa con 2-metil-2-propanotiol.  | 105 |
| 3.1.2.2.2.- | Desacetilación de 2,3,4,5-tetra-O-acetil-D-xilosa di-terc-butil ditioacetal.   | 108 |
| 3.1.2.3.-   | Síntesis de D-eritrosa di-terc-butil ditioacetal.  | 109 |
| 3.1.2.3.1.- | Preparación de D-eritrosa dietil ditioacetal.  | 110 |
| 3.1.2.3.2.- | Acetilación de D-eritrosa dietil ditioacetal.  | 111 |
| 3.1.2.3.3.- | Síntesis de 2,3,4-tri-O-acetil-D-eritrosa di-terc-butil ditioacetal.   | 113 |
| 3.1.2.3.4.- | Desacetilación de 2,3,4-tri-O-acetil-D-eritrosa di-terc-butil ditioacetal.   | 114 |
| 3.1.2.4.-   | Comparación entre los espectros de $^1\text{H}$ -r.m.n. de los di-terc-butil ditioacetales peracetilados y los de otros dialquil ditioacetales análogos. | 116 |
| 3.1.3.-     | <u>Reacciones de D-aldosas di-terc-butil ditioacetales con 2-metil-2-propanotiol en medio de ácido clorhídrico concentrado.</u>                          | 117 |

|  |     |
|--|-----|
| 3.1.3.1.- Reacción de D-glucosa di-terc-butil ditioacetal con 2-metil-2-propanotiol en medio ácido.                              | 117 |
| 3.1.3.2.- Reacción de D-xilosa di-terc-butil ditioacetal con 2-metil-2-propanotiol en medio ácido.                               | 118 |
| 3.1.3.3.- Reacción de D-eritrosa di-terc-butil ditioacetal con 2-metil-2-propanotiol en medio ácido.                             | 119 |
| 3.1.4.- <u>Influencia de la naturaleza de los tioles sobre la reacción de mercaptalación de monosacáridos.</u>                   | 121 |
| TABLA 1  | 123 |
| ESPECTROS  | 125 |
| <br>   |     |
| 3.2.- SINTESIS DE ANALOGOS ACICLICOS DE C-GLICOSIDOS CON AZUFRE EN LA CADENA POLIHIDROXIALQUILICA.                               | 151 |
| 3.2.1.- <u>Introducción de azufre en la posición <math>\alpha</math>.</u>  | 151 |
| 3.2.1.1.- Reacción entre 3-etoxicarbonil-2-metil-5-(D-arabino-tetritol-1-il)-furano y 2-metil-2-propanotiol en medio ácido.      | 153 |
| 3.2.1.1.1.- Acetilación de la mezcla de CCXVI y CCXVII.  | 155 |
| 3.2.1.1.2.- Acetonación de la mezcla de CCXVI y CCXVII.  | 157 |
| 3.2.1.1.2.1.- Acetilación de la mezcla de los 3,4-O-isopropiliden-derivados CCXX y CCXXI.  | 159 |
| 3.2.1.2.- Reacción entre 5-( $\beta$ -D-eritrofuranosil)-3-etoxicarbonil-2-metilfurano con 2-metil-2-propanotiol en medio ácido. | 160 |
| 3.2.1.2.1.- Acetonación de la mezcla de CCXVI y CCXVII obtenida a partir de CXLIX.   | 161 |
| 3.2.1.3.- Reacción entre 3-acetil-2-metil-5-(D-arabino-tetritol-1-il)furano y 2-metil-2-propanotiol en medio ácido.              | 162 |
| 3.2.1.3.1.- Acetilación de CCXXV.  | 165 |

|  |     |
|--|-----|
| 3.2.1.3.2.- Acetonación de CCXXV.  | 166 |
| 3.2.1.3.3.- Acetilación de la mezcla CCXXV y CCXXVI.   | 168 |
| 3.2.1.3.4.- Acetonación de la mezcla CCXXV y CCXXVI.   | 169 |
| 3.2.1.4.- Estudio configuracional de los productos obtenidos.  | 170 |
| 3.2.1.4.1.- Estudio configuracional de los 5-(1-S-terc-butyl-1-tio-D-arabino- y -D-ribo-tetritol-1-il)-3-etoxicarbonil-2-metilfurano.  | 170 |
| 3.2.1.4.2.- Estudio configuracional de los 3-acetil-5-(1-S-terc-butyl-1-tio-D-arabino- y -D-ribo-tetritol-1-il)-2-metilfurano.   | 172 |
| 3.2.2.- <u>Introducción de azufre en el carbono primario.</u>  | 174 |
| 3.2.2.1.- Reacción de 3-etoxicarbonil-2-metil-5-(D-arabino-tetritol-1-il)furano con cloruro de tosilo y 2-metil-2-propanotiol.   | 175 |
| 3.2.2.1.1.- Acetilación de 5-(4-S-terc-butyl-4-tio-D-arabino-tetritol-1-il)-3-etoxicarbonil-2-metilfurano.   | 176 |
| 3.2.2.1.2.- Benzoylación de 5-(4-S-terc-butyl-4-tio-D-arabino-tetritol-1-il)-3-etoxicarbonil-2-metilfurano.  | 178 |
| 3.2.2.2.- Reacción de 3-acetil-2-metil-5-(D-arabino-tetritol-1-il)furano con cloruro de tosilo y 2-metil-2-propanotiol.  | 179 |
| 3.2.2.2.1.- Acetilación de 3-acetil-5-(4-S-terc-butyl-4-tio-D-arabino-tetritol-1-il)-2-metilfurano.  | 180 |
| ESPECTROS  | 183 |
| 3.3.- SINTESIS DE C-GLICOSIDOS DERIVADOS DE TIOAZUCARES.   | 213 |
| 3.3.1.- <u>Tratamiento de análogos acíclicos de C-glicósidos derivados de tioazúcares con azufre en la posición <math>\alpha</math> de la cadena, con 2-metil-2-propanotiol en</u> |     |



|             |   |     |
|-------------|---|-----|
|             | <u>medio ácido.</u>   | 213 |
| 3.3.1.1.-   | Reacción de 5-(1-S-terc-butyl-1-tio-D-arabino- y D-ribo-tetritol-1-il)-3-etoxicarbonil-2-metilfurano (CCXVI y CCXVII) con 2-metil-2-propanotiol en medio ácido. | 214 |
| 3.3.1.1.1.- | Acetilación de CCXXII.  | 216 |
| 3.3.1.1.2.- | Acetonación de CCXXII.  | 218 |
| 3.3.1.2.-   | Reacción de 3-acetil-5-(1-S-terc-butyl-1-tio-D-arabino- y -D-ribo-tetritol-1-il)-2-metilfurano con 2-metil-2-propanotiol en medio ácido.                        | 219 |
| 3.3.1.2.1.- | Determinación estructural de CCXXXI.  | 221 |
| 3.3.1.2.2.- | Determinación estructural de CCXXXIX.   | 222 |
| 3.3.1.2.3.- | Acetilación de CCXXXI.  | 222 |
| 3.3.1.2.4.- | Acetonación de CCXXXI.  | 224 |
| 3.3.1.3.-   | Estudio del centro estereoquímico que lleva a la formación de estos C-Glicósidos.   | 225 |
| 3.3.2.-     | <u>Tratamiento de análogos de C-Glicósidos derivados de tioazúcares, con azufre en el carbono terminal, con ácido clorhídrico concentrado.</u>                  | 228 |
| 3.3.2.1.-   | Síntesis de 3-etoxicarbonil-2-metil-5-(4-tio- $\beta$ - y - $\alpha$ -D-eritro-furanosil)furano (CCXXII y CCXLII).  | 229 |
| 3.3.2.1.1.- | Acetilación de la mezcla de CCXXII y CCXLII.  | 230 |
| 3.3.2.2.-   | Reacción de 3-acetil-5-(4-S-terc-butyl-4-tio-D-arabino-tetritol-1-il)-2-metilfurano (CCXXXV) con ácido clorhídrico concentrado.                                 | 231 |
| 3.3.2.2.1.- | Acetilación de la mezcla de CCXXXI y CCXXXIX (trazas).  | 231 |
| 3.3.2.3.-   | Estudio del camino estereoquímico que lleva a la formación de estos C-Glicósidos.   | 232 |
| 3.3.3.-     | <u>Estudio comparativo de Poder Rotatorio entre los anómeros <math>\alpha</math> y <math>\beta</math>.</u>  | 234 |

|   |     |
|---|-----|
| 3.3.4.- <u>Otras rutas hacia la síntesis inequívoca de C-Glicósidos derivados de tioazúcares.</u> | 235 |
| 3.3.4.1.- Ruta a partir de 1,2:5,6-di-O-isopropiliden- $\alpha$ -D-glucosa (CCXLV).               | 235 |
| 3.3.4.2.- Ruta a partir de metil- $\alpha$ -D-glucopiranosido (CCL).                              | 238 |
| ESPECTROS   | 243 |
| 4.- PARTE EXPERIMENTAL.   | 263 |
| 4.1.- METODOS GENERALES.  | 265 |
| 4.2.- MATERIAS PRIMAS.  | 269 |
| 4.3.- NUEVAS EXPERIENCIAS.  | 273 |
| 4.3.1.- <u>Estudio de la reactividad de 2-metil-2-propanotiol con D-aldosas.</u>                  | 273 |
| 4.3.1.1.- Reacción de D-glucosa con 2-metil-2-propanotiol.  | 273 |
| 4.3.1.2.- Reacción de D-xilosa con 2-metil-2-propanotiol.   | 275 |
| 4.3.1.3.- Reacción de 2,4-O-etiliden-aldehído-D-eritrosa con etanotiol.                           | 277 |
| 4.3.1.4.- Reacción de 2,4-O-etiliden-aldehído-D-eritrosa con 2-metil-2-propanotiol.               | 279 |
| 4.3.1.5.- Síntesis de D-aldosas di-terc-butil ditioacetales peracetiladas.                        | 280 |
| 4.3.1.5.1.- Síntesis de 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-D-glucosa di-terc-butil ditioacetal (CCVI).      | 280 |
| 4.3.1.5.2.- Síntesis de 2,3,4,5-tetra-O-acetil-D-xilosa di-terc-butil ditioacetal (CCIX).         | 281 |
| 4.3.1.5.3.- Síntesis de 2,3,4-tri-O-acetil-D-eritrosa di-terc-butil ditioacetal.                  | 282 |
| 4.3.1.6.- Síntesis de D-aldosas di-terc-butil ditioacetales.                                      | 283 |
| 4.3.1.6.1.- Síntesis de D-glucosa di-terc-butil ditioacetal (CCVII).                              | 284 |

- 4.3.1.6.2.- Síntesis de D-xilosa di-terc-butil ditioacetal (CCX). 284
- 4.3.1.6.3.- Síntesis de D-eritrosa di-terc-butil ditioacetal (CCXIV). 285
- 4.3.1.7.- Reacciones de D-aldosas di-terc-butil ditioacetales con 2-metil-2-propanotiol en medio de ácido clorhídrico concentrado. 286
- 4.3.1.7.1.- Reacción de D-glucosa di-terc-butil ditioacetal con 2-metil-2-propanotiol. 286
- 4.3.1.7.2.- Reacción de D-xilosa di-terc-butil ditioacetal con 2-metil-2-propanotiol. 287
- 4.3.1.7.3.- Reacción de D-eritrosa di-terc-butil ditioacetal con 2-metil-2-propanotiol. 288
- 4.3.1.8.- Síntesis de terc-butil 1-tio-D-glicopiranosidos. 289
- 4.3.1.8.1.- Desacetilación de terc-butil 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-tio- $\alpha$ -D-glucopiranosido. 289
- 4.3.1.8.2.- Desacetilación de terc-butil 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-tio- $\beta$ -D-glucopiranosido. 290
- 4.3.1.8.3.- Desacetilación de terc-butil 2,3,4-tri-O-acetil-1-tio- $\alpha$ -D-xilopiranosido. 291
- 4.3.1.8.4.- Desacetilación de terc-butil 2,3,4-tri-O-acetil-1-tio- $\beta$ -D-xilopiranosido. 291
- 4.3.2.- Reacciones de 2-metil-2-propanotiol con 3-etoxicarbonil-2-metil-5-(D-arabino-tetritol-1-il)furano y compuestos relacionados. 293
- 4.3.2.1.- Reacción entre 3-etoxicarbonil-2-metil-5-(D-arabino-tetritol-1-il)-furano y 2-metil-2-propanotiol en medio ácido. 293
- 4.3.2.1.1.- Acetilación de la mezcla de 5-(1-S-terc-butil-1-tio-D-arabino-y-D-ribo-tetritol 1 il)-3-etoxicarbonil-2-metilfurano. 295

- 4.3.2.1.2.- Acetonación de la mezcla de CCXVI y CCXVII. 296
- 4.3.2.1.2.1.- Acetilación de 5-(1-S-terc-butyl-3,4-O-isopropiliden-1-tio-D-arabino- y -D-ribo-tetritol-1-il)-3-etoxicarbonil-2-metilfurano. 298
- 4.3.2.1.3.- Reacción de 5-(1-S-terc-butyl-1-tio-D-arabino- y -D-ribo-tetritol-1-il)-3-etoxicarbonil-2-metilfurano (CCXVI y CCXVII) con 2-metil-2-propanotiol. 299
- 4.3.2.1.3.1.- Acetilación de 3-etoxicarbonil-2-metil-5-(4-tio- $\beta$ -D-eritrofuranosil)furano (CCXXII). 300
- 4.3.2.1.3.2.- Acetonación de CCXXII. 301
- 4.3.2.2.- Síntesis de 5-(4-S-terc-butyl-4-tio-D-arabino-tetritol-1-il)-3-etoxicarbonil-2-metilfurano. 302
- 4.3.2.2.1.- Acetilación de 5-(4-S-terc-butyl-4-tio-D-arabino-tetritol-1-il)-3-etoxicarbonil-2-metilfurano. 303
- 4.3.2.2.2.- Benzoilación de 5-(4-S-terc-butyl-4-tio-D-arabino-tetritol-1-il)-3-etoxicarbonil-2-metilfurano. 304
- 4.3.2.2.3.- Síntesis de 3-etoxicarbonil-2-metil-5-(4-tio- $\beta$ - y - $\alpha$ -D-eritrofuranosil)furano. 305
- 4.3.2.2.3.1.- Acetilación de la mezcla de 3-etoxicarbonil-2-metil-5-(4-tio- $\beta$ - y - $\alpha$ -D-eritrofuranosil)-furano. 306
- 4.3.2.3.- Reacción de 2-metil-2-propanotiol con 5-( $\beta$ -D-eritrofuranosil)-3-etoxicarbonil-2-metilfurano. 306
- 4.3.2.3.1.- Acetonación de la mezcla de CCXVI y CCXVII obtenida a partir de 5-( $\beta$ -D-eritrofuranosil)-3-etoxicarbonil-2-metilfurano. 307
- 4.3.2.3.2.- Reacción de la mezcla de CCXVI y CCXVII obtenida a partir de

- 5-( $\beta$ -D-eritrofuranosil)-3-etoxi-carbonil-2-metilfurano con 2-metil-2-propanotiol. 308
- 4.3.3.- Reacciones de 2-metil-2-propanotiol con 3-acetil-2-metil-5-(D-arabino-tetritol-1-il)furano y compuestos relacionados. 309
- 4.3.3.1.- Reacción entre 3-acetil-2-metil-5-(D-arabino-tetritol-1-il)furano y 2-metil-2-propanotiol en medio ácido. 309
- 4.3.3.1.1.- Acetilación de 3-acetil-5-(1-S-terc-butil-1-tio-D-arabino-tetritol-1-il)-2-metilfurano. 311
- 4.3.3.1.2.- Acetonación de 3-acetil-5-(1-S-terc-butil-1-tio-D-arabino-tetritol-1-il)-2-metilfurano. 312
- 4.3.3.1.3.- Acetilación de la mezcla de 3-acetil-5-(1-S-terc-butil-1-tio-D-arabino- y D-ribo-tetritol-1-il)-2-metilfurano. 313
- 4.3.3.1.4.- Acetonación de la mezcla de 3-acetil-5-(1-S-terc-butil-1-tio-D-arabino- y D-ribo-tetritol-1-il)-2-metilfurano. 315
- 4.3.3.1.5.- Reacción de 3-acetil-5-(1-S-terc-butil-1-tio-D-arabino-tetritol-1-il)-2-metilfurano con 2-metil-2-propanotiol. 315
- 4.3.3.1.6.- Reacción de la mezcla de 3-acetil-5-(1-S-terc-butil-1-tio-D-arabino- y D-ribo-tetritol-1-il)-2-metilfurano con 2-metil-2-propanotiol. 316
- 4.3.3.1.7.- Reacción de 3-acetil-5-(1-S-terc-butil-1-tio-D-ribo-tetritol-1-il)-2-metilfurano con 2-metil-2-propanotiol. 317
- 4.3.3.1.7.1.- Acetilación de 3-acetil-2-metil-5-(4-tio- $\beta$ -D-eritrofuranosil)furano (CCXXXI). 318

|   |     |
|---|-----|
| 4.3.3.1.7.2.- Acetonación de 3-acetil-2-metil-5-(4-tio- $\beta$ -D-eritrofuranosil)furano (CCXXXI).                         | 319 |
| 4.3.3.2.- Síntesis de 3-acetil-5-(4-S-terc-butyl-4-tio-D-arabino-tetritol-1-il)-2-metilfurano.                              | 320 |
| 4.3.3.2.1.- Acetilación de 3-acetil-5-(4-S-terc-butyl-4-tio-D-arabino-tetritol-1-il)-2-metilfurano.                         | 321 |
| 4.3.3.2.2.- Reacción de 3-acetil-5-(4-S-terc-butyl-4-tio-D-arabino-tetritol-1-il)-2-metilfurano con 2-metil-2-propanotiol.  | 322 |
| 4.3.3.2.2.1.- Acetilación de la mezcla de 3-acetil-2-metil-5-(4-tio- $\alpha$ - y - $\beta$ -D-eritrofuranosil)furano.      | 323 |
| 4.3.4.- <u>Otras rutas hacia la síntesis inequívoca de C-Glicósidos derivados de tioazúcares.</u>                           | 325 |
| 4.3.4.1.- Síntesis de 3-S-terc-butyl-1,2-O-isopropiliden-3-tio- $\alpha$ -D-glucofuranosa.                                  | 325 |
| 4.3.4.2.- Síntesis de 4,6-O-benciliden-3-S-terc-butyl-3-tio- $\alpha$ -D-altropiranosido.                                   | 326 |
| 4.3.4.3.- Síntesis de 3-S-terc-butyl-3-tio- $\beta$ -D-altropiranososa.   | 327 |
| 4.3.4.3.1.- Reacción de condensación de 3-S-terc-butyl-3-tio- $\beta$ -D-altropiranososa (CCLIV) con acetoacetato de etilo. | 327 |
| 4.3.4.3.2.- Reacción de condensación de 3-S-terc-butyl-3-tio- $\beta$ -D-altropiranososa (CCLIV) con acetyl acetona.        | 328 |
| 5.- CONCLUSIONES.   | 329 |
| 6.- BIBLIOGRAFIA.   | 337 |
| 7.- APENDICE.   | 367 |

## INTRODUCCION





## 1.- INTRODUCCION

En los últimos años se han aislado gran número de sustancias de origen natural caracterizadas por estar constituidas por restos de monosacáridos unidos a radicales orgánicos de naturaleza más o menos compleja y que podemos denominar genericamente como Glicósidos.

Tal vez el grupo más importante, considerando su origen natural, sean los Glicósidos cuyo aglicón es un heterociclo, y entre ellos los más conocidos son los N-Glicósidos, también llamados Nucleósidos. Sin embargo, se han aislado otros tipos tales como C-Glicósidos y C-Nucleósidos, que poseen propiedades bactericidas, antibióticas y antitumorales que son de gran interés.

Como consecuencia de las propiedades tan interesantes exhibidas por los C-Glicósidos naturales, se ha desarrollado gran variedad de métodos de síntesis para la preparación de los mismos o de análogos estructurales.

En nuestro Departamento y en el homónimo de la Universidad de Málaga se han sintetizado diversas estructuras dentro de estos C-Glicósidos y desde hace varios años se han llevado a cabo una serie de investigaciones que han quedado reflejadas en Tesis Doctorales (1, 2, 3 y 4).

El presente trabajo está enmarcado dentro de esta línea, pero con una importante modificación

consistente en la introducción de azufre en el monosacárido, para ello se han estudiado los siguientes aspectos:

1- Estudio de las reacciones de mercaptalación de monosacáridos con 2-metil-2-propanotiol en medio ácido.

2- Síntesis de análogos acíclicos de C-Glicósidos con azufre en la cadena polihidroxialquílica.

3- Síntesis de C-Glicósidos derivados de Tioazúcares.

ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS



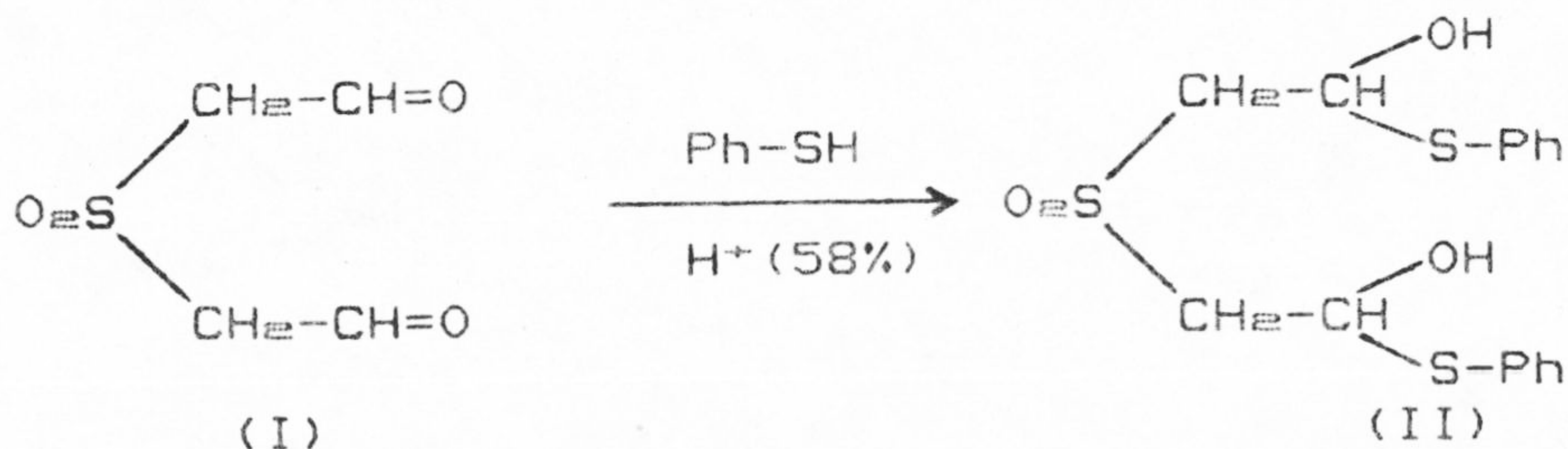
## 2.- ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

## 2.1.- REACCIONES DE 1,5-DIALDEHIDOS CON MERCAPTANOS

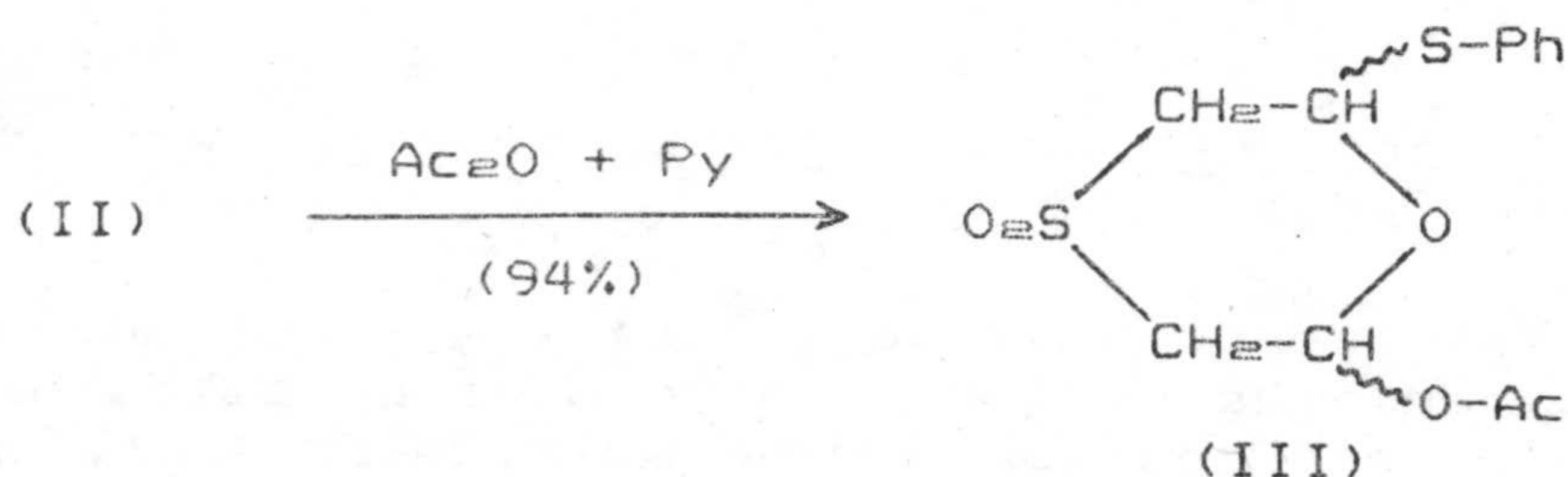
Las reacciones de 1,5-dialdehídos con mercaptanos han sido bastante estudiadas en estos últimos años en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Granada, con objeto de generalizar sobre el comportamiento de estos dialdehídos frente a tioles, al no existir un estudio sistemático sobre estas reacciones con anterioridad.

2.1.1.- Formación de Hemitioacetales.

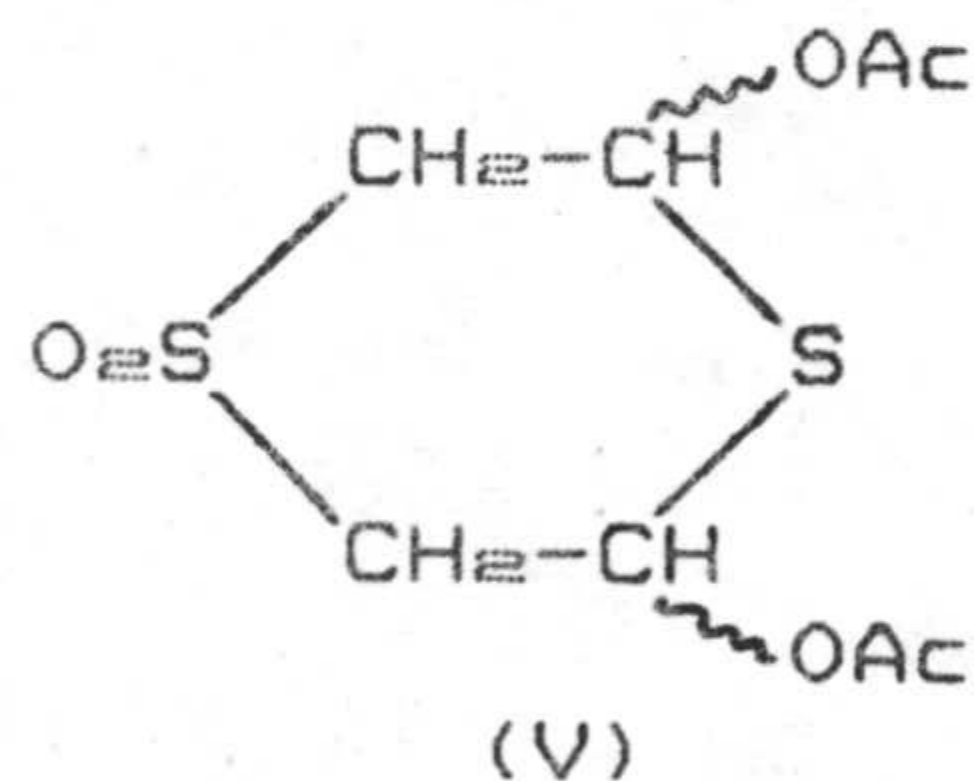
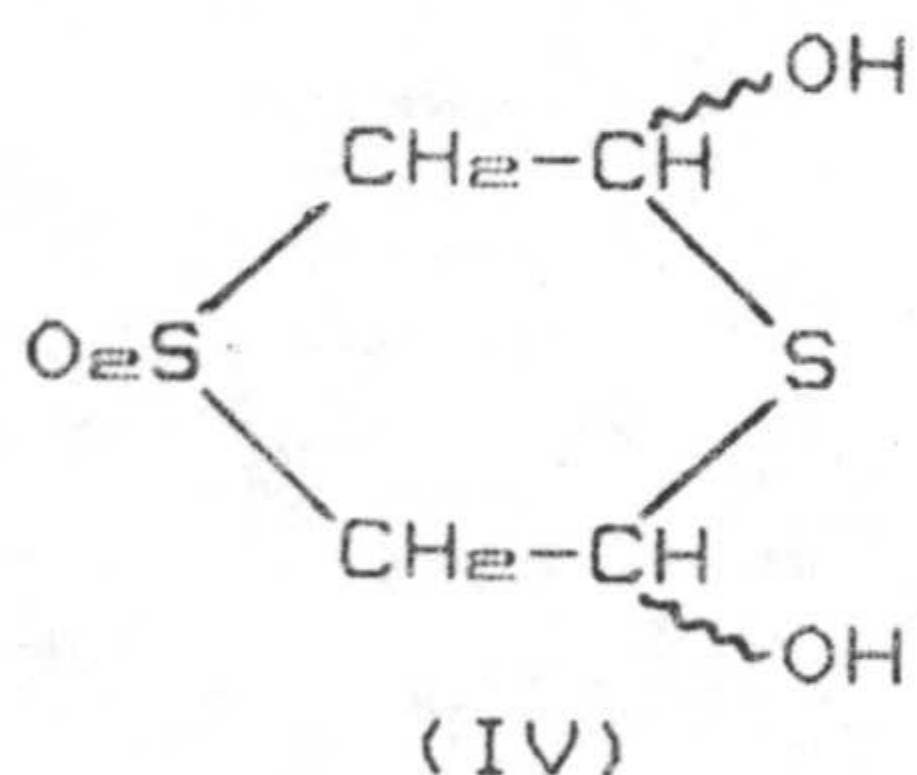
Se estudió el comportamiento del sulfonil diacetaldehído (I) frente al tiofenol en medio ácido. La reacción se lleva a cabo catalizada por una pequeña cantidad de ácido p-toluensulfónico, aislándose el correspondiente bis-hemitioacetal del aldehído (II) (5) en forma sólida cristalina.



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



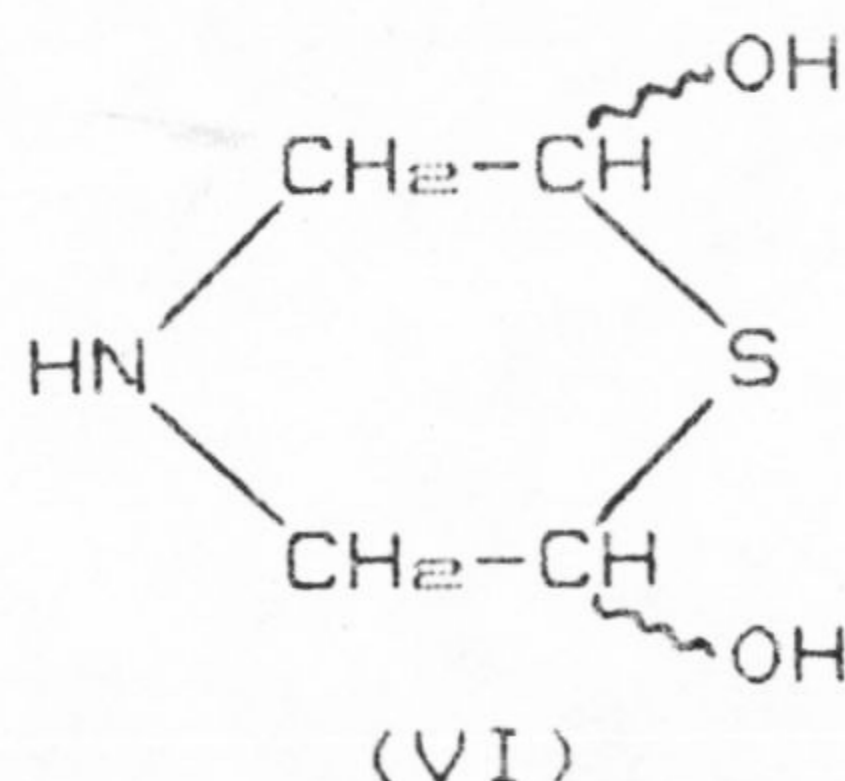
Los mismos autores indican que la reacción del sulfonil diacetaldehído (I), disuelto en ácido clorhídrico concentrado, con sulfuro de hidrógeno lleva a la formación de una sustancia sólida cristalina. La determinación del análisis elemental y consideración de su espectro infrarrojo permite establecer que se trata de 4,4-dióxido-2,6-dihidroxi-1,4-ditiano (IV), (teniendo en cuenta que los hidratos de dialdehídos se denominan "hemialdales", a este tipo de sustancias podría denominarsele "tiohemialdales").



La acetilación del tiohemialdal (IV), con anhídrido acético en piridina produce con buen

rendimiento el correspondiente diacetato (V), cuya estructura queda establecida teniendo en cuenta, además del correspondiente análisis elemental, los espectros infrarrojo y de  $^1\text{H}$ -RMN.

Sin embargo, la sustancia (IV) no es el primer compuesto de tipo tiohemiacetalico conocido. Ya en el año 1908, Wolff y Marburg, señalan la formación de 2,6-dihidroxi-tiomorfolina (VI), aislada en forma de clorhidrato, al hacer reaccionar el cloruro de 2,6-dihidroximorfolinio con sulfuro de hidrógeno (6).

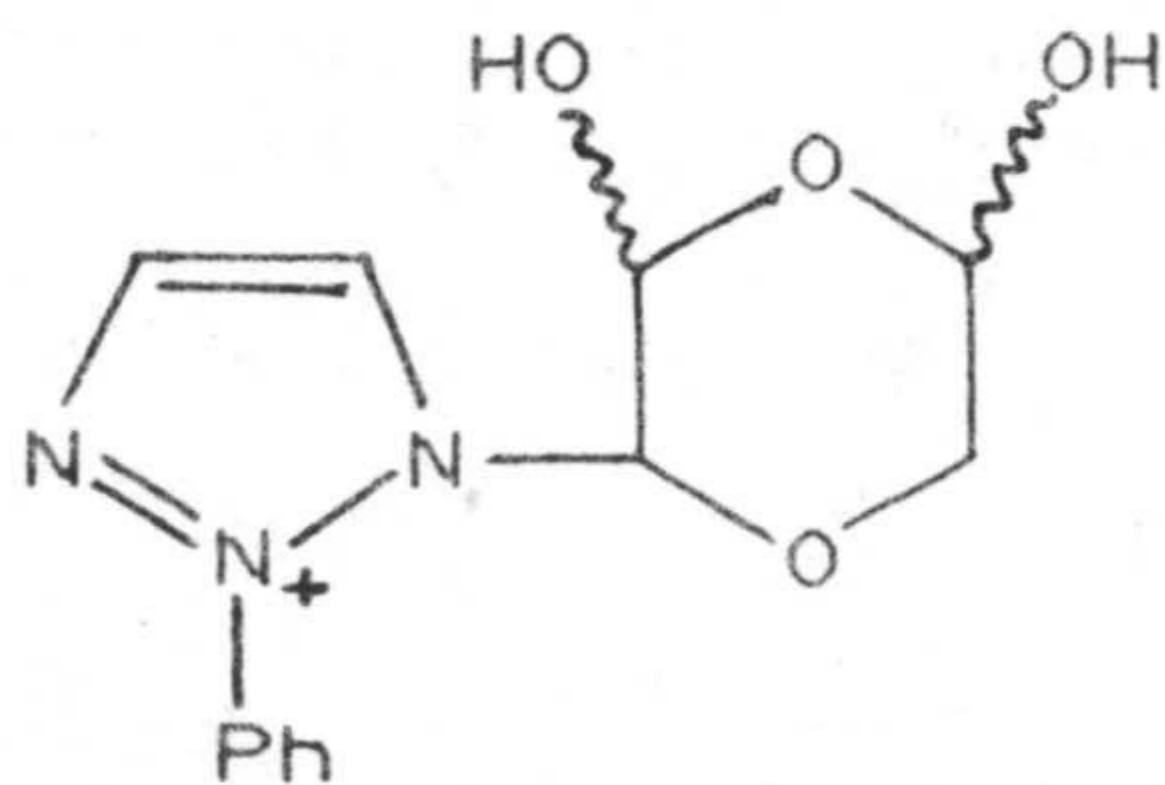


## 2.1.2.- Formación de Tioacetales.

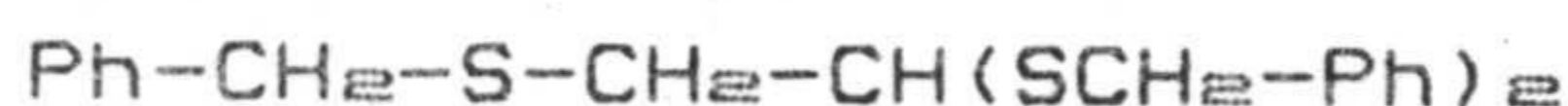
### 2.1.2.1.- Formación de mercaptales de 1,5-di-aldehídos.

El primer antecedente, conocido por nosotros, sobre un intento de obtención de un tioacetal derivado de un 3-hetero-1,5-dialdehído se encuentra en el trabajo de Schreier y Hardegger (7), publicado en 1954. Estos investigadores hacen reaccionar un derivado del aldehído diglicólico (VII), que tiene como sustituyente un resto de fenilosotriazol, con bencilmercaptano en medio ácido.

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

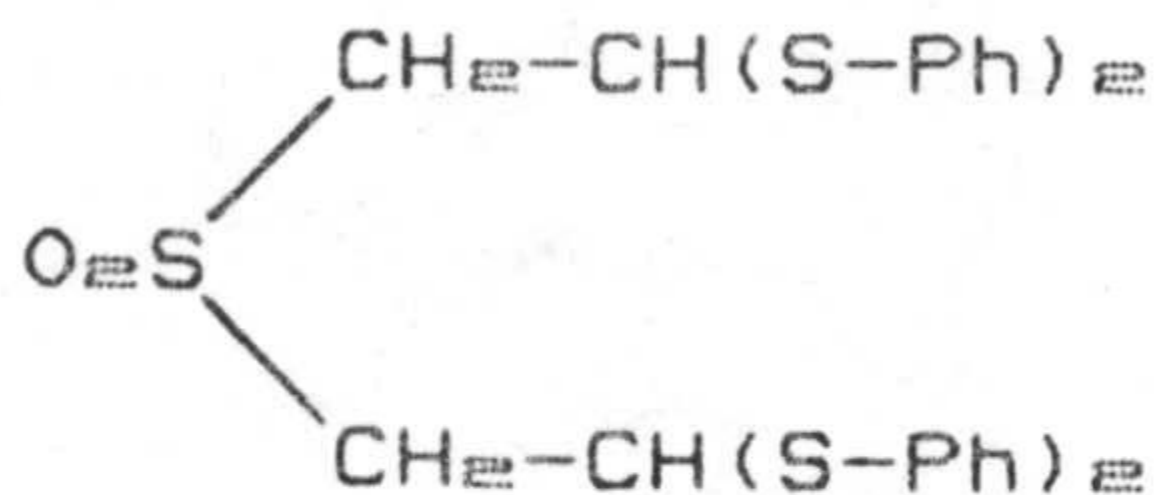


(VII)



(VIII)

Como hemos indicado en el apartado 2.1.1., la reacción entre sulfonil diacetaldehído (I) y tiofenol, catalizada por una pequeña cantidad de ácido, lleva al aislamiento del bis-hemitioacetal del correspondiente dialdehído (II) (5), pero no se aisló el bis-ditioacetal que cabría esperar (IX).



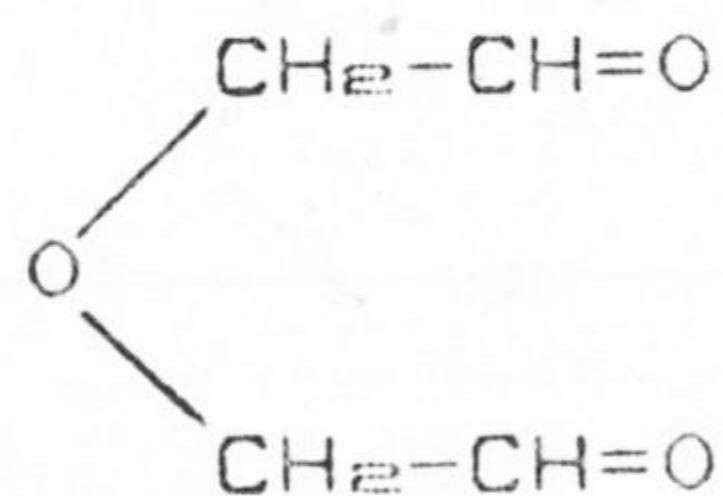
(IX)

2.1.2.1.1.- Formación de mercaptales del aldehído diglicólico.

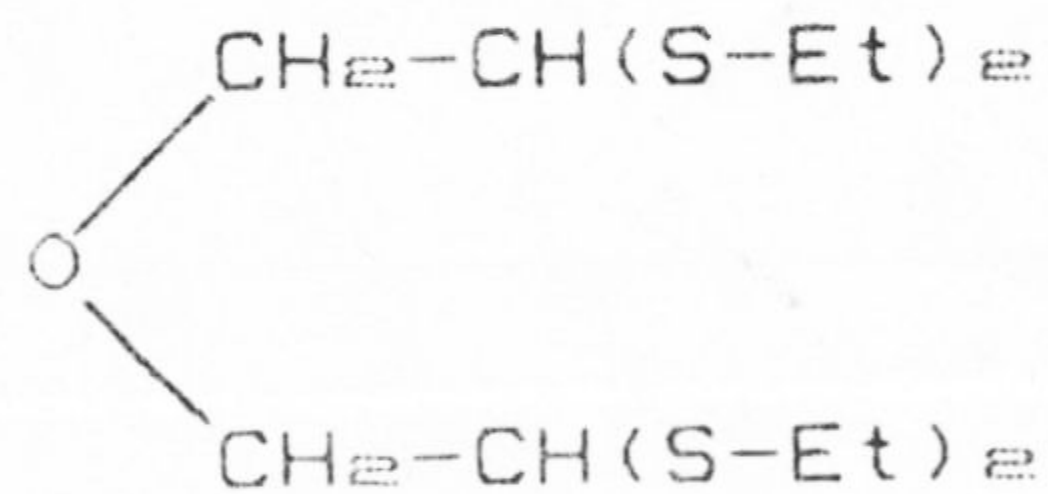
F.J. López Aparicio y col. (8) y F. Zorrilla en su Tesis Doctoral (9) indican que el dialdehído diglicólico (X) no produce el tioacetal XI cuando



se trata con etilmercaptano en presencia de ácido sulfúrico al 1%. Estos investigadores obtienen un crudo de reacción, con buen rendimiento, que descompone al destilar. Ni en el crudo ni en el destilado pudo observarse la presencia de bis-dietil-ditioacetal del aldehído diglicólico (XI).



(X)



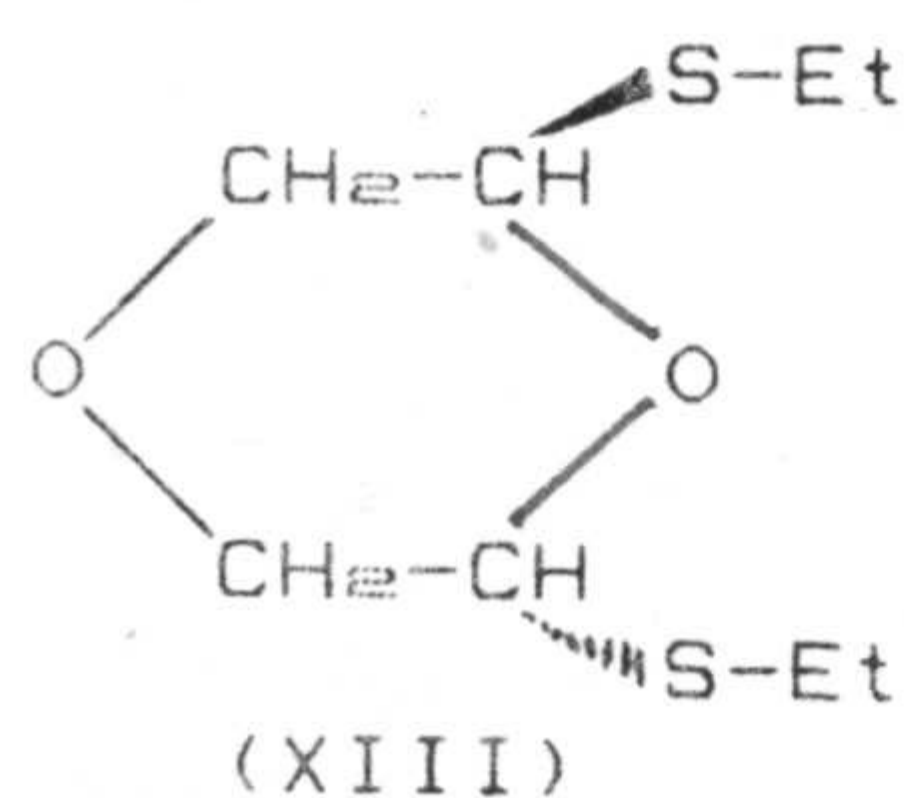
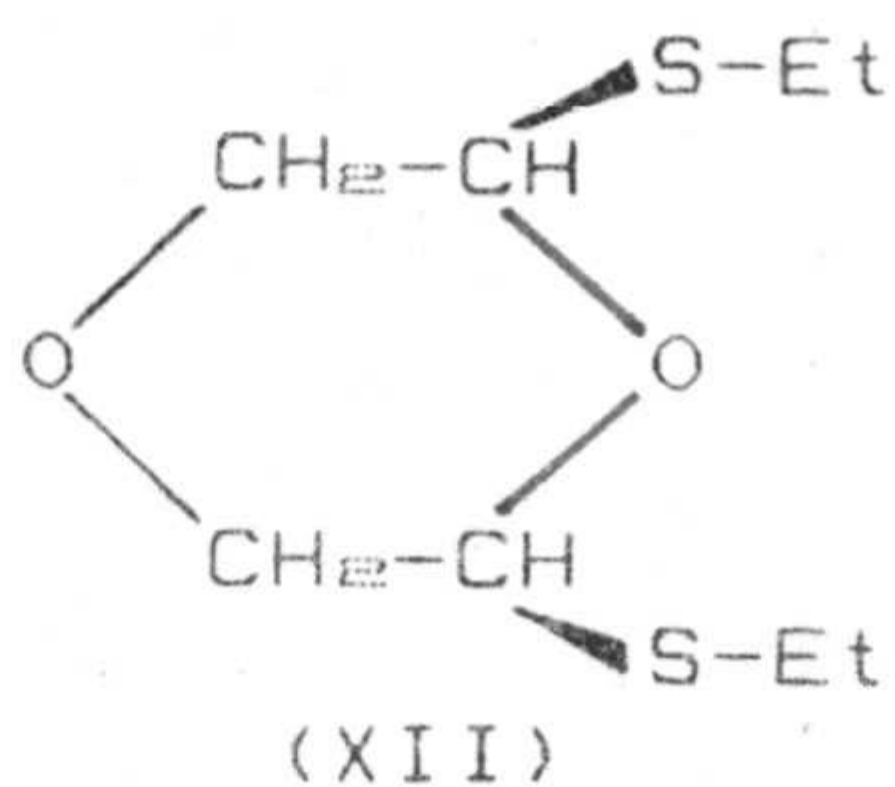
(XI)

Por otra parte, en la Tesis Doctoral indicada (9), se señala que el aldehído diglicólico (X) se disuelve en etilmercaptano calentando suavemente en baño maria, que pasadas doce horas se concentra la disolución y por destilación a alto vacío se recupera el dialdehído. Parece evidente que el comportamiento de este aldehído frente al etilmercaptano depende de la presencia o ausencia de un medio ácido en la disolución.

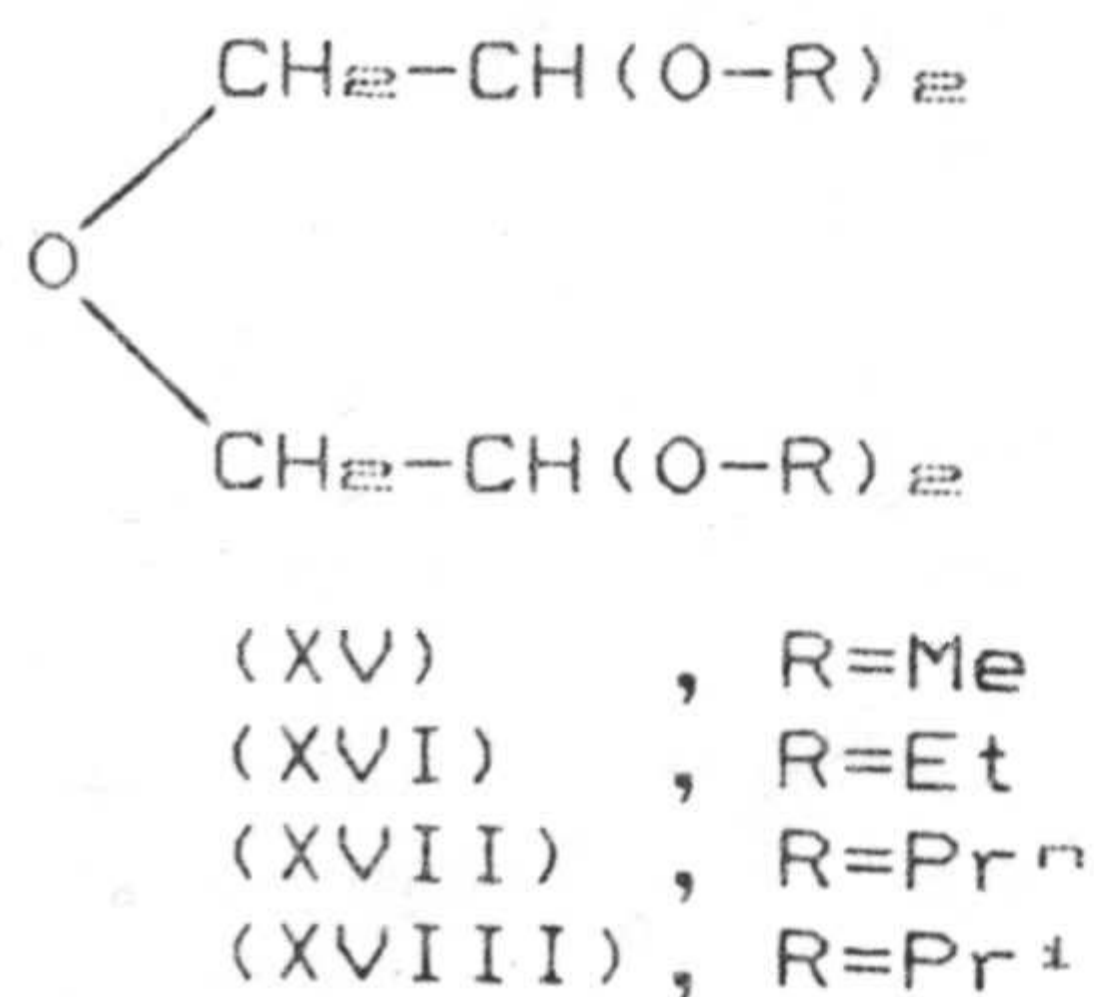
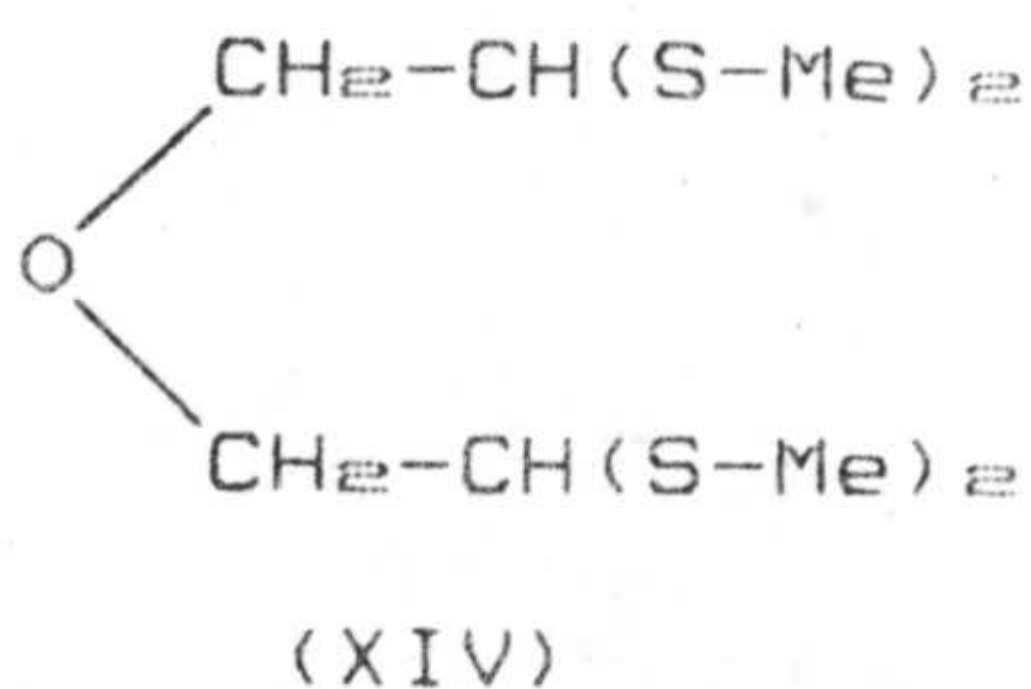
A pesar de lo anteriormente indicado, estos mismos autores (8) compueban que el tratamiento del bis-dietilacetal del aldehído diglicólico con etilmercaptano y en presencia de una concentración similar de ácido sulfúrico, en idénticas condiciones que las empleadas para la reacción con el aldehído diglicólico, produce el tioacetal XI con un rendimiento del 90% aproximadamente.

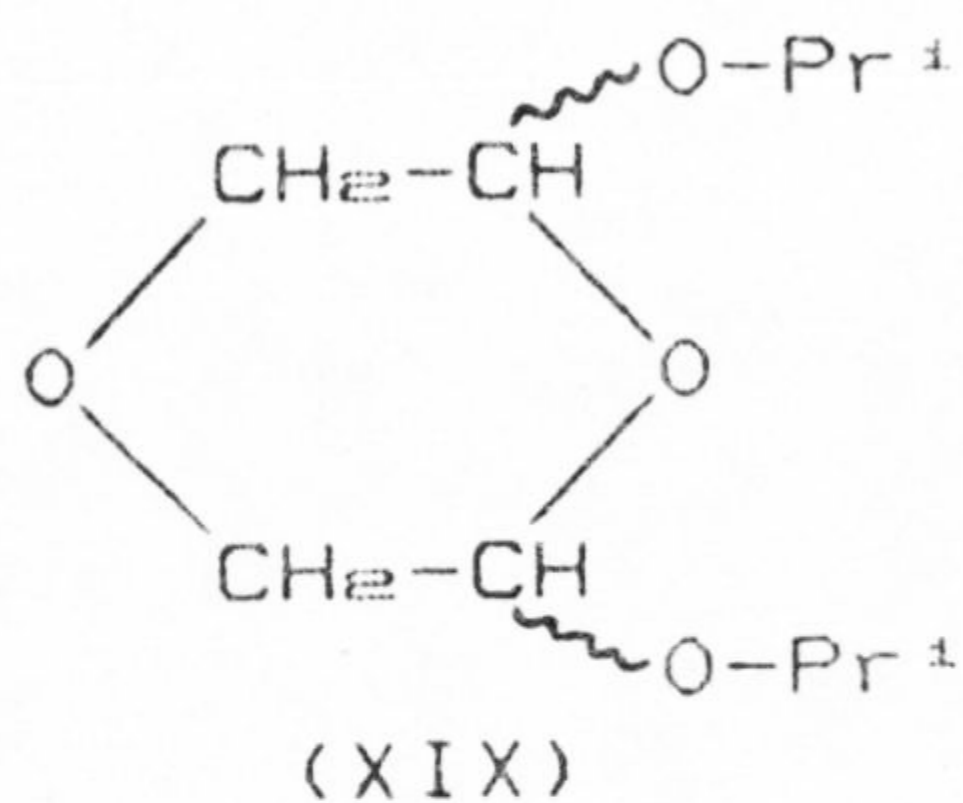
Se ha demostrado (10) que el aldehído diglicólico reacciona con etanotiol en presencia de un exceso de ácido clorhídrico concentrado produciendo con buen rendimiento la sustancia XI. Con ella se obtiene una fracción más volátil, a la que, por estudio de sus espectros de infrarrojo y  $^1\text{H-RMN}$

se consideró como una mezcla de *cis*- y *trans*-2,6-dietiltio-1,4-dioxano (XII y XIII) respectivamente.



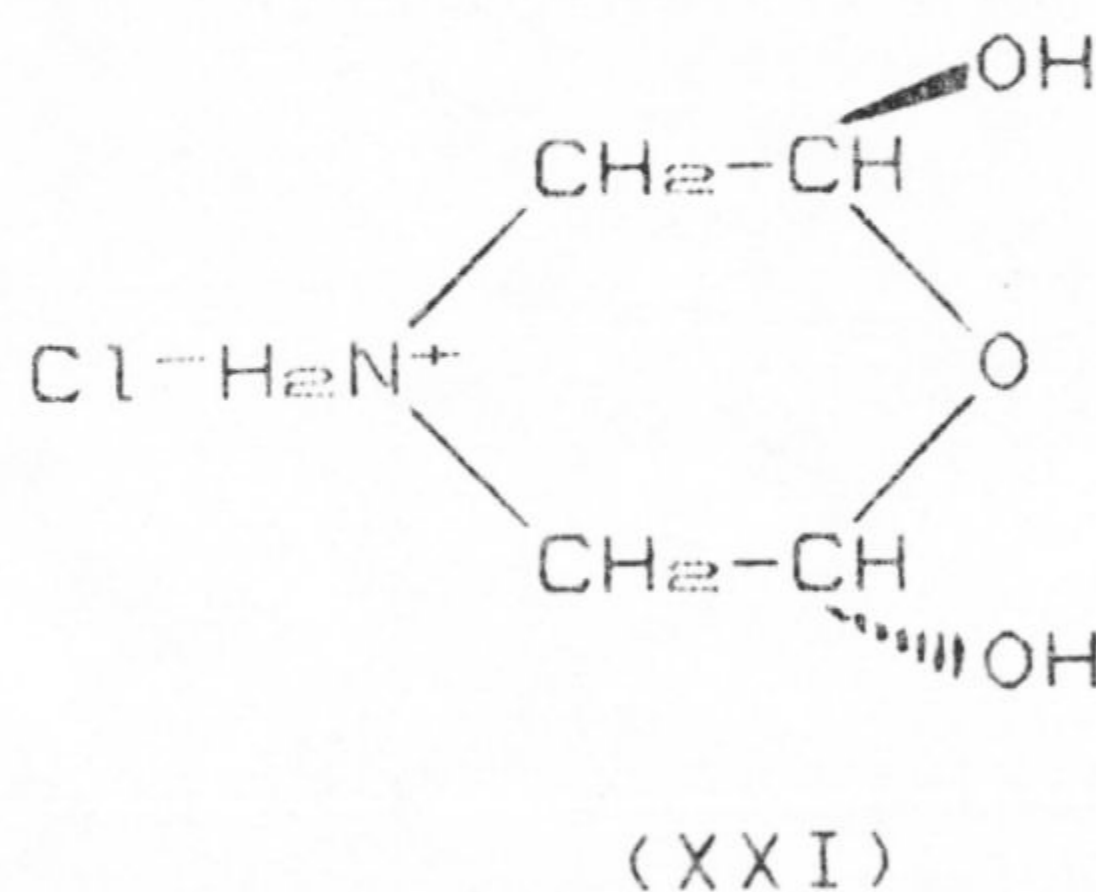
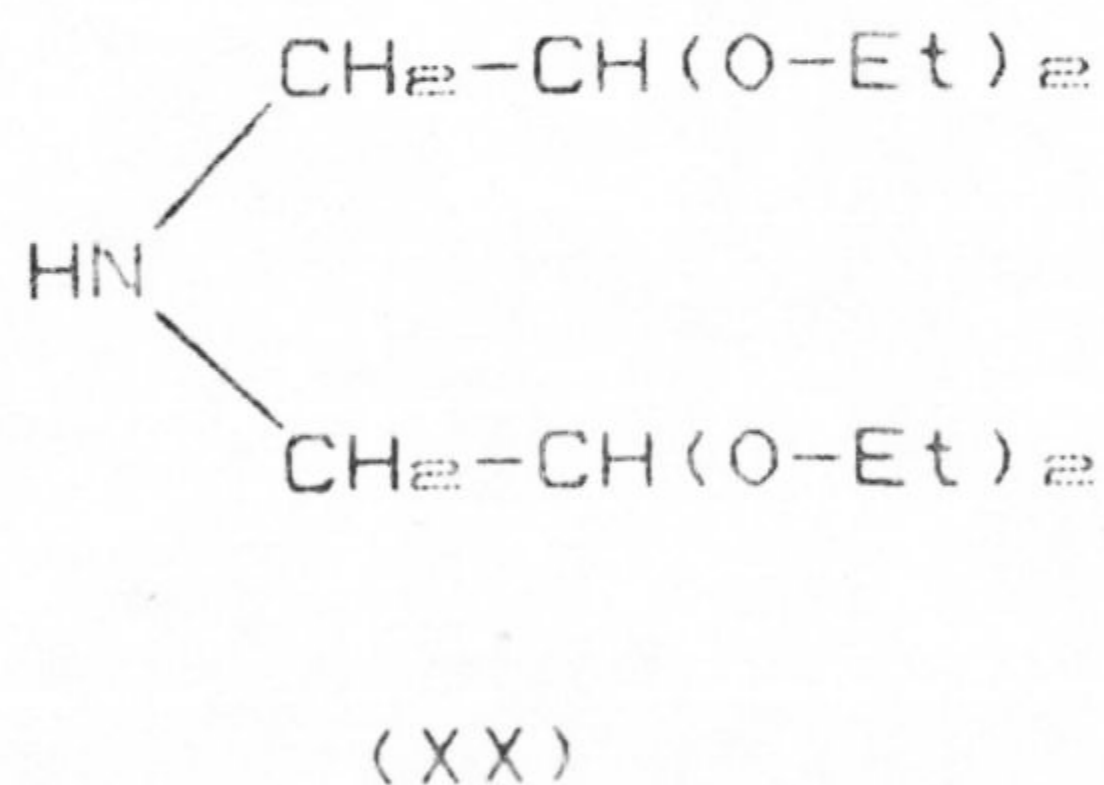
La naturaleza de los productos de reacción depende del grado de  $\alpha$ -sustitución del tiol (11). El ditioacetal acíclico XIV fué el único producto aislado cuando se usó metanotiol, sin embargo, se obtuvieron mezclas de ditioacetales acíclicos, *cis*-2,6-bis(alquiltio)-1,4-dioxanos y *trans*-2,6-bis-(alquiltio)-1,4-dioxanos cuando se usó etanotiol, 1-propanotiol y 2-propanotiol. Por otro lado, cuando se tratan bis(alquilacetales) del diglicolaldehído XV, XVI, XVII y XVIII o 2,6-diisopropoxi-1,4-dioxano (XIX) con tioles primarios o secundarios en medio ácido se aíslan los ditioacetales acíclicos como únicos productos.

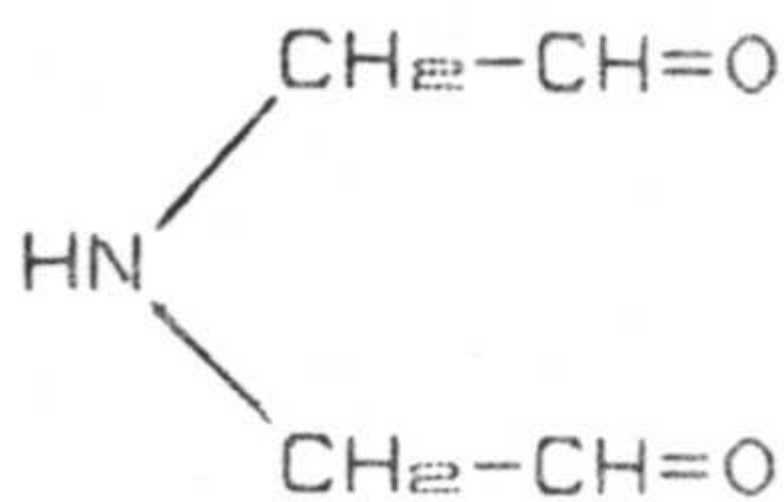




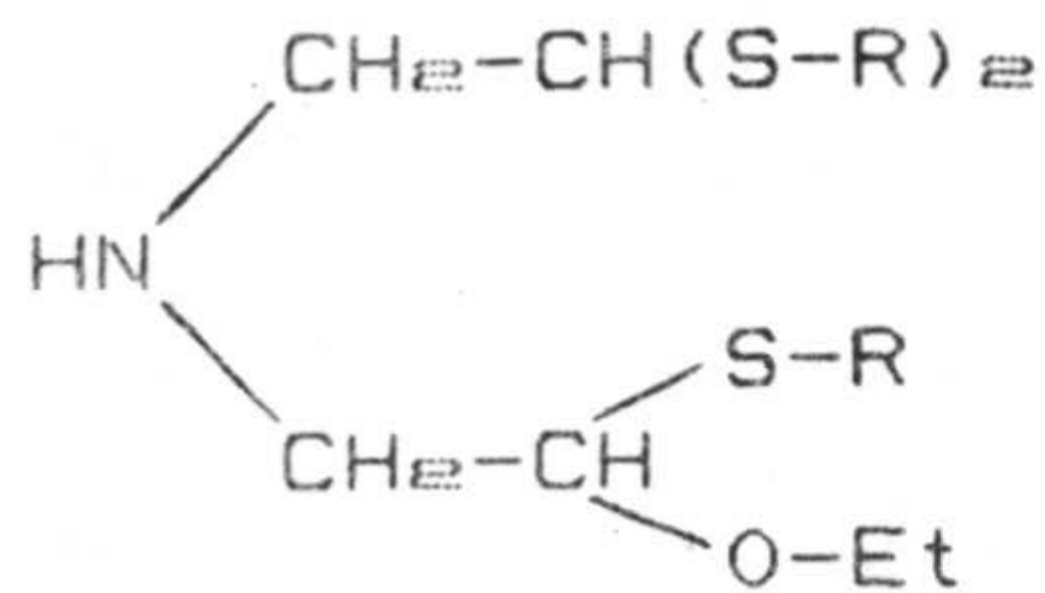
2.1.2.1.2.- Formación de mercaptales del iminodiacetaldehído.

La hidrólisis ácida del iminodiacetaldehído bis(dietilacetal)(XX) produjo cloruro de *trans*-2,6-dihidroximorfolinio (XXI), forma de hemialdal derivada del iminodiacetaldehído (XXII). Cuando disoluciones de XXI se trataron con etanotiol, 1-propanotiol y 2-propanotiol se obtuvieron mezclas de iminodiacetaldehído bis(dialquil ditionoacetales) (XXIII, XXIV y XXV), N-(2-alquiltio-2-etoxietil)-aminoacetaldehído dialquil ditionoacetales (XXVI, XXVII y XXVIII), *trans*-2,6-bis(alquiltio)morfolinas (XXIX, XXX y XXXI) y *cis*-2,6-bis(alquiltio)-morfolinas (XXXII, XXXIII y XXXIV). Un único producto, iminodiacetaldehído bis(etilen ditionoacetal) (XXXV) se obtuvo, tras largos periodos de reacción, al utilizar 1,2-etanoditio, (12).





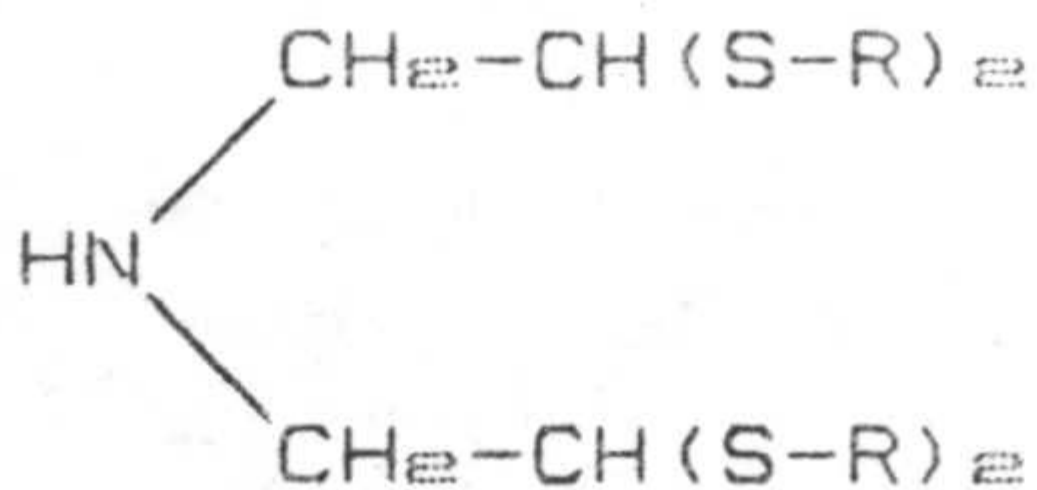
(XXII)



(XXVI) , R=Et

(XXVII) , R=Pr<sup>n</sup>

(XXVIII) , R=Pr<sup>t</sup>

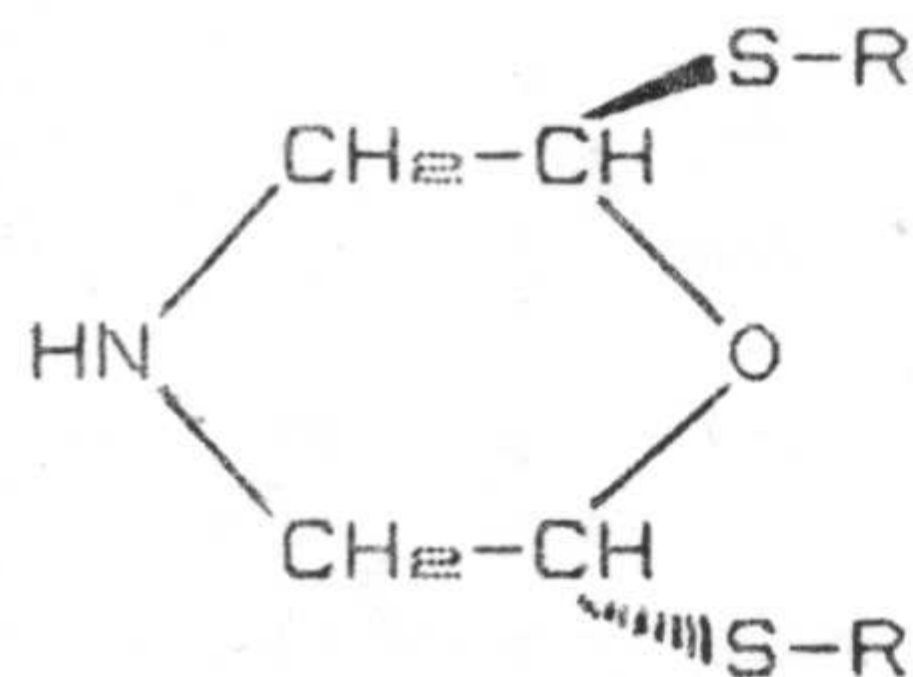


(XXIII) , R=Et

(XXIV) , R=Pr<sup>n</sup>

(XXV) , R=Pr<sup>t</sup>

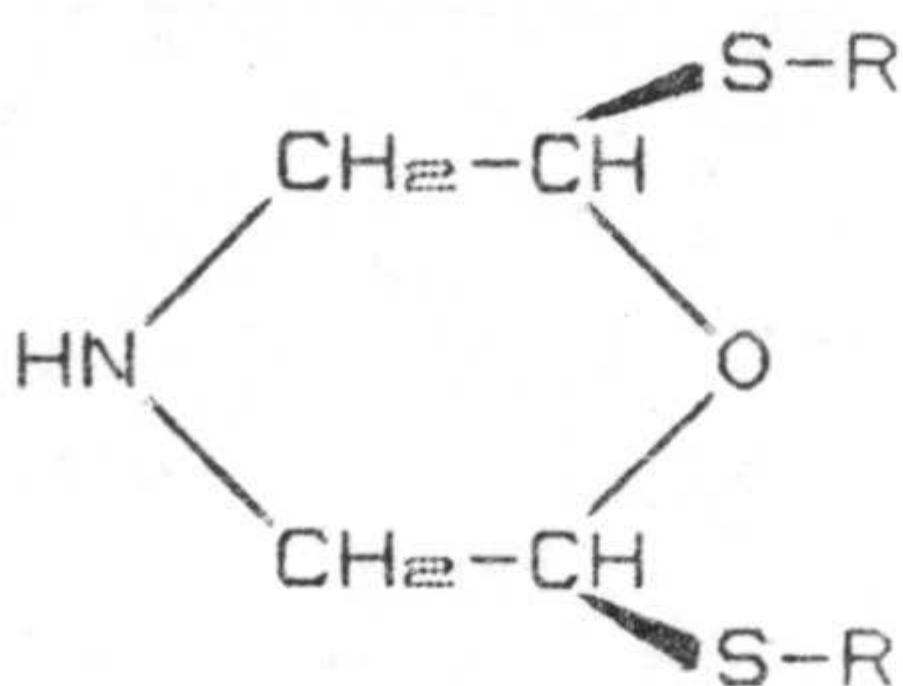
(XXXV) , R=CH<sub>3</sub>



(XXIX) , R=Et

(XXX) , R=Pr<sup>n</sup>

(XXXI) , R=Pr<sup>t</sup>



(XXXII) , R=Et

(XXXIII) , R=Pr<sup>n</sup>

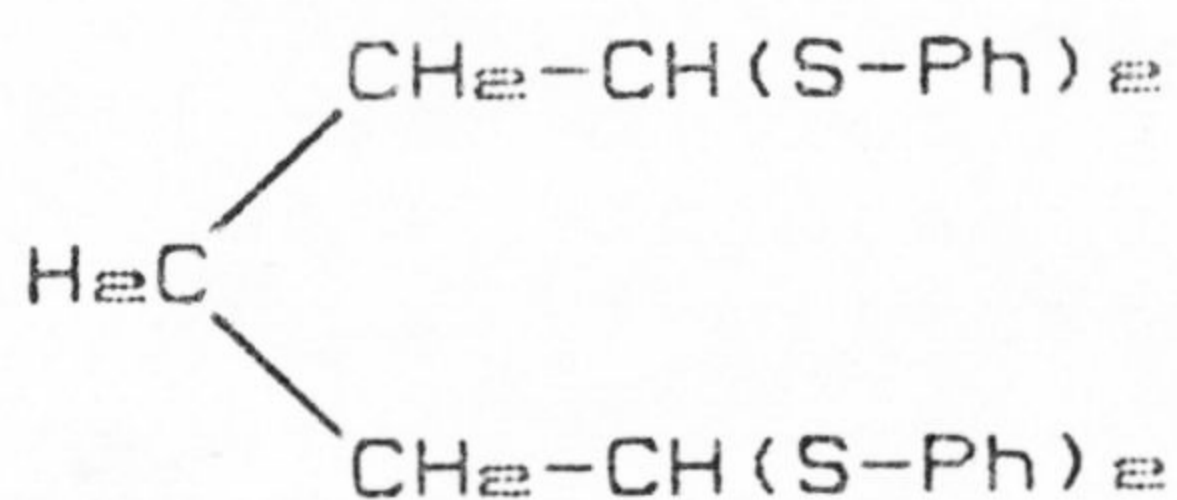
(XXXIV) , R=Pr<sup>t</sup>

Similares resultados se han obtenido a partir de N-fenil- y N-(4-clorofenil)iminodiacetaldehído (13) y N-bencil-iminodiacetaldehído (14), con la síntesis de los correspondientes bis(dialquil

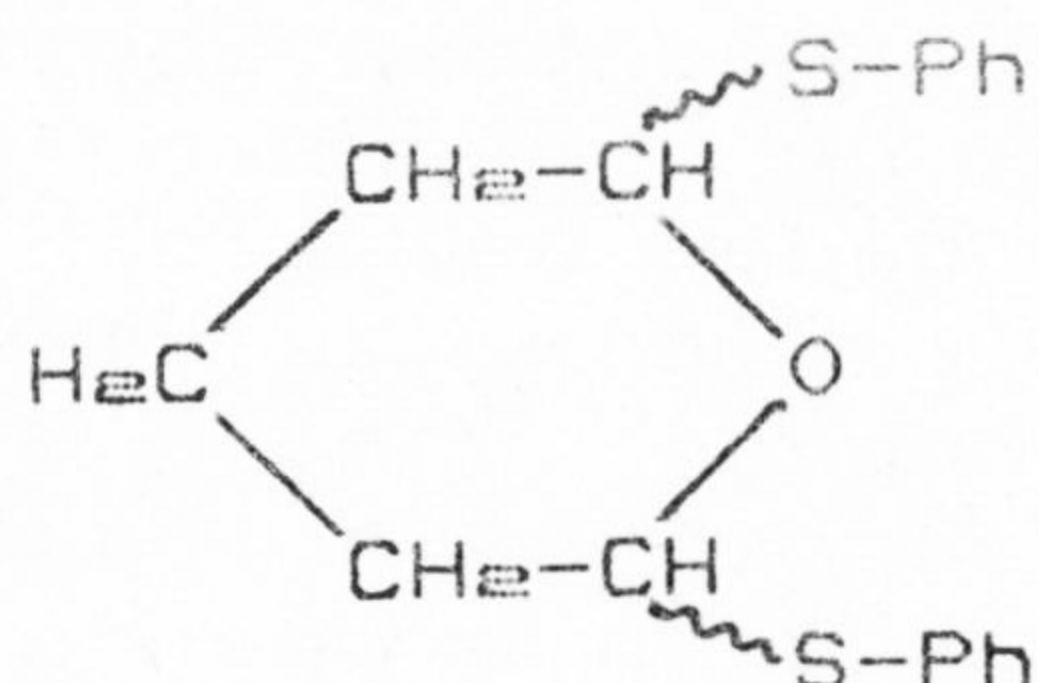
ditioacetales) junto con una gran multitud de compuestos cíclicos diferentes dependiendo del sustituyente sobre el nitrógeno. En cambio, N-benzoiliminodiacetaldehído (15) solo proporciona el tioacetal acíclico, con elevados rendimientos, incluso con periodos cortos de reacción.

2.1.2.1.3.- Formación de mercaptales del aldehído glutárico.

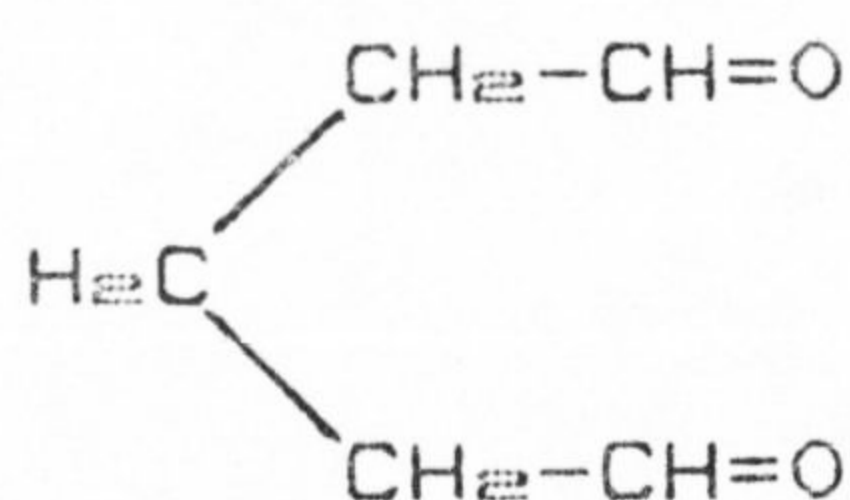
Smith (16) ha informado sobre la obtención de una mezcla de bis(difenil) ditioacetal del glutaraldehído (XXXVI) y 2,6-difeniltio-tetrahidropirano (XXXVII). El procedimiento de síntesis, bajo patente, no parte del propio glutaraldehído (XXXVIII) sino que la reacción se lleva a cabo entre 3,4-dihidro-2H-piran-2-il-metiléter y feniltiol.



(XXXVI)

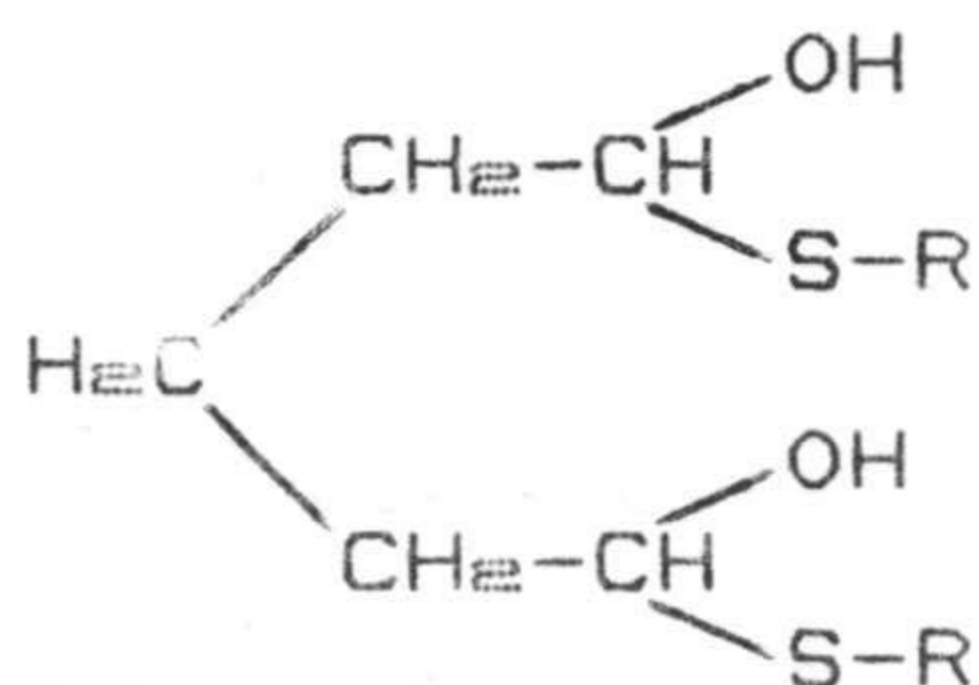


(XXXVII)

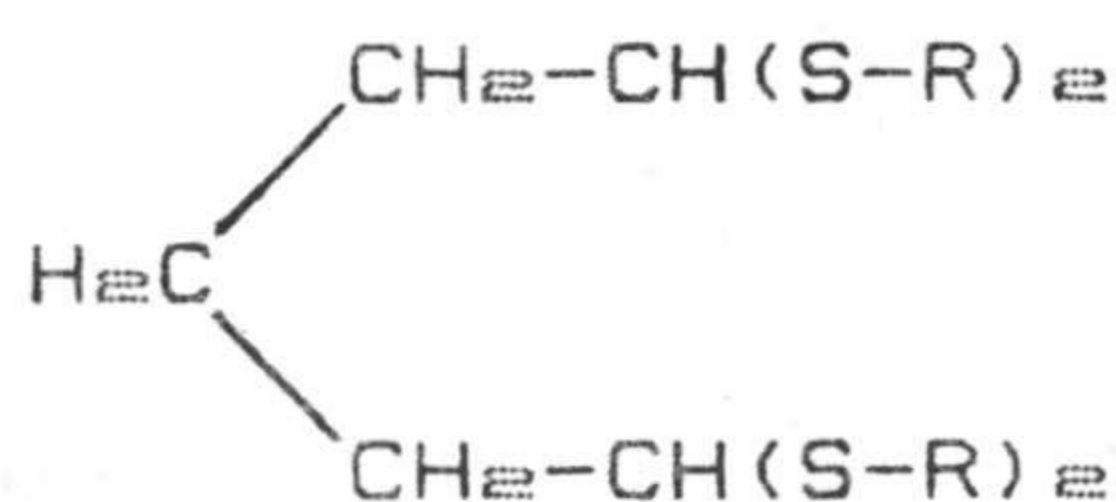


(XXXVIII)

La disolución de glutaraldehído (XXXVIII) anhidro en tioles primarios o secundarios produce los correspondientes glutaraldehído bis(alquil hemitioacetales) (XXXIX, XL y XLI) en estado cristalino. Sin embargo, la reacción de XXXVIII con tioles primarios o secundarios en medio ácido produce los glutaraldehído bis(dialquil ditionoacetales) (XLII y XLIII) (17).



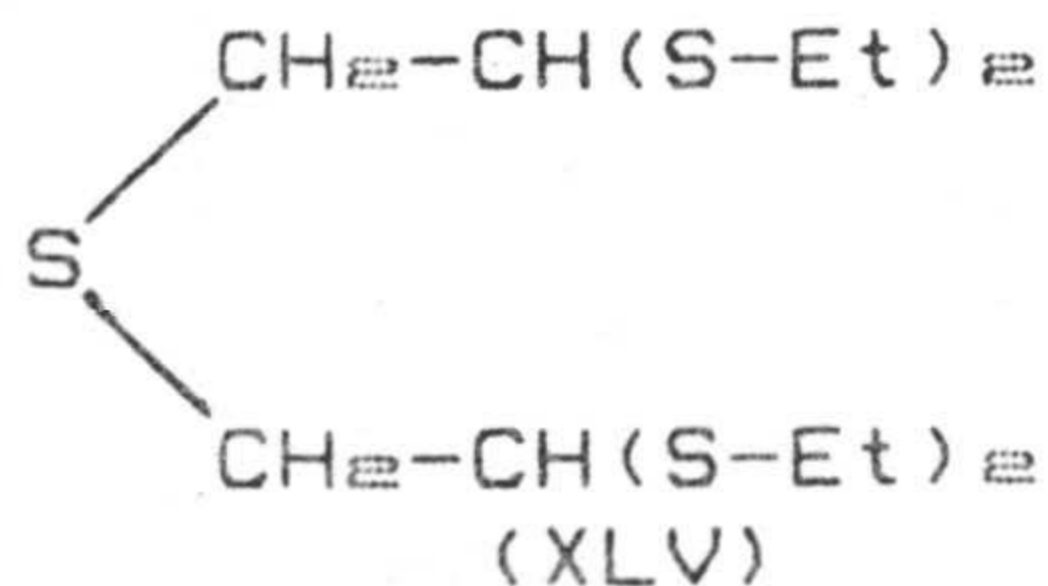
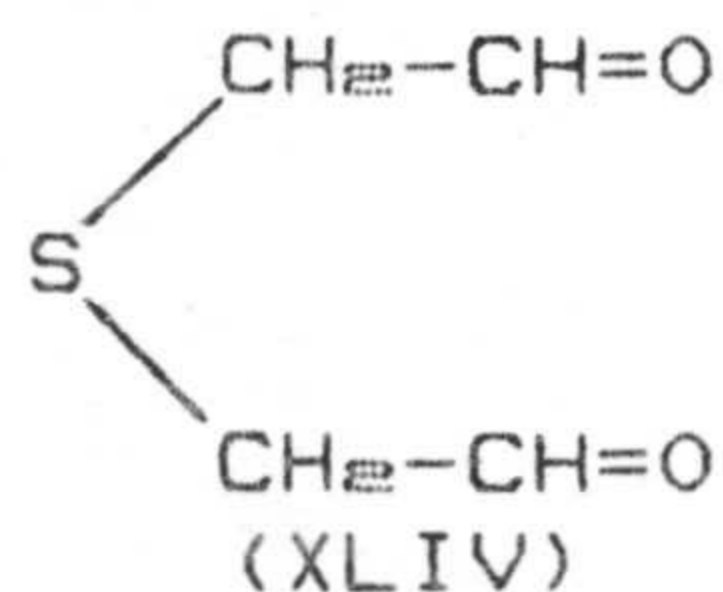
(XXXIX), R=Et  
 (XL) , R=Pr<sup>n</sup>  
 (XLI) , R=Pr<sup>t</sup>



(XLII) , R=Et  
 (XLIII), R=Pr<sup>n</sup>

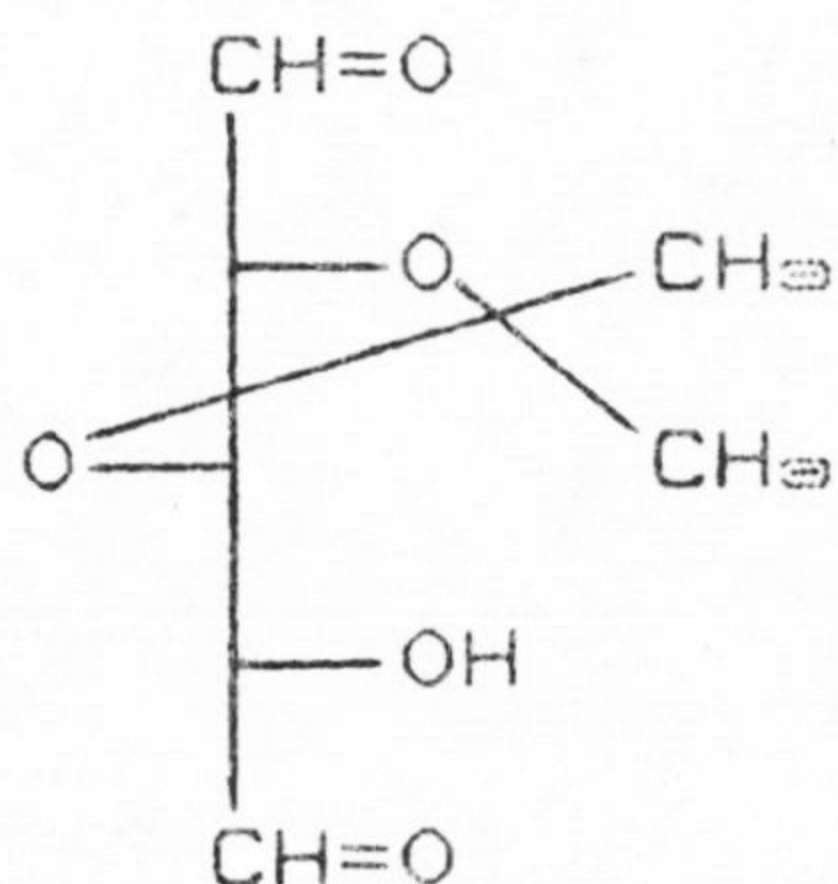
2.1.2.1.4.- Formación de mercaptales del aldehído tiodiglicólico.

F. Santoyo González en su Tesis Doctoral (18) hace un extenso estudio de la síntesis y propiedades del aldehído tiodiglicólico (2,2-tiobis acetaldehído) (XLIV) y en un trabajo posterior como colaborador con F.J. López Aparicio (19) estudia las reacciones entre XLIV y tioles en medio ácido, indicando que cuando se empleó etanotiol se obtuvo un único producto, tiodiglicolaldehído bis(dietil ditionoacetal) (XLV).

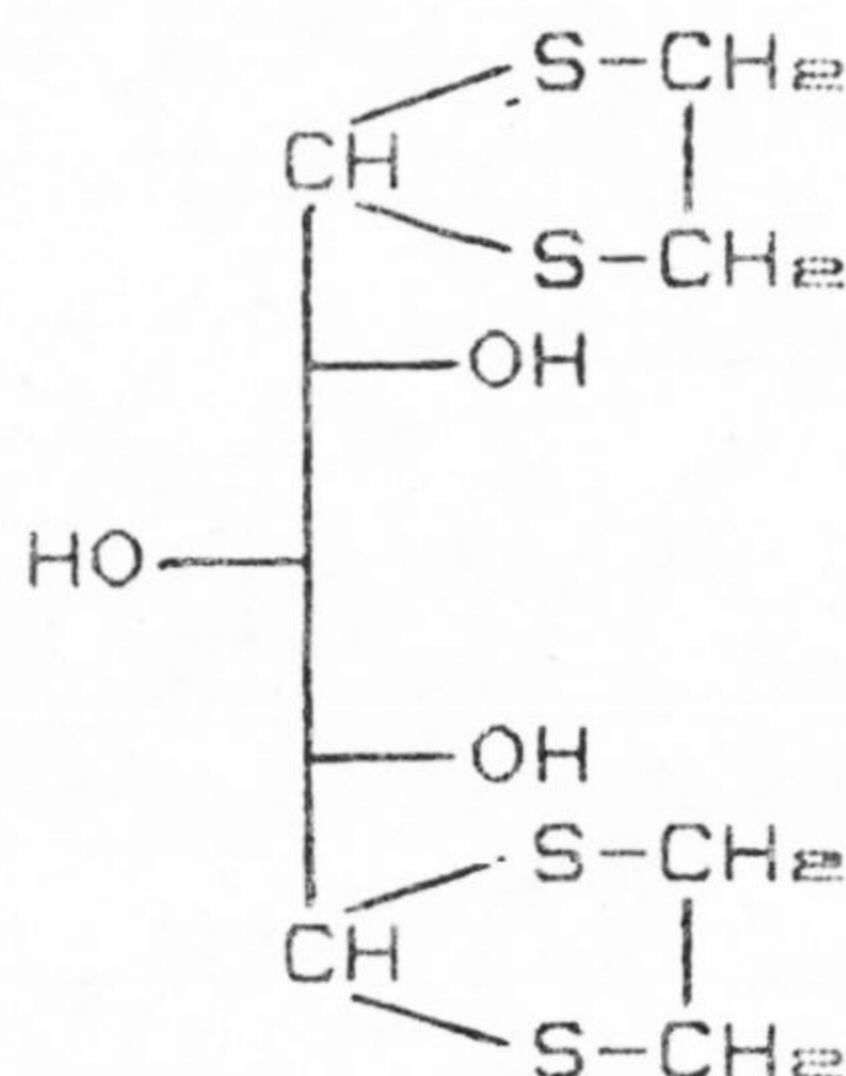


2.1.2.2.- Formación de mercaptales de dialdehídos derivados de monosacáridos.

El tratamiento de 1,2-0-isopropiliden-D-xilo-pentodialdosa (XLVI) (20) con etilenditiool en medio de ácido clorhídrico concentrado permite obtener, con un 62%, el correspondiente bis-etilenditioacetal (XLVII).



(XLVI)



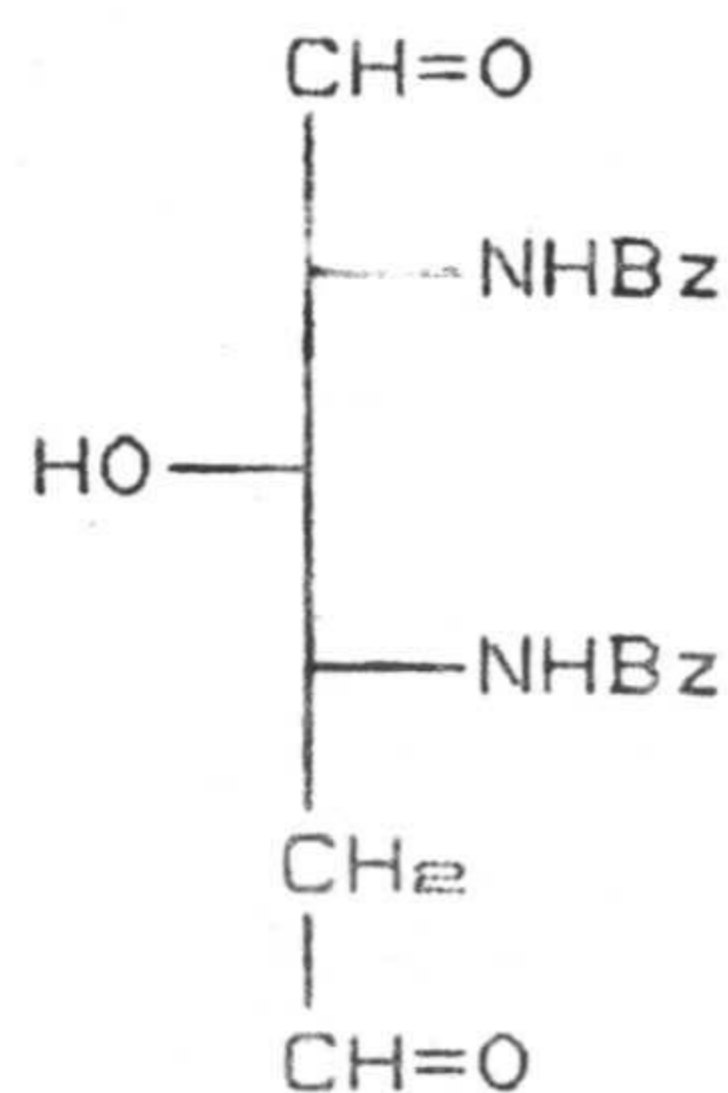
(XLVII)

El tratamiento de D-mano-hexodialdosa (21) y D-gluco-hexodialdosa (22) con etilmercaptano, en idénticas condiciones, lleva a la formación de los correspondientes bis(dietil ditioacetales) con rendimientos del 66% y 47.5% respectivamente.

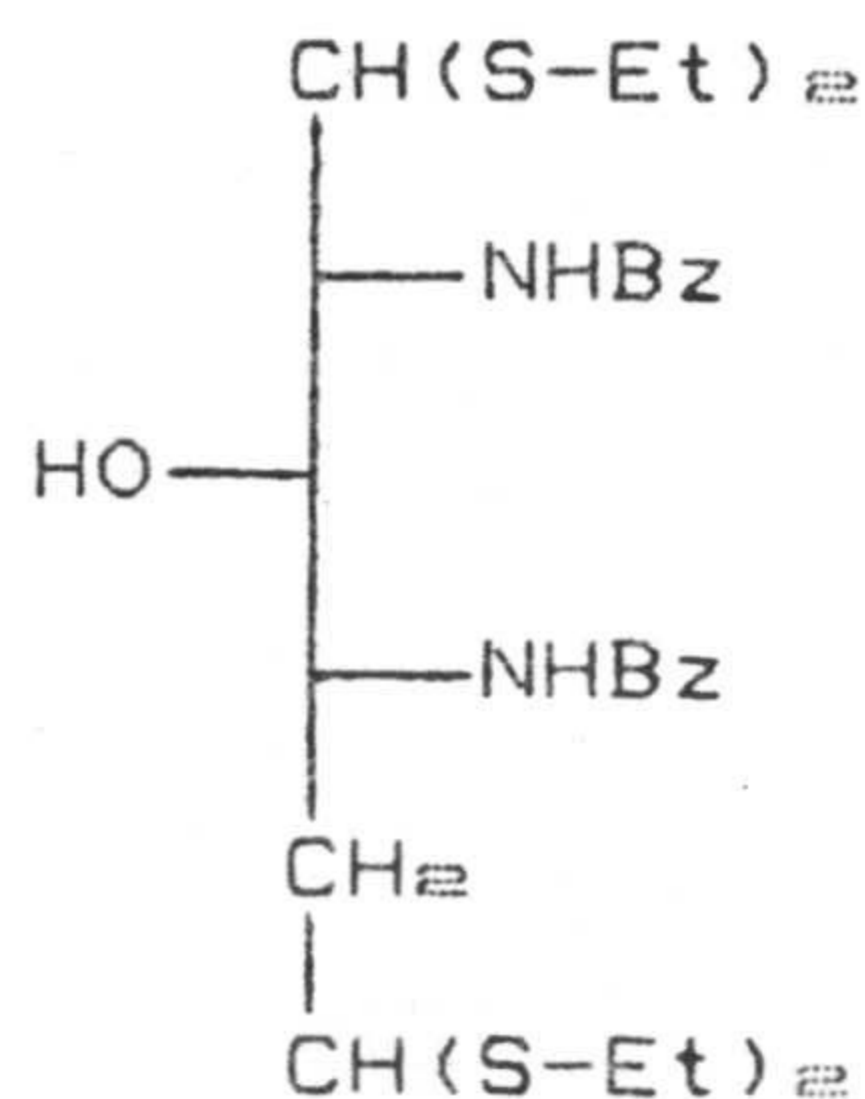
Por su parte, la reacción de 2,4-dibenzamido-2,4,5-tridesoxi-xilo-hexodialdosa (XLVIII) (23) con etilmercaptano en presencia de cloruro de hidrógeno seco, lleva a la formación del correspondiente bis(dietil ditioacetal) (XLIX), aunque con un rendimiento, 23.4%, ciertamente bajo.

En todos los casos indicados, para los dialdehídos derivados de monosacáridos, los tio-

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



(XLVIII)



(XLIX)

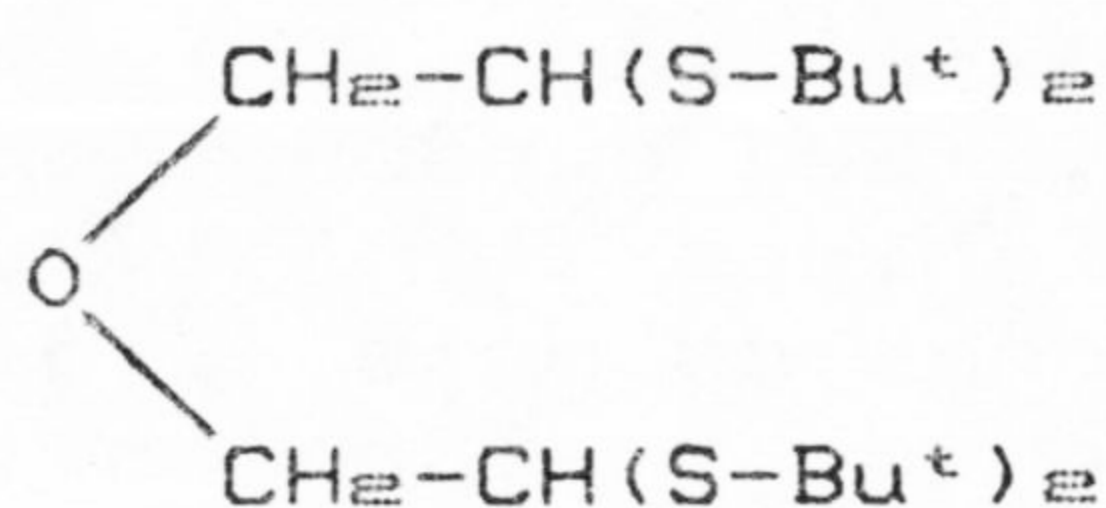
### 2.1.3.- Comportamiento peculiar del 2-metil-2-propanotiol en las reacciones de mercaptalización.

#### 2.1.3.1.- Reacciones con diglicolaldehído.

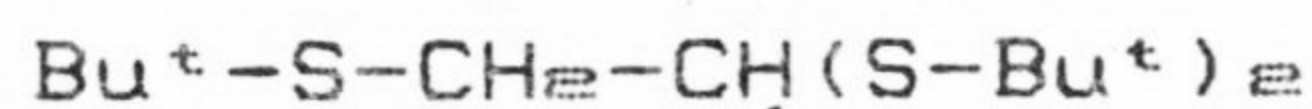
En las reacciones del diglicolaldehído (X) y 2-metil-2-propanotiol en medio de ácido clorhídrico concentrado, el ditionoacetal acíclico L fue un producto minoritario y como únicos productos cíclicos se obtuvieron la mezcla de **cis-** (LI) y **trans-3,5-bis(terc-butiltio)-1,4-oxatianos** (LII) sin que se detectaran 2,6-bis(terc-butiltio)-1,4-dioxanos (11). Este comportamiento de los terc-butil compuestos ha sido adscrito a la fácil formación del terc-butil catión y al subsiguiente reajuste de las interacciones estéricas en la molécula



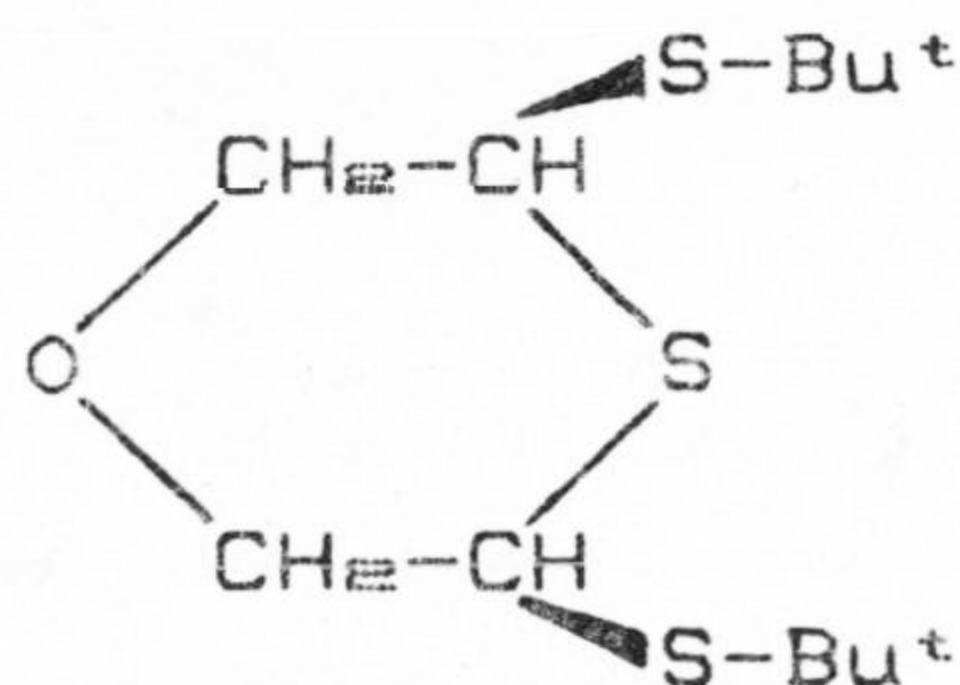
cuando se pierde dicho catión (24). El ditionoacetal acíclico L no reacciona con 2-metil-2-propanotiol en estas condiciones. Sin embargo, cuando L se abandona a temperatura ambiente en ácido clorhídrico concentrado durante dos días se forman LIII y una mezcla de LI y LII. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina y fué más lenta que la formación de LI y LII a partir de X.



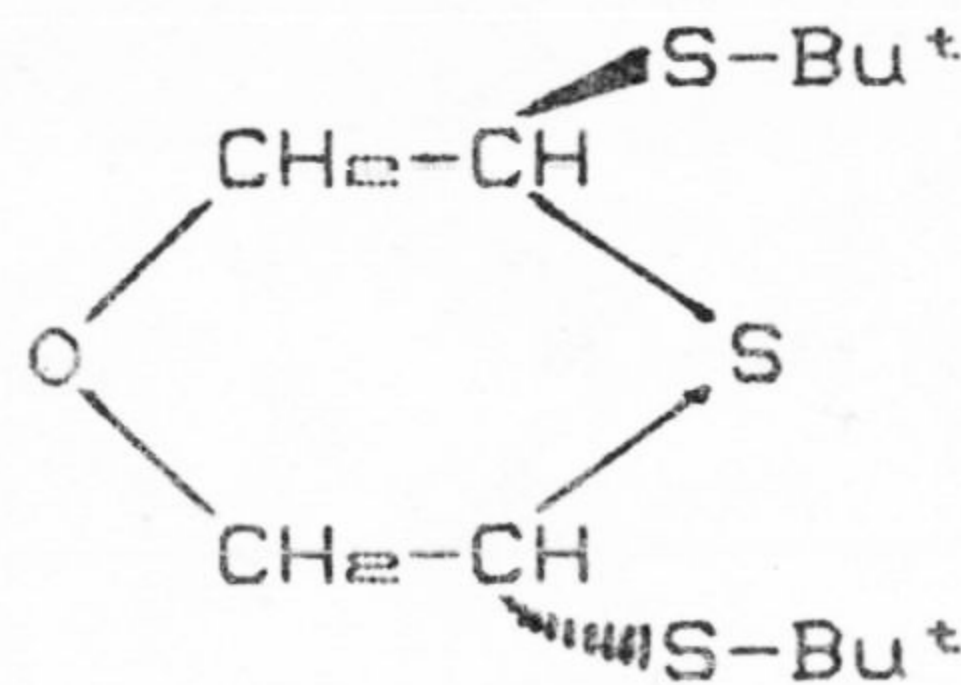
(L)



(LIII)



(LI)



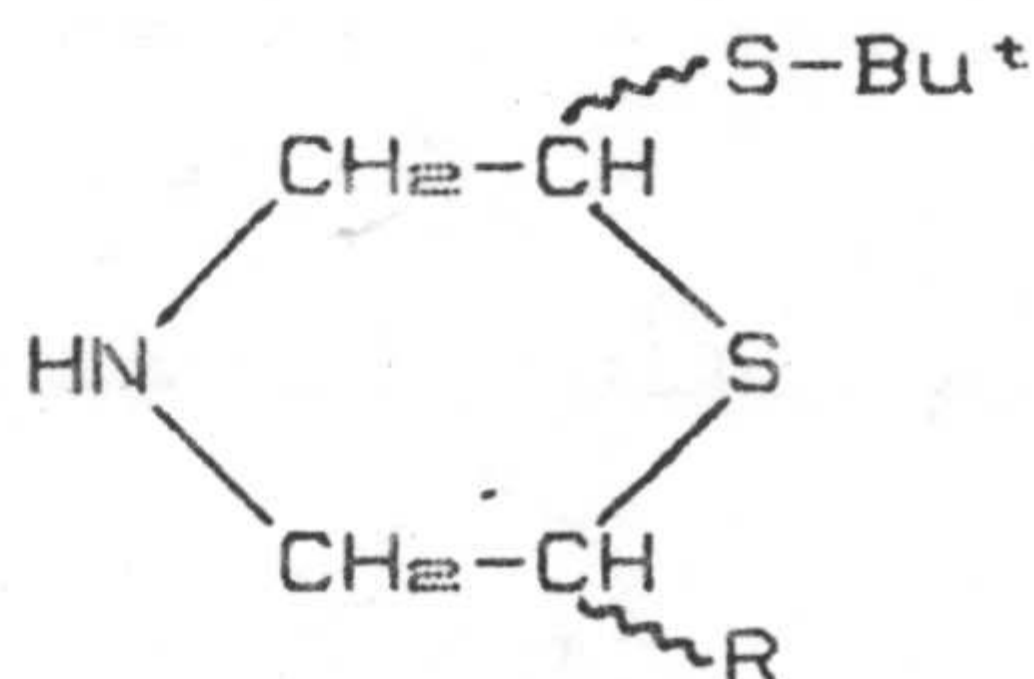
(LII)

Por otro lado, la mezcla de LI y LII no reaccionó con 2-metil-2-propanotiol en medio ácido para dar L. Estos datos muestran que L y tanto LI como LII se forman probablemente a partir de X a través de procesos competitivos.

Estos mismos autores (11) comprobaron que cuando se utilizaban como sustratos de la reacción, en lugar de X, diglicolaldehído bis(dialquilacetales) (XV-XVIII) o 2,6-di-isopropoxi-1,4-dioxano (XIX) se volvían a obtener exclusivamente L y una mezcla de LI y LII.

### 2.1.3.2.- Reacciones con algunos iminodiacetaldehídos.

Para las reacciones entre iminodiacetaldehído y tioles, el aldehído se preparó "in situ" por hidrólisis ácida de su dietil acetal. Cuando se utilizó 2-metil-2-propanotiol se obtuvieron las esperadas morfolinás a las que conducían los tioles primarios y secundarios, pero además se obtuvieron *trans*-2,6-bis(terc-butiltio)tiomorfolina (LIV) y 2-etoxi-6-(terc-butitio)tiomorfolina (LV) aunque con bajos rendimientos (12). Se pueden comparar estos resultados con los obtenidos (11, 17 y 19) para el caso de las reacciones de este tiol con diglicolaldehído, glutaraldehído y aldehído tiodiglicólico, en las que no se obtenían los correspondientes dioxanos, tetrahidropiranos y oxatianos y se formaban como productos mayoritarios oxatianos, tetrahidrotiopiranos y ditianos respectivamente.



(LIV), R=S-Bu<sup>t</sup> *trans*

(LV), R=OEt

El especial comportamiento del iminodiacetaldehído es debido probablemente a la basicidad del átomo de nitrógeno. Con objeto de comprobar esto se recurrió a la utilización de N-benzoiliminodiacetaldehído, en el cual el átomo de nitrógeno no presenta una basicidad tan elevada (15), N-fenil- y N-(4-clorofenil)-iminodiacetaldehídos (13), con basicidades intermedias sobre el átomo de nitrógeno y con el N-benciliminodiacetaldehído (14) con objeto de evaluar la posible influencia estérica de

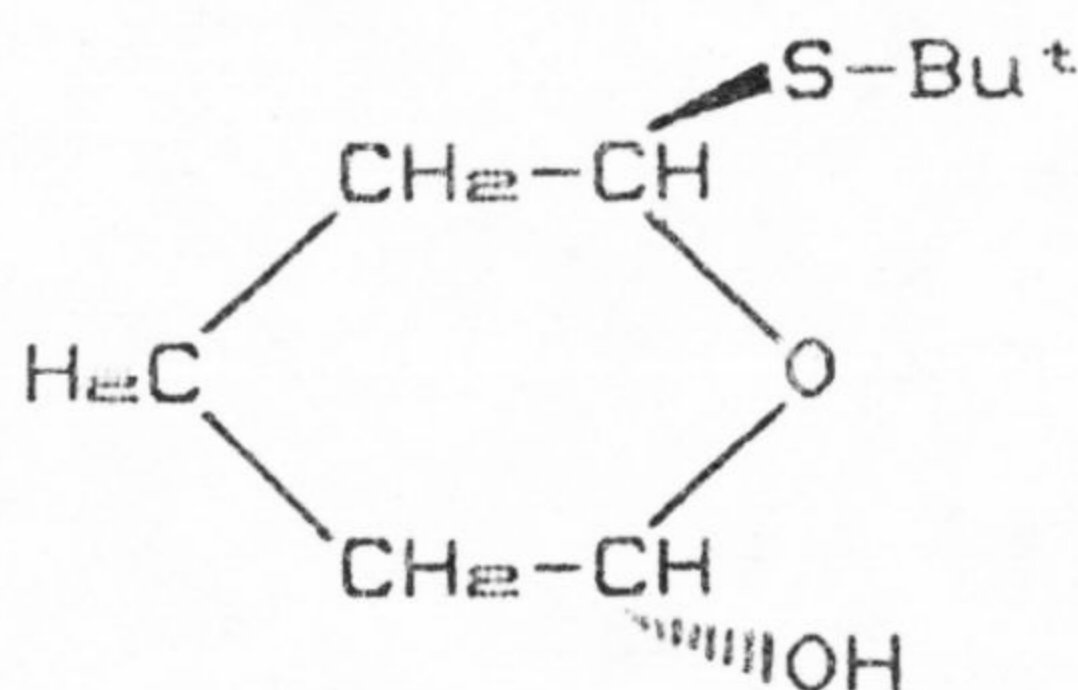
los sustituyentes sobre el curso de estas reacciones.

Se indica como conclusión que la combinación de una elevada basicidad y sustitución sobre el átomo de nitrógeno parece ser la responsable de que esté francamente desfavorecida la formación de bis(alquiltio)morfolinás en las reacciones del aldehído y del acetal con 2-metil-2-propanotiol, ya que dificultarían el proceso de sustitución de grupos hidroxilo o etoxilo por ataque del nucleófilo.

De entre los iminodiacetaldehídos N-sustituídos es el N-benzoiliminodiacetaldehído el que más se asemeja, en su comportamiento frente al 2-metil-2-propanotiol, al diglicolaldehído, glutaraldehído y tiodiglicolaldehído (11, 17 y 19), ya que proporciona exclusivamente las correspondientes 2,6-bis-(terc-butiltio)tiorfolinás con elevados rendimientos.

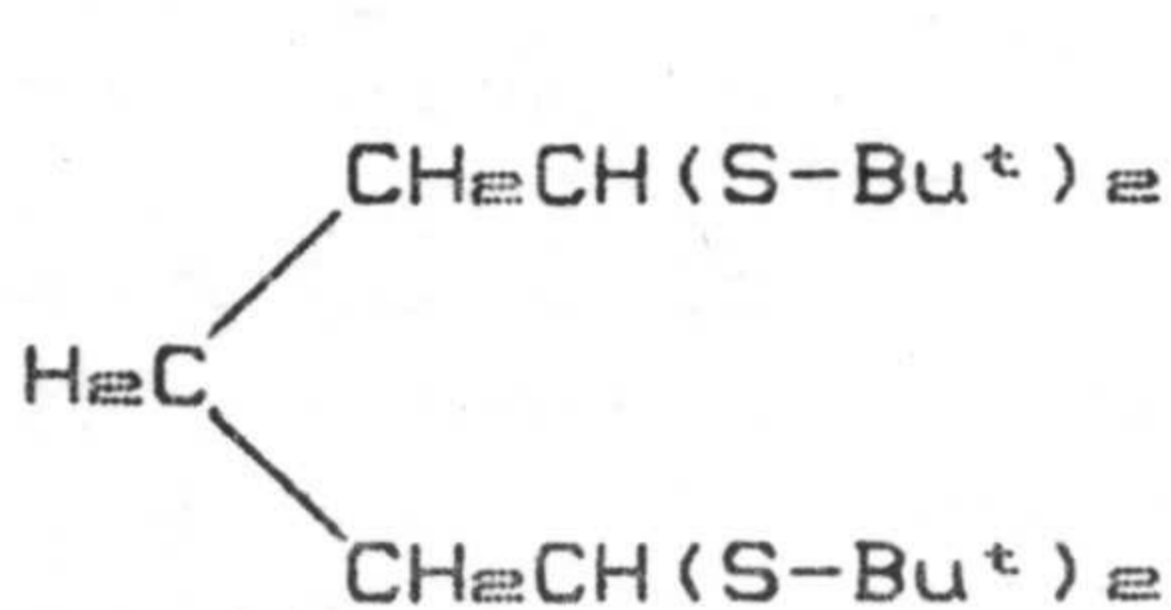
### 2.1.3.3.- Reacciones con glutaraldehído.

Cuando se disuelve el glutaraldehído (XXXVIII) en 2-metil-2-propanotiol el único producto obtenido fué trans-2-hidroxi-6-(terc-butiltio)-tetrahidropirano (LVI) (17). Este hecho está de acuerdo con la tendencia anteriormente indicada (11 y 19) de que este tiol dé algunos compuestos heterocíclicos con 1,5-dialdehídos.

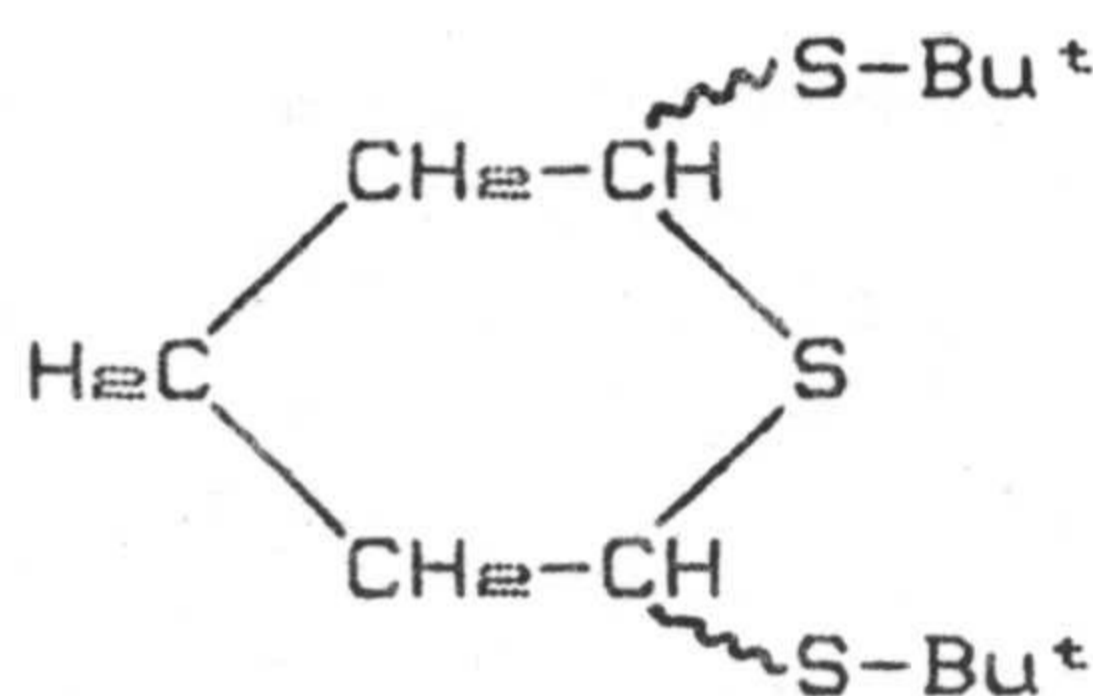


(LVI)

Cuando se hace reaccionar XXXVIII con 2-metil-2-propanotiol en medio de ácido clorhídrico concentrado se forma una mezcla de glutaraldehído bis(di-terc-butil ditioacetal) (LVII), *cis*-2,6-bis(terc-butiltio)tetrahidrotiopirano (LVIII) y *trans*-2,6-bis(terc-butiltio)tetrahidrotiopirano (LIX).



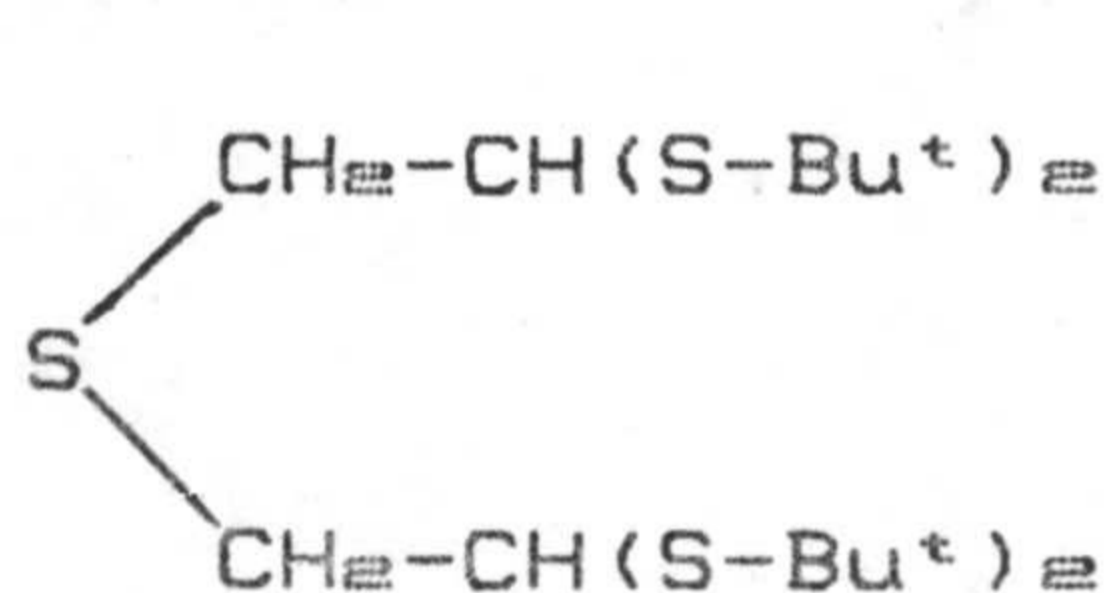
(LVII)



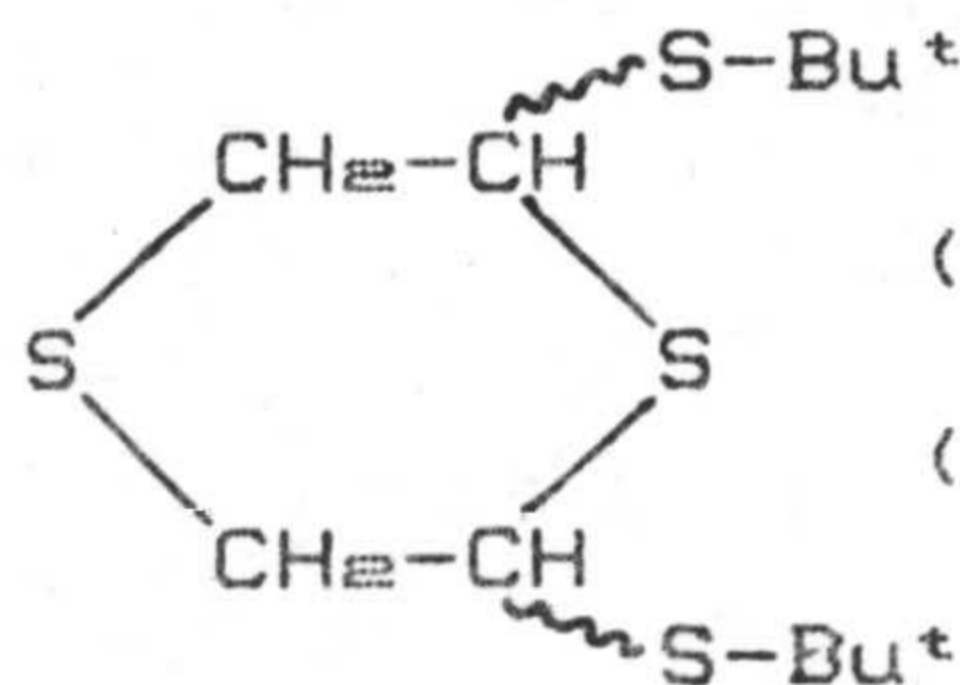
(LVIII), *cis*  
(LIX), *trans*

#### 2.1.3.4.- Reacciones con tiodiglicolaldehído.

La reacción entre tiodiglicolaldehído (XLIV) y 2-metil-2-propanotiol en medio de ácido clorhídrico concentrado conduce a la formación de una mezcla de tiodiglicolaldehído bis(di-terc-butil ditioacetal) (LX), *cis*-2,6-bis(terc-butiltio)-1,4-ditiano (LXI) y *trans*-2,6-bis(terc-butiltio)-1,4-ditiano (LXII) (19). Su comportamiento fué similar al descrito (11 y 17) para las reacciones análogas del diglicolaldehído (X) y glutaraldehído (XXXVIII).



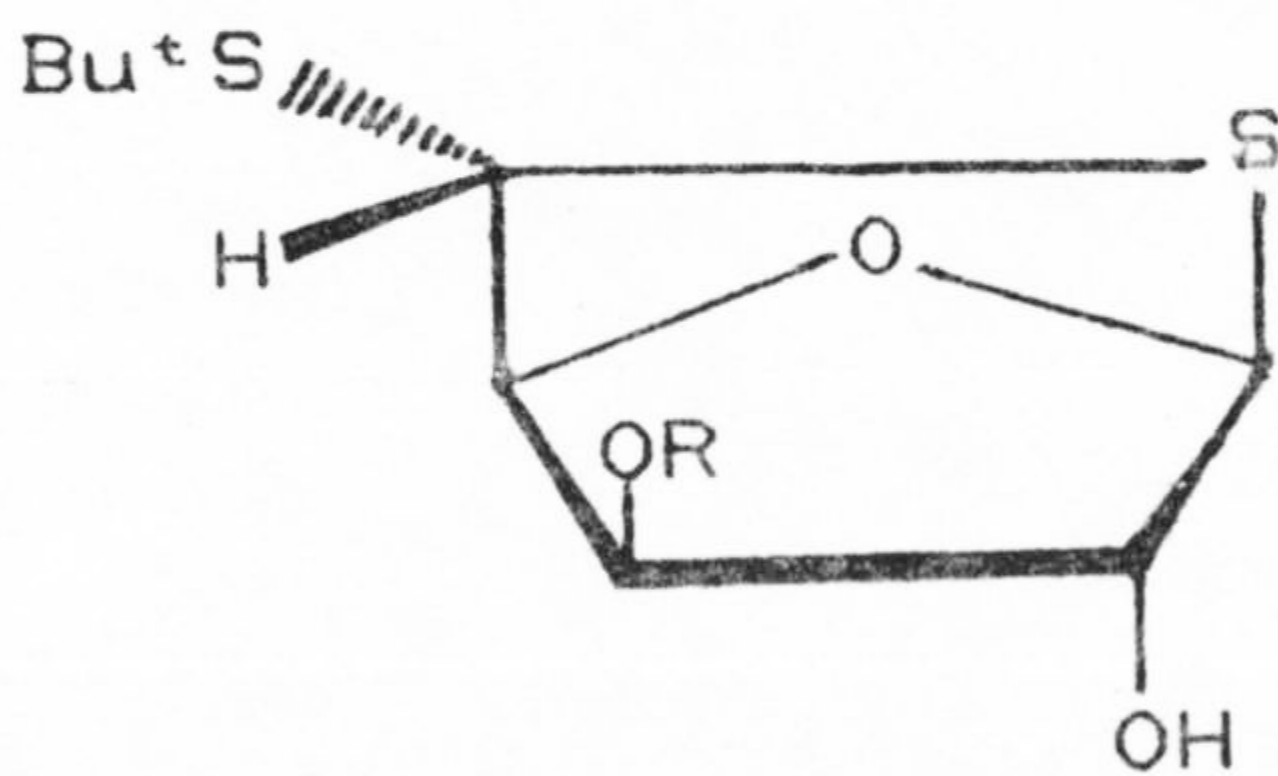
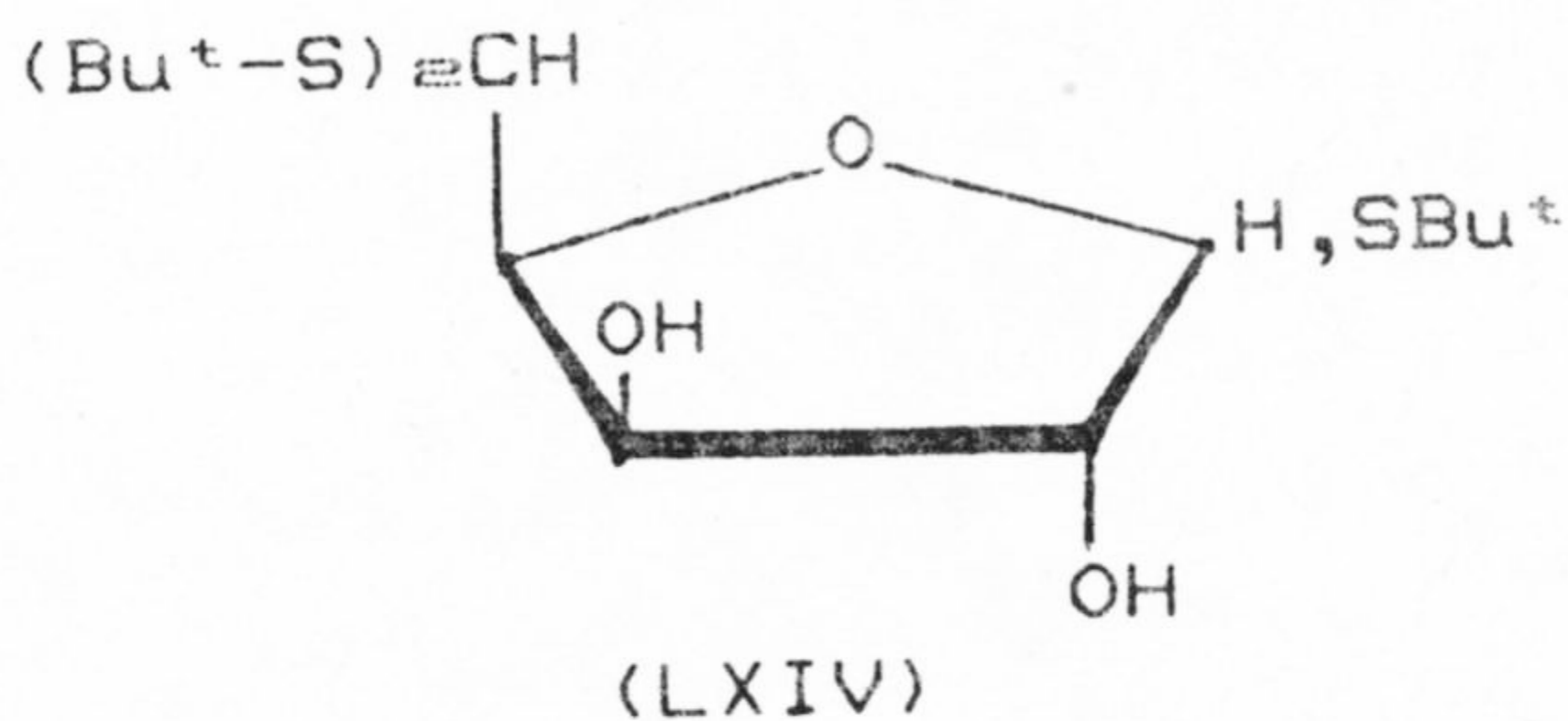
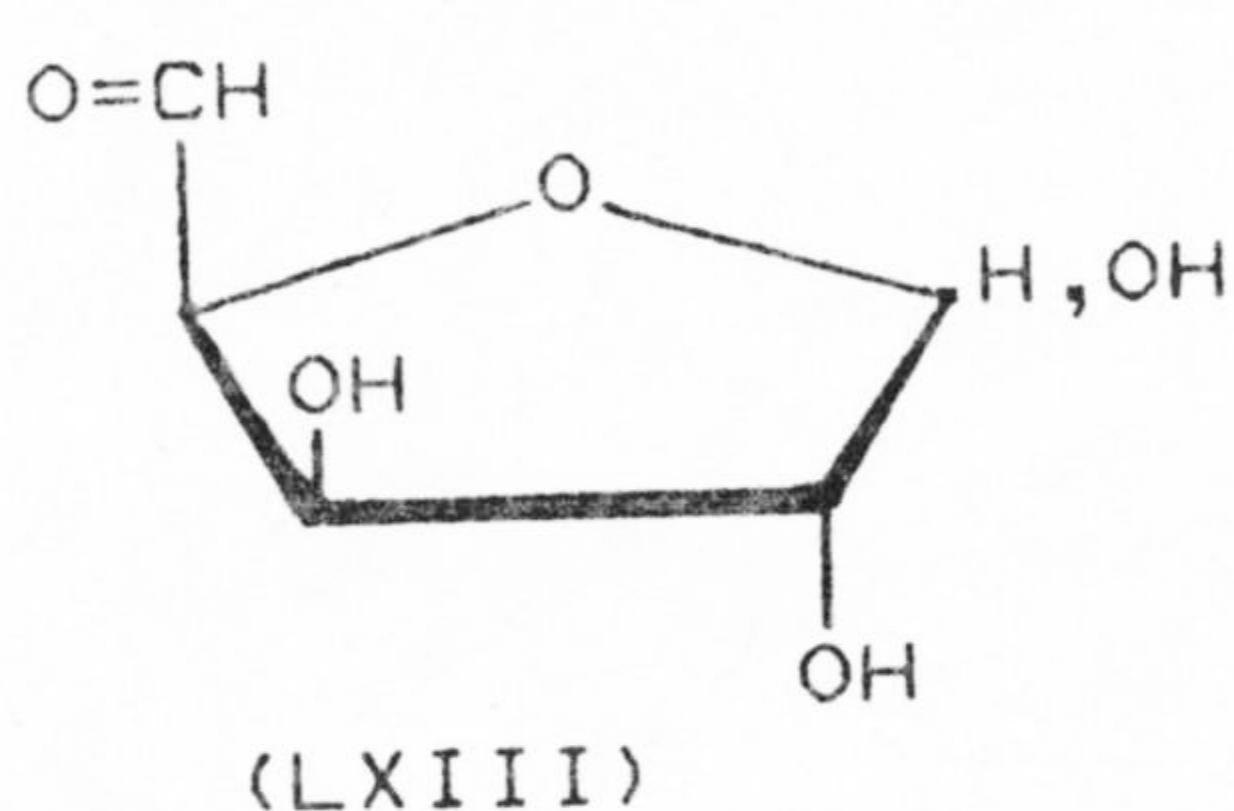
(LX)

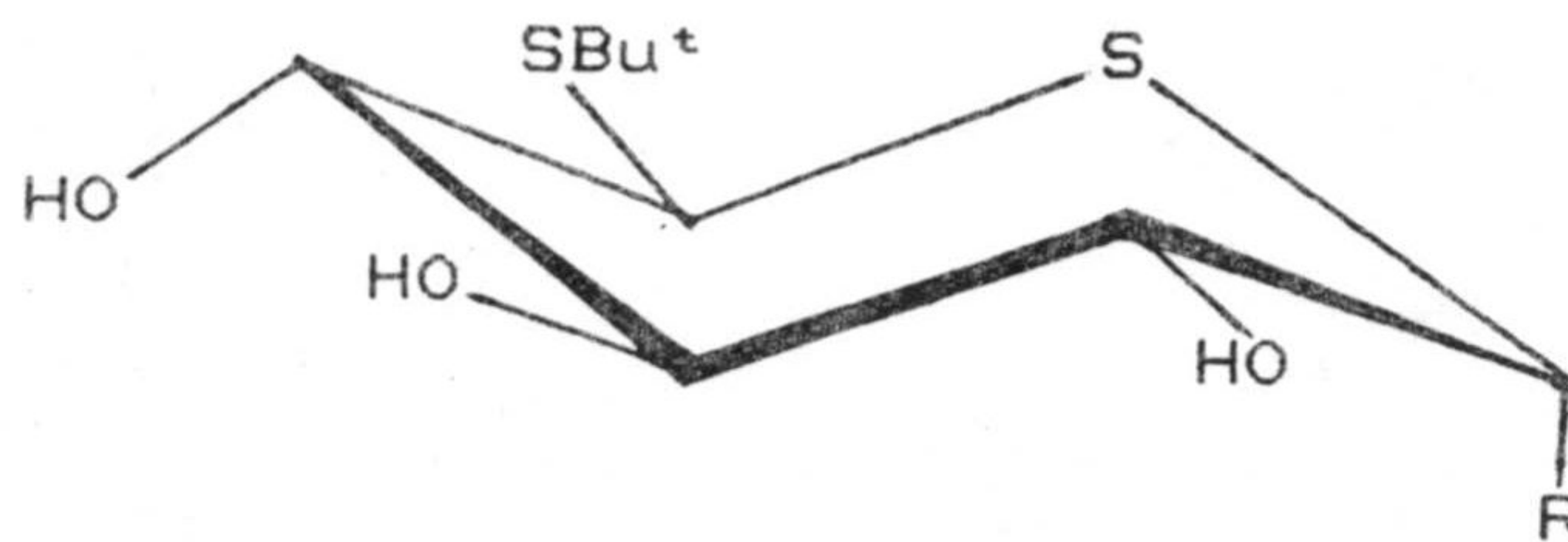


(LXI), *cis*  
(LXII), *trans*

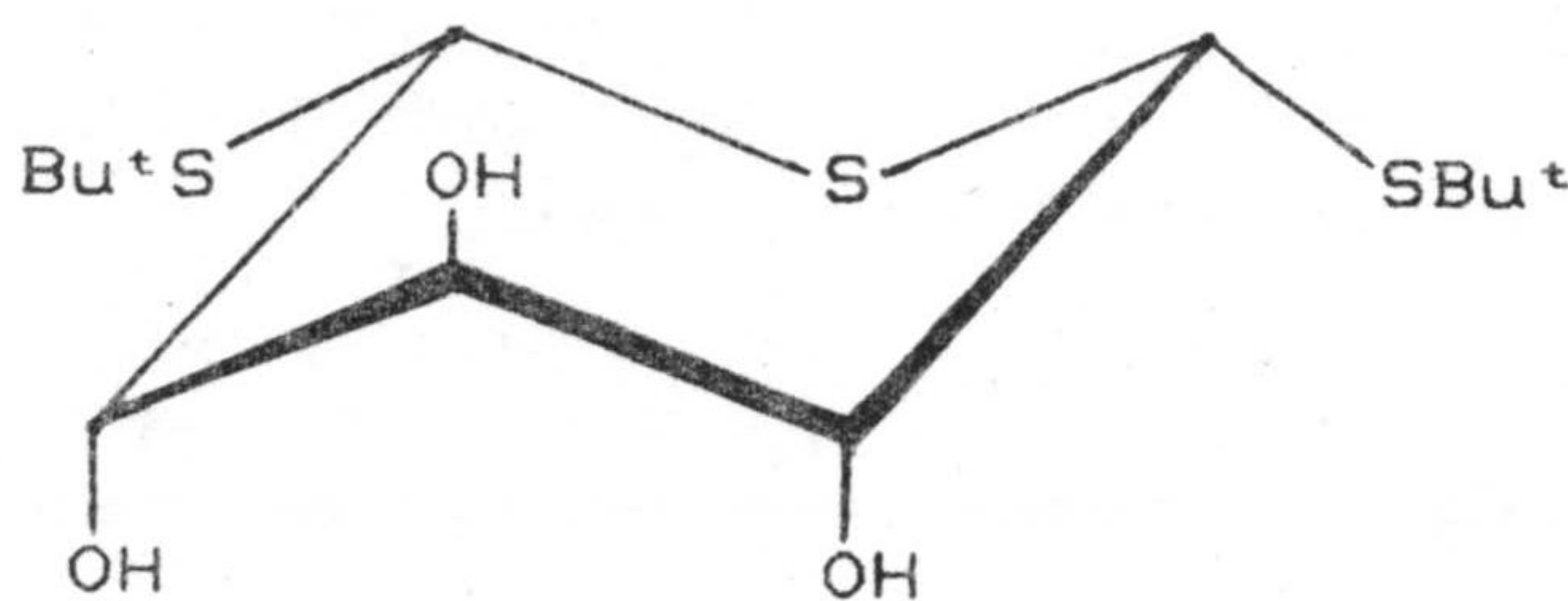
2.1.3.5.- Reacciones con xilo-pentodialdo-1,4-furanosa.

F.J. López Aparicio y col. (25) trataron la xilo-pentodialdo-1,4-furanosa (LXIII) con 2-metil-2-propanotiol en medio ácido a temperatura ambiente y seguidamente acetilaron los productos. La cromatografía en columna condujo entonces a la separación de cinco productos peracetilados que por tratamiento posterior con metóxido sódico en metanol dieron terc-butil-1-tio- $\alpha$ -(ó  $\beta$ )-DL-xilo-pentodialdo-1,4-furanósido-5-(di-terc-butil ditiono-acetal) (LXIV), (5RS)-5-C-(terc-butiltio)-1,5-tioanhidro- $\beta$ -DL-xilofuranosa (LXV), (5RS)-3-O-acetil-5-C-(terc-butiltio)-1,5-tioanhidro- $\beta$ -DL-xilofuranosa (LXVI), terc-butil-(5SR)-5-C-(terc-butiltio)-1,5-ditio- $\alpha$ -DL-xilopiranosido (LXVII), (5SR)-5-C-(terc-butiltio)-5-tio- $\alpha$ -DL-xilopiranososa (LXVIII) y terc-butil-(5RS)-5-C-(terc-butiltio)-1,5-ditio- $\alpha$ -DL-xilopiranosido (LXIX).





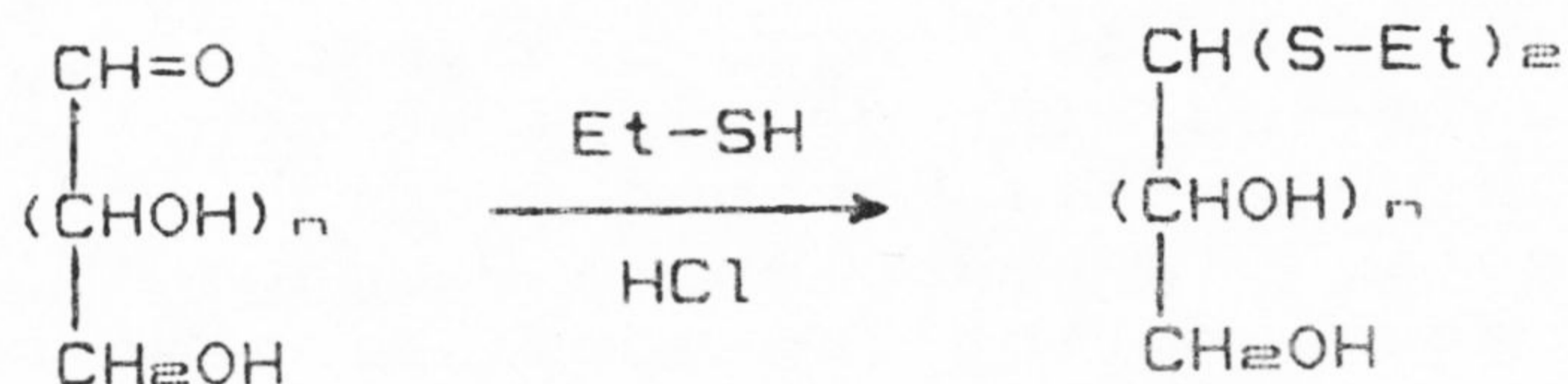
(LXVII) , R=SBu<sup>t</sup>  
(LXVIII) , R=OH



(LXIX)

## 2.2.- SINTESIS Y REACTIVIDAD DE DITIOACETALES Y TIOGLICOSIDOS DE ALDOSAS, CONFORMACION.

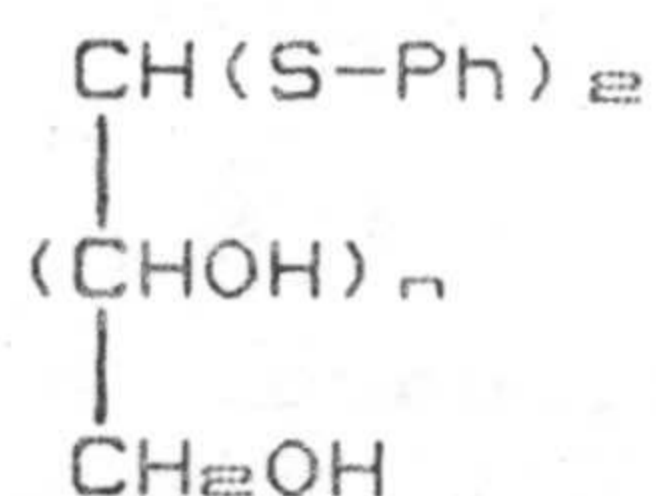
La química de ditioacetales de azúcares se remonta al trabajo de Emil Fischer (26), en 1894, en el cual describe la conversión de varias aldosas en sus dietil ditioacetales por acción de etanotiol y ácido clorhídrico concentrado.



Los ditioacetales y sus derivados forman parte de los derivados de carbohidratos acíclicos (27). Son intermedios versátiles en síntesis, no sólo por la multitud de transformaciones que son posibles sobre el grupo ditioacetal, sino también debido a que todos los grupos hidroxilos de la cadena de azúcar son útiles para transformación química o protección selectiva (28). De particular interés es el hecho de que proveen una ruta para el cierre en anillo del azúcar, controlada cinéticamente bajo condiciones neutras, por acción de sales de mercurio (II), conduciendo así a una útil ruta de acceso a furanósidos (29).

### 2.2.1.- Formación de ditioacetales y tioglicósidos.

Las reacciones ácido catalizadas de aldehídos y cetonas simples con un tiol fueron mostradas por primera vez por Baumann (30) quien caracterizó los productos como difenil ditioacetales.



Dos años más tarde, Mylius (31) extendió esta reacción a la química de productos naturales preparando el difenil ditioacetal de una cetona esteroideal. Ateniéndose a la preparación de acetales, mediante reacción de azúcares con alcoholes y catálisis ácida, Emil Fischer predijo que, por analogía a ésta, la reacción de Baumann (30) convertiría azúcares en tioglicósidos, sin embargo, en su definitivo trabajo (26) observó que en todos los ejemplos de los cuales pudo aislar un producto, este era un dietil ditioacetal acíclico cristalino.

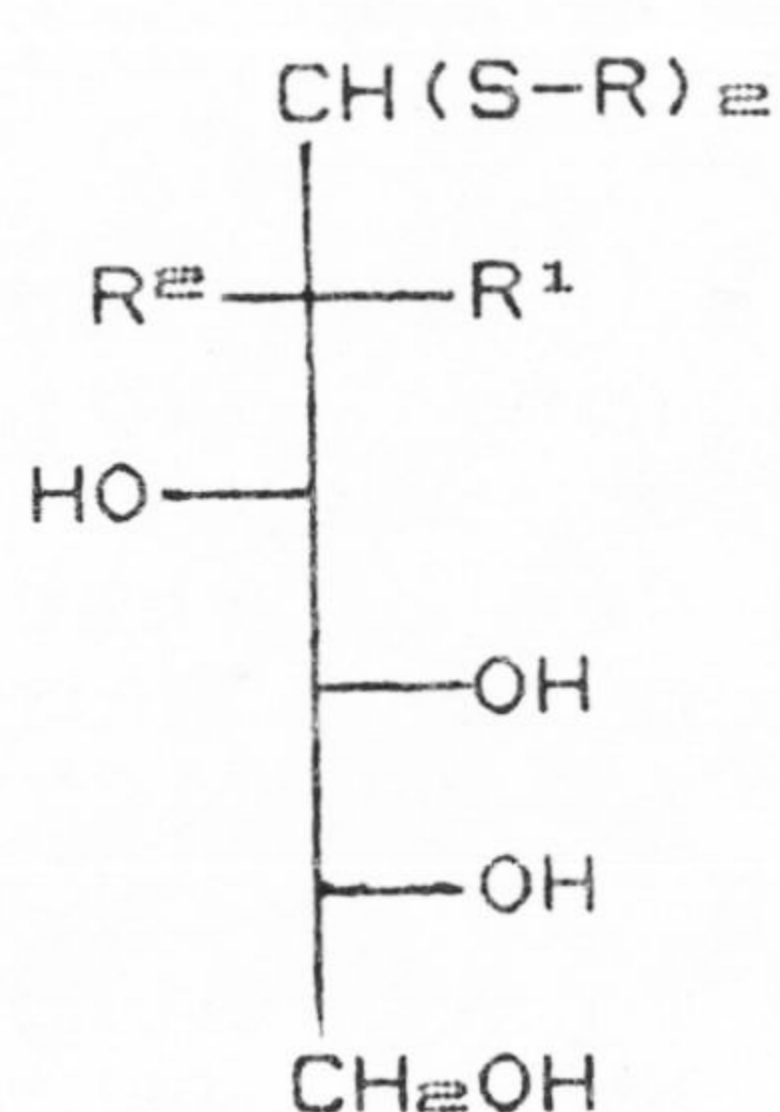
Aunque Fischer sólo llevó a cabo el aislamiento de dietil ditioacetales de una pentosa, cuatro hexosas y una heptosa, esta reacción fué generalizada desde triosas (32) hasta octosas (33,34).

La mercaptalación de compuestos carbonílicos simples se consideró (35) que procedía por adición electrofílica de una molécula de tiol, seguida por desplazamiento de agua, a partir del intermedio monotiohemiacetal protonado, y finalmente desprotonación del ditioacetal así formado, siendo cada paso, presumiblemente, reversible. Bethell y Ferrier (36) lo demostraron con un ejemplo en el

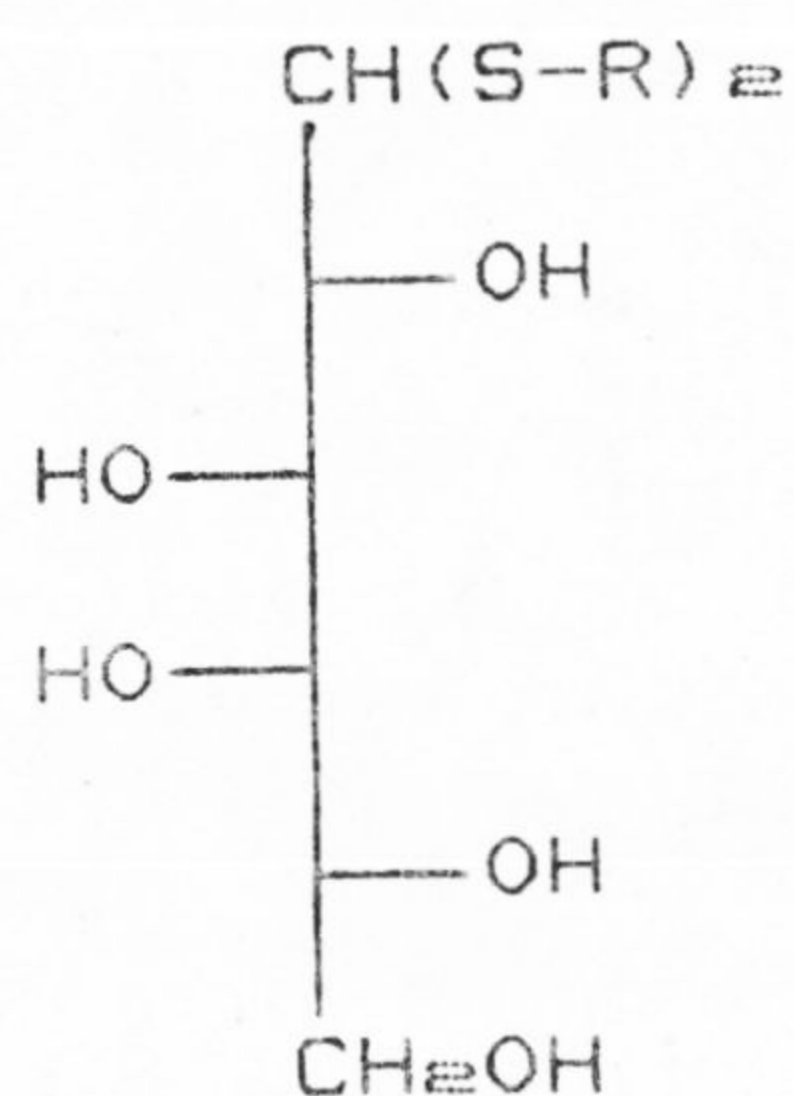


cual un dietil ditionoacetal reaccionaba con bencenotiol en presencia de ácido para formar una mezcla diastereoisómera de etil fenil ditionoacetales con un 80% de rendimiento.

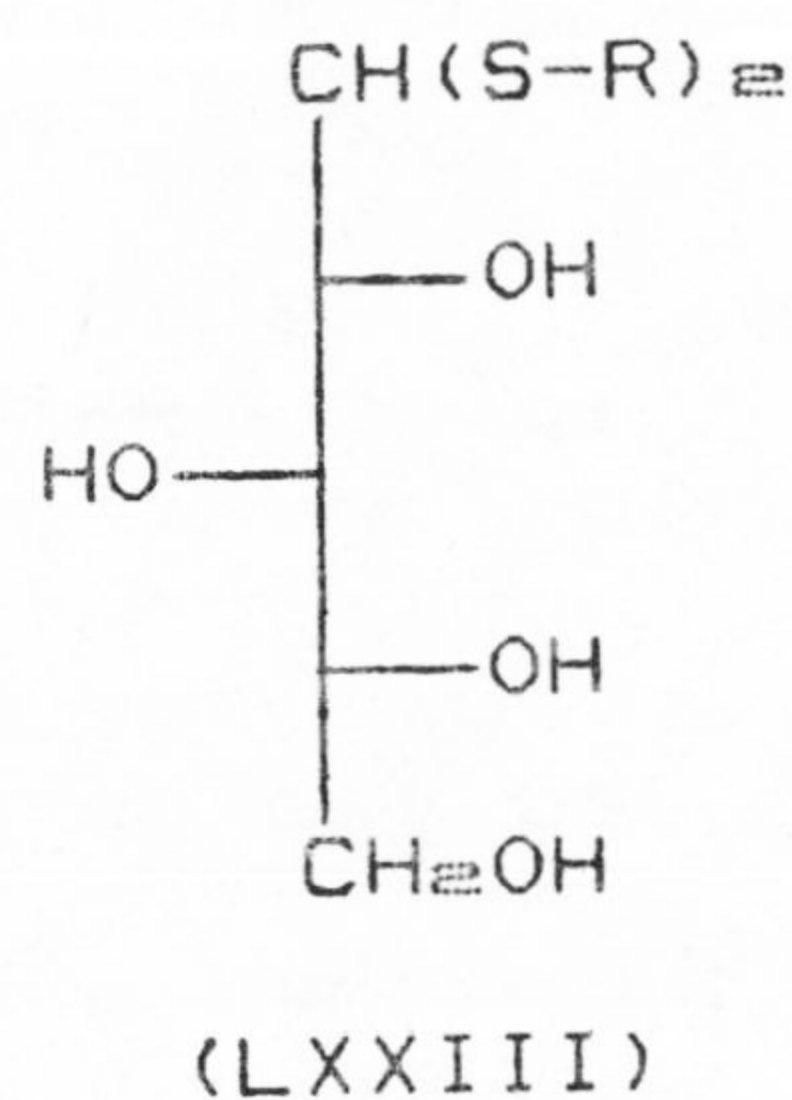
Rendimientos óptimos de ditionoacetales a partir de D-glucosa (26) (LXX), D-manosa (37) (LXXI), D-galactosa (38, 39) (LXXII), y D-xilosa (40, 41) (LXXIII) han sido obtenidos después de cortos periodos de reacción.



(LXX) , R<sup>1</sup>=OH, R<sup>2</sup>=H  
 (LXXI), R<sup>1</sup>=H , R<sup>2</sup>=OH



(LXXII)



(LXXIII)

### 2.2.1.1.- Influencia de la naturaleza del tiol.

Numerosos tioles han sido usados en la preparación de ditionoacetales, especialmente, etanotiol, o-toluentiol, 1,2-etanoditiol, benciltiol, y bencenotiol, aunque este último ha mostrado (42) ser menos nucleófilo que los tioles alifáticos, sin embargo, se han obtenido difenil ditionoacetales de D-hexosas (43).

1,2-Etanoditiol desplaza a los demás tioles,

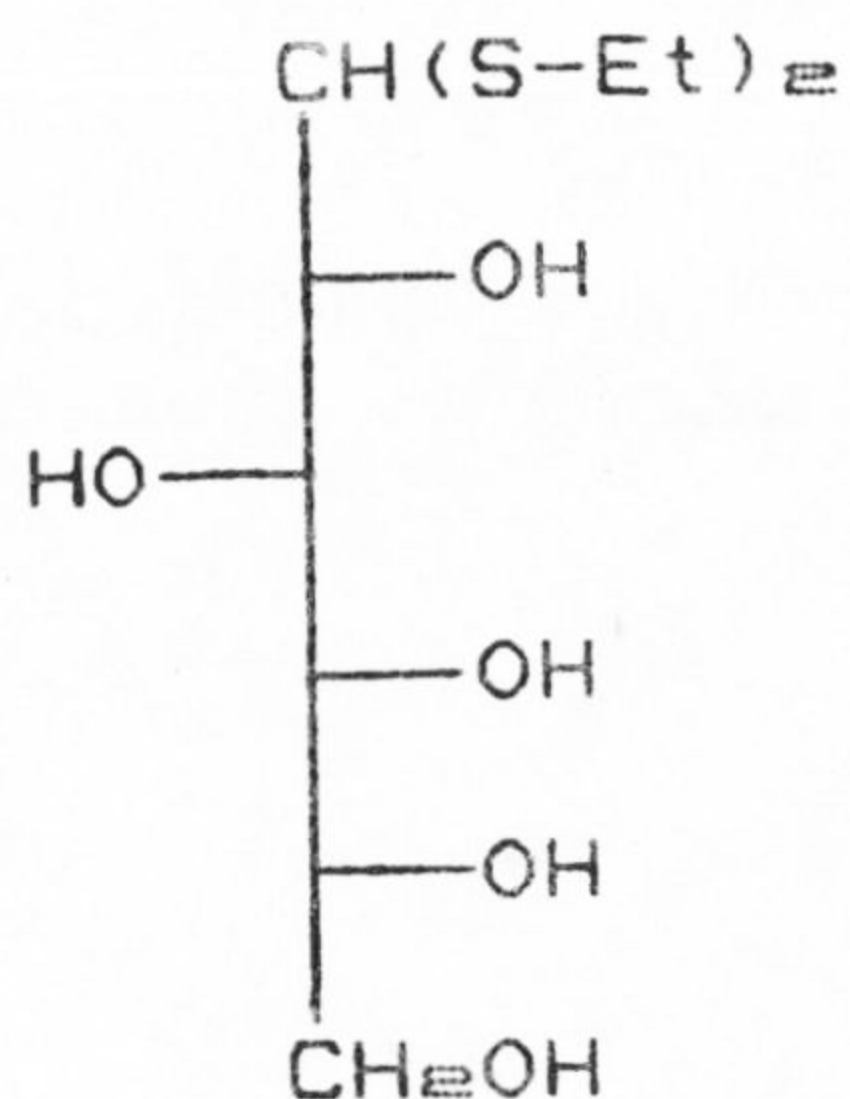
bajo condiciones de equilibrio, porque la ciclación hacia el sistema 1,3-ditiolano produce un ditioacetal más estable (42), y por tanto, prevalece la formación de heterociclos conteniendo solo átomos de azufre sobre la condensación con reactivos que contienen grupos funcionales mixtos.

#### 2.2.1.2- Influencia de factores estereoquímicos.

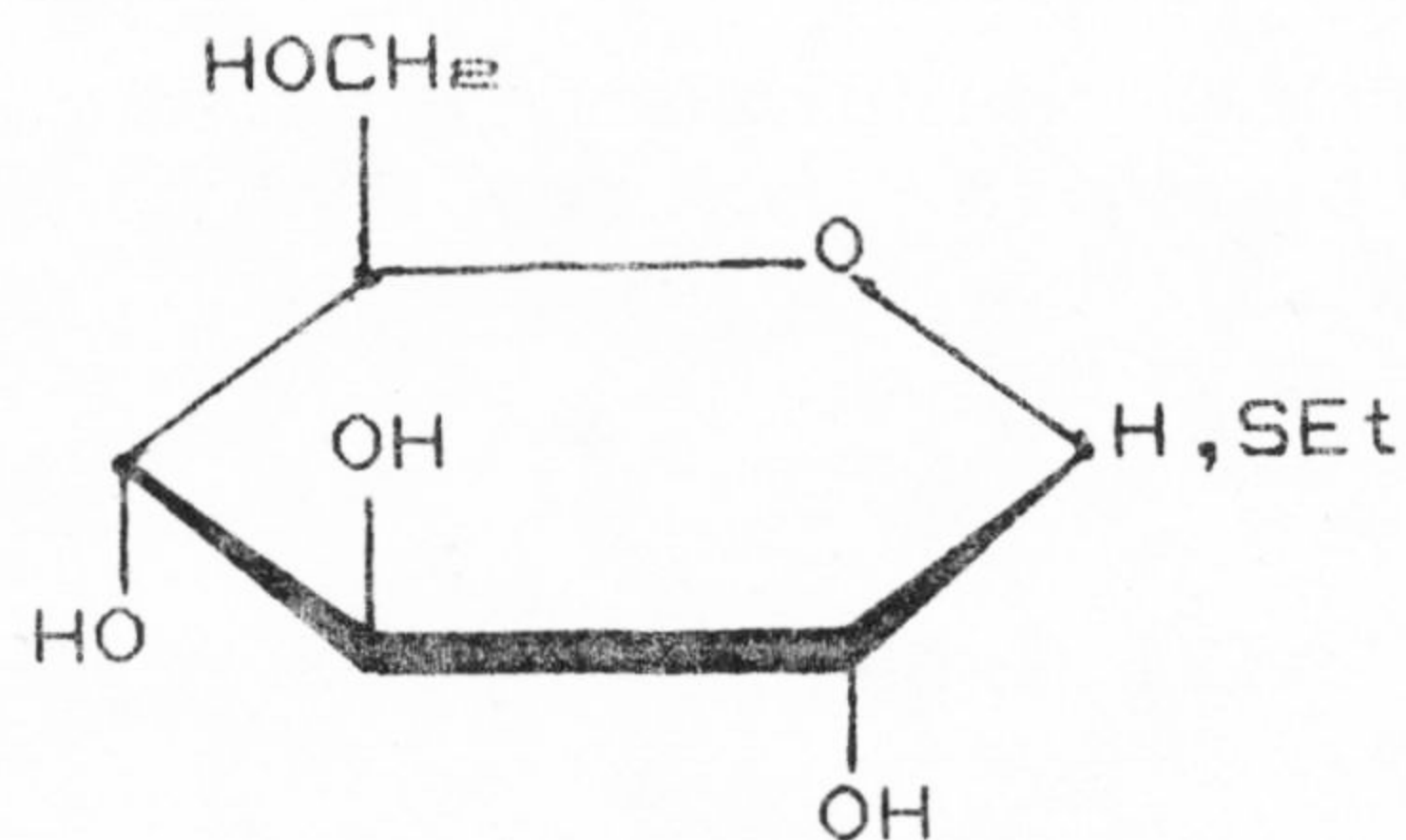
Es evidente que la reacción de azúcares con tioles está influenciada por interacciones entre los numerosos grupos funcionales presentes, así como por los cambios en la naturaleza de los reactivos, que se reflejan en variaciones en la velocidad y/o curso de la mercaptalación.

D-Glucosa reacciona con un exceso de etanotiol en ácido clorhídrico concentrado durante cuatro horas a 0°C para dar el dietil ditioacetal (LXXIV) con buen rendimiento (26), mientras que reacciona a temperatura ambiente con una proporción equimolecular del tiol para dar solo el etil 1-tio- $\alpha$ -D-glucopiranosido (LXXV) (44, 45). Una reinvestigación (46) de esta reacción por cromatografía en papel indicó que D-glucosa dietil ditioacetal se formaba rápidamente bajo esas condiciones, pero que este sufría una conversión gradual, presumiblemente en los tiopiranosidos al cabo de unas pocas horas.

Se aisló D-manosa dietil ditioacetal (37) (LXXVI), con un 63% de rendimiento, por tratamiento bajo las condiciones mencionadas al cabo de cinco minutos, mientras que se obtuvo un 31% de etil 1-tio-manopiranosido (LXXVII) después de dieciseis horas a temperatura ambiente. El seguimiento por cromatografía en papel de esta reacción mostró (46) que la producción de tioglicósidos ocurre como un proceso en competencia y se estableció que la velocidad de esta segunda reacción era mucho más

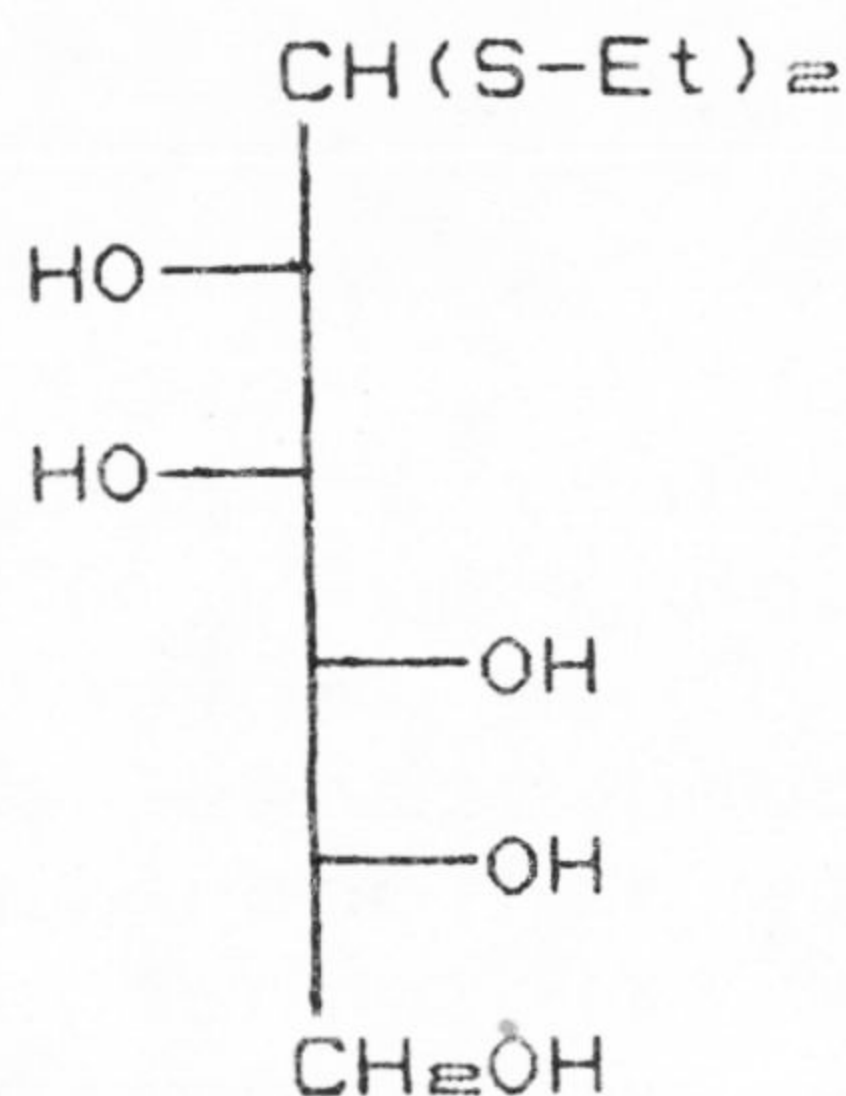


(LXXIV)

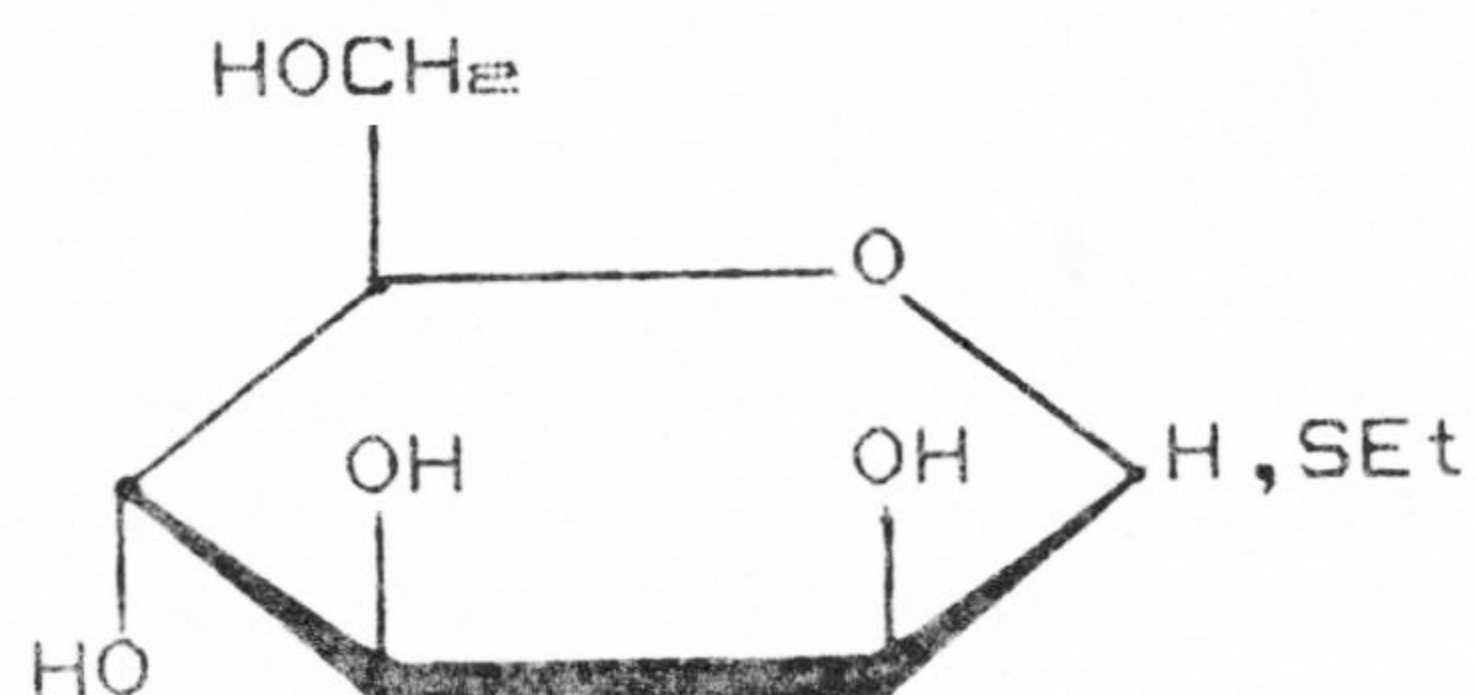


(LXXV)

lenta que la correspondiente para la D-glucosa.



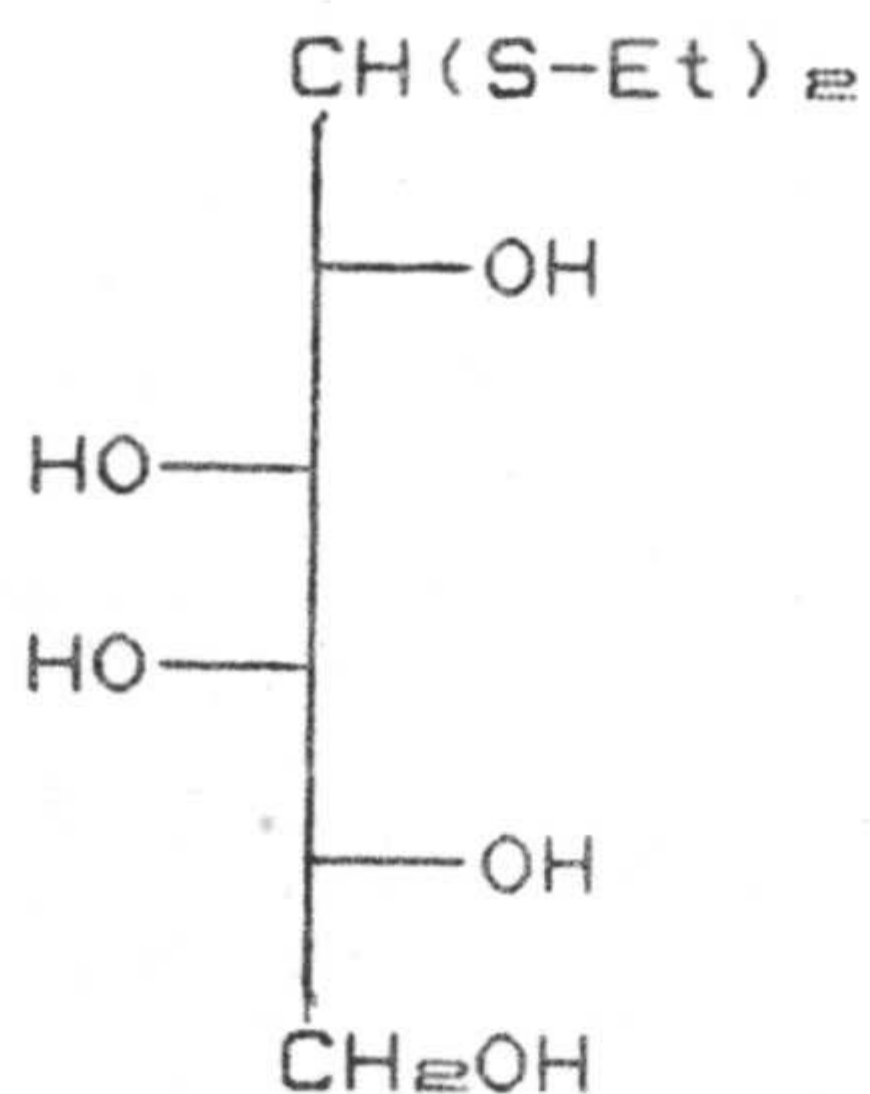
(LXXVI)



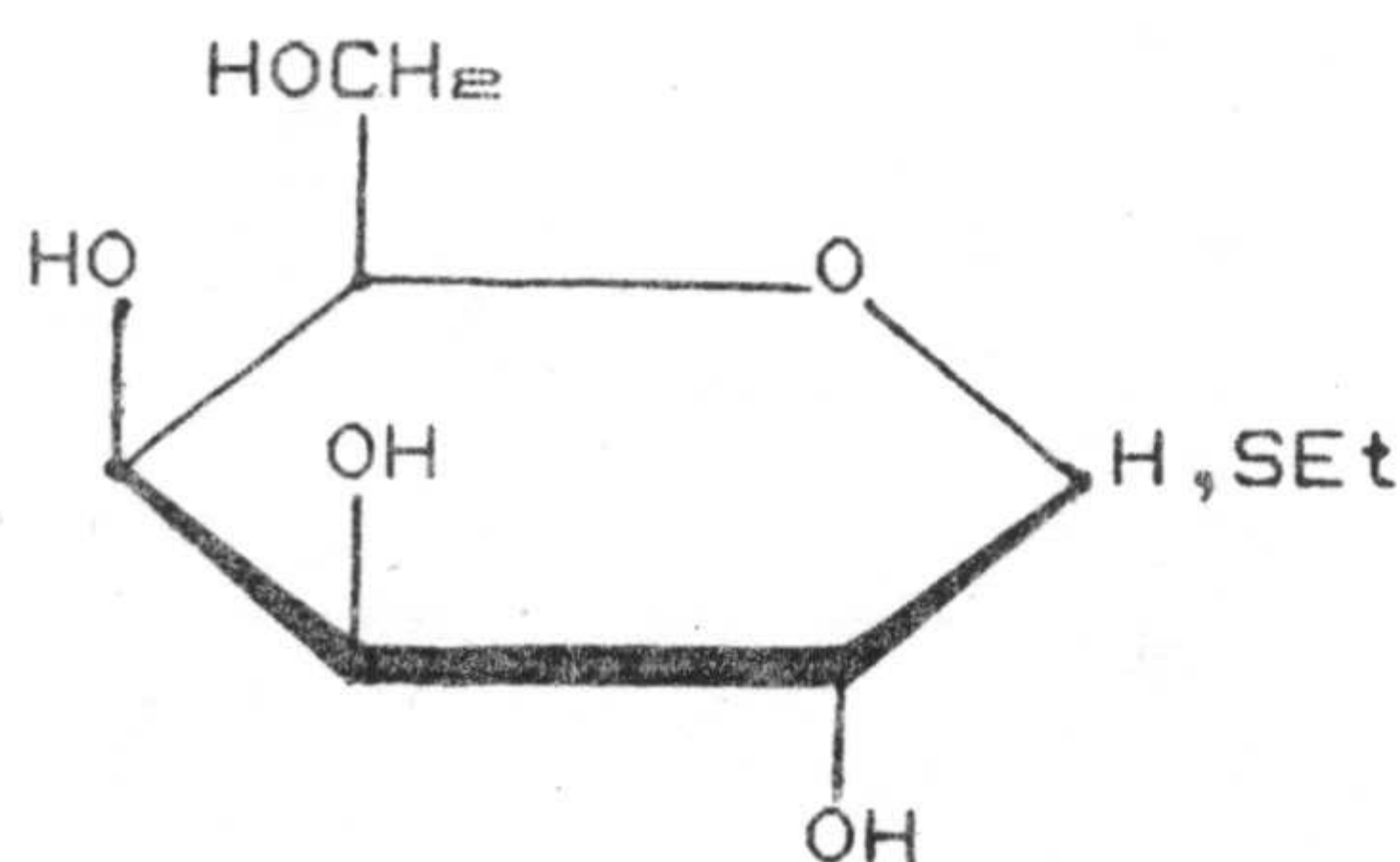
(LXXVII)

Estudios con la D-galactosa revelan de manera similar que el ditioacetal (LXXVIII) puede ser aislado satisfactoriamente (38, 39) o convertido después en una mezcla de 1-tio-galactopiranosidos (LXXIX) (47), solo trazas del ditioacetal pueden ser detectadas en la reacción después de 24 horas, sugiriendo que D-galactosa dietil ditioacetal

sufría la reacción secundaria a una velocidad intermedia entre las de las D-gluco y D-mano análogas.



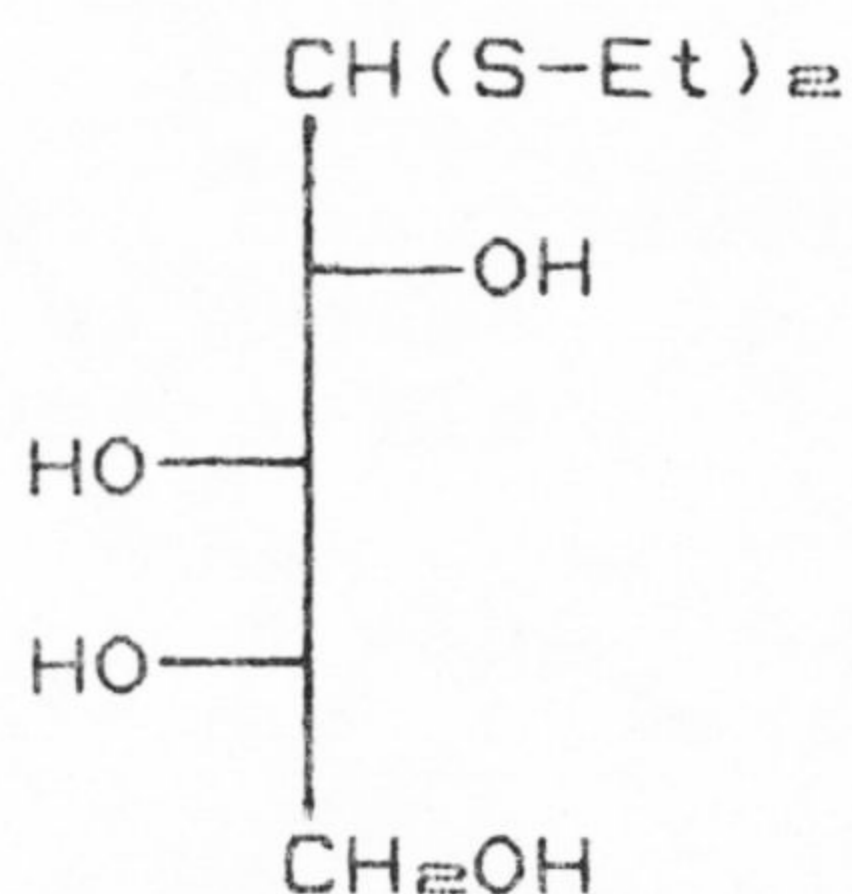
(LXXVIII)



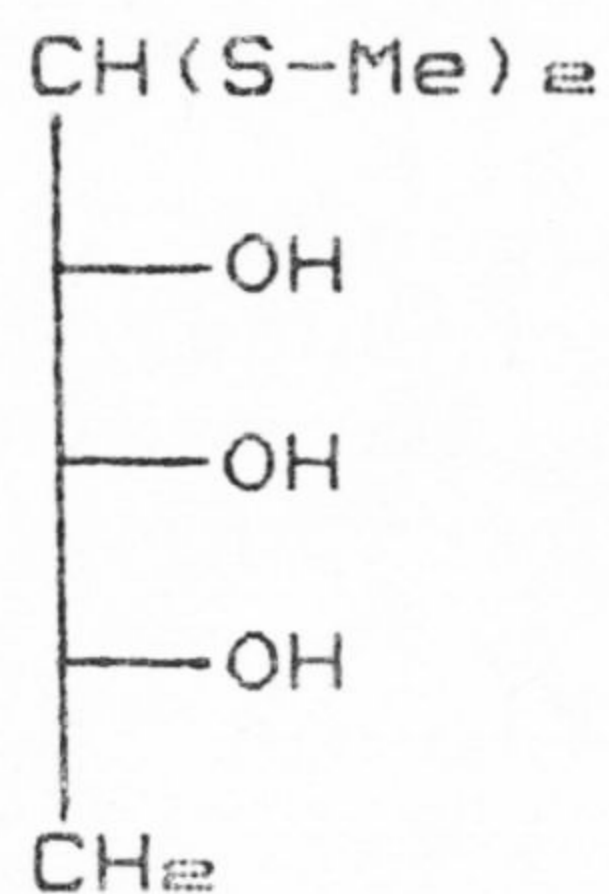
(LXXIX)

L-Arabinosa dietil ditioacetal (LXXX) posee una mayor estabilidad termodinámica que los correspondientes tioglicósidos y no se detectó ningún otro producto bajo las condiciones de mercaptalación aún después de extensos periodos de reacción (47); se ha demostrado (48), sin embargo, que la acción ácido catalizada de 1-hexanotiol sobre L-arabinosa produce solo un tio-L-arabinósido de configuración anomérica indeterminada y con forma cíclica.

D-Ribosa puede ser convertida con rendimientos satisfactorios en los apropiados ditioacetales por la acción de un exceso de cualquier tiol alifático en ácido clorhídrico concentrado (49). La reacción de D-ribosa con un equivalente molar de metanotiol en ácido clorhídrico concentrado genera (50) el dimetil ditioacetal (LXXXI) como producto principal junto con algunos tiopiranosidos y trazas de tiofuranósidos (además de D-ribosa sin reaccionar).

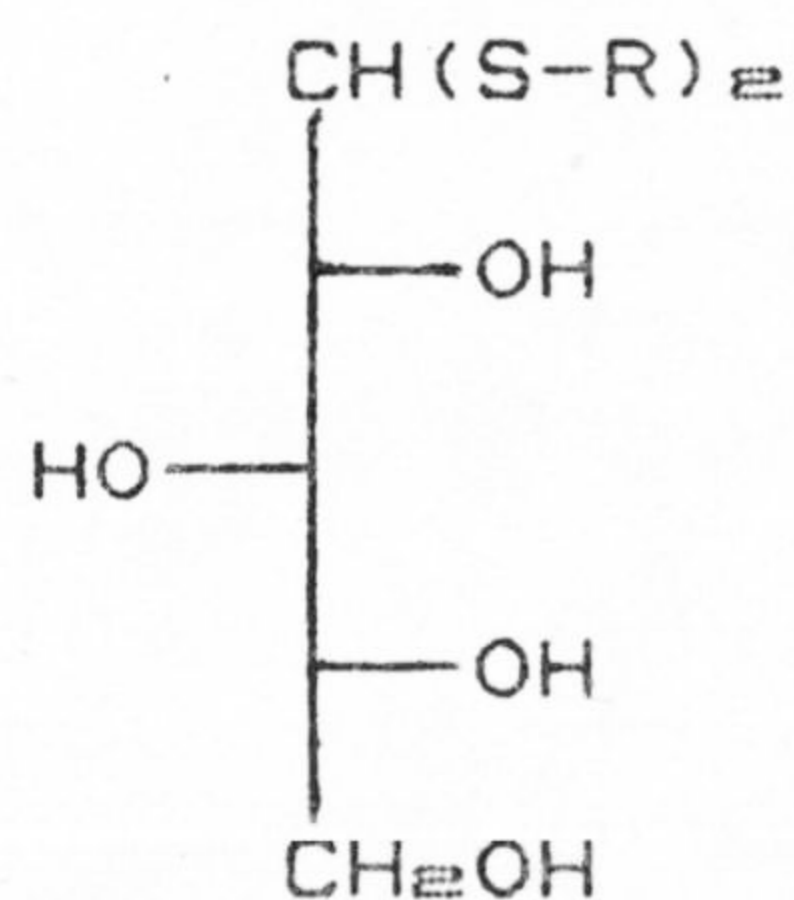


(LXXX)



(LXXXI)

D-Xilosa igualmente forma dialquil- (40) (LXXXII) y diaril- (41) (LXXXIII) ditioacetales bajo condiciones convencionales sin una competencia significativa de formación de tioglicósidos. Mediante métodos que emplean técnicas de marcado radiactivo se ha mostrado (51) que, en 40:10:1 etanotiol: N,N-dimetilformamida: ácido clorhídrico, la formación de tiofuranósidos es gradualmente (24 horas) desplazada mediante conversión en el ditioacetal. Una pequeña proporción de tiopiranosidos está presente como constituyentes minoritarios a lo largo de la reacción.



(LXXXII) , R=Alquilo

(LXXXIII) , R=Arilo

### 2.2.1.3.- Influencia de anteriores sustituyentes en el azúcar.

Los sustituyentes presentes en el derivado de azúcar pueden inducir cambios sobre el comportamiento de las sustancias reaccionantes. Así, éstos pueden ser clasificados en tres grupos:

a) No influyen sobre el desarrollo de la reacción.

b) La reacción se realiza, pero los sustituyentes sufren hidrólisis.

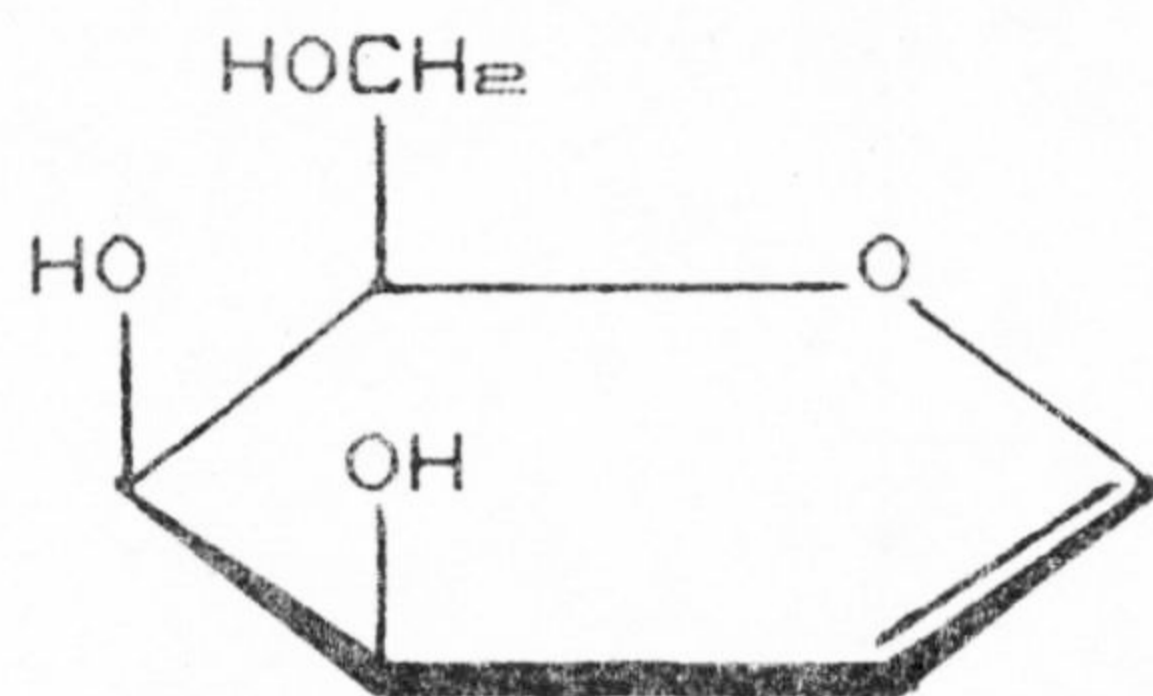
c) El curso de la reacción es alterado.

#### 2.2.1.3.1.- Sustituyentes que no influyen.

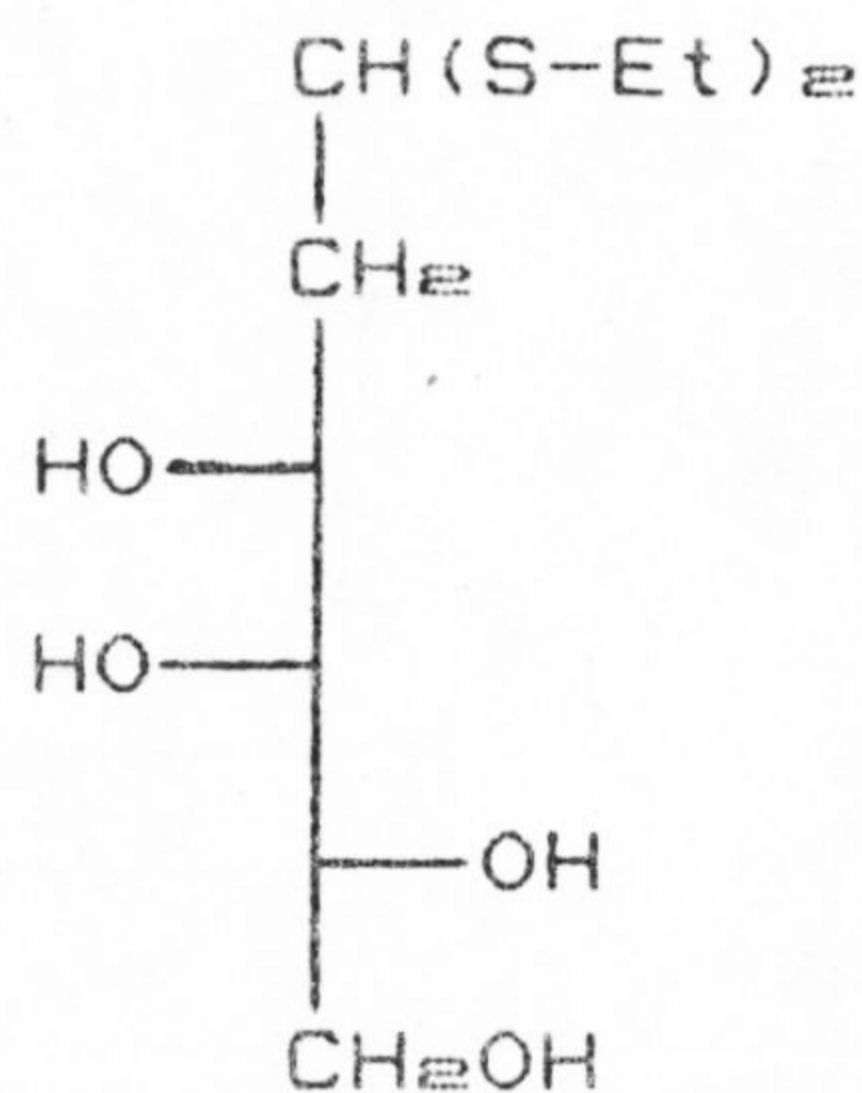
Entre estos se encuentran los desoxiazúcares y aminodesoxiazúcares libres o N-sustituidos (52), así como, desoxihalogenoaldosas (53, 54, 55), azúcares teniendo O-metil- (56, 57, 58) y O-bencil- (59) sustituyentes, 3,6-anhidroazúcares (60) y ésteres sulfónicos (61, 62).

#### 2.2.1.3.2.- Sustituyentes que sufren hidrólisis.

Bajo las condiciones generales (ácido clorhídrico como catalizador), esta segunda clase incluye sustituyentes sensibles a ácidos tales como acetales (59, 63, 64, 65) y glicósidos (44); 1,5-anhidro-2-desoxi-D-lixo-hex-1-enitol (D-galactal) (LXXXIV) se convierte en 2-desoxi-D-lixo-hexosa dietil ditioacetal (LXXXV) por tratamiento con etanotiol y ácido clorhídrico (66).



(LXXXIV)



(LXXXV)

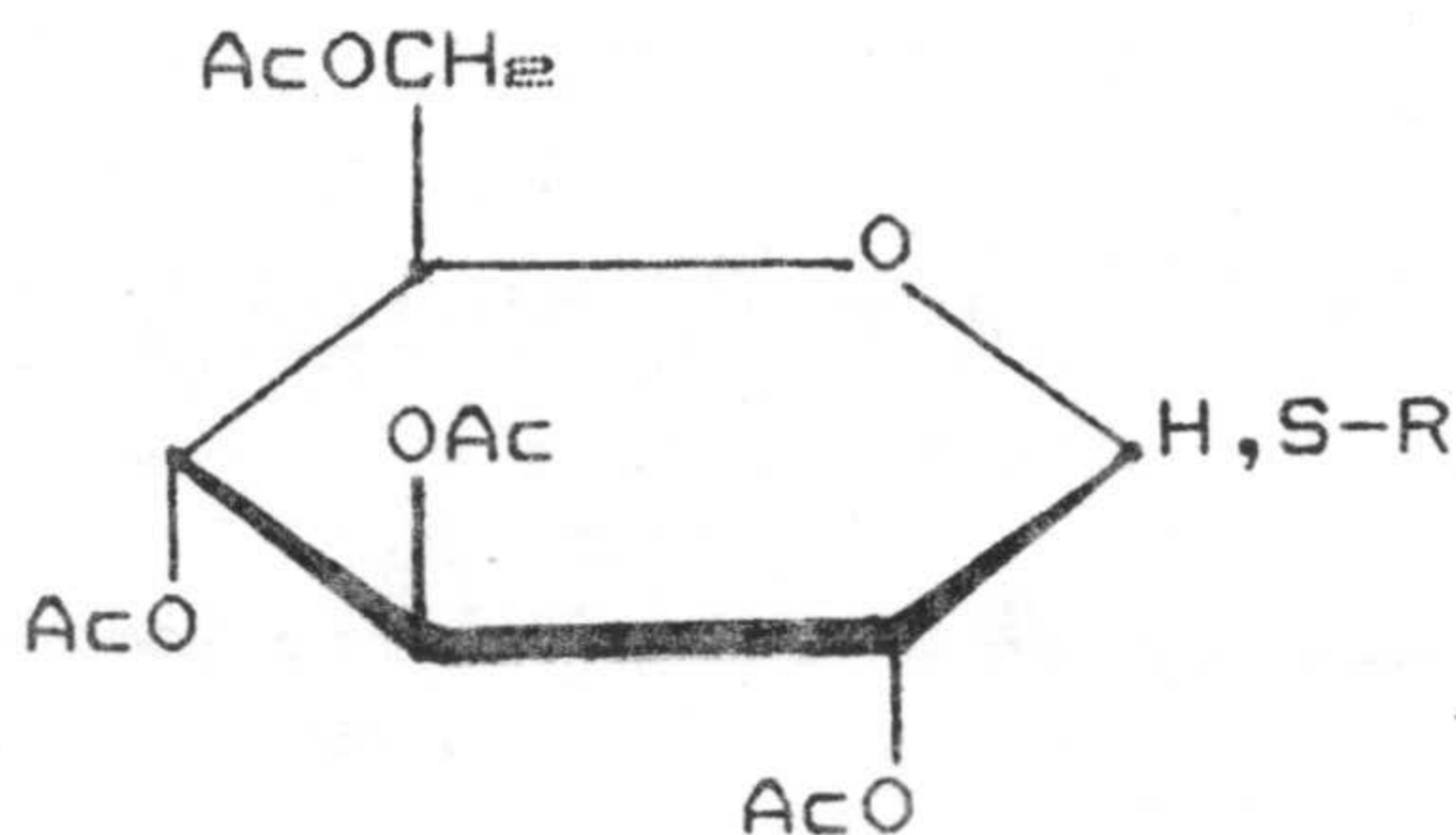
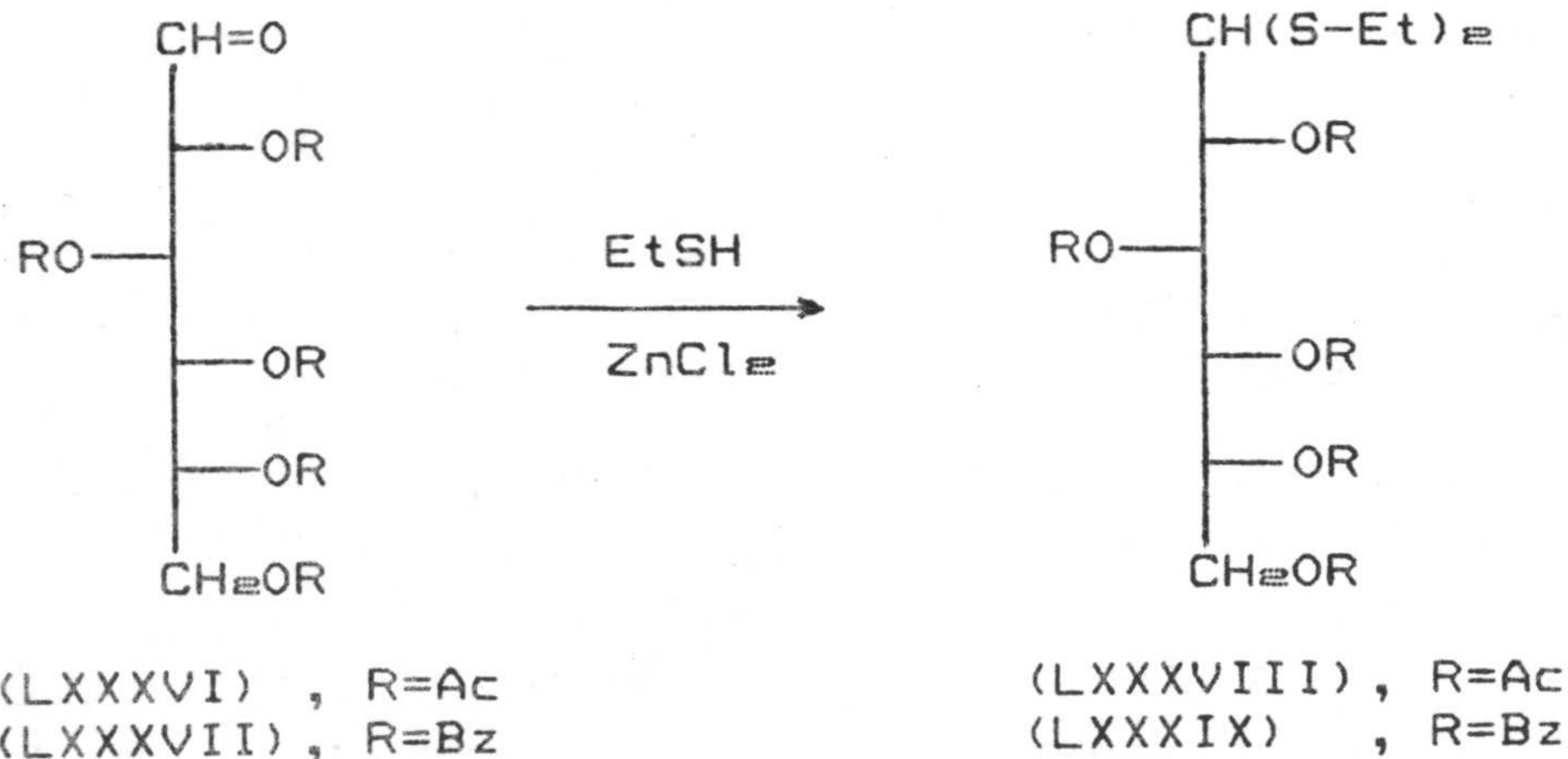
La sobremercaptopalación también conduce, en ocasiones, a la incorporación de residuos alquiltio adicionales a lo largo de la cadena (48, 67).

La hidrólisis alternativa, que comunmente ocurre, a fragmentos de monosacárido mediante mercaptolisis tiene utilidad como una técnica analítica. Han sido establecidas las identidades de monosacáridos componentes de polisacáridos (60, 68, 69, 70) mediante mercaptolisis sucesivas.

### 2.2.1.3.3.- Sustituyentes que alteran el curso de la reacción.

Dentro de esta tercera categoría están los ésteres carboxílicos. 2,3,4,5,6-penta-O-acetil- (71) (LXXXVI) y -benzoil-aldehído-D-glucosa (72) (LXXXVII) bajo condensación catalizada con cloruro de cinc con etanotiol conducen a los ditioacetales peracetilados (LXXXVIII) y perbenzoilados (LXXXIX). Aldopiranosas peracetiladas reaccionan con tioles en presencia de cloruro de cinc (73, 74) o ácido p-toluensulfónico (75) para dar principalmente

alquil 1-tioaldopiranosidos peracetilados (XC).

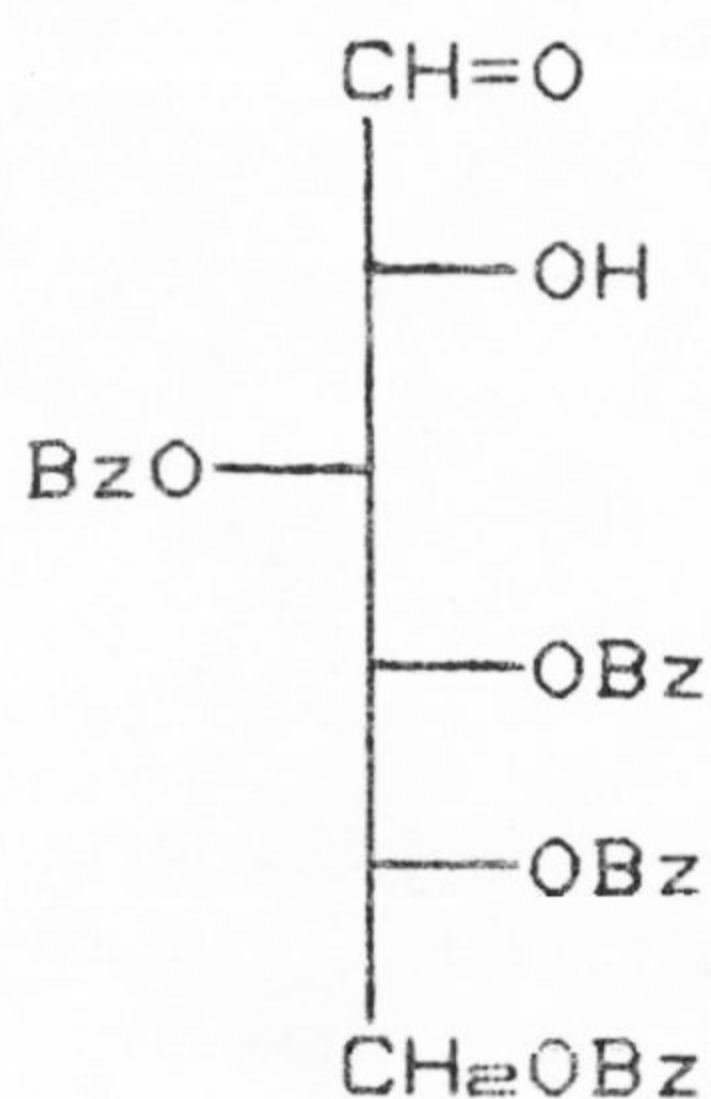


(XC), R=Alquilo

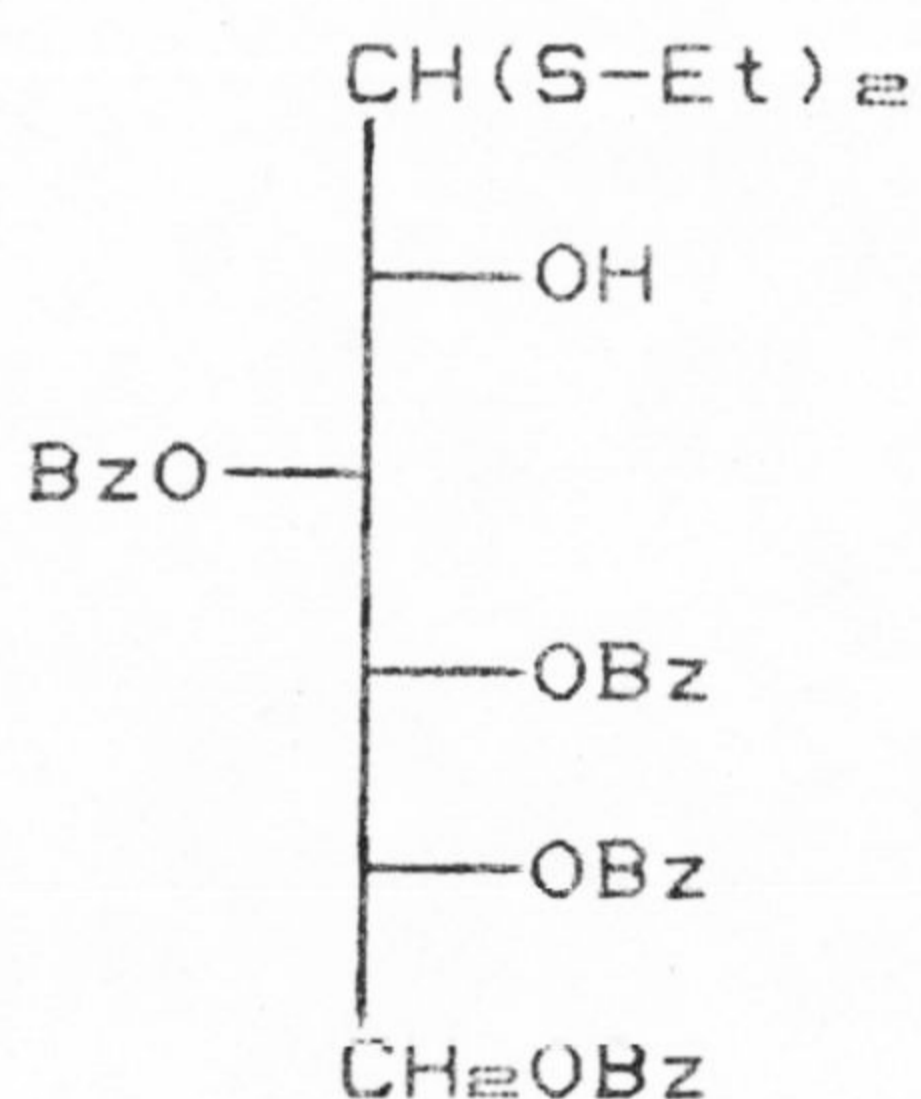
La reacción ácido catalizada de azúcares que poseen sus grupos hidroxilos como grupos ésteres carboxílicos, y especialmente si no están todos ellos esterificados, con tioles facilita la introducción de tio-sustituyentes adicionales en la cadena polihidroxialquílica. Productos obtenidos por reacción catalizada por cloruro de cinc de aldosas peracetiladas con etanotiol contienen un tercer grupo etiltio (73, 74). Brigl y col. (76,



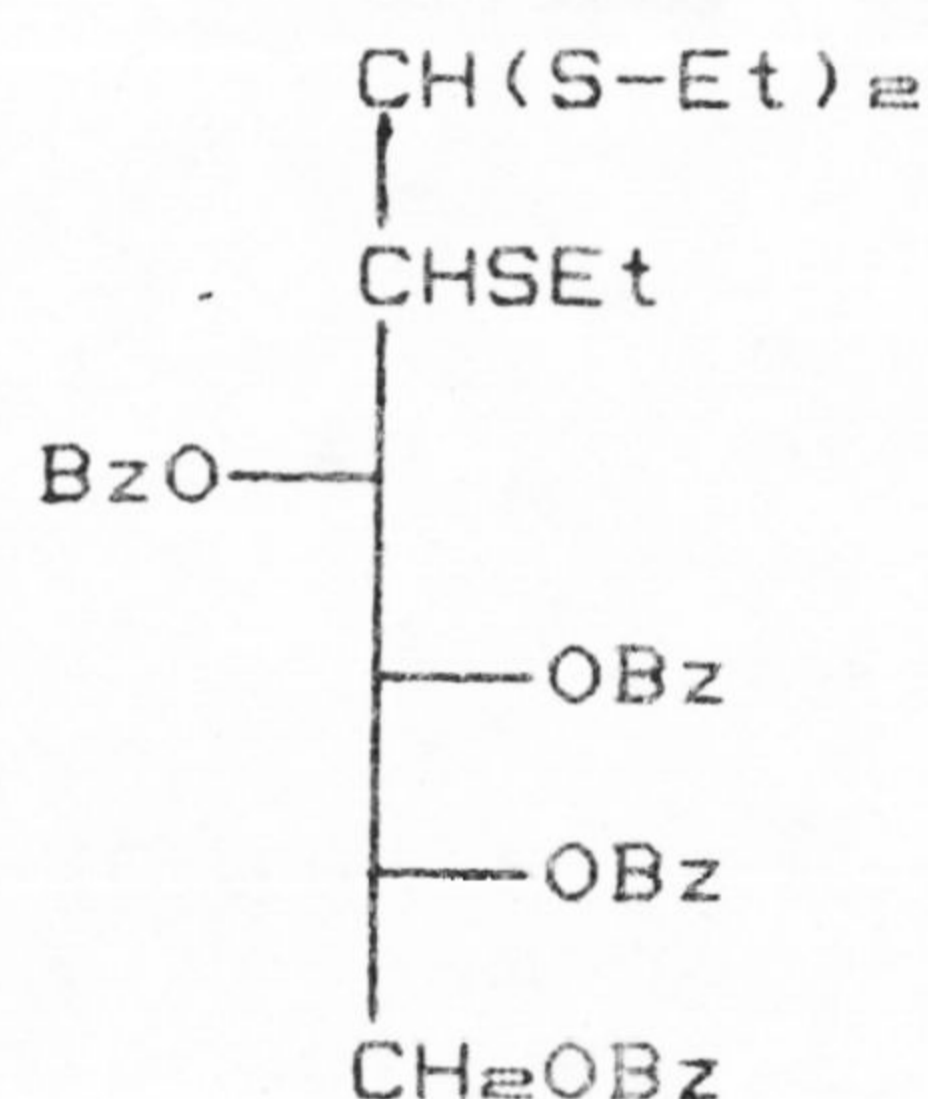
77) prepararon estos compuestos mediante la acción de etanotiol y ácido clorhídrico sobre 3,4,5,6-tetra-O-benzoil-aldehído-D-glucosa (XCI), formándose en primer lugar su dietil ditioacetal (XCII) y por un proceso más lento el subsiguiente reemplazamiento del grupo hidroxilo en 2 dando el tritio compuesto XCIII, al que dieron arbitrariamente la estructura de D-gluco.



(XCI)



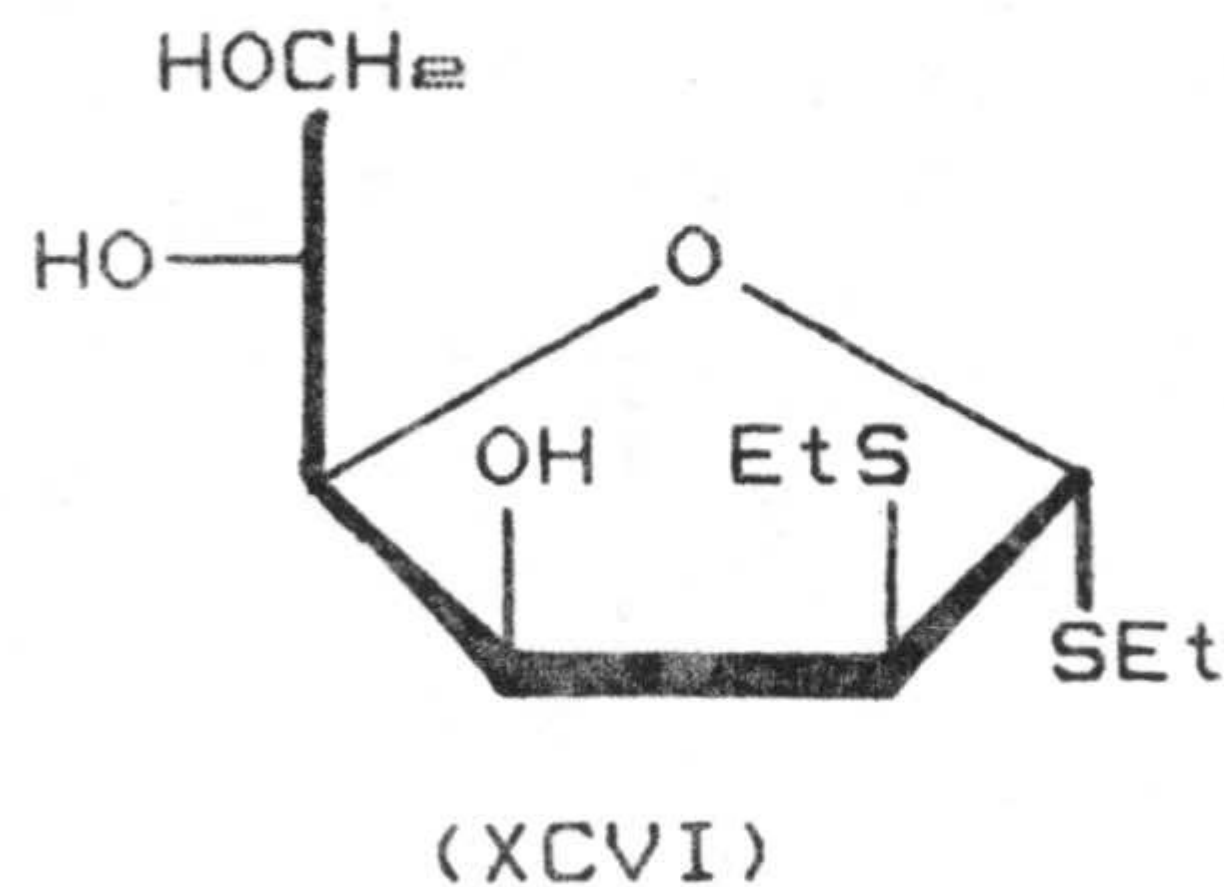
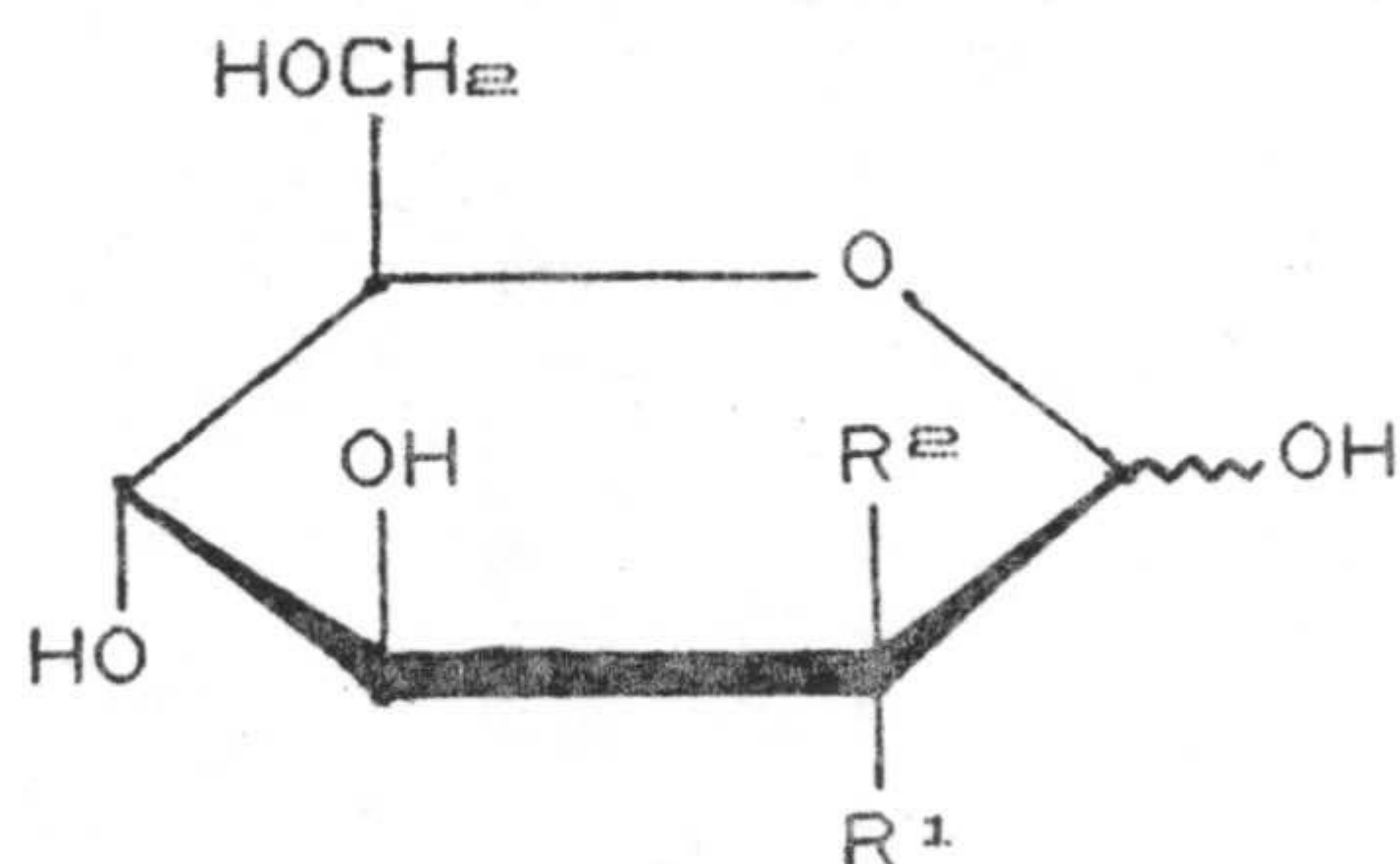
(XCII)



(XCIII)

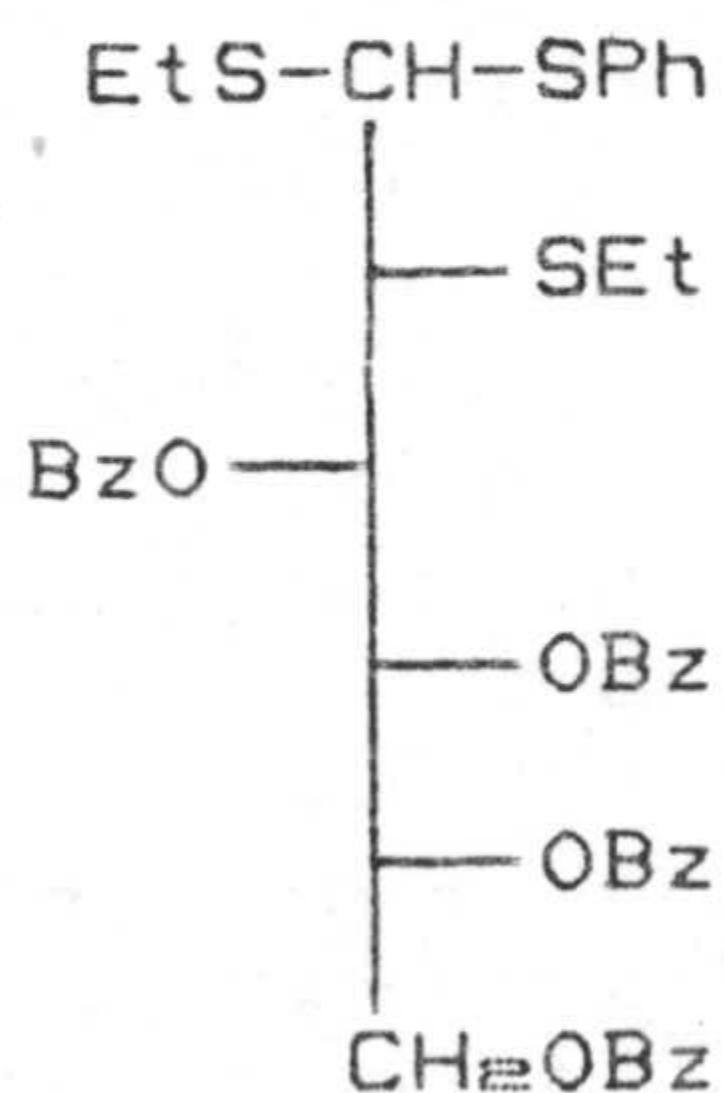
La saponificación de XCIII seguida de desmercaptalación con cloruro de mercurio (II) en presencia de un exceso de carbonato bórico (77) convierte a XCIII en 2-S-etil-2-tio-D-glucopiranososa (XCIV), cuya estructura fué establecida (78) por espectroscopía de resonancia magnética nuclear. La desmercaptalación del tritio compuesto XCIII en presencia de dos equivalentes molares de bicarbonato sódico, en vez de carbonato bórico, produce (79) 2-S-etil-2-tio-D-manopiranososa (XCV). Un posterior estudio (80) mostró que XCV se formaba primero, pero sufría una conversión espontánea en XCIV a pH 8 y, por otro lado, saponificación seguida de hidrólisis parcial de la función ditioacetal conducía a etil 2-S-etil-1,2-ditio- $\alpha$ -D-manofuranósido (XCVI), cuya estructura había sido establecida

inequívocamente (81) por cristalografía de Rayos-X.



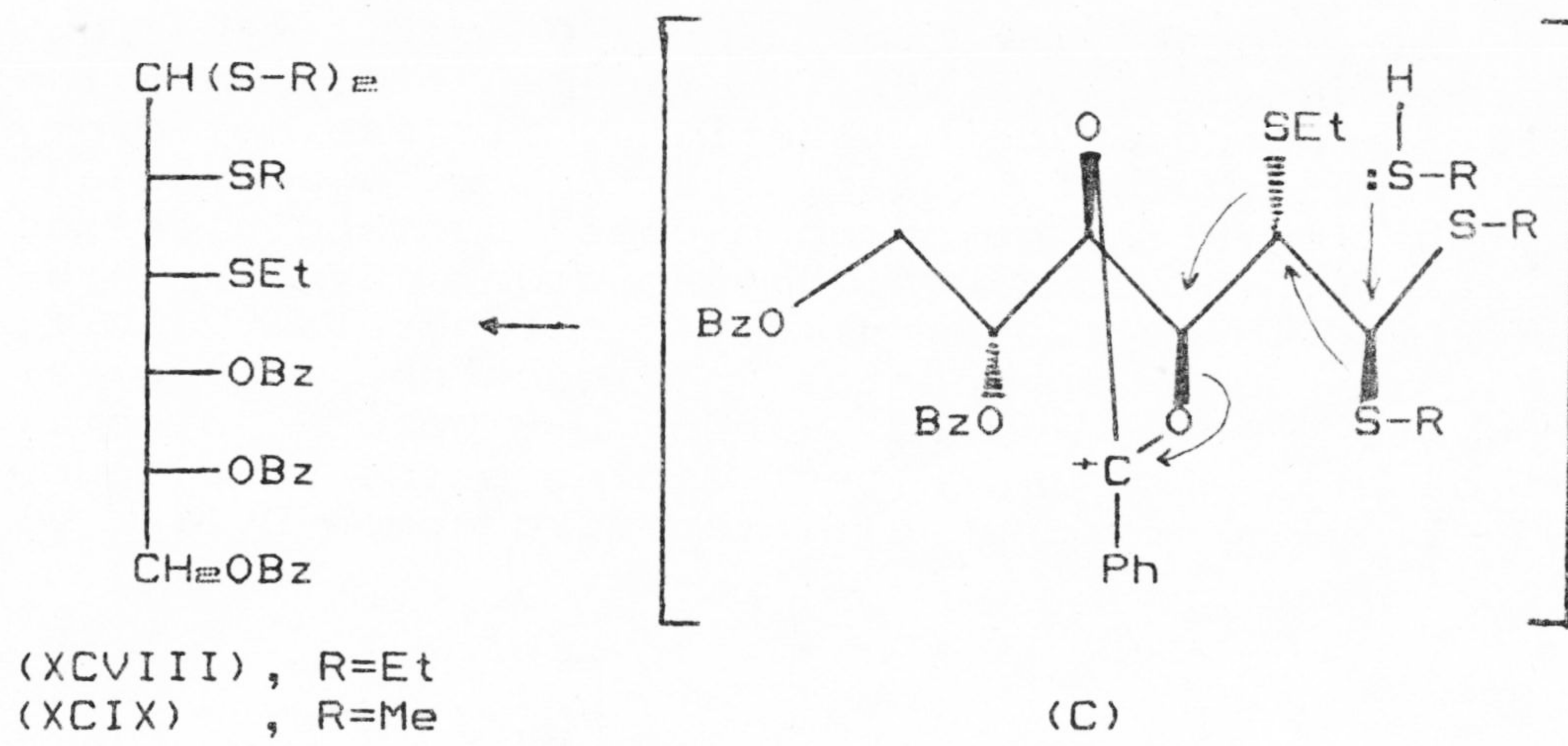
(XCIV), R<sup>1</sup>=SEt, R<sup>2</sup>=H  
 (XCV), R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=SEt

Es altamente probable que el paso inicial en la sobremercaptalación envuelva la formación del ión 2,3-aciloxonio, sin embargo, la formación de un ión 1,2-episulfonio como intermedio en el desplazamiento del grupo 2-hidroxilo ha sido establecida (80) para la conversión de XCII en 3,4,5,6-tetra-O-benzoil-2-S-etil-2-tio-D-manosa etil fenil ditionoacetal (XCVII) por la acción de benceno-tiol y catálisis ácida.



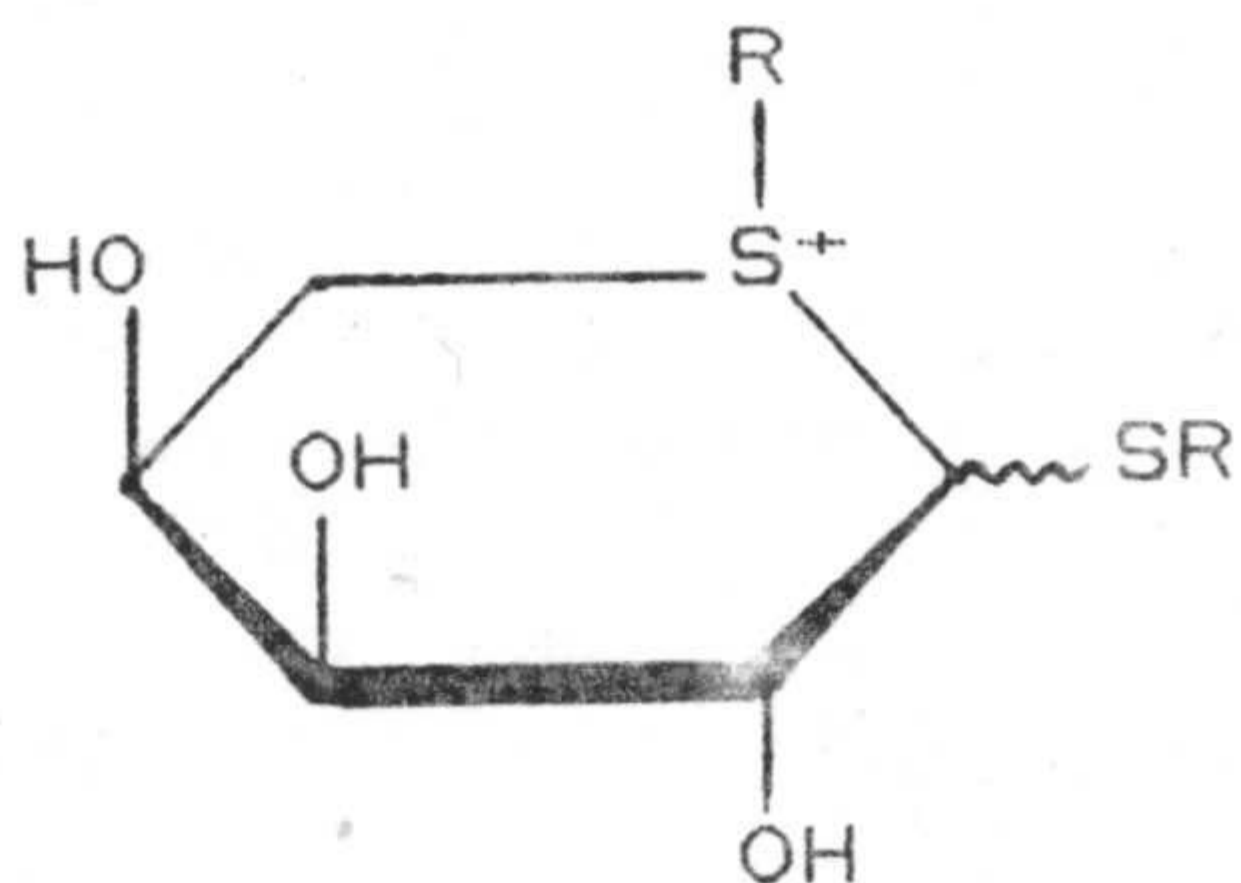
(XCVII)

3,4,5-Tri-O-benzoil-D-xilosa dietil ditionoacetel reacciona con etanotiol y ácido para formar 2-S-etil-2-tio-D-pentosa dietil ditionoacetel (82) de estereoquímica indeterminada. La etanotiolisis de 3,5,6-tri-O-benzoil-D-glucofuranosa conduce al producto identificado como 4,5,6-tri-O-benzoil-2,3-di-S-etil-2,3-ditio-D-alosa dietil ditionoacetel (XCVIII) (36). Además la reacción con metanotiol de 3,5,6-tri-O-benzoil-2-S-etil-2-tio-D-manofuranosa y una mezcla de cloroformo y ácido trifluoroacético produce 4,5,6-tri-O-benzoil-3-S-etil-2-S-metil-2,3-ditio-D-alosa dimetil ditionoacetel (XCIX) (83). De estas observaciones se propuso que la reacción original procede mediante la formación del puente de ión acetoxonio C y a través de una secuencia de desplazamientos que envuelven iones episulfonio.

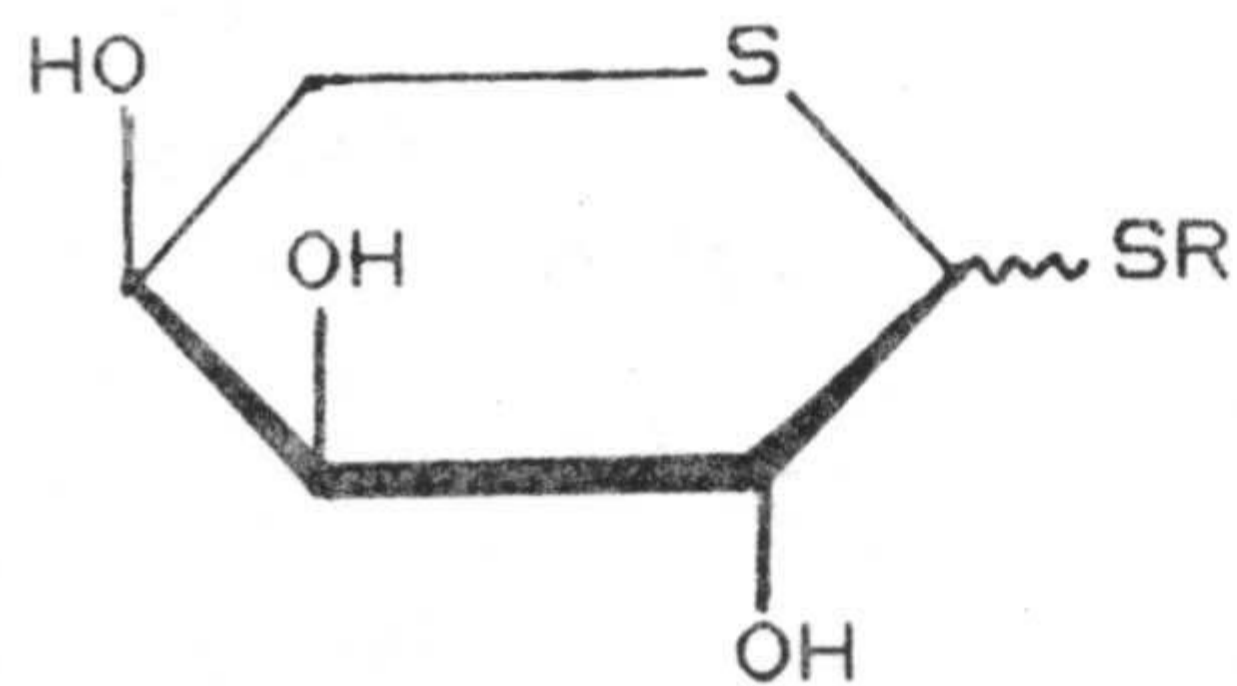


Harness y Hughes han descrito (84) que 5-O-p-toluensulfonil-L-arabinosa dietil ditionoacetel reacciona con ioduro sódico en acetona para dar principalmente el ditionoacetel cíclico bencil 1,5-ditio- $\alpha,\beta$ -L-arabinopiranosido (CI), el cual se consideró que se transformaba, por una pérdida favorecida del grupo bencilo, fácilmente desplaza-

ble del ión episulfonio intermedio CII.

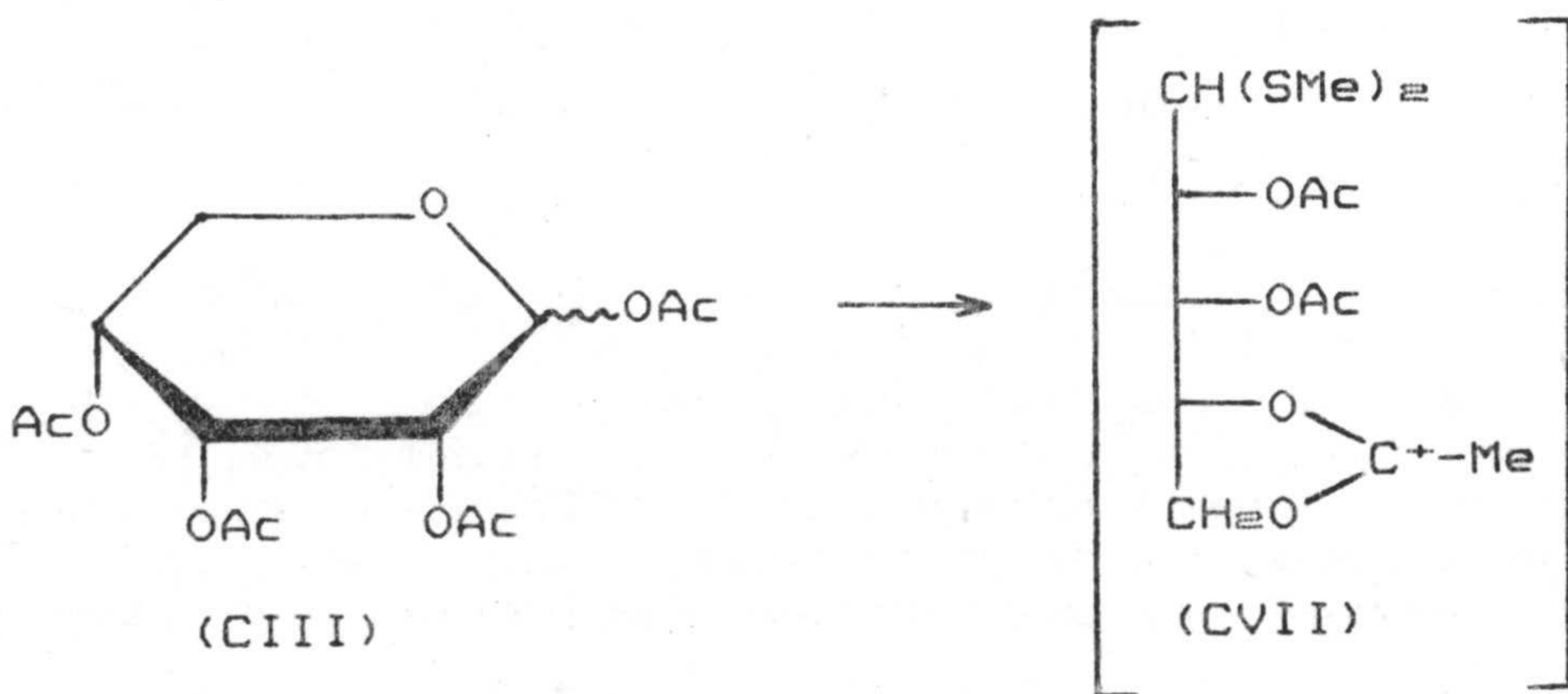


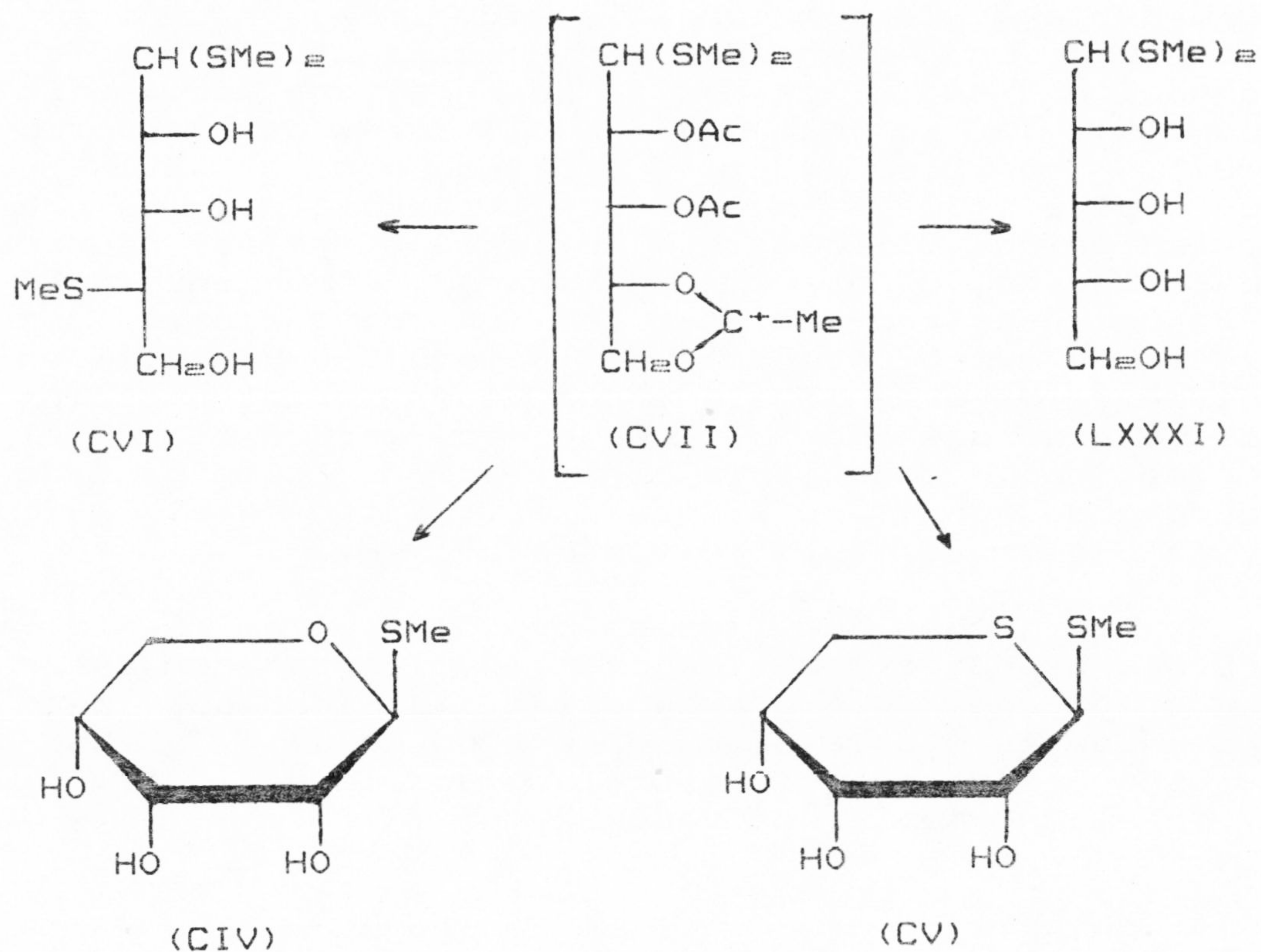
(CII), R=CH<sub>2</sub>Ph



(CI), R=CH<sub>2</sub>Ph

La conversión de tetra-O-acetil-β-D-ribo-piranosido (CIII) en metil 1-tio-β-D-ribo-piranosido (CIV) por acción de metanotiol y cloruro de cinc, con la subsiguiente desacetilación, está acompañada por la formación de proporciones sustanciales de metil 1,5-ditio-β-D-ribo-piranosido (CV) y 4-S-metil-4-tio-L-lixosa dimetil ditioacetal (CVI); mientras que, en cortos periodos de tiempo el producto mayoritario fué D-ribosa dimetil ditioacetal (LXXXI). El estudio de estos resultados (85) llevó a proponer el intermedio común CVII, el





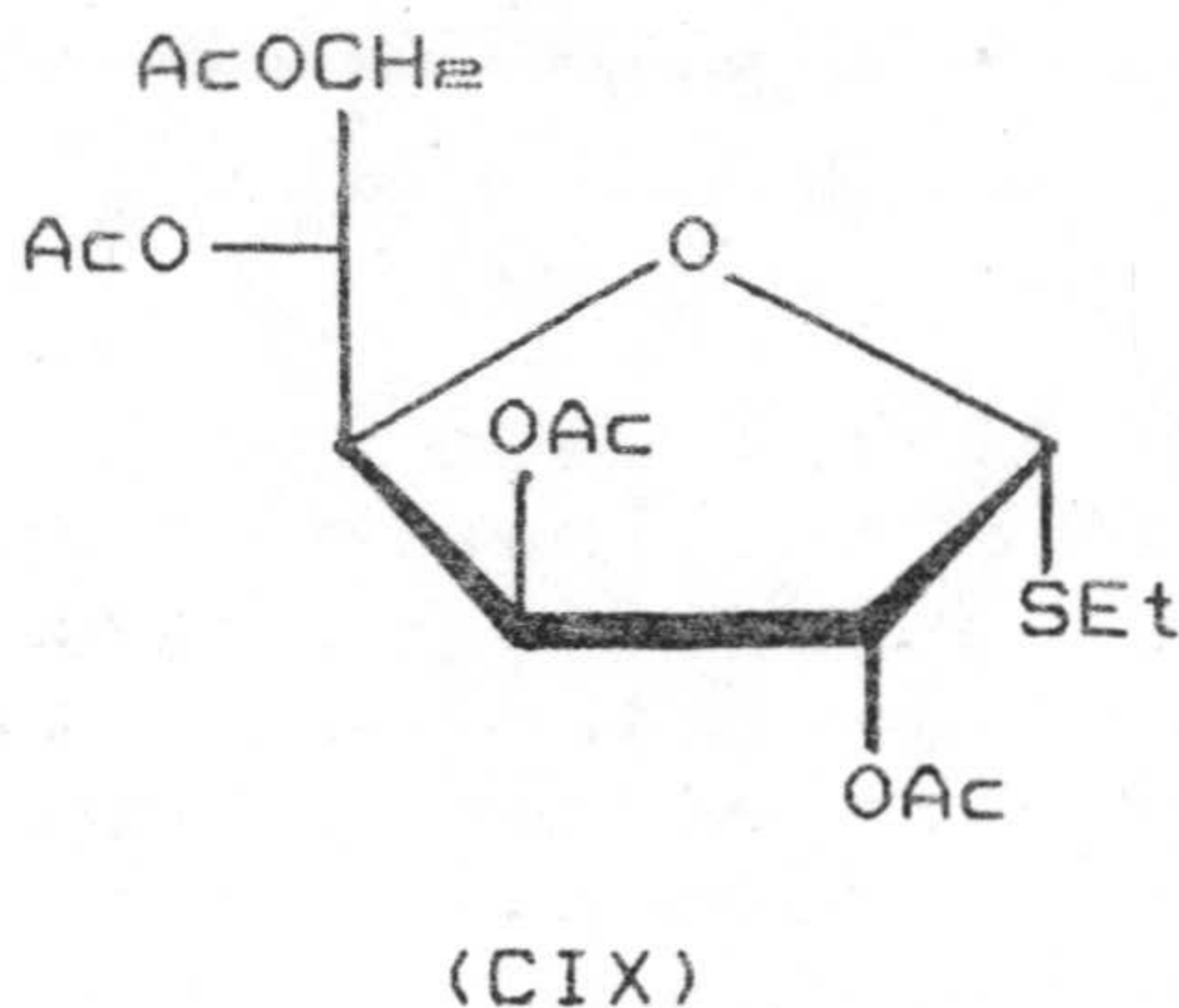
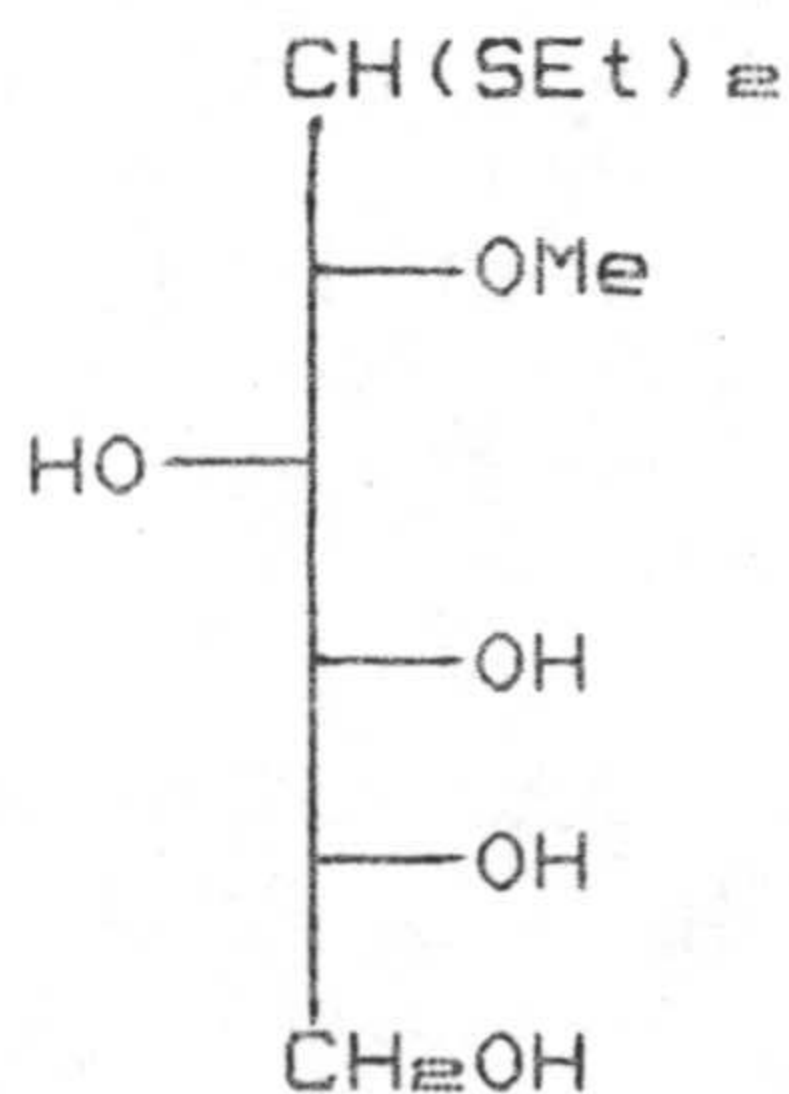
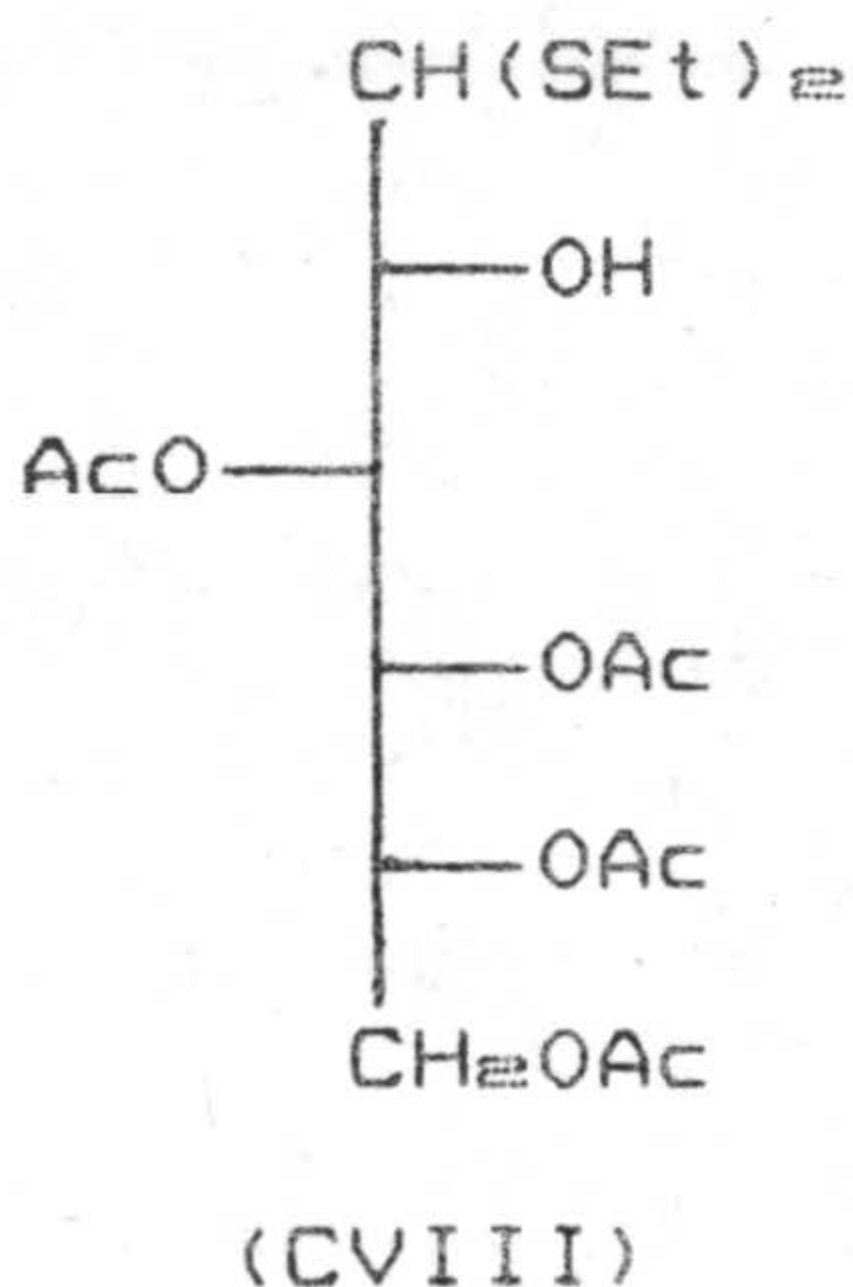
cual, activado por la formación del ión acetoxonio, sufre fácilmente ataque nucleofílico interno. Por otro lado, se produce inversión tanto en la configuración del carbono C-4 como C-5, cuando se realiza el ataque nucleofílico del grupo metiltio, formandose un ión episulfonio que puede conducir a CV y CVI.

2.2.2.- Reactividad de los grupos hidroxilo. Formación de ésteres.

En presencia de suficiente exceso de reactivo

ocurre la acilación completa (72, 86); en general, la reacción se produce principalmente sobre el grupo hidroxilo primario durante una acilación parcial, y se han preparado ésteres con acético (87), benzoico (88), p-nitrobenzoico (89) y p-toluico (90) a partir de ditioacetales. Se ha establecido (89) que esta acilación terminal ocurre bajo control cinético; sin embargo, 4-O-benzoil-2-desoxi-D-eritro-pentosa etilen ditioacetal se reagrupa espontáneamente al isómero 5-O-benzoil- en disolventes orgánicos que contienen trazas de sales de metales pesados (91). El grupo 2-hidroxilo es el menos reactivo hacia la benzoilación, como ha sido comprobado con la D-xilosa dietil ditioacetal (92) y la D-glucosa dietil ditioacetal (72, 93).

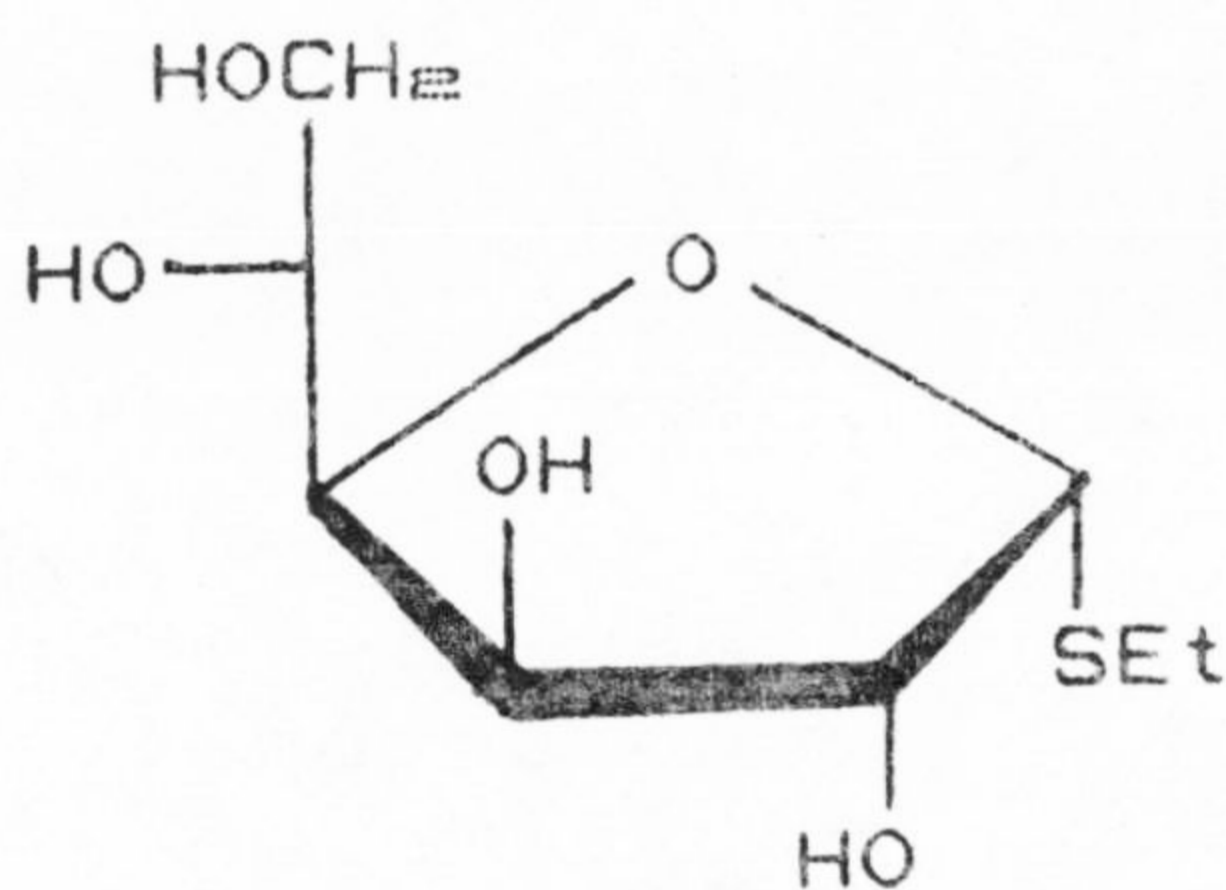
Los grupos acetilos en 3,4,5,6-tetra-O-acetil-D-glucosa dietil ditioacetal (CVIII) parecen estar caracterizados por una especial capacidad que permite que éste haya sido convertido en etil 2,3,5,6-tetra-O-acetil-1-tio- $\alpha$ -D-glucofuranósido (CIX) (94) y en el 2-O-metil-derivado CX (95).



(CX)

2.2.3.- Reactividad del grupo ditioacetálico.  
Desplazamiento de grupos alquiltio por acción de ácidos minerales y de Lewis.

En sus pioneros estudios sobre estos compuestos, E. Fischer (26) observó que el azúcar de partida puede ser regenerado a partir de D-glucosa dietil ditioacetal mediante la acción de ácidos minerales, cloruro de mercurio (II) o nitrato de plata (I). Sin embargo, se forman tanto D-glucosa como un 1-tioglucopiranosido (44) y etil 1-tio- $\alpha$ -D-glucofuranósido (como principal producto inicial de hidrólisis) (CXI) (96).



(CXI)

El ditioacetal es útil como grupo protector para el átomo de carbono carbonílico de azúcares y ha sido ampliamente utilizado para facilitar reacciones dificultosas como la tritilación de pentosas (97, 98), y como un grupo protector en la preparación de  $\omega$ -desoxialdosas (99, 100, 101, 102).

2.2.3.1.- Hidrólisis de dialquil ditioacetales con grupos hidroxilo protegidos. Síntesis de aldehído azúcares.

La hidrólisis de ditioacetales de aldosas teniendo los grupos hidroxilo protegidos, lleva a compuestos acíclicos interesantes en los cuales el centro aldehídico existe como un grupo carbonilo libre (37, 39, 40, 71, 72, 103-106).

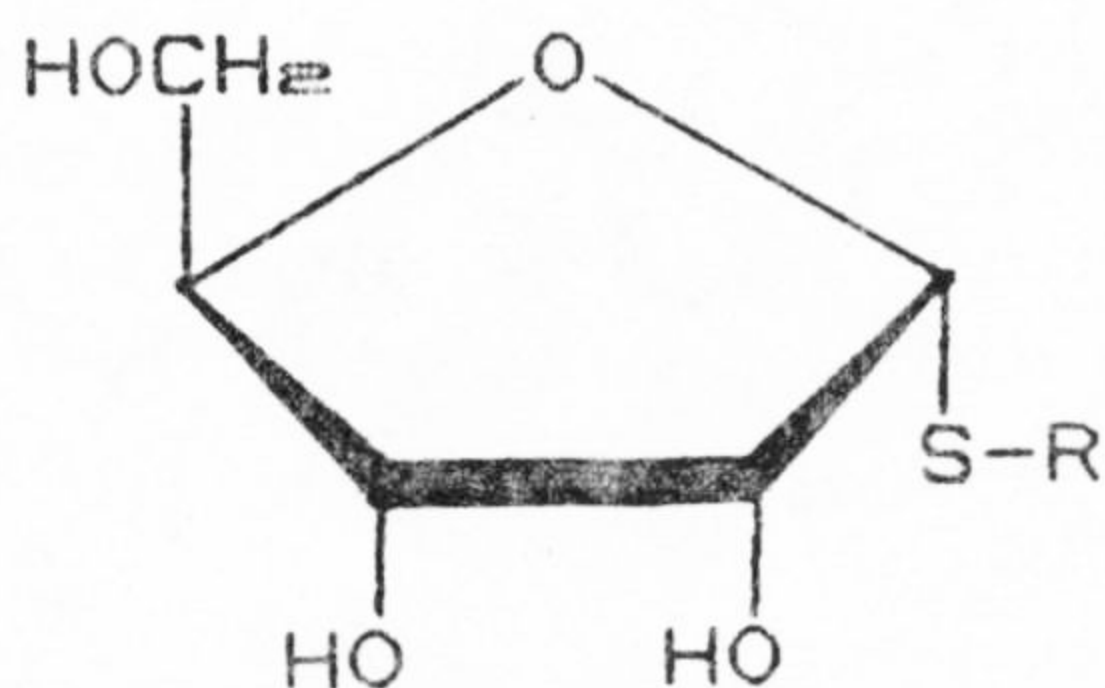
Los aldehído derivados que tienen una protección incompleta, con diferentes tipos de grupos protectores, han sido extensamente estudiados desde los años 50 por el grupo de Zinner. Tales aldehído derivados sufren, durante el proceso de desmercaptalación, migraciones de los grupos protectores con objeto de dejar un grupo hidroxilo libre, adecuado para formar ciclos de 5 ó 6 miembros.

#### 2.2.4.- Formación de Tioqlicósidos.

Schneider y col. (86, 107) trataron D-glucosa dietil ditioacetal con un equivalente molar de cloruro de mercurio (II) en agua caliente, obteniéndose después de la neutralización un etil 1-tio-D-glucósido con un 65% de rendimiento. Pacsu y col. (96, 108) repitieron su preparación en presencia de óxido de mercurio y propusieron una estructura de  $\alpha$ -D-furanósido para el producto. Similarmente la desmercaptalación parcial de D-ribosa dialquil ditioacetales lleva a los correspondientes alquil 1-tio- $\alpha$ -D-ribofuranósidos (CXII) (109) con un rendimiento aproximado del 70%.

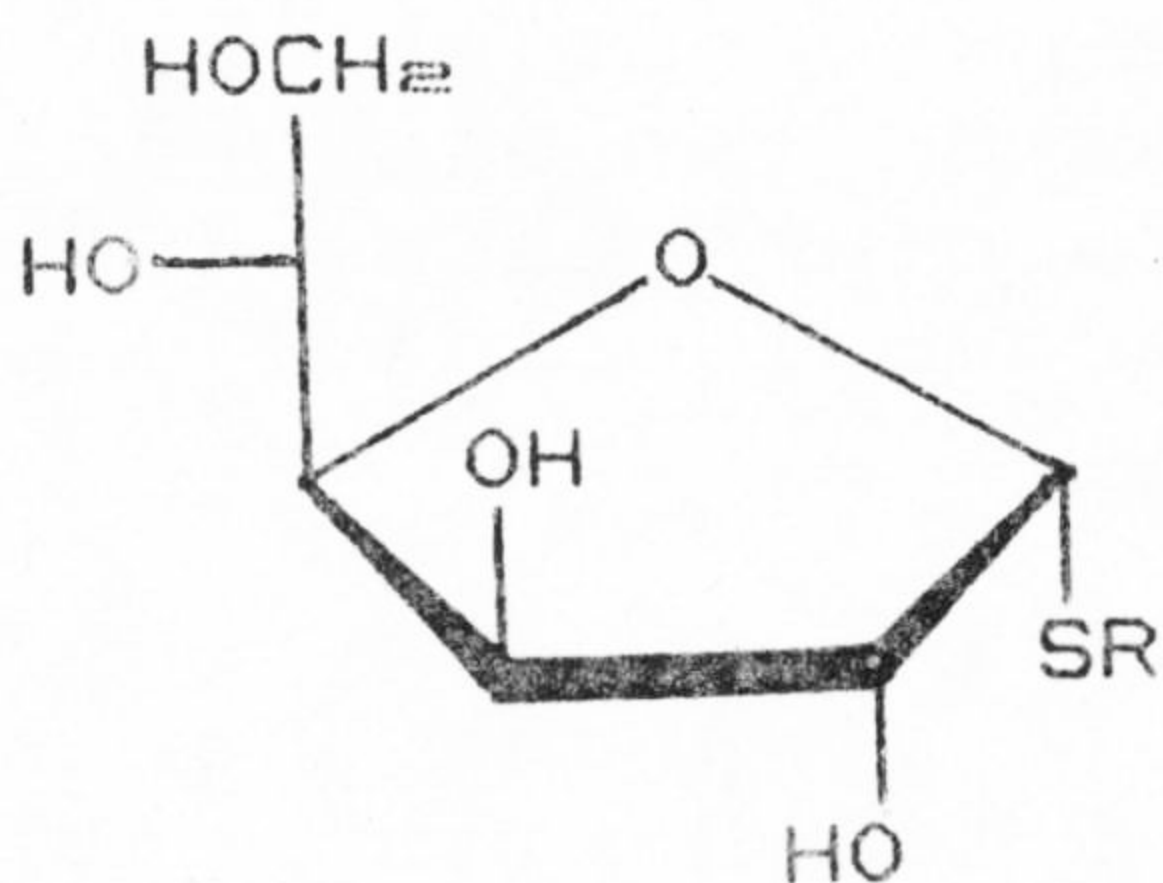
Pacsu y Green (110) descubrieron posteriormente que la acción de las sales de mercurio (II) más un aceptor ácido en un alcohol ofrecía un acceso adecuado a furanósidos; así, D-galactosa dietil ditioacetal reacciona con tres equivalentes de cloruro de mercurio (II) y óxido de mercurio (II) en etanol para dar (108, 110) etil  $\beta$ -D-galacto-



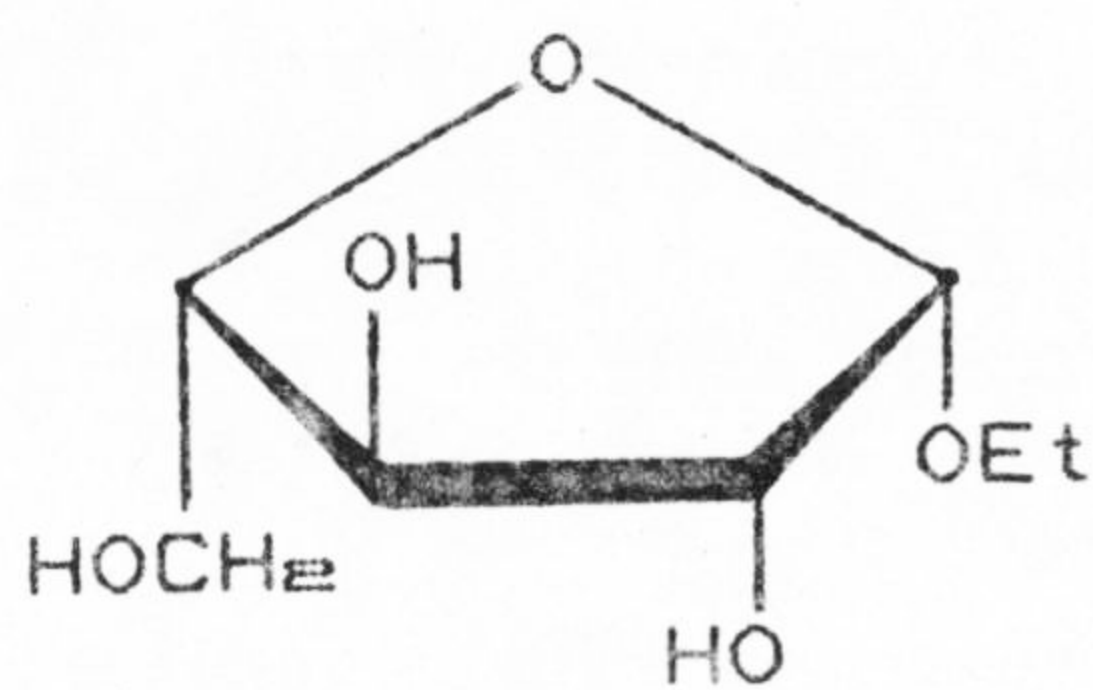


(CXII)

furanósido con un 70% de rendimiento. Esta reacción, sin embargo, no es completamente general, ya que bajo estas condiciones D-glucosa dialquil ditioacetal, L-arabinosa dietil ditioacetal, D-fructosa 2,2-dimetil ditioacetal, L-rhamnosa dimetil ditioacetal y 2-O-metil-D-manosa dimetil ditioacetal conducen respectivamente a alquil 1-tio- $\alpha$ -D-glicofuranósidos (CXIII) que son estables (108), etil  $\alpha$ -L-arabinofuranósido (CXIV) formado con bajo rendimiento (111), D-fructosa 2,2-dimetil acetal (112, 113) (70% a  $-80^\circ$ ), L-rhamnosa dimetil acetal (114) y 2-O-metil-D-manosa dimetil acetal (115) con rendimientos significativos.



(CXIII)



(CXIV)

Pacsu (112) especuló que las reacciones de

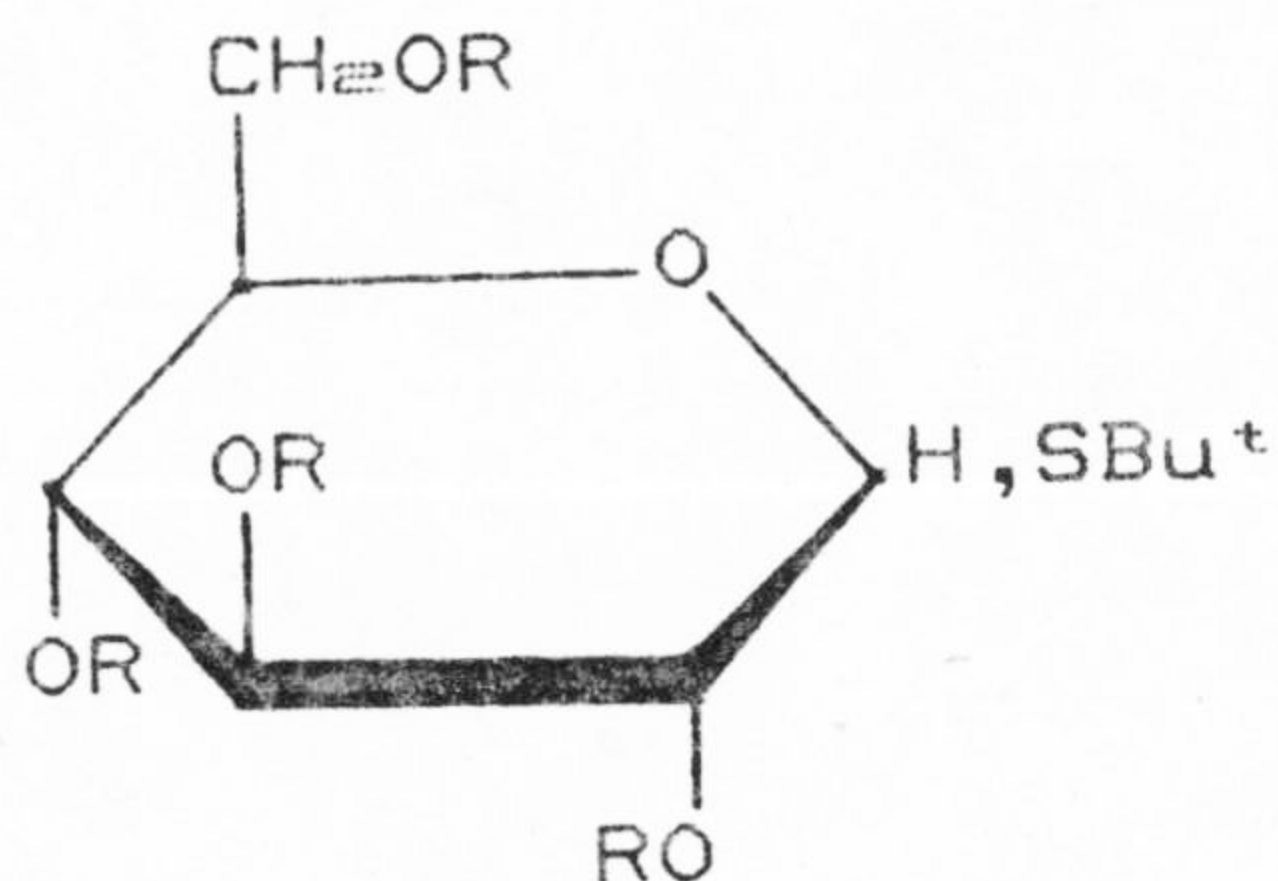
desmercaptalación catalizadas con cloruro mercúrico procedían a través de un monotioacetal formado inicialmente, el cual sufría posteriormente, desplazamiento de uno de los sustituyentes geminales para llegar a ser tanto un acetal como un glicósido, o como un tioglicósido.

Mediante el uso de acetato mercúrico en una mezcla de ácido acético y anhídrido acético, E. P. Painter (116) intentó el reemplazamiento de uno de los grupos alquiltio de varios ditioacetales por un grupo acetoxilo, y obtuvo cantidades desiguales de monotioacetales diastereoisómeros, que racionalizó en términos de una aproximación favorecida a un ión sulfonio intermedio especialmente plano. Los resultados de estos estudios en la velocidad de cambio de grupos acetoxilo marcados con  $^{14}\text{C}$  (117) están de acuerdo con esta formulación, haciendo así un análisis de cinética de mutarrotaciones (116).

2-Metil-2-propanotiol reacciona rápidamente con 1,2,3,4,6-penta-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranososa en éter y en presencia de cloruro de cinc para dar *terc*-butil 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-tio- $\beta$ -D-glucopiranosido (CXV) por cristalización y *terc*-butil 1-tio- $\alpha$ -D-glucopiranosido (CXVI) tras desacetilación de las aguas madres (118). Asimismo, la condensación de 1,2,3,5,6-penta-O-benzoil- $\beta$ -D-glucofuranosa con 2-metil-2-propanotiol en las mismas condiciones dió después de la desbenzoilación *terc*-butil 1-tio- $\alpha$ -D-glucofuranósido (CXVII) y *terc*-butil 1-tio- $\beta$ -D-glucofuranósido (CXVIII).

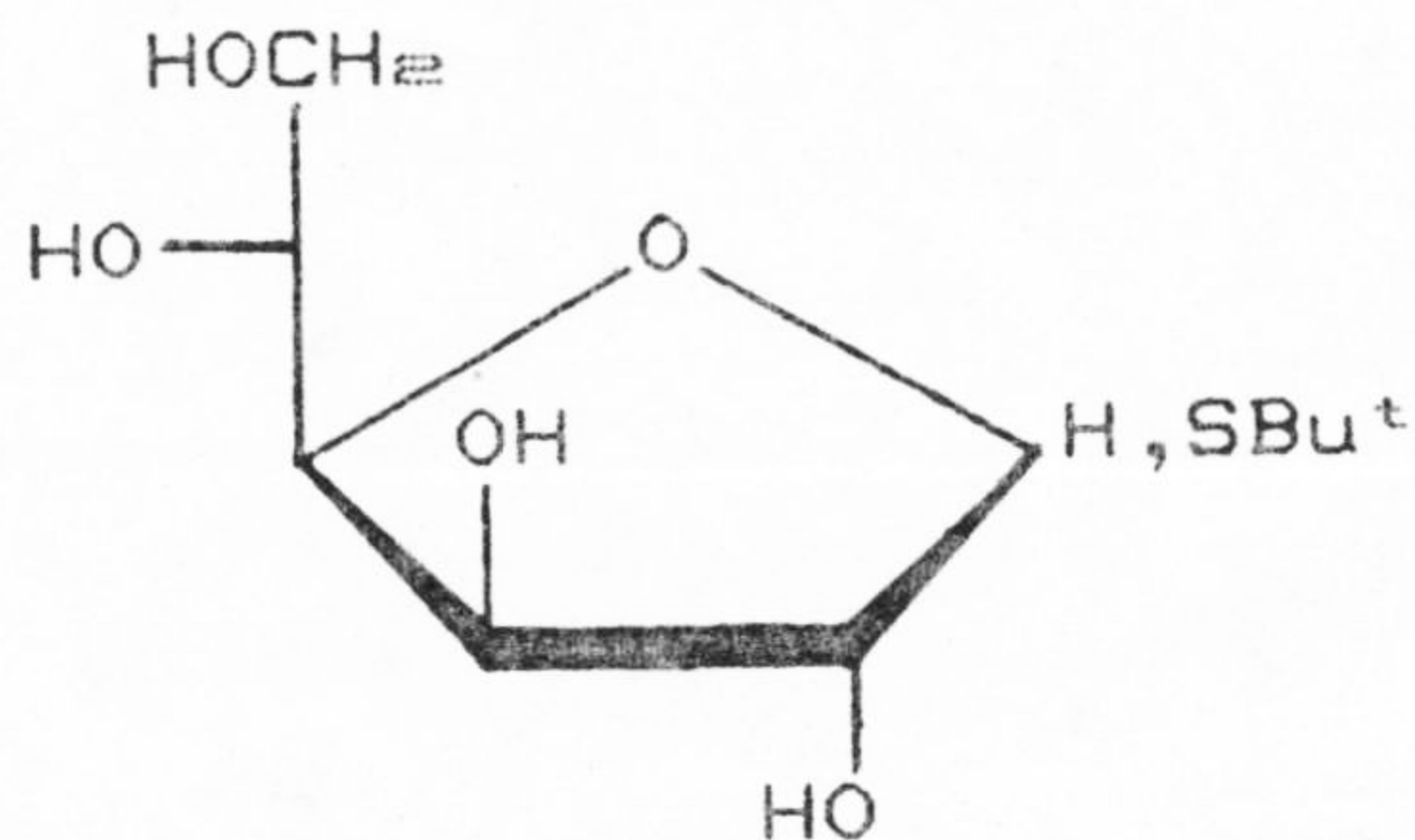
Han sido sintetizados 5-tio-azúcares en los cuales el oxígeno puente en la piranososa ha sido reemplazado por azufre, así, 5-tio-D-xilosa (119), 5-tio-D-ribosa (120), y 5-tio-D-glucosa (121). Dada la mayor nucleofilia del átomo de azufre, en todos los casos, este asume la posición de puente de ciclo para dar configuración de tiopiranososa (CXIX) frente a la posible furanososa (CXX) isómera. Se han preparado (122) algunas 6-tio-hexosas, sin embargo,

embargo, no se ha dado información concerniente a la capacidad del átomo de azufre para formar ciclos de siete miembros.



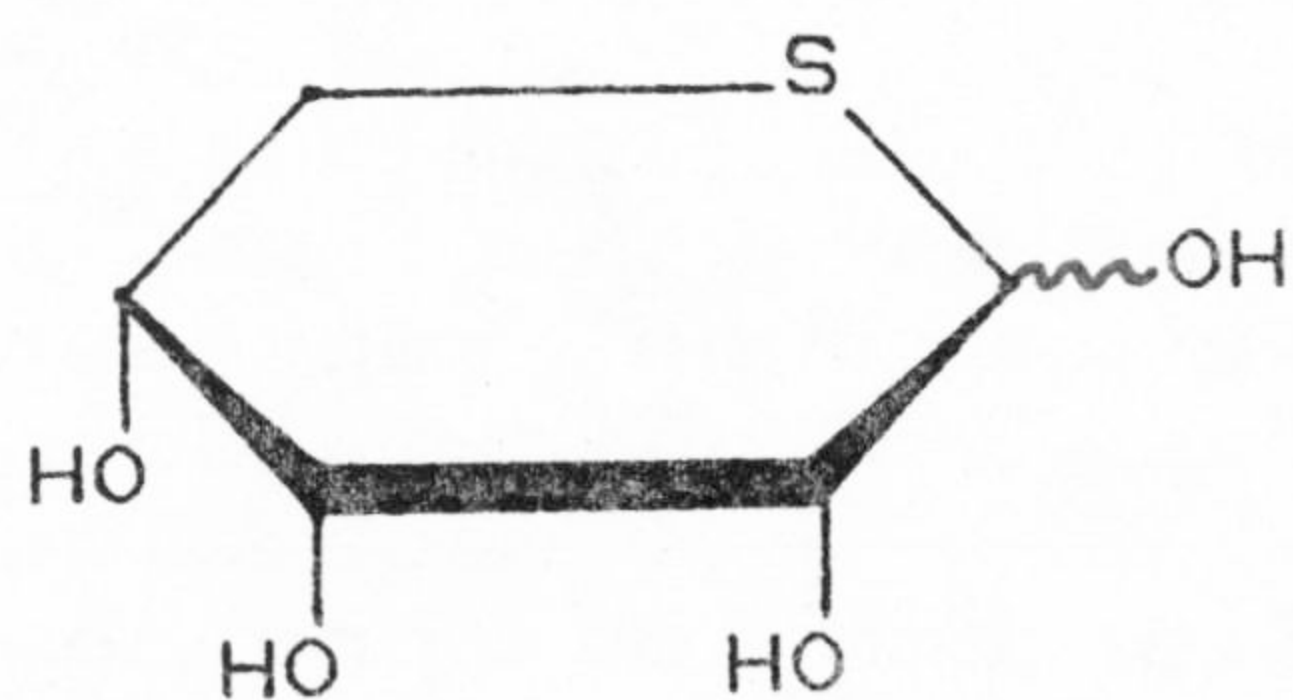
(CXV) , R=Ac ,  $\beta$

(CXVI) , R=H ,  $\alpha$

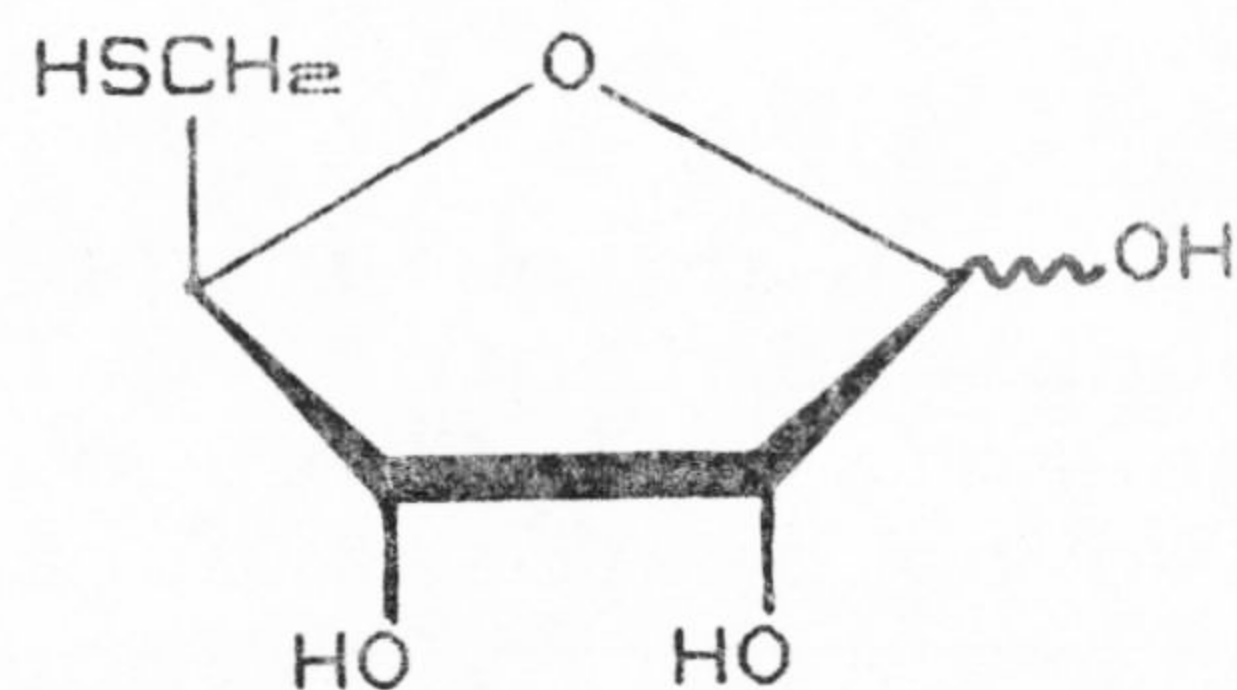


(CXVII) ,  $\alpha$

(CXVIII) ,  $\beta$



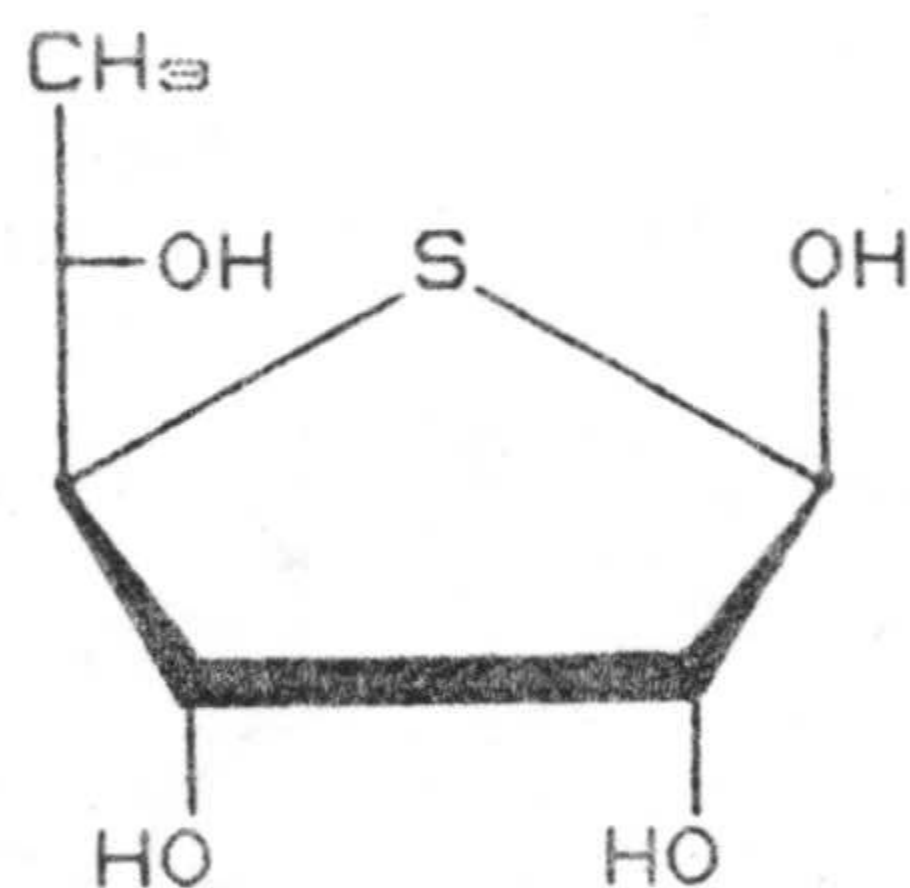
(CXIX)



(CXX)

E. J. Reist y col, (123, 124) consiguieron la síntesis de 4-tio-D- y L-ribofuranosa a partir de la L-lixosa con introducción de azufre e inversión en el C-4, necesitando para ello siete etapas de síntesis. Con una síntesis similar Owen y Ragg (125) obtuvieron la 4,6-didesoxi-4-tio-L-talofuranosa (CXXI) sintetizada a partir de la

L-rhamnosa.

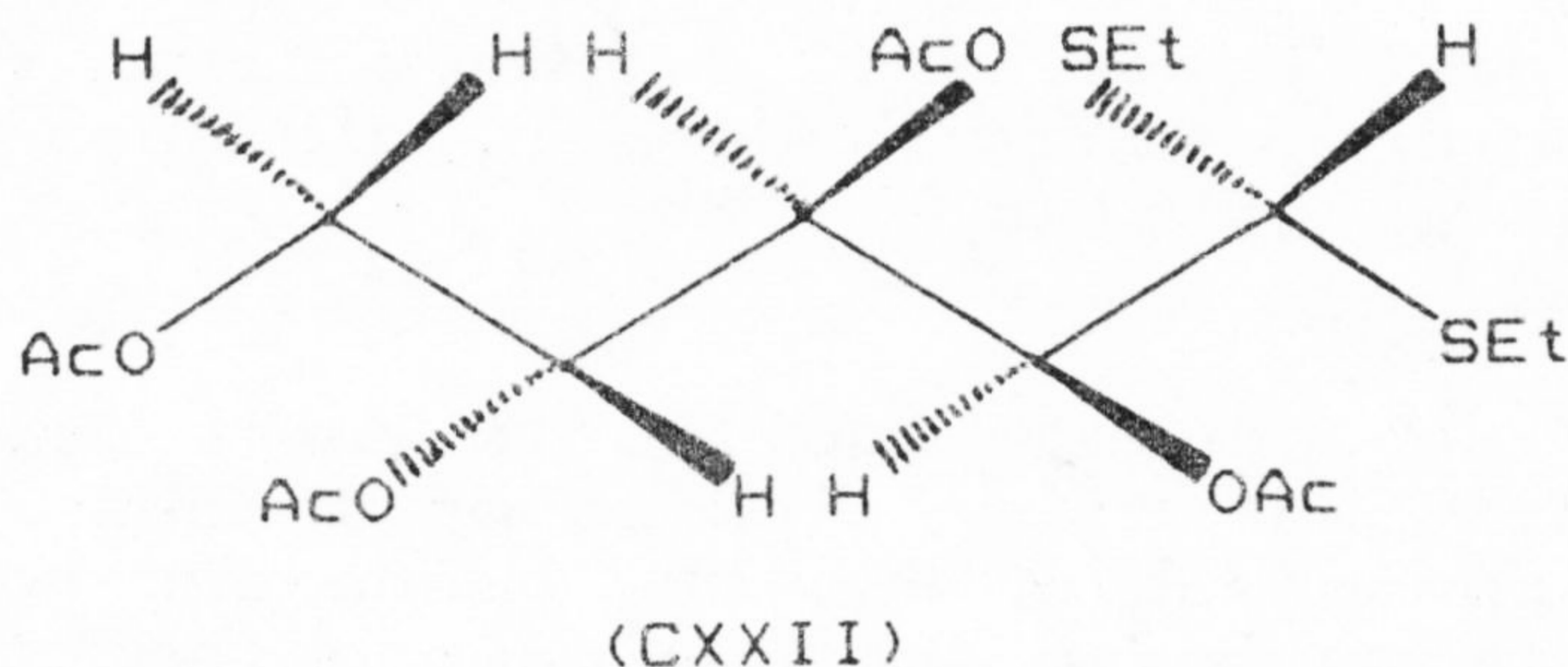


(CXXI)

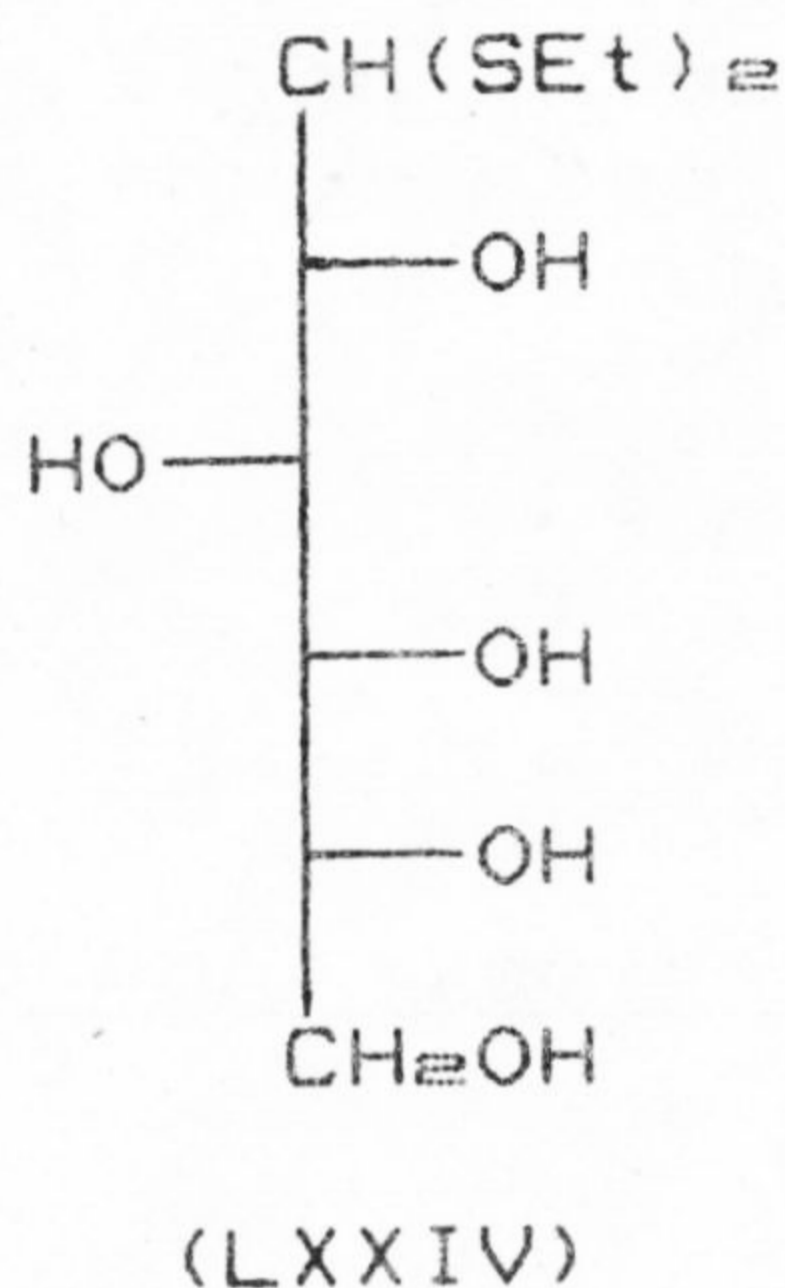
2.2.5.- Propiedades espectroscópicas de ditioacetales. Resonancia Magnética Nuclear.

Han sido obtenidas constantes de acoplamiento y desplazamientos químicos de los espectros de resonancia magnética nuclear de un grupo representativo de pentosas peracetiladas y 6-desoxialdosas dietil (126) y difenil (41, 127) ditioacetales. Tanto los mismos grupos etiltio como los protones metileno en los dietil ditioacetales son diastereotópicos y sus señales exhiben una ligera desigualdad magnética (126, 128).

Horton y Wander (41, 126, 127, 129) han deducido que la forma plana extendida en zig-zag, P (129), (CXXII) es la conformación favorecida (pero no necesariamente exclusiva) para esencialmente (130) todos aquellos casos en que no existe una interacción-1,3 paralela entre grandes sustituyentes polares en esta conformación.



En aquellos casos en que existe este tipo de interacción (LXXIV u otros miembros de las series ribo o xilo) se produce un equilibrio entre conformaciones de "hoz",  ${}^nG^{+/-}$  (129), creada por la rotación de  $120^\circ$  sobre uno o más de los enlaces C-C internos de la cadena con el fin de disminuir las interacciones eclipsadas desestabilizantes, lo cual mostró ser más consistente con los datos de acoplamiento observados para miembros de estas series, ribo y xilo.



En general no se han observado diferencias cualitativas en los espectros de resonancia

magnética nuclear correspondientes a los protones de azúcares dietil y difenil ditioacetales, excepto la variación de resonancia de H-1, lo que indica una conformación similar.

Existe un aparente equilibrio entre distintas conformaciones  ${}^nG^{+/-}$  en los casos en que no se favorece la conformación P, que puede ser racionalizada en este contexto como un cambio temporal de los estados rotaméricos menos desfavorecidos, este fenómeno puede ser fuertemente dependiente de la temperatura (131).

Las aldosa ditioacetales adoptan conformación de "hoz" en disolución y algunas tales como D-ribosa dietil y difenil ditioacetales también existen en conformaciones de "hoz" en estado cristalino, aunque no necesariamente sea la más favorecida en disolución (132).

La flexibilidad conformacional asociada con moléculas acíclicas constituye un impedimento formidable para la determinación por r.m.n. de la relación configuracional, ésta puede ser a menudo rápidamente evidente en derivados cíclicos del mismo azúcar.

#### 2.2.6.- Empleo de 1-Alquil-tiopiranosas en síntesis.

En estos últimos años 1-alquiltiopiranosidos están siendo eficazmente empleados en síntesis de oligosacáridos y C-Nucleósidos, compuestos con una actividad biológica importante.

## 2.2.6.1.- Síntesis de Oligosacáridos.

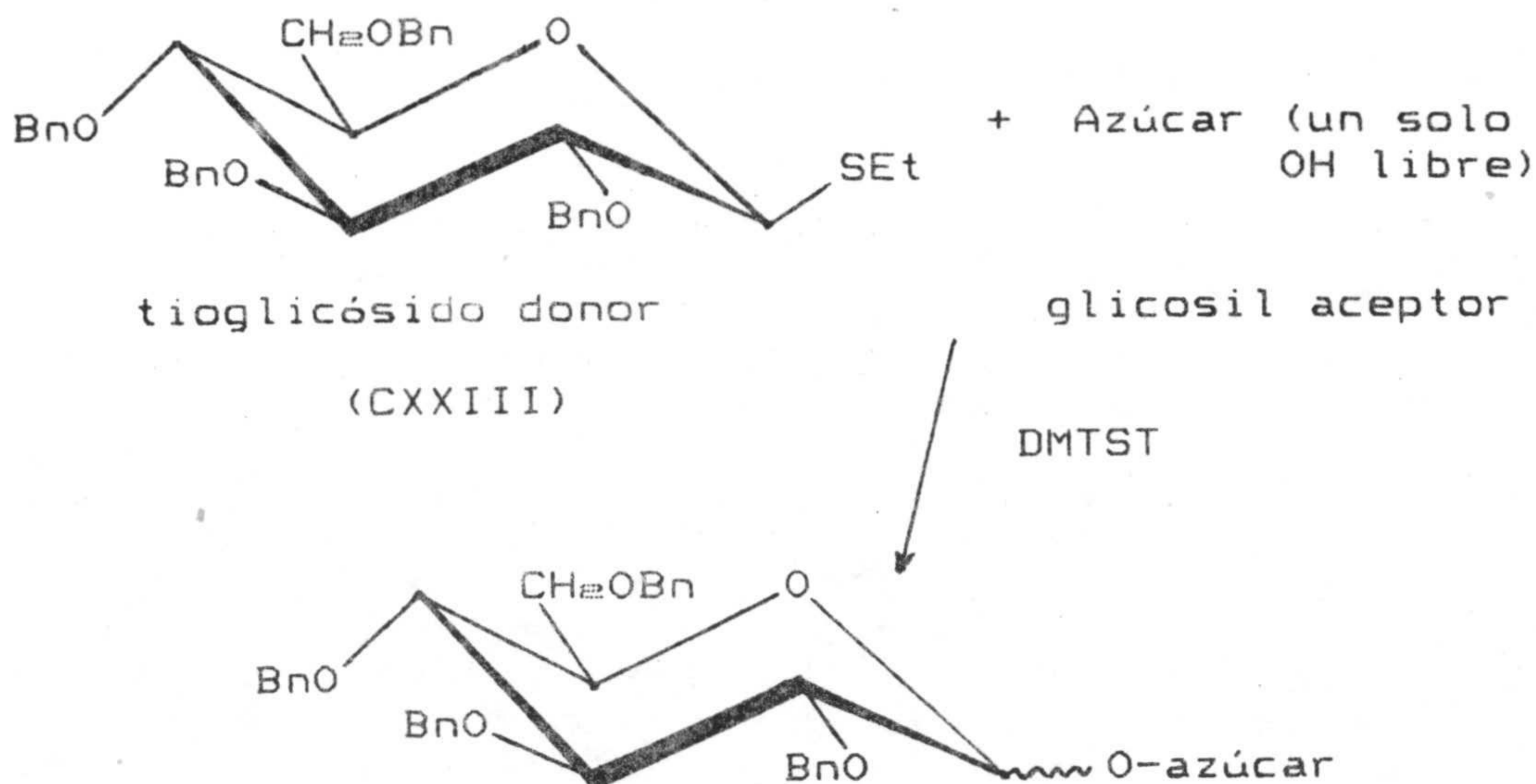
La incorporación de monosacáridos a un oligosacárido base necesita la conversión de este último en donador adecuado para la construcción del enlace glicosídico. La opción más ampliamente utilizada es la formación de glicosil haluros. Esta conversión puede entrañar ciertas dificultades que disminuyen el rendimiento total (133).

Los tioglicósidos constituyen una solución a este problema, ya que son estables frente a las manipulaciones químicas que normalmente se usan en la síntesis de carbohidratos y son convertibles en glicosil haluros (134). Por otro lado, también pueden ser usados directamente como glicosil donores. Mediante el uso de metil triflato como catalizador han sido utilizados directamente para la formación de enlaces 1,2-cis- (135) y 1,2-trans-glicosídicos (136).

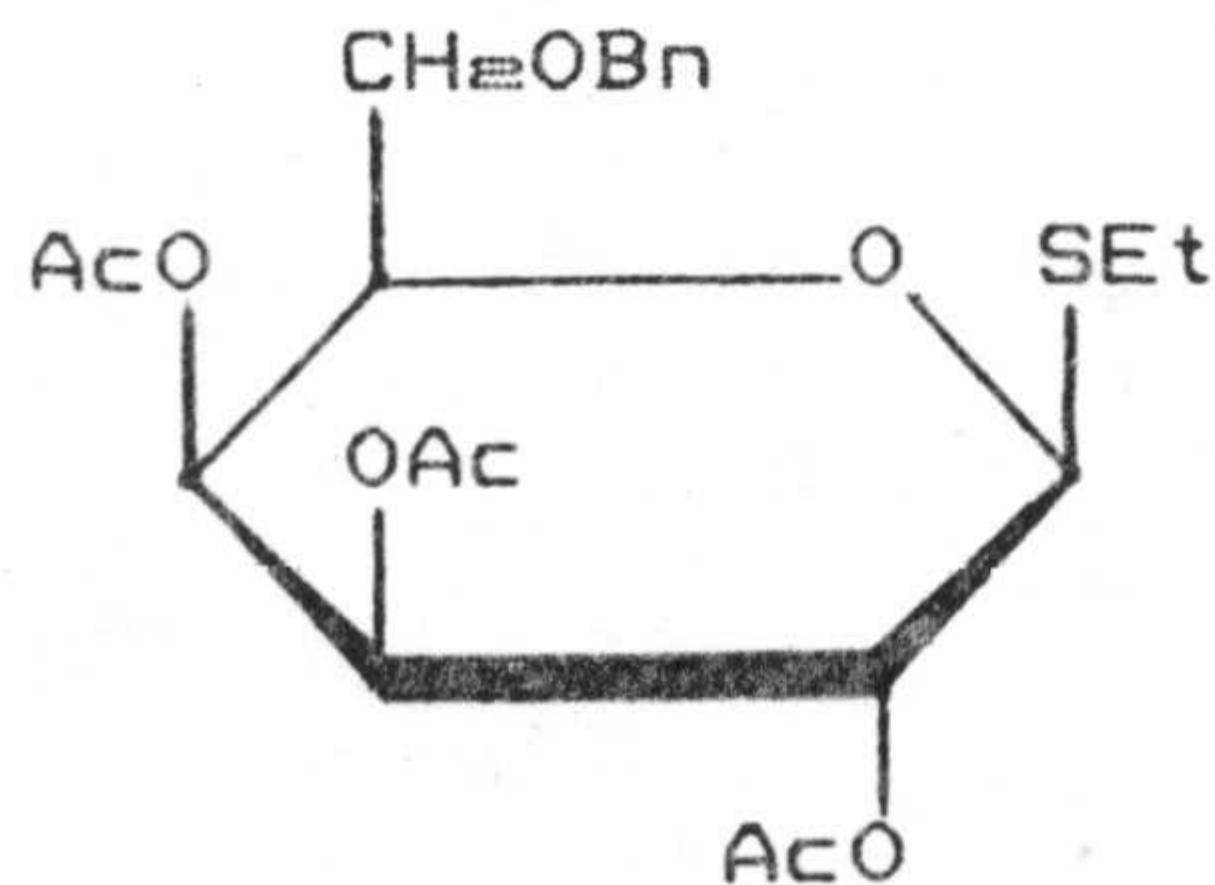
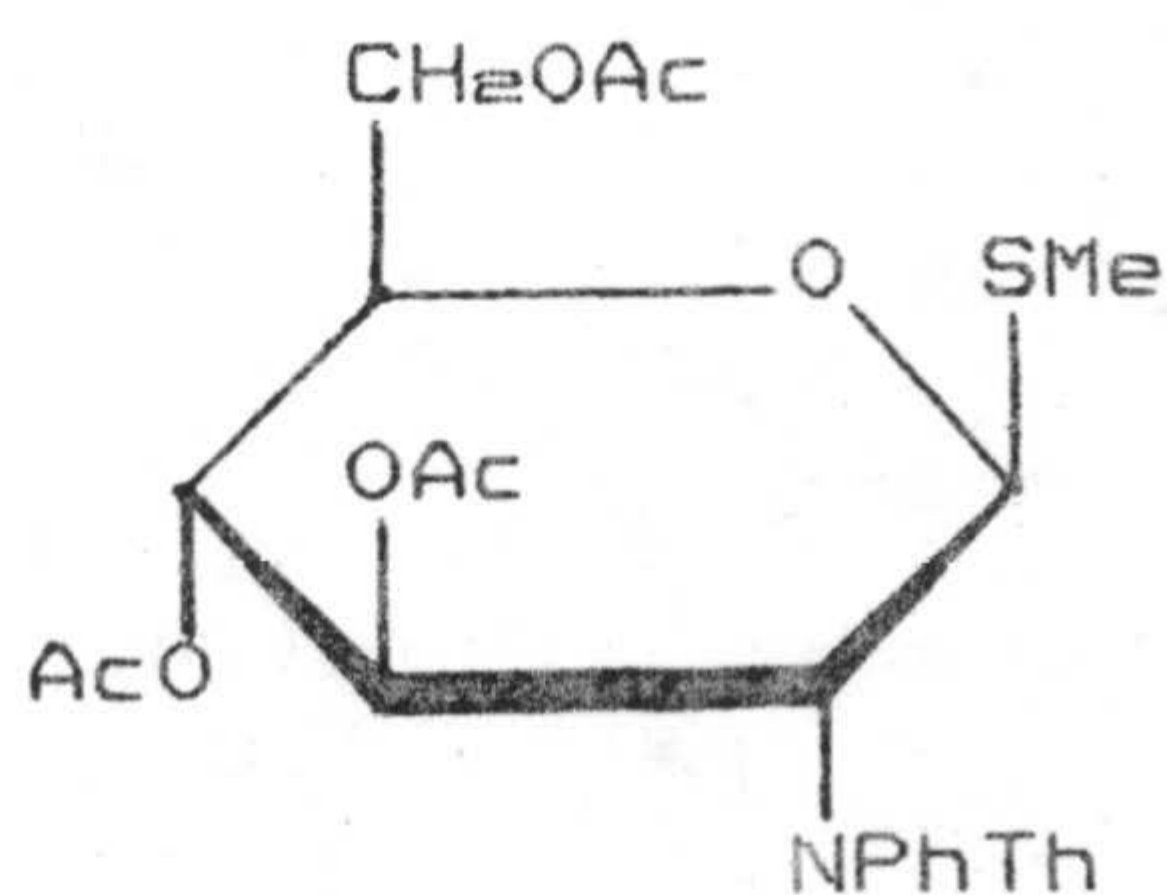
También ha sido descrita (137) la síntesis de 1,2-trans-glicósidos usando varios tioglicósidos y triflato de dimetil(metiltio)sulfonio (DMTST) como catalizador formando los correspondientes glicosil donores n-sustituídos. Asimismo, se ha usado el tioglicósido donador CXXIII (138) en reacción con glicosil aceptores (con todos los hidroxilos protegidos excepto uno) (relación molar 1.2:1) en presencia de DMTST (4-5 equivalentes molares).

Otras modificaciones de reactividad de los 1-tioglicósidos estables, para hacerlos glicosil donores reactivos, han sido llevadas a cabo mediante el uso de NBS (139) y sales de metales pesados, tales como sulfato mercúrico (140), benzoato mercúrico (141), nitrato mercúrico (142), triflato fenilmercúrico (143) y triflato cúprico (144).

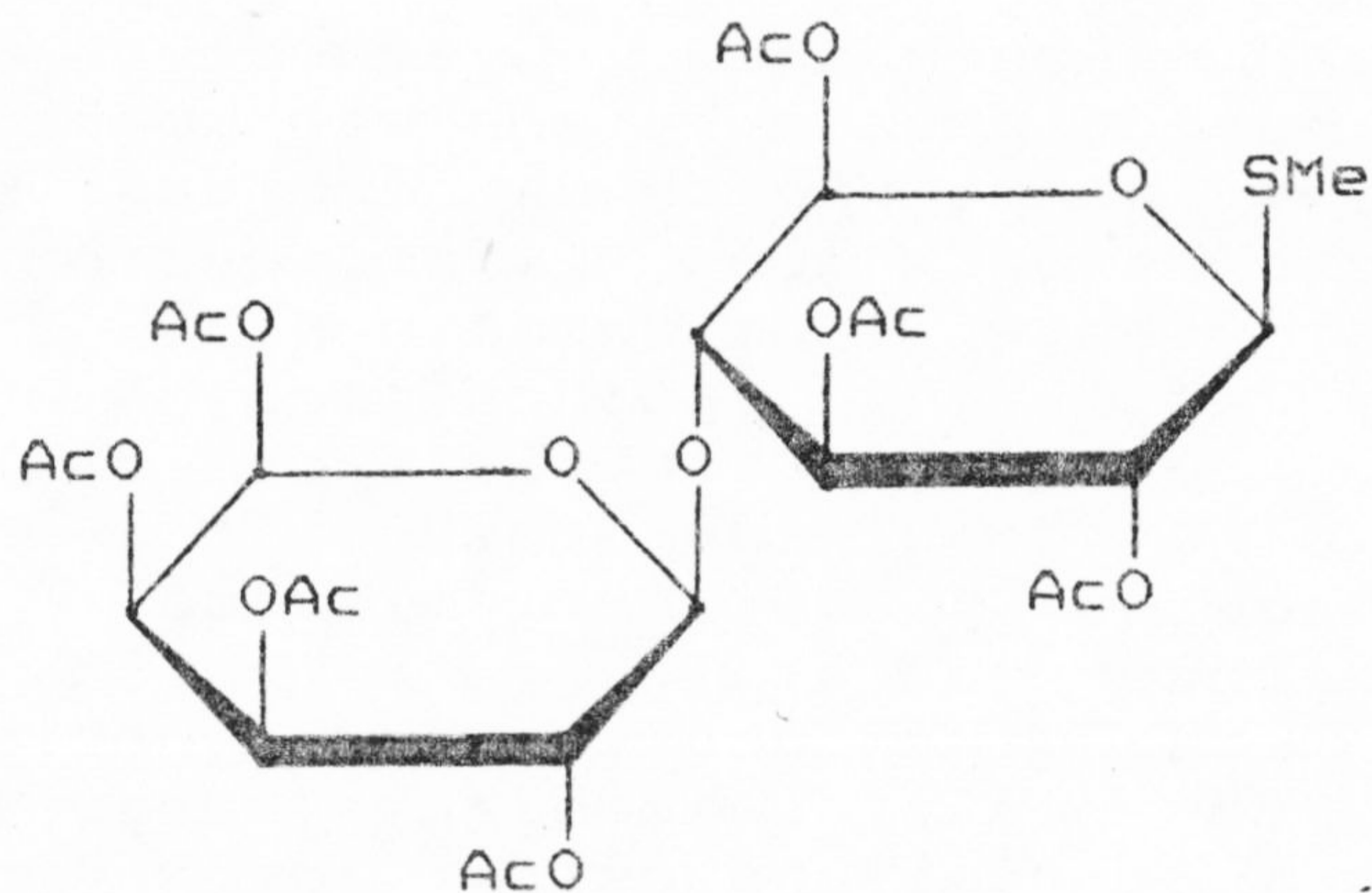
S. Sato y col. (145) describen un nuevo método



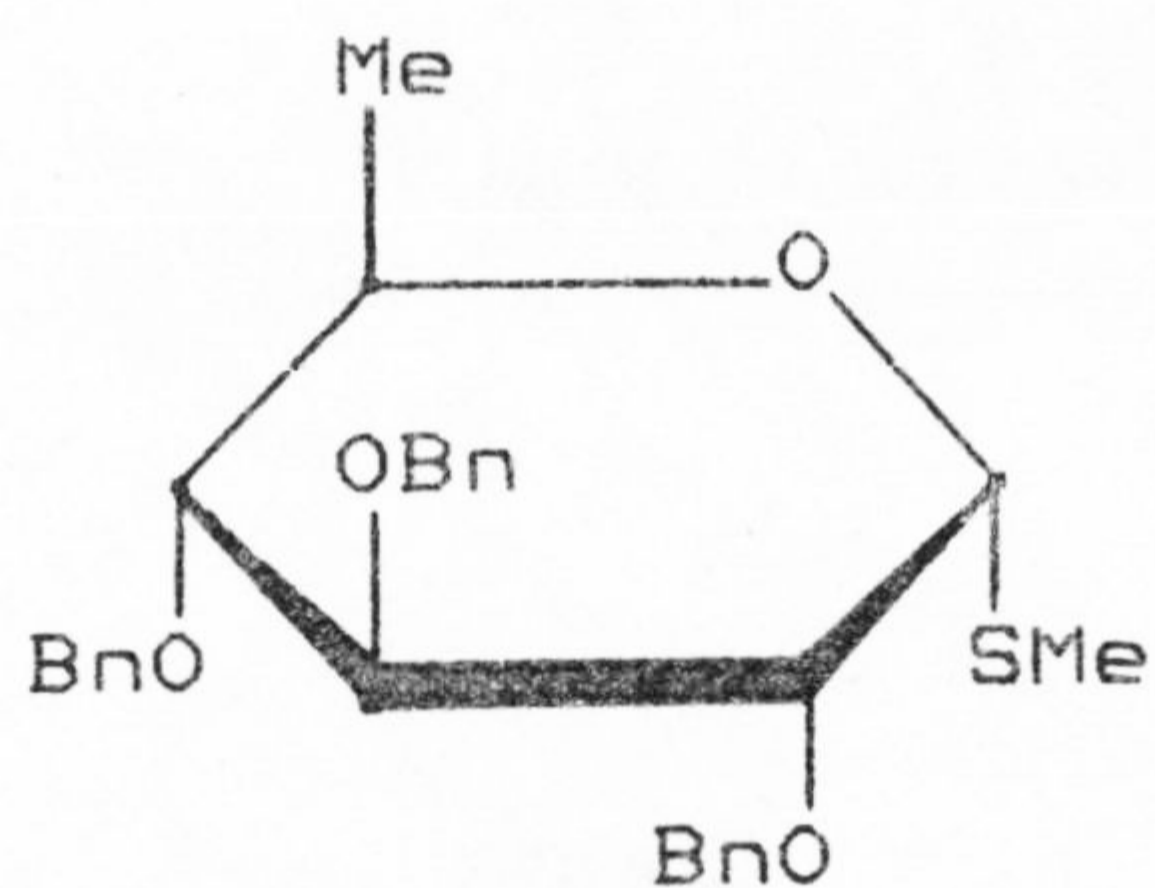
de activación de 1-tioglicósidos mediante la ayuda de bromuro cúprico en presencia de cantidades catalíticas de bromuro de tetrabutilamónio y la adición de catalizadores (146) como triflato de plata, bromuro mercúrico o bromuro de tetrabutilamónio. Estos autores eligen los 1-tioglicósidos CXXIV, CXXV y CXXVI como glicosil donores representativos para la síntesis de 1,2-trans-glicósidos y los 1-tioglicósidos CXXVII y CXXVIII para la síntesis de los 1,2-cis-glicósidos.



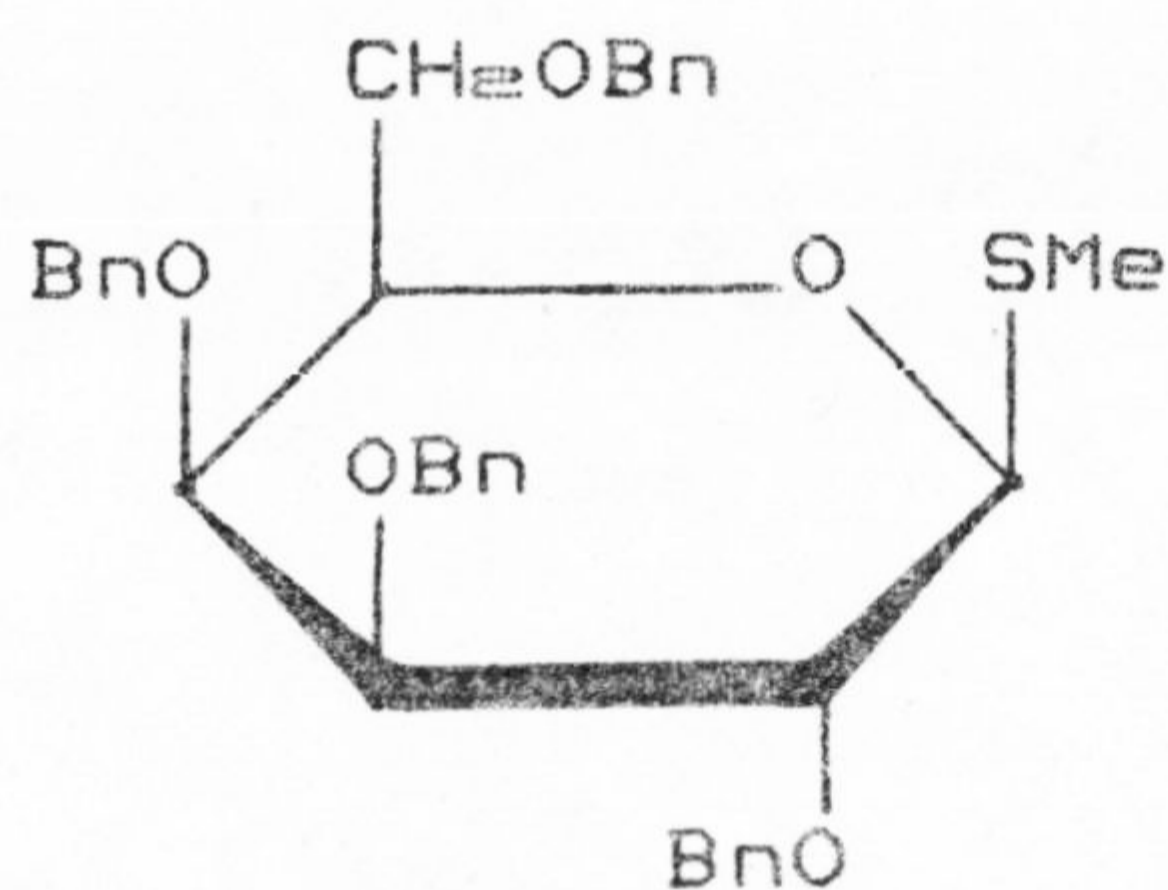




(CXXVI)



(CXXVII)



(CXXVIII)

S. Sato y col. (147) estan realizando también síntesis totales estereo y regio-controladas de glicosfingolípidos.

2.2.6.2.- Reacciones de C-glicosidación. Síntesis de C-nucleósidos.

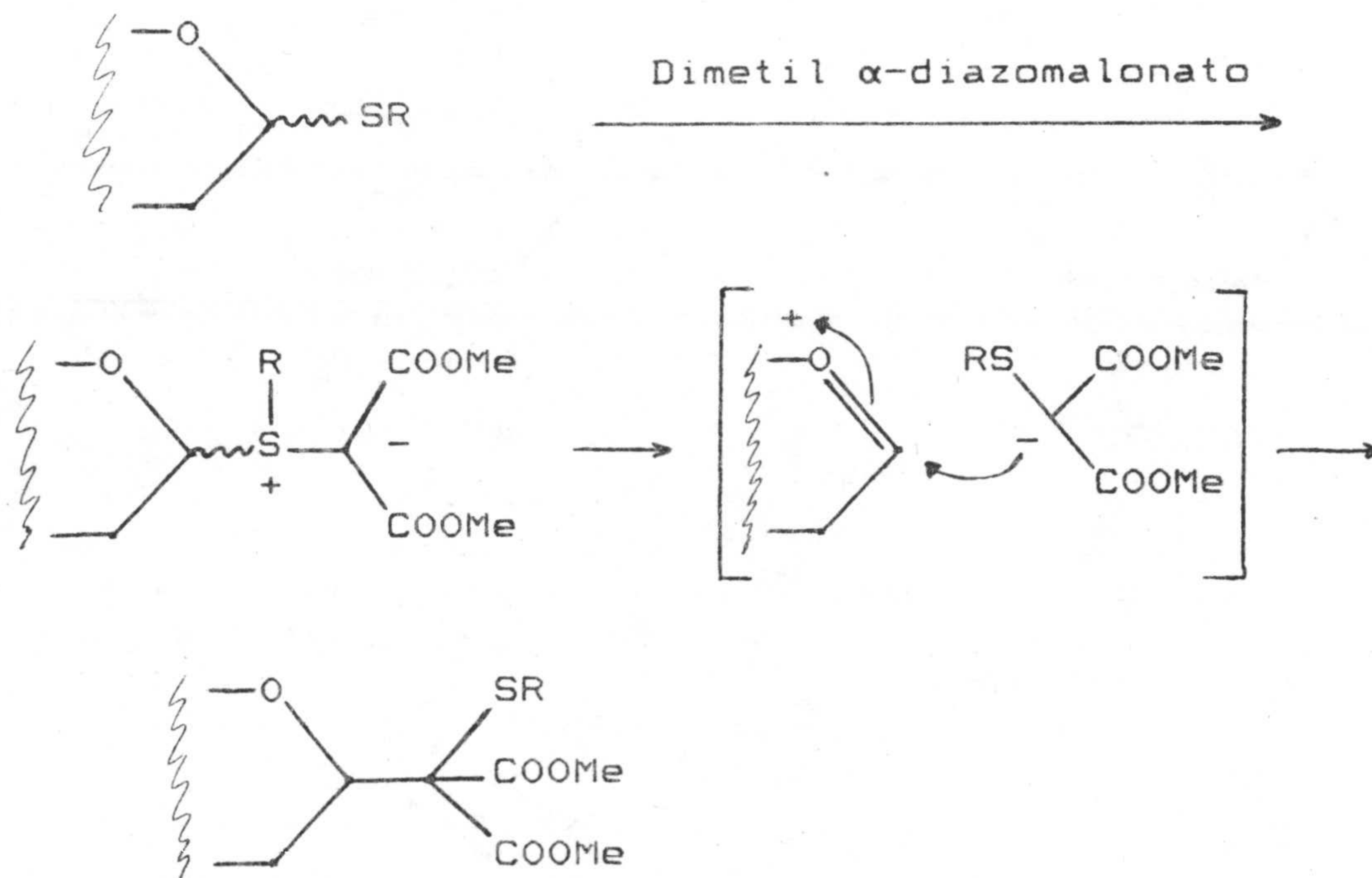
T. Kametani y col. (148) estudian las reac-

ciones de formación de enlace C-C sobre el centro anomérico de carbohidratos y emplean para ello reacciones de desplazamiento de carbenoides. El uso de estas reacciones para la C-glicosidación está basado en las siguientes consideraciones:

a) uso de fenil tioglicósidos como materiales de partida por la participación preferencial (149) del átomo de azufre con el carbenoide.

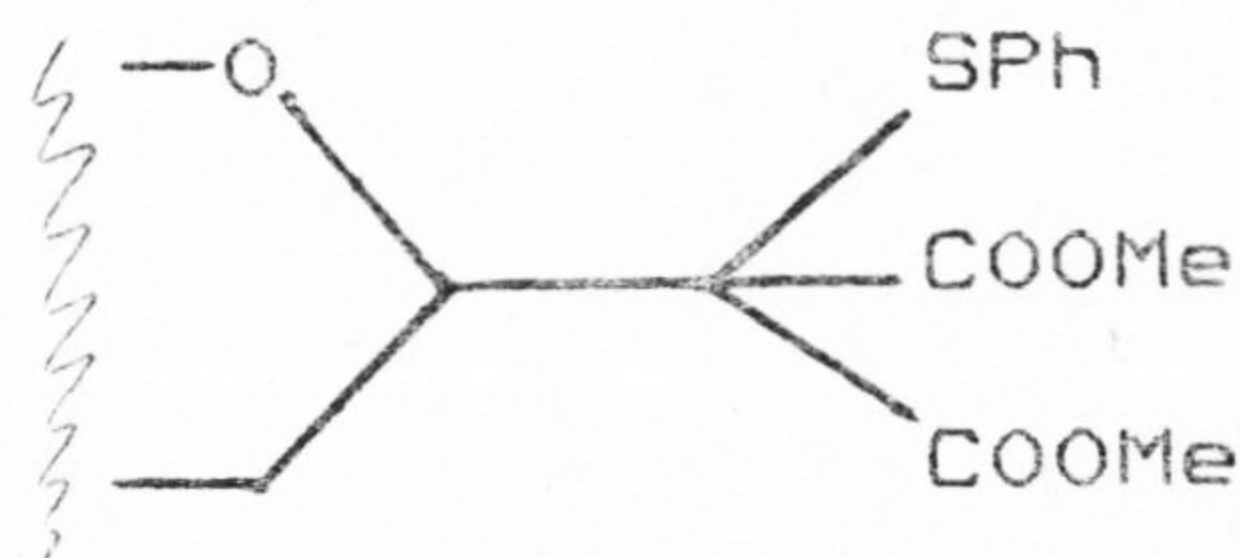
b) la reacción puede ser llevada a cabo mediante condiciones neutras.

c) la introducción de varias funcionalizaciones puede ser realizada mediante manipulación de los grupos organosulfurados de los productos (150).



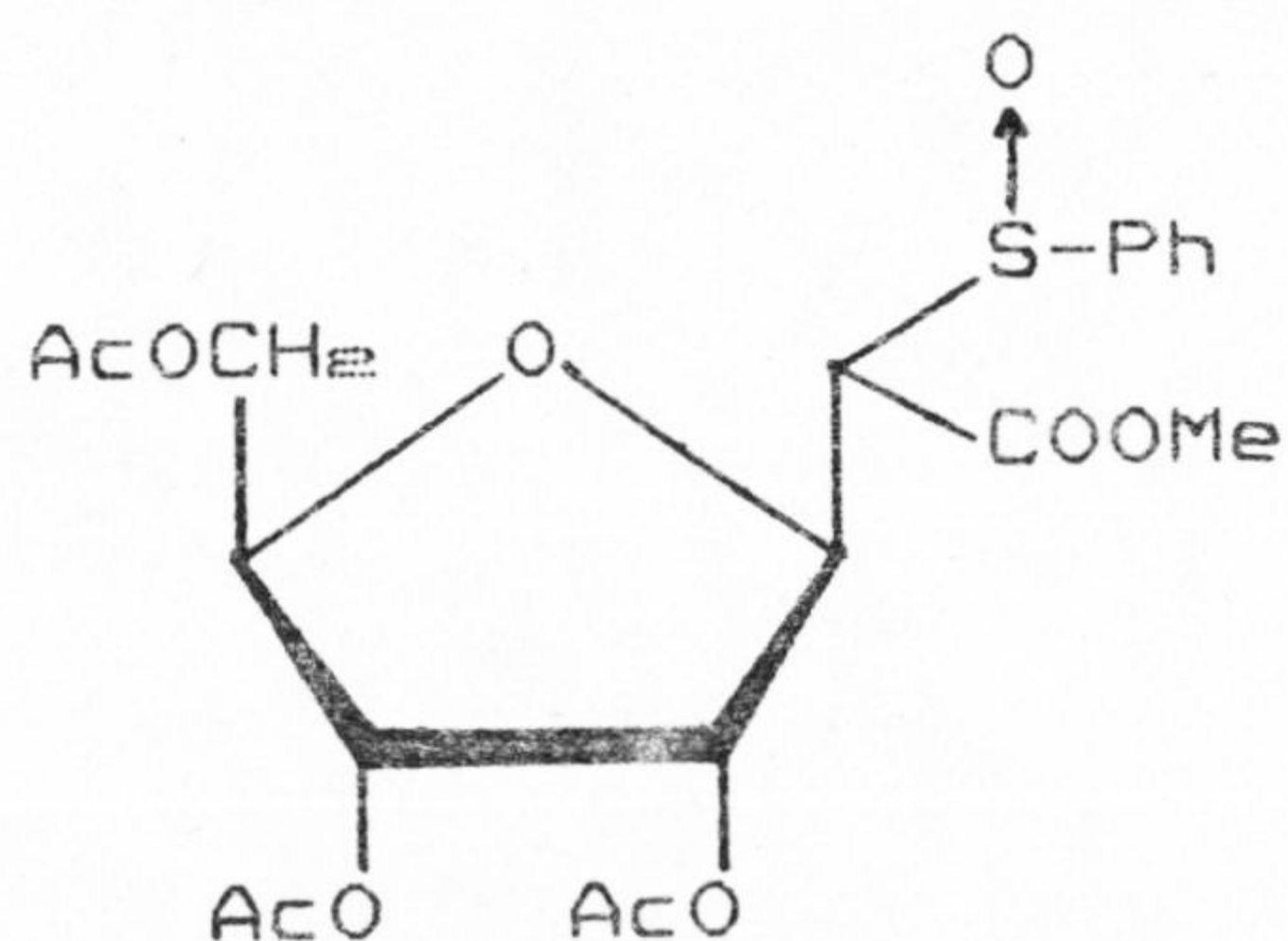
Así prepararon (148) varios feniltioglicósidos de acuerdo con la literatura (ver 2.2.1. y 2.2.4.-)

que hicieron reaccionar con dimetil  $\alpha$ -diazomalonato (proporción molar 1:3) en cloruro de metileno y en presencia de acetato de ródio (II) a reflujo, para obtener los correspondientes C-glicósidos CXXIX.

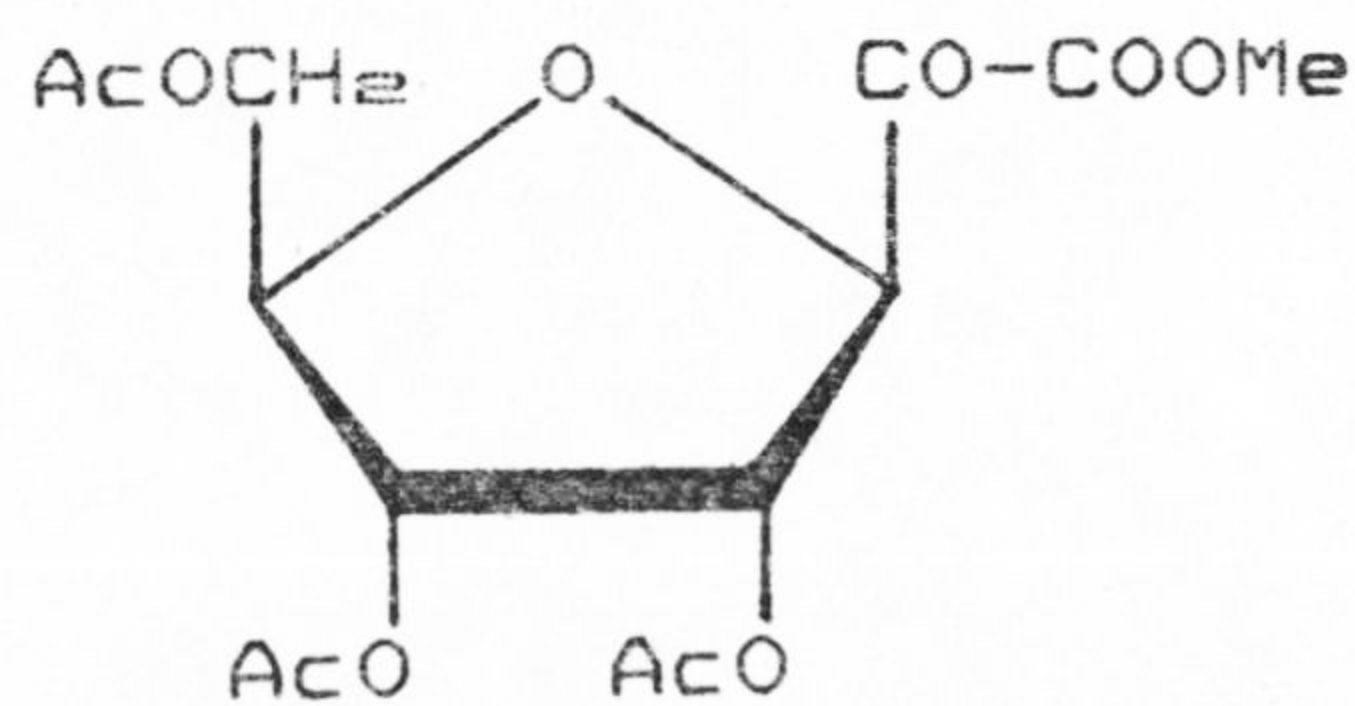


(CXXIX)

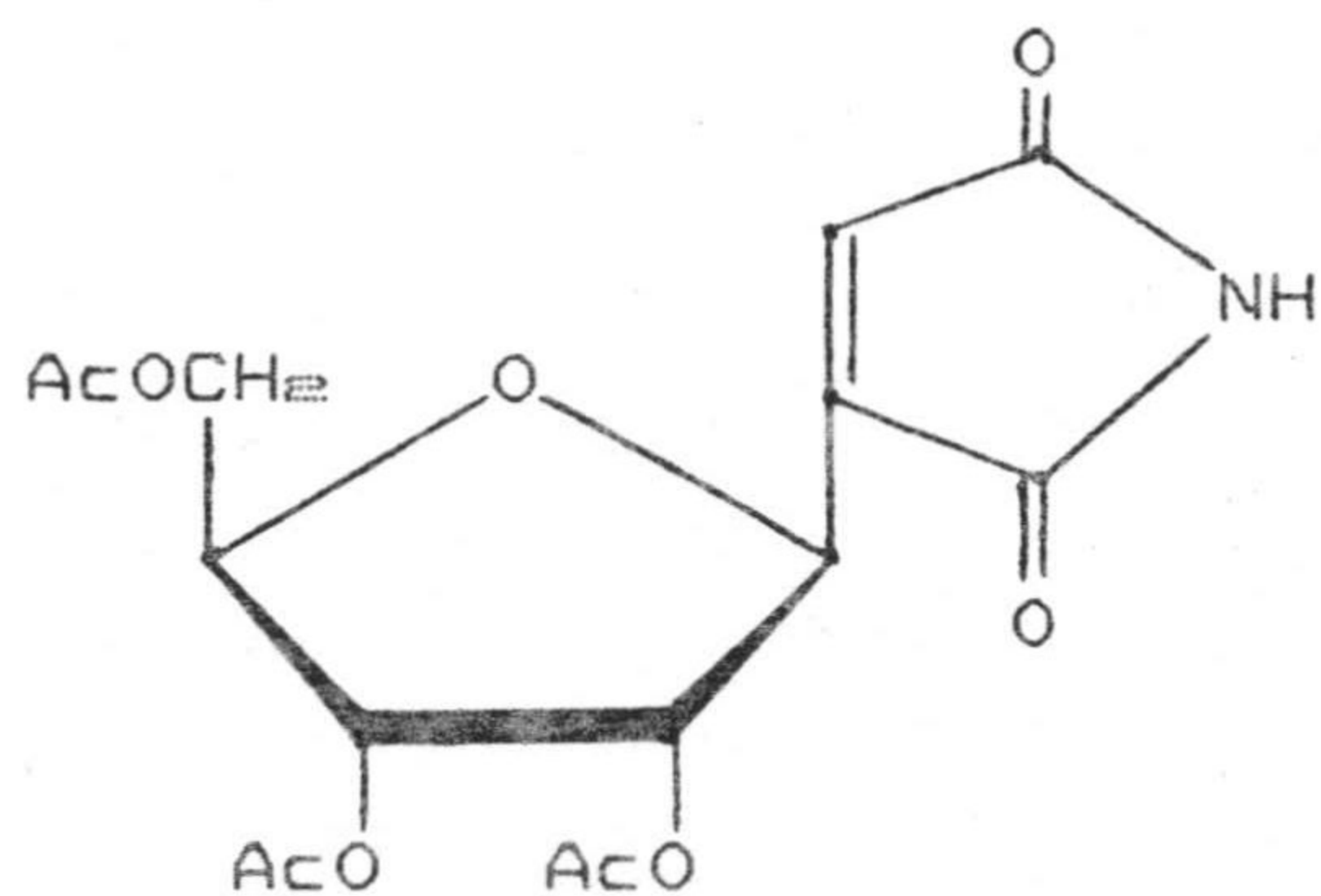
Esta reacción de glicosidación fué posteriormente aplicada a la síntesis de (+)-Showdomicina. La descarbometoxilación (151) del C-glicósido correspondiente al fenil 2,3,6-tri-O-acetil-1-tio- $\beta$ -D-ribofuranósido (DABCO, celita,  $\text{Me}_2\text{S}$ , benceno, reflujo 24 h), seguida de oxidación (MCPBA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , temperatura ambiente) condujo al sulfóxido CXXX, el cual por reagrupamiento de Pummerer y subsiguiente destiofenilación (152) conduce al cetoester CXXXI. Finalmente una reacción de Wittig de CXXXI condujo a la triacetil-showdomicina (CXXXII).



(CXXX)



(CXXXI)



(CXXXII)

## 2.3.- C-GLICOSIDOS

### 2.3.1.- C-Glicósidos. Generalidades.

Se ha aislado un gran número de derivados de azúcares cuya parte glicosídica está unida al resto de la molécula mediante enlace C-C. A estos compuestos se les denominó C-glicósidos por la similitud estructural que presentaban con los glicósidos. Sin embargo, dicha analogía estructural no implica, necesariamente, analogías en el comportamiento químico, como se pone de manifiesto en el hecho de que la hidrólisis ácida de C-glicósidos es imposible.

Se ha aislado otro tipo de C-glicósidos cuya importancia biológica les hace más interesantes que los anteriores, este tipo de sustancias son los C-nucleósidos, caracterizados por ser el aglicón una base púrica, pirimidínica o análogos.

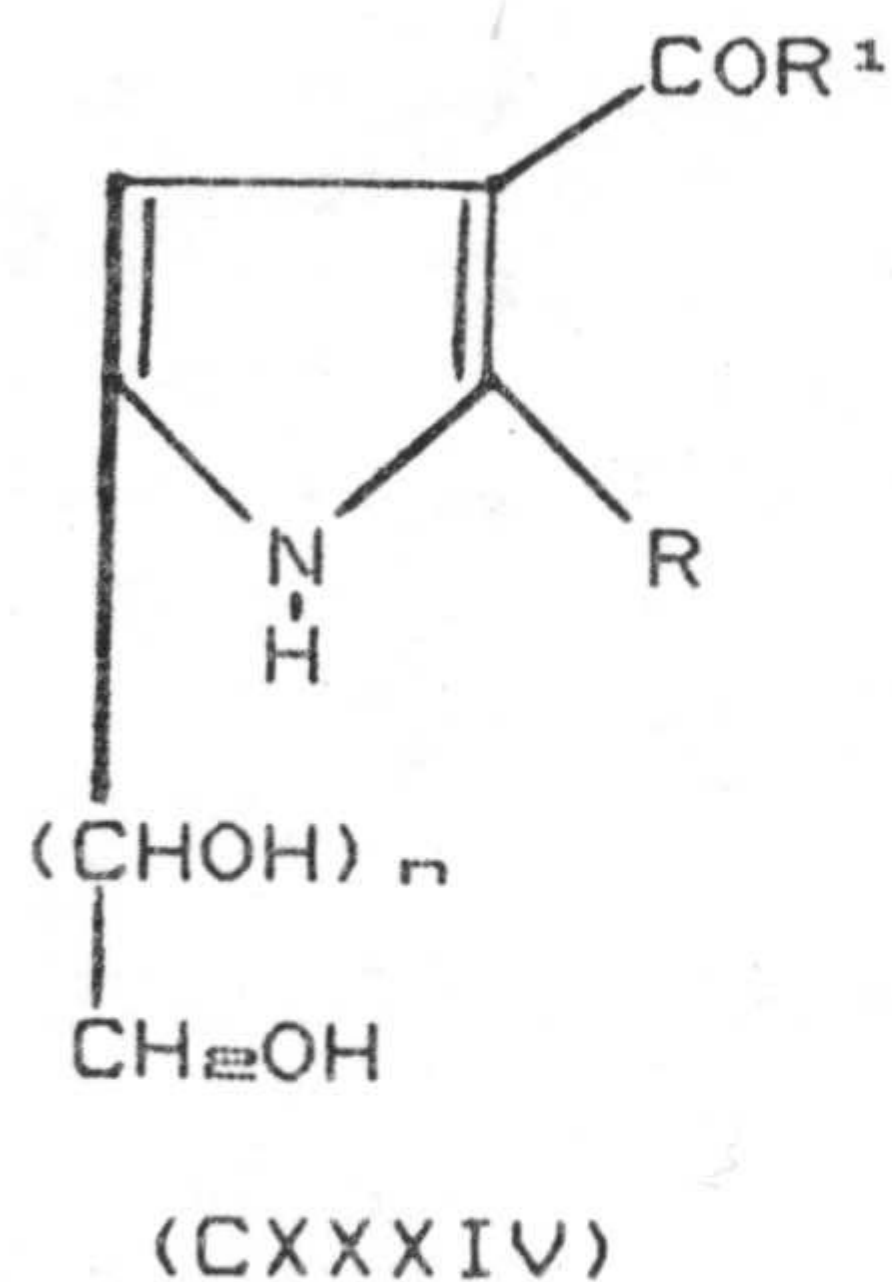
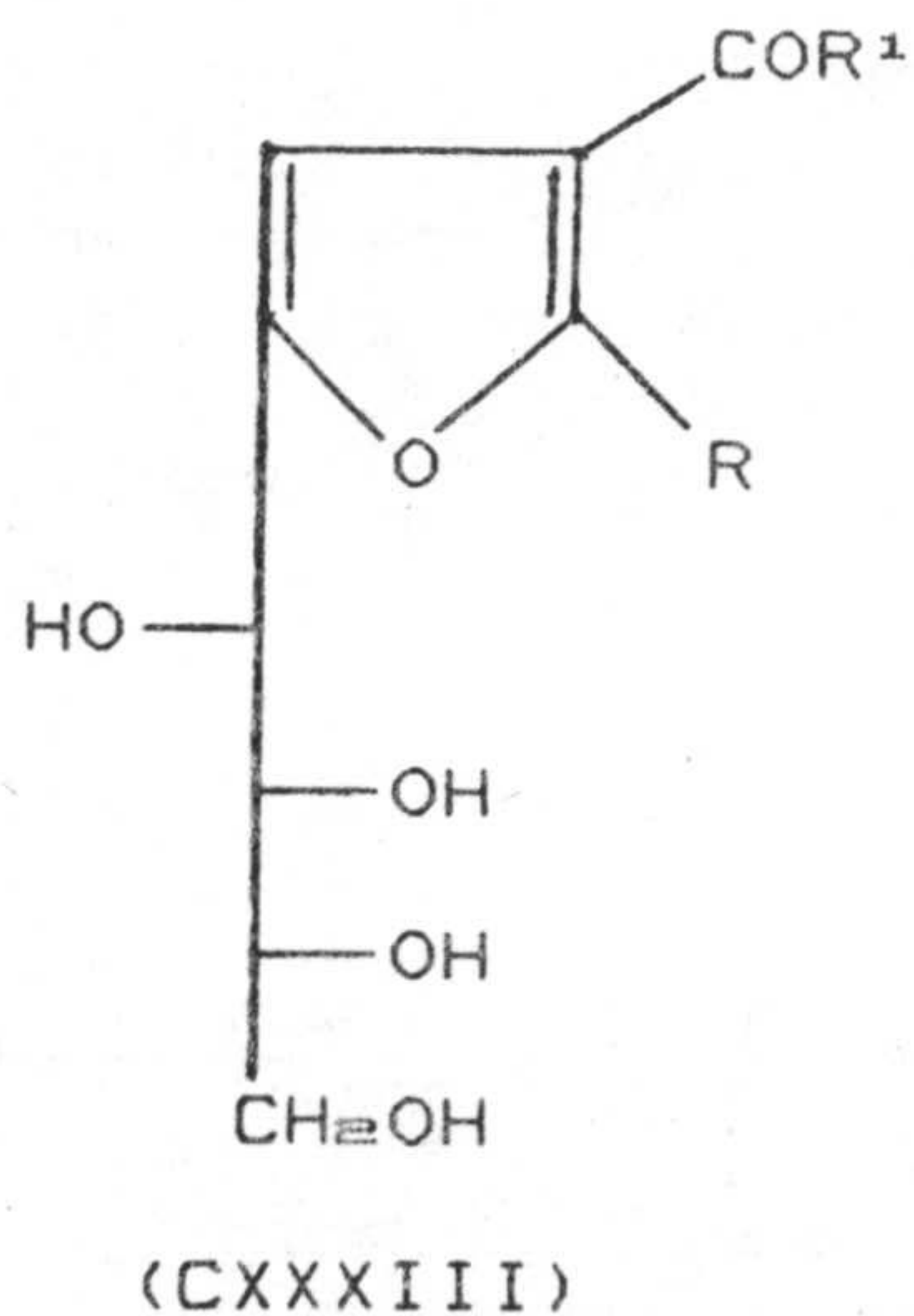
### 2.3.2.- Síntesis de C-Glicósidos.

En el caso de C-glicósidos naturales procedentes de plantas la síntesis cumplía fundamentalmente la función de confirmar inequívocamente sus estructuras. En este sentido aparecen los trabajos de Chopin y col. (153) y aunque los rendimientos

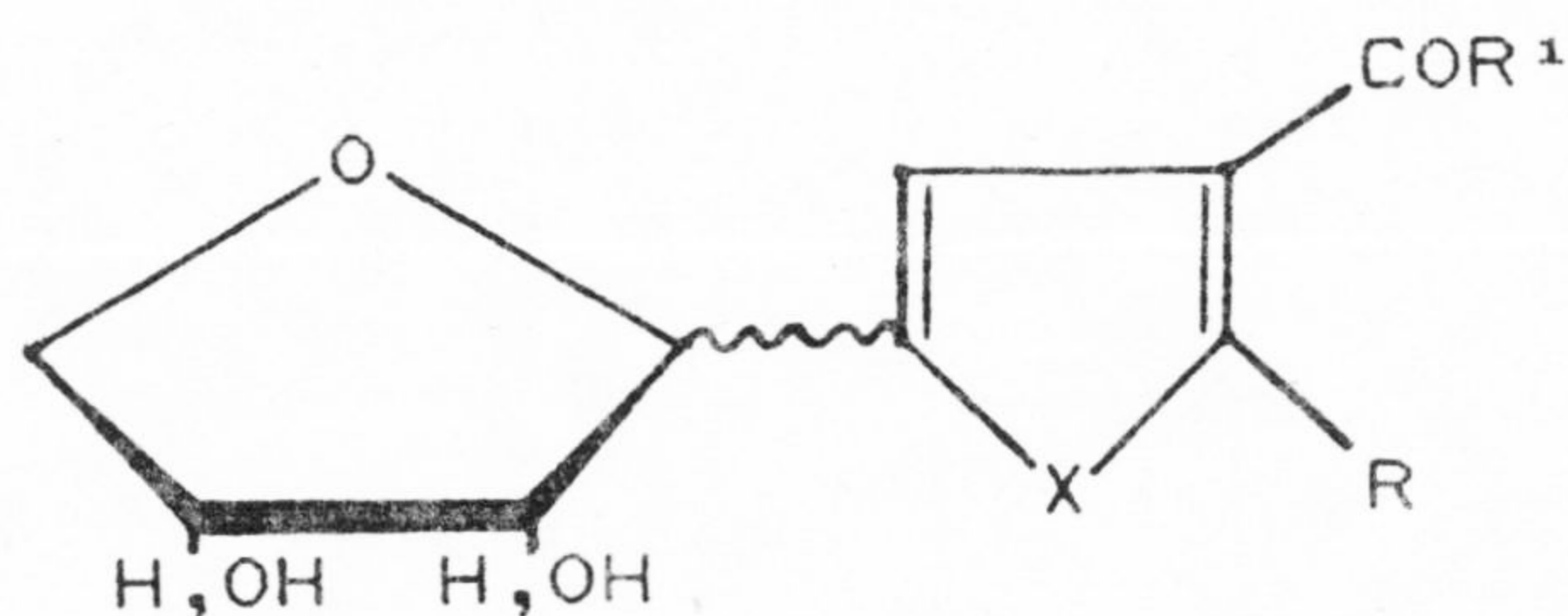
obtenidos son muy bajos, les permiten confirmar gran cantidad de estructuras. Modernamente, el interés se ha canalizado hacia la obtención de C-nucleósidos y análogos.

### 2.3.2.1.- Síntesis de C-glicosil-heterociclos.

La reacción de la D-glucosa con compuestos  $\beta$ -dicarbonílicos conduce a la formación de los compuestos furánicos CXXXIII mediante la reacción que denominamos de García González (154) y que ha sido extendida a distintos monosacáridos y compuestos relacionados. Cuando se realiza la reacción de condensación de un compuesto  $\beta$ -dicarbonílico con una 2-amino-2-desoxi-aldosa o sustancia relacionada (155, 156, 157) se obtiene una serie de derivados pirrólicos CXXXIV.



El tratamiento de estos polihidroxiálquil heterociclos con un ácido mineral (generalmente HCl) a baja temperatura (aprox. 0°) conduce a la formación del par de anómeros  $\alpha$ - y  $\beta$ -glicosil-derivados CXXXV (158-162).



X=O, NH

(CXXXV)

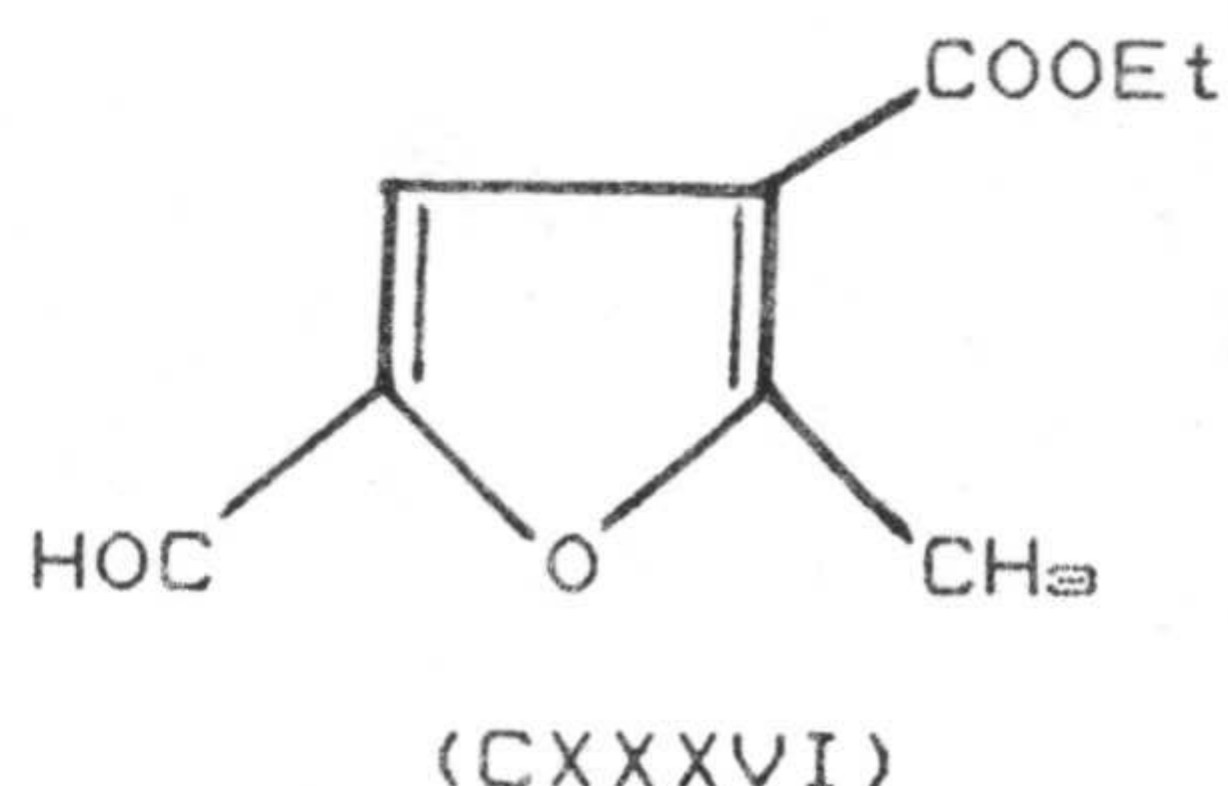
Con todo ello, se puede concluir que este método constituye una eficaz alternativa para la preparación de polihidroxiálquil y C-glicosil furanos, incluso frente a procedimientos relativamente recientes (163, 164).

#### 2.3.2.1.1.- Reacción de aldosas con compuestos $\beta$ -dicarbonílicos.

En 1927 E. S. West (165) describe la reacción de la D-glucosa con el acetyl acetato de etilo obteniendo un producto al que asigna una estructura errónea.

F. García González (166) en 1934, tras una serie de pruebas químicas le asigna la estructura furánica CXXXIII (R=Me, R¹=OEt).

La reacción se extiende a otros azúcares. Así, por ejemplo, A. Muller e I. Varga (167) prepararon CXXXIII a partir de la D-manosa y el acetyl acetato de etilo, y realizaron la degradación de la cadena lateral con tetraacetato de plomo para dar CXXXVI. Con este tipo de degradación se abre una vía para la síntesis de diversos furanos 2,3,5-trisustituídos (166, 167).

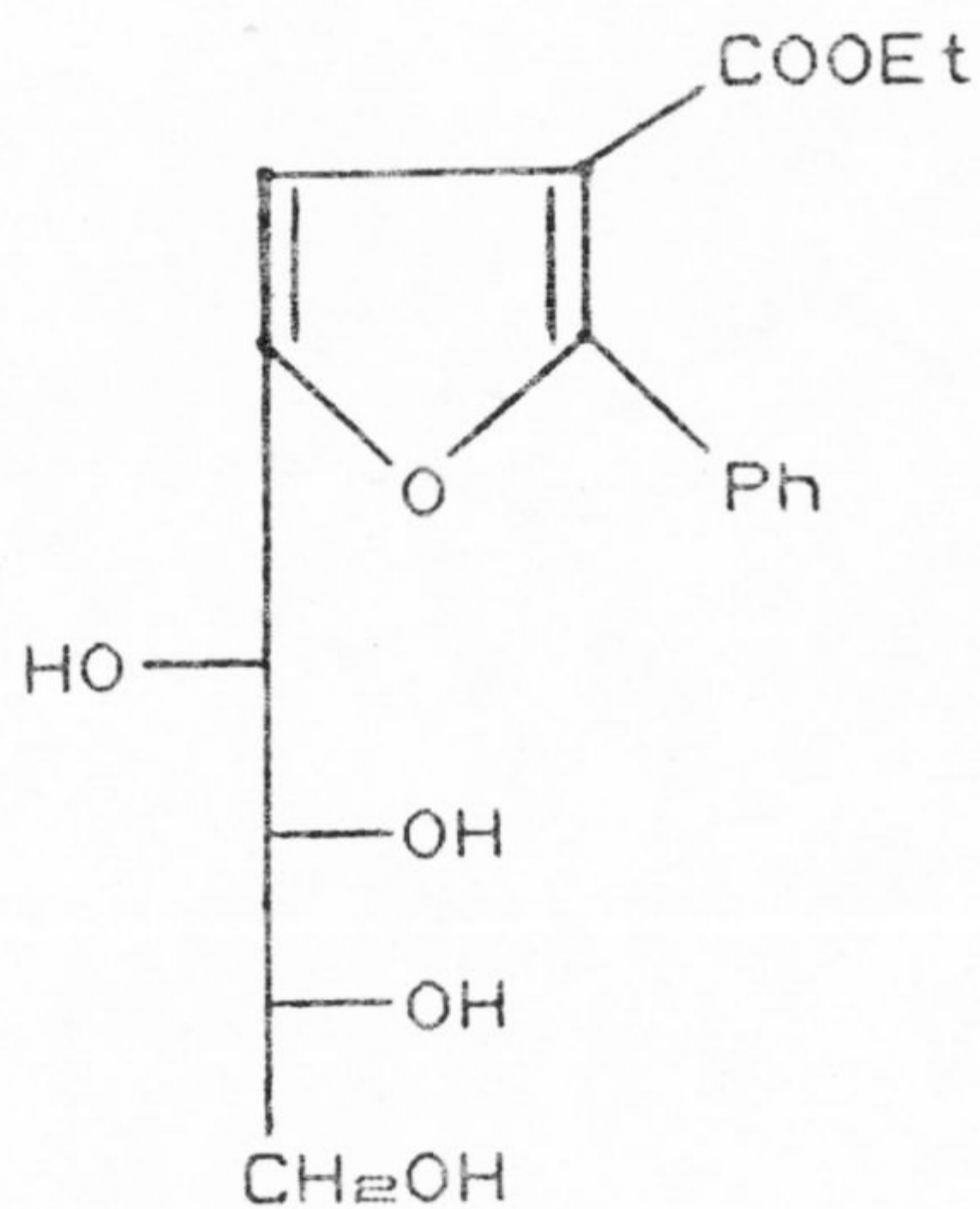


En 1940 T. Széki y E. Laszló (168) realizaron la condensación de D-glucosa con benzoilacetato de etilo y  $\beta$ -cetoglutaratato de dietilo para dar CXXXVII y CXXXVIII respectivamente.

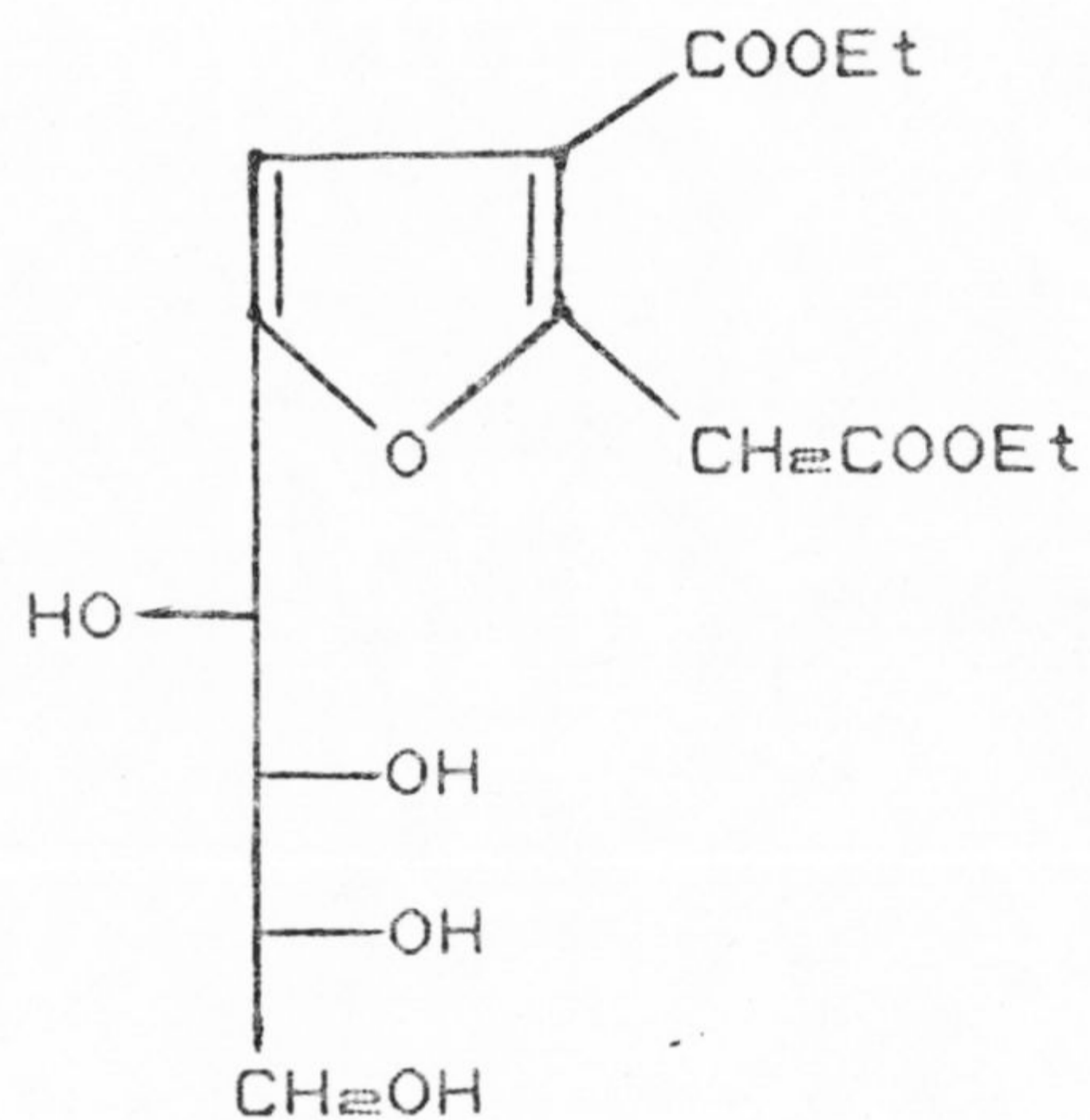
Cinco años más tarde J.K.N. Jones (169) condensa la 2,4-pentanodiona con D-glucosa obteniendo CXXXIX con una funcionalización distinta en la posición 3 del anillo furánico. El tratamiento de CXXXIX con tetraacetato de plomo le llevó a CXL.

Por otro lado, llevó a cabo una serie de reacciones sobre CXXXIX como el tratamiento con ácido clorhídrico y posterior oxidación peryódica del producto obtenido, aunque se asignaron unas estructuras incorrectas, como posteriormente demostraron F. García González y col. (159). Según este último autor, el tratamiento tanto de CXXXIX como de otros productos de condensación, obtenidos

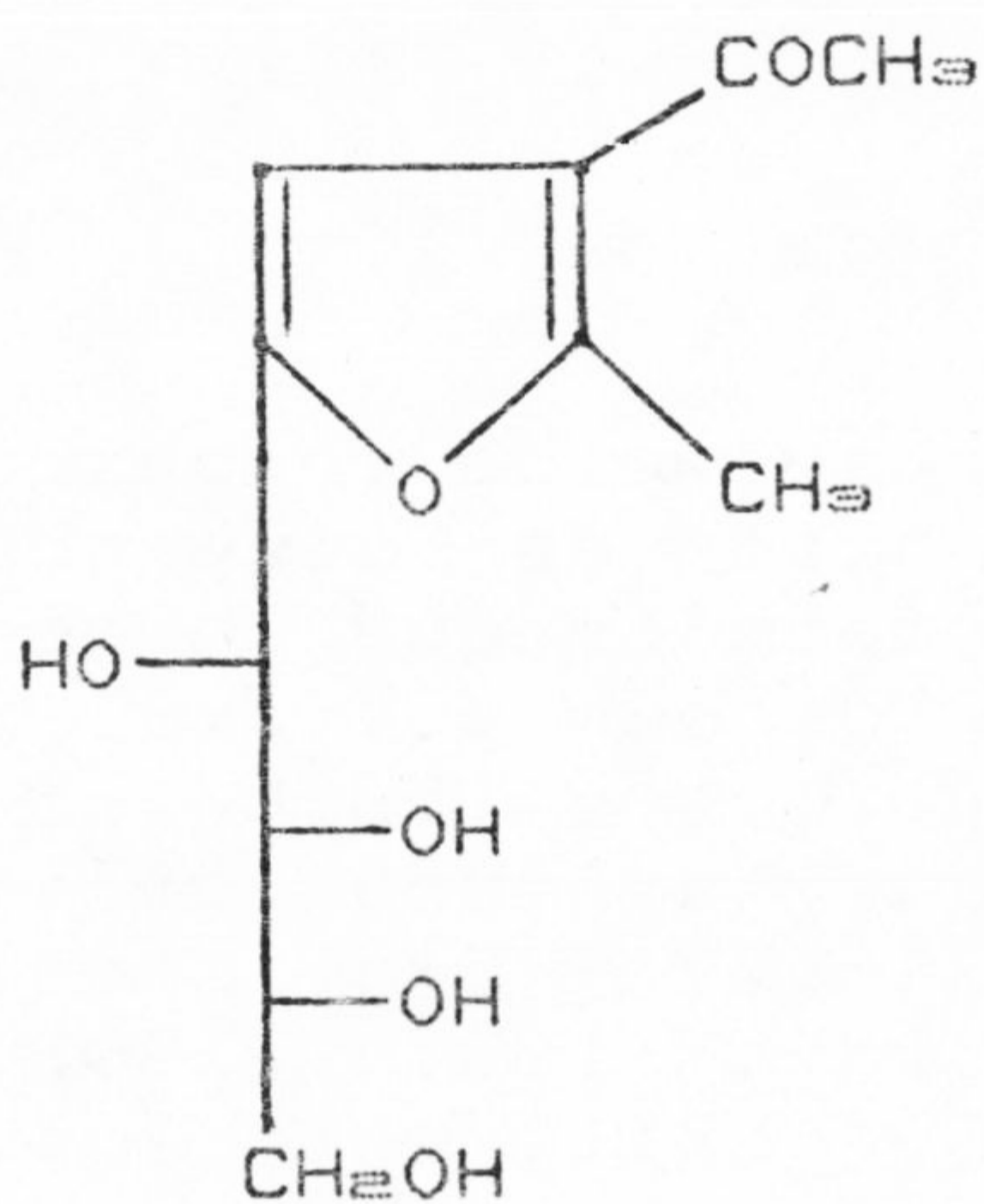




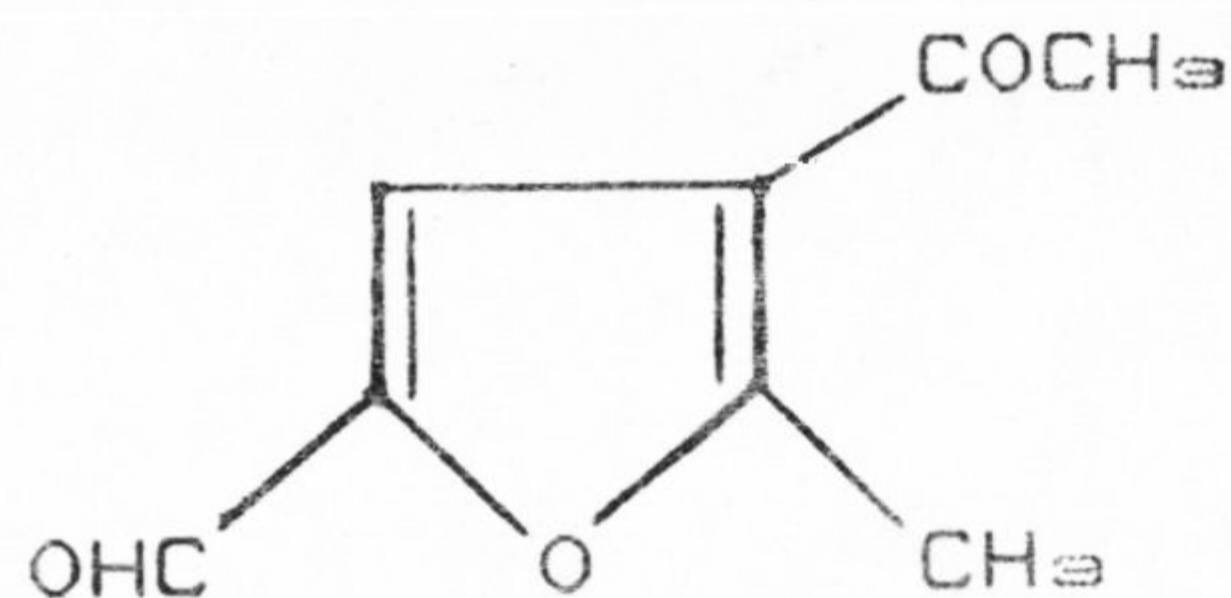
(CXXXVII)



(CXXXVIII)



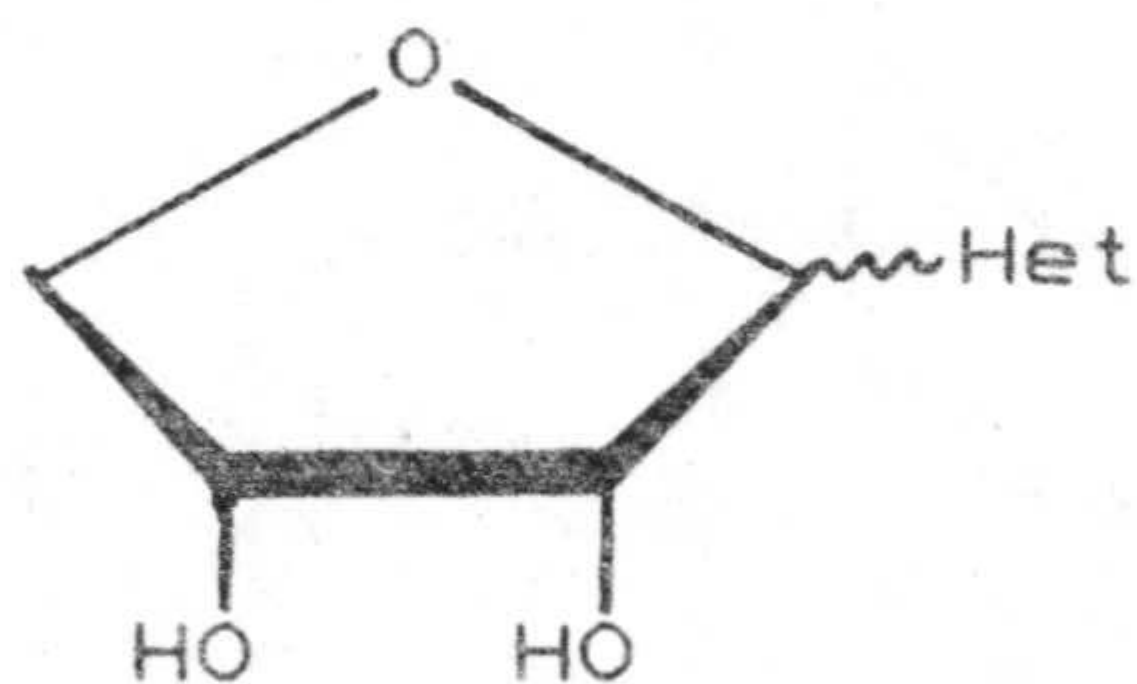
(CXXXIX)



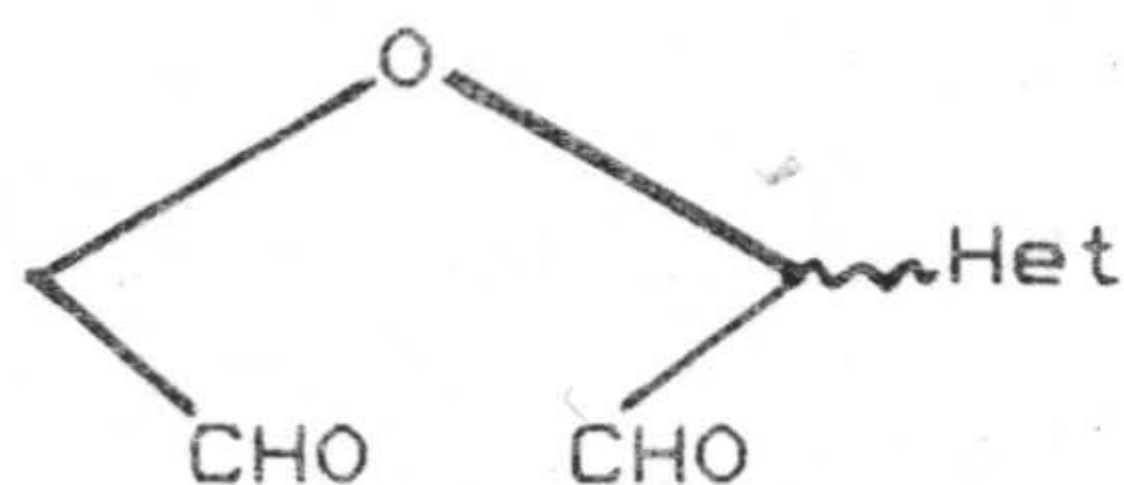
(CXL)

por este tipo de reacción, con un ácido mineral conducía a la formación de compuestos de fórmula general CXXLI y cuando éstos se trataban con metaperyodato sódico u oxidantes similares se obtenían los correspondientes dialdehídos CXXLII que se encuentran hidratados formando "hemialdales" de

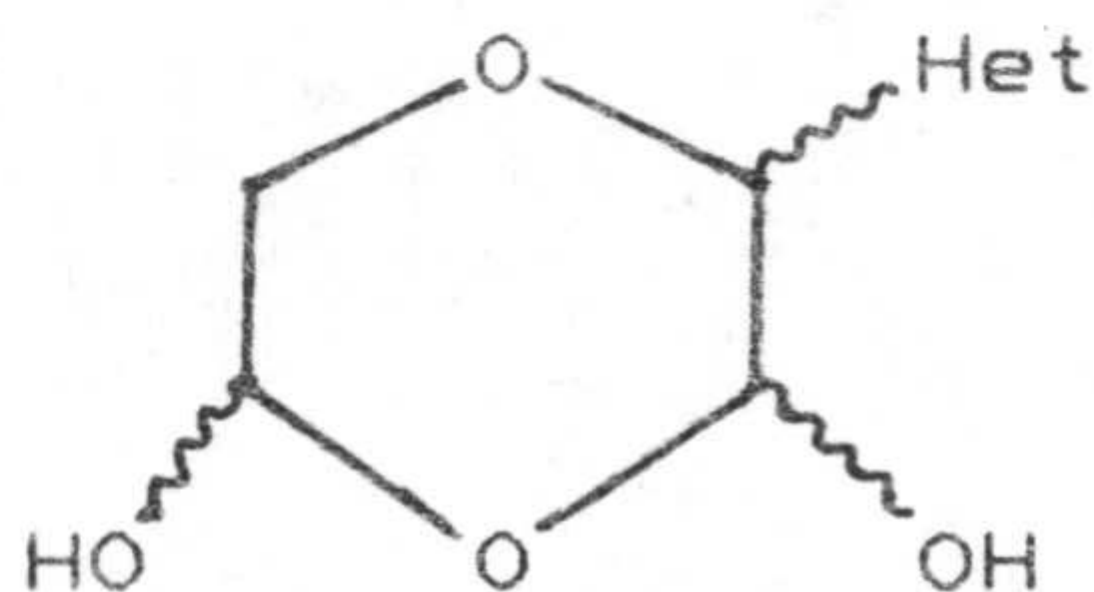
fórmula general CXLIII.



(CXLI)



(CXLII)



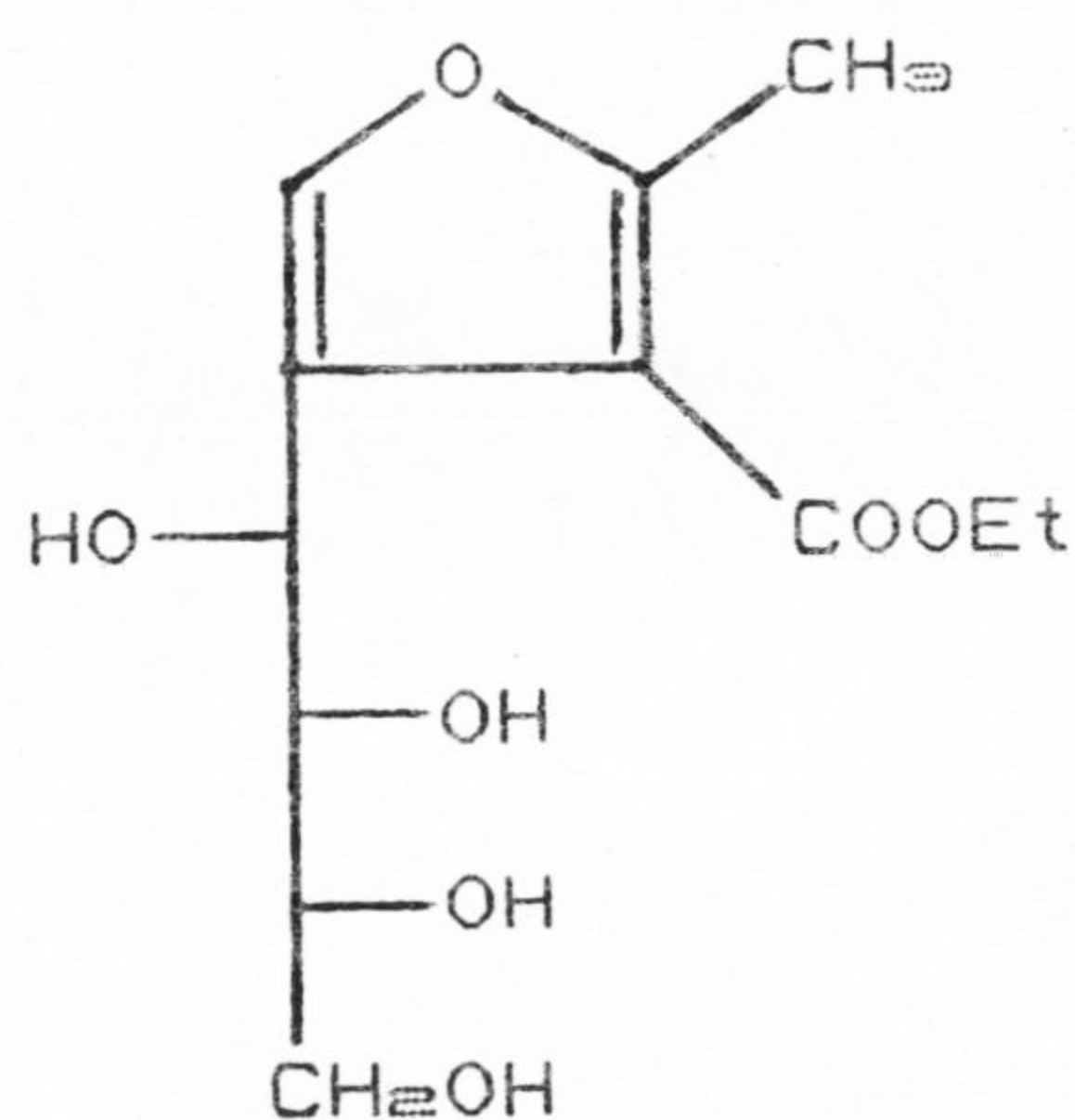
(CXLIII)

Existen en la literatura una serie de trabajos en los que se comunica la preparación de diversos furanos obtenidos mediante la reacción que hemos denominado de García González en los que se amplía la gama de compuestos  $\beta$ -dicarbonílicos (158, 165-173) en reacción con la D-glucosa y de monosacáridos como la D-galactosa (168, 174-177), D-glicero-D-gulo-heptosa (178), D-ribosa (179, 180), L-arabinosa (176) y D-xilosa (176, 181), e incluso el D-gliceraldehído (178).

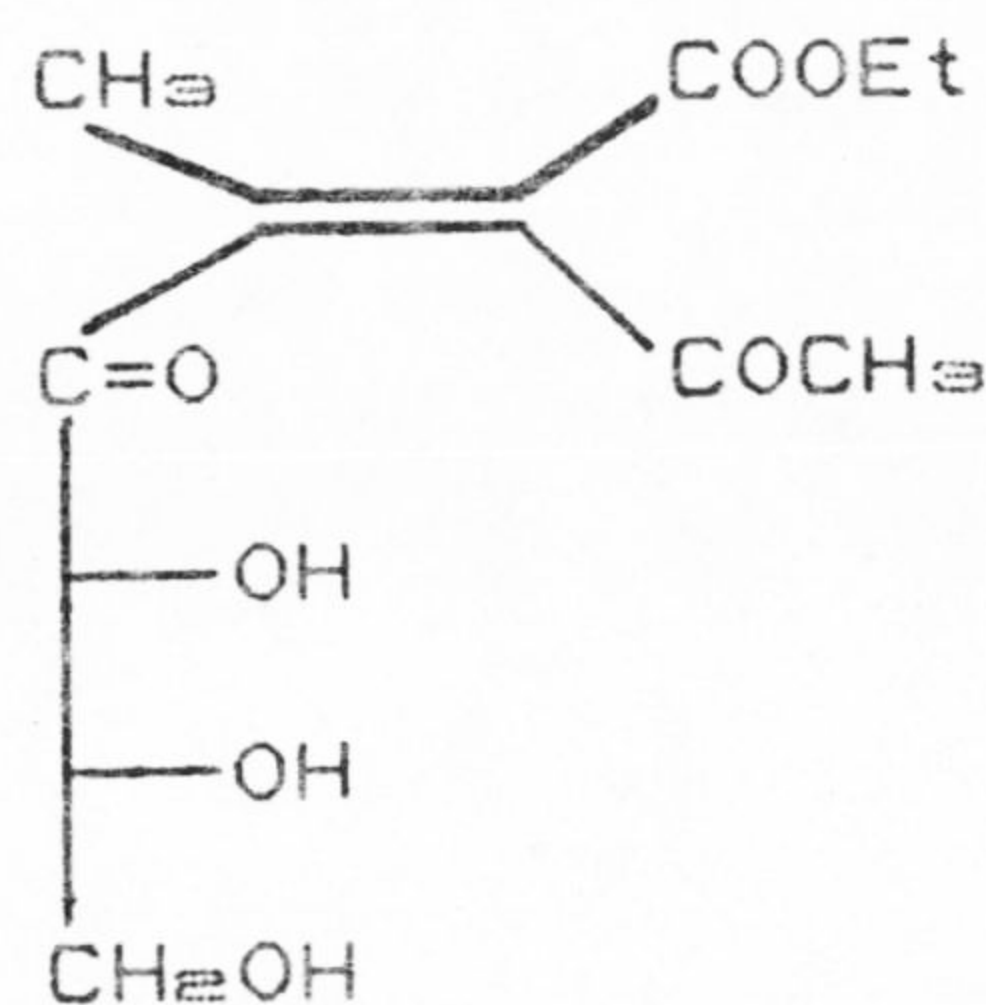
#### 2.3.2.1.2.- Reacción de cetosas con compuestos $\beta$ -dicarbonílicos.

Empleando las mismas condiciones utilizadas

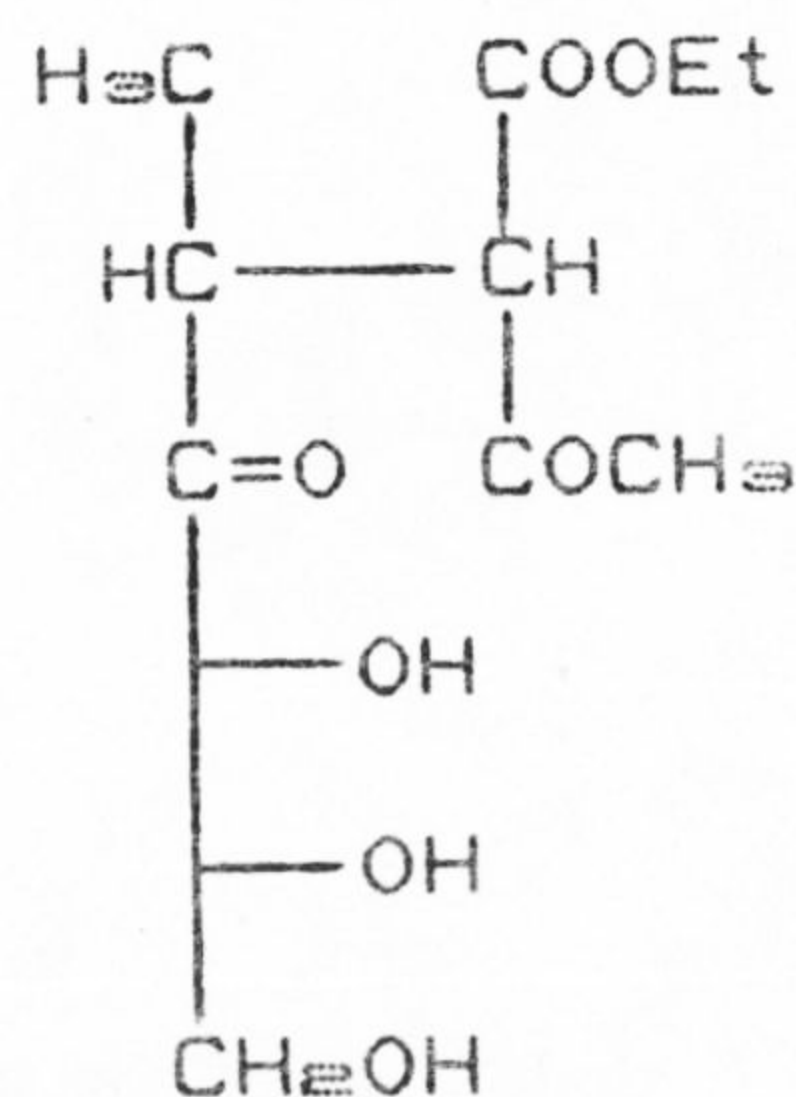
para las reacciones descritas, se consiguió aislar (182) el producto de condensación de la D-fructosa y el acetilacetato de etilo y que resultó ser CXLIV, su estructura se comprobó en base a la realización de una serie de pruebas químicas entre las que destaca la degradación de la cadena polihidroxialquílica hasta CXXXVI. Más recientemente F.J. López Aparicio y col. (183) han realizado condensaciones entre acetilacetato de etilo y D-fructosa, y L-sorbose obteniendo, además de los compuestos furánicos, unas sustancias de estructuras CXLV y CXLVI.



(CXLIV)



(CXLV)



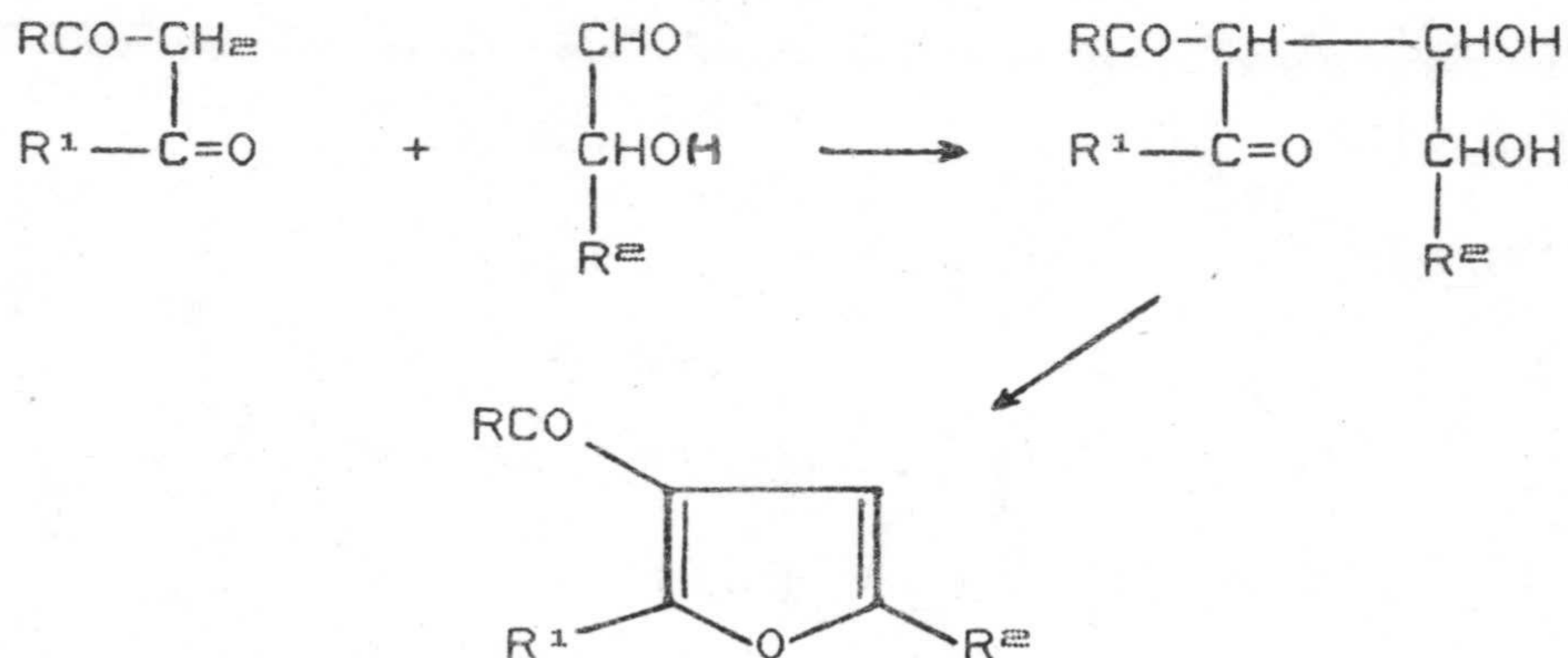
(CXLVI)

## 2.3.2.1.3.- Mecanismo y catálisis.

La primera hipótesis realizada por García González (166) suponía que la reacción tenía lugar entre la forma enólica del compuesto  $\beta$ -dicarbonílico y el monosacárido en forma de piranosa.

Una segunda hipótesis (184) supone que la reacción se lleve a cabo entre el compuesto  $\beta$ -dicarbonílico y la forma enólica del azúcar. Pero, según esto no se podría justificar el hecho de que la D-fructosa reaccione con el acetyl acetato de etilo dando lugar a un producto distinto que el correspondiente de la D-glucosa.

Una tercera propuesta realizada por García González (170) supone que la reacción es en realidad una condensación de tipo aldólica, que explica perfectamente los productos obtenidos.



Respecto al tema de catálisis hay que considerar tanto la influencia del disolvente como la del catalizador.

Normalmente, la reacción se lleva a cabo empleando etanol o metanol como disolvente y calentando a reflujo; observándose que no solo no se requiere un medio estrictamente anhidro, a pesar de que la formación de furano implica la pérdida de dos moléculas de agua (170), sino que, además, a veces la presencia de agua en el medio de reacción incrementa la velocidad de la misma, o incluso se hace imprescindible para que la reacción transcurra incrementando el rendimiento (168). La reacción puede darse en soluciones acuosas con concentraciones de glucosa muy bajas (aprox. 0.1%) (185).

El catalizador más empleado es el cloruro de cinc anhidro, sin embargo, 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 (170, 184).

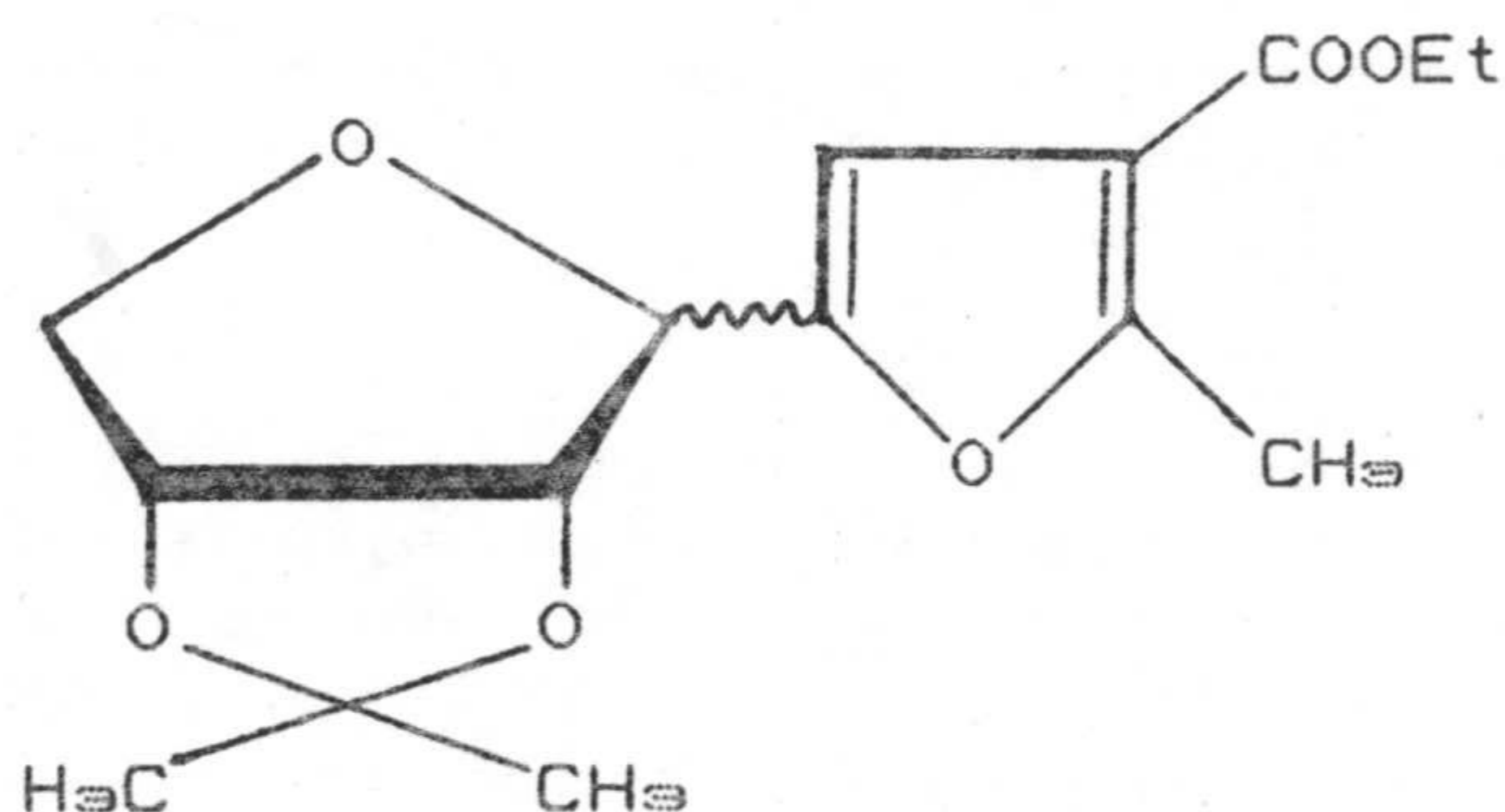
#### 2.3.2.1.4.- Anhidrización de la cadena polihidroxi- alquílica.

El estudio de este proceso (158) ha llevado a la conclusión de que el tratamiento ácido de CXXXIII origina la pérdida de una molécula de agua entre los hidroxilos unidos a C-1 y C-4 de la cadena polihidroxi-alquílica, con formación de un anillo de furanosa, dando lugar a un par de anómeros CXLI.

La reacción de "anhidrización" puede considerarse como un proceso similar a la formación de un éter cíclico a partir de un diol. Teniendo en cuenta que uno de los centros afectados es quiral, la realización podría tener lugar, desde el punto de vista estereoquímico, de tres maneras:

- a) con retención de configuración.
- b) con inversión de configuración.
- c) con inversión o retención parcial de la configuración.

La estereoquímica de la reacción se ha estudiado de manera especial para el caso de la "anhidrización" de los derivados obtenidos a partir de la D-glucosa y  $\beta$ -cetoesteres. A. Gómez Sánchez y A. Rodríguez Roldán (186) llegaron a la conclusión de que en la mayoría de los casos y en las condiciones experimentales que describen los autores se produce la inversión de la configuración sobre C-1. No obstante, cuando se lleva a cabo la reacción de anhidrización de CXXXIII ( $R=Me$ ,  $R^1=OEt$ ) con ácido sulfúrico en acetona (187) se observa una inversión parcial en C-1 obteniéndose una mezcla de los dos anómeros CXLVII y CXLVIII, siendo mayoritario el producto de configuración  $\beta$  (inversión sobre C-1).

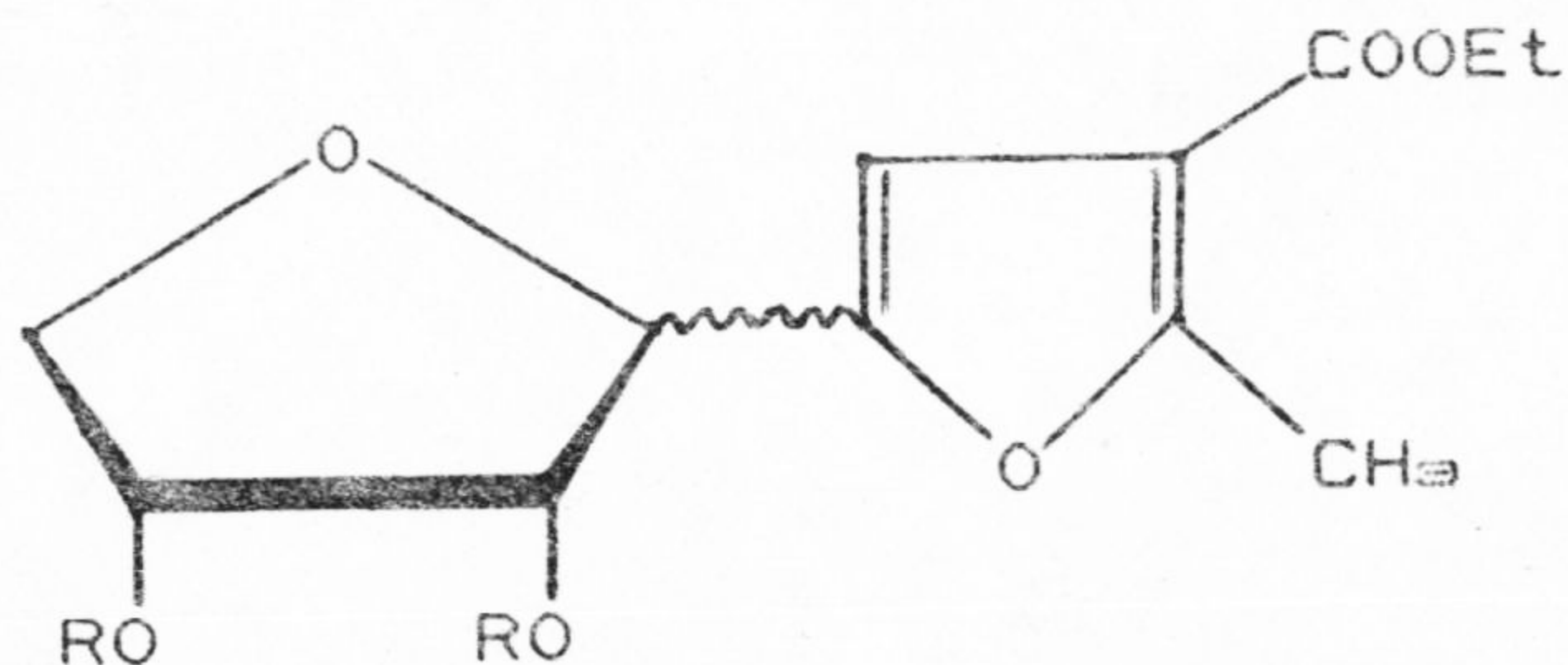


(CXLVII) ,  $\alpha$

(CXLVIII) ,  $\beta$

Recientemente se ha podido establecer (188)

que la reacción de anhidrización de CXXXIII por tratamiento con ácido clorhídrico concentrado conduce a la formación de la mezcla CXLIX y CL, siendo nuevamente mayoritario el isómero  $\beta$ . Ambos productos pudieron aislarse mediante cromatografía preparativa en columna, de sus derivados diacetilados CLI y CLII respectivamente y posterior desacetilación de los mismos.



(CXLIX), R=H,  $\beta$

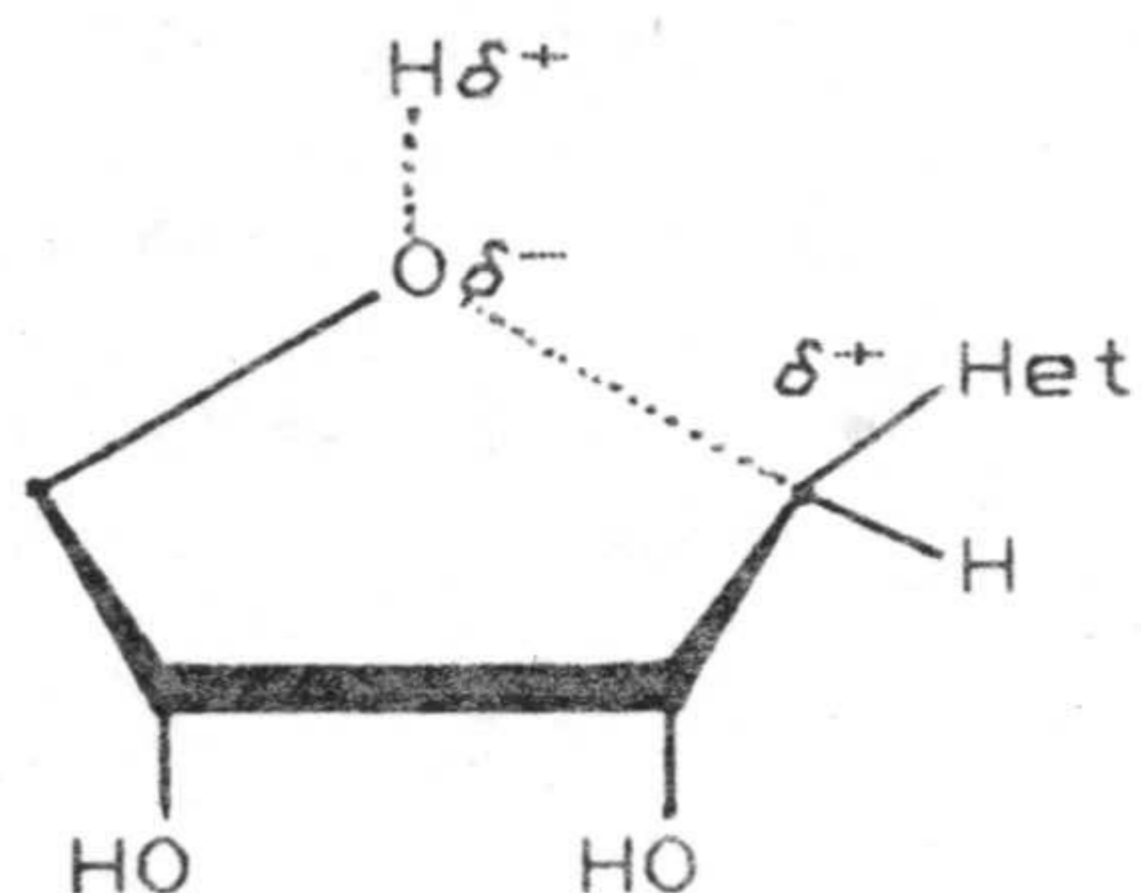
(CL) , R=H ,  $\alpha$

(CLI), R=Ac,  $\beta$

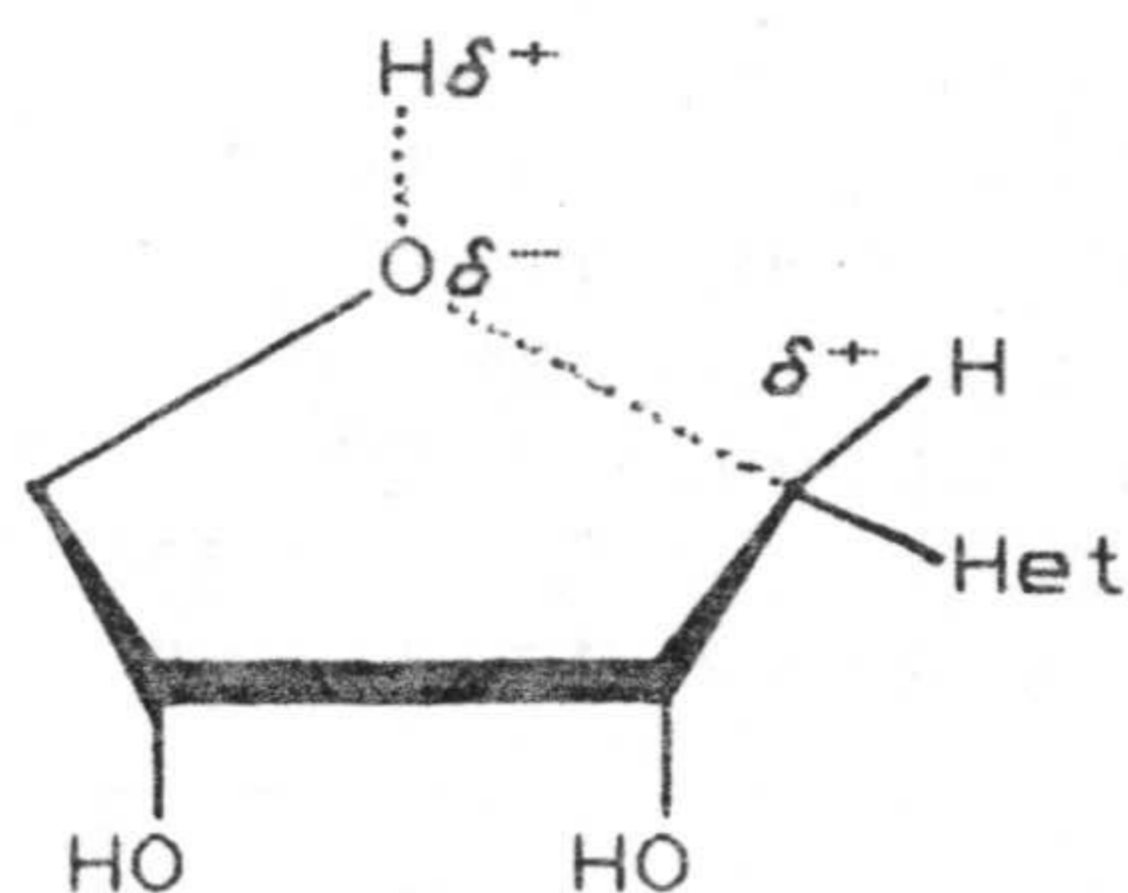
(CLII), R=Ac,  $\alpha$

El problema de la configuración de C-1 en los productos de anhidrización, puede abordarse desde el punto de vista de la estabilidad del estado de transición CLIII que conduce mayoritariamente al anómero  $\beta$  (para el caso de los condensados de la D-glucosa) (186, 187), puesto que en él la posición relativa del heterociclo con respecto a los demás sustituyentes del ciclo es trans.

Similar estudio se puede hacer para los condensados de otras D-aldosas las cuales conducen durante el proceso de "anhidrización" a distintas proporciones relativas de los correspondientes anómeros.



no desfavorecido por  
interacciones estereas



desfavorecido por  
interacciones estereas

(CLIII)

#### 2.3.2.1.5.- Reactividad de los grupos hidroxilo.

La reactividad de los hidroxilos de estos condensados es similar a la de los monosacáridos y las reacciones más frecuentes a las que se han sometido, junto con la anhidrización ya comentada, son las de acetilación y acetonación.

Respecto a la acetilación, solo comentar que los métodos convencionales de acetilación conducen a la formación de compuestos peracetilados 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.

En el caso de la reacción de acetonación, cuando la cadena se encuentra anhidrizada y los hidroxilos tienen la geometría adecuada la reacción se da con buen rendimiento (186). Cuando la cadena no está anhidrizada se pueden obtener diversos derivados, según las condiciones experimentales

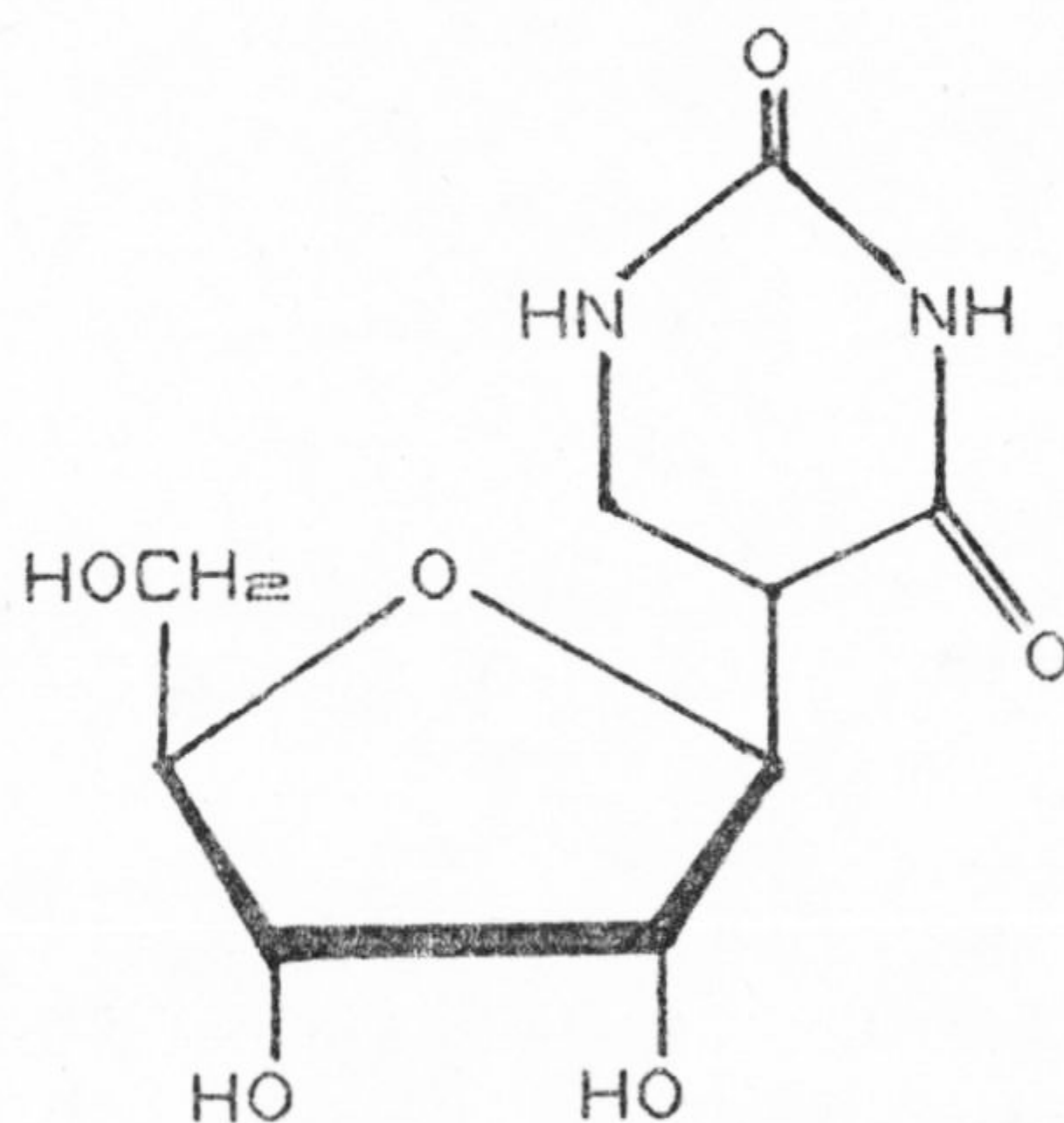


(189), pudiéndose obtener compuestos mono- y diacetinados conjuntamente o incluso por separado (190).

### 2.3.2.2.- Síntesis de C-Nucleósidos.

Un tipo de C-glicosil-derivados llamados C-Nucleósidos por analogía a los Nucleósidos, componentes fundamentales de los ácidos nucleicos, en los que el azúcar está unido a la base heterocíclica por un enlace C-C, han sido descubiertos en buen número en los últimos 30 años en microorganismos, y mostraron tener propiedades antibióticas (191). Durante bastante tiempo, el único representante de este tipo de compuestos fué la Pseudouridina (CLIV) (192), que se encontró como integrante minoritario de los t-RNA (193).

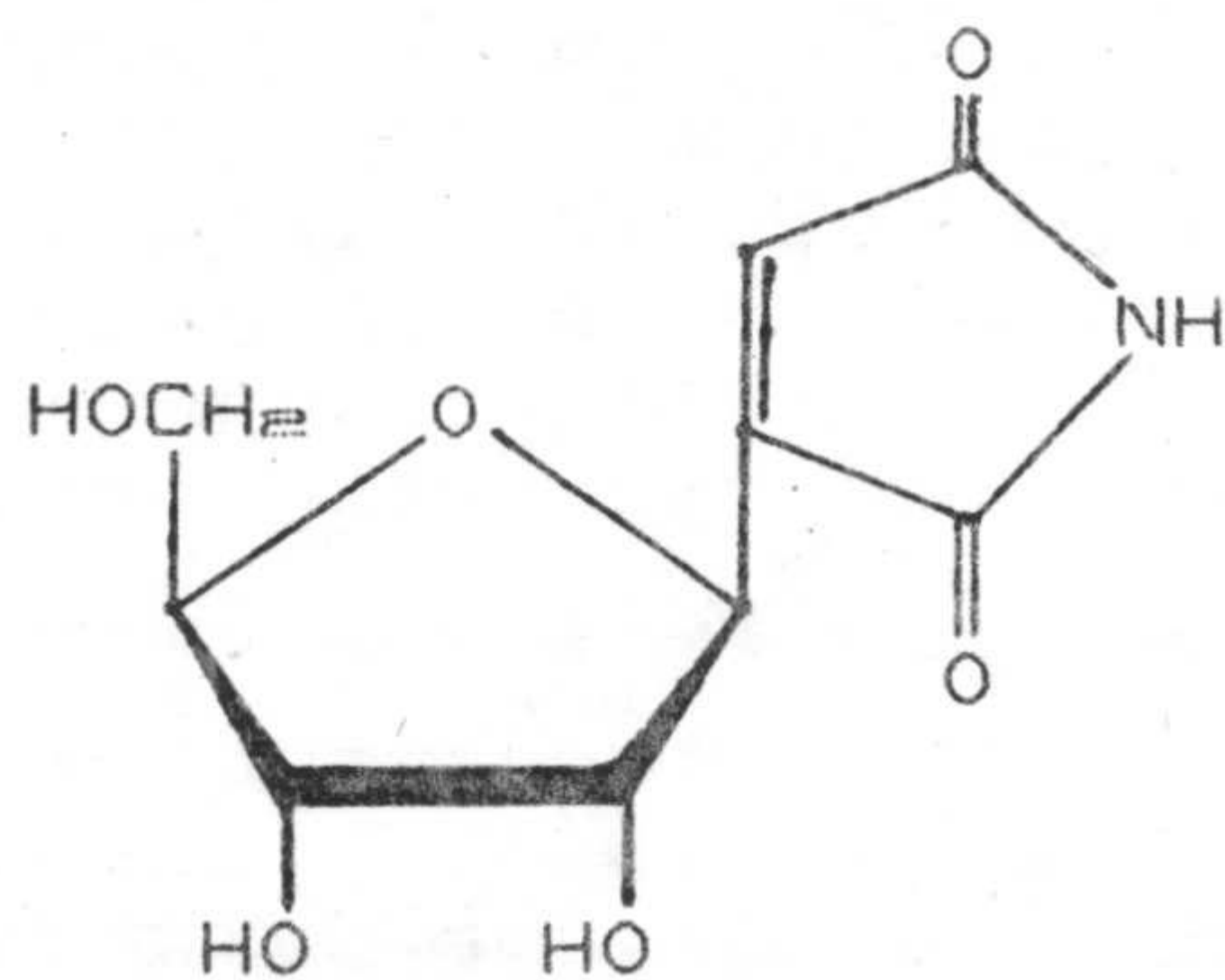
La síntesis de C-Nucleósidos ha sido recopilada y revisada por Hanessian y Pernet (194), y junto con otras revisiones de Tronchet (195) y de Daves y Cheng (196) recogen gran cantidad de métodos de síntesis de todo tipo de C-Nucleósidos y análogos, posean o no actividad biológica.



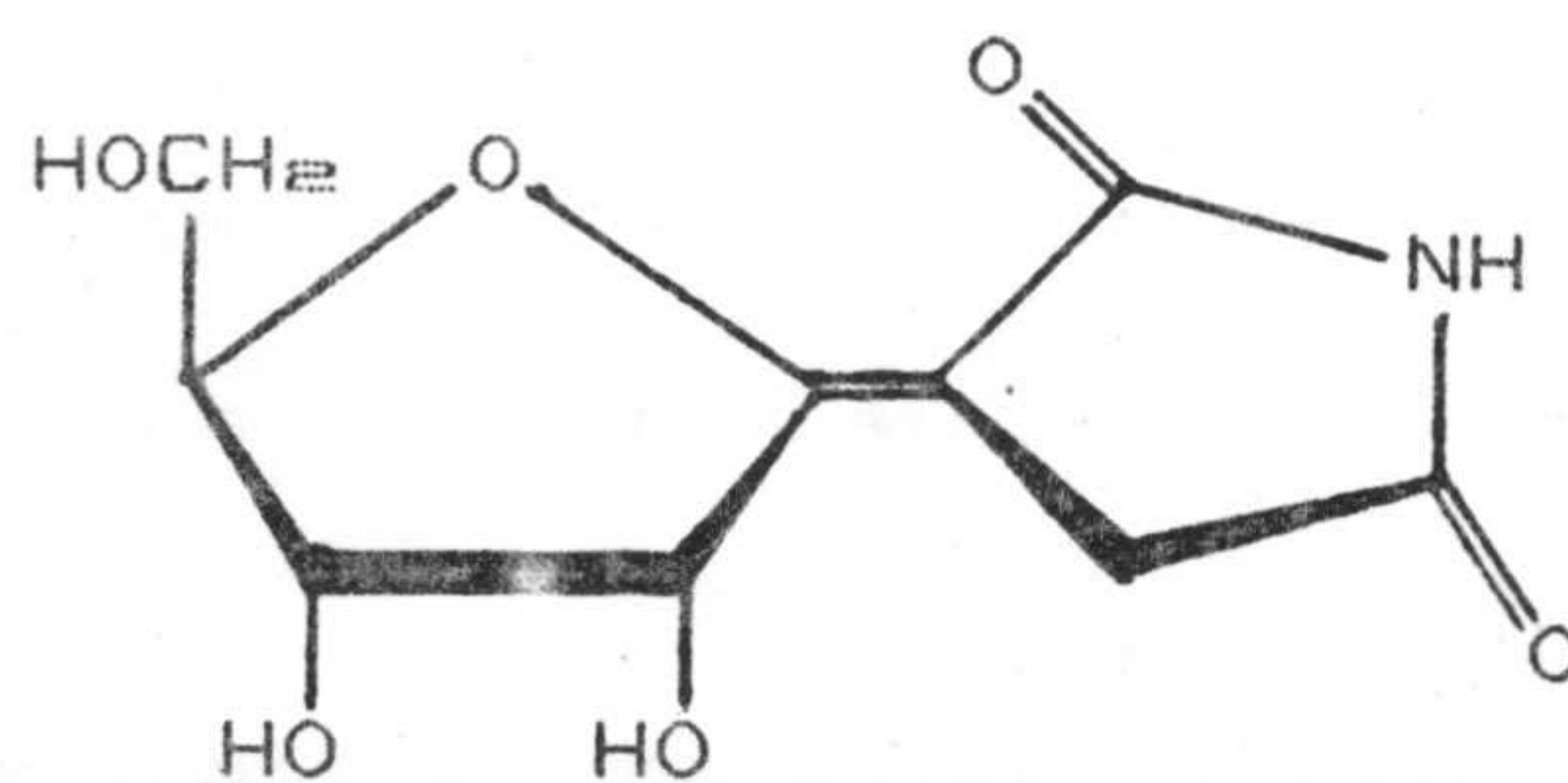
(CLIV)

La química de los "nucleósidos antibióticos" ha sido recogida en varias revisiones (191, 197, 198, 199, 200) y más recientemente por Buchanan (201) en 1983.

Se han descrito distintas rutas (201) de síntesis de los principales C-Nucleósidos con actividad antiviral o antitumoral comprobada (202, 203, 204, 205) como son la Showdomicina (CLV), Isoshowdomicina (CLVI), Formicina (CLVII), Formicina B (CLVIII), Pirazomicina (CLIX), Pirazomicina B (CLX), Oxazinomicina (CLXI) y Ezomicinas (CLXII).



(CLV)

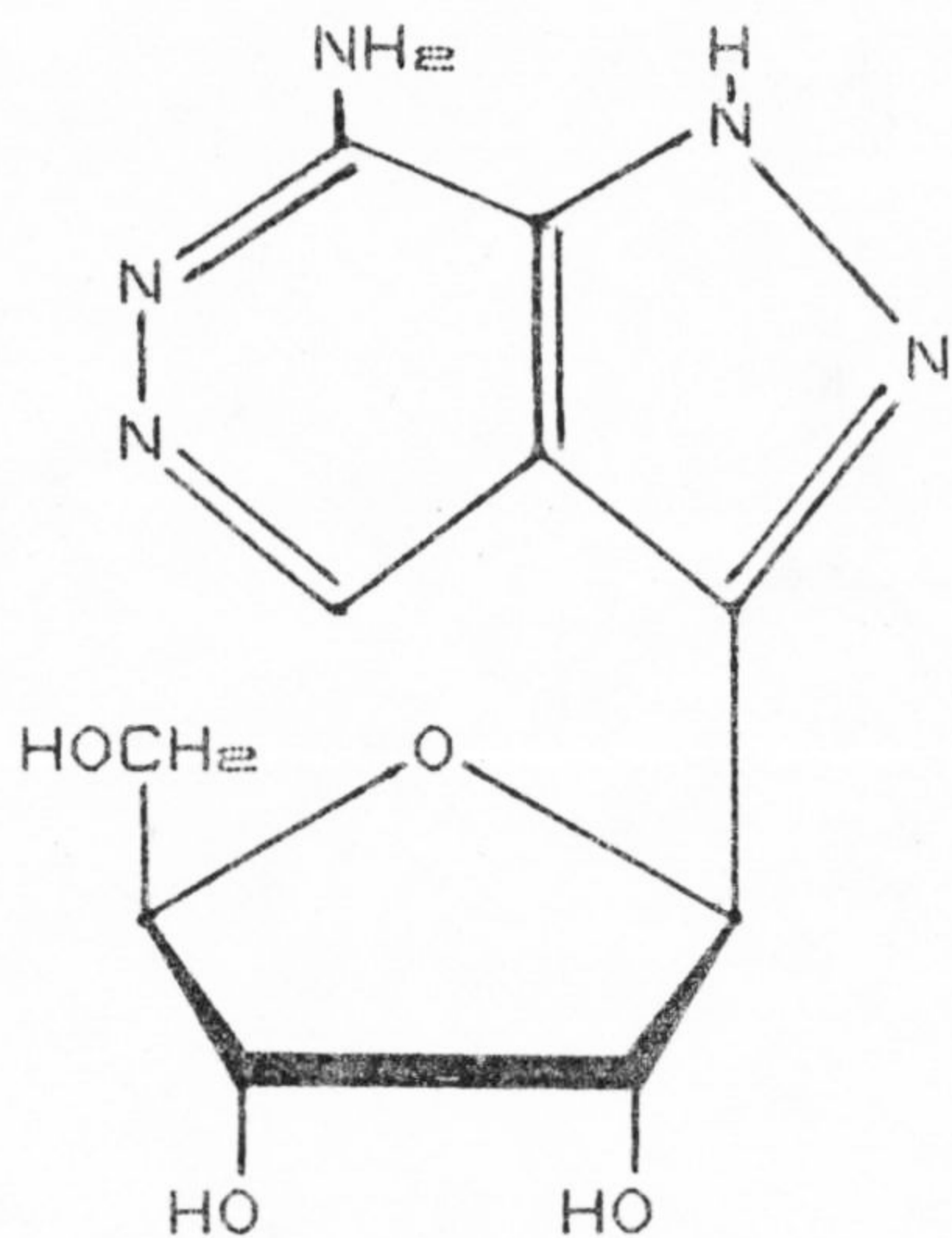


(CLVI), E,Z

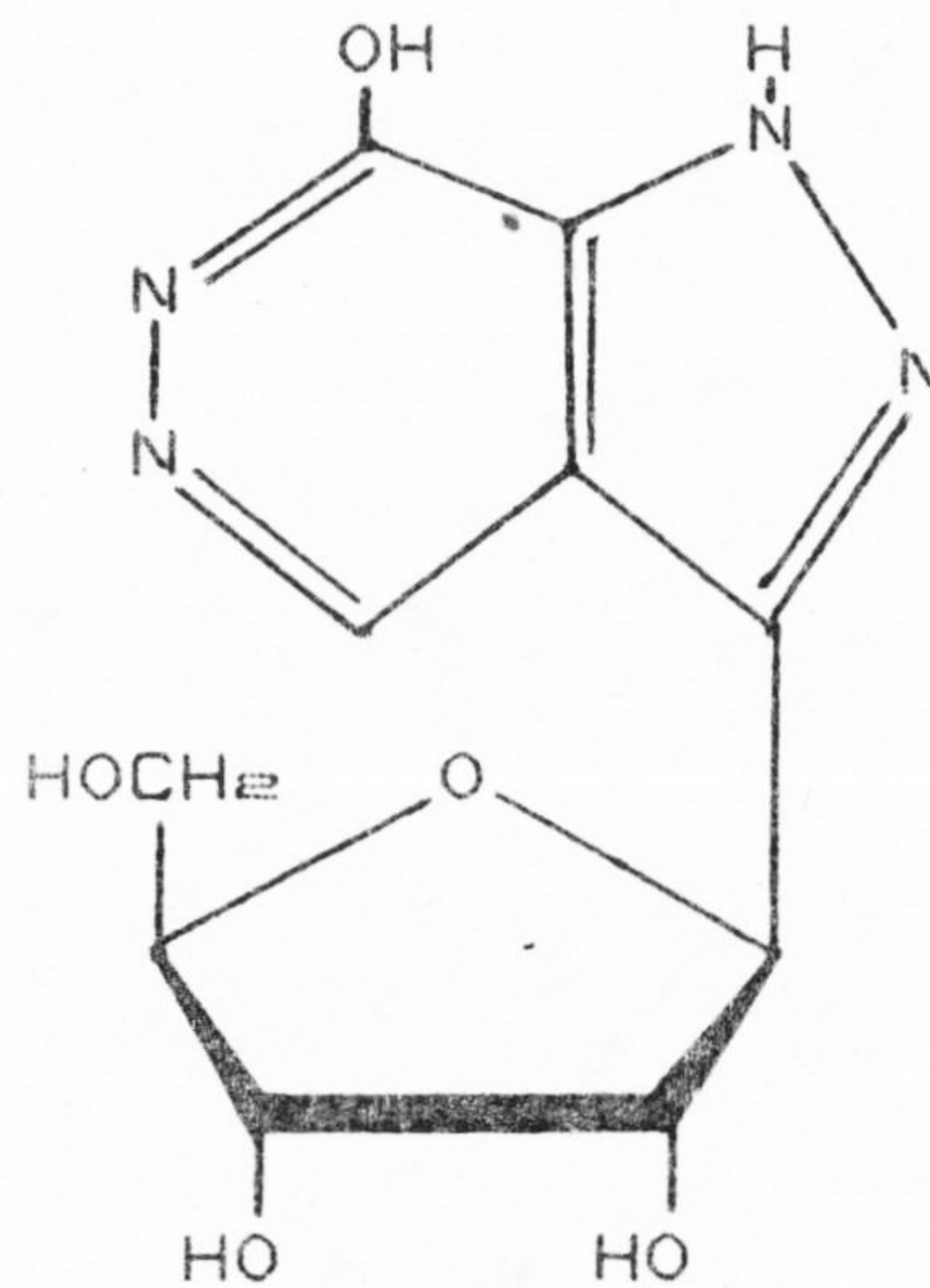
#### 2.3.2.2.1.- Actividad Biológica.

La Showdomicina (CLV) es activa contra bacterias gram-positivas y gram-negativas, y contra tumores (206, 207)

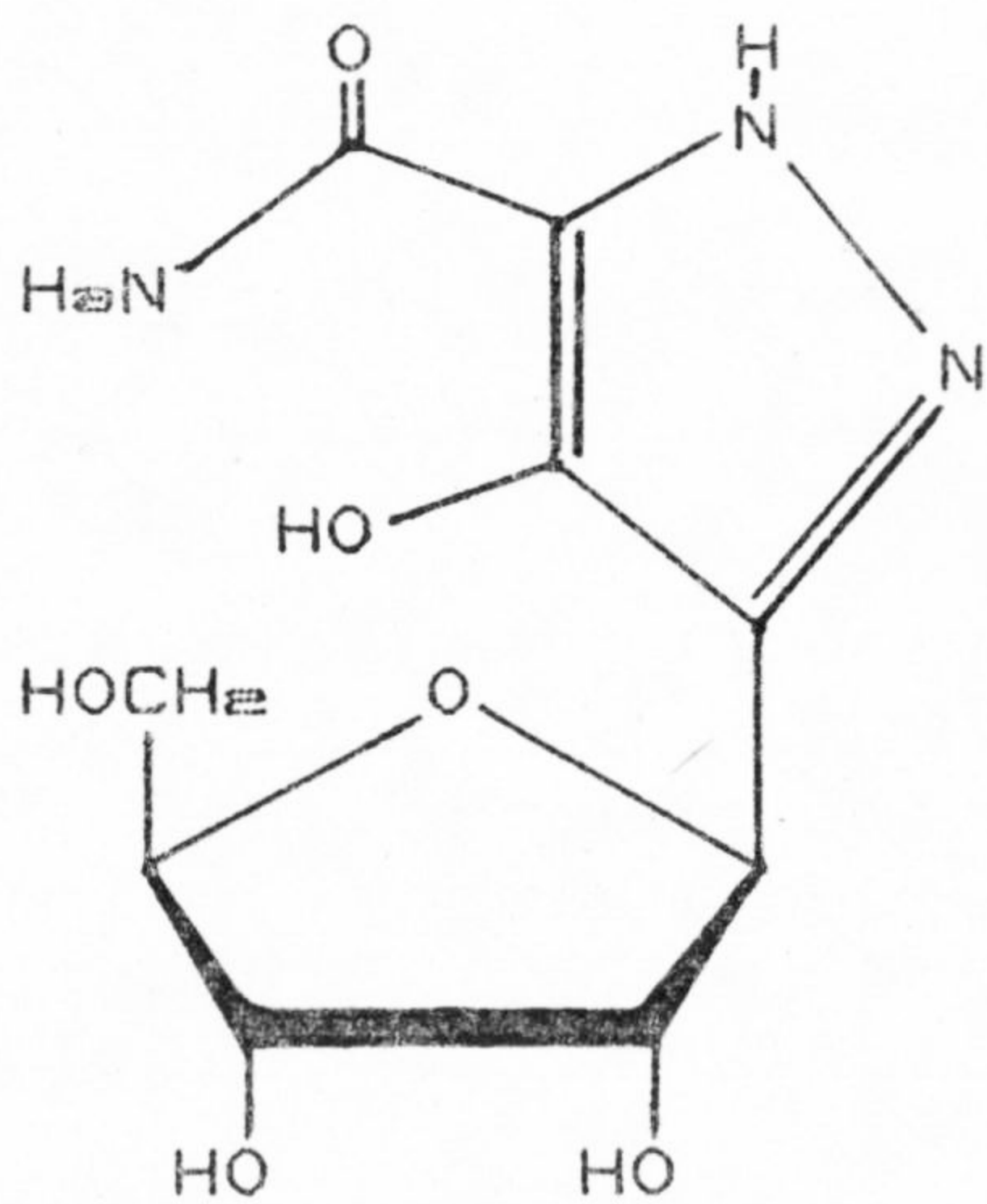
La Formicina (CLVII) muestra propiedades anti-tumorales hacia un número de tumores experimentales (208) y L.1210 Leucemia (209). La Formicina B (CLVIII) tiene pequeña actividad antitumoral



(CLVII)

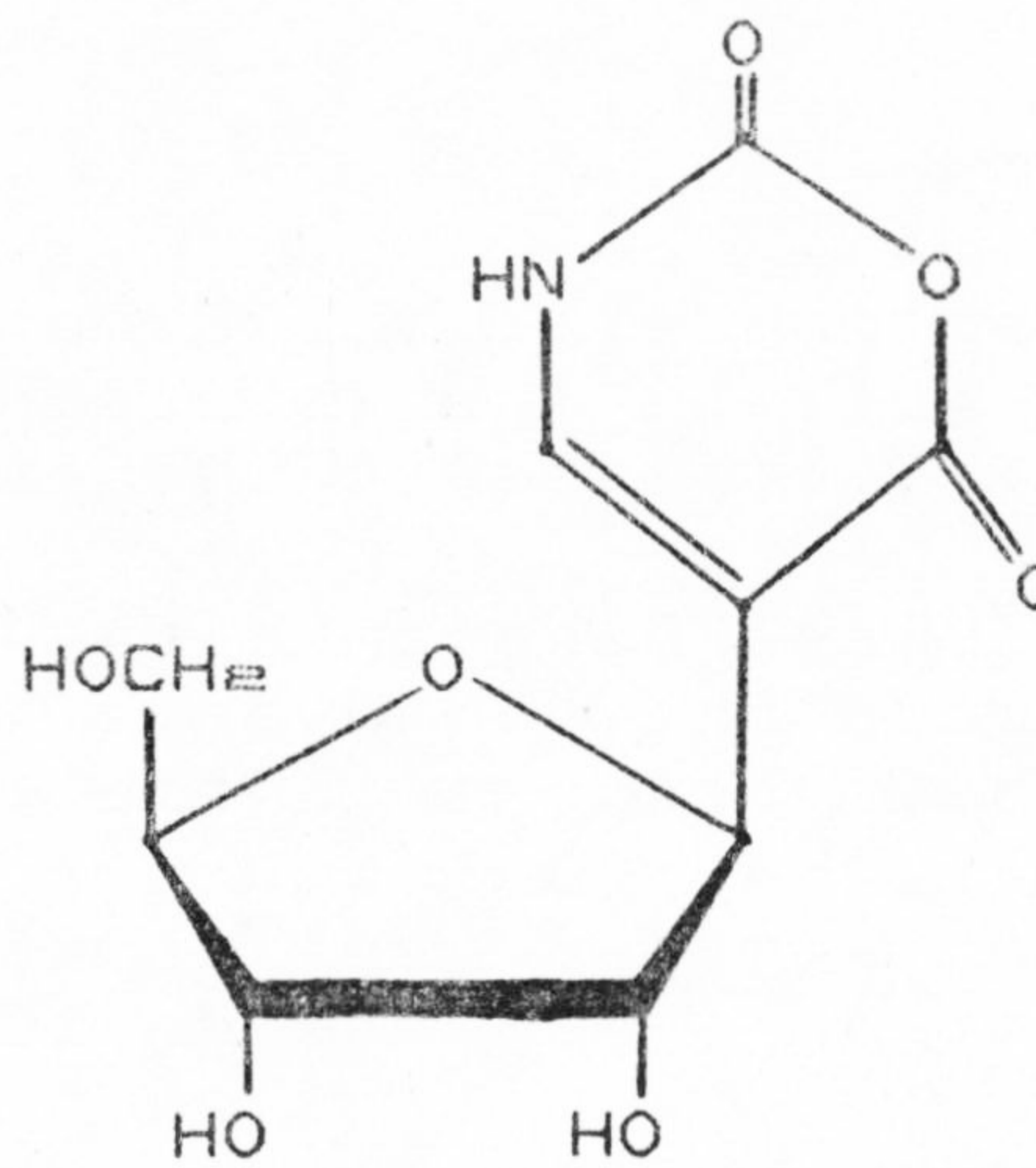


(CLVIII)

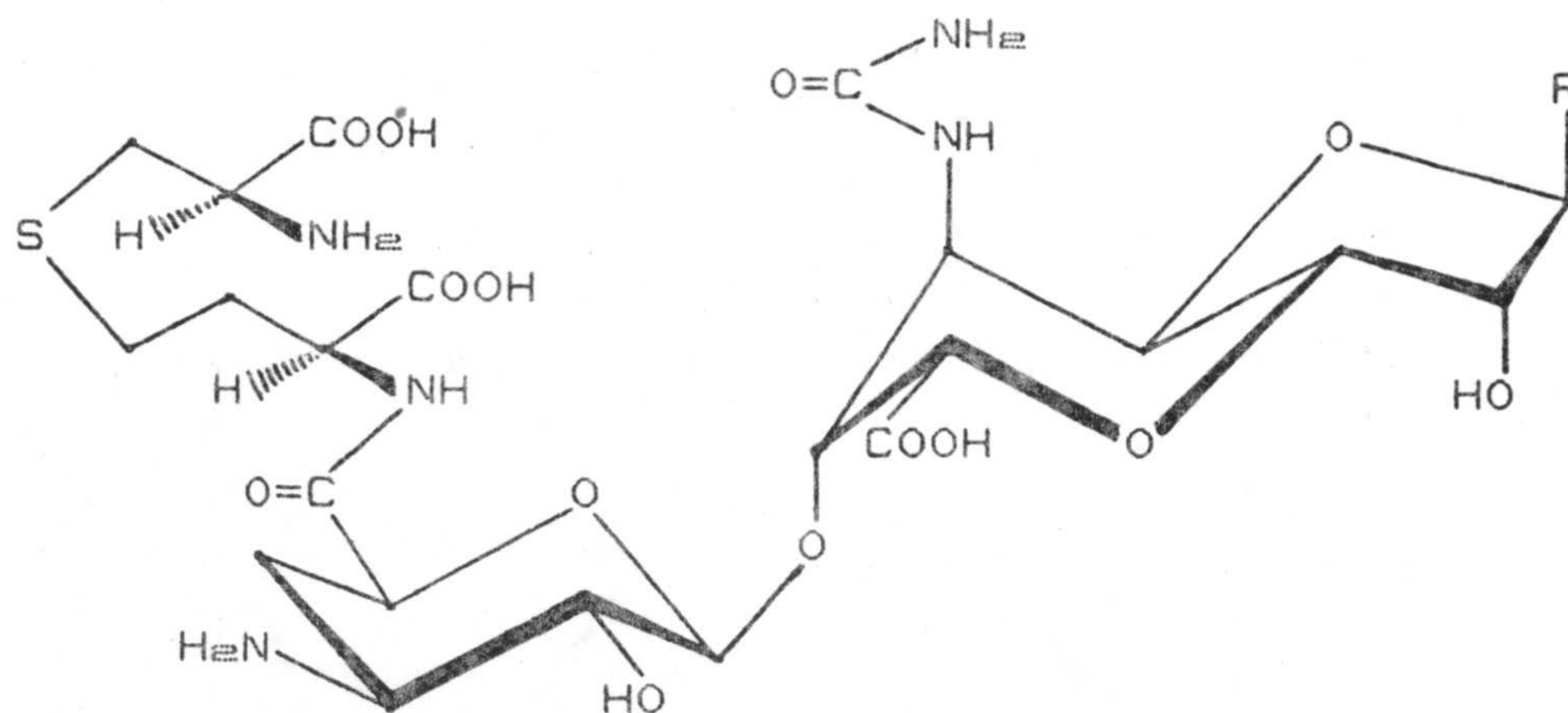


(CLIX),  $\beta$

(CLX),  $\alpha$



(CLXI)



R=Citosina-1-il, Ezomicina A<sub>1</sub>

R=Uracil-5-il, Ezomicina B<sub>1</sub>

(CLXII)

excepto hacia L.5178Y en ratones (210); pero ambas son activas frente a algunas bacterias (211, 212, 213) y virus (214, 215).

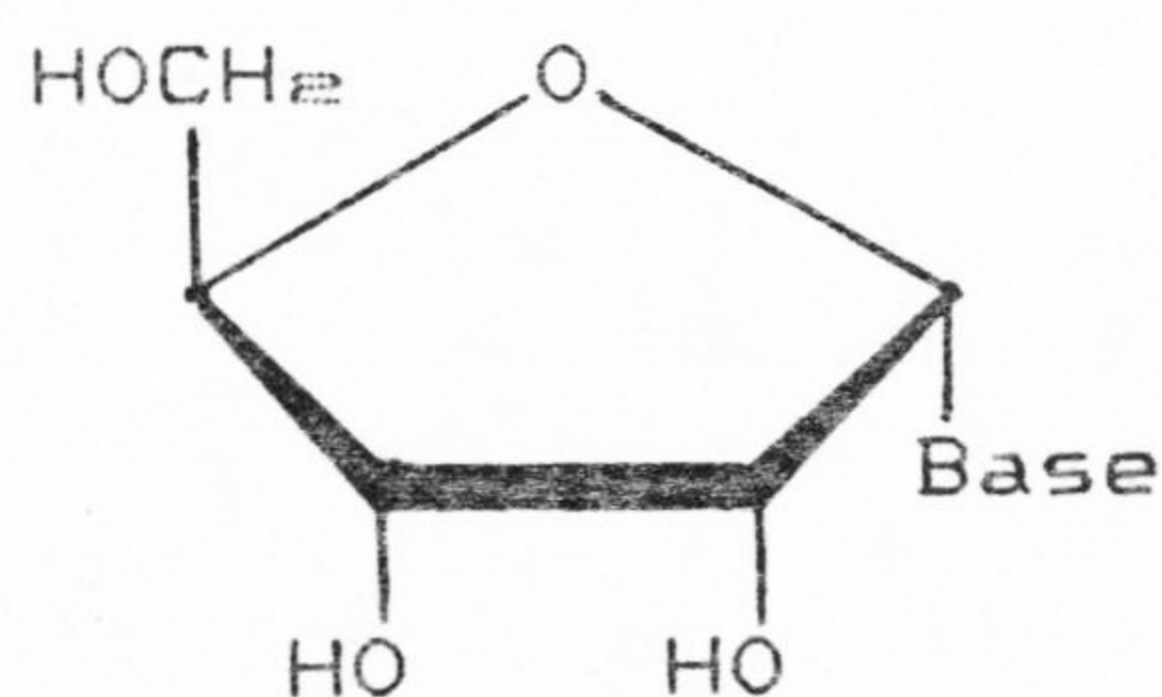
Las Pirazomicinas (CLIX y CLX) muestran una marcada actividad antiviral (202, 216, 217) y son también activas frente a ciertos tumores (216, 218, 219). Han sufrido una serie de intentos clínicos como agentes anticancerígenos (216, 219), pero muestran problemas de toxicidad (217, 219, 220).

Las Ezomicinas (CLXII) son inhibidoras hacia un número limitado de hongos (221, 222); las bacterias y los mohos no se ven afectados. Solo las Ezomicinas A<sub>1</sub> y B<sub>1</sub> muestran una clara actividad fungicida.

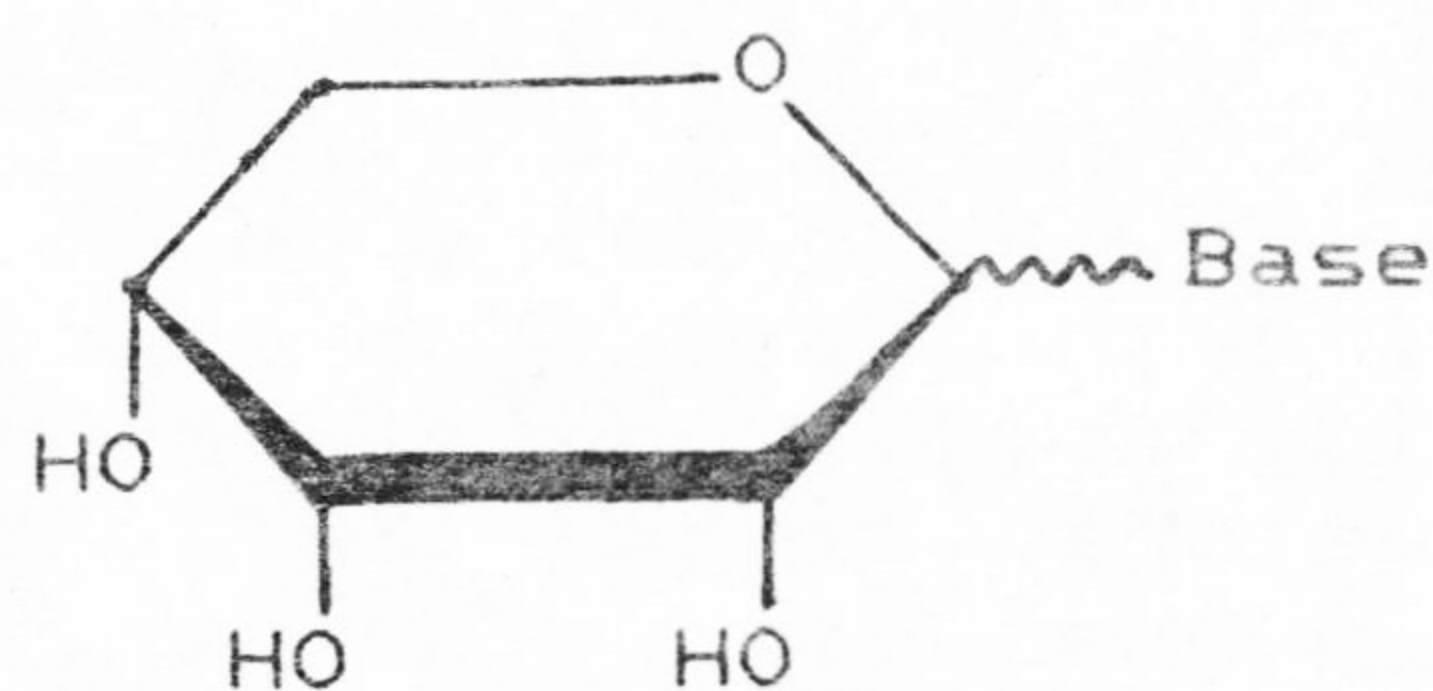
## 2.3.2.2.2.- Aspectos generales.

## 2.3.2.2.2.1.- Comportamiento en solución ácida.

Como es de esperar el enlace C-C, ribosa-base, de los C-Nucleósidos es estable bajo condiciones ácidas y de rotura enzimática. Uno de los más interesantes descubrimientos en la química de la Pseudouridina es que la unidad de ribosa sufre isomerización en ácido acuoso (223, 224). Cuando la Pseudouridina se trata con ácido clorhídrico a 100° se forman otros tres isómeros CLXIII, CLXIV y CLXV, junto con ella misma, que pueden ser separados mediante cromatografía de cambio iónico con borato (223).

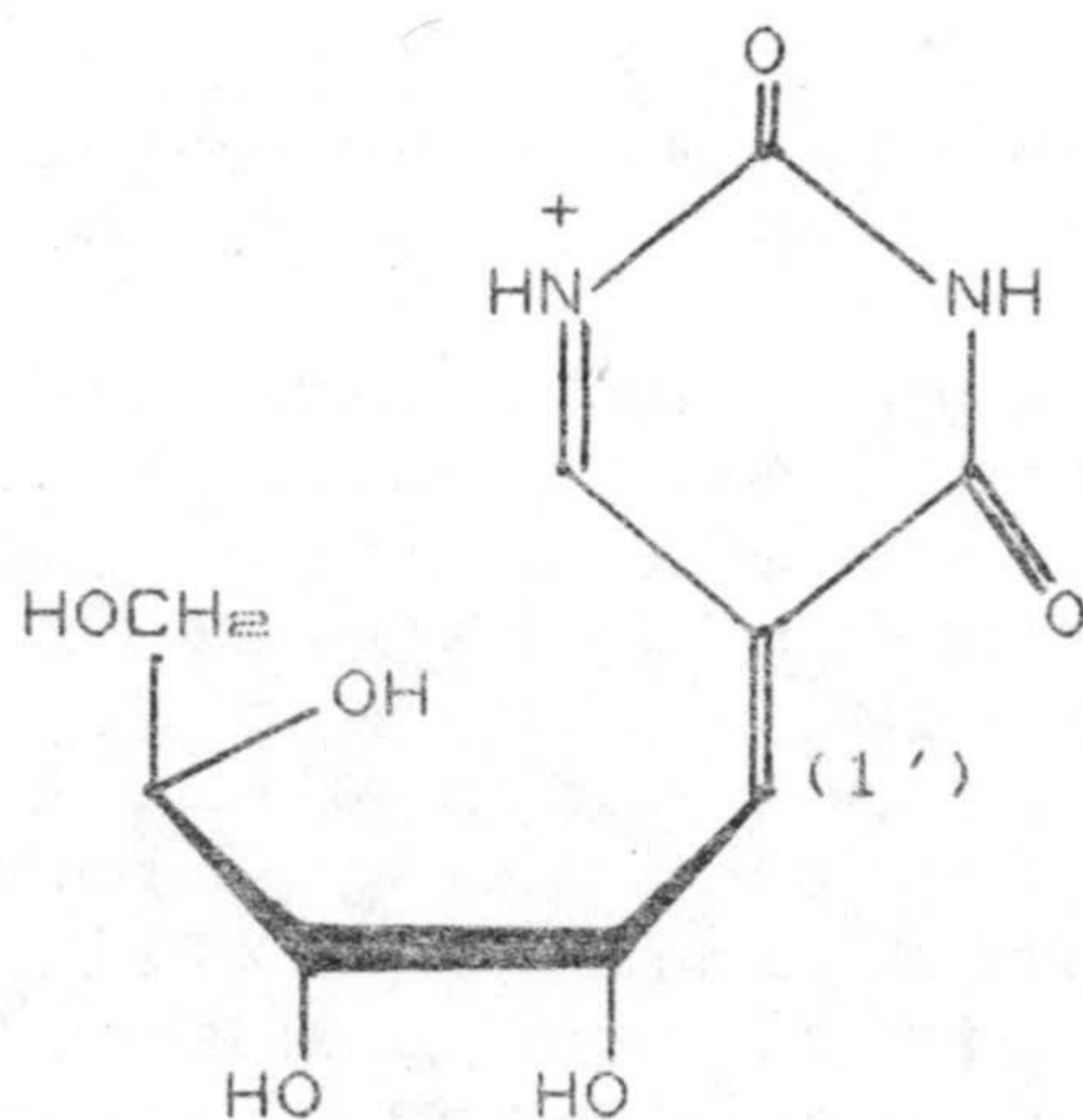


(CLXIII)

(CLXIV),  $\beta$ (CLXV),  $\alpha$ 

La cinética de la reacción recuerda la glicosidación de un azúcar de Fischer con metanol acidificado donde los furanósidos son los primeros formados y gradualmente son transformados en los piranósidos más estables termodinámicamente (225). El comportamiento de la Pseudouridina es debido a la capacidad del ciclo de pirimidina de estabilizar un centro catiónico en C-1' de la unidad de ribosa

CLXVI (224), por tener este C-1' caracter bencílico.

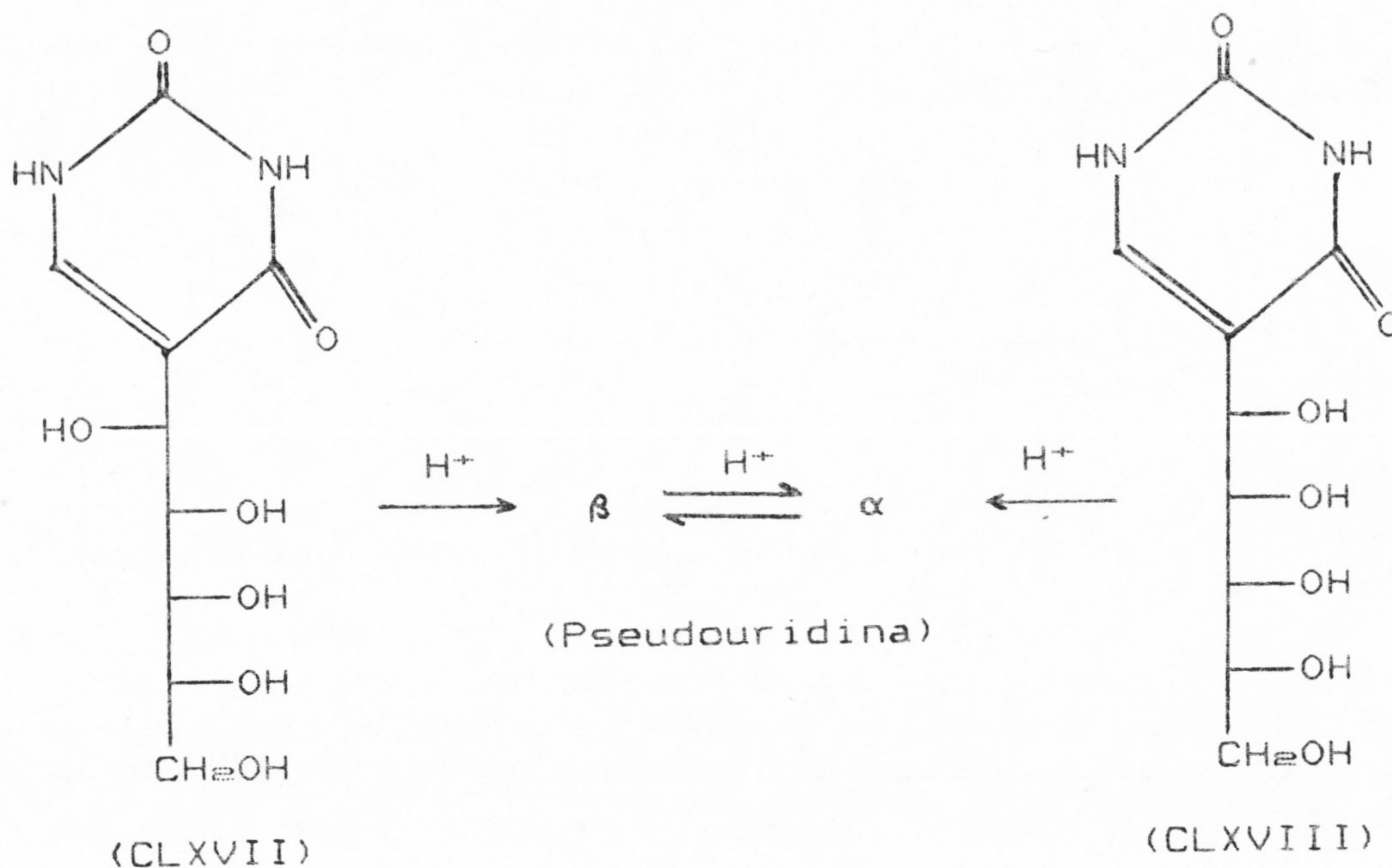


(CLXVI)

En la síntesis de la Pseudouridina (226, 227, 228) se ha estudiado el comportamiento de derivados poliol acíclicos intermedios CLXVII y CLXVIII hacia soluciones ácidas (227), llegándose a la conclusión de que el cierre del anillo envuelve una inversión de la configuración en C-1', siendo un tipo de proceso estereoespecífico  $S_N2$  (227, 228).

#### 2.3.2.2.2.2.- Propiedades espectroscópicas. Resonancia Magnética Nuclear.

En los espectros de C-Nucleósidos la señal correspondiente al protón anomérico, como era de esperar, sale a campo más alto que la de los correspondientes N-Nucleósidos, pero a suficiente



campo más bajo con respecto a los otros protones de la ribosa como para ser fácilmente reconocible. Esta espectroscopía de  $^1\text{H}$ -RMN fué usada para la determinación de la estructura de la Pseudouridina y sus isómeros (223) y juega una parte vital en el caso de otros C-Nucleósidos.

En todos los  $\beta$ -ribonucleósidos  $\text{H}-1'$  está acoplado a  $\text{H}-2'$  con un valor de  $J_{1',2'}$  que varía entre 2-7 Hz apareciendo una señal como un doblete. Sin embargo, hay casos en los que la señal aparece como un doblete doblete por existir acoplamiento alílico con protones de la base heterocíclica, Showdomicina (CLV) ( $J_{1',2'} = 1.5$  Hz) (207, 229), Pseudouridina (CLIV) y Oxazinomicina (CLXI) ( $J_{1',2'} = 0.8$  Hz (230) y 1.2 Hz (231) respectivamente).

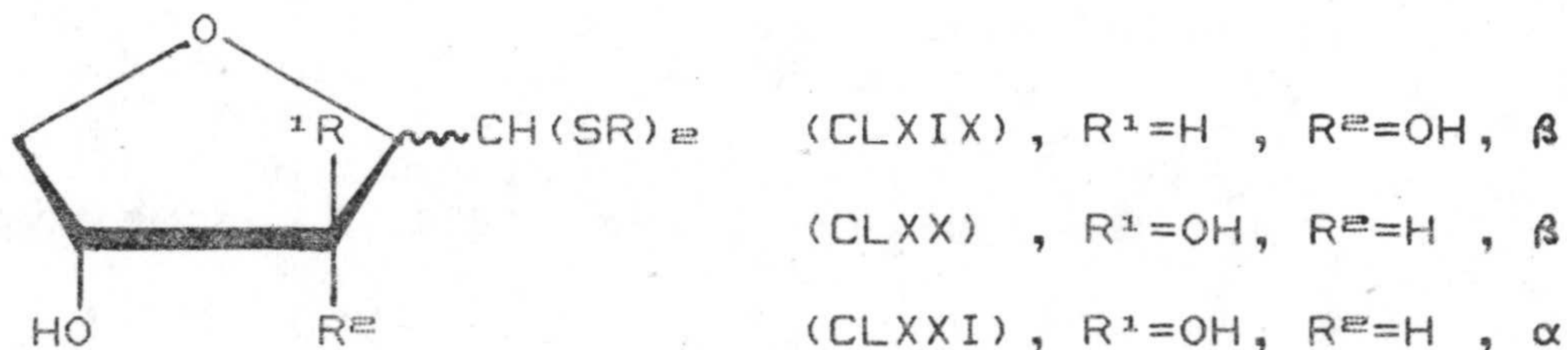
En  $^{13}\text{C}$ -RMN la región a campo bajo contiene las

señales debidas al heterociclo, mientras que los átomos de carbono de la ribosa permanecen en el rango de 60-90 ppm. con respecto al TMS (232).

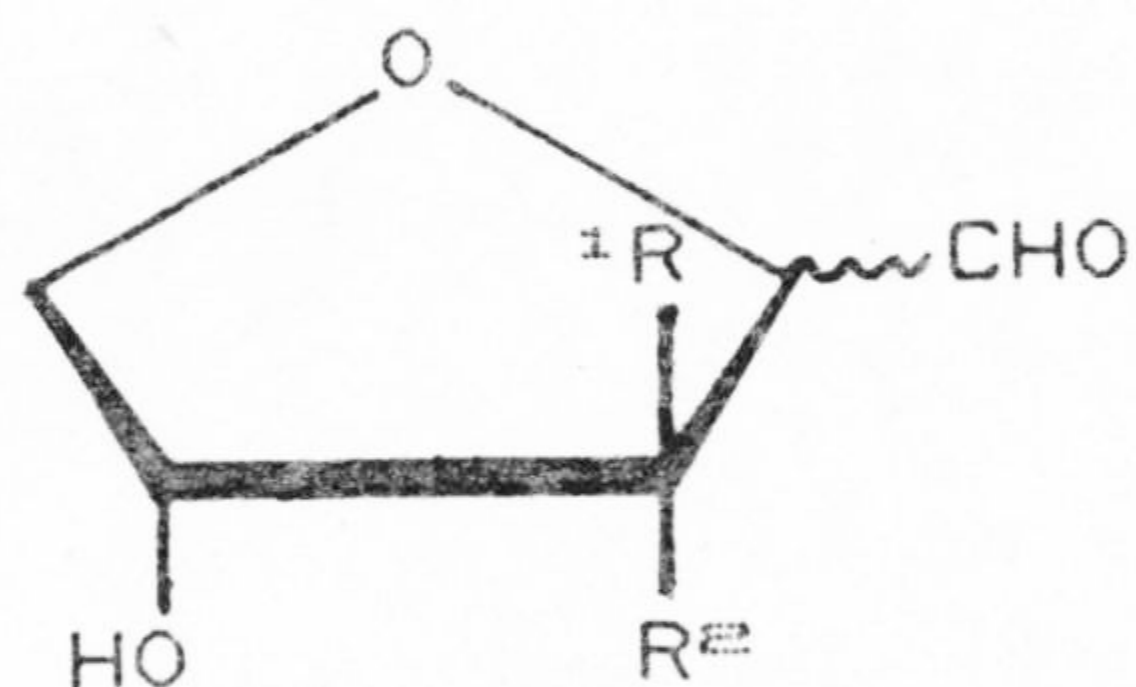
### 2.3.2.3.- Síntesis y propiedades de 2,5-anhidro-azúcares.

Una primera forma de síntesis de este caso particular de C-glicósidos es mediante desaminación de aminoaldosas (233, 234, 235, 236). Otra, por la solvolisis de ésteres sulfónicos (237, 238, 239), o por métodos más complejos como es el desplazamiento nucleofílico de halógenos en haluros de glicosilo por cianuros y posterior transformación en aldehído (240).

Merecen destacarse los trabajos de Zinner y Defaye sobre la síntesis de 2,5-anhidro-azúcares mediante desplazamiento intramolecular de sulfonato en ésteres sulfónicos acíclicos. Estos investigadores vieron que mediante la acción de cloruro de p-toluensulfonilo sobre una gama de mercaptales de D-ribosa, D-xilosa y D-lixosa (241, 242) se llega a los mercaptales correspondientes 2,5-anhidro-azúcares (CLXIX, CLXX, CLXXI), que por desmercaptalización dan los aldehídos (CLXXII, CLXXIII, CLXXIV).





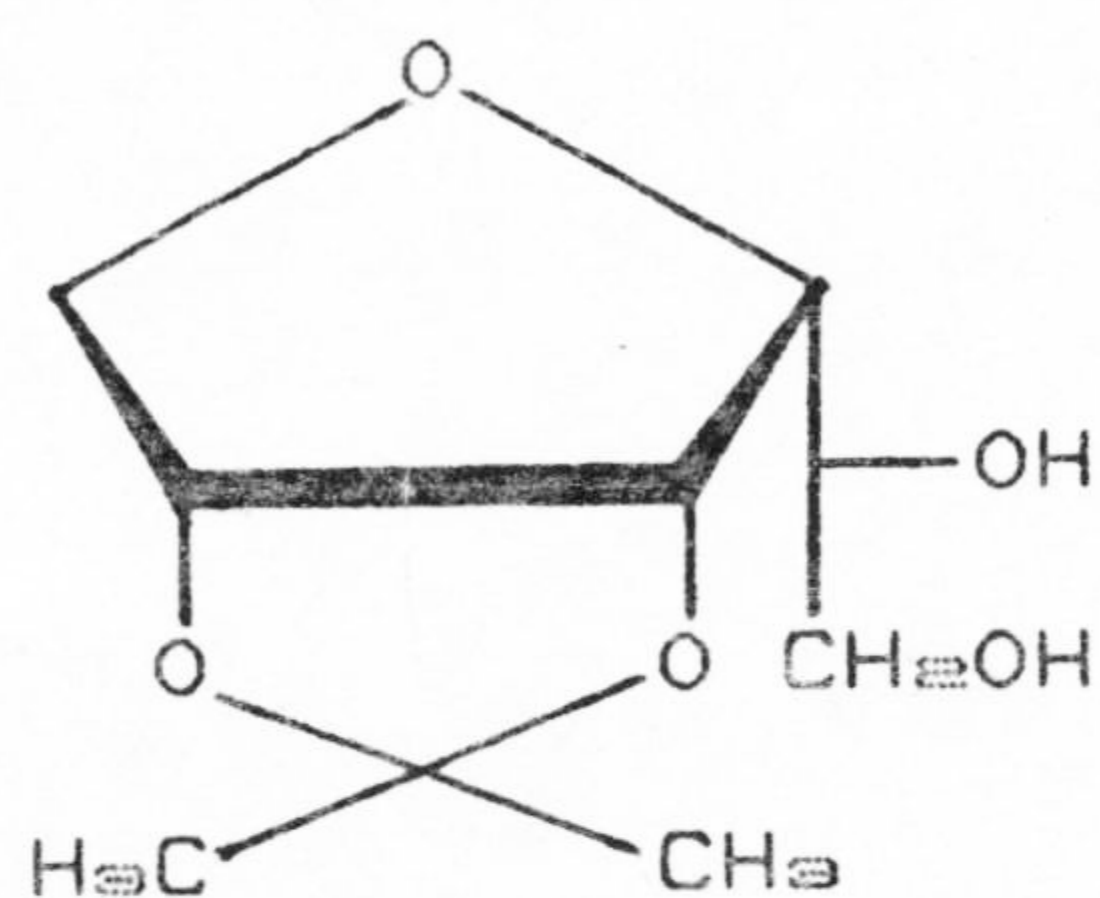


(CLXXII) ,  $R^1=H$  ,  $R^2=OH$  ,  $\beta$

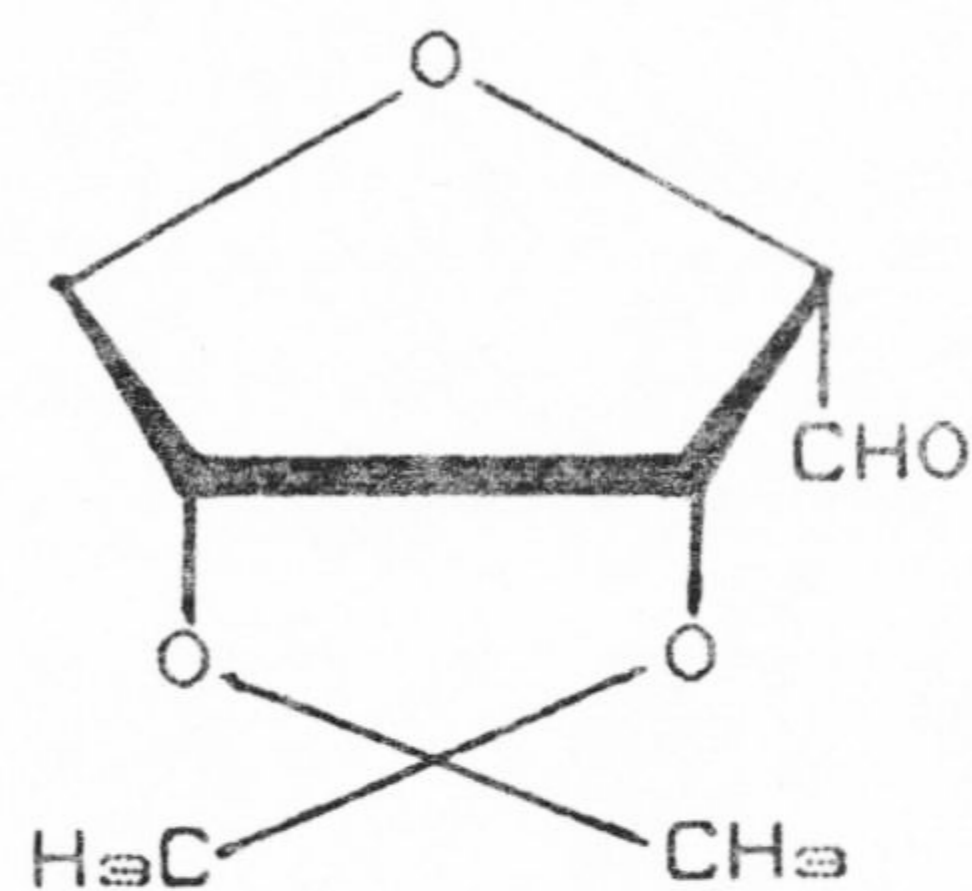
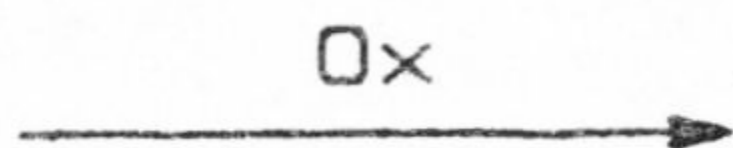
(CLXXIII) ,  $R^1=OH$  ,  $R^2=H$  ,  $\beta$

(CLXXIV) ,  $R^1=OH$  ,  $R^2=H$  ,  $\alpha$

Por último, se pueden sintetizar 2,5-anhidro-azúcares por oxidación de la cadena lateral de 3,6-anhidro-hexitoles. Por ejemplo, a partir de 4,5-0-isopropiliden-3,6-anhidro-manitol (CLXXV) (243) se obtiene 3,4-0-isopropiliden-2,5-anhidro-D-arabinosa (CLXXVI).



(CLXXV)

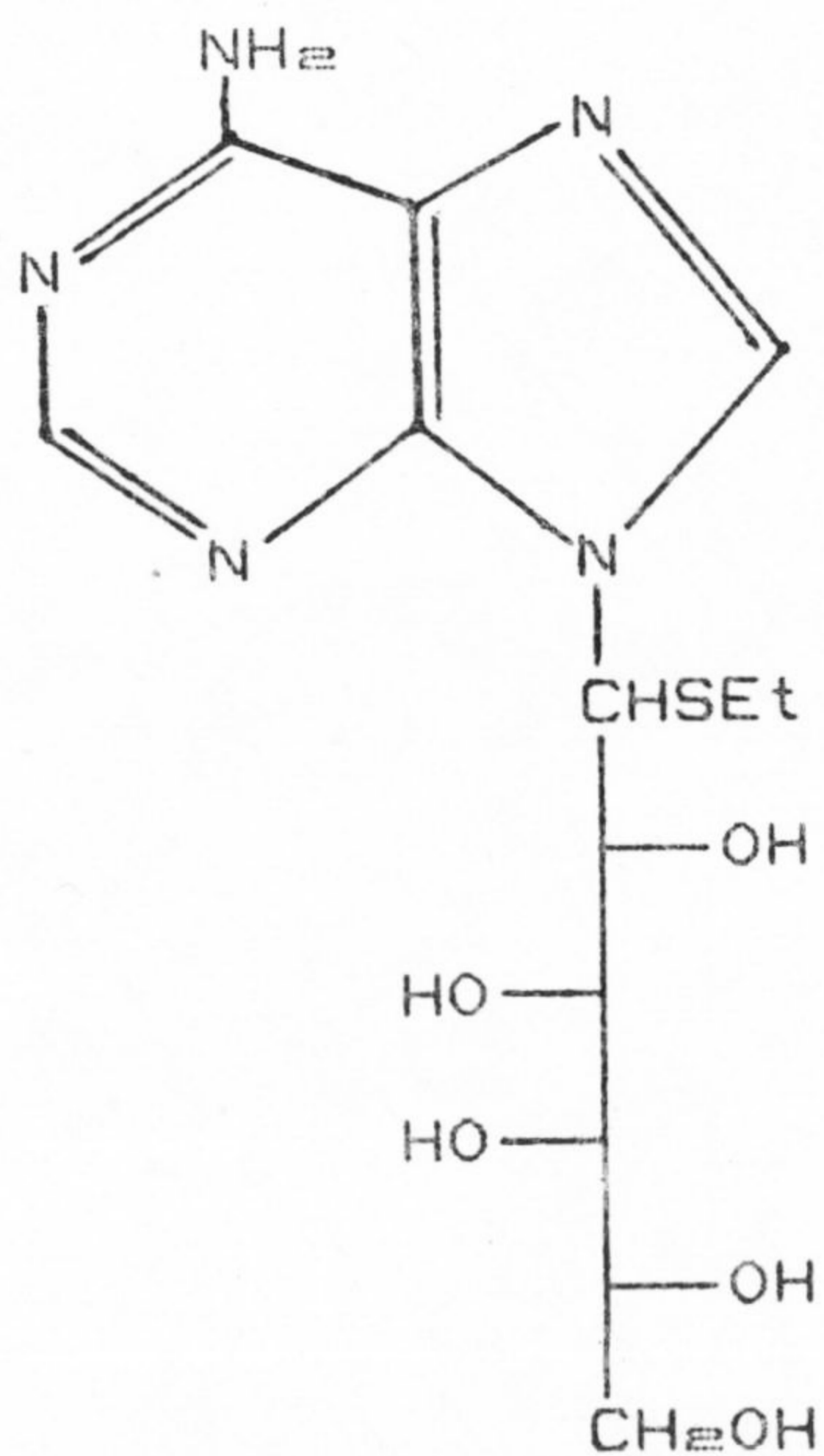


(CLXXVI)

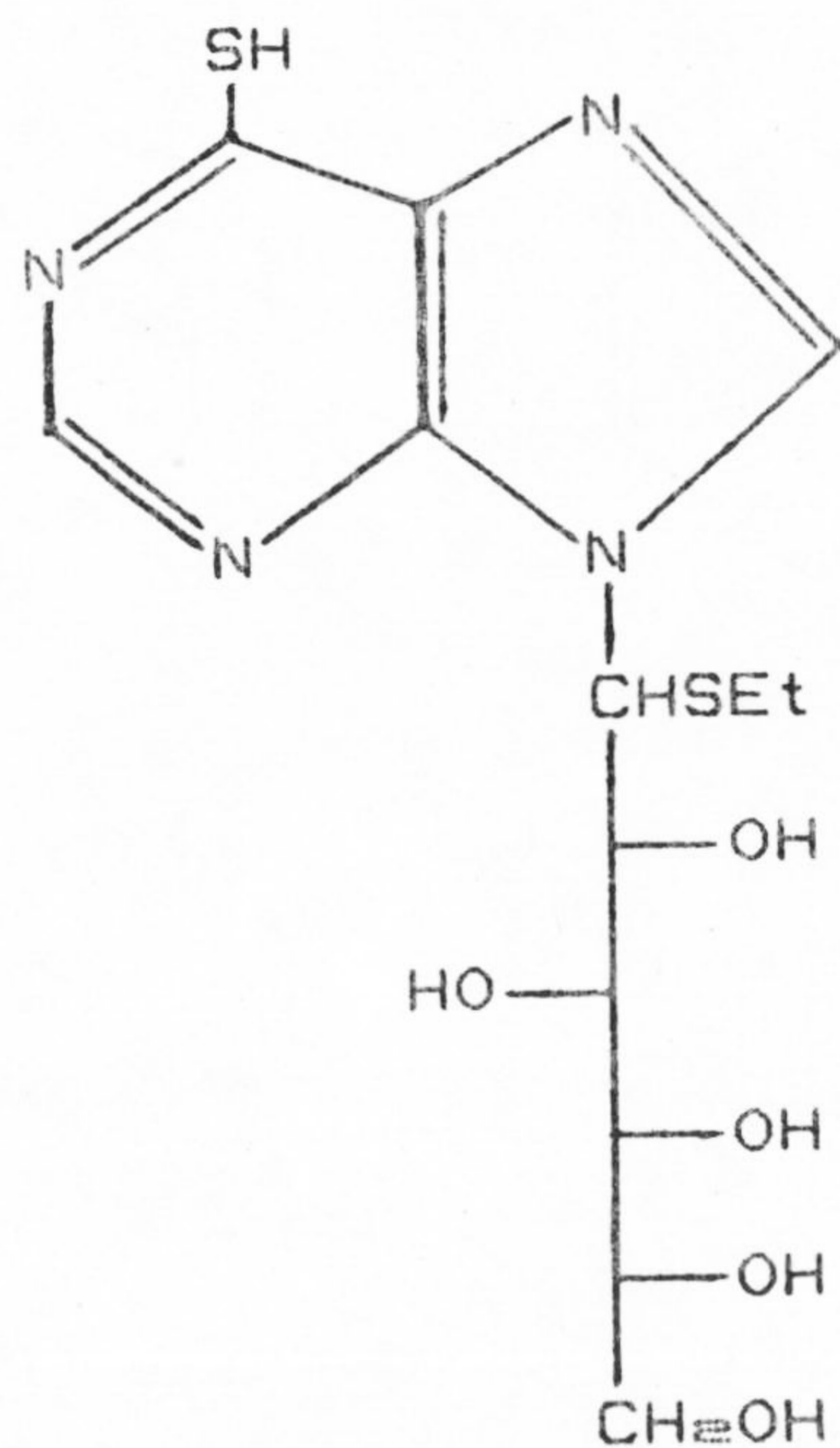


2.4.- ANALOGOS ACICLICOS DE NUCLEOSIDOS CON AZUFRE EN LA CADENA POLIHIDROXIALQUILICA.

Wolfson y col. (244) introdujeron el término "análogos acíclicos de nucleósidos" para describir a compuestos como el representado por CLXXVII. Esta sustancia fué obtenida por reacción de 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-1-bromo-1-S-etil-1-tio-D-galactitol con 6-acilamido-9(cloromercurio)purina.



(CLXXVII)

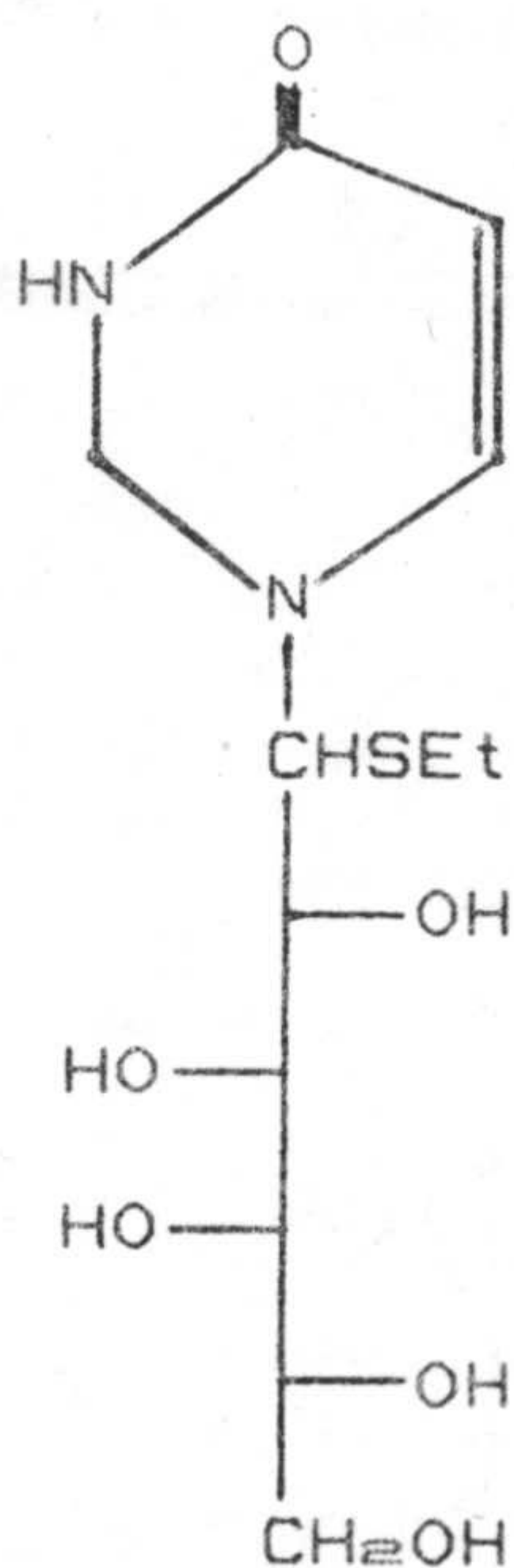


(CLXXVIII)

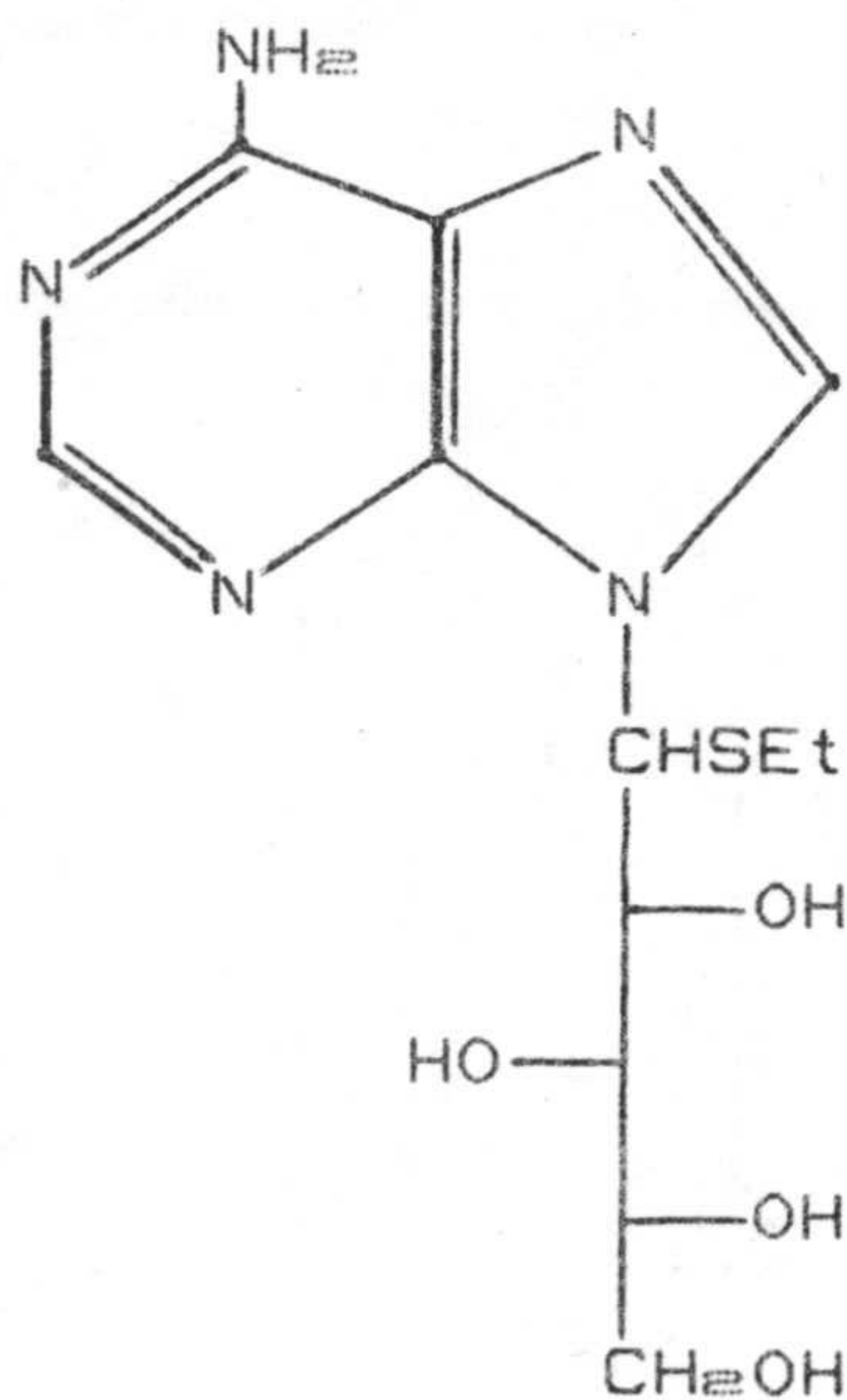
Poco después se realizaron nuevas síntesis de este tipo de productos con distintas unidades de monosacáridos y con distintas bases heterocíclicas (245) obteniéndose así CLXXVIII, CLXXIX y CLXXX (246, 247, 248).

Estos compuestos presentaban generalmente actividad como antimetabolitos y concretamente CLXXVIII es activo frente a leucemia C.1210 en ratones e inhibe el crecimiento de E. Coli en un 50% a una concentración  $4 \cdot 10^{-5}$  M.

Esto hizo aumentar enormemente el interés por estos "análogos acíclicos de nucleósidos" y desde entonces se han sintetizado en gran número y de forma similar partiendo por separado de la unidad de azúcar y de la base heterocíclica (249-256).



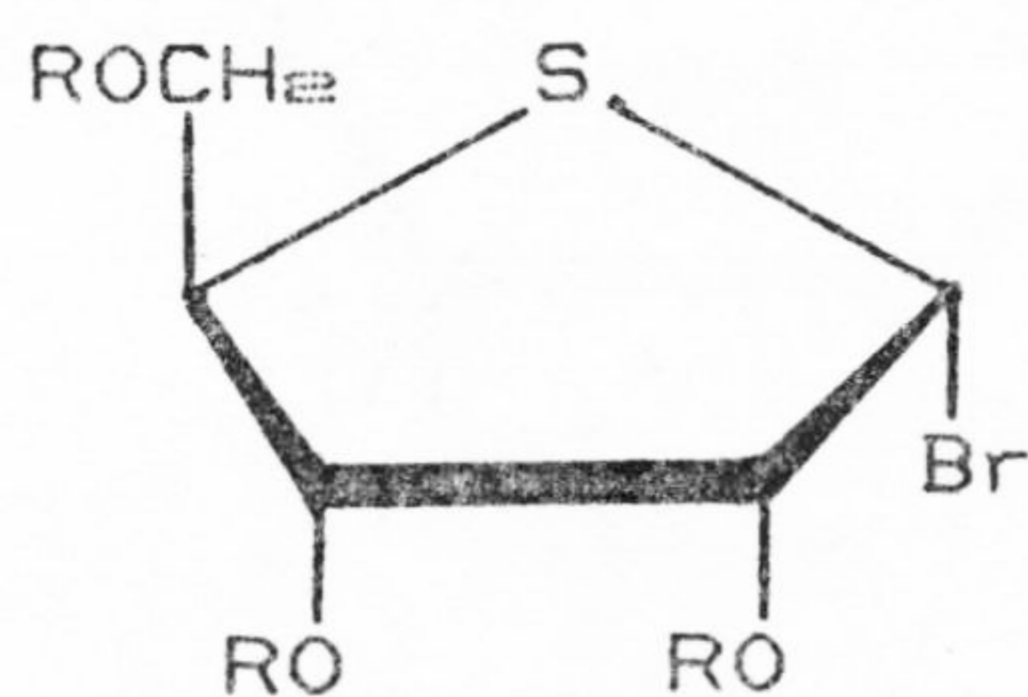
(CLXXIX)



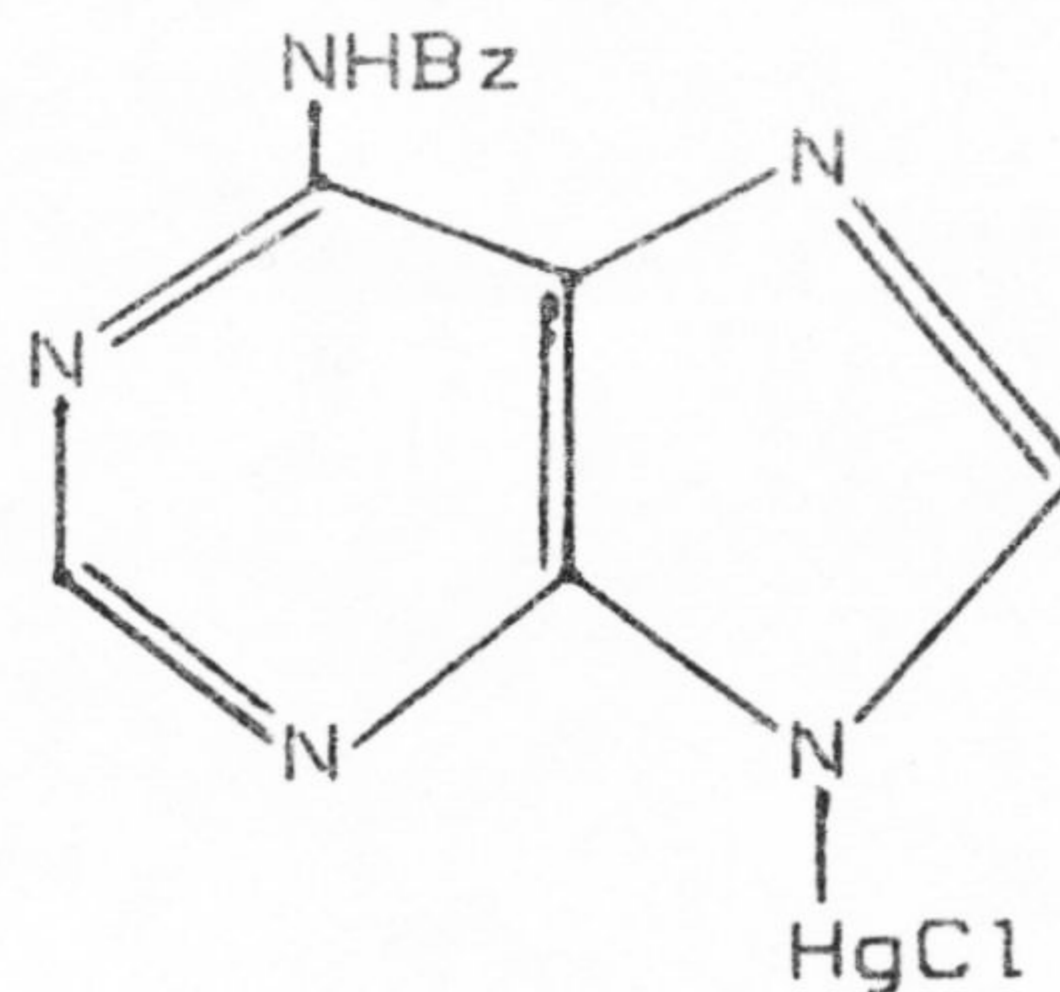
(CLXXX)

## 2.5.- NUCLEOSIDOS DERIVADOS DE TIOAZUCARES.

Una de las primeras síntesis de nucleósidos derivados de tioazúcares se debe a E. J. Reist y col. (257) quienes preparan nucleósidos partiendo de la adenina y 4-tio-D- y -L-ribofuranosas a partir de la L-lixosa. Necesitan nueve etapas de síntesis para llegar al bromuro de 4-tiofuranosilo CLXXXI, el cual por reacción con la sal mercúrica de la adenina protegida CLXXXII y posterior desacetilación produce el esperado nucleósido CLXXXIII.

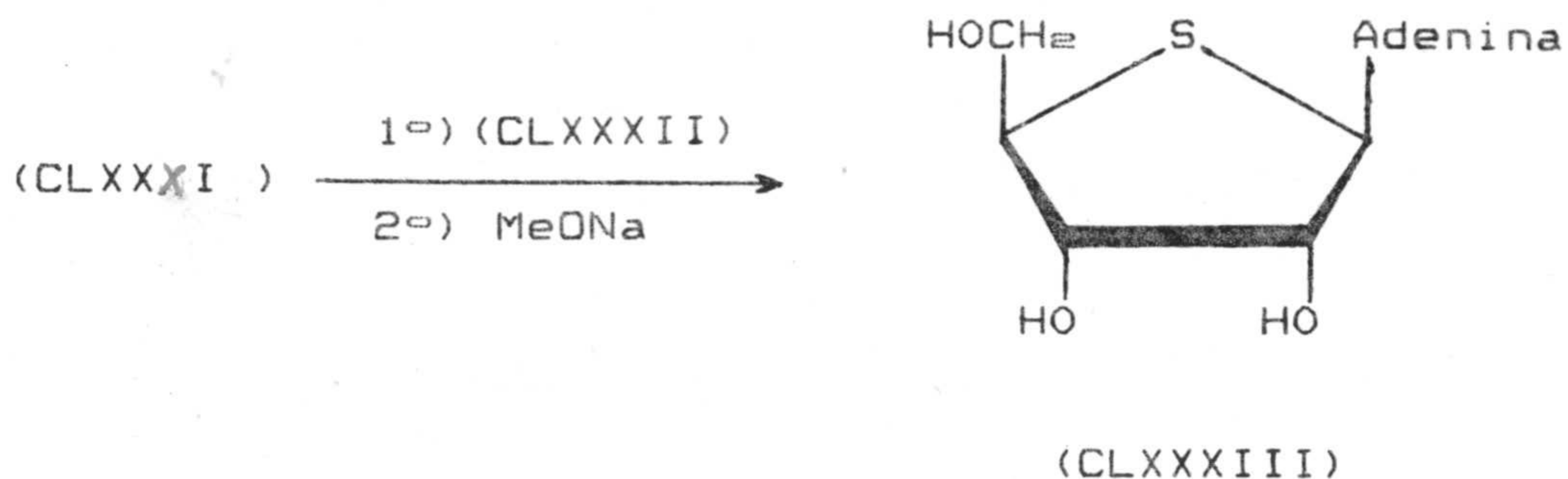


(CLXXXI)

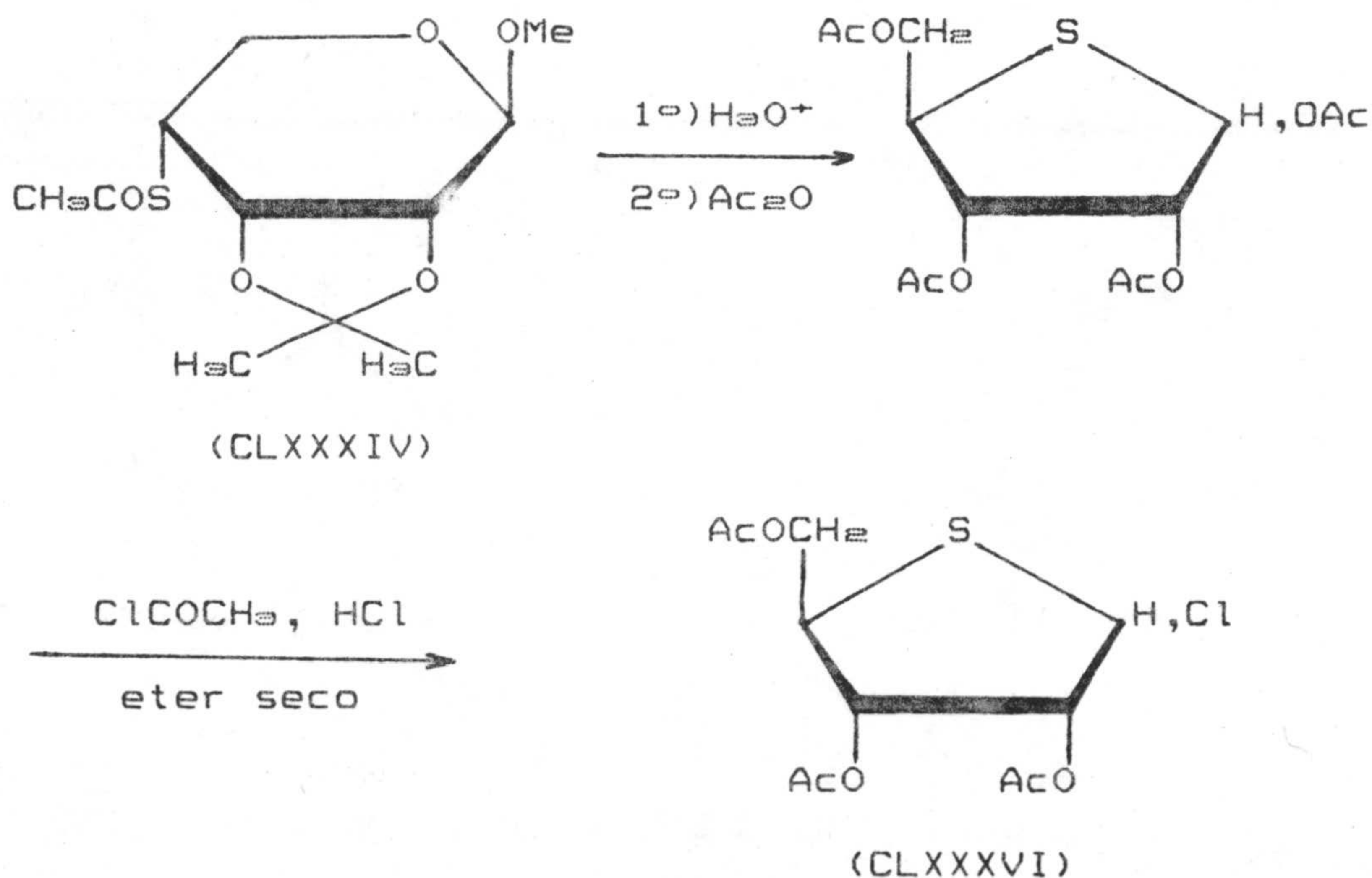


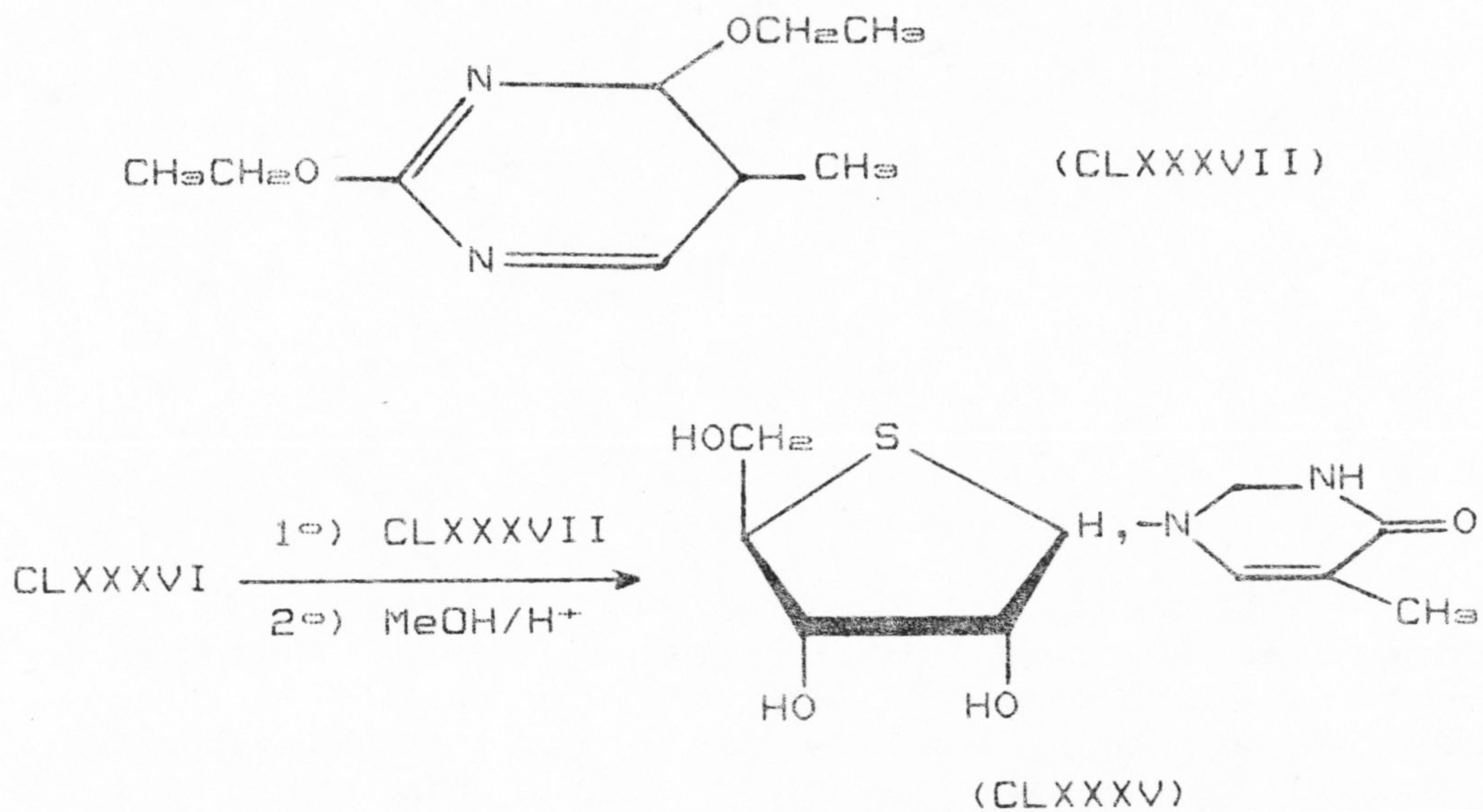
(CLXXXII)

Por su parte B. Urbas y R.L. Whistler (258) partiendo del metil-4-desoxi-2,3-O-isopropiliden-4-

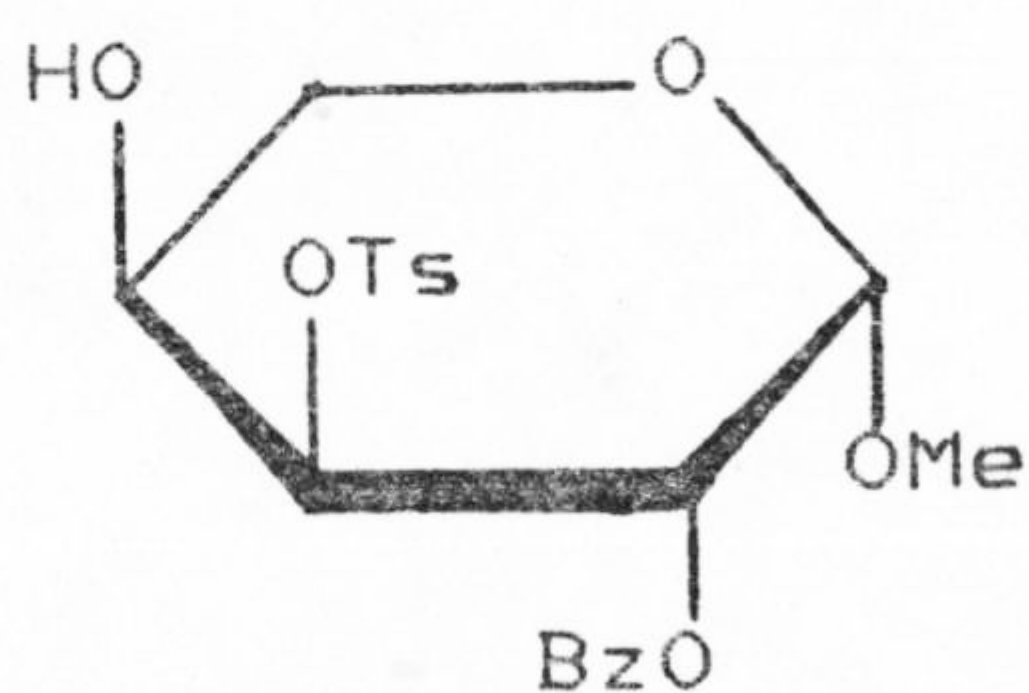


-tioacetil- $\beta$ -D-ribopiranosido (CLXXXIV), y siguiendo el esquema representado a continuación, obtienen una mezcla de anómeros del correspondiente nucleósido (CLXXXV), con muy bajos rendimientos.

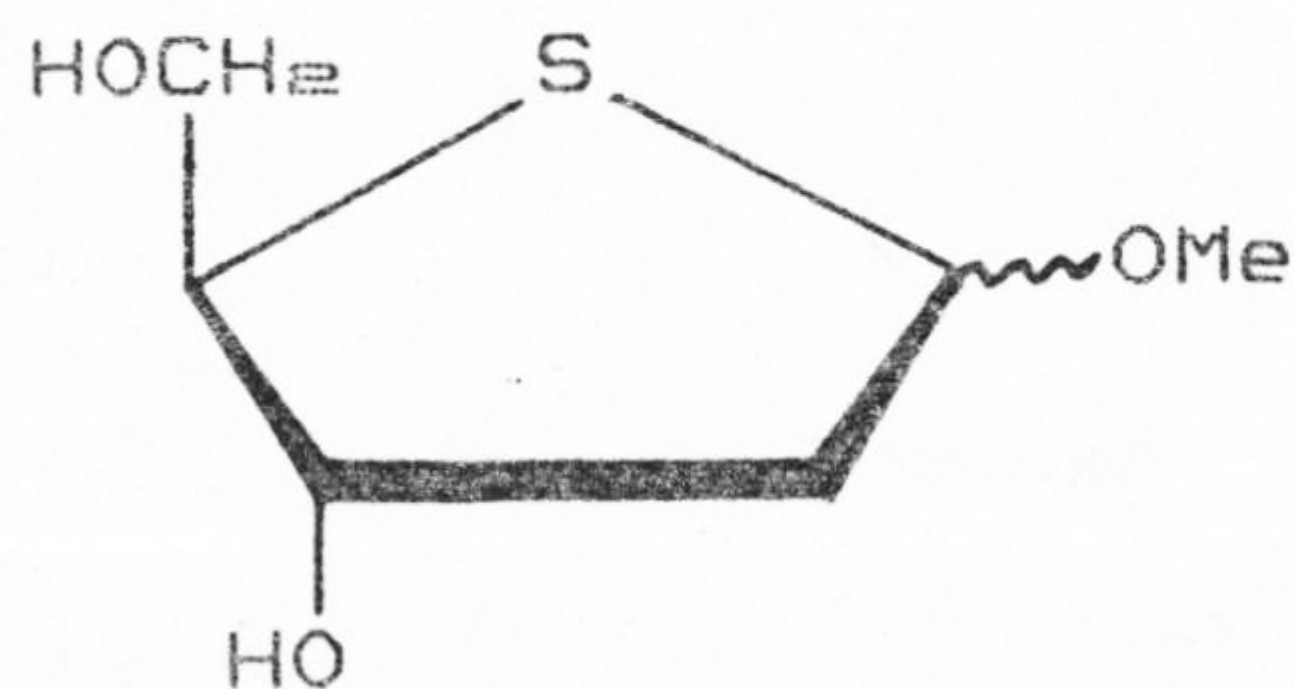




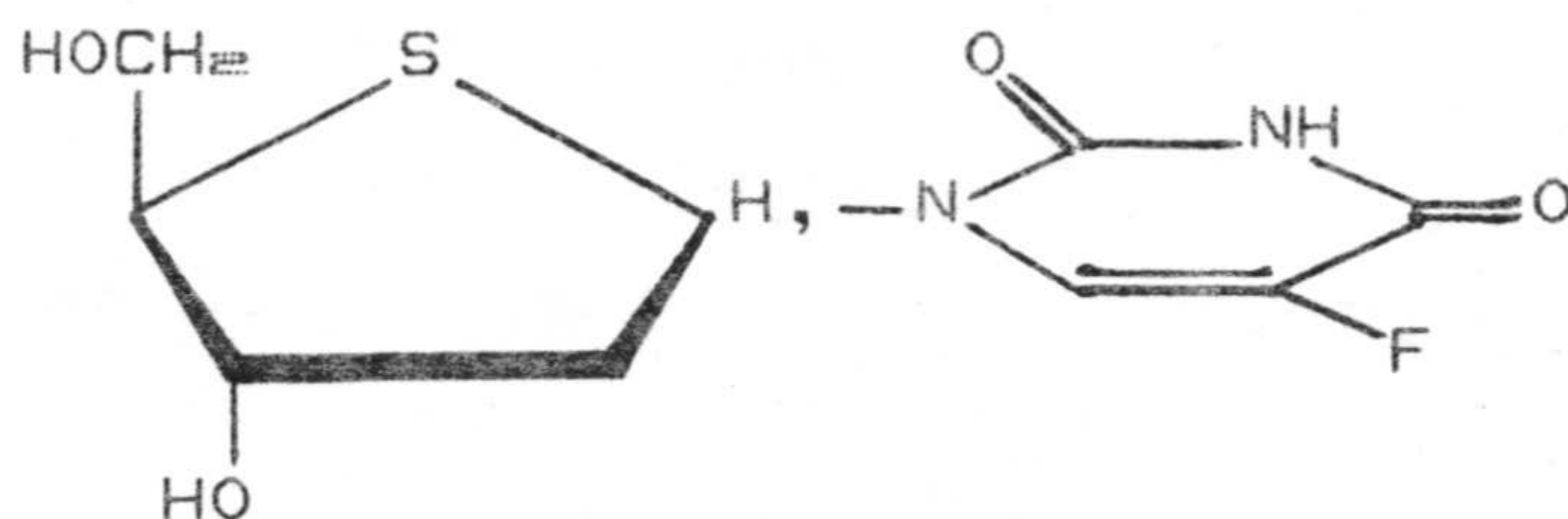
A pesar de su potencial interés se han intentado muy pocas síntesis de este tipo de compuestos desde entonces. La síntesis llevada a cabo por Yun-lung y Miroslav (259) condujo a los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$  de 1-(2-desoxi-4-tio- $\beta$ -D-eritro-pentofuranosil)-5-fluoro-uracilo (CLXXXVIII) a partir de CLXXXIX y llegando en ocho etapas (260) hasta CXC.



(CLXXXIX)

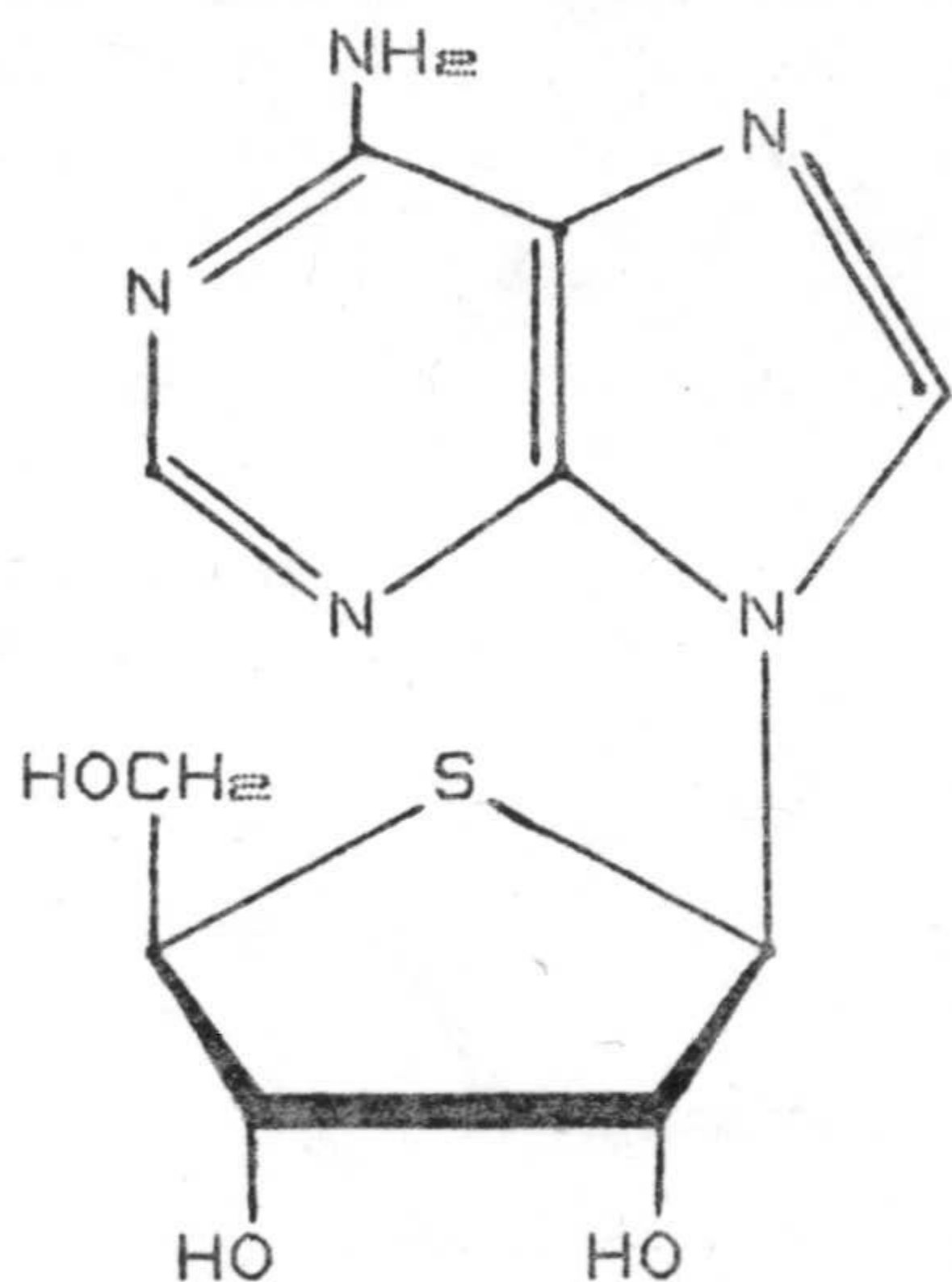


(CXC)

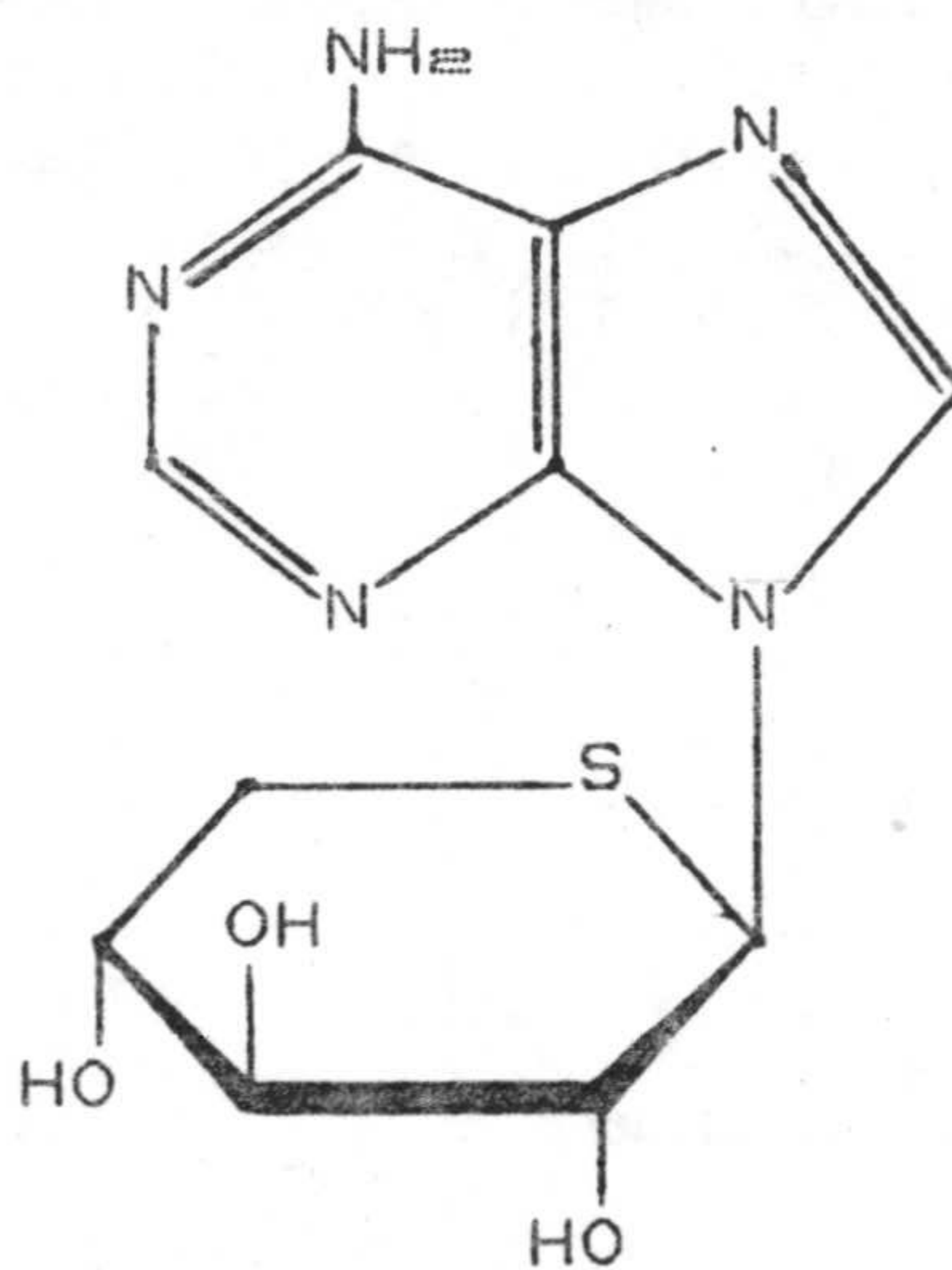


(CLXXXVIII)

Anisuzzaman y Amin (261) obtienen CXCI por condensación de 1,2,3,5-tetra-O-acetil-4-tio-β-D-ribofuranosa con N<sup>6</sup>-palmitoiladenina en presencia de un ácido de lewis y posterior saponificación. También obtienen otro producto que identifican como CXCII a partir de 1,2,3,4-tetra-O-acetil-5-tio-β-D-xilopiranososa.



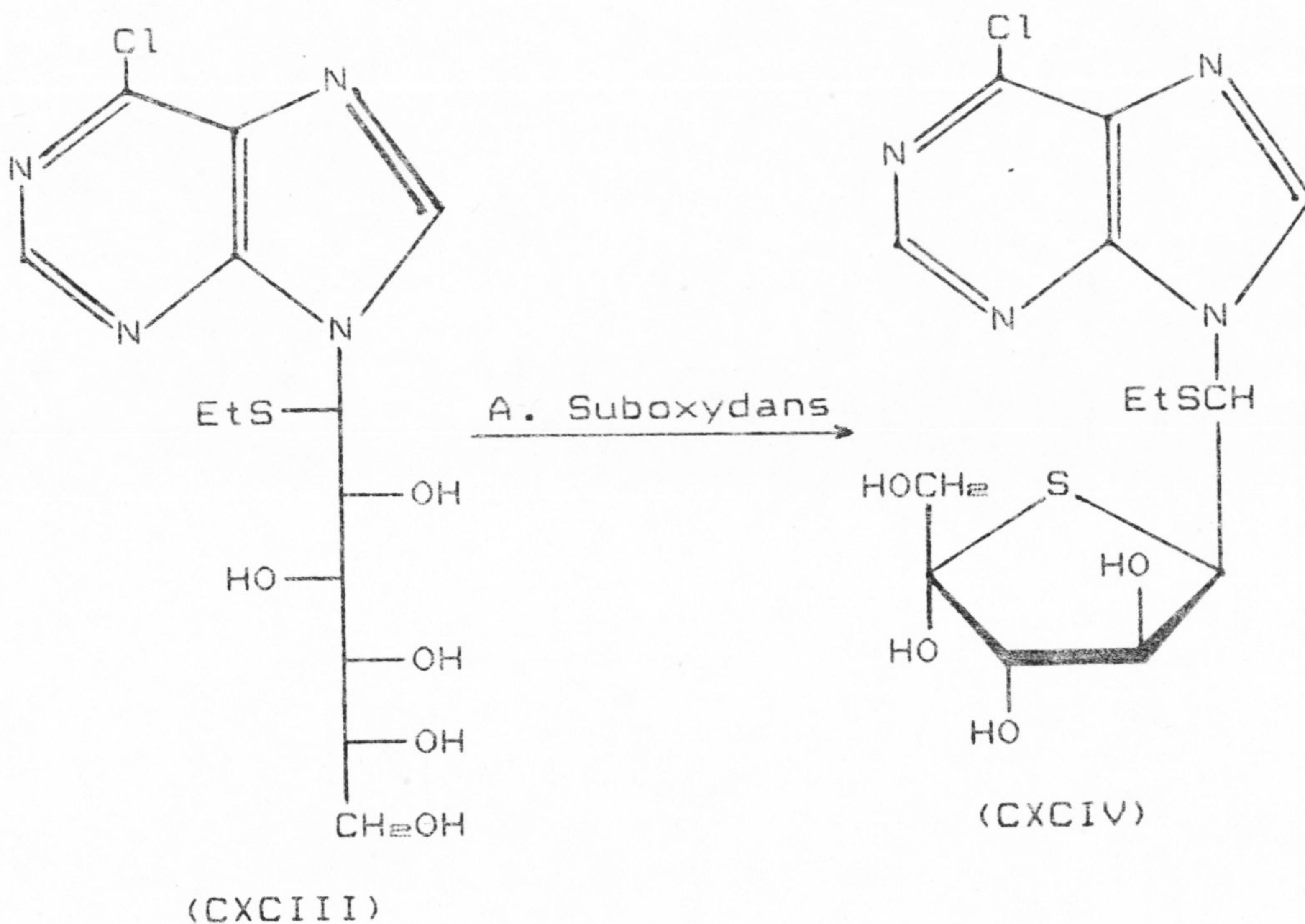
(CXCI)



(CXCII)



Otro intento de síntesis ha sido realizado por Horton y Liu (262) con objeto de llegar a la ciclación de los análogos acíclicos de nucleósidos que ellos mismos obtuvieron (256). Este ha sido realizado por oxidación microbial con *A. Suboxydans* de CXCIII para llegar finalmente a CXCIV.





PARTE TEORICA



## 3.- PARTE TEORICA

## 3.1.- ESTUDIO DE LAS REACCIONES DE MERCAPTALACION DE MONOSACARIDOS CON 2-METIL-2-PROPANOTIOL.

La elección de 2-metil-2-propanotiol para llevar a cabo las reacciones de mercaptalación en monosacáridos, que estudiaremos a continuación, se debe al especial comportamiento mostrado por este tiol, como ha sido indicado en ANTECEDENTES (2.1.3.). En todos los casos se ha interpretado esta especial reactividad como una consecuencia del incremento tan considerable de las interacciones estéricas cuando se introduce uno o más grupos terc-butilo en una molécula, junto a la posibilidad de perder el catión terc-butilo (de gran estabilidad y por ello de fácil formación) cuando ello conlleva una relajación importante en la tensión estérica previamente introducida.

Por ello es de preveer que en las reacciones de 2-metil-2-propanotiol con monosacáridos se obtengan resultados diferentes a los previamente descritos para la utilización de otros tioles (26, 30, 31, 40-43), con formación de compuestos cíclicos que podrían tener interés en la química de carbohidratos.

3.1.1.- Reacciones de la D-Glucosa, D-Xilosa y D-Eritrosa con 2-metil-2-propanotiol.

Para llevar a cabo las reacciones de mercaptalación se han elegido como materias primas monosacáridos (indicados en el título de este apartado) de bajo coste, que pueden ser considerados como paradigmas de hexosas, pentosas y tetrosas.

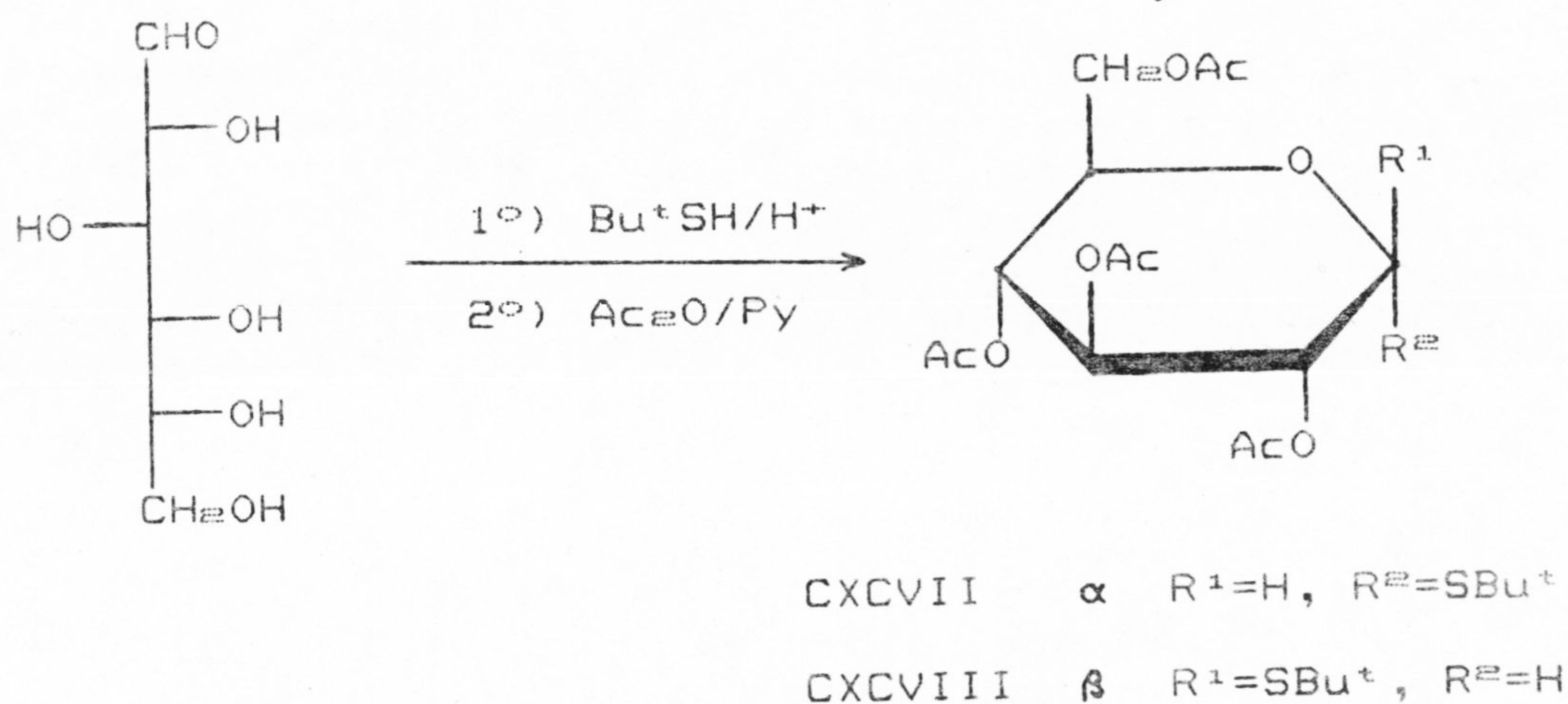
Además, como la mercaptalación de estos monosacáridos ha sido estudiada extensamente con diversos tioles, permitirá hacer un estudio comparativo de la influencia del radical terc-butilo en el curso de la reacción.

3.1.1.1.- Reacción de D-Glucosa con 2-metil-2-propanotiol.

Cuando se procede al tratamiento de D-glucosa con 2-metil-2-propanotiol a temperatura ambiente en ácido clorhídrico concentrado no se detecta la formación del di-terc-butil ditioacetal correspondiente, como cabría esperar de las investigaciones llevadas a cabo con anterioridad (26, 30, 42, 43) con diversos tioles en similares condiciones experimentales. Sin embargo, al cabo de 10 min se detectan ya pequeñas cantidades de terc-butil 1-tio- $\alpha$ - y - $\beta$ -D-glucopiranosidos, cuya concentración se va elevando hasta aproximadamente 12 h después de iniciada la reacción.

La mezcla de terc-butil 1-tio- $\alpha$ - y - $\beta$ -D-glucopiranosidos (CXCIV y CXCVI) se acetila con objeto de proceder a una fácil separación posterior, ya que

los terc-butil 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-tio- $\alpha$ - y  $\beta$ -D-glucopiranosidos (CXC VII y CXC VIII) presentan una diferencia de  $R_f$ , entre sí, mayor que la correspondiente a CXC V y CXC VI. Así, se aíslan CXC VII (24.2%) y CXC VIII (27.3%) cuyas estructuras han sido establecidas atendiendo a sus propiedades espectroscópicas y análisis elemental. Sus constantes físicas son concordantes con los datos existentes en la literatura (118).



La cromatografía en columna condujo en primer lugar al aislamiento de CXC VIII. El análisis elemental conduce a porcentajes, para H y C, con valores registrados dentro del intervalo generalmente admitido.

Podemos destacar de su espectro de IR la banda correspondiente a la tensión de  $C=O$  en los grupos  $OCOCH_3$  que aparece a  $1745\text{ cm}^{-1}$  y la banda a  $1362\text{ cm}^{-1}$  (flexión de enlaces  $O-CO-CH_3$ ).

De su espectro de  $^1\text{H-r.m.n.}$  se pueden señalar como señales más características el doblete a  $\delta$  4.65 correspondiente al protón anomérico, los singuletes a  $\delta$  2.05, 2.03, 2.00 que integran por 12 H y se asignan a los 4 Ac, y el singulete a  $\delta$  1.37 que corresponde a  $\text{Me}_3\text{C}$ .

En segundo lugar se aísla CXCVII. El análisis elemental proporciona porcentajes aceptables, para H y C, según los previamente calculados para dicha sustancia.

Las señales de IR y  $^1\text{H-r.m.n.}$  más representativas y características de la estructura propuesta son prácticamente similares a las de CXCVIII excepto la señal en  $^1\text{H-r.m.n.}$  a  $\delta$  5.85, doblete con una constante de acoplamiento menor, del orden de 5.5 Hz, que corresponde al protón anomérico.

3.1.1.1.1.- Desacetilación de los terc-butil 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-tio- $\alpha$ - y - $\beta$ -D-glucopiranosidos (CXCVII y CXCVIII).

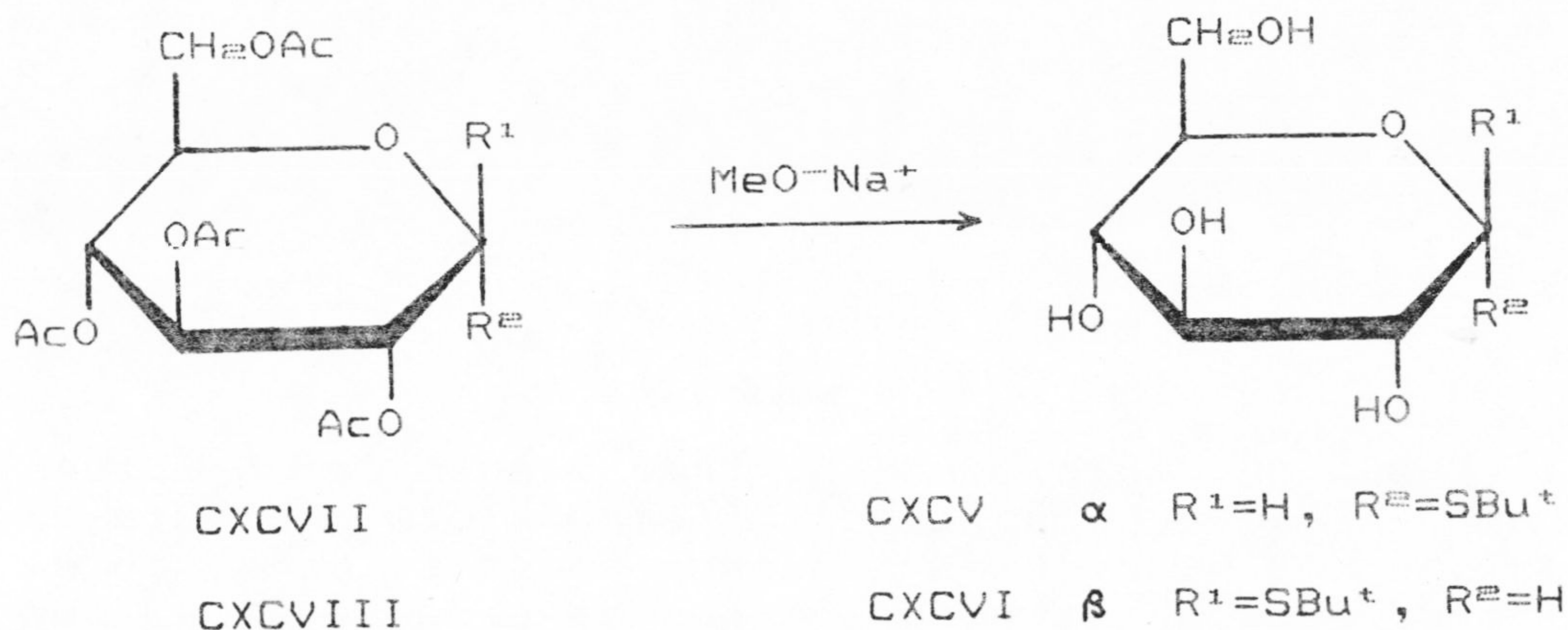
La desacetilación convencional con metanol y metóxido sódico de cada uno de estos compuestos nos lleva a la síntesis y posterior aislamiento individual, tras cromatografía en columna para purificar los crudos, de terc-butil 1-tio- $\alpha$ - (CXCIV, 80%) y - $\beta$ -D-glucopiranosido (CXCVI, 73%), cuyas estructuras han sido establecidas de acuerdo con sus análisis elementales y los datos espectroscópicos respectivos.

Las bandas más representativas que aparecen en los espectros de IR correspondientes, lo hacen respectivamente para CXCIV y CXCVI a 3550-3100 y



3390  $\text{cm}^{-1}$  (tensión -O-H), y a 1370 y 1365  $\text{cm}^{-1}$  (flexión de  $\text{CMe}_2$ ).

En sus espectros de  $^1\text{H}$ -r.m.n. resaltamos los dobletes que aparecen a  $\delta$  5.51 (CXCIV) y 4.5 (CXCV) correspondientes a sus protones anoméricos, nuevamente la señal de CXCIV posee un desplazamiento hacia campo bajo de una p.p.m., con una constante de acoplamiento en esta ocasión de 4.5 Hz; los singuletes anchos a  $\delta$  2.53 (CXCIV) y 2.7 (CXCV) correspondientes a los grupos OH, y los singuletes a  $\delta$  1.42 (CXCIV) y 1.44 (CXCV) del grupo  $\text{Me}_2\text{C}$ .



### 3.1.1.1.2.- Configuración anomérica de los 1-tio-D-glicopiranosidos CXCIV-CXCVIII.

La configuración anomérica ha sido asignada en base a las reglas de isorrotación de Hudson (46, 47, 263) y de los valores de la constante de acoplamiento  $J_{1,2}$ .

Los anómeros  $\alpha$ , CXCXV ( $[\alpha]_D +231^\circ$ ) y CXCXVII ( $[\alpha]_D +183^\circ$ ) son bastante dextrorrotatorios, mientras que, los anómeros  $\beta$ , CXCXVI ( $[\alpha]_D -35^\circ$ ) y CXCXVIII ( $[\alpha]_D -6^\circ$ ) son levorrotatorios.

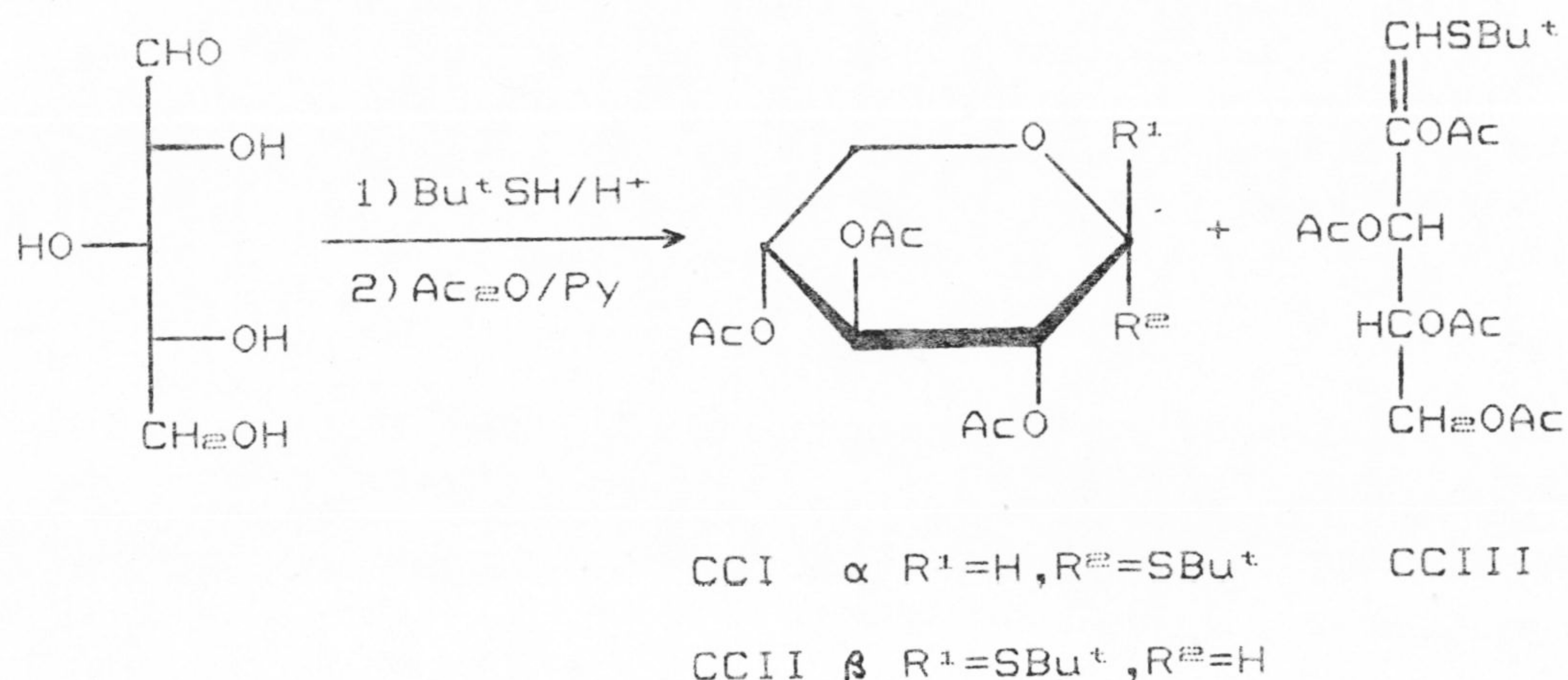
Las señales de  $^1\text{H-r.m.n.}$  para H-1 (protón anomérico) de CXCXV y CXCXVII salen a campo más bajo que las respectivas señales de CXCXVI y CXCXVIII, lo que indica que éste se encuentra en posición ecuatorial con la conformación preferida  $^4\text{C}_1$  (D). Esto queda determinado claramente por los valores de la constante de acoplamiento  $J_{1,2} \approx 10$  Hz de acuerdo con una posición trans-periplanar de los H-1,2 en el anómero  $\beta$  y un valor de  $\approx 5$  Hz de acuerdo con una posición H-1e y H-2a en el anómero  $\alpha$ .

### 3.1.1.2.- Reacción de D-xilosa con 2-metil-2-propanotiol.

Cuando se procede al tratamiento de D-xilosa con 2-metil-2-propanotiol a temperatura ambiente en ácido clorhídrico concentrado no se detecta, en el transcurso de la reacción que ha sido seguida por cromatografía en capa fina, la formación del diterbutil ditioacetal, en contra de lo que cabría esperar de las investigaciones llevadas a cabo con anterioridad, en las mismas condiciones pero con otros tioles (26, 40, 41). Sin embargo, al cabo de 10 min se detectan ya pequeñas cantidades de terc-butil 1-tio- $\alpha$ - y  $\beta$ -D-xilopiranosidos CXCXIX y CC, que aumentan su proporción hasta aproximadamente 12 h después de iniciada la reacción, apareciendo entonces otro tercer compuesto en pequeña cantidad y que identificaremos más adelante.

La mezcla de reacción se acetila con objeto

de proceder a una fácil separación de sus componentes, ya que las sustancias hidroxiladas correspondientes presentan una diferencia de  $R_f$ , entre sí, menor que la que presentan las mismas si están acetiladas.



La cromatografía en columna de esta mezcla condujo al aislamiento, de manera sucesiva de *terc*-butil 2,3,4-tri-0-acetil-1-tio- $\beta$ -D-xilopiranosido (CCII, 11.1%), *terc*-butil 2,3,4-tri-0-acetil-1-tio- $\alpha$ -xilopiranosido (CCI, 25.6%), y finalmente (E)- o (Z)-2,3,4,5-tetra-0-acetil-1-S-*terc*-butil-1-tio-D-treo-pent-1-enitol (CCIII, 3.7%) cuyas estructuras han sido establecidas atendiendo a sus análisis elementales y propiedades espectroscópicas.

Para todos ellos, el análisis elemental conduce a porcentajes de H y C, dentro del intervalo permitido de los porcentajes calculados para dichos compuestos.

En el espectro de IR de CCI la señal a  $1750\text{ cm}^{-1}$  (vibración de tensión de  $\text{C}=\text{O}$  en  $\text{OCOCH}_3$ ) y la señal a  $1380\text{ cm}^{-1}$  (flexión de enlaces  $\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_3$ ) son las más representativas en la estructura propuesta.

De su espectro de  $^1\text{H-r.m.n.}$  podríamos señalar como más significativas el doblete a  $\delta$  5.67 de constante de acoplamiento  $J$  5.5 Hz correspondiente al protón anomérico, el doblete a  $\delta$  3.75 ( $J$  11.0 y 6.0 Hz) que corresponde a H-5e, los singuletes a  $\delta$  2.02 y 2.00 que integran por 9 H y se asignan a 3 Ac, y el singulete a  $\delta$  1.30 que corresponde a  $\text{Me}_3\text{C}$ .

Estudiando el espectro de IR de CCII puede observarse que la señal a  $1760\text{ cm}^{-1}$  (vibración de tensión de  $\text{C}=\text{O}$  en  $\text{OCOCH}_3$ ) y la señal  $1370\text{ cm}^{-1}$  (flexión de  $\text{OCOCH}_3$ ) son las más representativas en la estructura propuesta.

De los datos que nos proporciona el espectro de  $^1\text{H-r.m.n.}$  de CCII destacaremos la señal a  $\delta$  5.3-4.7 multiplete en donde va incluido H-1, el doblete a  $\delta$  4.24 ( $J$  11.5 y 5.0 Hz) que corresponde a H-5e, el doblete a  $\delta$  3.40 ( $J$  11.5 y 8.5 Hz) que corresponde a H-5a, los singuletes a  $\delta$  2.06 y 2.04 que integran por 9 H y se asignan a 3 Ac, y el singulete a  $\delta$  1.38 que corresponde a  $\text{Me}_3\text{C}$ .

Del espectro de IR de CCIII indicaremos como más representativas las señales a  $3051\text{ cm}^{-1}$  (tensión  $\text{C}=\text{C}-\text{H}$ ) y a  $1640\text{ cm}^{-1}$  (tensión  $\text{C}=\text{C}$ ), junto con las señales a  $1766$ ,  $1745$  y  $1735\text{ cm}^{-1}$  (tensión de  $\text{C}=\text{O}$  en  $\text{OCOCH}_3$ ) y la señal a  $1370\text{ cm}^{-1}$  (flexión de enlaces en  $\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_3$ ).

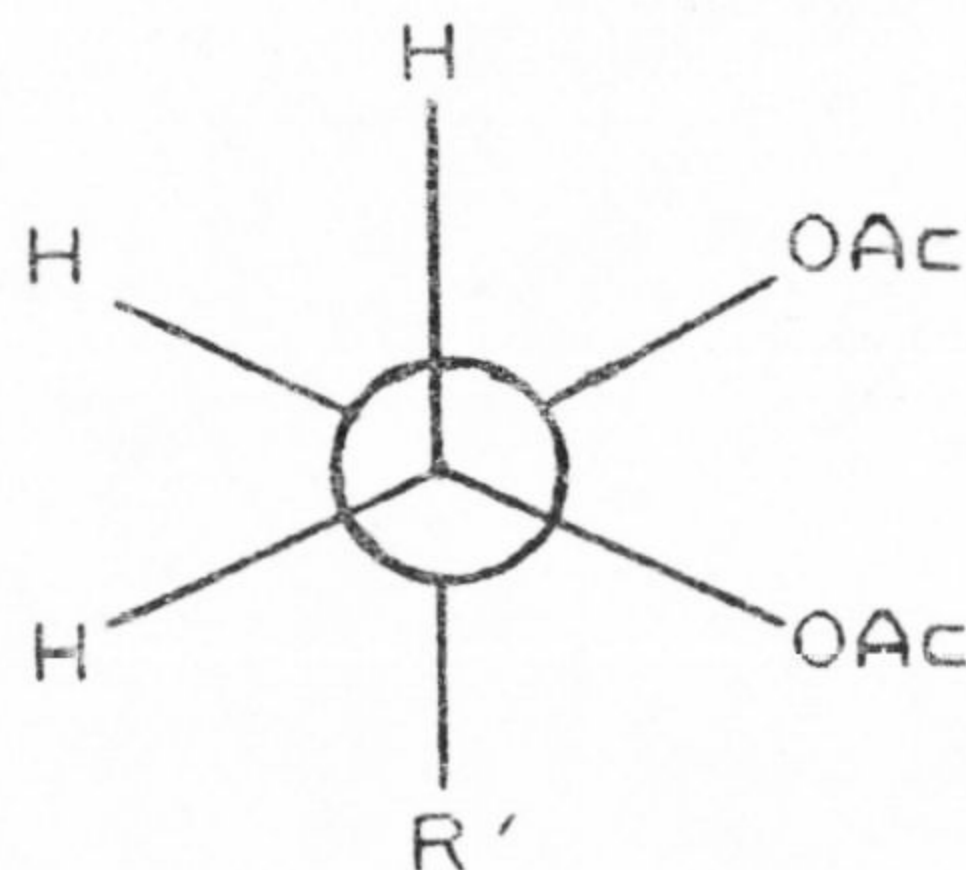
El espectro de  $^1\text{H-r.m.n.}$  de CCIII muestra

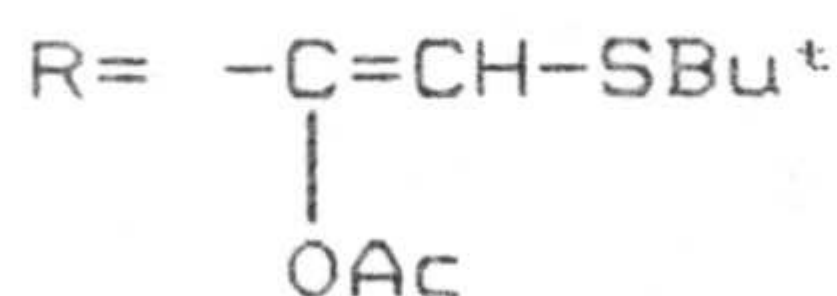
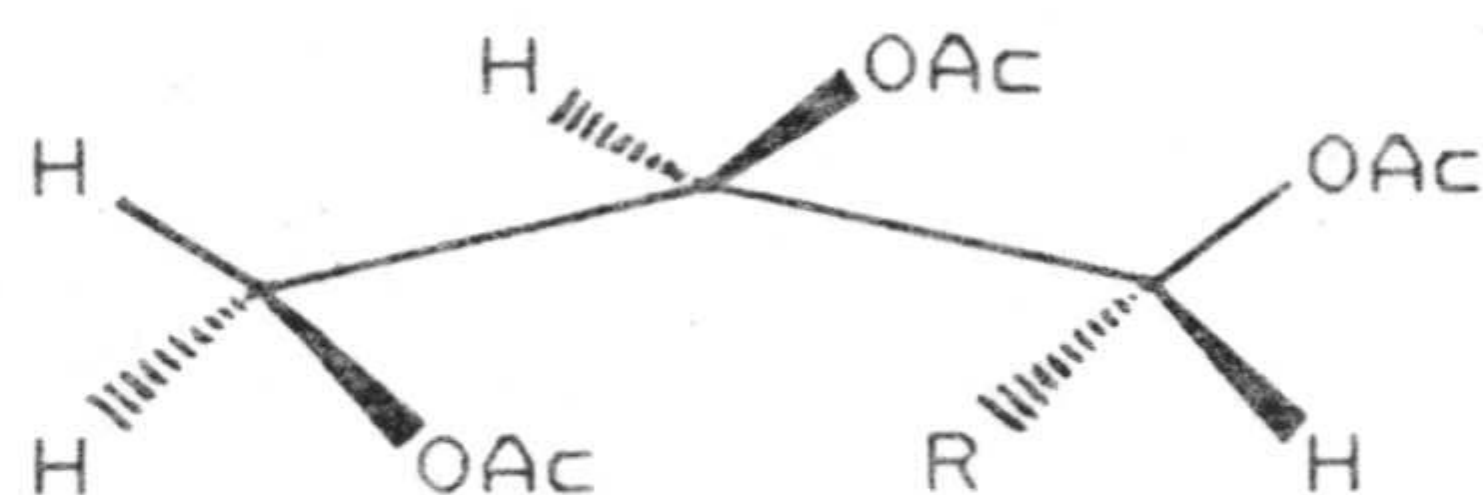
señales muy características de la estructura propuesta, como son las que aparecen a  $\delta$  6.30 que corresponde a H-1 (H-C=), el doblete a  $\delta$  5.62 (J 8.0 Hz) asignado a H-3, los singuletes a  $\delta$  2.18, 2.06 y 2.02 que integran por 12H y que corresponden a los 4 Ac y el singulete a  $\delta$  1.46 (Me $\equiv$ C).

De su espectro de  $^{13}\text{C}$ -r.m.n. se indican como más características las señales a  $\delta$  139.39 (C-2) y a  $\delta$  118.46 (C-1) que indican nuevamente que entre ellos existe un doble enlace. Las demás señales están confirmadas por la realización del subprograma DEPT y por los valores de desplazamiento químico reportados (264) para C-3,4 en azúcares acíclicos.

La situación conformacional puede analizarse considerando algunas constantes de acoplamiento entre protones. Así, el valor  $J_{3,4}$  8.0 Hz sugiere una distribución transperiplanar de estos protones, y la secuencia de los centros asimétricos C-3,4 corresponde a la secuencia de los centros asimétricos C-2,3 en el agrupamiento treco, con una conformación  $^4G^+$ .

Además, el pequeño valor de  $J_{4,5} + J_{4,6}$  muestra que hay una población sustancial del rotamero  $^4G^+$  con una distribución gauche de los protones correspondientes.

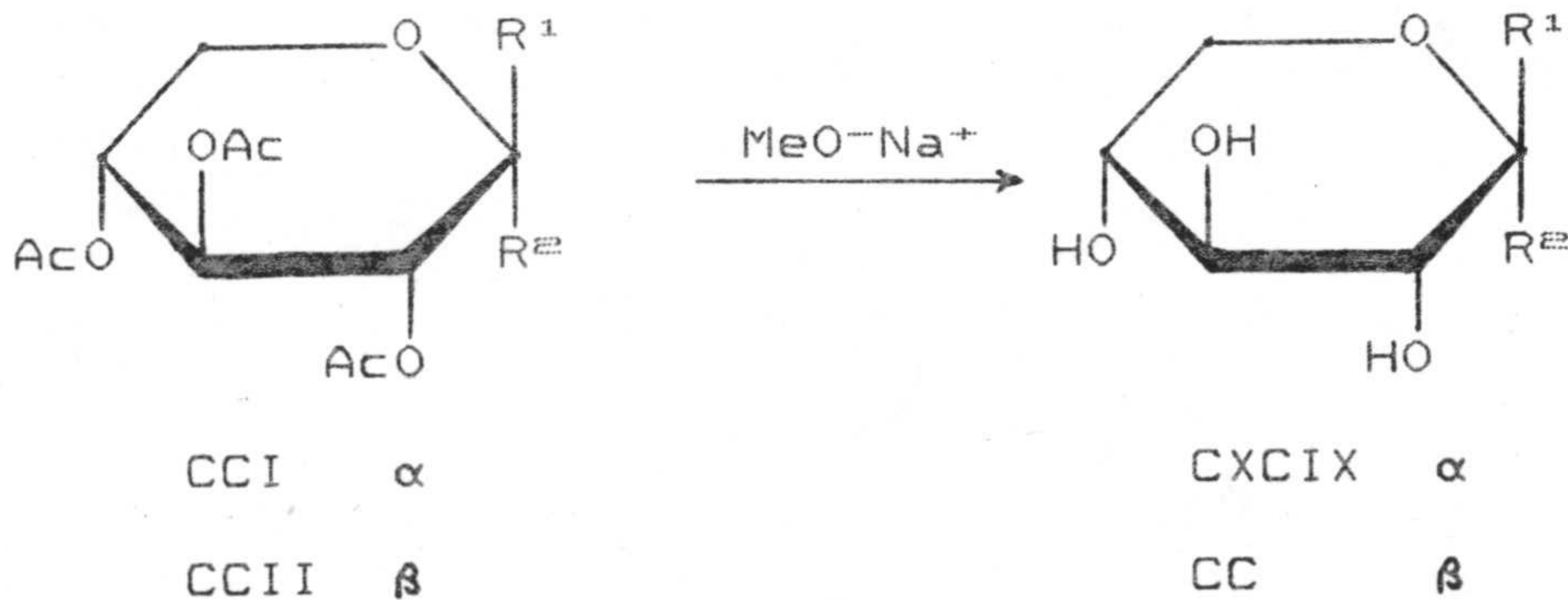




D-treo  $\alpha G^+$ ,  $\beta G^+$  CCIII

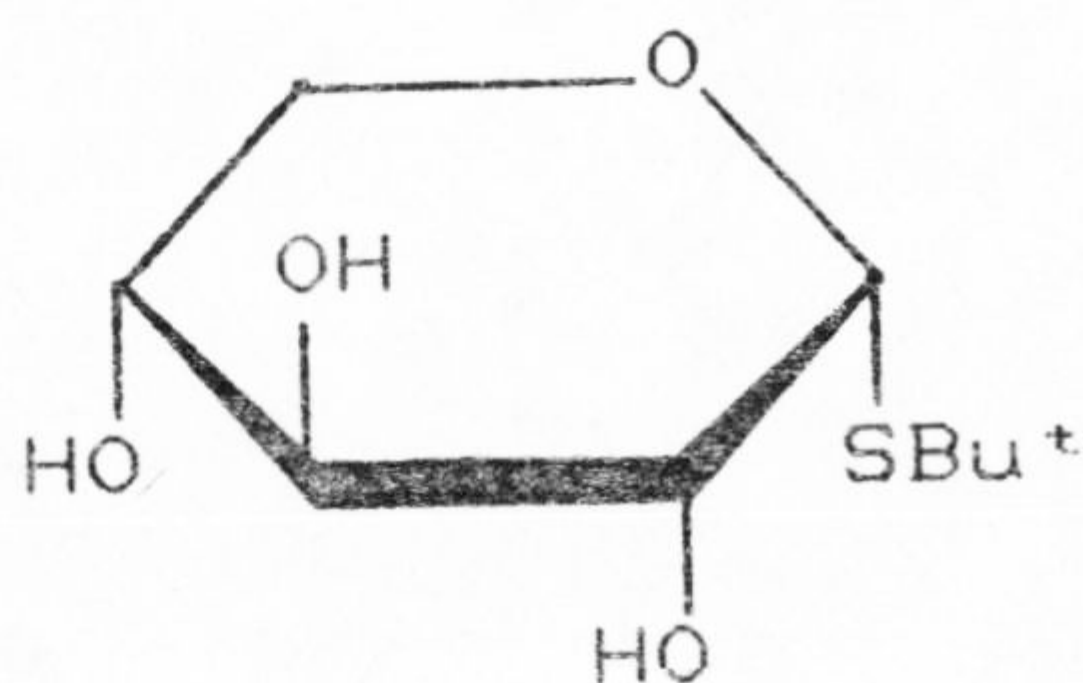
3.1.1.2.1.- Desacetilación de los *tert*-butil 2,3,4-tri-O-acetil-1-tio- $\alpha$ - y - $\beta$ -D-xilopiranosidos (CCI y CCII).

La desacetilación convencional con metanol y metóxido sódico nos lleva a la obtención por separado, tras cromatografía en columna para purificar los crudos de reacción, de *tert*-butil 1-tio- $\alpha$ - (CXCIX, 86%) y - $\beta$ -D-xilopiranosido (CC, 86%), cuyas estructuras han sido establecidas de acuerdo con los valores de sus análisis elementales y sus datos espectroscópicos respectivos.

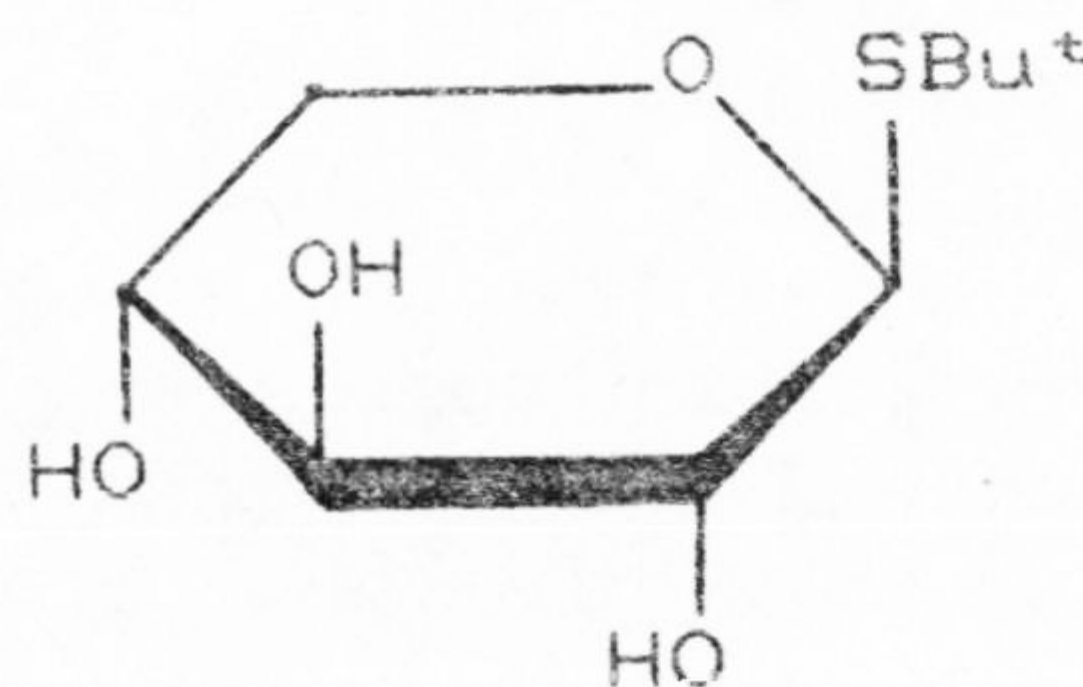


En el espectro de IR de CXCIX la banda a  $3426\text{ cm}^{-1}$  (tensión -O-H) y la banda a  $1365\text{ cm}^{-1}$  (flexión  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) son las más indicativas de la estructura propuesta.

Observando su espectro de  $^1\text{H-r.m.n.}$  puede verse que las señales más características aparecen a  $\delta\ 5.4$  (d, 1 H, J 4.0 Hz) que corresponde a H-1, a  $\delta\ 2.5$  (sa, 3 H, se cambia con  $\text{D}_2\text{O}$ ) que asignamos a los tres OH presentes, y a  $\delta\ 1.42$  (s, 9 H,  $\text{Me}_3\text{C}$ ).



CXCIX



CC

Las bandas más representativas que aparecen en el espectro de IR de CC lo hacen a  $3378$  y  $3244\text{ cm}^{-1}$  (tensión -O-H) y a  $1367\text{ cm}^{-1}$  (flexión de  $\text{CMe}_3$ ).

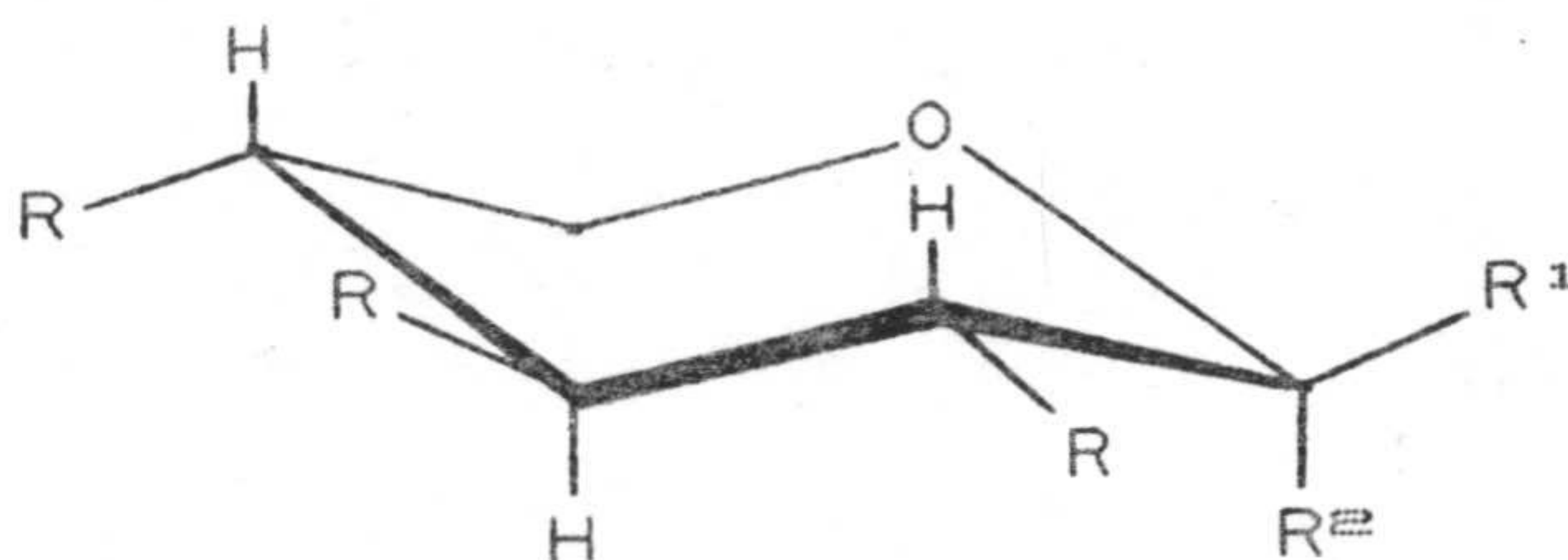
Por otro lado, en su espectro de  $^1\text{H-r.m.n.}$  podemos apreciar como datos más significativos la señal a  $\delta\ 4.4$  (d, 1 H, J 9.0 Hz) que corresponde a H-1, el singulete ancho a  $\delta\ 2.8$  que se cambia con  $\text{D}_2\text{O}$  y que es asignado a los tres OH presentes, y el singulete a  $\delta\ 1.42$  ( $\text{Me}_3\text{C}$ ).

### 3.1.1.2.2.- Configuración anomérica de los 1-tio-D-xilopiranosidos CXCIX-CCII.

La configuración anomérica ha sido asignada en base a las reglas de isorrotación de Hudson (46, 47, 263) y de los valores de la constante de acoplamiento  $J_{1,2}$ .

Los anómeros- $\alpha$  CXCIX ( $[\alpha]_D + 185^\circ$ ) y CCI ( $[\alpha]_D + 155^\circ$ ) son bastante dextrorrotatorios, mientras que, los anómeros- $\beta$  CC ( $[\alpha]_D - 54^\circ$ ) y CCII ( $[\alpha]_D - 42^\circ$ ) son levorrotatorios.

Las señales de  $^1\text{H-r.m.n.}$  para H-1 (protón anomérico) de CXCIX y CCI salen a campo más bajo que las respectivas señales de CC y CCII, lo que indica que éste se encuentra en posición ecuatorial con la conformación preferida  ${}^4C_1$  (D). Esto queda determinado claramente por los valores de la constante de acoplamiento  $J_{1,2}$ , que posee un valor de aproximadamente 9 Hz, de acuerdo con una posición antiperiplanar de los H-1 y H-2 en el anómero- $\beta$ , y un valor de aproximadamente 5 Hz, de acuerdo con la posición H-1 ecuatorial y H-2 axial en el anómero- $\alpha$ .



### 3.1.1.3.- Reacción de D-eritrosa con 2-metil-2-propanotiol.

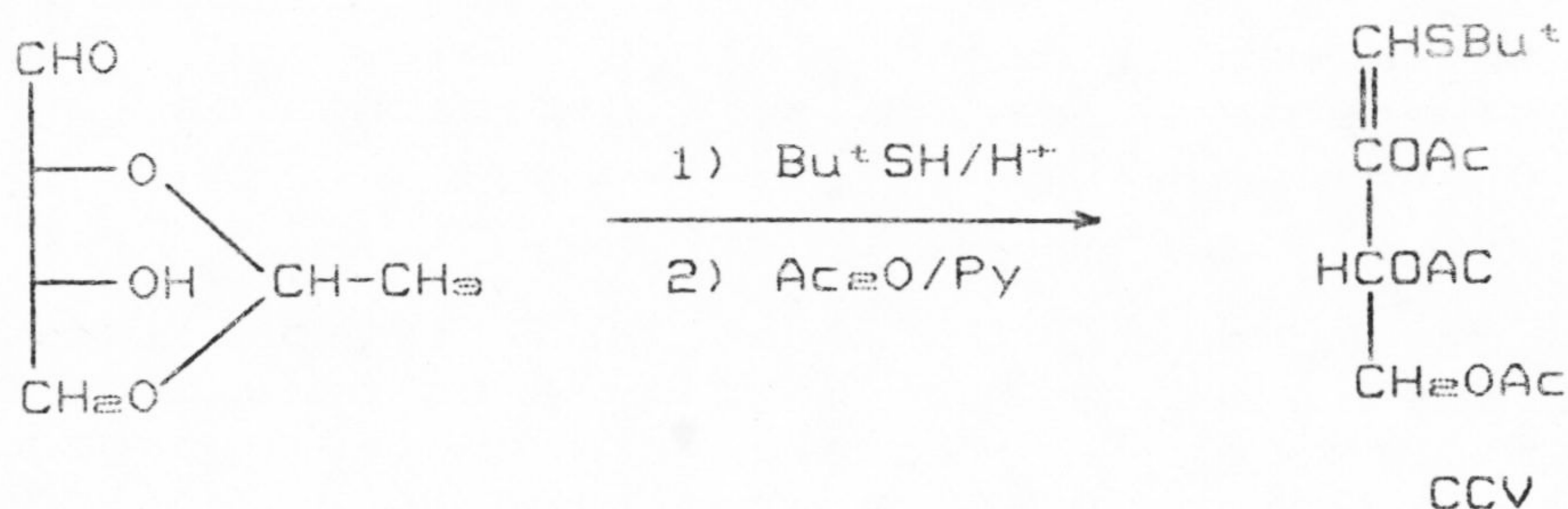
La D-eritrosa utilizada se ha preparado "in



situ" por hidrólisis ácida de 2,4-etiliden-aldehído-D-eritrosa, la cual, a su vez, se ha obtenido por oxidación peryódica de la 4,6-O-etiliden- $\alpha,\beta$ -D-glucosa (CCIV).

En la reacción de la D-eritrosa con el tiol, en las mismas condiciones que anteriormente se ha comentado, se observa que al cabo de 15 min (c.c.f.) el producto de partida ha desaparecido en la mezcla reaccionante.

Trás aislamiento del crudo de reacción éste se acetila, y el producto acetilado se purifica por cromatografía en columna. Así se obtiene una única fracción constituida por la mezcla de (E)- y (Z)-2,3,4-tri-O-acetil-1-S-terc-butil-1-tio-D-glicero-tetra-1-enitol (CCV, 11.1%), cuya estructura ha sido confirmada y determinada a través de su análisis elemental y sus datos espectroscópicos.



En su espectro de IR merecen destacarse las bandas a  $1746 \text{ cm}^{-1}$  (tensión de C=O en  $\text{OCOCH}_3$ ) y a  $1635 \text{ cm}^{-1}$  probablemente correspondiente a la tensión C=C, mientras que la banda debida a la tensión C=C-H, aparece como un hombro a  $3030 \text{ cm}^{-1}$ .

En su espectro de  $^1\text{H}$ -r.m.n. aparecen varios picos para  $\text{C}=\text{C}-\text{H}$ , a  $\delta$  6.26 (s,  $\approx$  0.75 H) y 6.19 (s,  $\approx$  0.25 H), junto con los singuletes a  $\delta$  2.21, 2.10 y 2.09 correspondientes a 3 Ac y las señales a  $\delta$  1.41 y 1.35 (2 s, 9 H) pertenecientes a  $\text{Me}_3\text{C}$ .

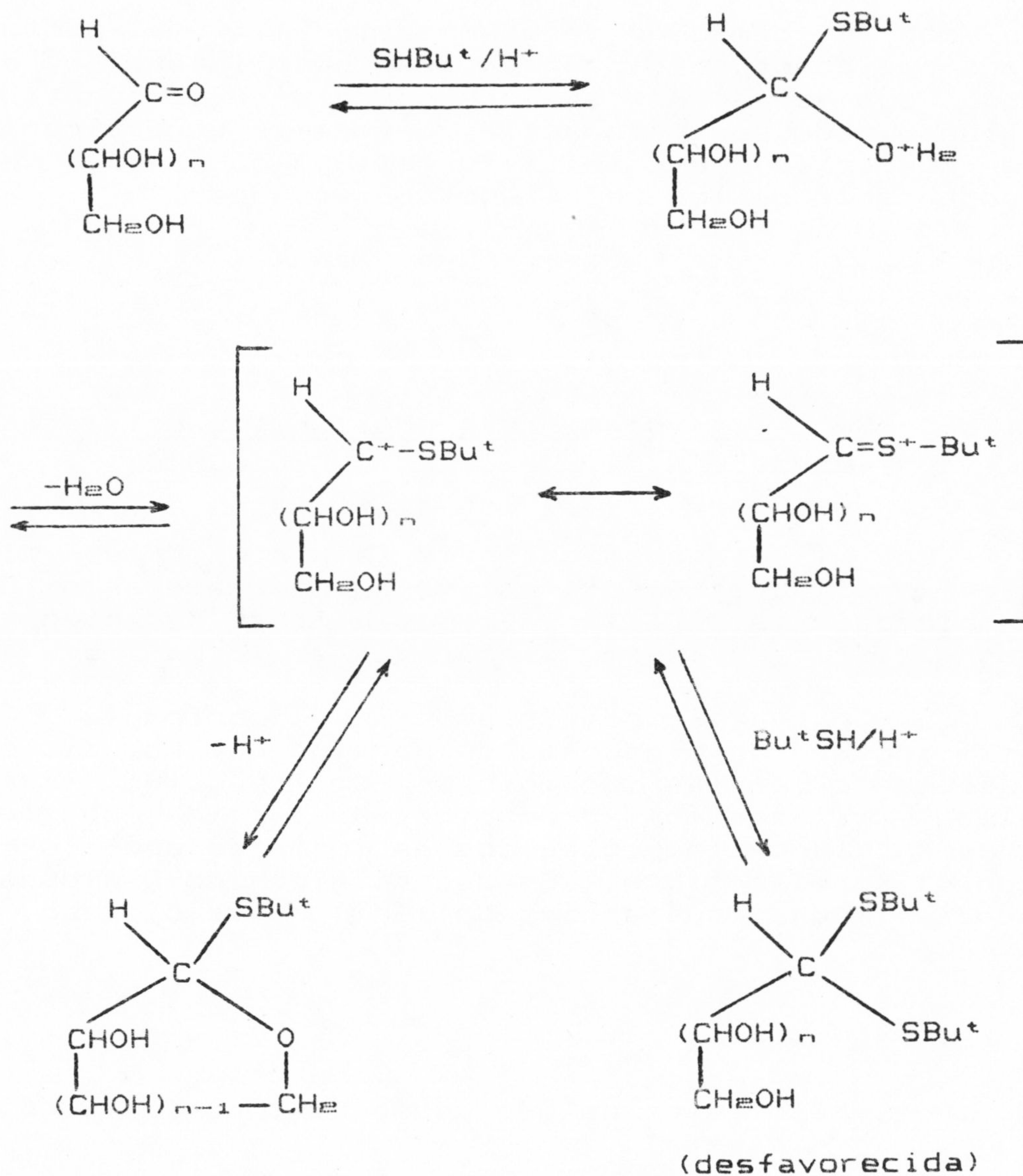
No se ha detectado la formación de tioglicósidos, aunque cuando la reacción se mantiene durante 12 h se produce una mezcla compleja de productos, que no ha podido ser resuelta, en la que es posible que existan pequeñas cantidades de 1-tio-D-eritro-furanósidos.

#### 3.1.1.4.- Influencia del 2-metil-2-propanotiol en las reacciones de mercaptalación directa del monosacárido.

Como se presuponía inicialmente, este tiol no conduce, bajo las condiciones de reacción indicadas, a la formación de di-terc-butil ditioacetales, como sucede en el caso de otros tioles que llevan exclusivamente a los dialquil ditioacetales correspondientes (26, 30-34, 37-43).

Los productos formados son 1-tio-glicósidos (caso de la glucosa), mezcla de éstos y productos olefínicos (con la xilosa), o bien, sólo productos de naturaleza olefínica (reacción con eritrosa).

Puede suponerse, por lo tanto, que la "fuerza conductora" de la reacción es un notable impedimento estérico a la entrada de dos grupos terc-butilo, quedando favorecido por tanto las reacciones de ciclación intramolecular y eliminación de agua, tal como se recoge en el siguiente esquema:



Como propusieron Bethell y Ferrier (36), y está plenamente aceptado, la reacción debe iniciar-

se con la formación de un monotiohemiacetal protonado que puede sufrir un proceso de eliminación de agua con formación del correspondiente carbocatión estabilizado por resonancia. Se admite generalmente la formación de este intermedio, que sería el responsable de los resultados observados.

3.1.2.- Síntesis de di-terc-butil ditioacetales de la D-glucosa, D-xilosa y D-eritrosa.

En el planteamiento de la síntesis de di-terc-butil ditioacetales se hace necesario un cambio de ruta, vista la imposibilidad de obtenerlos a partir de los monosacáridos de forma libre.

La nueva vía de síntesis debe contemplar la utilización de productos de partida que no ciclen fácilmente en las condiciones de reacción. Para ello, utilizaremos productos de partida con los grupos hidroxilo protegidos en forma de acetato y con el formilo libre. Es decir, Aldehído-D-aldosas peracetiladas, sustancias de fácil accesibilidad.

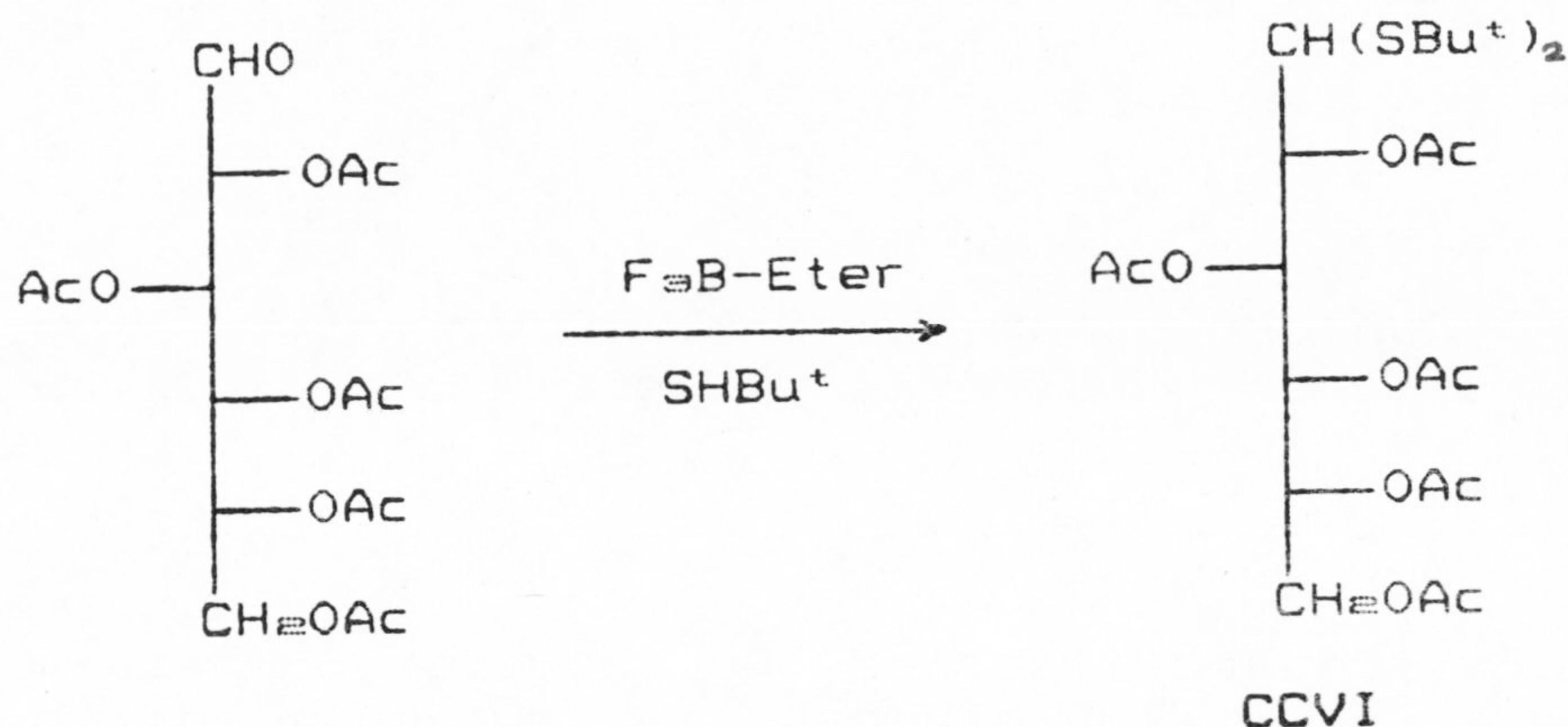
3.1.2.1.- Síntesis de D-glucosa di-terc-butil ditioacetal.

3.1.2.1.1.- Reacción de 2,3,4,5,6-penta-0-acetilaldehído-D-glucosa con 2-metil-2-propantiohol.

Mediante reacción de 2,3,4,5,6-penta-0-acetil-

-aldehído-D-glucosa (71) con 2-metil-2-propanotiol y una cantidad catalítica del complejo trifluoruro de boro-éter llegamos a la obtención de 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-D-glucosa di-terc-butil ditioacetal (CCVI, 91%) tras cromatografía en columna del crudo de reacción.

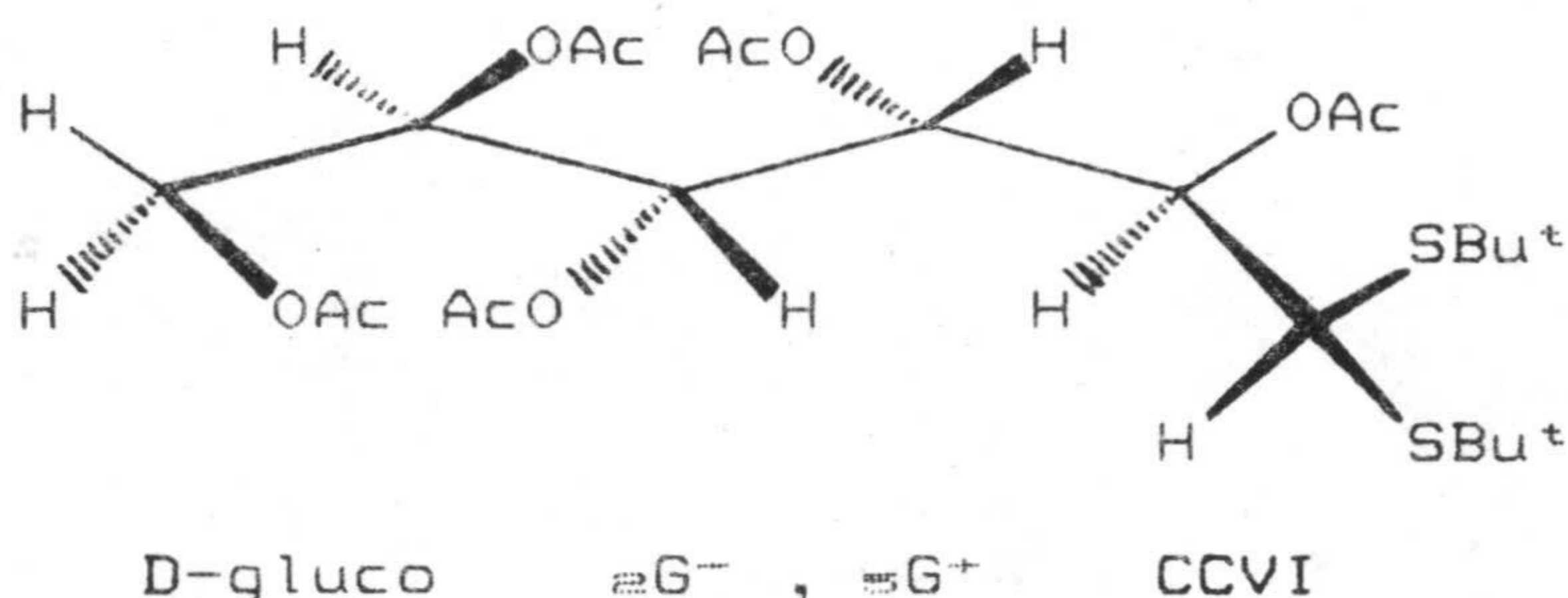
La estructura propuesta ha sido determinada y confirmada a través de su análisis elemental y de sus datos espectroscópicos.



En su espectro de IR las bandas a 1765 y 1740  $\text{cm}^{-1}$  (tensión de C=O en  $\text{OCOCH}_2$ ), son las que se muestran más características.

Su espectro de  $^1\text{H}$ -r.m.n. (TABLA I), en donde aparecen señales a  $\delta$  2.16, 2.09 y 2.04 correspondientes a 5 Ac nos permite, además de confirmar su estructura, hacer un estudio exhaustivo de su conformación. Los valores de las constantes de acoplamiento J para CCVI indican que la cadena adopta una conformación en hoz  $^6G^-$  similar a la considerada para el dietil ditioacetal análogo (131), el cual posee unos valores de J bastante

aproximados (ver TABLA I). Del valor pequeño de  $J_{5,6} + J_{5,6'}$  podemos deducir además que no existe disposición trans-periplanar, sino que, en cambio, muestra una disposición gauche entre los protones H-5 y H-6,6', existiendo, por tanto, un giro de  $120^\circ$  sobre C-5 en sentido contrario a las agujas del reloj,  $\approx 6^+$ .

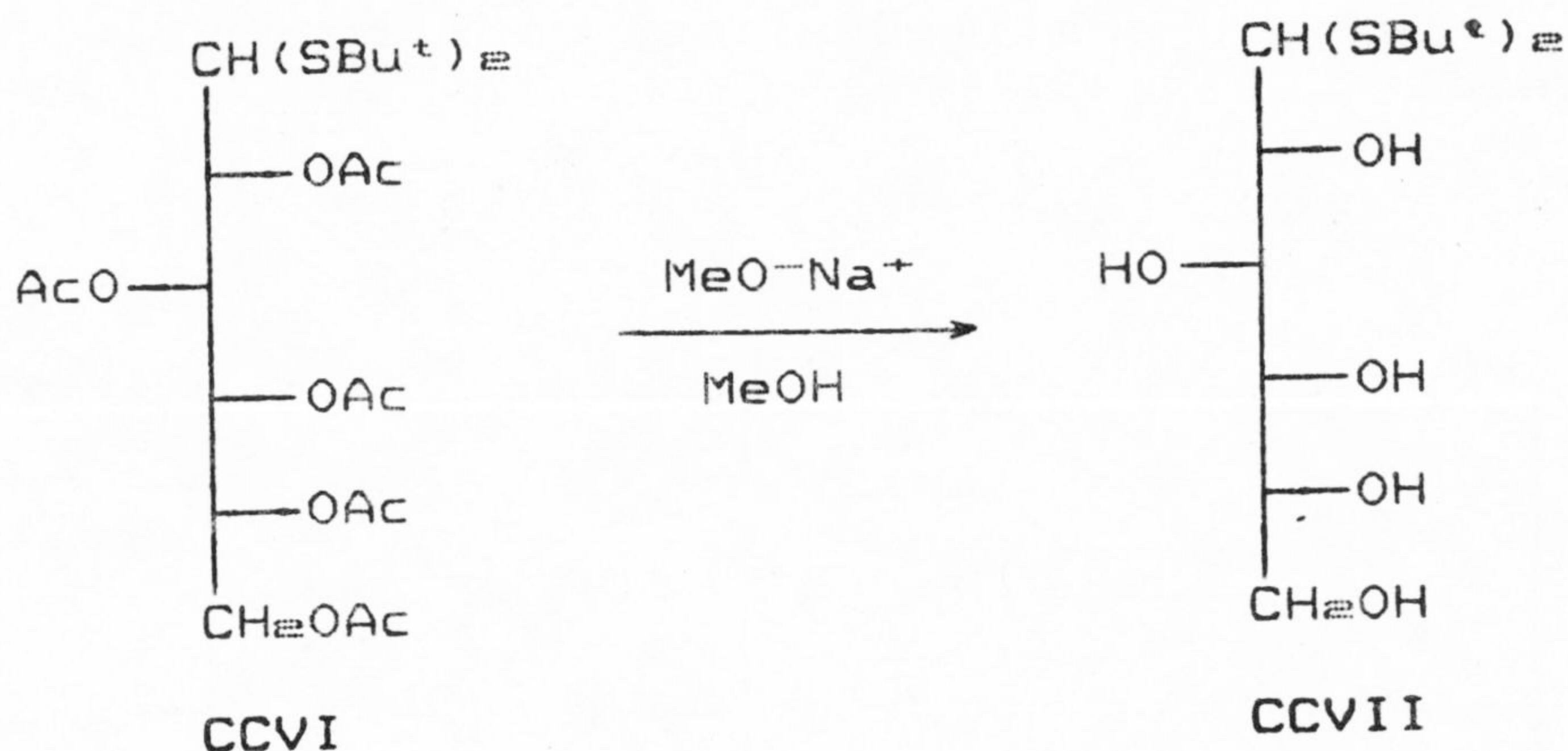


### 3.1.2.1.2.- Desacetilación de 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-D-glucosa di-terc-butil ditioacetal.

La desacetilación convencional con metanol y metóxido sódico nos lleva a la obtención, tras cromatografía en columna del crudo de reacción, a la obtención de D-glucosa di-terc-butil ditioacetal (CCVII, 90%), cuya estructura ha sido establecida de acuerdo con su análisis elemental y sus datos espectroscópicos.

Las señales más representativas de IR son las que aparecen a  $3550$  y  $3450-3100 \text{ cm}^{-1}$  (tensión O-H), y a  $1365 \text{ cm}^{-1}$  (flexión CMe<sub>3</sub>) que nos indican que la desacetilación ha sido completa y que permanecen

los grupos terc-butilo.



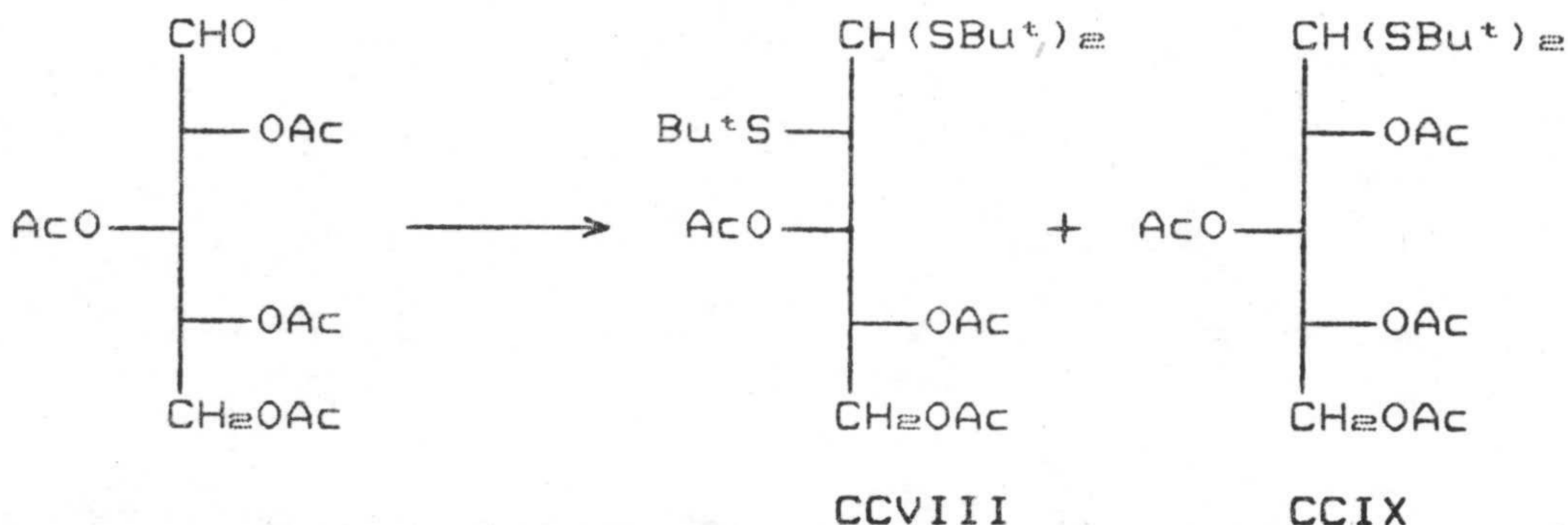
En su espectro de  $^1\text{H-r.m.n.}$  se confirma la presencia de los 5 OH con la señal a  $\delta$  3.40 que se cambia con  $\text{D}_2\text{O}$  y que integra por 5 H, y la presencia de dos grupos terc-butilo cuya señal aparece a  $\delta$  1.45 (s, 18 H).

3.1.2.2.- Síntesis de D-xilosa di-terc-butil ditioacetalo.

3.1.2.2.1.- Reacción de 2,3,4,5-tetra-O-acetilaldehído-D-xilosa con 2-metil-2-propanotiol.

Mediante reacción de 2,3,4,5-tetra-O-acetilaldehído-D-xilosa (40) con 2-metil-2-propanotiol y una cantidad catalítica de trifluoruro de boro-éter (71) llegamos a la obtención, tras cromatografía en

columna del crudo de reacción, de dos fracciones, la primera de las cuales corresponde a 3,4,5-tri-0-acetil-2-S-terc-butil-2-tio-D-lixosa di-terc-butil ditioacetal (CCVIII, 20%), y la segunda a 2,3,4,5-tetra-0-acetil-D-xilosa di-terc-butil ditioacetal (CCIX, 42%)



No es de extrañar la formación de CCVIII, más bien al contrario, cabe esperarla según estudios realizados por otros investigadores (73, 74, 76, 77) en los que se comprobó que la presencia de sustituyentes de tipo éster en la cadena de monosacárido favorecía la entrada de tiosustituyentes adicionales. Como vemos, muy probablemente se haya producido inversión de configuración sobre C-2 (80, 132) dando lugar a distribución lixo, transcurriendo la reacción a través de un ión 1,2-episulfonio intermedio.

Su espectro de IR nos muestra como bandas más características las que aparecen a 1760 y 1755  $\text{cm}^{-1}$  (tensión C=O en  $\text{OCOCH}_3$ ).



Su espectro de  $^1\text{H-r.m.n.}$  nos revela señales a  $\delta$  2.15, 2.07, y 2.05 que integrando por 9 H corresponden exclusivamente a 3 Ac y señales a  $\delta$  1.44, 1.43 y 1.38 que integrando ahora por 27 H se asignan fácilmente a 3  $\text{Me}_3\text{C}$ .

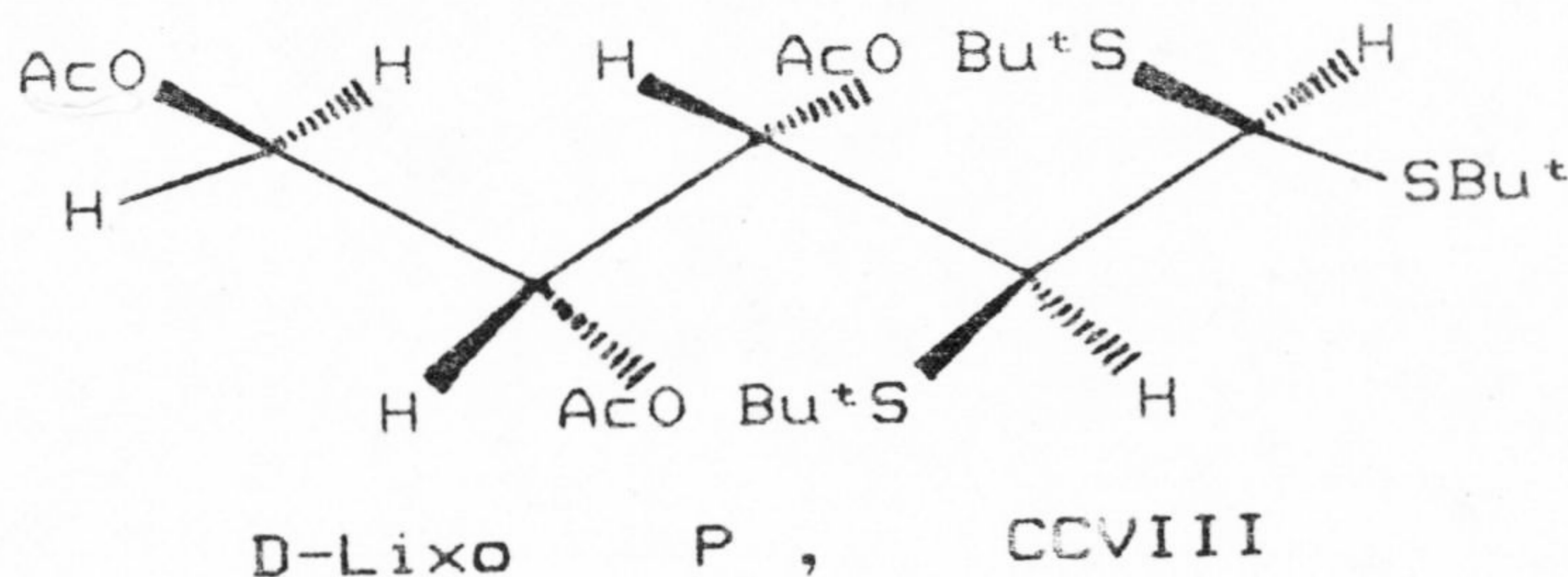
Por otro lado, los valores de  $J_{1,2}$ ,  $J_{2,3}$ ,  $J_{3,4}$ ,  $J_{4,5}$ , y  $J_{4,5'}$  confirman la configuración lixo de CCVIII y están de acuerdo (132) con una conformación P (129) en solución clorofórmica y con un segmento C-1,2,3 que posee la conformación mano (132).

$J_{1,2}$  - Protones en disposición gauche

$J_{2,3}$  - " Transperiplanares

$J_{3,4}$  - " en disposición gauche

$J_{4,5}$  y  $J_{4,5'}$  - Protones en posiciones intermedias .



El espectro de IR de CCIX nos muestra igualmente una banda característica a  $1725\text{ cm}^{-1}$  (tensión de C=O en  $\text{OCOCH}_3$ ).

En su espectro de  $^1\text{H-r.m.n.}$  (TABLA I) encontramos que aparecen señales a  $\delta$  2.13, 2.12,

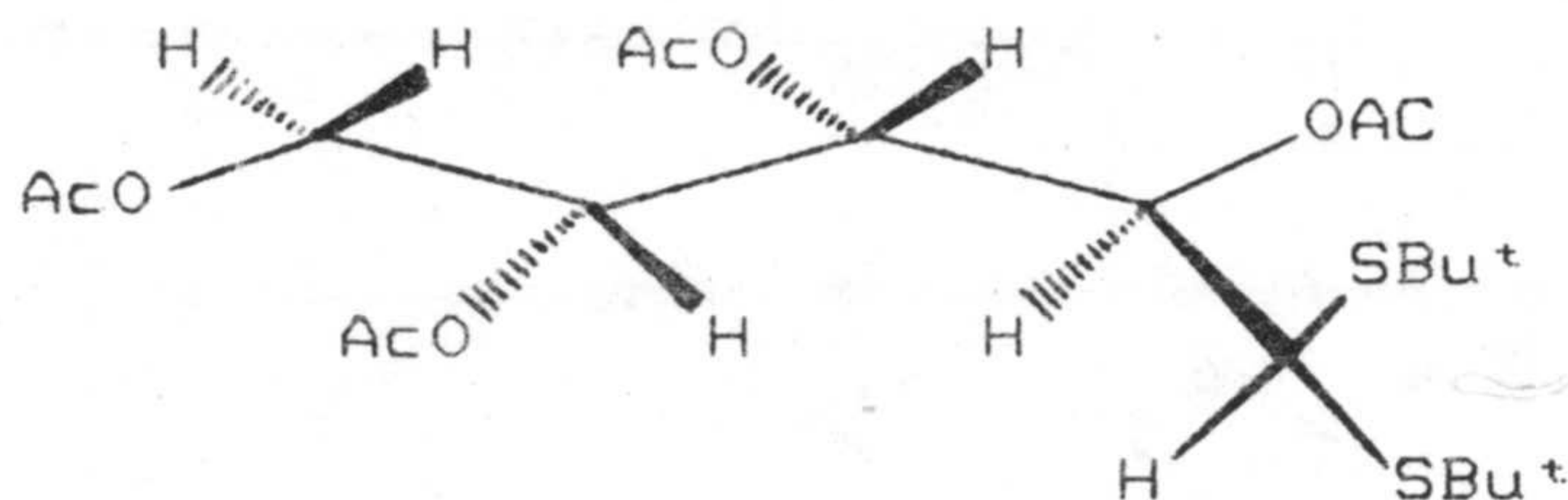
2.09, y 2.04 que corresponden a 4 Ac y las señales a  $\delta$  1.46 y 1.33 que se asignan a 2 Me<sub>3</sub>C. Los demás datos nos permiten confirmar claramente su estructura y hacer un estudio de su conformación.

Los valores de las constantes de acoplamiento J para CCIX indican que la cadena adopta una conformación de hoz  ${}^6G^-$  similar a la asignada (41) para 2,3,4,5-tetra-O-acetil-D-xilosa difenil ditioacetal, el cual posee unos valores de J bastante aproximados a los aquí encontrados, (ver TABLA I).

$J_{1,2}$  - Protones en posición gauche

$J_{2,3}$  - " Transperiplanares

$J_{3,4}$  - " en posición gauche

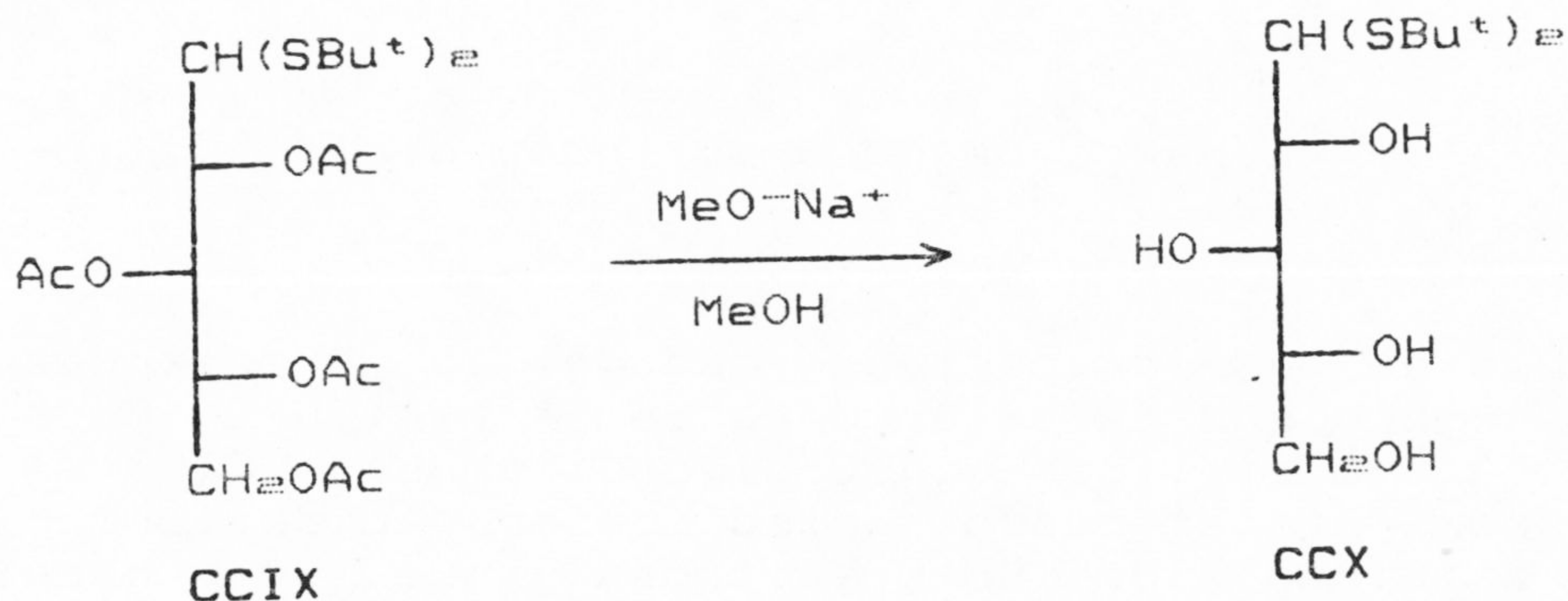


CCIX

3.1.2.2.2.- Desacetilación de 2,3,4,5-tetra-O-acetil-D-xilosa di-terc-butil ditioacetal.

La desacetilación convencional con metanol y metóxido sódico nos lleva a la obtención, tras cromatografía en columna del crudo de reacción, de

D-Xilosa di-terc-butil ditioacetal, (CCX, 89%) cuya estructura ha sido establecida de acuerdo con su análisis elemental y sus datos espectroscópicos.



Las señales más características en su IR son las que aparecen a 3500-3150  $\text{cm}^{-1}$  (tensión O-H) y a 1358  $\text{cm}^{-1}$  (flexión Me=C), que nos indican que la desacetilación ha sido completa y que permanecen los grupos terc-butilo.

En su espectro de  $^1\text{H-r.m.n.}$  se confirman la presencia de los 4 OH con la señal a  $\delta$  2.95-2.7 que se cambia con  $\text{D}_2\text{O}$ , y que integra por los 4 H, y la presencia también de dos grupos terc-butilo cuya señal aparece a  $\delta$  1.45 (s, 18 H).

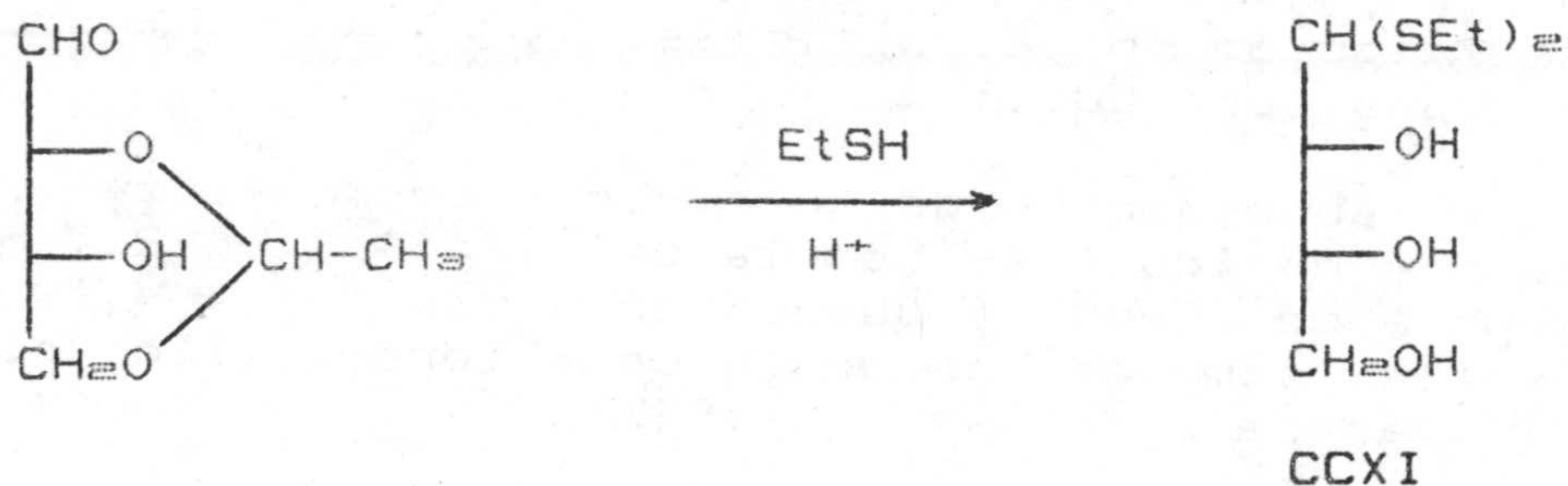
### 3.1.2.3.- Síntesis de D-eritrosa di-terc-butil ditioacetal.

Para ello debemos proceder a la obtención de 2,3,4-tri-O-acetil-aldehído-D-eritrosa, sustancia

que no ha sido sintetizada hasta el momento. Esto conlleva la síntesis de D-eritrosa dietil ditioacetal para su utilización como producto de partida.

3.1.2.3.1.- Preparación de D-eritrosa dietil ditioacetal.

Debido a la inestabilidad de la D-eritrosa debemos proceder a su preparación "in situ". Para ello, 4,6-O-etiliden- $\alpha,\beta$ -D-glucopiranososa (CCIV) se trata con metaperyodato sódico con objeto de formar 2,4-O-etiliden-aldehído-D-eritrosa que se hace reaccionar directamente con etanotiol en ácido clorhídrico concentrado. Trás un tiempo de reacción de 4 min se observa ya en cromatografía en capa fina la desaparición del producto de partida.



La purificación por cromatografía en columna del crudo nos conduce a la obtención de D-eritrosa dietil ditioacetal (265) (CCXI, 60%), cuya estructura ha sido determinada y establecida a través de su análisis elemental y sus datos

espectroscópicos.

La banda de su espectro de IR a  $3400\text{ cm}^{-1}$  (tensión O-H) es la única representativa de sus grupos funcionales ya que las demás se encuentran en la zona de la huella dactilar.

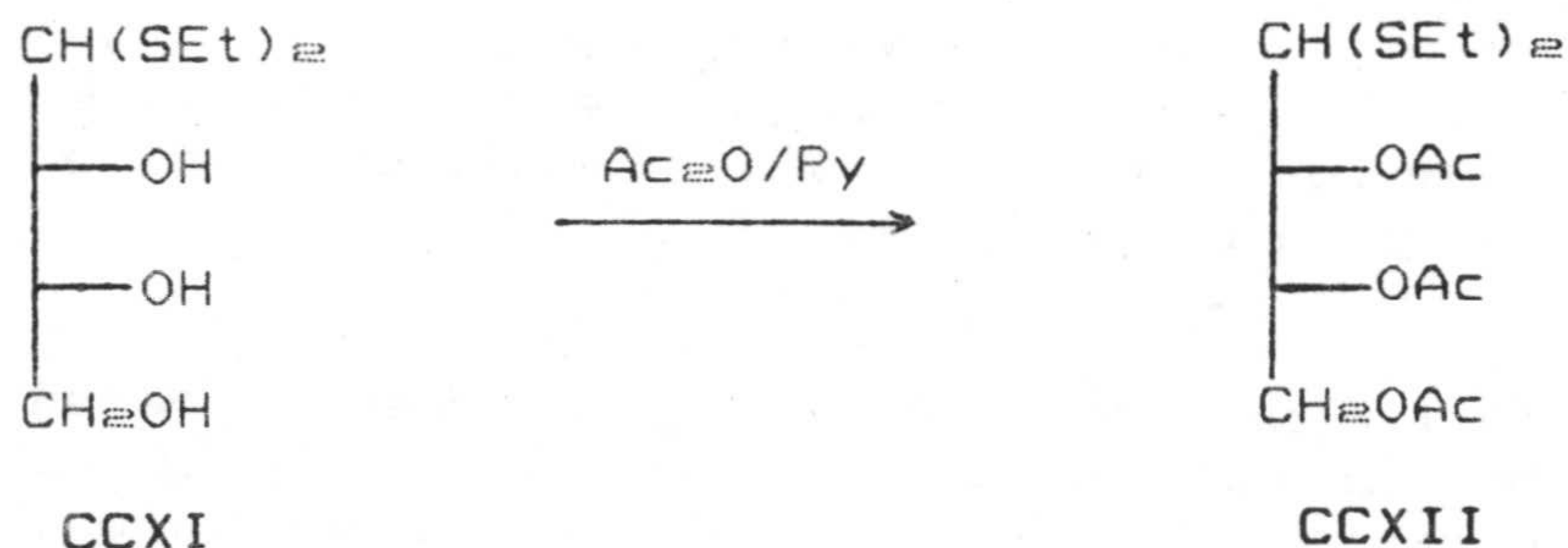
De su espectro de  $^1\text{H-r.m.n.}$  puede señalarse especialmente el doblete a  $\delta\ 4.13$  con  $J\ 4.0\ \text{Hz}$  que corresponde a H-1 y el singulete que se cambia con  $\text{D}_2\text{O}$  a  $\delta\ 3.48$ , que integra por 3 H y que se asigna a los tres OH. Por otro lado, las señales a  $\delta\ 2.69$  (c, 4 H) y  $1.29$  (t, 6 H) confirman la presencia de los dos  $\text{SCH}_2\text{CH}_3$ .

A partir de su espectro de  $^{13}\text{C-r.m.n.}$  se puede corroborar finalmente la estructura propuesta, mediante asignación individual de carbonos, con especial significación en la señal a  $\delta\ 54.87$  (C-1), que aparece a campo más alto debido a la unión directa con los dos átomos de S.

### 3.1.2.3.2.- Acetilación de D-eritrosa dietil ditioacetal.

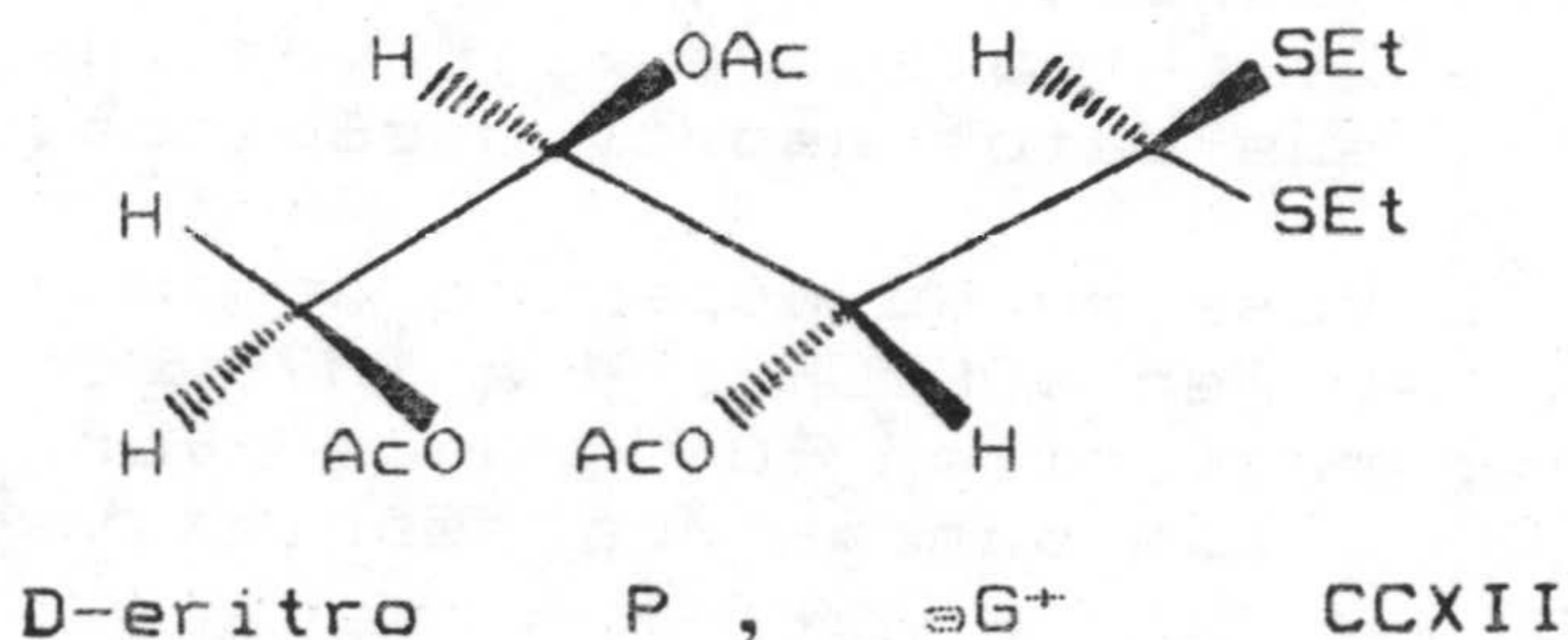
La acetilación convencional de CCXI y cromatografía en columna del crudo nos llevó al aislamiento de 2,3,4-tri-O-acetil-D-eritrosa dietil ditioacetal (CCXII, 94%), cuya estructura ha sido determinada y establecida a través de su análisis elemental y sus datos espectroscópicos.

Las bandas de su espectro de IR a  $1747\text{ cm}^{-1}$  (tensión C=O en  $\text{OCOCH}_3$ ) y a  $1376\text{ cm}^{-1}$  (flexión O-CO- $\text{CH}_3$ ) caracterizan los grupos funcionales, no existiendo otras bandas representativas por encima de  $1300\text{ cm}^{-1}$ .



En su espectro de  $^1\text{H-r.m.n.}$  (TABLA I) se observan señales a  $\delta$  2.21, 2.08, y 2.07 que integran por 9 H y que corresponden a 3 Ac y a  $\delta$  1.28 y 1.26 que representan a 6 H y que se asignan a dos  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ . El valor de la constante de acoplamiento  $J_{2,3}$  indica que los protones se encuentran en posición trans-periplanar. Asimismo, el valor de  $J_{1,2}$  es algo bajo para la existencia exclusiva del rotámero que tiene H-1,2 trans-periplanares, e indica que existe un carácter sustancial de rotámero  $^1G^+$  que tiene esos protones en disposición gauche. Además, el pequeño valor de  $J_{3,4} + J_{3,4'}$  muestra que hay también una proporción sustancial del rotámero  $^3G^+$ , similar a otros casos existentes en la literatura (131).

Con todo ello se puede decir que la conformación será fundamentalmente la representada a continuación,

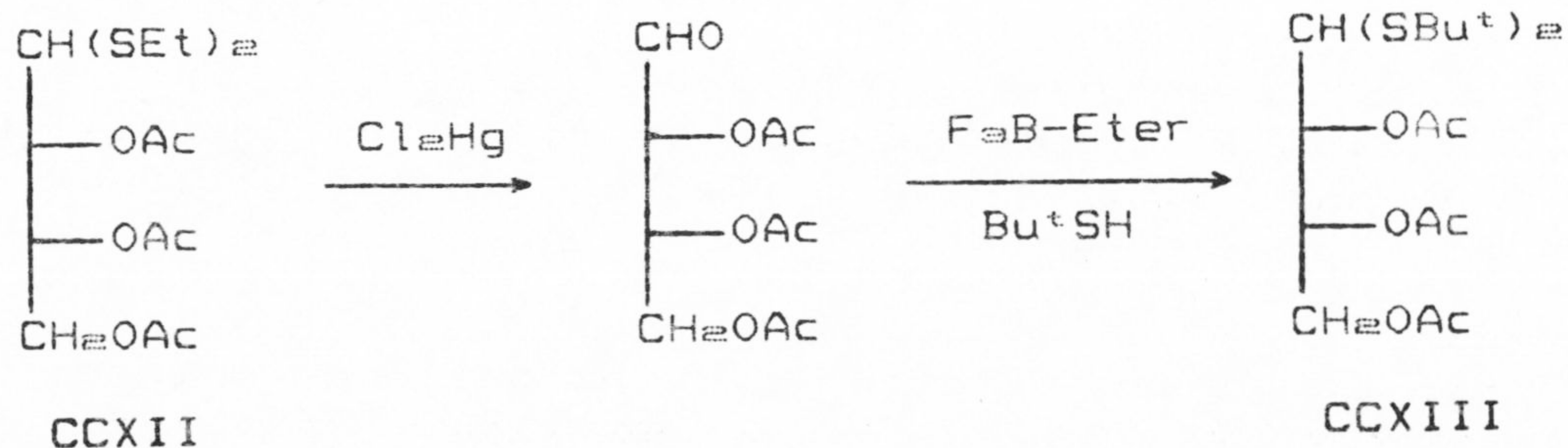


De su espectro de  $^{13}\text{C}$ -r.m.n. se pueden indicar como más representativas las señales que aparecen a  $\delta$  170.45, 169.58 y 169.50 (3 C=O) y a  $\delta$  20.76 y 20.58 (3  $\text{CH}_2\text{CO}$ ). El resto de las señales salen a desplazamientos químicos muy próximos a las respectivas de CCXI.

3.1.2.3.3.- Síntesis de 2,3,4-tri-O-acetil-D-eritrosa di-terc-butil ditioacetal (CCXIII).

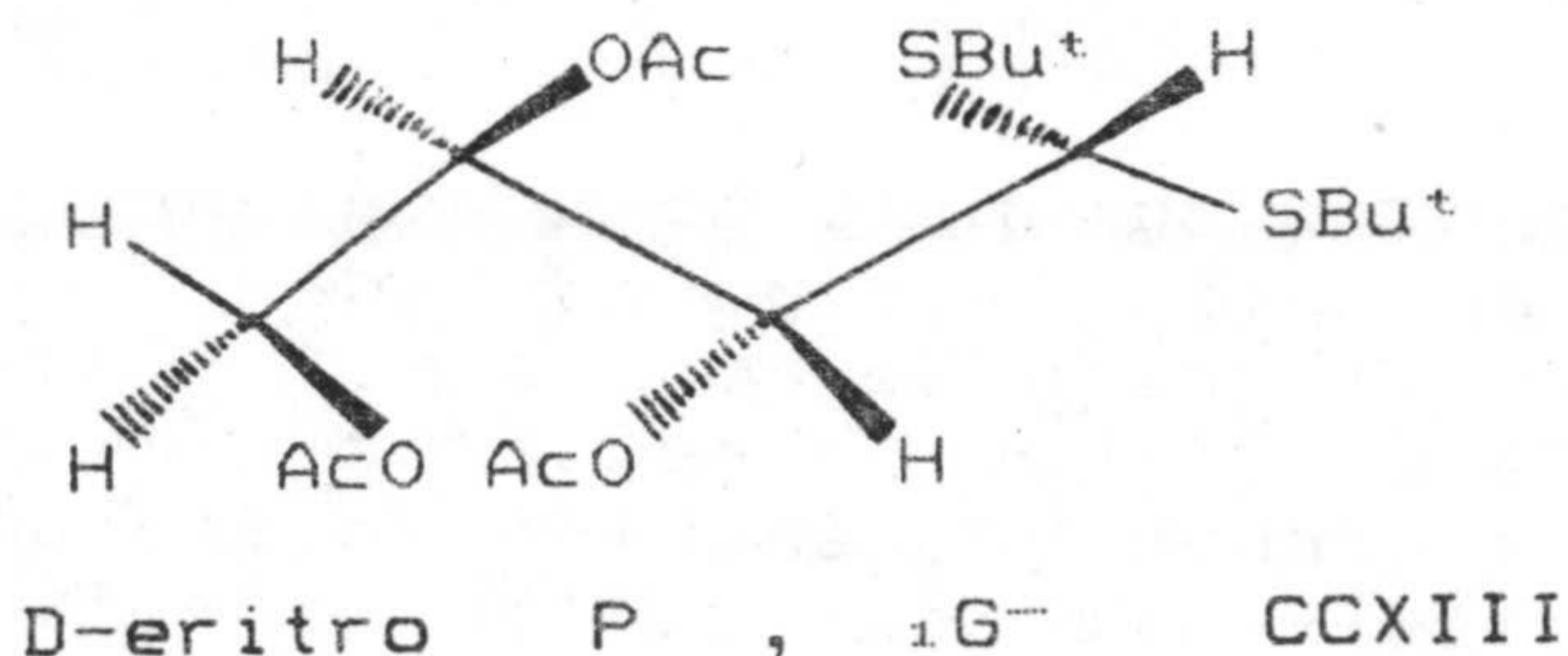
Se procede en primer lugar a la desmercaptalación de CCXII, con objeto de obtener 2,3,4-tri-O-acetil-aldehído-D-eritrosa, con cloruro de mercurio (II) y carbonato de cadmio según procedimiento descrito por Wolfrom y Thompson (266), obteniéndose, tras cromatografía en columna, una única fracción constituida por una sustancia siruposa (66%).

El aldehído obtenido se trata entonces con 2-metil-2-propanotiol y una cantidad catalítica de complejo trifluoruro de boro-éter (71, 267). Se procede a la purificación mediante cromatografía en columna del crudo de reacción aislandose 2,3,4-tri-O-acetil-D-eritrosa di-terc-butil ditioacetal (CCXIII, 60%).



El espectro de IR nos muestra como bandas características una a  $1750\text{ cm}^{-1}$  (tensión de  $\text{C}=\text{O}$  en  $\text{OCOCH}_3$ ) y otra a  $1368\text{ cm}^{-1}$  (flexión  $\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_3$  y  $\text{CMe}_3$ ).

En su espectro de  $^1\text{H-r.m.n.}$  (TABLA I) se observan señales a  $\delta$  2.12, 2.11 y 2.05, que corresponden a 3 Ac, y a  $\delta$  1.40 y 1.39 que se asignan a 2  $\text{Me}_3\text{C}$ . Los valores de las constantes de acoplamiento  $J$  indican que la cadena adopta una conformación en zig-zag P. El valor de  $J_{2,3}$  indica que los protones H-2,3 están en disposición transperiplanar y el valor de  $J_{1,2}$  muestra un carácter sustancial del rotámero  $^1G^-$  con los protones en posición gauche. Asimismo, el pequeño valor de  $J_{3,4} + J_{3,4'}$  muestra que también hay una proporción sustancial de rotámero  $^3G^+$  de igual manera a lo que se indica en la literatura (131) para casos similares.

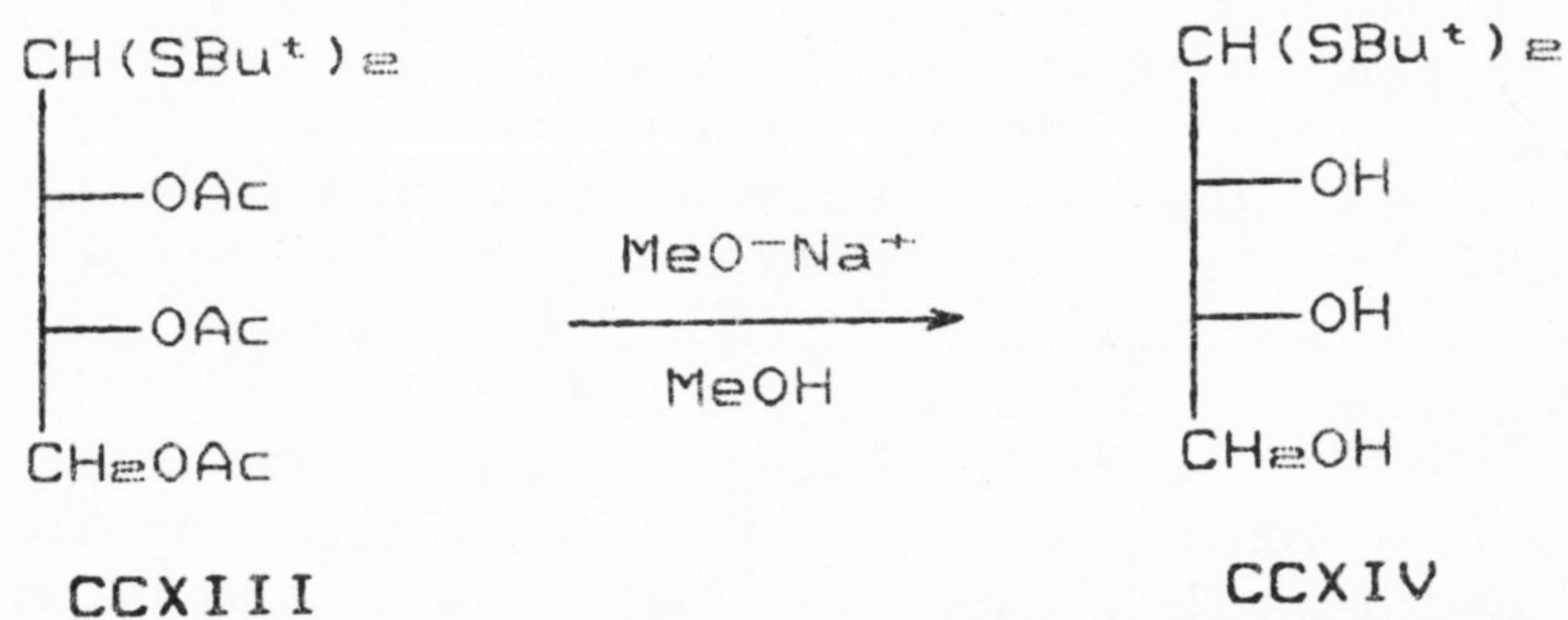


### 3.1.2.3.4.- Desacetilación de 2,3,4-tri-O-acetil-D-eritrosa di-terc-butil ditioacetal (CCXIII).

La desacetilación convencional con metanol y



metóxido sódico nos lleva a la obtención, tras cromatografía en columna del crudo de reacción, de D-eritrosa di-terc-butil ditioacetal (CCXIV, 92%) cuya estructura ha sido establecida de acuerdo con su análisis elemental y sus datos espectroscópicos.



Las señales más representativas de IR son las que aparecen a  $3418\text{ cm}^{-1}$  (tensión OH) y a  $1365\text{ cm}^{-1}$  (flexión  $\text{CMe}_3$ ) que nos indican que la desacetilación ha sido completa y que permanecen los grupos terc-butilo.

En su espectro de  $^1\text{H-r.m.n.}$  se confirma la presencia de los 3 OH con la señal a  $\delta\ 2.41$  que se cambia con  $\text{D}_2\text{O}$  y que integra por 3 H, y la presencia también de los grupos terc-butilo cuya señal aparece a  $\delta\ 1.43$  (s, 18 H).

De su espectro de  $^{13}\text{C-r.m.n.}$  resaltaremos, como más característica de la estructura propuesta, la señal a  $\delta\ 50.34$  (C-1) que aparece a campo alto por la unión de este átomo de carbono a dos de azufre, y las señales a  $\delta\ 45.82$  y  $44.42$  de los carbonos cuaternarios en los  $\text{Me}_3\text{C}$ .

3.1.2.4.- Comparación entre los espectros de  $^1\text{H}$ -r.m.n. de los di-terc-butil ditioacetales peracetilados y los de otros dialquil ditioacetales análogos.

Los datos recogidos en la TABLA I nos permiten realizar comparaciones con relativa facilidad. En primer lugar puede verse que los valores de las constantes de acoplamiento  $J$  para los di-terc-butil ditioacetales peracetilados son bastante próximos, existiendo solo una pequeña diferencia en la magnitud de los correspondientes acoplamientos, con la de los dietil ditioacetales análogos (126, 131), excepto para  $J_{1,2}$ . Esto indica que, aunque la conformación espacial es similar, la influencia de los rotámeros  $^1G^+/-$ , con la consiguiente disposición *gauche* de H-1,2, es menor y por tanto los dietil ditioacetales poseen una población sustancialmente mayor de disposición trans-periplanar.

Sin embargo, esta diferencia para los valores de la constante de acoplamiento  $J_{1,2}$  no ha sido observada cuando la comparación se hace con el difenil ditioacetal análogo de la D-xilosa.

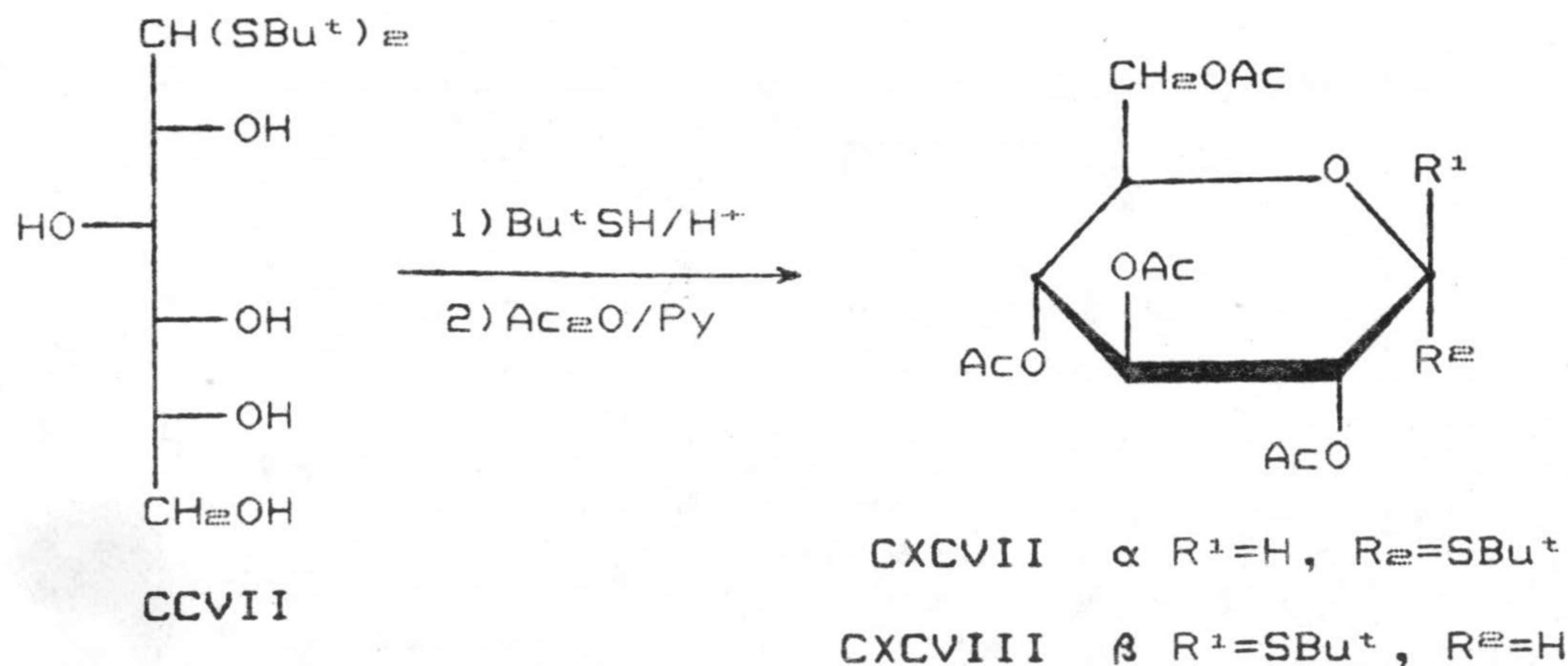
Por otro lado, los desplazamientos químicos en  $^1\text{H}$ -r.m.n. para los di-terc-butil ditioacetales CCVI, CCIX, y CCXIII son también bastante próximos a los correspondientes para los dietil ditioacetales análogos, excepto la señal de H-1 que aparece aproximadamente a 0.25 p.p.m. a campo más bajo.

3.1.3.- Reacciones de D-aldosas di-terc-butil ditioacetales con 2-metil-2-propanotiol en medio de ácido clorhídrico concentrado.

Con estas reacciones pretendemos comprobar si, como es de esperar a la luz de las investigaciones realizadas con anterioridad (46, 47, 73, 74, 75, 86, 96, 107, 108, 110, 118), se pueden obtener los respectivos 1-tio-glicósidos a partir de D-aldosas di-terc-butil ditioacetales. Esto nos llevaría a conclusiones ciertamente interesantes sobre la cinética de las reacciones de mercaptalación con 2-metil-2-propanotiol y que comentaríamos más adelante.

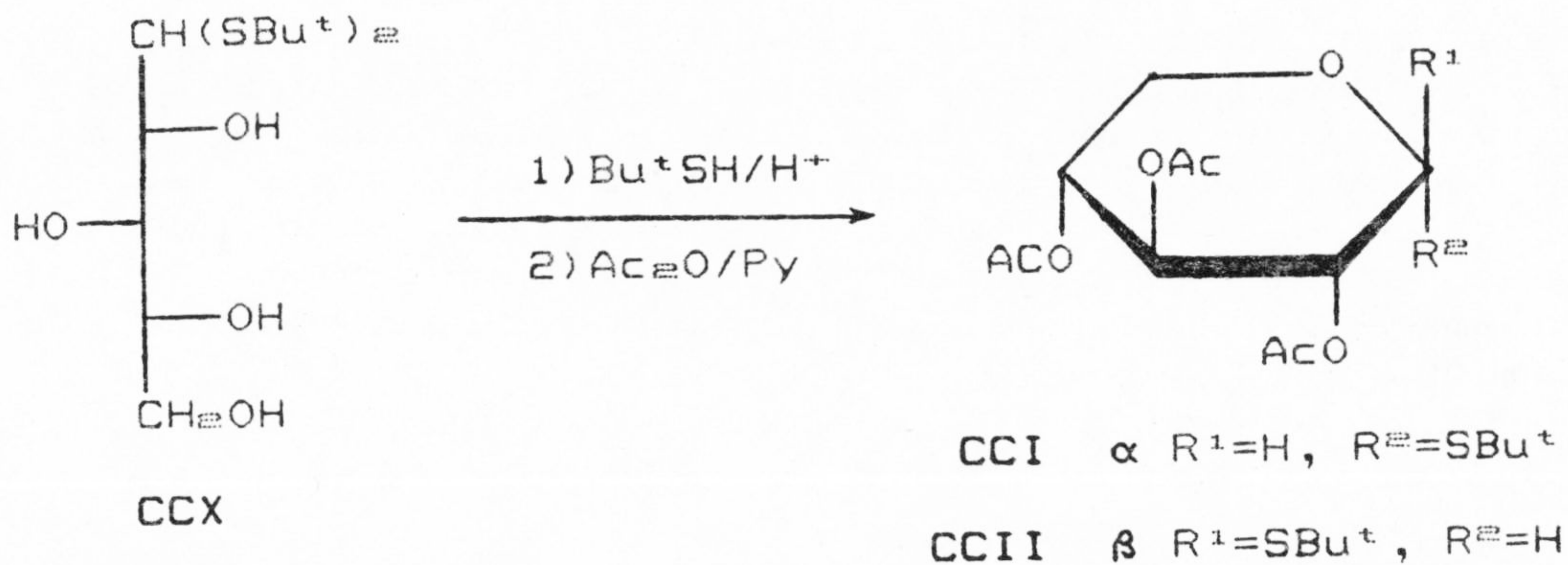
3.1.3.1.- Reacción de D-glucosa di-terc-butil ditioacetal con 2-metil-2-propanotiol en medio ácido.

Se trata CCVII con 2-metil-2-propanotiol y ácido clorhídrico concentrado a temperatura ambiente durante 5 min, al cabo de los cuales ha desaparecido todo CCVII del seno de la reacción. La acetilación convencional y purificación del crudo por cromatografía en columna nos conduce al fraccionamiento y separación de los 1-tio-glucopiranosidos CXCVIII (39.5%) y CXCVII (14.5%), cuyas propiedades físicas y espectroscópicas son coincidentes con las ya descritas. Resaltamos el hecho de que la proporción entre los productos de reacción ha aumentado en favor del anómero- $\beta$  con respecto a la proporción encontrada en la reacción directa a partir de la D-glucosa.



3.1.3.2.- Reacción de D-xilosa di-terc-butyl ditiio-acetal con 2-metil-2-propanotiol en medio ácido.

Se trata CCX con 2-metil-2-propanotiol y ácido clorhídrico concentrado a temperatura ambiente durante 5 min, al cabo de los cuales desaparece todo CCX del seno de la reacción. La acetilación convencional y purificación del crudo por cromatografía en columna nos conduce al fraccionamiento y separación de los 1-tio-xilopiranosidos CCII (14.7%) y CCI (34.8%), cuyas propiedades físicas y espectroscópicas son coincidentes a las ya descritas. Aquí, la proporción entre los productos de reacción se mantiene prácticamente igual a la encontrada en la reacción directa a partir de la D-xilosa, sin embargo, se obtiene una mayor cantidad de ambos a la vez que no se observa formación de CCIII.



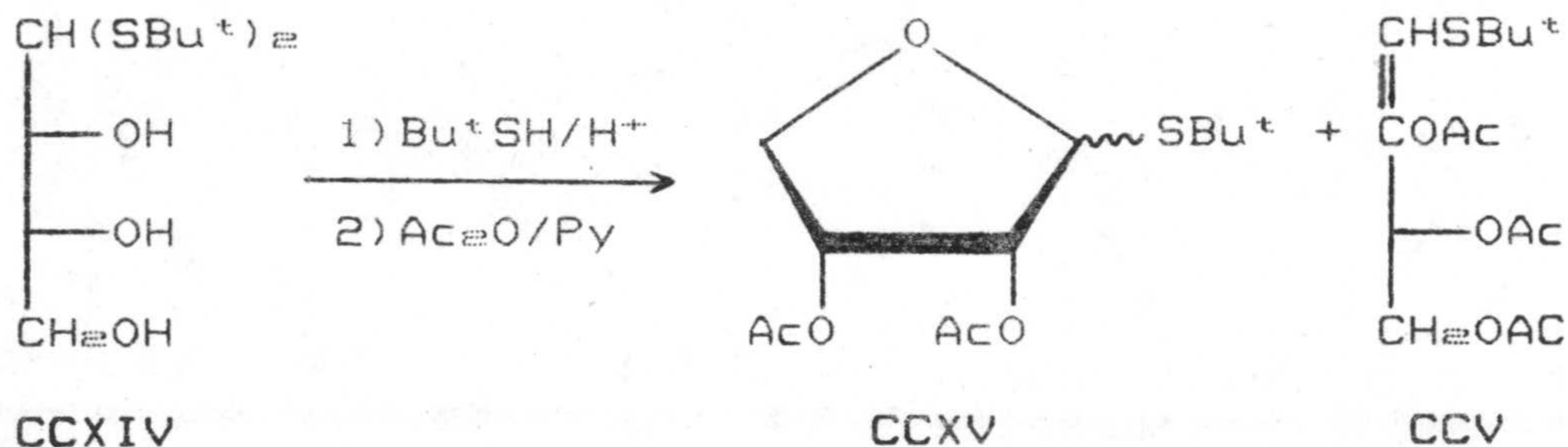
3.1.3.3.- Reacción de D-eritrosa di-terc-butil ditioacetal con 2-metil-2-propanotiol en medio ácido.

Se trata CCXIV con 2-metil-2-propanotiol y ácido clorhídrico concentrado a temperatura ambiente durante 5 min, al cabo de los cuales ha desaparecido todo CCXIV del seno de la reacción. La acetilación convencional y purificación del crudo por cromatografía en columna nos conduce a la purificación de la mezcla de 2,3-di-O-acetil-1-tio- $\alpha$ - y - $\beta$ -D-eritrofuranósidos (CCXV, 23.3%) cuya naturaleza ha sido establecida y confirmada en base a su análisis elemental y sus datos espectroscópicos.

Su espectro de IR de nuevo muestra como las bandas más representativas son las que aparecen a  $1748 \text{ cm}^{-1}$  (tensión de  $\text{C}=\text{O}$  en  $\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_3$ ) y a  $1368 \text{ cm}^{-1}$  (flexión  $\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_3$  y  $\text{CMe}_3$ ).

Su espectro de  $^1\text{H-r.m.n.}$  corrobora en este

caso la existencia de dos grupos Ac cuyas señales aparecen como singuletes a  $\delta$  2.19, 2.10, 2.09 y 2.05 pero que integran solo por 6 H, y la existencia de un grupo CMe<sub>3</sub> al que es asignado un solo singulete a  $\delta$  1.42 que integra por los 9 H. La complejidad del resto de señales no nos permite asignarlas individualmente al anómero- $\alpha$  ó al anómero- $\beta$ , pero si en conjunto a la mezcla de ambos.



El segundo producto separado resultó ser CCV (21.5%) cuyas propiedades físicas y espectroscópicas son coincidentes con las ya comentadas.

El hecho de que CCV se obtenga tanto a partir de CCXIV, con formación simultánea de CCXV, como a partir de D-eritrosa, sin que se forme CCXV, sugiere que existe más de un camino para su formación, y no únicamente el que utiliza como intermedio a CCXIV, aunque por el momento no haya podido ser determinado.

Debe resaltarse el hecho de que se obtiene un rendimiento global próximo al 50%, mientras que en la reacción directa a partir de la D-eritrosa éste es sólo del 11%.

3.1.4.- Influencia de la naturaleza de los tioles sobre la reacción de mercaptalización en monosacáridos.

Hasta ahora, de todos los estudios sobre mercaptalización de monosacáridos que se han llevado a cabo, en donde no se emplea nunca 2-metil-2-propanotiol, puede llegarse a la conclusión de que los dialquil ditionoacetales son los productos fundamentales de reacción cuando ésta tiene lugar en cortos periodos de tiempo, y que, cuando se procede a dar tiempos de reacción más largos aparecen en mayor o menor proporción los correspondientes 1-tio-glicósidos, lo cual indica que los dialquil ditionoacetales son los productos de control cinético y que los 1-tio-glicósidos son los del control termodinámico.

En la mercaptalización directa de D-aldosas con 2-metil-2-propanotiol, que nosotros hemos llevado a cabo, no se detecta la formación de di-terc-butyl ditionoacetales en ningún momento de la misma, aún cuando se emplean largos periodos de reacción. Esto parece indicar que los 1-tio-glicósidos son los productos de control cinético y que además, en este caso, lo son también de control termodinámico.

Sin embargo, antes de proceder a esta afirmación hemos de comprobar que efectivamente esto es así, y para ello se somete a estas mismas condiciones a los di-terc-butyl ditionoacetales, que hubieron de ser sintetizados por otra ruta algo más compleja. Se observa que efectivamente se obtienen terc-butyl 1-tio-glicósidos a partir de los di-terc-butyl ditionoacetales correspondientes, lo que nos confirma que realmente son productos de control termodinámico.

Como puede verse hay una clara influencia de

la naturaleza de este tiol sobre el curso de la mercaptalación, lo que le hace tener un comportamiento distinto de los demás tioles estudiados. Esta influencia es muy útil a la hora de pretender la síntesis de 1-tio-glicósidos, que están siendo ampliamente utilizados como producto de partida para la síntesis de oligosacáridos (136-146), glicoesfingolípidos (147), C-glicósidos (148), y C-nucleósidos (149-152).



TABLA I.  
DATOS DE <sup>1</sup>H-R.M.N. A 200 MHz PARA ALDOSAS DI-TERC-BUTIL DITIOACETAL PERACETILADAS Y SUS DIETIL Y DIFENIL ANALOGOS EN CLOROFORMO DEUTERADO.

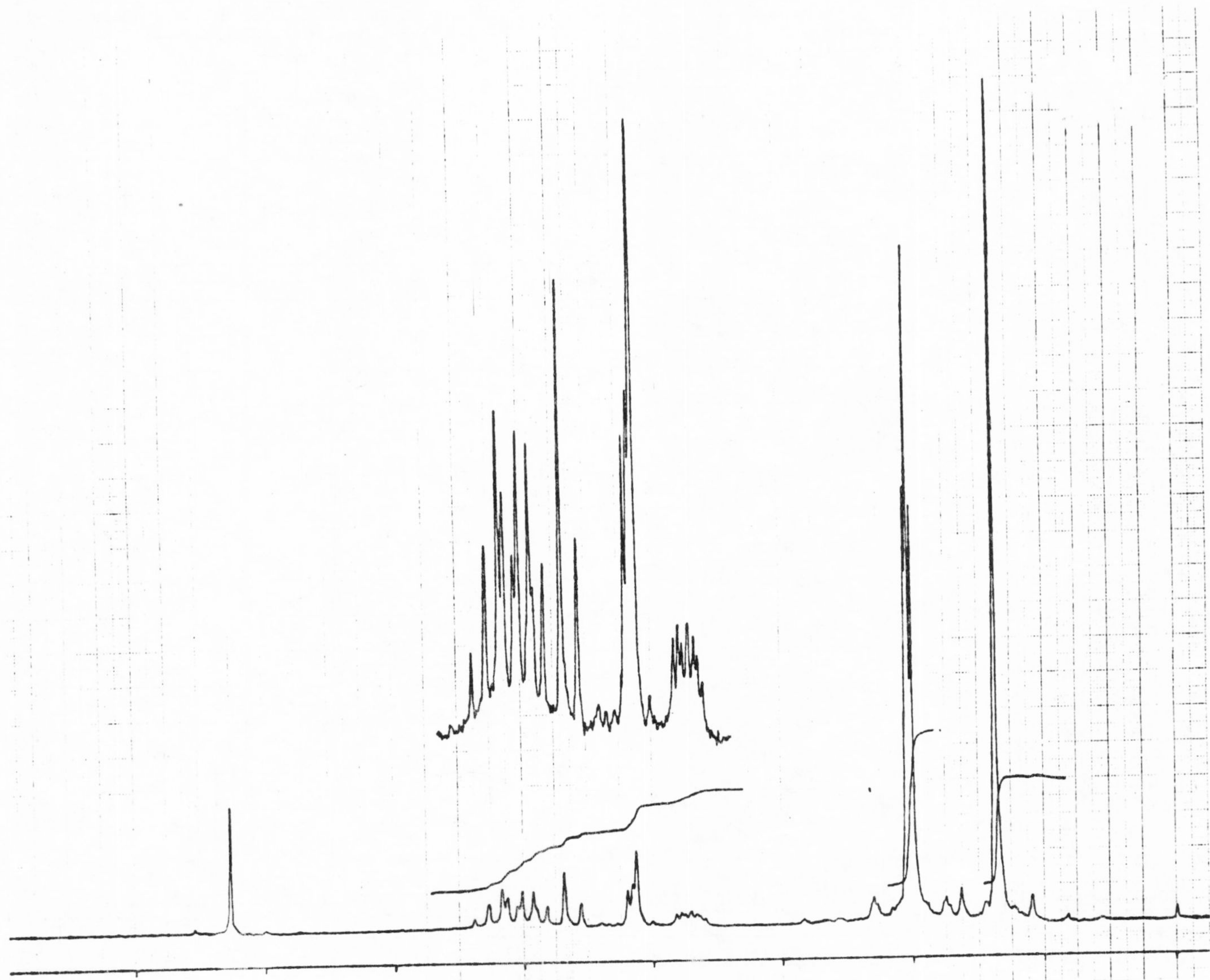
|   | D-gluco             |  | D-xilo              |                      |  | D-eritro   |  |
|---|---------------------|--|---------------------|----------------------|--|--|--|
|   | Dietil <sup>a</sup> | Di-terc-butil  | Dietil <sup>b</sup> | Difenil <sup>c</sup> | Di-terc-butil  | Dietil <sup>d</sup>  | Di-terc-butil  |
| Constantes de acoplamiento de primer orden (Hz) |                     |  |                     |                      |  |  |  |
| J <sub>1,2</sub>                                | 4.4                 | 3.1  | 5.2                 | 3.0                  | 3.5  | 5.4  | 2.1  |
| J <sub>2,3</sub>                                | 7.5                 | 7.8  | 5.9                 | 7.0                  | 6.4  | ≈ 9  | 8.1  |
| J <sub>3,4</sub>                                | 2.9                 | 2.0  | 4.2                 | 3.1                  | 3.7  | 3.0  | 2.5  |
| J <sub>3,4'</sub>                               | ---                 | ---  | ---                 | ---                  | ---  | 5.0  | 4.6  |
| J <sub>4,4'</sub>                               | ---                 | ---  | ---                 | ---                  | ---  | 12.5   | 12.6   |
| J <sub>4,5</sub>                                | 8.0                 | 8.6  | 4.3                 | 5.1                  | 4.7  |  |  |
| J <sub>4,5'</sub>                               | ---                 | ---  | 6.6                 | 7.2                  | 6.8  |  |  |
| J <sub>5,5'</sub>                               | ---                 | ---  | 11.8                | 11.9                 | 11.7   |  |  |
| J <sub>5,6</sub>                                | 3.0                 | e  |                     |                      |  |  |  |
| J <sub>5,6'</sub>                               | 4.6                 | e  |                     |                      |  |  |  |
| J <sub>6,6'</sub>                               | 12.6                | ---  |                     |                      |  |  |  |
| Desplazamientos químicos (δ)                    |                     |  |                     |                      |  |  |  |
| H-1   | 4.08(d)             | 4.34(d)  | 3.98                | 4.41                 | 4.21(d)  | 3.93(d)  | 4.19(d)  |
| H-2   | 5.29(dd)            | 5.36(dd)   | 5.35                | 5.42                 | 5.38(dd)   | 5.45(dd)   | 5.55(dd)   |
| H-3   | 5.77(dd)            | 5.87(dd)   | 5.74                | 5.78                 | 5.83(dd)   | 5.50(m)  | 5.42(ddd)  |
| H-4   | 5.44(dd)            | 5.58(dd)   | 5.38                | 5.38                 | 5.45(m)  | 4.35(dd)   | 4.37(dd)   |
| H-4'  | ---                 | ---  | ---                 | ---                  | ---  | 4.22(dd)   | 4.16(dd)   |
| H-5   | 5.07(m)             | 5.1-4.9(d pseudo t)  | 4.33                | 4.23                 | 4.33(dd)   |  |  |
| H-5'  | ---                 | ---  | 4.01                | 3.87                 | 3.92(dd)   |  |  |
| H-6   | 4.25(c)             | 4.19(m)  |                     |                      |  |  |  |
| H-6'  | 4.14(c)             | 4.19(m)  |                     |                      |  |  |  |
| Otras señales                                   |                     |  |                     |                      |  |  |  |
|   |                     | 2.16, 2.09, y 2.04 (3 s, 15 H, 5 Ac), 1.51 y 1.33 (2 s, 18 H, 2 Me≡C). |                     |                      | 2.13, 2.12, 2.09, y 2.04 (4 s, 12 4 Ac), 1.46 y 1.33 (2 s, 18 H, 2 Me≡C) | 2.7 (m, 4 H, 2 CH≡CH <sub>2</sub> S), 2.12, 2.08, y 2.07 (3 s, 9 H, 3 Ac), 1.28 y 1.26 (2 t, 6 H, J 7 Hz, 2 CH≡CH <sub>2</sub> S). | 2.12, 2.11, y 2.05 (3 s, 9 H, 3 Ac), 1.40 y 1.39 (2 s, 18 H 2 Me≡C). |

<sup>a</sup> Datos de ref. 131.    <sup>b</sup> Datos de ref. 126.    <sup>c</sup> Datos de ref. 41    <sup>d</sup> A 80 MHz.    \* J<sub>5,6</sub> + J<sub>5,6'</sub> ≈ 6.7 Hz.

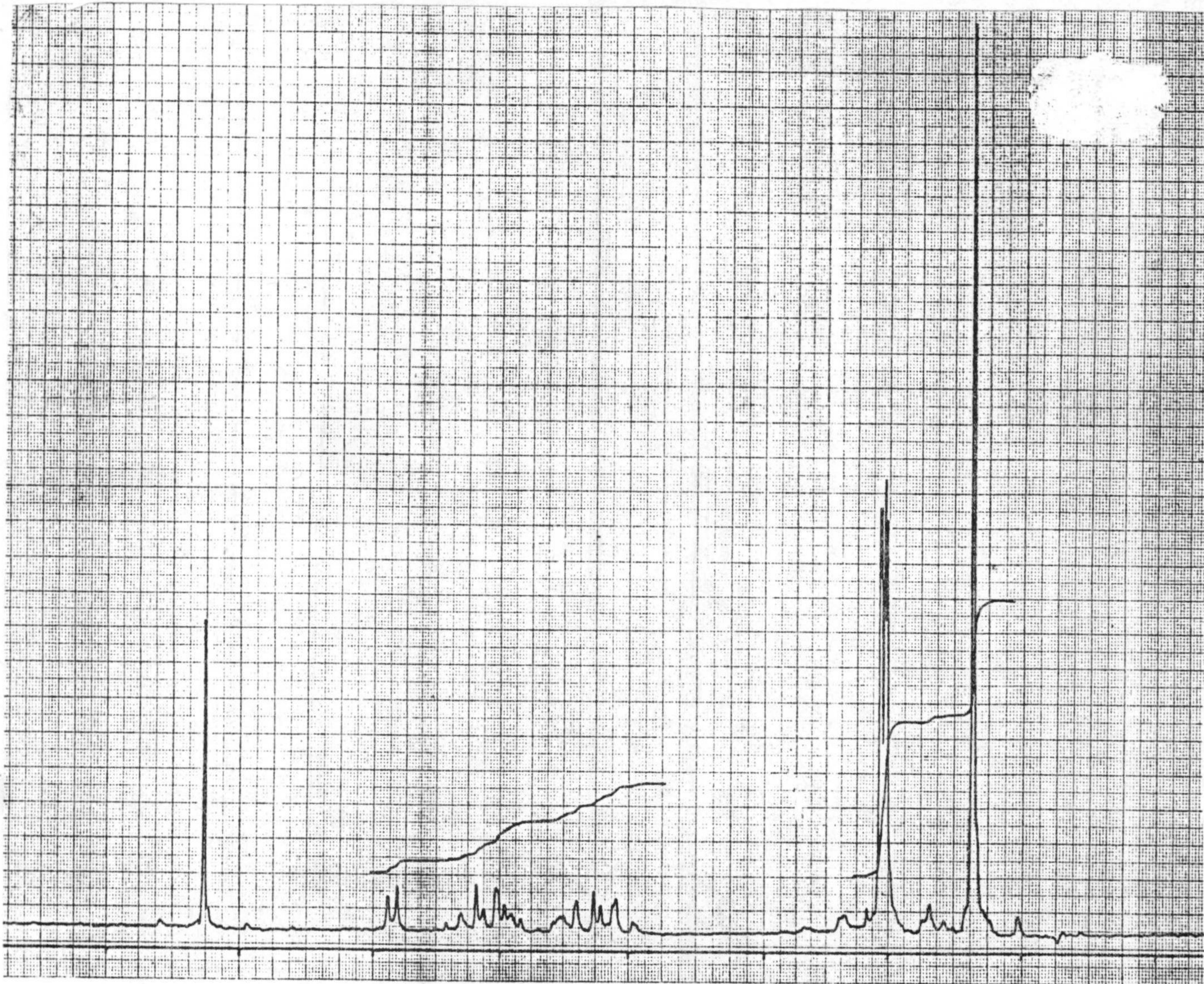




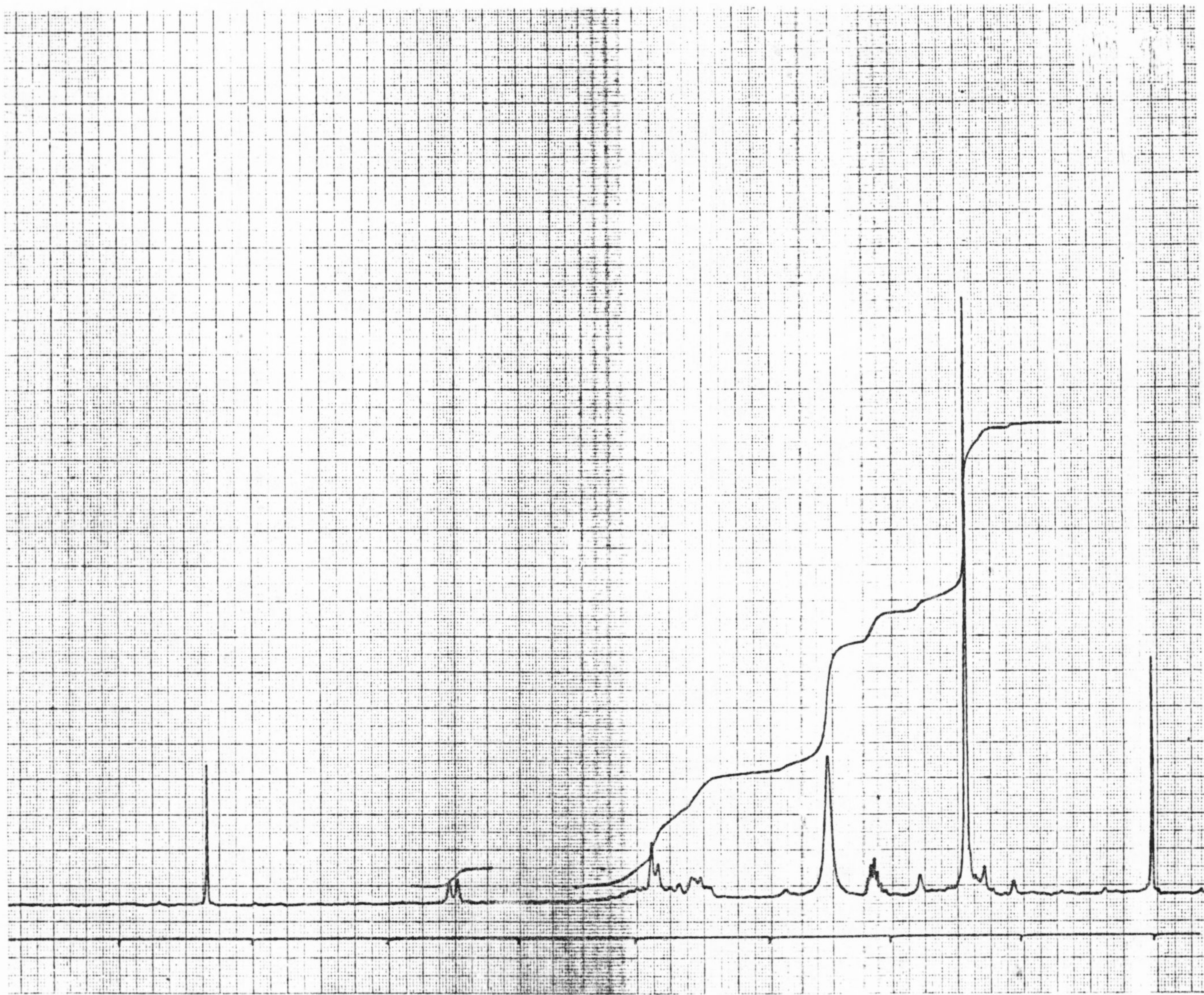




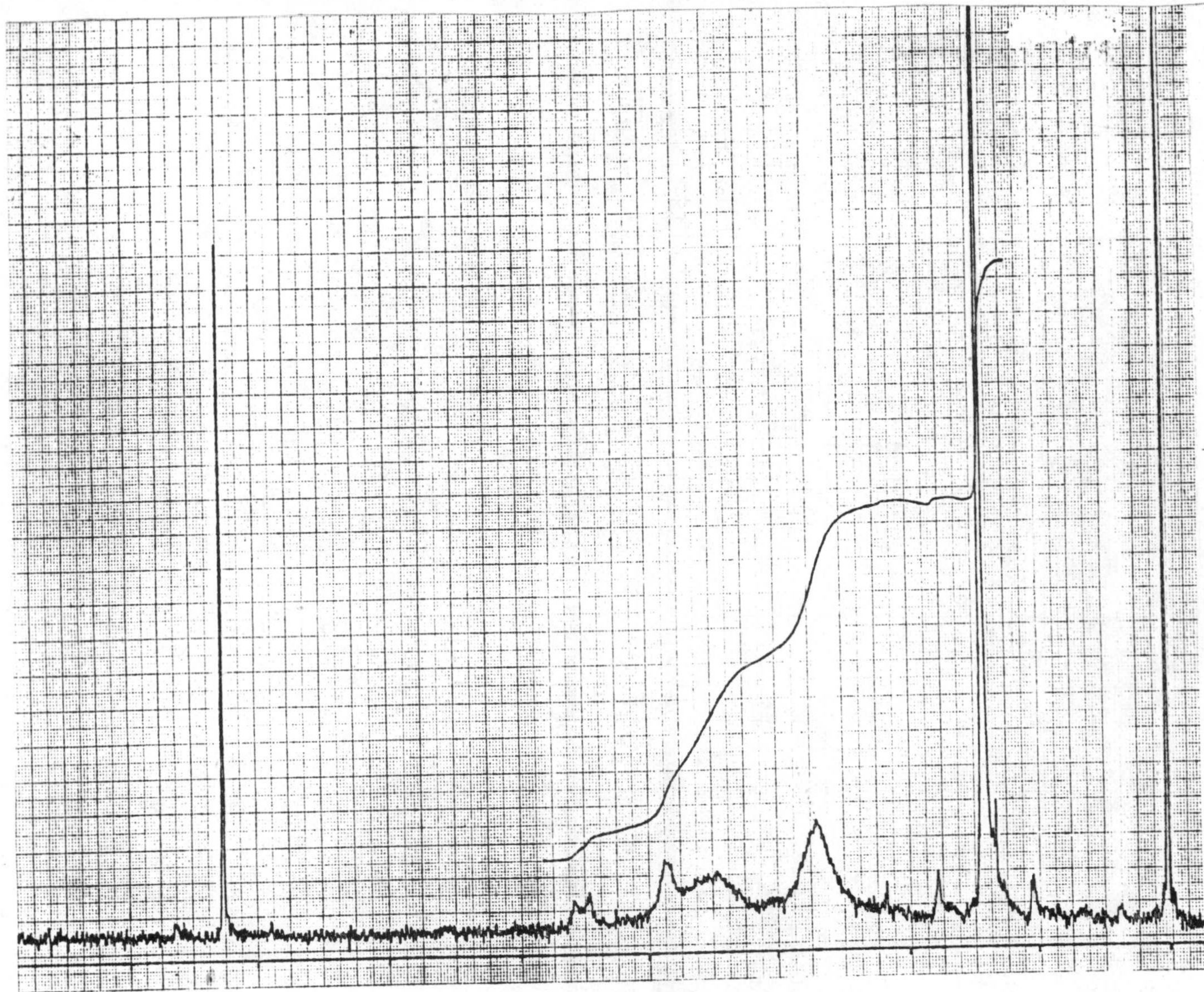
<sup>1</sup>H-r.m.n. CXCVIII



$^1\text{H-r.m.n.}$  CXCVII



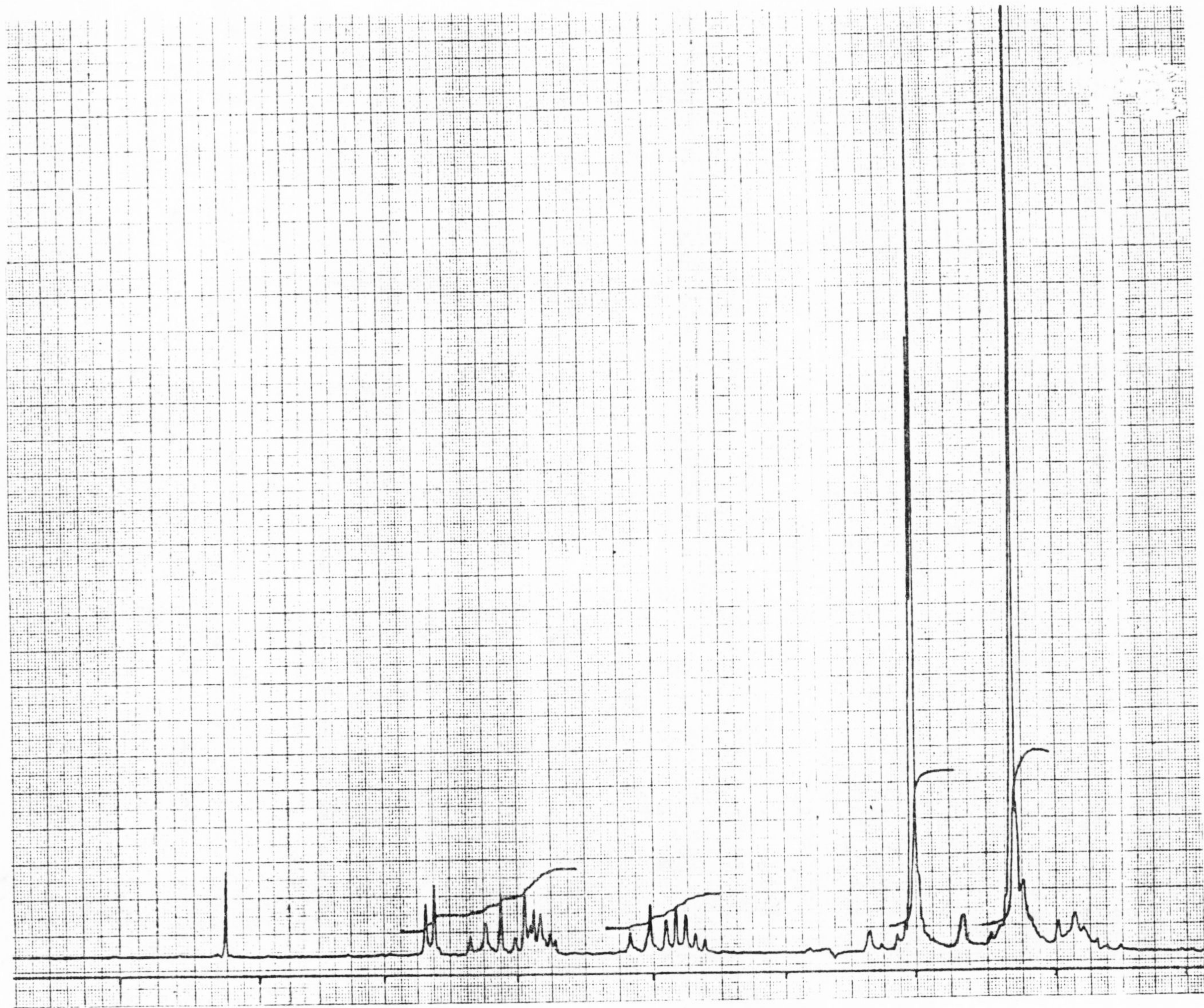
$^1\text{H-r.m.n.}$  CXCv



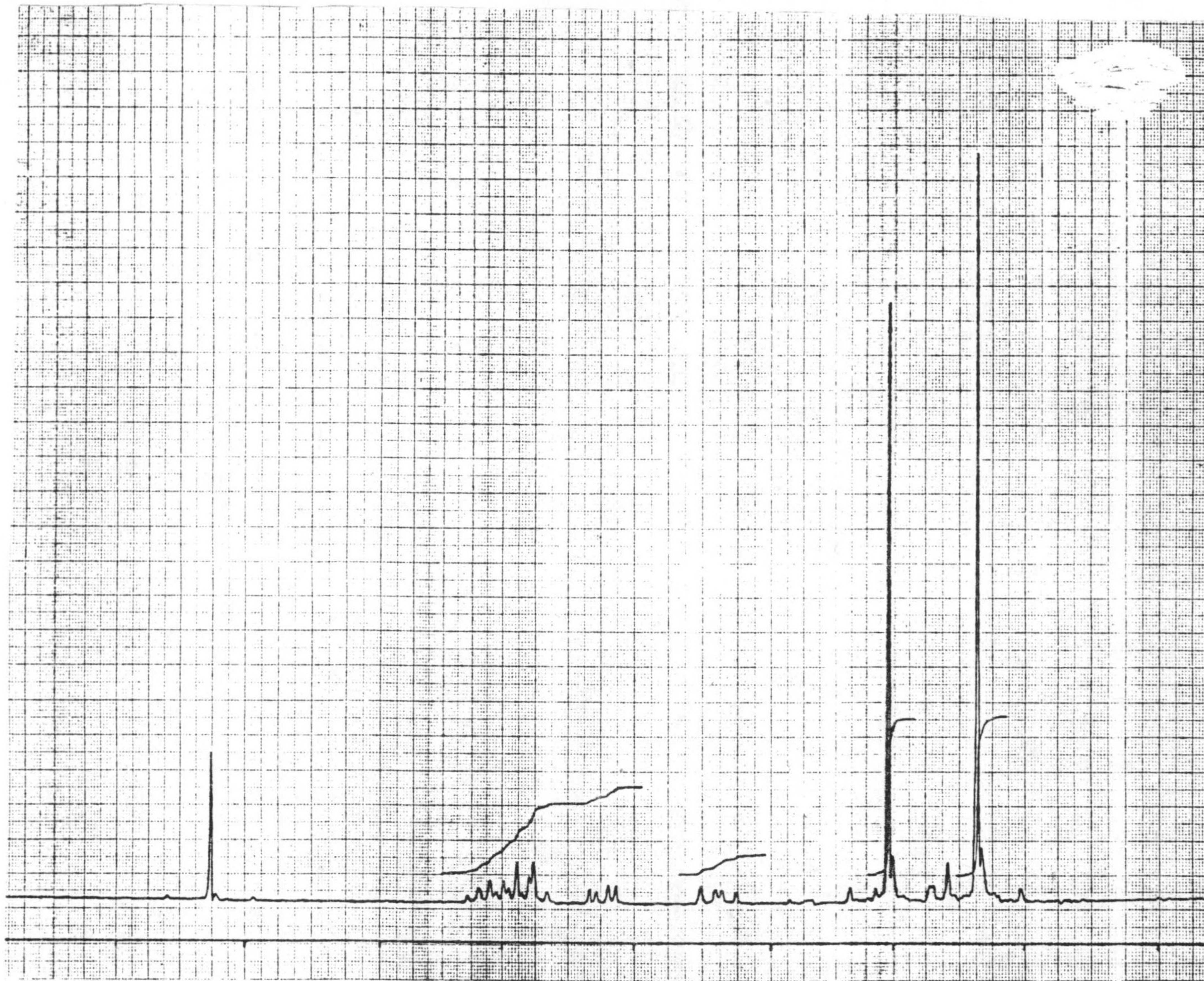
$^1\text{H-r.m.n.}$

CXCVI

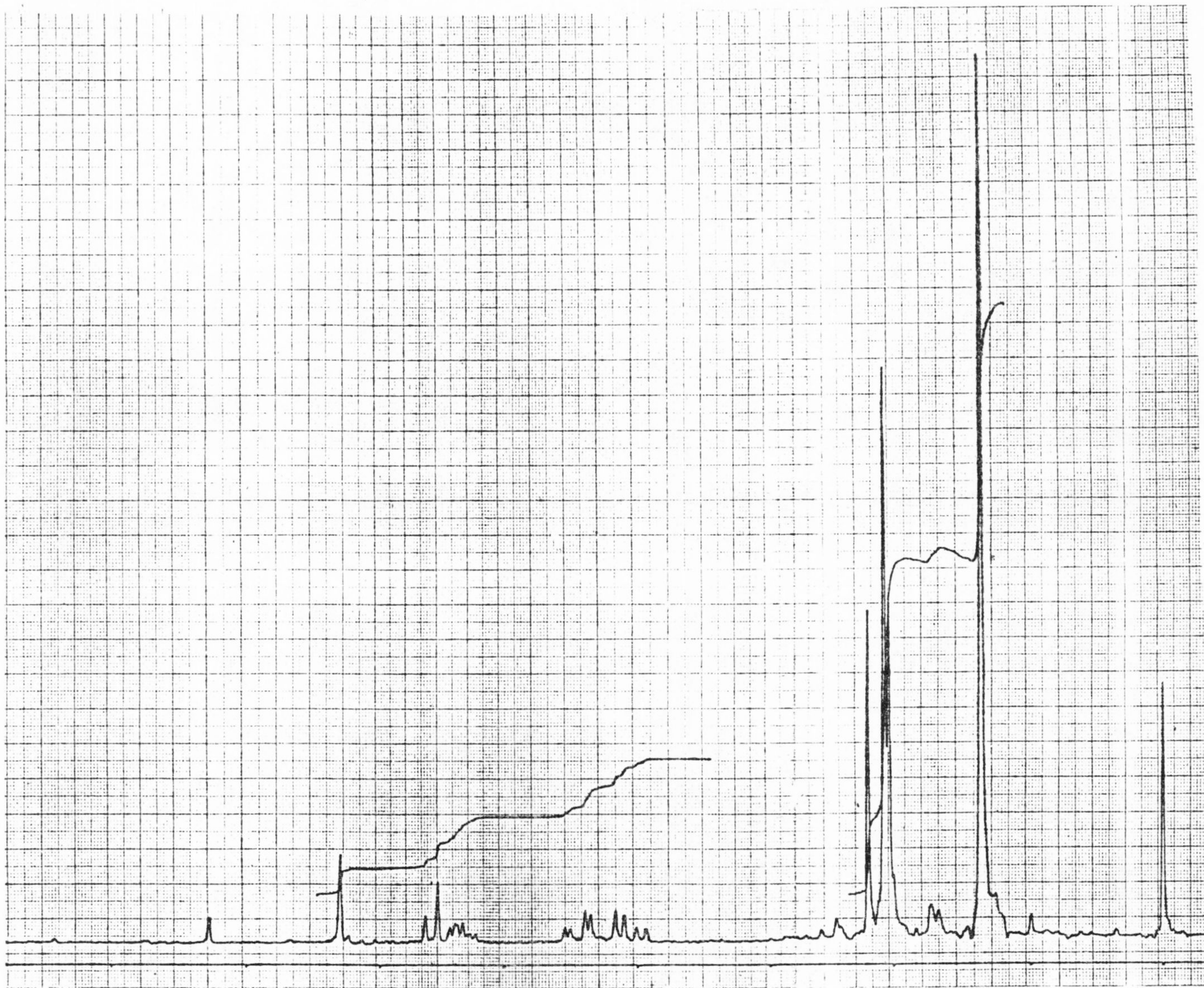




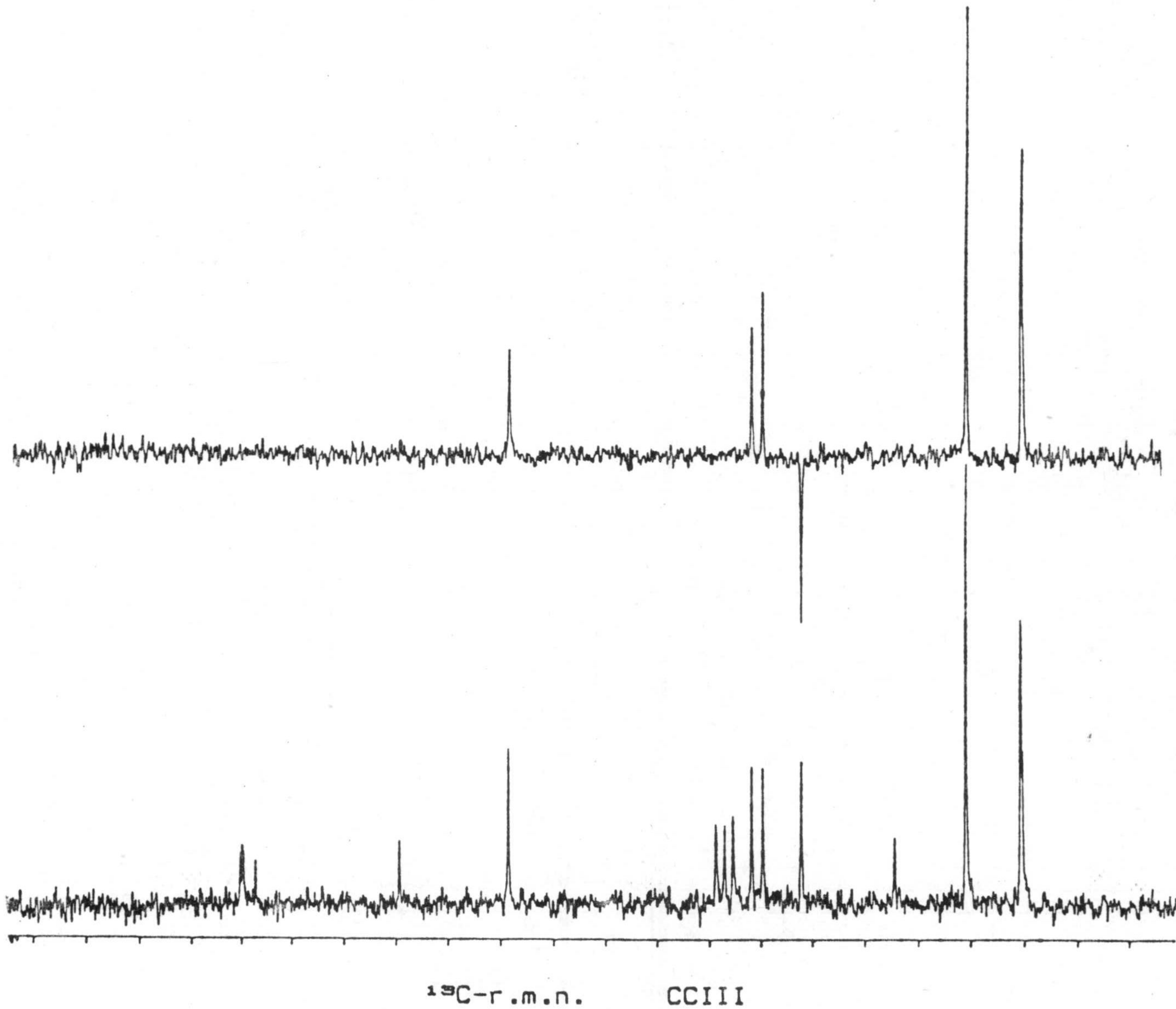
$^2\text{H-r.m.n.}$  CCI

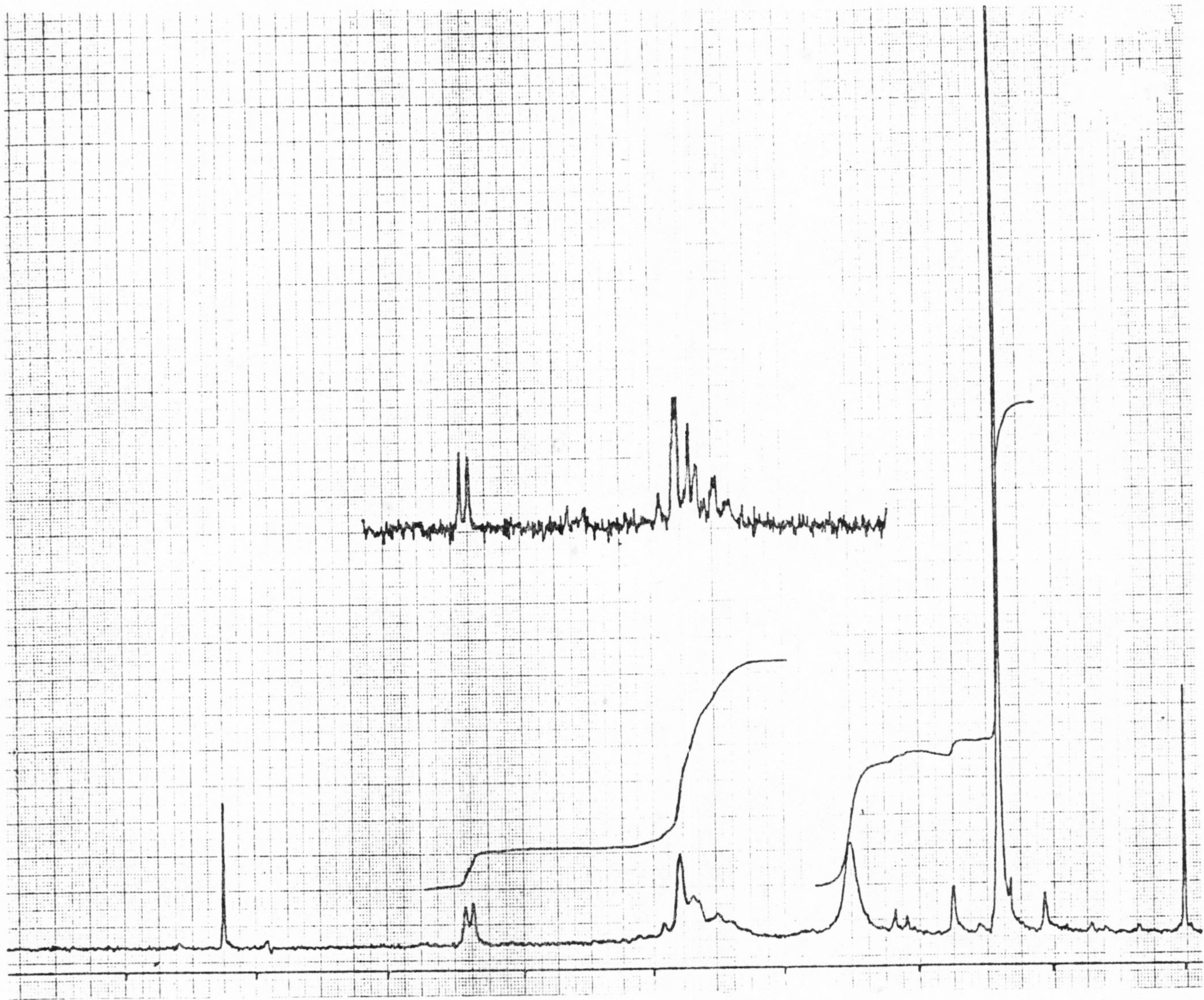


$^1\text{H}$ -r.m.n.  $\text{CCl}_4$

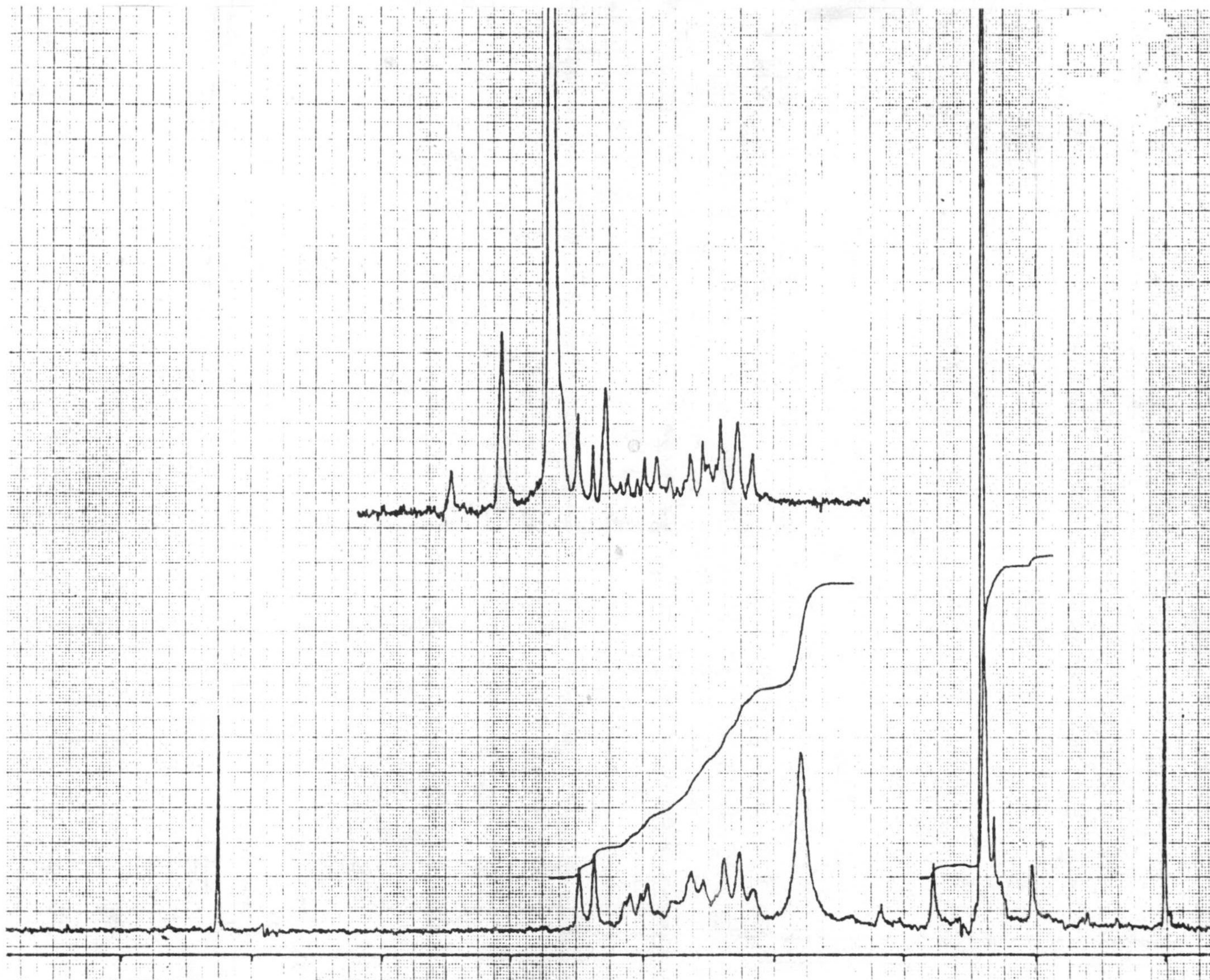


$^1\text{H-r.m.n.}$  CCI III

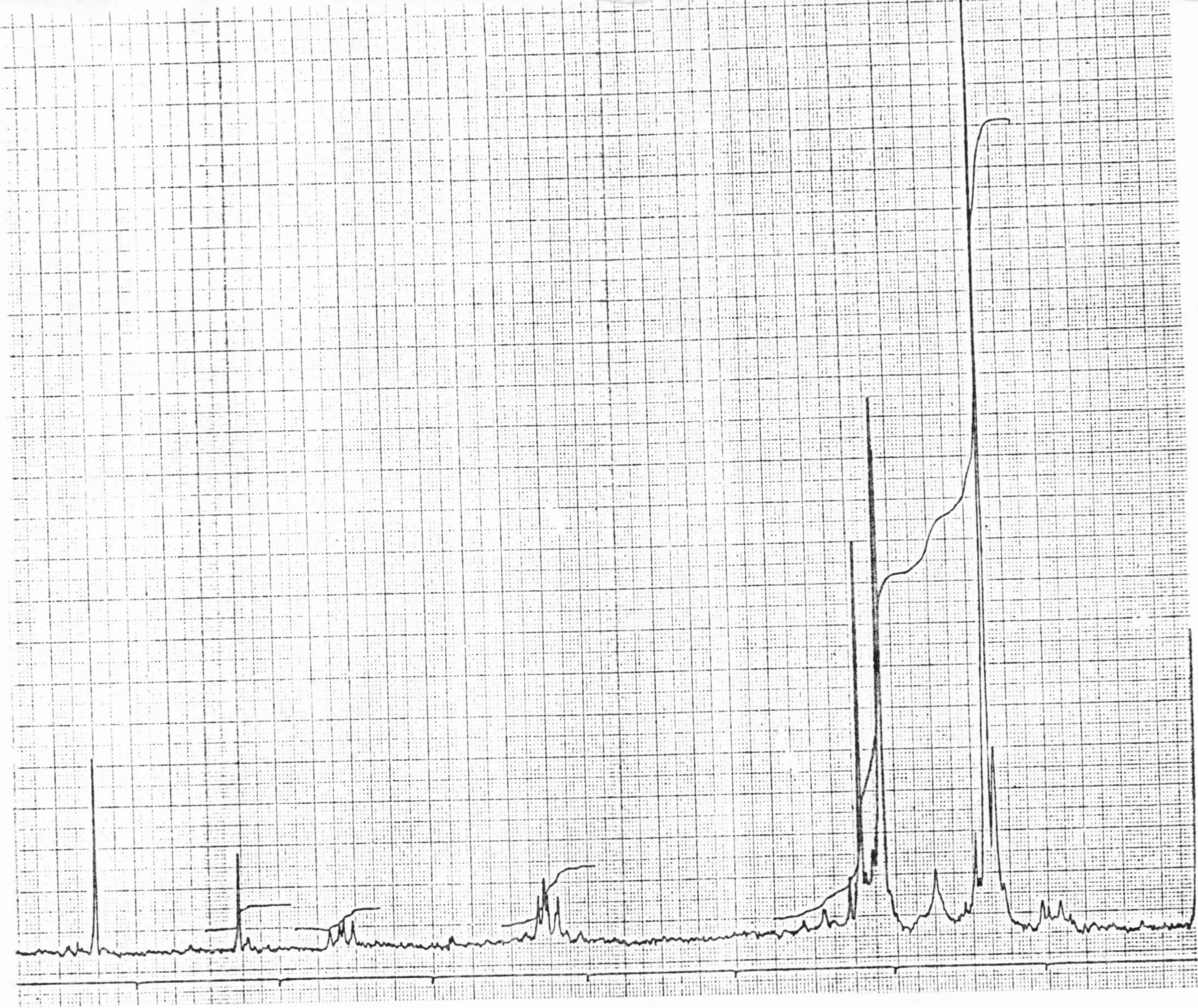




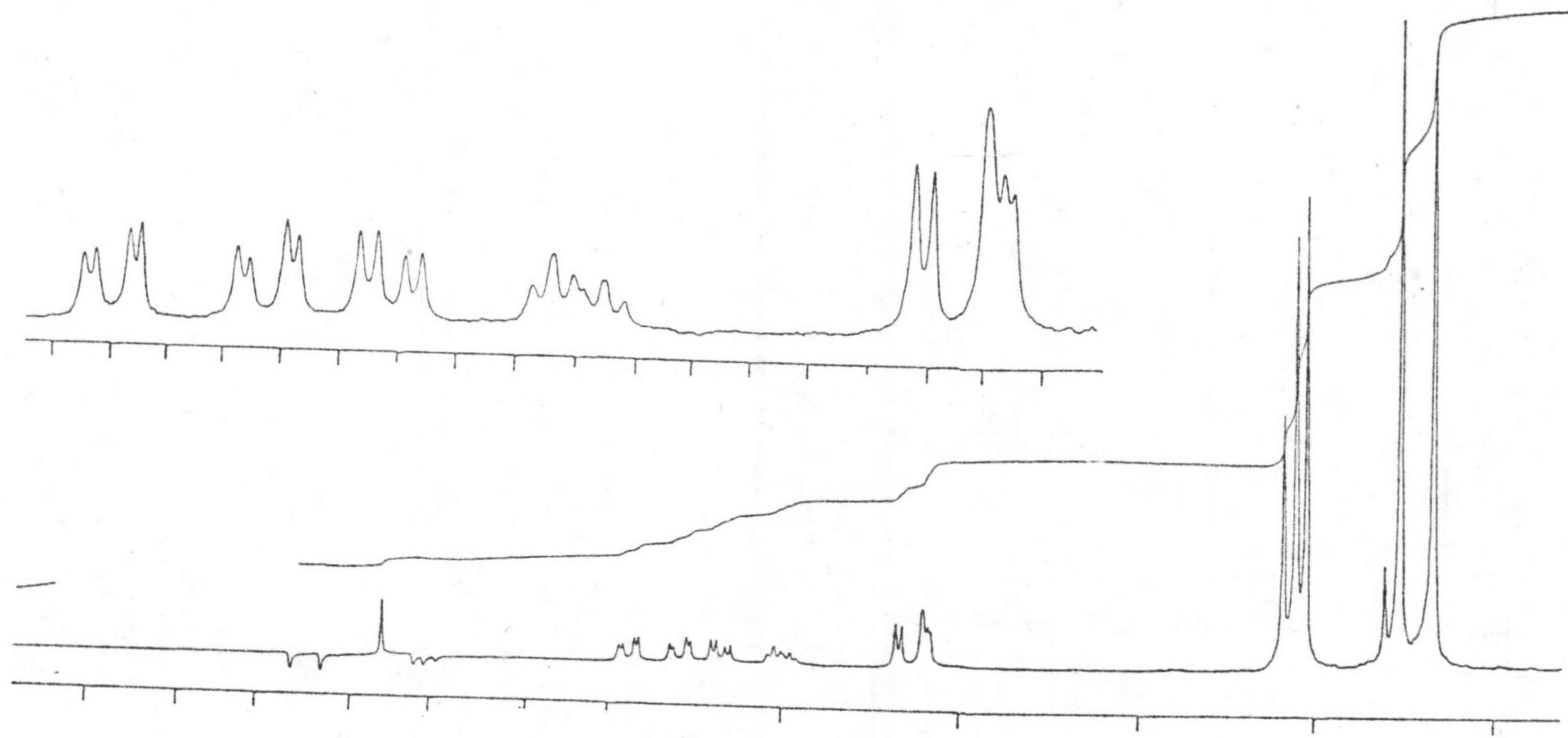
$^1\text{H-r.m.n.}$  CXCIX



$^1\text{H-r.m.n.}$  CC

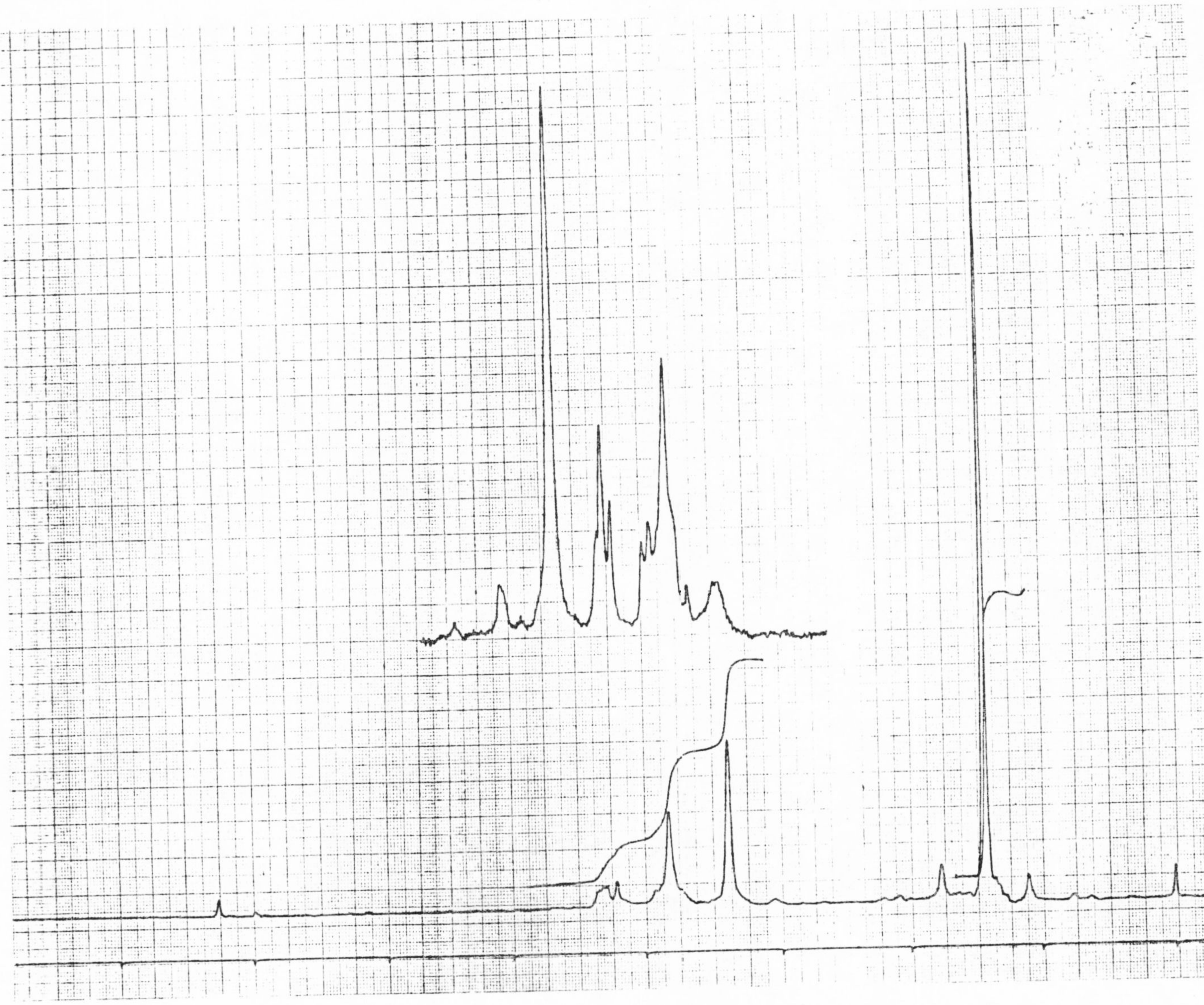


$^1\text{H}$ -r.m.n. CCV

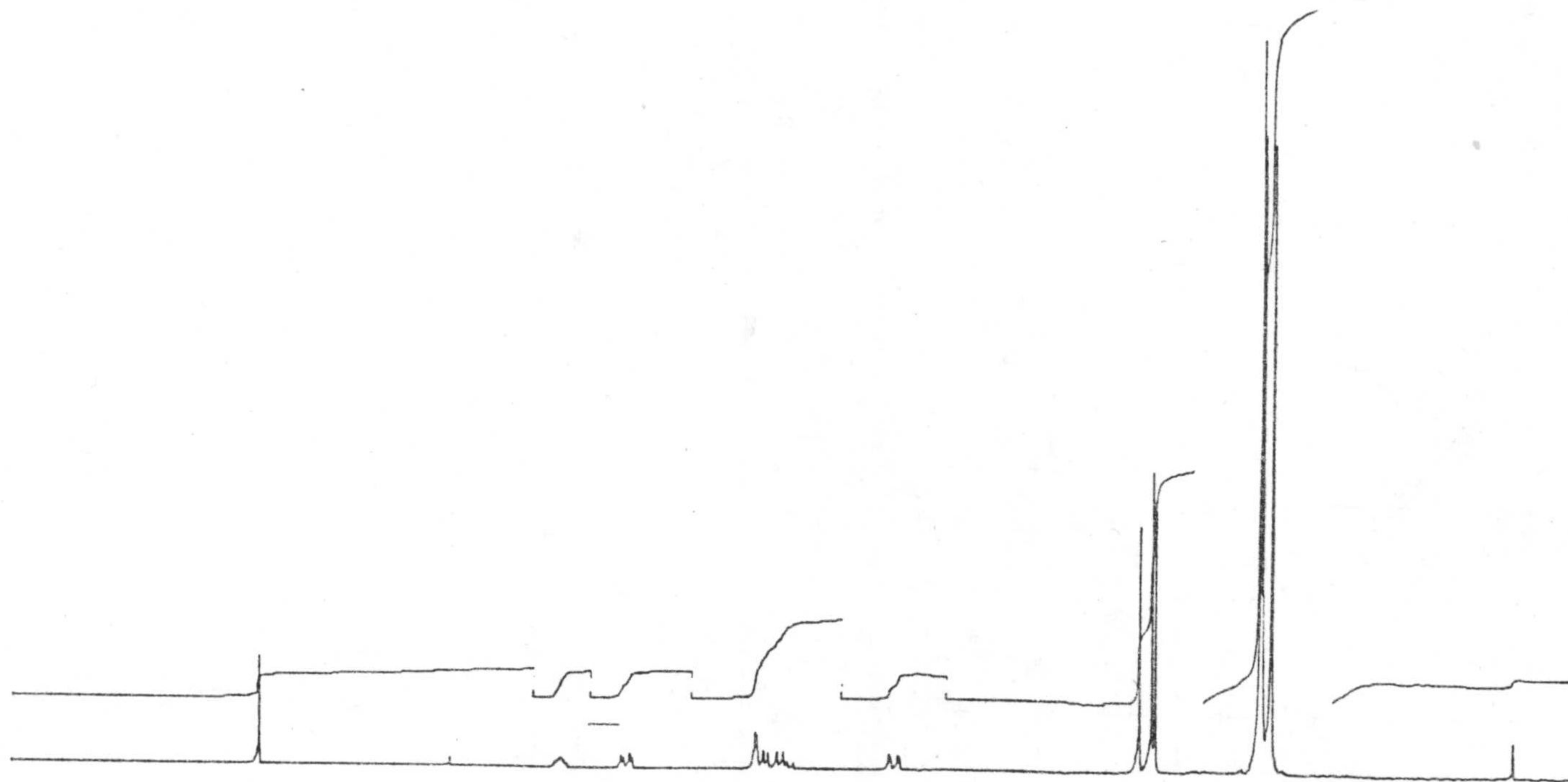


$^1\text{H-r.m.n.}$  CCVI

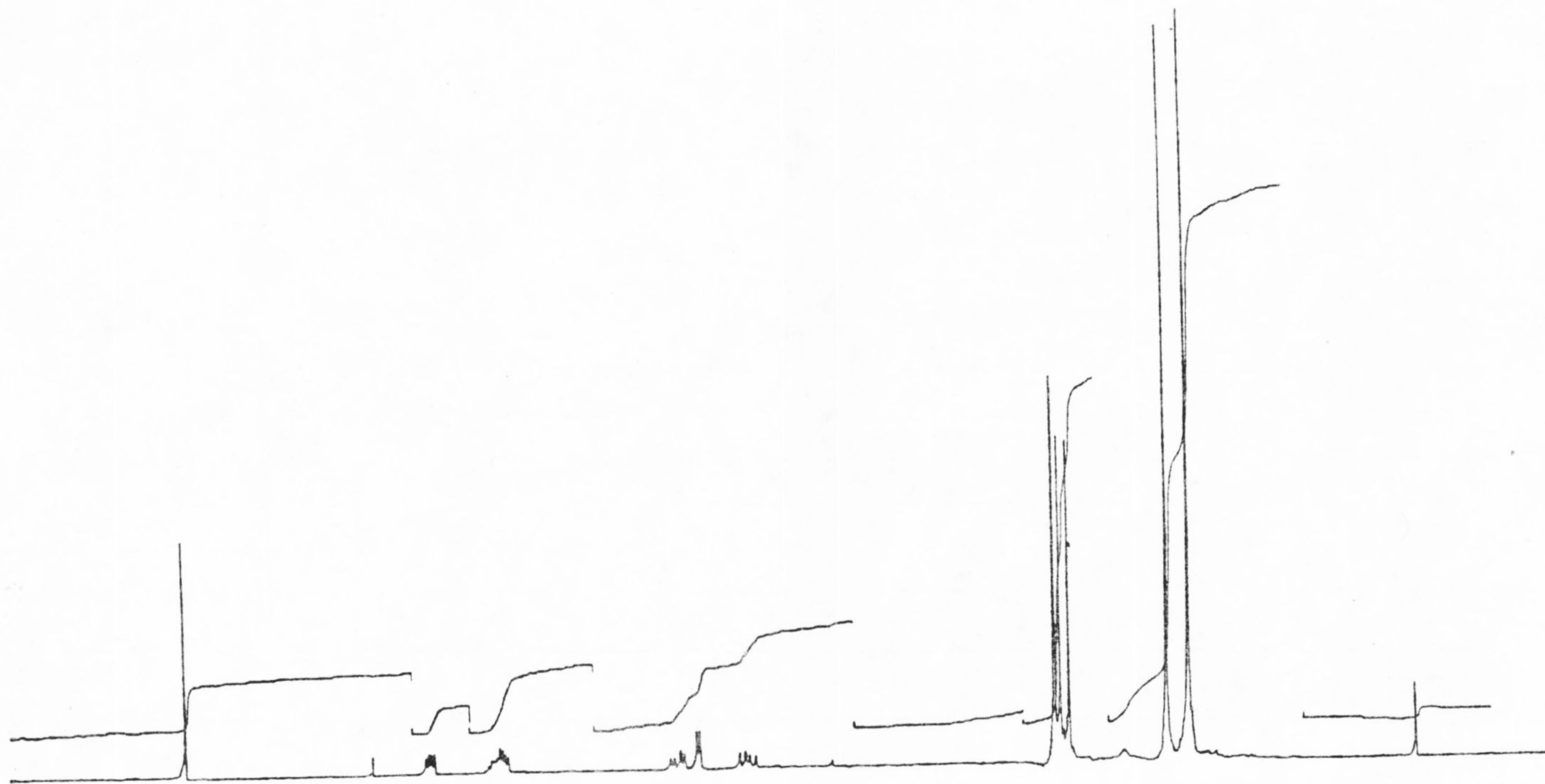




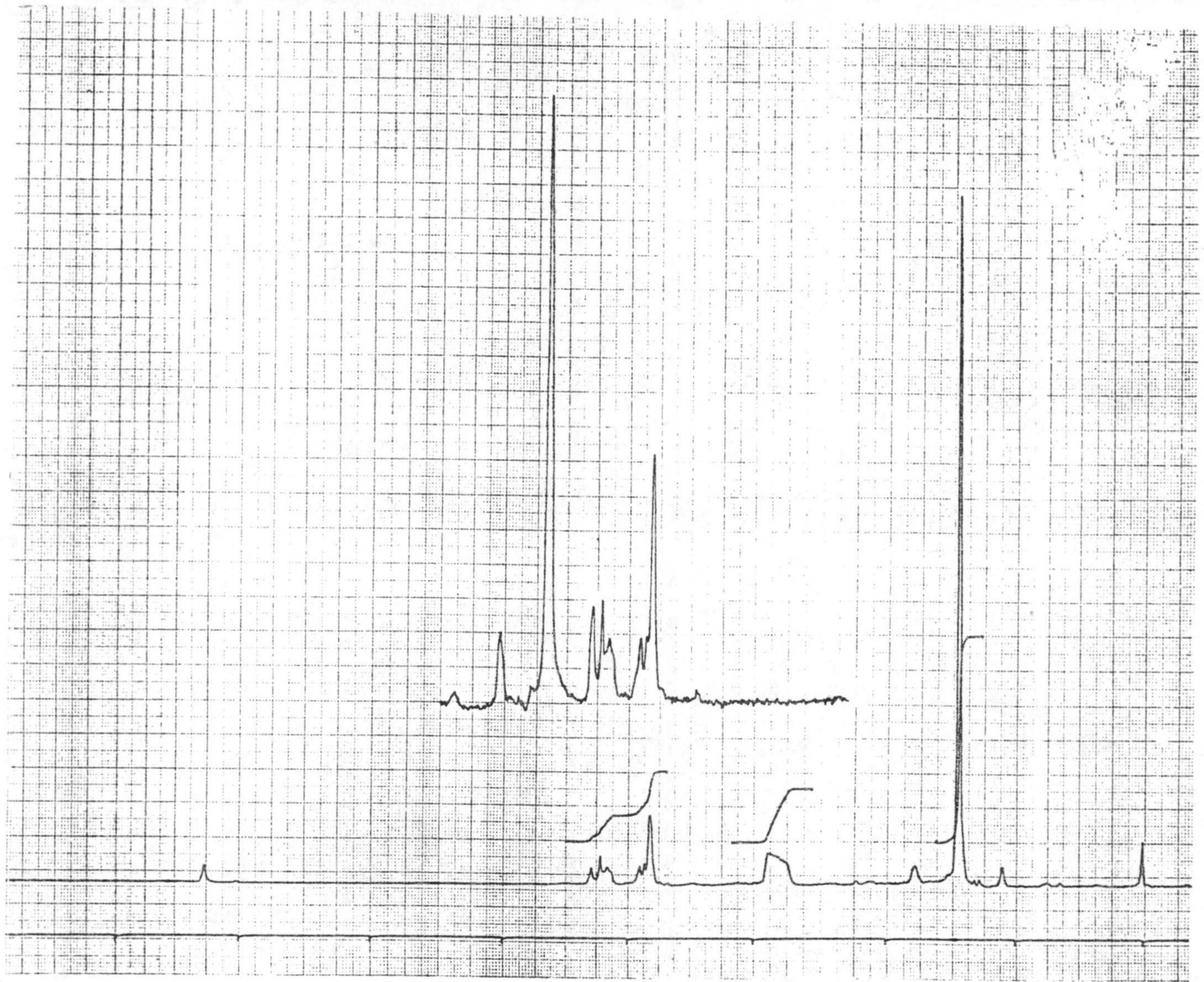
$^1\text{H-r.m.n.}$  CCVII



$^1\text{H-r.m.n.}$  CCVIII



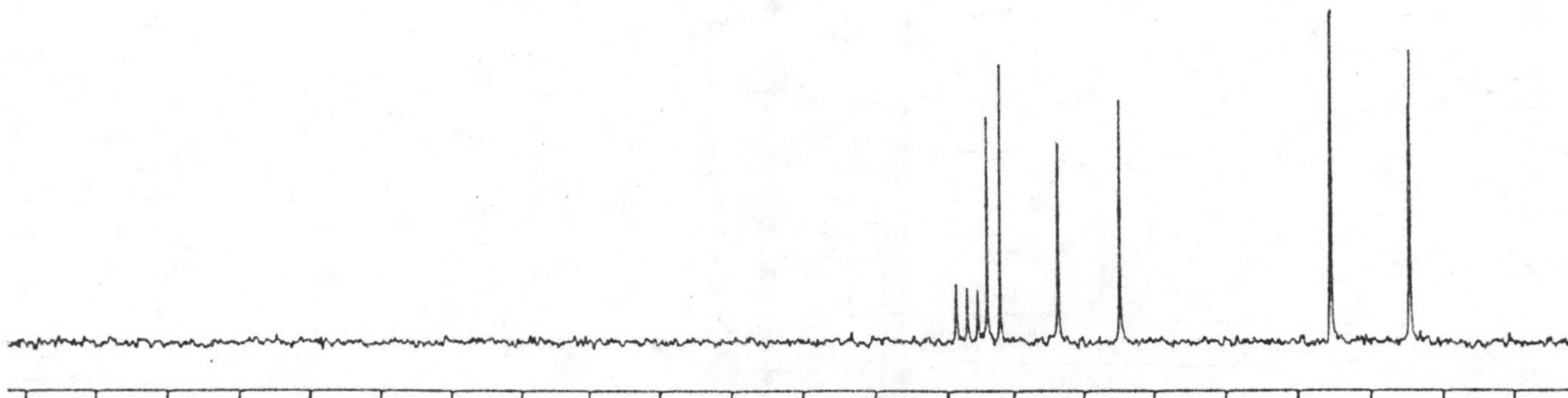
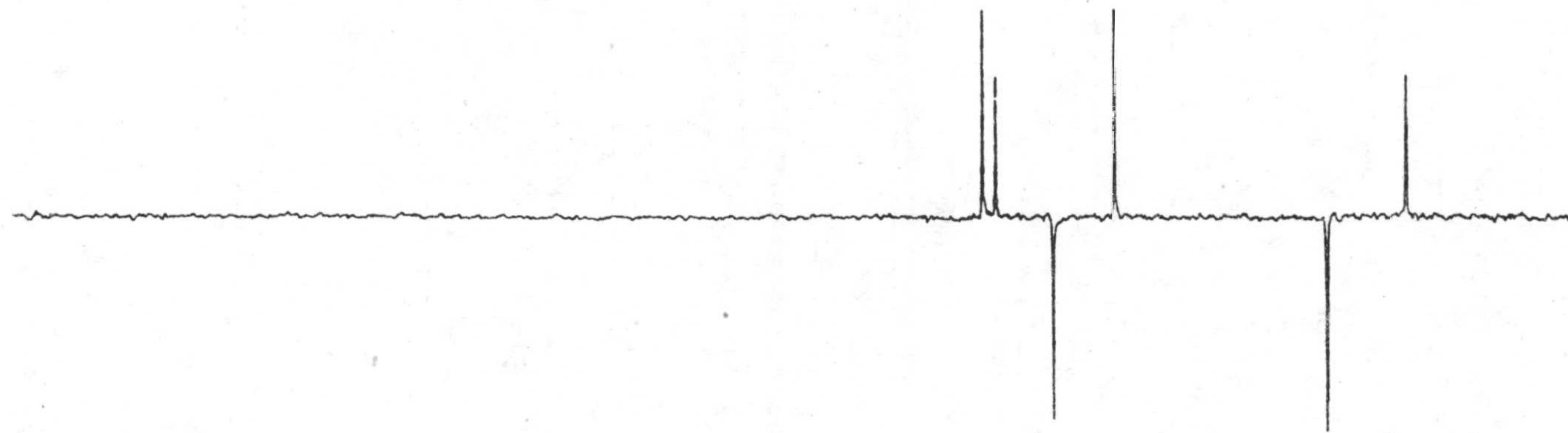
$^2\text{H}$ -r.m.n. CCIX

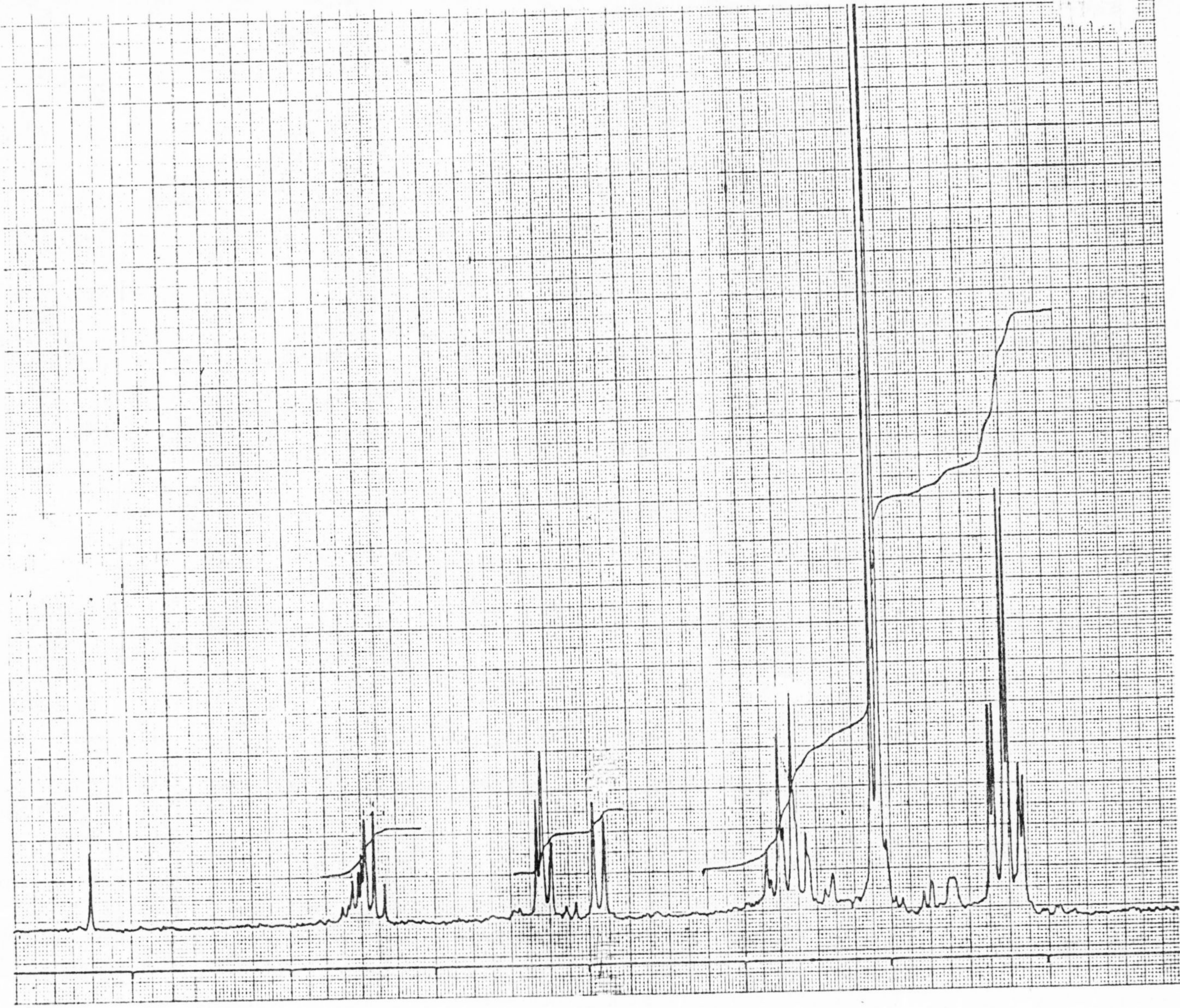


$^1\text{H-r.m.n.}$  CCX

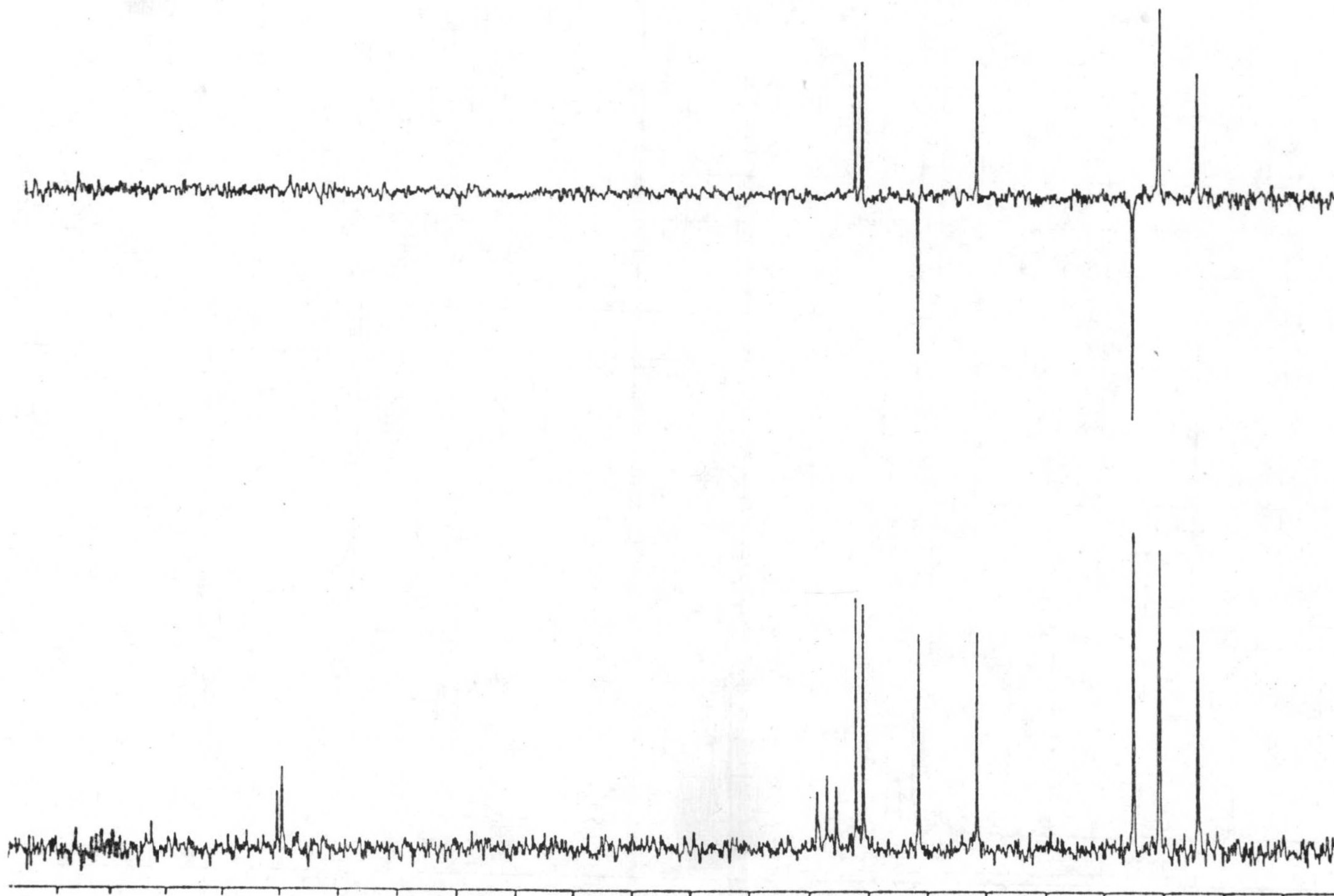


$^1\text{H-r.m.n.}$  CCXI

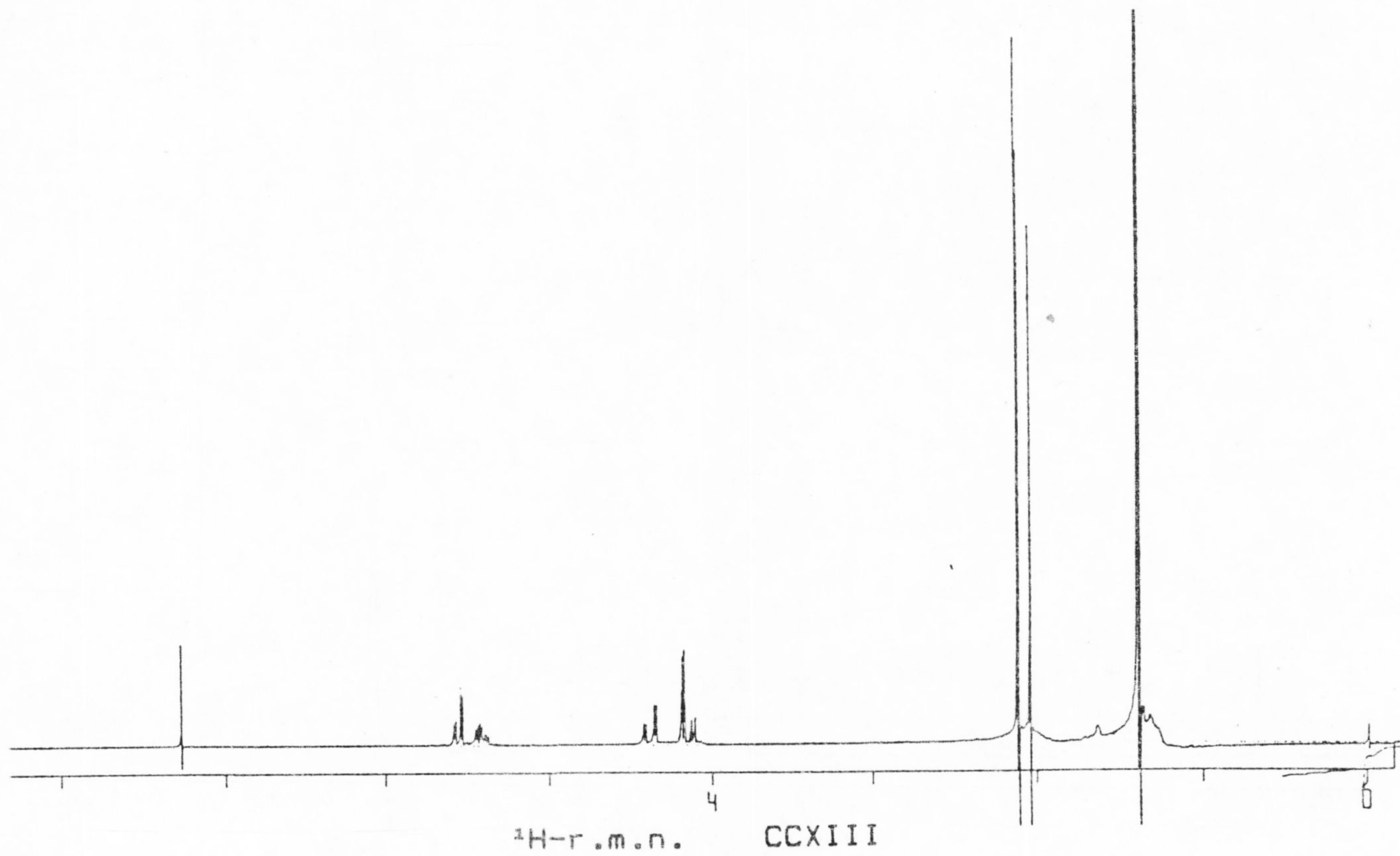


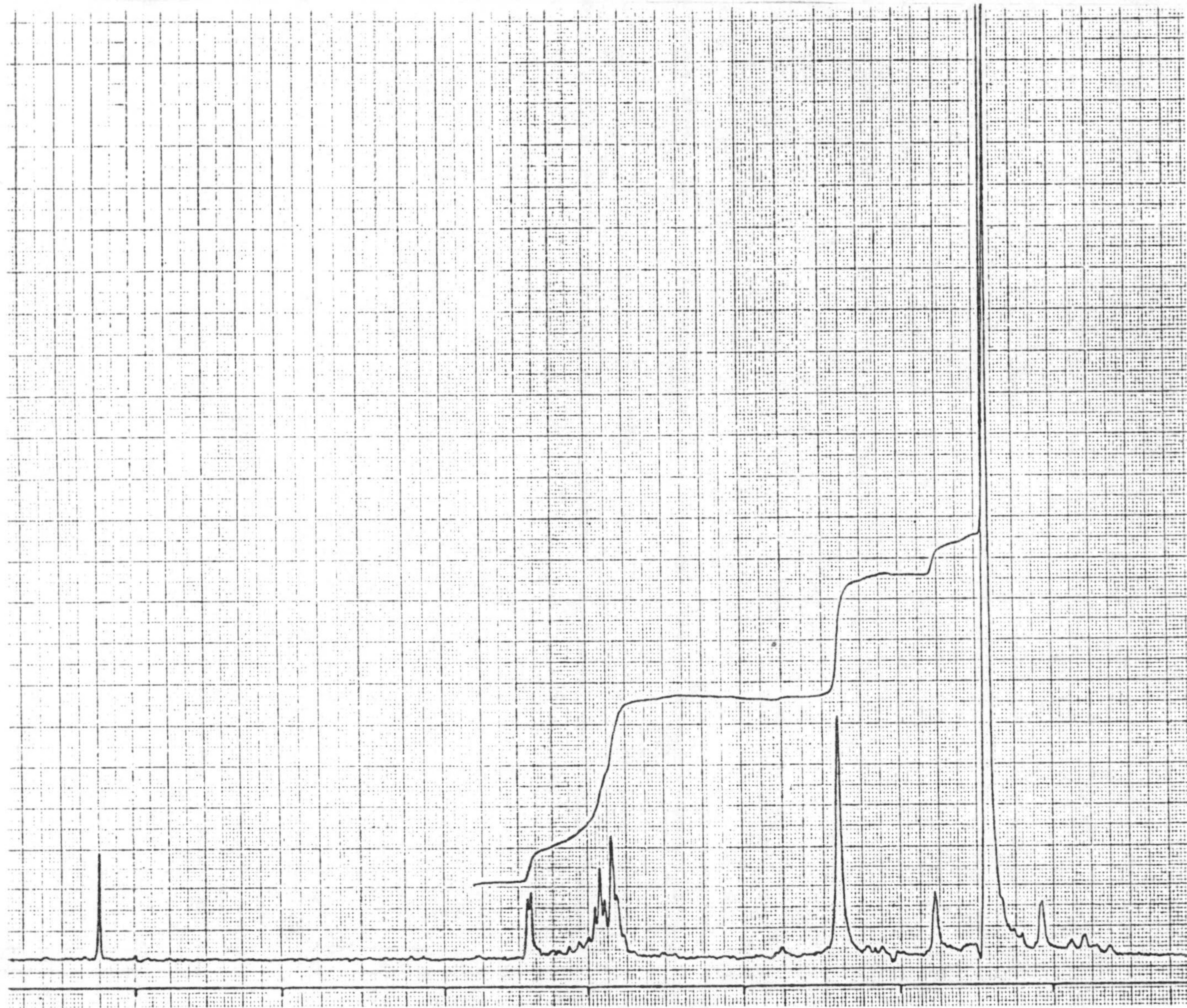


$^1\text{H}$ -r.m.n. CCXII

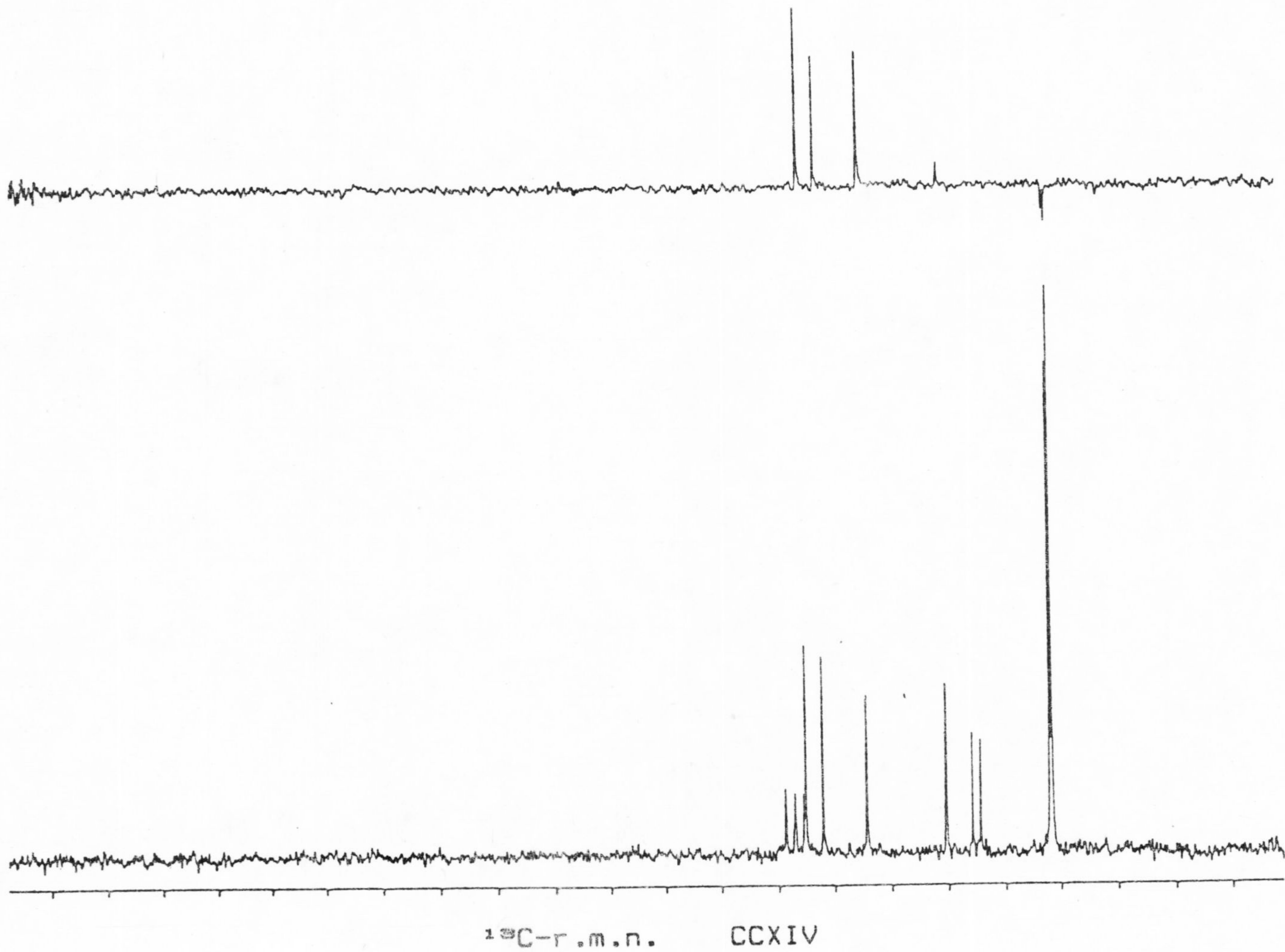




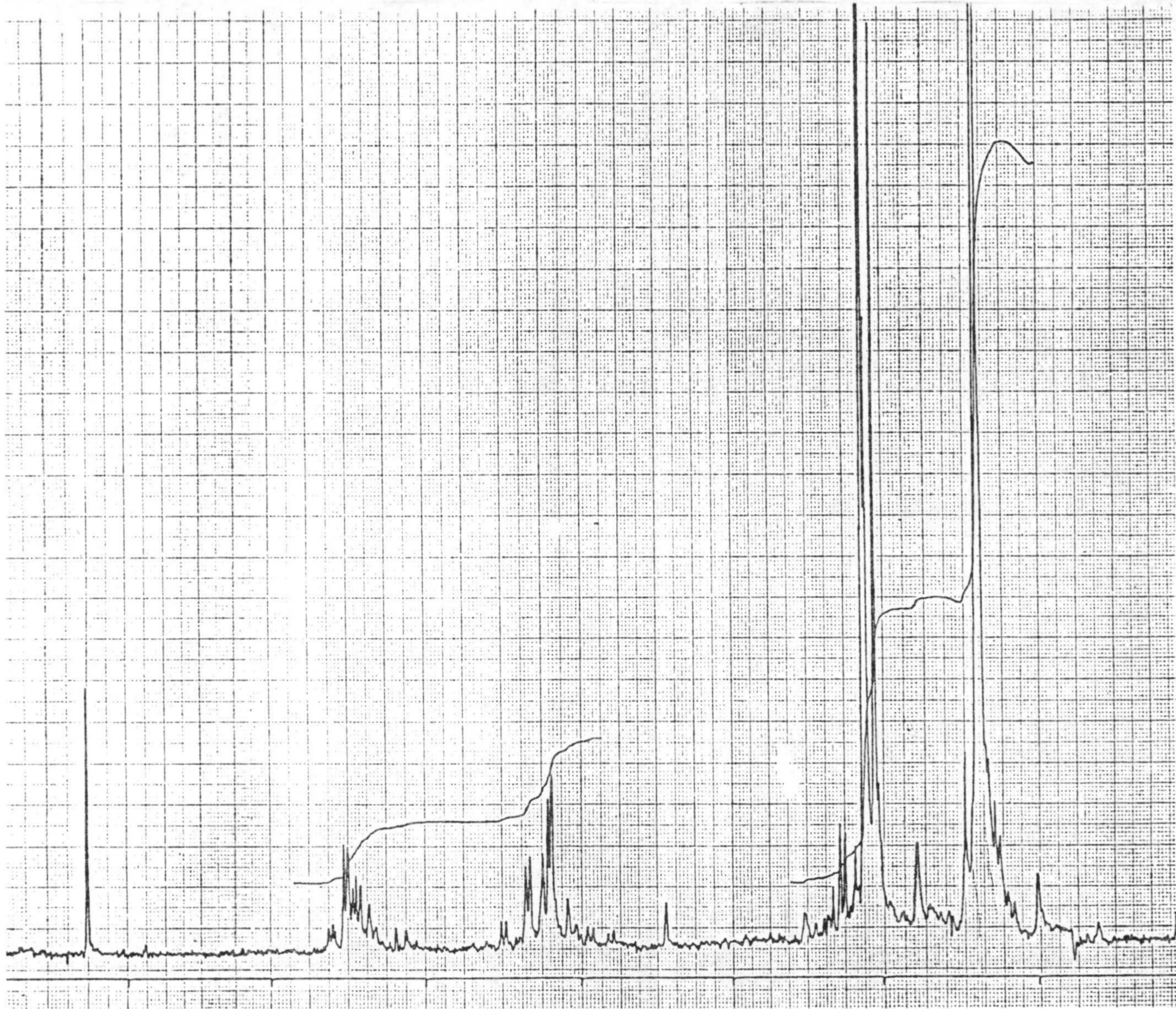




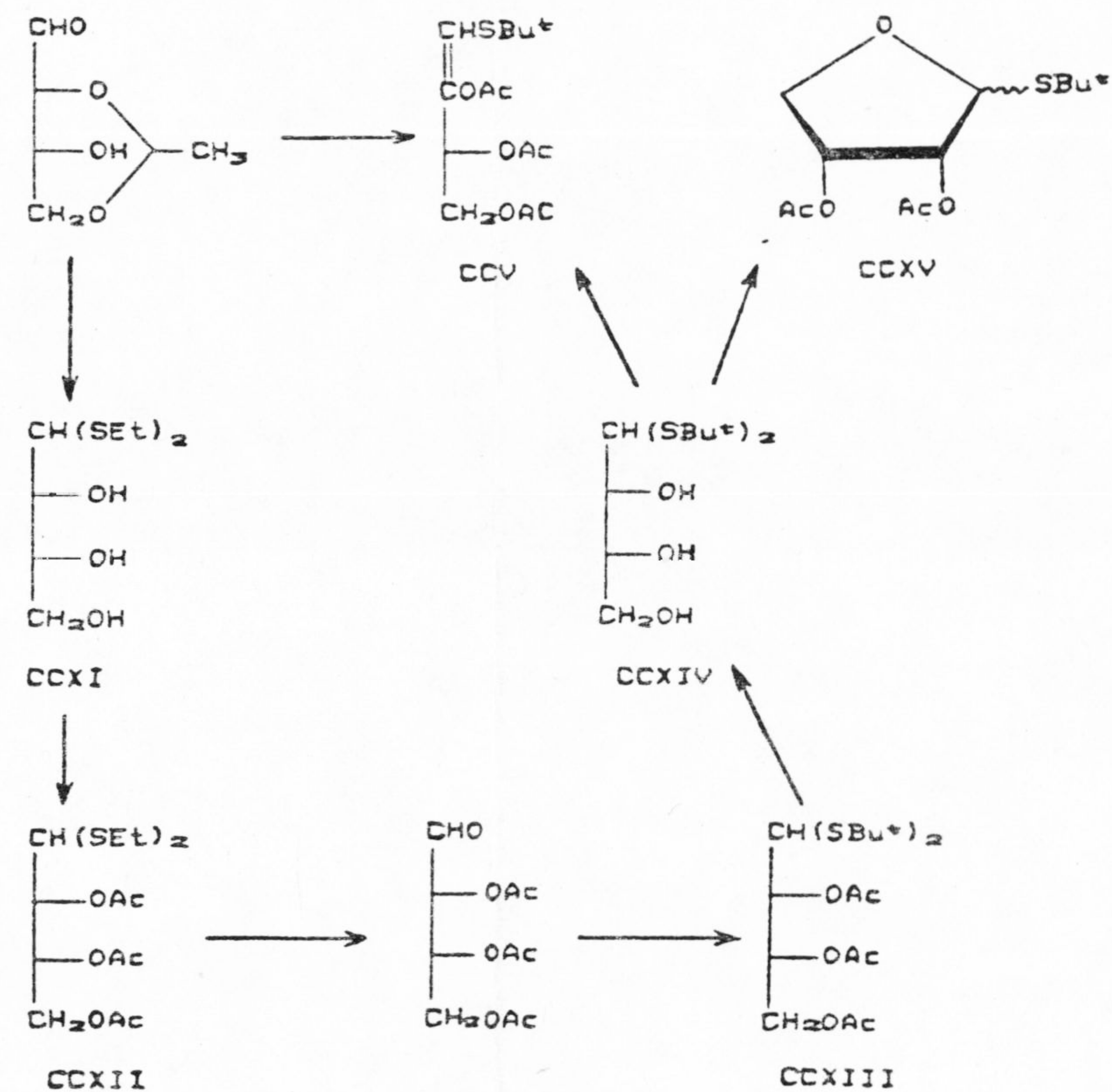
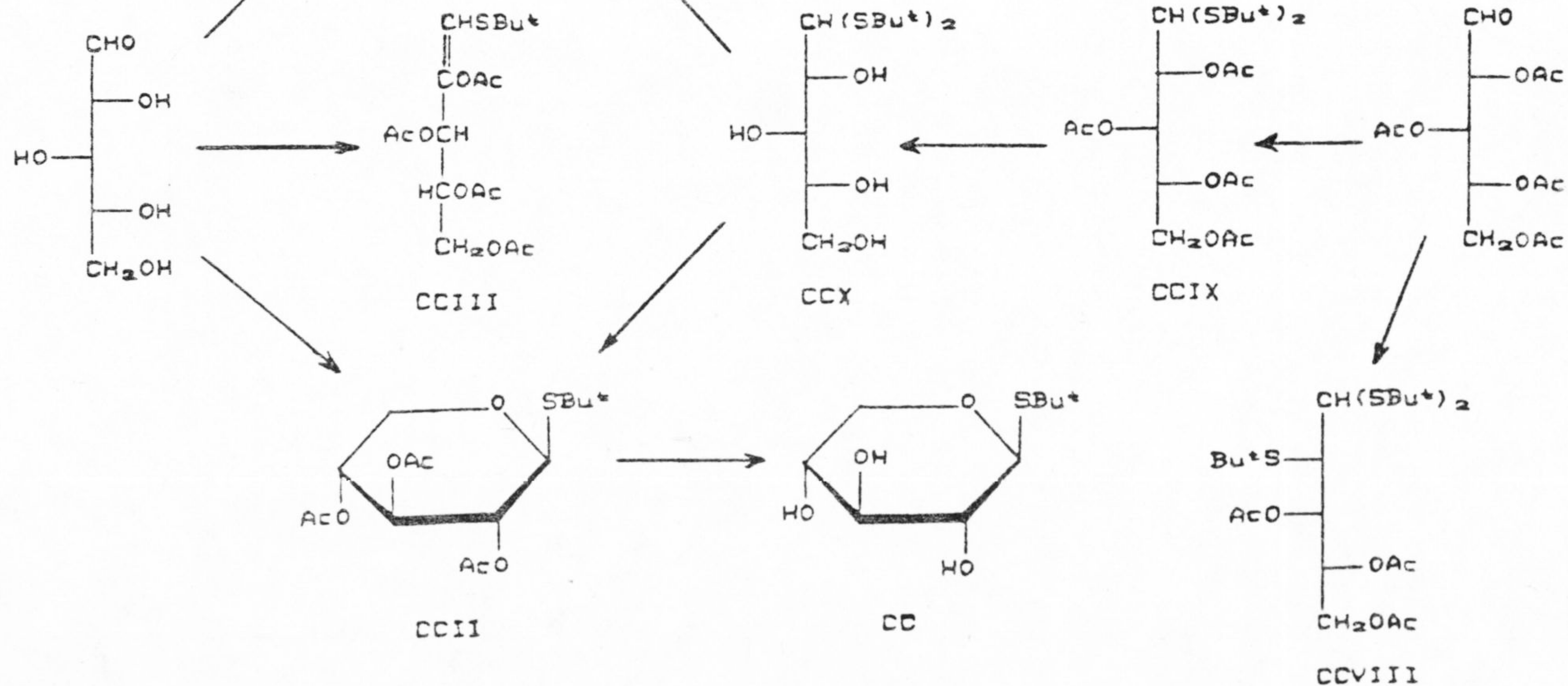
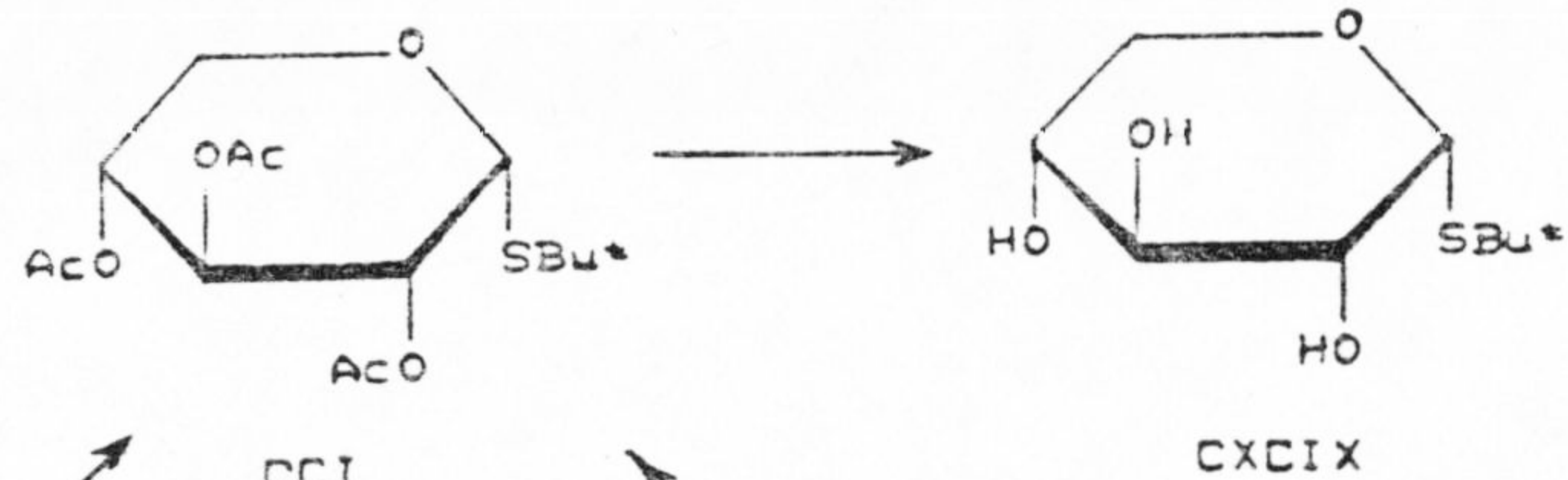
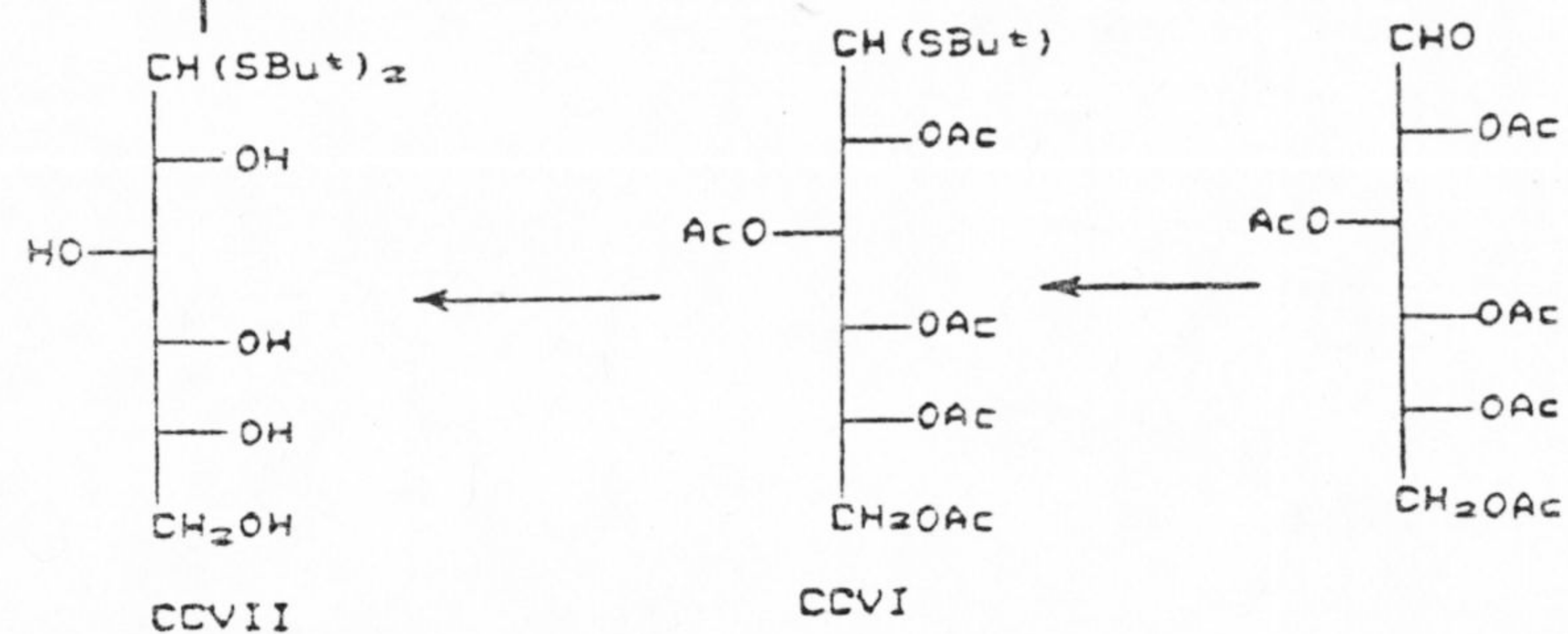
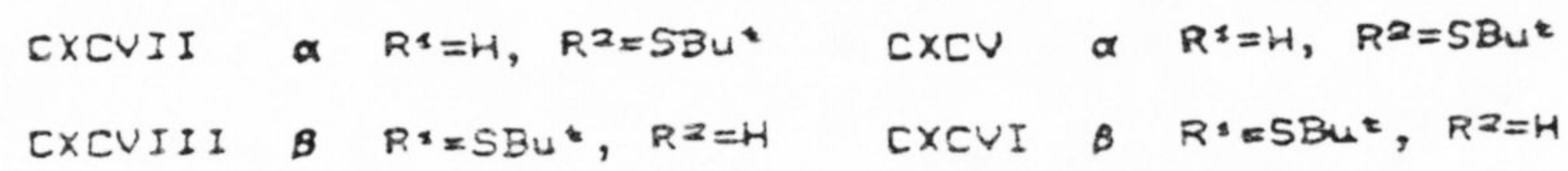
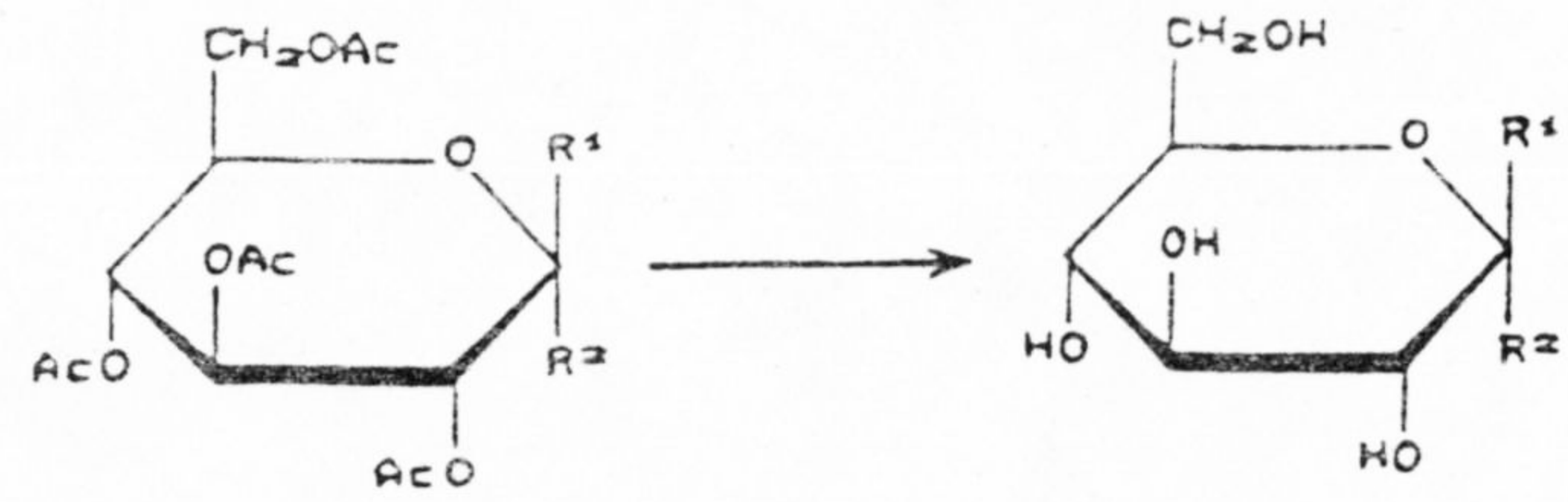
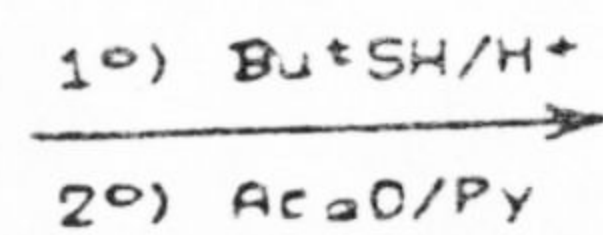
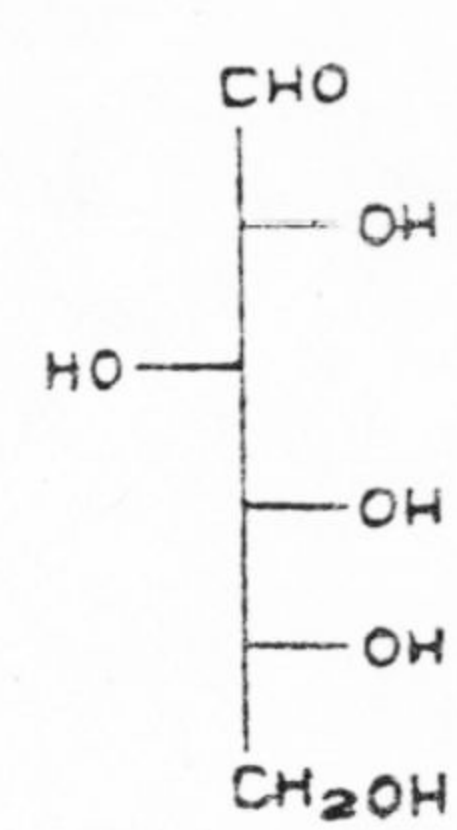
$^1\text{H-r.m.n.}$  CCXIV



$^{13}\text{C}$ -r.m.n. CCXIV

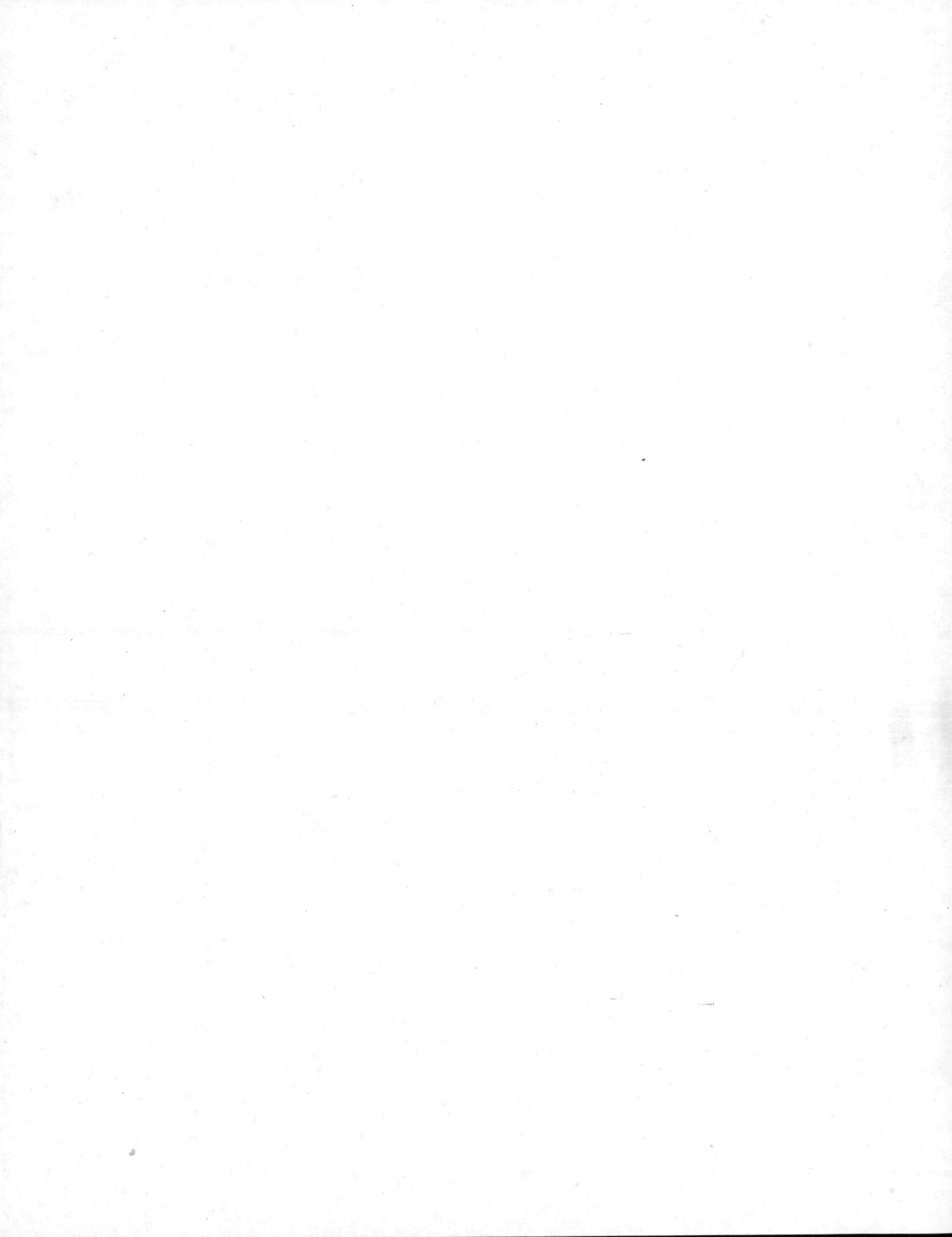


$^1\text{H-r.m.n.}$  CCXV







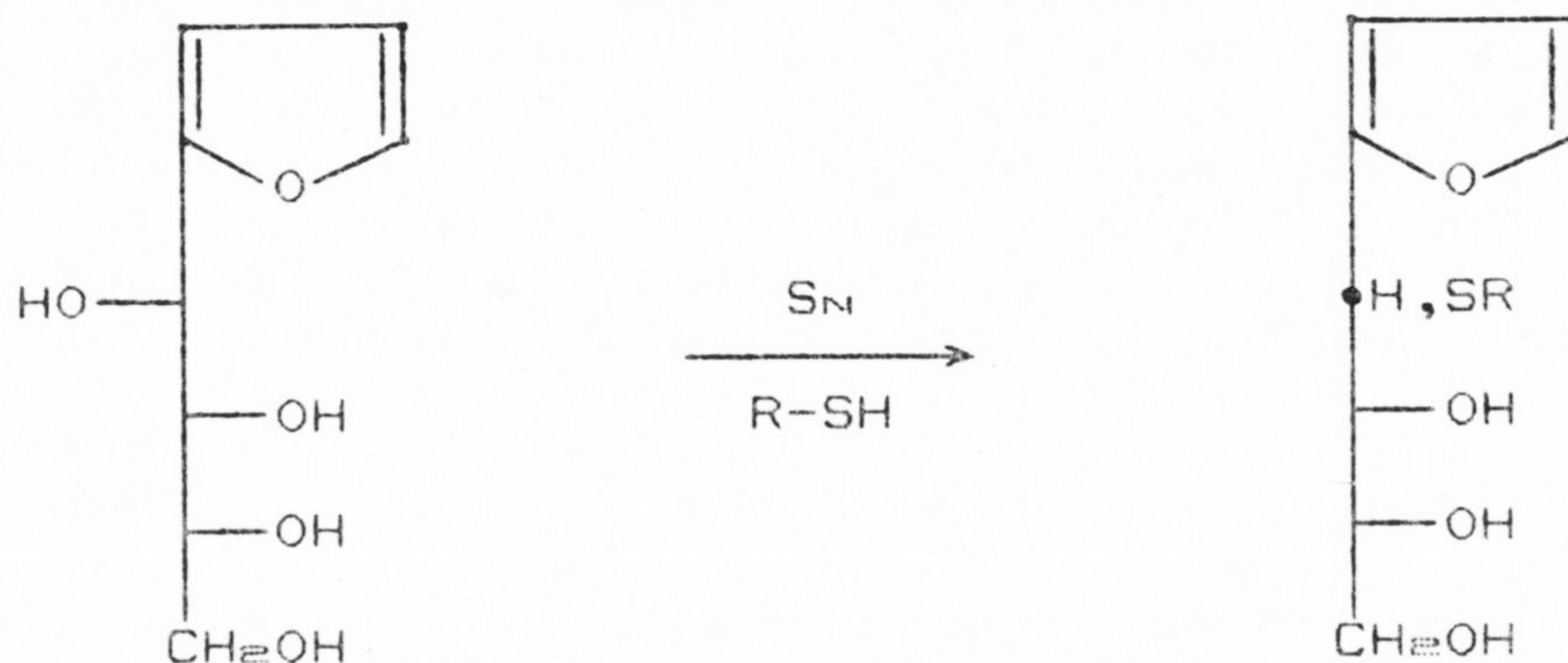




### 3.2.- SINTESIS DE ANALOGOS ACICLICOS DE C-GLICOSIDOS CON AZUFRE EN LA CADENA POLIHIDROXIALQUILICA.

#### 3.2.1.- Introducción de azufre en la posición $\alpha$ .

La introducción de funciones azufradas en la posición  $\alpha$  de polihidroxiálquil-heterociclos podría conseguirse a través de un proceso de sustitución nucleófila en el cual el grupo hidroxilo más próximo al heterociclo es cambiado por el resto azufrado. La situación se esquematiza para el caso de derivados de furano, ya que estos son los que se han utilizado como productos base debido a su accesibilidad.



Ya que el grupo hidroxilo se caracteriza por comportarse, de forma general, como un mal grupo saliente para conseguir lo indicado debemos contemplar dos posibilidades operativas:

a) Transformar el grupo hidroxilo en posición  $\alpha$  con respecto al anillo en un buen grupo saliente, como por ejemplo tosilato, mesilato, etc. Este planteamiento presenta la dificultad de llevar a cabo esta transformación de manera regioespecífica en presencia del resto de grupos hidroxilo.

b) Llevar a cabo la reacción en medio ácido. En este caso, considerando que el grupo hidroxilo que se quiere sustituir se encuentra sobre un átomo de carbono, en cierta medida, parecido al de la posición bencílica de un derivado alquil-benceno, puede esperarse que presente una reactividad exaltada con respecto al resto de los grupos hidroxilo y la reacción sea regioespecífica. Esta especial reactividad debe mostrarse independientemente de que la reacción transcurra por un mecanismo  $S_N1$  como  $S_N2$ , tal como ocurre en los derivados bencílicos típicos.

En principio puede esperarse que si la reacción transcurriese por un típico mecanismo  $S_N1$  el resultado estereoquímico de la misma fuese una mezcla de estereoisómeros, probablemente en proporciones no equimoleculares debido a la naturaleza quiral del sustrato. Por tanto, si únicamente se produjese uno de los posibles, ello no podría considerarse, con carácter absoluto, como prueba en contra de este mecanismo. Obviamente, la operatividad del típico proceso  $S_N2$  llevaría a la inversión de la configuración en el centro quiral afectado.

Si se emplea un nucleófilo donde un átomo de azufre en el estado de valencia II actúa como tal, cabe esperar que el mecanismo de la reacción se

desplaza hacia el mecanismo tipo  $S_N2$ , debido a su alta nucleofilia, que le hará aproximarse rápidamente a cualquier carga positiva incipiente, contribuyendo a la salida del grupo hidroxilo.

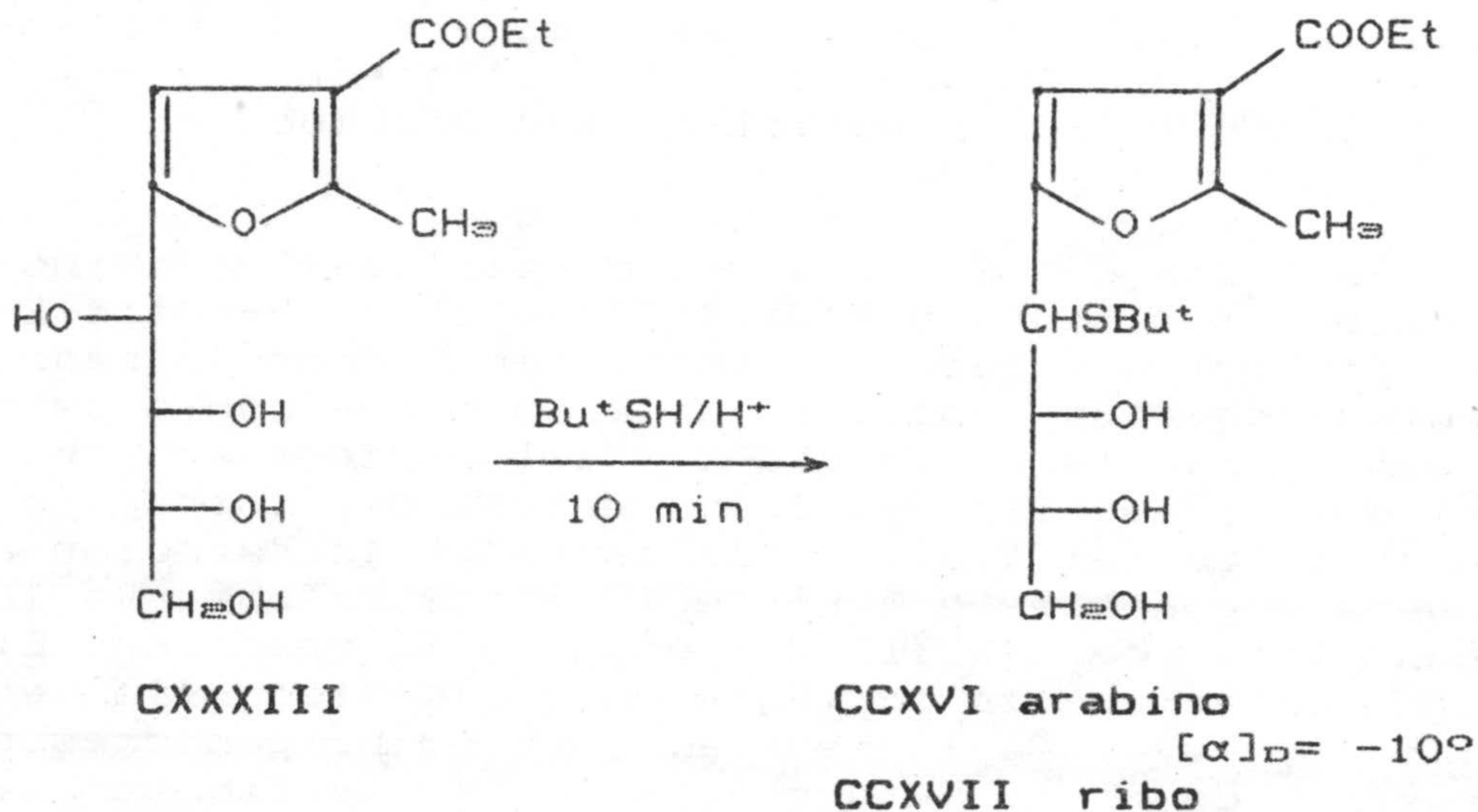
3.2.1.1.- Reacción entre 3-etoxicarbonil-2-metil-5-(D-arabino-tetritol-1-il)furano y 2-metil-2-propanotiol en medio ácido.

Se trata 2-etoxicarbonil-2-metil-5-(D-arabino-tetritol-1-il)furano (CXXXIII) con 2-metil-2-propanotiol y ácido clorhídrico concentrado, añadiéndose los reactivos en este orden con objeto de evitar que la sustancia CXXXIII pudiese anhidrizarse por la acción del ácido antes de entrar en contacto con el tiol. Trás mantener la reacción a temperatura ambiente durante 10 min, se observa la desaparición de CXXXIII del seno de la reacción. El crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna y se aísla la mezcla, que no ha podido ser resuelta, de 5-(1-S-terc-butyl-1-tio-D-arabino- y D-ribo-tetritol-1-il)-3-etoxicarbonil-2-metilfurano (CCXVI y CCXVII, 91%) ( $[\alpha]_D -10^\circ$ ), cuya naturaleza ha sido establecida y confirmada en base al análisis elemental, datos espectroscópicos y obtención de los correspondientes acetatos CCXVIII y CCXIX y 3,4-O-isopropiliden derivados CCXX y CCXXI.

El espectro de IR de la mezcla CCXVI y CCXVII muestra como bandas características las señales a  $3460-3420\text{ cm}^{-1}$  (tensión O-H) a  $3130\text{ cm}^{-1}$  (tensión C=C-H) a  $1720\text{ cm}^{-1}$  (tensión C=O en COOEt), a  $1625\text{ cm}^{-1}$  (tensión C=C), y a  $1568\text{ cm}^{-1}$  (tensión en dobles enlaces conjugados).

Su espectro de  $^1\text{H-r.m.n.}$  confirma la existencia del protón aromático por sus señales

como singulete a  $\delta$  6.58 y 6.56 que juntas integran por 1 H, así como, las señales a  $\delta$  3.15 (sa, 3 H), que se cambia con  $D_2O$ , y a  $\delta$  1.4 (s, 9 H) que confirman la presencia de 3 OH y de  $Me_3C$  respectivamente.



De su espectro de  $^{13}C$ -r.m.n. se pueden señalar especialmente las señales que corresponden a los carbonos unidos directamente al átomo de azufre, los cuales han sufrido un desplazamiento considerable hacia campo más alto que el que les correspondería si la unión fuera a oxígeno, estos son los que aparecen a  $\delta$  44.36 y 44.01 ( $Me_3C$ ) y a  $\delta$  43.35 y 42.84 (C-1).

En su espectro de masa destacamos la existencia de pico molecular con  $m/z$  346 ( $M^+$ ) y una señal que corresponde a la pérdida del catión terc-butilo,  $m/z$  289 ( $M^+ - C_4H_9$ ).

Cuando la reacción se lleva a cabo durante un periodo de 8 h, la cromatografía en columna del crudo de reacción permite el aislamiento, en primer lugar de 3-etoxicarbonil-2-metil-5-(4-tio- $\beta$ -D-eritrofuranosil)furano (CCXXII, 23%), cuya asignación estructural se comentará más adelante, y en segundo lugar de la mezcla de CCXVI y CCXVII (36%) ( $[\alpha]_D - 13^\circ$ ), aunque en la señal correspondiente al protón aromático en  $^1\text{H-r.m.n.}$  se observa una distinta relación entre los singuletes correspondientes a cada uno de los diasterómeros, así como también en algunas de las señales de  $^{13}\text{C-r.m.n.}$

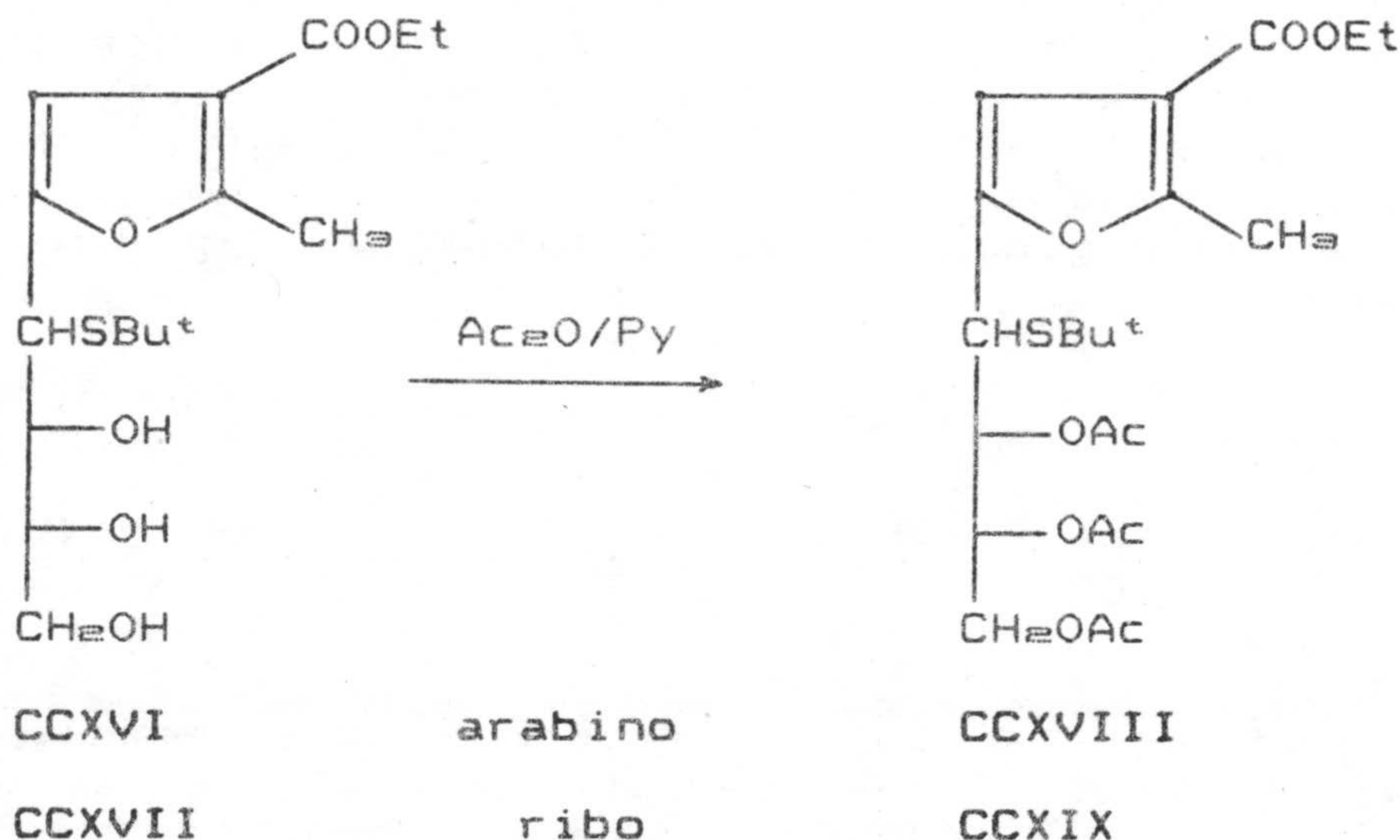
#### 3.2.1.1.1.- Acetilación de la mezcla de CCXVI y CCXVII.

La acetilación convencional de la mezcla de CCXVI y CCXVII lleva tras cromatografía en columna a la purificación de una única fracción correspondiente a la mezcla de 3-etoxicarbonil-2-metil-5-(2,3,4-tri-O-acetil-1-S-terc-butil-1-tio-D-arabino- y -D-ribo-tetritol-1-il)furano (CCXVIII y CCXIX, 92%), cuya naturaleza ha sido determinada de acuerdo con su análisis elemental y sus datos espectroscópicos.

El espectro de IR muestra que la acetilación ha sido completa y nos ofrece como bandas más características las que aparecen a  $3130\text{ cm}^{-1}$  (tensión C-H), a  $1760\text{ cm}^{-1}$  (tensión C=O en O-CO-CH<sub>3</sub>), a  $1720\text{ cm}^{-1}$  (tensión C=O en -COOEt), a  $1624\text{ cm}^{-1}$  (tensión C=C), y a  $1590\text{ cm}^{-1}$  (tensión C=C en dobles enlaces conjugados).

De su espectro de  $^1\text{H-r.m.n.}$  se destaca la presencia de la señal correspondiente al protón aromático como un singulete a  $\delta$  6.55, los cuatro

singuletes a  $\delta$  2.1-2.0 que integran por 9 H y corresponden a 3 Ac, y la existencia de dos singuletes a  $\delta$  1.3 y 1.25 que integran conjuntamente por 9 H y que se asignan a Me<sub>3</sub>C.

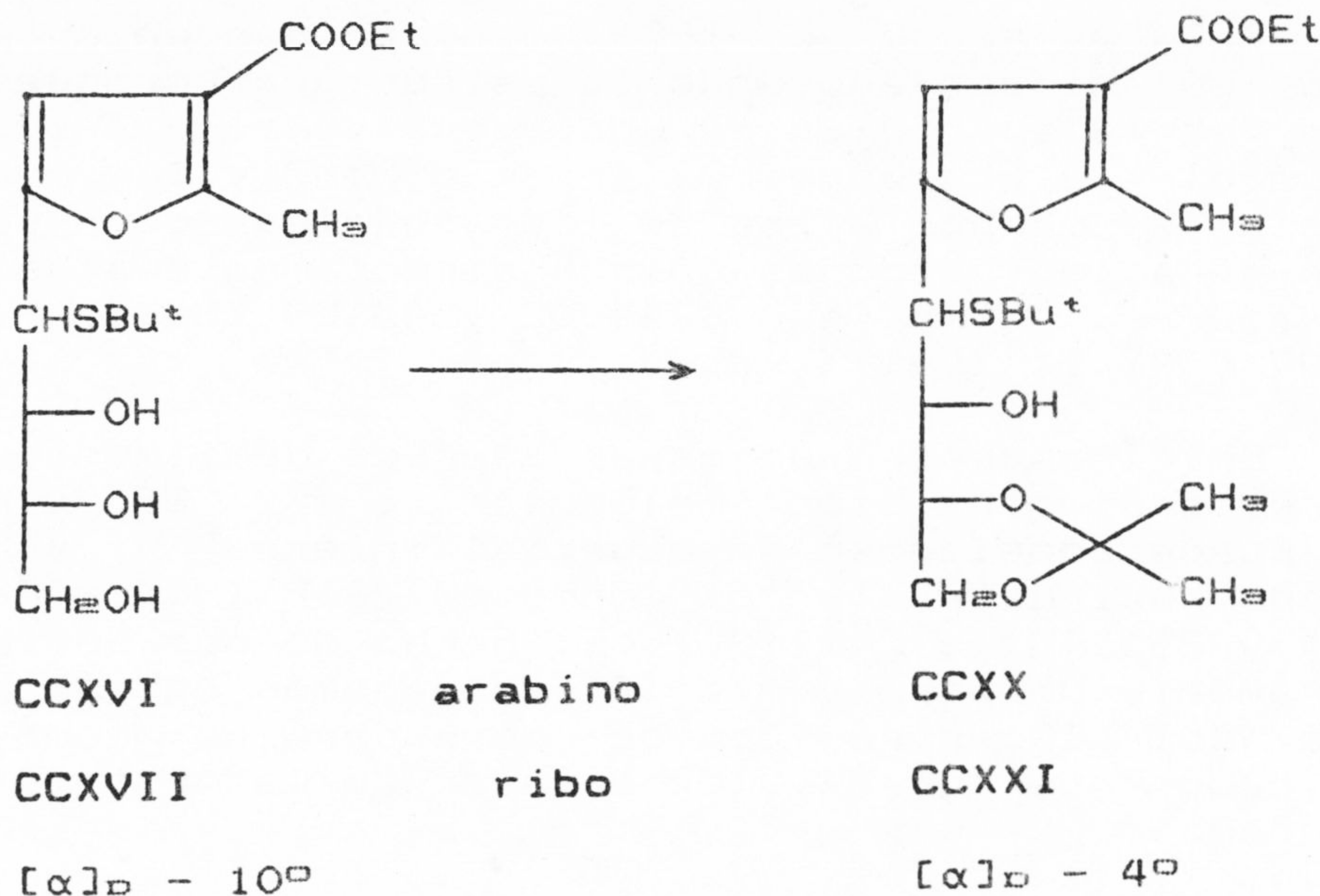


Cuando observamos su espectro de  $^{13}\text{C}$ -r.m.n. puede verse que prácticamente todas las señales están desdobladas, confirmando por tanto la presencia de ambos estereoisómeros. Destacaremos el desplazamiento a campo más alto de las señales correspondientes a C-2,3,4 que es debido al cambio de funcionalización sobre ellos, el desplazamiento a campo aún más alto de las señales a  $\delta$  43.9 y 43.5 (Me<sub>3</sub>C) y a  $\delta$  40.75 y 40.39 (C-1), carbonos unidos directamente al átomo de azufre.

Su espectro de masas muestra la existencia de pico molecular  $m/z$  472 ( $M^+$ ) y de una señal importante a  $m/z$  383 ( $M^+ - \text{C}_4\text{H}_9\text{S}$ ) que supone la pérdida del grupo terc-butiltio.

3.2.1.1.2.- Acetonación de la mezcla de CCXVI y CCXVII.

El tratamiento de la mezcla de CCXVI y CCXVII con acetona anhidra, 2,2-dimetoxipropano y ácido p-toluensulfónico conduce tras cromatografía en columna del crudo de reacción a la obtención de una sola fracción que corresponde a la mezcla de 5-(1-S-terc-butil-3,4-O-isopropiliden-1-tio-D-arabino- y -D-ribo-tetritol-1-il)-3-etoxicarbonil-2-metilfurano (CCXX y CCXXI, 84%) ( $[\alpha]_D - 4^\circ$ ), cuya naturaleza se propone considerando su análisis elemental y sus datos espectroscópicos.



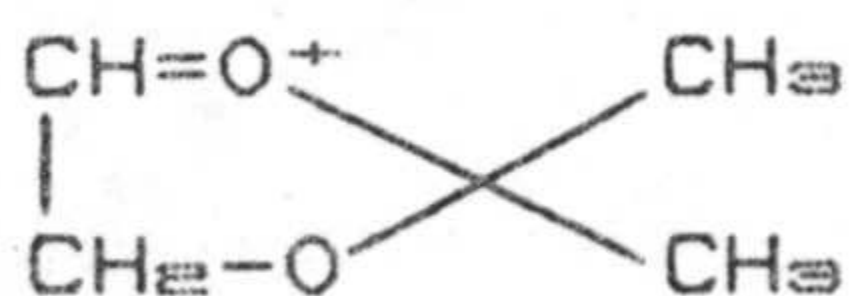
El espectro de IR presenta una banda ancha y de intensidad notable a  $3485\text{ cm}^{-1}$  (tensión OH),

otras a 3120, 1620 y 1585  $\text{cm}^{-1}$  pueden ser asociadas en conjunto a la presencia del anillo de furano y corresponden a las vibraciones de tensión de los dobles enlaces y a 1720  $\text{cm}^{-1}$  (tensión de C=O en -COOEt) como más características de la estructura propuesta.

En su espectro de  $^1\text{H}$ -r.m.n. destaca la presencia de la señal correspondiente al protón aromático a  $\delta$  6.58 como un singulete, la existencia de un singulete a  $\delta$  2.16 que integrando por 1 H se cambia con  $\text{D}_2\text{O}$  y que se asigna, por tanto, a un OH, y el multiplete entre  $\delta$  1.4-1.25 que integra por 18 H y que debe corresponder a  $\text{Me}_3\text{C}$  a  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$  y a  $\text{Me}_2\text{C}$ . Su complejidad en la zona entre  $\delta$  4.25 y 3.80 no permite establecer la asignación de configuraciones.

Del espectro de  $^{13}\text{C}$ -r.m.n. se pueden obtener datos que siguen apoyando la estructura propuesta, como es la aparición de una nueva señal a  $\delta$  108.90 asignable al carbono cuaternario  $\text{Me}_2\text{C}$  y la permanencia a campos altos de las señales correspondientes a los carbonos unidos directamente al átomo de azufre, como son  $\delta$  44.02 y 43.59 ( $\text{Me}_3\text{C}$ ) y  $\delta$  43.37 y 42.51 (C-1).

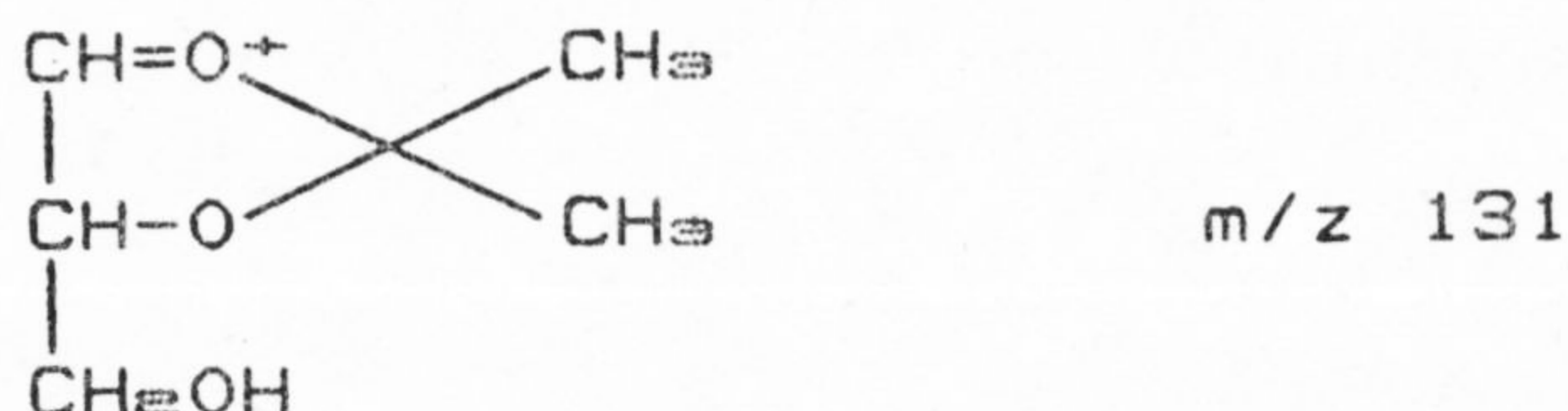
En el espectro de masas aparece débilmente el correspondiente pico molecular a  $m/z$  386 ( $\text{M}^+$ ). Se puede considerar de especial interés y significado estructural los iones  $m/z$  315 ( $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$ ,  $\text{CH}_3$ ) y 255 ( $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_3$ ). El hecho de que aparezca claramente un pico a  $m/z$  101 que además es el pico base del espectro, puede considerarse como un indicador de gran valor a favor de la estructura asignada.



$m/z$  101 PB



Si la sustancia obtenida fuese el isómero 2,3-  
-O-isopropiliden derivado cabría esperar la  
existencia de un pico a  $m/z$  131, de considerable  
intensidad, y éste no ha sido detectado.



La acetonación de la mezcla de CCXVI y CCXVII, obtenida al cabo de 8 h de reacción, llevó a la mezcla de CCXX y CCXXI ( $[\alpha]_D - 11^\circ$ ), cuyos espectros son superponibles, aunque, el de  $^{13}\text{C}$ -r.m.n presenta diferentes intensidades en algunas de sus señales.

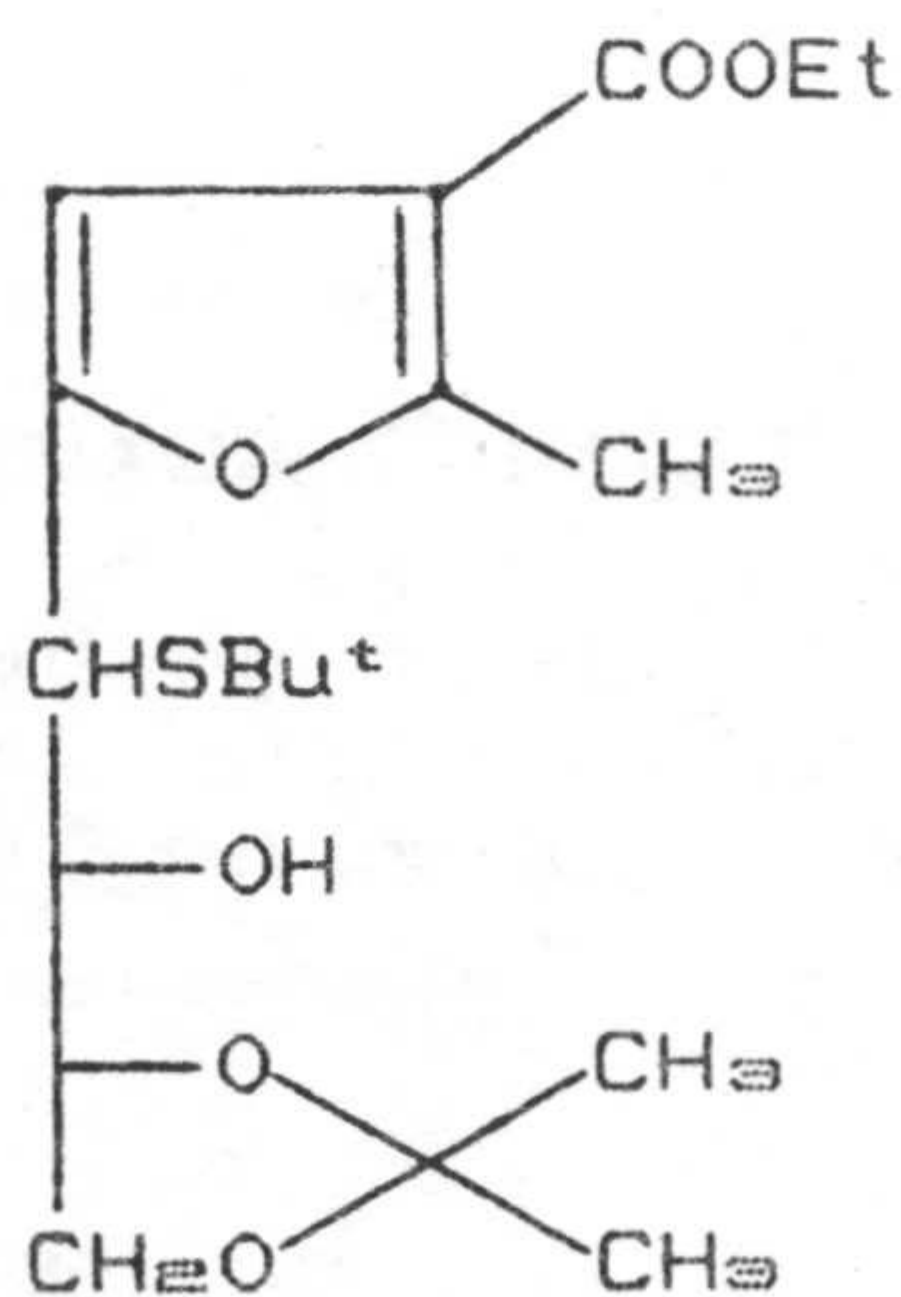
### 3.2.1.1.2.1.- Acetilación de la mezcla de CCXX y CCXXI.

El tratamiento convencional con anhídrido acético-piridina de la mezcla de CCXX y CCXXI lleva a la obtención tras cromatografía en columna de una mezcla de derivados monoacetilados 5-(2-O-acetil-1-S-terc-butyl-3,4-O-isopropiliden-1-tio-D-arabino- y -D-ribo-tetritol-1-il)-3-etoxicarbonil-2-metil-furano (CCXXIII y CCXXIV, 95%), cuya naturaleza ha sido establecida en base a su análisis elemental y datos espectroscópicos.

En su espectro de IR puede destacarse la desaparición de la banda a  $3485 \text{ cm}^{-1}$  en favor de la aparición de la banda a  $1770 \text{ cm}^{-1}$  (tensión CO en

OCOCH<sub>3</sub>).

En el espectro de <sup>1</sup>H-r.m.n. se observa el desplazamiento a campo más bajo de la señal correspondiente a H-2, que ahora sale a δ 5.35 (m, 1 H) y el cambio de la señal del OH por la señal del grupo Ac a δ 2.11 y 2.04 que son singuletes que integran juntos por 3 H.

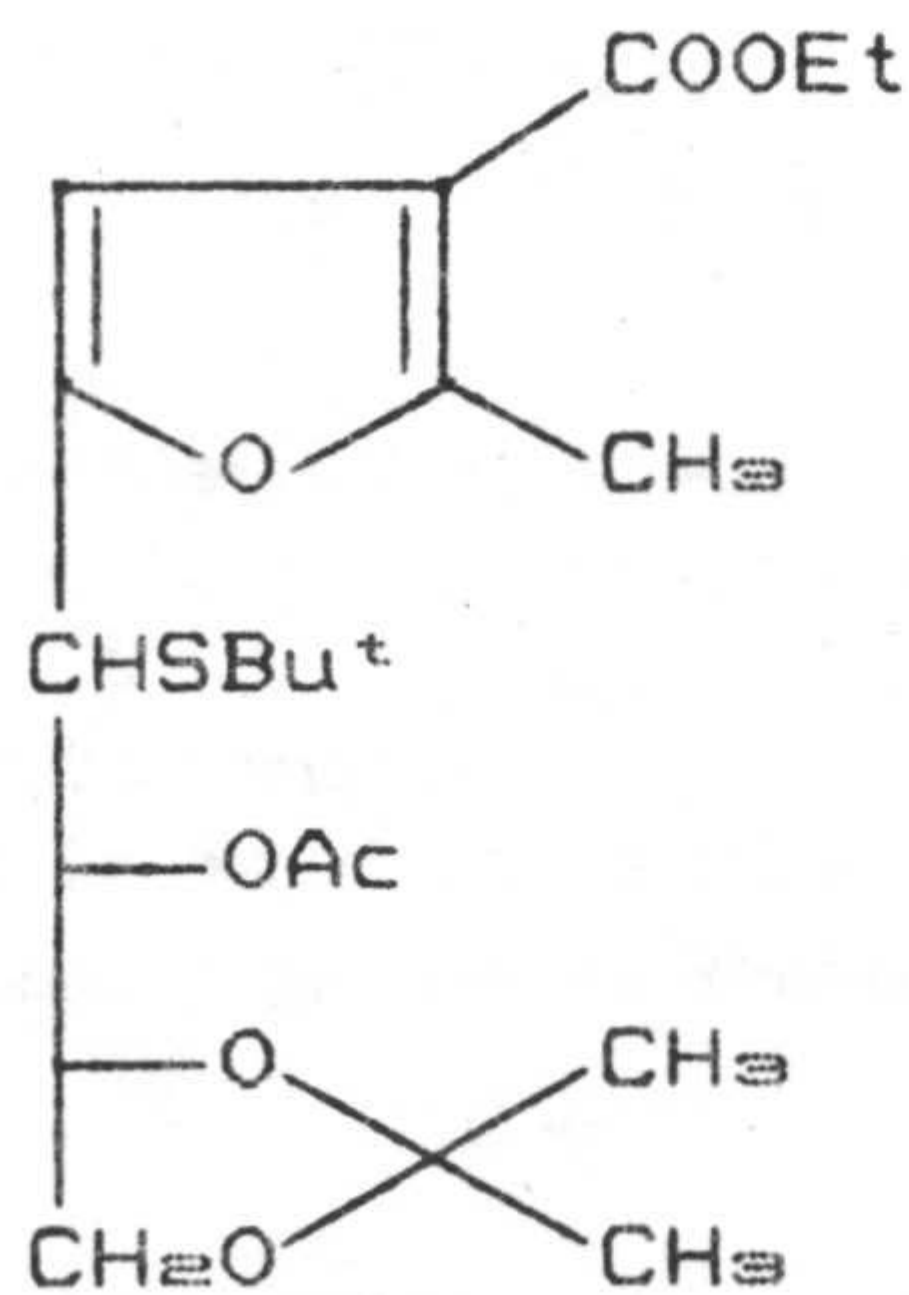


CCXX

CCXXI

arabino

ribo



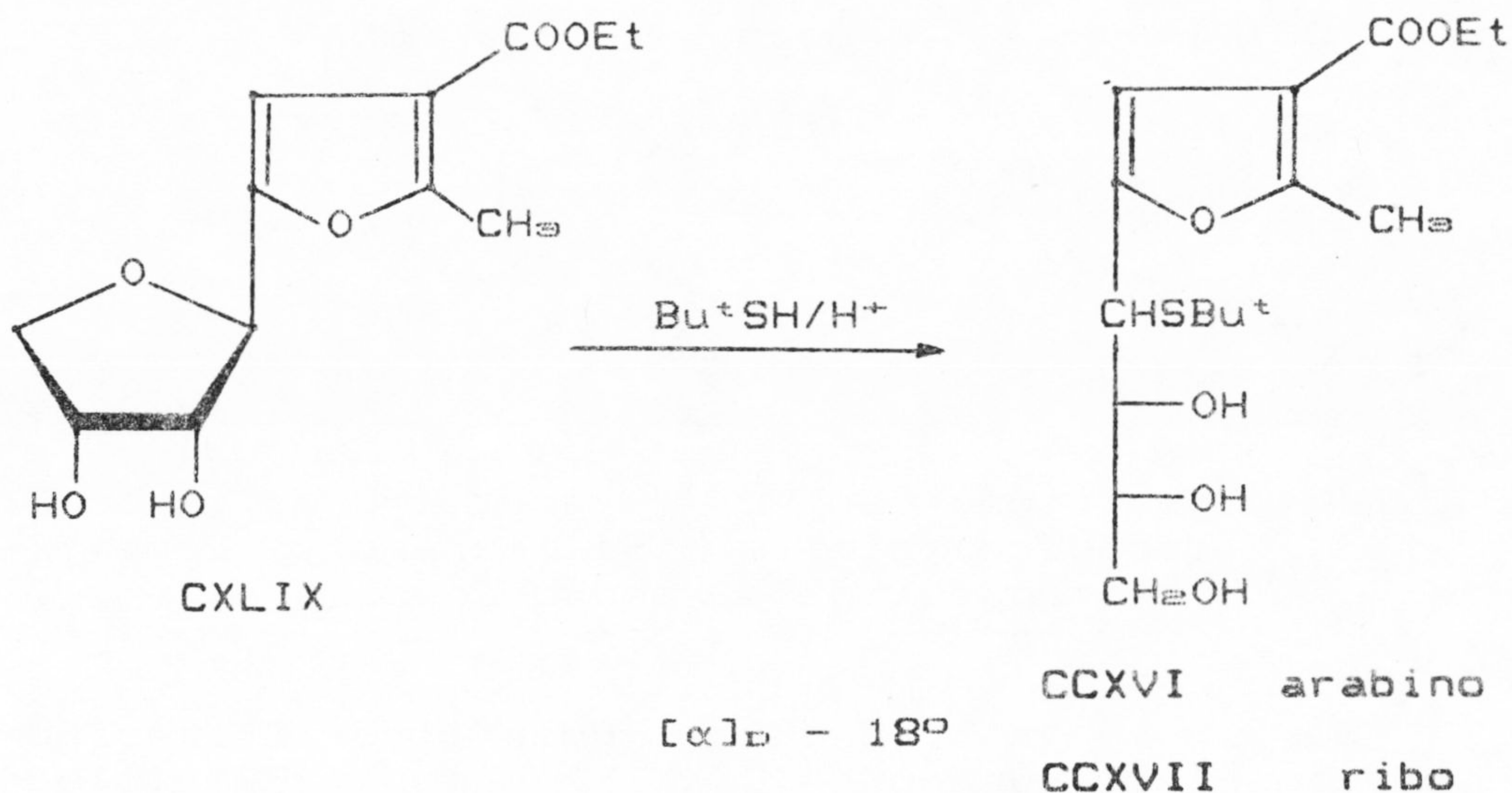
CCXXIII

CCXXIV

En <sup>13</sup>C-r.m.n. aparecen ahora 2 COO a δ 169.81, 169.56 y 163.91 junto con otras nuevas señales a δ 20.79 y 20.68 que corresponden ambas al carbono CH<sub>3</sub>CO.

3.2.1.2.- Reacción de 5-(β-D-eritrofuranosil)-3-  
-etoxicarbonil-2-metilfurano con 2-metil-  
-2-propanotiol en medio ácido.

Se trata 5-( $\beta$ -D-eritrofuranosil)-3-etoxi-carbonil-2-metilfurano (CXLIX) sucesivamente con 2-metil-2-propanotiol y con ácido clorhídrico concentrado a temperatura ambiente durante 10 min, al cabo de los cuales desaparece CXLIX del seno de la reacción. El crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna y se aísla la mezcla de CCXVI y CCXVII (83%) ( $[\alpha]_D - 18^\circ$ ).



Sus espectros de IR,  $^1\text{H}$ -r.m.n. y Masas coinciden con los obtenidos anteriormente, excepto para las señales de  $^1\text{H}$ -r.m.n. a  $\delta$  6.58 y 6.56 (2 s, 1 H, H-4 furano) que presentan una relación entre sus áreas diferente, habiendo aumentado la correspondiente a  $\delta$  6.58.

3.2.1.2.1.- Acetonación de la mezcla de CCXVI y CCXVII obtenida a partir de CXLIX.

El tratamiento de la mezcla de CCXVI y CCXVII con acetona anhidra, 2,2-dimetoxipropano y ácido p-toluensulfónico conduce, tras realizar una cromatografía en columna del crudo de reacción, a la obtención de la mezcla de CCXX y CCXXI (82%) ( $[\alpha]_D - 14^\circ$ ) cuyas estructuras son idénticas a las ya descritas, presentando una coincidencia exacta en sus espectros de IR,  $^1\text{H-r.m.n.}$  y Masas.

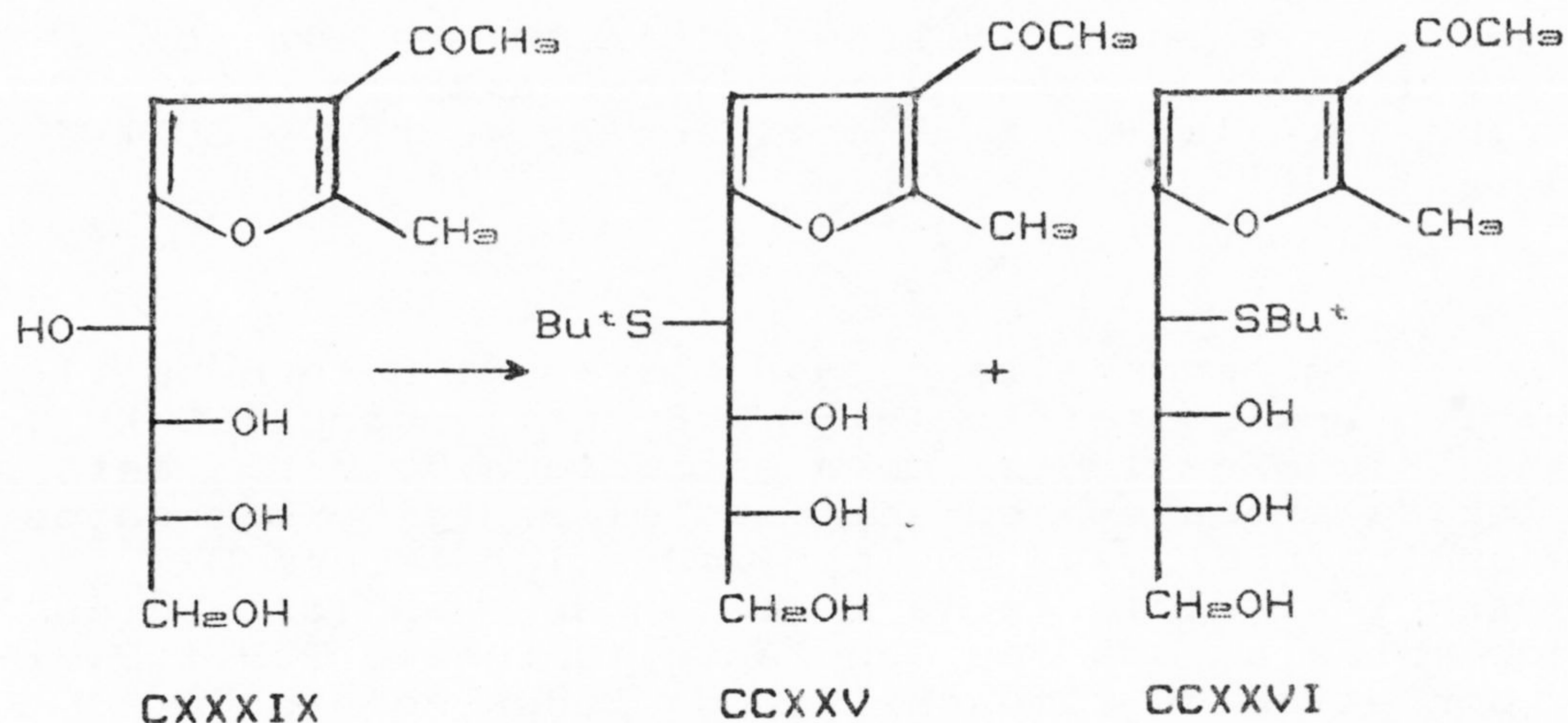
|                         |         |                         |
|-------------------------|---------|-------------------------|
| CCXVI                   | arabino | CCXX                    |
| CCXVII                  | ribo    | CCXXI                   |
| $[\alpha]_D - 18^\circ$ |         | $[\alpha]_D - 14^\circ$ |

3.2.1.3.- Reacción entre 3-acetil-2-metil-5-(D-arabino-tetritol-1-il)furano y 2-metil-2-propanotiol en medio ácido.

Se trata 3-acetil-2-metil-5-(D-arabino-tetritol-1-il)furano (CXXXIX) con 2-metil-2-propanotiol y ácido clorhídrico concentrado, en este orden con objeto de evitar que la sustancia CXXXIX pudiese "anhidrizar" por la acción del ácido antes de entrar en contacto con el tiol, a temperatura ambiente durante 10 min, al cabo de los cuales desaparece CXXXIX del seno de la reacción.

El crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna y se aísla en primer lugar 3-acetil-5-(1-S-terc-butyl-1-tio-D-arabino-tetritol-1-il)-2-metilfurano (CCXXV, 4%) ( $[\alpha]_D - 73^\circ$ ), cuya estructura ha sido determinada considerando su análisis elemental, datos espectroscópicos y obtención del derivado acetilado CCXXVII y del

3,4-0-isopropiliden derivado CCXXVIII. La configuración sobre C-1 y del conjunto de la cadena polihidroxilada se determina mediante la reacción de "anhidrización" que estudiaremos más adelante (epigrafe 3.3.1.3.-) y por estudios comparativos de poder rotatorio.



En su espectro de IR se observan claramente las bandas a  $3415\text{ cm}^{-1}$  (tensión OH), a  $1664\text{ cm}^{-1}$  (tensión CO en  $\text{C}=\text{C}-\text{COCH}_3$ ), a  $1560\text{ cm}^{-1}$  (tensión de dobles enlaces conjugados), y a  $1367\text{ cm}^{-1}$  (flexión  $\text{C}-\text{CO}-\text{CH}_3$ ) que nos muestran la existencia del grupo funcional sobre furano al que se asocian estas bandas.

En su espectro de  $^1\text{H-r.m.n.}$  se ponen de manifiesto todas las señales correspondientes a la estructura propuesta y como más representativas indicaremos la correspondiente al protón aromático a  $\delta\ 6.53$ , el singulete a  $\delta\ 2.37$ , en donde 3 H se cambian con  $\text{D}_2\text{O}$ , asignable a 3 OH, y el singulete a  $\delta\ 1.36$  correspondiente a  $\text{Me}_3\text{C}$ .

En  $^{13}\text{C}$ -r.m.n. se puede ver la presencia de una señal a  $\delta$  194.71 que corresponde a ( $\text{COCH}_3$ ) y el desplazamiento a campos altos de las señales a  $\delta$  43.94 ( $\text{Me}_3\text{C}$ ) y 43.31 (C-1) correspondientes a los átomos de carbono que se encuentran unidos directamente al azufre.

En segundo lugar se aísla la mezcla de 3-acetil-5-(1-S-terc-butyl-1-tio-D-arabino- y -D-ribo-tetritol-1-il)-2-metilfurano (CCXXV y CCXXVI, 88%) ( $[\alpha]_D - 34^\circ$ ).

Y en tercer lugar 3-acetil-5-(1-S-terc-butyl-1-tio-D-ribo-tetritol-1-il)-2-metilfurano (CCXXVI, 1%) ( $[\alpha]_D - 18^\circ$ ), cuya estructura ha sido establecida en base a su análisis elemental y sus datos espectroscópicos. Su configuración sobre C-1 se determina mediante la reacción de "anhidrización" que estudiaremos más adelante (epigrafe 3.3.1.2.-) y por estudios comparativos de poder rotatorio.

Su espectro de IR es prácticamente superponible al de la sustancia CCXXV y en él se observan las mismas bandas características del anillo de furano y de la función  $-\text{COCH}_3$ .

Su espectro de  $^1\text{H}$ -r.m.n. es también similar al de la sustancia CCXXV, pero muestra una diferencia muy significativa que consiste en el desplazamiento a campo ligeramente más bajo del protón aromático que aparece ahora a  $\delta$  6.57 y de la señal a  $\delta$  4.43, doblete de J 4.0 Hz correspondiente a H-2.

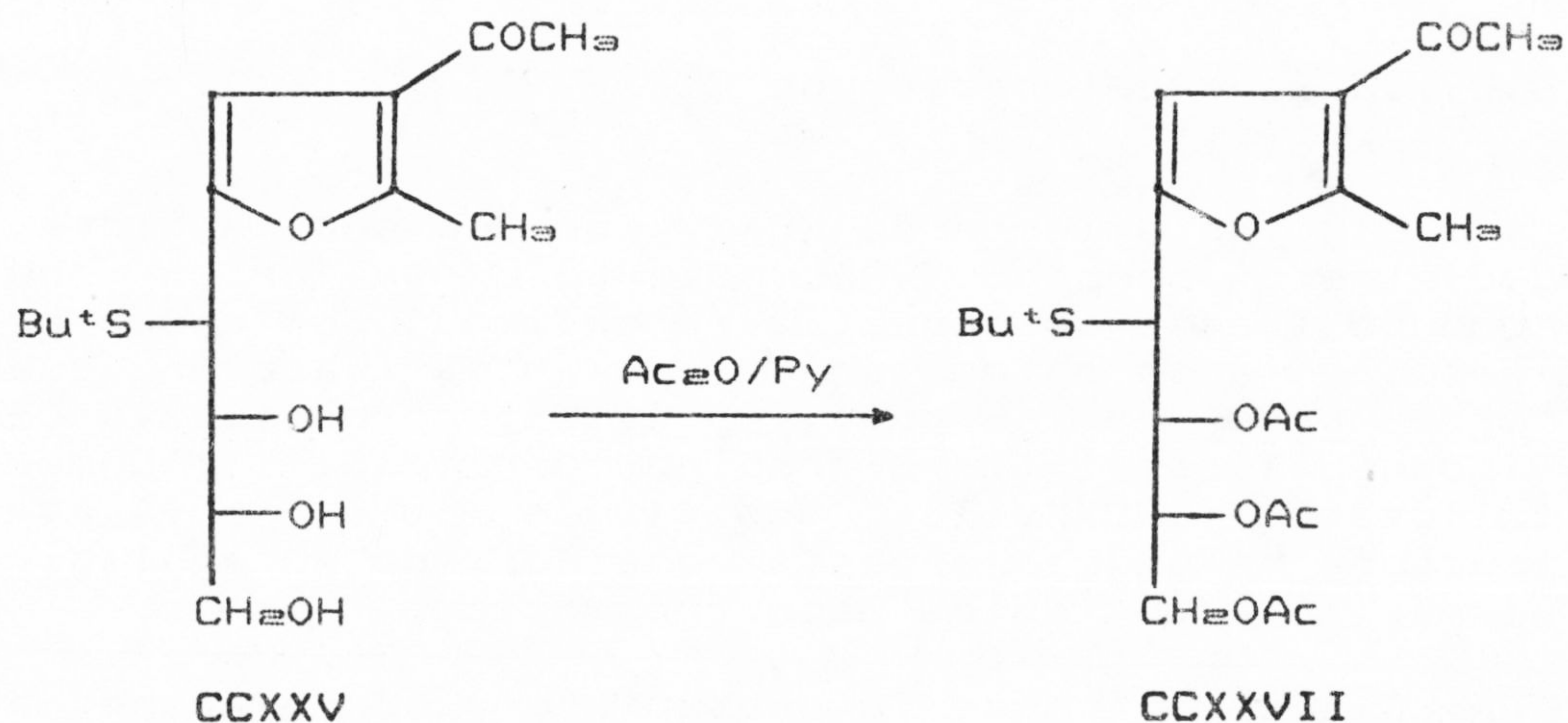
El espectro de  $^{13}\text{C}$ -r.m.n. también es bastante parecido al de CCXXV aunque todas las señales muestran ligeras diferencias de desplazamiento químico y en especial la señal correspondiente a

C-5 furano, que muestra una diferencia de 2.5 ppm a campo más alto.

Cuando la reacción se lleva a cabo durante un periodo de tiempo de 6 h, la cromatografía en columna del crudo de reacción nos permite aislar en primer lugar 3-acetil-2-metil-5-(4-tio- $\beta$ -D-eritro-furanosil)furano (CCXXXI, 11%), cuya estructura será justificada más adelante, y en segundo lugar la mezcla de CCXXV y CCXXVI (75%).

### 3.2.1.3.1.- Acetilación de CCXXV.

La acetilación convencional de CCXXV nos lleva tras cromatografía en columna, a la obtención de 3-acetil-2-metil-5-(2,3,4-tri-O-acetil-1-S-terc-butil-1-tio-D-arabino-tetritol-1-il)furano ( $[\alpha]_D^{25} - 45^\circ$ ) (CCXXVII, 83%) cuya estructura ha sido determinada de acuerdo con su análisis elemental y sus datos espectroscópicos.



El espectro de IR muestra que la acetilación ha sido completa y ofrece como bandas más características las que aparecen a  $1747\text{ cm}^{-1}$  (tensión CO en  $\text{OCOCH}_3$  y  $\text{C=C-COCH}_3$ ), y a  $1676$  y  $1560\text{ cm}^{-1}$  (tensión C=C asociados a anillo de furano). La banda próxima a  $3100\text{ cm}^{-1}$  y correspondiente a C=C-H se encuentra enmascarada por las de tensión de los enlaces C-H en átomos de carbono saturados.

De su espectro de  $^1\text{H-r.m.n.}$  se destaca la presencia de la señal correspondiente al protón aromático como un singulete a  $\delta$  6.52, los tres singuletes a  $\delta$  2.06, 2.02 y 2.00 que corresponden a 3 Ac, y el singulete a  $\delta$  1.24 que integra por los 9 H de  $\text{Me}_3\text{C}$ .

En su espectro de  $^{13}\text{C-r.m.n.}$  se observa la señal a  $\delta$  193.80 (CO) y las señales a  $\delta$  170.61, 169.69 y 169.22 (3 COO) junto con un desplazamiento a campo más alto de las señales correspondientes a C-2,3,4 y las posiciones a campo alto de las señales a  $\delta$  44.02 ( $\text{Me}_3\text{C}$ ) y a  $\delta$  41.01 (C-1) unidos al átomo de azufre.

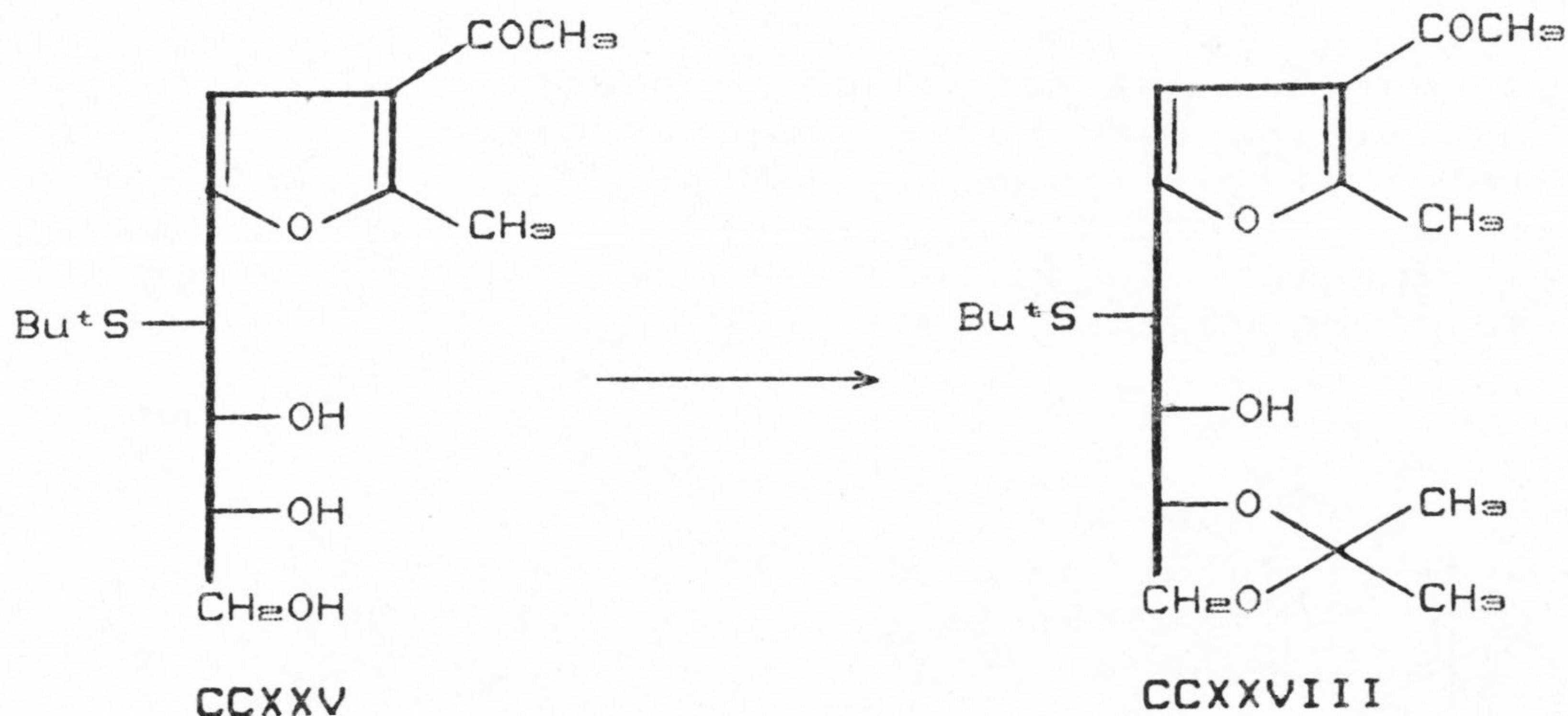
### 3.2.1.3.2.- Acetonación de CCXXV.

El tratamiento de CCXXV con acetona anhidra, 2,2-dimetoxipropano y ácido p-toluensulfónico nos conduce tras cromatografía en columna del crudo de reacción a la obtención de una única fracción que corresponde a 3-acetil-5-(1-S-terc-butil-3,4-O-isopropiliden-1-tio-D-arabino-tetritol-1-il)-2-metilfurano (CCXXVIII, 86%) ( $[\alpha]_D -99^\circ$ ), cuya estructura ha sido propuesta considerando su análisis elemental y sus datos espectroscópicos.

El espectro de IR presenta una banda ancha a  $3426\text{ cm}^{-1}$  (tensión Oh), y las que pueden ser



asociadas a la tensión C=C en el furano a 1673 y 1560  $\text{cm}^{-1}$ , como más características de la estructura propuesta.

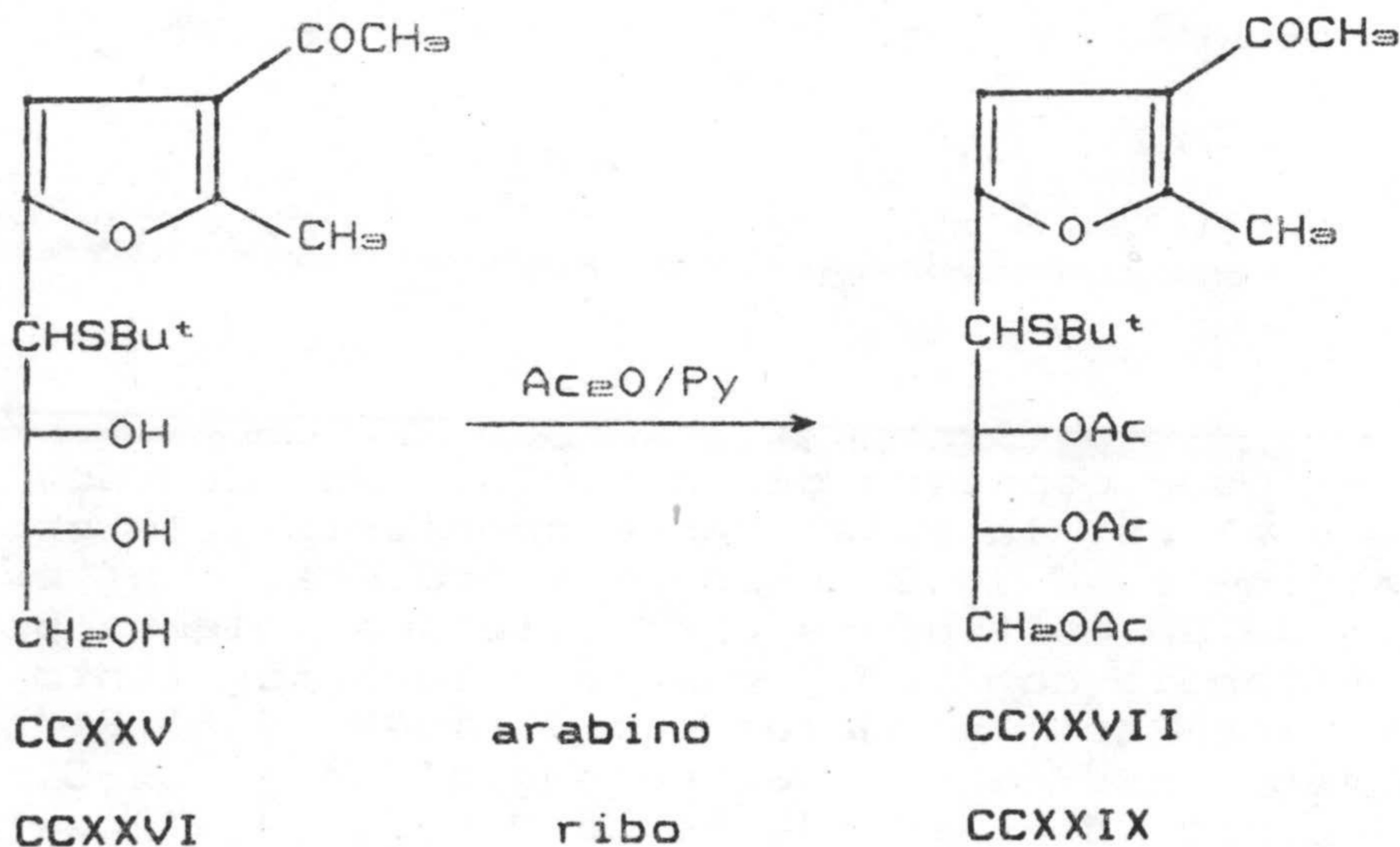


En su espectro de  $^1\text{H}$ -r.m.n. se destaca la presencia de la señal correspondiente al protón aromático a  $\delta$  6.55 como un singulete, la existencia de un multiplete a  $\delta$  2.18 que integra por 1 H y se cambia con  $\text{D}_2\text{O}$ , que se asigna por tanto a 1 OH y los dos singuletes a  $\delta$  1.42 y 1.31 que integran por 6 H y que corresponden a  $\text{Me}_2\text{C}$ . La complejidad de las señales de H-1,2,3,4,4' no nos permite dar datos sobre las constantes de acoplamiento.

Del espectro de  $^{13}\text{C}$ -r.m.n. pueden obtenerse datos que apoyan la estructura propuesta, como es la aparición de una nueva señal a  $\delta$  109.49 asignable al carbono cuaternario  $\text{Me}_2\text{C}$  y la permanencia a campos altos de las señales correspondientes a los carbonos unidos directamente al azufre, como son  $\delta$  44.32 ( $\text{Me}_2\text{C}$ ) y 43.68 (C-1).

3.2.1.3.3.- Acetilación de la mezcla de CCXXV y CCXXVI.

El tratamiento convencional con anhídrido acético-piridina de la mezcla de CCXXV y CCXXVI lleva a la obtención, tras cromatografía en columna, de una mezcla de 3-acetil-5-(2,3,4-tri-O-acetil-1-S-terc-butiltio-D-arabino- y -D-ribo-tetritol-1-il)furano (CCXXVII y CCXXIX, 80%) ( $[\alpha]_D - 17^\circ$ ), cuya naturaleza ha sido establecida en función de su análisis elemental y sus datos espectroscópicos.



Su espectro de IR es idéntico al de la sustancia CCXXVII excepto la proporción relativa de algunas señales por debajo de  $900\text{ cm}^{-1}$ .

En el espectro de  $^1\text{H-r.m.n.}$  se observa la duplicidad de la mayoría de las señales con

respecto al espectro de la sustancia CCXXVII y entre ellas las más interesantes son las que aparecen a  $\delta$  6.55 y 6.52 correspondientes al protón aromático en donde la señal nueva, que debe corresponder a CCXXIX, sale a campo más bajo (6.55); a  $\delta$  2.56 y 2.54 correspondientes a Me-furano en donde la asignable a CCXXIX sale otra vez a campo más bajo (2.56), y a  $\delta$  1.28 y 1.26 que pertenecen al grupo Me $\equiv$ C.

La acetilación de la mezcla de CCXXV y CCXXVI obtenida tras reacción de mercaptalación de 5 días conduce a la obtención también de CCXXVII y CCXXIX con las mismas propiedades espectroscópicas, pero con un  $[\alpha]_D$  distinto, ( $[\alpha]_D - 29^\circ$ ).

#### 3.2.1.3.4.- Acetonación de la mezcla de CCXXV y CCXXVI.

La acetonación de la mezcla de CCXXV y CCXXVI con acetona anhidra, 2,2-dimetoxipropano y ácido p-toluensulfónico nos conduce tras cromatografía en columna del crudo de reacción a la mezcla de 3-acetil-5-(1-S-terc-butyl-3,4-O-isopropiliden-1-tio-D-arabino- y D-ribo-tetritol-1-il)furano (CCXXVIII y CCXXX, 78%) ( $[\alpha]_D - 6^\circ$ ).

La acetonación en las mismas condiciones de la mezcla de CCXXV y CCXXCVI, obtenida al cabo de una mercaptalación en 6 h nos lleva a la obtención de la misma mezcla de CCXXVIII y CCXXX, ( $[\alpha]_D - 14^\circ$ ).

En ambos casos los espectros de IR son prácticamente superponibles con el correspondiente a CCXXVIII, sin embargo, los espectros de  $^1\text{H-r.m.n.}$  muestran señales ensanchadas y en muchos casos como

multipletes que no pueden resolverse y como consecuencia de lo cual no se pueden asignar señales características de CCXXX.

3.2.1.4.- Estudio configuracional de los productos obtenidos.

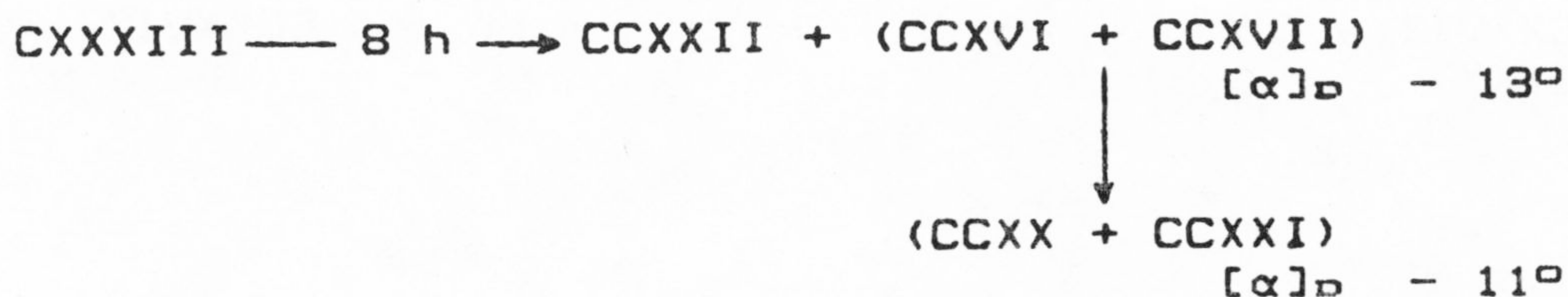
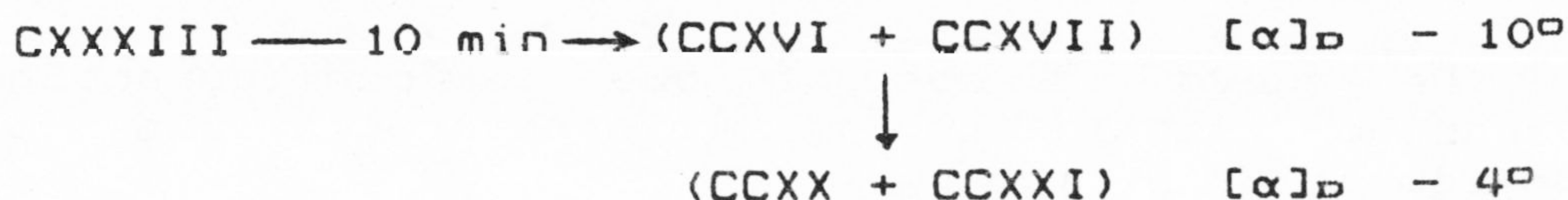
El hecho de que sólo se modifique un centro quiral en estas reacciones y que las configuraciones a estudiar vayan asociadas a dos únicas posibilidades, permite hacer un estudio comparativo entre ambas y sus correspondientes derivados en base a los datos de poder rotatorio.

3.2.1.4.1.- Estudio configuracional de los 5-(1-S-terc-butil-1-tio-D-arabino- y -D-ribotetritol-1-il)-3-etoxicarbonil-2-metilfurano, (CCXVI y CCXVII).

La mezcla de CCXX y CCXXI obtenida por reacción de mercaptalación de CXXXIII en 10 min y posterior acetonaación posee un  $[\alpha]_D -4^\circ$ ; la obtenida tras reacción de 8 h, cuando se ha realizado "anhidrización" con obtención de anómero- $\beta$ , lo que supone que se ha consumido el diasterómero de configuración D-ribo, y posterior acetonaación posee  $[\alpha]_D -11^\circ$ . Esto nos hace pensar que la configuración D-arabino es más levorrotatoria que la D-ribo.

Por otro lado, la mercaptalación de CXXXIII en 10 min conduce a la mezcla de CCXVI y CCXVII con  $[\alpha]_D - 10^\circ$  y en 8 h a la misma mezcla con un valor de  $[\alpha]_D - 13^\circ$  (enriquecida en D-arabino), mientras que la mercaptalación de CXLIX conduce a esa misma mezcla con  $[\alpha]_D - 18^\circ$ . Esto sigue indicando que la configuración D-arabino es más levorrotatoria y que la mezcla obtenida a partir de CXLIX posee una mayor proporción de D-arabino.

Esto último queda confirmado por la existencia, aunque muy minoritaria, de anómero- $\alpha$  como producto de la reacción de "anhidrización" de esta mezcla obtenida a partir de CXLIX.



Mayor proporción de D-arabino.



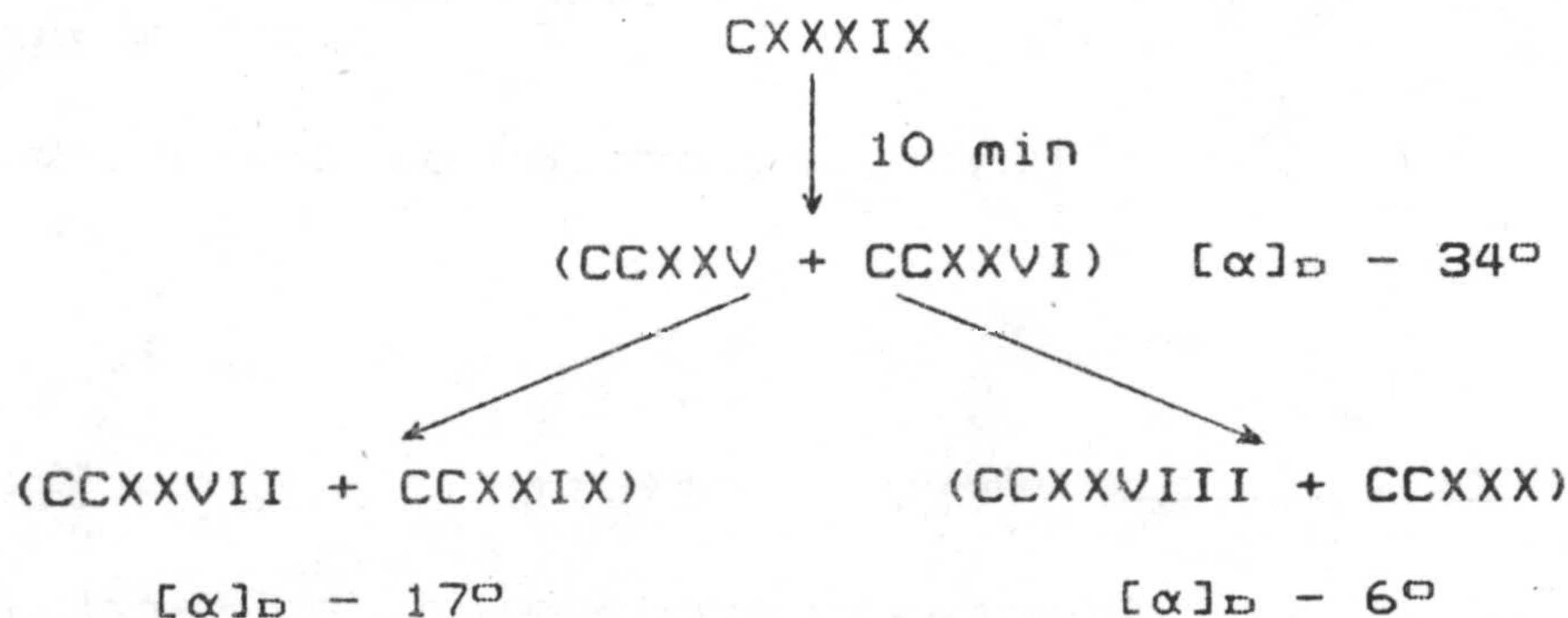
Aún mayor proporción de D-arabino.

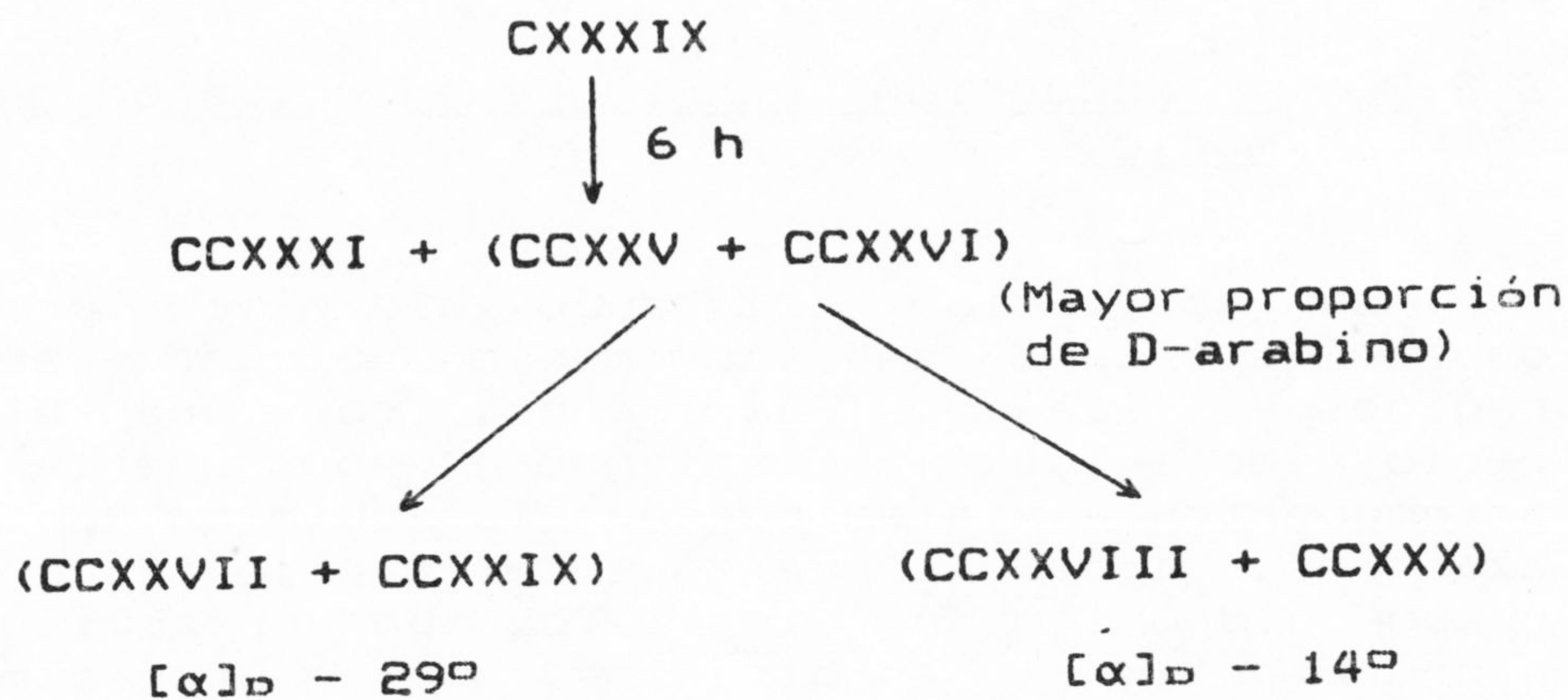
3.2.1.4.2.- Estudio configuracional de los 3-acetil-5-(1-S-terc-butyl-1-tio-D-arabino- y -D-ribo-tetritol-1-il)-2-metilfurano, (CCXXV y CCXXVI).

La mercaptalación de CXXXIX en 10 min conduce a la mezcla de CCXXV y CCXXVI con  $[\alpha]_D -34^\circ$ , cuya mezcla de derivados acetilados y 3,4-0-isopropiliden tienen respectivamente  $[\alpha]_D -17^\circ$  y  $[\alpha]_D -6^\circ$ , mientras que la mercaptalación en 6 h lleva a la misma mezcla (enriquecida en D-arabino, ya que se produce la pérdida de D-ribo por anhidrización y formación del anómero- $\beta$ ), cuya mezcla de derivados acetilados y 3,4-0-isopropiliden tienen respectivamente  $[\alpha]_D -29^\circ$  y  $[\alpha]_D -14^\circ$ .

De nuevo se observa que la configuración D-arabino resulta ser más levorrotatoria que la configuración D-ribo.

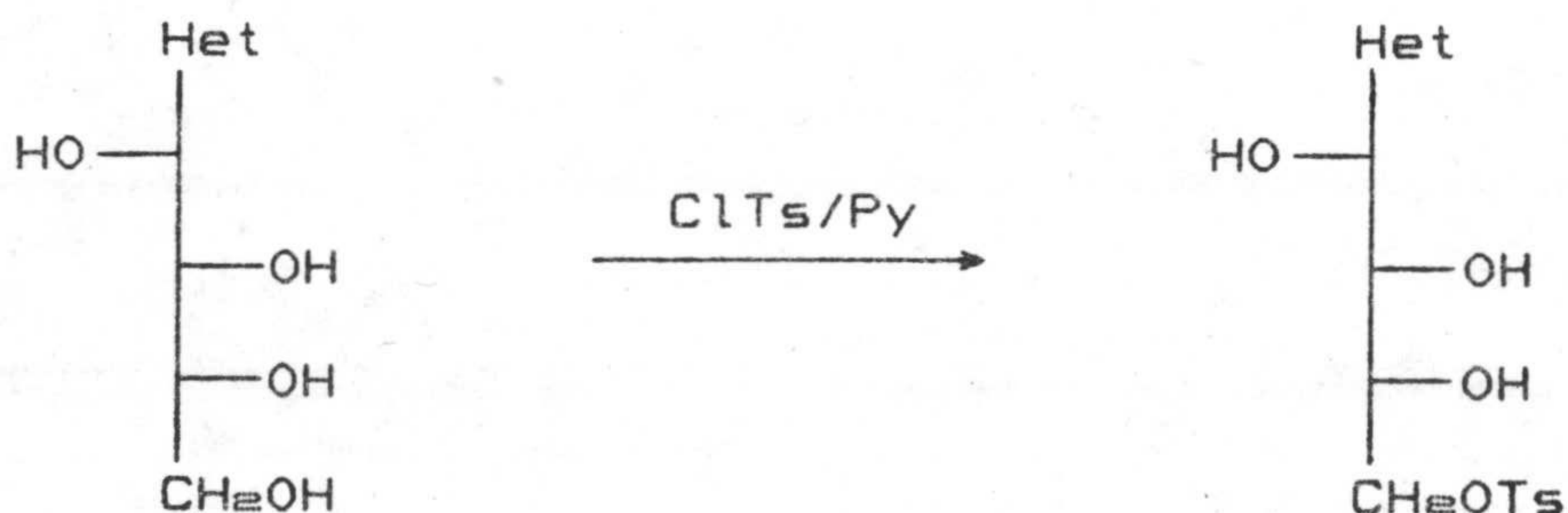
Esto hace asignar en principio la configuración D-arabino a CCXXV con  $[\alpha]_D -73^\circ$  y configuración D-ribo a CCXXVI con  $[\alpha]_D -18^\circ$ , y como consecuencia a sus respectivos derivados acetilados CCXXVII y CCXXIX, y 3,4-0-isopropiliden CCXXVIII y CCXXX.



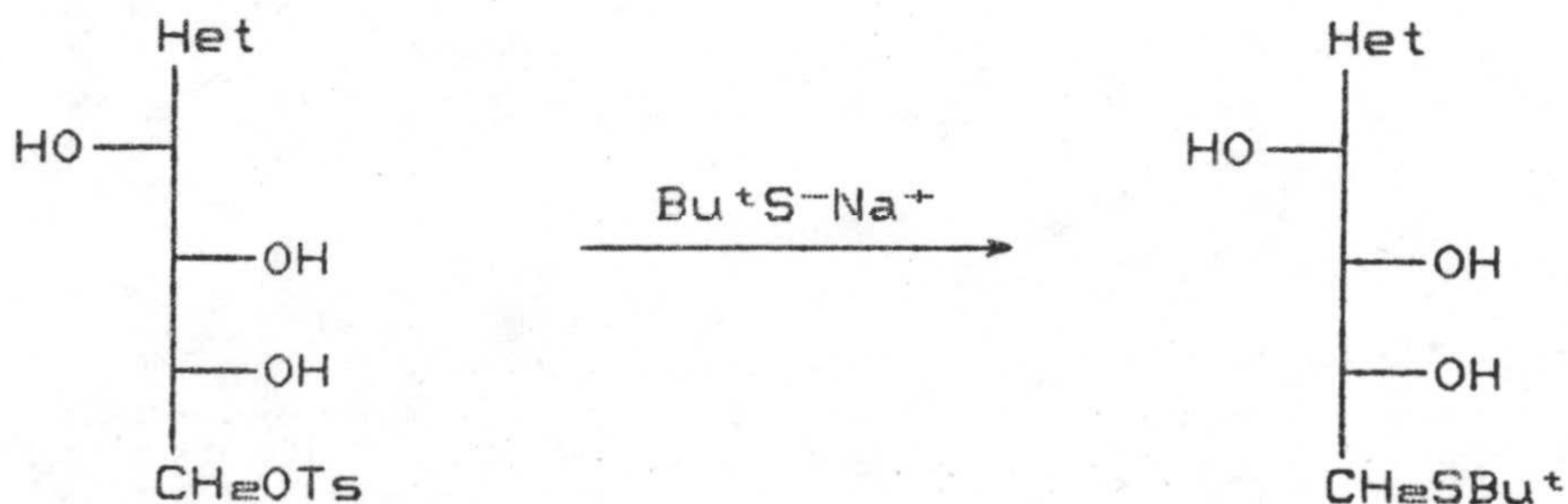


### 3.2.2.- Introducción de Azufre en el Carbono primario.

La activación del grupo hidroxilo primario debe llevarse a cabo por medio de una reacción regioespecífica o, al menos, con una elevada regioselectividad. Teniendo en cuenta los antecedentes existentes en la química de los azúcares, cabe esperar que la transformación del grupo hidroxilo en tosilato, por reacción con cloruro de tosilo en piridina, sea un procedimiento adecuado.



La introducción de la función azufrada debe

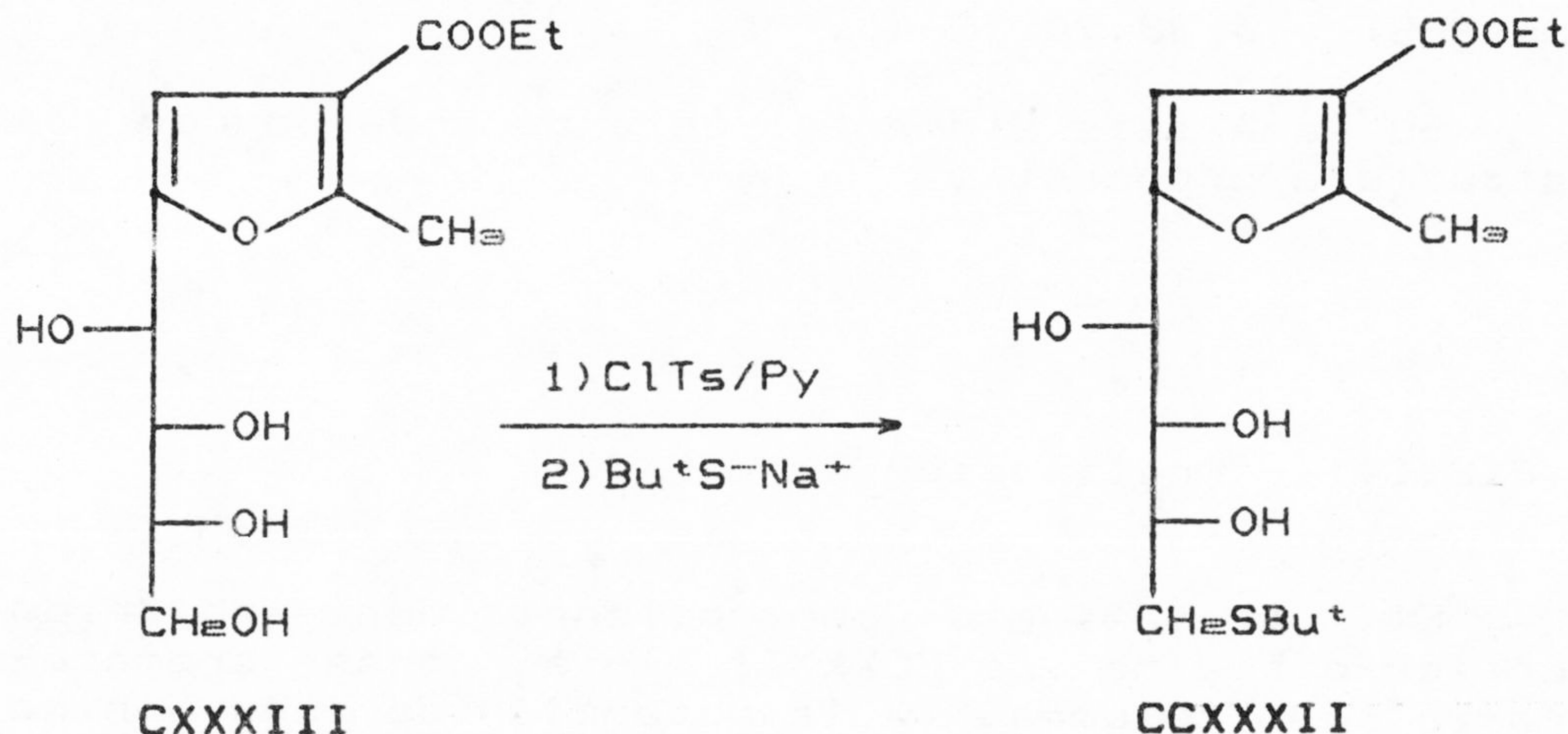




llevarse a cabo por una reacción tipo  $S_N2$  en ausencia de medio ácido, con objeto de evitar la sustitución del grupo hidroxilo sobre la posición "furílica", por lo que el tiol se usará en forma de mercaptida sódica.

3.2.2.1.- Reacción de 3-etoxicarbonil-2-metil-5-(D-arabino-tetritol-1-il)furano (CXXXIII) con cloruro de tosilo y 2-metil-2-propanotiol.

La reacción del compuesto CXXXIII con un exceso de cloruro de tosilo se lleva a cabo de manera usual utilizando como disolvente piridina. El crudo de reacción se aísla y se mantiene en desecador a vacío hasta peso constante, disolviéndose posteriormente en etanol y tratando con la sal sódica del 2-metil-2-propanotiol. El nuevo crudo obtenido se cromatografía en columna aislándose una única fracción que corresponde a 5-(4-S-terc-butil-4-tio-D-arabino-tetritol-1-il)-3-etoxicarbonil-2-metilfurano (CCXXXII, 67%) cuya estructura ha sido



determinada en función de sus datos espectroscópicos y análisis elemental, así como, por la obtención de sus derivados acetilado CCXXXIII y benzoilado CCXXXIV.

Su espectro de IR presenta tres bandas anchas a 3520, 3440 y 3330  $\text{cm}^{-1}$  correspondientes a las vibraciones de tensión de los enlaces O-H de cada uno de los tres grupos hidroxilo que posee su molécula, junto con las bandas a 1710  $\text{cm}^{-1}$  (tensión C=O en -COOEt) y a 1580  $\text{cm}^{-1}$  (tensión en doble enlace conjugado) características de la estructura propuesta.

Su espectro de  $^1\text{H}$ -r.m.n. confirma la existencia del protón aromático a  $\delta$  6.63 (s, 1 H), la presencia de 3 OH como dos señales que integran por 3 H y que se cambian con  $\text{D}_2\text{O}$  a  $\delta$  3.15-2.65 y 1.68, así como, la del grupo  $\text{Me}_3\text{C}$  como una señal intensa entre  $\delta$  1.45-1.20.

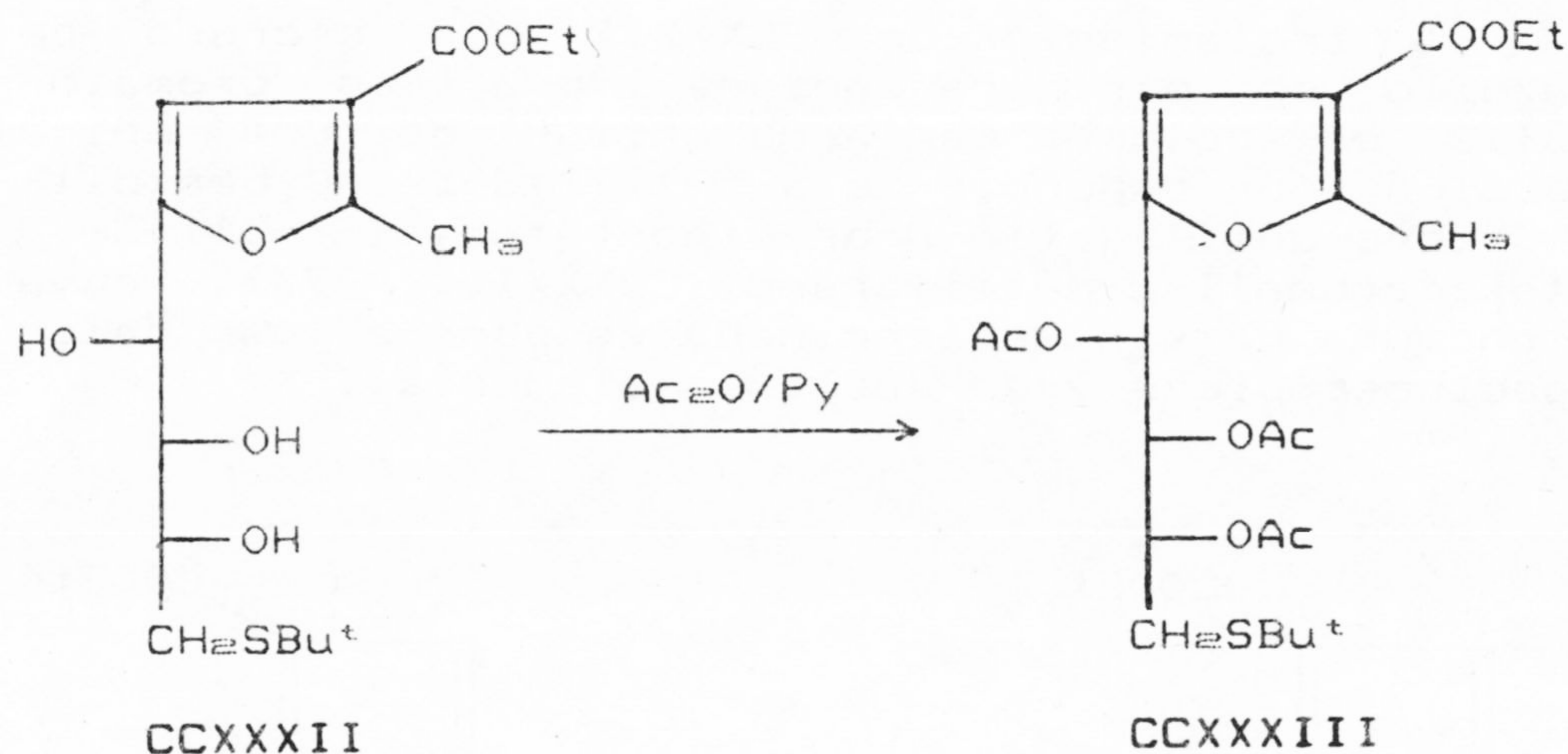
De su espectro de  $^{13}\text{C}$ -r.m.n. pueden ser resaltadas especialmente las señales que corresponden a los carbonos unidos directamente al átomo de azufre, los cuales han sufrido un desplazamiento considerable a campo más alto que el que les correspondería de no ser así, y estos son  $\delta$  42.77 ( $\text{Me}_3\text{C}-\text{S}$ ) y  $\delta$  32.74 (C-4).

Su análisis elemental está de acuerdo con la estructura propuesta.

### 3.2.2.1.1.- Acetilación de CCXXXII.

El tratamiento convencional con anhídrido acético-piridina de CCXXXII lleva, tras cromatografía en columna, a la obtención de una única

fracción correspondiente a 5-(1,2,3-tri-O-acetil-4-S-terc-butil-4-tio-D-arabino-tetritol-1-il)-3-etoxicarbonil-2-metilfurano (CCXXXIII, 100%) cuya estructura ha sido determinada de acuerdo con su análisis elemental y sus datos espectroscópicos.



El espectro de IR muestra que la acetilación ha sido completa y ofrece como bandas más características las que aparecen a  $1765\text{ cm}^{-1}$  (tensión C=O en  $-\text{OCOCH}_3$ ), a  $1730\text{ cm}^{-1}$  (tensión C=O en  $-\text{COOEt}$ ), a  $1625\text{ cm}^{-1}$  (tensión C=C), y a  $1590\text{ cm}^{-1}$  (tensión C=C en dobles enlaces conjugados).

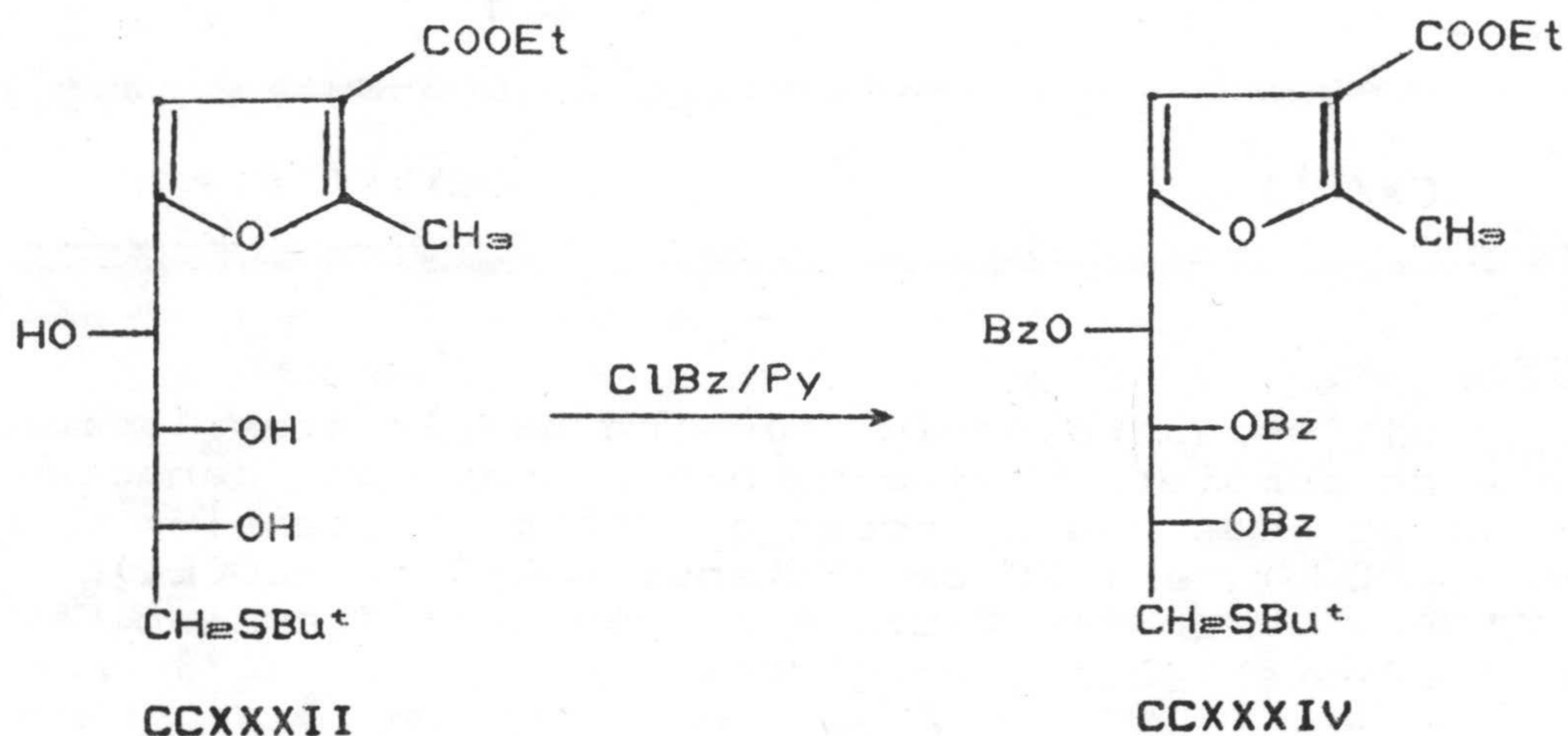
En su espectro de  $^1\text{H-r.m.n.}$  destaca la presencia de la señal correspondiente al protón aromático como un singulete a  $\delta$  6.65, los tres singuletes a  $\delta$  2.08, 2.06 y 2.04 que integran por 9 H y que corresponden a los 3 Ac, y el singulete a  $\delta$  1.26 asignable a  $\text{Me}_3\text{C}$ .

Su espectro de masas muestra la existencia de pico molecular  $m/z$  472 ( $\text{M}^+$ ) y de una señal

importante a  $m/z$  413 ( $M^+ - C_2H_5O_2$ ) que supone la pérdida de un grupo acetilo.

### 3.2.2.1.2.- Benzoilación de CCXXXII.

El tratamiento de CCXXXII con cloruro de benzoilo en piridina anhidra lleva tras cromatografía en columna a la obtención de una única fracción correspondiente a 5-(1,2,3-tri-O-benzoil-4-S-terc-butil-4-tio-D-arabino-tetritol-1-il)-3-etoxicarbonil-2-metilfurano (CCXXXIV, 77%), cuya estructura ha sido determinada en base a los datos espectroscópicos y de análisis elemental.



El espectro de IR muestra que la benzoilación ha sido completa y ofrece como bandas más características las que aparecen a  $1755-1735\text{ cm}^{-1}$  (tensión  $C=O$  en  $OCOPh$ ), a  $1612\text{ cm}^{-1}$  (tensión  $C=C$ ), y a  $1597\text{ cm}^{-1}$  (tensión  $C=C$  en dobles enlaces conjugados).

De su espectro de  $^1\text{H-r.m.n.}$  puede ser destacable la presencia de la señal correspondiente al protón aromático como un singulete a  $\delta$  6.83, los desplazamientos a campo más bajo de las señales correspondientes a H-1,2,3 que aparecen a  $\delta$  6.53, 6.30 y 5.58, así como, la señal de singulete que aparece a  $\delta$  1.28 y que se asigna a  $\text{Me}\equiv\text{C}$ .

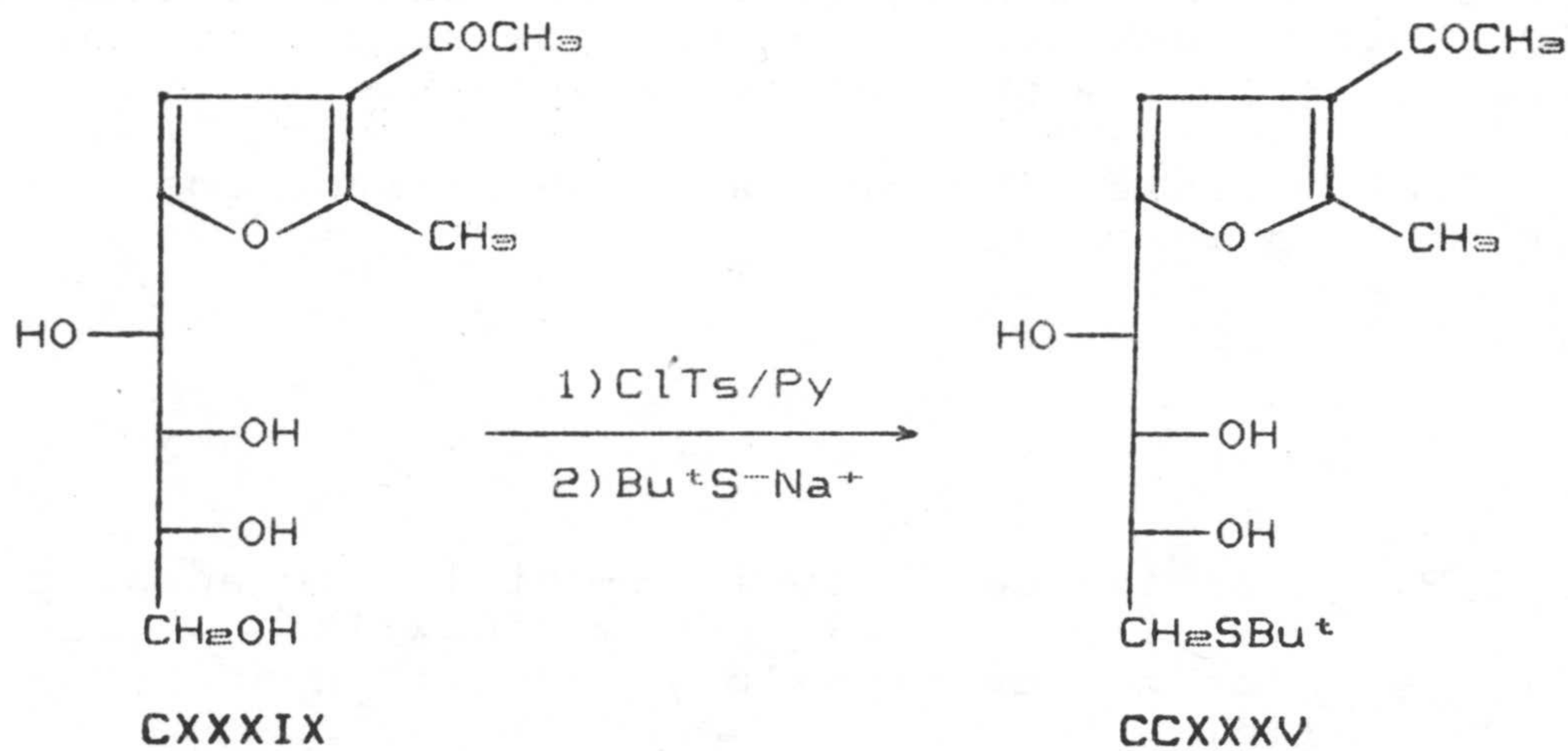
El análisis elemental está de acuerdo con la estructura propuesta.

3.2.2.2.- Reacción de 3-acetil-2-metil-5-(D-arabino-tetritol-1-il)furano (CXXXIX) con cloruro de tosilo y 2-metil-2-propanotiol.

La reacción del compuesto CXXXIX con un exceso de cloruro de tosilo se lleva a cabo de manera usual utilizando como disolvente piridina. El crudo de reacción se aísla y se mantiene en desecador a vacío hasta peso constante, disolviéndose posteriormente en etanol y tratando con la sal sódica del 2-metil-2-propanotiol. El nuevo crudo obtenido se cromatografía en columna, aislándose una única fracción que corresponde a 3-acetil-5-(4-S-terc-butil-4-tio-D-arabino-tetritol-1-il)-2-metil-furano (CCXXXV, 53%), cuya estructura ha sido determinada en función de sus datos espectroscópicos y análisis elemental, así como, por la obtención de su derivado acetilado CCXXXVI.

Su espectro de IR presenta una banda ancha a  $3406\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a las vibraciones de tensión de los enlaces  $-\text{O}-\text{H}$  de los tres grupos hidroxilo que posee su molécula, junto con las bandas a  $1664\text{ cm}^{-1}$  (tensión  $\text{C}=\text{O}$  en  $-\text{COCH}_3$ ) y a  $1560$

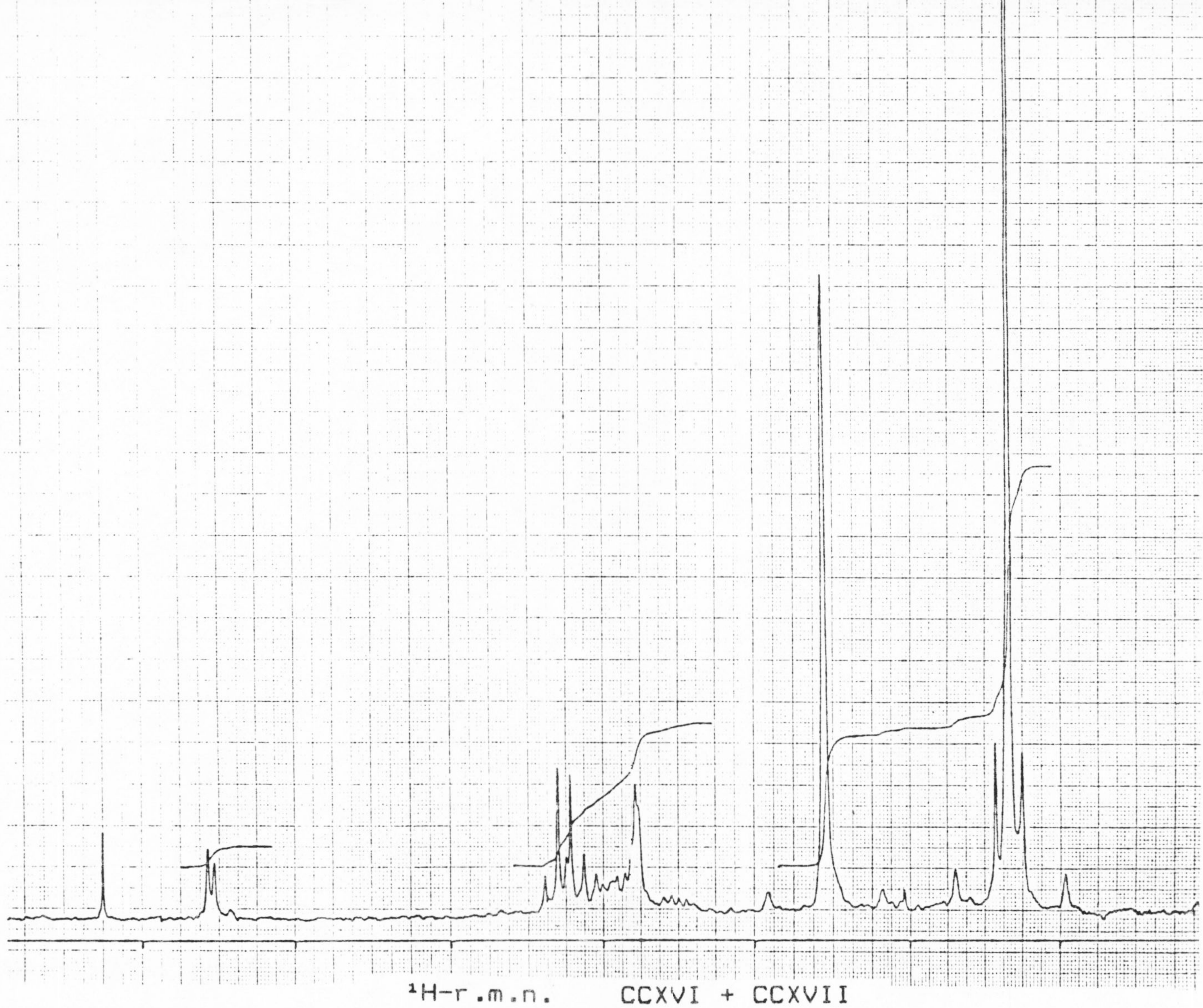
$\text{cm}^{-1}$  (tensión en dobles enlaces conjugados), características de la estructura propuesta.

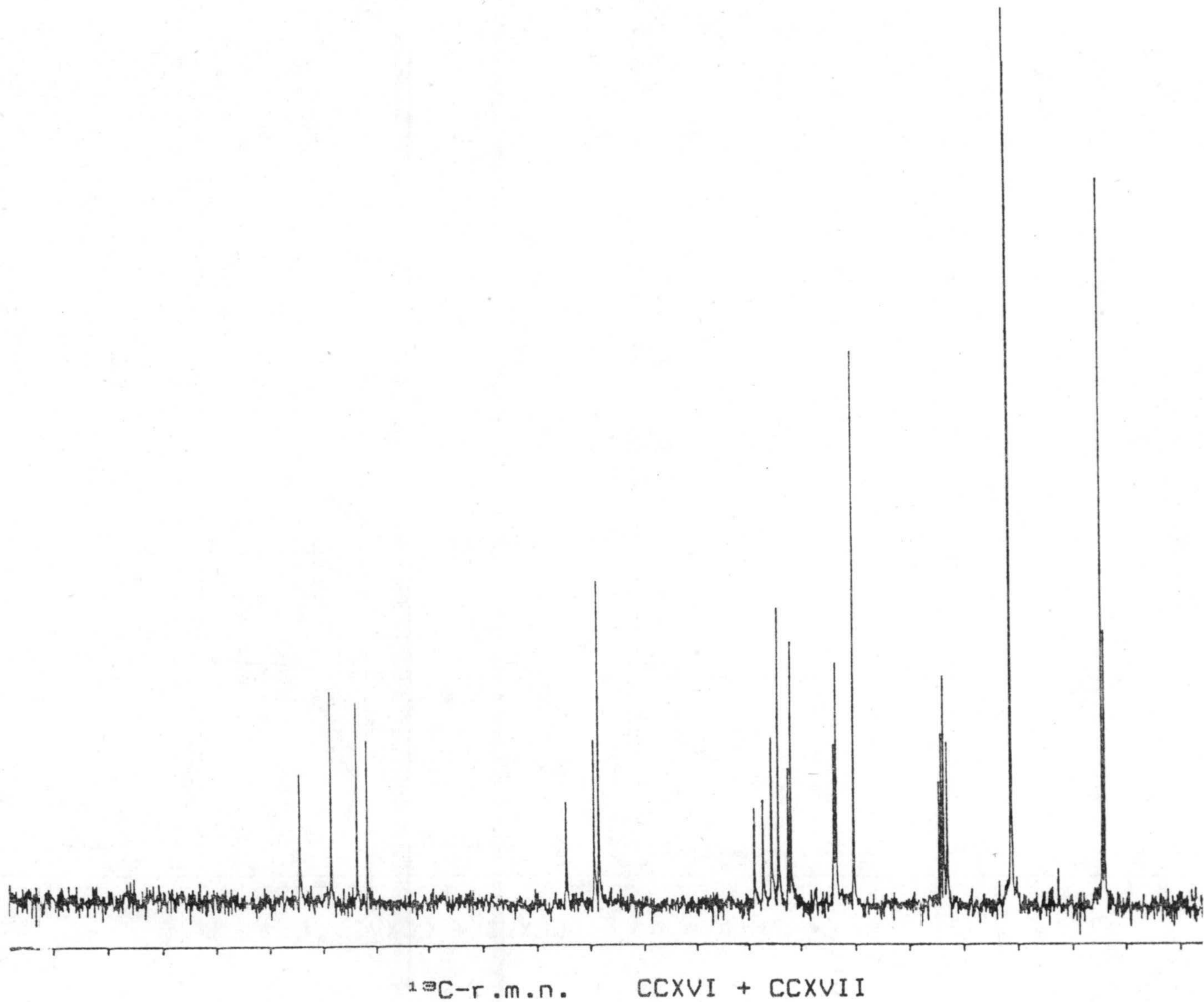


Su espectro de  $^1\text{H-r.m.n.}$  confirma la existencia del protón aromático a  $\delta$  6.58 (s, 1 H), la presencia de 3 grupos hidroxilo como una señal ancha a  $\delta$  3.40-3.05 que integra por 3 H y que se cambia con  $\text{D}_2\text{O}$ , así como, la del grupo  $\text{Me}_3\text{C}$  como una señal intensa a  $\delta$  1.30.

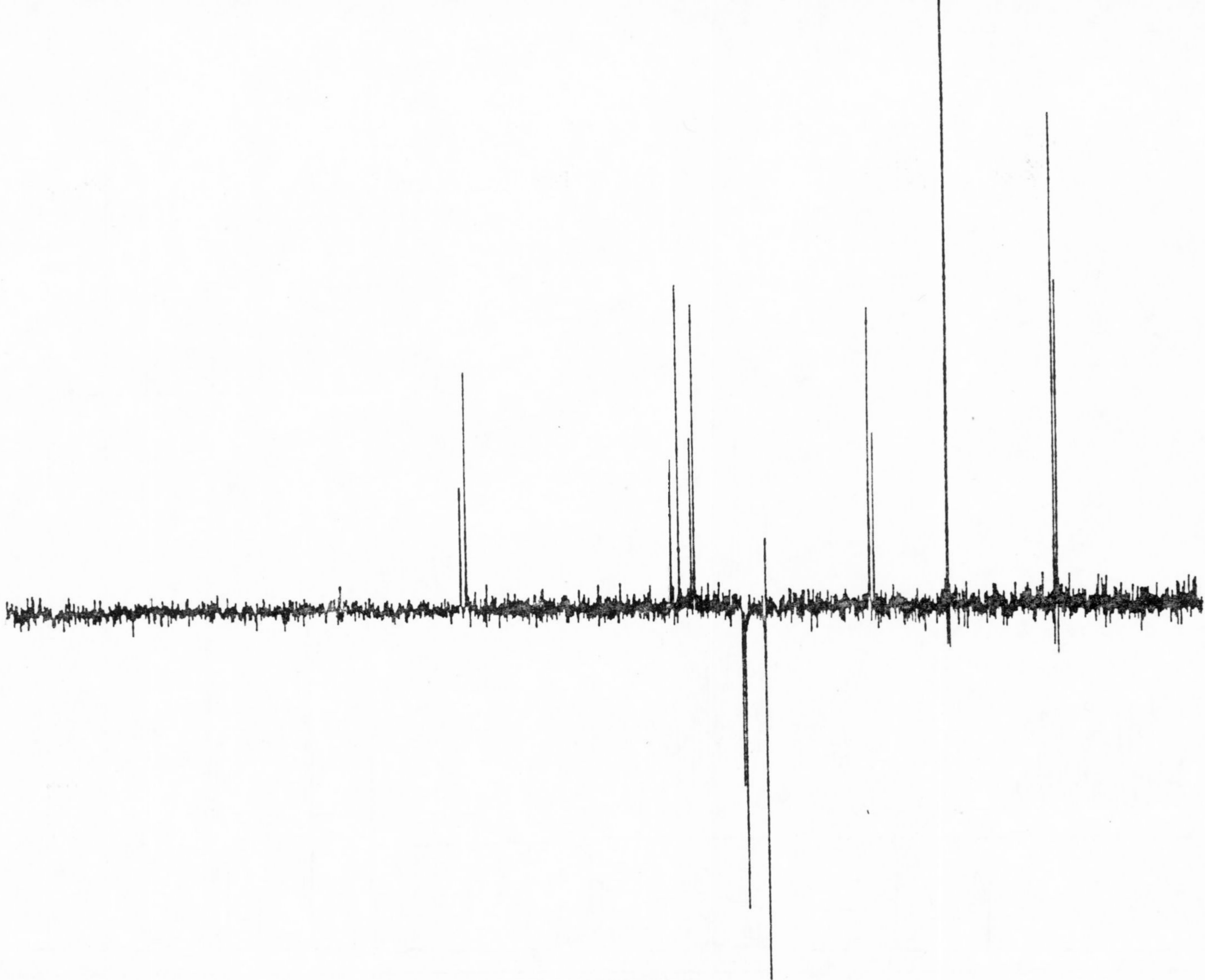
### 3.2.2.2.1.- Acetilación de CCXXXV.

El tratamiento convencional con anhídrido acético-piridina de CCXXXV conduce tras cromatografía en columna a la obtención de una única fracción correspondiente a 3-acetil-2-metil-5-(1,2,3-tri-O-acetil-4-S-terc-butil-4-tio-D-arabino-tetritol-1-il)furano (CCXXXVI, 87%), cuya estruc-

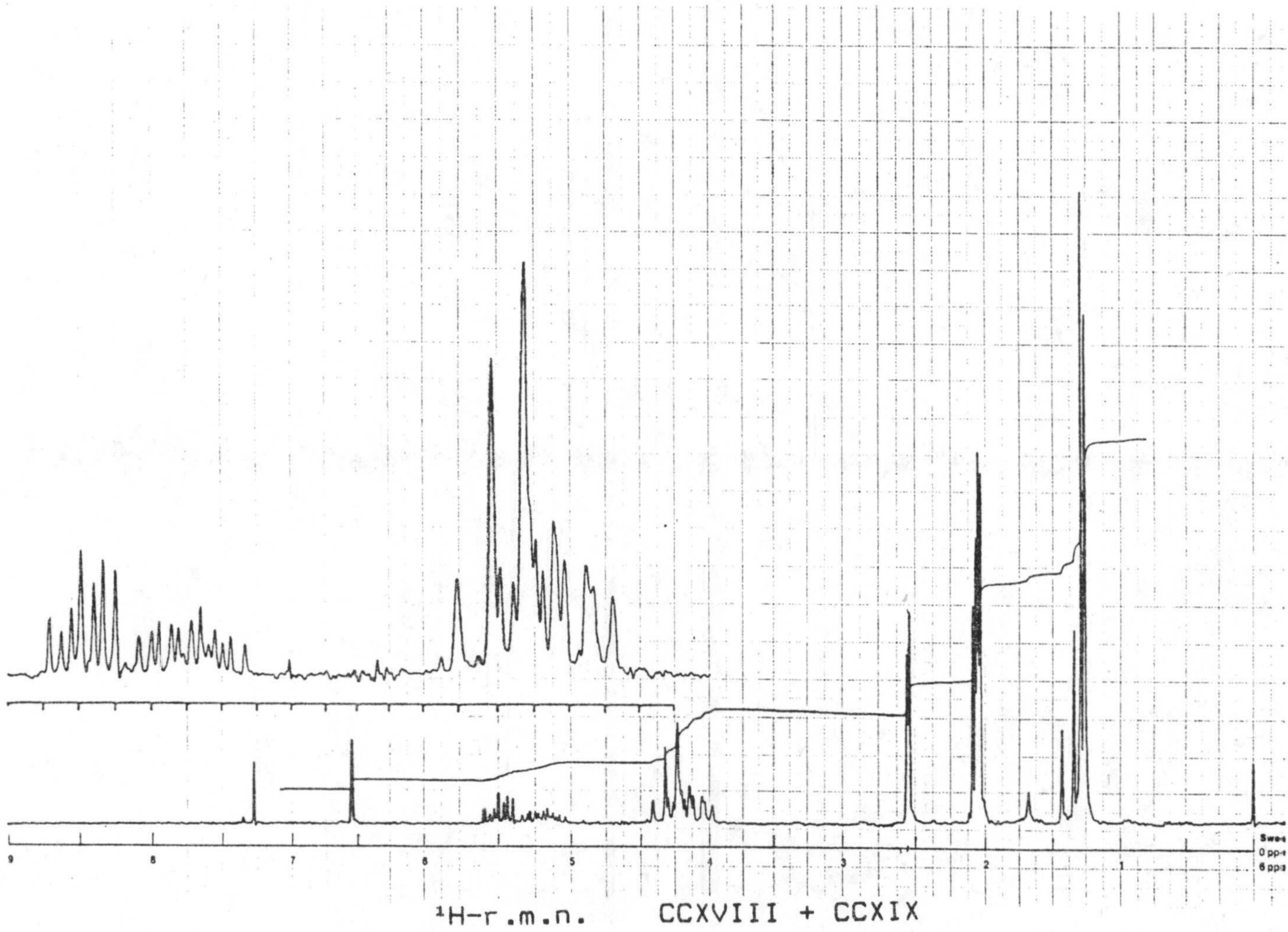


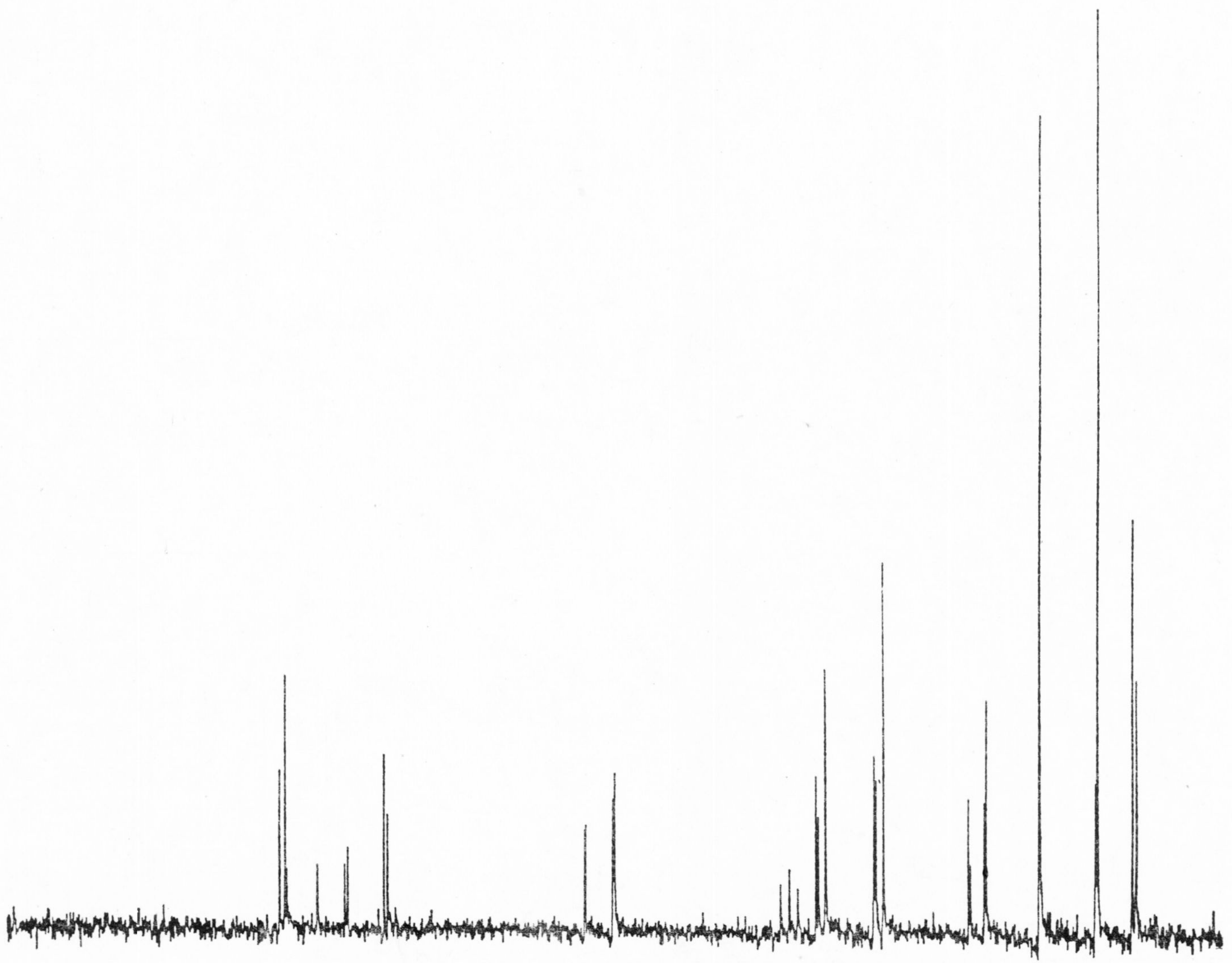




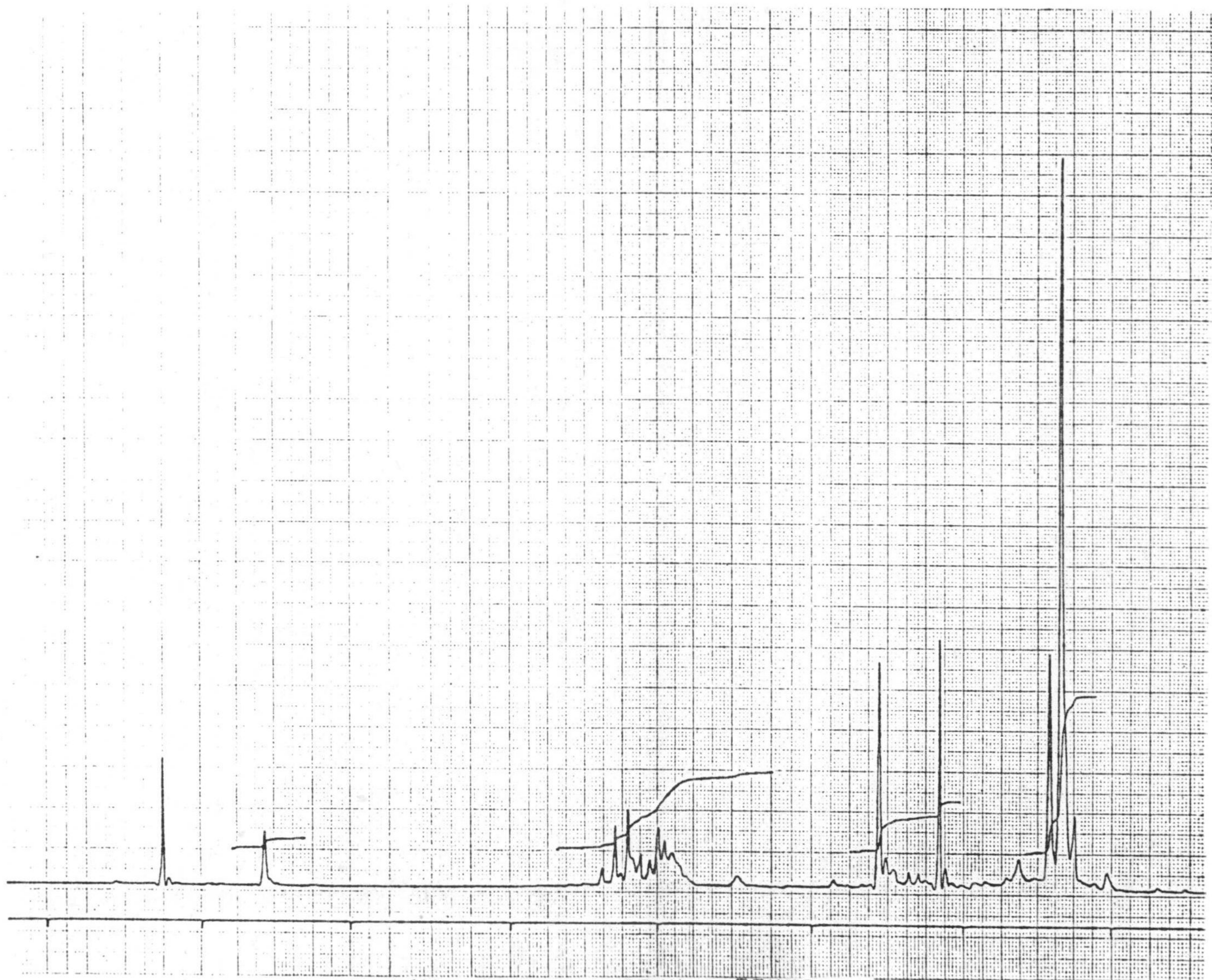


$^{13}\text{C}$ -r.m.n. DEPT CCXVI + CCXVII

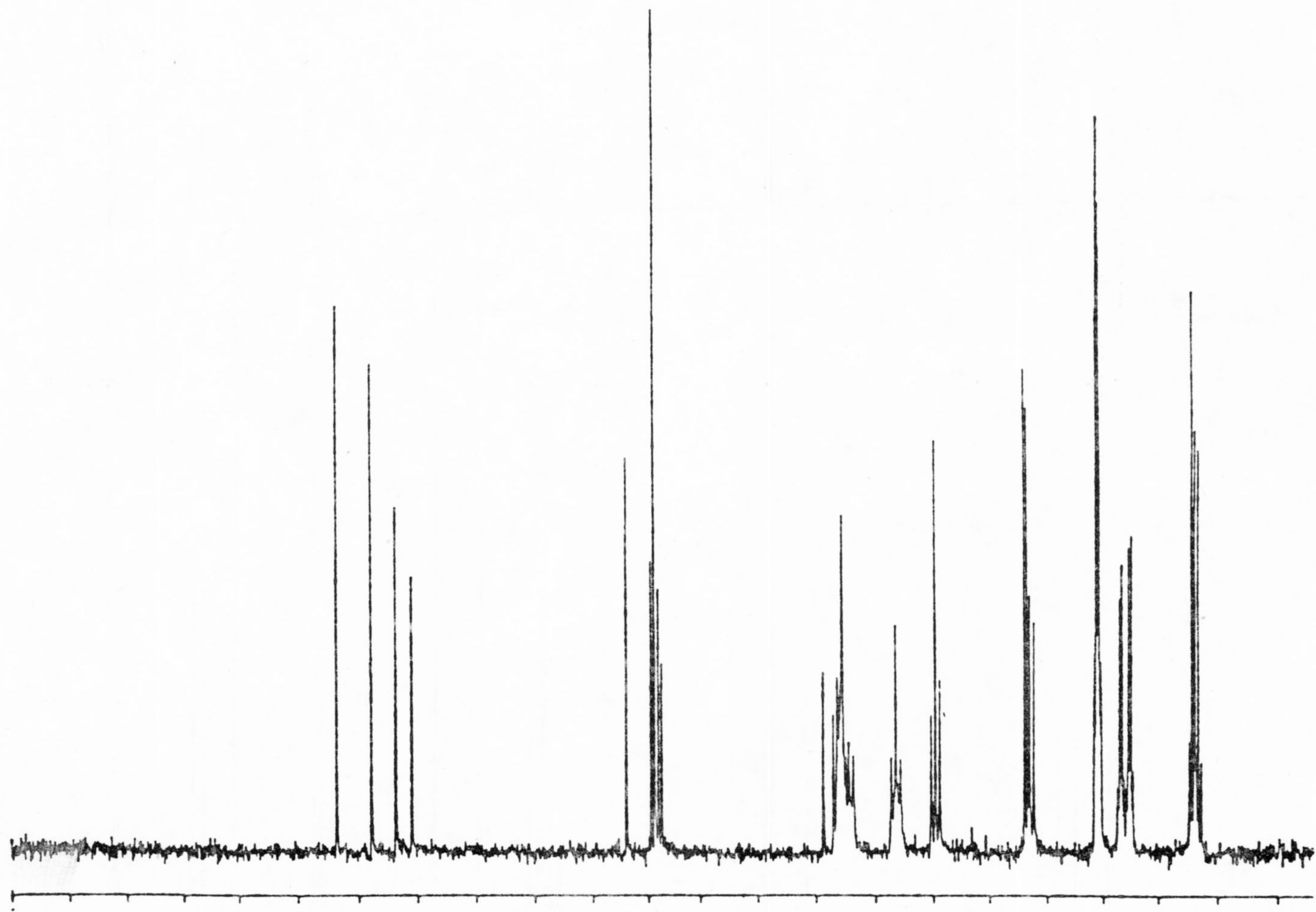




$^{13}\text{C}$ -r.m.n. CCXVIII + CCXIX



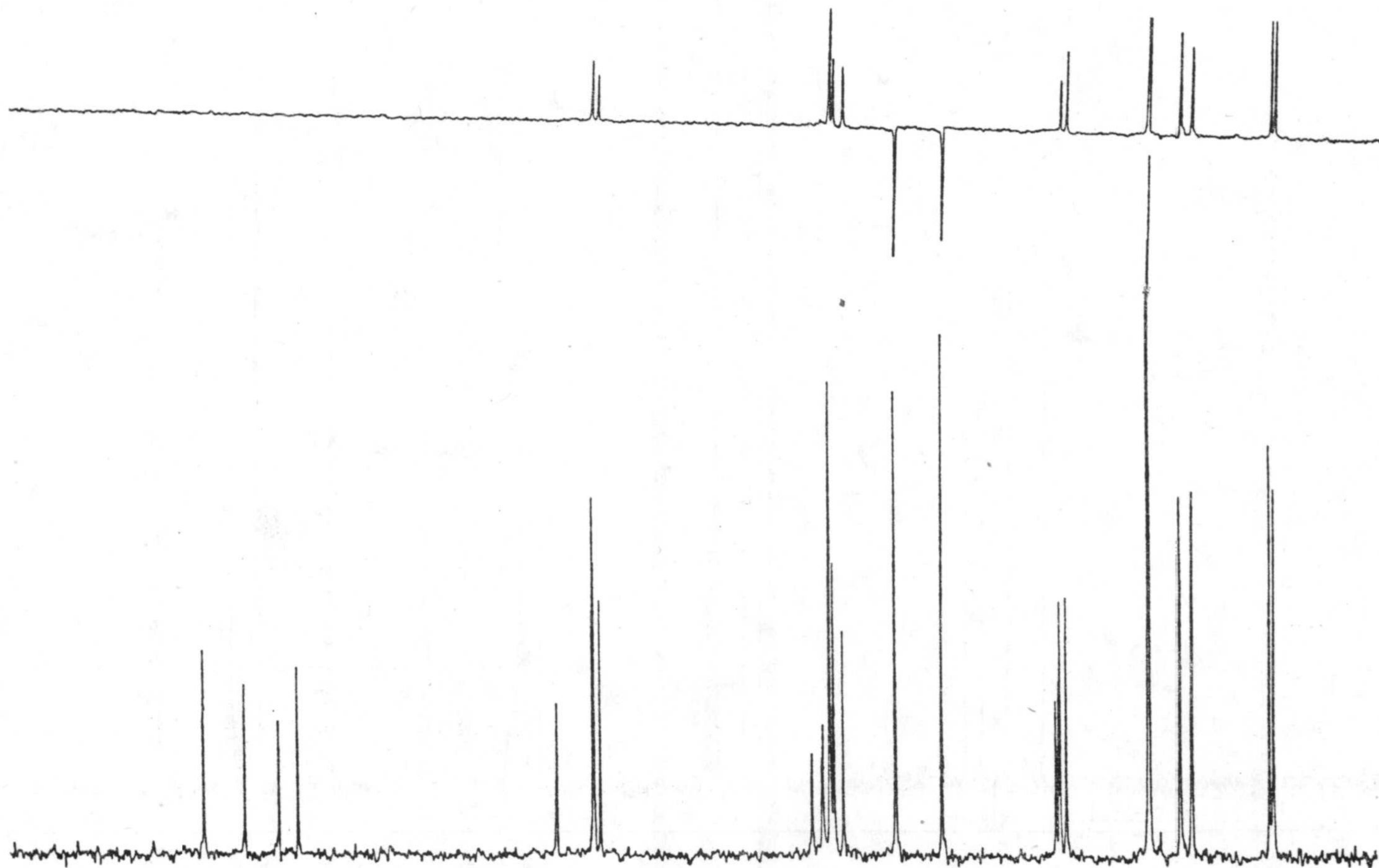
$^1\text{H-r.m.n.}$        $\text{CCXX} + \text{CCXXI}$



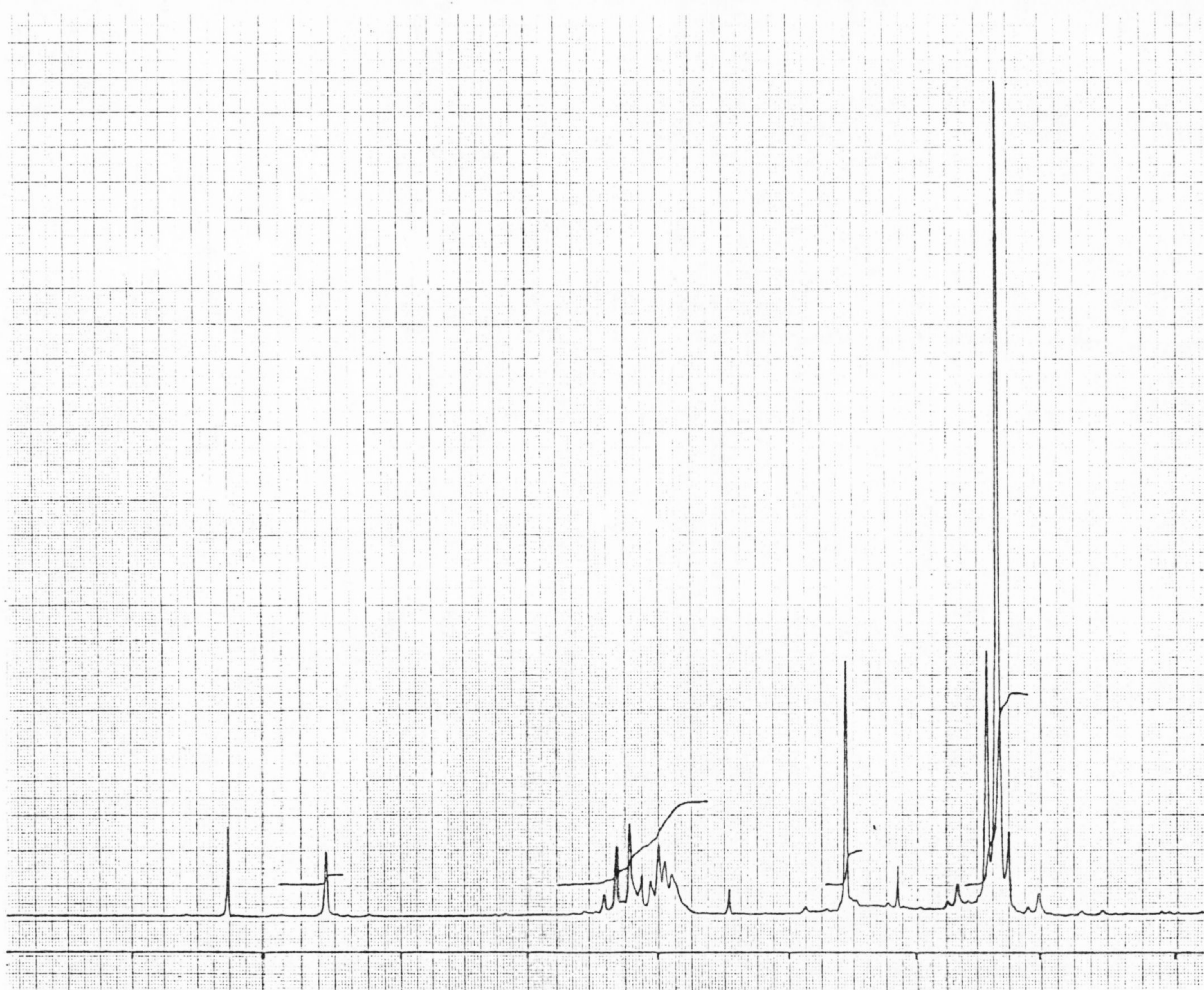
$^{13}\text{C}$ -r.m.n. CCXX + CCXXI

J. L. ASENSIO ROSELL

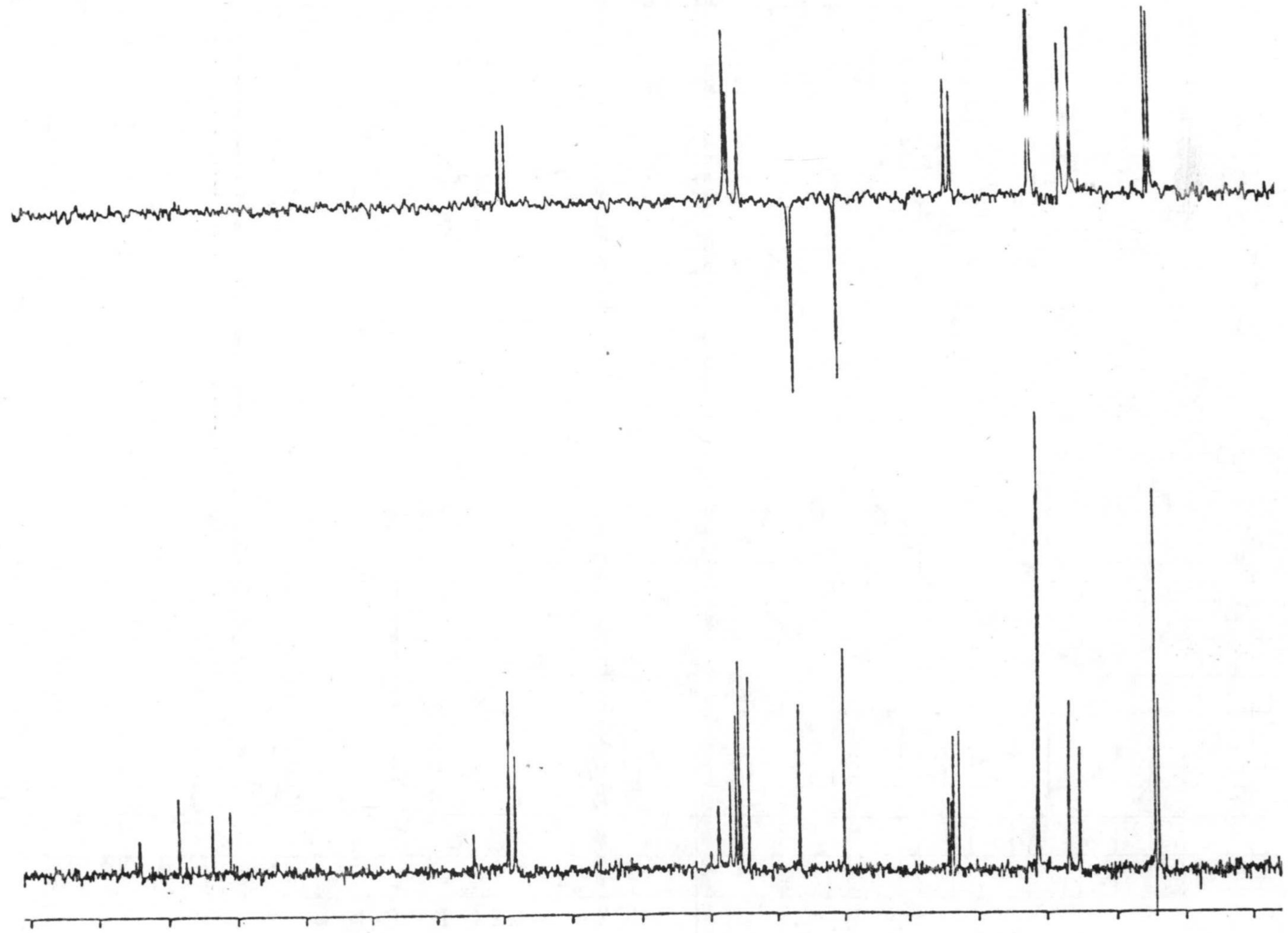
-190-



<sup>13</sup>C-r.m.n. DEPT CCXX + CCXXI

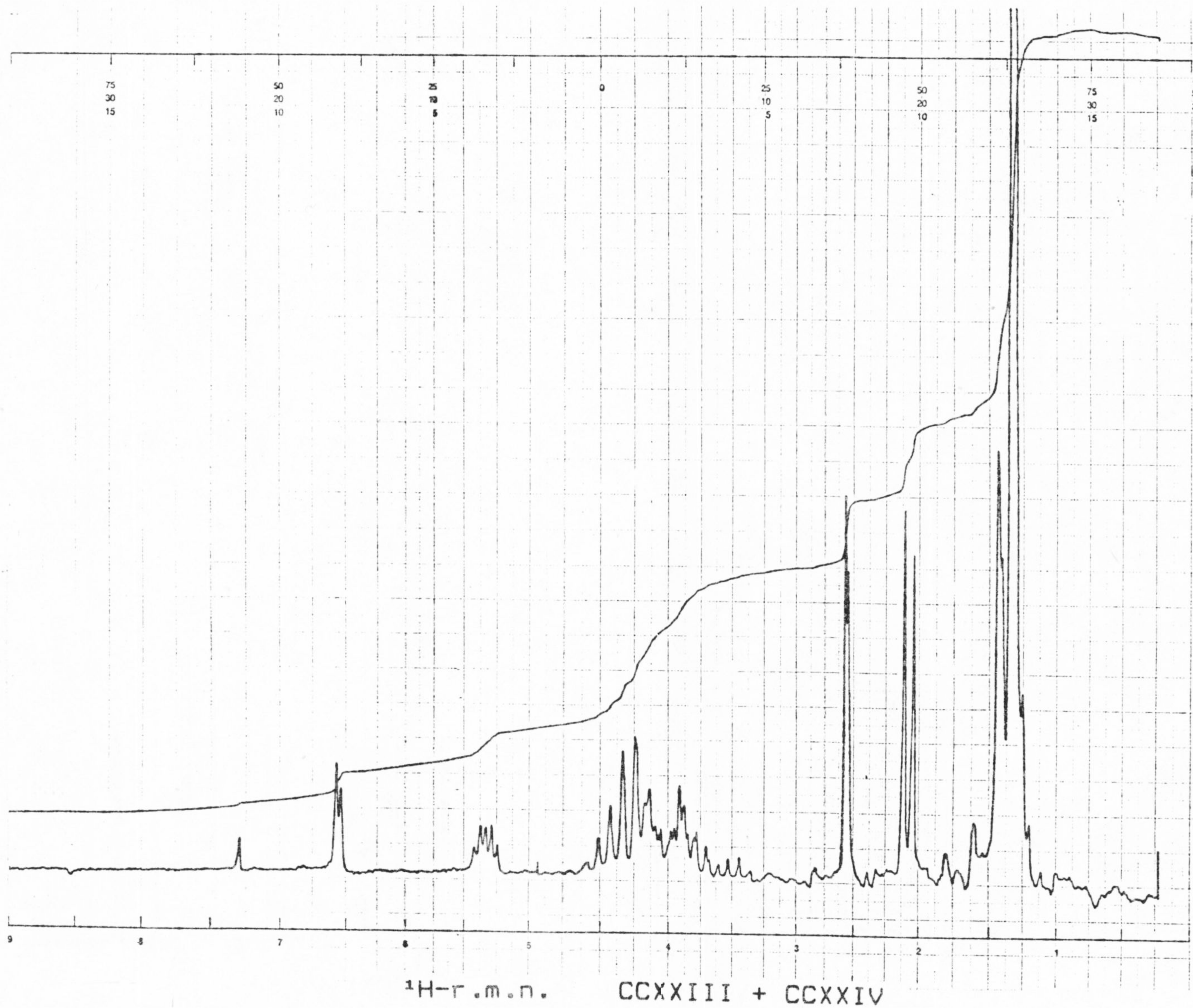


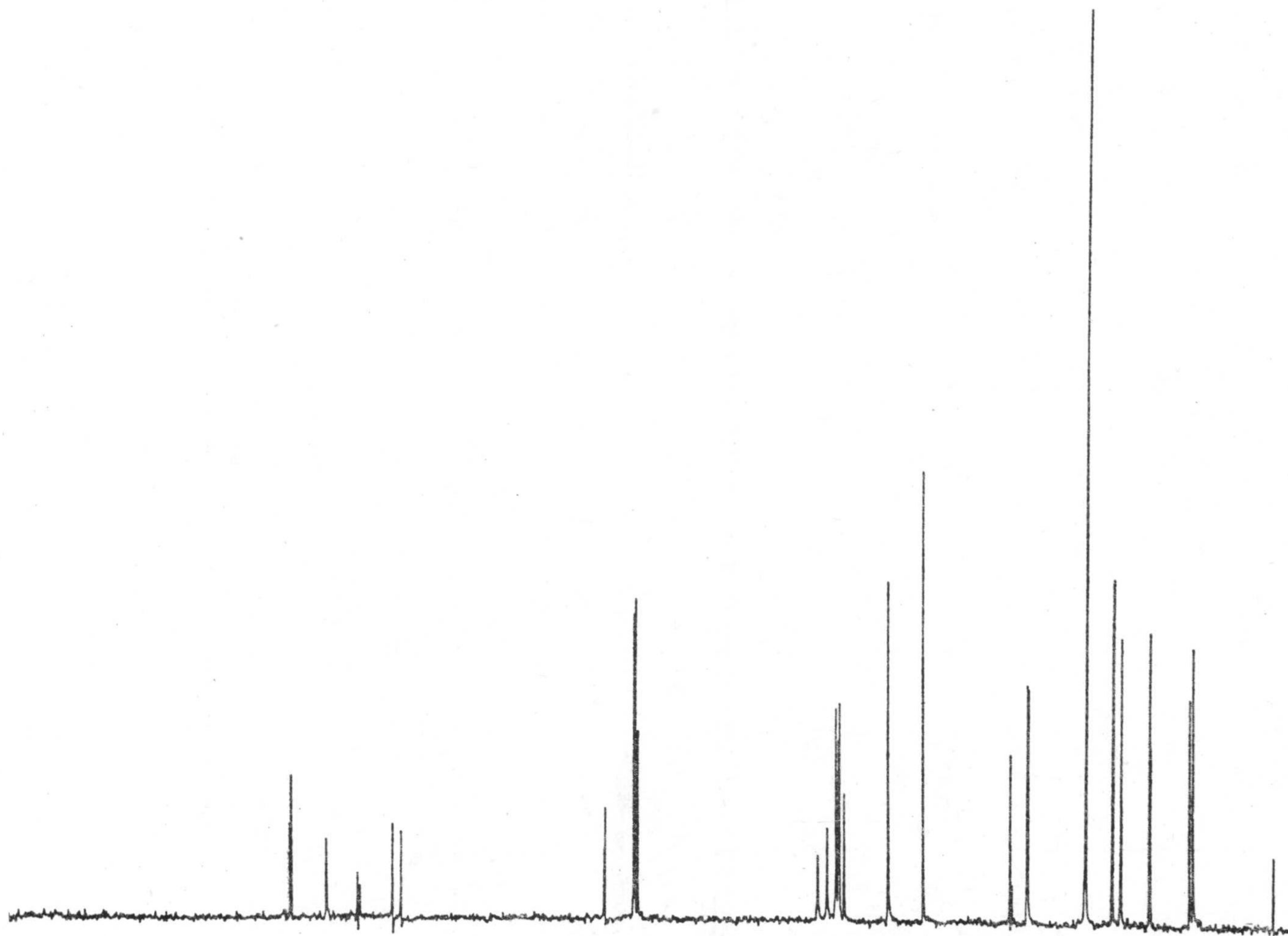
$^1\text{H-r.m.n.}$  CCXX + CCXXI 8 h



$^{13}\text{C}$ -r.m.n. CCXX + CCXXI 8 h

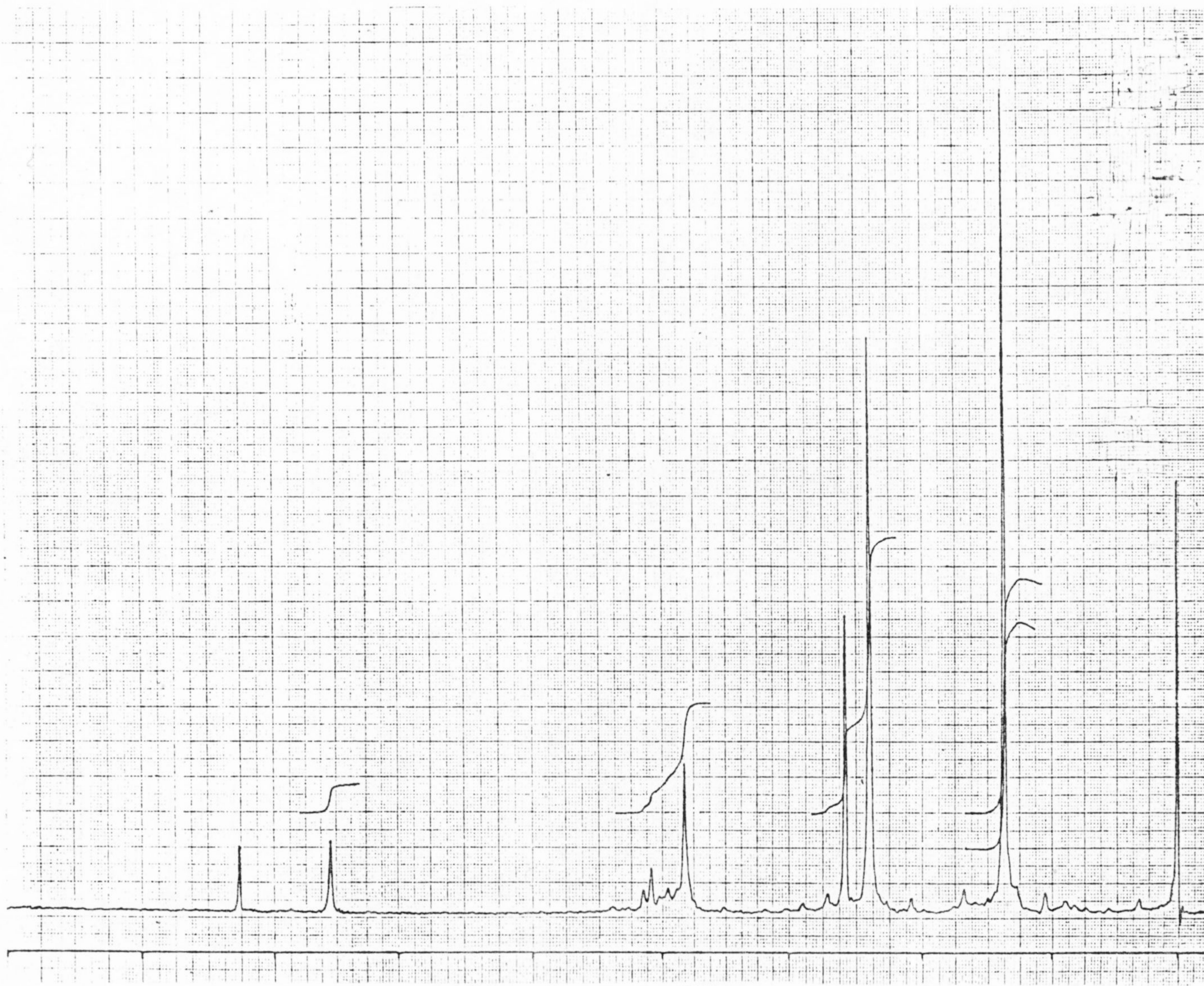






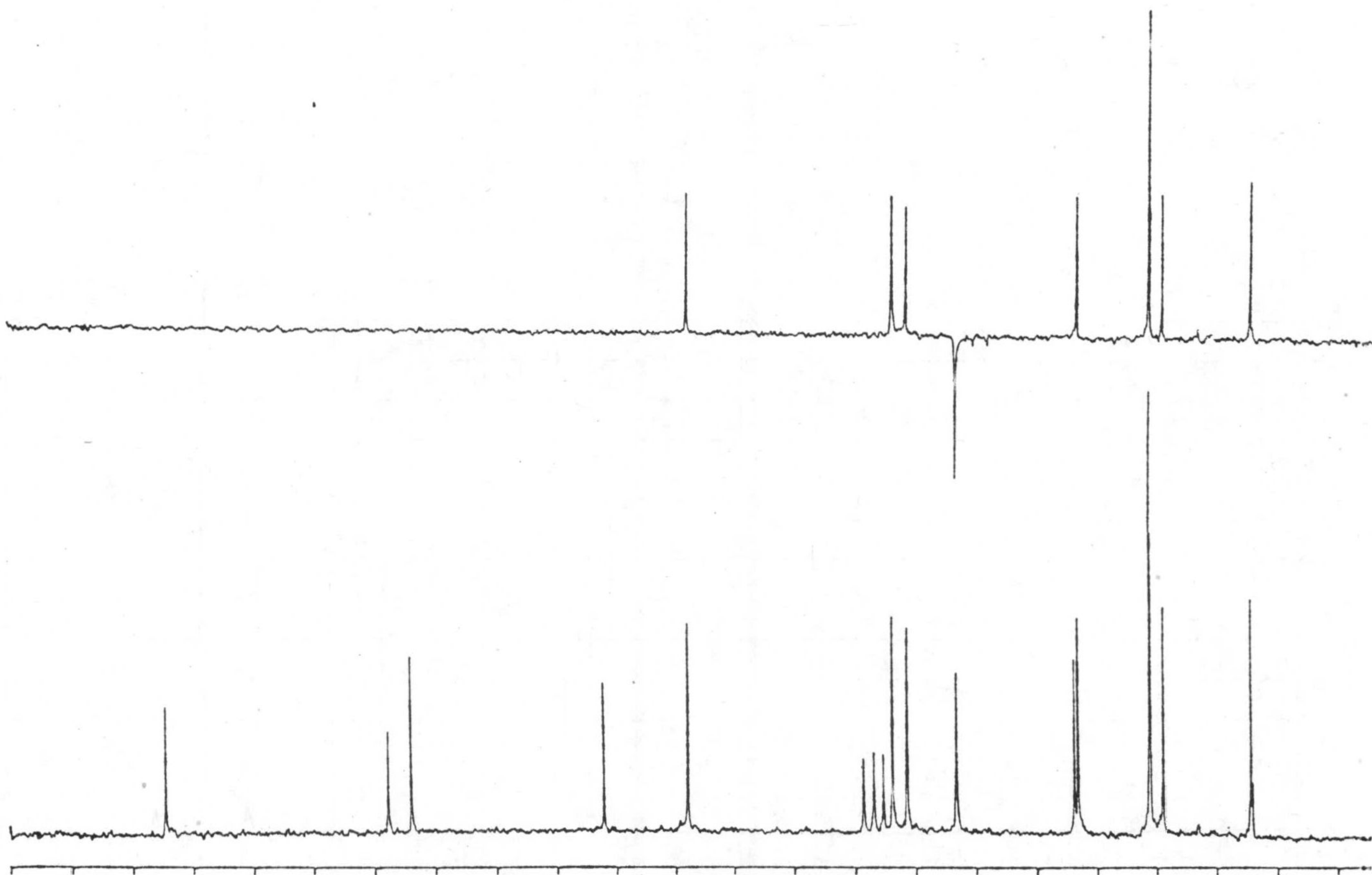
$^{13}\text{C}$ -r.m.n.

CCXXIII + CCXXIV



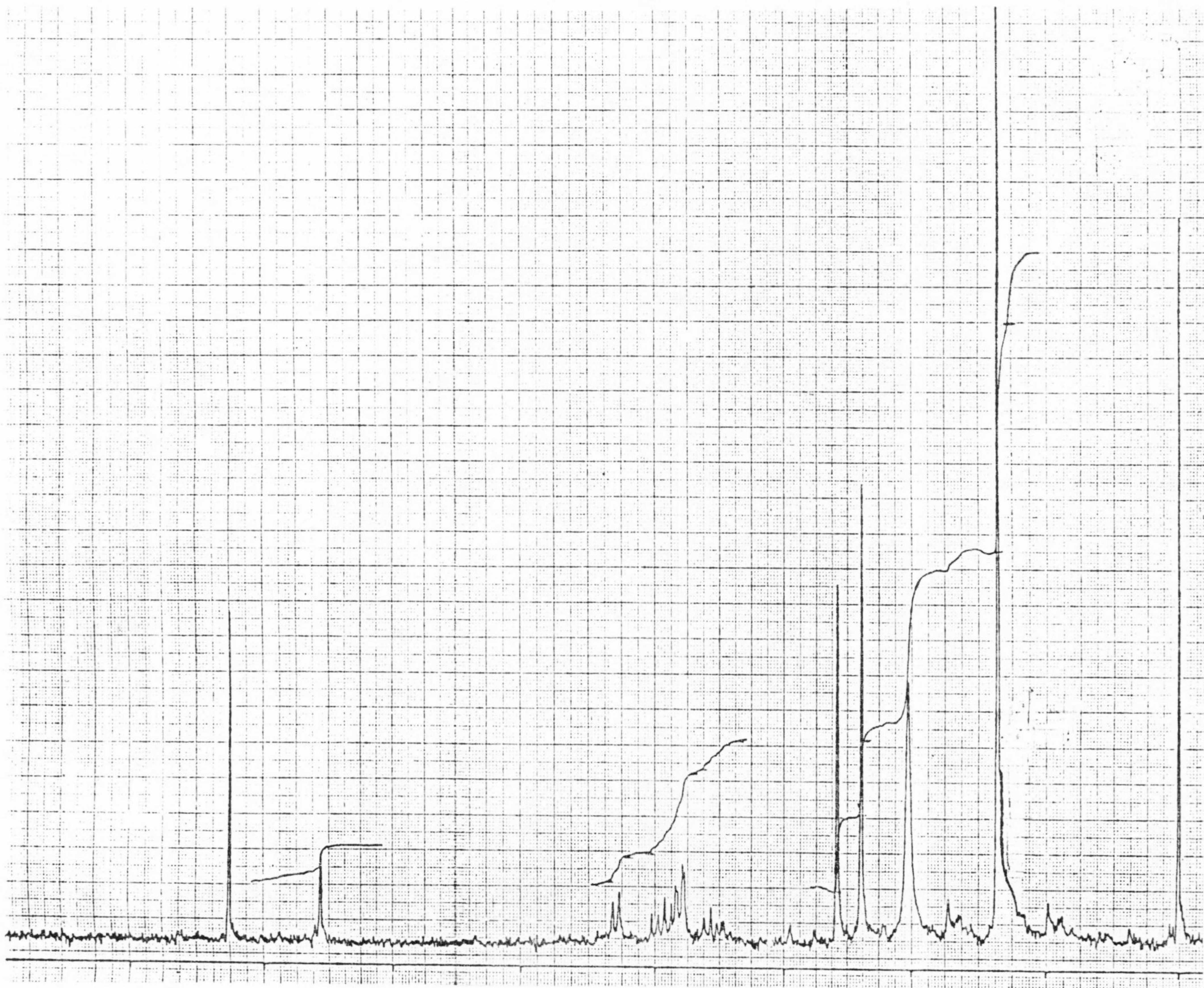
<sup>1</sup>H-r.m.n. CCXXV

J. L. ASENSIO ROSELL

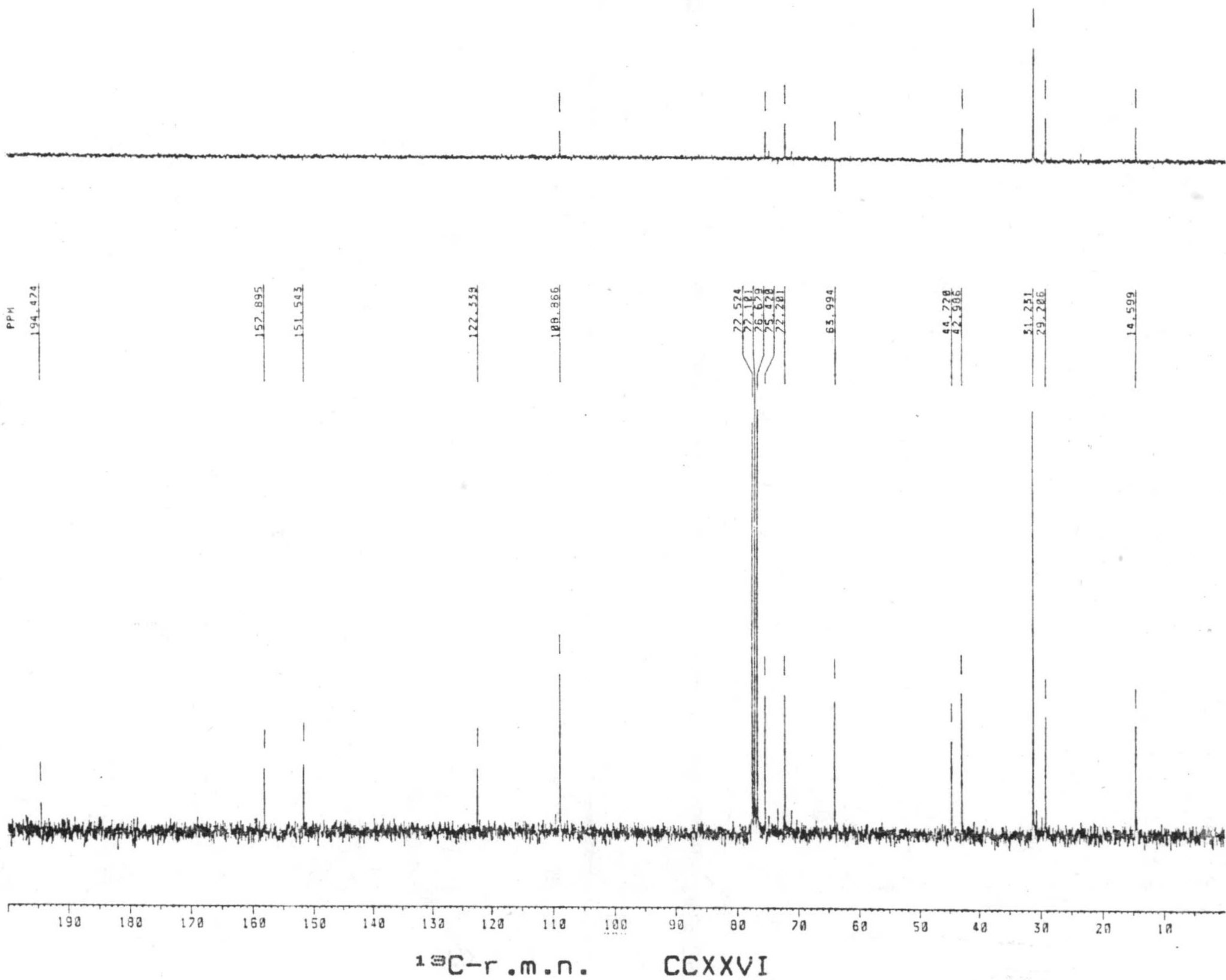


-196-

$^{13}\text{C}$ -r.m.n. CCXXV

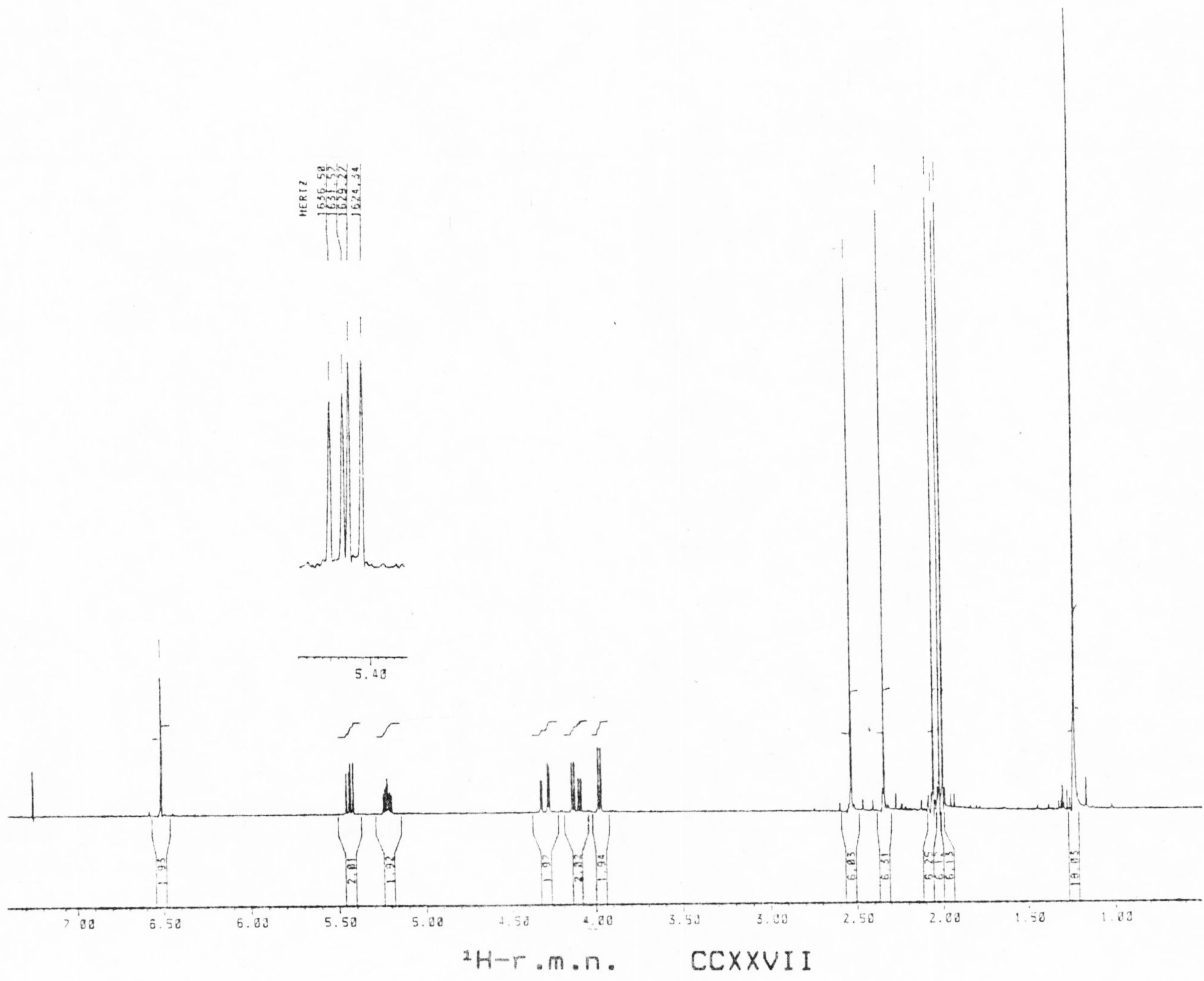


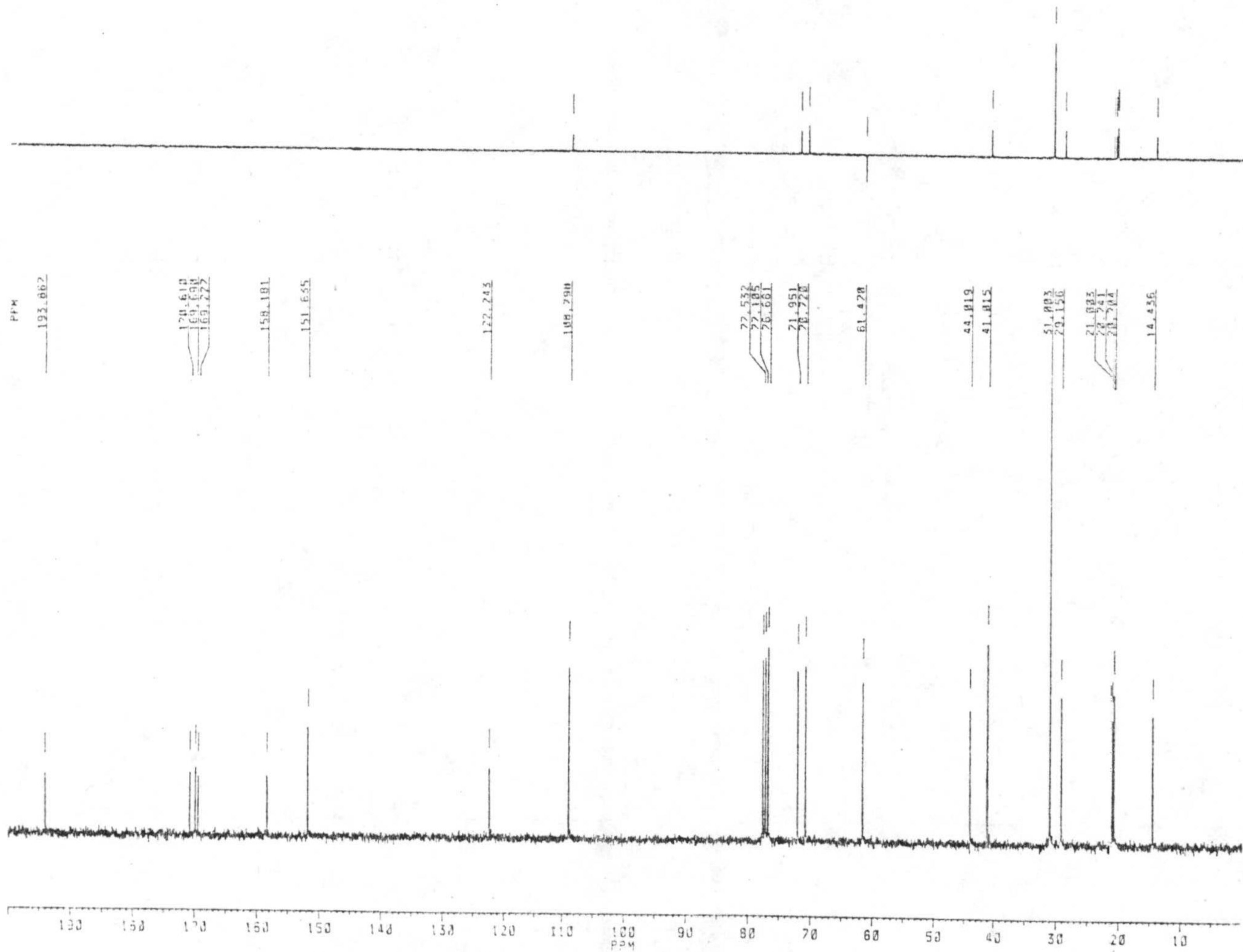
$^1\text{H-r.m.n.}$  CCXXVI



<sup>13</sup>C-r.m.n.

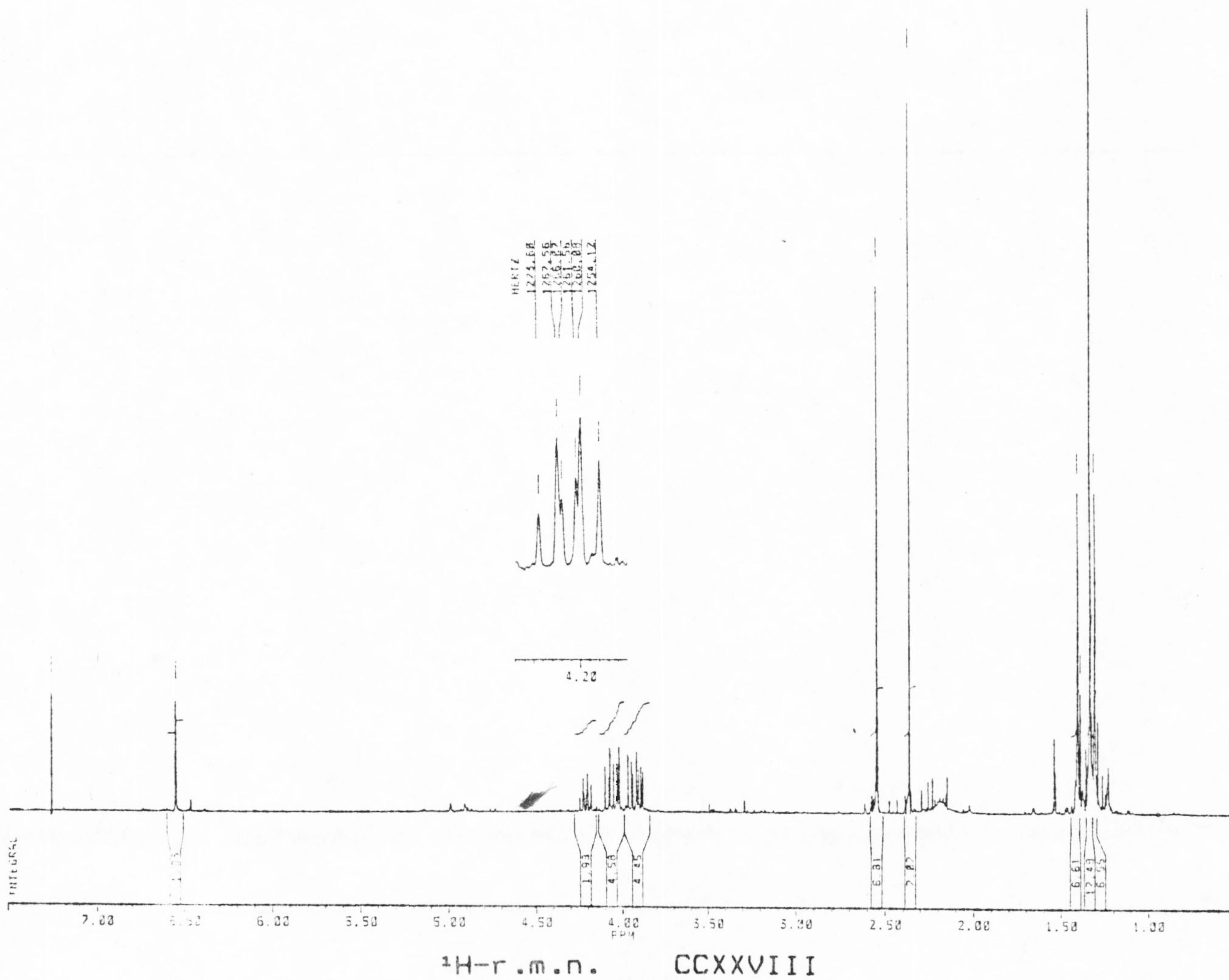
CCXXVI

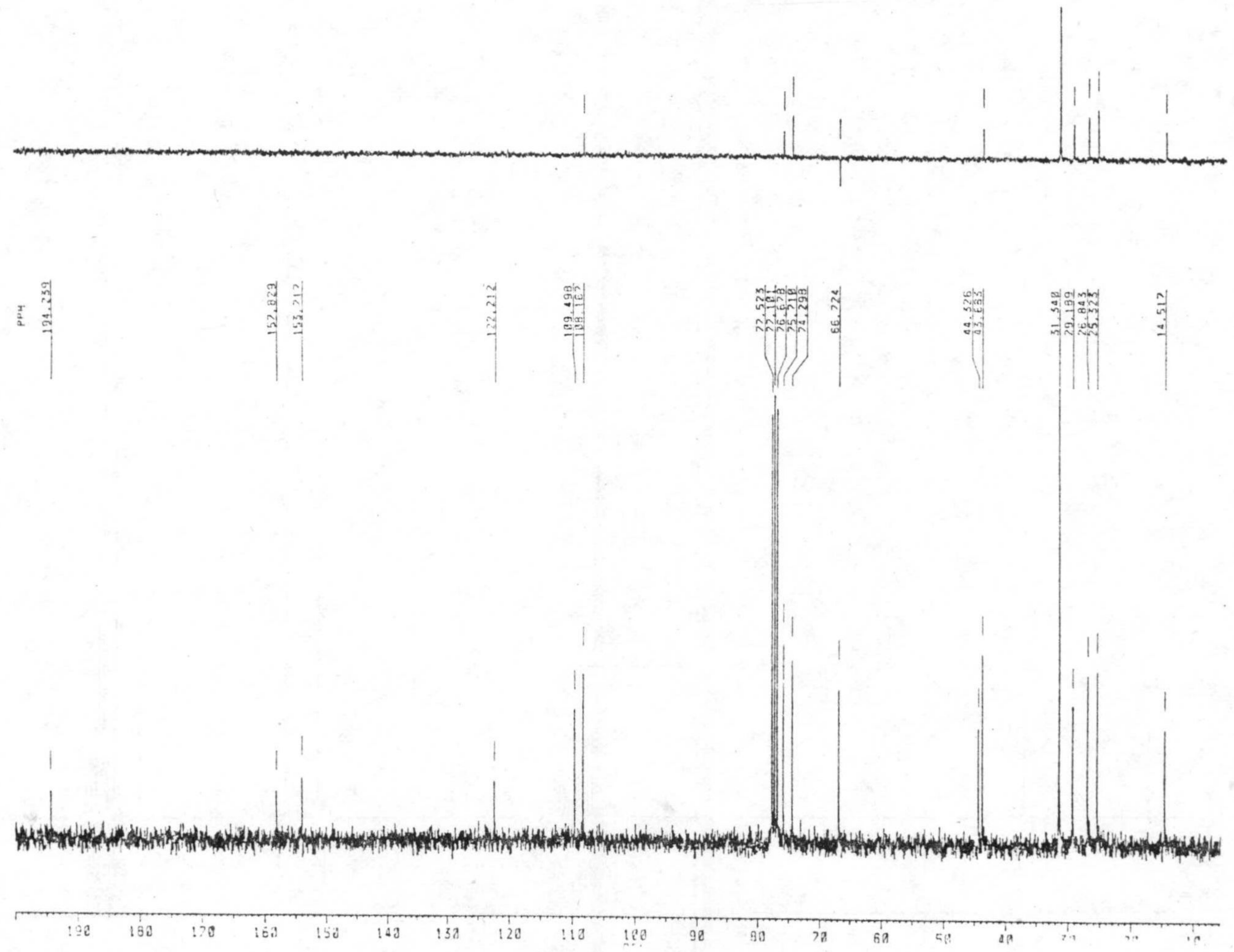




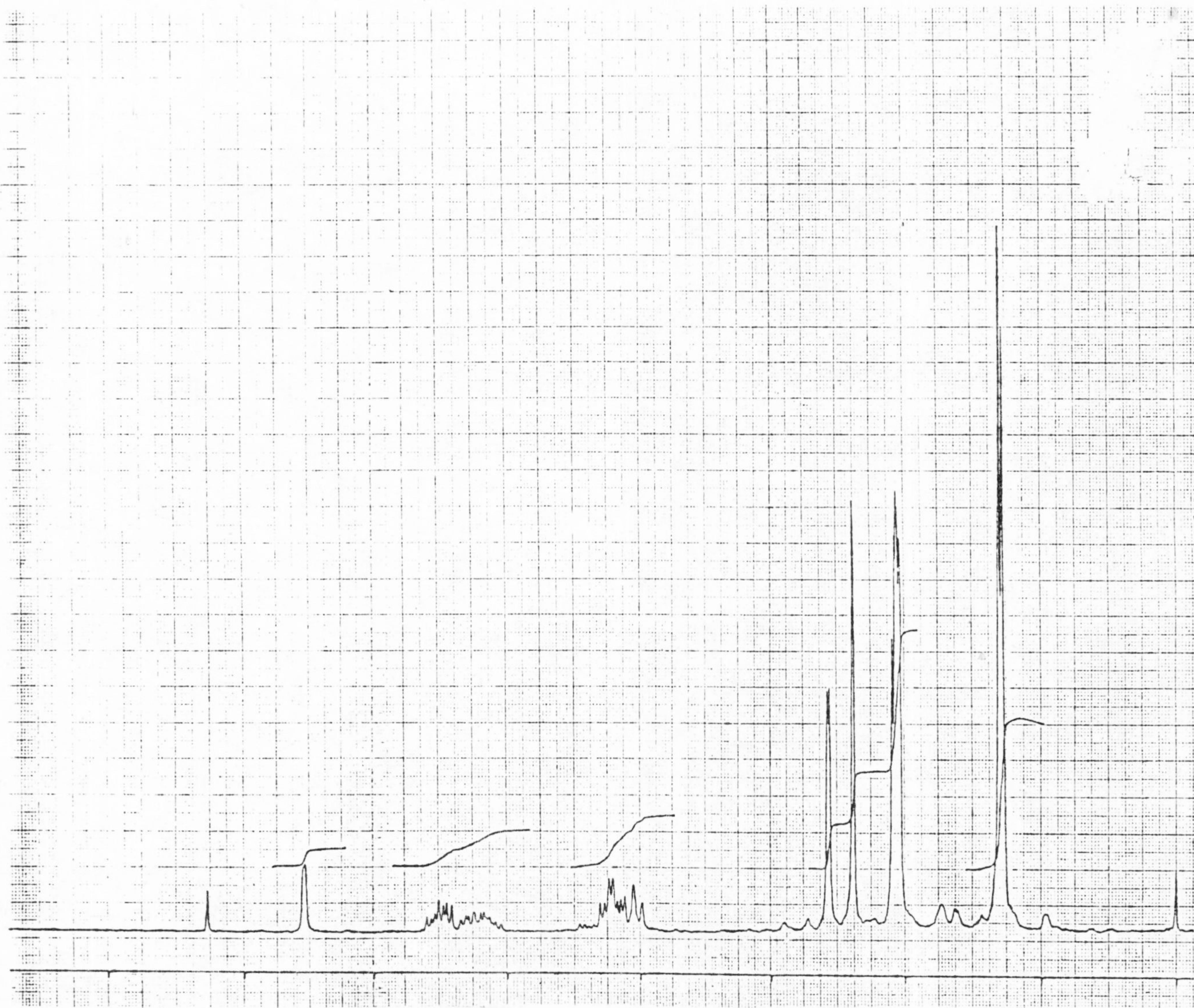
$^{13}\text{C}$ -r.m.n. CCXXVII



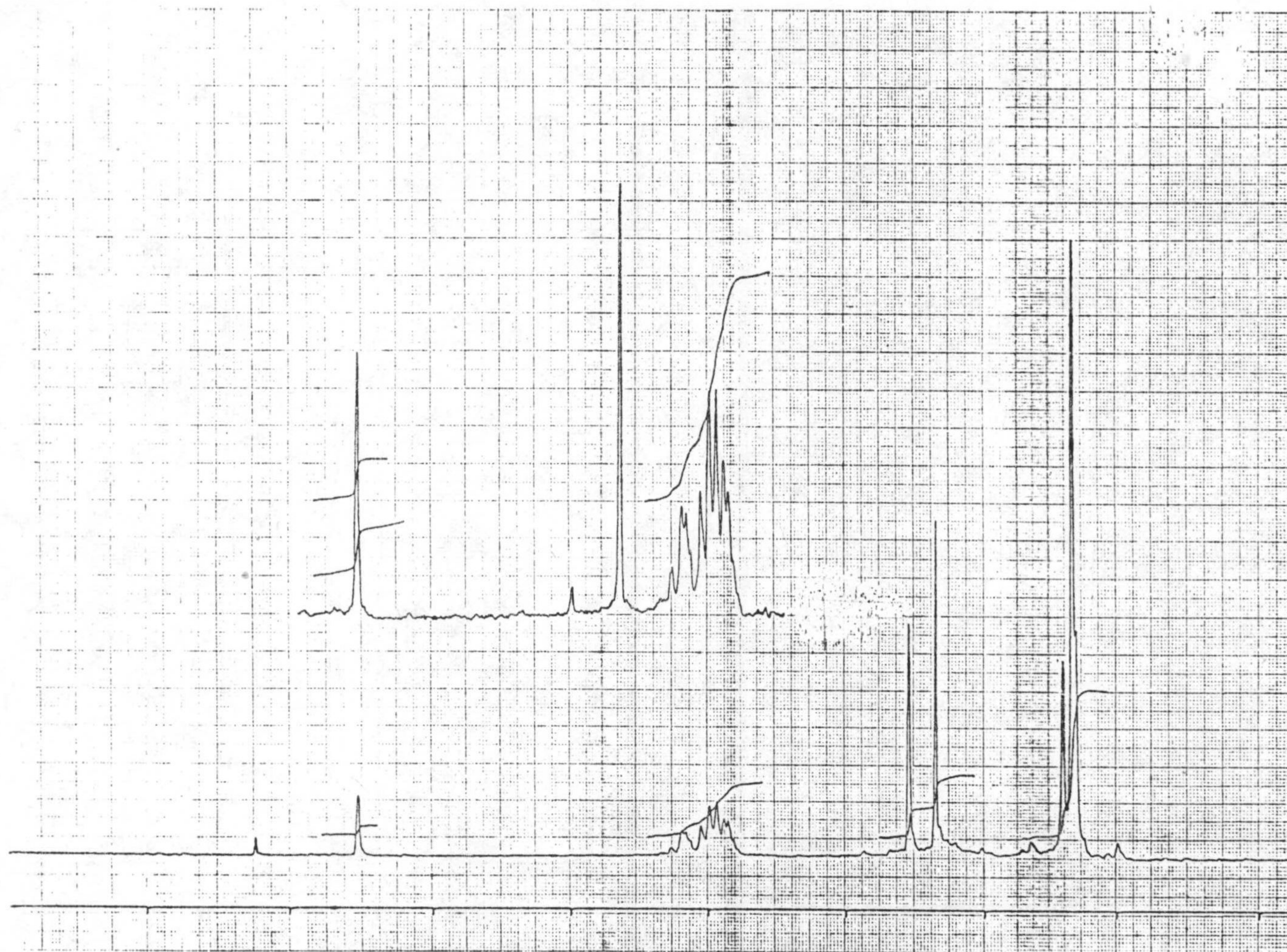




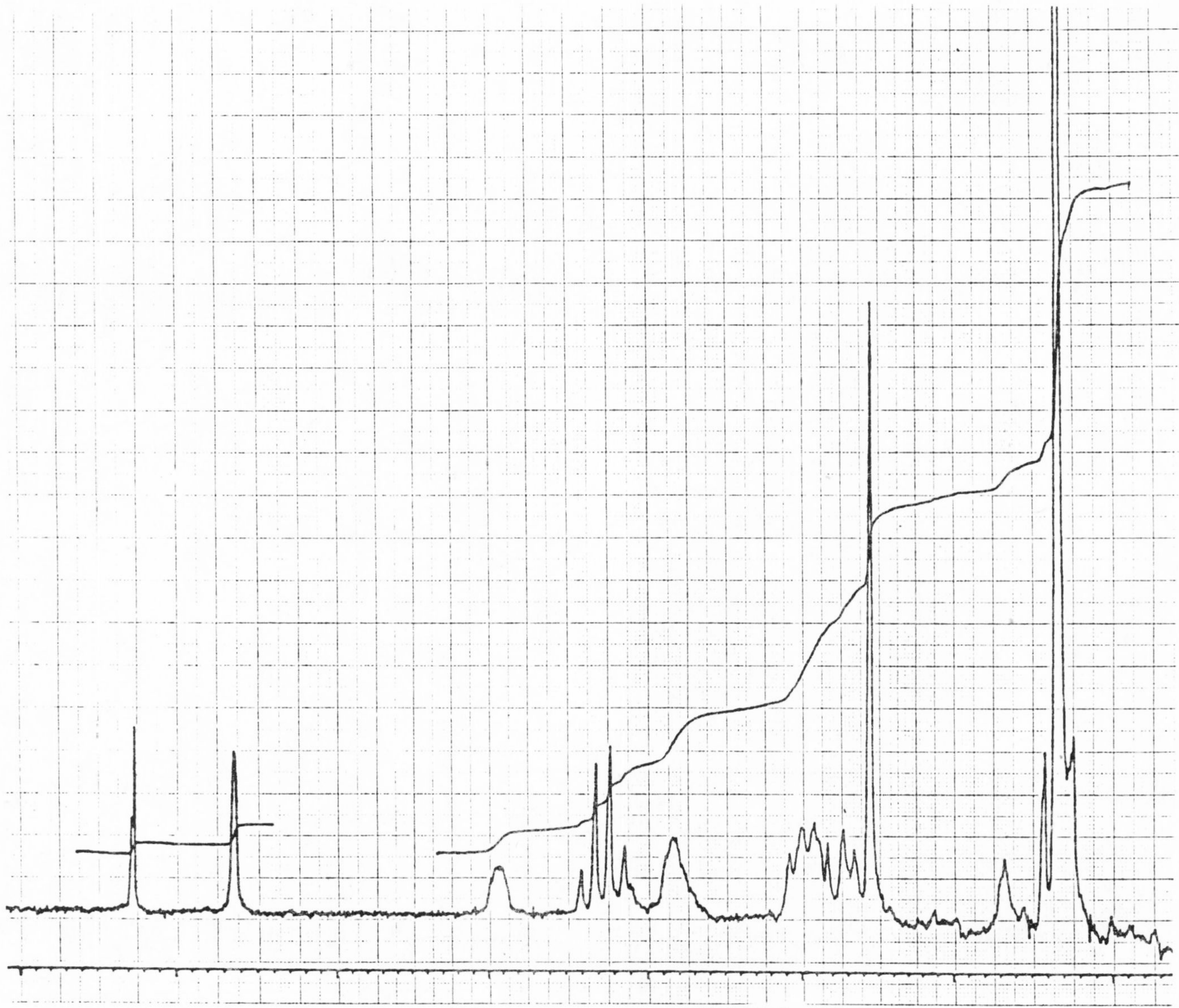
$^{13}\text{C}$ -r.m.n. CCXXVIII



$^1\text{H-r.m.n.}$  CCXXVII + CCXXIX



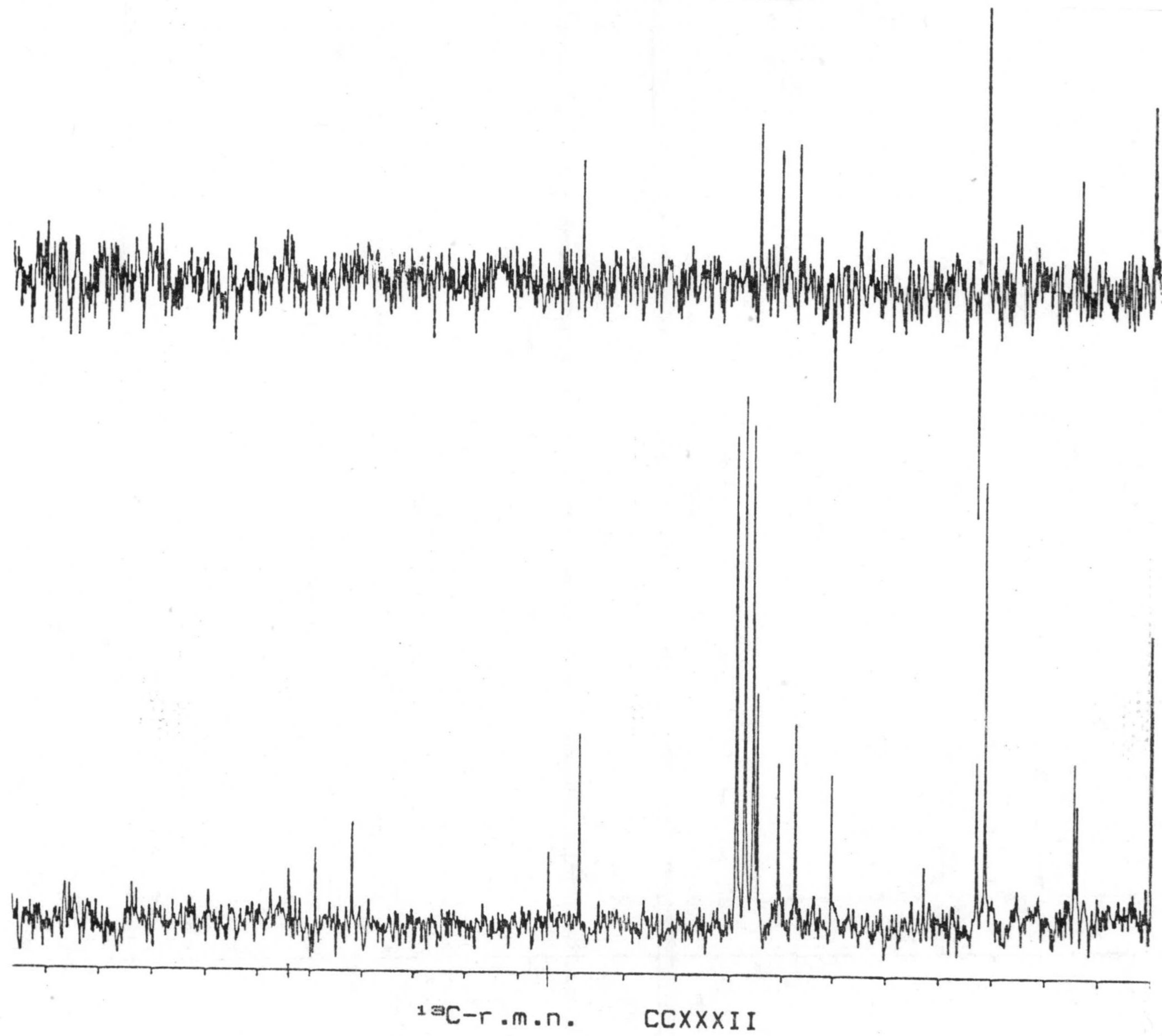
<sup>1</sup>H-r.m.n. CCXXVIII + CCXXX

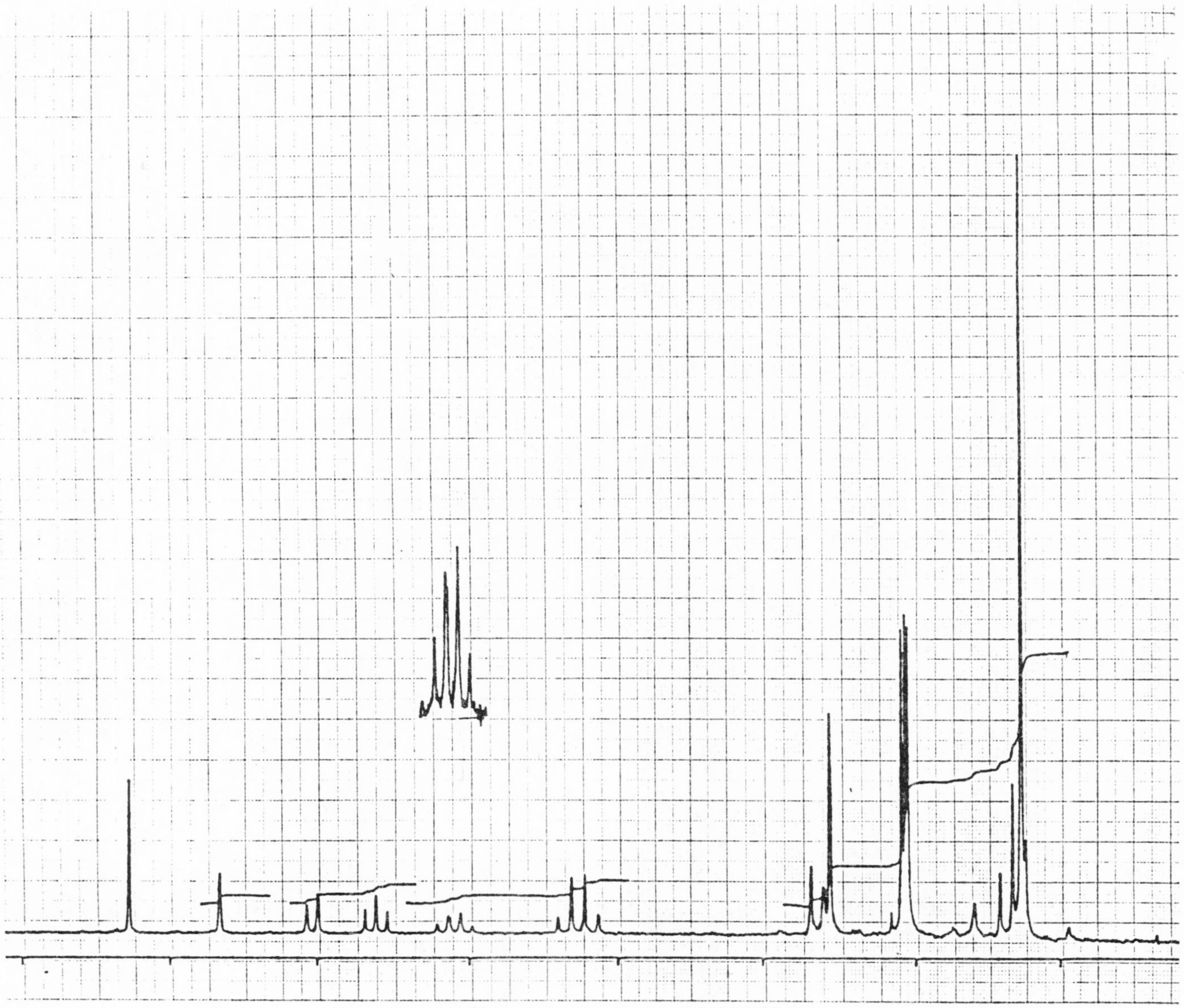


$^1\text{H-r.m.n.}$  CCXXXII

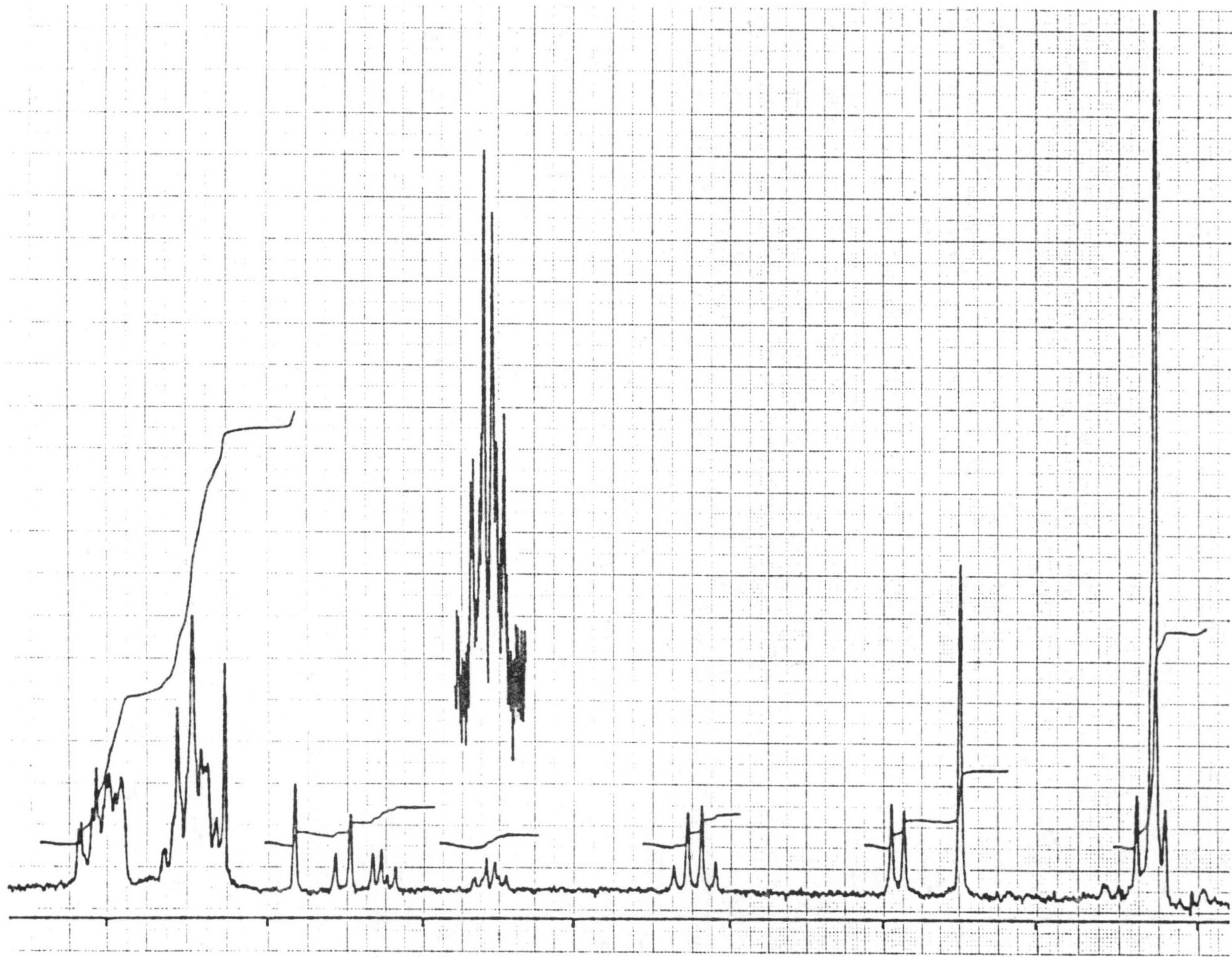
J. L. ASENSIO ROSELL

-206-



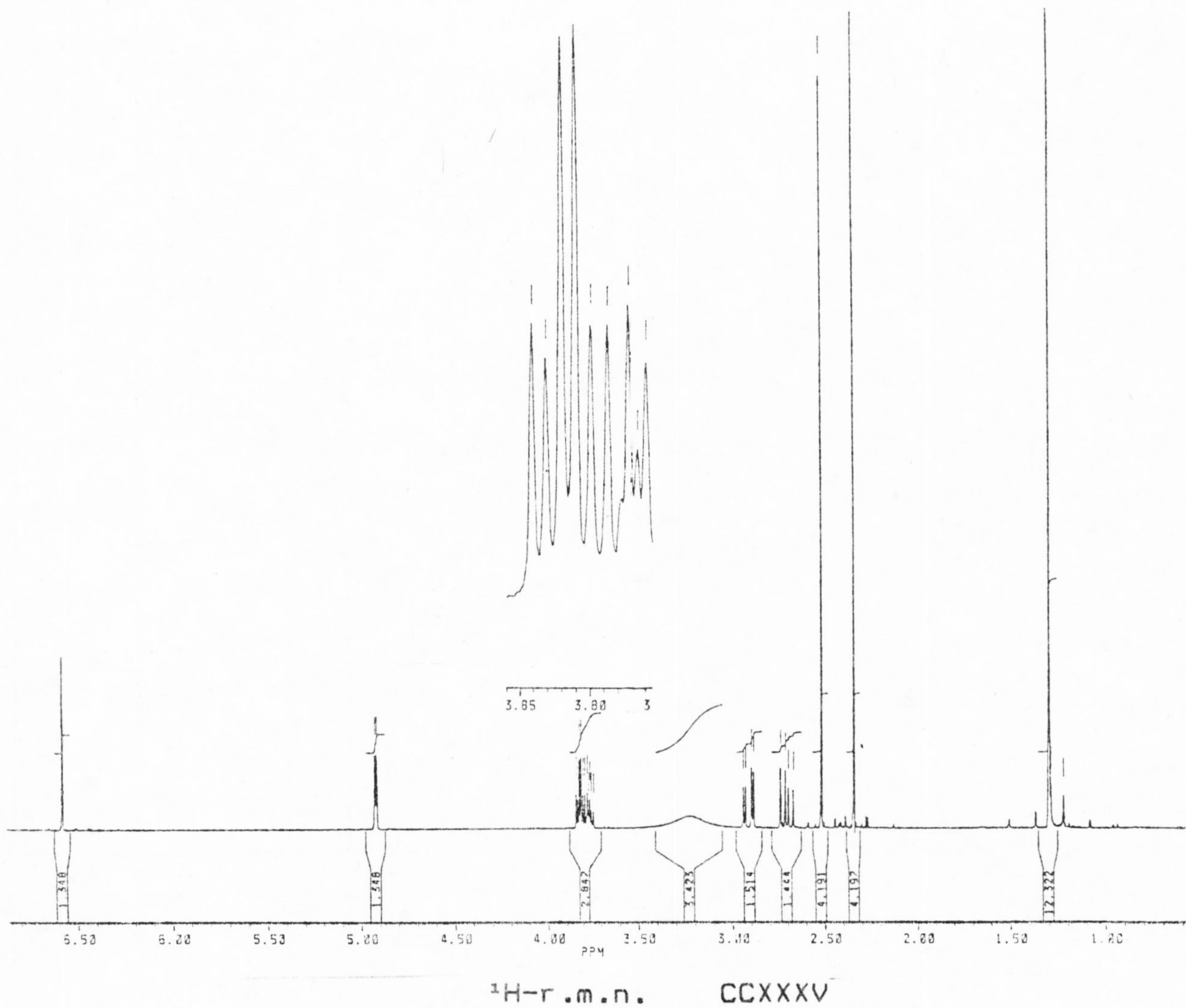


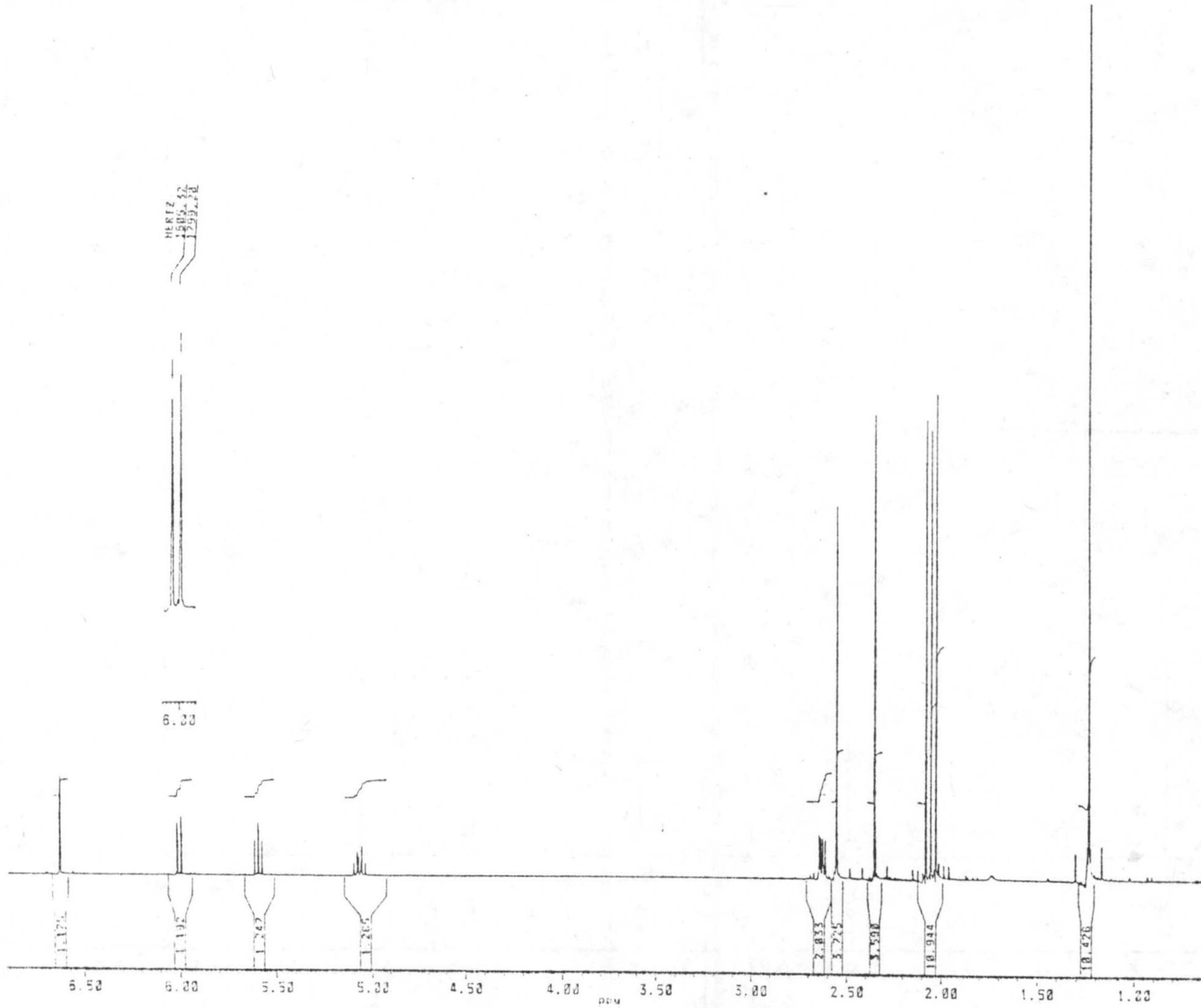
<sup>1</sup>H-r.m.n. CCXXXIII



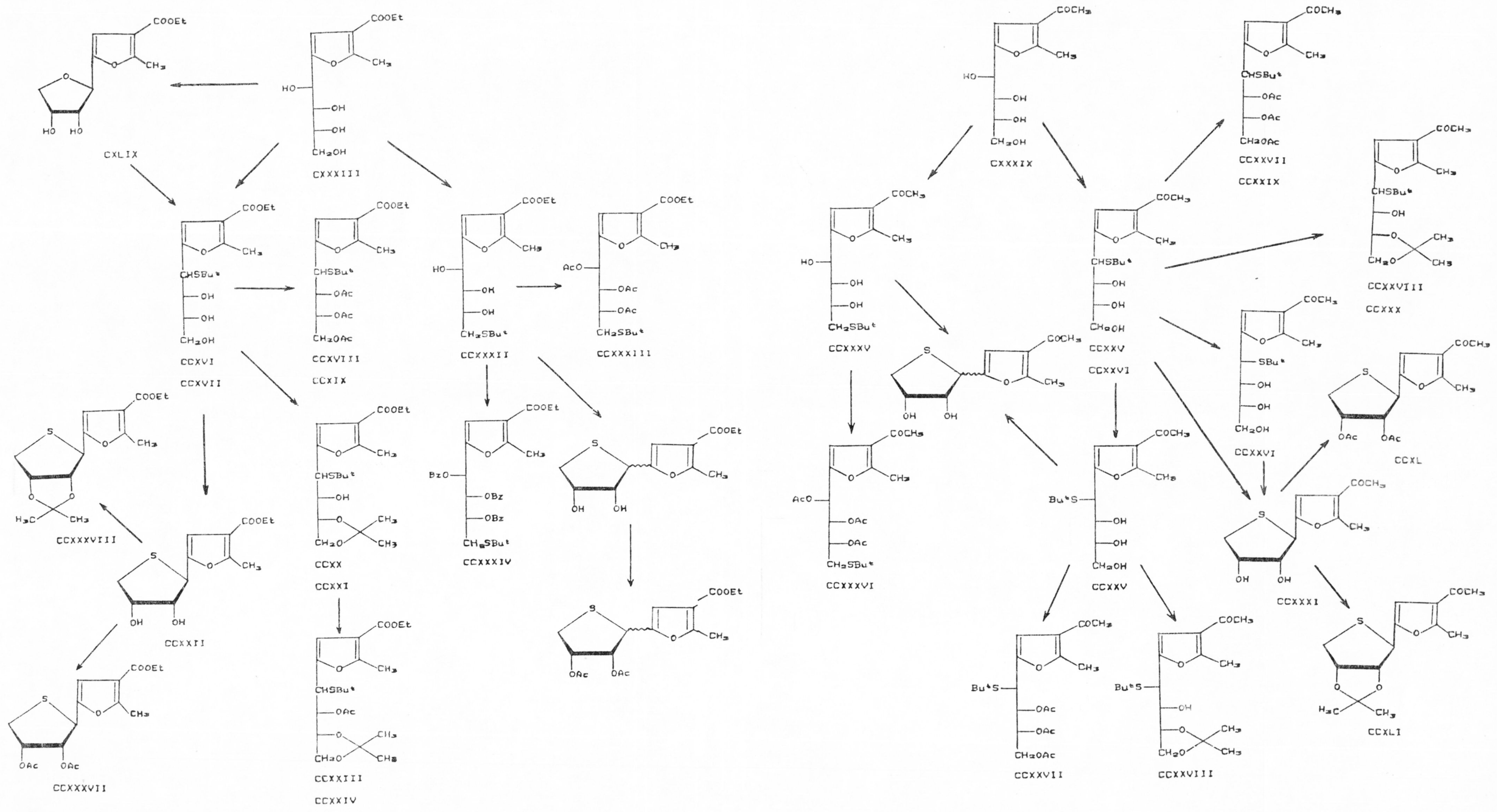
$^1\text{H-r.m.n.}$  CCXXXIV







<sup>1</sup>H-r.m.n. CCXXXVI







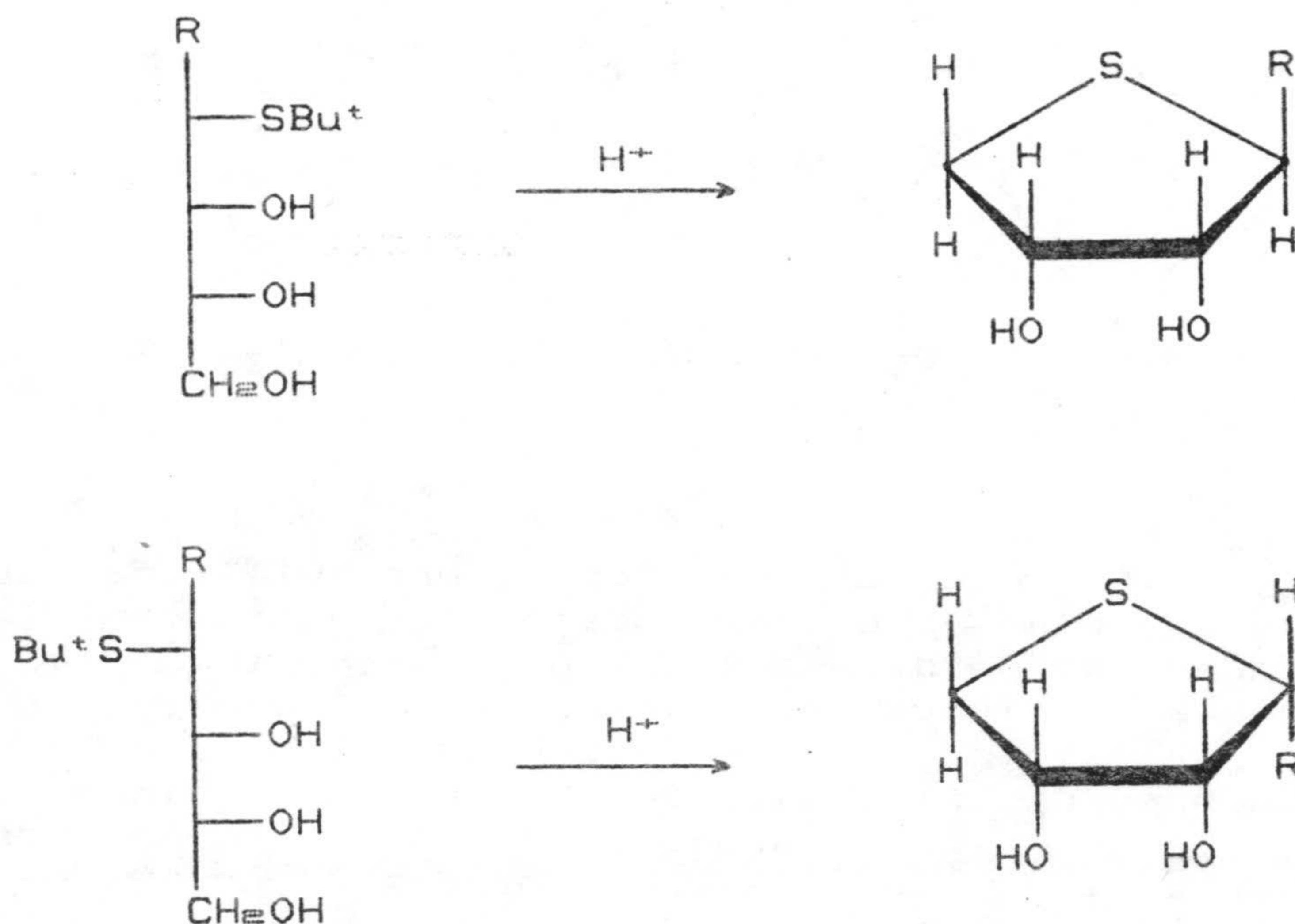


### 3.3.- SINTESIS DE C-GLICOSIDOS DERIVADOS DE TIOAZUCARES.

La introducción del grupo *terc-butiltio*, que supone un gran impedimento estérico, junto con la capacidad de pérdida del catión *terc-butilo* (muy estable) en circunstancias adecuadas, permite proponer la síntesis de C-Glicósidos derivados de tioazúcares por ciclación de la cadena polihidroxi-alquílica de forma análoga a la reacción de "anhidrización" de los "condensados" de García González (154).

#### 3.3.1.- Tratamiento de análogos de C-Glicósidos derivados de tioazúcares, con azufre en la posición $\alpha$ de la cadena, con 2-metil-2-propanotiol en medio ácido.

Cuando el grupo *terc-butiltio* se encuentra en la posición  $\alpha$  de la cadena, la ciclación de esta se realizará casi con toda seguridad con retención de configuración sobre el carbono 1, de tal forma que el diasterómero D-arabino conducirá así al anómero- $\alpha$ , e igualmente el diasterómero D-ribo conducirá al anómero- $\beta$ , a través de una sustitución nucleofílica intramolecular.

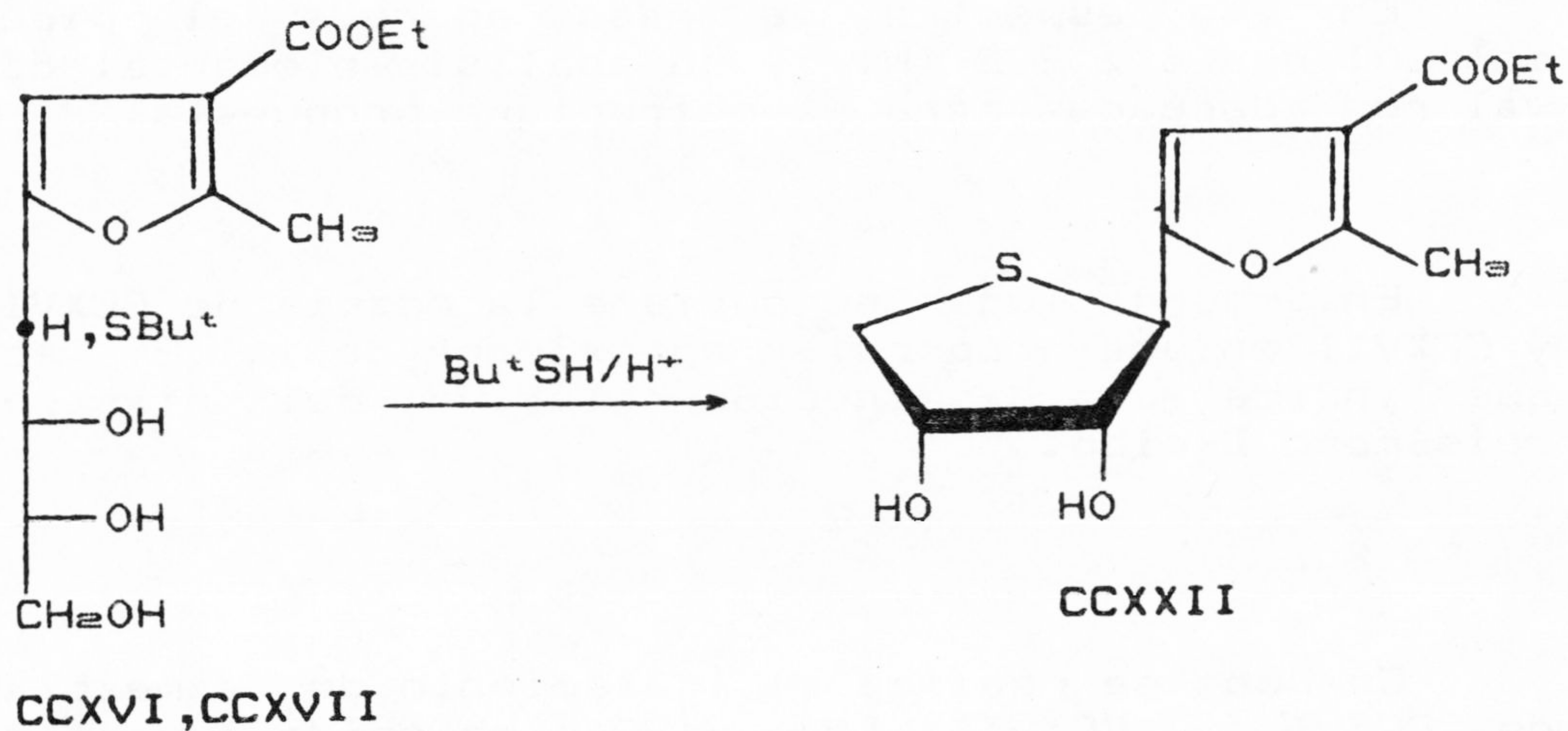


3.3.1.1.- Reacción de 5-(1-S-*terc*-butil-1-tio-D-*arabino*- y -D-*ribo*-tetritol-1-il)-3-*etoxicarbonil*-2-metilfurano (CCXVI y CCXVII) con 2-metil-2-propanotiol en medio ácido.

El tratamiento de la mezcla de CCXVI y CCXVII (aprox. 1:2) con 2-metil-2-propanotiol y ácido clorhídrico concentrado durante 20 h conduce tras cromatografía en columna, y en primer lugar, sólo a CCXXII (28%,  $[\alpha]_D -167^\circ$ ), uno de los dos posibles isómeros cíclicos. Su estructura ha sido determinada en base a su análisis elemental y datos espectroscópicos, así como a la obtención de su derivado acetilado CCXXXVII e isopropiliden derivado CCXXXVIII.



La asignación de la configuración sobre C-1 de los C-Nucleósidos se ha basado en los datos de r.m.n. para los pares- $\alpha,\beta$  según realizaron anteriores investigadores (268-275).



Su espectro de IR presenta una banda ancha a  $3450\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a la vibración de tensión de los grupos OH, junto con otras características a  $1730\text{ cm}^{-1}$  (tensión de C=O en -COOEt) y a  $1590\text{ cm}^{-1}$  (tensión en dobles enlaces conjugados).

Su espectro de  $^1\text{H}$ -r.m.n. confirma la existencia del protón aromático a  $\delta\ 6.54$  (s, 1 H), la presencia de 2 OH como una señal ancha que integra por 2 H y que se cambia con  $\text{D}_2\text{O}$  a  $\delta\ 3.30\text{--}2.90$ , el desplazamiento a campo más alto de H-4,4' (correspondientes al carbono terminal originario) hasta  $\delta\ 3.22$  y  $2.90$  como consecuencia de la unión del carbono con el átomo de azufre, y la desaparición de la señal que correspondía al grupo  $\text{Me}_3\text{C}$ .

De su espectro de  $^{13}\text{C}$ -r.m.n. se resaltan especialmente las señales debidas a los átomos de carbono unidos directamente al átomo de azufre y que son  $\delta$  45.6 (C-1) y  $\delta$  33.68 (C-4), mientras que este último aparecía a  $\delta$  63.75 y 63.38 en la mezcla de partida, lo que vuelve a confirmar esta unión por cierre de la cadena.

En su espectro de masa aparece el pico molecular a  $m/z$  272 ( $M^+$ ) y su análisis elemental dá valores adecuados para la estructura propuesta.

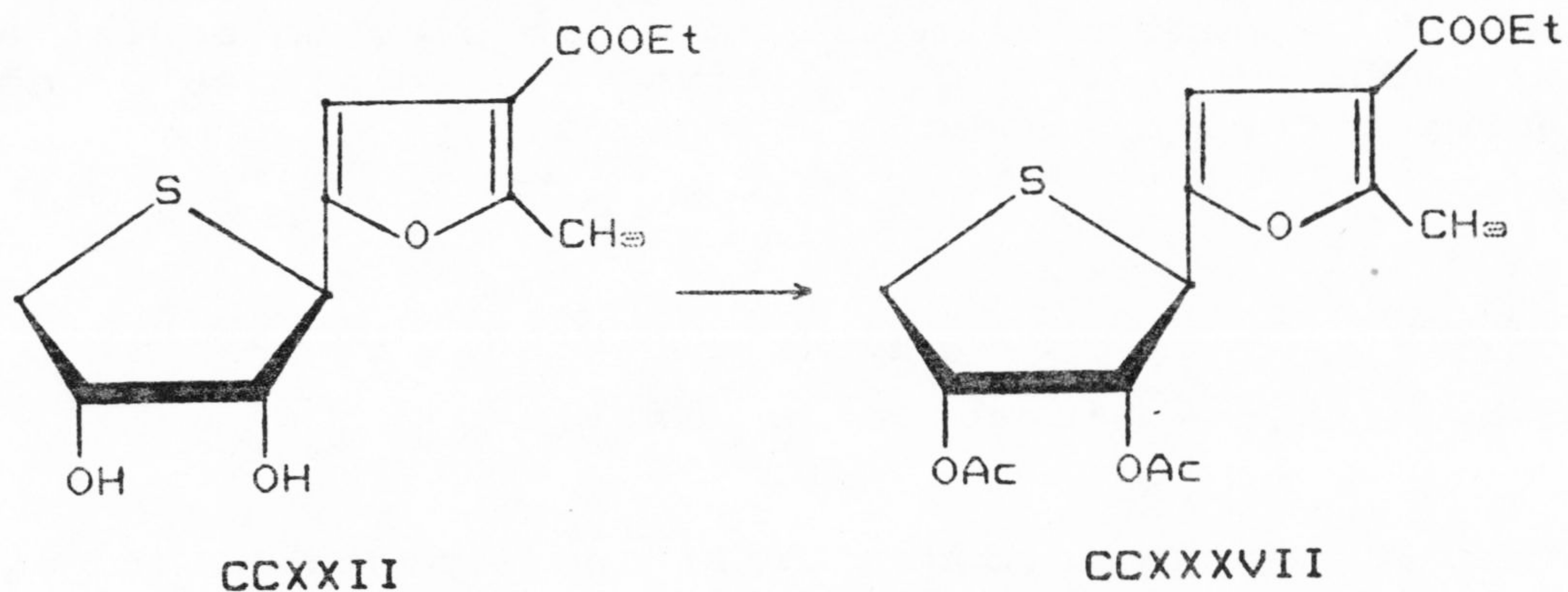
En segundo lugar se obtiene la mezcla de CCXVI y CCXVII en una proporción aproximada de 1:1.2, lo que indica una disminución relativa del diastereoisómero D-ribo.

Cuando se realiza el tratamiento de la mezcla de CCXVI y CCXVII ( $[\alpha]_D -18^\circ$ ), obtenida a partir de 5-( $\beta$ -D-eritrofuranosil)-3-etoxicarbonil-2-metilfurano, en las mismas condiciones experimentales, pero sólo con un tiempo de reacción de 8 h, se obtiene en primer lugar una mezcla de 3-etoxicarbonil-2-metil-5-(4-tio- $\alpha$ - y - $\beta$ -D-eritrofuranosil)furano ( $[\alpha]_D -148^\circ$ , 27%), y en segundo lugar la mezcla de los productos de partida.

#### 3.3.1.1.1.- Acetilación de CCXXII.

La acetilación convencional de CCXXII lleva tras cromatografía en columna a la purificación de una única fracción correspondiente a 5-(2,3-di-O-acetil-4-tio- $\beta$ -D-eritrofuranosil)-3-etoxicarbonil-2-metilfurano (CCXXXVII) (97%) cuya estructura ha sido determinada de acuerdo con su análisis

elemental y sus datos espectroscópicos.



Su espectro de IR muestra que la acetilación ha sido completa y ofrece como bandas más características las que aparecen a  $3110\text{ cm}^{-1}$  (tensión C-H), a  $1760\text{ cm}^{-1}$  (tensión C=O en  $-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_3$ ), a  $1722\text{ cm}^{-1}$  (tensión C=O en  $-\text{COOEt}$ ), a  $1620\text{ cm}^{-1}$  (tensión C=C) y a  $1586\text{ cm}^{-1}$  (tensión en dobles enlaces conjugados).

De su espectro de  $^1\text{H-r.m.n.}$  se destaca la presencia de la señal correspondiente al protón aromático como un singulete a  $\delta\ 6.54$ , los dos singuletes a  $\delta\ 2.12$  y  $2.06$  que integran por 6 H y corresponden a 2 Ac, y la ausencia de señal causada por  $\text{Me}_3\text{C}$ . También puede observarse el desplazamiento a campo más alto de H-4,4' que aparecen a  $\delta\ 3.37$  y  $3.00$ .

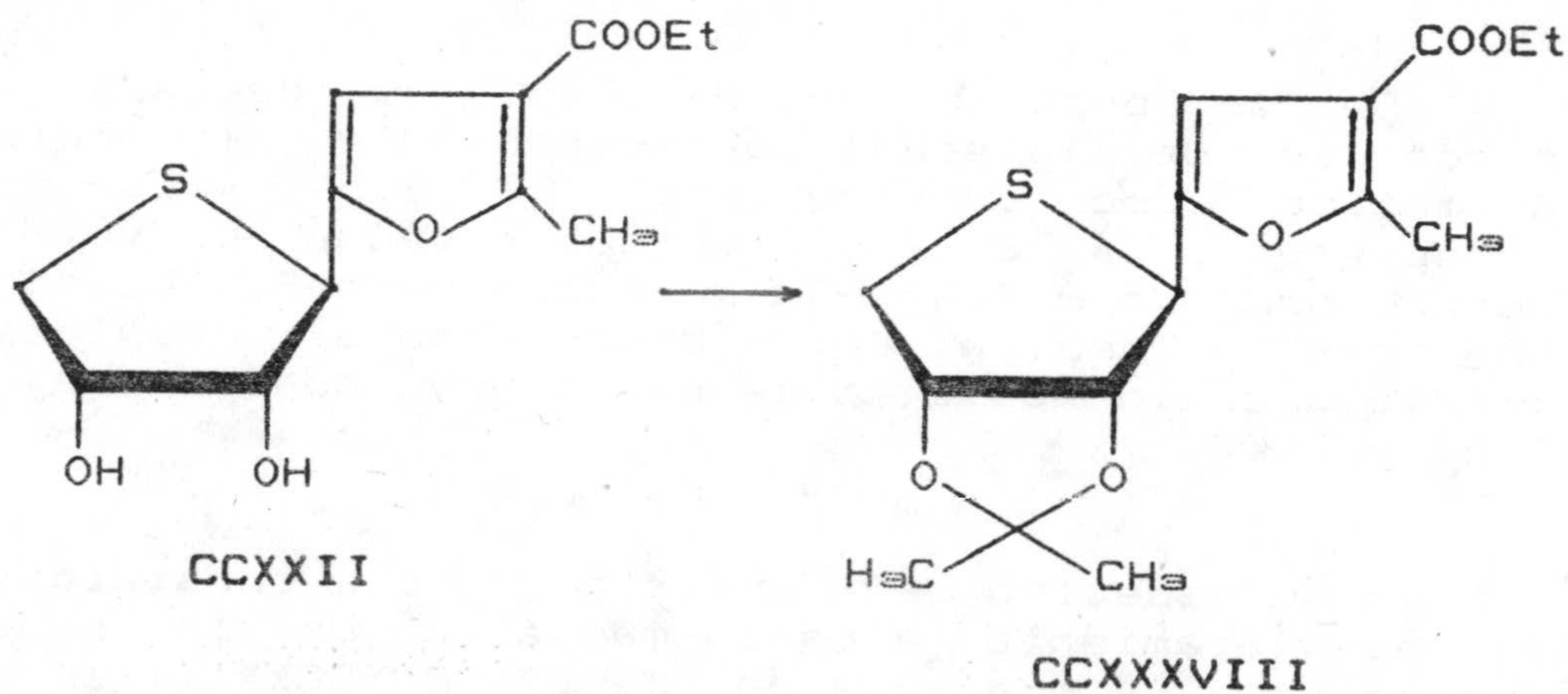
En su espectro de  $^{13}\text{C-r.m.n.}$  puede constatararse el desplazamiento a campo más alto de la señal debida a C-4 que pasa de  $\delta\ 33.68$  (CCXXII) a  $\delta\ 31.45$  como consecuencia de su unión con el átomo de

azufre y del apantallamiento que producen los grupos Ac.

Su espectro de masas presenta pico molecular a  $m/z$  356 ( $M^+$ ) y su análisis elemental está de acuerdo con la estructura propuesta.

### 3.3.1.1.2.- Acetonación de CCXXII.

El tratamiento de CCXXII con acetona anhidra, 2,2-dimetoxipropano y ácido p-toluensulfónico conduce tras cromatografía en columna del crudo de reacción a la obtención de una sola fracción que corresponde a 3-etoxicarbonil-5-(2,3-0-isopropilidén-4-tio- $\beta$ -D-eritrofuranosil)-2-metilfurano (80%, CCXXXVIII), cuya estructura ha sido establecida considerando su análisis elemental y sus datos espectroscópicos.



De su espectro de IR ha desaparecido la banda ancha que había a  $3450\text{ cm}^{-1}$  (CCXXII), lo cual indica la inexistencia de grupos OH. Las bandas a  $3115$ ,  $1620$  y  $1588\text{ cm}^{-1}$  pueden ser asociadas en conjunto a la presencia del anillo de furano, correspondiendo a las tensiones relacionadas con dobles enlaces, y a  $1725\text{ cm}^{-1}$  tenemos la banda de tensión C=O en -COOEt.

En su espectro de  $^1\text{H}$ -r.m.n. puede verse de nuevo la presencia de la señal correspondiente al protón aromático a  $\delta$  6.40 como un singulete, la ausencia de señal de Me $\equiv$ C y el desplazamiento a campo alto de las señales correspondientes a H-4,4' debido a la unión del carbono C-4 con el átomo de azufre, que aparecen a  $\delta$  3.06.

En su espectro de  $^{13}\text{C}$ -r.m.n. se muestra la desaparición de las señales del grupo Me $\equiv$ C, así como el desplazamiento a campo más alto de la señal de C-4 que pasa ahora a  $\delta$  37.74, como consecuencia de su unión con el átomo de azufre.

Su espectro de masas presenta pico molecular a  $m/z$  312 ( $M^+$ ) y su análisis elemental da porcentajes de H y C dentro del rango permitido según la estructura propuesta.

3.3.1.2.- Reacción de 3-acetil-5-(1-S-terc-butil-1-tio-D-arabino- y -D-ribo-tetritol-1-il)-2-metilfurano (CCXXV y CCXXVI) con 2-metil-2-propanotiol en medio ácido.

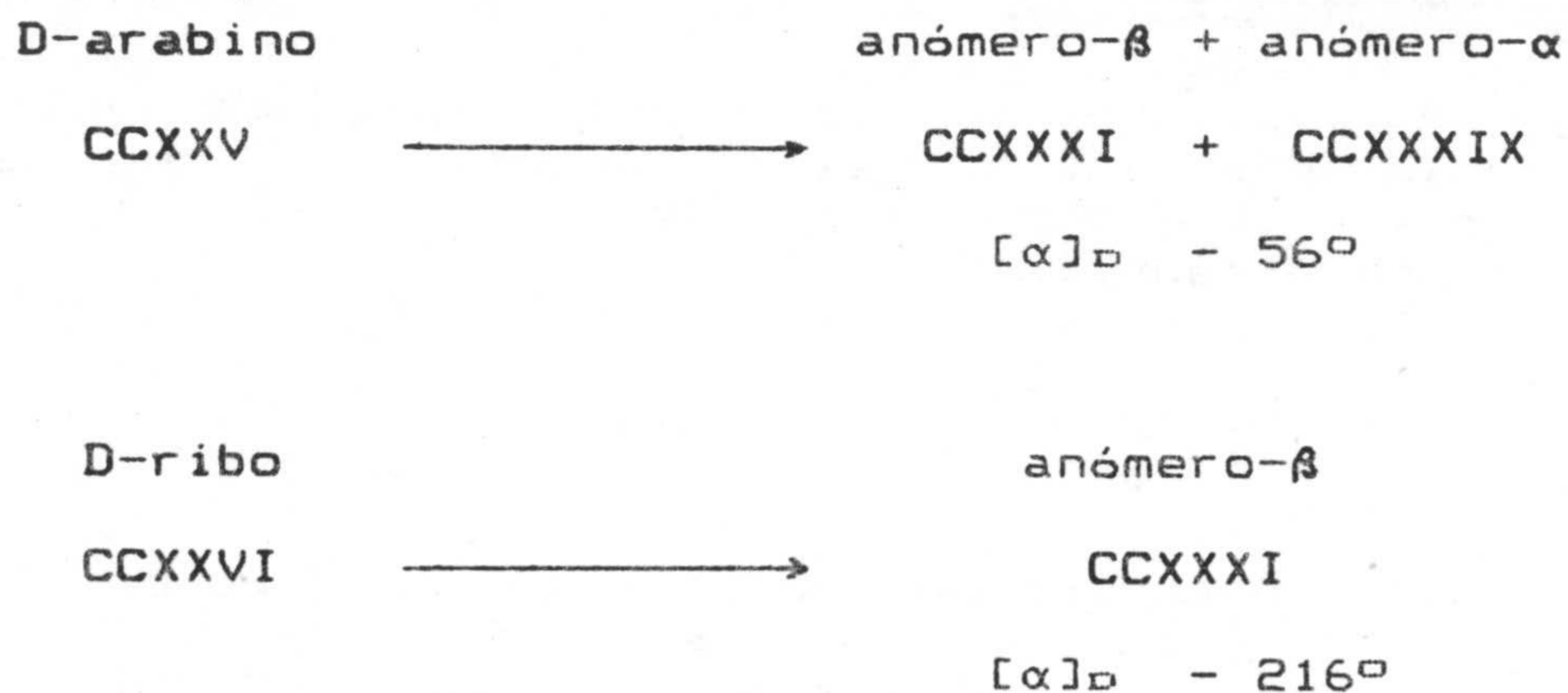
El tratamiento de CCXXV con 2-metil-2-propanotiol y ácido clorhídrico concentrado

durante 24 h lleva tras cromatografía en columna al aislamiento en primer lugar de la mezcla de 3-acetil-2-metil-5-(4-tio- $\beta$ - y  $\alpha$ -D-eritrofurano-sil)furano (CCXXXI y CCXXXIX) (22%,  $[\alpha]_D -56^\circ$ ), y en segundo lugar del producto de partida (12%).

El tratamiento en idénticas condiciones de CCXXV y CCXXVI durante 5 días llevó al aislamiento y purificación por cromatografía en columna de CCXXXI (29%), en primer lugar, y en segundo de la mezcla de partida (10%).

Igualmente el tratamiento de CCXXVI en las mismas condiciones durante 24 h llevó al aislamiento en primer lugar de CCXXXI (31%) y en segundo lugar del producto de partida (27%).

Esto lleva a la conclusión que esquematizamos:



La asignación de la configuración sobre C-1 de los C-Nucleósidos se ha basado en los datos de

r.m.n. para los pares- $\alpha, \beta$  según realizaron anteriores investigadores (268-275).

### 3.3.1.2.1.- Determinación estructural de CCXXXI.

La determinación estructural de CCXXXI está basada en los datos espectroscópicos y de análisis elemental.

Su espectro de IR presenta una banda ancha a  $3383 \text{ cm}^{-1}$  correspondiente a la vibración de tensión de los grupos OH, y otras bandas características a  $1662 \text{ cm}^{-1}$  (tensión C=O) y a  $1560 \text{ cm}^{-1}$  (tensión en dobles enlaces conjugados).

Su espectro de  $^1\text{H}$ -r.m.n. confirma la existencia del protón aromático a  $\delta$  6.52 (s, 1 H), la presencia de 2 OH como dos singuletes a  $\delta$  2.11 y 2.03 que integran por 2 H y que se cambian con  $\text{D}_2\text{O}$ , el desplazamiento a campo más alto de H-4,4' (correspondientes al carbono terminal original) hasta  $\delta$  3.28 y 2.93, como consecuencia de la unión del carbono con el átomo de azufre, y la desaparición de la señal que correspondía al grupo  $\text{Me}_3\text{C}$ .

De su espectro de  $^{13}\text{C}$ -r.m.n. se resaltan especialmente las señales debidas a los átomos de carbono unidos directamente al átomo de azufre y que son  $\delta$  45.52 (C-1) y  $\delta$  33.75 (C-4), mientras que este último aparecía a  $\delta$  63.32 (CCXXV) y  $\delta$  63.99 (CCXXVI), lo que vuelve a corroborar la unión por cierre de la cadena.

Su análisis elemental está de acuerdo con la estructura propuesta.

### 3.3.1.2.2.- Determinación estructural de CCXXXIX.

La determinación estructural de CCXXXIX está basada en los datos espectroscópicos obtenidos por eliminación de los datos correspondientes a CCXXXI a partir de los de la mezcla de ambos.

Su espectro de IR presenta una banda ancha a  $3414\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a la vibración de tensión de los grupos OH, y otra banda característica a  $1663\text{ cm}^{-1}$  (tensión CO en  $-\text{CO}-\text{CH}_3$ ).

Su espectro de  $^1\text{H-r.m.n.}$  proporciona la señal del protón aromático a  $\delta\ 6.67$  (s, 0.4 H) y la del protón anomérico, claramente distinguible, a  $\delta\ 4.57$  (d, 0.4 H, J 5.0 Hz), junto con las correspondientes a H-4,4' que aparecen respectivamente a  $\delta\ 3.12$  (dd, 0.4 H, J 10.5 y 8.0 Hz) y a  $\delta\ 3.03$  (dd, 0.4 H, J 10.5 y 8.5 Hz) a campo considerablemente más alto como consecuencia de la unión de C-4 con azufre.

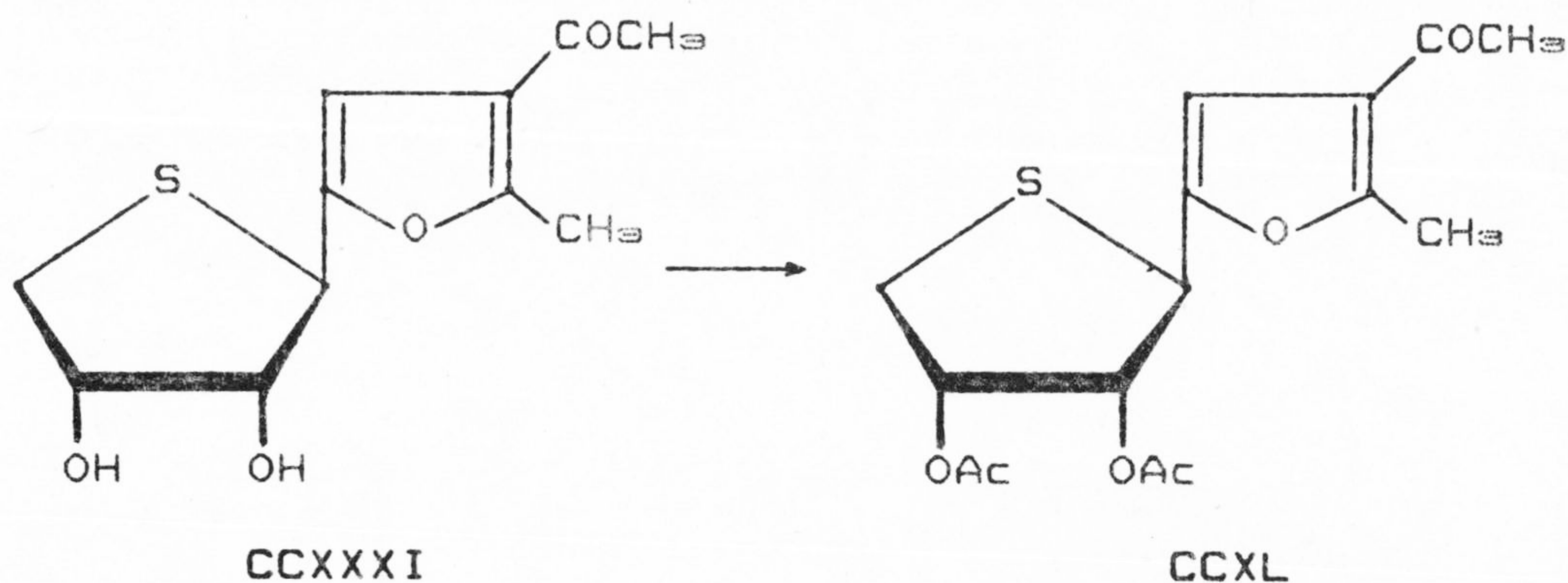
### 3.3.1.2.3.- Acetilación de CCXXXI.

La acetilación convencional de CCXXXI lleva tras cromatografía en columna a la purificación de una única fracción correspondiente a 3-acetil-5-(2,3-di-O-acetil-4-tio- $\beta$ -D-eritrofuranosil)-2-metilfurano (CCXL, 84%) cuya estructura ha sido determinada de acuerdo con sus datos espectroscópicos.

Su espectro de IR muestra que la acetilación ha sido completa y ofrece como bandas más características las que aparecen a  $3113\text{ cm}^{-1}$  (tensión C=C), a  $1745\text{ cm}^{-1}$  (tensión C=O en  $-\text{OCOCH}_3$ ), a



1676  $\text{cm}^{-1}$  (tensión CO en  $\text{C}-\text{COCH}_3$ ), y a 1562  $\text{cm}^{-1}$  (tensión en dobles enlaces conjugados).

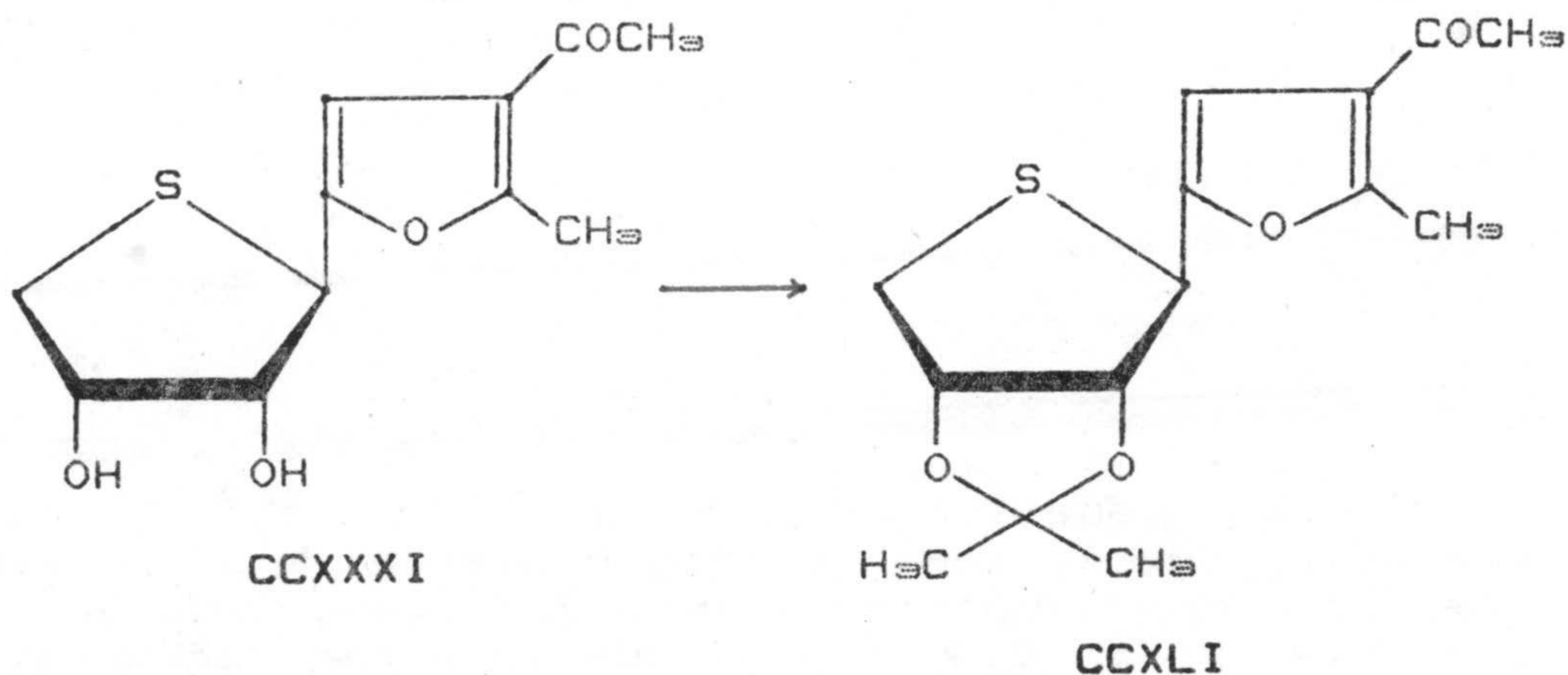


De su espectro de  $^1\text{H}$ -r.m.n. se destaca la presencia de la señal correspondiente al protón aromático como un singulete a  $\delta$  6.49, los dos singuletes a  $\delta$  2.09 y 2.02 que integran por 6 H y corresponden a 2 Ac, y la ausencia de señal debida a  $\text{Me}_3\text{C}$ , también podemos ver el desplazamiento a campo más alto de H-4,4' que aparecen a  $\delta$  3.34 y 2.98.

Igualmente en su espectro de  $^{13}\text{C}$ -r.m.n. se aprecia la ausencia de señales para el grupo  $\text{Me}_3\text{C}$ , así como el desplazamiento a campo más alto de la señal correspondiente a C-4 que pasa de  $\delta$  33.75 (CCXXXI) a  $\delta$  32.63 como consecuencia del apantallamiento que le produce el grupo Ac.

## 3.3.1.2.4.- Acetonación de CCXXXI.

El tratamiento de CCXXXI con acetona anhidra, 2,2-dimetoxipropano y ácido p-toluensulfónico conduce tras cromatografía en columna del crudo de reacción a la obtención de una sola fracción que corresponde a 3-acetil-5-(2,3-O-isopropiliden-4-tio- $\beta$ -D-eritrofuranosil)-2-metilfurano (CCXLI 97%), cuya estructura ha sido establecida considerando sus datos espectroscópicos.



De su espectro de IR ha desaparecido la banda ancha que había a  $3383\text{ cm}^{-1}$  (CCXXXI), lo cual indica la ausencia de grupos OH. Las bandas a  $3100$  y  $1564\text{ cm}^{-1}$ , que pueden ser asociadas en conjunto a la presencia del anillo de furano correspondiendo a las tensiones relacionadas con dobles enlaces, y a  $1674\text{ cm}^{-1}$  (tensión CO en C-CO-CH<sub>3</sub>) son las más características.

En su espectro de  $^1\text{H-r.m.n.}$  se destaca de

nuevo la presencia de la señal correspondiente al protón aromático a  $\delta$  6.39 como un singulete, la ausencia de señal correspondiente a Me<sub>3</sub>C y el desplazamiento a campo alto de las señales correspondientes a H-4,4', debido a la unión del carbono C-4 con el átomo de azufre, apareciendo a  $\delta$  3.19 y 2.98.

Su espectro de <sup>13</sup>C-r.m.n. muestra la desaparición de las señales correspondientes al grupo Me<sub>3</sub>C, así como, el desplazamiento a campo más alto de la señal de C-4 que pasa ahora a  $\delta$  38.08 como consecuencia de su unión con el átomo de azufre.

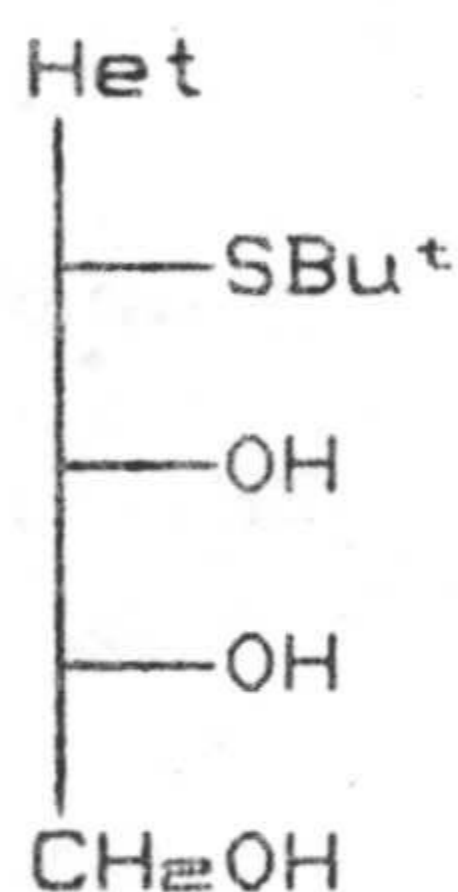
### 3.3.1.3.- Estudio del camino estereoquímico que lleva a la formación de estos C-Glicósidos.

La asignación configuracional se hace teniendo en cuenta que este producto se produce en el seno de la reacción por ciclación intramolecular de las sustancias de cadena abierta, CCXVI, CCXVII, CCXXV y CCXXVI. Es decir, se deduce del camino estereoquímico que lleva a la formación de estas sustancias a partir de sus precursores.

Casi con toda seguridad cabe esperar que se produzca la reacción con retención de la configuración, tal como se representa en el siguiente esquema.

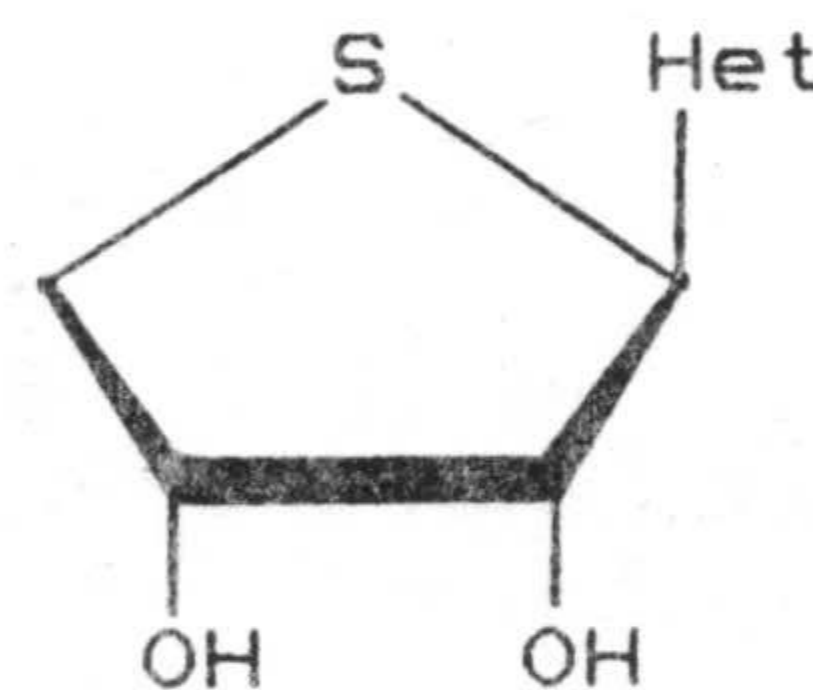
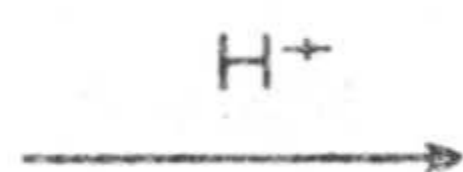
Así sucede en el caso de partir de configuración D-ribo, en donde se produce una retención total de la configuración sobre C-1. Sin

embargo, cuando partimos de la configuración D-arabino observamos que CCXVI no conduce a CCXLII y que CCXXV conduce tanto a CCXXXI como a CCXXXIX (relación 3:2).



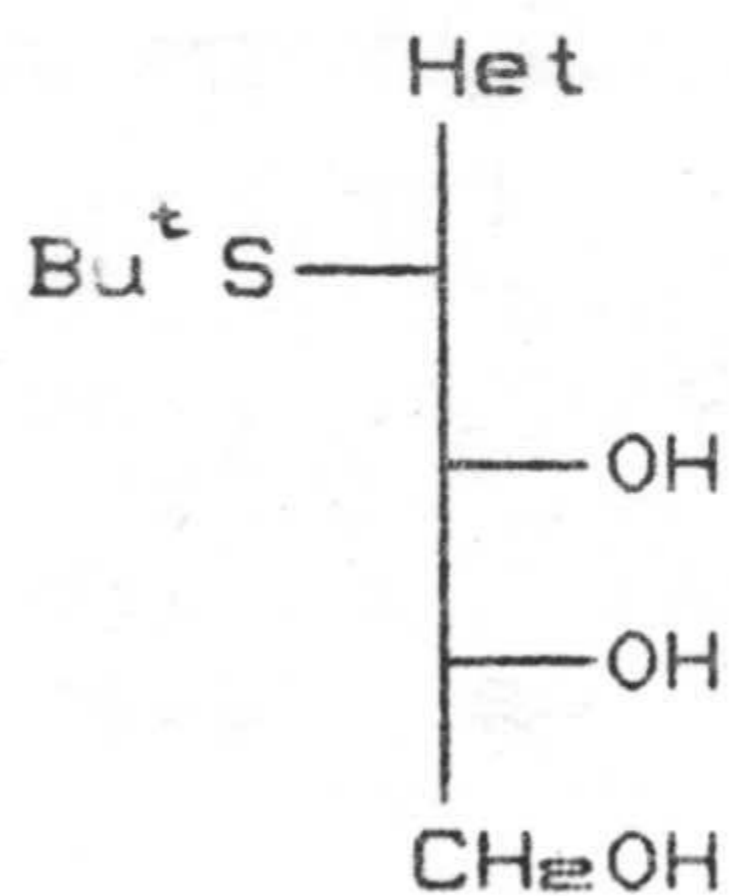
CCXVII

CCXXVI



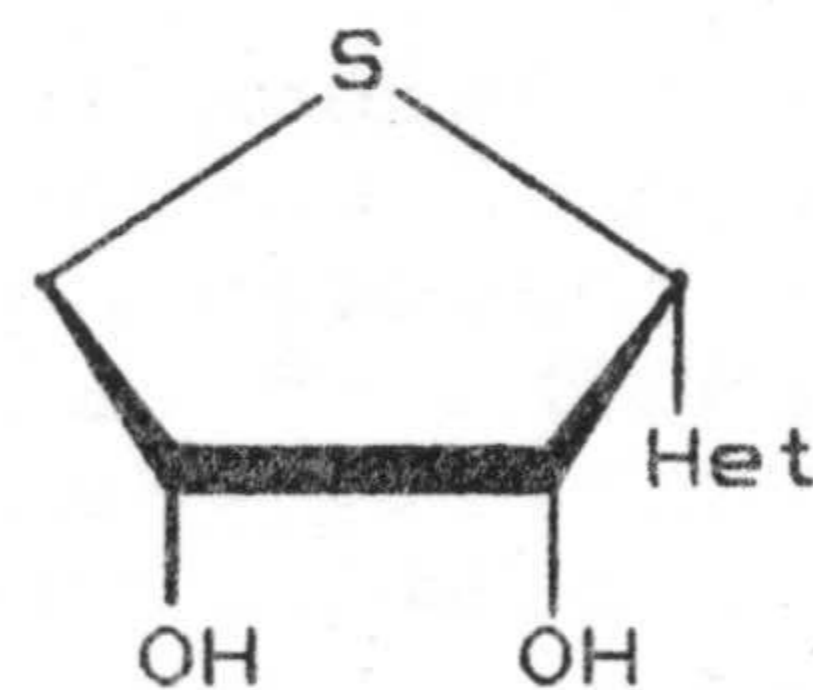
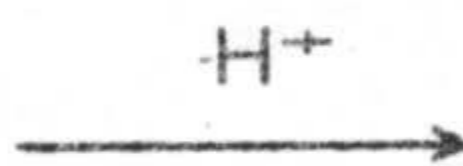
CCXXII

CCXXXI



CCXVI

CCXXV

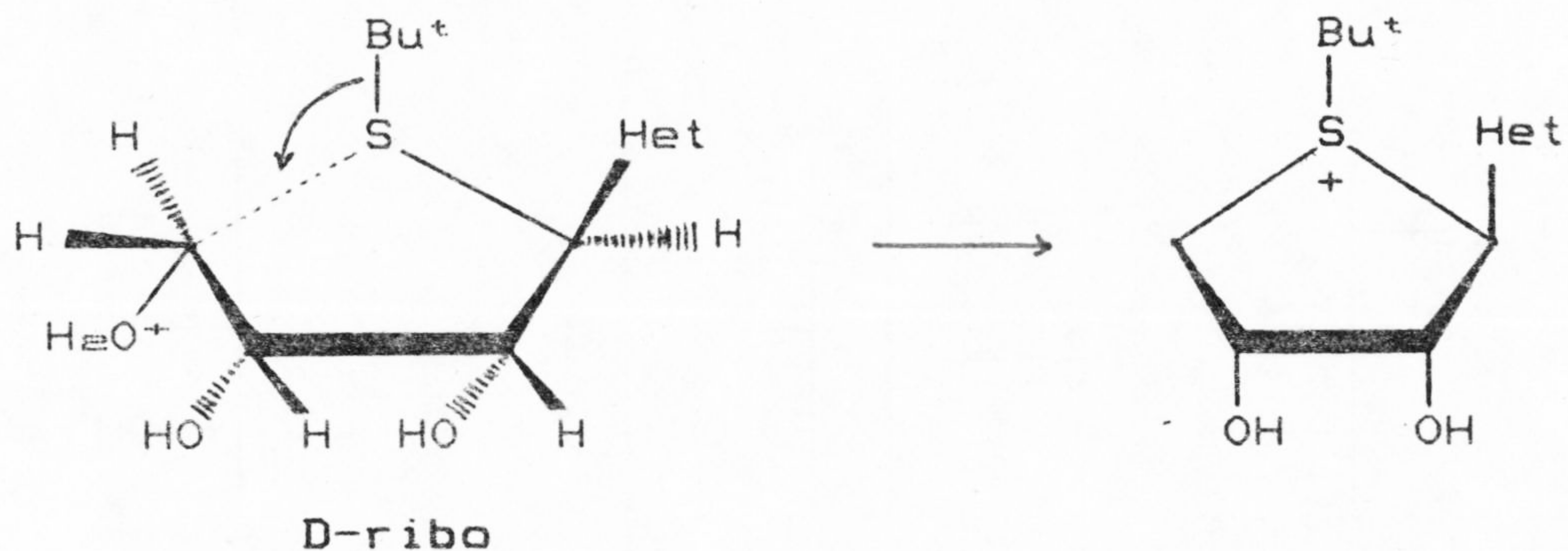


CCXLII

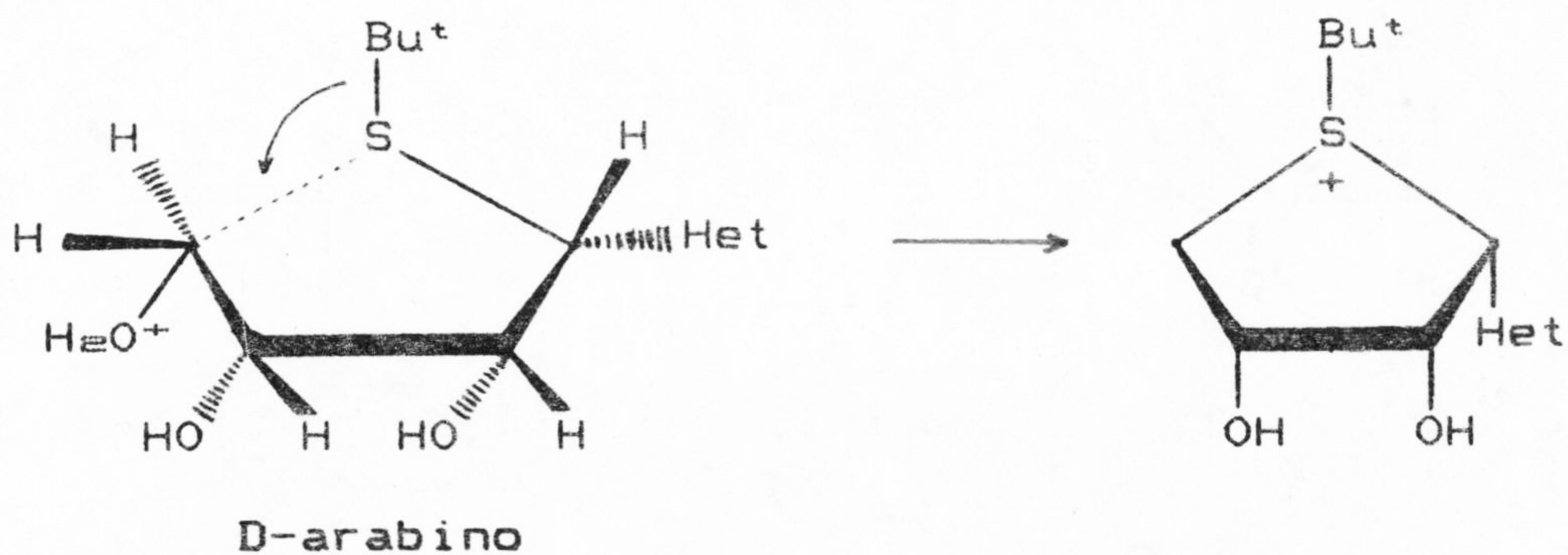
CCXXXIX

Esto puede, quizás, ser explicado en función de las interacciones estéricas que se producen en

los estados de transición correspondientes:



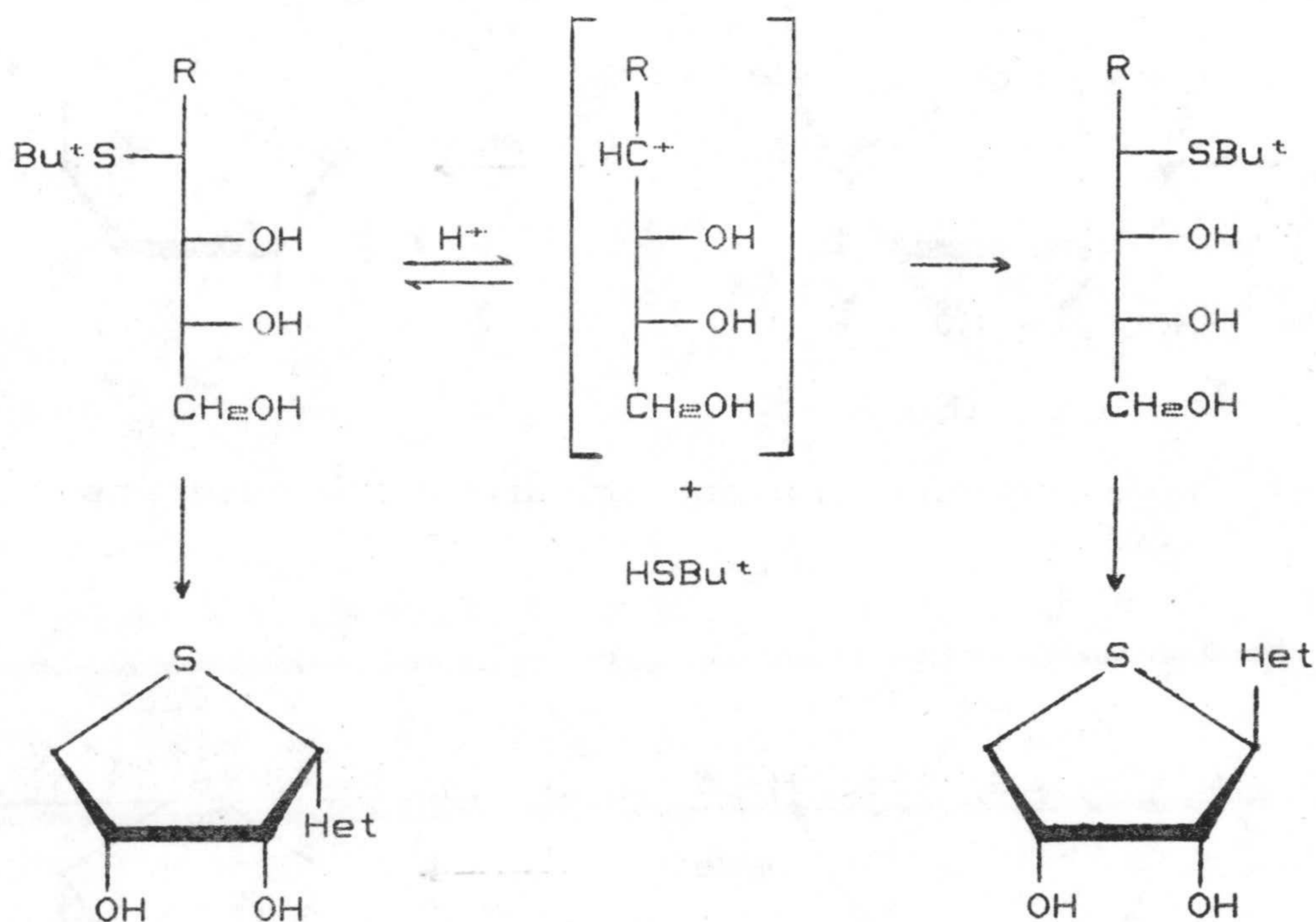
No desfavorecido por impedimentos estéreos.



Desfavorecido por impedimentos estéreos.

Y especialmente en el caso de CCXXV, parece que se produce simultáneamente un estado de transición no demasiado desfavorecido junto con la ruptura del enlace C-S, en las condiciones de reacción, y formación de un carbocación sobre C-1 que

puede conducir tanto a configuración D-arabino como D-ribo y posterior ciclación de ambos.



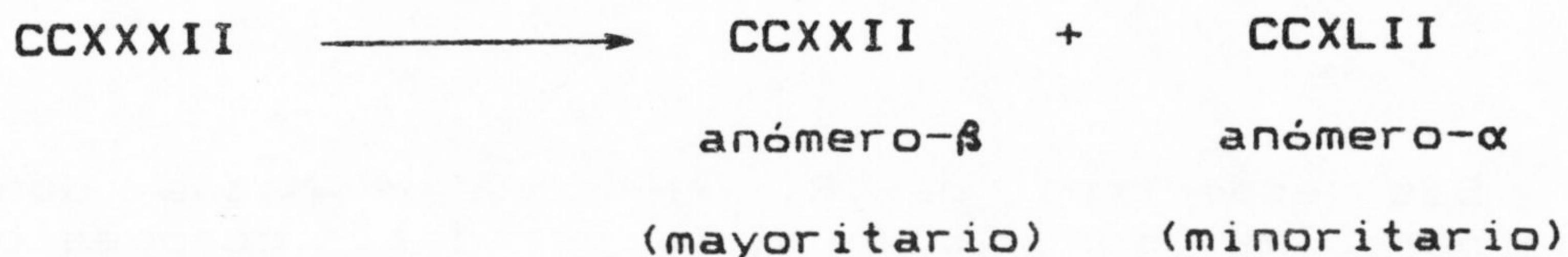
3.3.2.- Tratamiento de análogos de C-Glicósidos derivados de tioazúcares, con azufre en el carbono terminal, con ácido clorhídrico concentrado.

Quando el grupo terc-butiltio se encuentra en la posición terminal de la cadena, la ciclación de

ésta se realizará de forma similar a la reacción de "anhidrización" de los "condensados" de García Gonzalez (154), llevando fundamentalmente a la formación del anómero- $\beta$  con inversión de la configuración, ya sea por mecanismo  $S_N1$ , como  $S_N2$ , o ambos simultáneamente, teniendo en cuenta la estabilidad de sus estados de transición como veremos más adelante.

3.3.2.1.- Síntesis de 3-etoxicarbonil-2-metil-5-(4-tio- $\beta$ - y - $\alpha$ -D-eritrofuranosil)furano (CCXXII y CCXLII).

El tratamiento de CCXXXII con ácido clorhídrico concentrado durante 5 min conduce, tras cromatografía en columna, al aislamiento de una única fracción correspondiente a la mezcla de CCXXII (mayoritario) y CCXLII (minoritario) (99%,  $[\alpha]_D - 138^\circ$ ). Su naturaleza ha sido determinada en base a sus datos espectroscópicos, así como, por la obtención de la mezcla de sus derivados acetilados CCXXXVII y CCXLIII.

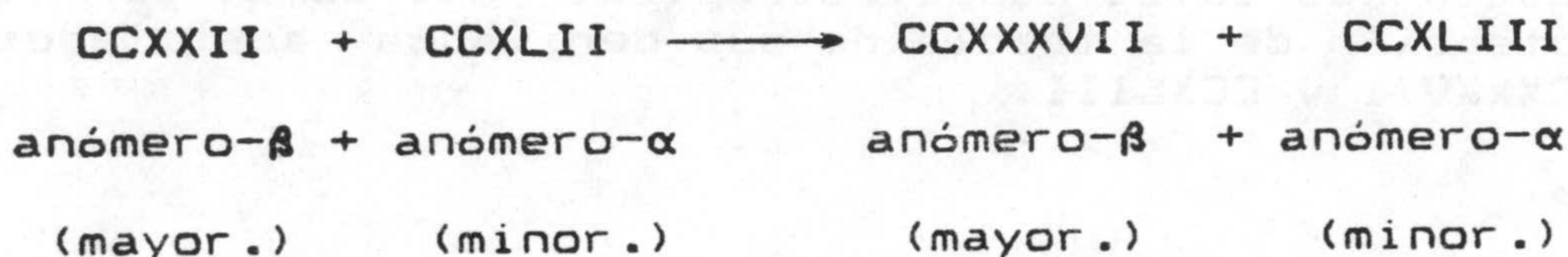


Sus espectros de IR,  $^1\text{H-r.m.n}$  y Masas son idénticos a los obtenidos de CCXXII, excepto las

señales de  $^1\text{H-r.m.n.}$  a  $\delta$  6.69 como singulete que corresponde al protón aromático y a  $\delta$  3.1-2.9 como multiplete correspondiente a los protones H-4,4' de CCXLII.

### 3.3.2.1.1.- Acetilación de la mezcla de CCXXII y CCXLII.

La acetilación convencional de la mezcla de CCXXII y CCXLII lleva, tras cromatografía en columna, a la purificación y aislamiento de una única fracción correspondiente a la mezcla de 5-(2,3-di-O-acetil-4-tio- $\beta$ - y - $\alpha$ -D-eritrofuranosil)-3-etoxicarbonil-2-metilfurano (CCXXXVII mayoritario y CCXLIII minoritario) (67%,  $[\alpha]_D - 132^\circ$ ). Su composición ha sido establecida en base a sus datos espectroscópicos.



Sus espectros de IR,  $^1\text{H-r.m.n.}$  y Masas son superponibles con los obtenidos del compuesto CCXXXVII, excepto para las señales de  $^1\text{H-r.m.n.}$  a  $\delta$  6.64 como singulete que corresponde al protón aromático, a  $\delta$  4.72 como doblete que corresponde al protón H-1, y a  $\delta$  3.25-3.20 como multiplete que corresponde a los protones H-4,4' de CCXLIII.



3.3.2.2.- Reacción de 3-acetil-5-(4-S-terc-butyl-4-tio-D-arabino-tetritol-1-il)-2-metil-furano (CCXXXV) con ácido clorhídrico concentrado.

El tratamiento de CCXXXV con ácido clorhídrico concentrado durante 5 min conduce, tras cromatografía en columna, al aislamiento de una única fracción correspondiente a la mezcla de CCXXXI y CCXXXIX (trazas) (88%,  $[\alpha]_D - 205^\circ$ ).

Se realiza una cristalización fraccionada de la mezcla pudiendo aislarse varias cosechas de CCXXXI hasta llegar a un crudo del que no pudo separarse CCXXXIX.

3.3.2.2.1.- Acetilación de la mezcla de CCXXXI y CCXXXIX (trazas).

La acetilación convencional de la mezcla de CCXXXI y CCXXXIX (trazas) lleva, tras cromatografía en columna, al aislamiento y purificación de una única fracción correspondiente a la mezcla de 3-acetil-5-(2,3-di-O-acetil-4-tio- $\beta$ - y - $\alpha$ -D-eritro-furanosil)-2-metilfurano (CCXL y CCXLIV (trazas), (82%,  $[\alpha]_D - 149^\circ$ ). Su composición ha sido establecida en base a sus datos espectroscópicos.

Sus espectros de IR y  $^1\text{H-r.m.n.}$  son coincidentes con los obtenidos para CCXL y como única diferencia podemos considerar sus valores de poder rotatorio.

$\beta$   $[\alpha]_D - 154^\circ$  ;  $\beta + \alpha$  (trazas)  $[\alpha]_D - 149^\circ$

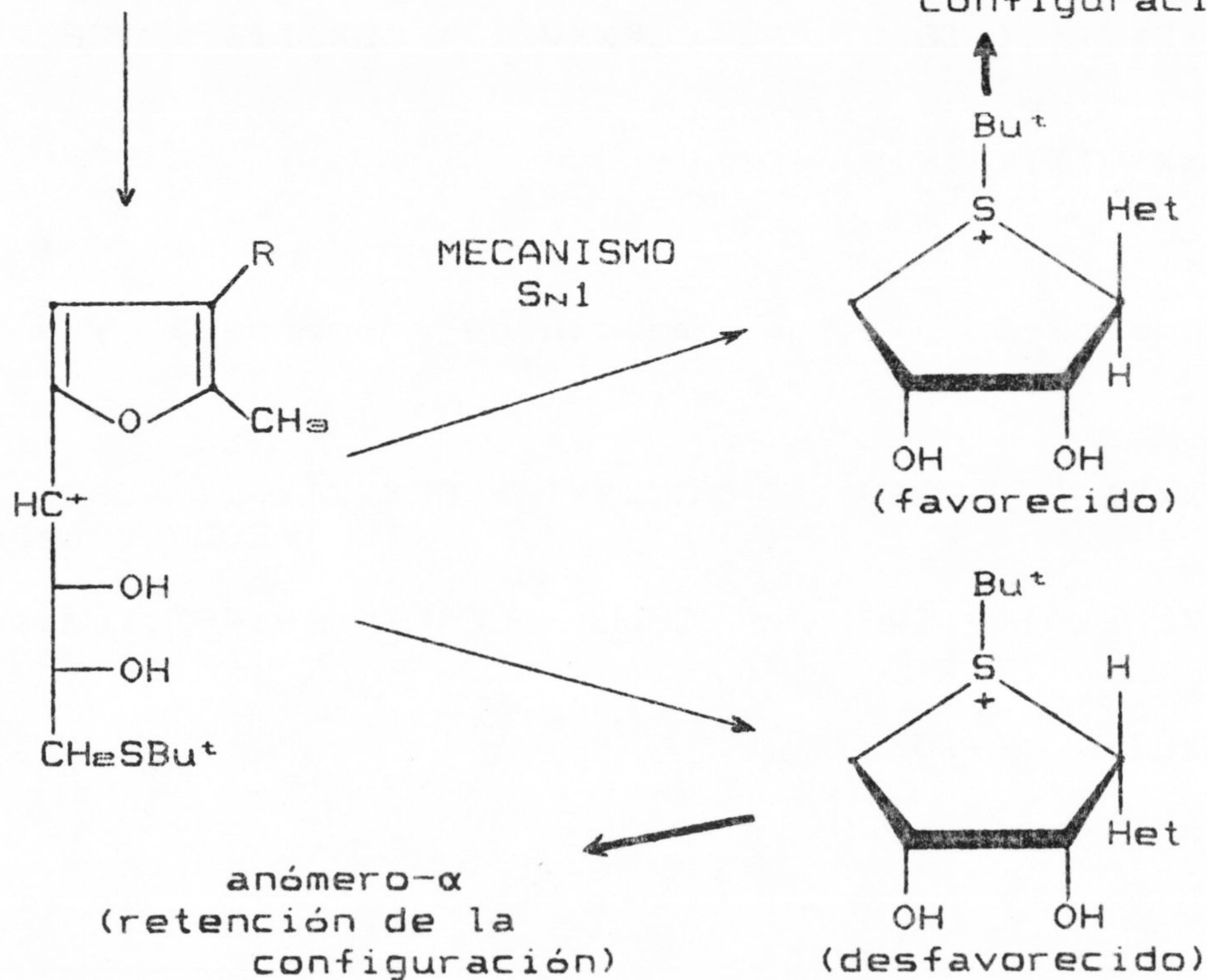
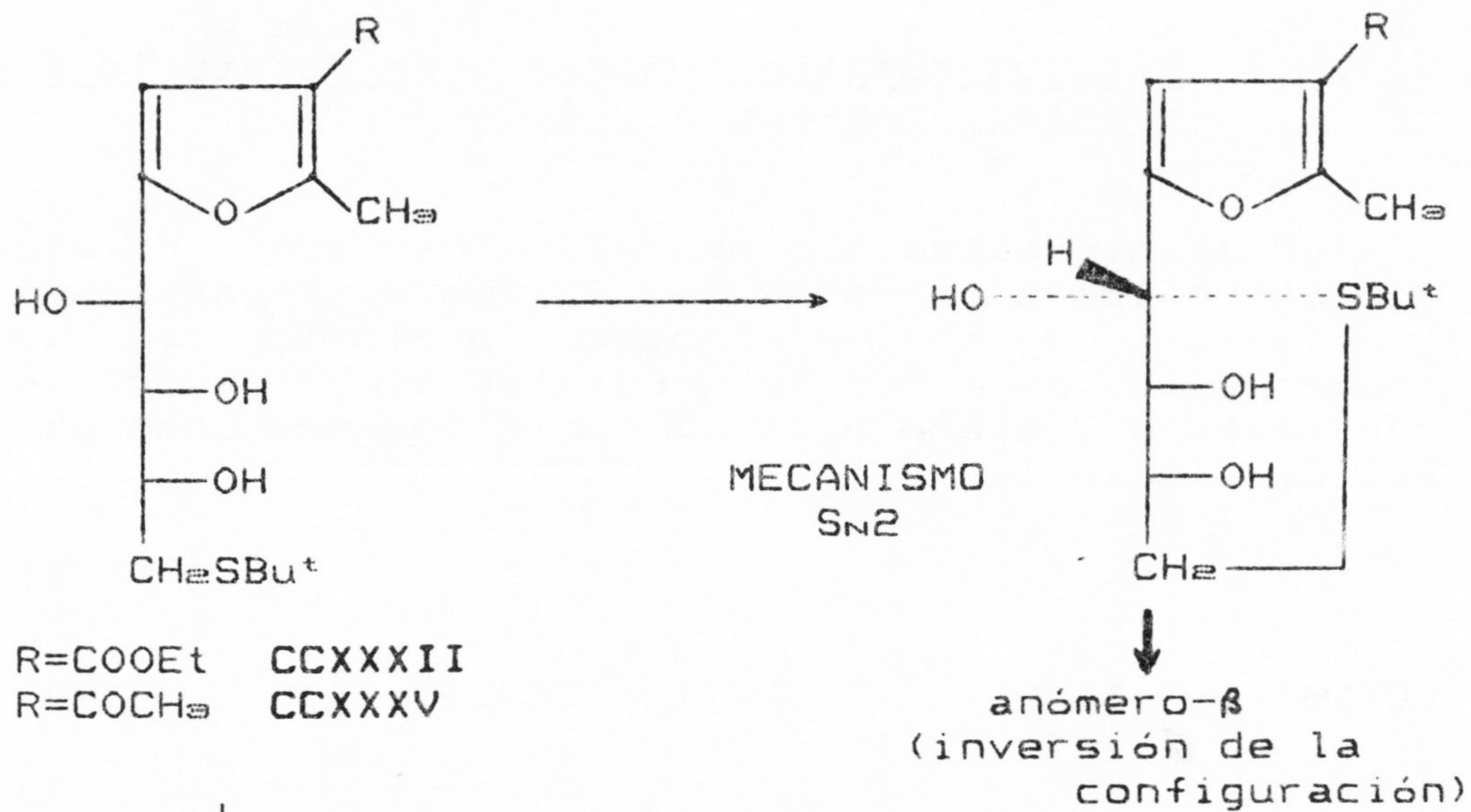
3.3.2.3.- Estudio del camino estereoquímico que lleva a la formación de estos C-Glicósidos.

Como antecedentes directos de este proceso de ciclación se pueden considerar las reacciones de "anhidrización" en los condensados de García Gonzalez (154), haciéndose notar que pueden transcurrir a través de un proceso tipo  $S_N1$  con inversión total, o muy predominante, de la configuración del átomo de carbono situado sobre la posición "furílica".

Considerando la configuración de la cadena trihidroxibutílica en CCXXXII y CCXXXV y teniendo en cuenta que el compuesto de similar configuración, pero con cadena tetrahidroxibutílica sufre una parcial racemización en el proceso de "anhidrización", podría, por analogía, esperarse un similar comportamiento estereoquímico.

No obstante, esta hipótesis podría no ser fiable considerando que un incremento en la nucleofilia de la parte de la molécula que actúa como tal podría hacer que el mecanismo operante, cuando es un átomo de azufre el nucleófilo, fuese realmente de tipo  $S_N2$ . En este caso debería observarse una inversión neta de la configuración, aunque este hecho no sería suficiente para afirmar que fuera éste el mecanismo de la transformación observada.

En el esquema siguiente se representan los posibles estados de transición para el proceso en ambos casos.





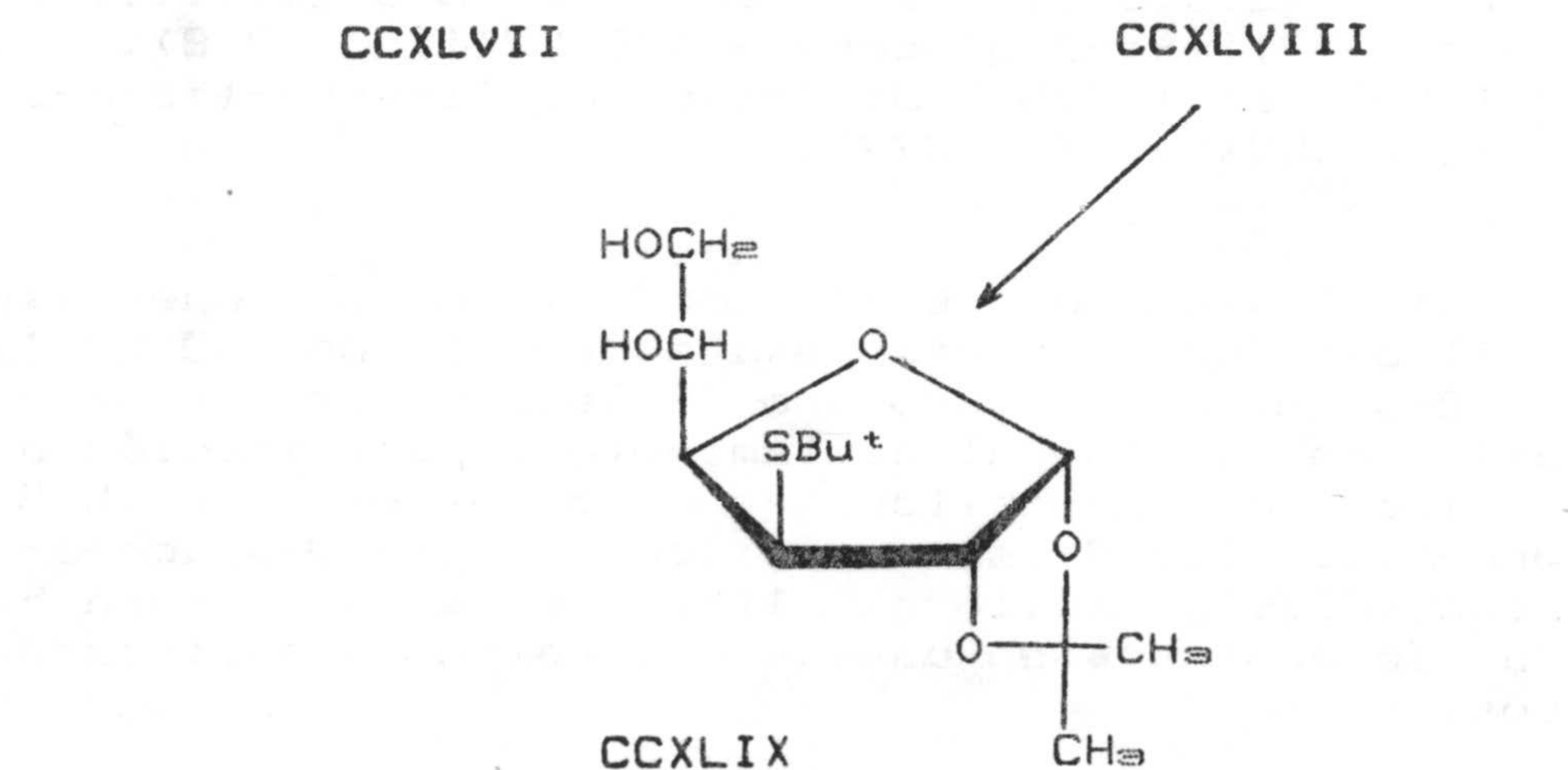
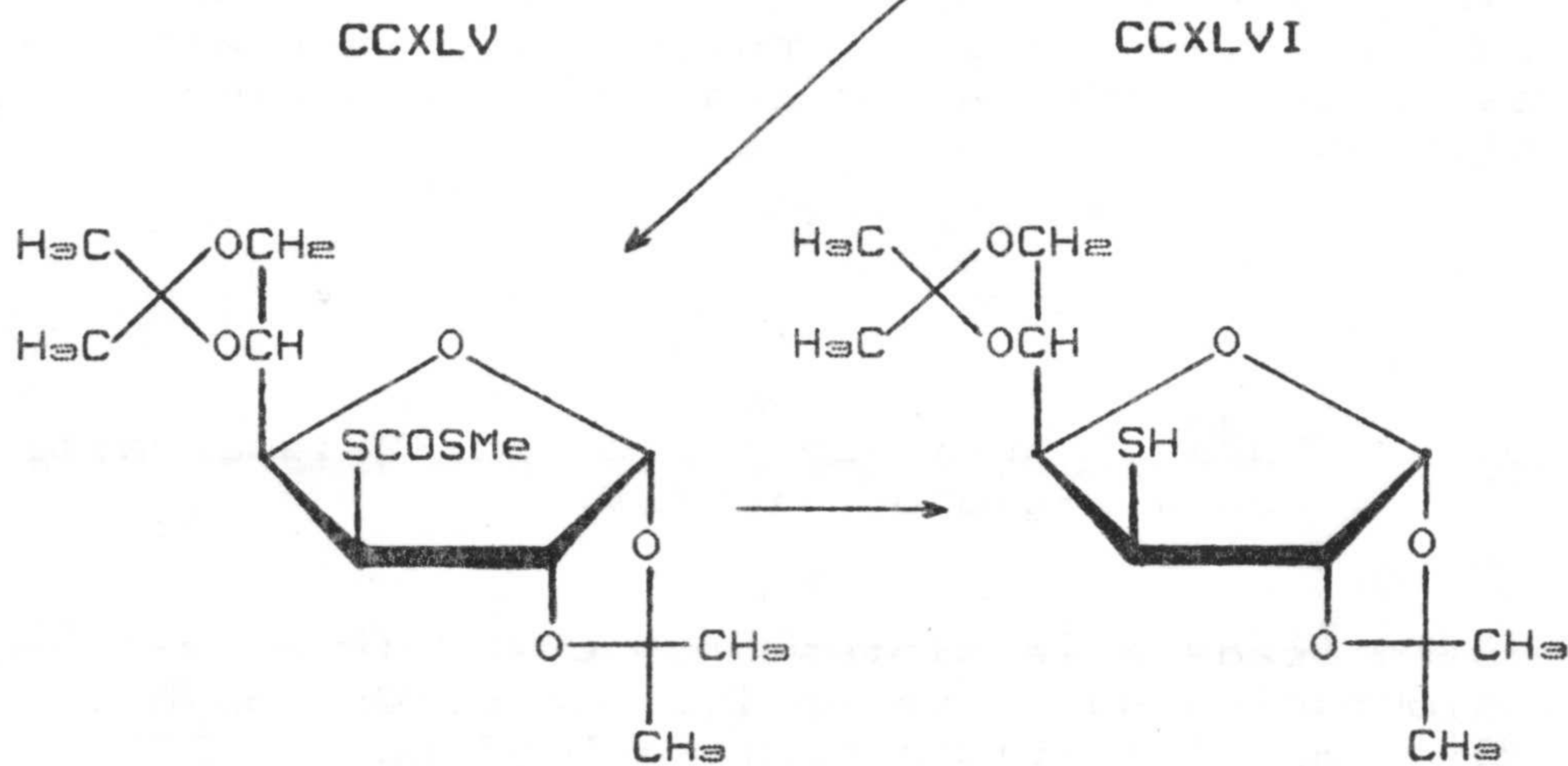
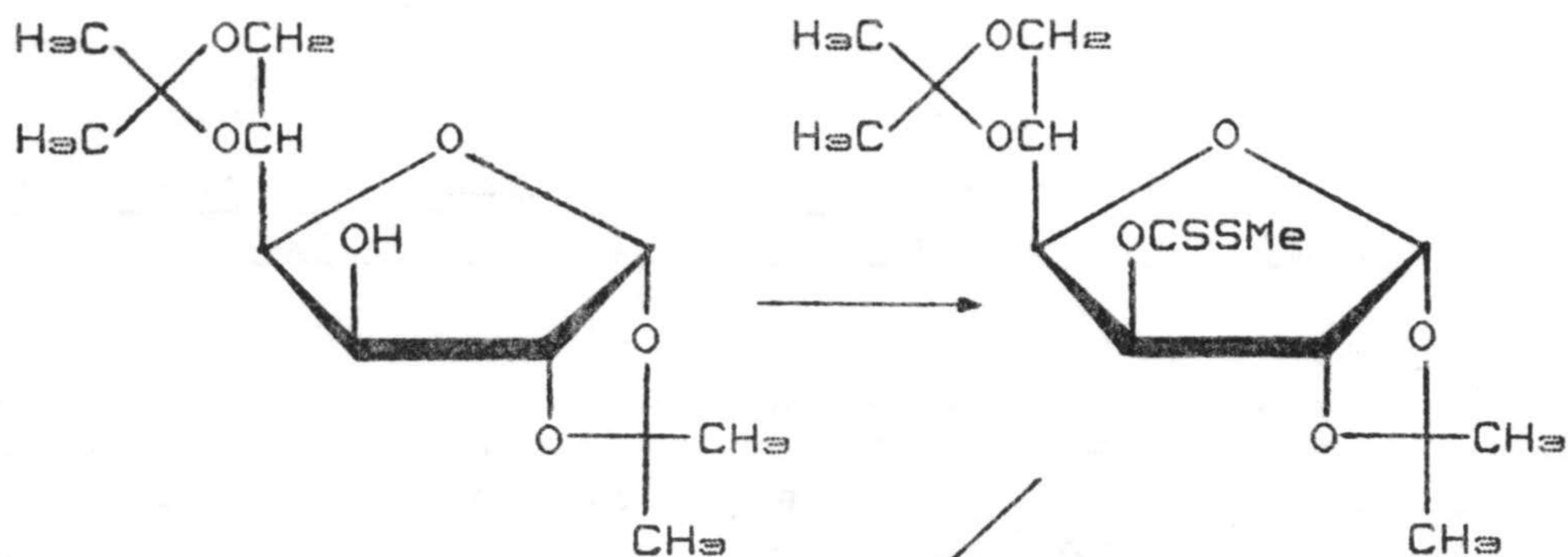
3.3.4.- Otras rutas hacia la síntesis inequívoca de C-Glicósidos derivados de tioazúcares.

El objeto de la búsqueda de otras rutas es doble, por un lado, obtener de forma inequívoca la configuración  $\alpha$  o  $\beta$  sobre el carbono anomérico y por tanto realizar por vía química la comprobación de los datos aportados anteriormente, y por otro lado, verificar si éstas rutas pueden ser alternativas a las descritas en cuanto a rendimientos o simplicidad.

3.3.4.1.- Ruta a partir de 1,2:5,6-di-O-isopropiliden- $\alpha$ -D-glucosa (CCXLV).

Se procede a la síntesis de CCXLV (276) y a su transformación sucesiva en 1,2:5,6-di-O-isopropiliden-3-O-(metiltio)tiocarbonil- $\alpha$ -D-glucosa (CCXLVI) (277), 1,2:5,6-di-O-isopropiliden-3-S-(metiltio)-carbonil-3-tio- $\alpha$ -D-glucosa (CCXLVII) (278), y finalmente en 1,2:5,6-di-O-isopropiliden-3-tio- $\alpha$ -D-glucosa (CCXLVIII) (277).

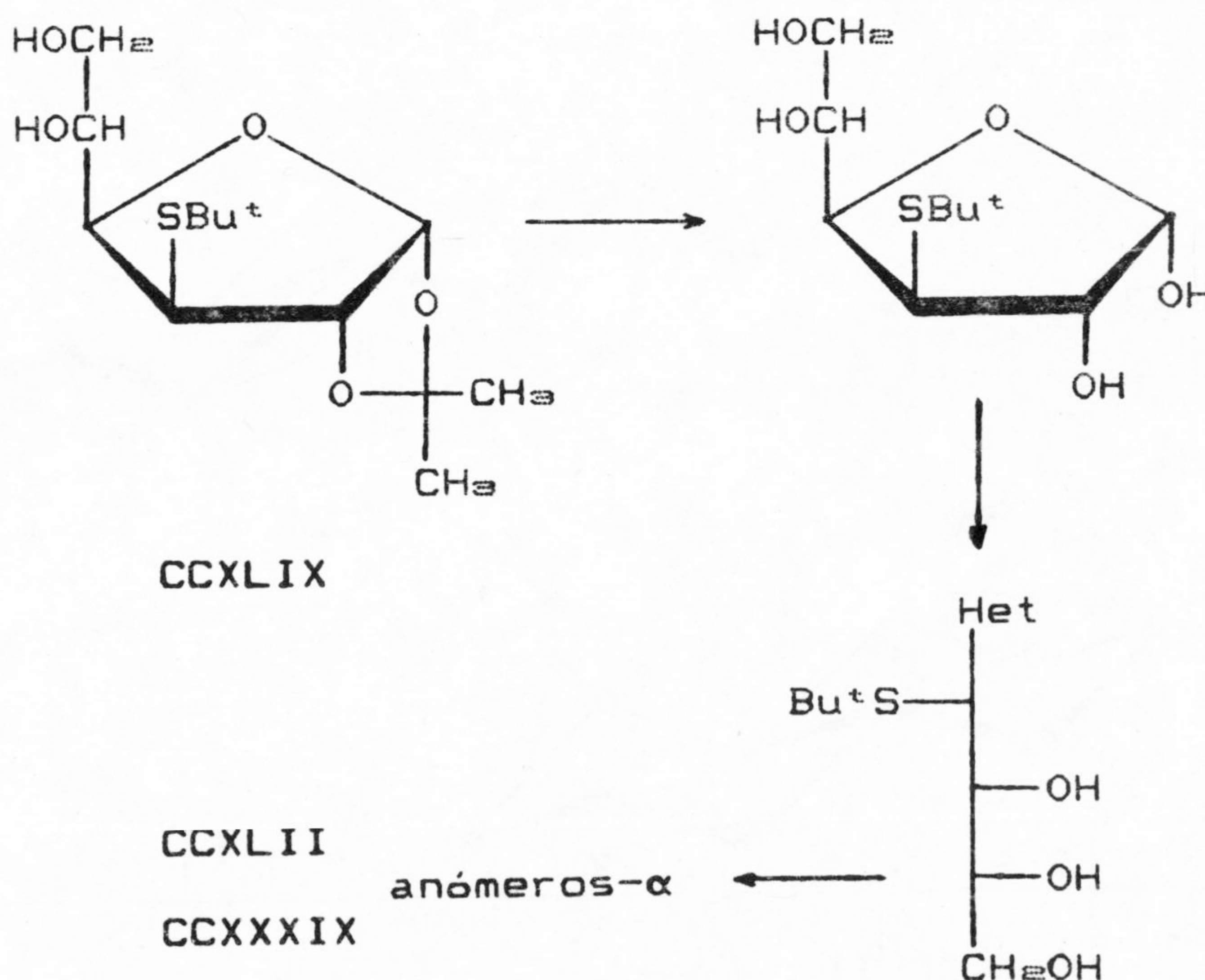
El tratamiento según condiciones y secuencias detalladas en la parte experimental de CCXLVIII con 2-bromo-2-metilpropano lleva tras cromatografía en columna al aislamiento y purificación de una fracción mayoritaria que corresponde a 3-S-terc-butyl-1,2-O-isopropiliden-3-tio- $\alpha$ -D-glucofuranosa (CCXLIX) (0.16 g, 11%), cuya estructura ha sido determinada en base a sus datos espectroscópicos.



Su espectro de IR muestra como más característica una banda ancha a  $3482\text{ cm}^{-1}$  (tensión OH) que indica la presencia de grupos OH, así como, la ausencia de banda correspondiente a la agrupación SH.

Su espectro de  $^1\text{H-r.m.n.}$  presenta como más representativa una señal a  $\delta$  2.27 como singulete que integra por 2 H y que se cambia con  $\text{D}_2\text{O}$  por lo que se asigna a 2 OH, y otra señal a  $\delta$  1.45 como singulete que integra por 9 H y que es asignable a  $\text{Me}_3\text{C}$ .

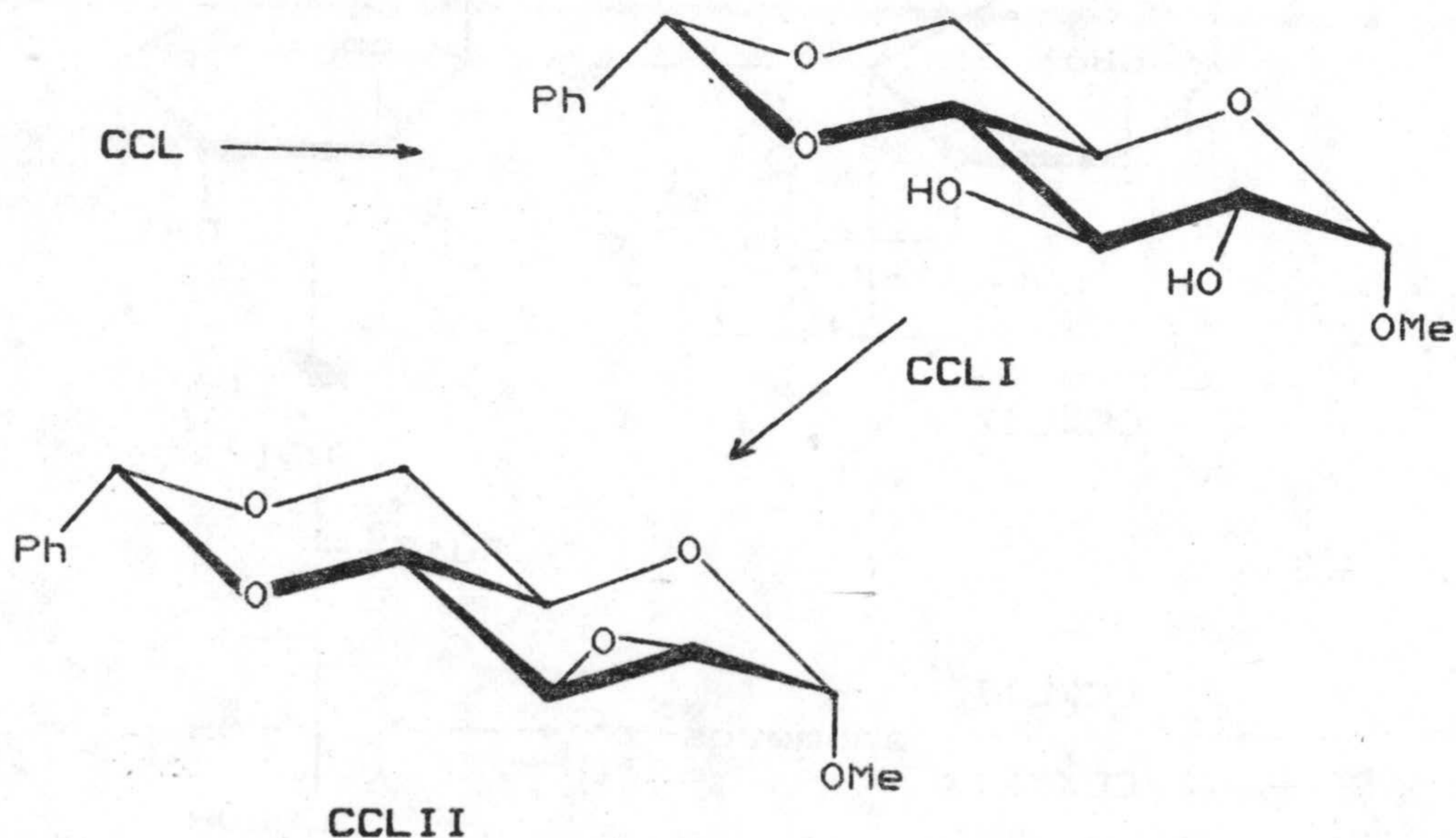
El bajo rendimiento junto con la pequeña cantidad obtenida de CCXLIX y que impide continuar, hace desistir de esta ruta que hubiera tenido como siguientes pasos los que quedan reflejados en el esquema, y recurrir a la búsqueda de otra ruta.



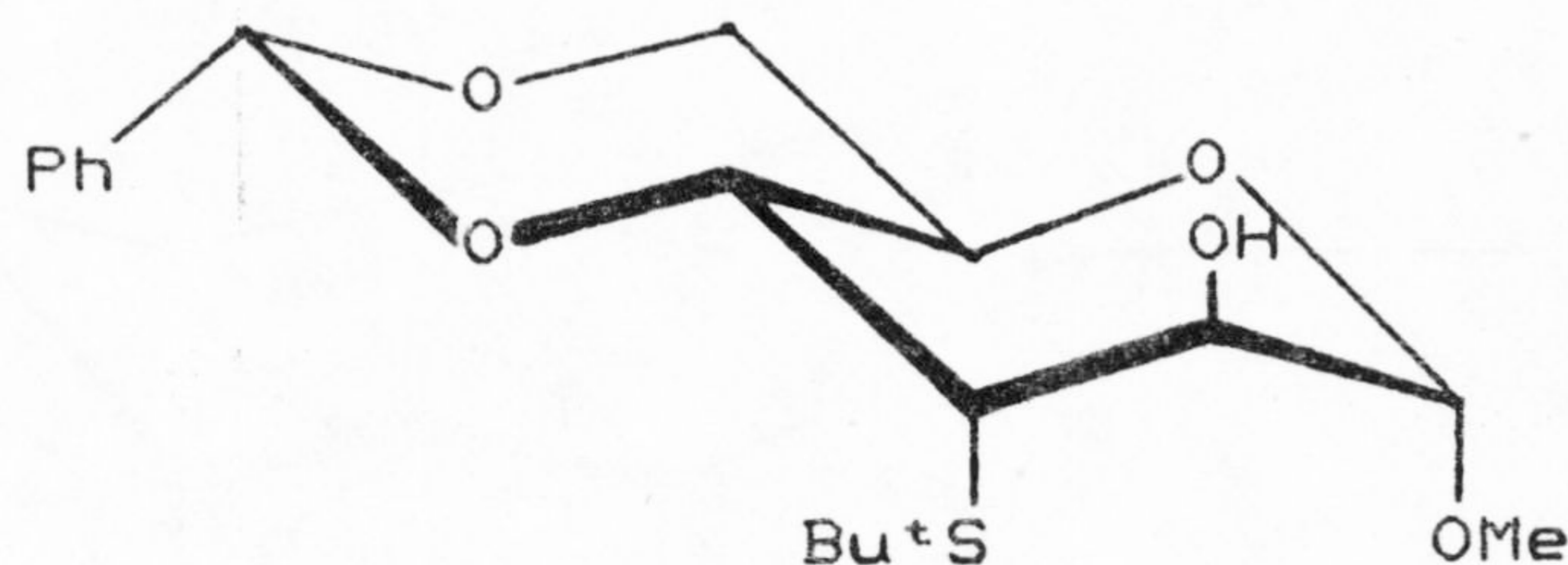
3.3.4.2.- Ruta a partir de metil- $\alpha$ -D-glucopiranosido (CCL).

Se procede a la síntesis de CCL (279) y a su transformación sucesiva en metil 4,6-O-benciliden- $\alpha$ -D-glucopiranosido (CCLI) (280,281), y finalmente en metil 4,6-O-benciliden-2,3-anhidro- $\alpha$ -D-manopiranosido (CCLII) (282).

El tratamiento de CCLII con la sal sódica del 2-metil-2-propanotiol en metanol durante 26 h con agitación magnética a reflujo y en atmósfera inerte lleva, tras cromatografía en columna, al aislamiento y purificación de una única fracción correspondiente a metil 4,6-O-benciliden-3-S-terc-butil-3-tio- $\alpha$ -D-altropiranosido (CCLIII) (2.25 g, 88%), cuya estructura ha sido establecida en base a sus datos espectroscópicos.







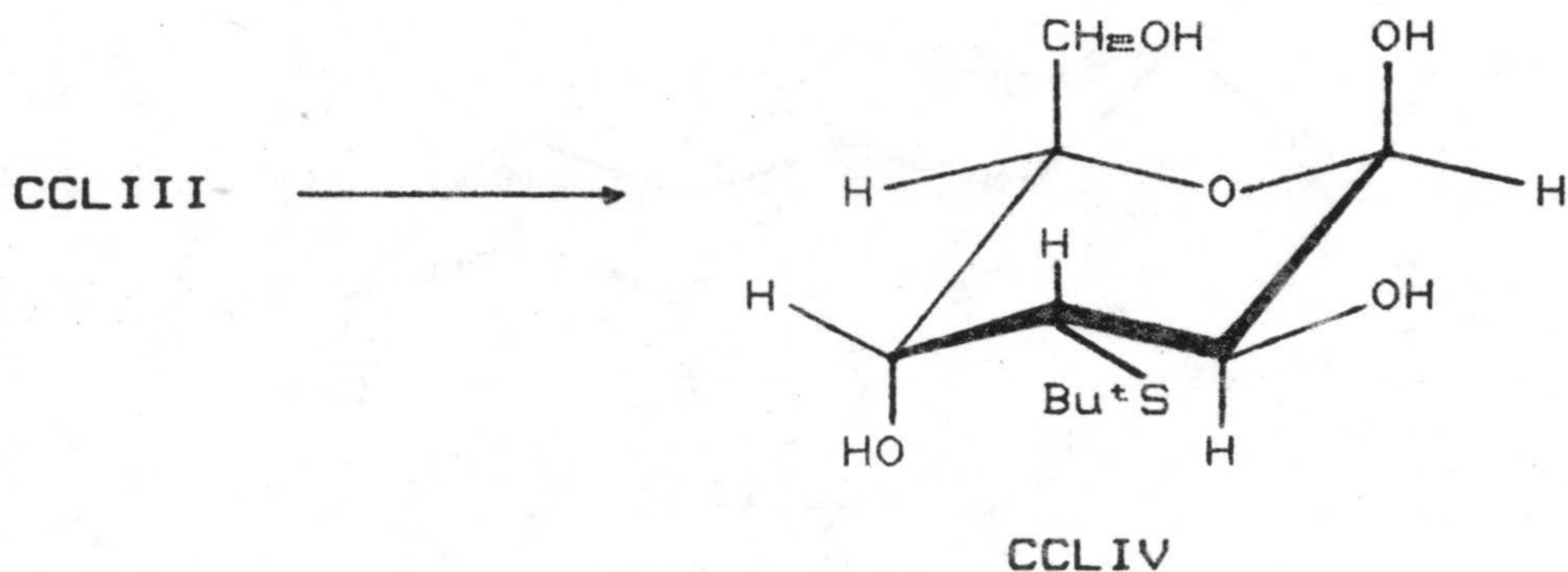
CCLIII

Su espectro de IR muestra, como señal más característica de la reacción sufrida, la presencia a  $3438\text{ cm}^{-1}$  de una banda correspondiente a la tensión OH y por tanto la existencia de un grupo OH.

Su espectro de  $^1\text{H-r.m.n.}$  confirma la estructura propuesta con la aparición de las señales características a  $\delta\ 2.58$  como singulete que integra por 1 H, se cambia con  $\text{D}_2\text{O}$  y que se asigna a 1 OH, y a  $\delta\ 1.27$  como singulete que integra por 9 H y que se asigna a  $\text{Me}_3\text{C}$ .

El tratamiento de CCLIII con ácido clorhídrico concentrado en una mezcla agua-metanol y con agitación magnética a reflujo durante 3 h lleva, tras cromatografía en columna, al aislamiento y purificación de una única fracción correspondiente a 3-S-terc-butyl-3-tio- $\beta$ -D-altropiranososa (CCLIV) (1.21g, 92%), cuya estructura ha sido determinada en base a sus datos espectroscópicos, y con un evidente cambio de conformación de  $^4\text{C}_1$  a  $^1\text{C}_4$ .

Su espectro de IR muestra bandas que pueden ser asociadas a la estructura propuesta.



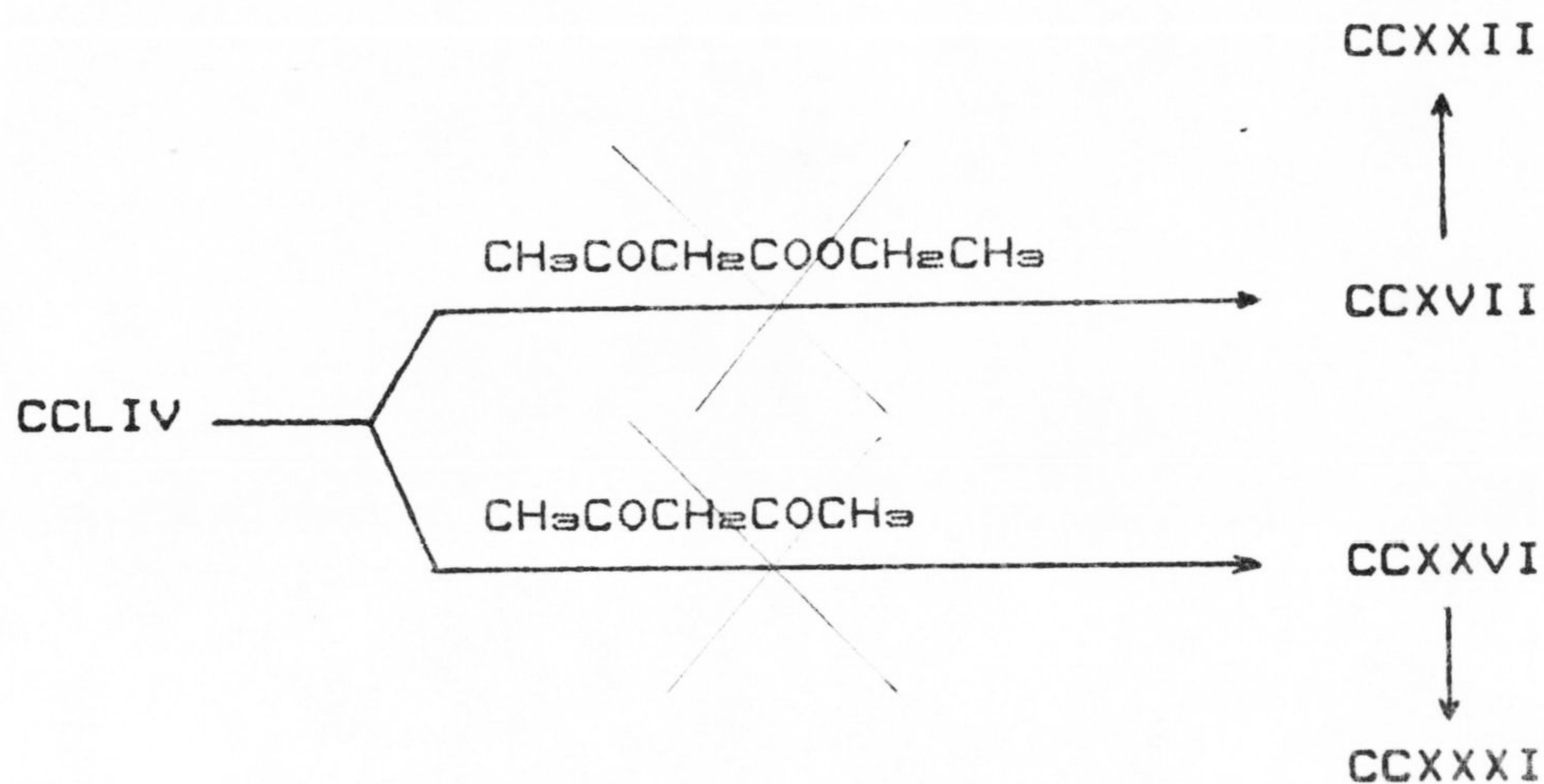
Su espectro de  $^1\text{H-r.m.n.}$  confirma esta estructura a través de las constantes de acoplamiento. Así,  $J_{2,3} = 10.03$  Hz indica acoplamiento entre protones trans-diaxiales,  $J_{3,4} = 3.95$  Hz indica acoplamiento cis axial-ecuatorial, y  $J_{4,5} = 2.29$  Hz indica acoplamiento cis ecuatorial-ecuatorial. Por otro lado,  $J_{1,2} = 1.65$  Hz indica que el acoplamiento no es trans-diaxial y por tanto no posee configuración  $\alpha$ , sino  $\beta$ , con un acoplamiento de protones cis ecuatorial-axial.

Llegados a este punto, la ruta debe finalizar, tras haber conseguido etapas con buen rendimiento, con la condensación de CCLIV con compuestos  $\beta$ -dicarbonílicos según las reacciones de García González.

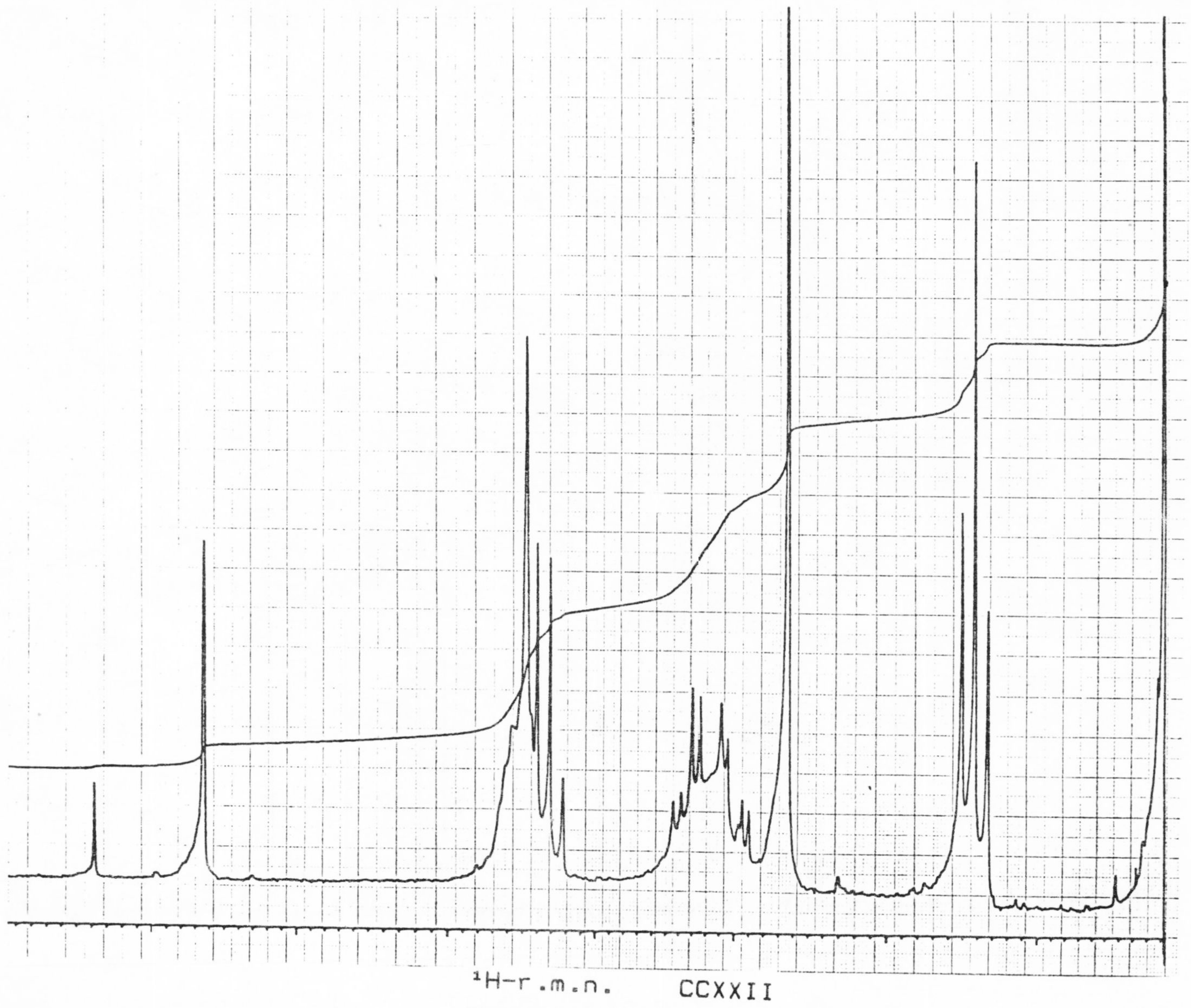
Cuando la condensación se lleva a cabo con acetyl acetato de etilo no se obtiene producto alguno tras 10 h de agitación magnética a reflujo, recuperandose únicamente producto de partida, con una considerable pérdida.

Cuando la condensación se lleva a cabo con 2,4-pentanodiona y tras 3 h de agitación magnética

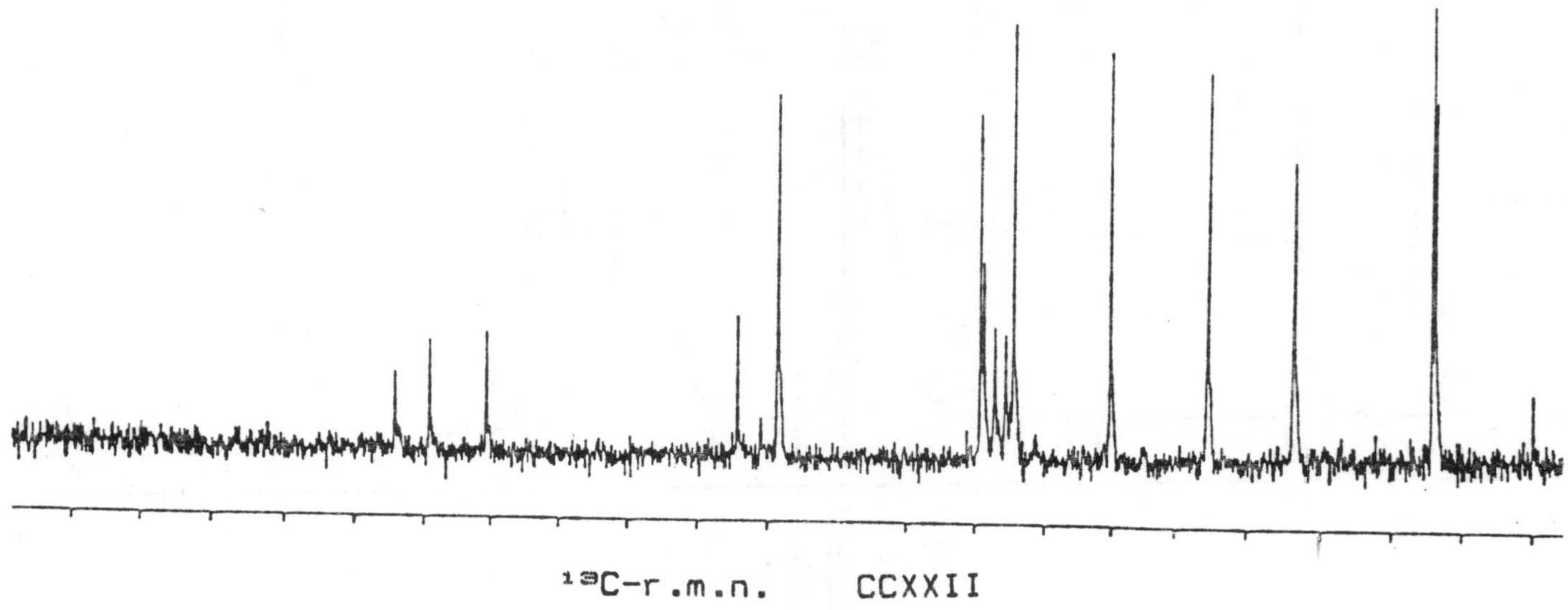
a reflujo se obtiene una gran cantidad de productos a Rf elevados (c.c.f.), por encima de CCXXXI, usado como patrón. La cromatografía en columna del crudo de reacción lleva al aislamiento de hasta 8 productos de reacción distintos en cantidades insuficientes para su determinación.

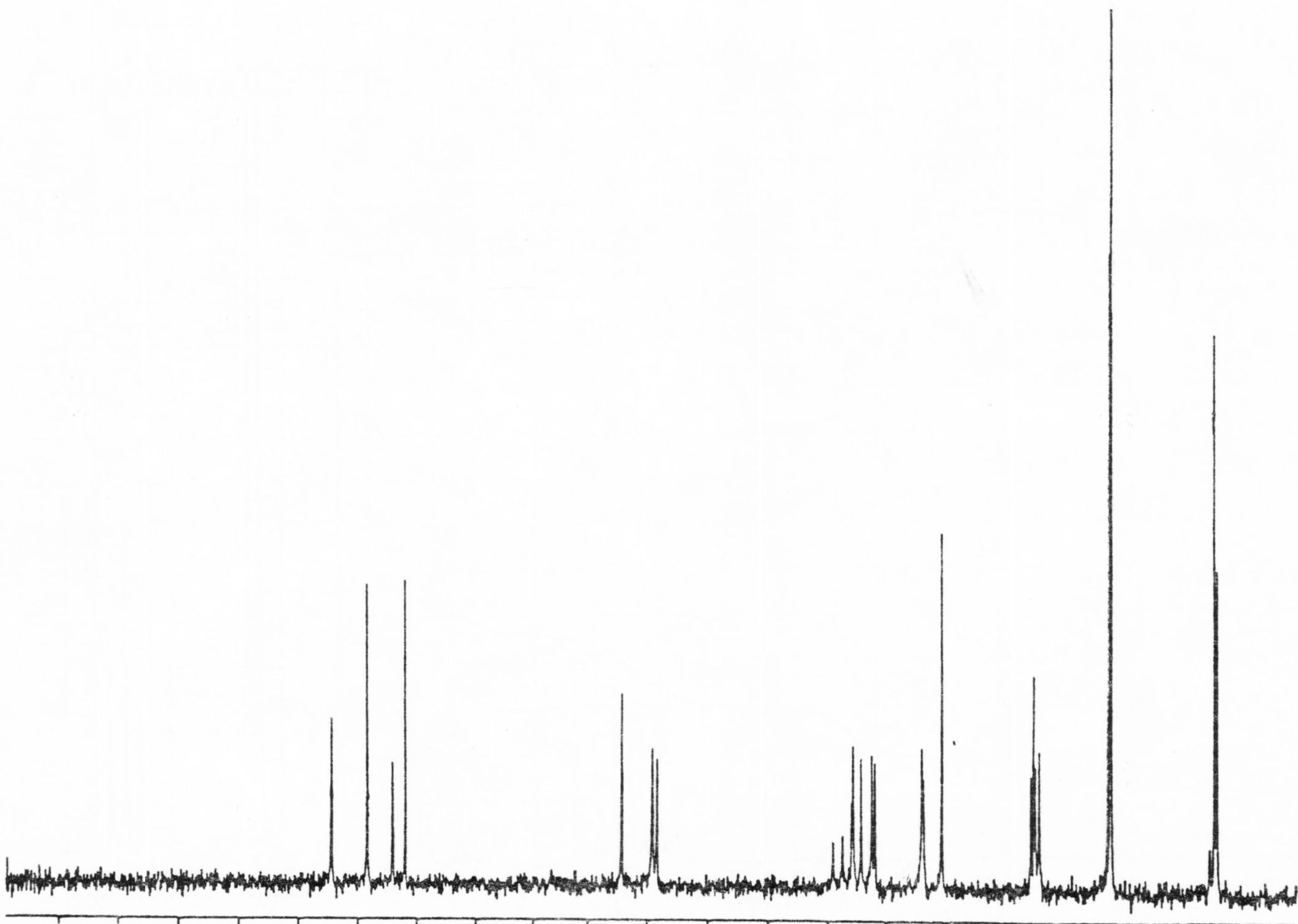






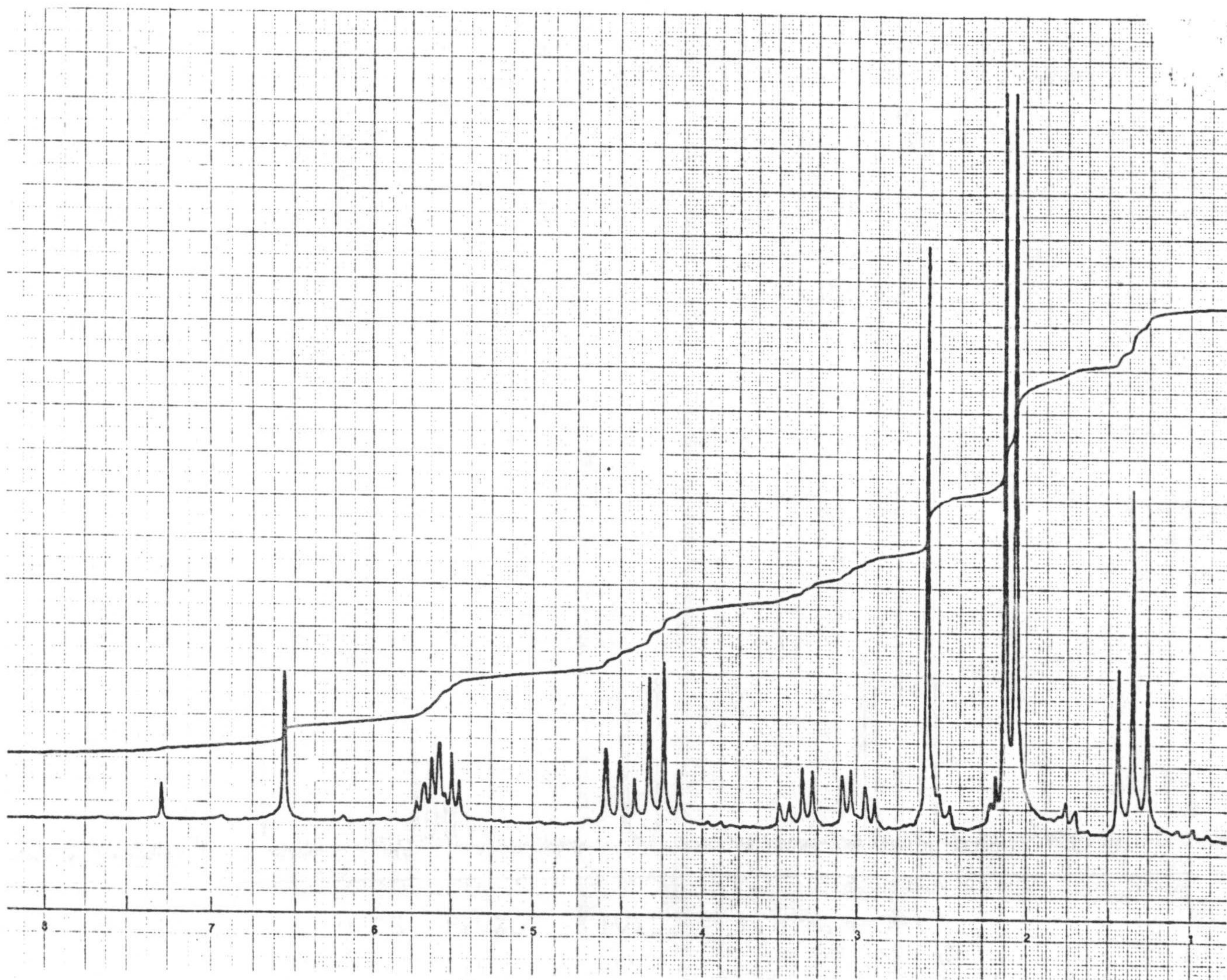
$^1\text{H-r.m.n.}$  CCXXII





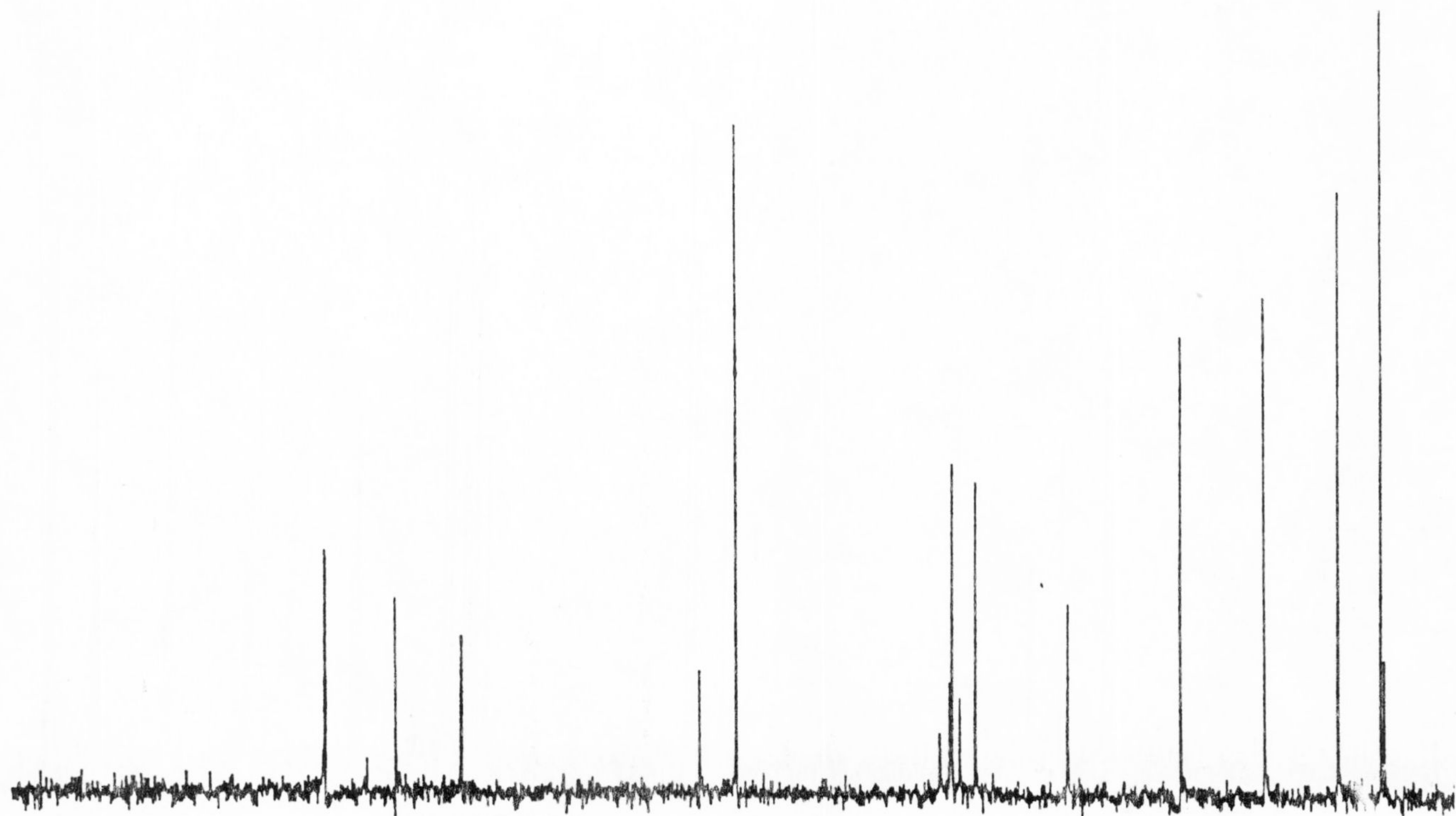
$^{13}\text{C}$ -r.m.n.

CCXVI + CCXVII 20 h



$^1\text{H}$ -r.m.n. CCXXXVII



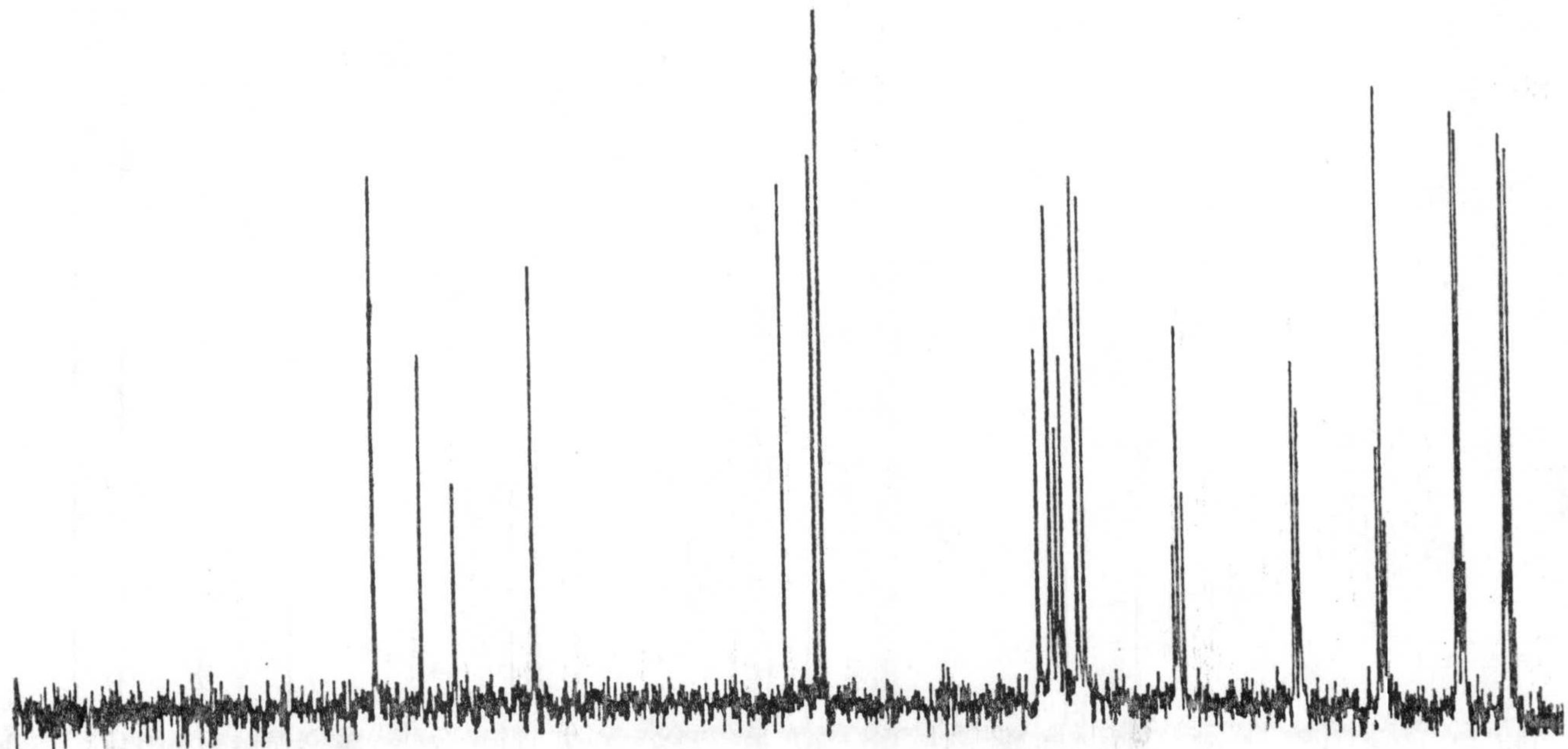


<sup>13</sup>C-r.m.n.

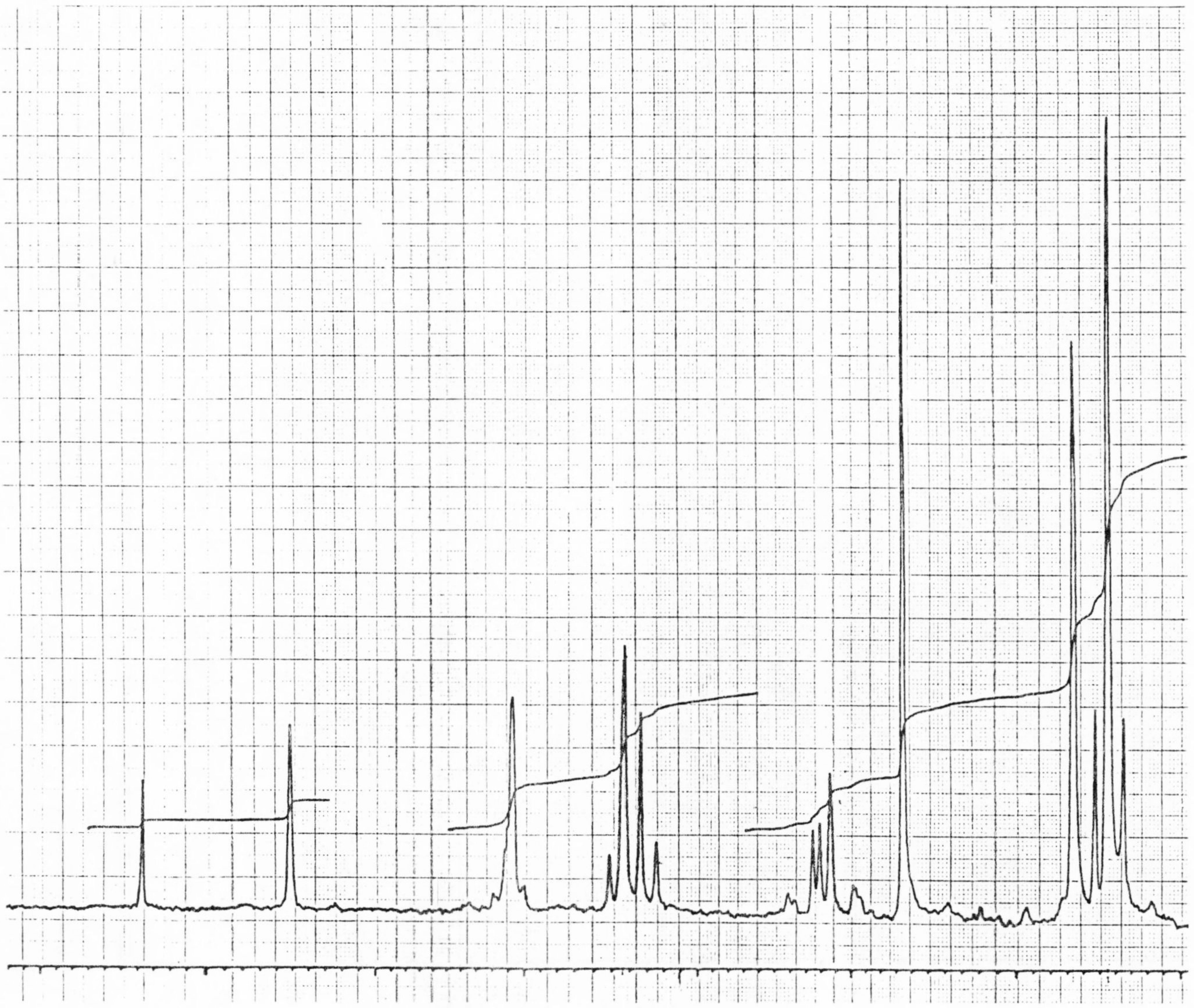
CCXXXVII

J. L. ASENSIO ROSELL

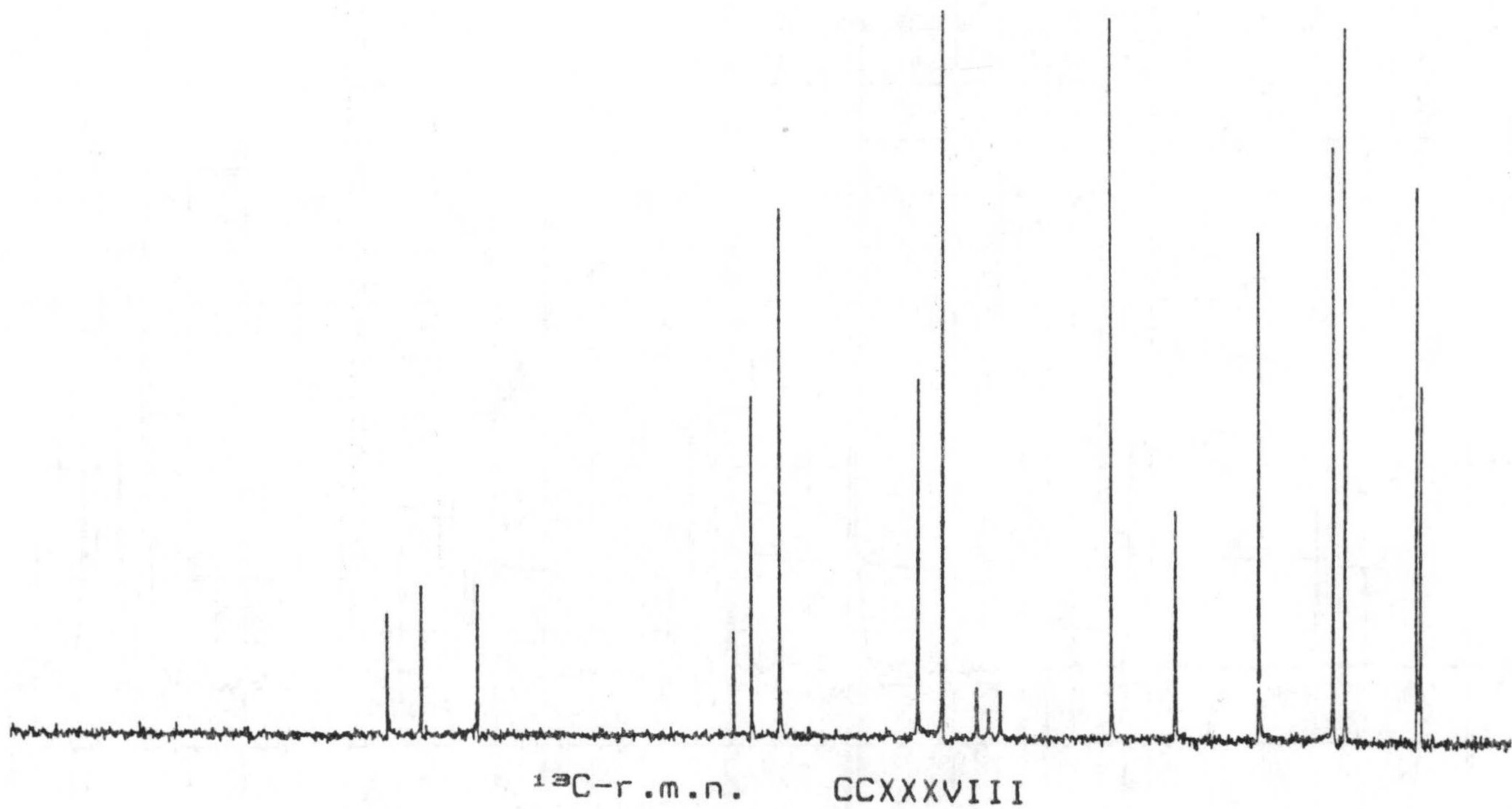
-248-

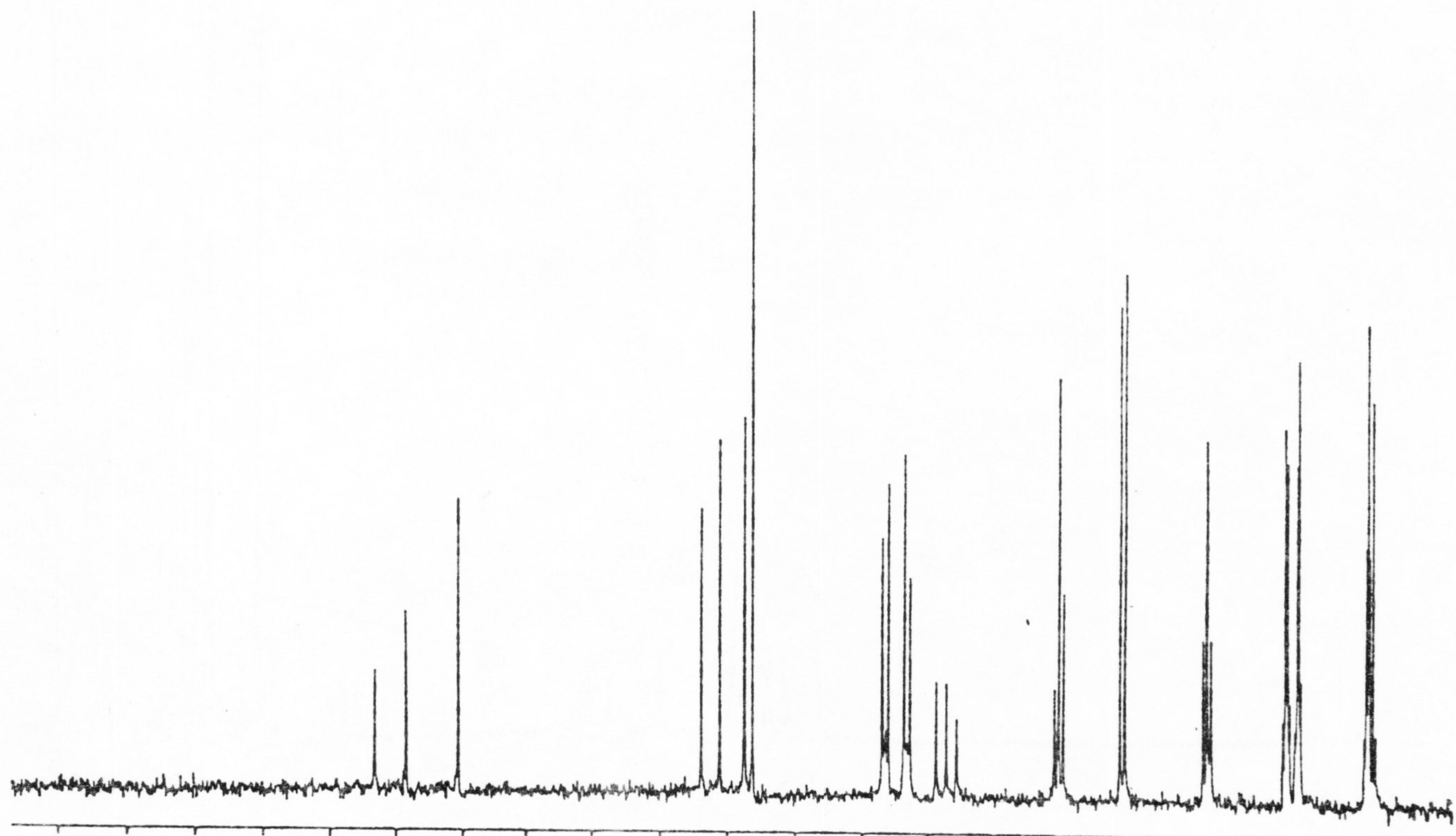


<sup>13</sup>C-r.m.n. Off Resonance CCXXXVII

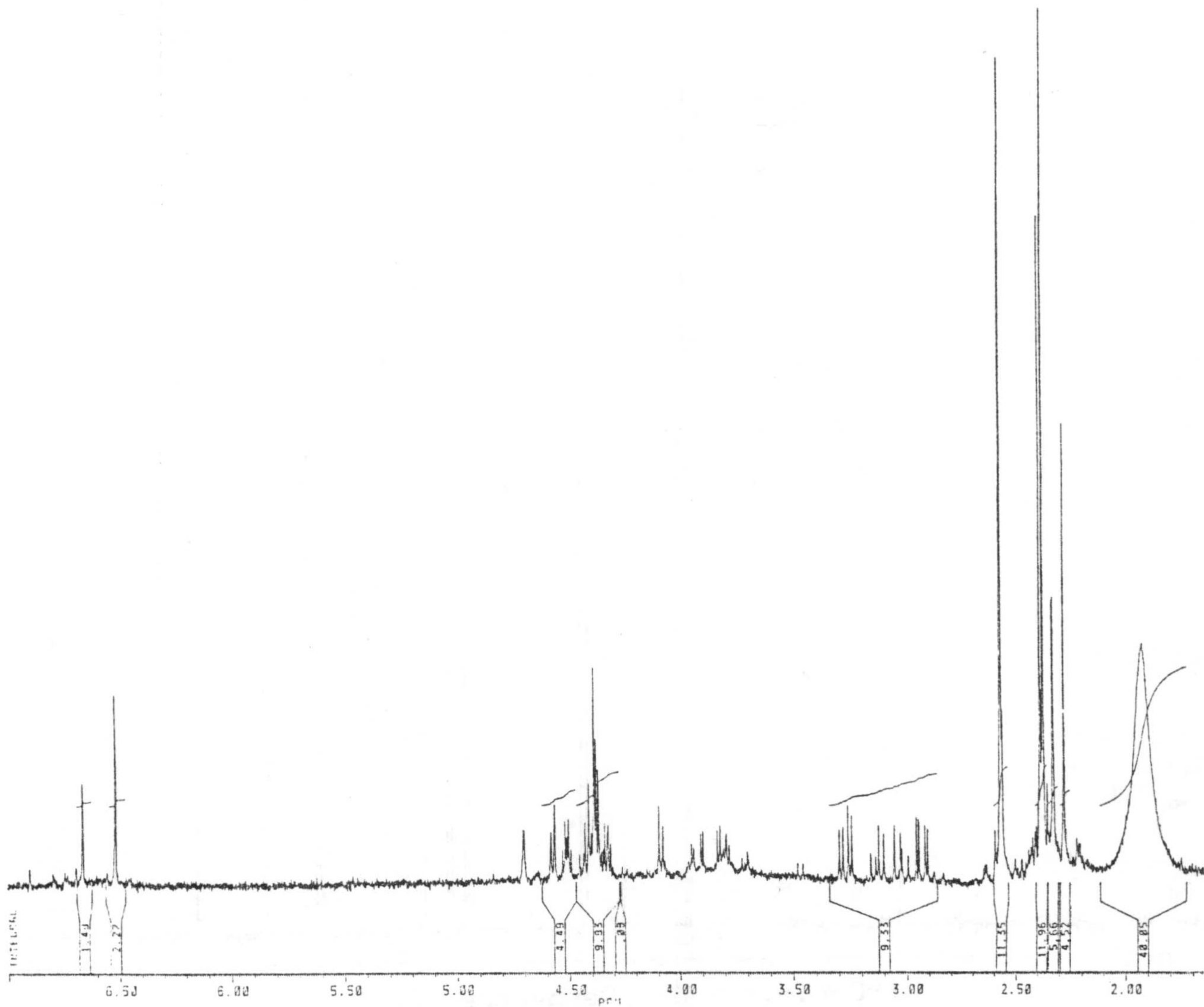


$^1\text{H-r.m.n.}$  CCXXXVIII

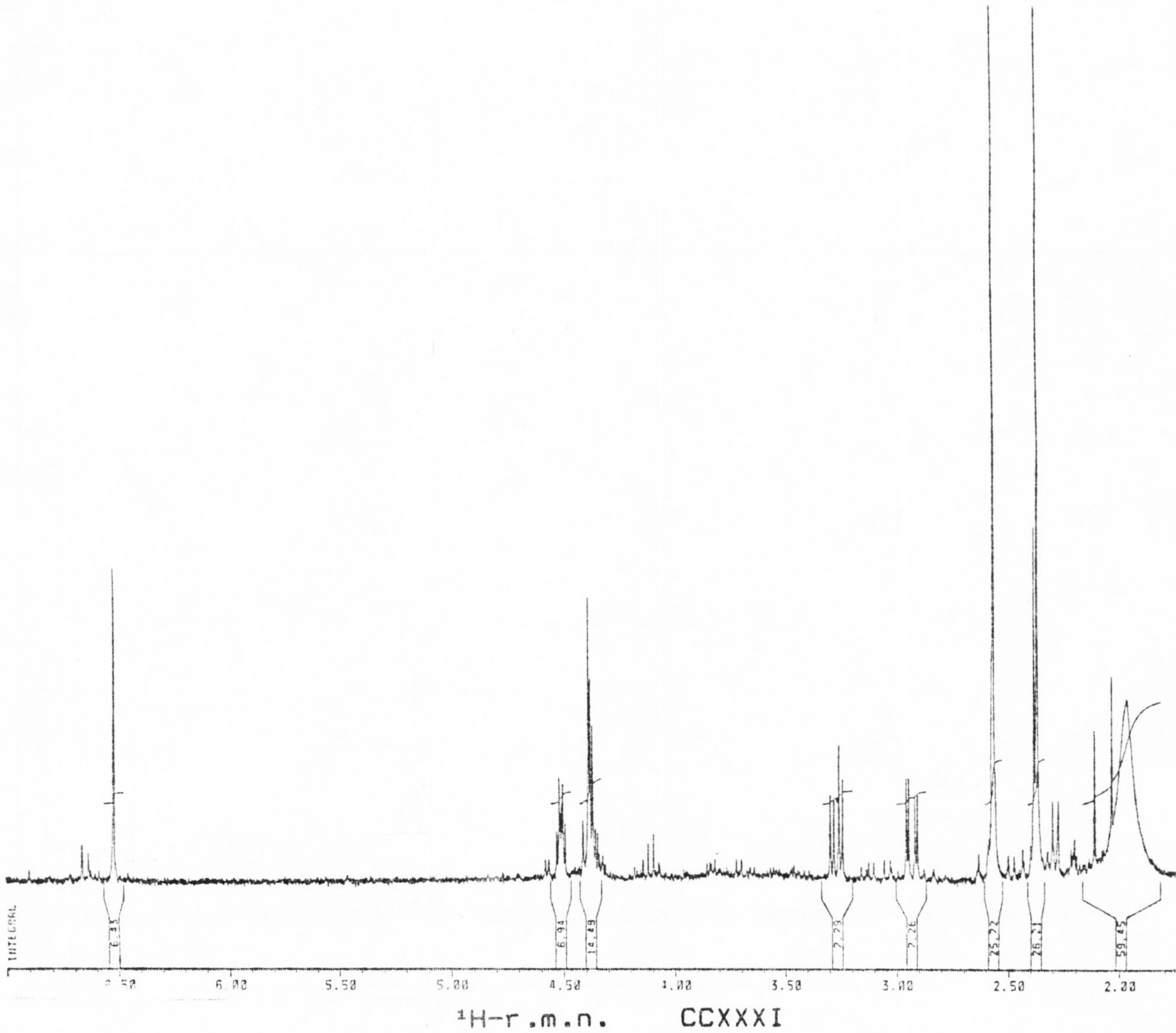




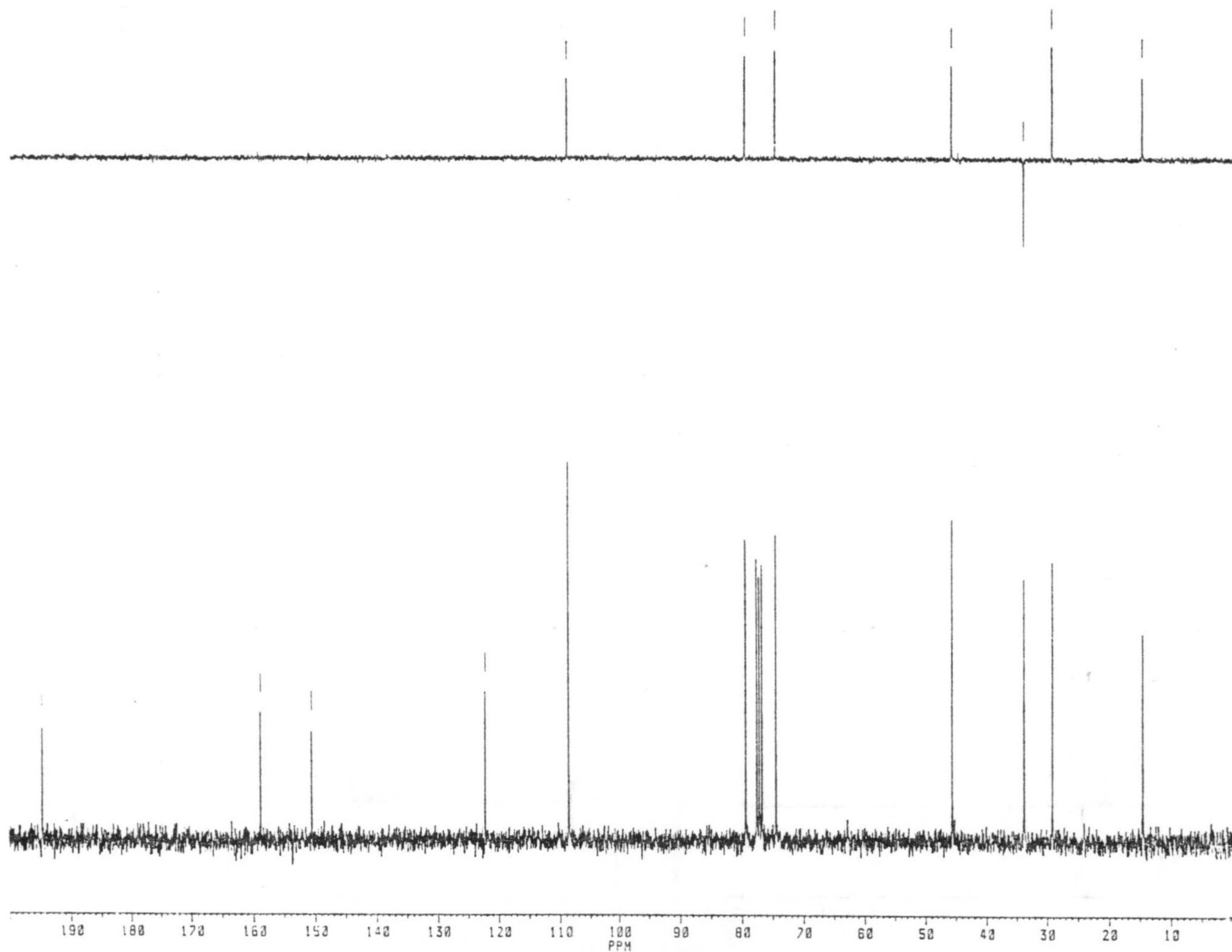
<sup>13</sup>C-r.m.n. Off Resonance CCXXXVIII



<sup>1</sup>H-r.m.n. CCXXXI + CCXXXIX



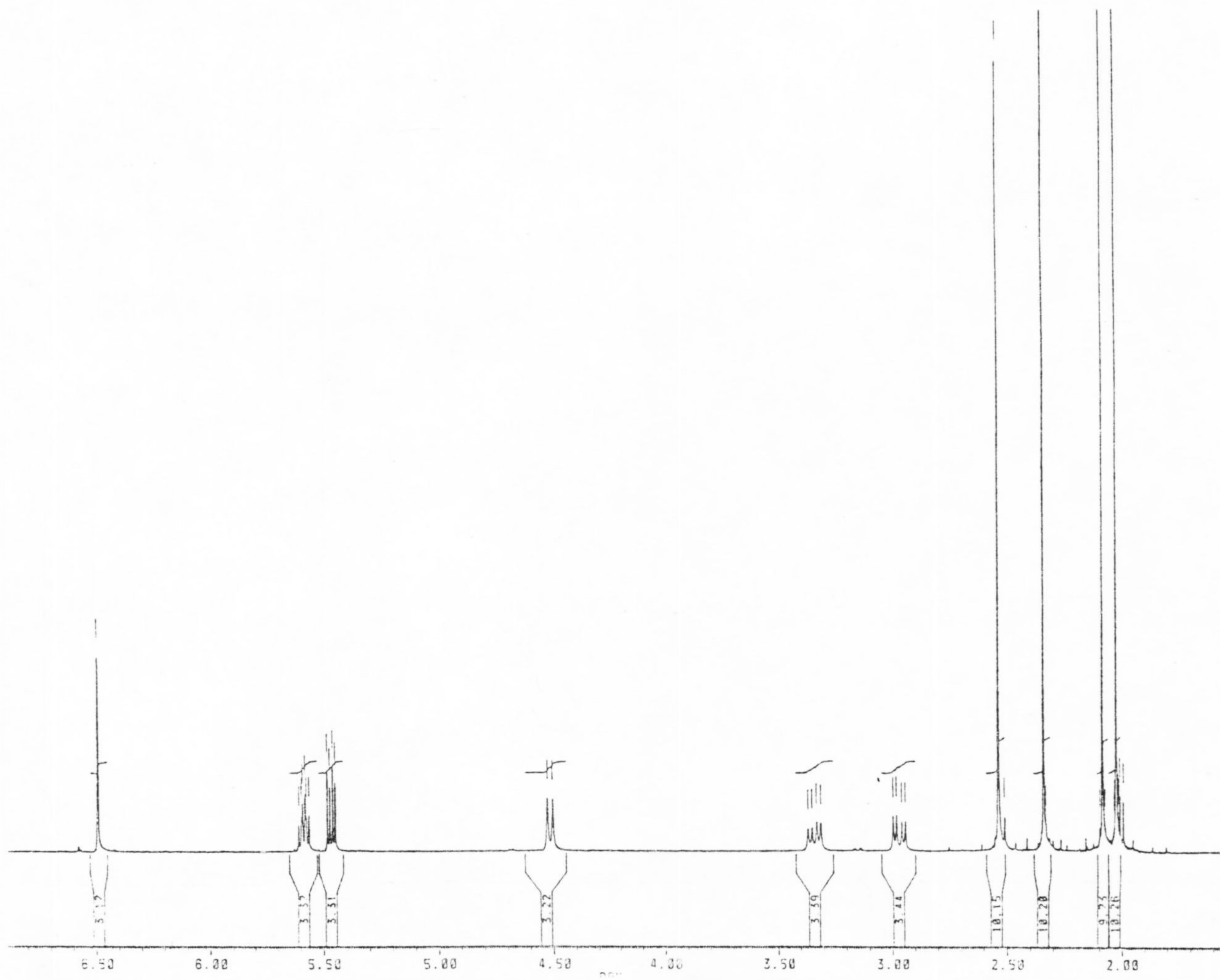
J. L. ASENSIO ROSELL



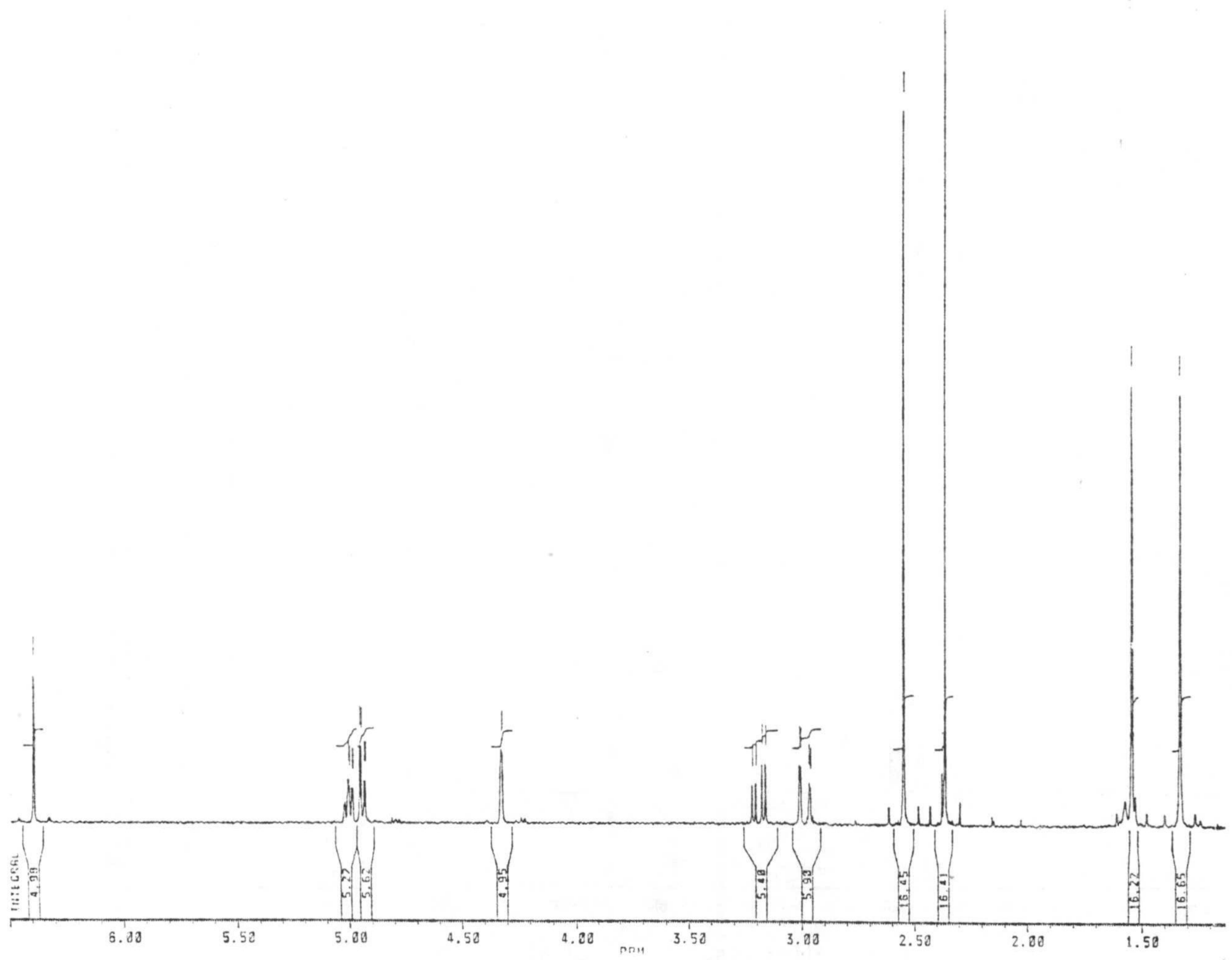
-254-

<sup>13</sup>C-r.m.n. CCXXXI

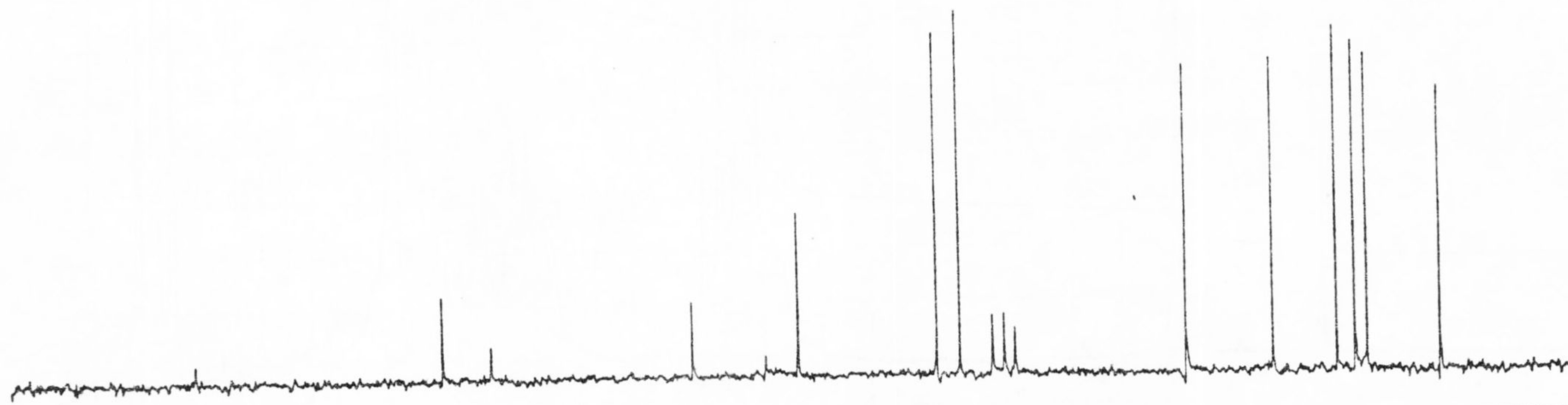
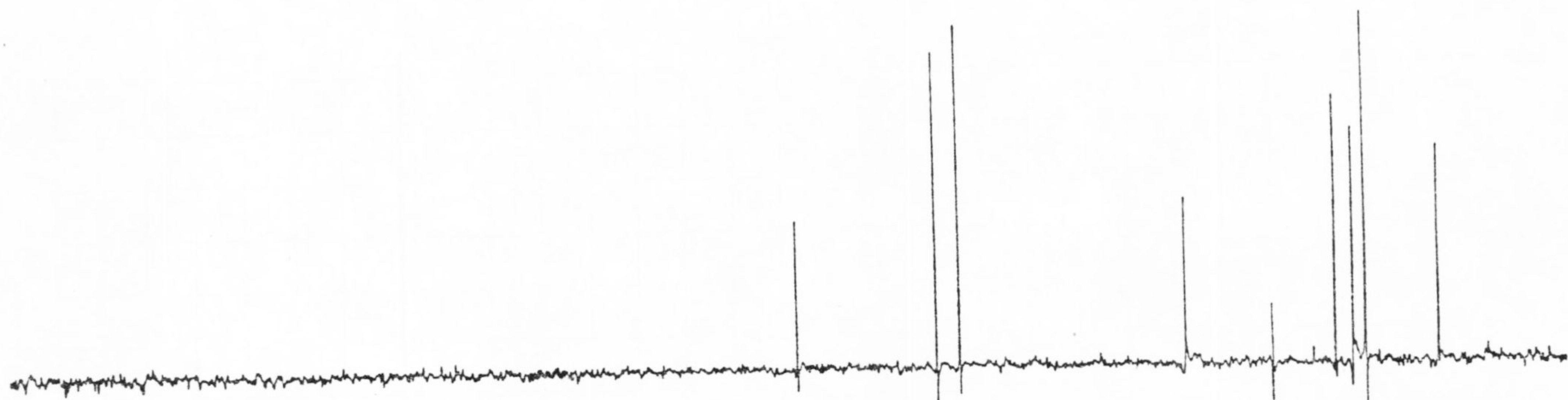




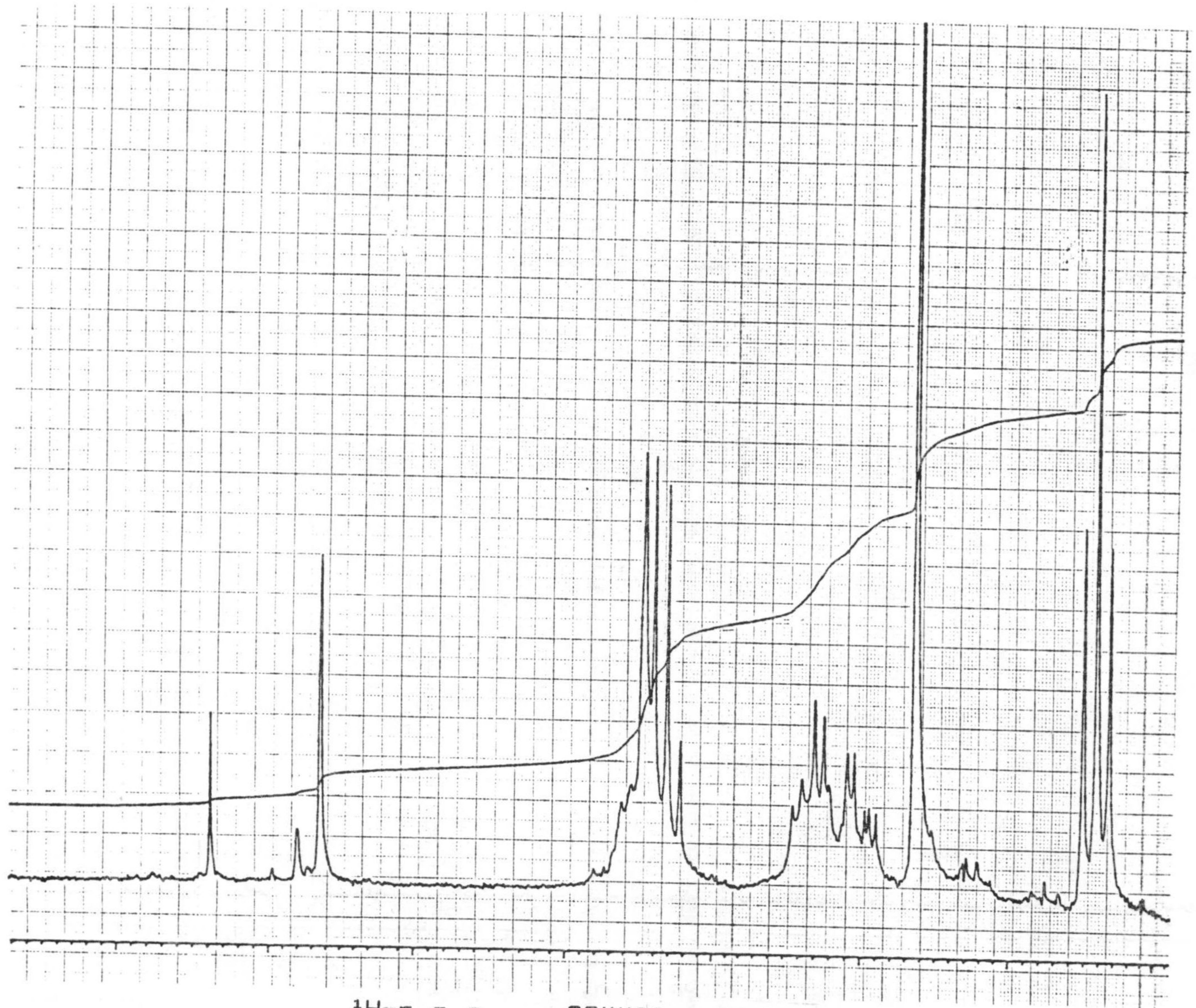
<sup>1</sup>H-r.m.n. CCXL



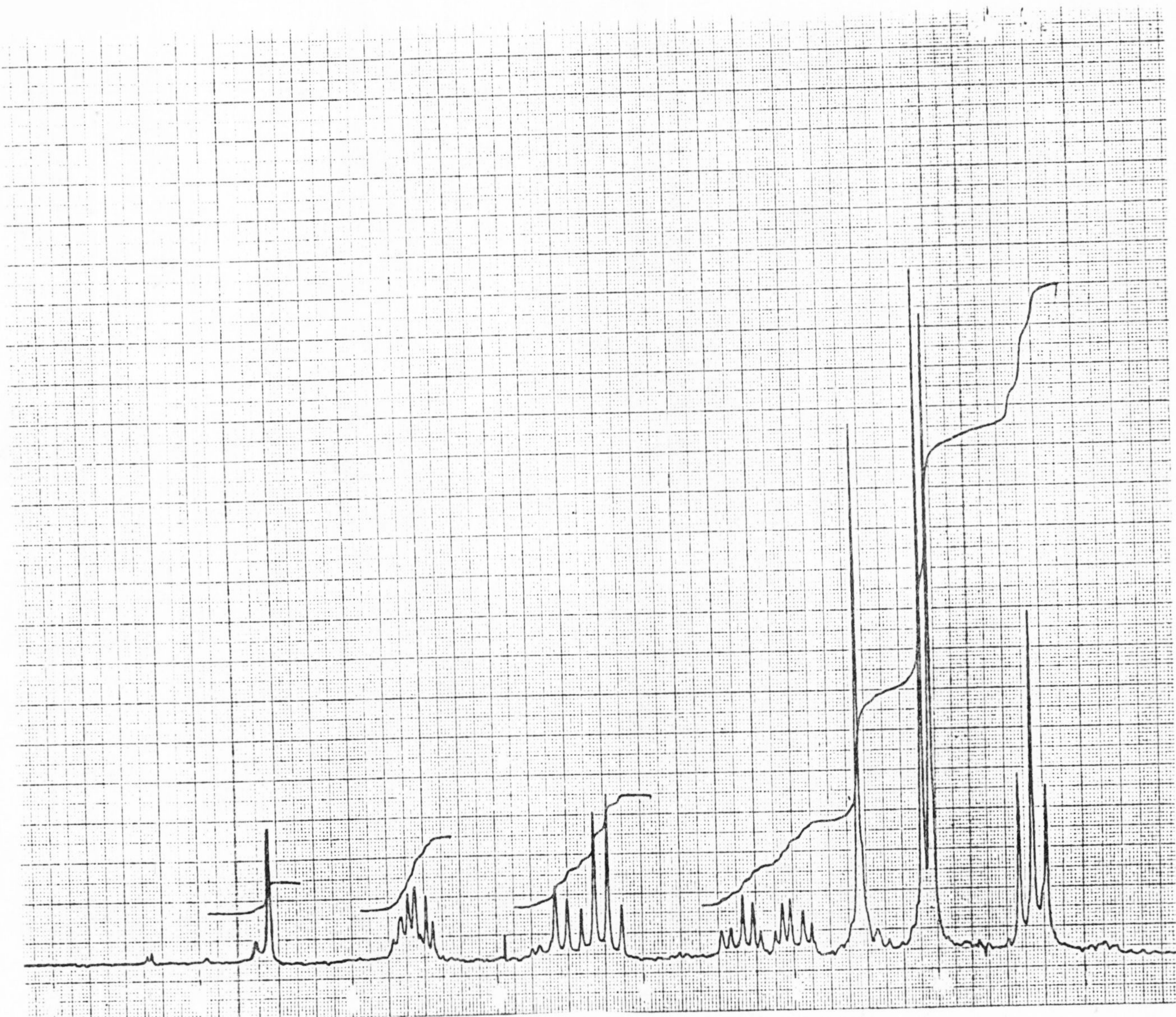
<sup>1</sup>H-r.m.n. CCXLI



$^{13}\text{C}$ -r.m.n. CCXLI



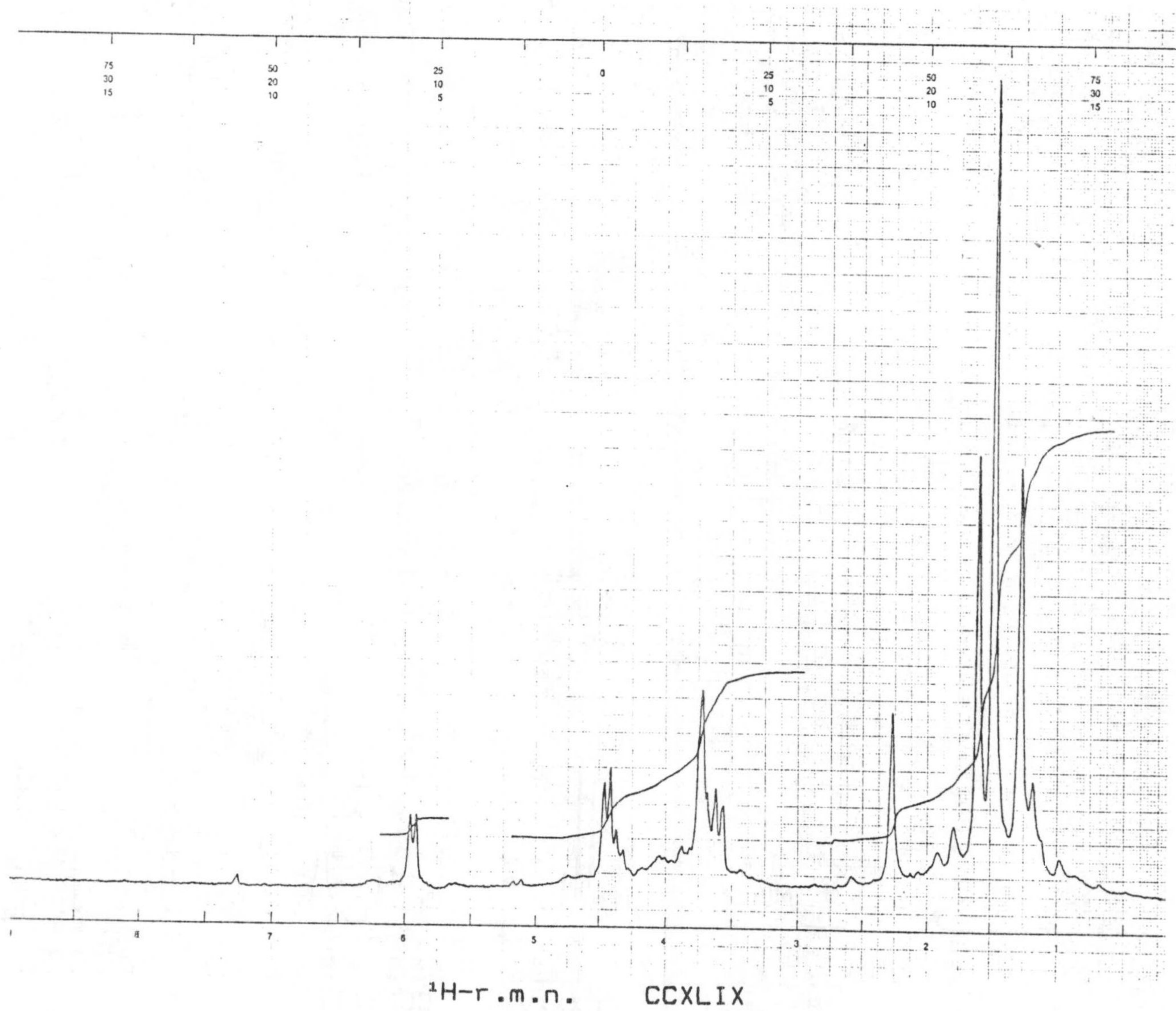
$^1\text{H-r.m.n.}$  CCXXII + CCXLII



$^1\text{H}$ -r.m.n. CCXXXVII + CCXLIII

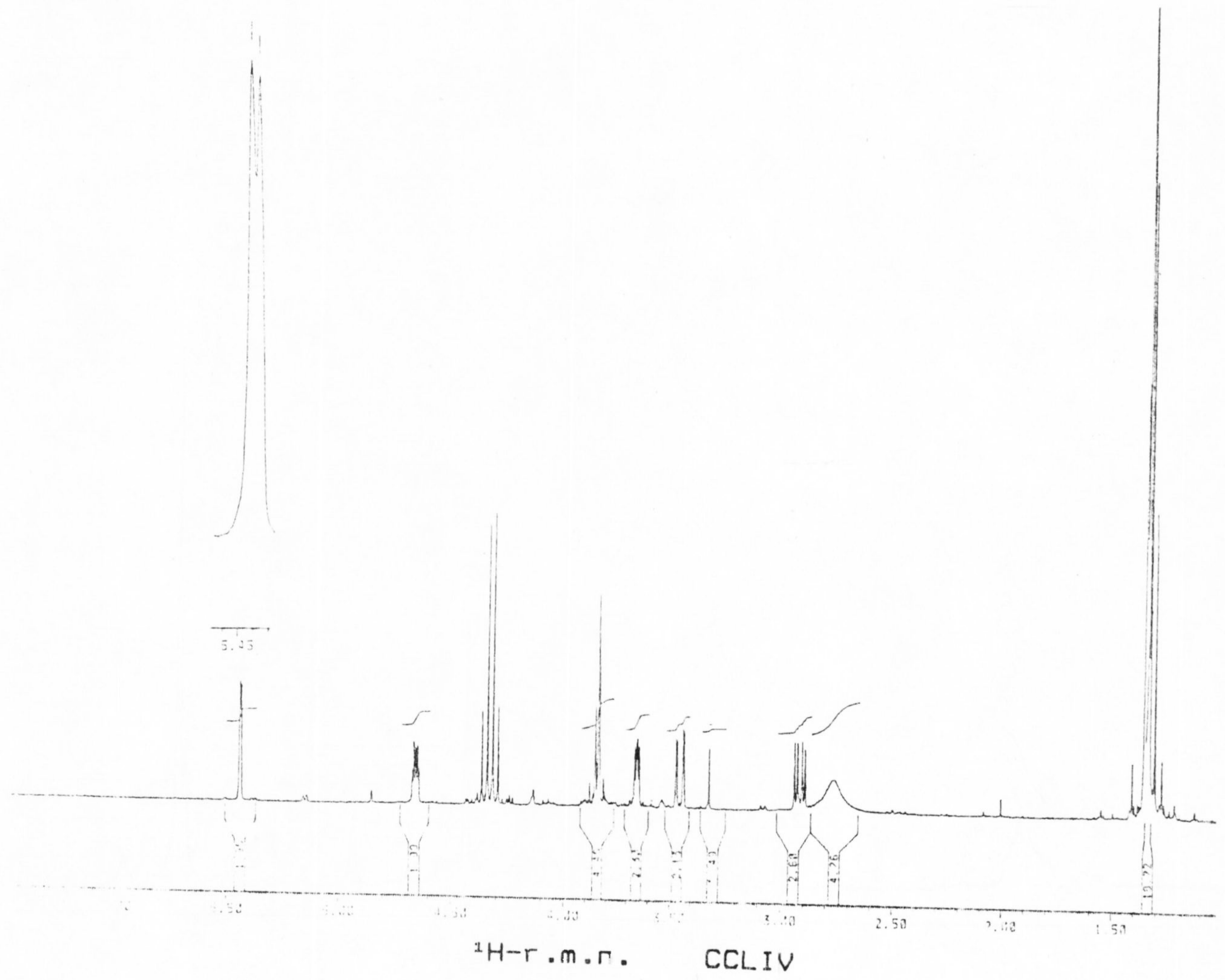
J. L. ASENSIO ROSELL

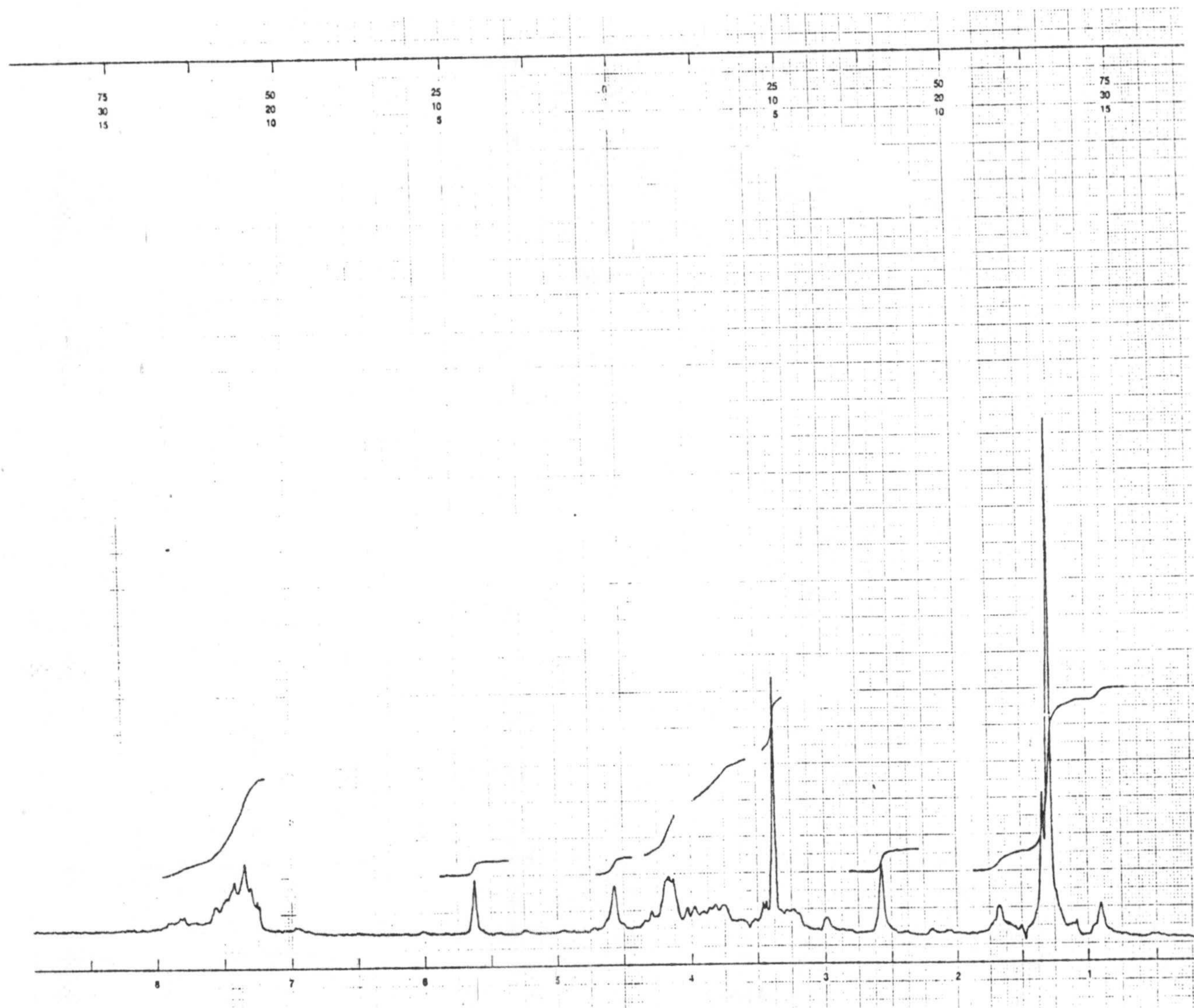
-260-



J. L. ASENSIO ROSELL

-262-





$^1\text{H-r.m.n.}$  CCLIII



PARTE EXPERIMENTAL



#### 4.- PARTE EXPERIMENTAL

##### 4.1.- METODOS GENERALES.

La eliminación de disolventes y la concentración de las disoluciones se ha realizado con rotavapor Büchi R-100 a temperaturas inferiores a 40°C.

Los puntos de fusión (p.f.) han sido determinados en Electrothermal Melting Point Apparatus y en un aparato tipo Koffler acoplado a un microscopio de la firma Reichter, estan sin corregir y se refieren a muestras secadas en desecador a vacío con potasa y/o ácido sulfúrico concentrado.

Los análisis elementales para carbono e hidrógeno se realizaron en un aparato Carlo Erba Elemental Analyzer Mod. 1106.

El poder rotatorio ha sido determinado en un aparato Perkin-Elmer Polarimeter 141 y se expresan sus valores como  $[\alpha]_D$  indicando, en cada caso, la temperatura a la que han sido realizados, así como, la concentración de la disolución y el disolvente empleado.

Los espectros IR se han registrado en los espectrofotómetros que se relacionan:

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 o extendiéndolos en película fina sobre ventanas de NaCl para las sustancias siruposas. Se dan sólo las bandas de absorción más características y sus posiciones se indican utilizando valores de números de ondas ( $\nu$ ) en  $\text{cm}^{-1}$ .

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear se han realizado en los espectrómetros que se relacionan:

Hitachi-Perkin Elmer R-208 ( $^1\text{H}$ , 60 MHz).  
Bruker Spectrospin WP-80-SY ( $^1\text{H}$ , 80 MHz y  $^{13}\text{C}$ , 20 MHz).  
Bruker A-300 ( $^1\text{H}$ , 300 MHz y  $^{13}\text{C}$ , 75 MHz).

Se usa como referencia interna tetrametil silano (TMS). Para su descripción se utiliza la escala  $\delta$ , especificando la multiplicidad mediante las abreviaturas s (singulete), d (doblete), dd (doble doblete), t (triplete), c (cuadruplete), m (multiplete) y a (señal ancha). Se indica el disolvente empleado. Los valores de la constante de acoplamiento, J, están expresados en Hz.

La asignación de las señales de  $^{13}\text{C}$ -rmi. se ha hecho en base a empleo de tablas de datos espectroscópicos (283) y realización, en su caso, de los subprogramas DEPT u Off Resonance.

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 en peso sustancia:gel de sílice está comprendida entre 1:50 y 1:100, dependiendo de la diferencia de Rf entre los productos a separar.

Las cromatografías sobre capa fina de gel de sílice G-Merck se han llevado a cabo según la técnica descrita por Bobbit (284a), posteriormente modificada (284b) usando portaobjetos de 7.5x2.5 cm. El revelado de las placas se ha realizado con vapores de yodo o por pulverización con ácido sulfúrico al 50% y calentando posteriormente.

La numeración en números romanos de cada producto se corresponde con la que ha ido apareciendo en la Parte teórica.



## 4.2.- MATERIAS PRIMAS.

Muchas de ellas han sido obtenidas según los procedimientos originales correspondientes y sin que se haya realizado ninguna modificación, por lo que se remite directamente a sus referencias bibliográficas.

4.2.1.- Síntesis de 4,6-0-etiliden-D-glucopiranosa, (285).

4.2.2.- Síntesis de 2,4-0-etiliden-aldehído-D-eritrosa, (286).

4.2.3.- Síntesis de D-glucosa dietil ditioacetal, (26, 287).

4.2.4.- Síntesis de 2,3,4,5,6-penta-0-acetil-D-glucosa dietil ditioacetal, (103, 107, 287).

4.2.5.- Síntesis de 2,3,4,5,6-penta-0-acetil-aldehído-D-glucosa, (103, 287).

- 4.2.6.- Síntesis de D-xilosa dietil ditioacetal, (40).
- 4.2.7.- Síntesis de 2,3,4,5-tetra-O-acetil-D-xilosa dietil ditioacetal, (40).
- 4.2.8.- Síntesis de 2,3,4,5-tetra-O-acetil-aldehído-D-xilosa, (40).
- 4.2.9.- Síntesis de 3-etoxicarbonil-2-metil-5-(D-arabino-tetritol-1-il)furano, (165,166).
- 4.2.10.- Síntesis de 5-(2,3-di-O-acetil- $\beta$ -D-eritro-furanosil)-3-etoxicarbonil-2-metilfurano, (288).
- 4.2.11.- Síntesis de 5-( $\beta$ -D-eritrofuranosil)-3-etoxicarbonil-2-metilfurano, (288).
- 4.2.12.- Síntesis de 3-acetil-2-metil-5-(D-arabino-tetritol-1-il)furano (169, 170).
- 4.2.13.- Síntesis de 1,2:5,6-di-O-isopropiliden- $\alpha$ -D-glucofuranosa, (276).
- 4.2.14.- Síntesis de 3-O-[(metiltio)tiocarbonil]-1,2:5,6-di-O-isopropiliden- $\alpha$ -D-glucofuranosa, (277).



- 4.2.15.- Síntesis de 3-S-[(metiltio)carbonil]-1,2:  
5,6-di-O-isopropiliden- $\alpha$ -D-glucofuranosa,  
(278).
- 4.2.16.- Síntesis de 1,2:5,6-di-O-isopropiliden-3-  
-tio- $\alpha$ -D-glucofuranosa, (277).
- 4.2.17.- Síntesis de metil  $\alpha$ -D-glucopiranosido,  
(279).
- 4.2.18.- Síntesis de metil 4,6-O-benciliden- $\alpha$ -D-  
-glucopiranosido, (280, 281).
- 4.2.19.- Síntesis de metil 4,6-O-benciliden-2,3-  
-anhidro- $\alpha$ -D-manopiranosido, (282).



#### 4.3.- NUEVAS EXPERIENCIAS.

##### 4.3.1.- Estudio de la reactividad de 2-metil-2-propanotiol con D-aldosas.

###### 4.3.1.1.- Reacción de D-glucosa con 2-metil-2-propanotiol.

Una mezcla de D-glucosa (5 g), ácido clorhídrico concentrado (7 mL), y 2-metil-2-propanotiol (10 mL) se agita vigorosamente a una temperatura aproximada de 15° durante 12 horas (en campana extractora de humos debido a las posibles emanaciones de 2-metil-2-propanotiol que posee un olor muy desagradable). Al crudo de reacción se le agregan 60 mL de agua y se basifica mediante adición de carbonato potásico. Se realiza una extracción sucesiva con hexano (2 x 50 mL) y con acetato de etilo (6 x 50 mL). Los extractos de acetato de etilo se reúnen, se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran a vacío.

El residuo siruposo obtenido (4.01 g) se disuelve en piridina anhidra (35 mL) y se le adiciona anhídrido acético (35 mL). Se deja estar durante dos días en frío (0-5°) y se trata con metanol (40 mL) llevando a sequedad tres veces. Al crudo obtenido se le agrega cloroformo (70 mL) y se lava sucesivamente con disolución de ácido clorhídrico

al 5% (3 x 50 mL), disolución saturada de bicarbonato sódico (2 x 50 mL) y agua destilada (50 mL). La fracción clorofórmica se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y concentra a vacío.

El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (3:1 hexano-éter), dando en primer lugar *terc*-butil 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-tio- $\beta$ -D-glucopiranosido (CXCVIII) (3.19 g, 27.3%). P.f. 144-146° (hexano).  $[\alpha]_D^{25}$  -6° (c 0.9, cloroformo). Lit.(118) p.f. 145-146° (etanol-pentano);  $[\alpha]_D^{25}$  -5.9° (c 1, cloroformo).

IR (KBr): 1745, 1362, 1228, 1086, 1060, 1040, y 910  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-r.m.n.}$  (80 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.3-4.8 (m, 3 H, H-2,3,4), 4.65 (d, 1 H, J 10 Hz, H-1), 4.1 (m, 2 H, H-6,6'), 3.8-3.6 (m, 1 H, H-5), 2.05, 2.03, y 2.00 (3 s, 12 H, 4 Ac), y 1.37 (s, 9 H,  $\text{Me}_3\text{C}$ ).

Anal. calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_9\text{S}$ : C, 51.42; H, 6.71%  
Encontrado: C, 51.17; H, 6.54%

El segundo producto eluido fué *terc*-butil 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-tio- $\alpha$ -D-glucopiranosido (CXCVII) (2.82 g, 24.2%). P.f. 59° (hexano).  $[\alpha]_D^{25}$  +183° (c 0.5, cloroformo). Lit.(118) p.f. 62-64°;  $[\alpha]_D^{25}$  +185° (c 1, cloroformo).

IR (KBr): 1740, 1380, 1365, 1230, 1085, 1030 y 900  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-r.m.n.}$  (80 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.85 (d, 1 H, J  $\approx$  5.5 Hz, H-1), 5.4-4.8 (m, 3 H, H-2,3,4), 4.6-3.9 (m, 3 H, H-5,6,6'), 2.08, 2.07, 2.03, y 2.02 (4 s, 12 H, 4 Ac), y 1.36 (s, 9 H,  $\text{Me}_3\text{C}$ ).

Anal. calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_9\text{S}$ : C, 51.42; H, 6.71%  
Encontrado: C, 51.71; H, 6.81%

## 4.3.1.2.- Reacción de D-xilosa con 2-metil-2-propanotiol.

Una mezcla de D-xilosa (5 g), ácido clorhídrico concentrado (7 mL) y 2-metil-2-propanotiol (10 mL) se agita vigorosamente, aproximadamente a 15° C durante 12 h, se diluye entonces con agua (60 mL), se basifica con carbonato potásico y se extrae sucesivamente con hexano (2 x 50 mL) y con acetato de etilo (6 x 50 mL). Los extractos de acetato de etilo se reúnen, se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran, y se concentran.

El residuo siruposo obtenido (4.75 g) se disuelve en piridina anhidra (35 mL) y se le adiciona en frío anhídrido acético (35 mL). La mezcla de reacción se deja estar durante dos días en frío (0-5°) y se adiciona metanol (40 mL) llevándose a sequedad y repitiéndose en tres ocasiones. El sirupo obtenido se disuelve en cloroformo (70 mL) y se lava sucesivamente con disolución de ácido clorhídrico al 5% (3 x 50 mL), solución saturada de bicarbonato sódico (2 x 50 mL) y agua destilada (50 mL). La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra.

El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (2:1 hexano-éter) dando en primer lugar, **terc**-butil 2,3,4-tri-O-acetil-1-tio- $\beta$ -D-xilopiranosido (CCII) (1.29 g, 11.1%). P.f. 84-86° (hexano-éter).  $[\alpha]_D^{25} -42^\circ$  (c 1, cloroformo).

IR (KBr): 1760, 1370, 1246, 1225, 1066, 1040, 960, 940, 908, y 876  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -r.m.n. (80 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.3-4.7 (m, 4 H, H-1,2,3,4), 4.24 (dd, 1 H, J 11.5 y 5.0 Hz, H-5e), 3.40 (dd, 1 H, J 11.5 y 8.5 Hz, H-5a), 2.06 y 2.04 (2 s, 9 H, 3 Ac), y 1.38 (s, 9 H,  $\text{Me}_3\text{C}$ ).

Anal. calc. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_7\text{S}$ : C, 51.71; H, 6.94%

Encontrado: C, 51.89;H, 7.09%

En segundo lugar eluye terc-butil 2,3,4-tri-  
-0-acetil-1-tio- $\alpha$ -D-xilopiranosido (CCI) (2.97 g,  
25.6%). P.f. 127-129° (hexano).  $[\alpha]_D^{25}$  +155° (c  
1.3, cloroformo).

IR (KBr): 1750, 1380, 1230, 1068, 1040, 939,  
908, 904, y 880  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -r.m.n. (80 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.67 (d, 1 H, J  
5.5 Hz, H-1), 5.24 (pseudo t, 1 H,  $J_{2,3} + J_{3,4} \approx 18$   
Hz, H-3), 5.03-4.85 (m, 2 H, H-2,4), 4.03 (pseudo  
t, 1 H,  $J_{4,5} + J_{5,5'} \approx 21$  Hz, H-5a), 3.75 (dd, 1 H,  
J 11.0 y 6.0 Hz, H-5e), 2.02 y 2.00 (2 s, 9 H, 3  
Ac), y 1.30 (s, 9 H,  $\text{Me}_3\text{C}$ ).

Anal. calc. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_7\text{S}$ : C, 51.71;H, 6.94%  
Encontrado: C, 51.70;H, 7.07%

Eluyendo en tercer lugar (E)- o (Z)-2,3,4,5-  
-tetra-0-acetil-1-S-terc-butil-1-tio-D-treo-pent-1-  
-enitol (CCIII). P.f. 64° (hexano).  $[\alpha]_D^{25}$  -78° (c  
1, cloroformo).

IR (KBr): 3051, 1766, 1745, 1735, 1640, 1370,  
1249, 1225, 1194, 1052, 969, y 862  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -r.m.n. (80 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.30 (s, 1 H,  
H-1), 5.62 (d, 1 H, J 8 Hz, H-3), 5.35 (m, 1 H,  
H-4), 4.42 (dd, 1 H, J 12.2 y 3.2 Hz, H-5), 4.05  
(dd, 1 H, J 12.2 y 5.1 Hz, H-5'), 2.18, 2.06 y 2.02  
(3 s, 12 H, 4 Ac), y 1.36 (s, 9 H,  $\text{Me}_3\text{C}$ ).

$^{13}\text{C}$ -r.m.n. (20 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170.19, 169.78,  
169.50 y 167.06 (4 COO), 139.39 (C-2), 118.46 (C-1)  
71.76 (C-4), 69.62 (C-3), 62.08 (C-5), 44.40 ( $\text{CMe}_3$ )

30.85 ( $\text{CMe}_3$ ), 20.63 y 20.31 (4  $\text{MeCO}$ ).

Anal. calc. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{S}$ : C, 52.29; H, 6.71%  
Encontrado: C, 52.11; H, 6.95%

#### 4.3.1.3.- Reacción de 2,4-O-etiliden-aldehído-D-eritrosa con etanotiol.

Una disolución de 4,6-O-etiliden- $\alpha,\beta$ -D-glucopiranososa (CCIV) (5 g) y bicarbonato sódico (6.5 g) en agua (80 mL) se adiciona muy lentamente (media hora) sobre otra de metaperyodato sódico (12.4 g) en agua (120 mL) sobre un baño de agua-hielo. Se deja estar durante dos horas y media a temperatura ambiente en la oscuridad. Se le adiciona etanol (100 mL) se filtran las sales formadas y se concentra a vacío hasta que se elimina todo el etanol, se repite nuevamente este proceso. El crudo se extrae con acetato de etilo (5 x 40 mL), hasta que no quede producto en el agua (c.c.f.), se reúnen los extractos de acetato de etilo, se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y concentran a vacío.

El crudo de reacción obtenido (2,4-O-etiliden-aldehído-D-eritrosa) se agita a temperatura ambiente con etanotiol (10 mL) y ácido clorhídrico concentrado (8 mL) durante 4 min. La mezcla de reacción se diluye con agua (60 mL), se lleva a basicidad mediante adición de carbonato potásico y se extrae con acetato de etilo (4 x 50 mL). Los extractos de acetato de etilo se reúnen, se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran.

El crudo se purifica por cromatografía en columna (1:1 hexano-acetato de etilo) y se obtiene D-eritrosa dietil ditioacetal (CCXI) (265) (3.3 g,

60%), aislado como un sirupo,  $[\alpha]_{D}^{25} +10^{\circ}$  (c 1, cloroformo).

IR (película sobre NaCl): 3400, 1376, 1264, 1071, 1032, y 972  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -r.m.n. (80 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.13 (d, 1 H, J 4 Hz, H-1), 3.85 (m, 4 H, H-2,3,4,4'), 3.48 (s, 3 H, se cambian con  $\text{D}_2\text{O}$ , 3 OH), 2.73 y 2.69 (2 c, 4 H, J 7.5 Hz, 2  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), y 1.29 (t, 6 H, J 7.5 Hz, 2  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ).

$^{13}\text{C}$ -r.m.n. (20 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  74.05 (C-3), 72.09 (C-2), 63.57 (C-4), 54.87 (C-1), 25.54 y 25.43 (2  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 14.63 y 14.48 (2  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ).

Anal. calc. para  $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}_2$ : C, 42.45; H, 8.02%  
Encontrado: C, 42.60; H, 8.27%

D-Eritrosa dietil ditioacetal (2.6 g) se disuelve en piridina anhidra (20 mL) y se le adiciona anhídrido acético (20 mL) previamente enfriado. La mezcla de reacción se deja estar una hora en frío y 15 h a temperatura ambiente, se trata entonces con metanol (4 x 30 mL) y se concentra a vacío. El producto obtenido se disuelve en cloroformo (50 mL) y se lava sucesivamente con disolución de ácido clorhídrico al 5% (5 x 50 mL), disolución saturada de bicarbonato sódico (3 x 50 mL) y agua (50 mL). La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a vacío.

El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (5:1 hexano-acetato de etilo) obteniéndose 2,3,4-tri-O-acetil-D-eritrosa dietil ditioacetal (CCXII) (3.8 g, 94%), aislado como un sirupo,  $[\alpha]_{D}^{25} +13^{\circ}$  (c 1, cloroformo).

IR (película sobre NaCl): 1747, 1370, 1216, 1049, y 955  $\text{cm}^{-1}$ .



$^1\text{H}$ -r.m.n. (80 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ): ver tabla I.

$^{13}\text{C}$ -r.m.n. (20 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170.45, 169.58 y 169.50 (3  $\text{C=O}$ ), 72.03 (C-3), 70.86 (C-2), 61.53 (C-4), 51.54 (C-1), 24.99 (2  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 20.76 y 20.58 (3  $\text{MeCO}$ ), 14.19 y 14.07 (2  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ).

#### 4.3.1.4.- Reacción de 2,4-0-etiliden-aldehído-D-eritrosa con 2-metil-2-propanotiol.

Una disolución de 4,6-0-etiliden- $\alpha,\beta$ -D-glucopiranososa (CCIV) (5 g) y bicarbonato sódico (6.5 g) en agua (80 mL) se adiciona muy lentamente (media hora) sobre otra solución de metaperyodato sódico (12.4 g) en agua (120 mL) sobre un baño de agua-hielo. Se deja estar durante dos horas y media a temperatura ambiente en la oscuridad. Se le adiciona etanol (100 mL) se filtran las sales formadas y se concentra a vacío hasta que se elimina todo el etanol y se repite nuevamente este proceso. El crudo se extrae con acetato de etilo (5 x 40 mL), hasta que no quede producto en el agua (c.c.f), se reúnen los extractos de acetato de etilo, se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y concentran a vacío.

El producto crudo obtenido (2,4-0-etiliden-aldehído-D-eritrosa) se agita a temperatura ambiente con 2-metil-2-propanotiol (10 mL) y ácido clorhídrico concentrado (8 mL) durante 15 min. La mezcla de reacción se diluye con agua (60 mL), se lleva a basicidad mediante adición de carbonato potásico y se extrae con acetato de etilo (4 x 50 mL). Los extractos de acetato de etilo se unen, se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran.

El crudo se disuelve en piridina anhidra (15

mL) y se le adiciona anhídrido acético (15 mL) previamente enfriado. La mezcla de reacción se deja estar un día en frío (0-5°) y se le adiciona metanol (3 x 50 mL) concentrando a vacío. El producto obtenido se disuelve en cloroformo (80 mL) y se lava sucesivamente con disolución de ácido clorhídrico al 5% (3 x 50 mL), disolución saturada de bicarbonato sódico (2 x 50 mL) y agua (50 mL). La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a vacío.

El crudo obtenido se purifica en cromatografía en columna (3:1 hexano-éter) obteniéndose una mezcla de (E)- y (Z)-2,3,4-tri-O-acetil-1-S-terc-butil-1-tio-D-glicero-tetra-1-enitol (CCV) (0.85 g, 11%), aislado como un sirupo,  $[\alpha]_D^{25} +53^\circ$  (c 1, cloroformo).

IR (película sobre NaCl): 1746, 1635, 1457, 1369, 1219, 1047, y 952  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-r.m.n.}$  (80 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.26 (s,  $\approx$  0.75 H, H-1), 6.19 (s,  $\approx$  0.25 H, H-1), 5.62 (m, 1 H, H-3) 4.25 (m, 2 H, H-4,4'), 2.21, 2.10 y 2.09 (3 s, 9 H, 3 Ac), 1.41 y 1.35 (2 s, 9 H,  $\text{Me}_3\text{C}$ ).

Anal. calc. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{S}$ : C, 52.52%; H, 7.00%  
Encontrado: C, 52.80%; H, 6.78%

#### 4.3.1.5.- Síntesis de D-aldosas di-terc-butil ditioacetales peracetiladas.

##### 4.3.1.5.1.- Síntesis de 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-D-glucosa di-terc-butil ditioacetal (CCVI)

A una disolución de 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-aldehído-D-glucosa (71) (5 g), cloroformo (55 mL) y 2-metil-2-propanotiol (25 mL) se le agrega el complejo trifluoruro de boro-éter (1 mL). La mezcla de reacción se deja estar a temperatura ambiente durante 40 min y entonces se basifica con disolución saturada de bicarbonato sódico (75 mL). La fase clorofórmica se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra.

La cristalización del producto crudo obtenido con metanol dio el compuesto esperado CCVI (6.44 g, 91%). P.f. 91-92°.  $[\alpha]_D^{25} -17^\circ$  (c 1.1, cloroformo).

IR (KBr): 1765, 1740, 1230, 1210, 1050, y 1015  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-r.m.n.}$  (200 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ): ver tabla I.

Anal. calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_{10}\text{S}_2$ : C, 52.16; H, 7.29%  
Encontrado: C, 52.29; H, 7.39%

#### 4.3.1.5.2.- Síntesis de 2,3,4,5-tetra-O-acetil-D-xilosa di-terc-butyl ditioacetal(CCIX).

Sobre una solución de 2,3,4,5-tetra-O-acetil-aldehído-D-xilosa (40) (5.5 g), cloroformo (50 mL) y 2-metil-2-propanotiol (25 mL) se adiciona el complejo trifluoruro de boro-éter (1 mL). La mezcla de reacción se deja estar a temperatura ambiente durante 5 h, y entonces se basifica con disolución saturada de bicarbonato sódico (75 mL). La fase clorofórmica se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra.

Cromatografía en columna (15:1 hexano-éter) del crudo de reacción dio en primer lugar 3,4,5-tri-O-acetil-2-S-terc-butyl-2-tio-D-xilosa di-terc-

-butil ditioacetal (CCVIII) (1.80 g, 20%). P.f. 96-97° (hexano).

$[\alpha]_D^{25} +12^\circ$  (c 1.1, cloroformo).

IR (KBr): 1760, 1755, 1248, y 1215  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-r.m.n.}$  (200 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.54 (ddd, 1 H, J 6.9, 5.2 y 3.1 Hz, H-4), 5.14 (dd, 1 H, J 9.9 y 3.1 Hz, H-3), 4.37 (d, 1 H, J 1.8 Hz, H-1), 4.34 (dd, 1 H, J 11.6 y 5.2 Hz, H-5), 4.20 (dd, 1 H, J 11.6 y 6.9 Hz, H-5'), 3.58 (dd, 1 H, J 9.9 y 1.8 Hz, H-2), 2.15, 2.07 y 2.05 (3 s, 9 H, 3 Ac), 1.44, 1.43 y 1.38 (3 s, 27 H, 3  $\text{Me}_3\text{C}$ ).

Anal. calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{42}\text{O}_6\text{S}_2$ : C, 54.08; H, 8.29%  
Encontrado: C, 54.37; H, 8.22%

En segundo lugar eluyó CCIX (3.52 g, 42%).  
P.f. 82-83° (hexano).  $[\alpha]_D^{25} \approx 0^\circ$  (c 1, cloroformo).

IR (KBr): 1752, 1234, 1208, 1050, 1022, y 953  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-r.m.n.}$  (200 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ): ver tabla I.

Anal. calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{S}_2$ : C, 52.47; H, 7.55%  
Encontrado: C, 52.65; H, 7.57%

#### 4.3.1.5.3.- Síntesis de 2,3,4-tri-O-acetil-D-eritrosa di-terc-butil ditioacetal (CCXIII).

2,3,4-tri-O-acetil-D-eritrosa dietil ditioacetal (3.64 g) se disuelve en acetona (52 mL) y se agrega lentamente sobre una mezcla, que ha sido agitada previamente durante 15 min, formada por cloruro de mercurio (II) (14.2 g), acetona (52 mL), carbonato de cadmio (20.7 g), y agua (2 mL) (266).

La mezcla de reacción se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 20 h y se filtra, recogiendo el filtrado sobre carbonato de cadmio, se concentra y se extrae el residuo, en caliente, con cloroformo. La fase clorofórmica se lava con disolución acuosa de ioduro potásico al 50% y con agua hasta que queda libre de haluros. El extracto de cloroformo se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida.

El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna (éter) obteniéndose una única fracción que se aísla como sirupo (1.68 g, 66%).

A una solución de 2,3,4-tri-O-acetil-aldehído-D-eritrosa (1.68 g), cloroformo (25 mL) y 2-metil-2-propanotiol (10 mL) se le agrega el complejo trifluoruro de boro-éter (0.5 mL). La mezcla de reacción se deja estar a temperatura ambiente durante 50 min y entonces se lleva a basicidad por adición de disolución saturada de bicarbonato sódico (75 mL). La fase clorofórmica se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra.

El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna (3:1 hexano-éter) obteniéndose como único producto CCXIII (1.68 g, 60%), aislado como un sirupo,  $[\alpha]_D^{25} +7^\circ$  (c 1, cloroformo).

IR (película sobre NaCl): 1750, 1368, 1221, 1163, 1053 y 964  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-r.m.n.}$  (200 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ): ver tabla I.

Anal. calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{S}_2$ : C, 52.91; H, 7.89%  
Encontrado: C, 52.70; H, 8.00%

4.3.1.6.- Síntesis de D-aldosas di-terc-butil di-tioacetales.

4.3.1.6.1.- Síntesis de D-glucosa di-terc-butil ditioacetal (CCVII).

Una mezcla de 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-D-glucosa di-terc-butil ditioacetal (2.76 g), metanol (50 mL) y metóxido sódico ( $\approx$  25 mg disueltos en 5 mL de metanol) se deja estar a temperatura ambiente durante 6 h. A la mezcla se le agrega entonces ácido acético (0.25 mL) y se concentra a presión reducida.

Cromatografía en columna (20:1 éter-metanol) del crudo de reacción condujo al aislamiento de CCVII (1.71 g, 90%). P.f. 119-120° (éter).  $[\alpha]_D^{16} -20^\circ$  (c 1, metanol).

IR (KBr): 3550, 3450-3100, 1365, 1160, 1090, 1073, 1042, 1020, y 1015  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-r.m.n.}$  (80 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.25 (m, 2 H, H-1,3), 3.80 (m, 5 H, H-2,4,5,6,6'), 3.40 (sa, 5 H, se cambia con  $\text{D}_2\text{O}$ , 5 OH), y 1.45 (s, 18 H, 2  $\text{Me}_3\text{C}$ ).

Anal. calc. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{S}_2$ : C, 49.09; H, 8.82%  
Encontrado: C, 49.33; H, 8.79%

4.3.1.6.2.- Síntesis de D-xilosa di-terc-butil ditioacetal (CCX).

A 2,3,4,5-tetra-O-acetil-D-xilosa di-terc-butil ditioacetal (1.21 g) se le adiciona metanol (20 mL) y metóxido sódico ( $\approx$  25 mg disueltos en 5 mL de metanol), y se deja a la mezcla estar a temperatura ambiente durante 6 h. Se le agrega entonces ácido acético (0.25 mL) y se concentra a vacío.

El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna (éter) obteniéndose CCX (0.7 g, 89%). P.f. 100° (éter).  $[\alpha]_D^{25} -24^\circ$  (c 0.8, metanol).

IR (KBr): 3500-3150, 1358, 1155, 1105, 1064, 996, y 926  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-r.m.n.}$  (80 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.20 (m, 2 H, H-1,3), 3.80 (m, 4 H, H-2,4,5,5'), 2.95-2.70 (m, 4 H, se cambia con  $\text{D}_2\text{O}$ , 4 OH), y 1.45 (s, 18 H, 2  $\text{Me}_3\text{C}$ ).

Anal. calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{S}_2$ : C, 49.96; H, 9.03%  
Encontrado: C, 50.23; H 9.25%

#### 4.3.1.6.3.- Síntesis de D-eritrosa di-terc-butil ditioacetal (CCXIV).

Una mezcla formada por 2,3,4-tri-O-acetil-D-eritrosa di-terc-butil ditioacetal (1.30 g), metanol (16 mL) y metóxido sódico ( $\approx$  25 mg disueltos en 5 mL de metanol) se deja estar a temperatura ambiente durante 6 h. Se le añade ácido acético (0.25 mL) y se concentra a presión reducida.

El crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna (1:2 hexano-éter) llevando al aislamiento de CCXIV (0.83 g, 92%). P.f. 81° (hexano).  $[\alpha]_D^{25} -13.5^\circ$  (c 1, cloroformo).

IR (KBr): 3418, 1365, 1282, 1164, 1069, 1031, 881, y 757  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-r.m.n.}$  (80 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.42 (d, 1 H, J 2 Hz, H-1), 3.98-3.75 (m, 4 H, H-2,3,4,4'), 2.41 (s, 3 H, se cambian con  $\text{D}_2\text{O}$ , 3 OH), y 1.43 (s, 18 H, 2  $\text{Me}_3\text{C}$ ).

$^{13}\text{C}$ -r.m.n. (20 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  75.12 (C-3), 71.97 (C-2), 64.24 (C-4), 50.34 (C-1), 45.82 y 44.42 (2  $\text{Me}_3\text{C}$ ), 31.86 y 31.48 (2  $\text{Me}_3\text{C}$ ).

Anal. calc. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_9\text{S}_2$ : C, 51.02%; H, 9.28%  
Encontrado: C, 51.13%; H, 9.54%

4.3.1.7.- Reacciones de D-aldosas di-terc-butil ditioacetales con 2-metil-2-propanotiol en medio de ácido clorhídrico concentrado.

4.3.1.7.1.- Reacción de D-glucosa di-terc-butil ditioacetal con 2-metil-2-propanotiol.

Una mezcla de D-glucosa di-terc-butil ditioacetal (1.40 g), ácido clorhídrico concentrado (5 mL), y 2-metil-2-propanotiol (10 mL) se agita a temperatura ambiente durante 5 min. Al crudo de reacción se le agrega agua (30 mL) y se basifica por adición de carbonato potásico. Se realizan extracciones sucesivas con hexano (30 mL) y con acetato de etilo (6 x 30 mL). Se reúnen los extractos de acetato de etilo y la fase orgánica obtenida se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra.

El crudo se disuelve en piridina anhidra (5 mL) y se le adiciona anhídrido acético (5 mL) previamente enfriado. La mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 12 h y se trata posteriormente con metanol (20 mL) llevando a sequedad varias veces hasta que prácticamente no huele a piridina.

El sirupo obtenido se purifica por cromatogra-



fía en columna (1:1 hexano-éter) obteniéndose en primer lugar CXCVIII (0.68 g, 39.5%), cuyas propiedades físicas y espectroscópicas coinciden con las ya descritas.

En segundo lugar se obtiene CXCVII (0.25 g, 14.5%), cuyas propiedades físicas y espectroscópicas también son coincidentes con las ya descritas.

#### 4.3.1.7.2.- Reacción de D-xilosa di-terc-butil ditioacetal con 2-metil-2-propanotiol.

A D-xilosa di-terc-butil ditioacetal (0.67 g) se le agrega 2-metil-2-propanotiol (7 mL) y ácido clorhídrico concentrado (4 mL) y se mantiene la mezcla bajo agitación durante 5 min. Se le agrega agua (20 mL) y se lleva a basicidad por adición de carbonato potásico. Se extrae sucesivamente con hexano (30 mL) y con acetato de etilo (6 x 30 mL). Los extractos de acetato de etilo se unen y la fase orgánica formada se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida.

El crudo obtenido se disuelve en piridina anhidra (5 mL) y se le adiciona anhídrido acético (5 mL) previamente enfriado. La reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 12 h y entonces se trata con metanol (30 mL) llevando a sequedad, varias veces, hasta que prácticamente no huele a piridina.

El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna (2:1 hexano-éter), obteniéndose en primer lugar CCII (0.11 g, 14.7%), cuyas propiedades físicas y espectroscópicas coinciden con las ya descritas.

El producto eluido en segundo lugar resultó

ser CCI (0.26 g, 34.8%), cuyas propiedades físicas y espectroscópicas han sido descritas anteriormente.

4.3.1.7.3.- Reacción de D-eritrosa di-terc-butyl ditioacetal con 2-metil-2-propanotiol.

Una mezcla formada por D-eritrosa di-terc-butyl ditioacetal (0.70 g), 2-metil-2-propanotiol (6 mL) y ácido clorhídrico concentrado (5 mL) se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 5 min. Se le adiciona agua (25 mL) y se lleva a basicidad por adición de carbonato potásico. Se extrae sucesivamente con hexano (25 mL) y con acetato de etilo (6 x 25 mL). Los extractos de acetato de etilo se reúnen, se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida.

El crudo obtenido se disuelve en piridina anhidra (5 mL) y se le adiciona anhídrido acético (5 mL) previamente enfriado. La mezcla de reacción se deja estar un día en frío (0-5°) y entonces se trata con metanol (3 x 30 mL) llevando a sequedad. Se disuelve en cloroformo (40 mL) y se lava sucesivamente con disolución de ácido clorhídrico al 5% (3 x 30 mL), solución saturada de bicarbonato sódico (2 x 30 mL) y agua (30 mL). La fase clorofórmica se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra.

Cromatografía en columna (4:1 hexano-éter) del crudo de reacción dió primero una mezcla de terc-butyl 2,3-di-O-acetil-1-tio- $\alpha$ - y - $\beta$ -D-eritro-furanósidos (CCXV) (0.16 g, 23.3%), aislada como un sirupo,  $[\alpha]_D^{20}$  -16° (c 1, cloroformo).

IR (película sobre NaCl): 1748, 1368, 1221,

1164, 1053, y 963  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-r.m.n.}$  (80 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.6-5.2 (m, 2 H, H-2,3), 4.35-4.05 (m, 3 H, H-1,4,4'), 2.19, 2.10, 2.09, y 2.05 (4 s, 6 H, 2 Ac), y 1.42 (s, 9 H,  $\text{Me}_3\text{C}$ ).

Anal. calc. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{S}$ : C, 52.16; H, 7.30%  
Encontrado: C, 51.80; H, 7.45%

En segundo lugar se obtiene CCV (0.17 g, 21.5%) cuyas propiedades físicas y espectroscópicas coinciden con las descritas anteriormente.

#### 4.3.1.8.- Síntesis de terc-butil 1-tio-D-glicopiranosidos.

##### 4.3.1.8.1.- Desacetilación de terc-butil 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-tio- $\alpha$ -D-glucopiranosido.

Una mezcla formada por terc-butil 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-tio- $\alpha$ -D-glucopiranosido (1 g), metanol (24 mL) y metóxido sódico ( $\approx$  25 mg disueltos en 5 mL de metanol) se deja estar a temperatura ambiente durante 6 h. Se le agrega entonces ácido acético (0.25 mL) y la mezcla se concentra hasta sequedad.

El crudo se purifica por cromatografía en columna (éter) obteniéndose terc-butil 1-tio- $\alpha$ -D-glucopiranosido (CXCV) (0.48 g, 80%). P.f. 143-144° (acetato de etilo).  $[\alpha]_D^{20}$  +231° (c 0.5, agua). Lit. (118) p.f. 142-143° (acetato de etilo-pentano)  $[\alpha]_D^{20}$  +233° (c 1, agua).

IR (KBr): 3550-3100, 1370, 1220, 1120, 1086, 1053, 1028, 1007, 965, 910, 860, y 838  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -r.m.n. (80 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.51 (d, 1 H, J 4.5 Hz, H-1), 4.1-3.4 (m, 6 H, H-2,3,4,5,6,6'), 2.53 (sa, 4 H, se cambia con  $\text{D}_2\text{O}$ , 4 OH), y 1.42 (s, 9 H,  $\text{Me}_3\text{C}$ ).

Anal. calc. para  $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{S}$ : C, 47.60; H, 7.99%  
Encontrado: C, 47.47; H, 7.86%

#### 4.3.1.8.2.- Desacetilación de *terc*-butil 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-tio- $\beta$ -D-glucopiranosido.

A *terc*-butil 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-tio- $\beta$ -D-glucopiranosido (0.5 g) se le agrega metanol (12 mL) y metóxido sódico ( $\approx$  25 mg disueltos en 5 mL de metanol), y se deja estar a temperatura ambiente durante 6 h. Se le adiciona ácido acético (0.25 mL) y la mezcla se concentra a presión reducida.

El crudo se purifica por cromatografía en columna (éter) y se obtiene *terc*-butil 1-tio- $\beta$ -D-glucopiranosido (CXCVI) (0.22 g, 73%). P.f. 100-101° (acetato de etilo).  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  -35° (c 1, metanol). Lit. (118) p.f. 115-116° (acetona-pentano);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -52.8° (c 1, agua).

IR (KBr): 3390, 1365, 1271, 1165, 1028, 886, 822, y 755  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -r.m.n. (80 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ): 4.5 (d, 1 H, J 9 Hz, H-1), 3.98-3.25 (m, 6 H, H-2,3,4,5,6,6'), 2.70 (m, 4 H, se cambia con  $\text{D}_2\text{O}$ , 4 OH), y 1.44 (s, 9 H,  $\text{Me}_3\text{C}$ ).

Anal. calc. para  $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{S}$ : C, 47.60; H, 7.99%

Encontrado: C, 47.62;H, 8.07%

4.3.1.8.3.- Desacetilación de *terc*-butil 2,3,4-tri-  
-O-acetil-1-tio- $\alpha$ -D-xilopiranosido.

Una mezcla formada por *terc*-butil 2,3,4-tri-O-acetil-1-tio- $\alpha$ -D-xilopiranosido (0.5 g), metanol (10 mL) y metóxido sódico ( $\approx$  25 mg disueltos en 5 mL de metanol) se deja estar a temperatura ambiente durante 6 h. Se le agrega ácido acético (0.25 mL) y la mezcla de reacción se concentra a presión reducida.

El crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna (éter) obteniéndose *terc*-butil 1-tio- $\alpha$ -D-xilopiranosido (CXCIX) (0.31 g, 86%). P.f. 101-102° (éter).  $[\alpha]_D^{25} +185^\circ$  (c 1, metanol).

IR (KBr): 3426, 1364, 1261, 1196, 1119, 1091, 1037, 922, y 766  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-r.m.n.}$  (80 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.4 (d, 1 H, J 4 Hz, H-1), 3.93-3.25 (m, 5 H, H-2,3,4,5,5'), 2.50 (sa, 3 H, se cambia con  $\text{D}_2\text{O}$ , 3 OH), y 1.42 (s, 9 H,  $\text{Me}_3\text{C}$ ).

Anal. calc. para  $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_4\text{S}$ : C, 48.62;H, 8.16%  
Encontrado: C,48.78;H, 7.86%

4.3.1.8.4.- Desacetilación de *terc*-butil 2,3,4-tri-  
-O-acetil-1-tio- $\beta$ -D-xilopiranosido.

A *terc*-butil 2,3,4-tri-O-acetil-1-tio- $\beta$ -D-xilo-

piranósido (0.5 g) se le agrega metanol (10 mL) y metóxido sódico ( $\approx$  25 mg disueltos en 5 mL de metanol), y la mezcla se deja estar a temperatura ambiente durante 6 h. Se le adiciona entonces ácido acético (0.25 mL) y se concentra a vacío hasta sequedad.

El crudo se purifica por cromatografía en columna obteniéndose terc-butil 1-tio- $\beta$ -D-xilopiranosido (CC) (0.31 g, 86%). P.f. 102-103° (éter).  $[\alpha]_D^{25}$  -54° (c 1, metanol).

IR (KBr): 3378, 3244, 1367, 1241, 1101, 1055, 995, 958, 904, y 822  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-r.m.n.}$  (80 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.4 (d, 1 H, J 9 Hz, H-1), 4.2-3.1 (m, 5 H, H-2,3,4,5,5'), 2.80 (sa, 3 H, se cambia con  $\text{D}_2\text{O}$ , 3 OH), y 1.42 (s, 9 H,  $\text{Me}_3\text{C}$ ).

Anal. calc. para  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}$ : C, 48.62; H, 8.16%  
Encontrado: C, 48.82; H, 8.04%

4.3.2.- Reacciones de 2-metil-2-propanotiol con 3-etoxicarbonil-2-metil-5-(D-arabino-tetritol-1-il)furano y compuestos relacionados.

4.3.2.1.- Reacción entre 3-etoxicarbonil-2-metil-5-(D-arabino-tetritol-1-il)furano y 2-metil-2-propanotiol en medio ácido.

Una mezcla de 3-etoxicarbonil-2-metil-5-(D-arabino-tetritol-1-il)furano (CXXXIII) (5 g), 2-metil-2-propanotiol (20 mL), y ácido clorhídrico concentrado (16 mL) se agita a temperatura ambiente durante 10 min. Se agrega agua (100 mL) y se basifica con carbonato potásico. Se extrae sucesivamente con hexano (50 mL) y con cloroformo (4 x 50 mL), los extractos clorofórmicos se reúnen, se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida.

El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (éter) y se aísla una mezcla (5.75 g, 91%) de 5-(1-S-terc-butyl-1-tio-D-arabino- y -D-ribo-tetritol-1-il)-3-etoxicarbonil-2-metilfurano (CCXVI y CCXVII), aislada como un sirupo,  $[\alpha]_{D}^{25} -10^{\circ}$  (c 1, cloroformo).

IR (película sobre NaCl): 3460-3420, 3130, 1720, 1625, 1586, 1375, 1221, 1075, y 770  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-r.m.n.}$  (80 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.58 y 6.56 (2 s, 1 H, H-4 furano), 4.27 (c, 2 H, J 7.0 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.2-3.3 (m, 5 H, H-1,2,3,4,4'), 3.15 (sa, 3 H, se

cambia con  $D_2O$ , 3 OH), 2.6 (s, 3 H, Me furano), y 1.4 (m, 12 H,  $Me_3C$  y  $CH_2CH_2O$ ).

$^{13}C$ -r.m.n. (20 MHz) ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  164.24 (COO), 158.42 (C-2 furano), 153.58 y 151.59 (C-5 furano), 114.27 (C-3 furano), 109.87 y 108.26 (C-4 furano), 75.43, 74.12, 72.21, y 71.62 (C-2,3), 63.75 y 63.34 (C-4), 60.20 ( $CH_2CH_2O$ ), 44.36 y 44.01 ( $Me_3C$ ), 43.35 y 42.84 (C-1), 31.25 y 31.14 ( $Me_3C$ ), 14.30 y 13.81 ( $CH_2CH_2O$  y Me furano).

Espectro de Masas: m/z 346 ( $M^+$ ), 328 ( $M^+ - H_2O$ ), 301 ( $M^+ - C_2H_5O$ ), 289 ( $M^+ - C_4H_9$ ), 271 ( $M^+ - C_4H_9, H_2O$ ), 257 ( $M^+ - C_4H_9S$ ), 255 ( $M^+ - C_3H_7O_2$ ), 199 (100%), y 197.

Anal. calc. para  $C_{16}H_{26}O_6S$ : C, 55.47; H, 7.56%  
Encontrado: C, 55.61; H, 7.42%

Una mezcla de CXXXIII (5 g), 2-metil-2-propanotiol (20 mL), y ácido clorhídrico concentrado (16 mL) se agita a temperatura ambiente durante 8 h y se sigue entonces un procedimiento similar al descrito anteriormente.

El crudo de reacción obtenido se purifica por cromatografía en columna (1:1 hexano-éter) y se separan dos fracciones, la primera de ellas corresponde a 3-etoxicarbonil-2-metil-5-(4-tio- $\beta$ -D-eritrofuranosil)furano (CCXXII) (1.14 g, 23 %), aislado como un sirupo,  $[\alpha]_D^{25} -167^\circ$  (c 1, cloroformo).

IR (película sobre NaCl): 3450, 3150, 1730, 1624, 1590, 1445-1415, 1305, 1228, 1095, 1040, y 775  $cm^{-1}$ .

$^1H$ -r.m.n. (80 MHz) ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  6.54 (s, 1 H, H-4 furano), 4.72-4.22 (m, 3 H, H-1,2,3), 4.25 (c, 2 H, J 7.0 Hz,  $CH_2CH_2O$ ), 3.22 (dd, 1 H, J 11.5 y



4.5 Hz, H-4), 3.30-2.90 (m, 2 H, se cambia con D<sub>2</sub>O, 2 OH), 2.91 (dd, 1 H, J 11.5 y 3.5 Hz, H-4'), 2.53 (s, 3 H, Me furano), y 1.32 (t, 3 H, J 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O).

<sup>13</sup>C-r.m.n. (20 MHz) (CDCl<sub>3</sub>): δ 164.28 (C=O), 159.22 (C-2 furano), 150.67 (C-5 furano), 114.35 (C-3 furano), 108.69 (C-4 furano), 79.37 y 74.50 (C-2,3), 60.35 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 45.6 (C-1), 33.68 (C-4), 14.33 y 13.91 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O y Me furano).

Espectro de Masas: m/z 272 (M<sup>+</sup>), 254 (M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O), 243 (M<sup>+</sup> - C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 237 (M<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>O, OH), 227 (M<sup>+</sup> - C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), 225 (M<sup>+</sup> - C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, H<sub>2</sub>O), 199, y 167 (100%).

Anal. calc. para C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>S: C, 52.92; H, 5.92%  
Encontrado: C, 52.75; H, 5.81%

En segundo lugar eluyó una mezcla (2.27 g, 36%) de CCXVI y CCXVII, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -13° (c 1, cloroformo), cuyas propiedades físicas y espectroscópicas coinciden con las descritas anteriormente, excepto en la distinta proporción de algunas de las señales de <sup>13</sup>C-r.m.n.

4.3.2.1.1.- Acetilación de la mezcla de 5-(1-S-terc-butyl-1-tio-D-arabino- y -D-ribo-tetritol-1-il)-3-etoxicarbonil-2-metil-furano (CCXVI y CCXVII).

La mezcla de CCXVI y CCXVII (0.4 g) se disuelve en piridina anhidra (5 mL) y se le adiciona anhídrido acético (5 mL) previamente enfriado y se mantiene en frío durante una hora y a temperatura ambiente durante un día. Se trata con metanol (3 x 25 mL) y se lleva a sequedad hasta que prácticamente no huele a piridina.

El crudo se purifica por cromatografía en columna (3:1 hexano-éter) obteniéndose una mezcla (0.5 g, 92%) de 3-etoxicarbonil-2-metil-5-(2,3,4-tri-O-acetil-1-S-terc-butil-1-tio-D-arabino- y -D-ribo-tetritol-1-il)furano (CCXVIII y CCXIX), aislada como un sirupo,  $[\alpha]_D^{25} +32^\circ$  (c 1, cloroformo).

IR (película sobre NaCl): 3130, 1760, 1720, 1620, 1585, 1375, 1240-1210, 1080, 1050, y 800  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ -r.m.n. (80 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.55 (s, 1 H, H-4 furano), 5.6-5.4 (m, 1 H, H-2), 5.4-5.0 (m, 1 H, H-3), 4.3-3.95 (m, 3 H, H-1,4,4'), 4.25 (c, 2 H, J 7.0 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.56 y 2.54 (2 s, 3 H, Me furano), 2.1-2.0 (4 s, 9 H, 3 Ac), 1.35 (t, 3 H, J 7.0 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 1.3 y 1.25 (2 s, 9 H,  $\text{Me}_3\text{C}$ ).

$^{13}\text{C}$ -r.m.n. (20 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169.95, 168.96, 168.75 y 163.35 (4 C=O), 158.41 y 157.84 (C-2 furano), 151.31 y 150.66 (C-5 furano), 114.20 y 114.03 (C-3 furano), 108.99 y 108.73 (C-4 furano), 72.15, 71.65 y 70.38 (C-2,3), 61.42 y 61.10 (C-4), 59.68 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 43.9 y 43.5 ( $\text{Me}_3\text{C}$ ), 40.75 y 40.39 (C-1), 30.62 ( $\text{Me}_3\text{C}$ ), 20.53 y 20.24 (3  $\text{CH}_3\text{C=O}$ ), 14.0 y 13.36 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$  y Me furano).

Espectro de Masas: m/z 472 ( $\text{M}^+$ ), 412 ( $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$ ), 383 ( $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8\text{S}$ ), 356 ( $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$ ,  $\text{C}_2\text{H}_8\text{O}_2$ ), 255 ( $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_8\text{O}_2$ ), 199, y 43 (100%).

Anal. calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_9\text{S}$ : C, 55.91; H, 6.83%  
Encontrado: C, 56.12; H, 6.66%

4.3.2.1.2.- Acetonación de la mezcla de 5-(1-S-terc-butil-1-tio-D-arabino- y -D-ribo-tetritol-1-il)-3-etoxicarbonil-2-metil-furano (CCXVI y CCXVII).

Una mezcla de CCXVI y CCXVII (1.12 g),

acetona anhidra (45 mL), 2,2-dimetoxipropano (2.2 mL), y ácido p-toluensulfónico (0.75 g) se dejó estar a temperatura ambiente durante una hora. Se basifica con solución de carbonato potásico al 10% (20 mL) y se extrae con cloroformo (4 x 20 mL). Los extractos clorofórmicos se reúnen, se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran a vacío.

El crudo se purifica por cromatografía en columna (5:1 hexano-éter) obteniéndose una mezcla (1.1 g, 84%) de 5-(1-S-terc-butil-3,4-O-isopropilideno-1-tio-D-arabino- y -D-ribo-tetritol-1-il)-3-etoxicarbonil-2-metilfurano (CCXX y CCXXI), aislada como un sirupo,  $[\alpha]_D^{17} -4^\circ$  (c 1, cloroformo).

IR (película sobre NaCl): 3485, 3120, 1720, 1620, 1585, 1370, 1230, 1070, 845 y 765  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -r.m.n. (80 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.58 (s, 1 H, H-4 furano), 4.28 (c, 2 H, J 7.0 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.25-3.80 (m, 5 H, H-1,2,3,4,4'), 2.62 (s, 3 H, Me furano), 2.16 (s, 1 H, se cambia con  $\text{D}_2\text{O}$ , OH), y 1.4-1.25 (m, 18 H,  $\text{Me}_3\text{C}$ ,  $\text{Me}_2\text{C}$ , y  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ).

$^{13}\text{C}$ -r.m.n. (20 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  163.62 (C=O), 158.0 (C-2 furano), 153.46 y 150.8 (C-5 furano), 113.98 (C-3 furano), 109.02 y 108.10 (C-4 furano), 108.90 ( $\text{Me}_2\text{C}$ ), 75.9, 75.36 y 73.96 (C-2,3), 66.37 (C-4), 59.74 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 44.02 y 43.59 ( $\text{Me}_3\text{C}$ ), 43.37 y 42.51 (C-1) 30.95 y 30.84 ( $\text{Me}_2\text{C}$ ), 26.58 y 26.49 ( $\text{Me}_3\text{C}$ ), 14.05 y 13.50 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$  y Me furano).

Espectro de Masas: m/z 386 ( $\text{M}^+$ ), 371 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ), 368 ( $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ ), 341 ( $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ ), 329 ( $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$ ), 315 ( $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9, \text{CH}_3$ ), 297 ( $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9\text{S}$ ), 255, 199 y 101 (100%).

Anal. calc. para  $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{S}$ : C, 59.04; H, 7.82%  
Encontrado: C, 58.79; H, 8.05%

La acetonación en las mismas condiciones de la

mezcla de CCXVI y CCXVII obtenida de la reacción de CXXXIII con 2-metil-2-propanotiol durante 8 h y siguiendo el mismo procedimiento descrito, llevó a la obtención de la mezcla CCXX y CCXXI,  $[\alpha]_D^{17} -11^\circ$  (c 1, cloroformo). Los espectros de IR y r.m.n. son superponibles con los de la mezcla obtenida anteriormente, excepto en las diferentes intensidades de algunas señales de  $^{13}\text{C}$ -r.m.n.

4.3.2.1.2.1.- Acetilación de 5-(1-S-terc-butyl-3,4-0-isopropiliden-1-tio-D-arabino- y -D-ribo-tetritol-1-il)-3-etoxicarbonil-2-metilfurano (CCXX y CCXXI).

La mezcla de CCXX y CCXXI (0.57 g) se disuelve en piridina anhidra (5 mL) y se le adiciona anhídrido acético (5 mL) previamente enfriado. La mezcla de reacción se deja estar una hora en frío y un día a temperatura ambiente. Se trata con metanol (3 x 25 mL) y se lleva a sequedad hasta que no huele a piridina.

El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (5:1 hexano-éter) y se aísla como única fracción la mezcla de 5-(2-0-acetil-1-S-terc-butyl-3,4-0-isopropiliden-1-tio-D-arabino- y -D-ribo-tetritol-1-il)-3-etoxicarbonil-2-metilfurano (CCXXIII y CCXXIV) (0.6 g, 95%), aislada como un sirupo,  $[\alpha]_D^{15} +26.5^\circ$  (c 1, cloroformo).

IR (película sobre NaCl): 3125, 1770, 1730, 1625, 1590, 1380, 1235, 1080, 1060, y 775  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -r.m.n. (80 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.57 y 6.53 (2 s, 1 H, H-4 furano), 5.35 (m, 1 H, H-2), 4.3 (c, 2 H, J 7.0 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.6-3.35 (m, 4 H, H-1,3,4, 4'), 2.56 y 2.55 (2 s, 3 H, Me furano), 2.11 y 2.04 (2 s, 3 H, Ac), 1.45-1.2 (m, 18 H,  $\text{Me}_3\text{C}$ ,  $\text{Me}_2\text{C}$ , y

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ).

$^{13}\text{C}$ -r.m.n. (20 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169.81, 169.56 y 163.91 (2 C=O), 158.62 y 158.22 (C-2 furano), 152.51 y 151.06 (C-5 furano), 114.41 y 114.24 (C-3 furano), 109.46 ( $\text{Me}_2\text{C}$ ), 109.17 y 108.73 (C-4 furano), 75.15, 75.07 y 74.17 (C-2,3), 66.11 (C-4), 60.00 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 44.77 y 43.92 ( $\text{Me}_2\text{C}$ ), 41.18 y 40.9 (C-1), 31.0 ( $\text{Me}_2\text{C}$ ), 26.64 y 25.33 ( $\text{Me}_2\text{C}$ ), 20.79 y 20.68 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 1.34 y 13.50 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$  y Me furano).

Anal. calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_7\text{S}$ : C, 58.85; H, 7.53%.  
Encontrado: C, 58.93; H, 7.71%.

4.3.2.1.3.- Reacción de 5-(1-S-terc-butyl-1-tio-D-arabino- y -D-ribo-tetritol-1-il)-3-etoxicarbonil-2-metilfurano (CCXVI y CCXVII) con 2-metil-2-propanotiol.

Una mezcla de CCXVI y CCXVII (2.8 g), 2-metil-2-propanotiol (18 mL), y ácido clorhídrico concentrado (15 mL) se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 20 h. Se le agrega agua (50 mL) y se basifica con carbonato potásico. Se extrae sucesivamente con hexano (50 mL) y con acetato de etilo (4 x 50 mL). Los extractos de acetato de etilo se reúnen, se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida.

El crudo se purifica por cromatografía en columna (1:1 hexano-éter) obteniéndose en primer lugar CCXXII (0.61 g, 28%), cuyos datos físicos y espectroscópicos coinciden exactamente con los anteriormente descritos.

En segundo lugar eluyó la mezcla de CCXVI y CCXVII (producto de partida) (0.7 g, 25%).

4.3.2.1.3.1.- Acetilación de 3-etoxicarbonil-2-metil-5-(4-tio- $\beta$ -D-eritrofuranosil) furano (CCXXII).

CCXXII (0.15 g) se disuelve en piridina anhidra (5 mL) y se le adiciona anhídrido acético (5 mL) previamente enfriado. La mezcla se deja estar un día en frío (0-5°) y se trata entonces con metanol (20 mL) llevando a sequedad varias veces hasta que prácticamente no huele a piridina.

El crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna (3:1 hexano-éter) aislandose 5-(2,3-di-O-acetil-4-tio- $\beta$ -D-eritrofuranosil)-3-etoxicarbonil-2-metilfurano (CCXXXVII) (0.19 g, 97%), como un sirupo,  $[\alpha]_D^{25}$  -136° (c 1, cloroformo).

IR (película sobre NaCl): 3110, 1760, 1722, 1620, 1586, 1374, 1250-1220, 1080, 1023, y 770  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -r.m.n. (80 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.54 (s, 1 H, H-4 furano), 5.62 (m, 2 H, H-2,3), 4.55 (d, 1 H, J 6.5 Hz, H-1), 4.28 (c, 2 H, J 7.0 HZ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.37 (dd, 1 H, J 11.5 y 5.0 Hz, H-4), 3.0 (dd, 1 H, J 11.5 y 4.0 Hz, H-4'), 2.53 (s, 3 H, Me furano), 2.12 y 2.06 (2 s, 6 H, 2 Ac), y 1.33 (t, 3 H, J 7.0 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ).

$^{13}\text{C}$ -r.m.n. (20 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169.93, 169.75 y 163.75 (3 C=O), 159.43 (C-2 furano), 149.01 (C-5 furano), 114.52 (C-3 furano), 109.17 (C-4 furano), 76.88 y 73.34 (C-2,3), 60.13 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 43.51 (C-1), 31.45 (C-4), 20.79 y 20.68 (2 MeC=O), 14.39 y 13.85 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$  y Me furano).

Espectro de Masas: m/z 356 ( $\text{M}^+$ ), 327 ( $\text{M}^+$  -  $\text{C}_2\text{H}_5$ ), 311 ( $\text{M}^+$  -  $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ ), 296 ( $\text{M}^+$  -  $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$ ), 267 ( $\text{M}^+$  -  $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$ ), 253 ( $\text{M}^+$  -  $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ ,  $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$ ), 237 (100%), 209, 199, 191, y 167.

Anal. calc. para  $C_{12}H_{20}O_7S$ : C, 53.92; H, 5.66%  
Encontrado: C, 54.10; H, 5.69%

4.3.2.1.3.2.- Acetonación de 3-etoxicarbonil-2-metil-5-(4-tio- $\beta$ -D-eritrofuranosil)-furano (CCXXII).

Se trata CCXXII (0.25 g) con acetona anhidra (11 mL), 2,2-dimetoxipropano (0.5 mL), y una cantidad catalítica de ácido p-toluensulfónico (15 mg) a temperatura ambiente durante 1 h. Se basifica con disolución acuosa de carbonato potásico al 10% y se extrae con cloroformo (4 x 15 mL). Los extractos clorofórmicos se reúnen, se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida.

El crudo se purifica por cromatografía en columna (3:1 hexano-éter) y se obtiene 3-etoxicarbonil-5-(2,3-O-isopropiliden-4-tio- $\beta$ -D-eritrofuranosil)-2-metilfurano (CCXXXVIII) (0.23 g, 80%). P.f. 40° (hexano).  $[\alpha]_D^{25} -191^\circ$  (c 0.4, metanol).

IR (película sobre NaCl): 3115, 1725, 1620, 1588, 1380, 1235, 1080, 1050, 890, 840, y 770  $cm^{-1}$ .

$^1H$ -r.m.n. (80 MHz) ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  6.40 (s, 1 H, H-4 furano), 4.96 (m, 2 H, H-2,3), 4.32 (sa, 1 H, H-1), 4.28 (c, 2 H, J 7.0 Hz,  $CH_2CH_2O$ ), 3.06 (m, 2 H, H-4,4'), 2.53 (s, 3 H, Me furano), 1.6 y 1.33 (2 s, 6 H,  $Me_2C$ ), y 1.33 (t, 3 H, J 7.0 Hz,  $CH_2CH_2O$ ).

$^{13}C$ -r.m.n. (20 MHz) ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  163.27 (COO), 158.62 (C-2 furano), 150.81 (C-5 furano), 113.94 (C-3 furano), 111.20 ( $Me_2C$ ), 106.90 (C 4 furano), 86.5 y 83.18 (C-2,3), 59.7 ( $CH_2CH_2O$ ), 50.3 (C-1), 37.74 (C-4), 26.15 y 24.96 ( $Me_2C$ ), 14.03 y 13.45 ( $CH_2CH_2O$  y Me furano).

Espectro de Masas:  $m/z$  312 ( $M^+$ ), 297 ( $M^+ - CH_3$ ), 267 ( $M^+ - C_2H_5O$ ), 255 ( $M^+ - C_3H_5O$ ), 254 ( $M^+ - C_3H_6O$ ), 237 ( $M^+ - C_3H_7O_2$ ), 198 (100%), 170 y 169.

Anal. calc. para  $C_{15}H_{20}O_5S$ : C, 57.67%; H, 6.45%  
Encontrado: C, 57.95%; H, 6.66%

4.3.2.2.- Síntesis de 5-(4-S-terc-butyl-4-tio-D-arabino-tetritol-1-il)-3-etoxicarbonil-2-metilfurano.

Una solución de CXXXIII (5.3 g) en pirridina anhidra (25 mL) se trata con cloruro de tosilo (4.3 g) durante 24 h en frío (3-5°). Se le añade agua (100 mL) y se extrae con cloroformo (100 mL). El extracto orgánico se lava sucesivamente con disolución de ácido clorhídrico al 5% (5 x 50 mL), solución saturada de bicarbonato sódico (2 x 50 mL) y agua (50 mL), y entonces se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida.

A una disolución del crudo en etanol (10 mL) se le agrega otra solución de etóxido sódico (a partir de 0.5 g de sodio) y 2-metil-2-propanotiol (10 mL) en etanol (15 mL). La mezcla se agita bajo ebullición a reflujo durante 30 h, luego se enfría, se concentra a vacío, se diluye en agua (30 mL) y se extrae con cloroformo (3 x 30 mL). Los extractos clorofórmicos se reúnen, se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida.

El crudo final obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (2:1 hexano-éter) y se aísla 5-(4-S-terc-butyl-4-tio-D-arabino-tetritol-1-il)-3-etoxicarbonil-2-metilfurano (CXXXII) (4.5 g,



67%). P.f. 90° (cloroformo-hexano).  $[\alpha]_D^{25} +9^\circ$  (c 1, metanol).

IR (KBr): 3520, 3440, 3330, 1710, 1580, 1220, 1090, 1060, 1024, 824, y 762  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -r.m.n. (80 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.63 (s, 1 H, H-4 furano), 4.94 (m, 1 H, H-1), 4.27 (c, 2 H, J 7.0 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.85 (m, 2 H, H-2,3), 3.15-2.63 (m, 4 H, 2 H se cambian con  $\text{D}_2\text{O}$ , H-4,4', 2 OH), 2.55 (s, 3 H, Me furano), 1.68 (sa, 1 H, se cambia con  $\text{D}_2\text{O}$ , OH), y 1.45-1.20 (m, 12 H,  $\text{Me}_3\text{C}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ).

$^{13}\text{C}$ -r.m.n. (20 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  164.22 (COO), 158.91 (C-2 furano), 151.93 (C-5 furano), 114.57 (C-3 furano), 108.58 (C-4 furano), 74.68, 70.57 y 67.11 (C-1,2,3), 60.18 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 42.77 ( $\text{Me}_3\text{C}$ ), 32.73 (C-4), 31.13 ( $\text{Me}_3\text{C}$ ), 14.35 y 13.78 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$  y Me furano).

Anal. calc. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{S}$ : C, 55.47%; H, 7.56%  
Encontrado: C, 55.74%; H, 7.57%

#### 4.3.2.2.1.- Acetilación de 5-(4-S-terc-butil-4-tio-D-arabino-tetritol-1-il)-3-etoxicarbonil-2-metilfurano (CCXXXII).

A CCXXXII (0.5 g) disuelto en piridina anhidra (5 mL) se le agrega anhídrido acético (5 mL) previamente enfriado. La mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente durante un día. Se trata con metanol (3 x 25 mL) y se lleva a sequedad hasta que prácticamente no huele a piridina.

El crudo se purifica por cromatografía en columna (3:1 hexano-éter) aislándose 3-etoxicarbonil-2-metil-5-(1,2,3-tri-O-acetil-4-S-terc-butil-4-tio-D-arabino-tetritol-1-il)furano (CCXXXIII)

(0.68 g,  $\approx$  100%), aislado como un sirupo,  $[\alpha]_D^{25} -45^\circ$  (c 1, metanol).

IR (película sobre NaCl): 1765, 1730, 1625, 1590, 1375, 1225, 1085, 1060-1020, y 775  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-r.m.n.}$  (80 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.65 (s, 1 H, H-4 furano), 6.02 (d, 1 H, J 6.0 Hz, H-1), 5.6 (t, 1 H, J 6.0 Hz, H-2), 5.08 (c, 1 H, J 6.0 Hz, H-3), 4.26 (c, 2 H, J 7.0 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.64 (d, 2 H, J 6.0 Hz, H-4,4'), 2.56 (s, 3 H, Me furano), 2.08, 2.06, y 2.04 (3 s, 9 H, 3 Ac), 1.32 (t, 3 H, J 7.0 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), y 1.26 (s, 9 H,  $\text{Me}_3\text{C}$ ).

Espectro de Masas: m/z 472 ( $\text{M}^+$ ), 457 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ), 427 ( $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ ), 413 ( $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}_2$ ), 412 ( $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$ ), 356, 352, 309, 267, y 43 (100%).

Anal. calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_{10}\text{S}$ : C, 55.91; H, 6.83%  
Encontrado: C, 55.63; H, 6.80%

#### 4.3.2.2.2.- Benzoilación de 5-(4-S-terc-butil-4-tio-D-arabino-tetritol-1-il)-3-etoxi-carbonil-2-metilfurano (CCXXXII).

A CCXXXII (0.3 g) disuelto en piridina anhidra (5 mL) se le adiciona cloruro de benzoilo (0.4 mL) manteniendose la mezcla de reacción durante dos días a temperatura ambiente. Se agrega agua (1 mL) y se deja estar media hora, se añade entonces cloroformo (50 mL) y se lava sucesivamente con disolución acuosa de ácido clorhídrico al 5% (5 x 25 mL), disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 x 25 mL) y agua (25 mL). La fase cloroformica se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a vacío.

El crudo se purifica por cromatografía en

columna (2:1 hexano-éter) obteniéndose una fracción única que corresponde a 3-etoxicarbonil-2-metil-5-(1,2,3-tri-0-benzoil-4-S-terc-butil-4-tio-D-arabino-tetritol-1-il)furano (CCXXXIV) (0.44 g, 77%). P.f. 89°.  $[\alpha]_D^{25} -23^\circ$  (c 1, cloroformo).

IR (KBr): 1755-1735, 1612, 1597, 1465, 1440, 1285-1255, 1110, 1030, y 710  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-r.m.n.}$  (80 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.0 y 7.5 (2 m, 15 H, 3 Ph), 6.83 (s, 1 H, H-4 furano), 6.53 (d, 1 H, J 7.5 Hz, H-1), 6.30 (dd, 1 H, J 7.5 y 4.5 Hz, H-2), 5.58 (m, 1 H, H-3), 4.23 (c, 2 H, J 7.0 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.8 (d, 2 H, J 6.5 Hz, H-4,4'), 2.5 (s, 3 H, Me furano), 1.28 (t, 3 H, J 7.0 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), y 1.28 (s, 9 H,  $\text{Me}_3\text{C}$ ).

Anal. calc. para  $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{S}$ : C, 67.46; H, 5.81%.  
Encontrado: C, 67.58; H, 5.82%

#### 4.3.2.2.3.- Síntesis de 3-etoxicarbonil-2-metil-5-(4-tio- $\beta$ - y - $\alpha$ -D-eritrofuranosil)furano.

El compuesto CCXXXII (1.2 g) se trata con ácido clorhídrico concentrado (5 mL) y con agitación magnética a temperatura ambiente durante 5 min. La mezcla se neutraliza por adición de una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrae con acetato de etilo (2 x 50 mL). Los extractos se reúnen, se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran.

El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna (1:2 hexano-éter) obteniéndose la mezcla (0.94 g, 99%) de CCXXII (mayoritario) y CCXLII (minoritario), aislada como un sirupo,  $[\alpha]_D^{25} -138^\circ$  (c 1, cloroformo). Sus

espectros de IR,  $^1\text{H-r.m.n.}$ , y Masas son idénticos a los obtenidos del compuesto CCXXII, excepto para las señales de  $^1\text{H-r.m.n.}$  a  $\delta$  6.69 (s, H-4 furano, CCXLII) y 3.1-2.9 (m, H-4,4', CCXLII).

4.3.2.2.3.1.- Acetilación de la mezcla de 3-etoxicarbonil-2-metil-(4-tio- $\beta$ - y  $-\alpha$ -D-eritrofuranosil)furano (CCXXII y CCXLII).

La mezcla de CCXXII y CCXLII (0.19 g) se disuelve en piridina anhidra (5 mL) se le agrega anhídrido acético (5 mL) previamente enfriado y se mantiene en frío durante un día. Se trata con metanol (3 x 20 mL) y se lleva a sequedad hasta que prácticamente no huele a piridina.

El crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna (3:1 hexano-éter) aislandose una fracción única (0.17 g, 67%) que corresponde a la mezcla de 5-(2,3-di-O-acetil-4-tio- $\beta$  y  $-\alpha$ -D-eritrofuranosil)-3-etoxicarbonil-2-metilfurano (CCXXXVII y CCXLIII), aislada como un sirupo,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -132^\circ$  (c 1, cloroformo). Sus espectros de IR,  $^1\text{H-r.m.n.}$  y Masas son superponibles con los obtenidos del compuesto CCXXXVII, excepto para las señales de  $^1\text{H-r.m.n.}$  a  $\delta$  6.64 (s, H-4 furano, CCXLIII), 4.72 (d, J 4.2 Hz, H-1, CCXLIII), y 3.25-3.20 (m, H-4,4', CCXLIII).

4.3.2.3.- Reacción de 2-metil-2-propanotiol con 5-( $\beta$ -D-eritrofuranosil)-3-etoxicarbonil-2-metilfurano (CXLIX).

Una mezcla formada por CXLIX (3.1 g), 2-metil-2-propanotiol (18 mL) y ácido clorhídrico

concentrado (15 mL) se mantiene con agitación magnética a temperatura ambiente durante 10 min. Se le agrega agua (100 mL) y se basifica con carbonato potásico, se extrae con cloroformo (5 x 50 mL) y los extractos clorofórmicos se reúnen, se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida.

El crudo se purifica mediante cromatografía en columna (éter) obteniéndose una única fracción que corresponde a la mezcla de CCXVI y CCXVII (3.5 g, 83%), aislada como un sirupo,  $[\alpha]_D^{20} -18^\circ$  (c 1, cloroformo). Sus espectros de IR,  $^1\text{H-r.m.n}$  y Masas coinciden con los descritos anteriormente, excepto para las señales de  $^1\text{H-r.m.n}$ . a  $\delta$  6.58 y 6.56 (2 s, 1 H, H-4 furano) que presentan una proporción relativa diferente habiendo aumentado la correspondiente a 6.58.

4.3.2.3.1.- Acetonación de la mezcla de CCXVI y CCXVII obtenida a partir de 5-( $\beta$ -D-eritrofuranosil)-3-etoxicarbonil-2-metilfurano.

La mezcla de CCXVI y CCXVII (0.6 g) obtenida por el procedimiento descrito se trata con acetona anhidra (20 mL), 2,2-dimetoxipropano (1 mL), y ácido p-toluensulfónico (0.35 mg). Se deja estar a temperatura ambiente durante una hora y se basifica con disolución de carbonato potásico al 10%, se agrega agua (10 mL) y se extrae con cloroformo (4 x 15 mL). Los extractos clorofórmicos se reúnen, se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran a vacío.

El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (5:1 hexano-éter) y se aísla una única fracción que corresponde a la mezcla CCXX y CCXXI (0.55 g, 82%), aislada como un

sirupo,  $[\alpha]_D^{20} -14^\circ$  (c 1, cloroformo). Sus espectros IR,  $^1\text{H-r.m.n.}$  y Masas coinciden exactamente con los descritos anteriormente para la misma mezcla.

4.3.2.3.2.- Reacción de la mezcla CCXVI y CCXVII obtenida a partir de 5-( $\beta$ -D-eritrofuranosil)-3-etoxicarbonil-2-metilfurano con 2-metil-2-propanotiol.

La mezcla de CCXVI y CCXVII (2 g) obtenida por el procedimiento descrito se trata con 2-metil-2-propanotiol (5 mL) y con ácido clorhídrico concentrado (10 mL) y se mantiene bajo agitación magnética a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla se neutraliza por adición de una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrae con acetato de etilo (4 x 50 mL). Los extractos orgánicos se reúnen, se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida.

El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna (1:3 hexano-éter), obteniéndose una primera fracción que corresponde a la mezcla (0.42 g, 27%) de CCXXII (mayoritario) y CCXLII (minoritario), aislada como un sirupo,  $[\alpha]_D^{20} -148^\circ$  (c 1, cloroformo). Sus espectros de IR,  $^1\text{H-r.m.n.}$  y Masas son superponibles con los obtenidos anteriormente para la misma mezcla, excepto para las señales de  $^1\text{H-r.m.n.}$  a  $\delta$  6.69 y 6.54 (2 s, 1 H, H-4 furano) en donde la proporción relativa de la señal 6.69 ha disminuido con respecto a la señal a 6.54.

En segundo lugar eluye la mezcla (0.38 g, 19%) de CCXVI y CCXVII cuyas propiedades físicas y espectroscópicas han sido descritas anteriormente.

4.3.3.- Reacciones de 2-metil-2-propanotiol con 3-acetil-2-metil-5-(D-arabino-tetritol-1-il) furano y compuestos relacionados.

4.3.3.1.- Reacción entre 3-acetil-2-metil-5-(D-arabino-tetritol-1-il) furano y 2-metil-2-propanotiol en medio ácido.

Una mezcla de 3-acetil-2-metil-5-(D-arabino-tetritol-1-il) furano (CXXXIX) (2.5 g), 2-metil-2-propanotiol (10 mL), y ácido clorhídrico concentrado (8 mL) se agita a temperatura ambiente durante 10 min. Se agrega agua (60 mL) se basifica con carbonato potásico anhidro. Se extrae sucesivamente con hexano (40 mL) y con acetato de etilo (4 x 40 mL), los extractos de acetato de etilo se reúnen, se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida.

Cromatografía en columna (5:1 éter-acetato de etilo) del crudo obtenido llevó al aislamiento en primer lugar de 3-acetil-5-(1-S-terc-butil-1-tio-D-arabino-tetritol-1-il)-2-metil-furano (CCXXV) (0.13 g, 4%), aislado como un sirupo,  $[\alpha]_D^{20} -73^\circ$  (c 1, cloroformo).

IR (película sobre NaCl): 3415, 2962, 1664, 1560, 1400, 1367, 1230, 1068, 956 y 757  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-r.m.n.}$  (80 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.53 (s, 1 H, H-4 furano), 4.2-3.75 (m, 5 H, H-1,2,3,4,4'), 2.56

(s, 3 H, Me furano), 2.37 (s, 6 H, 3 H se cambian con D<sub>2</sub>O, Ac y 3 OH), y 1.36 (s, 9 H, Me<sub>3</sub>C).

<sup>13</sup>C-r.m.n. (20 MHz) (CDCl<sub>3</sub>): δ 194.71 (CO), 157.73 (C-2 furano), 153.94 (C-5 furano), 122.19 (C-3 furano), 107.99 (C-4 furano), 73.95 y 71.51 (C-2,3), 63.32 (C-4), 43.94 (Me<sub>3</sub>C), 43.31 (C-1), 31.21 (Me<sub>3</sub>C), 28.99 (CH<sub>3</sub>CO), y 14.42 (Me furano).

En segundo lugar se eluye la mezcla de 3-acetil-5-(1-S-terc-butil-1-tio-D-arabino- y D-ribo-tetritol-1-il)-2-metilfurano (CCXXV y CCXXVI) (2.84 g, 88%), aislada como un sirupo, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -34° (c 1, cloroformo).

En tercer lugar eluyó 3-acetil-5-(1-S-terc-butil-1-tio-D-ribo-tetritol-1-il)-2-metilfurano (CCXXVI) (0.03 g, 1%), aislado como un sirupo, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -18° (c 1, cloroformo).

IR (película sobre NaCl): 3412, 2937, 1664, 1560, 1403, 1365, 1230, 1070, 954, y 731 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-r.m.n. (80 MHz) (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.57 (s, 1 H, H-4 furano), 4.3 (d, 1 H, 4.0 Hz, H-2), 4.05-3.75 (m, 3 H, H-1,3,4), 3.55 (m, 1 H, H-4'), 2.58 (s, 3 H, Me furano), 2.38 (s, 3 H, Ac), 2.03 (s, 3 H, se cambia con D<sub>2</sub>O, 3 OH), 1.36 (s, 9 H, Me<sub>3</sub>C).

<sup>13</sup>C-r.m.n. (70 MHz) (CDCl<sub>3</sub>): δ 194.47 (CO), 157.89 (C-2 furano), 151.54 (C-5 furano), 122.34 (C-3 furano), 108.87 (C-4 furano), 75.42 y 72.20 (C-2,3), 63.99 (C-4), 44.72 (Me<sub>3</sub>C), 42.99 (C-1), 31.23 (Me<sub>3</sub>C), 29.20 (CH<sub>3</sub>CO), y 14.60 (Me furano).

Una mezcla de CXXXIX (2.3 g), 2-metil-2-propanotiol (10 mL), y ácido clorhídrico concentrado



(8 mL) se agita a temperatura ambiente durante 6 h y se sigue entonces un procedimiento similar al descrito anteriormente.

El crudo de reacción obtenido se purifica por cromatografía en columna (1:1 hexano-éter) y se separan dos fracciones, la primera de ellas corresponde a 3-acetil-2-metil-5-(4-tio- $\beta$ -D-eritro-furanosil)furano (CCXXXI) (0.25 g, 11%). P.f. 106° (cloroformo-hexano).  $[\alpha]_D^{20}$  -216° (c 1, acetona).

IR (KBr): 3383, 2924, 1662, 1560, 1414, 1229, 1168, 1084, 1034, y 953  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -r.m.n. (300 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.52 (s, 1 H, H-4 furano), 4.51 y 4.38 (2 m, 3 H, H-1,2,3), 3.3 (sa, 2 H, se cambia con  $\text{D}_2\text{O}$ , 2 OH), 3.28 (dd, 1 H, J 11.5 y 5.0 Hz, H-4), 2.93 (dd, 1 H, J 11.5 y 3.7 Hz, H-4'), 2.53 (s, 3 H, Me furano), y 2.33 (s, 3 H, Ac).

$^{13}\text{C}$ -r.m.n. (70 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  194.56 (CO), 158.75 (C-2 furano), 150.49 (C-5 furano), 122.23 (C-3 furano), 108.57 (C-4 furano), 79.32 y 74.43 (C-2,3), 45.52 (C-1), 33.75 (C-4), 29.11 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), y 14.60 (Me furano).

Anal. calc. para  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{S}$ : C, 54.53; H, 5.82%  
Encontrado: C, 54.56; H, 5.74%

En segundo lugar eluyó una mezcla (2.23 g, 75%) de CCXXV y CCXXVI cuyas propiedades físicas y espectroscópicas han sido descritas anteriormente para cada uno de los componentes de la misma.

4.3.3.1.1.- Acetilación de 3-acetil-5-(1-S-terc-butil-1-tio-D-arabino-tetritol-1-il)-2-metilfurano (CCXXV).

CCXXV (0.18 g) se disuelve en piridina anhidra (4 mL) y se le adiciona anhídrido acético (4 mL) previamente enfriado. Se mantiene en frío durante una hora y a temperatura ambiente un día, se trata con metanol (3 x 25 mL) y se lleva a sequedad hasta que prácticamente no huele a piridina.

El crudo se purifica por cromatografía en columna (3:2 hexano-éter) obteniéndose una única fracción que corresponde a 3-acetil-5-(2,3,4-tri-O-acetil-1-S-terc-butyl-1-tio-D-arabino-tetritol-1-il)-2-metilfurano (CCXXVII) (0.21 g, 83%), aislado como un sirupo,  $[\alpha]_D^{20} -45^\circ$  (c 1, cloroformo).

IR (película sobre NaCl): 2965, 1747, 1676, 1560, 1369, 1219, 1053, y 953  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -r.m.n. (300 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.52 (s, 1 H, H-4 furano), 5.43 (dd, 1 H, J 7.23 y 4.94 Hz, H-2), 5.22 (ddd, 1 H, J 7.23, 4.95 y 2.72 Hz, H-3), 4.3 (dd, 1 H, J 12.48 y 2.72 Hz, H-4), 4.12 (dd, 1 H, J 12.48 y 4.95 Hz, H-4'), 3.97 (d, 1 H, J 4.94 Hz, H-1), 2.54 (s, 3 H, Me furano), 2.35 (s, 3 H, Ac furano), 2.06, 2.02, y 2.00 (3 s, 9 H, 3 Ac), y 1.24 (s, 9 H,  $\text{Me}_3\text{C}$ ).

$^{13}\text{C}$ -r.m.n. (70 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  193.80 (C=O), 170.61, 169.69, y 169.22 (3 C=O), 158.18 (C-2 furano), 151.63 (C-5 furano), 122.24 (C-3 furano), 108.79 (C-4 furano), 71.95 y 70.72 (C-2,3), 61.47 (C-4), 44.02 ( $\text{Me}_3\text{C}$ ), 41.01 (C-1), 31.00 ( $\text{Me}_3\text{C}$ ), 29.15 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 21.00, 20.74, y 20.70 (3  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), y 14.43 (Me furano).

4.3.3.1.2.- Acetonación de 3-acetil-5-(1-S-terc-butyl-1-tio-D-arabino-tetritol-1-il)-2-metilfurano (CCXXV).

Una mezcla de CCXXV (0.08 g), acetona anhidra (10 mL), 2,2-dimetoxipropano (0.5 mL), y ácido p-toluensulfónico (0.2 g) se deja estar a temperatura ambiente durante una hora. Se basifica con solución de carbonato potásico al 10%, se agrega agua (25 mL) y se extrae con acetato de etilo (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos se reúnen, se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran a vacío.

El crudo se purifica por cromatografía en columna (1:1 hexano-éter) obteniéndose una única fracción correspondiente a 3-acetil-5-(1-S-terc-butyl-3,4-O-isopropiliden-1-tio-D-arabino-tetritol-1-il)-2-metilfurano (CCXXVIII) (0.08 g, 86%), aislado como un sirupo,  $[\alpha]_{D}^{20} -99^{\circ}$  (c 1, cloroformo).

IR (película sobre NaCl): 3426, 2963, 1673, 1560, 1368, 1227, 1158, 1065, 955, y 855  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -r.m.n. (300 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.55 (s, 1 H, H-4 furano), 4.21, 4.05 y 3.92 (3 m, 5 H, H-1,2,3,4,4'), 2.54 (s, 3 H, Me furano), 2.36 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.18 (m, 1 H, se cambia con  $\text{D}_2\text{O}$ , OH), 1.42 y 1.31 (2 s, 6 H,  $\text{Me}_2\text{C}$ ), y 1.35 (s, 9 H,  $\text{Me}_3\text{C}$ ).

$^{13}\text{C}$ -r.m.n. (70 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  194.24 (CO), 157.83 (C-3 furano), 153.72 (C-5 furano), 122.21 (C-2 furano), 109.49 ( $\text{Me}_2\text{C}$ ), 108.17 (C-4 furano), 75.71 y 74.29 (C-2,3), 66.72 (C-4), 44.32 ( $\text{Me}_3\text{C}$ ), 43.68 (C-1), 31.34 ( $\text{Me}_2\text{C}$ ), 29.18 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 26.84 y 25.32 ( $\text{Me}_2\text{C}$ ), y 14.52 (Me furano).

4.3.3.1.3.- Acetilación de la mezcla de 3-acetil-5-(1-S-terc-butyl-1-tio-D-arabino- y -D-ribo-tetritol-1-il)-2-metilfurano.

La mezcla de CCXXV y CCXXVI (0.25 g) se

disuelve en piridina anhidra (5 mL) y se le adiciona anhídrido acético (5 mL) previamente enfriado. Se mantiene en frío durante una hora y a temperatura ambiente un día. Se agrega cloroformo (50 mL) y se lava sucesivamente con disolución de ácido clorhídrico al 5% (3 x 50 mL), disolución saturada de bicarbonato sódico (2 x 50 mL) y agua (50 mL). La fase clorofórmica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra a presión reducida.

El crudo se purifica por cromatografía en columna (3:2 hexano-éter) obteniéndose una única fracción que corresponde a la mezcla de 3-acetil-5-(2,3,4-tri-O-acetil-1-S-terc-butyl-1-tio-D-arabino- y -D-ribo-tetritol-1-il)-2-metilfurano (CCXXVII) y (CCXXIX) (0.28 g, 80%), aislada como un sirupo,  $[\alpha]_D^{20} -17^\circ$  (c 1, cloroformo).

La acetilación de la mezcla de CCXXV y CCXXVI (0.07 g) (obtenida según se ha descrito, después de 5 días de reacción) en las mismas condiciones y siguiendo un procedimiento similar al descrito lleva también a la mezcla de CCXXVII y CCXXIX (0.07 g, 74%), aislada como un sirupo,  $[\alpha]_D^{20} -29^\circ$  (c 1, cloroformo).

IR (película sobre NaCl): 2964, 1748, 1676, 1561, 1369, 1219, 1052, 953 y 757  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-r.m.n}$  (300 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.55 y 6.52 (2 s, 1 H, H-4 furano), 5.47 (m, 1 H, H-2), 5.26 (m, 1 H, H-3), 4.34, 4.12, y 4.00 (3 m, 3 H, H-1,4,4'), 2.56 y 2.54 (2 s, 3 H, Me furano), 2.35 y 2.34 (2 s, 3 H, Ac furano), 2.09, 2.07, 2.06, 2.05, y 2.04 (5 s, 9 H, 3 Ac), 1.28 y 1.26 (2 s, 9 H,  $\text{Me}_3\text{C}$ ).

4.3.3.1.4.- Acetonación de la mezcla de 3-acetil-5-(1-S-terc-butyl-1-tio-D-arabino- y -D-ribo-tetritol-1-il)-2-metilfurano.

Una mezcla de CCXXV y CCXXVI (0.5 g), acetona anhidra (20 mL), 2,2-dimetoxipropano (1 mL), y ácido p-toluensulfónico (0.4 g) se deja estar a temperatura ambiente durante una hora. Se agrega agua (30 mL) y se basifica con carbonato potásico, se extrae con cloroformo (4 x 30 mL) y los extractos se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran.

El crudo se purifica por cromatografía en columna (3:1 hexano-éter) obteniéndose una sola fracción que corresponde a la mezcla (0.44 g, 78%) de 3-acetil-5-(1-S-terc-butyl-3,4-O-isopropiliden-1-tio-D-arabino- y -D-ribo-tetritol-1-il)-3-metilfurano (CCXXVIII y CCXXX), aislada como un sirupo,  $[\alpha]_D^{20} -6^{\circ}$  (c 1, cloroformo).

La acetonación en las mismas condiciones de la mezcla de CCXXV y CCXXVI (2.3 g) obtenida de la reacción de CXXXIX con 2-metil-2-propanotiol durante 6 h y siguiendo el mismo procedimiento descrito, llevó a la obtención de la mezcla CCXXVIII y CCXXX (2.65 g, 79%), aislada como un sirupo,  $[\alpha]_D^{20} -14^{\circ}$  (c 1, cloroformo).

En ambos casos los espectros de IR son prácticamente superponibles con el correspondiente para CCXXVIII, sin embargo las señales de los espectros de  $^1\text{H-r.m.n.}$ , aunque con los mismos desplazamientos químicos, se hacen anchas y se observan como multipletes que no pueden resolverse.

4.3.3.1.5.- Reacción de 3-acetil-5-(1-S-terc-butyl-1-tio-D-arabino-tetritol-1-il)-2-metilfurano (CCXXV) con 2-metil-2-propanotiol.

Una mezcla de CCXXV (0.1 g), 2-metil-2-propanotiol (1 mL), y ácido clorhídrico concentrado (0.9 mL) se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 24 h. Se le agrega agua (15 mL) y se basifica con carbonato potásico. Se extrae con cloroformo (4 x 15 mL) y los extractos se reúnen, se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran a vacío.

El crudo se purifica por cromatografía en columna (éter) obteniéndose en primer lugar la mezcla (17 mg, 22%) de 3-acetil-2-metil-5-(4-tio- $\alpha$ -y - $\beta$ -D-eritrofuranosil)furano (CCXXXIX y CCXXXI), aislada como un sirupo,  $[\alpha]_D^{20}$   $-56^\circ$  (c 1, cloroformo).

IR (película sobre NaCl): 3414, 2928, 1663, 1405, 1229, 1167, 1083, 1035, 954, y 753  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-r.m.n.}$  (300 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ): 6.67 (s, 0.4 H, H-4 furano,  $\alpha$ ), 6.52 (s, 0.6 H, H-4 furano,  $\beta$ ), 4.57 (d, 0.4 H, J 5.0 Hz, H-1,  $\alpha$ ), 4.51 y 4.38 (2 m, 0.6 H, H-1,  $\beta$ , 2 H, H-2,3), 3.28 (dd, 0.6 H, J 11.5 y 5.0 Hz, H-4,  $\beta$ ), 3.12 (dd, 0.4 H, J 10.5 y 8.0 Hz, H-4,  $\alpha$ ), 3.03 (dd, 0.4 H, J 10.5 y 8.5 Hz, H-4',  $\alpha$ ), 2.93 (dd, 0.6 H, J 11.5 y 3.7 Hz, H-4',  $\beta$ ), 2.57 (s, 3 H, Me furano), 2.38 y 2.36 (2 s, 3 H, Ac), 2.32 y 2.27 (2 s, 2 H, se cambian con  $\text{D}_2\text{O}$ , 2 OH).

En segundo lugar eluyó CCXXV (producto de partida) (12 mg, 12%).

4.3.3.1.6.- Reacción de la mezcla de 3-acetil-5-(1-S-terc-butil-1-tio-D-arabino- y -D-ribo-tetritol-1-il)-2-metilfurano con 2-metil-2-propanotiol.

Una mezcla de CCXXV y CCXXVI (1.2 g), 2-metil-2-propanotiol (10 mL), y ácido clorhídrico concentrado (9 mL) se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 5 días. Se le agrega agua (60 mL) y se basifica con carbonato potásico. Se extrae sucesivamente con hexano (50 mL) y con acetato de etilo (4 x 50 mL). Los extractos de acetato de etilo se reúnen, se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida.

El crudo se purifica por cromatografía en columna (éter) obteniéndose en primer lugar CCXXXI (0.34 g, 29%), cuyos datos físicos y espectroscópicos coinciden exactamente con los determinados anteriormente.

En segundo lugar eluyó la mezcla correspondiente al producto de partida CCXXV y CCXXVI (0.16 g, 10%).

#### 4.3.3.1.7.- Reacción de 3-acetil-5-(1-S-terc-butyl-1-tio-D-ribo-tetritol-1-il)-2-metilfuranó con 2-metil-2-propanotiol.

Una mezcla de CCXXVI (75 mg), 2-metil-2-propanotiol (1 mL), y ácido clorhídrico concentrado (0.9 mL) se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 24 h. Se le agrega agua (15 mL), se basifica con carbonato potásico y se extrae con cloroformo (4 x 15 mL). Los extractos se reúnen, se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran.

El crudo se purifica por cromatografía en columna (éter) obteniéndose en primer lugar CCXXXI (18 mg, 31%), cuyos datos físicos y espectroscópi-

cos coinciden exactamente con los anteriormente descritos.

En segundo lugar eluyó CCXXVI (20 mg, 27%) que corresponde al producto de partida.

4.3.3.1.7.1.- Acetilación de 3-acetil-2-metil-5-(4-tio- $\beta$ -D-eritrofuranosil)furano (CCXXXI).

CCXXXI (75 mg) se disuelve en piridina anhidra (2.5 mL) y se adiciona anhídrido acético (2.5 mL) previamente enfriado. La mezcla se deja estar a temperatura ambiente 2 h y se trata entonces con metanol (3 x 20 mL) llevando a sequedad hasta que prácticamente no huele a piridina.

El crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna (3:1 hexano-acetato de etilo) aislándose 3-acetil-5-(2,3-di-O-acetil-4-tio- $\beta$ -D-eritrofuranosil)-2-metilfurano (CCXL) (85 mg, 84%), como un sirupo,  $[\alpha]_D^{20}$   $-154^\circ$  (c 1, cloroformo).

IR (película sobre NaCl): 3113, 2950, 1745, 1676, 1562, 1371, 1234, 1061, y 951  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -r.m.n. (300 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.49 (s, 1 H, H-4 furano), 5.58 (ddd, 1 H, J 5.2, 4.6 y 3.55 Hz, H-3), 5.47 (dd, 1 H, J 6.88 y 3.48 Hz, H-2), 4.52 (d, 1 H, J 6.88 Hz, H-1), 3.34 (dd, 1 H, J 11.5 y 5.2 Hz, H-4), 2.98 (dd, 1 H, J 11.5 y 4.6 Hz, H-4'), 2.54 (s, 3 H, Me furano), 2.35 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.09 y 2.02 (2 s, 6 H, 2 Ac).

$^{13}\text{C}$ -r.m.n. (70 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  194.01 (CO),



169.85 y 169.73 (2 C=O), 158.62 (C-2 furano), 150.74 (C-5 furano), 122.12 (C-3 furano), 107.18 (C-4 furano), 77.43 y 73.81 (C-2,3), 44.86 (C-1), 32.63 (C-4), 29.03 (CH<sub>3</sub>CO), 20.82 y 20.74 (2 CH<sub>3</sub>COO), y 14.44 (Me furano).

4.3.3.1.7.2.- Acetonación de 3-acetil-2-metil-5-(4-tio-β-D-eritrofuranosil)furano (CCXXXI).

Se trata CCXXXI (50 mg) con acetona anhidra (8 mL), 2,2-dimetoxipropano (0.5 mL), y ácido p-toluensulfónico (0.15 g) a temperatura ambiente durante 1 h. Se basifica con disolución acuosa de carbonato potásico al 10% y se elimina la acetona mediante evaporación a vacío, se le agrega agua (20 mL) y se extrae con acetato de etilo (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos se reúnen, se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida.

El crudo se purifica mediante cromatografía en columna (1:1 hexano-éter) y se obtiene 3-acetil-5-(2,3-O-isopropiliden-4-tio-β-D-eritrofuranosil)-2-metilfurano (CCXLI) (56 mg, 97%). P.f. 80° (hexano).  $[\alpha]_D^{20}$  -183° (c 1, cloroformo).

IR (KBr): 3100, 2995, 2928, 1674, 1564, 1372, 1210, 1050, y 950 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-r.m.n. (300 MHz) (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.39 (s, 1 H, H-4 furano), 5.01 (ddd, 1 H, J 5.72, 4.68 y 1.47 Hz, H-3), 4.94 (dd, 1 H, J 5.72 y 1.82 Hz, H-2), 4.33 (d, 1 H, J 1.82 Hz, H-1), 3.19 (dd, 1 H, J 12.9 y 4.68 Hz, H-4), 2.98 (dd, 1 H, J 12.9 y 1.47 Hz, H-4'), 2.54 (s, 3 H, Me furano), 2.37 (s, 3 H, Ac furano), 1.54 y 1.34 (2 s, 6 H, Me<sub>2</sub>C).

$^{13}\text{C}$ -r.m.n. (20 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  193.56 (C=O), 158.19 (C-2 furano), 151.09 (C-5 furano), 122.08 (C-3 furano), 111.64 ( $\text{Me}_2\text{C}$ ), 106.99 (C-4 furano), 86.84 y 83.40 (C-2,3), 50.48 (C-1), 38.08 (C-4), 28.99 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 26.42 y 24.74 ( $\text{Me}_2\text{C}$ ), y 14.37 (Me furano).

4.3.3.2.- Síntesis de 3-acetil-5-(4-S-terc-butil-4-tio-D-arabino-tetritol-1-il)-2-metilfurano.

Una solución de CXXXIX (1.55 g) en piridina anhidra (7.5 mL) se trata con cloruro de tosilo (1.33 g) durante 48 h en frío (0-5°). Se lleva a sequedad y se disuelve en acetato de etilo (60 mL), se lava sucesivamente con disolución de ácido clorhídrico al 5% (5 x 50 mL), solución saturada de bicarbonato sódico (3 x 50 mL) y agua (50 mL), se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a vacío.

A una solución del crudo (2.03 g) en etanol (5 mL) se le agrega otra solución de etóxido sódico (preparado a partir de 0.25 g de sodio) y 2-metil-2-propanotiol (5 mL) en etanol (7 mL). La mezcla se agita bajo ebullición a reflujo durante 30 h, luego se enfría, se concentra a vacío, se diluye en agua (20 mL) y se extrae con cloroformo (3 x 30 mL). Los extractos clorofórmicos se reúnen, se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran.

El crudo final obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (1:1 hexano-acetato de etilo) y se aísla 3-acetil-5-(4-S-terc-butil-4-tio-D-arabino-tetritol-1-il)-2-metilfurano (CXXXV) (1.1 g, 53%). P.f. 89° (tetracloruro de carbono).

$[\alpha]_D^{20} +24^\circ$  (c 1, cloroformo).

IR (KBr): 3406, 2962, 1664, 1560, 1405, 1365, 1229, 1164, 1058, y  $951\text{ cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-r.m.n.}$  (300 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.58 (s 1 H, H-4 furano), 4.93 (d, 1 H, J 2.86 Hz, H-1), 3.85-3.75 (m, 2 H, H-2,3), 3.40-3.05 (m, 3 H, se cambia con  $\text{D}_2\text{O}$ , 3 OH), 2.91 (dd, 1 H, J 13.09 y 3.66 Hz, H-4), 2.71 (dd, 1 H, J 13.09 y 8.09 Hz, H-4'), 2.52 (s, 3 H, Me furano), 2.34 (s, 3 H, Ac furano), y 1.3 (s, 9 H,  $\text{Me}_3\text{C}$ ).

#### 4.3.3.2.1.- Acetilación de 3-acetil-5-(4-S-terc-butil-4-tio-D-arabino-tetritol-1-il)-2-metilfurano (CCXXXV).

A CCXXXV (85 mg) disuelto en piridina anhidra (2 mL) se le agrega anhídrido acético (2 mL) previamente enfriado. La mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente durante un día. Se adiciona cloroformo (20 mL) y se lava sucesivamente con disolución de ácido clorhídrico al 5% (3 x 20 mL), solución saturada de bicarbonato sódico (2 x 20 mL) y agua (20 mL). La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra.

El crudo se purifica mediante cromatografía en columna (1:1 hexano-éter) aislándose 3-acetil-2-metil-5-(1,2,3-tri-O-acetil-4-S-terc-butil-4-tio-D-arabino-tetritol-1-il)furano (CCXXXVI) (0.1 g, 87%), aislado como sirupo,  $[\alpha]_D^{20} -46.5^\circ$  (c 1, cloroformo).

IR (película sobre NaCl): 3114, 2964, 1747, 1679, 1561, 1369, 1218, 1049, 1025, y  $950\text{ cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -r.m.n. (300 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.63 (s, 1 H, H-4 furano), 6.01 (d, 1 H, J 6.12 Hz, H-1), 5.60 (t, 1 H, J 5.86 Hz, H-2), 5.08 (m, 1 H, H-3), 2.64 (m, 2 H, H-4,4'), 2.55 (s, 3 H, Me furano), 2.35 (s, 3 H, Ac furano), 2.08, 2.05, y 2.03 (3 s, 9 H, 3 Ac), y 1.24 (s, 9 H,  $\text{Me}_3\text{C}$ ).

4.3.3.2.2.- Reacción de 3-acetil-5-(4-S-terc-butyl-4-tio-D-arabino-tetritol-1-il)-2-metil furano con 2-metil-2-propanotiol.

El compuesto CCXXXV (0.46 g) se trata con 2-metil-2-propanotiol (3 mL) en ácido clorhídrico concentrado (3 mL) y bajo agitación magnética a temperatura ambiente durante 5 min. La mezcla se neutraliza por adición de una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrae con acetato de etilo (3 x 50 mL). Los extractos de acetato de etilo se reúnen, se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran a vacío.

El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna (1:3 hexano-éter) y se obtiene una única fracción correspondiente a la mezcla (0.31 g, 88%) de CCXXXI y CCXXXIX (trazas), aislada como un sirupo,  $[\alpha]_D^{20} -205^\circ$  (c 1, cloroformo).

La cristalización del crudo en cloroformo-hexano llevo a la obtención como producto sólido de CCXXXI, cuyas propiedades físicas y espectroscópicas coinciden exactamente con las detalladas anteriormente.

Tras varias cosechas de cristalización, del producto CCXXXI, se obtuvo de las aguas madres un crudo del que no pudo aislarse CCXXXIX.

4.3.3.2.2.1.- Acetilación de la mezcla de 3-acetil-2-metil-5-(4-tio- $\alpha$ - y - $\beta$ -D-eritro-furanosil)furano (CCXXXIX y CCXXXI).

La mezcla de CCXXXI y CCXXXIX (85 mg) se disuelve en piridina anhidra (2.5 mL) y se le agrega anhídrido acético (2.5 mL) previamente enfriado. La mezcla de reacción se deja estar 1 h en frío y 2 h a temperatura ambiente, se concentra a vacío y se trata con metanol (3 x 20 mL) hasta que prácticamente no huele a piridina.

El crudo se purifica mediante cromatografía en columna (3:1 hexano-acetato de etilo) obteniéndose una única fracción correspondiente a la mezcla (93 mg, 82%) de 3-acetil-5-(2,3-di-O-acetil-4-tio- $\alpha$ - y - $\beta$ -D-eritro-furanosil)furano (CCXLIV) (trazas) y (CCXL), aislada como un sirupo,  $[\alpha]_D^{20}$  -149° (c 1, cloroformo). Sus espectros de IR y  $^1\text{H-r.m.n.}$  son coincidentes con los obtenidos para CCXL.



4.3.4.- Otras rutas hacia la síntesis inequívoca de C-Glicósidos derivados de tioazúcares.

4.3.4.1.- Síntesis de 3-S-terc-butil-1,2-O-isopropiliden-3-tio- $\alpha$ -D-glucofuranosa.

Se prepara una solución de benceno (5 mL), isopropanol (0.5 mL) e hidruro sódico (85 mg) calentando, usando torre de potasa, hasta total disolución, se deja enfriar y se le agrega muy lentamente y en frío otra disolución formada por 1,2:5,6-di-O-isopropiliden-3-tio- $\alpha$ -D-glucosa (0.88 g) en benceno (10 mL). Se adiciona también en frío y lentamente 2-bromo-2-metilpropano (5 mL), se agita calentando a reflujo durante 7 h y a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se acidifica con ácido acético y se agrega agua (30 mL), se extrae con cloroformo (3 x 50 mL) y los extractos se reúnen, se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida.

El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna (3:1 hexano-éter) pudiéndose aislar como fracción mayoritaria (0.16 g, 11%) 3-S-terc-butil-1,2-O-isopropiliden-3-tio- $\alpha$ -D-glucofuranosa (CCXLIX), obtenida como un sirupo,  $[\alpha]_D^{20}$   $-58^\circ$  (c 1, cloroformo).

IR (película sobre NaCl): 3482, 2979, 2928, 1373, 1219, 1181, 1163, 1139, 1065, 929 y 864  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-r.m.n.}$  (80 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.93 (d, 1 H, J 3.5 Hz, H-1), 4.42 (m, 2 H, H-2,4), 3.65 (m, 4 H, H-3,5,6,6'), 2.27 (s, 2 H, se cambia con  $\text{D}_2\text{O}$ , 2 OH), 1.58 y 1.27 (2 s, 6 H,  $\text{Me}_2\text{C}$ ), y 1.45 (s, 9 H,  $\text{Me}_3\text{C}$ ).

4.3.4.2.- Síntesis de metil 4,6-0-benciliden-3-S-terc-butil-3-tio- $\alpha$ -D-altropiranosido.

A una disolución de metil 4,6-0-benciliden-2,3-anhidro- $\alpha$ -D-manopiranosido (1.9 g) en metanol (50 mL) se le agrega lentamente otra formada por metanol (5 mL), sodio metálico (0.35 g), y 2-metil-2-propanotiol (5 mL). La mezcla de reacción se mantiene con agitación magnética a reflujo y en atmósfera inerte durante 26 h. Se deja enfriar y se neutraliza con ácido acético glacial hasta pH 7, se adiciona sobre agua (100 mL) y se extrae con cloroformo (3 x 50 mL), los extractos clorofórmicos se reúnen, se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran a vacío.

El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna (2:1 hexano-éter) y se obtiene como única fracción (2.25 g, 88%) metil 4,6-0-benciliden-3-S-terc-butil-3-tio- $\alpha$ -D-altropiranosido (CCLIII), aislado como un sirupo.

IR (película sobre NaCl): 3438, 2959, 1454, 1365, 1131, 1110, 1051, 1034, 977, 748, y 698  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-r.m.n.}$  (80 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.85 y 7.35 (2 m, 5 H, Ph), 5.64 (s, 1 H, H-1), 4.56 (s, 1 H,  $\text{CHPh}$ ), 4.4-3.6 (m, 5 H, H-2,4,5,6,6'), 3.5-3.2 (m, 1 H, H-3), 3.37 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.58 (s, 1 H, se cambia con  $\text{D}_2\text{O}$ , OH), 1.27 (s, 9 H,  $\text{Me}_3\text{C}$ ).



4.3.4.3.- Síntesis de 3-S-terc-butil-3-tio- $\beta$ -D-altropiranososa.

Una mezcla de CCLIII (1.85 g), agua (15 mL), metanol (5 mL) y ácido clorhídrico concentrado (3.5 mL) se mantiene con agitación magnética a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se neutraliza con bicarbonato sódico y se trata con etanol (25 mL) concentrando a presión reducida varias veces hasta llevar a sequedad.

El crudo sólido obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (acetato de etilo) y se aísla un única fracción (1.21 g, 88%) que corresponde a 3-S-terc-butil-3-tio- $\beta$ -D-altropiranososa (CCLIV), aislada como un sirupo.

IR (película sobre NaCl): 3450, 2986, 1450, 1372, 1318, 1213, 1055, 1020, y 863  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-r.m.n.}$  (300 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.44 (d, 1 H, J 1.6 Hz, H-1), 4.66 (m, 1 H, H-5), 3.84 (m, 2 H, H-6,6'), 3.65 (dd, 1 H, J 3.95 y 2.29 Hz, H-4), 3.46 (dd, 1 H, J 10.03 y 1.65 Hz, H-2), 2.92 (dd, 1 H, J 10.01 y 3.95 Hz, H-3), 2.26 (m, 4 H, se cambia con  $\text{D}_2\text{O}$ , 4 OH), y 1.35 (s, 9 H,  $\text{Me}_3\text{C}$ ).

4.3.4.3.1.- Reacción de condensación de 3-S-terc-butil-3-tio- $\beta$ -D-altropiranososa (CCLIV) con acetoacetato de etilo.

Se mezcla bien CCLIV (0.5 g) con cloruro de cinc fundido y pulverizado (0.5 g) y se agrega sucesivamente aceto acetato de etilo (1 mL) y etanol (0.5 mL). La mezcla de reacción se mantiene

con agitación magnética a reflujo, siguiéndose por cromatografía en capa fina y usando como patrón de referencia el producto final deseado CCXXII, hasta 10 h sin que se observe cambio alguno.

El crudo se cromatografía en columna (acetato de etilo) recuperándose únicamente producto de partida.

4.3.4.3.2.- Reacción de condensación de 3-S-terc-butil-3-tio- $\beta$ -D-altropiranososa (CCLIV) con acetilacetona.

Se mezcla bien CCLIV (0.6 g) con cloruro de cinc fundido y pulverizado (0.6 g) y se agrega sucesivamente acetilacetona (1 mL) y etanol (0.5 mL). La mezcla de reacción se mantiene con agitación magnética a reflujo, siguiéndose por cromatografía en capa fina y usando como patrón de referencia el producto final deseado CCXXXI, hasta 3 h, apareciendo gran cantidad de productos a Rf elevados.

El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna (1:1 hexano-acetato de etilo), aislándose hasta 8 productos distintos en cantidades insuficientes para su identificación.

## CONCLUSIONES



## CONCLUSIONES

Del análisis del trabajo experimental llevado a cabo y de los antecedentes bibliográficos, puede llegarse a las siguientes conclusiones:

1ª.- Las reacciones de la D-glucosa, D-xilosa y D-eritrosa con 2-metil-2-propanotiol llevan a unos resultados que se apartan considerablemente de los obtenidos de manera general entre los monosacáridos y los tioles que tradicionalmente se han utilizado en las mismas.

2ª.- Se ha podido demostrar que en el caso de la D-glucosa se obtiene como único producto de la reacción la mezcla de terc-butil 1-tio- $\alpha$ - y - $\beta$ -D-glicofuranósidos. La D-xilosa produce fundamentalmente estos mismos acompañados de una pequeña cantidad (3.7%) de un producto olefínico aislado en forma de acetato: 2,3,4,5-tetra-O-acetil-1-S-terc-butil-1-tio-D-treo-pent-1-enitol.

3ª.- La monitorización de estas reacciones por c.c.f., demuestra que éstos son los únicos productos formados en todo momento, no detectándose la formación de los correspondientes di-terc-butil ditioacetales (de naturaleza acíclica), ni de los terc-butil 1-tio- $\alpha$ - y - $\beta$ -D-glicofuranósidos.

4a.- Los di-terc-butyl ditioacetales han sido preparados por reacción del correspondiente monosacárido en forma aldehídica peracetilado con 2-metil-2-propanotiol en presencia de trifluoruro de boro, seguido de transesterificación con metóxido en metanol.

5a.- Cuando estos di-terc-butyl ditioacetales se colocan en medio ácido ciclan inmediatamente a los correspondientes terc-butyl 1-tio- $\alpha$ - y - $\beta$ -D-glicopiranosidos. Este comportamiento, unido a lo indicado en la conclusión 3a, permite afirmar que los tio-glicopiranosidos constituyen tanto los productos de control cinético como termodinámico de estas reacciones.

6a.- La D-eritrosa presenta un comportamiento bastante diferente frente al 2-metil-2-propanotiol, puesto que no se detecta la formación de tiglicósidos, y el producto de la reacción lo constituye la mezcla de (E)- y (Z)- 2,3,4-tri-O-acetil-1-S-terc-butyl-1-tio-D-glicero-tetra-1-enitol, tras acetilación del crudo.

7a.- La D-eritrosa di-terc-butyl ditioacetal se ha preparado por reacción de 2,3,4-tri-O-acetil-aldehído-D-eritrosa, sustancia que no había sido sintetizada hasta el momento actual, con 2-metil-2-propanotiol y trifluoruro de boro, seguido de transesterificación con metóxido en metanol.

8a.- El tratamiento de D-eritrosa di-terc-butyl ditioacetal con 2-metil-2-propanotiol en medio ácido conduce, tras acetilación del crudo, a la mezcla de 2,3-di-O-acetil-1-tio- $\alpha$ - y - $\beta$ -D-eritrofuranósidos junto a los productos olefínicos mencionados en la conclusión 6a.

9a.- Las configuraciones anoméricas de los tioglicopiranosidos han sido asignadas sobre la base de las reglas de isorrotación de Hudson y a través de los valores de la constante de acoplamiento  $J_{1,2}$  entre protones.

10a.- Se ha llevado a cabo el análisis conformacional de los di-terc-butil ditioacetales peracetilados preparados, considerando los valores de las distintas constantes de acoplamiento entre protones. Por comparación con los datos existentes en la literatura para los dietil ditioacetales análogos puede indicarse que el comportamiento conformacional es similar en ambos casos. Las mayores diferencias se observan para el enlace  $C_1-C_2$ , en donde en el caso de la existencia de grupos terc-butiltio se produce una mayor contribución del rotámero en el cual los átomos de hidrógeno (H-1,2) se encuentran en disposición gauche; rotámeros  $1G^+/-$ .

11a.- Se ha llevado a cabo la síntesis de "análogos acíclicos de C-glicósidos", con un átomo de azufre en posición  $\alpha$  con respecto al heterociclo, por reacción de los correspondientes análogos oxigenados con 2-metil-2-propanotiol en medio de ácido clorhídrico.

12a.- Cuando se hace reaccionar en estas condiciones 3-etoxicarbonil-2-metil-5-(D-arabino-tetritol-1-il)furano se obtiene una mezcla de 5-(1-S-terc-butil-1-tio-D-arabino- y -D-ribo-tetritol-1-il)-3-etoxicarbonil-2-metilfurano que no ha podido ser resuelta por ningún procedimiento.

13a.- La reacción de 3-acetil-2-metil-5-(D-arabino-tetritol-1-il)furano, de manera similar al anterior, lleva a la formación de la mezcla de 3-acetil-5-(1-S-terc-butil-1-tio-D-arabino- y -D-

-ribo-tetritol-1-il)-2-metilfurano. En este caso, la mezcla pudo ser resuelta por cromatografía en columna.

14a.- La reacción de 5-( $\beta$ -D-eritrofuranosil)-3-etoxicarbonil-2-metilfurano con 2-metil-2-propantioiol en medio ácido lleva a resultados similares a los comentados en el párrafo 12o.

15a.- Las configuraciones absolutas de los productos obtenidos se han establecido por comparación de poderes rotatorios entre diversos derivados, especialmente con los isopropiliden derivados, y considerando el comportamiento de los estereoisómeros en los procesos de "anhidrización". Esto permite afirmar que la reacción con el tiol se produce con inversión casi total en el carbono de la posición alfa al heterociclo.

16a.- Se ha introducido el grupo terc-butiltio en el carbono primario de la cadena polihidroxialquímica a través de la secuencia clásica de tosilación regioselectiva seguida de reacción de sustitución nucleófila con la mercaptida adecuada. Así, se han obtenido:

a) 5-(4-S-terc-butyl-4-tio-D-arabino-tetritol-1-il)-3-etoxicarbonil-2-metilfurano.

b) 3-acetil-5-(4-S-terc-butyl-4-tio-D-arabino-tetritol-1-il)-2-metilfurano.

17a.- De todos los "análogos acíclicos de C-glicósidos" con función de azufre en la posición  $\alpha$  u  $\omega$  de la cadena polihidroxílica se han preparado diversos derivados, tales como: acetilados, benzoilados e isopropilidénicos.



18a.- El tratamiento de la mezcla de 5-(1-S-*terc*-butil-1-tio-D-arabino- y -D-ribo-tetritol-1-il)-3-etoxicarbonil-2-metilfurano con 2-metil-2-propanotiol en medio ácido lleva, después de 20 h de reacción a 3-etoxicarbonil-2-metil-5-(4-tio- $\beta$ -D-eritrofuranosil)furano como único estereoisómero furanósico. Cuando se emplea sólo 8 h de reacción se obtiene la mezcla de los dos isómeros furanósicos (mezcla de  $\alpha$  y  $\beta$ ).

19a.- El tratamiento de la mezcla de 3-acetil-5-(1-S-*terc*-butil-1-tio-D-arabino- y -D-ribo-tetritol-1-il)-2-metilfurano con 2-metil-2-propanotiol en medio ácido durante 5 días lleva al aislamiento de 3-acetil-2-metil-5-(4-tio- $\beta$ -D-eritrofuranosil)furano como único producto furanósico.

Cuando el derivado acíclico de configuración D-arabino se trata de la misma manera durante 24 h se aísla la mezcla de 3-acetil-2-metil-5-(4-tio- $\alpha$ - y - $\beta$ -D-eritrofuranosil)furano.

Por su parte, el derivado de configuración D-ribo lleva sólo al  $\beta$ -D-furanosil derivado.

20a.- Los análogos de C-glicósidos con un grupo *terc*-butiltio en el carbono terminal sufren fácilmente un proceso de sustitución nucleófila interna en medio ácido (reacción similar a la "anhidrización" de García González) con formación de los correspondientes derivados furanósicos.

21a.- De los C-Nucleósidos obtenidos con átomo de azufre en el anillo del azúcar se han preparado diversos derivados acetilados e isopropilidénicos.

22a.- Las configuraciones anoméricas se han establecido por comparación de los espectros de  $^1\text{H-r.m.n.}$  y poderes rotatorios con los descritos

para diversos pares  $\alpha, \beta$  de C-nucleósidos de estructuras análogas.

23a.- Se han ensayado otras rutas que permitieran la síntesis inequívoca de estos C-glicósidos derivados de tioazúcares, pero los resultados han sido negativos.

Debe señalarse que se ha preparado con buenos rendimientos globales 3-S-terc-butil-3-tio- $\beta$ -D-altropiranososa, sustancia sintetizada por primera vez y que existe en disolución en conformación  ${}^1C_4$ , y que se ha intentado condensar con acetilacetato de etilo y con acetyl acetona, siguiendo la metodología de la reacción de García González, con resultados negativos.

BIBLIOGRAFIA



## 6.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- C. ROMERO AVILA, Tesis Doctoral, Universidad de Granada.
- 2.- F. J. LOPEZ HERRERA, Tesis Doctoral, Universidad de Granada.
- 3.- J. MOLINA MOLINA, Tesis Doctoral, Universidad de Granada.
- 4.- R. ASENJO ASENJO, Tesis Doctoral, Universidad de Granada.
- 5.- J.E. McCORMICH y R.S. McELHINNEY, J. Chem. Soc., Perkin trans. I, 11, 1335-1342 (1972).
- 6.- L. WOLFF y R. MARBURG, Ann., 363, 169-220 (1908).
- 7.- E. SCHREIER y E. HARDEGGER, Helv. Chim. Acta, 37, 574-583 (1954).
- 8.- F.J. LOPEZ APARICIO, A. ESPINOSA UBEDA y F. ZORRILLA BENITEZ, An. Quim., 70, 1055-1061 (1974).

- 9.- F. ZORRILLA BENITEZ, Tesis Doctoral, Universidad de Granada.
- 10.- F. SANTOYO GONZALEZ, Tesina de Licenciatura, Universidad de Granada.
- 11.- F.J. LOPEZ APARICIO, F. ZORRILLA BENITEZ y F. SANTOYO GONZALEZ, Carbohydr. Res., 102, 69-81 (1982).
- 12.- F.J. LOPEZ APARICIO, F. ZORRILLA BENITEZ y E.J. ALVAREZ-MANZANEDA ROLDAN, An. Quim., 80, C, 27-31 (1986).
- 13.- F.J. LOPEZ APARICIO, F. ZORRILLA BENITEZ y E.J. ALVAREZ-MANZANEDA ROLDAN, An. Quim., 82, C, 96-102 (1986).
- 14.- F.J. LOPEZ APARICIO, F. ZORRILLA BENITEZ y E.J. ALVAREZ-MANZANEDA ROLDAN, An. Quim., 83, C, 9-14 (1987).
- 15.- F.J. LOPEZ APARICIO, F. ZORRILLA BENITEZ y E.J. ALVAREZ-MANZANEDA ROLDAN, An. Quim., 82, C, 27-31 (1986).
- 16.- C.W. SMITH, Pat. U.S. 2.619.461 (1952), C. A., 48, 8269 (1954).
- 17.- F.J. LOPEZ APARICIO, F. ZORRILLA BENITEZ y F. SANTOYO GONZALEZ, An. Quim., 79, C, 158-164 (1983).
- 18.- F. SANTOYO GONZALEZ, Tesis Doctoral, Universidad de Granada.

- 19.- F.J. LOPEZ APARICIO, F. ZORRILLA BENITEZ y F. SANTOYO GONZALEZ, Carbohydr. Res., 110, 195-205 (1982).
- 20.- D.L. MacDONALD y H.O.L. FISCHER, J. Am. Chem. Soc., 77, 4348-4350 (1955).
- 21.- C.E. BALLOU y H.O.L. FISCHER, J. Am. Chem. Soc., 75, 3673-3675 (1953).
- 22.- D.L. MacDONALD y H.O.L. FISCHER, J. Am. Chem. Soc., 78, 5025-5026 (1956).
- 23.- F.A. KUEHL y col., J. Am. Chem. Soc., 70, 2325-2330 (1948).
- 24.- F.J. LOPEZ APARICIO, F. ZORRILLA BENITEZ y F. SANTOYO GONZALEZ, Carbohydr. Res., 95, 117-122 (1981).
- 25.- F.J. LOPEZ APARICIO, F. ZORRILLA BENITEZ y F. SANTOYO GONZALEZ, Carbohydr. Res., 153, 308-313 (1986).
- 26.- E. FISCHER, Ber., 27, 673-679 (1894).
- 27.- J.D. WANDER y D. HORTON, Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 32, 15-123 (1976).
- 28.- J.M. SUGIHARA, Adv. Carbohydr. Chem., 8, 1-44 (1953).
- 29.- J.W. GREEN, Adv. Carbohydr. Chem., 21, 95-142 (1966).

- 30.- E. BAUMANN, Ber., 18, 883-892 (1885).
- 31.- F. MYLIUS, Ber., 20, 1968-1989 (1887).
- 32.- H.W. ARNOLD y W.L. EVANS, J. Am. Chem. Soc., 58, 1950-1952 (1936).
- 33.- R.M. HANN, W.D. MADAY y C.S. HUDSON, J. Am. Chem. Soc., 61, 1270-1271 (1939).
- 34.- R.M. HANN, A.T. MERRILL y C.S. HUDSON, J. Am. Chem. Soc., 66, 1912-1921 (1944).
- 35.- a) E. CAMPAIGNE, "Organic Sulfur Compounds", N. Kharasch ed., Pergamon Press, New York, Vol I, 134-145 (1961).  
b) E. CAMPAIGNE y J.R. LEAD, J. Am. Chem. Soc., 76, 1272-1275 (1954).
- 36.- G.S. BETHELL y R.J. FERRIER, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1033-1037 (1972).
- 37.- P.A. LEVENE y G.M. MEYER, J. Biol. Chem., 74, 695-699 (1927).
- 38.- T. TAKATORI y T. TAGUCHI, Yakugaka Zasshi, 88, 527-534 (1968).
- 39.- M.L. WOLFROM, J. Am. Chem. Soc., 52, 2464-2473 (1930).
- 40.- M.L. WOLFROM, M.R. NEWLIN y E.E. STAHL, J. Am. Chem. Soc., 53, 4379-4383 (1931).



- 41.- D. HORTON y J.D. WANDER, Carbohydr. Res., 13, 33-47 (1970).
- 42.- M. MOURA COMPOS y H. HAUPTMANN, J. Am. Chem. Soc., 74, 2962-2964, 3179-3180 (1952).
- 43.- E. ZISSIS, A.L. CLINGMAN y N.K. RICHTMYER, Carbohydr. Res., 2, 461-469 (1966).
- 44.- E. PACSU y E.J. WILSON, Jr., J. Am. Chem. Soc., 61, 1930-1931 (1939).
- 45.- P. BRIGL, K. GRONEMEIER y A. SCHULZ, Ber., 72, 1052-1059 (1939).
- 46.- M.L. WOLFROM, D. HORTON y H.G. GARG, J. Org. Chem., 28, 1569-1572 (1963).
- 47.- F. FRIED y D.E. WALZ, J. Am. Chem. Soc., 71, 140-143 (1949).
- 48.- Z. EL-HEWEIHI, Chem. Ber., 86, 862-866 (1953).
- 49.- H. ZINNER, Chem. Ber., 83, 275-277 (1950).
- 50.- C.J. CLAYTON, N.A. HUGHES y S.A. SAEED, J. Chem. Soc. (C), 644-648 (1967).
- 51.- R.J. FERRIER, L.H. HATTON y W.G. OVEREND, Carbohydr. Res., 6, 87-96 (1968).
- 52.- A. WICKSTROM y J.K. WOLD, Acta Chem. Scand., 14, 1419-1423 (1960).

- 53.- E. FISCHER, B. HELFERICH y P. OSTMANN, Ber., 53, 873-886 (1920).
- 54.- F. MICHEEL y F. SUCKFÜLL, Ann., 502, 85-98 (1933).
- 55.- J. FERNANDEZ BOLAÑOS y R. GUZMAN DE FERNANDEZ BOLAÑOS, An. Real Soc. Españ. Fis. Quim., B53, 377-380 (1957).
- 56.- M.L. WOLFROM y L.W. GEORGES, J. Am. Chem. Soc., 59, 601-603 (1937).
- 57.- J.M. SUGIHARA y M.L. WOLFROM, J. Am. Chem. Soc., 71, 3509-3510 (1949).
- 58.- L. HOUGH y A.C. RICHARDSON, J. Chem. Soc., 5561-5563 (1961).
- 59.- E.F.J.L. ANET, Carbohydr. Res., 7, 84-84 (1968).
- 60.- C. ARAKI y S. HIRASE, Bull. Chem. Soc. Jap., 26, 463-467 (1953).
- 61.- F. MICHEEL y H. RUHKOPT, Ber., 70, 850-853 (1937).
- 62.- A.B. FOSTER, W.G. OVEREND, M. STACEY y L.F. WIGGINS, J. Chem. Soc., 2542-2546 (1949).
- 63.- L. HOUGH y M.I. TAHA, J. Chem. Soc., 3311 (1957).
- 64.- E.J. BOURNE, G.P. McSWEENEY, M. STACEY y L.F. WIGGINS, J. Chem. Soc., 1408-1414 (1952).

- 65.- B. COXON y L. HOUGH, J. Chem. Soc., 3311 (1957).
- 66.- J.L. BARCLAY, A.J. CLEAVER, A.B. FOSTER y W.G. OVEREND, J. Chem. Soc., 789-790 (1956).
- 67.- J. STANEK y J. SADA, Collect. Czech. Chem. Commun., 14, 540-550 (1949).
- 68.- E.E. PERCIVAL, Chem. Ind. (London), 1487 (1954).
- 69.- A.N. O'NEIL, J. Am. Chem. Soc., 77, 2837-2843 (1955).
- 70.- T.J. PAINTER, Can. J. Chem., 38, 112-118 (1960).
- 71.- M.L. WOLFROM y A. THOMPSON, J. Am. Chem. Soc., 56, 880-882 (1934).
- 72.- P. BRIGL y H. MÜHLSCHLEGEL, Ber., 63, 1551-1557 (1930).
- 73.- R.V. LEMIEUX, Can. J. Chem., 29, 1079-1091 (1951).
- 74.- R.V. LEMIEUX y C. BRICE, Can. J. Chem., 33, 109-119 (1955).
- 75.- M.L. CHAWLA y O.P. BAHL, Carbohydr. Res., 32, 25-29 (1974).
- 76.- P. BRIGL, H. MÜHLSCHLEGEL y R. SCHINLE, Ber., 64, 2921-2934 (1931).

- 77.- P. BRIGL y R. SCHINLE, Ber., 65, 1890-1895 (1932).
- 78.- A.E. EL ASHMAWY, D. HORTON, L.G. MAGBANUA y J.M.J. TRONCHET, Carbohydr. Res., 6, 299-309 (1968).
- 79.- D. HORTON, L.G. MAGBANUA y J.M.J. TRONCHET, Chem. Ind. (London), 1718-1719 (1966).
- 80.- B. BERRANG y D. HORTON, Chem. Commun., 1038-1039 (1970).
- 81.- a) J. DEFAYE, T. NAKAMURA, D. HORTON y K.D. PHILIPS, Carbohydr. Res., 16, 133-144 (1971).  
b) J. DEFAYE, A. DUCRUIX y C. PASCARD-BILLY, Bull. Soc. Chim. Fr., 4515-4515 (1971).  
c) A. DUCRUIX y C. PASCARD-BILLY, Acta Crystallogr., B28, 1195-1201 (1972).
- 82.- M.L. WOLFROM y W. Von BEBENBURG, J. Am. Chem. Soc., 82, 2817-2819 (1960).
- 83.- G.S. BETHELL y R.J. FERRIER, J. Chem. Soc. Perkin I, 2873-2878 (1972).
- 84.- J. HARNESS y N.A. HUGHES, Chem. Commun., 811 (1971).
- 85.- N.A. HUGHES, R. ROBSON y S.A. SAEED, Chem. Commun., 1381-1383 (1968).
- 86.- W. SCHNEIDER y J. SEPP, Ber., 49, 2054-2057 (1916).

- 87.- H. ZINNER y K. WESSELY, Chem. Ber., 90, 516-520 (1957).
- 88.- P. BRIGL y W. ZERRWECK, Z. Physiol. Chem., 229, 117-124 (1934).
- 89.- H. ZINNER, K. WESSELY, W. BOCK, K. RIECKHOFF, F. STRANDT y W. NIMMICH, Chem. Ber., 90, 500-515 (1957).
- 90.- H. ZINNER y M. PFEIFER, Chem. Ber., 94, 2792-2797 (1961).
- 91.- H. ZINNER y F. SCHNEIDER, Chem. Ber., 95, 2295-2301 (1962).
- 92.- M.L. WOLFROM y W. Von BEBENBURG, J. Am. Chem. Soc., 81, 5705-5706 (1959).
- 93.- P. BRIGL y R. SCHINLE, Ber., 63, 2884-2887 (1930).
- 94.- M.L. WOLFROM, S.W. WAISBROT, D.I. WEISBLAT y A. THOMPSON, J. Am. Chem. Soc., 66, 2063-2065 (1944).
- 95.- R.V. LEMIEUX y H.F. BAUER, Can. J. Chem., 32, 362-365 (1954).
- 96.- E. PACSU y E.J. WILSON, Jr., J. Am. Chem. Soc., 61, 1450-1454 (1939).
- 97.- H. ZINNER, H. NIMZ y H. VENNEN, Chem. Ber., 91, 638-641 (1958).

- 98.- N.M. BRISTOW y B. LYTHGOE, J. Chem. Soc., 2306-2309 (1949).
- 99.- H. ZINNER, B. ERNST y F. KREIENBRING, Chem. Ber., 95, 821-824 (1962).
- 100.- W.W. ZORBACH y C.O. TIO, J. Org. Chem., 26, 3543-3545 (1961).
- 101.- G. REMBARZ, J. Prakt. Chem. [4], 19, 319-323 (1963).
- 102.- W.W. ZORBACH y J.P. CIAUDELLI, J. Org. Chem., 30, 451-452 (1965).
- 103.- M.L. WOLFROM, J. Am. Chem. Soc., 51, 2188-2193 (1929).
- 104.- M.L. WOLFROM y M.R. NEWLIN, J. Am. Chem. Soc., 52, 3619-3623 (1930).
- 105.- M.L. WOLFROM y J.A. ORSINO, J. Am. Chem. Soc., 56, 985-987 (1934).
- 106.- H. ZINNER, H. NIMZ y H. VENNER, Ber., 90, 2696-2699 (1957).
- 107.- W. SCHNEIDER, J. SEPP y O. STIEHLER, Ber., 51, 220-234 (1918).
- 108.- J.W. GREEN y E. PACSU, J. Am. Chem. Soc., 59, 1205-1212 (1937).

- 109.- H. ZINNER, A. KOINE y H. NIMZ, Chem. Ber., 93, 2705-2712 (1960).
- 110.- E. PACSU y J.W. GREEN, J. Am. Chem. Soc., 58, 1823-1824 (1936).
- 111.- J.W. GREEN y E. PACSU, J. Am. Chem. Soc., 60, 2056-2057 (1938).
- 112.- E. PACSU, J. Am. Chem. Soc., 60, 2277-2278 (1938).
- 113.- E. PACSU, J. Am. Chem. Soc., 61, 1671-1675 (1939).
- 114.- J.W. GREEN y E. PACSU, J. Am. Chem. Soc., 60, 2288-2289 (1938).
- 115.- E. PACSU y S.M. TRISTER, J. Am. Chem. Soc., 63, 925-928 (1941).
- 116.- a) E.P. PAINTER, Tetrahedron, 21, 1337-1347 (1965).  
b) E.P. PAINTER, Can. J. Chem., 42, 2018-2022 (1964).
- 117.- N.H. KURIHARA y E.P. PAINTER, Can. J. Chem., 44, 1773-1782 (1966).
- 118.- H.B. WOOD, Jr., B. COXON, H.W. DIEHL y H.G. FLETCHER, Jr., J. Org. Chem. 29, 461-465 (1964).
- 119.- a) J.C.P. SCHWARZ y K.C. YALE, Proc. Chem. Soc., 417 (1961).

- 119.- b) T.J. ADLEY y L.N. OWEN, *Ibid.*, 418 (1961).  
c) R.L. WHISTLER, M.S. FEATHER y D.L. INGLES,  
*J. Am. Chem. Soc.*, 84, 122 (1962).
- 120.- C.J. CLAYTON y N.A. HUGHES, *Chem. Ind. (London)*, 1795 (1962).
- 121.- M.S. FEATHER y R.L. WHISTLER, *Tetrahedron Lett.*, 667 (1962).
- 122.- a) D. HORTON y W.N. TURNER, *Chem. Ind. (London)*, 76 (1964).  
b) M. AKAGI, S. TEJIMA y M. HAGA, *Chem. Pharm. Bull.*, 10, 562 (1962).
- 123.- E.J. REIST, D.E. GUEFFROY y L. GOODMAN, *J. Am. Chem. Soc.*, 85, 3715 (1963).
- 124.- E.J. REIST, D.E. GUEFFROY y L. GOODMAN, *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 5658 (1964).
- 125.- C.N. OWEN y P.L. RAGG, *J. Chem. Soc. (C)*, 1291-1296 (1966).
- 126.- D. HORTON y J.D. WANDER, *Carbohydr. Res.*, 10, 279-288 (1969).
- 127.- D. HORTON y J.D. WANDER, *Carbohydr. Res.*, 15, 271-284 (1970).
- 128.- R.J. FERRIER y L.R. HATTON, *Carbohydr. Res.*, 5, 132-139 (1967).
- 129.- D. HORTON y J.D. WANDER, *J. Org. Chem.*, 39, 1859-1863 (1974).



- 130.- H.S. EL KHADEM, D. HORTON y J.D. WANDER, J. Org. Chem., 37, 1630-1635 (1972).
- 131.- M.B. MUESER, J. DEFAYE y D. HORTON, Carbohydr. Res., 87, 71-86 (1980).
- 132.- A. DUCRUIX, C. PASCARD-BILLY, D.HORTON y J.D. WANDER, Carbohydr. Res., 29, 276-279 (1973).
- 133.- P. OSSOWSKI, A. PILOTTI, P.J. GAREGG y B. LINDBERG, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 22, 793 (1983); J. Biol. Chem., 259, 11337 (1984).
- 134.- K.C. NICOLAOU, R.E. DOLLE, D.P. PAPAHAJTITS y J.L. RANDALL, J. Am. Chem. Soc., 106, 4189 (1984).
- 135.- H. LÖNN, Chem. Commun., Univ. Stockholm, 2, 12-24 (1984).
- 136.- H. LÖNN, Carbohydr. Res., 139, 105-113, 115-121 (1985).
- 137.- P. FUGEDI y P.J. GAREGG, Carbohydr. Res., 149, C9-C12 (1986).
- 138.- F. ANDERSSON, P. FUGEDI, P.J. GAREGG y M. NASHED, Tetrahedron Lett., 27(33), 3919-3922 (1986).
- 139.- K.C. NICOLAOU, S.P. SULTZ y D.P. PAPAHAJTITS, J. Am. Chem. Soc., 105, 2430-2434 (1983).
- 140.- R.J. FERRIER, R.W. HAY y N. VETHAVIYASAR, Carbohydr. Res., 27, 55-61 (1973).

- 141.- J.W. Van CLEVE, Carbohydr. Res., 70, 161-164 (1979).
- 142.- S. HANESSIAN, C. BAQUET y N. LEHONG, Carbohydr. Res., 80, C17-C22 (1980).
- 143.- P.J. GAREGG, C. HENRICHSON y T. NORBERG, Carbohydr. Res., 116, 162-165 (1983).
- 144.- T. MUKAIYAMA, T. NAKATSUKA y S. SHODA, Chem. Lett., 487-490 (1979).
- 145.- S. SATO, M. MORI, Y. ITO y T. OGAWA, Carbohydr. Res., 155, C6-C10 (1986).
- 146.- H. PAULSEN, Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 21, 155-224 (1982).
- 147.- S. SATO, Y. ITO Y T. OGAWA, Carbohydr. Res., 155, C1-C5 (1986).
- 148.- T. KAMETANI, K. KAWAMURA y T. HONDA, J. Am. Chem. Soc., 109, 3010-3017 (1987).
- 149.- M.P. DOYLE, J.H. GRIFFIN, M.S. CHINN y D. LEVSEN, J. Org. Chem., 49, 1917 (1984).
- 150.- a) B.M. TROST, Acc. Chem. Res., 11, 453 (1978).  
b) E. VEDEJS y G.A. KRAFT, Tetrahedron, 38, 2857 (1982).  
c) E. VEDEJS, Acc. Chem. Res., 17, 358 (1984).
- 151.- D.H. MILES y B.S. HUANG, J. Org. Chem., 41, 208 (1976).

- 152.- S. SUGIHARA, R. TANIKAGA y A. KAJI, *Synthesis*, 881 (1978).
- 153.- a) J. CHOPIN, A. DURIX y M.L. BARILLANT, *Tetrahedron Lett.*, 31, 3657 (1966).  
b) J. CHOPIN, A. DURIX, M.L. BARILLANT y J. WALLACH, *Comptes Rendus*, 267(C), 1722 (1968).  
c) J. CHOPIN y M.L. BARILLANT, *Comptes Rendus*, 270(C), 331 (1970).
- 154.- F. GARCIA GONZALEZ, *Adv. Carbohydr. Chem.*, 11, 97-143 (1956).
- 155.- F. GARCIA GONZALEZ y A. GOMEZ SANCHEZ, *Adv. Carbohydr. Chem.*, 20, 303-355 (1965).
- 156.- A. GOMEZ SANCHEZ y J. VELASCO DEL PINO, *Carbohydr. Res.*, 1, 421 (1966).
- 157.- J.A. GALBIS PEREZ, E. ROMAN GALAN, J.L. JIMENEZ REQUEJO y F. POCO CORRALES, *Carbohydr. Res.*, 102, 102-111 (1982).
- 158.- F. GARCIA GONZALEZ y C. SEQUEIROS, *An. Quim.*, 41B, 1479-1484 (1945).
- 159.- F. GARCIA GONZALEZ, F.J. LOPEZ APARICIO y A. VAZQUEZ RONCERO, *An. Quim.*, 44B, 243-250 (1948).
- 160.- F.J. LOPEZ APARICIO y A. VAZQUEZ RONCERO, *An. Quim.*, 45B, 1577 (1949).
- 161.- A. GOMEZ SANCHEZ y A. RODRIGUEZ ROLDAN, *An. Quim.*, 68, 609 (1972).

- 162.- F. GARCIA GONZALEZ, A. GOMEZ SANCHEZ y M. COIN DE REY, Carbohydr. Res., 1, 261 (1965).
- 163.- a) I. MAEBA, K. IWATA, F. USAMI y H. FURUKAWA, J. Org. Chem., 48, 2998-3002 (1983).  
b) I. MAEBA, F. USAMI y H. FURUKAWA, Ibid., 49, 1534-1537 (1984).
- 164.- K. DZIEWISZEK, M. CHMIELEWSKI y A. ZANOJSKY, Carbohydr. Res., 104, C1-C3 (1982).
- 165.- E.S. WEST, J. Biol. Chem., 74, 561-589 (1927).
- 166.- F. GARCIA GONZALEZ, An. Quim., 32B, 815 (1934).
- 167.- A. MÜLLER e I. VARGA, Ber., 72, 1993-1999 (1939).
- 168.- A. SZEKI y E. LASZLO, Ber., 73, 924-929 (1945).
- 169.- J.K.N. JONES, J. Chem. Soc., 116-119 (1945).
- 170.- F. GARCIA GONZALEZ, F.J. LOPEZ APARICIO y A. VAZQUEZ RONCERO, An. Quim., 45B, 1539-1564 (1949).
- 171.- F. GARCIA GONZALEZ y F.J. LOPEZ APARICIO, An. Quim., 41B, 846-859 (1945).
- 172.- J. FERNANDEZ y A. OLLERO, An. Quim., 44B, 133 (1948).

- 173.- F. GARCIA GONZALEZ, A. GOMEZ SANCHEZ y M. GOMEZ GUILLEN, An. Quim., 62B, 471-476 (1966).
- 174.- R. IMURA, K. ISHIMOTO y J. KAMAMOTO, Daigaku Gakutisu Kiyo, 30, 49-53 (1978); Ibidem, 29 (1), 59-69 (1977).
- 175.- F. GARCIA GONZALEZ, F.J. LOPEZ APARCIO y M. ORTIZ RISSO, An. Quim., 53B, 303-306 (1954).
- 176.- F.J. LOPEZ APARICIO, R. ENRIQUEZ BERELANO y F. GARCIA GONZALEZ, An. Quim., 46B, 655-658 (1950).
- 177.- F. GARCIA CALVO-FLORES, Tesis Doctoral, Universidad de Granada (1987).
- 178.- F. GARCIA GONZALEZ, R. ENRIQUEZ BERELANO, J. M. RODRIGUEZ GONZALEZ y F.J. LOPEZ APARICIO, An. Quim., 50B, 311-314 (1954).
- 179.- V. STIEFEL ROMAN y F.J. LOPEZ APARICIO, An. Quim., 50B, 207-210 (1954).
- 180.- A. GOMEZ SANCHEZ, A. RODRIGUEZ ROLDAN y M. LOPEZ ARTIGUEZ, An. Quim., 64B, 507 (1968).
- 181.- F. GARCIA GONZALEZ, J. FERNANDEZ BOLAÑOS y F. DURAN, An. Quim., 62B, 467-470 (1966).
- 182.- F. GARCIA GONZALEZ, F.J. LOPEZ APARICIO y F. SANCHEZ LAULHI, An. Quim., 50B, 407-412 (1954).

- 183.- F.J. LOPEZ APARICIO, M.T. PLAZA LOPEZ-  
ESPINOSA, Carbohydr. Res., 107, 292-295 (1982).
- 184.- M.L. WOLFROM, "Organic Chemistry", H. Gilman  
(Ed.) J. Wiley and Sons Inc., N. Y., 2, (1943).
- 185.- F.J. LOPEZ APARICIO y V. STEIFEL ROMAN, An.  
Quim., 46B, 645-654 (1950).
- 186.- A. GOMEZ SANCHEZ y A. RODRIGUEZ ROLDAN,  
Carbohydr. Res., 22, 53-62 (1972).
- 187.- A. GOMEZ SANCHEZ y A. RODRIGUEZ ROLDAN, An.  
Quim., 68B, 609-617 (1972).
- 188.- F.J. LOPEZ APARICIO, F. ZORRILLA BENITEZ y F.  
SANTOYO GONZALEZ, An. Quim., 81C, 220-226  
(1984).
- 189.- A. GOMEZ SANCHEZ, M. LOPEZ ARTIGUEZ. A.  
RODRIGUEZ ROLDAN y F. GARCIA GONZALEZ, An.  
Quim., 64B, 1077-1088 (1968).
- 190.- R. ROBLES DIAZ, Comunicación personal.
- 191.- R.J. SUHADOLNIK, "Nucleoside Antibiotics", J.  
Wiley-Interscience, N. Y., (1970).
- 192.- W.E. COHN, Biochim. Biophys. Acta, 32, 569  
(1959).
- 193.- E. GOLDWASSER y R.N. HEIRIKSEN, Progr.  
Nucleic Acid Res. Mol. Biol., 5, 399 (1976).

- 194.- S. HANESSIAN y A.G. PERNET, Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 33, 111-188 (1976).
- 195.- J.M.J. TRONCHET, Biol. Med., 4, 83 (1975).
- 196.- G.D. DAVES, Jr. y C.C. CHENG, Progr. Medicin. Chem., 13, 303 (1976).
- 197.- J.J. FOX, K.A. WATANABE y A. BLOCH, "Nucleoside Antibiotics", Progr. Nucleic Acid Res. Mol. Biol., 5, 251 (1966).
- 198.- R.J. SUHADOLNIK, "Nucleosides as Biological Probes", J. Wiley, N. Y., (1979).
- 199.- R.J. SUHADOLNIK, "Naturally occurring Nucleoside and Nucleotide Antibiotics", Progr. Nucleic Acid Res. Mol. Biol., 22, 193 (1979).
- 200.- J.G. BUCHANAN y R.H. WIGHTMAN, Topics in Antibiotics Chemistry, 6 (P.G. Sammes, ed.), 229 (1982).
- 201.- J.G. BUCHANAN, Fortschritte, Progr. Chem. Org. Nat. Prod., 44, 243-299 (1983).
- 202.- K. GERZON, D.C. DELONG y J.C. CLINE, Pure Appl. Chem., 28, 489 (1971).
- 203.- G. KOYAMA, K. MAEDA, H. UMEZAWA y Y. LITAKA, Tetrahadron Lett., 597 (1966).
- 204.- K. SASAKI, Y. KASAKABE y S. EZUMI, J. Antibiot., 25A, 151 (1972).

- 205.- N. NAKAGAWA, H. KANO, Y. TSUKUDA y H. KOYAMA, Tetrahedron Lett., 4105 (1967).
- 206.- H. NISHIMURA, M. MAYAMA, Y. KOMATSU, H. KATO, N. SHIMAOKA y Y. TANAKA, J. Antibiot., 17A, 148 (1964).
- 207.- S. MATSUURA, O. SHIRATORI y K. KATAJIRI, J. Antibiot., 17A, 234 (1964).
- 208.- M. ISHIZUKA, T. TAKEUCHI, K. NITTA, G. KOYAMA, M. HORI y H. UMEZAWA, J. Antibiot., 17A, 124 (1964).
- 209.- M. ISHIZUKA, T. SAWA, S. HORI, H. TAKAYAMA, T. TAKEUCHI y H. UMEZAWA, J. Antibiot., 21A, 5 (1968).
- 210.- K.E.G. MÜLLER, H.J. ROHDE, R. STEFFEN, A. MAIDHOF, M. LACHMANN, R.K. ZAHN y H. UMEZAWA, Cancer Res., 35, 3673 (1975).
- 211.- M. HORI, E. ITO, T. TAKITA, G. KOYAMA, T. TAKEUCHI y H. UMEZAWA, J. Antibiot., 17A, 96 (1964).
- 212.- A. AIZAWA, T. HIDAKA, N. OTAKE, H. YONEHARA, K. ISONO, N. IGARISHI y S. SUZUKI, Laurisin. Agr. Biol. Chem., 29, 375 (1965).
- 213.- M. HORI, T. NAKASHINE, E. ITO, T. SAWA, T. TAKEUCHI y H. UMEZAWA, J. Antibiot., 21A, 264 (1964).
- 214.- T. TAKEUCHI, J. IWANAGA, T. AOYAGI y H. UMEZAWA,



- J. Antibiot., 19A, 286 (1966).
- 215.- N. ISHIDA, M. HOMMA, K. KUMAGAI, Y. SCHIMIZU, S. MATSUMOTO y A. IZAWA, J. Antibiot., 20A, 49 (1967).
- 216.- G.E. GUTOWSKI, M.J. SWEENEY, D.L. DELONG, R.L. HAMILL, K. GERZON y R.W. DYKE, Ann. New York Acad. Sci., 255, 544 (1975).
- 217.- E. De CLERQ y P.F. TORRENCE, J. Carbohydr. Nucleosides Nucleotides, 5, 187 (1978).
- 218.- M.J. SWEENEY, F.A. DAVIS, G.E. GUTOWSKI, R.L. HAMILL, D.H. HOFFMANN y G.A. POORE, Cancer Res., 33, 2619 (1973).
- 219.- E.C. CADMAN, D.E. DIX y R.E. HANDSCHUMACHER, Cancer Res., 38, 682 (1978).
- 220.- A. ROSSI, Nucleoside Anal. Chem. Biol. Med. Appl., NATO Advanced Study Institutes Series, Plenum Press, 409 (1979).
- 221.- K. SAKATA, A. SAKURAI y S. TAMURA, Agr. Biol. Chem., 38, 1883 (1974).
- 222.- K. SAKATA, A. SAKURAI y S. TAMURA, Agr. Biol. Chem., 41, 2027 (1977).
- 223.- W.E. COHN, J. Biol. Chem., 235, 1483 (1960).
- 224.- R.W. CHAMBERS, Progr. Nucleic Acid Res. Mol. Biol., 5, 349 (1966).

- 225.- R.V. LEMIEUX, "Molecular Rearrangements", N. York, J. Wiley, 2, 710-719 (1964).
- 226.- M.D. BROWN, M.G. BURDON y R.P. SLATCHER, J. Chem. Soc., C, 1051 (1968).
- 227.- V. LERCH, M.G. BURDON y J.G. MOFFATT, J. Org. Chem., 36, 1507 (1971).
- 228.- M.D. BROWN y R.C. OGDEN, J. Chem. Soc. Perkin I, 723 (1981).
- 229.- K.R. DARNALL, L.B. TOWNSEND y R.K. ROBINS, Proc. Nat. Acad. Sci., 57, 548 (1967).
- 230.- F.E. HRUSKA, A.A. GREY y I.C.P. SMITH, J. Am. Chem. Soc., 92, 4088 (1970).
- 231.- T. HANEISHI, T. OKAZAKI, T. HATA, C. TAMURA, M. NOMURA, A. NAITO, I. SEKI y M. ARAI, J. Antibiot., 24, 797 (1971).
- 232.- E. WENKERT, E.W. HAGAMAN y G.E. GUTOWSKI, Biochem. Biophys. Res. Comm., 51, 318 (1973).
- 233.- P.A. LEVENE, J. Biol. Chem., 31, 609 (1917).
- 234.- B.C. BERA, A.B. FOSTER y M. STACEY, J. Chem. Soc., C, 4331 (1950).
- 235.- J. DEFAYE, Bull. Soc. Chim. Fr., 999 (1964).
- 236.- J. DEFAYE, Bull. Soc. Chim. Fr., 1102 (1967).

- 237.- T. OGAWA, M. MATSUI, H. OHMI, H. KUZUHORA y S. EMOTO, *Agr. Biol. Chem.*, 36, 1449 (1972).
- 238.- J. DEFAYE, D. HORTON y M.B. MUESSER, *Carbohydr. Res.*, 20, 305 (1971).
- 239.- J. DEFAYE y J. HILDESHEIM, *Tetrahedron Lett.*, 313 (1968).
- 240.- H.P. ALBRECHT, D.B. REPKE y J.G. MOFFATT, *J. Org. Chem.*, 38, 1836 (1973).
- 241.- H. ZINNER, H. BRANDHOFF, H. SCHMANDKE, H. KRISTEN y R. HANN, *Chem. Ber.*, 92, 3151 (1959).
- 242.- J. DEFAYE, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2686 (1964).
- 243.- A.B. FOSTER y W.G. OVEREND, *J. Chem. Soc., C*, 680 (1951).
- 244.- M.L. WOLFROM, A.B. FOSTER, P. McWAIN, W. Von BEBENBURG y A. THOMPSON, *J. Org. Chem.*, 26, 3095-3097 (1961).
- 245.- M.L. WOLFROM, P. McWAIN, H.B. BHAT y D. HORTON, *Carbohydr. Res.*, 20, 369-374 (1971).
- 246.- M.L. WOLFROM, P. McWAIN, H.B. BHAT y D. HORTON, *Carbohydr. Res.*, 23, 296-300 (1972).
- 247.- D. HORTON y S.S. KOKRADY, *Carbohydr. Res.*, 24, 333-341 (1972).

- 248.- D. HORTON, D.C. BAKER y S.S. KOKRADY, Ann. N. Y. Acad. Sci., 255, 131-150 (1975).
- 249.- D. HORTON y S.S. KOKRADY, Nucleic Acid Chem., 1, 267-272 (1978).
- 250.- D.C. BAKER, K. BLIESZNER y D. HORTON, Nucleic Acid Chem., 2, 627-637 (1978).
- 251.- D.C. BAKER y D. HORTON, Carbohydr. Res., 69, 117-134 (1979).
- 252.- K. BLIESZNER, D. HORTON y R.A. MARKOVS, Carbohydr. Res., 80, 241-242 (1980).
- 253.- D. HORTON y R.A. MARKOVS, Carbohydr. Res., 80, 263-275 (1980).
- 254.- D. HORTON y R.A. MARKOVS, Carbohydr. Res., 80, 356-362 (1980).
- 255.- J.E. McCORMICK, J. Chem. Res., 10, 310-311 (1981).
- 256.- D. HORTON y C.M. LIU, Carbohydr. Res., 107, 55-70 (1982).
- 257.- E.J. REIST, D.E. GUEFFROY y L. GOODMAN, J. Am. Chem. Soc., 86, 5658-5663 (1964).
- 258.- B. URBAS y R.L. WHISTLER, J. Org. Chem., 31, 813-816 (1966).

- 259.- F. YUN-LUNG y B. MIROSLAV, *Nucleic Acid Chem.*, 1, 317-323 (1978).
- 260.- F. YUN-LUNG y B. MIROSLAV, *Nucleic Acid Chem.*, 1, 183-194 (1978).
- 261.- A.K.M. ANISUZZAMAN y M. AMIN, *J. Bangladesh Acad. Sci.*, 2, 59-64 (1978).
- 262.- D. HORTON y C.M. LIU, *Carbohydr. Res.*, 109, 282-289 (1982).
- 263.- C.S. HUDSON, *J. Am. Chem. Soc.*, 31, 66 (1909).
- 264.- G.W. SCHARR, D.M. VYAS, y W.A. SZAREK, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 496-503 (1979).
- 265.- C.E. BALLOU, H.O.L. FISCHER, y D.L. MacDONALD, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 5967-5970 (1955).
- 266.- M.L. WOLFROM y A. THOMPSON, *Methods Carbohydr. Chem.*, 2, 427-430 (1970).
- 267.- M.L. WOLFROM y A. THOMPSON, *J. Am. Chem. Soc.*, 56, 880-882 (1934).
- 268.- F.J. LOPEZ HERRERA y C. URAGA BAELO, *Carbohydr. Res.*, 145, 161-174 (1985).
- 269.- V. LERCH, M.G. BURDON, y J.G. MOFFATT, *J. Org. Chem.*, 36, 1507-1513 (1971).

- 270.- S. DE BERNARDO y M. WEIGELE, J. Org. Chem., 41, 287-290 (1976).
- 271.- S.Y.K. TAM, R.S. KLEIN, I. WEMPEN, y J.J. FOX, J. Org. Chem., 44, 4547-4553 (1979).
- 272.- M.I. LIM, R.S. KLEIN, y J.J. FOX, Tetrahedron Lett., 21, 1013-1016 (1980).
- 273.- M.I. LIM y R.S. KLEIN, Tetrahedron Lett., 22, 25-28 (1981).
- 274.- W.Y. REN, M.I. LIM, B.A. OTTER, y R.S. KLEIN, J. Org. Chem., 47, 4633-4637 (1982).
- 275.- H. OHRUI, G.H. JONES, J.G. MOFFATT, M.L. MADDOX, A.T. CHRISTENSEN, y S.K. BYRAM, J. Am. Chem. Soc., 97, 4602-4613 (1975).
- 276.- O.TH. SCHMIDT, Methods Carbohydr. Chem., 2, 318-325 (1970).
- 277.- J. M. HEAP, y L. N. OWEN, J. Chem. Soc. (C), 707-712 (1970).
- 278.- E. J. HEDGLEY, W. G. OVEREND, y R. A. C. RENNIE, J. Chem. Soc. (C), 4701-4709 (1963).
- 279.- B. HELFERICH, y W. SCHAFER, Org. Syn. (Col. Vol.), I, 364-366
- 280.- K. FREUDENBERG, H. TOEPFFER, y C.C. ANDERSEN, Ber., 61, 1750 (1928).

- 281.- N. K. RICHTMYER, *Methods Carbohydr. Chem.*, 1, 107-113 (1964).
- 282.- W. SZEJA, *Carbohydr. Res.*, 158, 245-248 (1986).
- 283.- W. BREMSER, B. FRANKE, y H. WAGER, "Chemical Shift Ranges in  $^{13}\text{C}$ -NMR Spectroscopy", Verlag. Chemie, Deerfield Beach. Florida (1982).
- 284.- a) J. M. BOBBIT, "Thin-Layer Chromatography", Reinhol Publishing Co. (Ed.), New York & London (1963).  
b) R. Q. BRESLER, C. A. VAN DER VERF, y W. E. NCEWEN, "Curso Práctico de Química Orgánica", Ed. Alhambra, (1970).
- 285.- D. A. RAPPAPORT y W.Z. HASSID, *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 5524 (1951).
- 286.- A. S. PERLIN, *Methods Carbohydr. Chem.*, 1, 64-66 (1964).
- 287.- M. L. WOLFROM y A. THOMPSON, *Methods Carbohydr. Chem.*, 2, 427-430 (1970).
- 288.- F. J. LOPEZ APARICIO, F. ZORRILLA BENITEZ, y F. SANTOYO GONZALEZ, *Anal. Quim.*, 81, 220-226 (1985).





APENDICES



Número de página en donde aparece el espectro de cada uno de los compuestos descritos en la Memoria.

| <u>Espectro</u>             | <u>Compuesto</u>    | <u>Pag.</u> |
|-----------------------------|---------------------|-------------|
| <sup>1</sup> H-r.m.n.       | CXCV                | 127         |
| <sup>1</sup> H-r.m.n.       | CXCVI               | 128         |
| <sup>1</sup> H-r.m.n.       | CXCVII              | 126         |
| <sup>1</sup> H-r.m.n.       | CXCVIII             | 125         |
| <sup>1</sup> H-r.m.n.       | CXCIX               | 133         |
| <sup>1</sup> H-r.m.n.       | CC                  | 134         |
| <sup>1</sup> H-r.m.n.       | CCI                 | 129         |
| <sup>1</sup> H-r.m.n.       | CCII                | 130         |
| <sup>1</sup> H-r.m.n.       | CCIII               | 131         |
| <sup>13</sup> C-r.m.n.      | CCIII               | 132         |
| <sup>1</sup> H-r.m.n.       | CCV                 | 135         |
| <sup>1</sup> H-r.m.n.       | CCVI                | 136         |
| <sup>1</sup> H-r.m.n.       | CCVII               | 137         |
| <sup>1</sup> H-r.m.n.       | CCVIII              | 138         |
| <sup>1</sup> H-r.m.n.       | CCIX                | 139         |
| <sup>1</sup> H-r.m.n.       | CCX                 | 140         |
| <sup>1</sup> H-r.m.n.       | CCXI                | 141         |
| <sup>13</sup> C-r.m.n.      | CCXI                | 142         |
| <sup>1</sup> H-r.m.n.       | CCXII               | 143         |
| <sup>13</sup> C-r.m.n.      | CCXII               | 144         |
| <sup>1</sup> H-r.m.n.       | CCXIII              | 145         |
| <sup>1</sup> H-r.m.n.       | CCXIV               | 146         |
| <sup>13</sup> C-r.m.n.      | CCXIV               | 147         |
| <sup>1</sup> H-r.m.n.       | CCXV                | 148         |
| <sup>1</sup> H-r.m.n.       | CCXVI + CCXVII      | 183         |
| <sup>13</sup> C-r.m.n.      | CCXVI + CCXVII      | 184         |
| <sup>13</sup> C-r.m.n. DEPT | CCXVI + CCXVII      | 185         |
| <sup>13</sup> C-r.m.n.      | CCXVI + CCXVII 20 h | 245         |
| <sup>1</sup> H-r.m.n.       | CCXVIII + CCXIX     | 186         |
| <sup>13</sup> C-r.m.n.      | CCXVIII + CCXIX     | 187         |
| <sup>1</sup> H-r.m.n.       | CCXX + CCXXI        | 188         |
| <sup>13</sup> C-r.m.n.      | CCXX + CCXXI        | 189         |
| <sup>13</sup> C-r.m.n. DEPT | CCXX + CCXXI        | 190         |
| <sup>1</sup> H-r.m.n.       | CCXX + CCXXI 8 h    | 191         |
| <sup>13</sup> C-r.m.n.      | CCXX + CCXXI 8 h    | 192         |
| <sup>1</sup> H-r.m.n.       | CCXXII              | 243         |
| <sup>13</sup> C-r.m.n.      | CCXXII              | 244         |
| <sup>1</sup> H-r.m.n.       | CCXXIII + CCXXIV    | 193         |

| <u>Espectro</u>               | <u>Compuesto</u>   | <u>Pag.</u> |
|-------------------------------|--------------------|-------------|
| $^{13}\text{C}$ -r.m.n.       | CCXXIII + CCXXIV   | 194         |
| $^1\text{H}$ -r.m.n.          | CCXXV              | 195         |
| $^{13}\text{C}$ -r.m.n.       | CCXXV              | 196         |
| $^1\text{H}$ -r.m.n.          | CCXXVI             | 197         |
| $^{13}\text{C}$ -r.m.n.       | CCXXVI             | 198         |
| $^1\text{H}$ -r.m.n.          | CCXXVII            | 199         |
| $^{13}\text{C}$ -r.m.n.       | CCXXVII            | 200         |
| $^1\text{H}$ -r.m.n.          | CCXXVII + CCXXIX   | 203         |
| $^1\text{H}$ -r.m.n.          | CCXXVIII           | 201         |
| $^{13}\text{C}$ -r.m.n.       | CCXXVIII           | 202         |
| $^1\text{H}$ -r.m.n.          | CCXXVIII + CCXXX   | 204         |
| $^1\text{H}$ -r.m.n.          | CCXXXI             | 253         |
| $^{13}\text{C}$ -r.m.n.       | CCXXXI             | 254         |
| $^1\text{H}$ -r.m.n.          | CCXXXII            | 205         |
| $^{13}\text{C}$ -r.m.n.       | CCXXXII            | 206         |
| $^1\text{H}$ -r.m.n.          | CCXXXIII           | 207         |
| $^1\text{H}$ -r.m.n.          | CCXXXIV            | 208         |
| $^1\text{H}$ -r.m.n.          | CCXXXV             | 209         |
| $^1\text{H}$ -r.m.n.          | CCXXXVI            | 210         |
| $^1\text{H}$ -r.m.n.          | CCXXXVII           | 246         |
| $^{13}\text{C}$ -r.m.n.       | CCXXXVII           | 247         |
| $^{13}\text{C}$ Off Resonance | CCXXXVII           | 248         |
| $^1\text{H}$ -r.m.n.          | CCXXXVIII          | 249         |
| $^{13}\text{C}$ -r.m.n.       | CCXXXVIII          | 250         |
| $^{13}\text{C}$ Off Resonance | CCXXXVIII          | 251         |
| $^1\text{H}$ -r.m.n.          | CCXXXIX + CCXXXI   | 252         |
| $^1\text{H}$ -r.m.n.          | CCXL               | 255         |
| $^1\text{H}$ -r.m.n.          | CCXLI              | 256         |
| $^{13}\text{C}$ -r.m.n.       | CCXLI              | 257         |
| $^1\text{H}$ -r.m.n.          | CCXLII + CCXXII    | 258         |
| $^1\text{H}$ -r.m.n.          | CCXLIII + CCXXXVII | 259         |
| $^1\text{H}$ -r.m.n.          | CCXLIX             | 260         |
| $^1\text{H}$ -r.m.n.          | CCLIII             | 261         |
| $^1\text{H}$ -r.m.n.          | CCLIV              | 262         |

Número de página en la que aparecen representadas las estructuras recogidas en esta Memoria.

---

| <u>Estructura</u> | <u>Pag.</u> | <u>Estructura</u> | <u>Pag.</u> |
|-------------------|-------------|-------------------|-------------|
| I-II              | 7           | CXXIX-CXXXI       | 53          |
| III-V             | 8           | CXXXII            | 54          |
| VI                | 9           | CXXXIII-CXXXIV    | 56          |
| VII-IX            | 10          | CXXXV             | 57          |
| X-XI              | 11          | CXXXVI            | 58          |
| XII-XVIII         | 12          | CXXXVII-CXL       | 59          |
| XIX-XXI           | 13          | CXLI-CXLIII.      | 60          |
| XXII-XXXV         | 14          | CXLIV-CXLVI       | 61          |
| XXXVI-XXXVIII     | 15          | CXLVII-CXLVIII    | 64          |
| XXXIX-XLV         | 16          | CXLIX-CLII        | 65          |
| XLVI-XLVII        | 17          | CLIII             | 66          |
| XLVIII-XLIX       | 18          | CLIV              | 67          |
| L-LIII            | 19          | CLV-CLVI          | 68          |
| LIV-LV            | 20          | CLVII-CLXI        | 69          |
| LVI               | 21          | CLXII             | 70          |
| LVII-LXII         | 22          | CLXIII-CLXV       | 71          |
| LXIII-LXVI        | 23          | CLXVI             | 72          |
| LXVII-LXIX        | 24          | CLXVII-CLXVIII    | 73          |
| LXX-LXXII         | 27          | CLXIX-CLXXXI      | 74          |
| LXXIV-LXXVII      | 29          | CLXXII-CLXXVI     | 75          |
| LXXVIII-LXXIX     | 30          | CLXXVII-CLXXVIII  | 77          |
| LXXX-LXXXIII      | 31          | CLXXIX-CLXXX      | 78          |
| LXXXIV-LXXXV      | 33          | CLXXXI-CLXXXII    | 79          |
| LXXXVI-XC         | 34          | CLXXXIII-CLXXXVI  | 80          |
| XCI-XCIII         | 35          | CLXXXV-CXC        | 81          |
| XCIV-XCVII        | 36          | CLXXXVIII-CXCII   | 82          |
| XCVIII-C          | 37          | CXCIII-CXCIV      | 83          |
| CI-CIII           | 38          | CXCV-CXCVIII      | 91          |
| CIV-CVII          | 39          | CXCIX-CCIII       | 96          |
| CVIII-CX          | 40          | CCV               | 99          |
| CXI               | 41          | CCVI              | 104         |
| CXII-CXIV         | 43          | CCVII             | 105         |
| CXV-CXX           | 45          | CCVIII            | 107         |
| CXXI              | 46          | CCIX              | 108         |
| CXXII             | 47          | CCX               | 109         |
| CXXIII-CXXV       | 50          | CCXI              | 110         |
| CXXVI-CXXVIII     | 51          | CCXII             | 112         |

| <u>Estructura</u> | <u>Pag.</u> | <u>Estructura</u> | <u>Pag.</u> |
|-------------------|-------------|-------------------|-------------|
| CCXIII            | 114         | CCXXXIII          | 177         |
| CCXIV             | 115         | CCXXXIV           | 178         |
| CCXV              | 120         | CCXXXV            | 180         |
| CCXVI-CCXVII      | 154         | CCXXXVI           | 181         |
| CCXVIIII-CCXIX    | 156         | CCXXXVII          | 217         |
| CCXX-CCXXI        | 157         | CCXXXVIII         | 218         |
| CCXXII            | 215         | CCXXXIX           | 226         |
| CCXXIII-CCXXIV    | 160         | CCXL              | 223         |
| CCXXV-CCXXVI      | 163         | CCXLI             | 224         |
| CCXXVII           | 165         | CCXLII            | 226         |
| CCXXVIII          | 167         | CCXLV-CCXLIX      | 236         |
| CCXXIX            | 168         | CCL-CCLII         | 238         |
| CCXXXI            | 223         | CCLIII            | 239         |
| CCXXXII           | 175         | CCLIV             | 240         |



**DILIGENCIA:**

Reunido el Tribunal examinador en el día de la fecha, constituido por:

- D. Angel Alberola Figuerola
- D. Felipe Alaudia Guadix
- D. José Antonio Luipianez Cara
- D. Isidoro Izquierdo Cubero
- D. José Molina Molina

para juzgar la Tesis Doctoral del Licenciado Don José Luis Asensio Rosell

se acordó por unanimidad otorgar la calificación de apto "Cum Laude"

y para que conste, se extiende firmada por los componentes del Tribunal, la presente diligencia.

Granada, a 2 de Febrero de 1940

El Secretario,

José Molina

El Presidente,

Angel Alberola  
Angel Alberola

El Vocal,

Felipe Alaudia Guadix  
Felipe Alaudia Guadix

El Vocal,

José Antonio Luipianez Cara  
José Antonio Luipianez Cara

El Vocal,

Isidoro Izquierdo Cubero  
Isidoro Izquierdo Cubero