

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE CIENCIAS

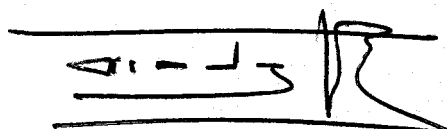
DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA

86-3-77
052

T/1004
120152231

SINTESIS DE PENTAHIDROXIPENTIL-FURANOS

Trabajo presentado por el
Licenciado Rafael Alfonso Rodriguez
Galán para optar al grado de Doctor
en Ciencias Químicas



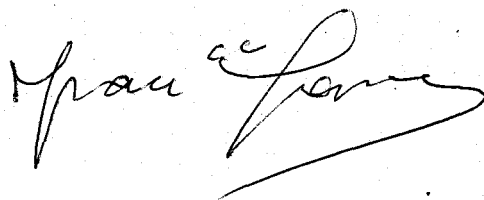
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE CIENCIAS

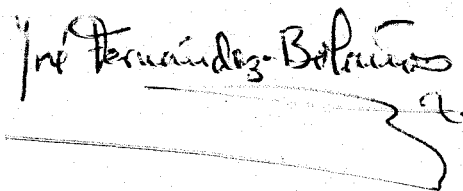
DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA

Vº Bº

Los Profesores Directores



Fdo: F. García González
Catedrático de Química
Orgánica.



Fdo: J. Fernández-Bolaños
Prof. de Investigación del
C.S.I.C.

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada en el Dpto. de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Sevilla bajo la dirección del Profesor Dr.D.Francisco García González, Catedrático de Química Orgánica, y del Profesor Dr.D.José Fernández-Bolaños, Prof. de Investigación del C.S.I.C.

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento:

A los Profesores García González y Fernandez-Bolaños, por su dirección y ayuda.

Al Dr.Muñoz Guerra por su ayuda en la corrección de una parte de este trabajo.

A los compañeros del Departamento de Quimica Orgánica.

I . I N T R O D U C C I O N

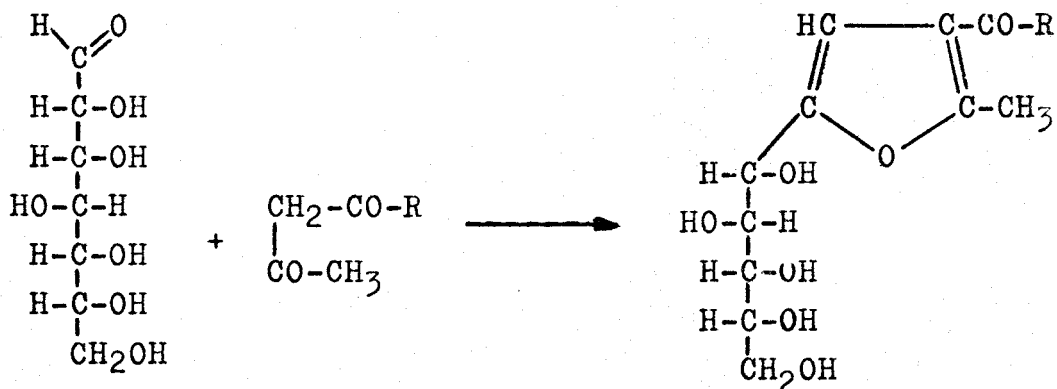
El objeto de esta Tesis Doctoral ha sido el estudio de las reacciones de condensación de heptosas con compuestos β -dicarbonílicos.

En el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Sevilla se han llevado a cabo numerosos trabajos sobre preparación de polihidroxialquil-furanos, habiéndose conseguido la síntesis de algunos trihidroxipropil y tetrahidroxibutil furanos. Por ello hemos considerado de interés generalizar el estudio de estos compuestos a la síntesis de pentahidroxipentil furanos.

En primer lugar hemos estudiado la preparación de pentahidroxipentil furanos con cadena polihidroxílica de configuración D-glucó, para lo cual hemos llevado a cabo la condensación de la D-glicero-D-gulo heptosa(I) con los siguientes compuestos β -dicarbonílicos, acetoacetato de etilo(IIa), acetoacetato de metilo(IIb), y acetil-acetona(IIc).

Hemos conseguido por este procedimiento la síntesis de: 2-metil-3-etoxicarbonil-5-(D-glucó

pentahidroxipentil)furano(IIIa), 2-metil-3-metoxicarbonil-5-(D-glucó pentahidroxipentil)furano (IIIb) , y 2-metil-3-acetil-5-(D-glucó pentahidroxipentil)furano (IIIc).



I

II a,b,c

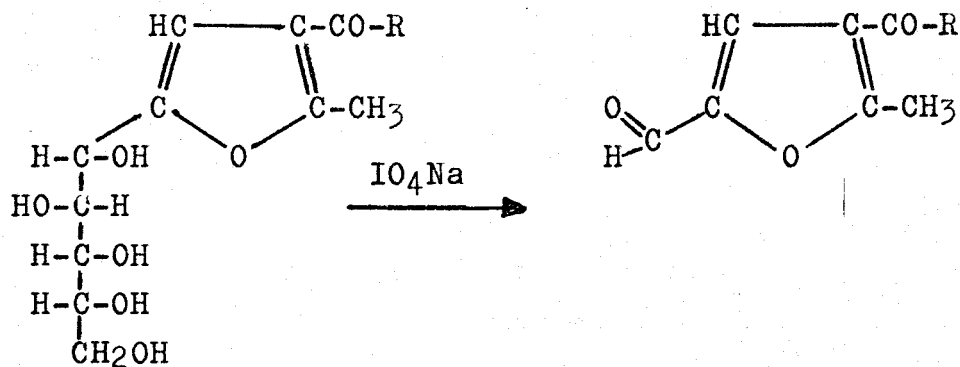
III a,b,c

a: R=OEt , b:R=OMe , c:R=Me

Las estructuras de los compuestos IIIa,b,c se han demostrado por análisis elemental, espectroscopía U.V. y I.R., y por valoración y degradación oxidativa de la cadena pentahidroxipentílica.

La degradación oxidativa con metaperyodato sódico ha conducido al aislamiento de los compuestos: 2-metil-3-etoxicarbonil-5-formil furano (IVa), 2-metil-3-metoxicarbonil-5-formilfurano (IVb), y 2-metil-3-ace

til-5-formil furano (IVc).



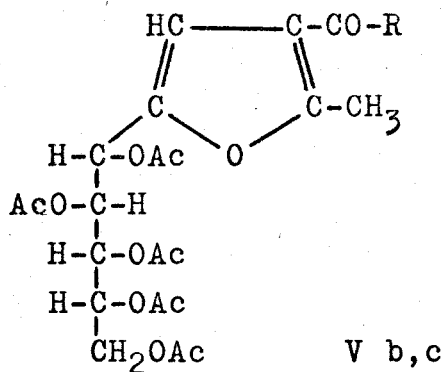
IIIa, b, c

IV a, b, c

a:R=OEt , b:R=OMe , c:R=Me

Los compuestos IV se han identificado con los descritos en anteriores trabajos, por su punto de fu si ón, movilidad cromatográfica y espectro de I.R.

Por acetilación con anhídrido acético de los compuestos IIIb y IIIc se han obtenido los correspon dientes derivados pentaacetilados: 2-metil-3-metoxicar-bonil-5-(D-gluc o pentaacetoxipentil)furano (Vb) y 2-metil-3-acetil-5-(D-gluc o pentaacetoxipentil)furano (Vc).

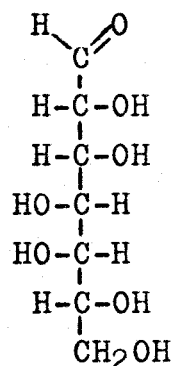


b:R=OMe, c:R=Me

En segundo lugar hemos estudiado la obtención de pentahidroxipentil-furanos cuya cadena pentahidroxipentílica tiene configuración de D-galacto. Para lo cual hemos llevado a cabo la condensación de una mezcla de D-glicero-L-mano heptosa (VI) y D-glicero-L-glucosa heptosa (VII) con acetoacetato de metilo (IIb), y con acetilacetona (IIc).

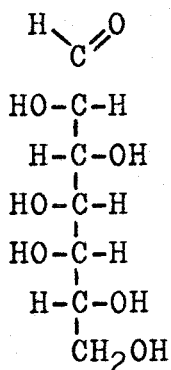
Se ha conseguido la síntesis de: 2-metil-3-metoxycarbonil-5-(D-galacto pentahidroxipentil)furano (VIIIa), y 2-metil-3-acetil-5-(D-galacto pentahidroxipentil)furano (VIIIb).

Las estructuras de los compuestos VIII se han demostrado por análisis elemental, espectroscopía U.V y I.R, y por valoración y degradación oxidativa de

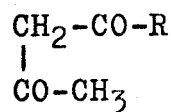


VI

+

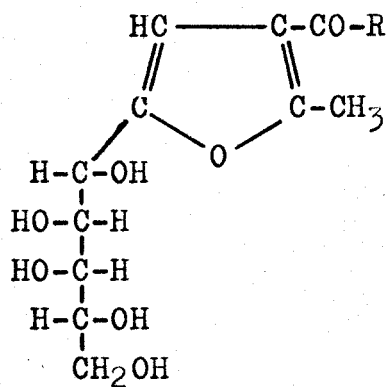


VII



I Ib,c

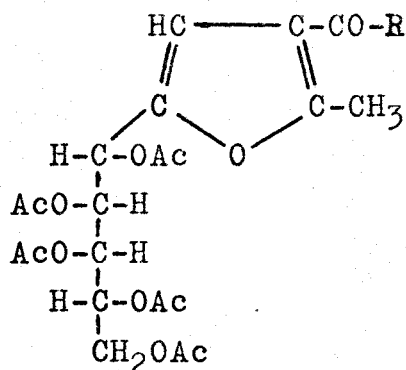
b:R=OMe, c:R=Me



VIIIa,b

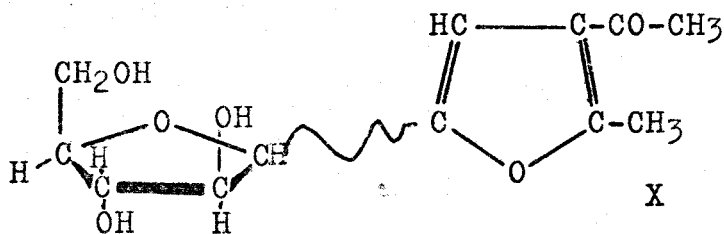
a:R=OMe, b:R=Me

la cadena pentahidroxipentflica y por preparaci3n de los correspondientes derivados pentaacetilados: 2-metil-3--metoxicarbonil-5-(D-galacto pentaacetoxipentil)furano (IXa), y 2-metil-3-acetil-5-(D-galacto pentaacetoxi pentil)furano (IXb).

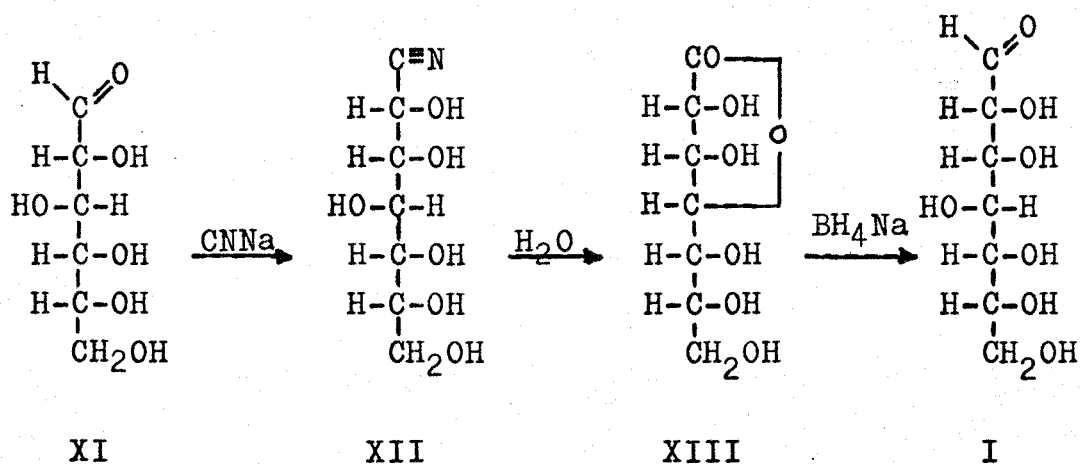


IXa, b
 a: R=OMe , b: R=Me

En tercer lugar hemos estudiado la reacción de anhidrización de la cadena polihidroxialquílica de algunos de estos pentahidroxipentil-furanos. En la reacción de la D-glicero-D-gulo heptosa con acetilacetona hemos logrado aislar en forma cristalina una sustancia que formulamos como 2-metil-3-acetil-5-(α o β -arabinofuranosil)furano (X) basándonos en su análisis elemental, datos cromatográficos, valoración de la cadena y espectroscopía.

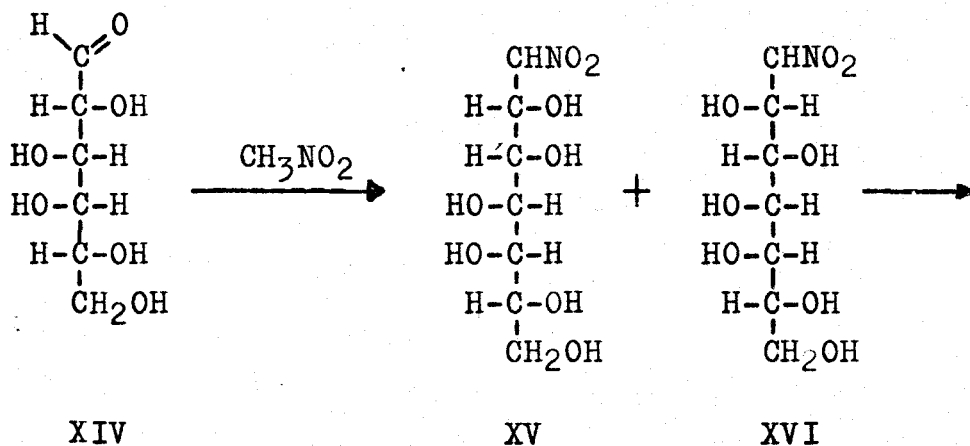


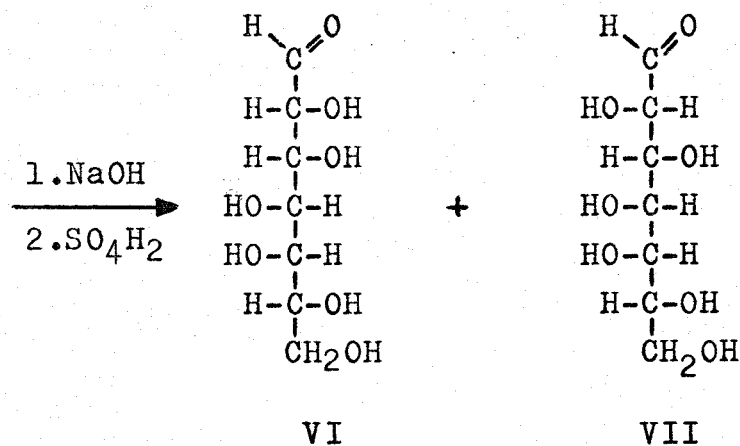
Las heptosas utilizadas en este trabajo las hemos preparado a partir de la D-glucosa (XI), y de la D-galactosa (XIV). La D-glicero-D-gulo heptosa (I) por síntesis cianhídrica según el siguiente esquema:



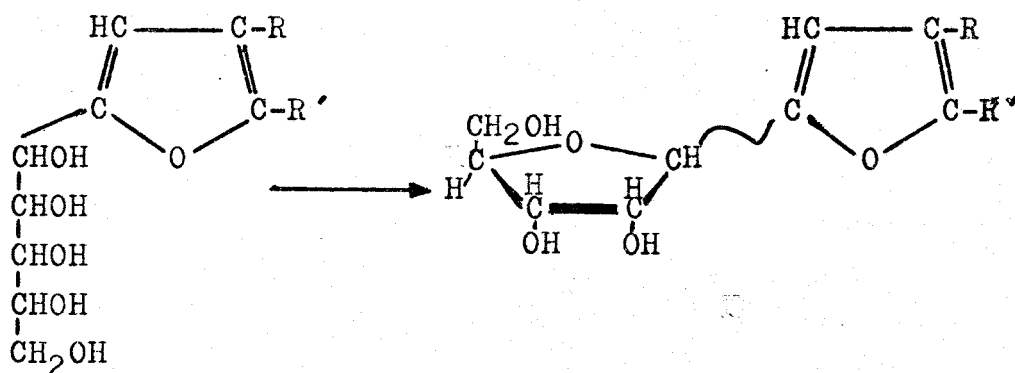
La mezcla de D-glicero-L-mano heptosa (VI)

D-glicero-L-gluco heptosa (VII) se preparó con nitrometano según:





Hay que hacer destacar que los pentahidro
xipentil-furanos, son materia prima idónea para la pre-
paración de C-glicósidos por anhidrización de la cadena
polihidroxialquífica, tal como se ha comprobado con el
aislamiento de la sustancia X, la estructura de esta sus



tancia es análoga a la de los C-nucleósidos naturales de los que es un ejemplo la pseudouridina(1), junto a este hecho, otros C-glicósidos(2) presentan propiedades farmacológicas, lo cual dá interés al estudio de este tipo de sustancias.

La descripción detallada de los objetivos propuestos, y de los resultados alcanzados comprende la Parte Teórica(II) de esta Tesis, que se divide en los siguientes apartados:

- II.I. Antecedentes
- II.II. Preparación de heptosas
- II.III. Síntesis de pentahidroxipentil-furanos
- II.IV. Anhidrización de pentahidroxipentil-furanos

La Parte Experimental(III) está a su vez dividida en los siguientes apartados:

- III.I. Métodos generales
- III.II. Preparación de heptosas.
- III.III. Síntesis de pentahidroxipentil-furanos
- III.IV. Anhidrización de pentahidroxipentil-furanos

Por último se enumeran las conclusiones (IV), y se recogen las citas bibliográficas(V).

I I. P A R T E T E O R I C A

II.I.- ANTECEDENTES

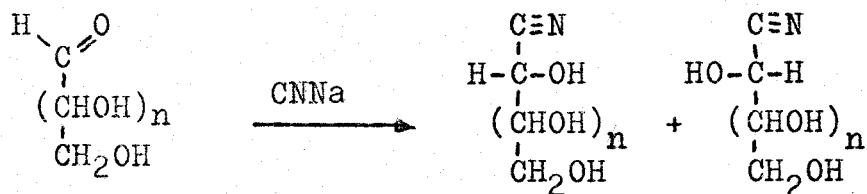
II.I.1.- Síntesis de heptosas

Para la preparación de las heptosas utilizadas en este trabajo, hemos seguido dos de los procedimientos generales descritos en la literatura.

a) Síntesis de Fisher-Kiliani.

Este procedimiento consiste esencialmente en la adición a la hexosa (XIV) de ácido cianhídrico, lo que conduce a la obtención de la pareja de heptonitrilos epímeros (XXI y XXII). Las heptosas se obtienen por reducción de las lactonas (XIX y XX) que resultan en la hidrólisis y ciclación de dichos nitrilos.

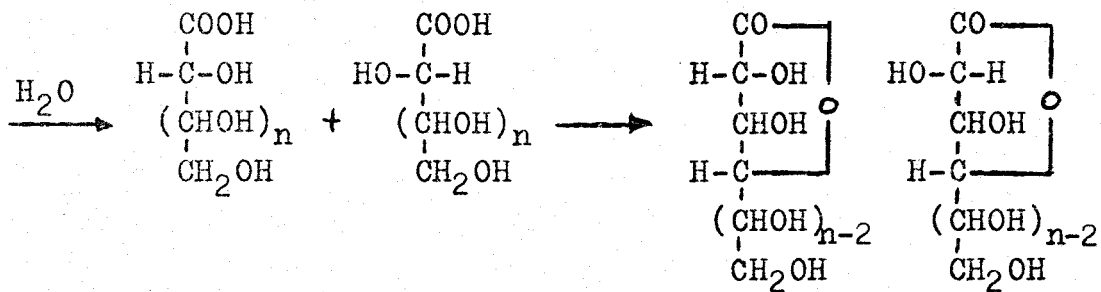
Iniciado por Kiliani (3), fué completado por Fisher (4) quien llevó a cabo la reducción de las lactonas a aldosas mediante amalgama de sodio. Posteriores modificaciones introducen el uso de cianuro sódico en lugar de ácido cianhídrico (5), y llevan a cabo la reducción de las lactonas con borohidruro de sodio (6).



XIV

XV

XVI

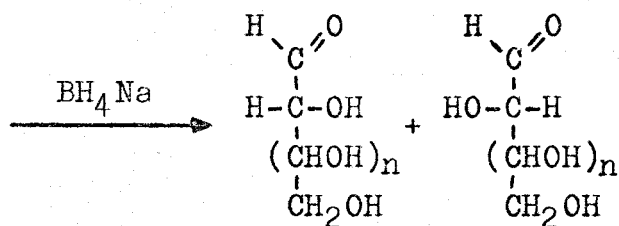


XVII

XVIII

XIX

XX



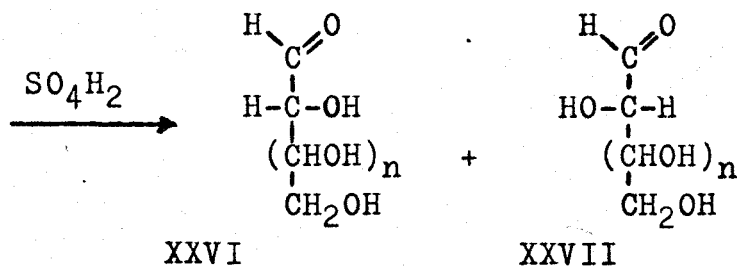
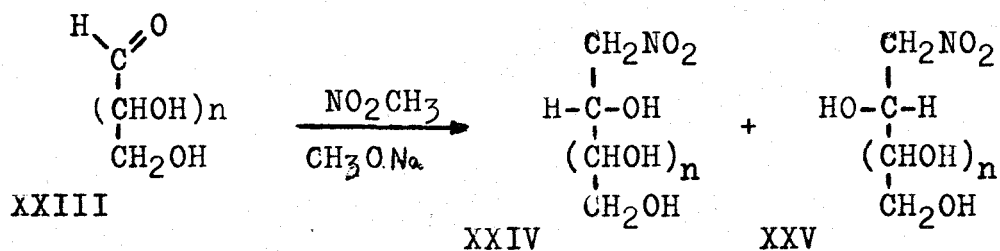
XXI

XXII

La aplicación del método a la D-glucosa ha permitido obtener la D-glicero-D-gulo heptosa y D-glicero-D-ido heptosa via D-glicero-D-gulo y D-glicero-D-ido-heptono-1,4 lactona(7).

b) Síntesis del nitrometano

Este segundo procedimiento se basa en la condensación de un azúcar con nitrometano en presencia de metóxido de sodio lo que origina una mezcla de dos nitroalcoholes epímeros (XXIV y XXV), (8).



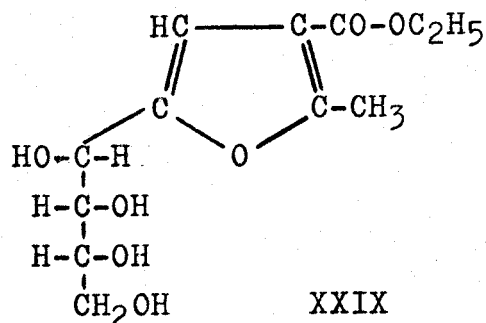
La conversión de estos nitroalcoholes en las correspondientes aldosas (XXVI y XXVII) se lleva a cabo mediante la reacción de Nef(9), que consiste en adicionar una solución acuosa de sus sales sódicas a una disolución de ácido sulfúrico. Una modificación de la reacción de Nef introducida recientemente, realiza la hidrólisis de las sales báricas de los nitroalcoholes también sobre ácido sulfúrico(10).

Existen en la bibliografía numerosas descripciones de preparación por este procedimiento de hexosas(11), heptosas(12), octosas(13), y nonosas(13). Sowden y Strobach(14) han preparado, a partir de la D-galactosa, la D-glicero-L-mano y D-glicero-L-gluco heptosa siguiendo este método general.

II.I.2.-Síntesis de pentahidroxipentil-furanos

La síntesis de pentahidroxialquil-furanos obtenidos por condensación de aldosas con compuestos β -dicarbonílicos se inicia con el es-

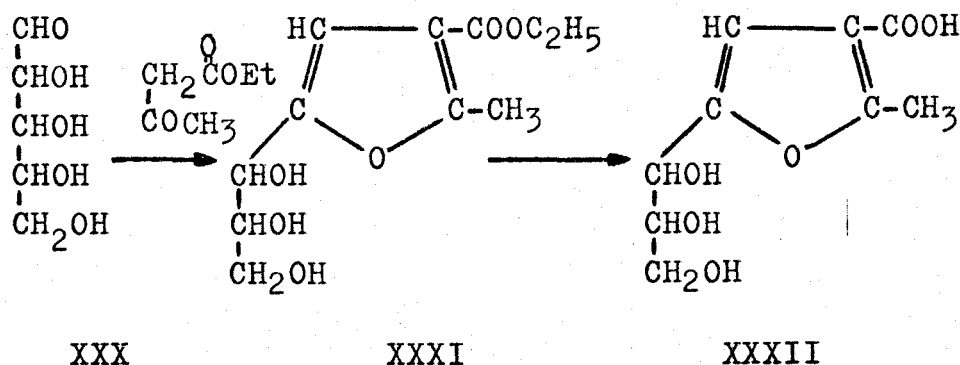
una cadena tetrahidroxibutílica (XXIX).



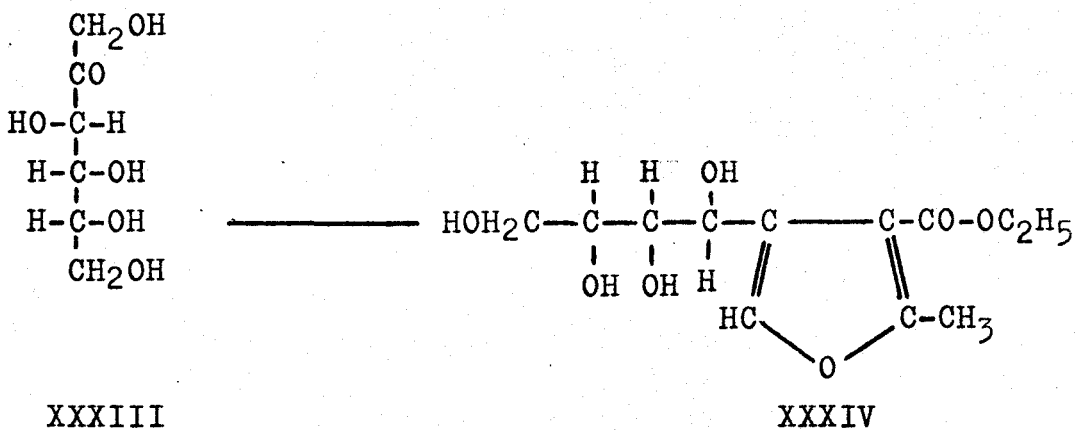
La reacción de la D-glucosa con acetoacetato de etilo ha sido extendida a otras hexosas, tales como D-manosa(17), y D-galactosa(18). Asimismo la condensación de la D-glucosa con otros compuestos β -dicarbonílicos tales como acetoacetato de metilo, acetilacetona, y otros, ocurre de forma análoga obteniéndose en todos los casos los correspondientes tetrahidroxibutil-furanos(19).

Las pentosas reaccionan de igual manera con el acetoacetato de etilo, y aún con mayor rendimiento que en el caso de las hexosas. Aunque no ha sido posible obtener en forma cristalina ninguno de los trihidroxipropil furanos formados, si se ha conseguido el aislamiento y caracterización de sus correspondientes ácidos

furoicos (XXXII), (20).



La condensación de la D-fructosa (XXXIII) con el acetoacetato de etilo ha permitido extender este tipo de condensaciones a las cetosas, obteniéndose en este caso el correspondiente β -tetrahidroxibutil furano (XXXIV) (21).



En la condensación de la L-sorbosa (XXXV)

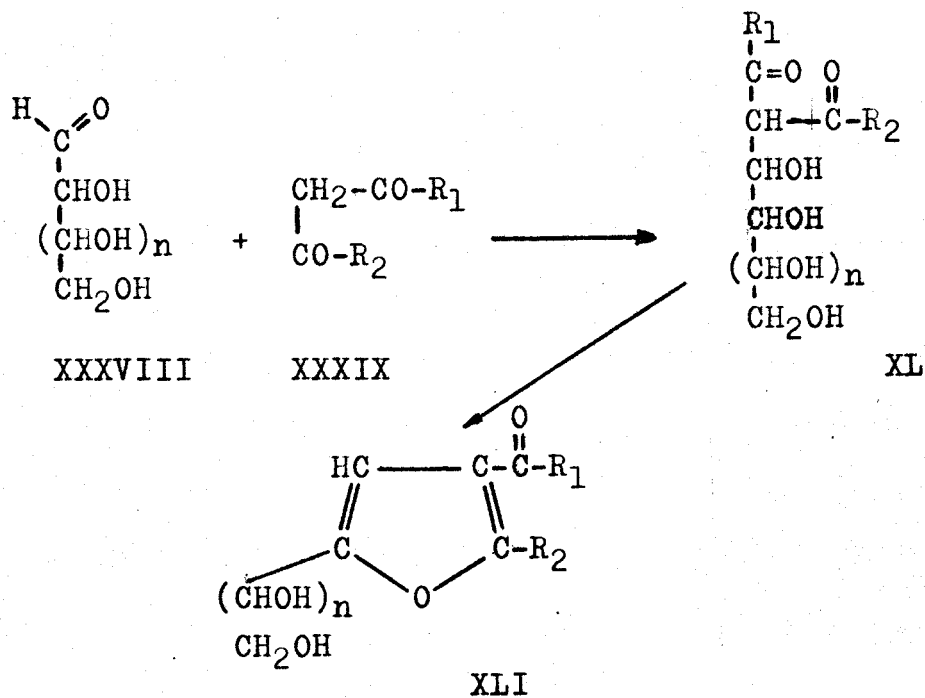
descartada posteriormente al comprobarse que la reacción tenía igualmente lugar en medio acuoso-alcohólico.

Diversas sales metálicas han sido ensayadas como catalizadores en la reacción del acetoacetato de etilo con la D-glucosa. La mayor actividad catalítica la presenta el cloruro férrico, y actividades más bajas otras sales de Cu, Zn, Al, Ni, As, Mn y Co. Asimismo la reacción tiene lugar en ausencia de catalizadores, si bien con rendimientos más bajos.

Hipótesis iniciales que suponían como formas reactivas del azúcar (XXXVIII) sus formas cíclicas o enólicas, han sido posteriormente rechazadas al no estar de acuerdo con los datos experimentales. Se admite como más probable un mecanismo por etapas que se inicia por la condensación aldólica entre el grupo carbonilo del azúcar y el metileno activo del compuesto β -dicarbonílico (XXXIX) (22).

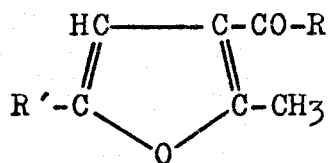
El producto intermedio (XL) resultante de la condensación aldólica cicla muy rápidamente, por lo que su aislamiento no es posible a no ser que se bloquee convenientemente el grupo hidróxilo en C₂ del azu

car. Una vez que se procede a la eliminación del grupo protector la reacción continua hasta la formación del producto final(XLI):



Un estudio sobre absorción en el I.R. de polihidroxiálquilfuranos ha sido llevado a cabo por Gómez Sánchez y col., en él se discute la asignación de bandas en este tipo de compuestos(23).

Tabla I

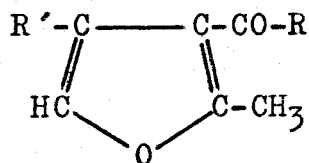
 α -polihidroxi alquil-furanos

R	R'	Referencia
OEt	<u>D-arabinotetrahidroxi</u> butil	15,16
OH	"	15,16
OCH ₃	"	19
OCH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂	"	20
CH ₃	"	19
OEt	<u>D-lixo tetrahidroxi-</u> butil	18
OH	"	18
CH ₃	"	19
OEt	<u>L-eritro trihidroxipropil</u>	20
OEt	<u>D-eritro trihidroxipropil</u>	20
OH	"	20
OCH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂	"	20
OEt	<u>D-treo trihidroxipropil</u>	20

Tabla I (Continuación)

R	R'	Referencia
OH	<u>D-treo</u> trihidroxipropil	20
OCH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂	"	20
OEt	Hidroximetil	19
OH	"	19

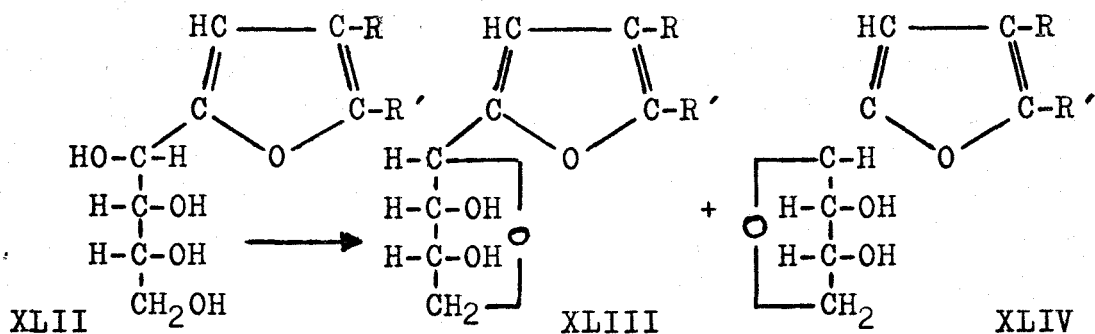
β - polihidroxiálquil-furanos



R	R'	Referencia
OEt	D- <u>arabinot</u> tetrahidroxibutil	21
OEt	D- <u>xilot</u> tetrahidroxibutil	21

II.I.3 .-Anhidrización de polihidroxiálquifuranos

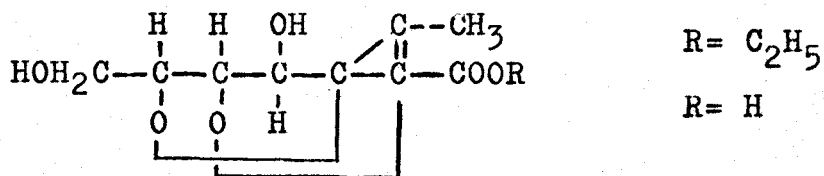
Cuando se calientan las disoluciones de tetrahidroxiutilfuranos en medio ácido, o bien, se tratan con ácidos concentrados, se produce la pérdida de una molécula de agua entre dos de los hidroxilos de la cadena polihidroxílica, originando dos sustancias isómeras que difieren en la configuración del carbono C₁ de la cadena.



En el caso de tetrahidroxiutilfuranos (XLII) obtenidos a partir de D-glucosa y compuestos β-dicarbonílicos, los anhidros isómeros poseen la configuración D-arabino (XLIII) y D-ribo (XLIV), según ocurra ó no retención en la configuración del carbono C₁.

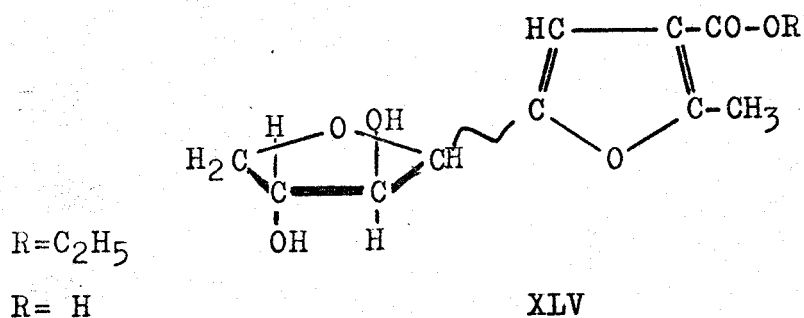
Estas reacciones de anhidrización de

tetrahidroxibutil-furanos fueron estudiadas inicialmente por West (15). El producto (XXIX) de condensación de la D-glucosa (XI) con acetoacetato de etilo fué tratado por West con ácido clorhídrico concentrado a 0°, obteniendo una sustancia en forma de aceite espeso cuya composición difería del producto inicial (XXIX) en la pérdida de una molécula de agua. De forma análoga, el ácido obtenido por saponificación de XXIX, calentado en disolución acuosa se convertía en una sustancia cristalina cuya composición también difería del ácido de partida en la pérdida de una molécula de agua. West formuló estas sustancias como:

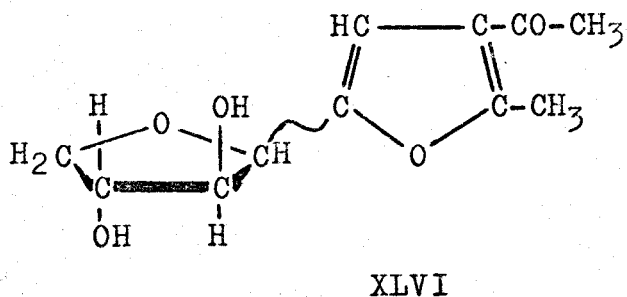


García González (24) estudiando estas sustancias logró por oxidación con agua oxigenada aislar el ácido 2-metil-3,5-furandicarboxílico asignando de esta forma estructura de furano a las sustan-

cias anhidras, y demostrando que la pérdida de agua tenía lugar entre los carbonos C₃ y C₆ de la glucosa con la consiguiente formación de sustancias con estructura de C-glicósido(XLV).



Posteriormente Jones(25) preparó uno de los anhidros(XLVI) correspondientes al tetrahidroxibutilfurano obtenido a partir de la D-glucosa y acetilacetona. García González le asignó una estructura aná-

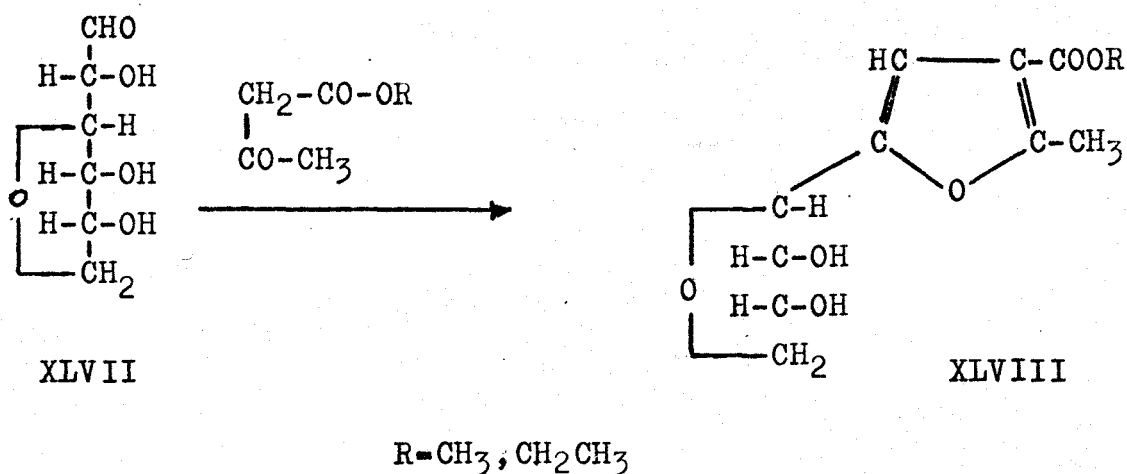


loga a las anteriormente citadas(XLV),(26).

Más recientemente Gómez Sánchez y

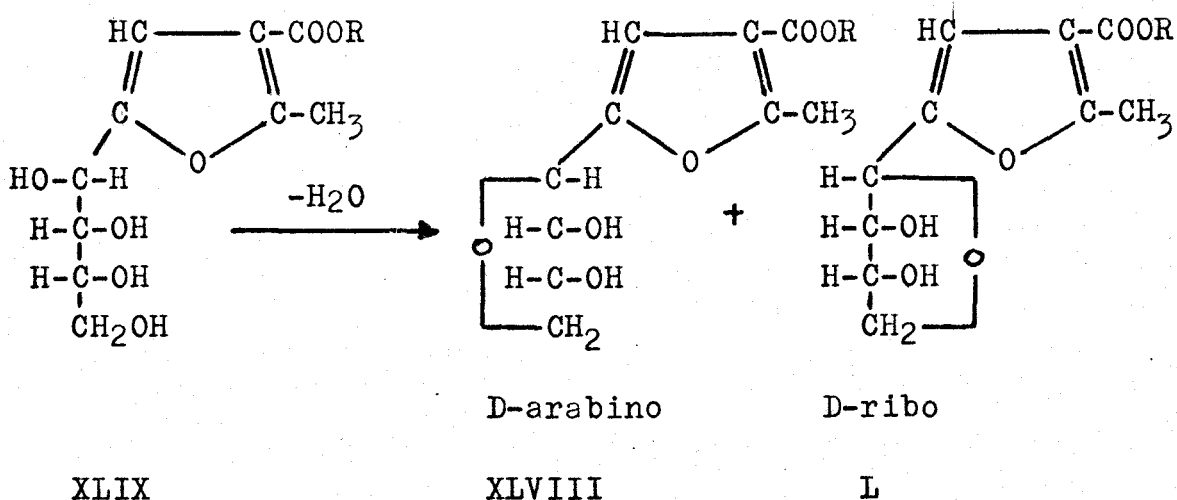
A. Rodríguez Roldán han llevado a cabo estudios encaminados a establecer la configuración del carbono C₁ del anillo de tetrahidrofurano de estos 1,4-anhidrotetrahidroxibutilfuranos(27).

Para ello realizan la condensación de la 3,6-anhidro-D-glucosa(XLVII) con compuestos β-dicarbonílicos obteniendo como productos de reacción dos 2-metil-3-alkiloxi-5-(1,4-anhidro-D-arabinofuranosil)furanos(XLVIII), los cuales presentan propiedades



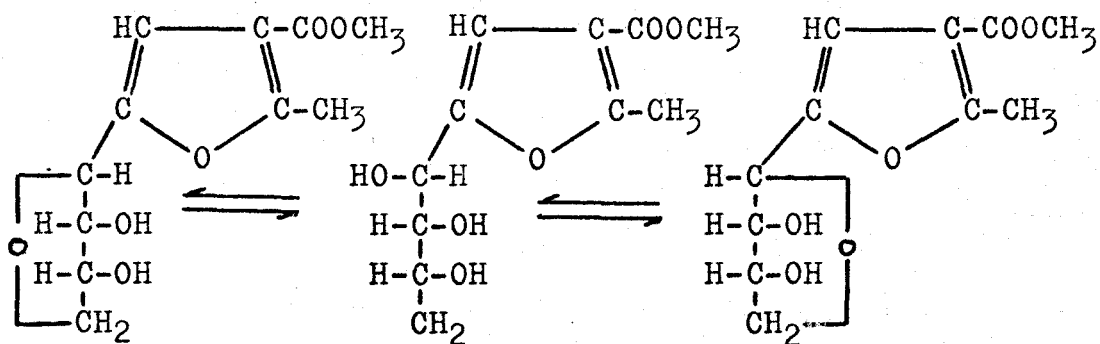
distintas a los aislados(L) en las anhidrizaciones de los correspondientes D-arabinotetrahidroxibutilfuranos (XLIX), de donde se deduce que estos últimos poseen la configuración D-ribo(L).

Estos mismos autores establecen que la reacción de anhidrización de tetrahidroxibutilfuranos (XLIX) transcurre con formación de ambos isómeros, pero con mayor proporción del isómero de configuración D-ribo (L).



Parece ser que la reacción de anhidrización de tetra-droxibutilfuranos es un proceso completamente reversible ya que el tratamiento con ácidos del 2-metil-3-metoxicarbonil-5-(1,4-anhidro-D-arabinotetrahidroxibutil)furano (LI) origina con alto rendimiento el compuesto de configuración D-ribo (LIII), mientras que el mismo tratamiento aplicado al isómero D-ribo (LIII) origina pequeñas cantidades del compuesto de configuración

D-arabino(LI), según se describe en el esquema siguiente (27):



LI

LII

LIII

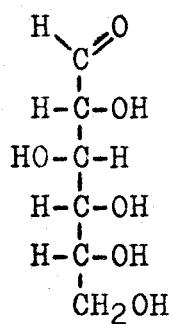
II.II SINTESIS DE HEPTOSAS

II.II.1 .- D-Glicero-D-gulo heptosa

Se ha realizado la síntesis de la D-glicero-D-gulo heptosa siguiendo el procedimiento descrito por N.K.Ritchmyer, modificado por Wolfrom y Thompson(7).

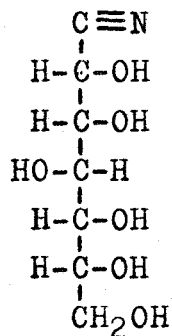
La D-glucosa se condensa con cianuro de sodio en disolución acuosa, obteniéndose la pareja de nitrilos epímeros D-glicero-D-gulo-heptono nitrilo(XII) y D-glicero-D-ido-heptono nitrilo(LIV), estos nitrilos después de hidrolizados sufren una lactonización. Las lactonas epímeras D-glicero-D-gulo-heptono-1,4-lactona (XIII) y D-glicero-D-ido-heptono-1,4-lactona(LV) se separan por cristalización fraccionada.

La reducción de la D-glicero-D-gulo-heptono-1,4-lactona a D-glicero-D-gulo heptosa(I) se realizó con borohidruro de sodio.

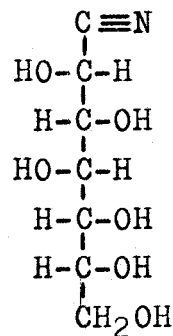


XI

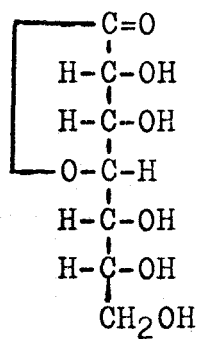
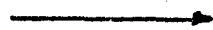
CNNa



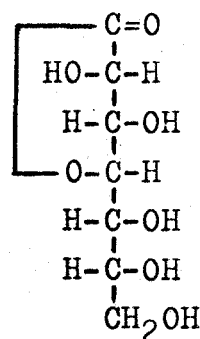
XII



LIV

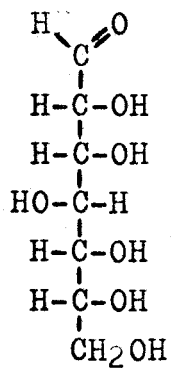


XIII



LV

BH₄Na

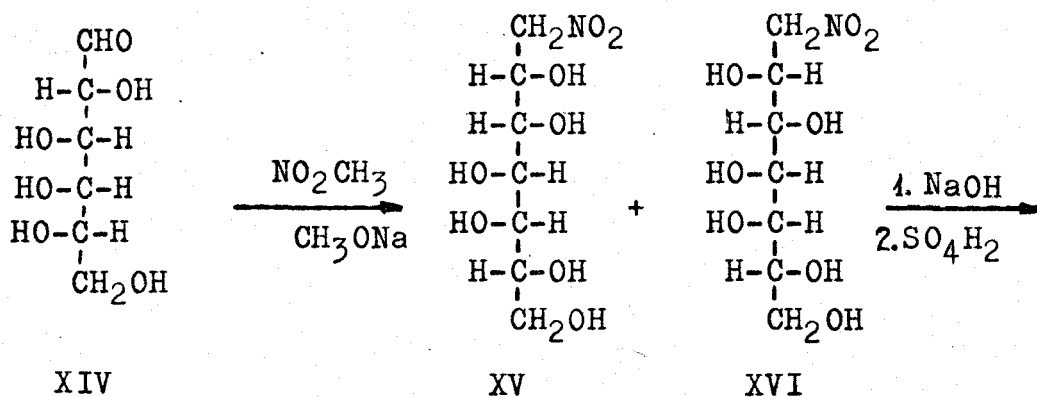


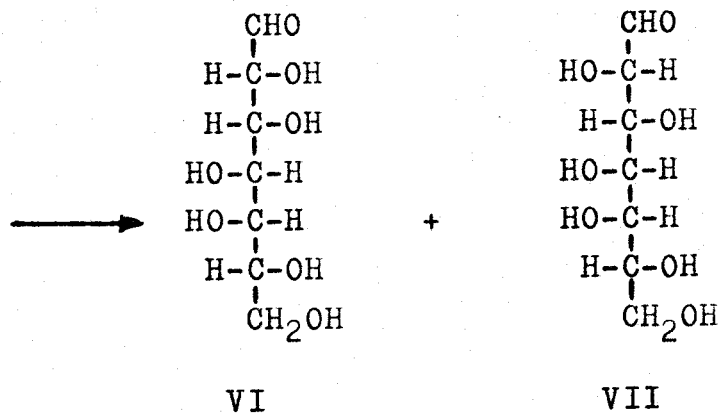
I

II.II.2 .- D-Glicero-L-mano heptosa y D-glicero-L-gluco heptosa

Hemos preparado una mezcla de estas dos sustancias siguiendo el procedimiento descrito por Sowden y Strobach(14).

La D-galactosa se condensa con nitrometano en metóxido de sodio, obteniéndose los nitroheptitales epímeros 1-deoxi-1-nitro-D-glicero-L-mano heptitol(XV) y 1-deoxi-1-nitro-D-glicero-L-gluco heptitol(XVI). La mezcla de nitroheptitales epímeros se transforman en sus sales sódicas con hidróxido de sodio, y se añaden sobre una disolución acuosa de ácido sulfúrico, se obtiene una mezcla aceitosa de D-glicero-L-mano heptosa (VI) y D-glicero-L-gluco heptosa (VII).

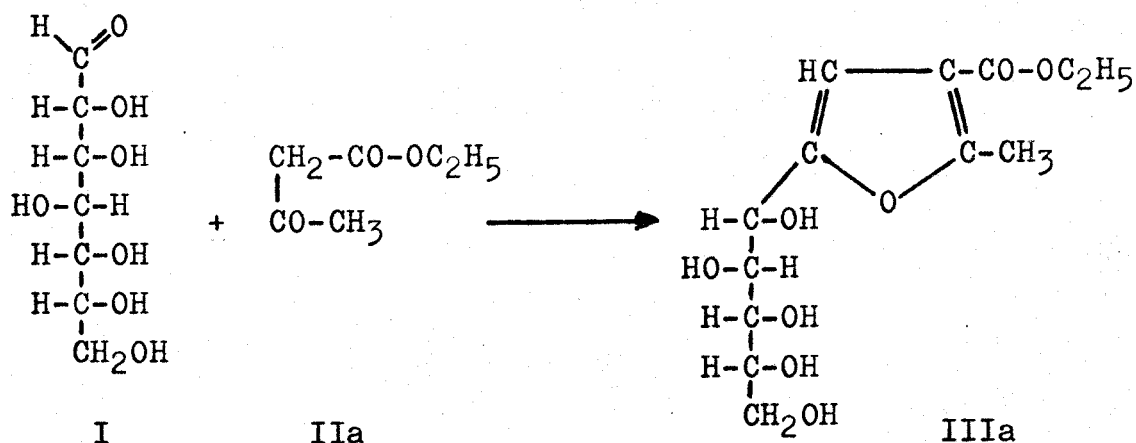




II.III SINTESIS DE PENTAHIDROXIPENTIL-FURANOS

II.III.1 .- 2-metil-3-etoxicarbonil-5-(D-gluco pentahidroxipentil)furano.

Nos hemos basado para la síntesis de esta sustancia(IIIa) en los antecedentes sobre síntesis de poli hidroxialquilfuranos mencionados en el apartado II.I.2.



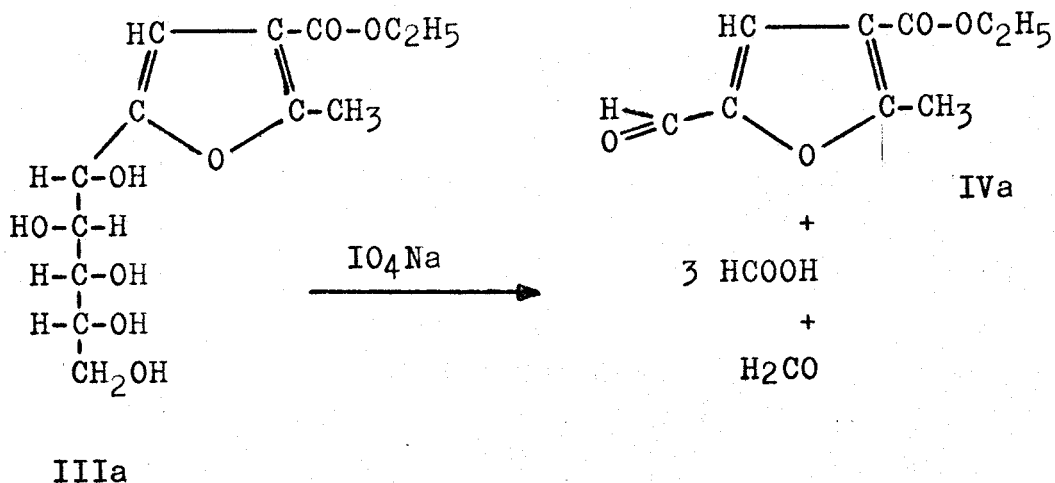
La síntesis del 2-metil-3-etoxicarbonil-5-(D-gluco pentahidroxipentil)furano(IIIa) se realizó por calentamiento a reflujo durante veinticuatro horas, de una disolución acuoso-alcohólica de D-glicero-D-gulo heptosa(I) y acetoacetato de etilo(IIa).La reacción se si-

guió por cromatografía sobre papel con n-butanol semisaturado de agua como eluyente, detectándose la formación de productos de movilidad cromatográfica, 0,06; 0,12; 0,19; 0,26; y uno principal de 0,66, dándose por finalizada cuando se observa la estabilización en la formación de nuevos productos.

Para el aislamiento del producto principal la mezcla de reacción se llevó a sequedad a presión reducida, se diluyó con agua y se eliminó el acetoacetato de etilo en exceso por extracción con benceno. El residuo acuoso resultante se evapora, resultando un aceite espeso del cual se precipita el exceso de heptosa por adición de n-butanol. El filtrado se cromatografía en columna de celulosa con n-butanol semisaturado de agua como eluyente. Las fracciones correspondientes al producto de R_f 0,66, reunidas, se concentran hasta pequeño volumen, del cual cristaliza el producto IIIa por adición de etanol. A esta sustancia le asignamos la estructura de 2-metil-3-etoxicarbonil-5-(D-gluco pentahidroxipentil) furano basándonos en las siguientes pruebas:

La existencia de una cadena pentahidroxipentílica se demostró por oxidación con metaperyodato sódico, y valoración con NaOH del ácido fórmico producido,

se encontró tres moles de ácido fórmico por mol de sustancia oxidada.



La existencia del núcleo de furano se demostró por oxidación degradativa con metaperiodato sódico, se obtuvo el 2-metil-3-etoxicarbonil-5-formil furano(IVa).

La sustancia IIIa presenta un poder rotatorio específico $[\alpha]_{\lambda}^{25} = + 10$, en piridina, valor que concuerda con las leyes de Richtmyer y Hudson(28) para la configuración de D-glucosa que le asignamos a la cadena.

El espectro de U.V. muestra una sola banda de absorción con un máximo a 250 nm, de acuerdo con los datos existentes en la bibliografía(27).

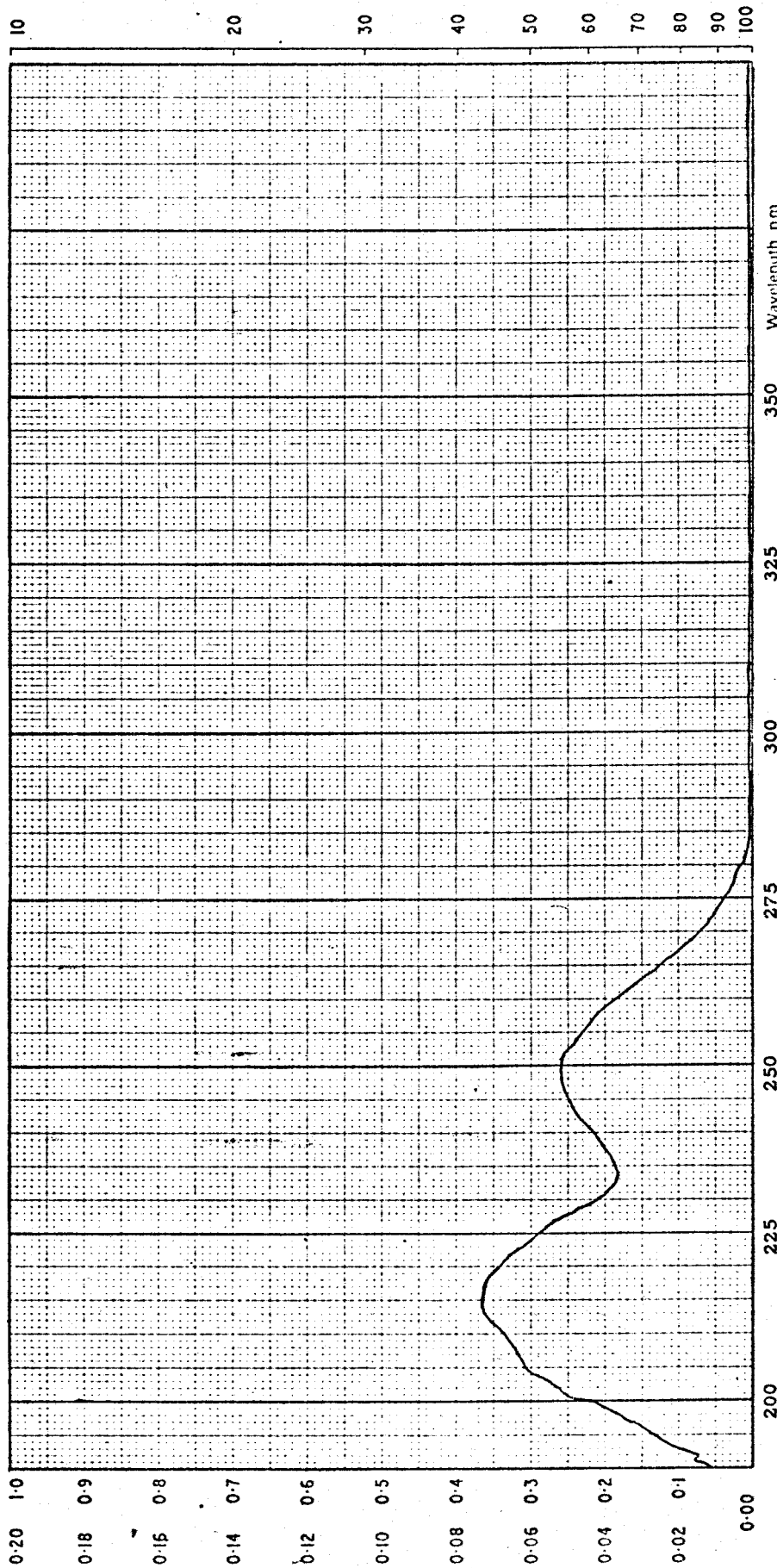
El espectro de I.R. corresponde a la estruc

tura propuesta, presentando los máximos de absorción propios de los grupos: -OH , $>C=O$, y núcleo de furano.

Las reproducciones reducidas de los espectros citados se incluyen en las páginas siguientes. En las tablas II y III se citan las frecuencias y longitudes de onda mas significativas.

Transmittance 0-1A Range

Absorbance



Sample and Formula

2-methyl-3-ethoxycarbonyl-5-(D-glucopentahydroxipentyl)urano

Concentration

Reference

Path Length

nm

Scan Speed

fast

slow

Absorbance Range 0-0.2A

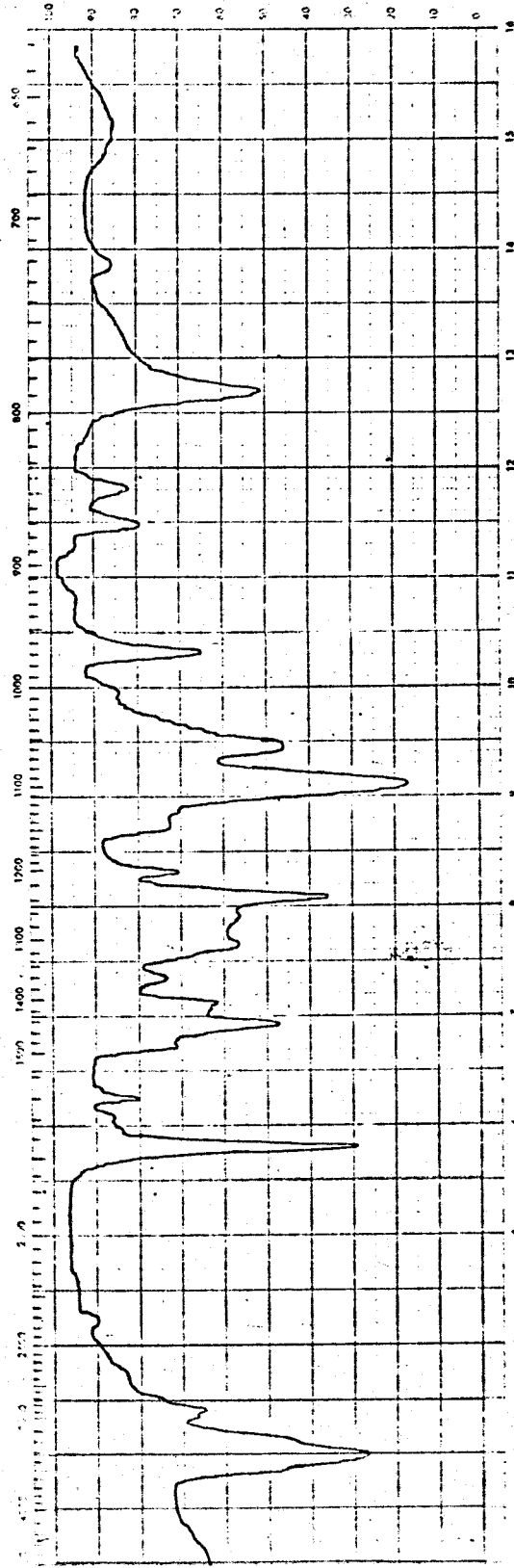
0-1.0A

Operator

Date

WAVELENGTH IN MICRONS

WAVENUMBER CM⁻¹



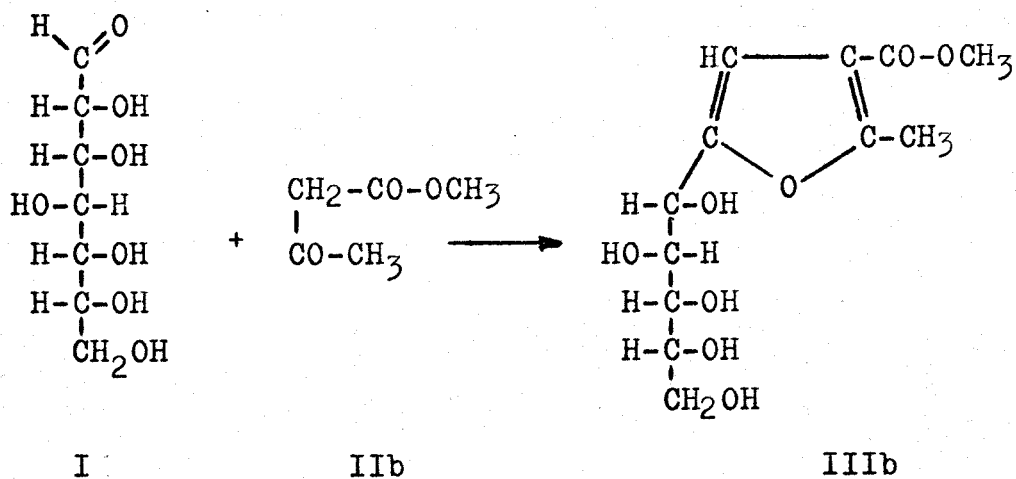
SPECTRUM NO. _____
DATE _____
SAMPLE _____
SOURCE _____
STRUCTURE _____
PATH _____
SOLVENT _____
CONCENTRATION _____
PHASE _____
COMMENT _____
ANALYST _____

Beckman
INFRARED
SPECTROSCOPY

Espectro nº 2 2-metil-3-etoxicarbonil-5-(D-glucopentahidroxi) pentil furano

II.III.2 .- 2-metil-3-metoxycarbonil-5-(D-gluco penta
hidroxipentil)furano

La síntesis de esta sustancia(IIIb) se ha llevado a cabo por condensación de la D-glicero-D-gulo heptosa(I) con acetoacetato de metilo (IIb)

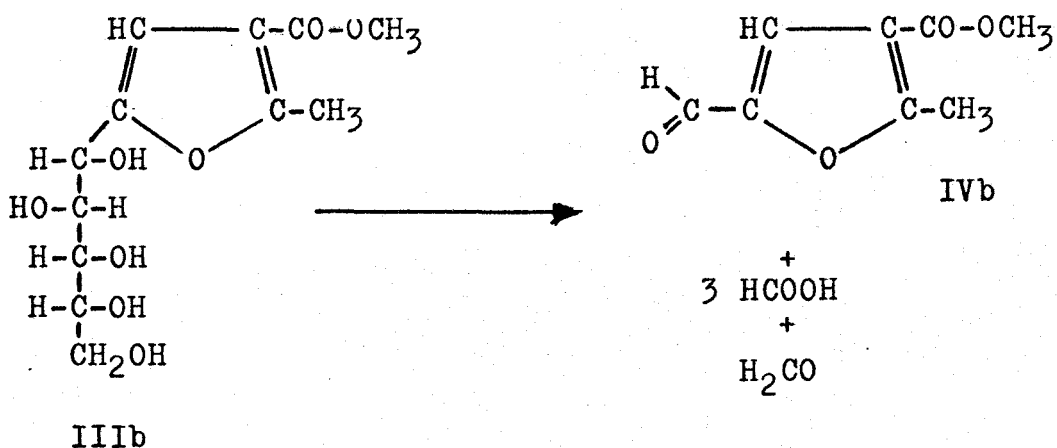


La preparación y aislamiento de la sustancia IIIb se llevó a cabo de modo análogo al ya citado en el apartado II.III.1. En este caso los nuevos productos formados presentan movilidades cromatográficas de 0,04; 0,10 y uno principal de 0,44. A este producto de R_f 0,44 le asignamos la estructura de 2-metil-3-metoxycarbonil-5-(D-gluco pentahidroxipentil)furano(IIIb).

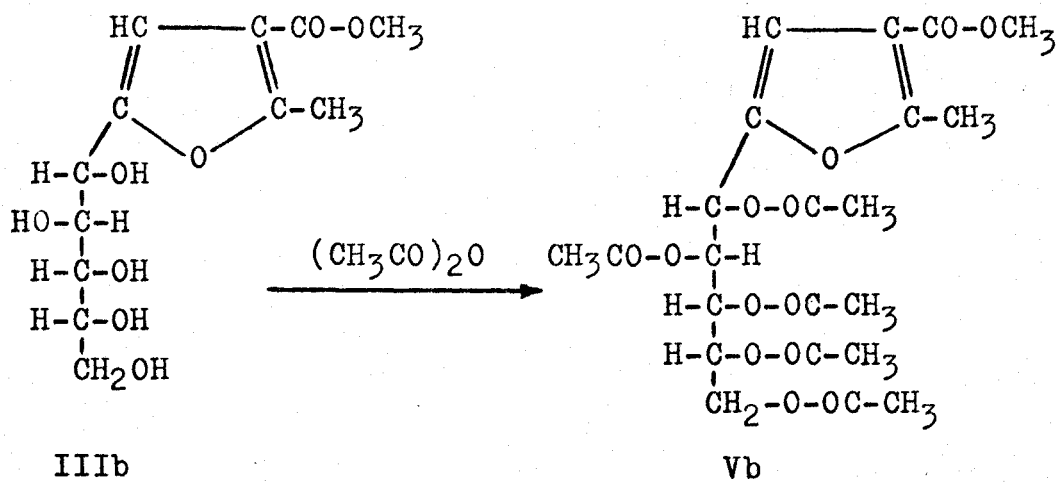
El análisis elemental, y espectroscopia U.V

e I.R. estan de acuerdo con la estructura asignada. En la oxidación con metaperyodato sódico, y valoración con NaOH se encontró tres moles de ácido fórmico por mol de sustancia oxidada.

En la oxidación degradativa con metaper-yodato sódico se obtuvo el 2-metil-3-metoxycarbonil-5-formil furano(IVb).



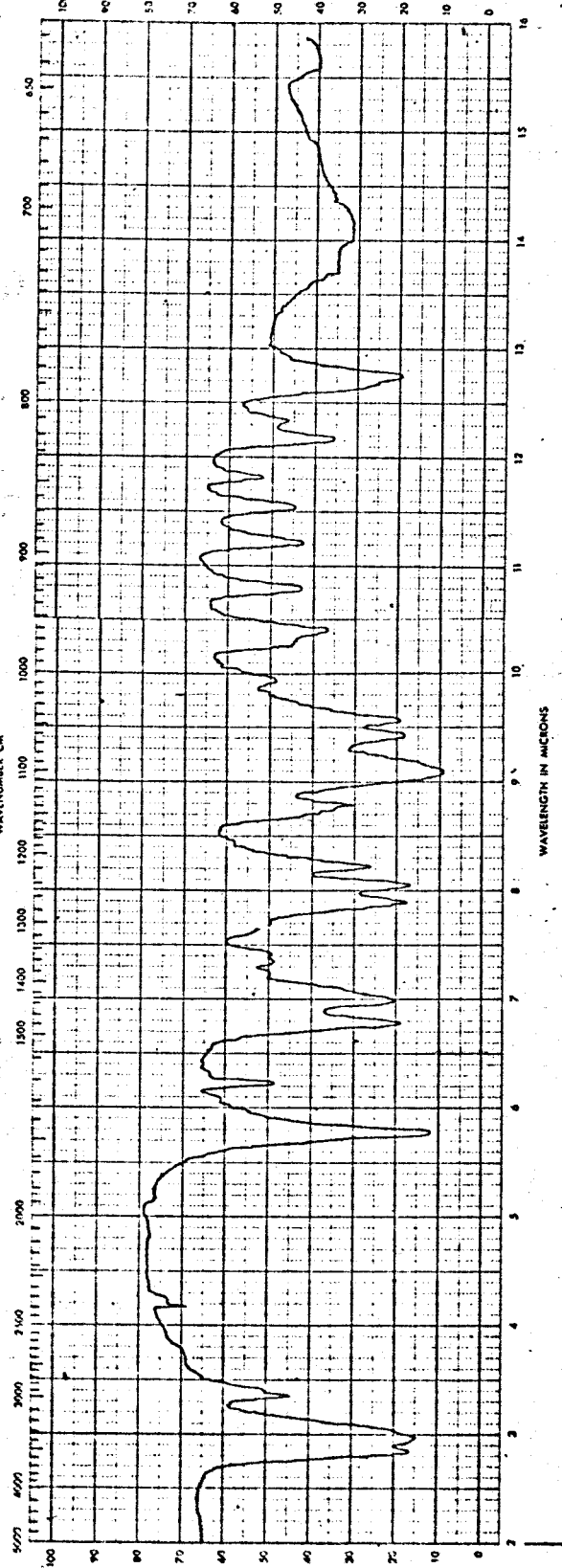
Por acetilación con anhídrido acético y piridina se obtuvo el correspondiente derivado penta-acetilado: 2-metil-3-metoxycarbonil-5-(D-glucopentaacetoxipentil)furano, caracterizado por su análisis elemental y espectro de I.R.



WATER-CONTROLLED SPECTROGRAPH FOR USE WITH DIFFRACTION MONOCHROMATOR, INC., INDUSTRIAL CHEMISTS, S.F.A.
WAVENUMBER CM

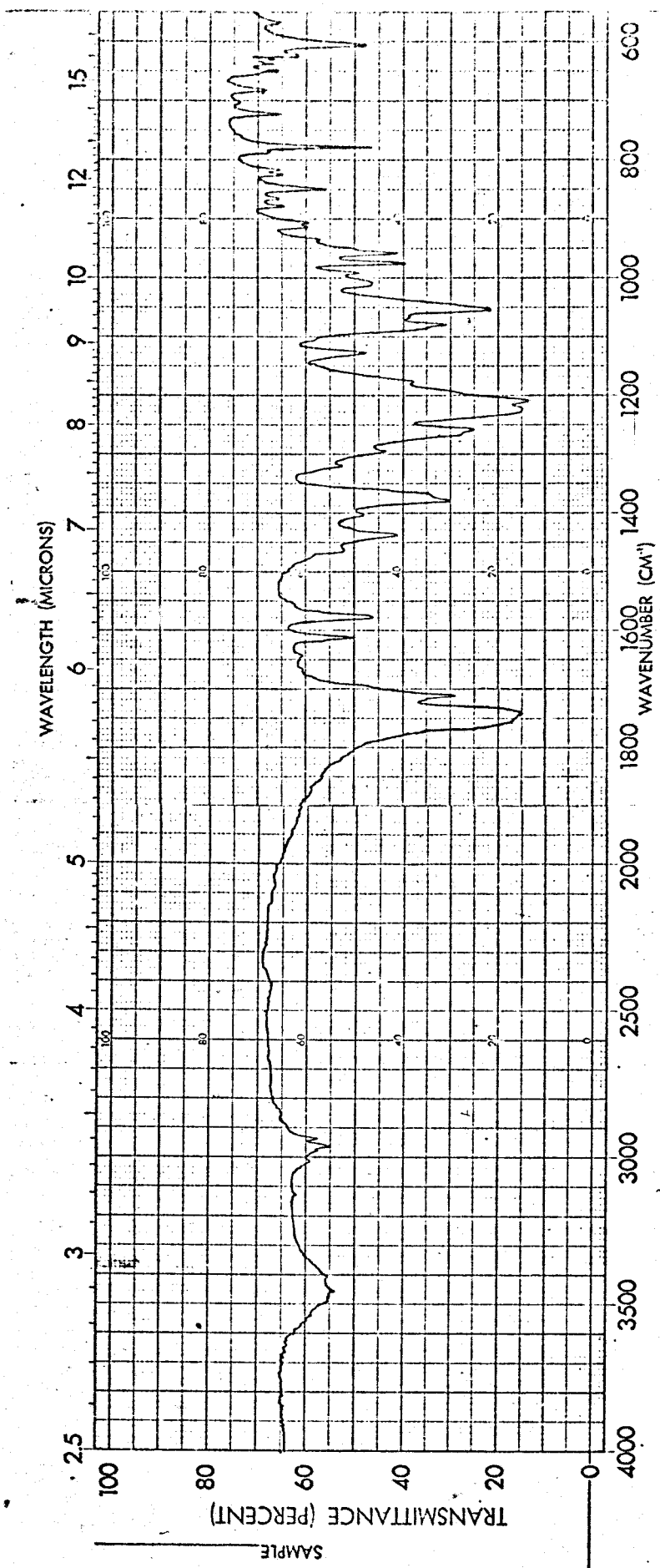
SPECIMEN NO. _____
DATE _____
SAMPLE _____
SOURCE _____
STRUCTURE D-glucose
PATH _____
SOLVENT CH₂Cl₂
CONCENTRATION _____
PHASE _____
COMMENTS _____
ANALYST _____

Beckman
INFRA-RED
SPECTROMETER



Espectro nº 4

2-metil-3-metoxycarbonil-5-(D-glucose pentahidroxipentil) furano

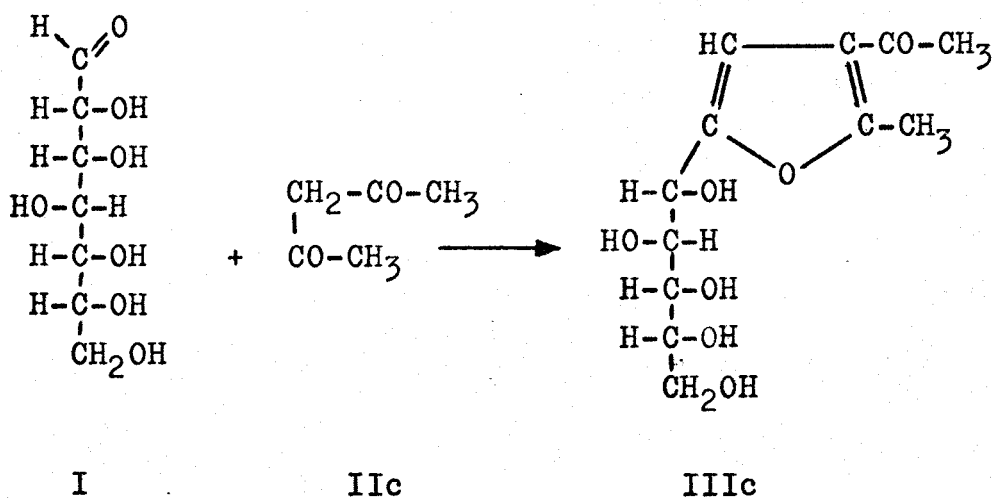


Espectro nº 5

2-metil-3-metoxicarbonil-5-(D-gluco pentaacetoxipentil)-furan

II.III.3 .- 2-metil-3-acetil-5-(D-gluco pentahidroxi-
pentil)furano.

La síntesis de esta sustancia(IIIc) se llevó a cabo por reacción de la D-glicero-D-gulo heptosa(I) con acetilacetona(IIc).

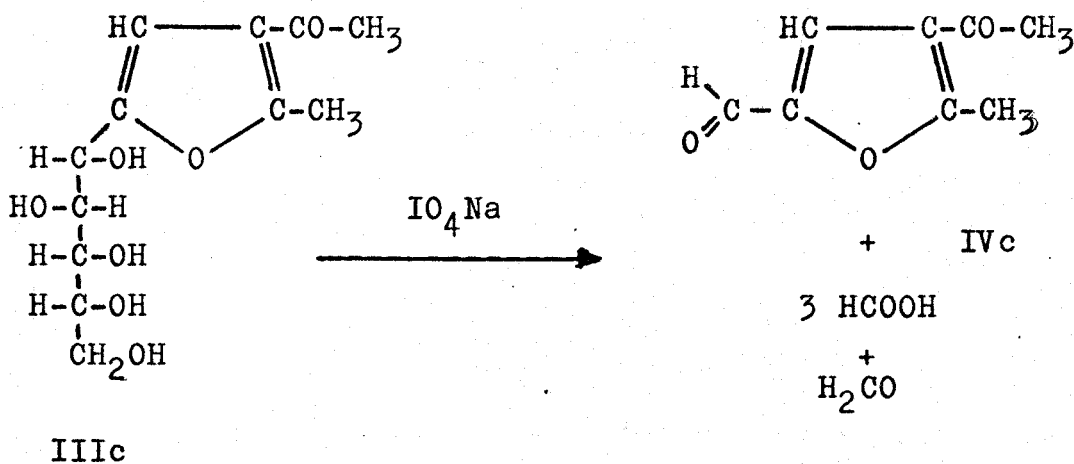


La preparación y aislamiento de esta sustancia(IIIc) se realizó de manera análoga a la ya mencionada en II.III.1. En esta reacción se detectaron productos de movilidad cromatográfica 0,04 y 0,10 y uno principal de 0,35. A este producto de movilidad 0,35 le asignamos la estructura de 2-metil-3-acetil-5-(D-gluco pentahidroxipentil)furano.

El análisis elemental, y espectroscopia U.V e I.R. apoyan la estructura propuesta. La sustancia presenta un poder rotatorio específico $[\alpha]_{\lambda}^{25} = +46$ (piridina),

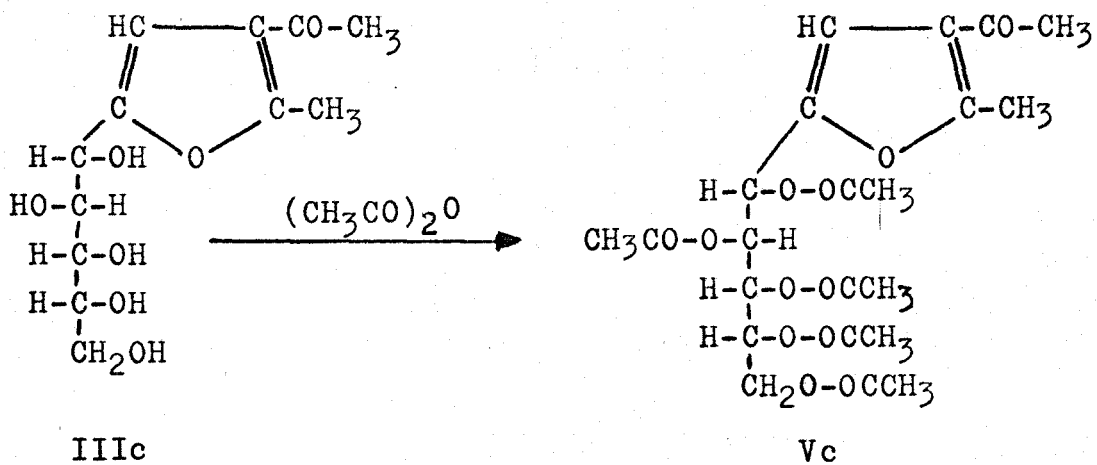
En la valoración con NaOH del ácido fórmico producido por oxidación de la cadena con metaperyodato sódico se encontró tres moles de fórmico por mol de sustancia oxidada.

Por oxidación degradativa con metaperyodato sódico se obtuvo el 2-metil-3-acetil-5-formil furano(IVc)



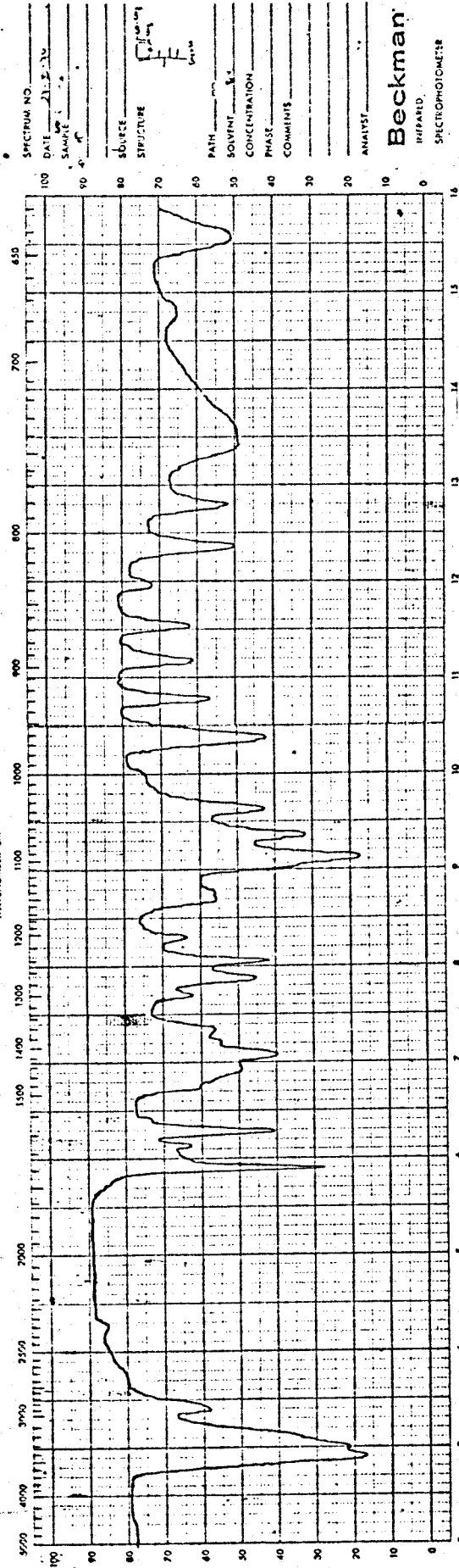
Por acetilación con anhídrido acético y piridina se obtuvo el correspondiente derivado pentaacetilado: 2-metil-3-acetil-5-(D-glucopentaacetoxipentil)fura

no(Vc).



IR SPECTROSCOPY SPECTRUM OBTAINED WITH PERKINELMER INSTRUMENTS, INC., PASADENA, CALIFORNIA, U.S.A.

PERKINELMER



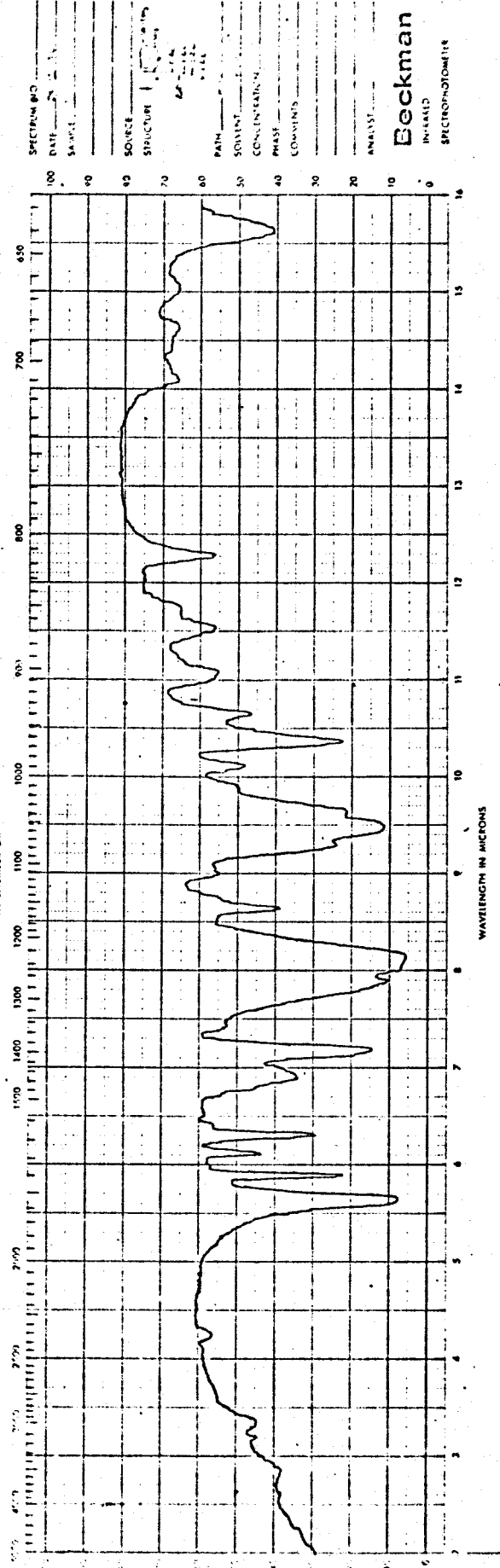
SPECTRUM NO. _____
DATE: 21.2.30
SAMPLE: _____
SOURCE: _____
STRUCTURE: _____
PATH: _____
SOLVENT: _____
CONCENTRATION: _____
PHASE: _____
COMMENTS: _____
ANALYST: _____

Beckman
HARRIS
SPECTROPHOTOMETER

Espectro nº 7

2-metil-3-acetil-5-(D-glucopentahidroxipentil)furano

WAVELENGTH IN MICRONS AND WAVELENGTH IN MILLIMICRONS AND WAVELENGTH IN CENTIMETERS



SPECTRUM NO. _____
DATE _____
SAMPLE _____
SOURCE _____
STRUCTURE _____
PATH _____
SOLVENT _____
CONCENTRATION _____
PHASE _____
COMMENTS _____
ANALYST _____

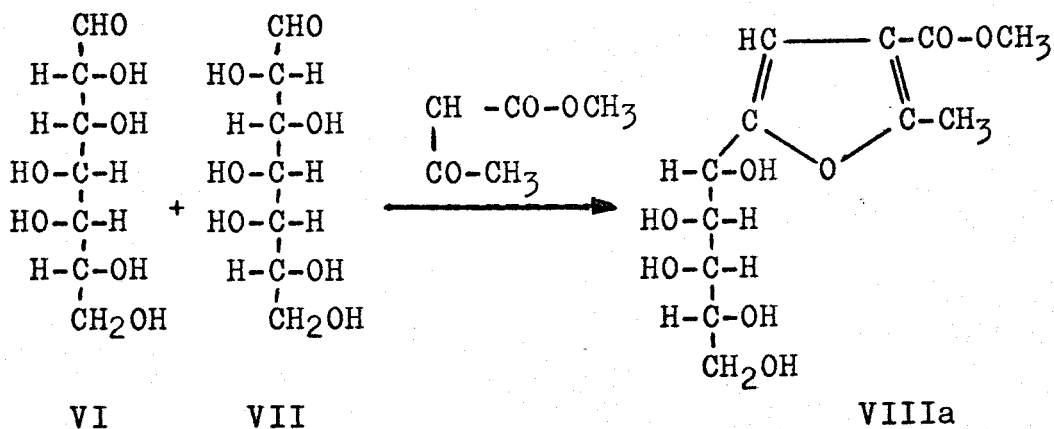
Beckman
INFRARED
SPECTROPHOTOMETER

Espectro nº 8

2-metil-3-acetil-5-(D-gluco pentaacetoxipentil)-furano

II.III.4 .- 2-metil-3-metoxycarbonil-5-(D-galacto penta
hidroxipentil)furano.

La síntesis del 2-metil-3-metoxycarbo-
nil-5-(D-galacto pentahidroxipentil)furano(VIIIa) se
realizó por reacción de una mezcla de D-glicero-L-mano
heptosa(VI) y D-glicero-L-gluco heptosa(VII) con aceto
acetato de metilo(IIb).



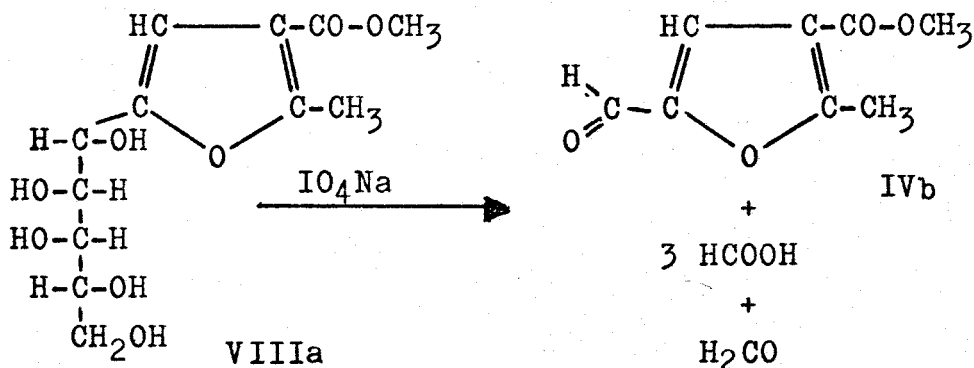
Esta reacción se realizó en medio acuo-
so-alcohólico, se siguió su curso cromatograficamente so
bre papel, utilizando como eluyente n-butanol semisatura-
do de agua, detectándose la formación de un producto de
R_f 0,39. Al cabo de quince días la reacción pareció estar

estabilizada, observándose la presencia de un precipitado cristalino en pequeña cantidad.

Para el aislamiento de la sustancia(VIIIa) se evaporó la mezcla de reacción a sequedad, se diluyó en agua, y el acetoacetato de metilo en exceso se extrajo con benceno. Se concentró la disolución acuosa hasta la aparición de los primeros cristales, completándose la cristalización por enfriamiento. A la sustancia obtenida se le asignó la estructura de 2-metil-3-metoxycarbonil-5-(D-galacto pentahidroxipentil)furano(VIIIb).

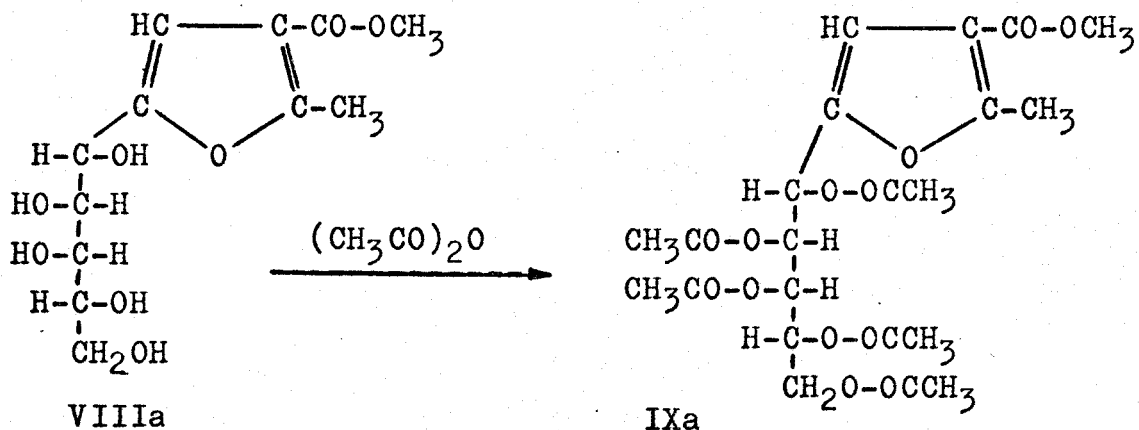
El análisis elemental, y espectros de UV e I.R. apoyan la estructura propuesta. La sustancia presenta un poder rotatorio $[\alpha]_D^{25} = +24$ en piridina.

En la valoración con NaOH del ácido fórmico producido en la oxidación de la cadena se encontró tres moles de fórmico por mol de sustancia oxidada.



La oxidación degradativa con metaperyodato sódico condujo al aislamiento del 2-metil-3-metoxicarbonil-5-formil furano(IVb).

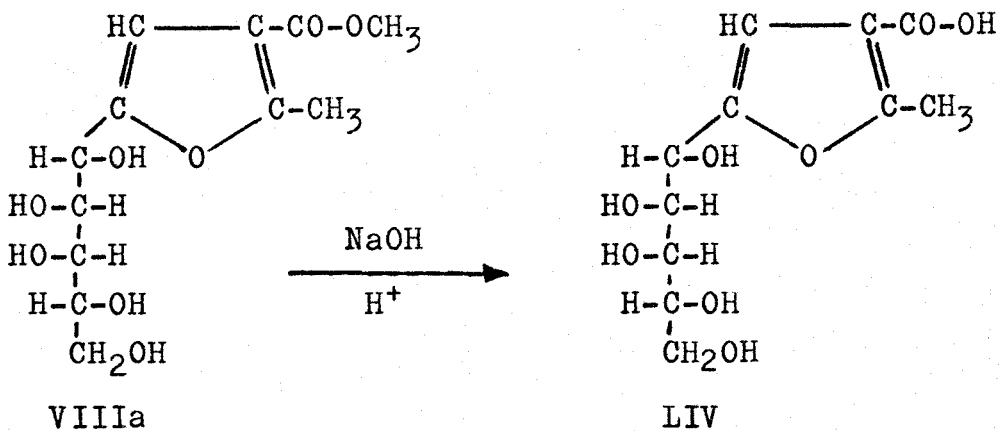
En la acetilación con anhídrido acético y piridina se aisló el derivado pentaacetilado 2-metil-3-metoxicarbonil-5-(D-galacto pentaacetoxipentil)furano (IXa), caracterizado por su análisis elemental y espectro de I.R.



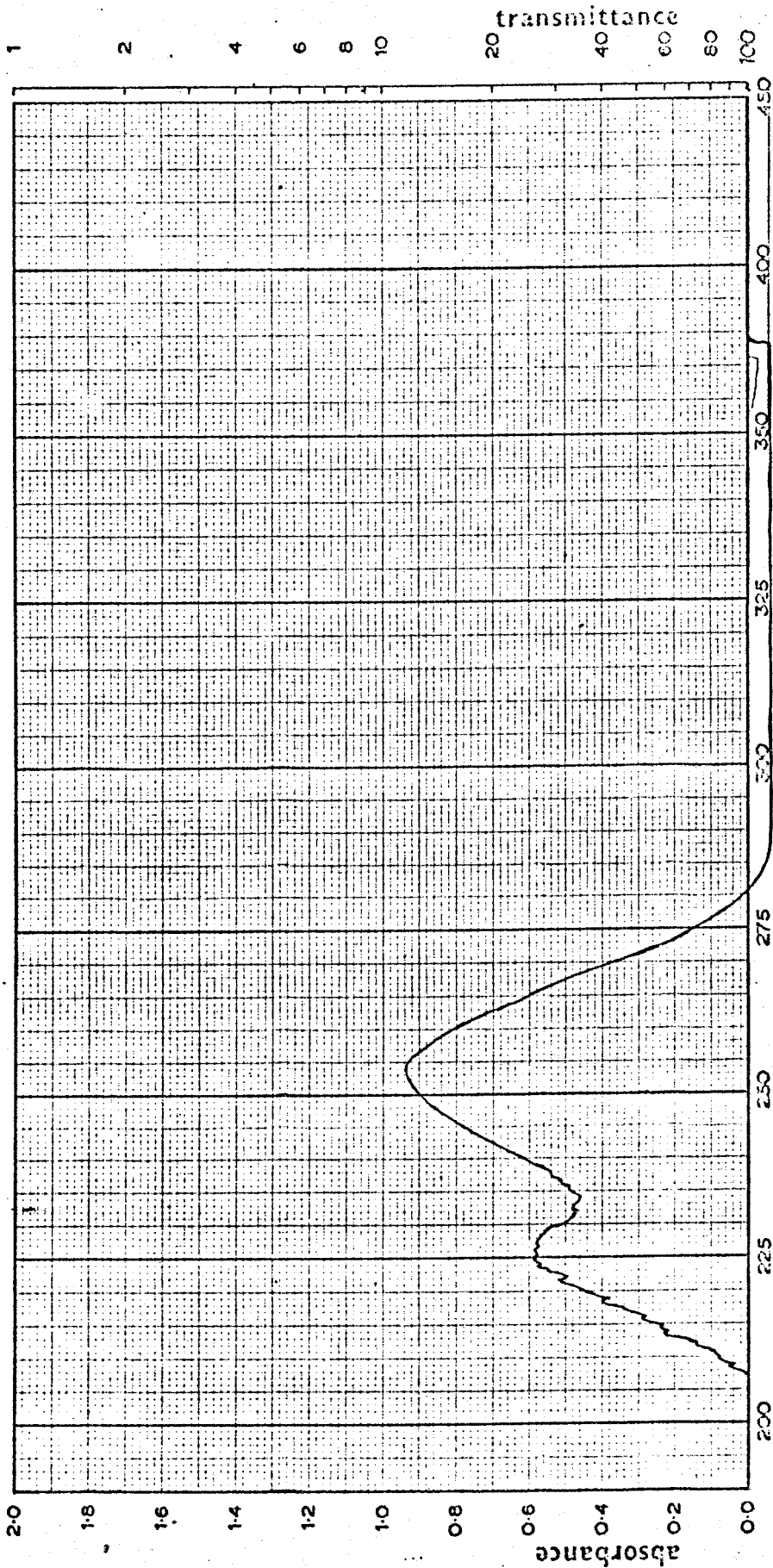
Por saponificación con NaOH de la sustancia VIIIa se obtuvo el ácido 2-metil-3-carboxi-5-(D-galacto pentahidroxipentil)furano(LIV).

El análisis elemental y espectro de I.R. de la sustancia LIV está de acuerdo con la estructura que se le asigna. Se encontró que un mol de esta sustan

cia neutraliza un mol de NaOH.



En la degradación oxidativa con metaperyo-
dato y valoración con NaOH se encontró cuatro moles de
ácido por mol de sustancia oxidada.



wavelength microns

2-methyl-3-metoxycarbonil-5-(D-galacto pentahydroxipentil)furano

V

CONCENTRATION
REFERENCE
PATH LENGTH

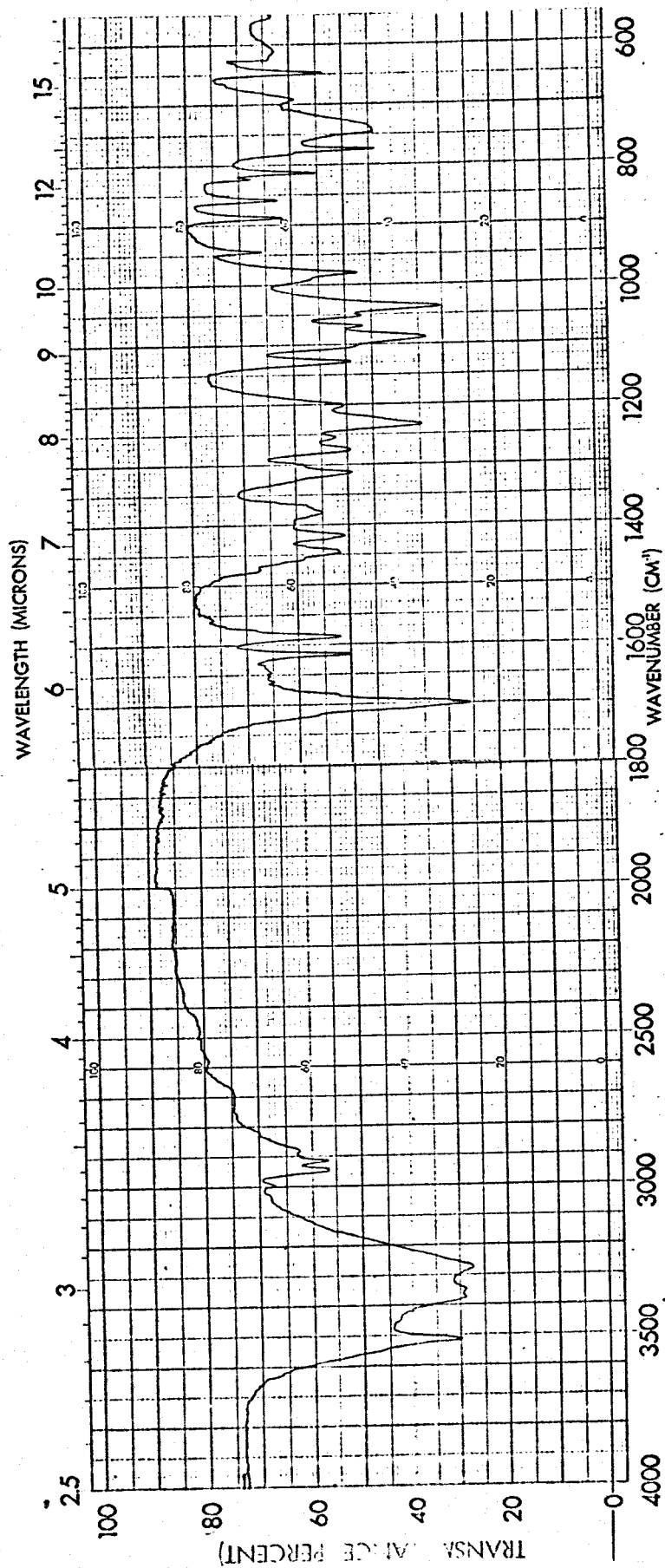
SCANNED FAST
DATE
OPERATOR

SCANNED SLOW
DATE
OPERATOR

Curve No 000287

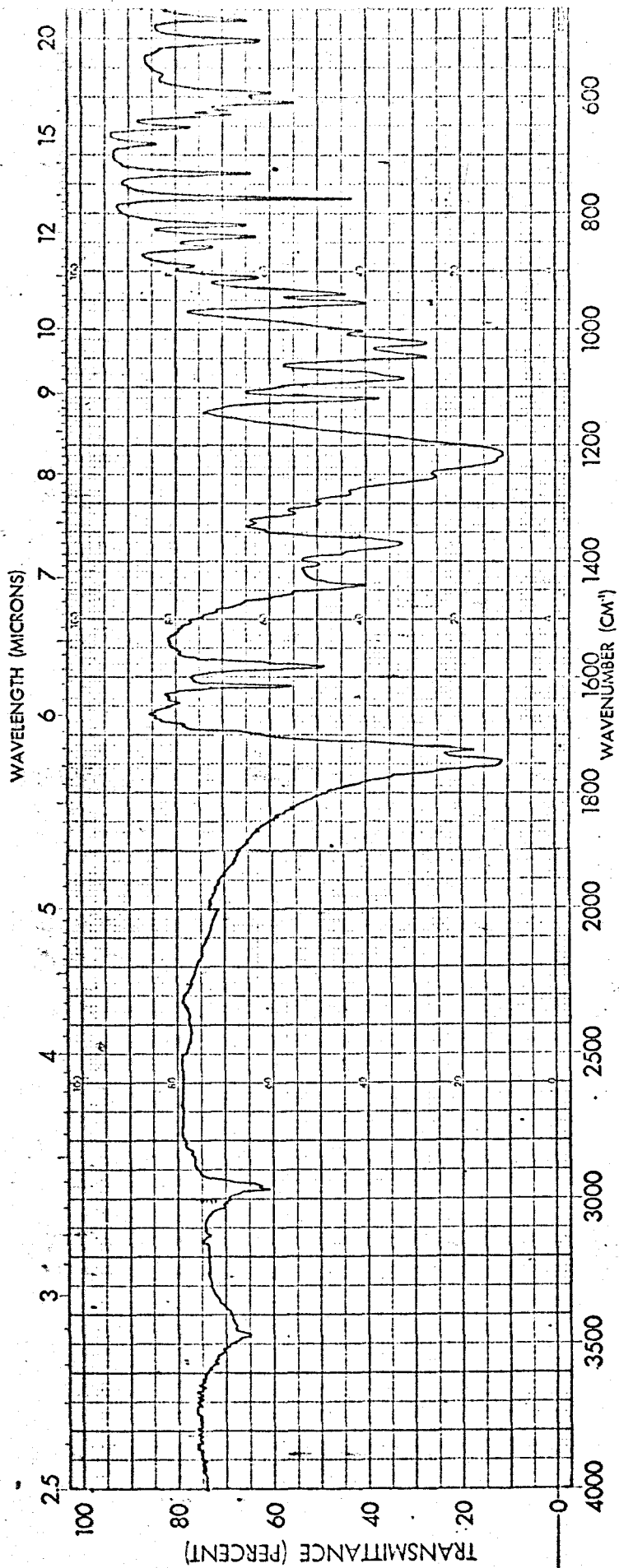
REF. NO

ESPECTRO Nº 9



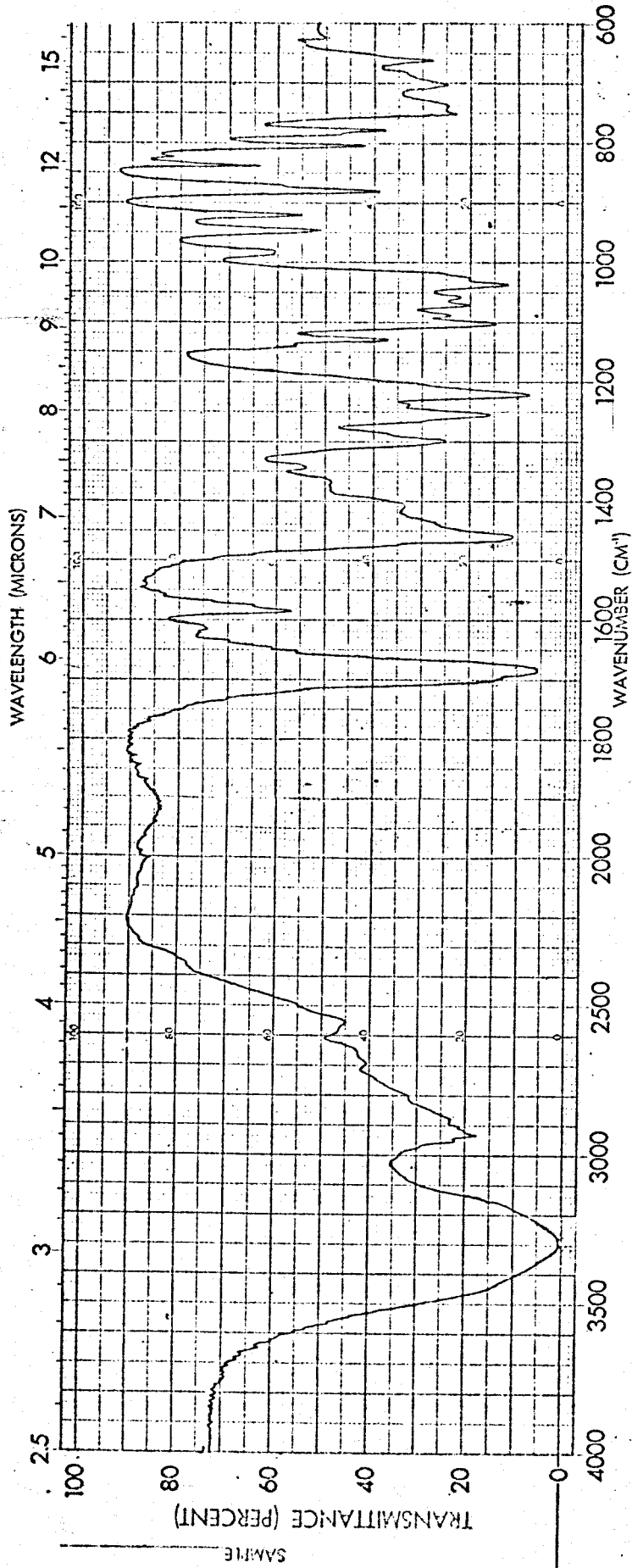
Espectro nº 10

2-metil-3-metoxycarbonil-5-(D-galacto pentahidroxi-pentil)furano



Espectro nº 11

2-metil-3-metoxicarbonil-5-(D-galacto pentaacetoxipentil)-furano

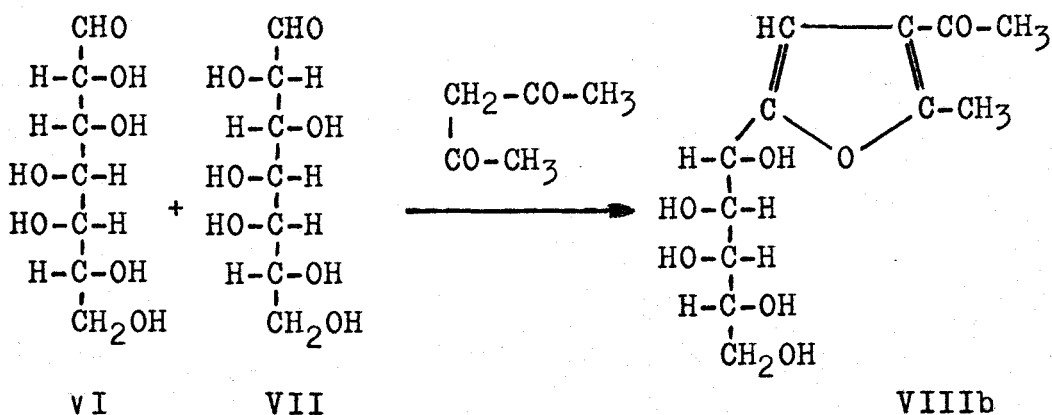


Espectro nº 12

2-metil-3-carboxi-5-(D-galacto pentahidroipentil)furano

II.III.5 .- 2-metil-3-acetil-5-(D-galacto pentahidroxi pentil)furano.

La síntesis del 2-metil-3-acetil-5-(D-galacto pentahidroxipentil)furano se llevó a cabo por reacción de una mezcla de D-glicero-L-mano heptosa(VI) y D-glicero-L-gluco heptosa(VII) con acetilacetona(IIc).



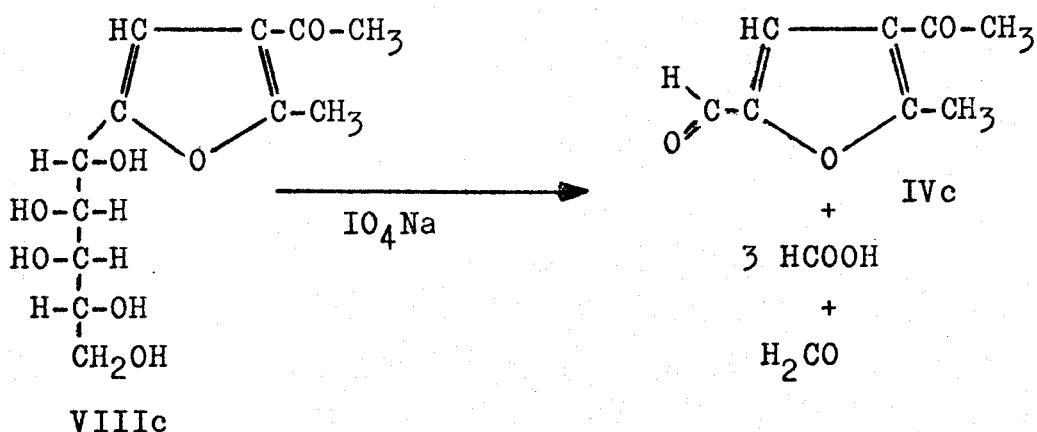
La preparación y aislamiento de la sustancia VIIIb se llevo a cabo de modo análogo al mencionado en el apartado II.III.4 .En esta reacción se detectó por cromatografía la formación de un producto de R_f 0,26 al que una vez aislado le asignamos la estructura de 2-metil-3-acetil-5-(D-galacto pentahidroxipentil)furano.

El análisis elemental, y datos espectrográfic_os de esta sustancia estan de acuerdo con la estruc-

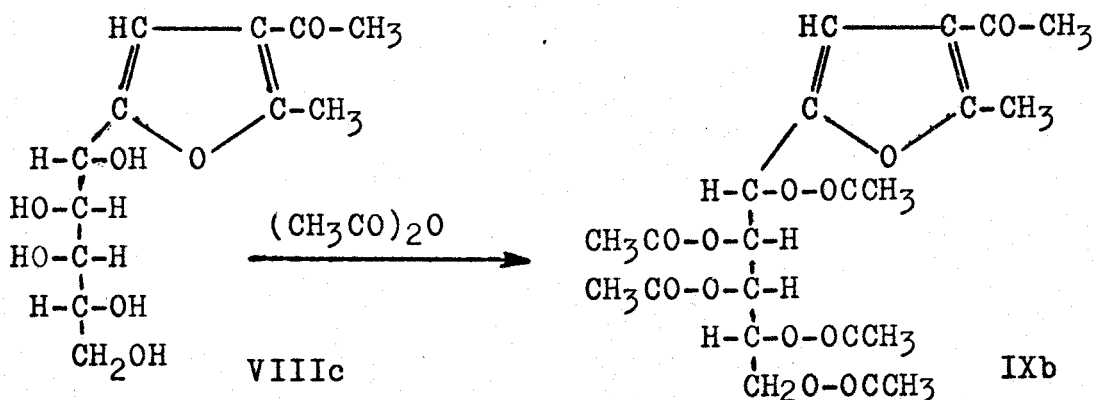
tura propuesta. Presenta un poder rotatorio $[\alpha]_{\lambda}^{25} = +47$.

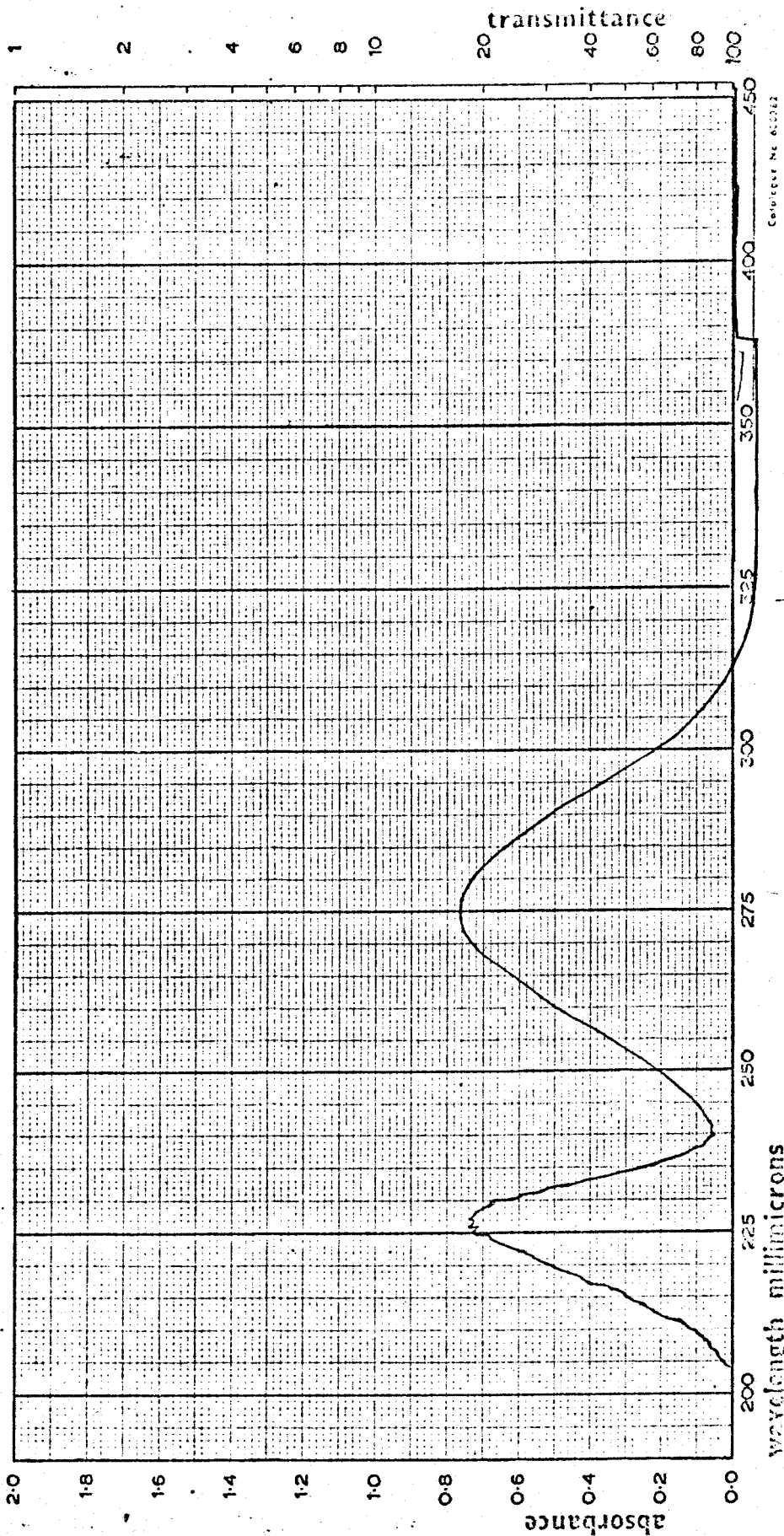
En la oxidación de la cadena con metaper yodato y posterior valoración con NaOH se encontró tres moles de fórmico por mol de sustancia oxidada.

La oxidación degradativa condujo al aislamiento del 2-metil-3-acetil-5-formil furano(IVc).



En la acetilación con anhídrido acético y piridina se obtuvo el 2-metil-3-acetil-5-(D-galactopentaacetoxipentil)furano(IXb).





CONCEPT No. 60082

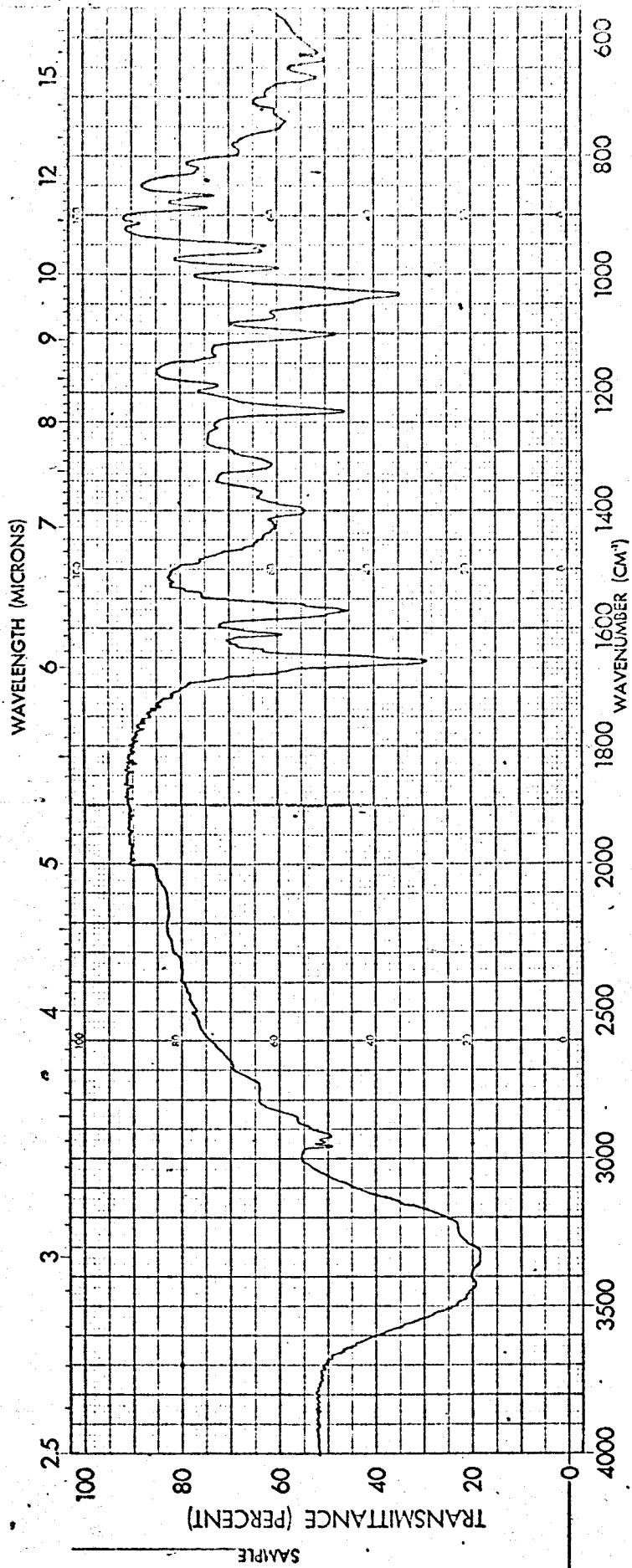
SCAN SPEED FAST SLOW
 DATE _____
 OPERATOR _____

CONCENTRATION _____
 REFERENCE _____
 PATH LENGTH MM _____

SAMPLE AND FORMULA
2-metil-3-acetil-5-(D-galactio pentahidroxi-pentil)furano

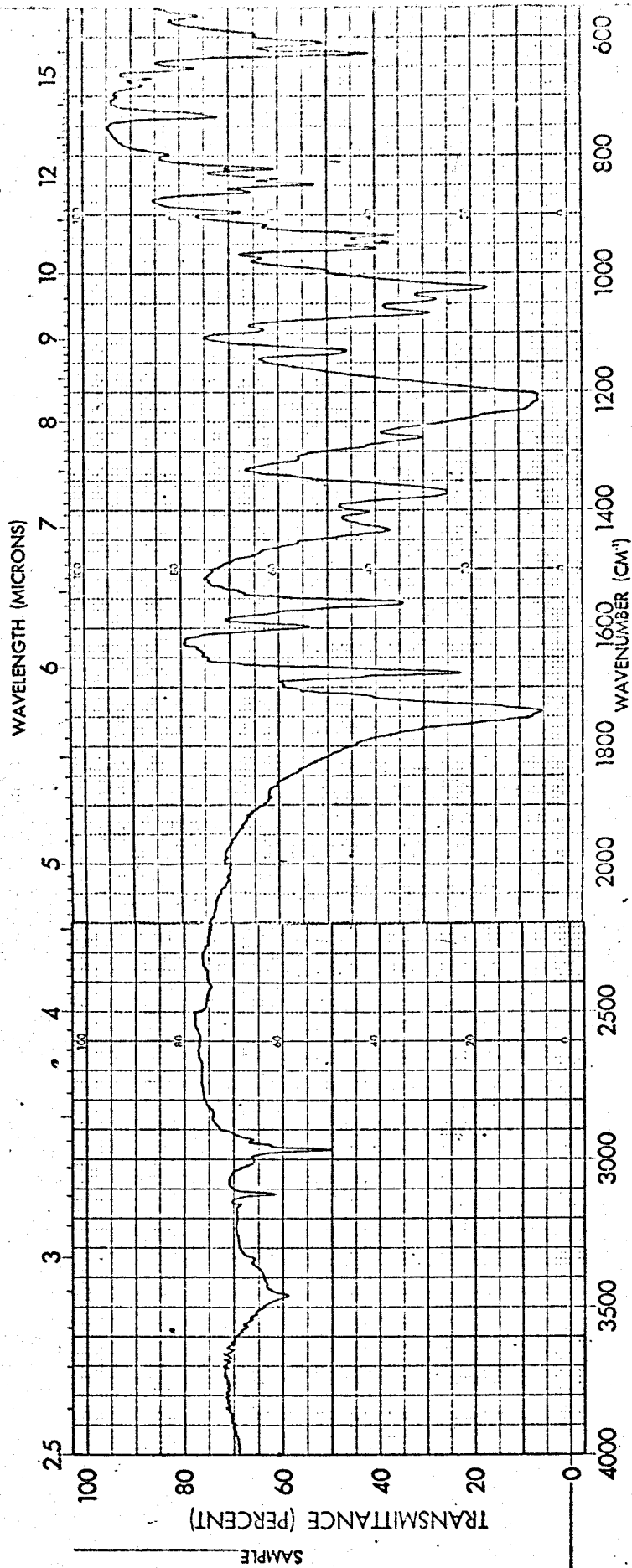
ADJUST WITH PEAK ON THE RECORD

ESPECTRO Nº 13



Espectro nº 14

2-metil-3-acetil-5-(D-galacto pentahidroxipentil)-furano



Espectro nº 15

2-metil-3-acetil-5-(D-galacto pentaacetoxipentil)-furanano

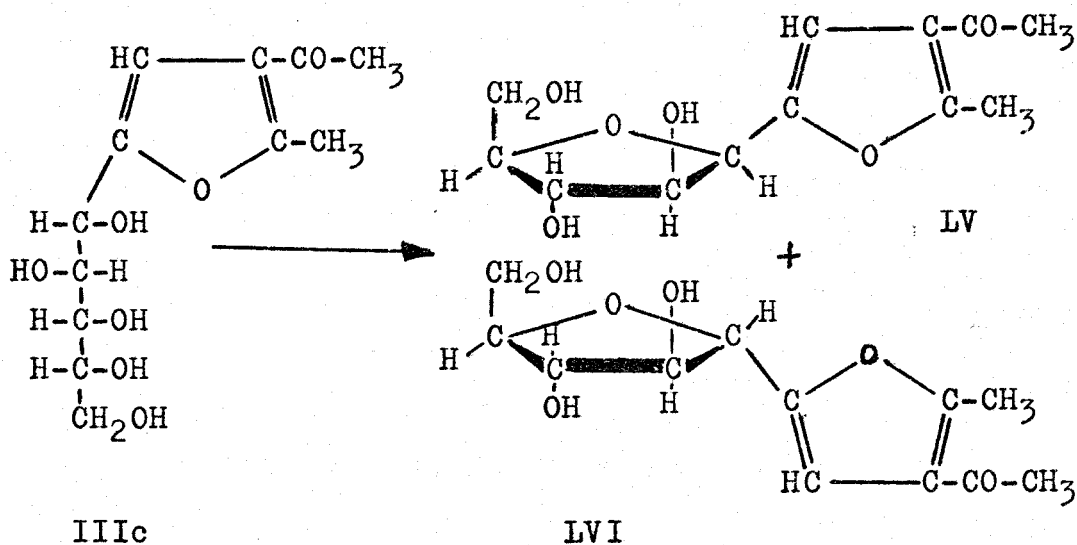
II.IV. ANHIDRIZACION DE PENTAHIDROXIPENTILFURANOS

II.IV.1 .- 2-metil-3-acetil-5-(α ó β -D-arabinofuranosil) furano

En las experiencias de condensación de la D-glicero-D-gulo heptosa(I) con acetilacetona(IIc) en medio ácido, ó a temperaturas superiores a 50° se observó la formación de dos productos de movilidad cromatográfica(c.c.f. R_f = 0,22 y 0,30-eluyente acetato de etilo) superior a la del 2-metil-3-acetil-5-(D-glucó pentahidroxipentil) furano(IIIc),y que se supuso correspondían a sus dos anhidros isómeros(LV y LVI).Esta suposición se apoyaba en el hecho de que por calentamiento a 50° de una disolución de IIIc en ClH 0,1 N ,según los procedimientos descritos para la anhidrización de tetrahidroxi butil-furanos(apartado II.I.3),se observó cromatográficamente la formación de dos productos de idéntica movilidad.

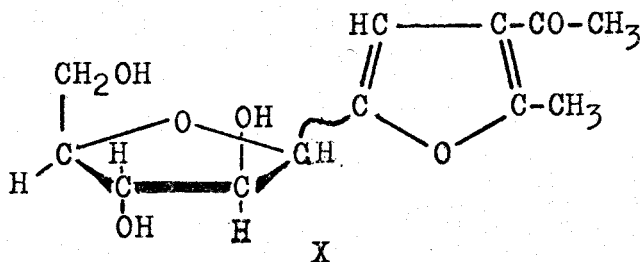
Con objeto de incrementar la formación de estos productos,se prolongó el tiempo de condensación de la D-glicero-D-gulo heptosa con la acetilacetona hasta

diez días, en las condiciones descritas en el apartado II.III.1.



Para su aislamiento se procedió a un fraccionamiento en columna de celulosa con n-butanol se misaturado de agua como eluyente, controlando la salida de productos por cromatografía en capa fina, con acetato de etilo como fase móvil. Las fracciones reunidas se con centraron a sequedad, se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron con sulfato sódico, y se evaporó hasta pequeño volumen, del cual cristalizó por enfriamiento el producto de R_f 0,22. El producto de R_f 0,30 resistió todos los intentos de cristalización.

Al producto cristalino así obtenido se le asignó la estructura de 2-metil-3-acetil-5-(α ó β -D-arabinofuranosil)furano(X).

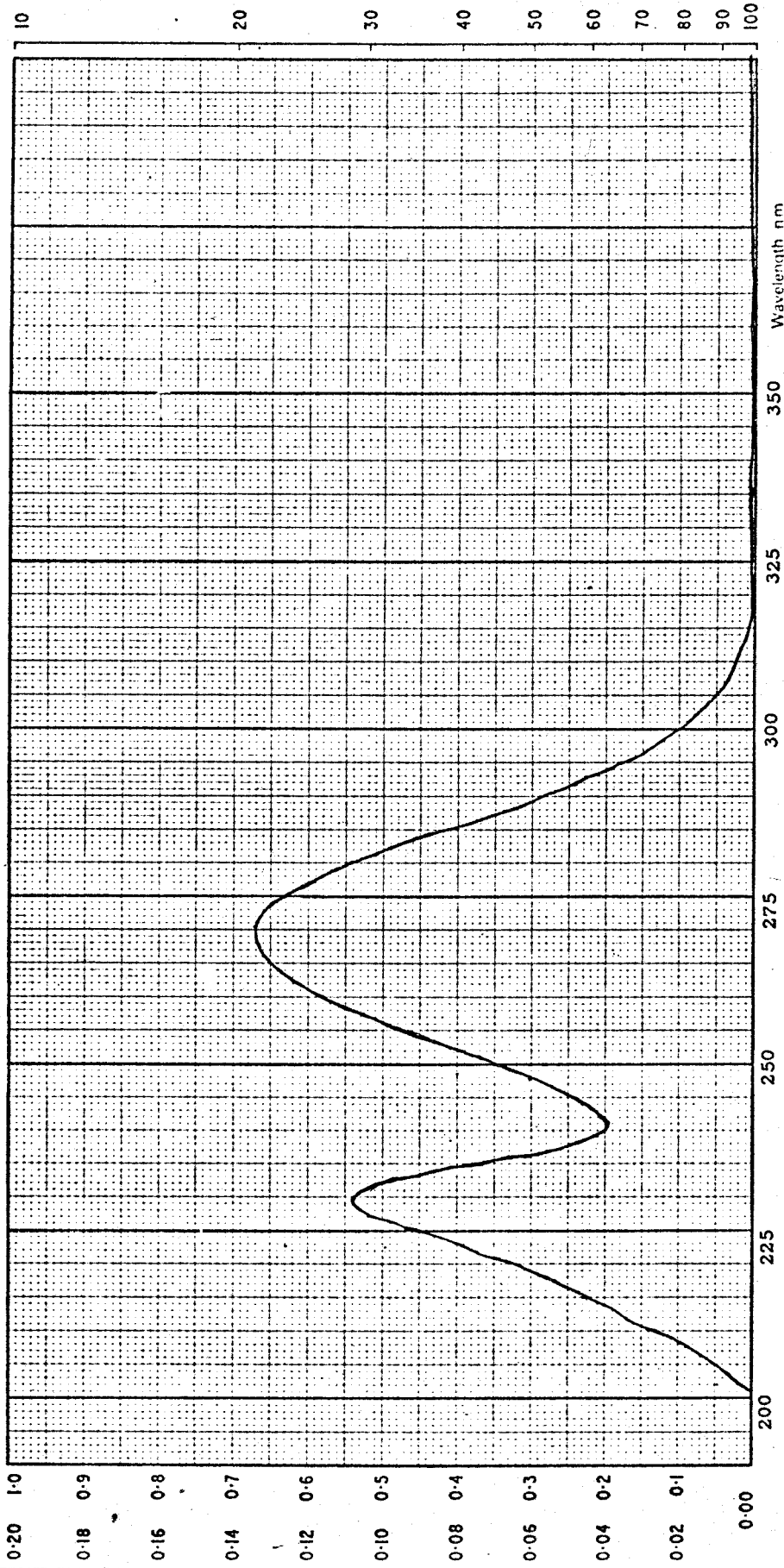


El análisis elemental, y espectroscopía U.V. e I.R. apoyan la estructura propuesta. La sustancia presenta un poder rotatorio $[\alpha]_{\lambda}^{25} = + 111$ en piridina.

En la valoración oxidativa, se encontró un consumo de dos equivalentes de metaperyodato por mol de sustancia oxidada.

Absorbance

Transmittance 0-1A Range



Sample and Formula

Espectro nº 16

2-metil-3-acetil-5-(α β -D-arabinofuranosil) furano

Scan Speed

fast slow

Absorbance Range

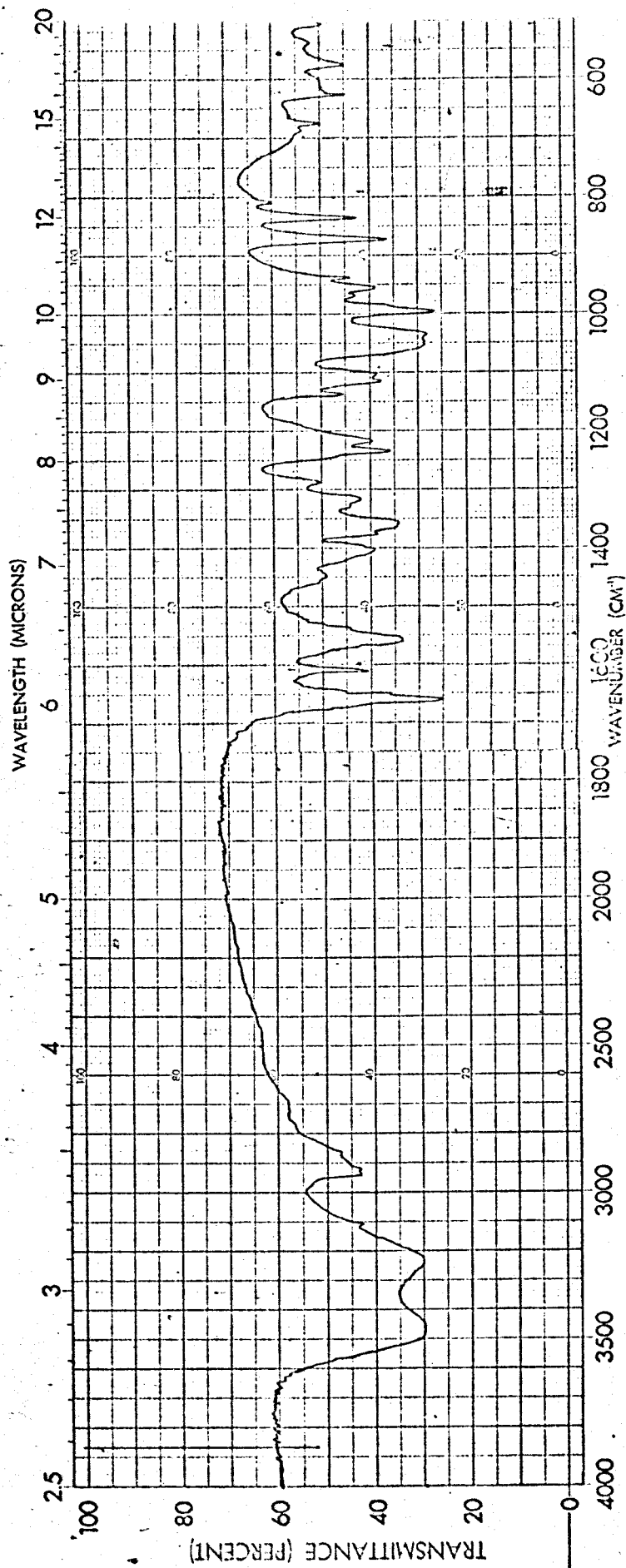
0-0.2A 0-1.0A

Operator

Date

ANGL

Calibr. 10/10/68



Espectro nº 17

2-metil-3-acetil-5-(α σ β -D-arabinofuranosil)-furano

Tabla II

Absorción en el U.V.

Compuesto	λ_{\max}
IIIa	250
IIIb	250
VIIIa	254
IIIc	272
VIIIb	275
X	270

Tabla III

Absorción en el I.R.

Compuesto	ν OH	ν C=O	ν C=C
IIIa	3333	1724	1645 1608
IIIb	3546 3367	1730	1608
IIIc	3436 3322	1695	1631 1592
VIIIa	3510 3360	1695	1615 1582
VIIIb	3430	1660	1613 1570
X	3470 3220	1660	1612 1560
LIV	3300	1685	1625 1586

III. P A R T E E X P E R I M E N T A L

III.I METODOS GENERALES

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de la casa Electrothermal Engineering Limited, y están sin corregir.

Las evaporaciones de disolvente se efectuaron a temperaturas inferiores a 50°, y a presiones comprendidas entre 10 y 15 mm(Hg).

Los análisis elementales se han determinado en el Laboratorio de Microanálisis del Instituto de Química Orgánica General del Centro Nacional de Química Orgánica del C.S.I.C. bajo la dirección del Dr. J. Calderón.

III.I.1 .- Rotaciones ópticas.

Se determinaron en un polarímetro 143C Bendix-NPL de la casa Bendix ($\lambda = 5461 \text{ \AA}$). Se utiliza como símbolo para el poder rotatorio específico la expresión $[\alpha]_{\lambda}^t$.

III.I.2 .- Espectros de absorción en el U.V.

Se usaron disoluciones en etanol de concen-

traciones comprendidas entre $5 \cdot 10^{-5}$ y $5 \cdot 10^{-4}$ M. Los espectros de las sustancias se registraron en un espectrofotómetro Unicam-SP-800 de doble haz y registro automático.

III.I.3 .- Espectros de absorción en el I.R.

Se efectuaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 621 y en un espectrofotómetro Beckman IR-5A. Los espectros se registraron utilizando pastillas de bromuro potásico seco (Merck p.a.). En la parte experimental se dan los valores de las frecuencias en cm^{-1} para los que hay un máximo de absorción, indicándose la intensidad de estas, mediante las abreviaturas siguientes: d(débil), m(media), f(fuerte), h(hombro) y a(ancha).

III.I.4 .- Cromatografía en capa fina.

Se utilizó como método analítico cualitativo siguiendo la técnica de Stahl y col. (29), y empleando gel de sílice Merck. Los desarrolladores empleados han sido los siguientes:

- a) Acetato de etilo
- b) Eter-Eter de petróleo 1:1

Como reveladores se utilizaron:

- a) Acido sulfúrico al 50 % en caliente.
- b) En el caso de análisis de sustancias con absorción en el ultravioleta se empleó gel de sílice HF₂₅₄ (Merck), visualizándose los productos por exposición de las placas a una fuente de luz ultravioleta de longitud de onda 254 nm.

III.I.5 .-Cromatografía en papel.

Se usaron las técnicas de cromatografía ascendente y descendente, utilizando como soporte papel Whatman nº 1 y 3. Los desarrolladores empleados fueron:

- a) n-Butanol-piridina-agua 1:1:1
- b) n-Butanol semisaturado de agua
- c) n-Butanol-acetona-agua 2:7:1

Como revelador se empleó en todos los casos nitrato de plata-hidróxido sódico(30).

III.I.6 .-Cromatografía en columna de celulosa.

Se utilizó como método preparativo, siguiendo la técnica usual y empleando celulosa microcristalina de la casa Merck, como fase móvil se utilizó n-butanol

semisaturado de agua.

III.1.7 .- Valoración oxidativa con metaperyodato sódico de compuestos con cadena polihidroxílica.

a) Determinación del ácido fórmico producido(31).

A 2-3 mg de sustancia disuelta en 5 ml de agua se añade 1 ml de disolución de metaperyodato sódico 0,25 M, se deja estar media hora, transcurrido este tiempo se añade 0,2 ml de etilenglicol y se valora el ácido fórmico producido con sosa 0,01 N, usando como indicador fenolftaleína.

b) Determinación del consumo de metaperyodato.

A 2-3 mg de sustancia en 2 ml de agua se añade 5 ml de disolución de metaperyodato sódico 0,01 N, se mantiene a temperatura ambiente y en la oscuridad durante media hora, pasada la cual se añade 10 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico, 20 ml de arsenito sódico 0,01 N y 2 ml de yoduro potásico al 20%. Se deja estar en reposo durante veinte minutos, y el exceso de arsenito se valora con iodo 0,01 N usando como indicador almidón. La valoración se realiza por comparación con un blanco preparado en las mismas condiciones(32).

III.II. SINTESIS DE HEPTOSAS

III.II.1 .- D-Glicero-D-gulo heptosa

Esta sustancia se preparó a partir de D-glucosa, siguiendo el procedimiento de Ritchmyer, Wolfrom y Thompson(7).

D-Glicero-D-gulo-heptono-1,4-lactona(XIII)

A una solución de D-glucosa(100 g) en agua (700 ml) enfriada a 0°, se añade una solución de cianuro sódico(50 g) en agua(300 ml). La mezcla de reacción se deja estar venticuatro horas en el frigorífico y transcurrido este tiempo se hierve suavemente durante seis horas para hidrolizar los nitrilos y expulsar el amoníaco, manteniendo el volumen constante por adiciones sucesivas de pequeñas cantidades de agua. Una vez enfriada, la solución se desioniza con Amberlita IR-120(H⁺), y se concentra a presión reducida. Si durante la concentración cristaliza algo de lactona, se separa por filtración. La solución concentrada se pasa a una capsula de evaporación que se calienta sobre un baño de agua a 100° hasta que empieza a separarse un sólido, entonces se deja crista-

lizar en la nevera durante una noche. La masa cristali-
na se recoge con ayuda de etanol del 80 %, se filtra, y
se lava con etanol del 80 %. Rendimiento 46 g. Se recris-
taliza disolviendo en agua caliente (2 ml/g), y dilu-
yendo al doble con etanol del 95 % caliente. p.f. 151-
-152°. Ritchmyer da p.f. 151-152°(7).

D-Glicero-D-gulo heptosa(I)

A una solución de D-glicero-D-gulo-heptono-
1,4-lactona(15 g) en agua (100 ml) enfriada a 0°, se
añade gota a gota y con agitación una solución de boro-
hidruro sódico(2 g) en agua(50 ml), manteniendo la tempe-
ratura de reacción entre 0° y 3°. El pH de la mezcla se
mantiene entre 3 y 4 por adición de ácido sulfúrico 1N.
La adición de borohidruro debe hacerse en una hora aproxi-
madamente. Una vez añadida la solución de borohidruro, la
mezcla de reacción se deja en reposo durante diez minu-
tos, transcurrido este tiempo se añade ácido sulfúrico 1N
(5 ml) para destruir los restos de borohidruro que que-
daran sin reaccionar. La solución se diluye con agua hasta
400 ml, y se agita durante varios minutos con Amberlita-
-IR-120(H⁺)(35 ml) para separa el sodio, y luego con un

exceso de Amberlita IR-45(OH⁻) hasta pH neutro. La solución resultante se concentra a presión reducida hasta 50 ml y se diluye con etanol(100 ml), se concentra de nuevo a presión reducida hasta 50 ml, y se deja estar durante la noche en el frigorífico, obteniéndose la D-glicero-D-gulo heptosa casi pura. Se recristaliza de metanol. p.f.-190-193. Wolfrom y Thompson dan p.f.191-192°.

III.II.2.-D-Glicero-L-manoheptosa y D-Glicero-L-gluco
heptosa.

La preparación de la mezcla de estas sustancias se realizó siguiendo el procedimiento descrito por Sowden y Strbach(14).

1-Deoxi-1-nitro-D-glicero-L-mano heptitol(XV) y
1-deoxi-1-nitro-D-glicero-L-gluco heptitol(XVI).

A una suspensión de D-galactosa(100 g) en metanol absoluto(200ml) y nitrometano(262 ml), se añadió con agitación una solución fría de sodio(26 g) en metanol absoluto(600 ml). La temperatura de la reacción alcanza espontáneamente 50 °. Después de veinticuatro horas de agitación, la mezcla se enfrió a -20°, y el precipitado de las sales sódicas de los nitroheptitales se filtró y lavó con metanol frío. El sólido se disolvió en agua(1 l.) y la solución se pasó inmediatamente por Amberlita IR-120(H⁺) para eliminar el sodio. La concentración de efluente a presión reducida proporciona sucesivas cosechas de cristales que se filtran y lavan con abundante metanol frío. Recristalizaciones sucesivas de agua proporcionan una mezcla de nitroheptitales epímeros exenta de ga-

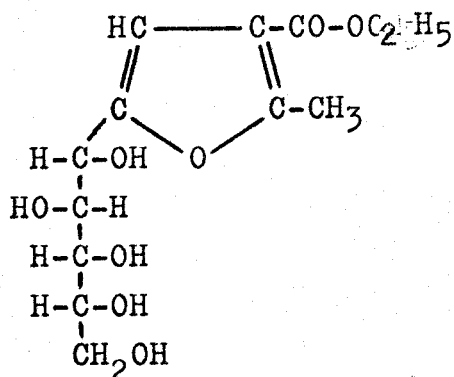
lactosa. Rendimiento 65 g.

D-Glicero-L-mano heptosa(VI) y D-Glicero-L-gluco heptosa(VII).

A una solución agitada de ácido sulfúrico (36 ml) en agua (48 ml) calentada a 50°, se añadió gota a gota una solución formada por una mezcla de nitroheptitales epímeros(60 g) en NaOH 1N(300 ml). Una vez finalizada la adición se continua agitando algunos minutos, la solución se pasa por sucesivas columnas de Amberlita --IR-120(H⁺) y Amberlita IR-45-(OH⁻), el efluente y lavados se concentran hasta un aceite espeso. Rendimiento 42g.

III.III. PENTAHIDROXIPENTIL FURANOS

III.III.1 .- 2-Metil-3-etoxicarbonil-5-(D-gluco penta hidroxipentil) furano



A una solución de D-glicero-D-gulo heptosa(1g, 4,76 milimoles) en agua(4 ml) se añadió acetoacetato de etilo(1 ml,7,69 milimoles) y etanol hasta homogeneizar, la disolución así obtenida se calentó durante venticuatro horas a reflujo,al cabo de las cuales se evaporó a sequedad,se diluyó con agua, y se extrajo con benceno(3 x 5ml) La disolución acuosa resultante se concentra hasta un residuo,que despues de añadir n-butanol(6 ml) y filtrar se fracciona en columna de celulosa utilizando como eluyente n-butanol semisaturado de agua.Las fracciones correspondientes al producto de R_f 0,66 se concentran a pequeño

volumen de donde se cristaliza el producto por adición de etanol. Rendimiento 230 mg (16%). P.f. 136-137°

$$[\alpha]_{\lambda}^{25} = + 10 \text{ (en piridina)}$$

Análisis.-Calculado para $C_{13}H_{20}O_8$: C, 51,35; H, 6,57;
Encontrado: C, 51,15; H, 6,41

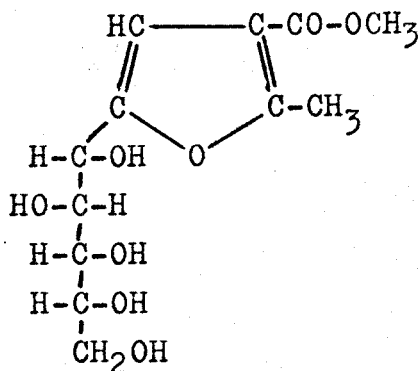
Valoración de la cadena polihidroxílica por determinación del ácido fórmico producido.-Se siguió el procedimiento a descrito en los métodos generales. El resultado obtenido se expresa a continuación:

peso de sustancia	vol. de NaOH 0,01N. f=0,990	Equiv. de oxid.	
		calc.	encont.
2,36 mg	2,39	3	3,04
2,36 mg	2,33	3	2,97

Espectro de U.V.-Presenta un solo máximo de absorción a 250 nm.

Espectro de I.R. ν (max.) 3333 f, 2941 d, 1724 f, 1645 d, 1608 d, 1490 hd, 1445m, 1404d, 1361d, 1307d, 1238m, 1205d, 1096f, 1058m, 969m, 872d, 847d, 787m.

III.III.2.- 2-Metil-3-metoxycarbonil-5-(D-glucó pentahidroxipentil) furano



A una solución de D-glicero-D-gulo heptosa (9g, 42,86 milimoles) en agua(40 ml) se añadió acetoacetato de metilo(9 ml, 78 milimoles) y etanol hasta homogeneizar, calentando a reflujo venticuatro horas. Al cabo de este tiempo la disolución se concentra a sequedad, se diluye con agua, y se extrae con benceno(5x6 ml), la solución acuosa resultante se concentra hasta quedar un aceite espeso, se añade n-butanol(10 ml), se filtra , y el filtrado se fracciona en columna de celulosa con n-butanol semisaturado de agua como eluyente, las fracciones correspondientes al producto de R_f 0,44 se concentran hasta un sólido que se recristaliza de etanol. Rendimiento 368 mg, (2,96%). P.f. 114-116°

Análisis.- Calculado para $C_{12}H_{18}O_8$; C, 49,65
H, 6,24; Encontrado C, 49,65; H, 5,97

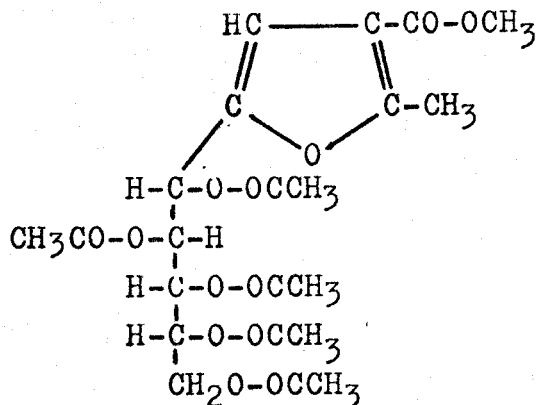
Valoración de la cadena polihidroxílica
por determinación del ácido fórmico producido.-Se siguió
el procedimiento a descrito en los métodos generales. El
resultado obtenido se expresa a continuación:

peso de sustancia	vol. de NaOH 0,01N f=0,877	equiv. de oxid.	
		calc.	encont.
2,40	2,48	3	2,97
2,40	2,44	3	2,92

Espectro de U.V.-Presenta un solo máximo de ab-
sorción a 250 nm.

Espectro de I.R.- ν (máx) 3546f, 3367f, 2985d,
1730f, 1608d, 1477f, 1431f, 1266f, 1242f, 1217m, 1138m,
1110f, 1067f, 1047f, 1009d, 961m, 927m, 891m, 867m,
846d, 821d, 810m.

III.III.3.- 2-Metil-3-metoxicarbonil-5-(D-gluco penta
acetoxipentil) furano.

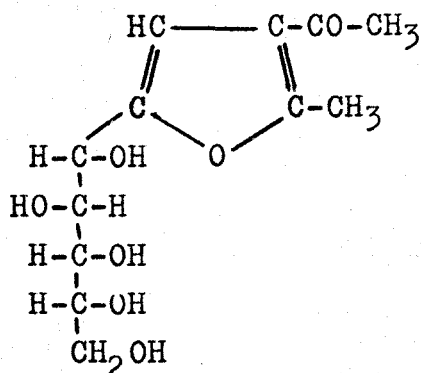


2-Metil-3-metoxicarbonil-5-(D-gluco pentahi-
droxipentil)furano(125 mg,0,43 milimoles) se disuelve en
una mezcla de piridina(1,25 ml) y anhídrido acético,de
jándose estar cuarenta y ocho horas en el frigorífico.
La mezcla se vierte sobre agua helada,se agita y cambia
de agua hasta que cristaliza.Se recristaliza varias ve-
ces de etanol.Rendimiento 82 mg(37.2%).P.f. 86-87°.

Análisis:Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_{13}$; C 52,82;
H, 5,64;Encontrado:C, 52,75;H, 5,83

Espectro de I.R.- V (máx): 3460d, 2970d, 2940d,
1740f, 1713f, 1645d, 1615d, 1580m, 1465h, 1440m, 1405d,
1380f, 1370h, 1340d, 1295h, 1270h, 1260f, 1235f, 1210f,
1175h, 1130m, 1080f, 1055f, 1110d, 993d, 978m, 960m,
935d, 905d, 880d, 868d, 850d, 825d, 818d, 780m.

III.III.4 .- 2-Metil-3-acetil-5-(D-gluco pentahidroxi-
pentil) furano



A una solución de D-glicero-D-gulo heptosa (1g, 4,76 milimoles) en agua(4ml),se añadió acetil-acetona(1 ml, 10 milimoles) y etanol hasta homogeneizar,calentando a reflujo durante venticuatro horas. La solución se evaporó a sequedad,se diluye con agua , y se extrae con benceno(5x3 ml).La disolución acuosa resultante,se concentra hasta un residuo sólido que se lava bien con n-butanol(4x4 ml),los lavados reunidos se fraccionan cromatográficamente en columna de celulo sa utilizando como eluyente n-butanol semisaturado de agua,al concentrar las fracciones correspondientes al producto de R_f 0,35 se obtiene un aceite espeso que se

cristaliza con etanol. Rendimiento 300 mg (22,9%). P.f. 124-127°.

$$[\alpha]_{\lambda}^{25} = +46 \text{ (en piridina)}$$

Análisis : Calculado para $C_{12}H_{18}O_7$; C, 52,55 H, 6,56; Encontrado: C, 52,32; H, 6,53

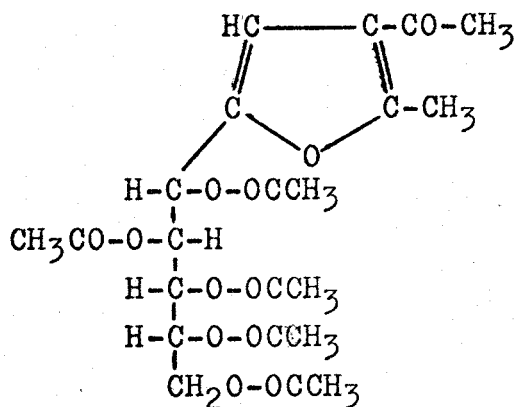
Valoración de la cadena polihidroxílica por determinación del ácido fórmico producido. - Se siguió el procedimiento a descrito en los métodos generales. El resultado obtenido se expresa a continuación:

peso de sustancia	vol. NaOH 0,01N f=0,990	equiv. de oxid.	
		calc.	encont.
2,40	2,61	3	2,95
2,40	2,75	3	3,15

Espectro de U.V. - Presenta un solo máximo a 272 nm.

Espectro de I.R. - ν (máx): 3436f, 3322h, 2933d, 1695f, 1631d, 1592m, 1408m, 1297d, 1269m, 1241m, 1205d, 1096f, 1066f, 1040m, 963f, 928m, 894m, 865d.

III.III.5 .- 2-Metil-3-acetil-5-(D-glucó pentaacetoxi-
pentil) furano



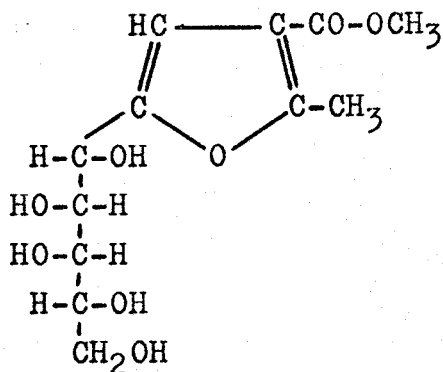
2-Metil-3-acetil-5-(D-glucó pentahidroxipen-
til) furano(200 mg, 0,73 milimoles) se disuelve en una
mezcla de piridina(2 ml) y anhídrido acético(1 ml),de-
jando estar cuarenta y ocho horas a 0°.La mezcla se vier-
te sobre agua helada,agitando y cambiando el agua has-
ta que cristaliza,se filtra,y se recristaliza varias
veces de etanol.Rendimiento.74 mg(20,8%).P.f. 73-74°

Análisis.- Calculado para C₂₂ H₂₈ O₁₂;

C, 54,54;H, 5,82;Encontrado:C, 54,25;H, 5,63

Espectro de I.R..- V (máx): 2294d, 1776f, 1645f,
1634d, 1585m, 1449m, 1391f, 1253h, 1227f, 1159d, 1078hm,
1054f, 990d, 964m, 939d, 901d, 866d, 814d.

III.III.6 .- 2-Metil-3-metoxicarbonil-5-(D-galacto penta
hidroxipentil) furano



A una mezcla de D-glicero-L-mano heptosa y D-glicero-L-gluco heptosa(18 g, 85,7 milimoles) en agua (20 ml), se añade acetoacetato de metilo(18 ml, 156 milimoles) y etanol hasta homogeneizar, manteniéndose durante quince días a 50°, al cabo de este tiempo, se concentra a sequedad, se diluye con agua, y se extrae con benceno (5x 10 ml). La disolución acuosa se evapora a presión reducida hasta que comienza la cristalización, esta se completa por enfriamiento. Se recristaliza de agua. Rendimiento 640 mg(2,56%). P.f. 155-157°.

$$[\alpha]_{\lambda}^{25} = +24 \text{ (en piridina)}$$

Análisis.- Calculado para $C_{12}H_{18}O_8$;
C, 49,65;H, 6,24;Encontrado: C, 49,93;H, 6,17

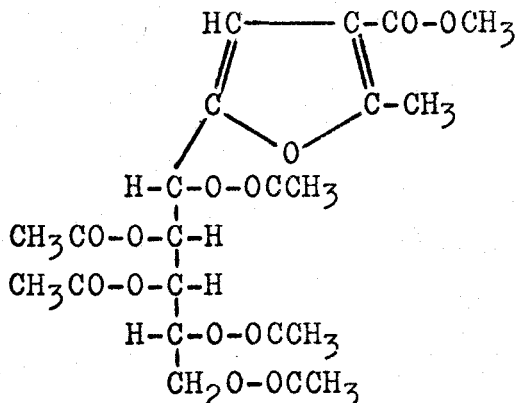
Valoración de la cadena polihidroxílica por determinación del ácido fórmico producido.-Se siguió el procedimiento a descrito en los métodos generales.El resultado obtenido se expresa a continuación:

peso de sustancia	vol.NaOH 0,01N f=1,050	equiv.de oxid.	
		calc.	encont.
2,38	2,33	3	2,98
2,38	2,31	3	2,96

Espectro de U.V.-Presenta un solo máximo a 254 nm.

Espectro de I.R.- ν (máx): 3510f, 3360f, 3270f, 2940d, 2920d, 2880d, 1730h, 1695f, 1615m, 1582m, 1455h, 1440m, 1412m, 1305d, 1270m, 1250m, 1225f, 1120m, 1080f, 1060m, 1030f, 972m, 917d, 880d, 850d, 807d.

III.III.7.- 2-Metil-3-metoxycarbonil-5-(D-galacto pen-
taacetoxipentil) furano.

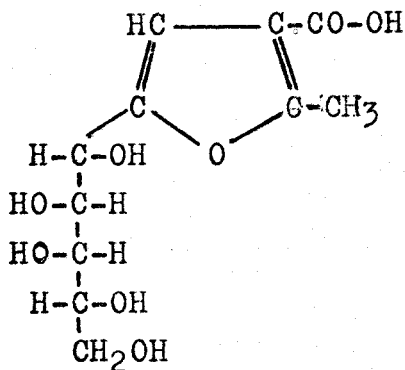


2-Metil-3-metoxycarbonil-5-(D-galacto pen-
tahidroxipentil) furano(250 mg, 0,86 milimoles) disueltos
en una mezcla de piridina(3 ml) y anhídrido acético(2ml)
se dejan estar venticuatro horas en el frigorífico, al ca
bo de este tiempo se vierte sobre agua helada, agitando,
se obtiene un sólido que se filtra y recristaliza de eta
nol. Rendimiento 300 mg(70%). P.f. 111-112°

Análisis.-Calculado para C₂₂ H₂₈ O₁₃ ;
C, 52,82;H,5,64;Encontrado: C, 52,61;H, 5,58

Espectro de I.R. V (máx) 3470d, 2970d, 2960d,
1745f, 1728f, 1620m, 1572m, 1442m, 1404d, 1370f, 1320h,
1300h, 1286h, 1255h, 1220f, 1112m, 1086d, 1048f, 1024f,
1004m, 959m, 942m, 915d, 892d, 860d, 842d, .

III.III.8.- 2-Metil-3-carboxi-5-(D-galacto pentahidroxi pentil) furano



2-Metil-3-metoxicarbonil-5-(D-galacto pentahidroxi pentil) furano (200 mg, 0,69 milimoles) disueltos en NaOH 0,01N (1,5ml) se deja estar venticuatro horas a temperatura ambiente, se diluye con agua, y se lleva hasta pH 3,5 con Amberlita IR-120(H⁺), se filtra y lava bien la resina. El filtrado y los lavados se evaporan a presión reducida hasta un volumen aproximado de 4 ml, al enfriar se produce la cristalización del ácido. Se recristaliza de agua. Rendimiento 100 mg (52,46%). P.f. 164-166°

Análisis : Calculado para C₁₁ H₁₆ O₈; C, 47,83; H, 5,83; Encontrado: C, 47,36; H, 6,01

Valoración de la cadena polihidroxílica por determinación del ácido fórmico producido.-Se siguió el procedimiento a descrito en los métodos generales.El resultado obtenido se expresa a continuación:

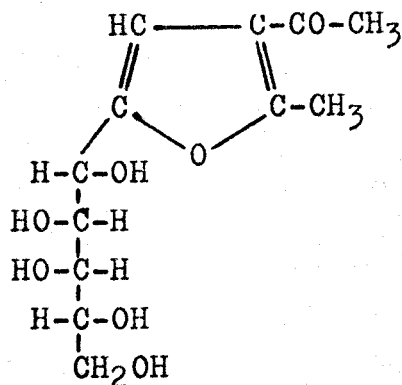
peso de sustancia	vol. de NaOH 0,01N f= 0,877	equiv. de oxid.	
		calc.	encont.
2,40 mg	3,74	3+(1)	3,73
2,40 mg	3.77	3+(1)	3,76

Neutralización con NaOH.-

peso de sustancia	vol.NaOH 0,01N f= 0,877	equiv.de neutral.	
		calc.	encont.
3,60 mg	1,39	1	0,925

Espectro de I.R.- ν (máx), 3300f, 2935d, 2690d, 2550d, 1685f, 1625d, 1586m, 1460f, 1410m, 1345d, 1300m, 1255f, 1222f, 1120m, 1102f, 1090m, 1072m, 1060m, 1040f, 985d, 946m, 920m, 882m, 840d, 805m.

III.III.9 .- 2-Metil-3-acetil-5-(D-galacto pentahidroxi
pencil)furano



A una mezcla de D-glicero-L-mano heptosa y D-glicero-L-gluco heptosa(18g, 85,7milimoles) en agua (20 ml),se añade acetilacetona(18 ml, 156milimoles) y etanol hasta homogeneizar,manteniéndose durante quince días a 50°,al cabo de este tiempo,se concentra a sequedad,se diluye con agua,y se extrae con benceno(5x10ml). La disolución acuosa se evapora a presión reducida hasta que comienza la cristalización,esta se completa por enfriamiento.Rendimiento 3,1g(13,2%).P.f. 179-180°

$$[\alpha]_{\lambda}^{25} = +47 \text{ (en piridina)}$$

Análisis.- Calculado para $C_{12}H_{18}O_7$;
C, 52,55;H, 6,56;Encontrado: C, 52,31;H, 6,79.

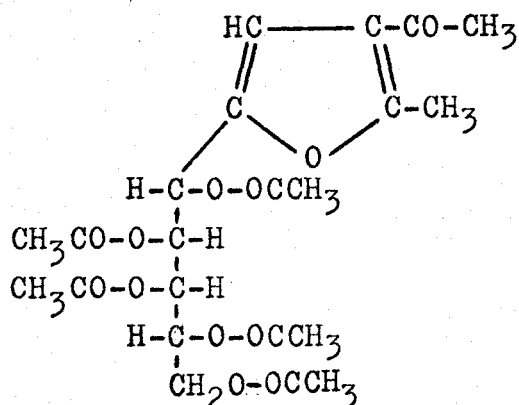
Valoración de la cadena polihidroxilica por del ácido fórmico producido.-Se siguió el procedimiento a descrito en los métodos generales.El resultado obtenido se expresa a continuación:

peso de sustancia	vol.NaOH 0,01N f= 1,05	equiv. de oxid.	
		calc.	encont.
2,42 mg	2,40	3	2,85
2,42	2,43	3	2,88

Espectro de U.V.-Presenta un solo máximo de absorción a 275 nm.

Espectro de I.R.- ν (máx) 3340f, 2960d, 2950d, 2930d, 1660f, 1613m, 1570f, 1430d, 1400m, 1322d, 1235f, 1190d, 1140d, 1100f, 1035f, 990m, 963m, 952m, 915d, 890d, 868d, 822d.

III.III.10.- 2-Metil-3-acetil-5-(D-galacto pentaacetoxi
pencil) furano

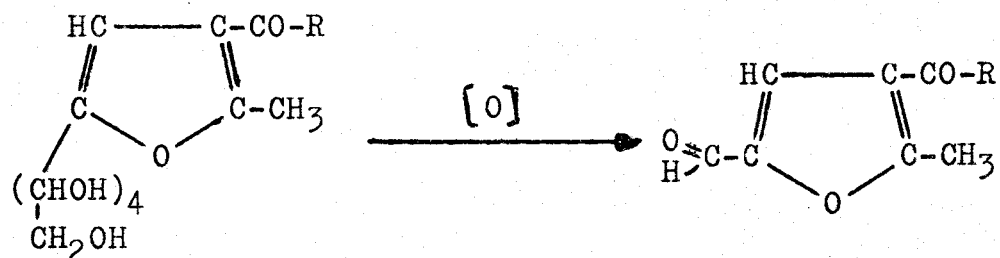


2-Metil-3-acetil-5-(D-galacto pentahidroxi
pencil) furano(300mg, 1,09 milimoles) disueltos en una
mezcla de piridina(3 ml) y anhídrido acético(2 ml), se
dejan estar venticuatro horas en el frigorífico,al cabo
de este tiempo se vierte sobre agua helada,agitando has-
ta que se obtiene un sólido,se filtra y recristaliza de
etanol.Rendimiento 449 mg(85%).P.f. 128-129°

Análisis.- Calculado para $\text{C}_{22} \text{H}_{28} \text{O}_{12}$;
C, 54,54;H, 5,82;Encontrado: C, 54,90;H, 5,88.

Espectro de I.R.-V (máx) 3460d, 3120d,
3000hd, 2970d, 2940h, 1742f, 1676f, 1598m, 1560m, 1435m,
1402m, 1370f, 1280f, 1210f, 1130m, 1060f, 1045f, 1025f,
975d, 960m, 948m, 938m, 910d, 895d, 863m, 848m, 840m,
822m.

III.III.11 Oxidación degradativa a 5-formil-furanos

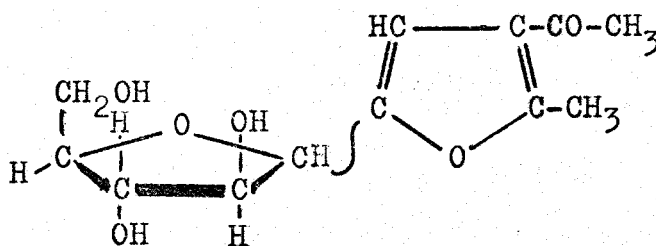


A una solución del pentahidroxipentil-furano(200 mg) en agua(10 ml) se añade disolución 0,25M de metaperyodato sódico(25 ml).La mezcla de reacción se mantiene venticuatro horas en el frigorífico,y a continuación se extrae con benceno(5x10 ml),los extractos se secan con sulfato sódico,y se evaporan a sequedad.El residuo se cristaliza de acetona-agua.

De esta manera se han obtenido los 5-formil-furanos que se describen en la tabla siguiente.

5-pentahidroxipentil- -furano		5-formil-furano		
configuración de la cadena	R	R	p.f encont.	p.f descrito(19)
D-gluco	OEt	OEt	58-60	59
D-gluco	OMe	OMe	82-83	82-83
D-galacto	OMe	OMe	82-83	82-83
D-gluco	Me	Me	105	104-105
D-galacto	me	Me	104-106	104-105

III.IV. ANHIDRIZACION DE PENTAHIDROXIPENTIL FURANOS

III.IV.1 .- 2-Metil-3-acetil-5-(α ó β -D-arabinofuranosil) furano.

A una solución de D-glicero-D-gulo heptosa (25g, 120milimoles) en agua (100 ml) se añade acetilacetona (25 ml, 250 milimoles), y etanol hasta homogeneizar, se deja estar la mezcla diez días a reflujo. Al cabo de este tiempo se concentra a presión reducida, se diluye con agua, y se extrae con benceno (5x10 ml). La disolución acuosa se fracciona cromatográficamente en columna de celulosa, utilizando n-butanol semisaturado de agua como eluyente. El efluente se concentra a sequedad se diluye con agua (10 ml), y se extrae con acetato de etilo (10x10 ml), los extractos, reunidos y secos con SO_4Na_2 , se evaporan a pequeño volumen, de donde crista-

liza el producto por enfriamiento. Rendimiento 1,51g
(4,9%). P.f. 134-136°

$$[\alpha]_{\lambda}^{25} = +111(\text{en piridina})$$

Análisis.- Calculado para $C_{12}H_{16}O_6$
C, 56,25;H, 6,29;Encontrado: C,56,39;H, 6,41

Valoración de la cadena polihidroxílica por determinación del consumo de metaperyodato.- Se siguió el método b descrito en los métodos generales. El resultado obtenido se expresa a continuación:

peso de sustancia	vol. I_2 0,01 N f= 0,992	equival. de ox.	
		calc.	encont.
2,34 mg	1,70 ml	2	1.84

Espectro de U.V.- Presenta un solo máximo de absorción a 270 nm.

Espectro I.R.- ν (máx) 3470f, 3240f, 2940d, 2920d, 1660f, 1612f, 1560f, 1450d, 1405m, 1380h, 1360m, 1330f, 1290d, 1215f, 1220m, 1140d, 1117m, 1103m, 1055f, 1048f, 1037f, 999f, 956m, 940d, 873f, 835m.

IV. CONCLUSIONES

1ª) Se describe la preparación del 2-metil-3-etoxicarbonil, 2-metil-3-metoxicarbonil, y 2-metil-3-acetil-5-(D-gluco pentahidroxipentil)-furano por reacción del acetoacetato de etilo, acetoacetato de metilo, y acetilacetona con la D-glicero-D-gulo heptosa.

2ª) Se describe la preparación del 2-metil-3-metoxicarbonil, y 2-metil-3-acetil-5-(D-galacto pentahidroxipentil)-furano por reacción del acetoacetato de metilo, y acetilacetona con una mezcla de los epímeros D-glicero-L-mano heptosa y D-glicero-L-gluco heptosa.

3ª) Se demuestran las estructuras de los pentahidroxipentil-furanos descritos en las anteriores conclusiones por análisis elemental, espectroscopía U.V. e I.R., valoración de la cadena pentahidroxipentílica, y degradación oxidativa a los correspondientes 5-formil-furanos.

4ª) Se estudia la reacción de condensación de la D-glicero-D-gulo heptosa con acetilacetona, aislán

dose el 2-metil-3-acetil-5-(α β D-arabinofuranosil)-furan. Su estructura se demuestra por análisis elemental, espectrografía U.V. e I.R., y valoración oxidativa con metaperyodato sódico.

5ª) Se describe la preparación del 2-metil-3-metoxicarbonil, y 2-metil-3-acetil-5-(D-glucopentaacetoxipentil)-furano, y del 2-metil-3-metoxicarbonil, y 2-metil-3-acetil-5-(D-galactopentaacetoxipentil)-furan, que confirman la existencia de una cadena pentahidroxipentílica en los compuestos citados en las conclusiones primera y segunda.

6ª) Se describe la preparación del 2-metil-3-carboxi-5-(D-galactopentahidroxipentil)-furano, demostrándose su estructura por espectroscopía I.R., neutralización, y valoración de la cadena pentahidroxipentílica.

V. BIBLIOGRAFIA

- (1) Cohn W.E. y Volkin E; Nature ,167, 484, (1951)
Davis F.F. y Allen F.W.; J.Biol. Chem., 227, 907,
(1957).
Cohn W.E.; Biochim.Biophys. Acta; 32, 569, (1959);
J.Biol.Chem.; 235, 1488, (1960).
- (2) "The Carbohydrates"; W.Pigman Ed. IIa, 20, (1970).
Farkas J, Flegelová Z. y Sorm F.; Tetrah.Letters;
22, 2280, (1972)
- (3) Kiliani; Ber. 18, 3066, (1885).
- (4) Fisher E; Ber. 22, 2204, (1889).
- (5) Hudson C.H.; J.Am. Chem.Soc. 73, 4498, (1951).
- (6) Wolfrom M.L. y Wood H.D.; J.Am.Chem.Soc. 73,
2293, (1951)
- (7) Richtmyer N.K.; Methods Carbohyd.Chem. 1, 160, (1962)
Wolfrom M.L. y Thomsom A.; Methods Carbohyd.Chem.
2, 65, (1963).
- (8) Sowden J.C.; Advan. Carbohyd.Chem. 6, 291, (1951).
- (9) Nef.J.U.; Ann. 280, 263, (1894)
- (10) Satoh C. y Kiyomoto A.; Chem.Pharm.Bull.,Tokyo. 12,
615, (1964).
- (11) Sowden J.C. y Fischer H.L.; J.Am.Chem.Soc., 67, 1713,
(1945)
- (12) Sowden J.C. y Schaffer R.; J.Am.Chem.Soc. 73, 4662,
(1951)
- (13) Karabinos J.V. y Hudson C.S.; J.Am.Chem.Soc., 75, 4324,
(1953); Sowden J. C. y Strobach D.R.; J.Am.Chem.Soc.
82, 956, (1960)

- (14) Sowden y Strobach D.R.; J. Am. Chem. Soc. 82, 954, (1960)
- (15) West E.S.; J. Biol. Chem. 74, 561, (1927) ; Moore C.V. , Erlanger R.S. y West E.S.; J. Biol. Chem, 113, 43, (1936)
- (16) F. García González; An. Quim. 32B, 815, (1934)
- (17) F. García González y Lopez Aparicio F.J.; An Quim. 41B, 846, (1945) ; An. Quim. 43B, 279, (1947)
- (18) García González, Lopez Aparicio F.J. y Ortiz Risso; An Quim. 53B, 303, (1957)
- (19) García Gonzalez; Adv. Carbohyd. Chem. 11, 97, (1956)
- (20) García González, Fernandez-Bolaños J. y Perez de Guzman; An. Quim. 60B, 339, (1964) ; Garcia Gonzalez, Fernandez-Bolaños J. y Martín Lomas M., An Quim. 61B, 1035, (1964)
- (21) García Gonzalez, Lopez Aparicio F.J. y Sanchez-Lau^lé F. ; An Quim. 50B, 407, (1954)
- (22) García Gonzalez F. y Gomez Sanchez A.; Adv. Carbohyd. Chem., 22, 325, (1965)
- (23) Gomez Sanchez A., Rodriguez Roldan A. y Lopez Arti^gues M.; An. Quim. 64B, 507, (1968)
- (24) García González F.; An. Quim. 32B, 815, (1934) ; García Gonzalez F. y Sequeiros C.; An. Chem., 41B, 1463, (1945)
- (25) Jones J.K.; J. Chem. Soc. 116, (1945)
- (26) García Gonzalez F., Lopez Aparicio F.J. y Vazquez Roncero A.; An Quim. 45B, 1539, (1949)
- (27) Rodriguez Roldan A., Tesis Doctoral, Universidad de

Sevilla(1971)

- (28) Ritchmyer N.K. y Hudson C.S.; J.Am.Chem.Soc., 64,1612, (1942)
- (29) Bobbit J.M.; "Thin Layer Chromatography", Reinhold Publiding Co.,New York and London,(1963)
- (30) Block R.,Durrum E.L. y Zweig G.;"A Manual of Paper Chromatography and Paper Electrophoresis",Academic Press Inc.,New York,(1964)
- (31) Hirst E.L. y Jones J.K.;J.Chem.Soc. 1659,(1949)
- (32) Bobbit J.M.; Adv.Carbohyd.Chem. 11,91,(1956)

I N D I C E

I.	INTRODUCCION.....	3
II.	PARTE TEORICA.....	13
I.	<u>Antecedentes</u>	14
II.	<u>Preparación de heptosas</u>	33
III.	<u>Síntesis de pentahidroxipentil-furanos</u>	37
IV.	<u>Anhidrización de pentahidroxipentil-furanos</u> ..	68
III.	PARTE EXPERIMENTAL.....	75
I.	<u>Métodos generales</u>	76
II.	<u>Preparación de heptosas</u>	80
II.1.	D-glicero-D-gulo heptosa.....	80
II.2.	D-glicero-L-mano heptosa y D-glicero-L- -gluco heptosa.....	83
III.	<u>Síntesis de pentahidroxipentil-furanos</u>	85
III.1.	2-metil-3-etoxicarbonil-5-(<u>D-gluco</u> penta hidroxipentil)-furano.....	85
III.2.	2-metil-3-metoxicarbonil-5-(<u>D-gluco</u> pentahidroxipentil)-furano.....	87
III.3.	2-metil-3-metoxicarbonil-5-(<u>D-gluco</u> pentaacetoxipentil)-furano.....	89
III.4.	2-metil-3-acetil-5-(<u>D-gluco</u> pentahi- droxipentil)-furano.....	91
III.5.	2-metil-3-acetil-5-(<u>D-gluco</u> pentaace	

	toxipentil)-furano.....	93
III.6.	2-metil-3-metoxycarbonil-5-(<u>D-galacto</u> pentahidroxipentil)-furano.....	95
III.7.	2-metil-3-metoxycarbonil-5-(<u>D-galacto</u> pentaacetoxipentil)-furano.....	97
III.8.	2-metil-3-carboxi-5-(<u>D-galacto</u> penta- hidroxipentil)-furano.....	99
III.9.	2-metil-3-acetil-5-(<u>D-galacto</u> penta- hidroxipentil)-furano.....	101
III.10.	2-metil-3-acetil-5-(<u>D-galacto</u> penta- acetoxipentil)-furano.....	103
III.11.	Oxidación a 5-formil-furanos.....	105
IV.	<u>Anhidrización de pentahidroxipentil-</u> <u>furanos</u>	107
IV.1.	2-metil-3-acetil-5-(α δ β -D-arabinofu- ranosil)-furano.....	107
IV.	CONCLUSIONES.....	109
V.	BIBLIOGRAFIA.....	112

... día de la fecha, ... juzgar la ...
... Rafael Alfonso Rodríguez Jalen ...
... titulada "Enkani de pentahidrooxipentil - furano"

... acordó otorgarle la calificación de Sobresaliente
cum laude

Sevilla, _____ de _____ 1.9 _____

El Vocal,
[Signature]

El Vocal,
[Signature]
otario,

El Vocal,
[Signature]
El secretario,

[Signature]

[Signature]
[Signature]

