

UNIVERSIDAD DE GRANADA

TESIS DOCTORAL

Derivados del Aldehído Diglicólico:

Condensaciones con Compuestos

Metilén-Activos

MIGUEL A. GALLO MEZO

Prov. T. 10-21

~~3/34~~

3/34

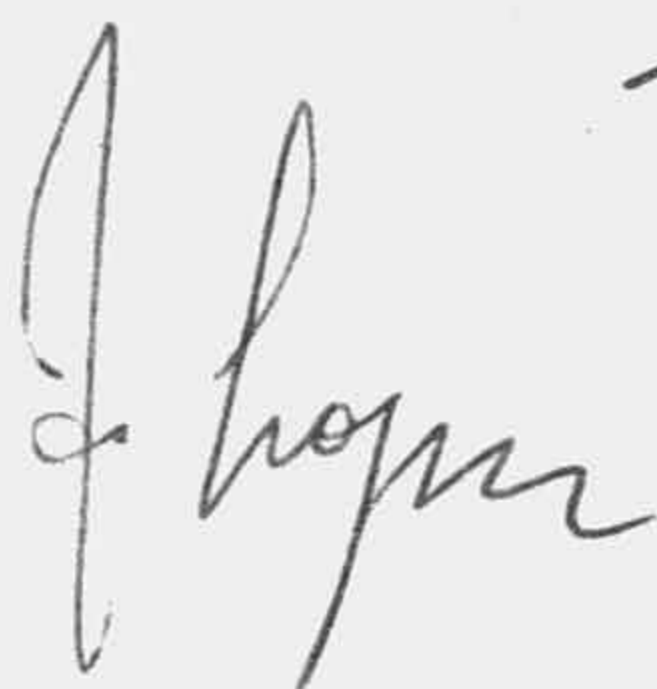
DERIVADOS DEL ALDEHIDO DIGLICOLICO:
CONDENSACIONES CON COMPUESTOS METI-
LEN-ACTIVOS.

BIBLIOTECA UNIVERSITARIA	
- GRANADA -	
Sala	C
Estante	93
Número	79

DERIVADOS DEL ALDEHIDO DIGLICOLICO:
CONDENSACIONES CON COMPUESTOS METI-
LEN-ACTIVOS.

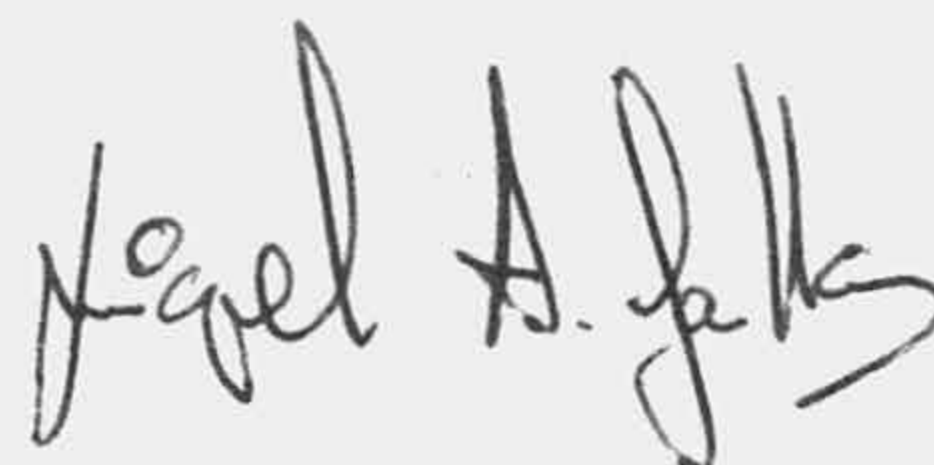
Miguel A. Gallo Mezo

Visado en Granada a
31 de Julio de 1973
Los Directores:



Firmado: Fidel Jorge
López Aparicio, Categ
drático-Director del
Departamento Interfau
cultativo de Química
Orgánica de la Uni-
versidad de Granada,
y Antonio Espinosa U
beda, Profesor Adjunu
to Numerario.

Memoria presentada
para optar al Gra-
do de Doctor en
Ciencias, Sección
de Químicas



Firmado: Miguel A.
Gallo Mezo, Licen-
ciado en Ciencias
Químicas.

La presente Tesis fué juzgada por el Tribunal que a continuación se indica, en Granada el día 23 de Septiembre de 1.974, siendo calificada por el mismo con SOBRESALIENTE CUM LAUDE.

TRIBUNAL DE TESIS

PRESIDENTE: Prof. Dr. D. Fidel Jorge López Aparicio
Catedrático de Química Orgánica
Universidad de Granada

VOCALES: Prof. Dr. D. Francisco García González
Catedrático Jubilado de Q. Orgánica
Universidad de Sevilla

Prof. Dr. D. Manuel Cortijo Mérida
Catedrático de Químico-Física
Universidad de Granada

Prof. Dr. D. Manuel Gómez Guillén
Agregado de Química Orgánica
Universidad de Granada

Prof. Dr. D. José M. Fdez-Bolaños Vázquez
Profesor de Investigación del C.S.I.C. de
Sevilla.

A mis padres, fieles testigos
de todas mis inquietudes.
A Carmen.

Mi sincero agradecimiento al Prof. Dr. D. Fidel Jorge López Aparicio, Cate- drático-Director del Departamento de Quí- mica Orgánica y al Prof. Dr. D. Antonio Espinosa Ubeda, Profesor Adjunto Numera- rio. Su gran ayuda y constante orienta- ción han hecho realidad éste trabajo. Sus valiosas enseñanzas y amplio significado de la investigación, han servido de base en mi formación científica.

Al Servicio de Resonancia Magnética Nuclear de la Universidad de Granada, di- rigido por el Dr. D. Juan Fernández San- chez.

Al Departamento de Química Orgánica del Colegio Universitario de Málaga, di- rigido por el Dr. D. Fidel Jorge López Herrera, por la gran acogida dispensada, y a todos mis compañeros de Departamento que me ayudaron de una u otra forma.

Finalmente, quiero agradecer a la Fundación Juan March y a la Dirección Ge- neral de Investigación, las becas conce- didas para investigar en éste tema.

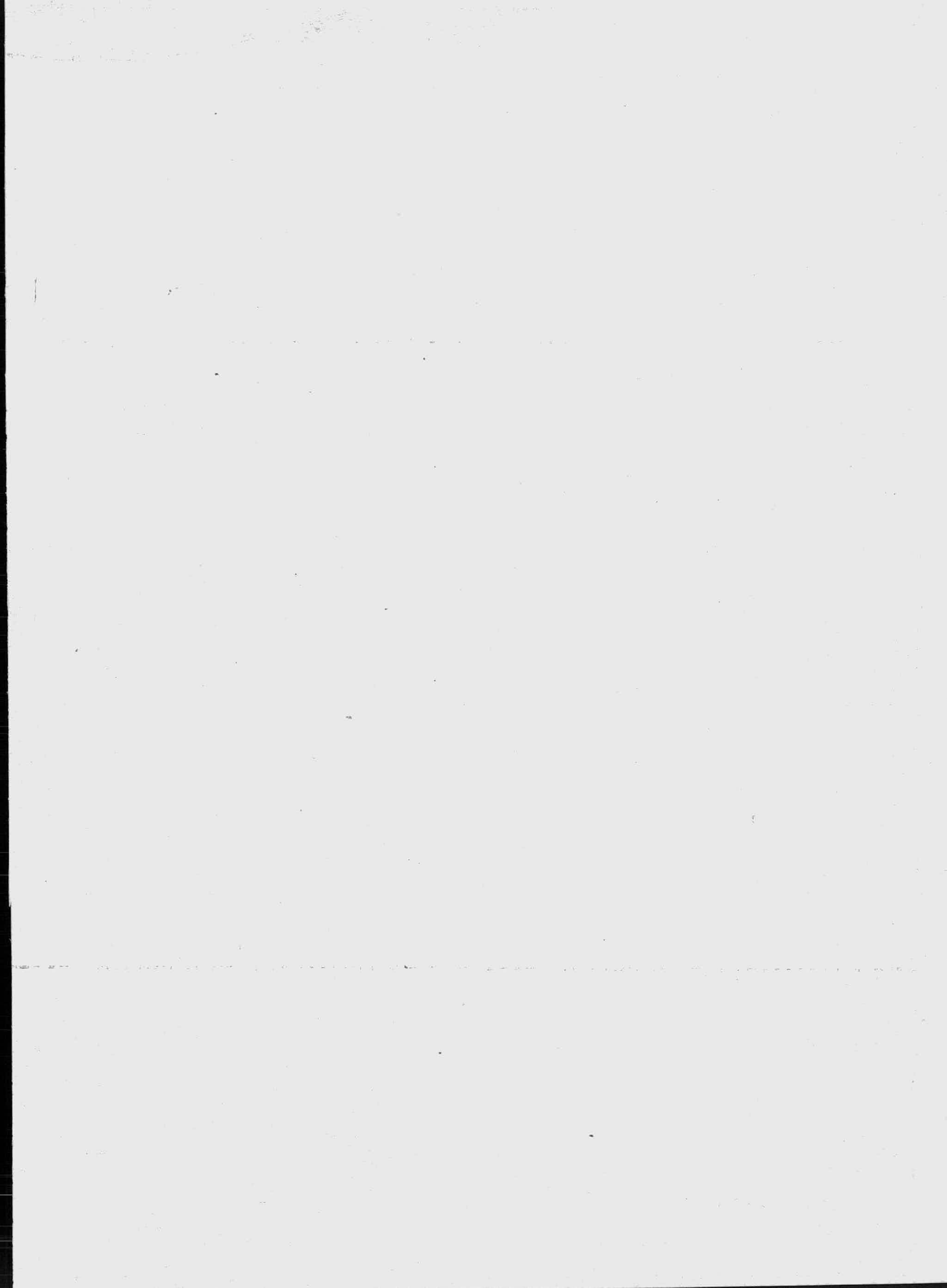
INDICE

I.- INTRODUCCION	1
II.- ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS	9
2.1.- Generalidades	11
2.2.- Preparación de dialdehidos derivados del diglicolaldehido	12
2.3.- Estructura de los aldehidos derivados del diglicólico	13
2.4.- Configuraciones y conformaciones del α (S) metoxi, α' (R)-hidroximetil diglicolaldehi do	25
2.5.- Reacciones de los derivados del aldehido diglicólico con compuestos metilén-acti- vos	26
2.6.- Reacciones de condensación con elimina- ción-descarboxilación	34
III.- PARTE TEORICA	39
3.1.- Estructura del α (S)-metoxi, α' (R)-hidro- ximetil diglicolaldehido	41
3.2.- Condensaciones del aldehido diglicólico y el α (S)-metoxi, α' (R)-hidroximetil di- glicolaldehido con compuestos metilén-ac tivos tipo R-CH ₂ -COOH	67
3.2.1.- Condensaciones entre el aldehido digli cólico y compuestos metilén-activos tipo R-CH ₂ -COOH	69
3.2.1.1.- Condensación con hemiester ma- lonico	73
3.2.1.2.- Condensación con ácido cianacé tico	95

3.2.2.- Condensaciones entre el α (S)-metoxi, α' (R)-hidroximetil diglicolaldehido con compuestos metilén-activos tipo $R-CH_2-COOH$	100
3.2.2.1.- Condensación con hemiester malónico	101
3.2.2.2.- Condensación con ácido malónico	118
3.3.- Condensaciones del aldehido diglicólico y del α (S)-metoxi, α' (R)-hidroximetil diglicolaldehido con compuestos metilén-activos tipo $R-CH_2-R'$	121
3.3.1.- Condensaciones a partir del aldehido diglicólico	122
3.3.1.1.- Condensación con malonato de dietilo	123
3.3.1.2.- Condensación con acetilacetona	137
3.3.1.3.- Condensación con acetilacetanilida	145
3.3.2.- Condensaciones entre el α (S)-metoxi, α' (R)-hidroximetil diglicolaldehido con compuestos metilén-activos tipo $R-CH_2-R'$	146
3.3.2.1.- Condensación con malonato de dietilo	148
3.3.2.2.- Condensación con malonato de dimetilo	156
3.3.2.3.- Condensación con acetilacetanilida	159
IV.- PARTE EXPERIMENTAL	161
4.1.- Preparación de materias primas	165
4.2.- Nuevas experiencias, reacciones y medidas analíticas	177
4.2.1.- Estructura del dialdehido α (S)-metoxi, α' (R)-hidroximetil diglicolaldehido	177
4.2.2.- Condensaciones entre el aldehido diglicólico y compuestos metilén-activos tipo $R-CH_2-COOH$	183

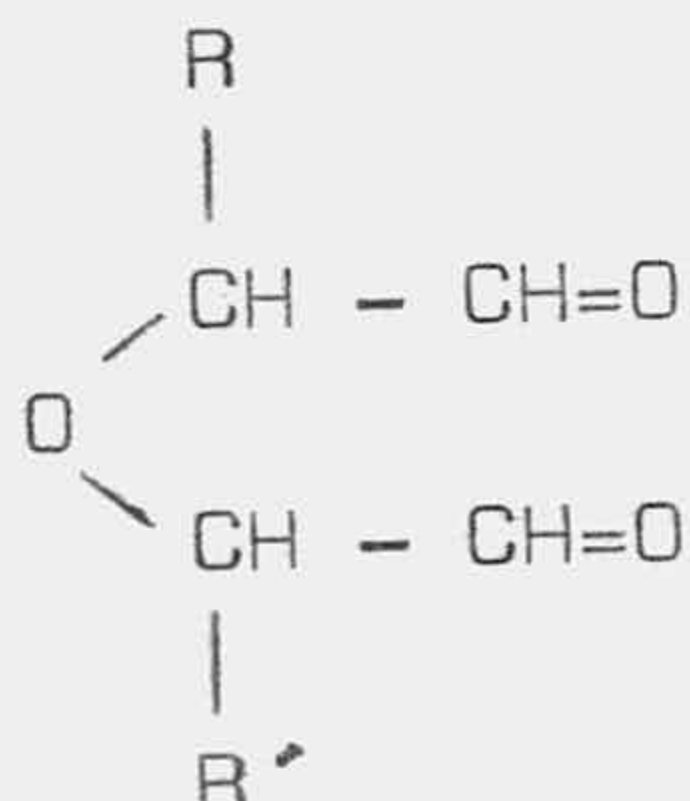
4.2.2.1.- Condensación con hemiester malónico	183
4.2.2.2.- Condensación con ácido cianacético	187
4.2.3.- Condensaciones entre el $\alpha(S)$ -metoxi, α' (R)-hidroximetil diglicolaldehído con compuestos metilén-activos tipo $R-CH_2-COOH$	188
4.2.3.1.- Condensación con hemiester malónico	188
4.2.3.2.- Condensación con ácido malónico	196
4.2.4.- Condensaciones entre el aldehído diglicólico y compuestos metilén-activos tipo $R-CH_2-R'$	197
4.2.4.1.- Condensación con malonato de <u>di</u> etilo	197
4.2.4.2.- Condensación con acetilacetona.	203
4.2.4.3.- Condensación con acetilacetanilida	207
4.2.5.- Condensaciones entre el $\alpha(S)$ -metoxi, α' (R)-hidroximetil diglicolaldehído con compuestos metilén-activos tipo $R-CH_2-R'$	208
4.2.5.1.- Condensación con malonato de <u>di</u> etilo	208
4.2.5.2.- Condensación con malonato de <u>di</u> metilo	211
4.2.5.3.- Condensación con acetilacetanilida	213
V.- CONCLUSIONES	215
VI.- BIBLIOGRAFIA	221

I.- INTRODUCCION.

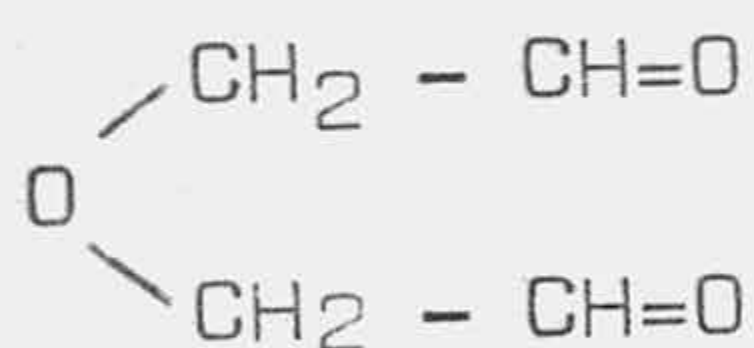


1.- INTRODUCCION.

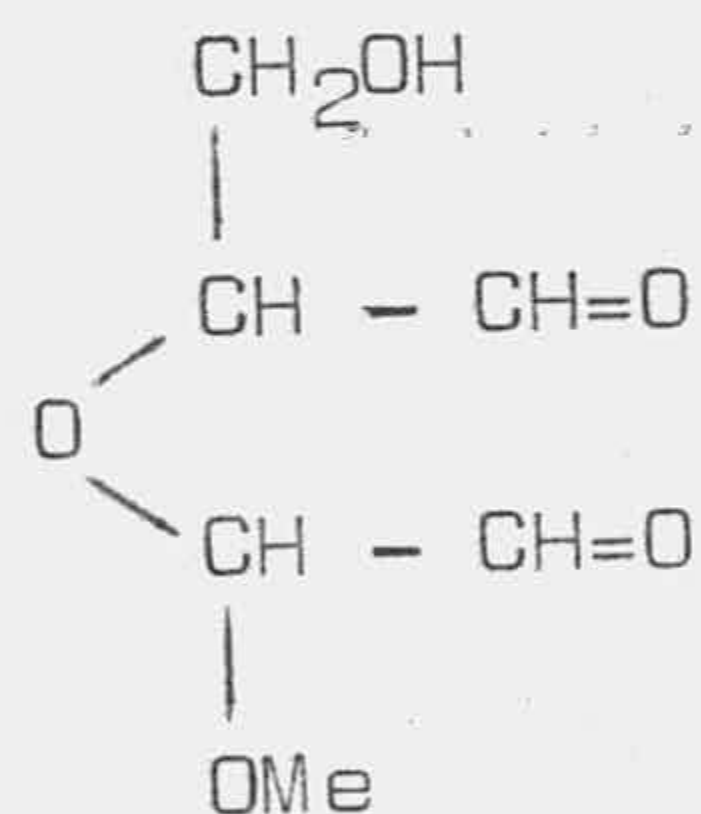
La oxidación de glicósidos (1) con ácido peryódico o metaperyodatos conduce a la formación de dialdehídos de fórmula general:



en la que R y R' dependen de la naturaleza del producto oxidado. En el caso particular de que R y R' sean átomos de hidrógeno, es decir, del aldehído diglicólico (I), producto ya no relacionado con los azúcares, la síntesis se lleva a cabo, con buenos rendimientos, por oxidación con metaperyodato sódico de la α - α' -diglicerina (2).



(I)



(II)

Existe una gran variedad de dialdehidos derivados del diglicolaldehido, de acuerdo con la naturaleza de los sustituyentes de la fórmula general. Todos estos dialdehidos, prescindiendo de su modo de formación, y desde un punto de vista esencialmente estructural, pueden ser clasificados en dos grandes grupos: El primer grupo está constituido por aquellos dialdehidos en los que ni R ni R' son grupos hidroximetilo, como sucede en el caso del diglicolaldehido ($R = R' = H$), α (S)-metoxidiglicolaldehido ($R = OMe, R' = H$) y otros. Por su parte en el segundo grupo están integrados aquellos en los que al menos uno de los sustituyentes es un grupo hidroximetilo, como en el caso del α (S)-metoxi, α' (R)-hidroximetil-diglicolaldehido (II), obtenido por oxidación peryódica de cualquier metil- α -D-hexopiranosido.

La diferencia fundamental entre los dialdehidos de ambos tipos es estructural, pues los incluidos en el segundo grupo son fundamentalmente δ -hidroxialdehidos y, como tales, podrán existir en formas hemiacetálicas cíclicas, probablemente en equilibrio con la forma doblemente carbonílica.

Las propiedades químicas de los dialdehidos derivados del diglicólico no serán, en general, las que resulten de una duplicación de las de los monoaldehidos, debido a la posición relativa de los dos grupos formilo, especialmente adecuada para la formación de combinaciones cíclicas con uno o más heteroátomos, aun cuando los dialdehidos incluidos en el segundo grupo puedan manifestar diferencias, motivadas por el bloqueo, más o menos intenso, del grupo carbonilo involucrado en la formación del hemiacetal interno.

Aunque hasta el momento actual no se ha hecho una química completa de éstas sustancias, la especial reactividad a la que hemos hecho referencia anteriormente se puede poner de manifiesto en sus reacciones de adi

ción frente a reactivos típicos del grupo carbonilo. Así todos éstos dialdehidos tienen tendencia a hidratarse, transformándose en "hidratos de aldehido", para los que, en algunos casos como en el del diglicolaldehido, se han demostrado estructuras cíclicas dioxánicas (2). De manera análoga, adicionan alcoholes bajo catálisis ácida, originando acetales. F.J. López Aparicio, A. Espinosa Ubeda y F. Zorrilla Benítez han realizado recientemente un estudio profundo (3) de ésta reacción en distintos dialdehidos, encontrando que el aldehido diglicólico da lugar a acetales abiertos y cíclicos, mientras que el dialdehido (II) muestra un comportamiento diferente.

Pero, sin lugar a dudas, las reacciones más importantes de éstos dialdehidos, y, concretamente, de los obtenidos por oxidación peryódica de glicósidos, son las que tienen lugar frente a compuestos con grupos metilénos activos. Los grupos de Baer, Lichtenthaler y Fischer sobre todo han realizado una investigación intensa en éste campo, empleando como compuestos metilén-activos los nitroderivados alifáticos nitrometano, nitroetano y nitroacetato de etilo.

La reacción del nitrometano con tales dialdehidos se ha mostrado de gran interés en el campo de los hidratos de carbono, puesto que permite la reintegración del ciclo de piranósido, con la incorporación de un grupo nitro en C-3, lo que ofrece una ruta para la síntesis de glicósidos 3-desoxi-3-sustituídos.

En la condensación con nitroetano, en reacción análoga, se presenta la posibilidad de sintetizar glicósidos 3-desoxi-3-ramificados, aunque ésta ramificación sea sólo de un grupo metilo.

Por último, en las condensaciones con nitroacetato de etilo se han obtenido productos de estructura cíclica unas veces piránica y otras dioxánica.

Todas éstas reacciones serán revisadas en la parte de antecedentes bibliográficos.

Parece, pues, lógico que, tras el éxito de las condensaciones con nitroderivados alifáticos metilén-activos, se intenten las reacciones análogas con compuestos del mismo tipo no nitrados, tales como los derivados del ácido malónico, (hemiester, diester y heminitrilo), del ácido acetilacético, (éster acetilacético y acetilacetanilida) y β -dicetonas, como la acetilacetona.

El objetivo fundamental de nuestra Tesis es poner de manifiesto la naturaleza de las reacciones que se producen entre los reactivos metilén-activos antes mencionados y los dialdehidos derivados del diglicolaldehido.

Como componentes dialdehídicos hemos elegido el diglicolaldehido (I) y el α (S)-metoxi, α' (R)-hidroximetil-diglicolaldehido (II); el primero por ser el más sencillo miembro de toda la serie y, a su vez, representativo del primer tipo de dialdehidos anteriormente descritos, y el segundo por su carácter de δ -hidroxialdehido, para el que cabe esperar un comportamiento diferente.

Como compuestos metilén-activos hemos seleccionado dos clases de sustancias:

a) las que poseen un grupo carboxilo libre, tales como el hemiester malónico y el heminitrilo malónico, y

b) las que no poseen tal grupo, entre las que se incluyen todas las demás, antes citadas.

En todos los casos se utilizará como catalizador trazas de piperidina.

Es evidente que el tipo de reacción producida y por lo tanto el tipo de producto sintetizado depende de la naturaleza de los reactivos y condiciones de reacción. En lo que sigue tomaremos como criterio sistematizador el tipo de reactivos empleados, independientemente de la naturaleza de los productos obtenidos.

Por otra parte, y como consecuencia de haber conseguido obtener anhidro el dialdehído (II), por destilación, será objeto de ésta investigación aportar datos para esclarecer su estructura, en la medida en que sea posible.

II.- ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

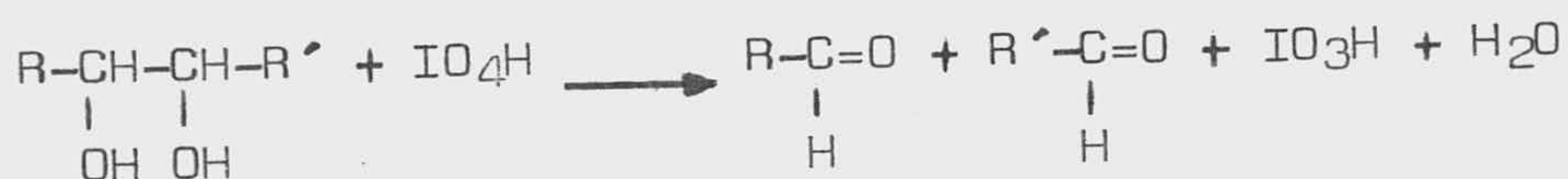
2.- ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS.

2.1.- Generalidades.

Desde que en el año 1.928 Malaprade (4,5) reconoció que el ácido peryódico oxida a los glicoles, la reacción ha encontrado un amplio campo de aplicación, tanto en el aspecto analítico como en el sintético.

Más tarde (6,7) se pudo demostrar que los cis-glicoles se oxidan más rápidamente que sus isómeros trans resultando posible la oxidación selectiva de un tipo de unión, en presencia del otro.

En el caso concreto de un glicol la reacción puede ser formulada de la siguiente manera:



En trabajos posteriores se utiliza indistintamente el ácido peryódico ó los metaperyodatos para producir éste tipo de reacción.

Estos reactivos mencionados no son los únicos conocidos para producir la escisión de glicoles. Criegee (8) ha encontrado una acción paralela utilizando como reactivo el tetracetato de plomo. Las dos oxidaciones pueden entenderse como métodos alternativos y, a veces, complementarios.

2.2.- Preparación de dialdehidos derivados del diglicolaldehido.

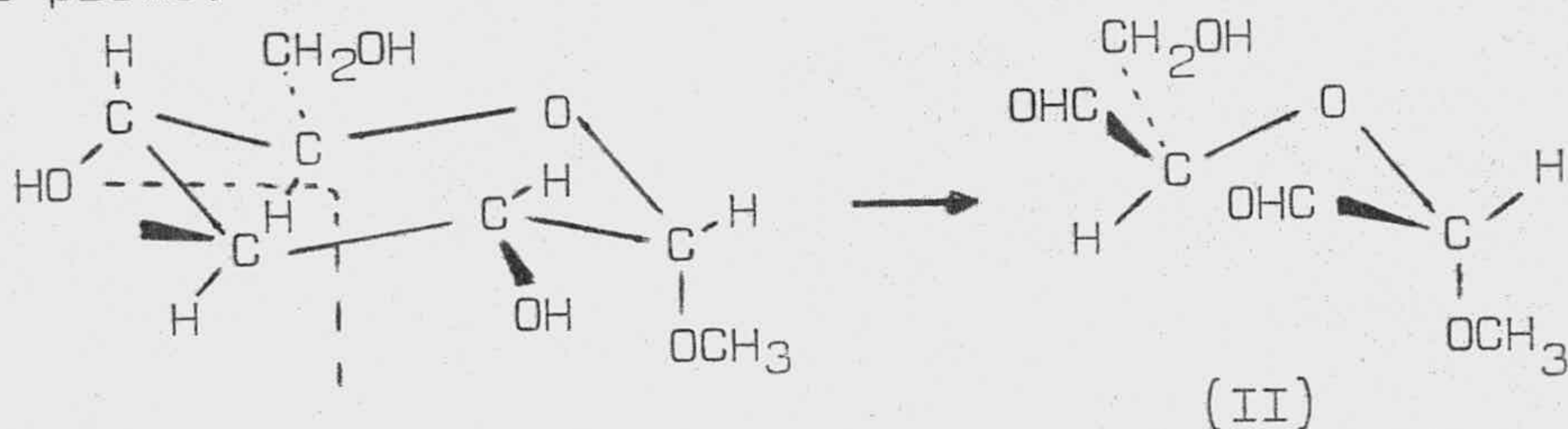
La oxidación de Malaprade o de Criegee de un glicol cíclico conduce a un compuesto dicarbonílico. En el caso de que el glicol forme parte de una estructura de anhidropoliol (cíclico o no), O-glicósido o N-glicósido, etc...; la oxidación lleva a derivados del aldehido diglicólico.

Resulta sorprendente que el aldehido más simple del grupo, el aldehido diglicólico, no haya sido nunca descrito en estado de pureza hasta los recientes trabajos de Giménez Martínez (2), realizados en nuestro laboratorio. La primera referencia lo describe (9) como un producto secundario en la oxidación nítrica del pentaeritritol; el producto de ésta oxidación aparece como un polímero sólido que libera un monómero por la acción del ácido sulfúrico, que se puede caracterizar por su bis-fenilhidrazona.

Nosotros hemos seguido para su preparación la ruta dada por Giménez Martínez, que consiste en oxidar con metaperyodato sódico la α - α' -diglicerina, que a su vez puede sintetizarse por deshidratación de la glicerina (10) o por hidroxilación del α -gliceril-alil-éter(11)

El producto de la oxidación peryódica de la α - α' -diglicerina aparece como un sirupo constituido por aldehido diglicólico hidratado; en unos casos la pureza del producto así obtenido es suficiente para su empleo en síntesis. El dialdehido destila como forma anhidra, pero las trazas de yodatos provocan una gran descomposición durante la destilación. Este inconveniente se puede evitar transformando el crudo obtenido en la oxidación peryódica en su bis-dimetilacetal (3) del que, por hidrólisis, se puede destilar el dialdehido sin descomposición.

El $\alpha(S)$ -metoxi, $\alpha'(R)$ -hidroximetil diglicolaldehído (II), una de las sustancias más estudiadas del grupo, fué obtenido por Jackson y Hudson (1) y por Hurd y Baker (12) oxidando el α -metil-D-glucopiranosido con ácido peryódico; posteriormente Baer y Fischer (13) realizaron la oxidación con metaperyodato sódico. Mc Glenahan y Hockett (14) han descrito también un método de preparación por oxidación del mismo glicósido con tetracetato de plomo.



En todos los casos el producto aparece como un sirupo para el que los datos analíticos concuerdan con una estructura de monohidrato.

Posteriormente F.J. López Aparicio, C. Piazza y J.J. Tejera (15) comprobaron que el monohidrato pierde lentamente agua, en desecador a vacío sobre P_2O_5 , transformándose en un sólido cristalino de p.f 63-65 °C y poder rotatorio $(\alpha)_D^{14} = 116,2^\circ$ que daba datos analíticos correspondientes al producto anhidro.

Guarner y Jurado (16) lo han descrito después con p.f 71 °C y $(\alpha)_D^{14} = 124,8^\circ$.

2.3.- Estructura de los aldehidos derivados del diglicólico.

De acuerdo con los métodos empleados para la síntesis de estas sustancias deberíamos considerarlas como compuestos dicarbonílicos, tanto en el caso del aldehído diglicólico (I) como en el de sus derivados (II). No obstante, las propiedades físicas y químicas de éstos de

rivados ponen en duda la legitimidad de emplear tales fórmulas estructurales para su representación y nos plantean el problema de establecer cuales son las verdaderas estructuras, ya se encuentren en estado sólido o en disolución.

Las propiedades físicas más representativas en este aspecto son los espectros de I.R, U.V y de R.M. N, el poder rotatorio y el comportamiento polarográfico.

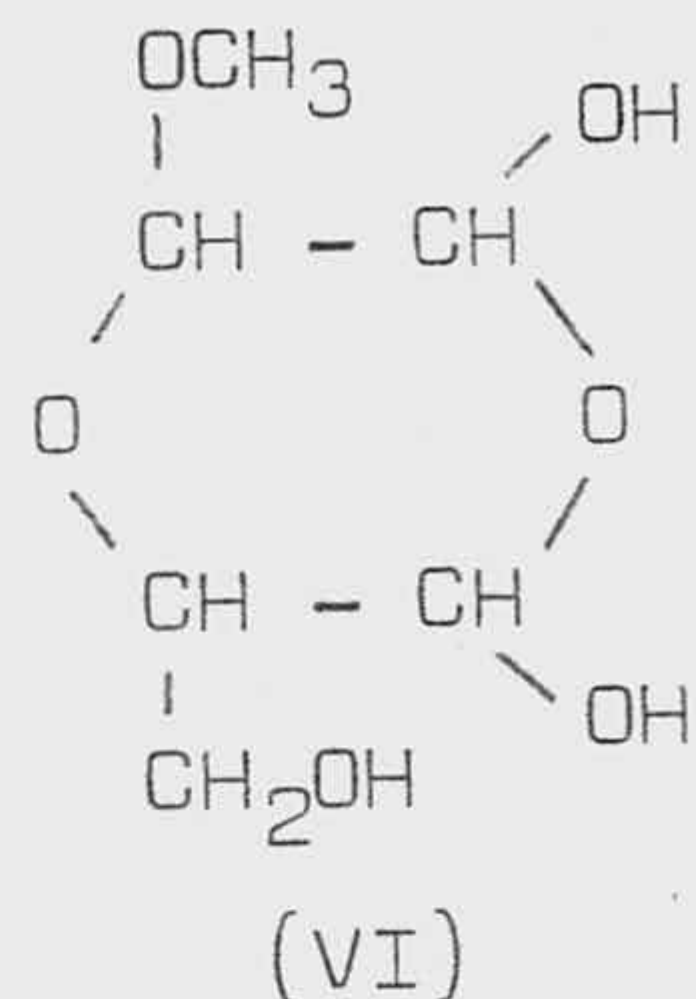
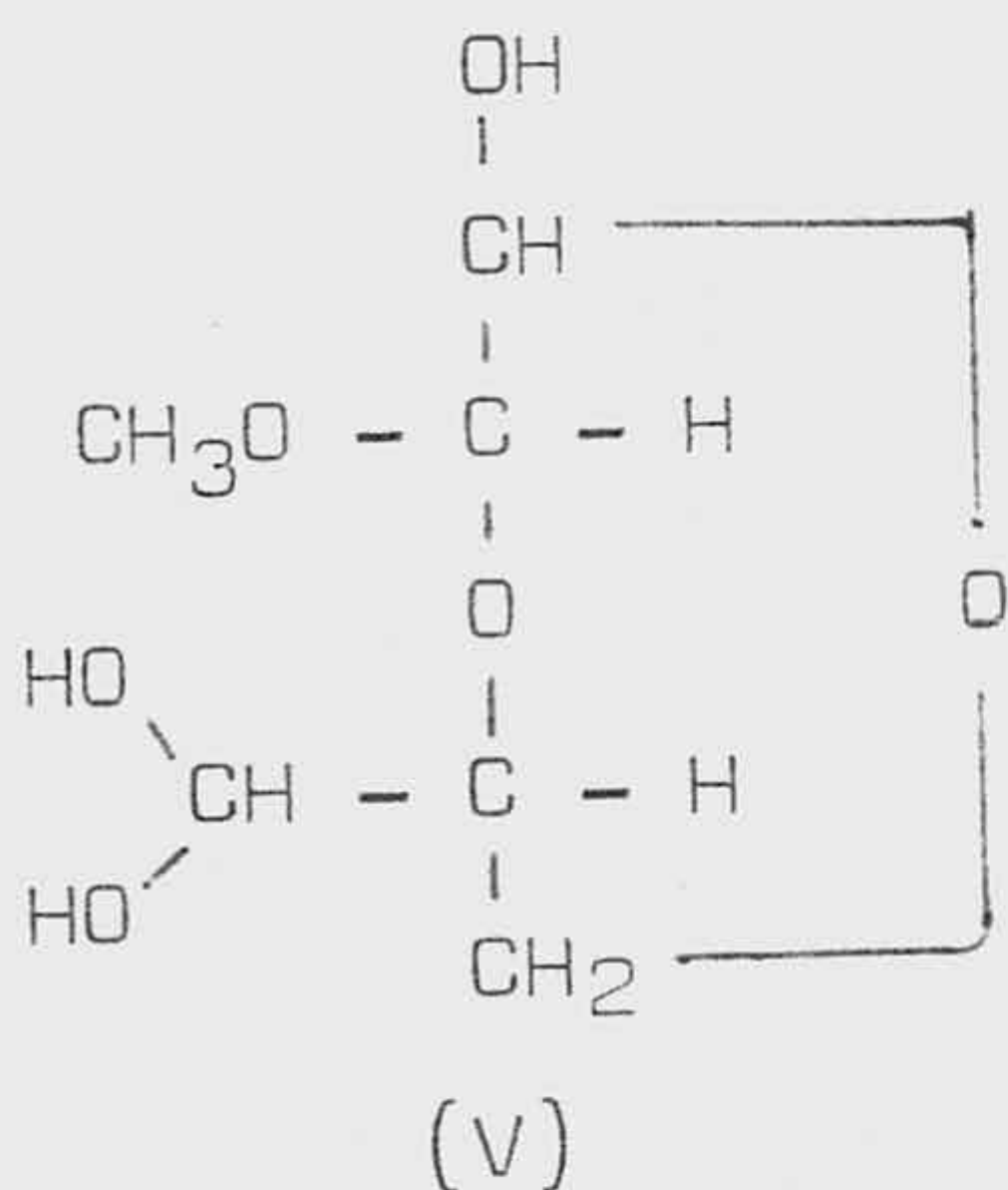
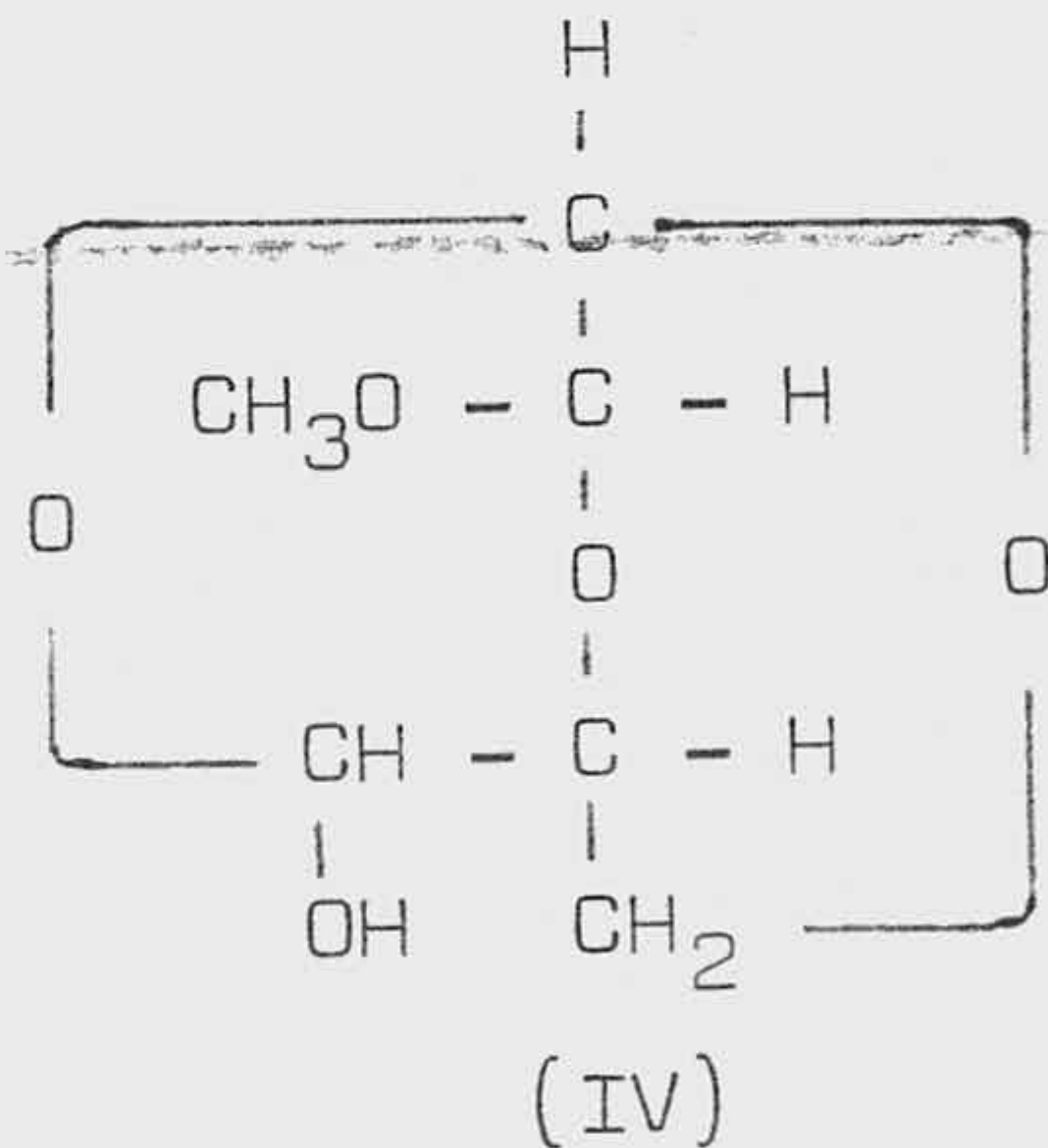
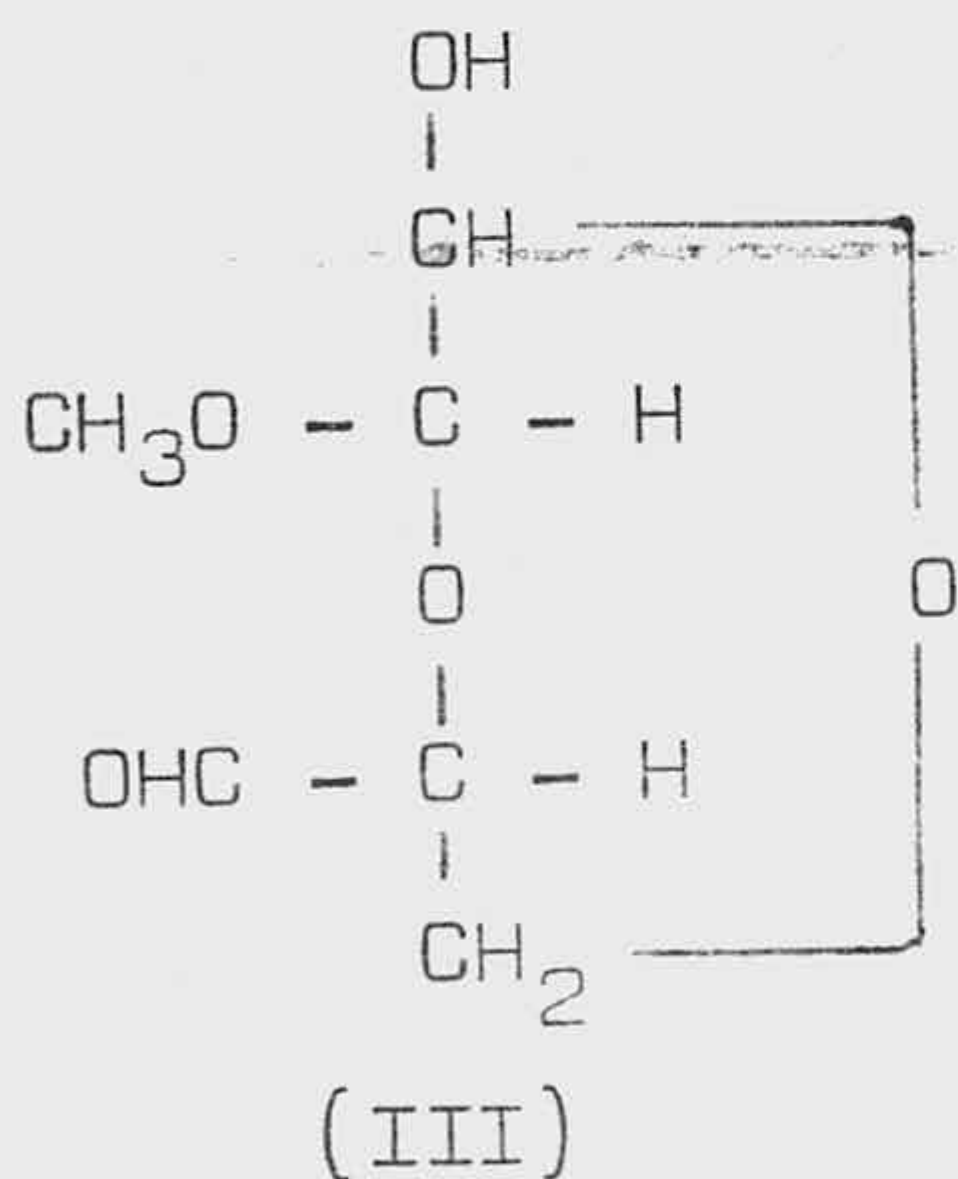
En lo que se refiere a las propiedades químicas, existen algunas que están de acuerdo con estructuras doblemente carbonílicas, mientras que otras hacen pensar en estructuras de otros tipos. Este hecho no es nuevo en Química Orgánica y, generalmente, cuando se presenta, suele ser indicación de un equilibrio entre diversas formas isómeras. Como ejemplo, quizás muy relacionado con nuestro caso, tenemos la posibilidad de formación de derivados, bien cíclicos, bien de cadena abierta a partir de los monosacáridos.

En éste trabajo concretaremos nuestra atención en la estructura o estructuras más representativas del dialdehído (II), ya que la investigación de la estructura del aldehído diglicólico ha sido objeto de estudio por parte de otros investigadores (2).

Con anterioridad a la discusión de nuestros resultados en éste campo analizaremos los antecedentes bibliográficos encontrados.

En 1.941 Baker (17) consideró la posibilidad de una estructura hemiacetálica (III) debido al carácter de δ -hidroxialdehído de (II). Más tarde, Hurd y colaboradores (12) tomaron en consideración una estructura bicíclica (IV) al apreciar que el ciclohemiacetal (III) posee el mismo carácter de δ -hidroxialdehído, anteriormente citado.

Puesto que, además, los datos analíticos concuerdan para éste y otros dialdehidos con la presencia de un mol de agua, también tienen en cuenta otras dos posibles fórmulas hidratadas, tales como (V) y (VI).



El espectro U.V. del dialdehido fué estudiado por Hurd y col. (12) sobre la forma monohidratada, encontrando que, tanto en agua como en dioxano, no existen máximos de absorción en la zona del grupo carbonilo. Este resultado excluye las estructuras (II) y (III) para el monohidrato del dialdehido, pero no las (IV), (V) y (VI). Es obvio que la hidratación del dialdehido es de tipo químico, puesto que se afectan los grupos carbonilos.

El espectro I.R. fué estudiado primeramente por Kuhn (18) sobre la forma monohidratada, encontrando una banda moderadamente fuerte a 6,2 μ m, que no dudó en atribuir al carbonilo aldehídico. Esta asignación fué puesta en duda por Hurd y colaboradores (12) quienes suponen que dicho grupo debe presentar su absorción a longitudes de onda más cortas, (entre 5,8 y 5,9 μ m), interpretando la banda encontrada por Kuhn como debida a la formación de hidratos, de forma análoga a lo observado para un gran número de carbohidratos (19).

Sobre espectros de R.M.N. del dialdehído (II) no hemos encontrado nada descrito en bibliografía.

La polarografía del dialdehído en solución acuosa fué realizada primeramente por Hurd y col. (12) no encontrando onda polarográfica; sin embargo, la ionoforesis en buffer de bisulfito (20) dió dos manchas correspondientes a moléculas con uno y dos grupos carbonilo, respectivamente. Más tarde, en 1.960, L. Aparicio y col. (15) encontraron una doble onda polarográfica al emplear sales de Li en sustitución de las de K, como electrolito de fondo. Los resultados encontrados por estos autores se pueden resumir de la siguiente manera: a) Existe una doble onda polarográfica entre -1,5 y -2,0 vol. en la que se debe esperar el potencial de semionda de grupos aldehídos; b) La altura de la onda total, en relación con la concentración de sustancia empleada, da valores muy bajos de corriente límite, lo que indica que el grupo carbonilo debe estar en una concentración menor de molar, es decir, debe existir una forma reducible en equilibrio con formas no reducibles. Por otra parte observaron que la corriente límite es de tipo cinético y no de difusión, lo que confirma la hipótesis anterior.

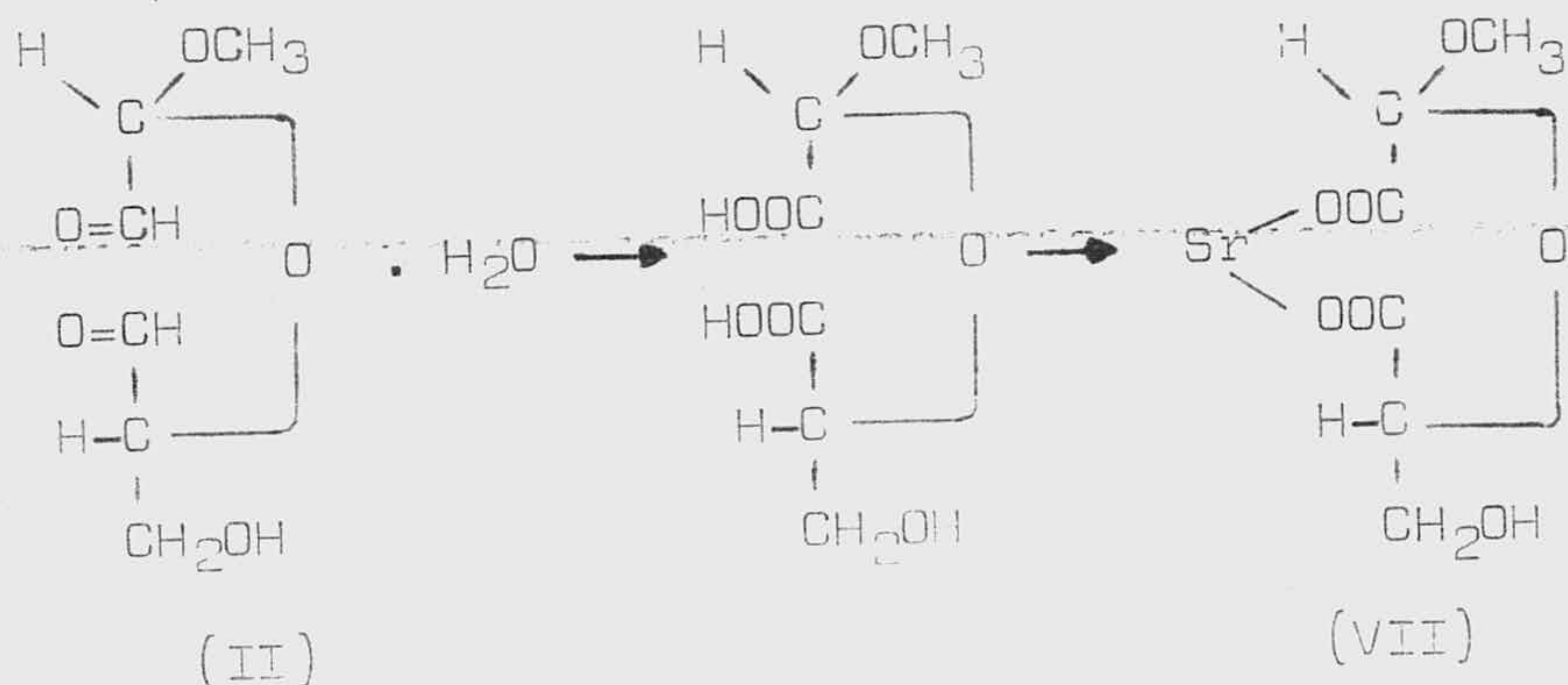
Sin embargo, y a pesar de la información que suministra la técnica, resulta imposible determinar cua-

les son las estructuras preferidas por el aldehído, pues to que, además, la especie investigada ha sido, en todos los casos, la monohidratada.

Diversos autores han estudiado las propiedades químicas de éste dialdehído. Algunos han pretendido obtener, mediante ellas, información sobre la estructura. En este lugar sólo vamos a comentar aquellas propiedades que puedan facilitar alguna de estas informaciones. No obstante, nuestro criterio es que son los métodos físicos los más adecuados para fines estructurales, sobre to do si la sustancia se puede presentar formando parte de un equilibrio entre varias estructuras, puesto que, al formarse un derivado de cualquiera de ellas, el equilibrio se desplazará para restablecer las moléculas consumidas, y, a la larga, todas las formas se transformarán en el derivado en cuestión.

Las propiedades químicas más significativas son las siguientes:

a) Oxidación.- Jackson y Hudson (1) oxidaron el dialdehído (II) por la acción del bromo en medio básico, obteniendo un diácido que caracterizaron a través de su sal de estroncio (VII). Esta reacción viene a confirmar la presencia de dos grupos aldehídicos, formales o

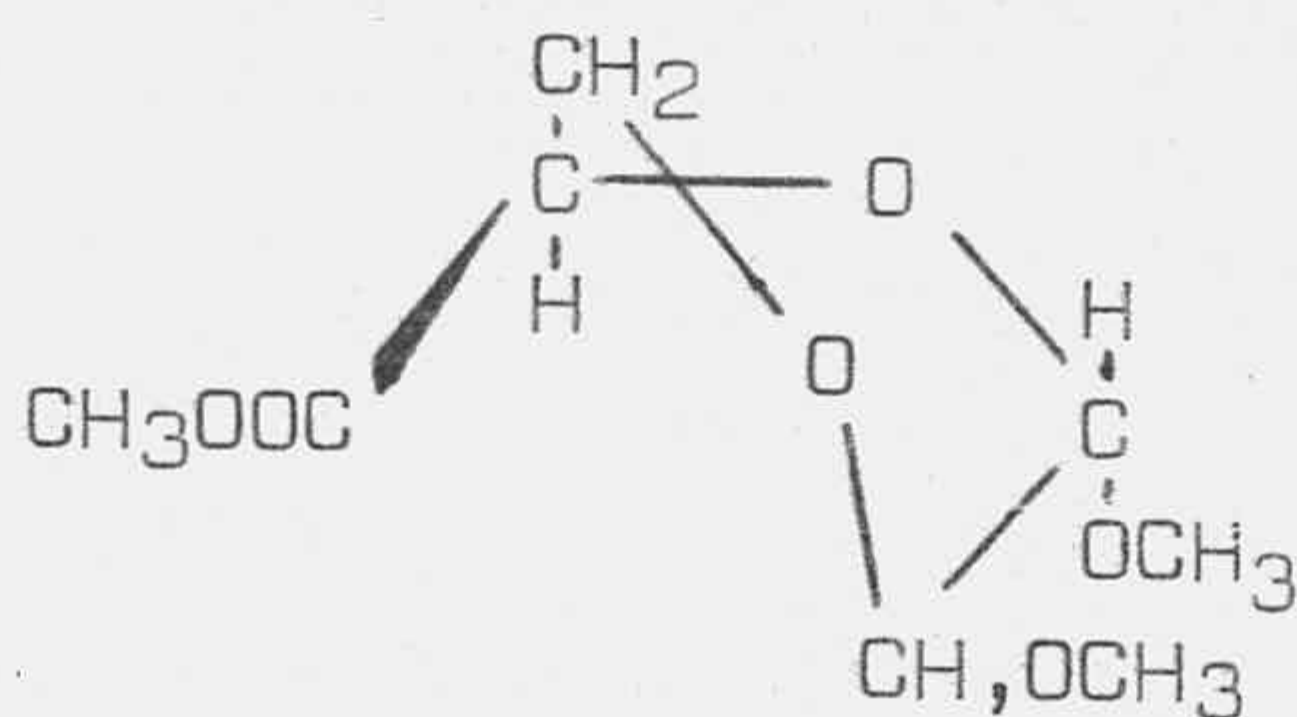


potenciales, y está de acuerdo, sin lugar a dudas, con

la formación de grupos aldehídicos oxidables a partir de cualquier forma en la que tales grupos puedan estar bloqueados.

Como puede observarse, la reacción es un proceso inverso al que se produce en la polarografía, en donde hay reducción de los dos grupos carbonilo, y, como en ésta, no se puede llegar a un resultado concreto sobre qué estructura es la preferida por el dialdehído.

Más información, sin embargo, se puede extraer de la oxidación parcial encontrada por J.J. Goldstein y F. Smith (21) en el tratamiento de (II) con yoduro de metilo y óxido de plata. En éstas condiciones parece ser que uno de los productos encontrados por los autores citados es el éster (VIII), que proviene de la oxidación del grupo formilo que se corresponde con el que resulta de la oxidación peryódica del primitivo carbono 4 del glicósido.



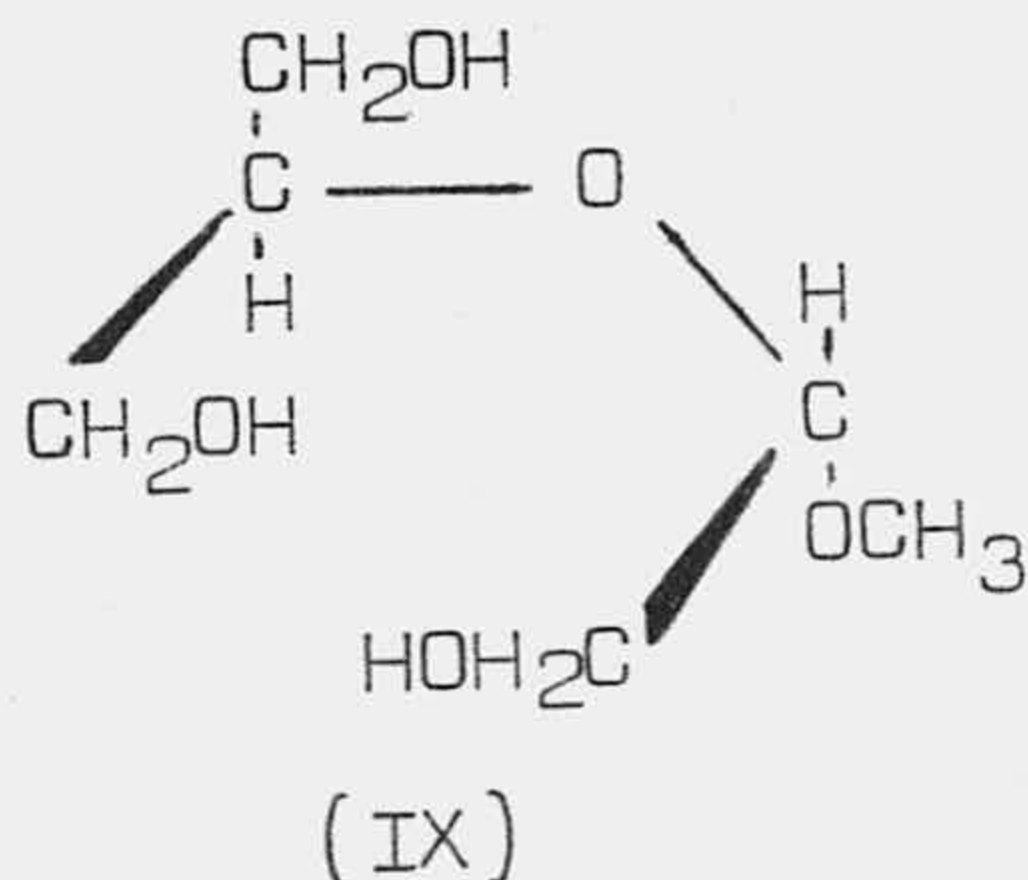
(VIII)

El éster (VIII) fué transformado en la amida correspondiente.

Tanto (VIII) como su amida presentan altos valores de rotación específica, lo que fué explicado por los autores como debido a la presencia de un ciclo.

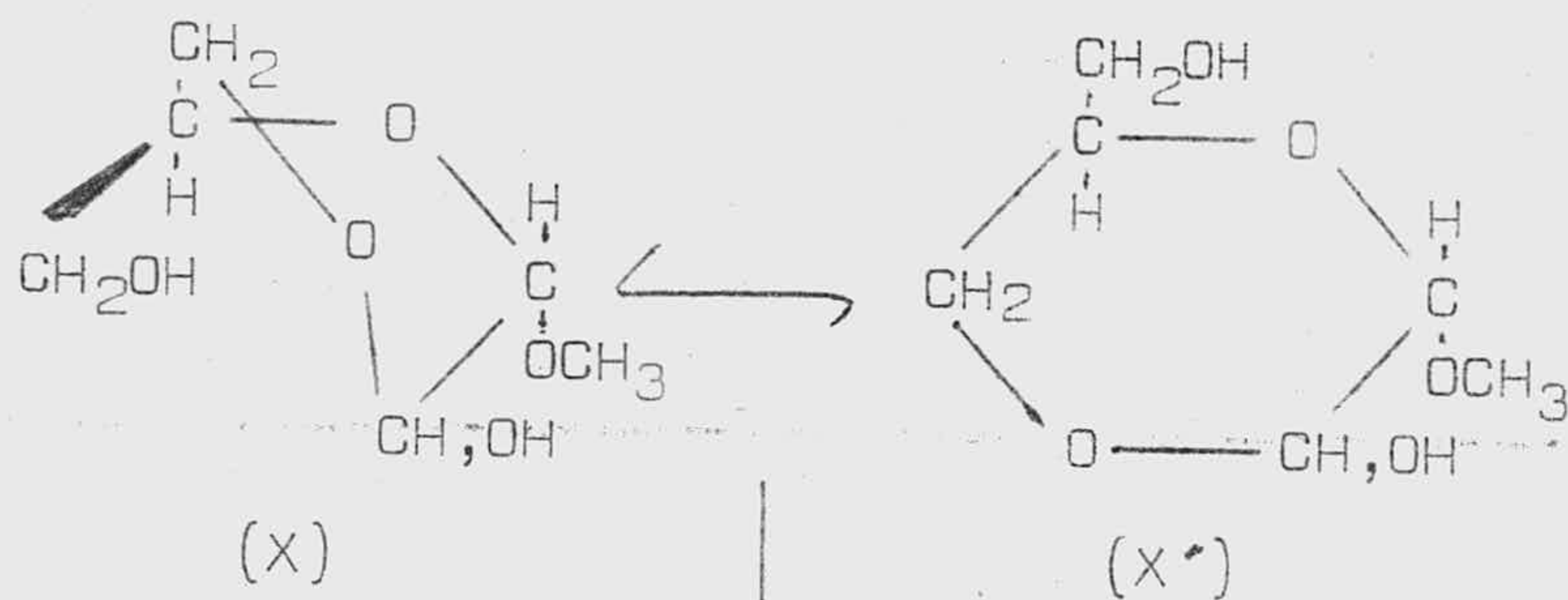
Esta reacción puede estar de acuerdo con una estructura ciclohemiacetálica (III) para el dialdehído, aun cuando no excluye las demás.

b) Reducción.- La reducción se puede realizar también afectando a uno o a los dos grupos carbonilo. Así se ha descrito que mediante níquel Raney o borohidruro de sodio (22, 23, 24) el dialdehído (II) origina el triol (IX), que deriva de la reducción de los dos grupos formilo, caracterizado por su tri-p-nitrobenzoato y por la formación de un trimetiléter (25).

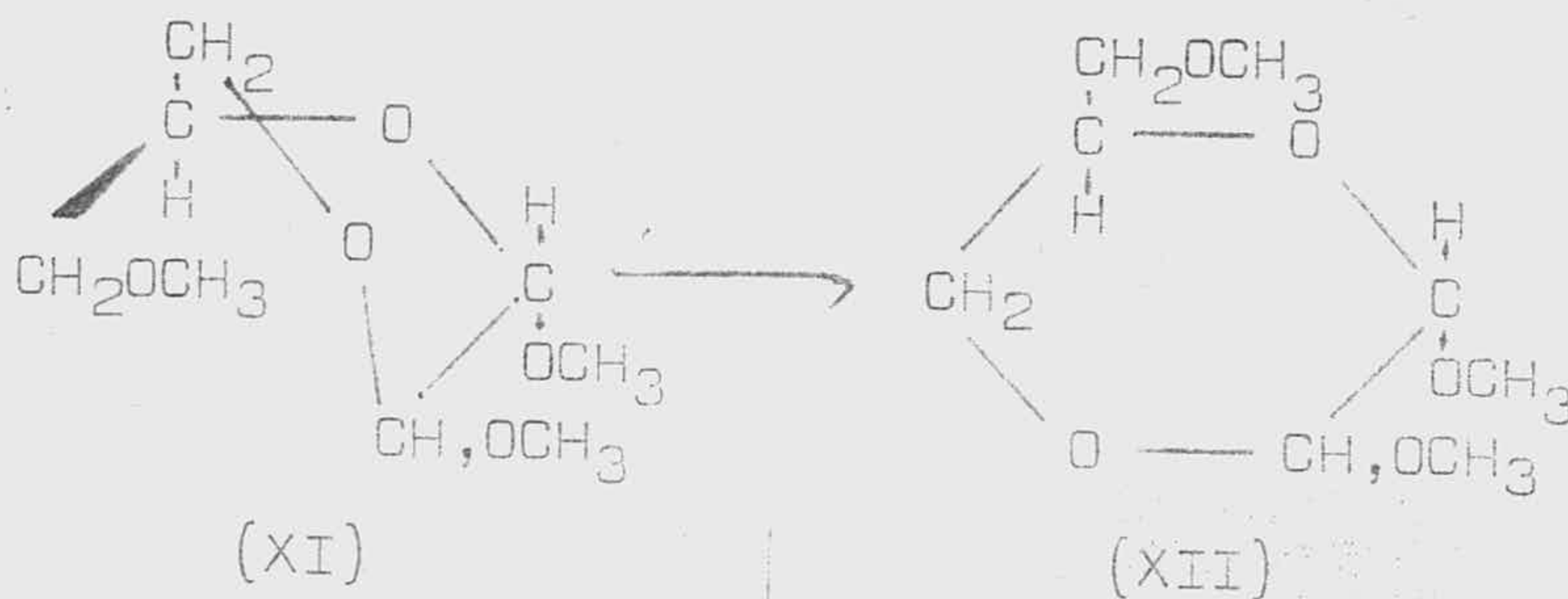


Por su parte, la reducción de (II) con hidrógeno en presencia de paladio, ha permitido la reducción de uno sólo de los grupos reducibles, precisamente el que aparece libre en la forma ciclohemiacetálica (III). El monoaldehído resultante (X) pudo después ser reducido al mismo trialcohol (IX). Por otro lado, una metilación con ioduro de metilo y óxido de plata de (X), para quien puede escribirse dos estructuras ciclohemiacetálicas (X y X'), condujo a la formación de una mezcla de productos (XI) y (XII), cuya metanolisis (26) dió lugar a una mezcla racémica de 1-O-metil-D- y L-gliceritoles (XIII) y (XIV). El aislamiento de estas dos últimas sustancias de muestra inequívocamente la existencia de sus dos precursores (XI) y (XII), lo que está de acuerdo con las estructuras ciclohemiacetálicas (X y X') propuestas para el monoaldehído.

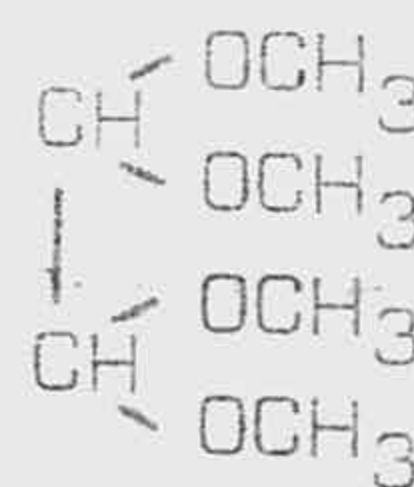
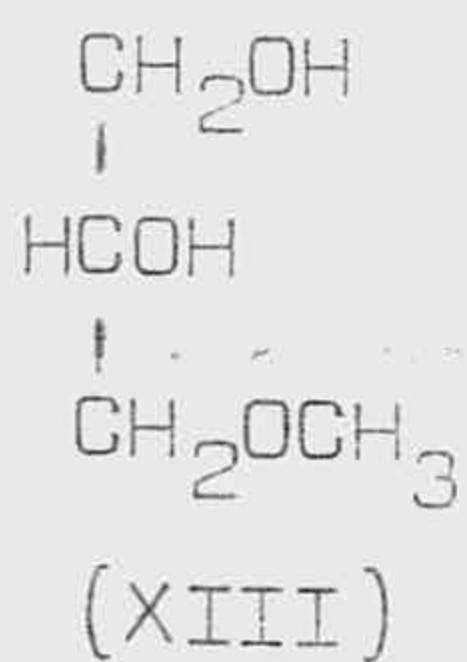
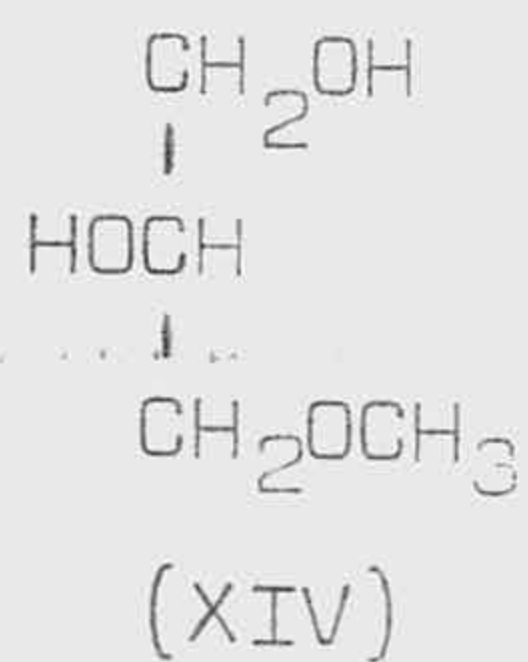
Es evidente que, si el producto de reducción de (II) tiene tendencia a existir en formas ciclohemiacetálicas por su carácter de δ -hidroxialdehído, esta misma tendencia debe existir en el citado dialdehído, por la misma razón.



IMe/Ag₂O

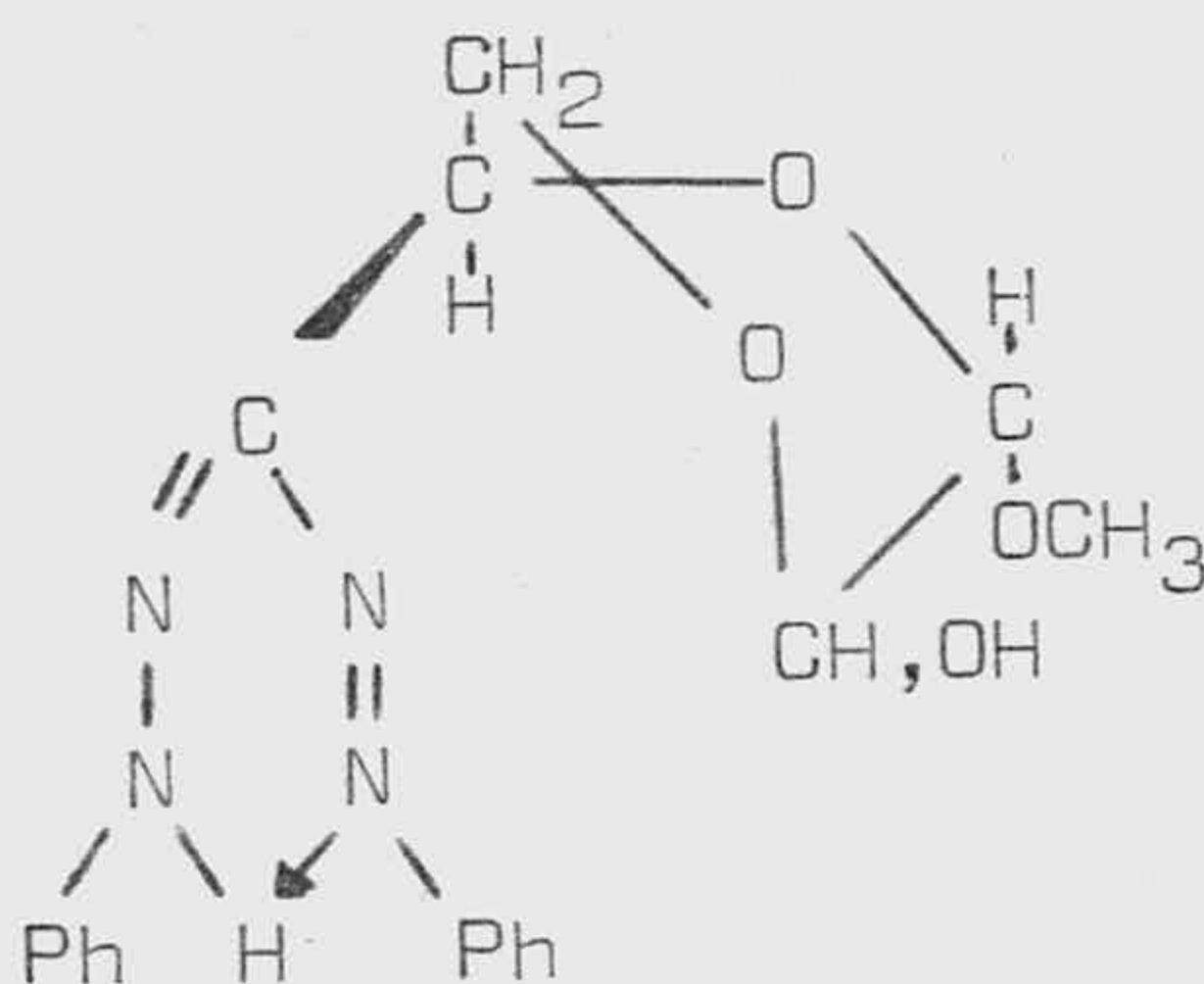


MeOH/HCl



Es interesante destacar que la reducción parcial de un sólo grupo carbonilo se ha conseguido también en el dialdehído procedente de la oxidación peryódica del α -metil-D-glucopiranosido, pero nunca en dialdehídos que no posean el carácter de δ -hidroxialdehído mencionado, lo que confirma la hipótesis que sobre la estructura de (II) han dado diversos autores, y nosotros mismos.

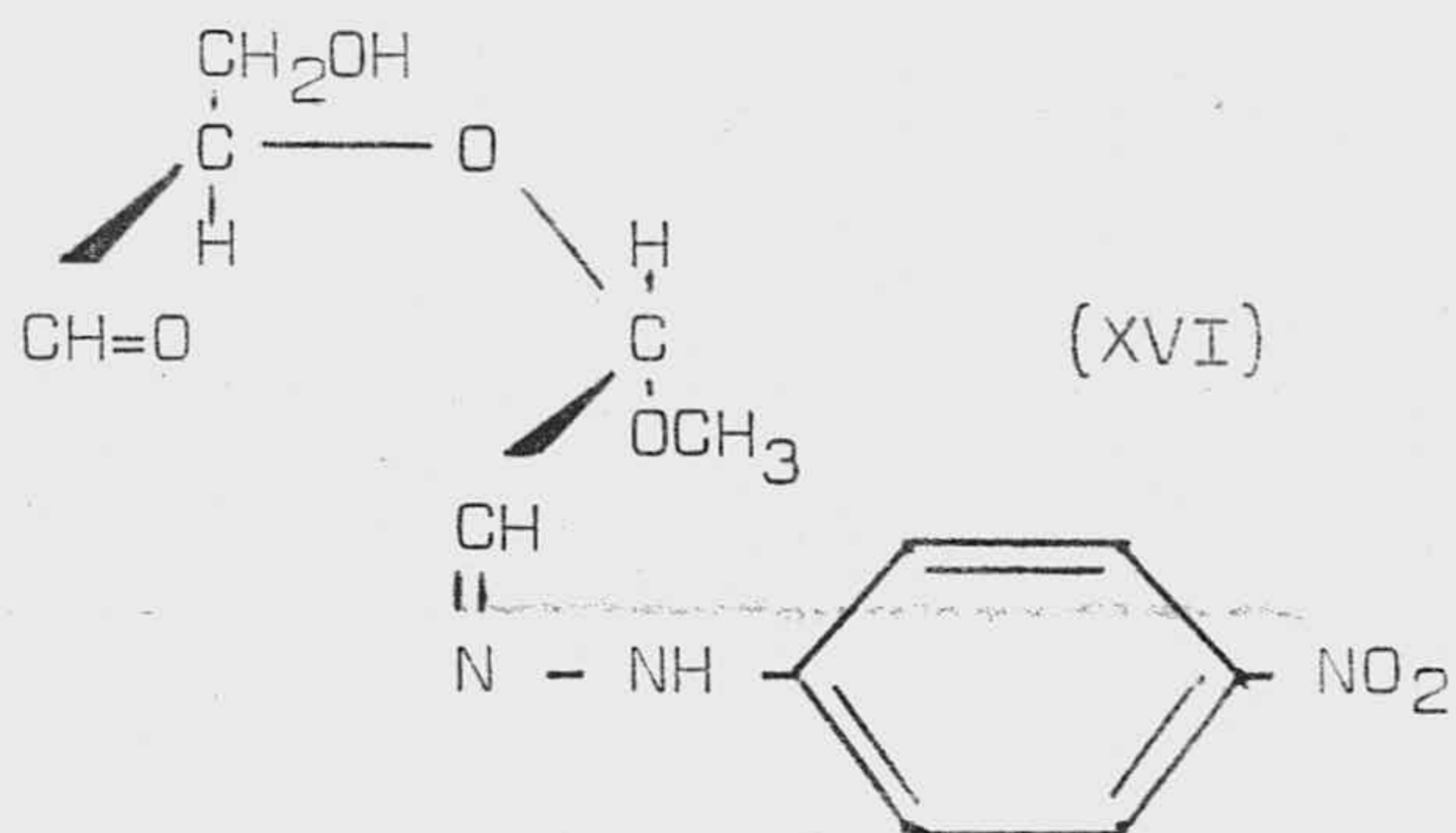
c) Preparación de formazano.- Cuando (II) se trata con fenilhidracina (27) y el producto resultante con sal de diazonio, en piridina, se obtiene el formazano (XV), del que se puede preparar su monoacetato.



(XV)

También en éste caso, al parecer, los aldehídos que no pueden bloquear uno de los grupos carbonilo formando ciclo, no dan el formazano en estas condiciones, lo que refuerza la idea de que existe una tendencia de (II) ha formar derivados de la forma ciclohemiacetalica (III).

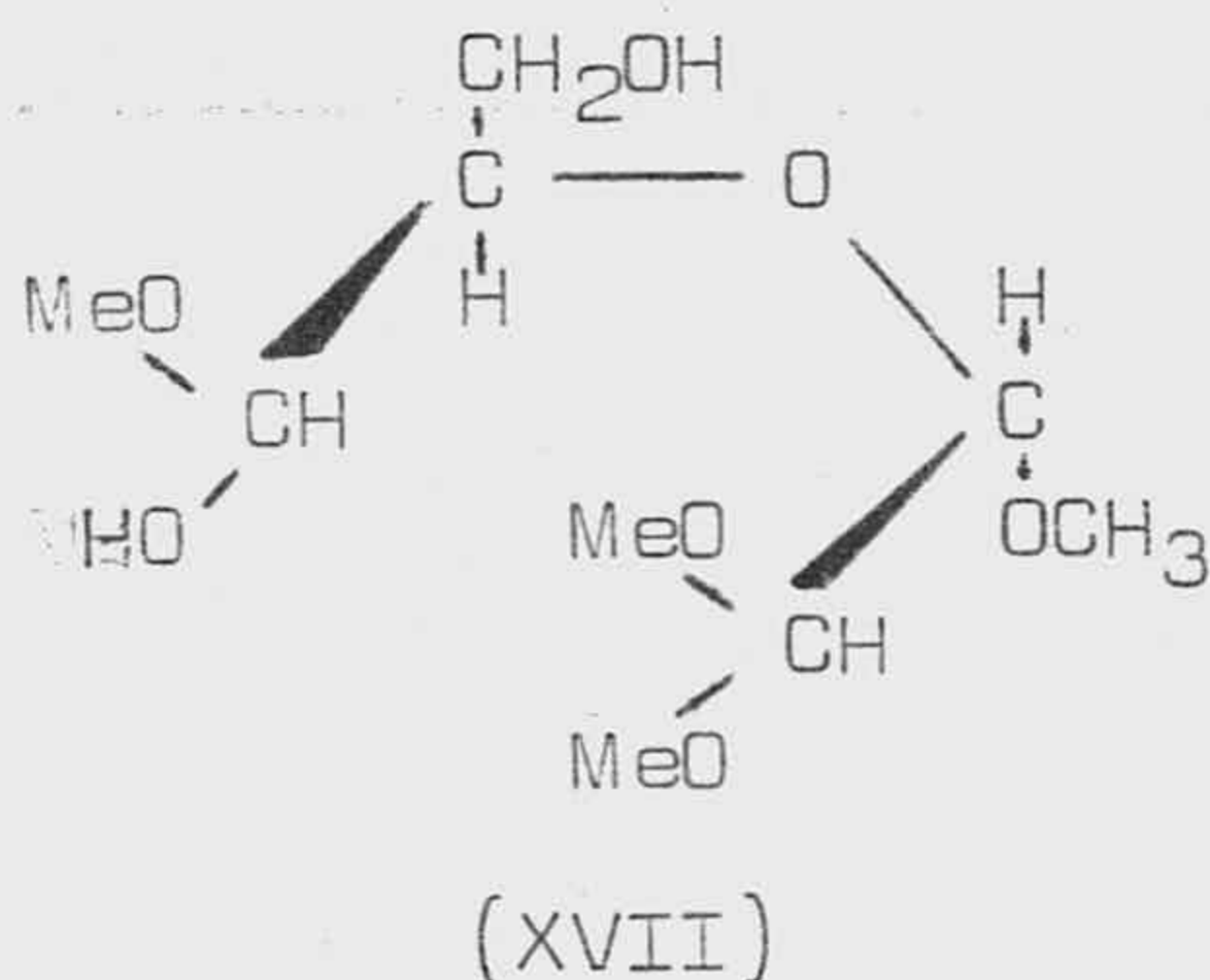
Sin embargo, en el tratamiento del mismo dialdehído con p-nitrofenilhidracina (28) se ha descrito que da lugar, sorprendentemente, a una estructura tal como (XVI), en la que el grupo carbonilo que se muestra más reactivo, en las reacciones antes comentadas, permanece inalterado.



d) Acetilación.- La acetilación de (II) con dicetena (12) conduce a un producto con un 20,6 % de acetilo, que está de acuerdo con una estructura de monoaceta-to (21 % de acetilo, teóricamente), para el que no se ha propuesto una estructura, pero que muy bien pudiera tra-tarse del monoacetato de (III) ó (IV).

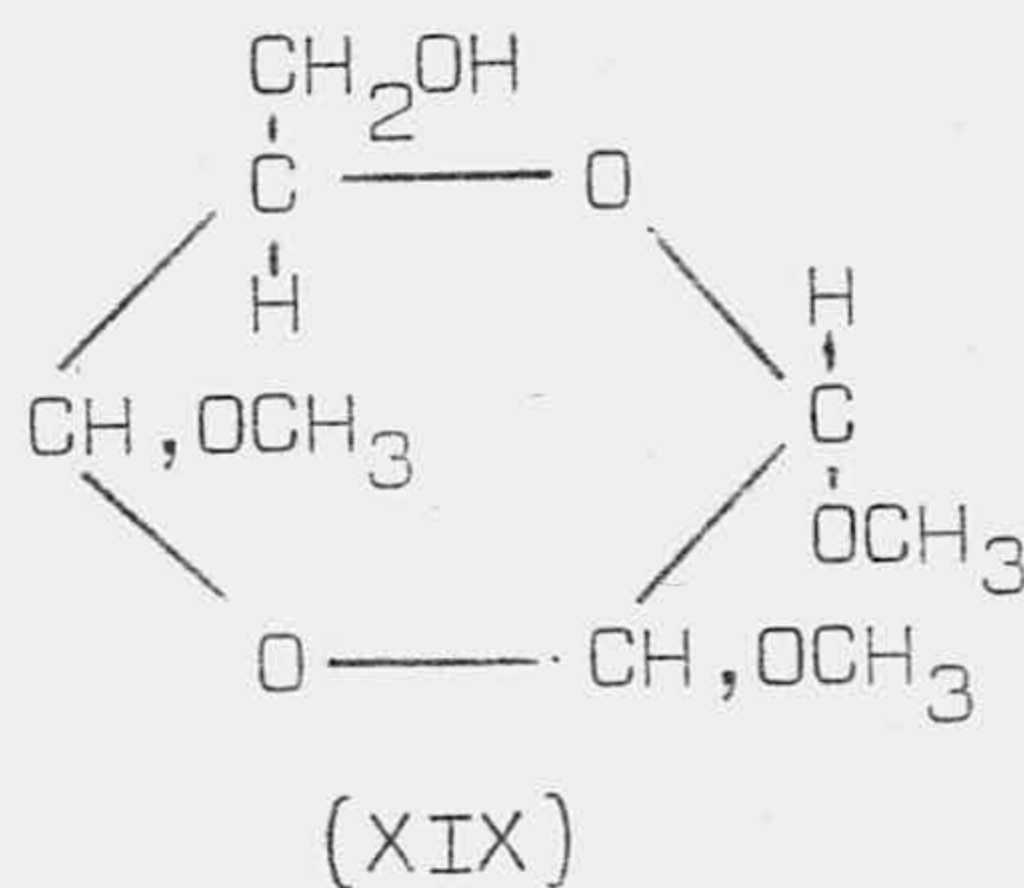
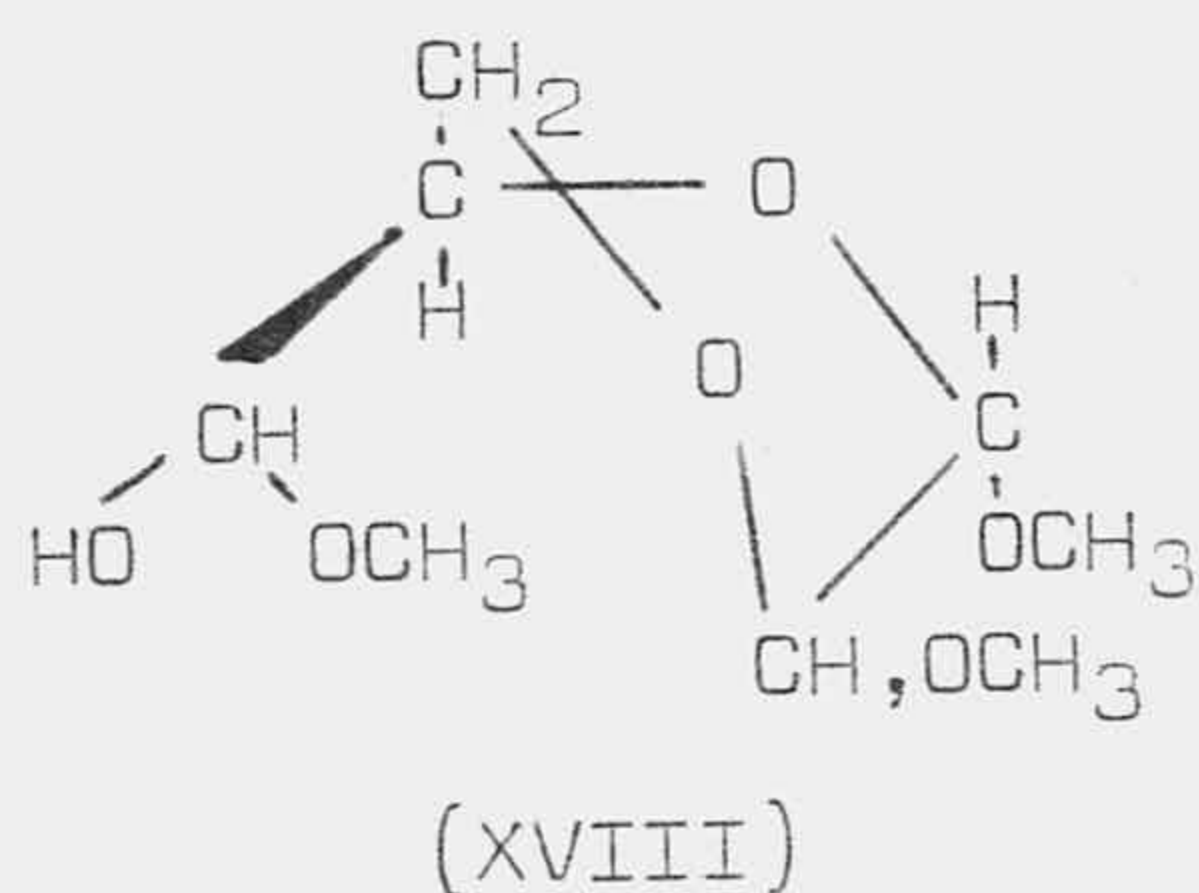
e) Metilación.- La metilación de (II) se ha llevado a cabo mediante la acción de dos reactivos; en uno de los procedimientos se le ha tratado con metanol-cloruro de hidrógeno y en el otro con el reactivo de Pur die, es decir, con ioduro de metilo y óxido de plata. En el segundo caso los resultados parecen estar claros, mientras que en el primero existe una cierta confusión.

La primera referencia que hemos encontrado so-bre la acción del metanol-cloruro de hidrógeno sobre(II)

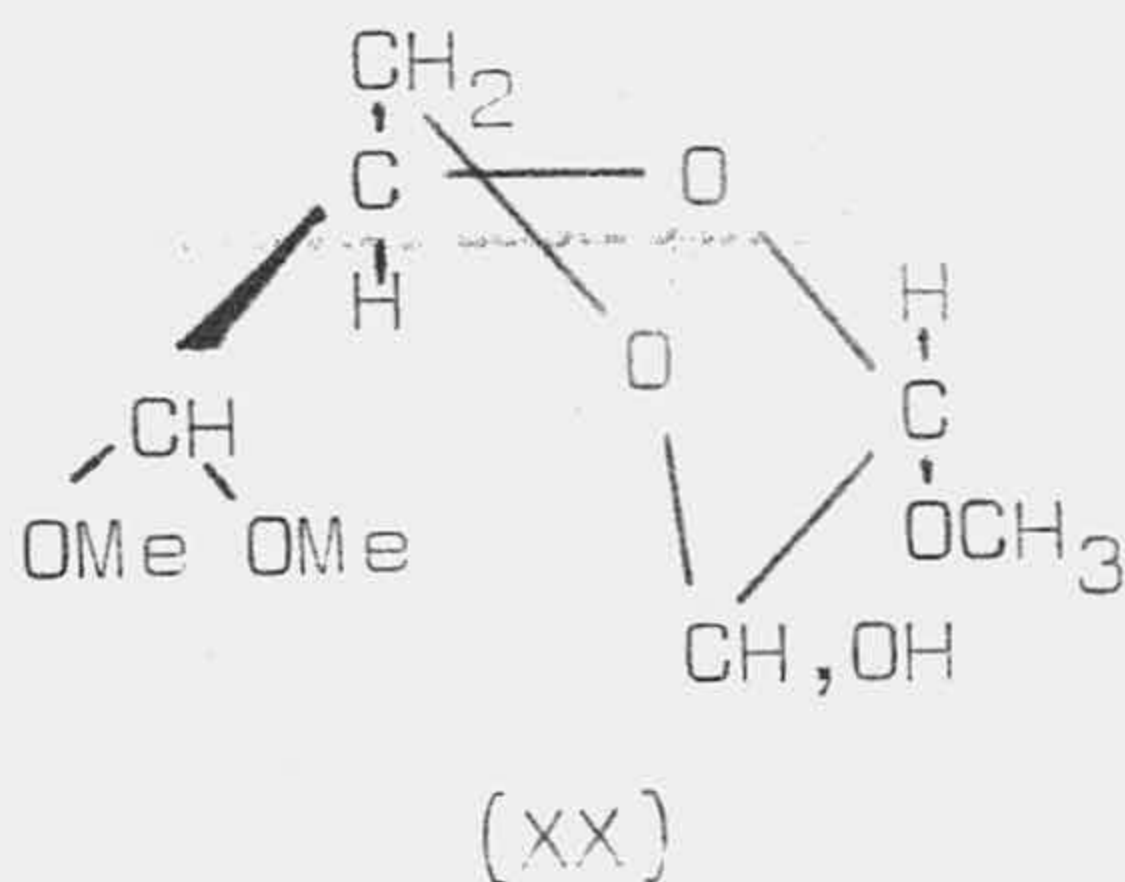


se debe a Hurd y colaboradores (12), quienes describen haber aislado una sustancia con cuatro grupos metoxilo, que reduce al Tollens, para la que aceptan la estructura (XVII), derivada de la forma abierta del dialdehido.

Más tarde, Goldstein y Smith (29) repiten la misma reacción y asignan la estructura (XVIII) al producto aislado, al comprobar que sólo contiene tres grupos metoxilo. Esta última estructura fué posteriormente criticada por Guthrie (30) sobre la base de que el hemiacetal (XVIII) no debería resistir las condiciones energéticas empleadas en la acetalación, y propone, sin apoyo experimental, una nueva estructura (XIX) para el producto



La confusión reinante en torno a ésta reacción ha sido, por último, resuelta gracias a los trabajos de L. Aparicio, Espinosa Ubeda y Zorrilla Benítez (31), quienes demuestran que el producto que se aísla de tal reacción presenta la estructura (XX), que, como se ve,

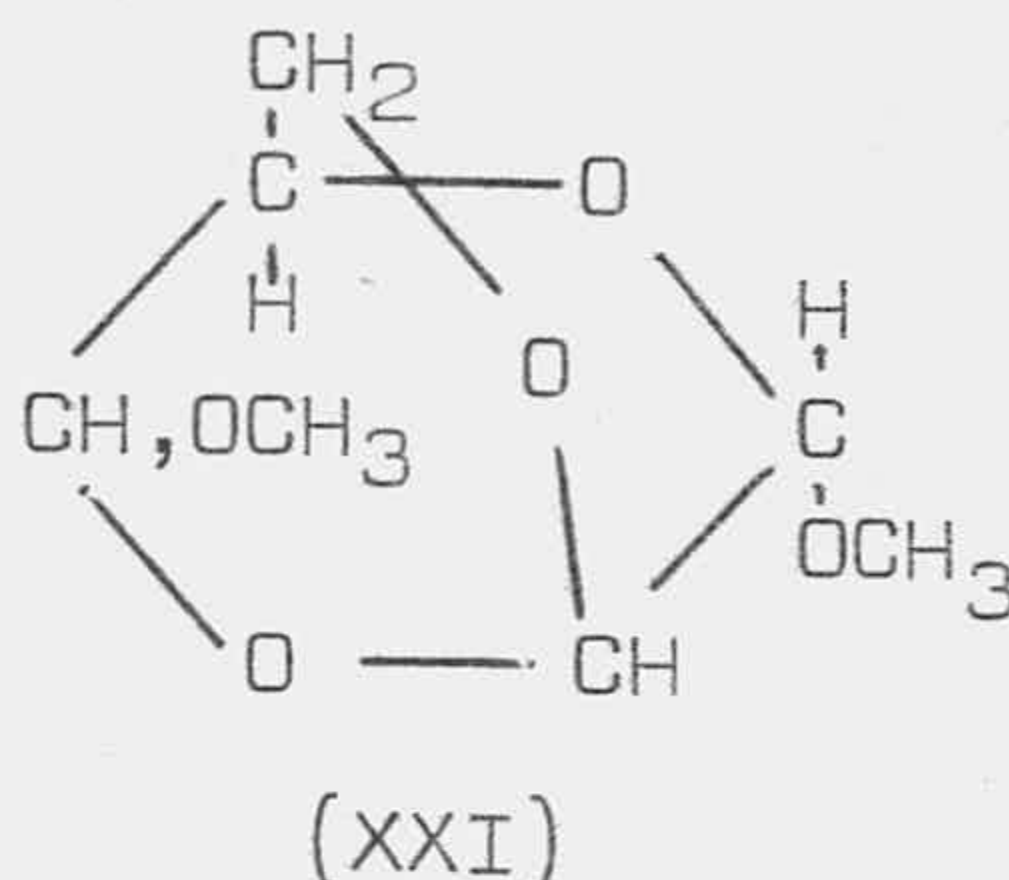


deriva de nuevo de la forma (III) ciclohemiacetálica del dialdehido. Los autores citados basan su afirmación en

una serie de resultados de tipo físico y químico: Por una parte, demuestran que el acetal (XX) posee mutarrotación, logran aislar dos acetatos isómeros de (XX) y por oxidación con óxido de plata, hidrólisis del producto resultante y tratamiento con clorhidrato de semicarbámina obtienen la semicarbazona del ácido glioxílico, que sólo puede formarse a partir de la estructura que ellos proponen para el acetal.

Es importante señalar que, una vez más, el dialdehído (II) dá preferentemente productos de reacción derivados de la forma (III).

La metilación con el reactivo de Purdie (21) conduce a la formación del éster (VIII) junto con otro compuesto que no posee grupos -OH ni C=O, que consideran derivado de la estructura bicíclica del dialdehído, para el que dan la estructura (XXI).



De las propiedades físicas y químicas comentadas para el aldehído en estudio se pueden deducir las siguientes conclusiones:

1) Se han propuesto distintas estructuras para el dialdehído (II), tanto para su forma anhidra como para su forma de monohidrato.

2) Sólo se ha descrito anhidro en una ocasión y la rotación específica presenta valores altos, lo que creemos puede estar de acuerdo con estructuras cicl-

cas, formuladas como (III) y (IV).

3) En su forma de monohidrato el producto no muestra absorción de carbonilo en I.R ni en U.V.

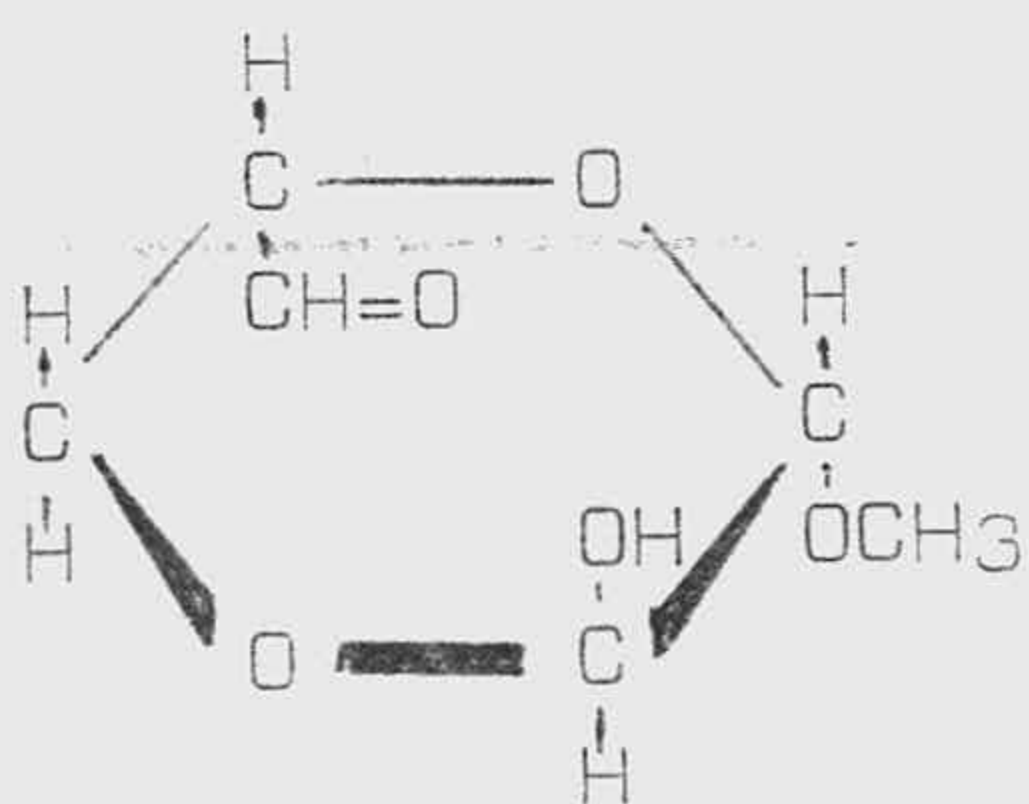
4) La polarografía muestra la presencia de dos grupos aldehídicos reducibles; como la corriente límite es de tipo cinético ambos grupos deben encontrarse bloqueados, bien en forma de hidratos, bien en forma de hemiacetal interno.

5) Las propiedades químicas parecen indicar una preferencia hacia la estructura (III) de ciclohemiacetal o una mayor reactividad de ésta.

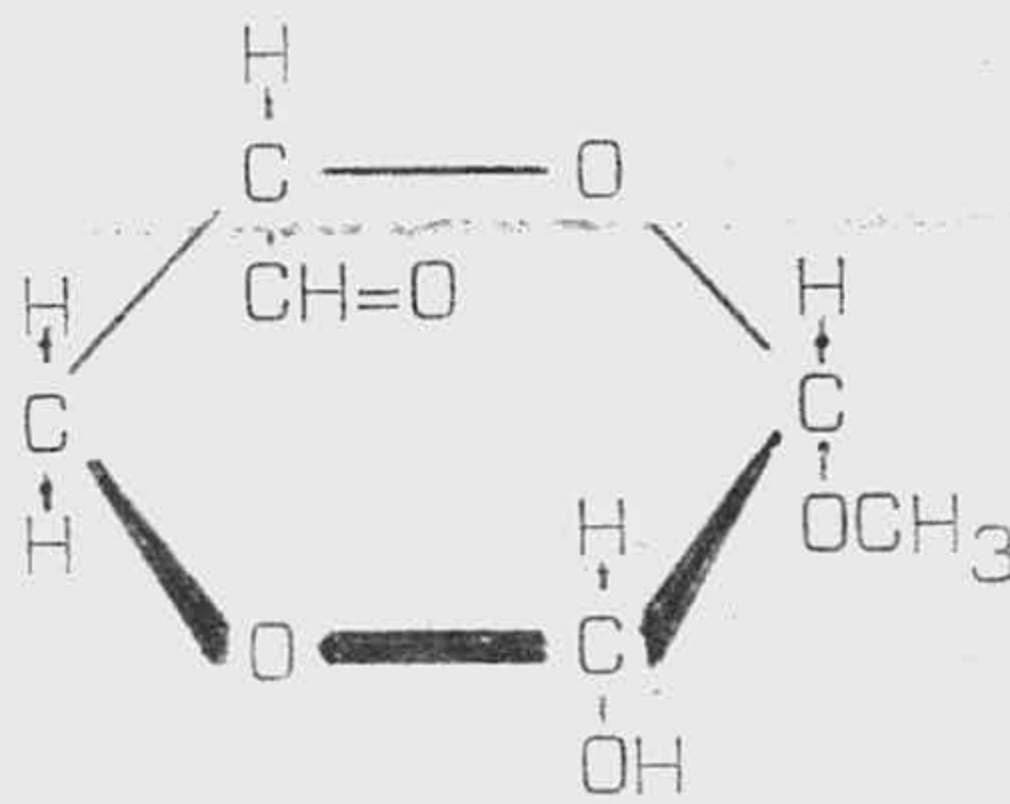
2.4.- Configuraciones y conformaciones del $\alpha(S)$ -metoxi, $\alpha'(R)$ -hidroximetil-diglicolaldehído.

En éste dialdehído, como ya hemos dicho anteriormente, las configuraciones de los centros que denominamos α y α' vienen determinadas por las que inicialmente existían en el glicósido de partida y que corresponden a los carbonos 1 y 5, respectivamente; éstas son (S) y (R).

Al reintegrarse un ciclo hexagonal para formar la estructura ciclohemiacetálica (III) vemos que se pre-



(IIIa)



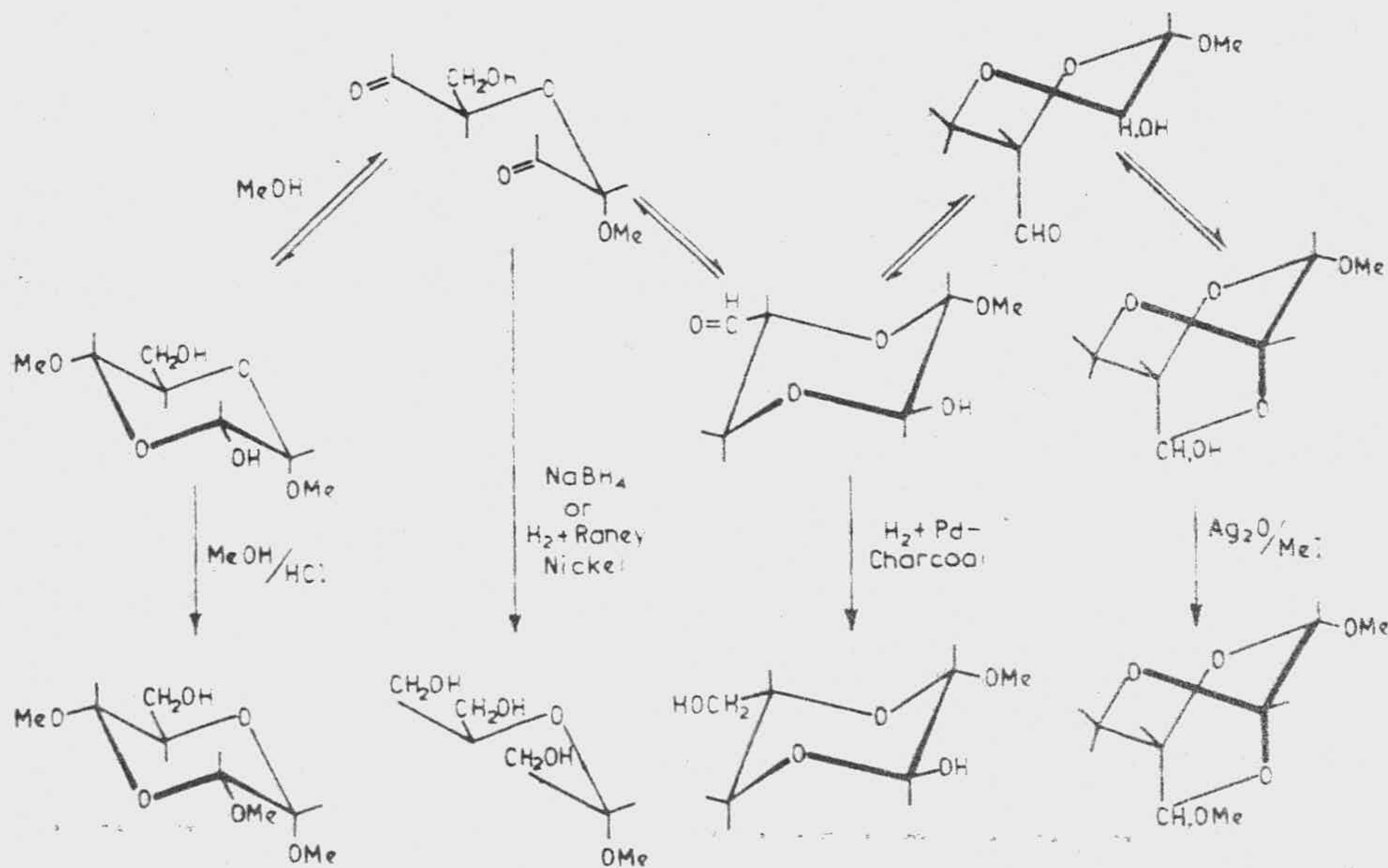
(IIIb)



senta una duda, en cuanto a la configuración que adquirirá el nuevo centro asimétrico: el equivalente al carbono 2 en una fórmula de Haworth (IIIa y IIIb).

Ahora bien, si se formase la estructura bicíclica (IV), se puede apreciar en las fórmulas (IIIa) y (IIIb) que la tensión del anillo ya condiciona la configuración del primitivo carbono 2, pero aparece un nuevo centro de asimetría en el carbono 4 del glicósido inicial.

Los aspectos conformacionales de éstas estructuras han sido discutidos por Guthrie (32) y se reflejan en el siguiente esquema:



2.5.- Reacciones de los derivados del aldehído diglicólico con compuestos metilén-activos.

Los únicos datos encontrados en la bibliografía se refieren a condensaciones con nitroderivados alifáticos, y más concretamente, con nitrometano, nitroeta-

no y nitroacetato de etilo.

En el caso de la química de monosacáridos (monoaldehydos) la reacción con nitrometano ó nitroetano ha permitido un nuevo proceso de incremento de cadena. Estos trabajos fueron iniciados por Sowden y Fischer (33). Este último ha empleado el estudio de las condensaciones con nitroderivados a dialdehydos del tipo del glutaraldehído (34), glioxal (35) y, por último, derivados del aldehído diglicólico (36).

Esta reacción con los derivados del aldehído diglicólico, procedentes de la oxidación de glicósidos, se ha mostrado de gran interés en el campo de los carbohidratos, ya que permite la reintegración del ciclo de piranósido, con la incorporación de un grupo nitro en C-3, lo que ofrece una ruta para la síntesis de glicósidos de 3-nitro y 3-amino, 3-desoxiazúcares.

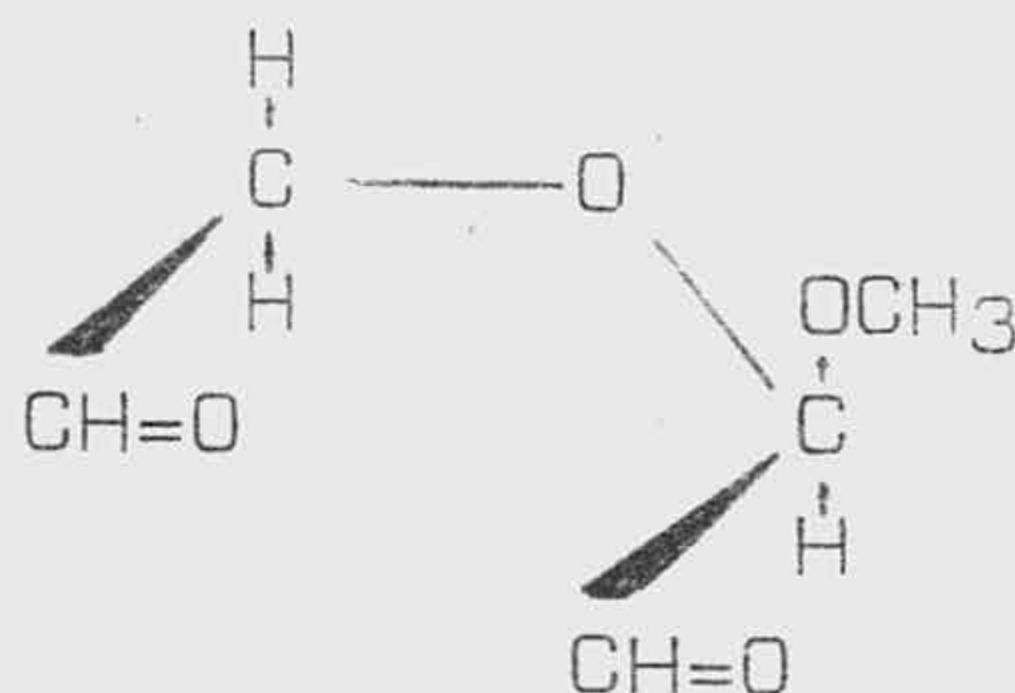
Una de las reacciones estudiadas (37) es la que se establece entre el α -(S)-metoxi-diglicolaldehído, procedente de la oxidación peryódica de los α -metil-pentopiranósidos y el nitrometano, en presencia de metilato sódico. La reacción conduce a la formación de la sal sódica de los nitroglicósidos, de la que se puede liberar el nitroglicósido al acidular.

Es importante destacar que en la primera fase de la reacción, la formación de la sal sódica del nitroderivado cíclico, se originan dos nuevos centros de asimetría, correspondientes a los carbonos 2 y 4 del nitroglicósido y que, al acidular también se hace asimétrico el carbono 3. Por lo tanto, caben esperar ocho estereoisómeros en la reacción.

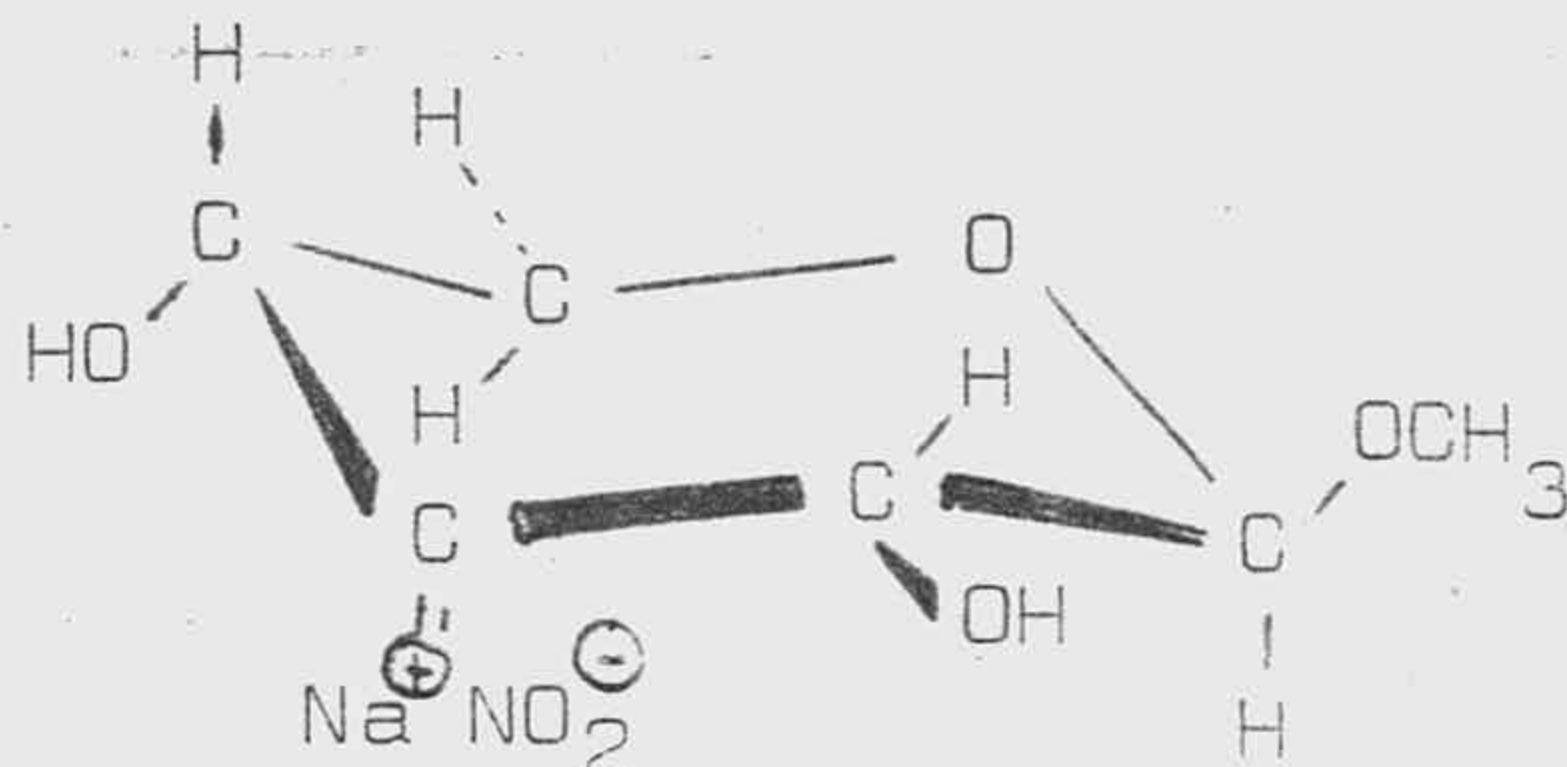
Afortunadamente, éste número se ve extraordinariamente disminuido, debido fundamentalmente a que existen configuraciones más probables que otras, lo que moti

va que sean éstas las que predominen entre los productos de reacción.

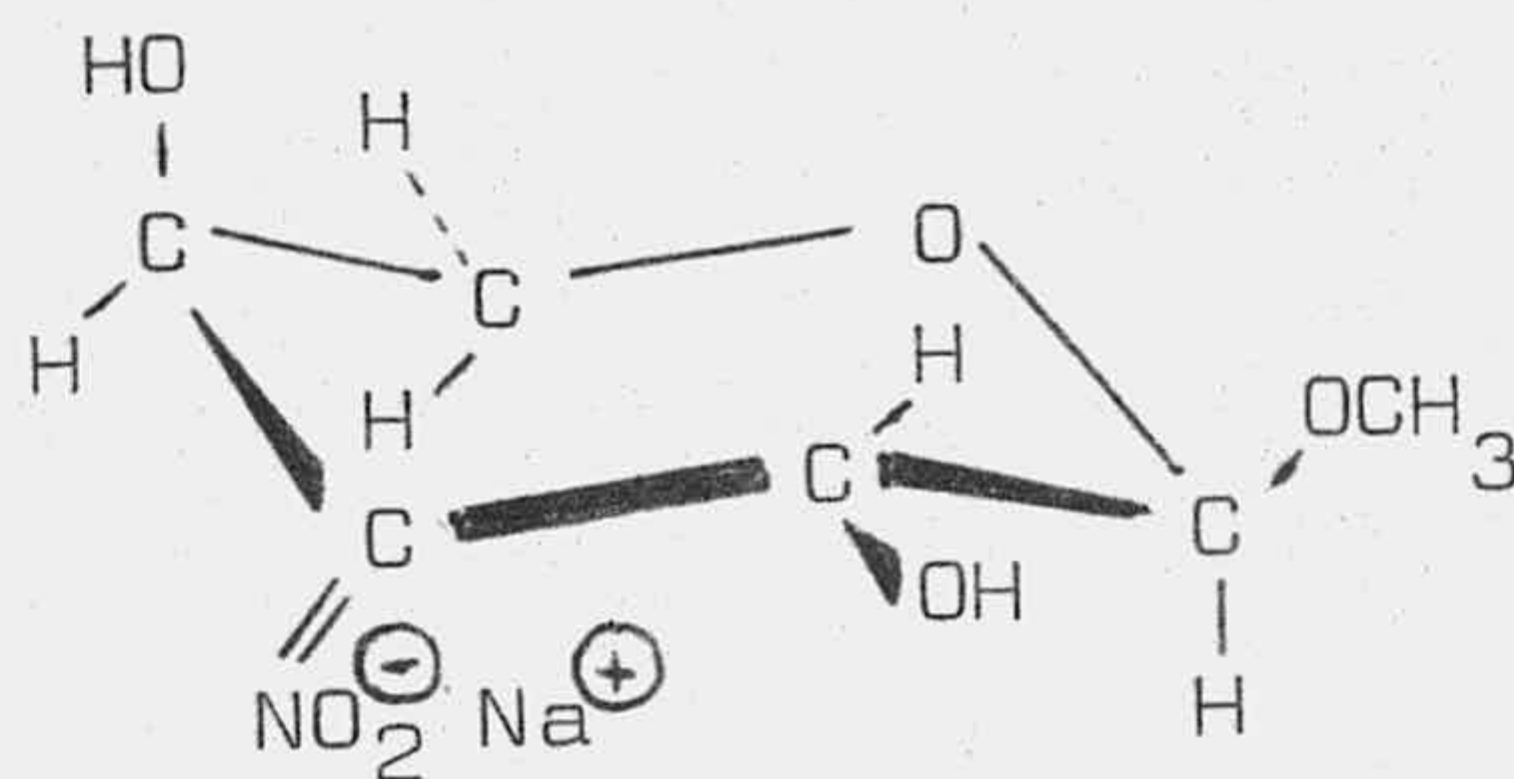
Así, por ejemplo, en la condensación entre el dialdehído (XXIII) y nitrometano se obtiene principalmente la sal sódica de la configuración β -D-eritro (XXIV), con los dos grupos hidroxilos ecuatoriales, y poca proporción de las configuraciones α -L-treo (XXV) y β -D-treo (XXVI), en las que uno de los hidroxilo es axial y el otro ecuatorial. La acidulación de la sal sódica (XXIV) no afecta a la esteoquímica de los grupos hidroxilo y genera el nuevo carbono asimétrico, en el que el grupo nitro toma preferentemente la configuración D-ribo (XXVII), formándose muy poca proporción de configuración D-xilo. De las estructuras treo se obtienen, respectivamente, los nitroglicósidos de configuraciones α -L y β -D-arabino.



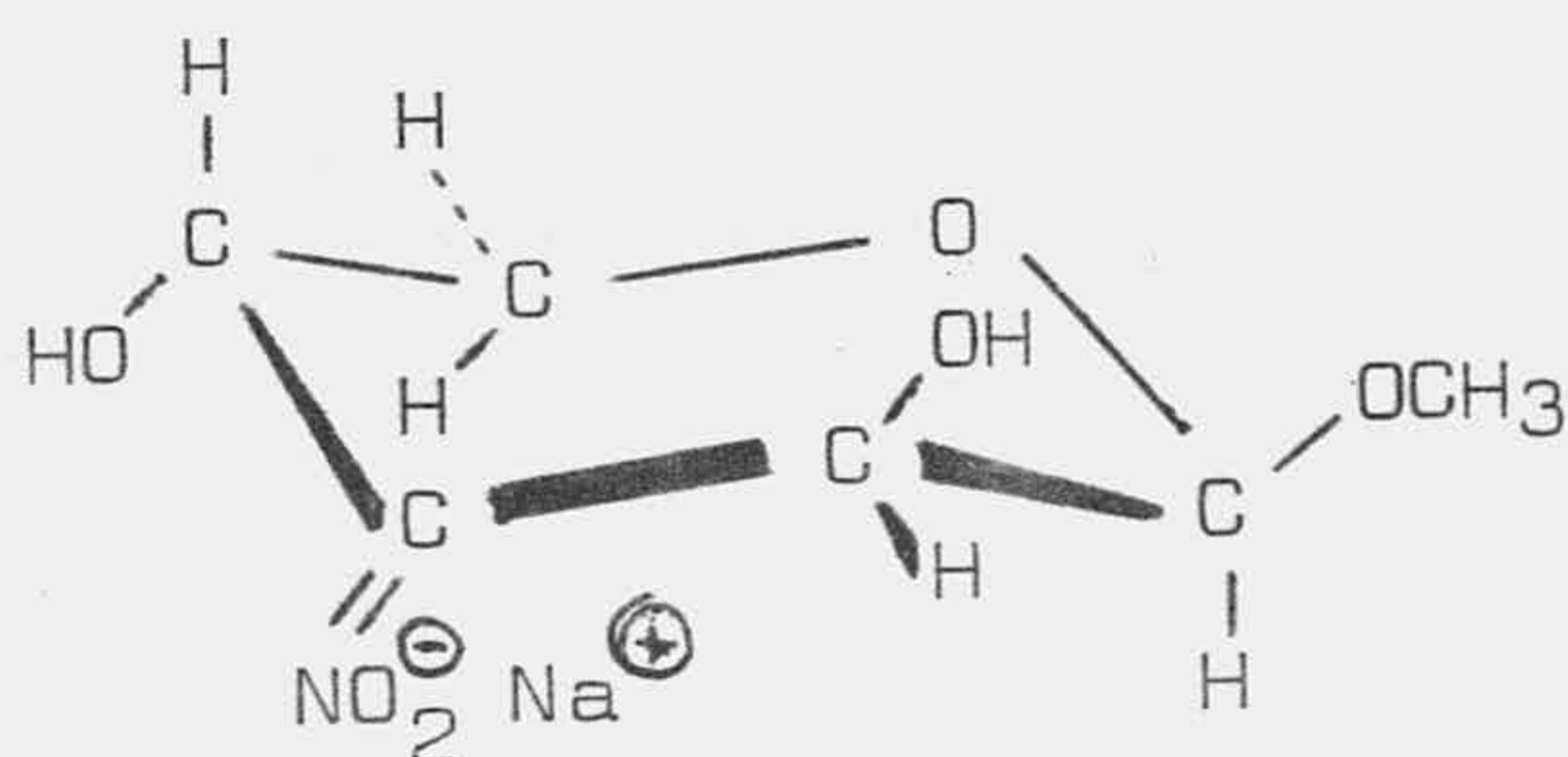
(XXIII)



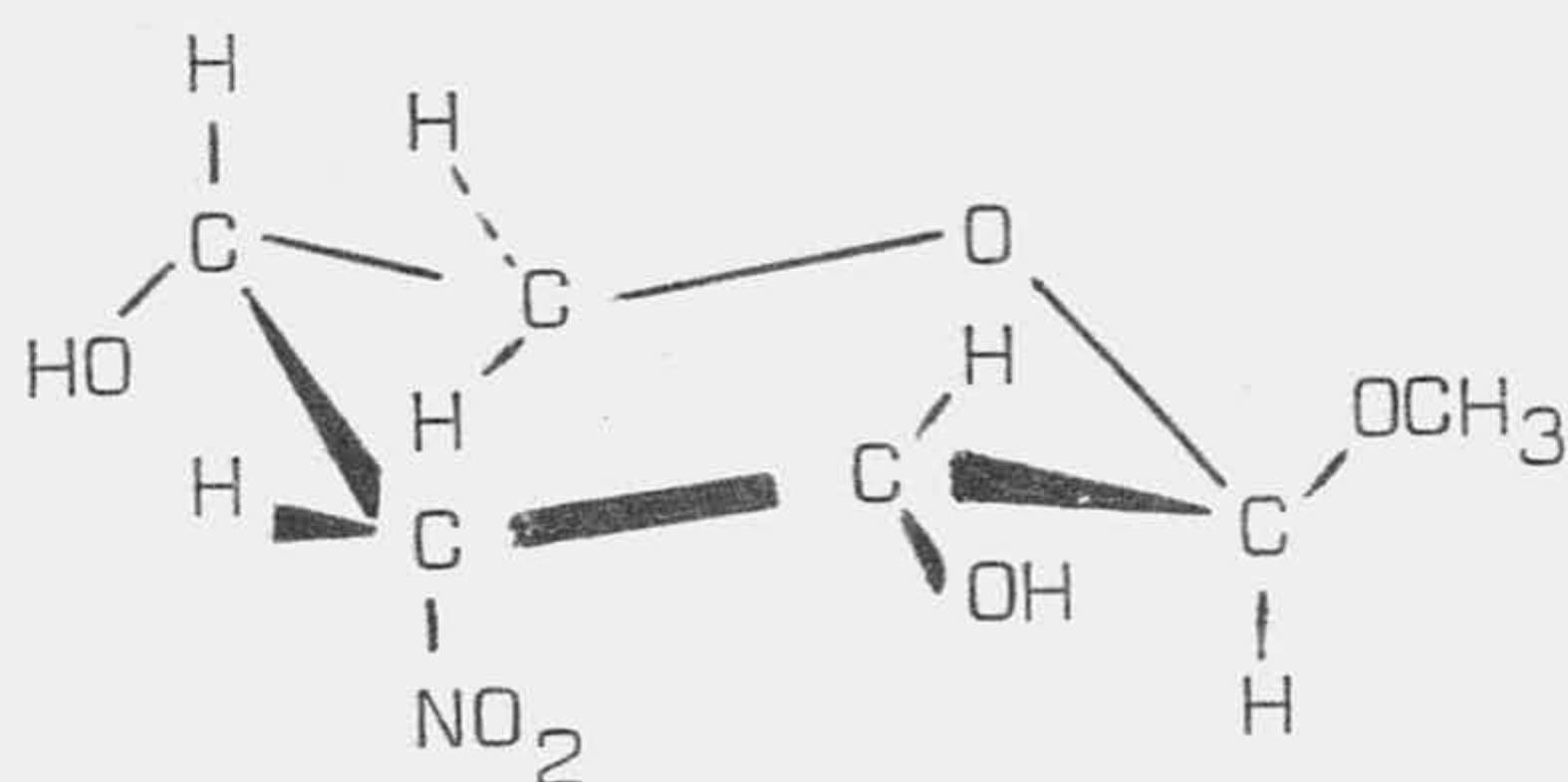
(XXIV)



(XXV)

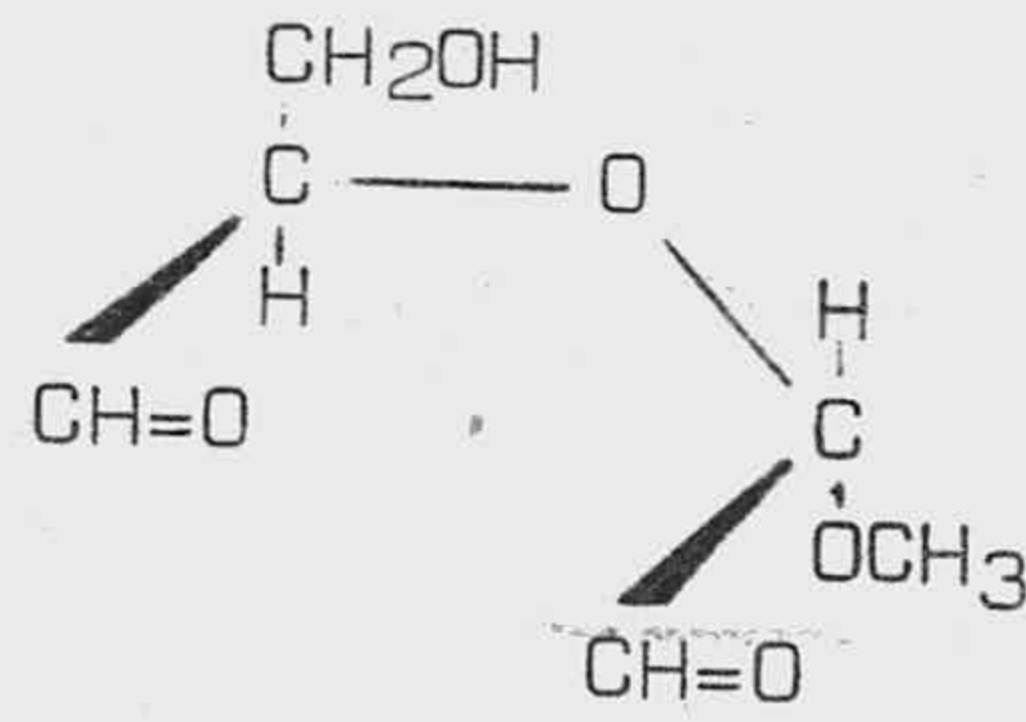


(XXVI)

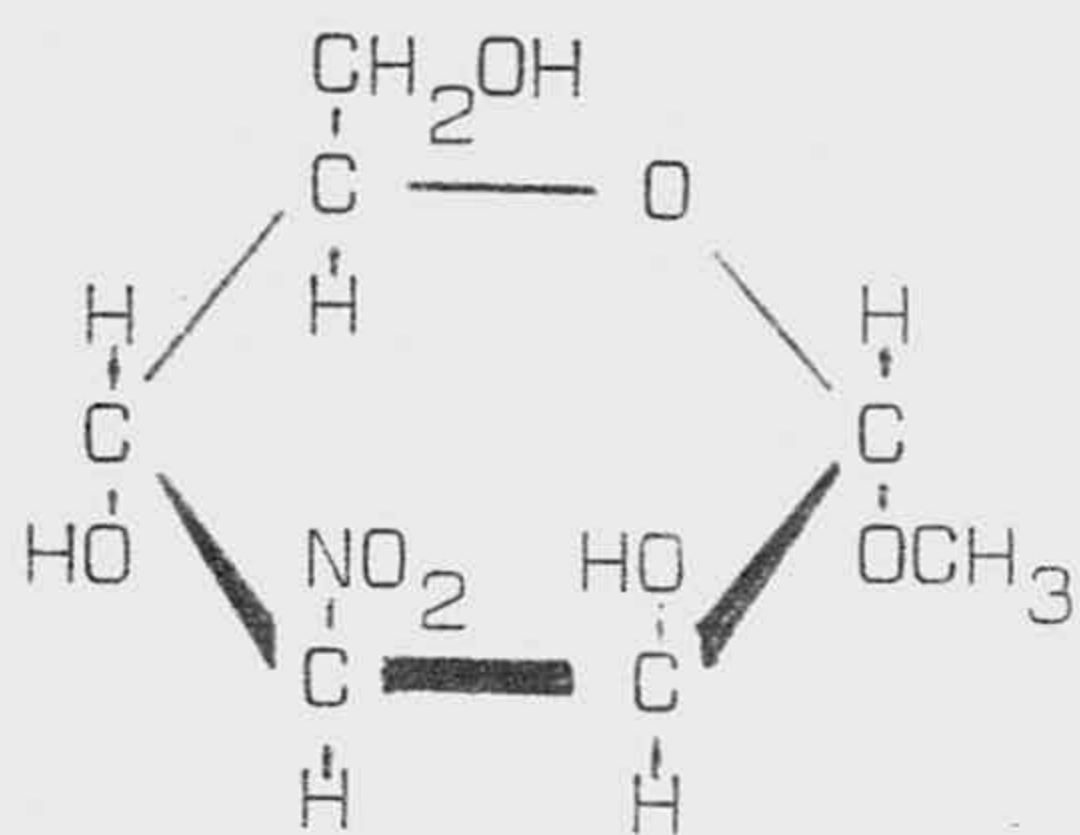
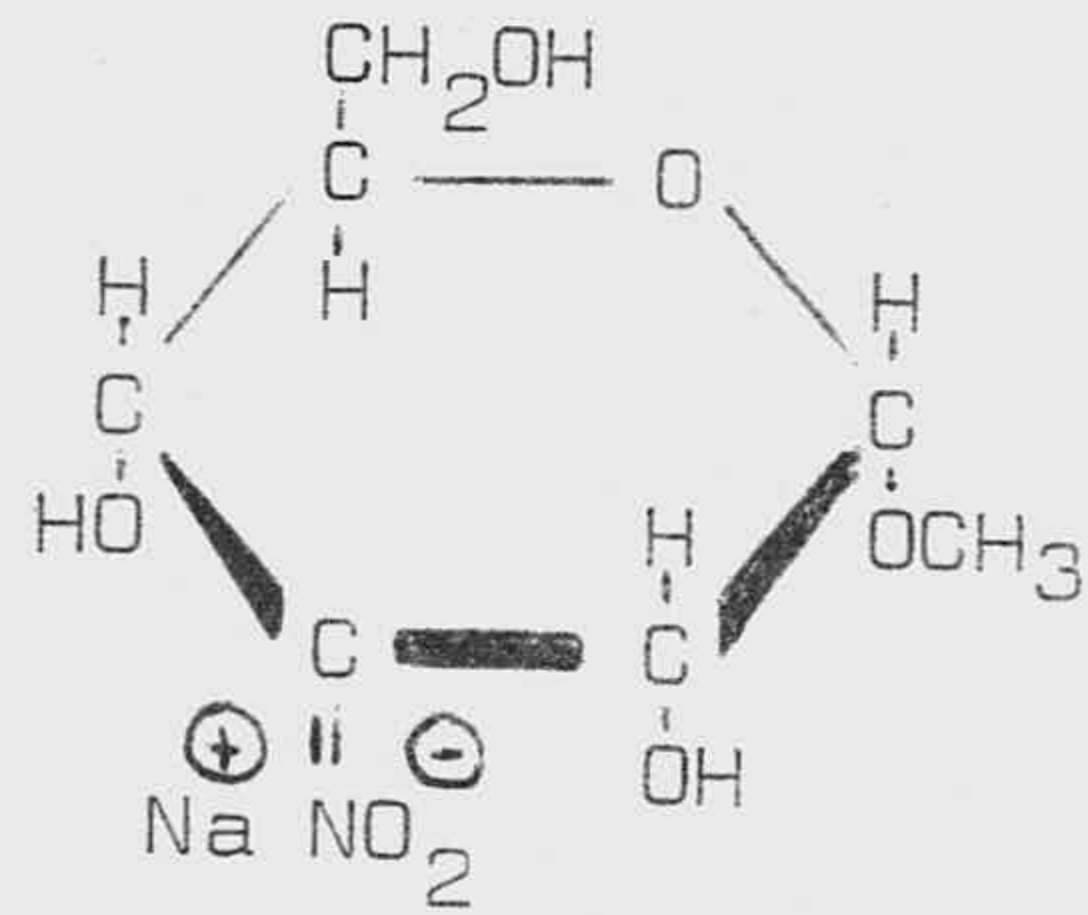
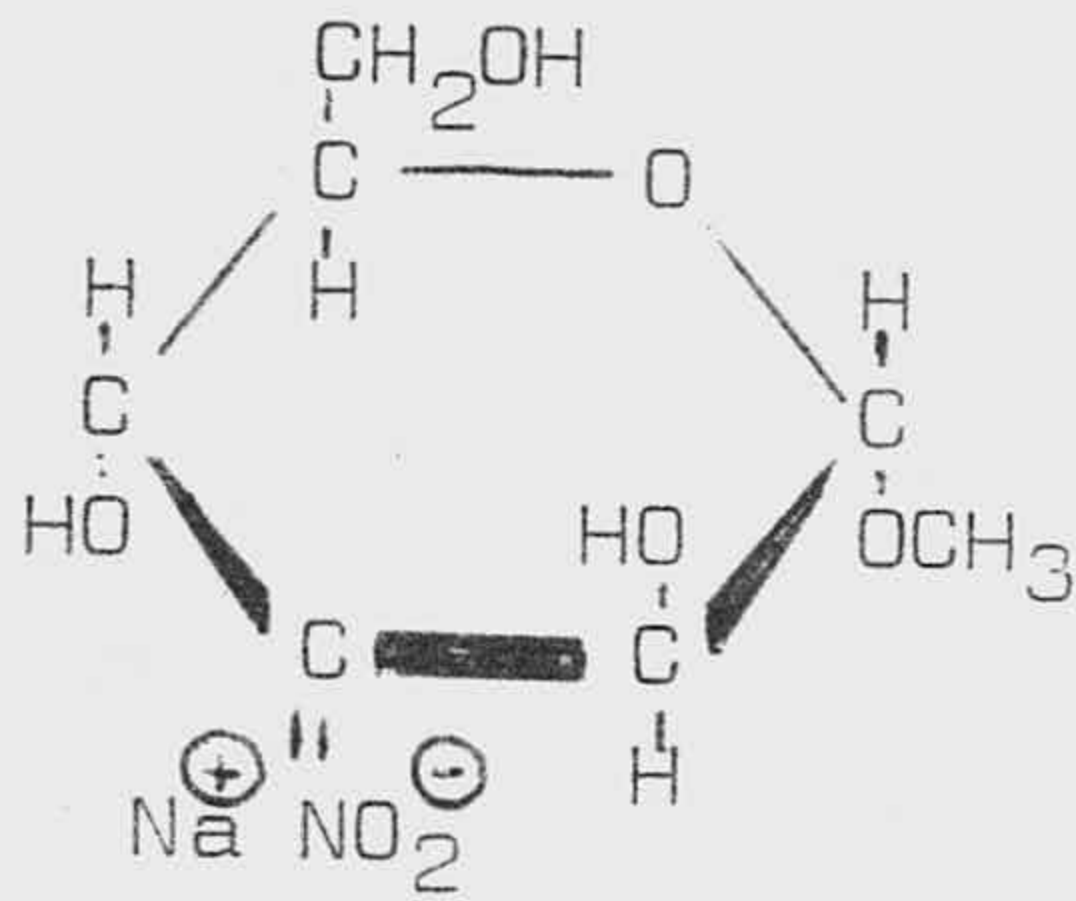


(XXVII)

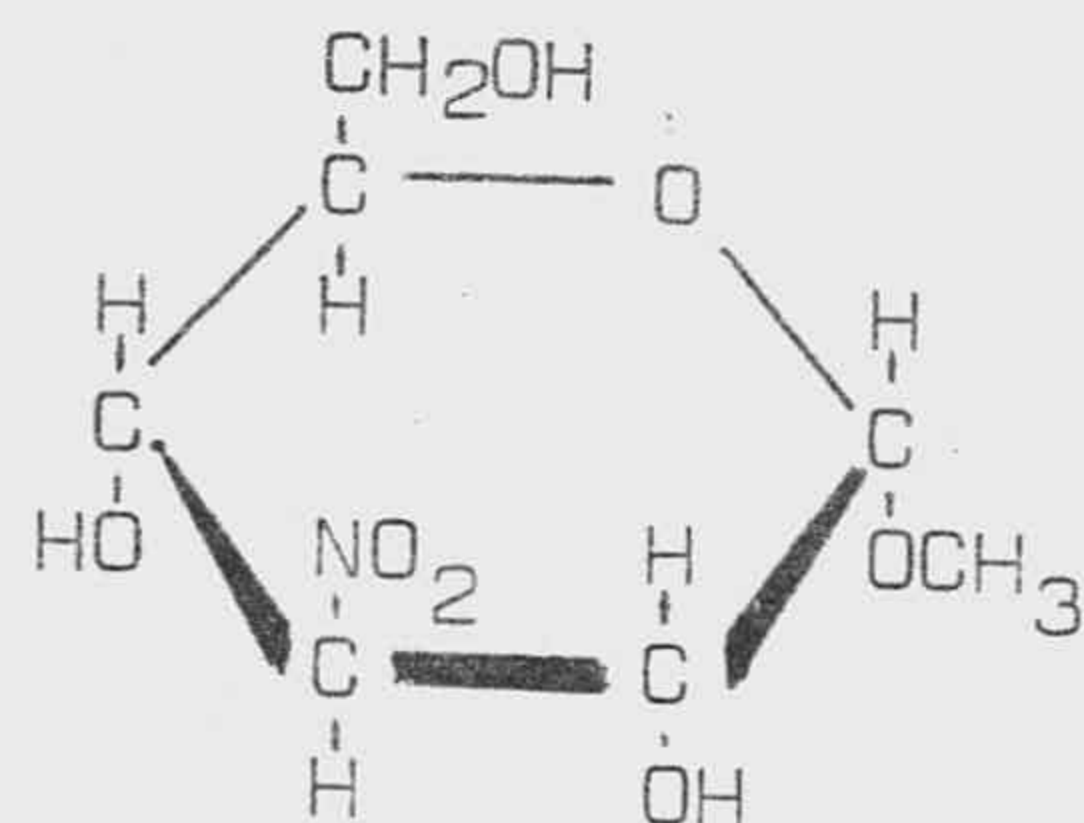
La condensación con nitrometano del dialdehído (II) ha sido también descrita por el grupo de Baer (38, 39). Los isómeros mayoritarios aislados fueron los de configuración α -D-mano y α -D-gluco (XXVIII y XXIX) respectivamente. El esquema de las transformaciones que tienen lugar, se indica a continuación:



(II)

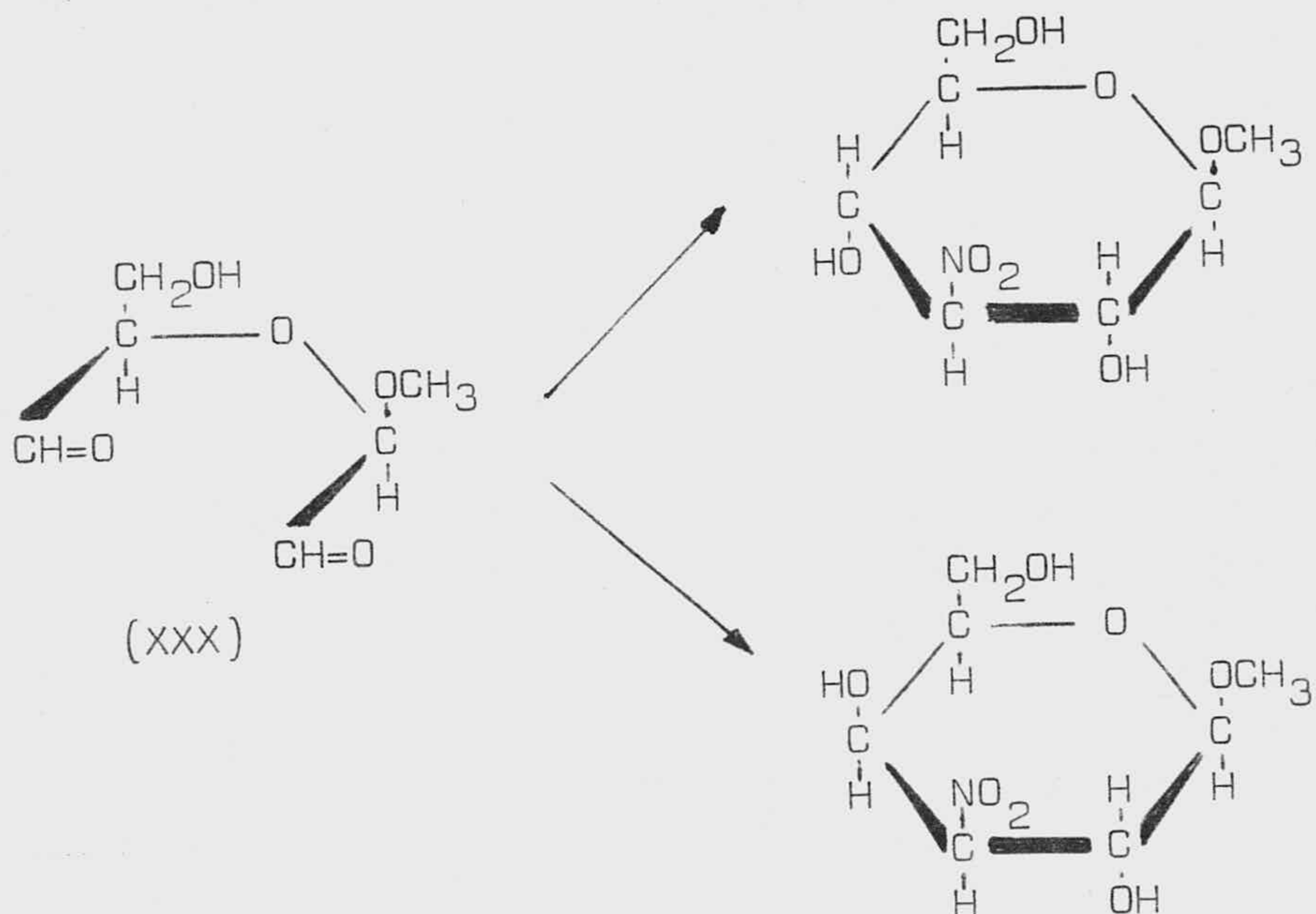


(XXVIII)



(XXIX)

Partiendo del dialdehído estereoisomérico (XXX), es decir, del α -(R)-metoxi, α' -(R) hidroximetil-diglicolaldehído, se obtiene fundamentalmente el isómero de configuración β -D-gluco, junto con menor proporción de β -D-galacto, que si se deja madurar en agua, la sal sódica aumenta en proporción y se puede aislar también la forma β -D-mano (40, 41, 42).

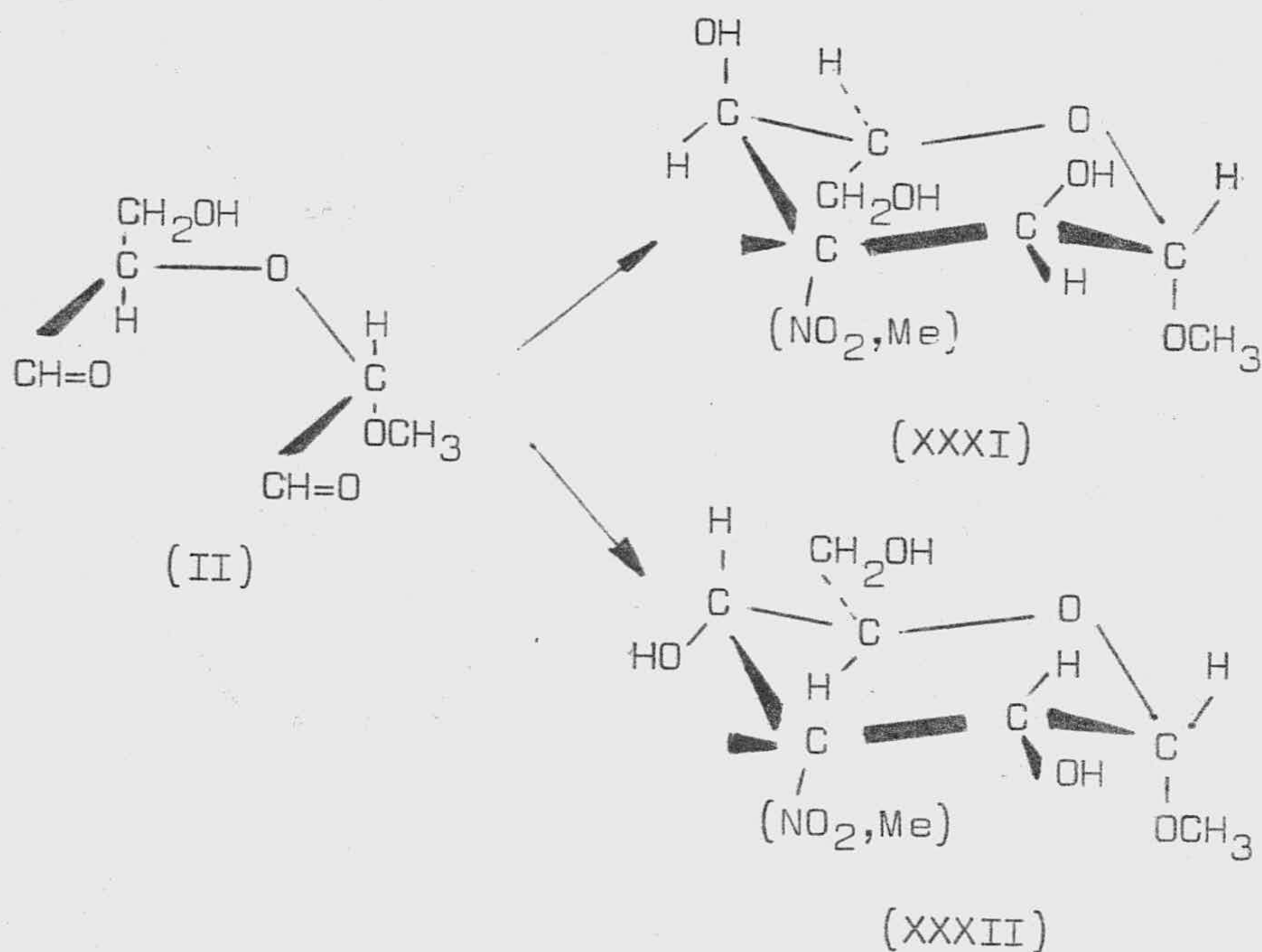


Otros dialdehídos estudiados han sido el que procede de la oxidación peryódica del levoglucosán (43) y del pseudoheptulosán (44).

En general, en las investigaciones que comentamos se observó un fenómeno de mutarotación, al disolver los derivados sodados en agua. Como resultado del cambio que tenía lugar se alteraban las proporciones relativas de los isómeros, demostrando un fenómeno de inversión en los carbonos 2 y 4. Posteriormente, en el caso de productos de condensación de dialdehídos con nitroetano (45), también se ha observado epimerización en el carbono 5, cosa que no ocurre con los derivados obtenidos con nitro

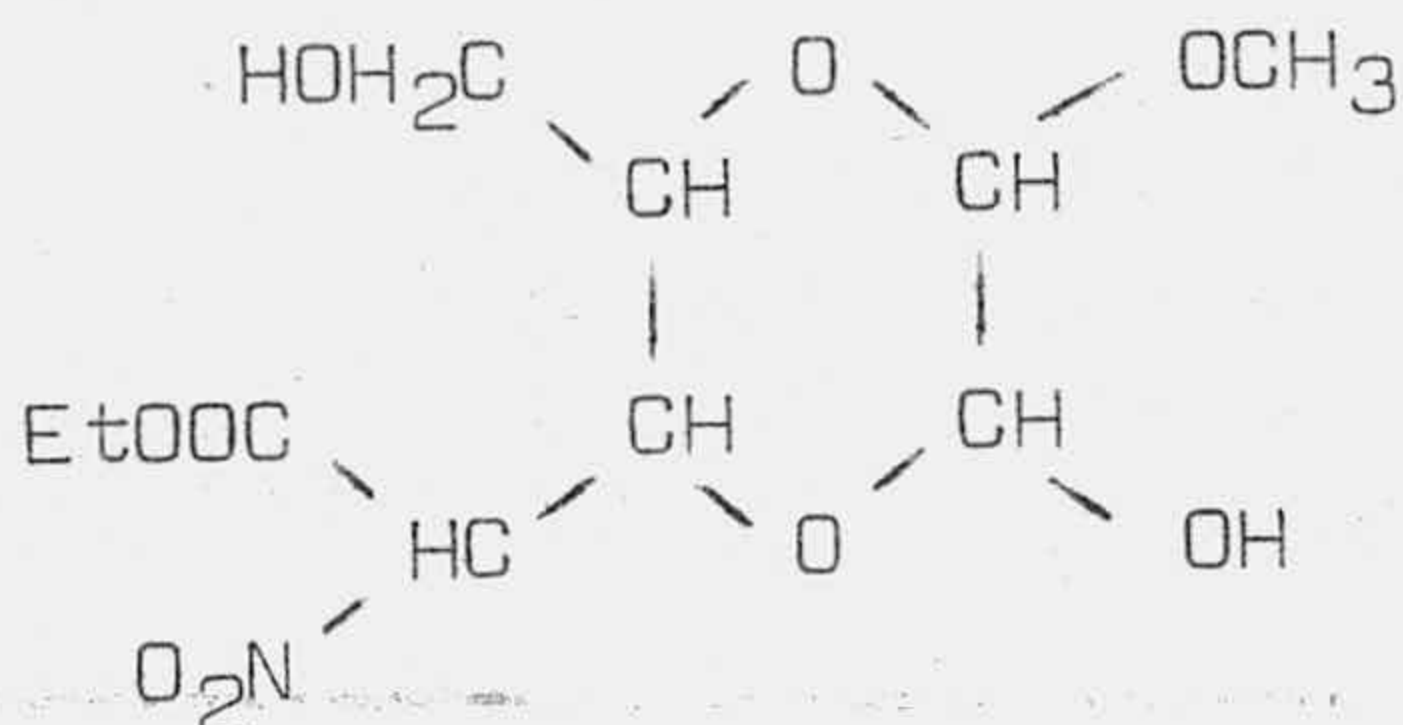
metano.

Por otro lado, en la condensación con nitroetano no se tiene un método para introducir en C-3 una ramificación, aunque sólo sea un grupo metilo (45, 46). Así, partiendo del dialdehído (II) se obtienen como productos mayoritarios las formas β -L-glucó (o alo) (XXXI) y el α -D-glucó (o alo) (XXXII), según el esquema siguiente:

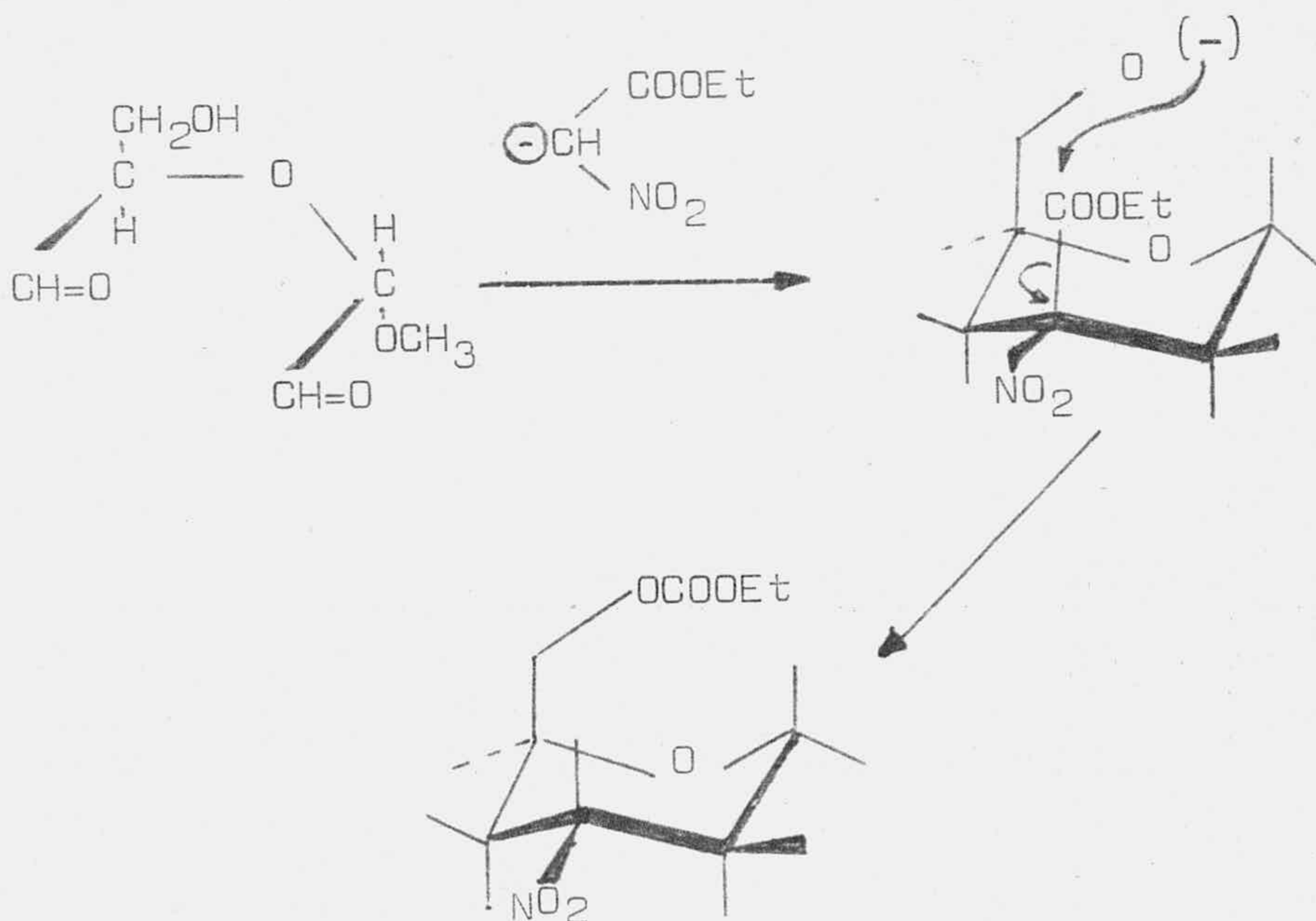


La reacción con el nitroetano ha sido aplicada también al dialdehído 2-O-((R)-formil, (1-uracil), metil) - (R)-glicolaldehído (46), obteniéndose una mezcla de isómeros con las configuraciones glucó (40 %), galacto (5%) mano (5 %) y alo (1 %).

Finalmente, se han realizado condensaciones con nitroacetato de etilo. Mientras que en unos dialdehídos (47,48) la condensación lleva a la reintegración del ciclo, Zen y col. (49) suponen que el dialdehído (II) da origen al producto dioxánico (XXXIII).



Sin embargo, Lichtenthaler y Bambach (50) aportan datos convincentes que confirman la formación del producto glicosídico (XXXIV), originado a partir de (XXXV) por una migración C→O, del grupo carbetoxilo al oxígeno del carbono 6, según el esquema siguiente:



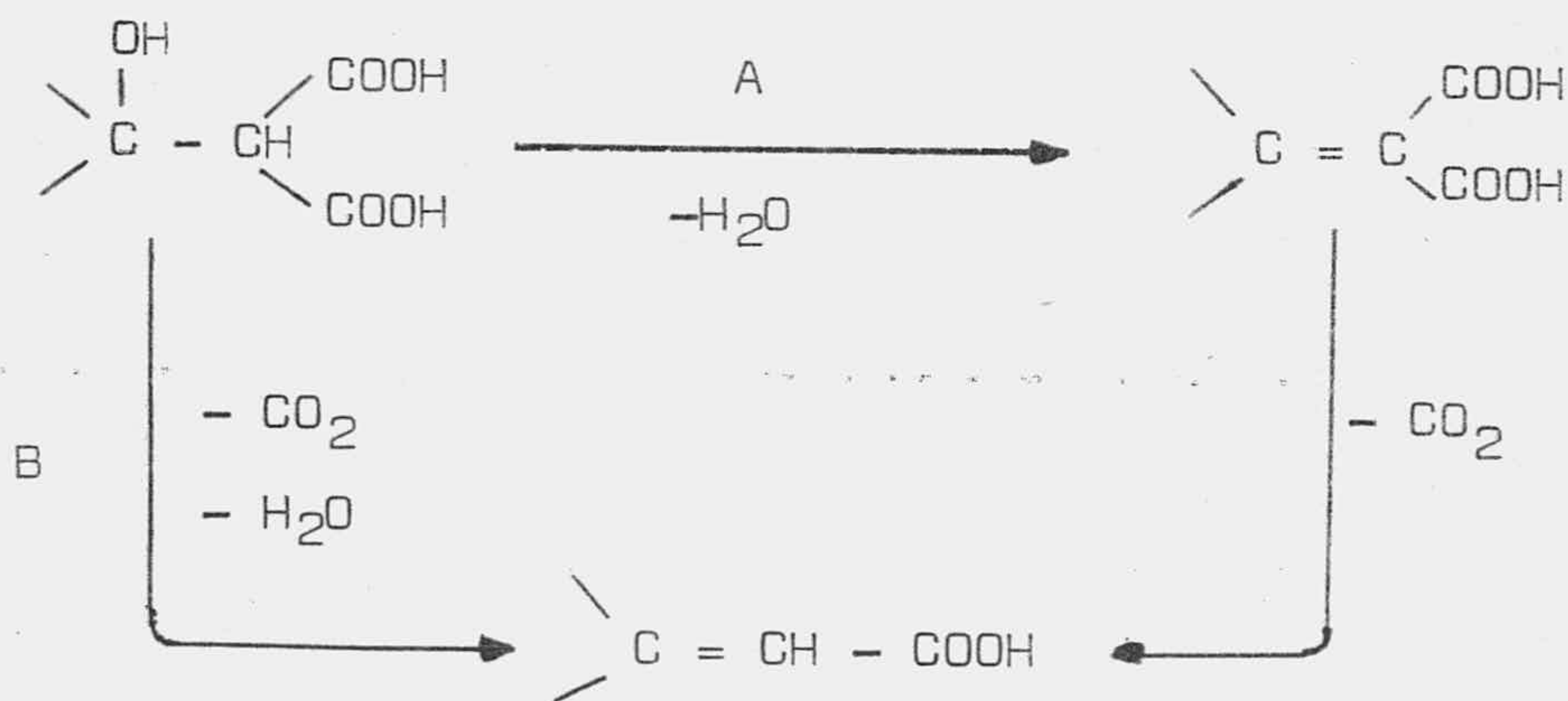
2.6.- Reacciones de condensación con eliminación-descarboxilación.

Un aspecto interesante de la reacción de Knoevenagel es el que se deriva del empleo de compuestos metilén activos tipo $R-CH_2-COOH$, en donde R puede ser un grupo carboxilo, éster, ciano, etc.

Los antecedentes bibliográficos encontrados sólo se refieren a monoaldehidos.

En el caso del ácido malónico, el método más satisfactorio es el de Doebner (51), en el que se utiliza la piridina como medio de reacción, por su acción catalítica. De esta forma se aísla como producto de la reacción el ácido monocarboxílico α, β -insaturado, que proviene de un proceso de condensación con descarboxilación-deshidratación.

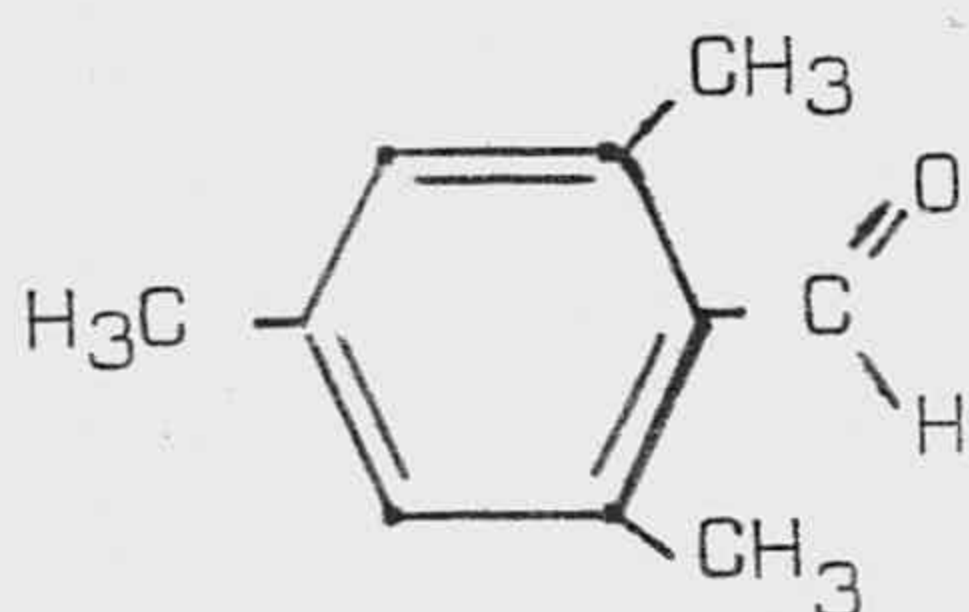
El mecanismo de la formación de estos productos, a partir de aldehidos y ácido malónico, puede corresponder, según Corey (52) a cualquiera de las rutas A ó B siguientes:



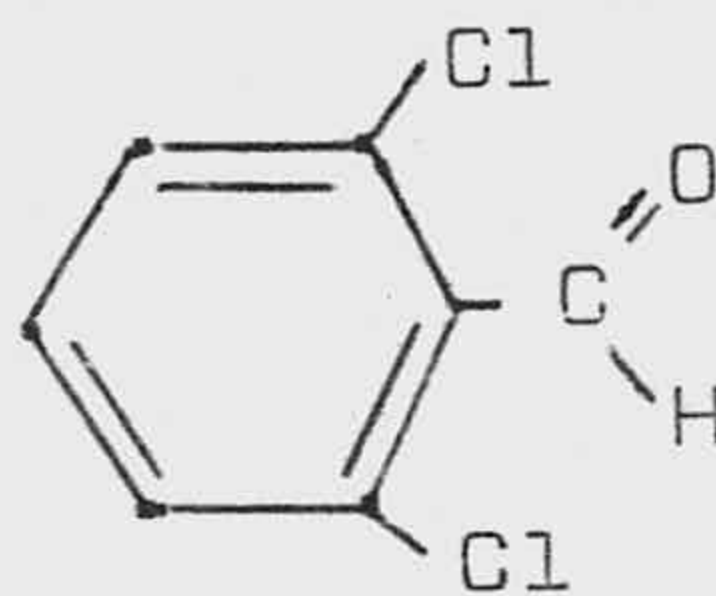
De los dos es el B el camino más aceptable, es decir, una "eliminación-descarboxilación" simultánea, ca

talizada por la piridina u otro catalizador básico.

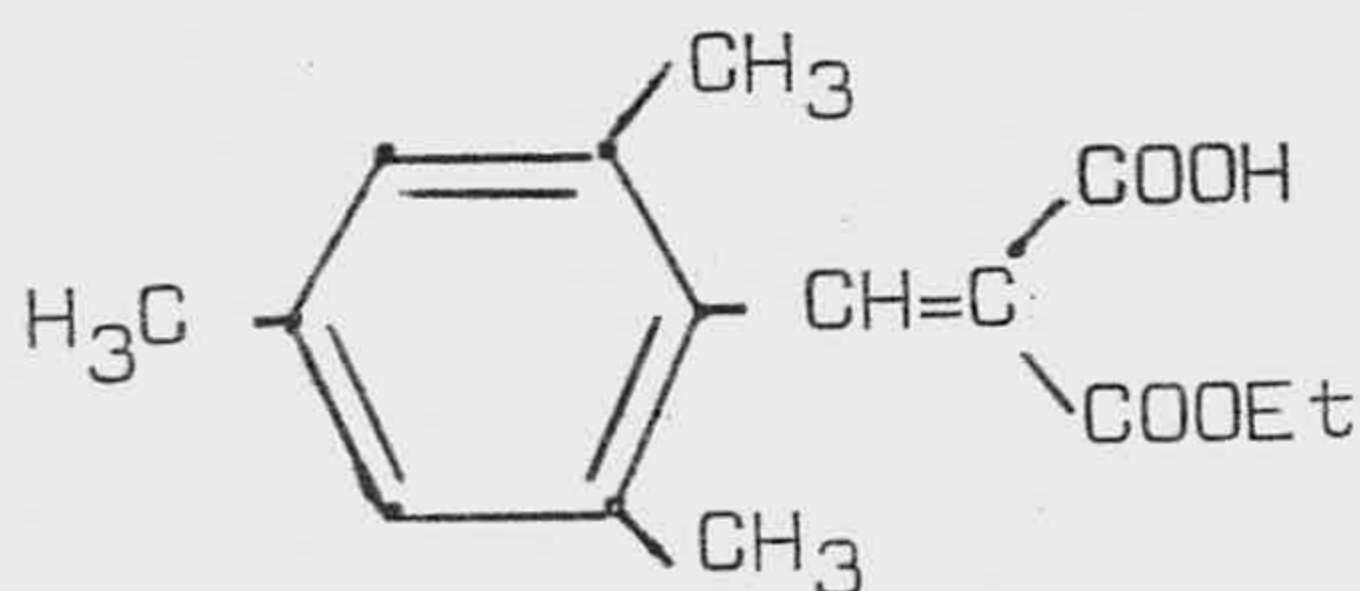
La ruta A es preferida cuando la deshidratación conduce a un compuesto etilénico en el que el doble enlace se encuentra conjugado con otro doble enlace o un núcleo aromático. Así, Corey (52) encontró que los monoaldehidos (XXXVI) y (XXXVII) originan, con hemiester malónico, los productos (XXXVIII) y (XXXIX), que eliminan CO₂, sólo muy lentamente por calentamiento en presencia de piridina.



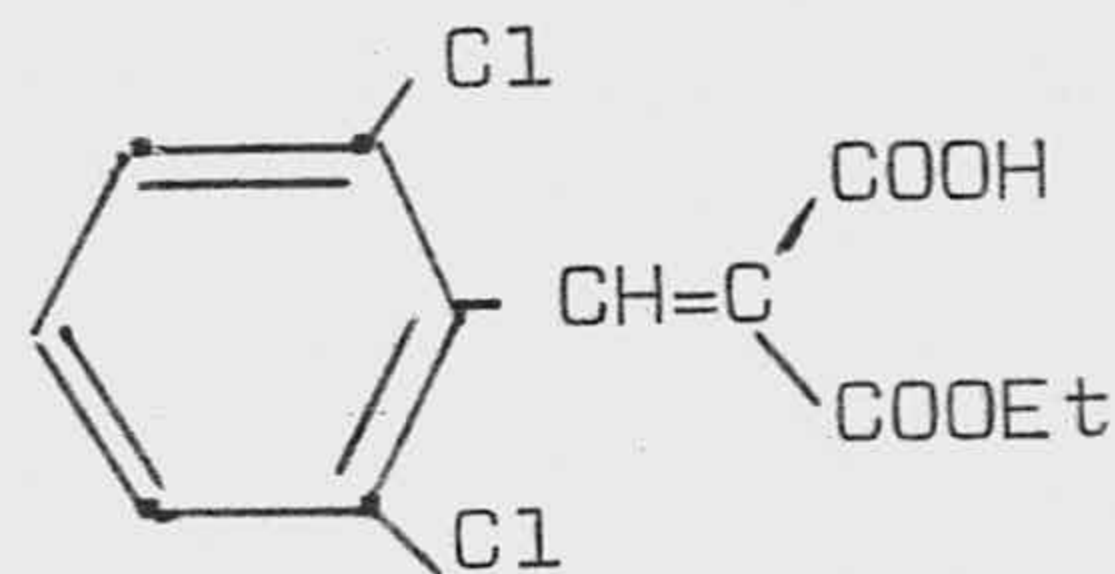
(XXXVI)



(XXXVII)



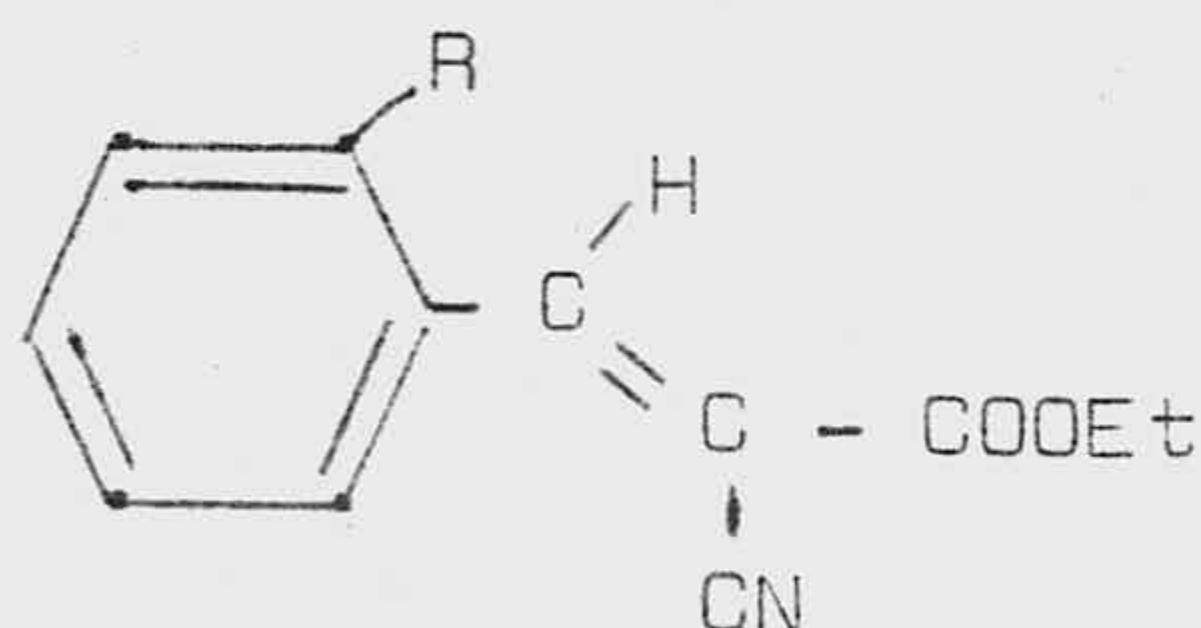
(XXXVIII)



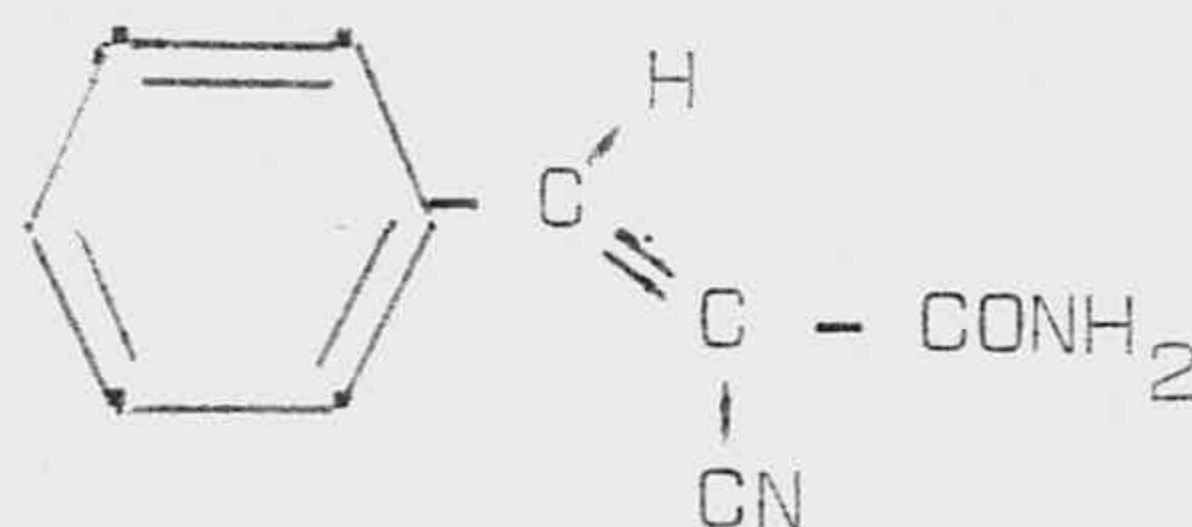
(XXXIX)

En la mayoría de los casos estudiados, los dobles enlaces formados tienen configuración trans. Parece ser que en la formación de este isómero desempeña un pa-

pel importante la tensión estérica existente en el producto intermedio. Un amplio estudio de las reacciones en tre aldehidos aromáticos con cianoacetato de etilo y cianoacetamida (53, 54) demostró que los productos de reacción tenían las configuraciones generales (XL) y (XLI), en las que el grupo más pequeño (de menor impedimento) está en cis con el anillo aromático.



(XL)

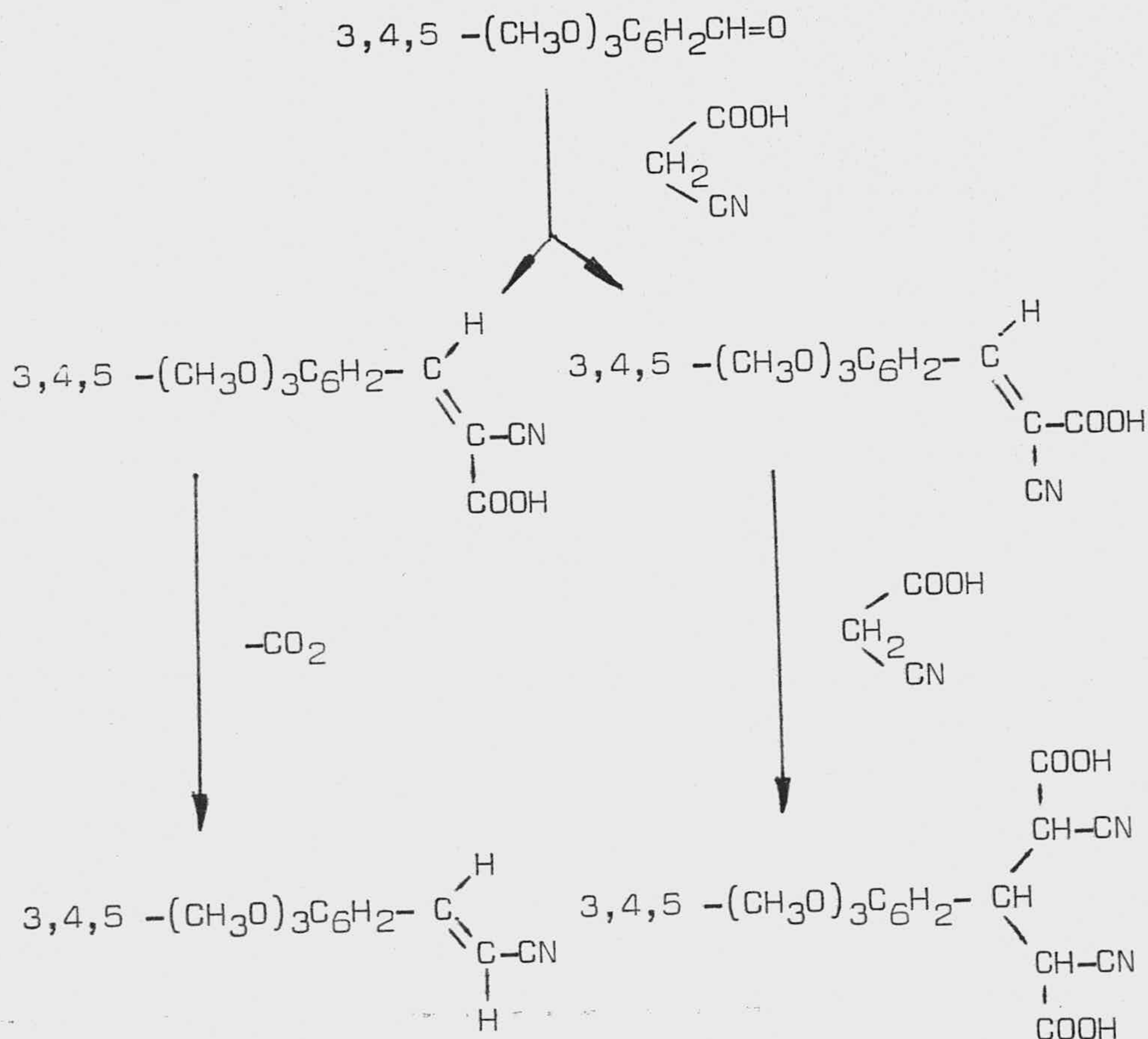


(XLI)

También existen trabajos en los que la condensación conduce a ambos isómeros cis-trans. Así, por ejemplo, al condensar el benzaldehido con fenilnitrometano (55) se obtienen los dos isómeros geométricos.

Un caso singular es el que se produce al condensar el 3,4,5-trimetoxi benzaldehido con ácido cianacético en presencia de piridina-piperidina. Se obtienen

los dos isómeros cis-trans, de los que sólo el primero descarboxila, mientras que el segundo adiciona otra molécula de ácido cianacético para dar el glutardinitrilo sustituido, según el siguiente esquema:



III.- PARTE TEORICA.

3.- PARTE TEORICA.

3.1.- Estructura del α (S)-metoxi, α' (R)-hidroximetil diglicolaldehido.

El producto de oxidación peryódica del α -metil-D-glucopiranosido ha sido descrito (1, 12, 13) como un sirupo para el que el análisis elemental señala la presencia de un mol de agua. Más tarde, Guerner y Jurado (17) encontraron que el producto puede originar hidratos con una o más moléculas de agua. Por último, López Aparicio y colaboradores encontraron que, el producto hidratado pierde lentamente agua, en desecador a vacío sobre pentóxido de fósforo, transformándose en un sólido cristalino, de punto de fusión 61-63° C, para el que el análisis elemental concuerda con el producto anhidro.

Nosotros hemos conseguido la preparación del dialdehido anhidro, a escala preparativa, por un proceso de destilación al vacío de la bomba de aceite, a partir del crudo obtenido en la oxidación del metil glucósido. Cuando ésta se realiza con metaperyodato sódico, y el dialdehido se aísla por adición de etanol, concentración a sequedad y extracción del concentrado con etanol y dioxano anhidros (en algún caso se ha empleado también cloroformo) sucesivamente, resulta un sirupo que todavía contiene una pequeña cantidad de sales inorgánicas, que provocan una gran descomposición durante la destilación, por lo que los rendimientos en producto anhidro son bastante bajos. Sin embargo, si la oxidación del glucósido se lleva a cabo con tetracetato de plomo, después de pa-

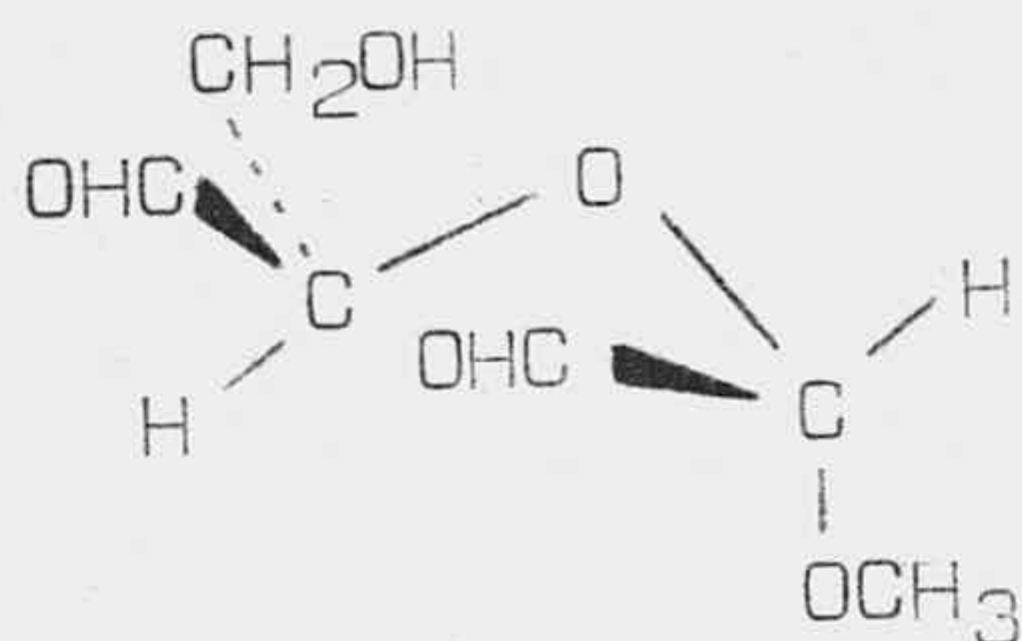
sar corriente de sulfuro de hidrógeno y concentrar a sequedad el filtrado, queda un sirupo que, por destilación produce, con excelentes rendimientos, el producto anhidro. Este aparece como un producto líquido, viscoso, incoloro, que destila entre 98-99° C/ 0,05 mm de Hg, para el que el análisis elemental es concordante con la forma anhidra.

La obtención mediante oxidación con tetracetato de plomo había sido realizada por Mc Clenahan y Hockett (14), quienes observaron discrepancias en el poder rotatorio entre el producto de su síntesis y el obtenido por oxidación peryódica, siempre referidos a hidrato de dialdehído. Nuestro producto anhidro, al ser purificado por destilación, resulta idéntico al que habíamos obtenido en la oxidación peryódica. Como veremos más adelante, las discrepancias por ellos observadas debieron ser debidas a que no tuvieron conocimiento del fenómeno de mutarotación que presenta éste dialdehído.

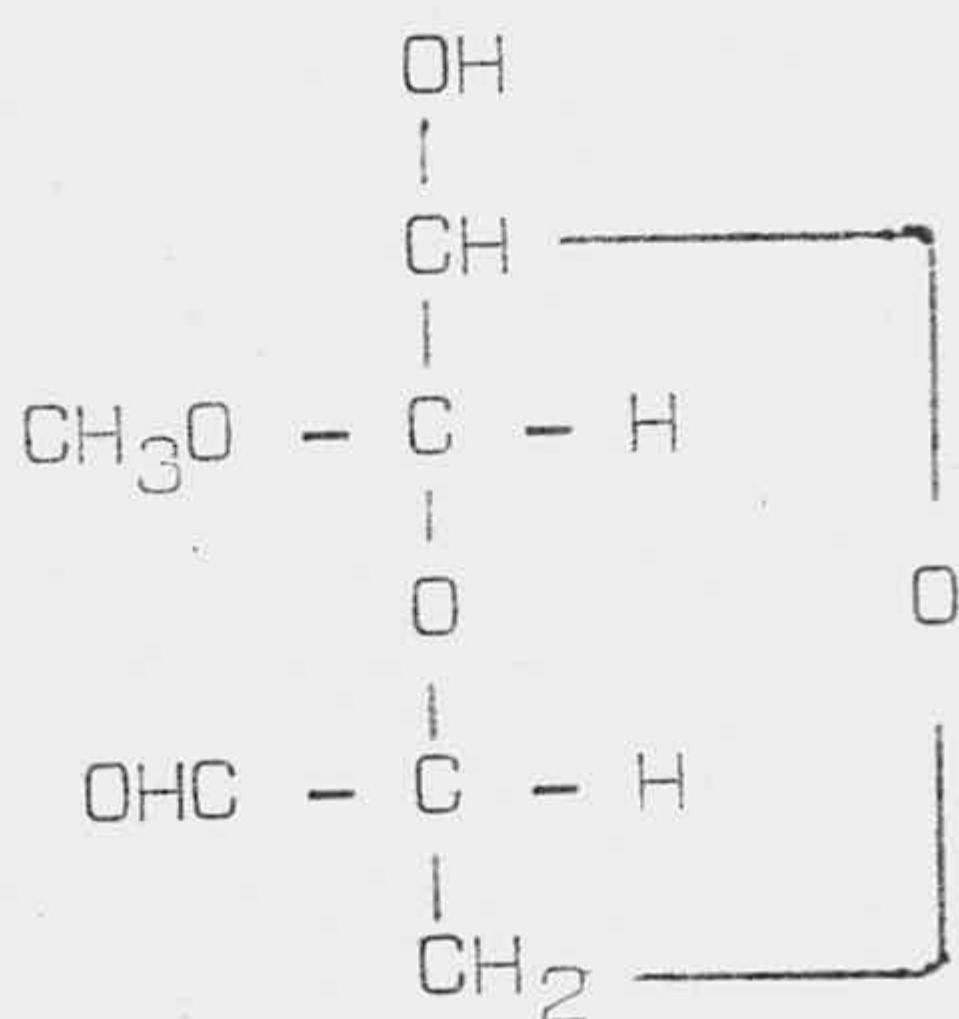
El producto es bastante higroscópico y, en ausencia de humedad, se transforma lentamente en una masa vítrea, que cristaliza a veces, a través de un proceso de endurecimiento espontáneo que viene a tardar entre 5 y 8 horas. No creemos, sin embargo, que el proceso sea tan simple como una cristalización, sino más bien es debido a una verdadera polimerización, pues el espectro de RMN se modifica bruscamente durante el endurecimiento.

El producto monohidratado, descrito por Hurd y Baker (12) no presenta máximos de absorción en UV, tanto en agua como en dioxano, lo que induce a pensar que el fenómeno de hidratación debe corresponder a un proceso químico y no físico, con desaparición de los grupos formilos. Por otra parte, el espectro I.R. del hidrato no muestra absorción carbonílica a 1.725 cm^{-1} , presentándose en él, sin embargo, una absorción media a 1.640 cm^{-1} , asignada por Hurd y Baker al hidrato.

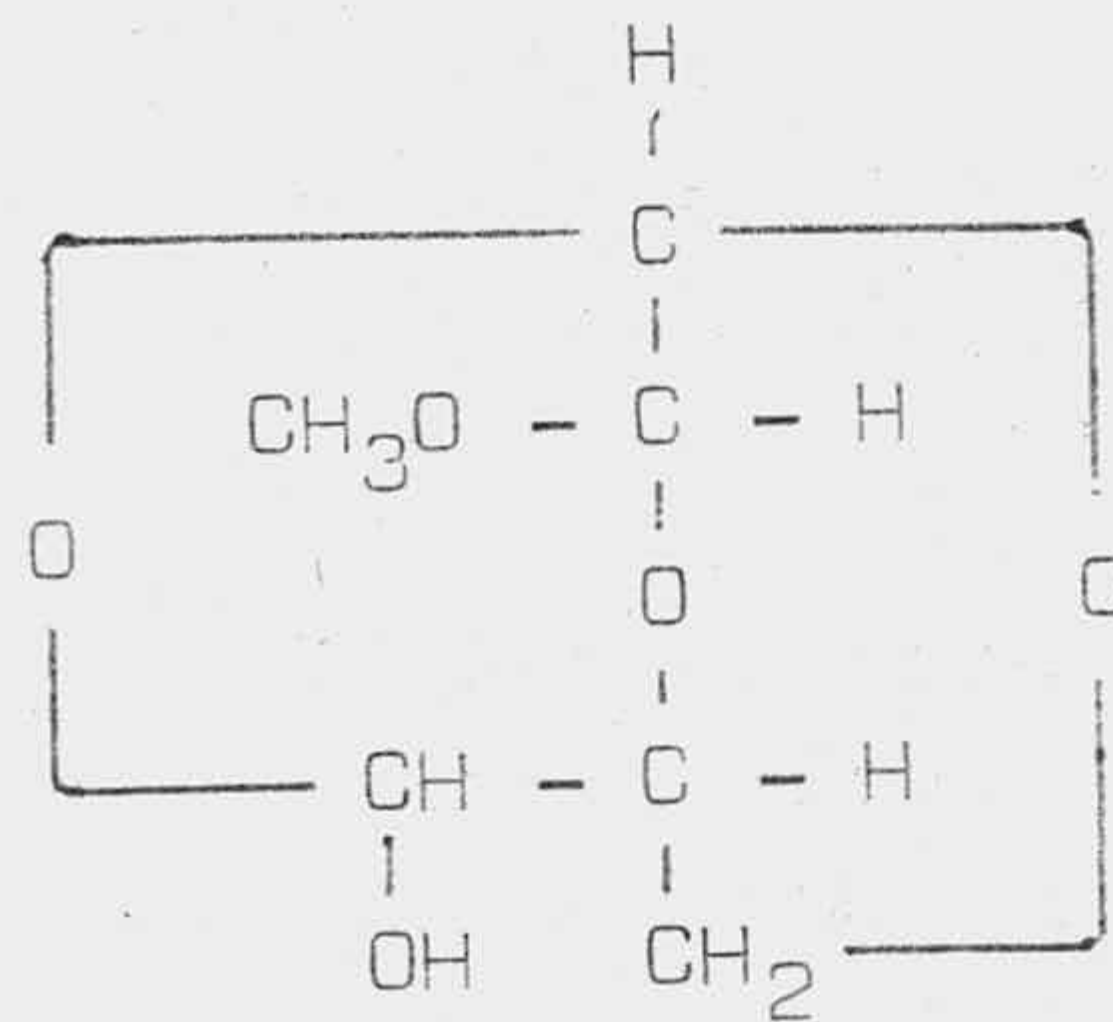
Los autores citados en último lugar propusieron las fórmulas (II), (III) y (IV) para representar al dialdehído y, considerando que la forma obtenida por ellos correspondía a un monohidrato, tuvieron en cuenta también las estructuras (V) y (VI). Todas estas estructuras se han dado en la parte de Antecedentes Bibliográficos, pero para facilitar la mejor lectura del texto, volveremos a traerlas a éste lugar.



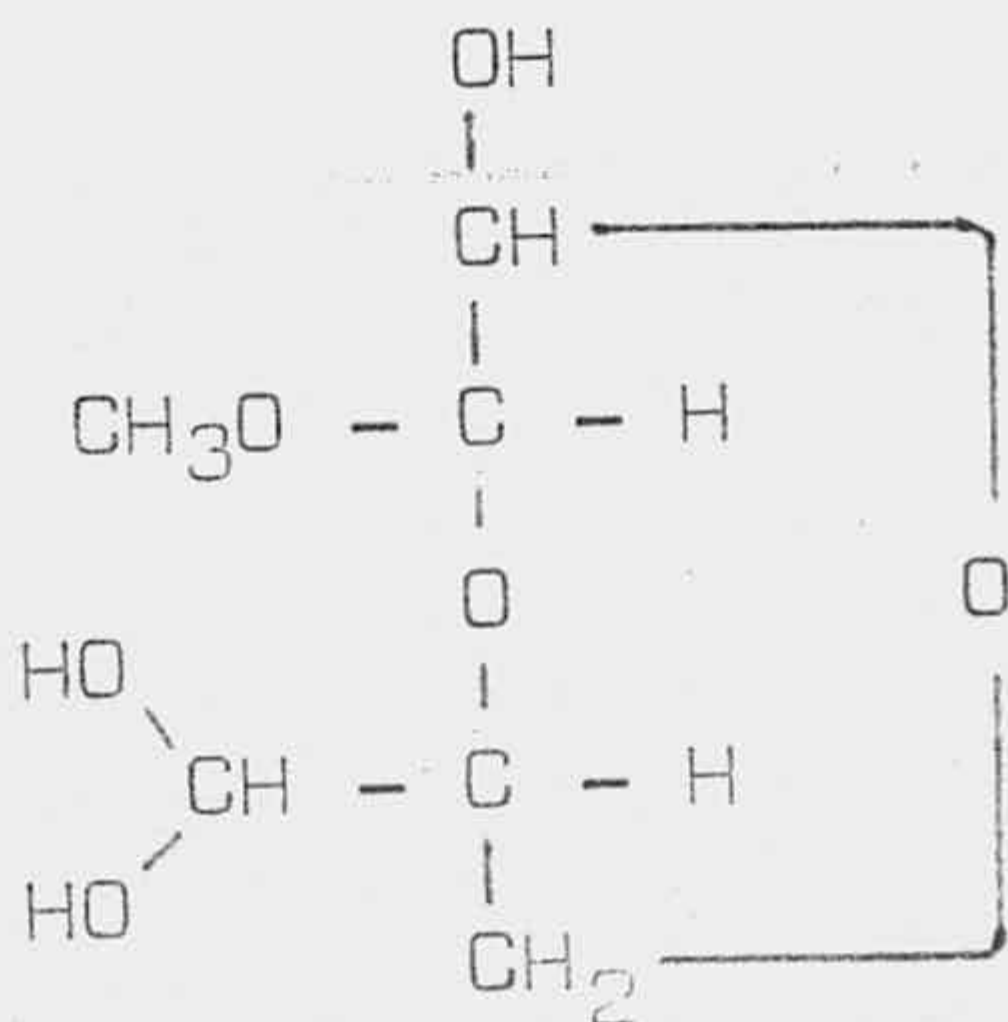
(II)



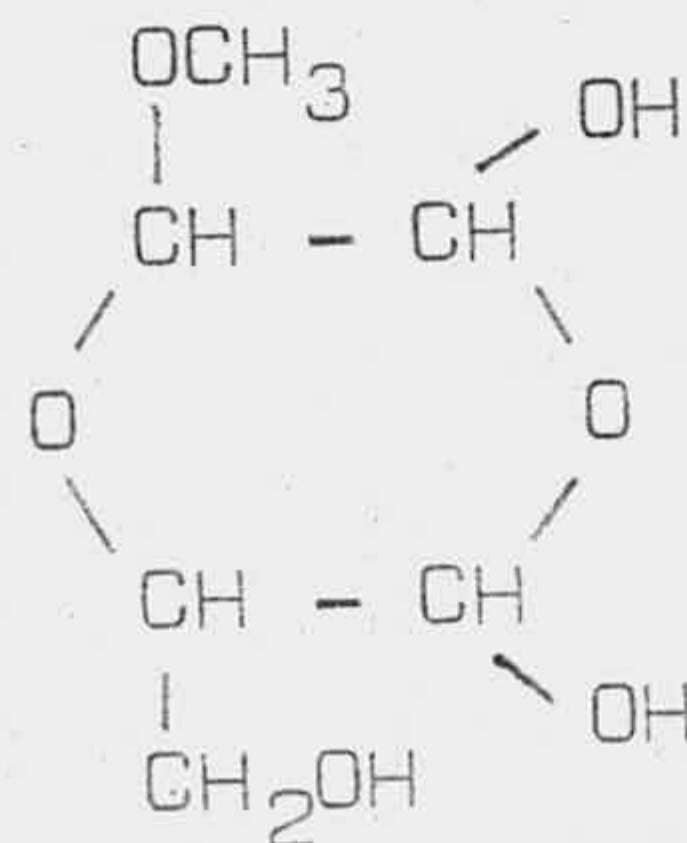
(III)



(IV)



(V)



(VI)

Hasta el momento actual, nadie ha podido poner de manifiesto, por técnicas directas, la presencia de grupos formilos libres en el dialdehído en estudio, puesto que las formas investigadas por todos los autores han sido las hidratadas. De forma indirecta si se han puesto de manifiesto, por ejemplo, en las reacciones de oxidación o reducción, parcial o total, mediante técnicas polarográficas, etc.

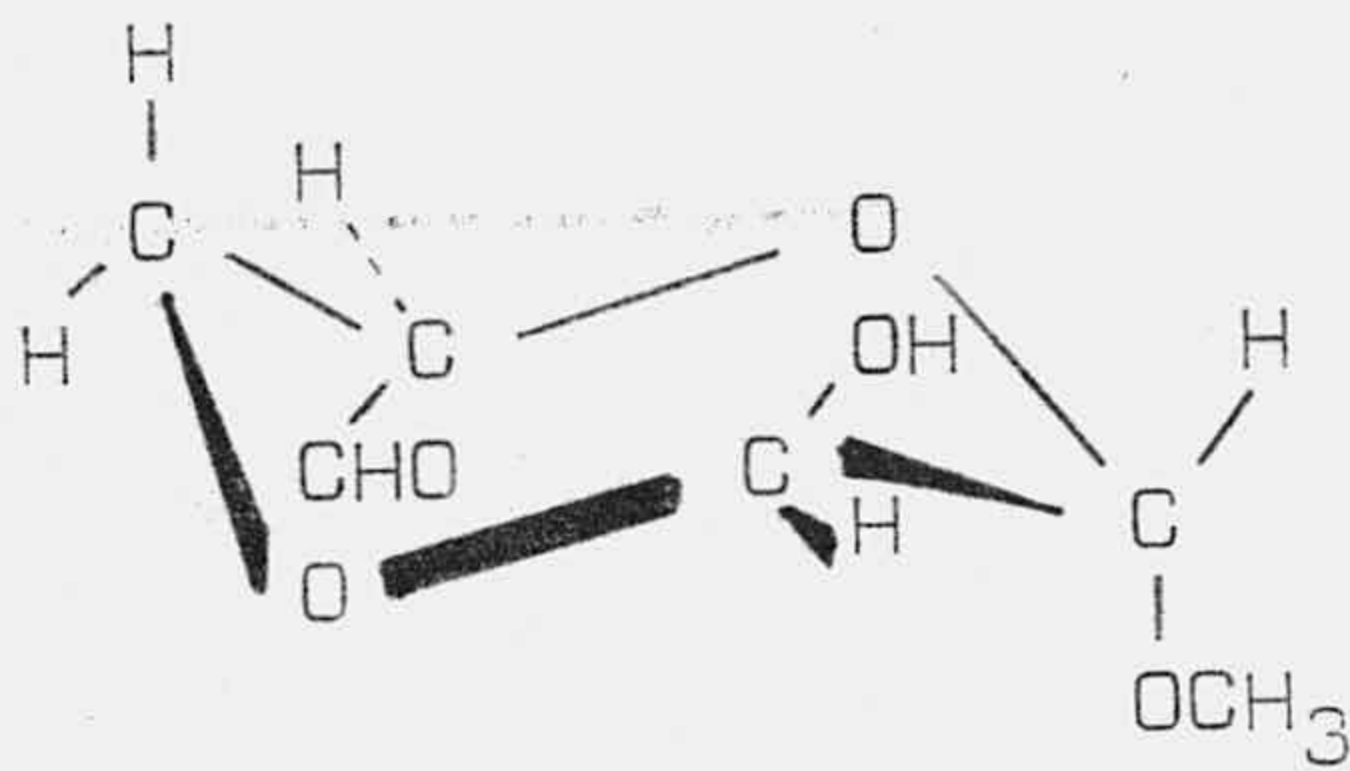
Nosotros, al haber logrado obtener en gran cantidad la forma anhidra, hemos centrado nuestra atención en determinar la estructura del producto anhidro, habiendo empleado, para este fin, técnicas no degradativas del producto y más concretamente, técnicas físicas, tales como las diversas técnicas espectroscópicas y la polarimetría.

En lo que sigue discutiremos los resultados obtenidos en el orden siguiente: espectros UV, IR, polarimetría y espectros de RMN.

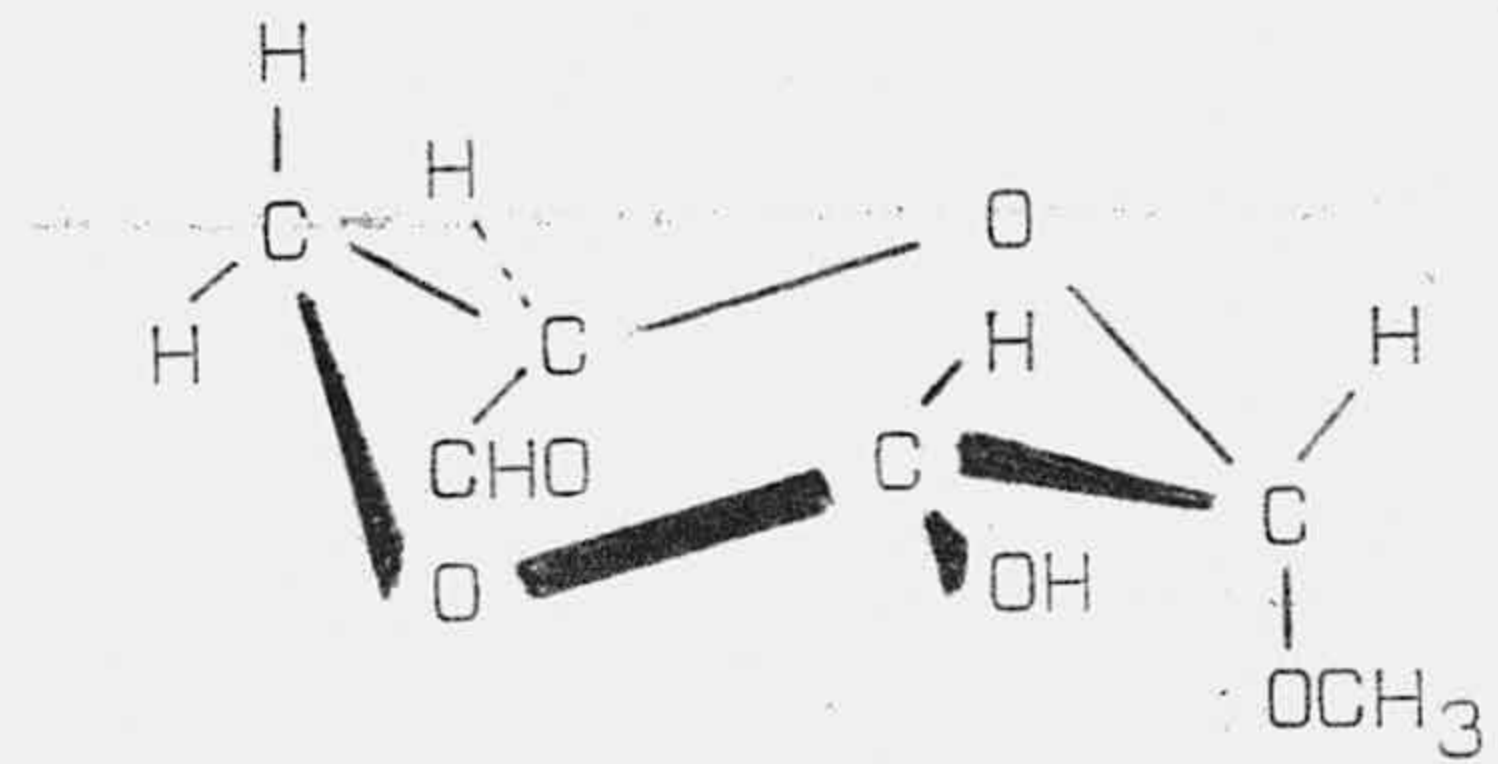
En el producto anhidro, sólo pueden admitirse las estructuras (II), (III) y (IV). Por su modo de formación puede pensarse en la fórmula (II) como más probable puesto que la oxidación de un glicol origina grupos formilo. Sin embargo, los resultados espectroscópicos parecen indicar que esta formulación es la menos adecuada. La estructura (III) deriva de la (II) por cierre del anillo dioxánico y formación de un hemiacetal interno a partir de un δ -hidroxialdehído. Al producirse el cierre, el átomo de carbono hidroxilado puede tomar dos configuraciones, por lo que (III) puede formularse realmente de dos formas distintas, tales como (IIIa) y (IIIb).

En (IIIb) la configuración en C-2 (hidroxilado) es la adecuada para que se produzca el aleteo del anillo con formación de la conformación en bote, a partir de la cual se puede formar la estructura bicíclica (IV), al es

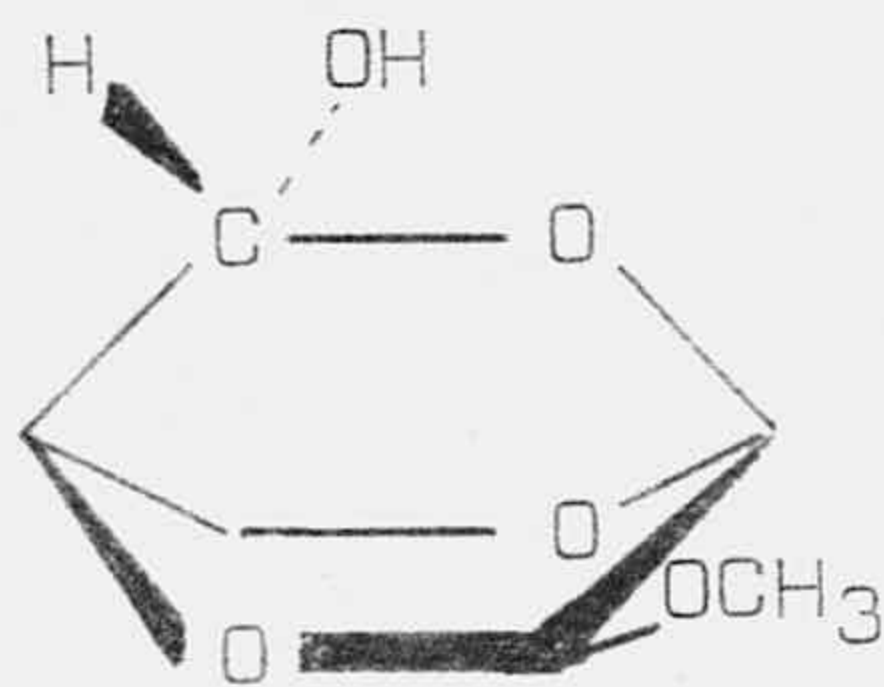
tablecerse una nueva agrupación hemiacetálica, para la que pueden ser también dos las configuraciones tomadas por el átomo de carbono hidroxilado (el primitivo C-4 del glucósido de partida).



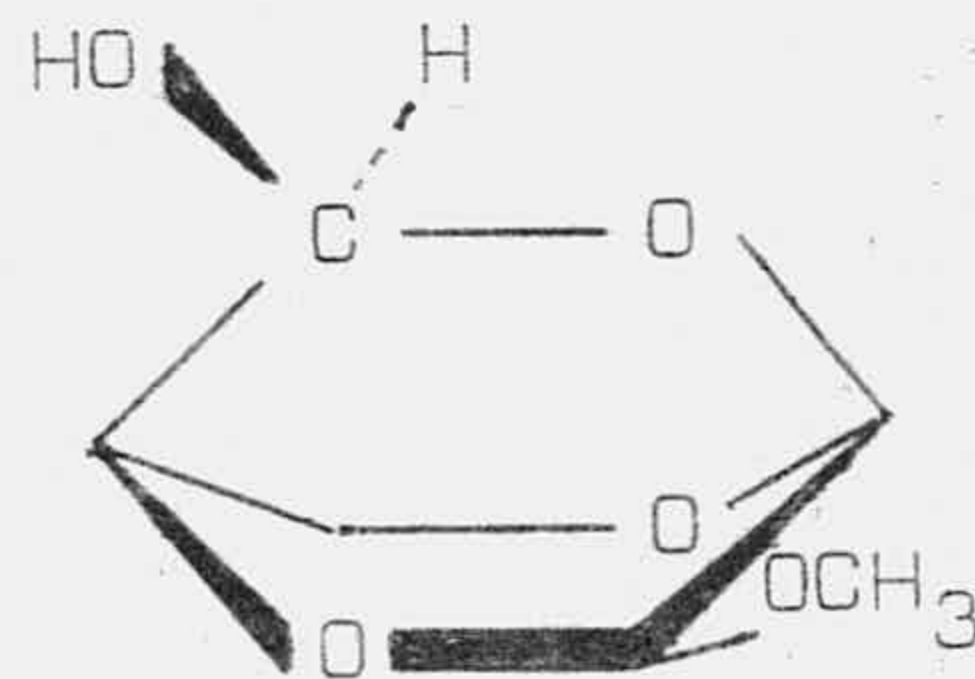
(IIIa)



(IIIb)



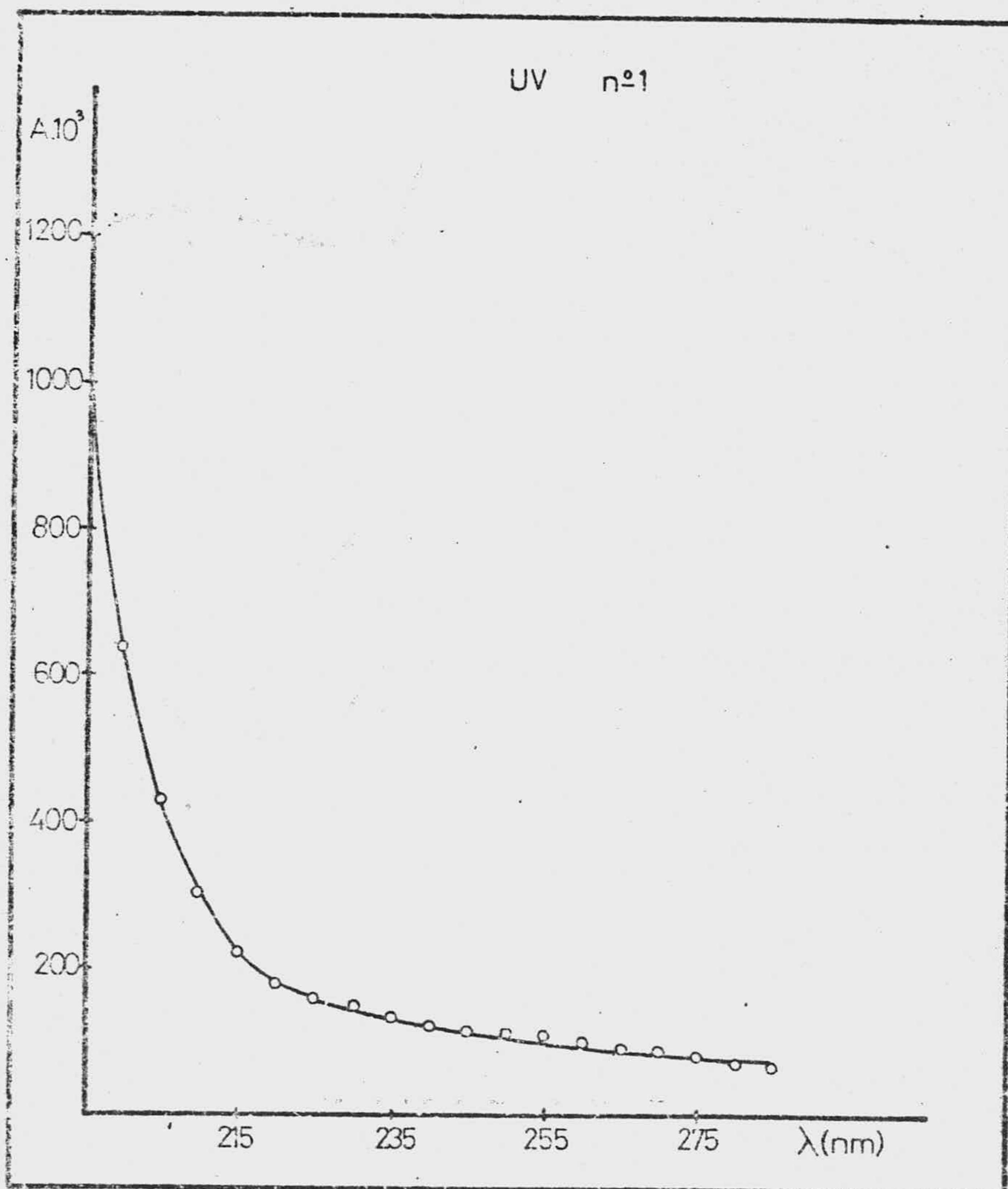
(IVa)



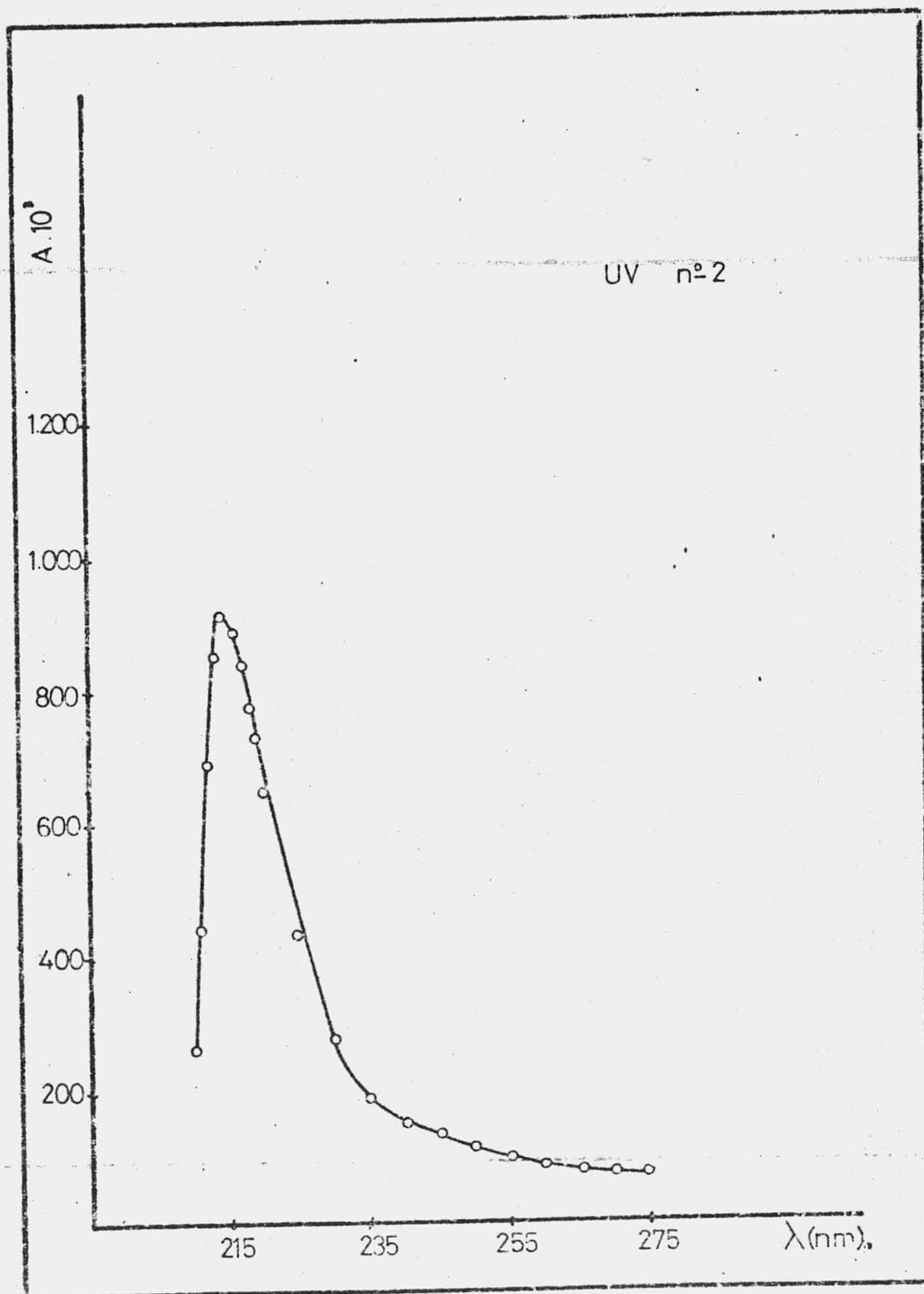
(IVb)

Por lo tanto, y a modo de resumen, para el dialdehído en su forma anhidra son posibles la estructura abierta (II), las ciclohemiacetálicas (IIIa) y (IIIb) y las bicíclicas (IVa) y (IVb).

El primer dato que podemos manejar para la resolución de éste difícil problema es el espectro UV del producto, tanto en agua UV1 como en dioxano anhidro UV2. En el primer caso no se ha encontrado máximo de absorción, pero en dioxano aparece un máximo a 214,5 nm de $\epsilon=27,5$ ($c=0,529$ gr. en 100 ml.). Este máximo, aunque poco intenso y desplazado de la región del carbonilo, no puede ser interpretado más que como consecuencia de la



UV 1.- Espectro Ultravioleta del dialdehido (II) en agua.



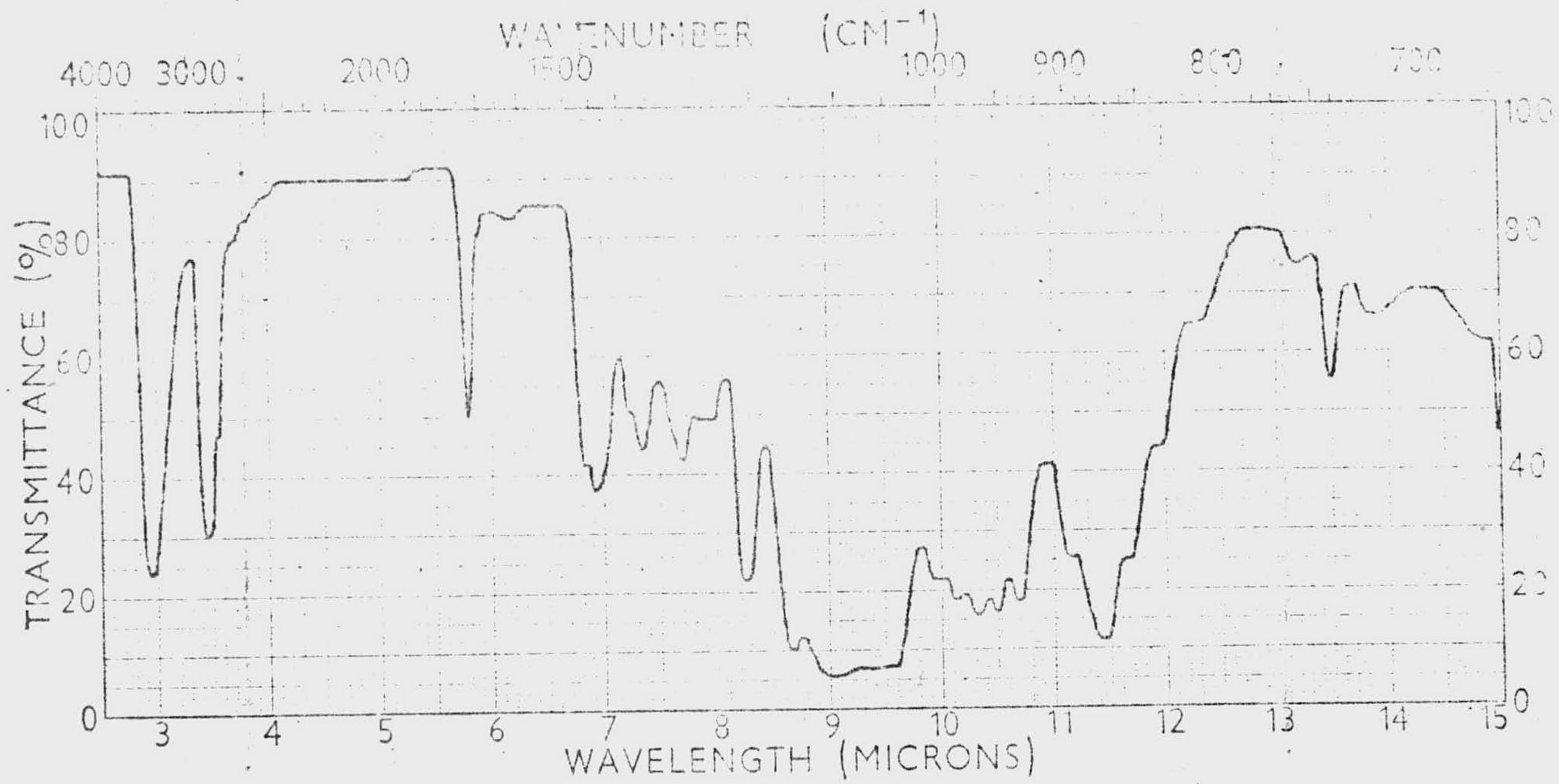
UV 2.- Espectro Ultravioleta del dialdehido (II) en dioxano anhidro.

presencia de un cromóforo y éste no puede ser más que el grupo formilo (único cromóforo existente). La poca intensidad del máximo hace pensar en un equilibrio entre formas carbonílicas (pequeña concentración) y no carbonílicas (predominantes); es decir, hace pensar en un equilibrio entre todas las formas antes descritas, con predominio de las bicíclicas.

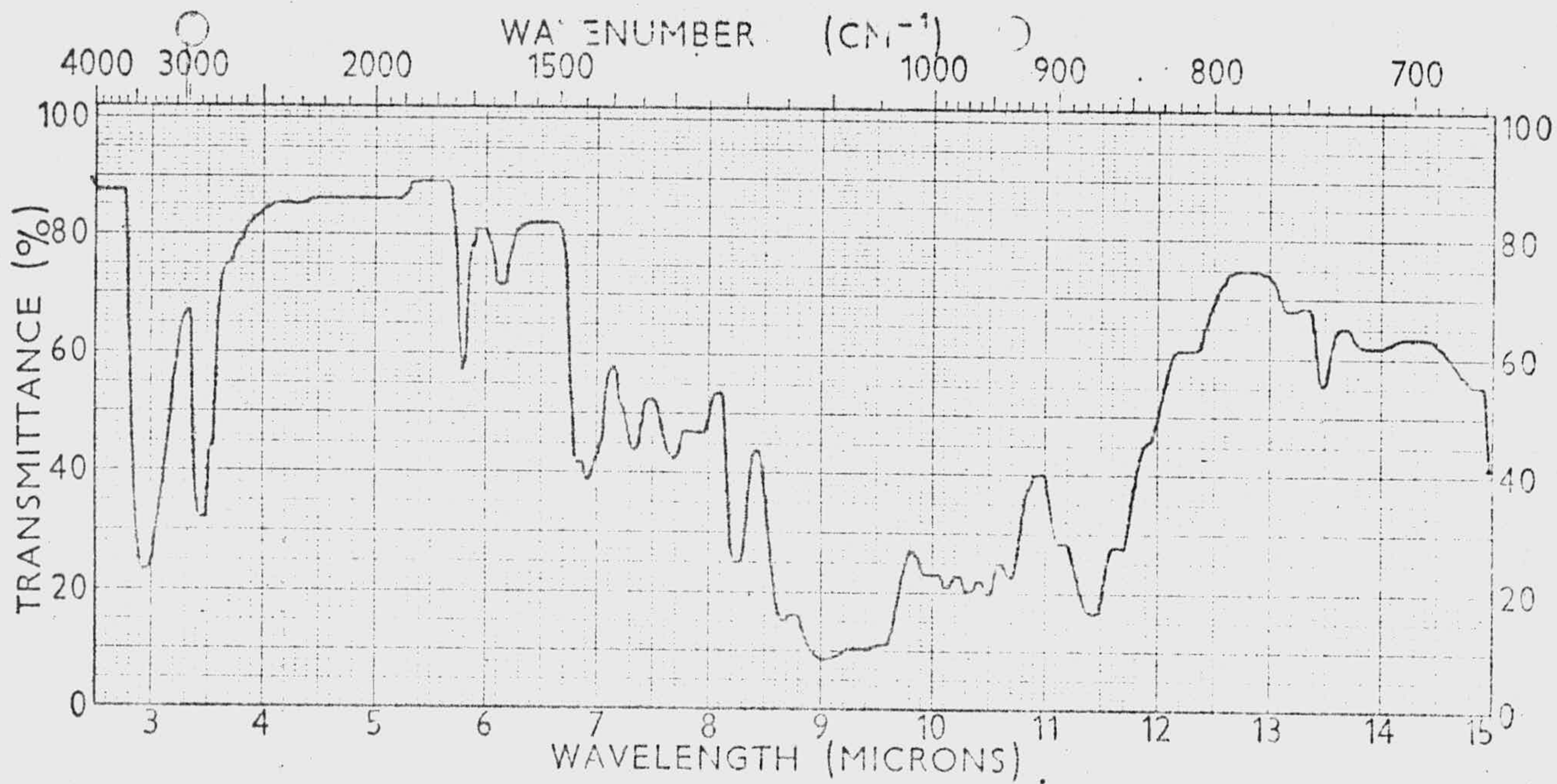
La desaparición del máximo en agua, a partir de la forma anhidra, confirma que la hidratación es un proceso de tipo químico, con alteración de los dos grupos formilos.

Los espectros I.R confirman ésta hipótesis. El espectro IR 1 es el del producto anhidro, registrado extendiendo una película del sirupo sobre las ventanas de cloruro sódico. El hecho más destacable del mismo es la presencia de tres absorciones débiles a 2.700, 1725 y 740 cm^{-1} , respectivamente, asignables a ν del CH aldehídico, ν del carbonilo aldehídico y γ fuera del plano del CH aldehídico, por este orden. La primera aparece como un pequeño doble hombro. La presencia de éstas bandas sugiere la existencia de grupo formilo, pero su pequeña intensidad (no olvidemos que la absorción carbonílica a 1.725 cm^{-1} es siempre muy fuerte) induce a pensar que dicho grupo se encuentra en muy pequeña proporción, lo que está de acuerdo con los resultados encontrados en la espectroscopía UV, es decir, con un equilibrio entre todas ó parte de las fórmulas (II) a (IV), en el que la contribución de la ó las formas carbonílicas es muy pequeña.

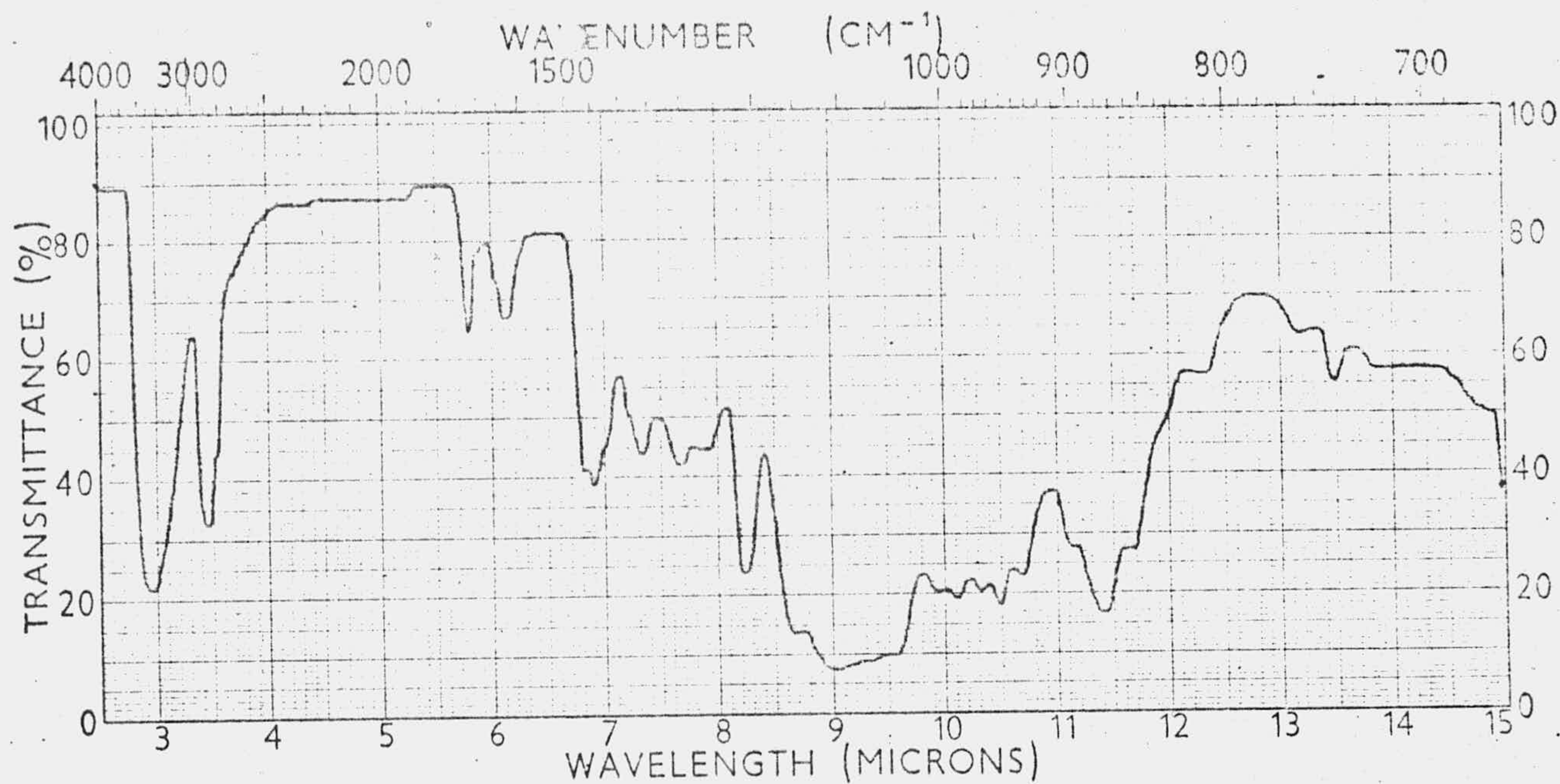
Los espectros IR 2, 3, 4 y 5, corresponden a diferentes fases de hidratación del producto anhidro. Esta se ha realizado abriendo las ventanas de cloruro sódico y dejando que el producto tome agua, a temperatura ambiente, registrando los espectros a diferentes tiempos de hidratación. El IR 5 es análogo al descrito por Kuhn para la forma monohidratada. En él se puede destacar la



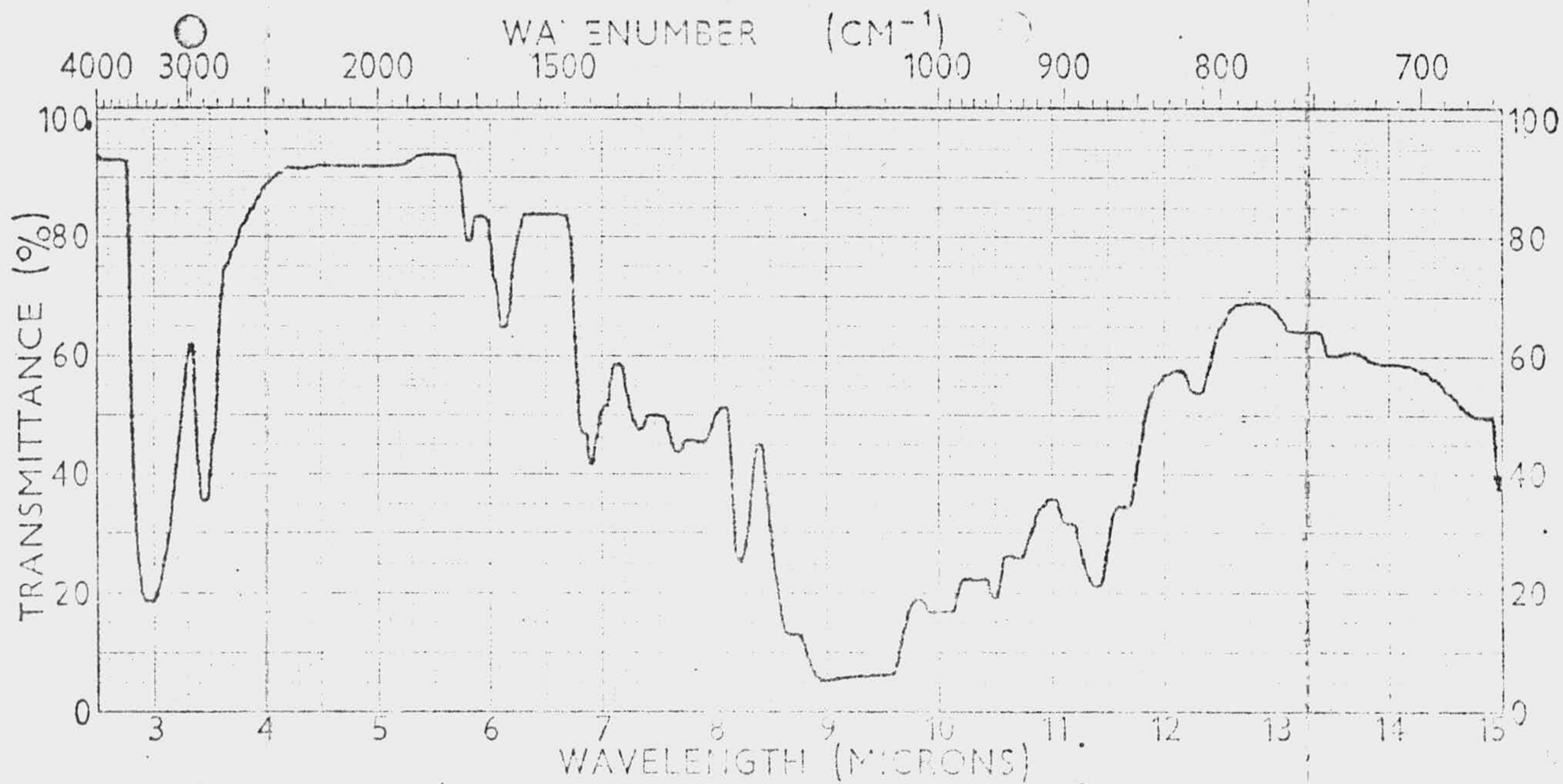
IR 1.- Dialdehido (II), recién destilado.



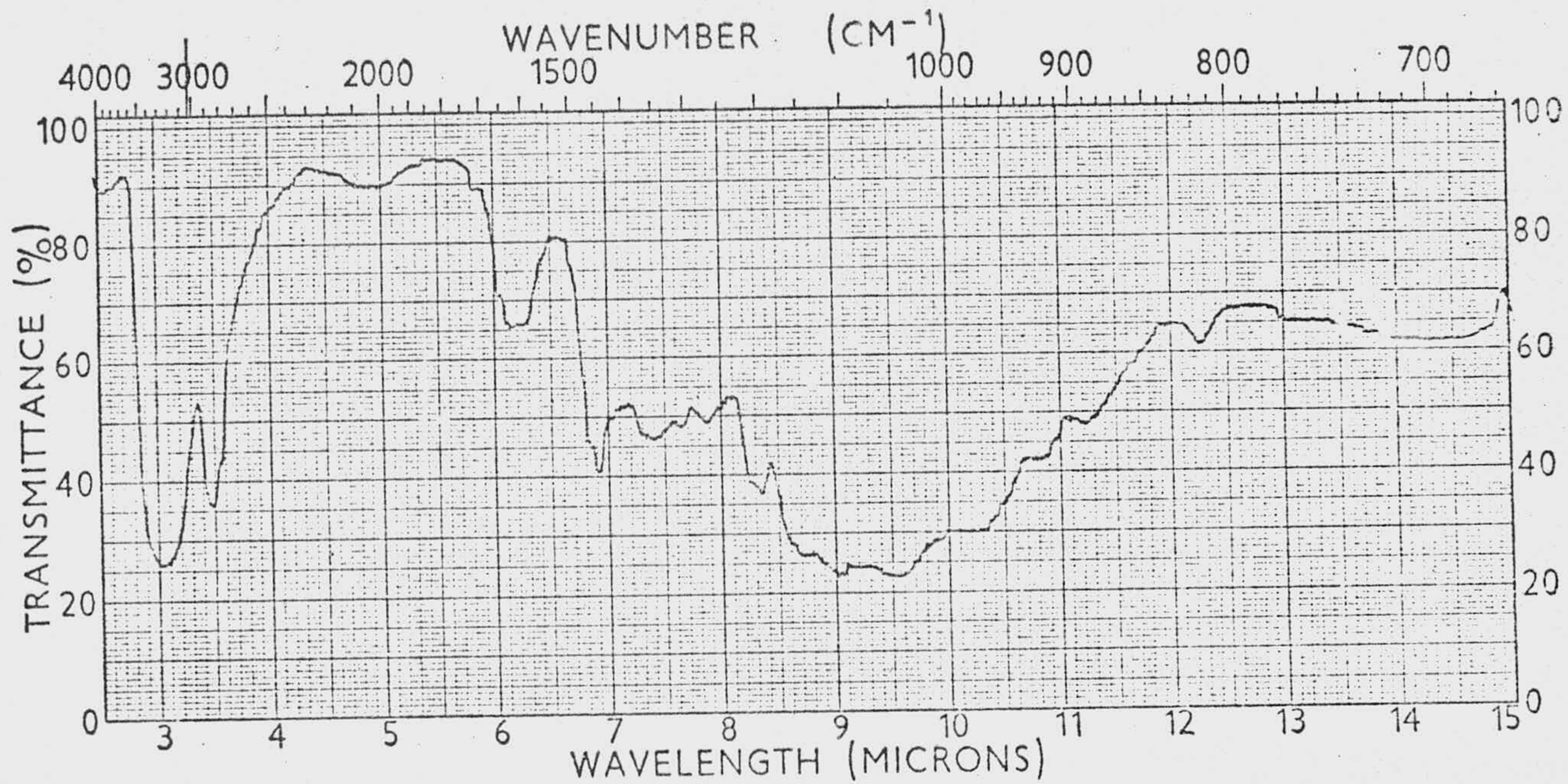
IR 2.- Dialdehido (II), tras exponerlo cinco minutos a la humedad atmosférica.



IR 3.- Dialdehido (II), tras exponerlo diez minutos a la humedad atmosférica.



IR 4.- Dialdehido (II), tras exponerlo quince minutos a la humedad atmosférica.



IR 5.- Dialdehido (II), tras exponerlo una hora a la humedad atmosférica.

ausencia de absorción a 1.725 cm^{-1} y la absorción a 1.640 cm^{-1} , asignada anteriormente por Hurd y Baker.

Durante la hidratación gradual se puede observar la desaparición de ciertas bandas de absorción y la formación de otras. Por ejemplo, desaparecen las tres absorciones antes mencionadas a 2.700 , 1725 y 740 cm^{-1} , lo que está de acuerdo con el proceso químico ya mencionado (formación de estructuras como (V) ó (VI)).

También puede observarse un aumento en la intensidad y anchura de la banda de absorción debida a la tensión del grupo $-OH$.

Hay también un hecho significativo: Tanto en el producto anhidro como en el hidrato existe una fuerte absorción entre 1.150 y 1.050 cm^{-1} , con banda intensa a, aproximadamente, 1.120 cm^{-1} , característica de 1,4-dioxanos. Es, pues, probable, que en el producto hidratado se mantenga la estructura cíclica de 1,4-dioxano, que es la predominante en el sistema anhidro, tanto por la presencia de estructuras (III) como de (IV).

Un resultado de gran valor para decidir sobre qué estructuras se encuentran presentes en el dialdehído es el encontrado al determinar la rotación específica del producto anhidro en varios disolventes. En cloroformo $(\alpha)_D^{24}$ es de $92,67^\circ$, no observándose mutarrotación.

Sin embargo, en agua y piridina se presenta un cambio de la rotación específica con el tiempo. El resultado más significativo es, sin duda, el encontrado en piridina pues, al no existir agua, la mutarrotación debe ser consecuencia del equilibrio entre formas anhidras.

Los resultados de la mutarrotación en piridina se dan en la tabla de la página siguiente:

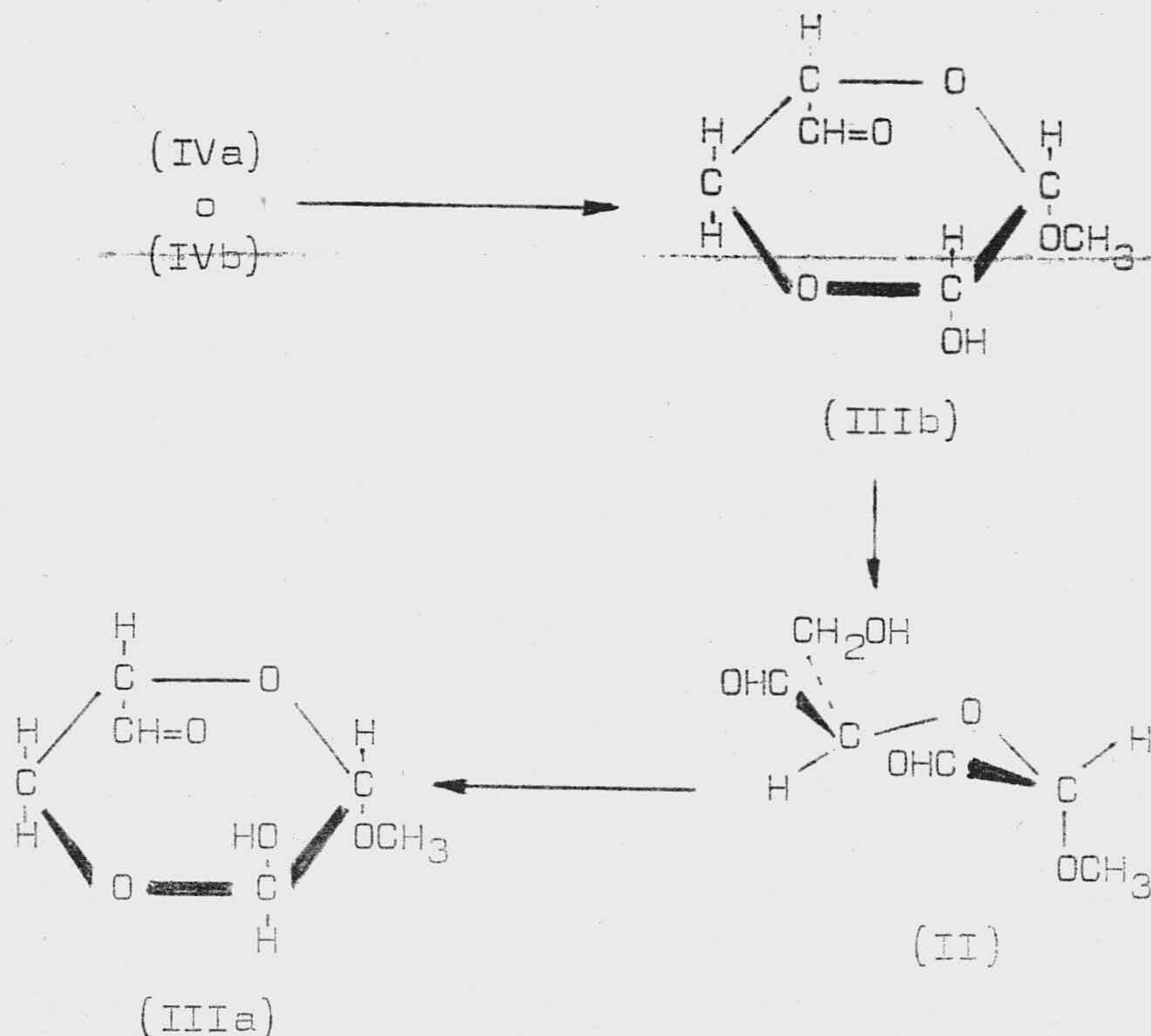
t (minutos)	$(\alpha)_D^{23}$	t (min)	$(\alpha)_D^{23}$
2	88,29	180	89,10
3	88,21	240	90,32
6	87,64	300	91,70
9	87,23	360	93,00
15	86,74	420	94,30
21	86,17	540	97,56
27	85,93	660	99,59
60	86,17	2100	111,30
90	86,66	3540	119,59
120	87,39		

En la tabla se puede observar que la rotación específica, que a los dos minutos de preparada la disolución de 1,23 gr. de dialdehído anhídrido en 100 ml. de piridina, es de 88,29° y va, con relativa rapidez, disminuyendo hasta alcanzar un valor de 85,93° a los 27 minutos, pero después comienza a aumentar, mucho más lentamente, hasta llegar al valor de 119,59°, a las 59 horas de preparar la disolución.

Estos resultados pueden tener la siguiente explicación:

En el dialdehído recién destilado debe existir un equilibrio entre las formas descritas anteriormente, en el que debe predominar una o las dos estructuras bicíclicas (IVa) y (IVb). La apertura de cualquiera de ellas debe conducir, necesariamente, a la fórmula ciclohemiacetálica (IIIb), que es la que posee el grupo hidroxilo en C-2 en la disposición adecuada para el cierre del segundo ciclo, a partir de la cual se puede generar la estructura (IIIa), por un fenómeno de tautomería oxo-ciclo, a través de la forma abierta (II), de acuerdo con el si-

guiente esquema:



En apoyo de ésta interpretación se encuentran los siguientes hechos:

a) Se ha obtenido (21) un derivado de la forma bicíclica del dialdehído. El producto en cuestión (XXI) se produce en la metilación del dialdehído con el reactivo de Purdie y presenta una rotación específica $(\alpha)_D^{23}$ de 152° , valor alto, como corresponde a un sistema bicíclico, por lo que es de esperar que cualquiera de las formas (IVa) ó (IVb) tengan, de manera análoga, mayores valores de rotación específica que las restantes.

b) López Aparicio, Espinosa Ubeda y Zorrilla Benítez (31) han encontrado que la configuración en C-2,

en 2-hidroxi, 3(S)-metoxi, 1,4-dioxanos 5(R)-sustituídos ejerce una influencia notable sobre la rotación específica, de tal manera que cuando es S, el producto tiene mayor valor de la rotación que cuando es R.

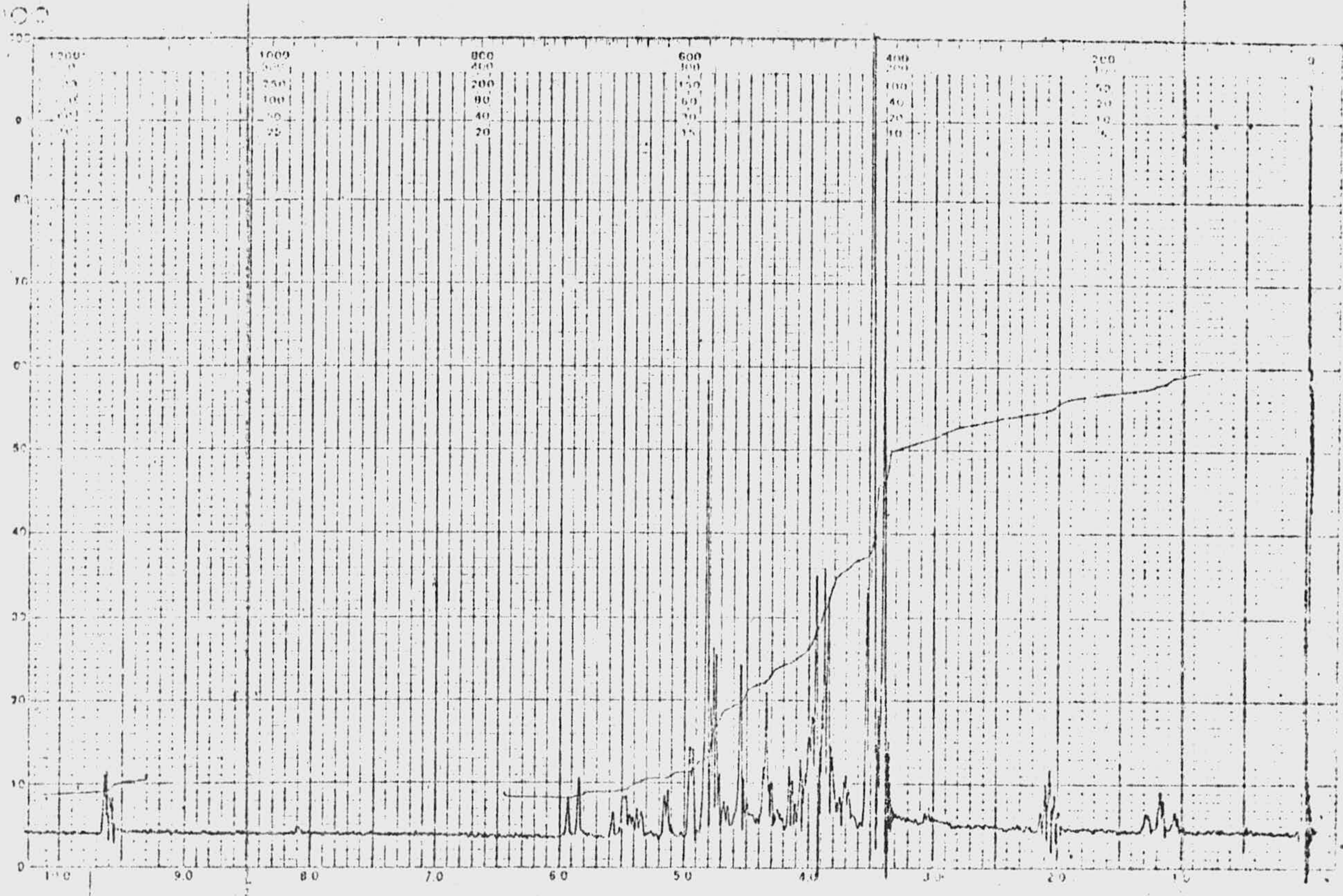
En nuestro caso sucede que en (IIIb) la configuración en C-2 es R y en (IIIa) S, por lo que es de esperar que, si la velocidad del equilibrio entre (IV) y (IIIb) fuese mayor que la del equilibrio entre (IIIb) y (IIIa), la rotación específica debe disminuir inicialmente y crecer después, como sucede realmente.

Por lo tanto, y ante la vista de los resultados expuestos hasta el momento, todo parece indicar que en el dialdehído en estudio existe, en su forma anhidra, un equilibrio de formas, con predominio de una o las dos bicíclicas y una menor contribución de las ciclohemiacetálicas, de entre las que la (IIIa) debe predominar. No creemos que exista, al menos apreciablemente, la forma dicarbonílica (II), sino que ésta es sólo un paso intermedio para la transformación de (IIIb) en (IIIa) y viceversa. Como veremos a continuación, la espectroscopía de RMN viene a confirmar esta apreciación.

El espectro RMN1 corresponde al del dialdehído anhidro recién destilado, en hexadeutero acetona. Es obvia la dificultad que entraña la interpretación de un espectro de la complejidad de éste, máxime cuando se trata de una sustancia que existe en un equilibrio de formas. Sin embargo, y a pesar de las dificultades, se pueden deducir algunas conclusiones. Estas son las siguientes:

a) Existe, aunque en muy pequeña proporción una o más formas carbonílicas. La proporción total de éstas es de un 20-25 %, vista la curva de integración.

b) Se pueden caracterizar dos grupos formilos distintos, uno a 9,63 p.p.m (doblete) y otro a 9,58



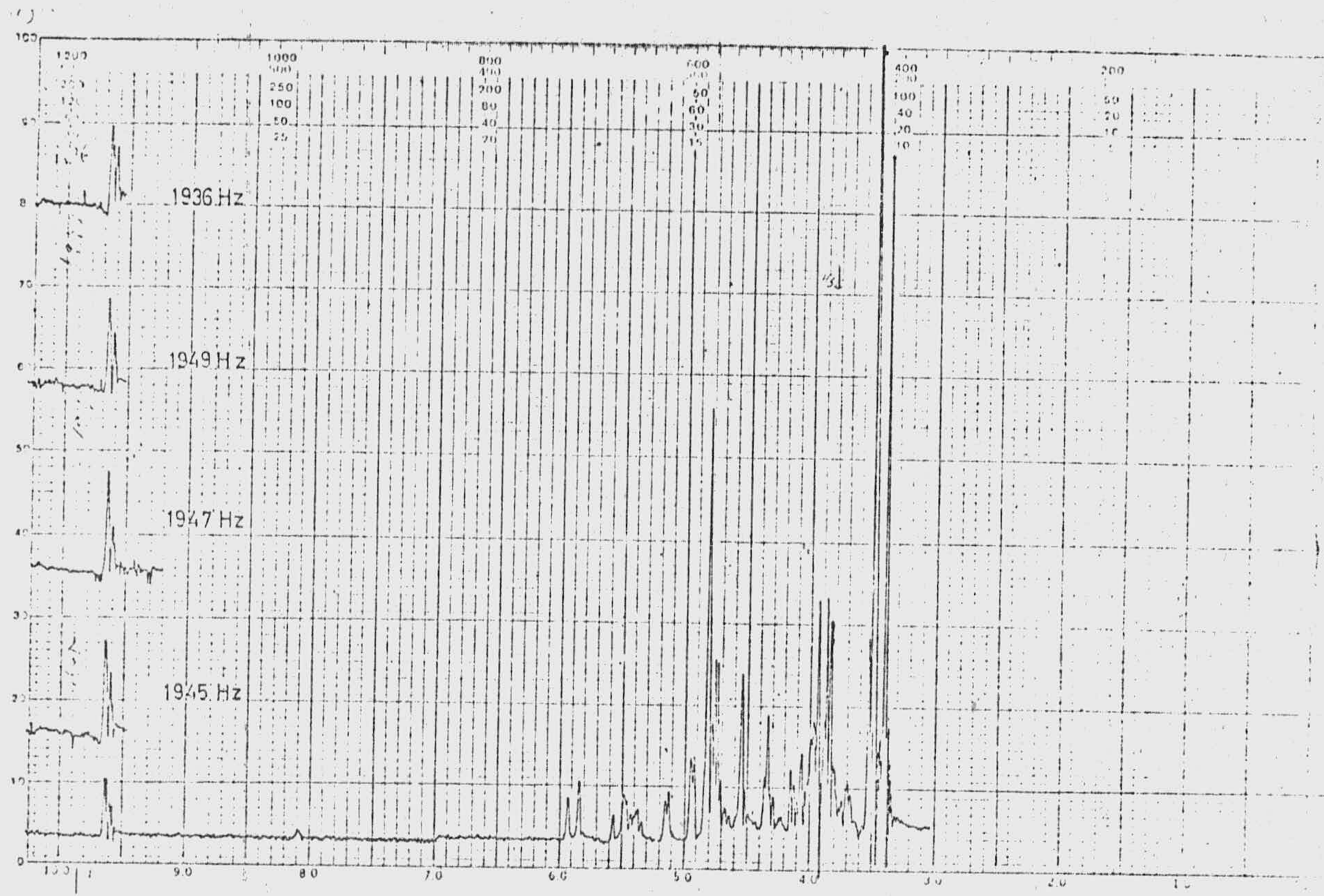
RMN 1.- Espectro del dialdehido (II), recién destilado.

p.p.m (doblete), con ligero predominio del primero.

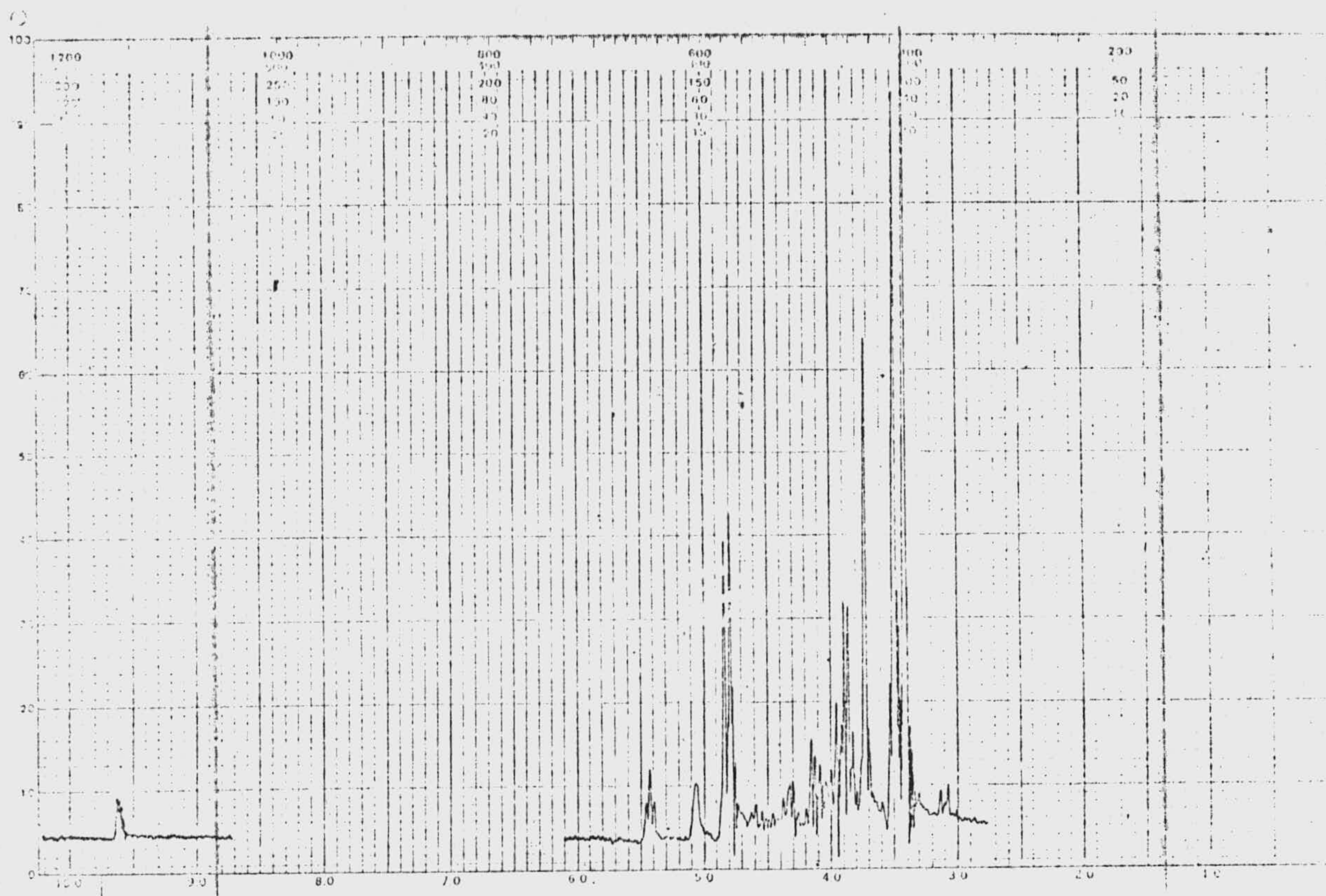
De todas las formas en equilibrio propuestas sólo la (II), (IIIa) y (IIIb) tienen grupo aldehído libre, por lo que se debe esperar que las señales mencionadas sean asignables a algunas de ellas.

Los resultados de las experiencias de desacoplamiento realizadas nos permiten poner en duda la existencia de la fórmula dicarbonílica (II) y asignar las señales a 9,63 y 9,58 p.p.m a los grupos formilos de las formas ciclohemiacetálicas, ya que hemos comprobado que los protones acoplados con los hidrógenos aldehídicos resuenan a campos muy próximos y, por lo tanto, han de ser químicamente análogos. Efectivamente, en el espectro RMN 2 se observa que al irradiar a 1.936 Hz se modifica solamente la señal a 9,58 p.p.m, mientras que al hacerlo a 1.945 es sólo la de 9,63 p.p.m la que se transforma en singlete. Si las dos señales fuesen debidas a los dos grupos formilos de (II) se deberá esperar que los hidrógenos alfa y alfa prima, respecto de los formilos, resuenen a campos bastante distintos, pues su naturaleza química es también muy diferente. Sin embargo, si tales absorciones se interpretan como debidas a los dos grupos formilos libres de (IIIa) y (IIIb), la situación que deberá esperarse es la que se presenta realmente.

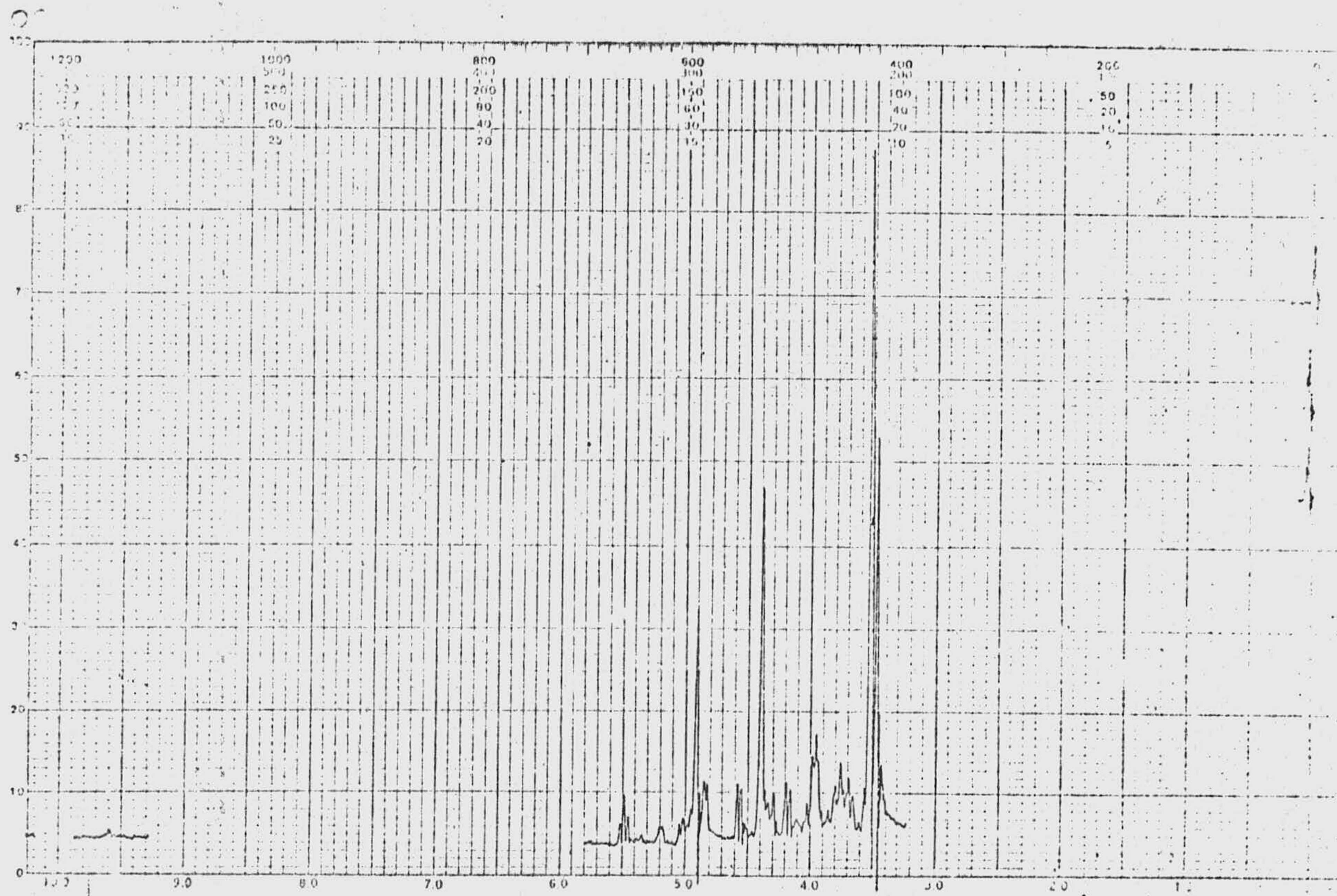
c) En la zona de resonancia de los grupos metoxilos se pueden caracterizar cuatro señales, de las que dos son de gran intensidad y dos de pequeña. Las dos primeras (3,4 p.p.m. y 3,5 p.p.m, singletes) pueden ser debidas a grupos metoxilos en (IVa) y (IVb), que son las formas predominantes en el dialdehído anhidro, mientras que las de desplazamientos químicos de 3,48 y 3,52 p.p.m pueden interpretarse como debidas a los grupos referidos en (IIIa) y (IIIb).



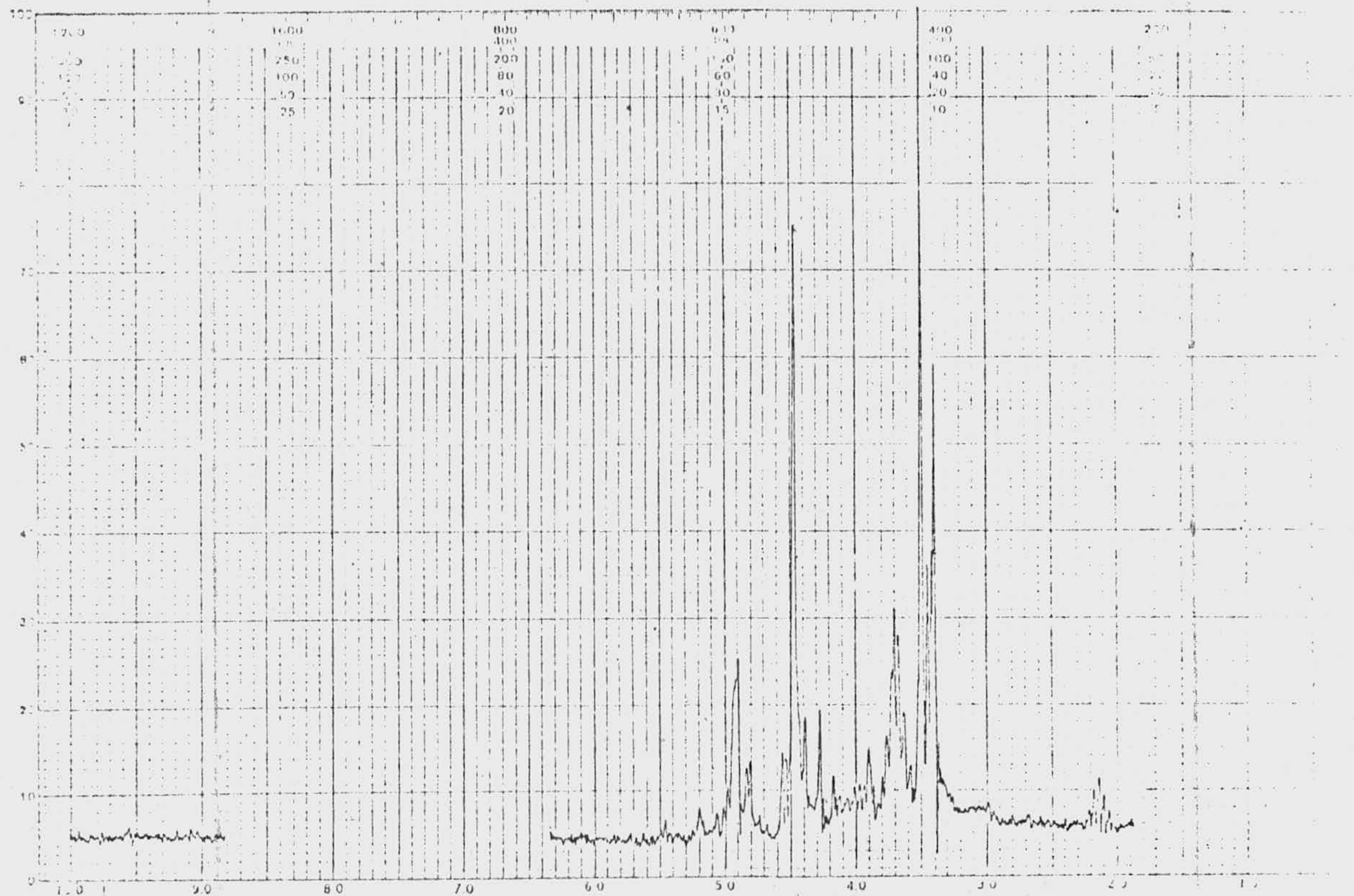
RMN 2.- Irradiaciones efectuadas en la misma muestra del RMN 1



RMN 3.- Espectro del dialdehido (II) tras la adición de 6 microgotas de agua pesada.



RMN 4.- Espectro del dialdehido (II) tras la adición de 30 microgotas de agua pesada.



RMN 5.- Espectro del dialdehído (II) tras la adición de 40 microgotas de agua pesada.

Es evidente que, dada la dificultad que entraña resolver un espectro de ésta complejidad, éstas asignaciones hay que entenderlas como probables, sin pretender en ningún caso, admitirlas como rigurosamente ciertas.

d) Por último, los espectros RMN 3, 4 y 5 se han obtenido adicionando microgotas de agua pesada (6, 30 y 40 respectivamente) a la solución en hexadeuteroacetona que sirvió para registrar los espectros anteriores.

En ellos puede apreciarse que desaparecen gradualmente los protones de los grupos formilos a 9,63 y 9,58 p.p.m, al tiempo que se altera considerablemente el resto del espectro, dependiendo de la cantidad de agua adicionada, lo que hace pensar en la aparición de distintas estructuras de hidratos.

En resumen, apoyándonos en los datos polarimétricos y espectroscópicos encontrados, creemos que el dialdehído en estudio, en su forma anhidra, se presenta en un equilibrio de formas bicíclicas (75-80 %) y monocíclicas (20-25 %) con ausencia total, o casi total, de la forma dicarbonílica. De todas éstas formas, las de mayor reactividad son las ciclohemiacetálicas (IIIa y IIIb), lo que se puede confirmar por los siguientes resultados de tipo químico:

a) Aunque se pueden oxidar o reducir los dos grupos formilos del dialdehído a grupos carboxilos e hidroximetilo, respectivamente, se ha descrito que también son posibles procesos de oxidación (21) y reducción (26) selectiva de uno sólo de los grupos formilos, justamente del que queda libre en las formas ciclohemiacetálicas. Estas reacciones se han realizado sobre dialdehído hidratado, lo que viene a confirmar la presencia del hidrato (V) en el mismo.

b) En polarografía, se ha descrito una doble

onda polarográfica.

c) Se ha descrito que el tratamiento del dialdehído con metanol conduce a la formación del producto (XX), derivado de la forma ciclohemiacetálica.

d) Por último, nosotros hemos encontrado que el tratamiento del dialdehído con hemiester malónico, malonato de dietilo y de dimetilo conduce también, como se discute más adelante, a derivados de la fórmula ciclohemiacetálica.

3.2.- Condensaciones del aldehido diglicólico y del α (S)-metoxi, α' (R)-hidroximetil diglicolaldehido con compuestos metilén-activos tipo $R-CH_2-COOH$.

Dada la especial disposición espacial de los dos grupos formilos en el aldehido diglicólico y sus derivados encuadrados en el primer grupo de la clasificación que hicimos en la Introducción, es de esperar que las propiedades de éstas sustancias no sean una simple duplicación de las que poseen los monoaldehidos, sino que cabe pensar en una mutua dependencia entre los dos grupos funcionales, que puede traducirse en la formación de compuestos cíclicos, con uno o más heteroátomos, al reaccionar con compuestos con hidrógenos, aún debilmente activos. De acuerdo con lo que acabamos de decir, se encuentran los resultados obtenidos por J.J. Giménez Martínez (2) relativos a la formación de hidratos en el dialdehido (I) y los encontrados por F.J. López Aparicio, A. Espinosa Ubeda y F. Zorrilla Benítez (3) en el estudio de la formación de acetales en el mismo dialdehido. En los dos casos mencionados se demuestra que existe una preferencia hacia la formación de combinaciones cíclicas, aún cuando en el segundo (3) los autores encontraron que con metanol, etanol ó n-propanol un gran exceso de alcohol favorece la formación de productos acetálicos abiertos, para lo cual los dos grupos formilos podrían haber actuado independientemente, como si fuesen parte de moléculas de monoaldehido.

En el dialdehído (II) se presenta una situación singular, pues, aunque teóricamente la molécula posee también dos grupos formilos, los estudios anteriores sobre la forma monohidratada y los nuestros sobre la forma anhidra parecen confirmar la existencia de un equilibrio de estructuras, en el que predominan la, ó las, formas cíclicas hemiacetálicas. Por otra parte, del estudio de la reactividad de (II) se deduce que, o bien se encuentra preferentemente en la estructura hemiacetálica (III), o ésta posee una mayor reactividad que las demás. De todo ello se puede deducir que, en el caso del dialdehído (II) los dos grupos formilos presentan distinta reactividad, por lo que puede ser posible la formación de derivados a través del grupo más reactivo, permaneciendo el otro bloqueado, en forma hemiacetálica, con el grupo hidroximetilo. Ultimamente, F. Zorrilla ha demostrado la exactitud de ésta hipótesis, al estudiar la formación de acetales a partir de (II)(56).

Dentro de los compuestos con hidrógenos activos podemos distinguir dos grandes grupos, principalmente:

a) Aquellos en los que la activación se debe a la presencia de un átomo de oxígeno o nitrógeno, es decir, compuestos O-H y N-H activos, tales como el agua, los alcoholes y las aminas primarias y secundarias.

b) Los compuestos con C-H activos.

Dentro de éste último grupo se pueden distinguir, a su vez, los nitroderivados alifáticos y los compuestos β -dicarbonílicos, β -carbonil-carboxílicos, β -cianocarbonílicos, etc.

Nosotros nos hemos interesado en el estudio de las condensaciones que se pueden producir entre los dialdehídos (I) y (II) con compuestos metilén-activos, en los que la activación no es producida por grupos nitros.

Como dialdehidos hemos elegido los dos antes mencionados por varias razones: En primer lugar, porque cada uno de ellos es representante de los dos tipos estructurales de dialdehidos, que hemos definido en la Introducción. En segundo, porque en el aldehido diglicólico, la sustancia más simple del grupo, no han sido nunca estudiadas estas condensaciones y, creemos que su esclarecimiento puede ser útil para la mejor comprensión de las de los demás dialdehidos. Por último, hemos seleccionado el dialdehido (II) porque, al ser derivado de un glicósido, éstas reacciones pueden dar lugar a la reintegración del ciclo de piranósido, como sucede frente a nitróderivados alifáticos, lo que puede ofrecer una ruta interesante para la síntesis de glicósidos ramificados.

3.2.1.- Condensaciones entre el aldehido diglicólico con compuestos metilén-activos tipo $R-CH_2-COOH$.

El aldehido diglicólico que se ha utilizado en éstas reacciones es la forma hidratada que proviene de la oxidación directa de la $\alpha-\alpha'$ -diglicerina con metaper-yodato sódico.

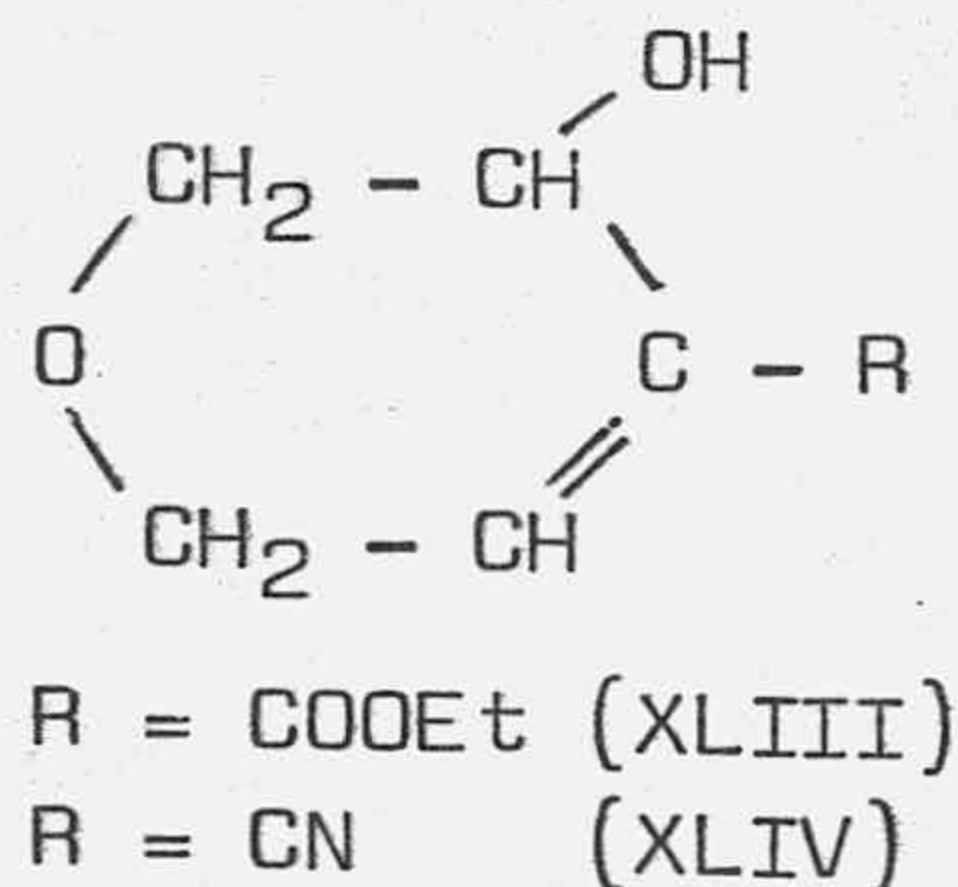
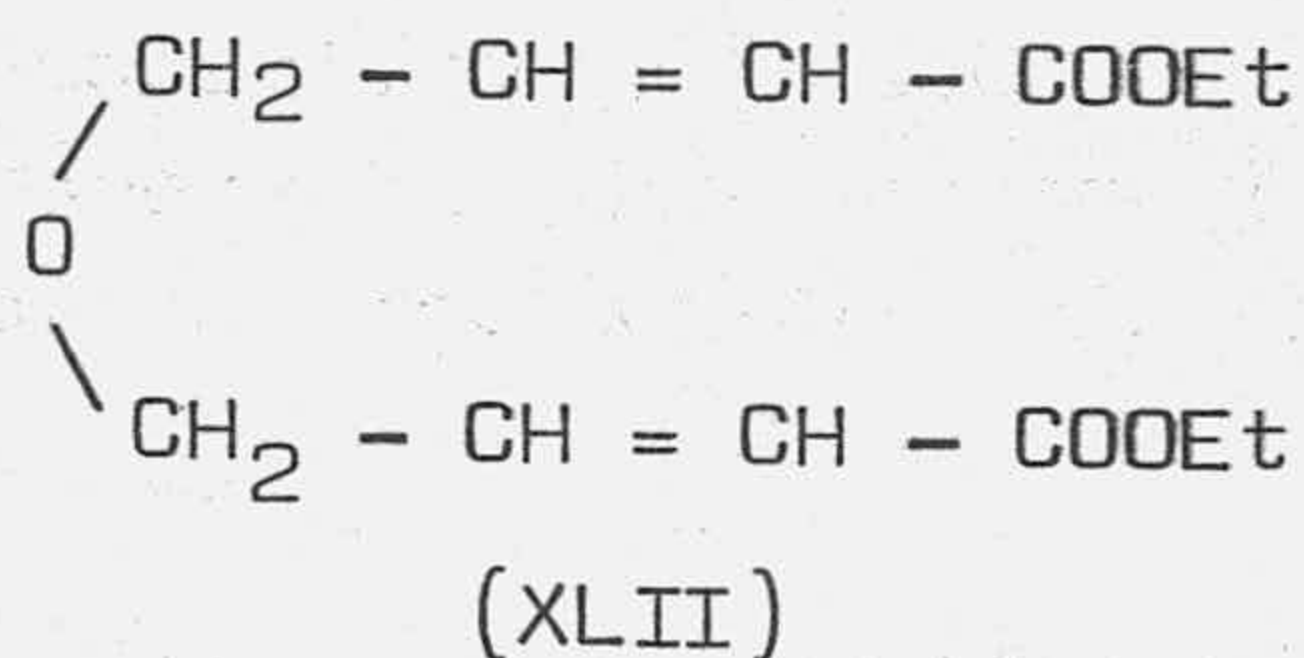
Como compuestos metilén-activos hemos empleado el malonato de monoetilo (hemiéster malónico) y el ácido cianacético. El ácido acetilacético también se ha utilizado en una ocasión, pero los resultados fueron negativos, no lográndose aislar productos en este caso.

En todas las reacciones realizadas la relación dialdehido/compuesto metilén-activo fué 1:1,1. Los reactivos se disolvieron en piridina, adicionándose a continuación trazas de piperidina. Se ha observado que sin piperidina las reacciones no se producen.

Las reacciones se completan dejando estar a temperatura ambiente los reactivos durante un tiempo com

prendido entre 120 y 150 horas, lo que se puede demostrar siguiendo la variación del espectro de R.M.N. en el crudo reaccionante.

Transcurrido el tiempo de la reacción se calienta la mezcla a bañomaría a 80° C, durante media hora para favorecer la descarboxilación total, tanto del compuesto metilén-activo inalterado como de los posibles productos de reacción. Después se eliminan al rotavapor la mayor parte de los volátiles y el resto que queda se destila, con fraccionamiento, en bomba de aceite. De esta forma se lograron aislar en el caso de la reacción de (I) con hemiester malónico dos productos, que responden a las estructuras (XLII) y (XLIII), mientras que en la reacción del mismo dialdehído con ácido cianacético sólo se ha logrado aislar la sustancia de estructura cíclica (XLIV)



Estos resultados pueden interpretarse de la siguiente manera: En una primera fase debe existir una reacción de un mol del componente activo sobre uno de los grupos formilos del dialdehído, originando el intermedio (XLV). Este intermedio tiene dos alternativas:

a) Condensarse intramolecularmente, a través del grupo formilo y el segundo hidrógeno activo, todavía presente en la molécula, originando así otro intermedio (XLVI), a partir del cual, por un proceso de descarboxi-

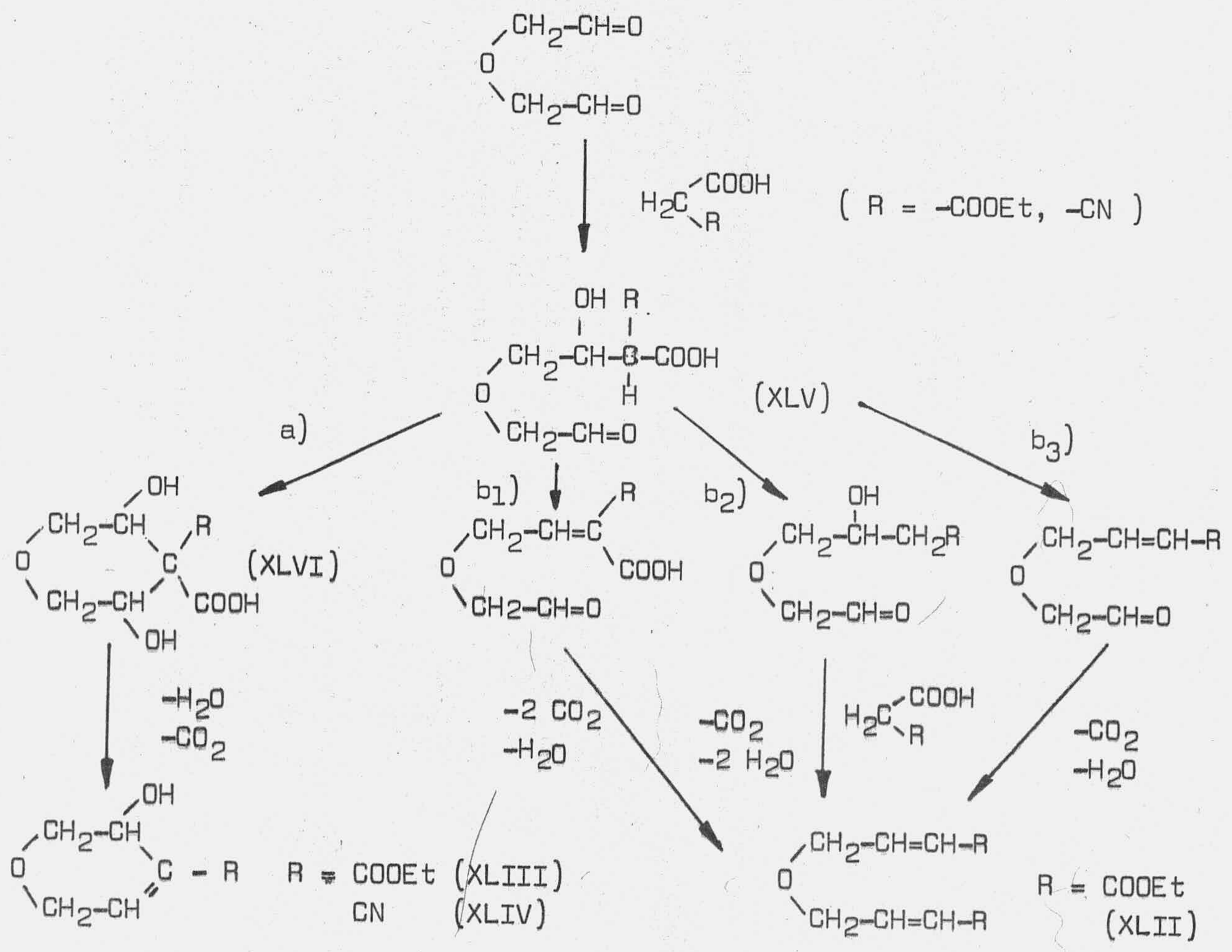
lación-deshidratación, simultáneo o consecutivo, se obtendrían los compuestos cíclicos.

b) El intermedio (XLV) puede sufrir otra reacción en competencia con el proceso a). Desde un punto de vista exclusivamente teórico, (XLV) puede optar por una de estas tres alternativas: 1) deshidratarse, 2) descarboxilarse y 3) sufrir una descarboxilación-deshidratación. En los tres casos desaparecería la actividad del átomo de hidrógeno: en el primero y tercero porque desaparece el átomo de hidrógeno y en el segundo, porque al desaparecer el grupo carboxilo desaparece también una de las causas de la actividad.

De éstas tres posibilidades, creemos más probable la última, es decir, la deshidratación-descarboxilación concertada. Las bases en contra de los procesos b_1) y b_2), aunque no rigurosamente argumentadas, son las siguientes: 1) De acuerdo con las experiencias de Corey la descarboxilación es más difícil en los ácidos α - β no saturados; 2) La deshidratación de una estructura como el hidroxiácido (XLV) será tanto más fácil cuanto mayor sea la actividad del protón en α , que dependerá a su vez del efecto activante del grupo R. Nuestros resultados, comparando la condensación del ácido cianacético con la del hemiester malónico, resultan opuestos a ésta predicción ya que en el primero sólo se forma producto cíclico que requiere el mecanismo a).

El mecanismo b_2) lo consideramos improbable por haber disminuído grandemente la actividad de los protones en α y, con ello, la tendencia a formar doble enlace.

El mecanismo b_3), por el contrario, está apoyado por múltiples antecedentes de reacciones de deshidratación-descarboxilación en piridina; cosa que no es necesario relacionar aquí.



De acuerdo con éstas hipótesis, si existe una competencia entre los procesos a) y b) y, el grupo R de la estructura (XLV) es factor decisivo, podemos considerar que mientras en el caso de $R = -COOEt$ hemos aislado los productos cíclicos y acíclicos, en el caso $R = -CN$ sólo se ha obtenido el cíclico. La preponderancia de éste último será debido a una mayor activación del protón en α con adición al segundo grupo formilo para dar el diol cíclico (XLVI), que en una reacción de eliminación-descarboxilación, formará el ciclo no saturado del único producto identificado (XLIV).

3.2.1.1.- Condensación del aldehído diglicólico con hemiester malónico. Síntesis de di-(γ -hidroxicrotonato de etilo) (XLII) y 4-carbetoxi, 5-hidroxi, Δ^3 -dihidropirano (XLIII).

La evidencia experimental que se tiene de ésta reacción (ver Parte Experimental) la constituye el haber aislado de la misma dos fracciones de destilación. En la más volátil, se puede demostrar la existencia del producto (XLIII), que aparece como un líquido viscoso, incoloro, mientras que, en la de mayor punto de ebullición se encuentra la sustancia (XLII), que se puede destilar como un líquido siruposo, incoloro, que solidifica por permanencia, dando unos cristales de punto de fusión aproximadamente $30^{\circ} C$, para los que fallaron todos los intentos de recristalización.

Con fines analíticos, cada fracción, por separado, se redestiló, y, sobre estos redestilados se hicieron las distintas medidas de tipo físico.

En las condiciones experimentales utilizadas por nosotros no se ha logrado el aislamiento de otros productos distintos.

La estructura de di-(δ -hidroxicrotonato de etilo) (XLII) se ha propuesto en función de los datos analíticos, espectroscópicos y químicos que a continuación se detallan:

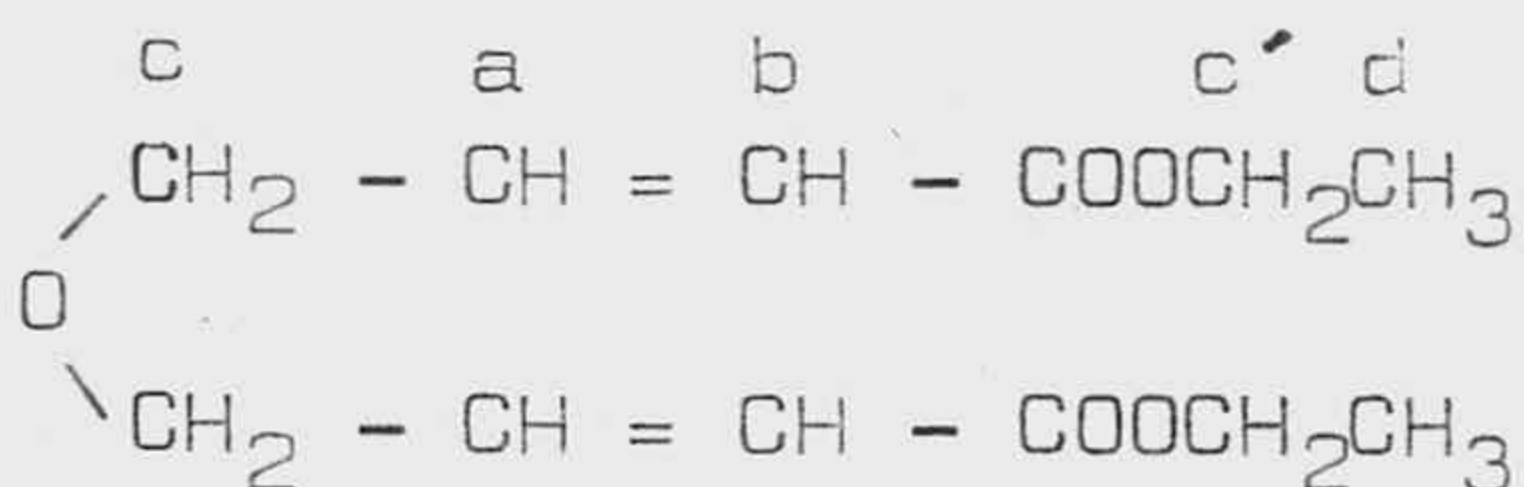
a) El análisis elemental está de acuerdo con una fórmula empírica $C_{12}H_{18}O_5$, que puede interpretarse como consecuencia de un proceso de condensación entre un mol de dialdehído ($C_4H_6O_3$) y dos moles de hemiestér malónico ($C_{10}H_{16}O_8$) con eliminación de dos moléculas de anhídrido carbónico y dos de agua, es decir, como consecuencia de un proceso tipo b) del esquema anterior.

b) En el espectro IR 7 se observa la ausencia de grupo hidroxilo, la presencia de una fuerte absorción a 1715 cm^{-1} , debida a grupo carbonilo de éster α - β -insaturado y otra banda de intensidad media a 1660 cm^{-1} debida a doble enlace etilénico. En la Parte Experimental se incluye el estudio completo de todos los espectros.

c) El espectro UV 3 muestra una λ_m a 218 nm ($\epsilon = 9868$), concordante asimismo con un éster α - β -insaturado.

d) El espectro de RMN 6 es perfectamente compatible con la estructura propuesta, tanto en lo concerniente a desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento observadas, como en lo relativo a la integración de la curva espectral.

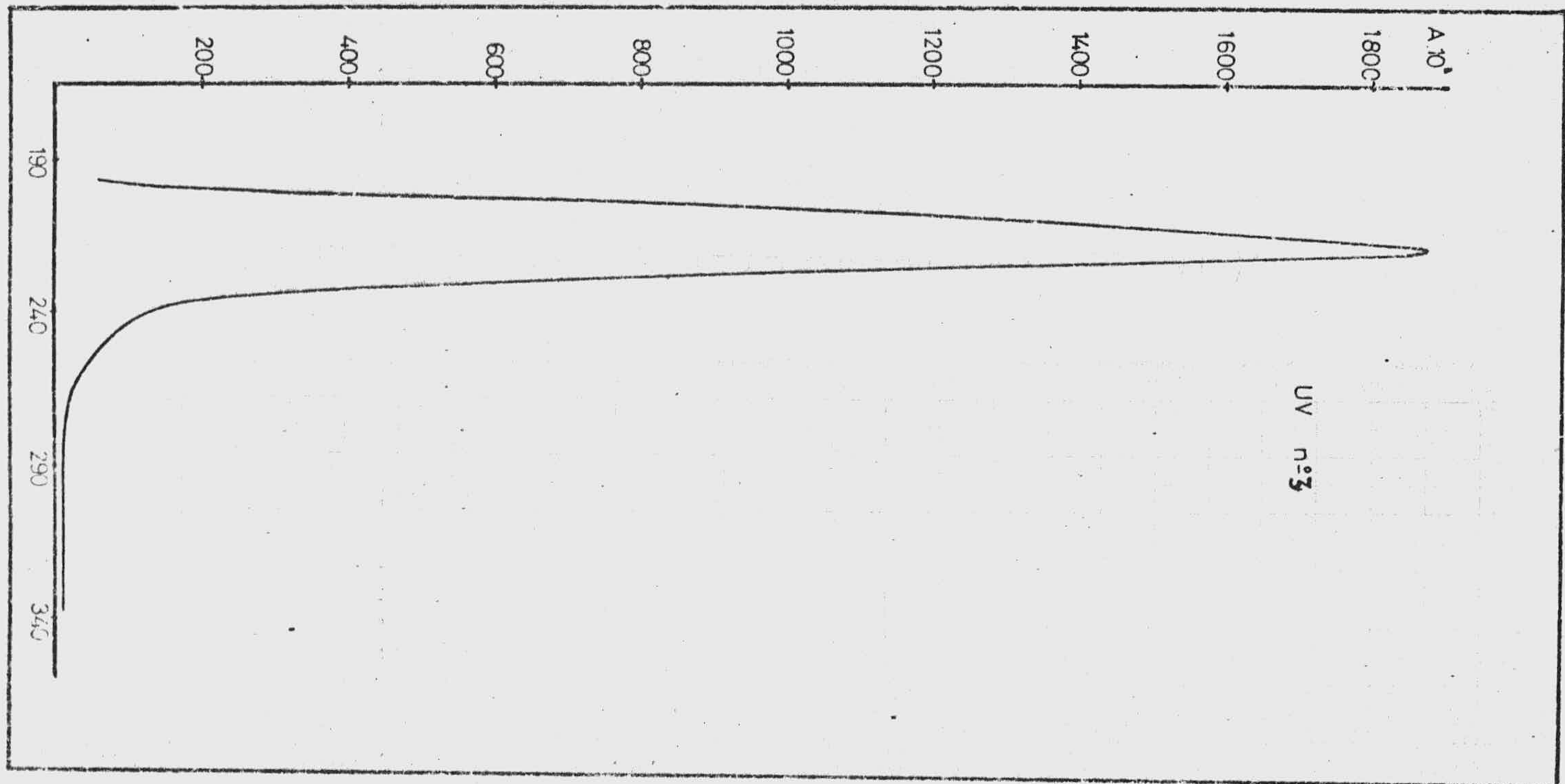
En la siguiente fórmula se han clasificado los distintos protones, según sus desplazamientos químicos:



(XLVII)



IR 7.- Espectro del di-(α -hidroxicrotonato de etilo).



UV 3.- Espectro Ultravioleta, en etanol, del di-(γ -hidroxicrotonato de etilo).

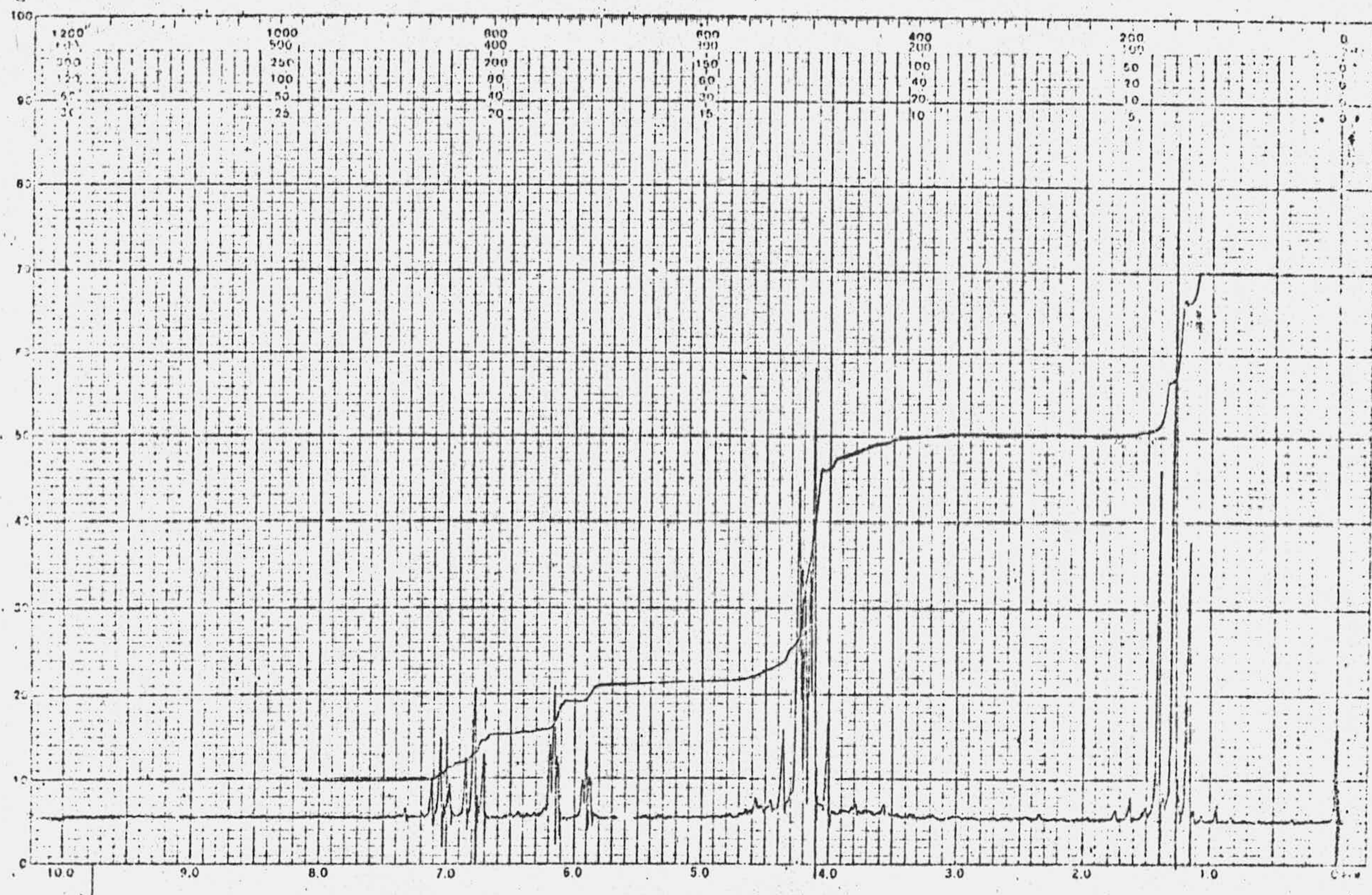
La simetría de la molécula es responsable de la simplicidad que se observa en éste espectro.

De los dos protones vinílicos se ha asignado como a el que se encuentra conjugado con el grupo carbonilo del éster, porque es el que se encuentra más des-pantallado, apareciendo así a campos más bajos, debido al efecto -M del carbonilo y a su transmisión a través del sistema conjugado. El protón a se encuentra acoplado con el otro protón vinílico, el b, y con el grupo metile no contiguo. Cabe esperar, así, que aparezca como doble triplete. El desplazamiento químico lo podemos dar para cada conjunto de tres señales: la que aparece a campo más bajo se localiza a delta 7,05 p.p.m. y el más alto a delta 6,78 p.p.m. (Todos los valores de desplazamientos químicos se darán en valores deltas). El desplazamiento químico real del protón a debe ser calculado matemáticamente, puesto que no se puede leer directamente en el espectro. Este valor resulta 6,89 p.p.m.

La constante de acoplamiento J_{ac} es de 4,5 c.p.s. La constante J_{ab} , entre los dos protones vinílicos es de 16 c.p.s., valor que se encuentra en completo acuerdo con una configuración trans para los dos dobles enlaces. No tenemos ninguna evidencia de que se haya formado el isómero todo cis, ó el cis-trans.

El protón b, también debe dar lugar a un doble triplete puesto que se encuentra acoplado con el a y, alílicamente con los c. El doble triplete se localiza a 6,15 y 5,90 p.p.m. y el desplazamiento químico real es de 6,03 p.p.m. La constante del acoplamiento vinílico vale, como en el caso anterior, 16 c.p.s, mientras que la J alílica es, como debe esperarse, de sólo 1,5 c.p.s.

Los protones c y c' aparecen, practicamente, en el mismo campo, aún cuando dan origen a señales diferentes, que pueden ser observadas directamente.

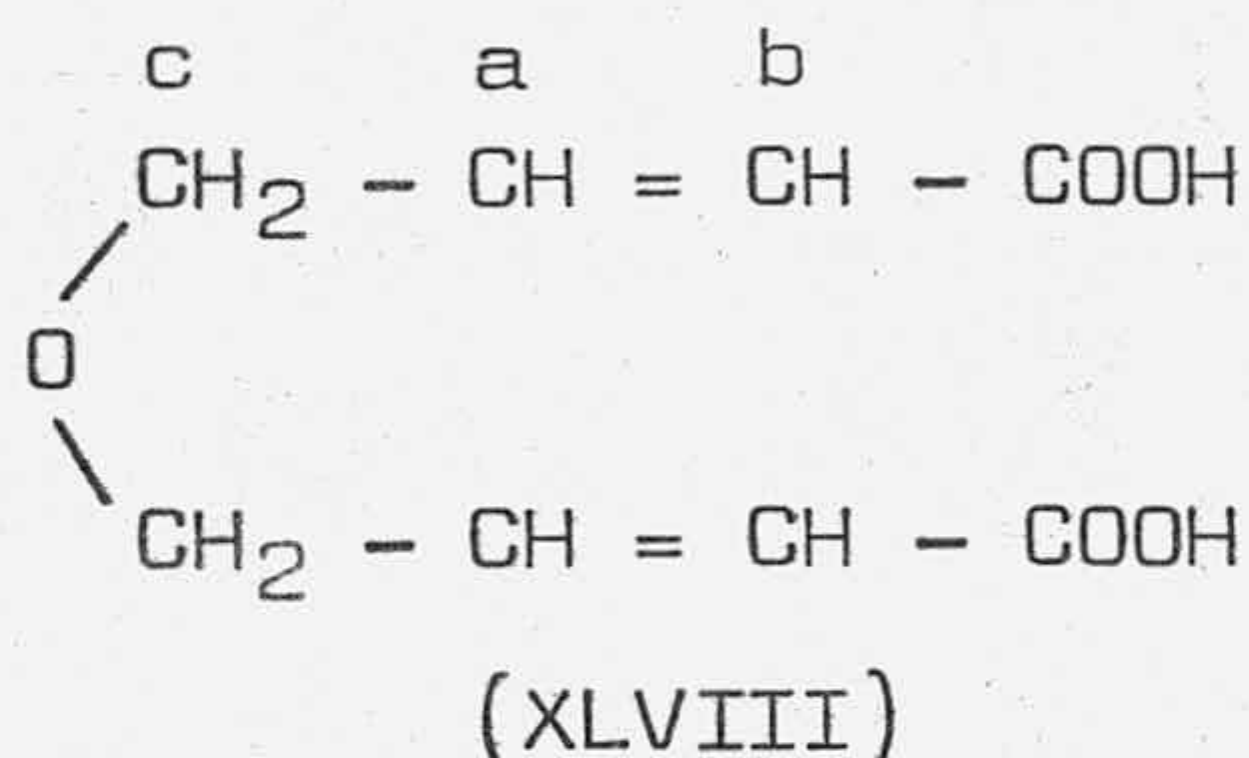


RMN 6.- Espectro del di-(γ -hidroxi crotonato de etilo).

Para los protones c debe esperarse un doble do-
blete, debido a sus acoplamientos vecinal (con el protón a) y alílico (con el protón b). En el espectro se obser-
van tres de las cuatro señales, y la cuarta queda englo-
bada por una de las bandas centrales del cuádruplete de-
bido a los protones c'. El desplazamiento químico de los
hidrógenos c es de 4,18 p.p.m, y las constantes vecinal
y alílica 4,5 y 1,5 c.p.s, respectivamente, como se vió
ya para los protones a y b.

Por último, los protones c' y d dan lugar al
sistema A_2X_3 , cuádruplete y triplete, respectivamente,
que puede observarse directamente en el espectro. El des-
plazamiento químico de c' es de 4,18 p.p.m. y el de los
d 1,18 p.p.m. La constante de acoplamiento es de 7,5
c.p.s, valores todos en franco acuerdo con los teóricos.

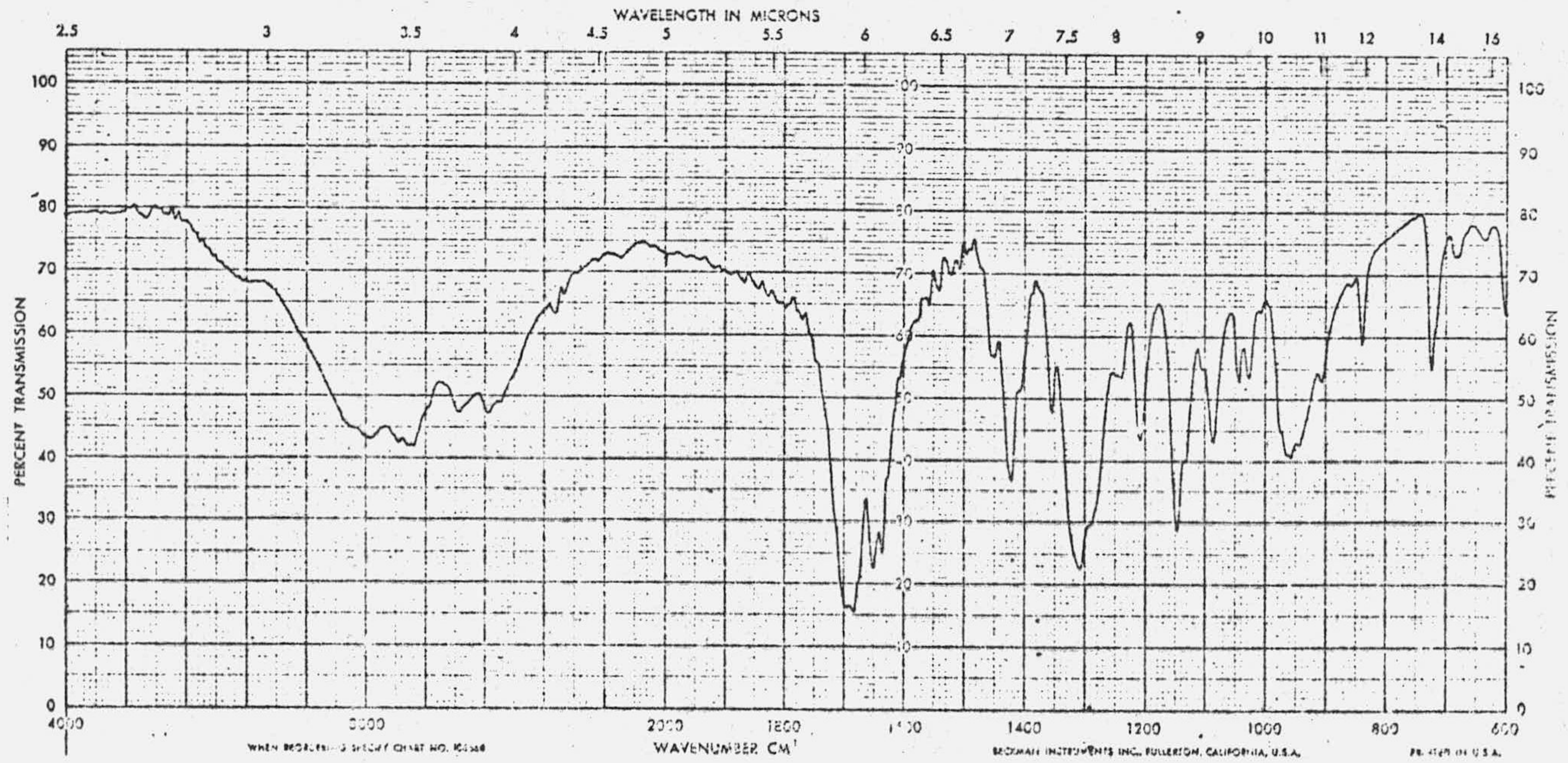
e) Se ha conseguido la preparación del ácido
que resulta de la hidrólisis del diéster (XLII). La
estructura del diácido (XLVIII)- ácido di-(γ -hidroxicro-
tónico)- se ha determinado por análisis elemental, equi-



valente de neutralización y espectros IR y RMN.

El análisis elemental es concordante para la
fórmula propuesta.

La determinación del equivalente de neutraliza-
ción dió el valor 186,6 (valor teórico 186).



IR 8.- Espectro del ácido di-(γ -hidroxicrotónico).

En el espectro IR 8 se observa la desaparición de la banda de absorción del éster α - β -insaturado, la presencia de absorción de grupo carboxilo y la debida a la tensión del grupo carboxilo y doble enlace etilénico, entre otras cosas.

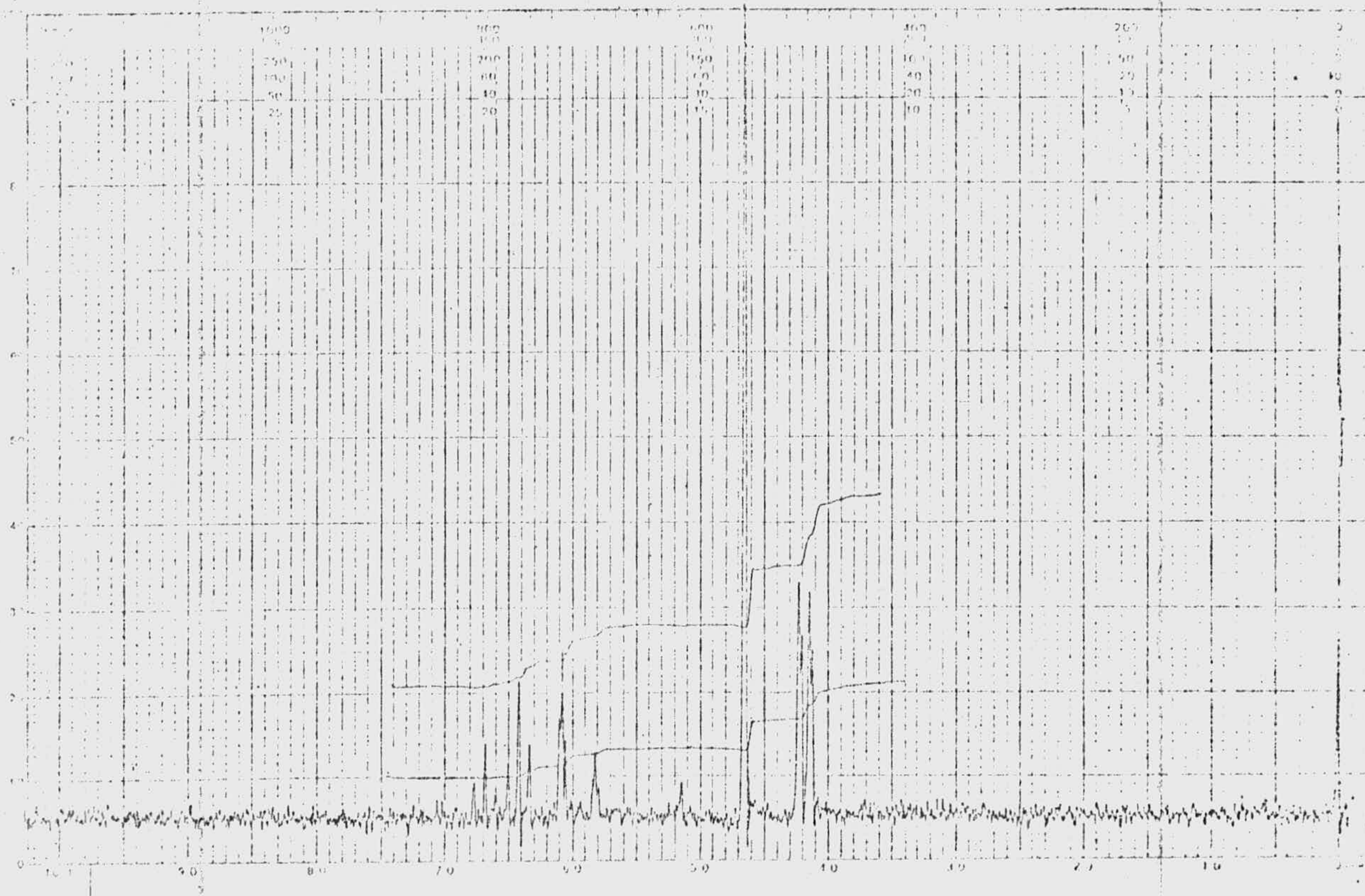
El espectro RMN 7 de (XLVIII) es también compatible con la estructura propuesta y tiene además el valor de completar el de (XLII), puesto que en el diácido sólo existen los protones que hemos denominado como a, b y c en el éster.

En el diácido el protón a y el b dan origen a un sistema AB escindido en dos dobles triplete por el acoplamiento, vecinal y alílico, respectivamente, con los protones c. Los desplazamientos químicos son ahora distintos. El protón a dá dos triplete a 6,69 y 6,42 p.p.m, siendo su desplazamiento químico real de 6,52 p.p.m. El protón b, por su parte, dá origen a los dos triplete a 6,08 y 5,82 p.p.m. y su desplazamiento real es de 5,98 p.p.m. Puede observarse que éstos valores corresponden a campos mayores que en el caso del diéster, lo que es debido al menor efecto desapantallante del grupo carboxilo, respecto del carbetoxilo, debido a su menor efecto -M.

Las constantes de acoplamiento vinílica, vecinal y alílica, respectivamente, J_{ab} , J_{ac} y J_{bc} son 16, 6 y 1,5 c.p.s, lo que, de nuevo, está en concordancia con la configuración trans de los dobles enlaces.

Por último, los protones c se observan como doble doblete de forma clara, apareciendo, como en el caso anterior, a 4,18 p.p.m.

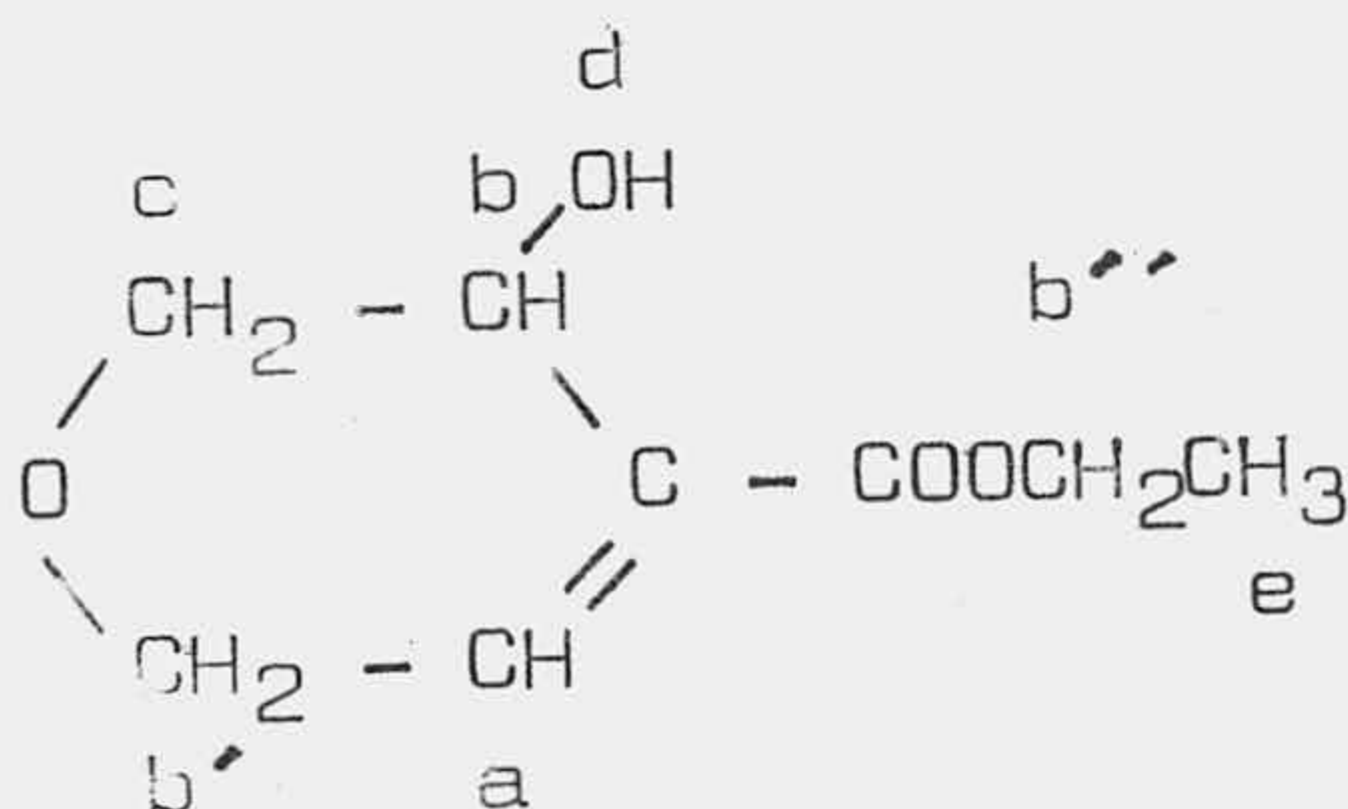
La integración de la curva espectral es concordante con la estructura propuesta.



RMN 7.- Espectro del ácido di-(χ -hidroxicrotónico).

f) Por último, hemos de comentar que la presencia del doble enlace etilénico en el éster se comprobó por adición de pequeñas cantidades de bromo, observándose que éste era adicionado rápidamente. La reacción se siguió por R.M.N. y se pudo comprobar la desaparición de los protones vinílicos. La reacción se hizo a escala espectroscópica y no se aislaron productos.

Por su parte, la estructura (XLIII) de 4-carbetoxi, 5-hidroxi, Δ^3 -dihidropirano, se ha propuesto basándose sólo en resultados analíticos y espectroscópicos.

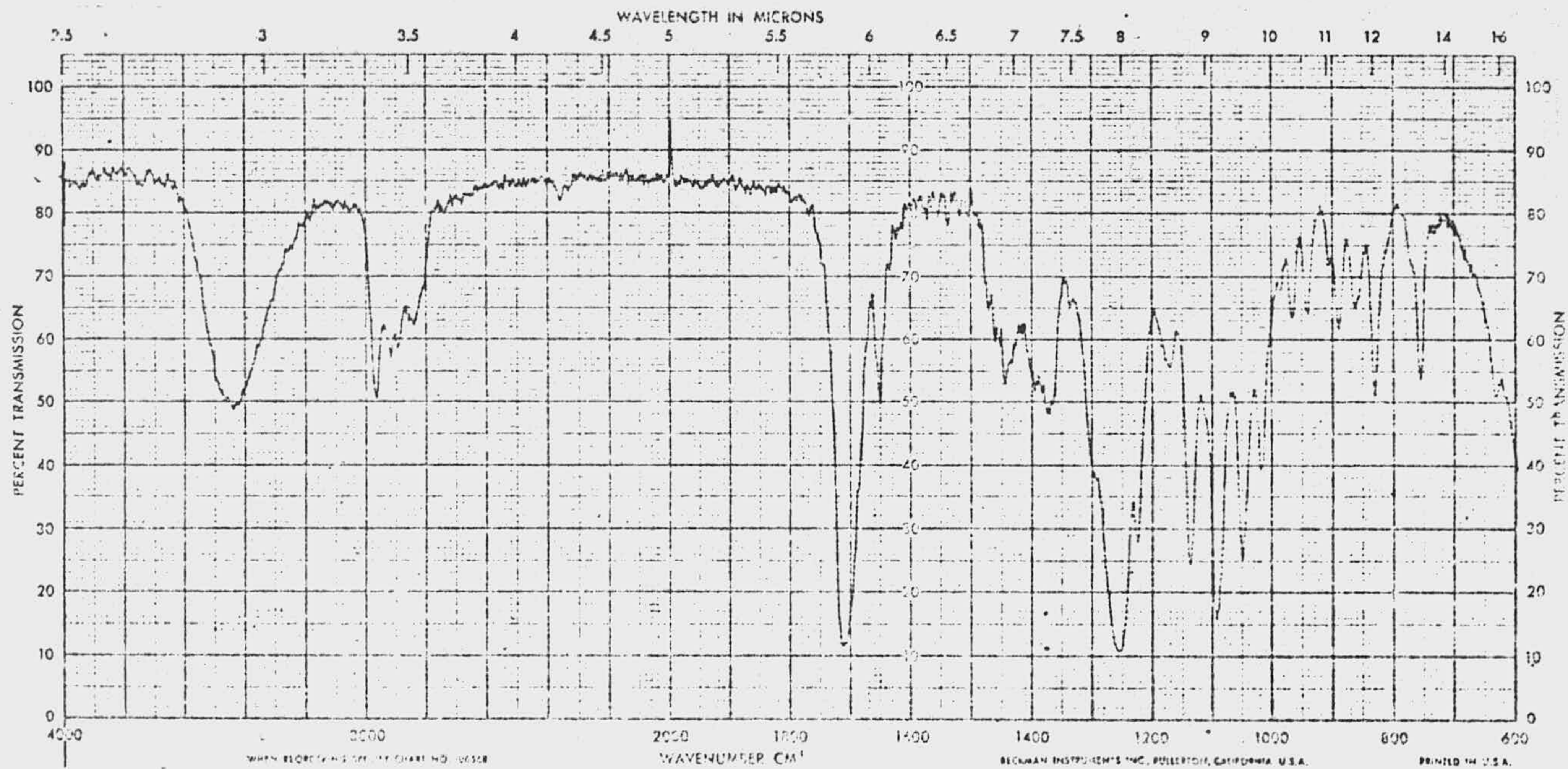


El análisis elemental está de acuerdo para una fórmula $C_8H_{12}O_4$, compatible con un proceso tipo a), es decir, con una condensación entre un mol de dialdehído y un mol de hemiester, con eliminación de una molécula de anhídrido carbónico y otra de agua.

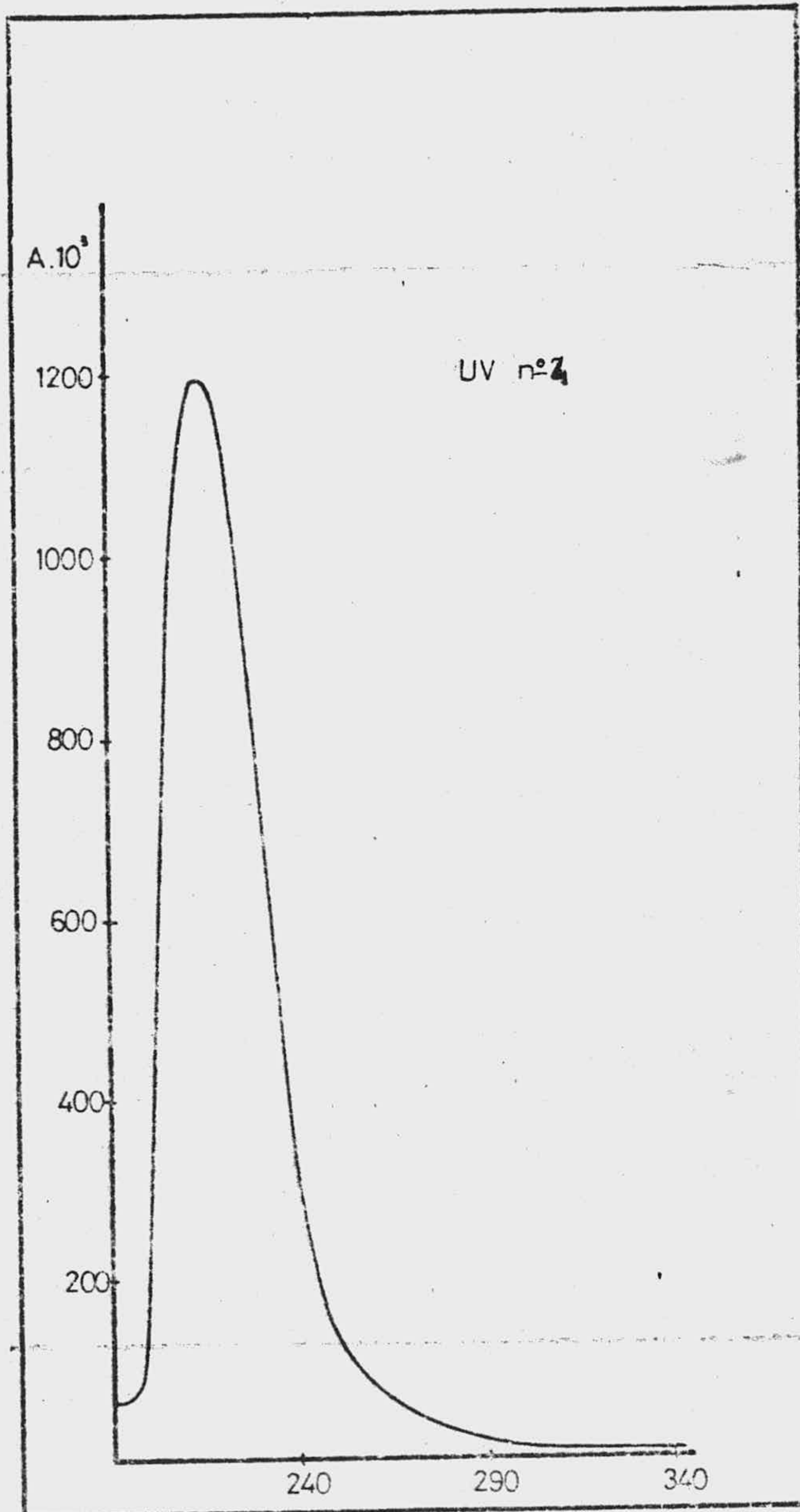
Comprobado por espectroscopía I.R. y por R.M.N la existencia de un grupo hidroxilo y otro carbetoilo, y sabiendo que el cuarto átomo de oxígeno forma parte de una unión tipo éter (en el dialdehído de partida), resulta un esqueleto de C_5H_7O , compatible con un ciclo de dihidropirano disustituído (IR 9).

En el espectro UV 4 se observa un máximo de absorción a 213 nm ($\epsilon = 6619$) ($c = 2,1 \cdot 10^{-4}$ molar en etanol), lo que está de acuerdo con la presencia de un éster α - β -insaturado.

El espectro de RMN 8 contribuye a terminar de aclarar la estructura propuesta en función de los resul-



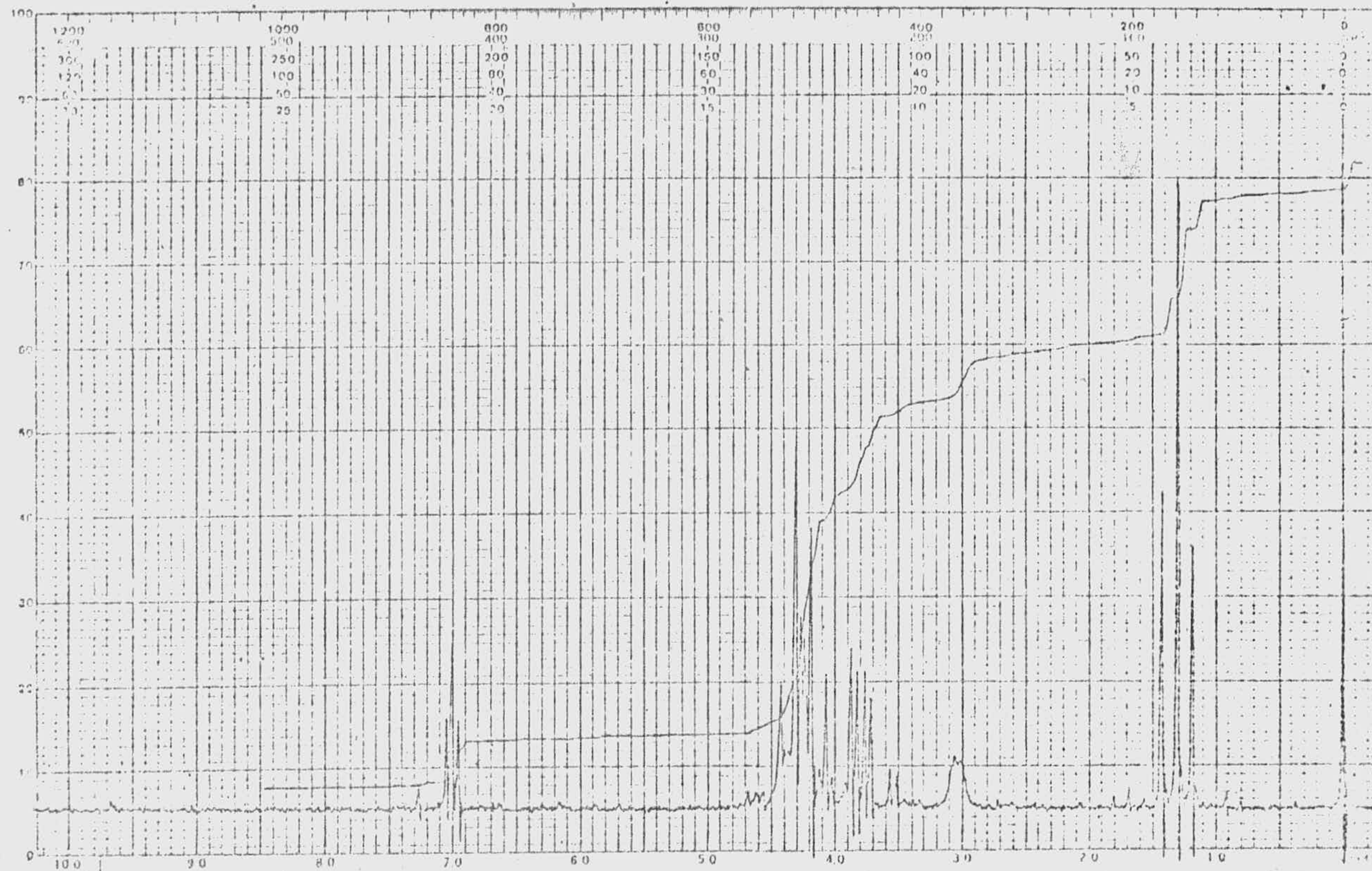
IR 9.- Espectro del 4-carbetoxi, 5-hidroxi, Δ^3 -dihidropirano.



UV 4.- Espectro Ultravioleta, en etanol, del 4-carbe_utoxi, 5-hidroxi, Δ^3 -dihidropirano.



00



RMN 8.- Espectro del 4-carbetoxi, 5-hidroxi, Δ^3 -dihidropirano.

tados anteriores y las consideraciones teóricas previamente establecidas.

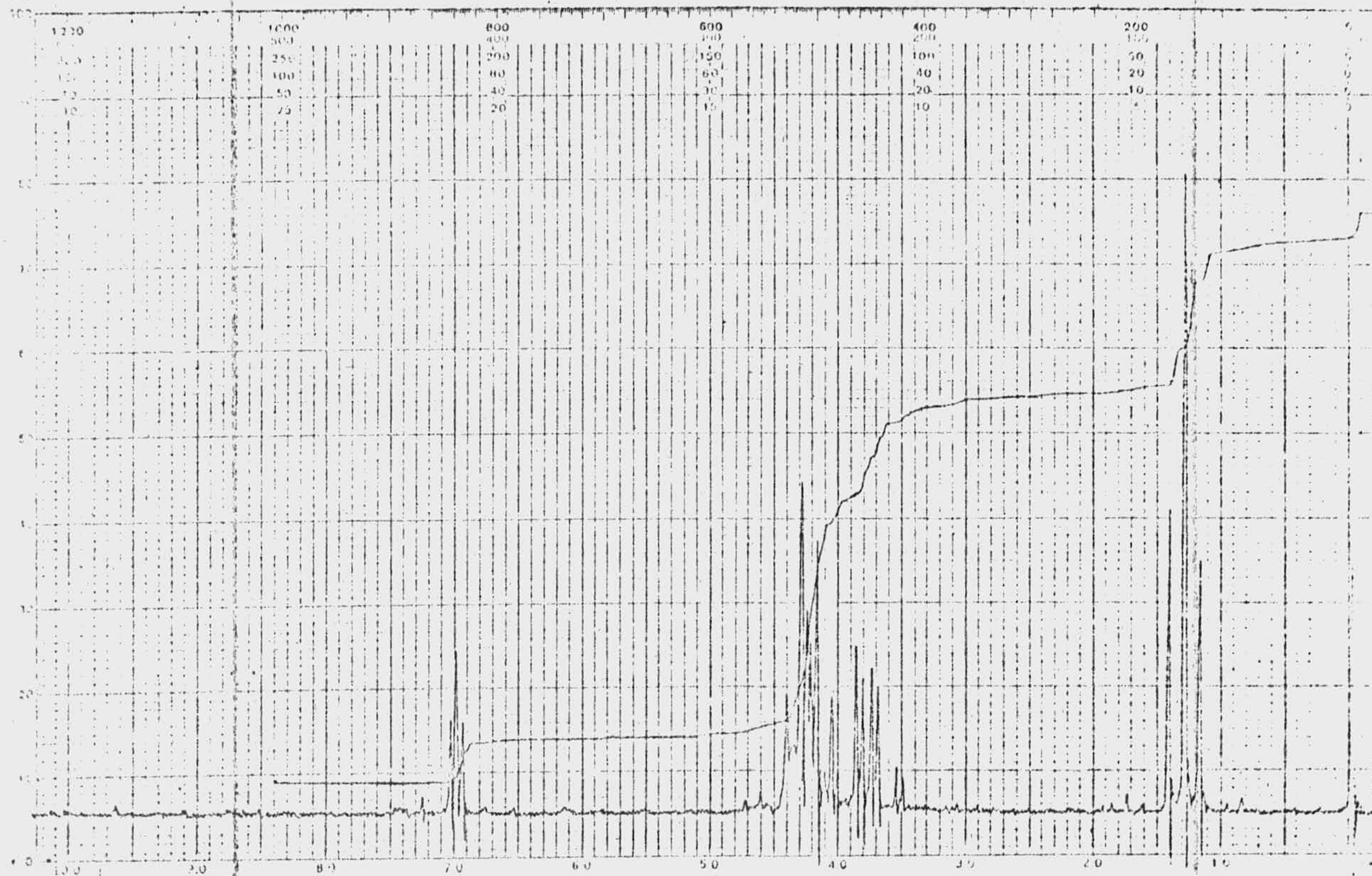
El dato más importante que se puede localizar en el espectro de R.M.N. del producto es la existencia de un triplete a 6,99 p.p.m. Por su desplazamiento químico ésta señal debe corresponder a protones vinílicos, y por su forma, sólo es compatible con una agrupación $\text{CH}_2\text{-CH=C}$. La integración de la curva da un valor relativo de un protón para ésta señal. Todos éstos datos están de acuerdo con la estructura propuesta, y no pueden ser explicados por otra diferente.

Este triplete se ha asignado al protón vinílico a. Los protones b, b', b'', y c aparecen entre 3,5 y 4,4 p.p.m. El protón hidroxílico d causa la señal ancha que aparece a 3,05 p.p.m. y, por último, los protones e dan lugar al triplete centrado a 1,28 p.p.m.

Cuando se realiza el cambio isotópico con agua pesada se obtiene el espectro RMN 9, en el que se puede observar la desaparición del protón hidroxílico.

Sobre el espectro RMN 9 se han reconocido los desplazamientos químicos de los protones que resuenan entre 3,5 y 4,4 p.p.m.

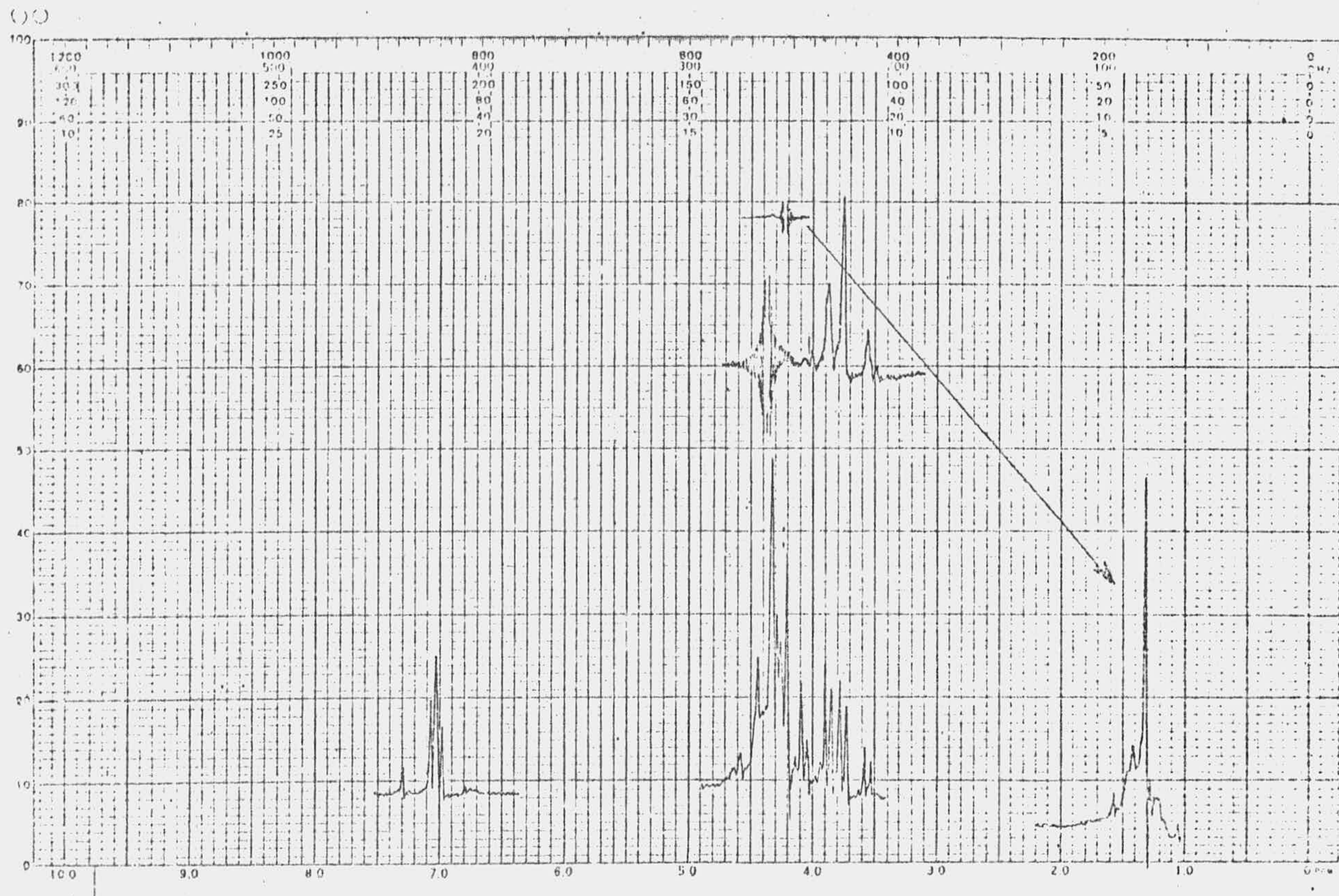
La señal más clara que aparece en esta zona es la debida a los protones c. Estos se encuentran acoplados con el b, formando un sistema ABX, en el que la parte X, correspondiente al protón b se encuentra enmascarada por otras señales. Los dos átomos de hidrógeno c no son iguales porque se encuentran formando parte de un ciclo. Si los denominamos como c (el hidrógeno quasi ecuatorial) y c' (el átomo quasi axial) será posible distinguirlos en el espectro. El c aparecerá a más bajo campo, originando cuatro señales, de las que en el espectro se distinguen perfectamente dos. El protón c' aparecerá



RMN 9.- Espectro del 4-carbetoxi, 5-hidroxi, Δ^3 -dihidropirano, intercambiado con agua pesada.



RMN 10.- Irradiaciones efectuadas sobre la muestra del RMN 8.

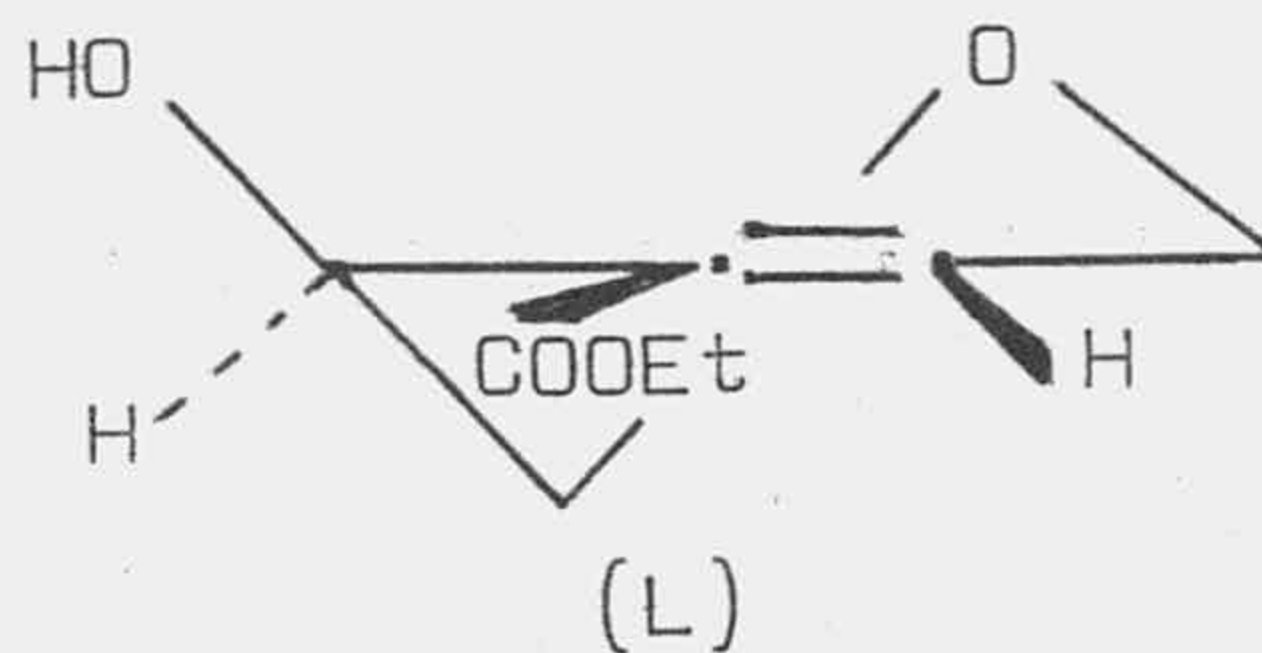
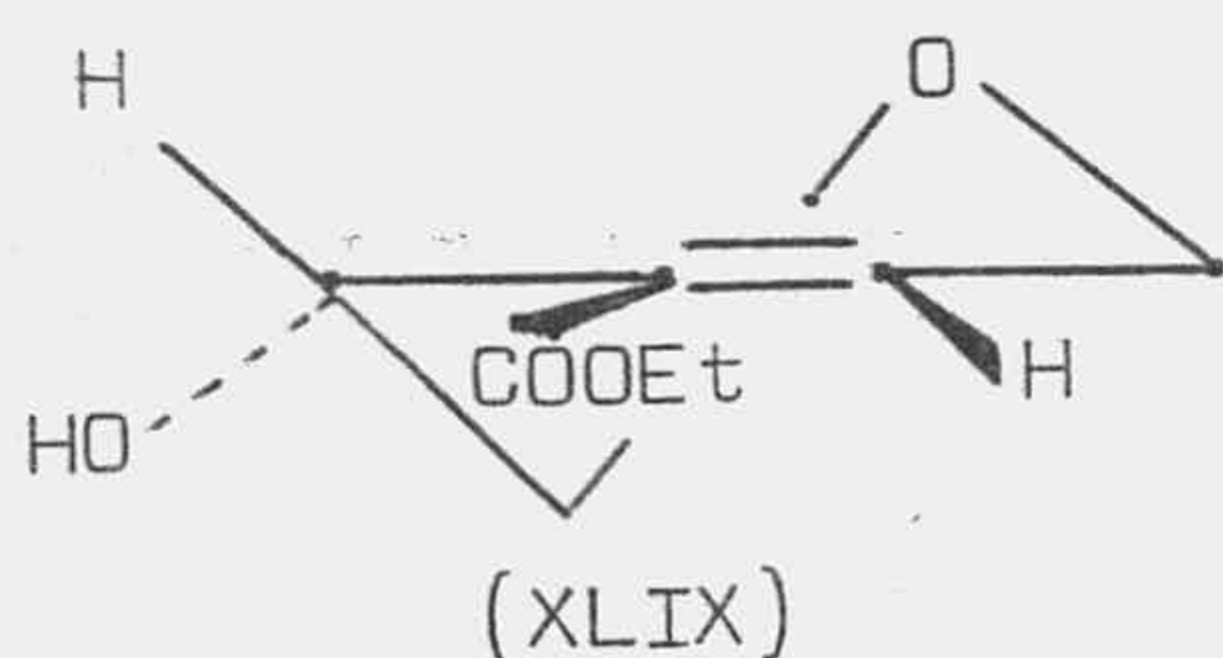


RMN 11.- Irradiaciones efectuadas sobre la muestra del RMN 8.

a campos mayores, dando lugar a cuatro señales perfectamente visibles en el espectro. Los desplazamientos químicos de los dos protones son, en valores reales, 3,93 y 3,67 p.p.m. Las constantes de acoplamiento J geminal, J_{cb} y $J_{c'b}$ son, respectivamente, 12, 3 y 3 c.p.s.

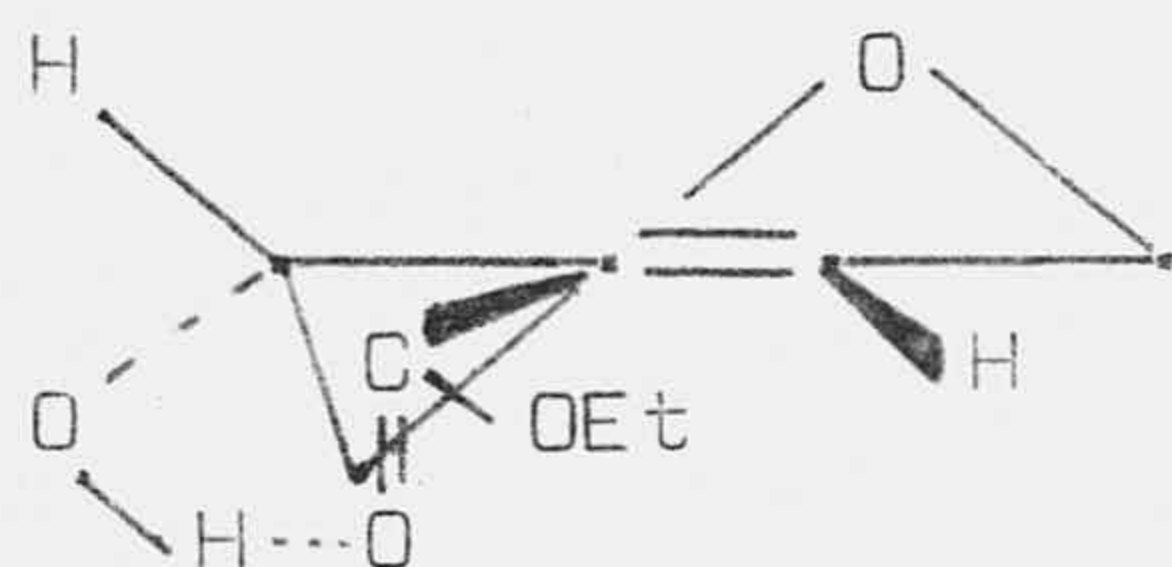
En la región comprendida entre 4,42 y 4,08ppm. se puede reconocer el cuádruplete del grupo metileno del éster (b''), que aparece centrado a 4,22 p.p.m, para el que se puede determinar la constante de acoplamiento de 7,5 c.p.s, idéntica a la encontrada para los protones e . Dentro de esta señal se encuentran solapadas las de los protones b y b' , lo que se puede poner de manifiesto por técnicas de irradiación. Así, al irradiar sobre el triplete a 6,99 p.p.m. a partir del tetrametilsilano, se observa una modificación de las señales (RMN10) de dicha zona, observándose el crecimiento del pico a 4,3 p.p.m. Cuando se irradia a 4,3 p.p.m. se observa la transformación del triplete en singlete, lo que confirma nuestra interpretación. Por otro lado, cuando se irradia próximo a 4,3 p.p.m. se observa también la simplificación de las señales de los protones c , lo que confirma que el protón b se encuentra también en esa zona (RMN 11).

Como en la reacción se parte de moléculas aquirales y el producto (XLIII) es chiral, éste se encontrará

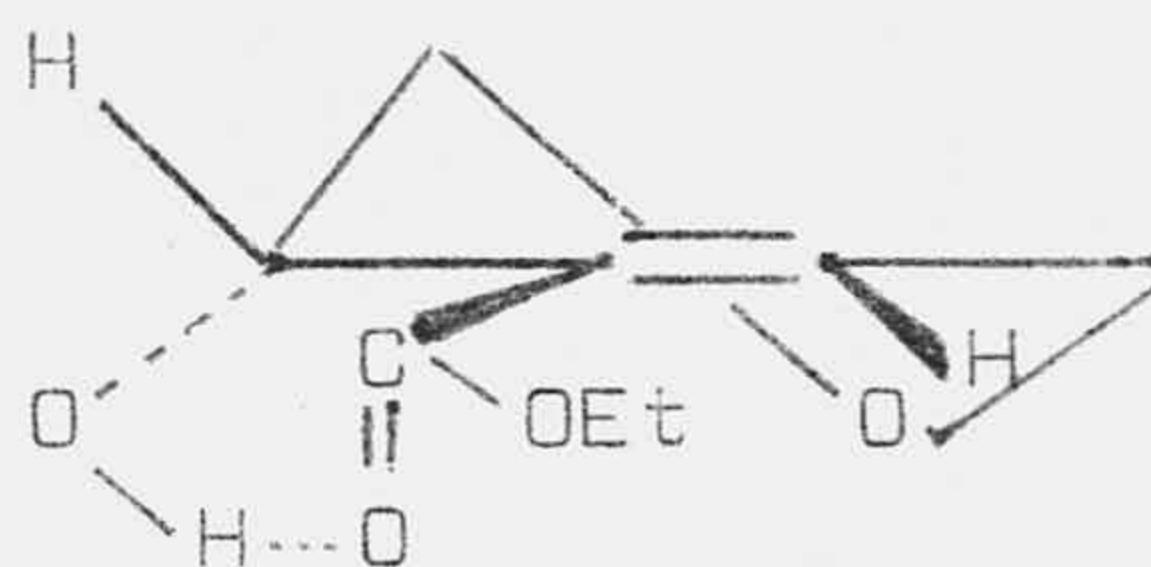


formado por la mezcla racémica de los enantiómeros numerados como (XLIX) y (L).

Para cada enantiómero son posibles dos conformaciones. La conformación más estable en cada caso debe venir impuesta por el puente de hidrógeno que se puede producir entre el grupo $-OH$ y el carbonilo del éster. Dado que éste, por estar unido a carbono etilénico ha de encontrarse dispuesto en forma radial, casi equidistará de los dos sustituyentes del carbono 5, por lo que es de esperar que, tanto en uno como en otro enantiómero, las dos conformaciones que se pueden formular, tengan la misma o próxima energía, y, en consecuencia, en este tipo de anillo debe existir involución. Como ejemplo se formulan las dos conformaciones semisilla para uno de los enantiómeros, numeradas como (LI) y (LII)

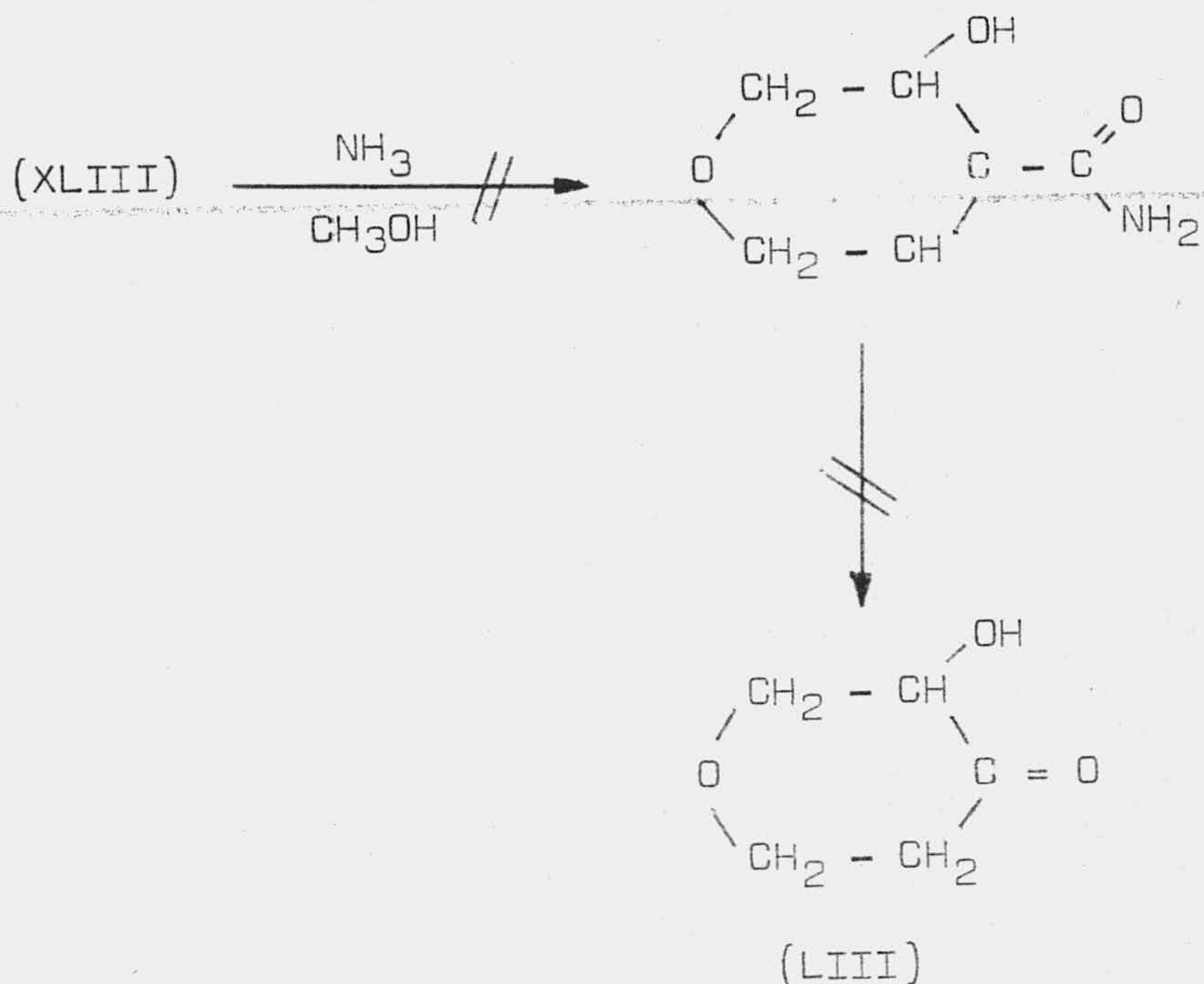


(LI)

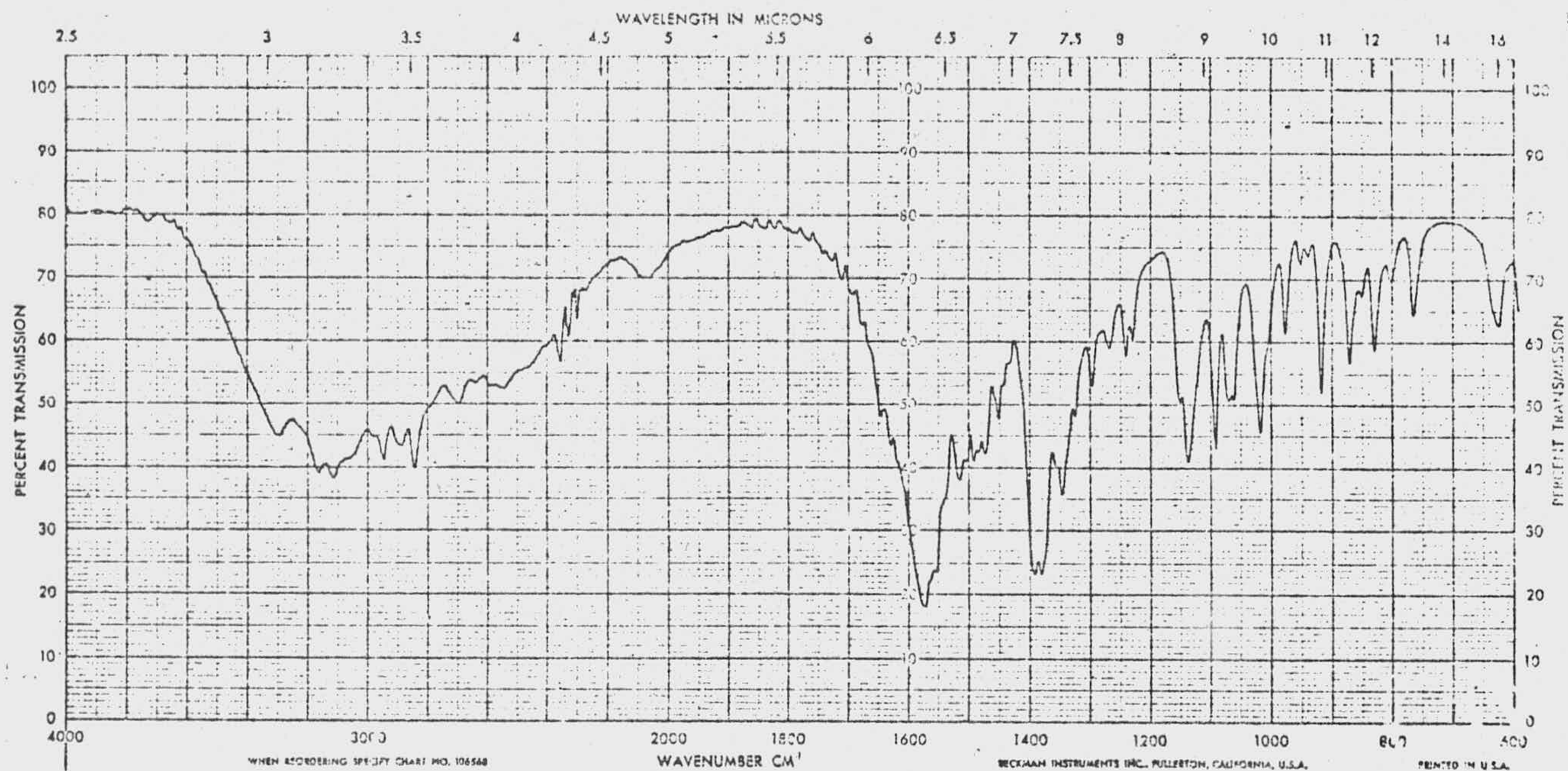


(LII)

Hemos intentado la formación de derivados a partir de (XLIII). El que más posibilidades ofrecía era el que implicaba una transformación del éster en amida, por la acción del amoníaco metanólico, para, posteriormente someter a ésta a condiciones de degradación de Hoffmann, llegando así al producto cetónico representado como (LIII).

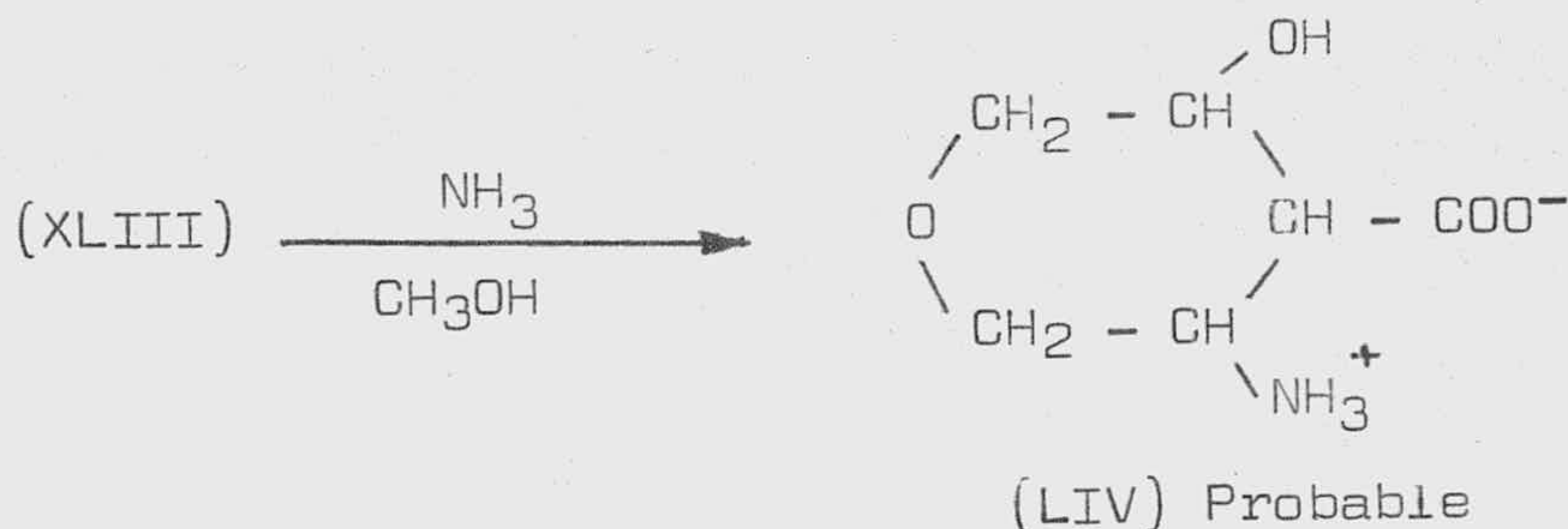


Sin embargo, nuestra sorpresa fué grande al comprobar que durante el tratamiento de (XLIII) con amoníaco metanólico, durante una semana a temperatura ambiente, no se forma la amida teórica, sino que desaparece el doble enlace etilénico junto con el éster. La sustancia así obtenida presenta un alto punto de fusión y es completamente soluble en agua y completamente insoluble en disolventes apolares o poco polares. Se pudo recristalizar del dimetilsulfóxido. De su espectro IR 10, de su análisis elemental y de su espectro de R.M.N. se puede deducir, como muy probable, la estructura en switerión (LIV) para la misma. Es conveniente señalar que ésta asignación se da como probable, puesto que no hemos logrado la preparación de derivados de la misma que con-



IR 10.- Producto aislado del tratamiento del 4-carbetoxi, 5-hidroxi,
 Δ^3 -dihidropirano con amoniaco concentrado.

firmer esta estructura:



3.2.1.2.- Condensación del aldehído diglicólico con ácido cianacético: Síntesis de 4-ciano, 5-hidroxi, Δ^5 -dihidropirano (XLIV).

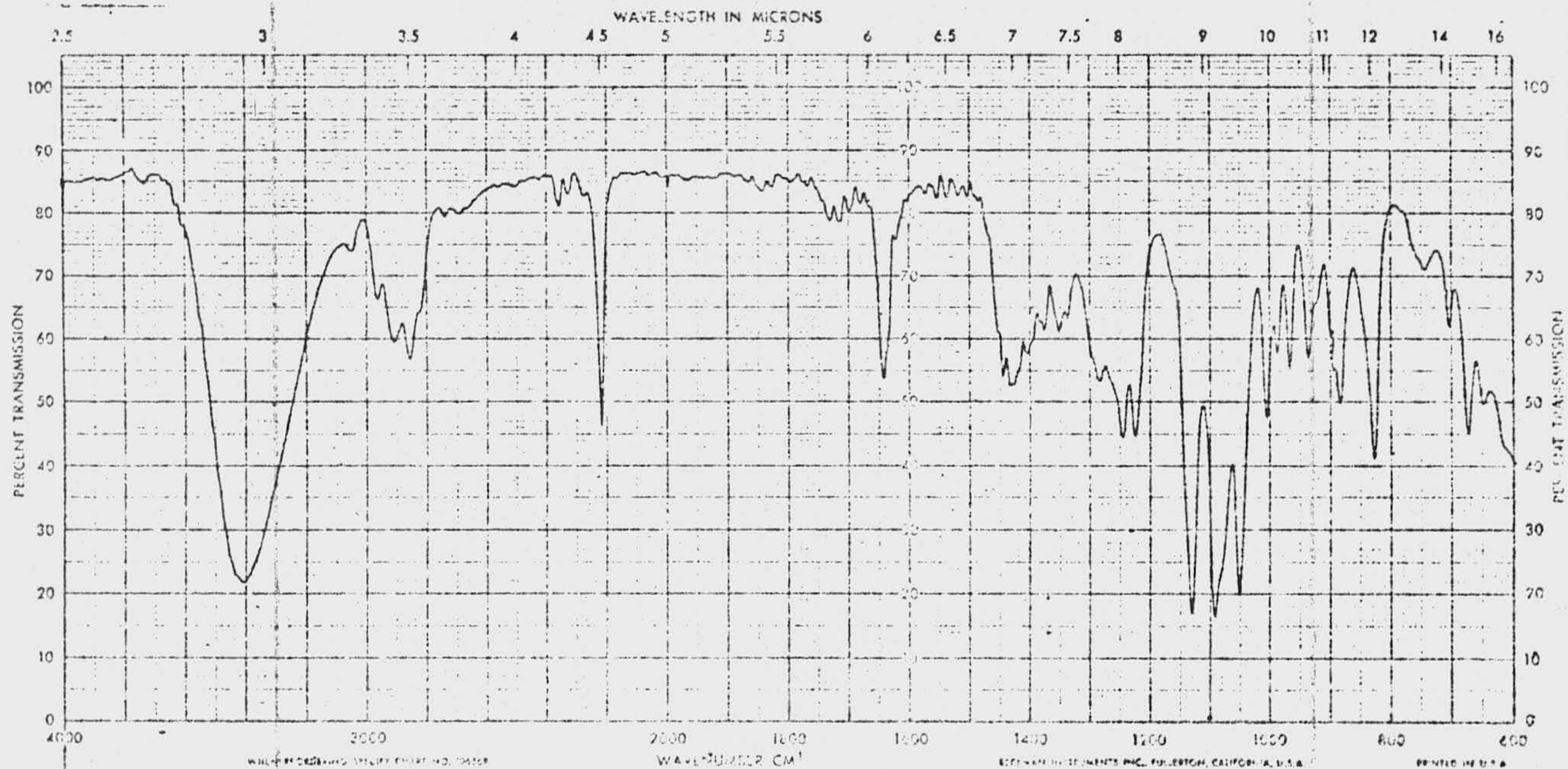
En esta reacción, como ya hemos descrito anteriormente, sólo se ha obtenido un único producto de condensación, que corresponde a la estructura de éster cíclico α - β -insaturado (XLIV).

La estructura se ha asignado basándonos en los siguientes hechos:

a) Hay razones teóricas y antecedentes, como en el caso anterior, para su formación.

b) El análisis elemental está de acuerdo con la fórmula empírica $\text{C}_6\text{H}_7\text{NO}_2$, lo que puede interpretarse como formación del producto a través del mecanismo a), dado anteriormente.

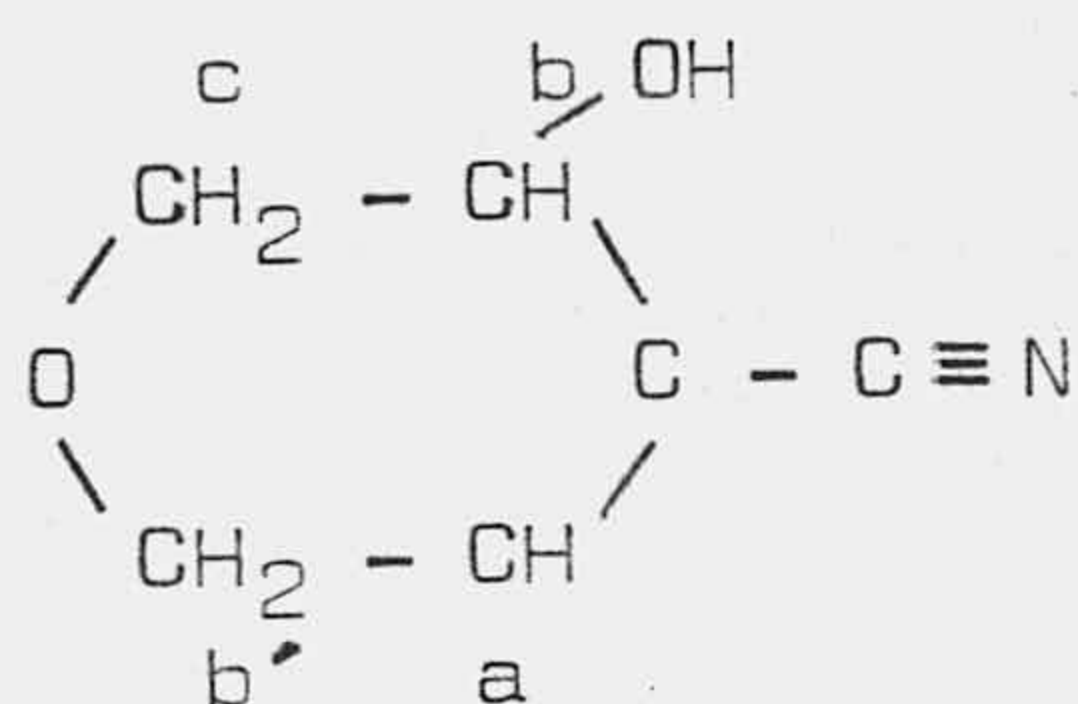
c) En su espectro IR se pueden caracterizar las absorciones de -OH asociado (3.400 cm^{-1}), de -CN (2.210 cm^{-1}) y de doble enlace etilénico (1.640 cm^{-1}).



IR 11.- Espectro del 4-ciano, 5-hidroxi, Δ^3 -dihidropirano.

d) Su espectro UV 5 muestra un máximo a 220 nm lo que está de acuerdo con el sistema conjugado doble en lace etilénico-grupo ciano ($\epsilon = 4.450$), concentración = 4.10^{-4} molar en etanol.

Todos estos datos están de acuerdo con la estructura propuesta:



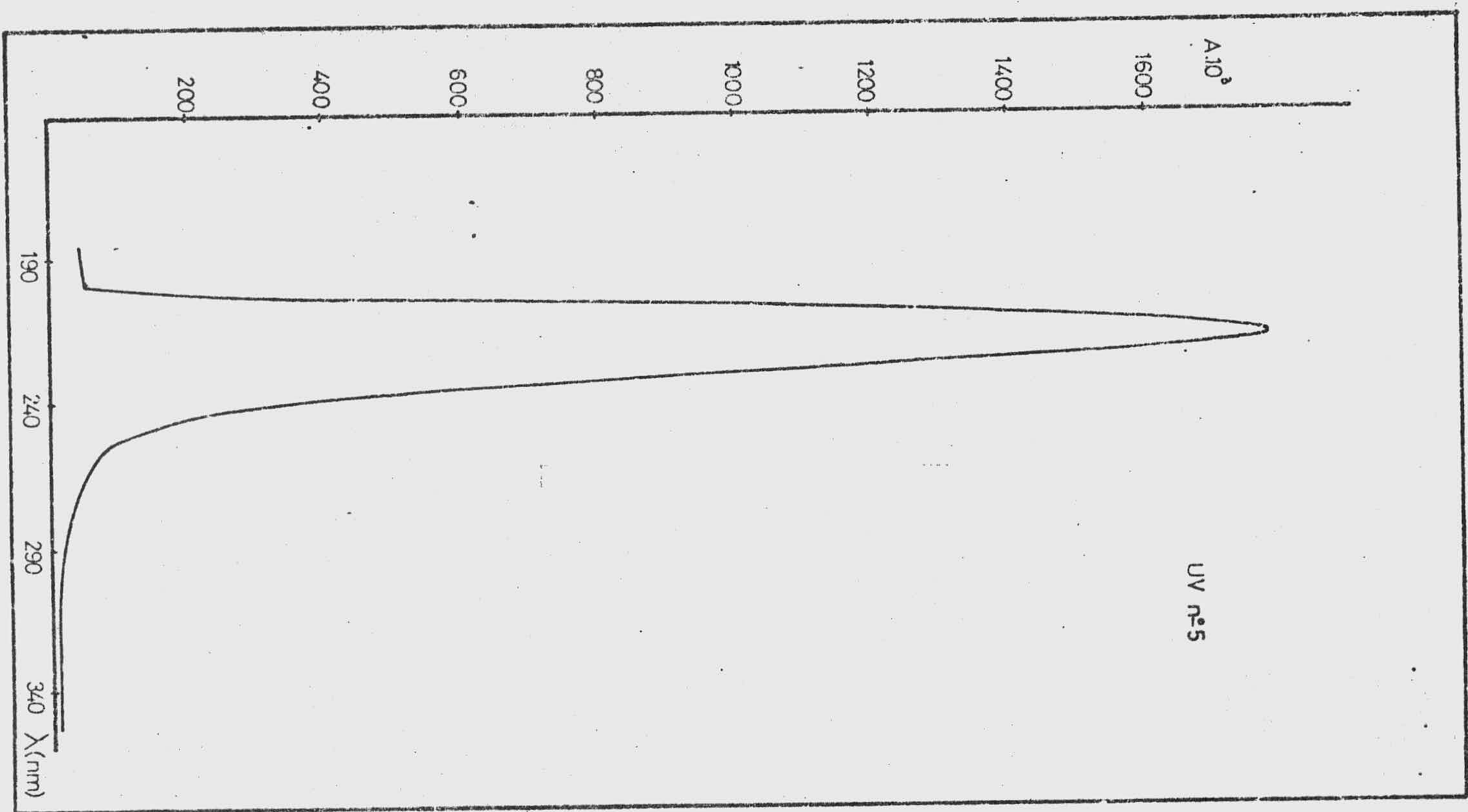
(XLIV)

e) Esta estructura se confirma también por el espectro de R.M.N. del producto (RMN 12). Sorprendentemente, éste espectro, que debía ser más simple que el del derivado análogo (XLIII), debido a la ausencia del grupo éster, resulta de mayor complejidad en su interpretación.

El protón a aparece como triplete o pseudotriplete a 6,79 p.p.m.

En la zona comprendida entre 4,3 y 4,0 p.p.m. se encuentran los hidrógenos b y b', como en el caso anterior. Los hidrógenos b' parece que son los responsables del doblete centrado a 4,28 p.p.m, mientras que el protón b da una señal compleja hacia el mismo campo.

Lo verdaderamente sorprendente es la forma de la señal asignable a los protones c, puesto que en el compuesto (XLIII) dan lugar a ocho señales y en éste caso sólo originan dos, centradas a 4,28 p.p.m. Sin em-



UV 5.- Espectro Ultravioleta, en etanol, del 4-ciano, 5-hidroxi, Δ^3 -dihidropirano.

0000



RMN 12.- Espectro del 4-ciano, 5-hidroxi, Δ^3 -dihidropirano.

bargo, esta asignación parece fuera de todas dudas, porque se ha podido demostrar, por técnicas de irradiación, los acoplamientos $\underline{a-b'}$ y $\underline{b-c}$, y, además, la integración de la curva espectral está conforme con las asignaciones realizadas.

Como en el caso anterior, el producto (XLIV) se trata de una mezcla racémica, siendo válidas en este caso las consideraciones de tipo configuracional y conformacional realizadas sobre el análogo (XLIII).

Se han intentado preparar derivados del producto (XLIV) sin éxito. En un primer intento se llevó a cabo la transformación del mismo en el imidoéter resultante de la adición de cloruro de hidrógeno al grupo nitrilo, pero todos los intentos resultaron fallidos.

También se ha intentado la formación de un p-nitrobenzoato, por reacción entre (XLIV) y cloruro de p-nitrobenzoilo, en piridina. Sin embargo, la reacción condujo a unas resinas negras, de las que resultó imposible la separación de productos puros.

3.2.2.- Condensaciones entre el α (S)-metoxi, α' (R)-hidroximetil diglicolaldehído con compuestos metilén-activos tipo R-CH₂-COOH.

El compuesto dialdehídico empleado (II) es el que proviene de la oxidación directa del α -metil-D-glucopiranosido, sin más purificación que la eliminación de restos inorgánicos, lo que se consigue con bastante eficacia extrayendo el producto siruposo con dioxano anhidro.

Como compuestos metilén-activos se han ensayado el hemiester malónico, el ácido cianacético y el ácido malónico. En el primer caso ha resultado posible ais-

lar y caracterizar un producto de la reacción, pero en los otros dos no.

En todos los casos se ha empleado piridina como medio de reacción y piperidina como catalizador. Cuando se ha condensado con ácido malónico también se ha ensayado el dioxano anhidro como disolvente.

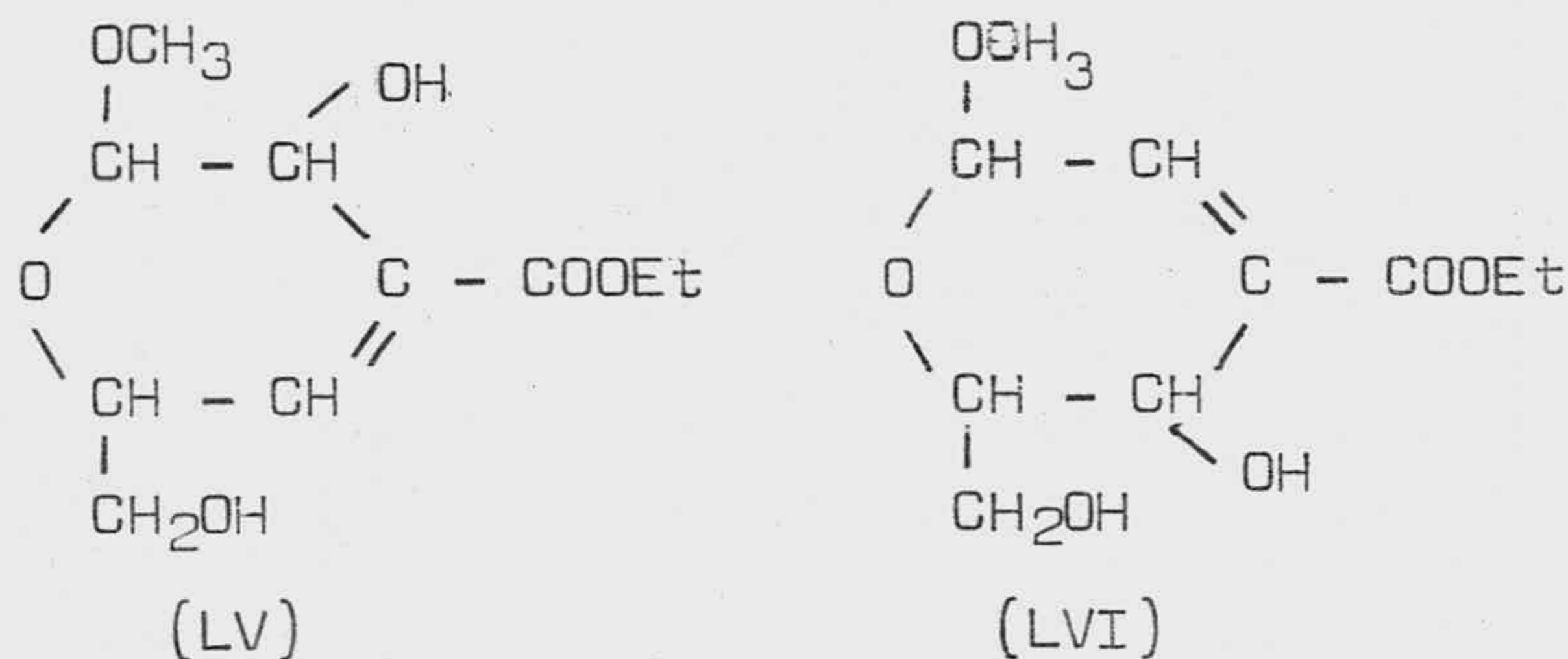
3.2.2.1.- Condensación de (II) con hemiester malónico. Síntesis de 2-hidroxi, 3(S)-metoxi, 5(R)-(1-carbetoxi, etén-2-il) 1,4-dioxano (LIX).

Cuando se condensan 32,2 grs. del dialdehído (II) hidratado con 26 gr. de hemiester malónico, en piridina-piperidina, es posible aislar, como se describe en la Parte Experimental, 5,8 gr. de una fracción de destilación que se recogen entre 146-148° C/0,5 mm de Hg, y 1,16 gr. de otra que pasan entre 156-158° C/1 mm. de Hg. La cromatografía en capa fina, sobre silicagel, revela que ambas fracciones son iguales, por lo que al proceder a una redestilación conjunta de ambas fracciones, se logra aislar 4,3 grs. de una fracción líquida siruposa, de color ligeramente verdoso, que se recoge entre 138-140 °C/0,3 mm. de Hg, que posee una rotación específica $(\alpha)_D^{28}$ de 84,9° (c= 0,56 %, cloroformo).

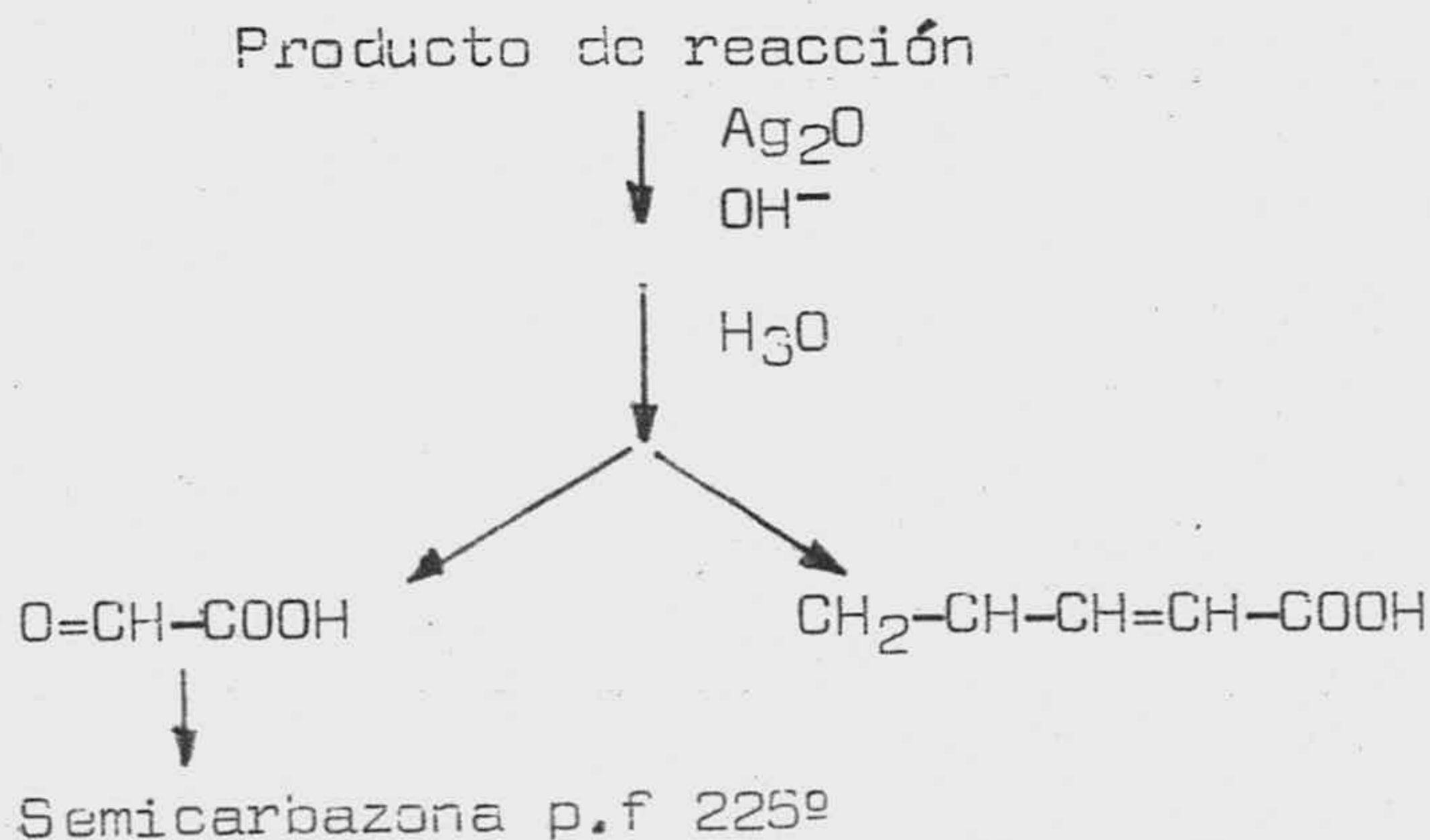
Una muestra de esta fracción se sometió al análisis elemental y dió valores concordantes con una fórmula empírica $C_{10}H_{16}O_6$. Esta fórmula es, de nuevo, compatible con una condensación entre un mol del dialdehído (II) ($C_6H_{10}O_5$) y un mol de hemiester malónico ($C_5H_8O_4$), con eliminación de un mol de agua y otro de anhídrido carbónico ($C_2H_2O_3$).

Si se tratase de un proceso análogo al descrito en las condensaciones del aldehído diglicólico, se podría pensar en cualquiera de las estructuras (LV) ó

(LVI), que cumplen con el análisis elemental, pero, como veremos a continuación, la situación para éste dialdehído es distinta y, así, a los dos tipos de reacciones ya mencionadas, hemos de sumar un nuevo proceso que refleja la reactividad de los dialdehídos cuya fórmula general se dió en la Introducción.

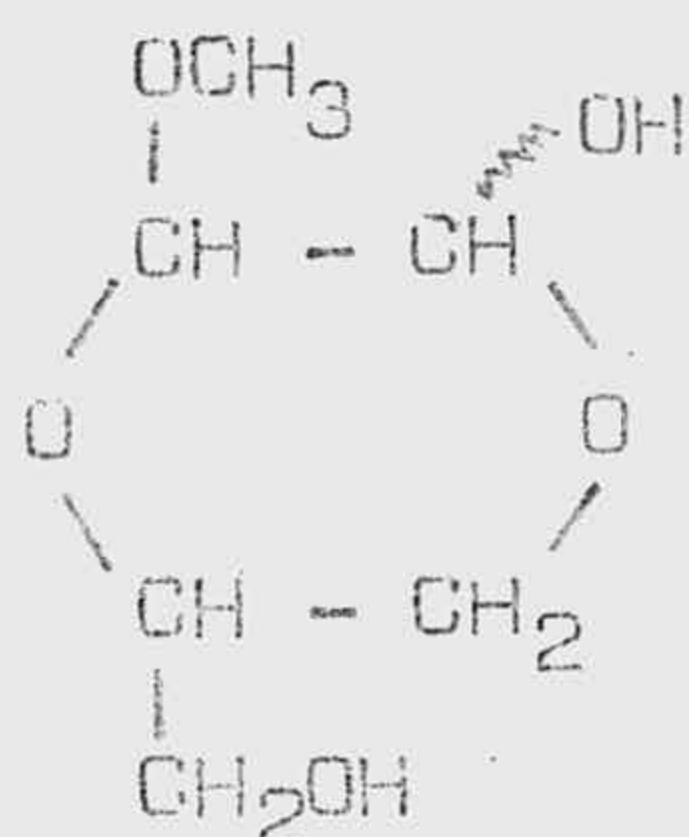


La demostración inequívoca de la estructura del producto de ésta reacción se ha realizado por degradación. La sustancia, que da positivo el ensayo de Tollens, se ha oxidado cuantitativamente con óxido de plata en medio básico y el producto de oxidación, sin aislarlo, se ha hidrolizado en medio ácido y después se ha adicionado clorhidrato de semicarbácida. En éstas condiciones se ha aislado la semicarbazona del ácido glioxílico, y un ácido identificado como ácido trans-4,5-dihidroxipent-2-en-oico, según el siguiente esquema:

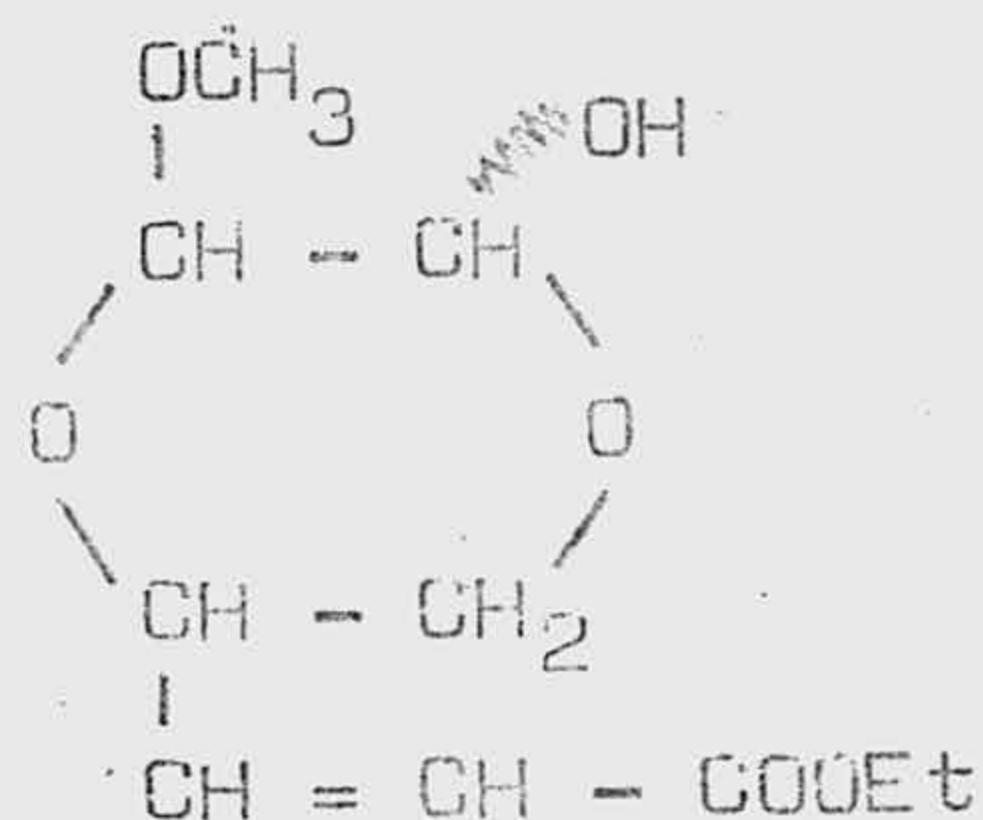


El primer producto se ha caracterizado por su punto de fusión (225° C) y punto de fusión mixto con una muestra obtenida por síntesis y por sus espectros IR y de RMN. El segundo, que se presenta como un sirupo, ha sido identificado por comparación de sus espectros IR y RMN con el mismo producto, preparado anteriormente en nuestro Departamento.

Estos resultados son totalmente incompatibles con las estructuras (LV) y (LVI), derivadas de un proceso de condensación tipo a), y sugieren, como en el caso del acetal metílico dado por F. Zorrilla en su Tesis Doctoral, una estructura dioxénica, tal como (LVII), que se puede considerar derivada de la forma ciclohemiacetalica (III) del dialdehído, a la que le hemos dado el nombre de 2-hidroxi, 3(S)-metoxi, 5(R)-(1-carbetoxi, etén-2-il) 1,4-dioxano. Las configuraciones de los centros C-3 y C-5, S y R respectivamente, vienen fijadas por el producto de partida. Por su parte, el átomo de carbono hi-



(III)



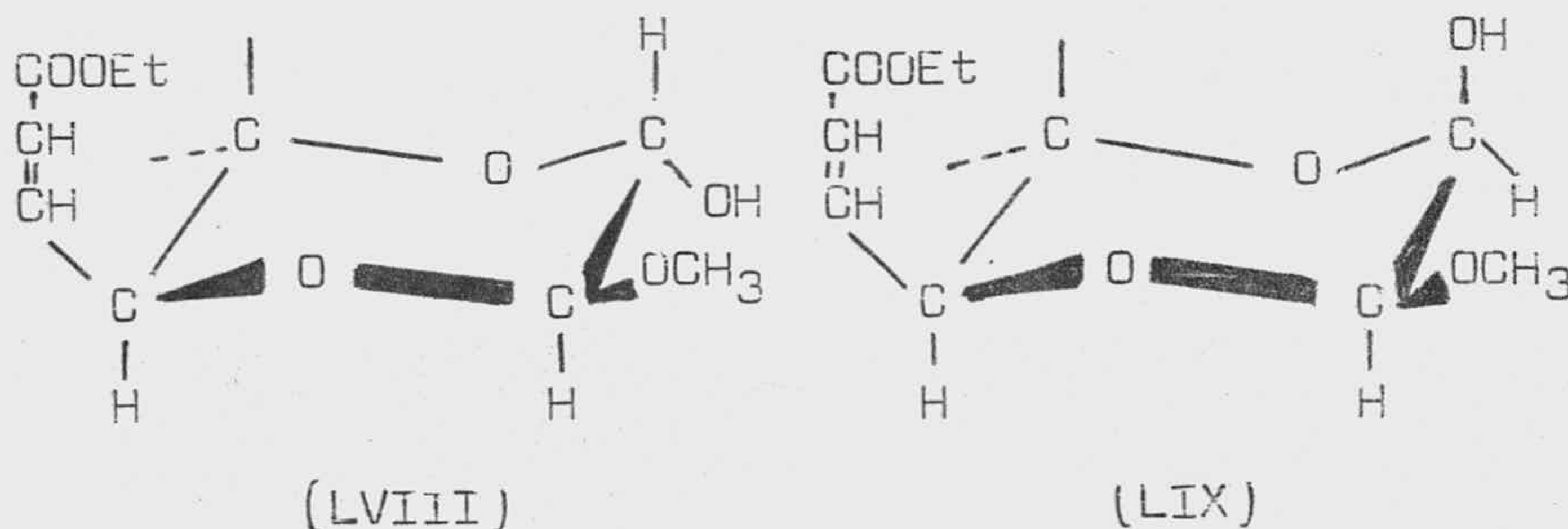
(LVII)

droxilado C-2, tanto en el dialdehído de partida como en el producto formado, puede tener dos configuraciones. Si consideramos que durante el aislamiento de (LVII) ésta no se ha encontrado nunca cristalizada, sino que aparece y se mantiene como sirupo, es de esperar que el producto

realmente obtenido por nosotros sea una mezcla de las dos posibles sustancias de diferente configuración en C-2.

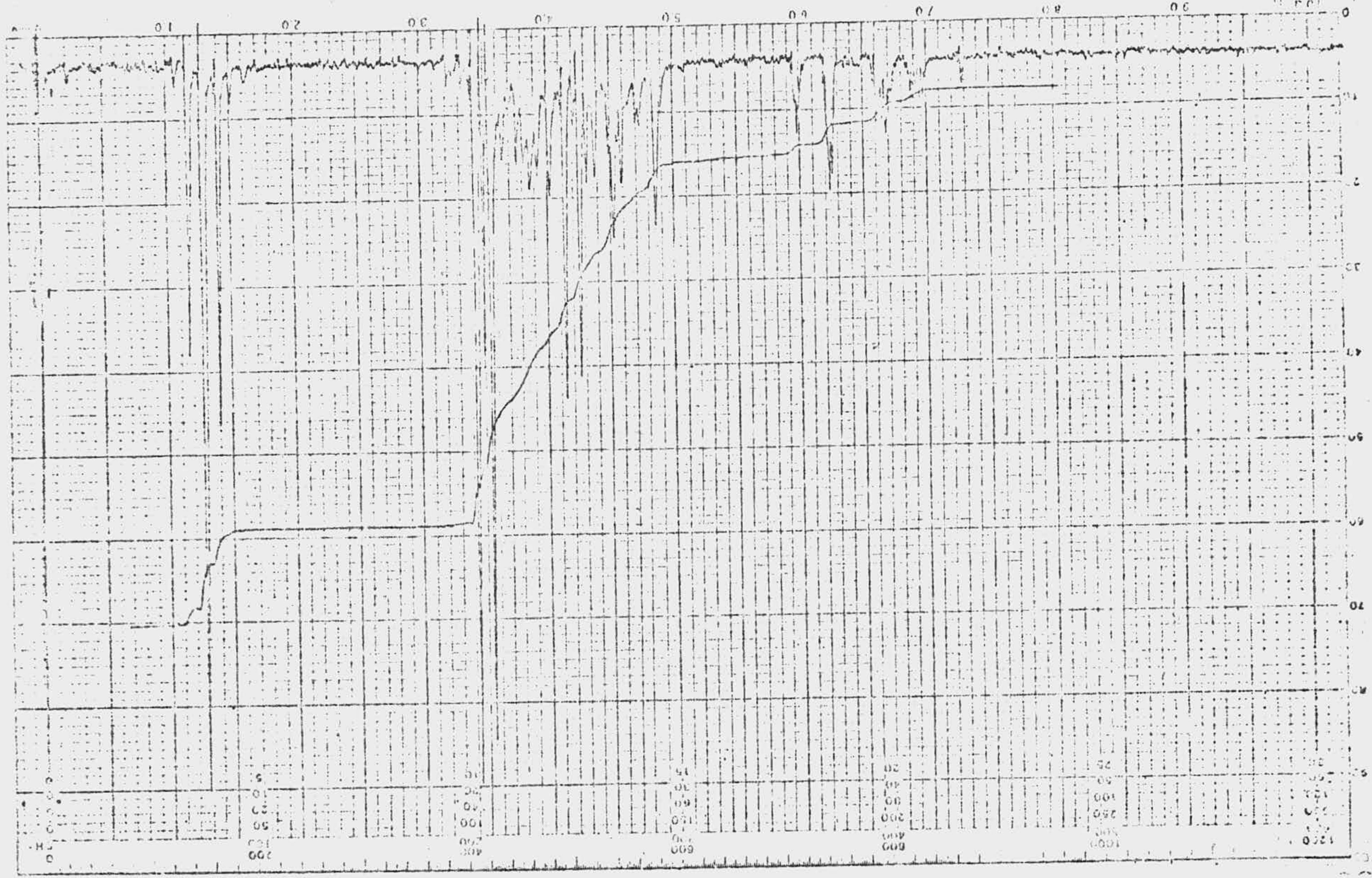
En apoyo de ésta hipótesis se tiene el espectro de RMN. Se han realizado dos espectros de RMN. El RMN 13 se refiere al producto en cloroformo deuterado y el RMN 14 al del cambio isotópico con óxido de deuterio. Se puede observar que el cambio isotópico hace desaparecer un protón, lo que sugiere la presencia de un sólo grupo hidroxilo, lo que se demuestra también por la formación de un mono-p-nitrobenzoato.

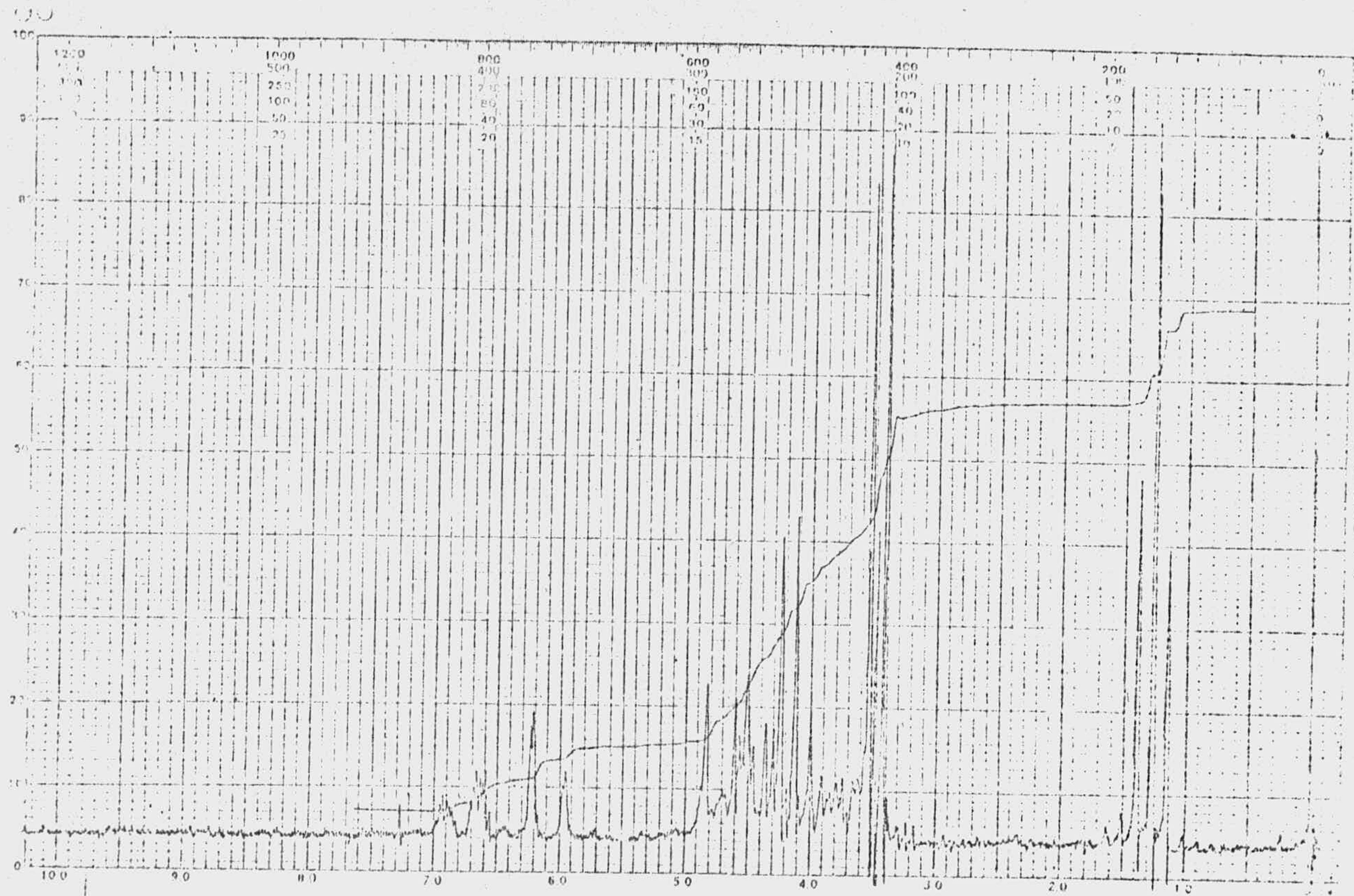
Cualquiera de los dos espectros de RMN presenta una gran complejidad de señales, lo que puede ser debido a la presencia de las dos sustancias mencionadas. El dato más significativo se encuentra en las señales del grupo metoxilo. No aparece una señal única, como debe esperarse, sino dos a deltas 3,41 y 3,53 p.p.m, de intensidades prácticamente iguales, lo que sólo puede interpretarse como debido a la presencia de dos isómeros. En efecto, si se representan ambos isómeros en su conformación más estable tenemos las estructuras (LVIII) y (LIX), para las configuraciones en C-2 S y R, respectivamente.



En (LVIII) los grupos hidroxilo y metoxilo son ambos ecuatoriales, pudiendo así dar lugar al estableci-

RMN 13.- Espectro del 2-hidroxi, 3(S)-metoxi, 3(R)-(1-carbetoxi, etán-2-il) 1,4 dioxano.





RMN 14.- Espectro del 2-hidroxi, 3(S)-metoxi, 5(R)-(1-carbetoxi, etén-2-il) 1,4 dioxano, con agua pesada.

miento de un enlace de hidrógeno entre ellos bastante más fuerte que en el caso (LIX), en donde la distancia entre los dos mismos grupos es algo mayor.

La presencia de (LVIII) y (LIX), a partes casi iguales, justificaría, asimismo, la complejidad observada en la región comprendida entre 3,5 y 4,9 p.p.m, en la que deben esperarse los protones del ciclo, junto con los del grupo metileno del éster.

Los protones vinílicos dan origen a las señales complejas localizadas entre 5,95 y 7,0 p.p.m. El protón b es el que se encuentra hiperconjugado con el grupo carbonilo y está acoplado vinílicamente con el a. La constante para este acoplamiento es de 16 c.p.s, valor que es compatible con la configuración trans del doble enlace. El protón a se encuentra, además, acoplado con el átomo de hidrógeno sobre C-5 y, por ser éste un centro chiral, da origen a un desdoblamiento de señales. Por su parte, el protón b se encuentra acoplado alílicamente con el mismo átomo de hidrógeno de C-5, siendo la constante de este acoplamiento de, aproximadamente, 1 c.p.s.

Aparte de estos acoplamientos mencionados y del que se observa en el sistema A_2X_3 , debido al grupo etilo del éster (metilo= triplete a 1,25 p.p.m. y metileno= cuadruplete a 4,18 p.p.m, con $J= 7$ c.p.s), no se puede distinguir otros sistemas de acoplamiento en la región compleja del espectro, por las causas antes mencionadas.

Sin embargo, la curva de integración señala un balance satisfactorio de protones, tanto en el espectro sin cambio isotópico como en el cambiado por agitación con agua pesada.

De acuerdo con la estructura (LVII) se encuentran también los resultados siguientes:

a) El alto valor de la rotación específica, significativo de un sistema cíclico.

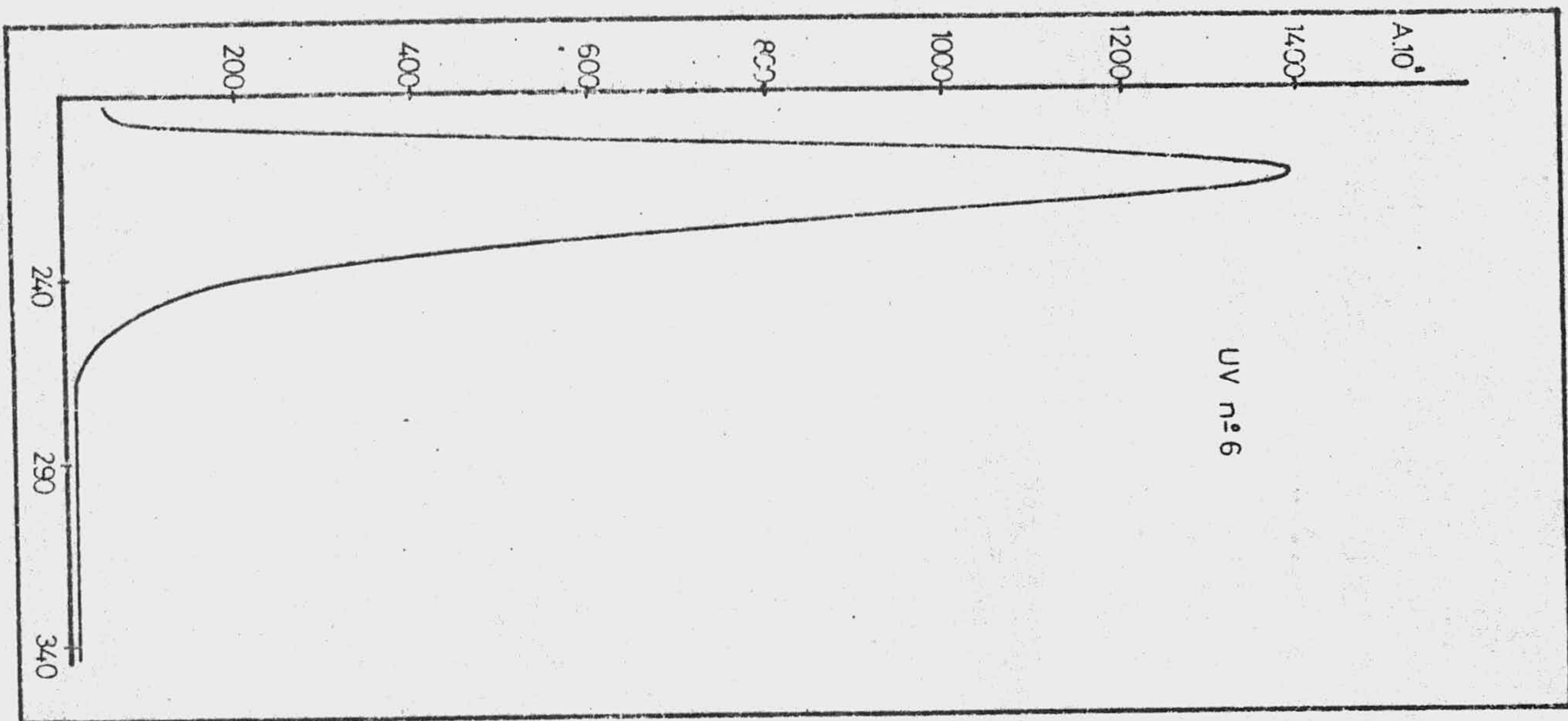
b) El espectro UV6, en el que se observa un máximo de absorción a una longitud de onda de 215 nm ($\epsilon = 7.500$, $c = 1,6 \cdot 10^{-4}$ molar en etanol), lo que demuestra la presencia de un éster α - β -insaturado.

c) En el espectro IR 12 se puede observar una banda, de intensidad fuerte, a 1715 cm^{-1} propia del grupo carbonilo del éster y otra a 1650 cm^{-1} , debida a insaturación.

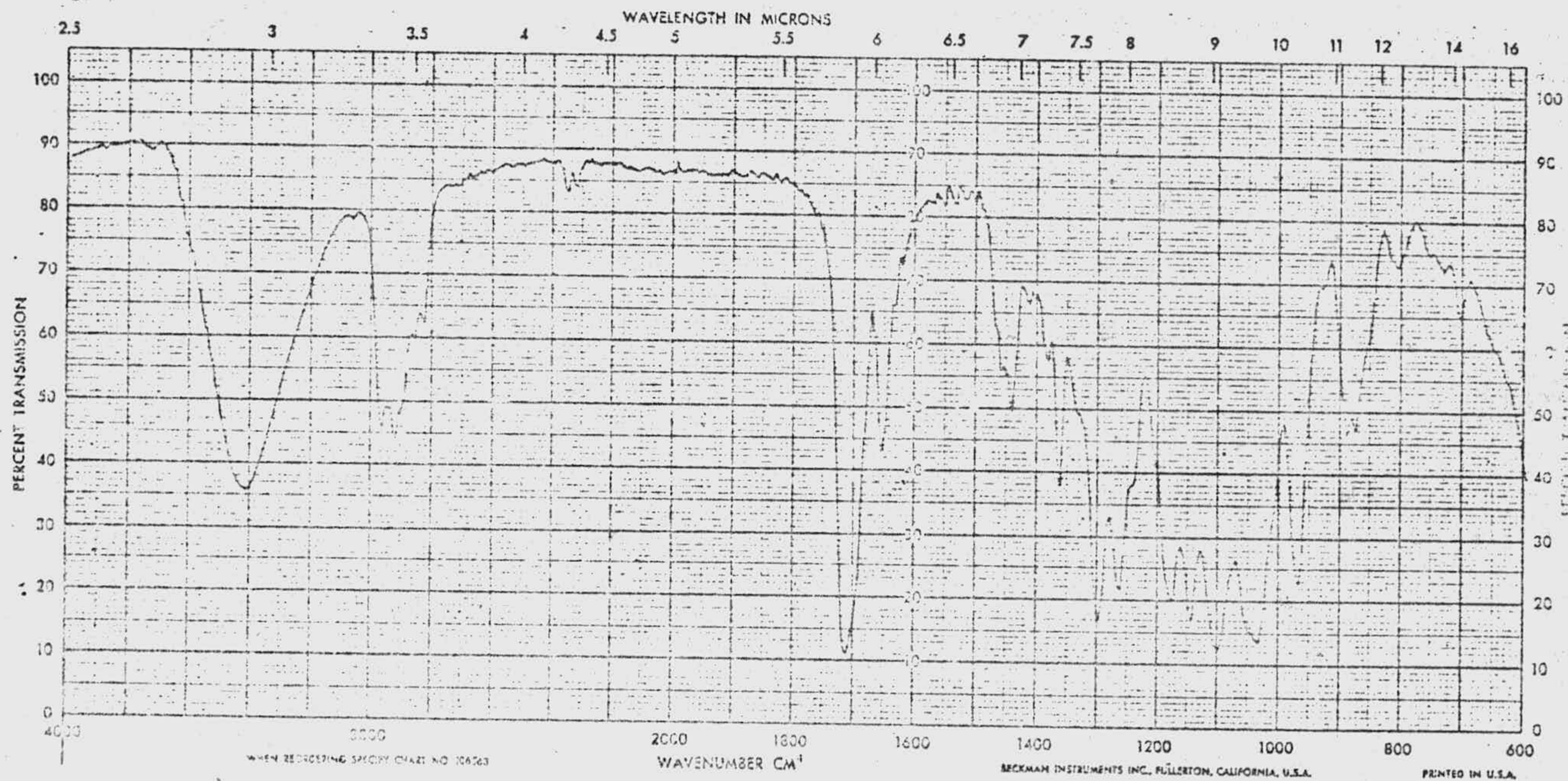
Resulta significativo que no hayamos encontrado mutarrotación en la disolución acuosa de (LVII), lo que puede explicarse mediante una de estas tres alternativas: a) El equilibrio entre (LVIII) y (LIX), a través de la forma abierta puede ser extraordinariamente rápido, de tal manera que el tiempo que se tarda en preparar la muestra y hacer la medida sea superior al necesario para alcanzar el equilibrio; b) el producto siruposo obtenido puede presentar una concentración en los dos isómeros igual a la de equilibrio y c) la apertura del sistema hemiacetálico puede ser muy difícil o extraordinariamente lenta.

Nos inclinamos más hacia la primera alternativa, que es la que se ajusta mejor a los resultados polarográficos encontrados, y que se discuten a continuación.

La polarografía de (LVII) en disolución de metanol-isopropanol, empleando tampón de pH 9,7 e hidróxido de tetrametilamonio como electrolito de fondo, revela la existencia de un potencial de semionda a $-2,1$ vol-



UV 6.- Espectro Ultravioleta, en etanol, del 2-hidroxi, 3(S)-metoxi, 5(R)-(1-carbetoxi, etén-2-il) 1,4 dioxano.



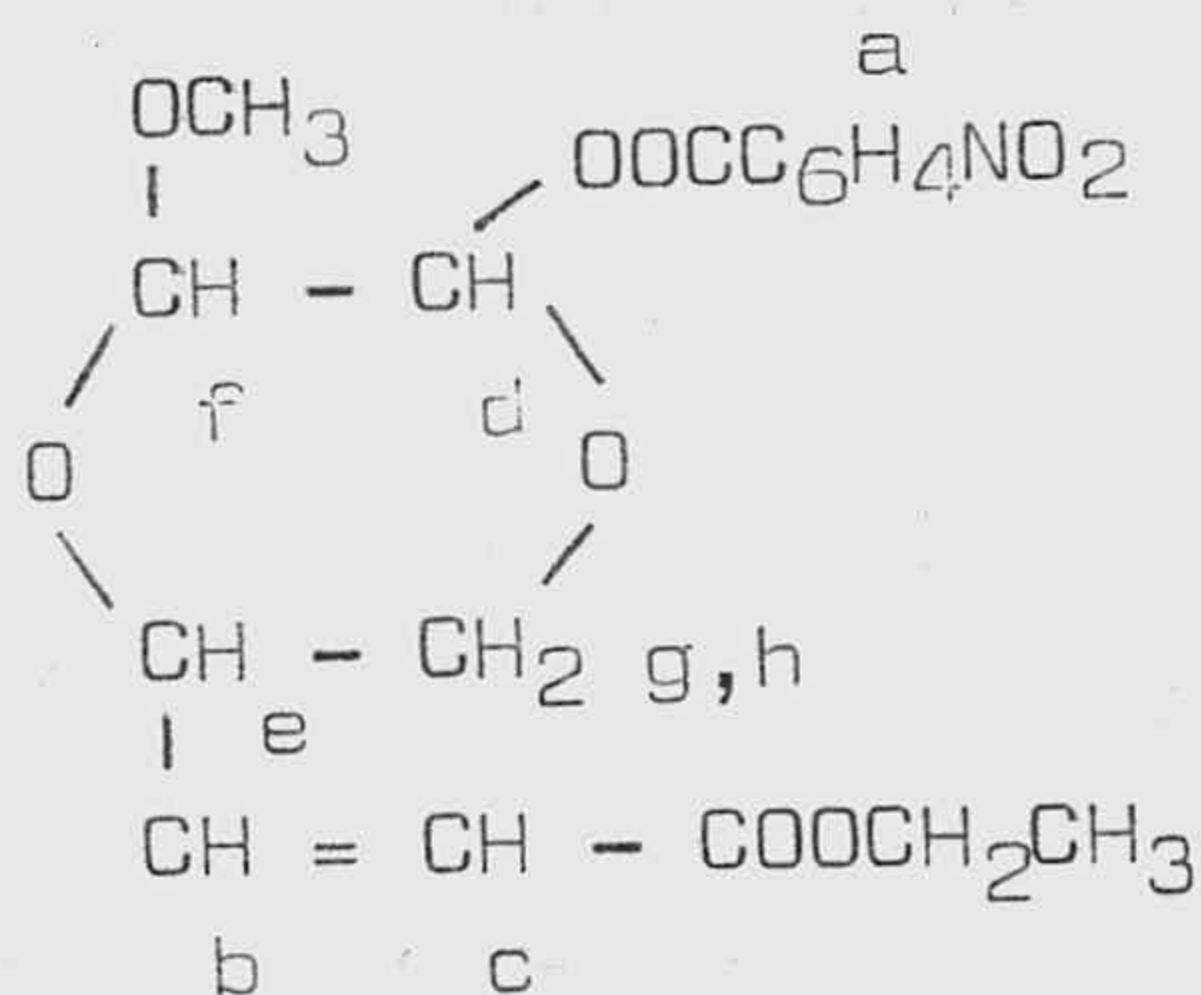
IR 12.- Espectro del 2-hidroxi, 3(S)-metoxi, 5(R)-(1-carbetoxi, etén-2-il) 1,4 dioxano.

tios, zona de descarga de grupos aldehidos, lo que sugiere la existencia de tales grupos reales o potenciales.

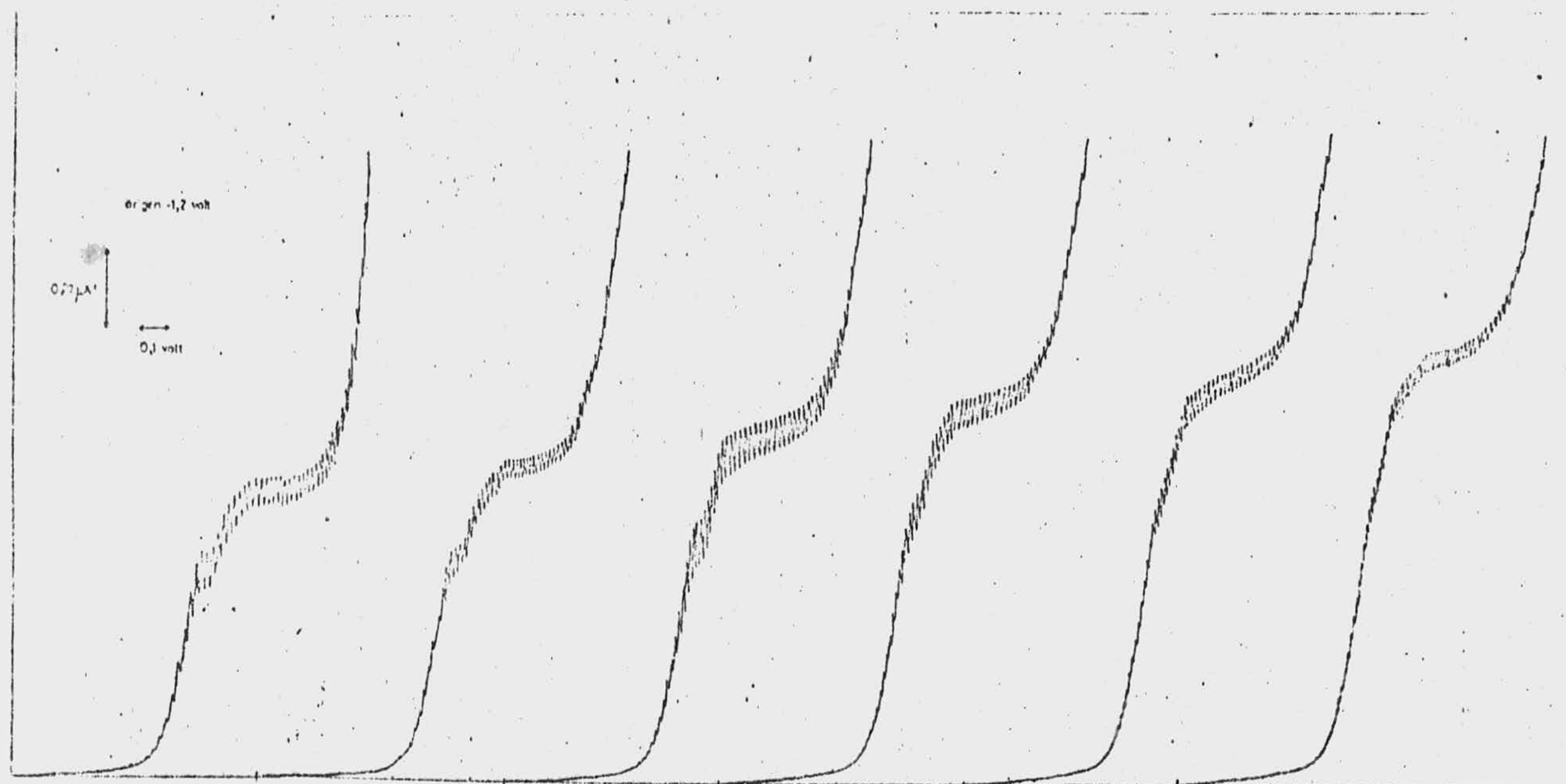
En otras dos experiencias polarográficas se han estudiado las influencias de la altura de la columna de mercurio y de la temperatura sobre la corriente límite. Los polarogramas 1 a 11 reflejan estas experiencias, a través de las cuales se puede demostrar que la corriente producida es de difusión pura, como se observa en las gráficas 1 y 2, en las que se representan las influencias de la altura y la temperatura, respectivamente.

Estos resultados sugieren que, o bien la sustancia se encuentra en forma reducible, o bien la velocidad de apertura y cierre del anillo dioxánico es superior a la de difusión de las moléculas, en su acercamiento al electrodo. No estamos de acuerdo con la primera posibilidad, puesto que los espectros del producto demuestran la total ausencia de grupo formilo. Por lo tanto, parece lógico pensar en un equilibrio cinético muy rápido, lo que viene a confirmar los resultados anteriores sobre la mutarrotación.

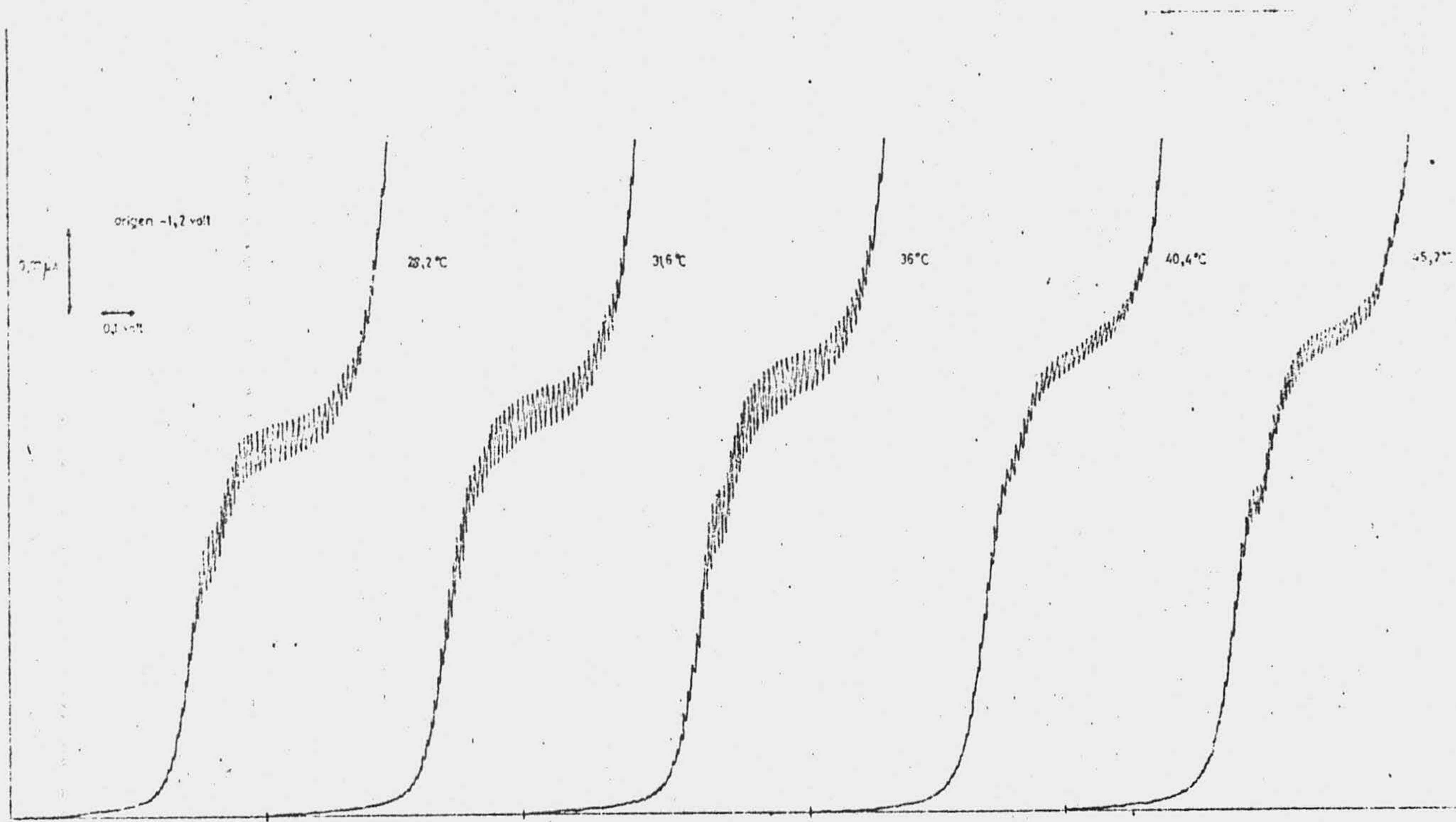
Por último, la estructura (LVII) propuesta se confirma por la preparación de un mono-p-nitrobenzoato cristalino, de punto de fusión 133-134° C (recristalizado de etanol 99), para el que el análisis elemental concuerda con una fórmula $C_{17}H_{19}NO_9$ y para el que el espectro RMN15 es compatible con una estructura tal como (LX)



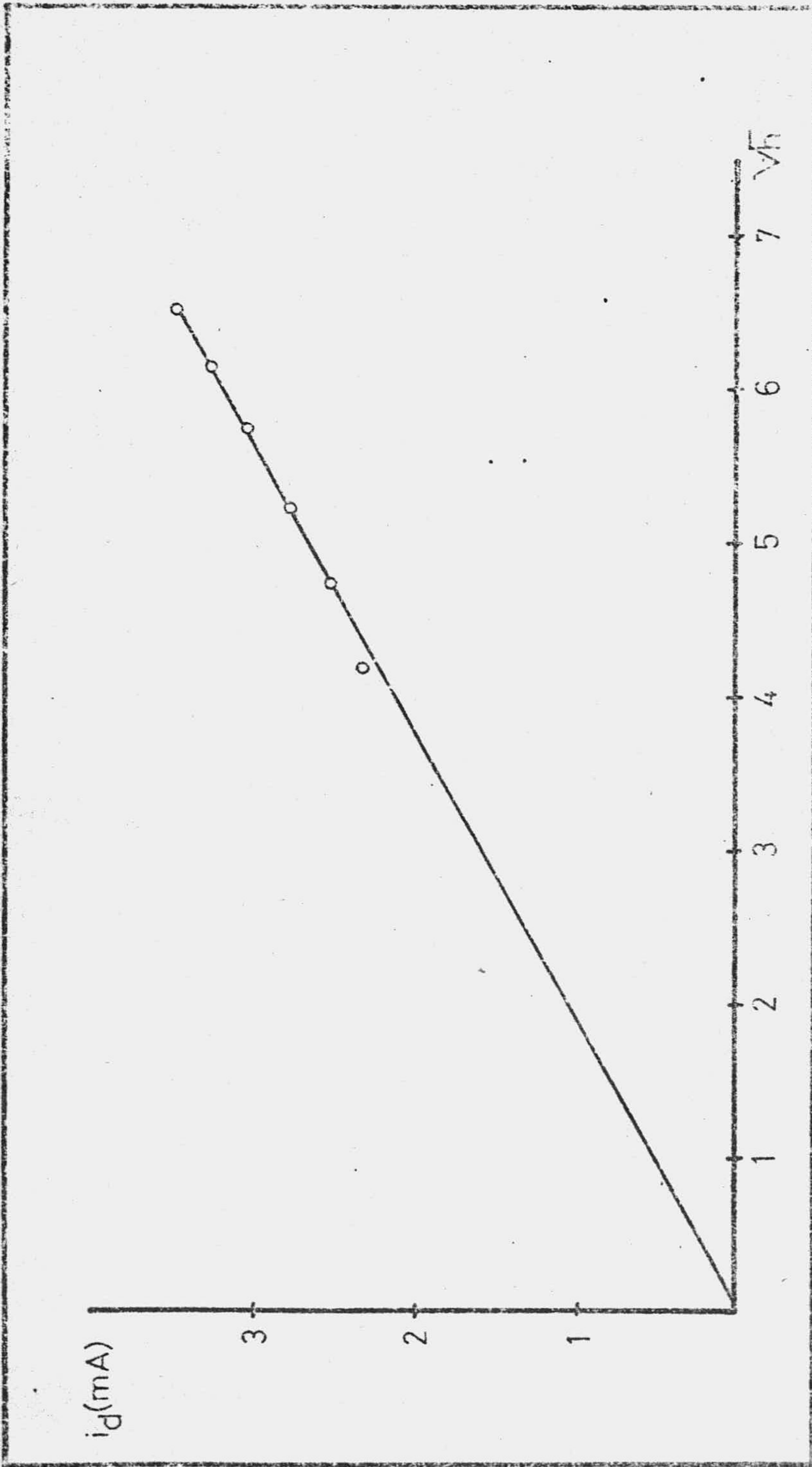
(LX)

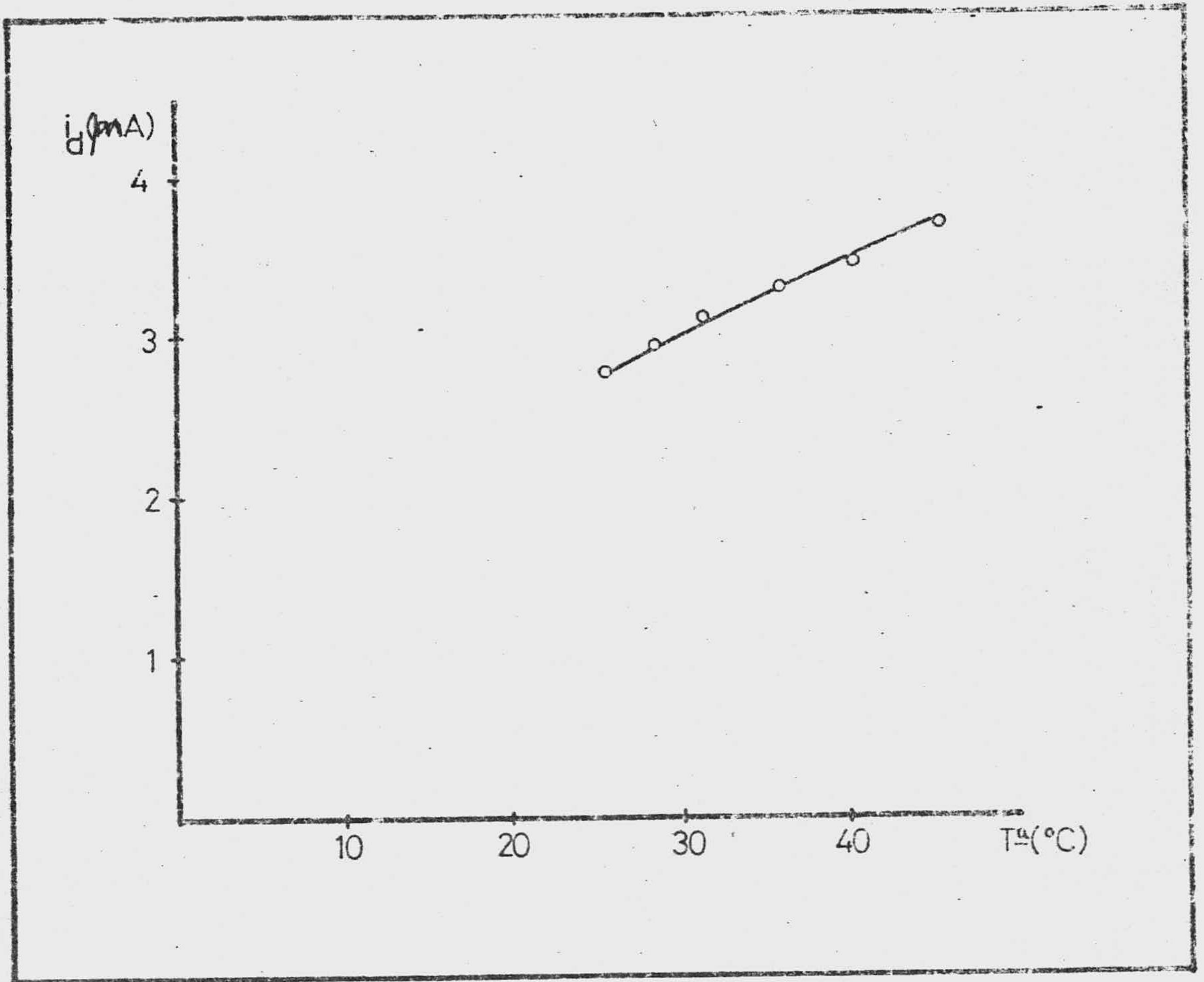


Polarogramas 1-6.- Influencia de la altura de la columna de mercurio.



Polarogramas 7-11.- Influencia de la temperatura.







RMN 15.- Espectro del mono-p-nitrobenzoato del 2-hidroxi, 3(S)-metoxi, 5(R)-(1-carbetoxi, etén-2-il) 1,4 dioxano.

En dicho espectro se observan las siguientes características:

1) Los protones aromáticos, denominados a, dan lugar a un singlete a 8,20 p.p.m.

2) Los protones vinílicos, denominados b y c, resuenan, respectivamente a 6,78 y 6,16 p.p.m. Estos valores son los calculados a partir de las señales observadas en el espectro. El protón b aparece como dos dobles dobletes debido a su acoplamiento con c, acoplamiento vinílico de $J=15,5$ c.p.s, lo que sugiere una configuración trans del doble enlace, y con el protón denominado e, que, por encontrarse formando parte de un centro chiral, produce un desdoblamiento de las señales.

El protón c, por su parte, se encuentra acoplado vinílicamente con b y alílicamente con e, y da lugar a las señales lógicas.

El protón que aparece después en el espectro es el d que se encuentra unido a C-2 y, por lo tanto está muy desapantallado por el grupo p-nitrobenzoato. Este resuena a 5,75 p.p.m. y, por estar acoplado con el protón f, de C-3, da origen a un doblete, con una constante de acoplamiento de 5,2 c.p.s, lo que de acuerdo con F. Zorri^lla, es consecuencia de una disposición antiperiplanar para los dos protones. El protón f aparece a 4,58 p.p.m, también como doblete.

3) Los protones e, g y h forman un sistema algo más complejo que el ABX, debido al acoplamiento del primero con el protón b. Las señales debidas a los protones citados son difíciles de precisar, aun cuando parece que el protón e resuena a 4,80 p.p.m, y los otros dos entre 4,5 y 3,5 p.p.m solapados por el cuadruplete del grupo metileno del éster.

Por último, el grupo etilo da origen al sistema A_2X_3 que se puede distinguir en el espectro (cuadruplete a 4,16 y triplete a 1,22 p.p.m. con una constante de acoplamiento de 7,5 c.p.s.).

En concordancia con la estructura propuesta para el p-nitrobenzoato (LX) se encuentra el poder rotatorio $(\alpha)_D^{28}$ que es de 53,7°.

Por lo tanto, y a modo de resumen, creemos que en la reacción entre el dialdehído (II) y el hemiester malónico, en piridina-piperidina, se forma una mezcla a partes casi iguales de (LVIII) y (LIX), de la que se puede aislar un p-nitrobenzoato de estructura (LX).

3.2.2.2.- Condensación de (II) con ácido malónico.

La reacción entre (II) y el ácido malónico, a la vista de los resultados obtenidos con hemiester malónico, debía conducir a la formación de productos análogos a los (LVIII) y (LIX). Sin embargo, todos los intentos realizados para aislar productos puros a partir del crudo de reacción han resultado ineficaces.

La reacción se ha realizado por dos procedimientos distintos: En un caso se ha empleado piridina como medio disolvente y en otro dioxano anhidro, utilizando en ambos la piperidina como catalizador. En los dos procedimientos se ha observado reacción positiva y descarboxilación, aislándose, en ambos casos, un crudo de reacción, formado por una sustancia extraordinariamente, siruposa.

En un caso se ha intentado la destilación del crudo, pero las sustancias presentes en él son indestilables. En otro caso se ha intentado la cristalización de

especies puras a partir, asimismo del crudo, sin resultado positivo. Por último, se ha realizado un intento de purificación por paso a través de resinas cambiadoras, y, de nuevo, los resultados han sido negativos.

3.3.- Condensaciones del aldehído diglicólico y del α (S)-metoxi, α' (R)-hidroximetil diglicolaldehído con compuestos metilén-activos tipo R-CH₂-R'.

Vistos los resultados obtenidos al tratar los dialdehídos (I) y (II) con hemiester malónico, ácido cianacético, etc, la cuestión que se plantea ahora es el esclarecimiento de las posibles reacciones entre los mismos dialdehídos y compuestos metilén-activos del tipo R-CH₂-R', en los que ni R ni R' son grupos carboxilos libres. Como tales reactivos hemos empleado el malonato de dietilo; malonato de dimetilo, acetoacetato de etilo, acetilacetanilida y acetilacetona; los dos primeros son β -diésteres (el de dimetilo se ha usado, una vez vistos los resultados con el de dietilo, para disponer así de productos en los que, al no existir grupo etilo, el espectro de RMN debe ser más simple); el tercero es un β -cetoéster, el cuarto una β -cetoamida y, por último, el quinto una β -dicetona. Por lo tanto, en todos los casos, se han utilizado compuestos metilén-activos β -dicarbonílicos.

Los problemas fundamentales que, a priori, se pueden presentar en estas condensaciones son dos principalmente: a) Estudiar si se obtienen productos de condensación cíclicos o no, y, en caso afirmativo, caracterizar si los ciclos son de pirano o de dioxano, y b) Investigar si, en ausencia de grupo carboxilo, la deshidratación es un proceso fácil o no.

Los resultados obtenidos en el caso del aldehido diglicólico parecen confirmar la preferencia hacia la formación de compuestos piránicos, no deshidratados, aunque en algún caso se ha obtenido un producto dioxánico.

Con el dialdehido (II) la tendencia a la formación de compuestos dioxánicos es mayor.

3.3.1.- Condensaciones a partir del aldehido diglicólico.

Como en 3.2.1. el aldehido diglicólico empleado ha sido la forma hidratada que proviene de la oxidación directa de la correspondiente diglicerina, aún cuando, en el caso de la condensación con malonato de dietilo, ha sido necesaria una anhidrización previa del dialdehido para obtener mejores resultados.

Como compuestos metilén-activos se han empleado los anteriormente citados, excepto el malonato de dimetilo. En todos los casos, las reacciones se han realizado a temperatura ambiente, mezclando los reactivos mol a mol, salvo en el tratamiento con acetilacetanilida, en el que se ha partido de dos moles por mol de dialdehido.

En algunas ocasiones se ha utilizado piridina como medio de reacción, pero la catálisis de piperidina siempre ha sido necesaria.

Desde un punto de vista teórico, todas las reacciones deben comenzar por el ataque de una molécula del compuesto metilén-activo sobre uno de los grupos formilos del dialdehido, originando así el intermedio (LXI) a partir del cual pueden presentarse las siguientes alternativas:

- a) Una adición intramolecular del segundo C-H

activo sobre el grupo formilo libre, lo que llevará a la formación de compuestos cíclicos, con esqueleto de pirano.

b) Una adición intramolecular del O-H sobre el segundo grupo formilo, seguida de una nueva condensación con una nueva molécula de compuesto metilén-activo, que se traduciría en la formación de compuestos cíclicos, con esqueleto de 1,4-dioxano, ó

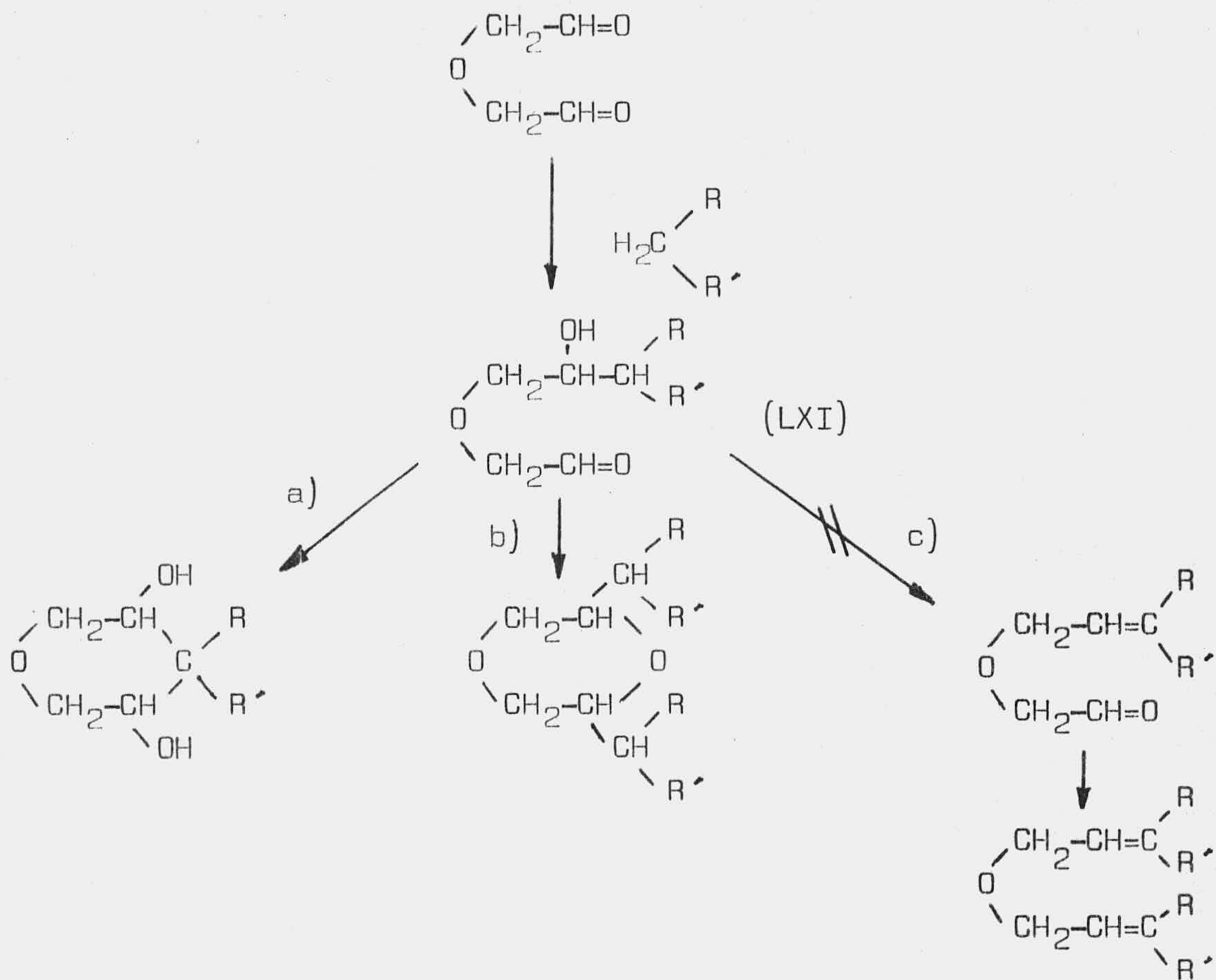
c) Una deshidratación del intermedio (LXI) que evitaría la posibilidad de cualquier reacción intramolecular, lo que obligaría al segundo grupo formilo a actuar independientemente al primero, formando así productos de estructura abierta.

Las distintas reacciones se representan en el esquema de la página siguiente.

Los resultados experimentales encontrados nos llevan a la conclusión de que el mecanismo a) es el preferido en los casos del malonato de dietilo y la acetil-acetona, sin embargo, en los derivados del ácido ecetilacético ensayados, parece que predomina el mecanismo b). Por otra parte, el mecanismo c) no ha sido nunca encontrado.

3.3.1.1.- Reacción entre el aldehído diglicólico y malonato de dietilo. Síntesis de cis y trans 3,5-dihidroxi, 4,4-dicarbetoxi tetrahidropiranos.

Se ha ensayado primeramente la reacción partiendo de dialdehído hidratado sin resultados positivos, por lo que nos hemos visto obligados a emplear dialdehído anhidro, recién destilado. Cuando así ha sucedido, hemos podido aislar, por destilación a la bomba de aceite, a partir del crudo de la reacción (véase Parte Experimenta

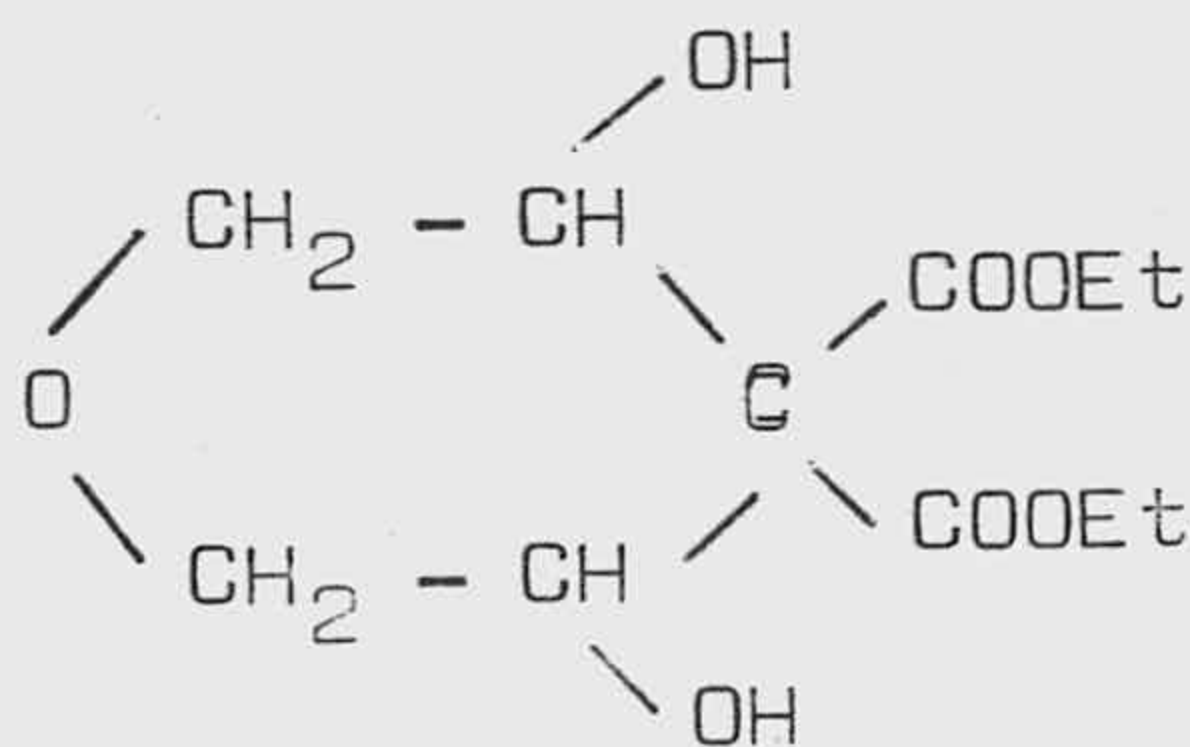


tal), una fracción que se recoge entre 98-104° C/0,15 mm de Hg, para la que el análisis elemental concuerda con una fórmula empírica $C_{11}H_{18}O_7$, compatible con un producto de condensación mol a mol de reactivos, es decir, con un mecanismo tipo a).

De acuerdo con el método de formación y con el análisis elemental, y vistas las características espectroscópicas de la sustancia que demuestran la ausencia de grupo formilo libre, la única posibilidad estructural para la misma es la de 3,5-dihidroxi, 4,4- dicarboxi-, tetrahidropirano (LXII).

El espectro IR 13 demuestra que el producto en cuestión contiene grupo -OH (absorciones fuertes a 3.450 y 1.120 cm^{-1} , debidas a tensión y deformación de dicho grupo) y grupo carbonilo de éster no conjugado (absorción fuerte a 1.730 cm^{-1}).

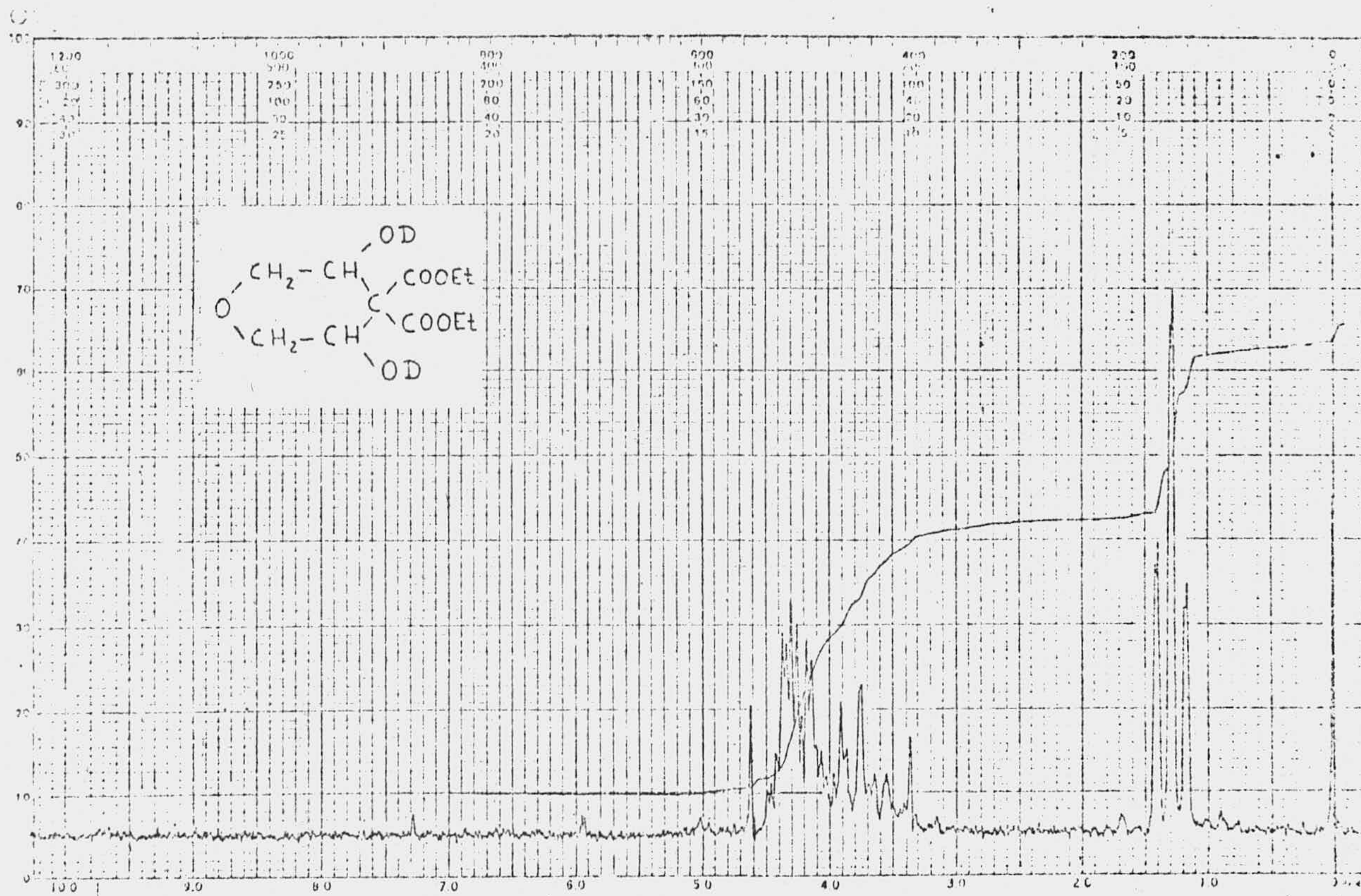
El espectro RMN 16 demuestra que la sustancia contiene una relación de protones de grupo metilo respecto al total de los mismos satisfactoria para la estructura propuesta. Cuando se hace el cambio isotópico con agua pesada -RMN 17- se observa un descenso de dos protones, lo que está de acuerdo con la existencia de dos grupos hidroxilos, confirmado, por otro lado, por la preparación de un dibenzoato, resultados todos que se encuentran en concordancia con la estructura (LXII).



(LXII)



RMN 16.- Espectro de la mezcla de isómeros del 3,5-dihidroxi,
4,4-dicarboxi tetrahidropirano.



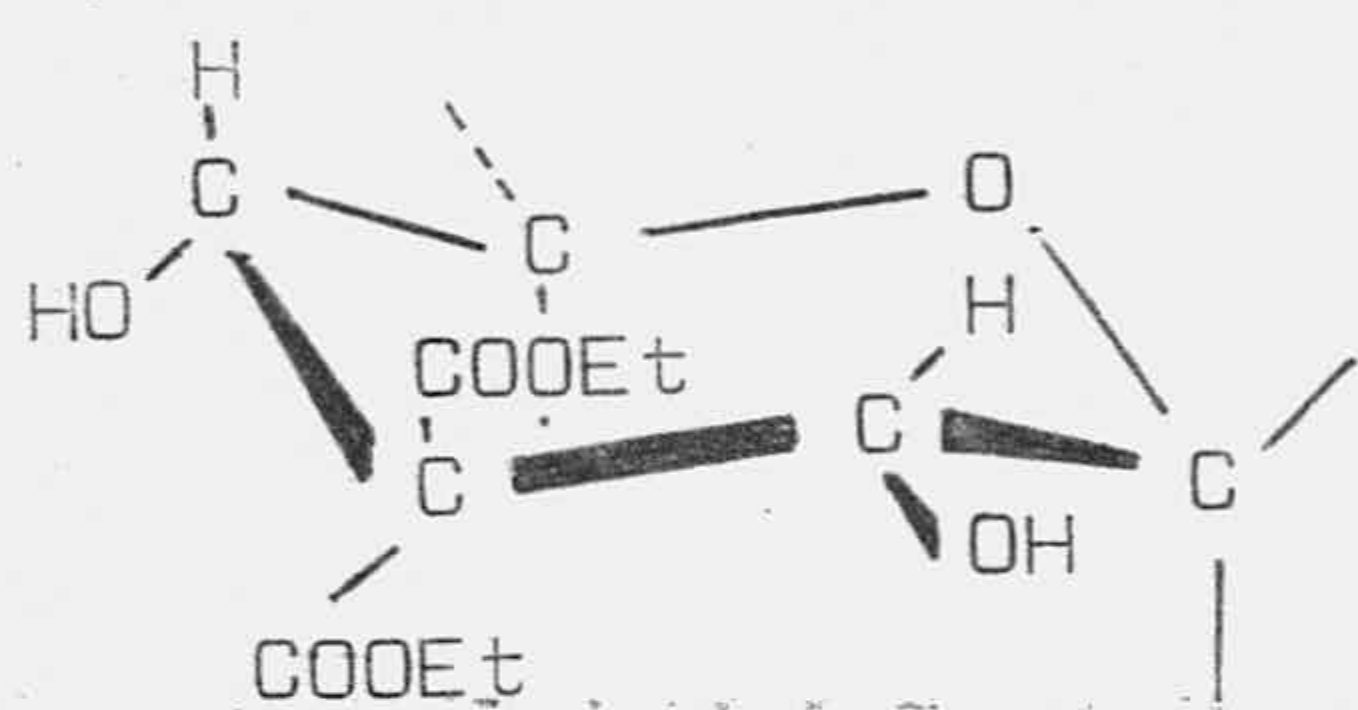
RMN 17.- Espectro de la mezcla de isómeros del 3,5-dihidroxi,
 4,4-dicarbetoxi tetrahidropirano, con agua pesada.

Sin embargo, un hecho sorprende al estudiar el espectro RMN del producto: Existe una gran complejidad en las señales comprendidas entre 3,5 y 4,5 p.p.m, lo que puede interpretarse como debido a que la fracción aislada por destilación puede estar constituida por una mezcla de los dos posibles diastereoisómeros que pueden formularse teniendo en cuenta que los C-3 y C-5 se hacen asimétricos en la reacción.

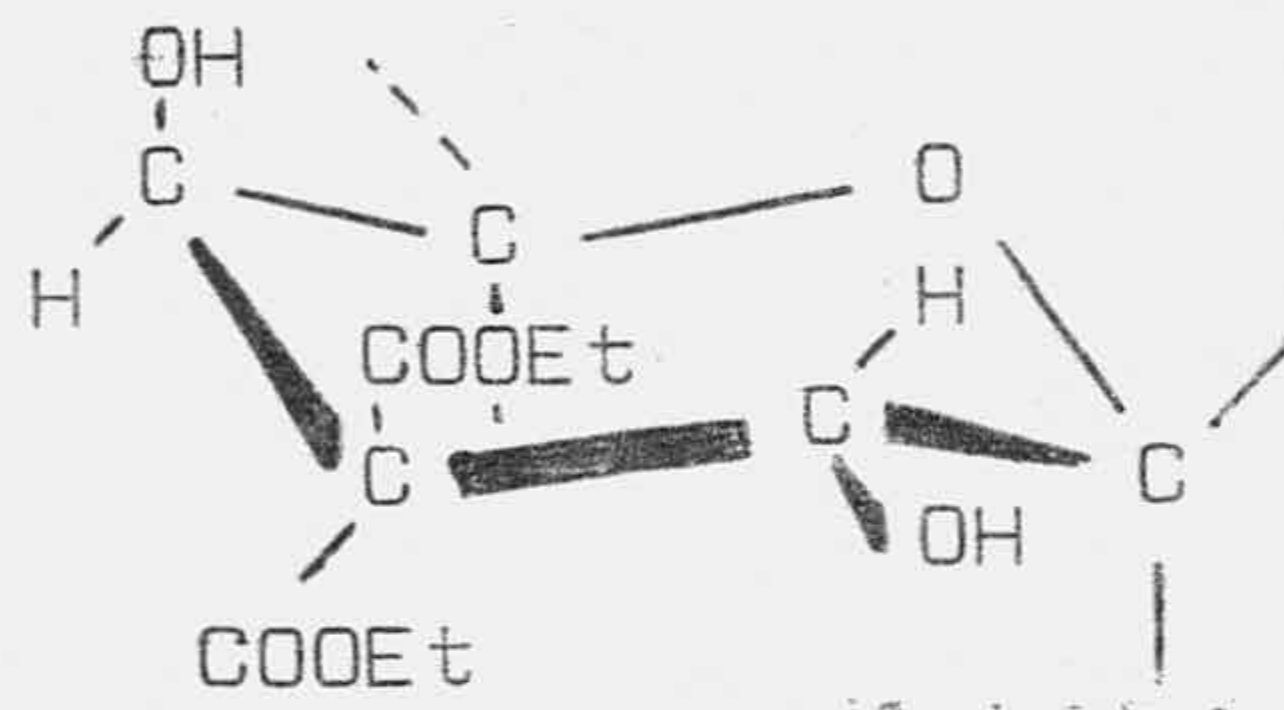
Uno de los posibles isómeros deberá presentar los dos grupos hidroxilos al mismo lado del plano y el otro a lados opuestos, por lo que les hemos denominado cis y trans, respectivamente.

La cromatografía en capa fina demostró la existencia de los dos productos mencionados, siendo posible la separación de los mismos por cromatografía en columna preparativa, empleando silicagel Merck 7734 y eluyendo con éter sulfúrico-éter de petróleo 2:1.

El primer producto separado por ésta técnica cromatográfica es mayoritario y se corresponde con el isómero trans (LXIII), mientras que el isómero cis se eluye más lentamente y es minoritario (LXIV).



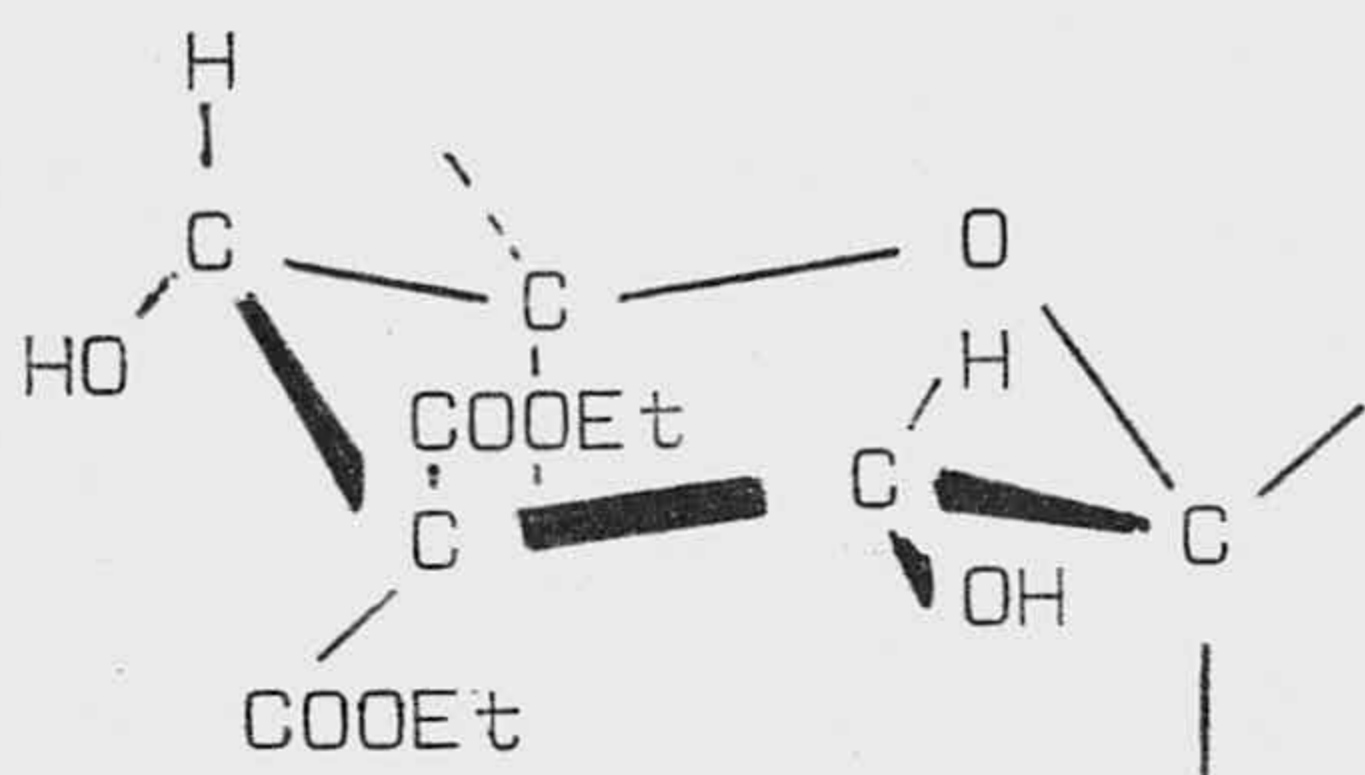
(LXIV)



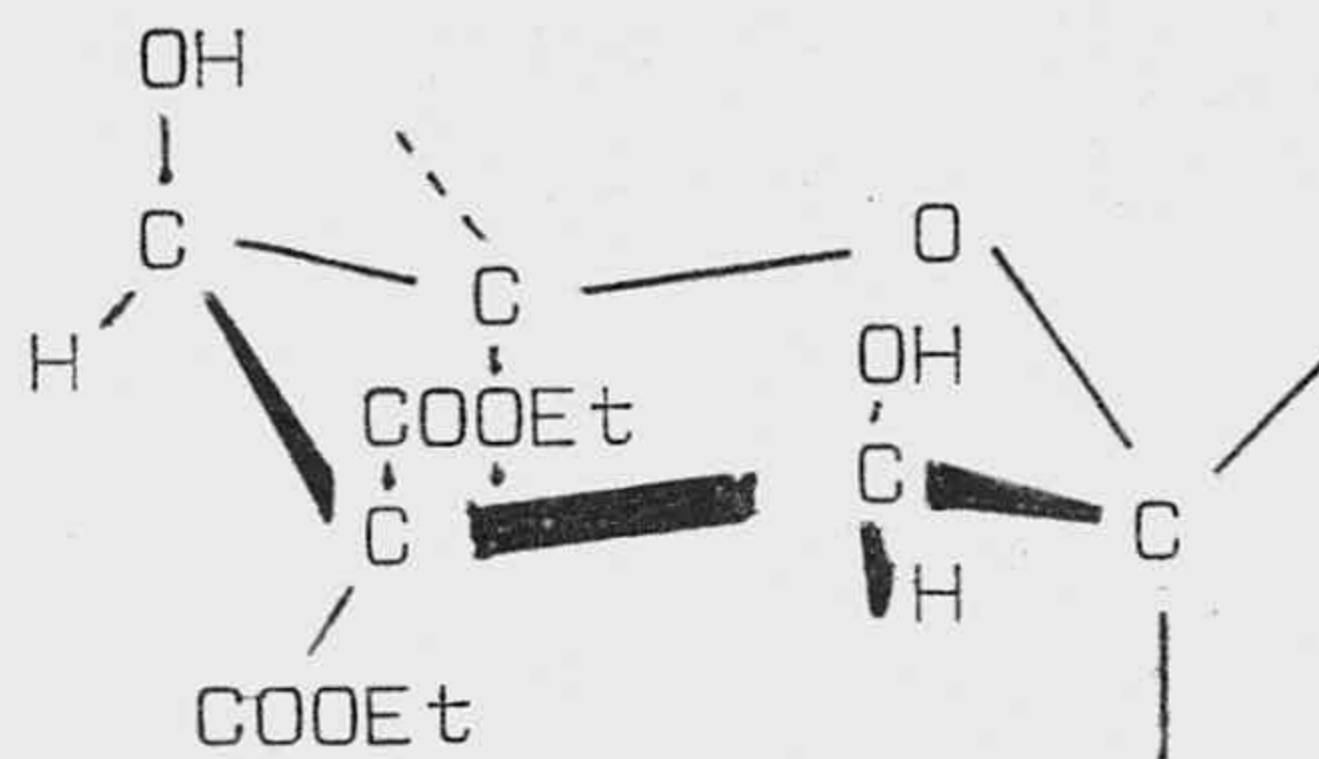
(LXIII)

Para el isómero cis se pueden escribir dos conformaciones representadas como (LXIVa) y (LXIVb), en las que los dos grupos hidroxilos son, respectivamente, ecuatoriales y axiales. Tanto en una como en otra conformación, así como en el promedio, si lo hubiere, de ambas,

la molécula presenta un plano de simetría, simetría C_s , por lo que los hidrógenos de los C-2 y C-3 son equivalentes a los de C-4 y C-5, respectivamente, lo que debe significar una simplificación en el espectro de RMN.



(LXIVa)



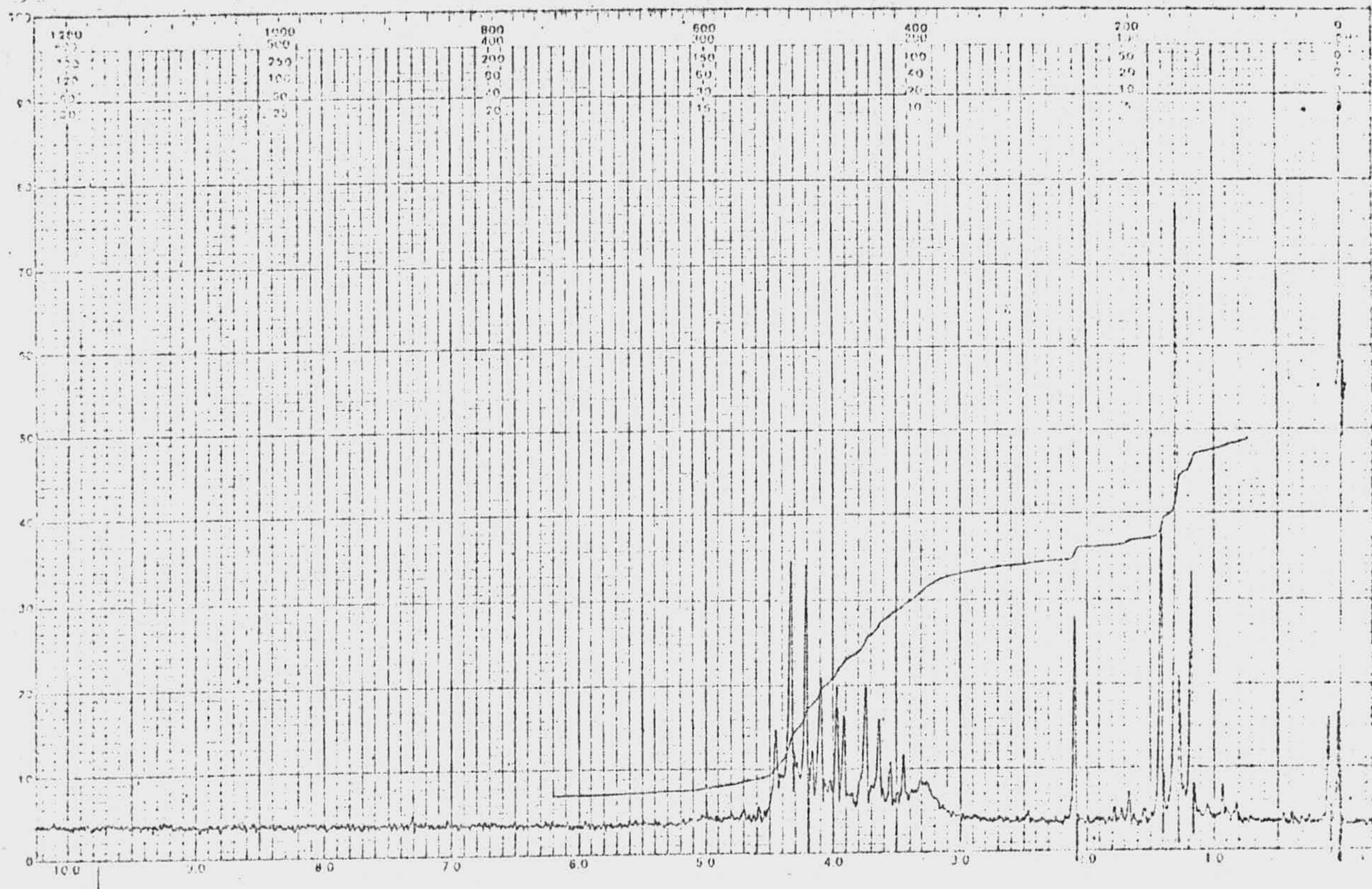
(LXIVb)

Los espectros RMN18 y RMN19 se refieren al mismo producto, en el primer caso, en cloroformo deuterado, y en el segundo, se ha realizado el cambio isotópico. Es de observar que desaparecen dos protones con el cambio isotópico, lo que demuestra la existencia de dos grupos hidroxilos en el producto puro.

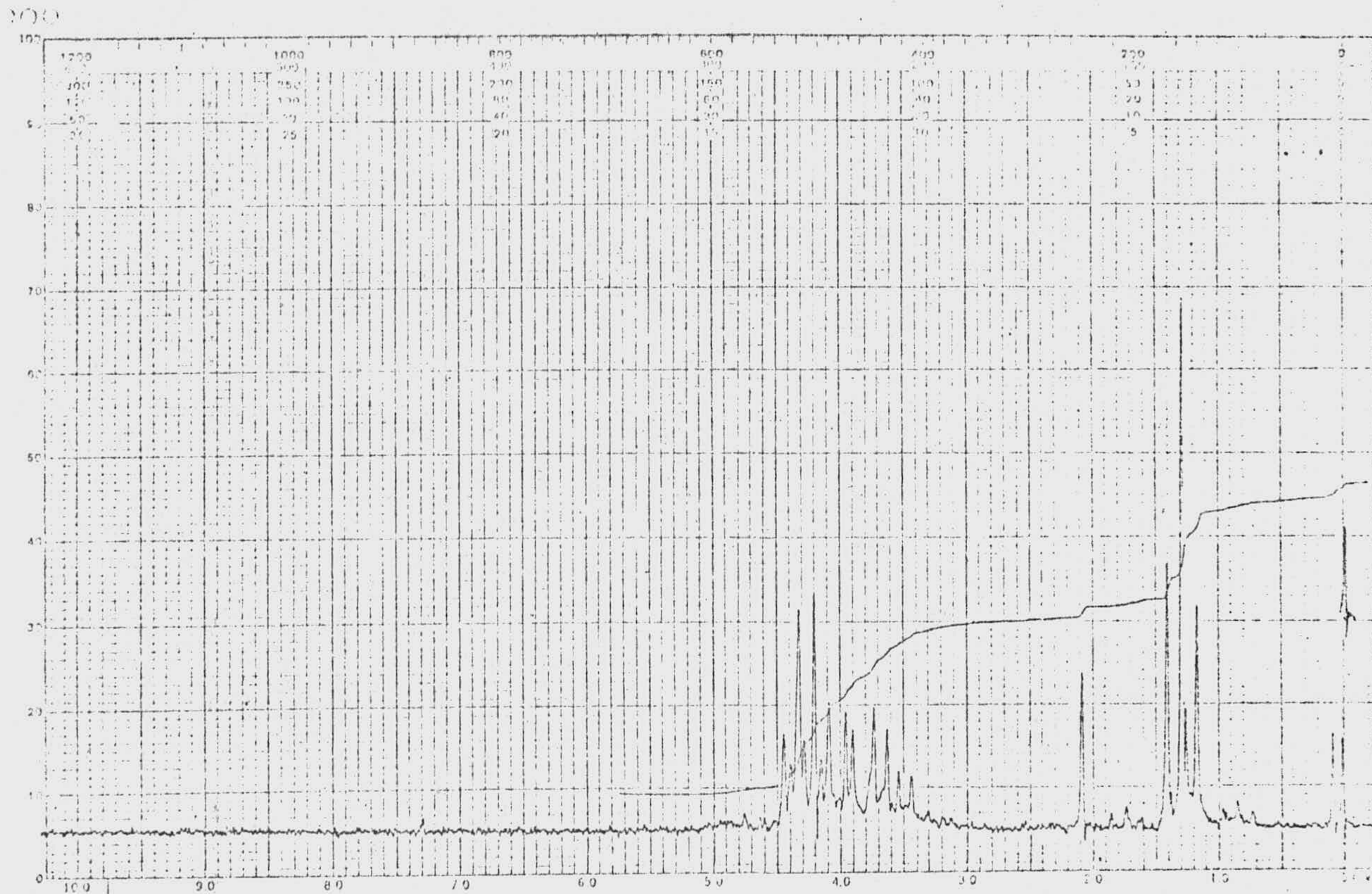
El espectro es bastante sencillo de interpretar (la interpretación se ha realizado sobre el RMN19) En el mismo se pueden observar dos sistemas de acoplamiento: Por una parte, se distingue un sistema A_2X_3 , debido al grupo etilo, y, por otra, un sistema único ABX, asignable a los protones del ciclo. El primer sistema es el causante del cuadruplete a 4,28 (grupos metilenos) y del triplete a 1,29 p.p.m (grupos metilos).

Por su parte, el sistema ABX está formado por los protones de C-3 y C-5 (protón x) y los de C-4 y C-6 (protones a y b, respectivamente ecuatorial y axial).

Los protones geminales originan las ocho señales que aparecen entre 3,45 y 4,15 p.p.m, de las que siete son perfectamente visibles y la restante está solapa-



RMN 18.- Espectro del cis 3,5-dihidroxi, 4,4-dicarbetoxi tetrahidropirano.



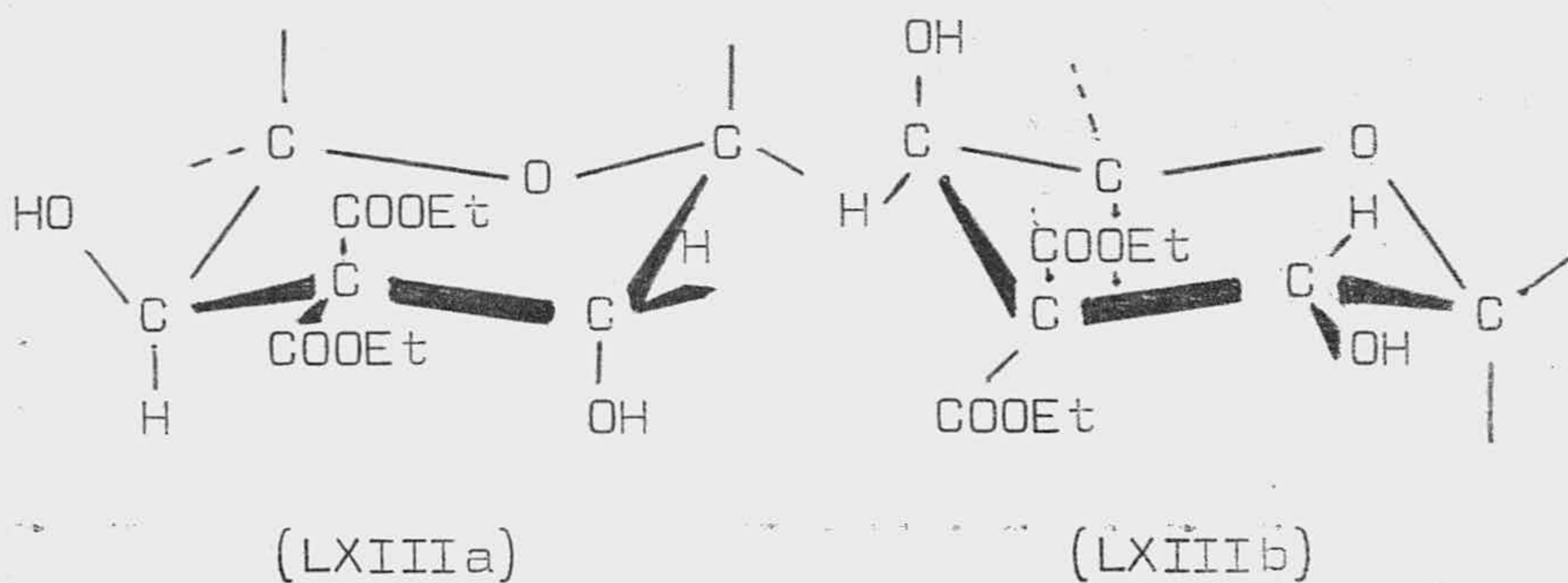
RMN 13.- Espectro del cis 3,5-dihidroxi, 4,4-dicarbetoxi tetrahidro-
pirano, con agua pesada.

da por una de las señales del cuádruplete. Por otro lado, las cuatro señales del protón x se encuentran metidas dentro del cuádruplete mencionado, siendo posible distinguir dos de ellas.

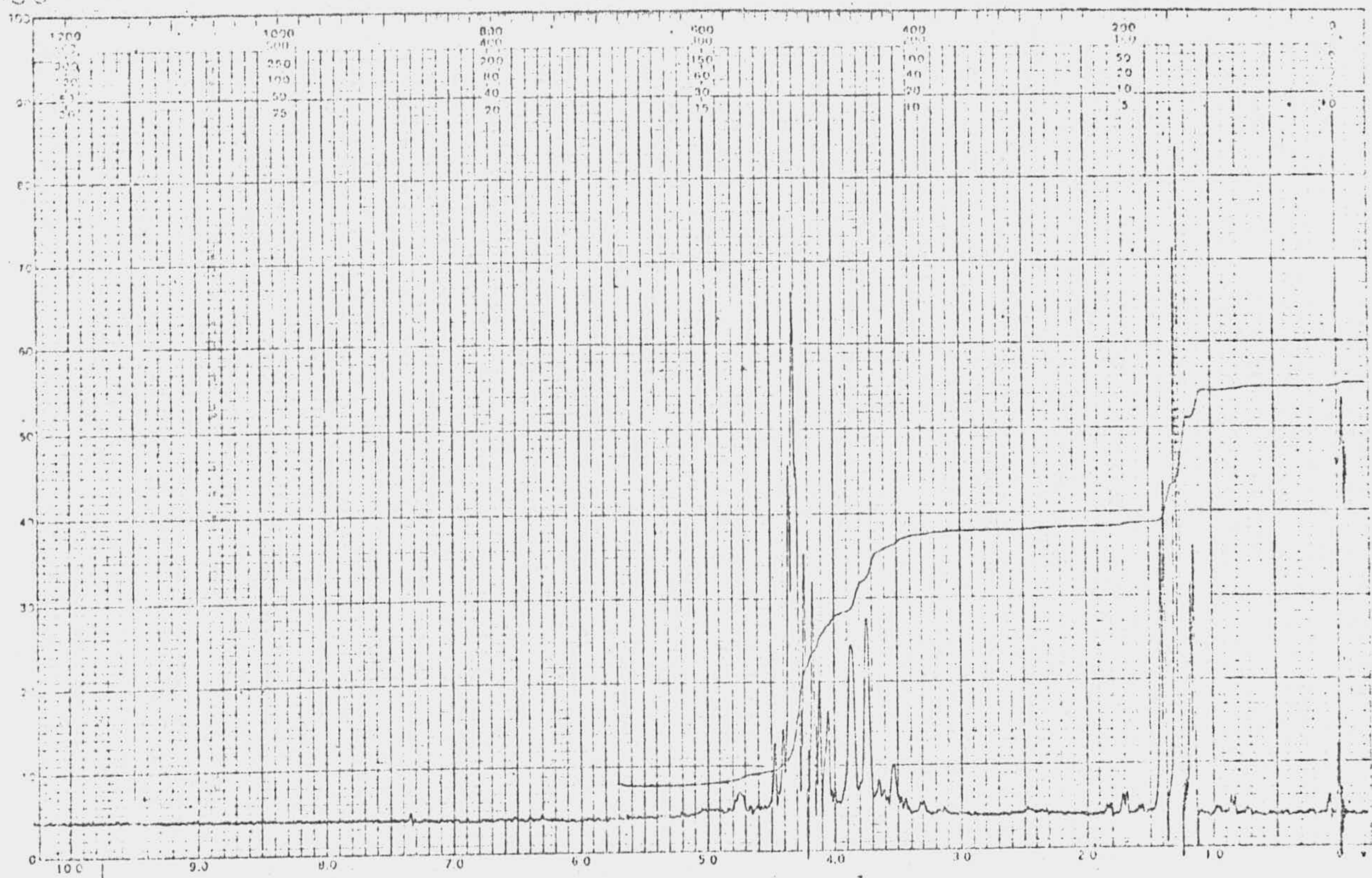
Los desplazamientos químicos son 4,35 (protón x) 4,01 (protón a, ecuatorial) y 3,61 (protón b, axial), y las constantes de acoplamiento son de 12, 3 y 6 c.p.s, respectivamente para la geminal, la *synclinal* y la *anti-periplanar*.

De la observación de las constantes de acoplamiento se puede deducir que la conformación preferida de la sustancia es la (LXIVa), en la que los dos grupos hidroxilos son ecuatoriales, con poca, o ninguna contribución de la otra conformación.

El isómero *trans* (LXIII) no posee ningún elemento de simetría, por lo que ésta es de tipo C_1 , pero, sin embargo, pueden ser escritas dos conformaciones equivalentes para él (LXIIIa) y (LXIIIb), por involución del



anillo, lo que motiva que se produzca un promedio entre los hidrógenos de C-3 (ecuatorial) y de C-5 (axial) y entre los de C-2 (axial) y C-6 (ecuatorial) y por último, entre los de C-2 (ecuatorial) y C-6 (axial), por lo que debe esperarse un único sistema de acoplamiento ABX para los hidrógenos del ciclo, en el que las constantes de a-



RMN 20.- Espectro trans 3,5-dihidroxi, 4,4-dicarbetoxi tetrahi-
dropirano.

0000



RMN 21.- Espectro del trans 3,5 dihidroxi, 4,4-dicarboxi tetrahidropirano, con agua pesada.

coplamiento, con la excepción de la geminal, deben ser menores que para el isómero cis, debido a que en el promedio la disposición entre átomos de hidrógenos es preferentemente synclinal.

Por otra parte, al no existir plano de simetría, los dos grupos carboxilos se hacen diastereotópicos y, en consecuencia, tanto los grupos metilenos como los metilos, deben desdoblarse.

Los espectros de RMN20 y RMN21 se refieren al isómero trans. El último refleja el cambio isotópico con óxido de deuterio, en el que se pone de manifiesto la existencia de dos grupos hidroxilos. El balance de protones es satisfactorio para la estructura dada y el espectro, en general, presenta la complejidad debida, fundamentalmente al desdoblamiento de las señales del sistema A_2X_3 del grupo etilo.

Desde el punto de vista estereoquímico el isómero cis se trata de una forma meso, mientras que el trans estará constituido por un racémico.

Como hemos mencionado anteriormente, el tratamiento de la mezcla de isómeros con cloruro de benzoilo ha conducido a la formación de un dibenzoato sólido, cristalino de p.f 102-102,5° C (recristalizado de etanol), cuyo análisis elemental concuerda con la fórmula empírica $C_{25}H_{26}O_9$ (LXV), cuyo espectro RMN 22 es compatible con un derivado de la forma trans.

Los protones que aparecen a campo más bajo son lógicamente los aromáticos, que aparecen como un multiplete entre 7,1 y 8,2 p.p.m, desdoblándose perfectamente los hidrógenos meta de los orto y para.

A 5,92 p.p.m. aparece una especie de triplete, que debe ser un doble doblete con las dos señales centra

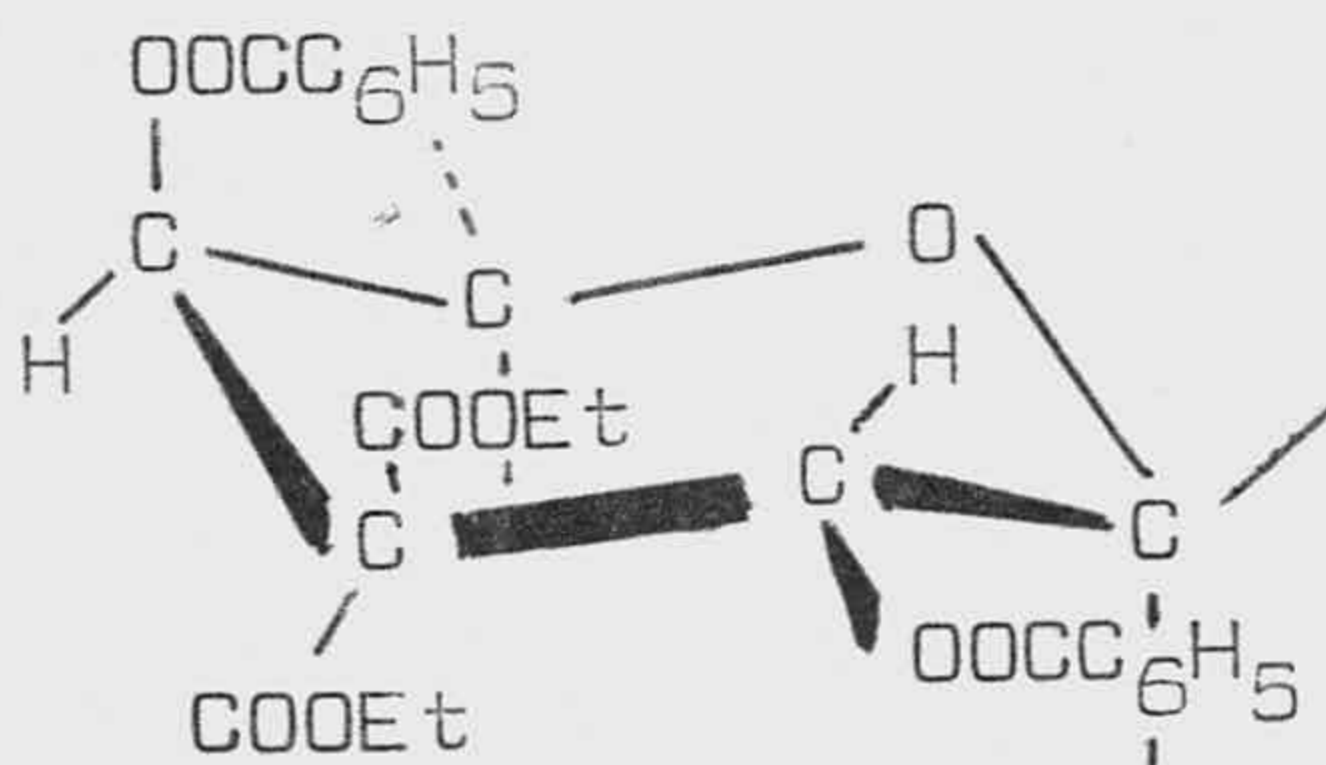


RMN 22.- Espectro del dibenzoato del trans 3,5 dihidroxi, 4,4-dicarbetoxi tetrahidropirano.

les superpuestas, que se puede asignar a los átomos de hidrógeno del átomo de carbono benzoilado, que, nuevamente promediarán, en el isómero trans, debido a la inversión del anillo. Estos hidrógenos y los que se alojan en los átomos de carbono 2 y 6 (entre los que se establecen también promedios) dan lugar a un único sistema de acoplamiento ABX, localizándose las señales de la agrupación AB entre 3,7 y 4,3 p.p.m, parcialmente solapadas por el grupo metileno del éster.

Las constantes de acoplamiento observadas son 12 c.p.s (geminal), 3 c.p.s (J_{bx}) y 1,5 c.p.s (J_{ax}), respectivamente.

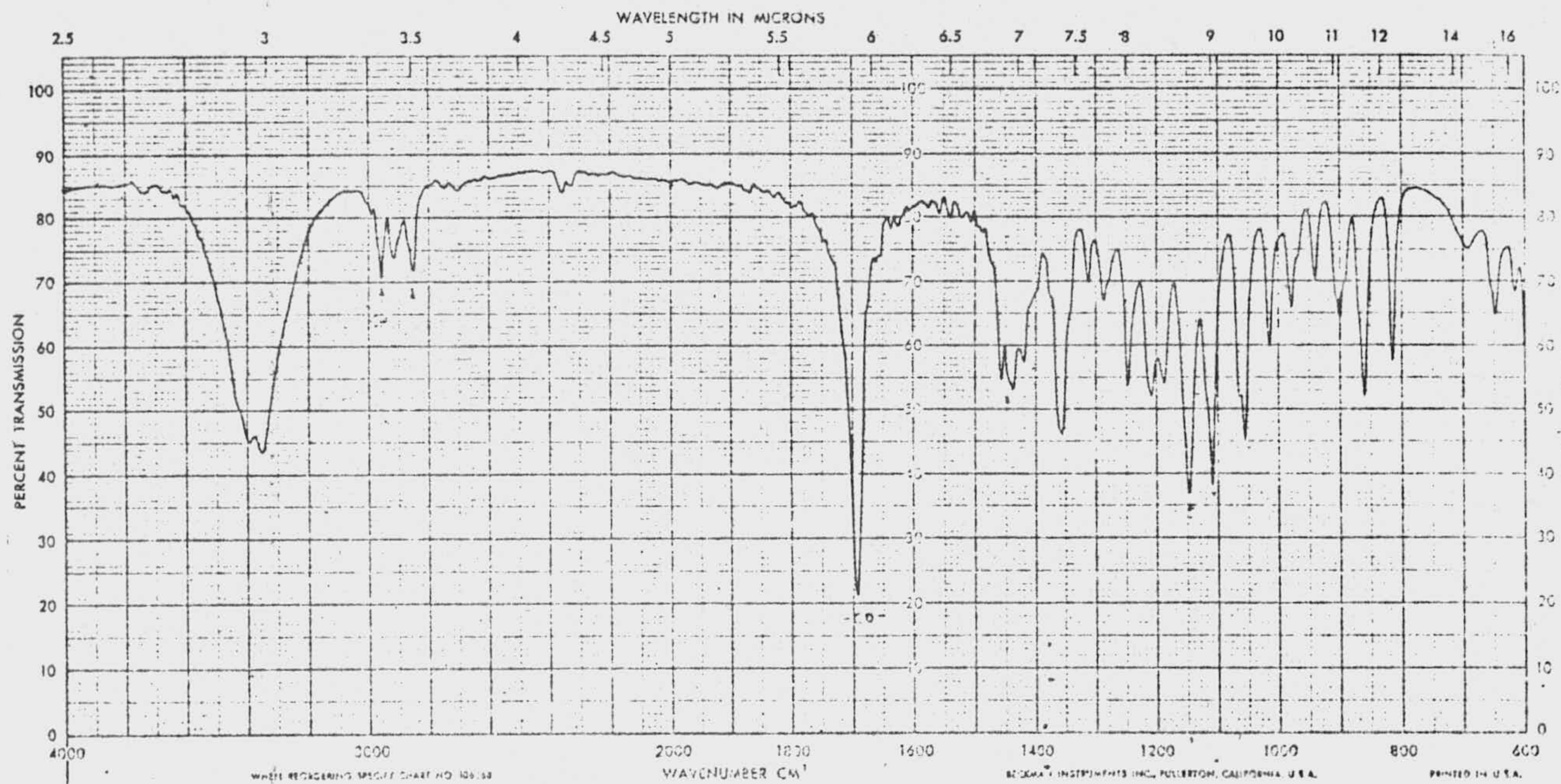
De nuevo, el grupo etilo aparece desdoblado y, así, los grupos metilos originan dos tripletes a 1,05 y 1,28 p.p.m. y los grupos metilenos dos cuadrupeletes a 4,1 y 4,3 p.p.m, siendo, en ambos casos, la constante de acoplamiento de 6,7 c.p.s.



(LXV)

3.3.1.2.- Reacción entre el aldehído diglicólico y acetilacetona. Síntesis de trans 3,5-dihidroxi, 4,4 diacetil, tetrahidropirano (LXVI).

Como en el caso anterior, los reactivos se mezclaron en la proporción molar dialdehído/acetilacetona 1:1,1, pero sin piridina. El dialdehído de partida fué



IR 14.- Espectro del 3,5-dihidroxi, 4,4-diacetil tetrahidropirano.

la forma hidratada, observándose una reacción vigorosa, al principio. Transcurrida la reacción, el crudo se lavó con bisulfito sódico para arrastrar el dialdehído sobrante y, después, por destilación, fué posible aislar una fracción que se recoge entre 104-108° C/0,15 mm. de Hg, que terminó solidificando por permanencia. El producto se recristaliza en éter di-n-butílico y da punto de fusión de 104° C (agujas incoloras).

Realizado el análisis elemental resultó una fórmula empírica $C_9H_{14}O_5$, que, como en el caso de la condensación con malonato de dietilo, concuerda con un producto de adición mol a mol de reactivos, lo que requiere un mecanismo a) para su formación, y, en consecuencia, debe tratarse de una estructura de 3,5-dihidroxi, 4,4-diacetil tetrahidropirano.

El espectro de RMN 23 demuestra la existencia de dos grupos acetilos distintos, que pueden interpretarse como consecuencia de que se encuentran formando parte de un sistema cíclico. Además, cuando se hace el cambio con óxido de deuterio, se observa la existencia de dos grupos hidroxilos. El espectro IR 14 señala la existencia de grupo hidroxilo (3.400 cm^{-1}) y de grupo carbonilo de cetona (1.690 cm^{-1}) y no se detectan señales de grupo formilo libre.

Por su modo de formación, su análisis elemental y las características espectroscópicas mencionadas, parece fuera de toda duda la estructura piránica propuesta; sin embargo, queda la duda de cual será la disposición de los dos grupos hidroxilos, es decir, si se trata del isómero cis o del trans. El espectro de RMN parece indicar que el isómero en cuestión es el trans, lo que se confirma también en el dibenzoato obtenido a partir de él.

En el espectro RMN 23 (realizado en cloroformo deuterado) se puede observar que los protones del ciclo



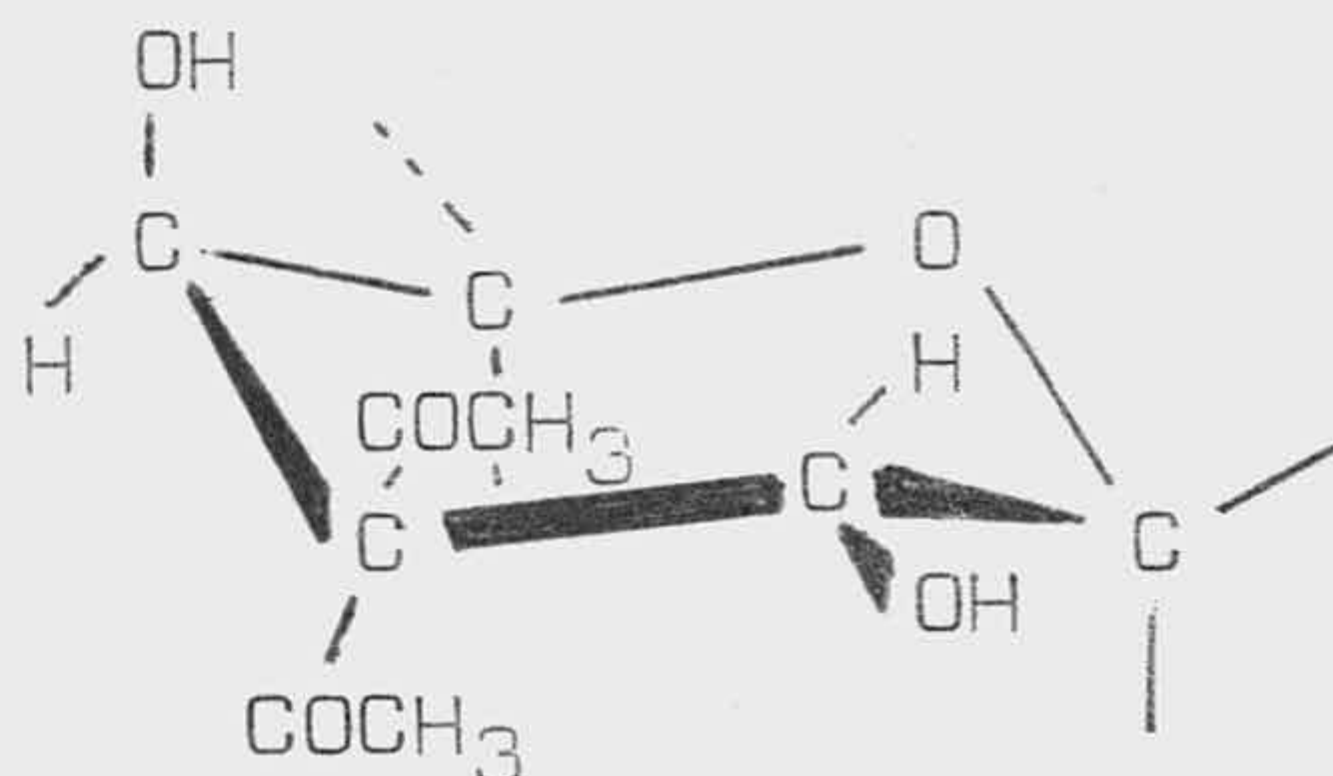
RMN 23.- Espectro del trans 3,5-dihidroxi, 4,4-diacetil tetrahidro-
pirano.



RMN 24.- Espectro del trans 3,5-dihidroxi, 4,4-diacetil tetrahidro-
pirano, con agua pesada.

se encuentran acoplados como sistema ABX, aun cuando los protones de átomos de carbono hidroxilados (C-3 y C-5) se encuentren a su vez desdoblados por los grupos hidroxilos. Este desdoblamiento desaparece cuando se realiza el cambio isotópico (RMN 24), sobre el que vamos a realizar la interpretación.

Hay un hecho singular, y es que el sistema ABX mencionado no da origen a las doce bandas teóricas sino sólo a cinco. Esto puede ser debido a falta de resolución del espectrómetro, pero, sin lugar a dudas, la causa principal hay que buscarla en las constantes de acoplamiento entre los protones vecinales, que deben ser extraordinariamente pequeñas, lo que va en contra de una configuración cis y apoya la trans. Las constantes mencionadas son tan pequeñas que, en las condiciones en las que se ha registrado el espectro, no pueden medirse. Incluso los protones de los carbonos hidroxilados dan lugar, por éste hecho, a un singlete ancho, en el que tampoco se pueden determinar constantes de acoplamiento.



(LXVI)

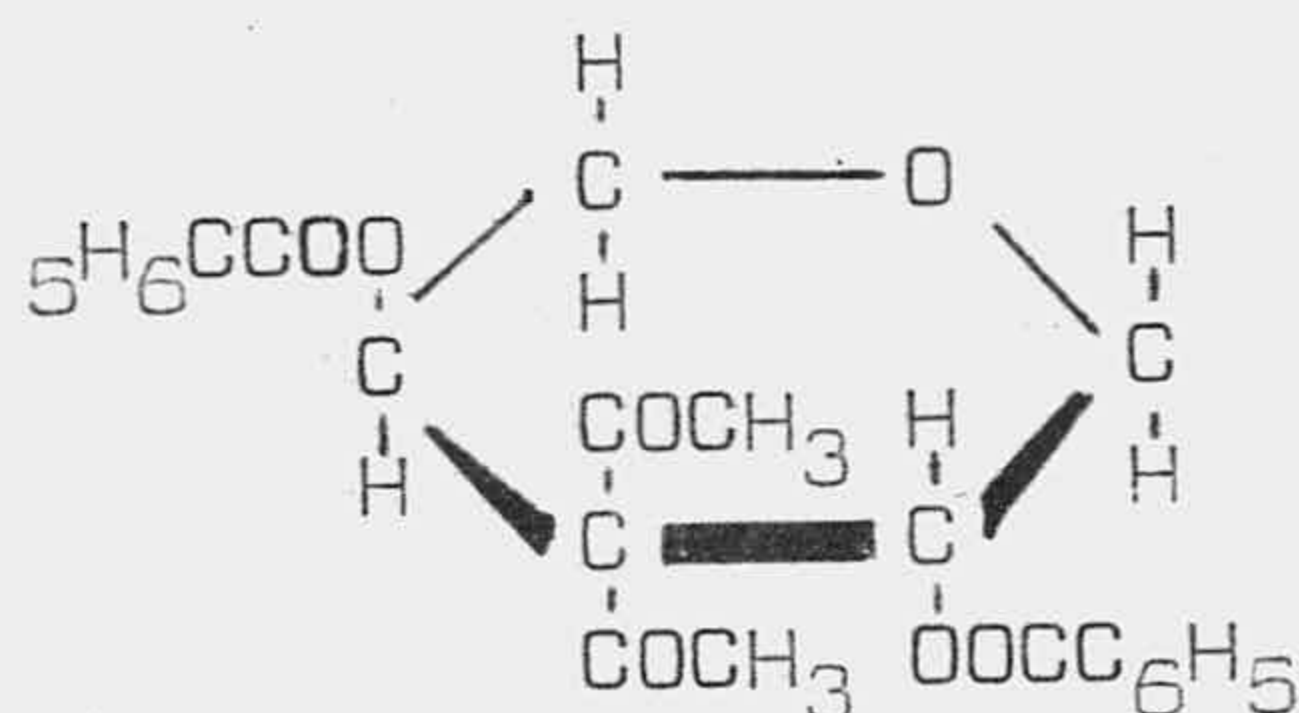
Los desplazamientos químicos observados son los siguientes:

a) 4,58 p.p.m. 2 protones. Hidrógenos sobre C-3 y C-5, que promedian al existir las dos conformaciones análogas a las señaladas para el producto trans del malonato de dietilo.

b) Señales a 4,1; 3,9; 3,66 y 3,46 p.p.m., que forman la parte AB del sistema ABX y son asignables a los protones de los átomos de carbono C-2 y C-6, que promedian dos a dos. Intensidad relativa de acuatro.

c) Singuletes a 2,18 y 2,09 p.p.m. con intensidades correspondientes a tres hidrógenos cada uno, asignables a los dos grupos acetilos en carbono diastereotópico a causa de la falta de plano de simetría.

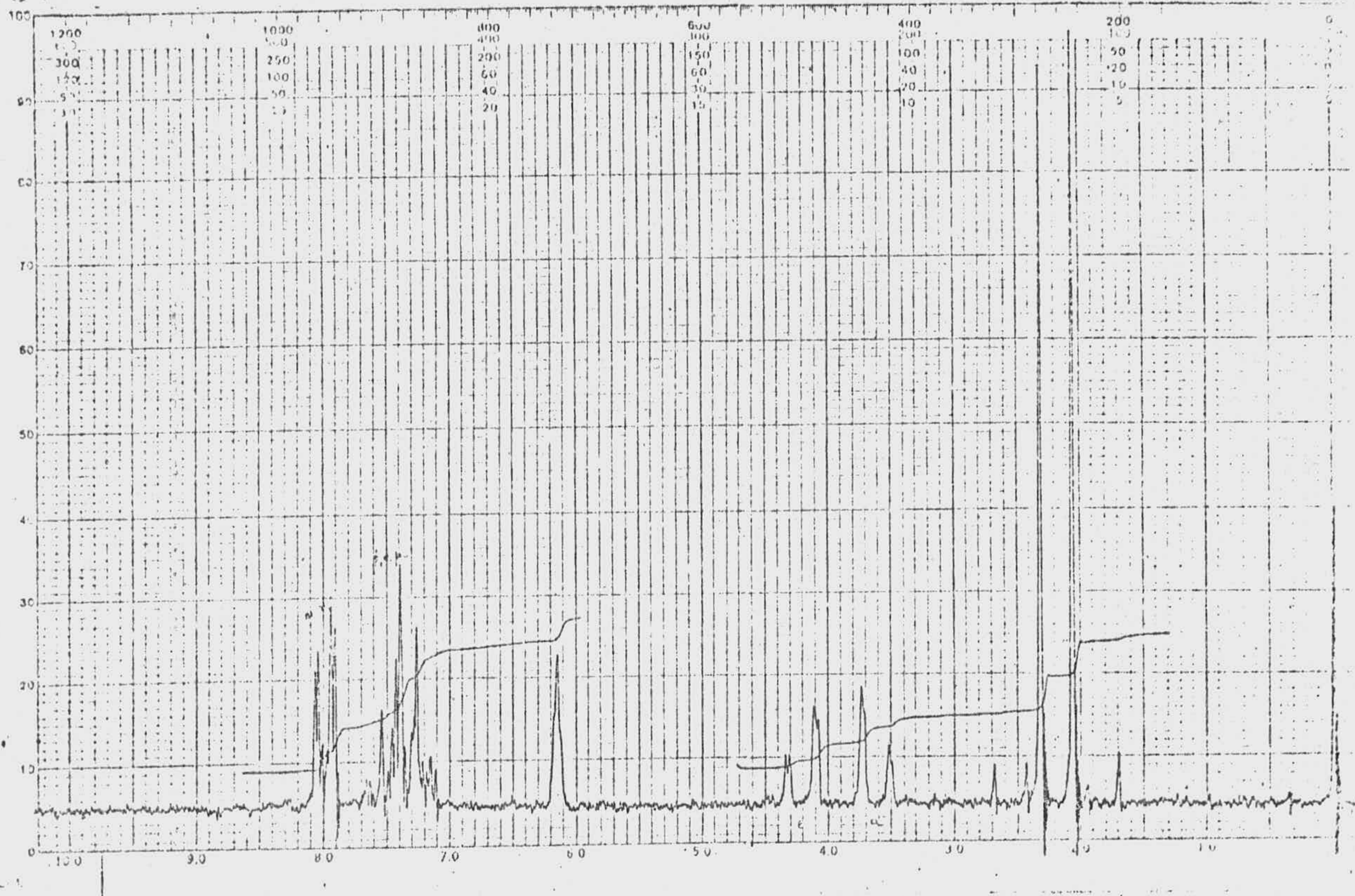
El producto forma un dibenzoato de estructura (LXVII) de punto de fusión 159° C (recristalizado de etanol-agua), cuyo análisis elemental y espectro de RMN están de acuerdo con la entrada de dos grupos benzoilos y con la disposición trans de los mismos, en el ciclo.



(LXVII)

El espectro RMN25 se refiere a éste último producto. En él se puede observar una situación análoga al del producto sin benzoilar, es decir, la existencia de un único sistema de acoplamiento para todos los protones del ciclo, así como la existencia de dos singletes correspondientes a los dos grupos acetilos.

A campo más bajo aparecen los protones aromáticos, entre 7,1 y 8,1 p.p.m. Después, a 6,15 p.p.m. se encuentran las señales de los protones de los átomos de carbono hidroxilados que vuelven a aparecer casi como un



RMN 25.- Espectro del dibenzoato del trans 3,5-dihidroxi, 4,4-diacetil tetrahidropirano.

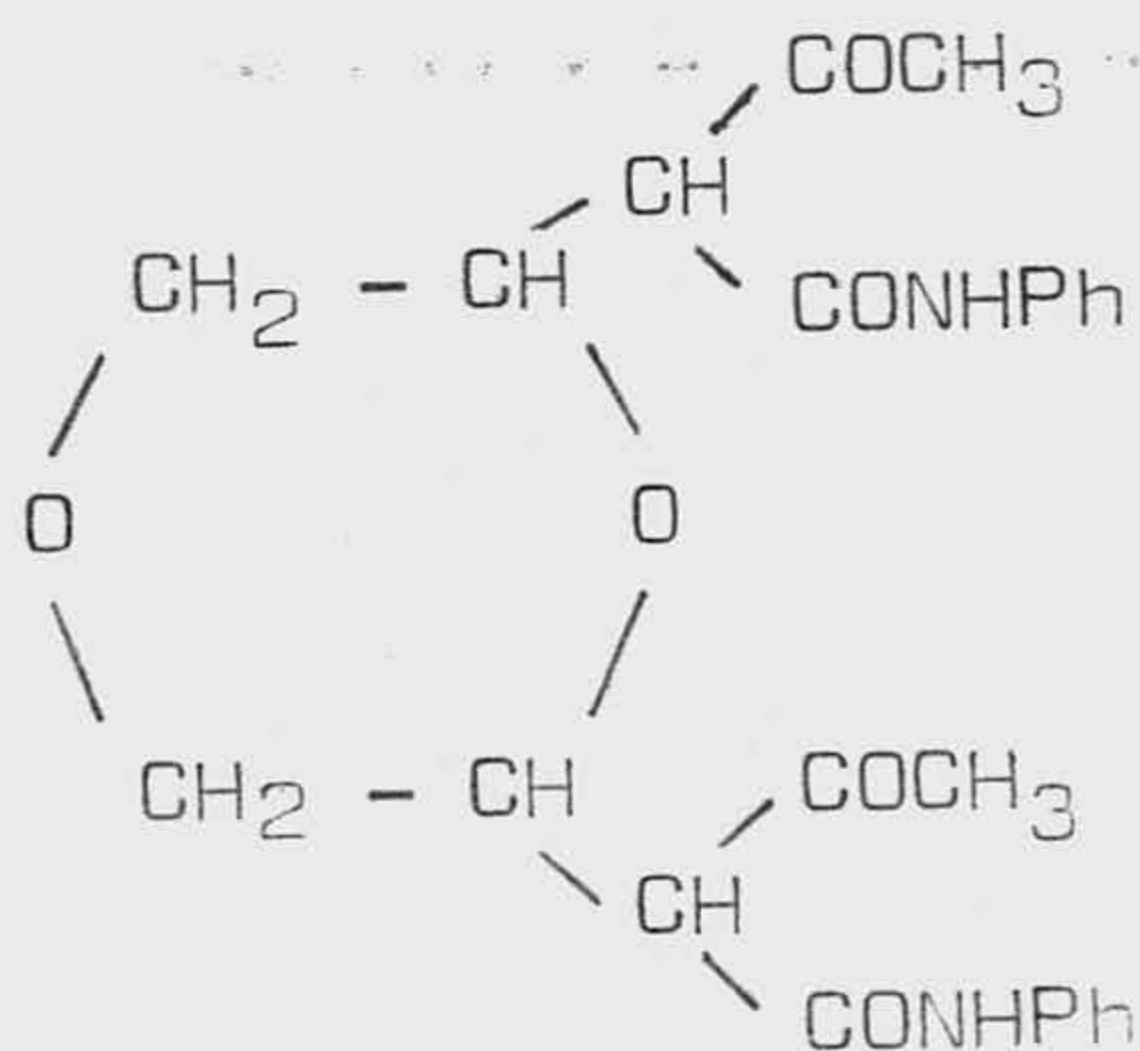
singlete, debido a las pequeñas constantes de acoplamiento observadas.

Entre 4,33 y 3,5 aparecen las ocho señales de los grupos metilenos cíclicos (4,33; 4,1; 3,72 y 3,5 p.p.m, cada una desdoblada en doblete, con una constante de acoplamiento de, aproximadamente, 1,5 c.p.s, tanto para la J_{ax} como para la J_{bx}).

Por último, a 2,30 y 2,05 p.p.m. se observa la existencia de los dos singletes debidos a los grupos acetilos.

3.3.1.3.- Condensación entre el aldehído diglicólico y la acetilacetanilida. Síntesis de 2,6-di-(α -acetoacetanilidil), 1,4-dioxano (LXVIII).

La condensación se ha realizado mezclando los reactivos en la relación molar 2 a 1, y utilizando dioxano anhidro como medio de reacción y piperidina como catalizador. En estas condiciones, y siguiendo el método descrito en la Parte Experimental, se pudo aislar un sólido cristalino, al disgregar el crudo de la reacción con agua, de punto de fusión 136-138° C (recristalizado éter di-n-butílico), para el que el análisis elemental da valores en concordancia con una fórmula empírica $C_{24}H_{26}N_2O_6$, compatible con un producto de condensación

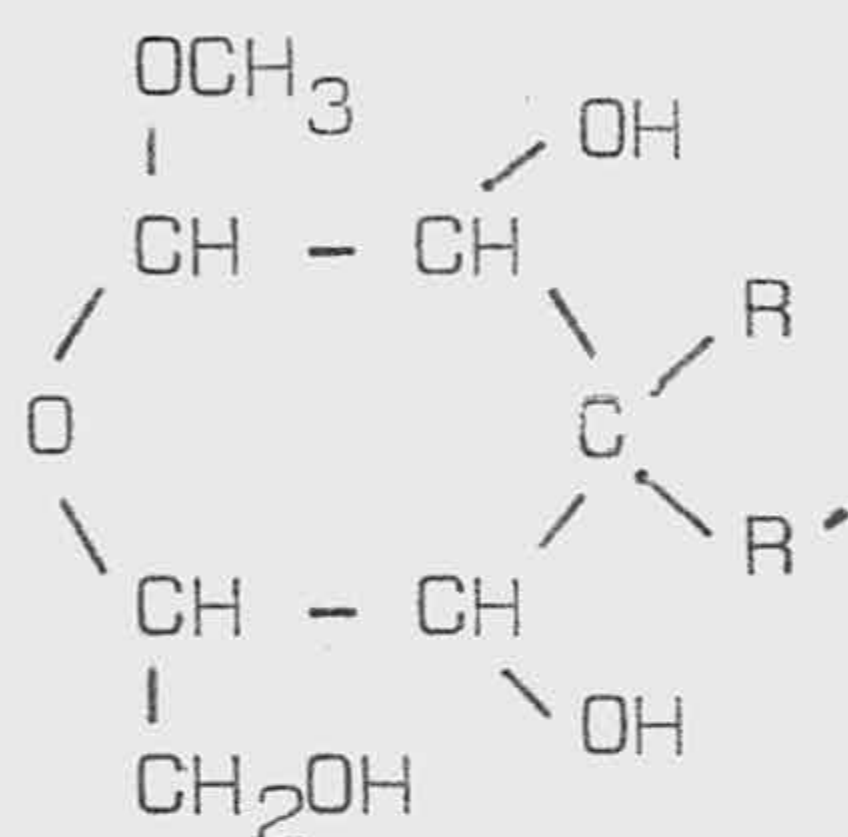


(LXVIII)

entre un mol de dialdehído y dos moles de acetoacetanilida, con eliminación de un mol de agua, es decir, con una estructura formada a partir del proceso b), dado en el esquema general, para el que se propone, como probable, la estructura (LXVIII) de acuerdo con el posible mecanismo y su análisis elemental.

3.3.2.- Reacciones entre el α (S)-metoxi, α' (R)-hidroximetil diglicolaldehído y compuestos metilén-activos tipo $R-CH_2-R'$.

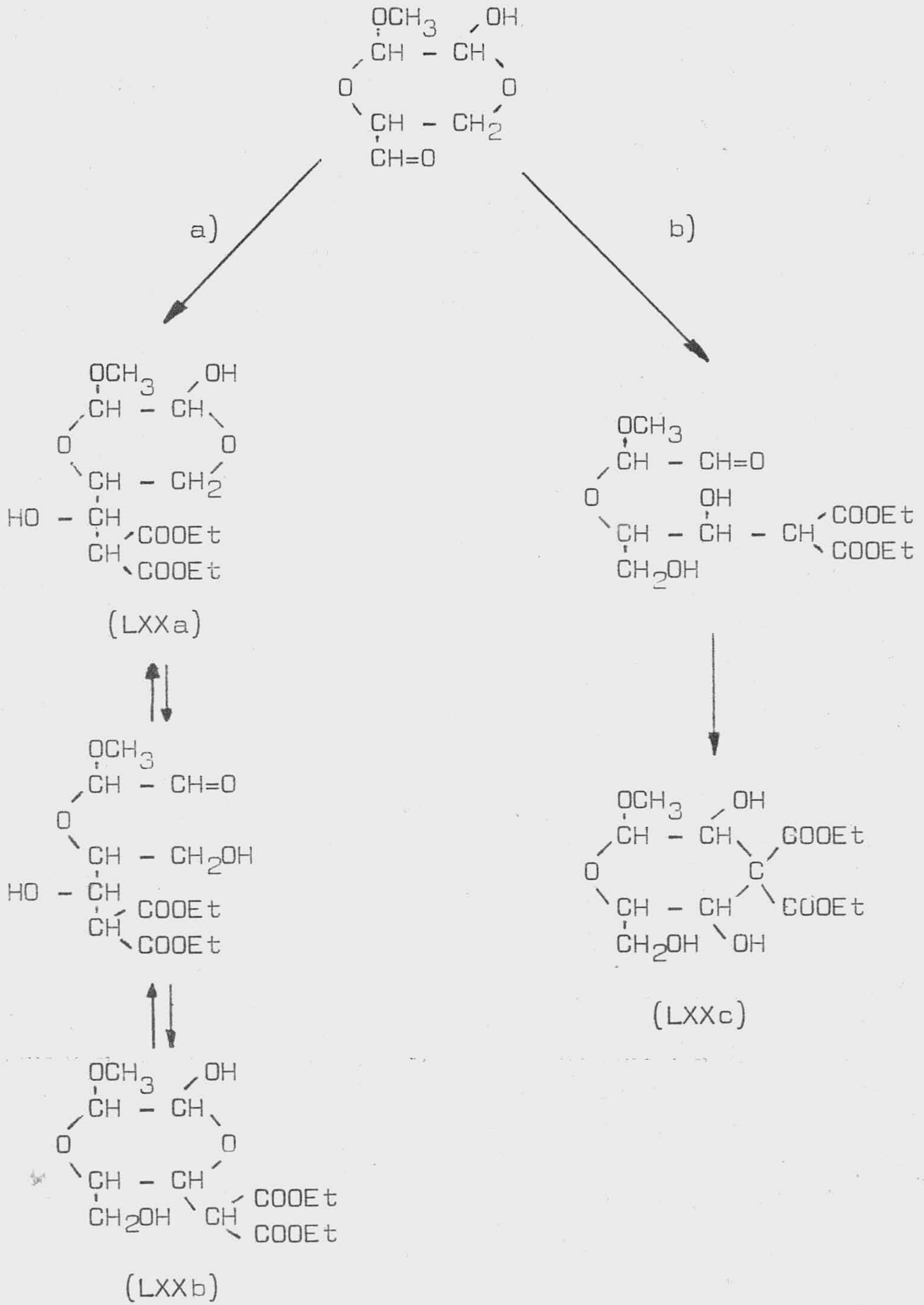
A la vista de los resultados obtenidos al condensar el aldehído diglicólico con malonato de dietilo, en la que se forman productos de estructura piránica, resulta atrayente realizar la misma condensación partiendo del dialdehído (II) pues, en éste caso, la formación de productos análogos significaría la síntesis de glicósidos de azúcares 3-desoxi, 3,3-disustituídos, de estructura general (LXIX)



(LXIX)

Atraídos por esta posibilidad hemos llevado a cabo las condensaciones entre el dialdehído citado y los compuestos malonato de dietilo y dimetilo y la acetilacetanilida.

Desde un punto de vista teórico las reacciones pueden llevarse a término consumiendo uno ó mas moles



del componente metilén-activo por mol de dialdehído. Una reacción en la que se consumen los reactivos mol a mol sólo se puede interpretar a través de una de éstas dos alternativas:

a) Que reaccione sólo uno de los grupos formilos. Teniendo en cuenta que en el dialdehído uno de los grupos citados se encuentra fuertemente bloqueado, por formación de hemiacetal interno, y que existe un 20-25 % de grupo aldehído libre, debido a la presencia de formas ciclohemiacetálicas, podría suceder que la reacción se estableciese exclusivamente por el único grupo funcional libre, dando lugar a productos de estructura dioxánica, tales como (LXXa) y (LXXb).

b) Que se afecten los dos grupos formilos por el malonato de dietilo, en virtud de los dos átomos de hidrógeno activos que posee. La reacción de ésta forma se llevaría a cabo en dos fases sucesivas y conduciría a la formación de uno o más productos de estructura piránica, representada por (LXXc).

Las dos posibilidades se representan en el esquema de la página anterior.

3.3.2.1.- Condensación entre el dialdehído (III) y el malonato de dietilo.

Se han ensayado varios procedimientos de condensación. En un caso se han mezclado los reactivos a temperatura ambiente, en presencia de piperidina, sin ningún disolvente. En otros se ha empleado dioxano como disolvente. También hemos ensayado el etilato sódico como catalizador y el etanol como medio de reacción. Pero, sin dudar, el mejor procedimiento que hemos encontrado exige la piridina como disolvente y la piperidina como catalizador.

Empleando esta técnica hemos llevado a cabo la reacción partiendo de dialdehído anhidro y del mismo hidratado, encontrando resultados diferentes en los dos casos.

Cuando hemos empleado el dialdehído anhidro se ha utilizado una relación molar dialdehído/malonato 1:2. Después de 24 horas a temperatura ambiente, al partir de 13,3 gr. de dialdehído recién destilado, este tratamiento permitió aislar las siguientes fracciones de destilación:

- 1) 2,71 gr. de p.e. 104-110° C/0,3 mm de Hg
- 2) 2,12 gr. de p.e. 110-112° C/0,2-0,3
- 3) 2,38 gr. de p.e. 112° C/0,4
- 4) 0,90 gr. de p.e. 114° C/0,4

Los análisis elementales de las distintas fracciones dieron los siguientes resultados:

- 1) C= 48,46 ; H= 6,56
- 2) C= 47,76 ; H= 6,92
- 3) C= 47,67 ; H= 6,64
- 4) C= 47,04 ; H= 6,54

Transcurridos varios meses de permanencia las cuatro fracciones cristalizaron parcialmente, pudiendo separarse un sólido cristalino que, lavado con tolueno, dió una sola mancha en cromatografía en capa fina (cada fracción dió varias manchas) y presentaba un punto de fusión de 100-102° C.

Los datos de análisis elemental encontrados, tanto para el sólido como para la primera fracción de destilación, son compatibles con una fórmula empírica $C_{13}H_{22}O_9$, que concuerda con la de un producto de adición mol a mol de malonato y dialdehído, sin eliminación de ningún tipo de molécula.

Estos resultados son compatibles con cualquiera de las estructuras (LXXa) ó (LXXc). Si se tratase del primer producto, se podría pensar que su disolución acuosa podría presentar mutarrotación, aun cuando un resultado negativo en ésta medida no descartaría dicha estructura, puesto que hemos podido comprobar que, en el caso de la reacción del dialdehído (II) con hemiester malónico, se obtiene un producto de estructura análoga que no mutarrotota y, en polarografía, da corriente límite de tipo de difusión pura, posiblemente debido a que el equilibrio entre las dos formas cíclicas es extraordinariamente rápido.

Sin embargo, la prueba de Tollens es decisiva para diferenciar la estructura correcta de la que no lo es, puesto que (LXXa) debe dar positiva la prueba y (LXXc) negativa. Realizada ésta se ha encontrado un resultado positivo, lo que descarta definitivamente la fórmula (LXXc).

Para confirmar aún más la estructura (LXXa), una de las fracciones de destilación se ha sometido a un proceso degradativo análogo al utilizado en el caso del hemiester malónico, es decir, se ha sometido a una oxidación con óxido de plata y, el producto resultante no aislado, a una hidrólisis ácida. La solución así obtenida se ha tratado con clorhidrato de semicarbácida, comprobándose la formación de semicarbazona del ácido glioxílico (p.f. 225° C).

La estructura propuesta (LXXa) de 2 (R ó S)-hidroxi, 3 (S)-metoxi, 5 (R)-[2(1,1-dicarbetoxi, 2(R ó S) hidroxietil)] 1,4- dioxano presenta dos centros chirales de configuración prefijada por el dialdehído (C-3 y C-5) y otros dos de configuración desconocida, que se forman en el curso de la reacción (C-2 y átomo de carbono hidroxilado del sustituyente en C-5), por lo que pueden formarse varios isómeros en la reacción, lo que explica que

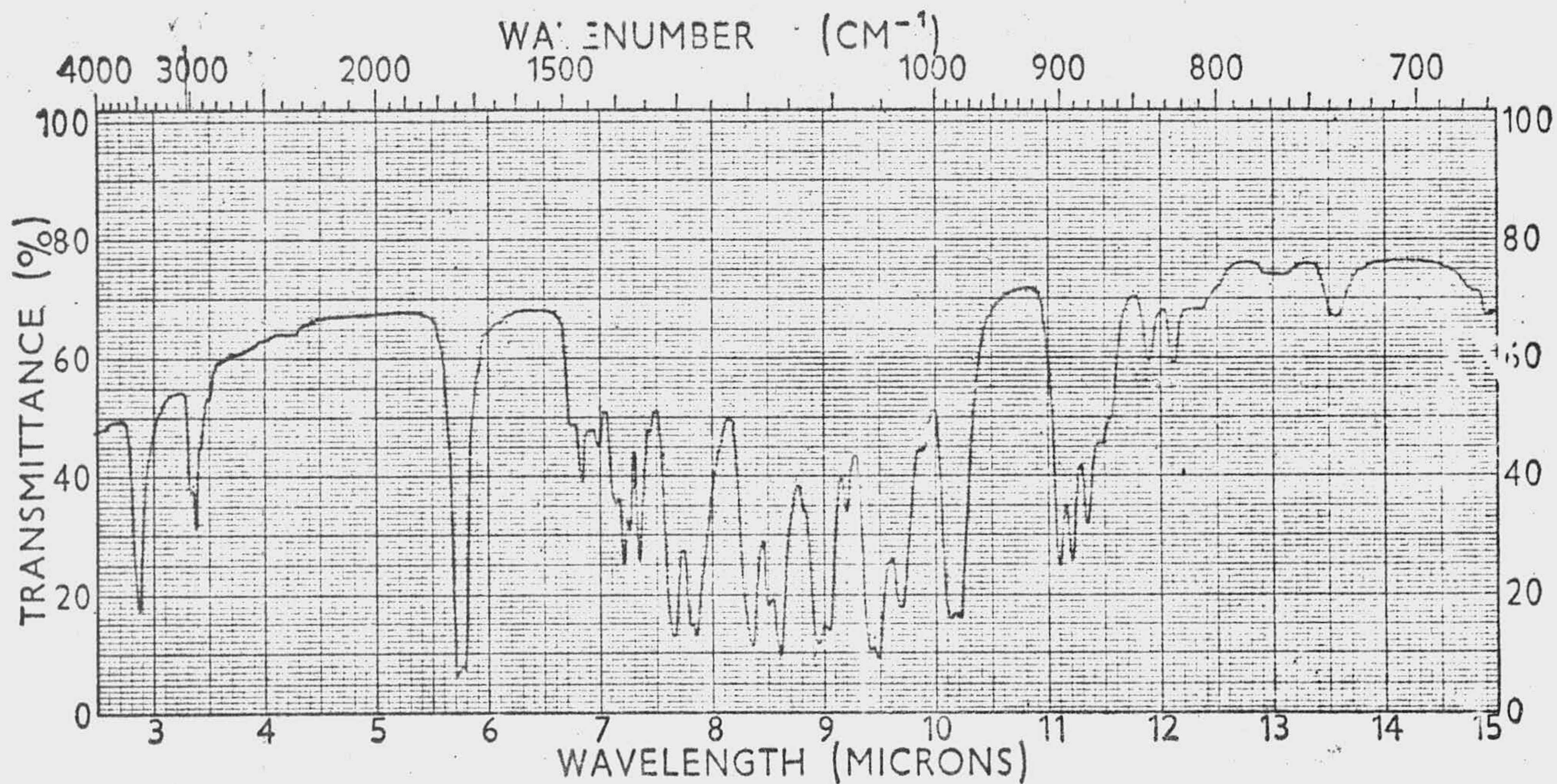
en cromatografía en capa fina se desarrollen varias manchas, en cada fracción. Sin embargo, el producto sólido cristalino aislado debe tratarse de un isómero puro, ya que da un punto de fusión nítido y en c.c.f. desarrolla una sola mancha.

En el producto sólido podemos resolver el problema de la configuración en C-2, pero no la del otro carbono asimétrico, a través de la determinación del valor de la rotación específica. Hemos encontrado que ésta toma el valor $(\alpha)_D^{28}$ de 112° ($c=0,176\%$ en Cl_3CH) y $(\alpha)_D^{30}$ de 108° ($c=0,176\%$, en agua). Estos valores altos están en concordancia con una configuración S en C-2, de acuerdo con lo observado por F. Zorrilla en su Tesis Doctoral, y comprobado por nosotros en el producto de condensación de (II) con hemiester malónico.

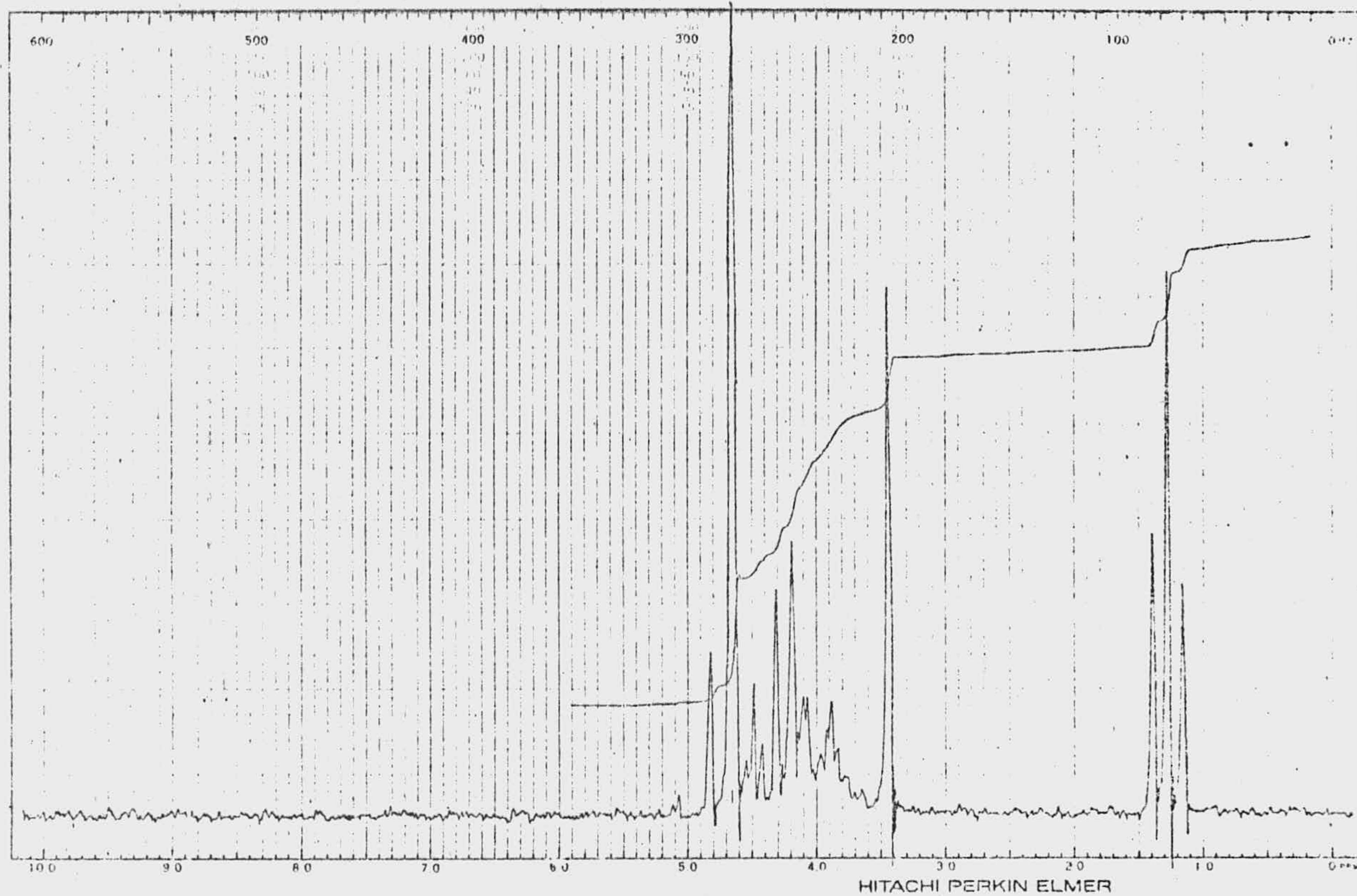
Los espectros IR16 y RMN26, del producto sólido, no resuelven nada sobre la configuración del producto, pero confirman la estructura de 1,4-dioxano.

Del espectro de RMN se puede deducir sólo la existencia de grupo etilo en éster, la presencia de grupo metoxilo y la relación adecuada de metilo (éster) a metilo (metoxilo), puesto que las señales de los hidrógenos restantes aparecen solapadas por el cuadruplete del metileno (éster) y el agua.

En otro procedimiento se realizó una condensación entre el dialdehído (II) y el malonato de dietilo, en condiciones análogas, con la diferencia de que el dialdehído empleado fué la forma hidratada. En las condiciones empleadas (véase Parte Experimental) fué posible aislar por cromatografía en columna, sobre silicagel, una sustancia pura, para la que el análisis elemental es compatible con una fórmula empírica $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_{12}$, que concuerda con un producto de condensación entre un mol de dialdehído y dos moles de malonato, con eliminación de



IR 16.- Espectro del producto sólido de la condensación del dialdehído (II) con malonato de dietilo.



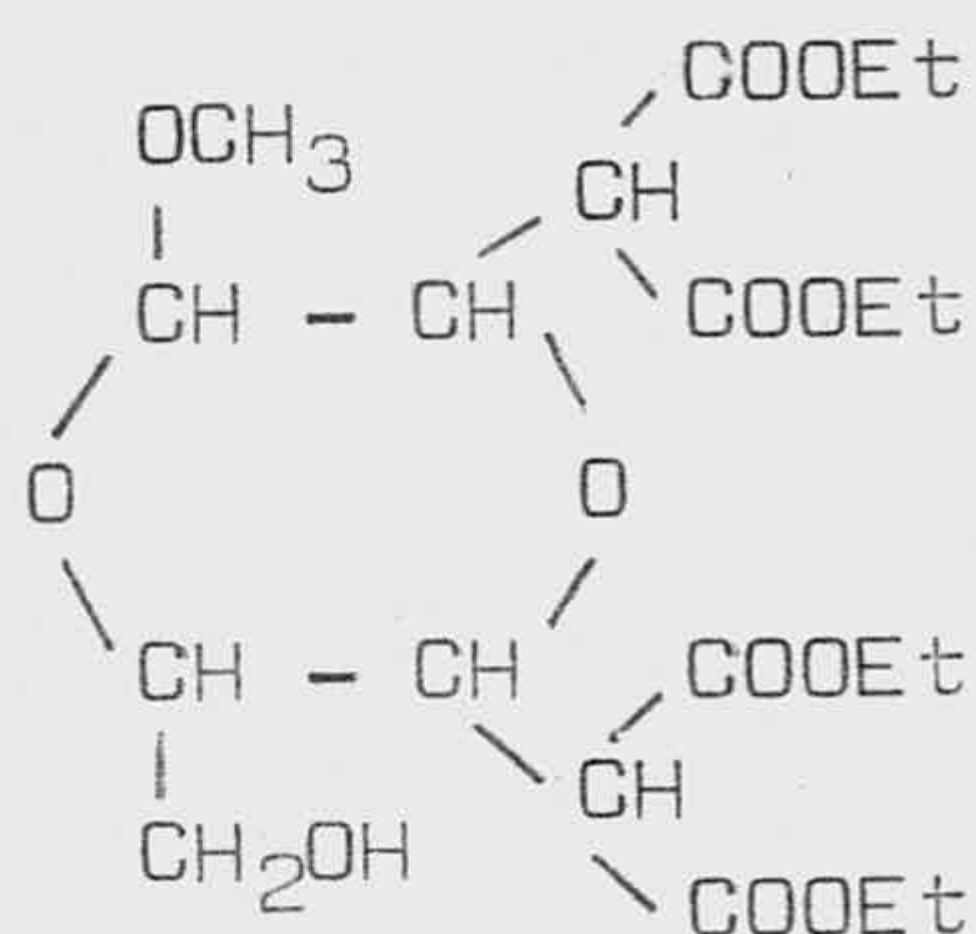
RMN 26.- Espectro del producto sólido de la condensación del dialde-
hído (II) con malonato de dietilo.



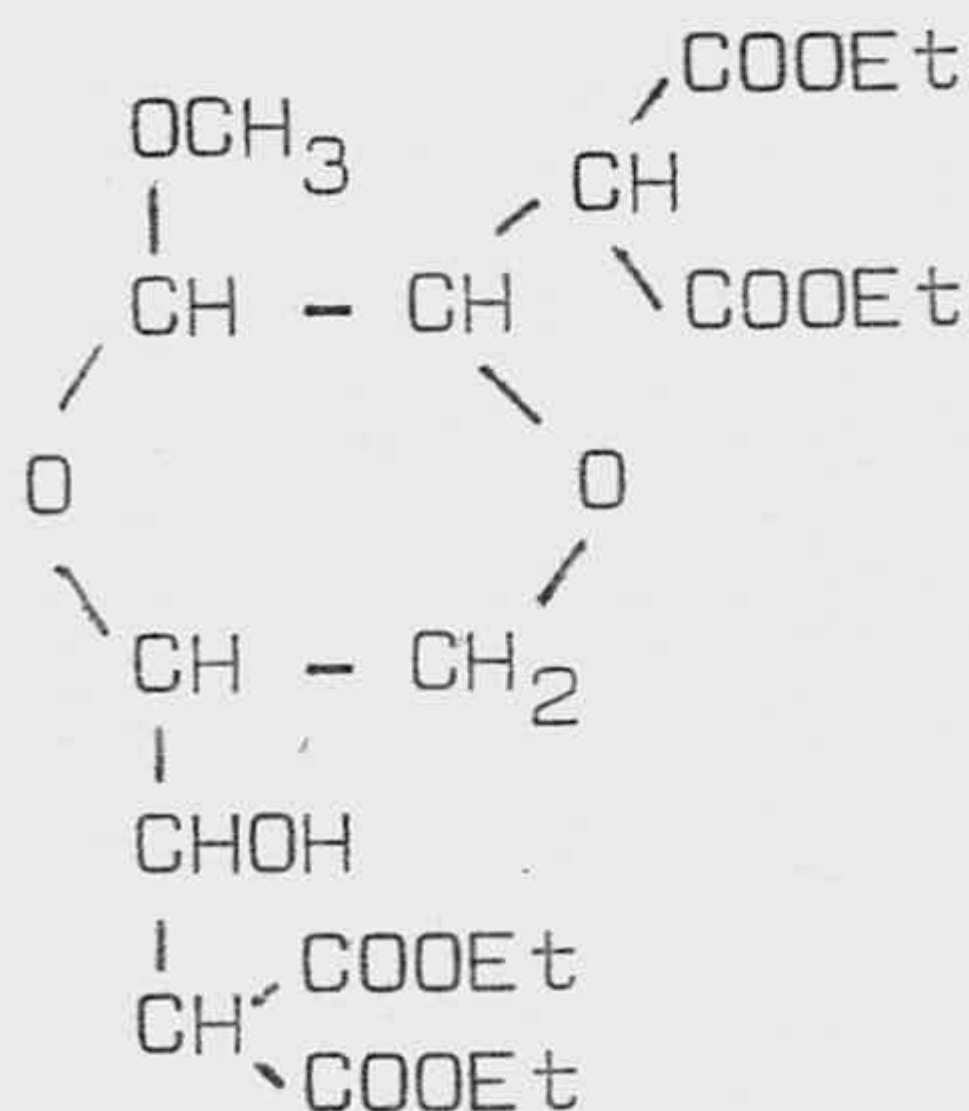
RMN 27.- Espectro del producto siruposo de la condensación del dialdehído (II) con malonato de dietilo.

una molécula de agua, lo que viene confirmado por el espectro RMN 27, en el que se observa que la relación de metilo (éster) a metilo (metoxilo) es de 4 a 1.

Para este producto, en cuya formación han intervenido dos moléculas de malonato de dietilo por una de dialdehído, son previsibles dos estructuras dioxánicas (LXXI y LXXII). Estas dos fórmulas están en correspondencia con las dos propuestas por Hurd y Baker (V y VI) para el hidrato del dialdehído de partida, en las cuales dos grupos hidroxilos han sido sustituidos por dos agrupamientos de malonato.



(LXXI)



(LXXII)

Teniendo en cuenta que se ha aislado un producto de reacción mol a mol, al que atribuimos la estructura (LXXa), sería aceptable la fórmula (LXXII) en la que existe un agrupamiento β -hidroxi-dicarbonílico en C-5. Por otra parte, en la fórmula (LXXI) permanece sin sustituir el grupo alcoholico primario que ocupa una posición extracíclica.

No se ha hecho un estudio completo para decidir entre estas dos posibles estructuras.

Como en el caso anterior, el espectro RMN 27 no resuelve nada sobre la estructura y estereoquímica del producto, debido a que las señales de los hidrógenos del anillo se encuentran solapadas por las del cuadruplete de los grupos metilenos del éster.

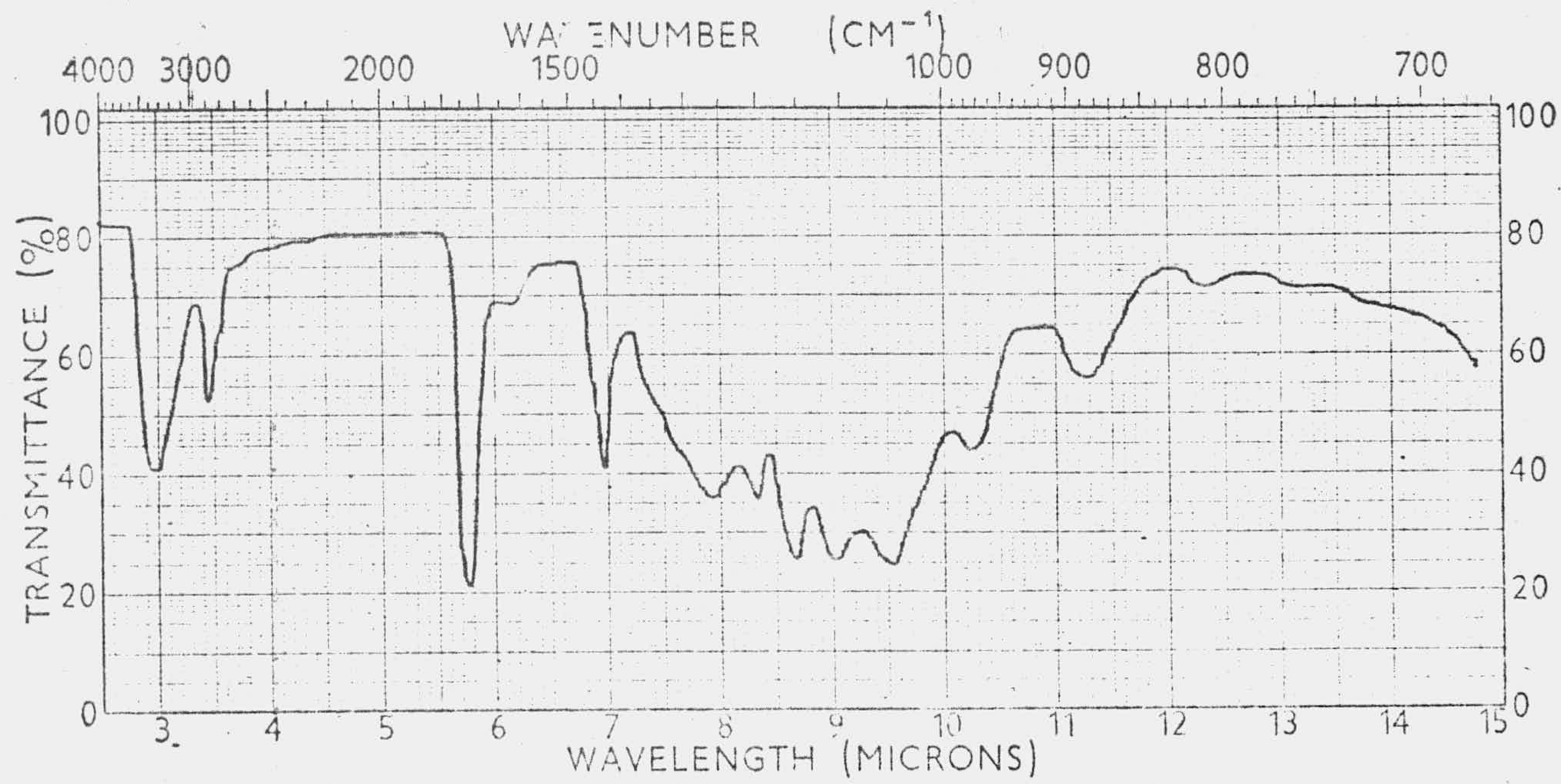
3.3.2.2.- Condensación del dialdehído (II) con malonato de dimetilo.

Vistas las dificultades de interpretación del espectro de RMN en el producto (LXXa), preparado a partir del malonato de dietilo, se pensó en realizar la misma condensación, empleando dialdehído anhidro y malonato de dimetilo, para evitar la presencia del cuadruplete del grupo metileno del éster. Sin embargo, la situación en éste caso sigue siendo confusa, debido a que el grupo metilo del éster dificulta la interpretación del espectro de RMN.

La condensación ha conducido a una fracción de destilación que se recoge entre 90-100° C/0,5 mm de Hg, para la que el análisis elemental concuerda con una fórmula empírica $C_{11}H_{18}O_9$, compatible con unas estructuras análogas a las (LXXa y LXXb), en las que los grupos etilos se han sustituido por metilos. (Obtenidos 1,2 grs. a partir de 4,5 grs. de dialdehído).

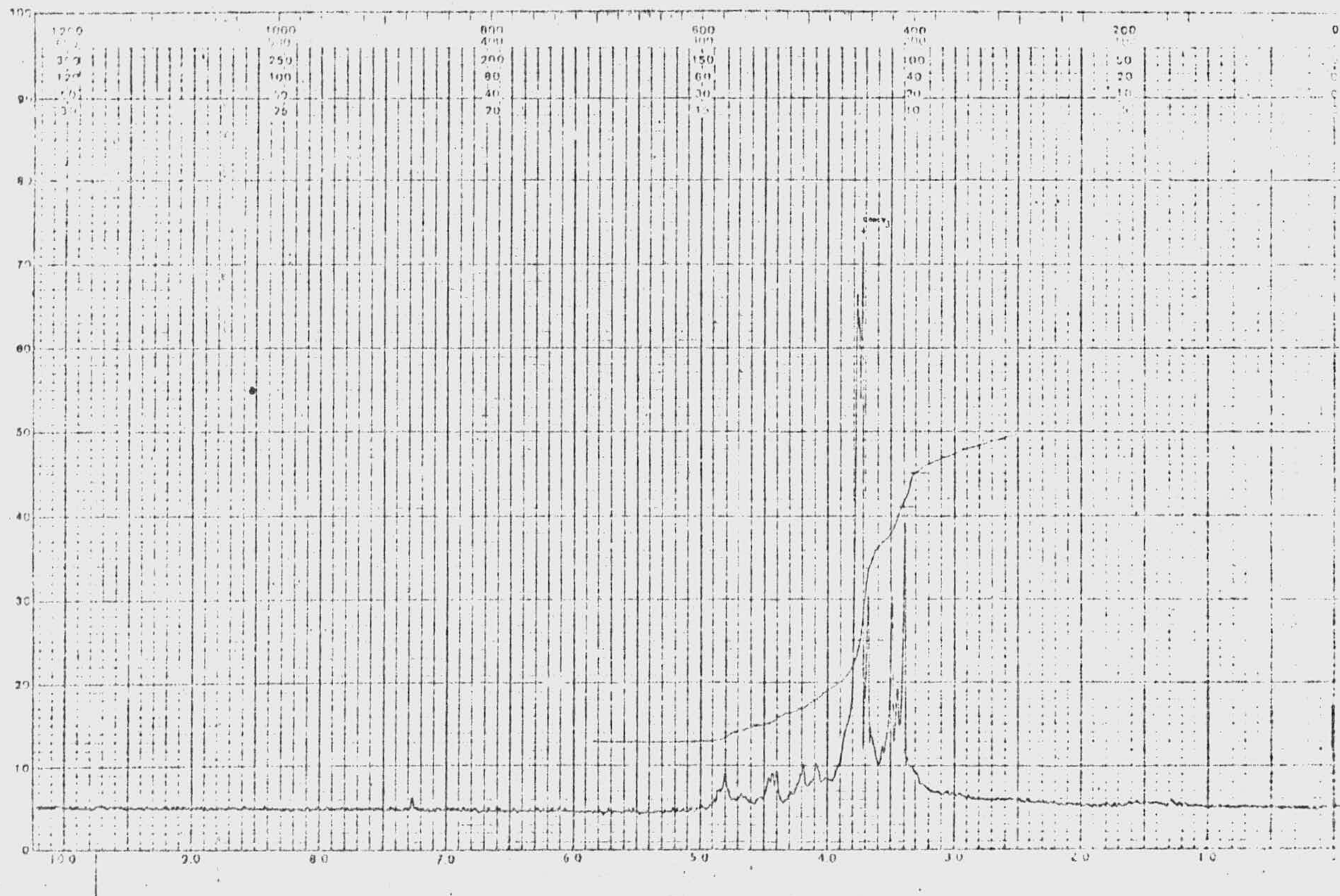
El producto reduce al Tollens y tiene una rotación específica $(\alpha)_D^{26}$ de 90,2°, lo que está de acuerdo con una mezcla de isómeros, en los que los que poseen la configuración S en C-2 deben predominar sobre los que tienen ésta R.

Espectro RMN 28 y espectro IR 17



IR 17.- Espectro del producto de la condensación del dialdehído (II) con malonato de dimetilo.





RMN 28.- Espectro del producto de la condensación del dialdehído (II) con malonato de dimetilo.

3.3.2.3.- Condensación del dialdehído (II) con acetilacetanilida.

Cuando se mezcla el aldehído (II) con acetilacetanilida, tanto en relación molar 1:1 ó 2:1 se obtiene un único producto sólido, cristalino de punto de fusión 140-141° C (recristalizado del éter di-n-butílico), con mejores rendimientos en el segundo caso que en el primero, para el que los datos de análisis elemental y espectro IR concuerdan con unas estructuras análogas, a las (LXXI) y (LXXII).

IV.- PARTE EXPERIMENTAL.

4.- PARTE EXPERIMENTAL.

Los análisis de carbono, hidrógeno y nitrógeno se han realizado en nuestro Departamento y en el Instituto Nacional de Química Orgánica.

Las medidas polarimétricas las hemos llevado a cabo en un Polarímetro fotoeléctrico Perkin-Elmer modelo 141.

Los polarogramas se han registrado en un Polarógrafo Radiometer P04, del Departamento de Química Física de la Facultad de Ciencias de Granada.

Los puntos de fusión están sin corregir y fueron hechos en un aparato Electrothermal.

Los espectros U.V se realizaron en espectrofotómetros Beckmann, modelos B y D.U, con células de 1 cm, del Departamento de Química Analítica de la Facultad de Ciencias de Granada.

Los espectros I.R. se han realizado en dos aparatos diferentes: Unos en el Perkin-Elmer IR-mod.137, de nuestro Departamento, y otros en el modelo Aculab-IV Beckmann, del Departamento de Química Orgánica del Colegio Universitario de Málaga. Los datos se expresan en números de onda (cm^{-1}) y para la asignación de bandas de absorción destacadas, así como para la expresión de la in-

tensidad, se han utilizado las abreviaturas siguientes: s fuerte, m media, w débil, st vibración de tensión, esq vibración de esqueleto, df vibración de deformación y as asimétrica.

Los espectros de R.M.N fueron realizados en un aparato Perkin-Elmer-Hitachi modelo R-208, de los Servicios Técnicos de la Universidad de Granada. Los datos se expresan en corrimientos químicos δ (ppm), respecto al TMS, como referencia interna en disoluciones deuteradas de cloroformo, acetona y tetracloruro de carbono, y DSS en disoluciones de agua pesada. Las constantes de acoplamiento J, se expresan en Hz (ciclos por segundo). Así mismo, se emplean las siguientes abreviaturas: s singlete, d doblete, dd doblete, t triplete, dt doble triplete, c cuadruplete, o octete y m multiplete.

4.1.- PREPARACION DE MATERIAS PRIMAS.

4.1.1.- Paraperyodato sódico (57).

En un recipiente abierto adecuado se introducen dos litros de agua y 285 grs. de sosa comercial, agitando hasta su total disolución; entonces se adicionan 62,5 grs. de iodo resublimado y la mezcla se calienta hasta su punto de ebullición. Una vez conseguido ésto se hace pasar una corriente vigorosa de cloro; el punto final se reconoce por el pH neutro de la disolución y por, el color verde que ocasiona el cloro en exceso. El paraperyodato sódico formado precipita durante el transcurso de la reacción.

Una vez finalizado el proceso se adiciona un mol de sosa por mol de iodo añadido al principio. Se agita y se deja enfriar. El precipitado se filtra con succión y se lava varias veces con agua caliente. Por último, se seca en la estufa a 110° C. Obtenidos 101 grs. Rendimiento 70 %.

4.1.2.- Metaperyodato sódico (58).

Sobre una suspensión de 500 grs. de paraperyodato sódico en agua caliente se adicionan, poco a poco y con agitación, 286 ml. de ácido nítrico concentrado (d=1,42 gr/l), con lo que se consigue una disolución clara que se filtra en caliente.

Los cristales del trihidrato de metaperyodato sódico se separan por enfriamiento. El metaperyodato sódico anhidro se obtiene por calentamiento a 120° C, en estufa, del trihidrato. Obtenidos 250 grs. Rendimiento 68,6 %.

De las aguas madres se puede recuperar paraper yodato sódico añadiendo solución de sosa.

4.1.3.- Acido peryódico (1).

4.1.3.1.- Peryodato bárico.

Se disuelven 100 grs. de paraperyodato sódico en ácido nítrico conc ($d= 1,42$ gr/l). A la disolución se le añade un poco de agua y se calienta. Se agregan, a continuación, 150 grs. de nitrato bárico disueltos en agua caliente, en pequeñas porciones y con agitación. Se calienta todo a ebullición, agitando fuertemente y después se neutraliza con solución caliente de hidróxido bárico. El peryodato bárico que precipita se filtra y lava repetidas veces con agua hirviendo, hasta que apenas dé reacción de sodio a la llama.

Una vez seco el precipitado, pesa 142 grs. lo que representa un rendimiento del 96,9 %.

4.1.3.2.- Acido peryódico.

Se humederen 150 grs. de peryodato bárico con 100 ml. de agua y a continuación se añaden 300 ml. de ácido nítrico concentrado ($d= 1,42$ gr/l) y se mantiene la mezcla una hora a 60-70° C, con agitación. Posteriormente se enfría a 30-40° C y se filtra con succión el nitrato bárico, lavándose con ácido nítrico concentrado hasta que se encuentre libre de ácido peryódico, reuniendo cada vez las aguas de lavado. Los filtrados y lavados se

concentran a 60-70° C a la trompa. Si la solución se enturbia por la separación de algo de nitrato bórico o yodatos, se filtra nuevamente; lavando el precipitado con ácido nítrico concentrado de nuevo. El filtrado se evapora hasta que empiecen a separarse pequeños cristales de ácido peryódico.

Una vez enfriada la disolución se forma una masa de cristales brillantes del ácido. Se filtran y secan pero como la solución tiene tendencia a la sobresaturación, debe dejarse cierto tiempo en frío antes de separar los cristales. De las aguas madres, concentradas, se recupera más cantidad de ácido peryódico.

Obtenidos 56 grs. de cristales súmamente higroscópicos (70 % de rendimiento) que se conservan en de secador.

4.1.4.- Tetracetato de plomo (14).

En un matraz de fondo redondo de 500 ml. de ca pacidad, provisto de agitador mecánico y termómetro inte rior, se coloca una mezcla de 100 ml. de ácido acético glacial y 80 grs. de anhídrido acético.

Se calienta dicha mezcla hasta que el termómetro interior marque 60° C. Se agregan entonces, en peque ñas porciones y manteniendo la agitación, 130 grs. de mi nio seco. La temperatura del termómetro interior no debe sobrepasar los 75° C y, preferentemente, se mantendrá al rededor de los 65° C. No se agregará una nueva porción de minio hasta que no esté prácticamente decolorada la mezcla.

Terminada la adición de todo el minio se deja agitando durante una hora, hasta que la decoloración sea la mayor posible. Se deja enfriar a temperatura ambiente

y se filtran los cristales formados, procurando evitar el contacto con la humedad atmosférica, para lo cual es preferible que queden algo húmedos con el líquido madre. Se purifica por recristalización en ácido acético glacial, en la proporción 1:4 aproximadamente.

4.1.5.- α -metil-D-glucopiranosido (59).

Se preparan 4 litros de una disolución de metanol-cloruro de hidrógeno al 0,25 %, en los que se disuelven 1000 grs. de D-glucosa anhidra. La mezcla se refluje durante 72 horas. Al enfriar la solución a 0° C cristaliza el producto.

Las aguas madres se refluven otras 72 horas y después se concentran a 1600 ml. Enfriando a 0° C, se recoge una segunda cosecha, que se filtra y lava con metanol. Las aguas madres y los lavados, concentrados a 600 ml. dan una tercera porción de cristales.

El producto crudo se recristaliza de 5 partes de metanol, obteniéndose cristales de p.f 168-169° C que muestran un poder rotatorio $(\alpha)_D^{20} = 157,9^\circ$ (c= 0,014 % en agua) siendo el bibliográfico, en las mismas condiciones 158°.

4.1.6.- α (S)-metoxi, α' (R)-hidroximetil-diglicolaldehido (II) (1, 12, 13, 14).

4.1.6.1.- Dialdehido en forma de monohidrato.

Hemos seguido tres métodos diferentes de obtención, según cual fuese el oxidante. De todos ellos, el último es el que conduce al dialdehido en estado más puro ya que en los otros dos siempre está algo impurificado por sales minerales.

4.1.6.1.1.- Oxidación con ácido peryódico (1, 12).

Se prepara una solución de 30,05 grs. de ácido peryódico en 490 ml. de agua destilada y a continuación se adicionan 12,15 grs de α -metil-D-glucopiranosido, que se disuelve rápidamente. La solución se conserva a 20° C durante 8 horas. Al cabo de dicho tiempo, se neutraliza la solución, a la fenoftaleina, con solución caliente de hidróxido bórico, cuidando que no haya exceso. El precipitado blanco de yodato bórico se filtra y lava con agua destilada fría. A continuación, se añaden 10 grs. de carbonato bórico y se deja estar durante la noche. Sin filtrar, la solución se concentra a la trompa (baño a 50°C) hasta la cuarta parte de su volumen; entonces se filtra y continua evaporando hasta sequedad, manteniendo ahora la temperatura del baño a 40° C.

El residuo se extrae tres veces con porciones de 125 ml. de etanol absoluto y otras tres con porciones de 50 ml. El dialdehído se recupera de la solución etanólica, por destilación del solvente a la trompa (baño 40-45° C) en forma de sirupo, ligeramente amarillento, que en desecador a vacío forma espumas blancas.

Comprobado que dicho sirupo contiene impurezas de sales bóricas, se disolvió en dioxano anhidro y tras filtrar se elimina el dioxano a la trompa, con el baño a 40° C. Se obtienen así 10,6 grs. de dialdehído.

4.1.6.1.2.- Oxidación con metaperyodato sódico (13).

Una solución de 25,6 grs. de metaperyodato sódico en 300 ml. de agua destilada se enfría a 5° C y con agitación, se añaden 11,64 grs. de α -metil-D-glucopiranosido durante 5 minutos. La solución se deja a temperatura ambiente a la oscuridad, neutralizando gradualmente

el ácido fórmico formado por adición de porciones de bicarbonato sódico (54 ml. 1M en total). El pH de la solución no debe ser mayor de 5 o 6 en ningún momento. El final de la oxidación ocurre al cabo de dos o tres horas y se nota porque dá reacción negativa con el papel de IK-almidón.

Una parte del yodato sódico se precipita de la solución por adición de 600 ml. de alcohol absoluto. El precipitado se filtra con succión y se lava con etanol. El filtrado y alcohol de lavado se concentra a presión reducida a la temperatura de 45° C. Después de la concentración se añade más etanol y los cristales aparecidos se filtran. Este proceso se repite hasta que no precipite más por adición de alcohol. Finalmente la solución se evapora hasta un sirupo (temperatura del baño 35° C) que contiene una pequeña cantidad de sales. Entonces, se disuelve en una pequeña cantidad de dioxano anhidro y se evapora la solución de nuevo, después de filtrar. Así obtenemos 14 grs. de dialdehido.

4.1.6.1.3.- Oxidación con tetracetato de plomo (14).

Se suspenden, con agitación, 25 grs. de α -metil-D-glucopiranosido en 1200 ml. de cloroformo seco. A continuación se añaden, en pequeñas porciones y con agitación, 120 grs. de tetracetato de plomo. La temperatura no debe subir de 35° C durante todo el tiempo.

La agitación se continua durante cuatro horas, al cabo de las cuales se filtra el acetato de plomo formado y la solución clorofórmica se evapora a sequedad a presión reducida. El sirupo resultante se disuelve en agua y a través de la solución formada se pasa una corriente de sulfuro de hidrógeno. El sulfuro de plomo precipitado se filtra y lava varias veces con agua fría. La solución y todas las aguas de lavado, una vez reunidas,

se someten nuevamente al paso de una corriente de sulfuro de hidrógeno, repitiéndose ésta operación cuantas veces sea necesario, hasta que no precipite más plomo.

Finalmente, la solución acuosa se concentra a presión reducida, cuidando que la temperatura del baño no pase de 40-45° C, apareciendo un sirupo que se lava varias veces con etanol hasta que no sea ácida la solución. Se obtienen así 21 grs. de dialdehido.

4.1.6.2.- Dialdehido en forma anhidra.

Aunque anteriormente López Aparicio y col.(15) lo han obtenido por deshidratación sobre pentóxido de fósforo, en desecador y a vacío; nosotros hemos puesto a punto una técnica más cómoda y rápida, consistente en una destilación a alto vacío.

En un matraz Claisen, se destilan 25 grs. de dialdehido, en forma de monohidrato, obteniéndose una fracción mayoritaria que pasa a 98-99° C/0,07-0,1 mm de Hg y que pesa 9,5 grs. Se trata de un sirupo incoloro, que con el tiempo acaba cristalizando en forma amorfa y que corresponde al dialdehido anhidro, como se desprende de su análisis elemental:

Calculado para $C_6H_{10}O_5$ C=44,48 H=6,21

Encontrado C=44,46 H=6,18

Como ya hemos indicado anteriormente, en los dos primeros métodos de obtención del dialdehido en forma de monohidrato resulta muy difícil eliminar totalmente las sales minerales, con lo cual, hemos observado posteriormente en la destilación una enorme descomposición. Sin embargo, el dialdehido obtenido por oxidación con tetracetato de plomo destila totalmente con buenos rendimientos.

4.1.7.- α - α' -diglicerina (2,10).

En un matraz de destilación, provisto de columna de separación, se calienta durante tres horas a 270-280° C una mezcla de 1.500 grs. de glicerina y 15 ml. de una disolución 0,25 M de acetato sódico en agua.

Transcurrido dicho tiempo, se destila la mezcla a alto vacío, sin columna, para eliminar el exceso de glicerina. Cuando la temperatura de destilación pasa de 190° C, se observa que el termómetro sube rápidamente hasta 210° C y comienza a destilar la diglicerina.

La α - α' -diglicerina se recoge a 230-240° C a una presión de 0,5 mm de Hg. Se obtienen así 260 grs. de un líquido muy viscoso de color ligeramente amarillento, muy soluble en agua.

Por redestilación, se recoge una fracción que pasa a 212-220° C/0,15-0,05 mm de Hg.

Análisis:

Calculado para $C_6H_{14}O_5$	C=43,36	H=8,48
Encontrado	C 43,42	H=8,40

4.1.8.- Aldehído diglicólico (I) (2, 3).

4.1.8.1.- Dialdehído en forma de monohidrato (2).

Se pesan 15 grs. de α - α' -diglicerina redestilada y se trasvasan a un erlenmeyer de 2 l., teniendo precaución de lavar con agua los restos que queden en el recipiente de pesada. Se enfría a 5° C y se agrega a continuación una disolución, también fría, de 38,65 grs. de metaperyodato sódico en 500 ml. de agua destilada. La

reacción se mantiene dos o tres horas a temperatura ambiente, hasta reacción negativa con papel de IK-almidón.

El yodato sódico formado se precipita de la solución por adición de 1.200 ml. de alcohol absoluto. El resto del proceso es análogo a la preparación 4.1.6.1.2, que ya hemos indicado anteriormente.

Se obtienen así 10 grs. de un sirupo totalmente incoloro.

4.1.8.2.- Bis-dimetilacetal del aldehído diglicólico (3).

10 grs. de aldehído diglicólico siruposo, previamente mantenidos en desecador a vacío sobre potasa, durante una noche, se disuelven en 50 ml. de metanol y 1 gr de ácido sulfúrico concentrado; se adicionan también 5 grs. de sulfato cúprico anhidro y el contenido del matraz se deja estar durante 30 horas a temperatura ambiente. Se filtra, se neutraliza con un ligero exceso de potasa etanólica (1 gr. de potasa en 15 ml. de etanol) y se vuelve a filtrar, llevando los filtrados hasta sequedad a presión reducida.

El residuo se extrae con acetato de etilo, se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y vuelve a concentrar hasta sequedad, quedando un residuo que por destilación da 11,5 grs. de acetal que destila entre 109-114° C/20 mm de Hg.

4.1.8.3.- Dialdehído en forma anhidra (2).

A 11,5 grs. de acetal se le adicionan 55 ml. de una solución acuosa al 5 % de ácido acético. La mezcla se tiene cuatro o cinco horas a 80-90° C y posteriormente, se concentra a presión reducida, cuidando que la temperatura del baño no pase de 40-50° C. Se lava va-

rias veces con agua hasta que no sea ácida la solución y a continuación el residuo se destila a alto vacío, obteniéndose 4,6 grs. de aldehído diglicólico anhidro.

4.1.9.- Hemiester malónico (60).

En un matraz de tres bocas de 2 l. de capacidad, equipado con agitador con cierre hermético, embudo de adición y una columna de reflujo provista de tubo de cloruro cálcico, se colocan 100 grs. de malonato de dietilo y 400 ml. de etanol absoluto comercial. Sobre ésta disolución se adiciona otra formada por 35 grs. de potasa en 400 ml. de etanol absoluto, con agitación, en el transcurso de una hora. Durante la adición, se forma un precipitado blanco cristalino. Cuando el hidróxido se ha añadido, se continua la agitación durante dos horas y después la mezcla se deja reposar durante la noche. Al día siguiente se calienta a ebullición en baño maría y se filtra con succión, en una placa de vidrio, en caliente. La precipitación de la sal potásica del monomalonato de etilo se realiza enfriando el filtrado en baño de hielo. La sal se recoge por filtración a vacío y se lava con una pequeña porción de éter. De las aguas madres por concentración hasta 100-125 ml., se obtiene una segunda cosecha. El total obtenido es 80-87 grs. (75-82 %).

Los 80 grs. de sal potásica, se colocan en un matraz de tres bocas de 250 ml. provisto de agitador, embudo de adición y termómetro. A continuación se añaden 50 ml. de agua y la mezcla se enfría a 5° C en baño de hielo, agregándose 40 ml. de ácido clorhídrico concentrado durante 30 minutos sin que la temperatura suba a 10° C. Se filtra con succión el precipitado de cloruro potásico y se lava, varias veces, con 75 ml. de éter. La capa acuosa del filtrado también se separa y lava con tres porciones de 50 ml. de éter. Se reúnen las soluciones etereas y se secan con sulfato sódico anhidro. La mayor

parte del disolvente se elimina por destilación a presión reducida, obteniéndose de 58-62 grs.

En nuestro laboratorio (61) se ha comprobado que se puede purificar por destilación a vacío sin apreciable descomposición. Por ello se destila a 80° C y 0,1 mm de Hg.

4.1.10.- Acetilacetanilida (62).

Una mezcla de 28 ml. de éster acetilacético y 20 ml. de anilina recién destilada, se calienta durante tres o cuatro horas en tubo cerrado entre 130 y 140° C. Una vez frío, se vierte el contenido del tubo en un matraz y se elimina la anilina sobrante por arrastre con corriente de vapor, disolviéndose el resto en unos 600ml de agua hirviendo. Se filtra y se deja enfriar, obteniéndose al cabo de algún tiempo de rascar con una varilla, un precipitado de acetilacetanilida.

Se recristaliza de agua o mezcla de alcohol-agua. Se obtienen 16 grs. de hojas blancas de p.f 85° C.

4.1.11.- Otras materias primas.

En general, las restantes materias primas, disolventes y reactivos que hemos empleado fueron de marcas comerciales: Malonato de dietilo Merck, Ester acetilacético Ferosa, Malonato de dimetilo Merck, Acido cianacético Merck, Acido malónico Aldrich, Acetil acetona Merck, Piridina C.Erba, Piperidina Ferosa, Etanol Panreac, Metanol Panreac y Cloroformo Ferosa.

Todos los reactivos fueron químicamente puros y en los casos necesarios, tanto los reactivos como los disolventes, fueron purificados, secados y destilados.

4.2.- NUEVAS EXPERIENCIAS, REACCIONES Y MEDIDAS ANALITICAS.

4.2.1.- Estructura del dialdehido α (S)-metoxi, α' (R)-hidroximetil diglicolaldehido (II).

Vistas las posibilidades que teniamos, tras la destilación del dialdehido (II) en su forma anhidra, hemos realizado un estudio estructural basándonos en medidas polarimétricas y espectroscópicas.

4.2.1.1.- Espectroscopia de Infrarojo.

Hemos efectuado una serie de espectros IR en los que se va observando la hidratación del dialdehido. El primer espectro IR 1 corresponde al dialdehido anhidro, recién destilado, y fué registrado extendiendo una película del sirupo sobre las ventanas de cloruro sódico. Los posteriores (IR 2, IR 3, IR 4 y IR 5), corresponden a diferentes fases de hidratación. Se realizaron desmontando el soporte de las ventanas y exponiendo las mismas, en intervalos aproximados de cinco minutos, a la humedad atmosférica.

4.2.1.2.- Espectroscopia Ultravioleta.

También se realizaron con dialdehido recién destilado y en dos disolventes:

4.2.1.2.1.- En agua (UV 1).

Se preparó una solución $1,6 \cdot 10^{-2}$ M y el espectro se realizó puntualmente, obteniéndose los siguientes valores:

Long. de onda	$A \cdot 10^3$
195	1070
200	640
205	430
210	305
215	225
220	180
225	160
230	150
235	135
240	125
245	119
250	115
255	110
260	100
265	90
270	85
275	77
280	70
285	67

4.2.1.2.2.- En dioxano (UV 2).

Se preparó una solución $3,2 \cdot 10^{-2}$ M, observándose un máximo a $\lambda_{\max} = 214,5$ nm ($A_{\max} = 0,910$) a la que corresponde un $\epsilon = 27,8$.

Long. de onda	$A \cdot 10^3$
210	260
211	440

Long. de onda	A.10 ³
212	695
213	850
214	910
216	890
217	845
218	785
219	730
220	655
225	435
230	280
235	197
240	155
245	138
250	115
255	95
260	82
265	77
270	75
275	67
280	65
285	60

4.2.1.3.- Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear.

Se efectuaron preparando la solución inmediatamente después de haber destilado el dialdehído. El RMN 1 corresponde al primer registro y el RMN 2 son irradiaciones efectuadas sobre la misma muestra. A continuación, mediante un microgotero, se fueron añadiendo pequeñas gotas de agua pesada, correspondiendo el RMN 3 a la muestra con 6 gotas, el RMN 4 con 30 gotas y finalmente el RMN 5 con cuarenta gotas.

4.2.1.4.- Medidas polarimétricas.

Asimismo, se han realizado medidas del poder rotatorio con dialdehído recién destilado y en tres disolventes diferentes. En cloroformo el poder rotatorio es constante, pero en piridina y agua existe variación a lo largo del tiempo.

4.2.1.4.1.- Medida del poder rotatorio de (II) en cloroformo.

0,0191 grs. de dialdehído se disolvieron en 10 ml. de cloroformo. Las lecturas se hicieron a una $\lambda = 589$ y a una temperatura de 24° C.

La rotación específica a los tres minutos de haber sido preparada la muestra fué de $(\alpha)_D^{24} = 92,67^\circ$ y no varió con el tiempo.

4.2.1.4.2.- Medida del poder rotatorio de (II) en agua.

0,0160 grs. de dialdehído se disolvieron en 10 ml. de agua. Las lecturas se hicieron a una $\lambda = 589$ y a una temperatura de 24° C.

<u>t en minutos después de preparar la muestra.</u>	<u>lectura del polarímetro</u>	<u>$(\alpha)_D^{24}$</u>
2	0,097	60,62
3	0,104	65,00
5	0,121	75,62
7	0,136	85,00
9	0,148	92,50
11	0,157	98,10
13	0,162	101,25
15	0,167	104,37
20	0,178	111,25

t en minutos después de preparar la muestra.	lectura del polarímetro	$(\alpha)_D^{24}$
25	0,182	113,75
30	0,183	114,37
45	0,185	115,62

4.2.1.4.3.- Medida del poder rotatorio de (II) en piridina.

0,0615 grs de dialdehído se disolvieron en 5ml de piridina. Las lecturas se hicieron a una $\lambda=589$ y a una temperatura de 23° C.

t en minutos después de preparar la muestra.	lectura del polarímetro	$(\alpha)_D^{23}$
2	1,086	88,29
3	1,085	88,21
6	1,078	87,64
9	1,073	87,23
15	1,067	86,74
21	1,060	86,17
27	1,057	85,93
60	1,060	86,17
90	1,066	86,66
120	1,075	87,39
180	1,096	89,10
240	1,111	90,32
300	1,128	91,70
360	1,144	93,00
420	1,159	94,30
540	1,197	97,56
660	1,225	99,59
2100	1,369	111,30
3540	1,471	119,59

4.2.2.- Condensaciones entre el aldehído diglicólico y compuestos metilén-activos tipo R-CH₂-COOH.

4.2.2.1.- Condensación con hemiester malónico. Síntesis de di-(γ -hidroxicrotonato de etilo) (XLII) y 4-carbetoxi, 5-hidroxi, Δ^3 -dihidropirano (XLIII).

32,5 grs. de aldehído diglicólico hidratado, procedentes de la oxidación peryódica de 45 grs. de α - α' diglicerina, se disuelven en 39,3 grs. de hemiester malónico y 24 ml. de piridina seca; después se agregan unas gotas de piperidina y la mezcla se deja estar 140 horas a temperatura ambiente. La reacción se da por finalizada cuando una muestra del crudo no da señal de -CH₂-, debida al hemiester malónico, en RMN ($\delta = 3,4$ p.p.m.).

Transcurrido éste tiempo la mezcla se calienta, con agitación, a 80° C sobre bañomaria, para favorecer la descarboxilación total, tanto del hemiester malónico inalterado como de los productos de condensación, y después se vierte sobre 500 ml. de agua destilada. La suspensión acuosa se extrae varias veces con cloroformo y los extractos se lavan con solución saturada de bicarbonato sódico, hasta neutralidad. La solución neutra en cloroformo se seca sobre sulfato sódico anhidro, filtra y concentra, apareciendo un sirupo amarillento que por destilación a vacío de la bomba de aceite condujo a 9,30

de una fracción que se recoge entre 96-98° C/0,15 mm de Hg y otra, formada por 2 grs, recogidos entre 120-124° C /0,1 mm de Hg.

Una redestilación de la fracción más volátil, conduce al aislamiento de 6,1 grs. de (XLIII), recogidos entre 72-74° C/0,02 mm de Hg.

La fracción menos volátil, constituida por (XLII) solidifica por permanencia, con un punto de fusión muy bajo, por lo que no se recristaliza.

Análisis elemental

Calculado para (XLIII) $C_8H_{12}O_4$	C= 55,81	H= 6,97
Encontrado	C= 55,96	H= 7,09

Calculado para (XLII) $C_{12}H_{18}O_5$	C= 59,50	H= 7,43
Encontrado	C= 59,87	H= 7,36

Espectros U.V.

UV 3 (XLII).- $\lambda_m = 218$ nm ($\epsilon = 9868$) $c = 1,9 \cdot 10^{-4}$ M en etanol.

UV 4 (XLIII).- $\lambda_m = 213$ nm ($\epsilon = 6619$) $c = 2,1 \cdot 10^{-4}$ M en etanol.

Espectros I.R.

IR 7 (XLII).- 2975 s (=CH st), 1725 s (C=O st), 1660 m (C=C st), 1300 s (=CH df), 1180 s (-CH-O-CH- st as), 975 m (=CH df).

IR 9 (XLIII).- 2975 s (=CH st), 3450 s (OH st), 1720 s (C=O st), 1650 s (C=C st), 1250 s (C-O st), 1140 s (-CH-O-CH- st as), 1100 s (OH df).

Espectros R.M.N.

RMN 6 (XLII).- 7,05 y 6,78 dt (Jac=4,5; Jab= 16) 2H; 6,15 y 5,90 dt (Jbc= 1,5) 2H; 4,18 dd 4H; 4,18 c (Jc'd= 7,5) 4H y 1,18 t 3H.

RMN 8, 9, 10 y 11 (XLIII).- 7,02 t 1H; 4,4-3,5 m, c(Jgem = 12, Jcb= 3 , Jc'b= 3, Jb'e=7,5) 7H; 3,05 s 1H y 1,28t 3H.

4.2.2.1.1.- Hidrólisis básica de XLII. Síntesis del ácido di-(α -hidroxicrotónico) (XLVIII).

2,8 grs. del diéster (XLII) se disuelven en 5 ml. de etanol y a continuación se añaden 20 ml. de una solución de sosa en agua al 5 %. La mezcla se tiene a reflujo, en bañomaria, durante una hora y posteriormente se concentra a presión reducida.

El crudo resultante, se extrae varias veces con cloroformo para eliminar la parte no saponificable. A continuación se neutraliza con ácido clorhídrico al 10 %, hasta rojo congo, apareciendo un precipitado, que una vez filtrado y seco, pesa 1,5 grs.

Se recristaliza de agua, obteniéndose unos cristales de p.f 190-194° C (sublima).

Análisis elemental

Calculado para (XLVIII) $C_8H_{10}O_5$	C= 51,61 H= 5,37
Encontrado	C= 51,77 H= 5,35

Equivalente de neutralización

Se determinó valorando con sosa y empleando fenoftaleina como indicador, encontrándose 186,6 (calculado 186).

Espectro I.R.

IR 8 (XLVIII).- 2975 s (=CH st), 2800 s (OH st), 1700 s (C=O st), 1690 s (C=O st), 1660 s (C=C st), 1300 s (=CH df), 1150 s (-CH-O-CH- st as), 975 m (=CH df) y 950 m(OH df).

Espectro R.M.N.

RMN 7 (XLVIII).- 6,69 y 6,42 dt (Jab= 16 y Jac= 6) 2H; 6,08 y 5,82 dt (Jbc= 1,5) 2H; 4,18 dd 4H.

4.2.2.1.2.- Tratamiento de (XLIII) con amoniaco-metanol.

4,30 grs. del producto (XLIII) se disuelven en 21,5 ml. de amoniaco concentrado (d= 1,89 gr/l) y se deja estar, a temperatura ambiente, durante una semana. Al cabo de dicho tiempo, se concentra a sequedad a presión reducida y el crudo resultante se disgrega en piridina, apareciendo 3 grs. de un sólido.

Se recristaliza de dimetil sulfóxido en un sólido de p.f 240-41, que parece tener la estructura (LIV)

Análisis elemental

Calculado para (LIV) $C_6H_{11}O_4N$...	C=44,72	H=6,83	N=8,69
Encontrado	C=43,99	H=6,60	N=8,22

Espectro I.R.

IR 10 (LIV).- 3350 s (-OH st), 3100 s (NH₃ st), 1575 s (C=O st), 1390 s (C-O st), 1140 s (-CH-O-CH- st as) y 1100 s (-OH df).

4.2.2.2.- Condensación con ácido cianacético.
Síntesis de 4-ciano, 5-hidroxi, Δ^3 -dihidropirano (XLIV).

Se forma una disolución de 32,5 grs. de aldehido diglicólico hidratado y 25,3 grs. de ácido cianacético en 25 ml. de piridina seca, a la que se adicionan unas gotas de piperidina. La mezcla se mantiene a temperatura ambiente por un periodo de 120 horas, transcurridas las cuales se observa que una muestra de crudo no manifiesta en R.M.N. señal de $-\text{CH}_2-$ del compuesto metilén-activo.

A continuación se procede como en 4.2.2.1. Del extracto clorofórmico neutro y seco se aísla un sirupo que, por destilación, conduce a 4 grs. de (XLIV), recogidos entre 97-100° C/0,08 mm de Hg. De las aguas madres se puede aislar otros 4,2 grs. del mismo producto por, extracción con acetato de etilo y destilación a 94° C/0,07 mm de Hg.

Ambas fracciones, una vez reunidas, se redestilan, separándose una fracción a 102° C/0,2 mm de Hg que solidifica por permanencia. Debido a su bajo punto de fusión no se ha podido recristalizar.

Análisis elemental

Calculado para (XLIV) $\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_2\text{N}$	C= 57,60	H= 5,60
Encontrado	C= 57,78	H= 5,98

Espectro I.R.

IR 11 (XLIV).- 3400 s (-OH st), 2950 m (=CH st), 2220 s (C \equiv N st), 1650 m (C=C st), 1130 s (-CH-O-CH st as) y 1095 s (-OH df).

Espectro U.V.

UV 5 (XLIV). - $\lambda_m = 220$ nm ($\epsilon = 4450$) $c = 4 \cdot 10^{-4}$ M en etanol.

Espectro de R.M.N.

RMN 12 (XLIV). - 6,79 t 1H; 4,3-4,0 m 4H; 4,28 d 2H.

Se han intentado, por otra parte, obtener algun derivado sólido de (XLIV) pero tanto el iminoéter como el benzoato no han podido ser aislados.

4.2.3.- Condensaciones entre el α (S)-metoxi, α (R)-hidroximetil diglicolaldehido con compuestos metilén-activos tipo R-CH₂-COOH.

4.2.3.1.- Condensación de (II) con hemiester malónico. Síntesis de 2-hidroxi, 3(S)-metoxi, 5(R)-(1-carbetoxi, etén-2-il) 1,4 dioxano (LIX).

A 32,3 grs. de dialdehido hidratado, procedente de la oxidación peryódica de 34,9 grs. de α -metil-D-glucopiranosido, se le añade una disolución de 26 grs. de hemiester malónico en 18 ml. de piridina seca. Seguidamente se añaden unas gotas de piperidina y la mezcla se mantiene a temperatura ambiente durante 84 horas. La reacción va acompañada de calentamiento inicial y continua descarboxilación.

A continuación se procede como en 4.2.2.1, utilizando como disolvente acetato de etilo en sustitución del cloroformo. Una vez concentrado, el sirupo resultante se somete a destilación recogiendo dos fracciones: 1) 5,80 grs. 146-148° C/0,5 mm de Hg y 2) 1,16 grs. 156-158° C/1 mm de Hg. Comprobado, por cromatografía en capa fina, que ambas fracciones son iguales, se reúnen y redestilan, lográndose 4,3 grs. de LIX a 138-140° C/0,3 mm

de Hg. Acaba cristalizando por permanencia, pero debido a su bajo punto de fusión no se puede recrystalizar $(\alpha)_D^{28} = 84,92$ ($c = 0,564$ % en cloroformo).

Análisis elemental

Calculado para (LIX) $C_{10}H_{16}O_6$	C= 51,72	H= 6,89
Encontrado	C= 51,43	H= 7,22

Espectro I.R.

IR 12 (LIX).- 3425 s (-OH st), 2975 s (=CH st), 1715 s (C=O st), 1650 s (C=C st), 1360 s (OH df), 1300 s (=CH df), 1260 s (C-O st), 1150 s (OH df) y 1100 s (esq. dioxano).

Espectro U.V.

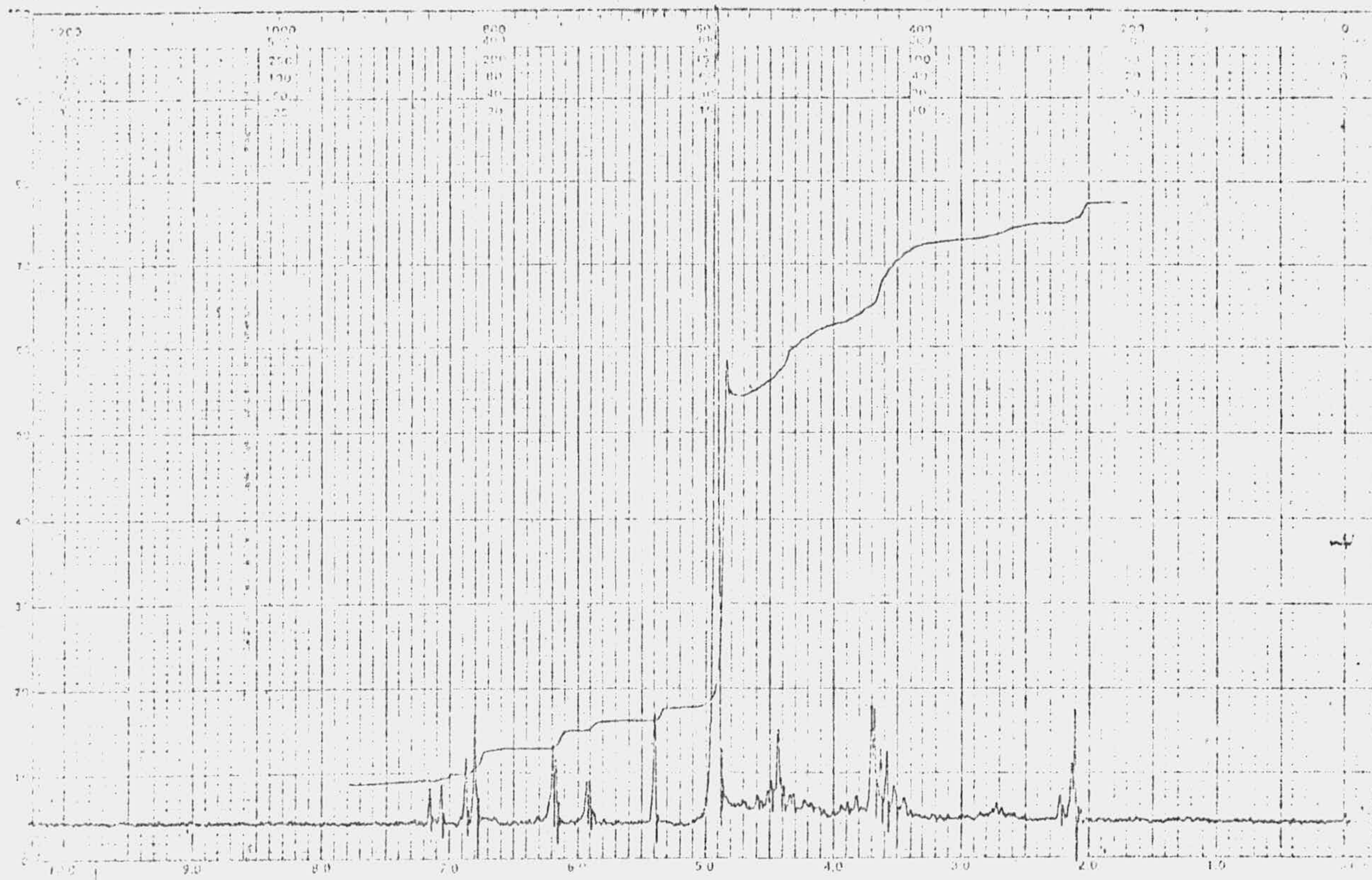
UV 6 (LIX).- $\lambda_m = 215$ nm ($\epsilon = 7500$) $c = 1,6 \cdot 10^{-4}$ M en etanol.

Espectro R.M.N.

RMN 13 y 14.- 5,95 y 7,0 dm ($J_{ab} = 16$ y $J = 1$) 2H; 4,4-4,9 m 4H; 4,18 c ($J = 7$) 2H; 3,53-3,41 s 3H; 1,25 t 3H.

4.2.3.1.1.- Oxidación de LIX con óxido de plata y posterior hidrólisis, en medio ácido.

Se disuelven 8 grs. de nitrato de plata en 20 ml. de agua destilada, precipitándose el óxido de plata con una disolución concentrada de sosa hasta que el medio presente basicidad permanente. Seguidamente se añaden 2 grs. de (LIX) disueltos en 20 ml. de etanol, poniendo la mezcla a reflujo en bañomaria durante tres horas. Es conveniente observar, de vez en cuando, el pH de la mezcla que debe ser siempre básico.



RMN 29.- Espectro del ácido trans 4,5-dihidroxi-penten-2-ico.

Al cabo de dicho tiempo se filtra y lava, repetidas veces, el precipitado con agua caliente. Los filtrados se concentran a presión reducida, obteniéndose un sirupo que se disuelve en 20 ml. de agua.

A la solución anterior se le añade ácido clorhídrico concentrado, gota a gota, hasta un pH aproximado de 2 y posteriormente se pone a reflujo, en bañomaría, durante dos horas. A continuación, se deja enfriar y se le agrega una solución de 6 grs. de clorhidrato de semicarbazona, apareciendo un precipitado que se filtra. Obtenemos 0,4 grs. de un sólido de p.f 225° C, que se identifica por métodos espectroscópicos como la semicarbazona del ácido glioxílico.

Por otra parte, con las aguas de filtrado del sólido anterior se concentran a presión reducida, resultando una masa sólida que se extrae con acetato de etilo en caliente. Una vez frío, aparece un sólido que se identifica por RMN, como el ácido trans 4,5 dihidroxi-penten-2-oico, anteriormente obtenido en nuestro Departamento (RMN 29) (61).

4.2.3.1.2.- Medidas polarográficas de (LIX).

Las medidas polarográficas se han realizado utilizando como medio tamponado ácido bórico 0,1 M y solución 0,1 N de tetrametil amonio en isopropanol/metanol.

Se pesan 0,02906 grs. de (LIX) a los que se añaden 10 ml. de ácido bórico 0,1 M y 5 ml. de solución 0,1 N de tetrametil amonio. Una vez disuelto el producto se trasvasa a un matraz aforado de 100 ml. y se enrrasa. El análisis polarográfico se realiza tomando 25 ml. de la solución anterior, que tiene un pH aparente de 9,7.

La determinación de las constantes del capilar se hacen por el método habitual de pesada de las gotas

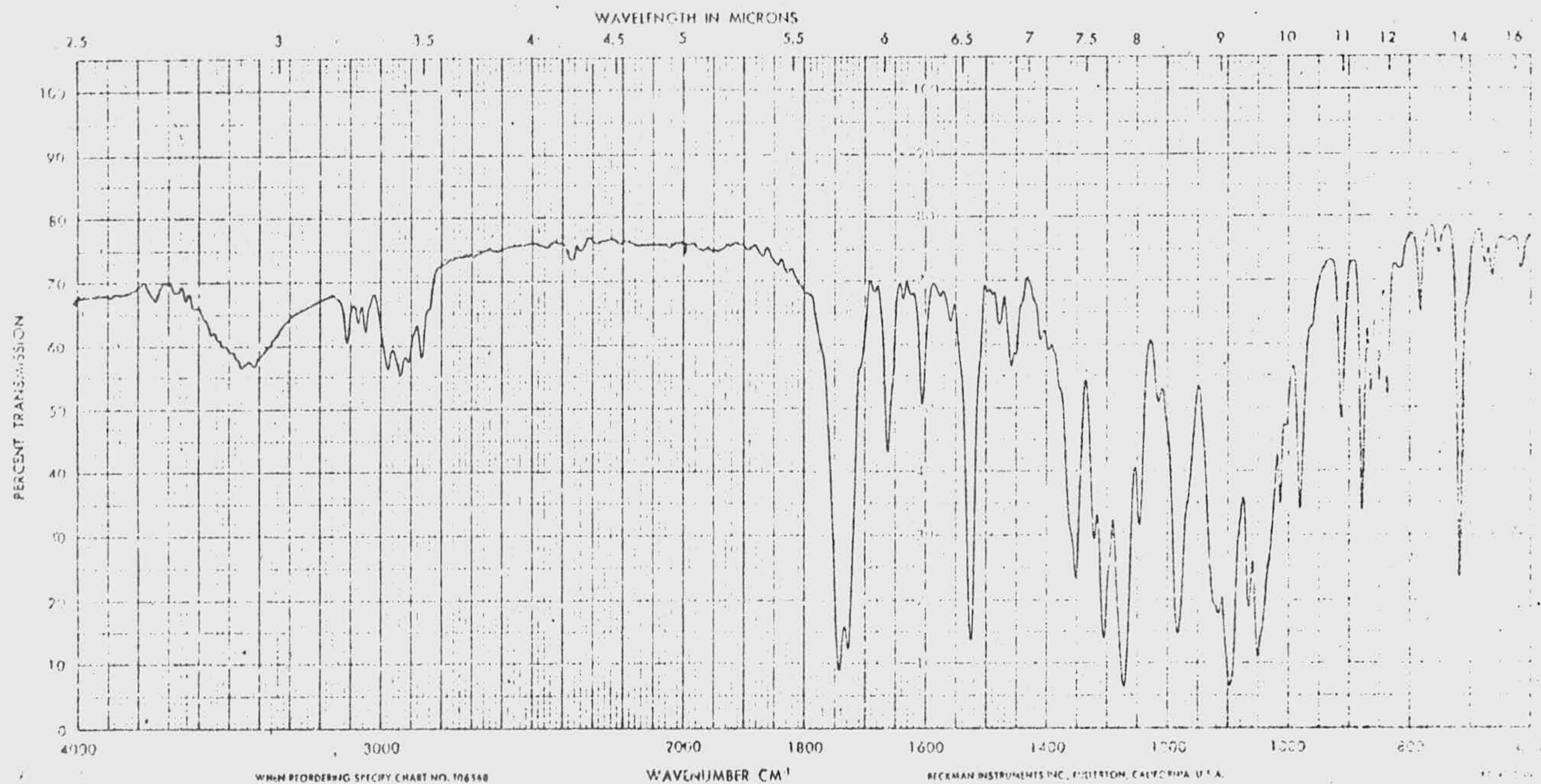
TABLA I

número gotas	grs. pesados	t (sg)	m (mg/sg)	$m^{1/3}$	$t^{1/3}$	h_{inv}
50	0,4317	297	1,45	1,13	1,80	1,28
50	0,4242	291	1,45	1,13	1,79	1,28
50	0,4322	296	1,46	1,13	1,79	1,28
50	0,4312	296	1,45	1,13	1,79	1,28
50	0,4327	297	1,46	1,13	1,80	1,28

TABLA II

Polaro- grama.	h.leida	h.real	h.corregida	\sqrt{h}	$i_d (\mu A)$	$T^a (^{\circ}C)$
1	15	18,8	17,52	4,18	2,28	25,5
2	20	23,8	22,52	4,74	2,52	25,5
3	25	28,8	27,52	5,24	2,78	25,5
4	30	33,8	32,52	5,72	3,02	25,5
5	35	38,8	37,52	6,12	3,26	25,5
6	40	43,8	42,52	6,52	3,44	25,5
7	25	--	----	--	2,92	28,2
8	25	--	----	--	3,13	31,6
9	25	--	----	--	3,30	36,0
10	25	--	----	--	3,47	40,4
11	25	--	----	--	3,72	45,2

pH aparente 9,7.
 velocidad 1 cm/minuto.
 escala 1 vol./cm
 sensibilidad $7 \mu A$



IR 6.- Espectro del mono-p-nitrobenzoato del 2-hidroxi, 3(S)-metoxi, 5(R)-(1-carbetoxi, etén-2-il) 1,4 dioxano.

de mercurio, a un potencial de salida de -2,1 vol. y una $h = 25$. Los datos obtenidos se reflejan en la Tabla I.

Los polarogramas se registraron empleando, como electrodo de referencia el pozo de mercurio. Los seis primeros polarogramas se realizaron a distintas alturas y los otros cinco a distintas temperaturas. Los resultados se indican en la tabla II.

4.2.3.1.3.- Preparación del p-nitro benzoato de (LIX).

A 1 gr. de (LIX), disuelto en 5 ml. de piridina, se le añade una disolución de 0,7 grs. de cloruro de p-nitrobenzoilo. Se observa calentamiento y aparece un precipitado. La mezcla se deja estar una noche a temperatura ambiente.

Al cabo de dicho tiempo, se vierte sobre 10 ml de agua fría, apareciendo un sólido que se filtra. Dicho sólido se mantiene varias horas agitándose en 50 ml. de una solución al 5 % de bicarbonato sódico. Seguidamente, se filtra y seca. Obtenemos 1,1 grs.

Se recristaliza de etanol. Sólido de p.f 133-134° C y poder rotatorio $(\alpha)_D^{28} = 53,7$ (c= 0,242 % en cloroformo).

Análisis elemental

Calculado para (LX) $C_{17}H_{19}NO_9$	C= 53,54	H= 4,89
Encontrado	C= 53,19	H= 5,06

Espectro I.R.

IR 6 (LX).- 3050 w (ArH), 2295 s (=CH st), 1740 s (C=O st), 1725 s (C=O st), 1660 s (C=C st), 1610 s (NO₂ st), 1525 s (ArH), 1350 s (C-N st), 1275 s (C-O st), 1125 s

(C-O st), 1100 s (esq. dioxano) y 720 s (ArH).

Espectro de R.M.N.

RMN 15 (LX).- 8,2 s 4H; 6,75 y 6,16 dd (J= 15,5) 2H; 5,7 d (J= 5,2) 1H; 4,58 d 1H; 4,16 c (solapadas con otros 2H 3H; 1,22 t (J= 7,5) 3H.

4.2.3.2.- Condensación de (II) con ácido malónico.

Se disuelven 2,2 grs. de dialdehído anhidro en 15 ml. de dioxano anhidro y a continuación se añaden 1,3 grs. de ácido malónico y unas gotas de piperidina. Se mantiene la mezcla 14 días a temperatura ambiente, y transcurrido dicho tiempo se añaden 40 ml. de éter de petróleo apareciendo un aceite que, a presión reducida, acaba cristalizando en una masa amorfa.

También se ha realizado otra condensación empleando piridina como disolvente y hemos llegado al mismo producto.

Debido a que el sólido no se ha podido purificar por recristalización ni cromatografía en columna, se intentó emplear resinas cambiadoras de aniones, pero sin resultados, también, satisfactorios.

4.2.4.- Condensaciones entre el aldehído diglicólico y compuestos metilén-activos tipo R-CH₂-R'.

4.2.4.1.- Condensación con malonato de dietilo. Síntesis de cis y trans 3,5-dihidroxi, 4,4-dicarbetoxi tetrahidropiranos (LXIV) (LXIII).

11,7 grs. de dialdehído anhidro recién destilado, procedentes de la hidrólisis de 30,7 grs. de bis-dimetilacetal del aldehído diglicólico, se disuelven en 35 grs. de malonato de dietilo y 17 ml. de piridina seca. A continuación se agregan unas gotas de piperidina y la mezcla se deja estar 63 horas a temperatura ambiente. Al cabo de dicho tiempo, se concentra a presión reducida y el crudo resultante se somete a destilación, separando una fracción de 4,9 grs. a 98-104° C/0,15 mm de Hg.

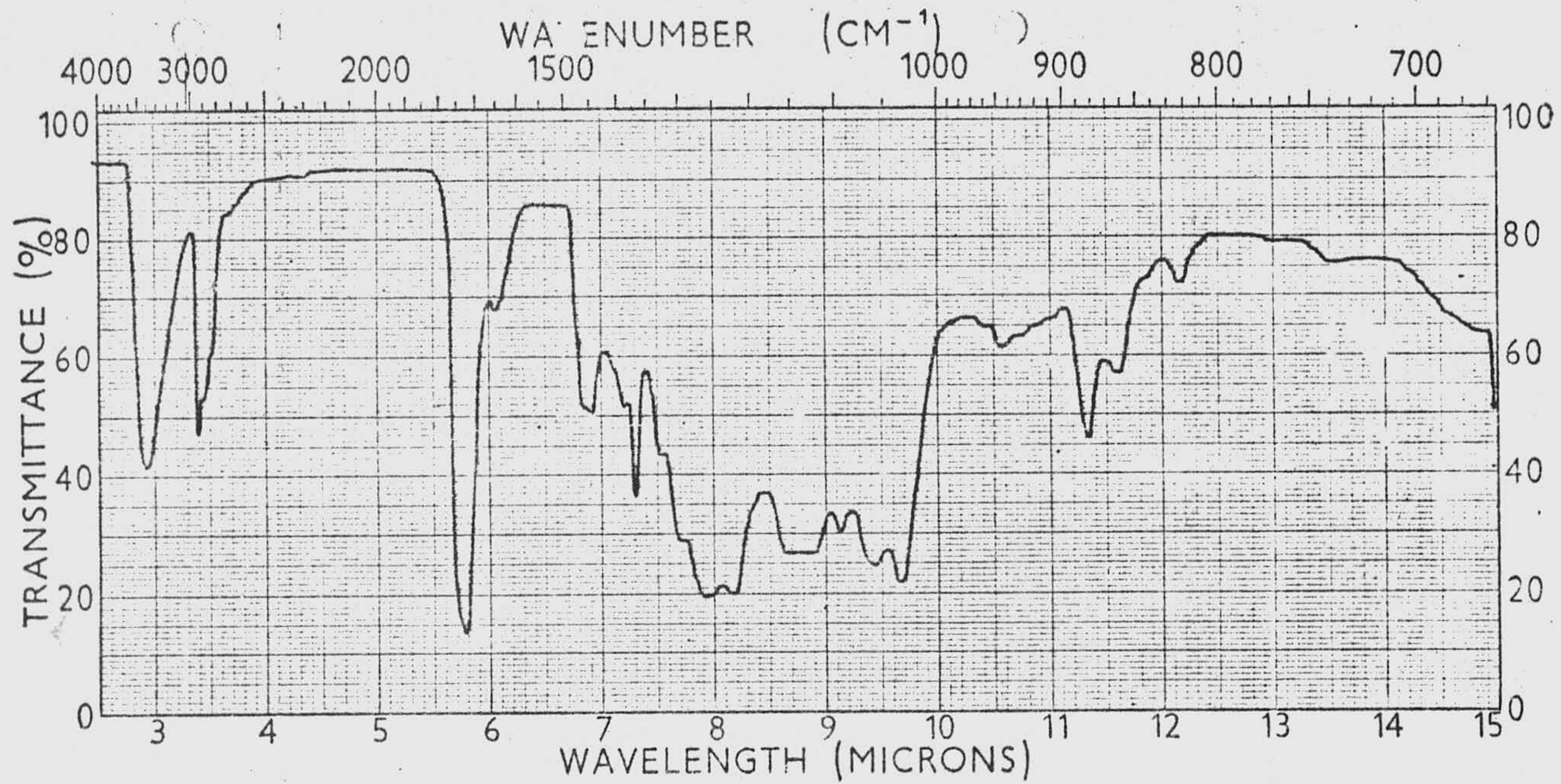
Análisis elemental

Calculado para C ₁₁ H ₁₈ O ₇	C= 50,37	H= 6,90
Encontrado	C= 50,28	H= 6,74

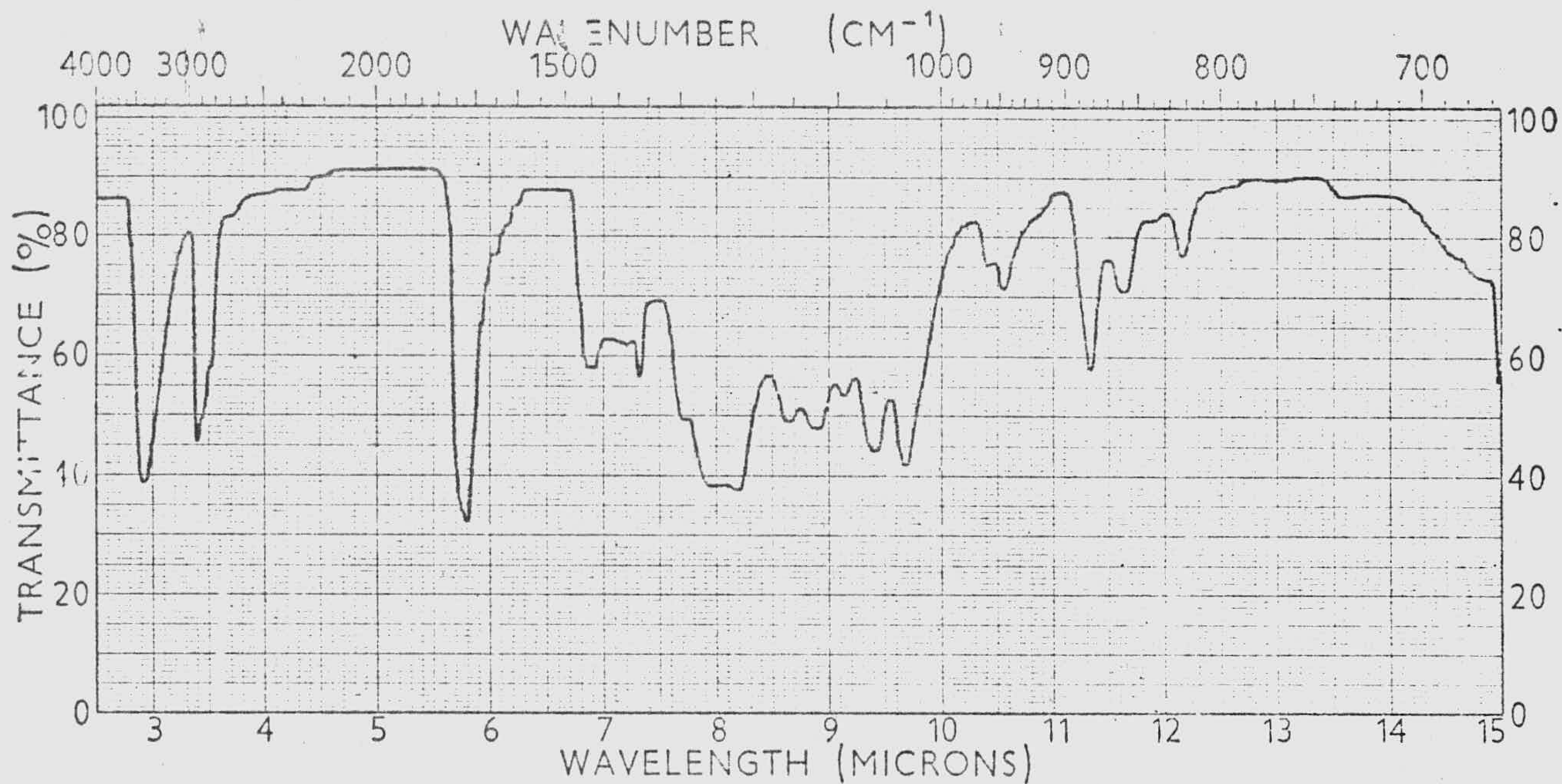
Espectro I.R.

IR 13.- 3450 s (OH st), 2820 s (-CH st), 1730 s (C=O st)
1150 s (-CH-O-CH- st as) y 1120 (OH df) s.

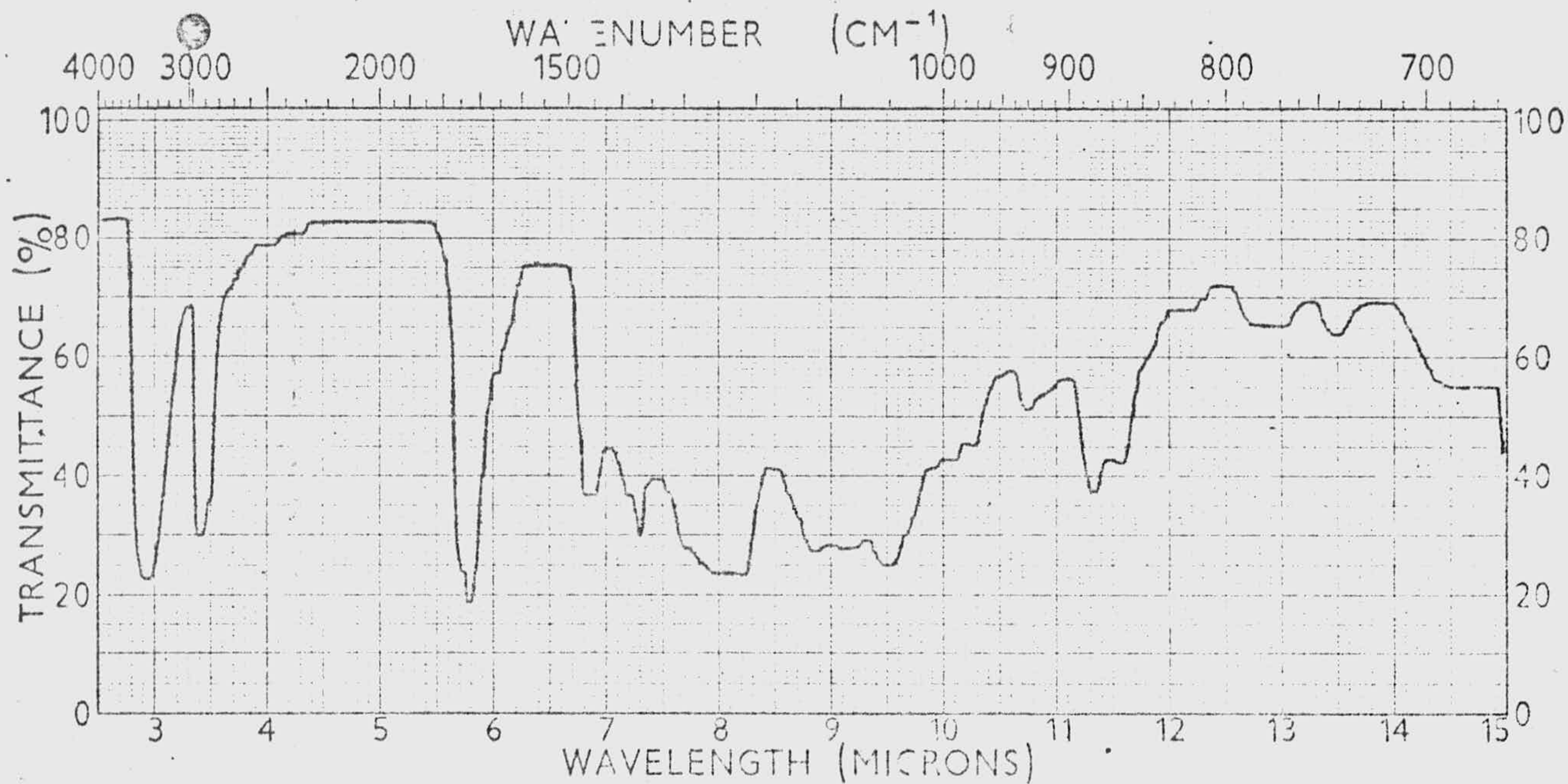
Comprobado, por cromatografía en capa fina que el producto era una mezcla de isómeros, se trataron de



IR 13.- Espectro de la mezcla de isómeros del 3,5-dihidroxi,
4,4-dicarbetoxi tetrahidropirano.



IR 18.- Espectro del trans 3,5-dihidroxi, 4,4-dicarbetoxi tetrahidropirano.



IR 19.- Espectro del cis 3,5-dihidroxi, 4,4-dicarbetoxi tetrahidropirano.

separar por cromatografía en columna.

Se empleó una columna de 20 mm de diámetro con teniendo 100 grs. de Silicagel Merck 7734. Se puso 1 gr. de producto, eluyendo con éter sulfúrico/éter de petróleo 2:1; separándose 0,460 grs. de una primera mancha y 0,140 grs. del segundo.

El primer producto ha sido identificado como el isómero trans (LXIII) (IR 18 y RMN 20-21), mientras que el minoritario es el cis (LXIV) (IR 19 y RMN 18-19).

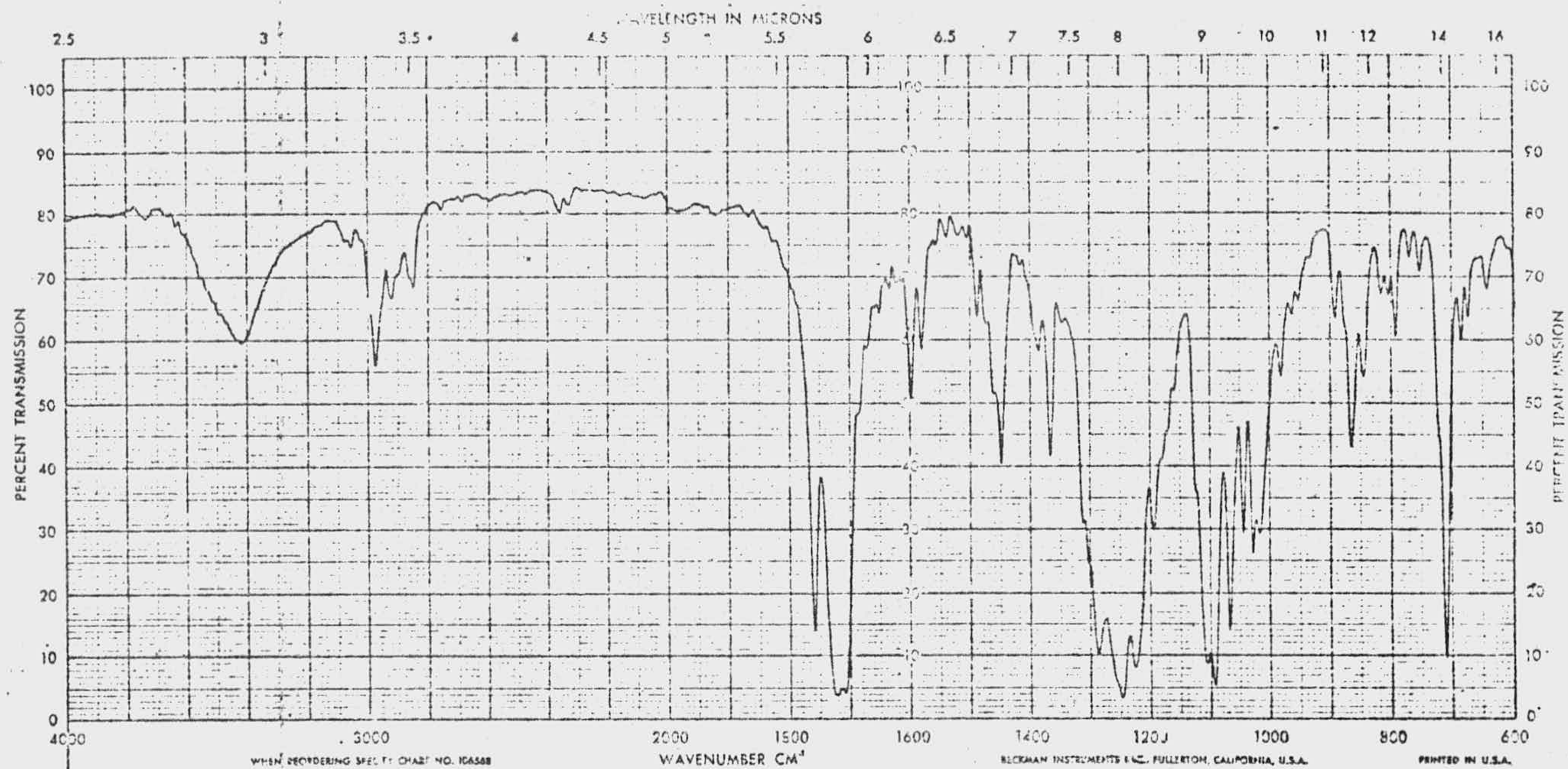
4.2.4.1.1.- Preparación del benzoato (LXV).

Se disuelven 3 grs., de la mezcla de isómeros, en 5 ml. de piridina seca a los que se añaden 9 ml. de cloruro de benzoilo. La mezcla se deja estar toda la noche a temperatura ambiente y, al día siguiente, se vierte sobre 100 ml. de agua fría. El aceite resultante, se extrae con cloroformo y los extractos se lavan con una solución al 5 % de ClH y posteriormente con una de bicarbonato sódico 1 M. La solución clorofórmica se seca sobre sulfato sódico anhidro, filtra y concentra, apareciendo un sirupo que no cristaliza.

En vista de lo cual, dicho sirupo se somete a una cromatografía en columna sobre silicagel y empleando como eluyente benceno/metanol 100:1. Así se consiguen 2 grs. de un sólido, ligeramente amarillento, que se re-cristaliza de etanol en unas agujas blancas de p.f 102-102,5° C.

Análisis elemental

Calculado para (LXV) C ₂₅ H ₂₆ O ₉	C= 63,82	H= 5,53
Encontrado	C= 63,99	H= 5,61



IR 20.- Espectro del dibenzoato del trans 3,5-dihidroxi, 4,4-dicarbetoxi tetrahidropirano.

Espectro I.R.

IR 20 (LXV).- 2825 w (-CH st), 1760 s (C=O st), 1730 s (C=O st), 1280 s (C-O st), 1250 s (C-O st), 1120 s (-CH-O-CH- st as) y 710 s (ArH df).

Espectro R.M.N.

RMN 22 (LXV).- 7,1-8,2 m 10H; 5,92 t 2H; 3,7-4,3 m 4H; 4,1 y 4,3 dc 4H; 1,05 y 1,28 dt (J= 6,7) 6H.

4.2.4.2.- Condensación con acetilacetona. Síntesis de trans 3,5-dihidroxi, 4,4-diacetil, tetrahidropirano (LXVI).

A 32,5 grs. de dialdehído hidratado, procedentes de la oxidación peryódica de 45 grs de α - α' -diglicerina, se le añaden 27 grs. de acetilacetona. Una vez homogénea la mezcla, se añaden unas gotas de piperidina, observándose calentamiento. La reacción se deja 72 horas a temperatura ambiente.

Transcurrido éste tiempo, se disuelve en cloroformo el bruto de reacción y a continuación se lava, varias veces, con solución saturada de bisulfito sódico. La solución clorofórmica se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y concentra a presión reducida. El sirupo resultante, se destila, recogiendo una fracción de 9,2 grs a 104-108° C/0,15 mm de Hg. Dicha fracción cristaliza por permanencia, separándose un sólido que se recristaliza de éter di-n-butílico en agujas blancas de p. f. 104° C.

Análisis elemental

Calculado para (LXVI) $C_9H_{14}O_5$	C= 53,46	H= 6,93
Encontrado	C= 53,58	H= 7,04



IR 21.- Espectro del dibenzoato del trans 3,5-dihidroxi, 4,4-diacetil tetrahidropirano.

Espectro I.R.

IR 14 (LXVI).- 3400 s (OH st), 2800 w (-CH st), 1690 s (C=O st), 1150 s (-CH-O-CH- st as) y 1100 s (OH df).

Espectro de R.M.N.

RMN 23,24 (LXVI).- 4,58 s 2H; 4,1;3,9; 3,66 y 3,46 s 4H
2,18 s 3H; 2,09 s 3H.

4.2.4.2.1.- Preparación del benzoato (LXVII).

Se disuelve 1 gr de (LXVI) en 5 ml. de piridina seca y a continuación se añaden 2 ml. de cloruro de benzoilo, precipitando inmediatamente un sólido. Se deja toda la noche a temperatura ambiente y al día siguiente, se vierte sobre 100 ml. de agua, precipitando un sólido que se filtra. Dicho sólido se mantiene varias horas, en agitación, con una solución al 5 % de bicarbonato sódico. Se filtra y seca, obteniéndose 1,6 grs.

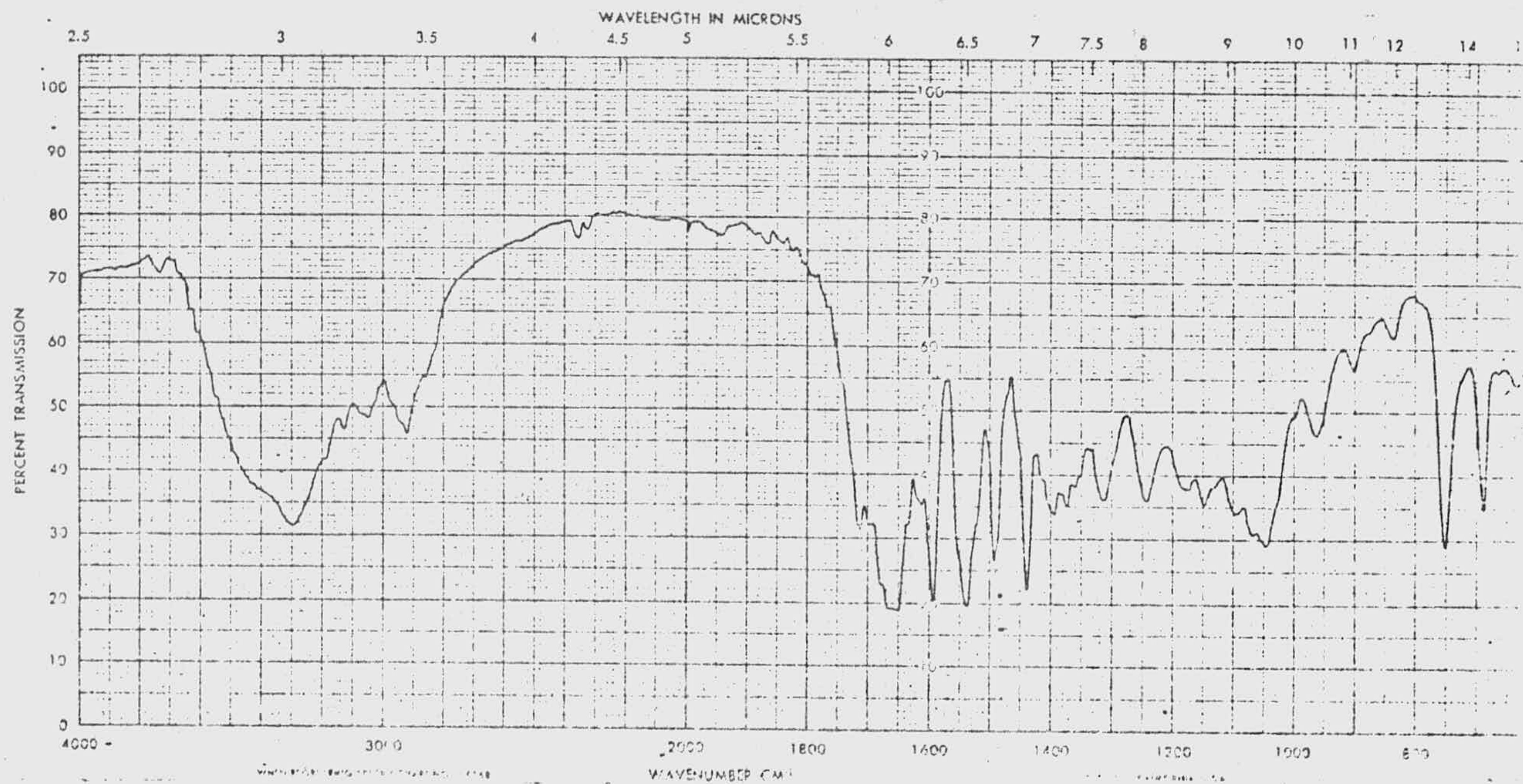
Se recristaliza de etanol-agua un sólido cuyo análisis indica la presencia de una molécula de agua de cristalización. Mantenido 24 horas, en desecador y a vacío, pierde dicha molécula de agua. P.f 159° C.

Análisis elemental

Calculado para $C_{23}H_{22}O_7 \cdot H_2O$	C= 64,54	H= 5,63
Encontrado	C= 64,48	H= 5,21
Calculado para (LXVII) $C_{23}H_{22}O_7$	C= 67,31	H= 5,36
Encontrado	C= 67,08	H= 5,28

Espectro I.R.

IR 21 (LXVII).- 2800 w (-CH st), 1710 s (C=O st), 1690 s (C=O st), 1280 y 1250 s (C-O st), 1150 s (-CH-O-CH- st as) y 710 s (ArH df).



IR 15.- Espectro del 2,6-di-(α -acetoacetanilidil), 1,4-dioxano.

Espectro R.M.N.

RMN 25 (LXVII).- 7,1 y 8,1 m 10H; 6,15 s 2H; 4,33-3,5 4d (Jax=Jbx= 1,5) 4H; 2,3 s 3H; 2,05 s 3H.

4.2.4.3.- Condensación con acetilacetanilida.
Síntesis de 2,6- di-(α -acetoacetanilidil), 1,4-dioxano
(LXVIII).

A 1,4 grs. de dialdehído hidratado se le añaden 4 grs. de acetilacetanilida, disueltos en 20 ml. de dioxano anhidro. A continuación, se añaden unas gotas de piperidina y la mezcla se deja, a temperatura ambiente, durante tres días.

Transcurrido dicho tiempo, el crudo de reacción se vierte sobre agua, apareciendo un sólido muy fino que se filtra y seca, pesando 2,2 grs. Se recristaliza de éter di-n-butílico, dando un sólido (LXVIII) de p.f 136-138° C.

Análisis elemental

Calculado para (LXVIII) $C_{24}H_{26}N_2O_6$ C=65,75 H=5,93
 N=6,71

Encontrado C=65,84 H=6,20
 N=6,71

Espectro I.R.

IR 15 (LXVIII).- 3300 s (N-H st), 3050 m (ArH st), 2900 s (CH st), 1715 s (C=O st), 1660 s (C=O st), 1600 s (ArH df), 1440 s (C-N st), 1150 y 1100 s (esq. dioxano), 750 y 690 s (ArH df).

4.2.5.- Condensaciones entre el α (S)-metoxi, α' (R)-hidroximetil diglicolaldehído con compuestos metilén-activos tipo $R-CH_2-R'$.

4.2.5.1.- Condensación con malonato de dietilo

Se han seguido dos tipos de experiencias, según se tratara del dialdehído anhidro o hidratado.

EXPERIENCIA A: 13,3 grs. de dialdehído anhidro, procedentes de la oxidación peryódica de 34,8 grs. de α -metil-D-glucopiranosido, se disuelven en 25 ml. de piridina seca y, a continuación, se añaden 26,6 grs. de malonato de dietilo y unas gotas de piperidina. La reacción se sigue observando la variación del poder rotatorio, viéndose una total estabilización del mismo a las seis horas de haber comenzado la reacción.

La mezcla, transcurridas 24 horas a temperatura ambiente, se concentra a presión reducida y el sirupo resultante se destila a la bomba, resultando las siguientes fracciones:

- F.1.- 20 grs. 40-100° C/0,05-0,2 mm de Hg
- F.2.- 2,71 grs. 104-110° C/0,3 mm de Hg
- F.3.- 2,12 grs. 110-112° C/0,3 mm de Hg
- F.4.- 2,38 grs. 112° C/0,4 mm de Hg
- F.5.- 0,91 grs. 114° C/0,4 mm de Hg

Exceptuando la primera fracción, constituida fundamentalmente por productos sin reaccionar; el resto, cristalizan parcialmente al cabo de unos meses.

El sólido filtrado, se lava con tolueno varias veces. Sólido obtenido de la F.2 = 0,34 grs. Agujas de p.f 100-102° C, que dan positivo el ensayo de Tollens

La fracción 5ª se oxida e hidroliza bajo las mismas condiciones empleadas en 4.2.3.1.1. Se consigue

aislar, de éste modo, la semicarbazona del ácido glioxílico (p.f 225° C).

Análisis elemental

Calculado para (LXXa) C ₁₃ H ₂₂ O ₉	C= 48,48	H= 6,65
Encontrado F.2	C= 48,46	H= 6,56
Encontrado F.3	C= 47,76	H= 6,92
Encontrado F.4	C= 47,04	H= 6,54
Encontrado sólido (LXXa)	C= 48,53	H= 6,65

Poder rotatorio del sólido LXXa

$(\alpha)_D^{28} = 112^\circ$ c= 0,176 % en cloroformo.

$(\alpha)_D^{30} = 108^\circ$ c= 0,176 % en agua.

Espectro I.R.

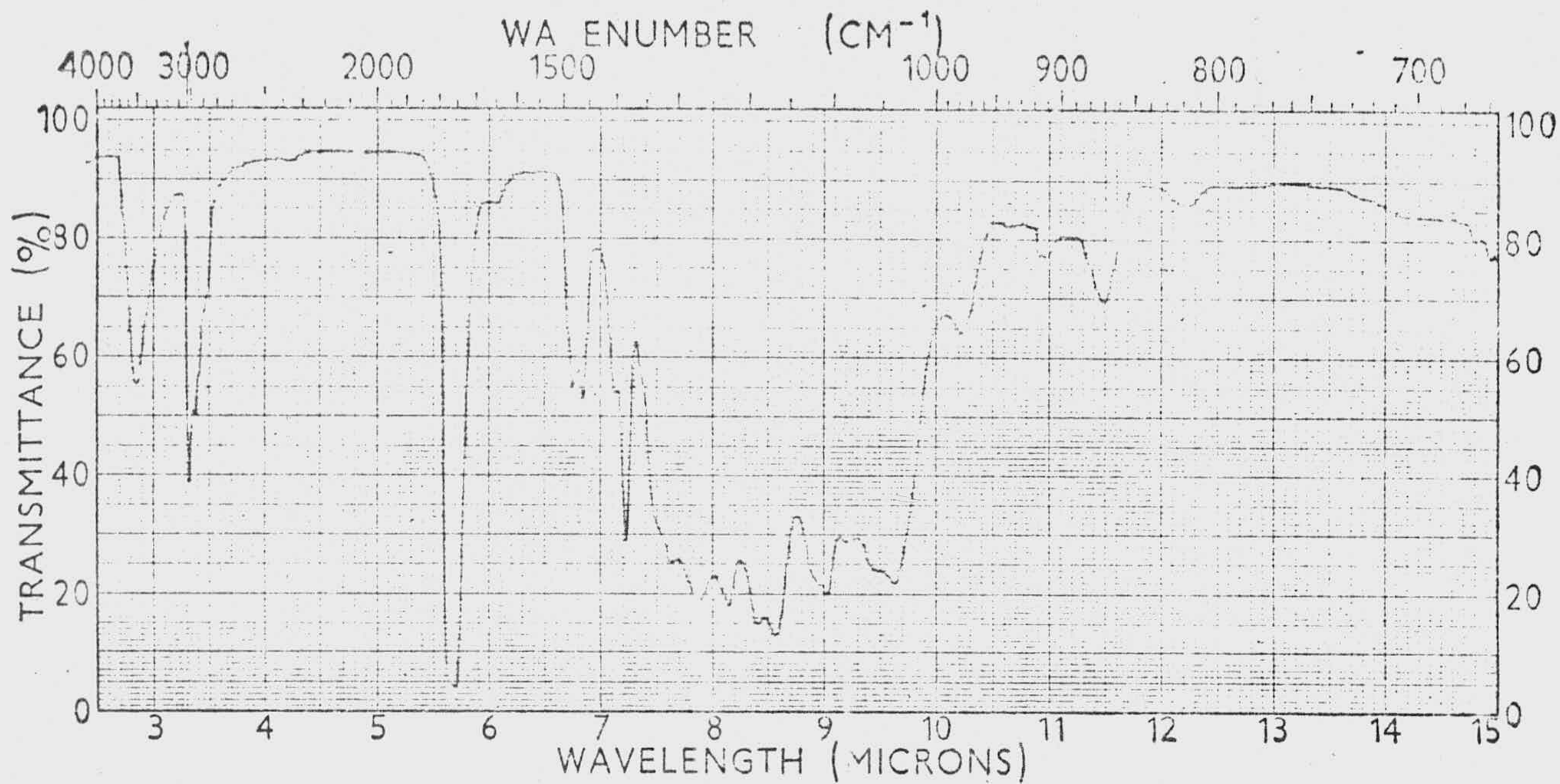
IR 16 (LXXa).- 3500 s (-OH st), 2900 m (-CH st), 1730 s (C=O st), 1375 s (-OH df), 1230 s (C-O st), 1100 s (esq. dioxánico).

Espectro R.M.N.

RMN 26 (LXXa).- 5,83 e (señal que engloba otros 6H) 4H; 3,45 s 3H; 1,29 t 6H.

EXPERIENCIA B: A 31 grs. de dialdehído hidratado, disueltos en 50 ml. de piridina, se le añaden 55 grs de malonato de dietilo y unas gotas de piperidina. La mezcla se deja 24 horas a temperatura ambiente. A continuación, se desecaba a alto vacío y, el sirupo resultante, se disuelve en éter.

La solución eterea se extrae con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a presión reducida. Del sirupo resultante, se cromatografían 10 grs



IR 22.- Espectro del producto siruposo de la condensación del dialdehído (II) con malonato de dietilo.

en una columna de 20 mm de diámetro con 250 grs. de silicagel Merck, empleando como eluyente benceno. De ésta forma, se recogieron varias fracciones entre las que cabe destacar una de 2,2 grs. bastante pura en producto de condensación.

Realizada una nueva cromatografía en columna, con el mismo soporte y usando como eluyente benceno/metanol 10:3, se aislaron 1,2 grs. de un sirupo muy viscoso que parece responder a la estructura (LXXI).

Análisis elemental

Calculado para (LXXI) $C_{20}H_{32}O_{12}$	C= 51,69	H= 6,94
Encontrado	C= 51,36	H= 7,08

Espectro I.R.

IR 22 (LXXI).- 3600 s (-OH st), 2975 s (-CH st), 1770 s (C=O st), 1375 s (-OH df), 1230 s (C-O st), 1100 s (esq. dioxano).

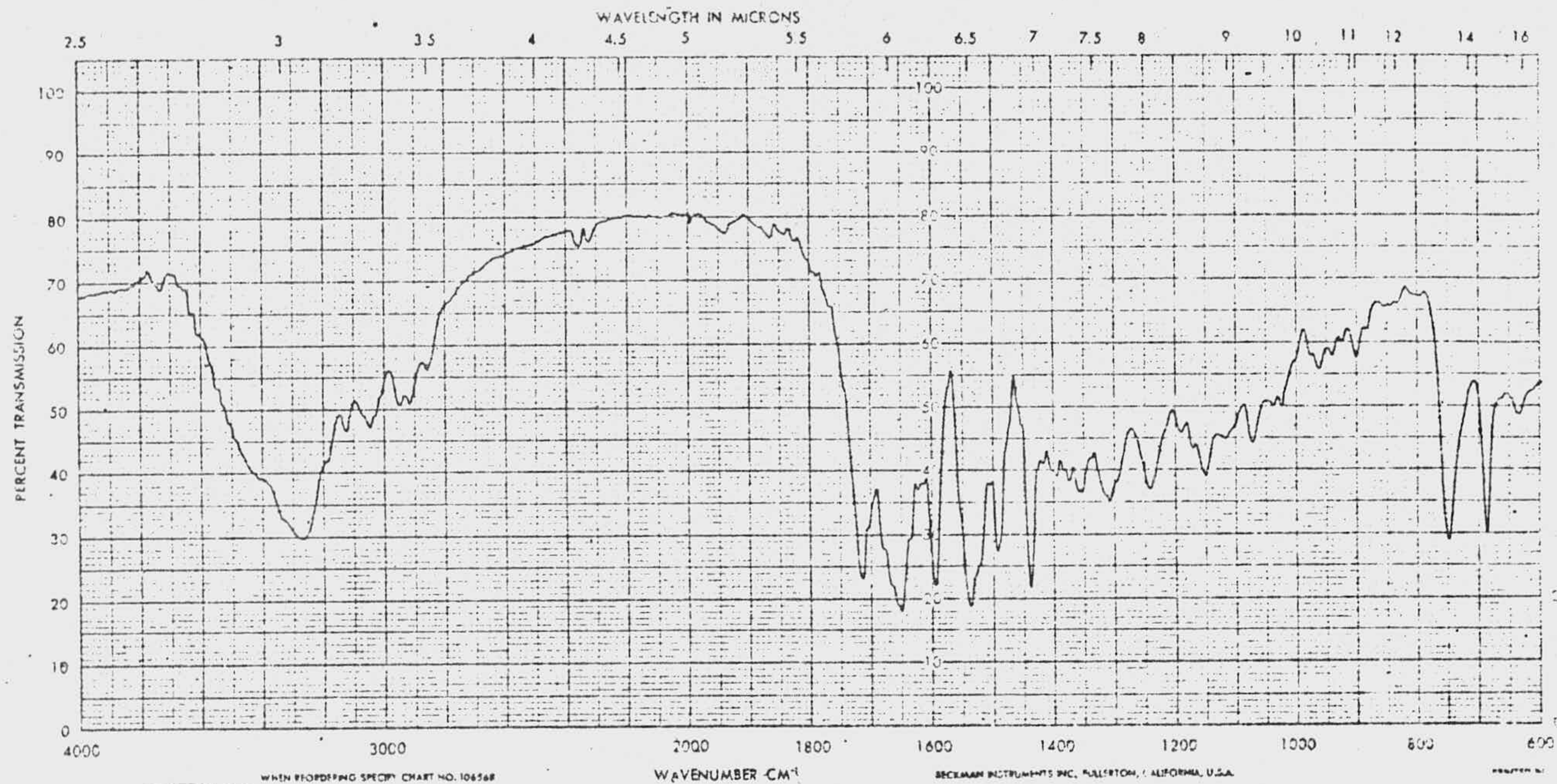
Espectro R.M.N.

RMN 27 (LXXI).- 4,15 c (señal que engloba otros 9H) 8H; 3,41 s 3H; 1,27 t 12H.

4.2.5.2.- Condensación con malonato de dimetilo.

Se disuelven 4,5 grs. de dialdehído anhidro en 22 ml. de piridina seca. A continuación se añaden 4,5 gr de malonato de dimetilo y unas gotas de piperidina, dejando la mezcla a temperatura ambiente 24 horas.

Finalizado este tiempo, se concentra a presión reducida y el sirupo resultante se destila a alto vacío, recogándose una fracción entre 90-100° C/0,5 mm de Hg



IR 23.- Espectro del producto de la condensación del dialdehído (II) con acetilacetanilida.

El producto da positiva la prueba de Tollens y su poder rotatorio es $(\alpha)_D^{28} = 90,22$ (c= 0,266 % en cloroformo).

Análisis elemental

Calculado para $C_{11}H_{18}O_9$	C= 44,89	H= 6,12
Encontrado	C= 44,83	H= 6,44

Espectro I.R.

IR 17.- 3400 s (OH st), 2900 s (CH st), 1720 s (C=O st)
1430 s (OH df), 1260 s (C-O st), 1110 s (esq. dioxano).

Espectro de R.M.N.

RMN 28.- Bandas muy complejas. Difícil de interpretar.

4.2.5.3.- Condensación con acetilacetanilida.

Se han llevado a cabo dos experiencias: La primera en la relación molar 1:1 y la segunda 1:2, favorable a la acetilacetanilida. En ambas se ha llegado al mismo producto.

EXPERIENCIA A: 2,20 grs. de dialdehído anhidro (0,013 moles) se disuelven en 10 ml. de dioxano anhidro y, a continuación, se añaden 2,4 grs. de acetilacetanilida (0,013 moles) y unas gotas de piperidina. El contenido del matraz se mantiene 56 horas a temperatura ambiente y transcurrido éste tiempo se vierte la mezcla sobre 100 ml. de agua, apareciendo un aceite que se decanta.

Dicho aceite se consigue disgregar, en agua, en un sólido que filtrado y seco pesa 0,9 grs. Se recristaliza de éter di-n-butílico, dando un sólido ligeramente amarillento de p.f 140-142° C. $(\alpha)_D^{28} = 32,9^\circ$ c = 0,234 % en cloroformo.

Espectro I.R.

IR 23.-3320 s (N-H st), 3270 s (OH st), 3050 s (ArH st), 1715 s (C=O st), 1650 s (C=O st), 1595 s (ArH df), 1440 s (C-N st), 1150 s (esq. dioxano), 1075 m (OH df), 750 y 690 s (ArH df).

Análisis elemental

Calculado para $C_{26}H_{30}N_2O_8$	C= 62,65	H= 6,07	N= 5,62
Encontrado	C= 62,43	H= 6,28	N= 5,69

EXPERIENCIA B: Se realiza en las mismas condiciones que la anterior, sólo que se añaden 2,2 grs. de aldehído anhidro (0,013 moles) y 4,8 grs. de acetilacetanilida (2 x 0,013 moles), obteniendo 4 grs. de producto análogo al anterior.

V.- CONCLUSIONES.

5.- CONCLUSIONES.

1ª.- Se comprueba la posibilidad de obtener el α (S)-metoxi, α' (R)-hidroximetil diglicolaldehído, en forma anhidra, por destilación del crudo de reacción, preparado por oxidación peryódica ó mediante tetracetato de plomo, del α -metil-D-glucopiranosido. Los rendimientos son muy superiores cuando se utiliza el último de estos oxidantes. En contra de anteriores referencias, relativas al hidrato de éste dialdehído, el producto anhidro presenta las mismas propiedades físicas, cualquiera que sea el oxidante.

2ª.- Se llevan a cabo ensayos para estudiar la posible estructura ó estructuras del dialdehído anhidro. Como resultado de éstos ensayos, se deduce que en el producto recién destilado existe una mezcla con sólo un 20-25 % de grupo carbonilo libre, sobre el teórico para la forma dialdehídica.

3ª.- En Resonancia Magnética Nuclear, aparecen dos diferentes grupos formilos, en proporciones no iguales, lo que apoya que se trate de dos formas monoaldehídicas, que suponemos son los isómeros de configuraciones 2(R) y 2(S), respectivamente, de la forma hemiacetálica en la que uno de los grupos formilos está bloqueado en forma de hemiacetal cíclico.

Las anteriores observaciones, son coherentes con el fenómeno de mutarrotación que hemos observado para el producto en solución acuosa o en piridina. En éste último disolvente el cambio de rotación específica es

complejo, observándose un inicial descenso, seguido de un elevado incremento de la rotación.

4ª.- Los espectros de Infrarrojo y Ultravioleta llevan a la misma conclusión.

5ª.- Mediante estas técnicas espectroscópicas se puede observar la formación de hidratos.

6ª.- De las anteriores conclusiones se deduce una distinta reactividad de los dos grupos formilos al estar uno de ellos envuelto en el equilibrio oxo-ciclo.

7ª.- Esta conclusión concuerda con las observaciones de otros investigadores, respecto a la formación de acetales y a los productos de oxidación y reducción de éste dialdehído.

8ª.- Al mismo resultado llegamos al estudiar las reacciones del dialdehído con algunos compuestos metilén-activos. Con hemiester malónico, se obtiene un producto de condensación, con deshidratación-descarboxilación, en el que sólo ha intervenido uno de los grupos formilos, mientras que el otro interviene en un proceso de tautomería oxo-ciclo interno.

Resulta en ésta reacción el 2-hidroxi, 3(S)-metoxi, 5(R)-(1-carbetoxi, etén-2-il) 1,4-dioxano, para el que se discute la configuración y conformación en el doble enlace, en el anillo y sus diversos centros asimétricos. El estudio polarográfico y la falta de mutarrotación, en solución acuosa, apoyan una gran velocidad de la oxo-ciclo tautomería, en éste compuesto. Como confirmación a la estructura se ha llevado a cabo su oxidación-degradación, aislando e identificando los productos de la misma. Al mismo tiempo, se ha preparado un producto mono-p-nitrobenzoilado, cuya configuración y conformación se establece por Resonancia Magnética Nuclear.

9ª.- Con malonatos de dietilo y dimetilo, reacciona también el dialdehído a través de uno de sus grupos formilos, dando productos en los que se pone de manifiesto la existencia potencial del otro por reacción positiva de Tollens. No obstante, éste segundo grupo formilo no aparece en los espectros, debido a su intervención en procesos oxo-ciclo, en que se forman estructuras dioxánicas.

10ª.- Junto al producto dioxánico tautómero, en la reacción con el malonato de dietilo, se forma un derivado dioxánico diferente, en el que se integran dos grupos de éster por mol de dialdehído. Se discuten las diferentes posibilidades de reacción.

11ª.- En forma análoga se comporta el dialdehído en su reacción con acetilacetanilida, dando el compuesto dioxánico con intervención de dos moles de ésta.

12ª.- Se hace un amplio estudio de reacciones, semejantes a las anteriores, a partir del aldehído diglicólico y compuestos metilén-activos: Cuando uno de los grupos activantes es carboxilo, se producen reacciones de condensación-deshidratación-descarboxilación, dando lugar a dos tipos de compuestos, con cadena abierta ó con estructura cíclica.

13ª.- A partir de hemiester malónico se obtiene el di-(γ -hidroxicrotonato de etilo), de cuya hidrólisis alcalina resulta el ácido dicarboxílico correspondiente.

14ª.- Con éste mismo hemiester y con el ácido cianacético se obtienen, respectivamente, el 4-carbetoxi 5-hidroxi, Δ^3 -dihidropirano y el 4-ciano, 5-hidroxi, Δ^3 -dihidropirano, en los que ha tenido lugar la ciclización. Se discute el posible transcurso de éstas reacciones así

como la estructura de los productos resultantes y, la reacción del primero de ellos con amoniaco.

15^a.- En una forma similar, se ha estudiado la reacción del aldehído diglicólico con malonato de dietilo, acetilacetona y acetilacetanilida. Con los dos primeros reactivos, se integra un ciclo de pirano mediante el carbono del grupo metileno activo, dando lugar a la formación de dos grupos hidroxilos en dos centros asimétricos.

16^a.- El producto de la primera de éstas reacciones fué desdoblado, por cromatografía en columna sobre silicagel, en sus dos isómeros cis y trans, cuyas configuraciones y conformaciones se estudian por métodos espectroscópicos. Por benzoilación del crudo de reacción en piridina, se aisló el dibenzoil derivado, correspondiente al isómero trans.

17^a.- En la reacción con acetilacetona, se aisla un sólo isómero con probable estructura trans, del que también se prepara un dibenzoato.

18^a.- La reacción con acetilacetanilida, permite aislar un producto de estructura dioxánica, que corresponde a un diferente proceso de reacción, en el que han participado dos moles de aquella por mol de dialdehído.

VI.- BIBLIOGRAFIA.

- (1) JACKSON y HUDSON
J. Am. Chem. Soc. 59, 994 (1937).
- (2) GIMENEZ MARTINEZ; J. J
Tesis Doctoral. Univ. de Granada (1974).
- (3) L. APARICIO; F.J; ESPINOSA UBEDA; A y ZORRILLA, F.
Anales R. Soc. Esp. Fis. y Qui. (En prensa).
- (4) MALAPRADE, L.
Comp. Rend. 186, 382 (1928).
- (5) MALAPRADE, L.
Bull. Soc. Chim. France 43, 683 (1928).
- (6) FLEURY, P; COURTOIS, J. E y BIEDER, A.
Bull. Soc. Chim. France 21, 347 (1954).
- (7) FLEURY, P; COURTOIS, J. E y BIEDER, A.
Bull. Soc. Chim. France 19, 118 (1952).
- (8) CRIEGEE, R.
Ber. 64, 260 (1931).
- (9) RAVE y TOLLENS
Ann. 276, 63.
- (10) ALSOP, Wm. G.
U.s 2, 487, 208 Nov. 8 (1949)
- (11) LOPEZ GARCIA, I.
Tesina Licenciatura. Univ. de Granada (1973).
- (12) HURD, C. D y BAKER, P. J.
J. Org. Chem. 18, 186 (1953)
- (13) BAER, H.H y FISCHER, H.O.L.
J. Am. Chem. Soc. 82, 3709 (1960).

- (14) Mc CLENAHAN, W.S y HOCKETT, R.C.
J. Am. Chem. Soc. 60, 2061 (1938).
- (15) L. APARICIO, F.J; PIAZZA, C. y TEJERA, J.I.
Anales R. Soc. Esp. Fis. y Qui. 56-B, 407 (1960)
- (16) GUARNER, A. y JURADO SOLER, A.
Comp. Rend. 254, 2985 (1962).
- (17) BAKER, P.J. Jr.
Tesis Doctoral. Univ. Northwestern (1941).
- (18) KUHN
Anal. Chem. 22, 276 (1950).
- (19) ROWEN, FORZIATI y REEVES.
J. Am. Chem. Soc. 73, 4484 (1951).
- (20) THEANDER, O.
Acta Chem. Scand. 11, 717 (1957).
- (21) GOLDSTEIN, I.J. y SMITH, F.
J. Am. Chem. Soc. 82, 3421 (1960).
- (22) ABDEL-AKHER, M; CADOTTE, B.E y Col.
Nature 171, 474 (1953).
- (23) SMITH, F. y VAN CLEVE, J.W.
J. Am. Chem. Soc. 77, 3091 (1955).
- (24) LEWIS, B.A; MONTGOMERY, R. y Col.
Abstracts Papers Am. Chem. Soc. 121, 4P (1952).
- (25) HAMILTON, J.K; HUFFMAN, G.W y SMITH, F.
J. Am. Chem. Soc. 81, 2173 (1959).
- (26) GOLDSTEIN, I.J. y SMITH, F.
J. Am. Chem. Soc. 80, 4681 (1958).

- (27) MESTER, L. y MOCZAR, E.
Chem. Ind.(London) 761 (1957).
- (28) AKIYA, S.; OKUI, S. y SUZUKI, S.
Yakugaku Zasshi 72, 785 (1952).
- (29) GOLDSTEIN, I.J. y SMITH, F.
Chem. Ind.(London) 40 (1958).
- (30) GUTHRIE, R.D. y HONEYMAN, J.
Chem. Ind.(London) 388 (1958).
- (31) L. APARICIO, F.J; ESPINOSA UBEDA, A. y ZORRILLA, F.
Anales R. Soc. Esp. Fis. y Qui. (En prensa).
- (32) GUTHRIE, R.D.
Tesis Doctoral. Univ. London (1958).
- (33) SOWDEN, J.C y FISCHER, H.O.L.
J. Am. Chem. Soc. 66, 1312 (1944).
- (34) GROSHEINTZ, J.J. y FISCHER, H.O.L.
J. Am. Chem. Soc. 70, 1476,1479 (1948).
- (35) LICHTENTHALER, F.W. y FISCHER, H.O.L.
J. Am. Chem. Soc. 83, 2005 (1961).
- (36) BAER, H.H. y FISCHER, H.O.L.
Proc. Nat. Acad. Sci. 44, 991 (1958).
- (37) BAER, H.H. y AHMMAD, A.
Can. J. of Chem. 41, 2931 (1963).
- (38) BAER, H.H y FISCHER, H.O.L.
J. Am. Chem. Soc. 82, 3709 (1960).
- (39) BAER, H.H.
J. Am. Chem. Soc. 84, 83 (1962).

- (40) BAER, H.H.
Ber. 93, 2865 (1960).
- (41) BAER, H.H.
J. Am. Chem. Soc. 83, 1882 (1961).
- (42) BAER, H.H. y KIENZLE, F.
Can. J. of Chem. 41, 1606 (1963).
- (43) RICHARDSON, A.C. y FISCHER, H.O.L.
J. Am. Chem. Soc. 83, 1132 (1961).
- (44) BAER, H.H.
J. Org. Chem. 28, 1278 (1963).
- (45) BAER, H.H. y RAO, G.V.
Chem. Ind. (London) 137 (1965).
- (46) LICHTENTHALER, F.W. y ZINKE, H.
J. Org. Chem. 37, 1612 (1972).
- (47) YEN, S.; TAKEDA, Y.; YASUDA, A. y Col.
Bull. Chem. Soc. Jap. 40, 431 (1967).
- (48) YANAGISAWA, H.; KINOSHITA, M y UMEZAWA, S.
Bull. Chem. Soc. Jap. 42, 1719 (1969).
- (49) YEN, S.; YASUDA, A.; HAHIMOTO, H. y Col.
Nippon Kagaku Zasshi 90, 110 (1969).
- (50) LICHTENTHALER, F.W. y BAMBACH, G.
J. Org. Chem. 37, 1612 (1972).
- (51) DOEBNER
Ber. 33, 2140 (1900).
- (52) COREY
J. Am. Chem. Soc. 74, 5897 (1952).

- (53) ZABICKY
J. Chem. Soc. 683 (1961).
- (54) RAPPOPORT y PATAI
Bull. Res. Council Israel Sect.A 10-A, 149 (1961).
- (55) HEIM
Ber. 44, 2016 (1911).
- (56) ZORRILLA, F.
Tesis Doctoral. Univ. de Granada (1974).
- (57) HILL
J. Am. Chem. Soc. 50, 2678 (1928).
- (58) POLLARD, J. Jr.
J. Org. Chem. 16, 661 (1951).
- (59) HELFERICH, B. y SCHAFER, W.
Org. Syntheses Coll. I, 356.
- (60) STRUBE.
Org. Syntheses Coll. IV, 417.
- (61) LOPEZ HERRERA, F.J.
Tesis Doctoral. Univ. de Granada (1973).
- (62) KNORR.
Ann. 236, 69 (1886).